(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112424188 B
(45)授权公告日 2025.06.27

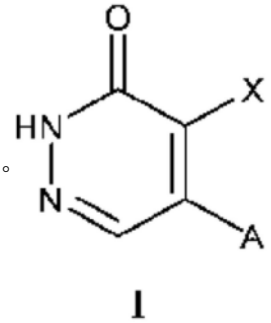
(21)申请号 201980044076.5
(22)申请日 2019.04.29
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112424188 A
(43)申请公布日 2021.02.26
(30)优先权数据
62/664,544 2018.04.30 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.29
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/029582 2019.04.29
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/212937 EN 2019.11.07
(73)专利权人 里邦医疗公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 梅利莎·玛丽·瓦斯宾德
劳里·B·申克尔
克伦·凯来·斯温格
凯文·韦恩·孔茨
(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司 11204
专利代理师 王达佐 安佳宁
(51)Int.Cl.
C07D 403/12(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 403/04(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 451/02(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 471/08(2006.01)
C07D 471/10(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 487/08(2006.01)
C07D 487/10(2006.01)
(56)对比文件
WO 2019055966 A2,2019.03.21
REGISTRY.“CAS RN”.《STN Columbus》.2017,第4-8页.
审查员 郝鹏
权利要求书5页 说明书510页 附图13页

(54)发明名称

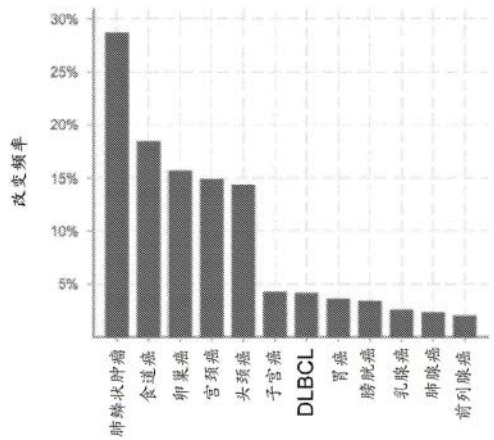
作为PARP7抑制剂的哒嗪酮

(57)摘要

本发明涉及哒嗪酮和相关式I的化合物,所述化合物为PARP7的抑制剂并且可用于治疗癌症。

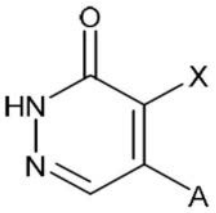


I



CN 112424188 B

1.式I的化合物：

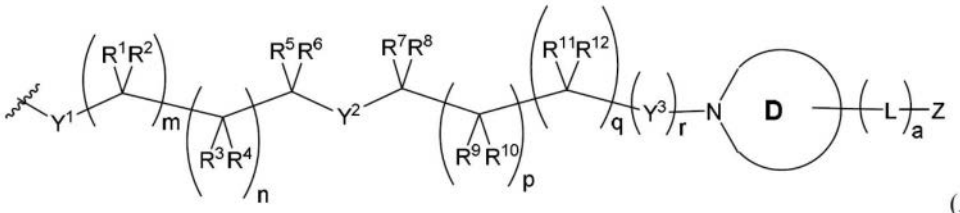


I

或其药学上可接受的盐，其中：

X为Cl、Br、CH_3、CF_3、CN、OCH_3、乙基、环丙基、SCH_3或异丙基；

A为具有式(A-1)的基团：



(A-1)

Y^1、Y^2和Y^3各自独立地选自O、S、NR^Y、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NR^Y、S(=O)、S(=O)$_2$或NR^YC(=O)NR^Y，其中每个R^Y独立地为H或C_{1-4}烷基；

L为C_{1-3}亚烷基、O、S、NR^Y、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NR^Y或S(=O)；

Z为Cy^Z；

Cy^Z为吡啶基或嘧啶基，各自任选地被CN、CF_3或Cl取代；

环D为哌嗪基、二氢哒嗪基、二氮杂环庚烷基、吡咯烷基或六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基；

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}和R^{12}各自独立地选自H、卤基、OR^{a3}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基和C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基和C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自OR^{a3}和$NR^{c3}R^{d3}$的取代基取代；

每个R^{a3}、R^{c3}和R^{d3}独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；

a为0或1；

m为0或1；

n为0或1；

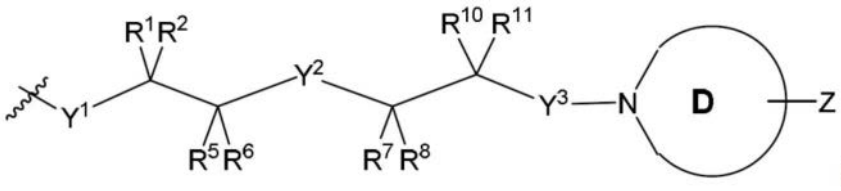
p为0或1；

q为0或1；并且

r为0或1；

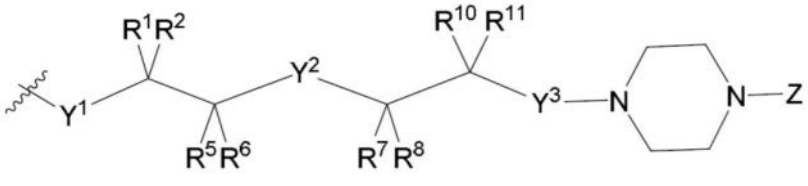
其中任何前述杂芳基包含1、2、3或4个独立地选自O、N和S的成环杂原子。

2.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中A为具有式(A-1a)的基团：



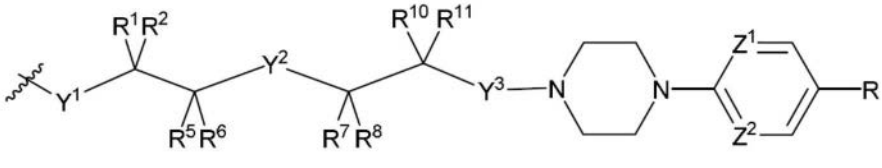
(A-1a)。

3.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A为具有式(A-1b)的基团:



(A-1b)。

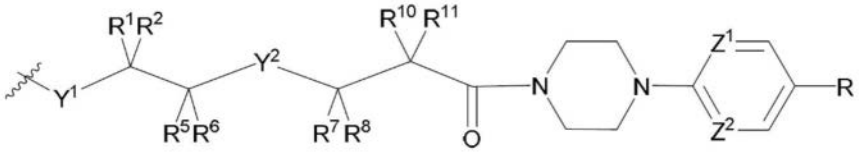
4.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A为具有式(A-1c)的基团:



(A-1c);

其中Z^1和Z^2各自独立地选自N和CH,其中Z^1和Z^2中的至少一个为N,并且其中R为CN、Cl或CF_3。

5.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A为具有式(A-1d)的基团:



(A-1d);

其中Z^1和Z^2各自独立地选自N和CH,其中Z^1和Z^2中的至少一个为N,并且其中R为CN、Cl或CF_3。

6.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L为NR^Y或O。

7.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为CF_3、CH_3、CN、Cl或Br。

8.如权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y^1为NR^Y或O。

9.如权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y^1为NR^Y、O或S。

10.如权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y^1为NR^Y。

11.如权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y^1为O。

12.如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y^2为NR^Y或O。

13.如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y^2为NR^Y、O或S。

14.如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y^2为O。

15.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y^3为C(=O)。

16.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y^3为C(=O)或$S(=O)_2$。

17.如权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^Y为C_{1-4}烷基。

18.如权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^Y为甲基。

19.如权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^Y为H。

20.如权利要求1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环D为哌嗪基。

21.如权利要求1-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1为C_{1-6}烷基。

22.如权利要求1-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1为任选地被OR^{a3}取代的C_{1-6}烷基。

23.如权利要求1-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1为H。

24.如权利要求1-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1为甲基、乙基或异丙基。

25.如权利要求1-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1为甲氧基甲基或羟甲基。

26.如权利要求1-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1为苯基、苯基甲基或吡啶基。

27.如权利要求1-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2为OR^{a3}。

28.如权利要求1-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2为H。

29.如权利要求1-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3为H。

30.如权利要求1-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3为甲基、乙基或异丙基。

31.如权利要求1-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3为甲氧基甲基或羟甲基。

32.如权利要求1-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3为苯基、苯基甲基或吡啶基。

33.如权利要求1-32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4为H。

34.如权利要求1-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5为H。

35.如权利要求1-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5为甲基、乙基或异丙基。

36.如权利要求1-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5为甲氧基甲基或羟甲基。

37.如权利要求1-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5为苯基、苯基甲基或吡啶基。

38.如权利要求1-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^6为H。

39.如权利要求1-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^7为C_{1-6}烷基。

40.如权利要求1-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^7为甲基。

41.如权利要求1-40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^8为H。

42.如权利要求1-40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^9为H。

43.如权利要求1-40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{10}为H。

44.如权利要求1-43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{11}为H。

45.如权利要求1-44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{12}为H。

46.如权利要求1和6-45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中m为1。

47.如权利要求1和6-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为0。

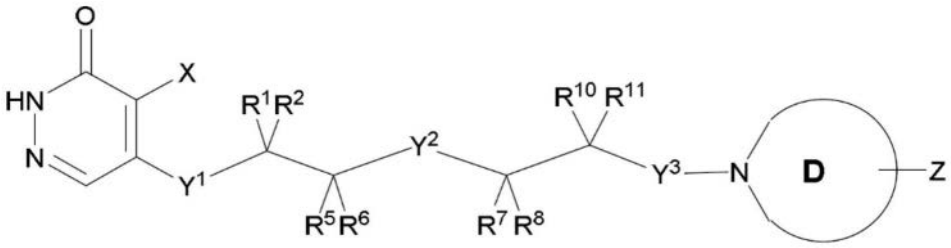
48.如权利要求1和6-47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中p为1。

49.如权利要求1和6-48中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中q为0。

50.如权利要求1和6-49中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中r为1。

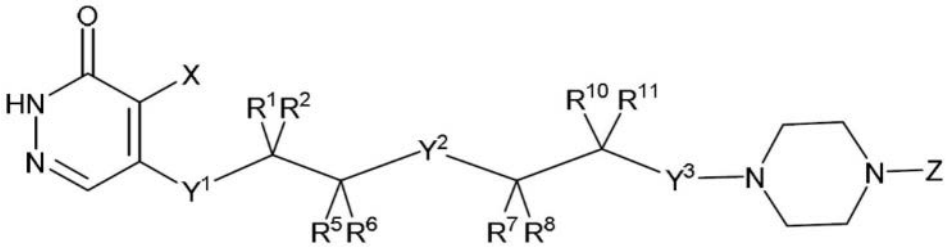
51.如权利要求1和6-50中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中a为0。

52.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式IIa:



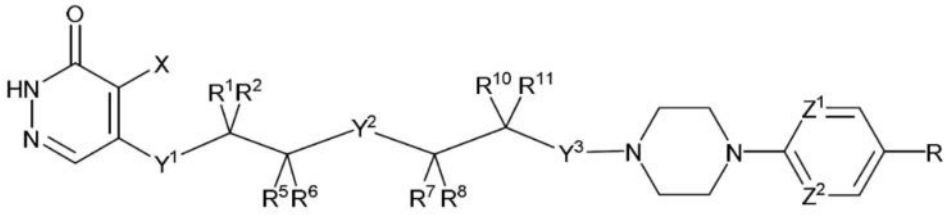
IIa。

53.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式IIb:



IIb。

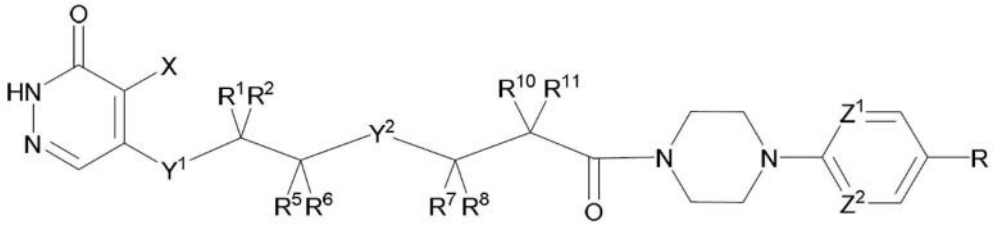
54.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式IIc:



IIc;

其中Z^1和Z^2各自独立地选自N和CH,其中Z^1和Z^2中的至少一个为N,并且其中R为CN、Cl或CF_3。

55.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式IId:



IId;

其中Z^1和Z^2各自独立地选自N和CH,其中Z^1和Z^2中的至少一个为N,并且其中R为CN、Cl或CF_3。

56.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮,或其药学上可接受的盐。

57.如权利要求56所述的化合物,其中所述化合物为结晶的并具有在约5.8、约10.8、约

11.9、约13.3、约13.5、约15.5和约17.2°2θ处的特征XRPD峰。

58.如权利要求56或57所述的化合物,其中所述化合物的XRPD图具有基本上如图8中所示的特征峰。

59.如权利要求56-58中任一项所述的化合物,其中所述化合物的DSC热分析图的特征在于具有在约174℃的温度下的吸热峰。

60.如权利要求56-58中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有基本上如图9中所描绘的DSC热分析图。

61.一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1至60中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。

62.权利要求1至60中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制PARP7的活性的药物中的用途。

63.权利要求1至60中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在需要治疗的患者中治疗癌症的药物中的用途,其中所述癌症的特征在于PARP7的过度表达或活性增加。

64.如权利要求63所述的用途,其中所述癌症为乳腺癌、中枢神经系统癌、子宫内膜癌、肾癌、大肠癌、肺癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、头颈癌或尿道癌。

65.如权利要求63所述的用途,其中所述癌症为结肠癌。

作为PARP7抑制剂的哒嗪酮

技术领域

[0001] 本发明涉及哒嗪酮和相关化合物,所述化合物为PARP7的抑制剂并且可用于治疗癌症。

[0002] 发明背景

[0003] 聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)是调控包括基因表达、蛋白质降解和多细胞应激反应的基本细胞过程的十七种酶家族的成员(M.S.Cohen,P.Chang,Insights into the biogenesis,function,and regulation of ADP-ribosylation.Nat Chem Biol 14,236-243(2018))。癌细胞在应激下存活的能力是基本癌症机制和新颖治疗剂的新兴途径。已显示PARP家族的一个成员PARP1是与由DNA损伤诱发(由基因突变或细胞毒性化学疗法诱发)的细胞应激相关的有效癌症靶标,其中三种药物已批准用于临床并且其它若干种正处于后期开发(A.Ohmoto,S.Yachida,Current status of poly(ADP-ribose)polymerase inhibitors and future directions.Onco Targets Ther 10,5195-5208(2017))。

[0004] PARP家族的十七个成员是基于其催化域内的同源性而在人类基因组中鉴定(S.Vyas,M.Chesarone-Cataldo,T.Todorova,Y.H.Huang,P.Chang,A systematic analysis of the PARP protein family identifies newfunctions critical for cell physiology.Nat Commun 4,2240(2013))。然而,它们的催化活性属于3种不同类别(S.Vyas等,Family-wide analysis of poly(ADP-ribose)polymerase activity.Nat Commun 5,4426(2014))。大多数PARP家族成员催化单ADP-核糖单元在其底物上的转移(monoPARP),而其它成员(PARP1、PARP2、TNKS、TNKS2)催化聚ADP-核糖单元在受质上的转移(polyPARP)。最后,PARP13因此是迄今为止唯一的不可在体外或体内展示催化活性的PARP。

[0005] 芳基烃受体(AHR)是参与调控包括促炎反应和异生物质代谢的多种细胞功能的配体激活转录因子(S.Feng,Z.Cao,X.Wang,Role of aryl hydrocarbon receptor in cancer.Biochim Biophys Acta 1836,197-210(2013);和B.Stockinger,P.Di Meglio,M.Gialitakis,J.H.Duarte,The aryl hydrocarbon receptor:multitasking in the immune system.Annu Rev Immunol 32,403-432(2014))。AHR可通过多种配体激活,所述配体包括内源性色氨酸代谢物,例如犬尿氨酸(C.A.Opitz等,Anendogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor.Nature 478,197-203(2011))和某些多环芳族烃,例如2,3,7,8-四氯二苯并对二噁英(TCDD)(K.W.Bock,Toward elucidation of dioxin-mediated chloracne and Ah receptor functions.Biochem Pharmacol 112,1-5(2016))。AHR的激活诱导靶基因表达,包括参与代谢的基因,例如细胞色素P4501A1和P4501B1。AHR的激活也导致AHR靶基因,TCDD诱导性聚(ADP-核糖)聚合酶(TIPARP,也称为PARP7)的增加,所述靶基因充当某些AHR转录靶标的负调控因子(L.MacPherson等,Aryl hydrocarbon receptor repressor and TIPARP(ARTD14)use similar,but also distinct mechanisms to repress aryl hydrocarbon receptor signaling.Int J Mol Sci 15,7939-7957(2014);和L.MacPherson等,2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin poly(ADP-ribose)polymerase(TIPARP,ARTD14)is a

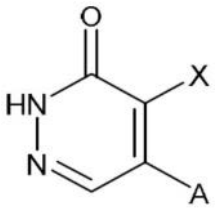
mono-ADP-ribosyltransferase and repressor of aryl hydrocarbon receptor transactivation.Nucleic Acids Res 41,1604-1621(2013))。

[0006] PARP7也可通过其它转录因子和信号通路调控,包括雄激素受体(E.C.Bolton等,Cell-and gene-specific regulation of primary target genes by the androgen receptor.Genes Dev 21,2005-2017(2007))、血小板衍生生长因子(J.Schmahl,C.S.Raymond,P.Soriano,PDGF signaling specificity is mediated through multiple immediate early genes.Nat Genet 39,52-60(2007))和低氧诱导因子1(N.Hao等,Xenobiotics and loss of cell adhesion drive distinct transcriptional outcomes by aryl hydrocarbon receptor signaling.Mol Pharmacol 82,1082-1093(2012))。PARP7基因位于在鳞状组织学癌症中频繁扩增的区域中的染色体3(3q25)上(http://www.cbioportal.org/index.do?session_id＝5ae1bcde498eb8b3d565d8b2)。全基因组关联研究将3q25鉴定为卵巢癌的易感基因座,表明PARP7在这种癌症类型中的作用(E.L.Goode等,Agenome-wide association study identifies susceptibility loci for ovarian cancer at 2q31 and 8q24.Nat Genet 42,874-879(2010))。PARP7具有多种细胞功能。在AHR信号传导的情况下,PARP7充当负反馈机制以调控P4501A1和P4501B1的表达(L.MacP herson等,Aryl hydrocarbon receptor repressor and TIPARP(ARTD14)use similar,but also distinct mechanisms to repress aryl hydrocarbon receptor signaling.Int J Mol Sci 15,7939-7957(2014),和L.MacPherson等,2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin poly(ADP-ribose)polymerase(TIPARP,ARTD14)is a mono-ADP-ribosyltransferase and repressor of aryl hydrocarbon receptor transactivation.Nucleic Acids Res 41,1604-1621(2013))。也已描述PARP7使肝X受体ADP-核糖基化,这导致它们的转录活性的调节(C.Bindesboll等,TCDD-inducible poly-ADP-ribose polymerase(TIPARP/PARP7)mono-ADP-ribosylates and co-activates liver X receptors.Biochem J 473,899-910(2016)。在病毒感染期间,PARP7可与辛德毕斯病毒(Sindbis virus,SINV)结合以促进病毒RNA降解(T.Kozaki等,Mitochondrial damage elicits a TCDD-inducible poly(ADP-ribose)polymerase-mediated antiviral response.Proc Natl Acad Sci U S A 114,2681-2686(2017))。此外,在病毒感染的情形下,AHR诱导的PARP7可与TBK1相互作用,TBK1是在病原体相关分子模式途径起始期间激活的主要激酶,导致I型干扰素反应和抗病毒免疫性的激活(T.Yamada等,Constitutive aryl hydrocarbon receptor signaling constrains Type I interferon-mediated antiviral innate defense.Nat Immunol 17,687-694(2016))。显示PARP7使TBK1发生ADP-核糖基化,这防止TBK1激活,从而抑制I型干扰素反应。

[0007] 基于来自病毒感染的这些结果,可假设癌细胞可使用异常表达和/或激活的PARP7作为经由抑制I型干扰素并从而抑制T细胞介导的抗肿瘤免疫性而逃避宿主免疫系统的机制。实际上,在近来的用于坚定抑制T细胞活化的肿瘤因子的基因筛选中,PARP7被鉴别为命中物(D.Pan等,Amajor chromatin regulator determines resistance of tumor cells to T cell-mediated killing.Science 359,770-775(2018))。显示小鼠黑素瘤细胞系中的PARP7基因敲除提高共培养T细胞的增殖和活化,表明PARP7抑制可为激活T细胞介导的肿瘤杀死的可行策略。

发明内容

[0008] 本发明涉及式I的化合物：

[0009] 

I

[0010] 或其药学上可接受的盐,其中构成成员定义于下文。

[0011] 本发明此外涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。

[0012] 本发明此外涉及一种抑制PARP7活性的方法,所述方法包括使式I的化合物或其药学上可接受的盐与PARP7接触。

[0013] 本发明此外涉及一种治疗需要治疗的患者的疾病或病症的方法,其中所述疾病或病症的特征在于PARP7的过度表达或活性增加,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0014] 本发明此外涉及一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的抑制PARP7活性的药剂,例如式I的化合物或其药学上可接受的盐。本公开还提供本文所述的化合物用于制造用于疗法中的药剂的用途。本公开还提供用于疗法中的本文所述的化合物。

附图说明

[0015] 图1说明(A)跨TCGA原发肿瘤样品的PARP7扩增;和(B)PARP7拷贝数扩增对应于TCGA(癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas))肺鳞状肿瘤样品中增加的PARP7 mRNA表达量水平。

[0016] 图2说明癌细胞生长通过PARP7抑制剂(实施例18B、39、98和93A的化合物)的抑制,显示NCI-H1373肺癌细胞生长的剂量依赖型降低。

[0017] 图3说明在STING激动剂DMXAA(也称为瓦迪美占(Vadimezan)或ASA404)存在下在CT26小鼠结肠癌细胞和RAW264.7小鼠巨噬细胞中通过PARP7抑制剂(实施例18B和98的化合物)诱导干扰素-β(IFN-β)水平。

[0018] 图4说明在CT26小鼠结肠癌细胞和RAW264.7小鼠巨噬细胞中通过PARP7抑制剂诱导STAT1磷酸化。

[0019] 图5说明在PARP7抑制剂(实施例18B的化合物)存在下CT26细胞的体外增殖。

[0020] 图6A说明在鼠类同基因型模型CT26中和在PARP7抑制剂(实施例98和93A的化合物)存在下的肿瘤生长。

[0021] 图6B说明在鼠类同基因型模型4T1中和在PARP7抑制剂(实施例98和93A的化合物)存在下的肿瘤生长。

[0022] 图7A说明每天一次施用实施例561的PARP7抑制剂显著降低人类NCI-H1373肺癌异种移植物中的肿瘤生长。

[0023] 图7B说明每天一次或两次施用实施例561的PARP7抑制剂显著降低鼠类CT26结肠癌同基因型模型中的肿瘤生长。

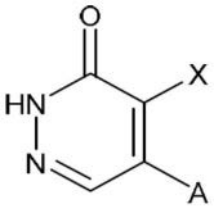
[0024] 图8显示实施例561形式A的化合物的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0025] 图9显示实施例561形式A的化合物的差示扫描量热法(DSC)和热重分析(TGA)热分析图。

[0026] 图10显示实施例561形式A的化合物的动态气相吸附(DVS)等温线。

具体实施方式

[0027] 本发明涉及式I的化合物：

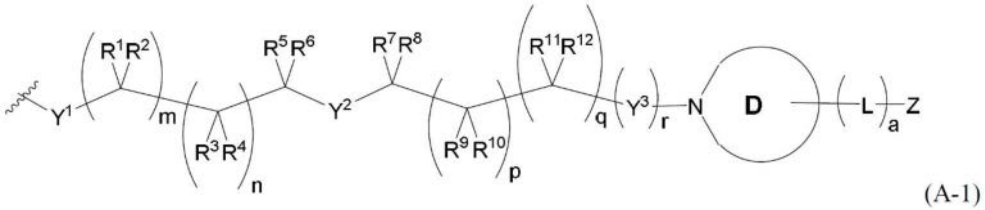
[0028] 

I

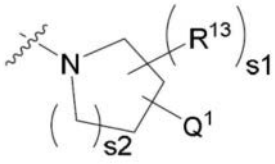
[0029] 或其药学上可接受的盐,其中：

[0030] X为Cl、Br、CH_3、CF_3、CN、OCH_3、乙基、环丙基、SCH_3或异丙基；

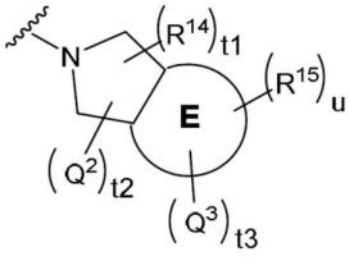
[0031] A为具有选自(A-1)、(A-2)和(A-3)的式的基团：

[0032] 

(A-1)



(A-2)

[0033] 

(A-3)；

[0034] Y^1、Y^2和Y^3各自独立地选自O、S、NR^Y、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NR^Y、S(=O)、S(=O)$_2$、S(=O)NR^Y、S(=O)$_2NR^Y$或NR^YC(=O)NR^Y,其中每个R^Y独立地为H或C_{1-4}烷基；

[0035] L为C_{1-3}亚烷基、O、S、NR^Y、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NR^Y、S(=O)、S(=O)NR^Y或NR^YC(=O)NR^Y；

[0036] Z为H、Cy^Z、卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cC(O)NR^cR^d、C

(=NR^e)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、$NR^cS(0)R^b$、$NR^cS(0)_2R^b$、$NR^cS(0)_2NR^cR^d$、$S(0)R^b$、$S(0)NR^cR^d$、$S(0)_2R^b$和$S(0)_2NR^cR^d$;其中Z的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{1-6}卤代烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:Cy^Z、卤基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(0)R^b$、$C(0)NR^cR^d$、$C(0)OR^a$、$OC(0)R^b$、$OC(0)NR^cR^d$、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cR^d、$NR^cC(0)R^b$、$NR^cC(0)OR^a$、$NR^cC(0)NR^cR^d$、$NR^cS(0)R^b$、$NR^cS(0)_2R^b$、$NR^cS(0)_2NR^cR^d$、$S(0)R^b$、$S(0)NR^cR^d$、$S(0)_2R^b$和$S(0)_2NR^cR^d$;

[0037] Cy^Z选自C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,所述基团各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(0)R^{b1}$、$C(0)NR^{c1}R^{d1}$、$C(0)OR^{a1}$、$OC(0)R^{b1}$、$OC(0)NR^{c1}R^{d1}$、C(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C$(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(0)R^{b1}$、$NR^{c1}C(0)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(0)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(0)R^{b1}$、$NR^{c1}S(0)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(0)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(0)R^{b1}$、$S(0)NR^{c1}R^{d1}$、$S(0)_2R^{b1}$和$S(0)_2NR^{c1}R^{d1}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(0)R^{b1}$、$C(0)NR^{c1}R^{d1}$、$C(0)OR^{a1}$、$OC(0)R^{b1}$、$OC(0)NR^{c1}R^{d1}$、C(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C$(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(0)R^{b1}$、$NR^{c1}C(0)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(0)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(0)R^{b1}$、$NR^{c1}S(0)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(0)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(0)R^{b1}$、$S(0)NR^{c1}R^{d1}$、$S(0)_2R^{b1}$和$S(0)_2NR^{c1}R^{d1}$;

[0038] 环D为单环或多环4-10元杂环烷基,所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(0)R^{b2}$、$C(0)NR^{c2}R^{d2}$、$C(0)OR^{a2}$、$OC(0)R^{b2}$、$OC(0)NR^{c2}R^{d2}$、C(=NR^{e2})$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C$(=NR^{e2})$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(0)R^{b2}$、$NR^{c2}C(0)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(0)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(0)R^{b2}$、$NR^{c2}S(0)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(0)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(0)R^{b2}$、$S(0)NR^{c2}R^{d2}$、$S(0)_2R^{b2}$和$S(0)_2NR^{c2}R^{d2}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(0)R^{b2}$、$C(0)NR^{c2}R^{d2}$、$C(0)OR^{a2}$、$OC(0)R^{b2}$、$OC(0)NR^{c2}R^{d2}$、C(=NR^{e2})$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C$(=NR^{e2})$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(0)R^{b2}$、$NR^{c2}C(0)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(0)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(0)R^{b2}$、$NR^{c2}S(0)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(0)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(0)R^{b2}$、$S(0)NR^{c2}R^{d2}$、$S(0)_2R^{b2}$和$S(0)_2NR^{c2}R^{d2}$;

[0039] R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}和R^{12}各自独立地选自H、卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(0)R^{b3}$、$C(0)NR^{c3}R^{d3}$、$C(0)OR^{a3}$、$OC(0)R^{b3}$、$OC(0)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(0)R^{b3}$、$NR^{c3}C(0)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(0)NR^{c3}R^{d3}$、C(=NR^{e3})R^{b3}、C(=NR^{e3})$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C$(=NR^{e3})$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(0)R^{b3}$、$NR^{c3}S(0)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(0)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(0)R^{b3}$、$S(0)NR^{c3}R^{d3}$、$S(0)_2R^{b3}$和$S(0)_2NR^{c3}R^{d3}$;其中所述$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$和$R^{12}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5-10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4-10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(0)R^{b3}$、$C(0)NR^{c3}R^{d3}$、$C(0)OR^{a3}$、$OC(0)R^{b3}$、$OC(0)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(0)R^{b3}$、$NR^{c3}C(0)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(0)NR^{c3}R^{d3}$、C(=NR^{e3})R^{b3}、C(=NR^{e3})$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C$(=NR^{e3})$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(0)R^{b3}$、$NR^{c3}S(0)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(0)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(0)R^{b3}$、$S(0)NR^{c3}R^{d3}$、$S(0)_2R^{b3}$和$S(0)_2NR^{c3}R^{d3}$;

[0040] 或R^1和R^3连同其所连接的碳原子一起形成C_{5-10}环烷基环或5-10元杂环烷基环,所述环各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔

基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

[0041] 或R^3和R^5连同其所连接的碳原子一起形成C_{5-10}环烷基环或5-10元杂环烷基环，所述环各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

[0042] 或R^7和R^9连同其所连接的碳原子一起形成C_{5-10}环烷基环或5-10元杂环烷基环，所述环各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

[0043] 或R^9和R^{11}连同其所连接的碳原子一起形成C_{5-10}环烷基环或5-10元杂环烷基环，所述环各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

[0044] 或R^5和R^7连同其所连接的碳原子并且连同Y^2一起形成5-10元杂环烷基环，所述环任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

[0045] 或R^1和R^3在其所连接的碳原子之间一起形成双键；

[0046] 或R^3和R^5在其所连接的碳原子之间一起形成双键；

[0047] 或R^7和R^9在其所连接的碳原子之间一起形成双键；

[0048] 或R^9和R^{11}在其所连接的碳原子之间一起形成双键；

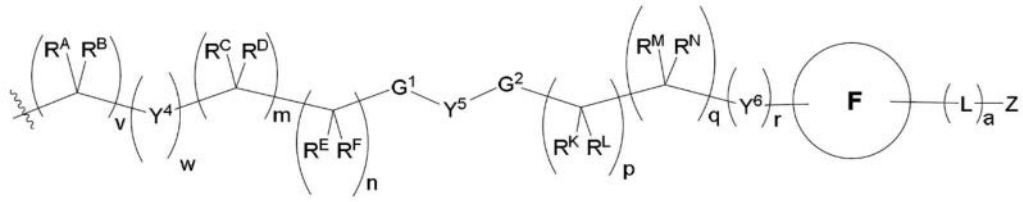
[0049] 或R^9、R^{10}、R^{11}和R^{12}在其所连接的碳原子之间一起形成三键；

[0050] R^{13}、R^{14}和R^{15}各自独立地选自H、卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(=NR^{e4})R^{b4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；其中所述$R^{13}$、$R^{14}$和$R^{15}$的所述

C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(=NR^{e4})R^{b4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

[0051] 环E为选自C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的单环或多环;

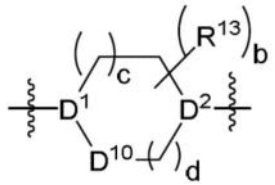
[0052] Q^1、Q^2和Q^3各自为式(B-1)的基团:

[0053] 

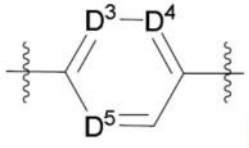
(B-1)

[0054] Y^4、Y^5和Y^6各自独立地选自O、S、NR^Y、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)NR^Y、S(=O)、$S(=O)_2$、$S(=O)NR^Y$、$S(=O)_2NR^Y$或$NR^YC(=O)NR^Y$;

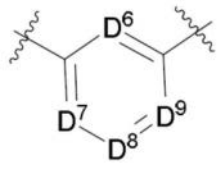
[0055] G^1为$-C(R^G)(R^H)-$或式(C-1)、(C-2)或(C-3)的基团:



(C-1)

[0056] 

(C-2)



(C-3)

[0057] G^2为$-C(R^I)(R^J)-$或式(C-1)、(C-2)或(C-3)的基团;

[0058] R^A、R^B、R^C、R^D、R^E、R^F、R^G、R^H、R^I、R^J、R^K、R^L、R^M和R^N各自独立地选自H、卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a5}、SR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$和$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;其中所述$R^A$、$R^B$、$R^C$、$R^D$、$R^E$、$R^F$、$R^G$、$R^H$、$R^I$、$R^J$、$R^K$、$R^L$、$R^M$和$R^N$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、

5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a5}、SR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$和$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

[0059] 或R^G和R^I连同其所连接的碳原子并且连同Y^5一起形成5-10元杂环烷基环,所述环任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

[0060] 或R^C和R^E在其所连接的碳原子之间一起形成双键;

[0061] 或R^E和R^G在其所连接的碳原子之间一起形成双键;

[0062] 或R^I和R^K在其所连接的碳原子之间一起形成双键;

[0063] 或R^K和R^M在其所连接的碳原子之间一起形成双键;

[0064] 或R^K、R^L、R^M和R^N在其所连接的碳原子之间一起形成三键;

[0065] D^1和D^2各自独立地选自N和CH;

[0066] D^3、D^4、D^5、D^6、D^7、D^8和D^9各自独立地选自N和CR^X,其中R^X各自独立地选自H、卤基和C_{1-4}烷基;

[0067] D^{10}为O、S、NH或CH_2;

[0068] 环F为选自C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的单环或多环,所述基团各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a6}、SR^{a6}、$C(O)R^{b6}$、$C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(O)OR^{a6}$、$OC(O)R^{b6}$、$OC(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(O)R^{b6}$、$NR^{c6}C(O)OR^{a6}$、$NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}S(O)R^{b6}$、$NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$、$NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)R^{b6}$、$S(O)NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)_2R^{b6}$和$S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$,其中所述烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、NO_2、OR^{a6}、SR^{a6}、$C(O)R^{b6}$、$C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(O)OR^{a6}$、$OC(O)R^{b6}$、$OC(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(O)R^{b6}$、$NR^{c6}C(O)OR^{a6}$、$NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}S(O)R^{b6}$、$NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$、$NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)R^{b6}$、$S(O)NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)_2R^{b6}$和$S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

[0069] 每个R^a、R^b、R^c、R^d、R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}、R^{d3}、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、R^{d4}、R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}、R^{d5}、R^{a6}、R^{b6}、R^{c6}和R^{d6}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基,其中所述R^a、R^b、R^c、R^d、R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}、R^{d3}、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、R^{d4}、R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}、R^{d5}、R^{a6}、R^{b6}、R^{c6}和R^{d6}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)$

$NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$；

[0070] 或R^c和R^d连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基，所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$；

[0071] 或R^{c1}和R^{d2}连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基，所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$；

[0072] 或R^{c2}和R^{d2}连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基，所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$；

[0073] 或R^{c3}和R^{d3}连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基，所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$；

[0074] 或R^{c4}和R^{d4}连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基，所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$；

[0075] 或R^{c5}和R^{d5}连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基，所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$；

[0076] 或R^{c6}和R^{d6}连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基，所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$；

[0077] R^{a7}、R^{b7}、R^{c7}和R^{d7}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}

烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:OH、CN、氨基、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;

[0078] 每个R^e、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}、R^{e4}、R^{e5}、R^{e6}和R^{e7}独立地选自H、C_{1-4}烷基和CN;

[0079] a为0或1;

[0080] b为0、1、2或3;

[0081] c为0、1或2;

[0082] d为0、1或2;

[0083] m为0或1;

[0084] n为0或1;

[0085] p为0或1;

[0086] q为0或1;

[0087] r为0或1;

[0088] s1为0、1或2;

[0089] s2为0、1、2或3;

[0090] t1为0或1;

[0091] t2为0或1;

[0092] t3为0或1;

[0093] u为0、1、2或3;

[0094] v为0或1;并且

[0095] w为0或1;

[0096] 其中任何前述杂芳基或杂环烷基包含1、2、3或4个独立地选自O、N和S的成环杂原子;并且

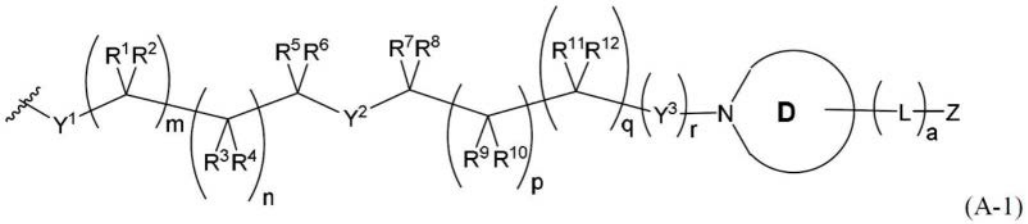
[0097] 其中任何前述杂环烷基的一个或多个成环C或N原子任选地被氧代(=O)基团取代。

[0098] 在一些实施方案中,A为具有式A-1的基团。

[0099] 在一些实施方案中,本文提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0100] X为Cl、Br、CH_3、CF_3、CN、OCH_3、乙基、环丙基、SCH_3或异丙基;

[0101] A为具有式(A-1)的基团:

[0102] 

(A-1)

[0103] Y^1、Y^2和Y^3各自独立地选自O、S、NR^Y、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NR^Y、S(=O)、S(=O)$_2$、S(=O)NR^Y、S(=O)$_2NR^Y$或NR^YC(=O)NR^Y,其中每个R^Y独立地为H或C_{1-4}烷基;

[0104] L为C_{1-3}亚烷基、O、S、NR^Y、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NR^Y、S(=O)、S(=O)NR^Y或NR^YC(=O)NR^Y;

[0105] Z为H、Cy^Z、卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$和$S(O)_2NR^cR^d$;其中Z的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{1-6}卤代烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:Cy^Z、卤基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$和$S(O)_2NR^cR^d$;

[0106] Cy^Z选自C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,所述基团各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$,其中所述烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

[0107] 环D为单环或多环4-10元杂环烷基,所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$,其中所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

[0108] R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}和R^{12}各自独立地选自H、卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;其中所述$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$和$R^{12}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5-10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4-10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

[0109] 或R^1和R^3连同其所连接的碳原子一起形成C_{5-10}环烷基环或5-10元杂环烷基环，所述环各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

[0110] 或R^3和R^5连同其所连接的碳原子一起形成C_{5-10}环烷基环或5-10元杂环烷基环，所述环各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

[0111] 或R^7和R^9连同其所连接的碳原子一起形成C_{5-10}环烷基环或5-10元杂环烷基环，所述环各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

[0112] 或R^9和R^{11}连同其所连接的碳原子一起形成C_{5-10}环烷基环或5-10元杂环烷基环，所述环各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

[0113] 或R^5和R^7连同其所连接的碳原子并且连同Y^2一起形成5-10元杂环烷基环，所述环任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

[0114] 或R^1和R^3在其所连接的碳原子之间一起形成双键；

[0115] 或R^3和R^5在其所连接的碳原子之间一起形成双键；

[0116] 或R^7和R^9在其所连接的碳原子之间一起形成双键；

[0117] 或R^9和R^{11}在其所连接的碳原子之间一起形成双键；

[0118] 或R^9、R^{10}、R^{11}和R^{12}在其所连接的碳原子之间一起形成三键；

[0119] 每个R^a、R^b、R^c、R^d、R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}和R^{d3}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基，其中所述R^a、R^b、R^c、R^d、R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}和R^{d3}的所述

C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

[0120] 或R^c和R^d连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基,所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

[0121] 或R^{c1}和R^{d2}连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基,所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

[0122] 或R^{c2}和R^{d2}连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基,所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

[0123] 或R^{c3}和R^{d3}连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基,所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

[0124] R^{a7}、R^{b7}、R^{c7}和R^{d7}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:OH、CN、氨基、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;

[0125] 每个R^e、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e7}独立地选自H、C_{1-4}烷基和CN;

[0126] a为0或1;

[0127] m为0或1;

[0128] n为0或1;

[0129] p为0或1;

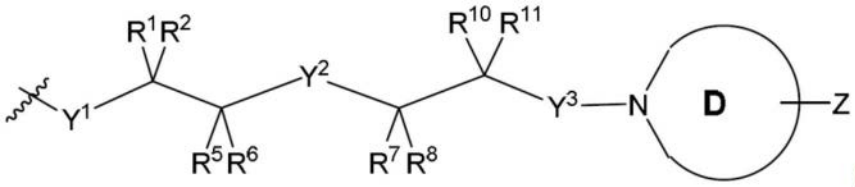
[0130] q为0或1;

[0131] r为0或1;

[0132] 其中任何前述杂芳基或杂环烷基包含1、2、3或4个独立地选自O、N和S的成环杂原子;并且

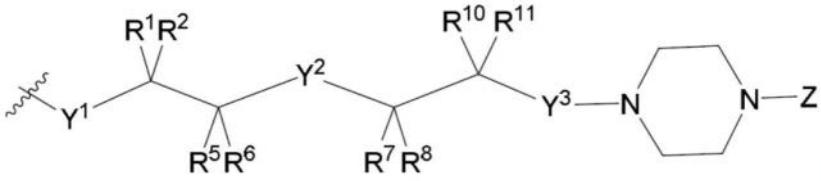
[0133] 其中任何前述杂环烷基的一个或多个成环C或N原子任选地被氧代(=O)基团取代。

[0134] 在一些实施方案中,A为具有式(A-1a)的基团:

[0135] 

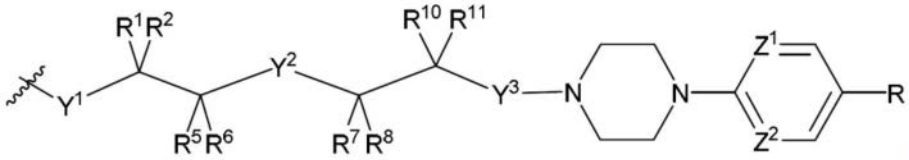
(A-1a)。

[0136] 在一些实施方案中,A为具有式(A-1b)的基团:

[0137] 

(A-1b)。

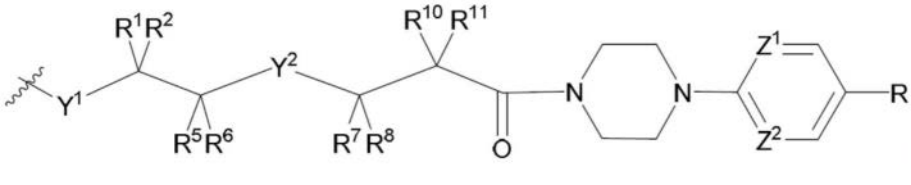
[0138] 在一些实施方案中,A为具有式(A-1c)的基团:

[0139] 

(A-1c);

[0140] 其中Z^1和Z^2各自独立地选自N和CH,并且其中R为CN、Cl或CF_3。

[0141] 在一些实施方案中,A为具有式(A-1d)的基团:

[0142] 

(A-1d);

[0143] 其中Z^1和Z^2各自独立地选自N和CH,并且其中R为CN、Cl或CF_3。

[0144] 在一些实施方案中,L为NR^Y或O。在一些实施方案中,L为NH_2或O。在一些实施方案中,L为NR^Y。在一些实施方案中,L为O。在一些实施方案中,L为NH_2。

[0145] 在一些实施方案中,X为CF_3、CH_3、CN、Cl或Br。

[0146] 在一些实施方案中,Y^1为NR^Y或O。在一些实施方案中,Y^1为NR^Y。在一些实施方案中,Y^1为O。在一些实施方案中,Y^1为NR^Y、O或S。在一些实施方案中,Y^1为S。

[0147] 在一些实施方案中,Y^2为NR^Y或O。在一些实施方案中,Y^2为O。在一些实施方案中,Y^2为NR^Y、O或S。在一些实施方案中,Y^2为NR^Y。在一些实施方案中,Y^2为S。

[0148] 在一些实施方案中,Y^3为C(=O)。在一些实施方案中,Y^3为C(=O)或$S(=O)_2$。在一些实施方案中,Y^3为$S(=O)_2$。

[0149] 在一些实施方案中,R^Y为H或C_{1-4}烷基。在一些实施方案中,R^Y为甲基。在一些实施方

案中,R^Y为H。

[0150] 在一些实施方案中,Z为H、Cy^Z、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、NR^cR^d和$NR^cC(O)R^b$;其中Z的所述C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:Cy^Z、卤基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d和$NR^cC(O)R^b$。在一些实施方案中,Z为Cy^Z。

[0151] 在一些实施方案中,Cy^Z选自5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,所述基团各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$,其中所述烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$。

[0152] 在一些实施方案中,Cy^Z为任选地被CN、CF_3或Cl取代的5-10元杂芳基。在一些实施方案中,Cy^Z为各自任选地被CN、CF_3或Cl取代的吡啶基或嘧啶基。在一些实施方案中,Cy^Z为任选地被CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、卤基或$NR^{c1}R^{d1}$取代的5-10元杂芳基,其中C_{1-6}烷基任选地被CN或$NR^{c1}R^{d1}$取代。在一些实施方案中,Cy^Z为各自任选地被CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、卤基或$NR^{c1}R^{d1}$取代的吡啶基、嘧啶基或吡嗪基,其中C_{1-6}烷基任选地被CN或$NR^{c1}R^{d1}$取代。在一些实施方案中,Cy^Z为各自任选地被CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、卤基或$NR^{c1}R^{d1}$取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻唑基,其中C_{1-6}烷基任选地被CN或$NR^{c1}R^{d1}$取代。

[0153] 在一些实施方案中,环D为单环或多环4-10元杂环烷基,所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$,其中C_{1-6}烷基任选地被1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤基、CN、NO_2、OR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}R^{d2}$和$NR^{c2}C(O)R^{b2}$。

[0154] 在一些实施方案中,环D为单环4-10元杂环烷基。在一些实施方案中,环D为哌嗪基。在一些实施方案中,环D为哌嗪基、二氢哒嗪基、二氮杂环庚烷基、吡咯烷基或六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基。在一些实施方案中,环D为哌嗪基、二氢哒嗪基、二氮杂环庚烷基、吡咯烷基或六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基,所述基团各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$,其中所述C_{1-6}烷基任选地被1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤基、CN、NO_2、OR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}R^{d2}$和$NR^{c2}C(O)R^{b2}$。在一些实施方案中,环D为任选地被C_{1-6}烷基取代的哌嗪基。在一些实施方案中,环D为任选地被1至8个氘原子取代的哌嗪基。在一些实施方案中,环D为哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8。

[0155] 在一些实施方案中,R^1为H、卤基、OR^{a3}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a3}或$NR^{c3}R^{d3}$取代。在一些实施方案中,R^1为H、卤基、OR^{a3}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基或4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基或4-

10元杂环烷基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a3}或$NR^{c3}R^{d3}$取代。

[0156] 在一些实施方案中,R^1为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^1为任选地被OR^{a3}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^1为H。在一些实施方案中,R^1为甲基、乙基或异丙基。在一些实施方案中,R^1为甲氧基甲基或羟甲基。在一些实施方案中,R^1为苯基、苯基甲基或吡啶基。在一些实施方案中,R^1为5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基或4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基。在一些实施方案中,R^1为吡啶基甲基、哌啶基甲基或吗啉基甲基。在一些实施方案中,R^1为四氢呋喃基或哌啶基。在一些实施方案中,R^1为苯基、吡啶基、四氢呋喃基或哌啶基。

[0157] 在一些实施方案中,R^2为H、卤基、OR^{a3}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a3}或$NR^{c3}R^{d3}$取代。在一些实施方案中,R^2为H、卤基、OR^{a3}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基或4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基或4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a3}或$NR^{c3}R^{d3}$取代。

[0158] 在一些实施方案中,R^2为OR^{a3}。在一些实施方案中,R^2为H。

[0159] 在一些实施方案中,R^3为H、卤基、OR^{a3}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a3}或$NR^{c3}R^{d3}$取代。

[0160] 在一些实施方案中,R^3为H。在一些实施方案中,R^3为甲基、乙基或异丙基。在一些实施方案中,R^3为甲氧基甲基或羟甲基。在一些实施方案中,R^3为苯基、苯基甲基或吡啶基。

[0161] 在一些实施方案中,R^4为H、卤基、OR^{a3}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a3}或$NR^{c3}R^{d3}$取代。

[0162] 在一些实施方案中,R^4为H。

[0163] 在一些实施方案中,R^5为H、卤基、OR^{a3}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a3}或$NR^{c3}R^{d3}$取代。

[0164] 在一些实施方案中,R^5为H。在一些实施方案中,R^5为甲基、乙基或异丙基。在一些实施方案中,R^5为甲氧基甲基或羟甲基。在一些实施方案中,R^5为苯基、苯基甲基或吡啶基。

[0165] 在一些实施方案中,R^6为H、卤基、OR^{a3}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a3}或$NR^{c3}R^{d3}$取代。

[0166] 在一些实施方案中,R^6为H。

[0167] 在一些实施方案中,R^7为H、卤基、OR^{a3}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a3}或$NR^{c3}R^{d3}$取代。

[0168] 在一些实施方案中,R^7为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^7为甲基。

[0169] 在一些实施方案中,R^8为H、卤基、OR^{a3}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a3}或$NR^{c3}R^{d3}$取代。

[0170] 在一些实施方案中,R^8为H。

[0171] 在一些实施方案中,R^9为H、卤基、OR^{a3}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a3}或$NR^{c3}R^{d3}$取代。

[0172] 在一些实施方案中,R^9为H。

[0173] 在一些实施方案中,R^{10}为H、卤基、OR^{a3}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a3}或$NR^{c3}R^{d3}$取代。

[0174] 在一些实施方案中,R^{10}为H。

[0175] 在一些实施方案中,R^{11}为H、卤基、OR^{a3}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a3}或$NR^{c3}R^{d3}$取代。

[0176] 在一些实施方案中,R^{11}为H。

[0177] 在一些实施方案中,R^{12}为H、卤基、OR^{a3}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a3}或$NR^{c3}R^{d3}$取代。

[0178] 在一些实施方案中,R^{12}为H。

[0179] 在一些实施方案中,R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7和R^8各自为H。

[0180] 在一些实施方案中,R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}和R^{12}各自为H。

[0181] 在一些实施方案中,R^1、R^2、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9和R^{10}各自为H。

[0182] 在一些实施方案中,R^2、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9和R^{10}各自为H。

[0183] 在一些实施方案中,R^5、R^6、R^7、R^8、R^9和R^{10}各自为H。

[0184] 在一些实施方案中,R^3和R^5连同其所连接的碳原子一起形成C_{5-10}环烷基环或5-10元杂环烷基环,所述环各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$。

[0185] 在一些实施方案中,R^3和R^5连同其所连接的碳原子一起形成C_{5-10}环烷基环或5-10元杂环烷基环。

[0186] 在一些实施方案中,R^3和R^5连同其所连接的碳原子一起形成四氢呋喃基环。

[0187] 在一些实施方案中,R^3和R^5连同其所连接的碳原子一起形成环丁基或环戊基环。

[0188] 在一些实施方案中,R^5和R^7连同其所连接的碳原子并且连同Y^2一起形成5-10元杂环烷基环,所述环任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$。

[0189] 在一些实施方案中,R^5和R^7连同其所连接的碳原子并且连同Y^2一起形成5-10元杂

环烷基环。

[0190] 在一些实施方案中,R^5和R^7连同其所连接的碳原子并且连同Y^2一起形成四氢呋喃基环或四氢吡喃基环。在一些实施方案中,R^5和R^7连同其所连接的碳原子并且连同Y^2一起形成四氢呋喃基环、四氢吡喃基环或吡咯烷基环。在一些实施方案中,R^5和R^7连同其所连接的碳原子并且连同Y^2一起形成吡咯烷基环。

[0191] 在一些实施方案中,R^{a3}为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^{a3}为甲基。在一些实施方案中,R^{a3}为H。

[0192] 在一些实施方案中,R^{c3}和R^{d3}各自独立地选自C_{1-6}烷基和H。在一些实施方案中,R^{c3}为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^{d3}为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^{c3}和R^{d3}各自为甲基。在一些实施方案中,R^{c3}和R^{d3}各自为H。

[0193] 在一些实施方案中,m为1。

[0194] 在一些实施方案中,n为0。在一些实施方案中,n为1。

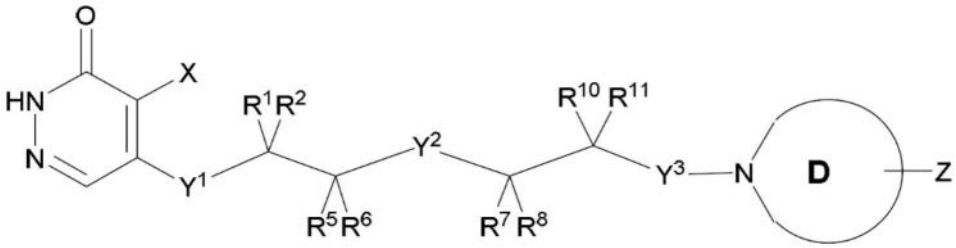
[0195] 在一些实施方案中,p为0。在一些实施方案中,p为1。

[0196] 在一些实施方案中,q为0。在一些实施方案中,q为1。

[0197] 在一些实施方案中,r为0。

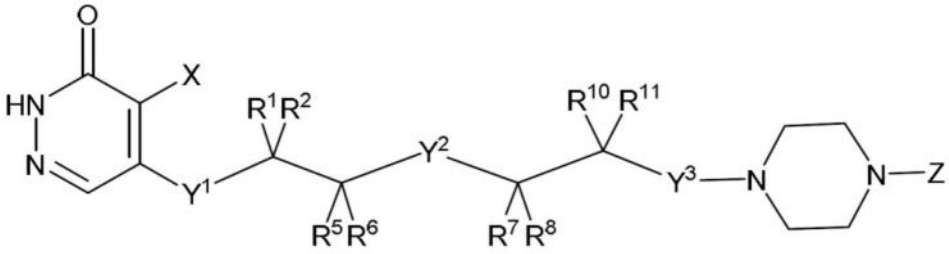
[0198] 在一些实施方案中,a为0。

[0199] 在一些实施方案中,本文提供具有式IIa的式(I)化合物或其药学上可接受的盐:

[0200] 

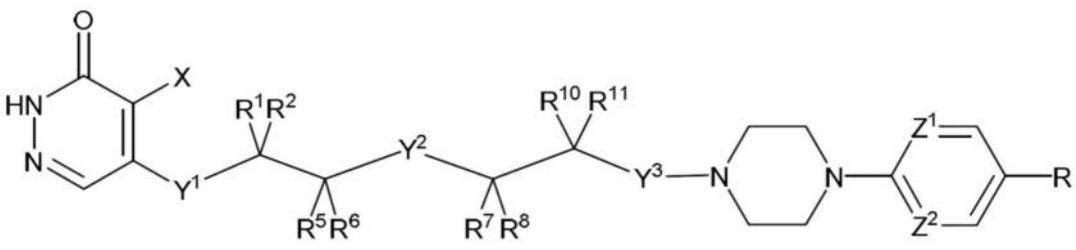
IIa 。

[0201] 在一些实施方案中,本文提供具有式IIb的式(I)化合物或其药学上可接受的盐:

[0202] 

IIb 。

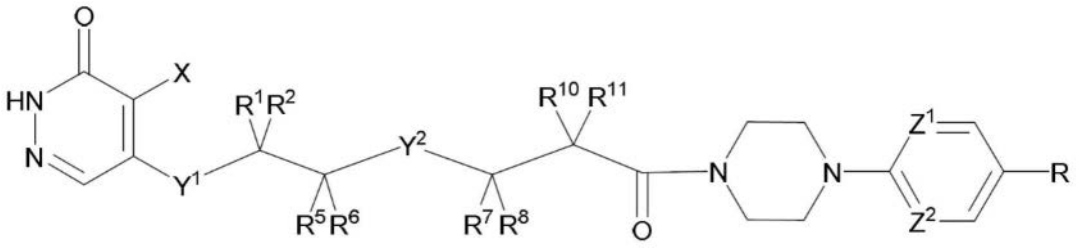
[0203] 在一些实施方案中,本文提供具有式IIc的式(I)化合物或其药学上可接受的盐:

[0204] 

IIc ;

[0205] 其中Z^1和Z^2各自独立地选自N和CH,并且其中R为CN、Cl或CF_3。

[0206] 在一些实施方案中,本文提供具有式IId的式(I)化合物或其药学上可接受的盐:

[0207] 

IId ;

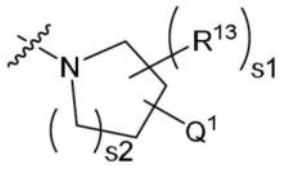
[0208] 其中Z^1和Z^2各自独立地选自N和CH,并且其中R为CN、Cl或CF_3。

[0209] 在一些实施方案中,A为具有式A-2的基团。

[0210] 在一些实施方案中,本文提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0211] X为Cl、Br、CH_3、CF_3、CN、OCH_3、环丙基、SCH_3或异丙基;

[0212] A为具有式(A-2)的基团:

[0213] 

(A-2)

[0214] L为C_{1-3}亚烷基、O、S、NR^Y、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NR^Y、S(=O)、S(=O)NR^Y或NR^YC(=O)NR^Y;

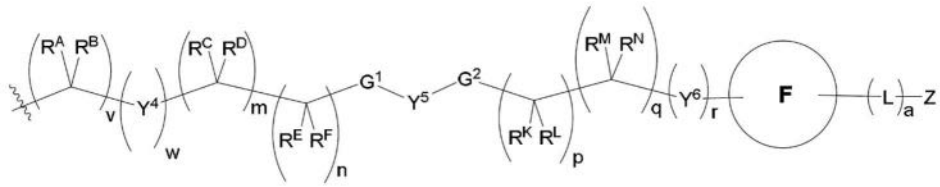
[0215] Z为H、Cy^Z、卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cC(O)NR^cR^d、C(=NR^e)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)$_2R^b$、NR^cS(O)$_2NR^cR^d$、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)$_2R^b$和S(O)$_2NR^cR^d$;其中Z的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{1-6}卤代烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:Cy^Z、卤基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)$_2R^b$、NR^cS(O)$_2NR^cR^d$、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)$_2R^b$和S(O)$_2NR^cR^d$;

[0216] Cy^Z选自C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,所述基团各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)$NR^{c1}R^{d1}$、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)$NR^{c1}R^{d1}$、C(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C$(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C$(O)R^{b1}、$NR^{c1}C$(O)OR^{a1}、$NR^{c1}C$(O)$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S$(O)R^{b1}、$NR^{c1}S$(O)$_2R^{b1}$、$NR^{c1}S$(O)$_2NR^{c1}R^{d1}$、S(O)R^{b1}、S(O)$NR^{c1}R^{d1}$、S(O)$_2R^{b1}$和S(O)$_2NR^{c1}R^{d1}$,其中所述烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)$NR^{c1}R^{d1}$、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)$NR^{c1}R^{d1}$、C(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C$(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C$(O)R^{b1}、$NR^{c1}C$(O)OR^{a1}、$NR^{c1}C$(O)$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S$(O)R^{b1}、$NR^{c1}S$(O)$_2R^{b1}$、$NR^{c1}S$(O)$_2NR^{c1}R^{d1}$、S(O)R^{b1}、S(O)$NR^{c1}R^{d1}$、S(O)$_2R^{b1}$和S(O)$_2NR^{c1}R^{d1}$;

[0217] R^{13}、R^{14}和R^{15}各自独立地选自H、卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}

烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(=NR^{e4})R^{b4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；其中所述$R^{13}$、$R^{14}$和$R^{15}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5-10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4-10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(=NR^{e4})R^{b4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

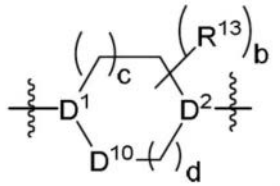
[0218] Q^1、Q^2和Q^3各自为式(B-1)的基团：

[0219] 

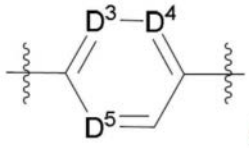
(B-1)

[0220] Y^4、Y^5和Y^6各自独立地选自O、S、NR^Y、$C(=O)$、$C(=O)O$、$C(=O)NR^Y$、$S(=O)$、$S(=O)_2$、$S(=O)NR^Y$、$S(=O)_2NR^Y$或$NR^YC(=O)NR^Y$；

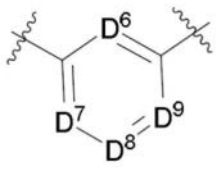
[0221] G^1为$-C(R^G)(R^H)-$或式(C-1)、(C-2)或(C-3)的基团：



(C-1)

[0222] 

(C-2)



(C-3)

[0223] G^2为$-C(R^I)(R^J)-$或式(C-1)、(C-2)或(C-3)的基团；

[0224] R^A、R^B、R^C、R^D、R^E、R^F、R^G、R^H、R^I、R^J、R^K、R^L、R^M和R^N各自独立地选自H、卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a5}、SR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)R^{b5}$、$NR^{c5}S$

(O)$_2$R^{b5}、NR^{c5}S(O)$_2$NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)$_2$R^{b5}和S(O)$_2$NR^{c5}R^{d5};其中所述R^{A}、R^{B}、R^{C}、R^{D}、R^{E}、R^{F}、R^{G}、R^{H}、R^{I}、R^{J}、R^{K}、R^{L}、R^{M}和R^{N}的所述C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$卤代烷基、C$_{6-10}$芳基、C$_{3-7}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C$_{6-10}$芳基-C$_{1-4}$烷基、C$_{3-7}$环烷基-C$_{1-4}$烷基、5-10元杂芳基-C$_{1-4}$烷基和4-10元杂环烷基-C$_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$卤代烷基、CN、NO$_2$、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)$_2$R^{b5}、NR^{c5}S(O)$_2$NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)$_2$R^{b5}和S(O)$_2$NR^{c5}R^{d5};

[0225] 或R^{G}和R^{I}连同其所连接的碳原子并且连同Y^{5}一起形成5-10元杂环烷基环,所述环任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$卤代烷基、CN、NO$_2$、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(=NR^{e3})R^{b3}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)$_2$R^{b3}、NR^{c3}S(O)$_2$NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)$_2$R^{b3}和S(O)$_2$NR^{c3}R^{d3};

[0226] 或R^{C}和R^{E}在其所连接的碳原子之间一起形成双键;

[0227] 或R^{E}和R^{G}在其所连接的碳原子之间一起形成双键;

[0228] 或R^{I}和R^{K}在其所连接的碳原子之间一起形成双键;

[0229] 或R^{K}和R^{M}在其所连接的碳原子之间一起形成双键;

[0230] 或R^{K}、R^{L}、R^{M}和R^{N}在其所连接的碳原子之间一起形成三键;

[0231] D^{1}和D^{2}各自独立地选自N和CH;

[0232] D^{3}、D^{4}、D^{5}、D^{6}、D^{7}、D^{8}和D^{9}各自独立地选自N和CR^{X},其中R^{X}各自独立地选自H、卤基和C$_{1-4}$烷基;

[0233] D^{10}为O、S、NH或CH$_2$;

[0234] 环F为选自C$_{6-10}$芳基、C$_{3-7}$环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的单环或多环,所述基团各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$卤代烷基、CN、NO$_2$、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}S(O)R^{b6}、NR^{c6}S(O)$_2$R^{b6}、NR^{c6}S(O)$_2$NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)$_2$R^{b6}和S(O)$_2$NR^{c6}R^{d6},其中烷基、C$_{2-6}$烯基和C$_{2-6}$炔基任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、NO$_2$、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}S(O)R^{b6}、NR^{c6}S(O)$_2$R^{b6}、NR^{c6}S(O)$_2$NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)$_2$R^{b6}和S(O)$_2$NR^{c6}R^{d6};

[0235] 每个R^{a}、R^{b}、R^{c}、R^{d}、R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}、R^{d3}、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、R^{d4}、R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}、R^{d5}、R^{a6}、R^{b6}、R^{c6}和R^{d6}独立地选自H、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$卤代烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{6-10}$芳基、C$_{3-7}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C$_{6-10}$芳基-C$_{1-4}$烷基、C$_{3-7}$环烷基-C$_{1-4}$烷基、5-10元杂芳基-C$_{1-4}$烷基和4-10元杂环烷基-C$_{1-4}$烷基,其中所述R^{a}、R^{b}、R^{c}、R^{d}、R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}、R^{d3}、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、R^{d4}、R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}、R^{d5}、R^{a6}、R^{b6}、R^{c6}和R^{d6}的所述C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{6-10}$芳基、C$_{3-7}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C$_{6-10}$芳基-C$_{1-4}$烷基、C$_{3-7}$环烷基-C$_{1-4}$烷基、5-10元杂芳基-C$_{1-4}$烷基和4-10元杂环烷基-C$_{1-4}$烷基任选地被1、2或3个独

立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

[0236] 或R^c和R^d连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基,所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

[0237] 或R^{c3}和R^{d3}连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基,所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

[0238] 或R^{c4}和R^{d4}连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基,所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

[0239] 或R^{c5}和R^{d5}连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基,所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

[0240] 或R^{c6}和R^{d6}连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基,所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

[0241] R^{a7}、R^{b7}、R^{c7}和R^{d7}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:OH、CN、氨基、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;

[0242] 每个R^e、R^{e1}、R^{e3}、R^{e4}、R^{e5}、R^{e6}和R^{e7}独立地选自H、C_{1-4}烷基和CN;

[0243] a为0或1;

[0244] b为0、1、2或3;

[0245] c为0、1或2;

[0246] d为0、1或2;

[0247] m为0或1;

[0248] n为0或1;

[0249] p为0或1;

[0250] q为0或1;

[0251] r为0或1;

[0252] s1为0、1或2;

[0253] s2为0、1、2或3;

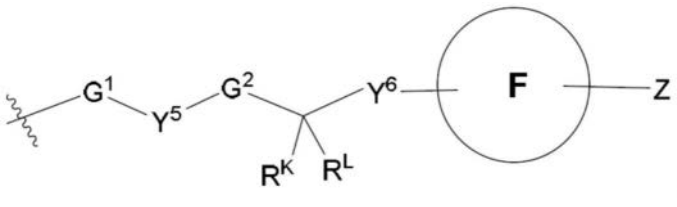
[0254] v为0或1;并且

[0255] w为0或1;

[0256] 其中任何前述杂芳基或杂环烷基包含1、2、3或4个独立地选自O、N和S的成环杂原子;并且

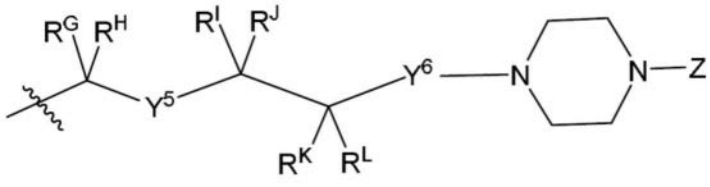
[0257] 其中任何前述杂环烷基的一个或多个成环C或N原子任选地被氧代(=O)基团取代。

[0258] 在一些实施方案中,Q^1为式(B-1a)的基团:

[0259] 

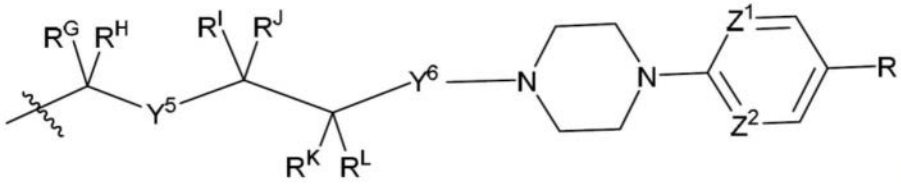
(B-1a)。

[0260] 在一些实施方案中,Q^1为式(B-1b)的基团:

[0261] 

(B-1b)。

[0262] 在一些实施方案中,Q^1为式(B-1c)的基团:

[0263] 

(B-1c);

[0264] 其中Z^1和Z^2各自独立地选自N和CH,并且其中R为CN、Cl或CF_3。

[0265] 在一些实施方案中,X为CF_3、CH_3、CN、Cl或Br。

[0266] 在一些实施方案中,环F为任选地被C_{1-6}烷基取代的4-10元杂环烷基或C_{3-7}环烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被OR^{a6}取代。在一些实施方案中,环F为各自任选地被甲基取代的4-10元杂环烷基或C_{3-7}环烷基。

[0267] 在一些实施方案中,环F为哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、2,8-二氮螺[4.5]癸基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂环庚

烷基、氮杂环丁烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、八氢吡咯并[3,2-b]吡咯基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基或2,7-二氮杂螺[3.5]壬基。

[0268] 在一些实施方案中,环F为哌嗪基。

[0269] 在一些实施方案中,环F为环己基。

[0270] 在一些实施方案中,环F为任选地被氧代(=O)基团取代的4-10元杂环烷基。

[0271] 在一些实施方案中,Z为Cy^Z、C_{1-6}烷基或C(O)R^b,其中所述C_{1-6}烷基任选地被卤基取代。在一些实施方案中,Z为CF_3。

[0272] 在一些实施方案中,Cy^Z选自任选地被C_{1-6}烷基、CN或CF_3取代的5-10元杂芳基和C_{6-10}芳基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被CN取代。

[0273] 在一些实施方案中,Cy^Z为任选地被C_{1-6}烷基、CN、Cl、S(O)$_2R^{b1}$或CF_3取代的吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。

[0274] 在一些实施方案中,Cy^Z为任选地被甲基、CN、Cl、CF_3或S(O)$_2CH_3$取代的吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。

[0275] 在一些实施方案中,Cy^Z为任选地被氰基甲基或CN取代的苯基。

[0276] 在一些实施方案中,R^b为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^b为甲基。

[0277] 在一些实施方案中,Y^4为O或NR^Y。在一些实施方案中,Y^4为O。在一些实施方案中,Y^4为NR^Y。

[0278] 在一些实施方案中,Y^5为O、NR^Y或C(=O)NR^Y。

[0279] 在一些实施方案中,Y^6为C(=O)或C(=O)NR^Y。

[0280] 在一些实施方案中,R^Y为H或C_{1-4}烷基。在一些实施方案中,R^Y为H。在一些实施方案中,R^Y为甲基。

[0281] 在一些实施方案中,L为O或NR^Y。

[0282] 在一些实施方案中,G^1为-C(R^G)(R^H)-。

[0283] 在一些实施方案中,G^2为C-1。在一些实施方案中,D^1和D^2各自为CH并且D^{10}为CH_2。在一些实施方案中,D^1为CH,D^2为N,并且D^{10}为CH_2。在一些实施方案中,D^3为CH,D^4为N,D^5为CH。在一些实施方案中,D^{10}为CH_2。

[0284] 在一些实施方案中,b为0,c为1,并且d为1。在一些实施方案中,b为0,c为2,并且d为0。在一些实施方案中,b为0,c为0,并且d为0。在一些实施方案中,b为0,c为1,并且d为0。

[0285] 在一些实施方案中,G^2为C-2。在一些实施方案中,D^3、D^4和D^5各自为CR^X,其中每个R^X独立地选自H、卤基和C_{1-4}烷基。

[0286] 在一些实施方案中,G^2为C-3。在一些实施方案中,D^6、D^7和D^9为CR^X,并且D^8为N。在一些实施方案中,D^6和D^7各自为N,并且D^8和D^9各自为CR^X。在一些实施方案中,D^6、D^7、D^8和D^9各自为CR^X。在一些实施方案中,D^6、D^8和D^9各自为CR^X,并且D^7为N。在一些实施方案中,D^6、D^7和D^8各自为CR^X并且D^9为N。在一些实施方案中,D^6和D^8各自为N,并且D^7和D^9各自为CR^X。

[0287] 在一些实施方案中,每个R^X为H或卤基。在一些实施方案中,R^X为H或F。在一些实施方案中,R^X为H。

[0288] 在一些实施方案中,G^2为-C(R^I)(R^J)-。

[0289] 在一些实施方案中,R^{13}为C_{1-6}烷基、OR^{a4}、CN或$NR^{c4}R^{d4}$,其中所述C_{1-6}烷基任选地被1、

2或3个独立地选自卤基和OR^{a4}和$NR^{c4}R^{d4}$的取代基取代。

[0290] 在一些实施方案中，R^{13}为甲基。在一些实施方案中，R^{13}为CN。在一些实施方案中，R^{13}为CF_3。在一些实施方案中，R^{13}为氨基。在一些实施方案中，R^{13}为氨甲基。

[0291] 在一些实施方案中，R^A为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0292] 在一些实施方案中，R^A为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中，R^A为甲基。在一些实施方案中，R^A为H。

[0293] 在一些实施方案中，R^B为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0294] 在一些实施方案中，R^B为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中，R^B为甲基。在一些实施方案中，R^B为H。

[0295] 在一些实施方案中，R^C为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0296] 在一些实施方案中，R^C为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中，R^C为甲基。在一些实施方案中，R^C为H。

[0297] 在一些实施方案中，R^D为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0298] 在一些实施方案中，R^D为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中，R^D为甲基。在一些实施方案中，R^D为H。

[0299] 在一些实施方案中，R^E为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0300] 在一些实施方案中，R^E为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中，R^E为甲基。在一些实施方案中，R^E为H。

[0301] 在一些实施方案中，R^F为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0302] 在一些实施方案中，R^F为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中，R^F为甲基。在一些实施方案中，R^F为H。

[0303] 在一些实施方案中，R^G为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0304] 在一些实施方案中，R^G为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中，R^G为甲基。在一些实施方案中，R^G为H。

[0305] 在一些实施方案中，R^H为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳

基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0306] 在一些实施方案中,R^H为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^H为甲基。在一些实施方案中,R^H为H。

[0307] 在一些实施方案中,R^I为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0308] 在一些实施方案中,R^I为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^I为甲基。在一些实施方案中,R^I为H。

[0309] 在一些实施方案中,R^J为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0310] 在一些实施方案中,R^J为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^J为甲基。在一些实施方案中,R^J为H。

[0311] 在一些实施方案中,R^K为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0312] 在一些实施方案中,R^K为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^K为甲基。在一些实施方案中,R^K为H。

[0313] 在一些实施方案中,R^L为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0314] 在一些实施方案中,R^L为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^L为甲基。在一些实施方案中,R^L为H。

[0315] 在一些实施方案中,R^M为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0316] 在一些实施方案中,R^M为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^M为甲基。在一些实施方案中,R^M为H。

[0317] 在一些实施方案中,R^N为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0318] 在一些实施方案中,R^N为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^N为甲基。在一些实施方案中,R^N为H。

[0319] 在一些实施方案中,R^I和R^K在其所连接的碳原子之间一起形成双键。

[0320] 在一些实施方案中,R^K和R^M在其所连接的碳原子之间一起形成双键。

[0321] 在一些实施方案中,R^K、R^L、R^M和R^N在其所连接的碳原子之间一起形成三键。

[0322] 在一些实施方案中,R^G和R^I连同其所连接的碳原子并且连同Y^5一起形成5-10元杂环烷基环,所述环任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯

基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$。

[0323] 在一些实施方案中，R^G和R^I连同其所连接的碳原子并且连同Y^5一起形成四氢呋喃基环。

[0324] 在一些实施方案中，R^{a6}为H。

[0325] 在一些实施方案中，R^{b1}为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{b1}为甲基。

[0326] 在一些实施方案中，R^{a4}为H或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{a4}为甲基。

[0327] 在一些实施方案中，R^{c4}和R^{d4}各自为H。

[0328] 在一些实施方案中，R^{c5}和R^{d5}各自为H。

[0329] 在一些实施方案中，R^Y为H。

[0330] 在一些实施方案中，a为0。在一些实施方案中，a为1。

[0331] 在一些实施方案中，s1为0。在一些实施方案中，s1为1。在一些实施方案中，s1为2。

[0332] 在一些实施方案中，s2为0。在一些实施方案中，s2为1。在一些实施方案中，s2为2。

[0333] 在一些实施方案中，v为0。在一些实施方案中，v为1。

[0334] 在一些实施方案中，w为0。在一些实施方案中，w为1。

[0335] 在一些实施方案中，m为0。在一些实施方案中，m为1。

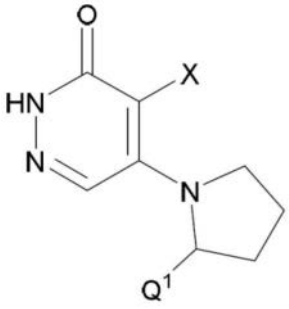
[0336] 在一些实施方案中，n为0。在一些实施方案中，n为1。

[0337] 在一些实施方案中，p为0。在一些实施方案中，p为1。

[0338] 在一些实施方案中，q为0。在一些实施方案中，q为1。

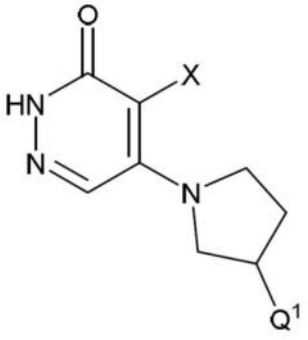
[0339] 在一些实施方案中，r为0。在一些实施方案中，r为1。

[0340] 在一些实施方案中，本文提供具有式IIIa的式(I)化合物或其药学上可接受的盐：

[0341] 

IIIa 。

[0342] 在一些实施方案中，本文提供具有式IIIb的式(I)化合物或其药学上可接受的盐：

[0343] 

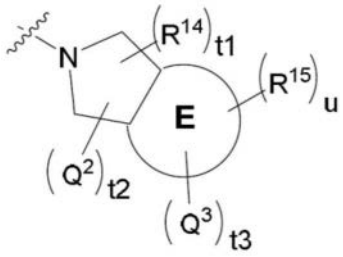
IIIb 。

[0344] 在一些实施方案中,A为具有式A-3的基团。

[0345] 在一些实施方案中,本文提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0346] X为Cl、Br、CH_3、CF_3、CN、OCH_3、乙基、环丙基、SCH_3或异丙基;

[0347] A为具有式(A-3)的基团:

[0348] 

(A-3);

[0349] Y^1、Y^2和Y^3各自独立地选自O、S、NR^Y、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NR^Y、S(=O)、S(=O)$_2$、S(=O)NR^Y、S(=O)$_2NR^Y$或NR^YC(=O)NR^Y,其中R^Y各自独立地为H或C_{1-4}烷基;

[0350] L为C_{1-3}亚烷基、O、S、NR^Y、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NR^Y、S(=O)、S(=O)NR^Y或NR^YC(=O)NR^Y;

[0351] Z为H、Cy^Z、卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cC(O)NR^cR^d、C(=NR^e)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)$_2R^b$、NR^cS(O)$_2NR^cR^d$、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)$_2R^b$和S(O)$_2NR^cR^d$;其中Z的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基和C_{1-6}卤代烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:Cy^Z、卤基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)$_2R^b$、NR^cS(O)$_2NR^cR^d$、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)$_2R^b$和S(O)$_2NR^cR^d$;

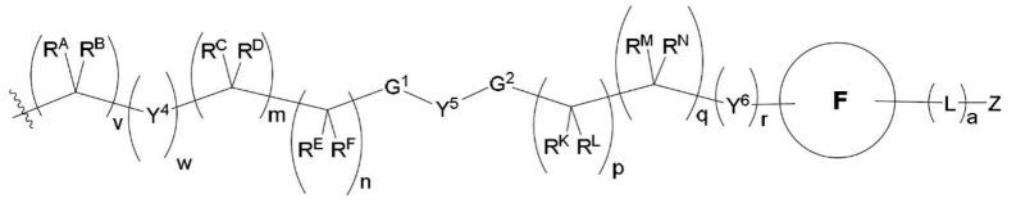
[0352] Cy^Z选自C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,所述基团各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)$NR^{c1}R^{d1}$、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)$NR^{c1}R^{d1}$、C(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C$(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C$(O)R^{b1}、$NR^{c1}C$(O)OR^{a1}、$NR^{c1}C$(O)$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S$(O)R^{b1}、$NR^{c1}S$(O)$_2R^{b1}$、$NR^{c1}S$(O)$_2NR^{c1}R^{d1}$、S(O)R^{b1}、S(O)$NR^{c1}R^{d1}$、S(O)$_2R^{b1}$和S(O)$_2NR^{c1}R^{d1}$,其中所述烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)$NR^{c1}R^{d1}$、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)$NR^{c1}R^{d1}$、C(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C$(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C$(O)R^{b1}、$NR^{c1}C$(O)OR^{a1}、$NR^{c1}C$(O)$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S$(O)R^{b1}、$NR^{c1}S$(O)$_2R^{b1}$、

$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；

[0353] R^{13}、R^{14}和R^{15}各自独立地选自H、卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(=NR^{e4})R^{b4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；其中所述$R^{13}$、$R^{14}$和$R^{15}$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5-10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4-10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(=NR^{e4})R^{b4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

[0354] 环E为选自C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的单环或多环；

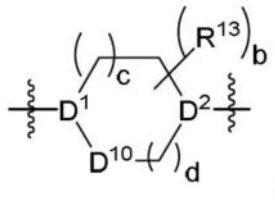
[0355] Q^2和Q^3各自为式(B-1)的基团：

[0356] 

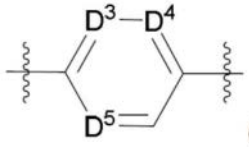
(B-1)

[0357] Y^4、Y^5和Y^6各自独立地选自O、S、NR^Y、$C(=O)$、$C(=O)O$、$C(=O)NR^Y$、$S(=O)$、$S(=O)_2$、$S(=O)NR^Y$、$S(=O)_2NR^Y$或$NR^YC(=O)NR^Y$；

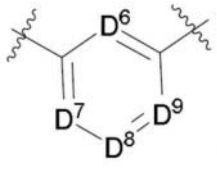
[0358] G^1为$-C(R^G)(R^H)-$或式(C-1)、(C-2)或(C-3)的基团：



(C-1)

[0359] 

(C-2)



(C-3)

[0360] G^2为$-C(R^I)(R^J)-$或式(C-1)、(C-2)或(C-3)的基团；

[0361] R^A、R^B、R^C、R^D、R^E、R^F、R^G、R^H、R^I、R^J、R^K、R^L、R^M和R^N各自独立地选自H、卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}

烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a5}、SR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$和$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；其中所述$R^A$、$R^B$、$R^C$、$R^D$、$R^E$、$R^F$、$R^G$、$R^H$、$R^I$、$R^J$、$R^K$、$R^L$、$R^M$和$R^N$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5-10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4-10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a5}、SR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$和$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；

[0362] 或R^G和R^I连同其所连接的碳原子并且连同Y^5一起形成5-10元杂环烷基环，所述环任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

[0363] 或R^C和R^E在其所连接的碳原子之间一起形成双键；

[0364] 或R^E和R^G在其所连接的碳原子之间一起形成双键；

[0365] 或R^I和R^K在其所连接的碳原子之间一起形成双键；

[0366] 或R^K和R^M在其所连接的碳原子之间一起形成双键；

[0367] 或R^K、R^L、R^M和R^N在其所连接的碳原子之间一起形成三键；

[0368] D^1和D^2各自独立地选自N和CH；

[0369] D^3、D^4、D^5、D^6、D^7、D^8和D^9各自独立地选自N和CR^X，其中每个R^X独立地选自H、卤基和C_{1-4}烷基；

[0370] D^{10}为O、S、NH或CH_2；

[0371] 环F为选自C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的单环或多环，所述基团各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a6}、SR^{a6}、$C(O)R^{b6}$、$C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(O)OR^{a6}$、$OC(O)R^{b6}$、$OC(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(O)R^{b6}$、$NR^{c6}C(O)OR^{a6}$、$NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}S(O)R^{b6}$、$NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$、$NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)R^{b6}$、$S(O)NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)_2R^{b6}$和$S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$，其中所述烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、NO_2、OR^{a6}、SR^{a6}、$C(O)R^{b6}$、$C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(O)OR^{a6}$、$OC(O)R^{b6}$、$OC(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(O)R^{b6}$、$NR^{c6}C(O)OR^{a6}$、$NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}S(O)R^{b6}$、$NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$、$NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)R^{b6}$、$S(O)NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)_2R^{b6}$和$S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$；

[0372] 每个R^a、R^b、R^c、R^d、R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}、R^{d3}、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、R^{d4}、R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}、R^{d5}、R^{a6}、R^{b6}、R^{c6}和R^{d6}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳

基-C_{1-4}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基,其中所述R^a、R^b、R^c、R^d、R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}、R^{d3}、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、R^{d4}、R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}、R^{d5}、R^{a6}、R^{b6}、R^{c6}和R^{d6}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

[0373] 或R^c和R^d连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基,所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

[0374] 或R^{c1}和R^{d1}连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基,所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

[0375] 或R^{c3}和R^{d3}连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基,所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

[0376] 或R^{c4}和R^{d4}连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基,所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

[0377] 或R^{c5}和R^{d5}连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基,所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

[0378] 或R^{c6}和R^{d6}连同其所连接的N原子一起形成4-7元杂环烷基,所述基团任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:CN、卤基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、$C(O)R^{b7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)OR^{a7}$、$OC(O)R^{b7}$、$OC(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)R^{b7}$、$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(O)OR^{a7}$、$C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$、$NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$、$S(O)R^{b7}$、$S(O)NR^{c7}R^{d7}$、$S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$、$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$和$S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

[0379] R^{a7}、R^{b7}、R^{c7}和R^{d7}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳

基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：OH、CN、氨基、卤基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0380] 每个R^e、R^{e1}、R^{e3}、R^{e4}、R^{e5}、R^{e6}和R^{e7}独立地选自H、C_{1-4}烷基和CN；

[0381] a为0或1；

[0382] b为0、1、2或3；

[0383] c为0、1或2；

[0384] d为0、1或2；

[0385] m为0或1；

[0386] n为0或1；

[0387] p为0或1；

[0388] q为0或1；

[0389] r为0或1；

[0390] t1为0或1；

[0391] t2为0或1；

[0392] t3为0或1；

[0393] u为0、1、2或3；

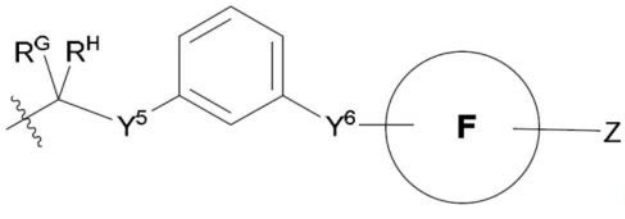
[0394] v为0或1；并且

[0395] w为0或1；

[0396] 其中任何前述杂芳基或杂环烷基包含1、2、3或4个独立地选自O、N和S的成环杂原子；并且

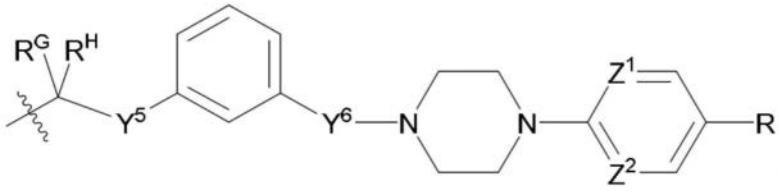
[0397] 其中任何前述杂环烷基的一个或多个成环C或N原子任选地被氧代(=O)基团取代。

[0398] 在一些实施方案中，Q^2为具有式B-2a的化合物：

[0399] 

B-2a。

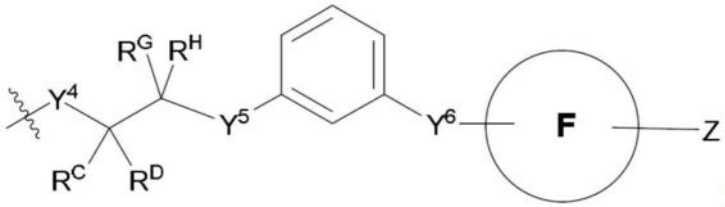
[0400] 在一些实施方案中，Q^2为具有式B-2a的化合物：

[0401] 

B-2b；

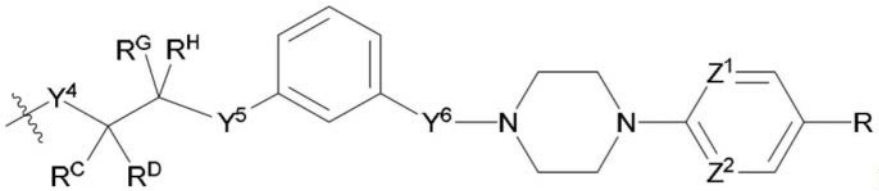
[0402] 其中Z^1和Z^2各自独立地选自N和CH，并且其中R为CN、Cl或CF_3。

[0403] 在一些实施方案中，Q^3为具有式B-3a的化合物：

[0404] 

B-3a。

[0405] 在一些实施方案中，Q^3为具有式B-3b的化合物：

[0406] 

B-3b；

[0407] 其中Z^1和Z^2各自独立地选自N和CH，并且其中R为CN、Cl或CF_3。

[0408] 在一些实施方案中，X为Cl、Br、CH_3、CF_3、CN、OCH_3、乙基、环丙基、SCH_3或异丙基。

[0409] 在一些实施方案中，环E为选自C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基的单环或多环。在一些实施方案中，环E为选自C_{6-10}芳基的单环或多环。在一些实施方案中，环E为选自5-10元杂芳基的单环或多环。在一些实施方案中，环E为选自C_{3-7}环烷基的单环或多环。在一些实施方案中，环E为选自4-10元杂环烷基的单环或多环。

[0410] 在一些实施方案中，环E为苯基。在一些实施方案中，环E为吡啶基。在一些实施方案中，环E为环已基。在一些实施方案中，环E为吡啶-4(1H)-酮基、4-吡啶酮基或哌啶基。

[0411] 在一些实施方案中，每个R^{14}独立地选自H、卤基、OR^{a4}和C_{1-6}烷基，其中所述C_{1-6}烷基任选地被CN、OR^{a7}、$NR^{c4}R^{d4}$或$NR^{c4}C(O)R^{b4}$取代。

[0412] 在一些实施方案中，每个R^{14}独立地选自卤基、甲基、乙基和氰基甲基，所述基团各自任选地被CN、OR^{a7}、$NR^{c4}R^{d4}$或$NR^{c4}C(O)R^{b4}$取代。

[0413] 在一些实施方案中，每个R^{15}独立地选自H、卤基、CN、$NR^{c4}R^{d4}$、OR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、NRc4C(O)R^{b4}、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$和C_{1-6}烷基，其中所述C_{1-6}烷基任选地被CN、OR^{a7}、$NR^{c4}R^{d4}$或$NR^{c4}C(O)R^{b4}$取代。

[0414] 在一些实施方案中，R^{15}为F或Cl。在一些实施方案中，每个R^{15}独立地选自卤基和OR^{a4}。在一些实施方案中，每个R^{15}独立地选自卤基和$NR^{c4}R^{d4}$。在一些实施方案中，每个R^{15}独立地选自卤基、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、C(O)Rb4和$C(O)NR^{c4}R^{d4}$。在一些实施方案中，R^{15}为CN。在一些实施方案中，R^{15}为卤基。在一些实施方案中，R^{15}为任选地被C_{1-6}烷基、$NR^{c4}R^{d4}$或$C(O)R^{b4}$取代的4-10元杂环烷基。在一些实施方案中，R^{15}为任选地被OR^{a4}、$NR^{c4}R^{d4}$或$C(O)R^{b4}$取代的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基。

[0415] 在一些实施方案中，R^{a4}选自C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、环烷基-C_{1-4}烷基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基，所述基团各自任选地被C_{1-4}烷基、OR^{a7}、$NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)R^{b7}$、$C(O)OR^{a7}$或$NR^{c7}C(O)R^{b7}$取代。

[0416] 在一些实施方案中，R^{a4}为H或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{a4}为吡啶基。在一些实施方案中，R^{a4}为苯基。在一些实施方案中，R^{a4}为吡啶基甲基、吡啶基乙基、四氢吡喃基甲基、

四氢呋喃基甲基、哌啶基甲基、哌啶基乙基、吗啉基乙基、哌嗪基乙基、吡咯烷基甲基。在一些实施方案中，R^{a4}为甲基、乙基或异丙基。在一些实施方案中，R^{a4}为哌啶基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、吗啉基、吡咯烷基，所述基团各自任选地被氧代(=O)基团、C_{1-4}烷基、OR^{a7}、$NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)NR^{c7}R^{d7}$、$C(O)R^{b7}$或$NR^{c7}C(O)R^{b7}$取代。在一些实施方案中，R^{a4}为嘧啶基。

[0417] 在一些实施方案中，R^{b4}为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{b4}为甲基。

[0418] 在一些实施方案中，R^{c4}为H或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c4}为甲基。

[0419] 在一些实施方案中，R^{d4}为H、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4-10元杂环烷基-C_{1-4}烷基，所述基团任选地被1、2、3或4个独立地选自C_{1-6}烷基、$C(O)R^{b7}$和$C(O)OR^{a7}$的取代基取代。在一些实施方案中，R^{d4}为甲基。在一些实施方案中，R^{d4}为四氢呋喃基甲基、吡啶基甲基、吡啶基乙基、吗啉基、哌啶基、四氢吡喃基或吡啶基。

[0420] 在一些实施方案中，R^{a7}为H或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{a7}为甲基。

[0421] 在一些实施方案中，R^{b7}为H或C_{1-6}烷基。

[0422] 在一些实施方案中，R^{c7}为H或C_{1-6}烷基。

[0423] 在一些实施方案中，R^{d7}为H或C_{1-6}烷基。

[0424] 在一些实施方案中，R^{b7}为H或甲基。

[0425] 在一些实施方案中，R^{c7}为H或甲基。

[0426] 在一些实施方案中，R^{d7}为H或甲基。

[0427] 在一些实施方案中，Y^4为O。

[0428] 在一些实施方案中，Y^5为O、NR^Y、C(=O)或$C(=O)NR^Y$。

[0429] 在一些实施方案中，G^1为$-C(R^G)(R^H)-$。在一些实施方案中，G^1为C-2。

[0430] 在一些实施方案中，D^3、D^4和D^5各自为CR^X，其中每个R^X独立地选自H、卤基和C_{1-4}烷基。

[0431] 在一些实施方案中，R^X为H。

[0432] 在一些实施方案中，G^2为$-C(R^I)(R^J)-$。在一些实施方案中，G^2为C-3。

[0433] 在一些实施方案中，D^6、D^7和D^9各自为CR^X，并且D^8为N。在一些实施方案中，D^6和D^7各自为N，并且D^8和D^9各自为CR^X。在一些实施方案中，D^6、D^7、D^8和D^9各自为CR^X。在一些实施方案中，D^6、D^8和D^9各自为CR^X，并且D^7为N。在一些实施方案中，D^6、D^7和D^8各自为CR^X并且D^9为N。在一些实施方案中，D^6和D^8各自为N，并且D^7和D^9各自为CR^X。在一些实施方案中，D^6和D^9各自为N，并且D^7和D^8各自为CR^X。

[0434] 在一些实施方案中，G^2为C-1。

[0435] 在一些实施方案中，D^1和D^2各自为N并且D^{10}为CH_2。

[0436] 在一些实施方案中，b为0，c为1，并且d为1。

[0437] 在一些实施方案中，环F为4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基或C_{3-7}环烷基，所述基团各自任选地被C_{1-6}烷基取代，其中所述C_{1-6}烷基任选地被OR^{a6}取代。在一些实施方案中，环F为4-10元杂环烷基或C_{3-7}环烷基，所述基团各自任选地被甲基取代。

[0438] 在一些实施方案中，环F为哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吡啶基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、2,8-二氮螺[4.5]癸基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛基、1,4-二氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛基、八氢吡

咯并[3,2-b]吡咯基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基或4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪。

[0439] 在一些实施方案中,环F为哌嗪基。在一些实施方案中,环F为环己基。在一些实施方案中,环F为任选地被氧代(=O)基团取代的4-10元杂环烷基。

[0440] 在一些实施方案中,Z为Cy^Z、CN、C_{1-6}烷基或$C(O)R^b$,其中所述C_{1-6}烷基任选地被卤基取代。在一些实施方案中,Z为CF_3、CH_3或CN。在一些实施方案中,Z为H。

[0441] 在一些实施方案中,R^b为任选地被CN取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^b为甲基。

[0442] 在一些实施方案中,Cy^Z选自各自任选地被C_{1-6}烷基、卤基、CN或CF_3取代的5-10元杂芳基和C_{6-10}芳基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被CN取代。在一些实施方案中,Cy^Z为吡啶基、嘧啶基或吡嗪基,所述基团各自任选地被C_{1-6}烷基、CN、Cl、F、$S(O)_2R^{b1}$或CF_3取代。在一些实施方案中,Cy^Z为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基,所述基团各自任选地被甲基、CN、Cl、F、CF_3或$S(O)_2CH_3$取代。在一些实施方案中,Cy^Z为任选地被氰基甲基或CN取代的苯基。

[0443] 在一些实施方案中,R^{b1}为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{b1}为甲基。

[0444] 在一些实施方案中,R^A为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0445] 在一些实施方案中,R^A为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^A为甲基。在一些实施方案中,R^A为H。

[0446] 在一些实施方案中,R^B为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0447] 在一些实施方案中,R^B为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^B为甲基。在一些实施方案中,R^B为H。

[0448] 在一些实施方案中,R^C为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0449] 在一些实施方案中,R^C为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^C为甲基。在一些实施方案中,R^C为H。

[0450] 在一些实施方案中,R^D为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0451] 在一些实施方案中,R^D为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^D为甲基。在一些实施方案中,R^D为H。

[0452] 在一些实施方案中,R^E为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0453] 在一些实施方案中,R^E为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^E为甲基。在一些实施方案中,R^E为H。

[0454] 在一些实施方案中,R^F为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0455] 在一些实施方案中,R^F为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^F为甲基。在一些实施方案中,R^F为H。

[0456] 在一些实施方案中,R^G为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0457] 在一些实施方案中,R^G为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^G为甲基。在一些实施方案中,R^G为H。

[0458] 在一些实施方案中,R^H为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0459] 在一些实施方案中,R^H为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^H为甲基。在一些实施方案中,R^H为H。

[0460] 在一些实施方案中,R^I为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0461] 在一些实施方案中,R^I为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^I为甲基。在一些实施方案中,R^I为H。

[0462] 在一些实施方案中,R^J为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0463] 在一些实施方案中,R^J为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^J为甲基。在一些实施方案中,R^J为H。

[0464] 在一些实施方案中,R^K为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0465] 在一些实施方案中,R^K为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^K为甲基。在一些实施方案中,R^K为H。

[0466] 在一些实施方案中,R^L为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0467] 在一些实施方案中,R^L为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^L为甲基。在一些实施方案中,R^L为H。

[0468] 在一些实施方案中,R^M为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0469] 在一些实施方案中,R^M为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^M为甲基。在一些实施方

案中,R^M为H。

[0470] 在一些实施方案中,R^N为H、卤基、OR^{a5}、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基任选地被OR^{a5}或$NR^{c5}R^{d5}$取代。

[0471] 在一些实施方案中,R^N为C_{1-6}烷基或H。在一些实施方案中,R^N为甲基。在一些实施方案中,R^N为H。

[0472] 在一些实施方案中,R^K和R^M在其所连接的碳原子之间一起形成双键。

[0473] 在一些实施方案中,R^I和R^K在其所连接的碳原子之间一起形成双键。

[0474] 在一些实施方案中,每个R^X为H或卤基。在一些实施方案中,R^X为H。在一些实施方案中,R^X为F。

[0475] 在一些实施方案中,Y^6为C(=O)、NR^Y或C(=O)NR^Y。

[0476] 在一些实施方案中,R^Y为H或C_{1-4}烷基。在一些实施方案中,R^Y为H。在一些实施方案中,R^Y为甲基。

[0477] 在一些实施方案中,t1为0。在一些实施方案中,t1为1。

[0478] 在一些实施方案中,t2为0。在一些实施方案中,t2为1。

[0479] 在一些实施方案中,t3为0。在一些实施方案中,t3为1。

[0480] 在一些实施方案中,u为0。在一些实施方案中,u为1。在一些实施方案中,u为2。

[0481] 在一些实施方案中,a为0。

[0482] 在一些实施方案中,v为0。在一些实施方案中,v为1。

[0483] 在一些实施方案中,w为0。

[0484] 在一些实施方案中,w为1。

[0485] 在一些实施方案中,m为0。在一些实施方案中,m为1。

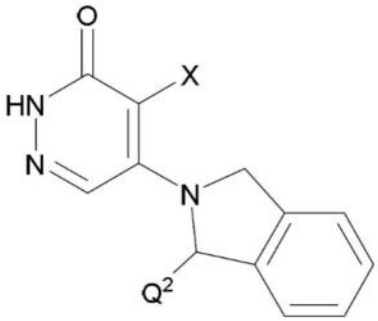
[0486] 在一些实施方案中,n为0。在一些实施方案中,n为1。

[0487] 在一些实施方案中,p为0。在一些实施方案中,p为1。

[0488] 在一些实施方案中,q为0。在一些实施方案中,q为1。

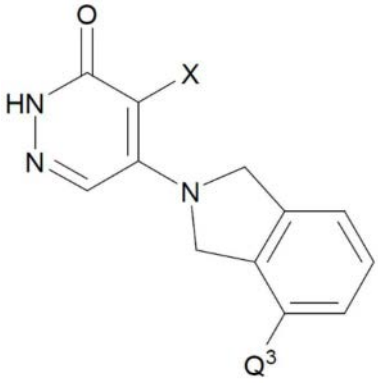
[0489] 在一些实施方案中,r为1。

[0490] 在其它实施方案中,本文提供具有式IVa的式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0491] 

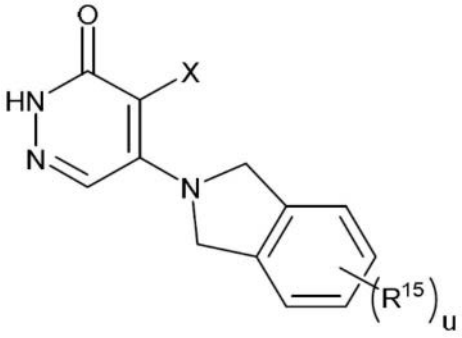
IVa 。

[0492] 在其它实施方案中,本文提供具有式IVb的式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0493] 

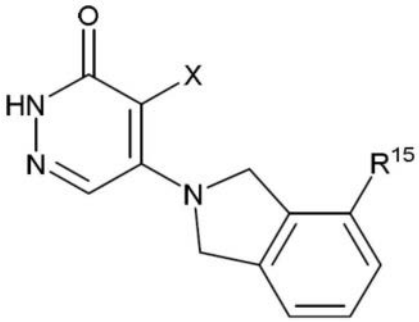
IVb 。

[0494] 在其它实施方案中,本文提供具有式IVc的式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0495] 

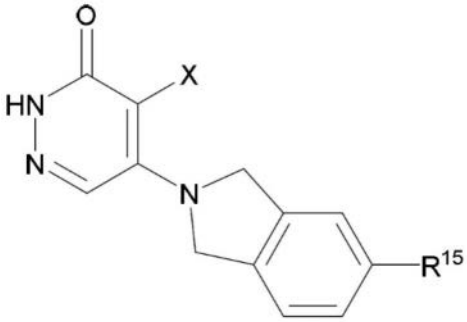
IVc 。

[0496] 在其它实施方案中,本文提供具有式IVd的式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0497] 

IVd 。

[0498] 在其它实施方案中,本文提供具有式IVe的式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0499] 

IVe 。

[0500] 结晶5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)

丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0501] 在一些实施方案中,式I的化合物为5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(参见实施例561)。实施例561的化合物5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮也可称为:

[0502] (S)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮;或

[0503] (S)-5-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮。

[0504] 在一些实施方案中,5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮为结晶的并且具有下述形式A的特征。5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(包括形式A)的合成和表征例如描述于实施例561中。

[0505] 在一些实施方案中,形式A具有选自约5.8、约10.8、约11.9和约17.2°2θ的特征XRPD峰。在一些实施方案中,形式A具有选自约5.8、约10.8、约11.9和约17.2°2θ的至少一个特征XRPD峰。在一些实施方案中,形式A具有选自约5.8、约10.8、约11.9和约17.2°2θ的至少两个特征XRPD峰。在一些实施方案中,形式A具有约5.8°2θ处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,形式A具有约10.8°2θ处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,形式A具有约11.9°2θ处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,形式A具有约17.2°2θ处的特征XRPD峰。

[0506] 在一些实施方案中,形式A具有选自约5.8、约10.8、约11.9、约13.3、约13.5、约15.5和约17.2°2θ的至少一个特征XRPD峰。在一些实施方案中,形式A具有选自约5.8、约10.8、约11.2、约11.9、约12.3、约13.3、约13.5、约15.5、约17.2、约17.7、约18.0、约18.4、约19.5、约21.0和约21.6°2θ的至少一个特征XRPD峰。

[0507] 在一些实施方案中,形式A具有选自约5.8、约10.8、约11.9、约13.3、约13.5、约15.5和约17.2°2θ的至少两个特征XRPD峰。在一些实施方案中,形式A具有选自约5.8、约10.8、约11.2、约11.9、约12.3、约13.3、约13.5、约15.5、约17.2、约17.7、约18.0、约18.4、约19.5、约21.0和约21.6°2θ的至少两个特征XRPD峰。

[0508] 在一些实施方案中,形式A具有选自约5.8、约10.8、约11.9、约13.3、约13.5、约15.5和约17.2°2θ的至少三个特征XRPD峰。在一些实施方案中,形式A具有选自约5.8、约10.8、约11.2、约11.9、约12.3、约13.3、约13.5、约15.5、约17.2、约17.7、约18.0、约18.4、约19.5、约21.0和约21.6°2θ的至少三个特征XRPD峰。

[0509] 在一些实施方案中,形式A具有选自约5.8、约10.8、约11.9、约13.3、约13.5、约15.5和约17.2°2θ的至少四个特征XRPD峰。在一些实施方案中,形式A具有选自约5.8、约10.8、约11.2、约11.9、约12.3、约13.3、约13.5、约15.5、约17.2、约17.7、约18.0、约18.4、约19.5、约21.0和约21.6°2θ的至少四个特征XRPD峰。

[0510] 在一些实施方案中,形式A的XRPD图具有基本上如图8中所示的特征峰。

[0511] 在一些实施方案中,形式A具有在约174℃的温度处的吸热峰。在一些实施方案中,形式A在加热至约150℃时显示约0.5%的重量损失。在一些实施方案中,形式A具有基本上

如图9中所描绘的DSC热分析图。在一些实施方案中,形式A具有基本上如图9中所描绘的TGA热分析图。在一些实施方案中,形式A具有基本上如图10中所描绘的DVS等温线。

[0512] 在一些实施方案中,形式A具有选自约5.8、约10.8、约11.9和约17.2°2θ的至少一个特征XRPD峰;并且具有在约174℃的温度处的吸热峰。在一些实施方案中,形式A具有选自约5.8、约10.8、约11.9和约17.2°2θ的至少一个特征XRPD峰;和基本上如图9中所描绘的DSC热分析图。在一些实施方案中,形式A具有选自约5.8、约10.8、约11.9和约17.2°2θ的至少一个特征XRPD峰;和基本上如图10中所描绘的DVS等温线。

[0513] 在一些实施方案中,形式A可以至少约80%、约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%或约99%的结晶纯度分离。在一些实施方案中,形式A可以大于约99%的结晶纯度分离。在一些实施方案中,形式A可以大于约99.9%的结晶纯度分离。在一些实施方案中,形式A基本上不含其它结晶型。在一些实施方案中,形式A基本上不含非晶型。

[0514] 在一些实施方案中,提供通过从包含所述化合物和S1的溶液沉淀5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮制备的形式A,其中S1是溶剂。在一些实施方案中,S1是有机溶剂。在一些实施方案中,S1选自以下溶剂中的一种:乙醇、甲基异丁基酮、乙酸异丙酯、甲基叔丁基醚、2-甲基四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲苯、丙酮、二氯甲烷和水。在一些实施方案中,S1是有机溶剂的混合物。在一些实施方案中,S1是乙腈和庚烷的混合物。在一些实施方案中,S1是异丙醇和乙酸乙酯的混合物。在一些实施方案中,S1是氯仿和乙酸乙酯的混合物。在一些实施方案中,S1是1,4-二噁烷和甲醇的混合物。在一些实施方案中,S1是NMP和甲苯的混合物。在一些实施方案中,S1是石油醚和己烷的混合物。在一些实施方案中,沉淀是通过浓缩溶液、蒸发溶剂、降低溶液温度、添加反溶剂或其组合进行。

[0515] 此外应了解,为清楚起见而在个别实施方案的上下文中所描述的本发明的某些特征也可在单个实施方案中组合提供。相反,为简洁起见而在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征也可个别地或以任何合适的子组合形式提供。

[0516] 在本发明书中的各个位置,本发明的化合物的取代基以群组或范围形式公开。特别期望本发明包括所述群组和范围的成员中的每个个别子组合。举例来说,术语“C_{1-6}烷基”具体地旨在个别地公开甲基、乙基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基和C_6烷基。

[0517] 在本说明书中的各个位置,对各种芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基环进行描述。除非另有规定,否则这些环可如价数所允许在任何环成员处连接至分子的其余部分。举例来说,术语“吡啶基(pyridinyl/pyridyl)”或“吡啶环”可指吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基环。

[0518] 术语“n元”(其中“n”为整数)通常描述部分中成环原子的数目,所述部分中成环原子的数目为“n”。举例来说,哌啶基为6元杂环烷基环的实例,吡唑基为5元杂芳基环的实例,吡啶基为6元杂芳基环的实例,并且1,2,3,4-四氢-萘为10元环烷基的实例。

[0519] 对于变量出现超过一次的本发明的化合物,每个变量可以是独立地选自定义所述变量的群的不同部分。举例来说,在描述具有两个同时存在于同一化合物上的R基团的结构时,所述两个R基团可表示独立地选自关于R所定义的组的不同部分。

[0520] 如本文所用,短语“任选地被取代”意指未被取代或被取代。

[0521] 如本文所用,术语“被取代”意指氢原子被非氢基团代替。应理解,给定原子处的取

代受价数限制。

[0522] 如本文所用,与化学基团组合使用的术语“C_{i-j}”(其中i和j是整数)表示化学基团中碳原子数的范围,其中i-j限定范围。举例来说,C_{1-6}烷基是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基。

[0523] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“烷基”是指饱和烃基,其可为直链或支链的。在一些实施方案中,烷基含有1至7个、1至6个、1至4个或1至3个碳原子。烷基部分的实例包括(但不限于)以下化学基团,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基-1-丁基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基、正庚基等。在一些实施方案中,烷基为甲基、乙基或丙基。

[0524] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的“烯基”是指具有一个或多个碳碳双键的烷基。在一些实施方案中,烯基部分含有2至6个或2至4个碳原子。示例性烯基包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基等。

[0525] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的“炔基”是指具有一个或多个碳碳三键的烷基。示例性炔基包括但不限于乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。在一些实施方案中,炔基部分含有2至6个或2至4个碳原子。

[0526] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的“卤基”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。在一些实施方案中,卤基为F或Cl。

[0527] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“卤代烷基”是指具有至多卤素原子取代基的完整价数的烷基,所述取代基可相同或不同。在一些实施方案中,卤素原子是氟原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个或1至4个碳原子。示例性卤代烷基包括CF_3、C_2F_5、CHF_2、CCl_3、$CHCl_2$、C_2Cl_5等。

[0528] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“烷氧基”是指式-O-烷基的基团。示例性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基等。在一些实施方案中,烷基具有1至6个或1至4个碳原子。

[0529] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的“卤代烷氧基”是指式-O-(卤代烷基)的基团。在一些实施方案中,烷基具有1至6个或1至4个碳原子。示例性卤代烷氧基为-OCF_3。

[0530] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的“氨基”是指NH_2。

[0531] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“烷氨基”是指式-NH(烷基)的基团。在一些实施方案中,烷氨基具有1至6个或1至4个碳原子。示例性烷氨基包括甲氨基、乙氨基、丙氨基(例如正丙氨基和异丙氨基)等。

[0532] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“二烷氨基”是指式-N(烷基)$_2$的基团。示例性二烷氨基包括二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基(例如二(正丙基)氨基和二(异丙基)氨基)等。在一些实施方案中,每个烷基独立地具有1至6个碳原子或1至4个碳原子。

[0533] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“环烷基”是指包括环化烷基和烯基的非芳族环烃。环烷基可包括单环或多环(例如具有2、3、或4个稠合、桥连或螺环)环系。环烷基的定义中还包括具有一个或多个与环烷基环稠合(即,与其具有共同键)的芳环(例如芳基或杂芳基环)的部分,例如环戊烷、环己烯、环己烷的苯并衍生物等,或环戊烷或环己烷的吡啶并衍生物。环烷基的成环碳原子可任选地被氧代基取代。环烷基还包括亚环烷基。术语“环烷基”还包括桥头环烷基(例如含有至少一个桥头碳的非芳族环烃部分,例如金刚

烷-1-基)和螺环烷基(例如含有至少两个在单一碳原子处稠合的环的非芳族烃部分,例如螺[2.5]辛烷等)。在一些实施方案中,环烷基具有3至10个环成员,或3至7个环成员。在一些实施方案中,环烷基为单环或双环的。在一些实施方案中,环烷基为单环的。在一些实施方案中,环烷基为C_{3-7}单环环烷基。示例性环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片基、降蒎基、降莪基、四氢萘基、八氢萘基、茚满基等。在一些实施方案中,环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0534] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语"环烷基烷基"是指式环烷基-烷基-的基团。在一些实施方案中,烷基部分具有1至4个、1至3个、1至2个或1个碳原子。在一些实施方案中,烷基部分为亚甲基。在一些实施方案中,环烷基部分具有3至10个环成员或3至7个环成员。在一些实施方案中,环烷基为单环或双环的。在一些实施方案中,环烷基部分为单环的。在一些实施方案中,环烷基部分为C_{3-7}单环环烷基。

[0535] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语"杂环烷基"是指非芳环或环系,其可任选地含有一个或多个亚烯基或亚炔基作为环结构的一部分,所述环结构具有至少一个独立地选自氮、硫、氧和磷的杂原子环成员。杂环烷基可包括单环或多环(例如具有2、3或4个稠合、桥连或螺环)环系。在一些实施方案中,杂环烷基为具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环或双环基团。杂环烷基的定义中还包括具有一个或多个与非芳族杂环烷基环稠合(即,与其具有共同键)的芳环(例如芳基或杂芳基环)的部分,例如1,2,3,4-四氢-喹啉等。杂环烷基还可包括桥头杂环烷基(例如含有至少一个桥头原子的杂环烷基部分,例如氮杂金刚烷-1-基等)和螺杂环烷基(例如含有至少两个在单一原子处稠合的环的杂环烷基部分,例如[1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-N-基]等)。在一些实施方案中,杂环烷基具有3至10个成环原子、4至10个成环原子、或约3至8个成环原子。在一些实施方案中,杂环烷基具有2至20个碳原子、2至15个碳原子、2至10个碳原子、或约2至8个碳原子。在一些实施方案中,杂环烷基具有1至5个杂原子、1至4个杂原子、1至3个杂原子、或1至2个杂原子。杂环烷基的环中的碳原子或杂原子可被氧化以形成羰基、N-氧化物或磺酰基(或其它氧化键)或氮原子可被季铵化。在一些实施方案中,杂环烷基部分为C_{2-7}单环杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基为吗啉环、吡咯烷环、哌嗪环、哌啶环、四氢吡喃环、四氢吡啶、氮杂环丁烷环或四氢呋喃环。

[0536] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语"杂环烷基烷基"是指式杂环烷基-烷基-的基团。在一些实施方案中,烷基部分具有1至4个、1至3个、1至2个、或1个碳原子。在一些实施方案中,烷基部分为亚甲基。在一些实施方案中,杂环烷基部分具有3至10个环成员、4至10个环成员、或3至7个环成员。在一些实施方案中,杂环烷基为单环或双环的。在一些实施方案中,杂环烷基部分为单环的。在一些实施方案中,杂环烷基部分为C_{2-7}单环杂环烷基。

[0537] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语"芳基"是指单环或多环(例如稠环系统)芳族烃部分,例如但不限于苯基、1-萘基、2-萘基等。在一些实施方案中,芳基具有6至10个碳原子或6个碳原子。在一些实施方案中,芳基为单环或双环基团。在一些实施方案中,芳基为苯基或萘基。

[0538] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语"芳烷基"是指式芳基-烷基-的基团。在一些实施方案中,烷基部分具有1至4个、1至3个、1至2个、或1个碳原子。在一些实施方

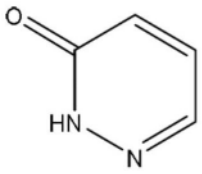
案中,烷基部分为亚甲基。在一些实施方案中,芳基部分为苯基。在一些实施方案中,芳基为单环或双环基团。在一些实施方案中,芳烷基为苯甲基。

[0539] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“杂芳基”是指具有一个或多个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员的单环或多环(例如稠环系统)芳族烃部分。在一些实施方案中,杂芳基为具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环或双环基团。示例性杂芳基包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、嘌呤基、咔唑基、苯并咪唑基、吲哚啉基、吡咯基、唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并异噁唑基、咪唑并[1,2-b]噻唑基等。杂芳基的环中的碳原子或杂原子可被氧化以形成羰基、N-氧化物或磺酰基(或其它氧化键)或氮原子可被季铵化,其条件为保留环的芳族性质。在一些实施方案中,杂芳基具有3至10个碳原子、3至8个碳原子、3至5个碳原子、1至5个碳原子、或5至10个碳原子。在一些实施方案中,杂芳基含有3至14个、4至12个、4至8个、9至10个或5至6个成环原子。在一些实施方案中,杂芳基具有1至4个、1至3个、或1至2个杂原子。

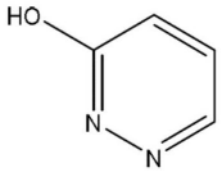
[0540] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“杂芳烷基”是指式杂芳基-烷基-的基团。在一些实施方案中,烷基部分具有1至4个、1至3个、1至2个、或1个碳原子。在一些实施方案中,烷基部分为亚甲基。在一些实施方案中,杂芳基部分为具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环或双环基团。在一些实施方案中,杂芳基部分具有5至10个碳原子。

[0541] 本文所述的化合物可为不对称的(例如具有一个或多个立体中心)。除非另外指明,否则所有立体异构体,例如对映异构体和非对映异构体是预期的。含有被不对称取代的碳原子的本发明化合物可以光学活性或外消旋形式分离。本领域已知从光学非活性原料制备光学活性形式的方法,例如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成。本文中所述的化合物中也可存在烯烃、C=N双键等的几何异构体,并且所有此类稳定异构体都涵盖于本发明中。本发明化合物的顺式和反式几何异构体可以异构体的混合物形式或以分开的异构体形式分离。

[0542] 本发明化合物还包括互变异构形式。互变异构形式由单键与相邻双键的交换以及伴随的质子迁移而产生。互变异构形式包括处于具有相同经验式和总电荷的异构质子化状态的质子转移互变异构体。示例性质子转移互变异构体包括酮-烯醇对、酰胺-亚氨酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对以及其中质子可占据杂环系统的两个或更多个位置的环状形式,例如1H-和3H-咪唑,1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑,1H-和2H-异吲哚,以及1H-和2H-吡唑。互变异构形式可处于平衡状态或通过适当取代而在空间上锁定至一种形式。互变异构形式的实例哒嗪-3(2H)-酮和哒嗪-3-醇描绘如下:

[0543] 

哒嗪-3(2*H*)-酮



哒嗪-3-醇。

[0544] 本发明的化合物还包括中间体或最终化合物中出现的原子的所有同位素。同位素

包括原子数相同但质量数不同的那些原子。举例来说,氢的同位素包括氚和氘。在一些实施方案中,本发明化合物包括至少一个氘原子。

[0545] 除非另有规定,否则如本文所用的术语“化合物”意在包括所描绘结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。

[0546] 所有化合物及其药学上可接受的盐可被发现与例如水和溶剂的其它物质一起(例如呈水合物和溶剂合物形式)或者可被分离。

[0547] 在一些实施方案中,本发明的化合物或其盐基本上被分离。“基本上被分离”意指所述化合物至少部分或基本上与其形成或检测环境分离。部分分离可包括例如富集有本发明化合物的组合物。基本分离可包括组合物含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%的本发明化合物或其盐。用于分离化合物及其盐的方法是本领域中的常规方法。

[0548] 如本文所用,术语“结晶”或“结晶型”是指化合物的结晶固体形式,包括但不限于单组分或多组分晶型,例如包括溶剂化物、水合物、晶笼化合物和共晶体。如本文所用,“结晶型”意在是指结晶物质的特定晶格构型。相同物质的不同结晶型通常具有不同结晶晶格(例如单位晶胞),其归于各结晶形式所特有的不同物理特性。在一些情况下,不同晶格构型具有不同的水或溶剂含量。不同结晶晶格可通过例如X射线粉末衍射(XRPD)的固态表征方法来鉴定。例如差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)、动态气相吸附(DVS)、固态NMR等的其它表征方法进一步帮助鉴定结晶型以及帮助确定稳定性和溶剂/水含量。

[0549] 物质的结晶型包括溶剂化(例如水合)和非溶剂化(例如无水)形式。水合形式是在晶格中包括水的结晶型。水合形式可为化学计量水合物,其中水以特定水/分子比率存在于晶格中,例如针对半水合物、单水合物、二水合物等。水合形式也可为非化学计量的,其中水含量是可变的并且取决于例如湿度的外部条件。

[0550] 如本文所用,术语“基本上结晶”意指本发明的盐(或其水合物或溶剂化物)的样品或制剂的大部分重量为结晶的并且样品的剩余部分为相同化合物的非结晶形式(例如非晶型)。在一些实施方案中,基本上结晶样品具有至少约95%结晶度(例如相同化合物的非结晶形式的约5%)、优选至少约96%结晶度(例如相同化合物的非结晶形式的约4%)、更优选至少约97%结晶度(例如相同化合物的非结晶形式的约3%)、甚至更优选至少约98%结晶度(例如相同化合物的非结晶形式的约2%)、仍更优选至少约99%结晶度(例如相同化合物的非结晶形式的约1%)并且最优选约100%结晶度(例如相同化合物的非结晶形式的约0%)。在一些实施方案中,术语“完全结晶”意指至少约99%或约100%结晶度。

[0551] 结晶型最常通过XRPD表征。反射(峰)的XRPD图通常视为特定结晶形式的指纹。众所周知,XRPD峰的相对强度可尤其取决于样品制备技术、晶体大小分布、过滤器、样品安装程序和所用特定仪器而广泛变化。在一些情况下,取决于仪器类型或设定(例如是否使用Ni过滤器),可观测到新峰或现有峰可能会消失。如本文所用,术语“峰”是指具有最大峰高度/强度的至少约4%的相对高度/强度的反射。此外,仪器变化和其它因素可影响2θ值。因此,峰分配(例如本文报道的分配)可变化±约0.2°(2θ),并且如本文在XRPD的情形下所用,术语“基本上”意在涵盖上文所提及的变化。

[0552] 以相同方式,与DSC、TGA或其它热实验有关的温度读数可取决于仪器、特定设定、样品制备等而改变约±3℃。举例来说,在DSC的情况下,已知所观测的温度将取决于温度变

化速率以及所用的样品制备技术和特定仪器。因此,如上文所指出,本文中报道的与DSC热分析图相关的值可改变±3℃。因此,具有“基本上”如附图中的任一者中所示的DSC热分析图的本文中报道的结晶型应理解为容纳这种变化。

[0553] 如本文所用,并且除非另有规定,否则术语“约”当与提供用于描述特定固体形式(例如特定温度或温度范围,例如描述熔融、脱水或玻璃化转变;质量变化,例如随温度或湿度而变的质量变化;就例如质量或百分比而言的溶剂或水含量;或峰位置,例如在通过例如^{13}C NMR、DSC、TGA和XRPD的分析中)的数值或数值范围结合使用时,指示所述数值或数值范围可在本领域普通技术人员认为合理的程度上偏离,同时仍描述特定固体形式。

[0554] 短语“药学上可接受”在本文中用于指在合理医学判断的范围内适用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理益处/风险比相匹配的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0555] 本发明还包括本文所描述的化合物的药学上可接受的盐。如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物是通过将现有酸或碱部分转化为其盐形式而被修饰。药学上可接受的盐的实例包括(但不限于)碱性残基(例如胺)的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基(例如羧酸)的碱金属盐或有机盐;等。本发明的药学上可接受的盐包括例如从无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的无毒盐。本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。一般来说,这类盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量量的适当碱或酸在水中或有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备。合适的盐的清单可见于Remington’s Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,第1418页和Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977),所述文献各自通过引用整体并入本文中。

[0556] 合成

[0557] 本发明化合物(包括其盐)可使用已知有机合成技术制备并且可根据众多可能的合成途径中的任一种来合成。

[0558] 用于制备本发明化合物的反应可在合适的溶剂中进行,所述溶剂可由有机合成领域的技术人员容易地选择。合适的溶剂可在进行反应的温度,例如可在溶剂的冻结温度至溶剂的沸点温度范围内的温度下与原料(反应物)、中间体或产物基本上不反应。给定反应可在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中进行。取决于特定反应步骤,适合于特定反应步骤的溶剂可由熟练技术人员选择。

[0559] 本发明化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。需要保护和脱保护,以及选择适当保护基,可由本领域技术人员容易地确定。保护基的化学性质可见于例如T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,Wiley&Sons,Inc.,New York(1999)中,所述文献通过引用整体并入本文中。

[0560] 反应可根据本领域已知的任何合适的方法来加以监测。举例来说,产物形成可通过光谱手段(例如核磁共振光谱法(例如^{1}H或^{13}C)、红外光谱法、分光光度法(例如UV-可见)或质谱法)或通过色谱法(例如高效液相色谱法(HPLC)或薄层色谱法)来监测。

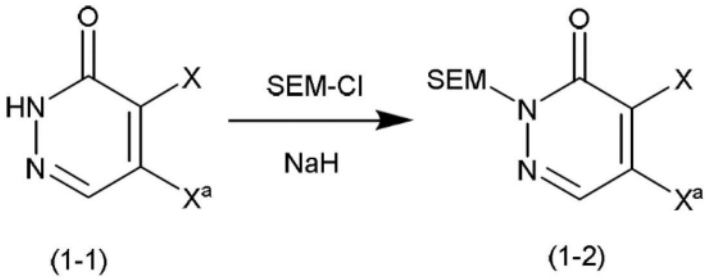
[0561] 如本文所用的表述“环境温度”、“室温”和“RT”在本领域中理解为并且一般是指大约进行反应的房间的温度,例如温度为约20℃至约30℃的温度,例如反应温度。

[0562] 式I的化合物可根据文献中已知的许多制备途径来制备。用于制备本发明化合物

的示例性合成方法提供于以下方案中。除非另外指出,否则所有取代基都如本文中所定义。

[0563] 在方案1中描绘的工艺中,式(1-1)的被适当取代的含卤素化合物(即,X^a=Cl或Br)是通过在氢化钠(NaH)存在下用2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(“SEM-Cl”)处理而以式(1-2)化合物的2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基醚(“SEM”)形式保护。

[0564] 方案1

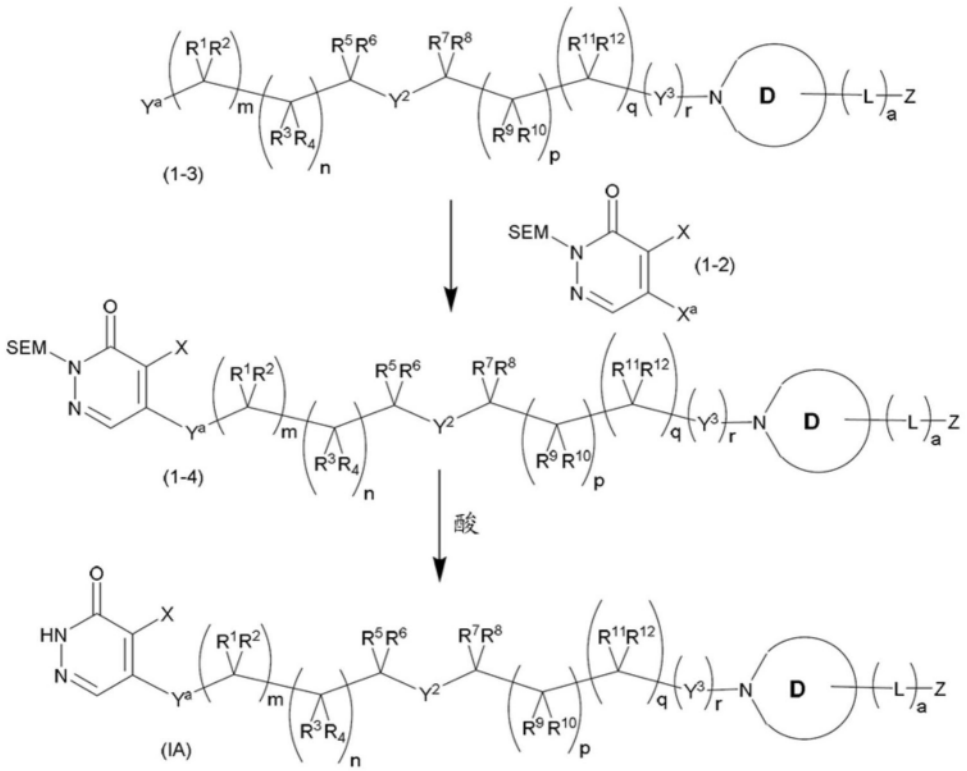
[0565] 

(1-1) (1-2)

[0566] 式(1-2)化合物可与多种亲核试剂反应,以在脱除SEM保护基之后得到式(I)化合物,如方案2-4中所示。

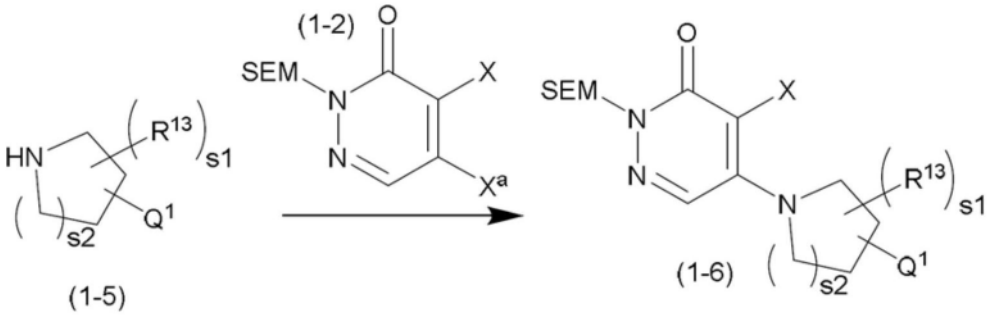
[0567] 在方案2中描绘的工艺中,式(1-2)化合物(其中Y^a为O、NR^Y或S)与具有式(1-3)的化合物在碱(例如三乙胺或Cs_2CO_3)存在下反应,得到式(1-4)化合物。用酸(例如三氟乙酸或盐酸)脱保护,得到式(IA)化合物。

[0568] 方案2

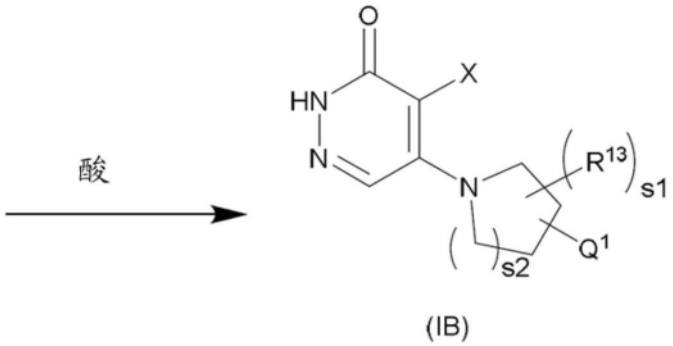
[0569] 

[0570] 在方案3中描绘的工艺中,式(1-2)化合物与具有式(1-5)的化合物在碱(例如三乙胺或Cs_2CO_3)存在下反应,得到式(1-6)化合物。用酸(例如三氟乙酸或盐酸)脱保护,得到式(IB)化合物。

[0571] 方案3

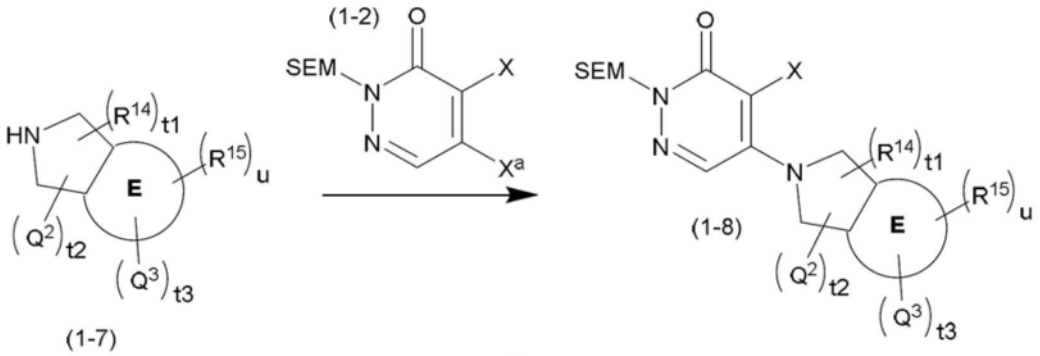


[0572]

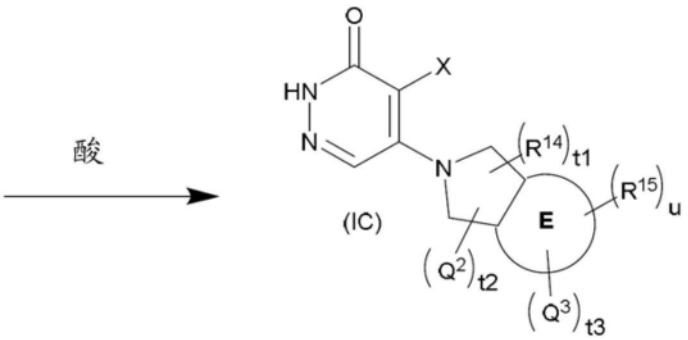


[0573] 在方案4中描绘的工艺中,式(1-2)化合物与具有式(1-7)的化合物在碱(例如三乙胺或Cs_2CO_3)存在下反应,得到式(1-8)化合物。用酸(例如三氟乙酸或盐酸)脱保护,得到式(IC)化合物。

[0574] 方案4



[0575]



[0576] 使用方法

[0577] 本发明化合物可抑制PARP7的活性。举例来说,本发明化合物可用于通过向细胞、个体或患者施用抑制量的本发明化合物来抑制细胞中或需要抑制酶的个体或患者中的PARP7活性。

[0578] 作为PARP7抑制剂,本发明化合物可用于治疗与PARP7的异常表达或活性相关的各

种疾病。举例来说,本发明化合物可用于治疗癌症。在一些实施方案中,根据本发明可治疗的癌症包括乳腺癌、中枢神经系统癌、子宫内膜癌、肾癌、大肠癌、肺癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、头颈癌(上呼吸消化道癌)、尿道癌、结肠癌和其它癌症。

[0579] 在一些实施方案中,根据本发明可治疗的癌症包括造血性恶性病,例如白血病和淋巴瘤。示例性淋巴瘤包括霍奇金氏或非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、B细胞淋巴瘤(例如弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL))、慢性淋巴细胞性淋巴瘤(CLL)、T细胞淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤(Burkett's lymphoma)。示例性白血病包括急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)和慢性骨髓性白血病(CML)。

[0580] 可通过施用本发明化合物治疗的其它癌症包括肝癌(例如肝细胞癌)、膀胱癌、骨癌、神经胶质瘤、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、上皮癌、食道癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、胰腺癌、胆囊癌、胃癌、胃肠道肿瘤、头颈癌(上呼吸消化道癌)、肠癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、肾癌、喉癌、肝癌(例如肝细胞癌)、肺癌、前列腺癌、直肠癌、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌和子宫癌。

[0581] 在一些实施方案中,可通过施用本发明化合物治疗的癌症为多发性骨髓瘤、DLBCL、肝细胞癌、膀胱癌、食道癌、头颈癌(上呼吸消化道癌)、肾癌、前列腺癌、直肠癌、胃癌、甲状腺癌、子宫癌和乳腺癌。

[0582] 本发明的PARP7抑制剂也可在例如心脏病学、病毒学、神经退化、炎症和疼痛,特别是疾病通过PARP7的过度表达或活性增加表征的疾病领域中的PARP7相关病症中具有治疗效用。

[0583] 如本文所用,术语"细胞"意在是指体外、离体或体内的细胞。在一些实施方案中,离体细胞可为从有机体(例如哺乳动物)切除的组织样品的一部分。在一些实施方案中,体外细胞可为细胞培养物中的细胞。在一些实施方案中,体内细胞是存活于有机体(例如哺乳动物)中的细胞。

[0584] 如本文所用,术语"接触"是指将所示部分汇集于体外系统或体内系统中。举例来说,使PARP7或细胞与本发明化合物"接触"包括向具有PARP7的个体或患者,例如人类施用本发明化合物,以及例如将本发明化合物引入至包含含有PARP7的细胞或纯化制剂的样品中。

[0585] 如本文所用,术语"个体"或"患者"可互换使用,是指哺乳动物,并且特别是人类。

[0586] 如本文所用,短语"治疗有效量"是指在组织、系统、动物、个体或人类中引起研究人员、兽医、医生或其它临床医师所寻求的生物或药物反应的活性化合物或医药剂的量。

[0587] 如本文所用,术语"治疗(treating/treatment)"是指1)抑制经历或显示疾病的病理学或症状学的个体的疾病(即,遏制病理学和/或症状学进一步发展),或2)改善经历或显示疾病的病理学或症状学的个体的疾病(即,逆转病理学和/或症状学)。

[0588] 如本文所用,术语"预防(preventing/prevention)"是指预防可能易患疾病但尚未经历或显示疾病的病理学或症状学的个体的疾病。

[0589] 组合疗法

[0590] 一种或多种额外医药剂或治疗方法,例如化学治疗剂或其它抗癌剂、免疫增强剂、免疫抑制剂、免疫疗法、辐射、抗肿瘤和抗病毒疫苗、细胞因子疗法(例如IL2、GM-CSF等)和/或激酶(酪氨酸或丝氨酸/苏氨酸)、表观遗传或信号转导抑制剂可与本发明化合物组合使

用。所述药剂可以单一剂型的形式与本发明化合物组合,或所述药剂可以单独剂型的形式同时或依序施用。

[0591] 适合与本发明化合物组合用于治疗癌症的药剂包括化学治疗剂、靶向癌症疗法、免疫疗法或放射疗法。本发明化合物可有效地与抗激素剂组合以治疗乳腺癌和其它肿瘤。合适的实例为抗雌激素剂,包括但不限于他莫昔芬(tamoxifen)和托瑞米芬(toremifene);芳香酶抑制剂,包括但不限于来曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)和依西美坦(exemestane);肾上腺皮质类固醇(例如强的松(prednisone));孕激素(例如醋酸甲地孕酮);和雌激素受体拮抗剂(例如氟维司群(fulvestrant))。适用于治疗前列腺癌和其它癌症的抗激素剂也可与本发明化合物组合。这些包括抗雄激素,包括但不限于氟他胺(flutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)和尼鲁胺(nilutamide);促黄体素释放激素(LHRH)类似物,包括亮丙瑞林(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin)、曲普瑞林(triptorelin)和组胺瑞林(histrelin);LHRH拮抗剂(例如地加瑞克(degarelix));雄激素受体阻断剂(例如恩杂鲁胺(enzalutamide));和抑制雄激素产生的药剂(例如阿比特龙(abiraterone))。

[0592] 血管生成抑制剂与FGFR抑制剂的组合可在一些肿瘤中有效。这些包括针对VEGF或VEGFR的抗体或VEGFR的激酶抑制剂。针对VEGF的抗体或其它治疗蛋白包括贝伐单抗(bevacizumab)和阿柏西普(aflibercept)。VEGFR激酶抑制剂和其它抗血管生成抑制剂包括但不限于舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、阿西替尼(axitinib)、西地尼布(cediranib)、帕佐泮尼(pazopanib)、瑞戈非尼(regorafenib)、布立尼布(brivanib)和凡德他尼(vandetanib)。

[0593] 合适的化学治疗剂或其它抗癌剂包括例如烷基化剂(包括但不限于氮芥(nitrogen mustard)、乙烯亚胺衍生物、磺酸烷基酯、亚硝基脲和三氮烯),例如尿嘧啶氮芥、氮芥(chlormethine)、环磷酰胺(Cytoxan™)、异环磷酰胺、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三亚乙基-三聚氰胺、三亚乙基硫代磷胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、链脲佐菌素(streptozocin)、达卡巴嗪(dacarbazine)和替莫唑胺(temozolomide)。

[0594] 其它抗癌剂包括分别针对检查点或协同刺激分子如CTLA-4、PD-1、PD-L1或4-1BB的抗体治疗剂,或针对细胞因子(IL-10、TGF-β等)的抗体。示例性癌症免疫疗法抗体包括派立珠单抗(pembrolizumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、纳武单抗(nivolumab)、阿特珠单抗(atezolizumab)和德瓦鲁单抗(durvalumab)。额外抗癌剂包括针对血液癌症的表面分子的抗体治疗剂,例如奥伐木单抗(ofatumumab)、利妥昔单抗(rituximab)和阿仑单抗(alemtuzumab)。

[0595] 安全且有效施用大部分这些化学治疗剂的方法是本领域技术人员已知的。另外,其施用描述于标准文献中。举例来说,许多化学治疗剂的施用描述于"Physicians'Desk Reference"(PDR,例如1996版,Medical Economics Company,Montvale,NJ)中,所述文献的公开内容通过引用并入本文中,如同阐述其全文一样。

[0596] 医药制剂和剂型

[0597] 本发明化合物当用作药剂时可以药物组合物形式施用。药物组合物是指本发明化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体的组合。这些组合物可以医药领域众所周知的方式制备,并且可通过多种途径施用,这取决于是否需要局部或全身治疗

和所治疗的区域。施用可为经口、局部(包括经眼和至粘膜,包括鼻内、经阴道和直肠递送)、经肺(例如通过吸入或吹入粉末或气雾剂,包括通过喷雾器;气管内、鼻内、表皮和透皮)、经眼或肠胃外。

[0598] 本发明还包括药物组合物,其含有上述本发明化合物中的一或多者与一种或多种药学上可接受的载体的组合作为活性成分。在制备本发明的组合物时,通常将活性成分与赋形剂混合,通过赋形剂稀释或包封于呈例如胶囊、药囊、纸或其它容器形式的此类载体中。当赋形剂充当稀释剂时,其可为固体、半固体或液体材料,其充当活性成分的媒介物、载体或介质。因此,组合物可呈以下形式:片剂、丸剂、散剂、糖锭、药囊、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或于液体介质中)、含有例如高达10重量%的活性化合物的软膏、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液和无菌封装粉末。

[0599] 组合物可以单位剂型配制。术语“单位剂型”是指适合以单位剂量形式用于人类受试者和其它哺乳动物的物理离散单位,每个单位含有经计算以产生所需治疗效果的预定量的活性物质,其与合适的医药赋形剂结合。

[0600] 活性化合物可在宽剂量范围内有效,并且一般以药学上有效量施用。然而,应理解,实际上施用的化合物量通常将由医师根据相关情况来决定,所述相关情况包括待治疗的疾患,所选择的施用途径,所施用的实际化合物,个体患者的年龄、体重和反应,患者症状的严重程度等。

[0601] 为了制备固体组合物(例如片剂),将主要活性成分与医药赋形剂混合以形成含有本发明化合物的均匀混合物的固体预配制组合物。当将这些预配制组合物称为均匀组合物时,活性成分通常均匀分散在整个组合物中,以便所述组合物可容易地再分成同等有效的单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊。这种固体预制剂然后细分成含有例如0.1至约500mg本发明的活性成分的上文所述类型的单位剂型。

[0602] 本发明的片剂或丸剂可被包衣或以其它方式混配以提供具有延长作用的优点的剂型。举例来说,片剂或丸剂可包含内部剂量和外部剂量组分,后者呈包覆前者的包膜形式。两种组分可由肠溶层隔开,所述肠溶层用于防止在胃中崩解并允许内部组分完整进入十二指肠或释放延迟。多种材料可用于此类肠溶层或肠溶衣,这样的材料包括多种聚合酸和聚合酸与例如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素的材料的混合物。

[0603] 可并有本发明的化合物和组合物以用于经口或通过注射施用的液体形式包括水溶液;适当调味的糖浆、水性或油性悬浮液;和具有可食用油(例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)的调味乳液;以及酏剂和类似医药媒介物。

[0604] 用于吸入或吹入的组合物包括于药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液以及散剂。液体或固体组合物可含有如上文所述的合适的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,通过经口或经鼻呼吸道途径施用组合物以用于局部或全身性作用。组合物可通过使用惰性气体雾化。雾化溶液可直接从雾化装置吸入或雾化装置可连接至面罩托或间歇性正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉末组合物可从以适当方式递送制剂的装置经口或经鼻施用。

[0605] 向患者施用的化合物或组合物的量将取决于所施用的物质、施用目的(例如预防或治疗)、患者状态、施用方式等而变化。在治疗性应用中,可向已患有疾病的患者以足以治愈或至少部分地遏制疾病和其并发症的症状的量施用组合物。有效剂量将取决于所治疗的

疾病状况,以及由主治临床医师根据例如疾病严重程度、患者的年龄、体重和一般条件等的因素来判断。

[0606] 向患者施用的组合物可呈上文所述的药物组合物形式。这些组合物可通过常规灭菌技术灭菌,或者可进行无菌过滤。水溶液可被封装以按原样使用或冻干,冻干制剂在施用之前与无菌水性载体组合。

[0607] 本发明化合物的治疗剂量可根据例如进行治疗的特定用途、化合物的施用方式、患者的健康和状况以及主治医师的判断而变化。药物组合物中本发明化合物的比例或浓度可根据包括剂量、化学特性(例如疏水性)和施用途径的多种因素而变化。举例来说,本发明化合物可以含有约0.1至约10%w/v的化合物的水性生理缓冲溶液形式提供以用于肠胃外施用。一些典型剂量范围为每天每公斤体重约1μg至约1g。在一些实施方案中,剂量范围是每天每公斤体重约0.01mg至约100mg。剂量可能取决于例如以下的变量:疾病或病症的类型和进展程度、特定患者的总体健康状况、所选化合物的相对生物功效、赋形剂的制剂和其施用途径。有效剂量可从来源于体外或动物模型测试系统的剂量反应曲线外推得到。

[0608] 本发明化合物也可与一种或多种额外活性成分组合配制,所述一种或多种额外活性成分可包括任何医药剂,例如抗病毒剂、抗癌剂、疫苗、抗体、免疫增强剂、免疫抑制剂、消炎剂等。

[0609] 实施例

[0610] 设备:^{1}H NMR光谱是使用Bruker AVANCE 300MHz/400MHz光谱仪在300或400MHz处记录。NMR解释是使用Bruker Topspin软件进行以指定化学位移和多重性。在观测到两个相等或不相等高度的相邻峰的情况下,这两个峰可标记为多重峰或双重峰。在双重峰的情况下,可使用此软件指定耦合常数。在任何给定实施例中,由于被水和/或溶剂峰遮蔽,可能无法观测到一个或多个质子。LCMS设备和条件如下:

[0611] 1.LC(碱性条件):Shimadzu LC-20AD,二元泵,二极管阵列检测器。柱:Kinetex 2.6μm EVO C18 100A,50×3.0mm,2.6um。流动相:A:水/5mM NH_4HCO_3,B:乙腈。流动速率:1.2mL/min,在40℃下。检测器:254nm,220nm。梯度停止时间,2.9分钟。时间表:

[0612]

T(分钟)	A(%)	B(%)
0.01	90	10
2.10	5	95
2.70	5	95
2.90	90	10

[0613] 2.LC(酸性条件):Shimadzu LC-20AD,二元泵,二极管阵列检测器。柱:Ascentis Express C18,50×3.0mm,2.7um。流动相:A:水/0.05%TFA,B:乙腈/0.05%TFA。流动速率:1.5mL/min,在40℃下。检测器:254nm,220nm。梯度停止时间,2.9分钟。时间表:

[0614]

T(分钟)	A(%)	B(%)
0.01	90	5
2.10	5	95
2.70	5	95
2.90	90	5

[0615] 1.S:LCMS-2020,Quadrupole LC/MS,离子源:ES-API,TIC:90～900m/z,碎裂器:

60,干燥气流:15L/min,喷雾气流:1.5L/min,干燥气体温度:250℃,Vcap:1100V。

[0616] 2.样品制备:将样品以1～10mg/mL溶解于ACN或甲醇中,然后经由0.22μm滤膜过滤。注射体积:1～10μL。

[0617] XRPD分析:对于XRPD分析,使用PANalytical Empyrean/X'Pert3 X射线粉末衍射仪。使用的XRPD参数列出如下:

[0618] XRPD参数

[0619]

参数	CPE-026 (反射模式)	CPE-135 (反射模式)	CPE-221 (反射模式)
型号	Empyrean	X' Pert3	X' Pert3
X射线波长	Cu，kα，Kα1 (Å): 1.540598，Kα2 (Å): 1.544426 Kα2/Kα1 强度比: 0.50	Cu，kα，Kα1 (Å): 1.540598，Kα2 (Å): 1.544426 Kα2/Kα1 强度比: 0.50	Cu，kα，Kα1 (Å): 1.540598，Kα2 (Å): 1.544426 Kα2/Kα1 强度比: 0.50
X射线管设定	45 kV，40 mA	45 kV，40 mA	45 kV，40 mA
发散狭缝	自动	1/8°	1/8°
扫描模式	连续	连续	连续
扫描范围(2θ/°)	3°~40°	3°~40°	3°~40°
步长(2θ/°)	0.0167	0.0263	0.0263
扫描步长时间(秒)	17.780	46.665	39.525
测试时间(秒)	5 分 30 秒	5 分 04 秒	4 分 27 秒

[0620] 术语"2Th"是指2θ。术语"FWIM"是指半高全宽。术语"rel.int."是指相对强度。

[0621] DSC/TGA分析:TGA数据是使用获自TA Instruments的TA Q5000/Q5500 TGA收集。DSC是使用来自TA Instruments的TA Q2000/Q2500 DSC进行。所用详细参数列出如下:

[0622] 用于TGA和DSC的参数

[0623]

参数	TGA	DSC
方法	匀变	匀变
样品盘	铝,开口	铝,旋紧
温度	RT-所需温度	25℃-所需温度
加热速率	10℃/min	10℃/min
吹扫气体	N_2	N_2

[0624] DVS分析:DVS是经由SMS(Surface Measurement Systems)DVS Intrinsic测量的。在25℃下的相对湿度是针对LiCl、$Mg(NO_3)_2$和KCl的潮解点校准。用于DVS测试的参数列出如

下：

[0625] 用于DVS测试的参数

[0626]

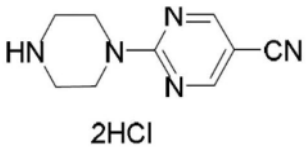
参数	DVS
温度	25℃
样品大小	10~20 mg
气体和流动速率	N_2，200 mL/min
dm/dt	0.002%/min
最小dm/dt稳定性持续时间	10 min
最大平衡时间	180 min
RH范围	95% RH-0% RH-95% RH
RH步长	10% (90% RH-0% RH-90% RH) 5% (95% RH-90% RH和90% RH-95% RH)

[0627] RH＝相对湿度。dm/dt＝随时间推移的水分含量变化率。

[0628] 定义:ACN(乙腈);Ac_2O(乙酸酐);AIBN(2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈);BHMPO(N1,N2-双(4-羟基-2,6-二甲基苯基)乙二酰胺);Boc(叔丁氧基羰基);Boc_2O(二碳酸二叔丁酯);CAN(硝酸铈(IV)铵);CsF(氟化铯);CuI(碘化铜);CCl_4(四氯化碳);CH_3CN(乙腈);$CDCl_3$(氘化氯仿);CD_3OD(氘化甲醇);$Cu(acac)_2$(乙酰基丙酮酸铜(II));Dess Martin(1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯并碘氧杂环戊-3-(1H)-酮);DBU(1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯);DCM(二氯甲烷);DEA(二乙胺);DEAD(偶氮二甲酸二乙酯);DIAD(偶氮二甲酸二异丙酯);DIPEA(N,N-二异丙基乙胺);DMF(N,N-二甲基甲酰胺);DMAP(4-二甲基氨基吡啶);DMSO(二甲亚砜);DMSO-d_6(氘化二甲亚砜);DPPA(二苯基膦酰基叠氮化物);eq(当量);EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺);EtOAc(乙酸乙酯);EtOH(乙醇);g(克);h(小时);Grubbs第2代催化剂(1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基)二氯(苯基亚甲基)(三环己基膦)钌;(HATU(1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐);HOBT(羟基苯并三唑);^1H NMR(质子核磁共振);HCl(盐酸);Hz(赫兹);IPA(异丙醇);K_2CO_3(碳酸钾);L(公升);LiCl(氯化锂);LCMS(液相色谱-质谱法);M(摩尔);MeOH(甲醇);mg(毫克);MHz(兆赫兹);min(分钟);MtBE(甲基叔丁基醚);mL(毫升),mmol(毫摩尔);Ms_2O(甲磺酸酐);NaCl(氯化钠);NaH(氢化钠);NaHMDS(双(三甲基甲硅烷基)氨基钠);NH_4Cl(氯化铵);NaN_3(叠氮化钠);NBS(N-溴代丁二酰亚胺);NMP(N-甲基-2-吡咯烷酮);Pd(烯丙基)Cl_2(双(η3-烯丙基)二(μ-氯)二钯(II));Pd(dppf)Cl_2([1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II));制备型HPLC(制备型高效液相色谱法);ppm(百万分率);PMB(4-甲氧基苯甲基);Rockphos(2-二(叔丁基)膦基-2,4,6'-三异丙基-3-甲氧基-6-甲基联苯));RT(室温);SEM(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基);SEMCl(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯);TBAF(四丁基氟化铵);TEA(三乙胺);THF(四氢呋喃);TsCl(甲苯磺酰氯);tR(保留时间);T3P(1-丙烷膦酸酐);TfOH(三氟甲磺酸);TFA(三氟乙酸);TLC(薄层色谱法);TMSI(碘三甲基硅烷);v/v(体积/体积)。

[0629] 中间体的合成

[0630] Int-A1:2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈二盐酸盐

[0631] 

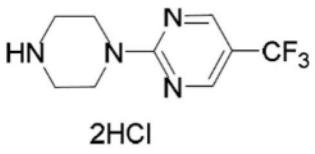
[0632] 步骤1:4-(5-氰基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0633] 将2-氯嘧啶-5-甲腈(5g,35.83mmol,1当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6.7g,35.97mmol,1.00当量)和K_2CO_3(9.9g,71.63mmol,2.00当量)于NMP(80mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。将所得混合物用1L水稀释,并且通过过滤收集固体并通过烘箱干燥,得到8.4g呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$290.15。

[0634] 步骤2:2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈二盐酸盐

[0635] 将4-(5-氰基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(8.4g,29.03mmol,1当量)于HCl/二噁烷(40mL,4M)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液,得到6.4g(76%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$190.10。

[0636] Int-A2:2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶二盐酸盐

[0637] 

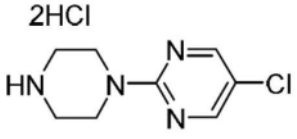
[0638] 步骤1:4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0639] 将2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(100g,550mmol,1.05当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(96.7g,520mmol,1当量)和K_2CO_3(151.8g,1100mmol,2当量)于NMP(800mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时,接着添加2.5L H_2O。通过过滤收集固体,得到190g(94%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$333.16。

[0640] 步骤2:2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶

[0641] 将4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(190g,571.73mmol,1当量)于HCl/二噁烷(800mL/4M)中的溶液在室温下搅拌1小时。通过过滤收集固体,得到154g(99%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$199.08。

[0642] Int-A3:5-氯-2-(哌嗪-1-基)嘧啶二盐酸盐

[0643] 

[0644] 步骤1:4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

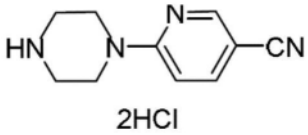
[0645] 将2,5-二氯嘧啶(19.4g,13.00mmol,1.05当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(23g,12.40mmol,1当量)和K_2CO_3(34g,25.00mmol,2当量)于NMP(500mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时,接着添加600mL H_2O,将其添加至所得溶液。通过过滤收集固体,得到41g呈白色固体状的粗标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$299.13。

[0646] 步骤2:5-氯-2-(哌嗪-1-基)嘧啶二盐酸盐

[0647] 将4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(41g,14.00mmol,1当量)于HCl/二噁烷

(500mL/4M)中的溶液在室温下搅拌1小时。通过过滤收集固体,得到26.7g呈白色固体状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$199.08。

[0648] Int-A4:6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈二盐酸盐

[0649] 

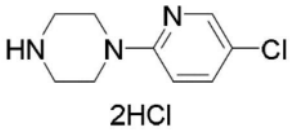
[0650] 步骤1:4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0651] 将6-氯吡啶-3-甲腈(90g,650mmol,1.05当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(114.3g,620mmol,1当量)和K_2CO_3(171.1g,124mmol,2当量)于NMP(500mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时,接着添加1.5L H_2O,将其添加至所得溶液。通过过滤收集固体,得到195g呈白色固体状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$289.17。

[0652] 步骤2:6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈二盐酸盐

[0653] 将4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(195g,680mmol,1当量)和HCl/二噁烷(800mL/4M)在室温下搅拌1小时。通过过滤收集固体,得到160g呈白色固体状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$189.12。

[0654] Int-A5:1-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪二盐酸盐

[0655] 

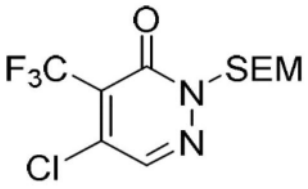
[0656] 步骤1:4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0657] 将哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10g,53.69mmol,1.00当量)、NMP(30mL)、碳酸钾(13.4g,96.95mmol,1.80当量)和2,5-二氯吡啶(8.7g,58.79mmol,1.10当量)的溶液在110℃下搅拌20小时。然后向反应混合物中添加500mL H_2O。通过过滤收集固体,得到10.2g(64%)呈浅黄色固体状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$298.12。

[0658] 步骤2:1-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪二盐酸盐

[0659] 将4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10.2g,34.25mmol,1.00当量)和HCl/二噁烷(50mL/4M)的溶液在室温下搅拌1小时。通过过滤收集固体,得到7.4g(80%)呈浅黄色固体状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$198.07。

[0660] Int-A6:5-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0661] 

[0662] 步骤1:4,5-二溴-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0663] 在0℃下在氮气下向4,5-二溴-2,3-二氢哒嗪-3-酮(3500g,13.78mol,1.00当量)于DMF(30L)中的溶液中分批加入氢化钠(400g,16.56mol,1.20当量)。将所得溶液在室温下搅拌1小时,接着在0℃下滴加[2-(氯甲氧基)乙基]三甲基硅烷(2500g,15.2mol,1.10当量)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后通过添加30L水淬灭反应物。用3×50L EtOAc

萃取所得溶液并且合并有机层。将有机层用3×30L盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到4.2kg标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$384.70。

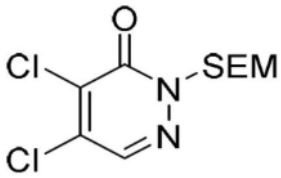
[0664] 步骤2:4-溴-5-氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0665] 向4,5-二溴-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(2200g,5.73mol,1.00当量)于NMP(6L)中的溶液中添加氯化锂(231g,5.73mol,1.00当量)并且将所得溶液在95℃下搅拌4小时。以2000g规模批料再次重复此反应。完成后,将两批反应物合并并且然后通过添加10L水稀释,用3×20L EtOAc萃取并合并有机层。将有机层用3×20L盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过柱色谱法(EtOAc:石油醚,1:50,v/v)纯化残余物。总计,从4.2kg 4,5-二溴-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮物质原料获得2.2kg(59%产率)标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$340.90。

[0666] 步骤3:5-氯-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

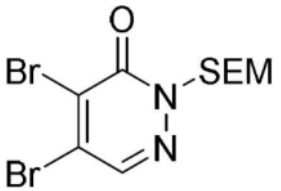
[0667] 在室温下向4-溴-5-氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1100g,3.23mol,1.00当量)于NMP(6L)中的溶液中添加CuI(56g,0.64mol,0.20当量),接着滴加2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(1865g,9.7mol,3.00当量)。在80℃下搅拌所得溶液2小时。然后将反应物通过添加10L水淬灭并且用3×10L EtOAc萃取。将有机层合并并且用3×10L盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过柱色谱法(EtOAc/石油醚,1/100,v/v)纯化残余物,得到1030g(76%)标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$329.00。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.82(s,1H),5.50(d,J=27.3Hz,2H),3.74(dt,J=12.9,8.2Hz,2H),0.97(td,J=8.3,5.0Hz,2H),0.01(d,J=2.1Hz,9H)。

[0668] Int-A7:4,5-二氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0669] 

[0670] 在0℃下搅拌4,5-二氯-2,3-二氢哒嗪-3-酮(10g,60.62mmol,1当量)于DMF(40mL)中的溶液并且在0℃下以数批添加NaH(2.9g,121.23mmol,2当量)。在0℃下搅拌混合物30分钟,接着在0℃下缓慢添加[2-(氯甲氧基)乙基]三甲基硅烷(13g,78.80mmol,1.3当量)。将所得溶液在0℃下再搅拌10分钟。接着通过添加100mL水淬灭反应物。用2×80mL EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层。将所得溶液用3×60mL NaCl(水溶液)萃取并且合并有机层并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(4/96)洗脱的硅胶柱上,得到9g(50%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M-Cl]$^+$295.04。

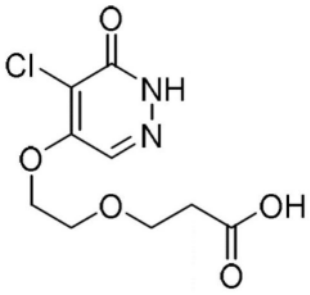
[0671] Int-A8:4,5-二溴-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0672] 

[0673] 在0℃下在氮气下向4,5-二溴-2,3-二氢哒嗪-3-酮(3500g,13.78mol,1.00当量)于DMF(30L)中的溶液中分批添加NaH(400g,16.56mol,1.20当量)。将所得溶液在室温下搅

拌1小时,接着在0℃下滴加2-(氯甲氧基)乙基]三甲基硅烷(2500g,15.2mol,1.10当量)并且在室温下搅拌2小时。接着通过添加30L水淬灭反应物。用3×50LEtOAc萃取所得溶液并且合并有机层。将有机层用3×30L盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到4.2kg标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$384.70。

[0674] Int-A9:3-[2-[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酸

[0675] 

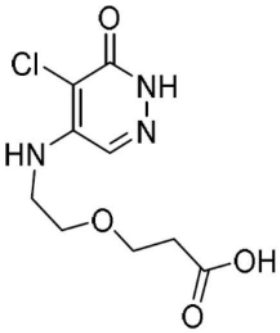
[0676] 步骤1:3-[2-[(5-氯-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酸叔丁酯

[0677] 将3-(2-羟基乙氧基)丙酸叔丁酯(778.8mg,4.09mmol,1.00当量)、$C_{S2}CO_3$(2.66g,8.16mmol,2.00当量)和4,5-二氯-2-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.2g,4.06mmol,1.00当量)于ACN(15mL)中的溶液在80℃下搅拌3小时。滤出固体并减压浓缩所得混合物。将残余物通过利用EtOAc/石油醚(1:1)的硅胶柱色谱法纯化,得到200mg(11%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$449.01。

[0678] 步骤2:3-[2-[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酸

[0679] 将3-[2-[(5-氯-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酸叔丁酯(10mg,0.02mmol,1.00当量)于TFA(2mL)和DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌0.5小时。完成后,在减压下直接浓缩粗产物,得到776mg呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$263.01。

[0680] Int-A10:3-[2-[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]乙氧基]丙酸

[0681] 

[0682] 步骤1:3-(2-(叔丁氧基羰基氨基)乙氧基)丙酸甲酯

[0683] 将N-(2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯(6g,37.2mmol,1.00当量)、氢化钠(2g,83.3mmol,1.50当量)、3-溴丙酸甲酯(6.18g,37.0mmol,1.00当量)于THF(40mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。减压浓缩所得混合物并且通过用EtOAc/石油醚(1:3,v:v)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到1.6g(17%)呈无色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$248.14。

[0684] 步骤2:3-(2-氨基乙氧基)丙酸甲酯盐酸盐

[0685] 将3-(2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]乙氧基)丙酸甲酯(1.6g,6.47mmol,1.00当量)

于HCl/二噁烷(20mL/4M)中的溶液在25℃下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物,得到900mg(95%)呈无色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$148.09。

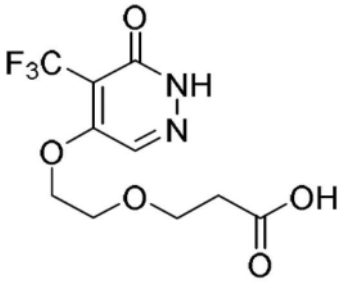
[0686] 步骤3:3-[2-[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]乙氧基]丙酸甲酯

[0687] 将3-(2-氨基乙氧基)丙酸甲酯(955mg,6.5mmol,1.00当量)、4,5-二氯-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.06g,6.43mmol,1.00当量)和TEA(1.95g,19.3mmol,3.00当量)于EtOH(20mL)中的溶液在80℃下搅拌过夜。减压浓缩所得混合物并且通过用EtOAc/石油醚(3:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到1.2g(67%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$276.07。

[0688] 步骤4:3-[2-[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]乙氧基]丙酸

[0689] 将3-[2-[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]乙氧基]丙酸甲酯(1.2g,4.35mmol,1.00当量)和LiOH·H_2O(488mg,11.6mmol,2.00当量)于水(50mL)和MeOH(50mL)中的溶液在50℃下搅拌过夜。减压浓缩所得混合物,得到800mg(70%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$262.05。

[0690] Int-A11:3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丙酸

[0691] 

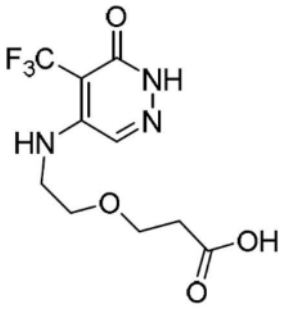
[0692] 步骤1:3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丙酸叔丁酯

[0693] 将Int-A6(1.1g,3.4mmol,1当量)、Cs_2CO_3(2.2g,6.8mmol,2当量)、3-(2-羟基乙氧基)丙酸叔丁酯(649.2mg,3.41mmol,1当量)于MeCN(20mL)中的溶液在室温下搅拌18小时。减压浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(16/84)洗脱的硅胶柱上,得到1g(61%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$483.21。

[0694] 步骤2:3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丙酸

[0695] 将3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丙酸叔丁酯(450mg,0.93mmol,1当量)和TFA(1mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。减压浓缩所得混合物并且通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到110mg(40%)呈白色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$297.06。

[0696] Int-A12:3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙酸

[0697] 

[0698] 步骤1:3-(2-氨基乙氧基)丙酸甲酯

[0699] 将3-(2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]乙氧基)丙酸甲酯(800mg,3.24mmol,1当量)于HCl/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。减压浓缩所得混合物,得到476mg呈黄色粗油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$148.09。

[0700] 步骤2:3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙酸甲酯

[0701] 将3-(2-氨基乙氧基)丙酸甲酯(476mg,3.23mmol,1当量)、TEA(981.8mg,9.70mmol,3当量)和Int-A6(1.06g,3.23mmol,1当量)于EtOH(10mL)中的溶液在室温下搅拌60分钟。真空浓缩所得混合物。将残余物通过用EtOAc/石油醚(28/72,v/v)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到259mg(18%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$440.18。

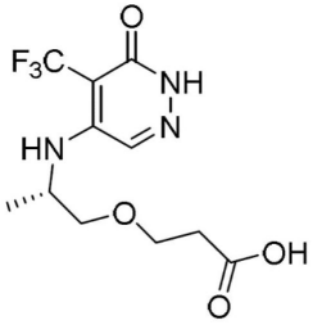
[0702] 步骤3:3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙酸甲酯

[0703] 将3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙酸甲酯(259mg,0.59mmol,1当量)于HCl/二噁烷(10mL/4M)中的溶液在室温下搅拌16小时。减压浓缩所得混合物,得到182mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$310.09。

[0704] 步骤4:3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙酸

[0705] 将3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙酸甲酯(182mg,0.59mmol,1当量)和$LiOH \cdot H_2O$(123.5mg,2.94mmol,5当量)于MeOH(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。用HCl水溶液将溶液的pH值调节至7。将所得溶液用3×3mL DCM萃取并且合并水层并真空浓缩。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到100mg(58%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$296.08。

[0706] Int-A13:3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸

[0707] 

[0708] 步骤1:5-[[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0709] 将Int-A6(8g,24mmol,1当量)、TEA(2.463g,24mmol,1当量)和(2S)-2-氨基丙-1-醇(1.829g,24mmol,1当量)于EtOH(60mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/1)洗脱的硅胶柱上,得到5.39g(58%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS$[M+H]^+$367.44。

[0710] 步骤2:3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸酯

[0711] 将5-[[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙

氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(5.39g,15mmol,1当量)、丙-2-烯酸甲酯(13.24g,147mmol,10当量)和Cs_2CO_3(4.773g,15mmol,1当量)于MeCN(50mL)中的溶液在25℃下搅拌4小时。真空浓缩溶剂,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/1)洗脱的硅胶柱上,得到3.12g(42%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$454.53。

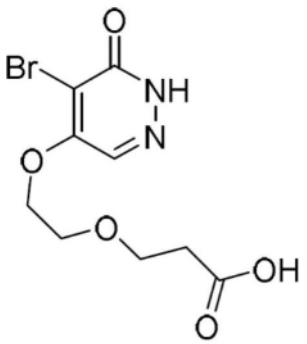
[0712] 步骤3:3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸酯

[0713] 将3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸甲酯(3.12g,1当量)和TFA(10mL)于DCM(40mL)中的溶液在25℃下搅拌0.5小时。将所得混合物真空浓缩,得到2.1g(93%)呈白色固体状的标题化合物。

[0714] 步骤4:3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸

[0715] 将3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸甲酯(2.12g,7mmol,1当量)、LiOH·H2O(1.378g,33mmol,5当量)于MeOH(15mL)和H_2O(15mL)中的溶液在25℃下搅拌0.5小时。用TFA将溶液的pH值调节至6。将所得混合物真空浓缩并通过用H_2O/CH_3CN(6:1)洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到2.1g(90%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$310.25。

[0716] Int-A14:3-[2-[(5-溴-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酸

[0717] 

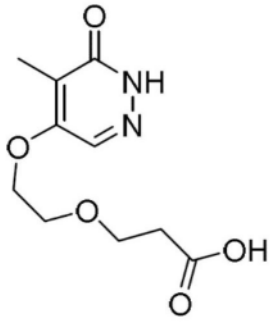
[0718] 步骤1:3-[2-[(5-溴-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酸叔丁酯

[0719] 将Int-A8(4g,10.4mmol,1.0当量)、3-(2-羟基乙氧基)丙酸叔丁酯(1.99g,10.4mmol,1.0当量)和Cs_2CO_3(6.82g,20.9mmol,2当量)于MeCN(30mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时,然后过滤固体并减压浓缩所得溶液。将残余物通过用EtOAc/石油醚洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到2.2g(43%)呈浅黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$493.13,495.13

[0720] 步骤2:3-[2-[(5-溴-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酸

[0721] 将3-[2-[(5-溴-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酸叔丁酯(1.66g,1当量)和TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后减压浓缩所得溶液,得到380mg(37%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$307.10。

[0722] Int-A15:3-[2-[(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酸

[0723] 

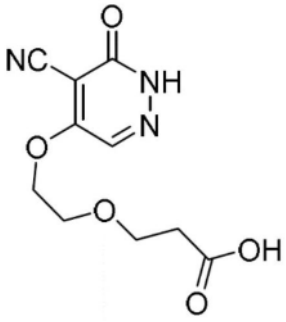
[0724] 步骤1:3-(2-((5-甲基-6-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)乙氧基)丙酸叔丁酯

[0725] 将3-[2-[(5-溴-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酸叔丁酯(2g,4.05mmol,1当量)、甲基硼酸(485.2mg,8.11mmol,2当量)、Pd(dppf)Cl_2(296.6mg,0.41mmol,0.1当量)和CsF(1847.0mg,12.16mmol,3当量)于二噁烷(15mL)和H_2O(3mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。真空浓缩溶剂并将残余物施加至用EtOAc/石油醚洗脱的硅胶柱上,得到1.5g(86%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$ 429.23。

[0726] 步骤2:3-[2-[(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酸

[0727] 将3-[2-[(5-甲基-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酸叔丁酯(1.5g,1当量)于HCl/二噁烷(30mL/4M)中的溶液在25℃下搅拌过夜。减压浓缩所得混合物,得到800mg(94%)呈黄色粗油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$243.09。

[0728] Int-A16:3-[2-[(5-氰基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酸

[0729] 

[0730] 步骤1:3-[2-[(5-溴-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酸酯

[0731] 将Int-A8(4g,10.41mmol,1当量)、Cs_2CO_3(10.14g,31.12mmol,2.99当量)和3-(2-羟基乙氧基)丙酸叔丁酯(3.97g,20.87mmol,2.00当量)于DMF(40mL)中的溶液在室温下搅拌18小时。然后通过添加40mL水淬灭反应物。用3×50mL EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥。真空浓缩有机层并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/9)洗脱的硅胶柱上,得到2.2g(43%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$493.13,495.13。2g 4-溴-5-(2-羟基乙氧基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮在纯化期间作为反应副产物分离并且用作合成Int-A19,步骤1的原料。LCMS[M+H]$^+$:365.05,367.05。

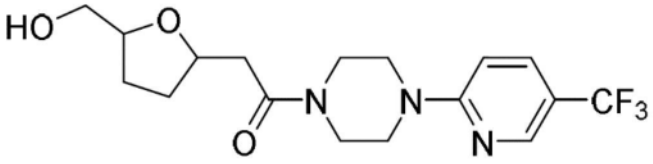
[0732] 步骤2:3-[2-[(5-氰基-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酸叔丁酯

[0733] 将3-[2-[(5-溴-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酸叔丁酯(2.2g,4.46mmol,1当量)和CuCN(800mg,8.93mmol,2.00当量)于NMP(20mL)中的溶液在120℃下搅拌23小时。然后通过添加20mL水淬灭反应物并且将所得溶液用3×30mL EtOAc萃取,并且将有机层合并并经无水氯化钙干燥。减压浓缩有机层并通过利用EtOAc/石油醚(3/7)的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到800mg(41%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$254.07。

[0734] 步骤3:3-[2-[(5-氰基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酸

[0735] 将3-[2-[(5-氰基-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酸叔丁酯(800mg,1.82mmol,1当量)于HCl/二噁烷(10mL/4M)中的溶液在室温下搅拌18小时。减压浓缩所得混合物,得到350mg(76%)呈黄色粗油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$254.07。

[0736] Int-A17:2-[5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]-1-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙-1-酮

[0737] 

[0738] 步骤1:1-(苯甲氧基)己-5-烯-2-醇

[0739] 在氮气下在-40℃下向溴(丙-2-烯-1-基)镁(27.4mL,1.50当量)于THF(20mL)中的溶液中滴加2-[(苯甲氧基)甲基]环氧乙烷(3g,18.27mmol,1.00当量)。在-40℃下搅拌所得溶液1小时并且将所得溶液用100mL NH_4Cl水溶液淬灭,并用3×100mL EtOAc萃取。将有机层合并,用1×100mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:5)洗脱的硅胶柱上,得到2.16g(57%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$207.13。

[0740] 步骤2:(2Z)-7-(苯甲氧基)-6-羟基庚-2-烯酸甲酯

[0741] 在氮气下,将1-(苯甲氧基)己-5-烯-2-醇(2g,9.70mmol,1.00当量)、丙-2-烯酸甲酯(4.17g,48.44mmol,5.00当量)和Grubbs第2代催化剂(82mg,0.01当量)于DCM(25mL)中的溶液在40℃下搅拌4小时。真空浓缩所得溶液并通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到1.4g(55%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$265.14。

[0742] 步骤3:2-[5-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环戊-2-基]乙酸甲酯

[0743] 将(2Z)-7-(苯甲氧基)-6-羟基庚-2-烯酸甲酯(46g,1当量)和NaH(0.7g,0.1当量)于THF(200mL)中的溶液在25℃下搅拌12小时。然后将所得溶液用200mL水淬灭,用3×200mL DCM萃取,并且将有机层合并并用1×100mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到46g呈棕色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$265.14。

[0744] 步骤4:2-[5-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环戊-2-基]乙酸

[0745] 将2-[5-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环戊-2-基]乙酸甲酯(46g,174.03mmol,1当量)和LiOH·H2O(14.6g,350mmol,2当量)于THF(200mL)和H_2O(200mL)中的溶液在25℃下搅拌2小时。将所得溶液用1×200ml DCM洗涤,合并水层并用HCl(1M)将水层的pH值调节至4。在浓缩后,将残余物溶解于100mL EtOH中并滤出固体。真空浓缩所得溶液,得到40g(92%)呈浅黄

色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$251.12。

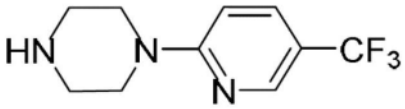
[0746] 步骤5:2-[5-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环戊-2-基]-1-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙-1-酮

[0747] 将2-[5-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环戊-2-基]乙酸(3g,11.99mmol,1当量)、1-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪(1.7g,7.35mmol,0.61当量)、HATU(4.6g,11.99mmol,1当量)和DIPEA(4.6g,35.96mmol,3当量)于DMF(50mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。然后通过添加100mL水淬灭反应物。将所得溶液用3×60mL EtOAc萃取并减压浓缩。将残余物通过用EtOAc/石油醚(3/2)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到3.2g(58%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$464.15。

[0748] 步骤6:2-[5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]-1-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙-1-酮

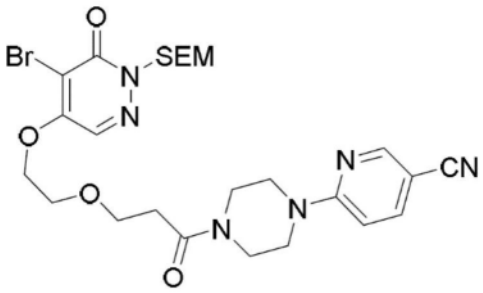
[0749] 在H_2(气体)气氛下,将2-[5-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环戊-2-基]-1-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙-1-酮(3.2g,6.90mmol,1当量)、钯10%/碳(1g,9.40mmol,1.36当量)于MeOH(50mL)中的溶液在50℃下搅拌过夜。滤出固体并减压浓缩所得混合物,得到1.7g(66%)呈无色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$374.10。

[0750] Int-A18:1-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪

[0751] 

[0752] 该化合物是购自商业来源:CAS[132834-58-3]。

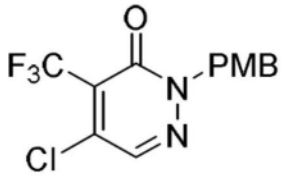
[0753] Int-A19:6-[4-(3-[2-[(5-溴-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[0754] 

[0755] 步骤1:6-[4-(3-[2-[(5-溴-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[0756] 将4-溴-5-(2-羟基乙氧基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.0g,2.74mmol,1当量)、Cs_2CO_3(2.652g,8.14mmol,2.97当量)和Int-A25(0.99g,4.09mmol,1.49当量)于DMF(20mL)中的溶液在室温下搅拌24小时。然后通过添加20mL水淬灭反应物并且将所得溶液用3×30mL EtOAc萃取,并且将有机层合并并经无水硫酸钠干燥。减压浓缩有机层并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(9/1)洗脱的硅胶柱上,得到350mg(21%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$609.16。

[0757] Int-A20:5-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0758] 

[0759] 步骤1:4,5-二溴-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0760] 在0-10℃下以数批向4,5-二溴-2,3-二氢哒嗪-3-酮(250g,984.71mmol,1当量)于DMF(2.5L)中的溶液中添加NaH(59.1g,1477.07mmol,1.50当量,60%),接着在0℃下添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(230.3g,1470.53mmol,1.49当量)。在室温下搅拌所得溶液3小时。然后通过添加5L水/冰淬灭反应物并用2×2.5L DCM萃取。将有机层合并并浓缩。通过MeOH(500mL×2)洗涤固体,得到290g(79%)呈固体状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$378.00。

[0761] 步骤2:5-甲氧基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0762] 将4,5-二溴-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(290g,775.33mmol,1当量)、氢氧化钾(130.5g,2326.00mmol,3.00当量)于MeOH(2.5L)中的溶液在室温下搅拌2小时。将所得混合物浓缩至500mL并通过过滤收集固体。将所得滤饼于水(1L)中浆化1小时,得到232g(92%)呈固体状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$326.90。

[0763] 步骤3:5-甲氧基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0764] 将4-溴-5-甲氧基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(232g,713.49mmol,1当量)、2,2-二氟-2-磺基乙酸甲酯(411.2g,2140.44mmol,3.00当量)和CuI(67.9g,356.52mmol,0.50当量)于NMP(1.2L)中的溶液在100℃下搅拌3小时。然后通过添加1.5L水淬灭反应物。将所得溶液用3×1L DCM萃取。将有机层合并并浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1/1)的硅胶柱上。将收集的洗脱份合并并浓缩以获得粗制油状物,向其中添加1L水。通过过滤收集固体并用100mL MeOH洗涤,得到170g(76%)呈固体状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$315.10。

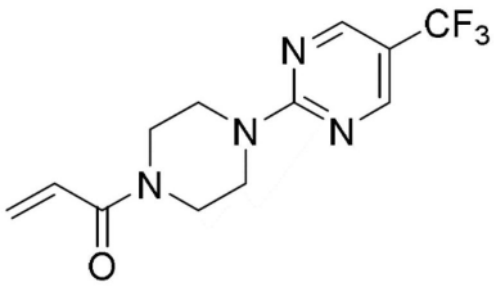
[0765] 步骤4:5-羟基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0766] 在20℃下向5-甲氧基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(170g,540.95mmol,1当量)于DMF(850mL)中的溶液中滴加TMSI(140g,699.67mmol,1.29当量)。在85℃下搅拌所得溶液20小时。然后通过添加850mL水淬灭反应混合物并将所得溶液用3×850mL DCM萃取,并且将有机层合并并经无水硫酸钠干燥。真空浓缩有机层并通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,然后用MtBE重结晶,得到120g(74%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$301.07。

[0767] 步骤5:5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

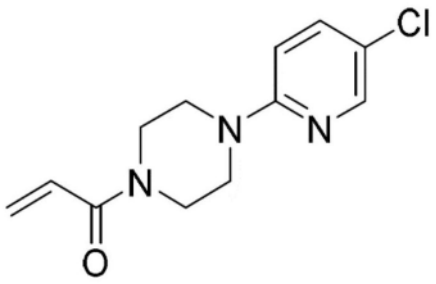
[0768] 在0-5℃下向5-羟基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(110g,366.38mmol,1当量)于DMF(550mL)中的溶液中滴加乙二酰氯(93g,732.75mmol,2.00当量)。在室温下搅拌所得溶液8小时。然后通过添加550mL水淬灭反应物。通过过滤收集固体,得到108g(93%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$319.04[M+H]$^+$,^{1}H NMR(30MHz,DMSO-d_6)δ8.22(d,J=0.8Hz,1H),7.33-7.22(m,2H),6.94-6.84(m,2H),5.18(s,2H),3.71(s,3H)。

[0769] Int-A21:1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

[0770] 

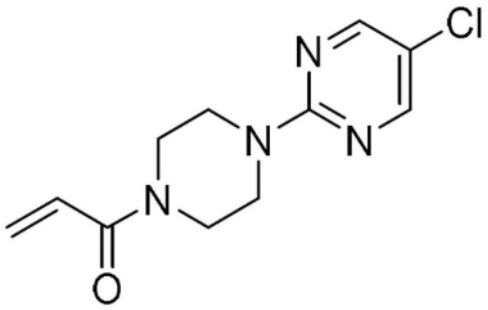
[0771] 将Int-A2(2.2g,7mmol,1当量)、TEA(2.924g,29mmol,4当量)和丙-2-烯酰氯(1.954g,11mmol,10.00当量)于MeOH(20mL)中的溶液在0℃下搅拌4.5小时。滤出固体并通过30mL×2的EtOAc洗涤。然后将有机层合并,浓缩,然后施加至利用氯仿/甲醇(11/1)的硅胶柱上,得到1.83g(58%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$287.25。

[0772] Int-A22:1-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

[0773] 

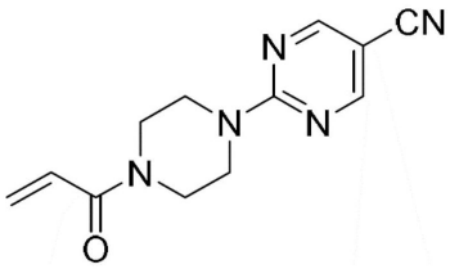
[0774] 将Int-A5(2.4g,8.92mmol,1.00当量)、TEA(4g,39.5mmol,4.00当量)和丙-2-烯酸丙-2-烯酰酯(3.64g,28.9mmol,3.00当量)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌1.5小时。真空浓缩溶剂并将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到1280mg(57%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]+252.09。

[0775] Int-A23:1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

[0776] 

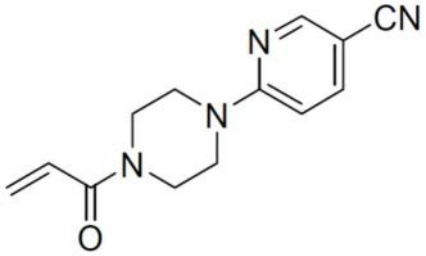
[0777] 将Int-A3(1g,3.70mmol,1.00当量)、TEA(1.5g,14.82mmol,4.00当量)和丙-2-烯酸丙-2-烯酰酯(700mg,5.55mmol,1.50当量)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩溶剂并将残余物施加至用EtOAc/石油醚(2:3)洗脱的硅胶柱上,得到720mg(77%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]+253.07。

[0778] Int-A24:2-[4-(丙-2-烯酰基)哌嗪-1-基]嘧啶-5-甲腈

[0779] 

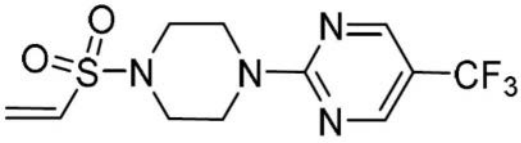
[0780] 将Int-A1(6.4g,33.82mmol,1当量)、丙-2-烯酸丙-2-烯酰酯(5.1g,40.44mmol,1.20当量)和TEA(6.8g,67.20mmol,1.99当量)于DCM(40mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液,并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(7:3)洗脱的硅胶柱上,得到3.6g(43.75%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]+:244.12。

[0781] Int-A25:6-[4-(丙-2-烯酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[0782] 

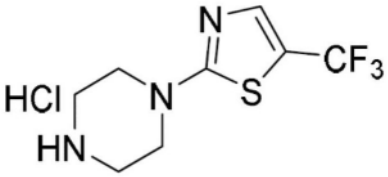
[0783] 在-40℃下将丙-2-烯酸丙-2-烯酰酯(17.42g,138.132mmol,1.30当量)添加至Int-A4(20g,106.251mmol,1当量)和TEA(32.25g,318.752mmol,3当量)于DCM(500mL)中的溶液中。在-40℃下再搅拌所得溶液1小时。通过500mL水淬灭反应物并用2×500mL DCM萃取。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(70:30)洗脱的硅胶柱上,得到16.4g(64%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]+243.13。

[0784] Int-A26:5-(三氟甲基)-2-(4-(乙烯基磺酰基)哌嗪-1-基)嘧啶

[0785] 

[0786] 将Int-A2、2-氯乙烷-1-磺酰氯和TEA(305.0mg,3.02mmol,3.50当量)于DCM(6mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。减压浓缩所得混合物并且将残余物洗脱至利用EtOAc/石油醚(1:5)的硅胶柱上,得到210mg(75.7%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]+323.07。

[0787] Int-A27:1-[5-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]哌嗪盐酸盐

[0788] 

[0789] 步骤1:4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

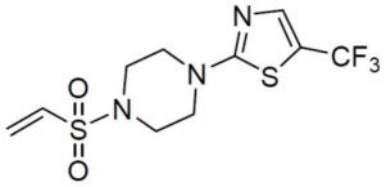
[0790] 将2-溴-5-(三氟甲基)噻唑(3.00g,12.9mmol,1.00当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.41g,12.9mmol,1.00当量)和Cs_2CO_3(8.43g,25.9mmol,2.00当量)于NMP(20.0mL)中的溶液在110℃下搅拌1小时。然后通过添加50mL水淬灭反应物并用3×50mL EtOAc萃取。在减压浓缩后,通过利用EtOAc/石油醚(15/85)的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到2.56g(95%)呈

黄色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]+338.11。

[0791] 步骤2:1-[5-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]哌嗪盐酸盐

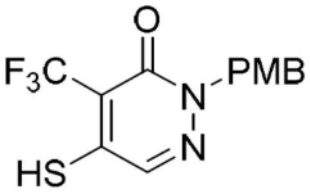
[0792] 将4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.50g,7.41mmol,1.00当量)和HCl(气体)于1,4-二噁烷(20.0mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。将所得混合物真空浓缩,得到2.26g(95%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]+274.03。

[0793] Int-A28:5-(三氟甲基)-2-(4-(乙烯基磺酰基)哌嗪-1-基)噻唑

[0794] 

[0795] 将Int-A27(2.25g,9.48mmol,1.00当量)、TEA(4.80g,0.047mmol,5当量)和2-氯乙烷-1-磺酰氯(1.86g,0.011mmol,1.20当量)于DCM(30.0mL)中的溶液在0℃下在水/冰浴中搅拌1小时。通过添加MeOH淬灭反应混合物,接着减压浓缩。残余物通过利用EtOAc/石油醚(18/82)的硅胶柱纯化,得到1.74g(54.9%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]+328.03。

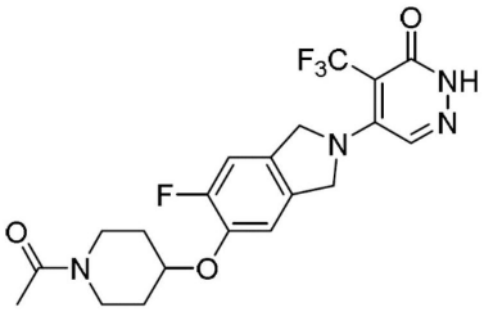
[0796] Int-A29:5-巯基-2-(4-甲氧基苯甲基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0797] 

[0798] 将Int-A20(2g,6.3mmol,1当量)、NaHS(1.4g,25.1mmol,4当量)和TEA(1.9g,18.9mmol,3当量)于EtOH(10mL)中的溶液在70℃下搅拌40分钟。在减压浓缩后,残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到1.8g(90.7%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]+317.06。

[0799] 实施例化合物的合成

[0800] 实施例1:5-[5-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0801] 

[0802] 步骤1:合成1-溴-4,5-双(溴甲基)-2-氟苯

[0803] 将1-溴-2-氟-4,5-二甲苯(5g,24.62mmol,1当量)、NBS(10.85g,60.96mmol,2.476当量)、AIBN(1.98g,12.06mmol,0.490当量)于CCl_4(50mL)中的溶液在80℃下搅拌12小时。在浓缩后,残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到5.4g(61%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):360.80$[M+H]^+$。

[0804] 步骤2:合成5-溴-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚

[0805] 将1-溴-4,5-双(溴甲基)-2-氟苯(3g,8.31mmol,1当量)于NH_3/MeOH(300mL,1M)中的溶液在5℃下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物,得到2.8g(粗制)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):215.97$[M+H]^+$。

[0806] 步骤3:合成5-(5-溴-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0807] 将5-溴-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚(1.2g,5.55mmol,1当量)、Int-A6(2.17g,6.60mmol,1.188当量)、TEA(1.7g,16.80mmol,3.025当量)于EtOH(40mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(15/85)洗脱的硅胶柱上,得到870mg(30.81%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):510.06$[M+H]^+$。

[0808] 步骤4:合成5-(5-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0809] 将5-(5-溴-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(850mg,1.67mmol,1当量)、$LiOH \cdot H_2O$(154.6mg,3.68mmol,2.203当量)、BHMPO(287mg,0.84mmol,0.5当量)、$Cu(acac)_2$(220mg,0.84mmol,0.5当量)于DMSO(16mL)和H_2O(4mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。然后通过添加20mL水淬灭反应物。用3×30ml EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(25/75)洗脱的硅胶柱上,得到260mg(35%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):446.14$[M+H]^+$。

[0810] 步骤5:合成4-([6-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0811] 将5-(5-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(260mg,0.58mmol,1当量)、4-碘哌啶-1-甲酸叔丁酯(362.6mg,1.17mmol,1.997当量)、K_2CO_3(126mg,0.91mmol,1.562当量)于DMF(20mL)中的溶液在80℃下搅拌12小时。然后通过添加20mL水淬灭反应物。用3×30ml EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(20/80)洗脱的硅胶柱上,得到500mg(粗制)呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):629.25$[M+H]^+$。

[0812] 步骤6:合成5-[5-氟-6-(哌啶-4-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

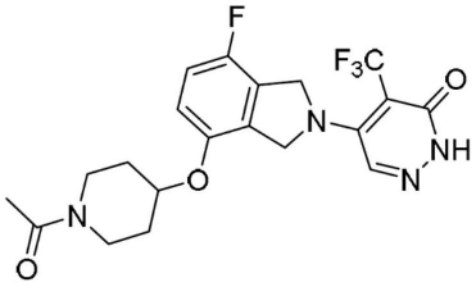
[0813] 将4-([6-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,0.80mmol,1当量)于HCl/二噁烷(5mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到330mg(粗制)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):399.25$[M+H]^+$。

[0814] 步骤7:合成5-[5-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0815] 将5-[5-氟-6-(哌啶-4-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(330mg,0.83mmol,1当量)、Ac_2O(85.2mg,0.83mmol,1.007当量)、TEA

(372mg,3.68mmol,4.438当量)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(44mg,12%)。LCMS(ESI,m/z):441.39$[M+H]^+$,^{1}HNMR(DMSO-d_6,300MHz)δ:12.52(s,1H),7.96(s,1H),7.29(dd,J=11.8,9.4Hz,2H),4.90(br,4H),4.59(dt,J=8.0,4.2Hz,1H),3.83(dd,J=13.3,6.4Hz,1H),3.73-3.61(m,1H),3.59-3.47(m,1H),3.39-3.13(m,1H),2.01-1.81(m,5H),1.88-1.42(m,2H)。

[0816] 实施例2:5-[4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-7-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0817] 

[0818] 步骤1:合成2-苯甲基-4-溴-7-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚

[0819] 将1-溴-2,3-双(溴甲基)-4-氟苯(2.2g,6.10mmol,1当量)、苯基甲胺(0.66g,6.16mmol,1.010当量)、$KHCO_3$(1.5g,14.98mmol,2.457当量)于ACN(200mL)中的溶液在75℃下于油浴中搅拌3小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(5/95)洗脱的硅胶柱上,得到660mg(35%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):306.02$[M+H]^+$。

[0820] 步骤2:合成2-苯甲基-4-氟-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚

[0821] 将MeOH(5mL)、2-苯甲基-4-溴-7-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚(700mg,2.29mmol,1当量)、Pd_2(烯丙基)$_2Cl_2$(56.0mg,0.15mmol,0.067当量)、RockPhos(107.2mg,0.23mmol,0.100当量)、Cs_2CO_3(1492.1mg,4.58mmol,2.003当量)于甲苯(12mL)中的溶液在氮气气氛下于油浴中在80℃下搅拌3小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(5/95)洗脱的硅胶柱上,得到500mg(85%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):258.12$[M+H]^+$。

[0822] 步骤3:合成2-苯甲基-7-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-醇

[0823] 在0℃下搅拌2-苯甲基-4-氟-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚(500mg,1.94mmol,1当量)于DCM(5mL)中的溶液。在0℃下在搅拌下向该溶液中滴加BBr_3(5mL,52.89mmol,27.217当量)。将所得溶液在室温下搅拌12小时。然后通过添加10mL甲醇淬灭反应物。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(15/85)洗脱的硅胶柱上,得到456mg(96.5%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):244.11$[M+H]^+$。

[0824] 步骤4:合成7-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-醇盐酸盐

[0825] 2-苯甲基-7-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-醇(400mg,1.64mmol,1当量)、Pd/C(40.1mg)、HCl(1M,3mL)的溶液。将所得溶液在室温下搅拌1小时。滤出固体。真空浓缩滤液。这产生210mg(67%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):154.06$[M+H]^+$。

[0826] 步骤5:合成5-(4-氟-7-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0827] 将7-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-醇盐酸盐(100mg,0.53mmol,1当量)、Int-A6(214mg,0.65mmol,1.234当量)、TEA(194.7mg,1.92mmol,3.648当量)于EtOH(3mL)中的溶液

于油浴中在80℃下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚洗脱的硅胶柱上,得到140mg(60%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):446.14[M+H]$^+$。

[0828] 步骤6:合成4-([7-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0829] 将5-(4-氟-7-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(400mg,0.90mmol,1当量)、4-碘哌啶-1-甲酸叔丁酯(558mg,1.79mmol,1.997当量)、K_2CO_3(193.8mg,1.40mmol,1.562当量)于DMF(5mL)中的溶液在80℃下搅拌4天。然后通过添加5mL水淬灭反应物。用3×30ml EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥。真空浓缩有机层。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(50/50)洗脱的硅胶柱上,得到130mg(23%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):629.27[M+H]$^+$。

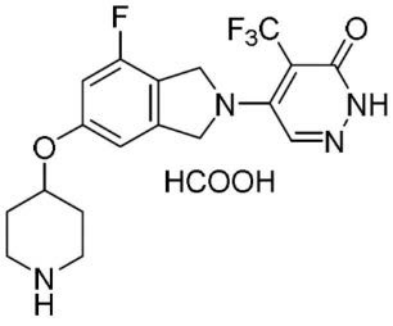
[0830] 步骤7:合成5-[4-氟-7-(哌啶-4-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0831] 将4-([7-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg,0.21mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到80mg(96%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):399.14[M+H]$^+$。

[0832] 步骤8:合成5-[4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-7-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0833] 将TEA(90mg,0.89mmol,3.00当量)、5-[4-氟-7-(哌啶-4-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(80mg,0.20mmol,1.00当量)、Ac20(20.65mg,0.20mmol,1.00当量)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(18.5mg,21%)。LCMS(ESI,m/z):441.39[M+H]$^+$,^{1}HNMR(DMSO-d_6,300MHz)δ12.56(s,1H),8.11(s,1H),7.15-7.07(m,2H),5.02(s,2H),4.92(s,2H),4.68(dt,J=6.6,3.4Hz,1H),3.74-3.57(m,2H),3.45-3.32(m,2H),2.02(s,3H),2.00-1.84(m,2H),1.72-1.51(m,2H)。

[0834] 实施例3:5-[4-氟-6-(哌啶-4-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮;甲酸

[0835] 

[0836] 步骤1:合成4-溴-2-(溴甲基)-6-氟苯甲酸甲酯

[0837] 将4-溴-6-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(10g,40.48mmol,1.00当量)、NBS(7.23g,

40.62mmol,1.10当量)和AIBN(3.33g,20.28mmol,0.50当量)于CCl_4(150mL)中的溶液在80℃下搅拌12小时,然后真空浓缩所得溶液并通过用H2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化粗产物,得到10g(76%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):324.88$[M+H]^+$。

[0838] 步骤2:合成5-溴-7-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

[0839] 将4-溴-2-(溴甲基)-6-氟苯甲酸酯(10g,30.68mmol,1.00当量)于NH_3(气体)/MeOH(40mL,7M)中的溶液在40℃下搅拌40分钟,然后真空浓缩所得溶液,得到9.1g(粗制)呈灰白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):230.04$[M+H]^+$。

[0840] 步骤3:合成5-溴-7-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯向5-溴-7-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(9.1g,39.56mmol,1.00当量)和DMAP(977mg,8.00mmol,0.20当量)于THF(70mL)中的溶液中添加$(Boc)_2O$(12.99g,59.52mmol,1.50当量),并且将所得溶液在室温下搅拌2小时,然后真空浓缩所得溶液。通过用H2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化粗产物,得到5.7g(44%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):330.15$[M+H]^+$。

[0841] 步骤4:合成6-溴-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚

[0842] 在氮气下,向5-溴-7-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(5.7g,17.26mmol,1.00当量)和NaBH4(7.9g,208.83mmol,12.00当量)于THF(60mL)中的溶液中滴加BF3/Et2O(36.9g,15.00当量,1M),然后将所得溶液在70℃下搅拌3小时。通过添加200mL水淬灭所得溶液,用3×200mL EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×200mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,然后将残余物施加至用DCM/甲醇(2:3)洗脱的硅胶柱上,得到2.05g(55%)呈灰白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):216.05$[M+H]^+$。

[0843] 步骤5:合成5-(6-溴-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0844] 将6-溴-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚(2.05g,9.49mmol,1.00当量)、5-氯-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(3.12g,9.49mmol,1.00当量)和TEA(2.88g,28.46mmol,3.00当量)于乙醇(20mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时,然后真空浓缩所得溶液,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:5)洗脱的硅胶柱上,得到2.1g(44%)呈浅棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):508.39$[M+H]^+$。

[0845] 步骤6:合成5-(4-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0846] 将5-(6-溴-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(2g,3.93mmol,1.00当量)、BHMPO(135mg,0.41mmol,0.10当量)、$Cu(acac)_2$(103mg,0.39mmol,0.10当量)和LiOH·H2O(363mg,8.64mmol,2.20当量)、DMSO(20mL)和水(5mL)的溶液在80℃下搅拌12小时,然后滤出固体,并且将所得溶液用100mL H_2O稀释,用3×100mL EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×100mL盐水洗涤并真空浓缩,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3:1)洗脱的硅胶柱上,得到680mg(39%)呈绿色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):446.14$[M+H]^+$。

[0847] 步骤7:合成4-([7-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

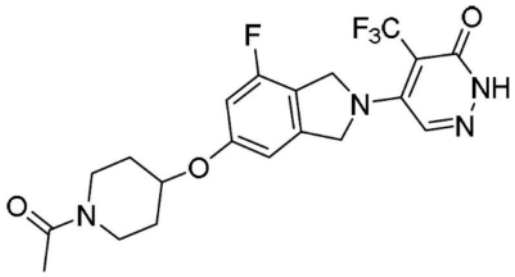
[0848] 将5-(4-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(300mg,0.67mmol,1.00当量)、4-碘哌啶-1-

甲酸叔丁酯(629mg,2.02mmol,3.00当量)和碳酸钾(279mg,2.02mmol,3.00当量)于DMF(5mL)中的溶液在80℃下搅拌12小时,然后将所得溶液用50mL H_2O稀释,用3×50mL EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×50mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3:1)洗脱的硅胶柱上,得到153mg(36%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):629.27$[M+H]^+$。

[0849] 步骤8:合成5-[4-氟-6-(哌啶-4-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮;甲酸

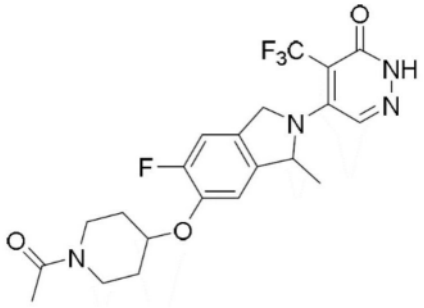
[0850] 将4-([7-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(135mg,0.21mmol,1.00当量)于HCl(气体)/二噁烷(6mL,4M)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后真空浓缩所得溶液,然后通过制备型HPLC进一步纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(34.2mg,36%)。LCMS(ESI,m/z):399.05$[M+H]^+$。^{1}HNMR(DMSO-d_6,300MHz):δ12.54(s,1H),8.32(s,1H),8.02(s,1H),6.91(s,1H),6.87(d,J=11.4Hz,1H),4.96(d,J=12.2Hz,4H),4.53(dr,1H),3.05(dr,2H),2.79(dr,2H),2.01-1.97(m,2H),1.62-1.60(m,2H)。

[0851] 实施例4:5-[6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0852] 

[0853] 将5-[4-氟-6-(哌啶-4-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮;甲酸(110mg,0.28mmol,1.00当量)、TEA(90mg,0.89mmol,3.00当量)和Ac_2O(150mg,1.47mmol,5.00当量)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌4小时,然后真空浓缩所得溶液,然后通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(18.3mg,15%)。LCMS(ESI,m/z):441.05$[M+H]^+$。^{1}HNMR(DMSO-d_6,300MHz):δ12.56(s,1H),8.03(s,1H),6.92(d,J=2.0Hz,1H),6.86(dd,J=11.2,2.0Hz,1H),4.96(d,J=12.2Hz,4H),4.63(dt,J=8.1,4.3Hz,1H),3.88-3.84(m,1H),3.69-3.64(m,1H),3.32-3.30(m,1H),3.22-3.14(m,1H),2.01(s,3H),1.94-1.88(m,2H),1.67-1.56(m,1H),1.53-1.39(m,1H)。

[0854] 实施例5:5-[6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-5-氟-1-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0855] 

[0856] 步骤1:合成4-溴-2-(溴甲基)-5-氟苯甲酸酯

[0857] 将4-溴-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(9.5g,38.45mmol,1.00当量)、AIBN(3.15g,19.18mmol,0.50当量)、NBS(10.31g,57.93mmol,1.50当量)于CCl_4(100mL)中的溶液在80℃下搅拌一整夜。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/50)洗脱的硅胶柱上,得到12.5g呈黄色粗油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):324.88$[M+H]^+$。

[0858] 步骤2:合成5-溴-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

[0859] 将4-溴-2-(溴甲基)-5-氟苯甲酸甲酯(12.5g,38.35mmol,1.00当量)于NH_3/MeOH(150mL,7M)中的溶液在40℃下搅拌3小时。在将所得溶液冷却至室温后通过过滤收集固体。这产生7.1g(80%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):229.95$[M+H]^+$。

[0860] 步骤3:合成5-溴-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯

[0861] 将5-溴-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(7.1g,30.87mmol,1.00当量)、4-二甲氨基吡啶(759mg,6.21mmol,0.20当量)、$(Boc)_20$(8g,36.66mmol,1.20当量)于THF(100mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。然后通过添加100mL水淬灭反应物。将所得溶液用2×100mL EtOAc萃取并且将有机层合并并真空浓缩。这产生9.8g(96%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):330.01$[M+H]^+$。

[0862] 步骤4:合成5-溴-6-氟-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯

[0863] 在-70℃下搅拌5-溴-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(500mg,1.51mmol,1.00当量)于THF(5mL)中的溶液。此后接着在-70℃下在搅拌下添加含NaHMDS的THF(1.8mL,1.20当量,1M)。在-70℃下搅拌所得溶液30分钟。向其中添加碘甲烷(213.7mg,1.51mmol,1.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。然后通过添加10mL水淬灭反应物。将所得溶液用3×10mL EtOAc萃取并且将有机层合并并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/15)洗脱的硅胶柱上,得到210mg(40%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):344.02$[M+H]^+$。

[0864] 步骤5:合成6-溴-5-氟-1-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯

[0865] 将5-溴-6-氟-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(210mg,0.61mmol,1.00当量)、$NaBH_4$(220mg,5.97mmol,10.00当量)、$BH_3.Et_20$(0.86mL,12.00当量)于THF(5mL)中的溶液在70℃下搅拌3小时。然后通过添加10mL水淬灭反应物。用3×10mL EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层。所得混合物用2×10mL盐水洗涤。真空浓缩所得混合物。这产生180mg(89%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):330.04$[M+H]^+$。

[0866] 步骤6:合成6-溴-5-氟-1-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚盐酸盐

[0867] 将6-溴-5-氟-1-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(180mg,0.55mmol,1.00当量)于HCl/二噁烷(5mL,4M)中的溶液在室温下搅拌2小时。通过过滤收集固体,得到130mg(89%)呈黄色粗油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):229.99$[M+H]^+$。

[0868] 步骤7:合成5-(6-溴-5-氟-1-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0869] 将5-氯-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(161mg,0.49mmol,1.00当量)、TEA(100mg,0.99mmol,2.00当量)、6-溴-5-氟-1-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚盐酸盐(130mg,0.49mmol,1.00当量)于乙醇(5mL)中的溶液在40℃下搅拌3小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/6)洗脱的硅胶柱上,

得到114mg(45%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):522.08[M+H]$^+$。

[0870] 步骤8:合成5-(5-氟-6-羟基-1-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0871] 将5-(6-溴-5-氟-1-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.5g,2.87mmol,1.00当量)、BHMPO(472mg,1.43mmol,0.50当量)、$Cu(acac)_2$(376mg,1.44mmol,0.50当量)、$LiOH\cdot H_2O$(241mg,5.74mmol,2.00当量)于DMSO(20mL)和水(5mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。然后通过添加50mL水淬灭反应物。将所得溶液用3×20mL EtOAc萃取并且将有机层合并并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/3)洗脱的硅胶柱上,得到136mg(10%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):460.19[M+H]$^+$。

[0872] 步骤9:合成4-([6-氟-3-甲基-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0873] 将5-(5-氟-6-羟基-1-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(136mg,0.30mmol,1.00当量)、碳酸钾(81.6mg,0.59mmol,2.00当量)、4-碘哌啶-1-甲酸叔丁酯(276mg,0.89mmol,3.00当量)于DMF(10mL)中的溶液在80℃下搅拌3天。然后通过添加10mL水淬灭反应物。将所得溶液用3×10mL EtOAc萃取并且将有机层合并并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/4)洗脱的硅胶柱上,得到190mg呈黄色粗油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):643.29[M+H]$^+$。

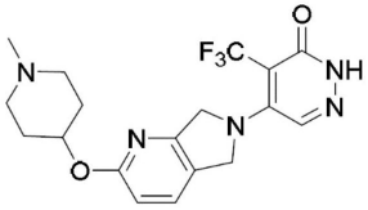
[0874] 步骤10:合成5-[5-氟-1-甲基-6-(哌啶-4-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0875] 将4-([6-氟-3-甲基-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(180mg,0.28mmol,1当量)于HCl/二噁烷(5mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。真空浓缩所得混合物,得到200mg(粗制)呈黄色油状的标题化合物。

[0876] 步骤11:合成5-[6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-5-氟-1-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0877] 将5-[5-氟-1-甲基-6-(哌啶-4-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(120mg,0.29mmol,1当量)、乙酸酐(30mg,0.29mmol,1.010当量)、TEA(131mg,1.29mmol,4.449当量)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(9.9mg,7.5%)。LCMS(ESI,m/z):455.42[M+H]$^+$,^{1}HNMR(DMSO-d_6,300MHz)δ:12.60(s,1H),8.12(s,1H),7.30(s,1H),7.27(s,1H),5.64(d,J=6.9Hz,1H),5.05(d,J=14.8Hz,1H),4.80-4.65(br,1H),4.50(d,J=14.8Hz,1H),3.90-4.75(m,1H),3.73-3.56(m,1H),3.40-3.20(m,2H),2.03(s,3H),1.95-1.80(m,2H),1.72-1.80(m,2H),1.49-1.43(m,3H)。

[0878] 实施例6:5-[2-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0879] 

[0880] 步骤1:合成5-[2-氯-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0881] 将2-氯-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基盐酸盐(5g,26.31mmol,1.00当量)、TEA(8g,79.06mmol,3.00当量)、5-氯-4-(三氟甲基)-2-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氢哒嗪-3-酮(14.3g,43.49mmol,1.00当量)于EtOH(30mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/4)洗脱的硅胶柱上,得到9.3g(79%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):447.12[M+H]$^+$。

[0882] 步骤2:合成5-[2-羟基-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0883] 将5-[2-氯-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.2g,2.69mmol,1.00当量)、t-BuBrettphos(196mg,0.15当量)、K_3PO_4(1.711g,8.06mmol,3.00当量)、$Pd(OAc)_2$(61mg,0.27mmol,0.10当量)于二噁烷(15mL)和水(5mL)中的溶液在氮气气氛下在100℃下搅拌2小时。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用DCM/甲醇(9/1)洗脱的硅胶柱上,得到700mg(61%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):429.15[M+H]$^+$。

[0884] 步骤3:合成4-([6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0885] 将5-[2-羟基-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(500mg,1.17mmol,1.00当量)、Ag_2CO_3(640mg,2.00当量)、4-碘哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,3.21mmol,3.00当量)于DMF(15mL)中的溶液在80℃下搅拌4小时。将所得溶液用15mL水稀释并且用3×15mL EtOAc萃取,合并有机层。所得溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/4)洗脱的硅胶柱上,得到500mg(73%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):612.28[M+H]$^+$。

[0886] 步骤4:合成5-[2-(哌啶-4-基氧基)-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

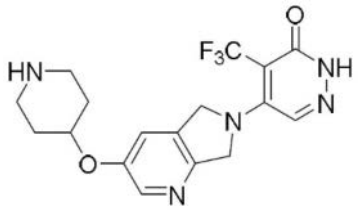
[0887] 将4-([6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,0.82mmol,1.00当量)于HCl/二噁烷(20mL,4M)中的溶液在25℃下搅拌过夜。真空浓缩所得溶液,得到200mg(64%)呈黄色粗油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):382.14[M+H]$^+$。

[0888] 步骤5:合成5-[2-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0889] 将5-(2-(哌啶-4-基氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(200mg,0.52mmol,1.00当量)、$(HCHO)_n$(45mg,3.00当量)、乙酸(60mg,1.00mmol,2.00当量)、$NaBH_3CN$(95mg,1.51mmol,3.00当量)于MeOH(5mL)中的溶液在25℃下

搅拌过夜。在浓缩后,通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(27.8mg,13%)。LCMS(ESI,m/z):396.16[M+H]$^+$,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ:8.08(s,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),6.74(d,J=8.4Hz,1H),5.12(dq,J=8.1,4.1Hz,1H),5.02(s,2H),4.92(s,2H),2.78(m,2H),2.35(m,5H),2.09(dd,J=11.9,7.5Hz,2H),1.86(qd,J=11.8,10.1,3.5Hz,2H)。

[0890] 实施例7:5-[3-(哌啶-4-基氧基)-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0891] 

[0892] 步骤1:合成5-[3-溴-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0893] 将3-溴-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶盐酸盐(1g,4.25mmol,1.00当量)于乙醇(5mL)、5-氯-4-(三氟甲基)-2-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.6g,4.87mmol,1.15当量)和TEA(1.2mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:2)的硅胶柱上。这产生1.5g(72%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):491.07[M+H]$^+$。

[0894] 步骤2:合成5-[3-羟基-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0895] 将5-[3-溴-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1g,2.04mmol,1.00当量)、$Pd(OAc)_2$(92mg,0.41mmol,0.20当量)、t-BuBrettphos(200mg)、K_3PO_4(1.3g,6.12mmol,3.01当量)于二噁烷/H_2O(12.5mL)中的溶液在氮气惰性气氛下在80℃下搅拌4小时。用250mL EtOAc萃取所得溶液。用2×50mL水和1×50mL盐水洗涤所得混合物。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至利用DCM/甲醇(9:1)的硅胶柱上。这产生680mg(78%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):429.16[M+H]$^+$。

[0896] 步骤3:合成呈油状的4-([6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

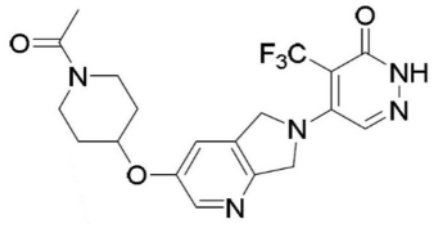
[0897] 将5-[3-羟基-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基-甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(190mg,0.44mmol,1.00当量)、Ag_2CO_3(370mg)和4-碘哌啶-1-甲酸叔丁酯(450mg,1.45mmol,3.26当量)于DMF(5mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。滤出固体。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至利用DCM/甲醇(95:5)的硅胶柱上。这产生60mg(22%)呈油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):612.28[M+H]$^+$。

[0898] 步骤4:合成5-[3-(哌啶-4-基氧基)-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0899] 向4-([6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-

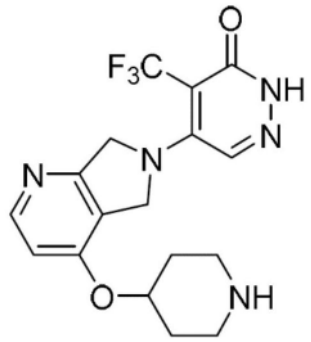
二氢哒嗪-4-基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(60mg,0.10mmol,1.00当量)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(2mL)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈灰白色固体状的标题化合物(13.1mg,35%)。LCMS(ESI,m/z):382.15[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J=2.7Hz,1H),8.02(s,1H),7.50(d,J=2.6Hz,1H),4.93(s,2H),4.86(s,2H),4.49(tt,J=8.6,3.9Hz,1H),3.05-2.95(m,2H),2.71-2.60(m,2H),2.00-1.90(m,2H),1.58-1.44(m,2H)。

[0900] 实施例8:5-[3-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0901] 

[0902] 向5-[3-(哌啶-4-基氧基)-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(150mg,0.39mmol,1.00当量)于吡啶(5mL)中的搅拌溶液中添加Ac_2O(0.5mL)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(50.4mg,30%)。LCMS(ESI,m/z):424.05[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.22(d,J=2.6Hz,1H),8.08(s,1H),7.53(d,J=2.6Hz,1H),5.09(s,2H),4.97(s,2H),4.78-4.67(m,1H),3.94-3.73(m,2H),3.61-3.44(m,2H),2.14(s,3H),2.11-1.93(m,2H),1.88-1.67(m,2H)。

[0903] 实施例9:5-[4-(哌啶-4-基氧基)-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0904] 

[0905] 步骤1:合成5-[4-溴-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0906] 将5-氯-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(2.3g,7.00mmol,1.00当量)、4-溴-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶氢溴酸盐(1.95g,6.97mmol,1.00当量)、TEA(3.6g,35.58mmol,5.00当量)于EtOH(30mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/4)洗脱的硅胶柱上,得到1.1g(32%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):491.06[M+H]$^+$。

[0907] 步骤2:合成5-[4-羟基-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0908] 将5-[4-溴-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(400mg,0.81mmol,1.00当量)、$Pd(OAc)_2$(19mg,0.08mmol,0.10当量)、K_3PO_4(520mg,2.45mmol,3.00当量)、t-BuBrettphos(60mg,0.15当量)于二噁烷(10mL)和水(3mL)中的溶液在氮气气氛下在100℃下搅拌2小时。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用DCM/甲醇(19/1)洗脱的硅胶柱上,得到215mg(62%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):429.15$[M+H]^+$。

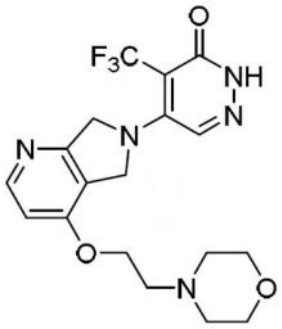
[0909] 步骤3:合成4-([6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0910] 将5-[4-羟基-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(250mg,0.58mmol,1.00当量)、Ag_2CO_3(322mg,2.00当量)、4-碘哌啶-1-甲酸叔丁酯(545mg,1.75mmol,3.00当量)于DMF(15mL)中的溶液在80℃下搅拌4小时。将所得溶液用15mL水稀释并用3×15mL EtOAc萃取,合并有机层。所得溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用DCM/甲醇(19/1)洗脱的硅胶柱上,得到240mg(67%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):612.28$[M+H]^+$。

[0911] 步骤4:合成5-[4-(哌啶-4-基氧基)-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0912] 将4-([6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(240mg,0.39mmol,1.00当量)于二噁烷/HCl(15mL,4M)中的溶液在25℃下搅拌一整夜。在浓缩后,通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(31.5mg,21%)。LCMS(ESI,m/z):382.14$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ:8.36(d,J=6.0Hz,1H),8.11(s,1H),7.07(d,J=6.1Hz,1H),5.03(d,J=11.7Hz,4H),4.78(dq,J=8.3,4.1Hz,1H),3.11(dt,J=12.9,4.6Hz,2H),2.79(ddd,J=12.7,9.2,3.2Hz,2H),2.39-1.85(m,2H),1.75(dtd,J=13.0,8.9,3.8Hz,2H)。

[0913] 实施例10:5-[4-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0914] 

[0915] 步骤1:合成5-[4-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

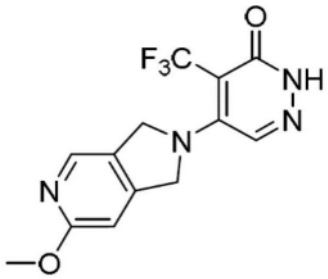
[0916] 将5-[4-羟基-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(200mg,0.47mmol,1.00当量)、Ag_2CO_3

(387mg,3.00当量)、NaI(140mg,2.00当量)、4-(2-氯乙基)吗啉(280mg,1.87mmol,4.00当量)于DMF(15mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。将所得溶液用15mL水稀释并用3×15mL EtOAc萃取,合并有机层。所得溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用DCM/甲醇(9/1)洗脱的硅胶柱上,得到200mg(79%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):542.23[M+H]$^+$。

[0917] 步骤2:合成5-[4-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0918] 将5-[4-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(80mg,0.15mmol,1.00当量)于二噁烷/HCl(15mL,4M)中的溶液在25℃下搅拌过夜。在浓缩后,通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(22.6mg,37%)。LCMS(ESI,m/z):412.15[M+H]+,1H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ:8.40(d,J=5.9Hz,1H),8.11(s,1H),7.06(d,J=6.0Hz,1H),5.04(d,J=11.1Hz,4H),4.38(t,J=5.5Hz,2H),3.91-3.56(m,4H),2.89(t,J=5.4Hz,2H),2.77-2.51(m,4H)。

[0919] 实施例11:5-[6-甲氧基-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0920] 

[0921] 步骤1:合成5-[6-氯-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0922] 将5-氯-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(6g,18.25mmol,1.00当量)、TEA(5.5g,54.35mmol,3.00当量)、6-氯-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶盐酸盐(3.5g,18.32mmol,1.00当量)于乙醇(70mL)中的溶液在80℃下搅拌3小时。真空浓缩反应混合物并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(4/6)洗脱的硅胶柱上,得到4.9g(60%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):447.12[M+H]$^+$。

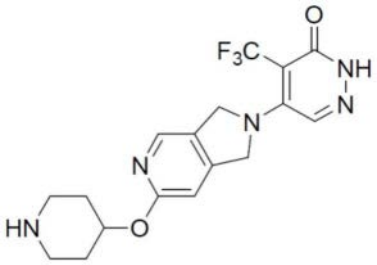
[0923] 步骤2:合成5-[6-甲氧基-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0924] 将5-[6-氯-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(500mg,1.12mmol,1.00当量)、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$(41mg,0.11mmol,0.10当量)、Rockphos(53mg,0.11mmol,0.10当量)、Cs_2CO_3(730mg,2.24mmol,2.00当量)、甲醇(76mg,2.37mmol,2.12当量)于甲苯(10mL)中的溶液在氮气气氛下在80℃下搅拌3小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3/7)洗脱的硅胶柱上,得到336mg(68%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):443.16[M+H]$^+$。

[0925] 步骤3:合成5-[6-甲氧基-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0926] 将5-[6-甲氧基-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(336mg,0.76mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(44.3mg,19%)。LCMS(ESI,m/z):313.25[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:12.56(s,1H),8.19(d,J=1.1Hz,1H),8.00(s,1H),6.88-6.83(m,1H),4.98-4.93(m,4H),3.86(s,3H)。

[0927] 实施例12:5-[6-(哌啶-4-基氧基)-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮。

[0928] 

[0929] 步骤1:合成5-[6-羟基-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0930] 将5-[6-氯-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(2.5g,5.59mmol,1.00当量)、$Pd(OAc)_2$(125mg,0.56mmol,0.10当量)、t-Bubrettphos(407mg,0.84mmol,0.15当量)、K_3PO_4(2.4g,11.31mmol,2.00当量)于二噁烷(40mL)和水(4mL)中的溶液在100℃下搅拌3小时。真空浓缩反应混合物。将残余物施加至用DCM/甲醇(9/1)洗脱的硅胶柱上,得到890mg(37%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):429.15[M+H]。

[0931] 步骤2:合成4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-6-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

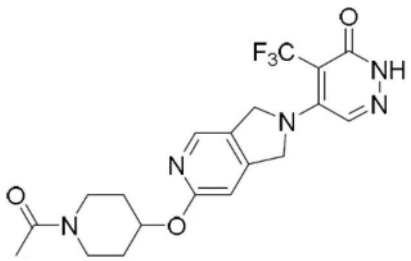
[0932] 将5-[6-羟基-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(870mg,2.03mmol,1.00当量)、Ag_2CO_3(1.13g,2.00当量)、4-碘哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.27g,4.08mmol,2.00当量)于DMF(25mL)中的溶液在80℃下搅拌10小时。将所得溶液用20mL水稀释并且用3×100ml EtOAc萃取。将有机层合并,用3×100mL盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3/7)洗脱的硅胶柱上,得到1.21g(97%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):612.28[M+H]。

[0933] 步骤3:合成5-[6-(哌啶-4-基氧基)-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0934] 将4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-6-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.21g,1.98mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(20mL)中的溶液在室温下搅拌2.5小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(17.3mg,2%)。LCMS(ESI,m/z):382.35[M+H]$^+$,^{1}H

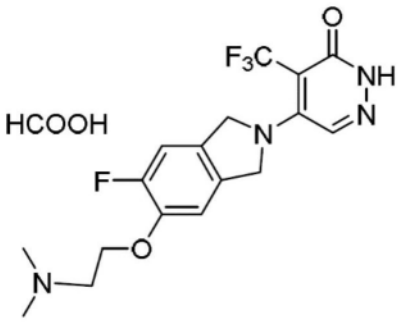
NMR(400MHz,甲醇-d4)δ:8.17-8.11(m,1H),8.07(s,1H),6.81(d,J=1.1Hz,1H),5.14(dt,J=8.6,4.5Hz,1H),5.02(m,4H),3.16-3.07(m,2H),2.79(ddd,J=12.7,9.4,3.2Hz,2H),2.13-2.01(m,2H),1.72(dtd,J=13.0,9.0,3.8Hz,2H)。

[0935] 实施例13:5-[6-(哌啶-4-基氧基)-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0936] 

[0937] 将5-[6-(哌啶-4-基氧基)-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(290mg,0.76mmol,1.00当量)、TEA(154mg,1.52mmol,2.00当量)、Ac_2O(93mg,0.91mmol,1.20当量)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(100.1mg,31%)。LCMS(ESI,m/z):424.39[M+H]$^+$,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ:8.18-8.11(m,1H),8.06(s,1H),6.82(d,J=1.0Hz,1H),5.28(dq,J=7.5,3.7Hz,1H),4.89(m,4H),3.98-3.83(m,1H),3.79(ddd,J=11.5,7.3,3.8Hz,1H),3.48(dd,J=15.3,6.4Hz,2H),2.13(s,3H),2.11-1.94(m,2H),1.89-1.65(m,2H)。

[0938] 实施例14:5-[5-[2-(二甲氨基)乙氧基]-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮;甲酸

[0939] 

[0940] 步骤1:合成5-(5-氟-6-羟基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮。

[0941] 将5-(5-溴-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(508mg,1.00mmol,1.00当量)、$Cu(acac)_2$(27mg,0.10当量)、BHMPO(35mg,0.10当量)、$LiOH.H_2O$(89mg,3.72mmol,2.10当量)、水(1mL)于DMSO(4mL)中的溶液在80℃下搅拌3小时。将溶液用20ml水淬灭,然后用EtOAc(3×30mL)萃取并且合并有机层。在真空浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(7:3)洗脱的硅胶柱上,得到180mg(40%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):446.15[M+H]$^+$。

[0942] 步骤2:合成5-[5-[2-(二甲氨基)乙氧基]-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

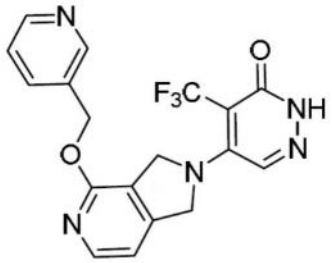
[0943] 将5-(5-溴-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲

硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(254mg,0.50mmol,1.00当量)、2-(二甲氨基)乙-1-醇(222.5mg,2.50mmol,5.00当量)、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$(18.3mg,0.05mmol,0.10当量)、Rockphos(23.4mg,0.05mmol,0.10当量)、Cs_2CO_3(326mg,1.00mmol,2.00当量)于甲苯(20mL)中的溶液在80℃下搅拌3小时。浓缩所得混合物,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(5/95)洗脱的硅胶柱上,得到97mg(38%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):517.00[M+H]$^+$。

[0944] 步骤3:合成5-[5-[2-(二甲氨基)乙氧基]-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮;甲酸

[0945] 将5-[5-[2-(二甲氨基)乙氧基]-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(88mg,0.17mmol,1.00当量)于HCl/二噁烷(15mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(19.5mg,26%)。LCMS(ESI,m/z):387.10[M+H]$^+$,^{1}HNMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.46(s,1H),8.05(s,1H),7.24-7.21(m,2H),5.04-5.01(m,4H),4.39(t,J=5.1Hz,2H),3.52-3.40(m,2H),2.87(s,6H)。

[0946] 实施例15:5-[4-(吡啶-3-基甲氧基)-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0947] 

[0948] 步骤1:合成2-溴-3,4-双(溴甲基)吡啶

[0949] 将2-溴-3,4-二甲基吡啶(5g,26.87mmol,1.00当量)、NBS(10g,56.19mmol,2.00当量)和AIBN(2.22g,13.52mmol,0.50当量)于CCl_4(40mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时,然后真空浓缩所得溶液,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(2:98)洗脱的硅胶柱上,得到5.7g(62%)呈红色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):341.81[M+H]+。

[0950] 步骤2:合成4-溴-2-[(4-甲基苯)磺酰基]-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶

[0951] 向2-溴-3,4-双(溴甲基)吡啶(2.7g,7.85mmol,1.00当量)和氢化钠(380mg,15.83mmol,1.20当量)于DMF(20mL)中的溶液中添加TosNH2(1.485g,1.10当量),然后将所得溶液在0℃下搅拌0.5小时,并且在25℃下再搅拌1小时,然后通过添加50mL水淬灭所得溶液,用3×15mL EtOAc萃取并且合并有机层并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3:7)洗脱的硅胶柱上,得到2g(72%)呈浅黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):353.23[M+H]$^+$。

[0952] 步骤3:合成4-溴-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶氢溴酸盐

[0953] 将4-溴-2-[(4-甲基苯)磺酰基]-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶(2g,5.66mmol,1.00当量)和苯酚(3.2g,6.00当量)于48%HBr/HOAc(5mL)和乙酸(10mL)中的溶液在90℃下搅拌一整夜,然后真空浓缩所得溶液,并且通过从EtOAc重结晶来纯化粗产物,得到1.4g(88%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):199.05[M+H]$^+$。

[0954] 步骤4:合成(5-[4-溴-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0955] 将4-溴-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶氢溴酸盐(1.4g,5.00mmol,1.00当量)、5-氯-4-(三氟甲基)-2-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氢哒嗪-3-酮(2.55g,7.76mmol,1.10当量)和TEA(2.15g,21.25mmol,3.00当量)于乙醇(15mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时,然后真空浓缩所得溶液,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(4:6)洗脱的硅胶柱上,得到400mg(16%)呈深绿色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):491.38[M+H]$^+$。

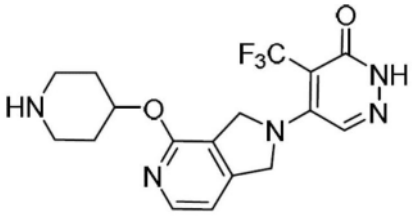
[0956] 步骤5:合成5-[4-(吡啶-3-基甲氧基)-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0957] 将5-[4-溴-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(150mg,0.31mmol,1.00当量)、(Pd(烯丙基)Cl)$_2$(14mg,0.10当量)、Rockphos(11mg,0.10当量)、吡啶-3-基甲醇(134mg,1.23mmol,4.00当量)和Cs_2CO_3(200mg,0.61mmol,2.00当量)于甲苯(5mL)中的溶液在氮气气氛下在80℃下搅拌2小时,然后真空浓缩所得溶液,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(6:4)洗脱的硅胶柱上,得到80mg(50%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):520.19[M+H]$^+$。

[0958] 步骤6:合成5-[4-(吡啶-3-基甲氧基)-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0959] 将5-[4-(吡啶-3-基甲氧基)-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(200mg,0.38mmol,1.00当量)于HCl/二噁烷(5mL,4M)中的溶液在室温下搅拌过夜,然后真空浓缩所得溶液,然后通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(2.7mg,2.0%)。LCMS(ESI,m/z):390.15[M+H]+,^{1}HNMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.71(d,J=1.6Hz,1H),8.54(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.16(d,J=5.6Hz,1H),8.07(s,1H),7.90(d,J=8.0Hz,1H),7.43(dd,J=8.4,4.8Hz,1H),7.13(d,J=5.2Hz,1H),5.51(s,2H),4.97(d,J=11.6Hz,4H)。

[0960] 实施例16:5-[4-(哌啶-4-基氧基)-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0961] 

[0962] 步骤1:合成5-[4-溴-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0963] 将(4-溴-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶氢溴酸盐(700mg,2.50mmol,1.00当量)、TEA(1.07g,10.57mmol,3.00当量)、5-氯-4-(三氟甲基)-2-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.25g,3.80mmol,1.10当量)于乙醇(20mL,1.00当量)中的溶液在60℃下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(4/6)洗脱的硅胶柱上,得到300mg(24%)呈深绿色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):493.06[M+H]$^+$。

[0964] 步骤2:合成5-[4-羟基-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2-

[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0965] 将5-[4-溴-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(440mg,0.90mmol,1.00当量)、t-BuBrettphos(65mg,0.15当量)、K_3PO_4(571mg,2.69mmol,3.00当量)、$Pd(OAc)_2$(20mg,0.09mmol,0.10当量)于二噁烷(5mL)和水(1mL)中的溶液在100℃下搅拌1小时。真空浓缩反应混合物。将残余物施加至用乙基DCM/甲醇(95/5)洗脱的硅胶柱上,得到125mg(33%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):429.15[M+H]。

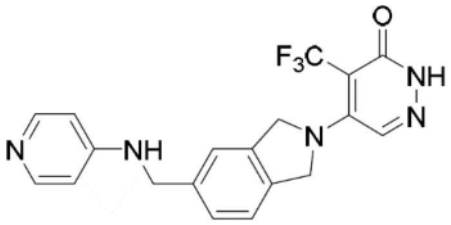
[0966] 步骤3:合成4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0967] 将5-[4-羟基-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(115mg,0.27mmol,1.00当量)、Ag_2CO_3(149mg,0.54mmol,20.00当量)、4-碘哌啶-1-甲酸叔丁酯(168mg,0.54mmol,2.00当量)于DMF(10mL)中的溶液在80℃下搅拌48小时。将所得溶液用20mL水稀释并用3×20ml EtOAc萃取。将有机层合并,用3×40mL盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/1)洗脱的硅胶柱上,得到146mg(89%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):612.28[M+H]。

[0968] 步骤4:合成5-[4-(哌啶-4-基氧基)-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0969] 将4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(146mg,0.24mmol,1.00当量)于甲醇(2mL)和氯化氢/Et2O(10mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈棕色固体状的标题化合物(6mg,7%)。LCMS(ESI,m/z):382.35$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:12.56(s,1H),8.14-8.03(m,2H),7.04(d,J=5.3Hz,1H),5.18(dt,J=9.0,4.8Hz,1H),4.97-4.94(m,2H),4.88-4.83(m,2H),2.97(dd,J=11.0,6.4Hz,2H),2.62(t,J=10.0Hz,2H),1.94(dd,J=12.5,8.1Hz,2H),1.60-1.47(m,2H)。

[0970] 实施例17:5-(5-[[(吡啶-4-基)氨基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0971] 

[0972] 步骤1:合成5-(5-溴-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0973] 将5-氯-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(3.29g,10.01mmol,1.00当量)、5-溴-2,3-二氢-1H-异吲哚盐酸盐(2.35g,10.02mmol,1.00当量)、TEA(2.02g,19.96mmol,2.00当量)于乙醇(50mL)中的溶液在40℃下搅拌3小时。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/5)洗脱的硅胶柱上,得到3.65g

(74%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):490.07[M+H]$^+$。

[0974] 步骤2:合成2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-甲腈

[0975] 将5-(5-溴-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.3g,2.65mmol,1当量)、$Pd(PPh_3)_4$(0.6g,0.52mmol,0.196当量)、$Zn(CN)_2$(0.62g,5.28mmol,1.991当量)于NMP(15mL)中的溶液于油浴中在120℃下搅拌2小时。然后通过添加20mL水淬灭反应物。将所得溶液用3×30ml EtOAc萃取,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(25/75)洗脱的硅胶柱上,得到1.8g呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):437.15[M+H]$^+$。

[0976] 步骤3:合成5-[5-(氨甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0977] 将2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-甲腈(1g,2.29mmol,1.00当量)、钯碳(500mg)、氯化氢(0.2mL)于乙醇(20mL)中的溶液在30℃下在压力为30atm的氢气气氛下搅拌2天。滤出固体并且真空浓缩滤液。将残余物施加至用DCM/甲醇(96:4)洗脱的硅胶柱上,得到700mg(69%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):441.19[M+H]$^+$。

[0978] 步骤4:合成5-(5-[[(吡啶-4-基)氨基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

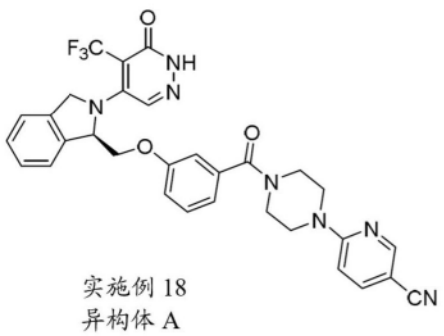
[0979] 将5-[5-(氨甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(200mg,0.45mmol,1.00当量)、$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$(50mg,0.05mmol,0.10当量)、Xantphos(28mg,0.05mmol,0.10当量)、4-溴吡啶(152mg,0.96mmol,2.00当量)、Cs_2CO_3(315mg,2.00当量)于二噁烷(15mL)中的溶液在氮气气氛下于油浴中在100℃下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物施加至用DCM/甲醇(9:1)洗脱的硅胶柱上,得到130mg(55%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):518.21[M+H]$^+$。

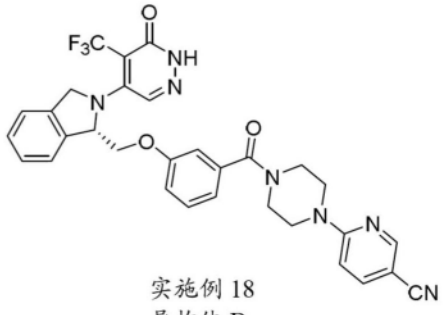
[0980] 步骤5:合成5-(5-[[(吡啶-4-基)氨基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0981] 将5-(5-[[(吡啶-4-基)氨基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(130mg,0.25mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(20mL)中的溶液在室温下搅拌14小时。真空浓缩所得混合物。将溶液的pH值用饱和碳酸氢钠水溶液调节至9。用DCM萃取所得溶液并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥。在浓缩后,将残余物施加至用DCM/甲醇(9:1)洗脱的硅胶柱上。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(35.7mg,37%)。LCMS(ESI,m/z):388.13[M+H]$^+$,^{1}HNMR(DMSO-d_6,400MHz)δ:12.52(s,1H),8.00(d,J=5.2Hz,3H),7.38-7.27(m,3H),7.25(t,J=6.1Hz,1H),6.54-6.48(m,2H),4.95(d,J=9.1Hz,4H),4.36(d,J=6.1Hz,2H)。

[0982] 实施例18异构体A:6-[4-[(3-[[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

[0983] 实施例18异构体B:6-[4-[(3-[[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[0984] 
实施例 18
异构体 A


实施例 18
异构体 B

[0985] 步骤1:5-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0986] 将5-氯-4-(三氟甲基)-2-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-2,3-二氢哒嗪-3-酮(Int-A6,4.8g,14.60mmol,1.00当量)、2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基甲醇盐酸盐(2.7g,14.54mmol,1.00当量)和TEA(4.4g,43.48mmol,2.99当量)于乙醇(100mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(45:55)洗脱的硅胶柱上,得到2.9g(45%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$442.17。

[0987] 步骤2:3-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)苯甲酸甲酯

[0988] 在氮气下,将5-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(2.93g,6.64mmol,1.00当量)、3-溴苯甲酸甲酯(2.84g,13.21mmol,1.99当量)、Pd(烯丙基)Cl_2(243mg)、Rockphos(311mg)和Cs_2CO_3(4.3g,13.20mmol,1.99当量)于甲苯(100mL)中的溶液在80℃下搅拌18小时。真空浓缩所得溶液并且然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:3)洗脱的硅胶柱上,得到3g(79%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$576.21。

[0989] 步骤3:3-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)苯甲酸

[0990] 将3-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)苯甲酸甲酯(1.15g,2.00mmol,1.00当量)和LiOH(240mg,10.02mmol,5.02当量)于THF(12mL)和水(3mL)中的溶液在60℃下搅拌3小时。真空浓缩所得溶液并且用10mL H_2O稀释残余物,然后用HCl(36.5%)将溶液的pH值调节至5。通过过滤收集固体,得到1.1g(98%)呈浅黄色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$562.19。

[0991] 步骤4:3-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)苯甲酸

[0992] 将3-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)苯甲酸(1.1g,1.96mmol,1.00当量)于HCl/二噁烷(20mL,4M)中的溶液在室温下搅拌3小时,然后真空浓缩所得溶液,得到1g呈粗棕色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$432.11。

[0993] 步骤5:6-[4-[(3-[[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(3-[[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]苯

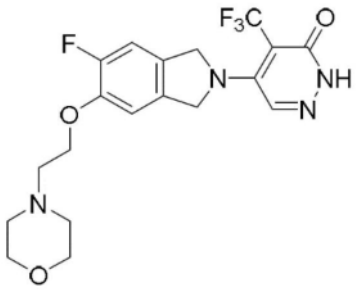
基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[0994] 将3-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)苯甲酸(500mg,1.16mmol,1.00当量)、HATU(528mg,1.39mmol,1.20当量)、DIPEA(449mg,3.47mmol,3.00当量)和Int-A4(240mg,1.27mmol,1.1当量)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在减压浓缩后,通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化所得溶液。将残余物通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRAL Repaired IA,5μm,0.46×10cm柱,以(已烷:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化,得到呈白色固体状的标题化合物。绝对立体化学是基于针对实施例18异构体B获得的蛋白质X射线晶体结构指定,其证实(S)-绝对立体化学并且被观测为更强效对映异构体。

[0995] 实施例18异构体A:153.2mg,22%,LCMS:$[M+H]^+$602.05,^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.43(d,J=1.8Hz,1H),8.42(s,1H),7.79(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),7.53-7.50(m,1H),7.41-7.35(m,4H),7.05-6.99(m,2H),6.94-6.87(m,2H),6.20(s,1H),5.33(d,J=14.8Hz,1H),4.68(d,J=14.7Hz,1H),4.53(dd,J=10.2,3.3Hz,1H),4.29(dd,J=10.2,6.6Hz,1H),3.91-3.44(m,8H)。tR=4.369min。

[0996] 实施例18异构体B:153.3mg,22%,^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.43(d,J=1.8Hz,1H),8.38(s,1H),7.79(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),7.52-7.50(m,1H),7.41-7.35(m,4H),7.04-6.99(m,2H),6.94-6.87(m,2H),6.19(s,1H),5.32(d,J=14.7Hz,1H),4.67(d,J=14.7Hz,1H),4.53(dd,J=10.2,3.6Hz,1H),4.26(dd,J=10.2,6.6Hz,1H),3.92-3.41(m,8H)。LCMS:$[M+H]^+$602.05。tR=5.955min。

[0997] 实施例19:5-[5-氟-6-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[0998] 

[0999] 步骤1:合成5-[5-氟-6-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

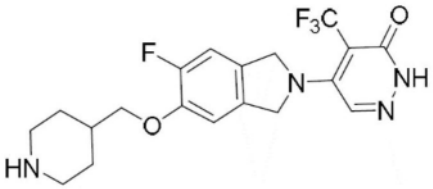
[1000] 将5-(5-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(200mg,0.45mmol,1当量)、4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(99.6mg,0.54mmol,1.192当量)、K_2CO_3(123.6mg,0.89mmol,1.992当量)于DMF(10mL)中的溶液在80℃下搅拌12小时。然后通过添加5mL水淬灭反应物。用3×15ml EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥。真空浓缩有机层。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(90/10)洗脱的硅胶柱上,得到180mg(72%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):559.23$[M+H]^+$。

[1001] 步骤2:合成5-[5-氟-6-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1002] 将5-[5-氟-6-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲

基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(180mg,0.32mmol,1当量)于HCl/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(52.1mg,37.8%)。LCMS(ESI,m/z):429.38[M+H]$^+$,^{1}HNMR(DMSO-d6,300MHz)δ:12.55(s,1H),7.98(s,1H),7.27(m,2H),4.91(m,4H),4.18(t,J=5.7Hz,2H),3.64-3.54(m,4H),3.31(m,2H),2.73(t,J=5.7Hz,2H),2.48(m,2H)。

[1003] 实施例20:5-[5-氟-6-(哌啶-4-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1004] 

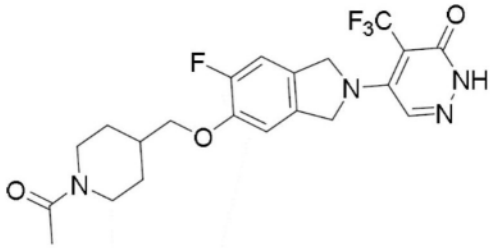
[1005] 步骤1:合成4-[([6-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1006] 将5-(5-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1g,2.24mmol,1.00当量)、碳酸钾(3.1g,22.43mmol,10.00当量)、4-(碘甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.4g,13.53mmol,6.00当量)于DMF(15mL)中的溶液在80℃下搅拌1.5小时。将溶液用50ml水淬灭,然后用EtOAc(3×60mL)萃取所得溶液并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(5/95)洗脱的硅胶柱上,得到1g(69%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):643.30[M+H]$^+$。

[1007] 步骤2:合成5-[5-氟-6-(哌啶-4-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

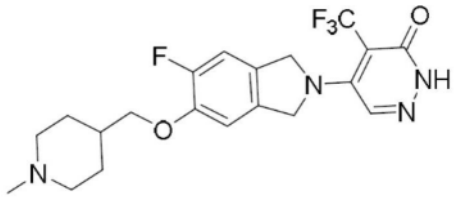
[1008] 将4-[([6-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.31mmol,1.00当量)、三氟乙酸(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(24.2mg,19%)。LCMS(ESI,m/z):413.10[M+H]$^+$,^{1}HNMR(DMSO-d6,300MHz)δ7.98(d,J=13.8Hz,1H),7.28-7.18(m,2H),4.90-4.88(m,4H),3.87(dd,J=6.4,3.9Hz,2H),3.01-2.95(m,2H),2.45-2.44(m,2H),1.84(d,J=4.2Hz,1H),1.75-1.58(m,2H),1.22-1.13(m,2H)。

[1009] 实施例21:5-[5-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基]-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1010] 

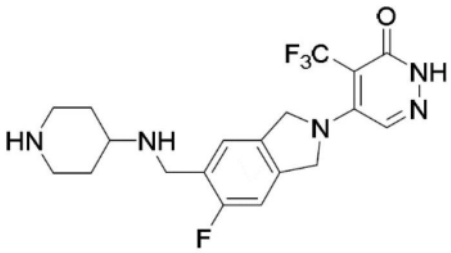
[1011] 将5-[5-氟-6-(哌啶-4-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(325.35mg,0.79mmol,1.00当量)、TEA(227.25mg,2.25mmol,4.00当量)、Ac2O(45.9mg,0.45mmol,1.00当量)于DCM(15mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(68.2mg,19%)。LCMS(ESI,m/z):455.05[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ8.04(s,1H),7.14(dd,J=9.2,4.7Hz,2H),5.00-4.99(s,4H),4.59(d,J=12.9Hz,1H),4.06-3.84(m,3H),3.25-3.13(m,1H),2.80-2.56(m,1H),2.13(s,3H),2.12-2.11(m,1H),2.04-1.84(m,2H),1.50-1.22(m,2H)。

[1012] 实施例22:5-[5-氟-6-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1013] 

[1014] 将5-[5-氟-6-(哌啶-4-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(150mg,0.36mmol,1.00当量)、(HCHO)n(62.1mg,3.00当量)、乙酸(0.5mL)、NaBH3CN(43.47mg,0.69mmol,3.00当量)于甲醇(15mL)中的溶液在室温下搅拌15小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(57.9mg,37%)。LCMS(ESI,m/z):427.10[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d4,300MHz)δ8.04(s,1H),7.12(dd,J=9.2,4.5Hz,2H),4.96(s,4H)3.93(d,J=5.7Hz,2H),2.95(d,J=11.5Hz,2H),2.31(s,3H),2.11(t,J=6.3Hz,2H),1.98-1.81(m,3H),1.65-1.26(m,2H)。

[1015] 实施例23:5-(5-氟-6-[[(哌啶-4-基)氨基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1016] 

[1017] 步骤1:合成6-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-甲腈

[1018] 将6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-甲腈(600mg,3.70mmol,1当量)、5-氯-4-(三氟甲

基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.45g,4.41mmol,1.192当量)、TEA(1.12g,11.07mmol,2.991当量)于EtOH(15mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(15/85)洗脱的硅胶柱上,得到1.2g(71%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):455.14[M+H]$^+$。

[1019] 步骤2:合成5-[5-(氨甲基)-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1020] 将6-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-甲腈(3g,6.60mmol,1当量)、Pd/C(300mg,2.82mmol,0.427当量)于EtOH(30mL)中的溶液在氢气气氛下在室温下搅拌7天。滤出固体。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用DCM/甲醇(93/7)洗脱的硅胶柱上,得到1.58g(52.2%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):459.18[M+H]$^+$。

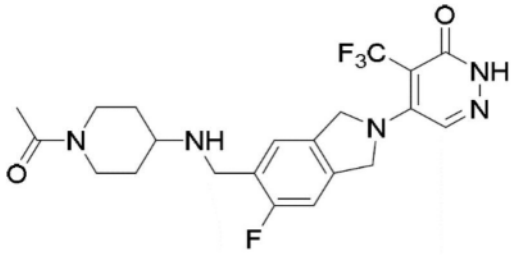
[1021] 步骤3:合成4-[([6-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1022] 将5-[5-(氨甲基)-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(200mg,0.44mmol,1当量)、4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(104.6mg,0.52mmol,1.204当量)、$NaBH_3CN$(137.34mg,2.19mmol,5.010当量)于MeOH(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到100mg(35.7%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):642.30[M+H]$^+$。

[1023] 步骤4:合成5-(5-氟-6-[[(哌啶-4-基)氨基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1024] 将4-[([6-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.16mmol,1当量)于HCl/二噁烷(12mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(20.4mg,31.8%)。LCMS(ESI,m/z):412.40[M+H]$^+$,^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:8.01(s,1H),7.48(d,J=6.7Hz,1H),7.21(d,J=10.0Hz,1H),4.95(s,4H),3.77(s,2H),2.91(d,J=12.0Hz,2H),2.47-2.33(m,3H),1.77(d,J=11.9Hz,2H),1.13(m,2H)。

[1025] 实施例24:5-(5-[[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]甲基]-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1026] 

[1027] 步骤1:合成5-(5-[[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]甲基]-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲

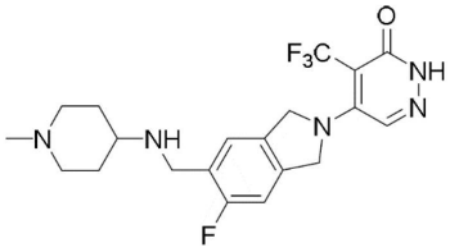
哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1028] 将5-[5-(氨甲基)-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(300mg,0.65mmol,1当量)、1-乙酰基哌啶-4-酮(110.6mg,0.78mmol,1.197当量)、$NaBH_3CN$(206mg,3.28mmol,5.01当量)于MeOH(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到250mg(65.5%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):584.26$[M+H]^+$。

[1029] 步骤2:合成5-(5-[[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]甲基]-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1030] 将5-(5-[[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]甲基]-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(250mg,0.43mmol,1当量)于HCl/二噁烷(12mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(70.3mg,36.2%)。LCMS(ESI,m/z):454.43$[M+H]^+$,^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:12.56(s,1H),8.01(s,1H),7.49(d,J=6.8Hz,1H),7.21(d,J=10.0Hz,1H),4.95(s,4H),4.14(d,J=13.1Hz,1H),3.78(s,2H),3.78-3.72(m,1H),3.05(t,J=11.3Hz,1H),2.79-2.56(m,2H),2.38-2.22(m,1H),1.99(s,3H),1.88-1.72(m,2H),1.33-1.12(m,2H)。

[1031] 实施例25:5-(5-氟-6-[[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1032] 

[1033] 步骤1:合成5-(5-氟-6-[[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

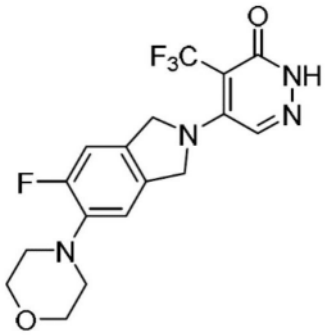
[1034] 将5-[5-(氨甲基)-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(300mg,0.65mmol,1当量)、1-甲基哌啶-4-酮(89.4mg,0.79mmol,1.208当量)、$NaBH_3CN$(206.01mg,3.28mmol,5.010当量)于MeOH(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到200mg(55%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):556.27$[M+H]^+$。

[1035] 步骤2:合成5-(5-氟-6-[[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1036] 将5-(5-氟-6-[[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(200mg,0.36mmol,1当量)于HCl/二噁烷(12mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(41.0mg,26.8%)。LCMS(ESI,m/z):426.42$[M+H]^+$,^{1}HNMR

(300MHz,DMSO-d_6)δ:12.52(s,1H),7.97(s,1H),7.44(d,J＝6.8Hz,1H),7.17(d,J＝10.0Hz,1H),4.92(s,4H),3.72(s,2H),2.66(d,J＝11.2Hz,2H),2.34-2.24(m,1H),2.10(s,3H),1.89-1.70(m,5H),1.34-1.16(m,2H)。

[1037] 实施例26:5-[5-氟-6-(吗啉-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1038] 

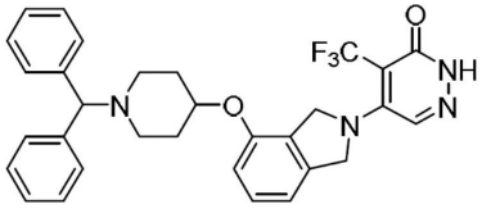
[1039] 步骤1:合成5-[5-氟-6-(吗啉-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1040] 将5-(5-溴-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(300mg,0.59mmol,1当量)、吗啉(62mg,0.71mmol,1.206当量)、$Pd_2(dba)_3$(108mg,0.12mmol,0.200当量)、Xantphos(68.2mg,0.12mmol,0.200当量)、t-BuOK(131.7mg,1.17mmol,1.989当量)于甲苯(10mL)中的溶液在氮气惰性气氛下在80℃下搅拌12小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(25/75)洗脱的硅胶柱上,得到170mg(56%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):515.20$[M+H]^+$。

[1041] 步骤2:合成5-[5-氟-6-(吗啉-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1042] 将5-[5-氟-6-(吗啉-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(170mg,0.33mmol,1当量)于HCl/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(20.7mg,16.3%)。LCMS(ESI,m/z):385.33$[M+H]^+$,^{1}HNMR(DMSO-d_6,300MHz)δ12.54(s,1H),7.98(s,1H),7.22(d,J＝12.4Hz,1H),7.08(d,J＝8.0Hz,1H),4.91(br,4H),3.79-3.68m,4H),3.04-2.94(m,4H)。

[1043] 实施例27:5-(4-[[1-(二苯甲基)哌啶-4-基]氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1044] 

[1045] 步骤1:合成4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1046] 将5-(4-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.1g,2.57mmol,1.00当量)、碳酸钾(1.8g,13.02mmol,5.00当量)、4-碘哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.0g,12.86mmol,5.00当量)于DMF(30mL)中的溶液于油浴中在80℃下搅拌3天。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:3)洗脱的硅胶柱上,得到1.3g(83%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):611.28[M+H]$^+$。

[1047] 步骤2:合成5-[4-(哌啶-4-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1048] 将4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(600mg,0.98mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(120mL,1M)中的溶液在室温下搅拌12小时。在浓缩后,将残余物施加至用DCM/甲醇(2:1)洗脱的硅胶柱上,得到270mg(54%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):511.23[M+H]$^+$。

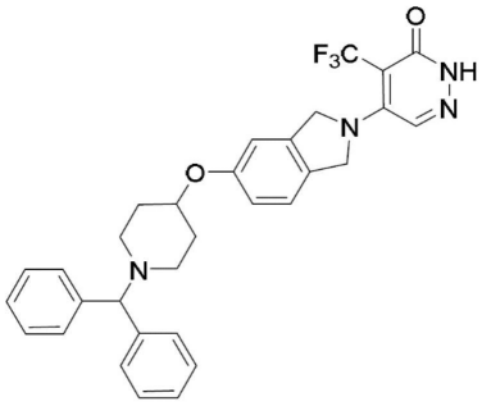
[1049] 步骤3:合成5-(4-[[1-(二苯甲基)哌啶-4-基]氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1050] 将5-[4-(哌啶-4-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(250mg,0.49mmol,1.00当量)、TEA(99mg,0.98mmol,2.00当量)、[溴(苯基)甲基]苯(241mg,0.98mmol,2.00当量)于二噁烷(8mL)中的溶液于油浴中在100℃下搅拌2天。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:3)洗脱的硅胶柱上,得到154mg(46%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):677.31[M+H]$^+$。

[1051] 步骤4:合成5-(4-[[1-(二苯甲基)哌啶-4-基]氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1052] 将5-(4-[[1-(二苯甲基)哌啶-4-基]氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(154mg,0.23mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(15mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。在浓缩后,将残余物施加至利用DCM/甲醇(2:1)的硅胶柱上并通过制备型HPLC纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(15.7mg,13%)。LCMS(ESI,m/z):547.22[M+H]$^+$,^{1}H NMR(DMSO-d_6,300MHz)δ:12.51(s,1H),8.01(s,1H),7.41(d,J=7.4Hz,4H),7.31-7.15(m,7H),6.97-6.90(dd,J=14.1,7.9Hz,2H),4.95(s,2H),4.84(s,2H),4.53-4.49(dr,1H),4.35(s,1H),2.58-2.51(m,2H),2.27-2.22(m,2H),1.93-1.91(dr,2H),1.74-1.68(dr,2H)。

[1053] 实施例28:5-(5-[[1-(二苯甲基)哌啶-4-基]氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1054] 

[1055] 步骤1:合成1-(二苯甲基)哌啶-4-醇

[1056] 将哌啶-4-醇(5g,49.43mmol,1.00当量)、TEA(5g,49.41mmol,1.00当量)、[溴(苯基)甲基]苯(9g,36.42mmol,0.80当量)于THF(30mL)中的溶液在室温下搅拌2天。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:2)洗脱的硅胶柱上,得到3.8g(29%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):268.16[M+H]$^+$。

[1057] 步骤2:合成甲磺酸1-(二苯甲基)哌啶-4-酯

[1058] 将1-(二苯甲基)哌啶-4-醇(3.8g,14.21mmol,1.00当量)、MsCl(1.44g,1.10当量)、TEA(1.52g,15.02mmol,2.00当量)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。将所得溶液用DCM萃取并且合并有机层并真空浓缩,得到3.2g(65%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):346.14[M+H]$^+$。

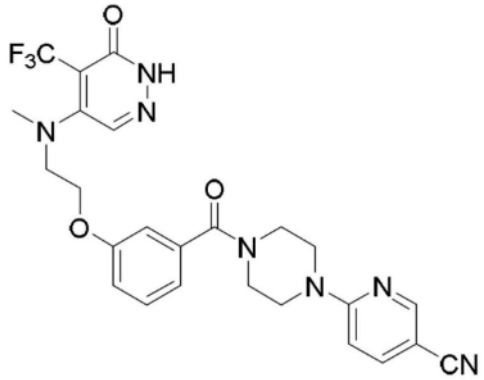
[1059] 步骤3:合成5-(5-[[1-(二苯甲基)哌啶-4-基]氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1060] 将5-(5-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(400mg,0.94mmol,1.00当量)、碳酸钾(1.3g,9.41mmol,10.00当量)、甲磺酸1-(二苯甲基)哌啶-4-酯(649mg,1.88mmol,2.00当量)于DMF(40mL)中的溶液于油浴中在80℃下搅拌2天。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:3)洗脱的硅胶柱上,得到200mg(32%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):677.31[M+H]$^+$。

[1061] 步骤4:合成5-(5-[[1-(二苯甲基)哌啶-4-基]氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1062] 将5-(5-[[1-(二苯甲基)哌啶-4-基]氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(200mg,0.30mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(20mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:2)洗脱的硅胶柱上。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(14.3mg,9%)。LCMS(ESI,m/z):547.22[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.02(s,1H),7.45-7.42(d,J=7.8Hz,4H),7.31-7.14(m,7H),6.92-6.87(m,2H),4.97-4.94(d,J=8.4Hz,4H),4.41(dr,1H),4.29(s,1H),2.72(dr,2H),2.27-2.21(m,2H),2.03-1.97(m,2H),1.78-1.71(m,2H)。

[1063] 实施例29:6-(4-[[3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)苯基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[1064] 

[1065] 步骤1:合成5-[(2-羟乙基)(甲基)氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1066] 将5-氯-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1g,3.04mmol,1.00当量)、TEA(600mg,5.93mmol,2.00当量)、2-(甲基氨基)乙-1-醇(1.1g,14.65mmol,5.00当量)于乙醇(14mL)中的溶液于油浴中在60℃下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(8:1)洗脱的硅胶柱上,得到1.1g(98%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):368.15[M+H]$^+$。

[1067] 步骤2:合成3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)苯甲酸甲酯将5-[(2-羟乙基)(甲基)氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(800mg,2.18mmol,1.00当量)、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$(80mg,0.22mmol,0.10当量)、rockphos(102mg,0.22mmol,0.10当量)、Cs_2CO_3(1.4g,4.30mmol,2.00当量)、3-溴苯甲酸甲酯(466mg,2.17mmol,1.00当量)于甲苯(12mL)中的溶液于油浴中在85℃下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3:2)洗脱的硅胶柱上,得到700mg(64%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):502.19[M+H]$^+$。

[1068] 步骤3:合成3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)苯甲酸甲酯

[1069] 将3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)苯甲酸甲酯(700mg,1.40mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(30mL)中的溶液在室温下搅拌14小时。真空浓缩所得混合物,得到600mg呈黄色油状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):372.11[M+H]$^+$。

[1070] 步骤4:合成3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)苯甲酸

[1071] 将3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)苯甲酸甲酯(700mg,1.89mmol,1当量)、$LiOH \cdot H_2O$(553mg,13.18mmol,6.990当量)于甲醇(10mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。将所得溶液用2×20ml EtOAc萃取并且合并水层。用HCl(10%)将溶液的pH值调节至2。通过过滤收集固体,得到380mg(56.%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):358.09[M+H]$^+$。

[1072] 步骤5:合成6-(4-[[3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)苯基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

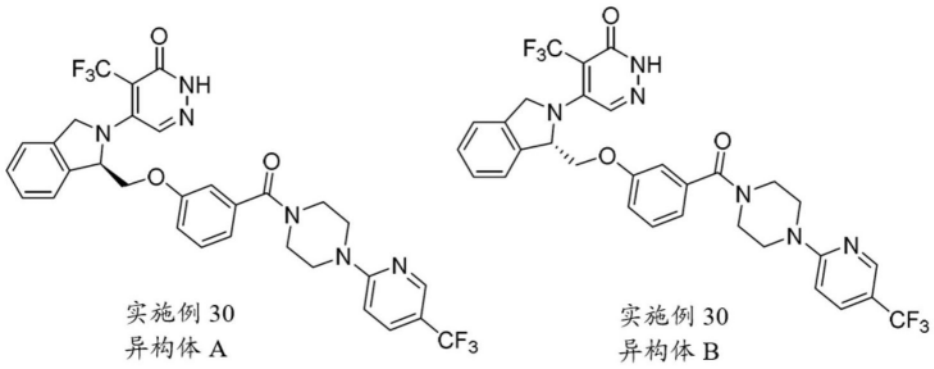
[1073] 将3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)苯甲酸

(100mg,0.28mmol,1当量)、HATU(111mg,0.29mmol,1.043当量)、DIPEA(108mg,0.84mmol,2.986当量)、Int-A4(58.1mg,0.31mmol,1.103当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(98.0mg,66.4%)。LCMS(ESI,m/z):528.50$[M+H]^+$,^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:12.51(s,1H),8.52(d,J=2.3Hz,1H),8.06(s,1H),7.90(d,J=9.1,2.4Hz,1H),7.37(t,J=7.9Hz,1H),7.05-6.89(m,4H),4.26(t,J=5.0Hz,2H),3.86(t,J=5.1Hz,2H),3.62-3.52(m,6H),3.33(m,2H),3.10(d,J=2.3Hz,3H)。

[1074] 实施例30异构体A:(R)-4-(三氟甲基)-5-(1-((3-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮和

[1075] 实施例30异构体B:(S)-4-(三氟甲基)-5-(1-((3-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮

[1076]

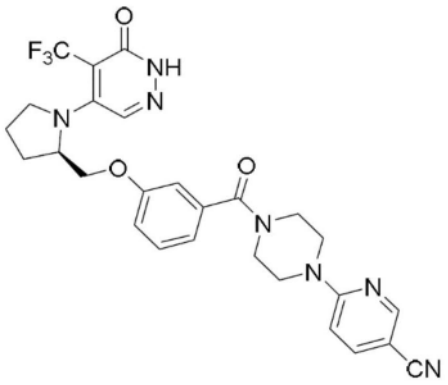


[1077] 将3-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)苯甲酸(300mg,0.70mmol,1.00当量)、HATU(278mg,0.73mmol,1.05当量)、DIPEA(269mg,2.08mmol,3.00当量)和Int-A18(161mg,0.70mmol,1.00当量)于DCM(2mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK IA-3,3μm,0.46×5cm柱,以MtBE(10mM NH_3):EtOH=80:20的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物。绝对立体化学是基于针对实施例18异构体B获得的蛋白质X射线晶体结构指定,其证实(S)-绝对立体化学并且被观测为更强效对映异构体(参见表A-1)。

[1078] 实施例30异构体A:76.1mg,42%,LCMS:$[M+H]^+$645.20,^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.40-8.39(d,J=3.5Hz,2H),7.78-7.76(dd,J=9.1,2.6Hz,1H),7.53-7.51(m,1H),7.42-7.37(m,4H),7.05-7.00(m,2H),6.94-6.92(m,2H),6.20(dr,1H),5.33-5.29(d,J=14.7Hz,1H),4.68-4.64(d,J=14.8Hz,1H),4.54-4.50(dd,J=10.3,3.5Hz,1H),4.29-4.25(dd,J=10.2,6.8Hz,1H),3.83-3.53(m,8H)。tR=1.562min。

[1079] 实施例30异构体B:76.1mg,42%,LCMS:$[M+H]^+$645.20,tR=1.562min。

[1080] 实施例31:6-[4-[(3-[[(2R)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1081] 

[1082] 步骤1:合成5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1083] 将5-氯-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(15g,45.62mmol,1当量)、(2R)-吡咯烷-2-基甲醇(4.6g,45.48mmol,0.997当量)、TEA(14g,138.35mmol,3.033当量)于EtOH(200mL)中的溶液在60℃下搅拌4小时。真空浓缩所得混合物。将残余物用Et_2O结晶,得到8.6g(47.9%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):394.17$[M+H]^+$。

[1084] 步骤2:合成3-[[(2R)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯

[1085] 将5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(8.6g,21.86mmol,1当量)、3-溴苯甲酸甲酯(5.2g,24.18mmol,1.106当量)、Rockphos(1.02g,2.18mmol,0.100当量)、Cs_2CO_3(14.2g,43.58mmol,1.994当量)、Pd_2(烯丙基)$_2Cl_2$(0.798g,2.18mmol,0.100当量)于甲苯(100mL)中的溶液在氮气惰性气氛下在80℃下搅拌12小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(20/80)洗脱的硅胶柱上,得到7.1g(61.6%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):528.21$[M+H]^+$。

[1086] 步骤3:合成3-[[(2R)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯

[1087] 将3-[[(2R)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸酯(9.1g,17.25mmol,1当量)于HCl/二噁烷(100mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。真空浓缩所得混合物,得到9.5g(粗制)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):398.12$[M+H]^+$。

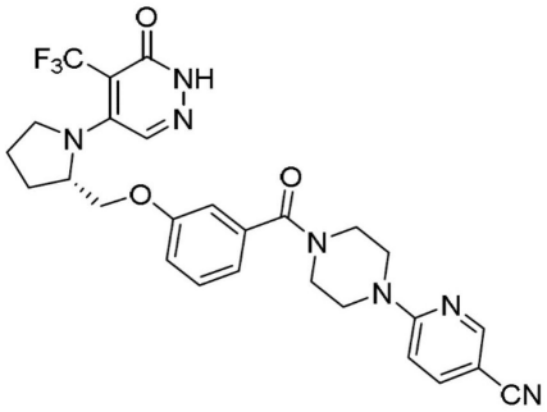
[1088] 步骤4:合成3-[[(2R)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸

[1089] 将3-[[(2R)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸酯(1.5g,3.78mmol,1当量)、$LiOH \cdot H_2O$(0.795g,18.94mmol,5.0当量)于MeOH(30mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。用3×30ml EtOAc萃取所得溶液。用HCl(12M)将溶液的pH值调节至2。通过过滤收集固体,得到600mg(41%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):384.11$[M+H]^+$。

[1090] 步骤5:合成6-[4-[(3-[[(2R)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1091] 将3-[[(2R)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸(100mg,0.26mmol,1当量)、HATU(103.7mg,0.27mmol,1.045当量)、DIPEA(100.6mg,0.78mmol,2.984当量)、Int-A4(54mg,0.29mmol,1.100当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(76.9mg,53%)。LCMS(ESI,m/z):554.54[M+H]$^+$,^{1}HNMR(DMSO-d_6,300MHz)δ:12.44(s,1H),8.53(d,J=2.3Hz,1H),8.15(s,1H),7.91(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.37(t,J=7.9Hz,1H),6.98(dd,J=18.8,8.6Hz,4H),4.83(s,1H),4.15(dd,J=10.4,4.0Hz,1H),4.04(dd,J=10.3,6.0Hz,1H),3.67-3.48(m,9H),3.30(d,J=8.9Hz,1H),2.23(s,1H),1.99(d,J=6.7Hz,1H),1.93-1.81(m,2H)。

[1092] 实施例32:6-[4-[(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1093] 

[1094] 步骤1:5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1095] 将5-氯-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(10g,30.41mmol,1.00当量)、TEA(13.4g,132.42mmol,3.00当量)、(S)-吡咯烷-2-基甲醇(3.4g,33.61mmol,1.10当量)于乙醇(60mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(26:74)洗脱的硅胶柱上,得到5g(42%)标题化合物。LCMS(ESI,m/z):394.18[M+H]+。

[1096] 步骤2:合成3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯

[1097] 将5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1g,2.54mmol,1.00当量)、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$(93mg,0.10当量)、Rockphos(119mg,0.10当量)、Cs_2CO_3(2.5g,7.67mmol,3.00当量)、3-溴苯甲酸甲酯(1.09g,5.07mmol,2.00当量)于甲苯(80mL)中的溶液在80℃下搅拌20小时。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/己烷(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到969mg(72%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):528.22[M+H]$^+$。

[1098] 步骤3:合成3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸

[1099] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-

1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯(969mg,1.84mmol,1.00当量)、LiOH(220mg,9.19mmol,5.00当量)、水(4mL)于甲醇(20mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。用氯化氢将溶液的pH值调节至5。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/己烷(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到900mg(95%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):514.20[M+H]$^+$。

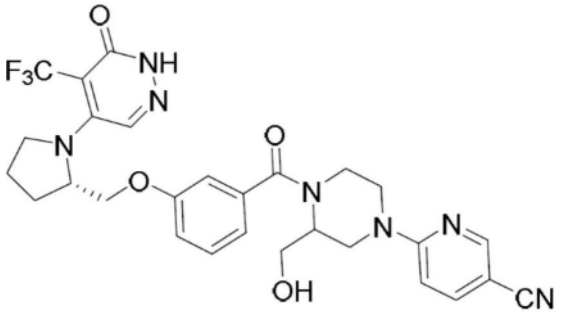
[1100] 步骤4:合成3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸

[1101] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸(900mg,1.75mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(30mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到600mg(89%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):384.12[M+H]$^+$。

[1102] 步骤5:合成6-[4-[(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1103] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸(200mg,0.52mmol,1.00当量)、HATU(239.4mg,0.63mmol,1.20当量)、DIPEA(205.11mg,1.59mmol,3.00当量)、Int-A4腈(118.44mg,0.63mmol,1.20当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(132.9mg,46%)。LCMS(ESI,m/z):554.05[M+H]$^+$,^{1}HNMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.44(s,1H),8.24(s,1H),7.78(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.40(d,J=7.9Hz,1H),7.17-7.00(m,2H),7.00-6.84(m,2H),4.86(d,J=4.1Hz,1H),4.25(dd,J=10.3,3.7Hz,1H),4.07(dd,J=10.3,6.9Hz,1H),3.98-3.62(m,7H),3.61-3.37(m,3H),2.47-2.25(m,1H),2.07(dd,J=11.4,5.7Hz,1H),1.88-1.84(m,2H)。

[1104] 实施例33:6-[3-(羟甲基)-4-[(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1105] 

[1106] 步骤1:合成4-(5-氰基吡啶-2-基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1107] 将2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(780mg,3.61mmol,1.20当量)、6-氯吡啶-3-甲腈(520mg,3.75mmol,1.00当量)、DIPEA(780mg,6.04mmol,2.00当量)于NMP(15mL)中的溶液在100℃下搅拌8小时。将所得溶液用水淬灭。用EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层。在真空浓缩后,将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:1)的硅胶柱上,得到900mg(75%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):319.18[M+H]$^+$。

[1108] 步骤2:合成6-[3-(羟甲基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

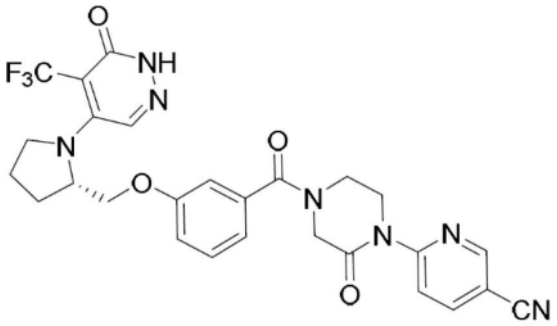
[1109] 将4-(5-氰基吡啶-2-基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(900mg,2.83mmol,1.00

当量)于氯化氢/二噁烷(15mL)中的溶液在室温下搅拌0.5小时。真空浓缩所得混合物,得到600mg呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):219.15[M+H]$^+$。

[1110] 步骤3:合成6-[3-(羟甲基)-4-[(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1111] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸(114.9mg,0.30mmol,1.00当量)、HATU(136.8mg,0.36mmol,1.20当量)、DIPEA(116.1mg,0.90mmol,3.00当量)、6-[3-(羟甲基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(78.48mg,0.36mmol,1.20当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(35.2mg,20%)。LCMS(ESI,m/z):584.10[M+H]$^+$,^{1}HNMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.50(s,1H),8.24(d,J=5.0Hz,1H),7.77(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.07-6.86(m,4H),4.87-4.83(m,2H),4.54(s,2H),4.37-3.89(m,3H),3.72-3.41(m,3H),3.44(t,J=8.9Hz,2H),3.28-3.01(m,2H),2.49-2.22(m,1H),2.07(dd,J=11.2,5.6Hz,1H),2.00-1.69(m,2H)。

[1112] 实施例34:6-[2-氧代-4-[(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1113] 

[1114] 步骤1:合成4-(5-氰基吡啶-2-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1115] 将3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.0g,10.00mmol,1.00当量)、磷酸三钾(4.24g,20.00mmol,2.00当量)、CuI(95.0mg,0.50mmol,0.05当量)、6-溴吡啶-3-甲腈(1.82g,10.00mmol,1.00当量)、(1R,2R)-1-N,2-N-二甲基环己烷-1,2-二胺(142.0mg,1.00mmol,0.10当量)于二噁烷(80mL)中的溶液在110℃下搅拌3小时。将所得混合物真空浓缩并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(6:1)洗脱的硅胶柱上,得到1.2g(40%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):303.15[M+H]$^+$。

[1116] 步骤2:合成6-(2-氧代哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

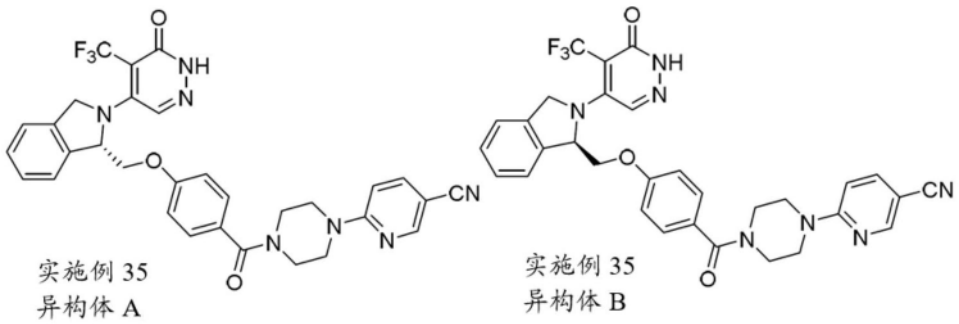
[1117] 将4-(5-氰基吡啶-2-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.66mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(20mL)中的溶液在室温下搅拌0.5小时。将所得混合物真空浓缩,得到170mg呈白色固体状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):203.10[M+H]$^+$。

[1118] 步骤3:合成6-[2-氧代-4-[(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1119] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸(300mg,0.78mmol,1.00当量)、HATU(296.4mg,0.78mmol,1.20当量)、DIPEA(251.55mg,1.95mmol,3.00当量)、6-(2-氧代哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(131.3mg,0.65mmol,

1.20当量)于DMF(3mL,3.00当量)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(7.9mg,2%)。LCMS(ESI,m/z):568.20[M+H]$^+$,^{1}HNMR(300MHz,氯仿-d)δ 10.69(s,1H),8.68(d,J=2.3Hz,1H),8.36(d,J=8.9Hz,1H),8.08-7.79(m,2H),7.49-7.29(m,1H),7.05(d,J=7.6,1.2Hz,1H),6.99(d,J=2.1Hz,2H),4.64(dd,J=6.0,4.8Hz,1H),4.48(s,2H),4.23(s,2H),4.11(dd,J=9.8,4.2Hz,1H),4.06-3.56(m,4H),3.45(dd,J=10.9,6.0Hz,1H),2.40(t,J=6.3Hz,1H),2.19-2.00(m,1H),1.95-1.72(m,2H)。

[1120] 实施例35:6-[4-[(4-[[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(4-[[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1121] 

[1122] 步骤1:合成4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)苯甲酸甲酯

[1123] 将5-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(440mg,1.00mmol,1.00当量)、[Pd(烯丙基)Cl]2(37mg,0.10mmol,0.10当量)、Rockphos(47mg,0.10mmol,0.10当量)、Cs2CO3(970mg,2.98mmol,2.00当量)和4-溴苯甲酸甲酯(430mg,2.00mmol,2.00当量)于甲苯(10mL)中的溶液在80℃下搅拌5小时。随后通过添加150mL水来淬灭反应物。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1/4)的硅胶柱上,得到470mg(82%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):576.21[M+H]$^+$。

[1124] 步骤2:合成4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)苯甲酸

[1125] 将4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)苯甲酸甲酯(470mg,0.82mmol,1.00当量)、水(2mL)和LiOH(100mg,4.18mmol,5.00当量)于THF(8mL)中的溶液在N_2(气体)气氛下在60℃下搅拌一整夜。用氯化氢(6M)将溶液的pH值调节至5-6。将所得溶液用2×200mL EtOAc萃取并且合并有机层并真空浓缩,得到400mg(87%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):562.19[M+H]$^+$。

[1126] 步骤3:合成4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)苯甲酸

[1127] 将4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)苯甲酸(400mg,0.71mmol,1.00当量)

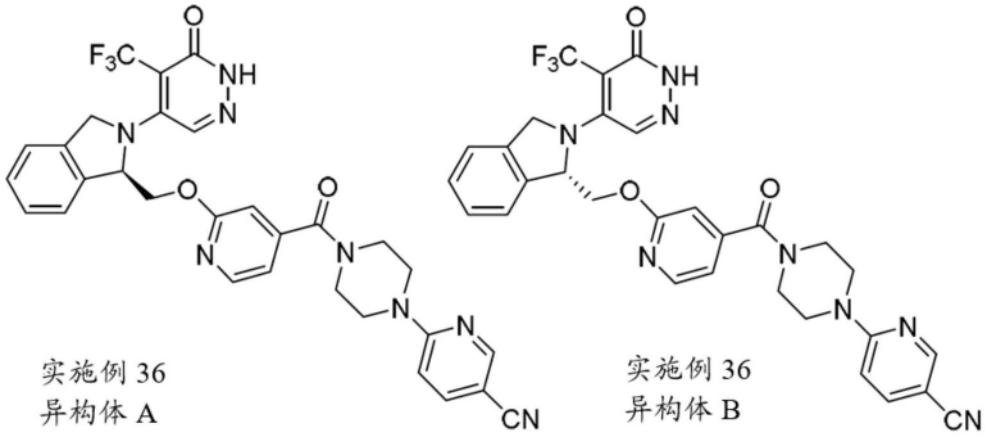
于盐酸/二噁烷(20mL)中的溶液在25℃下搅拌一整夜。真空浓缩所得混合物,得到300mg(98%)呈黑色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):432.11[M+H]$^+$。

[1128] 步骤4:合成6-[4-[(4-[[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(4-[[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈。

[1129] 将4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)苯甲酸(350mg,0.81mmol,1.00当量)、Int-A4(153mg,0.81mmol,1.00当量)、DIPEA(300mg,2.32mmol,3.00当量)和HATU(313mg,0.82mmol,1.01当量)于DMF(3mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后进行手性制备型HPLC,分别得到(在任意指定立体化学后)54.1mg(54%)呈黄色固体状的标题化合物异构体A。LCMS(ESI,m/z):602.20[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.44-8.39(m,2H),7.79-7.76(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.54-7.51(d,J=5.8Hz,1H),7.43-7.37(td,J=5.5,5.0,2.0Hz,5H),6.98-6.96(m,2H),6.91-6.88(m,1H),6.21(s,1H),5.33-5.29(d,J=14.7Hz,1H),4.67-4.62(m,1H),4.55-4.52(dd,J=10.4,3.5Hz,1H),4.31-4.27(dd,J=10.3,6.8Hz,1H),3.79-3.50(m,8H)。tR=3.517min(CHIRALPAK IG-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=70:30,1.0mL/min)和48.6mg(49%)呈黄色固体状的异构体B。LCMS(ESI,m/z):602.20[M+H]$^+$,tR=3.515min(CHIRALPAK IG-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=70:30,1.0mL/min)。

[1130] 实施例36:6-[4-[(2-[[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]吡啶-4-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(2-[[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]吡啶-4-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1131]



实施例 36
异构体 A

实施例 36
异构体 B

[1132] 步骤1:合成2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-4-甲酸甲酯

[1133] 将5-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(441mg,1.00mmol,1.00当量)、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$(36.6mg,0.10mmol,0.10当量)、Rockphos(46.8mg,0.10mmol,0.10当量)、Cs_2CO_3(65.2mg,0.20mmol,2.00当量)、2-溴吡啶-4-甲酸甲酯(430mg,1.99mmol,2.00当量)于甲苯

(10mL)中的溶液在80℃下搅拌3小时。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3:7)洗脱的硅胶柱上,得到420mg(73%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):577.21[M+H]$^+$。

[1134] 步骤2:合成2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-4-甲酸。

[1135] 将2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-4-甲酸甲酯(420mg,0.73mmol,1.00当量)、LiOH(87.6mg,3.66mmol,5.00当量)、水(2ml)于甲醇(10ml)中的溶液在室温下搅拌3小时。用氯化氢将溶液的pH值调节至5。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用乙酸酯/石油醚(2:1)洗脱的硅胶柱上,得到300mg(73%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):563.20[M+H]$^+$。

[1136] 步骤3:合成2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-4-甲酸。

[1137] 将2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-4-甲酸(300mg,0.52mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(20mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到261mg呈固体状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):433.11[M+H]$^+$。

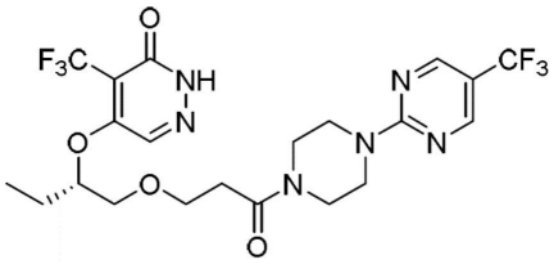
[1138] 步骤4:合成6-[4-[(2-[[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]吡啶-4-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(2-[[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]吡啶-4-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1139] 将2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-4-甲酸(261mg,0.60mmol,1.00当量)、HATU(277.4mg,0.73mmol,1.20当量)、DIPEA(309.6mg,2.40mmol,4.00当量)、Int-A4(136.3mg,0.72mmol,1.20当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC和手性制备型HPLC进一步纯化残余物,得到标题化合物。绝对立体化学是基于针对实施例18异构体B获得的蛋白质X射线晶体结构指定,其证实(S)-绝对立体化学并且被观测为更强效对映异构体。

[1140] 实施例36异构体A:(11mg,20%),呈白色固体状。LCMS(ESI,m/z):603.10[M+H]+,^{1}HNMR(甲醇-d4,300MHz)δ:8.45(d,J=2.1Hz,1H),8.35(s,1H),8.25(d,J=5.2Hz,1H),7.79(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.50(d,J=4.2Hz 1H),7.40(d,J=2.0Hz,3H),7.02(dd,J=5.2,1.3Hz,1H),6.92(d,J=8.9Hz,1H),6.74(s,1H),6.18(t,J=2.1Hz,1H),5.24(d,J=14.7Hz,1H),4.84(d,J=4.2Hz,1H),4.75-4.71(m,1H),4.70-4.64(m,1H),3.86(s,4H),3.74-3.68(m,2H),3.61-3.49(m,2H)。tR=2.208min(CHIRALPAK IG-3,0.46×5cm;3um,Hex:DCM=1:1(0.1%DEA):EtOH=30:70,1.0mL/min)

[1141] 实施例36异构体B:(10.7mg,10%),呈白色固体状。LCMS(ESI,m/z):603.10[M+H]$^+$。tR=2.947min(CHIRALPAK IG-3,0.46×5cm;3um,Hex:DCM=1:1(0.1%DEA):EtOH=30:70,1.0mL/min)。

[1142] 实施例37:5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丁-2-基]氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1143] 

[1144] 步骤1:3-[(2S)-2-羟基丁氧基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-1-酮

[1145] 将Int-20(1g,3.49mmol,1当量)、(2S)-丁烷-1,2-二醇(1574.1mg,17.47mmol,5当量)和Cs_2CO_3(2276.4mg,6.99mmol,2.00当量)于MeCN(10mL)中的溶液在75℃下搅拌4小时。将所得溶液用300mL DCM稀释。将所得混合物用45mL×2的H_2O和45mL×2的饱和氯化钠水溶液洗涤。将残余物施加至利用DCM/EtOAc(1/1)的硅胶柱上,得到1.16g(81.2%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):377.37$[M+H]^+$

[1146] 步骤2:2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丁-2-基]氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

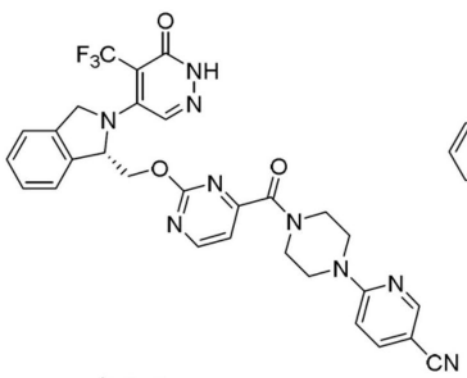
[1147] 将3-[(2S)-2-羟基丁氧基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-1-酮(0.37g,0.98mmol,1当量)、Cs_2CO_3(0.64g,1.96mmol,2当量)和5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(0.939g,1.96mmol,3.00当量)于MeCN(6mL)中的溶液在80℃下搅拌18小时。将所得溶液用300mL EtOAc稀释。将所得混合物用45mL×2的水和45mL×2的饱和氯化钠洗涤,然后经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(2/3)的硅胶柱上,得到0.28g(32.0%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):721.85$[M+H]^+$

[1148] 步骤3:5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丁-2-基]氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

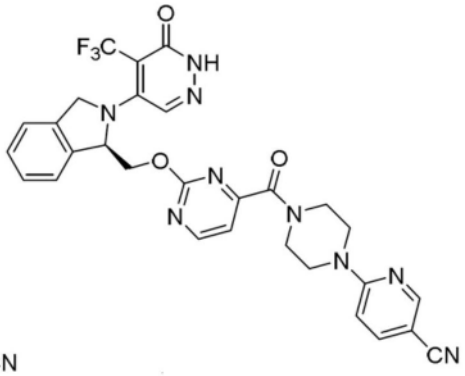
[1149] 将2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丁-2-基]氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(0.27g,0.410mmol,1当量)和H_2SO_4(0.402g,4.1mmol,10当量)于TFA(7mL)中的溶液在25℃下搅拌3天。将反应混合物用水/冰浴冷却。所得溶液用300mL DCM稀释。将所得混合物用45mL×2的水和45mL×2的饱和氯化钠水溶液洗涤,然后经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(16.1mg,33.7%)。LCMS(ESI,m/z):539.25$[M+H]^+$,^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:13.22(s,1H),8.74(s,2H),8.28(s,1H),5.01(d,J=6.7Hz,1H),3.86-3.75(m,4H),3.76-3.58(m,3H),3.54-3.50(m,5H),2.55(d,J=6.3Hz,2H),1.71-1.58(m,2H),0.91(t,J=7.4Hz,3H)。

[1150] 实施例38异构体A:6-[4-[(2-[[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]嘧啶-4-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

[1151] 实施例38异构体B:6-[4-[(2-[[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]嘧啶-4-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1152] 

实施例 38
异构体 A



实施例 38
异构体 B

[1153] 步骤1:2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)嘧啶-4-甲酸甲酯

[1154] 将5-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(500mg,1.13mmol,1.00当量)、(Pd(烯丙基)Cl)$_2$(53mg,0.10当量)、Rockphos(41mg,0.10当量)、Cs_2CO_3(1.1mg,3.00当量)、2-氯嘧啶-4-甲酸甲酯(292mg,1.69mmol,1.50当量)于甲苯(10mL)中的溶液在氮气条件下在85℃下搅拌过夜。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/1)洗脱的硅胶柱上,得到420mg(64%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):578.20[M+H]$^+$

[1155] 步骤2:合成2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)嘧啶-4-甲酸甲酯

[1156] 将2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)嘧啶-4-甲酸甲酯(420mg,0.73mmol,1.00当量)于二噁烷/HCl(20mL,4M)中的溶液在25℃下搅拌过夜。真空浓缩溶剂,得到300mg(92%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):448.12[M+H]$^+$

[1157] 步骤3:合成2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)嘧啶-4-甲酸

[1158] 将2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)嘧啶-4-甲酸甲酯(400mg,0.89mmol,1.00当量)、$LiOH.H_2O$(200mg,4.77mmol,5.00当量)于MeOH(10mL)和水(2mL)中的溶液在25℃下搅拌2小时。真空浓缩所得溶液。将残余物用3mL水稀释,然后用盐酸将溶液的pH值调节至2并过滤固体,得到215mg(55%)呈粉红色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):434.10[M+H]$^+$

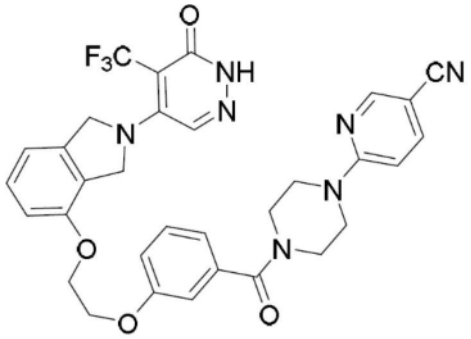
[1159] 步骤4:合成6-[4-[(2-[[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]嘧啶-4-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(2-[[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]嘧啶-4-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1160] 将2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)嘧啶-4-甲酸(100mg,0.23mmol,1.00当量)、HOBT(47mg,0.35mmol,1.50当量)、EDCI(67mg,0.35mmol,1.50当量)、DIPEA(90mg,0.70mmol,3.00当量)、Int-A4(87mg,0.46mmol,2.00当量)于DMF(3mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。在浓缩后,将残余物通过用

H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC和手性制备型HPLC进一步纯化残余物,得到标题化合物。绝对立体化学是基于针对实施例18异构体B获得的蛋白质X射线晶体结构指定,其证实(S)-绝对立体化学并且被观测为更强效对映异构体。

[1161] 呈白色固体状的异构体A(6.1mg,23%)。LCMS(ESI,m/z):604.20[M+H]+,1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ:12.57(s,1H),8.69(d,J=4.9Hz,1H),8.51(d,J=2.3Hz,1H),8.31(s,1H),7.89(d,J=8.5Hz,1H),7.48(s,1H),7.38(d,J=9.9Hz,3H),7.28(d,J=4.9Hz,1H),6.92(d,J=9.0Hz,1H),6.14(s,1H),5.04(d,J=14.4Hz,1H),4.90(d,J=11.8Hz,1H),4.71-4.41(m,2H),3.97-3.55(m,6H),3.40(m,2H)。tR=4.448min(CHIRALPAK IC-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=80:20,1.0mL/min)和呈白色固体状的异构体B(6.4mg,25%)。LCMS(ESI,m/z):604.20[M+H]+,tR=5.550min(CHIRALPAK IC-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=80:20,1.0mL/min)。

[1162] 实施例39:6-[4-([3-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)乙氧基]苯基]羰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1163] 

[1164] 步骤1:合成5-[4-(2-羟基乙氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1165] 将5-(4-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(2g,4.68mmol,1.00当量)、碳酸钾(3.2g,23.15mmol,5.00当量)、2-溴乙-1-醇(2.9g,23.21mmol,5.00当量)于DMF(30mL,5.00当量)中的溶液于油浴中在80℃下搅拌12小时。反应混合物用H_2O(200mL)稀释。将所得溶液用EtOAc(4×100mL)萃取并且合并有机层。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:4)洗脱的硅胶柱上,得到1.35g(61%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):472.18[M+H]+

[1166] 步骤2:合成3-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)乙氧基]苯甲酸甲酯

[1167] 在氮气下,将5-[4-(2-羟基乙氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(675mg,1.43mmol,1.00当量)、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$(67mg,0.10当量)、Rockphos(52mg,0.10当量)、CS_2CO_3(932mg,2.86mmol,2.00当量)、3-溴苯甲酸甲酯(612mg,2.85mmol,2.00当量)于甲苯(10mL)中的溶液于油浴中在80℃下搅拌12小时。在过滤后,减压浓缩滤液。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到624mg(72%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):606.22[M+H]+

[1168] 步骤3:合成4-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-

1H-异吲哚-4-基]氧基)乙氧基]苯甲酸甲酯

[1169] 将4-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)乙氧基]苯甲酸甲酯(624mg,1.03mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(20mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:2)洗脱的硅胶柱上,得到400mg(82%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):476.22[M+H]$^+$

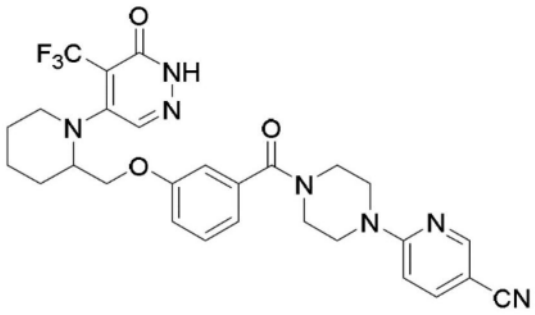
[1170] 步骤4:合成4-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)乙氧基]苯甲酸

[1171] 将4-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)乙氧基]苯甲酸甲酯(400mg,0.84mmol,1.00当量)、LiOH(120mg,5.01mmol,5.00当量)于MeOH(5mL)和水(1mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用氯化氢将溶液的pH值调节至3。通过过滤收集固体,得到260mg(67%)呈灰色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):462.12[M+H]$^+$

[1172] 步骤5:合成6-[4-([3-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)乙氧基]苯基]羰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1173] 将3-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)乙氧基]苯甲酸(260mg,0.56mmol,1.00当量)、HATU(232mg,0.61mmol,1.00当量)、DIPEA(315mg,2.44mmol,4.00当量)、Int-A4(115mg,0.61mmol,1.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(89.8mg,25%)。LCMS(ESI,m/z):632.22[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,400MHz)δ:8.43-8.41(d,J=2.3Hz,1H),8.03(s,1H),7.77-7.74(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.44-7.30(dt,J=25.9,7.9Hz,2H),7.14-6.95(m,5H),6.89-6.86(d,J=9.0Hz,1H),5.02-4.98(m,2H),4.92-4.88(m,2H),4.47-4.43(m,4H),3.91-3.53(m,8H)。

[1174] 实施例40:6-(4-[[3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]哌啶-2-基]甲氧基)苯基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[1175] 

[1176] 步骤1:合成5-[2-(羟甲基)哌啶-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1177] 将5-氯-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(2g,6.08mmol,1.00当量)、哌啶-2-基甲醇(772.3mg,6.71mmol,1.10当量)和TEA(1.35796g,13.42mmol,2.00当量)于乙醇(40mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时,然后真空浓缩所得溶液,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3:1)洗脱的硅胶柱上,得到639mg(26%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):408.19[M+H]$^+$。

[1178] 步骤2:合成3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]哌啶-2-基]甲氧基)苯甲酸甲酯

[1179] 将5-[2-(羟甲基)哌啶-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(560mg,1.37mmol,1.00当量)、Pd(烯丙基)Cl_2(50.3616mg,0.10当量)、Rockphos(64.5344mg,0.10当量)、Cs_2CO_3(1.3457g,4.13mmol,3.00当量)和3-溴苯甲酸甲酯(586.176mg,2.73mmol,2.00当量)于甲苯(5mL)中的溶液在氮气气氛下在80℃下搅拌12小时,然后真空浓缩所得溶液,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:2)洗脱的硅胶柱上,得到153mg(21%)呈浅棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):542.23$[M+H]^+$。

[1180] 步骤3:合成3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]哌啶-2-基]甲氧基)苯甲酸

[1181] 将3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]哌啶-2-基]甲氧基)苯甲酸甲酯(153mg,0.28mmol,1.00当量)和LiOH(33.9mg,1.42mmol,5.00当量)于甲醇(6mL)和水(2mL)中的溶液在室温下搅拌24小时,然后真空浓缩残余物,然后用3mL水稀释,然后通过HCl(1M)将所得溶液的pH值调节至4,然后真空浓缩残余物溶液,得到107mg呈浅黄色粗固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):528.21$[M+H]^+$

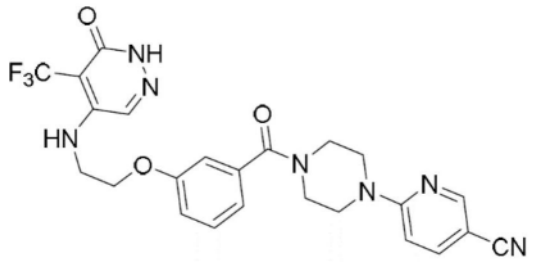
[1182] 步骤4:合成3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]哌啶-2-基]甲氧基)苯甲酸

[1183] 将3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]哌啶-2-基]甲氧基)苯甲酸(125mg,0.24mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(5mL,4M)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后真空浓缩所得溶液,得到116mg呈粗制黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):398.12$[M+H]^+$

[1184] 步骤5:合成6-(4-[[3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]哌啶-2-基]甲氧基)苯基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[1185] 将3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]哌啶-2-基]甲氧基)苯甲酸(69mg,0.17mmol,1.00当量)、HATU(66.0mg,0.17mmol,1.00当量)、DIPEA(67.4mg,0.52mmol,3.00当量)和Int-A4(39.2mg,0.22mmol,1.20当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌4小时,然后通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化所得溶液,然后通过制备型HPLC进一步纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(26.7mg,27.0%)。LCMS(ESI,m/z):568.25$[M+H]^+$,^{1}HNMR(CD_3OD-d_4,300MHz)δ8.43(d,J=2.1Hz,1H),7.99(s,1H),7.79(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.35(t,J=8.4Hz,1H),7.02(d,J=7.2Hz,1H),6.92-6.83(m,3H),4.54(t,J=9.9Hz,1H),4.37(d,J=3.9Hz,1H),4.15(dd,J=10.2,3.6Hz,1H),3.92-3.50(m,9H),3.43-3.37(m,1H),2.03-1.59(m,6H)。

[1186] 实施例41:6-(4-[[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)苯基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[1187] 

[1188] 步骤1:合成3-(2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]乙氧基)苯甲酸甲酯

[1189] 将3-羟基苯甲酸甲酯(760mg,5.00mmol,1当量)、N-(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(1679.1mg,7.49mmol,1.500当量)、K_2CO_3(1380.7mg,9.99mmol,2当量)于DMF(5mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。用3×30ml EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层。将所得溶液用3×30mL NaCl(水溶液)萃取并且合并有机层并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(21/79)洗脱的硅胶柱上,得到1.323g(89.68%)呈白色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):296.14$[M+H]^+$

[1190] 步骤2:合成3-(2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]乙氧基)苯甲酸

[1191] 将3-(2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]乙氧基)苯甲酸甲酯(1.223g,4.14mmol,1.00当量)、氢氧化钠(830mg,20.75mmol,5.00当量)于甲醇(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。用氯化氢(40%)将溶液的pH值调节至6。通过过滤收集固体。这产生531mg(46%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):282.13$[M+H]^+$

[1192] 步骤3:合成N-[2-(3-[[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]羰基]苯氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[1193] 将3-(2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]乙氧基)苯甲酸(531mg,1.89mmol,1.00当量)、DIPEA(731mg,5.66mmol,3.00当量)、HATU(790mg,2.08mmol,1.10当量)、Int-A4(466mg,2.07mmol,1.10当量)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌8小时。用3×30ml EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层。用3×30mL饱和氯化钠水溶液萃取所得溶液,并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。这产生1.142g(粗制)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):452.22$[M+H]^+$

[1194] 步骤4:合成6-(4-[[3-(2-氨基乙氧基)苯基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈盐酸盐

[1195] 将N-[2-(3-[[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]羰基]苯氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.142g)于HCl/二噁烷(5mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。真空浓缩所得混合物,得到0.980g呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):352.17$[M+H]^+$

[1196] 步骤5:合成6-(4-[[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)苯基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

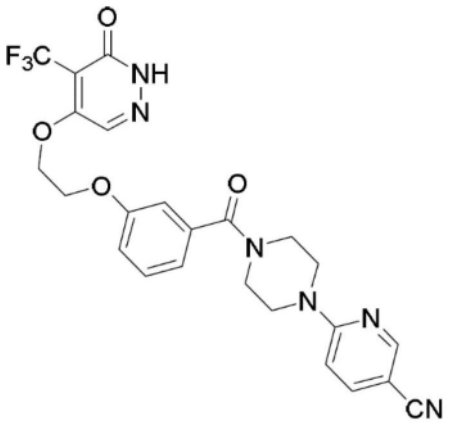
[1197] 将5-氯-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(758mg,2.31mmol,1当量)、6-(4-[[3-(2-氨基乙氧基)苯基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈二盐酸盐(980mg,2.31mmol,1当量)、TEA(700mg,6.93mmol,3当量)于EtOH(5mL)中的溶液在60℃下搅拌3小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(93/7)洗脱的硅胶柱上,得到615mg(41.4%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):644.26$[M+H]^+$

[1198] 步骤6:合成6-(4-[[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙

氧基)苯基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[1199] 将6-(4-[[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)苯基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(300mg)于DCM(5mL)和TFA(1mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。然后通过添加5mL $NaHCO_3$(水溶液)淬灭反应物。用3×30ml DCM萃取所得溶液并且合并有机层。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(61.9mg,25.9%)。LCMS(ESI,m/z):514.17$[M+H]^+$,^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ:12.50(s,1H),8.53(dd,J=2.4,0.6Hz,1H),8.01(s,1H),7.91(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.39(dd,J=8.4,7.4Hz,1H),7.16(d,J=3.5Hz,1H),7.07-6.90(m,4H),4.18(t,J=5.4Hz,2H),3.81-3.57(m,8H),3.51(m,2H)。

[1200] 实施例42:6-(4-[[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)苯基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[1201] 

[1202] 步骤1:合成5-(2-溴乙氧基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1203] 将5-氯-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(4g,12.17mmol,1.00当量)、2-溴乙-1-醇(1.66g,13.28mmol,1.10当量)和Cs2CO3(7.95g,24.32mmol,2.00当量)于DMF(15mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后将残余物溶解于50mL H2O中,用3×50mL EtOAc萃取并且合并有机层,用1×50mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(35/65)洗脱的硅胶柱上,得到2.0g(39%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):417.04$[M+H]^+$。

[1204] 步骤2:合成3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)苯甲酸甲酯

[1205] 将5-(2-溴乙氧基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1g,2.40mmol,1.00当量)、3-羟基苯甲酸甲酯(730mg,4.80mmol,2.00当量)和Cs_2CO_3(1.567g,4.79mmol,2.00当量)于DMF(25mL)中的溶液在60℃下搅拌3小时,然后将残余物溶解于60mL H2O中,用3×60mL EtOAc萃取并且合并有机层,用1×60mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(27/73)洗脱的硅胶柱上,得到302mg(26%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):489.16$[M+H]^+$。

[1206] 步骤3:合成3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)苯甲酸甲酯

[1207] 将3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)苯甲酸甲酯(330mg,0.68mmol,1.00当量)于HCl/二噁烷(13mL,4M)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液,得到280mg呈黄色油状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):359.08[M+H]$^+$。

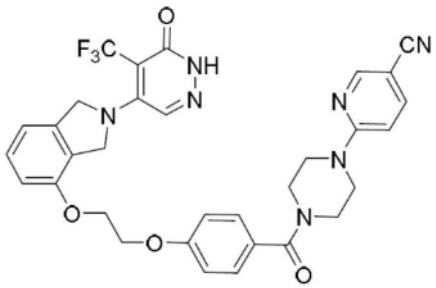
[1208] 步骤4:合成3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)苯甲酸

[1209] 将3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)苯甲酸甲酯(300mg,0.84mmol,1.00当量)和LiOH(60.3mg,2.52mmol,3.00当量)于水(2mL)和THF(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后真空浓缩所得溶液,然后用10mL H2O稀释残余物,然后用氯化氢(36%)将溶液的pH值调节至4,然后真空浓缩所得溶液,得到255mg呈粗黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):345.06[M+H]$^+$。

[1210] 步骤5:合成6-(4-[[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)苯基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[1211] 将3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)苯甲酸(230mg,0.67mmol,1.00当量)、HATU(254mg,0.67mmol,1.00当量)、DIPEA(258mg,2.00mmol,3.00当量)和Int-A4(125mg,0.66mmol,1.00当量)于DMF(8mL)中的溶液在室温下搅拌40分钟,然后通过用H2O/CH3CN洗脱的C18反相色谱法纯化所得溶液。在浓缩后,通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(11.8mg,3%)。LCMS(ESI,m/z):515.15[M+H]$^+$,^{1}HNMR(DMSO-d_6,400MHz,)δ13.56(s,1H),8.51(d,J=2.0Hz,1H),8.32(s,1H),7.91(dd,J=9.2,2.4Hz,1H),7.40(t,J=8.0Hz,1H),7.06-7.00(m,3H),6.94(d,J=9.2Hz,1H),4.78-4.76(m,2H),4.36-4.34(m,2H),3.77-3.69(m,8H)。

[1212] 实施例43:6-[4-([4-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)乙氧基]苯基]羰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1213] 

[1214] 步骤1:合成4-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)乙氧基]苯甲酸甲酯

[1215] 在氮气下,将5-[4-(2-羟基乙氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(675mg,1.43mmol,1.00当量)、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$(67mg,0.10当量)、Rockphos(52mg,0.10当量)、CS_2CO_3(932mg,2.86mmol,2.00当量)、4-溴苯甲酸甲酯(612mg,2.85mmol,2.00当量)于甲苯(10mL)中的溶液于油浴中在80℃下搅拌12小时。在过滤后,减压浓缩滤液。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:1)的硅胶柱上,得到430mg(50%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):606.22[M+H]$^+$

[1216] 步骤2:合成4-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-

1H-异吲哚-4-基]氧基)乙氧基]苯甲酸甲酯

[1217] 将4-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)乙氧基]苯甲酸甲酯(430mg,0.71mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(20mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。真空浓缩所得混合物,得到300mg(89%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):476.14[M+H]$^+$

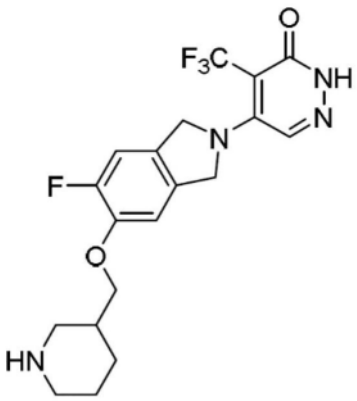
[1218] 步骤3:合成4-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)乙氧基]苯甲酸

[1219] 将4-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)乙氧基]苯甲酸甲酯(300mg,0.63mmol,1.00当量)、LiOH(76mg,3.17mmol,5.00当量)于MeOH(5mL)和水(1mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用氯化氢将溶液的pH值调节至3。通过过滤收集固体,得到250mg(86%)呈灰色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):462.12[M+H]$^+$

[1220] 步骤4:合成6-[4-([4-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)乙氧基]苯基]羰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1221] 将4-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)乙氧基]苯甲酸(270mg,0.59mmol,1.00当量)、HATU(239mg,0.63mmol,1.00当量)、DIPEA(325mg,2.51mmol,4.00当量)、Int-A4(118mg,0.63mmol,1.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(163.6mg,44%)。LCMS(ESI,m/z):632.22[M+H]$^+$,^{1}H NMR(DMSO-d_6,300MHz)δ:12.52(s,1H),8.49(d,J=2.3Hz,1H),7.99(s,1H),7.87(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.41(d,J=8.4Hz,2H),7.31(t,J=7.8Hz,1H),7.09-6.87(m,5H),4.96(s,2H),4.86(s,2H),4.43-4.40(d,J=9.3Hz,4H),3.73(dr,4H),3.59(dr,4H)。

[1222] 实施例44:5-[5-氟-6-(哌啶-3-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1223] 

[1224] 步骤1:合成5-(5-溴-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1225] 将5-溴-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚(6g,27.77mmol,1当量)、5-氯-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(10.8g,32.85mmol,1.183当量)、TEA(8g,79.06mmol,2.847当量)于乙醇(60mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(2/8)洗脱的硅胶柱上,得到2.8g(19.8%)呈

白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):510.06[M+H]$^+$

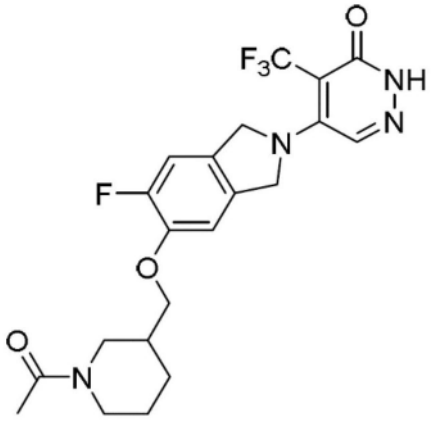
[1226] 步骤2:合成3-[([6-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1227] 将5-(5-溴-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1g,1.97mmol,1.00当量)、Rockphos(92mg,0.20mmol,0.10当量)、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$,Cs_2CO_3(72mg,0.20mmol,0.10当量)、3-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(844mg,3.92mmol,2.00当量)、Cs_2CO_3(1.28g,3.93mmol,2.00当量)于甲苯(8mL)中的溶液在氮气气氛下在80℃下搅拌2小时。真空浓缩反应混合物并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3/7)洗脱的硅胶柱上,得到920mg(92%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):643.29[M+H]$^+$

[1228] 步骤3:合成5-[5-氟-6-(哌啶-3-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1229] 将3-[([6-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(910mg,1.42mmol,1当量)于氯化氢/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(29.4mg,5.04%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:7.98(s,1H),7.28-7.23(m,2H),4.90(m,4H),3.90(d,J=6.6Hz,2H),3.04(d,J=11.9Hz,1H),2.86(d,J=12.2Hz,1H),2.50-2.28(m,1H),1.92-1.6(m,2H),1.59(d,J=12.9Hz,1H),1.41(t,J=11.8Hz,1H),1.28-1.15(m,1H)。

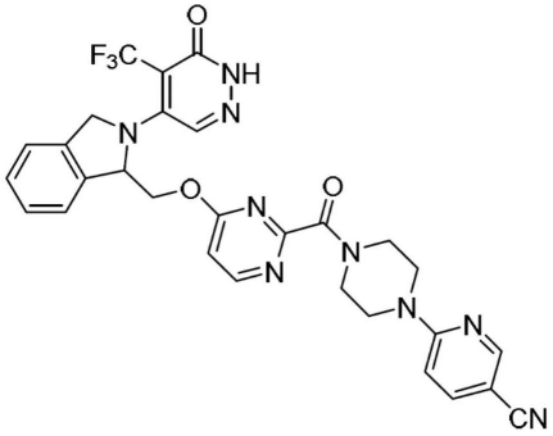
[1230] 实施例45:5-[5-[(1-乙酰基哌啶-3-基)甲氧基]-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1231] 

[1232] 将5-[5-氟-6-(哌啶-3-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(120mg,0.29mmol,1当量)、TEA(88.3mg,0.87mmol,3.0当量)、Ac2O(44.6mg,0.44mmol,1.5当量)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(31.2mg,23.6%)。LCMS(ESI,m/z):455.42[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.04(s,1H),7.15(d,J=10.4Hz,2H),5.11-4.90(m,4H),4.51(d,J=12.9Hz,1H),4.11-3.87(m,3H),3.26-3.21(m,1H),3.04-2.78(m,1H),2.12-1.82(m,5H),

1.79-1.54(s,3H)

[1233] 实施例46:6-(4-[[4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)嘧啶-2-基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[1234] 

[1235] 步骤1:合成4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)嘧啶-2-甲酸甲酯

[1236] 将5-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(500mg,1.13mmol,1当量)、4-溴嘧啶-2-甲酸甲酯(491mg,2.26mmol,2当量)、$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$(117mg,0.11mmol,0.1当量)、xantphos(65.5mg,0.11mmol,0.1当量)、Cs_2CO_3(738mg,2.26mmol,2当量)于甲苯(5mL)中的溶液在氮气惰性气氛下在85℃下搅拌5小时。真空浓缩所得溶液。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(69/31)洗脱的硅胶柱上,得到478mg(73.1%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):578.20$[M+H]^+$

[1237] 步骤2:合成4-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)嘧啶-2-甲酸酯

[1238] 将4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)嘧啶-2-甲酸甲酯(458mg,0.79mmol,1当量)、$LiOH.H_2O$(166mg,3.97mmol,5当量)于MeOH(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液在室温下搅拌6小时。用6mL水稀释所得溶液。用3×30mL DCM萃取所得溶液并且合并有机层并真空浓缩。这产生167mg(37.3%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):564.18$[M+H]^+$

[1239] 步骤3:合成4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)嘧啶-2-甲酸

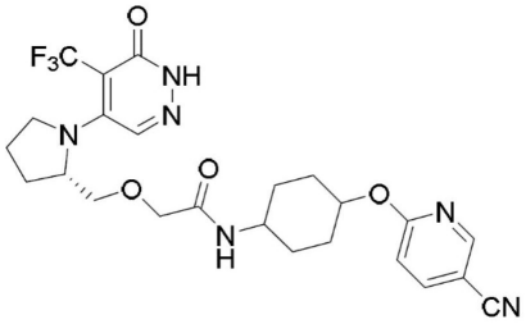
[1240] 将4-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)嘧啶-2-甲酸酯(157mg)于HCl/二噁烷(4mL)中的溶液在室温下搅拌7小时。真空浓缩所得混合物。这产生141mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):434.10$[M+H]^+$

[1241] 步骤4:合成6-(4-[[4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)嘧啶-2-基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[1242] 将4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)嘧啶-2-甲酸(131mg,0.30mmol,1当量)、DIPEA(117.2mg,0.91mmol,3当量)、EDC.HCl(86.9mg,0.45mmol,1.5当量)、HOBT(61.3mg,0.45mmol,1.5当量)、Int-A4(74.7mg,

0.33mmol,1.1当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌5小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(8.5mg,4.66%)。LCMS(ESI,m/z):604.20[M+H]+,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:12.61(s,1H),8.61(d,J=7Hz,1H),8.58(s,1H),8.33(s,1H),7.91(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.53-7.29(m,4H),6.98-6.88(m,2H),6.15(s,1H),5.10(d,J=14.5Hz,1H),4.86(dd,J=11.5,4.4Hz,1H),4.66(dd,J=11.5,4.6Hz,1H),4.55(d,J=14.9Hz,1H),3.80(d,J=5.5Hz,2H),3.72(t,J=4.2Hz,2H),3.63(t,J=5.2Hz,2H),3.29(m,2H)。

[1243] 实施例47:N-[4-[(5-氰基吡啶-2-基)氧基]环己基]-2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]乙酰胺

[1244] 

[1245] 步骤1:合成N-[4-[(5-氰基吡啶-2-基)氧基]环己基]氨基甲酸叔丁酯

[1246] 在0℃下向N-(4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯(2g,9.29mmol,1.00当量)于DMF(10mL)中的溶液中添加氢化钠(223mg,9.29mmol,2.00当量),然后在室温下搅拌所得溶液10分钟,然后添加6-氯吡啶-3-甲腈(1.3g,9.38mmol,1.00当量),在室温下再搅拌所得溶液8小时,然后将所得溶液用50mL水稀释,用2×50mL EtOAc萃取,并且合并有机层并且用1×50mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且然后真空浓缩,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(2:3)洗脱的硅胶柱上,得到1.7g(58%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):318.18[M+H]$^+$。

[1247] 步骤2:合成6-[(4-氨基环己基)氧基]吡啶-3-甲腈

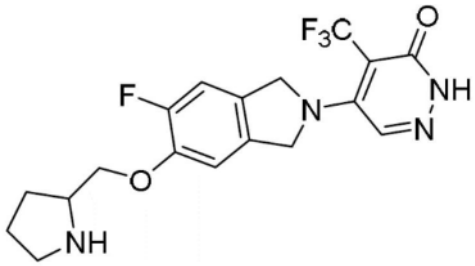
[1248] 将N-[4-[(5-氰基吡啶-2-基)氧基]环己基]氨基甲酸叔丁酯(700mg,2.21mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(5mL,4M)中的溶液在室温下搅拌30分钟,然后真空浓缩所得溶液,得到100mg呈白色粗固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):218.12[M+H]$^+$。

[1249] 步骤3:合成N-[4-[(5-氰基吡啶-2-基)氧基]环己基]-2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]乙酰胺

[1250] 将2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基乙酸(72mg,0.22mmol,1.00当量)、EDC.HCl(86mg,0.55mmol,2.00当量)、DMAP(55mg,0.45mmol,2.00当量)和6-[(4-氨基环己基)氧基]吡啶-3-甲腈(58mg,0.27mmol,1.20当量)于DMF(4mL)中的溶液在室温下搅拌16小时,然后将所得溶液用20ml H2O稀释,用3×20ml EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×20mL盐水洗涤并真空浓缩,然后通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物。在浓缩后,通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(23mg,20%)。LCMS(ESI,m/z):521.20[M+H]+,^{1}H NMR(CD3OD,400MHz)δ8.55(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),8.27(s,1H),7.97(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),6.88(dd,J=8.8,0.8Hz,1H),5.13-5.06(m,1H),4.79-4.71(m,1H),3.97(d,J=8.8Hz,2H),3.82-3.71(m,

3H),3.42-3.37(m,2H),2.32-2.17(m,3H),2.06-1.92(m,3H),1.83-1.69(m,2H),1.68-1.58(m,2H),1.45-1.38(m,2H)

[1251] 实施例48:5-[5-氟-6-(吡咯烷-2-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1252] 

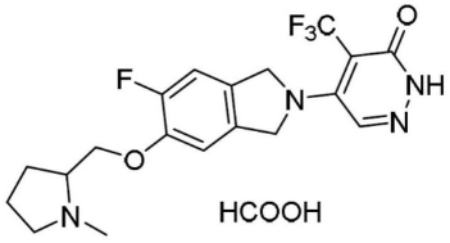
[1253] 步骤1:合成2-[([6-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1254] 在氮气下,将5-(5-溴-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(800mg,1.57mmol,1.00当量)、2-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(952mg,4.73mmol,3.00当量)、$[Pd(烯丙基)Cl]_2$(17mg,0.05mmol,0.03当量)、Rockphos(37mg,0.08mmol,0.05当量)、Cs_2CO_3(1.03mg,2.00当量)于甲苯(4mL)中的溶液于油浴中在90℃下搅拌5小时。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(23:77)洗脱的硅胶柱上,得到800mg(81%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):629.27$[M+H]^+$

[1255] 步骤2:合成5-[5-氟-6-(吡咯烷-2-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1256] 将2-[([6-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(800mg,1.27mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(30mL)中的溶液在25℃下搅拌一整夜。在浓缩后,通过制备型HPLC纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(18.6mg,4%)。LCMS(ESI,m/z):399.14$[M+H]^+$,^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ:12.50(s,1H),7.93(s,1H),7.28-7.20(m,2H),4.90(s,4H),3.88-3.85(m,2H),3.37-3.33(m,1H),2.83-2.78(m,2H),1.87-1.80(m,1H),1.73-1.66(m,2H),1.49-1.41(m,1H)。

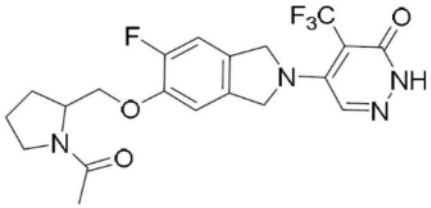
[1257] 实施例49:5-[5-氟-6-[(1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮;甲酸

[1258] 

[1259] 将5-[5-氟-6-(吡咯烷-2-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(150mg,0.38mmol,1.00当量)、CH_2O(20mg,0.67mmol,1.80当量)、氢氧化钾(42mg,0.75mmol,2.00当量)、$NaBH_4$(29mg,0.77mmol,2.00当量)于甲醇(20mL)中

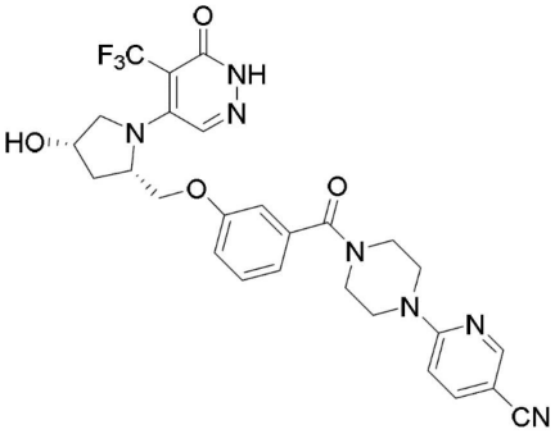
的溶液在25℃下搅拌3小时。在浓缩后,通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈无色固体状的标题化合物(41.6mg,24%)。LCMS(ESI,m/z):413.15[M+H]$^+$,^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz,ppm)δ:12.50(s,1H),7.97(s,1H),7.22-7.28(m,2H),4.89(s,4H),4.04-3.91(m,2H),2.99-2.95(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.38(s,3H),2.23-2.19(m,1H),2.00-1.92(s,1H),1.73-1.66(m,2H),1.59-1.56(m,1H)。

[1260] 实施例50:5-[5-[(1-乙酰基吡咯烷-2-基)甲氧基]-6-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1261] 

[1262] 将5-[5-氟-6-(吡咯烷-2-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(100mg,0.25mmol,1.00当量)、TEA(51mg,0.50mmol,2.00当量)和Ac2O(26mg,0.25mmol,1.00当量)于DCM(3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液,然后通过用H2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,在浓缩后,通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈浅黄色固体状的标题化合物(20mg,18.0%)。LCMS(ESI,m/z):441.05[M+H]$^+$。^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ8.02(s,1H),7.17(dd,J=8.1,3.0Hz,1H),7.10(s,1H),4.87-4.97(d,J=4.5Hz,4H),4.37(d,J=3.3Hz,1H),4.17(t,J=3.0Hz,1H),4.06(d,J=1.2Hz,1H),3.68-3.53(m,2H),2.27-1.92(m,7H)。

[1263] 实施例51:6-[4-(3-[[(2S,4S)-4-羟基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1264] 

[1265] 步骤1:5-[(2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1266] 将(3S,5S)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-醇盐酸盐(653mg,4.25mmol,1.00当量)、Int-A6(2.1g,6.39mmol,1.50当量)和TEA(1.3g,12.85mmol,3.00当量)于乙醇(50mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。真空浓缩所得溶液并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(100:0)洗脱的硅胶柱上,得到1.2g(69%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):410.16[M+H]$^+$。

[1267] 步骤2:合成3-[[(2S,4S)-4-羟基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯

[1268] 在氮气下,将5-[(2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(700mg,1.71mmol,1.00当量)、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$(63mg,0.10当量)、Rockphos(80mg,0.10当量)、Cs_2CO_3(1.1g)和3-溴苯甲酸甲酯(731mg,3.40mmol,2.00当量)于甲苯(25mL)中的溶液在80℃下搅拌20小时。真空浓缩所得混合物,并且将残余物用80mL EtOAc稀释,用3×60mL H_2O洗涤,经无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到390mg(42%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):544.20[M+H]$^+$。

[1269] 步骤3:合成3-[[(2S,4S)-4-羟基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸

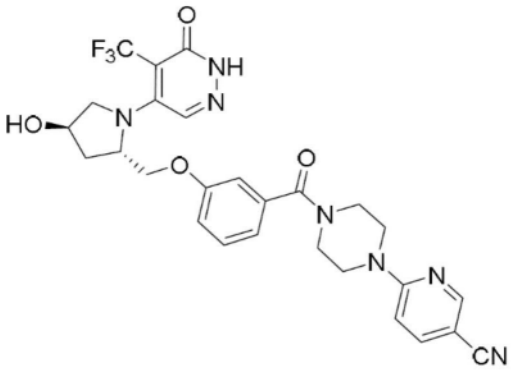
[1270] 将3-[[(2S,4S)-4-羟基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯(140mg,0.26mmol,1.00当量)和LiOH(31mg,1.29mmol,5.00当量)于甲醇(3mL)和水(1mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得溶液并且将残余物用10mL H_2O稀释,然后用氯化氢(36.5%)将溶液的pH值调节至3。通过过滤收集固体,得到127mg(93%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):530.19[M+H]$^+$。

[1271] 步骤4:合成6-[4-[(3-[[(2S,4S)-4-羟基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1272] 将3-[[(2S,4S)-4-羟基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸(120mg,0.30mmol,1.00当量)、HATU(87mg,0.23mmol,1.00当量)、DIPEA(59mg,0.46mmol,2.00当量)和Int-A4(51mg,0.27mmol,1.20当量)于DMF(1mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到131mg(62%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):700.28[M+H]$^+$。

[1273] 步骤5:合成6-[4-(3-[[(2S,4S)-4-羟基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈将6-[4-(3-[[(2S,4S)-4-羟基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(130g,185.77mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(5mL,4M)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得溶液并且通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物。在浓缩后,通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(18.9mg,18%)。LCMS(ESI,m/z):570.10[M+H]$^+$。^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ8.45(d,J=2.1Hz,1),8.22(s,1H),7.81(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),7.42(t,J=7.8Hz,1H),7.06(dt,J=8.4,2.2Hz,2H),6.97(d,J=1.5Hz,1H),6.92-6.87(m,1H),4.96-4.91(m,1H),4.37-4.21(m,2H),4.18(dd,J=10.2,6.9Hz,1H),3.92-3.51(m,10H),2.54(dt,J=14.4,7.4Hz,1H),1.86(dt,J=12.6,8.0Hz,1H)。

[1274] 实施例52:6-[4-[(4-[[(2S,4R)-4-羟基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1275] 

[1276] 步骤1:合成(2S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯

[1277] 向(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(2.5g,10.19mmol,1.00当量)于DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加咪唑(1.5g)和TBSCl(3g)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。所得溶液用300mL DCM稀释。将所得混合物用50mL 1M氯化氢和50mL盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。这产生3.5g(粗制)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):360.22[M+H]$^+$。

[1278] 步骤2:合成(2S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1279] 在0℃下向(2S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(3.5g,9.73mmol,1.00当量)于THF(30mL)中的搅拌溶液中滴加$LiBH_4$(20mL)。在室温下搅拌所得溶液过夜。然后通过添加10mL甲醇淬灭反应物。真空浓缩所得混合物。用250mL EtOAc稀释所得溶液。用2×50mL水和1×50mL盐水洗涤所得混合物。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:3)的硅胶柱上。这产生3g(93%)呈油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):332.23[M+H]$^+$。

[1280] 步骤3:合成(2S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-[3-(甲氧羰基)苯氧基-乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1281] 将(2S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2g,6.03mmol,1.00当量)、3-溴苯甲酸甲酯(2.8g,13.02mmol,2.16当量)、Rockphos(300mg)、Pd(烯丙基)Cl_2(240mg)和Cs_2CO_3(5g,15.35mmol,2.54当量)于甲苯(30mL)中的溶液在氮气惰性气氛下在90℃下搅拌过夜。滤出固体。用250mL EtOAc稀释所得溶液。用2×50mL水和50mL盐水洗涤所得混合物。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:9)的硅胶柱上。这产生1.7g(粗制)呈油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):466.26[M+H]$^+$。

[1282] 步骤4:合成3-[[(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯盐酸盐

[1283] 将(2S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-[3-(甲氧羰基)苯氧基甲基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.6g,3.44mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(15mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。通过过滤收集固体。这产生660mg(67%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):252.12[M+H]$^+$。

[1284] 步骤5:合成3-[[(2S,4R)-4-羟基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯

[1285] 将3-[[(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯盐酸盐(660mg,2.29mmol,1.00当量)、Int-A6(750mg,2.28mmol,0.99当量)和TEA(3mL)于乙醇(20mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:1)的硅胶柱上。这产生550mg(44%)呈油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):544.21[M+H]$^+$。

[1286] 步骤6:合成3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸

[1287] 向3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯(550mg,1.04mmol,1.00当量)于THF(15mL)和水(5mL)中的搅拌溶液中添加LiOH(150mg,6.26mmol,6.01当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。用氯化氢(1M)将溶液的pH值调节至1。将所得溶液用250mL EtOAc萃取并用50mL盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。这产生550mg(粗制)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):530.19[M+H]$^+$。

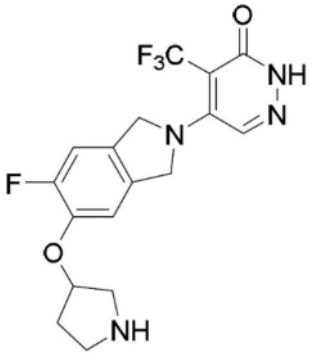
[1288] 步骤7:合成3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸

[1289] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸(550mg,1.07mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。真空浓缩所得混合物。这产生400mg(粗制)呈油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):400.11[M+H]$^+$。

[1290] 步骤8:合成6-[4-[(4-[[(2S,4R)-4-羟基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1291] 向4-[[(2S,4R)-4-羟基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷-1-甲酸(400mg,0.99mmol,1.00当量)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加Int-A4(188mg,1.00mmol,1.01当量)、DIPEA(1mL)和HATU(500mg,1.31mmol,1.33当量)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(88.8mg,16%)。LCMS(ESI,m/z):570.15[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.46(s,1H),8.49(d,J=2.3Hz,1H),8.20(s,1H),7.87(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.33(t,J=7.9Hz,1H),7.03-6.84(m,4H),5.02(d,J=3.0Hz,1H),4.98-4.87(m,1H),4.36-4.24(m,1H),4.16(dd,J=10.4,3.8Hz,1H),4.02(dd,J=10.4,5.9Hz,1H),3.89-3.51(m,8H),3.41-3.38(m,1H),3.10(d,J=11.6Hz,1H),2.16-2.02(m,1H),2.02-1.88(m,1H)。

[1292] 实施例53:5-(5-氟-6-(吡咯烷-3-基氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[1293] 

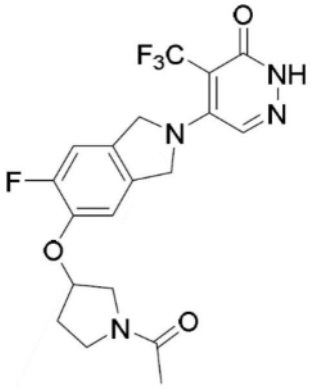
[1294] 步骤1:合成3-([6-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1295] 将5-(5-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(400mg,0.90mmol,1.00当量)、碳酸钾(248mg,1.79mmol,2.00当量)和3-溴吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(447.6mg,1.79mmol,1.99当量)于DMF(10mL,2.00当量)中的溶液在80℃下搅拌过夜。通过添加20mL水淬灭反应物。将所得溶液用3×10mL EtOAc萃取并且将有机层合并并真空浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1/5)的硅胶柱上。这产生382mg(69%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):615.25[M+H]$^+$。

[1296] 步骤2:合成5-[5-氟-6-(吡咯烷-3-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮盐酸盐

[1297] 将3-([6-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(382mg,0.62mmol,1.00当量)于HCl/二噁烷(4M)(10mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。真空浓缩所得混合物。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(32mg,19%)。LCMS(ESI,m/z):385.15[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.04(s,1H),7.15(dd,J=9.2,6.3Hz,2H),5.05-4.99(m,5H),3.22-3.07(m,3H),2.99-2.97(m,1H),2.23-2.09(m,2H)。

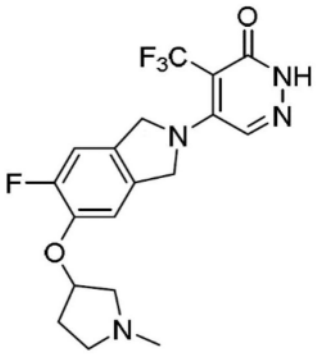
[1298] 实施例54:5-(5-(1-乙酰基吡咯烷-3-基氧基)-6-氟异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[1299] 

[1300] 将5-[5-氟-6-(吡咯烷-3-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(135mg,0.35mmol,1.00当量)、Ac2O(43.04mg,0.42mmol,1.20当量)和TEA(106.66mg,1.05mmol,3.00当量)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌8.5小时。在浓缩

后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(63.2mg,42%)。LCMS(ESI,m/z):427.20[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.05(s,1H),7.24-7.13(m,2H),5.10(d,J=14.4Hz,1H),4.91(d,J=23.4Hz,4H),3.92-3.65(m,3H),3.68-3.45(m,1H),2.37-2.23(m,2H),2.10(d,J=12.4Hz,3H)。

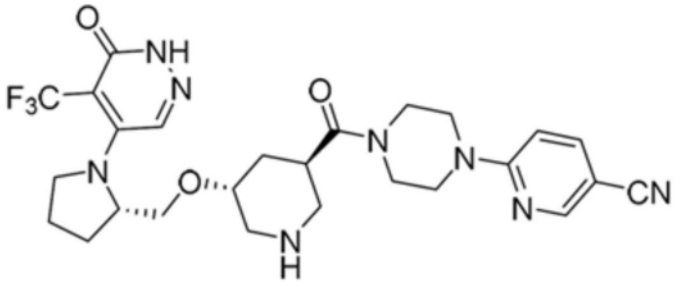
[1301] 实施例55:5-[5-氟-6-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1302] 

[1303] 将5-[5-氟-6-(吡咯烷-3-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮盐酸盐(260mg,0.62mmol,1.00当量)、多聚甲醛(33.3mg,1.11mmol,1.80当量)和氢氧化钾(69.2mg,1.23mmol,2.00当量)于甲醇(10mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。向所得溶液中添加$NaBH_4$(46.9mg,1.24mmol,2.00当量)。在室温下再搅拌所得溶液0.5小时。真空浓缩所得混合物。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(20.2mg,8%)。LCMS(ESI,m/z):399.10[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ12.54(s,1H),7.96(s,1H),7.27(d,J=11.0Hz,1H),7.14(d,J=7.9Hz,1H),4.90(s,5H),2.77(dd,J=10.5,5.9Hz,1H),2.65(ddd,J=18.8,9.4,3.2Hz,2H),2.40-2.25(m,2H),2.26(s,3H),1.86-1.72(m,1H)。

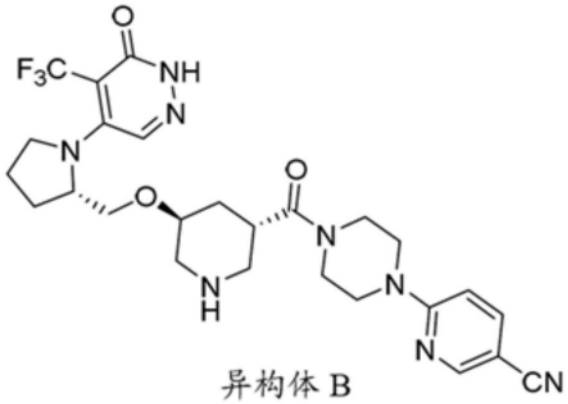
[1304] 实施例56异构体A:6-(4-[[(3S,5S)-5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]哌啶-3-基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

[1305] 实施例56异构体B:6-(4-[[(3R,5R)-5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]哌啶-3-基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈



异构体 A

[1306]



异构体 B

[1307] 步骤1:合成5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-3-甲酸甲酯

[1308] 将5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1g,2.54mmol,1.00当量)、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$(93mg,0.10当量)、Rockphos(119.2mg,0.10当量)、Cs_2CO_3(2.48g,7.61mmol,3.00当量)和5-溴吡啶-3-甲酸甲酯(656mg,3.04mmol,1.20当量)于甲苯(20mL)中的溶液在80℃下搅拌15小时。真空浓缩所得混合物并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到350mg(26%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):529.21[M+H]$^+$。

[1309] 步骤2:合成5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]哌啶-3-甲酸甲酯

[1310] 将5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-3-甲酸甲酯(1g,1.89mmol,1.00当量)、PtO_2(1g)、乙酸(4mL)于甲醇(25mL)中的溶液在氢气气氛下在室温下搅拌8小时。滤出固体。真空浓缩所得溶液,得到1g呈白色油状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):535.26[M+H]$^+$。

[1311] 步骤3:合成5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]哌啶-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-甲酯

[1312] 将5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]哌啶-3-甲酸甲酯(614mg,1.15mmol,1.00当量)、$(Boc)_2O$(250.6mg,1.15mmol,1.00当量)和4-二甲氨基吡啶(28.06mg,0.23mmol,0.20当量)于THF(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(30:70)洗脱的硅胶柱上,得到370mg(51%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/

z):635.31[M+H]$^+$。

[1313] 步骤4:合成1-[(叔丁氧基)羰基]-5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]哌啶-3-甲酸。

[1314] 将5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]哌啶-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-甲酯(370mg,0.58mmol,1.00当量)、LiOH(70mg,2.92mmol,5.00当量)、水(2mL)于甲醇(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物,得到344mg呈黄色固体状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):621.30[M+H]$^+$。

[1315] 步骤5:合成3-[[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]羰基]-5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1316] 将1-[(叔丁氧基)羰基]-5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]哌啶-3-甲酸(286mg,0.46mmol,1.00当量)、HATU(262.2mg,0.69mmol,1.50当量)、DIPEA(178mg,1.38mmol,3.00当量)、Int-A4(86.7mg,0.46mmol,1.00当量)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。用H2O淬灭所得溶液。用EtOAc(3×50mL)萃取溶液并合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(40:60)洗脱的硅胶柱上,得到450mg(粗制)呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):791.39[M+H]$^+$。

[1317] 步骤6:合成6-(4-[[(3S,5S)-5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]哌啶-3-基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-[[(3R,5R)-5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]哌啶-3-基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈。

[1318] 将3-[[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]羰基]-5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(450mg,0.57mmol,1.00当量)于氯化氢-二噁烷(15mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK IE-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=50:50,1.0mL/min)进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物。实施例56异构体A和异构体B的指定是以如所绘制的假定结构任意指定并且两种异构体是在手性制备型HPLC期间分离。

[1319] 实施例56异构体A:7.8mg,2%,LCMS(ESI,m/z):561.10[M+H]+,^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.45(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),8.14(s,1H),7.79(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.91(d,J=8.4Hz,1H),4.58(s,1H),3.90-3.80(m,2H),3.79-3.49(m,8H),3.47(dd,J=10.0,7.1Hz,1H),3.43-3.34(m,2H),3.09(dd,J=12.3,4.1Hz,1H),2.93-2.88(m,2H),2.65-2.62(m,1H),2.30-2.13(m,3H),2.01(q,J=11.3,6.0Hz,1H),1.87-1.73(m,2H),1.73-1.68(m,1H)。tR=3.570。

[1320] 实施例56异构体B:2%,LCMS(ESI,m/z):561.10[M+H]+,(400MHz,甲醇-d4)δ8.45(dd,J=2.4,0.7Hz,1H),8.14(s,1H),7.79(dd,J=9.0,2.3Hz,1H),6.90(dd,J=9.1,

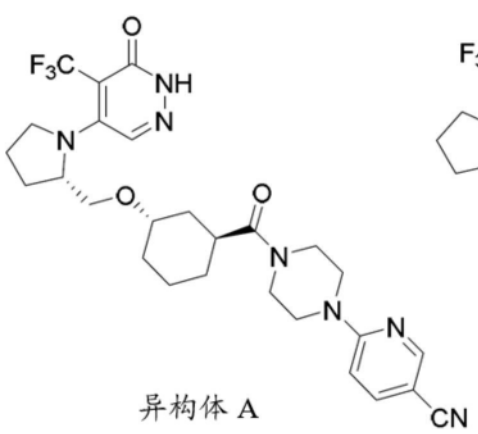
0.9Hz,1H),4.60(s,1H),3.78(d,J＝5.7Hz,3H),3.79-3.71(m,2H),3.69(d,J＝4.7Hz,5H),3.46(dd,J＝10.1,7.4Hz,1H),3.43-3.34(m,2H),3.18(d,J＝11.8Hz,1H),3.04-2.74(m,2H),2.63(dd,J＝12.5,10.1Hz,1H),2.40-2.15(m,2H),2.01(t,J＝9.5Hz,2H),1.74(tt,J＝12.0,7.0Hz,1H),1.45(q,J＝11.2Hz,1H)。

[1321] 实施例57异构体A:6-[4-[(1S,3S)-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

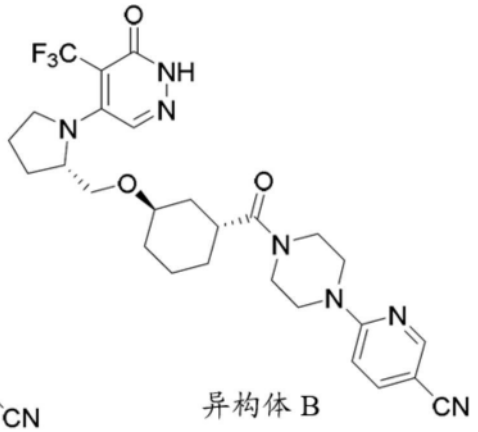
[1322] 实施例57异构体B:6-[4-[(1R,3R)-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

[1323] 实施例57异构体C:6-[4-[(1S,3R)-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

[1324] 实施例57异构体D:6-[4-[(1R,3S)-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

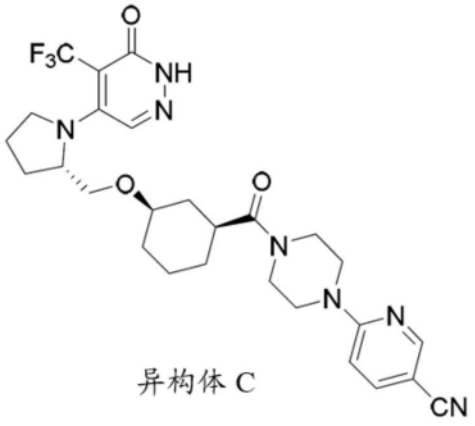


异构体 A

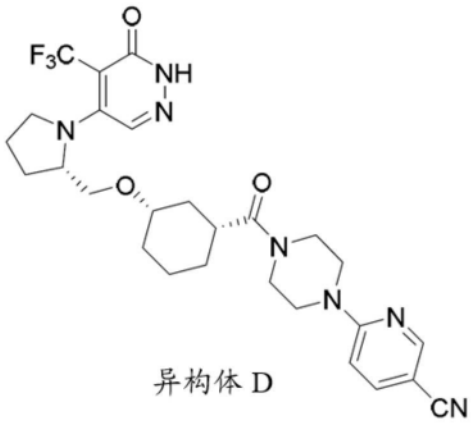


异构体 B

[1325]



异构体 C



异构体 D

[1326] 步骤1:合成(2S)-2-[3-(甲氧羰基)苯氧基甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1327] 将(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1g,4.97mmol,1.00当量)、3-羟基苯甲酸甲酯(1.14g,7.49mmol,1.50当量)、PPh_3(1.97g,7.51mmol,1.50当量)和DEAD(1.3g,7.46mmol,1.50当量)于THF(20mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(5:95)洗脱的硅胶柱上,得到960mg(58%)呈白色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):336.18$[M+H]^+$。

[1328] 步骤2:合成(2S)-2-([[3-(甲氧羰基)环己基]氧基]甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[1329] 将(2S)-2-[3-(甲氧羰基)苯氧基甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1g,2.98mmol,1.00当量)、Rh/Al_2O_3(2g)、乙酸(3mL)于甲醇(20mL)中的溶液在氢气气氛下在室温下搅拌16小时。滤出固体。真空浓缩所得溶液,得到1.02g呈黄色油状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):342.23$[M+H]^+$。

[1330] 步骤3:合成3-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]环己烷-1-甲酸甲酯

[1331] 将(2S)-2-([[3-(甲氧羰基)环己基]氧基]甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.02g,2.99mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(15mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩,得到723mg呈白色固体状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):242.18$[M+H]^+$。

[1332] 步骤4:合成3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷-1-甲酸甲酯

[1333] 将Int-A6(1g,3.04mmol,1.00当量)、3-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]环己烷-1-甲酸甲酯(723mg,3.00mmol,1.00当量)、TEA(900mg,8.89mmol,3.00当量)于乙醇(15mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:4)的硅胶柱上,得到1.2g(74%)呈无色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):534.26$[M+H]^+$。

[1334] 步骤5:合成3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷-1-甲酸。

[1335] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷-1-甲酸甲酯(1.3g,2.44mmol,1.00当量)、LiOH(180mg,7.52mmol,3.09当量)、水(5mL)于甲醇(25mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将所得混合物真空浓缩,得到1.2g呈白色固体状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):520.24$[M+H]^+$。

[1336] 步骤6:合成6-[4-[(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1337] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷-1-甲酸(400mg,0.77mmol,1.10当量)、HATU(346mg,0.91mmol,1.30当量)、DIPEA(180mg,1.39mmol,2.00当量)、Int-A4(132mg,0.70mmol,1.00当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将所得溶液用40ml水淬灭。用EtOAc(3×50mL)萃取溶液并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到500mg(94%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):690.34$[M+H]^+$。

[1338] 步骤7:合成6-[4-[(1S,3S)-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈、6-[4-[(1R,3R)-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈、6-[4-[(1S,3R)-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(1R,3S)-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈。

[1339] 将6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]

甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷羰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(500mg,0.72mmol,1当量)于HCl/二噁烷(15mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(Repaired IC,0.46×10cm;5um,(Hex:DCM=1:1)(0.1%DEA):EtOH=70:30,1.0mL/min)进一步纯化残余物,得到(在任意指定立体化学后)呈白色固体状的标题化合物。

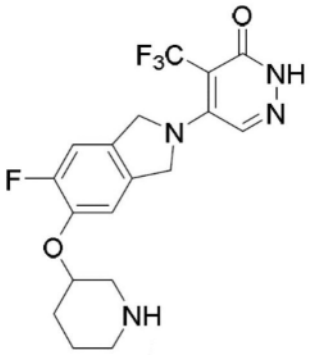
[1340] 实施例57异构体A:28.4mg,7.12%,LCMS(ESI,m/z):560.15$[M+H]^+$,^1H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.44(dd,J=2.4,0.7Hz,1H),8.16(s,1H),7.78(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.90(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),4.59(q,J=7.6,3.6Hz,1H),3.81-3.68(m,10H),3.47-3.35(m,2H),2.72(t,J=11.7Hz,1H),2.23(s,1H),2.13-1.96(m,2H),1.92-1.60(m,5H),1.56-0.85(m,5H)。tR=3.718min。

[1341] 实施例57异构体B:31.2mg,7.69%,LCMS(ESI,m/z):560.15$[M+H]^+$,^1H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.45(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),8.15(s,1H),7.78(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.89(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),4.58(q,J=7.4,3.5Hz,1H),3.84-3.66(m,10H),3.47(dd,J=10.0,7.2Hz,1H),3.36(s,1H),2.75(t,J=11.6Hz,1H),2.27-2.18(m,1H),2.09-1.92(m,3H),1.88-1.66(m,4H),1.48-1.24(m,4H),1.08(t,J=11.5Hz,1H)。tR=4.396min。

[1342] 实施例57异构体C:6.2mg,1.53%,LCMS(ESI,m/z):560.15$[M+H]^+$,^1H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.46(d,J=2.3Hz,1H),8.35(s,1H),7.80(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.93(d,J=9.1Hz,1H),4.75(s,1H),3.91-3.78(m,7H),3.77-3.58(m,3H),3.57-3.43(m,3H),2.79(t,J=11.2Hz,1H),2.28(d,J=10.7Hz,1H),2.06-1.59(m,7H),1.58-1.21(m,4H)。tR=3.555min。

[1343] 实施例57异构体D:4.7mg,1.16%,LCMS(ESI,m/z):560.15$[M+H]^+$,^1H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.46(d,J=2.4Hz,1H),8.34(s,1H),7.80(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.92(d,J=9.0Hz,1H),4.92(s,1H),3.93-3.65(m,9H),3.64-3.55(m,2H),3.54-3.43(m,2H),2.86(t,J=11.7Hz,1H),2.27(dd,J=11.9,6.9Hz,1H),2.09-1.91(m,2H),1.84-1.62(m,7H),1.61-1.43(m,2H)。tR=4.035min。

[1344] 实施例58:5-[5-氟-6-(哌啶-3-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1345] 

[1346] 步骤1:合成3-(甲烷磺酰基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1347] 将3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(950mg,4.72mmol,1.00当量)、TEA(955mg,9.44mmol,2.00当量)、甲磺酸甲磺酰酯(1.64g,9.41mmol,2.00当量)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。用50mL DCM稀释所得溶液。用3×30mL碳酸氢钠/H_2O洗涤所得混合物。

真空浓缩所得混合物。这产生826mg(63%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):280.10 $[M+H]^+$。

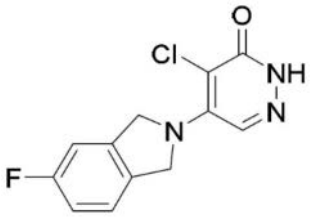
[1348] 步骤2:合成3-([6-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[1349] 将5-(5-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(445mg,1.00mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(652mg,2.00mmol,2.00当量)、3-(甲烷磺酰基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(840mg,3.01mmol,3.00当量)于DMF(10mL)中的溶液在80℃下搅拌2天。通过添加20mL水淬灭反应物。将所得溶液用3×10mL EtOAc萃取并且将有机层合并并真空浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1/4)的硅胶柱上。合并所收集的洗脱份并真空浓缩。这产生208mg(33%)呈黄色粗油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):629.27$[M+H]^+$。

[1350] 步骤3:5-[5-氟-6-(哌啶-3-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮。

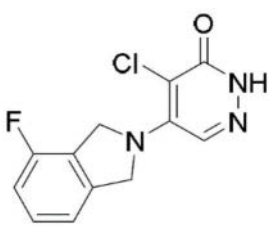
[1351] 将3-([6-氟-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(208mg,0.33mmol,1.00当量)于HCl/二噁烷(4M)(10mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。真空浓缩所得混合物。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(23.1mg,18%)。LCMS(ESI,m/z):399.20$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.05(s,1H),7.2-7.15(m,2H),5.01(s,4H),4.42(s,1H),3.21(d,J=12.7Hz,1H),2.99-2.89(m,3H),2.05~1.90(m,2H),1.89-1.80(m,1H),1.64-1.58(m,1H)。

[1352] 实施例59:4-氯-5-(5-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1353] 

[1354] 将4,5-二氯-2,3-二氢哒嗪-3-酮(211mg,1.28mmol,1.00当量)、5-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚盐酸盐(200mg,1.15mmol,1.00当量)和TEA(251mg,2.48mmol,2.00当量)的溶液在80℃下搅拌6小时。通过过滤收集固体,用2×5mL MeOH和2×5mL H_2O洗涤,得到139.9mg(41%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$266.05,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.70(s,1H),7.80(s,1H),7.41(dd,J=8.4,5.1Hz,1H),7.24(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),7.21-7.11(m,1H),5.19(s,2H),5.13(s,2H)。

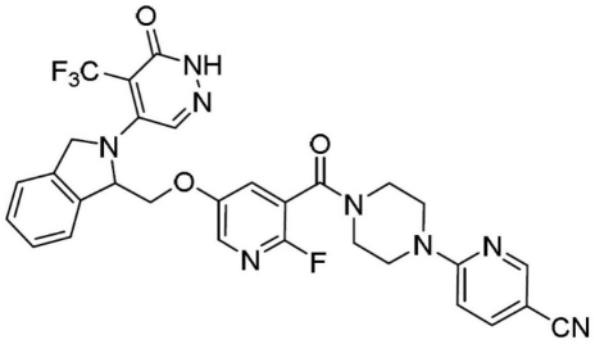
[1355] 实施例60:4-氯-5-(4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1356] 

[1357] 将4,5-二氯-2,3-二氢哒嗪-3-酮(212mg,1.29mmol,1.00当量)、4-氟-2,3-二氢-

1H-异吲哚盐酸盐(200mg,1.15mmol,1.00当量)和TEA(249mg,2.46mmol,2.00当量)于EtOH(4mL)中的溶液在80℃下搅拌6小时。通过过滤收集固体,并且用2×10mL MeOH和2×10mL H_2O洗涤,得到121.3mg(36%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$266.05,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.72(s,1H),7.87(s,1H),7.40(td,J=7.9,5.2Hz,1H),7.24(d,J=7.5Hz,1H),7.16(dd,J=9.5,8.2Hz,1H),5.23(s,4H)。

[1358] 实施例61:6-(4-[[2-氟-5-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-3-基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[1359] 

[1360] 步骤1:合成2-氟-5-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-3-甲酸甲酯

[1361] 在氮气下,将5-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1g,2.26mmol,1.00当量)、5-溴-2-氟吡啶-3-甲酸甲酯(2g,8.55mmol,4.00当量)、$[Pd(烯丙基)Cl]_2$(125mg,0.34mmol,0.15当量)、Rockphos(160mg,0.34mmol,0.15当量)、Cs_2CO_3(1.85g,5.68mmol,2.51当量)于甲苯(20mL)中的溶液于油浴中在80℃下搅拌过夜。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到300mg(22%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):595.19$[M+H]^+$。

[1362] 步骤2:合成2-氟-5-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-3-甲酸

[1363] 将2-氟-5-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-3-甲酸甲酯(300mg,0.50mmol,1.00当量)、LiOH(40mg,1.67mmol,1.70当量)于水(1mL)和甲醇(40mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。用氯化氢(6M)将溶液的pH值调节至5-6。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到290mg(99%)呈红色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):581.18$[M+H]^+$

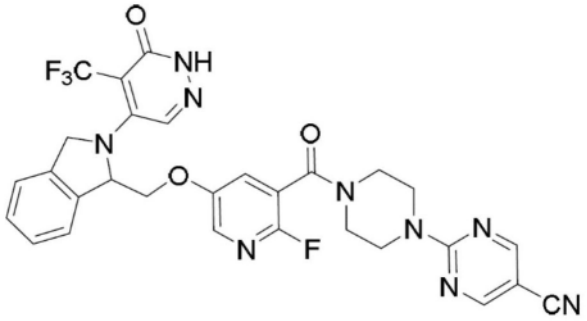
[1364] 步骤3:合成2-氟-5-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-3-甲酸

[1365] 将2-氟-5-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-3-甲酸(290mg,0.50mmol,1.00当量)和氯化氢/二噁烷(10mL)于二噁烷(2mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。真空浓缩所得混合物,得到200mg(89%)呈粗制红色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):451.10$[M+H]^+$。

[1366] 步骤4:合成6-(4-[[2-氟-5-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-3-基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

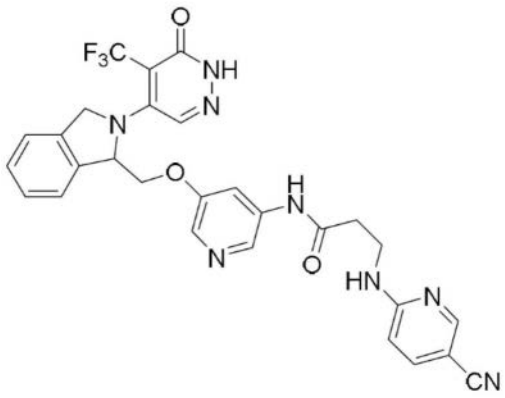
[1367] 将2-氟-5-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-3-甲酸(130mg,0.29mmol,1.00当量)、HATU(112mg,0.29mmol,1.02当量)、DIPEA(112mg,0.87mmol,3.00当量)和Int-A4(55mg,0.29mmol,1.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈灰白色固体状的标题化合物(20.4mg,11%)。LCMS(ESI,m/z):621.19[M+H]$^+$,1H NMR(甲醇-d_4,400MHz)δ:8.45-8.44(d,J=2.3Hz,1H),8.39(s,1H),7.93-7.91(dd,J=3.1,1.7Hz,1H),7.79-7.77(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.57-7.51(m,2H),7.42-7.37(m,3H),6.92-6.89(d,J=9.0Hz,1H),6.21(s,1H),5.34-5.30(d,J=14.8Hz,1H),4.69-4.67(d,J=14.6Hz,1H),4.59-4.56(dd,J=10.2,3.6Hz,1H),4.40-4.32(dd,J=10.1,6.3Hz,1H),3.87(dr,4H),3.76-3.73(m,2H),3.47-3.44(d,J=5.6Hz,2H)。

[1368] 实施例62:2-(4-[[2-氟-5-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-3-基]羰基]哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈

[1369] 

[1370] 将2-氟-5-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-3-甲酸(130mg,0.29mmol,1.00当量)、DIPEA(200mg,1.55mmol,6.00当量)、HATU(180mg,0.47mmol,2.00当量)和Int-A1(100mg,0.44mmol,1.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化并通过制备型HPLC进一步纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(25.1mg,14%)。LCMS(ESI,m/z):622.19[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,400MHz)δ:8.65(m,2H),8.37(s,1H),7.90-7.89(dd,J=3.1,1.7Hz,1H),7.55-7.49(m,2H),7.40-7.34(m,3H),6.19(s,1H),5.32-5.28(d,J=14.4Hz,1H),4.69-4.53(m,2H),4.37-4.30(m,1H),4.06-4.03(t,J=5.5Hz,2H),3.95-3.92(t,J=5.3Hz,2H),3.83-3.81(t,J=5.4Hz,2H),3.48-3.41(t,J=5.2Hz,2H)。

[1371] 实施例63:3-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]-N-[5-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-3-基]丙酰胺

[1372] 

[1373] 步骤1:合成5-(1-[[(5-硝基吡啶-3-基)氧基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1374] 在氮气下,将5-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(500mg,1.13mmol,1.00当量)、(Pd(烯丙基)Cl)$_2$(41mg)、Rockphos(53mg)、Cs_2CO_3(1.1g,3.38mmol,2.98当量)和3-溴-5-硝基吡啶(465mg,2.29mmol,2.02当量)于甲苯(10mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。真空浓缩所得溶液并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(2:3)洗脱的硅胶柱上,得到500mg(78%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):564.18[M+H]$^+$。

[1375] 步骤2:合成5-(1-[[(5-氨基吡啶-3-基)氧基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1376] 将5-(1-[[(5-硝基吡啶-3-基)氧基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(500mg,0.89mmol,1.00当量)和Fe(149mg,3.00当量)于乙酸(4mL)中的溶液在60℃下搅拌4小时。滤出固体并且真空浓缩所得溶液,并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3:1)洗脱的硅胶柱上,得到415mg(88%)呈浅黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):534.21[M+H]$^+$。

[1377] 步骤3:合成3-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]-N-[5-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-3-基]丙酰胺

[1378] 将5-(1-[[(5-氨基吡啶-3-基)氧基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(300mg,0.56mmol,1.00当量)、EDC.HCl(325mg,1.70mmol,3.00当量)、4-二甲氨基吡啶(122mg,3.00当量)和3-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]丙酸(215mg,1.12mmol,2.00当量)于DMF(2.5mL)中的溶液在60℃下搅拌5小时。将所得溶液用10mL H_2O稀释,用3×15mL EtOAc萃取,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(2:3)洗脱的硅胶柱上,得到100mg(25%)呈浅黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):707.27[M+H]$^+$

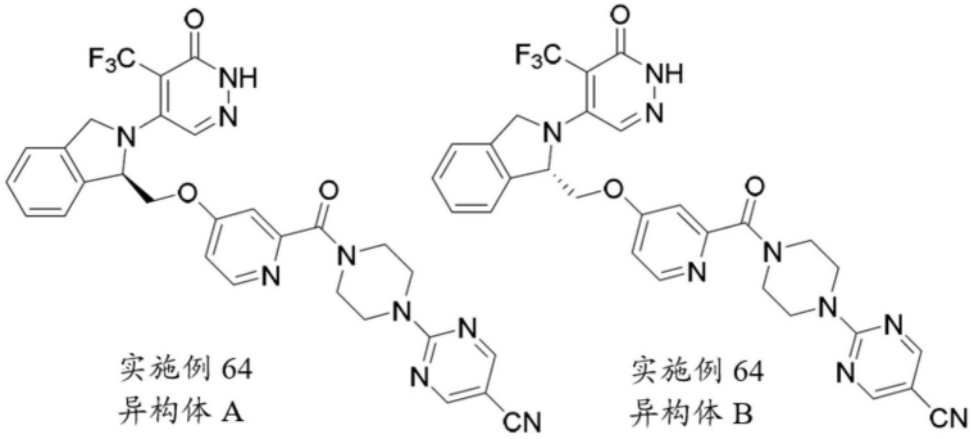
[1379] 步骤4:合成3-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]-N-[5-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-3-基]丙酰胺

[1380] 将3-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]-N-[5-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-3-基]丙酰胺(90mg,0.13mmol,1.00当量)和TFA(0.5mL)于DCM(2mL)中的溶液在室温下

搅拌3小时。真空浓缩所得溶液并且然后通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(40mg,54%)。LCMS(ESI,m/z):577.15[M+H]$^+$。^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ8.40(s,1H),8.32(dd,J=2.1,0.8Hz,1H),8.21(d,J=2.1Hz,1H),7..88(d,J=2.7Hz,1H),7.84(dd,J=4.5,2.4Hz,1H),7.59-7.50(m,2H),7.41-7.37(m,3H),6.59(d,J=8.7,,1H),6.22(s,1H),5.30(d,J=14.4Hz,1H),4.67(dd,J=14.4,3.0Hz,1H),4.58(dd,J=10.2,3.3Hz,1H)4.30(dd,J=10.2,6.6Hz,1H),3.75(t,J=6.3Hz,2H),2.70(t,J=6.3Hz,2H)。

[1381] 实施例64异构体A:(R)-2-(4-(4-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)吡啶甲酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈和

[1382] 实施例64异构体B:(S)-2-(4-(4-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)吡啶甲酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈

[1383] 

[1384] 步骤1:合成4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-2-甲酸甲酯

[1385] 在氮气下,将5-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(500mg,1.13mmol,1.00当量)、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$(42mg,0.10当量)、Rockphos(53mg,0.10当量)、Cs_2CO_3(1.1g,3.38mmol,3.00当量)和4-溴吡啶-2-甲酸甲酯(488mg,2.26mmol,2.00当量)于甲苯(40mL)中的溶液在80℃下搅拌12小时。真空浓缩所得溶液并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3:1)洗脱的硅胶柱上,得到233mg(36%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):577.20[M+H]$^+$。

[1386] 步骤2:合成4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-2-甲酸

[1387] 将4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-2-甲酸甲酯(233mg,0.40mmol,1.00当量)和LiOH(48mg,2.00mmol,5.00当量)于水(0.5mL)和甲醇(1.5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。用氯化氢(12M)将溶液的pH值调节至2并通过过滤收集固体,得到271mg(粗制)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):563.19[M+H]$^+$。

[1388] 步骤3:合成4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-2-甲酸盐酸盐

[1389] 将4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-2-甲酸(271mg,0.48mmol,1.00

当量)于氯化氢/二噁烷(5mL,4M)中的溶液在室温下搅拌1小时,并且真空浓缩所得混合物,得到198mg呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):433.10[M+H]$^+$。

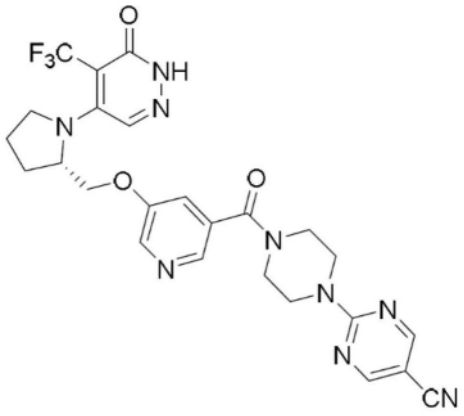
[1390] 步骤4:合成(R)-2-(4-(4-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)吡啶甲酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈和(S)-2-(4-(4-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)吡啶甲酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈

[1391] 将4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡啶-2-甲酸盐酸盐(198mg,0.46mmol,1.00当量)、HATU(174.116mg,0.46mmol,1.00当量)、DIPEA(177.653mg,1.37mmol,3.00当量)和Int-A1(104.05mg,0.55mmol,1.20当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将所得溶液通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,并且通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK IG-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=70:30,1.0mL/min)进一步纯化残余物,得到标题化合物。绝对立体化学是基于针对实施例18异构体B获得的蛋白质X射线晶体结构指定,其证实(S)-绝对立体化学并且被观测为更强效对映异构体。

[1392] 实施例64异构体A:12.8mg,34.0%,LCMS(ESI,m/z):604.45[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ8.48(s,2H),2.28-8.21(m,2H),7.39-7.30(m,1H),7.28-7.19(m,3H),6.99(d,J=2.4Hz,1H),6.90-6.86(b,1H),6.08(s,1H),2.18-5.13(m,2H),5.56-4.41(m,2H),4.30-4.21(m,1H),3.95-6.34(m,6H),3.41-3.31(m,2H),tR=3.145min。

[1393] 实施例64异构体B:14.5mg,38%,LCMS(ESI,m/z):604.45[M+H]$^+$,tR=3.844min

[1394] 实施例65:2-[4-[(5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-3-基)羰基]哌嗪-1-基]嘧啶-5-甲腈

[1395] 

[1396] 步骤1:合成5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-3-甲酸甲酯。

[1397] 在氮气下,将5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.97g,5.01mmol,1.00当量)、Cs2CO3(3.25g,9.97mmol,2.00当量)、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$(183mg,0.10当量)、RockPhos(704mg,0.30当量)和5-溴吡啶-3-甲酸甲酯(2.16g,10.00mmol,2.00当量)于甲苯(40mL)中的溶液在80℃下搅拌24小时。滤出固体,并且真空浓缩所得溶液,并且通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到1.28g(48%)呈浅黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):529.20[M+H]$^+$。

[1398] 步骤2:合成5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-3-甲酸甲酯

[1399] 将5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-3-甲酸甲酯(1.28g,2.42mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(40mL,4M)中的溶液在室温下搅拌5小时,并且真空浓缩所得溶液,得到1g呈粗制黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):399.12[M+H]$^+$。

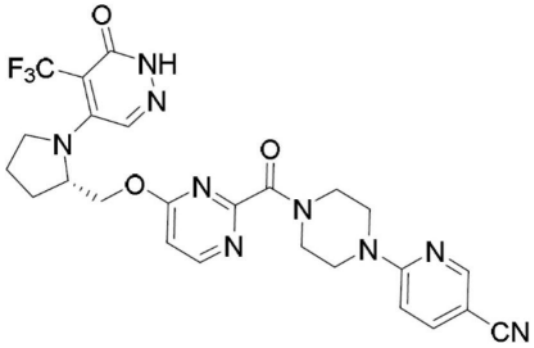
[1400] 步骤3:合成5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-3-甲酸

[1401] 将5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-3-甲酸甲酯(1g,2.26mmol,1.00当量,90%)和LiOH(480mg,20.04mmol,8.00当量)于甲醇(30mL)和水(3mL)中的溶液在25℃下搅拌2小时。用氯化氢(2M)将溶液的pH值调节至4。真空浓缩所得溶液并通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到600mg(69%)呈灰色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):384.10[M+H]$^+$。

[1402] 步骤4:合成2-[4-[(5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-3-基)羰基]哌嗪-1-基]嘧啶-5-甲腈

[1403] 将5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-3-甲酸(100mg,0.26mmol,1.00当量)、HATU(99mg,0.26mmol,1.00当量)、DIPEA(101mg,0.78mmol,3.00当量)和Int-A1(49.2mg,0.26mmol,1.00当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将残余物溶解于10mL H_2O中,用3×20mL EtOAc萃取,并且合并有机层并用20mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。在浓缩后,通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(25.7mg,18%)。LCMS(ESI,m/z):556.05[M+H]$^+$,^{1}HNMR(DMSO-d_6,400MHz,)δ12.44(s,1H),8.80(s,2H),8.28(d,J=2.8Hz,1H),8.24(d,J=1.6Hz,1H),8.13(s,1H),7.42(t,J=2.4Hz,1H),4.82(br,1H),4.23-4.14(m,2H),3.95-3.80(m,4H),3.78-3.61(m,3H),3.54-3.39(m,2H),3.30-3.24(m,1H),2.25-2.19(m,1H),1.99-1.90(m,1H),1.89-1.69(m,2H)。

[1404] 实施例66:6-[4-[(4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]嘧啶-2-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1405] 

[1406] 步骤1:合成4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]嘧啶-2-甲酸甲酯。

[1407] 将5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(786mg,2.00mmol,1.00当量)、4-溴嘧啶-2-甲酸甲酯

(561mg,2.59mmol,1.30当量)和碳酸钾(1.1g,7.96mmol,4.00当量)于DMF(10mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到600mg(57%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):530.21$[M+H]^+$。

[1408] 步骤2:合成4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]嘧啶-2-甲酸。

[1409] 将4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]嘧啶-2-甲酸甲酯(529mg,1.00mmol,1.00当量)、LiOH(96mg,4.01mmol,4.00当量)、水(5mL)于甲醇(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用氯化氢将溶液的pH值调节至6。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用乙基DCM/甲醇(5:1)洗脱的硅胶柱上,得到300mg(58%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):516.19$[M+H]^+$。

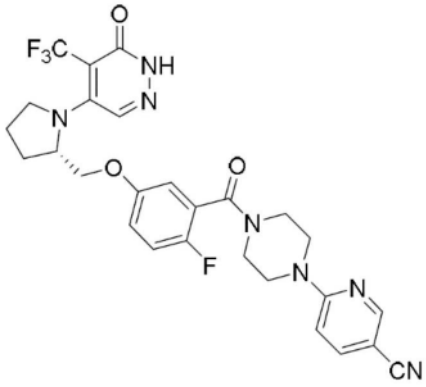
[1410] 步骤3:合成6-[4-[(4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]嘧啶-2-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈。

[1411] 将4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]嘧啶-2-甲酸(260mg,0.50mmol,1.00当量)、Int-A4(95mg,0.50mmol,1.00当量)、EDC.HCl(288mg,3.00当量)、4-二甲氨基吡啶(244mg,2.00mmol,4.00当量)于DMF(3mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到100mg(29%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):686.29[M+H]+。

[1412] 步骤4:合成6-[4-[(4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]嘧啶-2-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈。

[1413] 将6-[4-[(4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]嘧啶-2-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(100mg,0.15mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(15mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(14.2mg,18%)。LCMS(ESI,m/z):556.25$[M+H]+$,^{1}HNMR(CD3OD-d4,300MHz)δ8.57(d,J=5.9Hz,1H),8.42(d,J=2.3Hz,1H),8.31(s,1H),7.77(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.92((d,J=7.5Hz,1H),6.89(d,J=15.8Hz,1H),4.76(d,J=6.5Hz,1H),4.70-4.52(m,2H),3.95-3.72(m,7H),3.54-3.32(m,3H),2.39-2.27(m,1H),2.07-1.93(m,2H),1.92-1.77(m,1H)。

[1414] 实施例67:6-[4-[(2-氟-5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1415] 

[1416] 步骤1:合成2-氟-5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯

[1417] 将5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(500mg,1.27mmol,1.00当量)、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$(443mg,1.21mmol,1.50当量)、Rockphos(60mg,0.13mmol,0.10当量)、Cs_2CO_3(830mg,2.55mmol,2.00当量)、5-溴-2-氟苯甲酸甲酯(443mg,1.90mmol,1.50当量)于甲苯(14mL)中的溶液在氮气气氛下于油浴中在80℃下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3:7)洗脱的硅胶柱上,得到400mg(58%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):546.20$[M+H]^+$

[1418] 步骤2:合成2-氟-5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯

[1419] 将2-氟-5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯(400mg,0.73mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(20mL)中的溶液在室温下搅拌14小时。真空浓缩所得溶液,得到320mg呈黄色粗油状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):416.12$[M+H]^+$。

[1420] 步骤3:合成2-氟-5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸

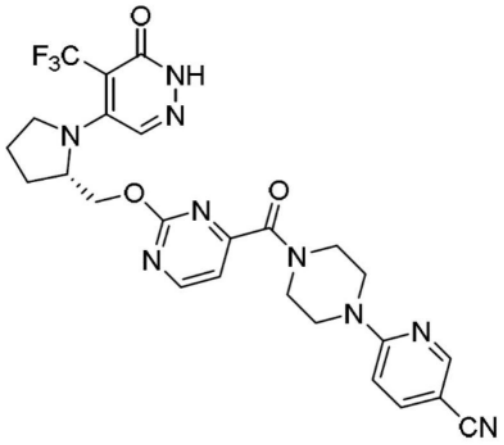
[1421] 将2-氟-5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯(320mg,0.77mmol,1.00当量)、$LiOH.H_2O$(162mg,3.86mmol,5.00当量)于甲醇(20mL)和水(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。用氯化氢(2M)将溶液的pH值调节至6。通过过滤收集固体并在烘箱中减压干燥。这产生240mg(78%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):402.10$[M+H]^+$。

[1422] 步骤4:合成6-[4-[(2-氟-5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1423] 将2-氟-5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸(240mg,0.60mmol,1.00当量)、Int-A4(161mg,0.86mmol,1.20当量)、DIPEA(232mg,1.80mmol,3.00当量)、HATU(250mg,0.66mmol,1.10当量)于DMF(4mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。通过用水ACN/水洗脱的C18反相柱纯化粗产物。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(64.2mg,19%)。LCMS(ESI,m/z):572.20$[M+H]^{+1}$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.42(dd,J=2.4,0.7Hz,1H),8.20(s,1H),7.76(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.13(t,J=9.0Hz,1H),7.01(dt,J=9.1,3.8Hz,1H),6.95-6.84(m,2H),4.19

(dd,J＝10.2,3.7Hz,1H),4.02(dd,J＝10.2,6.8Hz,1H),3.91-3.90-3.85(m,4H),3.76-3.69(m,3H),3.50-3.35(m,3H),2.39-2.29(m,1H),2.10-2.00(m,1H),1.97-1.75(m,1H),1.90-1.70(m,2H)。

[1424] 实施例68:6-[4-[(2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]嘧啶-4-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1425] 

[1426] 步骤1:合成2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]嘧啶-4-甲酸甲酯

[1427] 将5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(500mg,1.27mmol,1.00当量)、(Pd(烯丙基)C)$_2$(47mg,0.10当量)、Rockphos(60mg,0.10当量)、Cs_2CO_3(829mg,2.54mmol,2.00当量)、2-氯嘧啶-4-甲酸甲酯(547mg,3.17mmol,2.50当量)于甲苯(10mL)中的溶液在氮气气氛下在85℃下搅拌过夜。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3/7)洗脱的硅胶柱上,得到425mg(63%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):530.20[M+H]$^+$。

[1428] 步骤2:合成2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]嘧啶-4-甲酸甲酯

[1429] 将2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]嘧啶-4-甲酸甲酯(425mg,0.80mmol,1.00当量)于二噁烷/HCl(20mL,4M)中的溶液在25℃下搅拌过夜。真空浓缩溶剂,得到290mg(91%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):400.12[M+H]$^+$

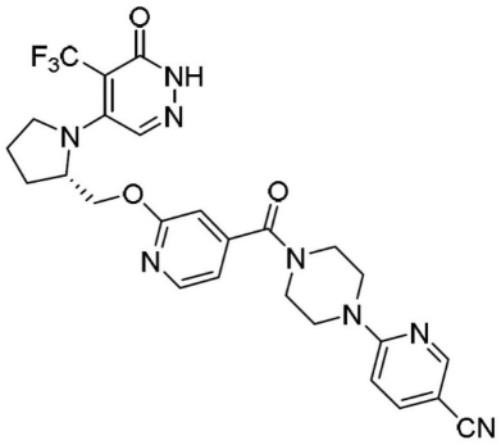
[1430] 步骤3:合成2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]嘧啶-4-甲酸

[1431] 将2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]嘧啶-4-甲酸甲酯(360mg,0.90mmol,1.00当量)、$LiOH.H_2O$(285mg,6.79mmol,10.00当量)于MeOH(10mL)和水(2mL)中的溶液在25℃下搅拌2小时。真空浓缩所得溶液。将残余物用3mL水稀释,并且用氯化氢(2M)将溶液的pH值调节至3。通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到70mg(20%)呈灰白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):386.10[M+H]$^+$。

[1432] 步骤4:合成6-[4-[(2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]嘧啶-4-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1433] 将2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]嘧啶-4-甲酸(60mg,0.16mmol,1.00当量)、HOBt(45mg,0.33mmol,1.50当量)、EDCI(32mg,0.17mmol,1.50当量)、DIPEA(60mg,0.46mmol,3.00当量)、Int-A4(70mg,0.37mmol,2.00当量)于DMF(3mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(16.5mg,19%)。LCMS(ESI,m/z):556.20$[M+H]^+$,^1H NMR(DMSO-d_6,300MHz)δ:12.43(s,1H),8.71(d,J=4.9Hz,1H),8.50(d,J=2.2Hz,1H),8.17(s,1H),7.89(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.28(d,J=4.9Hz,1H),6.92(d,J=9.3Hz,1H),4.74(s,1H),4.62-4.49(m,1H),4.45-4.33(m,1H),3.88-3.57(m,7H),3.47-3.39(m,2H),3.27-3.18(m,1H),2.26-2.11(m,1H),1.98-1.88(m,2H),1.75-1.63(m,1H)。

[1434] 实施例69:6-[4-[(2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-4-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1435] 

[1436] 步骤1:合成2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-4-甲酸甲酯

[1437] 将5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(400mg,1.02mmol,1.00当量)、2-溴吡啶-4-甲酸甲酯(328mg,1.52mmol,1.50当量)、Pd[(烯丙基)Cl]$_2$(37.3mg,0.10mmol,0.10当量)、Rockphos(95.5mg,0.20当量)和Cs_2CO_3(664mg,2.04mmol,2.00当量)于甲苯(15mL)中的溶液于油浴中在80℃下搅拌15小时。滤出固体,并且真空浓缩所得溶液。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(31/69)洗脱的硅胶柱上,得到237mg(44%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):529.20$[M+H]^+$。

[1438] 步骤2:合成2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-4-甲酸甲酯盐酸盐

[1439] 将2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-4-甲酸甲酯(237mg,0.45mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL,4M)中的溶液在室温下搅拌2小时,并且真空浓缩所得溶液,得到195mg呈粗制黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):399.12$[M+H]^+$。

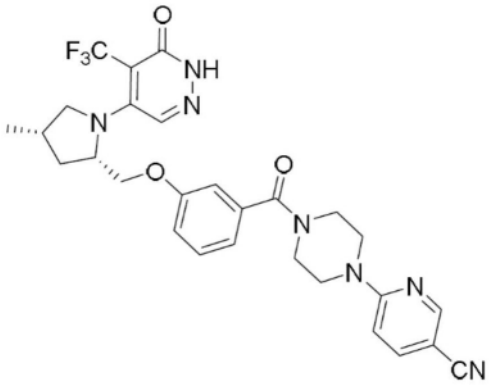
[1440] 步骤3:合成2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-4-甲酸

[1441] 将2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-4-甲酸甲酯(175mg,0.44mmol,1.00当量)和LiOH(42.2mg,1.76mmol,4.00当量)于水(2.5mL)和THF(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得溶液,并且将残余物用10mL H_2O稀释,并且用氯化氢(36%)将溶液的pH值调节至4。通过过滤收集固体,得到138mg(82%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):385.10[M+H]$^+$。

[1442] 步骤4:合成6-[4-[(2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-4-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈。

[1443] 将2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-4-甲酸(118mg,0.31mmol,1.00当量)、HATU(116.7mg,0.31mmol,1.00当量)、DIPEA(118.9mg,0.92mmol,3.00当量)和Int-A4(58mg,0.31mmol,1.00当量)于DMF(4mL)中的溶液在室温下搅拌40分钟。将所得溶液溶解于20mL H_2O中并用3×20mL EtOAc萃取。将有机层合并并且经无水硫酸钠干燥,然后真空浓缩,并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(18.0mg,11%)。LCMS(ESI,m/z):555.20[M+H]+,1H NMR(DMSO-d6,400MHz,)δ12.44(s,1H),8.52(d,J=2.0Hz,1H),8.20-8.16(m,2H),7.92(dd,J=9.2,2.4Hz,1H),7.02(dd,J=5.2,1.2Hz,1H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),6.74(s,1H),4.79-4.73(m,1H),4.51-4.47(m,1H),4.41-4.36(m,1H),3.80-3.57(m,7H),3.33-3.21(m,3H),2.21-2.19(m,1H),1.97-1.69(m,3H)。

[1444] 实施例70:6-[4-[(3-[[(2S,4S)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1445] 

[1446] 步骤1:合成[(2S,4S)-4-甲基吡咯烷-2-基]甲醇盐酸盐

[1447] 将(2S,4S)-2-(羟甲基)-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1g,4.64mmol,1.00当量)于二噁烷/HCl(8mL)中的溶液在25℃下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物,得到520mg(粗制)呈粗制无色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):116.10[M-Cl]$^+$。

[1448] 步骤2:合成5-[(2S,4S)-2-(羟甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1449] 将Int-A6(1g,3.04mmol,1.00当量)、[(2S,4S)-4-甲基吡咯烷-2-基]甲醇盐酸盐(520mg,3.43mmol,1.00当量)于乙醇(10mL)和TEA(5mL)中的溶液在60℃下搅拌60分钟。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/2)洗脱的硅胶柱上,得到900mg(73%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):408.19[M+H]$^+$。

[1450] 步骤3:合成3-[[(2S,4S)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯

[1451] 在氮气下,将5-[(2S,4S)-2-(羟甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(900mg,2.21mmol,1.00当量)、3-溴苯甲酸甲酯(946mg,4.40mmol,2.00当量)、Pd(dba)$CHCl_3$(228mg,0.10当量)、Rockphos(104mg,0.10当量)、Cs_2CO_3(2.16g,6.63mmol,3.00当量)于甲苯(50mL)中的溶液在80℃下搅拌过夜。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(2/3)洗脱的硅胶柱上,得到700mg(59%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):542.22$[M+H]^+$。

[1452] 步骤4:合成3-[[(2S,4S)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯

[1453] 将3-[[(2S,4S)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯(700mg,1.29mmol,1.00当量)于二噁烷/HCl(10mL)中的溶液在25℃下搅拌6小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN(1/1)洗脱的C18反相色谱法纯化,得到300mg(56%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):412.14$[M+H]^+$。

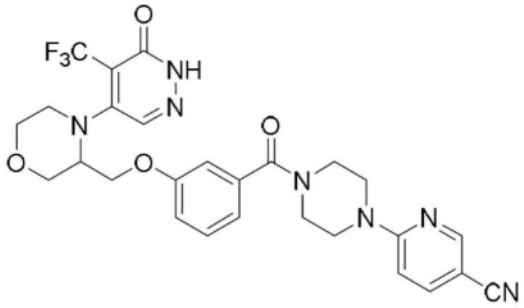
[1454] 步骤5:合成3-[[(2S,4S)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸

[1455] 将3-[[(2S,4S)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯(300mg,0.73mmol,1.00当量)、LiOH(96mg,4.01mmol,5.00当量)于THF(10mL)和水(2mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。用氯化氢(1M)将pH值调节至3。将所得溶液用2×50mL DCM萃取并且合并有机层并真空浓缩,得到100mg(35%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):398.12$[M+H]^+$。

[1456] 步骤6:合成6-[4-[(3-[[(2S,4S)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1457] 将3-[[(2S,4S)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸(100mg,0.25mmol,1.00当量)、HATU(96mg,0.25mmol,1.00当量)、DIPEA(65mg,0.50mmol,2.00当量)、Int-A4(47mg,0.25mmol,1.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(56.1mg,39%)。LCMS(ESI,m/z):568.22$[M+H]^+$,^1H NMR(甲醇-d_4,400MHz)δ:8.42(dd,J=2.3,0.8Hz,1H),8.21(s,1H),7.77-7.74(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.40-7.36(t,J=7.9Hz,1H),7.04-7.00(m,2H),6.94-6.87(m,2H),4.24-4.21(dd,J=10.3,3.5Hz,1H),4.07-4.03(dd,J=10.3,6.8Hz,1H),3.83(dr,4H),3.77-3.35(m,2H),3.41-3.35(m,2H),2.43-2.40(m,3H),2.21-2.19(m,1H),1.55-1.47(m,1H),1.14-1.22(d,J=6.3Hz,3H)。

[1458] 实施例71:6-(4-[[3-([4-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吗啉-3-基]甲氧基)苯基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[1459] 

[1460] 步骤1:合成5-[3-(羟甲基)吗啉-4-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1461] 将5-氯-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1000mg,3.04mmol,1当量)、哌啶-2-基甲醇盐酸盐(922.4mg,6.08mmol,2当量)、TEA(923.3mg,9.12mmol,3当量)于EtOH(10mL)中的溶液在60℃下搅拌4小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(80/20)洗脱的硅胶柱上,得到442mg(35.49%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):410.16[M+H]$^+$。

[1462] 步骤2:合成3-([4-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吗啉-3-基]甲氧基)苯甲酸甲酯将5-[3-(羟甲基)吗啉-4-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(420mg,1.03mmol,1当量)、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$(37mg,0.10mmol,0.099当量)、Rockphos(48.1mg,0.10mmol,0.1当量)、Cs_2CO_3(668.4mg,2.05mmol,2当量)、3-溴苯甲酸甲酯(286.7mg,1.33mmol,1.3当量)于甲苯(5mL)中的溶液在氮气惰性气氛下在80℃下搅拌6小时。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(43/57)洗脱的硅胶柱上,得到427mg(76.58%)呈红色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):544.20[M+H]$^+$。

[1463] 步骤3:合成3-([4-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吗啉-3-基]甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐

[1464] 将3-([4-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吗啉-3-基]甲氧基)苯甲酸甲酯(427mg)于HCl/二噁烷(5mL)中的溶液在室温下搅拌24小时。真空浓缩所得混合物。这产生353mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):414.12[M+H]$^+$。

[1465] 步骤4:合成3-([4-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吗啉-3-基]甲氧基)苯甲酸

[1466] 将3-([4-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吗啉-3-基]甲氧基)苯甲酸甲酯(353mg,0.85mmol,1当量)、$LiOH.H_2O$(165.0mg,3.93mmol,4.604当量)于MeOH(4mL)和H_2O(1mL)中的溶液在室温下搅拌5小时。用5mL H_2O稀释所得溶液,并且用HCl(40%)将溶液的pH值调节至6。通过过滤收集固体。这产生254mg(74.48%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):400.10[M+H]$^+$。

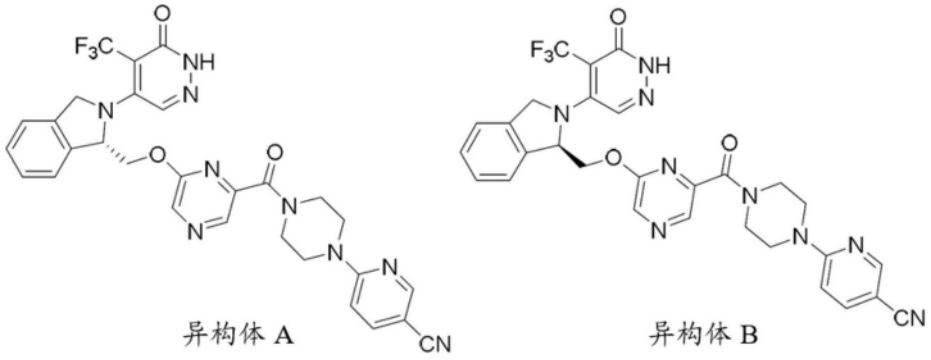
[1467] 步骤5:合成6-(4-[[3-([4-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吗啉-3-基]甲氧基)苯基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[1468] 将3-([4-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吗啉-3-基]甲氧基)苯甲酸(244mg,0.61mmol,1当量)、DIPEA(236.9mg,1.83mmol,3当量)、HATU(255.6mg,0.67mmol,

1.1当量)、Int-A4(151.0mg,0.67mmol,1.1当量)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌5小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(137.2mg,39.42%)。LCMS(ESI,m/z):570.20[M+H]+,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ:12.72(s,1H),8.53(d,J=2.3Hz,1H),8.01(s,1H),7.91(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.34(t,J=7.8Hz,1H),7.04-6.91(m,2H),6.86(d,J=9.6Hz,2H),4.44-4.33(t,J=9.9Hz,2H),4.11(s,1H),3.93(t,J=13.4Hz,2H),3.69(d,J=11.2Hz,7H),3.55(d,J=11.2Hz,4H),3.19(d,J=12.4Hz,1H)。

[1469] 实施例72异构体A:6-[4-[(6-[[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]吡嗪-2-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

[1470] 实施例72异构体B:6-[4-[(6-[[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]吡嗪-2-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1471] 

[1472] 步骤1:合成6-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[1473] 将5-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(500mg,1.13mmol,1.00当量)、$[Pd(烯丙基)Cl]_2$(42mg,0.11mmol,0.10当量)、Rockphos(53mg,0.11mmol,0.10当量)、6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯(490mg,2.26mmol,2.00当量)、Cs_2CO_3(740mg,2.27mmol,2.00当量)于甲苯(7mL)中的溶液在氮气气氛下在80℃下搅拌5小时。真空浓缩反应混合物并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(4/6)洗脱的硅胶柱上,得到555mg(85%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):578.20$[M+H]^+$。

[1474] 步骤2:合成6-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡嗪-2-甲酸

[1475] 将6-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡嗪-2-甲酸酯(555mg,0.96mmol,1.00当量)、LiOH水合物(202mg,4.81mmol,5.00当量)于THF(15mL)和水(3mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。用盐酸(1M)将溶液的pH值调节至6。通过过滤收集固体,得到468mg(86%)呈灰白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):564.18$[M+H]^+$。

[1476] 步骤3:合成6-(4-[[6-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡嗪-2-基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[1477] 将6-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-

二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡嗪-2-甲酸(220mg,0.39mmol,1.00当量)、Int-A4(88mg,0.39mmol,1.00当量)、DIPEA(151mg,1.17mmol,3.00当量)、HATU(223mg,0.59mmol,1.50当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌1.5小时。通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化所得溶液,得到133mg(46%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):734.28$[M+H]^+$

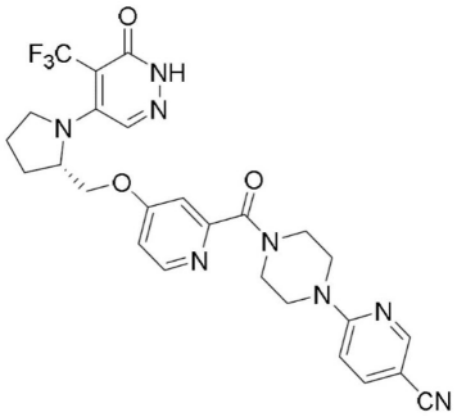
[1478] 步骤4:合成6-[4-[(6-[[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]吡嗪-2-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(6-[[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]吡嗪-2-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1479] 将6-(4-[[6-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)吡嗪-2-基]羰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈于氯化氢/二噁烷(7mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK IC-3,0.46×5cm;3um,(Hex:DCM=1:1)(0.1%DEA):(MeOH:EtOH=1:1)=30:70,1.0mL/min)进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物。绝对立体化学是基于针对实施例18异构体B获得的蛋白质X射线晶体结构指定,其证实(S)-绝对立体化学并且被观测为更强效对映异构体。

[1480] 实施例72异构体A:12mg,34%,LCMS(ESI,m/z):604.55$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ:8.48-8.38(m,3H),8.27(s,1H),7.79(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.50(d,J=6.2Hz,1H),7.44-7.34(m,3H),6.89(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),6.14(s,1H),5.23(d,J=14.7Hz,1H),4.99(dd,J=11.6,4.6Hz,1H),4.75-4.61(m,2H),3.89(m,4H),3.76(d,J=5.8Hz,2H),3.69(d,J=5.3Hz,2H)。tR=3.172min。

[1481] 实施例72异构体B:11.5mg,33%,LCMS(ESI,m/z):604.55$[M+H]^+$,tR=4.791min。

[1482] 实施例73:6-[4-[(4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-2-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1483] 

[1484] 步骤1:合成4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-2-甲酸甲酯

[1485] 将5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(360mg,0.91mmol,1.00当量)、$[Pd(烯丙基)Cl]_2$(35.519mg,0.10当量)、Rockphos(42.94164mg,0.09mmol,0.10当量)、4-溴吡啶-2-甲酸甲

酯(393.649mg,1.82mmol,2.00当量)和Cs_2CO_3(895.45mg,3.00当量)于甲苯(15mL)中的溶液在氮气气氛下在80℃下搅拌5小时。真空浓缩所得溶液并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:3)洗脱的硅胶柱上,得到210mg(43%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):529.20$[M+H]^+$。

[1486] 步骤2:合成4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-2-甲酸

[1487] 将4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-2-甲酸甲酯(189mg,0.36mmol,1.00当量)和LiOH(25.7726mg,1.08mmol,3.00当量)于水(4mL)和THF(16mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用氯化氢(12M)将溶液的pH值调节至2并通过过滤收集固体,得到160mg(87%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):515.19$[M+H]^+$。

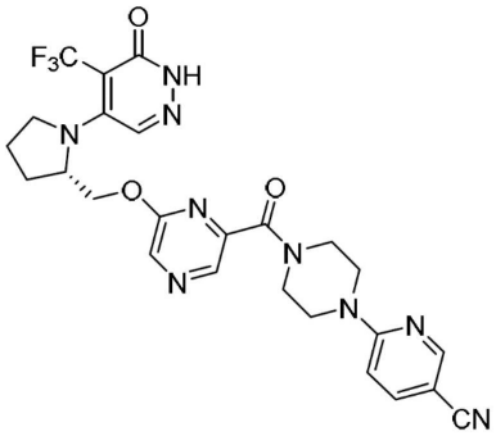
[1488] 步骤3:合成4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-2-甲酸

[1489] 将4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-2-甲酸(160mg,0.31mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(5mL,4M)中的溶液在室温下搅拌3小时,并且真空浓缩所得溶液,得到85mg(71%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):385.10$[M+H]^+$。

[1490] 步骤4:合成6-[4-[(4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-2-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1491] 将4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-2-甲酸(15mg,0.04mmol,1.00当量)、HATU(14.82mg,1.00当量)、DIPEA(15.12108mg,3.00当量)和Int-A4(8.8125mg,0.05mmol,1.20当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将所得溶液通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。在浓缩后,通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(12mg,3.0%)。LCMS(ESI,m/z):555.10$[M+H]^+$。^{1}HNMR(甲醇-d_4,400MHz)δ8.44(dd,J=8.8,3.2Hz,,2H),8.22(s,1H),7.79(dd,J=9.2,2.4Hz,1H),7.156(s,1H),7.07(dd,J=5.6,2.4Hz,1H),6.91(d,J=8.8Hz,1H),4.95-4.91(m,1H),4.37(dd,J=10.4,3.6Hz,1H),4.24(dd,J=10.4,6.4Hz,1H),3.92-3.84(m,4H),3.76-3.74(m,3H),3.55(t,J=5.2Hz,2H),3.47-3.38(m,1H),2.39(m,1H),2.08(t,J=5.6Hz,1H),1.99-1.78(m,2H)。

[1492] 实施例74:6-[4-[(6-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡嗪-2-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1493] 

[1494] 步骤1:合成6-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡嗪-2-甲酸酯

[1495] 将5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(700mg,1.78mmol,1当量)、K_2CO_3(740mg,5.35mmol,3.010当量)、6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯(464mg,2.14mmol,1.202当量)于DMF(15mL)中的溶液在90℃下搅拌12小时。通过添加5mL水淬灭反应物。用3×20ml EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(25/75)洗脱的硅胶柱上,得到500mg(53.07%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):530.20[M+H]$^+$。

[1496] 步骤2:合成6-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡嗪-2-甲酸

[1497] 将6-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡嗪-2-甲酸甲酯(500mg,0.94mmol,1当量)、$LiOH \cdot H_2O$(198mg,4.72mmol,4.998当量)于MeOH(20mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用2×15ml EtOAc萃取所得溶液。用HCl(35%)将溶液的pH值调节至5。用3×30mL DCM萃取所得溶液并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥。真空浓缩有机层,得到400mg(粗制)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):516.18[M+H]$^+$。

[1498] 步骤3:合成6-[4-[(6-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡嗪-2-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

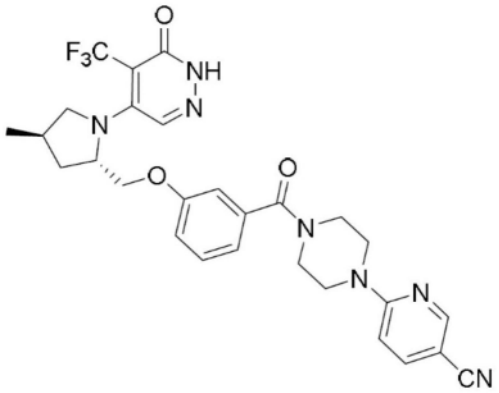
[1499] 将6-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡嗪-2-甲酸(270mg,0.52mmol,1当量)、Int-A4(118.7mg,0.63mmol,1.204当量)、DIPEA(202mg,1.56mmol,2.984当量)、HATU(298mg,0.78mmol,1.497当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到300mg(83.53%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):686.28[M+H]$^+$。

[1500] 步骤4:合成6-[4-[(6-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡嗪-2-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1501] 将6-[4-[(6-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡嗪-2-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(300mg,0.44mmol,1当量)于HCl/二噁烷(10ml)中的溶液在室温下搅拌12小时。在浓

缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(48.0mg,19.75%)。LCMS(ESI,m/z):556.51[M+H]$^+$,^{1}HNMR(DMSO-d_6,300MHz)δ:12.48(s,1H),8.53(d,J=2.3Hz,1H),8.45(s,1H),8.37(s,1H),8.21(s,1H),7.92(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.94(d,J=9.1Hz,1H),4.60(dd,J=11.4,5.0Hz,1H),4.39(dd,J=11.4,4.2Hz,1H),3.88-3.79(m,1H),3.87-3.81(m,6H),3.41-3.30(m,3H),3.24(t,J=8.7Hz,1H),2.28-2.16(m,1H),1.95(m,2H),1.79-1.68(m,1H)。

[1502] 实施例75:6-[4-[(3-[[(2S,4R)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1503] 

[1504] 步骤1:合成(2S,4R)-2-(羟甲基)-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1505] 在0℃下向(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-甲基吡咯烷-2-甲酸(1.8g,7.85mmol,1.00当量)于THF(20mL)中的搅拌溶液中滴加BH_3·THF(10mL)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。然后通过添加10mL甲醇淬灭反应物。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(2:3)的硅胶柱上。这产生1.4g(83%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):216.16[M+H]$^+$。

[1506] 步骤2:合成[(2S,4R)-4-甲基吡咯烷-2-基]甲醇

[1507] 将(2S,4R)-2-(羟甲基)-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.4g,6.50mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。这产生1g(粗制)呈油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):116.11[M+H]$^+$。

[1508] 步骤3:合成5-[(2S,4R)-2-(羟甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1509] 将[(2S,4R)-4-甲基吡咯烷-2-基]甲醇盐酸盐(1g,6.59mmol,1.00当量)、Int-A6(2.1g,6.39mmol,0.97当量)和TEA(3mL)于乙醇(15mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:1)的硅胶柱上。这产生1.5g(56%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):408.19[M+H]$^+$。

[1510] 步骤4:合成3-[[(2S,4R)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯

[1511] 将5-[(2S,4R)-2-(羟甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基-甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(850mg,2.09mmol,1.00当量)、3-溴苯甲酸甲酯(900mg,4.19mmol,2.01当量)、$Pd_2(dba)_3$·$CHCl_3$(217mg)、Rockphos(200mg)和Cs_2CO_3(2g,6.14mmol,2.94当量)于甲苯(10mL)中的溶液在氮气惰性气氛下在80℃下搅拌过夜。用

200mL EtOAc稀释所得溶液。用50mL水和50mL盐水洗涤所得混合物。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:1)的硅胶柱上。这产生1g(89%)呈油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):542.23[M+H]$^+$。

[1512] 步骤5:合成3-[[(2S,4R)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸

[1513] 向3-[[(2S,4R)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基-甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸甲酯(1g,1.85mmol,1.00当量)于THF(15mL)和水(5mL)中的搅拌溶液中添加LiOH(250mg,10.44mmol,5.65当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。用氯化氢(1M)将溶液的pH调节至1。用250mL EtOAc稀释所得溶液。用50mL盐水洗涤所得混合物。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。这产生900mg(92%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):528.21[M+H]$^+$。

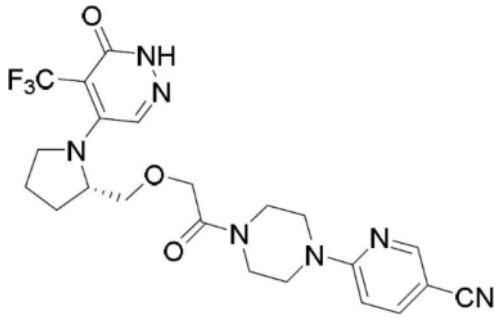
[1514] 步骤6:合成3-[[(2S,4R)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸

[1515] 将3-[[(2S,4R)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸(350mg,0.66mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌6小时。真空浓缩所得混合物。这产生250mg(粗制)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):398.13[M+H]$^+$。

[1516] 步骤7:合成6-[4-[(3-[[(2S,4R)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1517] 向3-[[(2S,4R)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲酸(250mg,0.63mmol,1.00当量)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.5mL)、Int-A4(154mg,0.82mmol,1.30当量)和HATU(310mg,0.82mmol,1.30当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(48.2mg,13%)。LCMS(ESI,m/z):568.30[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.45(s,1H),8.49(d,J=2.2Hz,1H),8.17(s,1H),7.88(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.33(t,J=7.9Hz,1H),6.99-6.86(m,4H),4.96-4.86(m,1H),4.12(dd,J=10.2,4.0Hz,1H),3.99(dd,J=10.3,6.2Hz,1H),3.89-3.52(m,8H),3.41-3.37(m,1H),2.88(d,J=10.8Hz,1H),2.45-2.36(m,1H),1.98-1.89(m,1H),1.88-1.78(m,1H),0.85(d,J=6.9Hz,3H)。

[1518] 实施例76:6-[4-(2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1519] 

[1520] 步骤1:合成2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧

基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]乙酸叔丁酯

[1521] 向5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(10g,25.41mmol,1.00当量)和Cs_2CO_3(41g,125.84mmol,5.00当量)于DMF(150mL)中的溶液中添加2-氯乙酸叔丁酯(38g,252.32mmol,10.00当量),并且在60℃下搅拌所得溶液20小时。滤出固体,并且将所得溶液用200mL EtOAc稀释,用3×200mL水和2×200mL氯化钠洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(18:82)洗脱的硅胶柱上,得到4.5g(35%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):508.24$[M+H]^+$。

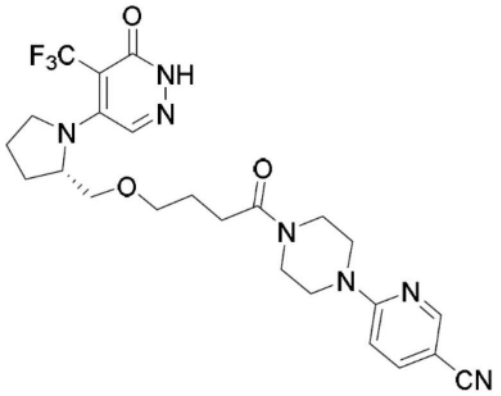
[1522] 步骤2:合成2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]乙酸

[1523] 将2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]乙酸叔丁酯(1.5g,2.95mmol,1.00当量)和TFA(3mL)于DCM(15mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得溶液,并且通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法进一步纯化残余物,得到504mg(53%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):322.09$[M+H]^+$。

[1524] 步骤4:合成6-[4-(2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1525] 将2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]乙酸(115mg,0.36mmol,1.00当量)、HATU(136mg,0.36mmol,1.00当量)、DIPEA(92mg,0.71mmol,2.00当量)和Int-A4(80mg,0.43mmol,1.20当量)于DMF(1mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将所得溶液通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法和制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(11mg,6.0%)。LCMS(ESI,m/z):492.15$[M+H]^+$。^1H NMR(甲醇-d_4,300MHz)δ8.41(d,J=2.4,1H),8.20(s,1H),7.78(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.85(d,J=9.3Hz,1H),4.69(s,1H),4.27(s,2H),3.77-3.64(m,8H),3.62-3.50(m,3H),3.40-3.36(m,1H),2.28(t,J=6.0Hz,1H),1.99(d,J=4.8Hz,1H),1.80-1.68(m,2H)。

[1526] 实施例77:6-[4-(4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1527] 

[1528] 步骤1:合成(2E)-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-烯酸甲酯

[1529] 将5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)

乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(600mg,1.52mmol,1.00当量)、(2E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(1.358g,7.59mmol,5.00当量)、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$(28mg,0.08mmol,0.05当量)、Rockphos(71mg,0.15mmol,0.10当量)和Cs_2CO_3(995mg,3.05mmol,2.00当量)于甲苯(16mL)中的溶液在80℃下搅拌12小时。真空浓缩所得溶液,并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(2:3)洗脱的硅胶柱上,得到400mg(53%)呈浅黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):492.21[M+H]$^+$。

[1530] 步骤2:合成4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸甲酯将(2E)-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-烯酸甲酯(400mg,0.81mmol,1.00当量)和Pd/C(40mg,0.10当量)于甲醇(10mL)中的溶液在氢气气氛下在室温下搅拌1小时。滤出固体并且真空浓缩所得溶液,得到380mg(95%)呈浅棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):494.23[M+H]$^+$。

[1531] 步骤3:合成(S)-4-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丁酸甲酯

[1532] 将4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸甲酯(370mg,0.75mmol,1.00当量)和TFA(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌45分钟,并且真空浓缩所得溶液,得到357mg呈粗制浅棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):364.14[M+H]$^+$。

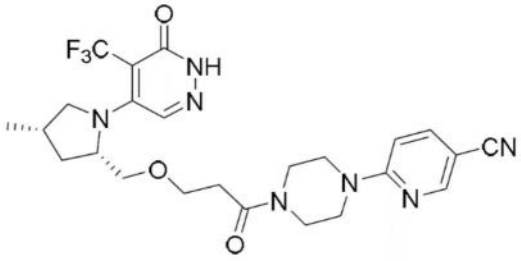
[1533] 步骤4:合成(S)-4-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丁酸

[1534] 将4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸甲酯(350mg,0.96mmol,1.00当量)和LiOH(115.70mg,4.83mmol,5.00当量)于水(2mL)和THF(8mL)中的溶液在室温下搅拌40分钟,然后真空浓缩所得溶液。用HCl(1M)将溶液的pH值调节至4。用3×10ml EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层并真空浓缩,得到350mg呈浅棕色固体状的粗制标题化合物。LCMS(ESI,m/z):350.13[M+H]+。

[1535] 步骤3:合成6-[4-(4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1536] 将4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸(300mg,0.86mmol,1.00当量)、Int-A4(177.24mg,0.94mmol,1.10当量)、HATU(325.698mg,0.86mmol,1.00当量)和DIPEA(332.31mg,2.57mmol,3.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在80℃下搅拌4小时。将所得溶液用20ml水稀释,用3×20ml EtOAc萃取并且将有机层合并,用20ml盐水洗涤并真空浓缩,并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(135mg,30%)。LCMS(ESI,m/z):520.10[M+H]+,^{1}HNMR(CD_3OD-d_4,300MHz)δ8.45(d,J=2.4Hz,1H),8.21(s,1H),7.80(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.91(dd,J=9.0,0.6Hz,1H),4.67(dt,J=7.9,4.0Hz,1H),3.82-3.33(m,14H),2.41(td,J=7.3,2.4Hz,2H),2.25(dt,J=13.3,6.6Hz,1H),2.09-1.94(m,1H),1.90-1.57(m,4H)。

[1537] 实施例78:6-[4-(3-[[(2S,4S)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1538] 

[1539] 步骤1:合成3-[[(2S,4S)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸乙酯

[1540] 将5-[(2S,4S)-2-(羟甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.1g,2.70mmol,1.00当量)、氢化钠(108mg,4.50mmol,1.00当量)、丙-2-烯酸乙酯(2.7g,26.97mmol,10.00当量)于THF(25mL)中的溶液在冰/盐浴中在0℃下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3:7)洗脱的硅胶柱上,得到1g(73%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):508.24[M+H]$^+$。

[1541] 步骤2:合成3-[[(2S,4S)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸乙酯

[1542] 将3-[[(2S,4S)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸乙酯(1g,1.97mmol,1.00当量)和氯化氢/二噁烷(20mL)于二噁烷(2mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。在浓缩后,将残余物通过用水/CH_3CN(65:35)洗脱的C18反相色谱法纯化,得到530mg(71%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):378.16[M+H]$^+$。

[1543] 步骤3:合成3-[[(2S,4S)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸

[1544] 将3-[[(2S,4S)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸乙酯(489mg,1.30mmol,1.00当量)、LiOH(93mg,3.88mmol,3.00当量)、水(25mL)于甲醇(25mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。在浓缩后,将残余物通过用水/CH_3CN(77:23)洗脱的C18反相色谱法纯化,得到234mg(52%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):350.12[M+H]$^+$。

[1545] 步骤4:合成6-[4-(3-[[(2S,4S)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1546] 将3-[[(2S,4S)-4-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(234mg,0.67mmol,1.00当量)、DIPEA(173mg,1.34mmol,2.00当量)、HATU(254mg,0.67mmol,1.00当量)、Int-A4(126mg,0.67mmol,1.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。在浓缩后,将残余物通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(188.8mg,54%)。LCMS(ESI,m/z):520.22[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,400MHz)δ:8.44(dd,J=2.3,0.8Hz,1H),8.13(s,1H),7.79-7.76(dd,J=9.0,2.3Hz,1H),6.89-6.88(dd,J=9.1,0.9Hz,1H),4.67-4.60(m,1H),3.83-3.65(m,11H),3.48-3.44(m,1H),3.37-3.35(m,1H),3.28(m,1H),2.66-2.62(m,2H),2.32-2.29(m,1H),2.20-2.03(m,1H),1.33-1.30(td,J=12.1,9.0Hz,1H),1.10-1.09(d,J=6.3Hz,3H)。

[1547] 实施例79异构体A:6-[4-[(2Z)-4-[[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒

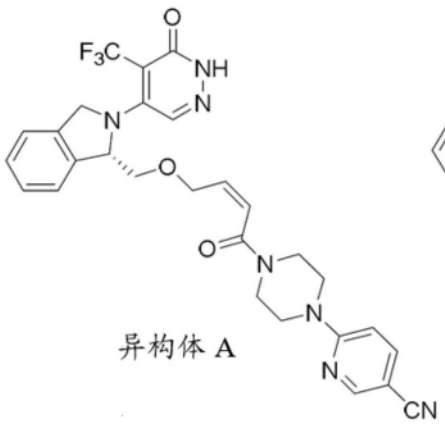
嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]丁-3-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

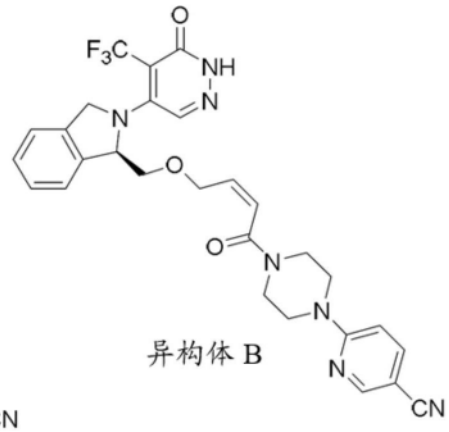
[1548] 实施例79异构体B:6-[4-[(2Z)-4-[[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]丁-3-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

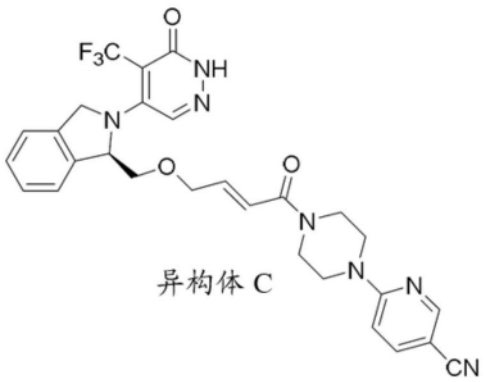
[1549] 实施例79异构体C:6-[4-[(2E)-4-[[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]丁-2-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

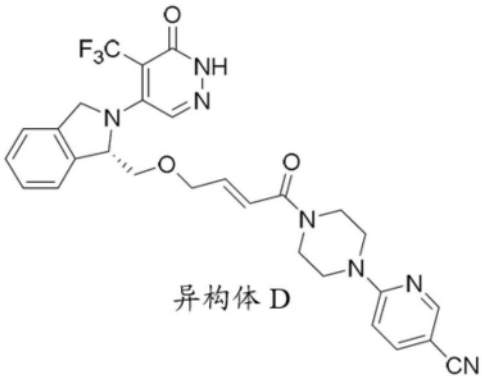
[1550] 实施例79异构体D:6-[4-[(2E)-4-[[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]丁-2-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1551]









[1552] 步骤1:合成2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基甲醇盐酸盐

[1553] 将1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(1.05g,4.21mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL,4M)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得溶液,得到997mg呈粉红色粗固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):150.08[M+H]$^+$。

[1554] 步骤2:合成5-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1555] 将2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基甲醇盐酸盐(997mg,5.37mmol,1.00当量)、TEA(1.08g,10.67mmol,2.00当量)和Int-A6(1.77g,5.38mmol,1.00当量)于乙醇(10mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时并真空浓缩,得到1.3g(55%)呈粉红色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):442.17[M+H]$^+$。

[1556] 步骤3:合成(2E)-4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)丁-2-烯酸甲酯

[1557] 在氮气下,将5-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.3g,2.94mmol,1.00当量)、(2E)-

4-溴丁-2-烯酸甲酯(2.61g,14.58mmol,5.00当量)、$Pd_2(dba)_3$(60mg,0.07mmol,0.05当量)、RuPhos(55mg,0.12mmol,0.10当量)和Cs_2CO_3(1.91g,5.86mmol,2.00当量)于甲苯(30mL)中的溶液在80℃下搅拌12小时。真空浓缩所得溶液,并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:4)洗脱的硅胶柱上,得到1.02g(64%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):540.21$[M+H]^+$。

[1558] 步骤4:合成(2E)-4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)丁-2-烯酸

[1559] 将(2E)-4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)丁-2-烯酸甲酯(1.02g,1.89mmol,1.00当量)和LiOH(397mg,16.58mmol,5.00当量)于THF(10mL)和水(2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将所得溶液用3mL水稀释,并且用氯化氢(1M)将溶液的pH值调节至4。过滤所得溶液并收集固体,得到832mg(84%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):525.19$[M+H]^+$。

[1560] 步骤5:合成(2E)-4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)丁-2-烯酸

[1561] 将(2E)-4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)丁-2-烯酸(110mg,0.21mmol,1.00当量)和TFA(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,并且真空浓缩所得溶液,得到100mg呈粗制棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):396.11$[M+H]^+$。

[1562] 步骤6:合成6-[4-[(2Z)-4-[[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]丁-2-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈、6-[4-[(2Z)-4-[[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]丁-2-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈、6-[4-[(2E)-4-[[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]丁-2-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(2E)-4-[[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]丁-2-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈。

[1563] 将(2E)-4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)丁-2-烯酸(500mg,1.27mmol,1.00当量)、Int-A4(239mg,1.27mmol,1.00当量)、HATU(386mg,1.01mmol,0.8当量)和DIPEA(492mg,3.81mmol,3.0当量)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将所得溶液通过用水/CH_3CN洗脱的反相色谱法纯化。在浓缩后,通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(Chiralpak Cellulose-SB,0.46×15cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=80:20,1.0mL/min)进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物。绝对立体化学是基于针对实施例18b获得的蛋白质X射线晶体结构指定,其证实(S)-绝对立体化学并且被观测为更强效对映异构体(参见表A-1)。

[1564] 实施例79异构体A:4.3mg,0.60%,LCMS(ESI,m/z):566.10$[M+H]^+$,^1H NMR(DMSO-d_6,300MHz):δ12.59(s,1H),8.53(dd,J=2.4,0.7Hz,1H),8.26(s,1H),7.93(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.51-7.29(m,4H),6.94(d,J=9.1Hz,1H),6.17(d,J=6.0Hz,1H),6.07(d,J=3.6Hz,1H),5.13(d,J=14.7Hz,1H),4.56-4.46(m,2H),4.27(dd,J=10.8,3.0Hz,1H),3.96(dd,J=11.0,6.7Hz,1H),3.80-3.35(m,8H),2.84(dd,J=6.8,1.7Hz,2H)。tR=4.876min。

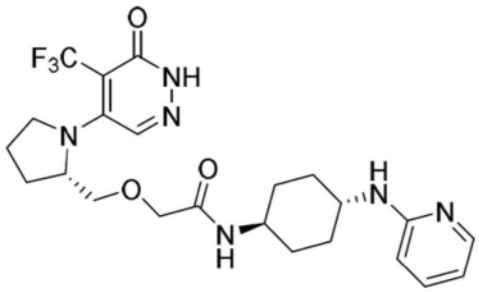
[1565] 实施例79异构体B:3.4mg,0.37%,LCMS(ESI,m/z):566.10[M+H]$^+$,^{1}H NMR(DMSO-d_6,300MHz):δ12.58(s,1H),8.53(d,J=2.3Hz,1H),8.26(s,1H),7.92(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.56-7.27(m,4H),6.94(d,J=9.1Hz,1H),6.16(d,J=6.0Hz,1H),6.06(s,1H),5.13(d,J=14.8Hz,1H),4.61-4.42(m,2H),4.26(dd,J=11.0,3.1Hz,1H),3.97(dd,J=11.0,6.6Hz,1H),3.74-3.33(m,8H),2.83(dd,J=6.8,1.7Hz,2H)。tR=9.413min。

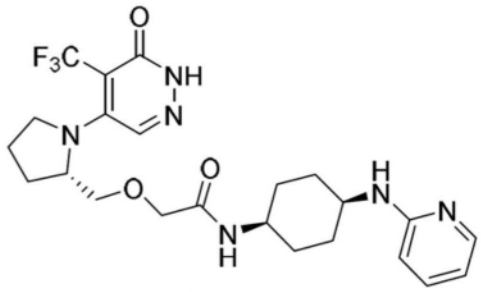
[1566] 实施例79异构体C:10.3mg,1.44%,LCMS(ESI,m/z):566.10[M+H]$^+$,^{1}H NMR(DMSO-d_6,300MHz)δ12.58(s,1H),8.53(dd,J=2.3,0.7Hz,1H),8.32(s,1H),7.94(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.50-7.25(m,4H),6.98(d,J=9.1Hz,1H),6.69(dt,J=15.1,3.9Hz,1H),6.39(d,J=15.1Hz,1H),6.06(s,1H),5.12(d,J=14.7Hz,1H),4.58(d,J=14.8Hz,1H),4.19(m,2H),3.92(dd,J=10.0,3.4Hz,1H),3.78-3.45(m,9H)。tR=6.804min。

[1567] 实施例79异构体D:6.3mg,0.88%,^{1}H NMR(CD_3OD,400MHz)δ8.50-8.42(m,2H),7.79(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.50-7.29(m,4H),6.92(dd,J=9.1,0.9Hz,1H),6.83(dt,J=15.2,3.7Hz,1H),6.45(dt,J=15.1,2.2Hz,1H),6.07(d,J=6.4Hz,1H),5.27(d,J=14.8Hz,1H),4.65(d,J=15.2Hz,1H),4.27(m,1H),4.18(m,1H),4.04(dd,J=9.9,3.4Hz,1H),3.82-3.56(m,9H)。tR=8.206min。

[1568] 实施例80异构体A:2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]-N-[(1r,4r)-4-[(吡啶-2-基)氨基]环己基]乙酰胺和

[1569] 实施例80异构体B:2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]-N-[(1s,4s)-4-[(吡啶-2-基)氨基]环己基]乙酰胺

[1570] 
异构体 A


异构体 B

[1571] 步骤1:合成N-[4-[(吡啶-2-基)氨基]环己基]氨基甲酸叔丁酯

[1572] 在氮气下,将N-(4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(1g,4.67mmol,2.50当量)、$Pd_2(dba)_3CHCl_3$(196mg,0.10当量)、Xantphos、Cs_2CO_3(2.19g,2.0当量)、2-氯吡啶(212mg,1.87mmol,1.00当量)于二噁烷(10mL)中的溶液于油浴中在80℃下搅拌12小时。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:4)的硅胶柱上,得到330mg(61%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):292.19[M+H]$^+$

[1573] 步骤2:合成1-N-(吡啶-2-基)环己烷-1,4-二胺盐酸盐

[1574] 将N-[4-[(吡啶-2-基)氨基]环己基]氨基甲酸叔丁酯(330mg,1.13mmol,1.00当量)、氯化氢/二噁烷(15mL)的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。这产生220mg(粗制)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):192.14[M-Cl]$^+$。

[1575] 步骤3:合成2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]-N-[(1r,4r)-4-[(吡啶-2-基)氨基]环己基]乙酰胺和2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]-N-[(1s,4s)-4-[(吡啶-2-基)氨

基]环己基]乙酰胺

[1576] 将1-N-(吡啶-2-基)环己烷-1,4-二胺盐酸盐(124mg,0.54mmol,1.00当量)、HATU(178mg,0.47mmol,1.00当量)、DIPEA(243mg,1.88mmol,4.00当量)、DMF(2mL)、2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基乙酸(150mg,0.47mmol,1.00当量)的溶液在室温下搅拌2小时。通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化粗产物,得到(在任意指定立体化学后)呈白色固体状的标题化合物。

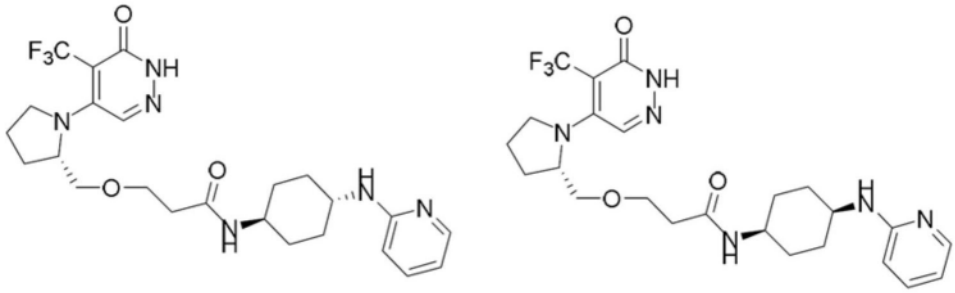
[1577] 实施例80异构体A:2.5mg,1%,LCMS(ESI,m/z):495.23[M+H]$^+$,^{1}HNMR(DMSO-d_6,300MHz)δ:12.41(s,1H),8.11(s,1H),7.92(dd,J=5.1,1.9Hz,1H),7.31(ddd,J=8.7,7.0,2.0Hz,1H),7.21(d,J=7.4Hz,1H),6.50(d,J=8.4Hz,1H),6.41(ddd,J=7.1,5.0,1.0Hz,1H),6.16(d,J=6.6Hz,1H),4.60(dr,1H),3.86(s,2H),3.79(dr,1H),3.69(dr,1H),3.60-3.50(m,2H),3.28-3.10(m,2H),2.10(dr,1H),1.89(dr,1H),1.63-1.55(m,10H)。

[1578] 实施例80异构体B:4.3mg,2%,LCMS(ESI,m/z):495.23[M+H]$^+$,^{1}HNMR(DMSO-d_6,300MHz)δ:12.42(s,1H),8.12(d,J=1.5Hz,1H),7.91(dd,J=5.5,2.0Hz,1H),7.30(ddd,J=8.7,7.1,2.0Hz,1H),7.16(d,J=8.2Hz,1H),6.45-6.35(m,2H),6.31(d,J=7.6Hz,1H),4.61(dr,1H),3.83(d,J=2.7Hz,2H),3.58-3.47(m,5H),3.26-3.20(m,1H),2.10(drs,1H),1.97-1.91(m,3H),1.89-1.73(m,4H),1.30-1.22(m,4H)。

[1579] 实施例81异构体A:3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]-N-[(1r,4r)-4-[(吡啶-2-基)氨基]环己基]丙酰胺和

[1580] 实施例81异构体B:3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]-N-[(1s,4s)-4-[(吡啶-2-基)氨基]环己基]丙酰胺

[1581]



异构体 A 异构体 B

[1582] 步骤1:合成3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]-N-[(1r,4r)-4-[(吡啶-2-基)氨基]环己基]丙酰胺和3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]-N-[(1s,4s)-4-[(吡啶-2-基)氨基]环己基]丙酰胺。

[1583] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(75mg,0.22mmol,1当量)、DIPEA(115.6mg,0.89mmol,4.00当量)、HATU(85.1mg,0.22mmol,1当量)、N1-(吡啶-2-基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐(118.2mg,0.45mmol,2.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到(在任意指定立体化学后)呈白色固体状的标题化合物。

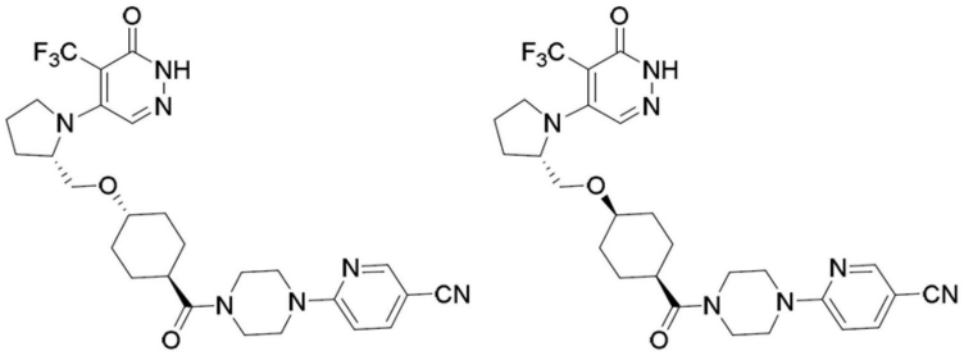
[1584] 实施例81异构体A:3.0mg 2.42%,LCMS(ESI,m/z):632.22[M+H]$^+$,^{1}H NMR(DMSO-d_6,300MHz)δ:12.35(s,1H),8.15(s,1H),8.00(s,1H),7.95(d,J=3.6Hz,1H),7.70(d,J=

7.7Hz,1H),7.35-7.29(m,1H),6.51-6.39(m,2H),6.25(d,J＝7.8Hz,1H),4.50(dr,1H),3.74-3.52(m,7H),3.20(dr,1H),2.30-2.26(m,2H),2.07-1.91(m,1H),1.87(d,J＝18.5Hz,1H),1.71-1.56(m,10H)。

[1585] 实施例81异构体B:4.9mg 3.95%,LCMS(ESI,m/z):632.22[M+H]$^+$,^{1}H NMR(DMSO-d_6,300MHz)δ:12.37(s,1H),8.31(s,1H),8.00(s,1H),7.95(d,J＝3.6Hz,1H),7.72(d,J＝7.2Hz,1H),7.34-7.28(m,1H),6.42-6.38(m,2H),6.27(d,J＝6.5Hz,1H),4.50(dr,1H),3.61-3.50(m,7H),3.23(dr,1H),2.27-2.25(m,2H),2.07-1.95(m,1H),1.87-1.62(m,7H),1.23-1.16(m,4H)。

[1586] 实施例82异构体A:6-[4-(1S,4r)-[(4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢-哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

[1587] 实施例82异构体B:6-[4-(1R,4s)-[(4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己基)-羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1588] 

[1589] 步骤1:合成(2S)-2-[4-(乙氧羰基)苯氧基甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1590] 在0℃下向(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1g,4.97mmol,1.00当量)于THF(20mL)于中的搅拌溶液中添加4-羟基苯甲酸乙酯(1.2g,7.22mmol,1.45当量)和PPh_3(2g,7.63mmol,1.53当量)。此后接着滴加DEAD(1.2mL)。将所得溶液在室温下搅拌5小时。然后通过添加20mL水淬灭反应物。将所得溶液用250mL EtOAc稀释并用50mL NH_4Cl和50mL盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:4)的硅胶柱上。这产生1.5g(86%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):350.20[M+H]$^+$。

[1591] 步骤2:合成(2S)-2-([[4-(乙氧羰基)环己基]氧基]甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1592] 将(2S)-2-[4-(乙氧羰基)苯氧基甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.4g,4.01mmol,1.00当量)和Rh/Al_2O_3(2g)于乙醇(80mL)和AcOH(4mL)中的溶液在氢气下在室温下搅拌5小时。滤出固体。真空浓缩所得混合物。用250mL EtOAc稀释所得溶液。将所得混合物用2×50mL碳酸氢钠、50mL NH_4Cl和50mL盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。这产生1.25g(粗制)呈油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):356.24[M+H]$^+$。

[1593] 步骤3:合成4-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]环己烷-1-甲酸乙酯盐酸盐

[1594] 将(2S)-2-([[4-(乙氧羰基)环己基]氧基]甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.25g,3.52mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(15mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。这产生900mg(粗制)呈油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):256.19[M+H]$^+$。

[1595] 步骤4:合成4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧

基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷-1-甲酸乙酯

[1596] 将4-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]环己烷-1-甲酸乙酯盐酸盐(900mg,3.08mmol,1.00当量)、Int-A6(1.15g,3.50mmol,1.13当量)和TEA(2mL)于乙醇(15mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:3)的硅胶柱上。这产生1.2g(71%)呈无色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):548.28[M+H]$^+$。

[1597] 步骤5:合成4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷-1-甲酸

[1598] 在0℃下向4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷-1-甲酸乙酯(550mg,1.00mmol,1.00当量)于THF(12mL)和水(4mL)中的搅拌溶液中添加LiOH•水(200mg,8.35mmol,8.32当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。用氯化氢(1M)将溶液的pH值调节至1。用250mL EtOAc稀释所得溶液。用50mL盐水洗涤所得混合物。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。这产生550mg(粗制)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):520.24[M+H]$^+$。

[1599] 步骤6:合成呈固体状的4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷-1-甲酸。

[1600] 将4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢-哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷-1-甲酸(550mg,1.06mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。真空浓缩所得混合物。通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化粗产物。这产生170mg(41%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):390.16[M+H]$^+$。

[1601] 步骤7:合成6-[4-(1S,4r)-[(4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-(1R,4s)-[(4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

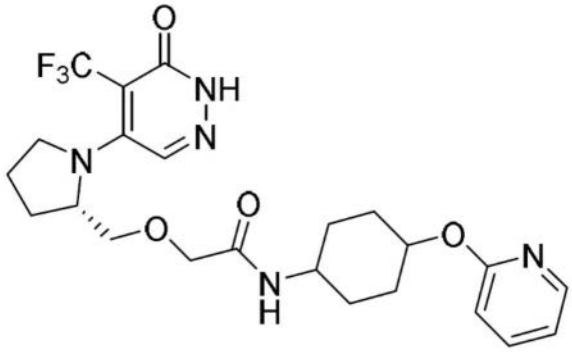
[1602] 向4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环己烷-1-甲酸(175mg,0.45mmol,1.00当量)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加Int-A4(90mg,0.48mmol,1.06当量)、DIPEA(0.5mL)和HATU(200mg,0.53mmol,1.17当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。在浓缩后,将残余物通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到(在任意指定立体异构体后)呈白色固体状的标题化合物。

[1603] 实施例82异构体A:70.2mg,28%,LCMS(ESI,m/z):560.15[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.30(s,1H),8.51(dd,J=2.3,0.6Hz,1H),8.07(s,1H),7.88(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.98-6.88(m,1H),4.64-4.53(m,1H),3.77-3.42(m,11H),3.31-3.17(m,2H),2.67-2.54(m,1H),2.16-2.09(m,1H),1.96-1.87(m,1H),1.83-1.73(m,1H),1.72-1.49(m,5H),1.48-1.31(m,4H)。

[1604] 实施例82异构体B:1.8mg,0.7%,LCMS(ESI,m/z):560.30[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.32(s,1H),8.51(d,J=2.3Hz,1H),8.05(s,1H),7.88(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.93(d,J=9.1Hz,1H),4.61-4.49(m,1H),3.78-3.45(m,10H),3.28-3.09(m,3H),2.62-2.53(m,1H),2.17-2.02(m,1H),1.99-1.79(m,3H),1.73-1.54(m,4H),1.42-1.25(m,2H),

1.21-1.03(m,2H)。

[1605] 实施例83:2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]-N-[4-(吡啶-2-基氧基)环己基]乙酰胺

[1606] 

[1607] 步骤1:合成N-[4-(吡啶-2-基氧基)环己基]氨基甲酸叔丁酯

[1608] 在氮气下,将N-(4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g,5.57mmol,1.00当量)、吡啶-2-醇(795mg,8.36mmol,1.50当量)、PPh_3(2.19g,8.35mmol,1.50当量)和DIAD(1.69g,8.36mmol,1.50当量)于THF(10mL)中的溶液在25℃下搅拌3小时。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(15:85)洗脱的硅胶柱上,得到650mg(40%)呈无色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):293.18$[M+H]^+$。

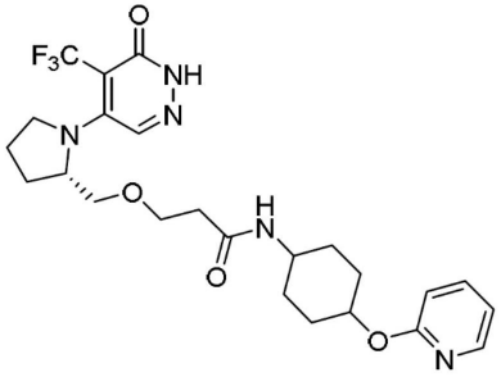
[1609] 步骤2:合成4-(吡啶-2-基氧基)环己烷-1-胺

[1610] 将N-[4-(吡啶-2-基氧基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(650mg,2.22mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(20mL)中的溶液在25℃下搅拌0.5小时。在浓缩后,用$NaHCO_3$水溶液将反应混合物调节至pH 7-8。用DCM(5×40mL)萃取所得溶液,并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到300mg(59%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):193.13$[M+H]^+$。

[1611] 步骤3:合成2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]-N-[4-(吡啶-2-基氧基)环己基]乙酰胺

[1612] 将2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]乙酸(200mg,0.62mmol,1.00当量)、DIPEA(161mg,1.25mmol,2.00当量)、HATU(237mg,0.62mmol,1.00当量)、4-(吡啶-2-基氧基)环己烷-1-胺(142mg,0.62mmol,1.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(88.5mg,29%)。LCMS(ESI,m/z):496.21$[M+H]^+$,^1H NMR(甲醇-d_4,400MHz)δ:8.26(s,1H),8.12(d,J=1.6Hz,1H),7.71-7.67(m,1H),6.95-6.92(m,1H),6.87-6.85(m,1H),5.14(s,1H),4.72(s,1H),4.01-3.92(m,2H),3.85-3.74(dr,1H),3.70-3.72(m,2H),3.54-3.50(m,1H),3.41(m,1H),2.28(s,1H),2.05-2.01(m 3H),1.76-1.67(m,8H)。

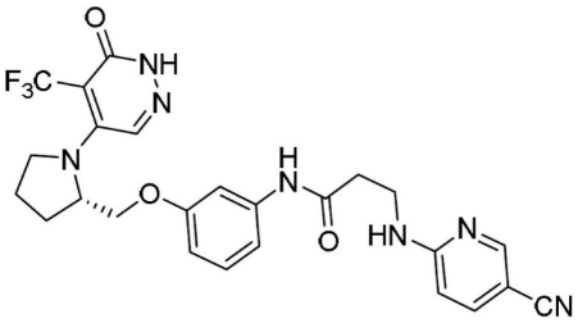
[1613] 实施例84:3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]-N-[4-(吡啶-2-基氧基)环己基]丙酰胺

[1614] 

[1615] 步骤1:合成3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]-N-[4-(吡啶-2-基氧基)环己基]丙酰胺

[1616] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(140mg,0.42mmol,1.00当量)、DIPEA(108mg,0.84mmol,2.00当量)、HATU(159mg,0.42mmol,1.00当量)和4-(吡啶-2-基氧基)环己烷-1-胺盐酸盐(95mg,0.42mmol,1.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在25℃下搅拌40分钟。在浓缩后,将残余物通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,并通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(46.3mg,22%)。LCMS(ESI,m/z):510.22[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,400MHz)δ:8.12-8.10(m,2H),7.70-7.66(m,1H),6.95-6.88(m,1H),6.80(dt,J=8.5,0.9Hz,1H),5.13(s,1H),4.50(m,1H),3.77-3.60(m,5H),3.48-3.44(m,1H),3.35-3.40(m,1H),2.39(t,J=6.1Hz,2H),2.23(d,J=6.9Hz,1H),2.02(dr,3H),1.72(m,8H)。

[1617] 实施例85:3-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]-N-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)丙酰胺

[1618] 

[1619] 步骤1:合成5-[(2S)-2-(3-硝基苯氧基甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1620] 将5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(500mg,1.27mmol,1.00当量)、$[Pd(烯丙基)Cl]_2$(50mg,0.14mmol,0.10当量)、Rockphos(120mg,0.26mmol,0.20当量)、1-溴-3-硝基苯(310mg,1.53mmol,1.20当量)和Cs_2CO_3(830mg,2.55mmol,2.00当量)于甲苯(10mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。滤出固体并且真空浓缩所得溶液。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到364mg(56%)呈浅棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):515.19[M+H]$^+$。

[1621] 步骤2:合成5-[(2S)-2-(3-氨基苯氧基甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1622] 在氢气气氛下,将5-[(2S)-2-(3-氨基苯氧基甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(255mg,0.53mmol,1.00当量)和Pd/C(25mg)于MeOH(10mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。滤出固体并真空浓缩所得溶液,得到45mg(24%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):485.22[M+H]$^+$。

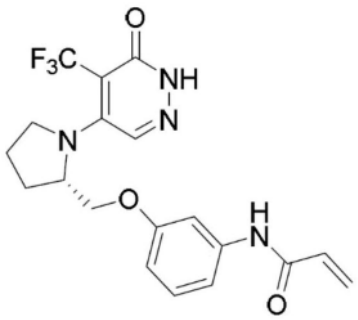
[1623] 步骤3:合成3-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]-N-[3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基)苯基]丙酰胺

[1624] 将3-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]丙酸(62mg,0.32mmol,1.20当量)、EDC.HCl(104mg,0.67mmol,2.00当量)、DMAP(66mg,0.54mmol,2.00当量)和5-[(2S)-2-(3-氨基苯氧基甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(131mg,0.27mmol,1.00当量)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌8小时。将所得溶液用20ml水稀释,用3×50ml EtOAc萃取,并且将有机层合并,用50ml盐水洗涤并真空浓缩。通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到60mg(34%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):658.27[M+H]$^+$。

[1625] 步骤4:合成3-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]-N-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)丙酰胺

[1626] 将3-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]-N-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)丙酰胺(300mg,0.46mmol,1.00当量)和TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得溶液并通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物。在浓缩后,通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(28.5mg,12.00%)。LCMS(ESI,m/z):528.15[M+H]+,^{1}H NMR(CD3OD,300MHz)δ8.33(d,J=2.2Hz,1H),8.22(s,1H),7.60(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.28(t,J=2.1Hz,1H),7.21(d,J=8.1Hz,1H),7.04(d,J=8.1Hz,1H),6.64-6.56(m,2H),4.89-4.82(m,1H),4.19(dd,J=10.2,3.9Hz,1H),4.01(dd,J=10.2,6.9Hz,1H),3.76(t,J=6.3Hz,3H),3.45-3.39(m,1H),2.67(t,J=6.6Hz,2H),2.36(d,J=10.8Hz,1H),2.06(dd,J=10.2,5.9Hz,1H),1.92-1.79(m,2H)。

[1627] 实施例86:N-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)丙-2-烯酰胺

[1628] 

[1629] 步骤1:合成N-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)丙-2-烯酰胺

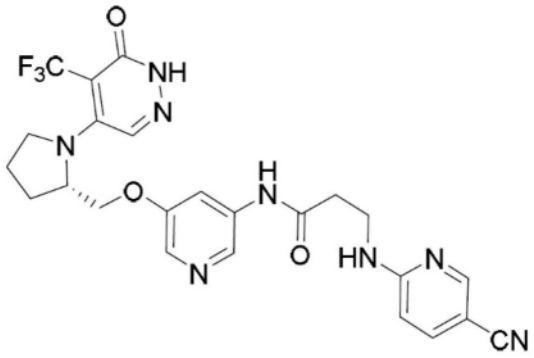
[1630] 向5-[(2S)-2-(3-氨基苯氧基甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(150mg,0.31mmol,1.00当量)和TEA(93mg,

0.92mmol,2.00当量)于DCM(2.5mL)中的溶液中添加丙-2-烯酰氯(31mg,0.34mmol,1.10当量)。将所得溶液在室温下搅拌1小时,用10ml水淬灭并用3×15ml EtOAc萃取。将有机层合并,用10ml盐水洗涤并真空浓缩。通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到21mg(13%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):539.23$[M+H]^+$。

[1631] 步骤2:合成N-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)丙-2-烯酰胺

[1632] 将N-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基)丙-2-烯酰胺(279mg,0.52mmol,1.00当量)和TFA(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。真空浓缩所得溶液并且通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物。在浓缩后,通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到11.1mg(5.01%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):409.15$[M+H]^+$,^{1}HNMR(DMSO-d_6,300MHz)δ12.35(s,1H),10.14(s,1H),8.16(s,1H),7.30(s,1H),7.21(d,J=5.1Hz,2H),6.63(td,J=4.5,2.5Hz,1H),6.45(dd,J=17.0,10.0Hz,1H),6.27(dd,J=17.0,2.1Hz,1H),5.77(dd,J=9.9,2.1Hz,1H),4.83(s,1H),4.07(dd,J=10.2,4.2Hz,1H),3.94(dd,J=10.2,6.3Hz,1H),3.62(s,1H),3.28-3.20(m,1H),2.23(dd,J=13.0,6.9Hz,1H),1.98-1.90(m,1H),1.86-1.67(m,2H)。

[1633] 实施例87:3-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]-N-(5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-3-基)丙酰胺

[1634] 

[1635] 步骤1:合成5-[(2S)-2-[[(5-硝基吡啶-3-基)氧基]甲基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮。

[1636] 将5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1g,2.54mmol,1.00当量)、$[Pd(烯丙基)Cl]_2$(92.96mg,0.10当量)、Rockphos(119.03mg,0.10当量)、Cs_2CO_3(2.48g,7.61mmol,3.00当量)、3-溴-5-硝基吡啶(1.026g,5.05mmol,2.00当量)于甲苯(20mL)中的溶液在80℃下搅拌5小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到600mg(46%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):516.19$[M+H]^+$。

[1637] 步骤2:合成5-[(2S)-2-[[(5-氨基吡啶-3-基)氧基]甲基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1638] 将5-[(2S)-2-[[(5-硝基吡啶-3-基)氧基]甲基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(467mg,0.91mmol,1.00当量)、Fe(253.9mg,5.00当量)于乙酸(5mL)中的溶液在70℃下搅拌15小时。在浓缩后,将残余物通

过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到400mg(91%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):486.22[M+H]$^+$。

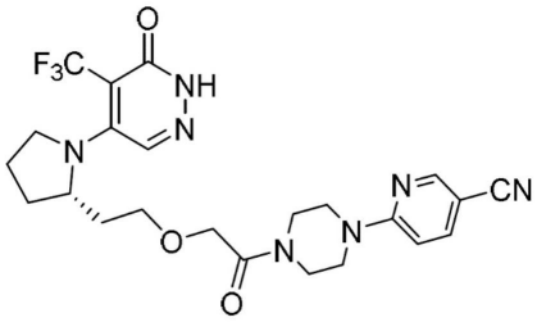
[1639] 步骤3:合成3-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]-N-(5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-3-基)丙酰胺

[1640] 将5-[(2S)-2-[[(5-氨基吡啶-3-基)氧基]甲基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(364mg,0.75mmol,1.00当量)、EDC.HCl(360.5mg,1.88mmol,2.50当量)、4-二甲氨基吡啶(274.87mg,2.25mmol,3.00当量)、3-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]丙酸(172mg,0.90mmol,1.20当量)于DMF(4mL)中的溶液在60℃下搅拌3小时。将所得溶液用40ml水淬灭并用4×50mL EtOAc萃取。合并有机层。在真空浓缩所得混合物后,将残余物施加至利用MeOH/CH_2Cl_2(1:10)的硅胶柱上,得到350mg(71%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):659.28[M+H]$^+$。

[1641] 步骤4:合成3-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]-N-(5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-3-基)丙酰胺

[1642] 将3-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]-N-(5-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶-3-基)丙酰胺(134mg,0.20mmol,1.00当量)、三氟乙酸(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(39.1mg,36%)。LCMS(ESI,m/z):529.25[M+H]$^+$,^{1}HNMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.33(d,J=2.3Hz,1H),8.29(dd,J=2.3,1.8Hz,2H),7.93(d,J=2.6Hz,1H),7.85(d,J=2.3Hz,1H),7.59(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),6.59(d,J=9.0Hz,1H),4.87(s,1H)4.30(d,J=10.3Hz,1H),4.11(d,J=10.3Hz,1H),3.77(dd,J=6.6,7.5Hz,3H),3.55-3.36(m,1H),2.87-2.58(m,2H),2.39-2.31(m,1H),2.11-2.04(m,1H),2.04-1.67(m,2H)。

[1643] 实施例88:(S)-6-(4-(2-(2-(1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)乙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈

[1644] 

[1645] 步骤1:合成(S)-2-(2-羟乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1646] 将2-[(2S)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-2-基]乙酸(460mg,2.01mmol,1.00当量)、BH_3/Me_2S(2mL)于THF(8mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。用MeOH淬灭所得溶液。在真空浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到210mg(49%)呈白色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):216.15[M+H]$^+$。

[1647] 步骤2:合成(S)-2-(吡咯烷-2-基)乙醇盐酸盐

[1648] 将(S)-2-(2-羟乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(210mg,1.00mmol,1.00当量)于氯化

氢/二噁烷(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物,得到150mg粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):116.10[M+H]$^+$。

[1649] 步骤3:合成(S)-5-(2-(2-羟乙基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮。

[1650] 将Int-A6(360mg,1.09mmol,1.10当量)、(S)-2-(吡咯烷-2-基)乙醇盐酸盐(150mg,0.99mmol,1.00当量)、TEA(1mL)于乙醇(10mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到250mg(62%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):408.20[M+H]$^+$。

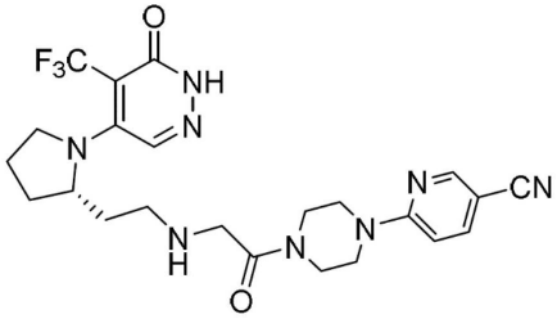
[1651] 步骤4:合成(S)-6-(4-(2-(2-(1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)乙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈。

[1652] 将(S)-5-(2-(2-羟乙基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(200mg,0.49mmol,1.00当量)、6-[4-(2-氯乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(132mg,0.50mmol,1.00当量)、氢化钠(30mg,1.25mmol,1.50当量)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将所得溶液用水淬灭并用EtOAc(3×50mL)萃取,并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:10)洗脱的硅胶柱上,得到80mg(26%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):636.29[M+H]$^+$。

[1653] 步骤5:合成(S)-6-(4-(2-(2-(1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)乙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈

[1654] 将(S)-6-(4-(2-(2-(1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)乙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈(80mg,0.13mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(12.6mg,20%)。LCMS(ESI,m/z):506.15[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.45(d,J=2.4Hz,1H),8.08(s,1H),7.78(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.90(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),4.55-4.48(m,1H),4.30(s,2H),3.85-3.63(m,11H),3.41-3.32(m,1H),2.39(t,J=5.4Hz,1H),2.24-2.07(m,1H),2.03-1.95(m,1H),1.87-1.73(m,3H)。

[1655] 实施例89:6-[4-[2-([2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙基]氨基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1656] 

[1657] 步骤1:合成5-[(2S)-2-(2-叠氮基乙基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮。

[1658] 将5-[(2S)-2-(2-羟乙基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷

基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.2g,2.94mmol,1.00当量)、DPPA(1.32g,4.80mmol,1.60当量)、DBU(730mg,4.80mmol,1.60当量)于甲苯(10mL)中的溶液在60℃下搅拌3小时。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/1)洗脱的硅胶柱上,得到1g(79%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):433.20[M+H]+。

[1659] 步骤2:合成5-[(2S)-2-(2-氨基乙基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮。

[1660] 将5-[(2S)-2-(2-叠氮基乙基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(864mg,2.00mmol,1.00当量)和Pd/C(100mg)于甲醇(10mL)中的溶液在H_2气氛下在室温下搅拌2小时。在滤出固体后,真空浓缩所得混合物,得到700mg呈白色油状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):407.21[M+H]+。

[1661] 步骤3:合成N-[2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

[1662] 将5-[(2S)-2-(2-氨基乙基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(406mg,1.00mmol,1.00当量)、$(Boc)_2O$(218mg,1.00mmol,1.00当量)于乙醇(5mL)中的溶液在100℃下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到380mg(75%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):507.26[M+H]+。

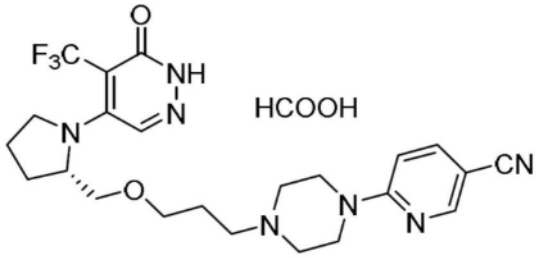
[1663] 步骤4:合成N-[2-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]-N-[2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

[1664] 将6-[4-(2-氯乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(158mg,0.6mmol,1.00当量)、N-[2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.6mmol,1.00当量)和氢化钠(72mg,1.8mmol,3.00当量)于THF(10mL)中的溶液在室温下搅拌5小时。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到100mg呈白色固体状的粗标题化合物。

[1665] 步骤5:合成6-[4-[(4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]嘧啶-2-基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈。

[1666] 将N-[2-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]-N-[2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.11mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(20.9mg,38%)。LCMS(ESI,m/z):505.23[M+H]+,^{1}HNMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.45(d,J=2.4Hz,1H),8.08(s,1H),7.78(dd,J=9.0,2.3Hz,1H),6.88(d,J=6.0Hz,1H),4.48-4.30(m,1H),3.87-3.63(m,9H),3.56(s,2H),3.48-3.41(m,1H),2.78-2.63(m,2H),2.39-2.28(m,1H),2.10-1.98(m,2H),1.89-1.76(m,3H)。

[1667] 实施例90:(S)-(6-[4-(3-[[1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈;甲酸

[1668] 

[1669] 步骤1:合成6-[4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1670] 将3-(哌嗪-1-基)丙-1-醇(1.44g,9.98mmol,1.00当量)、6-氯吡啶-3-甲腈(1.38g,9.96mmol,1.00当量)和碳酸钾(2g,14.47mmol,1.50当量)于DMF(20mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。滤出固体。真空浓缩滤液,得到2.2g(89%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):247.16[M+H]$^+$。

[1671] 步骤2:合成(S)-2-([3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]丙氧基]甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1672] 向(2S)-2-[(甲烷磺酰基氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸酯(3g,10.74mmol,1.00当量)和6-[4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(5.1g,20.71mmol,1.50当量)于DMF(150mL)中的溶液中以数批添加氢化钠(1g,41.67mmol,2.00当量),并且在70℃下搅拌所得溶液6小时。将混合物用2×100mL EtOAc萃取并合并有机层。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚的硅胶柱上,得到1g(22%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):430.27[M+H]$^+$。

[1673] 步骤3:合成(S)-6-[4-(3-[[吡咯烷-2-基]甲氧基]丙基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1674] 将(S)-2-([3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]丙氧基]甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1g,2.33mmol,1.00当量)于二噁烷/HCl(20mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物。将收集的洗脱份合并并真空浓缩,得到600mg(78%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):330.22[M+H]$^+$。

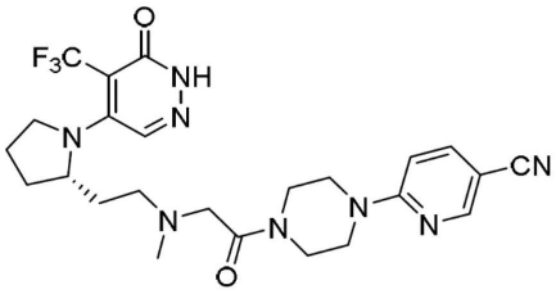
[1675] 步骤4:合成(S)-6-[4-(3-[[1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1676] 将Int-A6(600mg,1.82mmol,1.00当量)、(S)-6-[4-(3-[[吡咯烷-2-基]甲氧基]丙基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(600mg,1.82mmol,1.00当量)和TEA(5mL)于乙醇(20mL)中的溶液在50℃下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到600mg(53%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):622.31[M+H]$^+$。

[1677] 步骤5:合成(S)-(6-[4-(3-[[1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈甲酸盐

[1678] 将6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(600mg,0.96mmol,1.00当量)和TBAF(2.2g,8.41mmol,10.00当量)于二噁烷(20mL)中的溶液在70℃下搅拌3天。在浓缩后,通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的甲酸盐形式的标题化合物(21.8mg,4%)。LCMS(ESI,m/z):492.20[M+H]$^+$,^{1}HNMR(DMSO-d_6,400MHz)δ:δ:12.35(s,1H),8.47(d,J=4.0Hz,1H),8.14(s,1H),8.05(s,1H),7.85(d,J=4.0Hz,1H),6.90(d,J=12.0Hz,1H),4.60-4.57(s,1H),3.62-3.19(m,10H),2.34(t,4H),2.24(t,2H),2.10-2.07(m,1H),1.87-1.91(m,1H),1.55-1.67(m,.4H)。

[1679] 实施例91:6-(4-[2-[甲基([2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙基])氨基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[1680] 

[1681] 步骤1:合成6-[4-[2-([2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙基]氨基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1682] 将5-[(2S)-2-(2-氨基乙基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(260mg,0.64mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(416mg,1.28mmol,2.00当量)和6-[4-(2-溴乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(196mg,0.63mmol,1.00当量)于MeCN(13mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。滤出固体,真空浓缩所得溶液,并且通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到90mg(22%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):635.31[M+H]$^+$。

[1683] 步骤2:合成6-(4-[2-[甲基([2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙基])氨基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

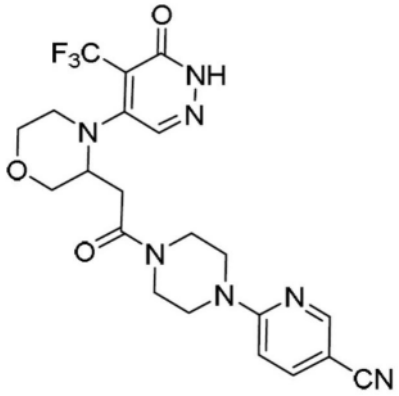
[1684] 将6-[4-[2-([2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙基]氨基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(90mg,0.14mmol,1.00当量)、多聚甲醛(19mg,0.21mmol,1.50当量)、氢氧化钾(16mg,0.29mmol,2.00当量)和AcOH(0.1mL)于甲醇(5mL)中的溶液在室温下搅拌1.5小时。在60℃下再搅拌溶液3小时,添加$NaBH_4$(10.7mg,0.28mmol,2.00当量),并且在室温下再搅拌所得溶液30分钟。将所得溶液用10mL水淬灭并用3×10mL EtOAc萃取。将有机层合并,用1×10mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到90mg(98%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):649.32[M+H]$^+$。

[1685] 步骤3:合成6-(4-[2-[甲基([2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙基])氨基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[1686] 将6-(4-[2-[甲基([2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙基])氨基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(80mg,0.12mmol,1当量)和TFA(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得溶液,并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(11.4mg,17.83%)。LCMS(ESI,m/z):519.10[M+H]+,^{1}HNMR(CD_3OD-d_4,300MHz,)δ8.44(d,J=1.8Hz,1H),8.04(s,1H),7.79(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.89(d,J=9.3Hz,1H),4.36(s,1H),3.77-3.61(m,10H),3.43-3.35(m,2H),2.65-2.43(m,2H),2.41-2.29(m,4H),2.12-1.95(m,2H),1.84-1.71(m,3H)。

[1687] 实施例92:6-[4-[(2E)-4-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨

基]乙氧基)丁-2-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1688] 

[1689] 步骤1:合成5-[(2-羟乙基)氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1690] 将Int-A6(5g,15.21mmol,1当量)、TEA(4.6g,45.46mmol,2.989当量)和2-氨基乙-1-醇(1.04g,17.03mmol,1.120当量)于EtOH(50mL)中的溶液在50℃下搅拌5小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(70/30)洗脱的硅胶柱上,得到3.7g(68.84%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):354.14[M+H]$^+$。

[1691] 步骤2:合成(2E)-4-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丁-2-烯酸甲酯

[1692] 将5-[(2-羟乙基)氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(2g,5.66mmol,1当量)、(2E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(1.106g,6.18mmol,1.092当量)、$Pd_2(dba)_3$(0.52g,0.57mmol,0.100当量)、Ruphos(0.53g,1.14mmol,0.201当量)和Cs_2CO_3(3.7g,11.36mmol,2.007当量)于甲苯(20mL)中的溶液在氮气气氛下在80℃下搅拌4小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(40/60)洗脱的硅胶柱上,得到130mg(5.09%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):452.18[M+H]$^+$。

[1693] 步骤3:合成(2E)-4-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丁-2-烯酸

[1694] 将(2E)-4-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丁-2-烯酸甲酯(1.6g,3.54mmol,1当量)和LiOH·水(0.743g,17.71mmol,5.00当量)于MeOH(30mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用3×30ml EtOAc萃取所得溶液。用HCl(35%)将溶液的pH值调节至6。通过过滤收集固体,得到300mg(19.35%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):438.16[M+H]$^+$。

[1695] 步骤4:合成6-[4-[(2E)-4-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丁-2-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1696] 将(2E)-4-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丁-2-烯酸(300mg,0.69mmol,1当量)、Int-A4(168.3mg,0.89mmol,1.30当量)、HATU(138.7mg,1.03mmol,1.50当量)和DIPEA(178mg,1.38mmol,2.01当量)于DMF(4mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到140mg(33.60%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):

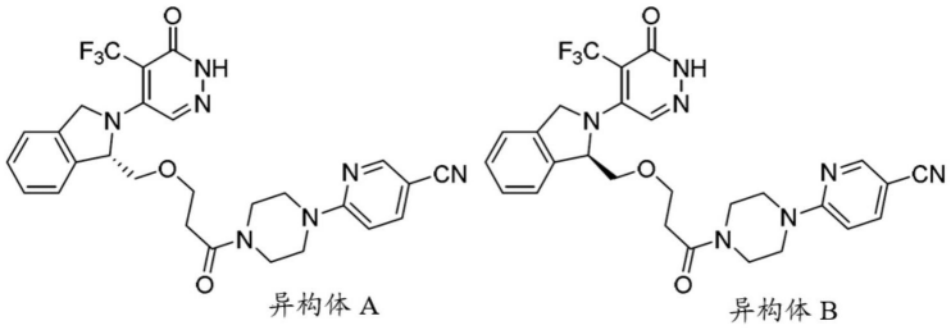
608.26[M+H]$^+$。

[1697] 步骤5:合成6-(4-(2-(4-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吗啉-3-基)乙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈

[1698] 将6-[4-[(2E)-4-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丁-2-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(150mg,0.25mmol,1当量)于DCM(8mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(9.5mg,8.06%)。LCMS(ESI,m/z):478.44[M+H]$^+$,^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:8.53(d,J=2.2Hz,1H),8.02(s,1H),7.90(dd,J=8.9,2.5Hz,1H),6.96(d,J=9.0Hz,1H),4.36(s,1H),3.84-3.62(m,13H),3.13-2.94(m,2H),2.84(d,J=6.0Hz,1H)。

[1699] 实施例93异构体A:6-[4-(3-[[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

[1700] 实施例93异构体B:6-[4-(3-[[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1701] 

[1702] 步骤1:合成1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯

[1703] 在0℃下向2-[(叔丁氧基)羰基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酸(100g,379.81mmol,1.00当量)于THF(500mL)中的搅拌溶液中滴加BH_3•THF(1M,800mL)。在室温下搅拌所得溶液过夜。在0℃下用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应物。将所得混合物真空浓缩并用2L EtOAc萃取。用5×500mL水和2×500mL盐水洗涤所得混合物。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。这产生95g(粗制)呈油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):250.14[M+H]$^+$。

[1704] 步骤2:合成(2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基)甲醇盐酸盐

[1705] 将1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(95g,381.05mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(800mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。通过过滤收集固体。这产生63g(89%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):150.09[M+H]$^+$

[1706] 步骤3:合成5-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]-甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1707] 将(2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基)甲醇盐酸盐(63g,339.35mmol,1.00当量)、Int-A6(147g,80%)和TEA(104mL)于乙醇(500mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。用2L EtOAc稀释所得溶液。用2×500mL NH_4Cl和2×500mL盐水洗涤所得混合物。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物在0℃下溶解于500mL EtOAc中并且滴加至2.5L己烷中。通过过滤收集固体。这产生115g(粗制)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):442.18[M+H]$^+$。

[1708] 步骤4:合成3-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)丙酸叔丁酯

[1709] 向5-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(115g,260.46mmol,1.00当量)于MeCN(1.2L)中的搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(127g,389.79mmol,1.50当量)和丙-2-烯酸叔丁酯(67g,522.74mmol,2.01当量)。将所得溶液在35℃下搅拌24小时并真空浓缩。将残余物用2L EtOAc稀释并用2×500mL水和500mL盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:3)的硅胶柱上。这产生77g(52%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):570.26$[M+H]^+$。

[1710] 步骤5:合成3-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)丙酸

[1711] 将3-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)丙酸叔丁酯(76g,133.40mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(1L)中的溶液在室温下搅拌过夜。真空浓缩所得混合物。将残余物溶解于400mL NH_3/MeOH中并在室温下搅拌30分钟。真空浓缩所得混合物。这产生50g(粗制)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):384.12$[M+H]^+$。

[1712] 步骤6:合成6-[4-(3-[[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-(3-[[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]丙酰基)-哌嗪-1基]-吡啶-3-甲腈

[1713] 向3-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基)丙酸(50g,130.44mmol,1.00当量)于DMF(1L)中的搅拌溶液中添加Int-A4(45g,172.31mmol,1.32当量)、DIPEA(116mL)和T3P(125mL,50%于EtOAc中)。在30℃下搅拌所得溶液过夜。在浓缩后,将残余物通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过手性制备型HPLC(CHIRALPAK IF-3,0.46×5cm;3um,(Hex:DCM=5:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50,1.0ml/min)进一步纯化残余物,得到呈灰白色固体状的标题化合物。绝对立体化学是基于针对实施例18异构体B获得的蛋白质X射线晶体结构指定,其证实(S)-绝对立体化学并且被观测为更强效对映异构体。

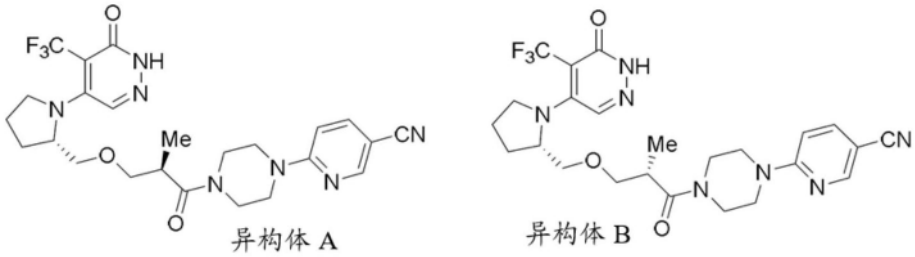
[1714] 实施例93异构体A:20.5913g,85%,LCMS(ESI,m/z):554.30$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.44(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),8.27(s,1H),7.78(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.43-7.37(m,1H),7.33(dd,J=4.8,3.2Hz,3H),6.86(d,J=9.2Hz,1H),5.94-5.87(m,1H),5.21(d,J=14.7Hz,1H),4.59(d,J=14.8Hz,1H),3.93(dd,J=10.2,3.5Hz,1H),3.82(dt,J=9.3,5.9Hz,1H),3.77-3.60(m,8H),3.61-3.51(m,2H),2.67-2.58(m,2H)。Rt=2.690min。

[1715] 实施例93异构体B:20.7982g,86%,LCMS(ESI,m/z):554.30$[M+H]^+$。Rt=3.263min。

[1716] 实施例94异构体A:6-[4-[(2R)-2-甲基-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

[1717] 实施例94异构体B:6-[4-[(2S)-2-甲基-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,

6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1718] 

[1719] 步骤1:合成2-([[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]甲基)丙-2-烯酸甲酯

[1720] 向5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(500mg,1.27mmol,1.00当量)和NBu_4I(93mg,0.25mmol,0.20当量)于甲苯(16mL)中的溶液中添加氢化钠(91mg,3.79mmol,3.00当量)。在室温下30分钟后,滴加2-(溴甲基)丙-2-烯酸甲酯(2.24g,12.51mmol,10.00当量)。在80℃下搅拌所得溶液1.5小时。将反应物用50mL水淬灭,用2×50mL EtOAc萃取,将有机层合并,用50mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(28/72)洗脱的硅胶柱上,得到549mg(88%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):492.21$[M+H]^+$。

[1721] 步骤2:合成2-甲基-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸甲酯

[1722] 在氢气气氛下,将2-([[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]甲基)丙-2-烯酸甲酯(549mg,1.12mmol,1.00当量)和Pd/C(50mg)于甲醇(20mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。滤出固体并真空浓缩所得溶液,得到300mg(54%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):494.22$[M+H]^+$。

[1723] 步骤3:合成2-甲基-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸

[1724] 将2-甲基-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸甲酯(200mg,0.41mmol,1.00当量)和LiOH(58mg,2.42mmol,4.00当量)于THF(4mL)和水(1mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将所得溶液用5mL水稀释,用3×10mL EtOAc萃取,并且合并有机层。用氯化氢将所得溶液的pH值调节至4并且然后真空浓缩。通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到236mg呈粗制黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):480.21$[M+H]^+$。

[1725] 步骤4:合成2-甲基-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸

[1726] 将2-甲基-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(236mg,0.49mmol,1.00当量)和TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将所得混合物用30mL EtOAc稀释,用5mL水萃取,并且真空浓缩水层,得到200mg呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):350.12$[M+H]^+$。

[1727] 步骤5:6-[4-[(2R)-2-甲基-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-

4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(2S)-2-甲基-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

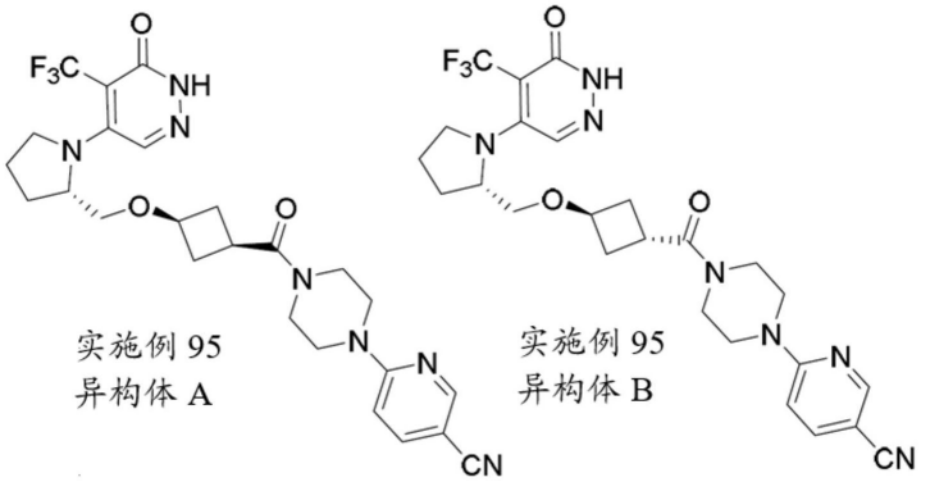
[1728] 将2-甲基-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(280mg,0.8mmol,1.00当量)、HATU(305mg,0.8mmol,1.00当量)、DIPEA(310mg,2.4mmol,3.00当量)和Int-A4(151mg,0.8mmol,1.00当量)于DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将所得溶液用10mL水稀释,用3×10mL EtOAc萃取并且将有机层合并,用10mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物。在浓缩后,通过制备型HPLC和手性HPLC进一步纯化残余物,得到(在任意指定立体化学后)呈白色固体状的标题化合物。

[1729] 实施例94异构体A:11.6mg,18.4%,LCMS(ESI,m/z):520.30[M+H]+,^{1}HNMR(DMSO-d_6,400MHz,)δ12.35(s,1H),8.51(d,J=2.0Hz,1H),8.00(s,1H),7.90(dd,J=9.2,2.4Hz,1H),6.93(d,J=9.2Hz,1H),4.52(d,J=7.4Hz,1H),3.70-3.46(m,11H)3.40-3.34(m,2H),3.32(d,J=5.5Hz,1H),3.00(dt,J=13.6,6.8Hz,1H),2.11-2.02(m,1H),1.86(d,J=6.4Hz,1H),1.68-1.52(m,2H),0.93(d,J=6.8Hz,3H)。

[1730] 实施例94异构体B:18mg,28.5%,LCMS(ESI,m/z):520.25[M+H]+,^{1}HNMR(DMSO-d_6,400MHz,)δ12.34(s,1H),8.51(d,J=2.4Hz,1H),8.00(s,1H),7.89(dd,J=9.2,2.4Hz,1H),6.92(d,J=9.2Hz,1H),4.53(d,J=7.6Hz,1H),3.69-3.48(m,11H),3.34-3.15(m,2H),2.99(d,J=6.8Hz,1H),2.10-2.02(m,1H),1.87(d,J=6.5Hz,1H),1.71-1.54(m,2H),0.91(d,J=6.8Hz,3H)。

[1731] 实施例95:6-(4-((1R,3S)-3-(((S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基)烟碱腈和6-(4-((1S,3R)-3-(((S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基)烟碱腈

[1732]



[1733] 步骤1:(2S)-2-([[(4-甲基苯)磺酰基]氧基]甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1734] 将(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2g,9.94mmol,1.00当量)、TEA(2g,19.76mmol,2.00当量)、DMAP(121mg,0.99mmol,0.10当量)、TsCl(2.83g,14.8mmol,1.50当量)于DCM(20mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。向所得溶液中添加20mL饱和碳酸氢钠并且将所得溶液用3×20mL DCM萃取并合并有机层。将所得溶液用3×20mL饱和NH_4Cl洗涤,将有机

层合并并且经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到2.9g(82%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]+356.15。

[1735] 步骤2:(2S)-2-[[3-(甲氧羰基)环丁氧基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1736] 将3-羟基环丁烷-1-甲酸甲酯(800mg,6.15mmol,1.00当量)、NaH(492mg,20.50mmol,2.00当量)、(2S)-2-([[(4-甲基苯)磺酰基]氧基]甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.2g,6.19mmol,1.00当量)于THF(20mL)中的溶液在70℃下搅拌过夜。将残余物用20mL水淬灭,用3×20mL EtOAc萃取并合并有机层。将所得溶液用3×20mL饱和NH_4Cl洗涤,将有机层合并并且经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到250mg(13%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]+314.19。

[1737] 步骤3:3-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]环丁烷-1-甲酸甲酯盐酸盐

[1738] 将(2S)-2-[[3-(甲氧羰基)环丁氧基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.80mmol,1.00当量)于二噁烷/HCl(15mL,4M)中的溶液在25℃下搅拌1小时。真空浓缩所得溶液,得到250mg呈黄色粗油状的标题化合物。LCMS:[M+H]+250.11。

[1739] 步骤4:3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环丁烷-1-甲酸甲酯

[1740] 将Int-A6(262mg,0.80mmol,1.00当量)、TEA(242mg,2.39mmol,3.00当量)、3-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]环丁烷-1-甲酸甲酯盐酸盐(250mg,1.00mmol,1.00当量)于EtOH(15mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时。浓缩所得溶液并且将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1/4)的硅胶柱上,得到320mg(79%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]+506.22。

[1741] 步骤5:3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环丁烷-1-甲酸甲酯

[1742] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环丁烷-1-甲酸甲酯(320mg,0.63mmol,1.00当量)、TFA(2mL)于DCM(20mL)中的溶液在25℃下搅拌2小时。用乙醇胺将溶液的pH值调节至8。将所得溶液用3×20mL DCM萃取并且将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到260mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]+376.16。

[1743] 步骤6:3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环丁烷-1-甲酸

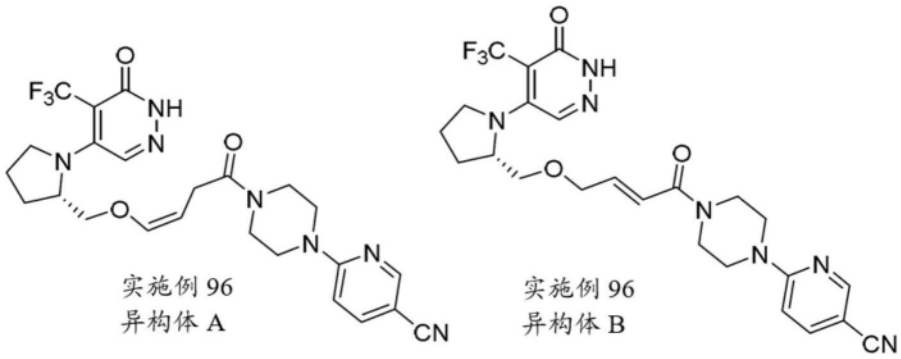
[1744] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]环丁烷-1-甲酸甲酯(260mg,0.69mmol,1.00当量)、$LiOH \cdot H_2O$(200mg,4.77mmol,5.00当量)于MeOH(20mL)和水(4mL)中的溶液在25℃下搅拌2小时。用HCl(2M)将溶液的pH值调节至4。过滤所得溶液并收集固体,得到115mg(46%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS:[M+H]+362.12。

[1745] 步骤7:6-(4-((1R,3S)-3-(((S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基)烟碱腈和6-(4-((1S,3R)-3-(((S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基)烟碱腈

[1746] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧

基]环丁烷-1-甲酸(100mg,0.28mmol,1.00当量)、DIPEA(107mg,0.83mmol,3.00当量)、Int-A4(68mg,0.36mmol,1.10当量)、HATU(116mg,0.31mmol,1.10当量)于DMF(8mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK IG-3,3μm,0.46×10cm柱,以MtBE(0.1%DEA):EtOH(50:50)的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,分别得到(在任意指定立体化学后)呈白色固体状的标题化合物,异构体A LCMS:$[M+H]^+$532.22;^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ:8.43(dd,J=2.3,0.7Hz,1H),8.19(s,1H),7.77(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.88(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),4.89-4.33(m,1H),4.04(p,J=6.0Hz,1H),3.79-3.63(m,7H),3.57(dd,J=10.0,3.5Hz,1H),3.49(dd,J=6.6,4.1Hz,2H),3.44-3.37(m,1H),3.35(s,1H),3.33-3.18(m,1H),2.62-2.39(m,2H),2.24(d,J=6.9Hz,1H),2.19-1.89(m,3H),1.74(tt,J=17.3,6.0Hz,2H)。tR=3.607min和异构体B LCMS:$[M+H]^+$532.22;^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ:8.43(dd,J=2.3,0.8Hz,1H),8.13(s,1H),7.77(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),6.87(dd,J=9.1,0.9Hz,1H),4.84-4.31(m,1H),4.05-3.88(m,1H),3.88-3.61(m,7H),3.56(dt,J=10.7,4.0Hz,3H),3.46-3.34(m,2H),3.06-2.85(m,1H),2.70-2.43(m,2H),2.25(d,J=6.9Hz,1H),2.18-1.80(m,3H),1.74(td,J=11.3,7.1Hz,2H)。tR=5.473min。

[1747] 实施例96:6-[4-[(3Z)-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-3-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(2E)-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1748] 

[1749] 步骤1:(2E)-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-烯酸甲酯

[1750] 将5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(600mg,1.52mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(995mg,3.05mmol,2.00当量)、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$(28mg,0.05当量)、Rockphos(71mg,0.10当量)、(2E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(1.36g,7.60mmol,5.00当量)于甲苯(16mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。在减压浓缩后,通过用EtOAc/石油醚洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到370mg(49%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$492.21。

[1751] 步骤2:(2E)-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-烯酸

[1752] (2E)-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-烯酸甲酯(350mg,0.71mmol,1.00当

量)、LiOH(30mg,1.25mmol,1.00当量)于MeOH(1.5mL)和水(1.5mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。减压浓缩所得混合物,得到200mg标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$478.19。

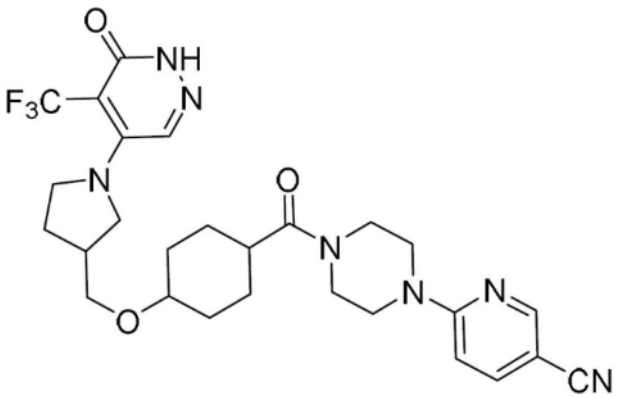
[1753] 步骤3:(2E)-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-烯酸

[1754] 将(2E)-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-烯酸(200mg,0.42mmol,1.00当量)于TFA(2mL)和DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到90mg(62%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$348.11。

[1755] 步骤4:6-[4-[(3Z)-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-3-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(3E)-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1756] 将(2E)-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-烯酸(80mg,0.23mmol,1当量)、DIPEA(119.1mg,0.92mmol,4当量)、HATU(87.6mg,0.23mmol,1.00当量)、Int-A4(43.4mg,0.23mmol,1.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化粗产物,分别得到呈白色固体状的标题化合物,异构体A(4.2mg,3.5%)。LCMS:[M+H]$^+$518.20;^{1}H NMR(CD_3OD,300MHz)δ:8.45(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),8.22(s,1H),7.79(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.89(dd,J=9.2,0.8Hz,1H),6.18(d,J=6.1,1.6Hz,1H),4.81-4.72(m,1H),4.57(q,J=6.9Hz,1H),4.04(dd,J=10.8,3.4Hz,1H),3.84-3.62(m,8H),3.57(d,J=5.3Hz,2H),3.41(d,J=11.1Hz,1H),3.10(dd,J=7.2,0.6Hz,2H),2.33-2.22(m,1H),2.10-1.98(m,1H),1.87-1.60(m,2H),1.40-1.28(m,1H)和异构体B(604mg,5.4%),LCMS:[M+H]$^+$518.20;^{1}H NMR(CD_3OD,300MHz)δ:8.46(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),8.31(s,1H),7.80(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.93(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),6.83(dt,J=15.2,3.6Hz,1H),6.47(dt,J=15.2,2.1Hz,1H),4.82-4.68(m,1H),4.33-4.10(m,2H),3.90-3.60(m,10H),3.50-3.38(m,2H),2.45-2.20(m,1H),2.10-1.95(m,1H),1.86-1.59(m,2H),1.40-1.30(m,1H)。

[1757] 实施例97:6-[4-[4-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]甲氧基)环己烷羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1758] 

[1759] 步骤1:4-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-

1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]甲氧基)苯甲酸甲酯在氮气下,将5-[3-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(300mg,0.76mmol,1.00当量)、4-溴苯甲酸甲酯(242mg,1.13mmol,1.50当量)、Pd[(烯丙基)Cl_2]$_2$(30mg,0.10当量)、Rockphos(60mg,0.20当量)和Cs_2CO_3(480mg,2.00当量)于甲苯(3mL)中的溶液在80下搅拌1小时,然后将所得溶液用50mL EtOAc稀释并用3×40mL H_2O洗涤,然后减压浓缩有机层并且通过用EtOAc/石油醚(46/54,v/v)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到330mg(82%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$528.21。

[1760] 步骤2:4-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]甲氧基)环己烷-1-甲酸甲酯

[1761] 在氢气气氛下,将4-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]甲氧基)苯甲酸甲酯(295mg,0.56mmol,1.00当量)和Rh/Al_2O_3(600mg,2.00当量)于MeOH(10mL)中的溶液在室温下搅拌16小时,然后滤出固体,并且真空浓缩所得溶液,得到310mg呈黄绿色油状的粗标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$534.25。

[1762] 步骤3:4-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]甲氧基)环己烷-1-甲酸

[1763] 将4-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]甲氧基)环己烷-1-甲酸甲酯(290mg,0.54mmol,1.00当量)和LiOH(136mg)于水(0.5mL)和THF(2.5mL)中的溶液在40℃下搅拌16小时,然后真空浓缩所得溶液并且将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到145mg(51%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$520.24。

[1764] 步骤4:4-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]甲氧基)环己烷-1-甲酸

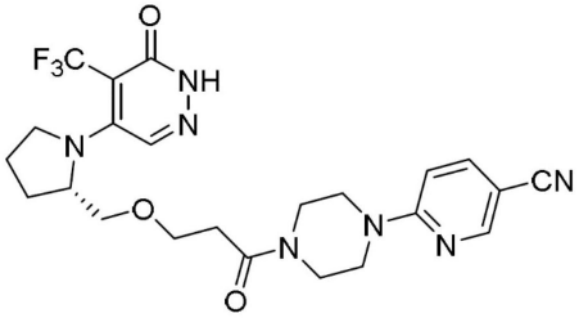
[1765] 将4-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]甲氧基)环己烷-1-甲酸(145mg,0.28mmol,1.00当量)和TFA(0.5mL)于DCM(2.5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后真空浓缩所得溶液,得到120mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$390.16。

[1766] 步骤5:6-[4-[4-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]甲氧基)环己烷羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1767] 将4-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]甲氧基)环己烷-1-甲酸(120mg,0.31mmol,1.00当量)、Int-A4(62mg,0.33mmol,1.10当量)、HATU(114mg,0.30mmol,1.00当量)和DIPEA(77mg,0.60mmol,2.00当量)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化所得溶液。在减压浓缩后,通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(13.8mg,8%)。LCMS:[M+H]$^+$560.30。^{1}H NMR(甲醇-d_4,300MHz)δ8.44(d,J=1.8Hz,1H),7.94(s,1H),7.79(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.90(d,J=8.7Hz,1H),3.86-3.69(m,11H),3.59-3.43(m,4H),2.79-2.71(m,1H),2.63-2.54(m,1H),2.20-2.10(m,1H),2.03-1.78(m,5H),1.55(t,J=12.9Hz,4H)。

[1768] 实施例98:6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯

烷-2-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1769] 

[1770] 步骤1:3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸甲酯

[1771] 将5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(实施例31,步骤1;1.97g,5.01mmol,1.00当量)、NaH(2g,83.3mmol,10.0当量)、丙-2-烯酸甲酯(1.72g,20.0mmol,4.00当量)于THF(100mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。然后通过添加200mL水淬灭反应物。将所得溶液用3×150mL EtOAc萃取并且将有机层合并并真空浓缩。通过使用EtOAc/石油醚(3/1,v/v)的硅胶色谱法纯化残余物,得到700mg(29%)呈浅黄色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$480.21。

[1772] 步骤2:3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸甲酯

[1773] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸甲酯(700mg,1.46mmol,1.00当量)于HCl/二噁烷(30mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。真空浓缩所得混合物,得到500mg标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$350.12。

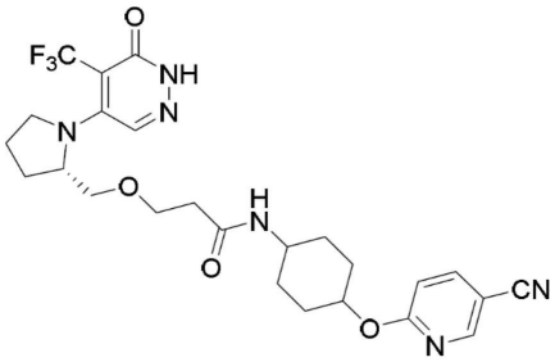
[1774] 步骤3:3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸

[1775] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸甲酯(500mg,1.43mmol,1.00当量)、LiOH(171mg,7.41mmol,5.00当量)于MeOH(20mL)和水(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到120mg标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$336.11。

[1776] 步骤4:6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1777] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(110mg,0.33mmol,1.00当量)、HATU(125mg,0.33mmol,1.00当量)、DIPEA(170mg,1.32mmol,4.00当量)、Int-A(62mg,0.33mmol,1.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(77.7mg,47%)。LCMS:$[M+H]^+$506.20,^1H NMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.42-8.41(d,J=2.3Hz,1H),8.12(s,1H),7.77-7.73(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),6.86-6.84(d,J=9.0Hz,1H),4.59-4.55(dd,J=7.8,3.8Hz,1H),3.82-3.61(m,12H),3.45-3.30(m,2H),2.64-2.59(td,J=5.9,2.0Hz,2H),2.22-2.18(dr,1H),1.98-1.93(p,J=5.4,4.7Hz,1H),1.69-1.63(br s,2H)。

[1778] 实施例99:N-[4-[(5-氰基吡啶-2-基)氧基]环己基]-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰胺。

[1779] 

[1780] 步骤1:合成N-[4-[(5-氰基吡啶-2-基)氧基]环己基]氨基甲酸叔丁酯。

[1781] 将N-(4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯(2.26g,10.50mmol,1.05当量)、氢化钠(440mg,18.3mmol,1.10当量)、6-氯吡啶-3-甲腈(1.38g,9.96mmol,1.00当量)于DMF(45mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将所得溶液用30ml水淬灭,用EtOAc(3×30mL)萃取并合并有机层。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:4)的硅胶柱上,得到2g(63%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):318.18[M+H]$^+$

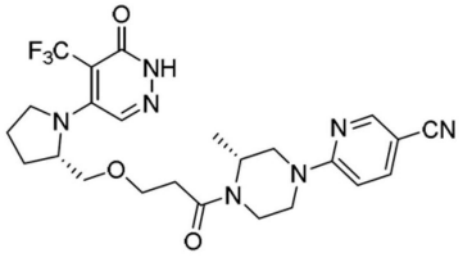
[1782] 步骤2:合成6-(4-氨基环己基氧基)烟碱腈盐酸盐

[1783] 将N-[4-[(5-氰基吡啶-2-基)氧基]环己基]氨基甲酸叔丁酯(146mg,0.46mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(3mL)中的溶液在室温下搅拌6分钟。将所得混合物真空浓缩,得到1.2g呈白色固体状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):218.13[M+H]$^+$

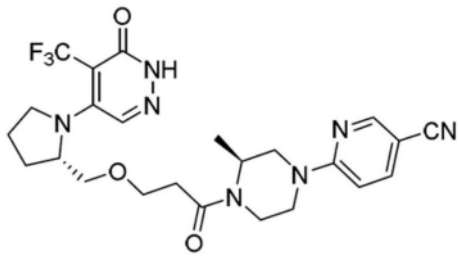
[1784] 步骤3:合成N-[4-[(5-氰基吡啶-2-基)氧基]环己基]-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰胺

[1785] 将6-(4-氨基环己基氧基)烟碱腈盐酸盐(52mg,0.24mmol,1.20当量)、3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(70mg,0.21mmol,1.00当量)、HATU(100mg,0.26mmol,1.50当量)、DIPEA(62mg,0.48mmol,2.00当量)于DMF(40mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(46.3mg,41%)。LCMS(ESI,m/z):535.30[M+H]$^+$,^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.53(s,1H),8.15(s,1H),7.95(dd,J=8.7,2.4Hz,1H),6.87(dd,J=8.7,0.8Hz,1H),5.09-4.91(m,1H),4.69-4.68(m,1H),3.75-3.60(m,5H),3.49-3.34(m,2H),2.40-2.36(m,2H),2.21-2.15(m,3H),2.06-1.97(m,3H),1.74-1.57(m,4H),1.44-1.39(m,2H)。

[1786] 实施例100:6-[(3R)-3-甲基-4-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[(3S)-3-甲基-4-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1787] 

实施例 100 异构体 A



实施例 100 异构体 B

[1788] 步骤1:合成4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1789] 将哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g,5.37mmol,1.00当量)、6-氯吡啶-3-甲腈(690mg,4.98mmol,1.00当量)、碳酸钾(1.4g,10.13mmol,2.00当量)、NMP(20mL)的溶液在80℃下搅拌1小时。将所得溶液用100ml水淬灭并用2×100mL EtOAc萃取并且将有机层合并并真空浓缩,得到1.2g(78%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):303.15[M+H]$^+$

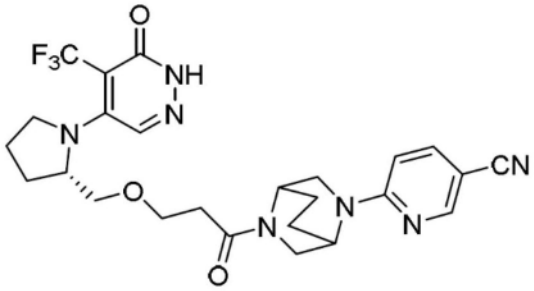
[1790] 步骤2:合成6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈盐酸盐

[1791] 4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.2g,4.16mmol,1.00当量)、二噁烷/HCl(10mL)的溶液。在25℃下搅拌所得溶液30分钟。通过过滤收集固体,得到800mg(86%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):203.22[M+H]$^+$

[1792] 步骤3:合成6-[(3R)-3-甲基-4-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[(3S)-3-甲基-4-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1793] 3-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基丙酸(100mg,0.30mmol,1.00当量)、6-(3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈盐酸盐(60mg,0.25mmol,1.00当量)、HATU(110mg,0.29mmol,1.00当量)、DIPEA(1mL)、DMF(2mL)的溶液。在25℃下搅拌所得溶液2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC和手性制备型HPLC进一步纯化残余物,分别得到(在任意指定立体化学后)标题化合物,呈白色固体状的异构体A(6.0mg,15%)。LCMS(ESI,m/z):520.30[M+H]$^+$,^{1}HNMR(DMSO-d_6,400MHz)δ:12.07(s,1H),8.42(d,J=2.4Hz,1H),7.93(s,1H),7.81(d,J=4.0Hz,1H),6.86(d,J=11.6Hz,1H),4.60-4.30(m,2H),4.25-4.18(m,2H),4.01-3.80(br,1H),3.72-3.58(m,2H),3.50-3.10(m,7H),2.62-3.32(m,2H),2.15-2.01(br,1H),1.98-1.82(br,1H),1.68-1.73(m,2H),1.12-1.23(d,J=8.8Hz,3H)。tR=1.238min(CHIRALPAK IG,20×250mm,5um,Hex(0.1%DEA):EtOH=80:20,1.0mL/min)和呈白色固体状的异构体B(4.7mg,12%)。LCMS(ESI,m/z):520.30[M+H]$^+$,tR=1.233min(CHIRAL Cellulose-SB,0.46×15cm;5um,Hex(0.1%DEA):EtOH=80:20,1.0mL/min)。^{1}HTME-NMR(DMSO-d_6,353k,400MHz)δ:12.07(s,1H),8.42(d,J=2.4Hz,1H),7.93(s,1H),7.81(d,J=4.0Hz,1H),6.86(d,J=11.6Hz,1H),4.60-4.30(m,2H),4.25-4.18(m,2H),4.01-3.80(br,1H),3.72-3.58(m,2H),3.50-3.10(m,7H),2.62-3.32(m,2H),2.15-2.01(br,1H),1.98-1.82(br,1H),1.68-1.73(m,2H),1.12-1.23(d,J=8.8Hz,3H)。

[1794] 实施例101:6-[5-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基]吡啶-3-甲腈

[1795] 

[1796] 步骤1:合成5-(5-氰基吡啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯

[1797] 将2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯(1g,4.71mmol,1.00当量)、碳酸钾(1.3g,9.41mmol,2.00当量)、6-氯吡啶-3-甲腈(651mg,4.70mmol,1.00当量)于DMF(10mL)中的溶液于油浴中在80℃下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:3)洗脱的硅胶柱上,得到940mg(63%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):315.17[M+H]$^+$

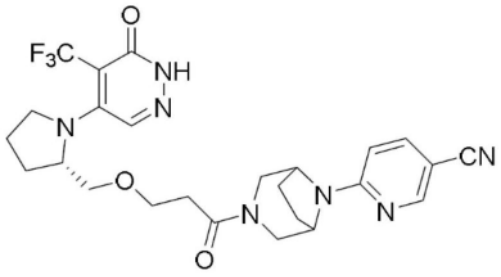
[1798] 步骤2:合成6-[2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基]吡啶-3-甲腈盐酸盐

[1799] 将5-(5-氰基吡啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯(300mg,0.95mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在过滤后,减压浓缩滤液,得到180mg(75%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):215.12[M-Cl]$^+$

[1800] 步骤3:合成6-[5-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基]吡啶-3-甲腈

[1801] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(100mg,0.30mmol,1.00当量)、HATU(114mg,0.30mmol,1.00当量)、DIPEA(155mg,1.20mmol,4.00当量)、6-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基吡啶-3-甲腈盐酸盐(86mg,0.30mmol,1.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,并且通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(42.7mg,27%)。LCMS(ESI,m/z):532.22[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,400MHz)δ:8.39-8.38(d,J=2.3Hz,1H),8.11-8.07(m,1H),7.75-7.71(dt,J=9.0,2.1Hz,1H),6.55-6.65(dr,1H),5.05(dr,1H),4.56-4.49(dr,2H),3.79-3.36(m,10H),2.64-2.56(m,1H),2.51-2.47(m,1H),2.17(dr,1H),2.03-1.88(m,5H),1.69-1.67(d,J=5.9Hz,2H)。

[1802] 实施例102:6-[3-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]吡啶-3-甲腈

[1803] 

[1804] 步骤1:合成8-(5-氰基吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[1805] 将3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(1g,4.71mmol,1.00当量)、碳酸钾(1.3g,9.41mmol,2.00当量)、5-氯吡啶-2-甲腈(651mg,4.67mmol,1.00当量)于DMF(10mL)中的溶液于油浴中在80℃下搅拌2小时。滤出固体。用3×20ml乙醚萃取所得溶液并合并有

机层。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:2)洗脱的硅胶柱上,得到1g(68%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):315.17[M+H]$^+$

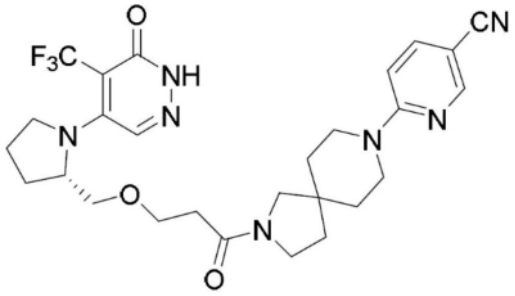
[1806] 步骤2:合成6-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基吡啶-3-甲腈盐酸盐

[1807] 将8-(5-氰基吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(300mg,0.95mmol,1.00当量)于二噁烷/HCl(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。通过过滤收集固体,得到170mg(83%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):215.12[M-Cl]$^+$

[1808] 步骤3:合成6-[3-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]吡啶-3-甲腈

[1809] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(100mg,0.30mmol,1.00当量)、HATU(114mg,0.30mmol,1.00当量)、DIPEA(155mg,1.20mmol,4.00当量)、6-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基吡啶-3-甲腈盐酸盐(86mg,0.30mmol,1.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,并且通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(85.4mg,54%)。LCMS(ESI,m/z):532.22[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,400MHz)δ:8.42(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),8.09(d,J=4.2Hz,1H),7.75(dd,J=9.0,2.3Hz,1H),6.84(dd,J=9.0,0.8Hz,1H),4.85(m,1H)4.71(dr,2H),4.55(dr,1H),4.27-4.23(d,J=13.1Hz,1H),3.75-3.69(m,5H),3.44-3.41(m,2H),2.91-2.86(d,J=13.3Hz,1H),2.60-2.55(m,2H),2.03-2.01(dr,1H),1.96-1.82(m,3H),1.75-1.68(m,4H)。

[1810] 实施例103:6-[2-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-甲腈

[1811] 

[1812] 步骤1:合成8-(5-氰基吡啶-2-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯

[1813] 将2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(300mg,1.25mmol,1.00当量)、6-氯吡啶-3-甲腈(345mg,2.49mmol,2.00当量)和碳酸钾(345mg,2.50mmol,2.00当量)于NMP(10mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时,然后将所得溶液用45mL水稀释,用2×20mL EtOAc萃取,然后将有机层合并并真空浓缩,得到650mg(粗制)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):343.21[M+H]$^+$

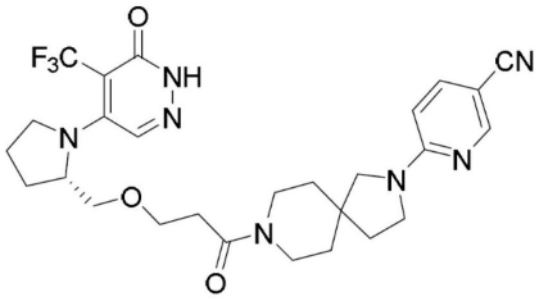
[1814] 步骤2:合成6-[2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-甲腈

[1815] 将8-(5-氰基吡啶-2-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(640mg,1.87mmol,1.00当量)和TFA(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液,得到1g(粗制)呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):243.16[M+H]$^+$。

[1816] 步骤3:合成6-[2-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-甲腈

[1817] 将6-[2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-甲腈(109mg,0.45mmol,1.50当量)、3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(100mg,0.30mmol,1.00当量)、HATU(114mg,0.30mmol,1.00当量)和DIPEA(77mg,0.60mmol,2.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化所得溶液。在浓缩后,然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(97mg,58%)。LCMS(ESI,m/z):560.30[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ8.44(d,J=1.8Hz,1H),7.94(s,1H),7.79(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.90(d,J=8.7Hz,1H),3.86-3.69(m,11H),3.59-3.43(m,4H),2.79-2.71(m,1H),2.63-2.54(m,1H),2.20-2.10(m,1H),2.03-1.78(m,5H),1.55(t,J=12.9Hz,4H)。

[1818] 实施例104:6-[8-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基]吡啶-3-甲腈

[1819] 

[1820] 步骤1:合成2-(5-氰基吡啶-2-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[1821] 将2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(300mg,1.25mmol,1.00当量)、K_2CO_3(345mg,2.50mmol,2.00当量)和6-溴吡啶-3-甲腈(465mg,2.54mmol,2.00当量)于NMP(20mL)中的溶液于油浴中在80℃下搅拌2小时,然后将所得溶液用200mL H2O稀释,用3×50mL EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×50mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到220mg(51%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):343.21[M+H]$^+$。

[1822] 步骤2:合成6-[2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基]吡啶-3-甲腈

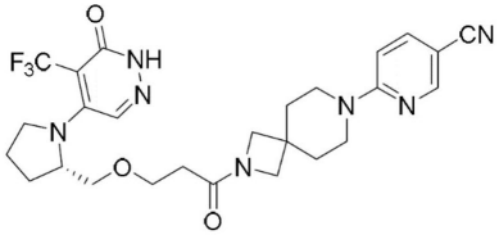
[1823] 将2-(5-氰基吡啶-2-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(200mg,0.58mmol,1.00当量)和TFA(1.5mL)于DCM(7mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液,得到155mg(57.5%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):243.16[M+H]$^+$。

[1824] 步骤3:合成6-[8-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基]吡啶-3-甲腈

[1825] 将3-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基丙酸(100mg,0.30mmol,1.20当量)、HATU(100mg,0.26mmol,1.00当量)、DIPEA(67mg,0.52mmol,2.00当量)和6-[2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基]吡啶-3-甲腈(51mg,0.21mmol,1.00当量)于DMF(15mL)中的溶液在室温下搅拌40分钟,然后将所得溶液用50mL H2O稀释,用3×50mL EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×50mL盐水洗涤并真空浓缩,然后通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(45.6mg,45.6%)。LCMS(ESI,m/z):560.15[M+H]+,^{1}HNMR(CD3OD,300MHz)δ8.38(d,J=2.3Hz,1H),8.15(s,1H),7.74(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.61(d,J=9.0Hz,1H),4.61(s,1H),3.82-3.36(m,14H),2.61(d,J=

4.8Hz,2H),2.25-2.21(m,1H),2.05-1.97(m,3H),1.76-1.57(m,6H)。

[1826] 实施例105:6-[2-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]吡啶-3-甲腈

[1827] 

[1828] 步骤1:合成7-(5-氰基吡啶-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

[1829] 将2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(300mg,1.33mmol,1.00当量)、6-氯吡啶-3-甲腈(495mg,3.57mmol,2.00当量)和K_2CO_3(375mg,2.71mmol,2.00当量)于NMP(20mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时,然后将所得溶液用200mL H2O稀释,用3×50mL EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×50mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到336mg(77%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):329.19$[M+H]^+$。

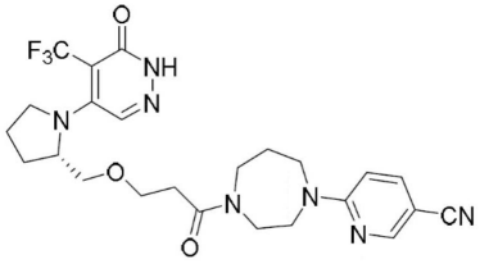
[1830] 步骤2:合成6-[2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]吡啶-3-甲腈

[1831] 将7-(5-氰基吡啶-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(316mg,0.96mmol,1当量)和TFA(1.5mL)于DCM(7mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后浓缩所得溶液,得到198mg(90.14%)呈浅棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):229.14$[M+H]^+$。

[1832] 步骤3:合成6-[2-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]吡啶-3-甲腈

[1833] 将3-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基丙酸(100mg,0.30mmol,1.20当量)、HATU(100mg,0.26mmol,1.00当量)、DIPEA(66mg,0.51mmol,2.00当量)和6-[2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]吡啶-3-甲腈(58mg,0.25mmol,1.00当量)于DMF(15mL)中的溶液在室温下搅拌40分钟,然后将所得溶液用20ml H2O稀释,用3×20ml EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×20ml盐水洗涤并真空浓缩,然后通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(73.5mg,53.0%)。LCMS(ESI,m/z):546.15$[M+H]^+$,^{1}HNMR(CD3OD,300MHz)δ8.40(d,J=2.4,1H),8.16(s,1H),7.74(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.90(d,J=8.7Hz,1H),4.61(s,1H),3.92(s,2H),3.80-3.61(m,10H),3.43(dd,J=10.1,7.7Hz,2H),2.34(t,J=6.0Hz,2H),2.23(t,J=5.4Hz,1H),2.05-1.97(m,1H),1.87-1.65(m,6H)。

[1834] 实施例106:(S)-6-(4-(3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)烟碱腈

[1835] 

[1836] 步骤1:合成4-(5-氰基吡啶-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

[1837] 将1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g,7.49mmol,1.00当量)、6-氯吡啶-3-甲腈(1.174g,8.47mmol,1.05当量)、碳酸钾(3.353g,24.26mmol,3.00当量)于NMP(20mL)中的溶液在80℃下搅拌1.5小时。将所得溶液用30ml H_2O淬灭,用EtOAc(3×30mL)萃取并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到2g(88%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):303.17[M+H]$^+$

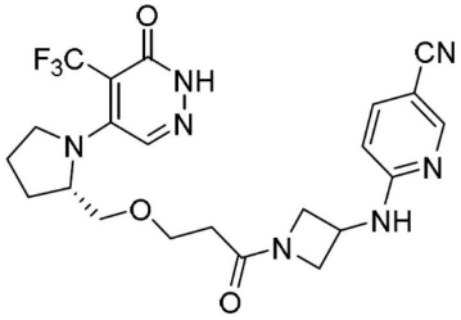
[1838] 步骤2:合成6-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-甲腈。

[1839] 将4-(5-氰基吡啶-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1g,3.31mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到225mg(34%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):203.12[M+H]$^+$

[1840] 步骤3:合成(S)-6-(4-(3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)烟碱腈

[1841] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(100mg,0.30mmol,1.00当量)、6-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-甲腈(72.72mg,0.36mmol,1.20当量)、HATU(171mg,0.45mmol,1.50当量)、DIPEA(116.1mg,0.90mmol,3.00当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(139mg,90%)。LCMS(ESI,m/z):520.15[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.41(t,J=3.2Hz,1H),8.11(dd,J=7.1Hz,5.9Hz,1H),7.74-7.71(m,1H),6.79(dd,J=2.4Hz,2.7Hz,1H),4.87(s,1H),3.95(t,J=5.8Hz,1H),3.89-3.63(m,9H),3.62-3.50(m,2H),3.49-3.37(m,2H),2.55-2.54(m,2H),2.05(s,1H),1.94-1.91(m,3H),1.89-1.68(m,2H)。

[1842] 实施例107:6-[[1-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)氮杂环丁烷-3-基]氨基]吡啶-3-甲腈

[1843] 

[1844] 步骤1:合成3-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1845] 将3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1g,5.81mmol,1.00当量)、碳酸钾(1.6g,11.58mmol,2.00当量)和5-氯吡啶-2-甲腈(801mg,5.74mmol,1.00当量)于DMF(10mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/1)洗脱的硅胶柱上,得到300mg(19%)呈无色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):275.32[M+H]$^+$

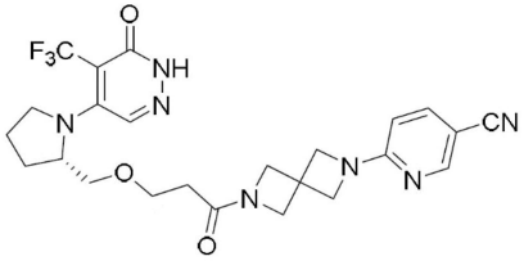
[1846] 步骤2:合成6-[(氮杂环丁烷-3-基)氨基]吡啶-3-甲腈盐酸盐

[1847] 将3-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(264mg,0.96mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL)中的溶液在25℃下搅拌2小时。通过过滤收集固体,得到170mg(粗制)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):175.20[M+H]$^+$

[1848] 步骤3:合成6-[[1-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)氮杂环丁烷-3-基]氨基]吡啶-3-甲腈

[1849] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(100mg,0.30mmol,1.00当量)、HATU(114mg,0.30mmol,1.00当量)、DIPEA(155mg,1.20mmol,4.00当量)和6-[(氮杂环丁烷-3-基)氨基]吡啶-3-甲腈盐酸盐(74mg,0.30mmol,1.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。通过Flash-Prep纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(94.7mg,65%)。LCMS(ESI,m/z):492.20[M+H]$^+$,^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)δ:8.36(d,J=2.3Hz,1H),8.14(d,J=5.1Hz,1H),7.65(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),6.60(d,J=8.8Hz,1H),4.66(d,J=7.6Hz,1H),4.58(s,1H),4.47(dt,J=16.5,8.5Hz,1H),4.29(dt,J=17.8,8.5Hz,1H),4.00(d,J=5.0Hz,1H),3.83(dd,J=10.2,5.1Hz,1H),3.76-3.55(m,2H),3.48-3.33(m,1H),2.33(dd,J=14.9,8.1Hz,1H),2.45-2.20(m,3H),2.00-1.91(m,1H),1.81-1.68(m,2H)。

[1850] 实施例108:6-[6-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]吡啶-3-甲腈

[1851] 

[1852] 步骤1:合成6-(5-氰基吡啶-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1853] 将2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(500mg,2.52mmol,1.00当量)、碳酸钾(1.05mg,0.01mmol,3.00当量)、6-氯吡啶-3-甲腈(383.3mg,2.77mmol,1.10当量)于DMF(10mL)中的溶液在100℃下搅拌2小时。将所得溶液用50ml水淬灭。接着用(3×50mL)EtOAc萃取溶液并且合并有机层。将残余物施加至用EtOAc/已烷(50:50)洗脱的硅胶柱上,得到360mg(48%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):301.17[M+H]+

[1854] 步骤2:合成6-[2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]吡啶-3-甲腈

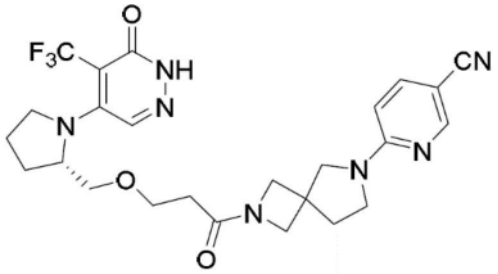
[1855] 将6-(5-氰基吡啶-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(300mg,1.00mmol,1.00当量)、TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩,得到180mg呈白色固体状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):201.12[M+H]$^+$

[1856] 步骤3:合成6-[6-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]吡啶-3-甲腈

[1857] 将6-[2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]吡啶-3-甲腈(100mg,0.50mmol,1.00当量)、HATU(136mg,0.36mmol,1.20当量)、DIPEA(115mg,0.89mmol,3.00当量)、3-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基丙酸(72mg,0.21mmol,1.20当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(42.7mg,17%)。LCMS(ESI,m/z):518.10[M+H]+,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.37(s,1H),8.17(s,1H),7.74(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),6.48(dd,J=8.9,0.8Hz,1H),4.61(q,J=

7.8,3.3Hz,1H),4.41-4.21(m,6H),4.17(s,2H),3.86-3.54(m,4H),3.49-3.33(m,1H),3.33-3.31(m,1H),2.33-2.22(m,3H),2.02-1.98(m,1H),1.77-1.65(m,2H)。

[1858] 实施例109:6-[2-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基]吡啶-3-甲腈

[1859] 

[1860] 步骤1:合成6-(5-氰基吡啶-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯

[1861] 将2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(300mg,1.41mmol,1.00当量)、6-氯吡啶-3-甲腈(390mg,2.81mmol,2.00当量)和K_2CO_3(390mg,2.82mmol,2.00当量)于NMP(10mL)中的溶液在80℃下搅拌4小时,然后将所得溶液用200mL H_2O稀释,用3×50mL EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×50mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(40/60)洗脱的硅胶柱上,得到380mg(86%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):315.17$[M+H]^+$。

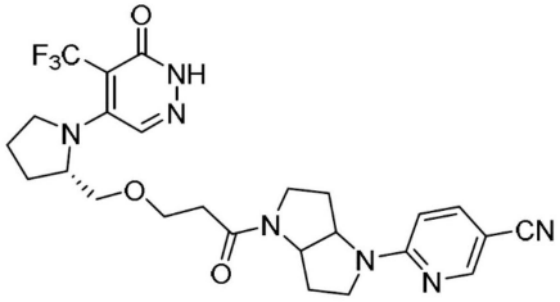
[1862] 步骤2:合成6-[2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基]吡啶-3-甲腈

[1863] 将6-(5-氰基吡啶-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(360mg,1.15mmol,1.00当量)和TFA(4mL)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后真空浓缩所得溶液,得到730mg呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):215.12$[M+H]^+$。

[1864] 步骤3:合成6-[2-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基]吡啶-3-甲腈

[1865] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(100mg,0.30mmol,1.00当量)、HATU(113mg,0.30mmol,1.00当量)、DIPEA(116mg,0.90mmol,3.00当量)和6-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基吡啶-3-甲腈(96mg,0.45mmol,1.50当量)于DMF(8mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后将所得溶液用30mL H_2O稀释,用3×30mL EtOAc萃取并且将有机层合并,用2×30mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,然后通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(22.6mg,14%)。LCMS(ESI,m/z):532.10$[M+H]^+$,^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ12.36(s,1H),8.47(d,J=2.0Hz,1H),8.02(s,1H),7.84(dd,J=9.0,2.3Hz,1H),6.56(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),4.53(s,1H),4.06(dd,J=8.4,3.8Hz,1H),3.99(d,J=9.3Hz,1H),3.82-3.77(m,2H),3.68-3.49(m,8H),3.38-3.36(m,1H),3.24-3.19(m,1H),2.27-2.07(m,5H),1.89(d,J=5.2Hz,1H),1.65(dd,J=17.2,5.9Hz,2H)。

[1866] 实施例110:6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-八氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基]吡啶-3-甲腈

[1867] 

[1868] 步骤1:合成4-(5-氰基吡啶-2-基)-八氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1-甲酸叔丁酯

[1869] 将八氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.94mmol,1.00当量)、6-氯吡啶-3-甲腈(260mg,1.88mmol,2.00当量)和K_2CO_3(260mg,1.88mmol,2.00当量)于NMP(10mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时,然后将所得溶液用200mL H2O稀释,用3x50mL EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×50mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(2:3)洗脱的硅胶柱上,得到284mg(96%)呈浅黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):315.18$[M+H]^+$。

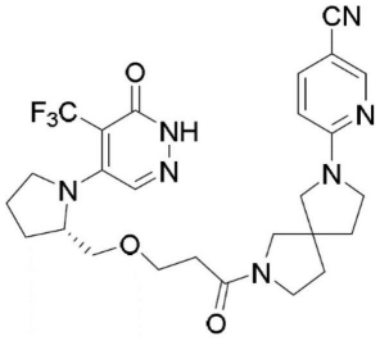
[1870] 步骤2:合成6-[八氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基]吡啶-3-甲腈

[1871] 将4-(5-氰基吡啶-2-基)-八氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1-甲酸叔丁酯(238mg,0.76mmol,1.00当量)和TFA(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液,得到150mg呈黄色粗油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):215.13$[M+H]^+$。

[1872] 步骤3:合成6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-八氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基]吡啶-3-甲腈

[1873] 将3-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基丙酸(100mg,0.30mmol,1.50当量)、HATU(113mg,0.30mmol,1.00当量)、DIPEA(77mg,0.60mmol,2.00当量)和6-[八氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基]吡啶-3-甲腈(100mg,0.47mmol,1.00当量)于DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌40分钟,然后将所得溶液用20ml H_2O稀释,用3×20ml EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×20ml盐水洗涤并真空浓缩,然后通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(46.7mg,19.0%)。LCMS(ESI,m/z):532.10$[M+H]^+$,^{1}HNMR(CD3OD,300MHz)δ8.43(d,J=1.5Hz,1H),8.15(d,J=1.8Hz,1H),7.78(dt,J=8.9,2.5Hz,1H),6.67(d,J=9.6Hz,1H),4.70-4.62(m,3H),3.78-3.36(m,10H),2.59(t,J=2.1Hz,2H),2.40-1.97(m,6H),1.82-1.69(m,2H)。

[1874] 实施例111:6-[7-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基]吡啶-3-甲腈

[1875] 

[1876] 步骤1:合成7-(5-氰基吡啶-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯

[1877] 将6-氯吡啶-3-甲腈(610mg,4.40mmol,1.00当量)、碳酸钾(1.2g,8.68mmol,3.00当量)、2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(1g,4.42mmol,1.00当量)于DMF(30mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。将所得溶液用30ml水淬灭。然后用EtOAc(3×30mL)萃取溶液并且合并有机层。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:4)的硅胶柱上,得到1.2g(83.1%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):329.20[M+H]$^+$

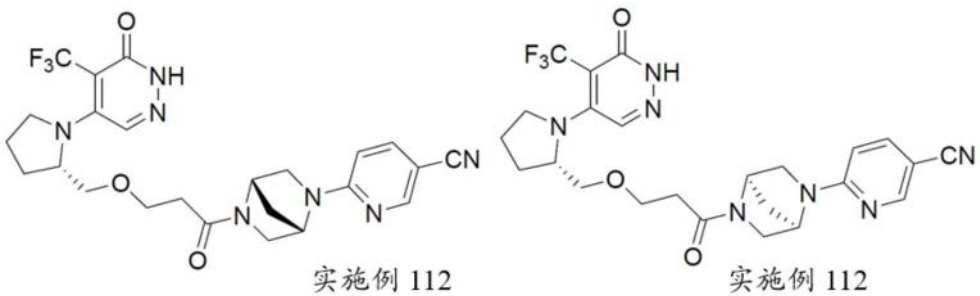
[1878] 步骤2:合成6-[2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基]吡啶-3-甲腈

[1879] 将7-(5-氰基吡啶-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(118mg,0.36mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(5mL)中的溶液在室温下搅拌20分钟。真空浓缩所得混合物,得到100mg呈黄色油状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):229.14[M+H]$^+$

[1880] 步骤3:合成6-[7-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基]吡啶-3-甲腈

[1881] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(100mg,0.30mmol,1.00当量)、HATU(148mg,0.39mmol,1.30当量)、DIEA(77.4mg,0.60mmol,2.00当量)、6-[2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基]吡啶-3-甲腈(82mg,0.36mmol,1.20当量)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(75.1mg,46%)。LCMS(ESI,m/z):546.20[M+H]$^+$,^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.39(s,1H),8.13(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),7.73(dd,J=8.7,2.4Hz,1H),6.59(dd,J=8.7,0.8Hz,1H),4.71-4.45(m,1H),3.93-3.74(m,1H),3.74-3.61(m,6H),3.57-3.49(m,4H),3.48-3.39(m,3H),2.53-2.50(m,2H),2.26-2.14(m,1H),2.11-1.92(m,5H),1.83-1.53(m,2H)。

[1882] 实施例112:6-((1S,4S)-5-(3-(((S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酰基)-2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基)烟碱腈和6-((1R,4R)-5-(3-(((S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酰基)-2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基)烟碱腈

[1883] 

[1884] 步骤1:合成5-(5-氰基吡啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1885] 将2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(600mg,3.03mmol,1.00当量)、6-氯吡啶-3-甲腈(460mg,3.32mmol,1.10当量)、碳酸钾(1.254g,17.16mmol,3.00当量)于DMF(10mL)中的溶液在80℃下搅拌1.5小时。将所得溶液用40ml水淬灭。用EtOAc(3×40mL)萃取溶液并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/己烷(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到770mg(85%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):301.16[M+H]$^+$

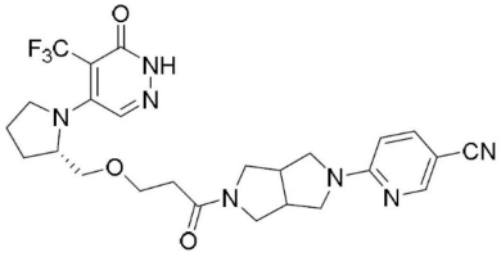
[1886] 步骤2:合成6-[2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]吡啶-3-甲腈

[1887] 将5-(5-氰基吡啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(740mg,2.46mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(15mL)中的溶液在室温下搅拌0.5小时。真空浓缩所得混合物,得到480mg呈浅黄色固体状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):201.11[M+H]$^+$

[1888] 步骤3:合成6-((1S,4S)-5-(3-(((S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酰基)-2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基)烟碱腈和6-((1R,4R)-5-(3-(((S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酰基)-2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基)烟碱腈

[1889] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(100mg,0.30mmol,1.00当量)、6-[2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]吡啶-3-甲腈(72mg,0.36mmol,1.20当量)、HATU(171mg,0.45mmol,1.50当量)、DIEA(116.1mg,0.90mmol,3.00当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌1.5小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC和手性制备型HPLC进一步纯化残余物,分别得到(在任意指定立体化学后)呈白色固体状的标题化合物,异构体A(11.4mg,20%)LCMS(ESI,m/z):518.15[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.39(s,1H),8.07(d,J=14.4Hz,1H),7.74(d,J=8.9Hz,1H),6.61(s,1H),5.07-4.95(m,2H),4.80(s,1H),4.69-4.42(m,1H),3.95-3.30(m,9H),2.69(d,J=15Hz,1H),2.41(s,1H),2.33-2.06(m,4H),1.97(d,J=10.0Hz,2H)。tR=5.199min(CHIRAL Cellulose-SB,0.46×10cm;3um,Hex(20mM NH3):EtOH=60:40,1.0mL/min)和异构体B(19mg,20%)LCMS(ESI,m/z):518.15[M+H]$^+$,tR=6.858min((CHIRAL Cellulose-SB,0.46×10cm;3um,Hex(20mM NH3):EtOH=60:40,1.0mL/min)

[1890] 实施例113:(S)-6-[5-(3-[[1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]吡啶-3-甲腈

[1891] 

[1892] 步骤1:合成5-(5-氰基吡啶-2-基)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯

[1893] 八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯(1g,4.71mmol,1.00当量)、6-氯吡啶-3-甲腈(650mg,4.69mmol,1.00当量)、碳酸钾(1.3g,9.41mmol,2.00当量)、NMP(20mL)的溶液。在80℃下搅拌所得溶液1小时。将所得溶液用100mL EtOAc萃取并且将有机层合并并真空浓缩,得到1.1g(74%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):315.25[M+H]$^+$

[1894] 步骤2:合成6-[八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]吡啶-3-甲腈盐酸盐

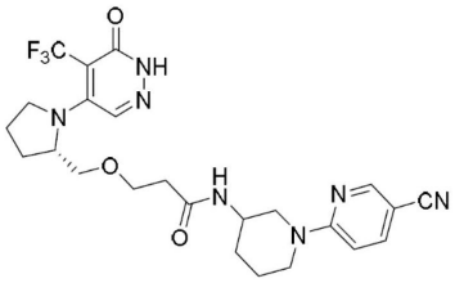
[1895] 5-(5-氰基吡啶-2-基)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯(860mg,2.74mmol,1.00当量)、二噁烷/HCl(10mL)的溶液。在25℃下搅拌所得溶液1小时。滤出固体。真空浓缩所得混合物,得到500mg(85%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):215.22[M+H]$^+$

[1896] 步骤3:合成(S)-6-[5-(3-[[1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯

烷-2-基]甲氧基]丙酰基)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]吡啶-3-甲腈

[1897] (S)-3-[[1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(170mg,0.51mmol,1.00当量)、6-[八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]吡啶-3-甲腈盐酸盐(200mg,0.93mmol,1.00当量)、HATU(190mg,0.50mmol,1.00当量)、DIEA(1mL)、DMF(4mL)的溶液。在25℃下搅拌所得溶液1小时。通过快速制备型HPLC纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(49.3mg,18%)。LCMS(ESI,m/z):510.15[M+H]$^+$,^{1}HNMR(DMSO-d_6,400MHz)δ:12.35(s,1H),8.47(s,1H),8.00(d,J=4.0Hz,1H),7.82(d,J=8.8Hz,1H),6.54(d,J=5.2Hz,1H),4.49-4.51(m,1H),4.01-3.46(m,12H),3.26-3.20(m,2H),3.11-2.90(m,2H),2.46-2.38(m,2H),2.10-2.03(m,1H),1.92-1.88(m,1H),1.65-1.78(m,2H)。tR=2.648min(XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5um水(NH_4HCO_3):CH_3CN=70:30,1.0mL/min)

[1898] 实施例114:N-[1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-3-基]-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰胺

[1899] 

[1900] 步骤1:合成N-[1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯

[1901] 将6-氯吡啶-3-甲腈(690mg,4.98mmol,1.00当量)、碳酸钾(1.38g,9.98mmol,2.00当量)、N-(哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1g,4.99mmol,1.00当量)于DMF(20mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。将所得溶液用30ml水淬灭。然后用EtOAc(3×30mL)萃取溶液并且合并有机层。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(2:3)的硅胶柱上,得到1.5g(99%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):303.18[M+H]$^+$

[1902] 步骤2:合成6-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-甲腈

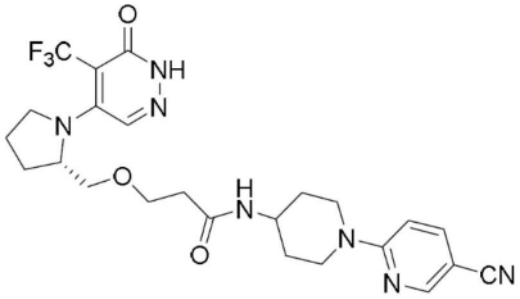
[1903] 将N-[1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(118mg,0.39mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。将所得混合物真空浓缩,得到79mg呈白色固体状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):203.13[M+H]$^+$

[1904] 步骤3:合成N-[1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-3-基]-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰胺

[1905] 将3-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基丙酸(100mg,0.30mmol,1.00当量)、HATU(147mg,0.39mmol,1.30当量)、DIEA(155mg,1.20mmol,4.00当量)、6-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-甲腈(79mg,0.39mmol,1.30当量)于DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(72.2mg,47%)。LCMS(ESI,m/z):520.15[M+H]$^+$,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.36(s,1H),8.11(s,1H),7.69(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.86-6.83(m,1H),4.61-4.48(m,1H),4.23-4.05(m,2H),3.85-3.57(m,5H),3.46-3.39(m,2H),3.29-3.12(m,1H),3.11-3.02(m,1H),2.37(t,J=6.0Hz,2H),2.29-2.10(m,1H),2.05-1.92(m,2H),1.90-1.85(m,1H),1.78-1.68(m,

2H),1.62-1.56(m,2H)。

[1906] 实施例115:N-[1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基]-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰胺

[1907] 

[1908] 步骤1:合成N-[1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯

[1909] 将6-氯吡啶-3-甲腈(1g,7.22mmol,1.00当量)、碳酸钾(2g,14.47mmol,2.00当量)、N-(哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.45g,7.24mmol,1.00当量)于DMF(20mL)中的溶液在80℃下搅拌1.5小时。将所得溶液用30ml水淬灭。用EtOAc(3×30mL)萃取溶液并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(2:3)的硅胶柱上,得到1.7g(78%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):303.18[M+H]$^+$

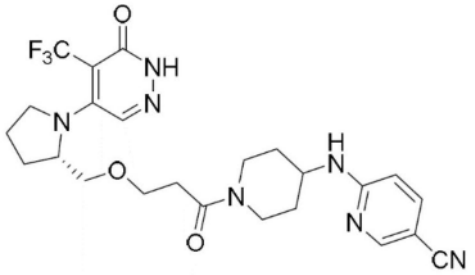
[1910] 步骤2:合成6-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-甲腈

[1911] 将N-[1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯(118mg,0.39mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。将所得混合物真空浓缩,得到79mg呈白色固体状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):203.13[M+H]$^+$

[1912] 步骤3:合成N-[1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基]-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰胺

[1913] 将6-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-甲腈(79mg,0.39mmol,1.00当量)、HATU(148mg,0.39mmol,1.30当量)、DIEA(155mg,1.20mmol,2.00当量)、3-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基丙酸(100mg,0.30mmol,1.30当量)于DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(74.2mg,37%)。LCMS(ESI,m/z):520.30[M+H]$^+$,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.39(s,1H),8.14(s,1H),7.72(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.88(dd,J=9.2,0.8Hz,1H),4.58-4.50(m,1H),4.45-4.35(m,2H),4.01-3.88(m,1H),3.75-3.60(m,4H),3.47-3.34(m,2H),3.12(t,J=11.7Hz,2H),2.38(t,J=5.8Hz,2H),2.26-2.15(m,1H),2.05-1.92(m,3H),1.80-1.60(m,2H),1.46-1.30(m,2H)。

[1914] 实施例116:6-[[1-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)哌啶-4-基]氨基]吡啶-3-甲腈

[1915] 

[1916] 步骤1:合成4-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1917] 将6-氯吡啶-3-甲腈(760mg,5.49mmol,1.00当量)、碳酸钾(1.52g,11.0mmol,2.00当量)、4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.1g,5.49mmol,1.00当量)于DMF(20mL)中的溶液在80℃下搅拌1.5小时。将所得溶液用50ml水淬灭。用EtOAc(3×50mL)萃取溶液并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(2:3)洗脱的硅胶柱上,得到460mg(28%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):303.18[M+H]$^+$

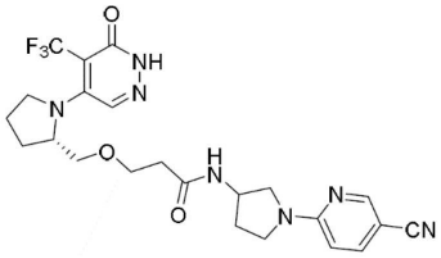
[1918] 步骤2:合成6-[(哌啶-4-基)氨基]吡啶-3-甲腈

[1919] 将4-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(118mg,0.39mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。将所得混合物真空浓缩,得到79mg呈白色固体状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):203.13[M+H]$^+$

[1920] 步骤3:合成6-[[1-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)哌啶-4-基]氨基]吡啶-3-甲腈

[1921] 将6-[(哌啶-4-基)氨基]吡啶-3-甲腈(79mg,0.39mmol,1.30当量)、HATU(148mg,0.39mmol,1.30当量)、DIEA(155mg,1.20mmol,2.00当量)、3-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基丙酸(100mg,0.30mmol,1.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H2O/CH3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(43.9mg,28%)。LCMS(ESI,m/z):520.15[M+H]$^+$,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.33(s,1H),8.14(s,1H),7.60(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),6.56(dd,J=8.9,0.8Hz,1H),4.63-4.52(m,1H),4.42(d,J=13.5Hz,1H),4.18-4.02(m,1H),3.98-3.86(m,1H),3.81-3.60(m,4H),3.49-3.38(m,2H),3.22(t,J=12.3Hz,1H),2.88(q,J=12.1,11.6Hz,1H),2.72-2.48(m,2H),2.24-2.12(m,1H),2.10-2.03(m,1H),2.02-1.98(m,2H),1.82-1.64(m,2H),1.50-1.42(m,2H)。

[1922] 实施例117:N-[1-(5-氰基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基]-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰胺

[1923] 

[1924] 步骤1:合成N-[1-(5-氰基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[1925] 将N-(吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1g,5.37mmol,1.00当量)、碳酸钾(1.5g,

10.85mmol,2.00当量)、6-氯吡啶-3-甲腈(742mg,5.36mmol,1.00当量)于DMF(10mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。将所得溶液用40ml水淬灭。用EtOAc(3×40mL)萃取溶液并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/己烷(4:1)洗脱的硅胶柱上,得到1.37g(88%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):289.17[M+H]$^+$

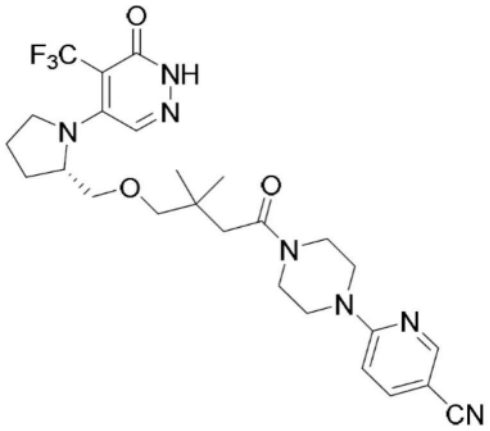
[1926] 步骤2:合成6-(3-氨基吡咯烷-1-基)吡啶-3-甲腈

[1927] 将N-[[1-(5-氰基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(112mg,0.37mmol,1当量)于HCl/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌40分钟。真空浓缩溶剂,得到73mg呈白色固体状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):189.11[M+H]$^+$

[1928] 步骤3:合成N-[1-(5-氰基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基]-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰胺

[1929] 将3-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基丙酸(100mg,0.30mmol,1.00当量)、HATU(148mg,0.39mmol,1.30当量)、DIEA(155mg,1.20mmol,4.00当量)、6-(3-氨基吡咯烷-1-基)吡啶-3-甲腈(73mg,0.39mmol,1.30当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H2O/CH3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(59.6mg,40%)。LCMS(ESI,m/z):506.15[M+H]$^+$,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.39(s,1H),8.12(s,1H),7.73(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),6.58(dd,J=8.9,0.8Hz,1H),4.59-4.42(m,2H),3.92-3.59(m,7H),3.6-3.32(m,3H),2.39(t,J=6.3Hz,2H),2.27-2.12(m,2H),2.10-1.92(m,2H),1.72-1.58(m,2H)。

[1930] 实施例118:6-[4-(3,3-二甲基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1931] 

[1932] 步骤1:合成6-[4-(4-羟基-3,3-二甲基丁酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1933] 将Int-A4(1.56g,5.97mmol,1.00当量)、4,4-二甲基氧杂环戊-2-酮(2.05g,18.0mmol,3.00当量)和Al(CH_3)$_3$(12mL,2.00当量)于甲苯(5mL)中的溶液在70℃下搅拌过夜。用DCM(50mL)稀释反应混合物。将所得混合物用2×15mL饱和氯化钠水溶液洗涤。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至利用DCM/甲醇(1/1)的硅胶柱上,得到1.17g(65%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):303.37[M+H]$^+$

[1934] 步骤2:合成(2S)-2-([4-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-4-氧代丁氧基]甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1935] 将6-[4-(4-羟基-3,3-二甲基丁酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(970mg,3.21mmol,1.00当量)、氢化钠(140mg,5.83mmol,1.10当量)和(2S)-2-[(甲烷磺酰基氧基)甲基]吡咯

烷-1-甲酸叔丁酯(896mg,3.21mmol,1.00当量)于DMF(15mL)中的溶液在50℃下搅拌3天。反应混合物用H_2O(200mL)稀释。将所得溶液用3×150mL EtOAc萃取,并且将有机层合并并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(4/6)洗脱的硅胶柱上,得到125mg(8%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):486.62[M+H]$^+$

[1936] 步骤3:合成6-[4-(3,3-二甲基-4-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1937] 将(2S)-2-([4-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-4-氧代丁氧基]甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(125mg,0.26mmol,1.00当量)和氯化氢/二噁烷溶液(5mL)于二噁烷(5mL)中的溶液在25℃下搅拌0.5小时。真空浓缩所得混合物,得到99mg(100%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):386.50[M+H]$^+$

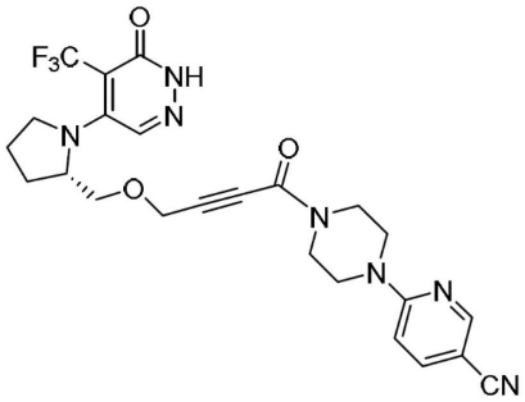
[1938] 步骤4:合成6-[4-(3,3-二甲基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1939] 将6-[4-(3,3-二甲基-4-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(99mg,0.26mmol,1.00当量)、Int-A6(85mg,0.26mmol,1.00当量)和TEA(78mg,0.77mmol,3.00当量)于EtOH(2mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用石油醚/EtOAc(1/19)洗脱的硅胶柱上,得到118mg(68%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):678.83[M+H]$^+$

[1940] 步骤5:合成6-[4-(3,3-二甲基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1941] 将6-[4-(3,3-二甲基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(118mg,0.17mmol,1.00当量)于TFA/DCM(12mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。用$NH_2CH_2CH_2OH$将溶液的pH值调节至8-9。所得混合物用2×100mL H_2O洗涤。混合物经无水硫酸钠干燥。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到60.3mg(63%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):548.57[M+H]$^+$,^{1}H-NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ:8.45(d,J=2.0Hz,1H),8.23(s,1H),7.79-7.77(m,1H),6.90-6.88(d,J=8.8Hz,1H),4.71-4.69(d,J=5.2Hz,1H),3.75-3.62(m,10H),3.43-3.33(m,3H),3.23-3.21(m,1H),2.34(s,2H),2.29-2.20(m,1H),2.15-2.03(m,1H),1.81-1.73(m,2H),0.97(d,J=17.2Hz,6H)。

[1942] 实施例119:6-[4-(4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-炔酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1943] 

[1944] 步骤1:合成(2S)-2-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1945] 在0℃下经15分钟向(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5g,24.84mmol,1.00当量)于THF(100mL)中的溶液中以数批添加氢化钠(2g,83.33mmol,2.00当量)。在0℃下在搅拌下向其中滴加3-溴丙-1-炔(8.8g,73.97mmol,3.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。然后通过添加50mL水淬灭反应物。用3×100mL EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:15)洗脱的硅胶柱上,得到5.3g(89%)呈浅黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):240.15[M+H]$^+$

[1946] 步骤2:合成2-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]吡咯烷

[1947] 将2-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.5g,10.45mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(30mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。真空浓缩所得混合物,得到2g呈黄色油状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):140.10[M+H]$^+$

[1948] 步骤3:合成5-[(2S)-2-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1949] 将(2S)-2-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]吡咯烷盐酸盐(2g,11.39mmol,1.00当量)、TEA(3.4g,33.60mmol,3.00当量)、Int-A6(4.48g,13.63mmol,1.20当量)于乙醇(40mL)中的溶液于油浴中在60℃下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(5:95)洗脱的硅胶柱上,得到3g(61%)呈红色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):432.19[M+H]$^+$

[1950] 步骤4:合成4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-炔酸

[1951] 在-70℃下在搅拌下向5-[(2S)-2-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(2g,4.63mmol,1.00当量)于THF(100mL)中的溶液中滴加n-BuLi(2.24mL,1.20当量)。在-70℃下搅拌混合物20分钟。在-70℃下以数批向其中添加CO_2(2g,10.00当量)。在室温下搅拌所得溶液20分钟。用氯化氢(2M)将溶液的pH值调节至6。用3×100mL DCM萃取所得溶液,并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过用ACN/水洗脱的C18反相柱纯化粗产物,得到1.4g(64%)呈灰白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):476.18[M+H]$^+$

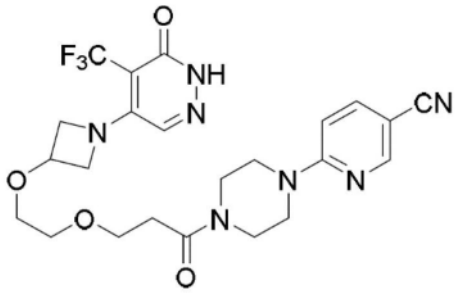
[1952] 步骤5:合成6-[4-(4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-炔酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1953] 将Int-A4(600mg,2.67mmol,1.00当量)、4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-炔酸(340mg,0.71mmol,1.20当量)、DIEA(488mg,3.78mmol,3.00当量)、HATU(720mg,1.89mmol,1.50当量)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。通过用ACN/H2O洗脱的C18反相柱纯化粗产物,得到750mg(43%)呈灰白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):646.27[M+H]$^+$

[1954] 步骤6:合成6-[4-(4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-炔酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1955] 将6-[4-(4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-炔酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(200mg,0.31mmol,1.00当量)、TFA(2mL)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。用乙醇胺将溶液的pH值调节至8。用3×100mL DCM萃取所得溶液并且将有机层合并并经无水硫酸钠干燥。在浓缩后,将残余物通过用ACN/水洗脱的C18反相柱纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(73.1mg,46%)。LCMS(ESI,m/z):516.19[M+H]$^+$,^{1}HNMR(DMSO-d_6,400MHz)δ:12.41(s,1H),8.56-8.51(m,1H),8.07(s,1H),7.92(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.96(d,J=9.1Hz,1H),4.62(s,1H),4.43(s,2H),3.80-3.65(m,6H),3.70-3.48(m,5H),3.31-3.23(m,1H),2.18-2.11(m,1H),1.98-1.91(m,1H),1.82-1.64(m,2H)。

[1956] 实施例120:6-[4-[3-(3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1957] 

[1958] 步骤1:合成5-[3-[2-(苯甲氧基)乙氧基]氮杂环丁烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1959] 在0℃下向5-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(300mg,0.82mmol,1.00当量)于DMF(20mL)中的溶液中添加氢化钠(20mg,0.83mmol,2.00当量),然后将所得溶液搅拌5分钟,然后滴加[(溴乙氧基)甲基]苯(331mg,1.65mmol,2.00当量),然后将所得溶液在0℃下再搅拌3小时,然后将所得溶液用50mL H_2O淬灭,用3×50mL EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×50mL盐水洗涤并真空浓缩,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3:7)洗脱的硅胶柱上,得到295mg(72%)呈浅黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):500.21[M+H]$^+$。

[1960] 步骤2:合成5-[3-(2-羟基乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1961] 在氢气气氛下,将5-[3-[2-(苯甲氧基)乙基]氮杂环丁烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢吡啶-3-酮(265mg,0.55mmol,1.00当量)和钯碳(13.5mg,0.05当量)于甲醇(20mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后滤出固体并且

真空浓缩所得溶液,得到221mg(98%)呈白色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):410.17M+H]$^+$。

[1962] 步骤3:合成3-[2-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氮杂环丁烷-3-基]氧基)乙氧基]丙酸叔丁酯

[1963] 向5-[3-(2-羟基乙氧基)环丁基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(180mg,0.65mmol,1.00当量)于THF(6mL)中的溶液中添加氢化钠(21mg,0.88mmol,2.00当量),将所得溶液在室温下搅拌20分钟,然后滴加丙-2-烯酸叔丁酯(112mg,0.87mmol,2.00当量),然后将所得溶液在室温下搅拌1小时,然后将所得溶液用15mL水淬灭,用15mL EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×15mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:3)洗脱的硅胶柱上,得到80mg(23%)呈浅棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):538.25[M+H]$^+$。

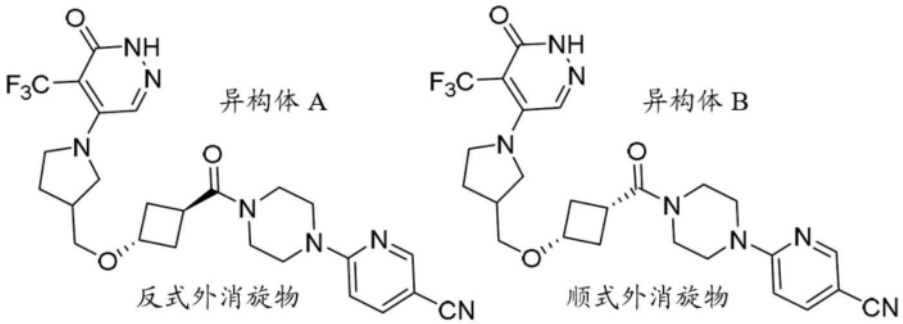
[1964] 步骤4:合成3-(2-(1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氮杂环丁烷-3-基氧基)乙氧基)丙酸

[1965] 将3-[2-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氮杂环丁烷-3-基]氧基)乙氧基]丙酸叔丁酯(180mg,0.34mmol,1.00当量)和TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌40分钟,然后真空浓缩所得溶液,得到50mg(28%)呈浅黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):352.11[M+H]$^+$。

[1966] 步骤5:合成6-(4-[3-[2-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]氧基)乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[1967] 将3-[2-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]氧基)乙氧基]丙酸(50mg,0.14mmol,1当量)、DIEA(35.4mg,0.27mmol,2.00当量)、HATU(52.0mg,0.14mmol,1.00当量)和Int-A4(30.9mg,0.16mmol,1.20当量)于DMF(20mL)中的溶液在室温下搅拌40分钟,然后将所得溶液用20ml H2O稀释,用3×20ml EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×20ml盐水洗涤并真空浓缩,然后通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(37.0mg,50.48%)。LCMS(ESI,m/z):522.05[M+H]+,^{1}HNMR(CD3OD,300MHz)δ8.41(d,J=1.8Hz,1H),7.76(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),7.44(s,1H),6.87(dd,J=9.0,0.9Hz,1H),4.57-4.40(m,3H),4.21-4.17(m,2H),3.90-3.73(m,10H),3.64(s,4H),2.75(t,J=6.1Hz,2H)

[1968] 实施例121:6-(4-((1R,3R)-3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)环丁烷羰基)哌嗪-1-基)烟碱腈和6-(4-((1S,3S)-3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)环丁烷羰基)哌嗪-1-基)烟碱腈

[1969] 

[1970] 步骤1:合成(吡咯烷-3-基)甲醇盐酸盐

[1971] 将3-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.10g,10.44mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩溶剂,得到1.3g呈粗制白色固体状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):102.09[M+H]+

[1972] 步骤2:合成5-[3-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮。

[1973] 将(吡咯烷-3-基)甲醇盐酸盐(900mg,6.54mmol,1.00当量)、Int-A6(1.64g,4.99mmol,1.00当量)、TEA(2g,19.76mmol,5.00当量)于乙醇(20mL)中的溶液在80℃下搅拌4小时。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/1)洗脱的硅胶柱上,得到1.1g(43%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):394.18[M+H]+

[1974] 步骤3:合成4-甲基苯-1-磺酸[1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]甲酯。

[1975] 将5-[3-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(780mg,1.98mmol,1.00当量)、4-甲基苯-1-磺酰氯(570mg,2.99mmol,1.50当量)、TEA(606mg,5.99mmol,3.00当量)、4-二甲氨基吡啶(50mg,0.41mmol,0.20当量)于DCM(15mL)中的溶液在室温下搅拌8小时。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到500mg(46%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):548.19[M+H]+。

[1976] 步骤4:合成3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]甲氧基)环丁烷-1-甲酸甲酯。

[1977] 将4-甲基苯-1-磺酸[1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]甲酯(1.09g,1.99mmol,1.00当量)、3-羟基环丁烷-1-甲酸甲酯(390mg,3.00mmol,1.50当量)、氢化钠(160mg,6.67mmol,2.00当量)于DMF(10mL)中的溶液在80℃下搅拌6小时。将所得溶液用60ml H2O淬灭,然后用EtOAc(3×60mL)萃取溶液并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:2)洗脱的硅胶柱上,得到200mg(20%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):506.23[M+H]+

[1978] 步骤5:合成3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]甲氧基)环丁烷-1-甲酸。

[1979] 将3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]甲氧基)环丁烷-1-甲酸甲酯(200mg,0.40mmol,1.00当量)、LiOH(48mg,2.00mmol,5.00当量)、水(1mL)于MeOH(5ml)中的溶液在室温下搅拌1小时。用氯化氢将溶液的pH值调节至5。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(2:1)洗脱的硅胶柱上,得到130mg(67%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):492.22[M+H]+。

[1980] 步骤6:合成6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-苯基乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-苯基乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈。

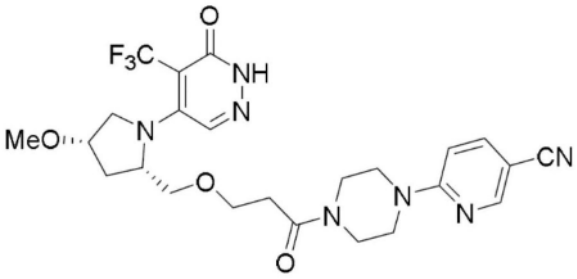
[1981] 将3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]甲氧基)环丁烷-1-甲酸(117mg,0.24mmol,1.00当量)、HATU(117mg,0.31mmol,1.30当量)、DIEA(61.5mg,0.48mmol,2.00当量)、Int-A4(5mL,1.00当量)

于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。通过用H2O/CH3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到100mg(63%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):662.31[M+H]+。

[1982] 步骤7:合成6-(4-((1r,3r)-3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)环丁烷羰基)哌嗪-1-基)烟碱腈和6-(4-((1s,3s)-3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)环丁烷羰基)哌嗪-1-基)烟碱腈。

[1983] 将6-[4-[3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-3-基]甲氧基)环丁烷羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(100mg,0.15mmol,1.00当量)、TFA(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H2O/CH3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,分别得到(在任意指定立体化学后)标题化合物,呈白色固体状的异构体A(12.9mg,16%)。LCMS(ESI,m/z):532.30[M+H]+,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.44(s,1H),7.92(s,1H),7.78(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.89(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),4.01-3.97(m,1H),3.80-3.69(m,9H),3.68-3.60(m,2H),3.59-3.40(m,3H),3.09-2.92(m,1H),2.54(q,J=8.4,7.6Hz,3H),2.23-2.02(m,3H),1.84-1.79(m,1H)和呈白色固体状的异构体B(4.1mg,5%)。LCMS(ESI,m/z):532.30[M+H]+,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.44(s,1H),7.92(s,1H),7.78(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),6.89(dd,J=9.1,0.9Hz,1H),4.15-3.93(m,1H),3.82-3.67(m,9H),3.66-3.60(m,2H),3.59-3.40(m,2H),3.39-3.31(m,2H),2.55-2.50(m,3H),2.26-2.11(m,3H),1.92-1.75(m,1H)。

[1984] 实施例122:6-[4-(3-[[(2S,4S)-4-甲氧基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[1985] 

[1986] 步骤1:合成(2S,4S)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯

[1987] 将(2S,4S)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(5g,20.39mmol,1.00当量)、氢化钠(1.63g,40.75mmol,2.00当量)、碘甲烷(5.7g,40.16mmol,2.00当量)于THF(50mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。通过添加50mL氯化铵饱和水溶液淬灭反应物。将所得溶液用3×70mL EtOAc萃取并且将有机层合并并真空浓缩。然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3/7)洗脱的硅胶柱上,得到2.48mg(47%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):246.13[M+H]

[1988] 步骤2:合成(2S,4S)-2-(羟甲基)-4-甲氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1989] 将(2S,4S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-甲氧基吡咯烷-2-甲酸(1.1g,4.48mmol,1.00当量)、B_2H_6/THF(10mL)于THF(20mL)中的溶液在室温下搅拌48小时。将所得溶液用20mL水稀释并且用3×30ml EtOAc萃取。将有机层合并并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩所得混合物,得到1.1g(粗制)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):232.15[M+H]

[1990] 步骤3:合成[(2S,4S)-4-甲氧基吡咯烷-2-基]甲醇盐酸盐

[1991] 将(2S,4S)-2-(羟甲基)-4-甲氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.1g,4.76mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。真空浓缩所得混合物,得到818mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):132.09[M+H]

[1992] 步骤4:合成5-[(2S,4S)-2-(羟甲基)-4-甲氧基吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[1993] 将[(2S,4S)-4-甲氧基吡咯烷-2-基]甲醇盐酸盐(818mg,4.88mmol,1.00当量)、Int-A6(805mg,2.45mmol,0.50当量)、TEA(959mg,9.48mmol,2.00当量)于EtOH(10mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。真空浓缩反应混合物并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/1)洗脱的硅胶柱上,得到460mg(18%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):424.18[M+H]$^+$

[1994] 步骤5:合成3-[[(2S,4S)-4-甲氧基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸甲酯

[1995] 将5-[(2S,4S)-2-(羟甲基)-4-甲氧基吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(440mg,1.04mmol,1.00当量)、氢化钠(42mg,1.05mmol,1.00当量)、丙-2-烯酸甲酯(895mg,10.40mmol,10.00当量)于THF(10mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。然后通过添加水淬灭反应物。将所得溶液用3×30mL EtOAc萃取并且将有机层合并并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(4/6)洗脱的硅胶柱上,得到80mg(15%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):510.22[M+H]$^+$

[1996] 步骤6:合成3-[[(2S,4S)-4-甲氧基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸

[1997] 将3-[[(2S,4S)-4-甲氧基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸甲酯(80mg,0.16mmol,1.00当量)、$LiOH.H_2O$(33mg,0.79mmol,5.00当量)于甲醇(3mL)和水(1mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用氯化氢(1M)将溶液的pH值调节至6并通过过滤收集固体,得到70mg(90%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):496.20[M+H]$^+$

[1998] 步骤7:合成6-[4-(3-[[(2S,4S)-4-甲氧基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

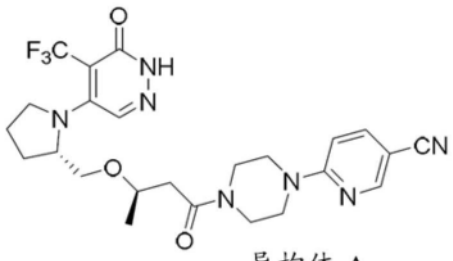
[1999] 将3-[[(2S,4S)-4-甲氧基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(70mg,0.14mmol,1.00当量)、HATU(80.6mg,0.21mmol,1.50当量)、DIEA(54.7mg,0.42mmol,3.00当量)、Int-A4(31.7mg,0.14mmol,1.00当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到45mg(48%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):666.30[M+H]$^+$

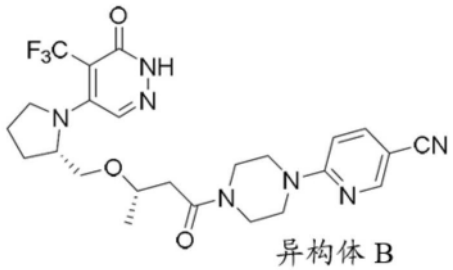
[2000] 步骤8:合成6-[4-(3-[[(2S,4S)-4-甲氧基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈。

[2001] 将6-[4-(3-[[(2S,4S)-4-甲氧基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-

3-甲腈(40mg,0.06mmol,1.00当量)于DCM(3mL)和TFA(0.3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(15.6mg,48%)。LCMS(ESI,m/z):536.52[M+H]+,1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:12.40(s,1H),8.51(d,J=2.3Hz,1H),8.01(s,1H),7.89(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.93(d,J=9.1Hz,1H),4.60(s,1H),3.90(p,J=7.3Hz,1H),3.90-3.63(m,6H),3.61-3.51(m,5H),3.51-3.43(m,3H),3.47-3.34(m,3H),2.55(d,J=6.2Hz,2H),2.31(dt,J=12.4,7.4Hz,1H),1.62(dt,J=12.5,7.5Hz,1H)。

[2002] 实施例123:6-[4-[(3R)-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(3S)-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2003] 
异构体A


异构体B

[2004] 步骤1:合成3-(甲烷磺酰基氧基)丁酸甲酯

[2005] 将3-羟基丁酸甲酯(980mg,8.30mmol,1.00当量)、TEA(1.68g,16.60mmol,2.00当量)、甲磺酸甲磺酰酯(2.17g,12.46mmol,1.50当量)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将所得溶液用3×30mL DCM萃取并且合并有机层,然后将所得混合物用3×20mL氯化铵饱和水溶液洗涤并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩反应混合物,得到1.51g(93%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):197.04$[M+H]^+$

[2006] 步骤2:合成3-[[(2S)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸

[2007] 将3-(甲烷磺酰基氧基)丁酸甲酯(1.51g,7.70mmol,1.00当量)、氢化钠(616mg,15.40mmol,2.00当量)、(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.54g,7.65mmol,1.00当量)于THF(15mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。通过添加20mL水淬灭反应物。将所得溶液用4×30mL EtOAc萃取并合并水层。用氯化氢(1M)将水层的pH值调节至6。将所得溶液用5×20mL DCM萃取并且将有机层合并并真空浓缩,得到220mg(9%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):288.17$[M+H]^+$

[2008] 步骤3:合成3-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸甲酯盐酸盐

[2009] 将3-[[(2S)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸(220mg,0.73mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。真空浓缩所得混合物,得到200mg(粗制)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):188.17$[M+H]^+$

[2010] 步骤4:合成3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸

[2011] 将3-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸盐酸盐(200mg,0.89mmol,1.00当量)、Int-A6(147mg,0.45mmol,0.50当量)、TEA(181mg,1.79mmol,2.00当量)于EtOH(10mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。真空浓缩反应混合物并且将残余物施加至用DCM/甲醇(9/1)洗脱

的硅胶柱上,得到190mg(44%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):480.21[M+H]$^+$

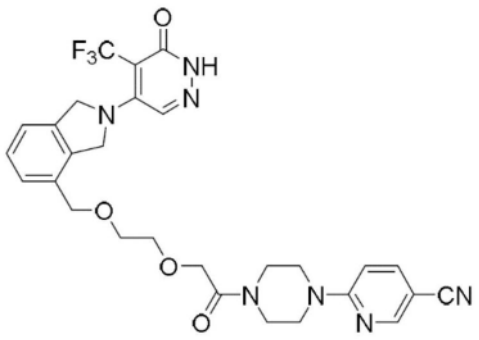
[2012] 步骤5:合成3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸

[2013] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸于DCM(3mL)和TFA(0.3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到45mg(88%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):350.12[M+H]$^+$

[2014] 步骤6:合成6-[4-[(3R)-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(3S)-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2015] 将3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸(45mg,0.13mmol,1.00当量)、HATU(73.5mg,0.19mmol,1.50当量)、DIEA(50mg,0.39mmol,3.00当量)、Int-A4(28.8mg,0.13mmol,1.00当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将所得溶液通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,分别得到(在任意指定立体化学后)标题化合物,呈白色固体状的异构体A(14.4mg,22%)。LCMS(ESI,m/z):520.52[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:12.34(s,1H),8.51(d,J=2.4Hz,1H),8.01(s,1H),7.93-7.82(m,1H),6.93(d,J=9.1Hz,1H),4.47(m,1H),3.82(q,J=6.1Hz,1H),3.69-3.51(m,10H),3.59-3.48(m,1H),3.21-3.16(m,1H),2.59(dd,J=15.5,6.7Hz,1H),2.29(dd,J=15.5,5.7Hz,1H),2.07(m,1H),1.87(s,1H),1.64(m,2H),1.09(d,J=6.1Hz,3H)和呈白色固体状的异构体B(9mg,13%)。LCMS(ESI,m/z):520.55[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:12.34(s,1H),8.51(d,J=2.4Hz,1H),8.01(s,1H),7.93-7.82(m,1H),6.93(d,J=9.1Hz,1H),4.47(m,1H),3.82(q,J=6.1Hz,1H),3.69-3.51(m,10H),3.59-3.48(m,1H),3.21-3.16(m,1H),2.59(dd,J=15.5,6.7Hz,1H),2.29(dd,J=15.5,5.7Hz,1H),2.07(m,1H),1.87(s,1H),1.64(m,2H),1.09(d,J=6.1Hz,3H)。

[2016] 实施例124:6-(4-[2-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]甲氧基)乙氧基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2017] 

[2018] 步骤1:合成6-[4-(2-[2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙氧基]乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2019] 在0℃下向2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙-1-醇(1111mg,6.30mmol,1当量)于DMF(10mL)中的溶液中以数批添加NaH(302.4mg,12.60mmol,2当量)。在0℃下搅拌所得溶

液15分钟。然后添加6-[4-(2-氯乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(2001mg,7.56mmol,1.2当量)。将所得溶液在室温下再搅拌4小时。然后通过添加10mL水淬灭反应物。用3×30mL EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层。将所得溶液用3×30mL NaCl(水溶液)洗涤并且合并有机层并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(95/5)洗脱的硅胶柱上,得到751mg(29.5%)呈无色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):405.22[M+H]$^+$

[2020] 步骤2:合成6-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2021] 将6-[4-(2-[2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙氧基]乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(650mg,1.61mmol,1当量)、TBAF(504.1mg,1.93mmol,1.2当量)于THF(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。然后通过添加10mL水淬灭反应物。所得溶液用3×30ml DCM萃取并且合并有机层并真空浓缩。将残余物施加至用DCM/甲醇(95/5)洗脱的硅胶柱上,得到222mg(47.6%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):291.14[M+H]$^+$

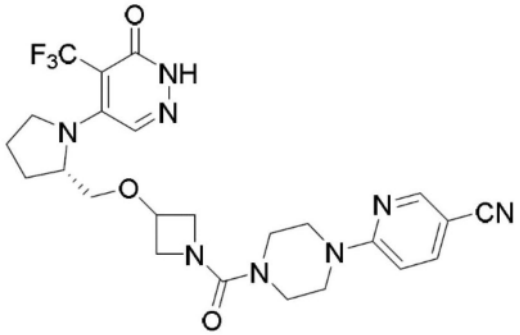
[2022] 步骤3:合成6-(4-[2-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]甲氧基)乙氧基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2023] 在0℃下向6-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(100.6mg,0.35mmol,1.2当量)于THF(5mL)中的溶液中添加NaH(13.9mg,0.58mmol,2当量)。将所得溶液在0℃下搅拌15分钟。然后添加甲磺酸[2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]甲酯(150mg,0.29mmol,1当量)。在室温下再搅拌所得溶液2小时。然后通过添加10mL水淬灭反应物。用3×30mL EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用DCM/甲醇(99/1)洗脱的硅胶柱上,得到33mg(16%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):714.30[M+H]$^+$

[2024] 步骤4:合成6-(4-[2-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]甲氧基)乙氧基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2025] 将6-(4-[2-[2-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]甲氧基)乙氧基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(33mg,0.05mmol,1当量)于DCM(5mL)和TFA(0.5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(5.1mg,18.9%)。LCMS(ESI,m/z):584.22[M+H]$^+$,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ:12.49(s,1H),8.47(d,J=2.3Hz,1H),8.01(s,1H),7.85(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.27(q,J=4.7Hz,3H),6.85(d,J=9.1Hz,1H),4.99(s,2H),4.93(s,2H),4.53(s,2H),4.19(s,2H),3.61(d,J=4.2Hz,8H),3.49(m,4H)。

[2026] 实施例125:6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2027] 

[2028] 步骤1:合成4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸4-硝基苯酯

[2029] 将Int-A4(1g,5.31mmol,1当量)、DIEA(1.38g,10.68mmol,2.01当量)、氯甲酸4-硝基苯酯(1.07g,5.31mmol,1.00当量)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(70/30)洗脱的硅胶柱上,得到1.7g(90%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):354.33[M+H]$^+$

[2030] 步骤2:合成6-[4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2031] 将4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸4-硝基苯酯(1.7g,4.81mmol,1当量)、DIEA(1.25g,9.67mmol,2.01当量)、氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(1.05g,9.58mmol,1.99当量)于丁-1-醇(20mL)中的溶液在120℃下搅拌16小时。真空浓缩所得混合物。将残余物溶解于30mL DCM中。用20ml饱和碳酸钠水溶液洗涤有机层。将有机层合并并经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用DCM/甲醇(5/95)洗脱的硅胶柱上,得到600mg(43%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):288.32[M+H]$^+$

[2032] 步骤3:合成(2S)-2-[([1-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2033] 将6-[4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(600mg,2.09mmol,1.00当量)、NaH(250mg,10.42mmol,4.99当量)、(2S)-2-[(甲烷磺酰基氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(583mg,2.09mmol,1当量)于THF(30mL)中的溶液在80℃下搅拌3天。然后通过添加30mL水淬灭反应物。用3×30mL EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥。真空浓缩有机层。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(90/10)洗脱的硅胶柱上,得到250mg(25%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):471.56[M+H]$^+$

[2034] 步骤4:合成6-[4-(3-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2035] 将(2S)-2-[([1-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.32mmol,1当量)、TFA(0.3mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物,得到130mg(粗制)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):371.45[M+H]$^+$

[2036] 步骤5:合成6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

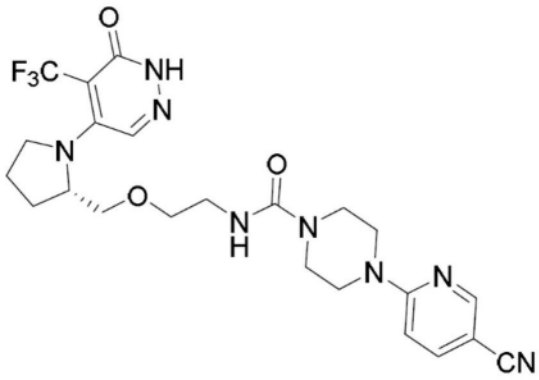
[2037] 将6-[4-(3-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(120mg,0.32mmol,1当量)、TEA(98mg,0.97mmol,2.99当量)、Int-A6(127.3mg,0.39mmol,1.20当量)于EtOH(20mL)中的溶液在70℃下搅拌16小时。真空浓缩所得混合物。

将残余物施加至用EtOAc洗脱的硅胶柱上,得到120mg(56%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):663.78[M+H]$^+$

[2038] 步骤6:合成6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2039] 将6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(120mg,0.18mmol,1当量)、TFA(0.8mL)于DCM(8mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(35.0mg,36.3%)。LCMS(ESI,m/z):532.52[M+H]$^+$,^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:12.36(s,1H),8.50(d,J=2.2Hz,1H),8.06(s,1H),7.92-7.82(m,1H),6.91(d,J=9.2Hz,1H),4.58(s,1H),4.25(s,1H),4.05(d,J=8.2Hz,2H),3.64-3.44(m,10H),3.32-3.15(m,4H),2.36-2.11(m,1H),1.91(s,1H),1.67(m,2H)。

[2040] 实施例126:4-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]乙基)哌嗪-1-甲酰胺

[2041] 

[2042] 步骤1:合成5-[(2S)-2-[(2-羟基乙氧基)甲基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2043] 将甲磺酸[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲酯(900mg,1.91mmol,1.00当量)和Cs_2CO_3(1.868g,5.73mmol,3.00当量)于乙烷-1,2-二醇(20mL)中的溶液在80℃下搅拌6小时。将反应物通过添加150ml水淬灭并用300mL EtOAc萃取,将有机层合并并真空浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1/1)的硅胶柱上,得到400mg(48%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):438.53[M+H]$^+$

[2044] 步骤2:合成5-[(2S)-2-[(2-叠氮基乙氧基)甲基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2045] 将5-[(2S)-2-[(2-羟基乙氧基)甲基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(400mg,0.91mmol,1.00当量)、DBU(278mg,1.83mmol,3.00当量)和DPPA(502mg,1.82mmol,2.00当量)于甲苯(5mL)中的溶液在80℃下搅拌5小时。在向所得溶液添加300mL EtOAc后,将所得混合物用2×100mL碳酸钠洗涤并真空浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(3/7)的硅胶柱上,得到320mg(76%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):463.54[M+H]$^+$

[2046] 步骤3:合成5-[(2S)-2-[(2-氨基乙氧基)甲基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-

[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2047] 将5-[(2S)-2-[(2-叠氮基乙氧基)甲基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(320mg,0.69mmol,1.00当量)和钯碳(80mg)于甲醇(20mL)中的溶液在60℃下在氢气气氛下搅拌5小时。滤出固体。真空浓缩所得混合物,得到260mg(86%)呈绿色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):437.54[M+H]$^+$

[2048] 步骤4:合成4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸4-硝基苯酯

[2049] 将Int-A4(1g,3.83mmol,1.00当量)、TEA(1.36g,13.44mmol,3.50当量)和氯甲酸4-硝基苯酯(773mg,3.84mmol,1.00当量)于DCM(50mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。然后添加5mL EA。通过过滤收集固体,得到1g(74%)呈浅黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):354.33[M+H]$^+$。

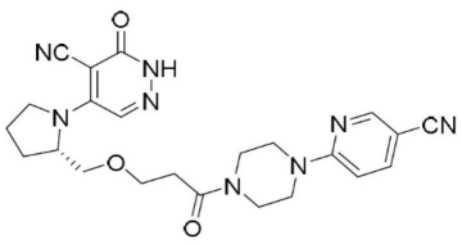
[2050] 步骤5:合成4-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]乙基)哌嗪-1-甲酰胺

[2051] 将5-[(2S)-2-[(2-氨基乙氧基)甲基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(250mg,0.57mmol,1.00当量)、碳酸钾(237mg,1.71mmol,3.00当量)和4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸4-硝基苯酯(364mg,1.03mmol,1.80当量)于DMF(4mL)中的溶液在80℃下搅拌5小时。用H_2O(200mL)稀释反应混合物。用3×150mL EtOAc萃取所得溶液,然后将有机层合并并真空浓缩。将残余物施加至利用EtOAc的硅胶柱上,得到322mg(86%)呈无色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):651.77[M+H]$^+$

[2052] 步骤6:合成4-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]乙基)哌嗪-1-甲酰胺

[2053] 将4-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]乙基)哌嗪-1-甲酰胺(300mg,0.46mmol,1.00当量)和TFA/DCM(12mL)于DCM(10mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。用NH3/CH3OH将溶液的pH值调节至8。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到88.2mg(37%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):521.2[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.43-8.42(d,J=1.6,1H),8.18(s,1H),7.79-7.75(m,1H),7.21-6.86(m,1H),4.62-4.59(d,1H),3.79-3.71(m,4H),3.66-3.64(m,2H),3.60-3.42(m,8H),3.43-3.26(m,2H),2.26-2.23(t,J=6.4Hz,1H),2.01-1.99(t,J=5.4Hz,1H),1.74-1.70(m,2H)。

[2054] 实施例127:4-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(2-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]乙基)哌嗪-1-甲酰胺

[2055] 

[2056] 步骤1:合成4-溴-5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2057] 将Int-A8(5.6g,14.58mmol,1.00当量)、TEA(2.95g,29.15mmol,2.00当量)和[(2S)-吡咯烷-2-基]甲醇(1.47g,14.53mmol,1.00当量)于乙醇(200mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。用3×50mL EtOAc萃取所得溶液。然后将有机层合并并真空浓缩,得到5g(85%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):405.37[M+H]$^+$

[2058] 步骤2:合成5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-3-氧代-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈

[2059] 将4-溴-5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(2g,4.95mmol,1.00当量)和CuCN(1.3g,3.00当量)于NMP(10mL)中的溶液在120℃下搅拌2小时。用3×30mL乙醚萃取所得溶液并且合并有机层。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1/0)的硅胶柱上,得到680mg(39%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):351.49[M+H]$^+$

[2060] 步骤3:合成3-[[2-(5-氰基-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲氧基]丙酸酯

[2061] 将5-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-3-氧代-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈(360mg,0.90mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(368mg,1.13mmol,1.10当量)和丙-2-烯酸叔丁酯(659mg,5.14mmol,5.00当量)于CH_3CN(20mL)中的溶液在40℃下搅拌2天。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1/2)的硅胶柱上,得到130mg(27%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):479.66[M+H]$^+$

[2062] 步骤4:合成3-[[(2S)-1-(5-氰基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸

[2063] 将3-[[(2S)-1-(5-氰基-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸叔丁酯(130mg,0.27mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(20mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。通过用H2O/CH3CN(1/1)洗脱的C18反相色谱法纯化粗产物,得到70mg(88%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):293.29[M+H]$^+$。

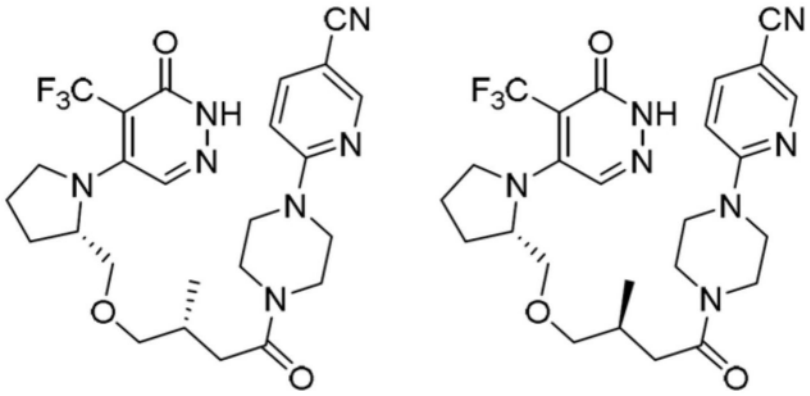
[2064] 步骤5:合成5-[(2S)-2-([3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]甲基)吡咯烷-1-基]-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈

[2065] 将3-[[(2S)-1-(5-氰基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(60mg,0.21mmol,1.00当量)、HATU(80mg,0.21mmol,1.00当量)、DIEA(108mg,0.84mmol,4.00当量)和Int-A4(55mg,0.21mmol,1.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。通过用H_2O/CH3CN洗脱的C18反相色谱法纯化粗产物,得到18.7mg(20%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):463.19[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,400MHz)δ:8.42(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),7.89(s,1H),7.76(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.86(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),4.70(dr,1H),4.03(dr,1H),3.78-3.58(dd,J=6.3,4.9Hz,13H),2.67-2.63(t,J=5.8Hz,2H),2.17-1.95(m,4H)。

[2066] 实施例128:6-[4-[(3R)-甲基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(3S)-甲基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基]-哌

嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2067]



异构体A 异构体B

[2068] 步骤1:合成(2E)-4-溴-3-甲基丁-2-烯酸甲酯

[2069] 将3-甲基丁-2-烯酸甲酯(5g,43.80mmol,1.00当量)、NBS(8.5g,47.76mmol,1.09当量)和BPO(1.1g,4.29mmol,0.10当量)于CCl_4(200mL)中的溶液在80℃下搅拌过夜。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:10)的硅胶柱上。这产生6g(71%)呈油状的标题化合物。GCMS(m/z):190。

[2070] 步骤2:合成(2E)-3-甲基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-烯酸酯

[2071] 将5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.6g,4.07mmol,1.00当量)、(2E)-4-溴-3-甲基丁-2-烯酸甲酯(870mg,4.51mmol,1.11当量)、Rockphos(574mg)、Cs_2CO_3(2.7g,8.29mmol,2.04当量)和$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$(870mg)于二噁烷(30mL)中的溶液在氮气惰性气氛下在100℃下搅拌20小时。用200mL EtOAc稀释所得溶液。用2×50mL水和1×50mL盐水洗涤所得混合物。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:2)的硅胶柱上。这产生1.3g(粗制)呈油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):506.23$[M+H]^+$

[2072] 步骤3:合成3-甲基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸酯

[2073] 将(2E)-3-甲基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-烯酸甲酯(1.3g,2.57mmol,1.00当量)和钯碳(200mg)于DCM(30mL)和甲醇(30mL)中的溶液在氢气惰性气氛下在室温下搅拌2小时。滤出固体。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:2)的硅胶柱上。这产生1g(粗制)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):508.24$[M+H]^+$。

[2074] 步骤4:合成3-甲基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸

[2075] 向3-甲基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸甲酯(330mg,0.65mmol,1.00当量)于THF(6mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(100mg,2.38mmol,3.67当量)。将所得溶液在室温下搅拌5小时。用氯化氢(1M M)将溶液的pH值调节至1。用200mL EtOAc稀释

所得溶液。所得混合物用2×50mL盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。这产生300mg(粗制)呈油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):494.23[M+H]$^+$。

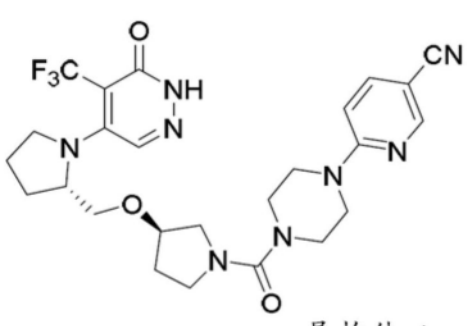
[2076] 步骤5:合成3-甲基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸

[2077] 将3-甲基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸(300mg,0.61mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。真空浓缩所得混合物。这产生200mg(粗制)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):364.15[M+H]$^+$。

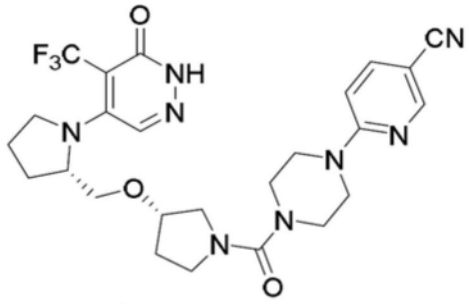
[2078] 步骤6:合成6-[4-[(3R)-甲基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(3S)-甲基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2079] 向3-甲基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸(200mg,0.55mmol,1.00当量)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加Int-A4(125mg,0.66mmol,1.21当量)、DIPEA(0.5mL)和HATU(280mg,0.74mmol,1.34当量)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC和手性制备型HPLC进一步纯化残余物,分别得到(在任意指定立体化学后)标题化合物,呈白色固体状的异构体A(47.7mg,73%)。LCMS(ESI,m/z):534.35[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.45(dd,J=2.3,0.8Hz,1H),8.22(s,1H),7.78(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.90(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),4.73-4.63(m,1H),3.78-3.62(m,8H),3.59-3.53(m,2H),3.43-3.35(m,4H),2.45(q,J=8.8Hz,1H),2.29-2.13(m,3H),2.07-1.97(m,1H),1.83-1.61(m,2H),0.95(d,J=6.4Hz,3H)。Rt=4.919min(CHIRALPAK IG-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):MeOH=90:10,1.0ml/min)和呈白色固体状的异构体B(41.3mg,64%)。LCMS(ESI,m/z):534.15[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.45(dd,J=2.3,0.8Hz,1H),8.20(s,1H),7.78(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),6.89(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),4.68(qd,J=7.9,2.7Hz,1H),3.79-3.65(m,8H),3.64-3.57(m,2H),3.46(dd,J=9.1,4.2Hz,1H),3.43-3.34(m,2H),3.25(dd,J=9.2,6.0Hz,1H),2.47(q,J=9.0Hz,1H),2.29-2.14(m,3H),2.06-1.98(m,1H),1.83-1.62(m,2H),0.90(d,J=6.3Hz,3H)。Rt=6.472min(CHIRALPAK IG-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):MeOH=90:10,1.0ml/min)。

[2080] 实施例129:6-[4-[(3R)-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡咯烷-1-羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(3S)-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡咯烷-1-羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2081] 

异构体 A



异构体 B

[2082] 步骤1:合成4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸4-硝基苯酯

[2083] Int-A4(500mg,2.23mmol,1.00当量)和TEA(676mg,6.68mmol,3.00当量)于DCM(10mL)中的溶液,然后添加氯甲酸4-硝基苯酯(450mg,2.23mmol,1.00当量),然后在室温下搅拌所得溶液1小时,然后将所得溶液用10mL水稀释,用2×10mL DCM萃取并且将有机层合并,用1×10mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚洗脱的硅胶柱上,得到520mg(66%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):354.11[M+H]$^+$。

[2084] 步骤2:合成6-[4-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2085] 将吡咯烷-3-醇盐酸盐(175mg,1.42mmol,1.00当量)、4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸4-硝基苯酯(500mg,1.42mmol,1.00当量)和碳酸钾(390mg,2.82mmol,2.00当量)于DMF(5mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时,然后将所得溶液用15mL水稀释,用3×15mL EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×15mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚洗脱的硅胶柱上,得到280mg(66%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):302.15[M+H]$^+$。

[2086] 步骤3:合成(2S)-2-[([1-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基]吡咯烷-3-基]氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2087] 6-[4-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(400mg,1.33mmol,1.00当量)于DMF(8mL)中的溶液,然后添加氢化钠(159mg,6.62mmol,3.00当量),然后在室温下搅拌所得溶液15分钟,然后添加(2S)-2-[(甲烷磺酰基氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(556mg,1.99mmol,1.50当量),将所得溶液于油浴中在80℃下搅拌12小时,然后通过添加15mL水淬灭所得溶液,用3×15mL EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×15mL盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,然后将残余物施加至用EtOAc洗脱的硅胶柱上,得到85mg(13%)呈浅黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):485.28[M+H]$^+$

[2088] 步骤4:合成6-[4-(3-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]吡咯烷-1-羰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2089] 将(2S)-2-[([1-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基]吡咯烷-3-基]氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(85mg,0.18mmol,1.00当量)和TFA(0.2mL)于DCM(1.0mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液,得到56mg呈粗制黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):385.23[M+H]$^+$。

[2090] 步骤5:合成6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡咯烷-1-羰基)哌嗪-1-基]

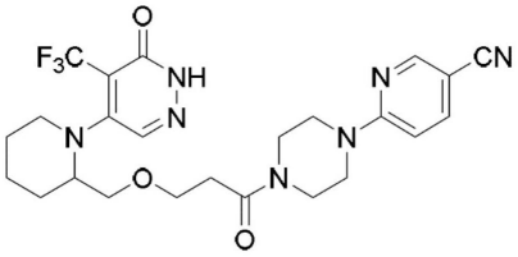
吡啶-3-甲腈

[2091] 将Int-A6(47.7mg,0.15mmol,1.00当量)、6-[4-(3-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]吡咯烷-1-羰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(50mg,0.13mmol,1.00当量)和TEA(51.7mg,0.51mmol,3.00当量)于乙醇(5mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液,然后将残余物施加至用DCM/甲醇(15:1)洗脱的硅胶柱上,得到89mg(91%)呈浅黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):677.31[M+H]+。

[2092] 步骤6:合成6-[4-[(3R)-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡咯烷-1-羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(3S)-3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡咯烷-1-羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2093] 将6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]吡咯烷-1-羰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(85mg,0.13mmol,1当量)和TFA(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后真空浓缩所得溶液并且然后通过制备型HPLC纯化残余物,分别得到(在任意指定立体化学后)标题化合物,呈白色固体状的异构体A(14.1mg,20.5%)。LCMS(ESI,m/z):547.15[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d4,300MHz):δ8.43(d,J=2.3Hz,1H),8.16(s,1H),7.78(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.89(d,J=9.6Hz,1H),4.67-4.61(m,1H),4.07(s,1H),3.80-3.65(m,6H),3.57-3.35(m,7H),3.33-3.26(m,3H),2.27(d,J=7.7Hz,1H),2.03-1.82(m,3H),1.81-1.56(m,2H);tR=3.580min(CHIRALPAK AS-3,0.46×100mm;3um,EtOH(0.1%DEA),4.0mL/min)和呈白色固体状的异构体B(9.7mg,14.1%)。LCMS(ESI,m/z):547.15[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d4,300MHz):δ8.43(d,J=2.4,1H),8.15(s,1H),7.78(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.90(d,J=9.0Hz,1H),4.65-4.61(m,1H),4.09(s,1H),3.81-3.66(m,6H),3.57(dd,J=12.0,4.2Hz,1H),3.47-3.34(m,6H),3.31-3.24(m,3H),2.26(dt,J=13.8,6.7Hz,1H),2.06-1.97(m,2H),1.93-1.55(m,3H)。tR=2.821min(CHIRALPAK IA,0.46×55cm;5um,EtOH(0.1%DEA),4.0mL/min)。

[2094] 实施例130:6-[4-[3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]哌啶-2-基]甲氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈。

[2095] 

[2096] 步骤1:合成4-溴-5-[2-(羟甲基)哌啶-1-基]-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮。

[2097] 将(哌啶-2-基)甲醇(2g,17.3mmol,1.00当量)、DIEA(9g,69.6mmol,4.00当量)、Int-A8(6.6g,17.2mmol,1.00当量)于IPA(30mL)中的溶液在100℃下搅拌12小时。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:2)洗脱的硅胶柱上,得到4.17g(58%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):418.12[M+H]+

[2098] 步骤2:合成3-[[1-(5-溴-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)哌啶-2-基]甲氧基]丙酸甲酯

[2099] 将4-溴-5-[2-(羟甲基)哌啶-1-基]-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(830mg,2.00mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(1300mg,4mmol,2.00当量)、丙-2-烯酸甲酯(720mg,8.00mmol,4.00当量)于DMF(15mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。将所得溶液用60ml H_2O淬灭,然后用EtOAc(3×60mL)萃取溶液并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(20:80)洗脱的硅胶柱上,得到800mg(95%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):504.16[M+H]+

[2100] 步骤3:合成3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]哌啶-2-基]甲氧基)丙酸甲酯。

[2101] 将3-[[1-(5-溴-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)哌啶-2-基]甲氧基]丙酸甲酯(750mg,1.49mmol,1.00当量)、CuI(30mg,0.16mmol,0.10当量)、2,2-二氟-2-磺基乙酸乙酯(1.5g,7.28mmol,5.00当量)于DMF(10mL)中的溶液在80℃下搅拌5小时。将所得溶液用30ml H_2O淬灭,然后用EtOAc(3×30mL)萃取溶液并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(30:70)洗脱的硅胶柱上,得到750mg(80%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):494.23[M+H]+。

[2102] 步骤4:合成3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]哌啶-2-基]甲氧基)丙酸

[2103] 将3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]哌啶-2-基]甲氧基)丙酸甲酯(750mg,1.52mmol,1.00当量)、水(2mL)、LiOH(180mg,7.52mmol,5.00当量)于THF(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到500mg(66%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):480.23[M+H]+

[2104] 步骤5:合成6-[4-[3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]哌啶-2-基]甲氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈。

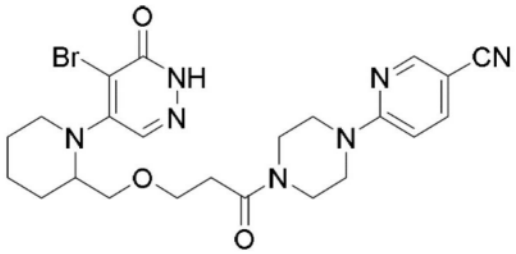
[2105] 将3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]哌啶-2-基]甲氧基)丙酸(500mg,1.04mmol,1.00当量)、HATU(520mg,1.37mmol,1.30当量)、DIEA(270mg,2.09mmol,2.00当量)、Int-A4(200mg,1.06mmol,1.00当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将所得溶液用20ml H_2O淬灭,然后用EtOAc(3×30mL)萃取溶液并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到550mg(81%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):650.31[M+H]+

[2106] 步骤6:合成6-[4-[3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]哌啶-2-基]甲氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈。

[2107] 将6-[4-[3-([1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]哌啶-2-基]甲氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(550mg,0.85mmol,1.00当量)、TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(57.0mg,13.1%)。LCMS(ESI,m/z):520.30[M+H]+,

[1]HNMR(DMSO-d6,300MHz)δ:12.53(s,1H),8.51(d,J=1.8Hz,1H),7.92-7.87(m,2H),6.93(d,J=9.0Hz,1H),3.96(s,1H),3.79(t,J=2.1Hz,1H),3.66-3.42(m,12H),3.24-3.20(m,1H),2.49-2.43(m,2H),1.84-1.73(m,3H),1.71-1.52(m,3H)。

[2108] 实施例131:6-(4-(3-((1-(5-溴-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)哌啶-2-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈。

[2109] 

[2110] 步骤1:3-((1-(5-溴-6-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)哌啶-2-基)甲氧基)丙酸。

[2111] 将3-((1-(5-溴-6-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)哌啶-2-基)甲氧基)丙酸甲酯(503mg,1.00mmol,1.00当量)、水(2mL)、LiOH(120mg,5.00mmol,5.00当量)于THF(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到395mg(81%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):490.14[M+H]+。

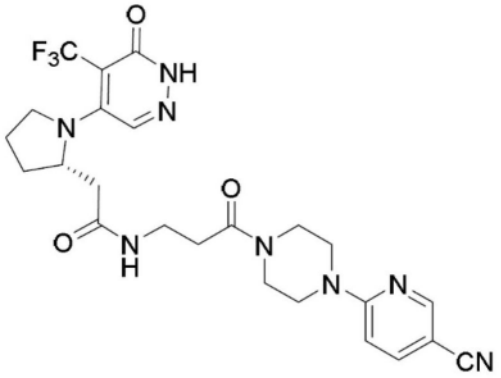
[2112] 步骤2:6-(4-(3-((1-(5-溴-6-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)哌啶-2-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈。

[2113] 将3-((1-(5-溴-6-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)哌啶-2-基)甲氧基)丙酸(395mg,0.80mmol,1.00当量)、HATU(365mg,0.96mmol,1.20当量)、DIEA(230mg,1.60mmol,2.00当量)、Int-A4(150mg,0.80mmol,1.00当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将所得溶液用20ml H_2O淬灭,然后用EtOAc(3×30mL)萃取溶液并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到417mg(79%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):660.24[M+H]+。

[2114] 步骤3:6-(4-(3-((1-(5-溴-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)哌啶-2-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈。

[2115] 将6-(4-(3-((1-(5-溴-6-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)哌啶-2-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈(417mg,0.63mmol,1.00当量)、TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(32.5mg,30.1%)。LCMS(ESI,m/z):532.25[M+H]+,[1]HNMR(DMSO-d6,300MHz)δ:12.68(s,1H),8.51(d,J=1.8Hz,1H),7.89(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),7.68(s,1H),6.93(d,J=9.0Hz,1H),4.15(s,1H),3.83(t,J=2.1Hz,1H),3.68-3.66(m,4H),3.65-3.40(m,8H),3.26-3.20(m,1H),2.49-2.43(m,2H),1.84-1.52(m,6H)。

[2116] 实施例132:N-[3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙基]-2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙酰胺

[2117] 

[2118] 步骤1:合成N-[3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙基]氨基甲酸叔丁酯

[2119] 将Int-A4(500mg,2.23mmol,1.00当量)、DIEA(863mg,6.68mmol,3.00当量)、HATU(1.27g,3.34mmol,1.50当量)、3-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}丙酸(422mg,2.23mmol,1.00当量)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化所得溶液,得到620mg(78%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):360.20$[M+H]^+$

[2120] 步骤2:合成6-[4-(3-氨基丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈盐酸盐

[2121] 将N-[3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙基]氨基甲酸叔丁酯(610mg,1.70mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(5mL,1.00当量)中的溶液在室温下搅拌30分钟。真空浓缩所得溶液,得到260mg(52%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):260.14$[M+H]^+$

[2122] 步骤3:合成2-[(2S)-吡咯烷-2-基]乙酸盐酸盐

[2123] 将2-[(2S)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-2-基]乙酸(200mg,0.87mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(5mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。真空浓缩所得混合物,得到160mg(粗制)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):130.08$[M+H]^+$

[2124] 步骤4:合成2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙酸

[2125] 将2-(吡咯烷-2-基)乙酸盐酸盐(160mg,0.97mmol,1.00当量)、Int-A6(319mg,0.97mmol,1.00当量)、TEA(195mg,1.93mmol,2.00当量)于乙醇(5mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。真空浓缩反应混合物,将残余物施加至用DCM/甲醇(9/1)洗脱的硅胶柱上,得到320mg(79%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):422.16$[M+H]^+$

[2126] 步骤5:合成2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙酸

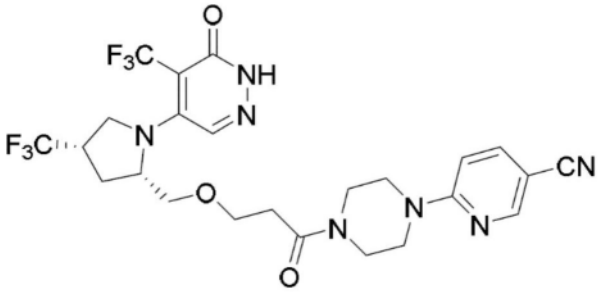
[2127] 将2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙酸(310mg,0.74mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到80mg(37%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):292.08$[M+H]^+$

[2128] 步骤6:合成N-[3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙基]-2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙酰胺

[2129] 将2-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙酸(60mg,0.21mmol,1.00当量)、DIEA(80mg,0.62mmol,3.00当量)、HOBT(42mg,0.31mmol,1.50

当量)、EDCI(59.4mg,0.31mmol,1.50当量)、6-[4-(3-氨基丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈盐酸盐(122mg,0.41mmol,2.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。将所得溶液通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物酰胺(30.2mg,28%)。LCMS(ESI,m/z):533.52$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:12.45(s,1H),8.51(d,J=2.3Hz,1H),8.07(t,J=5.8Hz,1H),7.96(s,1H),7.89(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),6.94(d,J=9.0Hz,1H),4.52(t,J=6.7Hz,1H),3.72-3.66(m,4H),3.58-3.49(m,5H),3.27-3.20(m,3H),2.51-2.41(m,3H),2.26(dd,J=13.9,7.9Hz,1H),2.17-2.09(m,1H),1.89(s,1H),1.79-1.65(m,2H)。

[2130] 实施例133:6-[4-(3-[[(2S,4S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-4-(三氟甲基)吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2131] 

[2132] 步骤1:合成(2S,4S)-2-(羟甲基)-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2133] 在氮气下,将(2S,4S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-(三氟甲基)吡咯烷-2-甲酸(1.5g,5.30mmol,1.00当量)和BH3THF(7mL,4.00当量,1M)于THF(20mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后通过添加20mL水淬灭反应物,用4×20mL EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×20mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到1.35g呈粗制黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):270.12$[M+H]^+$。

[2134] 步骤2:合成[(2S,4S)-4-(三氟甲基)吡咯烷-2-基]甲醇盐酸盐

[2135] 将(2S,4S)-2-(羟甲基)-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.35g,5.01mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(15mL,4M)中的溶液在室温下搅拌1.5小时,然后真空浓缩所得溶液,得到1.2g呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):170.07$[M+H]^+$。

[2136] 步骤3:合成5-[(2S,4S)-2-(羟甲基)-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2137] 将[(2S,4S)-4-(三氟甲基)吡咯烷-2-基]甲醇盐酸盐(1.1g,5.35mmol,1.00当量)、TEA(1.08g,10.67mmol,2.00当量)和Int-A6(1.76g,5.35mmol,1.00当量)于乙醇(15mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液并且然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1;3)洗脱的硅胶柱上,得到1.3g(53%)呈浅棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):462.16$[M+H]^+$。

[2138] 步骤4:合成3-[[(2S,4S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-4-(三氟甲基)吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸甲酯

[2139] 将5-[(2S,4S)-2-(羟甲基)-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(600mg,1.30mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(1.27g,3.90mmol,3.00当量)和丙-2-烯酸甲酯(559mg,6.49mmol,5.00当量)于MeCN(15mL)中的溶液在室温下搅拌3小时,然后真空浓缩所得溶液,然后将残余物施加至用EtOAc/石油

醚(1:3)洗脱的硅胶柱上,得到374mg(53%)呈浅黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):548.19[M+H]$^+$。

[2140] 步骤5:合成3-[[(2S,4S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-4-(三氟甲基)吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸甲酯

[2141] 将3-[[(2S,4S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-4-(三氟甲基)吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸甲酯(374mg,0.68mmol,1.00当量)和TFA(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液,得到250mg呈粗制浅黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):418.11[M+H]$^+$。

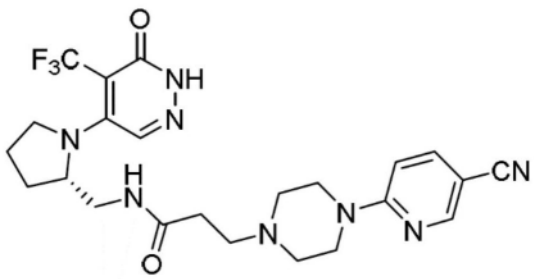
[2142] 步骤6:合成3-[[(2S,4S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-4-(三氟甲基)吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸

[2143] 将3-[[(2S,4S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-4-(三氟甲基)吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸甲酯(250mg,0.60mmol,1.00当量)和LiOH(76mg,3.17mmol,3.00当量)于THF(10mL)和水(2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后将所得溶液用3mL水稀释,用2×5mL EtOAc萃取并且合并水层,并且用氯化氢(1M)将水层的pH值调节至4,然后用2×5mL EtOAc萃取所得水溶液并且将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到180mg呈粗制浅黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):404.10[M+H]$^+$。

[2144] 步骤7:合成6-[4-(3-[[(2S,4S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-4-(三氟甲基)吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2145] 将3-[[(2S,4S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-4-(三氟甲基)吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(170mg,0.42mmol,1当量)、DIEA(163.4mg,1.26mmol,3.00当量)、HATU(160.3mg,0.42mmol,1.00当量)和Int-A4(87.3mg,0.46mmol,1.10当量)于DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌40分钟,然后将所得溶液用3×50ml EtOAc萃取,用3×50ml盐水洗涤并且将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,然后通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(25.1mg,10.38%)。LCMS(ESI,m/z):574.05[M+H]$^+$。^{1}HNMR:(CD3OD,400MHz):δ8.42(d,J=2.0Hz,1H),8.10(s,1H),7.77(dd,J=9.2,2.4Hz,1H),6.86(d,J=8.8Hz,1H),4.74(dt,J=11.0,5.5Hz,1H),3.79-3.61(m,12H),3.53-3.47(m,2H),3.08(d,J=7.6Hz,1H),2.64(dd,J=11.6,5.2Hz,2H),2.43-2.40(m,1H),1.92(td,J=12.2,8.3Hz,1H)。

[2146] 实施例134:(S)-3-(4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-N-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲基)丙酰胺

[2147] 

[2148] 步骤1:合成3-(4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙酸乙酯

[2149] 将丙-2-烯酸乙酯(600mg,5.99mmol,1.20当量)、Int-A4(940mg,4.99mmol,1.00当量)于乙醇(10mL)中的溶液在80℃下搅拌5.5小时。真空浓缩所得溶液,得到1.29g呈白色油

状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):289.16[M+H]$^+$

[2150] 步骤2:合成3-(4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙酸

[2151] 将3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]丙酸乙酯(1.56g,5.41mmol,1.00当量)、LiOH(648mg,27.06mmol,5.00当量)、水(3mL)于甲醇(15mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用氯化氢将溶液的pH值调节至5。将残余物施加至用DCM/甲醇(10:1)洗脱的硅胶柱上,得到687mg(49%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):261.13[M+H]$^+$

[2152] 步骤3:合成5-[(2S)-2-(叠氮基甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2153] 将5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1g,2.54mmol,1.00当量)、DPPA(1.4g,5.09mmol,2.00当量)、DBU(772.6mg,5.07mmol,2.00当量)于甲苯(15mL)中的溶液在100℃下搅拌6小时。在真空浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到1g(94%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):419.18[M+H]$^+$

[2154] 步骤4:合成5-[(2S)-2-(氨甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2155] 将5-[(2S)-2-(叠氮基甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1g,2.39mmol,1.00当量)、钯碳(200mg)于甲醇(15mL)中的溶液在H_2气氛下在室温下搅拌0.5小时。滤出固体。真空浓缩所得溶液,得到864mg呈黑色油状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):393.19[M+H]$^+$

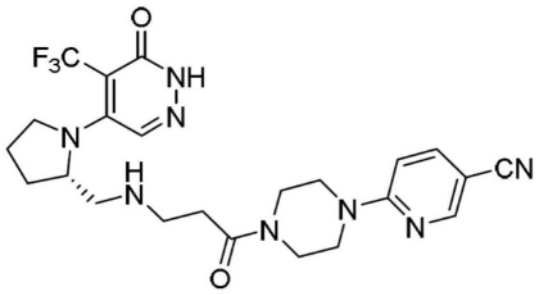
[2156] 步骤5:合成(S)-3-(4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-N-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲基)丙酰胺

[2157] 将3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]丙酸(220.22mg,0.85mmol,1.10当量)、5-[(2S)-2-(氨甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(300mg,0.76mmol,1.00当量)、HATU(441mg,1.16mmol,1.50当量)、DIEA(298mg,2.31mmol,3.00当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到224mg(46%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):635.30[M+H]$^+$

[2158] 步骤6:合成(S)-3-(4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-N-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲基)丙酰胺

[2159] 将3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-N-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲基]丙酰胺(202mg,0.32mmol,1.00当量)、TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH3CN洗脱的制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(105mg,65%)。LCMS(ESI,m/z):505.10[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.41(dd,J=2.4,0.7Hz,1H),8.25(s,1H),7.74(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.87(dd,J=9.2,0.9Hz,1H),4.46(t,J=5.3Hz,1H),3.73(t,J=5.2Hz,5H),3.48(dd,J=13.8,4.7Hz,1H),3.38(d,J=9.2Hz,2H),2.69-2.67(m,2H),2.58(t,J=5.2Hz,4H),2.44(t,J=7.0Hz,2H),2.35-2.26(m,1H),2.02(s,1H),1.89-1.69(m,2H)。

[2160] 实施例135:6-[4-[3-([[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲基]氨基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2161] 

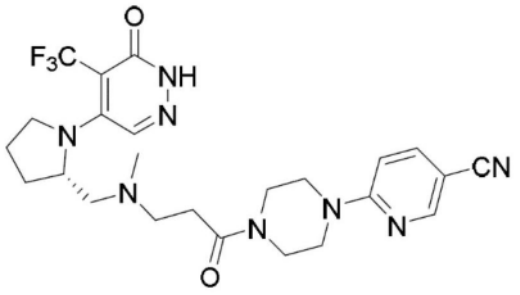
[2162] 步骤1:合成6-[4-[3-([[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲基]氨基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2163] 将5-[(2S)-2-(氨甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(470mg,1.20mmol,1.00当量)、DIEA(14.45mg,0.11mmol,0.10当量)、6-[4-(丙-2-烯酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(257.5mg,1.06mmol,0.95当量)于异丙醇(10mL)中的溶液在100℃下搅拌20小时。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到410mg(54%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):635.31[M+H]$^+$

[2164] 步骤2:合成6-[4-[3-([[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲基]氨基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2165] 将6-[4-[3-([[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲基]氨基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(400mg,0.63mmol,1.00当量)、TFA(3mL)于DCM(15mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(46mg,14%)。LCMS(ESI,m/z):505.10[M+H]+,^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d6)δ12.36(s,1H),8.52(d,J=2.3Hz,1H),8.04(s,1H),7.89(d,J=9.1Hz,1H),6.94(d,J=9.1Hz,1H),4.34(d,J=6.7Hz,1H),3.86-3.60(m,4H),3.56-3.50(m,5H),3.20(d,J=11.0Hz,1H),2.88-2.53(m,4H),2.49-2.43(m,2H),2.13(s,1H),1.90(s,1H),1.67-1.60(m,2H)。

[2166] 实施例136:(S)-6-(4-(3-(甲基((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈。

[2167] 

[2168] 步骤1:合成(S)-2-((3-(4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2169] 将6-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)烟碱腈(500mg,2.07mmol,1.00当量)、DIEA(26.7mg,

0.21mmol,0.10当量)、(S)-2-(氨甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(454.5mg,2.27mmol,1.10当量)于i-PrOH(10ml)中的溶液在100℃下搅拌15小时。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到700mg(76.7%)呈白色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):443.28[M+H]+

[2170] 步骤2:合成(S)-2-(((3-(4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)(甲基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[2171] 将(S)-2-((3-(4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(511mg,1.15mmol,1.00当量)、(HCHO)n(312mg,3.00当量)、乙酸(0.5mL)、NaBH3CN(218.6mg,3.48mmol,3.00当量)于甲醇(20mL)中的溶液在室温下搅拌20小时。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(40:60)洗脱的硅胶柱上,得到500mg(95%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):457.29[M+H]+

[2172] 步骤3:合成(S)-6-(4-(3-(甲基(吡咯烷-2-基甲基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈。

[2173] 将(S)-2-(((3-(4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)(甲基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.10mmol,1.00当量)于氯化氢-二噁烷(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩,得到400mg呈棕色固体状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):357.24[M+H]+

[2174] 步骤4:合成(S)-6-(4-(3-(甲基((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈。

[2175] 将(S)-6-(4-(3-(甲基(吡咯烷-2-基甲基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈(400mg,1.12mmol,1.00当量)、TEA(339.4mg,3.35mmol,3.00当量)、Int-A6(479mg,1.46mmol,1.30当量)于乙醇(20mL)中的溶液在70℃下搅拌3小时。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(80:20)洗脱的硅胶柱上,得到980mg呈黄色固体状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):649.33[M+H]+

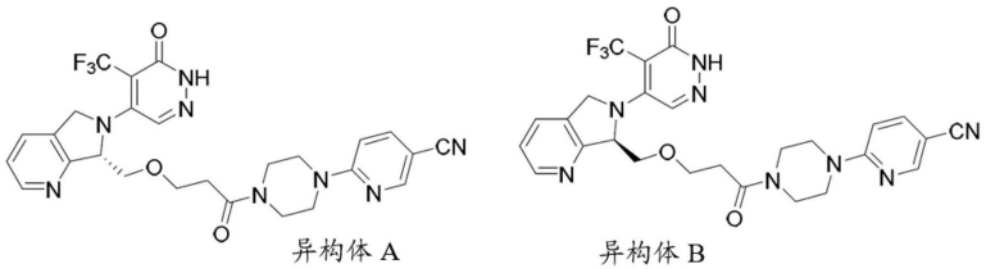
[2176] 步骤5:合成(S)-6-(4-(3-(甲基((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈

[2177] 将(S)-6-(4-(3-(甲基((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈(900mg,1.39mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(38mg,5%)。LCMS(ESI,m/z):519.10[M+H]+,^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ10.81(s,1H),8.44(d,J=2.3Hz,1H),7.91(s,1H),7.67(dd,J=9.0,2.3Hz,1H),6.64(d,J=9.1Hz,1H),4.33(q,J=7.5Hz,1H),3.75(d,J=10.3Hz,4H),3.69(d,J=5.5Hz,3H),3.58(d,J=6.3Hz,2H),3.47-3.26(m,1H),2.88-2.83(m,1H),2.77-2.70(m,1H),2.62-2.38(m,4H),2.31(s,4H),2.15-1.87(m,1H),1.76-1.67(m,1H),1.66-1.61(m,1H)。

[2178] 实施例137:6-[4-(3-[[(7S)-6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-(3-

[[(7R)-6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2179]



[2180] 步骤1:合成2-[[(2-氯吡啶-3-基)甲基]氨基]乙酸甲酯

[2181] 将2-氨基乙酸甲酯盐酸盐(39.89g,317.71mmol,1.50当量)、2-氯吡啶-3-甲醛(30g,211.93mmol,1.00当量)和TEA(42.9g,423.95mmol,2.00当量)于甲醇(200mL)中的溶液在室温下搅拌12小时,然后添加NaBH4(16.17g,427.44mmol,2.00当量),然后将所得溶液在室温下再搅拌40分钟,然后通过添加250mL水淬灭所得溶液,用2×300mL EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×300mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3:2)洗脱的硅胶柱上,得到26.1g(57%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):215.05[M+H]$^+$。

[2182] 步骤2:合成2-[[(叔丁氧基)羰基][(2-氯吡啶-3-基)甲基]氨基]乙酸甲酯

[2183] 将2-[[(2-氯吡啶-3-基)甲基]氨基]乙酸甲酯(26.6g,123.9mmol,1.00当量)和TEA(37.6g,371.6mmol,3.00当量)于DCM(200mL)中的溶液在室温下搅拌10分钟,然后添加(Boc)2O(40.6g,186mmol,1.50当量),然后在室温下再搅拌所得溶液1.5小时,真空浓缩所得溶液并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:6)洗脱的硅胶柱上,得到26.8g(69%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):315.05[M+H]$^+$。

[2184] 步骤3:合成5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6,7-二甲酸6-叔丁酯7-甲酯

[2185] 在氮气下,将2-[[(叔丁氧基)羰基][(2-氯吡啶-3-基)甲基]氨基]乙酸甲酯(4g,12.71mmol,1.00当量)、Pd(PPh3)4(1.47g,1.27mmol,0.10当量)、K3PO4(8.1g,3.00当量)和PhOH(358mg,0.30当量)于DMF(75mL)中的溶液在90℃下搅拌2.5小时,然后将所得溶液用100mL EA稀释,用3×80mL H_2O洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:3)洗脱的硅胶柱上,得到620mg(18%)呈浅黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):279.13[M+H]$^+$。

[2186] 步骤4:合成7-(羟甲基)-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯

[2187] 将5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6,7-二甲酸6-叔丁酯7-甲酯(1.46g,5.25mmol,1.00当量)和LAH(597mg,17.6mmol,3.00当量)于THF(60mL)中的溶液在室温下搅拌0.5小时,然后通过添加2mL水和2mL 20%NaOH水溶液淬灭所得溶液,然后经无水硫酸钠干燥混合物,然后真空浓缩所得溶液,并且然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(7:3)洗脱的硅胶柱上,得到210mg(16%)呈橙色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):251.13[M+H]$^+$。

[2188] 步骤5:合成[5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-基]甲醇盐酸盐

[2189] 将7-(羟甲基)-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯(210mg,0.84mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL,4M)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液,得到156mg(粗制)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):151.08[M+H]$^+$。

[2190] 步骤6:合成5-[7-(羟甲基)-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2191] 将[5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-基]甲醇盐酸盐(500mg,3.33mmol,1.00当量)、Int-A6(1.08g,3.28mmol,1.00当量)和TEA(1g,9.88mmol,3.00当量)于乙醇(25mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液,并且然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(8:2)洗脱的硅胶柱上,得到464mg(31%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):443.16[M+H]$^+$。

[2192] 步骤7:合成3-([6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-基]甲氧基)丙酸甲酯

[2193] 将5-[7-(羟甲基)-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(270mg,0.61mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(595mg,1.83mmol,3.00当量)和丙-2-烯酸甲酯(157mg,1.82mmol,3.00当量)于MeCN(12mL)中的溶液在室温下搅拌18小时,然后将所得溶液用20mL EtOAc稀释,用3x15mL H_2O洗涤,并且将有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,然后将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(67:33)的硅胶柱上,得到114mg(35%)呈无色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):529.20[M+H]$^+$。

[2194] 步骤8:合成3-([6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-基]甲氧基)丙酸

[2195] 将3-([6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-基]甲氧基)丙酸甲酯(540mg,1.02mmol,1.00当量)和$LiOH.H_2O$(214mg,5.10mmol,5.00当量)于甲醇(5mL)和水(1mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后用氯化氢(12M)将溶液的pH值调节至5,然后真空浓缩所得溶液,得到420mg呈粗制棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):515.19[M+H]$^+$。

[2196] 步骤9:合成3-([6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-基]甲氧基)丙酸

[2197] 将3-([6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-基]甲氧基)丙酸(460mg,0.89mmol,1.00当量)和TFA(5mL)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液,得到344mg呈粗制棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):385.10[M+H]$^+$。

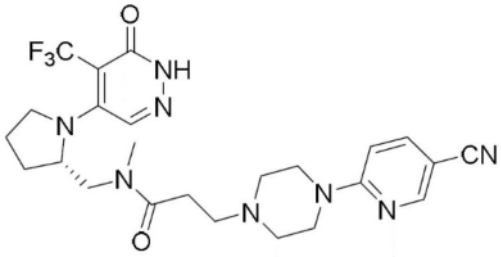
[2198] 步骤10:合成6-[4-(3-[[(7S)-6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-(3-[[(7R)-6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2199] 将3-([6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-基]甲氧基)丙酸(344mg,0.90mmol,1.00当量)、HATU(339mg,0.89mmol,1.00当量)、DIEA(576mg,4.46mmol,5.00当量)和Int-A4(232mg,0.89mmol,1.00当量)置放于DMF(4mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,在浓缩后,然后通过制备型HPLC和手性制备型HPLC进一步纯化残余物,得到标题化合物。绝对立体化学是基于针对实施例18异构体B获得的蛋白质X射线晶体结构指定,其证实

(S)-绝对立体化学并且被观测为更强效对映异构体。

[2200] 呈白色固体状的异构体A(39.8mg,30%)。LCMS(ESI,m/z):555.10[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d4,300MHz)δ8.50(d,J=3.9Hz,1H),8.45(s,1H),8.29(s,1H),7.82-7.76(m,2H),7.38(dd,J=8.4,5.1Hz,1H),6.89(d,J=8.7Hz,1H),5.78(t,J=3.0Hz,1H),5.28(d,J=14.7Hz,1H),4.70(d,J=14.7Hz,1H),4.10(dd,J=10.2,2.7Hz,1H),3.87-3.54(m,11H),2.61(dd,J=10.5,5.4Hz,2H)。tR=4.838min(CHIRALPAK IC-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=70:30,1.0mL/min)和呈白色固体状的异构体B(38.1mg,29%)。LCMS(ESI,m/z):555.10[M+H]$^+$,tR=5.930min(CHIRALPAK IC-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=70:30,1.0mL/min)。

[2201] 实施例138:3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-N-甲基-N-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲基]丙酰胺

[2202] 

[2203] 步骤1:合成5-[(2S)-2-[(甲基氨基)甲基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2204] 将5-[(2S)-2-(氨甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(570mg,1.45mmol,1.00当量)、氢氧化钾(15mg,0.27mmol,0.20当量)、CH_2O(47mg,1.57mmol,1.20当量)、$NaBH_4$(100mg,2.64mmol,2.00当量)于甲醇(20mL)中的溶液在50℃下于油浴中搅拌4小时。所得溶液用2×200mL DCM萃取并且合并有机层并真空浓缩。将残余物施加至用DCM/甲醇(96:4)洗脱的硅胶柱上,得到380mg(64%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):407.20[M+H]$^+$

[2205] 步骤2:合成3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-N-甲基-N-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲基]丙酰胺。

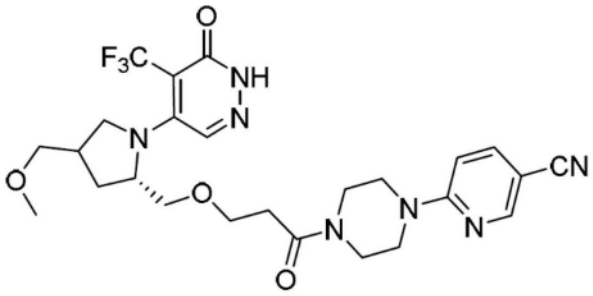
[2206] 将3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]丙酸(248mg,0.95mmol,1.00当量)、DIEA(368mg,2.85mmol,3.00当量)、HATU(365mg,0.96mmol,1.02当量)、5-[(2S)-2-[(甲基氨基)甲基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(386mg,0.95mmol,1.00当量)于DMF(3mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN(15:85)洗脱的C18反相色谱法纯化,得到300mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):649.32[M+H]$^+$

[2207] 步骤3:合成3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-N-甲基-N-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲基]丙酰胺

[2208] 将3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-N-甲基-N-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲基]丙酰胺(300mg,0.46mmol,1.00当量)、TFA/DCM溶液(12mL)于DCM(10mL)中的溶液在25℃下

搅拌1小时。用$NH_2CH_2CH_2OH$将溶液的pH值调节至8。通过快速制备型HPLC纯化粗产物(150mg),得到呈白色固体状的标题化合物(97.9mg,41%)。LCMS(ESI,m/z):519.24[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,400MHz)δ:8.41(d,J=2.0Hz,1H),8.24(s,1H),7.75-7.73(m,1H),6.87-6.85(m,1H),4.63-4.60(m,1H),3.74-3.72(m,6H),3.40-3.37(m,1H),3.31-3.29(m,1H),3.14(s,3H),2.74-2.70(m,2H),2.68-2.53(m,6H),2.32-2.27(m,1H),2.06-2.05(m,1H),1.85-1.76(m,2H)

[2209] 实施例139:6-[4-(3-[[(2S)-4-(甲氧基甲基)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2210] 

[2211] 步骤1:合成(2S)-4-(羟甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯

[2212] 将(2S)-4-亚甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(5g,20.72mmol,1.00当量)、BH_3SMe_2(3.47g,2.20当量)、氢氧化钠(1.05g,26.25mmol,1.25当量)、水(20mL)、H_2O_2(2.14g,3.00当量)于THF(100mL)中的溶液在室温下搅拌5小时。用H_2O淬灭所得溶液。用5×20mL EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到2.5g(47%)呈红色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):260.15[M+H]+

[2213] 步骤2:合成(2S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-甲酸

[2214] 将(2S)-4-(羟甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(1.5g,5.78mmol,1.00当量)、氢化钠(461.6g,19.23mol,2.00当量)、MeI(4.1g,5.00当量)于THF(25mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。将所得溶液用H_2O淬灭并且用5×20mL EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层。将残余物施加至用DCM/甲醇(15:85)洗脱的硅胶柱上,得到1.1g(73%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):260.15[M+H]+

[2215] 步骤3:合成(2S)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2216] 将二硼烷(1.37g,15.94mmol,1.00当量)、(2S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-甲酸(15mL)的溶液在室温下搅拌3小时。用H_2O淬灭所得溶液。用3×20mL EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层。真空浓缩所得混合物,得到1.3g(33%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):246.17[M+H]+

[2217] 步骤4:合成[(2S)-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-基]甲醇

[2218] 将(2S)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.3g,5.30mmol,1.00当量)于氯化氢-1,4二噁烷(15mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物,得到1g(粗制)呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):146.12[M+H]+

[2219] 步骤5:合成5-[(2S)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2220] 将[(2S)-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-基]甲醇(760mg,5.23mmol,1.00当量)、TEA(1.69g,16.70mmol,3.00当量)、Int-A6(1.72g,5.23mmol,1.00当量)于乙醇(15mL)中的溶

液在60℃下搅拌2小时。用H_2O淬灭所得溶液。用EtOAc(3×50mL)萃取溶液并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到375mg(16%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):438.21[M+H]$^+$

[2221] 步骤6:合成3-[[(2S)-4-(甲氧基甲基)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸叔丁酯

[2222] 将Cs_2CO_3(312.5mg,0.96mmol,1.50当量)、5-[(2S)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-2,3-二氢哒嗪-3-酮(280mg,0.64mmol,1.00当量)、丙-2-烯酸叔丁酯(410mg,3.20mmol,5.00当量)于MeCN(15mL)中的溶液在40℃下搅拌20小时。真空浓缩所得混合物并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到152mg(42%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):566.29[M+H]$^+$

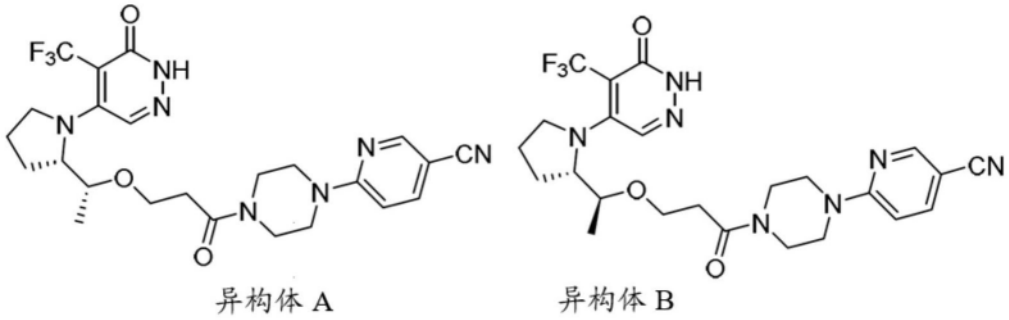
[2223] 步骤7:合成3-[[(2S)-4-(甲氧基甲基)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸

[2224] 将3-[[(2S)-4-(甲氧基甲基)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸叔丁酯(140mg,0.25mmol,1.00当量)、TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物并且将残余物施加至用DCM/甲醇(10:1)洗脱的硅胶柱上,得到90mg(96%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):380.15[M+H]$^+$

[2225] 步骤8:合成6-[4-(3-[[(2S)-4-(甲氧基甲基)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2226] 将3-[[(2S)-4-(甲氧基甲基)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丙酸(78mg,0.21mmol,1.00当量)、EDC/HCl(99mg,2.50当量)、4-二甲氨基吡啶(50.3mg,0.41mmol,2.00当量)、Int-A4(46.4mg,0.25mmol,1.20当量)于DMF(3mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(6.1mg,5%)。LCMS(ESI,m/z):550.20[M+H]+,1H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.45(d,J=2.3Hz,1H),8.13(d,J=2.9Hz,1H),7.79(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.89(d,J=9.1Hz,1H),4.66(d,J=7.6Hz,1H),3.87-3.60(m,11H),3.54-3.40(m,3H),3.36(s,3H),3.27(s,1H),3.25-3.08(m,1H),2.64-2.62(m,2H),2.58-1.39(m,3H)

[2227] 实施例140:6-(4-[3-[(1R)-1-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-[3-[(1S)-1-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈。

[2228] 

[2229] 步骤1:合成(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-甲酸

[2230] 将Int-A6(3.28g,9.98mmol,1当量)、(2S)-吡咯烷-2-甲酸(1.15g,9.99mmol,1.00当量)、TEA(2.02g,19.96mmol,2.00当量)于MeCN(20mL)中的溶液在60℃下搅拌3小时。在将所得溶液冷却至室温后滤出固体。浓缩所得混合物。这产生3.91g(96.19%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):408.15[M+H]$^+$

[2231] 步骤2:合成(2S)-N-甲氧基-N-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-甲酰胺

[2232] 将(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-甲酸(3.91g,9.60mmol,1当量)、SOCl2(1.4mL,11.70mmol,2当量)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。然后将所得溶液浓缩并溶解于DCM(30mL)中,然后添加甲氧基(甲基)胺盐酸盐(1.9g,19.19mmol,2当量)和TEA(2.9g,28.79mmol,3当量)。使所得溶液在搅拌下在室温下再反应1小时。将所得混合物用2×10H_2O洗涤。然后将有机物合并并浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1/2)的硅胶柱上。这产生2.02g(46.7%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):451.19[M+H]$^+$

[2233] 步骤3:合成5-[(2S)-2-乙酰基吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2234] 将(2S)-N-甲氧基-N-甲基-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-甲酰胺(2.02g,4.48mmol,1当量)于THF(30mL)中的溶液维持于氮气惰性气氛下。此后接着添加溴(甲基)镁(4.5mL,37.60mmol,3.00当量)于THF(mL)中的溶液。在室温下搅拌所得溶液4小时。然后通过添加50mL水淬灭反应物。用3×50ml EtOAc萃取所得溶液并浓缩有机层。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1/2)的硅胶柱上。这产生1.434g(78.88%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):406.17[M+H]$^+$

[2235] 步骤4:合成5-[(2S)-2-(1-羟乙基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2236] 将5-[(2S)-2-乙酰基吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.434g,3.54mmol,1当量)、CaCl2(784mg,7.06mmol,2.00当量)、NaBH4(268mg,7.08mmol,2.00当量)于THF(20mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。滤出固体。浓缩所得混合物。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(2/3)的硅胶柱上。这产生1.02g(70.8%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):408.19[M+H]$^+$

[2237] 步骤5:合成3-[1-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙

氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙氧基]丙酸叔丁酯

[2238] 将5-[(2S)-2-(1-羟乙基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(600mg,1.47mmol,1当量)、丙-2-烯酸叔丁酯(941.7mg,7.35mmol,4.99当量)、Cs_2CO_3(479.7mg,1.47mmol,1.00当量)于MeCN(10mL)中的溶液在80℃下搅拌5小时。滤出固体。浓缩所得混合物。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1/4)的硅胶柱上。这产生190mg(24.1%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):536.27$[M+H]^+$

[2239] 步骤6:合成3-[1-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙氧基]丙酸。

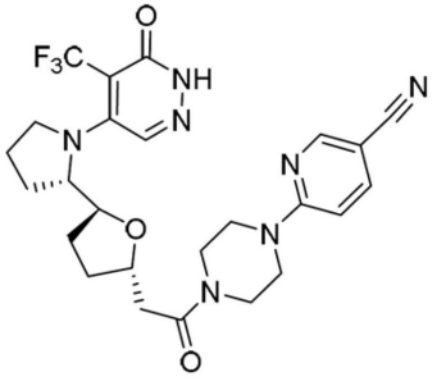
[2240] 3-[1-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙氧基]丙酸叔丁酯(180mg,0.34mmol,1当量)于DCM(3mL)和TFA(0.5mL)中的溶液。在室温下搅拌所得溶液3小时。浓缩所得混合物。将所得溶液溶解于5mL含NH3(气体)的MeOH中并且使其在搅拌下在室温下再反应1小时。再次浓缩所得混合物。这产生117mg(99.7%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):350.12$[M+H]^+$

[2241] 步骤7:合成6-(4-[3-[(1R)-1-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-[3-[(1S)-1-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈。

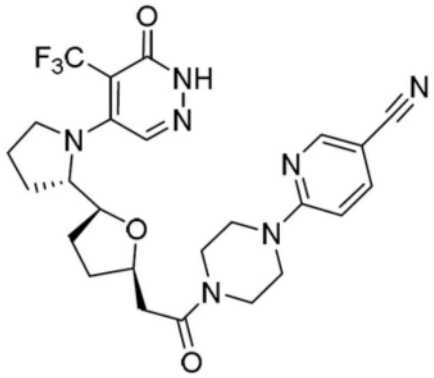
[2242] 将3-[1-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]乙氧基]丙酸(117mg,0.33mmol,1当量)、Int-A4(66.2mg,0.35mmol,1.05当量)、HATU(127.4mg,0.33mmol,1当量)、DIEA(129.9mg,1.01mmol,3.00当量)于DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌一整夜。然后通过添加10mL水淬灭反应物。用3×10ml EtOAc萃取所得溶液,浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1/2)的硅胶柱上。然后通过制备型HPLC和手性制备型HPLC进一步纯化残余物,分别得到(在任意指定立体化学后)标题化合物,呈白色固体状的异构体A(15.3mg,8.79%)。LCMS(ESI,m/z):520.10$[M+H]^+$,^{1}HNMR(甲醇-d4,300MHz)δ8.44(dd,J=2.3,0.8Hz,1H),8.13(s,1H),7.78(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.88(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),4.36(q,J=7.9Hz,1H),3.90(dt,J=9.1,6.1Hz,1H),3.78~3.63(m,7H),3.67-3.48(m,3H),3.37(d,J=6.1Hz,2H),2.49(t,J=5.9Hz,2H),2.21(dt,J=13.3,6.6Hz,1H),1.98(q,J=5.1,4.7Hz,1H),1.81-1.52(m,2H),1.20(d,J=6.1Hz,3H)。tR=3.117min(CHIRALPAK ID-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=70:30,1.0mL/min)和呈白色固体状的异构体B(4.6mg,2.64%)。LCMS(ESI,m/z):520.10$[M+H]^+$,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.44(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),8.12(s,1H),7.78(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),6.88(dd,J=9.1,0.9Hz,1H),4.52(t,J=7.6Hz,1H),3.91-3.60(m,12H),3.42(s,2H),2.65(td,J=6.0,2.4Hz,2H),2.23-2.07(m,1H),2.09-1.82(m,2H),1.70(dt,J=14.3,7.4Hz,1H),1.16(d,J=6.3Hz,3H)。tR=3.770min(CHIRALPAK ID-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=70:30,1.0mL/min)。

[2243] 实施例141:6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈、6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-

基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈、6-(4-[2-[(2S,5R)-5-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

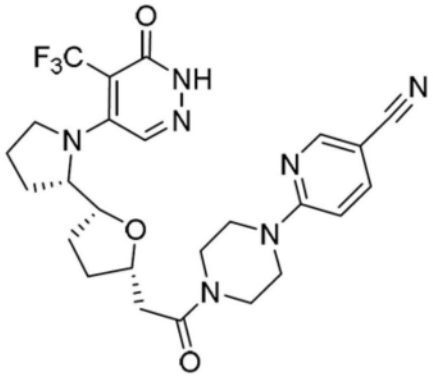


异构体A

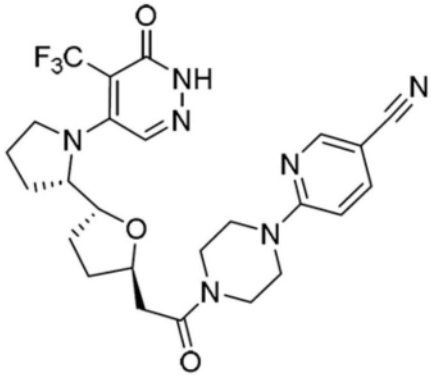


异构体B

[2244]



异构体C



异构体D

[2245] 步骤1:合成(2S)-2-(1-羟基戊-4-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2246] 在维持氮气惰性气氛下,(2S)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10g,50.19mmol,1.00当量)于THF(50mL)中的溶液,然后在-10℃下向所得溶液中添加含溴(丁-3-烯-1-基)镁的THF(120mL)(1M,1.20当量),然后在室温下搅拌所得溶液过夜。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用DCM洗脱的硅胶柱上,得到7g(55%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):256.18[M+H]$^+$

[2247] 步骤2:合成(2S)-2-[(4E)-1-羟基-6-氧代己-4-烯-1-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2248] 将(2S)-2-(1-羟基戊-4-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.1g,19.97mmol,1.00当量)、Grubbs第2代催化剂(0.85g,0.05当量)、(2E)-丁-2-烯醛(7g,99.87mmol,5.00当量)于DCM(30mL)中的溶液于油浴中在50℃下搅拌过夜。真空浓缩所得混合物并且将残余物施加至用DCM洗脱的硅胶柱上。这产生2.85g(50%)呈浅黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):284.18[M+H]$^+$

[2249] 步骤3:合成(2S)-2-[5-(2-氧代乙基)氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2250] 将(2S)-2-[(4E)-1-羟基-6-氧代己-4-烯-1-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.83g,9.99mmol,1.00当量)、氢化钠(40mg,1.67mmol,0.10当量)于THF(30mL)中的溶液在室温下

搅拌过夜。真空浓缩所得混合物,得到2.83mg(粗制)呈浅黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):284.18[M+H]$^+$

[2251] 步骤4:合成2-[5-[(2S)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]乙酸

[2252] 将(2S)-2-[5-(2-氧代乙基)氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.83g,9.99mmol,1.00当量)、AgNO3(7.2g,4.00当量)、氢氧化钠(1.6g,40.00mmol,4.00当量)于甲醇(20mL)和水(40mL)中的溶液在室温下搅拌2天。滤出固体。用氯化氢水溶液(2M)将溶液的pH值调节至4。真空浓缩所得混合物。将所得混合物用100mL×3的DCM萃取并且合并有机层。这产生0.75g(25%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):300.17[M+H]$^+$

[2253] 步骤5:合成(2S)-2-(5-[2-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2254] 将2-[5-[(2S)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]乙酸(300mg,1.00mmol,1.00当量)、DIEA(645mg,4.99mmol,5.00当量)、HATU(260mg,0.68mmol,2.00当量)、Int-A4(450mg,2.00mmol,2.00当量)于DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。然后通过添加100mL水淬灭反应物。将所得溶液用3×50mL EtOAc萃取并且将有机层合并并真空浓缩。将残余物施加至用DCM洗脱的硅胶柱上,得到200mg(43%)呈浅黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):470.27[M+H]$^+$

[2255] 步骤6:合成6-[4-(2-[5-[(2S)-吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈盐酸盐

[2256] 将(2S)-2-(5-[2-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.1g,2.34mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(20mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。真空浓缩所得混合物,得到0.9g(95%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):370.22[M-Cl]$^+$

[2257] 步骤7:合成6-[4-(2-[5-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2258] 将6-[4-(2-[5-[(2S)-吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈盐酸盐(900mg,2.22mmol,1.00当量)、TEA(670mg,6.62mmol,3.00当量)、Int-A6(880mg,2.68mmol,1.20当量)于乙醇(20mL)中的溶液于油浴中在80℃下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用DCM洗脱的硅胶柱上,得到650mg(44%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):662.30[M+H]

[2259] 步骤8:合成6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈、6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈、6-(4-[2-[(2S,5R)-5-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

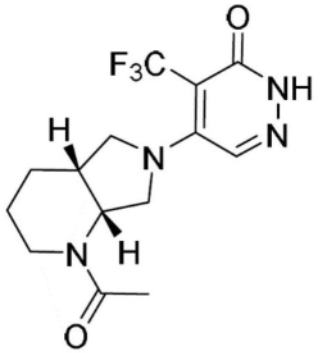
[2260] 将6-[4-(2-[5-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-

甲腈(650mg,0.98mmol,1.00当量)于DCM(5mL)和TFA(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC进一步纯化残余物,得到标题化合物。异构体B的绝对立体化学是基于针对实施例141异构体B获得的蛋白质X射线晶体结构指定,其证实更强效对映异构体的绝对立体化学。其余的非对映异构体A、C和D的绝对立体化学是任意指定的。

[2261] 呈白色固体状的异构体A(29.2mg,19%)。LCMS(ESI,m/z):532.30[M+H]$^+$,HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.24(s,1H),8.49(d,J=2.3Hz,1H),8.05(s,1H),7.87(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.88(d,J=9.1Hz,1H),4.46(q,J=7.8Hz,1H),4.35-4.23(m,1H),3.82(q,J=7.4Hz,1H),3.70-3.62(m,3H),3.52(d,J=10.2Hz,4H),3.23-3.14(m,1H),2.66(dd,J=14.8,6.5Hz,1H),2.40(dd,J=14.8,6.2Hz,1H),2.19-2.01(m,1H),2.02(m,2H),1.90-1.81(m,1H),1.71-1.40(m,4H)。tR=6.92min CHIRALPAK ID-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=80:20,1.0mL/min)

[2262] 呈白色固体状的异构体B(26.9mg,18%)。LCMS(ESI,m/z):532.30[M+H]$^+$,HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.29(s,1H),8.51(d,J=2.3Hz,1H),8.16(s,1H),7.89(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),6.93(d,J=9.0Hz,1H),4.48(q,J=7.6Hz,1H),4.19(p,J=6.3Hz,1H),3.72(dd,J=13.0,6.0Hz,5H),3.54(d,J=6.3Hz,7H),3.25-3.15(m,1H),2.70(dd,J=15.4,6.1Hz,1H),2.51-2.43(m,1H),2.13-1.95(m,2H),1.90(tt,J=9.4,4.6Hz,2H),1.71-1.47(m,4H)。tR=3.95min CHIRALPAK ID-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=80:20,1.0mL/min),呈白色固体状的异构体C(0.6mg)。LCMS(ESI,m/z):532.30[M+H]$^+$,HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.29(s,1H),8.51(d,J=2.4Hz,1H),8.16(s,1H),7.89(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.93(d,J=9.2Hz,1H),4.48(q,J=7.5Hz,1H),4.19(t,J=6.3Hz,1H),3.72(d,J=9.6Hz,3H),3.65(s,2H),3.54(s,5H),3.19(d,J=9.7Hz,1H),2.75-2.67(m,1H),2.55(m,1H),2.08(d,J=6.9Hz,1H),2.01(d,J=6.1Hz,1H),1.89(dd,J=13.1,5.4Hz,2H),1.64(s,3H),1.64-1.50(m,1H)。tR=8.23min CHIRALPAK ID-3,0.46×10cm;3μm,MtBE(0.1%DEA):EtOH=80:20,1.0mL/min)和呈白色固体状的异构体D(1.6mg)。LCMS(ESI,m/z):532.30[M+H]$^+$,HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.37(s,1H),8.52(d,J=2.3Hz,1H),8.08(s,1H),7.89(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.93(d,J=9.0Hz,1H),4.71(d,J=8.4Hz,1H),4.20(t,J=6.4Hz,1H),4.01(t,J=7.1Hz,1H),3.64-3.46(m,9H),3.24(s,1H),2.42(dd,J=15.5,6.7Hz,1H),2.26(dd,J=15.5,6.1Hz,1H),2.06-1.86(m,4H),1.63-1.44(m,4H)。tR=4.27min CHIRALPAK ID-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=80:20,1.0mL/min)

[2263] 实施例142:5-[(4aR,7aR)-1-乙酰基-八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2264] 

[2265] 步骤1:合成(4aR,7aR)-6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯

[2266] 将(4aR,7aR)-八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,2.21mmol,1当量)、Cs_2CO_3(1439.6mg,4.42mmol,2.0当量)和Int-A6(1086.3mg,3.31mmol,1.50当量)于MeCN(30mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时,然后将所得溶液用50ml H_2O稀释,用3×50ml EtOAc萃取,将有机层用1×50ml盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。在真空中,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(16/84)洗脱的硅胶柱上,得到(85.96%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):518.25$[M+H]^+$。

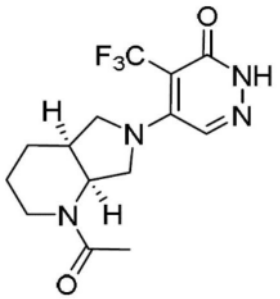
[2267] 步骤2:合成5-[(4aR,7aR)-八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2268] 将(4aR,7aR)-6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,0.96mmol,1.00当量)和TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后真空浓缩所得溶液,得到200mg呈粗制白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):289.12$[M+H]^+$。

[2269] 步骤3:合成5-[(4aR,7aR)-1-乙酰基-八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2270] 将5-[(4aR,7aR)-八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(190mg,0.66mmol,1当量)、Ac2O(134.6mg,1.32mmol,2.00当量)和TEA(200.1mg,1.98mmol,3.0当量)于DCM(30mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后将所得溶液用30mL DCM稀释,用3×30ml H_2O洗涤,将有机层合并并用1×30ml盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,然后通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(86.4mg,39.69%)。LCMS(ESI,m/z):331.20$[M+H]^+$,^{1}HNMR(DMSO-d_6,300MHz,)δ7.87(s,1H),4.84-4.71(m,1H),3.84(d,J=5.4Hz,2H),3.64(d,J=9.9Hz,2H),3.53-3.20(m,2H),2.28-2.19(m,1H),2.03(s,3H),1.78-1.35(m,4H)。

[2271] 实施例143:5-[(4aS,7aS)-1-乙酰基-八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2272] 

[2273] 步骤1:合成(4aS,7aS)-6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯

[2274] 将(4aS,7aS)-八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,2.21mmol,1当量)、Int-A6(726.4mg,2.21mmol,1.00当量)和TEA(670.7mg,6.63mmol,3.00当量)于EtOH(10mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时,然后真空浓缩所得溶液,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:5)洗脱的硅胶柱上,得到678mg(59.17%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):519.26[M+H]$^+$。

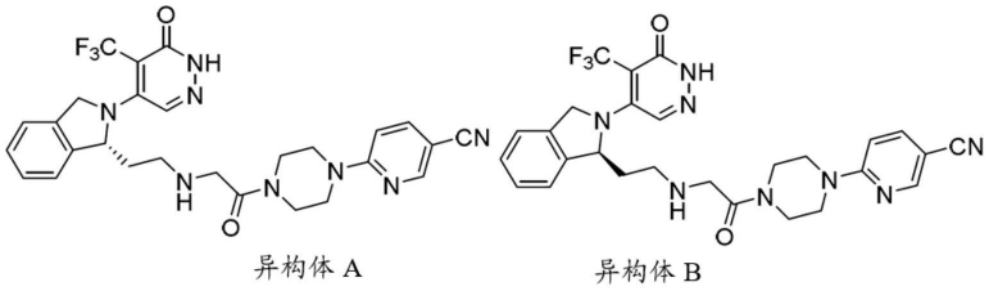
[2275] 步骤2:合成5-[(4aS,7aS)-八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2276] 将(4aS,7aS)-6-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.58mmol,1当量)于HCl/二噁烷(9mL,4M)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后真空浓缩所得溶液,得到190mg(63.33%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):289.12[M+H]+。

[2277] 步骤3:合成5-[(4aS,7aS)-1-乙酰基-八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2278] 将5-[(4aS,7aS)-八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(729mg,2.53mmol,1当量)、Ac2O(516.3mg,5.06mmol,2.0当量)和TEA(767.7mg,7.59mmol,3.00当量)于DCM(10mL,0.12mmol)中的溶液在室温下搅拌1.5小时,然后真空浓缩所得溶液,然后将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,在浓缩后,通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(41.9mg,5.02%)。LCMS(ESI,m/z):331.15[M+H]$^+$,^{1}HNMR(DMSO-d_6,300MHz)δ7.80(s,1H),4.84-4.71(m,1H),3.82-3.20(m,6H),2.32-2.19(m,1H),2.03(s,3H),1.76-1.27(m,4H)。

[2279] 实施例144:6-[4-[2-([2-[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]乙基]氨基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[2-([2-[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]乙基]氨基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2280] 

[2281] 步骤1:合成5-[1-(2-氨基乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2282] 将5-[1-(2-叠氮基乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(370mg,0.77mmol,1当量)、PPh_3(242.3mg,0.92mmol,1.2当量)于THF(15mL)和H_2O(5mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用DCM/甲醇(94/6)洗脱的硅胶柱上,得到217mg(62.00%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):455.20$[M+H]^+$

[2283] 步骤2:合成6-[4-(2-氯乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2284] 在0℃下向Int-A4(1100mg,4.90mmol,1当量)、TEA(1486.2mg,14.69mmol,3当量)于DCM(10mL)中的溶液中添加2-氯乙酰氯(663.5mg,5.87mmol,1.2当量)。在0℃下搅拌所得溶液1小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(56/44)洗脱的硅胶柱上,得到752mg(58.03%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):265.08$[M+H]^+$

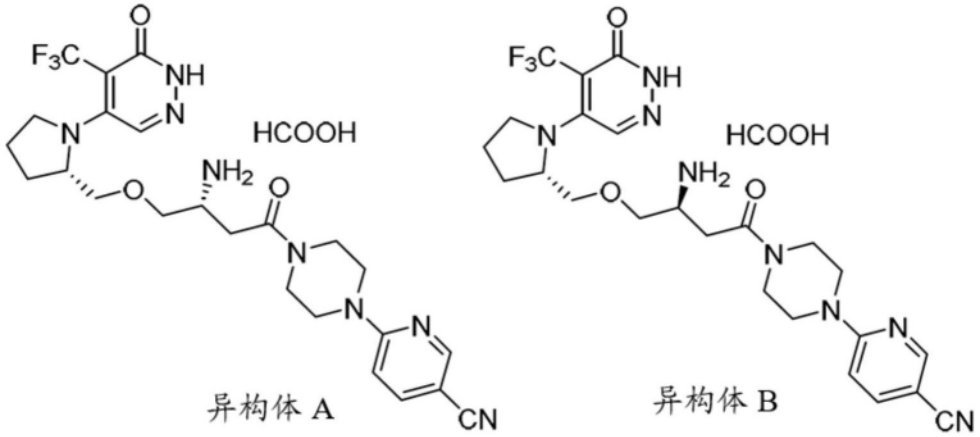
[2285] 步骤3:合成6-(4-[2-[(2-[2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]乙基)氨基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2286] 将5-[1-(2-氨基乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(200mg,0.44mmol,1当量)、TEA(89.0mg,0.88mmol,2当量)、6-[4-(2-氯乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(116.5mg,0.44mmol,1当量)于EtOH(10mL)中的溶液在80℃下搅拌25小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用DCM/甲醇(97/3)洗脱的硅胶柱上。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到96mg(31.95%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):683.30$[M+H]^+$

[2287] 步骤4:合成6-[4-[2-([2-[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]乙基)氨基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[2-([2-[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]乙基)氨基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2288] 将6-(4-[2-[(2-[2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]乙基)氨基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(80mg,0.12mmol,1当量)于DCM(1mL)和TFA(0.05mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。然后通过添加5mL饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应物。用3×30ml DCM萃取所得溶液并且合并有机层。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC和手性制备型HPLC进一步纯化残余物,分别得到(在任意指定立体化学后)标题化合物,呈白色固体状的异构体A:(10.2mg,15.76%)。LCMS(ESI,m/z):553.22$[M+H]^+$,^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ:8.52(d,J=2.4Hz,1H),8.26(d,J=8.0Hz,1H),7.89(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),7.45-7.27(m,4H),6.94(d,J=9.1Hz,1H),5.88(d,J=5.7Hz,1H),5.06(d,J=14.9Hz,1H),4.51(d,J=15.0Hz,1H),3.73-3.62(m,8H),3.53(d,J=15.1Hz,2H),2.47(d,J=7.0Hz,2H),1.99(d,J=14.4Hz,2H)。tR=3.565min(Chiralpak IG-3,2×25cm,5um,MtBE(0.1%TEA):MeOH=70:30,1.0mL/min)和呈白色固体状的异构体B:(10.0mg,15.45%)。LCMS(ESI,m/z):553.22$[M+H]^+$,tR=4.753min(Chiralpak IG-3,2×25cm,5um,MtBE(0.1%TEA):MeOH=70:30,1.0mL/min)

[2289] 实施例145:6-[4-[(3R)-3-氨基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈;甲酸和6-[4-[(3S)-3-氨基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈;甲酸

[2290] 

[2291] 步骤1:合成(2E)-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-烯酸甲酯

[2292] 在N_2(气体)气氛下,将5-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(2.0g,5.08mmol,1.00当量)、Pd[(烯丙基)Cl]$_2$(93.0mg,0.25mmol,0.05当量)、Rockphos(239mg,0.51mmol,0.10当量)、Cs_2CO_3(2.0g,6.14mmol,1.30当量)、(2E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(4.6mg,0.03mmol,5.00当量)于甲苯(5mL)中的溶液于油浴中在80℃下搅拌过夜。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(27:73)洗脱的硅胶柱上,得到800mg(32%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):492.21$[M+H]^+$

[2293] 步骤2:合成3-(苯甲基氨基)-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸甲酯

[2294] 将(2E)-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-烯酸甲酯(650mg,1.32mmol,1.00当量)、1-苯基甲胺(700mg,6.53mmol,5.00当量)于n-BuOH(15mL)中的溶液于油浴中在100℃下搅拌3小时。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(61:39)洗脱的硅胶柱上,得到630mg(80%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):599.28$[M+H]^+$

[2295] 步骤3:合成3-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸甲酯

[2296] 在H_2下,将3-(苯甲基氨基)-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸甲酯(600mg,1.00mmol,1.00当量)、钯碳(200mg)、(Boc)$_2$O(700mg,3.21mmol,3.00当量)于甲醇(30mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。滤出固体。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(30:70)洗脱的硅胶柱上,得到200mg(33%)呈浅黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):609.29$[M+H]^+$

[2297] 步骤4:合成3-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸

[2298] 将3-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸甲酯(190mg,0.31mmol,1.00当量)、$LiOH.H_2O$(26mg,0.62mmol,2.00当量)于甲醇(1mL)和水(1mL)中的溶液在25℃下搅拌6小时。真空浓缩所得混合物,得到180mg(97%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):595.27$[M+H]^+$

[2299] 步骤5:合成N-[4-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-4-氧代-1-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-基]氨基甲酸叔丁酯

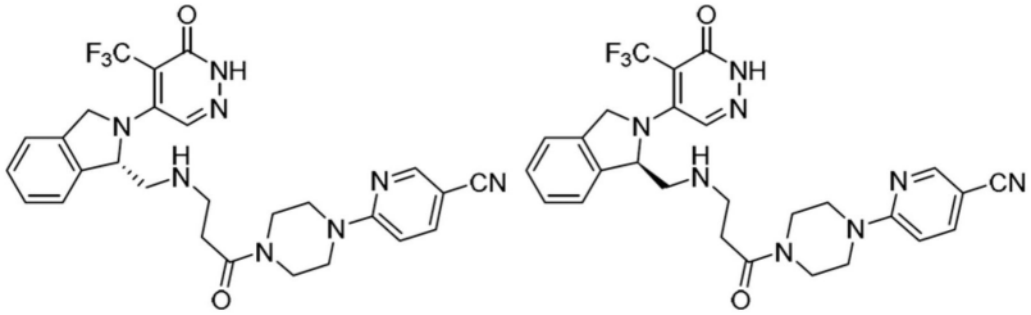
[2300] 将3-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酸(180mg,0.30mmol,1.00当量)、DIEA(40mg,0.31mmol,1.00当量)、HATU(115mg,0.30mmol,1.00当量)、Int-A4(59mg,0.31mmol,1.00当量)于DMF(4mL)中的溶液在25℃下搅拌一整夜。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(98:2)洗脱的硅胶柱上,得到200mg(86%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):766.37$[M+H]^+$

[2301] 步骤6:合成6-[4-[(3R)-3-氨基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈;甲酸和6-[4-[(3S)-3-氨基-4-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈;甲酸

[2302] 将N-[4-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-4-氧代-1-[[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]甲氧基]丁-2-基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.26mmol,1.00当量)、TFA/DCM溶液(12mL)于DCM(10mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。然后用$NH_2CH_2CH_2OH$将其pH调节至8。在浓缩后,通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法和手性制备型HPLC纯化残余物,分别得到(在任意指定立体化学后)标题化合物,呈白色固体状的异构体A(10.5mg,16%)。LCMS(ESI,m/z):535.35$[M+H]^+$,^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.55(s,1H),8.47(d,J=2.2Hz,1H),8.25(s,1H),7.81(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.92(d,J=9.1Hz,1H),4.70(dr,1H),3.81-3.74(m,10H),3.69-3.61(m,1H),3.59-3.40(m,4H),2.68-2.67(m,1H),2.58-2.55(m,1H),2.30-2.28(m,1H),2.04-2.02(m,1H),1.84-1.72(m,2H)。tR=4.088min(CHIRALPAK ID-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=70:30,1.0mL/min)和呈白色固体状的异构体B(20.9mg,32%)。LCMS(ESI,m/z):535.30$[M+H]^+$,^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ8.53(s,1H),8.46(d,J=1.8Hz,1H),8.18(s,1H),7.82-7.78(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.93-6.90(d,J=9.0Hz,1H),4.66(dr,1H),3.84-3.60(m,11H),3.58-3.40(m,3H),3.45-3.38(m,1H),2.85-2.79(m,1H),2.69-2.61(m,1H),2.30-2.28(m,1H),2.04-2.02(m,1H),1.84-1.72(m,2H)。tR=6.124min(CHIRALPAK ID-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=70:30,1.0mL/min)

[2303] 实施例146:6-[4-[3-([[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲基]氨基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[3-([[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲

基]氨基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2304] 

异构体A 异构体B

[2305] 步骤1:合成5-[1-(叠氮基甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2306] 向5-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(900mg,2.04mmol,1.00当量)于甲苯(15mL)中的搅拌溶液中添加DBU(0.8mL)和DPPA(1mL)。在80℃下搅拌所得溶液10小时。用200mL EtOAc稀释所得溶液。用1×50mL NH_4Cl和1×50mL $NaHCO_3$洗涤所得混合物。用1×50mL盐水洗涤所得混合物。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:4)的硅胶柱上。这产生700mg(粗制)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):467.18$[M+H]^+$。

[2307] 步骤2:合成5-[1-(氨甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2308] 将5-[1-(叠氮基甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(700mg,1.50mmol,1.00当量)和钯碳(100mg)于EtOAc(50mL)中的溶液在氢气下在室温下搅拌3小时。滤出固体。真空浓缩所得混合物。这产生500mg(粗制)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):441.19$[M+H]^+$

[2309] 步骤3:合成3-[([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲基)氨基]丙酸叔丁酯

[2310] 将5-[1-(氨甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(500mg,1.13mmol,1.00当量)和丙-2-烯酸叔丁酯(0.5mL)于乙醇(10mL)中的溶液在100℃下搅拌过夜。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:1)的硅胶柱上。这产生200mg(31%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):569.28$[M+H]^+$。

[2311] 步骤4:合成3-[([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲基)氨基]丙酸

[2312] 将3-[([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲基)氨基]丙酸叔丁酯(110mg,0.19mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。真空浓缩所得混合物。这产生90mg(粗制)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):383.13$[M+H]^+$。

[2313] 步骤5:合成3-[[(叔丁氧基)羰基]([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲基)氨基]丙酸

[2314] 向3-[([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲基)氨基]丙酸(90mg,0.24mmol,1.00当量)于THF(5mL)和水(5mL)中的经搅拌溶液中添加碳酸氢钠(50mg,0.60mmol,2.53当量)和Boc_2O(50mg,0.23mmol,0.97当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。用氯化氢(1M)将溶液的pH值调节至2。用100mL EtOAc稀释所得溶液。用1×20mL水和1×20mL盐水洗涤所得混合物。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。这产生100mg(粗制)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):483.18$[M+H]^+$。

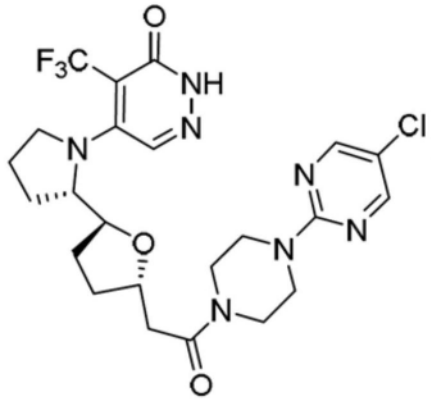
[2315] 步骤6:合成N-[3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙基]-N-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲基)氨基甲酸叔丁酯

[2316] 向3-[[(叔丁氧基)羰基]([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲基)氨基]丙酸(100mg,0.21mmol,1.00当量)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加Int-A4(39mg,0.21mmol,1.0当量)、DIPEA(0.3mL)和HATU(79mg,0.21mmol,1.0当量)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。这产生70mg(52%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):653.28$[M+H]^+$。

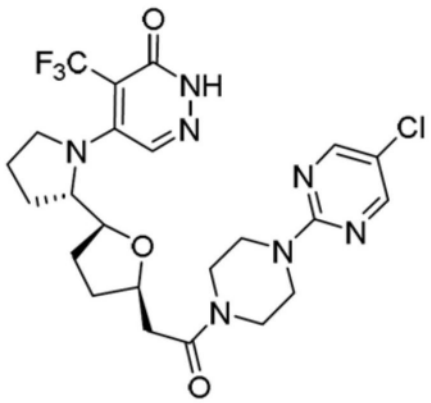
[2317] 步骤7:合成6-[4-[3-([[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲基]氨基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[3-([[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲基]氨基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2318] 向N-[3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙基]-N-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]甲基)氨基甲酸叔丁酯(70mg,0.11mmol,1.00当量)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1.5mL)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC和手性制备型HPLC进一步纯化残余物,分别得到(在任意指定立体化学后)标题化合物,呈白色固体状的异构体A(3.1mg,25%)。LCMS(ESI,m/z):553.30$[M+H]^+$。^{1}HNMR(甲醇-d_4,400MHz)δ8.44(d,J=2.3Hz,1H),8.27(s,1H),7.77(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.43(dd,J=6.3,3.4Hz,1H),7.35(d,J=3.0Hz,3H),6.87(d,J=9.1Hz,1H),5.79(t,J=5.3Hz,1H),5.23(d,J=14.7Hz,1H),4.60(d,J=15.1Hz,1H),3.80-3.57(m,8H),3.15(dd,J=13.0,4.8Hz,1H),2.99(dd,J=13.0,5.8Hz,1H),2.94-2.83(m,2H),2.55(t,J=6.4Hz,2H)。Rt=2.778min(CHIRELPAK IF-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=70:30,1.0mL/min)和呈白色固体状的异构体B(4.1mg,33%)。LCMS(ESI,m/z):553.30$[M+H]^+$。Rt=3.698min(CHIRELPAK IF-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=70:30,1.0mL/min)。

[2319] 实施例147:5-[(2S)-2-[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮、5-[(2S)-2-[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮、5-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和5-[(2S)-2-[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

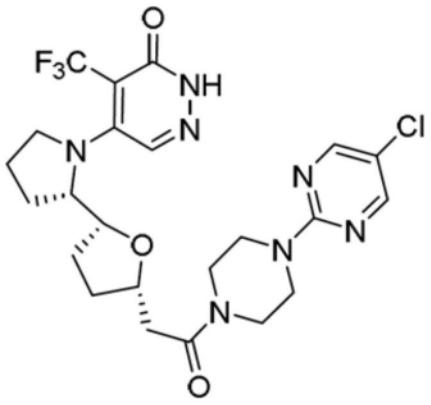


异构体 A

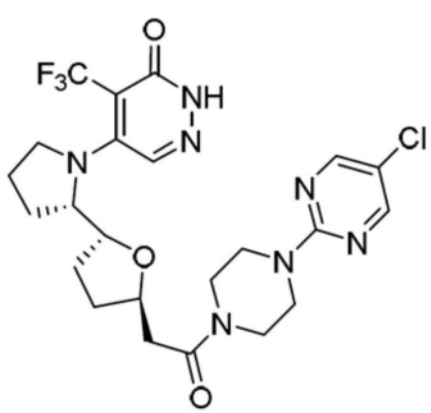


异构体 B

[2320]



异构体 C



异构体 D

[2321] 步骤1:合成5-[(2S)-2-(5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

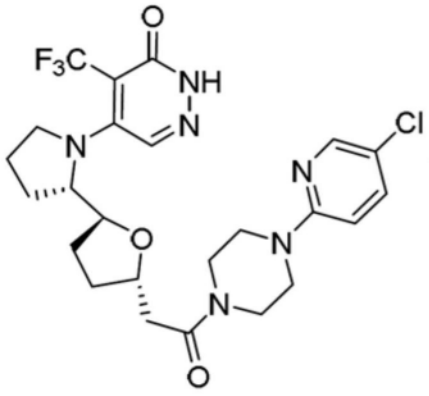
[2322] 将2-[5-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]乙酸(400mg,0.81mmol,1当量)、Int-A3(161mg,0.81mmol,1.00当量)、HATU(370.7mg,0.97mmol,1.20当量)、DIEA(211.4mg,1.64mmol,2.01当量)于DMF(4mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到450mg(82.27%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):672.26$[M+H]^+$

[2323] 步骤2:合成5-[(2S)-2-[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮、5-[(2S)-2-[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮、5-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和5-[(2S)-2-[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

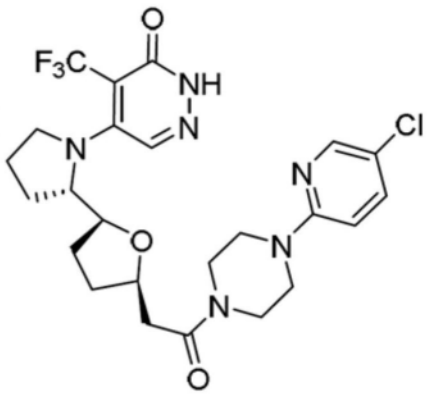
[2324] 将5-[(2S)-2-(5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-

3-酮(450mg,0.67mmol,1当量)、TFA(1mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC和手性制备型HPLC进一步纯化残余物,分别得到(在任意指定立体化学后)标题化合物,呈白色固体状的异构体A(14.4mg,3.97%)。LCMS(ESI,m/z):542.95[M+H]$^+$,^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:12.23(s,1H),8.46(s,2H),8.13-8.03(m,1H),4.66(s,1H),4.32-3.91(m,2H),3.78-3.35(m,9H),3.28-3.18(m,1H),2.72-2.60(m,1H),2.41-2.38(m,1H),2.16-1.85(m,4H),1.72-1.37(m,4H)。tR=3.467min(CHIRALPAK IG-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):MeOH=80:20,1.0mL/min),呈白色固体状的异构体B(71.1mg,19.60%)。LCMS(ESI,m/z):542.95[M+H]$^+$,^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:12.23(s,1H),8.44(s,2H),8.05(s,1H),4.50-4.39(m,1H),4.35-4.25(m,1H),3.83(q,J=7.5Hz,1H),3.78-3.66(m,2H),3.63-3.40(m,7H),3.20(m,1H),2.67(dd,J=14.7,6.6Hz,1H),2.40(dd,J=14.7,6.1Hz,1H),2.22-1.97(m,3H),1.93-1.80(m,1H),1.72-1.44(m,4H)。tR=4.847min(CHIRALPAK IG-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):MeOH=80:20,1.0mL/min),呈白色固体状的异构体C(6.8mg,1.87%)。LCMS(ESI,m/z):542.95[M+H]$^+$,^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d6)δ:12.23(s,1H),8.44(s,2H),8.05(s,1H),4.46(d,J=8.3Hz,1H),4.30(s,1H),3.88-3.63(m,3H),3.62-3.41(m,7H),3.24-3.13(m,1H),2.67(dd,J=14.7,6.6Hz,1H),2.40(dd,J=14.7,6.3Hz,1H),2.23-1.97(m,3H),1.93-1.80(m,1H),1.71-1.47(m,4H)。tR=5.783min(CHIRALPAK IG-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):MeOH=80:20,1.0mL/min)和呈白色固体状的异构体D(23.5mg,6.48%)。LCMS(ESI,m/z):542.95[M+H]$^+$,^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d6)δ:12.28(s,1H),8.46(s,2H),8.16(s,1H),4.48(d,J=7.5Hz,1H),4.20(t,J=6.2Hz,1H),3.77-3.66(m,5H),3.61-3.45(m,5H),3.26-3.14(m,1H),2.71(dd,J=15.4,6.1Hz,1H),2.49-2.43(m,1H),2.13-1.96(m,2H),1.93-1.80(m,2H),1.72-1.50(m,4H)。tR=6.854min(CHIRALPAK IG-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):MeOH=80:20,1.0mL/min)

[2325] 实施例148:5-[(2S)-2-[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮、5-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮、5-[(2S)-2-[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和5-[(2S)-2-[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

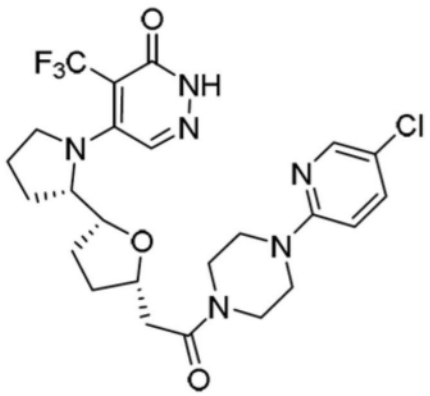


异构体 A

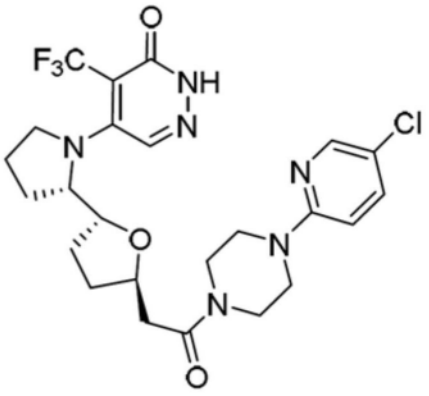


异构体 B

[2326]



异构体 C



异构体 D

[2327] 步骤1:合成2-[5-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]乙酸

[2328] 将2-[5-[(2S)-吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]乙酸(980mg,4.92mmol,1.00当量)、TEA(900mg,8.89mmol,3.00当量)和Int-A6(600mg,1.82mmol,1.00当量)于甲醇(20mL)中的溶液在60℃下搅拌3小时,然后真空浓缩所得溶液,然后将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到1.0g(41%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):492.21[M+H]$^+$

[2329] 步骤2:合成5-[(2S)-2-(5-[2-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

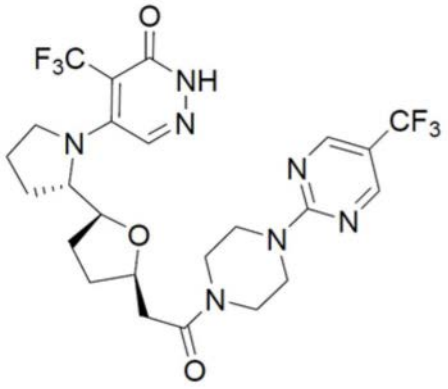
[2330] 将2-[5-[(2S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]乙酸(400mg,0.81mmol,1.00当量)、HATU(310mg,0.82mmol,1.00当量)、DIEA(421mg,3.26mmol,4.00当量)和Int-A5(219mg,0.81mmol,1.00当量)于DMF(6mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后将所得溶液用10mL EtOAc稀释,用3×8mL H_2O洗涤,将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,然后将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到450mg(82%)呈浅棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):671.27[M+H]$^+$

[2331] 步骤3:合成5-[(2S)-2-[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和5-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和5-[(2S)-2-[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和5-[(2S)-2-[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

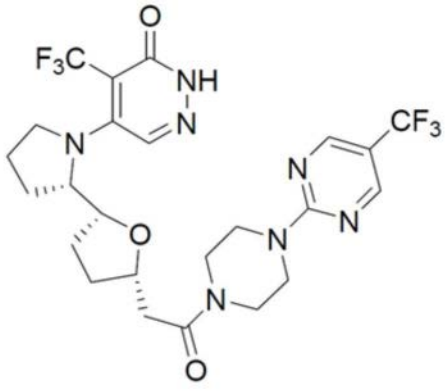
[2332] 将5-[(2S)-2-(5-[2-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基)吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(450mg,0.67mmol,1.00当量)和TFA(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌1.5小时,然后真空浓缩所得溶液,然后将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,在浓缩后,通过制备型HPLC和手性制备型HPLC进一步纯化残余物,分别得到(在任意指定立体化学后)标题化合物,呈白色固体状的异构体A(7.7mg,2.10%)。LCMS(ESI,m/z):541.10[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d_4,400MHz)δ8.21(s,1H),8.08(d,J=2.4Hz,1H),7.56(dd,J=10.4,2.8Hz,1H),6.83(dd,J=8.8,0.8Hz,1H),4.73(t,J=7.7Hz,1H),4.34-4.31(m,1H),4.12(dd,J=8.6,4.5Hz,1H),3.81-3.52(m,9H),3.39(dd,J=11.0,5.9Hz,1H),2.73(dd,J=14.2,7.9Hz,1H),2.57(dd,J=14.2,4.4Hz,1H),2.26-2.13(m,3H),2.05-1.94(m,1H),1.82-1.64(m,4H)。tR=4.786min(CHIRALPAK IG-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.3%IPAmine):EtOH=80:20,1.0mL/min),呈白色固体状的异构体B(4.8mg,1.32%)。LCMS(ESI,m/z):541.10[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d4,400MHz)δ8.20(s,1H),8.06(d,J=2.7Hz,1H),7.55(dd,J=9.2,2.8Hz,1H),6.82(dd,J=9.2,0.7Hz,1H),4.78(t,J=7.8Hz,1H),4.34-4.31(m,1H),4.12(dd,J=8.6,4.5Hz,1H),3.81-3.36(m,10H),2.48(dd,J=15.6,7.6Hz,1H),2.39(dd,J=15.2,4.8Hz,1H),2.27-2.20(m,1H),2.10-2.03(m,1H),2.00-1.91(m,2H),1.81-1.63(m,3H),1.59-1.46(m,1H)。tR=5.588min(CHIRALPAK IG-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=80:20,1.0mL/min),呈白色固体状的异构体C(67.1mg,18.5%)。LCMS(ESI,m/z):541.10[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d4,400MHz)δ8.13(s,1H),8.06(d,J=2.4Hz,1H),7.55(dd,J=9.2,2.8Hz,1H),6.79(d,J=9.2Hz,1H),4.44-4.33(m,2H),4.00-3.92(m,1H),3.71-3.35(m,10H),2.81(dd,J=14.0,8.0Hz,1H),2.53(dd,J=14.0,4.4Hz,1H),2.25-2.16(m,3H),1.98-1.91(m,1H),1.82-1.58(m,4H)。tR=2.182min(Repaired IA-3,0.46×10cm;5um,(Hex:DCM=3:1)(10mmol NH3):MeOH=70:30,1.0mL/min)和呈白色固体状的异构体D(25.1mg,6.90%)。LCMS(ESI,m/z):541.10[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d4,400MHz)δ8.27(s,1H),8.09(d,J=2.4,1H),7.57(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),6.84(d,J=8.8,1H),4.51-4.44(m,1H),4.36-4.25(m,1H),3.82-3.32(m,11H),2.88(dd,J=14.8,7.2Hz,1H),2.59(dd,J=14.8,5.2Hz,1H),2.28-1.94(m,4H),1.82-1.59(m,4H)。tR=2.755min(Repaired IA-3,0.46×10cm;5um,(Hex:DCM=3:1)(10mmol NH3):MeOHOH=70:30,1.0mL/min)。

[2333] 实施例149:5-[(2S)-2-[(2S,5S)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮、5-[(2S)-2-[(2S,5R)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮、5-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-(2-

氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和5-[(2S)-2-[(2R,5R)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

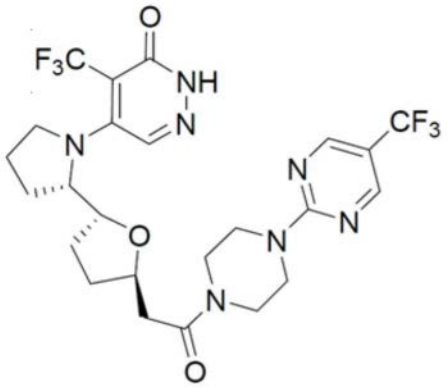


异构体A

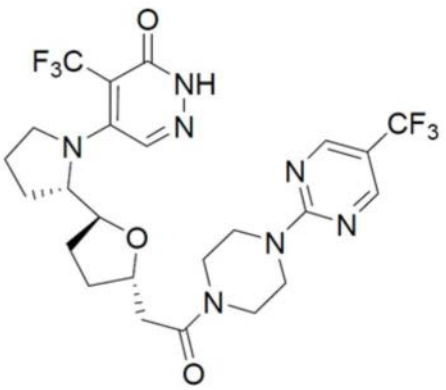


异构体B

[2334]



异构体C



异构体D

[2335] 步骤1:合成(2S)-2-[5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2336] 将2-[5-[(2S)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]乙酸(1.1g,3.67mmol,1.00当量)、DEIA(1.42g,3.00当量)、Int-A2(1.12g,3.67mmol,1.10当量)、HATU(1.54g,4.05mmol,1.10当量)于DMF(15mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到1.08g(57%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):514.26$[M+H]^+$

[2337] 步骤2:合成2-[5-[(2S)-吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙-1-酮盐酸盐

[2338] 将(2S)-2-[5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.08g,2.10mmol,1.00当量)于二噁烷/HCl(50mL,4M)中的溶液在25℃下搅拌2小时。真空浓缩所得溶液,得到900mg(95%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):414.20$[M+H]^+$

[2339] 步骤3:合成5-[(2S)-2-[5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]

乙基)氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

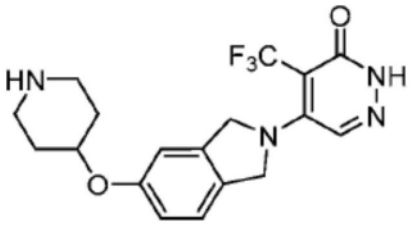
[2340] 将2-[5-[(2S)-吡咯烷-2-基]氧杂环戊-2-基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙-1-酮盐酸盐(870mg,1.93mmol,1.00当量)、TEA(637mg,6.30mmol,3.00当量)、Int-A6(920mg,2.80mmol,1.00当量)于EtOH(20mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3/2)洗脱的硅胶柱上,得到1.23g(90%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):706.29[M+H]$^+$

[2341] 步骤4:合成5-[(2S)-2-[(2S,5S)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮、5-[(2S)-2-[(2S,5R)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮、5-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和5-[(2S)-2-[(2R,5R)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2342] 将5-[(2S)-2-[5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]吡咯烷-1-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1g,1.42mmol,1.00当量)、TFA(4mL)于DCM(20mL)中的溶液在25℃下搅拌2小时。用乙醇胺将溶液的pH值调节至8。真空浓缩溶剂并且通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物。然后通过手性制备型HPLC进一步纯化残余物,分别得到(在任意指定立体化学后)标题化合物,呈白色固体状的异构体A(381.1mg,46.70%)。LCMS(ESI,m/z):576.21[M+H]$^+$,^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ:10.80(s,1H),8.71(s,2H),8.05(s,1H),4.45(q,J=8.0Hz,1H),4.30(p,J=6.4Hz,1H),3.95-3.77(m,3H),3.72-3.43(m,7H),3.22-3.13(m,1H),2.68(dd,J=14.7,6.8Hz,1H),2.40(dd,J=14.7,6.0Hz,1H),2.20-2.11(m,1H),2.04(t,J=10.2Hz,2H),1.86(d,J=11.3Hz,1H),1.71-1.62(m,4H)。tR=4.347min(CHIRALPAK ID-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=80:20,1.0mL/min,呈白色固体状的异构体B(9.5mg,1.16%)。LCMS(ESI,m/z):576.21[M+H]$^+$,^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ:12.34(s,1H),8.73(d,J=0.9Hz,2H),8.10(s,1H),4.65(s,1H),4.17(s,1H),4.09(t,J=6.4Hz,1H),3.90-3.71(m,4H),3.52(d,J=31.6Hz,5H),3.23(s,1H),2.66(dd,J=15.0,6.8Hz,1H),2.43(dd,J=14.9,5.8Hz,1H),2.04(d,J=14.8Hz,3H),1.89(s,1H),1.63-1.54(m,4H)。tR=3.343min(CHIRALPAK ID-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=80:20,1.0mL/min,呈白色固体状的异构体C(75.2mg,9.21%)。LCMS(ESI,m/z):576.21[M+H]$^+$,^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ12.30(s,1H),8.74(d,J=0.9Hz,2H),8.16(s,1H),4.48(q,J=7.6Hz,1H),4.20(p,J=6.3Hz,1H),3.86(t,J=5.2Hz,2H),3.80(d,J=4.8Hz,2H),3.72(q,J=7.1Hz,1H),3.54(q,J=6.1,5.7Hz,5H),3.20(dd,J=10.5,6.6Hz,1H),2.72(dd,J=15.4,6.2Hz,1H),2.50-2.42(m,1H),2.11-1.97(m,2H),1.90(ddt,J=17.2,10.5,4.7Hz,2H),1.63-1.54(m,4H).1.60(ddt,J=34.2,13.3,6.5Hz,4H)。tR=8.697min(CHIRALPAK ID-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1%DEA):EtOH=80:20,1.0mL/min和呈白色固体状的异构体D(11.2mg,1.37%)。LCMS(ESI,m/z):576.21[M+H]$^+$,^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ:12.25(s,

1H),8.71(d,J＝0.9Hz,2H),8.05(s,1H),4.46(q,J＝8.0Hz,1H),4.30(q,J＝6.6Hz,1H),3.91-3.77(m,3H),3.70-3.39(m,7H),3.18(t,J＝8.8Hz,1H),2.68(dd,J＝14.7,6.8Hz,1H),2.40(dd,J＝14.6,6.0Hz,1H),2.15(d,J＝10.1Hz,1H),2.04(dd,J＝12.4,7.7Hz,2H),1.86(d,J＝10.7Hz,1H),1.71-1.62(m,4H)。tR＝5.195min(CHIRALPAK ID-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.1％DEA):EtOH＝80:20,1.0mL/min。

[2343] 实施例150:5-[5-(哌啶-4-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2344] 

[2345] 步骤1:5-(5-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2346] 将Int-A6(2.8g,8.52mmol,1.00当量)、2,3-二氢-1H-异吲哚-5-醇氢溴酸盐(4.27g,19.76mmol,1.00当量)和TEA(10mL)于乙醇(40mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。将所得溶液用2×100mL EtOAc萃取并且将有机层合并并减压浓缩,得到4.5g呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$428.23。

[2347] 步骤2:4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2348] 将5-(5-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(4.5g,10.53mmol,1.00当量)、4-碘哌啶-1-甲酸叔丁酯(20g,64.28mmol,8.00当量)、碳酸钾(15g,108.53mmol,10.00当量)和DMF(50mL)中的溶液在80℃下搅拌2天。用2×200mL EtOAc萃取所得溶液并且将有机层合并并减压浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚洗脱的硅胶柱上,得到呈黄色油状的标题化合物(2g,31％)。LCMS:$[M+H]^+$611.15。

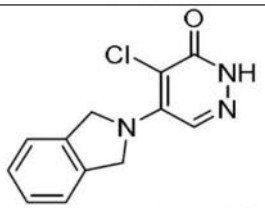
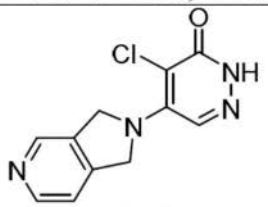
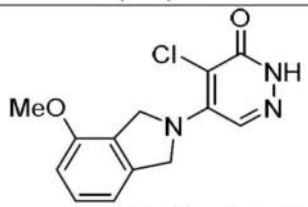
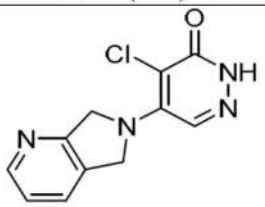
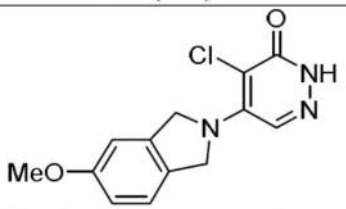
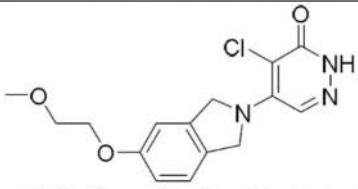
[2349] 步骤3:5-[5-(哌啶-4-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2350] 将4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.25mmol,1.00当量)于HCl/二噁烷(5mL)中的溶液在45℃下搅拌过夜。减压浓缩所得混合物并且通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$381.28。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.05(s,1H),7.27(d,J＝8.4Hz,1H),7.02-6.91(m,2H),5.00(d,J＝10.6Hz,4H),4.61-4.48(m,1H),3.21-3.10(m,2H),2.89-2.78(m,2H),2.11-2.08(m,2H),1.82-1.69(m,2H)。

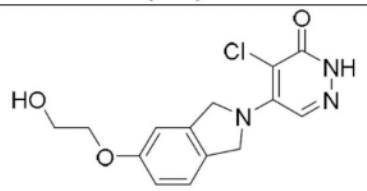
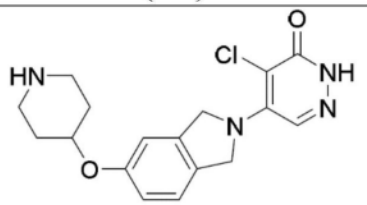
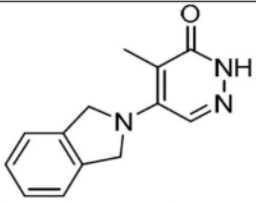
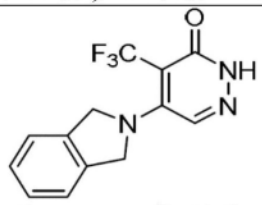
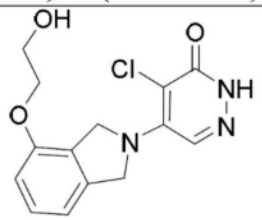
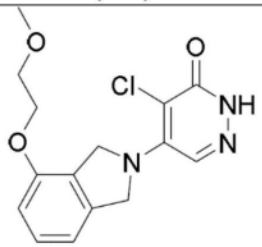
[2351] 通过本文所描述的方法制备的本发明的其它实施例化合物提供于表E1中。

[2352] 表E1

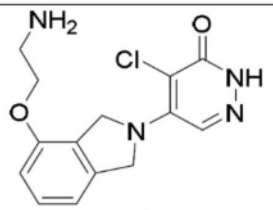
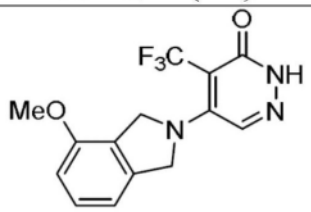
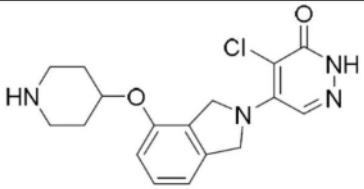
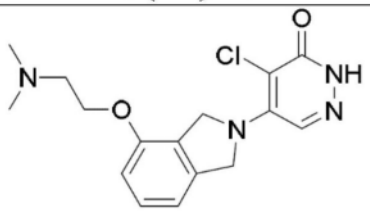
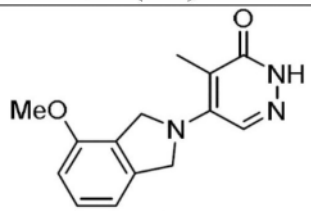
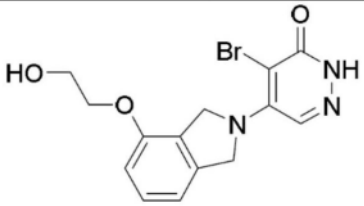
[2353]

实施例#	结构	MS (M+H)+
151	 4-氯-5-(异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	247.90
152	 4-氯-5-(1,3-二氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	249.05
153	 4-氯-5-(4-甲氧基异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	277.65
154	 4-氯-5-(5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)哒嗪-3(2H)-酮	249.10
155	 4-氯-5-(5-甲氧基异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	278.05
156	 4-氯-5-(5-(2-甲氧基乙氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪	322.35

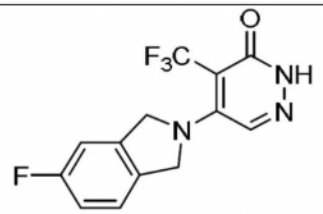
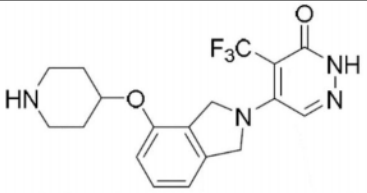
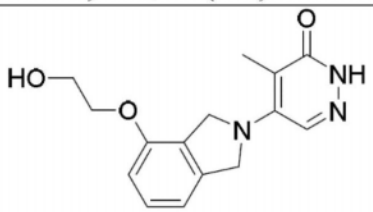
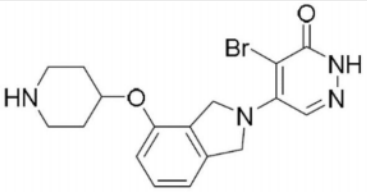
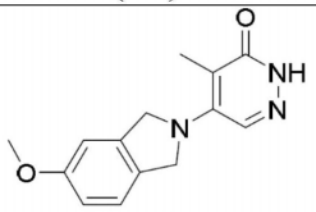
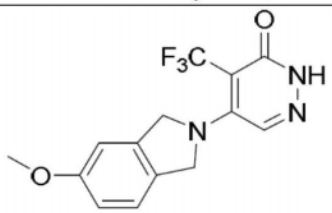
[2354]

	-3(2H)-酮	
157	 4-氯-5-(5-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	308.30
158	 4-氯-5-(5-(哌啶-4-基氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	347.35
159	 5-(异吲哚啉-2-基)-4-甲基哒嗪-3(2H)-酮	228.20
160	 5-(异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	282.05
161	 4-氯-5-(4-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	308.00
162	 4-氯-5-(4-(2-甲氧基乙氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	322.20

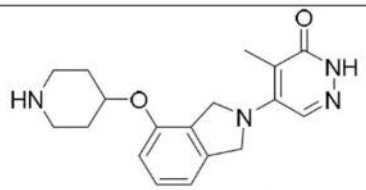
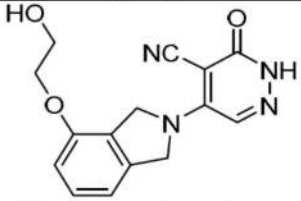
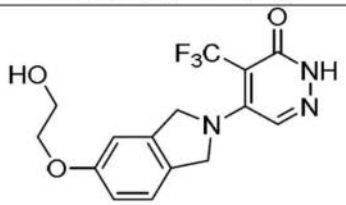
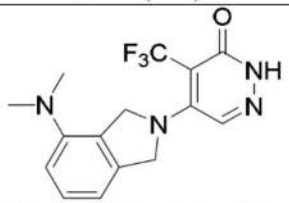
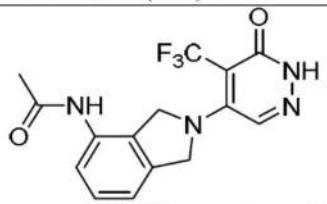
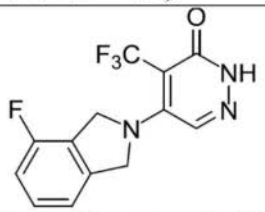
[2355]

163	 5-(4-(2-氨基乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-氯哒嗪-3(2H)-酮	307.20
164	 5-(4-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	312.10
165	 4-氯-5-(4-(哌啶-4-基氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	347.40
166	 4-氯-5-(4-(2-(二甲氨基)乙氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	335.35
167	 5-(4-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-甲基哒嗪-3(2H)-酮	258.20
168	 4-溴-5-(4-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	354.00

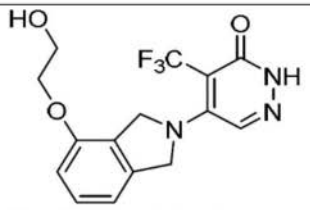
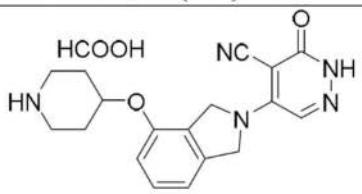
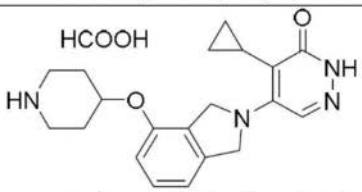
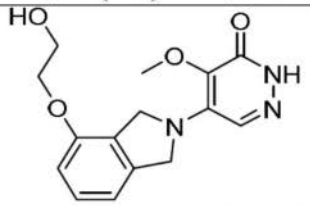
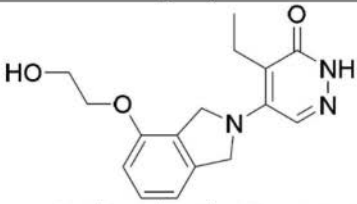
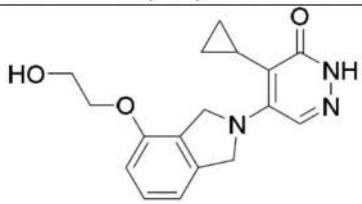
[2356]

169	 5-(5-氟异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	300.1
170	 5-(4-(哌啶-4-基氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	381.15
171	 5-(4-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-甲基哒嗪-3(2H)-酮	288.20
172	 4-溴-5-(4-(哌啶-4-基氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	391.00
173	 5-(5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-甲基哒嗪-3(2H)-酮	258.20
174	 5-(5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	312.05

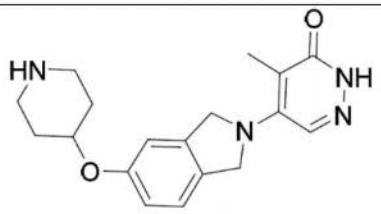
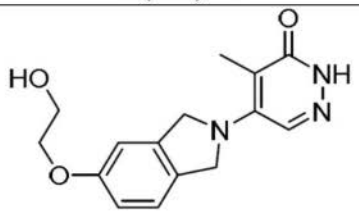
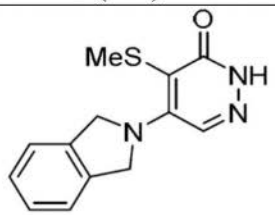
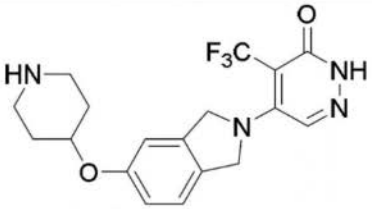
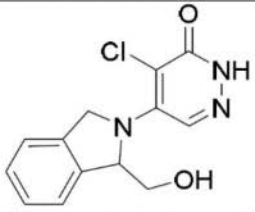
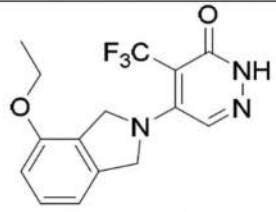
[2357]

175	 4-甲基-5-(4-(哌啶-4-基氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	327.25
176	 5-(4-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-2-基)-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈	299.20
177	 5-(5-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	342.20
178	 5-(4-(二甲基氨基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	325.25
179	 N-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-4-基)乙酰胺	339.00
180	 5-(4-氟异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	300.0

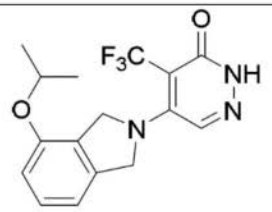
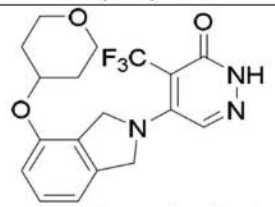
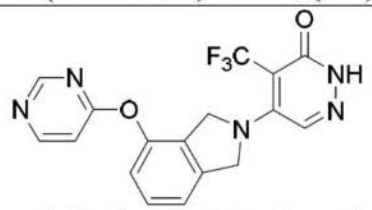
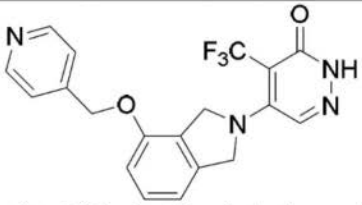
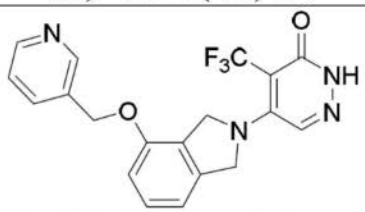
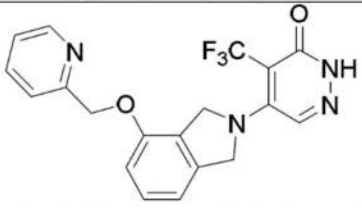
[2358]

181	 5-(4-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	342.00
182	 3-氧代-5-(4-(哌啶-4-基氧基)异吲哚啉-2-基)-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈甲酸	338.40
183	 4-环丙基-5-(4-(哌啶-4-基氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮甲酸	353.40
184	 5-(4-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-甲氧基哒嗪-3(2H)-酮	304.20
185	 4-乙基-5-(4-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	302.05
186	 4-环丙基-5-(4-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	314.40

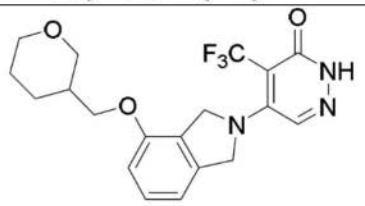
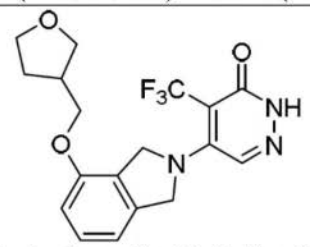
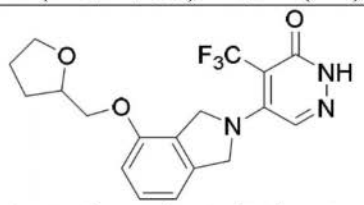
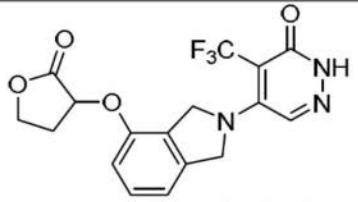
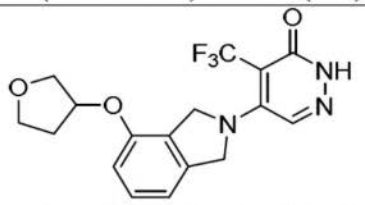
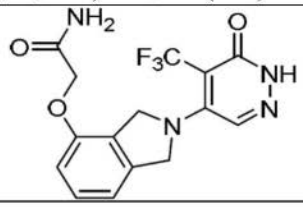
[2359]

187	 4-甲基-5-(5-(哌啶-4-基氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	327.40
188	 5-(5-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-甲基哒嗪-3(2H)-酮	288.20
189	 5-(异吲哚啉-2-基)-4-(甲硫基)哒嗪-3(2H)-酮	260.10
190	 5-(5-(哌啶-4-基氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	381.40
191	 4-氯-5-(1-(羟甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	278.15
192	 5-(4-乙氧基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	326.20

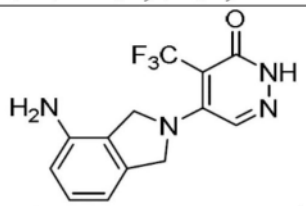
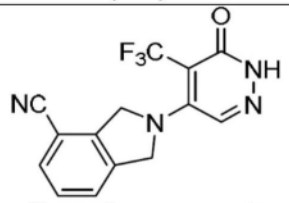
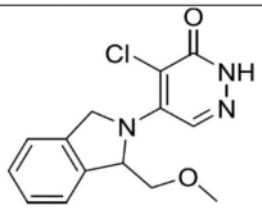
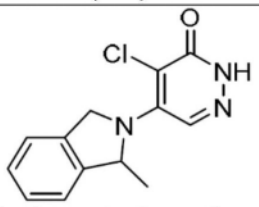
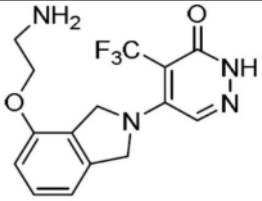
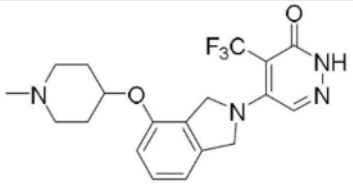
[2360]

193	 5-(4-异丙氧基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	340.20
194	 5-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	382.20
195	 5-(4-(嘧啶-4-基氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	376.15
196	 5-(4-(吡啶-4-基甲氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	389.15
197	 5-(4-(吡啶-3-基甲氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	389.20
198	 5-(4-(吡啶-2-基甲氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲	389.15

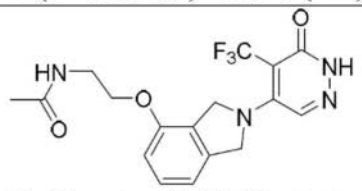
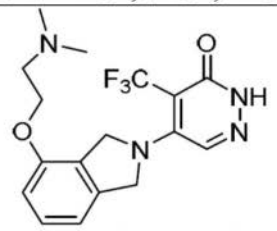
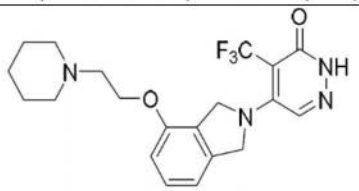
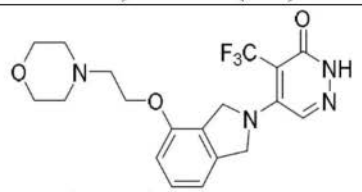
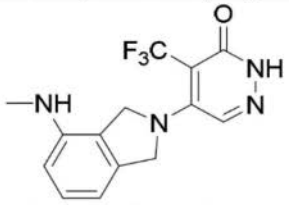
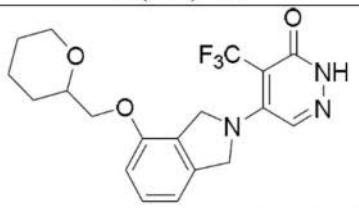
[2361]

	基)哒嗪-3(2H)-酮	
199	 5-(4-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	396.20
200	 5-(4-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	382.10
201	 5-(4-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	382.05
202	 5-(4-((2-氧代四氢呋喃-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	382.15
203	 5-(4-((四氢呋喃-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	367.95
204		355.10

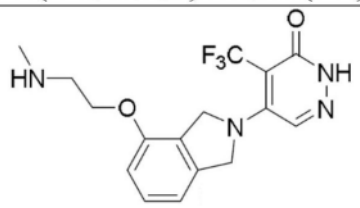
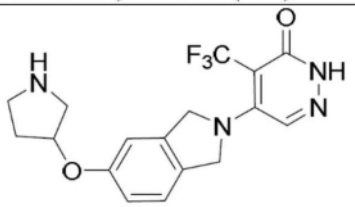
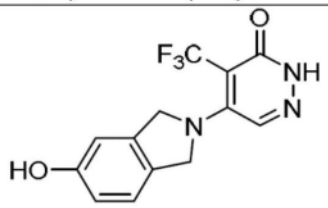
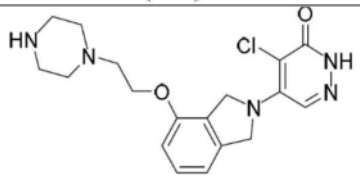
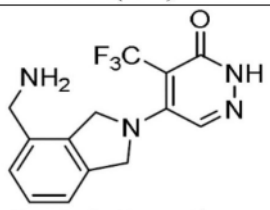
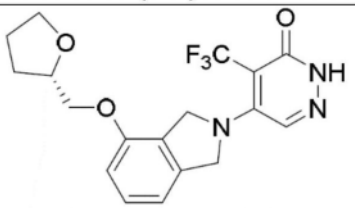
[2362]

	2-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰胺	
205	 5-(4-氨基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	297.10
206	 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-4-甲腈	307.10
207	 4-氯-5-(1-(甲氧基甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	292.05
208	 4-氯-5-(1-甲基异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	262.00
209	 5-(4-(2-氨基乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	341.15
210	 5-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)异吲哚啉-2-	395.15

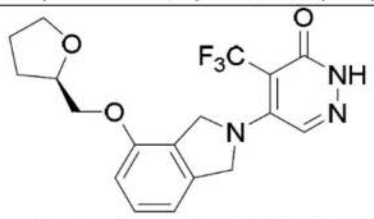
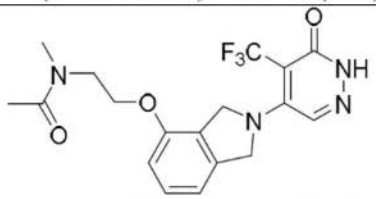
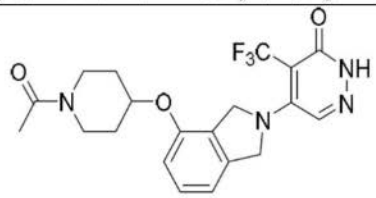
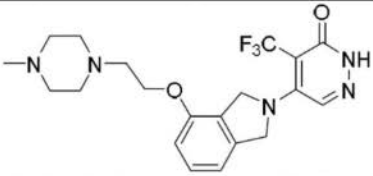
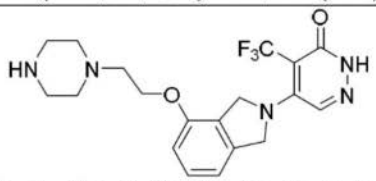
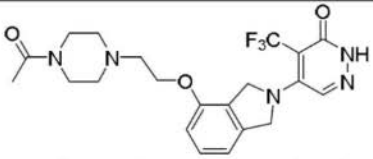
[2363]

	基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	
211	 N-(2-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-4-基)氧基)乙基)乙酰胺	383.15
212	 5-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	369.20
213	 5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	409.15
214	 5-(4-(2-(N-吗啉基)乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	411.45
215	 5-(4-(甲基氨基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	311.15
216	 5-(4-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲氧基)异吲哚啉-2-	396.20

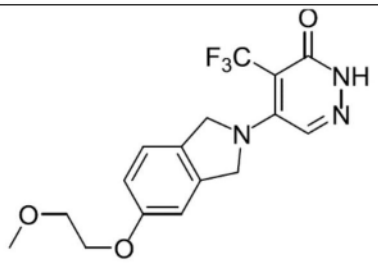
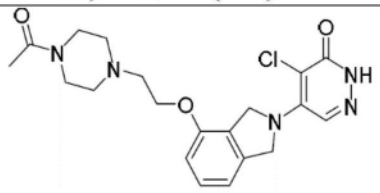
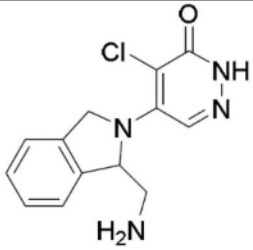
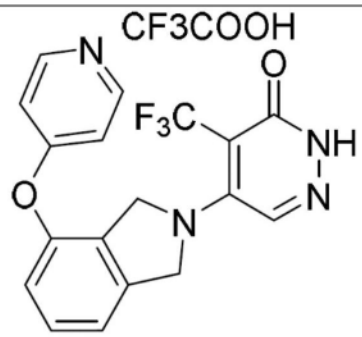
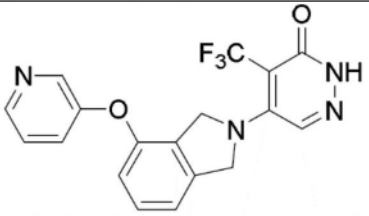
[2364]

	基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	
217	 5-(4-(2-(甲基氨基)乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	355.15
218	 5-(5-(吡咯烷-3-基氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	367.15
219	 5-(5-羟基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	298.15
220	 4-氯-5-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	376.2
221	 5-(4-(氨基甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	311.15
222#	 (*S*)-5-(4-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)异吲哚啉-2-	382.10

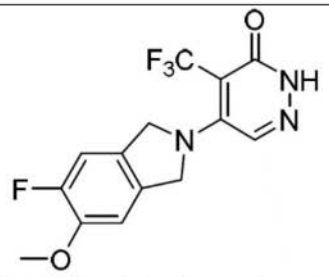
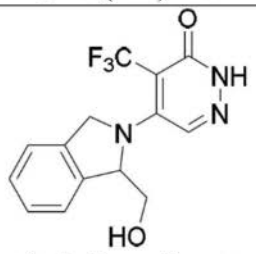
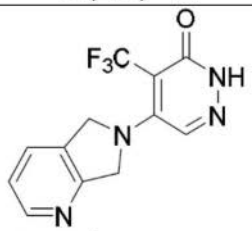
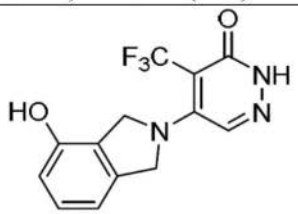
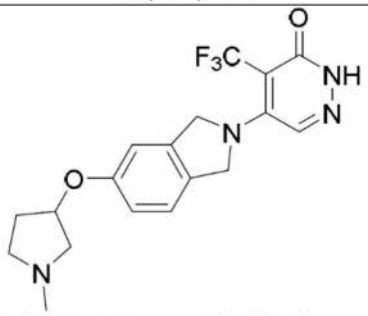
[2365]

	基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	
223#	 (*R*)-5-(4-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	382.10
224	 N-甲基-N-(2-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-4-基)氧基)乙基)乙酰胺	397.15
225	 5-(4-((1-乙酰基哌啶-4-基)氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	422.95
226	 5-(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	424.15
227	 5-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	410.40
228	 5-(4-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	452.15

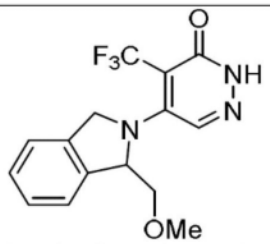
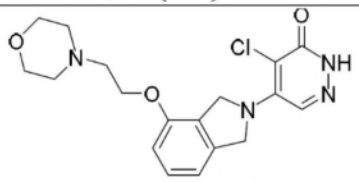
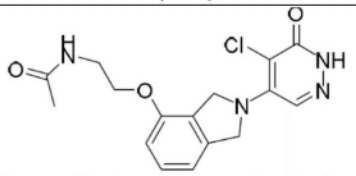
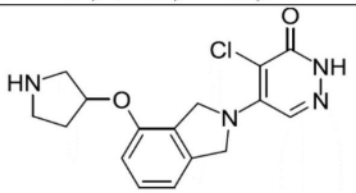
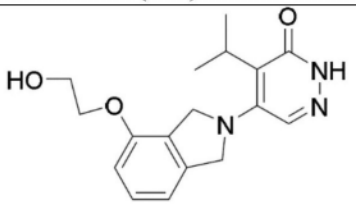
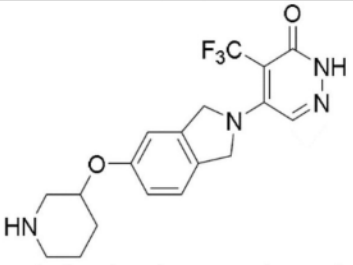
[2366]

229	 5-(5-(2-甲氧基乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	356.1
230	 5-(4-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-氯哒嗪-3(2H)-酮	418.2
231	 5-(1-(氨基甲基)异吲哚啉-2-基)-4-氯哒嗪-3(2H)-酮	277.10
232	 5-(4-(吡啶-4-基氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸	375.20
233	 5-(4-(吡啶-3-基氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	375.20

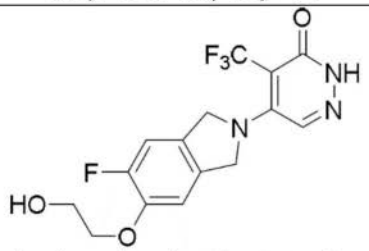
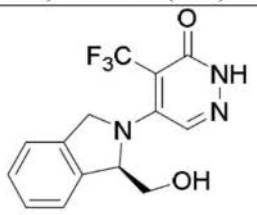
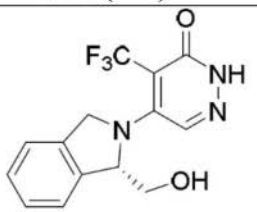
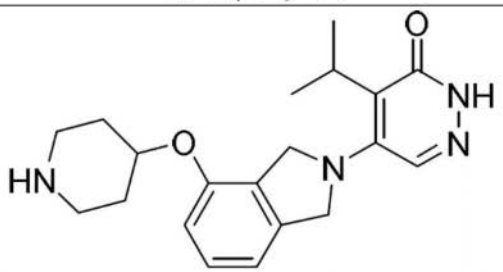
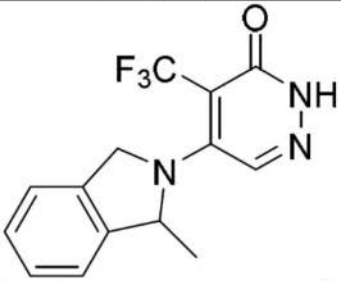
[2367]

234	 5-(5-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	330.05
235	 5-(1-(羟甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	311.95
236	 5-(5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	282.9
237	 5-(4-羟基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	297.25
238	 5-(5-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	381.40

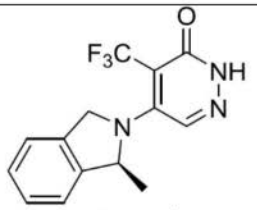
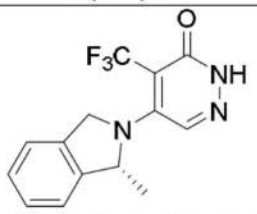
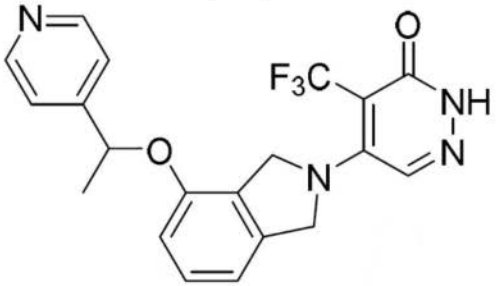
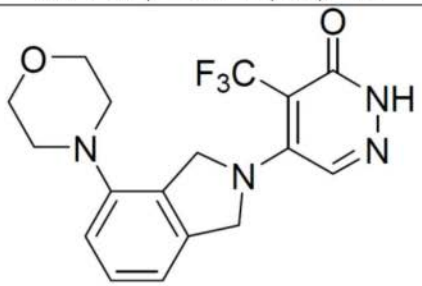
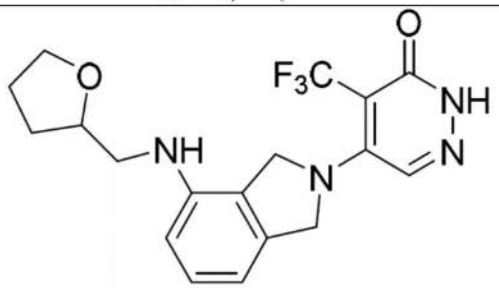
[2368]

239	 5-(1-(甲氧基甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	326.10
240	 4-氯-5-(4-(2-(N-吗啉基)乙氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	377.2
241	 N-(2-((2-(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-4-基)氧基)乙基)乙酰胺	349.1
242	 4-氯-5-(4-(吡咯烷-3-基氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	333.1
243	 5-(4-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮	316.15
244	 5-(5-(哌啶-3-基氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲	381.15

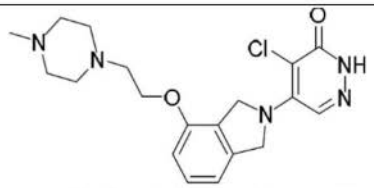
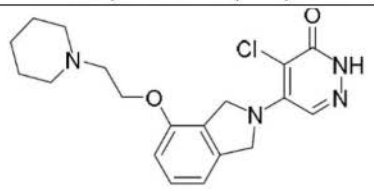
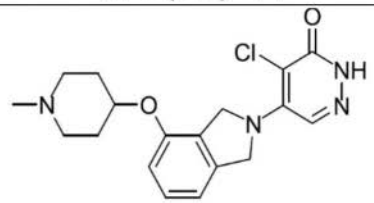
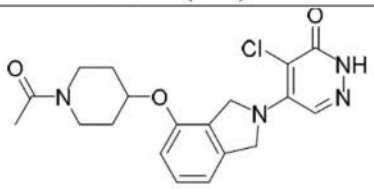
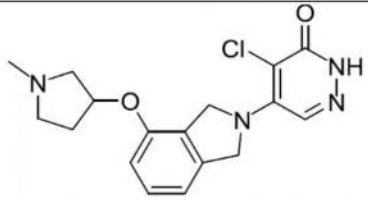
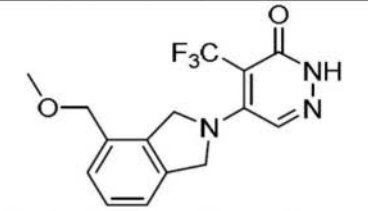
[2369]

	基)哒嗪-3(2H)-酮	
245	 5-(5-氟-6-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	360.05
246#	 (*R*)-5-(1-(羟甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	312.05
247#	 (*S*)-5-(1-(羟甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	312.05
248	 4-异丙基-5-(4-(哌啶-4-基氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	355.20
249	 5-(1-甲基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	296.05

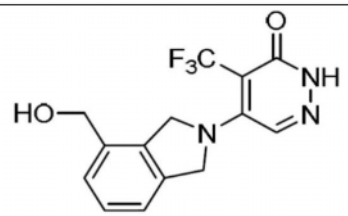
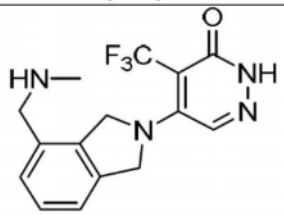
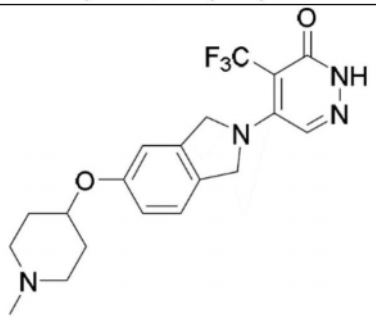
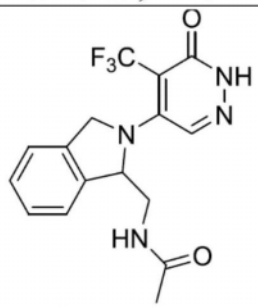
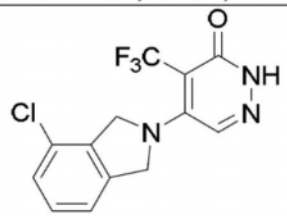
[2370]

250#	 (*S*)-5-(1-甲基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	296.05
251#	 (*R*)-5-(1-甲基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	296.05
252	 5-(4-(1-(吡啶-4-基)乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	403.10
253	 5-(4-(N-吗啉基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	367.15
254	 5-(4-(((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	381.13

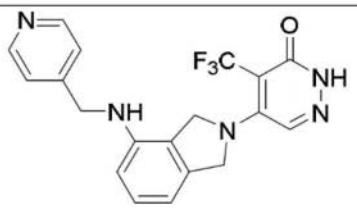
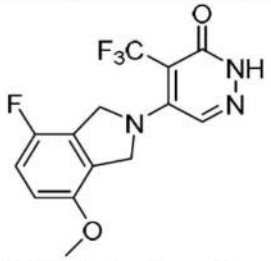
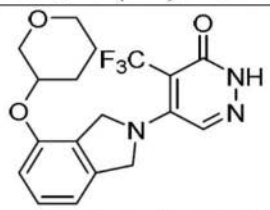
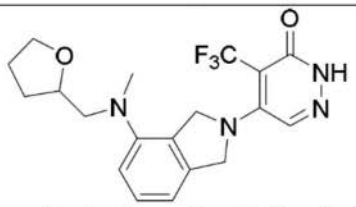
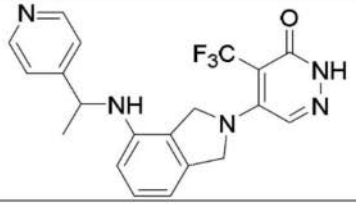
[2371]

255	 4-氯-5-(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	390.2
256	 4-氯-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	375.1
257	 4-氯-5-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	361.1
258	 5-(4-((1-乙酰基哌啶-4-基)氧基)异吲哚啉-2-基)-4-氯哒嗪-3(2H)-酮	389.1
259	 4-氯-5-(4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	347.1
260	 5-(4-(甲氧基甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	326.25

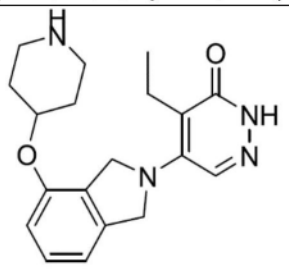
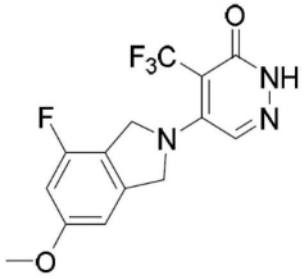
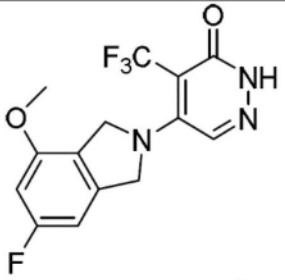
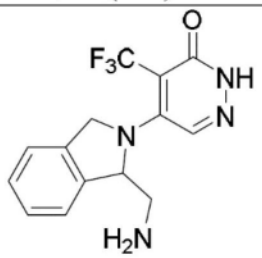
[2372]

261	 5-(4-(羟甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	312.05
262	 5-(4-((甲基氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	325.10
263	 5-(5-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	395.10
264	 N-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲基)乙酰胺	353.15
265	 5-(4-氯异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	315.85

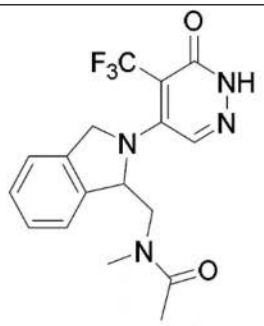
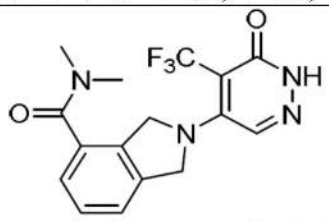
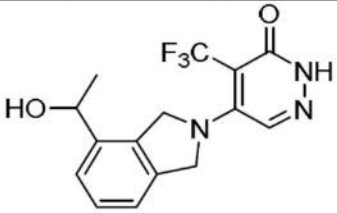
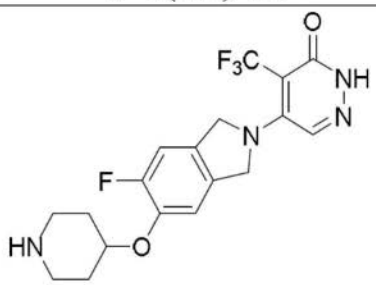
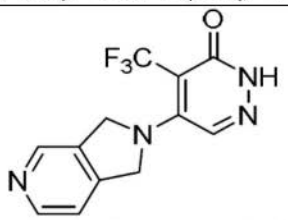
[2373]

266	 5-(4-((吡啶-4-基甲基)氨基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	388.15
267	 5-(4-氟-7-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	330.05
268	 5-(4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	382.20
269	 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-4-甲酰胺	325.15
270	 5-(4-(甲基((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	395.15
271		402.10

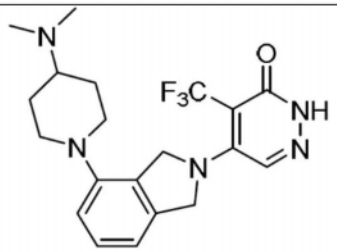
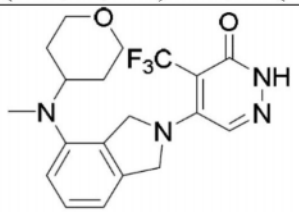
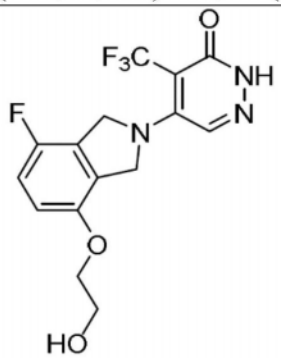
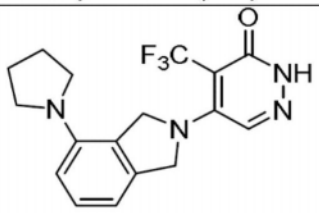
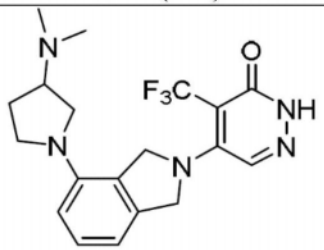
[2374]

	5-(4-((1-(吡啶-4-基)乙基)氨基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	
272	 4-乙基-5-(4-(哌啶-4-基氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	341.20
273	 5-(4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	330.10
274	 5-(6-氟-4-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	330.10
275	 5-(1-(氨基甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	311.10

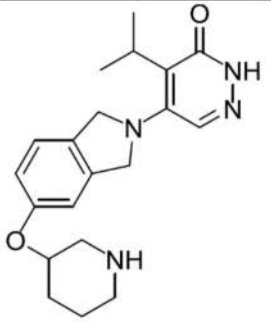
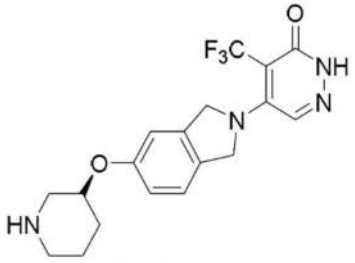
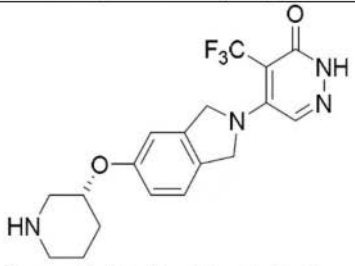
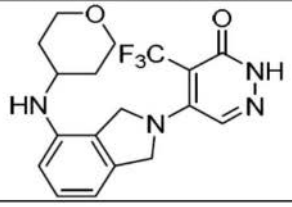
[2375]

276	 N-甲基-N-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲基)乙酰胺	367.10
277	 N,N-二甲基-2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-4-甲酰胺	353.10
278	 5-(4-(1-羟基乙基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	326.15
279	 5-(5-氟-6-(哌啶-4-基氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	399.25
280	 5-(1,3-二氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	283.00

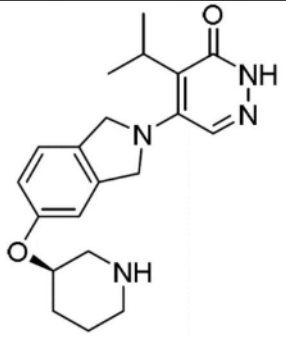
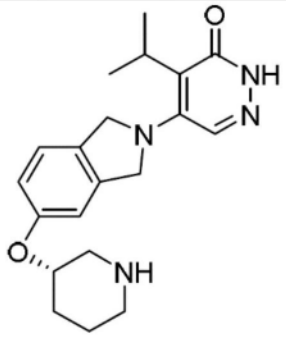
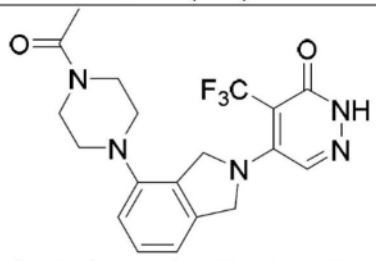
[2376]

281	 5-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	408.30
282	 5-(4-(甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	395.15
283	 5-(4-氟-7-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	360.15
284	 5-(4-(吡咯烷-1-基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	351.15
285	 5-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	394.20

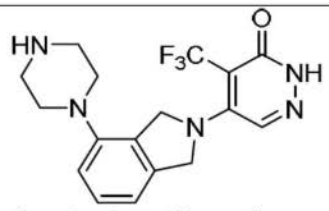
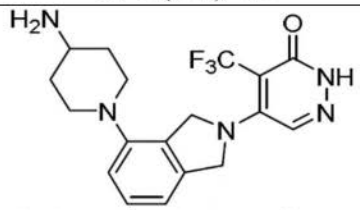
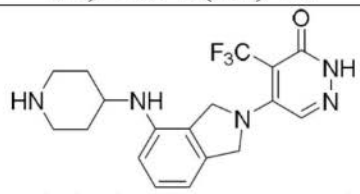
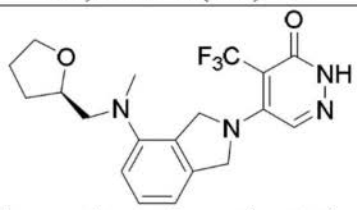
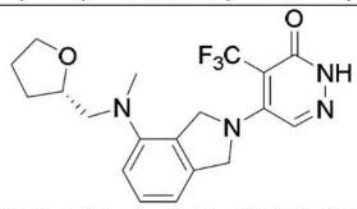
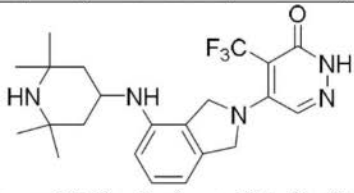
[2377]

286	 5-(4-氟-7-(2-(N-吗啉基)乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	429.15
287	 4-异丙基-5-(5-(哌啶-3-基氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	355.15
288#	 (*R*)-5-(5-(哌啶-3-基氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	381.20
289#	 (*S*)-5-(5-(哌啶-3-基氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	381.20
290		381.15

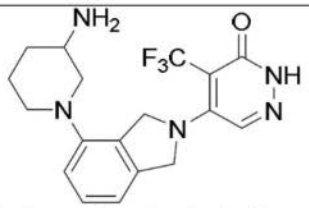
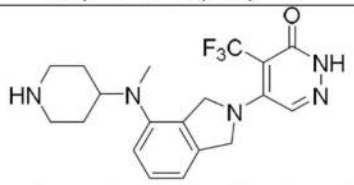
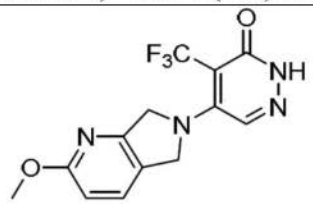
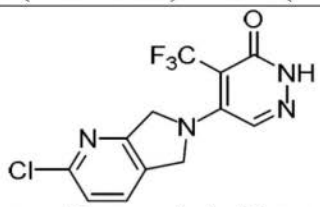
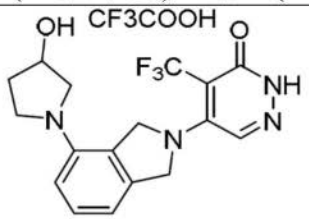
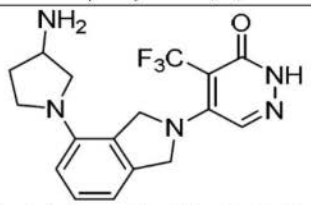
[2378]

	5-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	
291	 5-(4-氟-7-(哌啶-4-基氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	399.14
292#	 (*R*)-4-异丙基-5-(5-(哌啶-3-基氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	355.20
293#	 (*S*)-4-异丙基-5-(5-(哌啶-3-基氧基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	355.20
294	 5-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	407.90

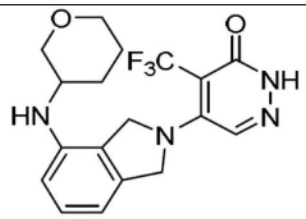
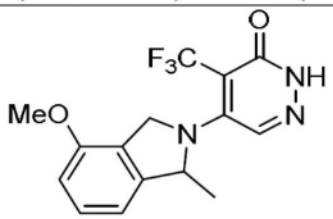
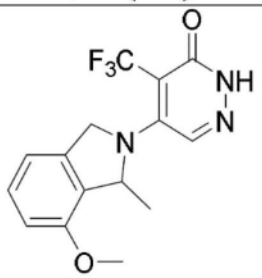
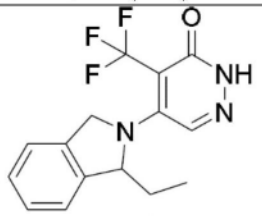
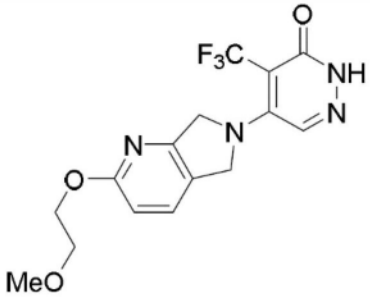
[2379]

295	 5-(4-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	365.95
296	 5-(4-(4-氨基哌啶-1-基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	379.90
297	 5-(4-(哌啶-4-基氨基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	380.10
298#	 (*R*)-5-(4-(甲基((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	394.10
299#	 (*S*)-5-(4-(甲基((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	394.10
300	 5-(4-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	436.25

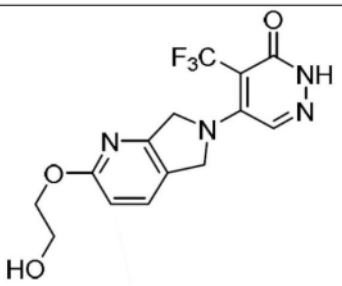
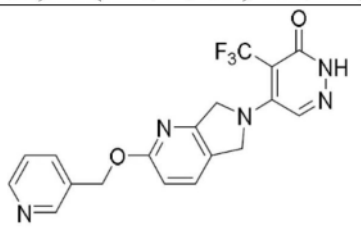
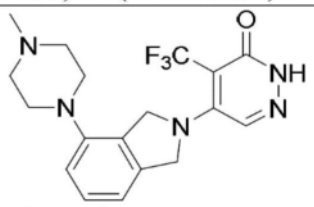
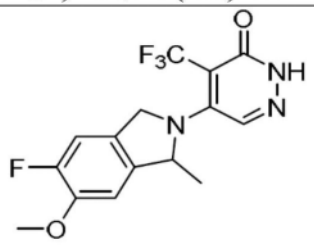
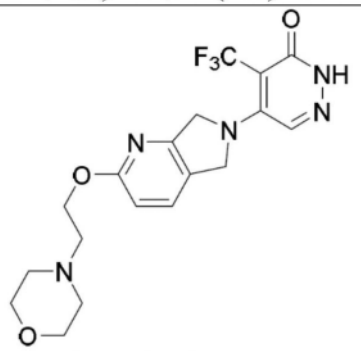
[2380]

301	 5-(4-(3-氨基哌啶-1-基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	380.15
302	 5-(4-(甲基(哌啶-4-基)氨基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	394.20
303	 5-(2-甲氧基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	313.10
304	 5-(2-氯-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	317.05
305	 5-(4-(3-羟基吡咯烷-1-基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮2,2,2-三氟乙酸	367.10
306	 5-(4-(3-氨基吡咯烷-1-基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	365.90

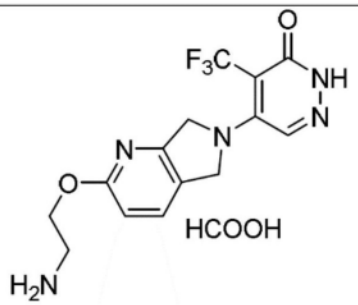
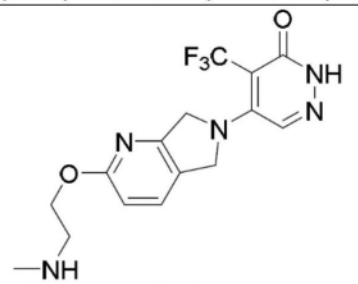
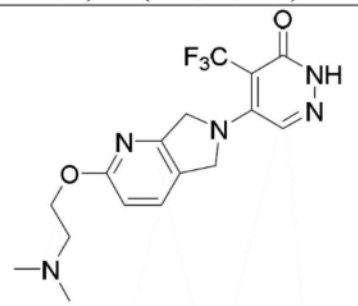
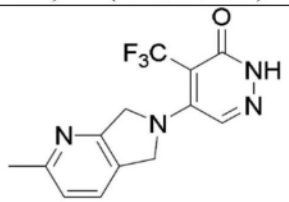
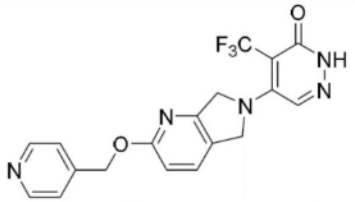
[2381]

307	 5-(4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	380.85
308	 5-(4-甲氧基-1-甲基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	326.00
309	 5-(7-甲氧基-1-甲基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	326.00
310	 5-(1-乙基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	310.10
311	 5-(2-(2-甲氧基乙氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	356.80

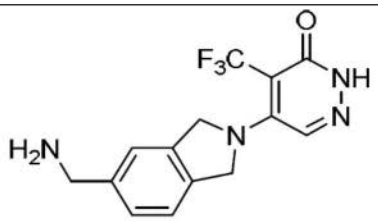
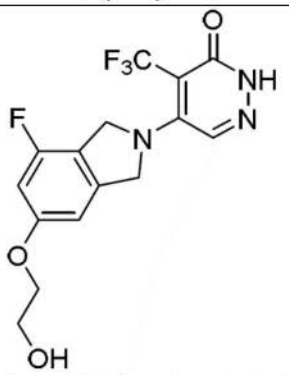
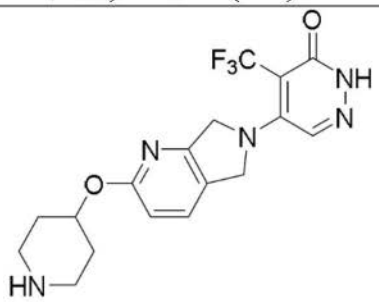
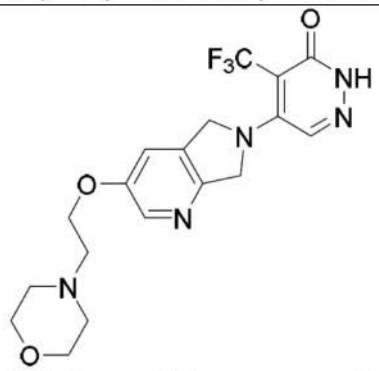
[2382]

312	 5-(2-(2-羟基乙氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	343.10
313	 5-(2-(吡啶-3-基甲氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	390.05
314	 5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	379.85
315	 5-(5-氟-6-甲氧基-1-甲基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	344.10
316	 5-(2-(2-(N-吗啉基)乙氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	412.10

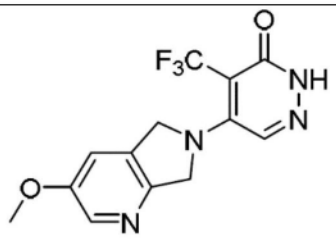
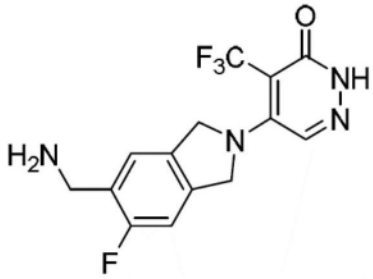
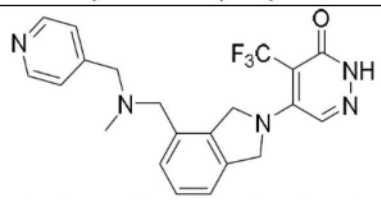
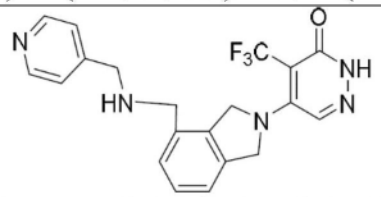
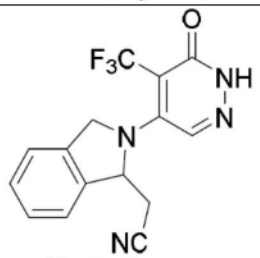
[2383]

317	 5-(2-(2-氨基乙氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮甲酸	341.85
318	 5-(2-(2-(甲基氨基)乙氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	356.10
319	 5-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	369.80
320	 5-(2-甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	297.05
321	 5-(2-(吡啶-4-基甲氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	390.05

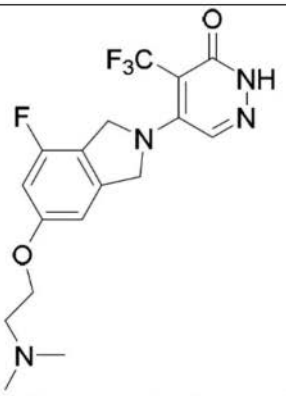
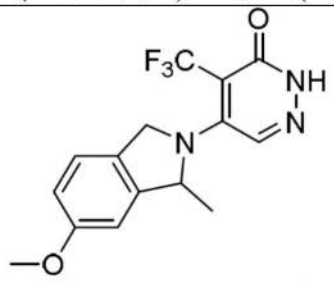
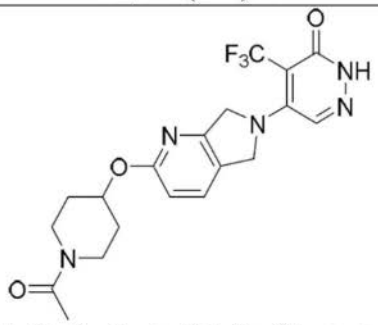
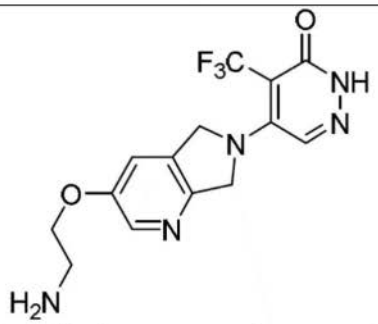
[2384]

322	 5-(5-(氨基甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	311.15
323	 5-(4-氟-6-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	359.85
324	 5-(2-(哌啶-4-基氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	381.85
325	 5-(3-(2-(N-吗啉基)乙氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	412.10

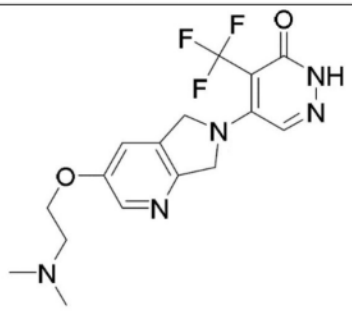
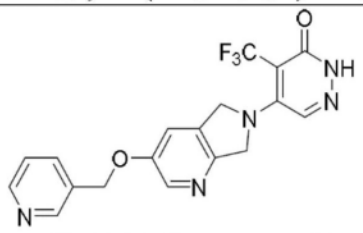
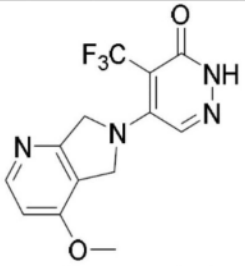
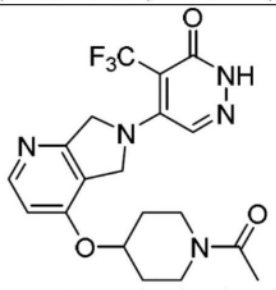
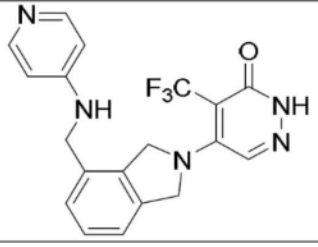
[2385]

326	 5-(3-甲氧基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	313.05
327	 5-(5-(氨基甲基)-6-氟异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	329.20
328	 5-(4-((甲基(吡啶-4-基甲基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	416.15
329	 5-(4-(((吡啶-4-基甲基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	402.15
330	 2-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)乙腈	321.05

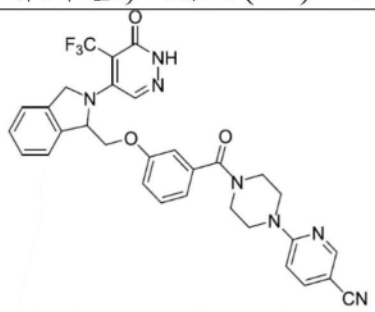
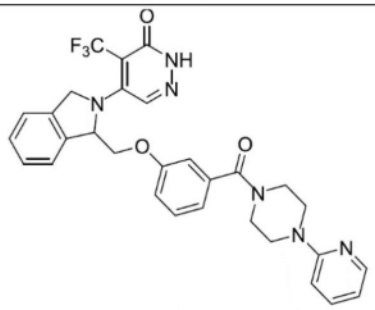
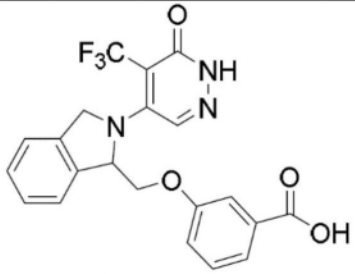
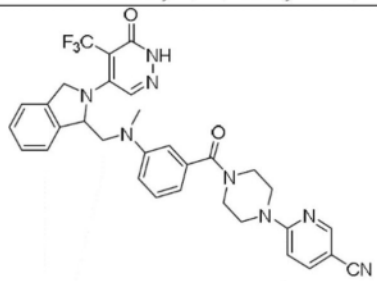
[2386]

331	 5-(6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-氟异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	387.10
332	 5-(6-甲氧基-1-甲基异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	326.20
333	 5-(2-((1-乙酰基哌啶-4-基)氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	424.10
334	 5-(3-(2-氨基乙氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	342.10

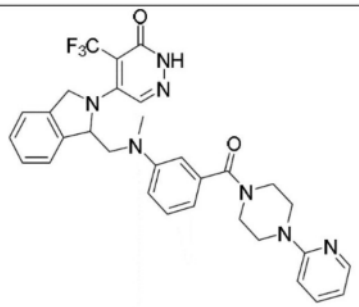
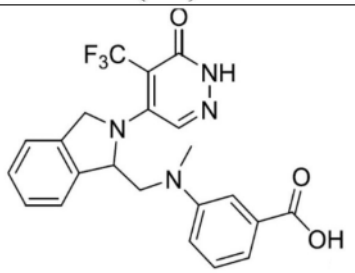
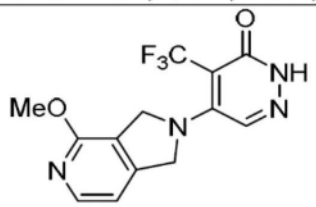
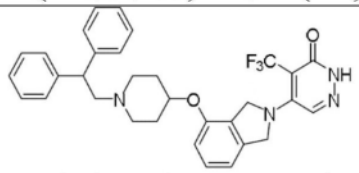
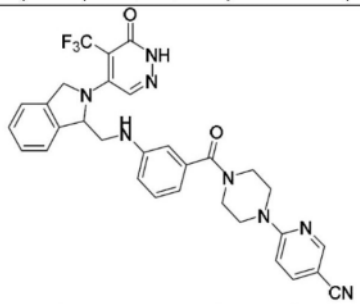
[2387]

335	 5-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	370.10
336	 5-(3-(吡啶-3-基甲氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	390.05
337	 5-(4-甲氧基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	313.05
338	 5-(4-((1-乙酰基哌啶-4-基)氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	424.15
339		388.10

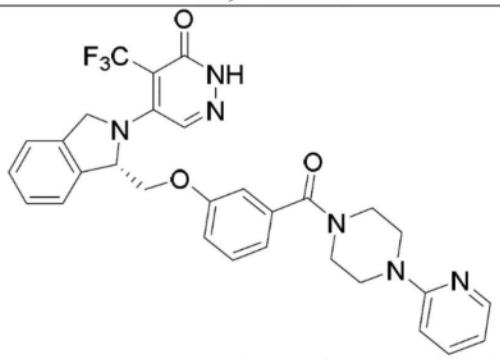
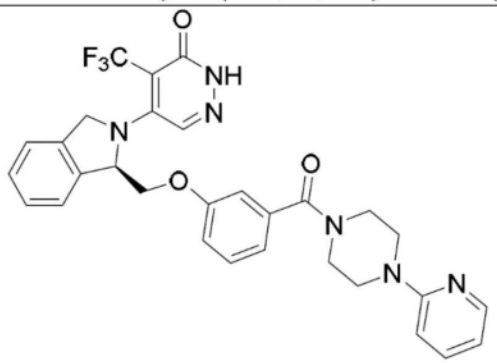
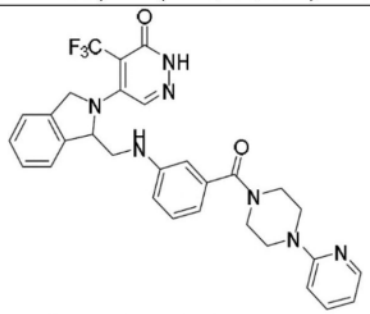
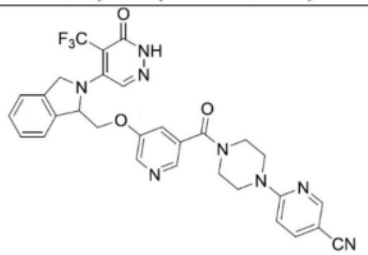
[2388]

	5-(4-((吡啶-4-基氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	
340	 6-(4-(3-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	602.05
341	 5-(1-((3-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	577.15
342	 3-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)苯甲酸	432.00
343	 6-(4-(3-(甲基((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲基)氨基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	614.85

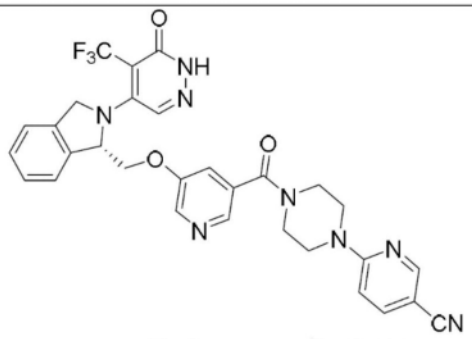
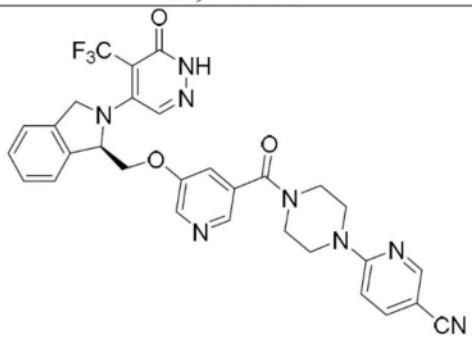
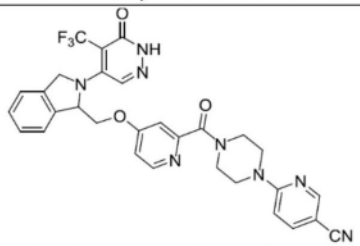
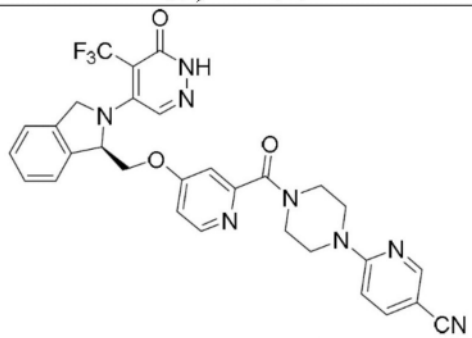
[2389]

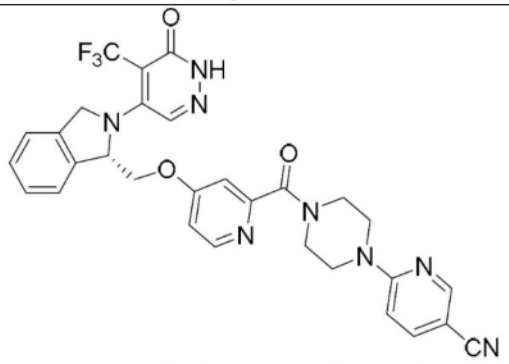
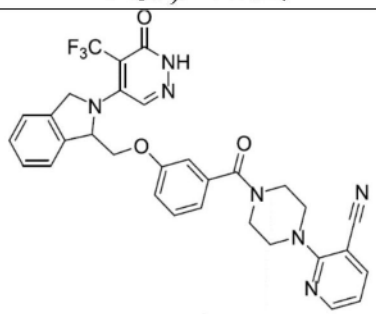
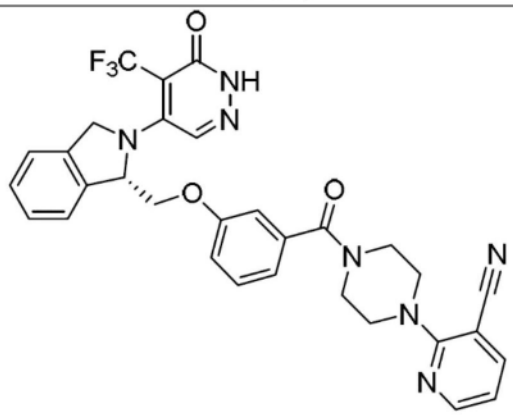
344	 5-(1-((甲基(3-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	590.30
345	 3-(甲基((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲基)氨基)苯甲酸	445.05
346	 5-(4-甲氧基-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	313.10
347	 5-(4-((1-(2,2-二苯基乙基)哌啶-4-基)氧基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	561.10
348	 6-(4-(3-(((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲基)氨基)苯甲酰基)哌嗪	601.10

[2390]

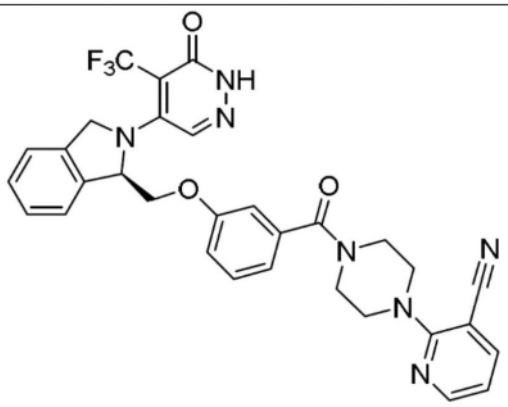
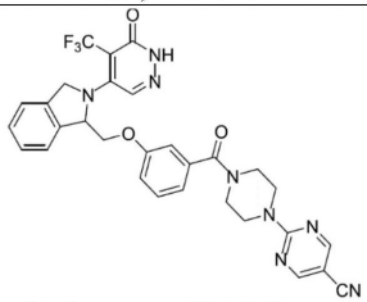
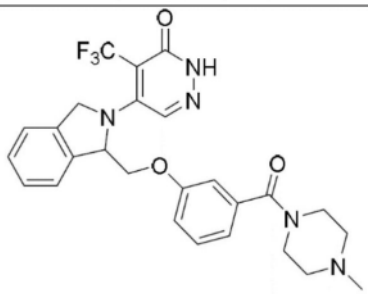
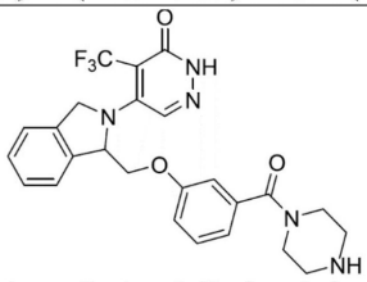
	-1-基)烟碱腈	
349*	 (*S*)-5-(1-((3-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	557.10
350*	 (*R*)-5-(1-((3-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	557.10
351	 5-(1-(((3-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	576.25
352	 6-(4-(5-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)烟碱酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	603.10

[2391]

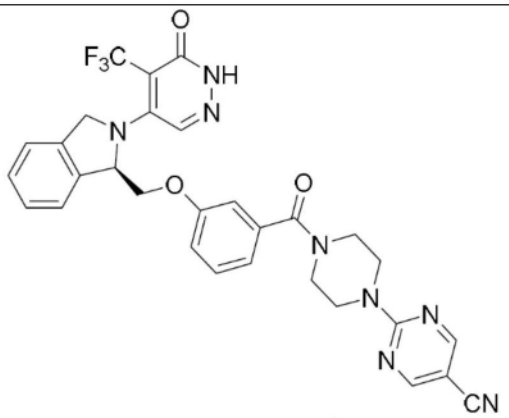
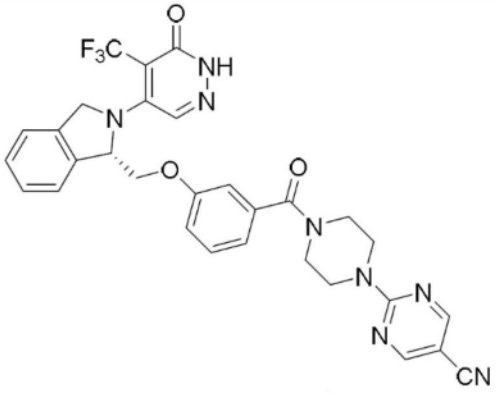
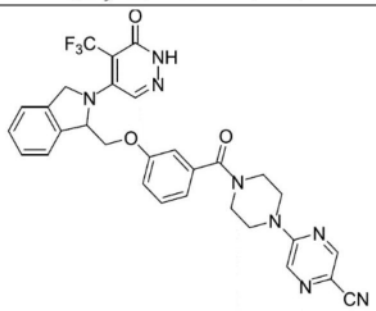
353*	 (*S*)-6-(4-(5-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)烟碱酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	603.10
354*	 (*R*)-6-(4-(5-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)烟碱酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	603.10
355	 6-(4-(4-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)吡啶甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	603.10
356*	 (*R*)-6-(4-(4-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)吡啶甲酰基)哌嗪	603.10

		-1-基)烟碱腈	
[2392]	**357***	 (*S*)-6-(4-(4-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)吡啶甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	603.10
	358	 2-(4-(3-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	602.10
	359*	 (*S*)-2-(4-(3-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	602.10

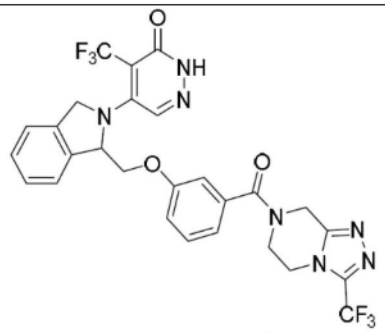
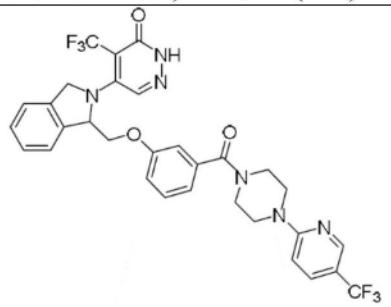
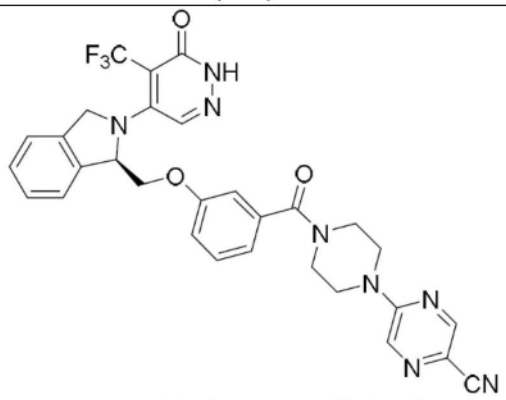
[2393]

360*	 (*R*)-2-(4-(3-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	602.10
361	 2-(4-(3-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈	603.00
362	 5-(1-((3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	514.10
363	 5-(1-((3-(哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	500.10

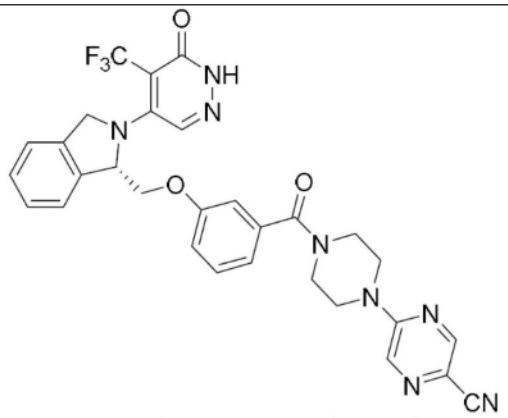
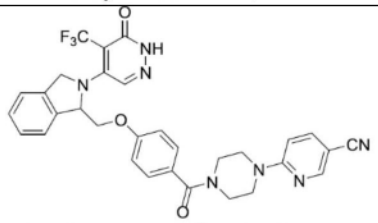
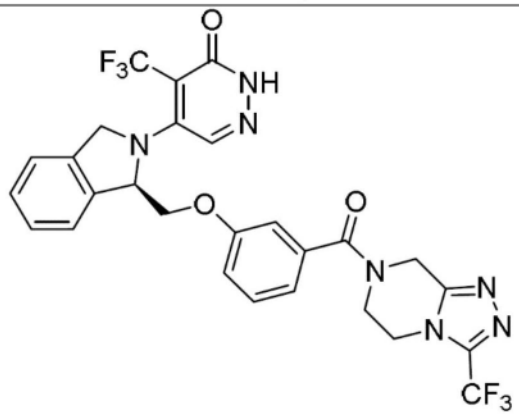
[2394]

364*	 (*R*)-2-(4-(3-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈	603.00
365*	 (*S*)-2-(4-(3-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈	603.00
366	 5-(4-(3-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲腈	603.20

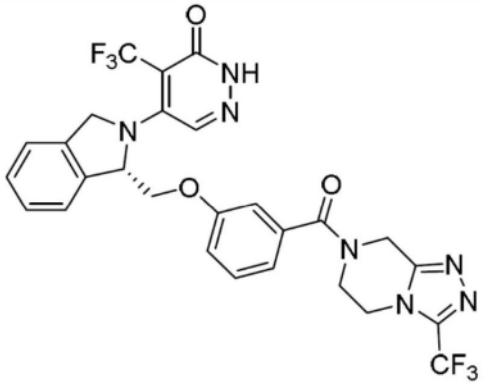
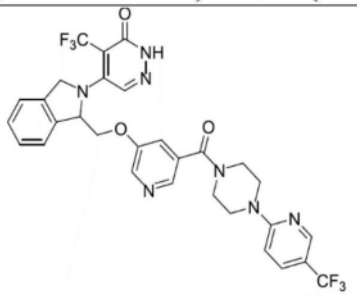
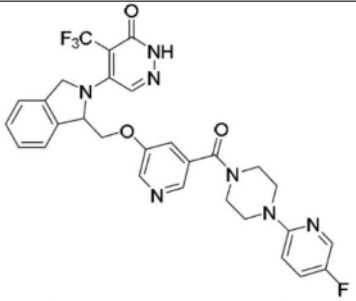
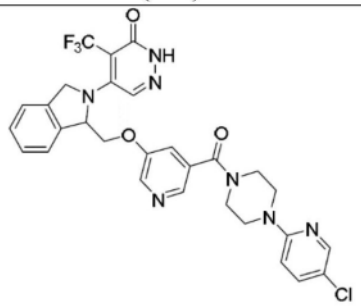
[2395]

367	 4-(三氟甲基)-5-(1-((3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	606.00
368	 4-(三氟甲基)-5-(1-((3-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	645.20
369*	 (*R*)-5-(4-(3-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲腈	603.20

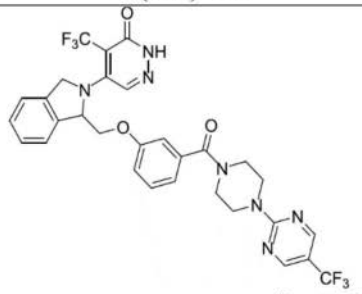
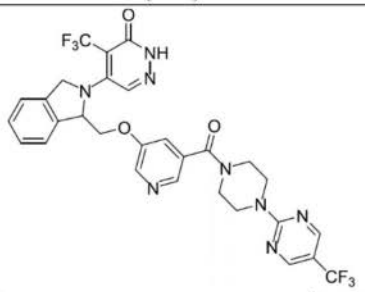
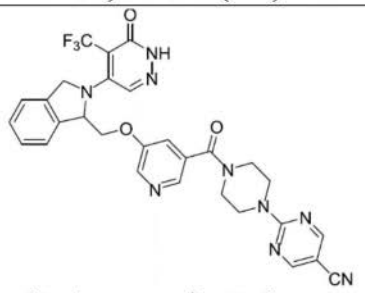
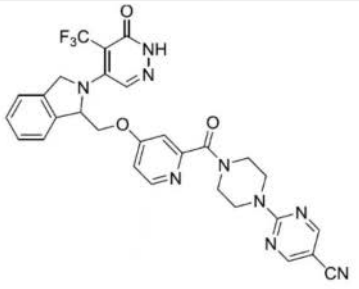
[2396]

370*	 (*S*)-5-(4-(3-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲腈	603.20
371	 6-(4-(4-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	602.20
372*	 (*R*)-4-(三氟甲基)-5-(1-((3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	606.00

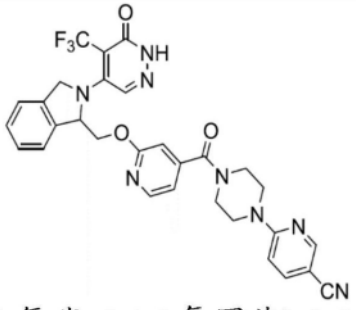
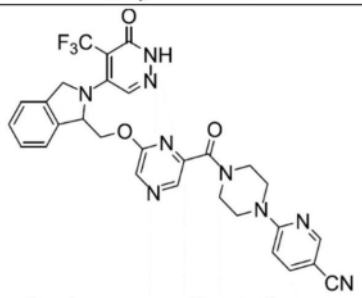
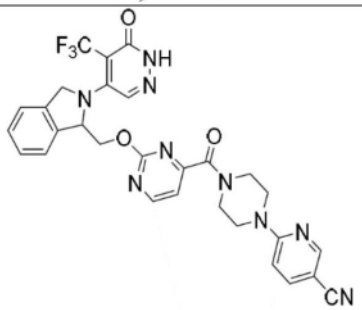
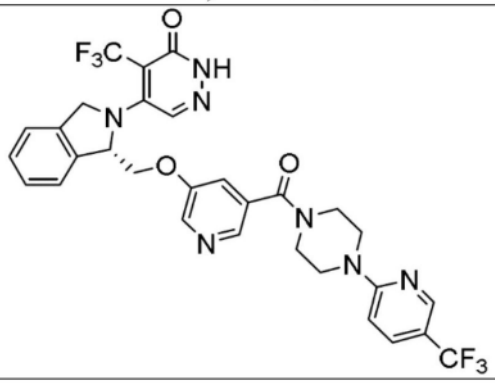
[2397]

373*	 (*S*)-4-(三氟甲基)-5-(1-((3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	606.00
374	 4-(三氟甲基)-5-(1-(((5-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	646.15
375	 5-(1-(((5-(4-(5-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	596.10
376	 5-(1-(((5-(4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)吡啶-3-	612.05

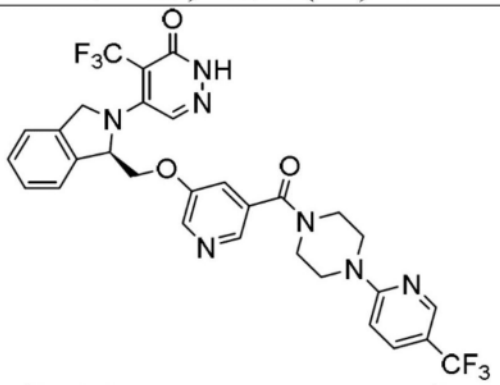
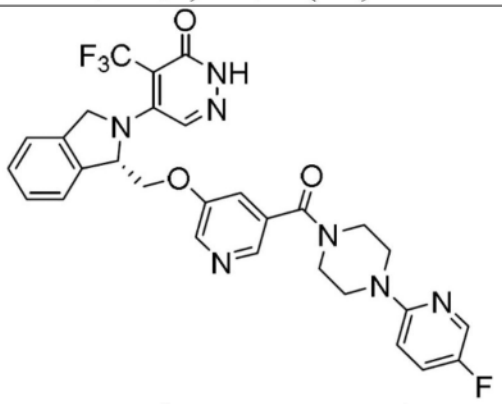
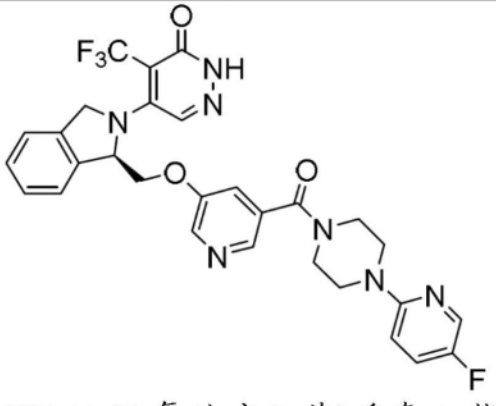
[2398]

	基)氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	
377	 4-(三氟甲基)-5-(1-((3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	646.25
378	 4-(三氟甲基)-5-(1-(((5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	647.05
379	 2-(4-(5-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)烟碱酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈	604.20
380	 2-(4-(4-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)吡啶甲酰基)哌嗪-1-	604.05

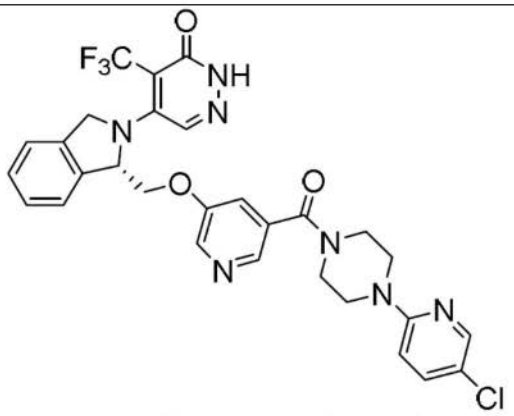
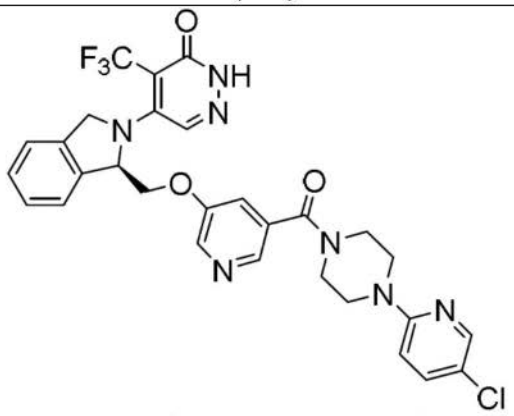
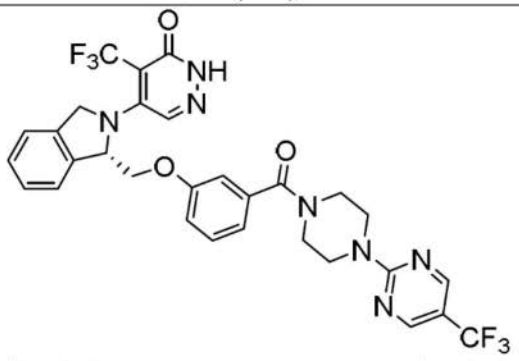
[2399]

	基)嘧啶-5-甲腈	
381	 6-(4-(2-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)异烟碱酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	603.10
382	 6-(4-(6-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)吡嗪-2-羰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	604.55
383	 6-(4-(2-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	604.20
384*		646.05

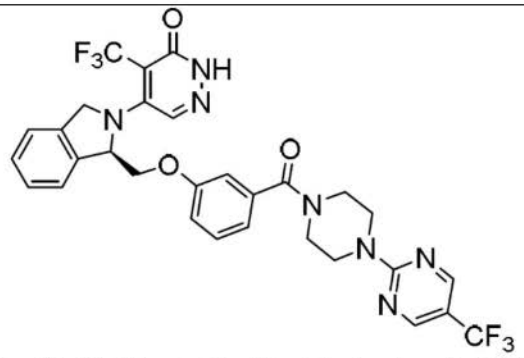
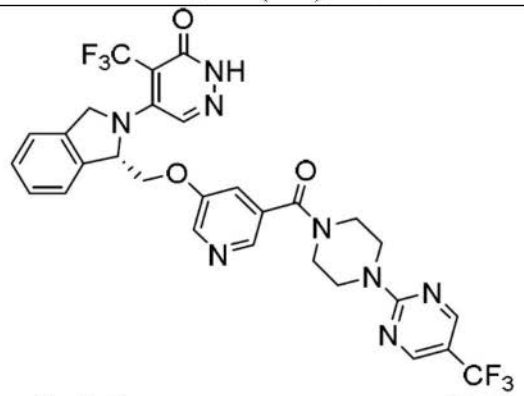
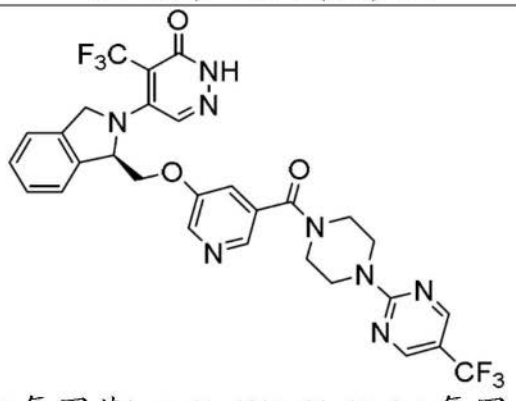
[2400]

	(*S*)-4-(三氟甲基)-5-(1-(((5-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	
385*	 (*R*)-4-(三氟甲基)-5-(1-(((5-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	646.05
386*	 (*S*)-5-(1-(((5-(4-(5-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	596.50
387*	 (*R*)-5-(1-(((5-(4-(5-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	596.50

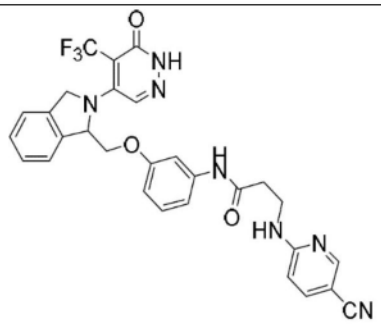
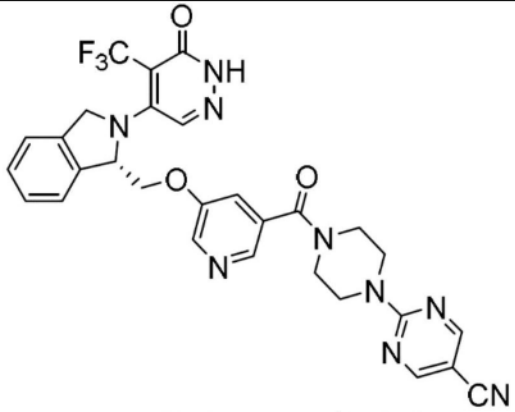
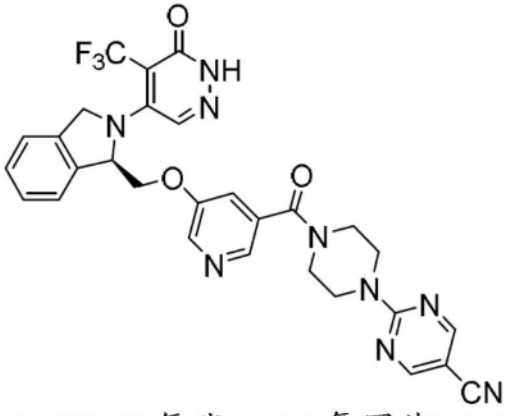
[2401]

388*	 (*S*)-5-(1-(((5-(4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	612.05
389*	 (*R*)-5-(1-(((5-(4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	612.05
390*	 (*S*)-4-(三氟甲基)-5-(1-((3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	646.25

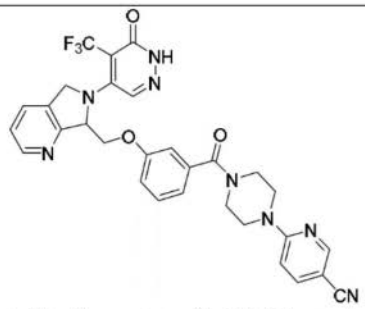
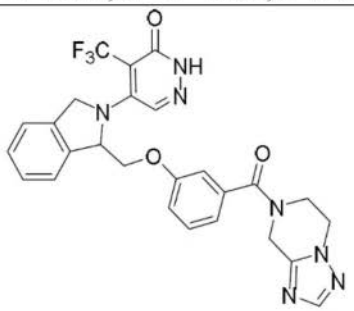
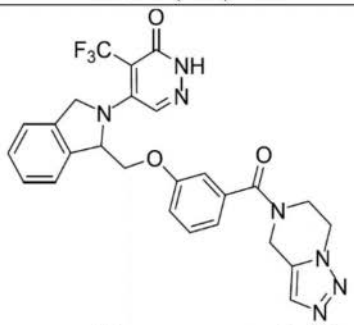
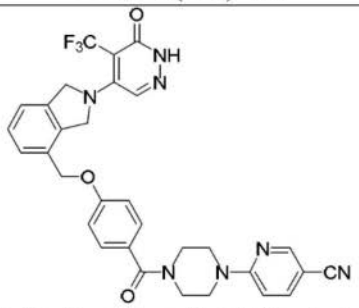
[2402]

391*	 (*R*)-4-(三氟甲基)-5-(1-((3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	646.25
392*	 (*S*)-4-(三氟甲基)-5-(1-(((5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	647.05
393*	 (*R*)-4-(三氟甲基)-5-(1-(((5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	647.05

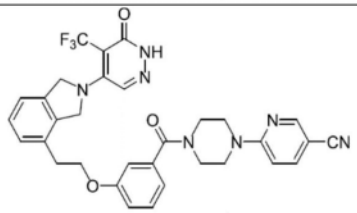
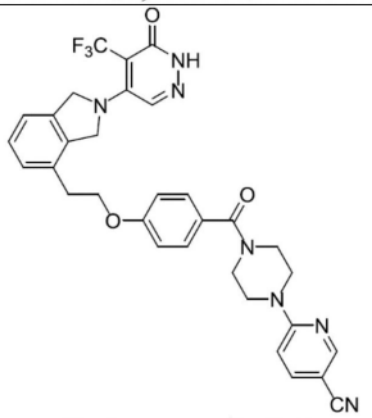
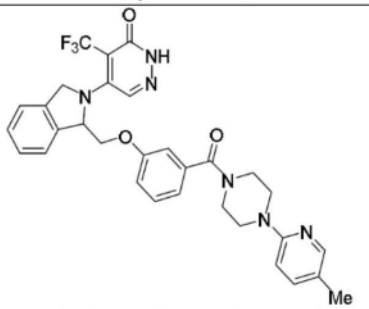
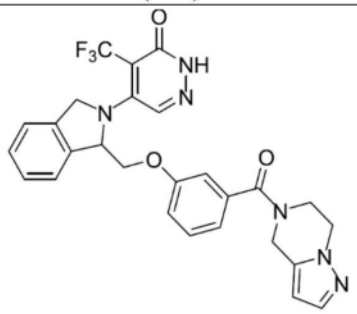
[2403]

394	 3-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-N-(3-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)苯基)丙酰胺	576.20
395*	 (*S*)-2-(4-(5-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)烟碱酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈	604.20
396*	 (*R*)-2-(4-(5-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)烟碱酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈	604.20

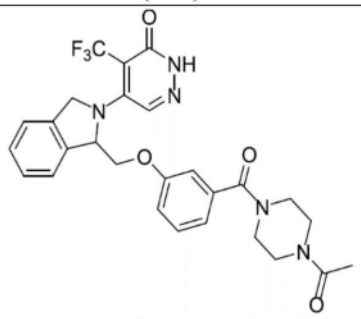
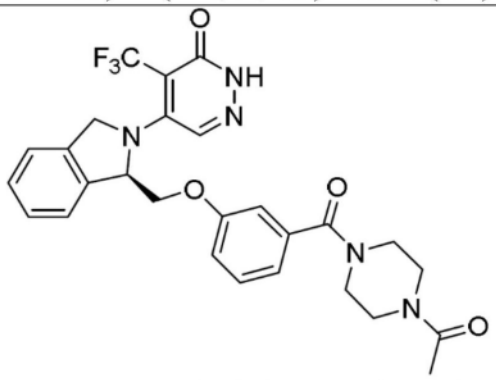
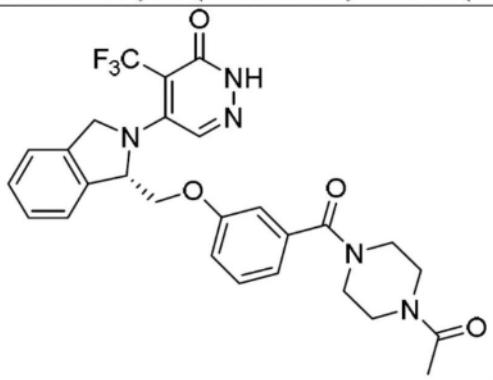
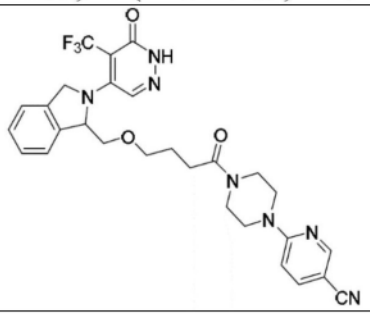
[2404]

397	 6-(4-(3-((6-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	603.05
398	 5-(1-((3-(5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	538.10
399	 5-(1-((3-(4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	538.10
400	 6-(4-(4-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-4-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)	602.60

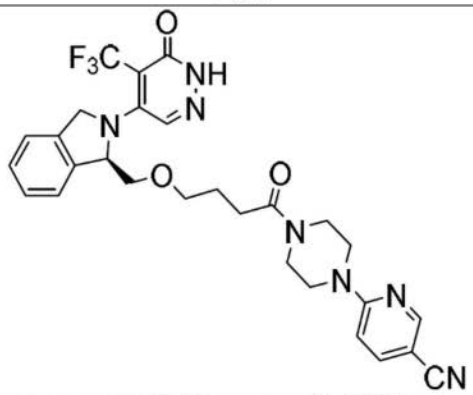
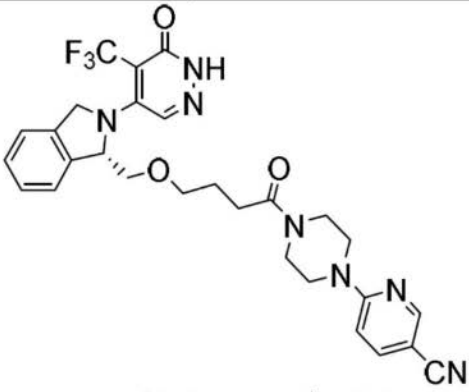
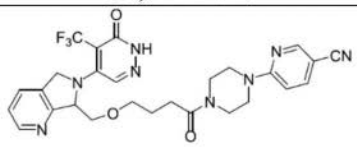
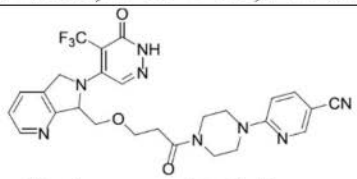
[2405]

	烟碱腈	
401	 6-(4-(3-(2-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-4-基)乙氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	616.60
402	 6-(4-(4-(2-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-4-基)乙氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	616.20
403	 5-(1-((3-(4-(5-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	591.25
404	 5-(1-((3-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-羰基)	537.10

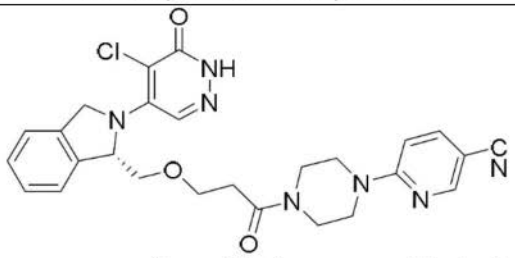
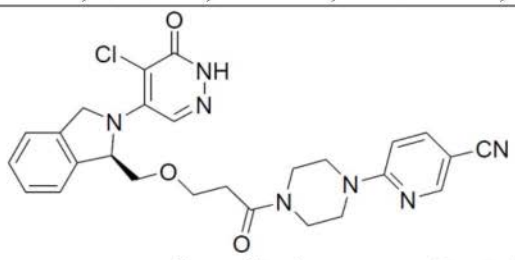
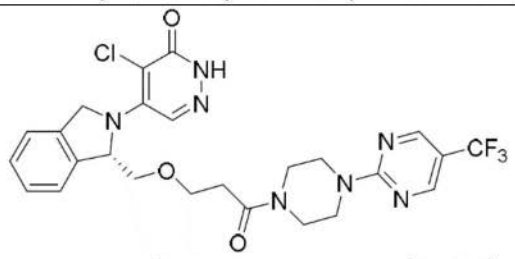
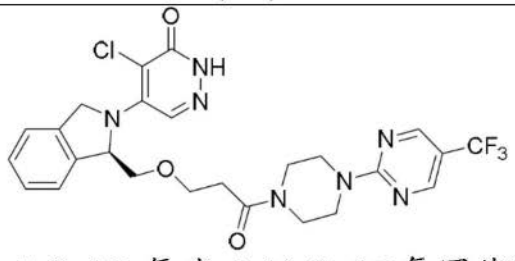
[2406]

	苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	
405	 5-(1-((3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	542.10
406*	 (*R*)-5-(1-((3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	542.10
407*	 (*S*)-5-(1-((3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	542.10
408		568.20

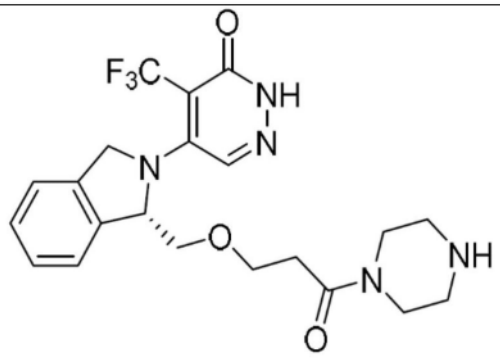
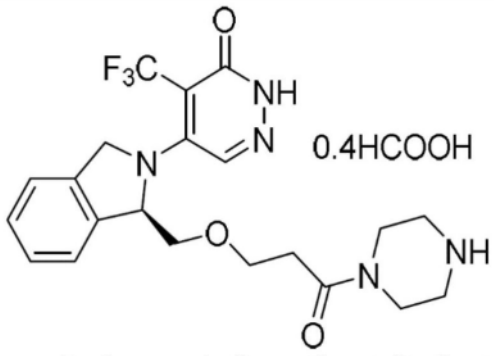
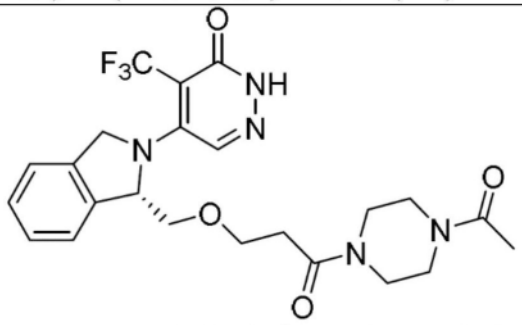
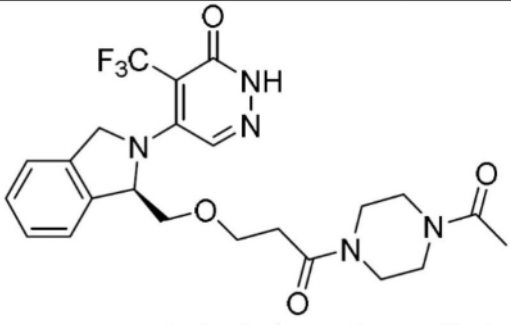
[2407]

	6-(4-(4-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)丁酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	
409*	 (*R*)-6-(4-(4-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)丁酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	568.20
410*	 (*S*)-6-(4-(4-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)丁酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	568.20
411	 6-(4-(4-((6-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-基)甲氧基)丁酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	569.10
412	 6-(4-(3-((6-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-基)甲氧基)	555.10

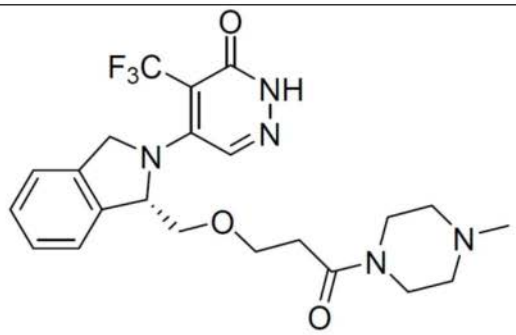
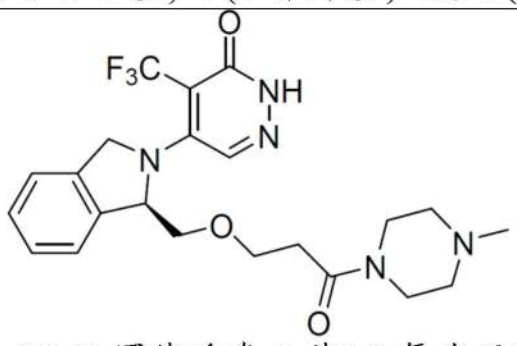
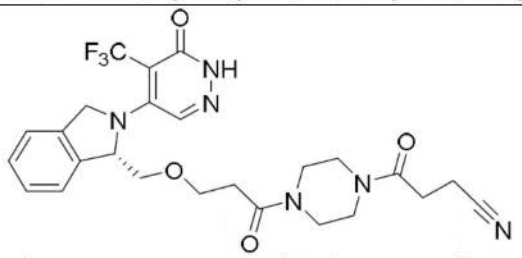
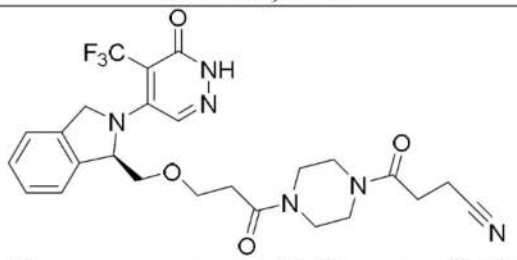
[2408]

	丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	
413*	 (*S*)-6-(4-(3-((2-(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	520.10
414*	 (*R*)-6-(4-(3-((2-(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	520.10
415*	 (*S*)-4-氯-5-(1-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	564.10
416*	 (*R*)-4-氯-5-(1-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)哒嗪-3(2H)-酮	564.10

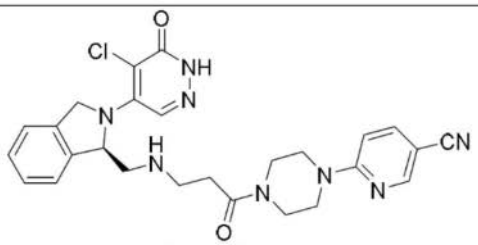
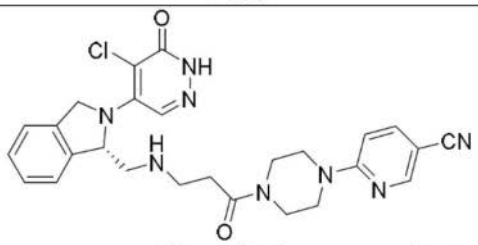
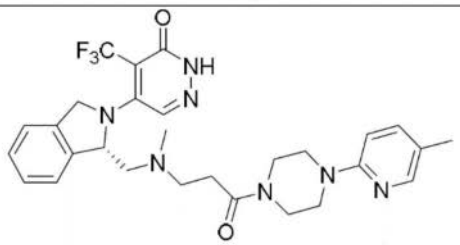
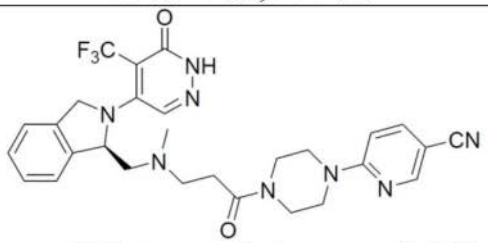
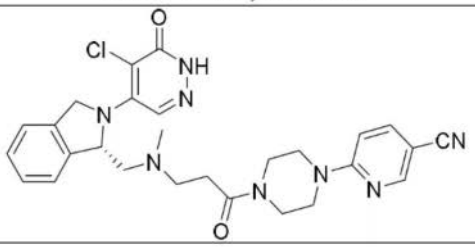
[2409]

417*	 (*S*)-5-(1-((3-氧代-3-(哌嗪-1-基)丙氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	452.05
418*	 (*R*)-5-(1-((3-氧代-3-(哌嗪-1-基)丙氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮0.4甲酸	452.05
419*	 (*S*)-5-(1-((3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	494.15
420*	 (*R*)-5-(1-((3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	494.15

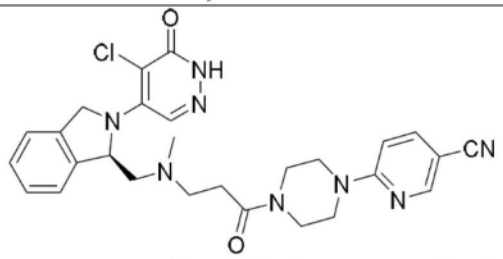
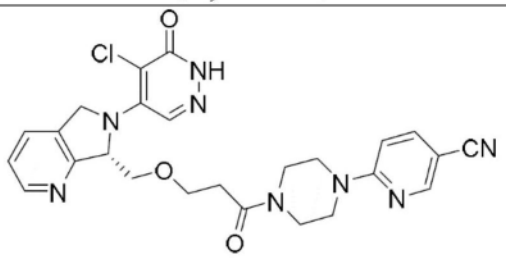
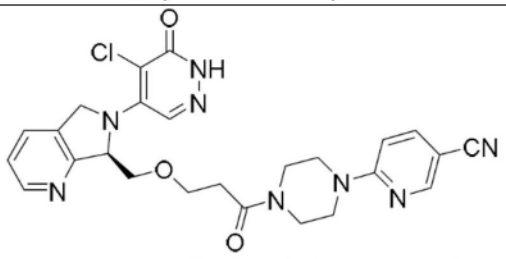
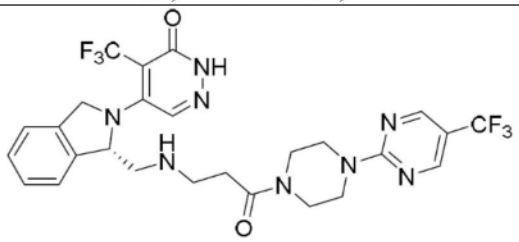
[2410]

421*	 (*S*)-5-(1-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	466.15
422*	 (*R*)-5-(1-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	466.15
423*	 (*S*)-4-氧代-4-(4-(3-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丁腈	533.20
424*	 (*R*)-4-氧代-4-(4-(3-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丁腈	533.20

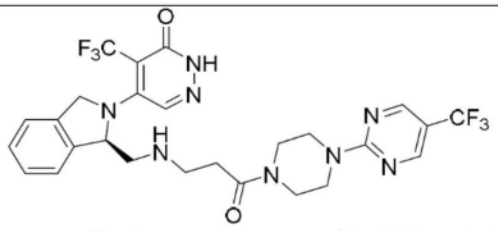
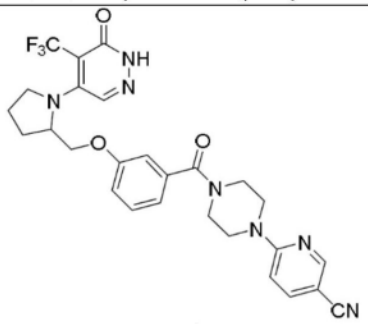
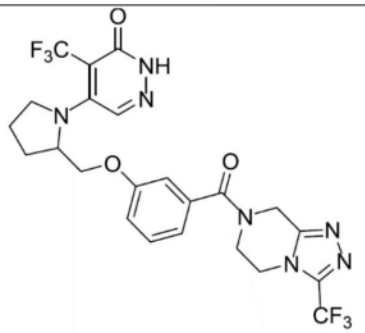
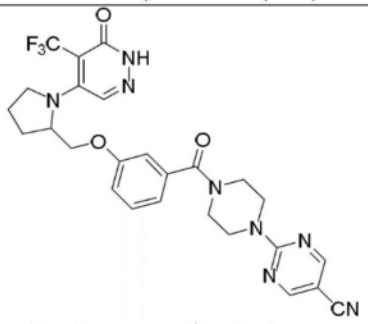
[2411]

425*	 (*R*)-6-(4-(3-(((2-(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	519.10
426*	 (*S*)-6-(4-(3-(((2-(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	519.10
427*	 (*S*)-6-(4-(3-(甲基((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	567.30
428*	 (*R*)-6-(4-(3-(甲基((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	567.30
429*		533.20

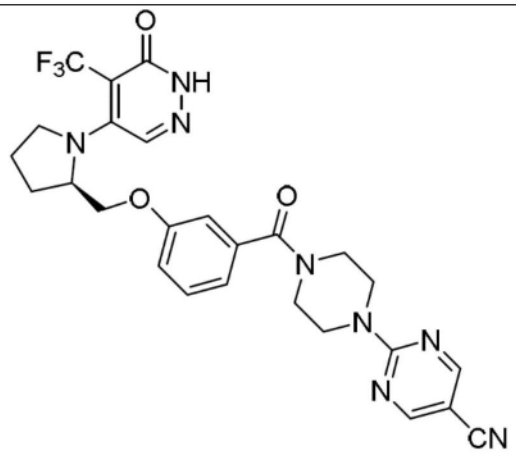
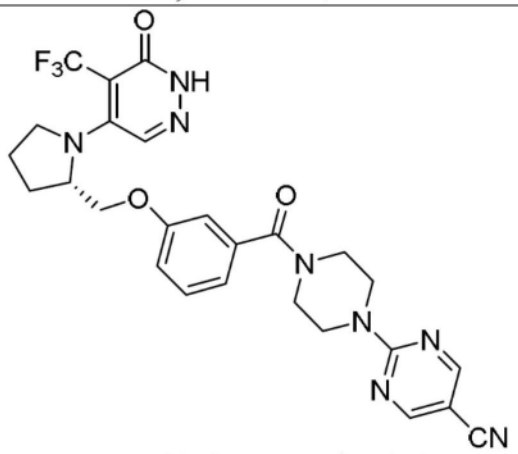
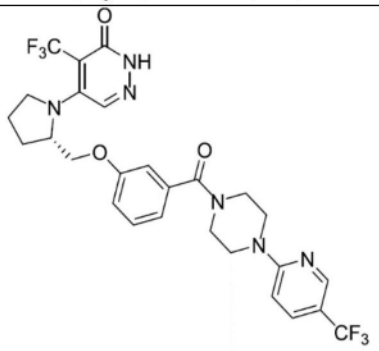
[2412]

	(*S*)-6-(4-(3-(((2-(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲基)(甲基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	
430*	 (*R*)-6-(4-(3-(((2-(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-1-基)甲基)(甲基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	533.20
431*	 (*S*)-6-(4-(3-((6-(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	521.15
432*	 (*R*)-6-(4-(3-((6-(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	521.15
433*	 (*S*)-5-(1-(((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	597.25

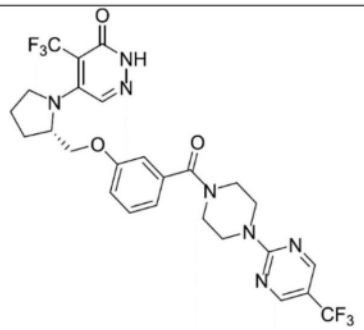
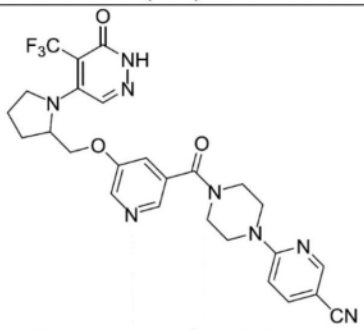
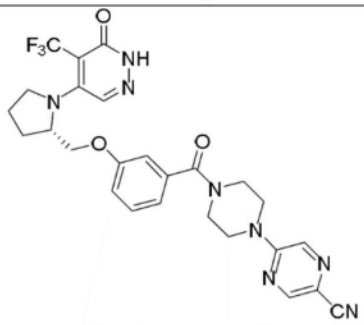
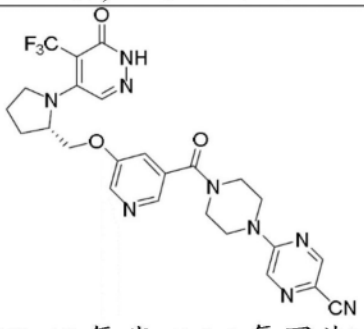
[2413]

434*	 (*R*)-5-(1-(((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	597.25
435	 6-(4-(3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	554.45
436	 4-(三氟甲基)-5-(2-((3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-羰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3(2H)-酮	558.05
437	 2-(4-(3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈	555.05

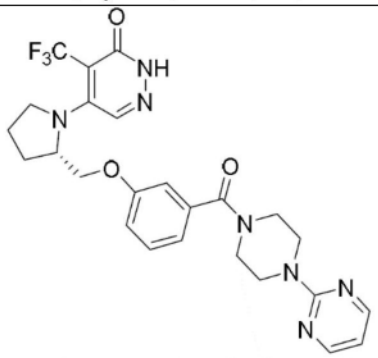
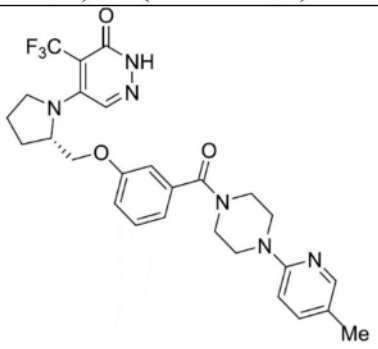
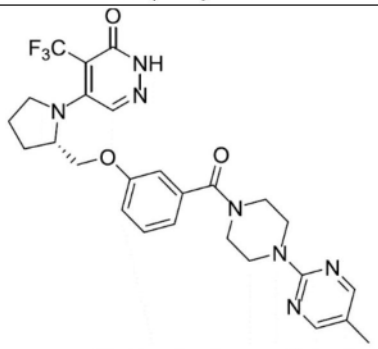
[2414]

438*	 (*R*)-2-(4-(3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈	555.10
439*	 (*S*)-2-(4-(3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈	555.10
440	 (*S*)-4-(三氟甲基)-5-(2-((3-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3(2H)-酮	597.05

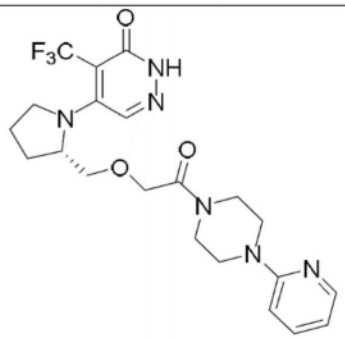
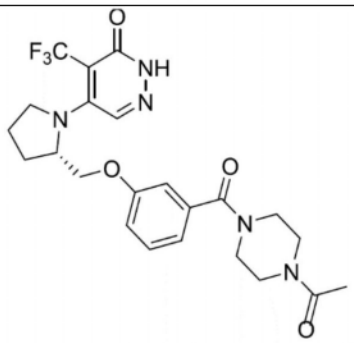
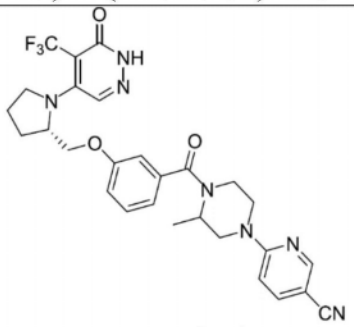
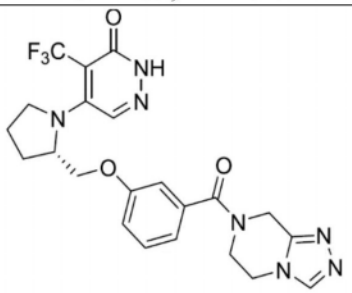
[2415]

441	 (*S*)-4-(三氟甲基)-5-(2-((3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3(2H)-酮	598.10
442	 6-(4-(5-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)烟碱酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	555.40
443	 (*S*)-5-(4-(3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲腈	555.05
444	 (*S*)-5-(4-(5-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒	556.05

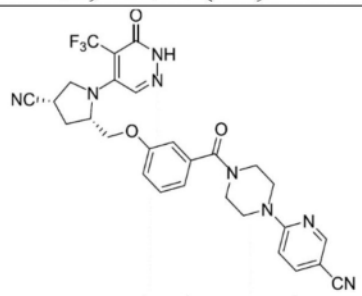
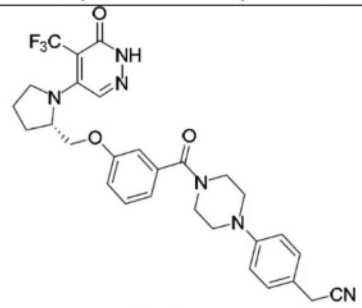
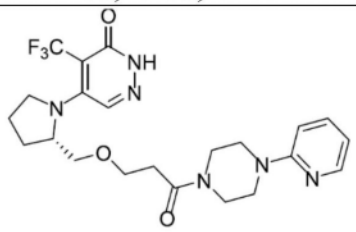
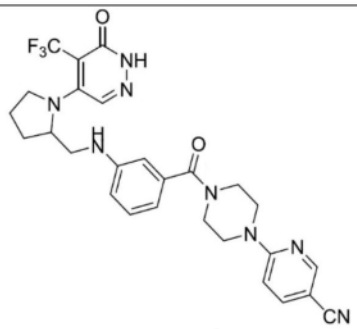
[2416]

	嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)烟碱酰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲腈	
445	 (*S*)-5-(2-((3-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	530.10
446	 (*S*)-5-(2-((3-(4-(5-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	543.15
447	 (*S*)-5-(2-((3-(4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	544.15

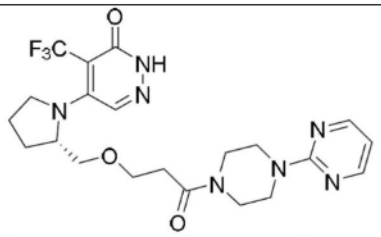
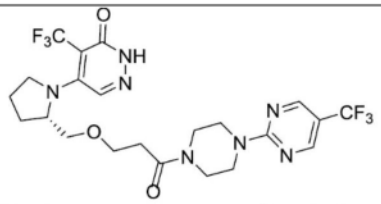
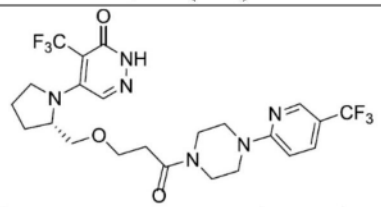
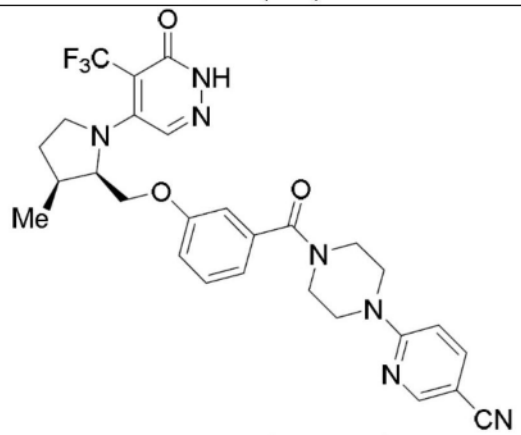
[2417]

448	 (S)-5-(2-((2-氧代-2-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	467.10
449	 (*S*)-5-(2-((3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	494.20
450	 6-(3-甲基-4-(3-(((S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	568.15
451	 (*S*)-5-(2-((3-(5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-羰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲	490.20

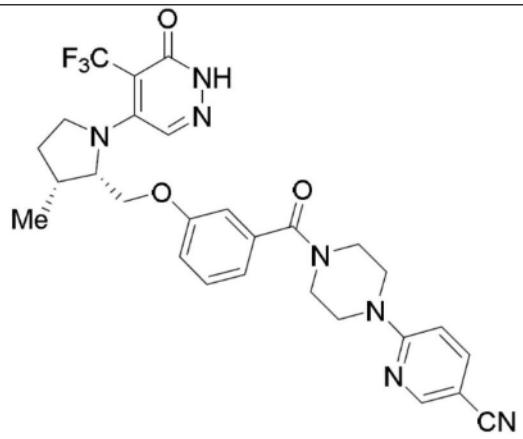
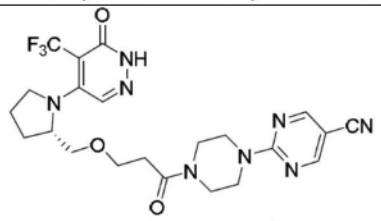
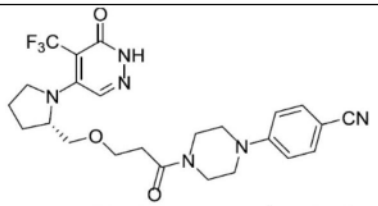
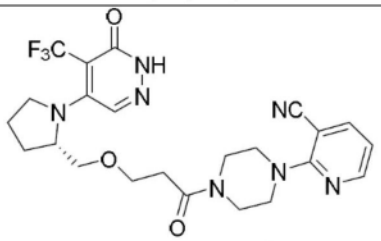
[2418]

	基)哒嗪-3(2H)-酮	
452	 6-(4-(3-(((2*S*,4*S*)-4-氰基-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	579.25
453	 (*S*)-2-(4-(4-(3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)苯基)乙腈	567.20
454	 (*S*)-5-(2-((3-氧代-3-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	481.10
455	 6-(4-(3-(((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	553.10

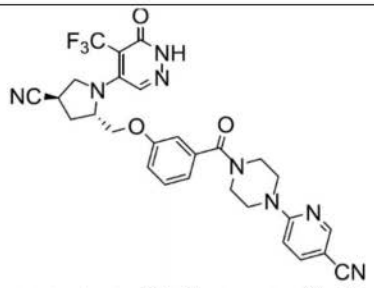
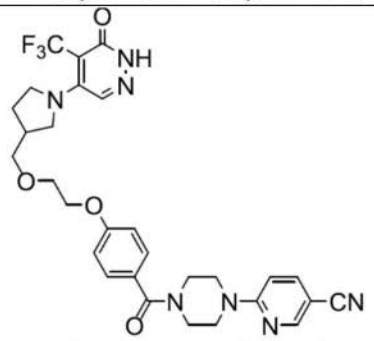
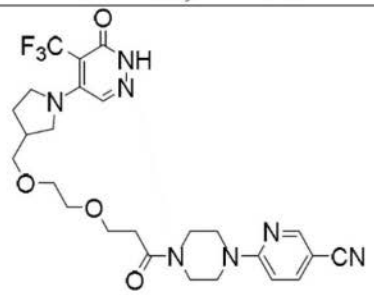
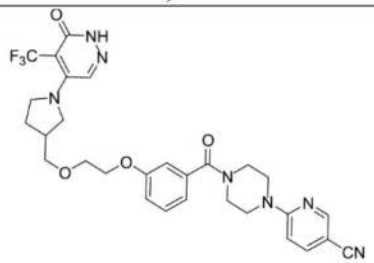
[2419]

456	 (*S*)-5-(2-((3-氧代-3-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	482.05
457	 (*S*)-5-(2-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	550.25
458	 (*S*)-5-(2-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	549.20
459*	 6-(4-(3-(((2R,3S)-3-甲基-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	568.25

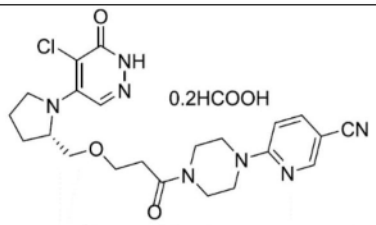
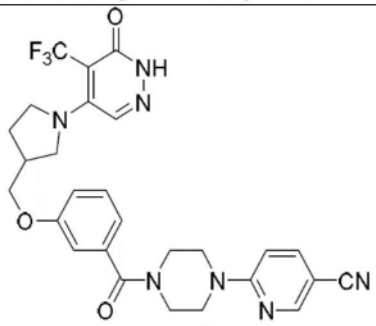
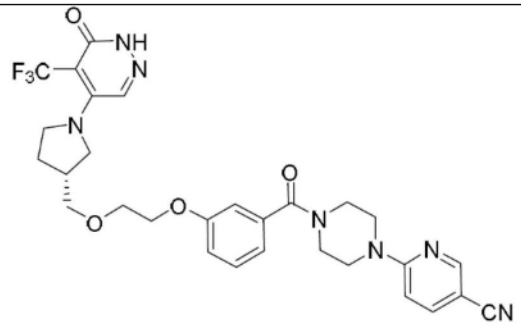
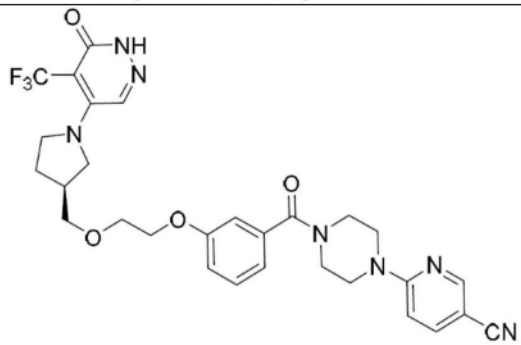
[2420]

460*	 6-(4-(3-(((2S,3*R*)-3-甲基-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	568.25
461	 (*S*)-2-(4-(3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈	507.10
462	 (*S*)-4-(4-(3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)苯甲腈	505.15
463	 (*S*)-2-(4-(3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	506.10

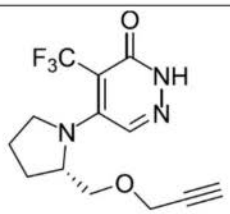
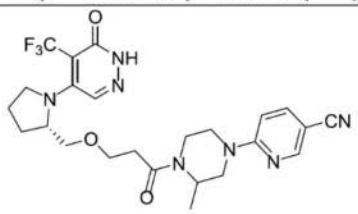
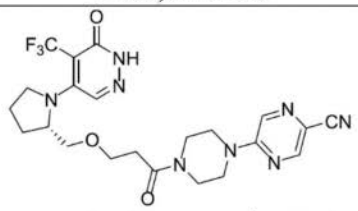
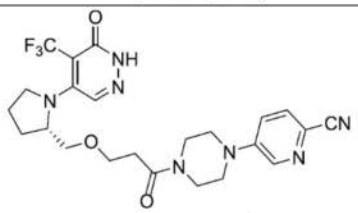
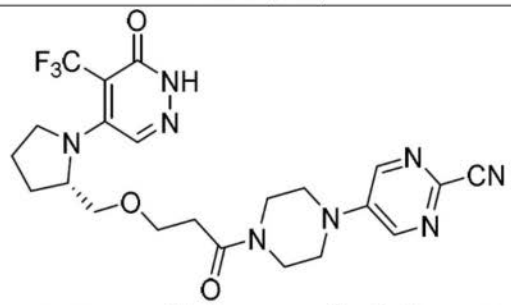
[2421]

464	 6-(4-(3-(((2*S*,4*R*)-4-氰基-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	579.15
465	 6-(4-(4-(2-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)乙氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	598.30
466	 6-(4-(3-(2-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	550.10
467	 6-(4-(3-(2-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)乙氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	598.20

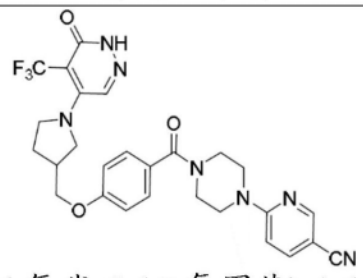
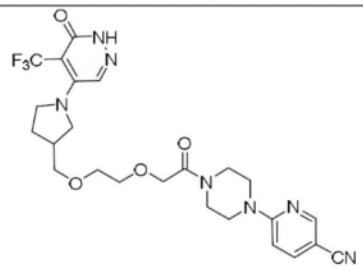
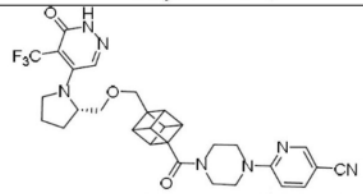
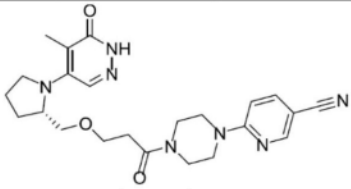
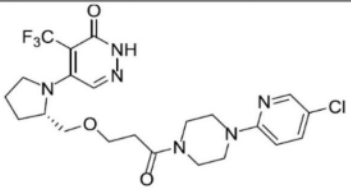
[2422]

468	 (*S*)-6-(4-(3-((1-(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	472.10
469	 6-(4-(3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	554.10
470*	 (*R*)-6-(4-(3-(2-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)乙氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	598.20
471*	 (*S*)-6-(4-(3-(2-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)乙氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	598.20

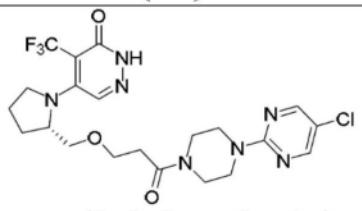
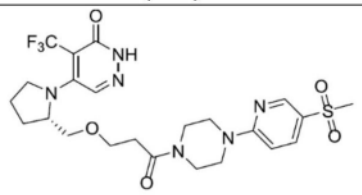
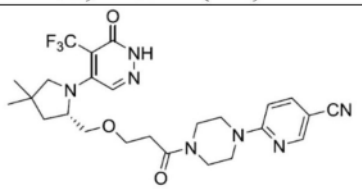
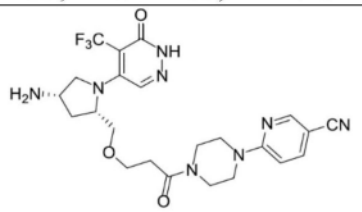
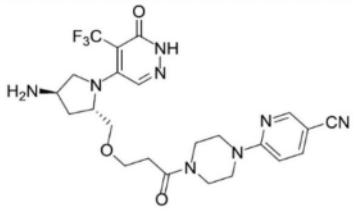
[2423]

472	 (*S*)-5-(2-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	302.10
473	 6-(3-甲基-4-(3-(((*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	520.30
474	 (*S*)-5-(4-(3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲腈	507.30
475	 (*S*)-5-(4-(3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)吡啶甲腈	506.15
476	 (*S*)-5-(4-(3-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)	507.20

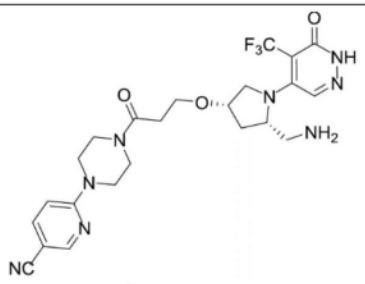
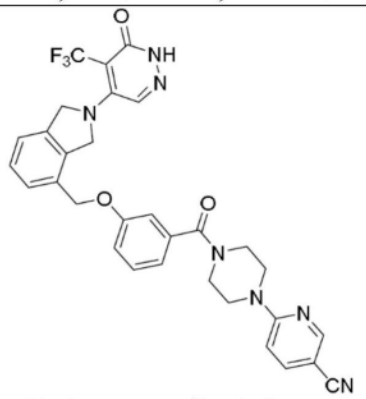
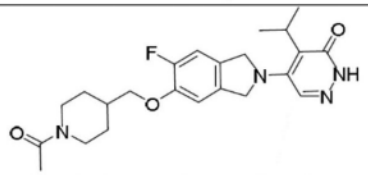
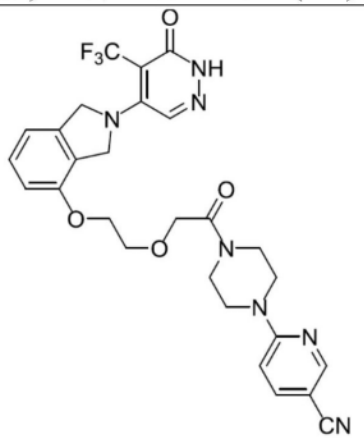
[2424]

	嘧啶-2-甲腈	
477	 6-(4-(4-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	554.15
478	 6-(4-(2-(2-((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)乙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	536.10
479	 (*S*)-6-(4-(4-(((1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)甲基)立方烷-1-羰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	594.10
480	 (*S*)-6-(4-(3-((1-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	452.15
481	 (*S*)-5-(2-((3-(4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪	515.25

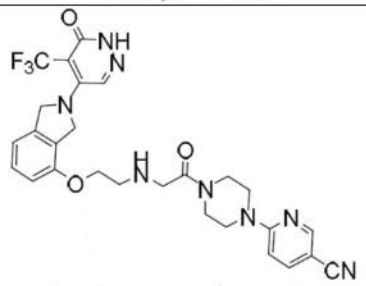
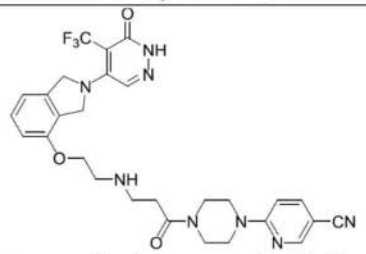
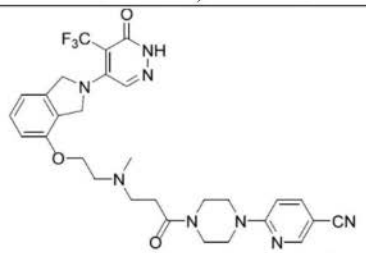
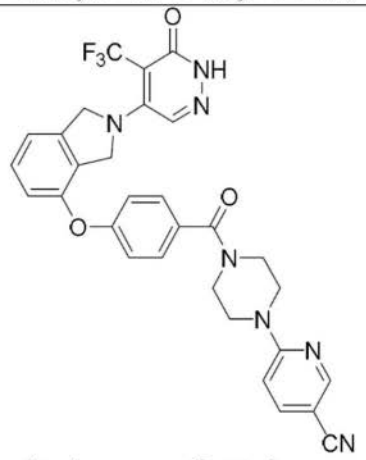
[2425]

	-3(2H)-酮	
482	 (*S*)-5-(2-((3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	516.10
483	 (*S*)-5-(2-((3-(4-(5-(甲磺酰基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	559.05
484	 (*S*)-6-(4-(3-((4,4-二甲基-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	534.15
485	 6-(4-(3-(((2*S*,4*S*)-4-氨基-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	521.25
486	 6-(4-(3-(((2*S*,4*R*)-4-氨基-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	521.25

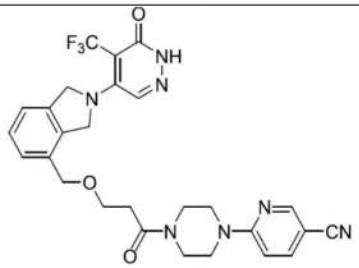
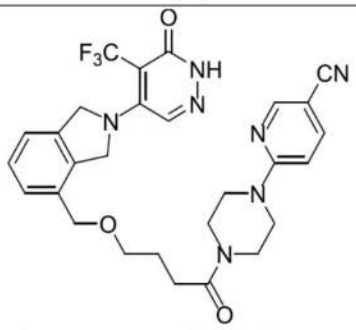
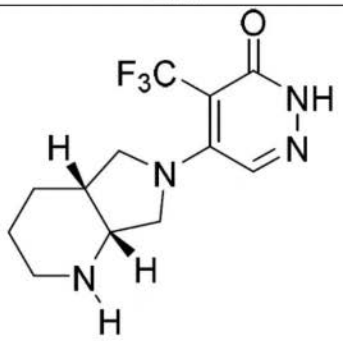
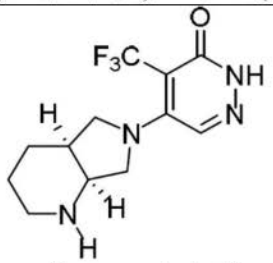
[2426]

487	 6-(4-(3-(((3*S*,5*S*)-5-(氨基甲基)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)吡咯烷-3-基)氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	521.25
488	 6-(4-(3-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-4-基)甲氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	602.10
489	 5-(5-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基)-6-氟异吲哚啉-2-基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮	429.2
490	 6-(4-(2-(2-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-4-基)氧基)乙氧基)乙酰基)哌嗪	570.15

[2427]

	-1-基)烟碱腈	
491	 6-(4-((2-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-4-基)氧基)乙基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	569.05
492	 6-(4-(3-((2-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-4-基)氧基)乙基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	583.25
493	 6-(4-(3-(甲基(2-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-4-基)氧基)乙基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	597.05
494	 6-(4-(4-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-	588.15

[2428]

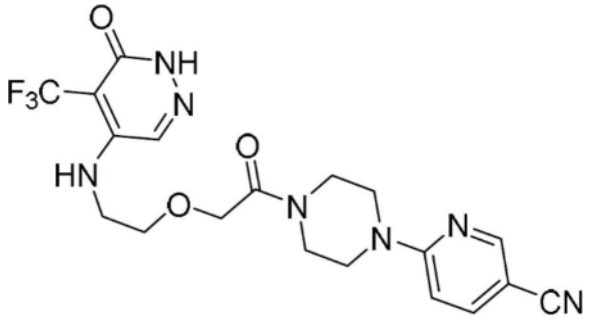
	基)异吲哚啉-4-基)氧基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	
495	 6-(4-(3-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-4-基)甲氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	554.30
496	 6-(4-(4-((2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)异吲哚啉-4-基)甲氧基)丁酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	568.30
497	 5-((4a*R*,7a*R*)-八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	289.20
498	 5-((4a*S*,7a*S*)-八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	289.20

[2429] #任意指定绝对立体化学。

[2430] *绝对立体化学是基于针对实施例18异构体B获得的蛋白质X射线晶体结构指定，

其证实(S)-绝对立体化学并且被观测为更强效对映异构体。

[2431] 实施例499:6-[4-[2-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2432] 

[2433] 步骤1:5-[(2-羟基乙基)氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2434] 将Int-A6(10g,30.4mmol,1当量)、TEA(9.2g,90.9mmol,2.989当量)、2-氨基乙-1-醇(2.1g,34.38mmol,1.130当量)于EtOH(100mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。减压浓缩所得混合物并且将粗残余物通过用EtOAc/石油醚(60/40)洗脱的硅胶柱纯化,得到8.7g(81%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$354.14。

[2435] 步骤2:2-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)乙酸乙酯

[2436] 将5-[(2-羟乙基)氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(3g,8.49mmol,1当量)、Cs_2CO_3(8.3g,25.47mmol,3.00当量)、2-溴乙酸乙酯(4.2g,25.15mmol,2.96当量)于DMF(30mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。然后通过添加20mL水淬灭反应物。用3×30mL EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥。将有机层减压浓缩并通过用EtOAc/石油醚(20/80)洗脱的硅胶色谱法纯化,得到1g(27%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$440.18。

[2437] 步骤3:2-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)乙酸

[2438] 将2-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)乙酸乙酯(1g,2.28mmol,1当量)、$LiOH \cdot H_2O$(286mg,6.82mmol,3.00当量)于MeOH(20mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用3×30mL乙酸乙酯萃取所得溶液。用HCl(35%)将溶液的pH调节至6并通过过滤收集固体,得到160mg呈黄色油状的标题化合物(17%)。LCMS:$[M+H]^+$412.14。

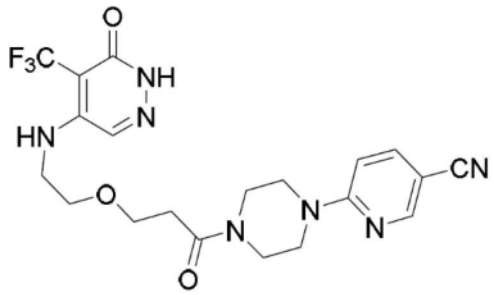
[2439] 步骤4:4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙酯

[2440] 将2-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)乙酸(160mg,0.40mmol,1当量)、DIPEA(100.8mg,0.78mmol,1.94当量)、EDCI(111.7mg,0.58mmol,1.45当量)、HOBT(78.6mg,0.58mmol,1.44当量)、Int-A4(95.4mg,0.51mmol,1.26当量)于DMF(4mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到70mg(30.6%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$582.24。

[2441] 步骤5:6-[4-[2-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

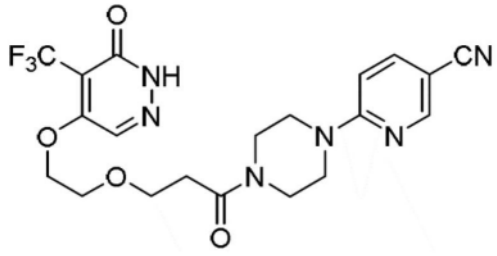
[2442] 将4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙酯(70mg,0.12mmol,1当量)、TFA(0.25mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$452.40。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:12.46(s,1H),8.52(d,J=2.3Hz,1H),7.91(d,J=10.3Hz,2H),7.16(s,1H),6.95(d,J=9.2Hz,1H),4.29(m,2H),3.73-3.54(m,10H),3.47(m,2H)。

[2443] 实施例500:6-[4-[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2444] 

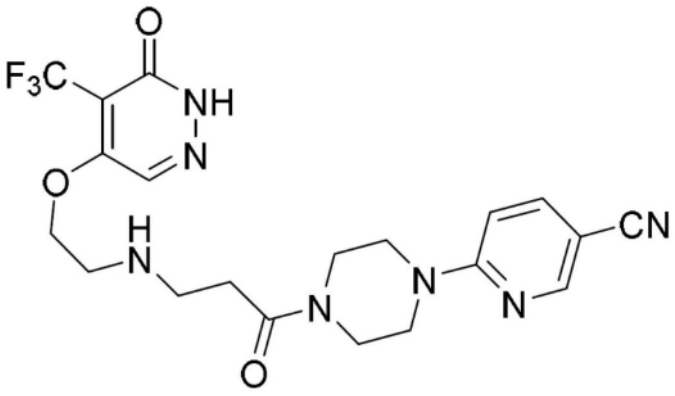
[2445] 将Int-A12(1000mg,3.39mmol,1当量)、DIPEA(1313.4mg,10.16mmol,3当量)、EDCI(974.0mg,5.08mmol,1.5当量)、HOBT(686.6mg,5.08mmol,1.5当量)、Int-A4(837.2mg,3.73mmol,1.1当量)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化并且将残余物通过制备型HPLC进一步纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(64.7mg,4.1%)。LCMS:$[M+H]^+$466.17。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ:12.41(s,1H),8.49(d,J=2.3Hz,1H),7.90-7.86(m,2H),6.96-6.83(m,2H),3.65(m,6H),3.53(d,J=9.6Hz,8H),2.57(t,J=6.4Hz,2H)。

[2446] 实施例501:6-[4-[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2447] 

[2448] 将Int-A11(67mg,0.23mmol,1当量)、DIPEA(87.7mg,0.68mmol,3.00当量)、EDCI(65.0mg,0.34mmol,1.5当量)、HOBT(45.8mg,0.34mmol,1.5当量)、Int-A4(55.9mg,0.25mmol,1.1当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化并且通过制备型HPLC进一步纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(16.5mg,15.6%)。LCMS:$[M+H]^+$467.16。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:13.30(s,1H),8.50(d,J=2.3Hz,1H),8.24(s,1H),7.88(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.92(d,J=9.1Hz,1H),4.57-4.48(m,2H),3.77-3.51(m,12H),2.61(t,J=6.5Hz,2H)。

[2449] 实施例502:6-(4-[3-[(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙基)氨基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2450] 

[2451] 步骤1:6-(4-[3-[(2-羟基乙基)氨基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2452] 将Int-A25(400mg,1.65mmol,1当量)和2-氨基乙-1-醇(5mL)的溶液在室温下搅拌2小时。然后通过添加10mL水淬灭反应物。用3×20mL EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥。真空浓缩有机层。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到270mg(53.9%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$304.17。

[2453] 步骤2:N-[3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙基]-N-(2-羟乙基)氨基甲酸5-叔丁酯

[2454] 将6-(4-[3-[(2-羟乙基)氨基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(270mg,0.89mmol,1当量)、TEA(269.1mg,2.66mmol,2.99当量)和$(Boc)_2O$(233.1mg,1.07mmol,1.2当量)于DCM(15mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。然后通过添加20mL水淬灭反应物。将有机层合并并且经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到350mg(97%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$304.22。

[2455] 步骤3:N-[3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙基]-N-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙基)氨基甲酸叔丁酯

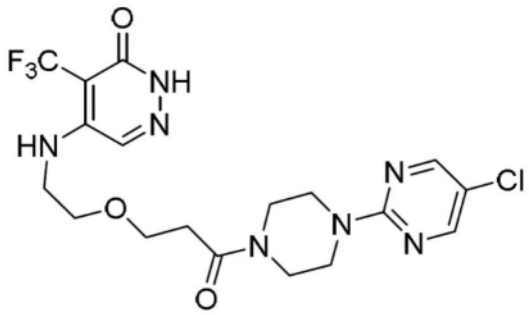
[2456] 将N-[3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙基]-N-(2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯(404mg,1.00mmol,1当量)、Cs_2CO_3(975mg,2.99mmol,2.99当量)、Int-A6(360.8mg,1.10mmol,1.10当量)于DMF(20mL)中的溶液在室温下搅拌3天。然后通过添加20mL水淬灭反应物。用EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥。真空浓缩有机层并通过用DCM/MeOH洗脱的硅胶色谱法纯化残余物,得到550mg(79%)呈无色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$696.31。

[2457] 步骤4:6-(4-[3-[(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙基)氨基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2458] 将N-[3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙基]-N-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,0.72mmol,1当量)和TFA(0.5mL,6.73mmol,9.37当量)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,接着通过制备型HPLC进一步纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(39.3mg,12%)。LCMS:[M+

H]+466.43;1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ:12.48(s,1H),8.50(d,J=2.3Hz,1H),7.97(s,1H),7.90(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.95(d,J=9.1Hz,1H),4.77(t,J=5.2Hz,1H),3.74-3.60(m,6H),3.55(m,6H),3.44(m,2H),2.70(t,J=6.7Hz,2H)。

[2459] 实施例503:5-[(2-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]乙基)氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

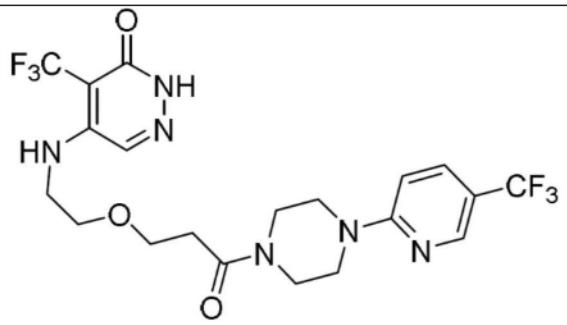
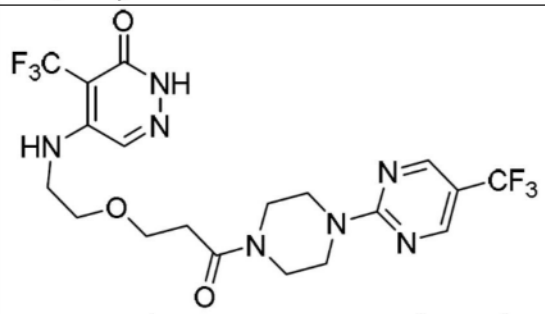
[2460] 

[2461] 将Int-A12(200mg,0.68mmol,1当量)、Int-A3(201mg,0.74mmol,1.09当量)、HATU(283.4mg,0.75mmol,1.1当量)、DIPEA(262.7mg,2.03mmol,3当量)于DMF(10mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,接着通过制备型HPLC进一步纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(82.4mg,26%)。LCMS:[M+H]+476.13。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.40(s,1H),8.44(s,2H),7.87(s,1H),6.86(s,1H),3.70(dt,J=22.7,5.8Hz,6H),3.53(dd,J=10.6,4.4Hz,8H),2.59(t,J=6.4Hz,2H)。

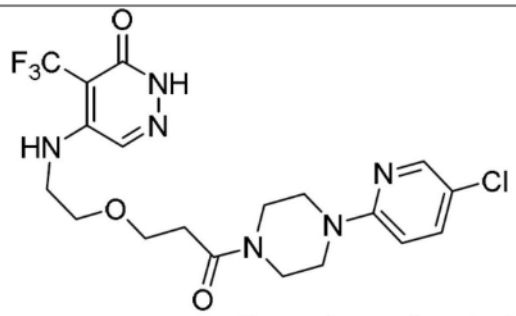
[2462] 表E2中的以下实施例是根据针对实施例503所描述的方法由适当中间体类似地制备。

[2463] 表E2

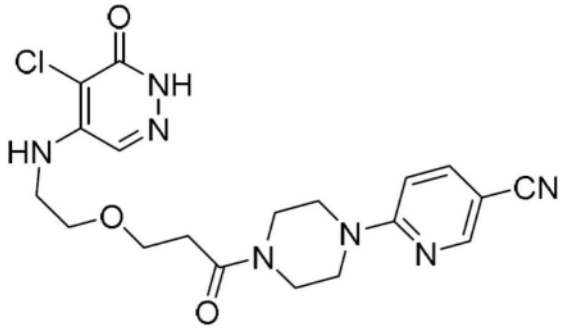
[2464]

实施例	名称、结构、分析数据	Int.
实施例504	 5-[[2-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)乙基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮; LCMS: $[M+H]^+$ 509.17; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.90 - 8.85 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.66 (m, 14H), 2.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H)。	Int-A 12 和 Int-A 18
实施例505	 5-[[2-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)乙基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮; LCMS: $[M+H]^+$ 510.16; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.43 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.90 (m, 4H), 3.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.57 (q, J = 3.6 Hz, 8H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H)。	Int-A 12 和 Int-A 2

[2465]

实施例506	 5-[(2-[3-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]乙基)氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮; LCMS: $[M+H]^+$ 475.14; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.57 - 3.47 (m, 10H), 3.44 (s, 2H), 2.56 (t, J = 6.4 Hz, 2H)。	Int-A12 和 Int-A5

[2466] 实施例507:6-[4-(3-[2-[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]乙氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

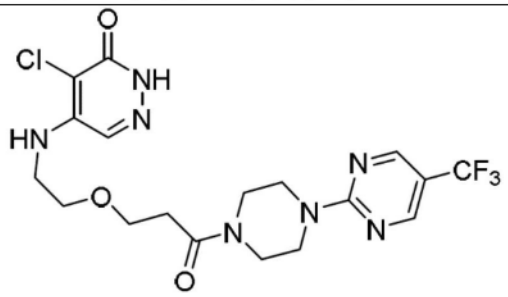
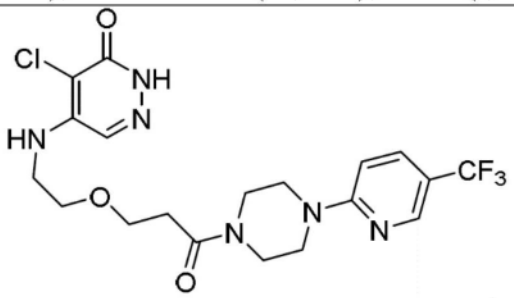
[2467] 

[2468] 将Int-A10(100mg,0.38mmol,1.00当量)、DMF(1mL)、DIPEA(148mg,1.15mmol,3.00当量)、HATU(147mg,0.39mmol,1.01当量)和Int-A4(72mg,0.38mmol,1.00当量)的溶液在25℃下搅拌1小时。在减压浓缩后,将残余物通过用DCM/MeOH(92:8,v:v)洗脱的硅胶柱色谱法纯化。真空浓缩溶液并通过过滤收集固体,得到呈白色固体状的标题化合物(84.5mg,51%)。LCMS:$[M+H]^+$432.15。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:12.54(s,1H),8.51(s,1H),7.89-7.85(m,2H),6.94-6.92(d,J=8.8Hz,1H),6.49(s,1H),3.69-3.66(m,6H),3.55-3.50(m,8H),2.61-2.58(t,J=6.4Hz,2H)。

[2469] 表E3中的以下实施例是根据针对实施例507所描述的方法由Int-A10和适当中间体(分别为Int-A2和Int-A18)类似地制备。

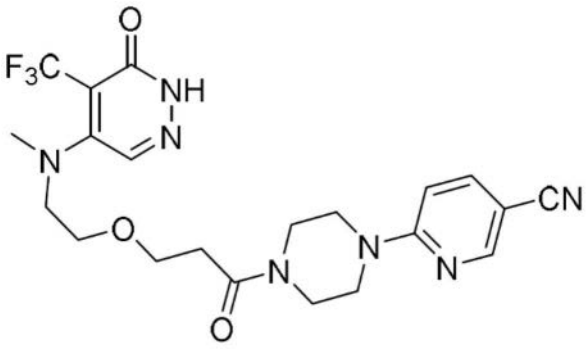
[2470] 表E3

[2471]

实施例	名称、结构和分析数据	Int.
实施例508	 4-氯-5-[[2-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)乙基]氨基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮; LCMS: $[M+H]^+$ 476.15; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 6.49 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.83 (dt, J = 19.2, 4.9 Hz, 4H), 3.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.60 - 3.46 (m, 8H), 2.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H)。	Int-A10 和 Int-A2
实施例509	 4-氯-5-[[2-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)乙基]氨基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮; LCMS: $[M+H]^+$ 475.15; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 6.96 - 6.94 (d, J =8.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.67 - 3.46 (m, 14H), 2.60 (t, J = 6.0Hz, 2H)。	Int-A10 和 Int-A18

[2472] 实施例510:6-[4-[3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2473]



[2474] 步骤1:5-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2475] 将Int-A6(2.0g,6.08mmol,1当量)、TEA(1.2g,12.2mmol,2当量)、2-(甲基氨基)乙-1-醇(456.9mg,6.08mmol,1当量)于EtOH(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(50/50,v/v)洗脱的硅胶柱上,得到1600mg(72%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$368.15。

[2476] 步骤2:3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙酸甲酯

[2477] 将5-[(2-羟乙基)(甲基)氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.6g,4.35mmol,1.00当量)、丙-2-烯酸甲酯(750mg,8.71mmol,2.00当量)、Cs_2CO_3(2.8g,8.59mmol,2.00当量)于ACN(100mL)中的溶液在室温下搅拌14小时。减压浓缩所得混合物并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:4)洗脱的硅胶柱上,得到600mg(30%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$454.19。

[2478] 步骤3:3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙酸甲酯

[2479] 将3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙酸甲酯(660mg,1.46mmol,1当量)于DCM(5mL)和TFA(0.5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。然后通过添加5mL水淬灭反应物。用3×30mL DCM萃取所得溶液并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥。真空浓缩所得混合物,得到489mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$324.11。

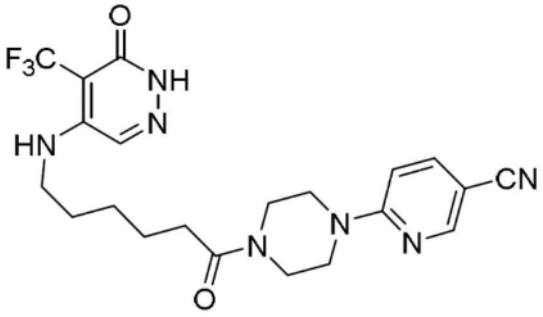
[2480] 步骤4:3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙酸

[2481] 将3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙酸甲酯(489mg,1.51mmol,1当量)、$LiOH \cdot H_2O$(317.4mg,7.56mmol,5.00当量)于MeOH(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。用HCl(2M)将溶液的pH值调节至7。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到469mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$310.09。

[2482] 步骤5:6-[4-[3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2483] 将3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙酸(469mg,1.52mmol,1当量)、Int-A4(340.8mg,1.52mmol,1当量)、HOBT(307.4mg,2.27mmol,1.5当量)、EDCI(436.1mg,2.27mmol,1.5当量)和DIPEA(588.0mg,4.55mmol,3当量)于DMF(2mL)中的溶液在30℃下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化并且通过制备型HPLC进一步纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(80.6mg,11%)。LCMS:$[M+H]^+$480.19。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.43(s,1H),8.50(d,J=2.2Hz,1H),7.94-7.87(m,2H),6.92(d,J=9.1Hz,1H),3.61(ddd,J=29.4,20.2,14.0Hz,14H),3.02(s,3H),2.56(d,J=6.3Hz,2H)。

[2484] 实施例511:6-[4-(6-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]己酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2485] 

[2486] 步骤1:N-[6-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-6-氧代己基]氨基甲酸叔丁酯

[2487] 将6-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]己酸(1g,4.32mmol,1.00当量)、HATU(1.6g,4.21mmol,1.00当量)、DIPEA(2.2g,17.02mmol,4.00当量)、Int-A4(814mg,4.32mmol,1.00当量)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将所得溶液用3×30mL二乙醚萃取并且将有机层合并并减压浓缩,得到1.5g(86%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$ 402.24。

[2488] 步骤2:6-[4-(6-氨基己酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2489] 将N-[6-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-6-氧代己基]氨基甲酸叔丁酯(1.5g,3.74mmol,1.00当量)于HCl/二噁烷(20mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。减压浓缩所得混合物,得到1g(89%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$302.19。

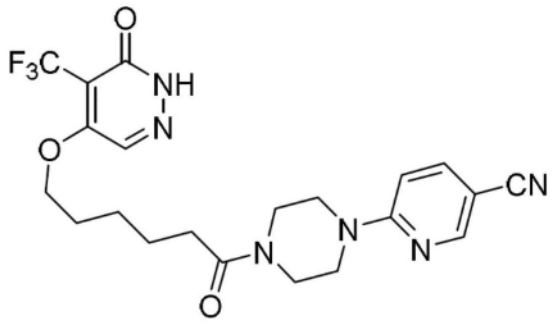
[2490] 步骤3:6-[4-(6-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]己酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2491] 将6-[4-(6-氨基己酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(500mg,1.66mmol,1.00当量)、TEA(335mg,3.31mmol,2.00当量)和Int-A6(544mg,1.65mmol,1.00当量)于EtOH(10mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用EtOAc/石油醚(1/1)洗脱的硅胶色谱法纯化,得到252mg(26%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$594.28。

[2492] 步骤4:6-[4-(6-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]己酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2493] 将6-[4-(6-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]己酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(252mg,0.42mmol,1.00当量)和TFA(3mL)于DCM(12mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(94.4mg,48%)。LCMS:[M+H]$^+$ 464.19。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.42(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),7.89(d,J=0.7Hz,1H),7.76(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.86(dd,J=9.1,0.9Hz,1H),3.79(dd,J=6.5,3.8Hz,2H),3.74-3.62(m,6H),3.42(t,J=7.1Hz,2H),2.47(t,J=7.4Hz,2H),1.76-1.59(m,4H),1.44(qd,J=9.9,9.1,5.7Hz,2H)。

[2494] 实施例512:6-[4-(6-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]己酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2495] 

[2496] 步骤1:6-[4-(6-羟基己酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2497] 将6-羟基己酸(500mg,3.78mmol,1.00当量)、HATU(1.43g,3.76mmol,1.00当量)、DIPEA(1.46g,11.30mmol,3.00当量)和Int-A4(1.06g,5.63mmol,1.50当量)于DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用30mL H_2O稀释所得溶液并用3×30mL EtOAc萃取。将有机层合并,用1×20mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过用EtOAc/石油醚(7/3,v/v)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到1.06g(93%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$303.17。

[2498] 步骤2:6-[4-(6-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]己酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

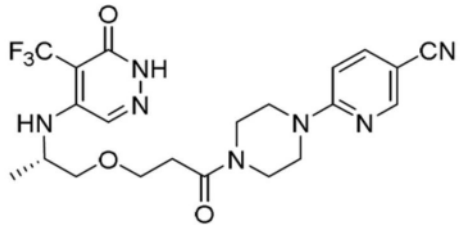
[2499] 将6-[4-(6-羟基己酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(600mg,1.98mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(1.29g,3.96mmol,2.00当量)和Int-A6(651mg,1.98mmol,1.00当量)于ACN(10mL)中的溶液在40℃下搅拌15小时。将所得溶液用20mL H_2O稀释,用3×20mL EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×20mL盐水洗涤并减压浓缩。将残余物通过用EtOAc/石油醚(7/3,v/v)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到240mg(20%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$595.26。

[2500] 步骤3:6-[4-(6-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]己酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

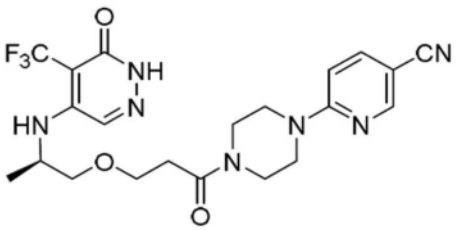
[2501] 将6-[4-(6-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]己酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(370mg,0.62mmol,1.00当量)和TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(68.5mg,24%)。LCMS:[M+H]$^+$ 465.00。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.44(s,1H),8.21(s,1H),7.79(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.90(dd,J=9.0,0.6Hz,1H),4.44(t,J=6.0Hz,2H),3.83-3.68(m,8H),2.53(t,J=7.2Hz,2H),1.93(dt,J=13.7,6.4Hz,2H),1.77-1.67(m,2H),1.62-1.51(m,2H)。

[2502] 实施例513异构体A:(S)-6-(4-(3-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氨基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈和

[2503] 实施例513异构体B:(R)-6-(4-(3-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氨基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈

[2504] 

实施例 513
异构体 A



实施例 513
异构体 B

[2505] 步骤1:3-(2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]丙氧基)丙酸甲酯

[2506] 将N-(1-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.15g,18.0mmol,1.00当量)、Na(100mg)和丙-2-烯酸甲酯(1.7g,20.0mmol,1.10当量)于THF(40mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。减压浓缩所得混合物。将残余物通过用DCM/石油醚(1:10)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到1.5g(32%)呈白色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$262.16。

[2507] 步骤2:3-(2-氨基丙氧基)丙酸甲酯盐酸盐

[2508] 将3-(2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]丙氧基)丙酸甲酯(1.38g,5.28mmol,1.00当量)于HCl/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。减压浓缩溶剂,得到1g(95%)呈白色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$162.15

[2509] 步骤3:3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸甲酯

[2510] 将3-(2-氨基丙氧基)丙酸甲酯盐酸盐(1g,5.06mmol,1.00当量)、TEA(2mL)和Int-A6(1.64g,4.99mmol,1.00当量)于EtOH(10mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。将残余物通过用EtOAc/石油醚(1:5)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到1g(44%)呈白色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$454.19。

[2511] 步骤4:3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸

[2512] 将3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸乙酯(400mg,0.86mmol,1.00当量)、水(5mL)和LiOH(103mg,4.30mmol,5.00当量)于MeOH(15mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物,得到460mg呈黄色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$440.18。

[2513] 步骤5:6-[4-[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2514] 将3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸(460mg,1.05mmol,1.00当量)、HATU(520mg,1.37mmol,1.30当量)、DIPEA(271mg,2.10mmol,2.00当量)和Int-A4(197mg,1.05mmol,1.00当量)于DMF(15mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到350mg(55%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$610.28。

[2515] 步骤6:(S)-6-(4-(3-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氨基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈和(R)-6-(4-(3-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氨基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈

[2516] 将6-[4-[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(350mg,0.57mmol,1.00当量)、TFA(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌0.5小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK IG-3,3μm,0.46×10cm柱,以MtBE(0.1%DEA):EtOH=70:30的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物。绝对立体化学是基于针对实施例513A获得的蛋白质X射线晶体结构指定,其证实更强效对映异构体的(S)-绝对立体化学。

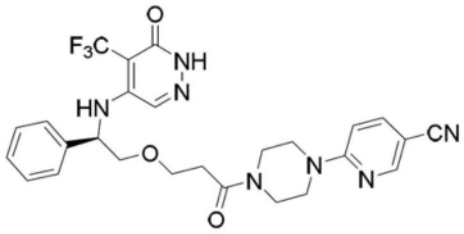
[2517] 实施例513异构体A:10.9mg,8%,LCMS:$[M+H]^+$480.15。^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ 8.43(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),7.95(s,1H),7.77(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.86(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),4.21-4.12(m,1H),3.91-3.79(m,4H),3.78-3.60(m,7H),3.56-3.51(m,1H),2.70(t,J=6.0Hz,2H),1.27(d,J=6.6Hz,3H)。tR=2.492min。

[2518] 实施例513异构体B:9.3mg,7%,LCMS:$[M+H]^+$480.15。tR=3.349min。

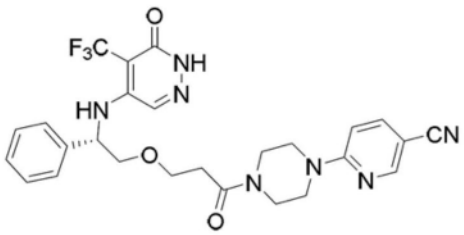
[2519] 实施例514异构体A:6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-苯基乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

[2520] 实施例514异构体B:6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-苯基乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2521]



实施例 514
异构体 A



实施例 514
异构体 B

[2522] 步骤1:3-(2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-2-苯基乙氧基)丙酸甲酯

[2523] 将N-(2-羟基-1-苯乙基)氨基甲酸叔丁酯(1g,4.21mmol,1.00当量)、丙-2-烯酸甲酯(1.8g,20.91mmol,5.00当量)和Cs_2CO_3(2.7g,8.29mmol,2.00当量)于ACN(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。滤出固体并且将所得溶液用150mL H_2O稀释,并用3×50mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到1.3g(95%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$324.7。

[2524] 步骤2:3-(2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-2-苯基乙氧基)丙酸

[2525] 将3-(2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-2-苯基乙氧基)丙酸甲酯(324mg,1.00mmol,1.00当量)和LiOH(84mg,3.51mmol,2.00当量)于THF(5mL)和水(0.5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得溶液,然后将残余物用20mL H_2O稀释,并用3×20mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到300mg(97%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$310.16。

[2526] 步骤3:N-(2-[3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]-1-苯乙基)氨基甲酸叔丁酯

[2527] 将3-(2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-2-苯基乙氧基)丙酸(300mg,0.97mmol,1.00当

量)、HATU(366mg,0.96mmol,1.00当量)、Int-A4(180mg,0.96mmol,1.00当量)和DIPEA(249mg,1.93mmol,2.00当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将所得溶液用60mL EtOAc稀释并用3×20mL H_2O洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到560mg呈黄色粗油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$480.25。

[2528] 步骤4:6-[4-[3-(2-氨基-2-苯基乙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2529] 将N-(2-[3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]-1-苯乙基)氨基甲酸叔丁酯(560mg,1.17mmol,1.00当量)和TFA(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得溶液,得到380mg(86%)呈黄色粗油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$380.20。

[2530] 步骤5:6-[4-[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-苯基乙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2531] 将6-[4-[3-(2-氨基-2-苯基乙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(380mg,1.00mmol,1.00当量)、Int-A6(329mg,1.00mmol,1.00当量)和Cs_2CO_3(652mg,2.00mmol,2.00当量)于ACN(20mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。滤出固体并且真空浓缩所得溶液。将残余物通过用EtOAc/石油醚洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到120mg(18%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$672.29。

[2532] 步骤6:6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-苯基乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-苯基乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

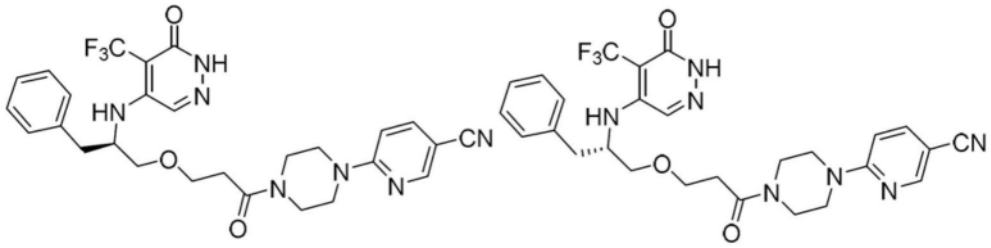
[2533] 将6-[4-[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-苯基乙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(100mg,0.15mmol,1.00当量)和TFA(0.5mL)于DCM(2.5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRAL Cellulose-SB,3μm,0.46×15cm柱,以MtBE(0.1%DEA):EtOH=50:50的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,分别得到呈白色固体状的标题化合物。类似于实施例513A,基于更强效对映异构体的PARP7效力并且类似于实施例513A X射线来指定绝对立体化学。

[2534] 实施例514异构体A10.7mg,35%,LCMS:$[M+H]^+$542.25。^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ 8.44(d,J=1.8Hz,1H),7.79(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),7.58(s,1H),7.45-7.32(m,5H),6.87(d,J=9.0Hz,1H),5.08-5.06(m,1H),3.91-3.72(m,12H),2.75(t,J=5.4Hz,2H)。tR=2.982min。

[2535] 实施例514异构体B10.0mg。36%。LCMS:$[M+H]^+$542.25。tR=3.850min。

[2536] 实施例515异构体A:6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-苯基乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

[2537] 实施例515异构体B:6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-苯基乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2538] 

实施例515
异构体A

实施例515
异构体B

[2539] 步骤1:3-(2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-苯基丙氧基)丙酸甲酯

[2540] 将N-(1-羟基-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.51g,9.99mmol,1.00当量)、NaH(600mg,25.0mmol,1.10当量)和3-溴丙酸甲酯(1.8g,10.8mmol,1.10当量)于THF(30mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:5)洗脱的硅胶柱上,得到1.2g(36%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$338.20。

[2541] 步骤2:3-(2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-苯基丙氧基)丙酸

[2542] 将3-(2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-苯基丙氧基)丙酸甲酯(1.2g,3.56mmol,1.00当量)、LiOH(420mg,17.54mmol,5.00当量)、水(2mL)于MeOH(20mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。用HCl(36%)将溶液的pH值调节至5。用EtOAc(3×30mL)萃取所得溶液并且合并有机层。将溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到1g呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$324.20。

[2543] 步骤3:3-(2-氨基-3-苯基丙氧基)丙酸盐酸盐

[2544] 将3-(2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-苯基丙氧基)丙酸(1g,3.09mmol,1.00当量)于HCl/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物,得到800mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$324.20。

[2545] 步骤4:3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-3-苯基丙氧基)丙酸

[2546] 将3-(2-氨基-3-苯基丙氧基)丙酸盐酸盐(800mg,3.08mmol,1.00当量)、TEA(2mL)和Int-A6(1g,3.04mmol,1.00当量)于EtOH(10mL)中的溶液在60℃下搅拌3小时。真空浓缩溶剂并通过用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到1g(63%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$516.20。

[2547] 步骤5:6-[4-[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-3-苯基丙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2548] 将3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-3-苯基丙氧基)丙酸(1.29g,2.50mmol,1.00当量)、HATU(1.43g,3.76mmol,1.50当量)、DIPEA(0.8mL)和Int-A4(470mg,2.50mmol,1.00当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到430mg(25%)呈白色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$686.31。

[2549] 步骤6:6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-苯基乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-苯基乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

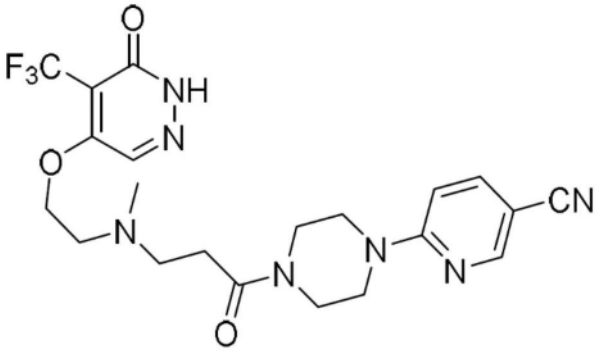
[2550] 将6-[4-[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲

基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-苯基乙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(180mg,0.27mmol,1.00当量)和TFA(2mL)于DCM(12mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK IC-3,3μm,0.46×10cm柱,以MtBE(0.1%DEA):EtOH=50:50的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物。类似于实施例513A,基于更强效对映异构体的PARP7效力并且类似于实施例513A X射线来指定绝对立体化学。

[2551] 实施例515异构体A:10.0mg,6%,LCMS:$[M+H]^+$556.10。^1H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ 8.43(s,1H),7.77(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.64(s,1H),7.31-7.21(m,5H),6.86(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),4.30(s,1H),3.86-3.79(m,4H),3.77-3.57(m,8H),3.02-2.96(m,1H),2.90-2.83(m,1H),2.73(t,J=5.9Hz,2H)。tR=2.227min。

[2552] 实施例515异构体B:16.6mg,9%,LCMS:$[M+H]^+$:556.10。tR=4.973min。

[2553] 实施例516:6-(4-[3-[甲基(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙基)氨基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2554] 

[2555] 步骤1:6-(4-[3-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2556] 将Int-A25(2.3g,9.5mmol,1当量)和2-(甲基氨基)乙-1-醇(1.4g,18.6mmol,1.96当量)于EtOH(20mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时。真空浓缩溶剂并通过用DCM/MeOH(9/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到1.4g呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$ 318.19。

[2557] 步骤2:6-(4-[3-[甲基(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙基)氨基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

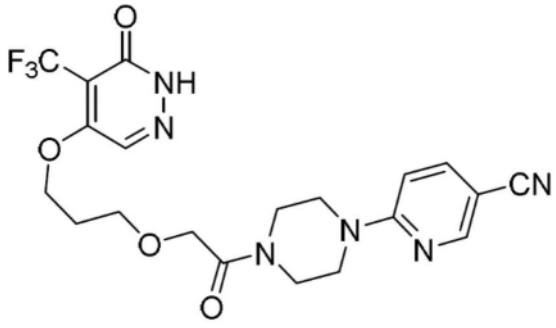
[2558] 将6-(4-[3-[(2-羟乙基)(甲基)氨基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(1.4g,4.4mmol,1当量)、Cs_2CO_3(2.86g,8.8mmol,1.99当量)和Int-A6(1.7g,5.2mmol,1.2当量)于DMF(20mL)中的溶液在室温下搅拌2天。然后通过添加20mL水淬灭反应物。用3×30mL EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥。真空浓缩有机层。将残余物通过用DCM/MeOH(4/1)稀释的硅胶柱色谱法纯化,得到640mg(24%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$610.27。

[2559] 步骤3:6-(4-[3-[甲基(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙基)氨基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2560] 将6-(4-[3-[甲基(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙基)氨基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(250mg,0.41mmol,1当量)和TFA(1mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩溶剂并

且将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,接着通过制备型TLC进一步纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(11.0mg,5.6%)。LCMS:[M+H]$^+$480.1。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.28(s,1H),8.51(d,J=2.3Hz,1H),8.27(d,J=0.9Hz,1H),7.89(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.94(d,J=9.1Hz,1H),4.46(t,J=5.4Hz,2H),3.75-3.52(m,8H),2.78-2.61(m,4H),2.51-2.43(m,2H),2.25(s,3H)。

[2561] 实施例517:6-(4-(2-(3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氧基)丙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈

[2562] 

[2563] 步骤1:6-[4-(2-溴乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2564] 将2-溴乙酰溴(1g,4.95mmol,1.00当量)、Int-A4(945mg,5.02mmol,1.00当量)和TEA(1.275g,12.60mmol,2.50当量)于DCM(15mL)中的溶液在室温下搅拌0.5小时。滤出固体并且真空浓缩所得溶液,得到1.5g呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$309.03。

[2565] 步骤2:6-[4-[2-(3-羟基丙氧基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2566] 将丙烷-1,3-二醇(108.57mg,1.43mmol,2.00当量)、6-[4-(2-溴乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(220mg,0.71mmol,1.00当量)和Cs_2CO_3(692.3mg,2.12mmol,3.00当量)于DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到81mg(37%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$305.15。

[2567] 步骤3:6-[4-[2-(3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

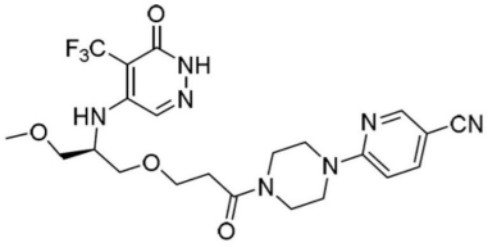
[2568] 将6-[4-[2-(3-羟基丙氧基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(76mg,0.25mmol,1.00当量)、Int-A6(98.4mg,0.30mmol,1.20当量)和Cs_2CO_3(243.8mg,0.75mmol,3.00当量)于DMF(5mL)中的溶液在80℃下搅拌2.5小时。滤出固体并且用EtOAc(3×30mL)萃取所得溶液并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过用EtOAc/己烷(1:2)洗脱的硅胶柱色谱法施加残余物,得到40mg(27%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$597.24。

[2569] 步骤4:6-(4-(2-(3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氧基)丙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈

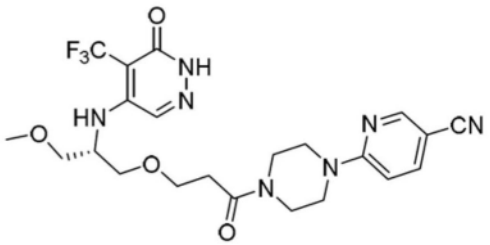
[2570] 将6-[4-[2-(3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(55mg,0.09mmol,1.00当量)和TFA(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(8.4mg,20%)。LCMS:[M+H]$^+$467.05。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.44(s,1H),8.24(s,1H),7.77(dd,J=9.2,6.3Hz,1H),6.87(d,J=9.0Hz,1H),4.55(t,J=6.3Hz,2H),4.30(s,2H),3.72-3.78(m,8H),3.70-3.61(m,2H),2.10-2.18(m,2H)。

[2571] 实施例518异构体A:(R)-6-(4-(3-(3-甲氧基-2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈和

[2572] 实施例518异构体B:(S)-6-(4-(3-(3-甲氧基-2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈

[2573] 

实施例 518
异构体 A



实施例 518
异构体 B

[2574] 步骤1:3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙酸

[2575] 将Int-A6(3g,9.12mmol,1.00当量)、2-氨基-3-甲氧基丙-1-醇(1.2g,11.41mmol,1.00当量)和TEA(6mL)于EtOH(20mL)中的溶液在50℃下搅拌1小时。减压浓缩溶剂并且通过用DCM/MeOH(3/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到2.8g(75%)呈红色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$412.25。

[2576] 步骤2:5-[(1-羟基-3-甲氧基丙-2-基)氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2577] 将3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙酸(3g,7.29mmol,1.00当量)于B_2H_6·THF(35mL,5.00当量)中的溶液在50℃下搅拌2小时。然后通过添加20mL MeOH淬灭反应物。减压浓缩溶剂并且通过用EtOAc/石油醚(3/2)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到800mg(28%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$398.35。

[2578] 步骤3:3-(3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸甲酯

[2579] 将5-[(1-羟基-3-甲氧基丙-2-基)氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(600mg,1.51mmol,1.00当量)、丙-2-烯酸甲酯(600mg,7.0mmol,5.0当量)和Cs_2CO_3(900mg,2.8mmol,2.00当量)于ACN(20mL)中的溶液在35℃下搅拌过夜。减压浓缩所得混合物并且通过用EtOAc/石油醚洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到150mg(21%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$484.15。

[2580] 步骤4:3-(3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸甲酯

[2581] 将3-(3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸甲酯(150mg,0.31mmol,1.00当量)于二噁烷/HCl(4M,4mL)中的溶液在25℃下搅拌4小时。真空浓缩所得混合物,得到120mg呈无色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$354.20。

[2582] 步骤5:3-(3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧

基)丙酸

[2583] 将3-(3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸甲酯(120mg,0.34mmol,1.00当量)和LiOH(100mg,4.18mmol,10.0当量)于MeOH(5mL)和水(2mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到50mg(43%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$340.20。

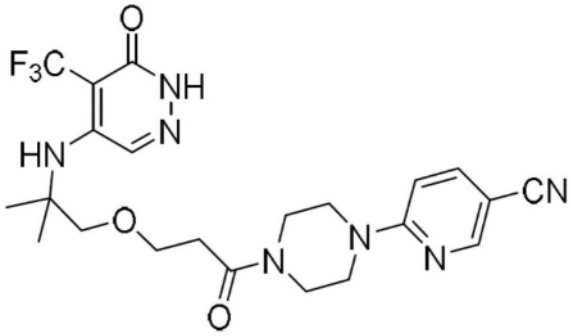
[2584] 步骤6:(R)-6-(4-(3-(3-甲氧基-2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈和(S)-6-(4-(3-(3-甲氧基-2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈

[2585] 将3-(3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸(50mg,0.15mmol,1.00当量)、Int-A4(35mg,0.16mmol,1.00当量)、HATU(56mg,0.15mmol,1.00当量)和DIPEA(1mL)于DMF(3mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,并且通过制备型HPLC进一步纯化。通过手性制备型HPLC(CHIRAL Cellulose-SB,5μm,0.46×15cm柱,以己烷(0.1%DEA):EtOH=50:50的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)分离对映异构体,得到呈白色固体状的标题化合物。类似于实施例513A,基于更强效对映异构体的PARP7效力并且类似于实施例513A X射线来指定绝对立体化学。

[2586] 实施例518异构体A:3.5mg,23%,LCMS:$[M+H]^+$510.15。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 12.49(s,1H),8.04(d,J=2.4Hz,1H),7.93(s,1H),7.90-7.87(dd,J=8.80,2.20Hz,1H),6.92(d,J=9.2Hz,1H),6.23-6.22(dd,J=8.80,4.80Hz,1H),4.27(s,1H),3.69-3.53(m,14H),3.27(s,3H),2.60-2.57(m,2H)。tR=1.080min。

[2587] 实施例518异构体B:4.3mg,29%,LCMS:$[M+H]^+$510.15,tR=1.073min。

[2588] 实施例519:6-[4-[3-(2-甲基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2589] 

[2590] 步骤1:3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙酸

[2591] 将N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.78g,20.0mmol,1.00当量)于HCl/二噁烷(40mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。通过过滤收集固体,得到呈白色固体状的标题化合物(2.2g,68%)。LCMS:$[M-Cl]^+$90.08。

[2592] 步骤2:5-[(1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2593] 将Int-A6(1g,3.04mmol,1.00当量)、2-氨基-2-甲基丙-1-醇二盐酸盐(1.4g,8.64mmol,3.00当量)和TEA(924mg,9.13mmol,3.00当量)于DMF(4mL)中的溶液在60℃下搅

拌30分钟。减压浓缩溶剂并且通过用EtOAc/石油醚(3:7)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到700mg(60%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$382.17。

[2594] 步骤3:3-(2-甲基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸甲酯

[2595] 将5-[(1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(537mg,1.41mmol,1.00当量)、丙-2-烯酸甲酯(1.2g,13.9mmol,10.0当量)和Cs_2CO_3(917mg,2.81mmol,2.00当量)于ACN(10mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。减压浓缩溶剂并且通过用EtOAc/石油醚(24:76)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到320mg(49%)呈无色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$468.21。

[2596] 步骤4:3-(2-甲基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸甲酯

[2597] 将3-(2-甲基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸甲酯(300mg,0.64mmol,1.00当量)和TFA/DCM(12mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。减压浓缩所得混合物,得到200mg(92%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$338.12。

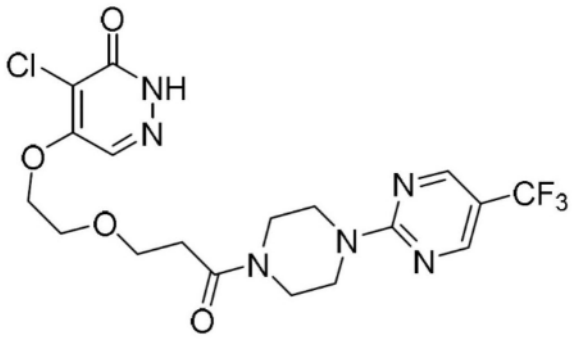
[2598] 步骤5:3-(2-甲基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸

[2599] 将3-(2-甲基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸甲酯(220mg,0.65mmol,1.00当量)和LiOH·H_2O(42mg,1.00mmol,1.50当量)于MeOH/H_2O(4mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。用HCl将溶液的pH调节至6并减压浓缩所得混合物,得到200mg(95%)呈黄色油状的标题化合物,其直接用于下一步骤。LCMS:[M+H]$^+$324.11。

[2600] 步骤6:6-[4-[3-(2-甲基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2601] 将3-(2-甲基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸(200mg,0.62mmol,1.00当量)、DIPEA(239mg,1.85mmol,3.00当量)、HATU(237mg,0.62mmol,1.01当量)和Int-A4(116mg,0.62mmol,1.00当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌15分钟,接着添加三滴乙醇胺。通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到143.4mg(47%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$494.25。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.43(d,J=2.0Hz,1H),8.10(s,1H),7.78-7.75(m,1H),6.88-6.85(d,J=9.2Hz,1H),3.89-3.86(m,2H),3.83-3.82(m,2H),3.74-3.72(m,6H),3.51(s,2H),2.78-2.75(t,J=6.0Hz,2H),1.48(s,6H)。

[2602] 实施例520:4-氯-5-[2-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)乙氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2603] 

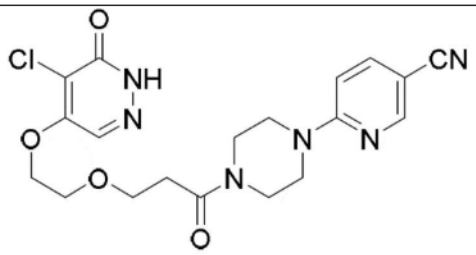
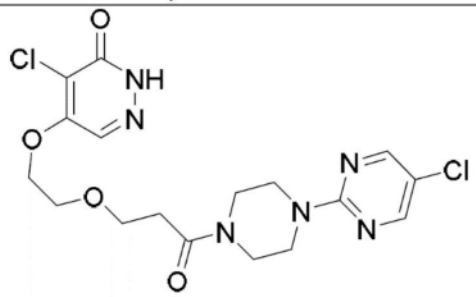
[2604] 步骤1:4-氯-5-[2-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)乙氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2605] 将Int-A9(132.05mg,0.50mmol,1.00当量)、HATU(229.9mg,0.60mmol,1.20当量)、DIPEA(195.05mg,1.51mmol,3.00当量)和Int-A2(140.4mg,0.60mmol,1.20当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,并且通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$477.05。^1H NMR(300MHz,氯仿-d_4)δ8.53(s,2H),7.92(s,1H),4.45(t,J=4.4Hz,2H),3.95-3.76(m,8H),3.82-3.45(m,4H),2.69(t,J=6.3Hz,2H)。

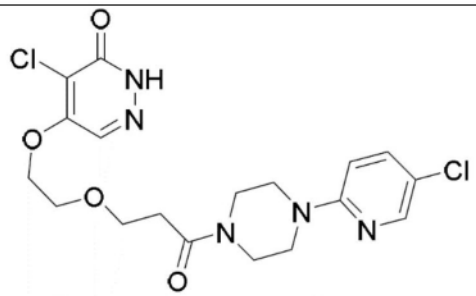
[2606] 表E4中的以下实施例是根据针对实施例520所描述的方法由Int-A9和适当中间体类似地制备。

[2607] 表E4

[2608]

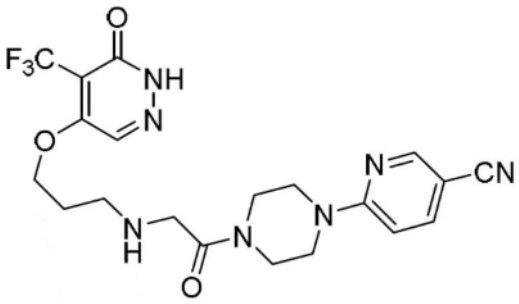
实施例	名称、结构、分析数据	Int.
实施例521	 6-[4-(3-[2-[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈; LCMS: $[M+H]^+$ 433.05; ^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d_4) δ 12.08 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 5.5, 3.2 Hz, 2H), 3.92 -3.90 (m, 4H), 3.78 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 4H), 3.72 - 3.60 (m, 4H), 2.67 (t, J = 6.2 Hz, 2H)。	Int-A9和Int-A4
实施例522*	 4-氯-5-(2-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]乙氧基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮; LCMS: $[M+H]^+$ 443.09; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-$d6$) δ 13.27 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 4.48 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 8H), 3.55 (s, 4H), 2.63 (t, J = 6.5 Hz, 2H)。	Int-A9和Int-A3

[2609]

实施例523*	 4-氯-5-(2-[3-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]乙氧基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮; LCMS: $[M+H]^+$ 442.10; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 4H), 3.58 - 3.41 (m, 6H), 3.34 (s, 2H), 2.62 (t, J = 6.5 Hz, 2H)。	Int-A9 和 Int-A5

[2610] *实施例522和523是根据与实施例520类似的程序但使用HOBT(1.5当量)和EDCI(1.5当量)作为偶联剂而制得。

[2611] 实施例524:6-(4-[2-[(3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙基)氨基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2612] 

[2613] 步骤1:6-(4-[2-[(3-羟丙基)氨基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2614] 将6-[4-(2-氯乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(1.5g,5.67mmol,1当量)、TEA(1.14g,11.27mmol,1.99当量)和3-氨基丙-1-醇(0.424g,5.64mmol,1.00当量)于EtOH(20mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。减压浓缩所得混合物并通过用DCM/MeOH(95/5)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到1.7g(99%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$304.17。

[2615] 步骤2:N-[2-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]-N-(3-羟丙基)氨基甲酸叔丁酯

[2616] 将6-(4-[2-[(3-羟丙基)氨基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(1.7g,5.60mmol,1当量)、TEA(1.1g,10.87mmol,1.94当量)和$(Boc)_2O$(1.5g,6.87mmol,1.23当量)于THF(20mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。减压浓缩所得混合物。通过利用DCM/MeOH(98/2)的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到800mg(35%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$ 404.22。

[2617] 步骤3:N-[2-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]-N-(3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙基)

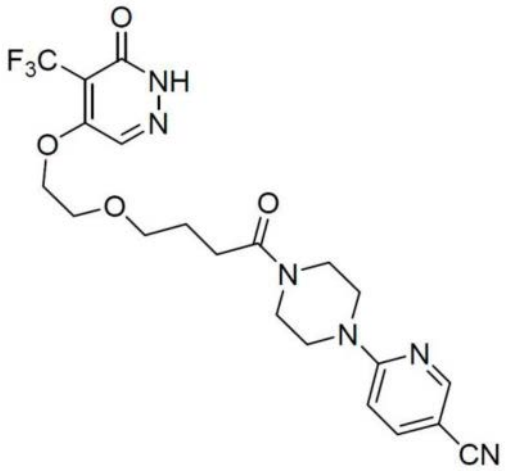
氨基甲酸叔丁酯

[2618] 将N-[2-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]-N-(3-羟丙基)氨基甲酸叔丁酯(800mg,1.98mmol,1当量)、Cs_2CO_3(1.3g,3.99mmol,2.01当量)和Int-A6(977mg,2.97mmol,1.50当量)于ACN(20mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。减压浓缩所得混合物并且通过用EtOAc/石油醚(7/3)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到280mg(20%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$696.31。

[2619] 步骤4:6-(4-[2-[(3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙基)氨基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2620] 将N-[2-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]-N-(3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙基)氨基甲酸叔丁酯(280mg,0.40mmol,1当量)和TFA(1mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,接着通过制备型HPLC进一步纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(31.7mg,17%)。LCMS:$[M+H]^+$466.2。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.51(d,J=2.3Hz,1H),8.26(s,1H),7.89(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.94(d,J=9.0Hz,1H),4.45(t,J=6.1Hz,2H),3.68(d,J=5.8Hz,4H),3.42(s,4H),3.32(s,2H),2.65(t,J=6.7Hz,2H),1.87(q,J=6.4Hz,2H)。

[2621] 实施例525:6-[4-[4-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2622] 

[2623] 步骤1:5-(2-羟基乙氧基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2624] 将Int-A6(5g,15.21mmol,1当量)、TEA(3.07g,0.03mmol)和乙烷-1,2-二醇(945mg,15.23mmol,1.00当量)于ACN(50mL,1.22mmol,0.08当量)中的溶液在40℃下搅拌5小时。滤出固体并且将所得混合物减压浓缩并通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到600mg(11%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$355.15。

[2625] 步骤2:(2E)-4-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丁-2-烯酸甲酯

[2626] 将5-(2-羟基乙氧基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(510mg,1.44mmol,1当量)、(2E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(1288.0mg,7.20mmol,5.00当量)、Rockphos(101.2mg,0.22mmol,0.15当量)、Cs_2CO_3(937.7mg,

2.88mmol,2.0当量)和Pd_2(烯丙基)$_2Cl_2$(26.3mg,0.07mmol,0.05当量)于甲苯(12mL)中的溶液在80℃下搅拌4小时。滤出固体并减压浓缩所得混合物并且通过用EtOAc/石油醚(1:2)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到200mg(31%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$ 453.00。

[2627] 步骤3:4-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丁酸甲酯

[2628] 将(2E)-4-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丁-2-烯酸甲酯(200mg,0.44mmol,1当量)和Pd/C(20mg,0.19mmol,0.43当量)于MeOH(10mL)中的溶液在氢气气氛下在室温下搅拌1小时。滤出固体并减压浓缩所得混合物,得到160mg(80%)呈浅黄色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$ 455.15。

[2629] 步骤4:4-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丁酸甲酯

[2630] 将4-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丁酸甲酯(200mg,0.44mmol,1.00当量)和三氟乙酸(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌40分钟,然后减压浓缩所得混合物,得到170mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$325.05。

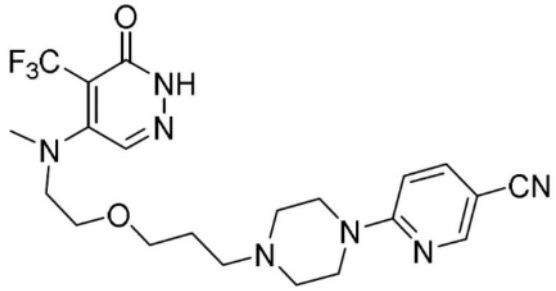
[2631] 步骤5:4-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丁酸

[2632] 向4-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丁酸甲酯(178mg,0.55mmol,1.00当量)于THF(5mL)中的溶液中添加含LiOH(69mg,2.88mmol,3.00当量)的水(1mL)。在室温下搅拌所得溶液1小时。添加HCl(1M)以将pH调节至4,并减压浓缩所得混合物,得到114.0mg(67%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$311.00。

[2633] 步骤6:6-[4-[4-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2634] 4-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丁酸(70mg,0.23mmol,1当量)、HOBT(45.7mg,0.34mmol,1.50当量)、EDCI(64.9mg,0.34mmol,1.50当量)和DIPEA(58.3mg,0.45mmol,2.00当量)于DMF(5mL)中的溶液,并且添加Int-A4(51.0mg,0.27mmol,1.20当量)并在室温下搅拌20分钟。在60℃下再搅拌所得溶液3小时。然后通过添加10mL水稀释反应物,用2×10mL EtOAc萃取,用1×10mL盐水洗涤并减压浓缩。通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相柱色谱法纯化粗产物,得到33.2mg(31%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$481.05。^1H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ8.46(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),8.26(d,J=0.9Hz,1H),7.79(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.89(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),4.59-4.56(m,2H),3.82-3.79(m,4H),3.77-3.60(m,6H),3.58(t,J=6.0Hz,2H),2.50(dd,J=8.1,6.9Hz,2H),1.97-1.82(m,2H)。

[2635] 实施例526:6-[4-[3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2636] 

[2637] 步骤1:6-[4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2638] 将3-(哌嗪-1-基)丙-1-醇(1g,6.93mmol,1.00当量)、DIPEA(1.79g,13.85mmol,2.00当量)和6-氯吡啶-3-甲腈(958mg,6.91mmol,1.00当量)于NMP(5mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。将所得溶液用3×30mL DC萃取并且将有机层合并并真空浓缩。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到1.43g(84%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$247.20。

[2639] 步骤2:甲磺酸3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]丙酯

[2640] 将6-[4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(1.1g,4.47mmol,1.00当量)、TEA(904mg,8.93mmol,2.00当量)和甲磺酸甲磺酰酯(1.17g,6.72mmol,1.50当量)于DCM(15mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至利用DCM/甲醇(93:7)的硅胶柱上,得到1.02g(70%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$324.25。

[2641] 步骤3:N-(2-[3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]丙氧基]乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯

[2642] 在0℃下向N-(2-羟乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(2.18g,12.44mmol,2.00当量)于THF(10mL)中的溶液中以数批添加氢化钠(250mg,6.25mmol,2.00当量)。搅拌混合物10分钟并且然后添加甲磺酸3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]丙酯(1.02g,3.14mmol,1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时。然后通过添加15mL水淬灭反应物。用3×30mL EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(7:3)洗脱的硅胶柱上,得到1.6g呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$404.25。

[2643] 步骤4:6-(4-[3-[2-(甲基氨基)乙氧基]丙基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈盐酸盐

[2644] 将N-(2-[3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]丙氧基]乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.24mmol,1.00当量)于HCl/二噁烷(5mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。真空浓缩所得混合物,得到500mg呈黄色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$304.25。

[2645] 步骤5:6-[4-[3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2646] 将6-(4-[3-[2-(甲基氨基)乙氧基]丙基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈盐酸盐(400mg,1.18mmol,1当量)、TEA(238.2mg,2.35mmol,2当量)和Int-A6(387.0mg,1.18mmol,1当量)于EtOH(10mL)中的溶液在室温下搅拌5小时。减压浓缩所得混合物并且通过用DCM/MeOH(93/7)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到500mg(71%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$596.29。

[2647] 步骤6:6-[4-[3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

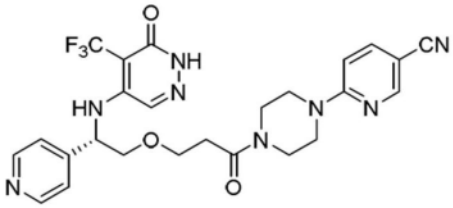
[2648] 将6-[4-[3-(2-[甲基[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]

甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丙基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(490mg,0.82mmol,1当量)于DCM(10mL)和TFA(1mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。然后通过添加10mL水淬灭反应物并且将所得溶液用3×30mL DCM萃取并且合并有机层并减压浓缩。将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化并通过制备型HPLC进一步纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(71.7mg,19%)。LCMS:$[M+H]^+$466.21。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.48(d,J=2.4Hz,1H),8.02(s,1H),7.85(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.93(d,J=9.2Hz,1H),3.60(m,8H),3.41(t,J=6.3Hz,2H),3.05(d,J=2.5Hz,3H),2.37(t,J=5.1Hz,4H),2.26(t,J=7.4Hz,2H),1.62(s,2H)。

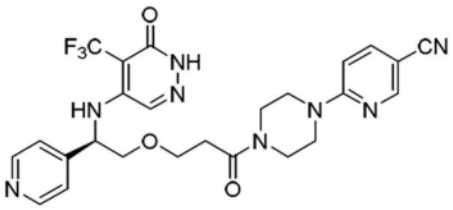
[2649] 实施例527异构体A:6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-(吡啶-4-基)乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

[2650] 实施例527异构体B:6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-(吡啶-4-基)乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2651]



实施例 527
异构体 A



实施例 527
异构体 B

[2652] 步骤1:5-[[2-羟基-1-(吡啶-4-基)乙基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2653] 将2-氨基-2-(吡啶-4-基)乙-1-醇(1g,7.24mmol,1.00当量)、TEA(2.93g,28.96mmol,4.00当量)、Int-A6(2.85g,8.67mmol,1.20当量)于EtOH(21mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。减压浓缩所得混合物。将残余物通过用EtOAc/石油醚(2/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到1g(32%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$431.17。

[2654] 步骤2:3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-(吡啶-4-基)乙氧基)丙酸甲酯

[2655] 将5-[[2-羟基-1-(吡啶-4-基)乙基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(730mg,1.70mmol,1.00当量)、丙-2-烯酸甲酯(1.46g,16.96mmol,10.00当量)和Cs_2CO_3(1.1g,3.38mmol,2.00当量)于DMF(15mL)中的溶液在室温下搅拌6小时。将所得溶液用50mL水淬灭并用EtOAc(3×50mL)萃取,然后合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过利用EtOAc/石油醚(1:2)的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到400mg(46%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$517.21。

[2656] 步骤3:3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-(吡啶-4-基)乙氧基)丙酸甲酯

[2657] 将3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-(吡啶-4-基)乙氧基)丙酸甲酯(370mg,0.72mmol,1.00当量)于DCM/TFA(18mL)中的溶液在室温下搅拌0.5小时。减压浓缩所得混合物,得到278mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$387.13。

[2658] 步骤4:甲基3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-(吡啶-4-基)乙氧基)丙酸

[2659] 将3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-(吡啶-4-基)乙氧基)丙酸甲酯(278mg,0.72mmol,1.00当量)、LiOH(52mg,2.17mmol,3.00当量)和水(4.5mL)于MeOH(4.5mL)中的溶液在室温下搅拌6小时。用HCl将溶液的pH调节至5。减压浓缩所得混合物,得到260mg呈黄色粗油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$373.11。

[2660] 步骤5:6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-(吡啶-4-基)乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-(吡啶-4-基)乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2661] 将3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2-(吡啶-4-基)乙氧基)丙酸(260mg,0.70mmol,1.00当量)、HATU(319mg,0.84mmol,1.20当量)、DIPEA(0.5mL,2.00当量)和Int-A4(130mg,0.69mmol,1.00当量)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,接着通过制备型HPLC进一步纯化。通过手性制备型HPLC(Repaired Chiral IA,5μm,0.46×10cm柱,以MtBE(1%DEA):EtOH=70:30的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)分离对映异构体,得到呈白色固体状的标题化合物。类似于实施例513A,基于更强效对映异构体的PARP7效力并且类似于实施例513A X射线来指定绝对立体化学。

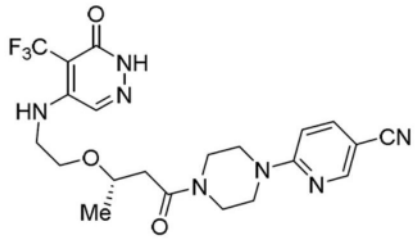
[2662] 实施例527异构体A:31.2mg,8%,LCMS:$[M+H]^+$543.21。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ 8.56(d,J=3.3Hz,2H),8.44(dd,J=2.4,0.7Hz,1H),7.78(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.58(s,1H),7.47(dd,J=4.8,1.5Hz,1H),6.86(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),5.20(m,1H),4.00-3.73(m,6H),3.71-3.64(m,6H),2.77-2.66(m,2H)。tR=2.156min。

[2663] 实施例527异构体B:27.3mg,8%,LCMS:$[M+H]^+$543.21。tR=6.396min。

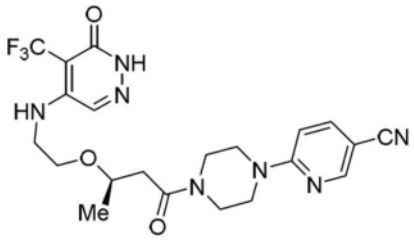
[2664] 实施例528异构体A:(S)-6-(4-(3-(3-甲氧基-2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈和

[2665] 实施例528异构体B:(R)-6-(4-(3-(3-甲氧基-2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈

[2666]



实施例 528
异构体 A



实施例 528
异构体 B

[2667] 步骤1:3-(2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]乙氧基)丁酸叔丁酯

[2668] 将N-(2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.2g,19.85mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(1.5g,4.60mmol,2.00当量)、(Z)-丁-2-烯酸叔丁酯(28g,196.9mmol,10.00当量)于ACN(20mL)中的溶液在25℃下搅拌一整夜。将所得混合物减压浓缩并通过用EtOAc/石油醚(1:4)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到420mg(7%)呈无色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$304.39。

[2669] 步骤2:3-(2-氨基乙氧基)丁酸

[2670] 将3-(2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]乙氧基)丁酸叔丁酯(420mg,1.38mmol,1.00当量)、HCl/二噁烷溶液(15mL)于二噁烷(15mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。减压浓缩所得混合物,得到200mg(98%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$148.18。

[2671] 步骤3:3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丁酸

[2672] 将Int-A6(400mg,1.22mmol,1.00当量)、TEA(369mg,3.65mmol,3.00当量)、EtOH(12mL)和3-(2-氨基乙氧基)丁酸(180mg,1.22mmol,1.00当量)于EtOH(12mL)中的溶液在60℃下搅拌40分钟。减压浓缩所得混合物,得到500mg(94%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$440.18。

[2673] 步骤4:6-[4-[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2674] 将3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丁酸(500mg,1.14mmol,1.00当量)、HATU(430mg,1.13mmol,1.01当量)、DIPEA(294mg,2.27mmol,2.00当量)、Int-A4(200mg,1.06mmol,1.00当量)于DMF(3mL)中的溶液在25℃下搅拌30分钟。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到300mg(43%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$610.20。

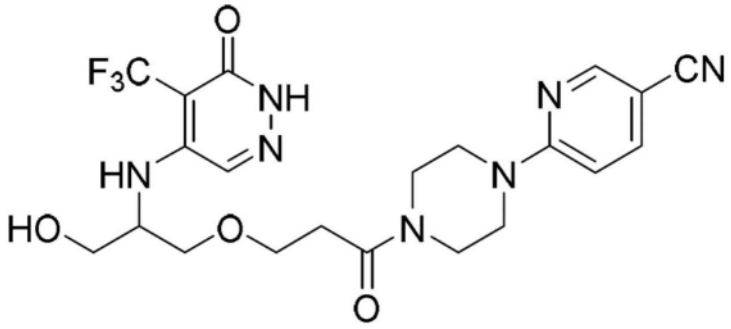
[2675] 步骤5:(S)-6-[4-[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和(R)-6-[4-[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2676] 将6-[4-[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基)丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(300mg,0.49mmol,1.00当量)和TFA/DCM溶液(12mL)于DCM(10mL)中的溶液在25℃下搅拌30分钟。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(Chiralpak IA,5μm,2×25cm柱,以己烷(0.1%DEA):EtOH=50:50的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,得到(在任意指定立体异构体后)呈白色固体状的标题化合物。

[2677] 实施例528异构体A:61.7mg,32%,LCMS:$[M+H]^+$480.15。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 12.41(s,1H),8.51(d,J=2.3Hz,1H),7.89-7.86(dd,J=2.0,8.8Hz,2H),6.94-6.92(d,J=9.1Hz,1H),6.83-6.82(s,1H),3.92-3.84(m,1H),3.69-3.51(m,12H),2.67-2.60(dd,J=15.7,7.2Hz,1H),2.39-2.35(dd,J=15.7,5.1Hz,1H),1.12(d,J=6.1Hz,3H)。tR=1.03。

[2678] 实施例528异构体B:57.9mg,30%,LCMS:$[M+H]^+$480.15。tR=1.04min。

[2679] 实施例529:6-[4-[3-(3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2680] 

[2681] 步骤1:4-(羟甲基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑啶-3-甲酸叔丁酯

[2682] 2,2-二甲基-1,3-噁唑啶-3,4-二甲酸3-叔丁酯4-甲酯(5g,19.28mmol,1.00当量)和$CaCl_2$(4.28g,2.00当量)于THF(100mL)和MeOH(20mL)中的溶液,接着添加$NaBH_4$(1.46g,38.59mmol,2.00当量)并在室温下搅拌4小时。将所得溶液在室温下再搅拌30分钟。将反应物通过添加20mL水淬灭,用3×100mL EtOAc萃取,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到4.3g(96%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$232.15。

[2683] 步骤2:4-[(3-甲氧基-3-氧代丙氧基)甲基]-2,2-二甲基-1,3-噁唑啶-3-甲酸叔丁酯

[2684] 向4-(羟甲基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑啶-3-甲酸叔丁酯(1g,4.32mmol,1.00当量)和Cs_2CO_3(2.81g,8.62mmol,2.00当量)于ACN(25mL)中的溶液中滴加丙-2-烯酸甲酯(1.88g,21.84mmol,5.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌20分钟并且将所得溶液在室温下再搅拌3小时。滤出固体并减压浓缩残余物,得到1.1g(80%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$318.18。

[2685] 步骤3:3-((2,2-二甲基噁唑啶-4-基)甲氧基)丙酸甲酯

[2686] 将4-[(3-甲氧基-3-氧代丙氧基)甲基]-2,2-二甲基-1,3-噁唑啶-3-甲酸叔丁酯(1g,3.12mmol,1.00当量)于HCl/二噁烷(10mL,4M)中的溶液在室温下搅拌40分钟,然后减压浓缩残余物,得到920mg呈棕色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$218.18。

[2687] 步骤4:3-(3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸甲酯

[2688] 将3-[(2,2-二甲基-1,3-噁唑啶-4-基)甲氧基]丙酸甲酯(1.29g,5.94mmol,1.00当量)、DIPEA(1.01g,7.81mmol,2.00当量)和Int-A6(860mg,2.62mmol,1.00当量)于IPA(10mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。减压浓缩所得混合物并且通过用EtOAc/石油醚(2:3)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到570mg(20%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$470.10。

[2689] 步骤5:3-(3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸甲酯

[2690] 将3-(3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸甲酯(550mg,1.17mmol,1.00当量)和TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌40分钟,然后减压浓缩,得到500mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$340.00。

[2691] 步骤6:3-(3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸

[2692] 将3-(3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸甲酯(550mg,1.62mmol,1.00当量)和LiOH·H_2O(203mg,4.84mmol,3.00当量)于水(3mL)和THF(15mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后用5mL水稀释,用10mL EtOAc萃取并且合并水层。将水层调节至pH 4并减压浓缩,得到300mg(57%,含有一些氯化锂)呈黄色固体状的粗标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$326.09。

[2693] 步骤7:6-[4-[3-(3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

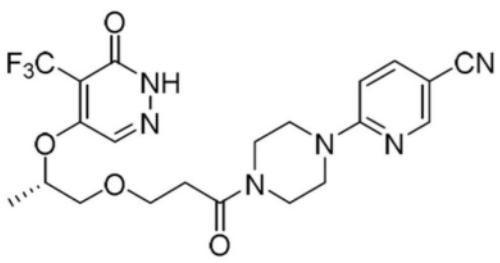
[2694] 将3-(3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸(105mg,0.32mmol,1当量)、HOBT(65.4mg,0.48mmol,1.5当量)、EDCI(92.8mg,0.48mmol,1.5当量)、DIPEA(83.4mg,0.65mmol,2.0当量)和Int-A4(72.9mg,0.39mmol,1.20当量)于DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌3小时,接着用1×20mL H_2O洗涤,并用3×20mL EtOAc萃取。将有机层合并,用1×20mL盐水洗涤并减压浓缩。通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到11.3mg(7%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$496.10。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.32-12.89(br,1H),8.51(s,1H),7.94-7.84(m,2H),6.94(d,J=9.0Hz,1H),6.25(dd,J=8.8,4.5Hz,1H),5.08(t,J=5.4Hz,1H),4.06(s,1H),3.73-3.62(m,6H),3.55-3.50(m,8H),2.64-2.51(t,J=6.4Hz,2H)。

[2695] 实施例530异构体A:6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

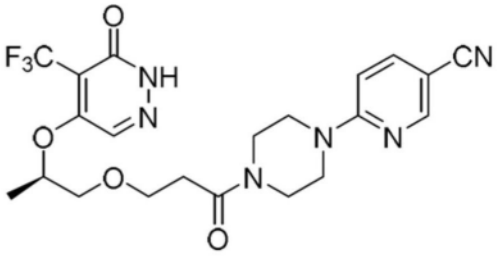
[2696] 实施例530异构体B:6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

[2697] 实施例530异构体C:6-[4-(3-[[(2S)-1-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙-2-基]氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

[2698] 实施例530异构体D:6-[4-(3-[[(2R)-1-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙-2-基]氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

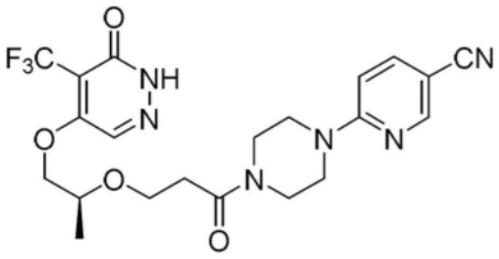


实施例 530
异构体 A

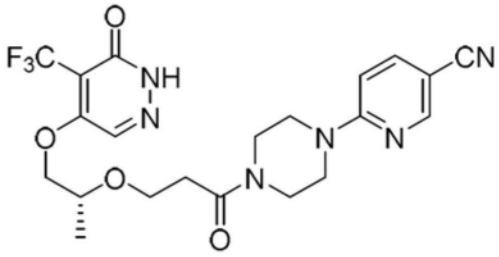


实施例 530
异构体 B

[2699]



实施例 530
异构体 C



实施例 530
异构体 D

[2700] 步骤1:6-[4-[3-(2-羟基丙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-(4-(3-(1-羟基丙-2-基氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈的混合物

[2701] 将丙烷-1,2-二醇(1.9g,25.0mmol,5.00当量)、Cs_2CO_3(3.25g,10.0mmol,2.00当量)和Int-A25(1.21g,4.99mmol,1.00当量)于ACN(25mL)中的溶液在60℃下搅拌5小时。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到1.25g(76%)呈白色油状的标题化合物的混合物。LCMS:$[M+H]^+$319.18。

[2702] 步骤2:6-[4-[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-(4-(3-(1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氧基)丙-2-基氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈的混合物

[2703] 将6-[4-[3-(2-羟基丙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-(4-(3-(1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氧基)丙-2-基氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈的混合物(1.25g,3.93mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(1.9g,5.83mmol,1.50当量)和Int-A6(1.55g,4.71mmol,1.20当量)于DMF(20mL)中的溶液在80℃下搅拌6小时。滤出固体并且将所得溶液用水(30mL)淬灭并用EtOAc(3×30mL)萃取并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过利用EtOAc/石油醚(1:1)的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到1.2g(50%)呈黄色油状的标题化合物的混合物。LCMS:$[M+H]^+$611.26。

[2704] 步骤3:合成6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧

基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈、6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈、6-[4-(3-[[(2S)-1-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙-2-基]氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-(3-[[(2R)-1-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙-2-基]氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2705] 将6-[4-[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-(4-(3-(1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氧基)丙-2-基氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈混合物(260mg,0.54mmol,1.00当量)于TFA/DCM(30mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC进一步纯化残余物以分离出异构体A和B(CHIRALPAK IF-3,3μm,0.46×5cm柱,以己烷(0.1%DEA):DCM=50:50的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)以及异构体C和D(CHIRALPAK IC-3,3μm,0.46×5cm柱,以己烷:DCM(3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50洗脱,流动速率为1mL/min),得到呈白色固体状的标题化合物。两种对映异构体异构体A和B绝对立体化学是类似于实施例513A基于更强效对映异构体的PARP7效力和类似于实施例513A X射线指定。异构体C和D的立体化学是任意指定的。甲基的位置通过^{1}H-NMR确认。

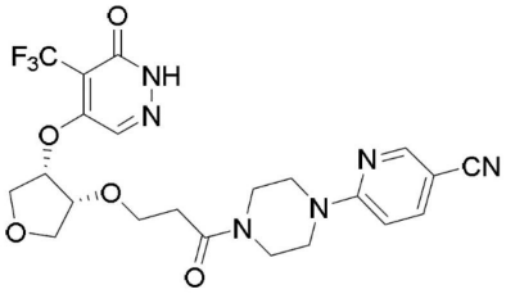
[2706] 实施例530异构体A:54.3mg,21%,LCMS:$[M+H]^+$481.15。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ 8.41(s,1H),8.21(s,1H),7.75(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),6.83(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),5.14-5.08(m,1H),3.85-3.54(m,12H),2.63(t,J=5.9Hz,2H),1.34(d,J=6.3Hz,3H)。tR=1.453min。

[2707] 实施例530异构体B:59.7mg,23%,LCMS:$[M+H]^+$481.10,tR=2.988min。

[2708] 实施例530异构体C:18.2mg,7%,LCMS:$[M+H]^+$481.10。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ 8.41(d,J=1.8Hz,1H),8.19(s,1H),7.74(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.83(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),4.41-4.32(m,2H),3.93-3.85(m,2H),3.84-3.76(m,3H),3.75-3.65(m,6H),2.65(t,J=6.0Hz,2H),1.24(d,J=6.4Hz,3H)。tR=2.331min。

[2709] 实施例530异构体D:38.2mg,15%,LCMS:$[M+H]^+$481.15。tR=2.810min。

[2710] 实施例531:6-[4-(3-[[(3R,4S)-4-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]氧杂环戊-3-基]氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2711] 

[2712] 步骤1:6-(4-(3-((3R,4S)-4-羟基-四氢呋喃-3-基氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈

[2713] 将(3S,4R)-四氢呋喃-3,4-二醇(1g,9.61mmol,1当量)、Cs_2CO_3(6.3g,19.2mmol,2当量)、6-[4-(丙-2-烯酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(2.3g,9.6mmol,1当量)于ACN(20mL)中的溶液在60℃下搅拌5小时。减压浓缩溶剂并且通过用DCM/MeOH(99/1)洗脱的硅胶柱色

谱法纯化残余物,得到100mg(3%)呈白色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$347.16。

[2714] 步骤2:6-(4-(3-((3R,4S)-4-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氧基)-四氢呋喃-3-基氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈

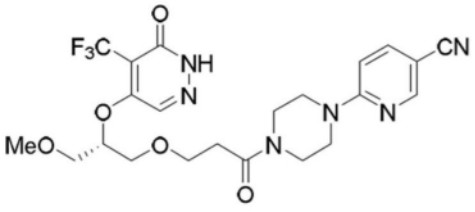
[2715] 将6-(4-(3-((3R,4S)-4-羟基-四氢呋喃-3-基氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈(100mg,0.28mmol,1当量)、Cs_2CO_3(188mg,0.56mmol,2当量)、Int-A6(475mg,0.14mmol,5当量)于ACN(20mL)中的溶液在室温下搅拌1天。减压浓缩所得混合物并通过用DCM/MeOH(95/5)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到50mg(28%)呈白色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$639.25。

[2716] 步骤3:6-[4-(3-[[(3R,4S)-4-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]氧杂环戊-3-基]氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

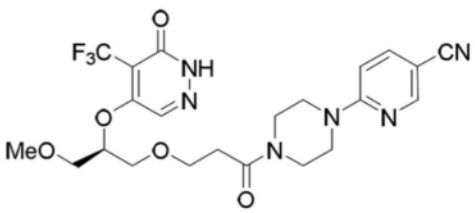
[2717] 将6-(4-(3-((3R,4S)-4-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氧基)-四氢呋喃-3-基氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈(50mg,0.078mmol,1当量)、TFA(1mL,13.5mmol,43.0当量)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。减压浓缩溶剂并且通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(16.6mg,43%)。LCMS:[M+H]$^+$509.2。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.52(d,J=2.3Hz,1H),8.29(s,1H),7.89(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),6.94(d,J=9.1Hz,1H),5.50(s,1H),4.35(q,J=6.1Hz,1H),4.03(dd,J=10.8,4.7Hz,1H),3.98-3.82(m,2H),3.69-3.52(m,7H),3.50-3.48(m,4H),2.46(m,2H)。

[2718] 实施例532异构体A:6-(4-[3-[(2S)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

[2719] 实施例532异构体B:6-(4-[3-[(2R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2720] 

实施例 532
异构体 A



实施例 532
异构体 B

[2721] 步骤1:6-[4-[3-(2-羟基-3-甲氧基丙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2722] 将Int-A25(1.3g,5.37mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(3.49g,10.71mmol,2.00当量)和3-甲氧基丙烷-1,2-二醇(2.28g,21.48mmol,4.00当量)于ACN(30mL)中的溶液在70℃下搅拌5小时。减压浓缩溶剂并且通过利用氯仿/MeOH(1:10)的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到1.41g(75%)呈白色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$349.00。

[2723] 步骤2:6-[4-[3-(3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2724] 将6-[4-[3-(2-羟基-3-甲氧基丙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(1.29g,3.70mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(1.8g,5.52mmol,1.50当量)和Int-A6(1.46g,4.44mmol,1.20当量)于ACN(30mL)中的溶液在80℃下搅拌8小时。减压浓缩所得混合物并且将残余物施加

至利用EtOAc/石油醚(1:1)的硅胶柱上,得到1.58g(67％)呈棕色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$641.00。

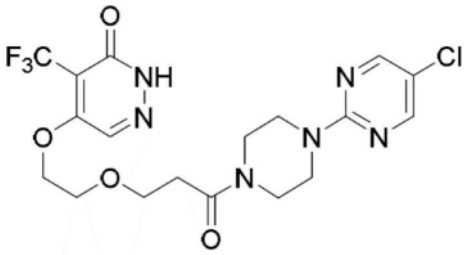
[2725] 步骤6:6-(4-[3-[(2S)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-[3-[(2R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2726] 将6-[4-[3-(3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基)丙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(1.56g,3.06mmol,1当量)、TFA(6mL)于DCM(30mL)中的溶液在室温下搅拌40分钟。在减压浓缩后,通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK ID-3,3μm,0.46×10cm柱,以MTBE(0.1％DEA):EtOH＝70:30洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物。类似于实施例513A基于更强效对映异构体的PARP7效力并且类似于实施例513A X射线来指定绝对立体化学。

[2727] 实施例532异构体A:21.7mg,LCMS:[M+H]$^+$511.05。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d4)δ11.22(s,1H),8.44(d,J＝2.4Hz,1H),8.06(s,1H),7.68(dd,J＝9.0,2.4Hz,1H),6.64(d,J＝9.0Hz,1H),4.89-4.82(m,1H),3.94-3.90(m,1H),3.89-3.71(m,7H),3.71-3.64(m,2H),3.64-3.55(m,4H),3.39(s,3H),2.69-2.51(m,2H)。tR＝1.935min

[2728] 实施例532异构体B:40.5mg,LCMS[M+H]$^+$511.05。tR＝2.359min。

[2729] 实施例533:5-(2-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]乙氧基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

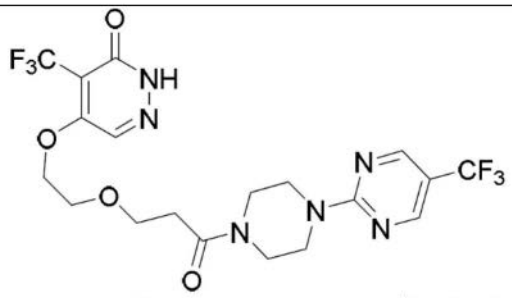
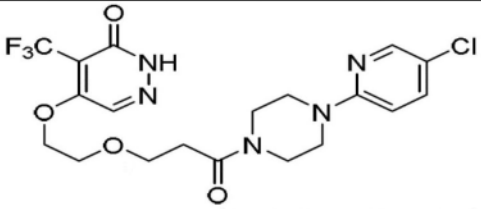
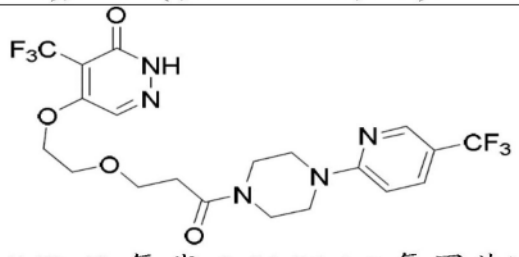
[2730] 

[2731] 将Int-A11(50mg,0.17mmol,1当量)、DIPEA(65.5mg,0.51mmol,3当量)、HOBT(34.2mg,0.25mmol,1.5当量)、EDCI(48.5mg,0.25mmol,1.5当量)和Int-A3(43.7mg,0.19mmol,1.1当量)于DMF(1.5mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化并且将残余物通过制备型HPLC进一步纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(21mg,26％)。LCMS[M+H]$^+$477.12。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.45(s,2H),8.25(s,1H),4.53(s,2H),3.74-3.69(m,8H),3.54(d,J＝5.6Hz,4H),2.61(t,J＝6.5Hz,2H)。

[2732] 表E5中的以下实施例是根据针对实施例533所述的方法类似地制备。

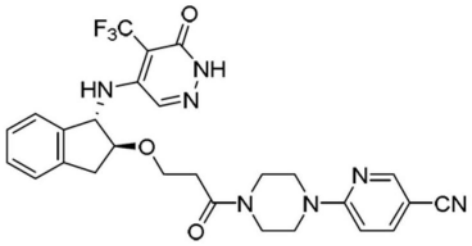
[2733] 表E5

[2734]

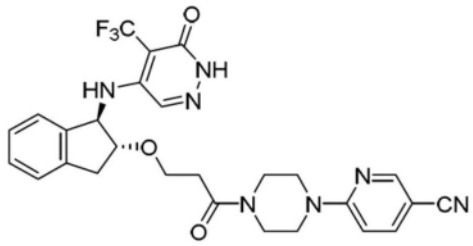
实施例	名称、结构和分析数据	Int.
实施例534	 5-[2-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)乙氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮;	Int-A2和Int-A11
	LCMS: $[M+H]^+$ 511.15; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 13.28 (s, 1H), 8.72 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 4.50 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.86 - 3.63 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 2.59 (t, J = 6.5 Hz, 2H)。	
实施例535	 5-(2-[3-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]乙氧基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮; LCMS: $[M+H]^+$ 476.12; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 13.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 3.48 (m, 8H), 2.61 (t, J = 6.5 Hz, 2H)。	Int-A5和Int-A11
实施例536	 5-[2-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)乙氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮; LCMS: $[M+H]^+$ 510.15; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 13.27 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.67 - 3.30 (m, 12H), 2.58 (t, J = 6.5 Hz, 2H)。	Int-A11和Int-A18

[2736] 实施例537异构体A:6-[4-(3-[[(1S,2S)-1-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基]氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

[2737] 实施例537异构体B:6-[4-(3-[[(1R,2R)-1-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基]氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2738] 

实施例 537
异构体 A



实施例 537
异构体 B

[2739] 步骤1:5-[(2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2740] 将Int-A6(2.00当量)、1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-醇(226mg,1.51mmol,1.00当量)和TEA(308mg,3.04mmol,2.00当量)于乙醇(12mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。真空浓缩所得溶液并且然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(35:65)洗脱的硅胶柱上,得到356mg(53%)呈浅黄色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$。

[2741] 步骤2:3-[(1-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基]丙酸甲酯

[2742] 将5-[(2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(340mg,0.77mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(752mg,2.31mmol,3.00当量)和丙-2-烯酸甲酯(200mg,2.32mmol,3.00当量)于ACN(10mL)中的溶液在室温下搅拌3天,然后将所得溶液用80mL EtOAc稀释,用3×50mL H_2O洗涤,并且将有机层合并并经无水硫酸钠干燥。在减压浓缩后,将残余物通过用EtOAc/石油醚(35:65)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到152mg(37%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$528.21。

[2743] 步骤3:3-[(1-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基]丙酸甲酯TFA盐

[2744] 将3-[(1-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基]丙酸甲酯(147mg,0.28mmol,1.00当量)和TFA(1mL)于DCM(4mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩所得混合物,得到115mg(83%)呈浅棕色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$398.12。

[2745] 步骤4:3-[(1-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基]丙酸

[2746] 将3-[(1-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基]丙酸甲酯TFA盐(115mg,0.29mmol,1.00当量)和LiOH·H_2O(122mg,10.00当量)于MeOH(2.5mL)和水(0.5mL)中的溶液在30℃下搅拌1小时,然后用HCl(36.5%)将溶液的pH

值调节至4,然后真空浓缩所得混合物,得到110mg(99%,粗产物,与LiCl混合)呈浅黄色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$384.11。

[2747] 步骤5:6-[4-(3-[[(1S,2S)-1-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基]氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-(3-[[(1R,2R)-1-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基]氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

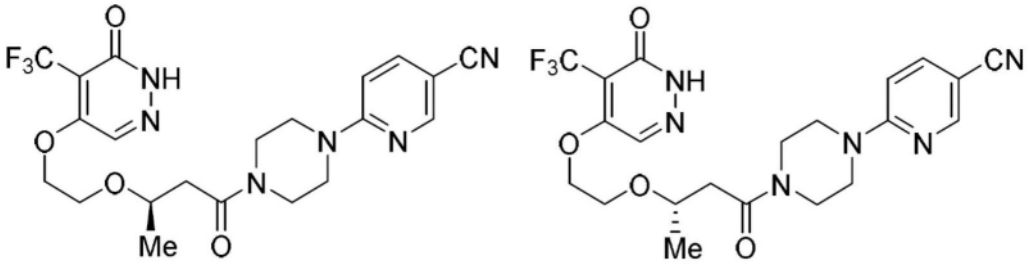
[2748] 将3-[(1-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基]丙酸(110mg,0.29mmol,1.00当量)、HATU(87mg,0.23mmol,0.80当量)、DIPEA(74mg,0.57mmol,2.00当量)和Int-A4(53.7mg,0.29mmol,1.00当量)于DMF(2.5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,然后通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRAL Repaired IC,5μm,0.46×10cm柱,以MTBE(0.1%DEA):EtOH=70:30洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,得到标题化合物。类似于实施例513A基于更强效对映异构体的PARP7效力并且类似于实施例513A X射线来指定绝对立体化学。

[2749] 实施例537异构体A:5.9mg,19%,LCMS[M+H]$^+$554.15。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ 8.40(s,1H),8.10(s,1H),7.76(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.28(d,J=7.2Hz,1H),7.16-7.13(m,2H),7.09(d,J=7.2Hz,1H),6.77(d,J=8.7Hz,1H),5.46(d,J=4.5Hz,1H),4.85(d,J=6.9Hz,1H),4.47-4.42(m,1H),3.94-3.91(m,1H),3.84-3.67(m,4H),3.53-3.44(m,3H),3.29-3.09(m,3H),2.81-2.73(m,1H),2.60-2.49(m,1H)。tR=2.583min。

[2750] 实施例537异构体B:4.9mg,16%,LCMS[M+H]$^+$554.15。tR=3.468min。

[2751] 实施例538异构体A:6-[4-[(3R)-3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

[2752] 实施例538异构体B:6-[4-[(3S)-3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2753] 

[2754] 步骤1:6-[4-[(2E)-丁-2-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2755] 将(2E)-丁-2-烯酸(2E)-丁-2-烯酰酯(1.05g,6.81mmol,1.30当量)、TEA(1.5g,15.0mmol,3.00当量)和Int-A4(1g,5.31mmol,1.00当量)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩溶剂并且通过用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到1.28g(94%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$257.00。

[2756] 步骤2:6-[4-[3-(2-羟基乙氧基)丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2757] 将6-[4-[(2E)-丁-2-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(1.3g,4.93mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(3.2g,9.82mmol,2.00当量)和乙烷-1,2-二醇(1.5g,24.2mmol,5.00当量)于ACN

(30mL)中的溶液在75℃下搅拌2天。真空浓缩溶剂并且通过用氯仿/MeOH(1:10)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到1.01g(64%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$319。

[2758] 步骤3:6-[4-[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2759] 将6-[4-[3-(2-羟基乙氧基)丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(818mg,2.57mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(1g,3.07mmol,1.20当量)和Int-A6(2.5g,7.60mmol,3.00当量)于DMF(20mL)中的溶液在80℃下搅拌5小时。将所得溶液用50mL水淬灭并用EtOAc(3×50mL)萃取,并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到280mg(18%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$611。

[2760] 步骤4:6-[4-[(3R)-3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(3S)-3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2761] 将6-[4-[3-(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]乙氧基)丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(250mg,0.52mmol,1.00当量)、TFA(3mL)于DCM(15mL)中的溶液在室温下搅拌0.5小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRAL PAK IG-3,3μm,0.46×5cm柱,以(0.1%DEA):DCM=3:1洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,得到(在任意指定立体化学后)呈白色固体状的标题化合物。

[2762] 实施例538异构体A:14.0mg,6%,LCMS[M+H]$^+$481.30。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.42(s,1H),8.20(s,1H),7.76(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.84(d,J=9.1,1H),4.53(t,J=4.2Hz,2H),4.09-3.87(m,2H),3.83-3.56(m,9H),2.77(dd,J=15.1,8.1Hz,1H),2.45(dd,J=15.0,4.4Hz,1H),1.31-1.14(m,3H)。tR=2.027min。

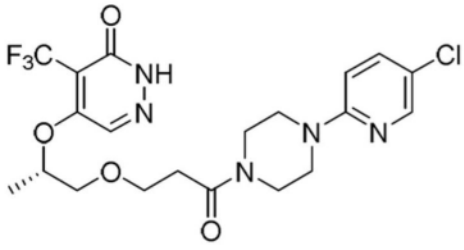
[2763] 实施例538异构体B:24.5mg,5%,LCMS[M+H]$^+$481.25,tR=2.848min。

[2764] 实施例539异构体A:(S)-5-(1-(3-(4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

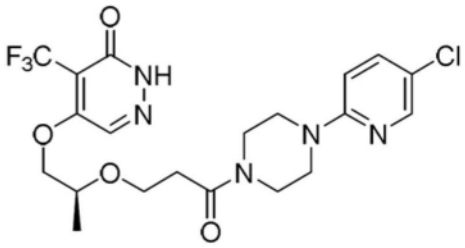
[2765] 实施例539异构体B:(S)-5-(2-(3-(4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

[2766] 实施例539异构体C:(R)-5-(2-(3-(4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

[2767] 实施例539异构体D:(R)-5-(1-(3-(4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

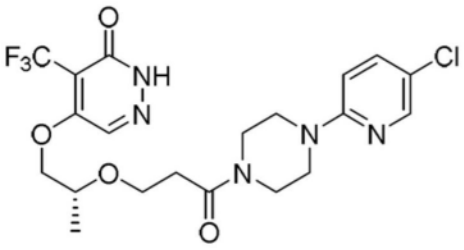


实施例 539
异构体 A

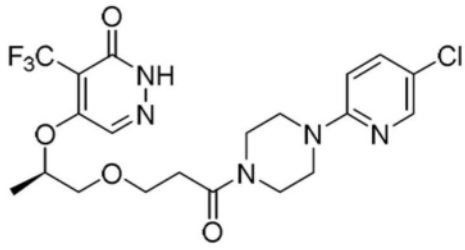


实施例 539
异构体 B

[2768]



实施例 539
异构体 C



实施例 539
异构体 D

[2769] 步骤1:1-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-(2-羟基丙氧基)丙-1-酮和1-(4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-(1-羟基丙-2-基氧基)丙-1-酮

[2770] 将丙烷-1,2-二醇(1.9g,25.3mmol,5.00当量)、Cs_2CO_3(3.32g,10.2mmol,2.00当量)和Int-A22(1.3g,5.1mmol,1.00当量)于ACN(40mL)中的溶液在75℃下搅拌6小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到800mg(48%)呈黄色油状的标题化合物的混合物。LCMS[M+H]$^+$328.14。

[2771] 步骤2:5-[(1-[3-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙-2-基)氧基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮和5-(2-(3-(4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙氧基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[2772] 将1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-(2-羟基丙氧基)丙-1-酮和1-(4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-(1-羟基丙-2-基氧基)丙-1-酮混合物(800mg,2.43mmol,1当量)、Cs_2CO_3(2.38g,7.32mmol,3当量)和Int-A6(2.38g,7.32mmol,3.00当量)于DMF(30mL)中的溶液在80℃下搅拌6小时。滤出固体并且用EtOAc(3×60mL)萃取所得溶液并合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到1g(66%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$620.23。

[2773] 步骤3:(S)-5-(1-(3-(4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和(S)-5-(2-(3-(4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和(R)-5-(2-(3-(4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和(R)-5-(1-(3-(4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[2774] 将5-[(1-[3-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙-2-基)氧基]-4-

(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮和5-(2-[3-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙氧基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮混合物(750.0mg,1.21mmol,1.00当量)和TFA(4mL)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,并且残余物通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK ID-3,3μm,0.46×10cm柱,以MtBE(3%$iPrNH_2$):MeOH=80:20洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化,得到异构体A和D,以及通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK IG-3,3μm,0.46×10cm柱,以MtBE(3%$iPrNH_2$):MeOH=80:20洗脱,流动速率为1.0mL/min)进一步纯化,得到异构体B和C。实施例539异构体A和D的绝对立体化学是类似于实施例513A基于更强效对映异构体的PARP7效力和类似于实施例513A X射线指定。异构体B和C的对映异构体的绝对立体化学是任意指定的。

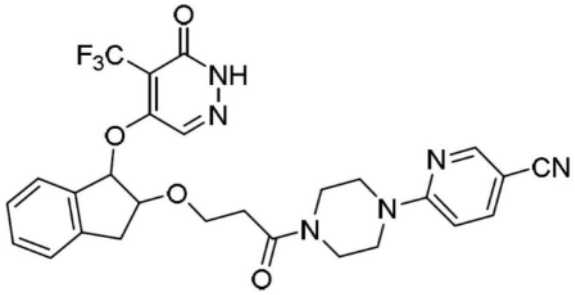
[2775] 实施例539异构体A:57.4mg,29%,LCMS[M+H]$^+$490.20。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.21(s,1H),8.06(s,1H),7.53(dd,J=9.1,2.7Hz,1H),6.79(d,J=9.1Hz,1H),5.13-5.06(m,1H),3.85-3.78(m,1H),3.75-3.54(m,7H),3.51-3.48(m,4H),2.62(t,J=6.0Hz,2H),1.34(d,J=6.3Hz,3H)。tR=2.064min

[2776] 实施例539异构体B:LCMS[M+H]$^+$490.20,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.18(s,1H),8.05(s,1H),7.53(dd,J=9.1,2.7Hz,1H),6.79(d,J=9.1Hz,1H),4.40-4.31(m,2H),3.93-3.79(m,3H),3.78-3.65(m,4H),3.56-3.45(m,4H),2.65(t,J=6.0Hz,2H),1.24(d,J=6.4Hz,3H)。tR=2.485min。

[2777] 实施例539异构体C:28.2mg,14%,LCMS[M+H]$^+$490.20,tR=3.126min。

[2778] 实施例539异构体D:26.7mg,14%,LCMS[M+H]$^+$490.20,tR=3.919min。

[2779] 实施例540:6-(4-[3-[(1-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2780] 

[2781] 步骤1:6-(4-[3-[(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2782] 将2,3-二氢-1H-茚-1,2-二醇(900mg,5.99mmol,3.00当量)、Int-A25(500mg,2.06mmol,1.00当量)和Cs_2CO_3(4000mg,12.28mmol,6.00当量)于ACN(20mL)中的溶液在35℃下搅拌2小时,然后滤出固体并且真空浓缩所得溶液,然后将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到620mg(77%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$393.19。

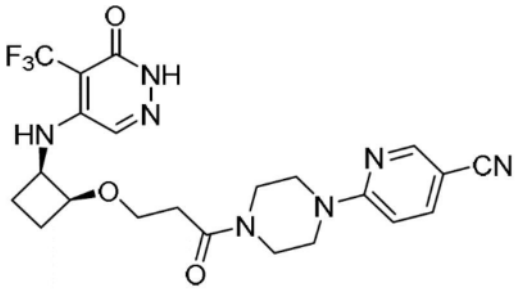
[2783] 步骤2:6-(4-[3-[(1-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2784] 将6-(4-[3-[(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(150mg,0.38mmol,1当量)、Cs_2CO_3(249.1mg,0.76mmol,2当量)和Int-A6(188.5mg,0.57mmol,1.5当量)于ACN(2mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时,然后滤出固体并且真空浓缩所得溶液。通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到180mg(69%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$685.27。

[2785] 步骤3:6-(4-[3-[(1-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2786] 将6-(4-[3-[(1-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(80mg,0.16mmol,1当量)和TFA(0.5mL)于DCM(2mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟,然后真空浓缩所得溶液,然后将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(3.7mg,6%)。LCMS[M+H]$^+$555.15。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.43(d,J=1.8Hz,1H),8.39(s,1H),7.78(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),7.46(d,J=6.9Hz,1H),7.32-7.26(m,3H),6.83(dd,J=9.1,0.9Hz,1H),5.63(q,J=5.3Hz,1H),5.16(d,J=4.8Hz,1H),4.08-3.88(m,2H),3.78-3.59(m,8H),3.36(d,J=16.4Hz,1H),3.28(dd,J=16.3,4.9Hz,1H),2.73-2.50(m,2H)。

[2787] 实施例541:6-(4-[3-[(1S,2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]环丁氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2788] 

[2789] 步骤1:5-[[(2S)-2-羟基环丁基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2790] 将Int-A6(1.3g,3.95mmol,1当量)、(1R,2S)-2-氨基环丁-1-醇盐酸盐(0.5g,4.05mmol,1.02当量)、TEA(0.8g,7.91mmol,2.00当量)于EtOH(20mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/4)洗脱的硅胶柱上,得到900mg(60%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$380.15。

[2791] 步骤2:3-[(1S,2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]环丁氧基]丙酸甲酯

[2792] 将5-[[(2S)-2-羟基环丁基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(900mg,2.37mmol,1当量)、Cs_2CO_3(1500mg,4.60mmol,1.94当量)、丙-2-烯酸甲酯(412mg,4.79mmol,2.02当量)于ACN(20mL)中的溶液在室温下搅拌6小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/4)洗脱的硅胶柱上,得到750mg(68%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$466.19。

[2793] 步骤3:3-[(1S,2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]环丁氧基]丙酸甲酯

[2794] 将3-[(1S,2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]环丁氧基]丙酸甲酯(750mg,1.61mmol,1当量)、TFA(1mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。真空浓缩所得混合物,得到770mg呈黄色油状的粗标题化合物。LCMS[M+H]$^+$336.11。

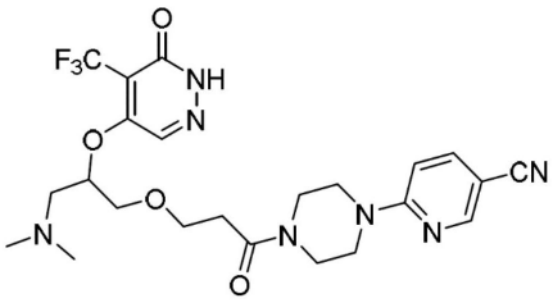
[2795] 步骤4:合成3-[(1S,2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]环丁氧基]丙酸

[2796] 将3-[(1S,2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]环丁氧基]丙酸甲酯(770mg,2.30mmol,1当量)、LiOH·H_2O(290mg,6.91mmol,3.01当量)于MeOH(10mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。用HCl(1mol/L)将溶液的pH值调节至4。真空浓缩所得混合物。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到340mg(46%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$322.09。

[2797] 步骤5:6-(4-[3-[(1S,2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]环丁氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2798] 将3-[(1S,2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]环丁氧基]丙酸(300mg,0.93mmol,1当量)、HATU(389.5mg,1.02mmol,1.10当量)、Int-A4(193.7mg,1.03mmol,1.10当量)、DIPEA(242.3mg,1.87mmol,2.01当量)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(154.5mg,34%)。LCMS[M+H]$^+$492.2。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ12.60(s,1H),8.52(d,J=2.3Hz,1H),7.89(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.66(s,1H),6.95(d,J=9.1Hz,1H),6.66-6.57(m,1H),4.37-4.34(m,1H),4.33-4.20(m,1H),3.77-3.55(m,10H),2.64(t,J=6.3Hz,2H),2.21-2.06(m,2H),2.10-1.93(m,1H),1.80(m,1H)。

[2799] 实施例542:6-(4-[3-[3-(二甲基氨基)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[2800] 

[2801] 步骤1:3-[3-(二甲氨基)-2-羟基丙氧基]丙酸叔丁酯

[2802] 将3-(二甲氨基)丙烷-1,2-二醇(2.38g,19.97mmol,1当量)、丙-2-烯酸叔丁酯(2.6g,0.02mmol,1当量)和Cs_2CO_3(9.8g,30.08mmol,1.51当量)于ACN(30mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。滤出固体并且浓缩所得混合物,得到400mg(8%)呈油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$248.18。

[2803] 步骤2:3-[3-(二甲基氨基)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酸酯

[2804] 将3-[3-(二甲氨基)-2-羟基丙氧基]丙酸叔丁酯(400mg,1.62mmol,1当量)、Int-

A6(531.7mg,1.62mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(790.4mg,2.43mmol,1.5当量)于DMF(5mL)中的溶液在100℃下搅拌3小时。然后通过添加20mL水淬灭反应物。用3×10mL EtOA萃取所得溶液并且通过利用EtOAc/石油醚(2/3)硅胶柱色谱法纯化残余物,得到116mg(13%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$540.30。

[2805] 步骤3:3-[3-(二甲基氨基)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酸

[2806] 将3-[3-(二甲氨基)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酸叔丁酯(116mg,0.21mmol,1当量)、2,2,2-三氟乙醛(1mL)于DCM(4mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。浓缩所得混合物,得到72mg(95%)呈固体状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$354.05。

[2807] 步骤4:6-(4-[3-[3-(二甲基氨基)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

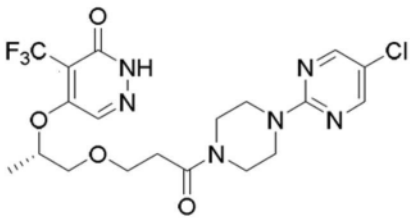
[2808] 将3-[3-(二甲氨基)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酸(72mg,0.20mmol,1当量)、Int-A4(38.4mg,0.20mmol,1.00当量)、HATU(77.5mg,0.20mmol,1当量)、DIPEA(79.0mg,0.61mmol,3当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。然后通过添加10mL水淬灭反应物。用3×5mL EtOA萃取所得溶液。将有机层合并并浓缩。将残余物施加至利用DCM/MeOH(6/1)的硅胶柱上并且通过制备型HPLC进一步纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(7.1mg,7%)。LCMS[M+H]$^+$524.10。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.43(s,1H),8.25(s,1H),7.78(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.87(d,J=9.2Hz,1H),5.16(d,J=7.4Hz,1H),3.88-3.79(m,1H),3.83-3.58(m,12H),2.79-2.60(m,3H),2.57(dd,J=13.8,3.5Hz,1H),2.41(s,1H),2.30(s,6H)。

[2809] 实施例543异构体A:(S)-5-(1-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

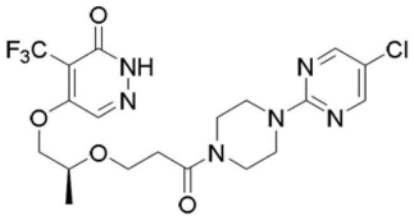
[2810] 实施例543异构体B:(S)-5-(2-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

[2811] 实施例543异构体C:(R)-5-(2-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

[2812] 实施例543异构体D:(R)-5-(1-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

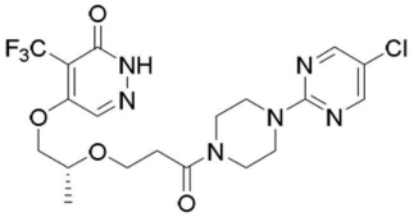


实施例 543
异构体 A

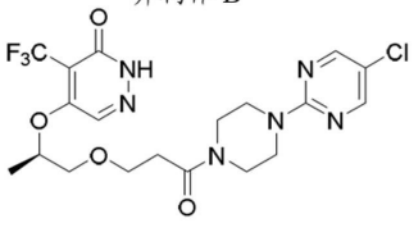


实施例 543
异构体 B

[2813]



实施例 543
异构体 C



实施例 543
异构体 D

[2814] 步骤2:1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-(2-羟基丙氧基)丙-1-酮和1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-(1-羟基丙-2-基氧基)丙-1-酮

[2815] 将Int-A23(1.5g,5.94mmol,1当量)、Cs_2CO_3(3.9g,11.87mmol,2当量)和丙烷-1,2-二醇(2.3g,30.21mmol,5.09当量)于ACN(40mL)中的溶液在75℃下搅拌4小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到1.4g(72%)呈白色固体状的标题化合物的混合物。LCMS[M+H]$^+$329.12。

[2816] 步骤3:5-[(1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙-2-基)氧基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮和5-(2-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙氧基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[2817] 将1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-(2-羟基丙氧基)丙-1-酮和1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-(1-羟基丙-2-基氧基)丙-1-酮(1.4g,4.26mmol,1当量)、Cs_2CO_3(4.2g,12.77mmol,3当量)和Int-A6(4.2g,12.77mmol,3.00当量)于DMF(30mL)中的溶液在80℃下搅拌4小时。滤出固体并且将所得溶液通过50mL水淬灭并用EtOAc(3×30mL)萃取。将有机层合并并且溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到1.07g(40%)呈黄色油状的标题化合物的混合物。LCMS[M+H]$^+$621.22。

[2818] 步骤4:(S)-5-(1-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮、(S)-5-(2-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮、(R)-5-(2-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和(R)-5-(1-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮的混合物

[2819] 将5-(2-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙氧基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮和5-[(1-[3-[4-(5-氯嘧

啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙-2-基)氧基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮的混合物(1g,1.60mmol,1.00当量)、TFA(4mL)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK ID-3,3μm,0.46×10cm柱,以MtBE(0.01M NH_3):MeOH=80:20的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物。异构体A和异构体D的立体化学是类似于实施例513A基于更强效对映异构体的PARP7效力和类似于实施例513A X射线指定。

[2820] 异构体B和C的绝对立体化学是任意指定的。(甲基的位置通过^{1}H-NMR确认)。

[2821] 实施例543异构体A:102.8mg,26%,LCMS[M+H]$^+$491.1 ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ 8.31(s,2H),8.21(s,1H),5.11(t,J=6.7Hz,1H),3.88-3.53(m,12H),2.63(t,J=5.8Hz,2H),1.34(d,J=6.3Hz,3H),tR=2.283min。

[2822] 实施例543异构体B:95.9mg,24%,LCMS[M+H]$^+$491.1。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ 8.30(s,2H),8.19(s,1H),4.43-4.29(m,2H),3.93-3.86(m,2H),3.86-3.74(m,5H),3.93-3.86(m,4H),2.65(t,J=6.0Hz,2H),1.24(d,J=6.4Hz,3H)。tR=2.890min。

[2823] 实施例543异构体C:87.6mg,21%,LCMS[M+H]$^+$491.1,tR=3.584min。

[2824] 实施例543异构体D:91.8mg,23%,LCMS[M+H]$^+$491.1,tR=6.313min。

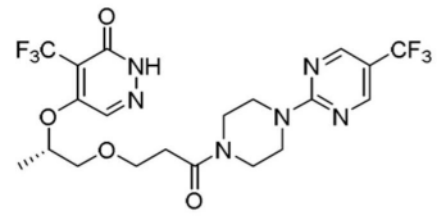
[2825] 实施例544异构体A:(S)-5-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

[2826] 实施例544异构体B:(R)-5-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

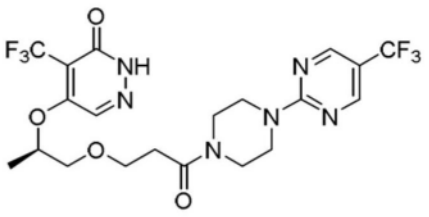
[2827] 实施例544异构体C:(S)-5-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

[2828] 实施例544异构体D:(R)-5-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

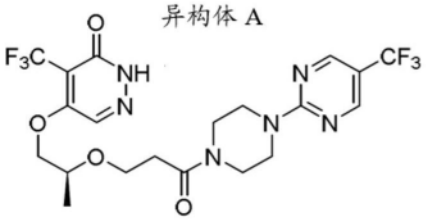
[2829]



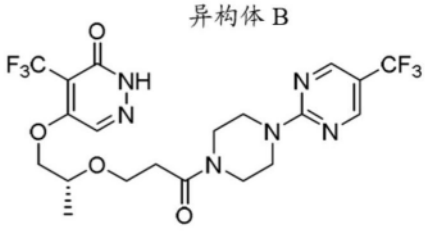
实施例 544
异构体 A



实施例 544
异构体 B



实施例 544
异构体 C



实施例 544
异构体 D

[2830] 步骤1:3-(2-羟基丙氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮和3-(1-羟基丙-2-基氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮的混合物

[2831] 将Int-A21(1g,3.49mmol,1.00当量)、丙烷-1,2-二醇(1.33g,17.48mmol,5.00当

量)和Cs_2CO_3(2.3g,7.06mmol,2.00当量)于ACN(30mL)中的溶液在75℃下搅拌8小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到930mg(73%)呈白色固体状的标题化合物混合物的混合物。LCMS[M+H]$^+$363.17。

[2832] 步骤2:5-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮和5-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙氧基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮的混合物

[2833] 将3-(2-羟基丙氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮和3-(1-羟基丙-2-基氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮混合物的混合物(1.3g,3.59mmol,1.00当量)、Int-A6(1.4g,4.26mmol,1.20当量)和Cs_2CO_3(3.5g,10.74mmol,3.00当量)于DMF(15mL)中的溶液在80℃下搅拌6小时。滤出固体并且将所得溶液用水(50mL)淬灭并用EtOAc(3×60mL)萃取并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/已烷(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到1.6g(68%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$655.25。

[2834] 步骤3:(S)-5-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮、(R)-5-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮、(S)-5-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和(R)-5-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[2835] 将5-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮和5-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙氧基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮混合物(1.54g,2.35mmol,1当量)和TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌0.5小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(Lux Amylose-1,3μm,4.6×100mm柱,用EtOH(0.1%DEA)洗脱,流动速率为4mL/min)进一步纯化残余物。异构体A和B的绝对立体化学是类似于实施例513A基于更强效对映异构体的PARP7效力和类似于实施例513A X射线指定。异构体C和异构体D的绝对立体化学是任意指定的。(甲基的位置通过^{1}H-NMR确认)。异构体A-D是以白色固体形式分离。

[2836] 实施例544异构体A:102.5mg,8%,LCMS[M+H]$^+$525.25。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.61(s,2H),8.23(s,1H),5.16-5.09(m,1H),3.99-3.78(m,4H),3.81-3.68(m,1H),3.67(m,1H),3.65-3.56(m,6H),2.71-2.61(t,J=5.7Hz,2H),1.37(d,J=6.3Hz,3H)。tR=1.369min。

[2837] 实施例544异构体B:56.3mg,5%,LCMS[M+H]$^+$525.20,tR=1.636min。

[2838] 实施例544异构体C:39mg,3%,LCMS[M+H]$^+$525.25,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.60(s,2H),8.22(s,1H),4.47-4.32(m,2H),4.00-3.75(m,7H),3.70-3.68(m,4H),2.68(t,J=6.0Hz,2H),1.27(d,J=6.4Hz,3H)。tR=2.835min。

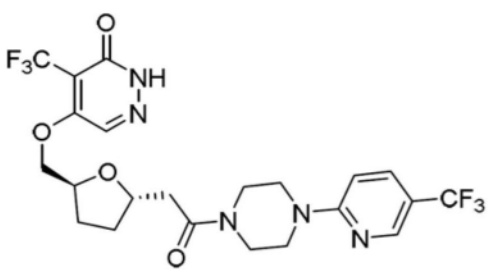
[2839] 实施例544异构体D:27.2mg,2%,LCMS[M+H]$^+$525.25,tR=2.039min。

[2840] 实施例545异构体A:5-[[(2S,5S)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

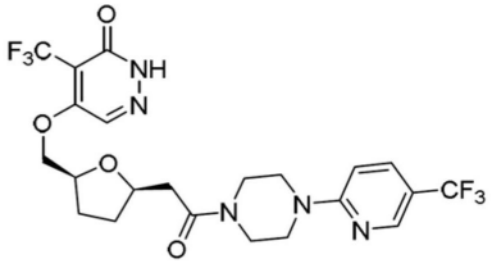
[2841] 实施例545异构体B:5-[[(2S,5R)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

[2842] 实施例545异构体C:5-[[(2R,5R)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

[2843] 实施例545异构体D:5-[[(2R,5S)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

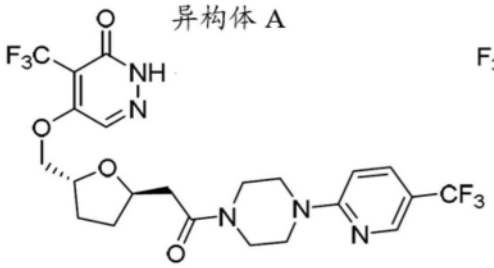


实施例 545
异构体 A

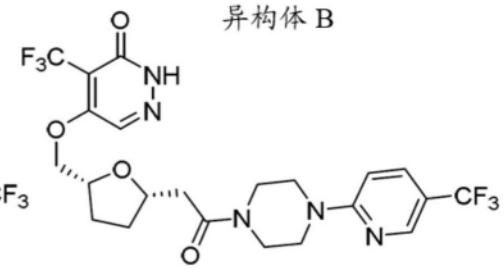


实施例 545
异构体 B

[2844]



实施例 545
异构体 C



实施例 545
异构体 D

[2845] 步骤1:5-[[5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2846] 将Int-A17(700mg,1.87mmol,1当量)、Int-A6(1849.2mg,5.62mmol,3.00当量)和Cs_2CO_3(1.8g,5.62mmol,3当量)于ACN(10mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。滤出固体并减压浓缩所得混合物。将残余物通过用EtOAc/石油醚(99/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到788mg(63%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS$[M+H]^+$666.10。

[2847] 步骤2:5-[[(2S,5S)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮、5-[[(2S,5R)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮、5-[[(2R,5R)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和5-[[(2R,5S)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2848] 将5-[[5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-

酮(888mg,1.33mmol,1当量)和TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK IA-3,3μm,0.46×5cm柱,用已烷:DCM(5:1)/(0.1%TEA):EtOH=85:15洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,得到(在任意指定立体化学后)标题化合物。

[2849] 实施例545异构体A:18.4mg,3%,LCMS[M+H]$^+$536.30。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ 8.37(d,J=2.3Hz,1H),8.25(d,J=0.9Hz,1H),7.75(dd,J=9.1,2.5Hz,1H),6.88(d,J=9.1Hz,1H),4.56(dd,J=10.7,3.2Hz,1H),4.47-4.23(m,3H),3.72(tdd,J=17.5,13.2,8.4Hz,8H),2.78(dd,J=15.0,7.7Hz,1H),2.58(dd,J=14.9,4.9Hz,1H),2.27-1.90(m,2H),1.98-1.88(m,1H),1.83-1.66(m,1H)。tR=2.571min。

[2850] 实施例545异构体B:17.2mg,2%,LCMS[M+H]$^+$536.30。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ 8.38(dt,J=2.7,0.9Hz,1H),8.23(d,J=0.8Hz,1H),7.76(dd,J=9.0,2.5Hz,1H),6.90(d,J=9.1Hz,1H),4.54-4.31(m,4H),3.86-3.66(m,8H),3.71-3.57(m,2H),2.83(dd,J=14.5,7.8Hz,1H),2.59(dd,J=14.5,4.8Hz,1H),2.33-2.12(m,2H),2.01-1.65(m,2H),tR=3.197min。

[2851] 实施例545异构体C:16.7mg 2%,LCMS[M+H]$^+$536.30,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ 8.37(dt,J=2.8,0.9Hz,1H),8.25(d,J=0.8Hz,1H),7.80-7.70(m,1H),6.88(d,J=9.1Hz,1H),4.56(dd,J=10.7,3.2Hz,1H),4.47-4.23(m,3H),3.72(tdd,J=17.5,13.2,8.4Hz,8H),2.78(dd,J=14.9,7.7Hz,1H),2.58(dd,J=14.9,4.9Hz,1H),2.27-2.08(m,2H),2.02-1.89(m,1H).1.83-1.64(m,1H),tR=5.305min。

[2852] 实施例545异构体D:18.4mg,3%,LCMS[M+H]$^+$536.30,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ 8.38(dt,J=2.7,1.0Hz,1H),8.22(d,J=0.8Hz,1H),7.76(dd,J=9.1,2.6Hz,1H),6.90(d,J=9.1Hz,1H),4.54-4.31(m,4H),3.86-3.63(m,8H),2.83(dd,J=14.6,7.7Hz,1H),2.59(dd,J=14.5,4.8Hz,1H),2.33-2.17(m,2H),2.01-1.65(m,2H),tR=6.548min。

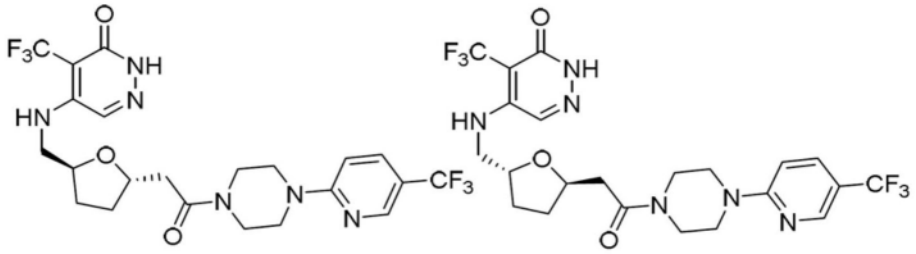
[2853] 实施例546异构体A:5-([[(2S,5S)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲基]氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

[2854] 实施例546异构体B:5-([[(2R,5R)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲基]氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

[2855] 实施例546异构体C:5-([[(2S,5R)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲基]氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

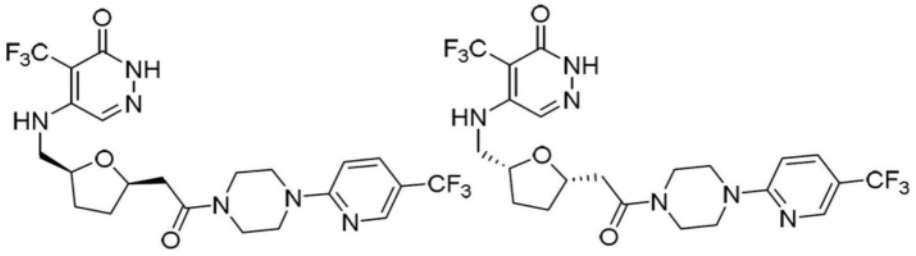
[2856] 实施例546异构体D:5-([[(2R,5S)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲基]氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2857]



实施例 546
异构体 A

实施例 546
异构体 B



实施例 546
异构体 C

实施例 546
异构体 D

[2858] 步骤1:2-[5-(叠氮基甲基)氧杂环戊-2-基]-1-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙-1-酮。

[2859] 将Int-A17(1g,2.68mmol,1当量)、DPPA(3.7g,13.44mmol,5.02当量)和DBU(1.2g,8.03mmol,3当量)的溶液在80℃下搅拌2天。减压浓缩所得混合物并且通过用EtOAc/石油醚(2/3)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到500mg(47%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS $[M+H]^+$399.17。

[2860] 步骤2:2-[5-(氨基甲基)氧杂环戊-2-基]-1-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙-1-酮

[2861] 将2-[5-(叠氮基甲基)氧杂环戊-2-基]-1-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙-1-酮(550mg,1.38mmol,1当量)、Pd/C(100mg,0.94mmol,0.68当量)于MeOH中的溶液在室温下在H_2(气体)气氛下搅拌2小时。滤出固体并减压浓缩所得混合物,得到360mg(70%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS $[M+H]^+$373.19。

[2862] 步骤3:5-([[5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲基]氨基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2863] 将Int-A6(317.8mg,0.97mmol,1.00当量)、2-[5-(氨甲基)氧杂环戊-2-基]-1-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙-1-酮(360mg,0.97mmol,1当量)、TEA(195.6mg,1.93mmol,2当量)于EtOH(10mL)中的溶液在50℃下搅拌2小时。减压浓缩所得混合物并且将残余物施加至利用DCM/MeOH(9/1)的硅胶柱上,得到520mg(81%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS $[M+H]^+$665.26。

[2864] 步骤4:5-([[(2S,5S)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲基]氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮、5-([[(2R,5R)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲基]氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮、5-([[(2S,5R)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-

基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲基]氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和5-([[(2R,5S)-5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲基]氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2865] 将5-([[5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲基]氨基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(520mg,0.78mmol,1当量)和2,2,2-三氟乙醛(2mL,0.02mmol,0.03当量)于DCM(8mL)中的溶液在室温下搅拌5小时。在减压浓缩后,通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物。然后通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK IE-3,3μm,0.46×10cm柱,用(Hex:DCM=5:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,得到(在任意指定立体化学后)标题化合物。

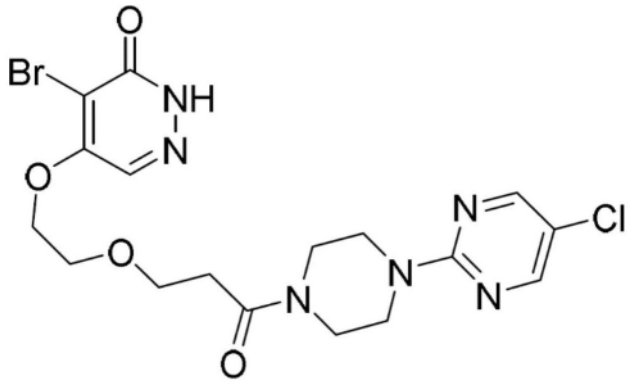
[2866] 实施例546异构体A:16.4mg,4%,LCMS[M+H]$^+$535.10,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ 12.41(s,1H),8.44(s,1H),7.94(s,1H),7.83(dd,J=9.0,2.6Hz,1H),6.95(d,J=8.9Hz,2H),4.17(q,J=6.3Hz,1H),4.08-3.90(m,1H),3.76-3.35(m,10H),2.62(dd,J=15.3,6.4Hz,1H),2.45-2.35(m,1H),2.05-1.89(m,2H),1.70(dq,J=12.1,6.4Hz,1H),1.62-1.47(m,1H)。tR=2.294min。

[2867] 实施例546异构体B:27.2mg,7%,LCMS[M+H]$^+$535.10,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ 12.38(s,1H),8.42(d,J=2.5Hz,1H),7.91(s,1H),7.82(dd,J=9.1,2.6Hz,1H),6.94(d,J=9.0Hz,2H),4.27(q,J=6.4Hz,1H),4.18-4.10(m,1H),3.85-3.45(m,10H),2.69(dd,J=15.1,6.5Hz,1H),2.50-2.39(m,1H),2.09(dd,J=11.2,6.6Hz,1H),2.18-1.90(m,2H),1.78-1.60(m,2H)。tR=2.793min。

[2868] 实施例546异构体C:40.6mg,10%,LCMS[M+H]$^+$535.10,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ 12.39(s,1H),8.42(d,J=2.4Hz,1H),7.91(s,1H),7.82(dd,J=9.2,2.6Hz,1H),6.94(d,J=9.0Hz,2H),4.25(q,J=6.3Hz,1H),4.18-4.10(m,1H),3.80-3.40(m,10H),2.69(dd,J=15.2,6.5Hz,1H),2.49-2.39(m,1H),2.08-1.90(m,2H),1.80-1.60(m,2H)。tR=3.208min。

[2869] 实施例546异构体D:11.1mg,3%,LCMS[M+H]$^+$535.10,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ 12.41(s,1H),8.43(s,1H),7.94(s,1H),7.83(dd,J=9.1,2.6Hz,1H),6.95(d,J=9.0Hz,2H),4.18(t,J=6.6Hz,1H),4.08-3.90(m,1H),3.69-3.36(m,10H),2.62(dd,J=15.4,6.4Hz,1H),2.41(dd,J=15.4,6.3Hz,1H),2.11-1.85(m,2H),1.69(s,1H),1.59-1.47(m,1H)。tR=4.088min

[2870] 实施例547:4-溴-5-(2-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]乙氧基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2871] 

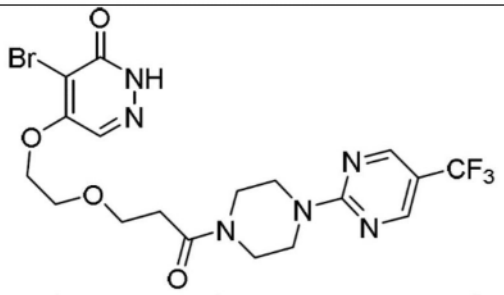
[2872] 步骤1:4-溴-5-(2-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]乙氧基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2873] 将Int-A14(150mg,0.49mmol,1当量)、HOBT(99.0mg,0.73mmol,1.5当量)、EDCI(140.5mg,0.73mmol,1.5当量)、DIPEA(189.4mg,1.47mmol,3当量)和Int-A3(97.0mg,0.49mmol,1.00当量)于DMF(7mL,0.10mmol,0.20当量)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后将所得溶液通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化并且通过制备型HPLC进一步纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(13.3mg,6%)。LCMS[M+H]$^+$489.10[M+H],^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.16(s,1H),8.43(s,2H),8.07(s,1H),4.47-4.50(m,2H),3.75-3.66(m,8H),3.60-3.52(m,4H),2.64(t,J=6.5Hz,2H)。

[2874] 表E6中的以下实施例是根据针对实施例547所描述的方法由Int-A14和适当中间体Int-A2类似地制备。

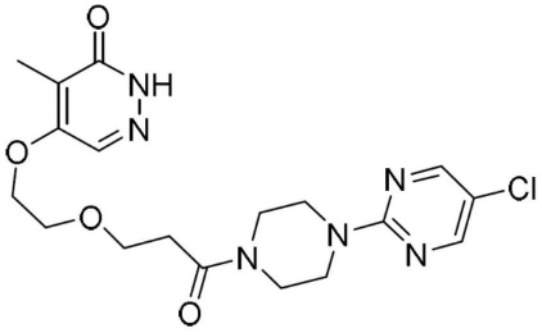
[2875] 表E6

[2876]

实施例	名称、结构和分析数据	Int.
实施例548	 4-溴-5-[2-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)乙氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮; LCMS: $[M+H]^+$ 522.95; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 4.48 - 4.45 (m, 2H), 3.84 - 3.72 (m, 8H), 3.62 - 3.55 (m, 4H), 2.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H)。	Int-A2 和 Int-A14

[2877]

[2878] 实施例549:5-(2-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]乙氧基)-4-甲基-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2879] 

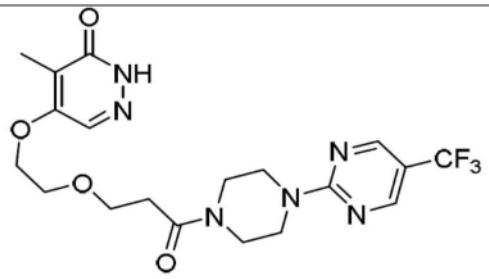
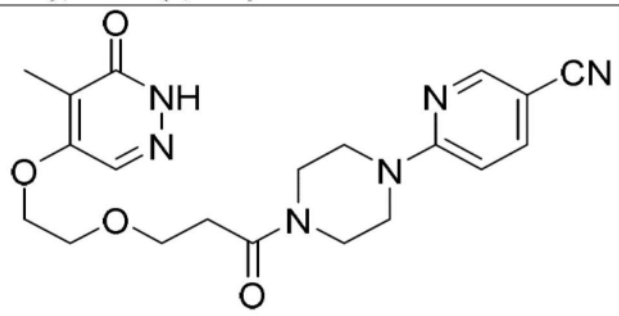
[2880] 步骤1:5-(2-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]乙氧基)-4-甲基-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2881] 将Int-A15(300mg,1.24mmol,1当量)、Int-A3(370.0mg,1.36mmol,1.1当量)、DIPEA(480.2mg,3.72mmol,3当量)和HATU(518.0mg,1.36mmol,1.1当量)于DMF(8mL)中的溶液在25℃下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,并且通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(76.3mg,15%)。LCMS[M+H]$^+$423.15,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.78(s,1H),8.44(s,2H),8.01(s,1H),4.36-4.27(m,2H),3.80-3.63(m,8H),3.54(d,J=5.8Hz,4H),2.63(t,J=6.5Hz,2H),1.85(s,3H)。

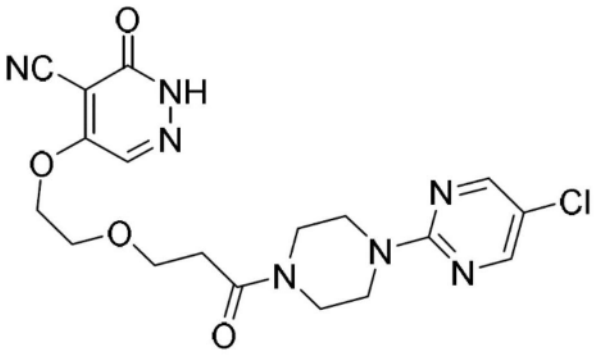
[2882] 表E7中的以下实施例是根据针对实施例549所描述的方法由Int-A15和适当中间体类似地制备。

[2883] 表E7

[2884]

实施例	名称、结构和分析数据	Int.
实施例550	 4-甲基-5-[2-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)乙氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮; LCMS: [M+H]$^+$ 457.17; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.76 (s, 1H), 8.70 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 4.30 (dd, J = 5.5, 3.4 Hz, 2H), 3.79 (dd, J = 15.3, 5.5 Hz, 4H), 3.74 - 3.65 (m, 4H), 3.55 (s, 4H), 2.61 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H)。	Int-A2和Int-A15
实施例551	 6-[4-(3-[2-[(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈; LCMS: [M+H]$^+$ 413.19; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-$d6$) δ 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 3.78 - 3.53 (m, 12H), 2.64 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.86 (s, 3H)。	Int-A4和Int-A15

[2885] 实施例552:5-(2-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]乙氧基)-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈

[2886] 

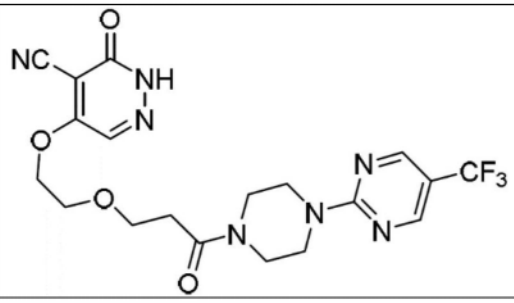
[2887] 步骤1:5-(2-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]乙氧基)-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈

[2888] 将Int-A16(150mg,0.59mmol,1当量)、EDCI(124.8mg,0.65mmol,1.10当量)、HOBT(88mg,0.65mmol,1.10当量)和Int-A3(130mg,0.65mmol,1.10当量)于DMF(15mL)中的溶液在室温下搅拌1.5小时。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化并且将残余物通过制备型HPLC进一步纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(34.8mg,14%)。LCMS[M+H]$^+$433.85,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ13.52(s,1H),8.45(s,2H),8.30(s,1H),4.65-4.57(m,2H),3.81-3.64(m,8H),3.34(s,4H),2.63(t,J=6.4Hz,2H)。

[2889] 表E8中的以下实施例是根据针对实施例552所描述的方法由Int-A16和适当中间体Int-A2类似地制备。

[2890] 表E8

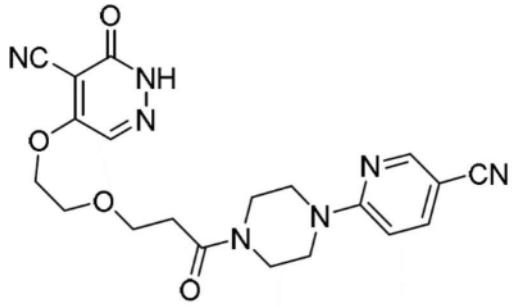
[2891]

实施例	名称、结构和分析数据	Int.
实施例553		Int-A2 和 Int-A16

[2892]

	3-氧代-5-[2-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)乙氧基]-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈; LCMS: [M+H]$^+$ 468.2; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 13.49 (s, 1H), 8.70 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 4.58 (dd, J = 5.1, 3.2 Hz, 2H), 3.98 - 3.76 (m, 8H), 3.55 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H)。	

[2893] 实施例554:5-(2-[3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]乙氧基)-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈

[2894] 

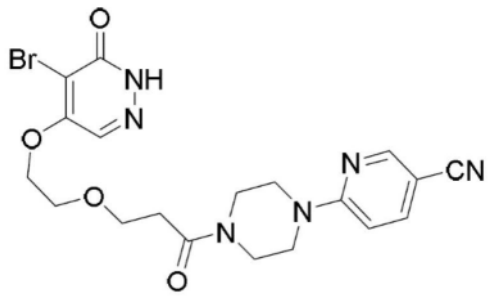
[2895] 步骤1:5-(2-[3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]乙氧基)-3-氧代-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈

[2896] 将Int-A19(130mg,0.21mmol,1当量)和CuCN(40mg,0.45mmol,2.09当量)于NMP(10mL)中的溶液在120℃下搅拌1天。然后通过添加20mL水淬灭反应物。用EtOAc萃取所得溶液并且将有机层合并并经无水硫酸钠干燥。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到50mg(42%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$554.25。

[2897] 步骤2:5-(2-[3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]乙氧基)-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈

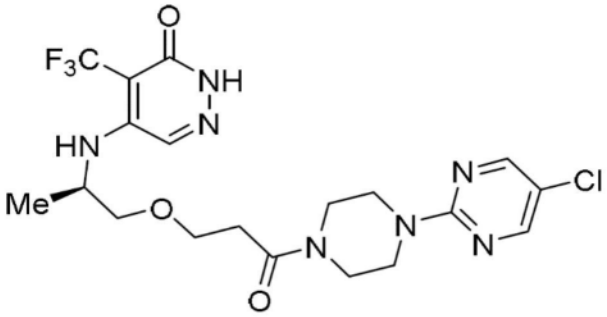
[2898] 将5-(2-[3-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]乙氧基)-3-氧代-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈(50mg,0.09mmol,1当量)于HCl/二噁烷(2mL)中的溶液在室温下搅拌24小时。真空浓缩溶剂并且将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,接着通过制备型HPLC进一步纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(3.4mg,9%)。LCMS[M+H]$^+$424.3,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.50(d,J=2.4Hz,1H),8.29(s,1H),7.87(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.89(d,J=9.2Hz,1H),4.59(d,J=4.9Hz,2H),3.80-3.68(m,8H),3.56(s,4H),2.62(t,J=6.4Hz,2H)。

[2899] 实施例555:6-[4-(3-[2-[(5-溴-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]乙氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[2900] 

[2901] 将Int-A19(170mg,0.28mmol,1当量)和TFA(0.7mL)于DCM(7mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。真空浓缩溶剂并且将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,然后将残余物通过制备型HPLC进一步纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(38.5mg,29%)。LCMS[M+H]$^+$477.31,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ9.65(s,1H),8.47(d,J=2.3Hz,1H),8.05(s,1H),7.85(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.89(d,J=9.2Hz,1H),4.44(dd,J=5.2,3.4Hz,2H),3.77-3.57(m,8H),3.35-3.30(m,4H),2.60(t,J=6.5Hz,2H)。

[2902] 实施例556:5-[[(2R)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2903] 

[2904] 步骤1:5-[[(2R)-1-羟基丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2905] 将Int-A6(1g,3.04mmol,1.00当量)、(2R)-2-氨基丙-1-醇(229mg,3.05mmol,1.00当量)和TEA(616mg,6.09mmol,2.00当量)于EtOH(20mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。真空浓缩所得溶液,并且通过用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到1.03g(92%)呈浅棕色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$368.15。

[2906] 步骤2:3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸甲酯

[2907] 将5-[[(2R)-1-羟基丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1g,2.72mmol,1.00当量)、丙-2-烯酸甲酯(1.17g,0.01mmol,5.00当量)和Cs_2CO_3(2.65g,8.13mmol,3.00当量)于ACN(25mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。滤出固体并且真空浓缩所得溶液,并且通过用EtOAc/石油醚(3:7)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到604mg(49%)呈浅棕色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$454.53。

[2908] 步骤3:3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸甲酯

[2909] 将3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸甲酯(600mg,1.32mmol,1.00当量)和TFA(1.5mL)于DCM(6mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得溶液,并且将残余物溶解于含NH_3(气体)的MeOH(2mL,7M)中并且在室温下搅拌15分钟。真空浓缩所得溶液,得到400mg(94%)呈浅棕色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$324.11。

[2910] 步骤4:3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氨基丙氧基丙酸

[2911] 将3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸甲酯(400mg,1.24mmol,1当量)和LiOH(148.2mg,6.19mmol,5.00当量)于MeOH(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液在室温下搅拌4小时,然后用HCl(1M)将溶液的pH值调节至4。通过过滤收集固体,得到115mg(30%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$310.10。

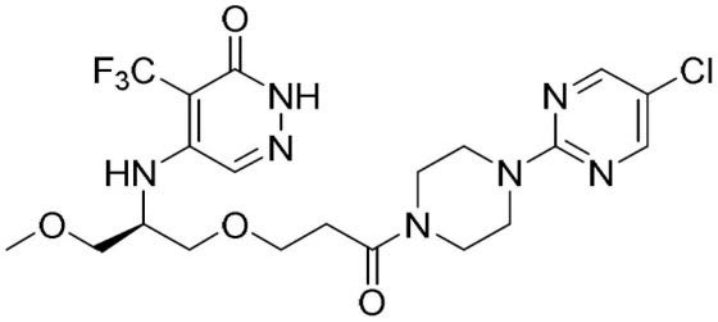
[2912] 步骤5:5-[[(2R)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2913] 将3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸(115mg,0.37mmol,1当量)、Int-A3(73.9mg,0.37mmol,1.00当量)、HATU(141.4mg,0.37mmol,1.00当量)和DIPEA(96.1mg,0.74mmol,2.00当量)于DMF(4mL)中的溶液在室温下搅拌40分钟,然后将所得溶液用20mL H_2O稀释,用3×20mL EtOAc萃取并且将有机层合并,用1×20mL盐水洗涤并真空浓缩。通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到

呈白色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$490.05,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ12.32(s,1H),8.46(d,J=5.7Hz,2H),7.91(s,1H),6.29(dd,J=8.4,4.2Hz,1H),4.19-4.10(m,1H),3.74-3.62(m,6H),3.53-3.48(m,6H),2.59(t,J=6.5Hz,2H),1.15(d,J=6.5Hz,3H)。

[2914] 实施例557:5-[[(2R)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]-3-甲氧基丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2915]



[2916] 步骤1:(2R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙酸

[2917] 将(2R)-2-氨基-3-甲氧基丙酸盐酸盐(310mg,1.99mmol,1.00当量)、TEA(500mg,4.94mmol,2.00当量)和Int-A6(800mg,2.43mmol,1.20当量)于EtOH(5mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液,得到1.2g呈黄色油状的粗标题化合物。LCMS[M+H]$^+$412.15。

[2918] 步骤2:5-[[(2S)-1-羟基-3-甲氧基丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2919] 将(2R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙酸(1.2g,2.92mmol,1.00当量)于BH3·THF(1M,20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后将所得溶液通过添加100mL水淬灭,用3×100mL EtOAc萃取并且将有机层合并并真空浓缩。然后将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到840mg(72%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$398.17。

[2920] 步骤3:3-[(2R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丙酸甲酯

[2921] 将5-[[(2S)-1-羟基-3-甲氧基丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(800mg,2.01mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(1967.4mg,6.04mmol,3当量)和丙-2-烯酸甲酯(1732.8mg,20.13mmol,10当量)于ACN(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后滤出固体。真空浓缩所得溶液,并且通过用EtOAc/石油醚洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到420mg(43%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$484.20。

[2922] 步骤4:3-[(2R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸甲酯

[2923] 将3-[(2R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸甲酯(400mg,0.83mmol,1当量)和TFA(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液,得到500mg呈黄色粗油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$354.12。

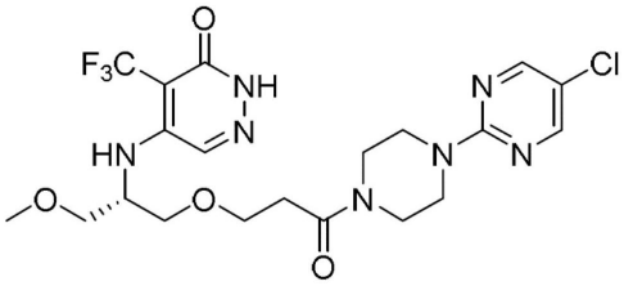
[2924] 步骤5:3-[(2R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸甲酯

[2925] 将3-[(2R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸甲酯(500mg,1.42mmol,1当量)和LiOH(67.8mg,2.83mmol,2.00当量)于MeOH(10mL)和H_2O(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后用TFA将所得溶液的pH调节至5并真空浓缩。将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到230mg(48%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$340.11。

[2926] 步骤6:5-[[(2R)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]-3-甲氧基丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2927] 将3-[(2R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸(200mg,0.59mmol,1当量)、DIPEA(152.4mg,1.18mmol,2当量)、HATU(224.1mg,0.59mmol,1当量)和Int-A3(117.1mg,0.59mmol,1当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后将所得溶液通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(84.2mg,27%)。LCMS[M+H]$^+$520.10,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.33(s,2H),7.97(s,1H),4.21(t,J=5.3Hz,1H),3.86-3.51(m,14H),3.38(s,3H),2.70(t,J=6.0Hz,2H)。

[2928] 实施例558:5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]-3-甲氧基丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2929] 

[2930] 步骤1:(2R)-2-氨基-3-甲氧基丙-1-醇

[2931] 将(2S)-2-氨基-3-甲氧基丙酸(2g,16.79mmol,1当量)于BH3.THF(20mL,1M)中的溶液在室温下搅拌1小时,接着用MeOH(20mL)淬灭反应物。真空浓缩所得溶液,得到2.2g呈无色粗油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$106.08。

[2932] 步骤2:5-[[(2R)-1-羟基-3-甲氧基丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2933] 将(2R)-2-氨基-3-甲氧基丙-1-醇(500mg,4.76mmol,1当量)、TEA(962.5mg,9.51mmol,2.0当量)和Int-A6(1560mg,4.74mmol,1.00当量)于EtOH(10mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。真空浓缩所得溶液,然后将残余物通过用EtOAc/石油醚(1/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到850mg(45%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$398.17。

[2934] 步骤3:3-[(2S)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸甲酯

[2935] 将5-[[(2R)-1-羟基-3-甲氧基丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(800mg,2.01mmol,1当量)、Cs_2CO_3(1967.4mg,6.04mmol,3当量)、丙-2-烯酸甲酯(1732.8mg,20.13mmol,10当量)于ACN(10mL)中的溶液在

室温下搅拌2小时。滤出固体并减压浓缩所得溶液。将残余物施加至用EtOAc/石油醚洗脱的硅胶柱上,得到620mg(64%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$484.20。

[2936] 步骤4:3-[(2S)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸甲酯

[2937] 将3-[(2S)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸甲酯(600mg,1.24mmol,1当量)和TFA(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液,得到650mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$354.12。

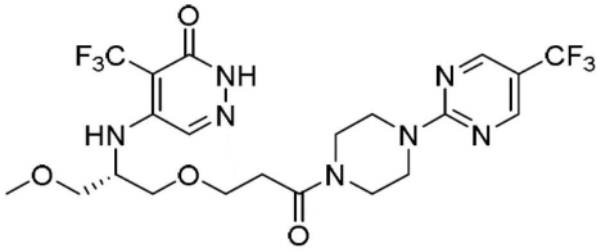
[2938] 步骤5:3-[(2S)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸

[2939] 将3-[(2S)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸甲酯(600mg,1.70mmol,1当量)和LiOH(406.7mg,16.98mmol,10当量)于MeOH(10mL)和H_2O(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后真空浓缩所得溶液并且通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到260mg(45%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]$^+$340.11。

[2940] 步骤6:5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]-3-甲氧基丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2941] 将3-[(2S)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸(250mg,0.74mmol,1当量)、HATU(280.2mg,0.74mmol,1.0当量)、DIPEA(190.5mg,1.47mmol,2.0当量)和Int-A3(146.4mg,0.74mmol,1当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后将所得溶液通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(121mg,32%)。LCMS[M+H]$^+$520.05。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.33(s,2H),7.96(s,1H),4.21(t,J=5.3Hz,1H),3.84-3.55(m,14H),3.38(s,3H),2.72(t,J=6.0Hz,2H)。

[2942] 实施例559:5-[[(2S)-1-甲氧基-3-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2943] 

[2944] 将3-[(2S)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸(实施例558,步骤5;100mg,0.29mmol,1当量)、HATU(112.1mg,0.29mmol,1.0当量)、Int-A2(68.4mg,0.29mmol,1当量)和DIPEA(76.2mg,0.59mmol,2.0当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将所得溶液在减压浓缩后通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(56.7mg,35%)。LCMS[M+H]$^+$554.30。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.61(d,J=0.9Hz,2H),7.98(s,1H),4.23(t,J=5.1Hz,1H),3.98-3.60(m,12H),3.59-3.52(m,2H)3.39(s,3H),2.71(t,J=

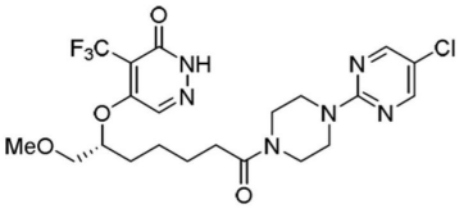
5.9Hz,2H)。

[2945] 实施例560异构体A:5-[(2S)-2-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]-3-甲氧基丙氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

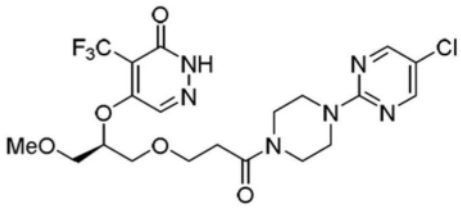
[2946] 实施例560异构体B:5-[(2R)-2-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]-3-甲氧基丙氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

[2947] 实施例560异构体C:5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]-3-甲氧基丙-2-基]氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

[2948] 实施例异构体D:5-[[(2R)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]-3-甲氧基丙-2-基]氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

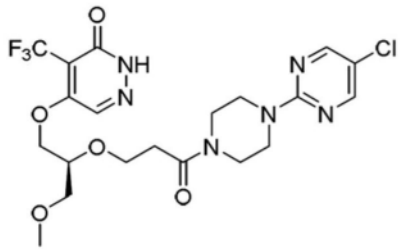


实施例 560
异构体 A

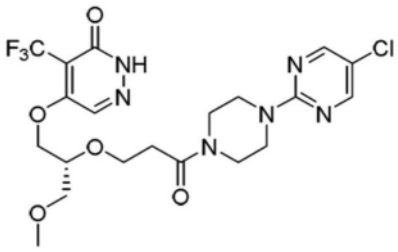


实施例 560
异构体 B

[2949]



实施例 560
异构体 C



实施例 560
异构体 D

[2950] 步骤1:1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-(2-羟基-3-甲氧基丙氧基)丙-1-酮和1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-((1-羟基-3-甲氧基丙-2-基)氧基)丙-1-酮的混合物

[2951] 将Int-A23(1g,3.96mmol,1当量)、3-甲氧基丙烷-1,2-二醇(5.0g,0.05mmol,12当量)和Cs_2CO_3(2.6g,0.01mmol,2.0当量)于ACN(30mL)中的溶液在70℃下搅拌15小时,然后滤出固体并减压浓缩所得溶液。将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到800mg(56%)呈白色油状的标题化合物的混合物。LCMS:$[M+H]^+$359.14。

[2952] 步骤2:5-((1-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)-3-甲氧基丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮和5-(2-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)-3-甲氧基丙氧基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(6H)-酮的混合物

[2953] 将1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-(2-羟基-3-甲氧基丙氧基)丙-1-酮和1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-((1-羟基-3-甲氧基丙-2-基)氧基)丙-1-酮(0.72g,2.01mmol,1当量)、Cs_2CO_3(0.98g,3.01mmol,1.50当量)和Int-A6(2.4g,7.30mmol,3.64当量)于ACN(15mL)中的混合物在80℃下搅拌4小时,然后滤出固体并减压浓缩所得溶液。将残

余物施加至用EtOAc/石油醚洗脱的硅胶柱上,得到420mg(32%)呈黄色油状的标题化合物的混合物。LCMS:[M+H]$^+$651.15。

[2954] 步骤3:异构体A:5-[(2S)-2-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]-3-甲氧基丙氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

[2955] 异构体B:5-[(2R)-2-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]-3-甲氧基丙氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

[2956] 异构体C:5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]-3-甲氧基丙-2-基]氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

[2957] 异构体D:5-[[(2R)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]-3-甲氧基丙-2-基]氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2958] 将5-((1-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)-3-甲氧基丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮和5-(2-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)-3-甲氧基丙氧基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(6H)-酮(400mg,0.61mmol,1当量)和TFA(2mL)于DCM(10mL)中的混合物在室温下搅拌1小时,然后减压浓缩所得混合物。将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,然后将残余物通过制备型HPLC和手性制备型HPLC进一步纯化。实施例560异构体A和实施例560异构体B的绝对立体化学是基于针对实施例513A获得的蛋白质X射线晶体结构指定,其证实更强效对映异构体的(S)-绝对立体化学。实施例560异构体C和D的立体化学是任意指定的。(甲基的位置通过^{1}H-NMR确认)。

[2959] 实施例560异构体A和B:手性制备型HPLC(CHIRALPAK IE-3,3μm,0.46×10cm柱,以MtBE(0.1%DEA):EtOH=90:10的梯度洗脱,流动速率为1mL/min),得到呈白色固体状的标题化合物。

[2960] 实施例560异构体A:

[2961] LCMS:[M+H]$^+$521.05,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.23(s,1H),8.45(d,J=5.7Hz,2H),8.27(s,1H),5.18(dd,J=6.3,3.0Hz,1H),3.74-3.50(m,14H),3.31(s,3H),2.57(t,J=6.4Hz,2H)。tR=3.682min。

[2962] 实施例560异构体B:

[2963] LCMS:[M+H]$^+$521.05,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.23(s,1H),8.46(d,J=5.7Hz,2H),8.28(s,1H),5.18(dd,J=6.6,3.5Hz,1H),3.74-3.49(m,14H),3.31(s,3H),2.56(t,J=6.5Hz,2H)。tR=8.735min。

[2964] 实施例560异构体C和D:手性制备型HPLC(CHIRALPAK IG-3,3μm,0.46×10cm柱,以MtBE(0.1%DEA):EtOH=70:30的梯度洗脱,流动速率为1mL/min),得到呈白色固体状的标题化合物。

[2965] 实施例560异构体C:

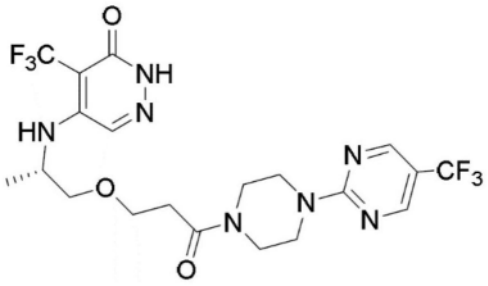
[2966] LCMS:[M+H]$^+$521.05,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.31(s,1H),8.46(d,J=5.7Hz,2H),8.24(s,1H),4.52(dd,J=10.7,3.7Hz,1H),4.42(dd,J=10.7,5.6Hz,1H),3.81-3.65(m,11H),3.45(d,J=5.2Hz,2H),3.31(s,3H),2.58(t,J=6.6Hz,2H)。tR=2.653min。

[2967] 实施例560异构体D:

[2968] LCMS:[M+H]$^+$521.05,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.31(s,1H),8.47(d,J=5.7Hz,

2H),8.25(s,1H),4.53(dd,J＝10.7,3.7Hz,1H),4.46-4.32(m,1H),3.83-3.63(m,7H),3.53-3.46(m,4H),3.45(d,J＝5.1Hz,2H),3.30(s,3H),2.59(t,J＝6.7Hz,2H)。tR＝3.471min。

[2969] 实施例561:5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2970] 

[2971] 将Int-A13(150mg,0.485mmol,1当量)、HATU(184mg,0.484mmol,1当量)、DIPEA(0.32mL,2mmol,4当量)和Int-A2(148mg,0.487mmol,1当量)于DMF(2mL)中的溶液在25℃下搅拌0.5小时。向所得混合物中添加乙醇胺(0.5mL)并且将反应混合物在25℃下搅拌0.5小时。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(50.7mg,20%)。LCMS:$[M+H]^+$524.20,^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:12.45(s,1H),8.73(s,2H),7.92(s,1H),6.28(dd,J＝8.5,4.2Hz,1H),4.13-4.18(m,1H),3.90-3.75(m,4H),3.63-3.73(m,2H),3.60-3.45(m,6H),2.60(t,J＝6.6Hz,2H),1.16(d,J＝6.1Hz,3H)。

[2972] 实施例561也根据下文概述的程序制备。

[2973] 步骤1:1-(4-(5-三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

[2974] 将Int-A2(300g,1.1mol,1当量)、丙-2-烯酸丙-2-烯酰酯(156g,1.24mol,1.1当量)和TEA(375g,3.71mol,3.3当量)于DCM(2.5L)中的溶液在-40℃下搅拌30分钟。在反应完成后将2L DCM添加至所得溶液并且将所得溶液用2×1L水萃取。有机层经浓缩并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/4)洗脱的硅胶柱上。收集的洗脱份经合并并浓缩,得到200g(62.6%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$287.23。

[2975] 步骤2:(S)-1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氨基甲酸叔丁酯

[2976] 将N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯(244g,1.39mol,2当量)、1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(200g,699mmol,1当量)和Cs_2CO_3(273g,838mmol,1.2当量)于CH_3CN(1.4L)中的溶液在25℃下搅拌24小时。滤出固体并且减压浓缩滤液。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/3)洗脱的硅胶柱上,得到257g(80%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$462.27。

[2977] 步骤3:(S)-3-(2-氨基丙氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮

[2978] 将1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(257g,557mmol,1当量)和二噁烷/HCl(4mol/L,1L)的溶液在25℃下搅拌2小时。通过添加NaOH(水溶液)将反应混合物的pH值调节至7。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到167g(83.0%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$362.34。

[2979] 步骤4:(S)-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[2980] 将(S)-3-(2-氨基丙氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮(167g,462mmol,1当量)、Int-A20(161g,505mmol,1.1当量)和TEA(210g,2.08mol,4.5当量)于CH_3CN(1.2L)中的溶液在25℃下搅拌6小时。滤出固体并且将滤液合并并减压浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1/1)的硅胶柱上,得到230g(77.3%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$644.41。

[2981] 步骤5:5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[2982] 将(S)-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(230g,358mmol,1当量)和TfOH(115mL)于TFA(1.0L)中的溶液在25℃下搅拌2小时。然后通过添加4.0L水淬灭反应物。将所得溶液用2×1L EtOAc萃取。通过K_2CO_3水溶液将有机层的pH值调节至8。将有机层合并并浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(4/1)的硅胶柱上。将洗脱份合并并浓缩,接着另外用EtOAc洗涤,得到114g(61.2%)呈白色结晶固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$524.25$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:12.45(s,1H),8.73(s,2H),7.91(s,1H),6.29-6.26(m,1H),4.12-4.19(m,1H),3.81-3.85(m,4H),3.73-3.79(m,2H),3.54-3.69(m,6H),2.60(t,J=9.2Hz,2H),1.16(d,J=12.4Hz,3H)。

[2983] 结晶5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(形式A)的表征。

[2984] 来自步骤5的固体产物是根据XRPD分析证实为结晶固体。结晶5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮(“化合物561形式A”或“形式A”)的XRPD图示于图8中并且峰数据在下表X1中给出。

[2985] 表X1.形式A的XRPD峰数据。

[2986]

位置[°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM[°2θ]	d 间距[Å]	相对强度 [%]
5.8	929.0	0.1	15.4	33.0
10.8	932.8	0.1	8.2	33.1
11.2	202.2	0.1	7.9	7.2
11.9	791.4	0.2	7.5	28.1
12.3	213.6	0.1	7.2	7.6
13.3	515.1	0.1	6.7	18.3
13.5	437.1	0.1	6.6	15.5
13.8	172.1	0.1	6.4	6.1
15.5	541.5	0.1	5.7	19.2
15.8	270.0	0.1	5.6	9.6
16.6	127.7	0.1	5.4	4.5
17.2	2814.9	0.1	5.1	100.0
17.7	645.6	0.1	5.0	22.9
18.0	611.5	0.1	4.9	21.7
18.4	417.5	0.1	4.8	14.8
18.7	163.9	0.1	4.7	5.8
19.5	604.9	0.1	4.5	21.5
20.1	278.7	0.1	4.4	9.9
20.5	506.0	0.1	4.3	18.0
21.0	1121.6	0.1	4.2	39.9
21.6	2094.1	0.1	4.1	74.4
21.8	1357.3	0.1	4.1	48.2
22.1	851.6	0.1	4.0	30.3
22.4	613.7	0.1	4.0	21.8
22.7	1295.5	0.1	3.9	46.0
23.0	2760.9	0.1	3.9	98.1
23.4	1332.8	0.1	3.8	47.4
24.2	379.7	0.1	3.7	13.5
24.7	349.2	0.2	3.6	12.4
24.9	1343.4	0.1	3.6	47.7
25.5	125.9	0.1	3.5	4.5
26.2	113.9	0.1	3.4	4.1
26.7	449.2	0.1	3.3	16.0
27.5	93.8	0.2	3.2	3.3
28.0	176.1	0.1	3.2	6.3

[2987]

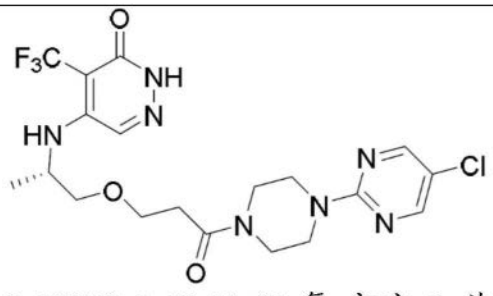
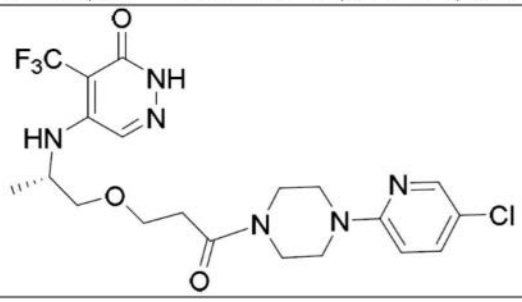
28.7	136.0	0.2	3.1	4.8
30.8	272.1	0.1	2.9	9.7
31.4	138.3	0.3	2.8	4.9
32.7	79.4	0.2	2.7	2.8
36.5	40.6	0.3	2.5	1.4

[2988] 形式A展现在约174℃的温度处具有吸热峰的DSC热分析图。形式A在加热至150℃时显示约0.5%的重量损失。图9显示化合物561形式A的DSC热分析图和TGA热分析图。图10显示化合物561形式A的DVS等温线。数据表明形式A可为无水结晶型。

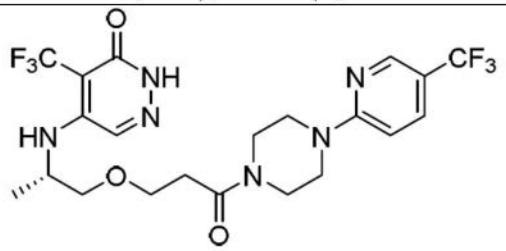
[2989] 表E9中的以下实施例是根据针对实施例561所述的方法类似地制备。

[2990] 表E9

[2991]

实施例	名称、结构和分析数据	Int.
实施例562	 5-[[(2*S*)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮; LCMS: $[M+H]^+$ 490.0; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.33 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 4.17 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 6H), 3.78 - 3.57 (m, 5H), 3.52 (dd, *J* = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 2.71 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。	Int-A13 和 Int-A3
实施例563		Int-A13 和 Int-A5

[2992]

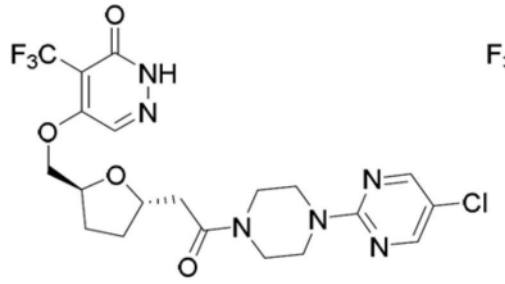
	5-[[(2*S*)-1-[3-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮; LCMS: $[M+H]^+$ 489.35; ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.1, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.90 - 3.69 (m, 2H), 3.74 - 3.51 (m, 4H),3.49-3.37 (m, 6H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。	
实施例564	 5-[[(2*S*)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮; LCMS: $[M+H]^+$ 523.30; ^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.36 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 8H), 3.61 (dd, J = 9.7, 4.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。	Int-A13 和 Int-A18

[2993] 实施例565异构体A:5-[[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

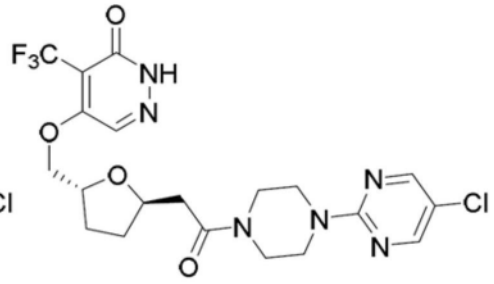
[2994] 实施例565异构体B:5-[[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

[2995] 实施例565异构体C:5-[[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

[2996] 实施例565异构体D:5-[[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

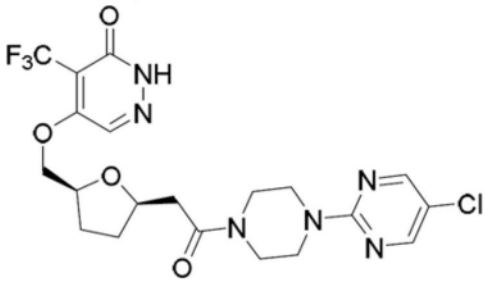


实施例 565
异构体 A

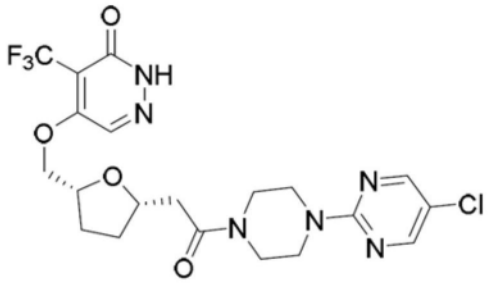


实施例 565
异构体 B

[2997]



实施例 565
异构体 C



实施例 565
异构体 D

[2998] 步骤1:2-[5-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环戊-2-基]-1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]乙-1-酮

[2999] 将2-[5-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环戊-2-基]乙酸(2g,7.99mmol,1当量)、HATU(3949.7mg,10.39mmol,1.3当量)、DIPEA(4130.9mg,31.96mmol,4当量)和Int-A3(1587.3mg,7.99mmol,1当量)于DMF(25mL)中的溶液在室温下搅拌1.5小时。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到2.6g(76%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$431.18。

[3000] 步骤2:1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-[5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]乙-1-酮

[3001] 将2-[5-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环戊-2-基]-1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]乙-1-酮(2.17g,5mmol,1当量)、TMSI(5g,25mmol,5.00当量)于DCM(20mL)中的溶液在40℃下搅拌过夜。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到1.6g(94%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$341.14。

[3002] 步骤3:甲基5-[(5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基)甲氧基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3003] 将1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-[5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]乙-1-酮(800mg,2.35mmol,1当量)、Cs_2CO_3(2294.4mg,7.04mmol,3当量)、Int-A6(1543.6mg,4.69mmol,2.00当量)于DMF(20mL)中的溶液在80℃下搅拌3小时。滤出固体并且将所得溶液用水(50mL)淬灭并用EtOAc(3×60mL)萃取并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:1)的硅胶柱上,得到600mg(40%)呈黄色固体

状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$633.22。

[3004] 步骤4:5-[[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮、5-[[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮、5-[[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和5-[[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3005] 将5-[(5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基)甲氧基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(600mg,0.95mmol,1当量)和TFA(4mL)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK IA-3,3μm,0.46×5cm柱,以MtBE(10mM NH_3):IPA=85:15的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,得到(在任意指定绝对立体化学后)呈白色固体状的标题化合物。

[3006] 实施例565异构体A:46.5mg,10%,LCMS:[M+H]$^+$503.20,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.29(s,2H),8.22(s,1H),4.54(dd,J=10.7,3.1Hz,1H),4.41-4.24(m,3H),3.90-3.74(m,2H),3.73-3.58(m,4H),3.56-3.53(m,2H),2.76(dd,J=14.8,7.8Hz,1H),2.55(dd,J=14.8,4.8Hz,1H),2.15-2.06(m,2H),1.96-1.92(m,1H),1.80-1.68(m,1H)。tR=1.725min。

[3007] 实施例565异构体B:46.3mg,10%,LCMS:[M+H]$^+$503.20,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.29(s,2H),8.20(s,1H),4.46-4.33(m,4H),3.90-3.56(m,8H),2.80(dd,J=14.8,7.8Hz,1H),2.55(dd,J=14.8,4.8Hz,1H),2.24-2.18(m,2H),1.89-1.76(m,1H),1.73-1.72(m,1H)。tR=2.396min。

[3008] 实施例565异构体C:34.5mg 7%,LCMS:[M+H]$^+$503.20,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.29(s,2H),8.20(s,1H),4.46-4.33(m,4H),3.90-3.54(m,8H),2.80(dd,J=14.8,7.8Hz,1H),2.55(dd,J=14.8,4.8Hz,1H),2.24-2.17(m,2H),1.89-1.76(m,1H),1.73-1.72(m,1H)。tR=3.189min。

[3009] 实施例565异构体D:35.2mg 7%,LCMS:[M+H]$^+$503.20,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.29(s,2H),8.22(s,1H),4.54(dd,J=10.7,3.1Hz,1H),4.41-4.24(m,3H),3.90-3.74(m,2H),3.73-3.58(m,4H),3.56-3.55(m,2H),2.76(dd,J=14.8,7.8Hz,1H),2.55(dd,J=14.8,4.8Hz,1H),2.17-2.06(m,2H),1.96-1.92(m,1H),1.80-1.68(m,1H)。tR=3.805min。

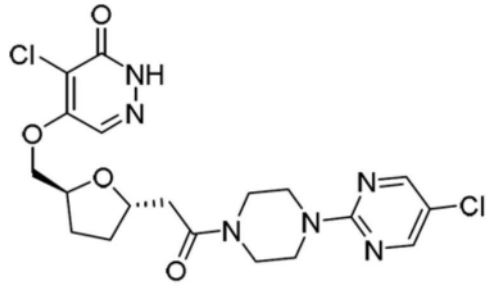
[3010] 实施例566异构体A:4-氯-5-[[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]甲氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

[3011] 实施例566异构体B:4-氯-5-[[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]甲氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

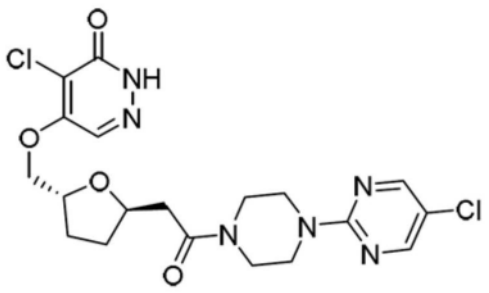
[3012] 实施例566异构体C:4-氯-5-[[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]甲氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

[3013] 实施例566异构体D:4-氯-5-[[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]甲氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

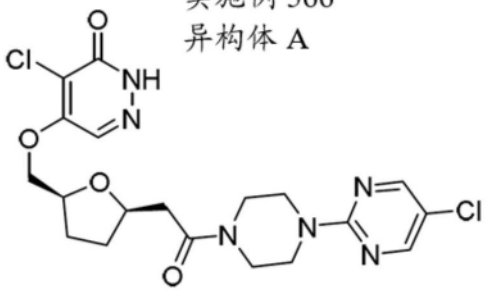
[3014]



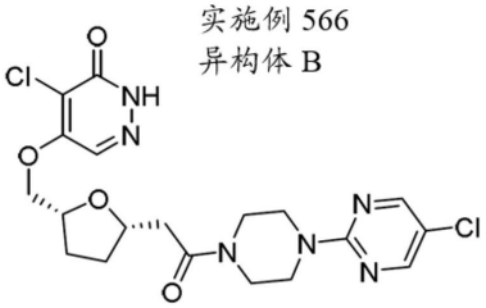
实施例 566
异构体 A



实施例 566
异构体 B



实施例 566
异构体 C



实施例 566
异构体 D

[3015] 步骤1:4-氯-5-[(5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基)甲氧基]-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3016] 将1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-[5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]乙-1-酮(840mg,2.46mmol,1当量)、NaH(118.3mg,4.93mmol,2当量)和Int-A7(2183.0mg,7.39mmol,3.00当量)于ACN(20mL)中的溶液在室温下搅拌1.5小时。减压浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到850mg(58%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$599.20。

[3017] 步骤2:4-氯-5-[[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]甲氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮、4-氯-5-[[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]甲氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮、4-氯-5-[[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]甲氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮和4-氯-5-[[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基]甲氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮。

[3018] 将4-氯-5-[(5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基)甲氧基]-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(800mg,1.33mmol,1当量)和TFA(4mL)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK IA-3,3μm,0.46×15cm柱,以MtBE(0.3%异丙胺):IPA=75:25的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,得到(在任意指定绝对立体化学后)呈白色固体状的标题化合物。

[3019] 实施例566异构体A:49.1mg,8%,LCMS:$[M+H]^+$469.10,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ 8.28(s,2H),8.15(s,1H),4.51-4.47(m,1H),4.35-4.28(m,3H),3.86-3.62(m,6H),3.58-3.51(m,2H),2.79(dd,J=14.7,7.9Hz,1H),2.56(dd,J=14.7,4.7Hz,1H),2.18-2.11(m,2H),2.00-1.98(m,1H),1.96-1.95(m,1H);tR=2.184min。

[3020] 实施例566异构体B:66.9mg,11%,LCMS:[M+H]$^+$469.15,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ 8.28(s,2H),8.14(s,1H),4.43-4.31(m,4H),3.94-3.60(m,5H),3.58-3.51(m,3H),2.79(dd,J=14.7,7.9Hz,1H),2.56(dd,J=14.7,4.7Hz,1H),2.24-2.17(m,2H),1.89-1.85(m,1H),1.77-1.74(m,1H)。tR=3.458min

[3021] 实施例566异构体C:47.7mg,8%,LCMS:[M+H]$^+$469.10,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ 8.28(s,2H),8.15(s,1H),4.51-4.47(m,1H),4.35-4.28(m,3H),3.86-3.62(m,6H),3.58-3.51(m,2H),2.79(dd,J=14.7,7.9Hz,1H),2.56(dd,J=14.7,4.7Hz,1H),2.18-2.11(m,2H),2.00-1.98(m,1H),1.96-1.95(m,1H)。tR=4.325min

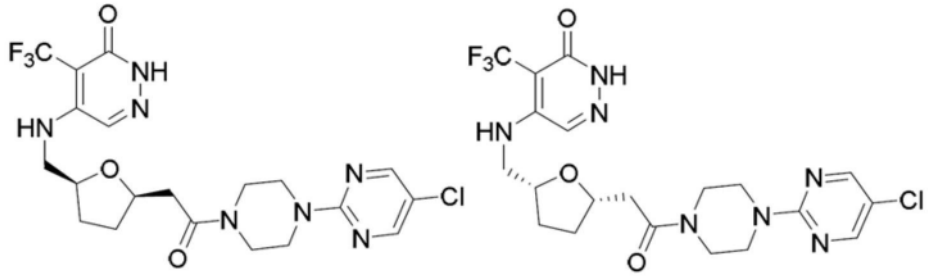
[3022] 实施例566异构体D:37.0mg,6%,LCMS:[M+H]$^+$469.10,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ 8.31(s,2H),8.14(s,1H),4.44-4.31(m,4H),3.94-3.85(m,2H),3.79-3.52(m,6H),2.79(dd,J=14.7,7.9Hz,1H),2.56(dd,J=14.7,4.7Hz,1H),2.26-2.20(m,2H),1.89-1.85(m,1H),1.77-1.74(m,1H)。tR=5.695min。

[3023] 实施例567异构体A:5-((((2S,5R)-5-(2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

[3024] 实施例567异构体B:5-((((2R,5S)-5-(2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮,

[3025] 实施例567异构体C:5-((((2S,5S)-5-(2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

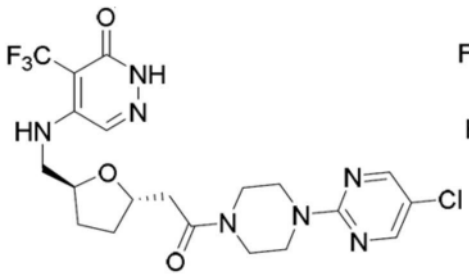
[3026] 实施例567异构体D:5-((((2R,5R)-5-(2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮



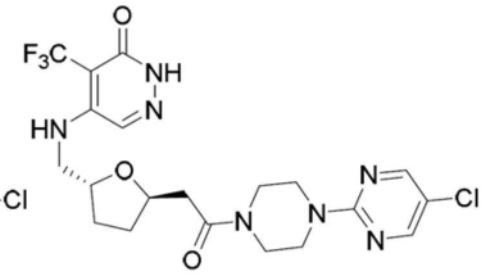
实施例 567
异构体 A

实施例 567
异构体 B

[3027]



实施例 567
异构体 C



实施例 567
异构体 D

[3028] 步骤1:甲磺酸(5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基)甲酯

[3029] 将1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-[5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]乙-1-酮(1g,2.93mmol,1当量)、TEA(890.7mg,8.80mmol,3当量)和甲磺酸甲磺酰酯(766.7mg,4.40mmol,1.5当量)于DCM(20mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。向所得溶液中添加20mL $NaHCO_3$水溶液,并且将所得溶液用3×20mL DCM萃取并且合并有机层。将所得溶液用20mL NH_4Cl(水溶液)洗涤并且将有机层合并并经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到1.1g(90%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$419.11。

[3030] 步骤2:2-[5-(叠氮基甲基)氧杂环戊-2-基]-1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]乙-1-酮

[3031] 将甲磺酸(5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基)甲酯(1.1g,2.63mmol,1当量)和NaN_3(0.2g,3.15mmol,1.2当量)于DMF(20mL)中的溶液在90℃下搅拌4小时。用30mL水稀释所得溶液并用3×20mL EtOAc萃取。合并有机层并且将所得溶液用3×20mL饱和氯化钠洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到600mg(62%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$366.14。

[3032] 步骤3:2-[5-(氨基甲基)氧杂环戊-2-基]-1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]乙-1-酮

[3033] 将2-[5-(叠氮基甲基)氧杂环戊-2-基]-1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]乙-1-酮(500mg,1.37mmol,1当量)和三苯膦(537.7mg,2.05mmol,1.5当量)于THF(20mL)和H_2O(5mL)中的溶液在60℃下搅拌5小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到450mg(97%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$340.15。

[3034] 步骤4:5-[[(5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基)甲基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3035] 将2-[5-(氨甲基)氧杂环戊-2-基]-1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]乙-1-酮(300mg,0.88mmol,1当量)、Int-A6(348.3mg,1.06mmol,1.2当量)和TEA(268.0mg,2.65mmol,3当量)于EtOH(20mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/1)洗脱的硅胶柱上,得到480mg(86%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$632.23。

[3036] 步骤5:5-((((2S,5R)-5-(2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮、5-((((2R,5S)-5-(2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮、5-((((2S,5S)-5-(2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和5-((((2R,5R)-5-(2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3037] 将5-[[(5-[2-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基)甲基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(470mg,0.74mmol,1当量)和TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在25℃下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC进一步纯化残余物,得到(在任意指定立体化学后)呈白色固体状的标题化合物。

[3038] 异构体A和D的手性制备型HPLC纯化:Repaired IA,5μm,0.46×10cm柱,以(已烷/

DCM＝3:1)(0.1％DEA):EtOH＝95:5的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)。异构体B和C的手性制备型HPLC纯化:CHIRALPAK IG-3,3μm,0.46×10cm柱,以(已烷/DCM＝1:1)(0.1％DEA):MeOH＝50:50的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)。

[3039] 实施例567异构体A:41.6mg,11％,LCMS:$[M+H]^+$502.15,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.39(s,1H),8.43(s,2H),7.91(s,1H),6.92(s,1H),4.21-4.10(m,1H),3.97(s,1H),3.77-3.61(m,4H),3.61-3.33(m,6H),2.58(dd,J＝15.4,6.4Hz,1H),2.37(dd,J＝15.4,6.4Hz,1H),2.09-1.83(m,2H),1.68(s,1H),1.52(d,J＝10.5Hz,1H)。tR＝4.364min

[3040] 实施例567异构体B:(42.3mg,11.34％),LCMS:$[M+H]^+$:502.15,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.35(s,1H),8.41(s,2H),7.88(s,1H),6.91(s,1H),4.23(s,1H),4.08(s,1H),3.71(m,10H),2.64(d,J＝7.1Hz,1H),2.45(d,1H),2.03(d,J＝29.9Hz,2H),1.56(s,2H)。tR＝1.333min。

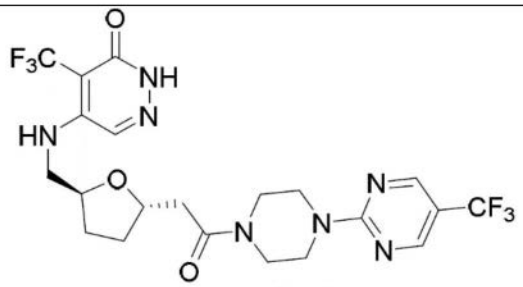
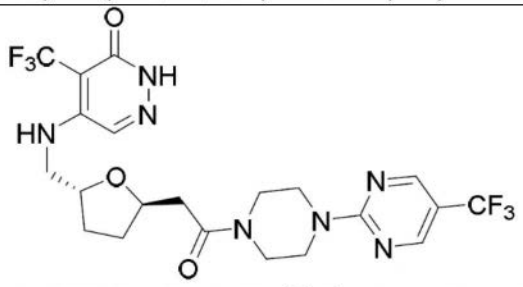
[3041] 实施例567异构体C:42.2mg,11％,LCMS:$[M+H]^+$502.15,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.35(s,1H),8.41(s,2H),7.88(s,1H),6.99-6.81(m,1H),4.25(q,J＝6.4Hz,1H),4.08(t,J＝5.9Hz,1H),3.78-3.38(m,10H),2.66(dd,J＝15.0,6.6Hz,1H),2.42(dd,J＝14.9,6.2Hz,1H),2.12-1.91(m,2H),1.68-1.47(m,2H)。tR＝1.719min。

[3042] 实施例567异构体D:31.8mg,9％,LCMS:$[M+H]^+$502.15,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.39(s,1H),8.43(s,2H),7.91(s,1H),6.93(s,1H),4.15(q,J＝6.5Hz,1H),3.97(s,1H),3.77-3.61(m,4H),3.61-3.33(m,6H),2.58(dd,J＝15.4,6.5Hz,1H),2.37(dd,J＝15.3,6.3Hz,1H),2.07-1.80(m,2H),1.65(dd,J＝12.7,6.2Hz,1H),1.58-1.42(m,1H)。tR＝6.678min。

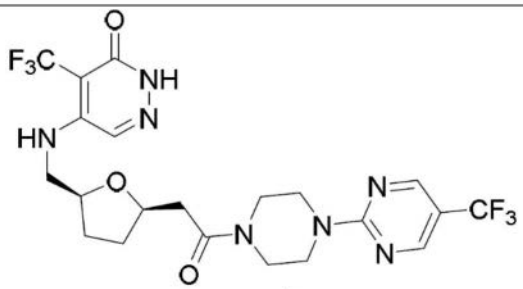
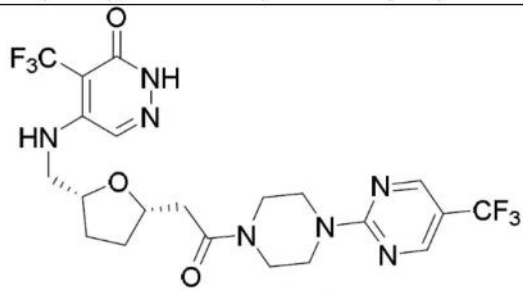
[3043] 实施例568异构体A-D

[3044] 使用与针对实施例567所描述相同的反应顺序,但以2-(5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮为起始物来制备标题化合物。

[3045]

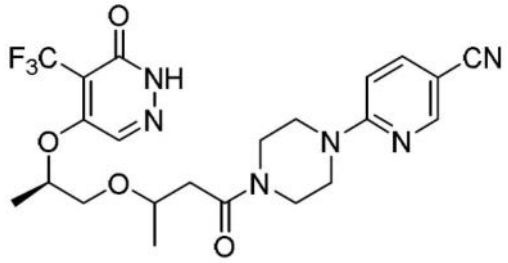
实施例	名称和结构	LCMS: $[M+H]^+$
实施例568异构体A#	 5-((((2*S*,5*S*)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	536.30
实施例568异构体B#	 5-((((2*R*,5*R*)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	536.30

[3046]

实施例	名称和结构	LCMS: $[M+H]^+$
实施例568异构体C#	 5-((((2*S*,5*R*)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	536.30
实施例568异构体D#	 5-((((2*R*,5*S*)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	536.30

[3047] #实施例568的异构体的绝对立体化学是在通过手性HPLC分离各非对映异构体之后任意指定的。

[3048] 实施例569:6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3049] 

[3050] 步骤1:6-(4-[3-[(2R)-2-羟基丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3051] 将6-[4-[(2E)-丁-2-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(2.5g,9.75mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(6.49g,19.92mmol,2.00当量)、(2R)-丙烷-1,2-二醇(3.7g,48.62mmol,5.00当量)于ACN(30mL)中的溶液在75℃下搅拌24小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到1.3g(40%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$333.00。

[3052] 步骤2:6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

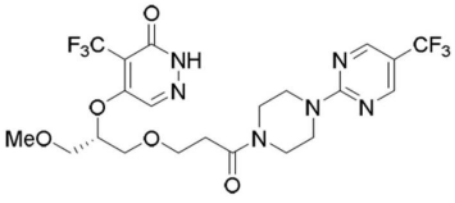
[3053] 将6-(4-[3-[(2R)-2-羟基丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(350mg,1.05mmol,1当量)、Int-A6(1.0g,3.16mmol,3当量)和Cs_2CO_3(686.1mg,2.11mmol,2当量)于CAN(15mL)中的溶液在70℃下搅拌6小时。浓缩所得混合物并且将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:1)的硅胶柱上,得到70mg(11%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$625.00。

[3054] 步骤6:6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈。

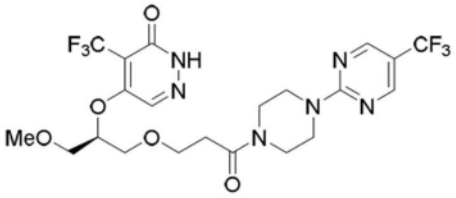
[3055] 将6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(200mg,0.32mmol,1当量)和TFA(2ml)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌0.5小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(18.6mg,12%)。LCMS:$[M+H]^+$495.10,^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.43(s,1H),8.23(d,J=6.8Hz,1H),7.77(dd,J=9.1,2.2Hz,1H),6.85(dd,J=9.1,2.6Hz,1H),5.11-5.01(m,1H),4.08-3.89(m,1H),3.89-3.47(m,10H),2.83-2.53(m,1H),2.52-2.30(m,1H),1.36(dd,J=6.3,1.4Hz,3H),1.33-1.07(m,3H)。

[3056] 实施例570异构体A:(S)-5-(1-甲氧基-3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3057] 实施例570异构体B:(R)-5-(1-甲氧基-3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3058] 

实施例570
异构体A



实施例570
异构体B

[3059] 步骤1:3-(2-羟基-3-甲氧基丙氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮

[3060] 将Int-A21(1.4g,4.89mmol,1.00当量)、3-甲氧基丙烷-1,2-二醇(2.6g,24.50mmol,5.00当量)和Cs_2CO_3(3.18g,9.76mmol,2.00当量)于ACN(30mL)中的溶液在80℃下搅拌5小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到1.45g(76%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$393.17。

[3061] 步骤2:5-(1-甲氧基-3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3062] 将3-(2-羟基-3-甲氧基丙氧基)-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-1-酮(1.3g,3.31mmol,1当量)、Cs_2CO_3(2.2g,6.75mmol,2.04当量)和Int-A6(6.5g,19.78mmol,5.97当量)于ACN(20mL)中的溶液在80℃下搅拌1.3小时。滤出固体并用EtOAc(3×30mL)萃取所得溶液并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/己烷(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到1.3g(57%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$685.25。

[3063] 步骤3:(S)-5-(1-甲氧基-3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和(R)-5-(1-甲氧基-3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3064] 将5-[[1-甲氧基-3-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氧基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.3g,1.90mmol,1当量)和TFA(4mL,49.37mmol,26.00当量)于DMF(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK ID-3,3μm,0.46×5cm柱,以MtBE(10mM NH_3):EtOH=90:10的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物。绝对立体化学是基于针对实施例513A获得的蛋白质X射线晶体结构指定,其证实更强效对映异构体的(S)-绝对立体化学。

[3065] 实施例570异构体A:LCMS:$[M+H]^+$555.30,^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.61(s,2H),8.25(s,1H),5.13-5.11(m,1H),3.96-3.91(m,4H),3.90-3.61(m,10H),3.37(s,3H),2.69(t,J=6.0Hz,2H)。tR=1.439min。

[3066] 实施例570异构体B:LCMS:$[M+H]^+$555.30。

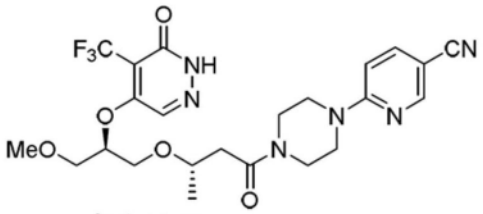
[3067] 实施例571异构体A:6-[4-[(3R)-3-[(2R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

[3068] 实施例571异构体B:6-[4-[(3S)-3-[(2S)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

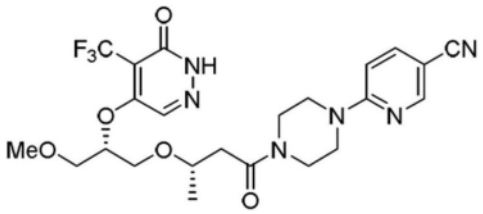
[3069] 实施例571异构体C:6-[4-[(3R)-3-[(2R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

[3070] 实施例571异构体D:6-[4-[(3R)-3-[(2S)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

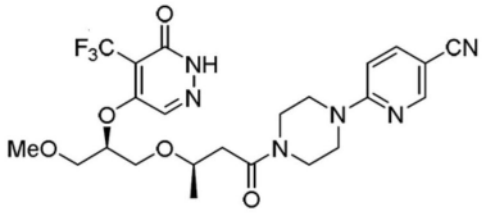
[3071]



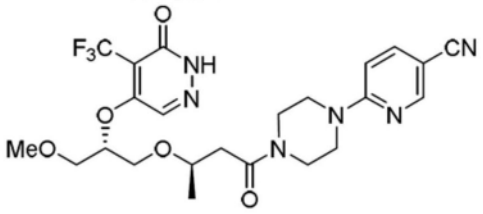
实施例 571
异构体 A



实施例 571
异构体 B



实施例 571
异构体 C



实施例 571
异构体 D

[3072] 步骤1:6-[4-[3-(2-羟基-3-甲氧基丙氧基)丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[3073] 将6-[4-[(2E)-丁-2-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(1.5g,5.85mmol,1.00当量)、3-甲氧基丙烷-1,2-二醇(3.1g,29.21mmol,5.00当量)和Cs_2CO_3(3.8g,11.66mmol,2.00当量)于ACN(20mL)中的溶液在70℃下搅拌2天。滤出固体并且真空浓缩所得溶液。将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到668mg(31%)呈浅棕色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$363.20。

[3074] 步骤2:6-[4-[3-(3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基)丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[3075] 将6-[4-[3-(2-羟基-3-甲氧基丙氧基)丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(630mg,1.74mmol,1.00当量)、Int-A6(3.4g,10.34mmol,6.00当量)和Cs_2CO_3(1.69g,5.19mmol,3.00当量)于ACN(25mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。滤出固体并且真空浓缩所得溶液。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(85:15)洗脱的硅胶柱上,得到170mg(15%)呈浅棕色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$655.28。

[3076] 步骤3:6-[4-[(3R)-3-[(2R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(3R)-3-[(2S)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(3S)-3-[(2R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(3S)-3-[(2S)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[3077] 将6-[4-[3-(3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基)丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(110mg,0.17mmol,1.00当量)和TFA(1.25mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩所得溶液。将残余物溶解于NH_3(气体)/MeOH(2mL,7M)中并且在室温下搅拌30分钟,然后真空浓缩所得溶液。通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(Repaired IA,5μm,0.46×10cm柱,以MtBE(10mmol NH_3):MeOH=90:10的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物。标题化合物的绝对立体化学是任意指定的。

[3078] 实施例571异构体A:2.1mg,4%,LCMS:[M+H]$^+$525.30,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.43(s,1H),8.24(s,1H),7.79(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.87(d,J=9.0Hz,1H),5.12-5.03(m,1H),4.03-3.93(m,1H),3.87-3.55(m,12H),3.36(s,3H),2.76(dd,J=15.3,7.8Hz,1H),2.45(dd,J=15.3Hz,4.2Hz,1H),1.26(d,J=6.3Hz,3H)。tR=4.653min

[3079] 实施例571异构体B:1.6mg,3%,LCMS:[M+H]$^+$525.30,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.43(s,1H),8.24(s,1H),7.79(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.87(d,J=9.0Hz,1H),5.09-5.07(m,1H),4.00-3.96(m,1H),3.87-3.55(m,12H),3.36(s,3H),2.76(dd,J=15.3,5.1Hz,1H),2.45(dd,J=15.3,4.5Hz,1H),1.26(d,J=6.3Hz,3H)。tR=5.481min

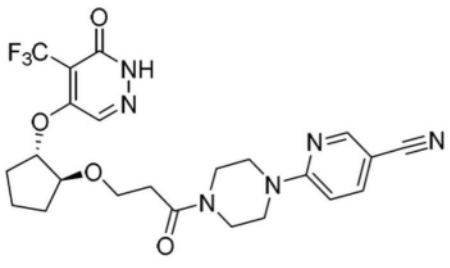
[3080] 实施例571异构体C:6.0mg,12%,LCMS:[M+H]$^+$525.30,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.44(s,1H),8.23(s,1H),7.79(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.88(d,J=8.7Hz,1H),5.14-5.07(m,1H),4.04-3.97(m,1H),3.78-3.60(m,12H),3.37(s,3H),2.77(dd,J=15.3,8.4Hz,1H),2.46(dd,J=15.3,4.2Hz,1H),1.21(d,J=6.3Hz,3H)。tR=7.604min

[3081] 实施例571异构体D:5.3mg,11%),LCMS:[M+H]$^+$525.30,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.44(s,1H),8.23(s,1H),7.79(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.87(d,J=8.4Hz,1H),5.11-5.09(m,1H),4.04-3.97(m,1H),3.81-3.56(m,12H),3.37(s,3H),2.77(dd,J=15.3,9.1Hz,1H),2.46(dd,J=15.3,4.2Hz,1H),1.21(d,J=6.3Hz,3H)。tR=9.953min

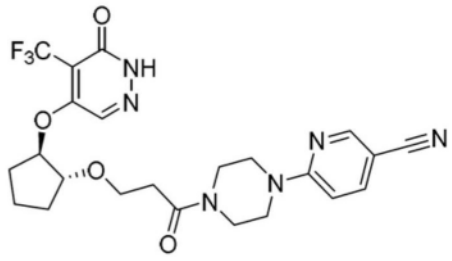
[3082] 实施例572异构体A:6-[4-(3-[[(1S,2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]环戊基]氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

[3083] 实施例572异构体B:6-[4-(3-[[(1R,2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]环戊基]氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[3084]



实施例 572
异构体 A



实施例 572
异构体 B

[3085] 步骤1:5-[(2-羟基环戊基)氧基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3086] 将Int-A6(2.4g)、环戊烷-1,2-二醇(1.5g,1当量)和Cs_2CO_3(2.4g)于ACN(20mL)中

的溶液在25℃下搅拌6小时。滤出固体并且将溶液合并并减压浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1/3)的硅胶柱上,得到500mg(9%)呈固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$ 395.18。

[3087] 步骤2:3-[(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]环戊基)氧基]丙酸甲酯

[3088] 将5-[(2-羟基环戊基)氧基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(500mg,1.27mmol,1当量)、丙-2-烯酸甲酯(2.5mL)和Cs_2CO_3(300mg,0.92mmol,0.73当量)于ACN(20mL)中的溶液在25℃下搅拌6小时。将溶液合并并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/2)洗脱的硅胶柱上,得到200mg(33%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$481.27。

[3089] 步骤3:3-[(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]环戊基)氧基]丙酸甲酯

[3090] 将3-[(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]环戊基)氧基]丙酸甲酯(200mg,0.42mmol,1当量)于DCM(5mL)和TFA(1mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。浓缩所得混合物,得到150mg呈无色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$351.37。

[3091] 步骤4:3-[(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]环戊基)氧基]丙酸

[3092] 将3-[(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]环戊基)氧基]丙酸甲酯(150mg,0.43mmol,1当量)和$LiOH \cdot H_2O$(60mg,1.43mmol,3.34当量)于MeOH(5mL)和H_2O(5mL)中的溶液在25℃下搅拌4小时。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到100mg(69%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$337.35。

[3093] 步骤5:6-[4-(3-[[(1S,2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]环戊基]氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-(3-[[(1R,2R)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]环戊基]氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈。

[3094] 将3-[(2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]环戊基)氧基]丙酸(100mg,0.30mmol,1当量)、Int-A4(60mg,0.32mmol,1.07当量)、HATU(115mg,0.30mmol,1.02当量)和DIPEA(0.3mL)于DMF(4mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。在减压浓缩后,通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK IF,5μm,2×25cm柱,以己烷(0.1%DEA):EtOH=50:50的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,得到(在任意指定立体化学后)呈白色固体状的标题化合物。实施例572异构体A:46.7mg,29%,LCMS:$[M+H]^+$507.35,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.33(s,1H),8.50(d,J=4.0Hz,1H),8.26(s,1H),7.90-7.86(dd,J=4.0,12.0Hz 1H),6.93(d,J=5.6Hz,1H),5.14-5.12(m,1H),3.98-3.96(m,1H),3.90-3.48(m,10H),2.66-2.60(m,2H),2.16-2.08(m,1H),1.98-1.92(m,1H),1.72-1.55(m,4H)。tR=2.982min。

[3095] 实施例572异构体B:41.9mg,26%,LCMS:$[M+H]^+$507.35,tR=3.054min。

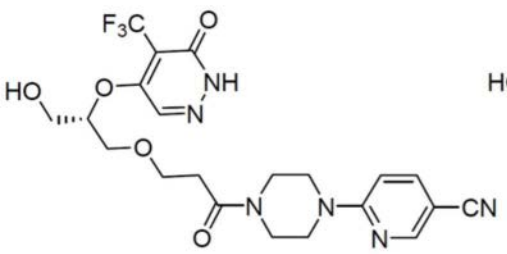
[3096] 实施例573异构体A:6-[4-(3-[[(2S)-1-羟基-3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙-2-基]氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

[3097] 实施例573异构体B:6-(4-[3-[(2R)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二

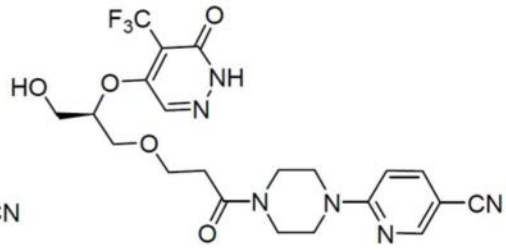
氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

[3098] 实施例573异构体C:6-(4-[3-[(2S)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

[3099] 实施例573异构体D:6-[4-(3-[[(2R)-1-羟基-3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙-2-基]氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

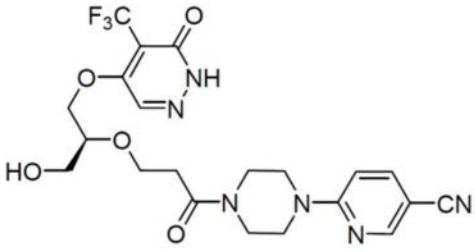


实施例 573
异构体 A

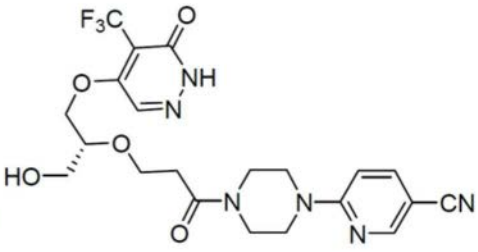


实施例 573
异构体 B

[3100]



实施例 573
异构体 C



实施例 573
异构体 D

[3101] 步骤1:6-(4-[3-[3-(苯甲氧基)-2-羟基丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-(3-((1-(苯甲氧基)-3-羟基丙-2-基)氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈的混合物

[3102] 将6-[4-(丙-2-烯酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(1g,4.13mmol,1当量)、3-(苯甲氧基)丙烷-1,2-二醇(1.5g,8.23mmol,1.99当量)和Cs_2CO_3(4.0g,12.28mmol,2.97当量)于ACN(10mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。滤出固体并减压浓缩所得溶液。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:4)洗脱的硅胶柱上,得到687mg(39%)呈浅黄色油状的标题化合物的混合物。LCMS:$[M+H]^+$425.21。

[3103] 步骤2:6-(4-[3-[3-(苯甲氧基)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-(3-((1-(苯甲氧基)-3-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-3,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)丙-2-基)氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈的混合物

[3104] 将Int-A6(482mg,1.47mmol,1当量)、684.5mg(1.61mmol,1.1当量)和6-(4-[3-[3-(苯甲氧基)-2-羟基丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-(3-((1-(苯甲氧基)-3-羟基丙-2-基)氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈的混合物和Cs_2CO_3(955.3mg,2.93mmol,2.00当量)于ACN(30mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。滤出固体并真空浓缩所得溶液,并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:7)洗脱的硅胶柱上,得到434mg(41%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$717.30$[M+H]^+$

[3105] 步骤3:6-[4-(3-[[(2S)-1-羟基-3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙-2-基]氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈、6-(4-[3-[(2R)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈、6-(4-[3-[(2S)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-[4-(3-[[(2R)-1-羟基-3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙-2-基]氧基]丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈的混合物。

[3106] 在0℃下向6-(4-[3-[3-(苯甲氧基)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-(3-((1-(苯甲氧基)-3-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-3,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)丙-2-基)氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈的混合物(434mg,0.61mmol,1当量)于DCM(4mL)中的溶液中滴加BCl_3(70.8mg,0.61mmol,1.00当量)并且在0℃下搅拌所得溶液1小时。真空浓缩所得混合物并且通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALCEL OJ-3,3μm,0.46×50cm柱,以EtOH(0.1%DEA)的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,产生呈白色固体状的标题化合物。异构体A和B的绝对立体化学是类似于实施例513A基于更强效对映异构体的PARP7效力和类似于实施例513A X射线指定。实施例573异构体C和D的立体化学是任意指定的。(甲基的位置通过^{1}H-NMR确认)。

[3107] 实施例573异构体A:5.1mg,2%,LCMS:$[M+H]^+$497.10,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.28(s,1H),8.50(d,J=1.8Hz,1H),8.27(d,J=3.9Hz,1H),7.90(dd,J=9.3,2.4Hz,1H),6.94(d,J=9.0Hz,1H),5.27(d,J=4.8Hz,1H),4.39-4.35(m,1H),3.91(d,J=4.5Hz,1H),3.69-3.65(m,6H),3.57-3.55(m,5H),3.44(d,J=5.7Hz,2H),2.62(t,J=6.3Hz,2H)。tR=2.06min。

[3108] 实施例573异构体B:20.2mg,7%,LCMS:$[M+H]^+$497.10,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.30(s,1H),8.51(d,J=1.8Hz,1H),8.24(s,1H),7.90(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.94(d,J=9.3Hz,1H),4.82(t,J=5.7Hz,1H),4.50(dd,J=10.6,3.6Hz,2H),3.81-3.74(m,2H),3.70-3.62(m,5H),3.59-3.47(m,6H),2.58(t,J=6.4Hz,2H),tR=1.19min。

[3109] 实施例573异构体C:28.0mg,9%,LCMS:$[M+H]^+$497.25,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.24(br,1H),8.50(d,J=2.3Hz,1H),8.30-8.24(m,1H),7.88(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.94(d,J=9.0Hz,1H),5.26-4.81(br,1H),4.81-4.35(m,2H),3.91-3.71(m,7H),3.69-3.55(m,5H),3.49-3.42(m,1H),2.61(dt,J=11.9,6.2Hz,2H)。tR=2.11min。

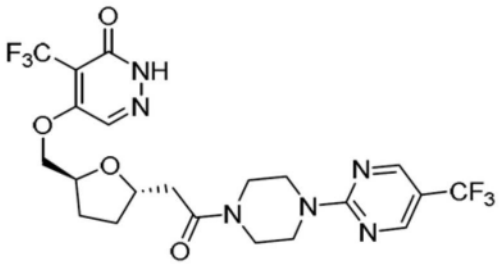
[3110] 实施例573异构体D:38.8mg,13%,LCMS:$[M+H]^+$497.25,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.26(s,1H),8.51(d,J=2.1,1H),8.27(d,J=4.5Hz,1H),7.90(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.94(d,J=9.0Hz,1H),5.27(d,J=5.1Hz,1H),4.39-4.31(m,2H),3.93(dt,J=9.9,4.8Hz,1H),3.71-3.63(m,6H),3.57-3.55(m,4H),3.44(d,J=5.7Hz,2H),2.64(t,J=6.3Hz,2H)。tR=2.14min。

[3111] 实施例574异构体A:5-(((2S,5S)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

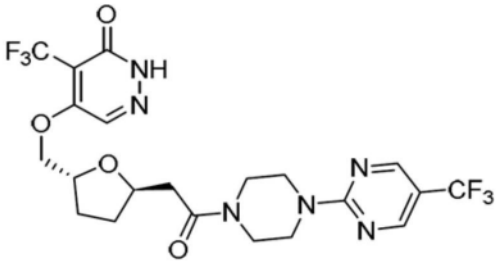
[3112] 实施例574异构体B:5-(((2R,5R)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

[3113] 实施例574异构体C:5-(((2S,5R)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

[3114] 实施例574异构体D:5-(((2R,5S)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

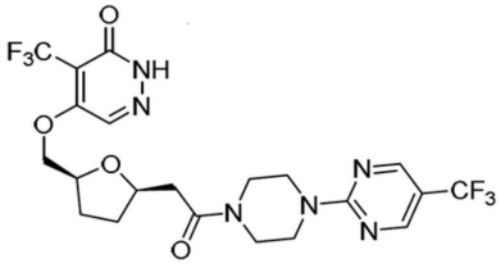


实施例 574
异构体 A

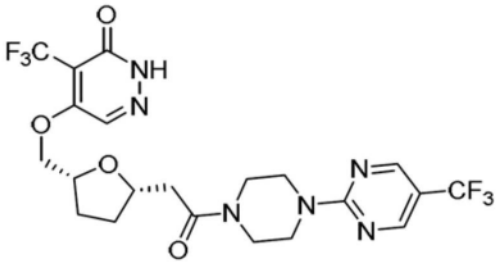


实施例 574
异构体 B

[3115]



实施例 574
异构体 C



实施例 574
异构体 D

[3116] 步骤1:2-[5-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环戊-2-基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙-1-酮

[3117] 将2-[5-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环戊-2-基]乙酸(2g,7.19mmol,1当量)、HATU(3.344g,8.8mmol,1.22当量)、DIPEA(5.3mL,32mmol,4.46当量)和Int-A2(2.39g,8mmol)于DMF(20mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。通过添加150mL水淬灭反应物。将所得混合物用2×150mL DCM和2×15mL饱和氯化钠水溶液洗涤。混合物经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(9/11)的硅胶柱(80g)上,得到2.45g(62.34%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):465.20$[M+H]^+$

[3118] 步骤2:2-[5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙-1-酮

[3119] 将2-[5-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环戊-2-基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙-1-酮(2.43g,5mmol,1当量,85%)、Pd/C(0.6g)于CH_3OH(40mL)中的溶液在50℃下在H_2(气体)气氛下搅拌2天。滤出固体。浓缩所得混合物,得到1.73g(64%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):375.36$[M+H]^+$

[3120] 步骤3:5-[[5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3121] 将2-[5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙-1-酮(800mg,2.1mmol,1当量)、Int-A6(3.444g,10.5mmol,5当量)和Cs_2CO_3(2.086g,

6.3mmol,3当量)于ACN(10mL)中的溶液在60℃下搅拌5小时。滤出固体并用15mL×2的EtOAc洗涤,将有机层合并并浓缩。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN(1/1)洗脱的C18反相色谱法纯化,得到0.88g(69.49%)呈白色固体状的5-[[5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮。LCMS(ESI,m/z):667.25$[M+H]^+$

[3122] 步骤4:5-(((2S,5S)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮、5-(((2R,5R)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮、5-(((2S,5R)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和5-(((2R,5S)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮。

[3123] 将5-[[5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲氧基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(0.86g,1.291mmol)和TFA(2mL)于DCM(8mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过手性制备型HPLC(CHIRALPAK IA-3,0.46×5cm;3um,MtBE(10mMNH_3):EtOH=80:20,1.0mL/min)纯化非对映异构混合物,得到(在任意指定立体化学后)呈白色固体状的标题化合物。

[3124] 实施例574异构体A:17.3mg,10%,LCMS:537.05$[M+H]^+$,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.33(s,1H),8.72(s,2H),8.27(s,1H),4.48-4.56(m,1H),4.36-4.40(m,1H),4.19-4.25(m,1H),4.18-4.11(m,1H),3.83-3.89(m,4H),3.65-3.44(m,4H),2.68(t,J=6.4Hz,1H),2.44(t,J=6Hz,1H),2.04-2.10(m,2H),1.84-1.71(m,1H),1.55-1.63(m,1H)。tR=1.56min。

[3125] 实施例574异构体B:19.1mg,11%,LCMS(ESI,m/z):537.05[M+H]+,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.29(s,1H),8.73(s,2H),8.25(s,1H),4.47-4.34(m,2H),4.25-4.31(m,2H),3.95-3.68(m,3H),3.65-3.45(m,4H),2.73(dd,J=15.1,6.6Hz,1H),2.52-2.43(m,1H),2.18-2.00(m,1H),1.68-1.77(m,1H),1.54-1.64(m,1H)。tR=2.06min。

[3126] 实施例574异构体C:15.6mg,9%,LCMS(ESI,m/z):537.05[M+H]+,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.30(s,1H),8.73(s,2H),8.25(s,1H),4.47-4.34(m,2H),4.25-4.31(m,2H),3.94-3.78(m,4H),3.81-3.68(m,4H),2.73(dd,J=15.1,6.6Hz,1H),2.52-2.43(m,1H),2.16-2.00(m,2H),1.68-1.77(m,1H),1.66-1.54(m,1H)。tR=3.79min。

[3127] 实施例574异构体D:19.1mg,11%,LCMS(ESI,m/z):537.05$[M+H]^+$,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.33(s,1H),8.72(s,2H),8.27(s,1H),4.38(dd,J=10.6,5.2Hz,1H),4.17-4.25(m,1H),4.12-4.17(m,1H),3.91-3.67(m,4H),3.66-3.45(m,4H),2.66-2.74(m,1H),2.44(dd,J=15.2,6.1Hz,1H),2.13-1.92(m,2H),1.82-1.73(m,1H),1.55-1.63(m,1H)。tR=4.41min。

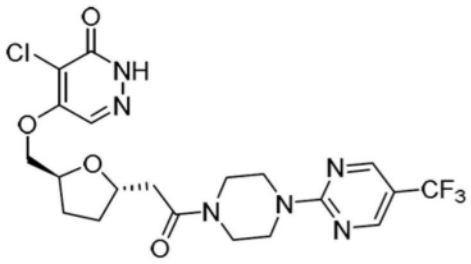
[3128] 实施例575异构体A:4-氯-5-(((2S,5S)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)哒嗪-3(2H)-酮和

[3129] 实施例575异构体B:4-氯-5-(((2R,5R)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-

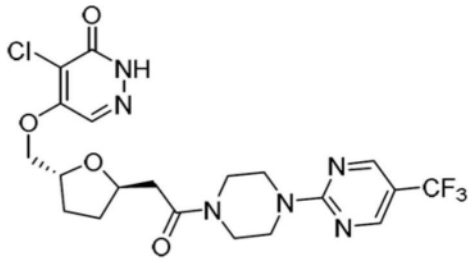
基)哌嗪-1-基)乙基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)哒嗪-3(2H)-酮和

[3130] 实施例575异构体C:4-氯-5-(((2S,5R)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)哒嗪-3(2H)-酮和

[3131] 实施例575异构体D:4-氯-5-(((2R,5S)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)哒嗪-3(2H)-酮

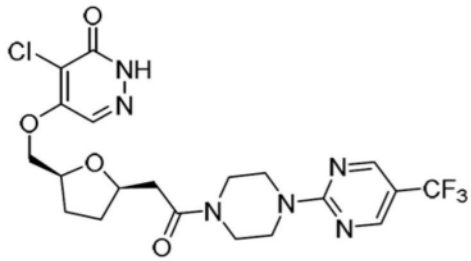


异构体 A

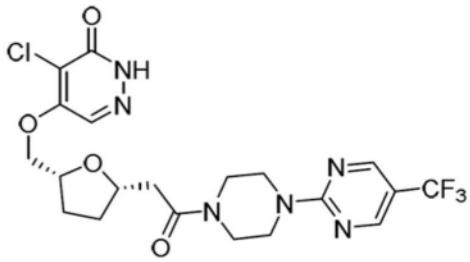


异构体 B

[3132]



异构体 C



异构体 D

[3133] 步骤1:4-氯-5-((5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3134] 将2-[5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙-1-酮(900mg,2.40mmol,1当量)、NaH(115.4mg,4.81mmol,2当量)、Int-A7(2.1g,7.11mmol,2.96当量)于ACN(15mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/己烷醚(2:1)洗脱的硅胶柱上,得到920mg(60.44%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):633[M+H]$^+$

[3135] 步骤2:4-氯-5-(((2S,5S)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)哒嗪-3(2H)-酮、4-氯-5-(((2R,5R)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)哒嗪-3(2H)-酮、4-氯-5-(((2S,5R)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)哒嗪-3(2H)-酮和4-氯-5-(((2R,5S)-5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)哒嗪-3(2H)-酮

[3136] 将4-氯-5-[[5-(2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基)氧杂环戊-2-基]甲氧基]-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(570mg,0.90mmol,1当量)、TFA(4mL)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK IA-3,0.46×5cm;3um,(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50,1.0mL/min)进一步纯化残余物,得到(在任意指定立体化学后)呈白色固体状的标题化合物。

[3137] 实施例575异构体A:14.8mg,3.27%,LCMS(ESI,m/z):503.30[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.58(d,J=0.8Hz,2H),8.18(s,1H),4.55-4.51(m,1H),4.39-4.33(m,3H),4.09-3.91(m,2H),3.86-3.74(m,4H),3.61-3.56(m,2H),2.82(dd,J=14.7,8.0Hz,1H),2.59(dd,J=14.7,4.6Hz,1H),2.28-2.08(m,2H),2.11-1.92(m,1H),1.90-1.75(m,1H)。tR=2.199min。

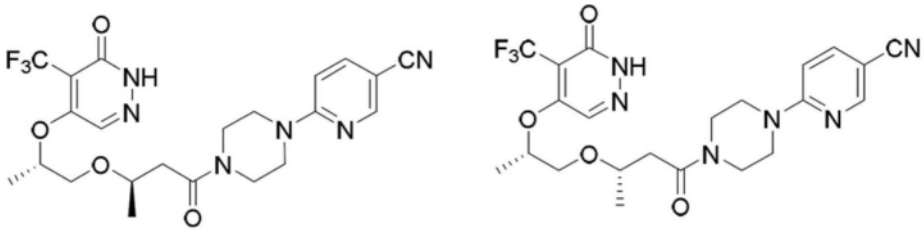
[3138] 实施例575异构体B:11.4mg,2.52%,LCMS(ESI,m/z):503.10[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.60(d,J=0.9Hz,2H),8.16(s,1H),4.52-4.28(m,4H),4.19-3.91(m,2H),,3.96-3.73(m,4H),3.71-3.51(m,2H),2.84(dd,J=14.4,7.9Hz,1H),2.59(dd,J=14.4,4.5Hz,1H),2.36-2.13(m,2H),2.01-1.80(m,1H),1.83-1.68(m,1H)。tR=4.243min。

[3139] 实施例575异构体C:31.9mg,7.05%,LCMS(ESI,m/z):503.10[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.58(d,J=0.8Hz,2H),8.18(s,1H),4.58-4.47(m,1H),4.39-4.33(m,3H),4.09-3.91(m,2H),3.86-3.74(m,4H),3.61-3.56(m,2H),2.82(dd,J=14.7,8.0Hz,1H),2.59(dd,J=14.7,4.6Hz,1H),2.28-2.05(m,2H),2.10-1.92(m,1H),1.90-1.75(m,1H)。tR=5.652min。

[3140] 实施例575异构体D:13.5mg,2.98%,LCMS(ESI,m/z):503.10[M+H]$^+$,^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.60(d,J=0.9Hz,2H),8.16(s,1H),4.52-4.28(m,4H),4.19-3.91(m,2H),,3.96-3.73(m,4H),3.71-3.51(m,2H),2.84(dd,J=14.4,7.9Hz,1H),2.59(dd,J=14.4,4.5Hz,1H),2.36-2.13(m,2H),2.01-1.80(m,1H),1.83-1.68(m,1H)。tR=8.327min。

[3141] 实施例576异构体A:6-[4-[(3R)-3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和

[3142] 实施例576异构体B:6-[4-[(3S)-3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[3143] 

异构体 A 异构体 B

[3144] 步骤1:(E)-6-[4-[丁-2-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[3145] 将(E)-丁-2-烯酸(2E)-丁-2-烯酰酯(1.05g,6.81mmol,1.30当量)、TEA(1.515g)、Int-A4(1g,5.31mmol,1.00当量)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/1)洗脱的硅胶柱上,得到1.28g(94%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):257.33[M+H]+

[3146] 步骤2:(S)-6-(4-[3-[2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3147] 将(E)-6-[4-[丁-2-烯酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(3g,11.70mmol,1当量)、Cs_2CO_3(7.6g)于(S)-丙烷-1,2-二醇(10mL)中的溶液在80℃下搅拌3天。滤出固体。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到800mg(20.56%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):333.27[M+H]$^+$

[3148] 步骤3:(S)-6-(4-[3-[2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3149] 将(S)-6-(4-[3-[2-羟基丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(800mg,2.41mmol,1当量)、Int-A6(8g,24.33mmol,10.11当量)、Cs_2CO_3(1.6g,4.91mmol,2.04当量)于ACN(40mL)中的溶液在70℃下搅拌5小时。滤出固体。真空浓缩溶液。将残余物施加至用EtOAc/石油醚洗脱的硅胶柱上,得到300mg(19.95%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):625.34$[M+H]^+$

[3150] 步骤4:6-[4-[(3R)-3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈和6-[4-[(3S)-3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

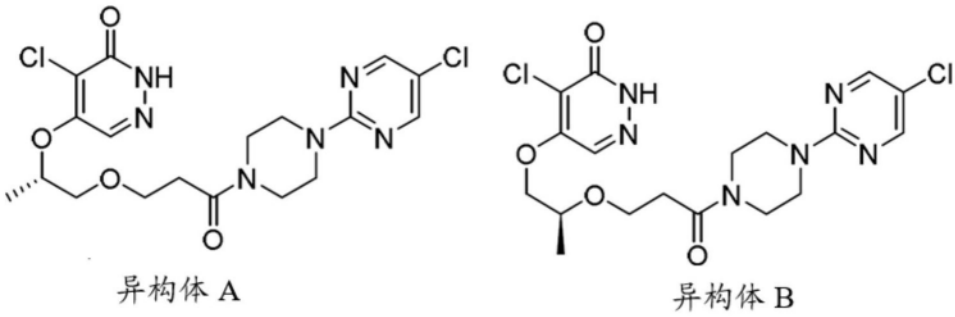
[3151] 将(S)-6-(4-[3-[2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丁酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(300mg,0.48mmol,1当量)于TFA(1mL)和DCM(5mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK IE,2×25cm,5um;Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50,1.0mL/min)进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物。

[3152] 实施例576异构体A:13.8mg,5.81%,LCMS(ESI,m/z):495.15$[M+H]^+$,^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ13.19(s,1H),8.50(d,J=4.0Hz,1H),8.26(s,1H),7.90-7.86(dd,J=2.0,12.4Hz,1H),6.92(d,J=12.0Hz,1H),5.11-5.10(m,1H),3.89-3.83(m,1H),3.69-3.48(m,10H),2.66-2.64(m,1H),2.35-2.28(m,1H),1.25(d,J=12.4Hz,3H),1.12(d,J=12.4Hz,3H)。tR=1.486min。

[3153] 实施例576异构体B:12.3mg,5.18%,LCMS(ESI,m/z):495.15$[M+H]^+$,tR=2.479min。

[3154] 实施例577异构体A:4-氯-5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙-2-基]氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

[3155] 实施例577异构体B:4-氯-5-[(2S)-2-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3156] 

[3157] 步骤1:(S)-1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-(2-羟基丙氧基)丙-1-酮和(S)-1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-(1-羟基丙-2-基氧基)丙-1-酮

[3158] 将1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(1.2g,4.75mmol,1当量)、(2S)-丙烷-1,2-二醇(1806.8mg,23.74mmol,5当量)、Cs_2CO_3(3094.5mg,9.50mmol,2当量)于CH_3CN(20mL)中的溶液在75℃下搅拌2天。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反

相色谱法纯化,得到650mg(41.63%)呈棕色油状的标题化合物的混合物。LCMS(ESI,m/z):329.00[M+H]$^+$

[3159] 步骤2:(S)-4-氯-5-(1-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基氧基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮和(S)-4-氯-5-(2-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙氧基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮的混合物

[3160] 将(S)-1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-(2-羟基丙氧基)丙-1-酮和(S)-1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-(1-羟基丙-2-基氧基)丙-1-酮混合物(630mg,1.92mmol,1当量)、Int-A7(1.7g,5.76mmol,3.01当量)、Cs_2CO_3(1.2g,3.83mmol,2当量)于ACN(15mL)中的溶液在80℃下搅拌2天。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到480mg(42.64%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):588.00[M+H]$^+$

[3161] 步骤3:4-氯-5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙-2-基]氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮和4-氯-5-[(2S)-2-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮的混合物

[3162] 将(S)-4-氯-5-(1-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基氧基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮和(S)-4-氯-5-(2-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙氧基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮混合物(470mg,0.80mmol,1当量)、TFA(2mL)于DCM(10ml)中的混合物在室温下搅拌0.5小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物。

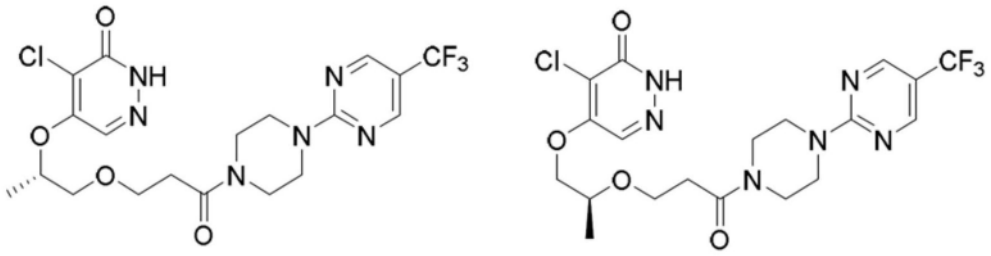
[3163] 实施例577异构体A:54.2mg,14.82%,LCMS(ESI,m/z):457.15[M+H]$^+$,^{1}HNMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.32(d,J=2.7Hz,2H),8.16(s,1H),5.02(qd,J=6.5,3.3Hz,1H),3.93-3.69(m,6H),3.74-3.53(m,6H),2.66(t,J=6.0Hz,2H),1.37(s,3H)。

[3164] 实施例577异构体B:30.1mg,8.23%,LCMS(ESI,m/z):457.15[M+H]+,^{1}HNMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.32(d,J=1.5Hz,2H),8.15(s,1H),4.46-4.22(m,2H),4.02-3.86(m,2H),3.91-3.74(m,5H),3.66(dt,J=7.3,3.3Hz,4H),2.68(t,J=6.0Hz,2H),1.28(dd,J=76.8,6.0Hz,3H)。

[3165] 实施例578异构体A:(S)-4-氯-5-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氧基)哒嗪-3(2H)-酮和

[3166] 实施例578异构体B:(S)-4-氯-5-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙氧基)哒嗪-3(2H)-酮

[3167]



异构体A 异构体B

[3168] 步骤1:(S)-3-(2-羟基丙氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-

1-酮和(S)-3-(1-羟基丙-2-基氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮

[3169] 将1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(1.2g,4.19mmol,1当量)、Cs_2CO_3(2.7g,8.29mmol,1.98当量)、(2S)-丙烷-1,2-二醇(1.6g,21.03mmol,5.02当量)于ACN(20mL)中的溶液在75℃下搅拌9小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到1.1g(71.42%)呈白色固体状的标题化合物的混合物。LCMS(ESI,m/z):363.16$[M+H]^+$

[3170] 步骤2:(S)-4-氯-5-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氧基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮和(S)-4-氯-5-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙氧基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮的混合物

[3171] 将(S)-3-(2-羟基丙氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮和(S)-3-(1-羟基丙-2-基氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮(700mg,1.93mmol,1当量)、Cs_2CO_3(1255.7mg,3.86mmol,2当量)、Int-A7(1711.0mg,5.80mmol,3当量)于ACN(15mL)中的溶液在80℃下搅拌28小时。滤出固体,并且用EtOAc(3×60mL)萃取所得溶液并且合并有机层。溶液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/己烷(2:1)洗脱的硅胶柱上,得到670mg(55.84%)呈黄色油状的标题化合物的混合物。LCMS(ESI,m/z):621.22$[M+H]^+$

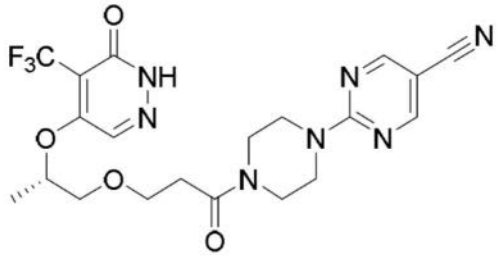
[3172] 步骤3:(S)-4-氯-5-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氧基)哒嗪-3(2H)-酮和(S)-4-氯-5-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙氧基)哒嗪-3(2H)-酮的混合物

[3173] 将(S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氧基]-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮和(S)-4-氯-5-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙氧基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮混合物的混合物(480mg,0.77mmol,1当量)、TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK IA-3,0.46×10cm;5um,MtBE(10mMNH3):EtOH=80:20,1.0mL/min)进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物。

[3174] 实施例578异构体A:84.6mg,22.30%,LCMS(ESI,m/z):491.20$[M+H]^+$,^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.60(d,J=0.9Hz,2H),8.16(s,1H),5.08-5.00(m,1H),3.94-3.91(m,4H),3.89-3.82(m,2H),3.80-3.62(m,6),2.67(t,J=5.9Hz,2H),1.38(d,J=6.3Hz,3H)。tR=2.125min。

[3175] 实施例578异构体B:51.5mg,13.58%,LCMS(ESI,m/z):491.05$[M+H]^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.60(d,J=0.8Hz,2H),8.15(s,1H),4.41-4.29(m,2H),3.98-3.80(m,7H),3.70-3.67(m,4H),2.69(t,J=6.0Hz,2H),1.28(d,J=6.4Hz,3H)。tR=3.775min。

[3176] 实施例579:2-(4-[3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈

[3177] 

[3178] 步骤1:2-[4-(丙-2-烯酰基)哌嗪-1-基]嘧啶-5-甲腈

[3179] 将Int-A1(6.4g,33.82mmol,1当量)、丙-2-烯酸丙-2-烯酰酯(5.1g,40.44mmol,1.20当量)和TEA(6.8g,67.20mmol,1.99当量)于DCM(40mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得溶液并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(7:3)洗脱的硅胶柱上,得到3.6g(43.75%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):244.12[M+H]$^+$。

[3180] 步骤2:2-(4-[3-[(2S)-2-羟基丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈

[3181] 将2-[4-(丙-2-烯酰基)哌嗪-1-基]嘧啶-5-甲腈(1g,4.11mmol,1当量)、(2S)-丙烷-1,2-二醇(0.3g,3.94mmol,0.96当量)和Cs_2CO_3(2.7g,8.29mmol,2.02当量)于ACN(10mL)中的溶液于油浴中在80℃下搅拌1小时。滤出固体并真空浓缩所得溶液,并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3:2)洗脱的硅胶柱上,得到594mg(45.25%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):320.16[M+H]$^+$。

[3182] 步骤3:(S)-2-(4-(3-(2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈

[3183] 2-(4-[3-[(2S)-2-羟基丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈(674mg,2.11mmol,1当量)、Int-A6(1.4g,4.22mmol,2.00当量)和Cs_2CO_3(2.1g,6.33mmol,3.00当量)于ACN(10mL)中的溶液。将所得溶液于油浴中在60℃下搅拌1小时,然后滤出固体并且真空浓缩所得溶液,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3:1)洗脱的硅胶柱上,得到144mg(11.15%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):612.25[M+H]$^+$。

[3184] 步骤4:2-(4-[3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈

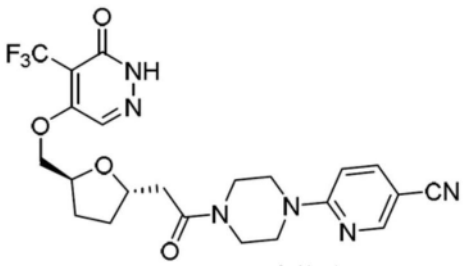
[3185] 将2-(4-[3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈(144mg,0.24mmol,1当量)和TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。浓缩混合物并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(27.9mg,24.62%)。LCMS(ESI,m/z):482.05[M+H]+,^{1}H NMR(CD_3OD-d4,300MHz)δ8.63(s,2H),8.23(s,1H),5.18-5.08(m,1H),3.95-3.90(m,4H),3.87-3.80(m,1H),3.78-3.70(m,1H),3.69-3.56(m,6H),2.66(t,J=5.9Hz,2H),1.36(d,J=6.3Hz,3H)。

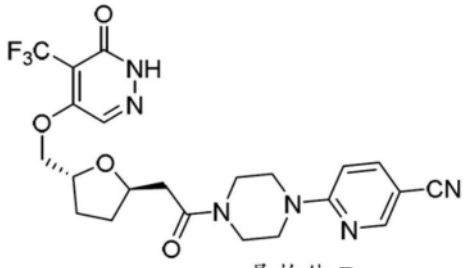
[3186] 实施例580异构体A:6-(4-[2-[(2S,5S)-5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

[3187] 实施例580异构体B:6-(4-[2-[(2R,5R)-5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

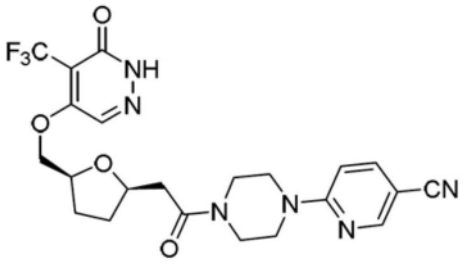
[3188] 实施例580异构体C:6-(4-[2-[(2R,5S)-5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

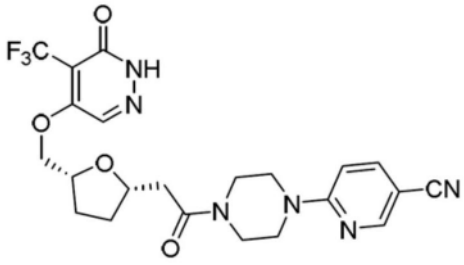
[3189] 实施例580异构体D:6-(4-[2-[(2S,5R)-5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈


异构体 A


异构体 B

[3190]


异构体 C


异构体 D

[3191] 步骤1:1-(苯甲氧基)己-5-烯-2-醇

[3192] 在氮气下在-40℃下向溴(丙-2-烯-1-基)镁(27.4mL,1.50当量)于THF(20mL)中的溶液中滴加2-[(苯甲氧基)甲基]环氧乙烷(3g,18.27mmol,1.00当量),然后在-40℃下搅拌所得溶液1小时。将所得溶液通过100mL NH_4Cl水溶液淬灭并用3×100mL EtOAc萃取。将有机层合并,用1×100mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:5)洗脱的硅胶柱上,得到2.16g(57%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):207.13$[M+H]^+$。

[3193] 步骤2:(2Z)-7-(苯甲氧基)-6-羟基庚-2-烯酸甲酯

[3194] 在氮气下,将1-(苯甲氧基)己-5-烯-2-醇(2g,9.70mmol,1.00当量)、丙-2-烯酸甲酯(4.17g,48.44mmol,5.00当量)和Grubbs第2代催化剂(82mg,0.01当量)于DCM(25mL)中的溶液在40℃下搅拌4小时。真空浓缩所得溶液并且通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到1.4g(55%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):265.14$[M+H]^+$。

[3195] 步骤3:2-[5-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环戊-2-基]乙酸甲酯

[3196] 将(2Z)-7-(苯甲氧基)-6-羟基庚-2-烯酸甲酯(46g,1当量)和NaH(0.7g,0.1当量)于THF(200mL)中的溶液在25℃下搅拌12小时。将所得溶液用200mL水淬灭,用3×200mL DCM萃取,并且将有机层合并并用1×100mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到46g呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):265.14[M+H]+

[3197] 步骤4:2-[5-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环戊-2-基]乙酸

[3198] 将2-[5-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环戊-2-基]乙酸甲酯(46g,174.03mmol,1当量)和$LiOH.H_2O$(14.6mg,0.35mmol,2当量)于THF(200mL)和H_2O(200mL)中的溶液在25℃下搅拌2小时。将所得溶液用1×200ml DCM洗涤,合并水层并用HCl(1M)将水层的pH值调节至4。用1×200mL EtOH萃取所得溶液,并且将有机层合并并真空浓缩,得到40g(91.83%)呈浅黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):251.12[M+H]+。

[3199] 步骤5:合成6-[4-(2-[5-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环戊-2-基]乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[3200] 将2-[5-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环戊-2-基]乙酸(1g,4.00mmol,1.00当量)、Int-A4(752mg,4.00mmol,1.00当量)、HATU(1.52g,4.00mmol,1.00当量)和DIPEA(1.55g,11.99mmol,3.00当量)于DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将所得溶液用50mL EtOAc稀释并且用3×40mL H_2O洗涤。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(6:4)洗脱的硅胶柱上,得到1.28g(76%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):421.22$[M+H]^+$。

[3201] 步骤6:6-(4-[2-[5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3202] 向6-[4-(2-[5-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环戊-2-基]乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(1.28g,3.04mmol,1.00当量)于DCM(120mL)中的溶液中滴加BCl_3/DCM(9.1mL,1M),然后将所得溶液在0℃下搅拌20分钟。将溶液通过10mL MeOH淬灭并真空浓缩,并且通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到600mg(60%)呈浅黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):331.17$[M+H]^+$。

[3203] 步骤7:6-(4-[2-[5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3204] 将6-(4-[2-[5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(160mg,1.00当量)、Int-A6(480mg,3.00当量)和Cs_2CO_3(480mg,3.00当量)于ACN(8mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。将所得溶液用30mL EtOAc稀释,用2×20ml H_2O和20ml盐水洗涤。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,然后将残余物施加至用EtOAc洗脱的硅胶柱上,得到120mg呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):623.25$[M+H]^+$

[3205] 步骤8:6-(4-[2-[(2S,5S)-5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-[2-[(2R,5R)-5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-[2-[(2R,5S)-5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-[2-[(2S,5R)-5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3206] 将6-(4-[2-[5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(730mg,1.17mmol,1当量)和TFA(1.25mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得溶液,并且将残余物溶解于NH_3(气体)/MeOH(2mL,7M)中并在室温下搅拌20分钟。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALAPK ID-3,0.46×10cm;3um,MtBE(0.2%IPAmine):EtOH=70:30,1.0mL/min)进一步纯化残余物,得到(在任意指定立体化学后)呈白色固体状的标题化合物。

[3207] 实施例580异构体A:69mg,16.43%,LCMS(ESI,m/z):493.10$[M+H]^+$,^1H NMR(甲醇-d_4,300MHz)δ8.41(s,1H),8.24(s,1H),7.77(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),6.85(dd,J=9.0,0.6Hz,1H),4.57(dd,J=10.5,3.0Hz,1H),4.39-4.25(m,3H),3.80-3.62(m,8H),2.81(dd,J=15.0,7.8Hz,1H),2.61(dd,J=15.0,4.8Hz,1H),2.17-2.10(m,2H),1.94-1.89(m,1H),

1.81-1.66(m,1H)。tR＝2.526min。

[3208] 实施例580异构体B:45.4mg,10.81％,LCMS(ESI,m/z):493.10[M+H]$^+$,^{1}H NMR8.43(s,1H),8.22(s,1H),7.78(dd,J＝9.0,2.4Hz,1H),6.88(dd,J＝9.0,0.6Hz,1H),4.48-4.37(m,4H),3.81-3.62(m,8H),2.86(dd,J＝14.4,7.8Hz,1H),2.61(dd,J＝14.7,4.8Hz,1H),2.30-2.19(m,2H),1.94-1.82(m,1H),1.81-1.69(m,1H)。tR＝4.043min。

[3209] 实施例580异构体C:49mg,11.67％,LCMS(ESI,m/z):493.10[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,300MHz)δ8.41(s,1H),8.24(s,1H),7.77(dd,J＝9.0,2.1Hz,1H),6.85(dd,J＝9.3,0.8Hz,1H),4.58(dd,J＝10.8,3.0Hz,1H),4.43-4.26(m,3H),3.80-3.62(m,8H),2.81(dd,J＝15.0,7.8Hz,1H),2.61(dd,J＝15.0,4.8Hz,1H),2.17-2.08(m,2H),1.98-1.94(m,1H),1.77-1.73(m,1H)。tR＝3.168min。

[3210] 实施例580异构体D:55.5mg,13.21％,(ESI,m/z):493.10[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,300MHz)δ8.43(s,1H),8.22(s,1H),7.79(dd,J＝9.0,2.4Hz,1H),6.88(d,J＝9.3,0.8Hz,1H),4.48-4.38(m,4H),3.85-3.62(m,8H),2.86(dd,J＝14.7,7.8Hz,1H),2.61(dd,J＝14.7,4.8Hz,1H),2.24-2.19(m,2H),1.95-1.85(m,1H),1.78-1.69(m,1H)。tR＝4.930min。

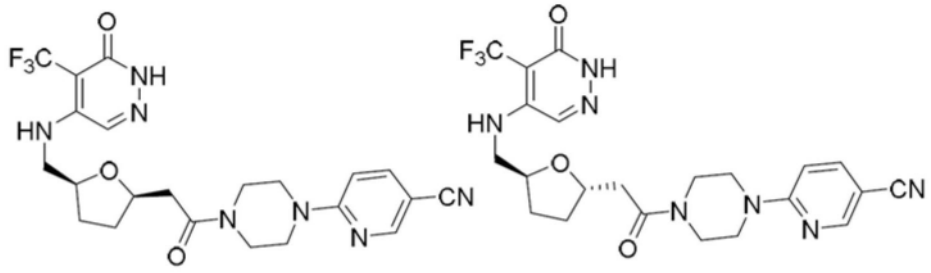
[3211] 实施例581异构体A:6-(4-[2-[(2R,5S)-5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

[3212] 实施例581异构体B:6-(4-[2-[(2S,5S)-5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

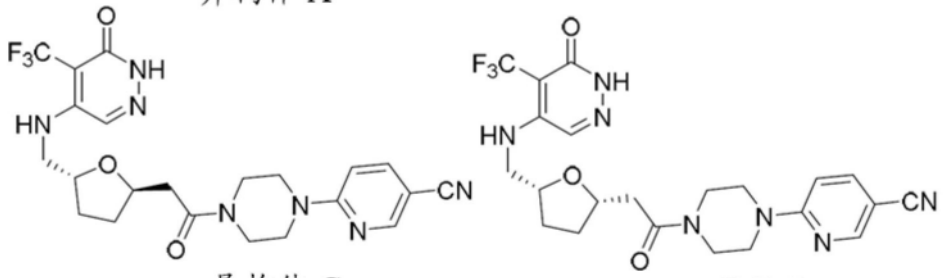
[3213] 实施例581异构体C:6-(4-[2-[(2R,5R)-5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

[3214] 实施例581异构体D:6-(4-[2-[(2S,5R)-5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3215]



异构体 A 异构体 B



异构体 C 异构体 D

[3216] 步骤1:甲磺酸(5-[2-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基)甲酯

[3217] 将6-(4-[2-[5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(1.5g,

4.54mmol,1当量)、TEA(0.9g,8.89mmol,1.96当量)、Ms_2O(0.95g)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌5小时。将所得溶液用20mL水稀释并用3×20mL DCM萃取。将有机层合并并经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到2.3g(粗制)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):409.15$[M+H]^+$

[3218] 步骤2:6-(4-[2-[5-(叠氮基甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3219] 将甲磺酸(5-[2-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基)甲酯(1.85g,4.53mmol,1当量)、NaN_3(442mg,6.80mmol,1.50当量)于DMF(20mL)中的溶液在90℃下搅拌2小时。然后通过添加20mL水淬灭反应物。用3×30mL EtOAc萃取所得溶液,并且将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到1.8g(粗制)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):356.18$[M+H]^+$

[3220] 步骤3:6-(4-[2-[5-(氨基甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3221] 将6-(4-[2-[5-(叠氮基甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(1.6g,4.50mmol,1当量)、三苯膦(1.4g,5.34mmol,1.19当量)于THF(20mL)和H_2O(5mL)中的溶液在80℃下搅拌3小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到1.1g(74.18%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):330.19$[M+H]^+$

[3222] 步骤4:6-(4-[2-[5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3223] 将6-(4-[2-[5-(氨甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(400mg,1.21mmol,1当量)、TEA(242.4mg,2.40mmol,1.97当量)和Int-A6(434mg,1.32mmol,1.09当量)于EtOH(20mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/1)洗脱的硅胶柱上,得到800mg呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):622.27$[M+H]^+$

[3224] 步骤5:6-(4-[2-[(2R,5S)-5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈、6-(4-[2-[(2S,5S)-5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈、6-(4-[2-[(2R,5R)-5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-[2-[(2S,5R)-5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3225] 将6-(4-[2-[5-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(800mg,1.29mmol,1当量)、TFA(1mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(Repaired IC,0.46×10cm;3um,(Hex:DCM=1:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50,1.0mL/min)进一步纯化残余物,得到(在任意指定立体化学后)呈白色固体状的标题化合物。

[3226] 实施例581异构体A:27.4mg,4.33%,LCMS(ESI,m/z):491.47$[M+H]^+$,^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ:12.35(s,1H),8.48(d,J=2.3Hz,1H),7.91-7.80(m,2H),6.92-6.89(m,2H),4.24(q,J=6.4Hz,1H),4.08(t,J=5.9Hz,1H),3.69-3.32(m,10H),2.87-2.65(m,

1H),2.51-2.42(m,1H),2.02(m,2H),1.69-1.45(m,2H)。tR＝3.364min。

[3227] 实施例581异构体B:24.7mg,3.91％,LCMS(ESI,m/z):491.47[M+H]$^+$,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ:12.35(s,1H),8.49(d,J＝2.3Hz,1H),7.94-7.81(m,2H),6.90(d,J＝9.1Hz,2H),4.17(q,J＝6.4Hz,1H),4.02-3.92(m,1H),3.69-3.36(m,10H),2.59(dd,J＝15.4,6.6Hz,1H),2.38(dd,J＝15.4,6.2Hz,1H),2.00-1.80(m,2H),1.66(dt,J＝12.3,5.5Hz,1H),1.50(s,1H)。tR＝4.177min。

[3228] 实施例581异构体C:33.6mg,5.31％,LCMS(ESI,m/z):491.47[M+H]$^+$,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ:12.42(s,1H),8.52(d,J＝2.4Hz,1H),7.97-7.85(m,2H),6.93(d,J＝9.1Hz,2H),4.19(t,J＝6.4Hz,1H),4.00(s,1H),3.67-3.34(m,10H),2.62(dd,J＝15.5,6.5Hz,1H),2.41(dd,J＝15.3,6.1Hz,1H),2.01-1.90(m,2H),1.71(s,1H),1.53(s,1H)。tR＝7.477min。

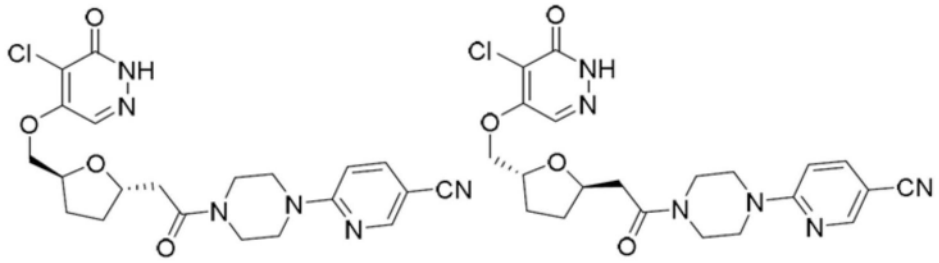
[3229] 实施例581异构体D:39.6mg,6.26％,LCMS(ESI,m/z):491.47[M+H]$^+$,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ:12.39(s,1H),8.51(d,J＝2.2Hz,1H),7.95-7.83(m,2H),6.93(t,J＝8.0Hz,2H),4.26(t,J＝6.3Hz,1H),4.16-4.07(m,1H),3.67-3.34(m,10H),2.69(dd,J＝15.1,6.5Hz,1H),2.45(dd,J＝15.0,6.3Hz,1H),2.11-2.00(m,2H),1.65-1.54(m,2H)。tR＝10.970min。

[3230] 实施例582异构体A:6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]甲基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

[3231] 实施例582异构体B:6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]甲基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

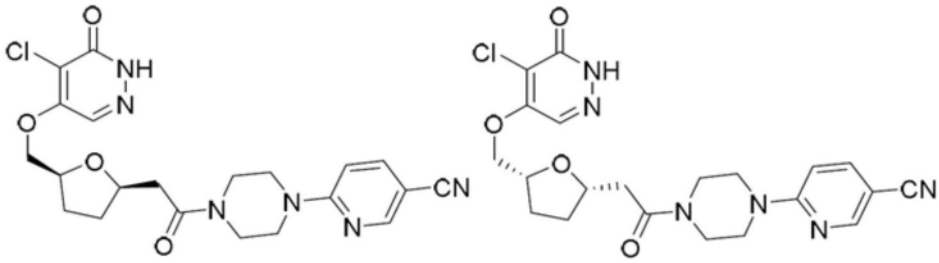
[3232] 实施例582异构体C:6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]甲基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

[3233] 实施例582异构体D:6-(4-[2-[(2S,5R)-5-[[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]甲基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈



异构体 A 异构体 B

[3234]



异构体 C 异构体 D

[3235] 步骤1:6-[4-[2-(5-[[(5-氯-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]甲基]氧杂环戊-2-基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[3236] 将Int-A7(1.3g,4.5mmol,3当量)、6-(4-[2-[5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(500mg,1.5mmol,1当量)、NaH(121mg,3.0mmol,2当量,60%)于ACN(10mL)中的溶液在40℃下搅拌1小时。浓缩所得混合物并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到420mg(47.10%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):589.24$[M+H]^+$

[3237] 步骤2:6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]甲基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈、6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]甲基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈、6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]甲基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-[2-[(2S,5R)-5-[[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]甲基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3238] 将6-[4-[2-(5-[[(5-氯-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基]甲基]氧杂环戊-2-基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(410mg,0.70mmol,1当量)和TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌0.5小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC和手性HPLC进一步纯化残余物,得到(在任意指定立体化学后)呈白色固体状的标题化合物。

[3239] 实施例582异构体A:12.6mg,3.95%,LCMS(ESI,m/z):459.30[M+H]+,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.40(d,J=0.8Hz,1H),8.17(s,1H),7.75(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.82(dd,J=9.1,0.9Hz,1H),4.57-4.47(m,1H),4.44-4.27(m,3H),3.86-3.59(m,8H),2.80(dd,J=14.8,7.8Hz,1H),2.59(dd,J=14.7,4.7Hz,1H),2.17-2.07(m,2H),2.02-1.92(m,1H),1.90-1.75(m,1H)。tR=3.894min。

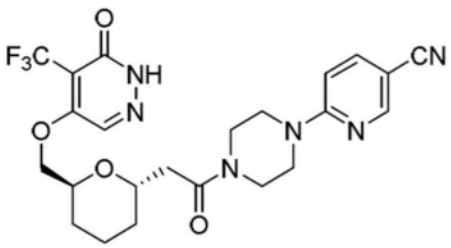
[3240] 实施例582异构体B:3.0mg,4.07%,LCMS(ESI,m/z):459.30[M+H]+,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.40(s,1H),8.17(s,1H),7.75(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.82(d,J=9.1Hz,1H),4.57-4.47(m,1H),4.44-4.27(m,3H),3.86-3.59(m,8H),2.80(dd,J=14.8,7.8Hz,1H),2.59(dd,J=14.8,4.7Hz,1H),2.20-2.09(m,2H),2.08-2.03(m,1H),1.90-1.75(m,1H)。tR=4.613min。

[3241] 实施例582异构体C:24.4mg,7.64%,LCMS(ESI,m/z):459.30[M+H]+,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.43(s,1H),8.15(s,1H),7.77(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.86(d,J=9.1Hz,1H),4.50-4.28(m,4H),3.94-3.55(m,8H),2.83(dd,J=14.4,7.9Hz,1H),2.58(dd,J=14.4,4.6Hz,1H),2.35-2.13(m,2H),2.01-1.92(m,1H),1.90-1.75(m,1H)。tR=8.158min。

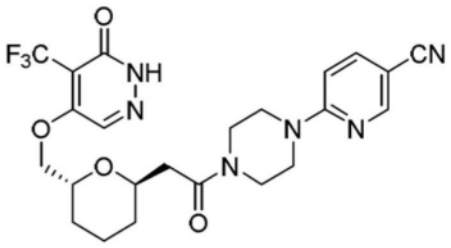
[3242] 实施例582异构体D:18.5mg,5.79%,LCMS(ESI,m/z):459.30[M+H]+,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.43(s,1H),8.16(s,1H),7.77(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.82(dd,J=9.1,0.9Hz,1H),4.45-4.28(m,4H),3.94-3.55(m,8H),2.83(dd,J=14.4,7.9Hz,1H),2.58(dd,J=14.4,4.6Hz,1H),2.27-2.13(m,2H),2.01-1.76(m,2H)。tR=5.253min。

[3243] 实施例583异构体A:6-(4-[2-[(2S,6S)-6-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]甲基)氧杂环已烷-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

[3244] 实施例583异构体B:6-(4-[2-[(2R,6R)-6-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]甲基)氧杂环己烷-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3245] 

异构体 A



异构体 B

[3246] 步骤1:1-(苯甲氧基)庚-6-烯-2-醇

[3247] 在-40℃下向CuI(234mg,1.23mmol,0.10当量)于THF(40mL)中的溶液中添加溴(丁-3-烯-1-基)镁(18.3mL,114.68mmol,1.5当量),并且将所得溶液在-40℃下搅拌10分钟。滴加2-[(苯甲氧基)甲基]环氧乙烷(2g,12.18mmol,1当量),然后将所得溶液在此温度下再搅拌1.5小时。将反应物通过添加50mL NH_4Cl淬灭,用3×50ml EtOAc萃取,用1×50ml盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:5)洗脱的硅胶柱上,得到1.17g(43.60%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):221.10$[M+H]^+$

[3248] 步骤2:(2Z)-8-(苯甲氧基)-7-羟基辛-2-烯酸甲酯

[3249] 将1-(苯甲氧基)庚-6-烯-2-醇(1.6g,7.26mmol,1当量)、丙-2-烯酸甲酯(3.12g,0.04mmol)和Grubbs第2代催化剂(61.7mg,0.07mmol,0.01当量)于DCM(32mL)中的溶液于油浴中在50℃下搅拌12小时。真空浓缩所得混合物并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:3)洗脱的硅胶柱上,得到1.57g(77.67%)呈浅棕色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):279.05$[M+H]^+$

[3250] 步骤3:2-[6-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环己烷-2-基]乙酸甲酯

[3251] 向(2Z)-8-(苯甲氧基)-7-羟基辛-2-烯酸甲酯(1.4g,5.03mmol,1当量)于THF(10mL)中的溶液中以数批添加NaH(241mg,10.04mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌6小时。然后将反应物通过添加20mL水淬灭,用3×30ml EtOAc萃取,用20ml盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:3)洗脱的硅胶柱上,得到560mg(40.0%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):279.05$[M+H]^+$

[3252] 步骤4:2-[6-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环己烷-2-基]乙酸

[3253] 将含2-[6-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环己烷-2-基]乙酸甲酯(510mg,1.83mmol,1当量)和NaOH(220mg,5.50mmol,3.00当量)的H_2O(2mL)于THF(10mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。添加1M HCl以将pH调节至4,并且用3×5ml乙酸乙酯萃取溶液。有机部分经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。这产生410mg(84.66%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):265.10$[M+H]^+$

[3254] 步骤5:6-[4-(2-[6-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环己烷-2-基]乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[3255] 将2-[6-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环己烷-2-基]乙酸(400mg,1.51mmol,1当量)、HATU(575mg,1.51mmol,1.00当量)、DIPEA(587mg,4.54mmol,3.00当量)和Int-A4于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌40分钟。然后将所得溶液用15mL水稀释,用3×15mL EtOAc萃取,用1×15mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加至用DCM/MeOH(10:

1)洗脱的硅胶柱上,得到490mg(71.53%)呈浅棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):435.15[M+H]$^+$

[3256] 步骤6:6-(4-[2-[6-(羟甲基)氧杂环己烷-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3257] 在0℃下向6-[4-(2-[6-[(苯甲氧基)甲基]氧杂环己烷-2-基]乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(2.1g,4.83mmol,1当量)于DCM(200mL)中的溶液中滴加BCl_3(7.2mL,1.5当量)。将所得溶液在水/冰浴中在0℃下搅拌2小时。通过添加100mL MeOH淬灭反应物,并且用HCl(1M)将溶液的pH值调节至4并真空浓缩。通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到680mg(40.85%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):345.10[M+H]$^+$

[3258] 步骤7:6-(4-[2-[6-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]甲基)氧杂环己烷-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3259] 将6-(4-[2-[6-(羟甲基)氧杂环己烷-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(680mg,1.97mmol,1当量)、Cs_2CO_3(1.93g,0.01mmol)和Int-A6(1.94g,0.01mmol)于ACN(20mL)中的溶液于油浴中在70℃下搅拌3小时。滤出固体并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:4)洗脱的硅胶柱上,得到860mg粗产物。通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相柱色谱法纯化粗产物,得到720mg(57.27%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):637.25[M+H]$^+$

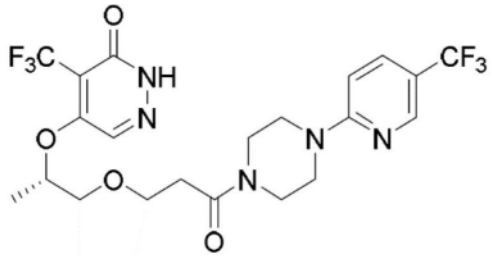
[3260] 步骤8:6-(4-[2-[(2S,6S)-6-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]甲基)氧杂环己烷-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-[2-[(2R,6R)-6-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]甲基)氧杂环己烷-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3261] 将6-(4-[2-[6-([[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]甲基)氧杂环己烷-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(720mg,1.13mmol,1当量)和TFA(6mL,0.05mmol,0.05当量)于DCM(30mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。浓缩所得混合物并且通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化粗产物。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALCEL OJ-3,4.6×50mm,3um;MeOH(0.1%DEA),2.0ml/min)进一步纯化粗产物,得到(在任意指定立体化学后)呈白色固体状的标题化合物。

[3262] 实施例583异构体A:80.3mg,43.8%,LCMS(ESI,m/z):507.30[M+H]$^+$,^{1}H NMR(CD_3OD-d_4,300MHz)δ:8.38(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),8.17(d,J=0.9Hz,1H),7.73(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.78(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),4.46-4.31(m,2H),3.90-3.75(m,6H),3.65-3.57(m,4H),2.76(dd,J=14.5,8.7Hz,1H),2.45(dd,J=14.4,3.8Hz,1H),1.96(d,J=10.8Hz,1H),1.78-1.60(m,3H),1.56-1.28(m,2H)。tR=2.027min。

[3263] 实施例583异构体B:78.1mg,42.6%,LCMS(ESI,m/z):507.30[M+H]+,^{1}H NMR(CD_3OD-d4,300MHz)δ8.38(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),8.17(d,J=0.9Hz,1H),7.73(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.78(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),4.46-4.32(m,2H),3.90-3.74(m,6H),3.65-3.56(m,4H),2.76(dd,J=14.5,8.7Hz,1H),2.45(dd,J=14.4,3.8Hz,1H),1.97(d,J=13.3Hz,1H),1.78-1.60(m,3H),1.56-1.28(m,2H)。tR=2.408min。

[3264] 实施例584:5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3265] 

[3266] 步骤1:1-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

[3267] 将Int-A18(1g,4.32mmol,1当量)、丙-2-烯酸丙-2-烯酰酯(600mg,4.76mmol,1.10当量)和TEA(1.3g,12.85mmol,2.97当量)于DCM(50mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得溶液并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到750mg(60.79%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):286.11[M+H]$^+$

[3268] 步骤2:3-[(2S)-2-羟基丙氧基]-1-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-1-酮

[3269] 将1-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(750mg,1.0当量)、(2S)-丙烷-1,2-二醇(600mg,3.0当量)和Cs_2CO_3(2.5g,3.0当量)于ACN(50mL)中的溶液在80℃下搅拌18小时。滤出固体,并且真空浓缩所得溶液。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(2:98)洗脱的硅胶柱上,并且将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法进一步纯化,得到276mg呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):362.16[M+H]$^+$

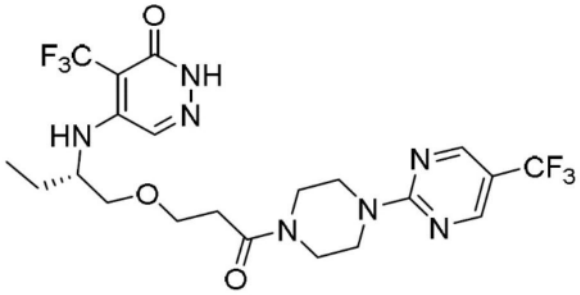
[3270] 步骤3:5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氧基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3271] 将3-[(2S)-2-羟基丙氧基]-1-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-1-酮(225mg,0.62mmol,1当量)、Int-A6(1.2g,3.65mmol,5.86当量)和Cs_2CO_3(506mg,1.55mmol,2.49当量)于ACN(8mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。滤出固体并且真空浓缩所得溶液,并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(88:12)洗脱的硅胶柱上,得到70mg(17.20%)呈棕色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):654.25[M+H]$^+$

[3272] 步骤4:5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3273] 将5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氧基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(125mg,0.19mmol,1当量)和TFA(2mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后真空浓缩所得溶液并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(11.8mg,11.79%)。LCMS(ESI,m/z):524.10[M+H]+。^{1}H NMR(甲醇-d4,300MHz)δ8.38(dt,J=2.1,1.0Hz,1H),8.23(s,1H),7.78(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.90(d,J=9.0Hz,1H),5.18-5.08(m,1H),3.87-3.58(m,12H),2.67(t,J=6.0Hz,2H),1.37(d,J=6.3Hz,3H)。

[3274] 实施例585:5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3275] 

[3276] 步骤1:5-[[(2S)-1-羟基丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3277] 将(2S)-2-氨基丁-1-醇(534mg,5.99mmol,1当量)、TEA(1212.4mg,11.98mmol,2当量)和Int-A6(1969.7mg,5.99mmol,1.0当量)于EtOH(20mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(4/6)洗脱的硅胶柱上,得到1.1g(48.13%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):382.17[M+H]$^+$

[3278] 步骤2:3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯

[3279] 将5-[[(2S)-1-羟基丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.0g,2.62mmol,1当量),Cs_2CO_3(2562.3mg,7.86mmol,3当量)和丙-2-烯酸甲酯(2256.8mg,26.21mmol,10当量)于ACN(20mL)中的溶液在室温下搅拌6小时。滤出固体,并且真空浓缩所得溶液。将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到450mg(36.71%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):468.21[M+H]$^+$。

[3280] 步骤3:3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯

[3281] 将3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯(450mg,0.96mmol,1当量)和TFA(0.6mL)于DCM(3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物,得到340mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):338.13[M+H]$^+$。

[3282] 步骤4:3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸

[3283] 将3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯(340mg,1.01mmol,1当量)和LiOH(241.4mg,10.08mmol,10当量)于MeOH(10mL)和H_2O(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得溶液并且通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到220mg(67.51%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):324.11[M+H]$^+$。

[3284] 步骤5:5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

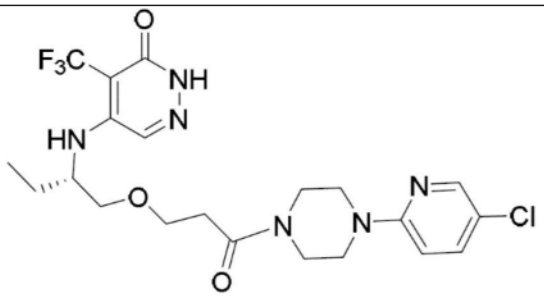
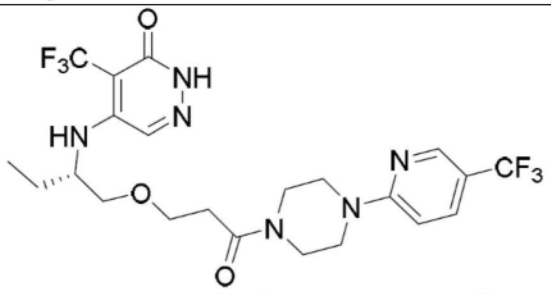
[3285] 将3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸(200mg,0.62mmol,1当量)、HATU(235.2mg,0.62mmol,1当量)、DIPEA(159.9mg,1.24mmol,2当量)和Int-A2(143.7mg,0.62mmol,1当量)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时并且将所得溶液通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC进一步纯化残余

物,得到呈白色固体状的标题化合物(43.2mg,13%)。LCMS(ESI,m/z):538.30[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.61(d,J=0.9Hz,2H),7.96(s,1H),4.01-3.91(m,5H),3.86-3.52(m,8H),2.72(t,J=6.0Hz,2H),1.75-1.55(m,2H),1.01(t,J=7.5Hz,3H)。

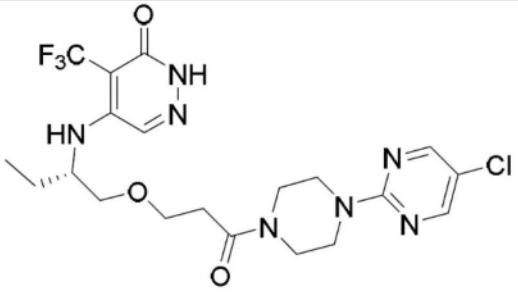
[3286] 表E10中的以下实施例是如针对实施例585所述从3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸和适当中间体类似地制备。

[3287] 表E10

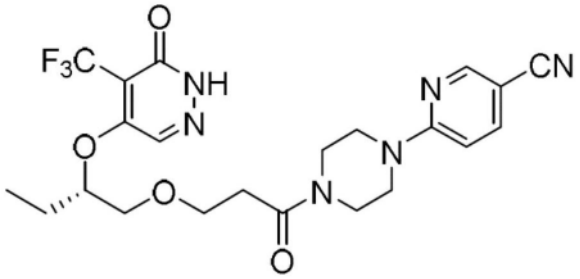
[3288]

实施例	名称、结构和分析数据	Int.
586	 5-[[(2*S*)-1-[3-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮; LCMS $[M+H]^+$ 503.25; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84-3.50 (m, 12H), 2.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.78-1.52 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸和 Int-A5
587	 5-[[(2*S*)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮; LCMS $[M+H]^+$ 537.35; ^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.38 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.83 - 3.62 (m, 11H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 2.70	3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸和 Int-A18

[3289]

	(t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.76 - 1.55 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	
588	 5-[[(2*S*)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮; LCMS $[M+H]^+$ 504.35; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.41 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 6.25-6.20 (m, 1H), 3.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.76-3.61 (m, 6H), 3.58-3.49 (m, 6H), 2.60 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.54 (td, J = 7.2, 3.6 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸和 Int-A3

[3290] 实施例589:6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丁氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3291] 

[3292] 步骤1:6-(4-[3-[(2S)-2-羟基丁氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3293] 将(2S)-丁烷-1,2-二醇(1080mg,3当量)、Cs_2CO_3(2600mg,2当量)和6-[4-(丙-2-烯酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(968mg,1当量)于ACN(10mL)中的溶液在60℃下搅拌6小时。滤出固体并真空浓缩所得溶液,并且通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到400mg(30.12%)呈无色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):333.19$[M+H]^+$

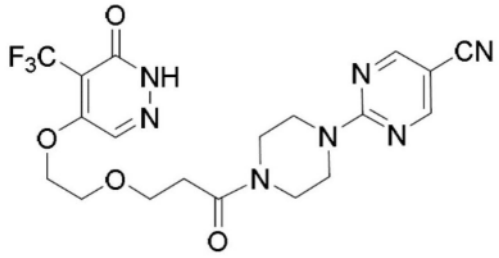
[3294] 步骤2:6-(4-[3-[(2S)-2-([1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基)丁氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3295] 将6-(4-[3-[(2S)-2-羟基丁氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(400mg,1.20mmol,1当量)、Cs_2CO_3(784.2mg,2.41mmol,2当量)和Int-A20(575.2mg,1.81mmol,1.5当量)于ACN(10mL,0.24mmol,0.20当量)中的溶液在80℃下搅拌6小时。滤出固体并且真空浓缩所得溶液。将残余物施加至用EtOAc/石油醚洗脱的硅胶柱上,得到320mg(43.27%)呈红色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):625.27$[M+H]^+$。

[3296] 步骤3:6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丁氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3297] 将6-(4-[3-[(2S)-2-([1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基)丁氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈(300mg,0.49mmol,1当量)和H_2SO_4(95.7mg,0.98mmol,2当量)于TFA(5mL,0.04mmol,0.09当量)中的溶液在室温下搅拌6小时。将所得溶液通过冰/水(5mL)淬灭,并通过EtOAc(5mL)萃取,并且真空浓缩有机层。将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(58.1mg,24.07%)。LCMS(ESI,m/z):495.15[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,300MHz)δ8.43(d,J=1.8Hz,1H),8.24(s,1H),7.79(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.87(d,J=9.0Hz,1H),5.03-4.96(m,1H),3.89-3.59(m,12H),2.63(t,J=6.0Hz,2H),1.79(td,J=8.3,7.8,5.9Hz,2H),1.04(t,J=7.4Hz,3H)。

[3298] 实施例590:2-(4-(3-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈

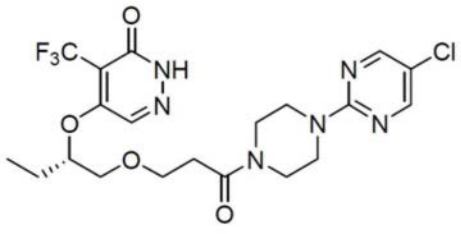
[3299] 

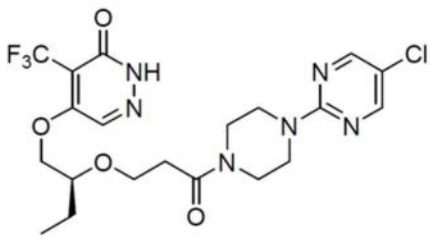
[3300] 步骤1:2-(4-(3-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈

[3301] 将Int-A11(310mg,1.05mmol,1.00当量)、HOBt(212.0mg,1.57mmol,1.5当量)、EDCI(300.7mg,1.57mmol,1.5当量)、Int-A1(197.9mg,1.05mmol,1当量)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌4.5小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到22.4mg(4.58%)呈白色固体状的标题化合物(22.4mg,4.58%)。LCMS(ESI,m/z):468.15[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.63(s,2H),8.22(s,1H),4.56(t,J=1.8Hz,2H),3.97-3.91(m,4H),3.86-3.82(m,4H),3.70-3.69(m,4H),2.72(t,J=6.0Hz,2H)。

[3302] 实施例591异构体A:5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丁-2-基]氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和

[3303] 实施例591异构体B:5-[(2S)-2-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丁氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3304] 
异构体A


异构体B

[3305] 步骤1:1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-[(2S)-2-羟基丁氧基]丙-1-酮和(S)-1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-(1-羟基丁-2-基氧基)丙-1-酮

[3306] 将(2S)-丁烷-1,2-二醇(1426.5mg,15.83mmol,4当量)、Cs_2CO_3(2578.7mg,7.91mmol,2.00当量)、1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(1g,3.96mmol,1当量)于ACN(20mL)中的溶液在75℃下搅拌5小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到820mg(60.44%)呈白色固体状的标题化合物混合物的混合物。LCMS(ESI,m/z):343.15$[M+H]^+$

[3307] 步骤2:5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丁-2-基]氧基]-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和(S)-5-(2-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丁氧基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

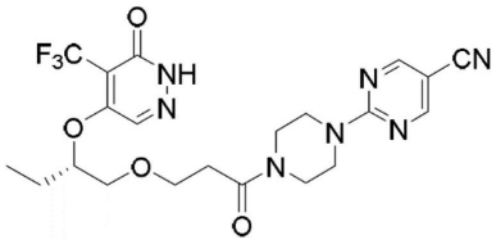
[3308] 将1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-[(2S)-2-羟基丁氧基]丙-1-酮和(S)-1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-(1-羟基丁-2-基氧基)丙-1-酮的混合物(290mg,0.85mmol,1当量)、Cs_2CO_3(551.2mg,1.69mmol,2当量)和Int-A20(808.7mg,2.54mmol,3.00当量)于DMF(20mL)中的溶液在80℃下搅拌6小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到400mg(75.65%)呈黄色固体状的标题化合物的混合物。LCMS(ESI,m/z):625.21$[M+H]^+$

[3309] 步骤3:5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丁-2-基]氧基]-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和5-[(2S)-2-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丁氧基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3310] 将5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丁-2-基]氧基]-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮和(S)-5-(2-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丁氧基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮混合物(336mg,0.53mmol,1当量)和H_2SO_4(525.0mg,5.35mmol,10当量)于TFA(10mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物。

[3311] 实施例591异构体A:34.7mg,32.10%,LCMS(ESI,m/z):505.25$[M+H]^+$,^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.31(s,2H),8.22(s,1H),4.96-4.92(m,1H),3.84-3.66(m,7H),3.64-3.53(m,5H),2.61(t,J=5.9Hz,2H),1.72(p,J=6.9Hz,2H),1.00(t,J=7.4Hz,3H)和实施例591异构体B:24.4mg,22.57%,LCMS(ESI,m/z):505.25$[M+H]^+$,^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.31(s,2H),8.21(s,1H),4.47-4.36(m,2H),3.89-3.76(m,6H),3.68-3.54(m,5H),2.66(t,J=6.0Hz,2H),1.64(p,J=7.3Hz,2H),0.98(t,J=7.5Hz,3H)。

[3312] 实施例592:2-(4-[3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丁氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈

[3313] 

[3314] 步骤1:2-(4-[3-[(2S)-2-羟基丁氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈

[3315] 将2-[4-(丙-2-烯酰基)哌嗪-1-基]嘧啶-5-甲腈(1.5g,6.17mmol,1当量)、(2S)-丁烷-1,2-二醇(2.8g,31.07mmol,5.04当量)和Cs_2CO_3(4.0g,12.28mmol,1.99当量)于ACN(16mL)中的溶液于油浴中在80℃下搅拌1小时。滤出固体并且真空浓缩所得混合物,并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3:2)洗脱的硅胶柱上,得到1.25mg(60.81%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):334.18$[M+H]^+$。

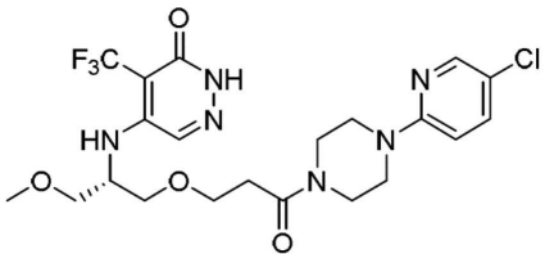
[3316] 步骤2:2-(4-[3-[(2S)-2-([1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基)丁氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈

[3317] 将2-(4-[3-[(2S)-2-羟基丁氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈(684mg,2.05mmol,1当量)、Int-A20(980.7mg,3.08mmol,1.50当量)和Cs_2CO_3(1336.9mg,4.10mmol,2.00当量)于ACN(17.5mL)中的溶液于油浴中在80℃下搅拌6小时。滤出固体,真空浓缩所得溶液,并且通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到1.04g(82.34%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):616.25$[M+H]^+$。

[3318] 步骤3:2-(4-[3-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基]丁氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈

[3319] 将2-(4-[3-[(2S)-2-([1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基)丁氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲腈(1.04g,1.69mmol,1当量)和H_2SO_4(1.7g,16.89mmol,10当量)于TFA(16mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得溶液并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(25.2mg,3.01%)。LCMS(ESI,m/z):496.10$[M+H]^+$,^1H NMR(CD_3OD-d_4,300MHz,)δ8.64(s,2H),8.24(d,J=0.9Hz,1H),4.98(d,J=6.5Hz,1H),3.94-3.88(m,4H),3.84-3.68(m,8H),2.63(t,J=5.9Hz,2H),1.77-1.67(m,2H),1.02(t,J=7.4Hz,3H)。

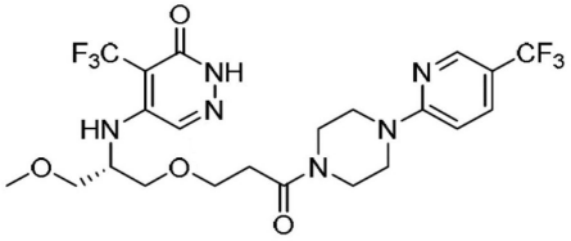
[3320] 实施例593:5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]-3-甲氧基丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3321] 

[3322] 将3-[(2S)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸(180mg,0.53mmol,1当量)、HATU(242.1mg,0.64mmol,1.2当量)、DIPEA(205.7mg,1.59mmol,3当量)和Int-A5(125.8mg,0.64mmol,1.2当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(28.2mg,10.24%)。LCMS(ESI,m/z):519.25$[M+H]^+$,^{1}HNMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.09(d,J=2.7Hz,1H),7.97(s,1H),7.56(dd,J=9.1,2.7Hz,1H),6.85(d,J=9Hz,1H),4.35-4.13(m,1H),3.94-3.74(m,2H),3.76-3.61(m,6H),3..61-3.51(m,6H),3.39(s,3H),2.70(t,J=6.0Hz,2H)。

[3323] 实施例594:5-[[(2S)-1-甲氧基-3-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌

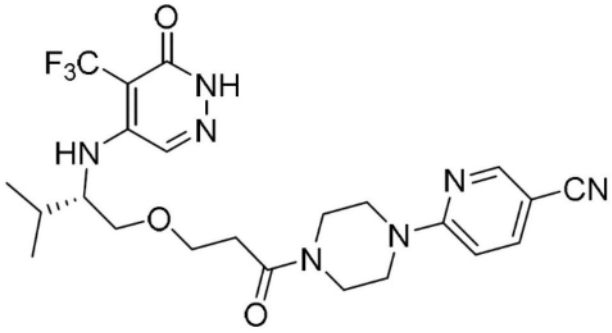
嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3324] 

[3325] 5-[[(2S)-1-甲氧基-3-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3326] 将3-[(2S)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸(180mg,0.53mmol,1当量)、HATU(242.1mg,0.64mmol,1.2当量)、DIPEA(205.7mg,1.59mmol,3当量)、Int-A4(147.2mg,0.64mmol,1.20当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(45.5mg,15.52%)。LCMS(ESI,m/z):553.30[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4,300MHz)δ7.95(s,1H),7.76(s,1H),7.75(dd,J=9.1,2.5Hz,1H),6.91(d,J=9.0Hz,1H),4.22-4.18(m,1H),3.92-3.58(m,12H),3.56-3.47(m,2H),3.32(s,3H),2.71(dd,J=6.0,6.3Hz,2H)。

[3327] 实施例595:6-(4-[3-[(2S)-3-甲基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3328] 

[3329] 步骤1:5-[[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3330] 将Int-A6(1g,3.04mmol,1当量)、TEA(613.8mg,6.07mmol,1.99当量)和(2S)-2-氨基-3-甲基丁-1-醇(347.7mg,3.37mmol,1.11当量)于EtOH(30mL)中的溶液在室温下搅拌15.5小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/4)洗脱的硅胶柱上,得到600mg(49.88%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):396.19[M+H]$^+$

[3331] 步骤2:3-[(2S)-3-甲基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯

[3332] 将5-[[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.2g,3.03mmol,1当量)、Cs_2CO_3(1.97g,2mmol)和丙-2-烯酸甲酯(395.4mg,4.59mmol,1.51当量)于ACN(20mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(3/17)的硅胶柱上,得到470mg(32.17%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):482.22[M+H]$^+$

[3333] 步骤3:3-[(2S)-3-甲基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯

[3334] 将3-[(2S)-3-甲基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯(470mg,0.98mmol,1当量)、TFA(1mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物,得到400mg呈黄色粗油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):352.14[M+H]$^+$

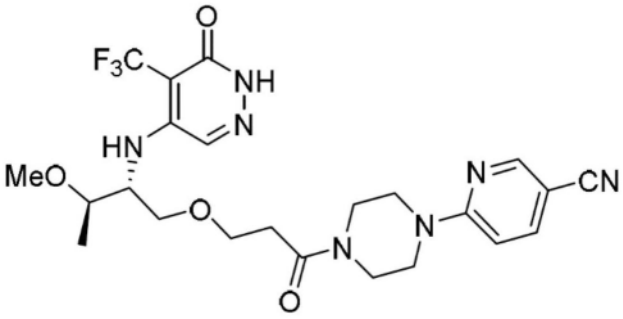
[3335] 步骤4:3-[(2S)-3-甲基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸

[3336] 将3-[(2S)-3-甲基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯(400mg,1.14mmol,1当量)和LiOH·H_2O(143mg,3.41mmol,2.99当量)于MeOH(10mL)中的溶液在室温下搅拌6小时。用HCl(1M)将溶液的pH值调节至4。真空浓缩所得混合物。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到130mg(33.85%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):338.12[M+H]$^+$

[3337] 步骤5:6-(4-[3-[(2S)-3-甲基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3338] 将3-[(2S)-3-甲基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸(100mg,0.30mmol,1当量)、HATU(123.9mg,0.33mmol,1.10当量)、DIPEA(77mg,0.60mmol,2.01当量)、Int-A4(62mg,0.33mmol,1.11当量)于DMF(4mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。然后通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(106.5mg,70.78%)。LCMS(ESI,m/z):508.2[M+H]$^+$,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ:12.39(s,1H),8.48(d,J=2.3Hz,1H),7.93(s,1H),7.85(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.89(d,J=9.1Hz,1H),6.08(m,1H),3.84(s,1H),3.65-3.52(m,12H),2.55(t,J=6.4Hz,2H),1.85(q,J=6.8Hz,1H),0.87(dd,J=8.8,6.7Hz,6H)。

[3339] 实施例596:6-(4-[3-[(2R,3R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3340] 

[3341] 步骤1:(2R,3R)-2-氨基-3-甲氧基丁-1-醇

[3342] 将(2S,3R)-2-氨基-3-甲氧基丁酸(1g,7.51mmol,1当量)、二硼烷氢(15.0mL,1mol/L,2当量)于THF(15mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。然后通过添加15mL甲醇淬灭反应物。将所得混合物用15mL水稀释并用2×30ml DCM洗涤。将有机层合并并经Na_2SO_4干燥。浓缩所得混合物,得到2.2g(粗制)呈无色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):120.09[M+H]$^+$

[3343] 步骤2:5-[[(2R,3R)-1-羟基-3-甲氧基丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三

甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3344] 将(2R,3R)-2-氨基-3-甲氧基丁-1-醇(2.18g,18.29mmol,1当量)、Int-A6(2.46g,7.48mmol,0.41当量)和TEA(3.7g,36.56mmol,2.00当量)于EtOH(10mL,1.00当量)中的溶液在80℃下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3/7)洗脱的硅胶柱上,得到1.63g(21.6%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):412.18[M+H]$^+$

[3345] 步骤3:3-[(2R,3R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯

[3346] 将5-[[(2R,3R)-1-羟基-3-甲氧基丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.62g,3.94mmol,1当量)、Cs_2CO_3(2.6g,7.87mmol,2.00当量)和丙-2-烯酸甲酯(1.7g,19.68mmol,5.00当量)于ACN(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3/7)洗脱的硅胶柱上,得到870mg(44.4%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):498.22[M+H]$^+$

[3347] 步骤4:3-[(2R,3R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯

[3348] 将3-[(2R,3R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯(850mg,1.71mmol,1当量)于DCM(10mL)和TFA(1mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。用乙醇胺将溶液的pH值调节至8。将所得溶液用20mL水稀释并用4×20mL DCM萃取。将有机层合并并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩所得溶液,得到640mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):368.14[M+H]$^+$

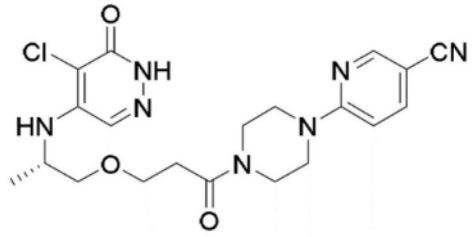
[3349] 步骤5:3-[(2R,3R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸

[3350] 将3-[(2R,3R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯(620mg,1.69mmol,1当量)和$LiOH.H_2O$(354.2mg,8.44mmol,5.00当量)于MeOH(15mL)和水(5mL,277.54mmol,164.43当量)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,用HCl(1M)将溶液的pH值调节至5。用5×25mL DCM萃取所得溶液。将有机层合并并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩所得溶液,得到500mg(84%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):354.12[M+H]$^+$

[3351] 步骤6:6-(4-[3-[(2R,3R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3352] 将3-[(2R,3R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸(200mg,0.57mmol,1当量)、DIPEA(219.5mg,1.70mmol,3.0当量)、Int-A4(127.2mg,0.57mmol,1.00当量)和HATU(322.9mg,0.85mmol,1.5当量)于DMF(4mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将所得溶液通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(58.4mg,19.7%)。LCMS(ESI,m/z):524.51[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ:8.44(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),7.95(s,1H),7.77(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),6.87(dd,J=9.1,0.8Hz,1H),3.99(s,1H),3.87-3.54(m,13H),3.37(s,3H),2.68(t,J=5.9Hz,2H),1.20(d,J=6.2Hz,3H)。

[3353] 实施例597:6-(4-[3-[(2S)-2-[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3354] 

[3355] 步骤1:4-氯-5-[[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基]-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3356] 将Int-A7(3g,10.16mmol,1当量)、TEA(3.1g,30.48mmol,3当量)和(2S)-2-氨基丙-1-醇(2.3g,30.48mmol,3当量)于EtOH(30mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。在浓缩后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到2g(58.95%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):334.13[M+H]$^+$

[3357] 步骤2:(S)-3-(2-(5-氯-6-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氨基)丙氧基)丙酸乙酯

[3358] 将4-氯-5-[[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基]-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(2g,5.99mmol,1当量)、Cs_2CO_3(3.9g,11.98mmol,2当量)和丙-2-烯酸乙酯(6.0g,59.90mmol,10当量)于ACN(30mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。滤出固体。真空浓缩所得混合物,得到2.3g(88.47%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):434.18[M+H]$^+$

[3359] 步骤3:(S)-3-(2-(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基氨基)丙氧基)丙酸乙酯

[3360] 将(S)-3-(2-(5-氯-6-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氨基)丙氧基)丙酸乙酯(5.3g,12.21mmol,1当量)和TFA(6mL,80.78mmol,6.61当量)于DCM(30mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物,得到3.34g呈黄色油状的粗标题化合物。LCMS(ESI,m/z):304.10[M+H]$^+$

[3361] 步骤4:3-[(2S)-2-[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]丙氧基]丙酸

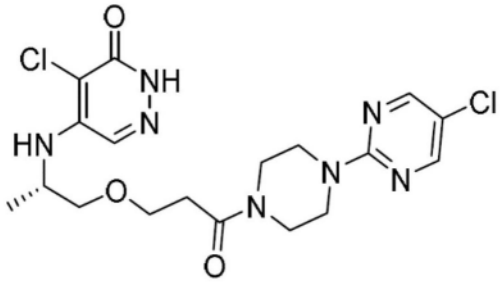
[3362] 将(S)-3-(2-(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基氨基)丙氧基)丙酸乙酯(5.2g,17.12mmol,1当量)、LiOH(3.6g,85.60mmol,5当量)、H_2O(10mL)于MeOH(30mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。用HCl(1M)将溶液的pH值调节至5。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到2.14g(45.34%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):276.07[M+H]$^+$

[3363] 步骤5:6-(4-[3-[(2S)-2-[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3364] 3-[(2S)-2-[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]丙氧基]丙酸(209mg,0.76mmol,1当量)、DIEA(285mg,2.27mmol,3当量)、HATU(275mg,0.76mmol,1当量)、Int-A4(135mg,0.76mmol,1当量)于DMF(1mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。添加2-氨基乙-1-醇(0.2mL)并在室温下搅拌2小时。将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(121.1mg,35.45%)。LCMS(ESI,m/z):446.15[M+H]$^+$,^{1}H NMR(DMSO-d_6,300MHz)δ:8.51(d,J=2.3Hz,1H),7.90-7.86(m,2H),6.92(dd,J=9.2,0.8Hz,1H),6.01(d,J=9.0Hz,1H),4.10-4.01(m,1H),3.72-3.62(m,6H),3.56-3.54(ddd,J=12.9,7.1,4.1Hz,4H),3.47-3.39(m,2H),2.63-2.49(t,J=6.5Hz,2H),1.15(d,J=6.5Hz,

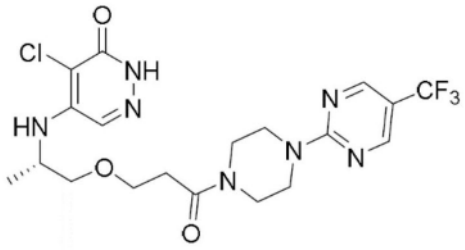
3H)。

[3365] 实施例598:4-氯-5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙-2-基]氨基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3366] 

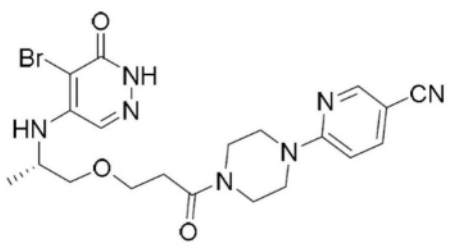
[3367] 将含3-[(2S)-2-[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]丙氧基]丙酸(198mg,0.72mmol,1当量)、DIEA(491mg,3.80mmol,5当量)、HATU(275mg,0.72mmol,1当量)的DMF(0.5mL)和Int-A3(199mg,1.00mmol,1当量)于DMF(0.5mL)中的溶液在室温下搅拌0.5小时。通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(171.8mg,52.32%)。LCMS(ESI,m/z):456.05$[M+H]^+$,^1H NMR(DMSO-d_6,300MHz)δ:12.48(s,1H),8.44(s,2H),7.87(s,1H),6.02(d,J=9.1Hz,1H),4.09-4.00(dt,J=15.3,6.5Hz,1H),3.70-3.61(m,6H),3.53-3.45(m,6H),2.59-2.51(t,J=6.5Hz,2H),1.16(d,J=6.5Hz,3H)。

[3368] 实施例599:(S)-4-氯-5-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基氨基)哒嗪-3(2H)-酮

[3369] 

[3370] 将3-[(2S)-2-[(5-氯-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]丙氧基]丙酸(200mg,0.73mmol,1当量)、HATU(413.8mg,1.09mmol,1.5当量)、DIEA(281.3mg,2.18mmol,3当量)、Int-A2(202.1mg,0.87mmol,1.2当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(174.6mg,49.13%)。LCMS(ESI,m/z):490.25$[M+H]^+$,^{1}HNMR(甲醇-d_4,300MHz)δ:8.60(d,J=0.9Hz,2H),7.92(s,1H),4.09(q,J=7.0,4.2Hz,1H),3.98-3.87(m,4H),3.85-3.73(m,2H),3.70-3.61(m,5H),3.52(dd,J=9.7,7.5Hz,1H),2.69(t,J=5.9Hz,2H),1.27(d,J=6.6Hz,3H)。

[3371] 实施例600:6-(4-[3-[(2S)-2-[(5-溴-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3372] 

[3373] 步骤1:4-溴-5-[[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基]-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]

甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3374] 将Int-A8(6g,15.62mmol,1当量)、(2S)-2-氨基丙-1-醇(3519.5mg,46.86mmol,3.00当量)和TEA(4741.5mg,46.86mmol,3当量)于EtOH(50mL)中的溶液在80℃下搅拌4小时。真空浓缩所得溶液并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到4.2g(71.07%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):378.08[M+H]$^+$

[3375] 步骤2:3-[(2S)-2-[(5-溴-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]丙氧基]丙酸叔丁酯

[3376] 将4-溴-5-[[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基]-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(4.1g,10.84mmol,1当量)、Cs_2CO_3(7061.7mg,21.67mmol,2当量)和丙-2-烯酸叔丁酯(13889.6mg,108.37mmol,10当量)于ACN(80mL)中的溶液在40℃下搅拌1.5小时。滤出固体并且真空浓缩所得溶液。将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到4.2g(76.4%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):506.17[M+H]$^+$

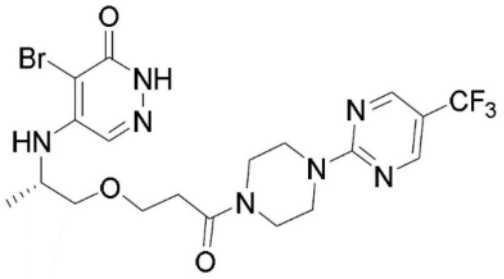
[3377] 步骤3:3-[(2S)-2-[(5-溴-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]丙氧基]丙酸

[3378] 将3-[(2S)-2-[(5-溴-6-氧代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]丙氧基]丙酸叔丁酯(2.7g,5.33mmol,1当量)和TFA(6mL)于DCM(30mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。真空浓缩所得溶液,并且通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到2g呈粗制黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):320.02[M+H]$^+$

[3379] 步骤4:6-(4-[3-[(2S)-2-[(5-溴-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]丙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3380] 将3-[(2S)-2-[(5-溴-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]丙氧基]丙酸(200mg,0.62mmol,1当量)、HOBT(126.6mg,0.94mmol,1.5当量)、EDCI(179.6mg,0.94mmol,1.5当量)、DIPEA(242.2mg,1.87mmol,3.0当量)和Int-A4(117.6mg,0.62mmol,1.00当量)于DMF(4mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将所得溶液通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。在浓缩后,通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(36.1mg,11.78%)。LCMS(ESI,m/z):492.10[M+H]+,^{1}HNMR(DMSO-d_6,300MHz)δ12.50(s,1H),8.51(d,J=1.8Hz,1H),7.90(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),7.79(s,1H),6.93(d,J=9.0Hz,1H),5.77(d,J=9.3Hz,1H),4.10-4.01(m,1H),3.73-3.44(m,12H),2.60(t,J=6.4Hz,2H),1.16(d,J=6.5Hz,3H)。

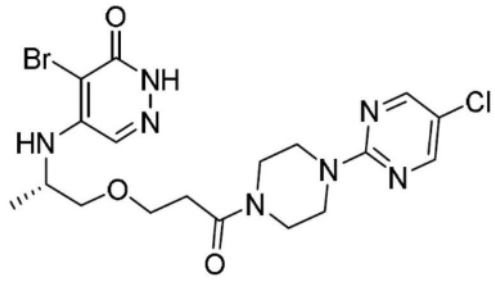
[3381] 实施例601:4-溴-5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3382] 

[3383] 将3-[(2S)-2-[(5-溴-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]丙氧基]丙酸(200mg,0.62mmol,1当量)、HOBT(126.6mg,0.94mmol,1.5当量)、EDCI(179.6mg,0.94mmol,1.5当量)、DIPEA(242.2mg,1.87mmol,3.0当量)和Int-A2(144.4mg,0.62mmol,1.00当量)于DMF

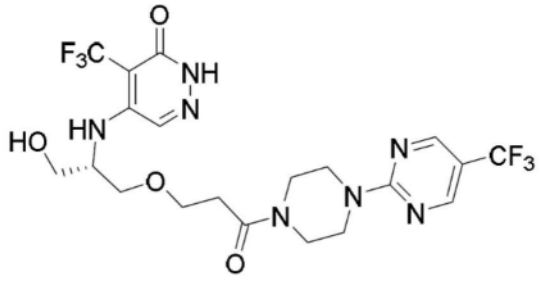
(4mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将所得溶液通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。在浓缩后,通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(14.9mg,4.46%)。LCMS(ESI,m/z):536.10[M+H]+,^{1}H NMR(DMSO-d_6,300MHz)δ12.50(s,1H),8.73(d,J=0.6Hz,2H),7.79(s,1H),5.76(d,J=9.3Hz,1H),4.12-4.01(m,1H),3.87-3.47(m,12H),2.60(t,J=6.5Hz,2H),1.16(d,J=6.5Hz,3H)。

[3384] 实施例602:4-溴-5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3385] 

[3386] 将3-[(2S)-2-[(5-溴-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基]丙氧基]丙酸(200mg,0.62mmol,1当量)、HOB\T(126.6mg,0.94mmol,1.5当量)、EDCI(179.6mg,0.94mmol,1.5当量)、DIPEA(242.2mg,1.87mmol,3.0当量)和Int-A3(124.1mg,0.62mmol,1.00当量)于DMF(4mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将所得溶液通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。在浓缩后,通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(15.3mg,4.89%)。LCMS(ESI,m/z):500.05[M+H]+,^{1}HNMR(DMSO-d_6,300MHz)δ12.48(s,1H),8.45(s,2H),7.78(s,1H),5.75(d,J=9.0Hz,1H),4.10-4.01(m,1H),3.71-3.47(m,12H),2.60(t,J=6.5Hz,2H),1.17(d,J=6.5Hz,3H)。

[3387] 实施例603:5-[[(2S)-1-羟基-3-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3388] 

[3389] 步骤1:(4R)-4-(羟甲基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑啶-3-甲酸叔丁酯

[3390] 将(4S)-2,2-二甲基-1,3-噁唑啶-3,4-二甲酸3-叔丁酯4-甲酯(10g,38.565mmol,1.00当量)、$NaBH_4$(2.92g,77.130mmol,2.00当量)、MeOH(30mL)和$CaCl_2$(12.84g,115.695mmol,3.00当量)于THF(150mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。反应物通过添加30mL水淬灭,用3×100mL EtOAc萃取,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到9.38g呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):232.15[M+H]+。

[3391] 步骤2:(4R)-4-[(3-甲氧基-3-氧代丙氧基)甲基]-2,2-二甲基-1,3-噁唑啶-3-甲酸叔丁酯

[3392] 将(4R)-4-(羟甲基)-2-甲基-1,3-噁唑啶-3-甲酸叔丁酯(9.38g,43.17mmol,1.00当量)、Cs_2CO_3(28.1g,86.24mmol,2.00当量)和丙-2-烯酸甲酯(18.6g,216.05mmol,5.00当

量)于ACN(80mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。滤出固体并且真空浓缩残余物,得到9.92g呈粗制黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):318.18[M+H]$^+$

[3393] 步骤3:3-[[(4R)-2,2-二甲基-1,3-噁唑啶-4-基]甲氧基]丙酸甲酯

[3394] 将(4R)-4-[(3-甲氧基-3-氧代丙氧基)甲基]-2,2-二甲基-1,3-噁唑啶-3-甲酸叔丁酯(9.92g,31.26mmol,1.00当量)于HCl/二噁烷(100mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。浓缩所得混合物,得到9.6g呈粗制黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):218.14[M+H]$^+$。

[3395] 步骤4:3-[(2S)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸甲酯

[3396] 将3-[[(4R)-2,2-二甲基-1,3-噁唑啶-4-基]甲氧基]丙酸甲酯(9.6g,44.19mmol,1.00当量)、DIPEA(11421.4mg,88.37mmol,2.00当量)、Int-A6(14527.8mg,44.19mmol,1.00当量)于IPA(80mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(2:3)洗脱的硅胶柱上,得到5.5g(26.51%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):LCMS(ESI,m/z):470.10[M+H]$^+$。

[3397] 步骤5:3-[(2S)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸甲酯

[3398] 将3-[(2S)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸甲酯(5.5g,11.71mmol,1.00当量)和TFA(5mL)于DCM(25mL)中的溶液在室温下搅拌40分钟。浓缩所得混合物,得到570mg(14.34%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):340.00[M+H]$^+$。

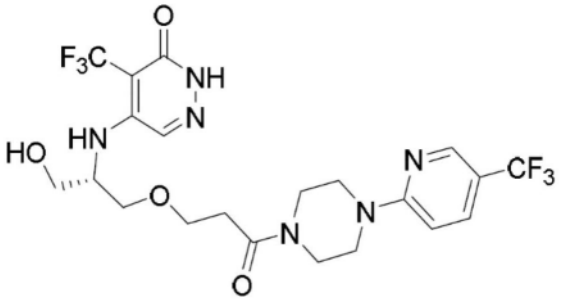
[3399] 步骤6:甲基3-[(2S)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸

[3400] 将3-[(2S)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丙酸甲酯(570mg,1.68mmol,1.00当量)、LiOH(120.70mg,5.04mmol,3.00当量)和H_2O(3mL)于THF(15mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。将混合物用5mL水稀释,并用10mL EtOAc萃取。合并水层,用HCl(1M)将pH调节至4,并真空浓缩,得到380mg(69.54%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):326.09[M+H]+。

[3401] 步骤7:5-[[(2S)-1-羟基-3-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

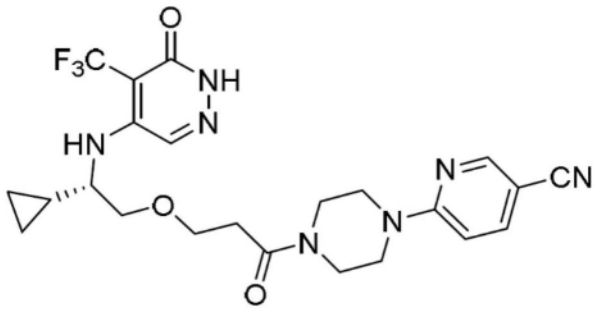
[3402] 将3-(3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸(100mg,0.31mmol,1当量)、DIPEA(80mg,0.62mmol,2.00当量)、EDCl(89.8mg,0.47mmol,1.50当量)、HOBt(62.8mg,0.47mmol,1.50当量)和Int-A2(69.4mg,0.37mmol,1.20当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(28.1mg,16.94%)。LCMS(ESI,m/z):540.30[M+H]+,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.61(d,J=0.8Hz,2H),7.98(s,1H),4.09(d,J=5.7Hz,1H),3.99-3.92(m,4H),3.84(dd,J=5.2,3Hz,2H),3.79-3.62(m,8H),2.72(d,J=5.9Hz,2H)。

[3403] 实施例604:5-[[(2S)-1-羟基-3-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3404] 

[3405] 将3-(3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基)丙酸(100mg,0.31mmol,1当量)、DIEA(80mg,0.62mmol,2.00当量)、EDCl(89.8mg,0.47mmol,1.50当量)、HOBt(62.8mg,0.47mmol,1.50当量)和Int-A18(69.4mg,0.37mmol,1.20当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(27.9mg,16.85%)。LCMS(ESI,m/z):539.30[M+H]+,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.38(s,1H),7.98(s,1H),7.77(dd,J=9.0,2.6Hz,1H),6.91(d,J=9.0Hz,1H),4.14-4.04(m,1H),3.89-3.78(m,2H),3.78-3.63(m,12H),2.71(d,J=6.0Hz,2H)。

[3406] 实施例605:(S)-6-[4-[3-[2-环丙基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基]烟碱腈

[3407] 

[3408] 步骤1:5-[[(1S)-1-环丙基-2-羟乙基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3409] 将(2S)-2-氨基-2-环丙基乙-1-醇盐酸盐(1g,7.27mmol,1当量)、Int-A6(2.45g,7.45mmol,1.03当量)和TEA(1.7mL)于EtOH(15mL)中的溶液在60℃下搅拌过夜。将所得溶液用200mL EtOAc稀释并用50mL NH_4Cl和50mL盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:2)的硅胶柱上,得到2.2g(76.94%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):394.18[M+H]$^+$。

[3410] 步骤2:3-[(2S)-2-环丙基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基]丙酸乙酯

[3411] 将5-[[(1S)-1-环丙基-2-羟乙基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(2.1g,5.34mmol,1当量)、丙-2-烯酸乙酯(0.8mL)和Cs_2CO_3(2g,6.14mmol,1.15当量)于ACN(15mL)中的溶液在35℃下搅拌过夜。滤出固体。浓缩所得混合物。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:1)的硅胶柱上。这产生580mg(粗制)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):494.23[M+H]$^+$

[3412] 步骤3:3-[(2S)-2-环丙基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨

基]乙氧基]丙酸乙酯

[3413] 将3-[(2S)-2-环丙基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基]丙酸乙酯(550mg,1.11mmol,1当量)于HCl/二噁烷(20mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。浓缩所得混合物。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到300mg(74.10%)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):364.15[M+H]$^+$。

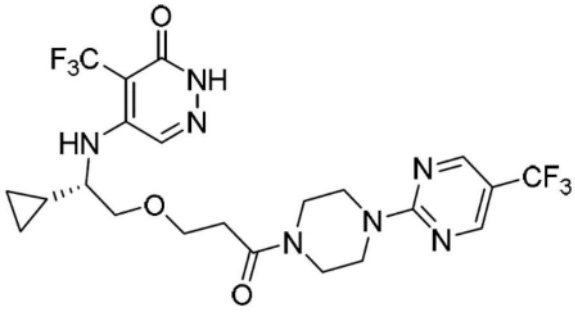
[3414] 步骤4:3-[(2S)-2-环丙基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基]丙酸

[3415] 向3-[(2S)-2-环丙基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基]丙酸乙酯(300mg,0.83mmol,1当量)于THF(9mL)和H_2O(3mL)中的搅拌溶液中添加LiOH·H_2O(140mg,3.5mmol,4.21当量)。将所得溶液在室温下搅拌5小时。用HCl(1M)将溶液的pH值调节至1。浓缩所得混合物,得到260mg(粗制)呈固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):336.12[M+H]$^+$。

[3416] 步骤5:(S)-6-[4-[3-[2环丙基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基]丙酰基]哌嗪-1-基]烟碱腈

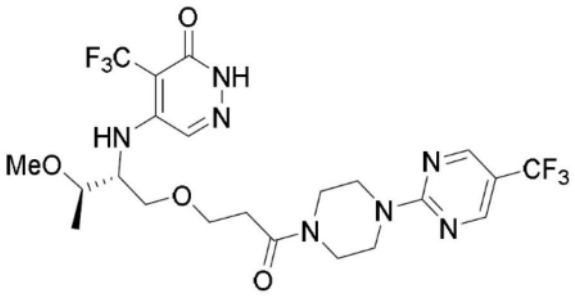
[3417] 向3-[(2S)-2-环丙基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基]丙酸(130mg,0.39mmol,1.00当量)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加Int-A4(80mg,0.43mmol,1.09当量)、DIPEA(0.5mL)和HATU(180mg,0.47mmol,1.2当量)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(75.9mg,39%)。LCMS(ESI,m/z):506.25[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.40(s,1H),8.51(d,J=2.3Hz,1H),7.97-7.81(m,2H),6.92(d,J=9.1Hz,1H),6.50-6.37(m,1H),3.74-3.49(m,13H),2.57(t,J=6.4Hz,2H),1.12-1.00(m,1H),0.53-0.39(m,2H),0.37-0.27(m,2H)。

[3418] 实施例606:(S)-5-[(1-环丙基-2-[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]丙氧基]-乙基]氨基]-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3419] 

[3420] 向3-[(2S)-2-环丙基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]乙氧基]丙酸(130mg,0.39mmol,1.00当量)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加Int-A2(80mg,0.43mmol,1.09当量)、DIPEA(0.5mL)和HATU(180mg,0.47mmol,1.2当量)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(79.3mg,37%)。LCMS(ESI,m/z):550.25[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.40(s,1H),8.73(s,2H),7.88(s,1H),6.51-6.38(m,1H),3.94-3.44(m,13H),2.58(t,J=6.5Hz,2H),1.15-1.01(m,1H),0.55-0.40(m,2H),0.38-0.25(m,2H)。

[3421] 实施例607:5-[[(2R,3R)-3-甲氧基-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3422] 

[3423] 步骤1:(2R,3R)-2-氨基-3-甲氧基丁-1-醇

[3424] 将(2S,3R)-2-氨基-3-甲氧基丁酸(1g,7.51mmol,1当量)、二硼烷(15.0mL,1M,2当量)于THF(15mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。然后通过添加15mL甲醇淬灭反应物。将所得混合物浓缩,用15mL水稀释并用2×30ml DCM洗涤。将有机层合并并经Na_2SO_4干燥。浓缩所得混合物,得到2.2g(粗制)呈无色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):120.09$[M+H]^+$

[3425] 步骤2:5-[[(2R,3R)-1-羟基-3-甲氧基丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3426] 将(2R,3R)-2-氨基-3-甲氧基丁-1-醇(2.18g,18.29mmol,1当量)、Int-A6(2.46g,7.48mmol,0.41当量)和TEA(3.7g,36.56mmol,2.00当量)于乙醇(10mL,1.00当量)中的溶液在80℃下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3/7)洗脱的硅胶柱上,得到1.63g(21.6%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):412.18$[M+H]^+$

[3427] 步骤3:3-[(2R,3R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯

[3428] 将5-[[(2R,3R)-1-羟基-3-甲氧基丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1.62g,3.94mmol,1当量)、Cs_2CO_3(2.6g,7.87mmol,2.00当量)、丙-2-烯酸甲酯(1.7g,19.68mmol,5.00当量)于ACN(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(3/7)洗脱的硅胶柱上,得到870mg(44.4%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):498.22$[M+H]^+$

[3429] 步骤4:3-[(2R,3R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯

[3430] 将3-[(2R,3R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯(850mg,1.71mmol,1当量)于DCM(10mL)和TFA(1mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。用乙醇胺将溶液的pH值调节至8。将所得溶液用20mL水稀释并且用4×20mL DCM萃取。将有机层合并并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩所得溶液,得到640mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):368.14$[M+H]^+$

[3431] 步骤5:3-[(2R,3R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸

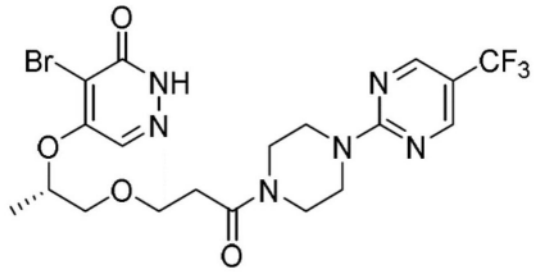
[3432] 将3-[(2R,3R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯(620mg,1.69mmol,1当量)、$LiOH.H_20$(354.2mg,8.44mmol,5.00当量)于甲醇(15mL)和水(5mL,277.54mmol,164.43当量)中的溶液在室温下搅拌1小时。在浓缩后,用

HCl(1M)将溶液的pH值调节至5。用5×25mL DCM萃取所得溶液。将有机层合并并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩所得溶液,得到500mg(84%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS(ESI,m/z):354.12$[M+H]^+$

[3433] 步骤6:5-[[(2R,3R)-3-甲氧基-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3434] 将3-[(2R,3R)-3-甲氧基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸(100mg,0.28mmol,1当量)、DIPEA(109.7mg,0.85mmol,3当量)、Int-A2(76.0mg,0.28mmol,1当量)、HATU(161.4mg,0.42mmol,1.5当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将所得溶液通过用H_2O/ACN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(44.5mg,27.70%)。LCMS(ESI,m/z):568.47$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:12.49(s,1H),8.74(d,J=0.9Hz,2H),7.91(s,1H),6.01(dd,J=9.3,4.8Hz,1H),4.07(d,J=7.3Hz,1H),3.83(dt,J=19.5,5.5Hz,4H),3.70(tt,J=9.3,4.8Hz,2H),3.54(ddt,J=12.8,6.3,3.6Hz,7H),3.27(s,3H),2.60(t,J=6.4Hz,2H),1.11(d,J=6.3Hz,3H)。

[3435] 实施例608:4-溴-5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3436] 

[3437] 步骤1:1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

[3438] 将Int-A2(5g)、丙-2-烯酸丙-2-烯酰酯(3g)和TEA(6.7g)于DCM(80mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。减压浓缩所得溶液,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(38:62)洗脱的硅胶柱上,得到4.2g呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$287.10。

[3439] 步骤2:3-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙氧基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-1-酮

[3440] 将1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(Int-A21;1g,3.49mmol,1当量)、Cs_2CO_3(3.4g,10.44mmol,2.99当量)和(2S)-2-(苯甲氧基)丙-1-醇(1.74g,0.01mmol)于ACN(50mL)中的溶液在80℃下搅拌36小时。滤出固体,然后真空浓缩所得溶液。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱上,得到480mg(30%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$453.20。

[3441] 步骤3:3-[(2S)-2-羟基丙氧基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-1-酮

[3442] 将3-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙氧基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-1-酮(460mg,1.02mmol,1当量)于DCM(10mL)中的溶液在0℃下搅拌10分钟。然后添加含BCl_3的DCM(3mL,3.0当量)并且将所得溶液在0℃下再搅拌3小时。真空浓缩所得溶液并且通过快速制备型HPLC在以下条件(IntelFlash-1)下纯化:柱,C18硅胶;流动相,ACN:H_2O=5:

95增加至ACN:H_2O=47:53,在25分钟内;检测器,UV 254nm。通过减压浓缩获得标题化合物,得到190mg(52%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$363.16。

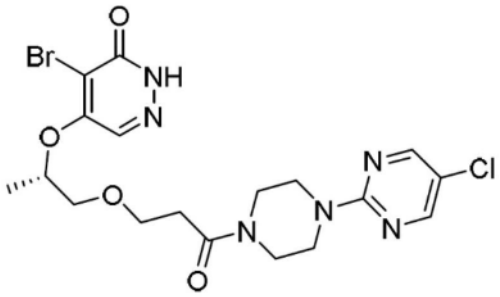
[3443] 步骤4:4-溴-5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氧基]-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3444] 将3-[(2S)-2-羟基丙氧基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-1-酮(170mg,0.47mmol,1当量)、ACN(8mL,152.20mmol,324.41当量)、Cs_2CO_3(458mg,1.41mmol,3.00当量)和Int-A8(538mg,1.40mmol,2.99当量)的溶液在80℃下搅拌10小时。滤出固体,然后将残余物施加至用EtOAc/石油醚(2:3)洗脱的硅胶柱上,得到150mg(48%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$665.17$[M+H]^+$,667.17$[M+H]^+$。

[3445] 步骤5:4-溴-5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3446] 将4-溴-5-[[(2S)-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丙-2-基]氧基]-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(120mg,0.18mmol,1当量)、DCM(3mL)和TFA(0.6mL,8.08mmol,44.80当量)的溶液在室温下搅拌1.5小时。真空浓缩所得混合物并且通过快速制备型HPLC纯化。通过手性制备型HPLC进一步纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(10.8mg,11%)。LCMS:$[M+H]^+$535.10,537.10。^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.58(s,2H),8.05(s,1H),5.02(td,J=6.6,3.2Hz,1H),3.89(q,J=5.6,5.2Hz,4H),3.83-3.70(m,1H),3.74-3.57(m,7H),2.65(t,J=5.9Hz,2H),1.36(d,J=6.3Hz,3H)。

[3447] 实施例609:4-溴-5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙-2-基]氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3448] 

[3449] 步骤1:3-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙氧基]-1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮

[3450] 将1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]丁-3-烯-1-酮(1g,3.75mmol,1当量)、(2S)-2-(苯甲氧基)丙-1-醇(1.2g,7.50mmol,2.0当量)和Cs_2CO_3(2.4g,7.50mmol,2.0当量)于ACN(10mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。滤出固体并且浓缩所得混合物。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(2:3)的硅胶柱上,得到894mg(57%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$419.20。

[3451] 步骤2:1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-[(2S)-2-羟基丙氧基]丙-1-酮

[3452] 在0℃下向3-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙氧基]-1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮(874mg,2.09mmol,1当量)于DCM(3mL)中的溶液中添加BCl_3(10mL)。在0℃下搅拌所得溶液1小时并且真空浓缩所得溶液。将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯

化,得到1.04g(53%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$329.15。

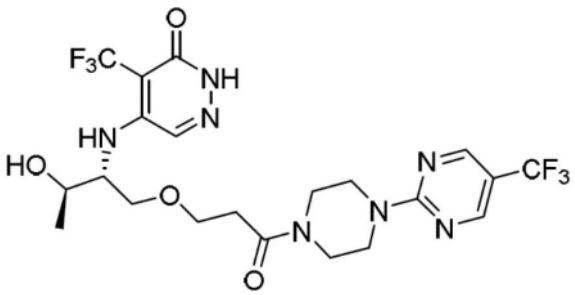
[3453] 步骤3:4-溴-5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙-2-基]氧基]-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3454] 将1-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-[(2S)-2-羟基丙氧基]丙-1-酮(406mg,1.23mmol,1当量)、Int-A8(948.7mg,2.47mmol,2.0当量)和Cs_2CO_3(804.6mg,2.47mmol,2.0当量)于ACN(10mL)中的溶液在60℃下搅拌8小时。滤出所得固体并且浓缩所得混合物。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:1)的硅胶柱上,得到260mg(33%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$631.14,633.14。

[3455] 步骤4:4-溴-5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙-2-基]氧基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3456] 将4-溴-5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙氧基]丙-2-基]氧基]-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(260mg,0.41mmol,1当量)、DCM(10L)和TFA(2mL)的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得溶液并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(39.9mg,19%)。LCMS:[M+H]$^+$500.95,502.95。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ8.32(s,2H),8.06(s,1H),5.03(td,J=6.6,3.3Hz,1H),3.93-3.57(m,12H),2.66(t,J=5.9Hz,2H),1.38(d,J=6.3Hz,3H)。

[3457] 实施例610:5-[[(2R,3R)-3-羟基-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3458] 

[3459] 步骤1:(2S,3R)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁酸

[3460] 将(2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸(1190mg,9.99mmol,1当量)、TEA(2021.8mg,19.98mmol,2当量)和Int-A6(3284.6mg,9.99mmol,1当量)于EtOH(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在减压浓缩后,通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化粗物质,得到900mg(22%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$411.45。

[3461] 步骤2:5-[[(2R,3R)-1,3-二羟基丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3462] 将(2S,3R)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁酸(900mg,2.19mmol,1当量)于BH_3-THF(10mL)中的溶液在0℃下搅拌2小时。然后通过添加100mL水/冰淬灭反应物并用3×100mL EtOAc萃取所得溶液。浓缩有机层,然后将所得溶液通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到776mg(89%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$397.47。

[3463] 步骤3:3-[(2R,3R)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯

[3464] 将5-[[(2R,3R)-1,3-二羟基丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(776mg,1.95mmol,1当量)、Cs_2CO_3(1272.2mg,3.90mmol,2.0当量)、丙-2-烯酸甲酯(336.2mg,3.90mmol,2.0当量)和ACN(10mL)的溶液在室温下搅拌1小时。滤出固体并且真空浓缩所得溶液。通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化所得溶液,得到450mg(48%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$483.55。

[3465] 步骤4:3-[(2R,3R)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯

[3466] 将3-[(2R,3R)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯(450mg,0.93mmol,1当量)和TFA(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得溶液,得到650mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$353.29。

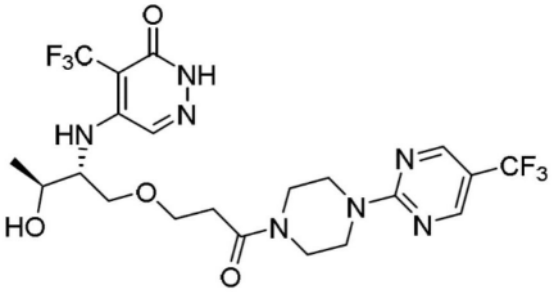
[3467] 步骤5:3-[(2R,3R)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸

[3468] 将3-[(2R,3R)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯(650mg,1.84mmol,1当量)、LiOH(220.3mg,9.20mmol,5.0当量)于H_2O(1mL):MeOH(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。用HCl(1M)将溶液的pH值调节至2,然后将所得溶液通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到120mg(19%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$339.27。

[3469] 步骤6:5-[[(2R,3R)-3-羟基-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3470] 将3-[(2R,3R)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸(120mg,0.35mmol,1当量)、HATU(134.5mg,0.35mmol,1.0当量)、Int-A2(82.1mg,0.35mmol,1当量)和DIPEA(91.4mg,0.71mmol,2.0当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后将所得溶液通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(56.7mg,29%)。LCMS:$[M+H]^+$554.25。^1H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.62(s,2H),7.96(s,1H),4.08-3.80(m,6H),3.85-3.80(m,2H),3.79-3.55(m,6H),2.70(t,J=5.9Hz,2H),1.21(d,J=6.3Hz,3H)。

[3471] 实施例611:5-[[(2R,3S)-3-羟基-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3472] 

[3473] 步骤1:(2S,3S)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁酸

[3474] 将(2S,3S)-2-氨基-3-羟基丁酸(2.38g,0.02mmol,1当量)、TEA(4.0g,0.04mmol,2当量)、Int-A6(6.6g,0.02mmol,1当量)于EtOH(50mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在减压

浓缩后,通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化粗残余物,得到2.1g(26%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$411.45。

[3475] 步骤2:5-[[(2R,3S)-1,3-二羟基丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3476] 将(2S,3S)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁酸(2g,4.86mmol,1当量)于BH_3-THF(50mL)中的溶液在0℃下搅拌2小时。然后通过添加100mL水/冰淬灭反应物并且用3×100mL EtOAc萃取所得溶液。减压浓缩有机层,然后将所得溶液通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到1.5g(78%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$397.47。

[3477] 步骤3:3-[(2R,3S)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯

[3478] 将5-[[(2R,3S)-1,3-二羟基丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1500mg,3.774mmol,1当量)、Cs_2CO_3(2459.20mg,7.548mmol,2.0当量)和丙-2-烯酸甲酯(487.34mg,5.661mmol,1.5当量)于MeCN(50mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。滤出固体并且真空浓缩所得溶液,得到粗产物,将其通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到720mg(39%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$483.55。

[3479] 步骤4:3-[(2R,3S)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯

[3480] 将3-[(2R,3S)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯(720mg,1.489mmol,1当量)和TFA(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得溶液,得到1g呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$353.29。

[3481] 步骤5:3-[(2R,3S)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸

[3482] 将3-[(2R,3S)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸甲酯(1000mg,2.830mmol,1当量)和LiOH(338.92mg,14.152mmol,5当量)于H_2O(1mL)/MeOH(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。用HCl(1M)将溶液的pH值调节至2,然后通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化粗产物,得到190mg(20%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$339.27。

[3483] 步骤6:5-[[(2R,3S)-3-羟基-1-(3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙氧基)丁-2-基]氨基]-4-(三氟甲基)-2,3-二氢哒嗪-3-酮

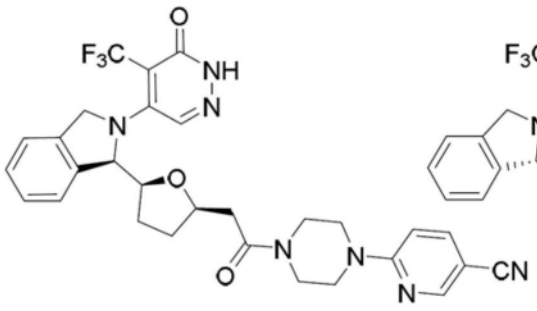
[3484] 将3-[(2R,3S)-3-羟基-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丁氧基]丙酸(120mg,0.35mmol,1当量)、HATU(134.5mg,0.35mmol,1.0当量)、Int-A2(82.1mg,0.35mmol,1当量)和DIPEA(91.4mg,0.71mmol,2.0当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化粗产物。通过制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(32mg,16%)。LCMS:$[M+H]^+$554.25。^1H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.61(s,2H),7.99(s,1H),4.08-3.91(m,6H),3.97-3.79(m,3H),3.79-3.59(m,5H),2.69(t,J=5.9Hz,2H),1.24(d,J=6.4Hz,3H)。

[3485] 实施例612异构体A:6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

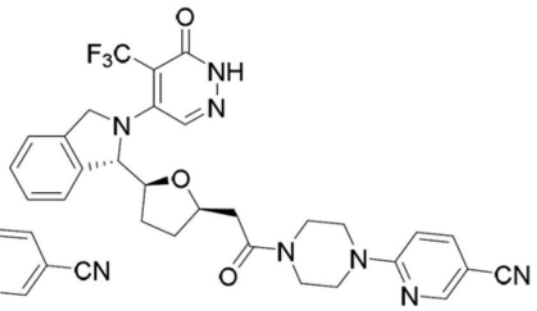
[3486] 实施例612异构体B:6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

[3487] 实施例612异构体C:6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和

[3488] 实施例612异构体D:6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

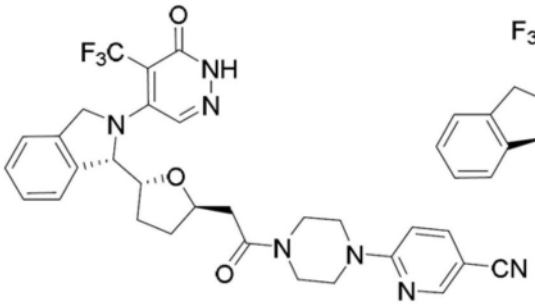


实施例 612
异构体 A

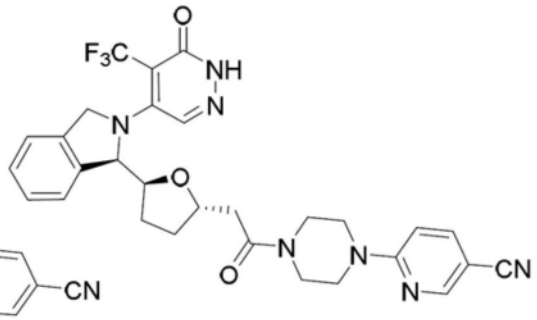


实施例 612
异构体 B

[3489]



实施例 612
异构体 C



实施例 612
异构体 D

[3490] 步骤1:1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯

[3491] 将2-[(叔丁氧基)羰基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酸(3.6g,13.67mmol,1当量)和B_2H_6/THF(27mL)于THF(40mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。将所得溶液通过添加30mL NH_4Cl溶液淬灭并用3×50mL EtOAc萃取。将有机层合并并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩反应混合物,得到3.9g呈棕色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$250.14。

[3492] 步骤2:1-甲酰基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯

[3493] 将1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(3.9g,15.64mmol,1当量)和戴斯-马丁(10.1g,23.81mmol,1.52当量)于DCM(40mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。然后

通过添加40mL Na_2SO_3/H_2O淬灭反应物。将所得溶液用3×50mL DCM萃取并且将有机层合并，并用2×50mL $NaHCO_3$洗涤。将有机层合并并经Na_2SO_4干燥并减压浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/9)洗脱的硅胶柱上,得到830mg(21％)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$248.12。

[3494] 步骤3:1-(1-羟基戊-4-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯

[3495] 将1-甲酰基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(830mg,3.36mmol,1当量)、溴(丁-3-烯-1-基)镁(5.0mL,5.00mmol,1.49当量)于THF(20mL)中的溶液在氮气气氛下在室温下搅拌1小时。将所得溶液通过添加20mL水淬灭并用3×30mL EtOAc萃取。真空浓缩所得混合物,得到945mg(93％)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$304.18。

[3496] 步骤4:1-[(4Z)-1-羟基-6-甲氧基-6-氧代己-4-烯-1-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯

[3497] 将1-(1-羟基戊-4-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(945mg,3.11mmol,1当量)、丙-2-烯酸甲酯(1340.7mg,15.57mmol,5.00当量)和Grubbs第2代催化剂(26.4mg,0.03mmol,0.01当量)于DCM(25mL)中的溶液在氮气气氛下在45℃下搅拌1.5小时。真空浓缩反应混合物并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/9)洗脱的硅胶柱上,得到930mg(83％)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$362.19。

[3498] 步骤5:1-[5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)氧杂环戊-2-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯

[3499] 将1-[(4Z)-1-羟基-6-甲氧基-6-氧代己-4-烯-1-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(930mg,2.57mmol,1当量)和氢化钠(185.2mg,7.72mmol,3.00当量)于THF(20mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。然后通过添加水来淬灭反应物并用4×50mL EtOAc萃取所得溶液,并且将有机层合并并真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(15/85)洗脱的硅胶柱上,得到630mg(68％)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$362.19。

[3500] 步骤6:2-(5-[2-[(叔丁氧基)羰基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]氧杂环戊-2-基)乙酸

[3501] 将1-[5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)氧杂环戊-2-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(610mg,1.69mmol,1当量)和$LiOH\cdot H_2O$(354.1mg,8.44mmol,5.00当量)于MeOH(15mL)和水(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。浓缩所得混合物并且用HCl(1M)将溶液的pH调节至6并用5×30mL DCM萃取。将有机层合并并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩所得混合物,得到520mg(89％)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$348.17。

[3502] 步骤7:1-(5-[2-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯

[3503] 将2-(5-[2-[(叔丁氧基)羰基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]氧杂环戊-2-基)乙酸(500mg,1.44mmol,1当量)、DIPEA(558.0mg,4.32mmol,3.00当量)、Int-A4(323.4mg,1.44mmol,1当量)、HATU(820.9mg,2.16mmol,1.5当量)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到670mg(90％)呈灰白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$518.27。

[3504] 步骤8:6-(4-[2-[5-(2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈盐酸盐

[3505] 将1-(5-[2-[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基]氧杂环戊-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(620mg,1.20mmol,1当量)于HCl/二噁烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。真空浓缩所得混合物,得到520mg(96%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$418.22。

[3506] 步骤9:6-[4-[2-(5-[2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]氧杂环戊-2-基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈

[3507] 将6-(4-[2-[5-(2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基)氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈盐酸盐(520mg,1.15mmol,1当量)、Int-A6(376.6mg,1.15mmol,1当量)和TEA(231.8mg,2.29mmol,2当量)于EtOH(20mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。真空浓缩反应混合物并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(6/4)洗脱的硅胶柱上,得到730mg(90%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$710.30。

[3508] 步骤10:6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈、6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈、6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[(1S)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈和6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[(1R)-2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]氧杂环戊-2-基]乙酰基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲腈

[3509] 将6-[4-[2-(5-[2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]氧杂环戊-2-基)乙酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(710mg,1.00mmol,1当量)于TFA(2mL)和DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌1.5小时。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(Chiralpak Cellulose-SB,3μm,0.46×15cm柱,以MtBE(0.1%DEA):EtOH=80:20的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,得到呈白色固体状并且具有任意指定的立体化学的标题化合物。

[3510] 实施例612异构体A:LCMS:$[M+H]^+$580.57,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.48(s,1H),8.52(d,J=2.3Hz,1H),8.29(s,1H),7.89(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.44-7.36(m,2H),7.36-7.30(m,2H),6.93(d,J=9.3Hz,1H),5.91-5.89(d,J=5.8Hz,1H),5.05-5.02(m,1H),4.45(d,J=14.7Hz,1H),4.17(p,J=6.4Hz,1H),3.99(q,J=6.8Hz,1H),3.69-3.68(m,4H),3.63-3.53(m,4H),2.69(dd,J=15.3,6.0Hz,1H),2.43(dd,J=15.4,6.8Hz,1H),2.10-1.94(m,1H),1.88(dq,J=13.8,7.0,6.6Hz,1H),1.71(dq,J=15.5,7.8Hz,1H),1.56-1.43(m,1H)。tR=4.821min

[3511] 实施例612异构体B:LCMS:$[M+H]^+$580.57$[M+H]^+$,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.45(s,1H),8.50(d,J=2.3Hz,1H),8.24(s,1H),7.87(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.43-7.33(m,2H),7.32-7.22(m,2H),6.89(d,J=9.1Hz,1H),5.90(d,J=6.0Hz,1H),5.01(d,J=14.8Hz,1H),4.43(d,J=14.8Hz,1H),4.25(t,J=7.2Hz,1H),4.13(q,J=6.7Hz,1H),3.65-3.62(m,2H),3.34-3.28(m,6H),2.72-2.62(m,1H),2.41(dd,J=14.9,5.7Hz,1H),2.07-2.05(m,

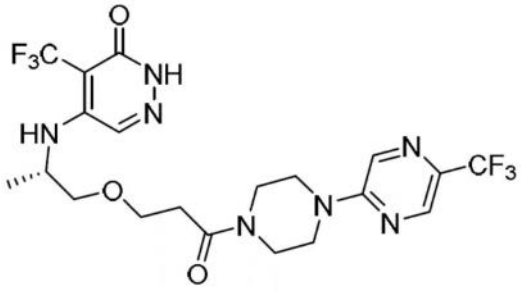
1H),1.98(s,1H),1.76(p,J=8.8Hz,1H),1.56-1.43(m,1H)。tR=6.334min。

[3512] 通过((R,R)-Whelk,3.5μm,0.46×15cm柱,以MtBE(0.1%DEA):EtOH=90:10的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)进行手性制备型HPLC纯化,得到任意指定立体化学的异构体C和异构体D。

[3513] 实施例612异构体C:LCMS:$[M+H]^+$580.57,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.48(s,1H),8.51(d,J=2.3Hz,1H),8.29(s,1H),7.89(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.44-7.36(m,2H),7.36-7.28(m,2H),6.93(d,J=9.3Hz,1H),5.91(d,J=5.8Hz,1H),5.04(d,J=14.7Hz,1H),4.45(d,J=14.8Hz,1H),4.17(p,J=6.5Hz,1H),3.99(q,J=6.8Hz,1H),3.69(d,J=5.3Hz,2H),3.63(d,J=5.4Hz,2H),3.53(t,J=5.3Hz,4H),2.69(dd,J=15.4,6.0Hz,1H),2.43(dd,J=15.5,6.9Hz,1H),2.10-1.94(m,1H),1.88(dq,J=13.6,6.6Hz,1H),1.71(dq,J=15.7,7.7Hz,1H),1.56-1.43(m,1H)。tR=2.826min。

[3514] 实施例612异构体D:LCMS:$[M+H]^+$580.57,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.48(s,1H),8.51(d,J=2.3Hz,1H),8.29(s,1H),7.89(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.44-7.36(m,2H),7.36-7.28(m,2H),6.93(d,J=9.3Hz,1H),5.91(d,J=5.8Hz,1H),5.04(d,J=14.7Hz,1H),4.45(d,J=14.8Hz,1H),4.17(p,J=6.5Hz,1H),3.99(q,J=6.8Hz,1H),3.69(d,J=5.3Hz,2H),3.63(d,J=5.4Hz,2H),3.53(t,J=5.3Hz,4H),2.69(dd,J=15.4,6.0Hz,1H),2.43(dd,J=15.5,6.9Hz,1H),2.10-1.94(m,1H),1.88(dq,J=13.6,6.6Hz,1H),1.71(dq,J=15.7,7.7Hz,1H),1.56-1.43(m,1H)。tR=3.640min。

[3515] 实施例613:(S)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3516] 

[3517] 步骤1:4-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[3518] 将2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(1.5g,8.22mmol,1当量)、K_2CO_3(2.27g,16.4mmol,2当量)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.53g,8.22mmol,1当量)于NMP(15mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时,接着添加50mL水。通过过滤收集所得固体,得到2.5g(91.5%)标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$332。

[3519] 步骤2:2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)吡嗪

[3520] 将4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.5g,7.52mmol,1当量)于含HCl(气体)的1,4-二噁烷(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。通过过滤收集固体,得到1g(57.3%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$232。

[3521] 步骤3:(S)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3522] 将Int-A13(151.4mg,0.490mmol,1.4当量)、DIPEA(180.8mg,1.40mmol,4当量)、HATU(172.9mg,0.455mmol,1.3当量)和2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)吡嗪(81.2mg,

0.350mmol,1当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18,5μm,30×250cm柱,以水10mmol/L NH_4HCO_3于ACN中的梯度洗脱)纯化粗产物,得到73.9mg(40.4%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$524.24。^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.43(s,1H),8.30(s,1H),7.96(s,1H),4.18(q,J=6.2Hz,1H),3.82-3.76(m,10H),3.64(dd,J=9.7,3.9Hz,1H),3.52(dd,J=9.7,6.8Hz,1H),2.71(t,J=5.9Hz,2H),1.27(d,J=6.6Hz,3H)。

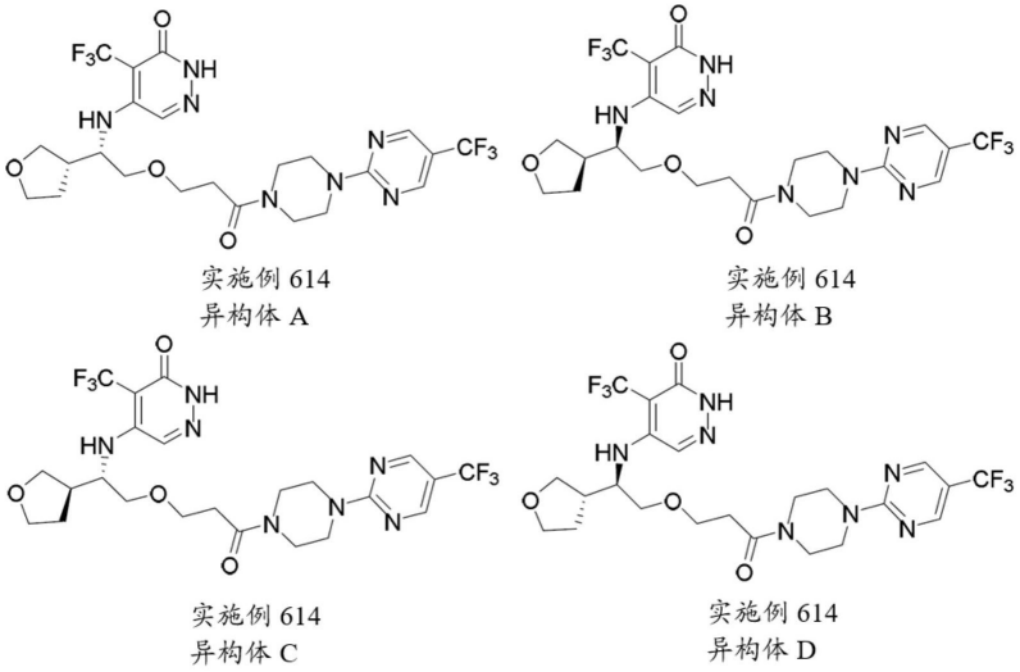
[3523] 实施例614异构体A:5-(((S)-2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1-((S)-四氢呋喃-3-基)乙基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

[3524] 实施例614异构体B:5-(((R)-2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1-((R)-四氢呋喃-3-基)乙基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

[3525] 实施例614异构体C:5-(((S)-2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1-((R)-四氢呋喃-3-基)乙基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

[3526] 实施例614异构体D:5-(((R)-2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1-((S)-四氢呋喃-3-基)乙基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3527]



[3528] 步骤1:5-((2-羟基-1-(四氢呋喃-3-基)乙基)氨基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3529] 将2-氨基-2-(四氢呋喃-3-基)乙-1-醇(2g,15.25mmol,1当量)、Int-A6(5.0g,15.25mmol,1.0当量)和TEA(3.1g,30.5mmol,2.0当量)于EtOH(20mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。在减压浓缩后,将残余物通过用EtOAc/石油醚洗脱的硅胶色谱法纯化,得到2.5g呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$424.18。

[3530] 步骤2:3-(2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)-2-(四氢呋喃-3-基)乙氧基)丙酸甲酯

[3531] 将5-((2-羟基-1-(四氢呋喃-3-基)乙基)氨基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(1.3g,3.07mmol,1当量)、Cs_2CO_3(2.0g,6.14mmol,2.0当量)和丙烯酸甲酯(0.5g,6.14mmol,2.0当量)于CH_3CN(10mL)中的溶液在室温下搅拌3小

时。滤出固体并减压浓缩所得滤液。将所得粗残余物通过用水/CH_3CN洗脱的反相柱色谱法纯化,得到128mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$510.22。

[3532] 步骤3:3-(2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)-2-(四氢呋喃-3-基)乙氧基)丙酸

[3533] 将3-(2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)-2-(四氢呋喃-3-基)乙氧基)丙酸甲酯(128mg,0.25mmol,1当量)和TFA(1mL)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,接着减压浓缩,得到3-(2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)-2-(四氢呋喃-3-基)乙氧基)丙酸甲酯(68mg,0.18mmol,1当量),向其中添加LiOH(21.5mg,0.90mmol,5.0当量),和含水(0.4mL)的MeOH(2mL)。将所得混合物在室温下搅拌4小时,减压浓缩,并用HCl(1mol/mL)将溶液的pH值调节至5。通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相柱色谱法纯化粗产物,得到40mg呈油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$366.12。

[3534] 步骤4:5-(((S)-2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1-((S)-四氢呋喃-3-基)乙基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

[3535] 5-(((R)-2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1-((R)-四氢呋喃-3-基)乙基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

[3536] 5-(((S)-2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1-((R)-四氢呋喃-3-基)乙基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

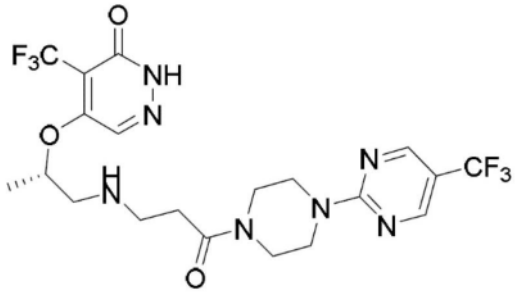
[3537] 5-(((R)-2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1-((S)-四氢呋喃-3-基)乙基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3538] 将3-(2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)-2-(四氢呋喃-3-基)乙氧基)丙酸(40mg,0.109mmol,1当量)、DIPEA(28.3mg,0.219mmol,2.0当量)、HATU(41.63mg,0.109mmol,1.0当量)和Int-A2(30.51mg,0.131mmol,1.2当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌40分钟。将所得溶液用5mL水稀释,用3×10mL EtOAc萃取,并且合并有机层。在减压浓缩后,通过用水/CH_3CN洗脱的C18反相柱色谱法纯化粗产物。然后通过手性制备型HPLC(CHIRALPAK IC,5μm,2×25cm柱,以己烷:DCM(3:1)于10mM NH_3/EtOH流动相中的梯度洗脱,流动速率为20mL/min)分离外消旋化合物。四种对映异构体的立体化学是任意指定的。

[3539] 实施例614异构体A-C:LCMS:$[M+H]^+$580.10

[3540] 实施例614异构体D:5-(((R)-2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1-((S)-四氢呋喃-3-基)乙基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮LCMS:$[M+H]^+$580.10,^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.65-8.58(d,J=0.9Hz,2H),7.99(s,1H),3.99-3.86(m,6H),3.88-3.54(m,11H),2.70(d,J=5.9Hz,2H),2.58(m,1H),2.09(m,1H),1.79-1.68(m,1H)。

[3541] 实施例615:(S)-5-((1-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3542] 

[3543] 步骤1:(S)-3-((2-羟丙基)氨基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮

[3544] 将(S)-1-氨基丙-2-醇(1g,13.3mmol,1当量)和Int-A21(3.81g,13.3mmol,1当量)于MeOH(50mL)中的溶液在60℃下搅拌4小时。减压浓缩所得溶液并且通过用H_2O/CH_3CN洗脱的制备型HPLC纯化残余物,得到3.2g(69.2%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$ 362.17。

[3545] 步骤2:(S)-(2-羟丙基)(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[3546] 将(S)-3-((2-羟丙基)氨基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮(3.2g,8.855mmol,1当量)、二碳酸二叔丁酯(1.93g,8.86mmol,1当量)和TEA(1.79g,17.7mmol,2.0当量)于DCM(50mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。减压浓缩所得溶液并且通过用H_2O/CH_3CN洗脱的制备型HPLC纯化残余物,得到4.1g呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$462.22。

[3547] 步骤3:(S)-(2-((1-(4-甲氧基苯甲基)-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)丙基)(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

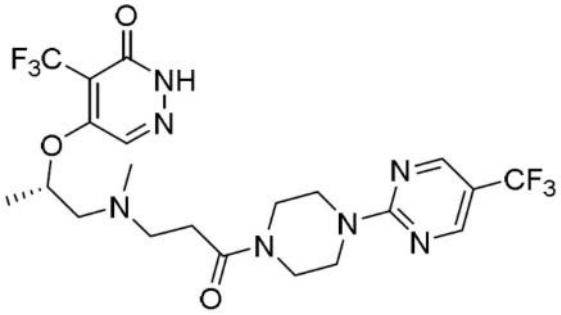
[3548] 将(S)-(2-羟丙基)(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(4g,8.7mmol,1当量)、Int-A20(2.76g,8.7mmol,1.0当量)和t-BuONa(1.25g,13.0mmol,1.5当量)于DCM(100mL)中的溶液在0℃下搅拌1小时。将所得溶液用200mL水稀释,用3×100mL EtOAc萃取,并且将有机层合并并减压浓缩。将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的制备型HPLC纯化,得到4g(62.1%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$744.29。

[3549] 步骤4:(S)-5-((1-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3550] 将(S)-(2-((1-(4-甲氧基苯甲基)-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)丙基)(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,0.672mmol,1当量)和H_2SO_4(1mL)于TFA(5mL)中的溶液在0℃下搅拌2小时,并且将所得溶液用20mL冰水淬灭,用3×20mL EtOAc萃取,并且将有机层合并并减压浓缩。将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的制备型HPLC纯化,得到33.7mg(9.58%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$524.20。^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.61(d,J=0.9Hz,2H),8.06(s,1H),4.11-3.74(m,6H),3.64(dq,J=5.8,3.2,2.7Hz,5H),3.49(dd,J=14.5,3.9Hz,1H),3.41-3.27(m,1H),2.80(t,J=6.4Hz,2H),1.16(d,J=6.2Hz,3H)。

[3551] 实施例616:(S)-5-((1-(甲基(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-

基)丙基)氨基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3552] 

[3553] 步骤1:(S)-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-((1-(甲基(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

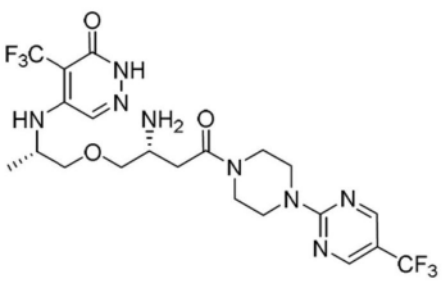
[3554] 将(S)-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-((1-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(500mg,0.777mmol,1当量)、聚甲醛(93.23mg,3.108mmol,4当量)和氰基硼氢化钠(96.33mg,1.554mmol,2当量)于MeOH(5mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时,然后减压浓缩所得溶液并且通过用H_2O/MeOH洗脱的制备型HPLC纯化残余物,得到350mg(68.5%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$ 658.25。

[3555] 步骤2:(S)-5-((1-(甲基(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

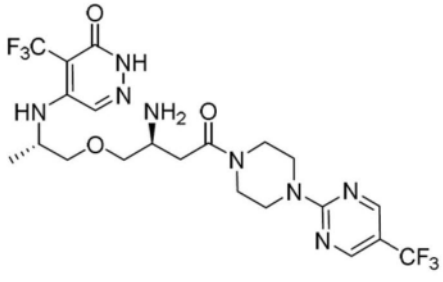
[3556] 将(S)-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-((1-(甲基(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(300mg,0.456mmol,1当量)和H_2SO_4(1mL)于TFA(5mL)中的溶液在0℃下搅拌2小时,然后减压浓缩所得溶液。将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的制备型HPLC纯化,得到(68.9mg,28.1%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$538.25。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.14(s,1H),8.72(d,J=0.9Hz,2H),8.28(s,1H),5.11(s,1H),3.81(d,J=19.2Hz,4H),3.51(t,J=5.4Hz,4H),2.67-2.49(m,4H),2.39(d,J=7.6Hz,2H),2.19(m,3H),1.25(d,J=6.1Hz,3H)。

[3557] 实施例617异构体A:5-(((S)-1-((R)-2-氨基-4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

[3558] 实施例617异构体B:5-(((S)-1-((S)-2-氨基-4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3559] 

实施例 617
异构体 A



实施例 617
异构体 B

[3560] 步骤1:(S)-5-((1-羟基丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3561] 将Int-A6(8g,24mmol,1当量)、TEA(2.463g,24mmol,1当量)和(S)-2-氨基丙-1-醇(1.829g,24mmol,1当量)于EtOH(60mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。真空浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(1/1)洗脱的硅胶柱上,得到5.39g(58.5%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$367.44。

[3562] 步骤2:(S,E)-4-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氨基)丙氧基)丁-2-烯酸乙酯

[3563] 将(S)-5-(1-羟基丙-2-基氨基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(1.7g,4.63mmol,1当量)、Pd_2(烯丙基)$_2Cl_2$(85mg,0.23mmol,0.05当量)、二异丙基(2',4',6'-三异丙基-3-甲氧基-6-甲基联苯-2-基)膦(217mg,0.46mmol,0.10当量)、Cs_2CO_3(4.5g,13.81mmol,2.99当量)和(E)-4-溴丁-2-烯酸乙酯(2.7g,13.99mmol,3.02当量)于甲苯(30mL)中的溶液在80℃下搅拌15小时并且维持氮气惰性气氛。滤出固体并减压浓缩溶剂,并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(30:70)洗脱的硅胶柱上,得到1.13g(50.9%)呈棕色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$368.17。

[3564] 步骤3:3-(苯甲基氨基)-4-((S)-2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氨基)丙氧基)丁酸乙酯

[3565] 将(S,E)-4-(2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丁-2-烯酸乙酯(1.11g,2.315mmol,1当量)和苯基甲胺(1.24g,0.012mmol,5当量)于丁-1-醇(30mL)中的溶液在100℃下搅拌4小时。减压浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(61:39)洗脱的硅胶柱上,得到725mg(53.4%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$587.30。

[3566] 步骤4:3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((S)-2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丁酸乙酯

[3567] 将3-(苯甲基氨基)-4-((S)-2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基氨基)丙氧基)丁酸乙酯(594mg,1.012mmol,1当量)、Pd/C(76.13mg,0.202mmol,0.20当量)、H_2(气体)和(Boc)$_2$O(662.86mg,3.037mmol,3当量)于MeOH(30mL)中的溶液在室温下搅拌20小时。滤出固体并且减压浓缩溶剂。将残余物施加至用EtOAc/石油醚(30:70)洗脱的硅胶柱上,得到594mg(98.3%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$597.31。

[3568] 步骤5:3-((叔丁氧羰基)氨基)-4-((S)-2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丁酸

[3569] 将3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((S)-2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丁酸乙酯(550mg,0.922mmol,1当量)、LiOH(44.15mg,1.843mmol,2当量)和H_2O(3mL)于THF(15mL)中的溶液在室温下搅拌6小时。用HCl(10mmol/L)将溶液的pH值调节至7。减压浓缩所得混合物。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到170mg(32.4%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$569.27。

[3570] 步骤6:(4-氧代-1-((S)-2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[3571] 将3-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-4-[(2S)-2-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]氨基]丙氧基]丁酸(150mg,0.264mmol,1当量)、Int-A18(73.5mg,0.317mmol,1.20当量)、HATU(120.4mg,0.317mmol,1.2当量)和DIPEA(102.3mg,0.791mmol,3当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到158mg(76.5%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$783.36。

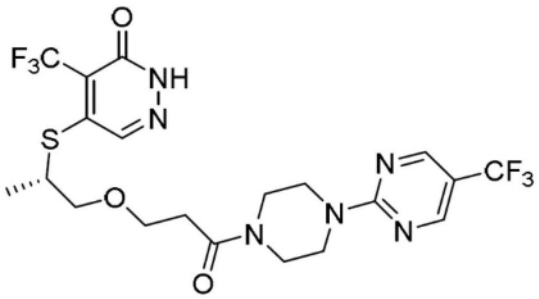
[3572] 步骤7:5-(((S)-1-((R)-2-氨基-4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和5-(((S)-1-((S)-2-氨基-4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3573] 将(4-氧代-1-((S)-2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(148mg,0.189mmol,1当量)和TFA(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在减压浓缩后,通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物。通过制备型HPLC和手性制备型HPLC(CHIRALPAK ID-3,3μm,0.46×5cm柱,以MtBE(0.1%DEA):EtOH=70:30的梯度洗脱,流动速率为1mL/min)进一步纯化残余物,得到呈白色固体状并且具有任意指定的立体化学的标题化合物。

[3574] 实施例617异构体A:(6.4mg,6.1%),呈白色固体状。LCMS:$[M+H]^+$553.22,^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.62(s,2H),8.04(s,1H),4.24(s,1H),4.03-3.89(m,4H),3.75-3.57(m,5H),3.57-3.37(m,4H),2.62(dd,J=16.1,4.2Hz,1H),2.44(dd,J=16.4,8.1Hz,1H),1.31(d,J=6.6Hz,3H)。tR=1.245min.

[3575] 实施例617异构体B:(7.0mg,6.7%),呈白色固体状。LCMS:$[M+H]^+$553.22,tR=1.639min。

[3576] 实施例618:(S)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)硫基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3577] 

[3578] 步骤1:(R)-3-(2-(苯甲氧基)丙氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮

[3579] 将(R)-2-(苯甲氧基)丙-1-醇(1.66g,10mmol,2当量)、Int-A21(1.43g,5mmol,1当量)和NaH(20mg,0.1mmol,0.1当量)于1-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷(2.5mL)中的溶液在室温下搅拌24小时。用H_2O(30mL)淬灭反应物并且将所得溶液用EtOAc(3×50mL)萃取并合并有机层。减压浓缩溶剂并且将残余物施加至用EtOAc/石油醚(45:65)洗脱的硅胶柱上,得到2.1g呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$453.22。

[3580] 步骤2:(R)-3-(2-羟基丙氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮

[3581] 将含BCl_3的DCM(1M,8.2mL)和(R)-3-(2-(苯甲氧基)丙氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮(1.23g,2.718mmol,1当量)于DCM(10mL,157.300mmol,57.87当量)中的溶液在-10℃下搅拌3小时。用MeOH(20mL)淬灭反应物。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到370mg(37.6%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$363.18。

[3582] 步骤3:(S)-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)硫基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3583] 将(R)-3-(2-羟基丙氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮(225mg,0.621mmol,1当量)、Int-A29(294mg,0.929mmol,1.50当量)、(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二苯甲酯(1.07g,4.647mmol,20%)和三苯膦(244mg,0.930mmol,1.50当量)于THF(1mL)和甲苯(5mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到300mg(73.1%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$661.22。

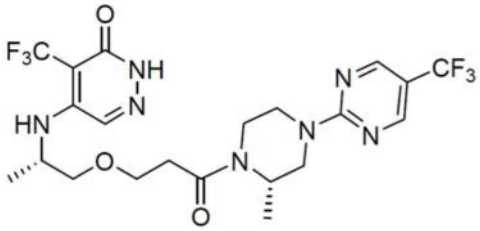
[3584] 步骤4:(S)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)硫基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3585] 将(S)-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)硫基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(530mg,0.802mmol,1当量)和TfOH(1mL)于TFA(10mL)中的溶液在0℃下搅拌1小时。用EtOAc(3×30mL)萃取所得溶液并且将有机层合并并减压浓缩。将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,接着通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18柱)使用水/MeCN进一步纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(24.7mg,5.7%)。LCMS:$[M+H]^+$541.16,^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.60(s,2H),8.16(s,1H),4.12-4.06(m,1H),4.03-3.91(m,4H),3.88-3.62(m,7H),3.57-3.51(m,1H),2.70-2.66(m,2H),1.41(d,J=6.9Hz,3H)。

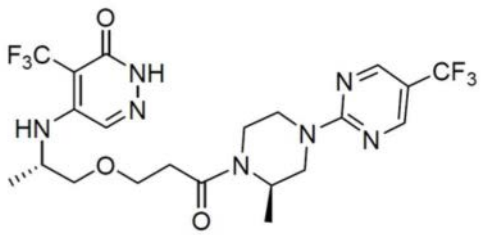
[3586] 实施例619异构体A:5-(((S)-1-(3-((S)-2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

[3587] 实施例619异构体B:5-(((S)-1-(3-((R)-2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和

[3588]



实施例619
异构体A



实施例619
异构体B

[3589] 步骤1:2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[3590] 将2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.5g,7.49mmol,1当量)、2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(1.37g,7.50mmol,1.00当量)和K_2CO_3(2.07g,15.0mmol,2.00当量)于NMP(20mL)中的溶液在

85℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,接着添加水。将所得固体沉淀并通过过滤收集,然后用水洗涤并且真空干燥,得到2.5g呈浅黄色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$ 347。

[3591] 步骤2:2-(3-甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶

[3592] 将2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.34g,1当量)和HCl于1,4-二噁烷(30mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到687mg(31.8%)呈橙色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$247。

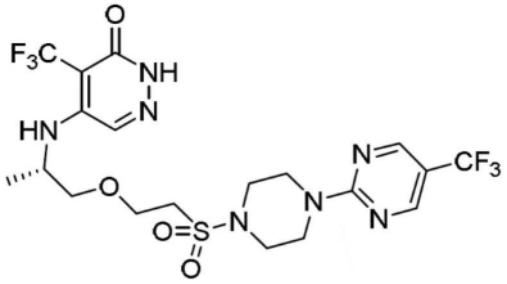
[3593] 步骤3:5-(((S)-1-(3-((S)-2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和5-(((S)-1-(3-((R)-2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3594] 将Int-A13(200.4mg,0.648mmol,1当量)、2-(3-甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(280mg,1.14mmol,1.20当量)、DIPEA(250mg,1.944mmol,3.00当量)和HATU(295mg,1.001mmol,1.20当量)于DMF中的溶液在室温下搅拌1小时。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,接着进行手性色谱法纯化(CHIRALPAK IA-3,5μm,2×25cm柱,以己烷(0.1%DEA):EtOH梯度的梯度洗脱,流动速率为20mL/min),得到呈白色固体状并具有任意指定的立体化学的标题化合物。

[3595] 实施例619异构体A:29.4mg,8.4%;LCMS:$[M+H]^+$538.29,^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.45(s,1H),8.70(d,J=0.9Hz,2H),7.90(s,1H),6.27(s,1H),4.8-4.5(m,3H),4.4-4.1(m,2H),3.9-3.8(m,1H),3.80-3.6(m,2H),3.35(s,2H),3.36-3.00(d,J=5.7Hz,2H),2.9-2.7(m,1H),2.8-2.6(m,2H),1.2(s,3H),1.1-0.97(d,J=6.8Hz,3H)。

[3596] 实施例619异构体B:26.7mg,7.7%;LCMS:$[M+H]^+$538.29,^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.45(s,1H),8.70(d,J=0.9Hz,2H),7.90(s,1H),6.27(s,1H),4.80-4.50(m,3H),4.50-4.00(m,2H),3.9-3.8(m,1H),3.80-3.60(m,2H),3.55(s,2H),3.30-3.10(m,2H),3.10-2.90(m,1H),2.80-2.60(m,J=6.4Hz,2H),1.20(s,3H),1.1-0.97(d,J=6.8Hz,3H)。

[3597] 实施例620:(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-(2-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮

[3598] 

[3599] 步骤1:(S)-5-((1-羟基丙-2-基)氨基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3600] 将Int-A20(300mg,0.94mmol,1当量)、(S)-2-氨基丙-1-醇(77.8mg,1.04mmol,1.10当量)和TEA(286mg,2.82mmol,3.00当量)于EtOH(5mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时。用水稀释所得溶液并用EtOAc萃取。将有机层合并,经无水硫酸镁干燥,并过滤。减压浓缩滤

液,得到350mg呈粗制无色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$358.13。

[3601] 步骤2:(S)-2-(4-甲氧基苯甲基)-4-(三氟甲基)-5-((1-(2-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮

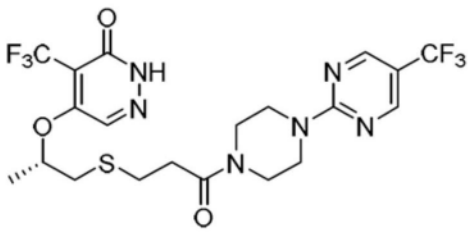
[3602] 将(S)-5-((1-羟基丙-2-基)氨基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(200mg,0.56mmol,1当量)、Int-A26(180.4mg,0.56mmol,1.00当量)和Cs_2CO_3(359.3mg,1.10mmol,1.97当量)于MeCN(4mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。滤出固体并且减压浓缩所得混合物,得到残余物,将其洗脱至利用EtOAc/石油醚(1:1)的硅胶柱上,得到120mg(31.6%)呈浅黄色油状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$680.20。

[3603] 步骤3:(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-(2-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮

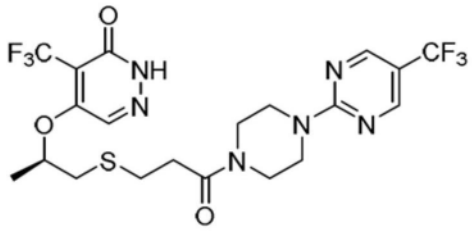
[3604] 将(S)-2-(4-甲氧基苯甲基)-4-(三氟甲基)-5-((1-(2-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮(110mg,0.162mmol,1当量)和TfOH(0.4mL)于TFA(4mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到19.1mg(21.1%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$560.14。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.46(s,1H),8.74(s,2H),7.90(s,1H),6.27(dd,J=8.6,4.2Hz,1H),4.14(s,1H),3.92(t,J=5.1Hz,4H),3.78(t,J=6.0Hz,2H),3.53(m,2H),3.35(d,J=5.9Hz,2H),3.25(t,J=5.1Hz,4H),1.13(d,J=6.5Hz,3H)。

[3605] 实施例621异构体A:(S)-5-((1-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)硫基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和实施例621异构体B:(R)-5-((1-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)硫基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3606]



实施例 621
异构体 A



实施例 621
异构体 B

[3607] 步骤1:3-((2-氧代丙基)硫基)丙酸甲酯

[3608] 将3-巯基丙酸酯(2g,16.6mmol,1当量)、1-溴丙-2-酮(2.28g,16.6mmol,1.00当量)和TEA(2.53g,25.0mmol,1.5当量)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后通过添加50mL水淬灭反应物并且用3×50mL DCM萃取所得溶液,有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到2.9g(98.9%)呈无色油状的标题化合物。

[3609] 步骤2:3-((2-羟丙基)硫基)丙酸甲酯

[3610] 将3-((2-氧代丙基)硫基)丙酸甲酯(2.9g,16.5mmol,1当量)和$NaBH_4$(934mg,24.7mmol,1.5当量)于MeOH(50mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后通过添加50mL水淬灭反应物。将所得溶液用3×50mL EtOAc萃取,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(2.67g,91.0%)。

[3611] 步骤3:3-((2-((1-(4-甲氧基苯甲基)-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-

基)氧基)丙基)硫基)丙酸甲酯

[3612] 将Int-A20(804.5mg,2.53mmol,0.9当量)、3-((2-羟丙基)硫基)丙酸甲酯(500mg,2.805mmol,1.0当量)和钠金属(168.3mg,4.21mmol,1.5当量)于THF(5mL)中的溶液在室温下搅拌6小时。将反应混合物倒入20mL HCl(1M)中并且将所得溶液用3×50mL EtOAc萃取,合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:1)的硅胶柱上,得到850mg呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$461.31。

[3613] 步骤4:3-((2-((1-(4-甲氧基苯甲基)-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)丙基)硫基)丙酸

[3614] 将3-((2-((1-(4-甲氧基苯甲基)-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)丙基)硫基)丙酸甲酯(850mg,1.85mmol,1当量)、氢氧化锂(309mg,7.36mmol,3.99当量)和H_2O(4mL)于THF(12mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用H_2O稀释反应混合物并用DCM萃取。用HCl将水层的pH值调节至5,接着用3×30mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到150mg(18.2%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$447.11。

[3615] 步骤5:2-(4-甲氧基苯甲基)-5-((1-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)硫基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3616] 将3-[[2-([1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基)丙基]硫基]丙酸(200mg,0.448mmol,1.0当量)、Int-A2(114.4mg,0.492mmol,1.1当量)、DIPEA(202.5mg,1.57mmol,3.5当量)和HATU(204.5mg,0.538mmol,1.2当量)于DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。然后通过添加30mL水淬灭反应物并用3×30mL EtOAc萃取所得溶液,有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物洗脱至利用EtOAc/石油醚(2:1)的硅胶柱上,得到230mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$661.20。

[3617] 步骤6:(S)-5-((1-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)硫基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮和(R)-5-((1-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)硫基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

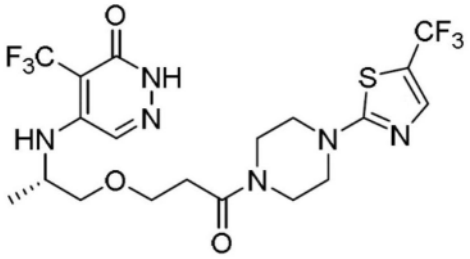
[3618] 将2-(4-甲氧基苯甲基)-5-((1-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)硫基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(210mg,0.318mmol,1.0当量)和TfOH(381.6mg,2.54mmol,8.00当量)于TFA(3mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。减压浓缩所得混合物。然后通过添加20mL NH_3(7M于MeOH中)淬灭反应混合物。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,然后通过手性HPLC(CHIRALPAK IC,5μm,2×25cm柱,以己烷(0.1%甲酸):EtOH梯度的梯度洗脱,流动速率为20mL/min)分离,得到呈白色固体状的标题化合物。绝对立体化学是基于针对实施例513A获得的蛋白质X射线晶体结构指定,其证实更强效对映异构体的(S)-绝对立体化学。

[3619] 实施例621异构体A:8.6mg,10.0%,LCMS:$[M+H]^+$541.14,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.29(s,1H),8.74(d,J=0.9Hz,2H),8.34(s,1H),5.14(q,J=6.0Hz,1H),3.83(dd,J=17.2,5.7Hz,4H),3.57(dd,J=6.6,4.0Hz,4H),2.95-2.62(m,6H),1.38(d,J=6.0Hz,3H)。

[3620] 实施例621异构体B:8.9mg,10.4%,LCMS:$[M+H]^+$541.14,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.29(s,1H),8.74(d,J=0.9Hz,2H),8.34(s,1H),5.14(q,J=6.0Hz,1H),3.83(dd,J=17.5,5.7Hz,4H),3.57(dd,J=6.6,3.9Hz,4H),3.04-2.60(m,6H),1.38(d,J=6.0Hz,3H)。

[3621] 实施例622:(S)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)丙

氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3622] 

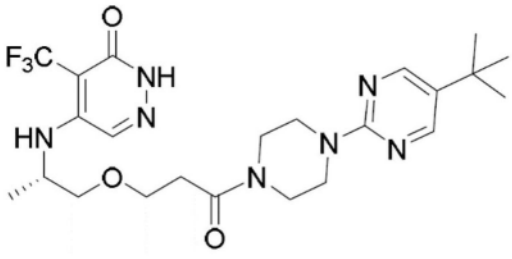
[3623] 步骤1:(S)-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3624] 将(S)-3-(2-((1-(4-甲氧基苯甲基)-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丙酸(200mg,0.466mmol,1当量)、Int-A27(140mg,0.590mmol,1.27当量)、DIPEA(181mg,1.400mmol,3.01当量)和HATU(266mg,0.700mmol,1.50当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。通过反相柱色谱法纯化粗产物,得到256mg(84.7%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$648.20。

[3625] 步骤2:(S)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3626] 将(S)-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(240mg,0.370mmol,1当量)和TfOH(0.3mL)于TFA(3mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。然后通过添加水来淬灭反应物并且用$NaHCO_3$(水溶液)将溶液的pH值调节至8。将所得溶液用3×30mL DCM萃取,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物通过反相柱色谱法纯化并通过制备型HPLC进一步纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(48.5mg,24.8%)。LCMS:$[M+H]^+$529.14。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.44(s,1H),7.89(s,1H),7.72(d,J=1.5Hz,1H),6.25(dd,J=4.2,3.9Hz,1H),4.16-4.08(m,1H),3.69-3.66(m,2H),3.66-3.57(m,4H),3.56-3.45(m,6H),2.57(d,J=6.4Hz,2H),1.12(d,J=6.0Hz,3H)。

[3627] 实施例623:(S)-5-((1-(3-(4-(5-(叔丁基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3628] 

[3629] 步骤1:2-(叔丁基)丙二醛

[3630] 将2-(叔丁基)丙二腈(3.66g,30.0mmol,1当量)和二异丁基氢化铝(60mL,90mmol,1.5M)于甲苯(70mL)中的溶液在-60℃下搅拌1小时。将所得溶液在室温下再搅拌3小时。然后通过添加1M HCl来淬灭反应物并且用HCl将溶液的pH值调节至5。用EtOAc萃取所得溶液并且将有机层合并并减压浓缩,得到2g(52.1%)呈白色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$129.10。

[3631] 步骤2:5-(叔丁基)嘧啶-2(1H)-酮

[3632] 将脲(1,124.5mg,18.7mmol,1.2当量)和HCl(4mL,47mmol,3当量)于EtOH(40mL)中的溶液在室温下搅拌10分钟,接着添加2-(叔丁基)丙二醛(2g,15.6mmol,1当量)。在75℃下搅拌反应混合物16小时。减压浓缩所得混合物,得到3.5g呈粗制白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$153.11。

[3633] 步骤3:5-(叔丁基)-2-氯嘧啶

[3634] 将5-(叔丁基)嘧啶-2(1H)-酮(3.5g,23.0mmol,1当量)和磷酰三氯(40mL)的溶液在160℃下搅拌5小时。减压浓缩所得混合物,通过添加水来淬灭,并且用NaOH水溶液(1M)将溶液的pH值调节至8。用DCM萃取所得溶液并且将有机层合并并减压浓缩,得到2g(51.0%)呈深棕色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$171.08。

[3635] 步骤4:4-(5-(叔丁基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[3636] 将5-(叔丁基)-2-氯嘧啶(2g,11.7mmol,1当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4366.0mg,23.4mmol,2当量)和K_2CO_3(4049.6mg,29.3mmol,2.5当量)于NMP(30mL)中的溶液在80℃下搅拌3小时。用EtOAc萃取所得溶液并且将有机层合并并减压浓缩。将残余物施加至利用EtOAc/石油醚(1:10)的硅胶柱上,得到1.1g(29.3%)呈固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$321.24。

[3637] 步骤5:5-(叔丁基)-2-(哌嗪-1-基)嘧啶

[3638] 将4-(5-(叔丁基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.1g,3.43mmol,1当量)于含HCl(气体)的1,4-二噁烷(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。减压浓缩所得混合物并且将残余物溶解于10mL水中。用NaOH水溶液(1mol/L)将溶液的pH值调节至7。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到170mg(22.5%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$221.19。

[3639] 步骤6:(S)-5-((1-(3-(4-(5-(叔丁基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氨基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

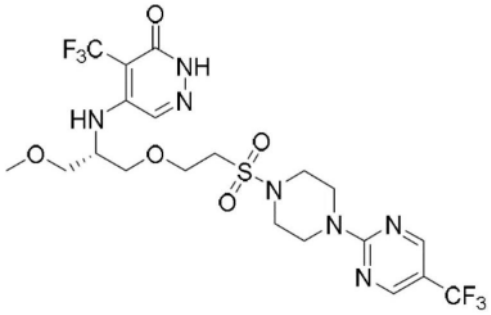
[3640] 将5-(叔丁基)-2-(哌嗪-1-基)嘧啶(80mg,0.363mmol,1当量)、(S)-3-(2-((1-(4-甲氧基苯甲基)-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丙酸(187.10mg,0.436mmol,1.2当量)、HATU(165.68mg,0.436mmol,1.2当量)和DIPEA(140.79mg,1.089mmol,3当量)于DMF(4mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。用EtOAc萃取所得溶液并且合并有机层。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到210mg(91.6%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$632.33。

[3641] 步骤7:(S)-5-((1-(3-(4-(5-(叔丁基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3642] 将(S)-5-((1-(3-(4-(5-(叔丁基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氨基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(200mg,0.317mmol,1当量)和TfOH(1mL)于TFA(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。用EtOAc(3×30mL)萃取所得溶液并且合并有机层。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,然后通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18,5μm,20×250mm柱,以水(10mmol/L NH_4HCO_3)/ACN的梯度洗脱,流动速率为60mL/min)进一步纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(73.5mg,45.4%)。LCMS:$[M+H]^+$512.27,^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.46(s,1H),8.43(s,2H),7.91(s,1H),6.28(dd,J=8.6,4.3Hz,1H),4.14(s,1H),3.68-3.64(m,6H),3.49-3.47

(m,6H),2.60-2.56(m,2H),1.26(s,9H),1.14(d,J＝6.5Hz,3H)。

[3643] 实施例624:(S)-5-((1-甲氧基-3-(2-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3644] 

[3645] 步骤1:(R)-5-((1-羟基-3-甲氧基丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3646] 将(R)-2-氨基-3-甲氧基丙-1-醇盐酸盐(300.0mg,2.12mmol,1.00当量)、Int-A6(696.6mg,2.12mmol,1.00当量)和TEA(643.2mg,6.36mmol,3.00当量)于EtOH(10.0mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到460mg(54.6%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]+398.18。

[3647] 步骤2:(S)-5-((1-甲氧基-3-(2-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮

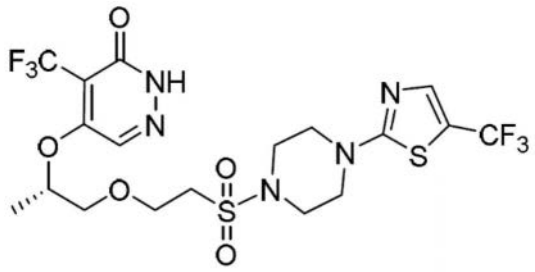
[3648] 将Cs_2CO_3(288.6mg,0.886mmol,0.80当量)、(R)-5-((1-羟基-3-甲氧基丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(440.0mg,1.107mmol,1.00当量)和Int-A26(356.8mg,1.107mmol,1.00当量)于CH_3CN(10.00mL)中的溶液在室温下搅拌5小时。过滤固体并减压浓缩滤液,得到残余物,将其通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到450mg(56.5%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]+720.26。

[3649] 步骤3:(S)-5-((1-甲氧基-3-(2-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3650] 将(S)-5-((1-甲氧基-3-(2-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(430.0mg,0.597mmol,1.00当量)和TFA(2.0mL)于DCM(10.0mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。减压浓缩所得混合物并且用NaOH水溶液(1mol/L)将溶液的pH值调节至7。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化并通过制备型HPLC(Xselect CSH F-Phenyl OBD,5μm,19×150mm柱,以水(10mmol/L NH_4HCO_3)/ACN的梯度洗脱,流动速率为25mL/min)进一步纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(193.8mg,55.0%)。LCMS[M+H]+590.17,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.50(s,1H),8.74(s,2H),7.92(s,1H),6.24(dd,J＝8.9,4.4Hz,1H),4.28(dd,J＝3.6,3.0Hz,1H),3.93-3.90(m,4H),3.80-3.76(m,2H),3.59(d,J＝5.7,2H),3.44(dd,J＝6.3,5.4Hz,2H),3.40-3.34(m,5H).3.27-3.26(m,4H)。

[3651] 实施例625:(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-(2-((4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-

1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮

[3652] 

[3653] 步骤1:(S)-2-(4-((2-(2-(苯甲氧基)丙氧基)乙基)磺酰基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)噻唑

[3654] 将Int A-28(1.10g,3.36mmol,1.00当量)、(S)-2-(苯甲氧基)丙-1-醇(0.56g,3.36mmol,1.00当量)和Cs_2CO_3(2.19g,6.72mmol,2.00当量)于CH_3CN(10.0mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。滤出固体并减压浓缩所得溶液,并且将所得残余物通过利用EtOAc/石油醚(27/73)的硅胶柱色谱法纯化,得到1.5g(85.0%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]+494.13。

[3655] 步骤2:(S)-1-(2-((4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-醇

[3656] 将(S)-2-(4-((2-(2-(苯甲氧基)丙氧基)乙基)磺酰基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)噻唑(300.0mg,0.405mmol,1.00当量)和BCl_3(0.50mL,1M,1.00当量)于DCM(5.00mL)中的溶液在0℃下在水/冰浴中搅拌1小时。用NaOH/H_2O将溶液的pH值调节至7并且然后用3×20mL DCM萃取所得溶液。将有机层合并并减压浓缩,得到200mg(97.9%)呈黄色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]+404.08。

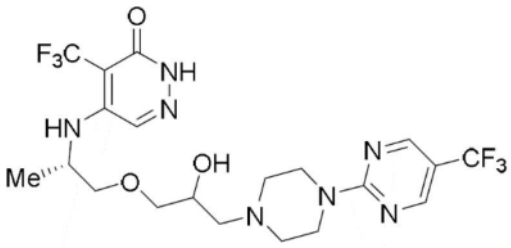
[3657] 步骤3:(S)-2-(4-甲氧基苯甲基)-4-(三氟甲基)-5-((1-(2-((4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮

[3658] 将(S)-1-(2-((4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-醇(140.0mg,0.347mmol,1.00当量)、Int-A20(110.6mg,0.347mmol,1.00当量)和t-BuONa(6.67mg,0.069mmol,0.20当量)于DCM(5.0mL)中的溶液在0℃下在水/冰浴中搅拌4小时。然后通过添加水来淬灭反应物并且将所得溶液用3×30mL EtOAC萃取。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到80mg(31.3%)标题化合物。LCMS[M+H]+686.15。

[3659] 步骤4:(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-(2-((4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮

[3660] 将(S)-2-(4-甲氧基苯甲基)-4-(三氟甲基)-5-((1-(2-((4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮(75.0mg,0.109mmol,1.00当量)和H_2SO_4(0.75mL)于TfOH(5.0mL)中的溶液在0℃下在水/冰浴中搅拌30分钟。然后通过添加水来淬灭反应混合物并且用NaOH/H_2O将溶液的pH值调节至8。用3×30mL EtOAc萃取所得溶液。在浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到27.2mg(41.8%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]+566.00。^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.21(s,1H),7.58(q,J=1.4Hz,1H),5.11(td,J=6.8,2.9Hz,1H),3.96-3.77(m,2H),3.76-3.57(m,6H),3.39(dd,J=6.3,4.0Hz,4H),3.32-3.21(m,2H),1.34(d,J=6.3Hz,3H)。

[3661] 实施例626:5-(((2S)-1-(2-羟基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3662] 

[3663] 步骤1:((2S)-1-(环氧乙烷-2-基甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[3664] 将2-(氯甲基)环氧乙烷(0.52g,10.8mmol,1.00当量)、(S)-(1-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1g,0.011mmol,1.00当量)和NaH(274mg,13.0mmol,1.2当量)于DMF(5.00mL)中的溶液在水/冰浴中在0℃下搅拌1小时。通过添加水来淬灭反应物并用3×30mL EtOAc萃取所得溶液,并且将有机层合并并经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到900mg(70%)呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]+232.25。

[3665] 步骤2:((2S)-1-(2-羟基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[3666] 将((2S)-1-(环氧乙烷-2-基甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(860mg,3.70mmol,1.00当量)、Int-A3(860mg,3.70mmol,1.00当量)和DIPEA(1.99g,0.432mmol,5当量)于EtOH(10.0mL)中的溶液于油浴中在60℃下搅拌1小时。将所得溶液施加至用EtOAc/石油醚(50:50)洗脱的硅胶柱上,得到300mg呈黄色油状的标题化合物。LCMS[M+H]+364.24。

[3667] 步骤3:1-((S)-2-氨基丙氧基)-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-醇

[3668] 将((2S)-1-(2-羟基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(300.0mg,0.647mmol,1.00当量)和HCl(气体)于1,4-二噁烷(2.00mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。减压浓缩所得混合物,得到200mg(90%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]+364.19。

[3669] 步骤4:5-(((2S)-1-(2-羟基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[3670] 将1-((S)-2-氨基丙氧基)-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-醇(256mg,0.70mmol,1.5当量)、Int-A20(150mg,0.47mmol,1.00当量)、TEA(95mg,0.94mmol,2当量)和EtOH(5mL)的溶液在40℃下搅拌1小时。在减压浓缩反应混合物后,将残余物施加至用EtOAc/石油醚(95/5)洗脱的硅胶柱上,得到200mg(65.8%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS[M+H]+646.25。

[3671] 步骤5:5-(((2S)-1-(2-羟基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

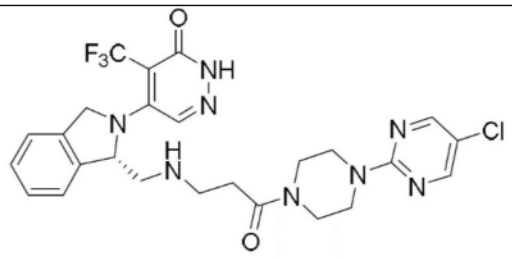
[3672] 将5-(((2S)-1-(2-羟基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(190.0mg,0.294mmol,1.00当量)和H_2SO_4(0.50mL)于TfOH(5.00mL)中的溶液在-10℃下搅拌1小时。通过添加水来淬灭反应混合物并用3×20mL EtOAc萃取。在减压浓缩后,将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(29.3mg,19%)。LCMS[M+H]+526.25。

1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ12.44(s,1H),8.68(s,2H),7.93(s,1H),6.30(s,1H),4.60(s,1H),4.17(s,1H),3.77(m,6H),3.5-3.26(m,4H),2.42(m,3H),2.29(m,2H),1.15(d,J＝6.5Hz,3H)。

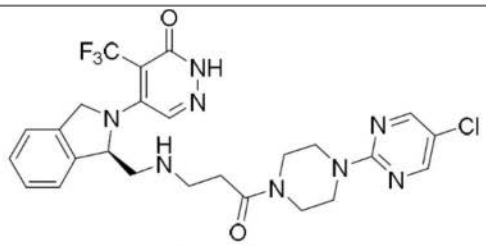
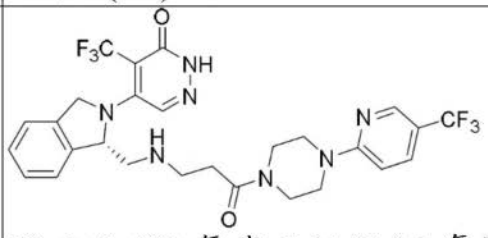
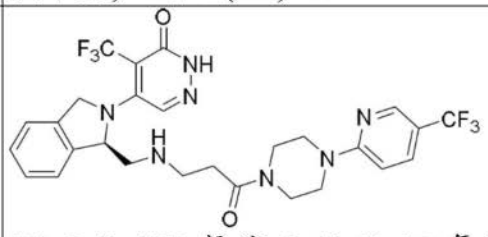
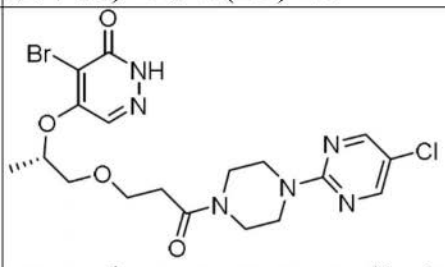
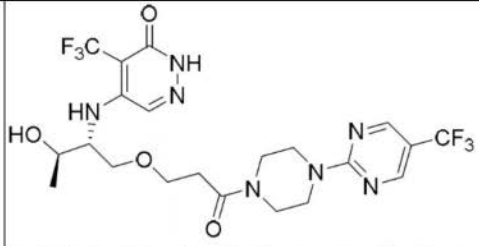
[3673] 通过本文所描述的方法制备的本发明的其它实施例化合物提供于表E11中。

[3674] 表E11

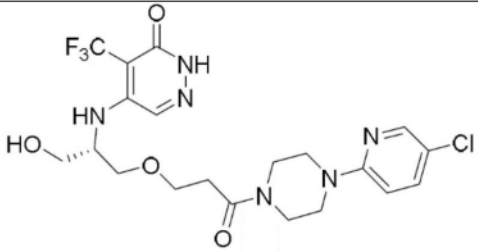
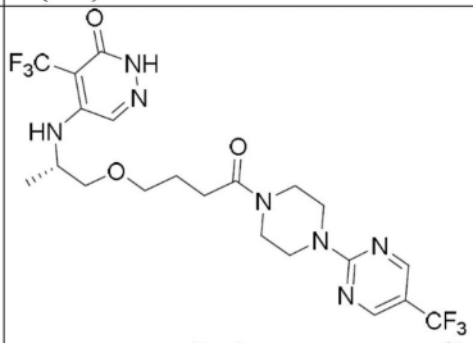
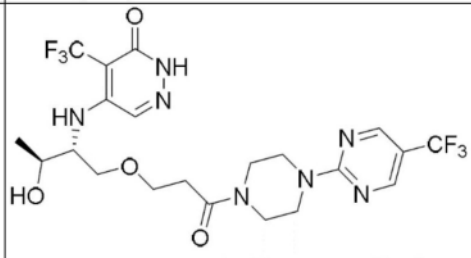
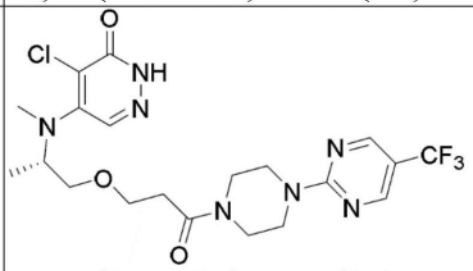
[3675]

实施例编号	结构	MS $(M+H)^+$
627*	 (*S*)-5-(1-(((3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	563.18

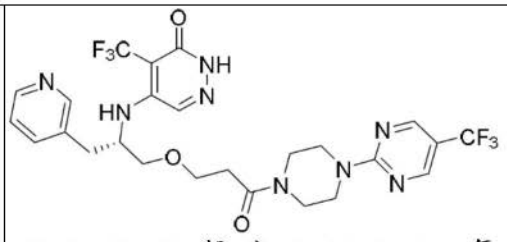
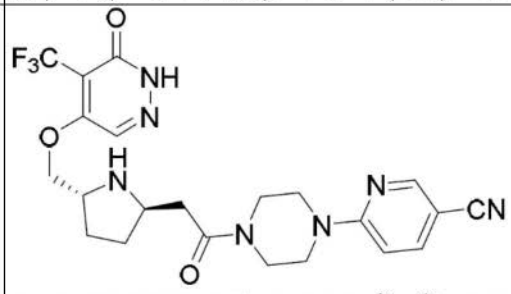
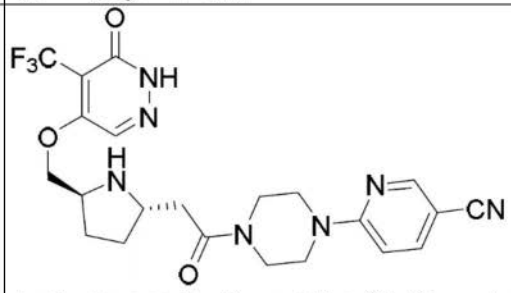
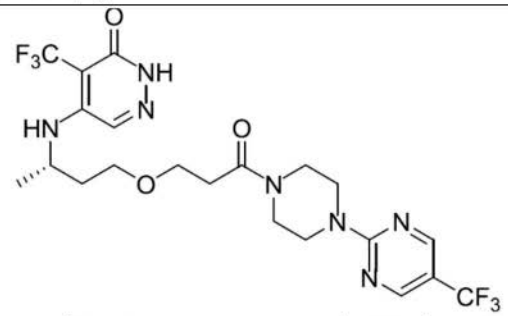
[3676]

628*	 (*R*)-5-(1-(((3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	563.18
629*	 (*S*)-5-(1-(((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	596.21
630*	 (*R*)-5-(1-(((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	596.21
631	 (*S*)-4-溴-5-((1-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮	501.06
632	 5-(((2*R*,3*R*)-3-羟基-1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)	554.19

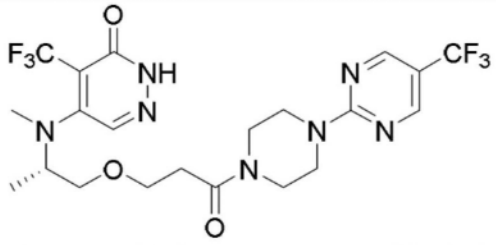
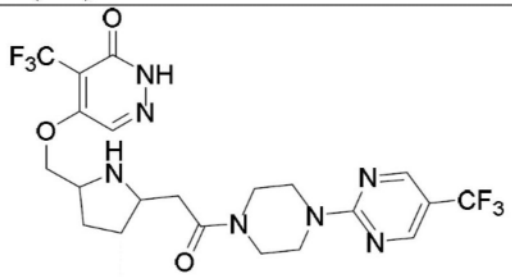
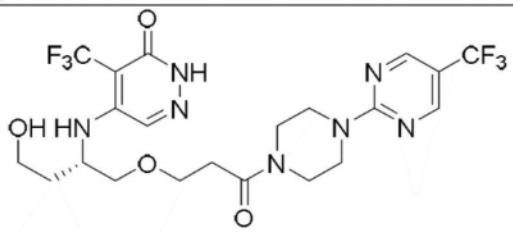
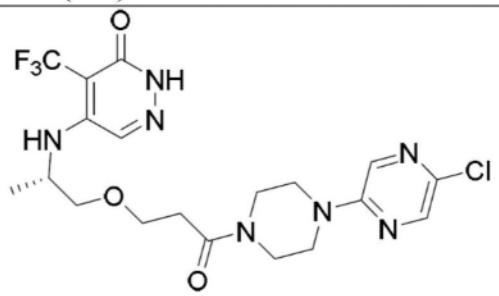
[3677]

	嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丁-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	
633	 (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)-3-羟基丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	505.15
634	 (*S*)-5-((1-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	538.19
635	 5-(((2*R*,3*S*)-3-羟基-1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丁-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	554.19
636	 (*S*)-4-氯-5-(甲基(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮	504.17

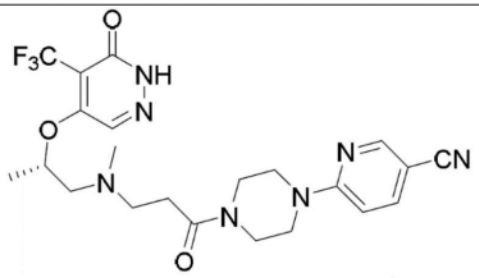
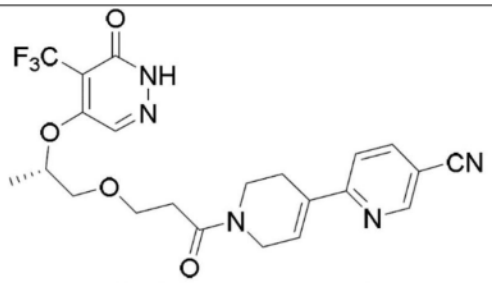
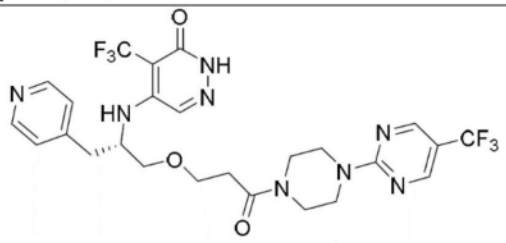
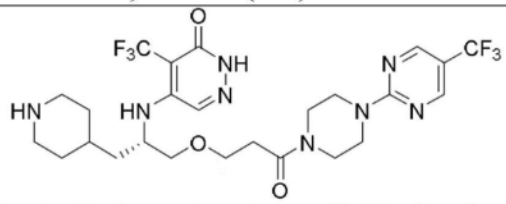
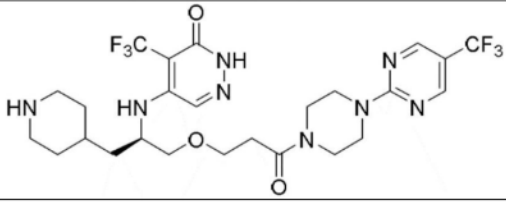
[3678]

637	 (*S*)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-3-(吡啶-3-基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	601.20
638#	 6-(4-(2-((2*R*,5*R*)-5-(((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-基)乙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	492.19
639#	 6-(4-(2-((2*S*,5*S*)-5-(((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-基)乙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	492.19
640	 (*S*)-5-((4-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丁-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	538.19

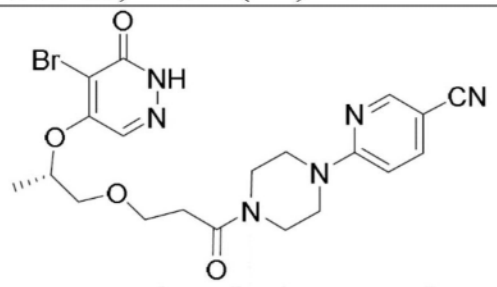
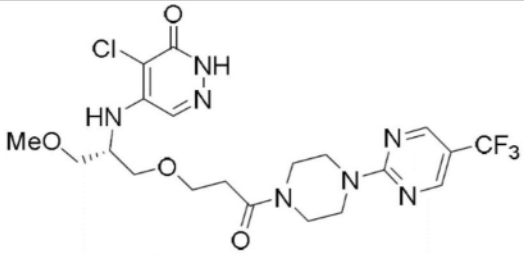
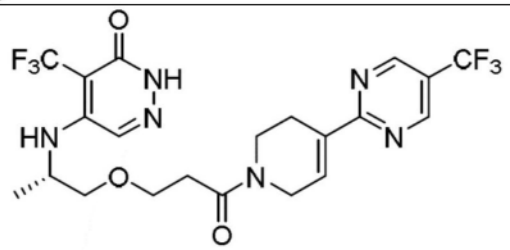
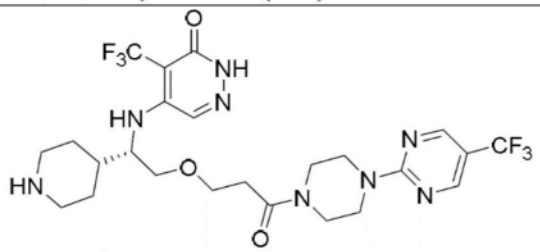
[3679]

641	 (*S*)-5-(甲基(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	538.19
642	 5-((5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	536.18
643	 (*S*)-5-((4-羟基-1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丁-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	554.19
644	 (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-氯吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	490.15

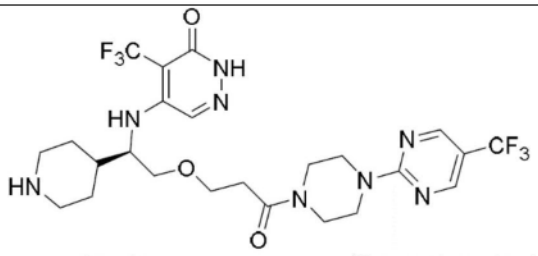
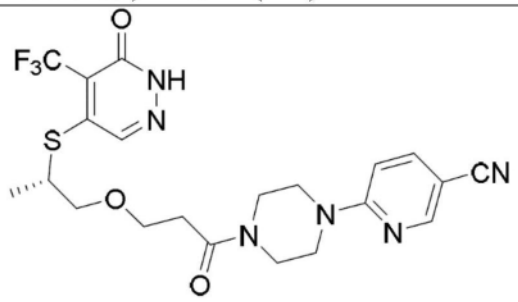
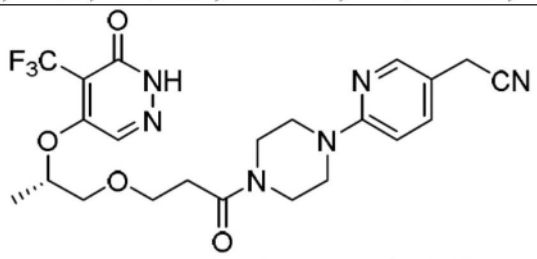
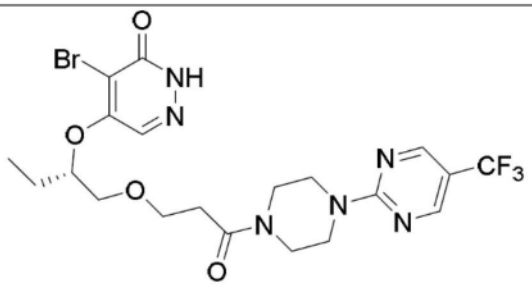
[3680]

645	 (*S*)-6-(4-(3-(甲基(2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)丙基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	494.20
646	 (*S*)-1'-(3-(2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)丙氧基)丙酰基)-1',2',3',6'-四氢-[2,4'-联吡啶]-5-甲腈	478.16
647	 (*S*)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-3-(吡啶-4-基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	601.20
648#	 (*S*)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-3-(哌啶-4-基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	607.25
649#		607.25

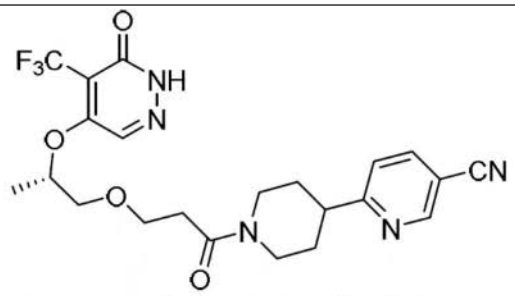
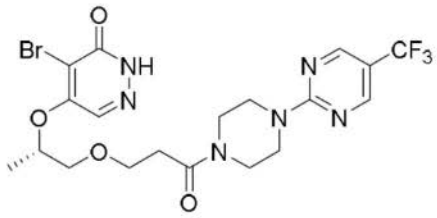
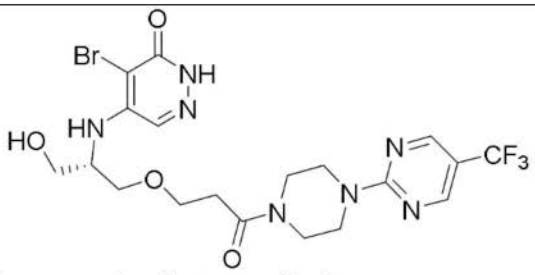
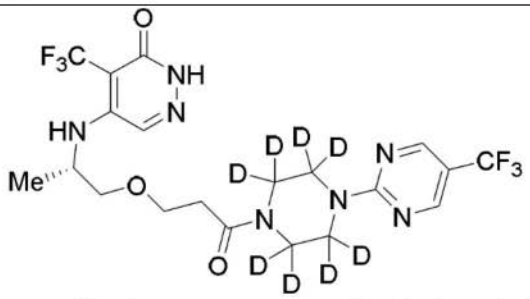
[3681]

	(*R*)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-3-(吡啶-4-基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	
650	 (*S*)-6-(4-(3-(2-((5-溴-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	491.10
651	 (*S*)-4-氯-5-((1-甲氧基-3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮	520.16
652	 (*S*)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	521.17
653[#]	 (*S*)-5-((2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1-(吡啶-4-基)乙基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	593.23

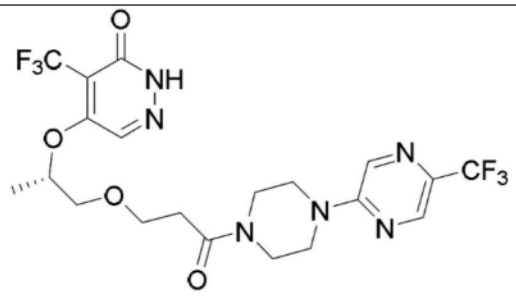
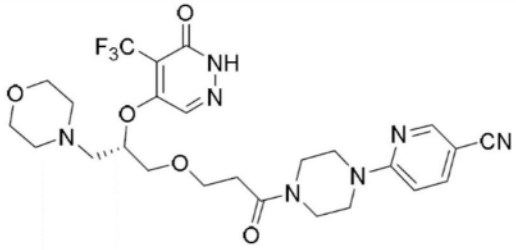
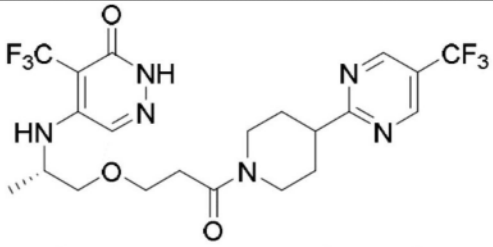
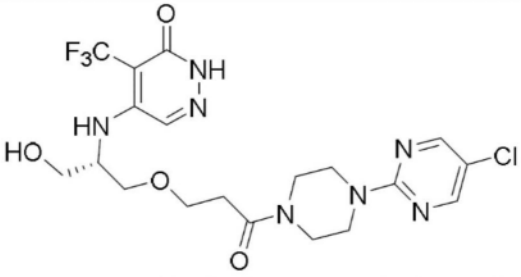
[3682]

654#	 (*R*)-5-((2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1-(哌啶-4-基)乙基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	340.20
655	 (*S*)-6-(4-(3-(2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)硫基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	497.15
656	 (*S*)-2-(6-(4-(3-(2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙腈	495.19
657	 (*S*)-4-溴-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丁-2-基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮	549.10

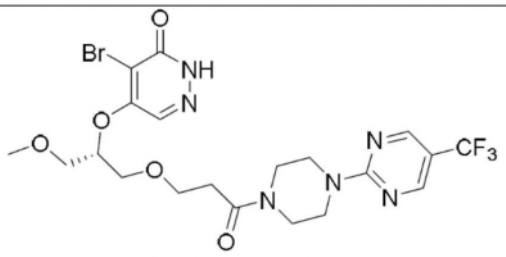
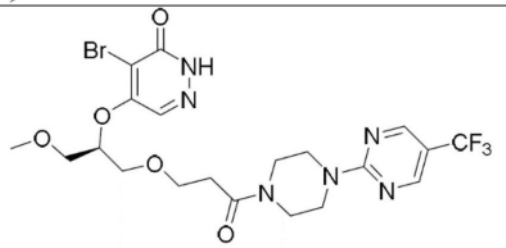
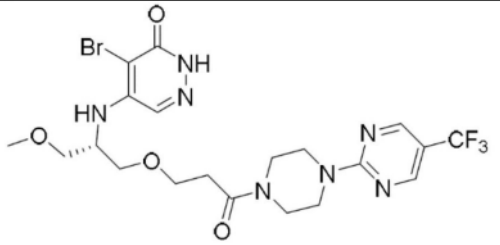
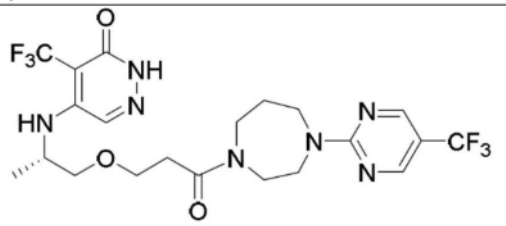
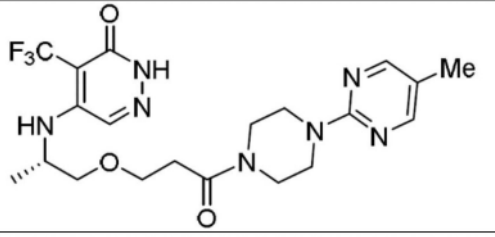
[3683]

658	 (*S*)-6-(1-(3-(2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)丙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)烟碱腈	480.18
659	 (*S*)-4-溴-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮	537.10
660	 (*S*)-4-溴-5-((1-羟基-3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮	550.09
661	 (*S*)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	532.23

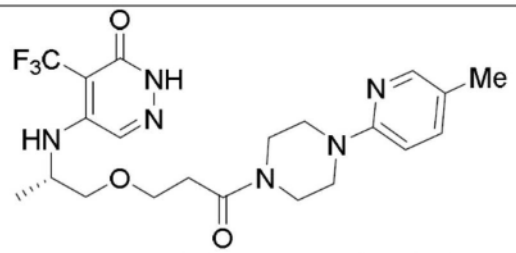
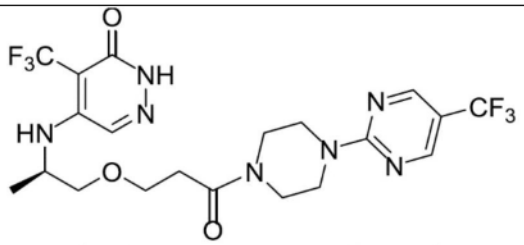
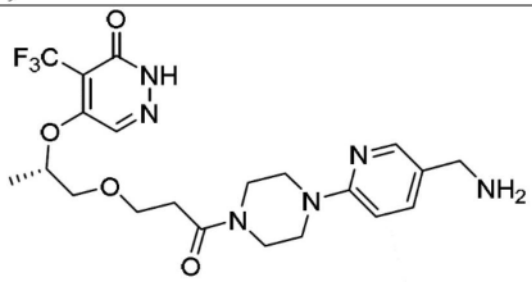
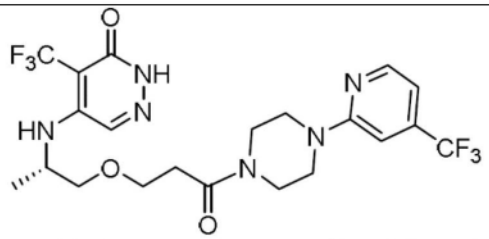
[3684]

662	 (*S*)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	525.16
663	 (*S*)-6-(4-(3-(3-(N-吗啉基)-2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	566.23
664	 (*S*)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啶-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	523.18
665	 (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)-3-羟基丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	506.15

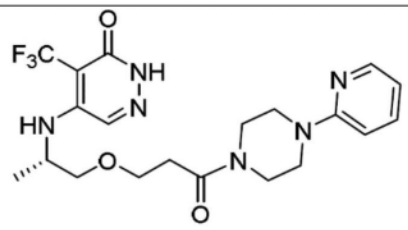
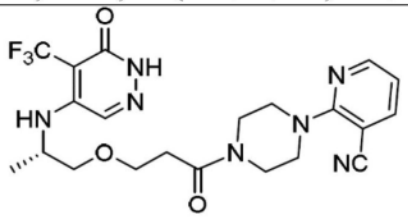
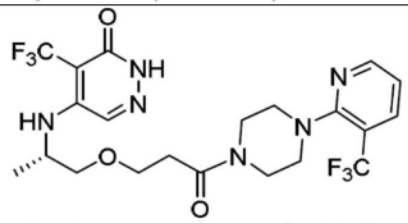
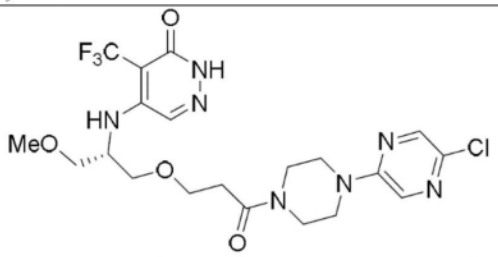
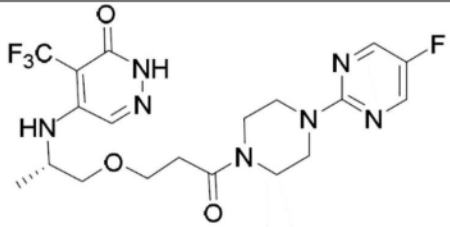
[3685]

666*	 (*S*)-4-溴-5-((1-甲氧基-3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮	565.09
667*	 (*R*)-4-溴-5-((1-甲氧基-3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮	565.09
668	 (*S*)-4-溴-5-((1-甲氧基-3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮	564.11
669	 (*S*)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	538.19
670		470.20

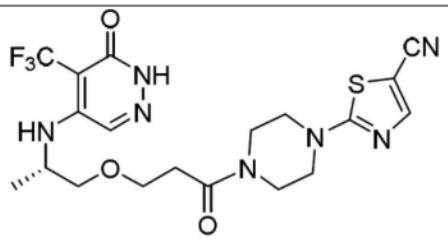
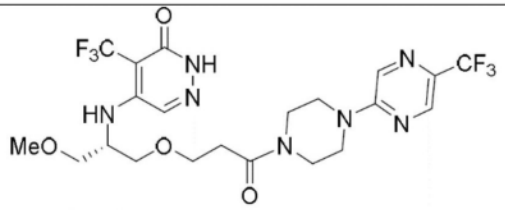
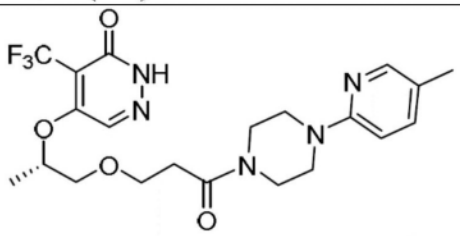
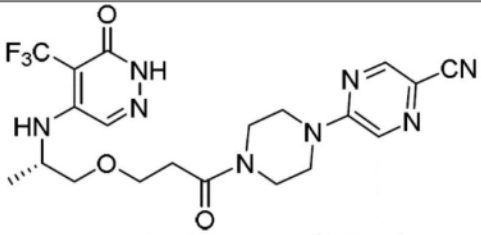
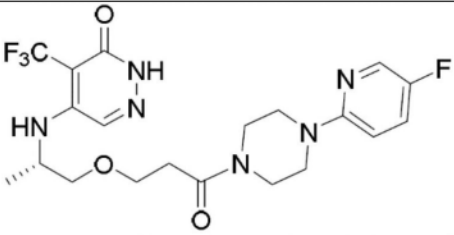
[3686]

	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	
671	 (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	469.21
672	 (R)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	524.18
673	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-(氨基甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	485.20
674	 (*S*)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	523.18

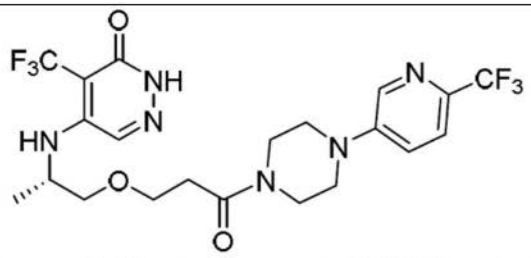
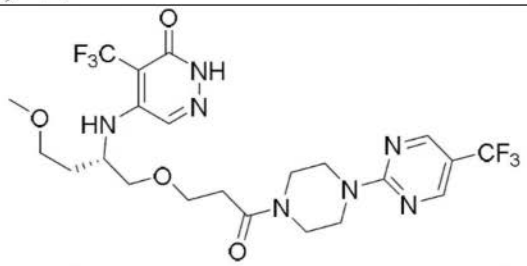
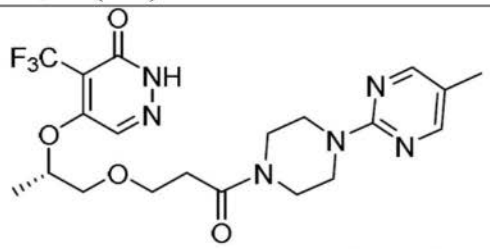
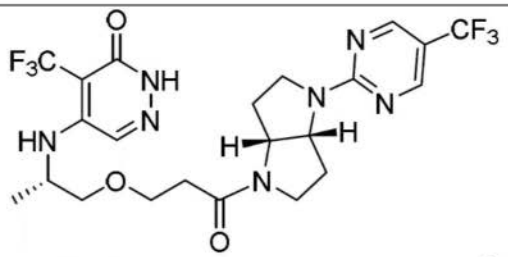
[3687]

675	 (*S*)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	455.19
676	 (*S*)-2-(4-(3-(2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)烟碱腈	480.19
677	 (*S*)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	523.18
678	 (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-氯吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)-3-甲氧基丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	520.16
679	 (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-氟嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	474.18

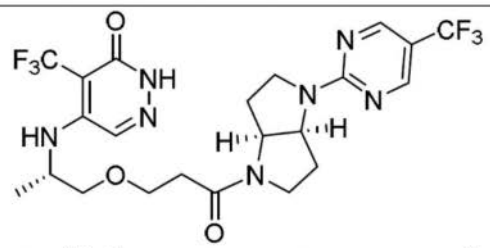
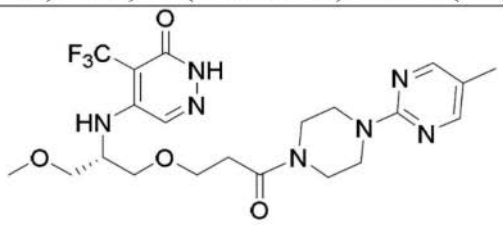
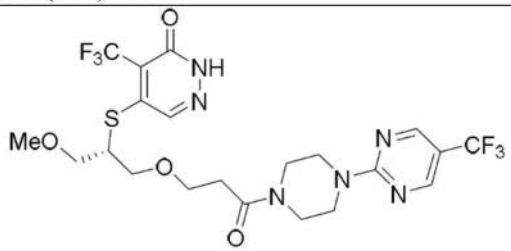
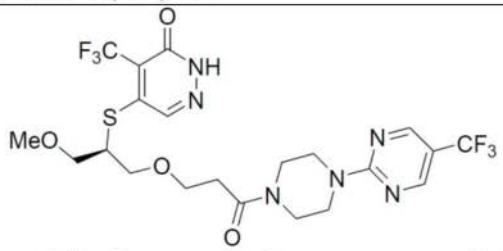
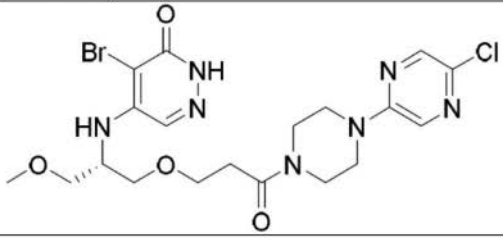
[3688]

680	 (*S*)-2-(4-(3-(2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)噻唑-5-甲腈	486.15
681	 (*S*)-5-((1-甲氧基-3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	554.19
682	 (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	470.19
683	 (*S*)-5-(4-(3-(2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲腈	481.18
684	 (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代	473.18

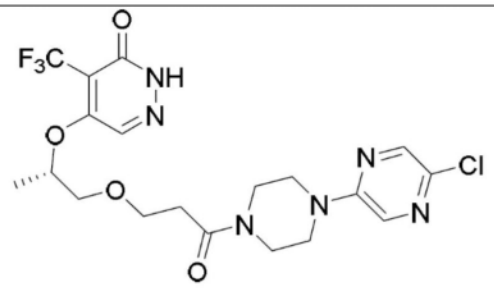
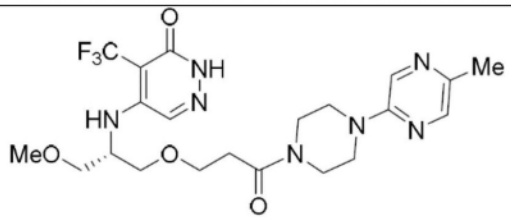
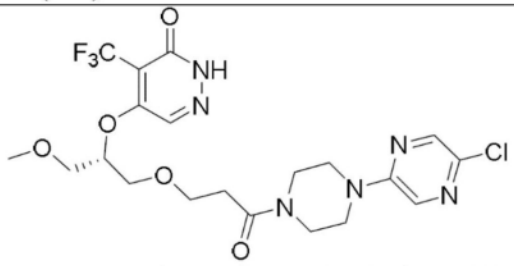
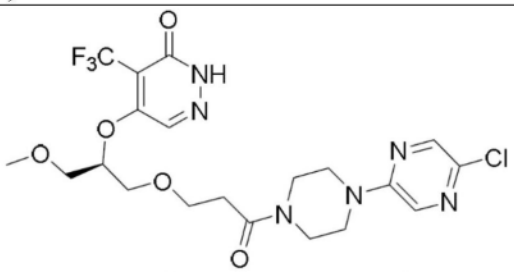
[3689]

	丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	
685	 (*S*)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	523.18
686	 (*S*)-5-((4-甲氧基-1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丁-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	568.20
687	 (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	471.19
688[#]	 5-(((*S*)-1-(3-氧代-3-((3a*R*,6a*R*)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	550.19

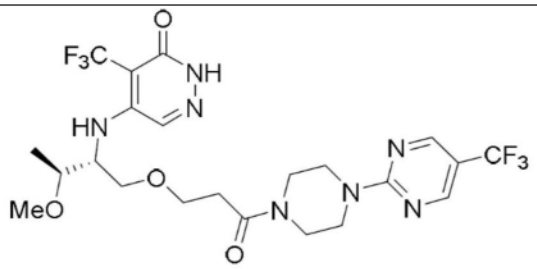
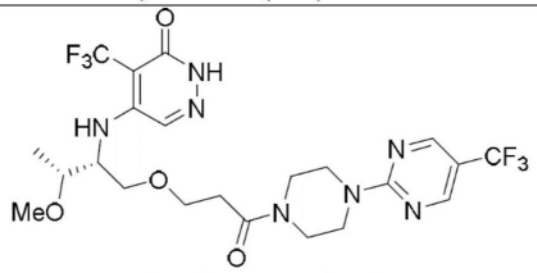
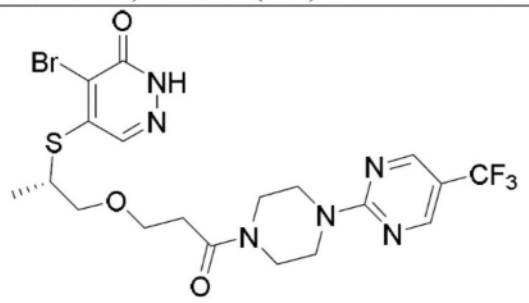
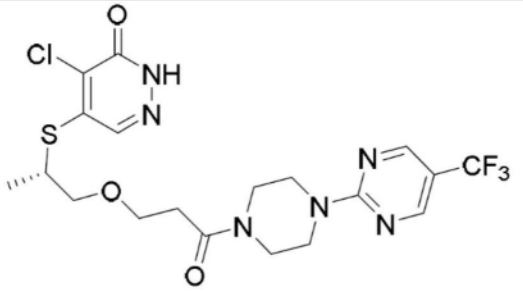
[3690]

689#	 5-(((*S*)-1-(3-氧代-3-((3a*S*,6a*S*)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	550.19
690	 (*S*)-5-((1-甲氧基-3-(3-(4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	500.22
691#	 (*S*)-5-((1-甲氧基-3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)硫基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	571.15
692#	 (*R*)-5-((1-甲氧基-3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)硫基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	571.15
693		530.08

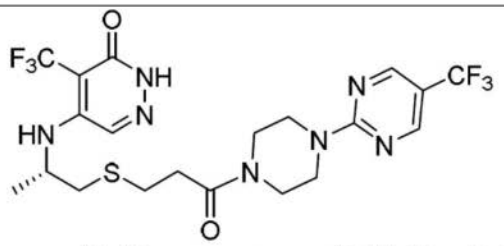
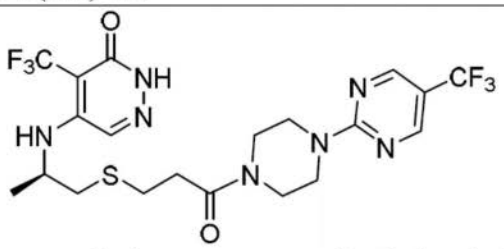
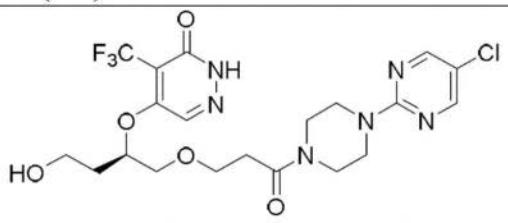
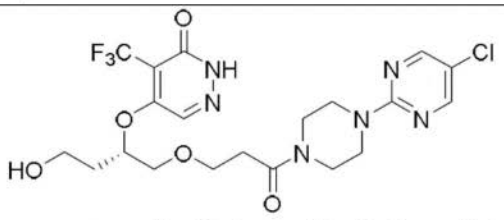
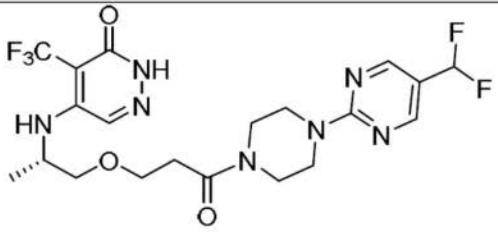
[3691]

	(*S*)-4-溴-5-((1-(3-(4-(5-氯吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)-3-甲氧基丙-2-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮	
694	 (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-氯吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	491.14
695	 (*S*)-5-((1-甲氧基-3-(3-(4-(5-甲基吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	500.22
696*	 (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-氯吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)-3-甲氧基丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	521.14
697*	 (*R*)-5-((1-(3-(4-(5-氯吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)-3-甲氧基丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	521.14

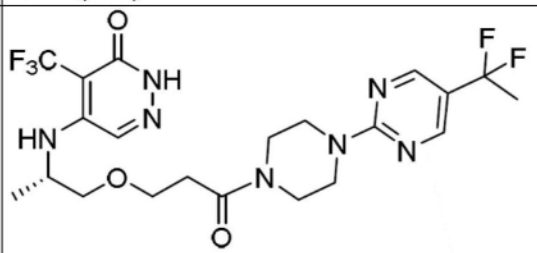
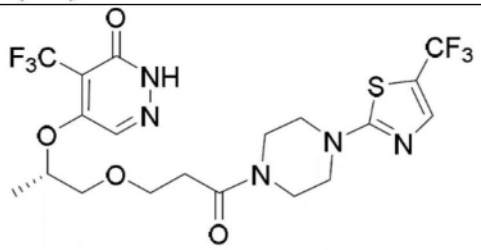
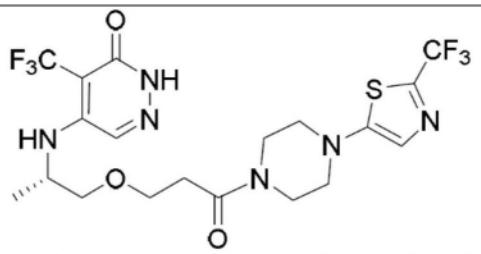
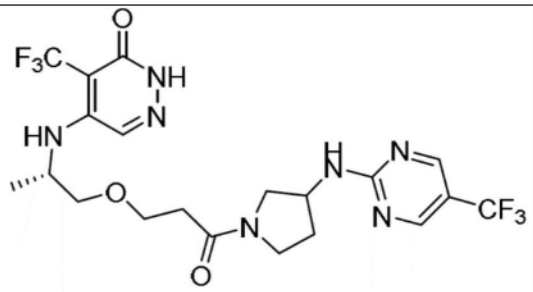
[3692]

698#	 5-(((2*R*,3*S*)-3-甲氧基-1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丁-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	568.20
699#	 5-(((2*R*,3*R*)-3-甲氧基-1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丁-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	568.20
700	 (*S*)-4-溴-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)硫基)哒嗪-3(2H)-酮	551.06
701	 (*S*)-4-氯-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)硫基)哒嗪-3(2H)-酮	507.11

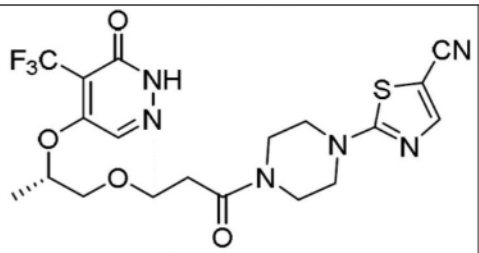
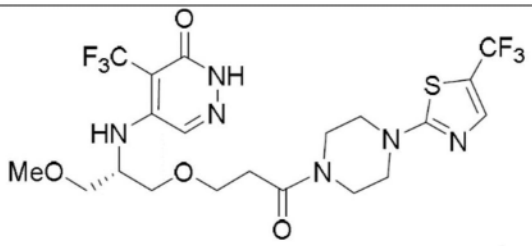
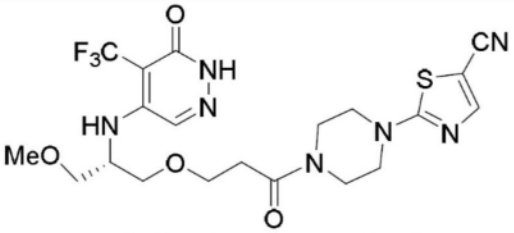
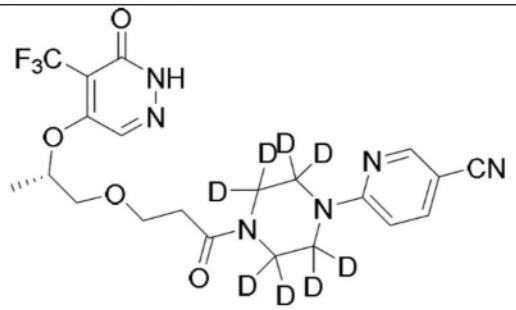
[3693]

702*	 (*S*)-5-((1-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)硫基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	540.15
703*	 (*R*)-5-((1-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)硫基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	540.15
704*	 (*R*)-5-((1-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)-4-羟基丁-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	521.14
705*	 (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)-4-羟基丁-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	521.14
706	 (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-	506.19

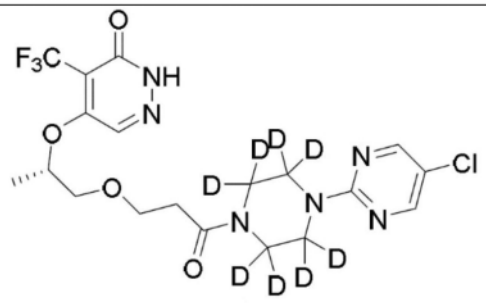
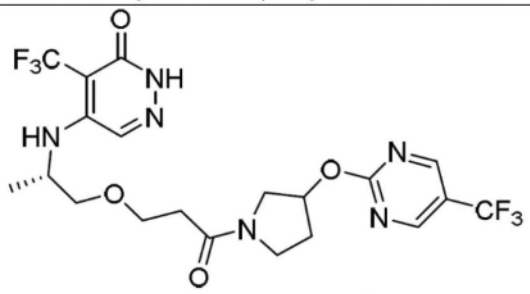
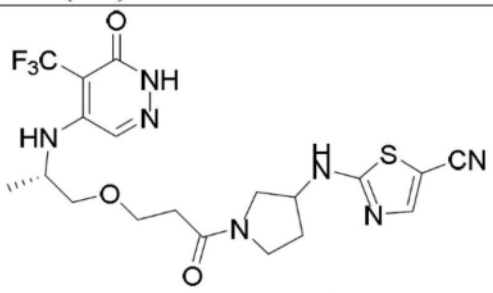
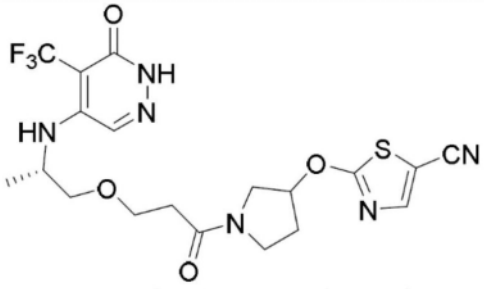
[3694]

	基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	
707	 (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-(1,1-二氟乙基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	520.20
708	 (*S*)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	530.12
709	 (*S*)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	529.14
710	 5-(((2*S*)-1-(3-氧代-3-(3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	524.18

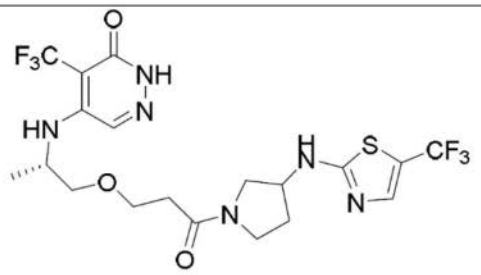
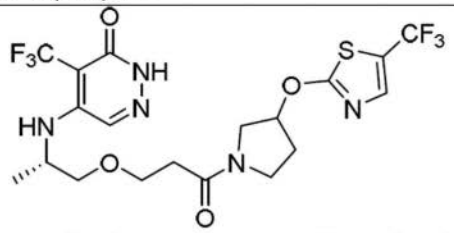
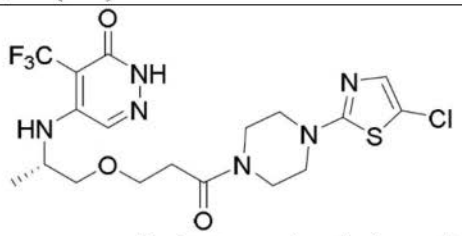
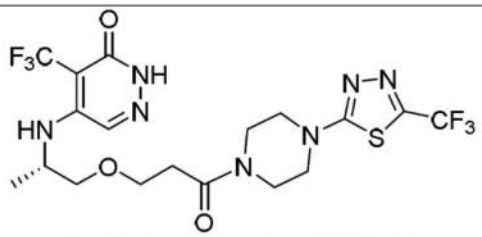
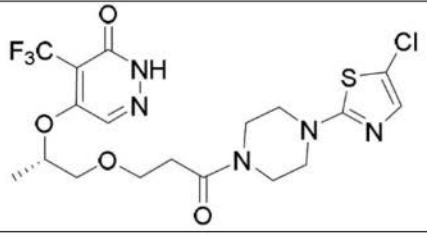
[3695]

711	 (*S*)-2-(4-(3-(2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)噻唑-5-甲腈	487.13
712	 (*S*)-5-((1-甲氧基-3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	559.15
713	 (*S*)-2-(4-(3-(3-甲氧基-2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)噻唑-5-甲腈	516.16
714	 (*S*)-6-(4-(3-(2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)烟碱腈	489.22

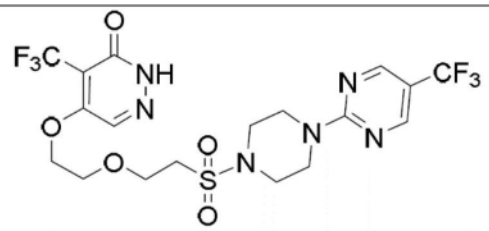
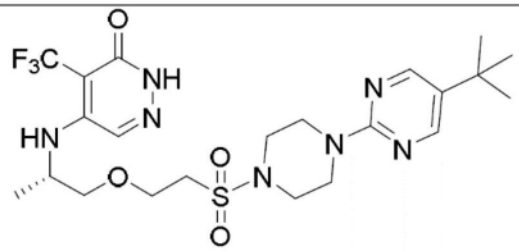
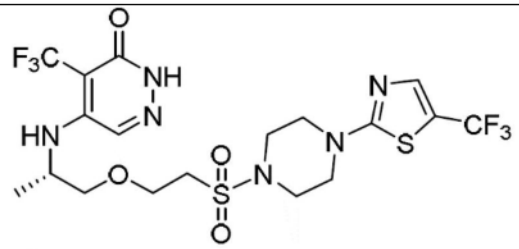
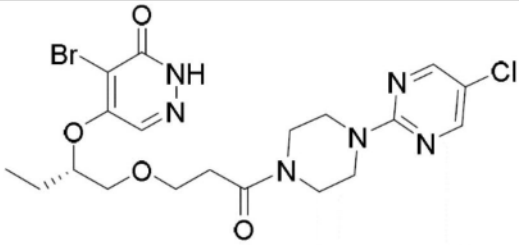
[3696]

715	 (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	499.18
716	 5-(((2*S*)-1-(3-氧代-3-(3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	525.16
717	 2-((1-(3-((*S*)-2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丙酰基)吡咯烷-3-基)氨基)噻唑-5-甲腈	486.15
718	 2-((1-(3-((*S*)-2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)丙酰基)吡咯烷-3-基)氧基)噻唑-5-甲腈	487.13

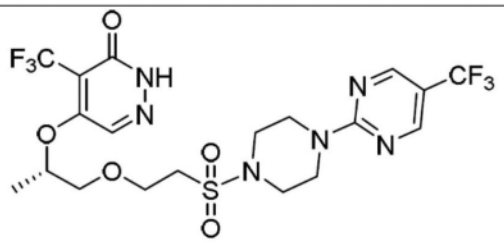
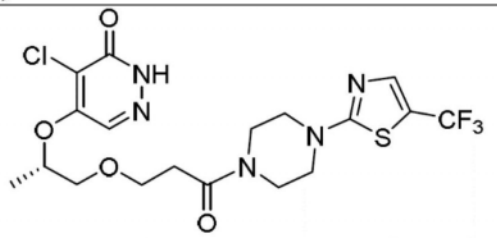
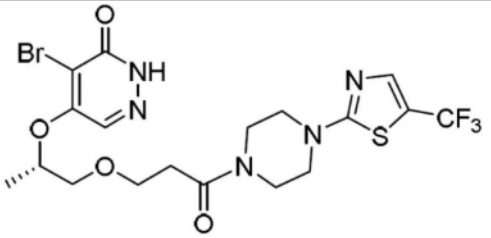
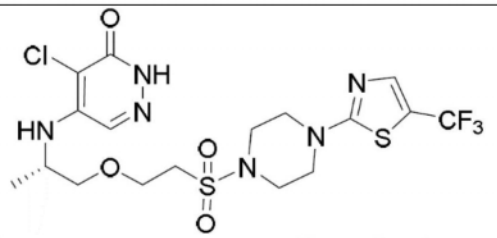
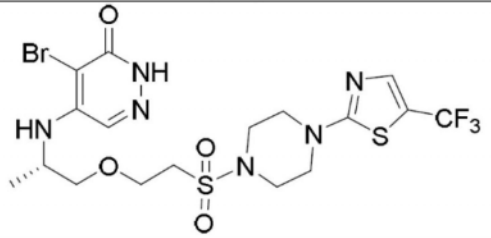
[3697]

719	 5-(((2*S*)-1-(3-氧代-3-(3-((5-(三氟甲基)噻唑-2-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	395.15
720	 5-(((2*S*)-1-(3-氧代-3-(3-((5-(三氟甲基)噻唑-2-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	530.12
721	 (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-氯噻唑-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	495.11
722	 (*S*)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	530.13
723		496.10

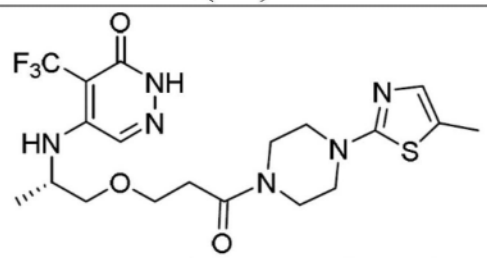
[3698]

	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-氯噻唑-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氧基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	
724	 4-(三氟甲基)-5-(2-(2-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)乙氧基)哒嗪-3(2H)-酮	547.11
725	 (*S*)-5-((1-(2-((4-(5-(叔丁基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	548.22
726	 (*S*)-4-(三氟甲基)-5-((1-(2-((4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮	565.20
727	 (*S*)-4-溴-5-((1-(3-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丁-2-基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮	515.07

[3699]

728	 (*S*)-4-(三氟甲基)-5-((1-(2-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮	561.13
729	 (*S*)-4-氯-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮	496.10
730	 (*S*)-4-溴-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮	540.10
731	 (*S*)-4-氯-5-((1-(2-((4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮	531.00
732		575.00

[3700]

	(*S*)-4-溴-5-((1-(2-((4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)乙氧基)丙-2-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮	
733	 (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-甲基噻唑-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮	475.20

[3701] #任意指定绝对立体化学。

[3702] *绝对立体化学是基于针对实施例18异构体B获得的蛋白质X射线晶体结构指定，其证实(S)-绝对立体化学并且被观测为更强效对映异构体。

[3703] 实施例A.关于PARP7抑制的酶测定

[3704] 探针A(结合至TIPARP活性位点的生物素标记探针)的位移是使用时间分辨荧光能量转移(TR-FRET)测定来测量。使用Mosquito(TTP Labtech)将20nL各测试化合物的剂量反应曲线在黑色384孔聚苯乙烯浅孔微孔板(proxiplate)(Perkin Elmer)中点样。通过在测定缓冲液(20mM HEPES pH＝8,100mM NaCl,0.1％牛血清白蛋白,2mM DTT和0.002％Tween20)中添加6μL TIPARP和探针A,在25℃下与测试化合物一起温育30分钟,接着添加2μL ULight-抗6×His和LANCE Eu-W1024标记的抗生蛋白链菌素(Perkin Elmer),以8μL体积进行反应。TIPARP和探针A的最终浓度分别为6nM和2nM。ULight-抗6×His和LANCE Eu-W1024标记的抗生蛋白链菌素的最终浓度分别为4nM和0.25nM。将反应物在25℃下再温育30分钟,然后在装备有LANCE/DELFIA顶镜的Envision读板器(Perkin Elmer)上使用320nm的激发以及615nm和665nM的发射在90μs延迟下读取。对于各孔计算665/615nm发射的比率以确定各孔中TIPARP和探针A的复合物的量。含有0.25％DMSO媒介物的阴性对照或100μM实施例190的阳性对照的对照孔用于如下所述计算抑制％：

[3705] $$抑制\%=100\times\frac{TRF_{化合物}-TRF_{min}}{TRF_{max}-TRF_{min}}$$

[3706] 其中$TRF_{化合物}$是来自化合物处理的孔的TR-FRET比率,TRF_{min}是来自实施例190处理的阳性对照孔的TR-FRET比率并且TRF_{max}是来自DMSO处理的阴性对照孔的TR-FRET比率。

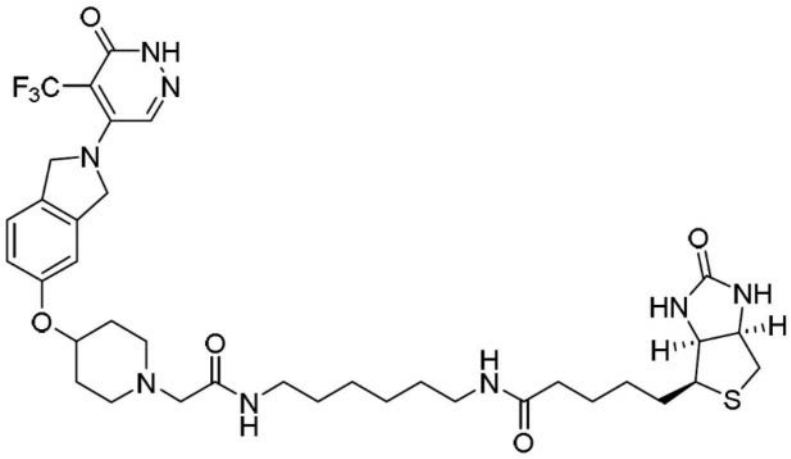
[3707] 抑制％值被绘制为化合物浓度的函数并且应用以下4参数拟合来导出IC_{50}值：

[3708] $$Y=底部+\frac{(顶部-底部)}{\left(1+\left(\frac{X}{IC_{50}}\right)^{希尔系数}\right.}$$

[3709] 其中通常允许顶部和底部浮动,但可在3参数拟合中分别固定为100或0。通常允许希尔系数(Hill Coefficient)浮动,但也可在3参数拟合中固定为1。Y是抑制％并且X是化

合物浓度。

[3710] 探针A的合成

[3711] 

[3712] 步骤1:5-(5-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3713] 将5-氯-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(2.8g,8.52mmol,1.00当量)、2,3-二氢-1H-异吲哚-5-醇氢溴酸盐(4.27g,19.76mmol,1.00当量)和TEA(10mL)于乙醇(40mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。将所得溶液用2×100mL乙酸乙酯萃取并且将有机层合并并减压浓缩,得到4.5g呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$428.23。

[3714] 步骤2:4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3715] 将5-(5-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(4.5g,10.53mmol,1.00当量)、4-碘哌啶-1-甲酸叔丁酯(20g,64.28mmol,8.00当量)、碳酸钾(15g,108.53mmol,10.00当量)和DMF(50mL)的溶液在80℃下搅拌2天。将所得溶液用2×200mL乙酸乙酯萃取并且将有机层合并并减压浓缩。将残余物施加至用乙酸乙酯/石油醚洗脱的硅胶柱上,得到呈黄色油状的标题化合物(2g,31%)。LCMS:$[M+H]^+$611.15。

[3716] 步骤3:5-[5-(哌啶-4-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮

[3717] 将4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2g,3.27mmol,1.00当量)、二噁烷/HCl(5mL)和二噁烷(45mL)的溶液在25℃下搅拌6小时。减压浓缩所得混合物。将残余物施加至硅胶柱上并用乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到1g呈黄色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$511.28。

[3718] 步骤4:2-[4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)哌啶-1-基]乙酸叔丁酯

[3719] 将5-[5-(哌啶-4-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮(1g,1.96mmol,1.00当量)、2-氯乙酸叔丁酯(450mg,2.99mmol,3.00当量)、DIPEA(5mL)和二氯甲烷(10mL)的溶液在25℃下搅拌

过夜。将残余物通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化,得到呈黄色油状的标题化合物(540mg,44%)。LCMS:$[M+H]^+$625.20。

[3720] 步骤5:2-[4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)哌啶-1-基]盐酸盐

[3721] 将2-[4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)哌啶-1-基]乙酸叔丁酯(540mg,0.86mmol,1.00当量)和二噁烷/HCl(8mL)的溶液在25℃下搅拌过夜。减压浓缩所得混合物。通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化残余物,得到200mg(53%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$439.31。

[3722] 步骤6:N-(6-[5-[(3aS,4S,6aR)-2-氧代-六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑烷-4-基]戊酰胺基]己基)氨基甲酸叔丁酯

[3723] 将5-[(3aS,4S,6aR)-2-氧代-六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑烷-4-基]戊酸(购自Beijing Dragon Rui Trading Company的试剂,976mg,3.99mmol,1.00当量)、DIPEA(1.55g,11.99mmol,3.00当量)、HATU(1.82g,4.79mmol,1.20当量)、N-(6-氨基己基)氨基甲酸叔丁酯(864mg,3.99mmol,1.00当量)于DMF(15mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。然后通过添加50mL水淬灭反应物。通过过滤收集固体,得到1.5g(85%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$443.26。

[3724] 步骤7:5-[(3aS,4S,6aR)-2-氧代-六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑烷-4-基]-N-(6-氨基己基)戊酰胺盐酸盐

[3725] 将N-(6-[5-[(3aS,4S,6aR)-2-氧代-六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑烷-4-基]戊酰胺基]己基)氨基甲酸叔丁酯(800mg,1.81mmol,1.00当量)于氯化氢/二噁烷(20mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。减压浓缩所得混合物,得到600mg(88%)呈粗制灰色油状的标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$343.21。

[3726] 步骤8:5-[(3aS,4S,6aR)-2-氧代-六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑烷-4-基]-N-(6-[2-[4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)哌啶-1-基]乙酰胺基]己基)戊酰胺

[3727] 将2-[4-([2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基)哌啶-1-基]盐酸盐(175mg,0.40mmol,1.00当量)、DIPEA(258mg,2.00mmol,5.00当量)、HATU(228mg,0.60mmol,1.50当量)、5-[(3aS,4S,6aR)-2-氧代-六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑烷-4-基]-N-(6-氨基己基)戊酰胺盐酸盐(228mg,0.60mmol,1.50当量)于DMF(3mL)中的溶液在25℃下搅拌4小时。通过用H_2O/CH_3CN洗脱的C18反相色谱法纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(118.3mg,39%)。LCMS:$[M+H]^+$763.35。

[3728] ^1H NMR($DMSO-d_6$,400MHz)δ:12.52(s,1H),7.98(s,1H),7.81-7.68(m,2H),7.26(d,J=8.4Hz,1H),7.00(d,J=2.2Hz,1H),6.91(dd,J=8.4,2.3Hz,1H),6.45-6.39(m,1H),6.36(s,1H),4.91(d,J=6.1Hz,4H),4.45(m,1H),4.26(m,1H),4.17-4.08(m,1H),3.14-2.96(m,5H),2.91(s,2H),2.82(dd,J=12.4,5.1Hz,1H),2.73-2.63(m,2H),2.58(d,J=12.4Hz,1H),2.33(ddd,J=11.8,9.4,3.1Hz,2H),2.11-1.90(m,4H),1.76-1.54(m,3H),1.57-1.20(m,13H)。

[3729] 实施例化合物的IC_{50}数据提供于下表A-1中(“+”为<0.1μM;“++”为≥0.1μM<1μM;并

且“+++”为≥1μM)。

[3730] 表A-1.实施例化合物的IC_{50}数据

[3731]

实施例编号	IC_{50}
1	+
2	+
3	+
4	+
5	++
6	++
7	++
8	++
9	++
10	++
11	+
12	++
13	+
14	+
15	+
16	++
17	+
18A	++
18B	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	++
28	+
29	+
30A	+++
30B	+
31	+++
32	+
33	+
34	+
35A	+++
35B	++
36A	+++
36B	+
37	+

[3732]

[3733]

38A	+
38B	+
39	+
40	++
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56A	+
56B	++
57A	++
57B	+
57C	++
57D	++
58	+
59	+
60	++
61	+
62	+
63	+
64A	+++
64B	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	++

[3734]

72A	+
72B	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79A	+
79B	+
79C	+
79D	+
80A	++
80B	++
81A	++
81B	+++
82A	+
82B	++
83	++
84	++
85	+
86	++
87	+
88	+
89	+
90	+
91	++
92	+
93A	+
93B	++
94A	+
94B	+
95A	+
95B	+
96A	+
96B	+
97	+
98	+
99	++
100A	+

[3735]

100B	+
101	+
102	+
103	++
104	+++
105	++
106	+
107	+
108	++
109	++
110	+
111	++
112A	++
112B	+++
113	+
114	+++
115	+
116	+
117	++
118	+
119	+
120	+++
121A	+
121B	+
122	+
123A	+
123B	+
124	+
125	+
126	+
127	+
128A	+
128B	+
129A	++
129B	+
130	++
131	++
132	++
133	+
134	+++

[3736]

135	+
136	+
137A	+
137B	+
138	+++
139	+
140A	+
140B	++
141A	+
141B	+
141C	++
141D	++
142	+++
143	+++
144A	+
144B	++
145A	+
145B	+
146A	+
146B	+
147A	+
147B	+
147C	++
147D	+
148A	+
148B	++
148C	+
148D	+
149A	+
149B	+
149C	+
149D	+
150	+
151	++
152	++
153	++
154	++
155	++
156	++
157	++

[3737]

158	++
159	+++
160	+
161	++
162	++
163	+++
164	+
165	+++
166	+++
167	++
168	++
169	+
170	+
171	+++
172	++
173	++
174	+
175	+++
176	+++
177	+
178	+
179	++
180	+
181	+
182	+++
183	+++
184	+++
185	+++
186	+++
187	+++
188	++
189	++
190	+
191	+++
192	+
193	+
194	+
195	+
196	+
197	+

[3738]

198	+
199	+
200	+
201	+
202	+
203	+
204	++
205	+
206	+
207	+++
208	+++
209	+
210	++
211	+
212	++
213	++
214	+
215	+
216	+
217	++
218	+
219	+
220	++
221	+++
222	+
223	+
224	+
225	+
226	+
227	+
228	+
229	+
230	++
231	+++
232	+
233	+
234	+
235	+++
236	+
237	+

[3739]

238	+
239	+++
240	++
241	++
242	++
243	+++
244	++
245	+
246	+++
247	+++
248	+++
249	++
250	++
251	+++
252	+
253	++
254	++
255	+++
256	+++
257	+++
258	+++
259	+++
260	+
261	++
262	+++
263	+
264	+++
265	+
266	+
267	+
268	+
269	+
270	+
271	+
272	+++
273	+
274	+
275	+++
276	+++
277	++

[3740]

278	++
279	+
280	++
281	++
282	++
283	++
284	+
285	+
286	+
287	+++
288	+
289	+
290	++
291	++
292	+++
293	+++
294	+
295	++
296	++
297	++
298	+
299	+
300	++
301	++
302	++
303	+
304	+
305	+
306	+
307	++
308	++
309	++
310	+++
311	++
312	++
313	+
314	++
315	++
316	++
317	++

[3741]

318	++
319	++
320	+
321	+
322	++
323	+
324	++
325	++
326	+
327	++
328	+
329	+
330	+++
331	+
332	++
333	+
334	++
335	++
336	+
337	+
338	+
339	+
340	+
341	+
342	+++
343	+++
344	++
345	+++
346	+
347	+
348	+
349	+
350	++
351	++
352	+
353	+
354	++
355	+
356	++
357	+

[3742]

358	+
359	+
360	+++
361	+
362	++
363	+++
364	+++
365	+
366	+
367	+
368	+
369	++
370	+
371	++
372	+++
373	+
374	+
375	+
376	+
377	+
378	+
379	+
380	+
381	+
382	+
383	+
384	+
385	++
386	+
387	+++
388	+
389	++
390	+
391	+++
392	+
393	++
394	+
395	+
396	+++
397	+

[3743]

398	+
399	++
400	+
401	+
402	+
403	+
404	++
405	+
406	+++
407	+
408	+
409	++
410	+
411	+
412	+
413	+
414	++
415	+
416	++
417	++
418	+++
419	+
420	+++
421	++
422	+++
423	+
424	+++
425	+++
426	+
427	+
428	++
429	+
430	++
431	+
432	++
433	+
434	+++
435	+
436	++
437	+

[3744]

438	+++
439	+
440	+
441	+
442	+
443	+
444	+
445	+
446	+
447	+
448	++
449	++
450	+
451	++
452	+
453	+
454	+
455	+
456	+
457	+
458	+
459	++
460	+
461	+
462	+
463	+
464	+++
465	+
466	+
467	+
468	+
469	+
470	+
471	+
472	+++
473	+
474	+
475	+
476	++
477	+

[3745]

478	++
479	++
480	+
481	+
482	+
483	+
484	+
485	+
486	+
487	++
488	+
489	+++
490	+
491	+
492	+
493	+
494	+
495	+
496	+
497	+++
498	+++
499	+
500	+
501	+
502	+++
503	+
504	+
505	+
506	+
507	+
508	+
509	+
510	+
511	+
512	+
513A	+
513B	++
514A	+++
514B	+
515A	+++

[3746]

515B	+
516	+
517	+
518A	+++
518B	+
519	+
520	+
521	+
522	+
523	+
524	++
525	+
526	++
527A	+
527B	+++
528A	+
528B	+
529	+
530A	+
530B	++
530C	++
530D	+
531	+
532A	+
532B	++
533	+
534	+
535	+
536	+
537A	+++
537B	+
538A	++
538B	+
539A	+
539B	++
539C	+
539D	++
540	++
541	+
542	+

[3747]

543A	+
543B	+
543C	+
543D	++
544A	+
544B	++
544C	+
544D	++
545A	++
545B	++
545C	+
545D	+
546A	+
546B	+
546C	+
546D	+
547	+
548	+
549	+
550	+
551	+
552	+
553	+
554	+
555	+
556	++
557	+
558	+
559	+
560A	+
560B	++
560C	+
560D	++
561	+
562	+
563	+
564	+
565A	++
565B	++
565C	+

[3748]

565D	+
566A	+++
566B	+++
566C	++
566D	+++
567A	+
567B	+
567C	+
567D	+
568A	+
568B	+
568C	+
568D	+
569	++
570A	+
570B	++
571A	+
571B	++
571C	+++
571D	++
572A	+
572B	++
573A	+
573B	+
573C	+
573D	+
574A	++
574B	++
574C	+
574D	+
575A	+++
575B	+++
575C	++
575D	+++
576A	+
576B	+
577A	+
577B	+
578A	+
578B	+

[3749]

579	+
580A	++
580B	++
580C	+
580D	+
581A	+
581B	+
581C	+
581D	+
582A	+++
582B	++
582C	+++
582D	+++
583A	+
583B	+++
584	+
585	+
586	+
587	+
588	+
589	+
590	+
591A	+
591B	+
592	+
593	+
594	+
595	+
596	+
597	+
598	+
599	+
600	+
601	+
602	+
603	+
604	+
605	+
606	+
607	+

[3750]

608	+
609	+
610	+
611	+
612A	+
612B	+
612C	+++
612D	+++
613	+
614A	+++
614B	+
614C	+
614D	+
615	++
616	+
617A	+
617B	+
618	+
619A	+
619B	+
620	+
621A	++
621B	+
622	+
623	+
624	+
625	+
626	+
627	+
628	+++
629	+
630	+++
631	+
632	+
633	+
634	+
635	+
636	++
637	+
638	++

[3751]

639	+++
640	+
641	++
642	++
643	+
644	+
645	+
646	+
647	+
648	+++
649	+
650	+
651	+
652	+
653	+++
654	+
655	+
656	+
657	+
658	+
659	+
660	+
661	+
662	+
663	+
664	+
665	+
666	+
667	+++
668	+
669	+
670	+
671	+
672	++
673	+
674	+
675	+
676	+
677	+
678	+

[3752]

679	+
680	+
681	+
682	+
683	+
684	+
685	+
686	+
687	+
688	+
689	++
690	+
691	+
692	++
693	+
694	
695	+
696	+
697	++
698	+
699	+
700	+
701	+
702	+
703	++
704	+
705	++
706	+
707	+
708	+
709	+
710	++
711	+
712	+
713	+
714	+
715	+
716	+
717	+
718	+

[3753]

719	+
720	+
721	+
722	+
723	+
724	+
725	+
726	+
727	+
728	+
729	++
730	++
731	+
732	+
733	+

[3754] 实施例B:各种癌症类型中的PARP7扩增

[3755] 图1说明PARP7扩增以最高频率出现于肺、食道、卵巢、子宫颈和头颈(上呼吸消化道)的癌症中。图1A显示跨TCGA原发肿瘤样品的PARP7扩增。此处的结果是完全或部分地基于由TCGA Research Network:https://www.cancer.gov/tcga生成的公开可用数据。癌症基因组图谱程序从超过11,000例原发癌收集、表征和分析癌症样品并且跨越33种癌症类型匹配正常样品。PARP7基因位于在鳞状组织学癌症中频繁扩增的区域中的染色体3(3q25)上(Gao等,2013,Cerami等,2012)。也参见:Gao等,Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal.Sci.Signal.6,pl1(2013);和Cerami等,The cBio Cancer Genomics Portal:An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data.Cancer Discov 2,401-4(2012)。

[3756] 图1B显示PARP7拷贝数扩增对应于TCGA肺鳞状肿瘤样品中增加的PARP7 mRNA表达量水平。患者样品包括198个具有二倍体的样品、234个扩增增益>1的样品和92个扩增增益>2的样品。

[3757] 实施例C:通过用PARP7抑制剂处理来抑制癌细胞生长

[3758] 图2说明NCI-H1373肺癌细胞生长的剂量依赖型降低。表A-2和表A-3(下文)表示利用化合物18B和化合物561在一组癌细胞系中造成50%生长抑制(GI_{50})的浓度。将细胞以含胎牛血清的培养基中的预先指定密度涂铺至384孔板中。细胞在24小时后用化合物或媒介物(DMSO)处理,并且收集第0天板用于分析。将测试化合物板连续温育72小时(表A-2)或144小时(表A-3),使用发光细胞活力测定(CellTiter-Glo,Promega)来评估细胞生长。GI_{50}是通过校正时间0(处理时间)处的细胞计数以及将数据绘制为相对于经媒介物处理的细胞的生长%来测定。

[3759] 实施例化合物的GI_{50}数据提供于下表A-2中("+"为<0.1μM;"++"为≥0.1μM且<1μM;并且"+++"为≥1μM)。

[3760] 表A-2:不同癌细胞系中的生长抑制

[3761]

细胞系	原发部位	组织学亚型	化合物 18B GI_{50}
JHOS-2	卵巢	腺癌	+
NCI-H1373	肺	腺癌	+
SCC-25	上呼吸消化道	鳞状细胞癌	+
TE-8	食道	鳞状细胞癌	+
NCI-H2347	肺	腺癌	+
TYK-nu	卵巢	未分化性癌	+
COLO-680N	食道	鳞状细胞癌	+
NCI-H1437	肺	腺癌	+
T3M-10	肺	大细胞癌	+
HCC1937	乳房	导管癌	+
EFE-184	子宫内膜	未指定	+
Panc 03.27	胰腺	导管癌	+
CAL 27	上呼吸消化道	鳞状细胞癌	+
EBC-1	肺	鳞状细胞癌	+
YD-10B	上呼吸消化道	鳞状细胞癌	+
YH-13	中枢神经系统	IV 级星形细胞瘤	+
NCI-H596	肺	混合腺鳞癌	+
NCI-H1963	肺	小细胞癌	+
TUHR10TKB	肾	未指定	+
NCI-H647	肺	混合腺鳞癌	+

[3762]

GSU	胃	腺癌	+
IA-LM	肺	大细胞癌	+
MDA-MB-468	乳房	未指定	+
SW 900	肺	鳞状细胞癌	+
NCI-H1930	肺	小细胞癌	+
Caki-1	肾	透明细胞肾细胞癌	+
HCC1599	乳房	导管癌	++
HCC-2279	肺	腺癌	++
LXF-289	肺	腺癌	++
OVISE	卵巢	透明细胞癌	++
Hs 578T	乳房	导管癌	++
HCC1187	乳房	导管癌	++
COR-L105	肺	腺癌	++
NCI-H2066	肺	小细胞癌	++
HCC827	肺	腺癌	++
SK-BR-3	乳房	未指定	++
HCC-1195	肺	混合腺鳞癌	++
CFPAC-1	胰腺	导管癌	++
NCI-H1975	肺	非小细胞癌	++
HDQ-P1	乳房	导管癌	++
NCI-H2081	肺	未指定	++
KMBC-2	尿道	未指定	++
NCI-H2228	肺	腺癌	++
LS123	大肠	腺癌	++
KMRC-3	肾	透明细胞肾细胞癌	++
LUDLU-1	肺	鳞状细胞癌	++
SNU-719	胃	未指定	++
SW620	大肠	腺癌	++
EN	子宫内膜	未指定	++
GSS	胃	腺癌	++
FaDu	上呼吸消化道	鳞状细胞癌	++
NCI-H441	肺	腺癌	++

[3763] NT:未测试。

[3764] 表A-3:不同癌细胞系中利用化合物561的生长抑制。

[3765]

细胞系	癌症类型	化合物 561 GI_{50}
TYK-nu	高级卵巢严重腺癌	+
Caki-1	透明细胞肾细胞癌	+
SCC-25	舌鳞状细胞癌	+
GCT	未分化多形性肉瘤	+

[3766]

细胞系	癌症类型	化合物 561 GI_{50}
NCI-H647	肺腺鳞癌	+
NCI-H1373	肺腺癌	+
EBC-1	鳞状细胞肺癌	+
NCI-H2347	肺腺癌	+
Panc 03.27	胰腺癌	+
HCC827	肺腺癌	+
TUHR10TKB	肾细胞癌	+
IA-LM	大细胞肺癌	+
CFPAC-1	胰管腺癌	++
COR-L105	肺腺癌	++
SW900	鳞状细胞肺癌	++
NCI-H2066	鳞状细胞肺癌	+++
TE-11	食道鳞状细胞癌	+++
MSTO-211H	双相间皮瘤	+++
NCI-H2009	肺腺癌	+++
SK-LU-1	肺腺癌	+++
NCI-H2087	肺腺癌	+++
NCI-H1930	小细胞肺癌	+++
H4	神经胶质瘤	+++
LN-18	神经胶母细胞瘤	+++
CAL-27	舌鳞状细胞癌	+++
A101D	黑素瘤	+++
ACC-MESO-1	间皮瘤	+++
AGS	胃腺癌	+++
COLO 680N	食道鳞状细胞癌	+++
HCC1954	导管乳腺癌	+++
HPAF-II	胰腺癌	+++
HT-1080	纤维肉瘤	+++
KALS-1	神经胶母细胞瘤	+++
KMBC-2	膀胱癌	+++
KMRC-3	透明细胞肾癌	+++
MCAS	卵巢粘液性囊腺癌	+++
MDA-MB-468	乳腺癌	+++
NCI-H1437	肺腺癌	+++
NCI-H1648	肺腺癌	+++
NCI-H1944	肺腺癌	+++

[3767]

细胞系	癌症类型	化合物 561 GI_{50}
NCI-H1963	小细胞肺癌	+++
NCI-H2291	肺腺癌	+++
NCI-H2444	非小细胞肺癌	+++
NCI-H441	肺乳头状腺癌	+++
NUGC-3	胃腺癌	+++
SCaBER	膀胱鳞状细胞癌	+++
SF126	多形性胶质母细胞瘤	+++
SK-MEL-2	恶性黑素瘤	+++
SK-MES-1	鳞状细胞肺癌	+++
SNU-840	恶性卵巢布伦纳氏瘤 (Brenner tumor)	+++
T84	结肠腺癌	+++
YD-10B	舌鳞状细胞癌	+++

[3768] 实施例D:通过用PARP7抑制剂处理诱导干扰素β水平

[3769] 图3说明在STING激动剂DMXAA存在下在CT26小鼠结肠癌细胞和RAW264.7小鼠巨噬细胞中通过PARP7抑制剂诱导干扰素-β(IFN-β)水平。将CT26细胞涂铺于96孔板中并使其粘附过夜。细胞用剂量滴定的PARP7抑制剂和50μg/mL DMXAA共处理24小时并且收集上清液并立即通过ELISA(Invivogen,luex-mifnb)根据试剂盒说明书处理。测定检测极限由2×标准曲线的最低浓度(LOD=16pg/mL)限定。从标准曲线和非线性回归分析内插的IFN-β浓度是在GraphPad Prism中使用4参数(可变斜率)拟合进行。

[3770] 实施例E:通过用PARP7抑制剂处理诱导STAT1磷酸化

[3771] 图4说明在CT26小鼠结肠癌细胞和RAW264.7小鼠巨噬细胞中通过PARP7抑制剂诱导STAT1磷酸化。将CT26细胞涂铺于6孔培养皿中并使其粘附过夜。将细胞用PARP7抑制剂(5μM最高剂量,1:3连续稀释)或干扰素-β(10ng/mL)处理24小时,然后通过在具有HALT蛋白酶和磷酸酶抑制剂(Thermo,78444)的RIPA溶解缓冲液(Millipore,20-188)中在冰上刮削来收集。使用1:1000稀释的一级抗体(Cell Signaling Technologies,9167、9172和5174)对溶解产物(30μg)进行免疫印迹法。在用TBST洗涤后,将印迹与1:15,000稀释的二级抗体(Licor,926-32211)一起在封闭缓冲液中温育并且随后使用Licor Odyssey CLx成像仪进行扫描。

[3772] 实施例F:CT26细胞在PARP7抑制剂存在下的增殖

[3773] 图5说明PARP7抑制剂不抑制CT26细胞的体外增殖。将CT26细胞涂铺于384孔板中并使其粘附数小时,然后用化合物18B处理。将细胞与化合物一起温育4天,然后用CellTiter-Glo试剂(Promega)处理。用Perkin Elmer Envision测量发光并使用媒介物(DMSO)平均值作为0%抑制来计算抑制百分比。在GraphPad Prism中使用4参数(可变斜率)拟合来进行非线性回归分析。

[3774] 实施例G:通过用PARP7抑制剂处理来抑制肿瘤生长

[3775] 图6说明PARP7抑制剂显著降低鼠类同基因型模型(A)CT26和(B)4T1中的肿瘤生

长。对于CT26研究,对BALB/c小鼠在右侧腹皮下接种CT26细胞以发展肿瘤。在肿瘤接种后四天,选择肿瘤尺寸在40-55mm^3(平均肿瘤尺寸47mm^3)范围内的36只小鼠并且基于其肿瘤体积使用分层随机化分配为3组,每组12只小鼠。在随机分组后的第二天(将随机分组当天定义为第0天)开始治疗并且分别用媒介物(0.5%甲基纤维素+0.2%Tween 80)、化合物98(500mg/kg S.C.QD×21天)、化合物93A(100mg/kg S.C.BID×21天)治疗。在治疗期间每周测量肿瘤尺寸三次。整个研究在第21天终止。

[3776] 对于4T1研究,对雌性BALB/c小鼠在乳腺脂肪垫中原位接种4T1-luc2-1A4细胞以发展肿瘤。在肿瘤接种后八天,选择肿瘤尺寸在63-88mm^3(平均肿瘤尺寸67mm^3)范围内的45只小鼠并且基于其肿瘤体积使用分层随机化分配为3组,每组15只小鼠。在随机分组后第二天(将随机分组当天定义为D0)开始治疗并且分别用媒介物(0.5%甲基纤维素+0.2%Tween 80)、化合物98(500mg/kg S.C.QD×21天)、化合物93A(100mg/kg S.C.BID×21天)治疗。在治疗期间每周测量肿瘤尺寸三次。整个研究在D20终止。

[3777] 绘制两个研究的平均肿瘤体积和SEM。使用双尾不成对t检验(其中各治疗组与媒介物对照进行比较)计算的统计显著性由星号指示。对动物损失小于20%的组进行统计(对于CT26为D21,对于4T1为D17)。

[3778] 实施例H:用PARP7抑制剂通过经口给药抑制肿瘤生长

[3779] 在人类NCI-H1373肺癌异种移植物和鼠类CT26结肠癌同基因型模型中研究化合物561对肿瘤生长的影响。

[3780] 对于NCI-H1373研究,对SCID小鼠在右侧腹皮下接种NCI-H1373细胞以发展肿瘤。在肿瘤生长5天后,将具有89-148mm^3肿瘤的小鼠随机分为治疗组,其中平均肿瘤体积为121mm^3。在随机分组后第二天(将随机分组当天定义为第0天)开始治疗并通过经口管饲用媒介物(50%Labrasol)或化合物561(62.5、125、250和500mg/kg)治疗,一天一次持续28天。通过手动卡尺每2-3天测定肿瘤体积。绘制平均肿瘤体积和SEM。QD:一天一次;PO:经口施用。使用双因素方差分析(two-way ANOVA)并接着进行Bonferroni后检验来计算统计显著性,其中治疗组与媒介物对照进行比较(****P<0.0001)。图7A说明每天一次施用PARP7抑制剂化合物561显著降低人类NCI-H1373肺癌异种移植物中的肿瘤生长。在小鼠NCI-H1373人类肺癌细胞模型中,以62.5至500mg/kg的剂量一天一次施用持续28天的化合物561在所有剂量水平下引起完全肿瘤消退。

[3781] 对于CT26研究,对BALB/c小鼠在右侧腹皮下接种CT26细胞以发展肿瘤。在细胞接种5天后,将具有36-79mm^3肿瘤的小鼠随机分为治疗组,其中平均肿瘤体积为54mm^3。在随机分组后第二天(将随机分组当天定义为第0天)开始治疗并通过经口管饲或针以皮下方式用媒介物(25%或50%Labrasol)或化合物561治疗,以125-500mg/kg范围内的剂量BID(一天2次,每12小时),或以500mg/kg QD(一天一次),持续21天。通过手动卡尺每2-3天测定肿瘤体积。绘制平均肿瘤体积和SEM。BID:一天两次;PO:经口施用;QD:一天一次;SC:皮下施用。QD组中前两个剂量的媒介物和化合物561 500mg/kg是通过皮下注射递送。当媒介物组中剩余10只小鼠中的至少8只时(第16天),进行肿瘤生长抑制(TGI)的统计分析。使用双因素方差分析并接着进行Bonferroni后检验来计算统计显著性,其中治疗组与媒介物对照进行比较(****P<0.0001)。图7B说明每天一次或两次施用PARP7抑制剂化合物561显著降低鼠类CT26结肠癌同基因型模型中的肿瘤生长。

[3782] 根据前述描述,除了本文所述的那些修改之外,本发明的各种修改对本领域技术人员而言是显而易见的。这样的修改也意图落入所附权利要求的范围内。本申请中引用的每个参考文献,包括所有专利、专利申请和出版物,通过引用整体并入本文中。

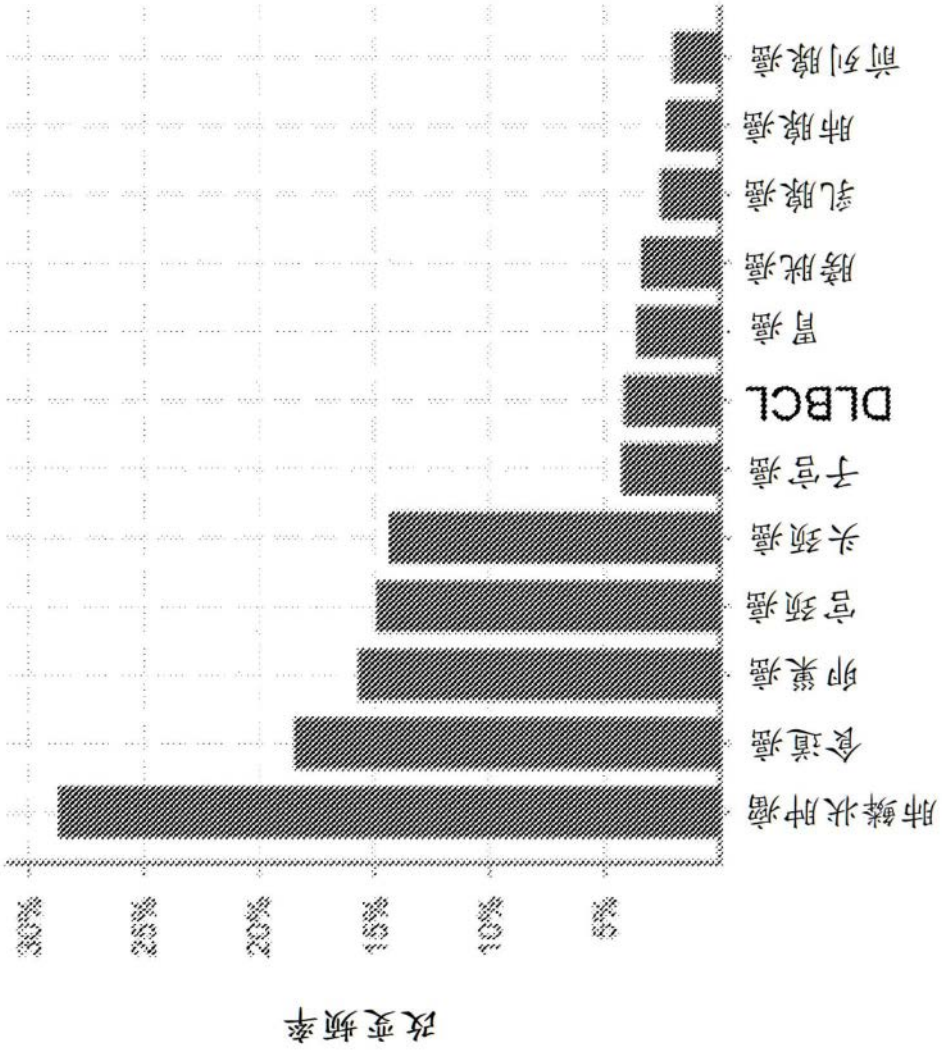


图1A

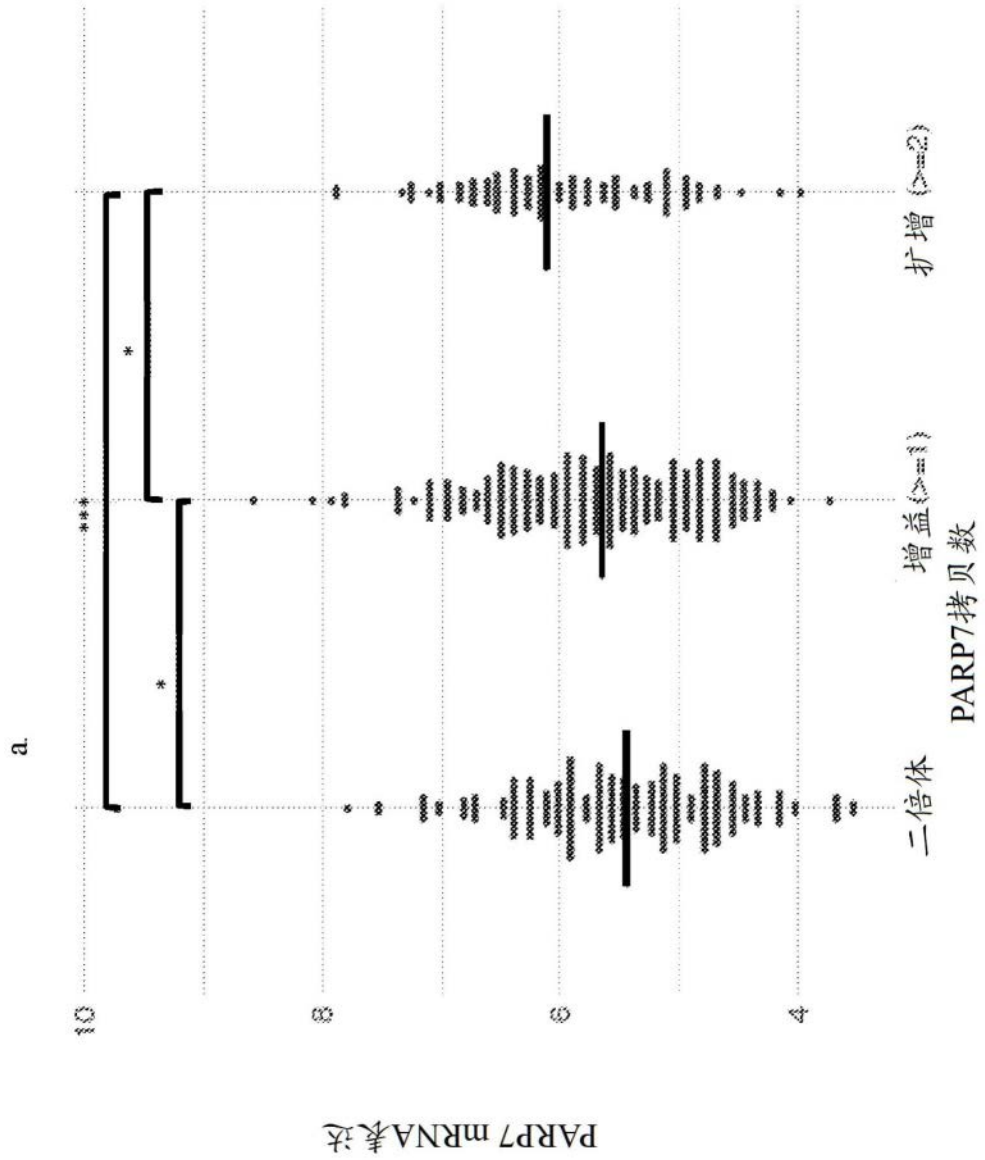


图1B

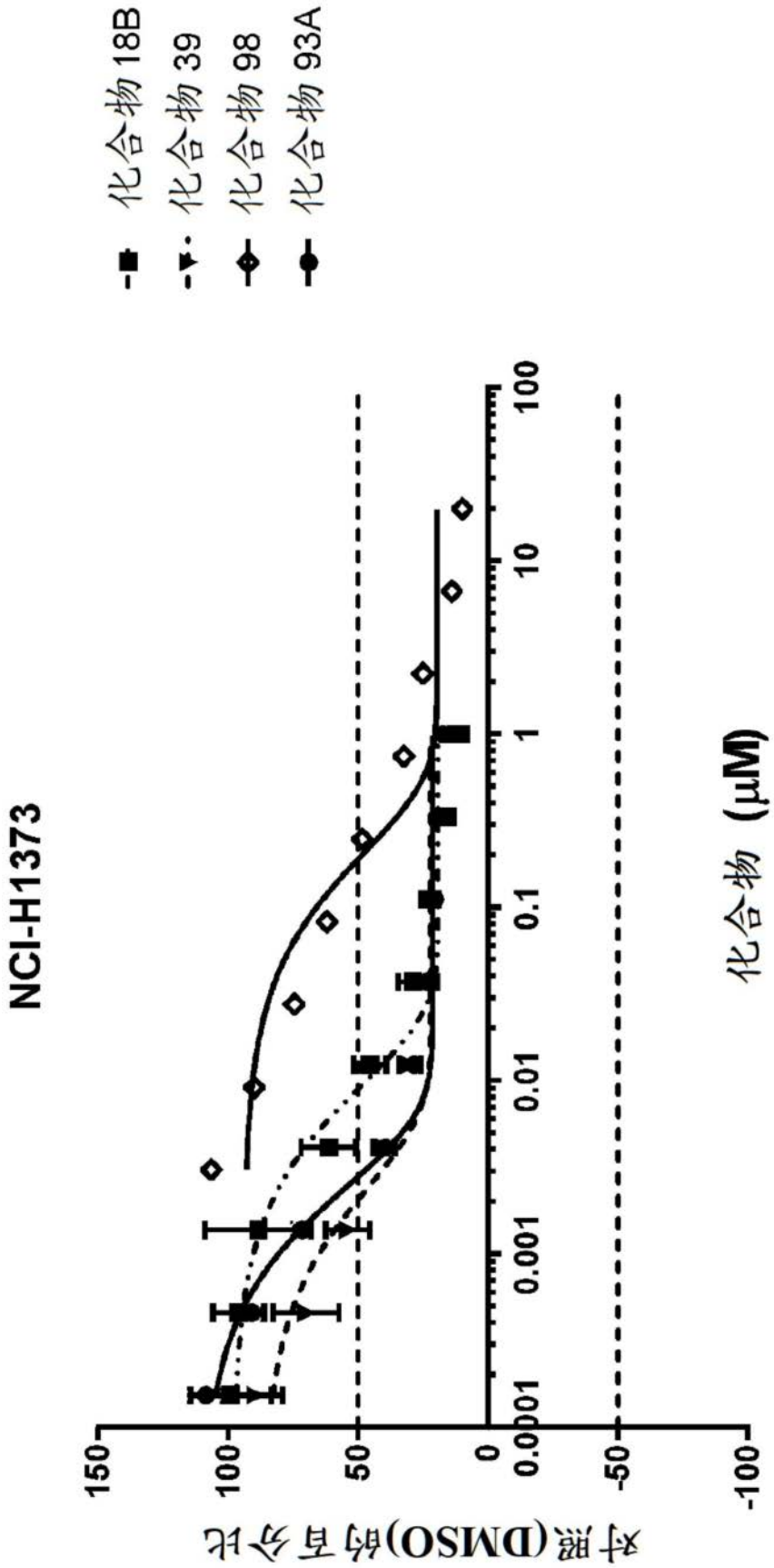

化合物 18B
化合物 39
化合物 98
化合物 93A
NCI-H1373
对照(DMSO)的百分比
150
100
50
0
-50
-100
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
化合物 (μM)

图2

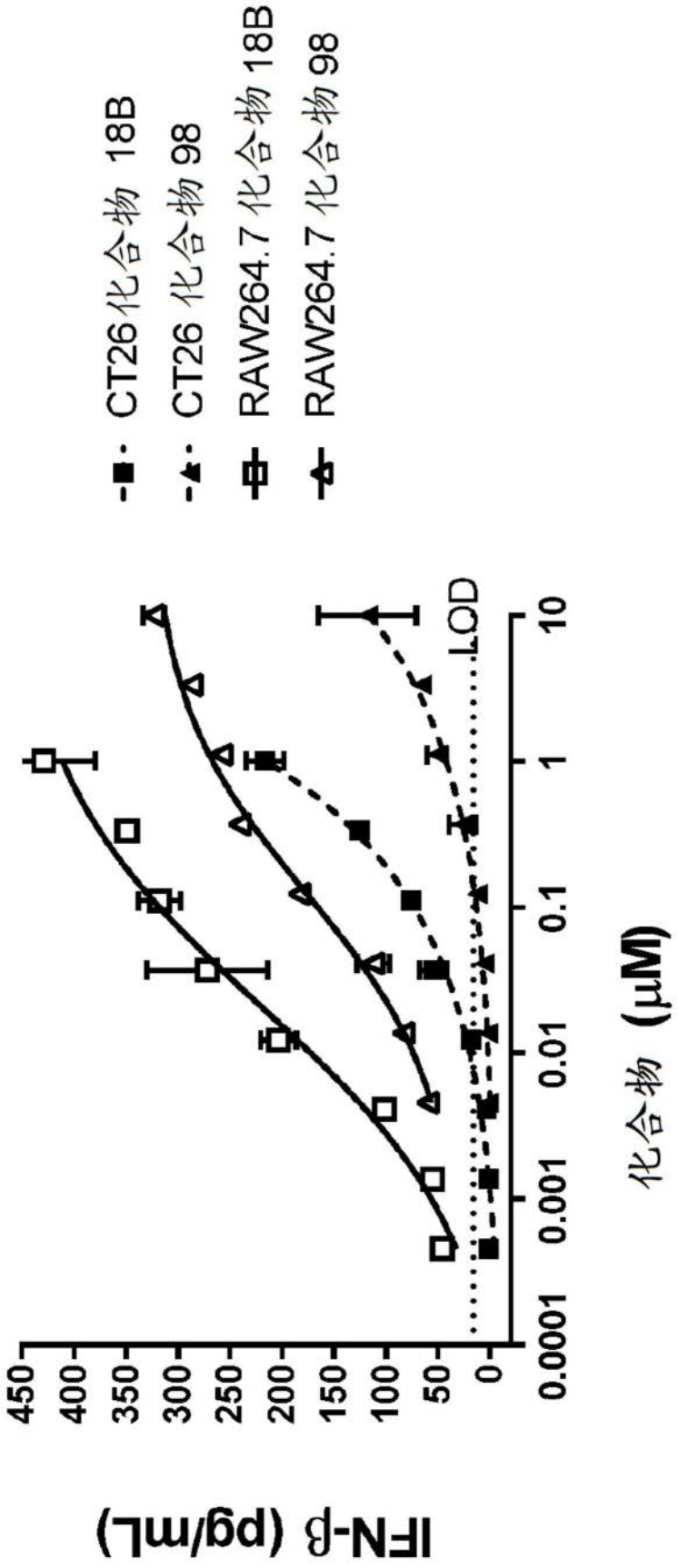

CT26化合物 18B
CT26 化合物 98
RAW264.7 化合物 18B
RAW264.7 化合物 98
IFN-β (pg/mL)
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
LOD
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
化合物 (μM)

图3

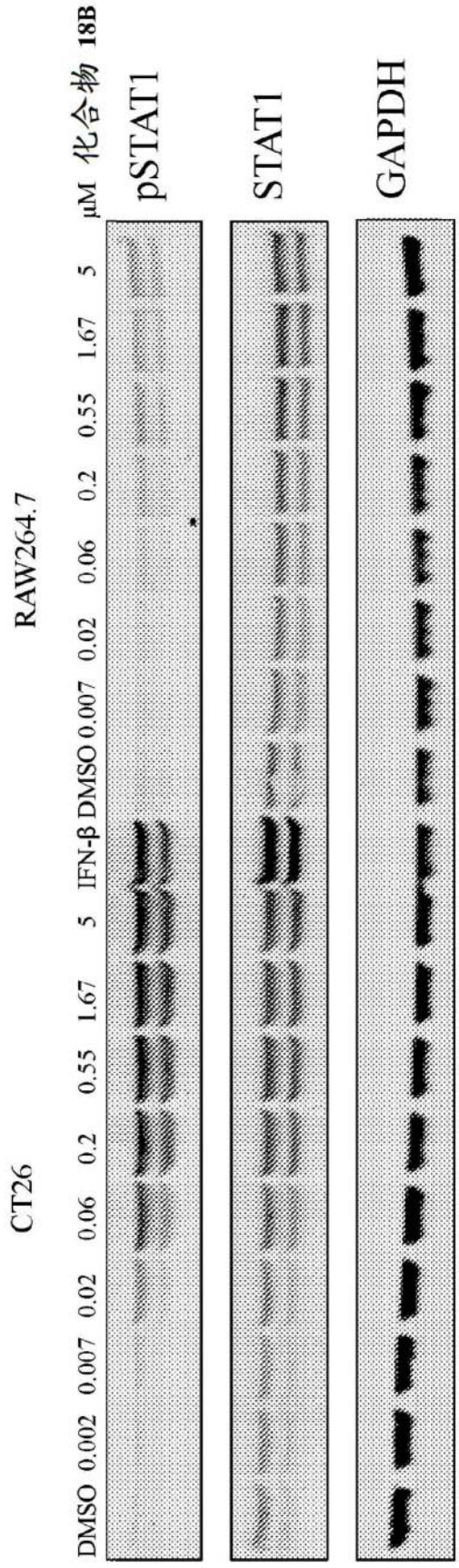

18B 化合物 μM
pSTAT1
STAT1
GAPDH
RAW264.7
CT26
DMSO 0.002 0.007 0.02 0.06 0.2 0.55 1.67 5 IFN-β DMSO 0.007 0.02 0.06 0.2 0.55 1.67 5

图4

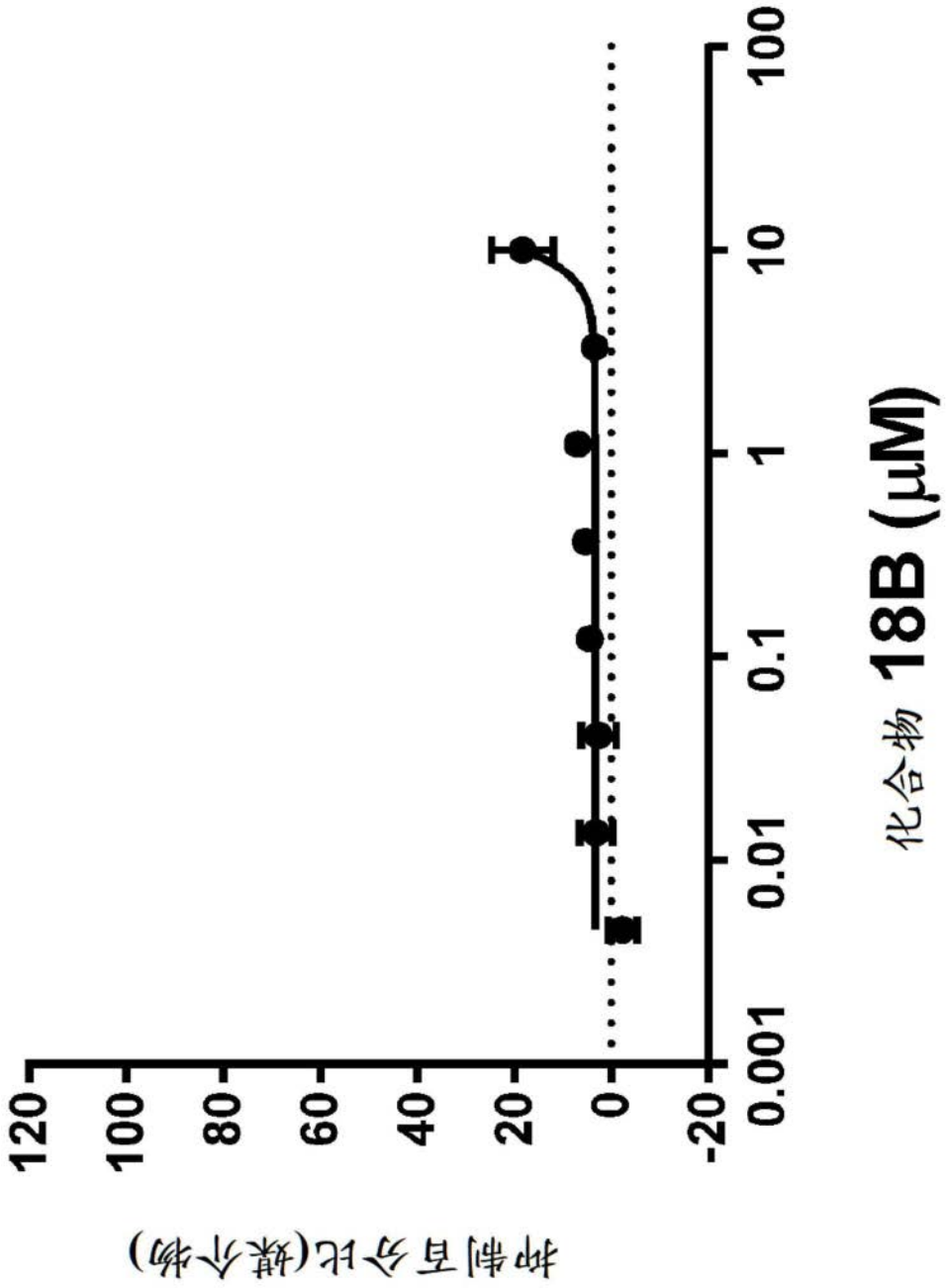


图5

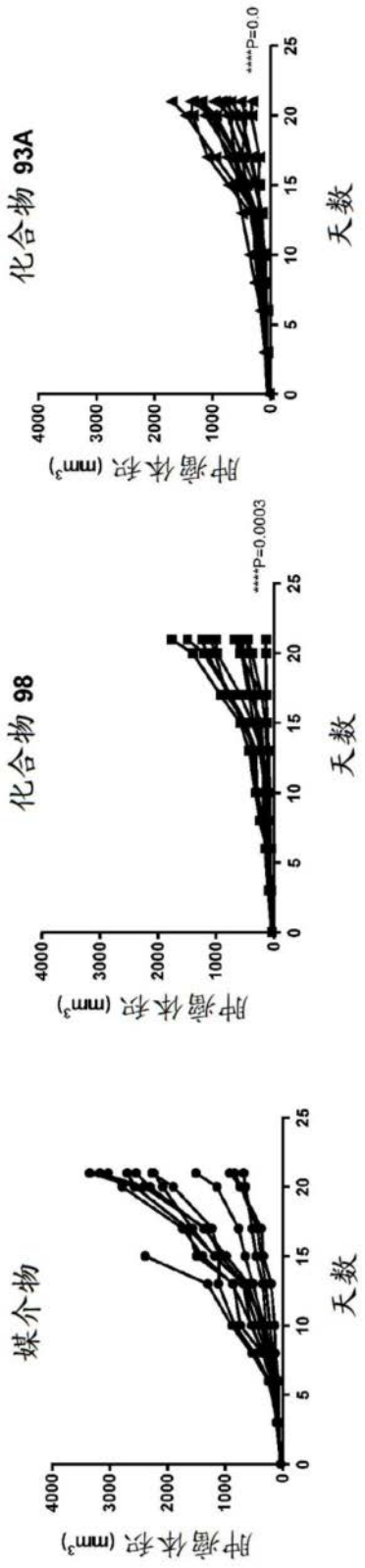

媒介物
化合物 98
化合物 93A
肿瘤体积 (mm³)
天数
****P=0.0003
****P=0.0
0
1000
2000
3000
4000
0
5
10
15
20
25

图6A

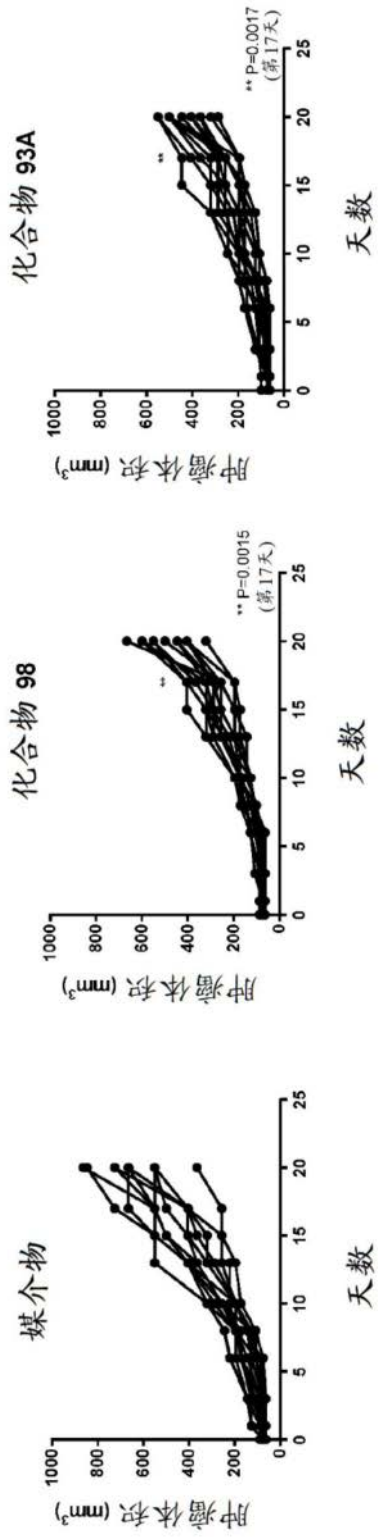

媒介物
化合物 98
化合物 93A
肿瘤体积 (mm³)
天数
** P=0.0015
(第17天)
** P=0.0017
(第17天)
0
200
400
600
800
1000
0
5
10
15
20
25

图6B

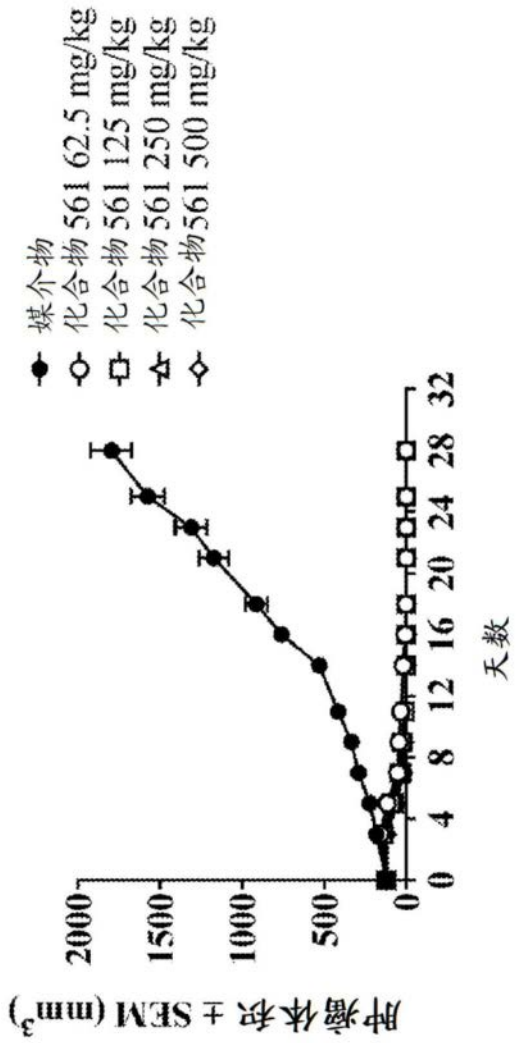

媒介物
化合物561 62.5 mg/kg
化合物561 125 mg/kg
化合物561 250 mg/kg
化合物561 500 mg/kg
肿瘤体积 ± SEM (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0 4 8 12 16 20 24 28 32
天数

图7A

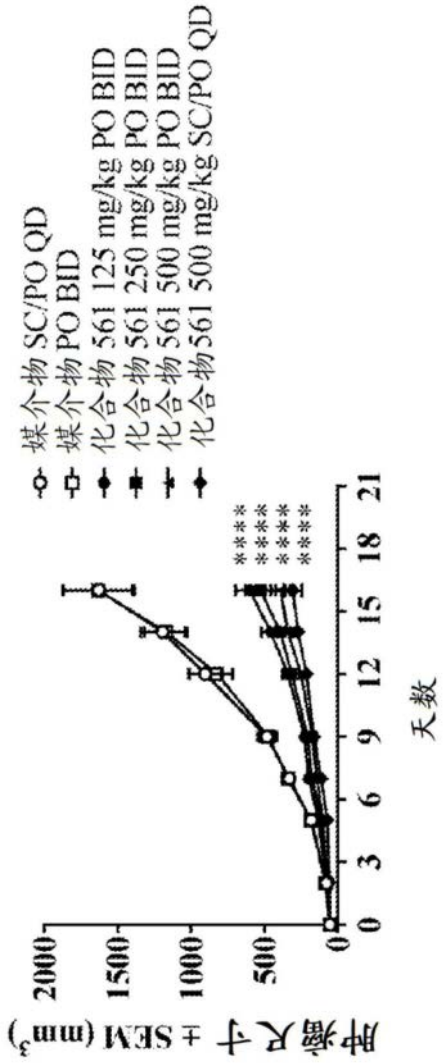

媒介物 SC/PO QD
媒介物 PO BID
化合物 561 125 mg/kg PO BID
化合物 561 250 mg/kg PO BID
化合物 561 500 mg/kg PO BID
化合物 561 500 mg/kg SC/PO QD
肿瘤尺寸 ± SEM (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0 3 6 9 12 15 18 21
天数
*****
*****
*****

图7B

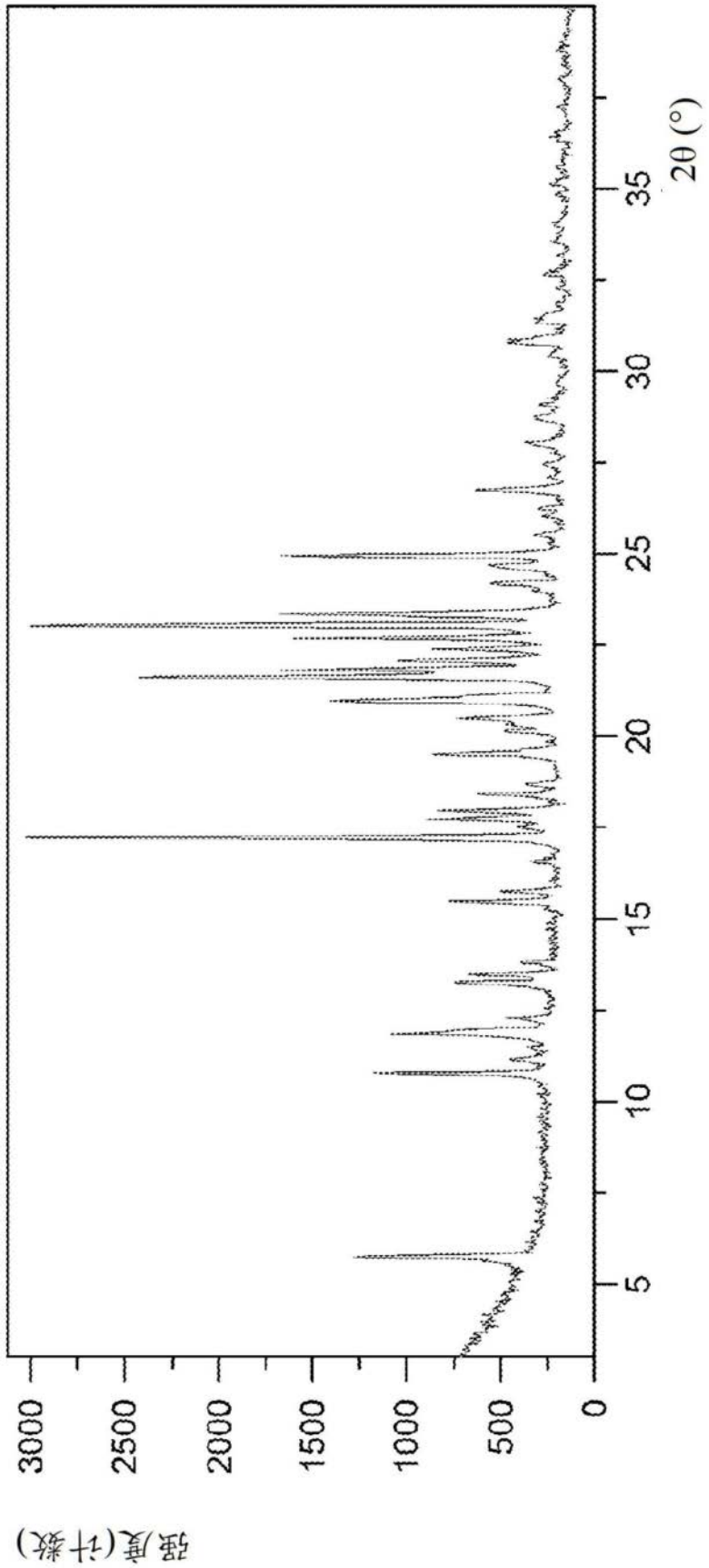


图8

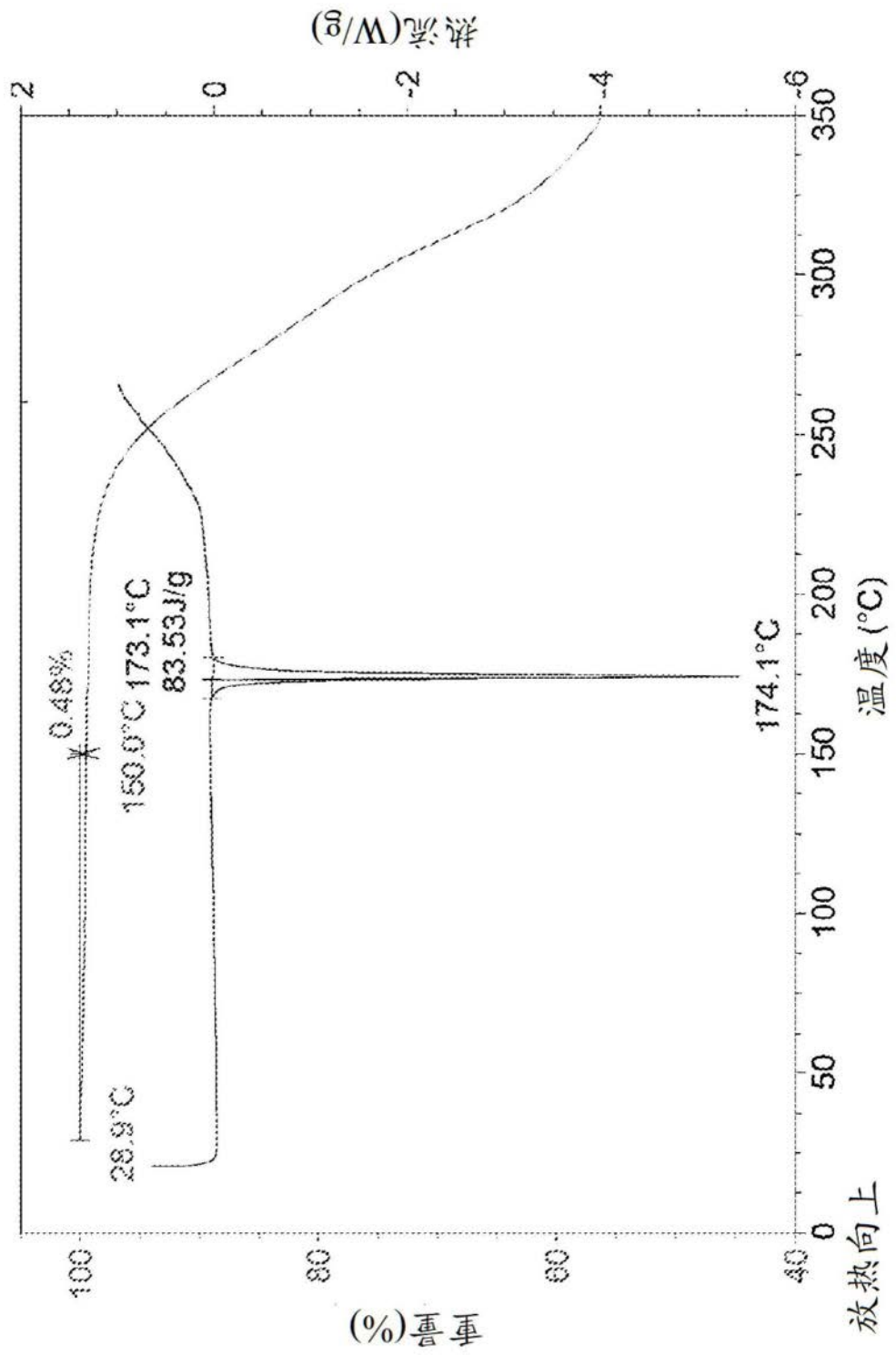

热流(W/g)
2
0
-2
-4
-6
350
300
250
200
150
100
50
0
温度(°C)
放热向上
0.48%
150.0°C 173.1°C
83.53J/g
174.1°C
28.8°C
100
80
60
40
重量(%)

图9

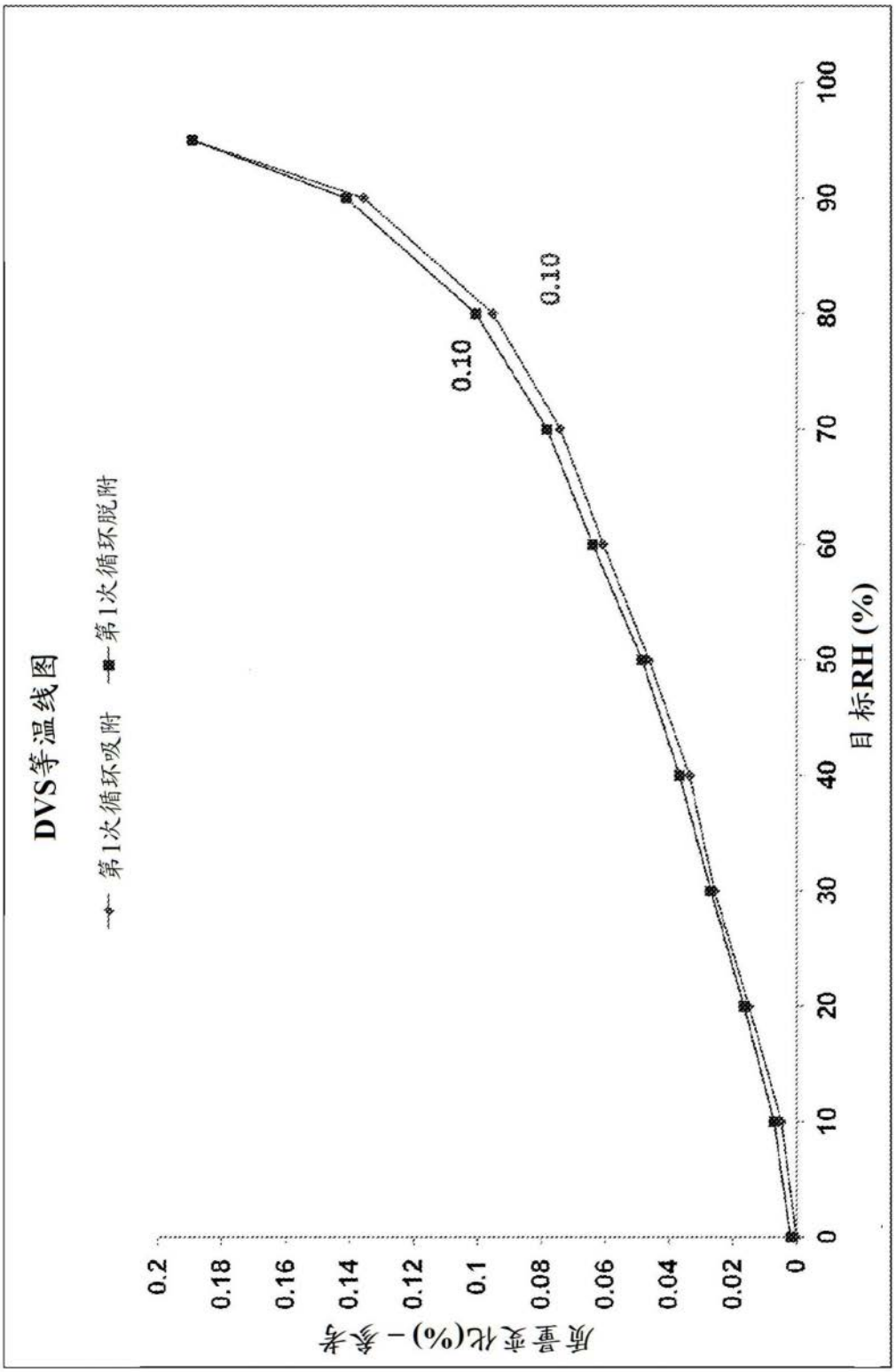

DVS等温线图
第1次循环吸附
第1次循环脱附
质量变化(%) - 参考
目标RH (%)
0.10
0.10
0
0.02
0.04
0.06
0.08
0.1
0.12
0.14
0.16
0.18
0.2
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

图10