(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113105475 B
(45)授权公告日 2022.09.09

(21)申请号 202110404344.9
(22)申请日 2016.12.09
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113105475 A
(43)申请公布日 2021.07.13
(30)优先权数据
62/265780 2015.12.10 US
(62)分案原申请数据
201680072147.9 2016.12.09
(73)专利权人 詹森药业有限公司
地址 比利时.比尔斯.特恩豪特斯路30号
(72)发明人 N.阿罗拉 G.M.巴卡尼
J.K.巴尔贝 S.D.本贝内克
C.P.德克胡特 J.P.爱德华兹
B.戈什 K.克罗伊特
M.S.蒂切诺尔 J.D.韦纳布莱
J.韦 J.J.M.韦纳
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 初明明
(51)Int.Cl.
C07D 495/16(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 17/02(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 19/04(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/553(2006.01)
(56)对比文件
WO 2006118749 A1,2006.11.09
WO 2007092879 A2,2007.08.16
WO 2010056875 A1,2010.05.20
WO 2015089337 A1,2015.06.18
审查员 李虎强

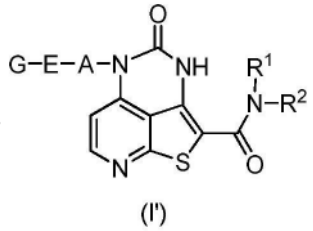
权利要求书5页 说明书681页

(54)发明名称

布鲁顿氏酪氨酸激酶的抑制剂及其使用方法

(57)摘要

本发明题为布鲁顿氏酪氨酸激酶的抑制剂及其使用方法。本公开内容涉及式I'的化合物及其使用和制备方法,以及包含式I'的化合物的组合物。



(I')

CN 113105475 B

1.一种化合物及其药学上可接受的盐,所述化合物选自:

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-5-(*S)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-5-(*S)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-5-(*R)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-5-(*S)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-5-(*R)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-5-(*S)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-5-(*S)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-5-(*S)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-5-(*S)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-5-(*S)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-5-(*R)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-5-(*S)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡啶-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-环丁基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡啶-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-5-(2-环丁基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡嗪-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡嗪-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-4,

5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

N-(顺式-4-丙烯酰胺基四氢呋喃-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

N-((1RS,2RS)-2-氨基环戊基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-5-(*S)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*R)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-5-(*R)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

N-((3*S,4*R)-4-丙烯酰胺基四氢呋喃-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

N-((*3R,*4S)-4-丙烯酰胺基四氢呋喃-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-5-(苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-5-(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-5-(2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(R)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-3-(5-(6-环丁氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-环丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-环丁氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-环丁氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-环丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-环丁氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-环丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-异丙氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-环丁氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-3-(5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

(R)-5-(6-环丁氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,

8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丙氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*R)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丙氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-异丁基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丁基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;和

(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丁基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

2.一种药物组合物,所述药物组合物包含有效量的至少一种权利要求1所述的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

3.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗受试者的药物中的用途,所述受试者遭受或被诊断出患有由布鲁顿氏酪氨酸激酶活性介导的疾病、障碍或医学病症。

4.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗受试者的癌症的药物中的用途。

5.根据权利要求4所述的用途,其中所述癌症是套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、巨球蛋白血症或多发性骨髓瘤。

6.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患者的系统性红斑狼疮的药物中的用途。

7.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患者的天疱疮障碍或类天疱疮障碍的药物中的用途。

8.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患者的类风湿性关节炎的药物中的用途。

布鲁顿氏酪氨酸激酶的抑制剂及其使用方法

[0001] 本申请是申请日为2016年12月9日,中国国家申请号为201680072147.9,发明名称为“布鲁顿氏酪氨酸激酶的抑制剂及其使用方法”的发明申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本公开内容涉及小分子酪氨酸激酶抑制剂。

背景技术

[0003] 类风湿性关节炎(“RA”)是一种慢性的自身免疫性炎症性障碍,其影响关节的衬里,从而造成疼痛的肿胀,所述肿胀可以导致骨侵蚀和关节变形。RA呈现显著的社会影响——它具有相对较高的患病率(约1%的美国人群遭受RA),产生不可逆的关节损伤,并且具有普遍的共病发生。尽管许多患者受益于目前销售的生物药物和小分子药物,但是大多数患者仍然遭受所述疾病的慢性疼痛和炎症。

[0004] 癌症,尤其是套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、巨球蛋白血症和多发性骨髓瘤,继续折磨患者。换而言之,仍然需要癌症的有效治疗。

[0005] 人布鲁顿氏酪氨酸激酶(“Btk”)是一种属于非受体酪氨酸激酶的Tec家族的约76kDa蛋白。Tec激酶形成哺乳动物细胞中的细胞质酪氨酸激酶的第二大家族,其除了BTK以外还有四种其它成员组成:名义激酶TEC、ITK、TXK/RLK和BMX。Tec激酶在脊椎动物中是进化上保守的。它们与较大的Src和Syk激酶家族有关,但是在结构上不同于较大的Src和Syk激酶家族。Tec家族蛋白在造血组织中丰富地表达,并且在哺乳动物的血液和内皮细胞的生长和分化中起重要作用。

[0006] 基于来自本领域中描述的IHC研究的Btk表达,Btk抑制具有调节与B细胞、巨噬细胞、肥大细胞、破骨细胞和血小板微粒有关的生物学的潜力。Corneth,O.B.,等人.Curr.Top.Microbiol.Immunol.BTK Signaling in B Cell Differentiation and Autoimmunity.2015年9月5日。用利妥昔单抗™实现B细胞耗尽以后在临床中表现出的治疗益处支持了B细胞在RA中的作用。由于自体反应性抗体在滑膜炎中起这样的关键作用,B细胞间隔的治疗性调节是一种有吸引力的治疗早期RA并潜在地在最早阶段调节疾病的机制。在鼠模型诸如胶原诱导的关节炎(CIA)中的B细胞耗尽会阻止关节炎发展。Svensson,等人(1998)B cell-deficient mice do not develop type II collagen-induced arthritis (CIA).Clin ExpImmunol 111,521-526。

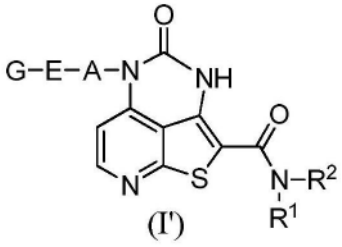
[0007] Btk抑制剂在临床前模型中的应用支持了Btk在与RA有关的B细胞生物学中的作用。Btk抑制剂会阻断在最早阶段的抗原受体诱导的信号传递和随后的B细胞增殖。另外,抗原呈递功能的关键方面,诸如共刺激分子(诸如CD80和CD86)和MHC-II的抗原内化和增量调节,可以用Btk抑制剂阻断(Kenny,E.F.,等人(2013)PLoS One 8,e74103)。Btk抑制剂在多种啮齿动物关节炎模型中表现出效力,无论是预防性地还是完全治疗性地施用(Di Paolo,J.A.,等人.Nat Chem Biol(2011)7,41-50;Liu,L.,等人(2011)J Pharmacol Exp Ther 338,154-163;Honigberg,L.A.,等人(2010)Proc Natl AcadSci USA 107,13075-13080;

Evans,E.K.,等人(2013)JPharmacol Exp Ther 346,219-228)。除了改善疾病症状以外，Btk抑制还会减少自身抗体产生和同种型转换，以及从牛科动物胶原至啮齿动物胶原的表位传播。另外，Btk抑制显示出通过炎症爪子组织病理学评估的炎症评分的显著减小。总之，这些资料提供了用于在其中B细胞起主要作用的炎症性自身免疫障碍中试验Btk抑制剂的原理。另外，Btk是一种在临床上经过验证的用于治疗血液学恶性肿瘤的靶标，其中不可逆的共价抑制剂(ICI)依鲁替尼被批准用于治疗B细胞恶性肿瘤诸如套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)和瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Hendriks,R.W.,等人(2014)Nat Rev Cancer 14,219-232)。

[0008] 考虑到Btk在多种免疫学和肿瘤学途径中的作用，需要Btk的抑制剂。

发明内容

[0009] 本公开内容涉及式I的化合物、或其立体异构体或同位素变体、或其药学上可接受的盐：

[0010] 

(I')

[0011] 其中

[0012] R^1是H或C_{1-6}烷基；

[0013] R^2是-C_{0-6}alk-哌啶基；-C_{0-6}alk-吡咯烷基；-C_{0-6}alk-氧氮杂环庚基；-C_{0-6}alk-氮杂环丁基；-C_{0-6}alk-氮杂环丙基；-C_{0-6}alk-氮杂环庚基；-C_{0-6}alk-奎宁环基；-C_{0-6}alk-咪唑烷基；-C_{0-6}alk-哌嗪基；-C_{0-6}alk吗啉基；-C_{0-6}alk-四氢吡喃基；或-C_{0-6}alk-四氢呋喃基，其中R^2任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自：

[0014] -NR^8-C(O)-C(R^3)=C(R^4)(R^5)；-C(O)-C(R^3)=C(R^4)(R^5)；氧代；卤素；-CN；-OH；-NR^6R^7；-C_{1-6}烷基；-C_{1-6}alk-OH；-OC_{1-6}烷基；-C_{3-6}环烷基；-C_{1-6}卤代烷基；-C_{1-6}烷芳基；-SO_2-C_{1-6}烷基；-SO_2-C_{2-6}烯基；-C(O)H；-C(O)-C_{1-6}烷基；-C(O)-C_{3-6}环烷基；-C(O)-C_{1-6}卤代烷基；-C(O)-C_{2-6}炔基；-C(O)-C_{6-10}芳基；-C(O)-杂芳基；-C(O)-C_{1-6}alk-CN；-C(O)-C_{1-6}alk-OH；-C(O)-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}烷基；-C(O)-O-C_{1-6}烷基；-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7；-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基，其中所述-C_{1-6}alk-任选地被-OH、-OC_{1-6}烷基或-NR^6R^7取代；和-C(O)-C_{0-6}alk-杂环烷基，其中所述-alk-任选地被氧代取代，并且所述杂环烷基任选地被-C_{1-6}烷基取代；

[0015] 其中

[0016] R^3是H；-CN；卤素；-C_{1-6}卤代烷基；或-C_{1-6}烷基；

[0017] R^4和R^5各自独立地是H；卤素；-C_{1-6}烷基；-OC_{1-6}烷基；任选地被C_{1-6}烷基取代的-C_{0-6}alk-C_{3-6}环烷基；任选地被-C(O)C_{1-6}烷基或-C_{1-6}烷基取代的-C_{0-6}alk-杂环烷基；-C_{1-6}alk-OH；-C_{0-6}alk-NR^6R^7；-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基；-C_{1-6}alk-NH-C_{0-6}alk-O-C_{1-6}烷基；-C_{1-6}alk-$NHSO_2$-C_{1-6}烷基；-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}烷基；-NHC(O)-C_{1-6}烷基；或-接头-PEG-生物素；并且

[0018] R^6和R^7各自独立地是H；-C_{1-6}烷基；-C_{3-6}环烷基；-C(O)H或-CN；并且

[0019] R^8是H或C_{1-6}烷基；

[0020] A是键、吡啶基；苯基；萘基；嘧啶基；吡嗪基；哒嗪基；任选地被卤素取代的苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基；苯并噻吩基；或吡唑基；任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自：-C_{1-6}烷基；卤素；-SF_5；-OC_{1-6}烷基；-C(O)-C_{1-6}烷基；和-C_{1-6}卤代烷基；

[0021] E是-O-；键；-C(O)-NH-；-CH_2-；或-CH_2-O-；

[0022] G是H；-C_{3-6}环烷基；-苯基；-噻吩基；-C_{1-6}烷基；-嘧啶基；-吡啶基；-哒嗪基；-苯并呋喃基；-C_{1-6}卤代烷基；含有氧杂原子的-杂环烷基；-苯基-CH_2-O-苯基；-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基；-NR^6R^7；-SO_2C_{1-6}烷基；或-OH；其中所述苯基、噻吩基、嘧啶基、吡啶基、哒嗪基或苯并呋喃基任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自：卤素；-C_{1-6}烷基；-C_{1-6}卤代烷基；-OC_{1-6}卤代烷基；-C_{3-6}环烷基；-OC_{1-6}烷基；-CN；-OH；-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基；-C(O)-NR^6R^7；和-C(O)-C_{1-6}烷基。

[0023] 还描述了包含式I的化合物的组合物。使用式I的化合物的方法也是在本公开内容的范围内。

具体实施方式

[0024] 通过参考以下描述(包括以下术语词汇表和最后的实施例)可以更充分地理解本公开内容。应当理解，为了清楚起见本文在单独方面的背景下描述的公开的组合物和方法的某些特征也可以在单个方面组合地提供。相反，为简洁起见在单个方面的背景下描述的公开的组合物和方法的各个特征也可以单独地或以任意子组合提供。

[0025] 当单独地或作为取代基的组成部分使用时，术语“烷基”表示在链中具有1-12个碳原子(“C_{1-12}”)、优选1-6个碳原子(“C_{1-6}”)的直链或支链烷基。烷基的例子包括甲基(Me，C_1烷基)、乙基(Et，C_2烷基)、正丙基(C_3烷基)、异丙基(C_3烷基)、丁基(C_4烷基)、异丁基(C_4烷基)、仲丁基(C_4烷基)、叔丁基(C_4烷基)、戊基(C_5烷基)、异戊基(C_5烷基)、叔戊基(C_5烷基)、己基(C_6烷基)、异己基(C_6烷基)以及考虑到本领域的普通技术和本文提供的教导会被认为与前述例子中的任一个等同的基团。

[0026] 当在本文中使用碳原子的范围时，例如，C_{1-6}，包括所有范围、以及碳原子的各个数目。例如，“C_{1-3}”包括C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-3}、C_1、C_2和C_3。

[0027] 术语“C_{1-6}alk”表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的脂族接头，并且包括，例如，-CH_2-、-CH(CH_3)-、-CH(CH_3)-CH_2-和-C(CH_3)$_2$-。术语“-C_0alk-”表示键。在某些方面，C_{1-6}alk可以被氧代基团或-OH基团取代。

[0028] 当单独地或作为取代基的组成部分使用时，术语“烯基”表示具有2-12个碳原子(“C_{2-12}”)、优选2-6个碳原子(“C_{2-6}”)的直链和支链碳链，其中所述碳链含有至少一个、优选1-2个、更优选1个双键。例如，烯基部分包括、但不限于：烯丙基、1-丙烯-3-基、1-丁烯-4-基、丙-1,2-二烯-3-基等。

[0029] 当单独地或作为取代基的组成部分使用时，术语“炔基”表示具有2-12个碳原子(“C_{2-12}”)、优选2-6个碳原子(“C_{2-6}”)的直链和支链碳链，其中所述碳链含有至少一个、优选1-2个、更优选1个三键。例如，炔基部分包括、但不限于：乙烯基、1-丙炔-3-基、2-丁炔-4-基等。

[0030] 术语“芳基”表示具有6-10个碳原子(“C_{6-10}”)的碳环芳族基团，诸如苯基、萘基等。

[0031] 术语“环烷基”表示具有3-10个碳原子(“C_{3-10}”)、优选3-6个碳原子(“C_{3-6}”)的单环非芳烃基。环烷基的例子包括,例如,环丙基(C_3)、环丁基(C_4)、环戊基(C_5)、环己基(C_6)、1-甲基环丙基(C_4)、2-甲基环戊基(C_4)、金刚烷基(C_{10})等。

[0032] 术语“杂环烷基”表示含有至少一个选自O、N和S的杂原子的任意5-10元单环或二环饱和环结构。杂环烷基可以在环的任意杂原子或碳原子处连接,使得结果是稳定的结构。合适的杂环烷基的例子包括、但不限于:氮杂环庚基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、吡咯烷基、二氧杂环戊烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌嗪基、哌啶基、二噁烷基、吗啉基、二硫杂环己基、硫代吗啉基、氧氮杂环庚基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌嗪基、六氢-5H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基等。

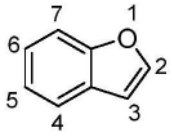
[0033] 术语“杂芳基”表示包括碳原子以及至多4个选自氮、氧和硫的杂原子的单环或二环芳族环结构。杂芳基环可以包括共计5、6、9或10个环原子(“C_{5-10}”)。杂芳基的例子包括、但不限于:吡咯基、呋喃基、噻吩基(噻吩基)、噁唑基、咪唑基、吡唑基(purazolyl)、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡喃基、呋咱基、吲嗪基、吲哚基、异吲哚啉基、吲唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹嗪基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、喋啶基等。

[0034] 术语“卤素”代表氯、氟、溴或碘。术语“卤代”代表氯代、氟代、溴代或碘代。

[0035] 术语“卤代烷基”表示这样的烷基部分,其中一个或多个氢原子已经被一个或多个卤素原子替代。一种示例性的取代基是氟。本公开内容的优选卤代烷基包括三卤代烷基诸如三氟甲基。

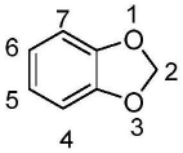
[0036] 术语“氧代”表示=O部分,其中来自同一个碳原子的两个氢已经被羰基替代。例如,氧代-取代的吡咯烷基部分可以是吡咯烷-2-酮部分或吡咯烷-3-酮部分。

[0037] 术语“苯并呋喃基”代表以下部分:

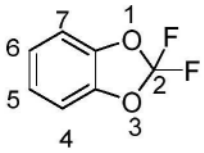
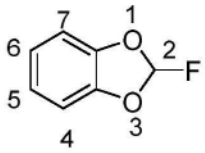
[0038] 

[0039] 苯并呋喃基部分可以通过2-、3-、4-、5-、6-或7-碳原子中的任一个来连接。

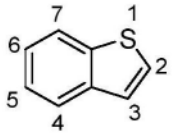
[0040] 术语“苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基”代表以下部分:

[0041] 

[0042] 苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基部分可以通过2-、4-、5-、6-或7-碳原子中的任一个来连接。在其中“苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基部分被卤素取代”的那些方面,以下部分是优选的:

[0043]  

[0044] 术语“苯并噻吩基”代表以下部分:

[0045] 

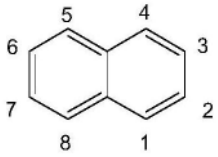
[0046] 苯并噻吩基部分可以通过2-、3-、4-、5-、6-或7-个碳原子中的任一个来连接。

[0047] 术语“苯基”代表以下部分：

[0048] 

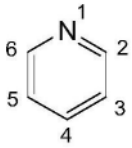
[0049] 苯基部分可以通过任意碳原子连接。

[0050] 术语“萘基”(即,萘基)代表以下部分：

[0051] 

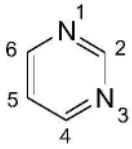
[0052] 萘基部分可以通过1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、或8-位碳原子中的任一个来连接。

[0053] 术语“吡啶基”代表以下部分：

[0054] 

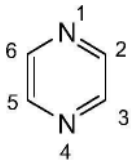
[0055] 吡啶基部分可以通过2-、3-、4-、5-、或6-位碳原子中的任一个来连接。

[0056] 术语“嘧啶基”代表以下部分：

[0057] 

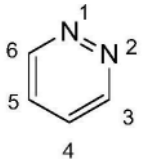
[0058] 嘧啶基部分可以通过2-、4-、5-、或6-位碳原子中的任一个来连接。

[0059] 术语“吡嗪基”代表以下部分：

[0060] 

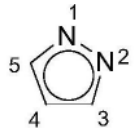
[0061] 吡嗪基部分可以通过2-、3-、5-、或6-位碳原子中的任一个来连接。

[0062] 术语“哒嗪基”代表以下部分：

[0063] 

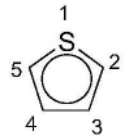
[0064] 哒嗪基部分可以通过3-、4-、5-、或6-位碳原子中的任一个来连接。

[0065] 术语“吡唑基”代表以下部分：

[0066] 

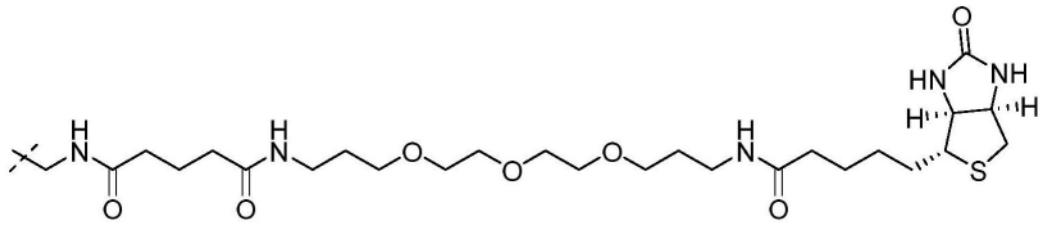
[0067] 吡唑基部分可以通过1-、2-、3-、4-、或5-位碳原子中的任一个来连接。

[0068] 术语“噻吩基”代表以下部分：

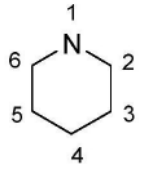
[0069] 

[0070] 噻吩基部分可以通过2-、3-、4-、或5-位碳原子中的任一个来连接。

[0071] 术语“接头-PEG-生物素”表示包含-接头-PEG-CH_2-NH-生物素基的部分。根据本文所述的任意方法，可以使用包括接头-PEG-生物素部分的本公开内容的化合物。可替换地，包括接头-PEG-生物素部分的本公开内容的化合物可以根据本领域已知的方法用作诊断探针。优选的接头是本领域已知的，其中接头-CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_3$-C(O)-NH-CH_2-是特别优选的。优选的PEG部分包括至少2个或3个重复的-CH_2-CH_2-O-部分。一种优选的接头-PEG-生物素部分是

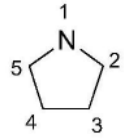
[0072] 

[0073] 术语“哌啶基”代表以下部分：

[0074] 

[0075] 在本公开内容内，当R^2是C_0alk-哌啶基部分时，它可以通过2-、3-、4-、5-、或6-位原子中的任一个连接至式I的化合物。在其它方面，当R^2是C_0alk-哌啶基部分时，它可以通过任意环原子连接至式I的化合物。在本公开内容内，当R^2是C_{1-6}alk-哌啶基部分时，它可以通过1-、2-、3-、4-、5-、或6-位原子中的任一个连接至式I的化合物。当所述哌啶基部分是取代基时，它可以通过1-、2-、3-、4-、5-、或6-位原子中的任一个来连接。

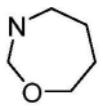
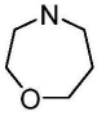
[0076] 术语“吡咯烷基”代表以下部分：

[0077] 

[0078] 在本公开内容内，当R^2是C_0alk-吡咯烷基部分时，它可以通过2-、3-、4-、或5-位原子中的任一个连接至式I的化合物。在其它方面，当R^2是C_0alk-吡咯烷基部分时，它可以通过任意环原子连接至式I的化合物。在本公开内容内，当R^2是C_{1-6}alk-吡咯烷基部分时，它可以通过1-、2-、3-、4-、或5-位原子中的任一个连接至式I的化合物。当吡咯烷基部分是取代基

时，它可以通过1-、2-、3-、4-、或5-位原子中的任一个来连接。

[0079] 术语“氧氮杂环庚基”表示具有一个环氮原子和一个环氧原子的7-元杂环烷基部分。例子包括1,3-氧氮杂环庚基和1,4-氧氮杂环庚基部分。

[0080]  1,3-氧氮杂环庚基  1,4-氧氮杂环庚基

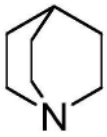
[0081] 在本公开内容内，当R^2是C_0alk-氧氮杂环庚基部分时，它可以通过环碳原子中的任一个连接至式I的化合物。在其它方面，当R^2是C_0alk-氧氮杂环庚基部分时，它可以通过任意环氮或碳原子连接至式I的化合物。在本公开内容内，当R^2是C_{1-6}alk-氧氮杂环庚基部分时，它可以通过环碳原子或氮环原子中的任一个连接至式I的化合物。当氧氮杂环庚基部分是取代基时，它可以通过任意环碳原子或通过氮原子来连接。

[0082] 术语“氮杂环丙基”代表具有一个环氮的3-元杂环烷基部分。在本公开内容内，当R^2是C_0alk-氮杂环丙基部分时，它可以通过环碳原子中的任一个连接至式I的化合物。在其它方面，当R^2是C_{1-6}alk-氮杂环丙基部分时，它可以通过环碳原子或氮环原子中的任一个连接至式I的化合物。当氮杂环丙基部分是取代基时，它可以通过任何碳原子或通过氮原子来连接。

[0083] 术语“氮杂环丁基”代表具有一个环氮的4-元杂环烷基部分。在本公开内容内，当R^2是C_0alk-氮杂环丁基部分时，它可以通过环碳原子中的任一个连接至式I的化合物。在其它方面，当R^2是C_{1-6}alk-氮杂环丁基部分时，它可以通过环碳原子或氮环原子中的任一个连接至式I的化合物。在本公开内容内，当R^2是C_{1-6}alk-氮杂环丁基部分时，它可以通过环碳原子或氮环原子中的任一个连接至式I的化合物。当氮杂环丁基部分是取代基时，它可以通过任何碳原子或通过氮原子来连接。

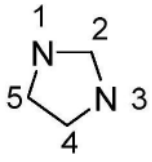
[0084] 术语“氮杂环庚基”代表具有一个环氮的7-元杂环烷基部分。在本公开内容内，当R^2是C_0alk-氮杂环庚基部分时，它可以通过环碳原子中的任一个连接至式I的化合物。在其它方面，当R^2是C_{1-6}alk-氮杂环庚基部分时，它可以通过环碳原子或氮环原子中的任一个连接至式I的化合物。在本公开内容内，当R^2是C_{1-6}alk-氮杂环庚基部分时，它可以通过环碳原子或氮环原子中的任一个连接至式I的化合物。当氮杂环庚基部分是取代基时，它可以通过任何碳原子或通过氮原子来连接。

[0085] 术语“奎宁环基”代表以下部分：

[0086] 

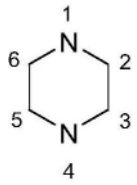
[0087] 在本公开内容内，当R^2是奎宁环基部分时，或当奎宁环基部分是取代基时，它可以通过环碳原子中的任一个连接至式I的化合物。

[0088] 术语“咪唑烷基”代表以下部分：

[0089] 

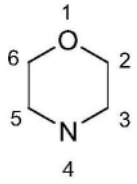
[0090] 在本公开内容内，当R^2是C_0alk-咪唑烷基部分时，它可以通过环碳原子中的任一个连接至式I的化合物。在其它方面，当R^2是C_{1-6}alk-咪唑烷基部分时，它可以通过环碳原子或氮环原子中的任一个连接至式I的化合物。在本公开内容内，当R^2是C_{1-6}alk-咪唑烷基部分时，它可以通过环碳原子中的任一个或任何氮环原子连接至式I的化合物。当咪唑烷基部分是取代基时，它可以通过1-、2-、3-、4-、或5-位原子中的任一个来连接。

[0091] 术语“哌嗪基”代表以下部分：

[0092] 

[0093] 在本公开内容内，当R^2是C_0alk-哌嗪基部分时，它可以通过环碳原子中的任一个连接至式I的化合物。在其它方面，当R^2是C_{1-6}alk-哌嗪基部分时，它可以通过环碳原子或氮环原子中的任一个连接至式I的化合物。在本公开内容内，当R^2是C_{1-6}alk-哌嗪基部分时，它可以通过环碳原子或氮环原子中的任一个连接至式I的化合物。当哌嗪基部分是取代基时，它可以通过1-、2-、3-、4-、5-、或6-位原子中的任一个来连接。

[0094] 术语“吗啉基”代表以下部分：

[0095] 

[0096] 在本公开内容内，当R^2是C_0alk-吗啉基部分时，它可以通过环碳原子中的任一个连接至式I的化合物。在其它方面，当R^2是C_{1-6}alk-吗啉基部分时，它可以通过环碳原子或氮环原子中的任一个连接至式I的化合物。在本公开内容内，当R^2是C_{1-6}alk-吗啉基部分时，它可以通过环碳原子或氮环原子中的任一个连接至式I的化合物。当吗啉基部分是取代基时，它可以通过2-、3-、4-、5-、或6-位原子中的任一个来连接。

[0097] 术语“四氢吡喃基”代表具有一个环氧的6-元杂环烷基部分。四氢吡喃基部分可以通过环上的任意碳原子来连接。

[0098] 术语“四氢呋喃基”代表具有一个环氧的5-元杂环烷基部分。四氢呋喃基部分可以通过环上的任意碳原子来连接。

[0099] 本文中使用的术语“式I的化合物”包括“式I”的那些化合物、以及任意式I亚属的化合物。

[0100] 在本公开内容的范围内，溶剂化物含有化学计量的或非化学计量的量的溶剂，并且在产物形成或分离的过程中与药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇、甲醇、甲基叔丁基醚(MTBE)、二异丙基醚(DIPE)、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、异丙醇、甲基异丁基酮(MIBK)、甲基乙基酮(MEK)、丙酮、硝基甲烷、四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、二噁烷、庚烷类、甲苯、茴香醚、乙腈等形成。在一个方面，使用但不限于类别3溶剂形成溶剂化物。溶剂的类别定义在，例如，International Conference onHarmonization ofTechnical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(ICH)，“Impurities:Guidelines for Residual Solvents,Q3C(R3)，(2005年11月)。当溶剂是水时形成水合物，或当溶剂是醇时

形成醇合物。在某些实施方案中，在本文描述的方法中方便地制备或形成所述的化合物或其药学上可接受的盐的溶剂化物。在某些实施方案中，本文所述化合物的溶剂化物是无水的。在某些实施方案中，本文所述化合物或其药学上可接受的盐以未溶剂合形式存在。在某些实施方案中，本文所述化合物或其药学上可接受的盐以未溶剂合形式存在且是无水的。

[0101] “药学上可接受的”是指被联邦或州政府的管理机构或美国以外的国家中的对应机构批准或可被其批准，或其列出在美国药典或其它普遍公认的用于动物(和更具体地，人类)的药典中。

[0102] “药学上可接受的盐”表示这样的本公开内容的化合物的盐：其是药学上可接受的且具有母体化合物的期望药理学活性。具体地，这样的盐是无毒的，可以是无机或有机酸加成盐和碱加成盐。具体地，这样的盐包括：(1)酸加成盐，与无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成；或与有机酸诸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡萄庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等形成；或(2)当存在于母体化合物中的酸性质子发生以下情况时形成的盐：被金属离子(例如，碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)替换；或与有机碱诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基还原葡糖胺等配位。盐还包括，仅作为示例，钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等；和当所述化合物含有碱性官能团时，无毒的有机或无机酸的盐，诸如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。

[0103] “药学上可接受的媒介物”表示本公开内容的化合物与其一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或载体。“药学上可接受的赋形剂”表示无毒的、生物学上耐受的和在其它方面生物学上适合用于施用给受试者的物质，诸如惰性物质，其加入药理学组合物中或以其它方式用作媒介物、载体或稀释剂以促进药剂的施用且其与所述药剂相容。赋形剂的例子包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖和淀粉类型、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇。

[0104] “受试者”包括人类。术语“人”、“患者”和”受试者”在本文中可互换地使用。

[0105] 在一个实施方案中，任何疾病或障碍的“治疗”表示改善疾病或障碍(即，阻止或减轻疾病或其临床症状中的至少一种的发展)。在另一个实施方案中，“治疗”表示改善至少一种身体参数，其可能不是所述受试者可辨别的。在另一个实施方案中，”治疗”表示在肉体上(例如，可辨别的症状的稳定化)、生理学上(例如，身体参数的稳定化)或以两种方式调节疾病或障碍。在另一个实施方案中，”治疗”表示延迟疾病或障碍的发作。

[0106] “本公开内容的化合物”和等同表述意在包括如本文中所述的式(I)的化合物，所述表述包括药学上可接受的盐和溶剂化物，例如，水合物，只要上下文允许这样。类似地，对中间体(无论是否要求保护它们本身)的提及意在包括它们的盐和溶剂化物，只要上下文允许这样。

[0107] 本文中使用的术语“同位素变体”表示这样的化合物：其在构成这样的化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的同位素。例如，化合物的“同位素变体”可以是放射性地标记的，也就是说，含有一个或多个非放射性同位素，例如，氘(^{2}H或D)、碳-13(^{13}C)、氮-15(^{15}N)等。应该理解，在做出这样的同位素置换的化合物中，下述原子(在存在时)可以变化，

使得例如,任何氢可以是^{2}H/D,任何碳可以是^{13}C,或任何氮可以是^{15}N,并且这样的原子的存在和布置可以在本领域的技能内确定。同样地,本公开内容可以包括用放射性同位素制备同位素变体,在例如其中得到的化合物可以用于药物和/或底物组织分布研究的情况下。放射性地标记的本公开内容的化合物可以用在诊断方法诸如单光子发射计算机体层摄影术(SPECT)中。放射性同位素氚(即^{3}H)和碳-14(即^{14}C)是特别有用的,因为它们容易掺入和现成的检测装置。此外,可以制备这样的化合物:其被发射正电子的同位素(诸如^{11}C、^{18}F、^{15}O和^{13}N)置换,并且可用于正电子发射形貌(PET)研究中用于检查底物受体占用。

[0108] 本公开内容的化合物的所有同位素变体(放射性的或非放射性的)意图包括在本公开内容的范围内。

[0109] 还应该理解,具有相同分子式、但是在它们的原子的键合的性质或顺序或者它们的原子的空间排列方面存在差异的化合物被称作“异构体”。在它们的原子的空间排列方面存在差异的异构体被称作“立体异构体”,例如,非对映异构体、对映异构体和阻转异构体。

[0110] 彼此不为镜像的立体异构体被称作“非对映异构体”,并且彼此为不可重叠的镜像的那些被称作“对映异构体”。当化合物具有不对称中心(例如,它键合至四个不同的基团)时,一对对映异构体是可能的。对映异构体可以通过它的不对称中心的绝对构型来表征,并且通过Cahn和Prelog的R-和S-定序规则来描述,或者通过这样的方式来描述:其中分子旋转偏振光的平面并被命名为右旋的或左旋的(即,分别为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以作为各对映异构体或作为它们的混合物存在。含有等比例的对映异构体的混合物被称作“外消旋混合物”。

[0111] “阻转异构体”表示因为受阻的绕单键的旋转而产生的立体异构体。

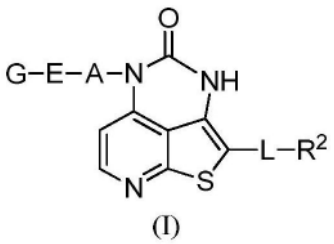
[0112] “互变异构体”表示这样的化合物:其为特定化合物结构的可互换形式,并且其在氢原子和电子的移位方面发生变化。因而,两种结构可能通过π电子和原子(经常是H)的移动而处于平衡中。例如,烯醇和酮是互变异构体,因为它们通过用酸或碱处理而快速地互变。互变异构现象的另一个例子是苯基硝基甲烷的酸式(aci)-和硝基-形式,它们同样通过用酸或碱处理来形成。

[0113] 互变异构形式可能与目标化合物的最佳化学反应性和生物活性的获得有关。

[0114] 本公开内容的化合物可能具有一个或多个不对称的中心;这样的化合物因此可以生产为单一(R)-或(S)-立体异构体或其混合物。

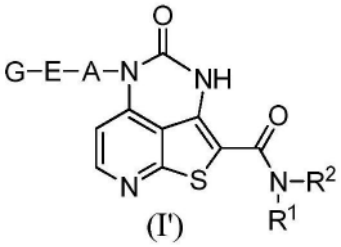
[0115] 除非另外指出,在说明书和权利要求中对特定化合物的描述或命名意图包括各对映异构体及其混合物(外消旋形式或其它形式)。在本公开内容内,出现在本文描述的任何结构中的碳、氧或氮原子上的任何空缺化合价指示氢原子的存在。在手性中心存在于结构中、但是没有显示该中心的具体立体化学的情况下,该结构包括两种对映异构体(单独的或作为混合物)。用于确定立体化学和分离立体异构体的方法是本领域众所周知的。

[0116] 本公开内容涉及式I的化合物:

[0117] 

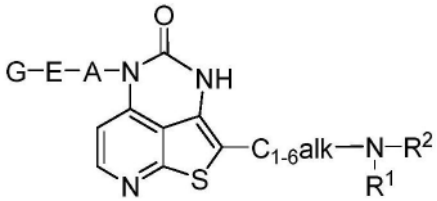
(I)

[0118] 其中L是-C(O)NR^1-、-C_{1-6}alk-NR^1-、键或-NR^1-C(O)-。在优选的实施方案中，L是-C(O)NR^1-，对应于式I'的化合物：

[0119] 

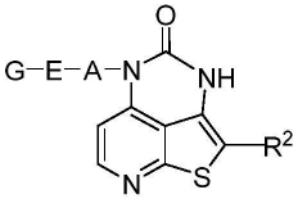
(I')

[0120] 在其它方面，L是-C_{1-6}alk-NR^1-，对应于式I"的化合物：

[0121] 

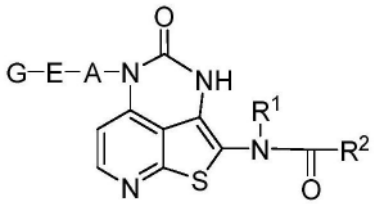
(I")

[0122] 在其它方面，L是键，对应于式I"'的化合物：

[0123] 

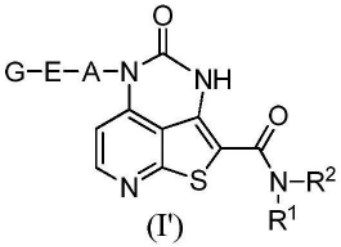
(I"')

[0124] 在其它方面，L是-NR^1-C(O)-，对应于式I""的化合物：

[0125] 

(I"")

[0126] 本公开内容的一个优选的实施方案是具有式(I')的式(I)的化合物：

[0127] 

(I')

[0128] 其中

[0129] R^1是H或C_{1-6}烷基；

[0130] R^2是-C_{0-6}alk-哌啶基；-C_{0-6}alk-吡咯烷基；-C_{0-6}alk-氧氮杂环庚基；-C_{0-6}alk-氮杂环丁基；-C_{0-6}alk-氮杂环丙基；-C_{0-6}alk-氮杂环庚基；-C_{0-6}alk-奎宁环基；-C_{0-6}alk-咪唑烷基；-C_{0-6}alk-哌嗪基；-C_{0-6}alk吗啉基；-C_{0-6}alk-四氢吡喃基；或-C_{0-6}alk-四氢呋喃基，其中

R^2任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自：

[0131] $-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$；$-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$；氧代；卤素；-CN；-OH；$-NR^6R^7$；$-C_{1-6}$烷基；$-C_{1-6}$alk-OH；$-OC_{1-6}$烷基；$-C_{3-6}$环烷基；$-C_{1-6}$卤代烷基；$-C_{1-6}$烷芳基；$-SO_2-C_{1-6}$烷基；$-SO_2-C_{2-6}$烯基；$-C(O)H$；$-C(O)-C_{1-6}$烷基；$-C(O)-C_{3-6}$环烷基；$-C(O)-C_{1-6}$卤代烷基；$-C(O)-C_{2-6}$炔基；$-C(O)-C_{6-10}$芳基；$-C(O)-$杂芳基；$-C(O)-C_{1-6}$alk-CN；$-C(O)-C_{1-6}$alk-OH；$-C(O)-C_{1-6}$alk-$SO_2-C_{1-6}$烷基；$-C(O)-O-C_{1-6}$烷基；$-C(O)-C_{1-6}$alk-$NR^6R^7$；$-C(O)-C_{1-6}$alk-O-$C_{1-6}$烷基，其中所述$-C_{1-6}$alk-任选地被-OH、$-OC_{1-6}$烷基或$-NR^6R^7$取代；和$-C(O)-C_{0-6}$alk-杂环烷基，其中所述-alk-任选地被氧代取代，并且所述杂环烷基任选地被$-C_{1-6}$烷基取代；

[0132] 其中

[0133] R^3是H；-CN；卤素；$-C_{1-6}$卤代烷基；或$-C_{1-6}$烷基；

[0134] R^4和R^5各自独立地是H；卤素；$-C_{1-6}$烷基；$-OC_{1-6}$烷基；任选地被C_{1-6}烷基取代的$-C_{0-6}$alk-C_{3-6}环烷基；任选地被$-C(O)C_{1-6}$烷基或$-C_{1-6}$烷基取代的$-C_{0-6}$alk-杂环烷基；$-C_{1-6}$alk-OH；$-C_{0-6}$alk-NR^6R^7；$-C_{1-6}$alk-O-C_{1-6}烷基；$-C_{1-6}$alk-NH-C_{0-6}alk-O-C_{1-6}烷基；$-C_{1-6}$alk-$NHSO_2-C_{1-6}$烷基；$-C_{1-6}$alk-SO_2-C_{1-6}烷基；$-NHC(O)-C_{1-6}$烷基；或-接头-PEG-生物素；并且

[0135] R^6和R^7各自独立地是H；$-C_{1-6}$烷基；$-C_{3-6}$环烷基；$-C(O)H$或-CN；并且

[0136] R^8是H或C_{1-6}烷基；

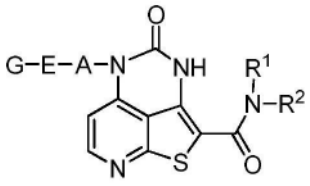
[0137] A是键、吡啶基；苯基；萘基；嘧啶基；吡嗪基；哒嗪基；任选地被卤素取代的苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基；苯并噻吩基；或吡唑基；任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自：$-C_{1-6}$烷基；卤素；$-SF_5$；$-OC_{1-6}$烷基；$-C(O)-C_{1-6}$烷基；和$-C_{1-6}$卤代烷基；

[0138] E是-O-；键；$-C(O)-NH-$；$-CH_2-$；或$-CH_2-O-$；并且

[0139] G是H；$-C_{3-6}$环烷基；-苯基；-噻吩基；$-C_{1-6}$烷基；-嘧啶基；-吡啶基；-哒嗪基；-苯并呋喃基；$-C_{1-6}$卤代烷基；含有氧杂原子的-杂环烷基；-苯基$-CH_2-O-$苯基；$-C_{1-6}$alk-O-C_{1-6}烷基；$-NR^6R^7$；$-SO_2C_{1-6}$烷基；或-OH；其中所述苯基、噻吩基、嘧啶基、吡啶基、哒嗪基或苯并呋喃基任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自：卤素；$-C_{1-6}$烷基；$-C_{1-6}$卤代烷基；$-OC_{1-6}$卤代烷基；$-C_{3-6}$环烷基；$-OC_{1-6}$烷基；-CN；-OH；$-C_{1-6}$alk-O-C_{1-6}烷基；$-C(O)-NR^6R^7$；和$-C(O)-C_{1-6}$烷基。

[0140] 式I'的立体异构体和同位素变体也是在本公开内容的范围内。式I'的药学上可接受的盐也是在本公开内容的范围内。

[0141] 本公开内容优选地涉及式(I')的化合物

[0142] 

(I')

[0143] 其中

[0144] R^1是H或C_{1-6}烷基；

[0145] R^2选自：C_{0-2}alk-哌啶基；C_{0-2}alk-吡咯烷基；氧氮杂环庚基；氮杂环丁基；氮杂环庚基；奎宁环基；C_2alk-咪唑烷基；C_2alk-哌嗪基；C_2alk-吗啉基；四氢吡喃基；和C_{0-1}alk-四氢呋喃基；其中R^2任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基各自独立地选自：

[0146] (C=O)-C(R^3)=CR^4(R^5);氧代;卤素;OH;NH$_2$;CN;C$_{1-6}$烷基;C$_{1-6}$alk-OH;OC$_{1-6}$烷基;C$_{1-6}$卤代烷基;C$_{3-6}$环烷基;SO$_2$C$_{1-6}$烷基;SO$_2$-C$_{2-6}$烯基;C$_{1-2}$alk-芳基;(C=O)H;(C=O)C$_{1-6}$烷基;(C=O)C$_{1-6}$卤代烷基;(C=O)-C$_{2-6}$烯基;(C=O)-C$_{2-6}$炔基;(C=O)C$_{3-6}$环烷基;(C=O)-苯基;(C=O)-咪唑基;(C=O)-C$_{1-6}$alkCN;(C=O)-C$_{1-6}$alk-OH;(C=O)-C$_{1-6}$alk-SO$_2$C$_{1-6}$烷基;(C=O)-C$_{1-6}$alk-NR^{6}R^7;(C=O)-C$_{1-6}$alk-O-C$_{1-6}$烷基,其中所述-C$_{1-6}$alk-任选地被OH、OC$_{1-6}$烷基或NR^{6}R^{7}取代;(C=O)C$_{0-1}$alk-杂环烷基,其中所述-alk-任选地被氧代取代,并且所述杂环烷基任选地被C$_{1-6}$烷基取代;和NH(C=O)-C(R^3)=CR^4(R^5);

[0147] 其中

[0148] R^{3}选自:H、CN、卤素、C$_{1-6}$卤代烷基和C$_{1-6}$烷基;

[0149] R^{4}和R^{5}各自独立地选自:H;卤素;C$_{1-6}$烷基;CH$_2$OH;C$_{1-6}$alk-OC$_{1-6}$烷基;OC$_{1-6}$烷基;C$_{1-4}$alk-NR^{6}R^7;被NH$_2$或CH$_3$取代的C$_{3-6}$环烷基;被CH$_3$取代的氧杂环丁基;1-乙酰基吡咯烷-2-基;CH$_2$-吡咯烷基;CH$_2$-哌啶基;C(CH$_3$)$_2$-哌啶基;CH$_2$-吗啉基;C(CH$_3$)$_2$-吗啉基;CH$_2$-(4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6(3H)-基;C(CH$_3$)$_2$NH(CH$_2$CH$_2$OCH$_3$);CH$_2$SO$_2$CH$_3$;CH$_2$NHSO$_2$CH$_3$;NH(C=O)C$_{1-6}$烷基;和接头-PEG-生物素;并且

[0150] R^{6}和R^{7}各自独立地选自:H、C$_{1-6}$烷基、环丙基、(C=O)H和CN;

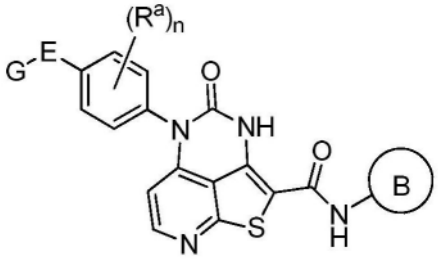
[0151] A选自:键、苯基;萘基、吡啶基;嘧啶基;吡嗪基;哒嗪基;苯并噻吩基;和吡唑基;其中所述A任选地被1、2或3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自:C$_{1-6}$烷基、卤素、OC$_{1-6}$烷基、(C=O)C$_{1-6}$烷基和C$_{1-6}$卤代烷基;

[0152] E选自:-O-、键、(C=O)-NH、CH$_2$和CH$_2$-O;并且

[0153] G选自:H、C$_{1-6}$烷基;C$_{1-6}$卤代烷基;C$_{1-6}$alk-OC$_{1-6}$烷基;NR^{6}R^7;SO$_2$C$_{1-6}$烷基;OH;C$_{3-6}$环烷基;苯基;噻吩基;嘧啶基;吡啶基;哒嗪基;苯并呋喃基;含有氧杂原子的杂环烷基;苯基-CH$_2$-O-苯基;其中所述苯基、噻吩基、嘧啶基、吡啶基、哒嗪基或苯并呋喃基任选地被1、2或3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自:卤素、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$卤代烷基、OC$_{1-6}$卤代烷基、OC$_{1-6}$烷基、OC$_{1-6}$烷基-OC$_{1-6}$烷基、C$_{3-6}$环烷基、CN、OH、NH$_2$、N(CH$_3$)$_2$、C$_{1-6}$alk-OC$_{1-6}$烷基、SO$_2$C$_{1-6}$烷基、(C=O)-NR^{6}R^7、SF$_5$和(C=O)C$_{1-6}$烷基。

[0154] 式I'的立体异构体和同位素变体、药学上可接受的盐、N-氧化物和溶剂化物也是在本公开内容的范围内。

[0155] 本公开内容的另一个实施方案涉及式(II')的化合物、以及其立体异构体、同位素变体和药学上可接受的盐:

[0156] 

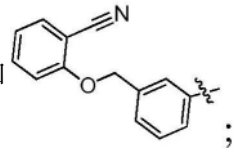
(II')

[0157] 其中

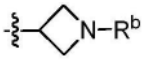
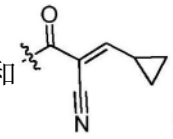
[0158] R^{a}独立地选自:H、Cl、F、CH$_3$和CF$_3$;

[0159] n是0-2;

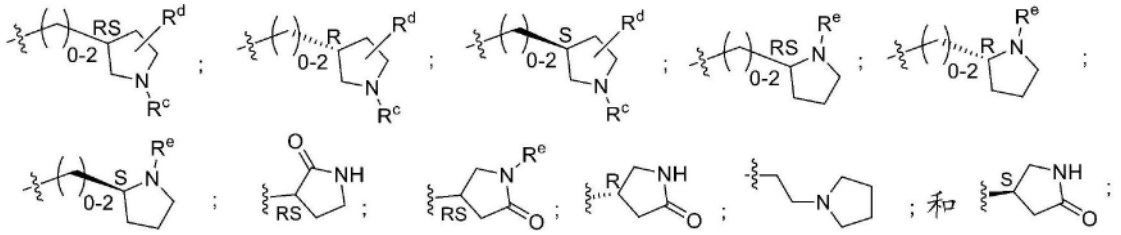
[0160] E是O；

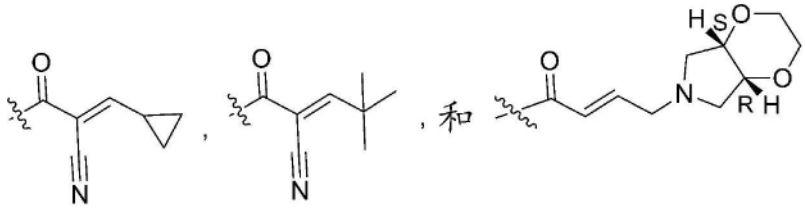
[0161] G选自：C_{3-6}环烷基；氧杂环丁基；四氢呋喃基；四氢吡喃基；苯并呋喃-7-基氧基；吡啶基；被CH_3取代的吡啶基；苯基；被一个或两个成员取代的苯基，所述成员独立地选自：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、OH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}卤代烷基、CH_2OCH_3、$(C=O)NH_2$和C_{3-6}环烷基；和  ；

[0162] 环B选自：

[0163] (a)  ；其中R^b选自：H；C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、$(C=O)CH=CH_2$、$(C=O)CH_2CH_2OCH_3$、$(C=O)CH_2CH_2SO_2CH_3$和  ；

[0164] (b)

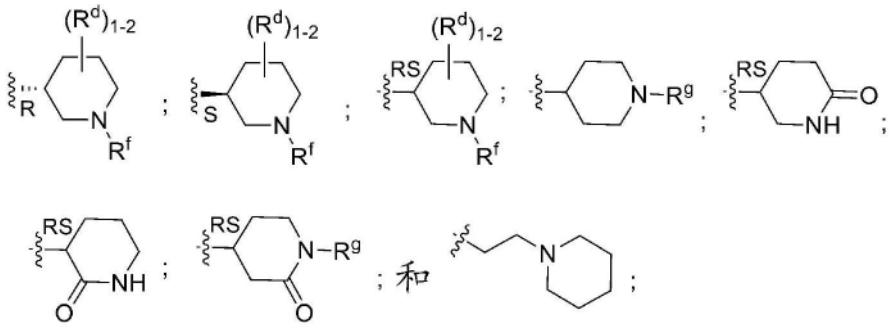
[0165] 

[0166] 其中R^c选自：H、C_{1-6}烷基、CN、$(C=O)C_{1-3}$烷基、$(C=O)CH=CH_2$、C_{3-6}环烷基、$(C=O)CH_2NH_2$、$(C=O)CH_2NH(CH_3)$、$(C=O)CH_2N(CH_3)_2$、$(C=O)CH_2CN$、CH_2-苯基、$(C=O)CH_2Cl$、$(C=O)CH=CHCH_2NH_2$、$(C=O)CH_2CH_2OCH_3$、$(C=O)CH=CHCH_2NH(CH_3)$、$(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$、$(C=O)CH=CHCH_2OH$、$(C=O)$-苯基、$SO_2CH=CH_2$、$(C=O)CH_2CH_2SO_2CH_3$、  ；

[0167] R^d选自：H、F、OH和OCH_3；

[0168] R^e是H或C_{1-6}烷基；

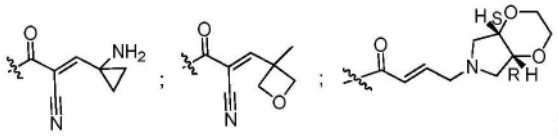
[0169] (c)

[0170] 

[0171] 其中

[0172] R^d选自:H、F、OH和OCH_3;

[0173] R^f选自:(C=O)-C(R^3)=CR^4(R^5);H;C_{1-6}烷基;CN;(C=O)C_{1-3}烷基;(C=O)C_{1-3}卤代烷基;(C=O)C_{2-6}烯基;(C=O)C_{2-6}炔基;(C=O)$(CH_2)_{1-2}OH$;(C=O)$(CH_2)_{1-2}OCH_3$;(C=O)H;(C=O)$(CH_2)_{0-1}CN$;(C=O)CH_2NH_2;(C=O)$(CH_2)_{1-2}NH(CH_3)$;(C=O)$(CH_2)_{1-2}N(CH_3)_2$;(C=O)CH$(CH_3)NH(CH_3)$;(C=O)$(CH_2)_{1-2}SO_2CH_3$;(C=O)$CH_2CH(CH_3)(OCH_3)$;(C=O)$CH(CH_3)CH_2(OH)$;(C=O)$CH(CH_3)CH_2(OCH_3)$;(C=O)$C(CH_3)_2CH_2(OCH_3)$;(C=O)$CH_2C(CH_3)_2(OCH_3)$;(C=O)$CH(NH_2)CH_2(OCH_3)$;(C=O)CH(OCH$_3$)CH$_2$(OCH$_3$);(C=O)CH(OH)CH$_2$(OCH$_3$);



;C_{3-6}环烷基;(C=O)$(CH_2)_{0-1}$氮杂环丁基;(C=O)氧杂环丁基;(C=O)四氢呋喃基;(C=O)四氢吡喃基;(C=O)$(CH_2)_{0-1}$吡咯烷基,其中所述吡咯烷基任选地被CH_3取代;(C=O)$(CH_2)_{0-1}$哌啶基;(C=O)$(CH_2)_{0-1}$吗啉基;SO_2-C_{2-6}烯基;SO_2C_{1-6}烷基;和接头-PEG-生物素;

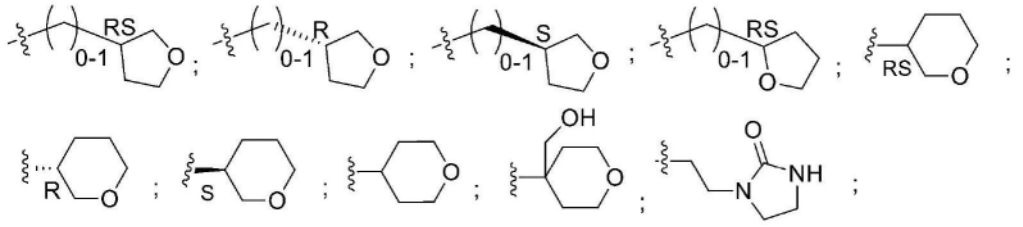
[0174] R^3选自:H、CN、卤素、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}烷基;

[0175] R^4和R^5各自独立地选自:H;卤素;C_{1-6}烷基;CH_2OH;C_{1-6}alk-OC_{1-6}烷基;OC_{1-6}烷基;C_{1-4}alk-NR^6R^7;被NH_2或CH_3取代的C_{3-6}环烷基;被CH_3取代的氧杂环丁基;1-乙酰基吡咯烷-2-基;CH_2-吡咯烷基;CH_2-哌啶基;C$(CH_3)_2$-哌啶基;CH_2-吗啉基;C$(CH_3)_2$-吗啉基;CH_2-(4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6(3H)-基;C$(CH_3)_2NH(CH_2CH_2OCH_3)$;$CH_2SO_2CH_3$;$CH_2NHSO_2CH_3$;NH(C=O)$C_{1-6}$烷基;和接头-PEG-生物素;并且

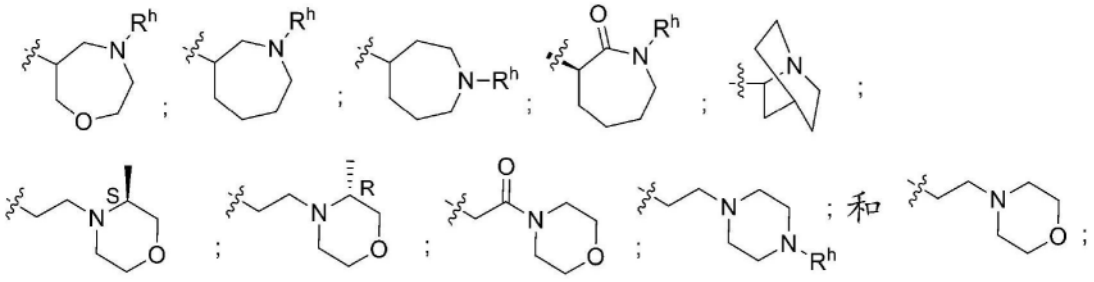
[0176] R^6和R^7各自独立地选自:H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基和CN;

[0177] R^g选自:H、C_{1-6}烷基和CN;和

[0178] (d)

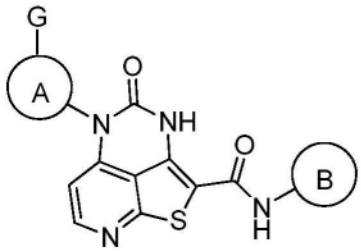


[0179]



[0180] 且其中R^h选自:H、CN、CH_3和CH_2苯基。

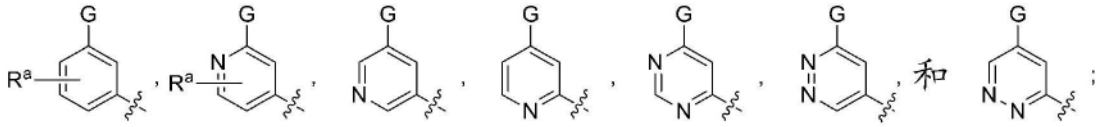
[0181] 本公开内容的另一个实施方案涉及式(III')的化合物、以及其立体异构体、同位素变体和药学上可接受的盐:

[0182] 

(III')

[0183] 其中

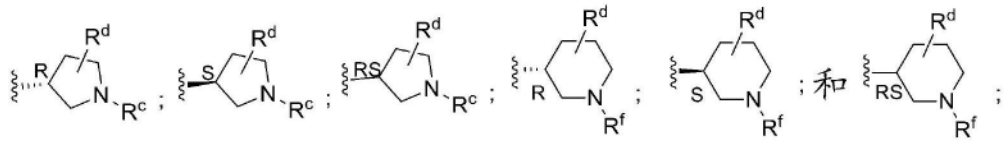
[0184] G-A选自：

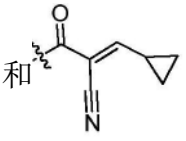
[0185] 

[0186] 其中G是苯基；或被一个或两个成员取代的苯基，所述成员独立地选自：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、吡啶基、氧杂环丁-3-基和四氢-2H-吡喃-4-基；

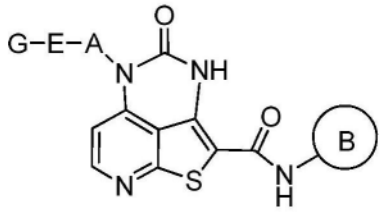
[0187] R^a是H或CH_3；

[0188] 环B选自：

[0189] 

[0190] 其中R^c和R^f独立地选自：H、C_{1-6}烷基、(C=O)CH=CH_2、(C=O)CH_2NH(CH_3)、(C=O)CH=$CHCH_2N(CH_3)_2$和  ；并且R^d选自：H、OH和OCH_3。

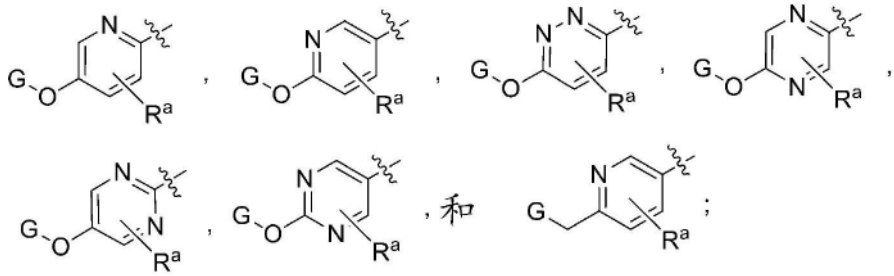
[0191] 本公开内容的另一个实施方案涉及式(IV')的化合物、以及其立体异构体、同位素变体和药学上可接受的盐：

[0192] 

(IV')

[0193] 其中

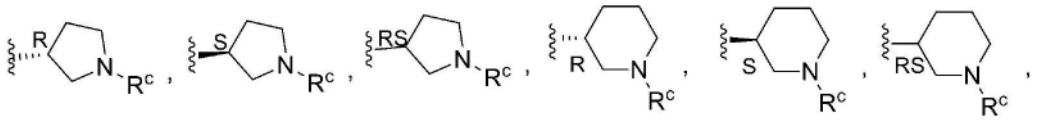
[0194] G-E-A选自：

[0195] 

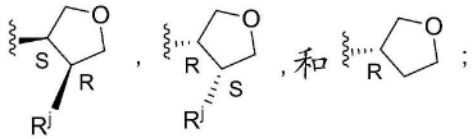
[0196] 其中G选自：C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、四氢-2H-吡喃-4-基、哒嗪-3-基、苯基和被F取代的苯基；

[0197] R^a是H或CH_3；

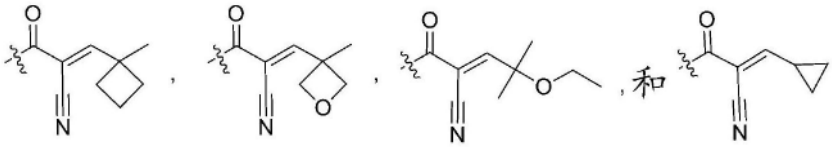
[0198] 环B选自：



[0199]



[0200] R^c选自：H、C_{1-6}烷基、(C＝O)C_{1-3}烷基、(C＝O)CH＝CH_2、(C＝O)C_{1-6}卤代烷基、



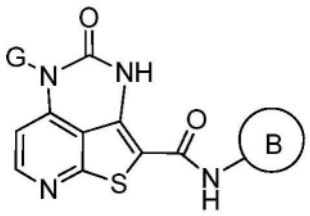
并且

；

[0201] R^j选自：H、NH_2和NH(C＝O)CH＝CH_2。

[0202] 本公开内容的另一个实施方案涉及式(V')的化合物、以及其立体异构体、同位素变体和药学上可接受的盐：

[0203]



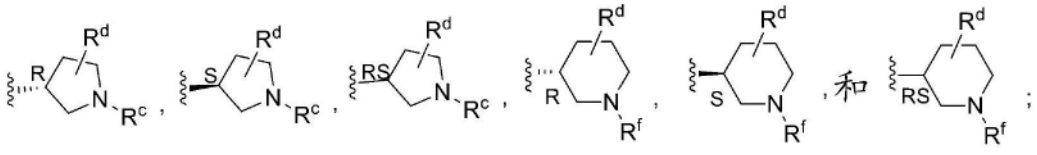
(V')

[0204] 其中

[0205] G选自：C_{1-6}烷基；C_{1-6}卤代烷基；苯基；被一个或两个成员取代的苯基，所述成员独立地选自：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}卤代烷基、(C＝O)-C_{1-6}烷基、SF_5、OH、NH_2、$N(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH(CH_3)_2$和SO_2C_{1-6}烷基；任选地被Cl取代的苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基；2-甲基吡啶-3-基；2-异丙基吡啶-4-基；苯并噻吩基；萘基；和2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基；

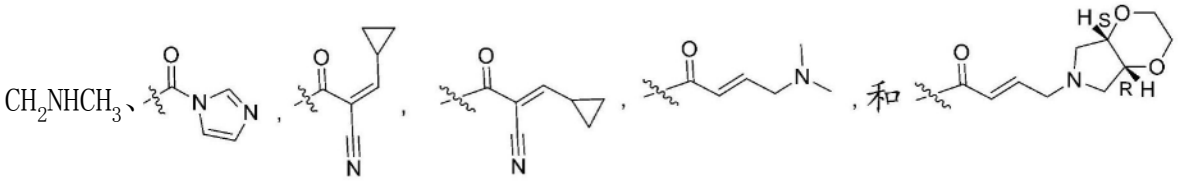
[0206] 环B选自：

[0207]



；

[0208] 其中R^c和R^f独立地选自：H、C_{1-6}烷基、(C＝O)C_{1-3}烷基、(C＝O)CH＝CH_2、(C＝O)



;

[0209] 并且

[0210] R^d是H或OH。

[0211] 根据本公开内容，R^1是H或C_{1-6}烷基。在某些方面，R^1是C_{1-6}烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。在优选的方面，R^1是H。

[0212] 根据本公开内容，R^2是C_{0-6} alk-杂环烷基部分，它是未被取代的或被1、2或3个取代基取代。在其中R^2是-C_0 alk-杂环烷基的那些实施方案中，所述杂环烷基通过键直接连接至式I的化合物。在其中R^2是-C_{1-6} alk-杂环烷基部分的那些方面，所述杂环烷基部分通过具有1、2、3、4、5或6个碳原子的脂族接头连接至式I的化合物，其中所述C_{1-6} alk包括，例如，-CH_2-、-CH(CH_3)-、-CH(CH_3)-CH_2-和-C(CH_3)$_2$-。在某些实施方案中，所述C_{1-6} alk接头被氧代取代，例如，-CH_2-C(O)-。在优选的方面，R^2是-C_{0-1} alk-杂环烷基，例如-C_0alk-杂环烷基(即，-杂环烷基)或-C_1 alk-杂环烷基(即，-CH_2-杂环烷基)。

[0213] 在优选的方面，R^2杂环烷基部分是3-、4-、5-或6-元杂环烷基，优选5-或6-元杂环烷基，其中6-元杂环烷基是最优选的。根据本公开内容，所述杂环烷基部分可以包括一个氮原子、两个氮原子、一个氮原子和一个氧原子、或一个氧原子。对于R^2而言优选的含一个氮的杂环烷基是哌啶基；吡咯烷基；氮杂环丁基；氮杂环庚基；氮杂环丙基；和奎宁环基，其中哌啶基和吡咯烷基是优选的，并且哌啶基是更优选的。对于R^2而言优选的含两个氮的杂环烷基是咪唑烷基和哌嗪基。对于R^2而言优选的含有一个氮、一个氧的杂环烷基是氧氮杂环庚基，其中1,4-氧氮杂环庚基是优选的；和吗啉基。对于R^2而言优选的含一个氧的杂环烷基是四氢吡喃基和四氢呋喃基。

[0214] 在本公开内容的某些方面，R^2是-C_{0-6}alk-哌啶基，优选-C_0 alk-哌啶基或-C_1 alk-哌啶基，其任选地被1、2或3个本文中列举的取代基取代。在更优选的方面，R^2是-C_{0-6}alk-哌啶基，优选-C_0 alk-哌啶基或-C_1 alk-哌啶基，其被1或2个本文中列举的取代基取代。所述取代基可以通过哌啶基环上的任意位置来连接。在优选的方面，至少一个取代基通过哌啶基氮原子来连接。

[0215] 在本公开内容的某些方面，R^2是-C_{0-6}alk-吡咯烷基，优选-C_0 alk-吡咯烷基或-C_1 alk-吡咯烷基，其任选地被1、2或3个本文中列举的取代基取代。在更优选的方面，R^2是-C_{0-6}alk-吡咯烷基，优选-C_0 alk-吡咯烷基或-C_1 alk-吡咯烷基，其被1或2个本文中列举的取代基取代。所述取代基可以通过吡咯烷基环上的任意位置来连接。在优选的方面，至少一个取代基通过吡咯烷基氮原子来连接。

[0216] 在本公开内容的某些方面，R^2是-C_{0-6}alk-氧氮杂环庚基，优选-C_0 alk-氧氮杂环庚基或-C_1 alk-氧氮杂环庚基，其任选地被1、2或3个本文中列举的取代基取代。在更优选的方面，R^2是-C_{0-6}alk-氧氮杂环庚基，优选-C_0 alk-氧氮杂环庚基或-C_1 alk-氧氮杂环庚基，其被1或2个本文中列举的取代基取代。所述取代基可以通过氧氮杂环庚基环上的任意位置来连接。在某些方面，至少一个取代基通过氧氮杂环庚基氮原子来连接。

[0217] 在本公开内容的某些方面，R^2是-C_{0-6}alk-氮杂环丁基，优选-C_0 alk-氮杂环丁基

或-C_1 alk-氮杂环丁基，其任选地被1、2或3个本文中列举的取代基取代。在更优选的方面，R^2是-C_{0-6}alk-氮杂环丁基，优选-C_0 alk-氮杂环丁基或-C_1 alk-氮杂环丁基，其被1或2个本文中列举的取代基取代。所述取代基可以通过氮杂环丁基环上的任意位置来连接。在某些方面，至少一个取代基通过氮杂环丁基氮原子来连接。

[0218] 在本公开内容的某些方面，R^2是-C_{0-6}alk-氮杂环庚基，优选-C_0 alk-氮杂环庚基或-C_1 alk-氮杂环庚基，其任选地被1、2或3个本文中列举的取代基取代。在更优选的方面，R^2是-C_{0-6}alk-氮杂环庚基，优选-C_0 alk-氮杂环庚基或-C_1 alk-氮杂环庚基，其被1或2个本文中列举的取代基取代。所述取代基可以通过氮杂环庚基环上的任意位置来连接。在某些方面，至少一个取代基通过氮杂环庚基氮原子来连接。

[0219] 在本公开内容的某些方面，R^2是-C_{0-6}alk-氮杂环丙基，优选-C_0 alk-氮杂环丙基或-C_1 alk-氮杂环丙基，其任选地被1、2或3个本文中列举的取代基取代。在更优选的方面，R^2是-C_{0-6}alk-氮杂环丙基，优选-C_0 alk-氮杂环丙基或-C_1alk-氮杂环丙基，其被1或2个本文中列举的取代基取代。所述取代基可以通过氮杂环丙基环上的任意位置来连接。在某些方面，至少一个取代基通过氮杂环庚基氮原子来连接。

[0220] 在本公开内容的某些方面，R^2是-C_{0-6}alk-奎宁环基，优选-C_0 alk-奎宁环基或-C_1alk-奎宁环基，其任选地被1、2或3个本文中列举的取代基取代。在更优选的方面，R^2是-C_{0-6}alk-奎宁环基，优选-C_0 alk-奎宁环基或-C_1 alk-奎宁环基，其被1或2个本文中列举的取代基取代。所述取代基可以通过奎宁环基环上的任意位置来连接。

[0221] 在本公开内容的某些方面，R^2是-C_{0-6}alk-咪唑烷基，优选-C_0alk-咪唑烷基或-C_1alk-咪唑烷基，其任选地被1、2或3个本文中列举的取代基取代。在更优选的方面，R^2是-C_{0-6}alk-咪唑烷基，优选-C_0 alk-咪唑烷基或-C_1 alk-咪唑烷基，其被1或2个本文中列举的取代基取代。所述取代基可以通过咪唑烷基环上的任意位置来连接。在某些方面，至少一个取代基通过咪唑烷基氮原子之一来连接。

[0222] 在本公开内容的某些方面，R^2是-C_{0-6}alk-哌嗪基，优选-C_0alk-哌嗪基或-C_1alk-哌嗪基，其任选地被1、2或3个本文中列举的取代基取代。在更优选的方面，R^2是-C_{0-6}alk-哌嗪基，优选-C_0 alk-哌嗪基或-C_1 alk-哌嗪基，其被1或2个本文中列举的取代基取代。所述取代基可以通过哌嗪基环上的任意位置来连接。在某些方面，至少一个取代基通过哌嗪基氮原子之一来连接。

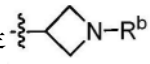
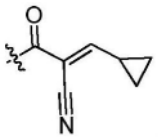
[0223] 在本公开内容的某些方面，R^2是-C_{0-6}alk-吗啉基，优选-C_0alk-吗啉基或-C_1alk-吗啉基，其任选地被1、2或3个本文中列举的取代基取代。在更优选的方面，R^2是-C_{0-6}alk-吗啉基，优选-C_0 alk-吗啉基或-C_1 alk-吗啉基，其被1或2个本文中列举的取代基取代。所述取代基可以通过吗啉基环上的任意位置来连接。在某些方面，至少一个取代基通过吗啉基氮原子来连接。

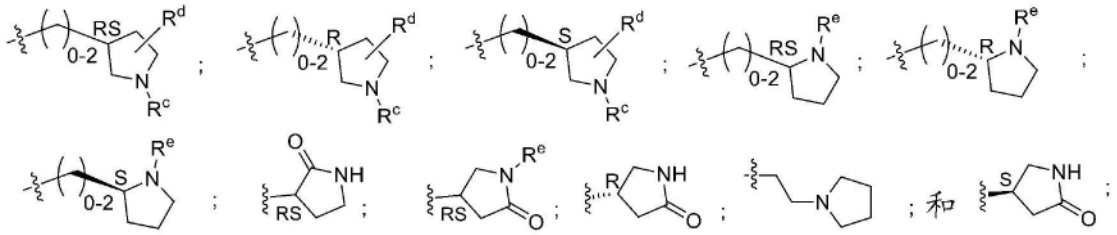
[0224] 在本公开内容的某些方面，R^2是-C_{0-6}alk-四氢吡喃基，优选-C_0alk-四氢吡喃基或-C_1alk-四氢吡喃基，其任选地被1、2或3个本文中列举的取代基取代。在更优选的方面，R^2是-C_{0-6}alk-四氢吡喃基，优选-C_0alk-四氢吡喃基或-C_1alk-四氢吡喃基，其被1或2个本文中列举的取代基取代。所述取代基可以通过四氢吡喃基环上的任意碳原子来连接。

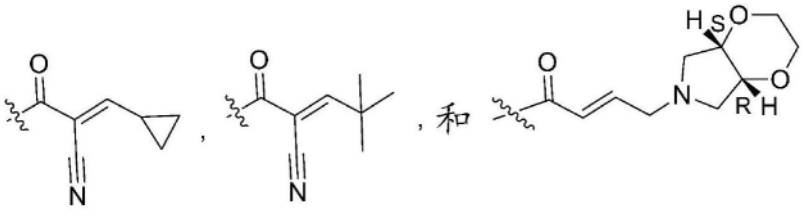
[0225] 在本公开内容的某些方面，R^2是-C_{0-6}alk-四氢呋喃基，优选-C_0alk-四氢呋喃基或-C_1alk-四氢呋喃基，其任选地被1、2或3个本文中列举的取代基取代。在更优选的方面，R^2是-

C_{0-6}alk-四氢呋喃基，优选-C_0 alk-四氢呋喃基或-C_1alk-四氢呋喃基，其被1或2个本文中列举的取代基取代。所述取代基可以通过四氢呋喃基环上的任意碳原子来连接。

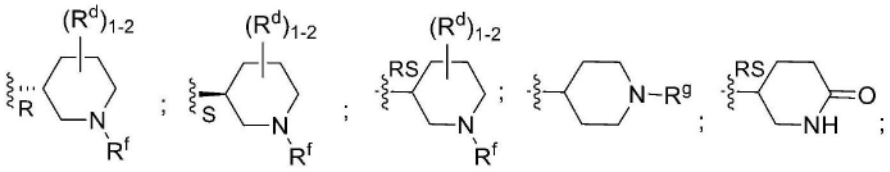
[0226] 在本公开内容的优选方面，R^2是哌啶基、CH_2CH_2-哌啶基、吡咯烷基、CH_2-吡咯烷基或CH_2CH_2-吡咯烷基。在其它优选方面，R^2是氮杂环丁基；氮杂环庚基；奎宁环基；CH_2CH_2-咪唑烷基；或CH_2CH_2-哌嗪基。在某些方面，R^2是氧氮杂环庚基或CH_2CH_2-吗啉基、CH_2(C=O)-吗啉基。在其它方面，R^2是四氢吡喃基或四氢呋喃基或CH_2-四氢呋喃基。

[0227] 在某些方面，R^2部分可以定义为“环B”。在某些方面，特别是其中所述化合物属于式(II')的那些，环B是  ，其中R^b选自：H；C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、(C=O)CH=CH_2、(C=O)$CH_2CH_2OCH_3$、(C=O)$CH_2CH_2SO_2CH_3$和  。在其它方面，环B选自：

[0228] 

[0229] 其中R^c选自：H、C_{1-6}烷基、CN、(C=O)C_{1-3}烷基、(C=O)CH=CH_2、C_{3-6}环烷基、(C=O)CH_2NH_2、(C=O)$CH_2NH(CH_3)$、(C=O)$CH_2N(CH_3)_2$、(C=O)CH_2CN、CH_2-苯基、(C=O)CH_2Cl、(C=O)$CH=CHCH_2NH_2$、(C=O)$CH_2CH_2OCH_3$、(C=O)$CH=CHCH_2NH(CH_3)$、(C=O)$CH=CHCH_2N(CH_3)_2$、(C=O)$CH=CHCH_2OH$、(C=O)-苯基、$SO_2CH=CH_2$、(C=O)$CH_2CH_2SO_2CH_3$、  ；

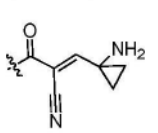
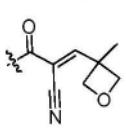
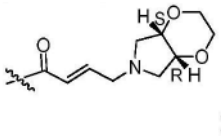
[0230] R^d选自：H、F、OH和OCH_3；并且R^e是H或C_{1-6}烷基。在其它方面，环B选自：

[0231] 

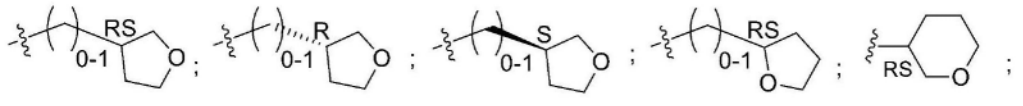
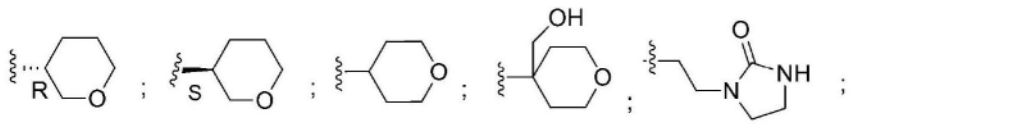
[0232] 其中R^d选自：H、F、OH和OCH_3；

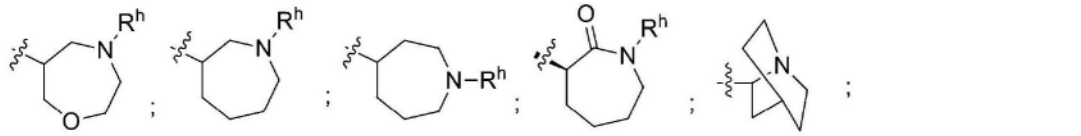
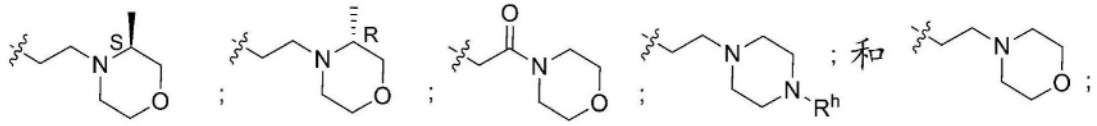
[0233] R^f选自：(C=O)-C(R^3)=CR^4(R^5)；H；C_{1-6}烷基；CN；(C=O)C_{1-3}烷基；(C=O)C_{1-3}卤代烷基；(C=O)C_{2-6}烯基；(C=O)C_{2-6}炔基；(C=O)$(CH_2)_{1-2}OH$；(C=O)$(CH_2)_{1-2}OCH_3$；(C=O)H；(C=O)$(CH_2)_{0-1}CN$；(C=O)CH_2NH_2；(C=O)$(CH_2)_{1-2}NH(CH_3)$；(C=O)$(CH_2)_{1-2}N(CH_3)_2$；(C=O)CH

$(CH_3)NH(CH_3)$；$(C=O)(CH_2)_{1-2}SO_2CH_3$；$(C=O)CH_2CH(CH_3)(OCH_3)$；$(C=O)CH(CH_3)CH_2(OH)$；$(C=O)CH(CH_3)CH_2(OCH_3)$；$(C=O)C(CH_3)_2CH_2(OCH_3)$；$(C=O)CH_2C(CH_3)_2(OCH_3)$；$(C=O)CH(NH_2)CH_2(OCH_3)$；$(C=O)CH(OCH_3)CH_2(OCH_3)$；$(C=O)CH(OH)CH_2(OCH_3)$；

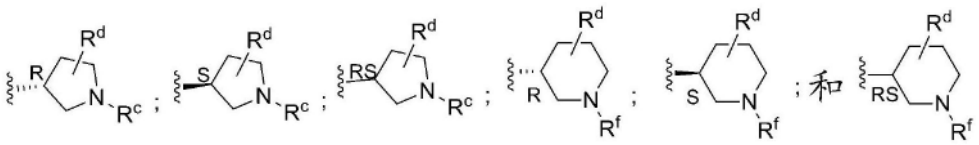

；

；

C_{3-6}环烷基；$(C=O)(CH_2)_{0-1}$氮杂环丁基；$(C=O)$氧杂环丁基；$(C=O)$四氢呋喃基；$(C=O)$四氢吡喃基；$(C=O)(CH_2)_{0-1}$吡咯烷基，其中所述吡咯烷基任选地被CH_3取代；$(C=O)(CH_2)_{0-1}$哌啶基；$(C=O)(CH_2)_{0-1}$吗啉基；SO_2-C_{2-6}烯基；SO_2C_{1-6}烷基；和接头-PEG-生物素；其中R^3选自：H、CN、卤素、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}烷基；

[0234] R^4和R^5各自独立地选自：H；卤素；C_{1-6}烷基；CH_2OH；C_{1-6}alk-OC_{1-6}烷基；OC_{1-6}烷基；C_{1-4}alk-NR^6R^7；被NH_2或CH_3取代的C_{3-6}环烷基；被CH_3取代的氧杂环丁基；1-乙酰基吡咯烷-2-基；CH_2-吡咯烷基；CH_2-哌啶基；$C(CH_3)_2$-哌啶基；CH_2-吗啉基；$C(CH_3)_2$-吗啉基；CH_2-(4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6(3H)-基；$C(CH_3)_2NH(CH_2CH_2OCH_3)$；$CH_2SO_2CH_3$；$CH_2NHSO_2CH_3$；$NH(C=O)C_{1-6}$烷基；和接头-PEG-生物素；并且$R^6$和$R^7$各自独立地选自：H、$C_{1-6}$烷基、$C_{3-6}$环烷基和CN；并且$R^g$选自：H、$C_{1-6}$烷基和CN。在其它方面，环B选自：

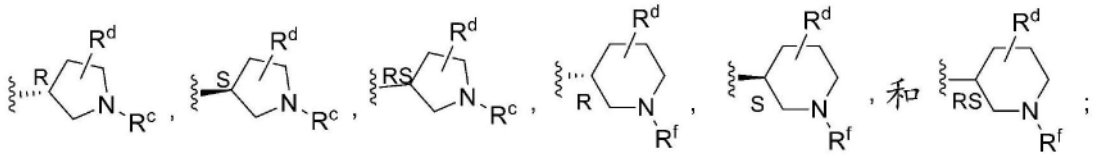



[0235]



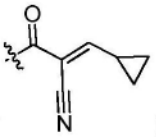
[0236] 其中R^h选自：H、CN、CH_3和CH_2苯基。在优选方面，环B选自：

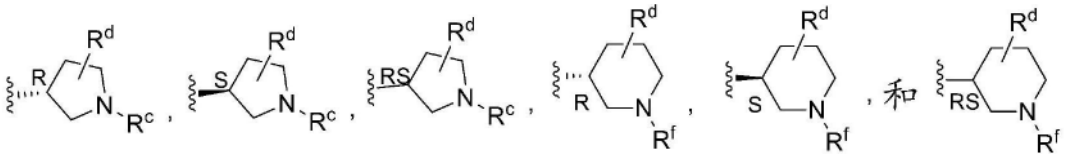

且R^c和R^f是$(C=O)CH=CH_2$；并且R^d是H。

[0237] 在某些方面，R^2部分可以定义为“环B”。在某些方面，特别是其中所述化合物属于式(III')的那些，环B选自：

[0238]


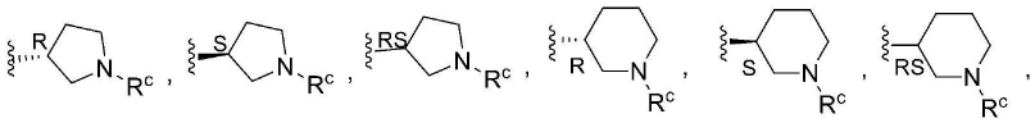
[0239] 其中R^c和R^f独立地选自：H、C_{1-6}烷基、$(C=O)CH=CH_2$、$(C=O)CH_2NH(CH_3)$、$(C=O)CH$

＝CHCH$_2$N(CH$_3$)$_2$和  并且R^{d}选自：H、OH和OCH$_3$。在优选方面，环B选自：

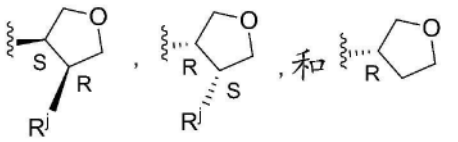


且R^{c}和R^{f}是(C＝O)CH＝CH$_2$；并且R^{d}是H。

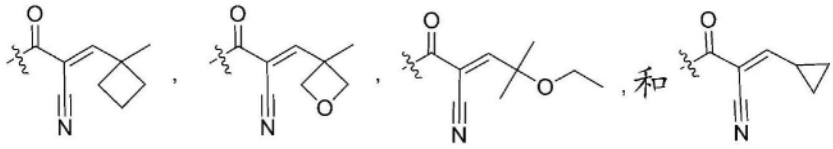
[0240] 在某些方面，R^{2}部分可以定义为“环B”。在某些方面，特别是其中所述化合物属于式(IV')的那些，环B选自：



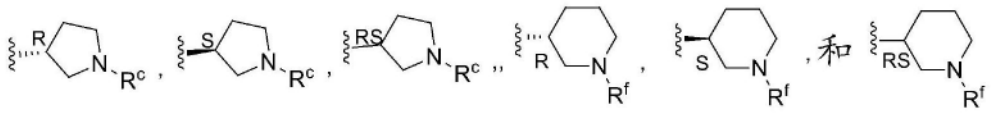
[0241]



[0242] 其中R^{c}选自：H、C$_{1-6}$烷基、(C＝O)C$_{1-3}$烷基、(C＝O)CH＝CH$_2$、(C＝O)C$_{1-6}$卤代烷基、



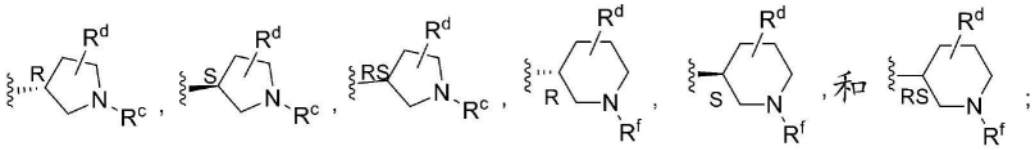
并且R^{j}选自：H、NH$_2$和NH(C＝O)CH＝CH$_2$。在优选方面，环B选自：



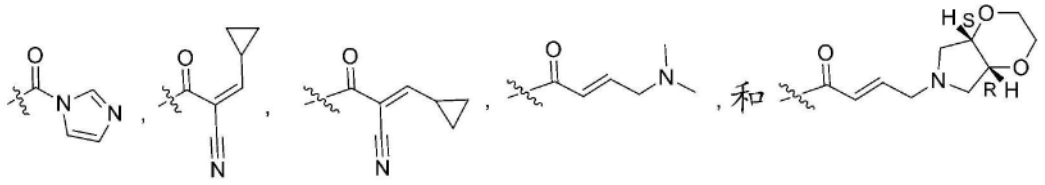
；且R^{c}和R^{f}是(C＝O)CH＝CH$_2$。

[0243] 在某些方面，R^{2}部分可以定义为“环B”。在某些方面，特别是其中所述化合物属于式(V')的那些，环B选自：

[0244]



[0245] 其中R^{c}和R^{f}独立地选自：H、C$_{1-6}$烷基、(C＝O)C$_{1-3}$烷基、(C＝O)CH＝CH$_2$、(C＝O)CH$_2$NHCH$_3$、



并且R^{d}是H或OH。

[0246] 根据本公开内容，在某些实施方案中，所述R^{2}杂环烷基是未被取代的。在优选的方

面，R^2杂环烷基被1、2或3个取代基取代。在优选的方面，R^2杂环烷基被1或2个取代基、更优选地1个取代基取代。在其中R^2杂环烷基被取代的那些方面，所述取代基可以独立地选自：-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)；-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)；氧代；卤素；-CN；-OH；-NR^6R^7；-C_{1-6}烷基；-C_{1-6}alk-OH；-OC_{1-6}烷基；-C_{3-6}环烷基；-C_{1-6}卤代烷基；-C_{1-6}烷芳基；-SO_2C_{1-6}烷基；-SO_2C_{2-6}烯基；-C(O)H；-C(O)-C_{1-6}烷基；-C(O)-C_{3-6}环烷基；-C(O)-C_{1-6}卤代烷基；-C(O)-C_{2-6}炔基；-C(O)-C_{6-10}芳基；-C(O)-杂芳基；-C(O)-C_{1-6}alk-CN；-C(O)-C_{1-6}alk-OH；-C(O)-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}烷基；-C(O)-O-C_{1-6}烷基；-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7；-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基，其中所述-alk-任选地被-OH、-OC_{1-6}烷基或-NR^6R^7取代；和-C(O)-C_{0-6}alk-杂环烷基，其中所述-alk-任选地被氧代取代，并且所述杂环烷基任选地被-C_{1-6}烷基取代；并且其中R^3、R^4、R^5、R^6、R^7和R^8如本文中定义。在其中R^2杂环烷基被取代的那些方面，所述取代基优选地独立地选自：-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)；-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)；氧代；卤素；-CN；-OH；-NR^6R^7；-C_{1-6}alk-OH；-OC_{1-6}烷基；-C_{3-6}环烷基；-C_{1-6}卤代烷基；-C_{1-6}烷芳基；-SO_2C_{1-6}烷基；-SO_2C_{2-6}烯基；-C(O)H；-C(O)-C_{1-6}烷基；-C(O)-C_{3-6}环烷基；-C(O)-C_{1-6}卤代烷基；-C(O)-C_{2-6}炔基；-C(O)-C_{6-10}芳基；-C(O)-杂芳基；-C(O)-C_{1-6}alk-CN；-C(O)-C_{1-6}alk-OH；-C(O)-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}烷基；-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7；-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基，其中所述-alk-任选地被-OH、-OC_{1-6}烷基或-NR^6R^7取代；和-C(O)-C_{0-6}alk-杂环烷基，其中所述-alk-任选地被氧代取代，并且所述杂环烷基任选地被-C_{1-6}烷基取代；并且其中R^3、R^4、R^5、R^6、R^7和R^8如本文中定义。

[0247] 在某些方面，R^2杂环烷基被氧代部分(例如一个氧代部分)取代。在其中R^2杂环烷基被氧代部分取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0248] 在某些方面，R^2杂环烷基被卤素(例如氟或氯)取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个卤素、优选一个卤素取代。在其中R^2杂环烷基被卤素取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0249] 在某些方面，R^2杂环烷基被-CN取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个-CN、优选一个-CN取代。在其中R^2杂环烷基被-CN取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0250] 在某些方面，R^2杂环烷基被-OH取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个-OH、优选一个-OH取代。在其中R^2杂环烷基被-OH取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0251] 在某些方面，R^2杂环烷基被-NR^6R^7取代，其中R^6和R^7各自独立地是H；-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}环烷基；-C(O)H；或-CN。在优选的方面，R^6和R^7各自独立地是H或-C_{1-6}烷基。在其中R^2杂环烷基被-NR^6R^7取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0252] 在某些方面，R^2杂环烷基被-C_{1-6}烷基(例如，-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个-C_{1-6}烷基、优选一个-C_{1-6}烷基取代。在其中R^2杂环烷基被-C_{1-6}烷基取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0253] 在某些方面，R^2杂环烷基被-C_{1-6}alk-OH(例如，-C_{1-5}alk-OH、-C_{1-4}alk-OH、-C_{1-3}alk-OH、-C_{1-2}alk-OH或-C_1alk-OH)取代，其中所述-OH部分可以连接至-C_{1-6}alk基团的任意碳，优

选ω碳。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个-C_{1-6}alk-OH、优选一个-C_{1-6}alk-OH取代。在其中R^2杂环烷基被-C_{1-6}alk-OH取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0254] 在某些方面，R^2杂环烷基被-OC_{1-6}烷基(例如，-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-3}烷基、-O-C_{1-2}烷基或-O-C_1烷基)取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个-OC_{1-6}烷基、优选一个-OC_{1-6}烷基取代。在其中R^2杂环烷基被-OC_{1-6}烷基取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0255] 在某些方面，R^2杂环烷基被-C_{3-6}环烷基(例如，环丙基、环丁基、环戊基或环己基)取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个-C_{3-6}环烷基、优选一个-C_{3-6}环烷基取代。在其中R^2杂环烷基被-C_{3-6}环烷基取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0256] 在某些方面，R^2杂环烷基被-C_{1-6}卤代烷基(例如，-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基，包括-CF_3、-CH_2CH_2F等)取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个-C_{1-6}卤代烷基、优选一个-C_{1-6}卤代烷基取代。在其中R^2杂环烷基被-C_{1-6}卤代烷基取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0257] 在某些方面，R^2杂环烷基被-C_{1-6}烷芳基例如苄基(即，-CH_2-苯基)取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个-C_{1-6}烷芳基、优选一个-C_{1-6}烷芳基取代。在其中R^2杂环烷基被-C_{1-6}烷芳基取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0258] 在某些方面，R^2杂环烷基被-SO_2C_{1-6}烷基(例如，-SO_2-C_{1-5}烷基、-SO_2-C_{1-4}烷基、-SO_2-C_{1-3}烷基、-SO_2-C_{1-2}烷基或-SO_2-C_1烷基)取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个-SO_2C_{1-6}烷基、优选一个-SO_2C_{1-6}烷基取代。在其中R^2杂环烷基被-SO_2C_{1-6}烷基取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0259] 在某些方面，R^2杂环烷基被-SO_2C_{2-6}烯基(例如，-SO_2C_{2-5}烯基、-SO_2C_{2-4}烯基、-SO_2C_{2-3}烯基或-SO_2C_2烯基)取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个-SO_2C_{2-6}烯基、优选一个-SO_2C_{2-6}烯基取代。在其中R^2杂环烷基被-SO_2C_{2-6}烯基取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0260] 在某些方面，R^2杂环烷基被-C(O)H取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个-C(O)H、优选一个-C(O)H取代。在其中R^2杂环烷基被-C(O)H取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0261] 在某些方面，R^2杂环烷基被-C(O)-C_{1-6}烷基(例如，-C(O)-C_{1-5}烷基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-C(O)-C_{1-3}烷基、-C(O)-C_{1-2}烷基或-C(O)-C_1烷基)取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个-C(O)-C_{1-6}烷基、优选一个-C(O)-C_{1-6}烷基取代。在其中R^2杂环烷基被-C(O)-C_{1-6}烷基取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0262] 在某些方面，R^2杂环烷基被-C(O)-C_{3-6}环烷基(例如，-C(O)-环丙基、-C(O)-环丁基、-C(O)-环戊基或-C(O)-环己基)取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个--C(O)-C_{3-6}环烷基、优选一个--C(O)-C_{3-6}环烷基取代。在其中R^2杂环烷基被--C(O)-C_{3-6}环烷基取代

的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0263] 在某些方面，R^2杂环烷基被-C(0)-C_{1-6}卤代烷基(例如，-C(0)-C_{1-5}卤代烷基、-C(0)-C_{1-4}卤代烷基、-C(0)-C_{1-3}卤代烷基、-C(0)-C_{1-2}卤代烷基或-C(0)-C_1卤代烷基，包括-C(0)-CF_3、-C(0)-CH_2CH_2F等)取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个-C(0)-C_{1-6}卤代烷基、优选一个-C(0)-C_{1-6}卤代烷基取代。在其中R^2杂环烷基被-C(0)-C_{1-6}卤代烷基取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0264] 在某些方面，R^2杂环烷基被-C(0)-C_{2-6}炔基(例如，-C(0)-C_{2-5}炔基、-C(0)-C_{2-4}炔基、-C(0)-C_{2-3}炔基或-C(0)-C_2炔基)取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个-C(0)-C_{2-6}炔基、优选一个-C(0)-C_{2-6}炔基取代。在其中R^2杂环烷基被-C(0)-C_{2-6}炔基取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0265] 在某些方面，R^2杂环烷基被-C(0)-C_{6-10}芳基(例如，-C(0)-苯基或-C(0)-萘基)取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个--C(0)-C_{6-10}芳基、优选一个-C(0)-C_{6-10}芳基取代。在其中R^2杂环烷基被-C(0)-C_{6-10}芳基取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0266] 在某些方面，R^2杂环烷基被-C(0)-杂芳基(例如，-C(0)-吡咯基、-C(0)-噻吩基、-C(0)-噁唑基、-C(0)-吡唑基、-C(0)-吡啶基、-C(0)-嘧啶基等)取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个-C(0)-杂芳基、优选一个-C(0)-杂芳基取代。在其中R^2杂环烷基被-C(0)-杂芳基取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0267] 在某些方面，R^2杂环烷基被-C(0)-C_{1-6}alk-CN(例如，-C(0)-C_{1-5}alk-CN、-C(0)-C_{1-4}alk-CN、-C(0)-C_{1-3}alk-CN、-C(0)-C_{1-2}alk-CN或-C(0)-C_1alk-CN)取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个-C(0)-C_{1-6}alk-CN、优选一个-(C(0)-C_{1-6}alk-CN取代。在其中R^2杂环烷基被-C(0)-C_{1-6}alk-CN取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0268] 在某些方面，R^2杂环烷基被-C(0)-C_{1-6}alk-OH(例如，-C(0)-C_{1-5}alk-OH、-C(0)-C_{1-4}alk-OH、-C(0)-C_{1-3}alk-OH、-C(0)-C_{1-2}alk-OH或-C(0)-C_1alk-OH)取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个-C(0)-C_{1-6}alk-OH、优选一个-C(0)-C_{1-6}alk-OH取代。所述-OH部分可以连接至-C_{1-6}alk基团的任意碳，优选ω碳。在其中R^2杂环烷基被-C(0)-C_{1-6}alk-OH取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0269] 在某些方面，R^2杂环烷基被-C(0)-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}烷基(例如，-C(0)-C_{1-5}alk-SO_2-C_{1-5}烷基、-C(0)-C_{1-4}alk-SO_2-C_{1-4}烷基、-C(0)-C_{1-3}alk-SO_2-C_{1-3}烷基、-C(0)-C_{1-2}alk-SO_2-C_{1-2}烷基或-C(0)-C_1alk-SO_2-C_1烷基)取代。在某些方面，R^2杂环烷基被一个或两个-C(0)-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}烷基、优选一个-C(0)-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}烷基取代。在其中R^2杂环烷基被-C(0)-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}烷基取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0270] 在某些方面，R^2杂环烷基被-C(0)-O-C_{1-6}烷基(例如，-C(0)-O-C_{1-5}烷基、-C(0)-O-

C_{1-4}烷基、--C(O)-O-C_{1-3}烷基、-C(O)-O-C_{1-2}烷基或者-C(O)-O-C_1烷基)取代。在某些方面,R^2杂环烷基被一个或两个-C(O)-O-C_{1-6}烷基、优选一个--C(O)-O-C_{1-6}烷基取代。在其中R^2杂环烷基被-C(O)-O-C_{1-6}烷基取代的那些方面,所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0271] 在某些方面,R^2杂环烷基被-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7(例如,-C(O)-C_{1-5}alk-NR^6R^7、-C(O)-C_{1-4}alk-NR^6R^7、-C(O)-C_{1-3}alk-NR^6R^7、-C(O)-C_{1-2}alk-NR^6R^7或-C(O)-C_1alk-NR^6R^7)取代,其中R^6和R^7各自独立地是H;-C_{1-6}烷基,例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基;-C_{3-6}环烷基,例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基;-C(O)H或-CN。在优选的方面,R^6和R^7各自独立地是H、-C_{1-6}烷基;或-C_{3-6}环烷基,其中H和-C_{1-6}烷基是优选的,并且H和-C_{1-2}烷基是更优选的。在某些方面,R^2杂环烷基被一个或两个-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7、优选一个-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7取代。在其中R^2杂环烷基被-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7取代的那些方面,所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0272] 在某些方面,R^2杂环烷基被-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基(例如,-C(O)-C_{1-5}alk-O-C_{1-5}烷基、-C(O)-C_{1-4}alk-O-C_{1-4}烷基、-C(O)-C_{1-3}alk-O-C_{1-3}烷基、-C(O)-C_{1-2}alk-O-C_{1-2}烷基或-C(O)-C_1alk-O-C_1烷基)取代。在其中R^2杂环烷基被-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基取代的某些方面,所述-C_{1-6}alk-任选地被以下取代基取代:-OH;-OC_{1-6}烷基,例如,-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基;或-NR^6R^7(其中R^6和R^7各自独立地是H;-C_{1-6}烷基,例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基;-C_{3-6}环烷基;-C(O)H;或-CN)。在优选的方面,R^6和R^7各自独立地是H、-C_{1-6}烷基;或-C_{3-6}环烷基,其中H和-C_{1-6}烷基是优选的,并且H和-C_{1-2}烷基是更优选的。在某些方面,-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基部分的-C_{1-6}alk-被-OH取代。在其它方面,所述-C_{1-6}alk-被-OC_{1-6}烷基(例如,-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基)取代。在某些方面,R^2杂环烷基被一个或两个-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基、优选一个-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基取代。在其中R^2杂环烷基被-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基取代的那些方面,所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0273] 在某些方面,R^2杂环烷基被-C(O)-C_{0-6}alk-杂环烷基(例如,-C(O)-C_{0-5}alk-杂环烷基、-C(O)-C_{0-4}alk-杂环烷基、-C(O)-C_{0-3}alk-杂环烷基、-C(O)-C_{0-2}alk-杂环烷基、-C(O)-C_{0-1}alk-杂环烷基、-C(O)-C_1alk-杂环烷基或-C(O)-C_0alk-杂环烷基)取代。优选的取代基杂环烷基包括四氢呋喃基、哌啶基、吡咯烷基等。在其中R^2杂环烷基被-C(O)-C_{1-6}alk-杂环烷基取代的某些方面,所述-C_{1-6}alk-任选地被氧代取代。在其中R^2杂环烷基被-C(O)-C_{0-6}alk-杂环烷基取代的某些方面,取代基杂环烷基部分可以是未被取代的或被-C_{1-6}烷基(例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。在其中R^2杂环烷基被-C(O)-C_{0-6}alk-杂环烷基取代的那些方面,R^2杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0274] 在某些方面,R^2杂环烷基被-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)取代,其中R^3、R^4和R^5如本文中所述,并且R^8是H或C_{1-6}烷基,例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基。在优选的方面,R^8是H。在这些方面,R^3是H;-CN;卤素;-C_{1-6}卤代烷基;或-C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^3是H。在其它方面,R^3是-CN。在其它方面,R^3是卤素,例如F或Cl。在再其它方面,R^3是-C_{1-6}卤代烷基,例如,-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1

卤代烷基，包括-CF_3、-CH_2CH_2F等。在其它方面，R^3是-C_{1-6}烷基，例如，-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基。在其中R^2杂环烷基被-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0275] 在本公开内容的优选方面，R^2杂环烷基被-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)取代。在这些实施方案中，R^3是H；-CN；卤素；-C_{1-6}卤代烷基；或-C_{1-6}烷基。在某些实施方案中，R^3是H。在其它方面，R^3是-CN。在其它方面，R^3是卤素，例如F或Cl。在再其它方面，R^3是-C_{1-6}卤代烷基，例如，-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基，包括-CF_3、-CH_2CH_2F等。在其它方面，R^3是-C_{1-6}烷基，例如，-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基。在其中R^2杂环烷基被-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)取代的那些方面，所述杂环烷基环可以任选地被一个或两个如本文中关于R^2取代基定义的另外取代基取代。

[0276] 在优选的方面，R^2杂环烷基被以下取代基取代：-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)；-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7；-C(O)-C_{1-6}烷基；或-NR^6R^7。在更优选的方面，R^2杂环烷基被-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)取代。在其它优选方面，R^2杂环烷基被以下取代基取代：-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7；-C(O)-C_{1-6}烷基；或-NR^6R^7；其中R^6和R^7各自独立地是H或C_{1-6}烷基。

[0277] 在其它方面，R^2被以下取代基取代：卤素；CN；OH；C_{1-6}烷基；C_{1-6}卤代烷基；C_{1-6}alk-OH；OC_{1-6}烷基；C_{3-6}环烷基；NH_2；或C_{1-2}烷芳基。在再其它方面，R^2被以下取代基取代：C(=O)H；(C=O)C_{1-6}烷基；(C=O)C_{3-6}环烷基；(C=O)C_{1-6}卤代烷基；(C=O)-炔基；(C=O)-苯基；(C=O)-C_{1-6}alkCN；(C=O)-C_{1-6}alk-OH；(C=O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7；或(C=O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基，其中所述-C_{1-6}alk-任选地被OH、OC_{1-6}烷基或NR^6R^7取代。在某些方面，R^2被(C=O)C_{0-1}alk-杂环烷基取代，其中所述杂环烷基任选地被C_{1-6}烷基取代。在其它方面，R^2被SO_2烷基、(C=O)-C_{1-6}alk-SO_2C_{1-6}烷基或SO_2-C_{2-6}烯基取代。

[0278] 在采用R^4和R^5的那些实施方案中，也就是说，其中R^2杂环烷基被-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)或-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)取代的那些方面，R^4和R^5各自独立地是H；卤素；-C_{1-6}烷基；-OC_{1-6}烷基；任选地被-C_{1-6}烷基取代的-C_{0-6}alk-C_{3-6}环烷基；-C_{1-6}alk-OH；-C_{0-6}alk-NR^6R^7；-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基；-C_{1-6}alk-NH-C_{0-6}alk-O-C_{1-6}烷基；任选地被-C(O)C_{1-6}烷基或-C_{1-6}烷基取代的-C_{0-6}alk-杂环烷基；-C_{1-6}alk-$NHSO_2$-C_{1-6}烷基；-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}烷基；-NHC(O)-C_{1-6}烷基；或接头-PEG-生物素。

[0279] 在本公开内容的范围内，存在于-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)或-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)中的双键可以具有Z或E构型。

[0280] 在某些方面，R^4和R^5都不是H。

[0281] 在最优选的方面，R^4和R^5中的每一个是H。

[0282] 在某些方面，R^4和R^5中的一个是H。在这些方面中的某些中，R^4和R^5中的另一个是卤素，例如F或Cl。

[0283] 在某些方面，R^4和R^5中的一个是H。在这些方面中的某些中，R^4和R^5中的另一个是-C_{1-6}烷基，例如，-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基。

[0284] 在某些方面，R^4和R^5中的一个是H。在这些方面中的某些中，R^4和R^5中的另一个是-OC_{1-6}烷基，例如，-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基。

[0285] 在某些方面，R^4和R^5中的一个是H。在这些方面中的某些中，R^4和R^5中的另一个是-

C_{0-6}alk-C_{3-6}环烷基，例如，-C_{0-5}alk-C_{3-5}环烷基、-C_{0-4}alk-C_{3-4}环烷基、-C_{0-3}alk-C_3环烷基、-C_{0-2}alk-C_{3-6}环烷基、-C_{0-1}alk-C_{3-6}环烷基、-C_0alk-C_{3-6}环烷基或-C_1alk-C_{3-6}环烷基。在这些方面，所述环烷基部分可以是未被取代的或可以被-C_{1-6}烷基(例如，-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。所述取代可以是螺-取代或非螺-取代。

[0286] 在某些方面，R^4和R^5中的一个是H。在这些方面中的某些中，R^4和R^5中的另一个是-C_{0-6}alk-杂环烷基，例如，-C_{1-6}alk-杂环烷基、-C_{0-4}alk-杂环烷基、-C_{0-3}alk-杂环烷基、-C_{0-2}alk-杂环烷基、-C_{0-1}alk-杂环烷基、-C_1alk-杂环烷基或-C_0alk-杂环烷基。在这些方面，取代基杂环烷基优选地是含氧的杂环烷基，例如，四氢吡喃基、四氢呋喃基或氧杂环丁基。在其它方面，杂环烷基是含氮的杂环烷基，例如，吡咯烷基、氮杂环丙基或哌啶基。在这些方面中的某些中，取代基杂环烷基可以被-C(O)C_{1-6}烷基(例如，-C(O)C_{1-5}烷基、-C(O)C_{1-4}烷基、-C(O)C_{1-3}烷基、-C(O)C_{1-2}烷基或-C(O)C_1烷基)取代。在其它方面，取代基杂环烷基可以被-C_{1-6}烷基(例如，-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。

[0287] 在某些方面，R^4和R^5中的一个是H。在这些方面中的某些中，R^4和R^5中的另一个是-C_{1-6}alk-OH，例如，-C_{1-5}alk-OH、-C_{1-4}alk-OH、-C_{1-3}alk-OH、-C_{1-2}alk-OH或-C_1alk-OH。所述-OH部分可以连接至-C_{1-6}alk基团的任意碳，优选ω碳。

[0288] 在某些方面，R^4和R^5中的一个是H。在这些方面中的某些中，R^4和R^5中的另一个是-C_{0-6}alk-NR^6R^7，例如，-C_{0-5}alk-NR^6R^7、-C_{0-4}alk-NR^6R^7、-C_{0-3}alk-NR^6R^7、-C_{0-2}alk-NR^6R^7、-C_{0-1}alk-NR^6R^7、C_1alk-NR^6R^7或C_0alk-NR^6R^7，其中R^6和R^7各自独立地是H；-C_{1-6}烷基，例如，-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基；-C_{3-6}环烷基，例如，环丙基、环丁基、环戊基或环己基；-C(O)H；或-CN。在优选的方面，R^6和R^7各自独立地是H；-C_{1-6}烷基；或-C_{3-6}环烷基，更优选地，R^6和R^7各自独立地是H或-C_{1-6}烷基。

[0289] 在某些方面，R^4和R^5中的一个是H。在这些方面中的某些中，R^4和R^5中的另一个是-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基，例如，-C_{1-5}alk-O-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}alk-O-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}alk-O-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}alk-O-C_{1-2}烷基或-C_1alk-O-C_1烷基。

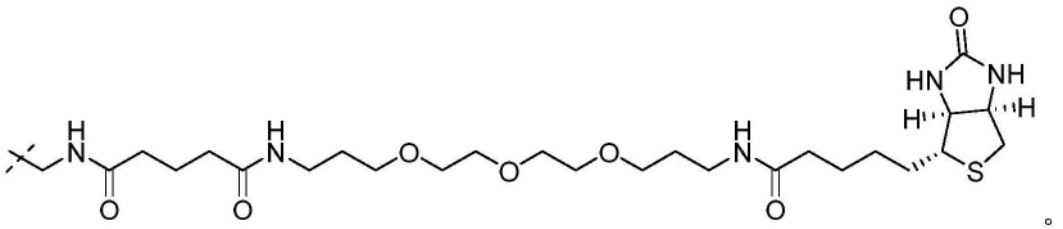
[0290] 在某些方面，R^4和R^5中的一个是H。在这些方面中的某些中，R^4和R^5中的另一个是-C_{1-6}alk-NH-C_{0-6}alk-O-C_{1-6}烷基，例如，-C_{1-5}alk-NH-C_{0-6}alk-O-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}alk-NH-C_{0-6}alk-O-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}alk-NH-C_{0-6}alk-O-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}alk-NH-C_{0-6}alk-O-C_{1-2}烷基、-C_1alk-NH-C_{0-6}alk-O-C_1烷基、-C_{1-5}alk-NH-C_{0-6}alk-O-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}alk-NH-C_{1-5}alk-O-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}alk-NH-C_{1-4}alk-O-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}alk-NH-C_{1-3}alk-O-C_{1-2}烷基、-C_1alk-NH-C_{1-2}alk-O-C_1烷基或-C_{1-6}alk-NH-C_0alk-O-C_{1-6}烷基。

[0291] 在某些方面，R^4和R^5中的一个是H。在这些方面中的某些中，R^4和R^5中的另一个是-C_{1-6}alk-$NHSO_2$-C_{1-6}烷基，例如，-C_{1-5}alk-$NHSO_2$-C_{1-5}烷基-C_{1-4}alk-$NHSO_2$-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}alk-$NHSO_2$-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}alk-$NHSO_2$-C_{1-2}烷基或-C_1alk-$NHSO_2$-C_1烷基。

[0292] 在某些方面，R^4和R^5中的一个是H。在这些方面中的某些中，R^4和R^5中的另一个是-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}烷基，例如，-C_{1-5}alk-SO_2-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}alk-SO_2-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}alk-SO_2-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}alk-SO_2-C_{1-2}烷基或-C_1alk-SO_2-C_1烷基。

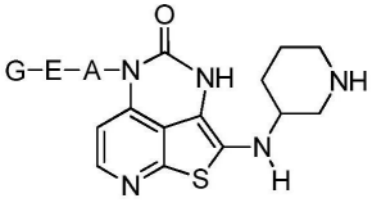
[0293] 在某些方面，R^4和R^5中的一个是H。在这些方面中的某些中，R^4和R^5中的另一个是-NHC(O)-C_{1-6}烷基，例如，-NHC(O)-C_{1-5}烷基、-NHC(O)-C_{1-4}烷基、-NHC(O)-C_{1-3}烷基、-NHC(O)-C_{1-2}烷基或-NHC(O)-C_1烷基。

[0294] 在某些方面，R^4和R^5中的一个是H。在这些方面中的某些中，R^4和R^5中的另一个是接头-PEG-生物素，优选

[0295] 

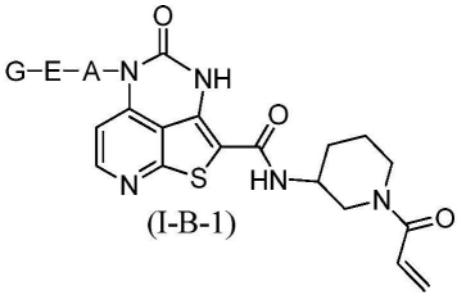
[0296] 在优选的方面，R^4和R^5中的一个是H，并且R^4和R^5中的另一个是C_{1-6}烷基(例如，甲基、叔丁基)；环烷基(例如，环丙基)；-C_{1-6}alk-NR^6R^7(例如，-CH_2-NH_2、-CH_2-$NHCH_3$、-CH_2-$N(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_2$-NH_2、-$C(CH_3)_2$-$NHCH_3$、-$C(CH_3)_2$-$N(CH_3)_2$；-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基(例如，-$C(CH_3)_2$-OCH_3、-$C(CH_3)_2$-OCH_2CH_3)；被-C_{1-6}烷基取代的-C_{0-6}alk-杂环烷基(例如，-$C(CH_3)$-氧杂环丁基)。

[0297] 式I的一个优选亚属是：

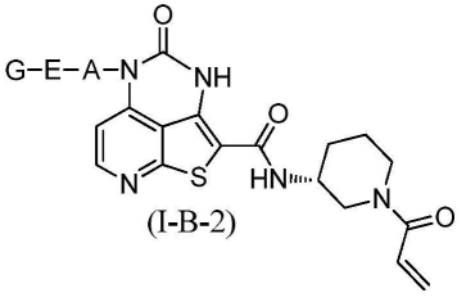
[0298] 
(I-A)

[0299] 其中哌啶基环在环氮处被任意1个或2个在本文中定义的R^2取代基取代。

[0300] 本公开内容的另外实施方案包括具有式(I-B-1)和式(I-B-2)的亚属的式(I)的化合物：


(I-B-1)

[0301] 和


(I-B-2)

[0302] 在本公开内容的范围内，A可以是键。也在本公开内容的范围内，A可以是吡啶基；苯基；萘基；嘧啶基；吡嗪基；哒嗪基；任选地被卤素(优选F)取代的苯并[d][1,3]二氧杂环

戊烯基;苯并噻吩基;或吡唑基。也在本公开内容的范围内,A可以是吡啶基;苯基;萘基;嘧啶基;吡嗪基;哒嗪基;苯并噻吩基;或吡唑基。也根据本公开内容,任何A部分(不包括键)可以是未被取代的或被1、2或3个取代基、优选1或2个取代基、更优选1个取代基取代,所述取代基独立地选自:-C_{1-6}烷基,例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基;卤素,例如F或Cl;-SF_5;-OC_{1-6}烷基,例如,-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基;-C(O)-C_{1-6}烷基,例如,-C(O)-C_{1-5}烷基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-C(O)-C_{1-3}烷基、-C(O)-C_{1-2}烷基或-C(O)-C_1烷基;和-C_{1-6}卤代烷基,例如,-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基,包括-CF_3、-CH_2CH_2F等。

[0303] 在某些方面,A是吡啶基。所述吡啶基可以通过任意环碳原子连接至式I(或它的亚属)的任何化合物,但是优选地它通过2-或3-位碳连接。优选地,所述吡啶基被一个或两个取代基、优选一个取代基取代。所述吡啶基取代基可以连接至吡啶基环的任意环碳原子。在其中所述吡啶基通过3-位碳连接至式I的化合物的那些实施方案中,所述取代基优选地在2-或4-位连接至所述吡啶基。所述吡啶基可以在任何可利用的环碳原子处被-C_{1-6}烷基(例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。所述吡啶基可以在任何可利用的环碳原子处被卤素(例如F或Cl)取代。所述吡啶基可以在任何可利用的环碳原子处被-SF_5取代。所述吡啶基可以在任何可利用的环碳原子处被-OC_{1-6}烷基(例如,-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基)取代。所述吡啶基可以在任何可利用的环碳原子处被-C(O)-C_{1-6}烷基(例如,-C(O)-C_{1-5}烷基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-C(O)-C_{1-3}烷基、-C(O)-C_{1-2}烷基或-C(O)-C_1烷基)取代。所述吡啶基可以在任何可利用的环碳原子处被-C_{1-6}卤代烷基(例如,-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基,包括-CF_3、CH_2CH_2F等)取代。优选的取代基(其中A是吡啶基)包括-C_{1-6}烷基,其中-C_1烷基是最优选的,并且其中一个-C_1烷基取代基是更优选的。其它优选的取代基包括卤素,尤其是F和Cl。

[0304] 在某些方面,A是苯基。优选地,所述苯基被一个或两个取代基、优选一个取代基取代。所述苯基可以在任何可利用的环碳原子处被-C_{1-6}烷基(例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。所述苯基可以在任何可利用的环碳原子处被卤素(例如F或Cl)取代。所述苯基可以在任何可利用的环碳原子处被-SF_5取代。所述苯基可以在任何可利用的环碳原子处被-OC_{1-6}烷基(例如,-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基)取代。所述苯基可以在任何可利用的环碳原子处被-C(O)-C_{1-6}烷基(例如,-C(O)-C_{1-5}烷基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-C(O)-C_{1-3}烷基、-C(O)-C_{1-2}烷基或-C(O)-C_1烷基)取代。所述苯基可以在任何可利用的环碳原子处被-C_{1-6}卤代烷基(例如,-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基,包括-CF_3、CH_2CH_2F等)取代。所述苯基的取代基可以连接至苯基环的任何环碳原子,优选在苯基部分与式I的化合物的连接点的邻位。优选的取代基(其中A是苯基)包括-C_{1-6}烷基,其中-C_1烷基是最优选的。其它优选的取代基包括卤素,尤其是F和Cl。

[0305] 在某些方面,A是萘基。优选地,所述萘基被一个或两个取代基、优选一个取代基取代。所述萘基可以在任何可利用的环碳原子处被-C_{1-6}烷基(例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。所述萘基可以在任何可利用的环碳原子处被卤素(例如F或Cl)取代。所述萘基可以在任何可利用的环碳原子处被-SF_5取代。所述萘基可以在任何可

利用的环碳原子处被-OC_{1-6}烷基(例如,-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基)取代。所述萘基可以在任何可利用的环碳原子处被-C(O)-C_{1-6}烷基(例如,-C(O)-C_{1-5}烷基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-C(O)-C_{1-3}烷基、-C(O)-C_{1-2}烷基或-C(O)-C_1烷基)取代。所述萘基可以在任何可利用的环碳原子处被-C_{1-6}卤代烷基(例如,-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基,包括-CF_3、CH_2CH_2F等)取代。所述萘基可以通过它的碳原子中的任一个连接至式I的化合物。所述萘基取代基可以连接至萘基环的任何环碳原子,优选在萘基部分与式I的化合物的连接点的邻位。优选的取代基(其中A是萘基)包括-C_{1-6}烷基,其中-C_1烷基是最优选的。其它优选的取代基包括卤素,尤其是F和Cl。

[0306] 在某些方面,A是嘧啶基。所述嘧啶基可以通过任意环碳原子连接至式I(或它的亚属)的任何化合物。优选地,所述嘧啶基被一个或两个取代基、优选一个取代基取代。所述嘧啶基可以在任何可利用的环碳原子处被-C_{1-6}烷基(例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。所述嘧啶基可以在任何可利用的环碳原子处被卤素(例如F或Cl)取代。所述嘧啶基可以在任何可利用的环碳原子处被-SF_5取代。所述嘧啶基可以在任何可利用的环碳原子处被-OC_{1-6}烷基(例如,-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基)取代。所述嘧啶基可以在任何可利用的环碳原子处被-C(O)-C_{1-6}烷基(例如,-C(O)-C_{1-5}烷基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-C(O)-C_{1-3}烷基、-C(O)-C_{1-2}烷基或-C(O)-C_1烷基)取代。所述嘧啶基可以在任何可利用的环碳原子处被-C_{1-6}卤代烷基(例如,-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基,包括-CF_3、CH_2CH_2F等)取代。优选的取代基(其中A是嘧啶基)包括-C_{1-6}烷基,其中-C_1烷基是最优选的。其它优选的取代基包括卤素,尤其是F和Cl。

[0307] 在某些方面,A是吡嗪基。所述吡嗪基可以通过任意环碳原子连接至式I(或它的亚属)的任何化合物。优选地,所述吡嗪基被一个或两个取代基、优选一个取代基取代。所述吡嗪基可以在任何可利用的环碳原子处被-C_{1-6}烷基(例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。所述吡嗪基可以在任何可利用的环碳原子处被卤素(例如F或Cl)取代。所述吡嗪基可以在任何可利用的环碳原子处被-SF_5取代。所述吡嗪基可以在任何可利用的环碳原子处被-OC_{1-6}烷基(例如,-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基)取代。所述吡嗪基可以在任何可利用的环碳原子处被-C(O)-C_{1-6}烷基(例如,-C(O)-C_{1-5}烷基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-C(O)-C_{1-3}烷基、-C(O)-C_{1-2}烷基或-C(O)-C_1烷基)取代。所述吡嗪基可以在任何可利用的环碳原子处被-C_{1-6}卤代烷基(例如,-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基,包括-CF_3、CH_2CH_2F等)取代。优选的取代基(其中A是吡嗪基)包括-C_{1-6}烷基,其中-C_1烷基是最优选的。其它优选的取代基包括卤素,尤其是F和Cl。

[0308] 在某些方面,A是哒嗪基。所述哒嗪基可以通过任意环碳原子连接至式I(或它的亚属)的任何化合物。优选地,所述哒嗪基被一个或两个取代基、优选一个取代基取代。所述哒嗪基可以在任何可利用的环碳原子处被-C_{1-6}烷基(例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。所述哒嗪基可以在任何可利用的环碳原子处被卤素(例如F或Cl)取代。所述哒嗪基可以在任何可利用的环碳原子处被-SF_5取代。所述哒嗪基可以在任何可利用的环碳原子处被-OC_{1-6}烷基(例如,-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基)取代。所述哒嗪基可以在任何可利用的环碳原子处被-C(O)-C_{1-6}烷基(例如,-C

(0)-C_{1-5}烷基、-C(0)-C_{1-4}烷基、-C(0)-C_{1-3}烷基、-C(0)-C_{1-2}烷基或-C(0)-C_1烷基)取代。所述哒嗪基可以在任何可利用的环碳原子处被-C_{1-6}卤代烷基(例如,-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基,包括-CF_3、CH_2CH_2F等)取代。优选的取代基(其中A是哒嗪基)包括-C_{1-6}烷基,其中-C_1烷基是最优选的。其它优选的取代基包括卤素,尤其是F和Cl。

[0309] 在某些方面,A是苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基。所述苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基可以通过任意环碳原子连接至式I(或它的亚属)的任何化合物。所述苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基可以是未被取代的或可以被一个或两个卤素、优选F取代。优选地,所述苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基被一个或两个其它取代基取代。所述苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基可以在任何可利用的环碳原子处被-C_{1-6}烷基(例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。所述苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基可以在任何可利用的环碳原子处被卤素(例如F或Cl)取代。所述苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基可以在任何可利用的环碳原子处被-SF_5取代。所述苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基可以在任何可利用的环碳原子处被-OC_{1-6}烷基(例如,-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基)取代。所述苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基可以在任何可利用的环碳原子处被-C(0)-C_{1-6}烷基(例如,-C(0)-C_{1-5}烷基、-C(0)-C_{1-4}烷基、-C(0)-C_{1-3}烷基、-C(0)-C_{1-2}烷基或-C(0)-C_1烷基)取代。所述苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基可以在任何可利用的环碳原子处被-C_{1-6}卤代烷基(例如,-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基,包括-CF_3、CH_2CH_2F等)取代。

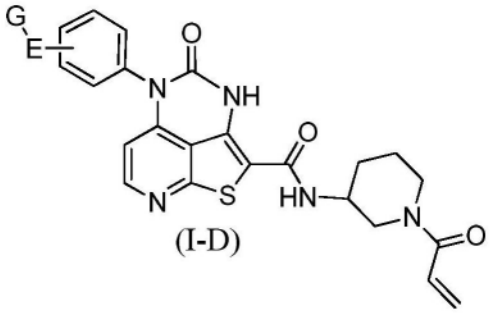
[0310] 在某些方面,A是苯并噻吩基。所述苯并噻吩基可以通过任意环碳原子连接至式I(或它的亚属)的任何化合物。优选地,所述苯并噻吩基被一个或两个取代基、优选一个取代基取代。所述苯并噻吩基可以在任何可利用的环碳原子处被-C_{1-6}烷基(例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。所述苯并噻吩基可以在任何可利用的环碳原子处被卤素(例如F或Cl)取代。所述苯并噻吩基可以在任何可利用的环碳原子处被-SF_5取代。所述苯并噻吩基可以在任何可利用的环碳原子处被-OC_{1-6}烷基(例如,-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基)取代。所述苯并噻吩基可以在任何可利用的环碳原子处被-C(0)-C_{1-6}烷基(例如,-C(0)-C_{1-5}烷基、-C(0)-C_{1-4}烷基、-C(0)-C_{1-3}烷基、-C(0)-C_{1-2}烷基或-C(0)-C_1烷基)取代。所述苯并噻吩基可以在任何可利用的环碳原子处被-C_{1-6}卤代烷基(例如,-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基,包括-CF_3、CH_2CH_2F等)取代。

[0311] 在某些方面,A是吡唑基。所述吡唑基可以通过任意环碳原子连接至式I(或它的亚属)的任何化合物。优选地,所述吡唑基被一个或两个取代基、优选一个取代基取代。所述吡唑基可以在任何可利用的环碳原子处被-C_{1-6}烷基(例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。所述吡唑基可以在任何可利用的环碳原子处被卤素(例如F或Cl)取代。所述吡唑基可以在任何可利用的环碳原子处被-SF_5取代。所述吡唑基可以在任何可利用的环碳原子处被-OC_{1-6}烷基(例如,-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基)取代。所述吡唑基可以在任何可利用的环碳原子处被-C(0)-C_{1-6}烷基(例如,-C(0)-C_{1-5}烷基、-C(0)-C_{1-4}烷基、-C(0)-C_{1-3}烷基、-C(0)-C_{1-2}烷基或-C(0)-C_1烷基)取代。所述吡唑基可以在任何可利用的环碳原子处被-C_{1-6}卤代烷基(例如,-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷

基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基，包括-CF_3、CH_2CH_2F等)取代。

[0312] 在优选的方面，A是未被取代的或被取代的苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基部分，其中吡啶基是特别优选的。在其中所述苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基部分被取代的那些方面，优选的取代基包括-C_{1-6}烷基(例如，甲基)和卤素(例如，F或Cl)，其中甲基是特别优选的。

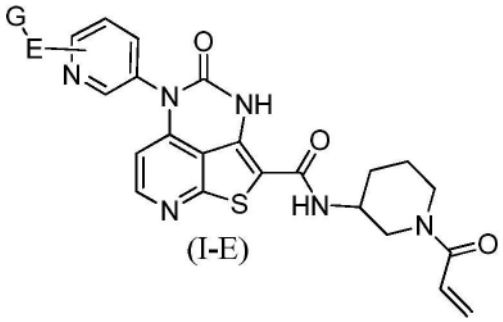
[0313] 本公开内容的另外实施方案是具有式(I-D)的亚属的式(I)的化合物：

[0314] 

(I-D)

[0315] 其中所述苯基部分可以是未被取代的或在任何可利用的碳原子处被1或2个取代基取代。

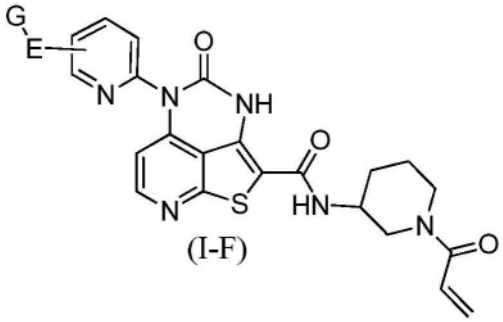
[0316] 本公开内容的另外实施方案是具有式(I-E)的亚属的式(I)的化合物：

[0317] 

(I-E)

[0318] 其中所述吡啶基部分可以是未被取代的或在任何可利用的碳原子处被1或2个取代基取代。

[0319] 本公开内容的另外实施方案是具有式(I-F)的亚属的式(I)的化合物：

[0320] 

(I-F)

[0321] 其中所述吡啶基部分可以是未被取代的或在任何可利用的碳原子处被1或2个取代基取代。

[0322] 根据本公开内容，E是-O-；键；-C(O)-NH-；-CH_2-；或-CH_2-O-。所述E部分可以通过A部分上的任何可利用的碳原子来连接。所述E部分还可以通过G部分上的任何可利用的碳原子来连接。

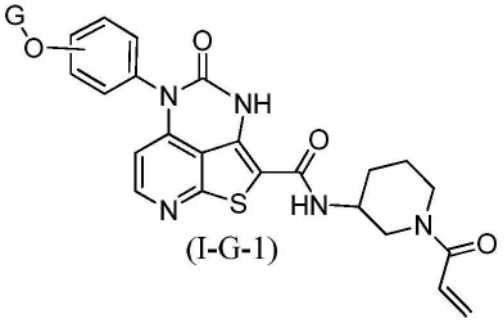
[0323] 在优选的方面，E是-O-。在其它优选方面，E是键。

[0324] 在本公开内容的某些方面,E是-C(O)-NH-,其中所述A-E-G部分是A-C(O)-NH-G。

[0325] 在本公开内容的其它方面,E是-CH_2-。

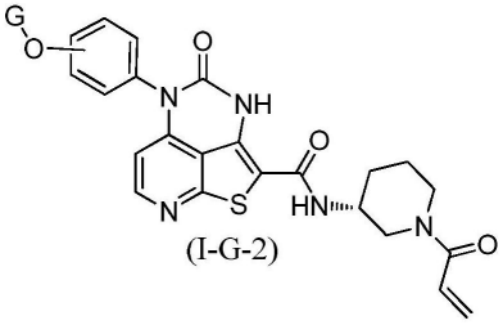
[0326] 在本公开内容的再其它方面,E是-CH_2-O-,其中所述A-E-G部分是A-CH_2-O-G。

[0327] 本公开内容的另外实施方案是具有式(I-G-1)的亚属的式(I)的化合物:

[0328] 
(I-G-1)

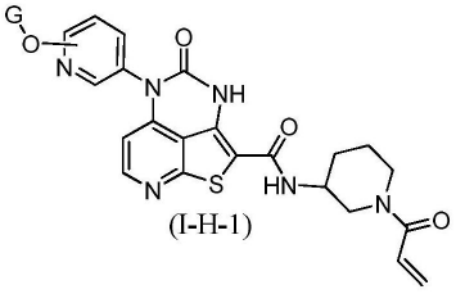
[0329] 其中所述苯基部分可以是未被取代的或在任何可利用的碳原子处被1或2个取代基取代。

[0330] 本公开内容的另外实施方案是具有式(I-G-2)的亚属的式(I)的化合物:

[0331] 
(I-G-2)

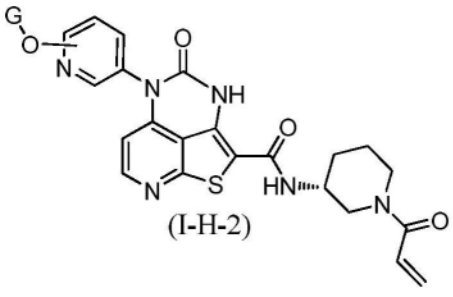
[0332] 其中所述苯基部分可以是未被取代的或在任何可利用的碳原子处被1或2个取代基取代。

[0333] 本公开内容的另外实施方案是具有式(I-H-1)的亚属的式(I)的化合物:

[0334] 
(I-H-1)

[0335] 其中所述吡啶基部分可以是未被取代的或在任何可利用的碳原子处被1或2个取代基取代。

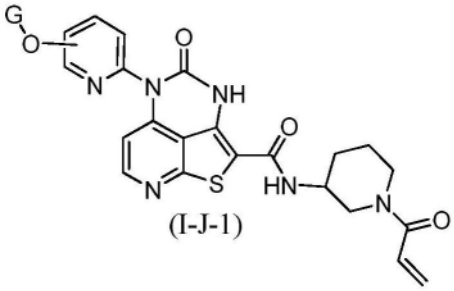
[0336] 本公开内容的另外实施方案是具有式(I-H-2)的亚属的式(I)的化合物:

[0337] 

I-H-2

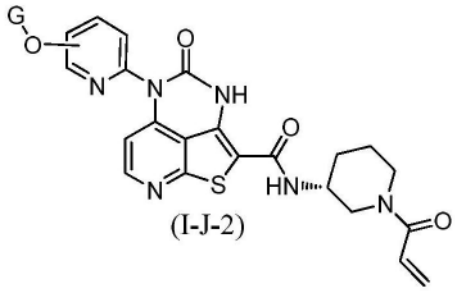
[0338] 其中所述吡啶基部分可以是未被取代的或在任何可利用的碳原子处被1或2个取代基取代。

[0339] 本公开内容的另外实施方案是具有式(I-J-1)的亚属的式(I)的化合物：

[0340] 

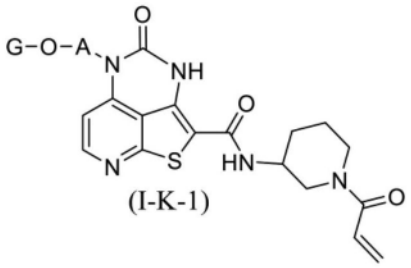
[0341] 其中所述吡啶基部分可以是未被取代的或在任何可利用的碳原子处被1或2个取代基取代。

[0342] 本公开内容的另外实施方案是具有式(I-J-2)的亚属的式(I)的化合物：

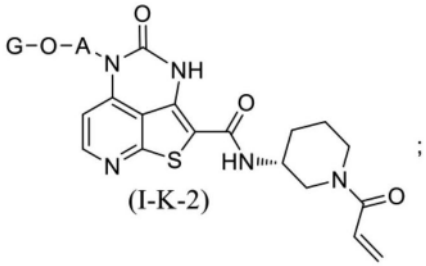
[0343] 

[0344] 其中所述吡啶基部分可以是未被取代的或在任何可利用的碳原子处被1或2个取代基取代。

[0345] 式I的其它优选亚属是：

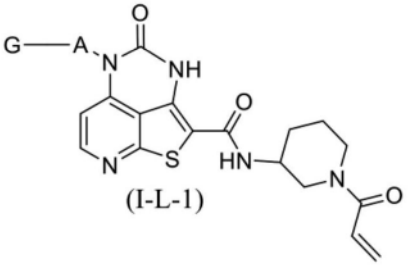

(I-K-1)

；

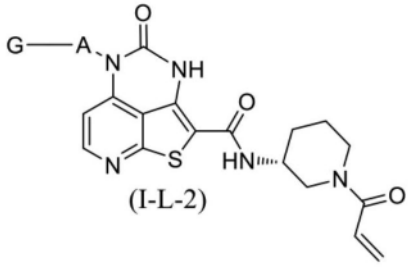

(I-K-2)

；

[0346]


(I-L-1)

；和


(I-L-2)

；

[0347] 根据本公开内容，G是H；-C_{3-6}环烷基；-苯基；-噻吩基；-C_{1-6}烷基；-嘧啶基；-吡啶基；-哒嗪基；-苯并呋喃基；-C_{1-6}卤代烷基；含有氧杂原子的-杂环烷基；-苯基-CH_2-O-苯基；-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基；-NR^6R^7；-SO_2C_{1-6}烷基；或-OH；其中所述苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、苯并呋喃基或噻吩基任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自：卤素；-C_{1-6}烷基；-C_{1-6}卤代烷基；-OC_{1-6}卤代烷基；-C_{3-6}环烷基；-OC_{1-6}烷基；-CN；-OH；-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基；-C(O)-NR^6R^7；和-C(O)-C_{1-6}烷基。

[0348] 在某些方面，G是H。

[0349] 在其它方面，G是-C_{3-6}环烷基，例如，环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0350] 在某些方面，G是-C_{1-6}烷基，例如，-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基。

[0351] 在某些方面，G是-C_{1-6}卤代烷基，例如，-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基，包括-CF_3、-CH_2CH_2F等。

[0352] 在其它方面，G是含有氧杂原子的-杂环烷基，例如，四氢吡喃基、四氢呋喃基或氧杂环丁基。

[0353] 在优选的方面，G是-苯基-CH_2-O-苯基。在这些方面，所述-苯基-CH_2-O-苯基可以是未被取代的或被1、2或3个取代基、优选1或2个取代基、更优选1个取代基取代，所述取代基独立地选自：卤素；-C_{1-6}烷基；-C_{1-6}卤代烷基；-OC_{1-6}卤代烷基；-C_{3-6}环烷基；-OC_{1-6}烷基；-CN；-OH；-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基；-C(O)-NR^6R^7(其中R^6和R^7如前文所述)；和-C(O)-C_{1-6}烷基。-苯基-CH_2-O-苯基部分的一个或两个苯基环可以被卤素(例如F或Cl)取代。-苯基-CH_2-O-苯基部分的一个或两个苯基环可以被-C_{1-6}烷基(例如，-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。-苯基-CH_2-O-苯基部分的一个或两个苯基环可以被-C_{1-6}卤代烷基(例如，-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基)取代。-苯基-CH_2-O-苯基部分的一个或两个苯基环可以被-OC_{1-6}卤代烷基(例如，-OC_{1-5}卤代烷基、-OC_{1-4}卤代烷基、-OC_{1-3}卤代烷基、-OC_{1-2}卤代烷基或-OC_1卤代烷基)取代。-苯基-CH_2-O-苯基部分的一个或两个苯基环可以被-C_{3-6}环烷基(例如，环丙基、环丁基、环戊基或环己基)取代。-苯

基-CH_2-O-苯基部分的一个或两个苯基环可以被-OC_{1-6}烷基(例如,-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基)取代。-苯基-CH_2-O-苯基部分的一个或两个苯基环可以被-CN取代。-苯基-CH_2-O-苯基部分的一个或两个苯基环可以被-OH取代。-苯基-CH_2-O-苯基部分的一个或两个苯基环可以被-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基(例如,-C_{1-5}alk-O-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}alk-O-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}alk-O-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}alk-O-C_{1-2}烷基或-C_1alk-O-C_1烷基)取代。-苯基-CH_2-O-苯基部分的一个或两个苯基环可以被-C(O)-NR^6R^7取代,其中R^6和R^7优选地各自独立地是H;-C_{1-6}烷基,例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基;或-C_{3-6}环烷基,例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基。更优选地,R^6和R^7各自独立地是H或-C_{1-6}烷基,例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基。-苯基-CH_2-O-苯基部分的一个或两个苯基环可以被-C(O)-C_{1-6}烷基(例如,-C(O)-C_{1-65}烷基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-C(O)-C_{1-3}烷基、-C(O)-C_{1-2}烷基或-C(O)-C_1烷基)取代。

[0354] 在某些方面,G是-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基,例如,-C_{1-5}alk-O-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}alk-O-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}alk-O-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}alk-O-C_{1-2}烷基或-C_1alk-O-C_1烷基。

[0355] 在其它方面,G是-NR^6R^7,其中R^6和R^7各自独立地是H;-C_{1-6}烷基;-C_{3-6}环烷基;-C(O)H或-CN。在这些方面,R^6和R^7优选地各自独立地是H;-C_{1-6}烷基,例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基;或-C_{3-6}环烷基,例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基。更优选地,R^6和R^7各自独立地是H或-C_{1-6}烷基,例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基。

[0356] 在某些方面,G是-SO_2C_{1-6}烷基,例如,-SO_2C_{1-5}烷基、-SO_2C_{1-4}烷基、-SO_2C_{1-3}烷基、-SO_2C_{1-2}烷基或-SO_2C_1烷基。

[0357] 在某些方面,G是-OH。

[0358] 在优选的方面,G是苯基。在这些方面,所述苯基可以是未被取代的或被1、2或3个取代基、优选1或2个取代基、更优选1个取代基取代,所述取代基独立地选自:卤素;-C_{1-6}烷基;-C_{1-6}卤代烷基;-OC_{1-6}卤代烷基;-C_{3-6}环烷基;-OC_{1-6}烷基;-CN;-OH;-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基;-C(O)-NR^6R^7(其中R^6和R^7如前文所述);和-C(O)-C_{1-6}烷基。所述苯基可以被卤素(例如F或Cl)取代。所述苯基可以被-C_{1-6}烷基(例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。所述苯基可以被-C_{1-6}卤代烷基(例如,-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基)取代。所述苯基可以被-OC_{1-6}卤代烷基(例如,-OC_{1-5}卤代烷基、-OC_{1-4}卤代烷基、-OC_{1-3}卤代烷基、-OC_{1-2}卤代烷基或-OC_1卤代烷基)取代。所述苯基可以被-C_{3-6}环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基)取代。所述苯基可以被-OC_{1-6}烷基(例如,-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基)取代。所述苯基可以被-CN取代。所述苯基可以被-OH取代。所述苯基可以被-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基(例如,-C_{1-5}alk-O-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}alk-O-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}alk-O-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}alk-O-C_{1-2}烷基或-C_1alk-O-C_1烷基)取代。所述苯基可以被-C(O)-NR^6R^7取代,其中R^6和R^7优选地各自独立地是H;-C_{1-6}烷基,例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基;或-C_{3-6}环烷基,例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基。更优选地,R^6和R^7各自独立地是H或-C_{1-6}烷基,例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基。所述苯基可以被-C(O)-C_{1-6}烷基(例如,-C(O)-C_{1-65}烷基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-C(O)-C_{1-3}烷基、-C(O)-C_{1-2}烷基或-C(O)-C_1烷基)取代。

[0359] 在某些方面,G是吡啶基。在这些方面,所述吡啶基可以是未被取代的或被1、2或3

个取代基、优选1或2个取代基、更优选1个取代基取代，所述取代基独立地选自：卤素；-C_{1-6}烷基；-C_{1-6}卤代烷基；-OC_{1-6}卤代烷基；-C_{3-6}环烷基；-OC_{1-6}烷基；-CN；-OH；-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基；-C(O)-NR^6R^7(其中R^6和R^7如前文所述)；和-C(O)-C_{1-6}烷基。所述吡啶基可以被卤素(例如F或Cl)取代。所述吡啶基可以被-C_{1-6}烷基(例如，-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。所述吡啶基可以被-C_{1-6}卤代烷基(例如，-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基)取代。所述吡啶基可以被-OC_{1-6}卤代烷基(例如，-OC_{1-5}卤代烷基、-OC_{1-4}卤代烷基、-OC_{1-3}卤代烷基、-OC_{1-2}卤代烷基或-OC_1卤代烷基)取代。所述吡啶基可以被-C_{3-6}环烷基(例如，环丙基、环丁基、环戊基或环己基)取代。所述吡啶基可以被-OC_{1-6}烷基(例如，-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基)取代。所述吡啶基可以被-CN取代。所述吡啶基可以被-OH取代。所述吡啶基可以被-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基(例如，-C_{1-5}alk-O-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}alk-O-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}alk-O-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}alk-O-C_{1-2}烷基或-C_1alk-O-C_1烷基)取代。所述吡啶基可以被-C(O)-NR^6R^7取代，其中R^6和R^7优选地各自独立地是H；-C_{1-6}烷基，例如，-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基；或-C_{3-6}环烷基，例如，环丙基、环丁基、环戊基或环己基。更优选地，R^6和R^7各自独立地是H或-C_{1-6}烷基，例如，-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基。所述吡啶基可以被-C(O)-C_{1-6}烷基(例如，-C(O)-C_{1-65}烷基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-C(O)-C_{1-3}烷基、-C(O)-C_{1-2}烷基或-C(O)-C_1烷基)取代。

[0360] 在某些方面，G是哒嗪基。在这些方面，所述哒嗪基可以是未被取代的或被1、2或3个取代基、优选1或2个取代基、更优选1个取代基取代，所述取代基独立地选自：卤素；-C_{1-6}烷基；-C_{1-6}卤代烷基；-OC_{1-6}卤代烷基；-C_{3-6}环烷基；-OC_{1-6}烷基；-CN；-OH；-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基；-C(O)-NR^6R^7(其中R^6和R^7如前文所述)；和-C(O)-C_{1-6}烷基。所述哒嗪基可以被卤素(例如F或Cl)取代。所述哒嗪基可以被-C_{1-6}烷基(例如，-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。所述哒嗪基可以被-C_{1-6}卤代烷基(例如，-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基)取代。所述哒嗪基可以被-OC_{1-6}卤代烷基(例如，-OC_{1-5}卤代烷基、-OC_{1-4}卤代烷基、-OC_{1-3}卤代烷基、-OC_{1-2}卤代烷基或-OC_1卤代烷基)取代。所述哒嗪基可以被-C_{3-6}环烷基(例如，环丙基、环丁基、环戊基或环己基)取代。所述哒嗪基可以被-OC_{1-6}烷基(例如，-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基)取代。所述哒嗪基可以被-CN取代。所述哒嗪基可以被-OH取代。所述哒嗪基可以被-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基(例如，-C_{1-5}alk-O-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}alk-O-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}alk-O-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}alk-O-C_{1-2}烷基或-C_1alk-O-C_1烷基)取代。所述哒嗪基可以被-C(O)-NR^6R^7取代，其中R^6和R^7优选地各自独立地是H；-C_{1-6}烷基，例如，-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基；或-C_{3-6}环烷基，例如，环丙基、环丁基、环戊基或环己基。更优选地，R^6和R^7各自独立地是H或-C_{1-6}烷基，例如，-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基。所述哒嗪基可以被-C(O)-C_{1-6}烷基(例如，-C(O)-C_{1-65}烷基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-C(O)-C_{1-3}烷基、-C(O)-C_{1-2}烷基或-C(O)-C_1烷基)取代。

[0361] 在某些方面，G是嘧啶基。在这些方面，所述嘧啶基可以是未被取代的或被1、2或3个取代基、优选1或2个取代基、更优选1个取代基取代，所述取代基独立地选自：卤素；-C_{1-6}烷基；-C_{1-6}卤代烷基；-OC_{1-6}卤代烷基；-C_{3-6}环烷基；-OC_{1-6}烷基；-CN；-OH；-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基；-C(O)-NR^6R^7(其中R^6和R^7如前文所述)；和-C(O)-C_{1-6}烷基。所述嘧啶基可以被卤素(例如

F或Cl)取代。所述嘧啶基可以被-C_{1-6}烷基(例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。所述嘧啶基可以被-C_{1-6}卤代烷基(例如,-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基)取代。所述嘧啶基可以被-OC_{1-6}卤代烷基(例如,-OC_{1-5}卤代烷基、-OC_{1-4}卤代烷基、-OC_{1-3}卤代烷基、-OC_{1-2}卤代烷基或-OC_1卤代烷基)取代。所述嘧啶基可以被-C_{3-6}环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基)取代。所述嘧啶基可以被-OC_{1-6}烷基(例如,-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基)取代。所述嘧啶基可以被-CN取代。所述嘧啶基可以被-OH取代。所述嘧啶基可以被-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基(例如,-C_{1-5}alk-O-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}alk-O-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}alk-O-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}alk-O-C_{1-2}烷基或-C_1alk-O-C_1烷基)取代。所述嘧啶基可以被-C(O)-NR^6R^7取代,其中R^6和R^7优选地各自独立地是H;-C_{1-6}烷基,例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基;或-C_{3-6}环烷基,例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基。更优选地,R^6和R^7各自独立地是H或-C_{1-6}烷基,例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基。所述嘧啶基可以被-C(O)-C_{1-6}烷基(例如,-C(O)-C_{1-65}烷基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-C(O)-C_{1-3}烷基、-C(O)-C_{1-2}烷基或-C(O)-C_1烷基)取代。

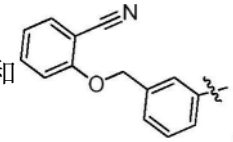
[0362] 在某些方面,G是苯并呋喃基。在这些方面,所述苯并呋喃基可以是未被取代的或被1、2或3个取代基、优选1或2个取代基、更优选1个取代基取代,所述取代基独立地选自:卤素;-C_{1-6}烷基;-C_{1-6}卤代烷基;-OC_{1-6}卤代烷基;-C_{3-6}环烷基;-OC_{1-6}烷基;-CN;-OH;-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基;-C(O)-NR^6R^7(其中R^6和R^7如前文所述);和-C(O)-C_{1-6}烷基。所述苯并呋喃基可以被卤素(例如F或Cl)取代。所述苯并呋喃基可以被-C_{1-6}烷基(例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。所述苯并呋喃基可以被-C_{1-6}卤代烷基(例如,-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基)取代。所述苯并呋喃基可以被-OC_{1-6}卤代烷基(例如,-OC_{1-5}卤代烷基、-OC_{1-4}卤代烷基、-OC_{1-3}卤代烷基、-OC_{1-2}卤代烷基或-OC_1卤代烷基)取代。所述苯并呋喃基可以被-C_{3-6}环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基)取代。所述苯并呋喃基可以被-OC_{1-6}烷基(例如,-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基)取代。所述苯并呋喃基可以被-CN取代。所述苯并呋喃基可以被-OH取代。所述苯并呋喃基可以被-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基(例如,-C_{1-5}alk-O-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}alk-O-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}alk-O-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}alk-O-C_{1-2}烷基或-C_1alk-O-C_1烷基)取代。所述苯并呋喃基可以被-C(O)-NR^6R^7取代,其中R^6和R^7优选地各自独立地是H;-C_{1-6}烷基,例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基;或-C_{3-6}环烷基,例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基。更优选地,R^6和R^7各自独立地是H或-C_{1-6}烷基,例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基。所述苯并呋喃基可以被-C(O)-C_{1-6}烷基(例如,-C(O)-C_{1-65}烷基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-C(O)-C_{1-3}烷基、-C(O)-C_{1-2}烷基或-C(O)-C_1烷基)取代。

[0363] 在某些方面,G是噻吩基。在这些方面,所述噻吩基可以是未被取代的或被1、2或3个取代基、优选1或2个取代基、更优选1个取代基取代,所述取代基独立地选自:卤素;-C_{1-6}烷基;-C_{1-6}卤代烷基;-OC_{1-6}卤代烷基;-C_{3-6}环烷基;-OC_{1-6}烷基;-CN;-OH;-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基;-C(O)-NR^6R^7(其中R^6和R^7如前文所述);和-C(O)-C_{1-6}烷基。所述噻吩基可以被卤素(例如F或Cl)取代。所述噻吩基可以被-C_{1-6}烷基(例如,-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基)取代。所述噻吩基可以被-C_{1-6}卤代烷基(例如,-C_{1-5}卤代烷基、-C_{1-4}卤代烷基、-C_{1-3}卤代烷基、-C_{1-2}卤代烷基或-C_1卤代烷基)取代。所述噻吩基可以被-OC_{1-6}卤代烷基(例

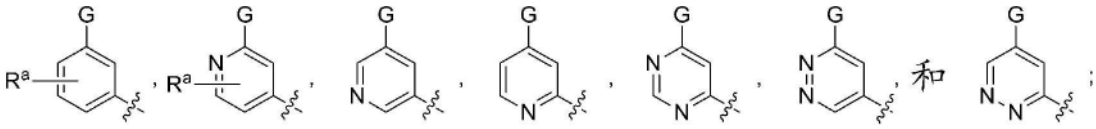
如，-OC_{1-5}卤代烷基、-OC_{1-4}卤代烷基、-OC_{1-3}卤代烷基、-OC_{1-2}卤代烷基或-OC_1卤代烷基)取代。所述噻吩基可以被-C_{3-6}环烷基(例如，环丙基、环丁基、环戊基或环己基)取代。所述噻吩基可以被-OC_{1-6}烷基(例如，-OC_{1-5}烷基、-OC_{1-4}烷基、-OC_{1-3}烷基、-OC_{1-2}烷基或-OC_1烷基)取代。所述噻吩基可以被-CN取代。所述噻吩基可以被-OH取代。所述噻吩基可以被-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基(例如，-C_{1-5}alk-O-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}alk-O-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}alk-O-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}alk-O-C_{1-2}烷基或-C_1alk-O-C_1烷基)取代。所述噻吩基可以被-C(O)-NR^6R^7取代，其中R^6和R^7优选地各自独立地是H；-C_{1-6}烷基，例如，-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基；或-C_{3-6}环烷基，例如，环丙基、环丁基、环戊基或环己基。更优选地，R^6和R^7各自独立地是H或-C_{1-6}烷基，例如，-C_{1-5}烷基、-C_{1-4}烷基、-C_{1-3}烷基、-C_{1-2}烷基或-C_1烷基。所述噻吩基可以被-C(O)-C_{1-6}烷基(例如，-C(O)-C_{1-65}烷基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-C(O)-C_{1-3}烷基、-C(O)-C_{1-2}烷基或-C(O)-C_1烷基)取代。

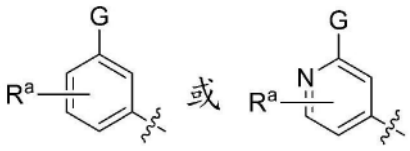
[0364] 在优选的方面，G是未被取代的或被取代的苯基、吡啶基、哒嗪基(pyridizinyl)或吡嗪基。在其中G是被取代的苯基、吡啶基、哒嗪基(pyridizinyl)或吡嗪基的那些方面，优选的取代基包括C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在其它优选方面，G是C_{1-6}烷基(例如，-异丙基)。

[0365] 在优选的方面，G是未被取代的或被取代的苯基、吡啶基、哒嗪基(pyridizinyl)或吡嗪基且E是-CH_2-或O。在其中G是被取代的苯基、吡啶基、哒嗪基(pyridizinyl)或吡嗪基且E是-CH_2-或O的那些方面，优选的取代基包括C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在其它优选方面，G是C_{1-6}烷基(例如，-异丙基)且E是-CH_2-或O。

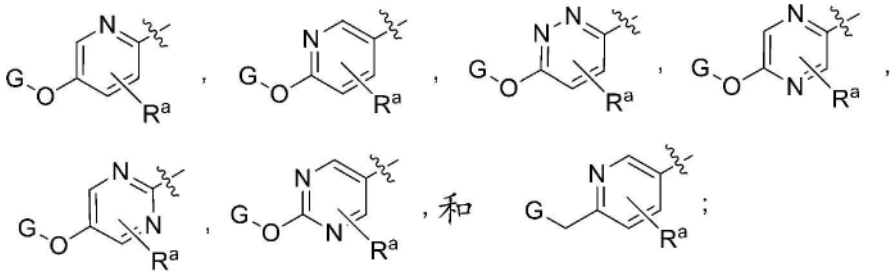
[0366] 在优选的实施方案中，特别是其中所述化合物属于式II'的那些，G选自：C_{3-6}环烷基；氧杂环丁基；四氢呋喃基；四氢吡喃基；苯并呋喃-7-基氧基；吡啶基；被CH_3取代的吡啶基；苯基；被一个或两个成员取代的苯基，所述成员独立地选自：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、OH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}卤代烷基、CH_2OCH_3、(C=O)NH_2和C_{3-6}环烷基；和  在更优选的方面，G是苯基或被C_{1-6}烷基取代的苯基。

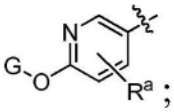
[0367] 在优选的实施方案中，特别是其中所述化合物属于式III'的那些，G-A选自：

[0368] 

[0369] 其中G是苯基；或被一个或两个成员取代的苯基，所述成员独立地选自：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、吡啶基、氧杂环丁-3-基和四氢-2H-吡喃-4-基；并且R^a是H或CH_3。在更优选的方面，G-A是  ；其中G是苯基或被C_{1-6}烷基取代的苯基。

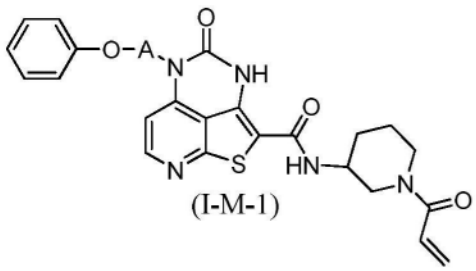
[0370] 在优选的实施方案中，特别是其中所述化合物属于式IV'的那些，G-E-A选自：

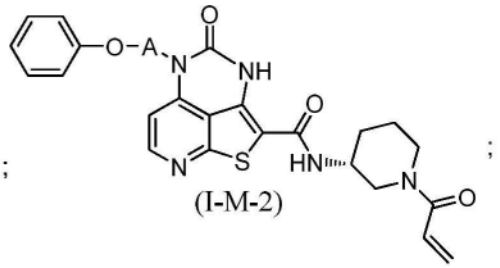
[0371] 

[0372] 其中G选自：C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、四氢-2H-吡喃-4-基、哒嗪-3-基、苯基和被F取代的苯基；并且R^a是H或CH_3。在更优选的方面，G-E-A是  ；R^a是CH_3；并且G是苯基。

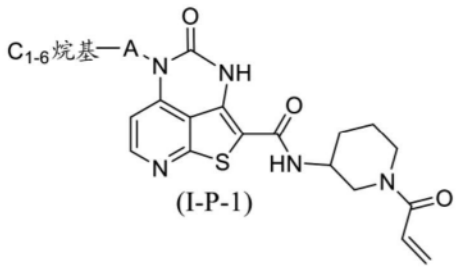
[0373] 在优选的实施方案中，特别是其中所述化合物属于式V'的那些，G选自：C_{1-6}烷基；C_{1-6}卤代烷基；苯基；被一个或两个成员取代的苯基，所述成员独立地选自：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}卤代烷基、(C=O)-C_{1-6}烷基、SF_5、OH、NH_2、$N(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH(CH_3)_2$和SO_2C_{1-6}烷基；任选地被Cl取代的苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基；2-甲基吡啶-3-基；2-异丙基吡啶-4-基；苯并噻吩基；萘基；和2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基。

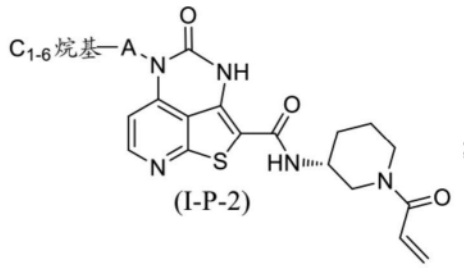
[0374] 优选的式I的亚属包括：

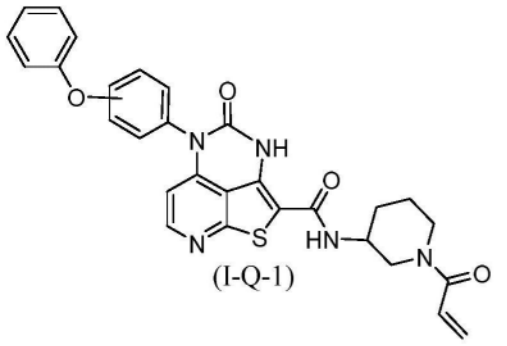

(I-M-1)；

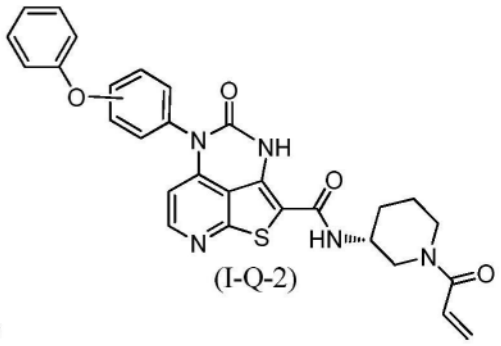

(I-M-2)；

[0375]


(I-P-1)；

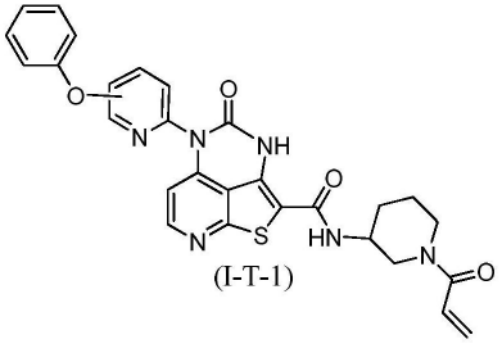

(I-P-2)；


(I-Q-1)；


(I-Q-2)

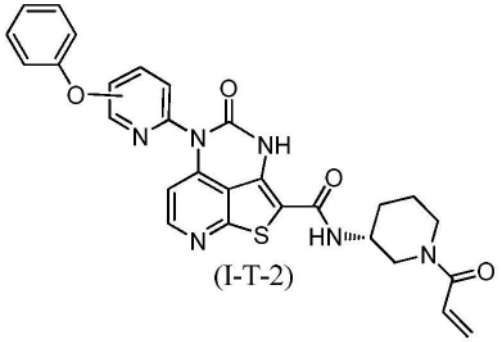
和

[0376] 其中所述A苯基是未被取代的或被取代的，优选地被-C_{1-6}烷基取代。

[0377] 

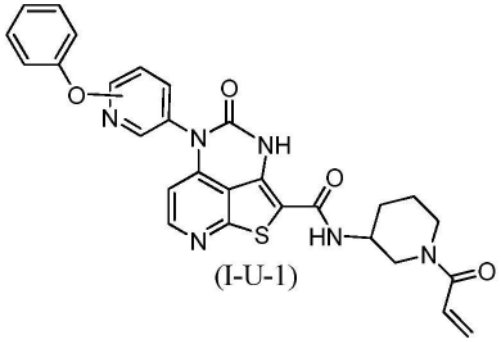
(I-T-1)

[0378] 其中所述A吡啶基是未被取代的或被取代的，优选地被-C_{1-6}烷基取代。

[0379] 

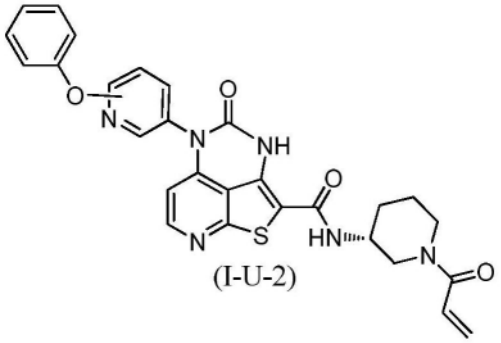
(I-T-2)

[0380] 其中所述A吡啶基是未被取代的或被取代的，优选地被-C_{1-6}烷基取代。

[0381] 

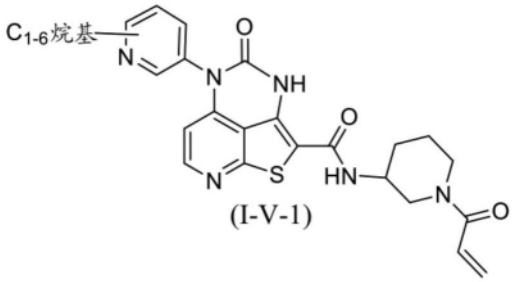
(I-U-1)

[0382] 其中所述A吡啶基是未被取代的或被取代的，优选地被-C_{1-6}烷基取代。

[0383] 

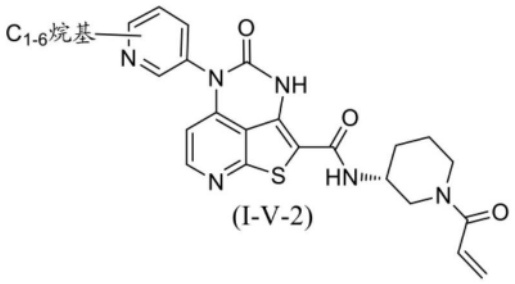
(I-U-2)

[0384] 其中所述A吡啶基是未被取代的或被取代的，优选地被-C_{1-6}烷基取代。

[0385] 

(I-V-1)

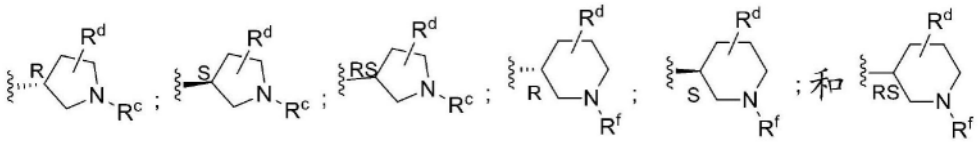
[0386] 其中所述A吡啶基是未被取代的或被取代的，优选地被-C_{1-6}烷基取代。

[0387] 

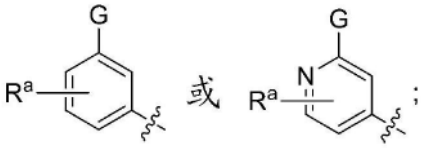
(I-V-2)

[0388] 其中所述A吡啶基是未被取代的或被取代的，优选地被-C_{1-6}烷基取代。

[0389] 在其中所述化合物属于式(II')的本公开内容的那些实施方案中，优选地R^a是H或CH_3；n是1；E是O；G是苯基或被C_{1-6}烷基取代的苯基；

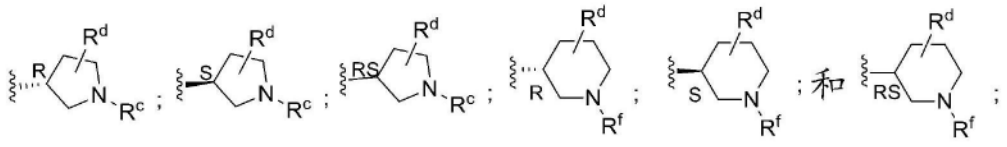
[0390] 环B是 

R^c和R^f是(C=O)CH=CH_2；并且R^d是H。

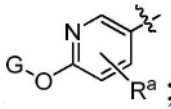
[0391] 在其中所述化合物属于式(III')的本公开内容的那些实施方案中，优选地G-A是 

；G是苯基或被C_{1-6}烷基取代的苯基；

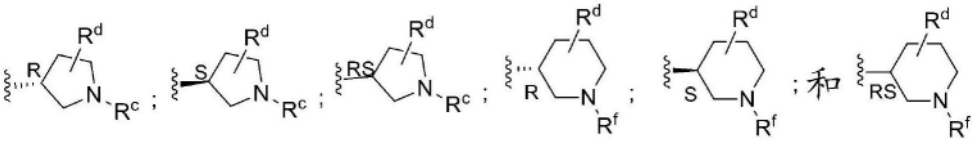
[0392] 环B是：

[0393] 

[0394] 且R^c和R^f是(C=O)CH=CH_2；并且R^d是H。

[0395] 在其中所述化合物属于式(IV')的本公开内容的那些实施方案中，优选地G-E-A是 

；R^a是CH_3；G是苯基；

[0396] 环B是 

R^c和R^f是(C=O)CH=CH_2。

[0397] 本公开内容的另一个实施方案是选自以下的化合物：

[0398] N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0399] N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0400] N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0401] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0402] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0403] N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0404] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0405] N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0406] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0407] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0408] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0409] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0410] N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0411] N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0412] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0413] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(苯并呋喃-7-基氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0414] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-(2,6-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0415] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0416] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(2-乙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0417] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-氟-6-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0418] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0419] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-(苯并呋喃-7-基氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0420] (R,E)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0421] (R)-5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0422] (S,E)-N-(1-(4-羟基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0423] (R)-N-(1-(2-氯丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0424] (R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0425] N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0426] (R,EZ)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0427] (R,E)-N-(1-(4-羟基丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0428] N-(4-氰基-1,4-氧氮杂环庚-6-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0429] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(环己氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0430] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0431] N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0432] (R)-N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0433] N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0434] N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0435] (R,E)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0436] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-(环己氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-

二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0437] (R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0438] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-13C-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0439] (R)-N-(1-(丁-2-炔基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0440] (R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲基-4-吗啉代戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0441] (S)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0442] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-氟-6-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0443] (R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙炔酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0444] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0445] (R)-N-(1-(2-氟丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0446] (R)-N-(1-(2-氟丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0447] N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0448] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-环丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0449] (R)-5-(4-(2,6-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0450] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0451] N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0452] (R)-N-(1-(丁-2-炔基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0453] (R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0454] (R)-5-(4-(2-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0455] N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺；

[0456] (R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0457] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0458] (S)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0459] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-乙基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0460] (R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0461] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(2,6-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0462] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0463] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-乙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0464] (S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0465] (S)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0466] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2,6-二氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0467] (R)-5-(4-(苯并呋喃-7-基氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0468] (R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0469] (R)-N-(1-(3-甲氧基丙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0470] (R)-5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0471] (R)-N-(1-乙基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0472] (R)-N-(1-(3-羟基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0473] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-(2-乙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0474] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2,3-二甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0475] (R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0476] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0477] (R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0478] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2,6-二甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0479] (S)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0480] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(五氟硫基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0481] (R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0482] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸四氢-2H-吡喃-3-基酯;

[0483] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0484] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0485] (S)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0486] (R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0487] (S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0488] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0489] N-(1,6-二甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0490] (R)-N-(1-异丙基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0491] N-((3S,4R)-4-氟-1-(3-甲氧基丙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0492] (R)-N-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0493] (R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0494] N-(1-氰基氮杂环庚-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-

硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0495] (R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0496] (R)-N-(1-(3-羟基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0497] (R,E)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0498] (R)-N-(1-异丙基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0499] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0500] N-(1,6-二甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0501] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)丙酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0502] (R,E)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0503] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-(甲基氨基)丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0504] (R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0505] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0506] N-(1-丙烯酰基氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0507] (R)-N-(1-13C-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0508] N-((R)-1-((R)-2-氨基-3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0509] (R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲基-4-吗啉代戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0510] (R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0511] (R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0512] (R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0513] (R,Z)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0514] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0515] (R)-N-(1-异丙基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0516] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-乙基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0517] N-((R)-1-((S)-2-氨基-3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0518] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基哒嗪-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0519] N-((R)-1-((S)-2-羟基-3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0520] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0521] (R)-N-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0522] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((R)-1-((S)-1-甲基吡咯烷-3-羰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0523] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0524] (R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0525] (R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-羟基丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0526] N-(4-甲基-1,4-氧氮杂环庚-6-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0527] (R)-N-(1-(3-(二甲基氨基)丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0528] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((S)-吡咯烷-3-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0529] N-((3S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0530] (R)-5-(2-氯-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0531] (R,Z)-N-(1-(2-氰基-4-(二甲基氨基)-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0532] (R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0533] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(氧杂环丁-3-羰基)哌啶-3-基)-4-氧代-

4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0534] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-N-甲基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0535] N-((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0536] N-((3S,4S)-4-羟基-1-(3-甲氧基丙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0537] (R)-N-(1-(2-氰基-3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0538] (R)-N-(1-乙基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0539] N-((R)-1-((S)-2,3-二甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0540] N-((R)-1-((R)-2-羟基-3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0541] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(2-(三氟甲基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0542] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((R)-1-((R)-1-甲基吡咯烷-3-羰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0543] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0544] (R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0545] (R)-5-(2-甲基-4-(邻甲苯基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0546] (R)-N-(1-环丙基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0547] (R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲基-4-(哌啶-1-基)戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0548] (R)-N-(1-(2-氨基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0549] (R,E)-N-(1-(2-氰基-4-(环丙基氨基)-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0550] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((6S)-6-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0551] N-((3S,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0552] N-((3R)-1-(3-甲氧基丁酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0553] N-((R)-1-((S)-3-甲氧基-2-甲基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0554] (R)-5-(4-(2-乙氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0555] N-((3R)-1-(3-甲氧基-2-甲基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0556] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0557] N-((3R,5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0558] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙炔酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0559] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0560] (R)-N-(1-(3-氨基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0561] N-((3R,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0562] N-(1,3-二甲基哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0563] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(2-氧代哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0564] N-((3R,5S)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0565] N-((3R,5R)-5-羟基-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0566] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0567] (R)-5-(4-(2-乙基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0568] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(奎宁环-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0569] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(3-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0570] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((6R)-6-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0571] (R)-N-(5,5-二氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0572] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2,6-二氟-4-苯氧基苯

基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0573] 13C-(R,Z)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0574] 13C-(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0575] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-(环己氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0576] N-((3R,5R)-5-羟基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0577] (R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0578] (R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0579] (R)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0580] (R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0581] (R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0582] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-环丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0583] N-((3S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0584] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基氮杂环庚-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0585] (R)-N-(1-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0586] N-(1-氰基氮杂环庚-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0587] N-((R)-1-((R)-2,3-二甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0588] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((R)-吡咯烷-3-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0589] N-(4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0590] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-乙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0591] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0592] (R,Z)-N-(1-(4-氨基-2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0593] (R,E)-N-(1-(3-(1-氨基环丙基)-2-氰基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0594] N-((3R,5S)-5-羟基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0595] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((R)-四氢呋喃-3-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0596] (R,E)-N-(1-(3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0597] N-((3S,4R)-4-羟基-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0598] (R)-5-(4-(2-环丙基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0599] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0600] N-(1,2-二甲基哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0601] (R)-N-(1-甲基丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0602] N-(1-(环丙烷羰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0603] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基氮杂环庚-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0604] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((S)-四氢呋喃-3-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0605] N-((3S,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0606] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0607] (R)-5-(2-甲基-4-(间甲苯基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0608] N-((3S,4R)-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0609] (R,E)-N-(1-(2-氰基-4-(乙基氨基)-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0610] (R)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0611] (R)-5-(4-(3-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二

氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0612] (R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0613] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0614] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0615] N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0616] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0617] (R)-5-(4-(2-羟基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0618] (R,E)-N-(1-(3-乙氧基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0619] (R)-5-(2-氟-6-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0620] (R)-5-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0621] N-((3R,5R)-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0622] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0623] (R)-5-(4-(3-(甲氧基甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0624] (R)-5-(2-甲基-4-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0625] (R,Z)-N-(1-(3-环丙基-2-氟丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0626] (E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0627] N-(1-环丙基氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0628] (R,EZ)-N-(1-(2-氰基-3-甲氧基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0629] (R,E)-5-(*S)-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0630] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0631] (R,EZ)-N-(1-(2-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0632] (R)-5-(2,6-二氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0633] N-((3S,4S)-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0634] N1-((E)-4-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)-N5-(15-氧代-19-((3aS,4R,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十九烷基)戊二酰胺;

[0635] (R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲基-4-(甲基氨基)戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0636] (R,E)-5-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0637] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)丙酰基)氮杂环丁-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0638] N-((3S,4R)-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0639] (R)-5-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0640] N-((3S,4S)-4-羟基-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0641] N-((3S,4S)-4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0642] N-((3S,4S)-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0643] N-(1-(3-甲氧基丙酰基)氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0644] (R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0645] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基氮杂环丁-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0646] (S)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0647] (R)-5-(4-(环己氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0648] N-(1-乙基氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[0649] N-(氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0650] (R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0651] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0652] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0653] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0654] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-苯基-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0655] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0656] N-((3R,5R)-5-甲氧基-1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0657] (R)-N-(1-(2-氯-3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0658] (R,Z)-N-(1-(2-氟丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0659] N-(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0660] (R)-N-(1-(2-氟-3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0661] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-(五氟硫基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0662] (S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0663] N-((3R,5S)-5-羟基-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0664] (S)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0665] N-((3R,5S)-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0666] (S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-2-基甲基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0667] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0668] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(对甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,

5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0669] (R)-N-(5,5-二氟-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0670] N-(1-异丙基氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0671] (R,E)-N-(1-(4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0672] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-吗啉代乙基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0673] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-2-基甲基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0674] (R,Z)-N-(1-(2-氯丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0675] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基-2-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0676] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(间甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0677] (R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0678] (R)-5-(2,3-二甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0679] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0680] (R)-5-(4-(2-异丙氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0681] (R)-5-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0682] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0683] (R)-5-(4-(3,5-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0684] (R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0685] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0686] (S)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0687] (R)-5-(2-甲基-4-(对甲苯基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0688] (S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-(3-甲基吗啉代)乙基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0689] (R,E)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0690] (R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0691] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0692] (R)-5-(4-(4-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0693] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-(3-甲基吗啉代)乙基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0694] (R)-5-(4-(环戊氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0695] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0696] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0697] (R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0698] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-氟苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0699] (R)-5-(4-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0700] (R)-5-(5-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0701] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0702] (R)-5-(5-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0703] (R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0704] (R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0705] (S)-5-(5-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0706] (S)-N-(1-苄基-2-氧代氮杂环庚-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0707] (S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-2-基甲基)-4,5-二氢-3H-1-硫

杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0708] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基哒嗪-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0709] N-((3R,5S)-5-甲氧基-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0710] (R,EZ)-N-(1-(3-环丙基-2-(三氟甲基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0711] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0712] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-吗啉代-2-氧代乙基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0713] (R)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0714] (R)-5-(2,6-二甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0715] (R)-N-(1-(3-羟基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0716] (R)-5-(*S)-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0717] (R)-N-(1-乙基哌啶-3-基)-5-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0718] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0719] (R)-5-(4-环丙氧基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0720] (S)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0721] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基-2-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0722] (R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0723] (R)-5-(4-(2-氨甲酰基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0724] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-2-(哌嗪-1-基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮；

[0725] (R)-6-甲基-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0726] (R)-N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0727] (R)-5-(3,5-二氯苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0728] (R)-N-甲基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0729] (R)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0730] (R)-5-(4-乙氧基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0731] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(叔丁基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0732] (R)-5-(*S)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0733] (R)-5-(3-氯苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0734] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-苯基-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0735] (R)-N-甲基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0736] (S)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0737] (R)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0738] (R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0739] (R)-5-(4-甲氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0740] (R)-5-(*R)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0741] (R)-5-([1,1'-联苯]-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0742] (R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0743] (R)-5-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0744] (R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0745] (R)-4-氧代-5-苯基-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0746] (R)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基-2-(三氟甲基)苯基)-4,5-二

氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0747] (R)-5-(4-甲基-6-苯氧基哒嗪-3-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0748] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-甲基-6-苯氧基哒嗪-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0749] (R)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0750] (R)-5-(*R)-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0751] (R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-4-基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0752] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0753] (R)-5-(3-(二甲基氨基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0754] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-异丙基-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0755] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0756] (R)-5-(2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0757] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0758] (R)-5-异丙基-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0759] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0760] (R)-N-(1-(3-甲氧基-3-甲基丁酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0761] (R,Z)-N-(1-(3-乙酰胺基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0762] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0763] (R)-N-(1-(2-氯丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0764] (R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0765] (R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0766] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(乙烯基磺酰基)吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0767] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-三氘代甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0768] (R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0769] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(乙烯基磺酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0770] (R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0771] (R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基磺酰基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0772] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0773] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0774] (R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0775] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0776] (R)-N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0777] (R)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-N-(1-(三氘代甲基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0778] (R)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0779] (R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0780] (R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基磺酰胺基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0781] (R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0782] (R,E)-N-(1-(2-氰基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0783] N-((R)-1-((S)-氮杂环丁-2-羰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0784] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0785] (R,Z)-N-(1-(2-氟-4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧

基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0786] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(2-(吡咯烷-1-基)乙酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0787] (R)-2-(((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)甲基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮；

[0788] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0789] (R)-N-(1-(2-氨基乙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0790] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(2-(哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0791] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-吗啉代乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0792] (R)-N-(1-(2-氯乙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0793] (R)-N-(1-(2-氯乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0794] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(噻吩-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0795] (R,E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0796] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0797] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0798] (R,E)-N-(1-(3-环丙基-2-甲基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0799] (R,EZ)-N-(1-(2-氯-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0800] (R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-吗啉代丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0801] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(苯并[b]噻吩-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0802] (R)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0803] (R)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0804] (R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(4-(噻吩-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0805] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苄基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0806] (R)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苄基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0807] (R)-5-(苯并[b]噻吩-5-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0808] (R)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苄基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0809] (R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苄基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0810] (R)-5-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0811] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0812] (R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0813] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0814] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0815] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0816] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0817] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0818] (R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0819] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-苄基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0820] (R)-5-([1,1'-联苯]-4-基)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0821] (R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0822] (R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0823] (R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0824] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-

1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0825] (R)-5-(苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0826] (R)-5-(萘-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0827] (R)-5-(4-苄基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0828] (R)-5-(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0829] 5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((4*S)-2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0830] 5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((4*S)-2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0831] 5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((4*R)-2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0832] 5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((4*R)-2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0833] N-(4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0834] N-(4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0835] (R)-N-(1-(2-氯-3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0836] (R)-N-(1-(2-氯-3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0837] (R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0838] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-N-甲基-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0839] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-N-甲基-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0840] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0841] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丙基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0842] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-异丙基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0843] (R)-5-(4-异丙基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0844] (R)-5-(4-异丙基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0845] (R,*Z)-N-(1-(2-氰基-4-甲氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0846] (R,*Z)-N-(1-(2-氰基-4-甲氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0847] (R,*E)-N-(1-(2-氰基-4-甲氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0848] (R,*E)-N-(1-(2-氰基-4-甲氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0849] N-((1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)甲基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0850] 4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(吡咯烷-3-基甲基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0851] (R)-N-(1-(1H-咪唑-1-羰基)哌啶-3-基)-5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0852] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0853] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0854] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-环丁氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0855] 4-氧代-N-(2-氧代哌啶-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0856] (R)-5-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0857] (R)-5-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0858] (R)-5-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0859] 4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0860] N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0861] N-((3S,4S)-4-羟基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0862] (R)-5-(3-苄基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0863] (R)-4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三

氮杂苊-2-羧酰胺；

[0864] N-((3R,5S)-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0865] N-((3R,5S)-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0866] (*S)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0867] (*S)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0868] (*R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0869] (*R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0870] (R,*E)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0871] (R,*E)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0872] (R,*Z)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0873] (R,*Z)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0874] (R,*Z)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0875] (R,*E)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0876] (R,*Z)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0877] (R,*E)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0878] N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0879] N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0880] N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0881] N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-氟哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0882] N-(4-氰基-1,4-氧氮杂环庚-6-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0883] N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0884] (R,E)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0885] (R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0886] N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0887] N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0888] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0889] (R,E)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0890] (R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0891] (R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)丙酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0892] (R)-N-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0893] N-(1-丙烯酰基氮杂环丁-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0894] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡啶-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0895] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0896] N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-氟哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0897] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0898] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0899] (R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0900] (R,E)-N-(1-(4-羟基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0901] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0902] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧

代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0903] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0904] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0905] N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0906] (R,EZ)-N-(1-(2-氰基-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0907] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0908] (R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0909] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0910] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0911] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0912] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2',4'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0913] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-苄基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0914] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0915] (S)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0916] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-环己基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0917] (R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0918] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0919] (R,E)-N-(1-(4-羟基丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0920] N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0921] 5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((R)-1-((S)-2-(甲基氨基)丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0922] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0923] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0924] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0925] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡嗪-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0926] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-异丙基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0927] (R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(乙烯基磺酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0928] (R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0929] (R,E)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基磺酰胺基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0930] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-丙基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0931] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-环丁基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0932] (R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-三氘代甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0933] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0934] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯基吡啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0935] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0936] (R)-N-(1-(乙基磺酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0937] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(吡啶-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0938] (R,E)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0939] (R)-N-(1-异丙基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0940] N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0941] (S)-1-丙烯酰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-

3,5,8-三氮杂苊-2-基)吡咯烷-3-羧酰胺；

[0942] (R)-1-丙烯酰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)吡咯烷-3-羧酰胺；

[0943] (R)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0944] N-((R)-1-((S)-3-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0945] N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0946] (R,Z)-N-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0947] (R,Z)-N-(1-(4-氨基-2-氯丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0948] (R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0949] (R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0950] (R)-5-(3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0951] (R)-5-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0952] 5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0953] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(2-苯氧基嘧啶-5-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0954] N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0955] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0956] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0957] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-(环己氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0958] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-(环戊氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0959] (R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0960] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-

基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0961] N-((R)-1-((R)-3-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0962] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-异丙氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0963] (R)-5-(3-乙酰基苯基)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0964] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0965] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0966] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-环丙基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0967] (R,E)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0968] N-((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-甲基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0969] (R)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0970] (R,E)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0971] N-(顺式)-1-丙烯酰基-3-羟基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0972] (R)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0973] (R)-N-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0974] (R)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0975] 4-氧代-N-(6-氧代哌啶-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0976] N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0977] (R)-5-(4'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0978] (R)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0979] (R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0980] (R)-5-(3-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0981] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0982] (R)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0983] N-((3R,5R)-5-羟基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0984] (R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0985] N-((3S,4S)-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0986] N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0987] (R,E)-N-(1-(4-羟基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0988] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-环丁基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0989] (R)-N-(1-氰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0990] (R)-N-(1-(3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0991] N-(1-氰基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0992] (R)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡啶-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0993] (E)-N-(1-(4-羟基丁-2-烯酰基)哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0994] N-(1-(3-甲氧基丙酰基)哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0995] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-氨基-4-((3-环丁氧基苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺；

[0996] (R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0997] 2-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮；

[0998] (R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[0999] (R)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,

5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1000] (R)-5-(3-环丁基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1001] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1002] (R)-5-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1003] 2-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮；

[1004] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1005] 5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1006] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1007] (R)-4-氧代-5-(4-苯基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1008] (3R,5R)-3-羟基-5-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

[1009] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1010] (R)-5-(3-(环戊氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1011] N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1012] N-(反式-3-羟基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1013] (R)-5-(3-(环己氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1014] 反式-3-羟基-4-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

[1015] (R)-4-氧代-5-(5-苯基吡啶-3-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1016] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1017] (R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1018] (R)-5-(3-环丁氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-

三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1019] (R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(吡啶-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1020] (R)-4-氧代-5-(6-苯基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1021] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1022] (3S,4S)-3-氟-4-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯；

[1023] (R)-5-(4-环丁氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1024] 4-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

[1025] (R)-3-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

[1026] (R)-5-(3-环己基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1027] (R)-5-(3-异丙基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1028] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(吡啶-4-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1029] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-(氧杂环丁-3-基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1030] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1031] (R)-5-(2-环丁基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1032] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1033] (R)-5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1034] (R)-5-(3-异丙氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1035] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-(叔丁基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1036] (3S,4S)-3-甲氧基-4-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯；

[1037] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(5-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1038] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(叔丁基磺酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1039] (R)-5-(4-羟基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1040] (R)-5-(3-乙酰基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1041] (R)-5-(5-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1042] (R)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1043] (R)-5-(3-(叔丁基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1044] (R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(吡啶-4-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1045] (R)-3-(5-(3-(叔丁基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

[1046] (R)-3-(5-(3-乙酰基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

[1047] (R)-5-(4-(叔丁基磺酰基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1048] (R)-3-(5-(4-(叔丁基磺酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

[1049] (R)-3-(5-(4-(叔-丁氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

[1050] (R)-3-(5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

[1051] (R)-3-(5-(6-环丁氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

[1052] N-((3R,4R)-1-丙烯酰基-4-羟基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1053] (R)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡嗪-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1054] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡嗪-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1055] N-((3R,4R)-4-羟基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1056] N-(顺式-3-羟基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1057] 4-氧代-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,

8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1058] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(R)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1059] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1060] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1061] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1062] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基嘧啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1063] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1064] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1065] N-(顺式-4-丙烯酰胺基四氢呋喃-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1066] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1067] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1068] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1069] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-环丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1070] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1071] N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1072] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1073] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(3-甲基-2-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1074] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-环己基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1075] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯基哒嗪-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1076] N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1077] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1078] N-((R)-1-((*E)-3-((S)-1-乙酰基吡咯烷-2-基)-2-氰基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1079] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-环丁氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1080] N-((R)-1-((E)-3-((R)-1-乙酰基吡咯烷-2-基)-2-氰基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1081] 5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1082] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯基嘧啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1083] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1084] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-环丁氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1085] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1086] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-异丁基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1087] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1088] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1089] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-环戊基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1090] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(环戊氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1091] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1092] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(5-甲基-2-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1093] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(2-异丙氧基乙氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1094] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-异丙基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1095] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1096] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡嗪-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1097] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-环丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1098] (R)-5-([2,3'-二吡啶]-4-基)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1099] (R)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1100] (R,E)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1101] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-环丁氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1102] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(3-异丙基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1103] (R)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1104] N-((1RS,2RS)-2-氨基环戊基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1105] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1106] (R)-5-([2,2'-二吡啶]-4-基)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1107] (R)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1108] (R)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1109] N-(反式-1-丙烯酰基-3-羟基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1110] (R)-5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1111] (R)-N-(1-(甲基甘氨酰)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1112] (R)-5-(*S)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1113] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1114] (R)-5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1115] N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-

4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1116] (R)-4-氧代-5-(5-苯氧基嘧啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1117] (R)-5-(2-环戊基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1118] (R)-5-(3-异丁基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1119] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1120] (R)-4-氧代-5-(6-苯基嘧啶-4-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1121] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*R)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1122] (R)-5-(4-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1123] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-环丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1124] (R)-5-(2-异丙基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1125] (R)-5-(*R)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1126] (R)-5-(5-甲基-2-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1127] (R)-5-(4-(2-异丙氧基乙氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1128] (R)-5-(2-环己基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1129] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-异丙氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1130] (R)-5-(3-甲基-2-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1131] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1132] (R)-5-(2-甲基-6-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1133] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-环丁氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1134] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(3-甲基-2-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1135] (R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1136] (R)-3-(4-氧代-5-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯;

[1137] (R)-4-氧代-5-(6-苯基哒嗪-4-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1138] (R)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1139] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1140] (R)-3-(5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯;

[1141] (R)-5-(6-环丁氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1142] N-((3*S,4*R)-4-丙烯酰胺基四氢呋喃-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1143] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1144] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1145] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(2-苯氧基嘧啶-5-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1146] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基嘧啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1147] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丁基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1148] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯基哒嗪-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1149] N-((*3R,*4S)-4-丙烯酰胺基四氢呋喃-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1150] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丙氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1151] (R)-5-(4-异丁基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1152] (R)-4-氧代-5-(5-苯基哒嗪-3-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1153] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*R)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1154] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丙氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧

代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1155] (R)-5-(*S)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1156] (R)-5-(*S)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1157] (R)-5-(*R)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1158] (R)-5-(*S)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1159] (R)-5-(*R)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1160] (R)-5-(*S)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1161] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-异丁基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1162] (R)-5-(*S)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1163] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1164] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1165] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1166] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1167] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1168] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1169] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1170] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1171] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1172] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1173] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1174] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(5-(2-氟苯氧基)吡啶-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1175] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1176] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1177] N1-(15-氧代-19-((3aR,4R,6aS)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十九烷基)-N5-((E)-4-氧代-4-(3-(4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-基)戊二酰胺；

[1178] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1179] (R,EZ)-N-(1-(2-氰基-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1180] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1181] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1182] N-((R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1183] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1184] N-((R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1185] 1-丙烯酰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺；

[1186] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1187] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1188] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1189] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丁基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1190] (R)-5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1191] (R)-5-(*S)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1192] (S)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-

1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1193] 2-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮；

[1194] (R)-5-(*S)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1195] (R)-5-(*S)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1196] (R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1197] (R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1198] (E)-1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺；

[1199] 1-氰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺；

[1200] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1201] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1202] N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)-1-丙酰基哌啶-4-羧酰胺；

[1203] (R)-5-(*R)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1204] (R)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1205] (R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1206] (R)-5-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1207] (R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1208] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1209] (R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1210] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1211] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1212] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丁基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1213] (E)-1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺;

[1214] 1-(2-氰基乙酰基)-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺;

[1215] N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)-1-丙酰基哌啶-3-羧酰胺;

[1216] 1-(2-氰基乙酰基)-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺;

[1217] 1-丙烯酰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺;

[1218] 1-乙基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺;

[1219] 1-氰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺;

[1220] 1-甲基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺;

[1221] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮;

[1222] (E)-4,4-二甲基-2-(4-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌嗪-1-羰基)戊-2-烯腈;

[1223] 4-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌嗪-1-甲腈;

[1224] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-2-(4-丙酰基哌嗪-1-基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮;

[1225] N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺;

[1226] (E)-1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺;

[1227] (E)-1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺;

[1228] 1-甲基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺;

[1229] 1-乙基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺;

[1230] N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺;

[1231] (R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(乙烯基磺酰基)吡咯烷-3-

基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1232] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1233] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-氟-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1234] (R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1235] (R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1236] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1237] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1238] (R)-N-(1-(3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1239] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2',3'-二氟-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1240] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1241] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1242] (R,E)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1243] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1244] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1245] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((R)-1-((R)-2-(甲基氨基)丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1246] N-((R)-1-((R)-氮杂环丁-2-羰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1247] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1248] (E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1249] (R)-N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1250] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((R)-1-((S)-2-(甲基氨基)丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1251] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1252] 5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1253] (E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1254] 5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1255] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1256] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-5-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1257] (R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1258] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1259] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1260] (S)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1261] (S)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1262] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1263] (R,E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1264] (R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1265] (R,E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1266] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1267] 5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1268] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1269] N-(1-氰基哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1270] (R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1271] (R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1272] (E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-5-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1273] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((R)-吡咯烷-2-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1274] (E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1275] (E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1276] (S)-N-(1-甲酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1277] (R,E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1278] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1279] N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1280] N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1281] N-(1-氰基哌啶-4-基)-5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1282] (R)-N-(1-甲酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1283] (E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1284] (S)-N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1285] (R)-N-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1286] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1287] N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1288] (S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-

1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1289] (S)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1290] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((S)-吡咯烷-2-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1291] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1292] (S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1293] (E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1294] (E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1295] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1296] (S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1297] (R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1298] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-3-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1299] (S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-氟-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1300] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1301] (S,E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1302] (S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1303] (R)-N-(1-(3-氯丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1304] 5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1305] (R)-N-(1-(2-(氮杂环丁-1-基)乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1306] 4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1307] (R)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1308] (R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1309] (S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1310] (R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1311] (R)-N-(1-苯甲酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1312] (R)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1313] (E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1314] 5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1315] 5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1316] (R)-5-(4-(环戊氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1317] N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1318] (E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1319] (R)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1320] (R)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1321] (S)-N-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1322] (R)-N-(1-苄基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1323] 4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1324] 4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1325] 4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1326] N-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-

硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1327] (S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1328] (S)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1329] 4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1330] N-(2-吗啉代乙基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1331] (S)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1332] N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1333] (R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1334] (R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1335] (S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-5-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1336] (S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1337] (S)-N-(1-苯甲酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1338] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3,5-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1339] (S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1340] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-(二甲基氨基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1341] N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1342] (S)-N-(1-苄基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1343] (S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1344] 5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1345] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-氨基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[1346] (R)-5-(4-(二甲基氨基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1347] (R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(间甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1348] (R)-5-(4-氯苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1349] (R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(对甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1350] (R)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1351] (R)-5-(4-(叔丁基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1352] (R)-5-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1353] (R)-5-(4-氨基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1354] (S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-3-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1355] (R)-5-(*S)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1356] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1357] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-(1-甲基环丁基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1358] N1-((E)-4-((R)-3-(1-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢环戊并[de]喹唑啉-4-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)-N5-(15-氧代-19-((3aR,4R,6aS)-2-氧代八氢环戊并[d]咪唑-4-基)-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十九烷基)戊二酰胺;

[1359] (R,E)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1360] (R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1361] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1362] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1363] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1364] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-

氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1365] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1366] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1367] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1368] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1369] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1370] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(5-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1371] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-6-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1372] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1373] (R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲基-6-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;和

[1374] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-甲基-6-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;

[1375] 和

[1376] 其立体异构体或同位素变体;和其药学上可接受的盐。

[1377] 本公开内容也涉及使用本文所述化合物治疗受试者的方法,所述受试者被诊断出具有或遭受由布鲁顿氏酪氨酸激酶介导的疾病、障碍或病症。这些方法如下完成:给所述受试者施用足以抑制布鲁顿氏酪氨酸激酶的量的本公开内容的化合物。

[1378] 在另一个方面,本文提供了如下在需要治疗的受试者中抑制布鲁顿氏酪氨酸激酶的方法:给所述受试者施用含有治疗有效量的至少一种式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物的组合物。本公开内容的有些方面涉及如下治疗遭受自身免疫病的受试者的方法:给所述受试者施用含有治疗有效量的至少一种式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物的组合物。在某些方面,自身免疫病是,例如,炎性肠病、关节炎、狼疮、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病、青少年关节炎、糖尿病、重症肌无力、桥本甲状腺炎、Ord氏甲状腺炎、格雷夫斯病、舍格伦综合征、多发性硬化、格-巴二氏综合征、急性弥散性脑脊髓炎、阿狄森氏病、眼球阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、腹部疾病、古德帕斯彻氏综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔综合症、高安动脉炎、颞动脉炎、温型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病、银屑病、普秃、贝切特氏病、慢性疲劳、自主神经机能异常、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病或外阴痛。当用于治疗自身免疫病时,式(I)(以及式(I')、式(II')、式

(III')、式(IV')和式(V'))的化合物可以作为单一药剂施用。可替换地,当用于治疗自身免疫病时,式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物可以与已知可用于治疗自身免疫疾病的其它药剂联合施用。

[1379] 本公开内容的其它实施方案涉及如下治疗遭受异种免疫病症的受试者的方法:给所述受试者施用含有治疗有效量的至少一种式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物的组合物。在某些方面,异种免疫病症或疾病是,例如,移植物抗宿主病、移植、输血、过敏反应、变态反应、I型超敏反应、变应性结膜炎、变应性鼻炎或特应性皮炎。当用于治疗异种免疫病症时,式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(IV'))的化合物可以作为单一药剂施用。可替换地,当用于治疗异种免疫病症时,式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物可以与已知可用于治疗异种免疫疾病的其它药剂联合施用。

[1380] 本公开内容的其它实施方案涉及如下治疗遭受炎性疾病的受试者的方法:给所述受试者施用含有治疗有效量的至少一种式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物的组合物。在某些实施方案中,所述炎性疾病是,例如,哮喘、阑尾炎、睑缘炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肌炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、肋膜炎、静脉炎、肺炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口炎、滑膜炎、腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎。当用于治疗炎性疾病时,式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物可以作为单一药剂施用。可替换地,当用于治疗炎性疾病时,式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物可以与已知可用于治疗炎性疾病的其它药剂联合施用。

[1381] 本公开内容的其它实施方案涉及如下治疗遭受癌症的受试者的方法:给所述受试者施用含有治疗有效量的至少一种式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物的组合物。在一个实施方案中,所述癌症是B-细胞增殖性障碍,例如,弥散性大B细胞淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、B-细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘带淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔的(胸腺的)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病或淋巴瘤样肉芽肿病。特别适合用本公开内容的化合物治疗的癌症包括套细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病和巨球蛋白血症、以及多发性骨髓瘤。在某些实施方案中,在受试者正在遭受癌症的情况下,除了上述化合物之一以外还给所述受试者施用抗癌剂。在一个实施方案中,所述抗癌剂是促分裂原活化蛋白激酶信号传递的抑制剂,例如,U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素或LY294002。当用于治疗癌症时,式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物可以作为单一药剂施用。可替换地,当用于治疗癌症时,式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物可以与已知可用于治疗癌症的其它药剂联合施用。

[1382] 本公开内容的其它实施方案涉及如下治疗遭受血栓栓塞性障碍的受试者的方法：给所述受试者施用含有治疗有效量的至少一种式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物的组合物。在其它实施方案中，血栓栓塞性障碍是，例如，心肌梗塞、心绞痛、血管成形术后再阻塞、血管成形术后再狭窄、主动脉冠状动脉分流术后再阻塞、主动脉冠状动脉分流术后再狭窄、中风、短暂缺血、周围动脉闭塞性障碍、肺栓塞或深静脉血栓形成。当用于治疗血栓栓塞性障碍时，式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物可以作为单一药剂施用。可替换地，当用于治疗血栓栓塞性障碍时，式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物可以与已知可用于治疗血栓栓塞性障碍的其它药剂联合施用。

[1383] 本公开内容的其它实施方案涉及如下治疗遭受呼吸系统疾病的受试者的方法：给所述受试者施用含有治疗有效量的至少一种式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物的组合物。在某些方面，呼吸系统疾病是哮喘。在该方面的另一个实施方案中，所述呼吸系统疾病包括、但不限于：成人呼吸窘迫综合征和变应性的(非固有的)哮喘、非变应性(固有的)哮喘、急性严重哮喘、慢性哮喘、临床哮喘、夜间哮喘、变应原诱导的哮喘、阿司匹林敏感性哮喘、锻炼诱导的哮喘等二氧化碳过度换气、儿童期发作的哮喘、成年期发作的哮喘、咳嗽变异性哮喘、职业性哮喘、类固醇-抵抗型哮喘、季节性哮喘。当用于治疗呼吸系统疾病时，式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物可以作为单一药剂施用。可替换地，当用于治疗呼吸系统疾病时，式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物可以与已知可用于治疗呼吸系统疾病的其它药剂联合施用。

[1384] 在另一个方面是用于预防类风湿性关节炎和骨关节炎的方法，所述方法包括：给所述受试者施用至少一次有效量的至少一种式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物。当用于治疗类风湿性关节炎或骨关节炎时，式(I)的化合物可以作为单一药剂施用。可替换地，当用于治疗类风湿性关节炎或骨关节炎时，式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物可以与已知可用于治疗类风湿性关节炎或骨关节炎的其它药剂联合施用。

[1385] 在另一个方面是用于治疗皮肤炎症应答的方法，所述方法包括：给所述受试者施用至少一次有效量的至少一种式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物。这样的皮肤炎症应答包括，作为例子，皮炎、接触性皮炎、湿疹、荨麻疹、红斑痤疮和瘢痕形成。在另一个方面是用于减少皮肤、关节或其它组织或器官中的银屑病病变的方法，所述方法包括：给所述哺乳动物施用有效量的式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物。当用于治疗这些病症时，式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物可以作为单一药剂施用。可替换地，当用于治疗这些病症时，式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(V'))的化合物可以与已知可用于治疗这些病症的其它药剂联合施用。

[1386] 在优选的方面，本公开内容的化合物可以用于治疗类风湿性关节炎。

[1387] 本公开内容的化合物还可以用于治疗系统性红斑狼疮。

[1388] 本公开内容的化合物还可以用于治疗天疱疮障碍和类天疱疮障碍。

[1389] 在某些方面，根据本领域已知的方法，式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式

(IV')和式(V'))的化合物可以与CYP 3A4抑制剂联合施用。

[1390] 在根据本公开内容的治疗方法中,将有效量的根据本公开内容的药学试剂施用给遭受或被诊断为具有这样的疾病、障碍或病症的受试者。"有效量"是指足以在需要针对指定的疾病、障碍或病症的这种治疗的患者中通常实现期望的治疗益处的量或剂量。可以如下确定本公开内容的化合物的有效量或剂量:通过常规方法诸如建模、剂量递增研究或临床试验,和通过考虑常规因素,例如,施用或药物递送的模式或途径,化合物的药代动力学,疾病、障碍或病症的严重程度和进程,受试者的先前的或进行中的疗法,受试者的健康状况和对药物的应答,和治疗医师的判断。剂量的一个例子是在约0.001至约200mg化合物/千克受试者体重/天、优选约0.05-100mg/kg/天或约1-35mg/kg/天的范围内,在单个或分开剂量单位中(例如,BID、TID、QID)。对于70-kg人,合适的剂量的示例性范围是约0.05至约7g/天、或约0.2至约2.5g/天。

[1391] 另外,本公开内容的化合物可以与另外活性成分联合用于治疗以上病症。所述另外活性成分可以与本公开内容的化合物分开地共同施用,或者与这样的药剂一起包含在根据本公开内容的药物组合物中。所述组合可以用于增加效力(例如,通过在所述组合中包括增强根据本公开内容的活性剂的效能或有效性的化合物),减轻一种或多种副作用,或减小根据本公开内容的活性剂的需求剂量。

[1392] 本公开内容的化合物单独地或与一种或多种另外活性成分组合地用于配制本公开内容的药物组合物。本公开内容的药物组合物包含:(a)有效量的至少一种根据本公开内容的化合物;和(b)药学上可接受的赋形剂。

[1393] 使用本领域技术人员已知的或可得到的合适药物赋形剂和配混技术,可以制备含有一个或多个剂量单位的活性剂的药物组合物的递送形式。所述组合物可以通过合适的递送途径(例如,口服途径、胃肠外途径、直肠途径、局部途径或眼途径或通过吸入)在本发明的方法中施用。

[1394] 所述制剂可以呈片剂、胶囊剂、药囊、糖衣丸、粉剂、颗粒、锭剂、重构用粉末、液体制剂或栓剂的形式。优选地,将所述组合物配制成用于静脉内输注、局部施用或口服施用。

[1395] 对于口服施用,本公开内容的化合物可以以片剂或胶囊剂的形式、或作为溶液、乳剂或混悬液提供。为了制备口服组合物,可以配制所述化合物以产生以下剂量,例如,每天约0.05至约100mg/kg,或每天约0.05至约35mg/kg,或每天约0.1至约10mg/kg。例如,通过每天给药1次、2次、3次或4次,可以实现每天约5mg至5g的总日剂量。

[1396] 口服片剂可以包括与药学上可接受的赋形剂(诸如惰性稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂)混合的根据本公开内容的化合物。合适的惰性填充剂包括碳酸钠和碳酸钙、磷酸钠和磷酸钙、乳糖、淀粉、糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露醇、山梨醇等。示例性的液体口服赋形剂包括乙醇、甘油、水等。淀粉、聚乙烯基-吡咯烷酮(PVP)、淀粉羟乙酸钠、微晶纤维素和海藻酸是合适的崩解剂。粘合剂可以包括淀粉和明胶。润滑剂(如果存在的话)可以是硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。如果需要的话,可以给片剂包被物质诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯以延迟在胃肠道中的吸收,或可以包被肠溶包衣。

[1397] 用于口服施用的胶囊剂包括硬和软明胶胶囊剂。为了制备硬明胶胶囊剂,可以将本公开内容的化合物与固体、半固体或液体稀释剂混合。通过将本公开内容的化合物与水、

油诸如花生油或橄榄油、液状石蜡、短链脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯的混合物、聚乙二醇400或丙二醇混合，可以制备软明胶胶囊剂。

[1398] 用于口服施用的液体可以呈混悬液、溶液、乳剂或糖浆剂的形式，或可以低压冻干或呈现为在使用之前用水或其它合适的媒介物重构的干燥产品。这样的液体组合物可以任选地含有：药学上可接受的赋形剂诸如助悬剂(例如，山梨醇、甲基纤维素、海藻酸钠、明胶、羟乙基纤维素、羧甲纤维素、硬脂酸铝凝胶等)；非水性的媒介物，例如，油(例如，扁桃仁油或分级分离的椰子油)、丙二醇、乙醇或水；防腐剂(例如，对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸)；润湿剂诸如卵磷脂；和，如果需要的话，矫味剂或着色剂。

[1399] 本公开内容的活性剂也可以通过非口服途径施用。例如，所述组合物可以配制成用于作为栓剂直肠施用。对于胃肠外应用，包括静脉内、肌肉内、腹膜内或皮下途径，本公开内容的化合物可以提供在缓冲至适当pH和等渗性的无菌水溶液或混悬液中或胃肠外可接受的油中。合适的水性媒介物包括林格氏溶液和等渗氯化钠。这样的形式将以单位剂量形式(诸如安瓿或一次用弃的注射装置)、以多次剂量形式(诸如管形瓶，从其中可以抽取适当的剂量)或以可以用于制备可注射制剂的固体形式或预浓缩物的形式呈现。示例性的输注剂量可以在约1-1000μg/kg/分钟的化合物的范围内，其与药用载体混合从几分钟至几天的时间段。

[1400] 对于局部施用，可以以约0.1％至约10％的药物相对于媒介物的浓度将所述化合物与药用载体混合。另一种施用本公开内容的化合物的模式可以利用贴剂制剂来实现透皮递送。

[1401] 本公开内容的化合物可替换地可以通过吸入、通过鼻或口服途径在本公开内容的方法中施用，例如，在也含有合适载体的喷雾制剂中。

[1402] 现在将参考下面的示例性合成方案(关于它们的一般制备)和后面的具体实施例描述在本公开内容的方法中有用的示例性化合物。技术人员会认识到，为了得到本文中的各种化合物，可以适当地选择起始原料，使得最终期望的取代基在有或没有保护(根据需要)的情况下被携带穿过反应方案以产生期望的产物。可替换地，可能必须或需要在最终期望的取代基的位置采用这样的合适基团：其可以被携带穿过反应方案并在适当时用期望的取代基替换。除非另外指出，变量如上面参考式(I)(以及式(I')、式(II')、式(III')、式(IV')和式(IV'))所定义。可以在熔点和溶剂的回流温度之间、且优选地在0℃和溶剂的回流温度之间执行反应。采用常规加热或微波加热，可以加热反应物。还可以在溶剂的正常回流温度以上在密封的压力容器中进行反应。

[1403] 使用与本公开内容组合的本领域技术人员的知识，可以制备本公开内容的化合物。例如，根据下述方案和实施例可以制备本公开内容的化合物。

[1404] 缩写

[1405] 表1.在本文中使用的缩写和首字母简略词包括以下。

[1406] 表1.

[1407]

术语	首字母简略词/缩写
乙腈	ACN, MeCN
叔丁基氨甲酰基	BOC
二碳酸二叔丁酯	$(Boc)_2O$
苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)-鏻六氟磷酸盐	BOP
1,1'-羰基二咪唑	CDI
硅藻土	Celite®545,
(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐	COMU®
1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯	DBU
亚甲基二氯,二氯甲烷	DCM
偶氮基二甲酸二异丙酯	DIAD
N, *N*-二异丙基乙胺	DIPEA, DIEA, Hunig 氏碱
N,*N*-二甲基甲酰胺	DMF
4-二甲基氨基吡啶	DMAP
二甲亚砜	DMSO
氘代-二甲亚砜	DMSO-d_6
二苯基膦基二茂铁	dppf
二[(2-二苯基膦基)苯基]醚	DPEphos
二-叔丁基膦基二茂铁	dtbpf
1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺	EDCI, EDC, EDAC
电喷射离子化	ESI
乙酸乙酯	EtOAc，或 EA，或 AcOEt
乙醇	EtOH
快速柱色谱法	FCC
2-(1H-9-偶氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵六氟磷酸盐	HATU
乙酸	HOAc, AcOH
1-羟基-7-氮杂苯并三唑	HOAT, HOAt
1-羟基-苯并三唑	HOBt

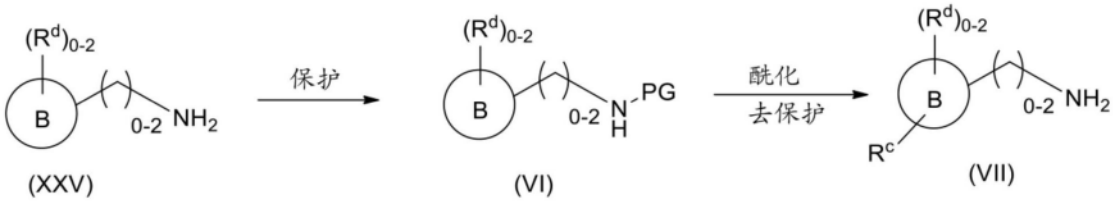
术语	首字母简略词/缩写
高压液相色谱法	HPLC
异丙醇	IPA
氘代甲醇	MeOD-d_4
甲醇	MeOH
甲磺酰氯	MsCl
甲基叔丁基醚	MTBE
甲醇钠	NaOMe
四(三苯基膦)钯(0)	$Pd(PPh_3)_4$
乙酸钯(II)	$Pd(OAc)_2$
[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)	$Pd(dppf)Cl_2$
双(三苯基膦)二氯化钯(II),双(三苯基膦)二氯化钯(II)	$PdCl_2(PPh_3)_2$
三苯基膦	PPh_3
沉淀物	ppt
对甲苯磺酸	*p*-TsOH, PTSA
(苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷子基鏻六氟磷酸盐)	PyBOP
三吡咯烷基溴化鏻六氟磷酸盐	PyBrOP®
室温	rt
超临界流体色谱法	SFC
亚硫酰氯	$SOCl_2$
四丁基氟化铵	TBAF
叔丁基(氯)二甲基硅烷	TBSCl
三乙胺	TEA
三氟乙酸	TFA
三氟乙酸酐	TFAA
四氢呋喃	THF
薄层色谱法	TLC

[1408]

[1409] 制备实施例

[1410] 现在将参考下面的示例性合成方案(关于它们的一般制备)和后面的具体实施例描述在本公开内容的方法中有用的示例性化合物。

[1411] 方案1

[1412] 

(XXV) (VI) (VII)

[1413] 根据方案1,式(VI)的化合物,其中环B是C_{4-10}杂环烷基诸如氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基等;并且PG是合适的氮保护基诸如BOC,是商购可得的或可采用本领域技术人员已知的条件从式(XXV)的化合物合成得到。在有合适的碱诸如TEA、DIPEA等存在下,有或没有试剂诸如DMAP存在下,在合适的溶剂诸如THF、DCM等中,在0℃至25℃的温度,用合适的酰化剂诸如羧酸的酸酐和卤化物诸如乙酸酐、丙酸酐、丙-2-烯酰基氯、C_{1-6}烷基(C=O)Cl等实现式(VI)的杂环烷基化合物的酰化,持续2-6h的时间段。随后使用酸诸如HCl、TFA、对甲苯磺酸在溶剂诸如MeOH、二噁烷或DCM中完成叔丁基氨基甲酸酯(BOC)保护基(PG)的去保护。

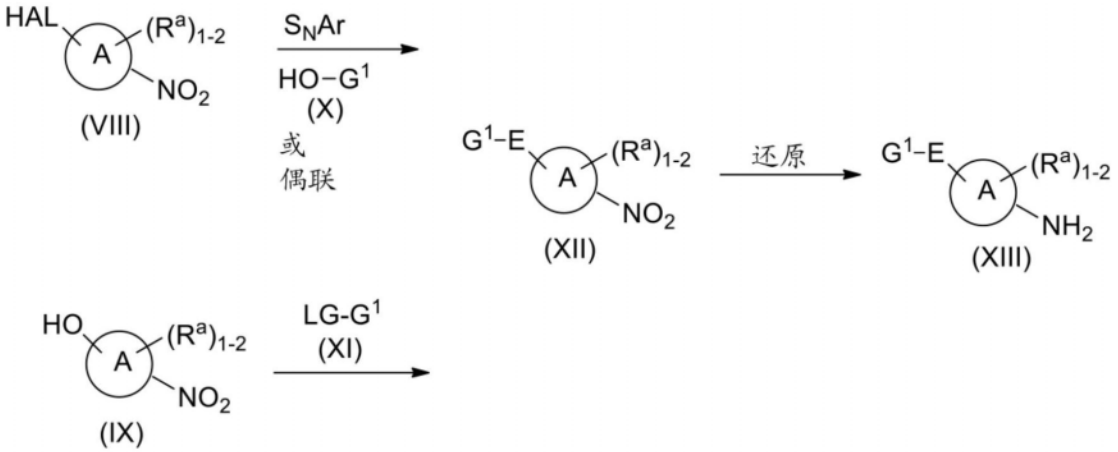
在一个优选的实施方案中，用HCl/MeOH或TFA/DCM完成去保护以提供式(VII)的化合物。

[1414] 在Mitsonobu条件下从式(VI)的化合物(其中环B是C_{5-6}环烷基，并且Y是OH)制备式(VI)的化合物(其中环B是C_{5-6}环烷基，并且Y是NH_2)。在两个步骤中，使式(VI)的化合物(其中Y是OH)与三苯基磷烷、DIAD和邻苯二甲酰亚胺反应，随后在溶剂诸如EtOH中用水合肼肼解，得到式(VI)的化合物，其中环B是C_{5-6}环烷基，PG是BOC，并且Y是NH_2。

[1415] 在溶剂诸如甲苯中，在约100℃的温度，使式(VI)的化合物(其中环B是C_{5-6}环烷基，PG是BOC，并且Y是CO_2H)与叠氮磷酸二苯酯(DPPA)、苯基甲醇和碱诸如TEA反应18-24h的时间段，得到化合物(VI)，其中PG是BOC，并且Y是NH-(C=O)OCH_2苯基。在本领域技术人员已知的条件下，例如，使用(H_2,30psi)使用Pd$(OH)_2$氢化，进行CBz的去保护，得到式(VI)的化合物，其中PG是BOC，并且Y是NH_2。

[1416] 方案2

[1417]



[1418] 根据方案2，在合适的溶剂(诸如DMF、DMA、THF、二噁烷等)中，在芳族亲核取代反应中使可合成得到的或商购可得的式(VIII)的化合物(其中A是苯基或含有一个或两个氮成员的6元杂芳基环，HAL是Br或F，并且R^a独立地是H、卤素和CH_3)与商购可得的或可合成得到的式G^1-OH(X)的醇(其中G^1是苯基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}烷基)、合适的碱(诸如NaH、Na_2CO_3、$NaHCO_3$、K_2CO_3、Cs_2CO_3等)反应，得到式(XII)的化合物，其中E是O。

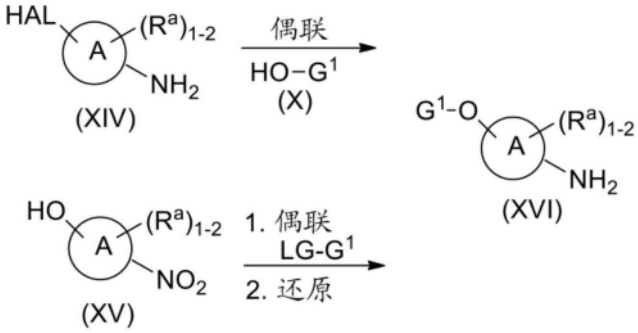
[1419] 在一个替代方法中，在偶联反应中从式(VIII)的化合物(其中HAL是F，并且R^a是OH)制备式(XII)的化合物(其中E是O)。例如，在溶剂诸如DCM等中使式(VIII)的化合物与商购可得的或可合成得到的芳基或杂芳基硼酸或酯诸如苯基硼酸、金属催化剂诸如乙酸铜(II)、碱诸如三甲胺反应约16h的时间段，得到式(XII)的化合物，其中R^a是F且E是O。

[1420] 在合适的溶剂诸如DMF、DMA、THF、二噁烷等中，使式(IX)的化合物(其中R^a是C_{1-6}烷基)与商购可得的或可合成得到的式LG-G^1(XI)的化合物(其中LG是离去基团诸如Cl、Br、I或甲磺酸酯，并且G^1是C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{3-6}杂环烷基)、合适的碱诸如NaH、Na_2CO_3、$NaHCO_3$、K_2CO_3、Cs_2CO_3等反应，得到式(XII)的化合物，其中E是O，并且G^1是C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{3-6}杂环烷基。

[1421] 从式(VII)的化合物(其中HAL是Cl，并且R^a是C_{1-6}烷基)制备式(XII)的化合物，其中环A是吡啶基，E是N-PG，并且G^1是C_{1-6}烷基。例如，在溶剂诸如THF中，使2-氯-4-甲基-5-硝基吡啶与胺诸如丙烷-2-胺反应，随后与DMAP、二碳酸二叔丁酯反应，得到被保护基(BOC)取代的式(XII)的化合物，其中环A是吡啶基，E是N，并且G^1是C_{1-6}烷基。

[1422] 采用本领域技术人员已知的条件，例如，在溶剂诸如EtOH/水中，在有NH_4Cl或浓HCl存在下，在从0℃至25℃的温度，用铁(Fe)还原，将式(XII)的化合物(其中E是O或N-PG，G^1是苯基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、吡啶基)的硝基部分还原2-6h的时间段，得到对应的式(XIII)的苯胺。使用氢化条件，例如，在合适的溶剂诸如THF、MeOH、EtOAc或其混合物中，在有H_2(例如在常压下或在30-50PSI)存在下，在从室温至50℃的温度，与钯催化剂诸如Pd/C、$Pd(OH)_2$、Pt/C等反应，也实现式(VII)的硝基化合物的还原，得到式(XIII)的胺化合物。在合适的溶剂或溶剂混合物诸如丙酮/水中，在从0℃至室温的温度，采用Zn、氯化铵，也实现式(XII)的硝基化合物还原持续约2-6h的时间段，得到式(XIII)的胺化合物。

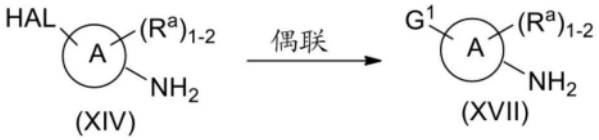
[1423] 方案3

[1424] 

[1425] 根据方案3，在铜催化的交叉偶联反应中使式(XIV)的化合物(其中环A是适当地取代的苯基或含有1-2个氮成员的杂芳基，并且HAL是I、Cl或Br，并且R^a是C_{1-6}烷基)与式G^1-OH的化合物(其中G^1是苯基或含有1-2个氮成员的杂芳基)反应。例如，在合适的溶剂诸如二噁烷、DMSO等中，在约90℃的温度，使式(XV)的化合物诸如2-氯-4-甲基嘧啶-5-胺与式(X)的化合物诸如苯酚、铜催化剂诸如Cu、CuI等、N,N-二甲基甘氨酸、碱诸如K_2CO_3、Cs_2CO_3等反应1-3天的时间段，得到4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-胺。在一个替代方法中，在没有催化剂存在下，采用微波或常规加热，在溶剂诸如DMSO中用碱诸如K_2CO_3执行偶联反应。

[1426] 式(XVI)的化合物也在两个步骤中从式(IX)的化合物制备。在第一步中，与式(IX)的化合物(其中环A是苯基或含有1-2个氮成员的杂芳基环，R^a是C_{1-6}烷基)偶联，与式LG-G^1的化合物(其中LG是Cl，并且G^1是C_{1-6}烷基、苯基或如前面描述的含有1-2个氮成员的6元杂芳基环)反应。在第二步中，采用本领域技术人员已知的条件还原硝基部分，得到式(XVI)的化合物。

[1427] 方案4

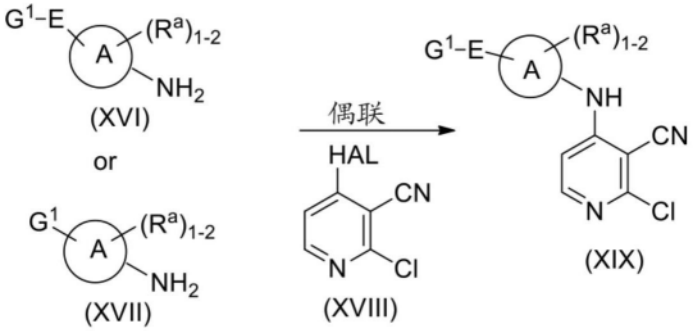
[1428] 

[1429] 根据方案4，使式(XIV)的芳基卤化合物(其中环A是苯基或含有1-2个氮成员的杂芳基环，HAL是Cl、Br，并且R^a是H或C_{1-6}烷基)经历过渡金属催化的交叉偶联反应诸如Suzuki、Negishi和格里尼亚反应。例如，如下使式(XIV)的化合物与商购可得的或可合成得到的烷基或芳基硼酸或酯反应：在有合适的钯催化剂诸如$Pd(PPh_3)_4$、$Pd(OAc)_2$、$Pd(dppf)Cl_2$等、碱诸如Cs_2CO_3、K_2CO_3、Na_2CO_3等存在下，在合适的溶剂诸如ACN、THF、MeOH、EtOH、甲苯、二噁烷、水、或其混合物中，采用常规或微波加热，在从80℃至120℃的温度，持续12至24h的

时间段，得到式(XVII)的化合物，其中G^1是C_{1-6}烷基或苯基。

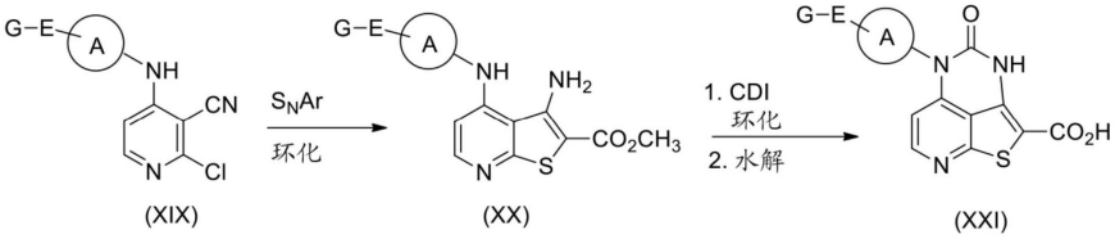
[1430] 以类似的方式，在合适的溶剂诸如THF中，在从-78℃至溶剂的回流温度的温度，在有钯催化剂诸如Pd(dppf)Cl_2·DCM、Pd(dppf)$_2Cl_2$等存在下，使式(XIV)的芳基卤化合物(其中环A是苯基或含有1-2个氮成员的杂芳基环，HAL是Cl、Br，并且R^a是H或C_{1-6}烷基)与格氏试剂诸如诸如异丙基氯化镁、或有机锌试剂诸如异丁基溴化锌(II)、环丁基溴化锌(II)等反应，得到式(XVII)的化合物，其中G^1是C_{1-6}烷基。

[1431] 方案5

[1432] 

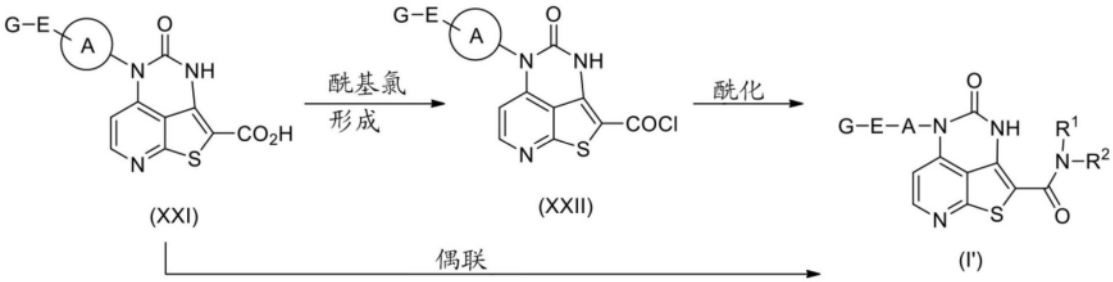
[1433] 根据方案5，如下使式(XVIII)的芳基卤(其中HAL是I、Cl或Br)经历钯催化的与式(XVI)或(XVII)的化合物(其中G^1是苯基和C_{3-6}环烷基，R^a是H或C_{1-6}烷基)的芳基化：在有钯催化剂诸如Pd(OAc)$_2$、Pd$_2$(dba)$_3$等、配体诸如Xantphos、S-Phos、BINAP、DPEPhos、合适的碱诸如NaOtBu、Cs_2CO_3、K_3PO_4等存在下，在合适的溶剂诸如ACN、THF、甲苯、二噁烷等中，采用常规或微波加热，在60-120℃的温度，得到式(XIX)的化合物，其中E是键或O。

[1434] 方案6

[1435] 

[1436] 根据方案6，在碱性条件下在亲核芳族取代反应中使式(XIX)的腈化合物与硫代乙酸乙酯反应，随后闭合环，得到式(XX)的噻吩并吡啶-羧酸酯化合物。在两个步骤中从式(XX)的化合物制备式(XXI)的化合物。在第一步中，如下使式(XX)的化合物与CDI反应：在合适的溶剂诸如1,二噁烷等中；在回流温度；持续12-24h的时间段。在第二步中，在溶剂诸如MeOH等中，在从室温至50℃的温度，用合适的碱诸如NaOH、LiOH等水解酯部分，持续12-24h的时间段，得到式(XXI)的酸化合物。

[1437] 方案7

[1438] 

[1439] 根据方案7,首先将如上所述的式(XXI)的酸化合物转化成式(XXII)的酰基氯化合物。例如,在溶剂诸如甲苯等中用氯化剂诸如亚硫酰氯等处理式(XXI)的化合物,得到式(XXII)的化合物。

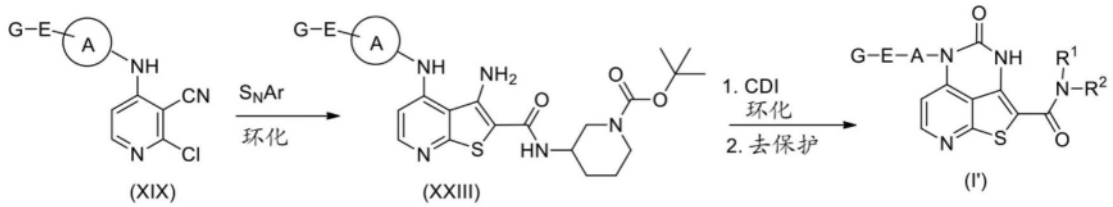
[1440] 通过常规酰胺键形成技术(其是本领域技术人员众所周知的,如在方案5中所示)实现偶联反应。例如,在有过量的叔胺(诸如TEA、吡啶等)存在下,任选地在有合适的催化剂诸如DMAP存在下,在合适的溶剂诸如DCM或THF中,在从室温至溶剂的回流温度的温度,使式(XXI)的酰卤(例如,氯化物)化合物与适当地取代的商购可得的或可合成得到的式(XXV)、(VI)或(VII)的胺反应,得到式(I')的化合物。使用多种其它氨基酸偶联方法来偶联式(XXI)的化合物。在酰胺键形成条件下使适当地取代的商购可得的或可合成得到的式(XXV)、(VI)或(VII)的胺与适当地取代的式(XXI)的酸反应,得到式(I')的化合物。在一个优选的实施方案中,在有脱水剂诸如HOBt/EDAC、HATU、HOAT、T3P®等、适当地选择的碱诸如DIPEA、TEA等存在下,在有机溶剂或其混合物诸如甲苯、乙腈、乙酸乙酯、DMF、THF、二氯甲烷等中,使式(XXV)、(VI)或(VII)的化合物(作为游离碱或作为酸盐)与式(XXI)的酸化合物反应,得到式(I')的化合物。在一个特别优选的实施方案中,所述脱水剂是HATU,并且所述碱是TEA或DIPEA。在式(XXV)、(VI)或(VII)的胺化合物具有叔丁基氨基甲酸酯(BOC)保护基(PG)的情况下,在溶剂诸如MeOH、二噁烷或DCM中使用酸诸如HCl、TFA、对甲苯磺酸完成叔丁基氨基甲酸酯(BOC)保护基(PG)的除去。在一个优选的实施方案中,用HCl/MeOH或TFA/DCM实现去保护。

[1441] 在还原胺化条件下在合适的溶剂诸如DCM、MeOH、THF等中使式(I')的化合物(其中R^2是适当地取代的C_{4-10}杂环烷基)与合适的醛诸如甲醛、低聚甲醛、还原剂诸如$NaBH_4$、$NaBH(OAc)_3$等反应,得到式(I')的化合物,其中R^2是被CH_3取代的C_{4-10}杂环烷基。

[1442] 在前面描述的条件下使式(I')的化合物(其中R^2是C_{4-10}杂环烷基CH_3)与酰化剂诸如羧酸的酸酐和卤化物诸如乙酸酐、丙-2-烯酸丙-2-烯酰基酯、丙酸酐、C_{1-6}烷基(C=O)Cl等反应,得到式(I')的化合物,其中R^2是被(C=O)C_{1-3}烷基和(C=O)C_{1-3}烯基取代的C_{4-10}杂环烷基。

[1443] 在前面描述的酰胺键形成条件下使式(I')的化合物(其中R^2是C_{4-10}杂环烷基)与合适的酸诸如CO_2H-C_{1-6}烷基-N(R^6R^7)、2-(二甲基氨基)乙酸、氰基乙酸、Boc-肌氨酸、2-(叔-丁氧基羰基氨基)乙酸、(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸、丙烯酸等反应,得到式(I')的化合物。在适当时,采用去保护步骤,其采用前面描述的条件。

[1444] 方案8

[1445] 

(XIX) (XXIII) (I')

[1446] 根据方案8,在密闭容器中在高热诸如150℃下在亲核芳族取代反应中使式(XIX)的腈化合物与[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯反应15min至1小时的时间段,随后闭合环,得到式(XXIII)的噻吩并吡啶-羧酰胺化合物。在两个步骤中从式(XXIII)的化合物制备式(I')的化合物。在第一步中,在合适的溶剂诸如二噁烷等中,在回流温度,使式

(XXIII)的化合物与CDI反应12-24h的时间段。在第二步中,在溶剂诸如二噁烷等中,在从室温至40℃的温度,用合适的酸诸如HCl或TFA等进行胺部分的去保护30min至24h的时间段,得到式(I')的胺化合物。

[1447] 使用本领域普通技术人员已知的方法,可以将式(I')的化合物转化成它们的对应盐。例如,在溶剂诸如Et_2O、CH_2Cl_2、THF、MeOH、氯仿或异丙醇中用三氟乙酸、HCl或柠檬酸处理式(I')的胺,得到对应的盐形式。可替代地,作为反相HPLC纯化条件的结果,得到三氟乙酸盐或甲酸盐。通过从极性溶剂(包括极性溶剂的混合物和极性溶剂的水性混合物)或从非极性溶剂(包括非极性溶剂的混合物)重结晶,可以以结晶形式得到式(I')的化合物的药学上可接受的盐的结晶形式。

[1448] 在根据本公开内容的化合物具有至少一个手性中心的情况下,它们可以相应地作为对映异构体存在。在所述化合物具有两个或更多个手性中心的情况下,它们可以另外作为非对映异构体存在。应当理解,所有这样的异构体及其混合物被包括在本公开内容的范围内。

[1449] 通过形式特异性的合成,或通过拆分,可以得到作为单一形式(诸如单一对映异构体)的根据上述方案制备的化合物。根据以上方案制备的化合物可以可替代地作为多种形式的混合物得到,诸如外消旋的(1:1)或非外消旋的(非1:1)混合物。在得到对映异构体的外消旋和非外消旋混合物的情况下,使用本领域普通技术人员已知的常规分离方法,诸如手性色谱法、重结晶、非对映异构的盐形成、衍生化成非对映异构的加合物、生物转化或酶促转化,可以分离单一对映异构体。在得到位置异构体或非对映异构体混合物(在适用时)的情况下,使用常规方法诸如色谱法或结晶,可以分离单一异构体。

[1450] 为了进一步举例说明本公开内容和各个优选的实施方案,提供了以下具体实施例。

[1451] 实施例

[1452] 在得到以下实施例中所述的化合物和对应的分析数据时,遵循以下实验方案和分析方案,除非另外指出。

[1453] 除非另有说明,否则在氮气氛下在室温(rt)磁力地搅拌反应混合物。在将溶液"干燥"的情况下,通常在干燥剂诸如Na_2SO_4或$MgSO_4$上面干燥它们。在将混合物、溶液和萃取物"浓缩"的情况下,通常在减压下在旋转蒸发器上浓缩它们。在Biotage Initiator或CEM(Microwave Reactor)Discover仪器中进行在微波辐射条件下的反应。

[1454] 使用预填充的筒在硅胶(SiO_2)上执行正相硅胶色谱法(FCC)。

[1455] 在以下设备上执行制备型反相高效液相色谱法(RP HPLC):

[1456] 具有Xterra Prep RP18柱(5μM,30×100或50×150mm)或XBridge C18OBD柱(5μM,30×100或50×150mm)的AgilentHPLC,并将5%的ACN在20mM NH_4OH中的溶液中的流动相保持2min,然后是历时15min的5-99%ACN的梯度,然后在99%ACN保持5min,流速为40或80mL/min。

[1457] 或者

[1458] 具有Inertsil ODS-3柱(3μm,30×100mm,T=45℃)的Shimadzu LC-8ASeries HPLC,将5%的ACN在H_2O中的流动相(二者含有0.05%TFA)保持1min,然后是历时6min的5-99%ACN的梯度,然后在99%ACN保持3min,流速为80mL/min。

[1459] 或者

[1460] 具有XBridge C18 OBD柱(5μm,50×100mm)的Shimadzu LC-8A Series HPLC,将5%的ACN在H_2O中的流动相(二者含有0.05%TFA)保持1min,然后是历时14min的5-99%ACN的梯度,然后在99%ACN保持10min,流速为80mL/min。

[1461] 或者

[1462] 具有XBridge C18柱(5μm,100×50mm)的Gilson HPLC,将5-99%的ACN在20mMNH_4OH中的流动相保持10min,然后在99ACN保持2min,流速为80mL/min。

[1463] 质量控制试验包括通过使用XBridge C18(5μm,4.6×250mm)柱的HPLC完成的身份、化学品和放射化学纯度,所述柱用65/35(v/v)的甲醇/5mM乙酸铵的混合物洗脱,流速为1mL/min,配备系列UV(280nm)和γ检测。

[1464] 在Jasco制备型SFC系统、来自Berger仪器的APS 1010系统或SFC-PICLAB-PREP 200(PIC SOLUTION,Avignon,法国)上执行制备型超临界流体高效液相色谱法(SFC)。在100-150巴进行分离,流速范围为40-60mL/min。将柱加热至35-40℃。

[1465] 除非另外指出,否则使用正模式的电喷射电离(ESI)在Agilent series 1100MSD上得到质谱图(MS)。计算的(calcd.)质量对应于准确质量。

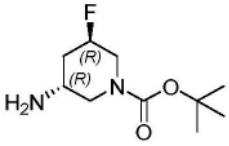
[1466] 在Bruker型DRX波谱仪上得到核磁共振(NMR)波谱。多重态的定义如下:s=单峰,d=双峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰,br=宽峰。应该理解,对于包含可交换的质子的化合物,所述质子在NMR谱上可见或不可见,取决于用于运行NMR谱的溶剂的选择和溶液中的化合物的浓度。

[1467] 使用ChemDraw Ultra 12.0、ChemDraw Ultra 14.0(CambridgeSoft Corp.,Cambridge,MA)或ACD/Name 10.01版(Advanced Chemistry)产生化学名称。

[1468] 指定为R*或S*的化合物是对映异构纯的化合物,其中绝对构型未确定。

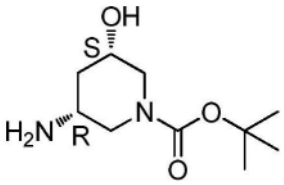
[1469] 手性拆分方法A.将阻转异构体色谱处理以分离两种单独的阻转异构体,其中各种单一阻转异构体任意地标记为*S或*R,以指示所述化合物是未知绝对构型的单一阻转异构体。在确定了单一阻转异构化合物的绝对构型的情况下,将阻转异构体贯穿全文命名为S或R(其中S对应于替代命名aS、S_a或P;并且R对应于替代命名aR、R_a或M)。在手性SFC柱(固定相:Whelk O1(S,S),5μm,250×21.1mm柱)上执行纯化。流动相是:40%CO_2,60%MeOH(0.2%甲酸)。

[1470] 中间体1:(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[1471] 

[1472] 通过缓慢加入DAST(1.2g,7.43mmol),在-78℃使(3R,5S)-3-叠氮基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体2、步骤I)(1.5g,6.19mmol)在DCM中的混合物反应。将反应溶液在-78℃搅拌2h并在室温搅拌16h。将反应物通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液进行淬灭。将有机层分离,用$NaHCO_3$水溶液、水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并浓缩至干燥。将残余物使用与中间体2步骤J类似的条件还原,得到标题化合物(660mg,44%)MS(ESI):$C_{10}H_{19}FN_2O_2$的计算质量,218.1;m/z发现,219.1$[M+H]^+$。

[1473] 中间体2:(3R,5S)-3-氨基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[1474] 

[1475] 步骤A:(2R,4S)-1-苄基-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯。向圆底烧瓶中加入(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯(12g,83mmol)和DCM(150mL)。在室温向反应混合物中加入三乙胺(33.3g,330mmol)和苄基溴(17g,99mmol),然后加热至回流保持16h。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$洗涤,用EtOAc萃取,并经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为无色油的标题化合物(9.2g,42%)。MS(ESI):$C_{10}H_{20}N_2O_3$的计算质量,216.1;m/z发现,217.1$[M+H]^+$。

[1476] 步骤B:(2R,4S)-1-苄基-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-羧酸甲酯。在室温向圆底烧瓶中加入(2R,4S)-1-苄基-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯(9.2g,39mmol)、DCM(200mL)、三乙胺(7.90g,7.82mmol)、TBSCl(7.07g,47.0mmol)和DMAP(48mg,0.39mmol)。将反应混合物加热至回流保持16h,冷却至室温,用饱和$NaHCO_3$洗涤,用EtOAc萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为无色油的标题化合物(13g,40%)。MS(ESI):$C_{19}H_{31}NO_3Si$的计算质量,349.2;m/z发现,350.1$[M+H]^+$。

[1477] 步骤C:((2R,4S)-1-苄基-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)甲醇.在0℃向圆底烧瓶中加入(2R,4S)-1-苄基-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-羧酸甲酯(13g,37mmol)、THF(50mL)和$LiBH_4$(2.0g,93mmol)。使反应物温热至室温并在室温搅拌另外16小时。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$洗涤,用EtOAc萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色油的标题化合物(6g,50%)。MS(ESI):$C_{18}H_{31}NO_2Si$的计算质量,321.2;m/z发现,322.1$[M+H]^+$。

[1478] 步骤D:(3S,5S)-1-苄基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-醇.向圆底烧瓶中加入((2R,4S)-1-苄基-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)甲醇(6.0g,19mmol)、THF(20mL)和三乙胺(5.7mL,28mmol)。将反应混合物冷却至0℃,并向其中加入TFAA(5.9g,28mmol)。将反应混合物温热至室温并在室温反应16h。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$洗涤,用EtOAc萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色油的标题化合物(3g,50%)。MS(ESI):$C_{18}H_{31}NO_2Si$的计算质量,321.2.1;m/z发现,322.0$[M+H]^+$。

[1479] 步骤E:(3S,5S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-醇.向圆底烧瓶中加入(3S,5S)-1-苄基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-醇(3.0g,9.3mmol)、EtOH(20mL)和Pd/C(10%在活性炭上,600mg)。向反应混合物中加入H_2并在室温反应16h。将反应混合物过滤并浓缩至干燥,得到作为黄色油的标题化合物(2.4g,定量)。MS(ESI):$C_{11}H_{25}NO_2Si$的计算质量,231.2;m/z发现,232.2$[M+H]^+$。

[1480] 步骤F:3S,5S)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯。在0℃向圆底烧瓶中加入(3S,5S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-醇(2.4g,10mmol)、DCM(20mL)、三乙胺(2.1g,21mmol)和$(Boc)_20$(2.7g,12mmol),并在室温反应1h。将反应物用饱和$NaHCO_3$淬灭,用EtOAc萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色油的标题化合物(3.3g,96%)。MS(ESI):$C_{16}H_{33}NO_4Si$

的计算质量,331.2;m/z发现,332.1[M+H]$^+$。

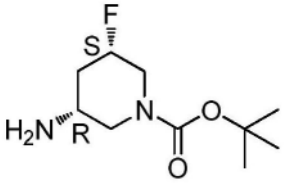
[1481] 步骤G:(3S,5S)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-甲基磺酰氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯。在0℃向圆底烧瓶中加入3S,5S)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.3g,10mmol)、DCM(20mL)、三乙胺(3g,29mmol)和MsCl(1.7g,14.5mmol)。将反应混合物温热至室温并在室温反应2h。将反应物用饱和$NaHCO_3$淬灭,用EtOAc萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为黄色油的标题化合物(4g,98%)。MS(ESI):$C_{17}H_{35}NO_6SSi$的计算质量,409.2;m/z发现,410.1[M+H]$^+$。

[1482] 步骤H:(3R,5S)-3-叠氮基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。在室温向圆底烧瓶中加入(3S,5S)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-甲基磺酰氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.6g,8.8mmol)、DMF(20mL)和NaN_3(1.7g,26mmol)。使反应物在70℃反应72h。将反应物用饱和$NaHCO_3$淬灭,用EtOAc萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色油的标题化合物(3.0g,96%)。

[1483] 步骤I:(3R,5S)-3-叠氮基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯。在0℃向圆底烧瓶中依次加入(3R,5S)-3-叠氮基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.0g,8.4mmol)、THF(10mL)和TBAF(1M溶液,10mL,10mmol)。将反应溶液温热至室温并在室温反应16h。将反应物通过加入水进行淬灭,用EtOAc萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色油的标题化合物(1.4g,69%)。$C_{10}H_{18}N_4O_3$的计算质量,242.1。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.89-3.62(m,3H),3.58-3.31(m,1H),3.08-3.88(m,2H),2.25-2.10(m,1H),1.64-1.51(m,1H),1.42(s,9H)。

[1484] 步骤J:(3R,5S)-3-氨基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯。使(3R,5S)-3-叠氮基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(500mg,2.06mmol)、Pd/C(10%在活性炭上,200mg)和MeOH(5mL)的混合物在H_2下在室温反应16h。将反应混合物过滤并浓缩至干燥。没有进一步纯化(407mg,91%收率)。MS(ESI):$C_{10}H_{20}N_2O_3$的计算质量,216.1;m/z发现,217.0[M+H]$^+$。

[1485] 中间体3:(3R,5S)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[1486] 

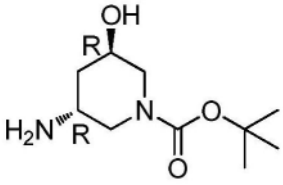
[1487] 步骤A:(3R,5R)-3-叠氮基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯。使用在中间体2的步骤A-I中描述的类似条件,并在步骤A中使用(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯替代(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯,制备标题化合物。

[1488] 步骤B:(3R,5S)-3-叠氮基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯。在-78℃向(3R,5R)-3-叠氮基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.5g,6.2mmol)在无水DCM(50mL)中的溶液中缓慢地加入DAST(1.2g,7.4mmol)。将反应溶液在-78℃搅拌2h并在室温搅拌16h。将反应物通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,并将有机层分离,并用$NaHCO_3$水溶液和水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为无色油的标题化合物(660mg,44%收率)。$C_{10}H_{17}FN_4O_2$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.80(d,J=46.5Hz,1H),4.32-3.95(m,1H),3.95-3.71(m,2H),3.39-2.63(m,2H),2.41-2.12(m,1H),1.86-1.57(m,1H),1.46(s,9H)。

[1489] 步骤C:(3R,5S)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯。向(3R,5S)-3-叠氮基-5-氟哌

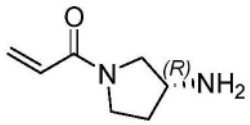
啶-1-羧酸叔丁酯(660mg,2.7mmol)在MeOH(60mL)中的溶液中加入Pd/C(10%的Pd在C上,130mg),并将混合物在H_2下在室温搅拌过夜,然后过滤并浓缩至干燥,得到作为黄色油的标题化合物(450mg,76%收率)。MS(ESI):$C_{10}H_{19}FN_2O_2$的计算质量,218.1;m/z发现,219.1[M+H]$^+$。

[1490] 中间体4:(3R,5R)-3-氨基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[1491] 

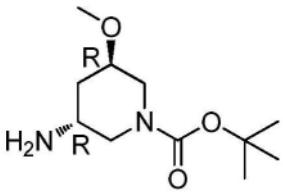
[1492] 使用与中间体2、步骤A-J类似的条件,并在步骤A中使用(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸替代(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{10}H_{20}N_2O_3$的计算质量,216.1;m/z发现,217.1[M+H]$^+$。

[1493] 中间体5:1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮。

[1494] 

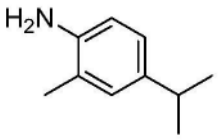
[1495] 将N-[(3R)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(5.0g,27mmol)和DIEA(4.156g,32.21mmol)在DCM(60mL)中的溶液冷却至0℃,并逐份加入丙-2-烯酰氯(2.43g,26.8mmol)和在室温搅拌1h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化以得到纯产物,将其溶解在浓HCl(30mL)和MeOH(30mL)中,并在室温搅拌0.5h。将混合物浓缩至干燥,得到作为黄色油的标题化合物(3.98g,83.9%收率)。MS(ESI):$C_7H_{12}N_2O$的计算质量,140.1;m/z发现,141.1[M+H]$^+$。

[1496] 中间体6:(3R,5R)-3-氨基-5-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[1497] 

[1498] 使用方法2、步骤A-J,并在步骤A中使用(1R,3S)-3-羟基环戊烷甲酸替代(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯,并在步骤J处,首先形成甲酯,随后还原以得到(3R,5R)-3-氨基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{10}H_{20}N_2O_3$的计算质量:216.1;m/z发现,217.1[M+H]$^+$。

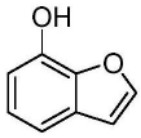
[1499] 中间体7:4-异丙基-2-甲基-苯胺。

[1500] 

[1501] 在-78℃向4-碘-2-甲基-苯胺(4.0g,17mmol)和Pd(dppf)$_2$Cl$_2$(140mg,0.17mmol)在THF(50mL)中的溶液中加入异丙基氯化镁(25.5mL,51.0mmol),并回流反应4h。将反应物用饱和NH_4Cl溶液淬灭,用EtOAc萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为棕色固体的标题化合物(320mg,12%)。MS(ESI):$C_{10}H_{15}N$的计

算质量,149.1;m/z发现,150.0[M+H]$^+$。

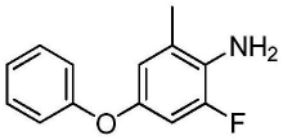
[1502] 中间体8:苯并呋喃-7-醇。

[1503] 

[1504] 步骤A:7-甲氧基苯并呋喃。向圆底烧瓶中加入7-甲氧基-2-苯并呋喃-2-羧酸(5.0g,0.026mol)、铜(0.2g,3mmol)和喹啉(30mL)。将反应混合物回流加热2h。将混合物穿过Celite过滤,并用EtOAc洗涤,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色油的标题化合物(2.45g,64%收率)。MS(ESI):$C_9H_8O_2$的计算质量,148.1;m/z发现,149.0[M+H]$^+$。

[1505] 步骤B:苯并呋喃-7-醇。在0℃向含有7-甲氧基苯并呋喃(2.45g,16.5mmol)和无水DCM(25mL)的圆底烧瓶中小心地加入三溴化硼在DCM中的溶液(1M,33mL)。使反应物温热至室温并在室温搅拌4h。将反应物用水(20mL)淬灭,用Et_2O萃取,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅棕色油的标题化合物(1.23g,55%收率)。MS(ESI):$C_8H_6O_2$的计算质量,134.0.1;m/z发现,135.1[M+H]$^+$。

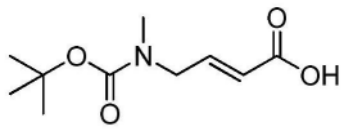
[1506] 中间体9:2-氟-6-甲基-4-苯氧基苯胺。

[1507] 

[1508] 步骤A:4-溴-2-氟-6-甲基苯胺。向圆底烧瓶中加入2-氟-6-甲基苯胺(7g,56mmol)和无水DMF(100mL)。将反应混合物在冰浴中冷却,放在氮气氛下,并用N-溴琥珀酰亚胺(10g,56mmol)处理。使反应物温热至室温,并在室温搅拌10min。将反应混合物倒入稀盐水的水溶液中,并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用稀盐水(3X)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,穿过硅胶垫过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色泡沫的标题化合物(6.84g,60%收率)。MS(ESI):C_7H_7BrFN的计算质量,203.0;m/z发现,204[M+H]$^+$。

[1509] 步骤B:2-氟-6-甲基-4-苯氧基苯胺。将4-溴-2-氟-6-甲基苯胺(4.73g,23mmol)、苯酚(4.4g,48mmol)、1-丁基咪唑(1.4g,11mmol)、CuCl(230mg,2.3mmol)和K_2CO_3(6.5g,47mmol)的混合物脱气并在120℃加热过夜。将混合物冷却至室温。将混合物浓缩并通过使用MeOH/H_2O作为洗脱液的ISCO进行纯化,得到作为棕色油的标题化合物(2.23g,44%)。MS(ESI):$C_{13}H_{12}FNO$的计算质量,217.1;m/z发现,218[M+H]$^+$。

[1510] 中间体10:(E)-4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]丁-2-烯酸。

[1511] 

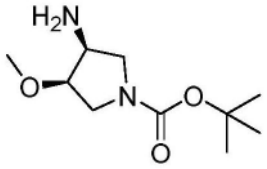
[1512] 步骤A:(E)-4-(甲基氨基)丁-2-烯酸甲酯。在-20℃向(E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(1.79g,10mmol)在THF(3mL)中的溶液中历时30min加入甲胺(0.776g,25.0mmol),然后在-5℃搅拌2h,过滤,并用THF洗涤。将滤液浓缩至干燥,得到作为棕色油的标题化合物(0.96g,74%),将其直接用于下一步。

[1513] 步骤B:(E)-4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]丁-2-烯酸甲酯。向(E)-4-(甲基氨基)丁-2-烯酸甲酯(0.96g,7.4mmol)和Na_2CO_3(1.58g,14.9mmol)在THF(20mL)和H_2O(20mL)中的

溶液中加入Boc_2O(3.24g,14.9mmol),并将混合物在25℃搅拌3h。将混合物用DCM稀释,用盐水洗涤几次,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色液体的标题化合物(0.68g,40%收率)。

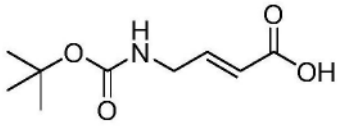
[1514] 步骤C:(E)-4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]丁-2-烯酸。向(E)-4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]丁-2-烯酸甲酯(0.68g,3.0mmol)在THF(15mL)和水(15mL)中的溶液中加入LiOH¤H_2O(0.498g,11.9mmol),并将混合物在室温搅拌12h。将混合物的pH调至约2,用EtOAc萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为浅黄色液体的标题化合物(0.41g,64%收率),将其直接用于下一步。MS(ESI):$C_{11}H_{19}NO_4$的计算质量,229.1;m/z发现,130.0$[M-Boc+H]^+$。

[1515] 中间体11:(3S,4R)-3-氨基-4-甲氧基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。

[1516] 

[1517] 将(3S,4R)-3-氨基-4-羟基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500mg,2.47mmol)、邻苯二甲酸酐(439mg,2.97mmol)、三乙胺(500mg,4.94mmol)和DMAP(60mg,0.49mmol)在THF(20mL)中的混合物回流搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化以得到作为白色固体的中间体。使该物质与Ag_2O(1.142g,4.944mmol)在MeI(10mL)中的溶液反应,回流搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的中间体。将该物质和NH_2NH_2¤H_2O(1mL,85%)在EtOH(5mL)中的溶液回流搅拌2h。将固体滤出并将溶剂除去,得到作为油的标题化合物,将其不经进一步纯化用在下一反应中。

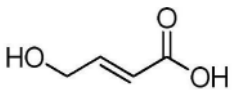
[1518] 中间体12:(E)-4-(叔丁氧基羰基氨基)丁-2-烯酸。

[1519] 

[1520] 步骤A:(E)-4-氨基丁-2-烯酸。向圆底烧瓶中加入(E)-4-溴丁-2-烯酸(1g,6mmol)和氨水(10mL),并在室温搅拌7h。将混合物浓缩至干燥,得到标题化合物(0.61g,100%),将其不经纯化用于下一步。

[1521] 步骤B:(E)-4-(叔丁氧基羰基氨基)丁-2-烯酸。向含有(E)-4-氨基丁-2-烯酸(0.61g,6mmol)、Na_2CO_3(1.3g,12mmol)、THF(15mL)和H_2O(15mL)的溶液的圆底烧瓶中加入Boc_2O(2.6g,12mmol)。将反应混合物在25℃搅拌15h。然后将混合物用EtOAc萃取,并用1M HCl将水层的pH调至2。将酸性的水层用EtOAc萃取,用盐水(3X)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为白色固体的标题化合物(0.24g,20%收率)。MS(ESI):$C_9H_{15}NO_4$的计算质量;201.1;m/z发现,102$[M-Boc+H]^+$。

[1522] 中间体13:(E)-4-羟基丁-2-烯酸。

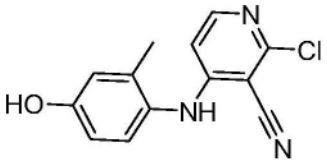
[1523] 

[1524] 步骤A:(E)-4-溴丁-2-烯酸乙酯.向含有(2E)-丁-2-烯酸乙酯(10.9g,87.6mmol)

和CCl_4(100mL)的圆底烧瓶中加入NBS(17g,96mmol)和AIBN(4.3g,26mmol)。将反应混合物在80℃搅拌12h。将反应混合物用DCM稀释,并用饱和$NaHCO_3$、水和盐水萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并蒸发至干燥,得到作为油的标题化合物(7.5g,44%收率)。

[1525] 步骤B:(E)-4-羟基丁-2-烯酸.向圆底烧瓶中加入(E)-4-溴丁-2-烯酸乙酯(2g,10mmol)、KOH(1.2g,21mmol)和水(10mL)。将反应混合物在100℃搅拌2h,然后用1M HCl酸化,并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,并浓缩至干燥,得到作为棕色油的标题化合物(560mg,53%收率)。

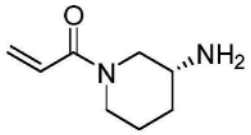
[1526] 中间体14:2-氯-4-(4-羟基-2-甲基苯胺基)吡啶-3-甲腈。

[1527] 

[1528] 步骤A:2-氯-4-(4-甲氧基-2-甲基苯胺基)吡啶-3-甲腈.向圆底烧瓶中加入2-氯-4-碘吡啶-3-甲腈(1.7g,6.4mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯胺(880mg,6.4mmol)、DPEPhos[双(2-二苯基膦基苯基)醚](690mg,1.3mmol)、乙酸钯(II)(145mg,0.646mmol)、K_3PO_4(3.7g,0.017mmol)和二噁烷(15mL)。将反应混合物脱气并在120℃加热过夜。将混合物冷却至室温,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为棕色固体的标题化合物(1.1g,63%收率)。MS(ESI):$C_{14}H_{12}ClN_3O$的计算质量,273.1;m/z发现,274$[M+H]^+$。

[1529] 步骤B:2-氯-4-(4-羟基-2-甲基苯胺基)吡啶-3-甲腈。在0℃向含有2-氯-4-(4-甲氧基-2-甲基苯胺基)吡啶-3-甲腈(1.1g,4mmol)在无水DCM(15mL)中的溶液的圆底烧瓶中小心地加入三溴化硼在DCM中的溶液(1M,4mL,4mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h。将反应物用水(20mL)淬灭,用乙醚萃取,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(900mg,86%收率)。MS(ESI):$C_{13}H_{10}ClN_3O$的计算质量,259.1;m/z发现,260.0$[M+H]^+$。

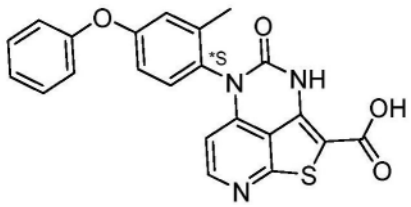
[1530] 中间体15:1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮。

[1531] 

[1532] 步骤A:(R)-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯.向N-[(3R)-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(2g,10mmol)在DCM(30mL)中的溶液中加入三乙胺(5g,50mmol),并将反应混合物冷却至0℃。缓慢地加入丙-2-烯酰氯(2.7g,30mmol),并在室温搅拌过夜。将反应物用H_2O和DCM萃取,将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并浓缩至干燥。将粗产物不经进一步纯化用在下一步中。

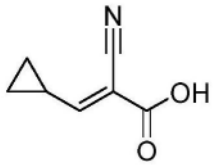
[1533] 步骤B:1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮。将(R)-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(来自步骤A)溶解在MeOH中并浓缩至干燥。加入浓HCl水溶液,并将混合物在室温搅拌2h。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物直接用在下一步中。MS(ESI):$C_8H_{14}N_2O$的计算质量,154.1;m/z发现,155.1$[M+H]^+$。

[1534] 中间体16:5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。

[1535] 

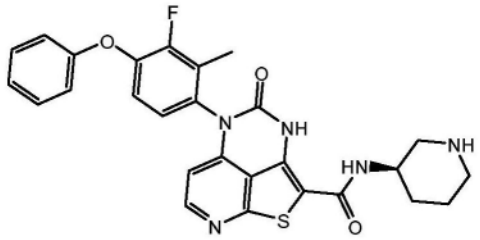
[1536] 使用实施例1的方法1、步骤A-F(包括手性拆分步骤A以得到*S阻转异构体),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{15}N_3O_4S$的计算质量,417.1;m/z发现,418.2$[M+H]^+$。

[1537] 中间体17:(E)-2-氰基-3-环丙基丙-2-烯酸。

[1538] 

[1539] 在N_2下在配有搅拌棒的50mL圆底烧瓶中将氰基乙酸(1.34g,15.7mmol)、环丙烷甲醛(1.0mL,13mmol)、NH_4OAc(101mg,1.31mmol)和HOAc(10mL)的溶液在设定在110℃的沙浴中温热。进行反应,直到LCMS和TLC表明反应已经结束。将反应混合物浓缩至干燥,并将水(20mL)加入白色固体。将该混合物浓缩至干燥并重复另外一次。加入水,并将沉淀物滤出,得到作为白色固体的标题化合物(1.3g,72%收率)。MS(ESI):$C_7H_7NO_2$的计算质量,137.0;m/z发现,138.0$[M+H]^+$。

[1540] 中间体18:(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1541] 

[1542] 步骤A:2-溴-3-氟-1-硝基-4-苯氧基苯。向2-溴-3,4-二氟-1-硝基苯(15.8g,66.4mmol)和碳酸钾(18.3g,132.8mmol)在DMF(50mL)中的混合物中加入苯酚(6.25g,66.4mmol),随后在80℃搅拌过夜。通过将水加入反应混合物并过滤以分离黄色固体,收集标题化合物(18g,87%)。

[1543] 步骤B:2-氟-3-甲基-4-硝基-1-苯氧基苯。在40℃将2M的二甲基锌在甲苯中的溶液(80.1mL,96.1mmol)缓慢地加入2-溴-3-氟-1-硝基-4-苯氧基苯(10g,32.0mmol)和(二苯基膦二茂铁基)-二氯化钯-二氯甲烷复合物(1.33g,1.60mmol)在二噁烷(200mL)中的混合物中。将混合物在55℃搅拌2小时。冷却至室温以后,缓慢地加入甲醇,随后加入饱和氯化铵溶液。将得到的混合物萃取进乙酸乙酯中。将有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗制的油通过硅胶上的快速色谱法(PE/乙酸乙酯,9/1)纯化,得到作为黄色固体的粗制物,将其在不确定收率的情况下用于下一步。

[1544] 步骤C:3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯胺。在室温将铁粉(4.5g,80.6mmol)和NH_4Cl(4.5g,84.1mmol)逐份加入2-氟-3-甲基-4-硝基-1-苯氧基苯(来自步骤B的产物)在EtOH(60mL)和H_2O(20mL)中的溶液中。将得到的棕色混悬液回流搅拌2小时。将反应混合物用水

淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,随后通过快速色谱法(硅胶,PE/乙酸乙酯,10/1)纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(2.42g,35%)MS(ESI):$C_{13}H_{12}FNO$的计算质量,217.1;m/z发现,217.9$[M+H]^+$。

[1545] 步骤D:2-氯-4-((3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)氨基)烟腈。将3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯胺(2.4g,11.0mmol)、2-氯-4-碘烟腈(2.9g,11.0mmol)、DPEPhos(1.19g,2.2mmol)、$Pd(AcO)_2$(247.5mg,1.1mmol)、K_3PO_4(4.68g,22.1mmol)在二噁烷(50mL)中的混合物在N_2下回流加热4小时,然后浓缩并通过快速色谱法(硅胶,PE/乙酸乙酯,10/1)纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(3.9g,99.8%)。MS(ESI):$C_{19}H_{13}ClFN_3O$的计算质量,353.1;m/z发现,354.0$[M+H]^+$。

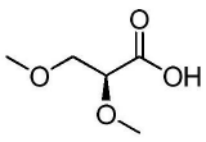
[1546] 步骤E:3-氨基-4-((3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯。将2-氯-4-((3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)氨基)烟腈(3.9g,11.0mmol)、2-巯基乙酸甲酯(2.3g,22.0mmol)和NaOMe(1.17g,22.0mmol)在MeOH(30mL)中的混合物回流搅拌16小时。将沉淀物通过过滤进行收集,在真空下干燥,不经纯化得到标题化合物(3.2g,69%)。MS(ESI):$C_{22}H_{18}FN_3O_3S$的计算质量,423.1;m/z发现,524.0$[M+H]^+$。

[1547] 步骤F:5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯。在室温将CDI(4.9g,30.2mmol)和Et_3N(0.5mL)加入3-氨基-4-((3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(3.2g,7.56mmol)在1,4-二噁烷(25mL)中的混悬液中。将混合物回流搅拌3小时,然后浓缩,并用MeOH洗涤,得到作为黄色固体的标题化合物(3.0g,99%)。MS(ESI):$C_{23}H_{16}FN_3O_4S$的计算质量,449.4;m/z发现,449.9$[M+H]^+$。

[1548] 步骤G:5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。向5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(3.0g,6.68mmol)在MeOH/THF/H_2O(30/30/25mL)中的混合物中加入$LiOH.H_2O$(1.4g,33.4mmol)并在60℃搅拌过夜。将溶剂除去并用1N HCl酸化。通过过滤收集标题化合物,得到黄褐色固体(2.6g,90%)。MS(ESI):$C_{22}H_{14}FN_3O_4S$的计算质量,435.4;m/z发现,435.9$[M+H]^+$。

[1549] 步骤H:(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将化合物5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(650mg,1.49mmol)、(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(598.03mg,2.99mmol)、Et_3N(301.6mg,2.99mmol)和HATU(1.13g,2.99mmol)在DMF(5mL)中的混合物在室温搅拌3小时。加入水,并将沉淀物通过过滤进行分离以得到淡黄色固体。将固体溶解在MeOH(8mL)中并使用HCl(8mL)酸化。将得到的混合物加热至50℃并搅拌30min,然后将溶剂除去,不经进一步纯化得到作为黄色固体的标题化合物(680mg,82%)。MS(ESI):$C_{27}H_{24}FN_5O_3S$的计算质量,517.2;m/z发现,518.0$[M+H]^+$。

[1550] 中间体19:(S)-2,3-二甲氧基丙酸。

[1551] 

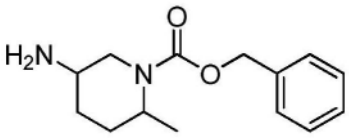
[1552] 步骤A:(S)-2-羟基-3-甲氧基丙酸甲酯。在室温向(S)-氧杂环丙烷-2-羧酸甲酯

(1g,9.80mmol)在甲醇(0.48mL)中的溶液中加入三氟甲磺酸镁(790mg,2.45mmol),并温热至40℃保持16小时。过滤并用DCM冲洗,随后浓缩以得到作为无色油的标题化合物(1.0g,76%收率)。

[1553] 步骤B:(S)-2,3-二甲氧基丙酸甲酯。在室温将(S)-2-羟基-3-甲氧基丙酸甲酯(900mg,6.7mmol)在DCM(10mL)中的混合物用碘代甲烷(1.90g,13.4mmol)和氧化银(2.32g,10mmol)处理。将混合物温热至40℃保持16小时。过滤并用DCM冲洗,随后浓缩得到作为无色油的标题化合物(400mg,2.7mmol,40%收率)。

[1554] 步骤C:(S)-2,3-二甲氧基丙酸。将(S)-2,3-二甲氧基丙酸甲酯(400mg,2.7mmol)和氢氧化锂水合物(454mg,11mmol)在DME(4mL)和水(1mL)中的混合物在室温搅拌16小时。将pH调至<7,用DCM萃取,并浓缩,不经进一步纯化或收率确定得到作为无色油的标题化合物。

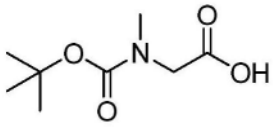
[1555] 中间体20:5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯。

[1556] 

[1557] 步骤A:5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯。向(6-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(900mg,4.2mmol)在DCM中的混合物中加入三乙胺(848mg,8.4mmol)和苯甲酰氯(1.07g,6.3mmol),将其在室温搅拌2小时。将粗制反应混合物浓缩,不经进一步纯化得到标题化合物(900mg,61%收率)。MS(ESI):$C_{19}H_{28}N_2O_4$的计算质量,348.2;m/z发现,349.1$[M+H]^+$。

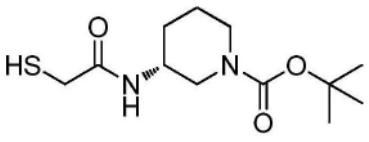
[1558] 步骤B:5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯。将5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(900mg,2.58mmol)在甲醇(5mL)中的混合物加入1M的HCl在甲醇中的溶液(5mL)。将混合物在室温搅拌2h。将粗制反应混合物浓缩,不经进一步纯化得到标题化合物(600mg,94%收率)。MS(ESI):$C_{14}H_{19}NO_2$的计算质量,233.1;m/z发现,234.0$[M+H]^+$。

[1559] 中间体21:2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]乙酸。

[1560] 

[1561] 在0℃将氢化钠(6.85g,171mmol)加入(叔丁氧基羰基)甘氨酸(10g,57.1mmol)和碘代甲烷(75g,528mmol)在THF(600mL)中的混合物中。将混合物缓慢地温热至室温过夜。加入水(300mL)并萃取进乙酸乙酯(2×500mL)中。将水层用1M HCl酸化至pH 3,用乙酸乙酯(2×500mL)萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(500mL)萃取,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩,得到作为油的标题化合物(10g,91%)。

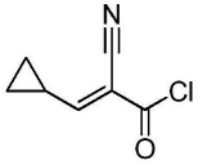
[1562] 中间体22:(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[1563] 

[1564] 给20mL微波瓶装入(R)-1-boc-3-氨基哌啶(5.0g,25mmol)。将瓶密封,抽真空,并

用氩气回充3次。经由注射器一次性加入2-巯基乙酸甲酯(6.7mL,170mmol)并在油浴中加热至150℃。1小时35分钟以后,将混合物冷却至室温,并通过快速柱色谱法纯化,得到无色油(6.15g.90%)。

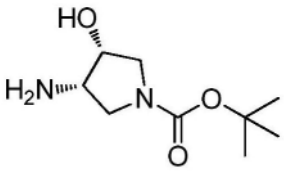
[1565] 中间体23:(E)-2-氰基-3-环丙基丙-2-烯酰氯。

[1566] 

[1567] 步骤A:(E)-2-氰基-3-环丙基丙烯酸。将氰基乙酸(1.34g,15.7mmol)、环丙烷羧基醛(1.0mL,13mmol)、乙酸铵(101mg,13.1mmol)组合在乙酸(10ml)中,并在设定在110℃的沙浴中温热2小时。将反应混合物浓缩成固体并悬浮于水(20mL)中。将标题化合物通过过滤进行分离并在真空下干燥,得到作为白色固体的标题化合物(1.3g,72%)。

[1568] 步骤B:(E)-2-氰基-3-环丙基丙-2-烯酰氯。向(E)-2-氰基-3-环丙基丙烯酸(72.3mg,0.527mmol)在$CDCl_3$(5.2mL)中的混悬液中加入1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺(0.084mL,1.01g/mL,0.635mmol)。将得到的澄清无色溶液混合5分钟,然后直接用在后续反应中。

[1569] 中间体24:(3S,4R)-3-氨基-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。

[1570] 

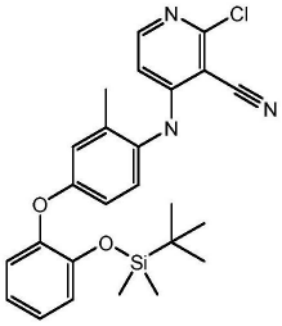
[1571] 步骤A:(3S,4R)-3-叠氮基-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。在0℃将甲磺酰氯(11.66g,101.8mmol)在DCM中的溶液逐滴加入(3R,4R)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-4-羟基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(26.9g,84.8mmol)和三乙胺(16.6mL,119mmol)在DCM中的混合物中。将反应混合物在室温搅拌1.5h。将反应混合物溶解于水中,并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并浓缩至干燥。将残余物和叠氮化钠(11.2g,170mmol)在DMF中的溶液在120℃加热13h。将反应混合物倒入水中并将混合物用甲苯萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到标题化合物(13.5g,47%)。

[1572] 步骤B:(3S,4R)-3-氨基-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯.将(3S,4R)-3-叠氮基-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(13.5g,39.4mmol)和Pd/C(10%在碳上,400mg,0.376mmol)在乙醇(150mL)中的溶液在H_2气下氢化2小时。将反应混合物在Celite上过滤并浓缩至干燥,得到标题化合物(12.36g,99.08%收率)。

[1573] 步骤C:(3S,4R)-3-氨基-4-羟基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯.向(3S,4R)-3-氨基-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(12.15g,38.39mmol)在THF中的溶液中加入TBAF(52.2mL,52.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h。将反应混合物浓缩至干燥,并加入水。将混合物用乙酸乙酯萃取并将有机层用水和盐水洗涤几次。将水层用氯仿萃取几次。将NaCl加入水层,并将它再次用氯仿萃取。将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥,过

滤，并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化，得到标题化合物(7.8g,100％收率)。

[1574] 中间体25:4-((4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯氧基)-2-甲基苯基)氨基)-2-氯烟腈。

[1575] 

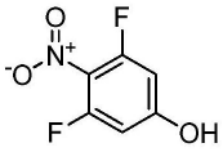
[1576] 步骤A:2-(3-甲基-4-硝基苯氧基)苯酚。使用焦儿茶酚，以与中间体27、步骤A类似的方式制备标题化合物。

[1577] 步骤B:叔丁基二甲基(2-(3-甲基-4-硝基苯氧基)苯氧基)硅烷。

[1578] 向2-(3-甲基-4-硝基苯氧基)苯酚(4.90g,20mmol)在DCM(40mL)中的溶液中加入Et_3N(3.03g,30mmol)和TBSCl(3.31g,22mmol)，并在室温搅拌3小时。将反应混合物在DCM和饱和NH_4Cl水溶液之间分配。将有机层收集、浓缩并通过快速色谱法(用PE/EA洗脱)纯化，得到标题化合物(4.10g,57％收率)

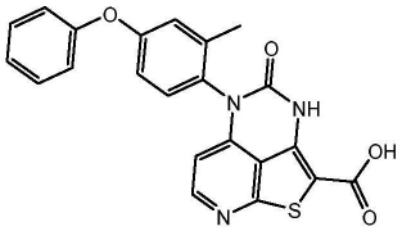
[1579] 步骤C:4-((4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯氧基)-2-甲基苯基)氨基)-2-氯烟腈。以与中间体27、步骤B-C类似的方式，在步骤B中使用叔丁基二甲基(2-(3-甲基-4-硝基苯氧基)苯氧基)硅烷，制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{28}ClN_3O_2Si$的计算质量:465.2;m/z发现，466.0[M+H]+。

[1580] 中间体26:3,5-二氟-4-硝基苯酚。

[1581] 

[1582] 向3,5-二氟苯酚(20.45g,157.2mmol)在DCM(225mL)中的溶液中历时10分钟逐滴加入发烟硝酸(>90％,7.86mL,157mmol)。将得到的橙色溶液在冰浴中搅拌50min。将混合物倒入水(200mL)中并分离各相。将水相用DCM(50mL)和EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥，过滤，并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(11.24g,40.8％收率)。MS(ESI):$C_6H_3F_2NO_3$的计算质量，175.0;m/z发现，174[M-H]$^-$。

[1583] 中间体27:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。

[1584] 

[1585] 步骤A:2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯.向圆底烧瓶中加入苯酚(42.5g,452mmol)、K_2CO_3(125g,905mmol)和DMF(500mL)。向反应混合物中加入5-氟-2-硝基甲苯(70.2g,452mmol),并将反应物在N_2下在80℃搅拌16h。将反应物用饱和NH_4Cl稀释,并用MTBE(3×400mL)萃取。将有机层合并经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为棕色油的标题化合物(100g,92%收率)。

[1586] 步骤B:2-甲基-4-苯氧基苯胺。向2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯(100g,436mmol)在EtOH/H_2O(3:1比率,2000mL)中的溶液中依次加入NH_4Cl(117g,2180mmol)和Fe(97g,1700mmol)。将反应混合物加热至回流保持2h,然后将反应物冷却至25℃并浓缩至干燥。向残余物中加入水和EtOAc,并将有机层分离,用饱和$NaHCO_3$和饱和盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到标题化合物(82g,90%收率)。

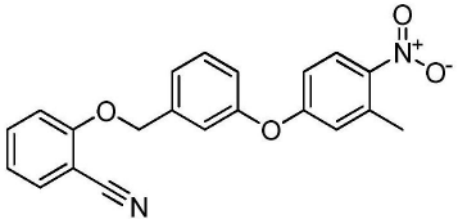
[1587] 步骤C:2-氯-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈。在N_2气氛下向圆底烧瓶中加入2-甲基-4-苯氧基苯胺(30g,150mmol)、2-氯-4-碘吡啶-3-甲腈(51.6g,195mmol)和二噁烷(200mL),随后加入双(2-二苯基膦基苯基)醚(DPEphos)(16g,30mmol)、$Pd(OAc)_2$(3.36g,15mmol)和K_3PO_4(89g,420mmol)。将反应混合物在100℃搅拌过夜。将反应混合物过滤并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(32g,63%收率)。

[1588] 步骤D:3-氨基-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯。向圆底烧瓶中加入2-氯-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈(36g,107mmol)在MeOH(150mL)中的溶液。向该溶液中加入NaOMe(14.5g,268mmol)在MeOH(30mL)中的溶液,随后加入2-硫烷基乙酸甲酯(23g,217mmol)。将反应混合物回流过夜。将反应混合物冷却,并将黄色沉淀物滤出,用MeOH洗涤,并干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(30g,75%收率)。

[1589] 步骤E:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯。向圆底烧瓶中加入3-氨基-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(30.6g,75.5mmol)、羰基二咪唑(49g,300mmol)和1,4-二噁烷(500ml)。将反应物回流搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩至干燥,并向残余物中加入MeOH(200mL),并将形成的沉淀物滤出和干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(28.1g,86%)。

[1590] 步骤F:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸.向圆底烧瓶中加入5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(9.2g,21mmol)、氢氧化锂(4.47g,106mmol)、THF(200mL)、MeOH(200mL)和水(50mL)。将反应混合物在50℃搅拌15h。将混合物浓缩至干燥并用H_2O稀释。用1M HCl将pH调至2,并将沉淀物过滤和干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(8.1g,91%收率)。MS(ESI):$C_{22}H_{15}N_3O_4S$的计算质量,417.1;m/z发现,418.1$[M+H]^+$。

[1591] 中间体28:2-((3-(3-甲基-4-硝基苯氧基)苄基)氧基)苄腈

[1592] 

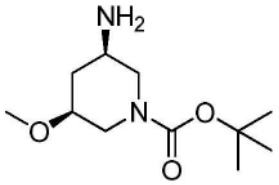
[1593] 步骤A:3-(3-甲基-4-硝基苯氧基)苯甲醛。在氩气氛下在室温将4-氟-2-甲基-1-硝基苯(13mL,106.6mmol)、3-羟基苯甲醛(19.8mL,162mmol)和K_2CO_3(30.1g,217.9mmol)溶

解在DMF(123mL)中。在N_2下将混合物在沙浴中在110℃温热5小时。冷却,过滤并萃取进乙醚中,从盐水溶液分离。通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/己烷类,随后DCM/甲醇)纯化标题化合物(9.83g,36%)MS(ESI):$C_{14}H_{11}NO_4$的计算质量,257.1;m/z发现,258.0$[M+H]^+$。

[1594] 步骤B:(3-(3-甲基-4-硝基苯氧基)苯基)甲醇。向含有3-(3-甲基-4-硝基苯氧基)苯甲醛(13g,50.5mmol)的闪烁瓶中加入搅拌棒,并将容器用N_2净化。经由注射器式滤器加入无水MeOH(125mL,经热3A分子筛干燥),并将混悬液冷却至-10℃。在混合下一次性加入硼氢化钠(1.1g,29mmol),并使反应物历时30min温热至室温。通过从饱和NH_4Cl水溶液中萃取进乙酸乙酯中,随后经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩,分离标题化合物(8.66g,66%)。$C_{14}H_{13}NO_4$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4):δ8.08-8.01(m,1H),7.46-7.37(m,1H),7.26-7.20(m,1H),7.14-7.08(m,1H),7.04-6.97(m,1H),6.97-6.92(m,1H),6.92-6.87(m,1H),4.62(s,2H),2.55(s,3H)。

[1595] 步骤C:2-((3-(3-甲基-4-硝基苯氧基)苄基)氧基)苄腈。在N_2气氛下将(3-(3-甲基-4-硝基苯氧基)苯基)甲醇(8.13g,31.4mmol)、三苯基膦(9.97g,37.6mmol)和DIAD(6.5mL,31.4mmol)溶解在无水THF(118mL)中。将混悬液冷却至-10℃并在混合下一次性加入2-羟基苄腈(4.5g,37.6mmol)。使反应物温热至室温,随后加热至80℃保持3小时,在40℃保持33小时和在80℃保持1.5小时。在硅胶上浓缩粗制反应混合物,并在烧结玻璃漏斗中穿过硅胶塞用乙酸乙酯/己烷类(4/1)洗脱,得到标题化合物.(8.65g,77%)MS(ESI):$C_{21}H_{16}N_2O_4$的计算质量,360.1;m/z发现,361.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4):δ8.02(d,J=9.0Hz,1H),7.68-7.55(m,2H),7.53-7.41(m,1H),7.41-7.29(m,1H),7.29-7.14(m,2H),7.14-7.01(m,2H),6.99-6.85(m,2H),5.27(s,2H),2.53(s,3H)。

[1596] 中间体29:(3R,5S)-3-氨基-5-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯。

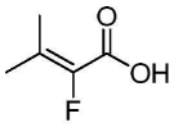
[1597] 

[1598] 步骤A:(3R,5S)-3-叠氮基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯。使用关于中间体2、步骤A-J的方法制备标题化合物。$C_{10}H_{18}N_4O_3$的计算质量,242.1.1;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ3.85-3.68(m,3H),3.60-3.49(m,1H),3.16-3.00(m,2H),2.38-2.07(m,3H),1.65-1.59(m,1H),1.44(s,9H)。

[1599] 步骤B:(3R,5S)-3-叠氮基-5-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯。使(3R,5S)-3-叠氮基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(200mg,0.83mmol)和Ag_2O(152mg,1.24mmol)在CH_3I(4mL)中的溶液在60℃反应16h,过滤,并浓缩至干燥,得到作为无色油的标题化合物(200mg,95%)。$C_{11}H_{20}N_4O_3$的计算质量,256.2;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.39-4.00(m,3H),3.37(s,3H),3.36-3.29(m,1H),3.24-3.15(m,1H),2.68-2.31(m,3H),1.44(s,9H),1.37-1.29(m,1H)。

[1600] 步骤C:(3R,5S)-3-氨基-5-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯。使(3R,5S)-3-叠氮基-5-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(200mg,0.78mmol)和Pd/C(10%在碳上,20mg)在MeOH(10mL)中的溶液在H_2下在室温反应16h。将反应混合物过滤并浓缩至干燥,得到标题化合物(170mg,95%),将其不经纯化用于下一步。MS(ESI):$C_{11}H_{22}N_2O_3$的计算质量,230.30;m/z发现,231.1$[M+H]^+$。

[1601] 中间体30:2-氟-3-甲基丁-2-烯酸。

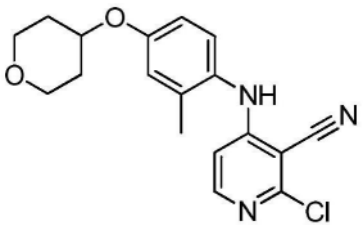
[1602] 

[1603] 步骤A:2-二乙氧基磷酰基-2-氟乙酸乙酯。将2-溴2-氟乙酸乙酯(5.0g,27mmol)加入亚磷酸三乙酯(13mL)中并在130℃加热23h。将得到的混合物在低压(1.4毫巴,75-110℃)下蒸馏,得到作为微黄色油的标题化合物(6.0g,92%)。

[1604] 步骤B:2-氟-3-甲基丁-2-烯酸乙酯。向用N_2净化过的干燥250mL 2-颈圆底烧瓶中加入2-二乙氧基磷酰基-2-氟乙酸乙酯(500mg,2.07mmol)。加入无水THF(20mL),并将反应混合物冷却至-70℃,然后逐滴加入BuLi(2.5M在己烷中的溶液,1mL)。将反应混合物在-70℃搅拌2h,然后加入丙酮(1mL),并将反应物温热至室温并搅拌过夜。将反应物通过加入NH_4Cl溶液进行淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并浓缩至干燥,得到作为黄色油的标题化合物(266mg,88.1%收率)。

[1605] 步骤C:2-氟-3-甲基丁-2-烯酸。向2-氟-3-甲基丁-2-烯酸乙酯(266mg,1.82mmol)在二噁烷(5mL)和水(5mL)中的溶液中加入NaOH(291.3mg,7.281mmol),并在60℃搅拌10min。将混合物用2M HCl酸化至pH 2,并用DCM萃取。将有机相用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,并浓缩至干燥,得到作为黄色油的标题化合物(181mg,84%)。

[1606] 中间体31:2-氯-4-(2-甲基-4-四氢吡喃-4-基氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈。

[1607] 

[1608] 步骤A:甲磺酸四氢-2H-吡喃-4-基酯。在0℃向四氢-2H-吡喃-4-醇(2g,20mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入DIEA(3g,23.5mmol)和甲磺酰氯(2.46g,21.5mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1小时,然后在室温搅拌1.5小时。将混合物倒入水中,萃取进DCM中。将有机层分离,用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到标题化合物(3.72mg,定量)。

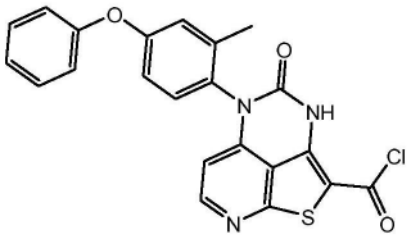
[1609] 步骤B:4-(3-甲基-4-硝基苯氧基)四氢-2H-吡喃。将甲磺酸四氢-2H-吡喃-4-基酯(3.53g,19.6mmol)溶解在DMF(40mL)中,随后加入Cs_2CO_3(9.57g,29.4mmol)和3-甲基-4-硝基苯酚(3g,19.6mmol)。将混合物在120℃加热3h,然后冷却至室温,并用水稀释并萃取进EA。将合并的有机层用盐水洗涤并浓缩,然后通过色谱法用DCM/MeOH纯化以得到作为白色固体的目标化合物(2.87g,62%)MS(ESI):$C_{12}H_{15}NO_4$的计算质量,237.1;m/z发现,238.3$[M+H]^+$。

[1610] 步骤C:2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯胺.在氢气正压下将4-(3-甲基-4-硝基苯氧基)四氢-2H-吡喃(1.1g,4.6mmol)用在甲醇(20mL)中的炭载钯(25mg,0.2mmol)在室温处理18小时。穿过Celite垫过滤并浓缩以得到棕色固体以后,分离标题化合物(0.81g,84%)MS(ESI):$C_{12}H_{17}NO_2$的计算质量,207.1;m/z发现,208.1$[M+H]^+$。

[1611] 步骤D:2-氯-4-(2-甲基-4-四氢吡喃-4-基氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈。将2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯胺(0.81g,3.9mmol)、2-氯-4-碘烟腈(1.3g,5.1mmol)、

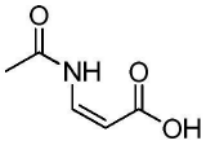
Cs_2CO_3(2.54g,7.8mmol)、DPEPhos(0.42g,0.8mmol)、$Pd(OAc)_2$(87.5mg,0.4mmol)溶解在1,4-二噁烷(30mL)中。将混合物在80℃搅拌过夜。通过快速色谱法(PE/EA)纯化标题化合物,得到黄色固体(1.03g,80%)。MS(ESI):$C_{18}H_{18}ClN_3O_2$的计算质量,343.1;m/z发现,344.1$[M+H]^+$。

[1612] 中间体32:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-碳酰氯。

[1613] 

[1614] 向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)(500mg,1.2mmol)在无水DCM(20mL)中的溶液中加入2-滴DMF,并将它冷却至0℃。接着,缓慢地加入草酰氯(762mg,6mmol),并将它在40℃搅拌过夜,浓缩至干燥,并将残余物不经进一步纯化或收率确定用于下一步。

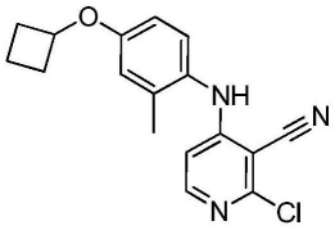
[1615] 中间体33:(Z)-3-乙酰胺基丙-2-烯酸。

[1616] 

[1617] 步骤A:(Z)-3-乙酰胺基丙-2-烯酸乙酯。在N_2下在室温向丙-2-炔酸乙酯(1.246g,12.70mmol)、乙酰胺(500mg,8.5mmol)、TFA(4.8g,42mmol)和NaOAc(1.46g,16.9mmol)在甲苯(15mL)中的溶液中加入$Pd(OAc)_2$(95mg,0.42mmol),并在70℃搅拌过夜,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为油的标题化合物(470mg,35%收率)。

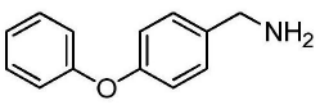
[1618] 步骤B:(Z)-3-乙酰胺基丙-2-烯酸。将(Z)-3-乙酰胺基丙-2-烯酸乙酯和LiOHπH_2O在THF/H_2O(1/1)中的溶液在50℃搅拌1h,然后将溶液用1M HCl酸化,并用EtOAc萃取,合并有机层,并浓缩至干燥,得到标题化合物,将其不经进一步纯化用于下一步。

[1619] 中间体34:2-氯-4-((4-环丁氧基-2-甲基苯基)氨基)烟腈。

[1620] 

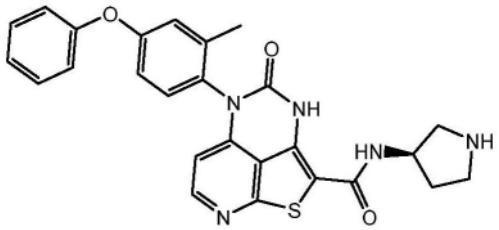
[1621] 使用实施例1的方法1、步骤A-C,并在步骤A中使用3-甲基-4-硝基-苯酚和溴环丁烷替代苯酚和5-氟-2-硝基甲苯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{17}H_{16}ClN_3O$的计算质量,313.1;m/z发现,314.0$[M+H]^+$。

[1622] 中间体35:(4-苯氧基苯基)甲胺。

[1623] 

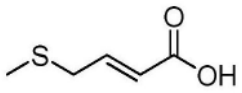
[1624] 将4-苯氧基苯甲醛(2.0g,10mmol)、盐酸羟胺(700mg,10mmol)、EtOH(20ml)和水(1ml)的溶液在室温搅拌过夜。向反应混合物中加入10NHCl(1ml)和Pd/C(10％在碳上,320mg),并在氢气下搅拌30min。将反应混合物穿过Celite过滤并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(1.5g,75％收率)。

[1625] 中间体36:(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1626] 

[1627] 使用在实施例1的方法1、步骤A-H(包括在步骤F以后的手性拆分方法A,以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(3R)-3-氨基环戊烷甲酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{23}N_5O_3S$的计算质量,485.2;m/z发现,486.1$[M+H]^+$。

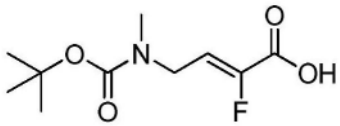
[1628] 中间体37:(E)-4-甲基硫烷基丁-2-烯酸。

[1629] 

[1630] 步骤A:(E)-4-甲基硫烷基丁-2-烯酸甲酯。在-40℃向(E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(1.507g,8.418mmol)在MeCN(50mL)中的溶液中加入15％的NaSMe(0.59g,8.4mmol)在水(4mL)中的水溶液。将得到的混合物在0℃温热1h的时间段。将反应物在EtOAc和水之间分配,将有机层收集,并浓缩至干燥,得到标题化合物(1.231g,100.0％收率),并不经进一步纯化地用于下一步。

[1631] 步骤B:(E)-4-甲基硫烷基丁-2-烯酸。将(E)-4-甲基硫烷基丁-2-烯酸甲酯(1.231g 8.418mmol)和LiOH·H_2O(1.413g,33.67mmol)在THF(15mL)和水(15mL)中的溶液在室温搅拌6小时。将反应物使用1M的HCl水溶液调至pH=3,并在EtOAc和水之间分配。将有机层收集并浓缩至干燥,得到标题化合物(0.556g,50.0％收率),将其不经进一步纯化地用于下一步。

[1632] 中间体38:(Z)-4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]-2-氟-丁-2-烯酸。

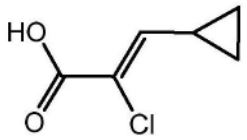
[1633] 

[1634] 步骤A:2-二乙氧基磷酰基-2-氟-乙酸乙酯。将2-溴2-氟乙酸乙酯(5.0g,27mmol)在亚磷酸三乙酯(13mL)中的溶液在130℃加热23h。将得到的混合物在低压(1.4毫巴,75-110℃)下蒸馏,得到作为微黄色油的标题化合物(6.0g,92％)。

[1635] 步骤B:(Z)-4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]-2-氟-丁-2-烯酸。将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(2.0g,8.3mmol)放入THF(5mL)中并在冰浴中冷却至0℃。接着,加入NaH(198mg,8.26mmol)并在0℃搅拌30min。将N-甲基-N-(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.579g,3.34mmol)缓慢地加入反应混合物,并将反应混合物历时2h温热至室温。将反应物

通过加入DCM和水进行淬灭。将有机层收集，并用盐水洗涤，经无水$MgSO_4$干燥，并浓缩至干燥。将残余物溶解在二噁烷(5mL)和水(5mL)中，并加入NaOH(1.321g,33.03mmol)，并在室温反应10min。将混合物用2MHCl酸化至pH～2，并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤，经无水$MgSO_4$干燥，并浓缩至干燥，得到标题化合物(500mg,26％)。

[1636] 中间体39:(E/Z)-2-氯-3-环丙基-丙-2-烯酸。

[1637] 

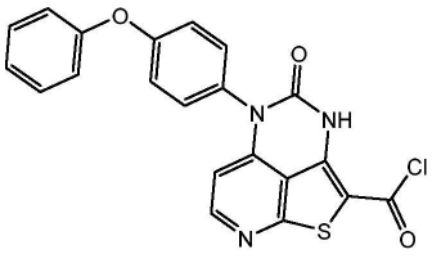
[1638] 步骤A:2,2-二氯-2-二乙氧基磷酰基-乙酸乙酯。将5％次氯酸钠的溶液(185mL)用3N HCl(10mL)调至pH 7.1，并在0℃在剧烈搅拌下历时30min逐滴加入2-二乙氧基磷酰基乙酸乙酯(5.60g,25.0mmol)。加入结束后，将混合物在室温搅拌5min，并用已烷类萃取。将反应混合物浓缩至干燥，得到作为无色油的标题化合物(0.86g,12％收率)。

[1639] 步骤B:2-氯-2-二乙氧基磷酰基-乙酸乙酯。将2,2-二氯-2-二乙氧基磷酰基-乙酸乙酯(0.86g,2.9mmol)在EtOH(6mL)中的溶液冷却至0℃。以使温度保持在约15℃的速度，加入亚硫酸钠(0.74g,5.9mmol)在水(20mL)中的溶液。加入结束以后，将浑浊的溶液在室温搅拌20分钟，然后用氯仿(4×15mL)萃取。将合并的萃取物经无水$MgSO_4$干燥并浓缩至干燥，得到作为黄色油的标题化合物(0.47g,62％收率)。

[1640] 步骤C:(E/Z)-2-氯-3-环丙基-丙-2-烯酸乙酯。在0℃向NaH(60％在油中，87mg,3.6mmol)在THF(10mL)中的溶液中逐滴加入2-氯-2-二乙氧基磷酰基-乙酸乙酯(0.47g,1.8mmol)，并在0℃搅拌1h。然后逐滴加入环丙烷甲醛(127mg,1.82mmol)，并在0℃搅拌1h。将混合物用饱和NH_4Cl淬灭，用EtOAc萃取，用盐水洗涤，经无水$MgSO_4$干燥，并浓缩至干燥，得到作为黄色液体的标题化合物(0.24g,76％收率)。

[1641] 步骤D:(E/Z)-2-氯-3-环丙基-丙-2-烯酸。向(EZ)-2-氯-3-环丙基-丙-2-烯酸乙酯(0.24g,1.4mmol)在二噁烷(5mL)和水(5mL)中的溶液中加入KOH(0.385g,6.87mmol)，并将混合物在60℃搅拌2h。将混合物的pH调至约2，用EtOAc萃取，经无水Na_2SO_4干燥，过滤，并浓缩至干燥，得到作为浅黄色固体的标题化合物(0.13g,65％收率)，将其直接用于下一步。

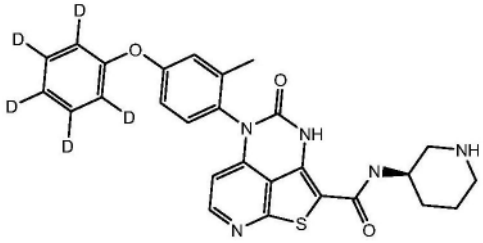
[1642] 中间体40:4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-碳酰氯。

[1643] 

[1644] 向含有搅拌棒的50mL烧瓶中加入4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体58)(1.0g,2.5mmol)和亚硫酰氯(10.0mL,137mmol)，并在沙浴中温热至回流保持1小时。将反应混合物浓缩至干燥，并加入DCM，并将反应物浓缩至干燥，得到标题化合物(1.046g,100.0％收率)，将其不经进一步纯化地使用。

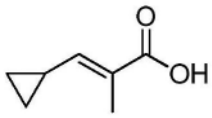
[1645] 中间体41:(R)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌

啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1646] 

[1647] 使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件，并在步骤A中使用2,3,4,5,6-五氘代苯酚替代苯酚和在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。

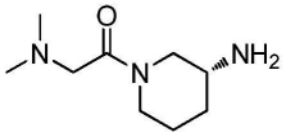
[1648] 中间体42:(E)-3-环丙基-2-甲基-丙-2-烯酸。

[1649] 

[1650] 步骤A:(E)-3-环丙基-2-甲基-丙-2-烯酸乙酯。将2-二乙氧基磷酰基丙酸乙酯(2.38g,10.0mmol)在THF(30mL)中的溶液冷却至-78℃，并逐滴加入n-BuLi(2.4N,4.58mL)并在-78℃搅拌1h。然后逐滴加入环丙烷甲醛(0.70g,10mmol)并在-78℃搅拌1h。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液淬灭，并用EtOAc萃取，用盐水洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，并浓缩至干燥，得到作为黄色液体的标题化合物(1.13g,73.3％收率)。MS(ESI):$C_9H_{14}O_2$的计算质量，154.1;m/z发现，155.1$[M+H]^+$。

[1651] 步骤B:(E)-3-环丙基-2-甲基-丙-2-烯酸。向(E)-3-环丙基-2-甲基-丙-2-烯酸乙酯(1.13g,7.33mmol)在二噁烷(15mL)和水(15mL)中的溶液中加入KOH(2.056g,36.64mmol)，并将混合物在60℃搅拌2h。将混合物的pH调至约2，然后用EtOAc萃取，经无水Na_2SO_4干燥，过滤，并浓缩至干燥，得到作为浅黄色固体的标题化合物(0.77g,83％收率)，将其直接用于下一步。MS(ESI):$C_7H_{10}O_2$的计算质量，126.1;m/z发现，127.1$[M+H]^+$。

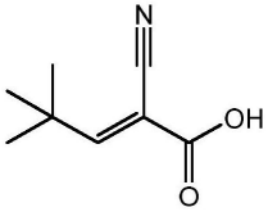
[1652] 中间体43:1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-2-(二甲基氨基)乙酮。

[1653] 

[1654] 步骤A:N-[(3R)-1-[2-(二甲基氨基)乙酰基]-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯。将(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(400mg,2.0mmol)、2-(二甲基氨基)乙酸(226mg,2.19mmol)、HATU(911mg,2.40mmol)和三乙胺(0.557mL,4.00mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌过夜，然后倒入水中。将混合物用EtOAc萃取，将合并的有机层用盐水洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，过滤，并浓缩至干燥，得到作为黄色油的标题化合物(399mg,70％)。

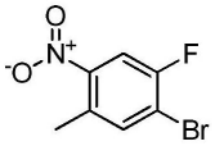
[1655] 步骤B:1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-2-(二甲基氨基)乙酮。将N-[(3R)-1-[2-(二甲基氨基)乙酰基]-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.70mmol)在2M的HCl在MeOH中的溶液(2mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将反应物浓缩至干燥，并将残余物不经进一步纯化地用于下一步(150mg，定量)。MS(ESI):$C_9H_{19}N_3O$的计算质量，185.2;m/z发现，186.1$[M+H]^+$。

[1656] 中间体44:(E)-2-氰基-4,4-二甲基-戊-2-烯酸或(E)-2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酸。

[1657] 

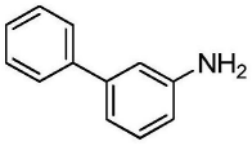
[1658] 将2-氰基乙酸(1.70g,20mmol)、新戊醛(1.72g,20mmol)和NH_4OAc(60mg,0.8mmol)在甲苯中的搅拌溶液加热至回流,用Dean-Stark除去水。当水的产生停止时,将混合物冷却至室温,并在减压下浓缩以得到作为黄色固体的标题产物(2.13g,69%收率)。

[1659] 中间体45:1-溴-2-氟-5-甲基-4-硝基苯。

[1660] 

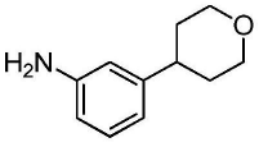
[1661] 将4-溴-5-氟-2-甲基苯胺(10.2g,50mmol)和3-氯过氧苯甲酸(34.5g,200mmol)在DCE(10mL)中的溶液在氮气下回流搅拌2小时。冷却至室温后,将混合物在DCM和饱和Na_2SO_3水溶液之间分配。将有机层收集,浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为棕色油的标题化合物(7.02g,60.0%收率)。

[1662] 中间体46:[1,1'-联苯]-3-胺。

[1663] 

[1664] 向苯基硼酸(12.193g,100.00mmol)在MeOH(150mL)中的溶液中依次加入Na_2CO_3(21.198g,200.00mmol)和3-溴苯胺(17.202g,100.00mmol),然后加入$Pd(OAc)_2$(562mg,2.50mmol),并将反应物加热至回流直到黑色混悬液出现。将反应物冷却至室温,用MeOH稀释,并将黑色沉淀物通过过滤除去。将滤液浓缩至干燥,并将残余物加入水和DCM中。将有机相收集,经无水Na_2SO_4干燥,并浓缩至干燥,得到作为棕色油的标题化合物(18.373g,100.00%收率)。MS(ESI):$C_{12}H_{11}N$的计算质量,169.22;m/z发现,170.0$[M+H]^+$。

[1665] 中间体47:3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯胺。

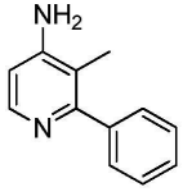
[1666] 

[1667] 步骤A:3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯胺.将3-溴苯胺(0.9mL,8.10mmol)、3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯(5.11g,24.3mmol)和X-phos-钯前催化剂第1代(163mg,0.203mmol)在二噁烷(6.1mL)和0.5M K_3PO_4 H_2O(12.2mL)中的溶液在90℃搅拌16h。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物通过FCC(SiO_2,0-10%MeOH(2NNH3)/DMC)纯化,得到标题化合物(320mg,17%)。

[1668] 步骤B:3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯胺.将3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯胺(2.0g,4.87mmol)在1:1MeOH:DCM(97mL)中的溶液穿过H-cube®氢化流动反应器(在80℃重复利用,1大气压,1.5mL/min,10%Pd/C)持续16h。将溶液浓缩,然后纯化(FCC,EtOAc-己烷类),

得到作为白色固体的标题化合物(548mg,63%)。MS(ESI):$C_{21}H_{21}N_5O_2S$的计算质量,407.1;m/z发现,408$[M+H]^+$。

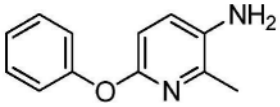
[1669] 中间体48:3-甲基-2-苯基吡啶-4-胺。

[1670] 

[1671] 步骤A:3-甲基-2-苯基吡啶-4-胺。将4-溴-2-氯-3-甲基吡啶(2.20g,10.7mmol)、氨基甲酸叔丁酯(1.248g,10.66mmol)、Pd(dppf)Cl_2(435mg,0.533mmol)、Xantphos(616mg,1.07mmol)和Cs_2CO_3(6.926g,21.31mmol)在二噁烷(60mL)中的溶液在N_2下回流加热过夜。将反应物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到白色固体,将其直接用在下一步中。

[1672] 步骤B:3-甲基-2-苯基吡啶-4-胺。将3-甲基-2-苯基吡啶-4-胺溶解在二噁烷和H_2O中,加入Pd(dppf)Cl_2(435mg,0.533mmol)和Na_2CO_3(2.259g,21.31mmol)并回流搅拌过夜。将反应物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到黄色固体。将黄色固体溶解在HCl和MeOH中并在60℃搅拌30min。然后加入1M NaOH并用EtOAc(30mL×3)萃取,并浓缩至干燥,得到作为淡黄色固体的标题化合物(700mg,36%收率)。MS(ESI):$C_{12}H_{12}N_2$的计算质量,184.24;m/z发现,185.1$[M+H]^+$。

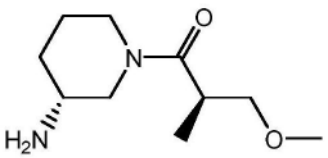
[1673] 中间体49:2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-胺。

[1674] 

[1675] 步骤A:2-甲基-3-硝基-6-苯氧基吡啶。在0℃冷却含有6-氯-2-甲基-3-硝基吡啶(50.1g,290mmol)和CH_3CN(230mL)的圆底烧瓶。加入苯酚(41.0g,436mmol),随后加入Cs_2CO_3(148g,454mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌15h。将混合物转移至2L锥形瓶,然后用水稀释至1.8L的总体积。将得到的混悬液在室温搅拌10min,然后将固体通过过滤进行分离,用水冲洗并干燥,得到作为棕色固体的标题化合物(64.7g,97%收率)。MS(ESI):$C_{12}H_{10}N_2O_3$的计算质量,230.07;m/z发现,231.0$[M+H]^+$

[1676] 步骤B:2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-胺.将含有2-甲基-3-硝基-6-苯氧基吡啶(64.7g,281mmol)的圆底烧瓶用EtOH(500mL)和10%Pd/C(4.17g)在EtOH(300mL)中的混悬液处理。将混合物在真空下脱气并通气至H_2气氛。将反应物在室温剧烈搅拌7h。将反应混合物穿过Celite过滤,将滤液浓缩至约400mL,然后缓慢地加入水直到总体积为1.5L。将得到的沉淀物过滤,并将滤饼用水冲洗,然后在真空下干燥,得到作为灰白色固体的标题化合物(50.5g,90%)。MS(ESI):$C_{12}H_{12}N_2O$的计算质量,200.09;m/z发现,201.0$[M+H]^+$

[1677] 中间体50:(2R)-1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3-甲氧基-2-甲基-丙烷-1-酮。

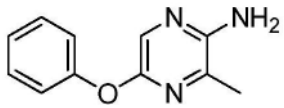
[1678] 

[1679] 步骤A:N-[(3R)-1-[(2S)-2-羟基丙酰基]-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯.向(2R)-3-羟基-2-甲基-丙酸(78mg,0.75mmol)、HATU(342mg,0.90mmol)和三乙胺(0.157mL,1.12mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入N-[(3R)-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯,并将反应物在室温搅拌过夜。将反应混合物使用快速柱色谱法纯化,得到作为无色液体的标题化合物(138mg,68%)。

[1680] 步骤B:N-[(3R)-1-[(2R)-3-甲氧基-2-甲基-丙酰基]-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯.将N-[(3R)-1-[(2S)-2-羟基丙酰基]-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(128mg,0.447mmol)、Ag_2O(311mg,1.34mmol)、MeI(1mL)和DCM(2mL)的溶液用N_2鼓泡并在40℃搅拌3天。将混合物穿过Celite垫过滤,并将滤液浓缩至干燥,得到标题化合物(121mg,91%),将其不经进一步纯化地用于下一步。

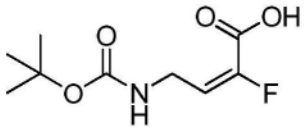
[1681] 步骤C:(2R)-1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3-甲氧基-2-甲基-丙烷-1-酮。向2M的HCl在MeOH中的溶液(2mL)中加入N-[(3R)-1-[(2R)-3-甲氧基-2-甲基-丙酰基]-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(121mg,0.403mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干燥,得到标题化合物(73mg,90%),将其不经进一步纯化地用于下一步。MS(ESI):$C_{10}H_{20}N_2O_2$的计算质量,200.2;m/z发现,201.2$[M+H]^+$。

[1682] 中间体51:3-甲基-5-苯氧基-吡嗪-2-胺。

[1683] 

[1684] 将5-溴-3-甲基-吡嗪-2-胺(1000mg,5.32mmol)、苯酚(650mg,6.91mmol)、Cs_2CO_3(2600mg,7.98mmol)、CuI(203mg,1.06mmol)和N,N-二甲基甘氨酸(110mg,1.06mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液脱气,并在N_2下加热至90℃保持12h。冷却至室温以后,将混合物用EtOAc(100mL)和水(100mL)稀释,并收集有机相。将水层再次用EtOAc(100mL)萃取,并将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色油的标题化合物(533mg,49.8%收率)。MS(ESI):$C_{11}H_{11}N_3O$的计算质量,201.1;m/z发现,202.1$[M+H]^+$。

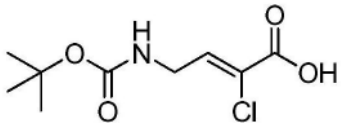
[1685] 中间体52:(E)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氟-丁-2-烯酸。

[1686] 

[1687] 步骤A:(E)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯酸乙酯。将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(500mg,2.07mmol)在THF(5mL)中的溶液在冰浴中冷却至0℃,并加入NaH(60%,50.0mg,2.07mmol),并搅拌30min。将(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯缓慢地加入反应混合物中,并将反应混合物温热至室温并搅拌2h。将反应物用DCM和水后处理。将有机层用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,并浓缩至干燥,得到标题化合物。

[1688] 步骤B:(E)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氟-丁-2-烯酸。将中间体(E)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯酸乙酯溶解在二噁烷(5mL)和水(5mL)中并加入NaOH,并反应10min。将混合物用2M HCl酸化至pH～2,并用DCM萃取。将有机物用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,并浓缩至干燥,得到作为白色固体的标题化合物(210mg,46%收率)。

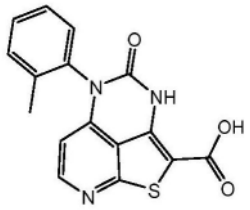
[1689] 中间体53:(Z)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氯-丁-2-烯酸。

[1690] 

[1691] 步骤A:(Z)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氯-丁-2-烯酸乙酯.将NaH(60%,0.186g,7.73mmol)和THF(15mL)的溶液冷却至0℃,并逐滴加入2-氯-2-二乙氧基磷酰基-乙酸乙酯(1.0g,3.9mmol)并在0℃搅拌1h。然后逐滴加入N-(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.615g,3.87mmol)并在0℃搅拌1h。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并浓缩至干燥,得到作为黄色液体的标题化合物(0.59g,58%)。

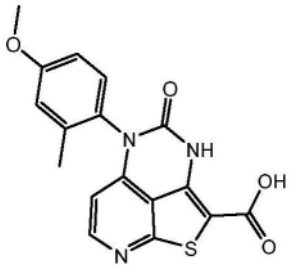
[1692] 步骤B:(Z)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氯-丁-2-烯酸。向(Z)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氯-丁-2-烯酸乙酯(0.590g,2.24mmol)在二噁烷(10mL)和H_2O(10mL)中的溶液中加入KOH(0.628g,11.2mmol),并将混合物在60℃搅拌2h。然后将混合物的pH调至约2,用EtOAc萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为浅黄色固体的标题化合物(0.37g,70%收率),将其直接用于下一步。

[1693] 中间体54:4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。

[1694] 

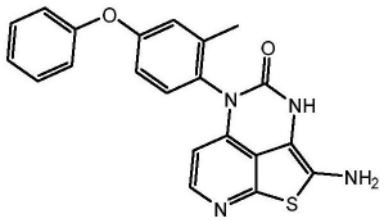
[1695] 使用实施例1的方法1、步骤C-F,在步骤C中使用邻甲苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{16}H_{11}N_3O_3S$的计算质量,325.1;m/z发现,326.0$[M+H]^+$。

[1696] 中间体55:5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。

[1697] 

[1698] 使用实施例1的方法1、步骤C-F,在步骤C中使用4-甲氧基-2-甲基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{17}H_{13}N_3O_4S$的计算质量,355.1;m/z发现,356.0$[M+H]^+$。

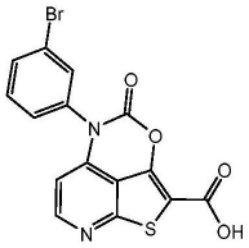
[1699] 中间体56:2-氨基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮。

[1700] 

[1701] 步骤A:(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体16)(200mg,0.479mmol)在回流下在再蒸馏的亚硫酰氯(0.50mL)中加热5h。将亚硫酰氯在减压下除去,并将残余物溶解于无水丙酮(2mL)中,冷却至0℃,并在搅拌下逐滴加入叠氮化钠(500mg,7.69mmol),并将溶液历时10min温热至20℃。将反应物用水稀释,用EtOAc萃取,并在减压下除去溶剂。将残余物溶解于叔丁醇(37.5mL)中并回流加热5h。将反应物浓缩至干燥,得到标题化合物(180mg,53.9%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{24}N_4O_4S$的计算质量,488.56;m/z发现,489.0$[M+H]^+$。

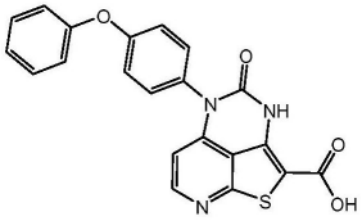
[1702] 步骤B:2-氨基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮.向(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(180mg,0.258mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入2,6-二甲基吡啶(166mg,1.55mmol)和三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(344mg,1.55mmol),并在20℃搅拌2h。将反应物通过加入在冰水中的$NaHCO_3$进行淬灭。将有机层分离并将水层用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过制备型HPLC(柱:YMC-Actus Triart C18150×30mm,5μm,流动相A:水(0.075%TFA(水溶液),V/V;B:乙腈,从35%至65%的B在A中,流速:35mL/min)纯化,得到标题化合物(40mg,28%收率)。MS(ESI):$C_{21}H_{16}N_4O_2S$的计算质量,388.1;m/z发现,389.1$[M+H]^+$。

[1703] 中间体57:5-(3-溴苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。

[1704] 

[1705] 使用实施例1的方法1、步骤C-F,并在步骤C中使用3-溴苯胺替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{15}H_8BrN_3O_3S$的计算质量,388.9;m/z发现,390.2$[M+H]^+$。

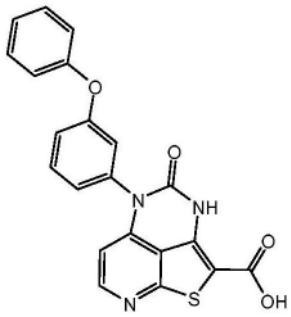
[1706] 中间体58:4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。

[1707] 

[1708] 使用实施例1的方法1、步骤A-F,在步骤A中使用4-氟硝基苯替代5-氟-2-硝基甲

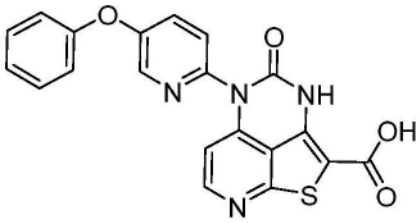
苯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{21}H_{13}N_3O_4S$的计算质量，403.1；m/z发现，404.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，DMSO-d6)：δ8.36(d，J＝5.5Hz，1H)，7.52-7.42(m，4H)，7.25-7.11(m，6H)，6.09(d，J＝5.5Hz，1H)。

[1709] 中间体59：4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酸。

[1710] 

[1711] 使用实施例1的方法1、步骤C-F，在步骤C中使用3-苯氧基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{21}H_{13}N_3O_4S$的计算质量，403.1；m/z发现，404.1$[M+H]^+$。

[1712] 中间体60：4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酸。

[1713] 

[1714] 步骤A：2-硝基-5-苯氧基吡啶.将含有5-溴-2-硝基吡啶(300g，1480mmol)和DMSO(1200mL)的圆底烧瓶用苯酚(167g，1770mmol)处理，随后用Cs_2CO_3(722g，2220mmol)处理。将反应混合物在50℃搅拌4h。将混合物转移至含有冰水(5L)的烧瓶。将得到的沉淀物通过过滤进行收集，用水冲洗，并在真空下在70℃干燥，得到作为灰色固体的标题化合物(230g，72％收率)。MS(ESI)：$C_{11}H_8N_2O_3$的计算质量，216.05；m/z发现，217.0$[M+H]^+$。

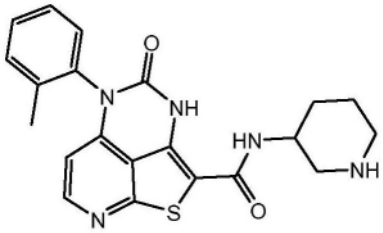
[1715] 步骤B：5-苯氧基吡啶-2-胺.向2-硝基-5-苯氧基吡啶(100g，463mmol)在MeOH(1.5L)中的溶液中加入10％Pd-C(10g)。将反应混合物在H_2气氛下在室温搅拌24小时。将混合物过滤，并将滤液在真空下浓缩至干燥，得到作为黄色固体的标题化合物(85g，99％收率)。MS(ESI)：$C_{11}H_{10}N_2O$的计算质量，186.08；m/z发现，187.1$[M+H]^+$。

[1716] 步骤C：3-氨基-4-((5-苯氧基吡啶-2-基)氨基)噻吩并[2，3-b]吡啶-2-羧酸甲酯。向含有2-氯-4-碘吡啶-3-甲腈(148g，559mmol)和5-苯氧基吡啶-2-胺(80.0g，430mmol)的圆底烧瓶中加入$Pd(OAc)_2$(9.62g，43.0mmol)，随后加入双(2-二苯基膦基苯基)醚(DPEphos，46.2g，85.9mmol)和碳酸铯(350.0g，107.0mmol)。将反应混合物用1，4-二噁烷(2L)处理，将容器用N_2净化，然后在105℃搅拌3h。加入2-硫烷基乙酸甲酯(68.4g，644mmol)，并将反应物在105℃加热另外16h。将反应混合物过滤，将滤液浓缩至干燥，并将残余物用MeOH(800mL)处理。将得到的固体通过过滤分离，并在真空下干燥，得到作为黄色固体的标题化合物(130g，77％)。MS(ESI)：$C_{20}H_{16}N_4O3S$的计算质量，392.09；m/z发现，393.2$[M+H]^+$。

[1717] 步骤D:4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯.向圆底烧瓶中加入3-氨基-4-((5-苯氧基吡啶-2-基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(28.3g,72.1mmol)、羰基二咪唑(58.5g,361mmol)和1,4-二噁烷(200ml)。将反应物回流加热16h。然后将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物用MeOH(200mL)处理。将得到的沉淀物通过过滤分离,用冷MeOH冲洗,并在真空下干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(21.0g,70%收率)。MS(ESI):$C_{21}H_{14}N_4O_4S$的计算质量,418.07;m/z发现,419.0$[M+H]^+$。

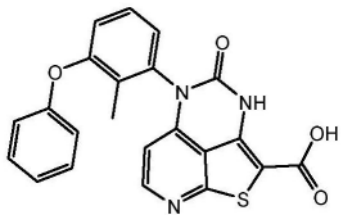
[1718] 步骤E:4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸.向圆底烧瓶中加入4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(20.0g,47.8mmol)、氢氧化锂(20.0g,476mmol)、THF(250mL)、MeOH(100mL)和水(100mL)。将反应混合物在80℃搅拌4h。将混合物浓缩至干燥并用H_2O稀释(100mL)。用1M HCl将pH调至1,并将沉淀物过滤和干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(18.0g,93%收率)。MS(ESI):$C_{20}H_{12}N_4O_4S$的计算质量,404.06;m/z发现,405.0$[M+H]^+$。

[1719] 中间体61:4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1720] 

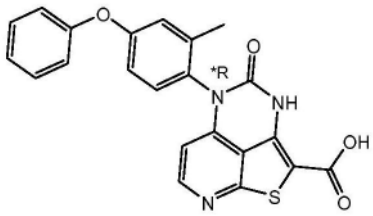
[1721] 使用实施例1的方法1、步骤G-H,使用4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体54)和3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{21}N_5O_2S$的计算质量,407.1;m/z发现,408.1$[M+H]^+$。

[1722] 中间体62:5-(2-甲基-3-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。

[1723] 

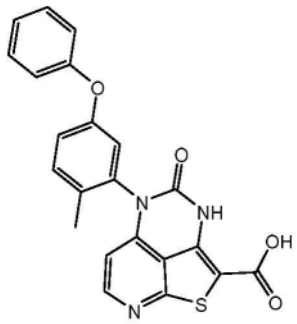
[1724] 使用实施例1的方法1、步骤A-F,在步骤A中使用1-溴-2-甲基-3-硝基苯替代4-氟-2-甲基-1-硝基苯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{15}N_3O_4S$的计算质量,417.1;m/z发现,418.0$[M+H]^+$。

[1725] 中间体63:(*R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。

[1726] 

[1727] 使用实施例1的方法1、步骤A-F(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{15}N_3O_4S$的计算质量,417.1;m/z发现,418.0$[M+H]^+$。

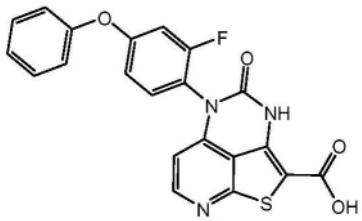
[1728] 中间体64:5-(2-甲基-5-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。

[1729] 

[1730] 步骤A:1-甲基-2-硝基-4-苯氧基苯.将4-甲基-3-硝基苯酚(3.06g,20mmol)、苯基硼酸(4.88g,40mmol)、$Cu(AcO)_2$(5.20g,40mmol)和4A MS(1.5g)在DCM中的混合物在氧气下在室温搅拌过夜,然后将反应物过滤并浓缩。将粗制物使用用PE/EA洗脱的ISCO纯化,得到标题化合物(3.16g,67%)。

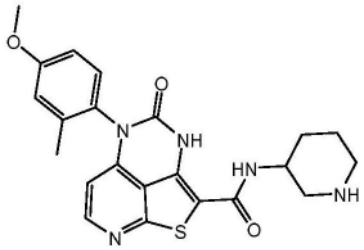
[1731] 步骤B:5-(2-甲基-5-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸.使用在实施例1的方法1、步骤B-F,在步骤B中使用1-甲基-2-硝基-4-苯氧基苯替代2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{15}N_3O_4S$的计算质量,417.1;m/z发现,418.0$[M+H]^+$。

[1732] 中间体65:5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。

[1733] 

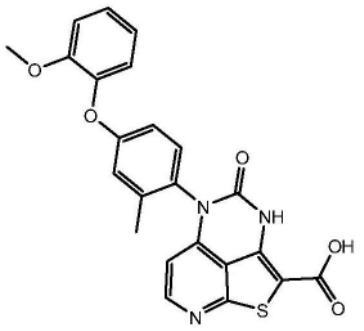
[1734] 使用与中间体64、步骤A-B类似的条件,使用3-氟-4-硝基苯酚替代4-甲基-3-硝基苯酚,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{12}FN_3O_4S$的计算质量,421.1;m/z发现,422.0$[M+H]^+$。

[1735] 中间体66:5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1736] 

[1737] 使用实施例1的方法1、步骤G，并使用5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体55)和3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{22}H_{23}N_5O_3S$的计算质量，437.2；m/z发现，438.1$[M+H]^+$。

[1738] 中间体67:5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。

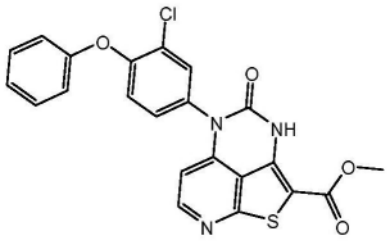
[1739] 

[1740] 步骤A:5-(4-溴-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯.使用实施例1的方法1、步骤C-E，在步骤C中使用4-溴-2-甲基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，制备标题化合物作为黄色固体。

[1741] 步骤B:5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯。将5-(4-溴-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(1.0g,2.2mmol)、2-甲氧基苯酚(1.1g,8.9mmol)、Cs_2CO_3(1.4g,4.4mmol)、CuCl(44mg,0.44mmol)、喹啉-8-醇(64mg,0.44mmol)在NMP(10mL)中的混合物在密闭试管中在165℃搅拌35分钟。然后通过用PE/EA洗脱的快速柱色谱法纯化，得到作为灰色固体的标题化合物(634mg,62％收率)。

[1742] 步骤C:5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸.使用在实施例1的方法1、步骤F，使用5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯，制备标题化合物作为灰色固体。MS(ESI)：$C_{23}H_{17}N_3O_5S$的计算质量，447.1；m/z发现，448.0$[M+H]^+$。

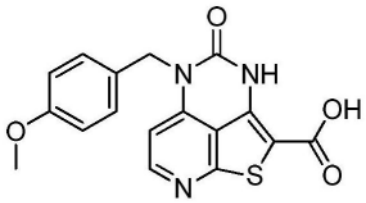
[1743] 中间体68:5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯。

[1744] 

[1745] 步骤A:3-氯-4-苯氧基苯胺。使用在实施例1的方法1、步骤A-B中描述的类似条件，并在步骤A中使用2-氯-1-氟-4-硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI):$C_{12}H_{10}ClNO$的计算质量，219.67;m/z发现，220.1$[M+H]^+$。

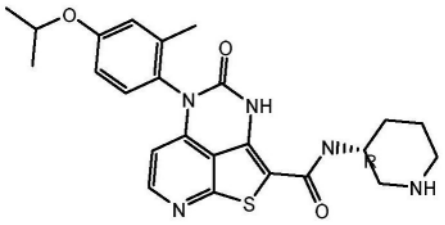
[1746] 步骤B:5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯。使用在实施例534、步骤A中描述的类似条件，并使用3-氯-4-苯氧基苯胺和2-硫烷基乙酸甲酯替代3-环丁基苯胺和(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI):$C_{12}H_{10}ClNO$的计算质量，219.0;m/z发现，220.1$[M+H]^+$。

[1747] 中间体69:5-(4-甲氧基苄基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。

[1748] 

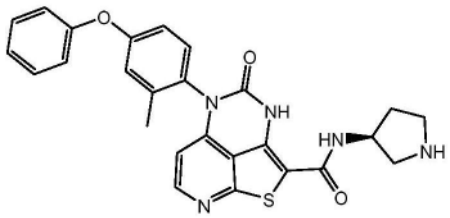
[1749] 使用实施例1的方法1、步骤C-F，在步骤C中使用(4-甲氧基苯基)甲胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺和使用DIPEA替代Cs_2CO_3、$Pd(AcO)_2$和DPEphos，制备标题化合物。MS(ESI):$C_{17}H_{13}N_3O_4S$的计算质量，355.1;m/z发现，356.0$[M+H]^+$。

[1750] 中间体70:(R)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1751] 

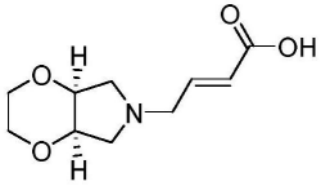
[1752] 使用实施例1的方法1、步骤B-H，并在步骤B中使用4-异丙氧基-2-甲基-1-硝基苯替代2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{27}N_5O_3S$的计算质量，465.2;m/z发现，466.2$[M+H]^+$。

[1753] 中间体71:(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1754] 

[1755] 使用实施例1的方法1、步骤G-H，在步骤G中使用(S)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{23}N_5O_3S$的计算质量，485.2；m/z发现，486.5$[M+H]^+$。

[1756] 中间体72：(E)-4-((4aR,7aS)-六氢-6H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6-基)丁-2-烯酸。

[1757] 

[1758] 步骤A：3,4-二羟基吡咯烷-1-羧酸苄酯。将2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸苄酯(5.0g,25mmol)溶解于THF(40mL)和水(15mL)中，并向该溶液中加入OsO_4(63mg,0.25mmol)和4-甲基吗啉4-氧化物(3.75g,32.0mmol)。将反应物在室温搅拌15h。将反应物浓缩至干燥，并将粗制物在EtOAc和水之间分配。分离各层并将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥，浓缩至干燥，并通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化，得到标题化合物(4.8g,82％收率)。MS(ESI)：$C_{12}H_{15}NO_4$的计算质量，237.25；m/z发现，238.1$[M+H]^+$。

[1759] 步骤B：(4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6(3H)-羧酸苄酯。向NaOH(9.00g,225mmol)在水(30mL)中的溶液中加入3,4-二羟基吡咯烷-1-羧酸苄酯(4.8g,20mmol)和二氯乙烷(30mL)。向该溶液中加入四丁基氟化铵(2.65g,10.1mmol)，并将混合物在55℃搅拌48h。将混合物用DCM萃取，浓缩至干燥，并通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化，得到作为白色固体的标题化合物(0.96g,18％收率)。MS(ESI)：$C_{14}H_{17}NO_4$的计算质量，263.29；m/z发现，264.1$[M+H]^+$。

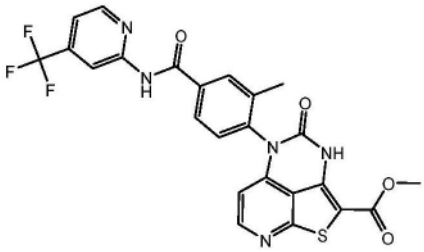
[1760] 步骤C：(4aR,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-六氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯。将(4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6(3H)-羧酸苄酯(0.96g,3.6mmol)、$Pd(OH)_2$(51mg,0.36mmol)和MeOH(10mL)的溶液在H_2下在室温反应3h。将混合物过滤并浓缩至干燥，得到作为浅黄色固体的标题化合物(0.43g,91％收率)。MS(ESI)：$C_6H_{11}NO_2$的计算质量，129.16；m/z发现，130.4$[M+H]^+$。

[1761] 步骤D：(E)-4-((4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)丁-2-烯酸甲酯。向(E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(42mg,0.23mmol)和二异丙基乙胺(30mg,0.23mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入(4aR,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-六氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯(30mg,0.23mmol)，并在室温搅拌15h。将混合物浓缩至干燥，得到标题化合物(55mg)，将其不经进一步纯化地用于下一步。MS(ESI)：$C_{11}H_{17}NO_4$的计算质量，227.26；m/z发现，228.1$[M+H]^+$。

[1762] 步骤E：(E)-4-((4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)丁-2-烯酸。将(E)-4-((4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6(3H)-

基)丁-2-烯酸甲酯(55mg,0.24mmol)和4M HCl水溶液(5mL)的溶液回流反应1h。将混合物浓缩至干燥,得到标题化合物(55mg,106%),将其不经进一步纯化地使用。

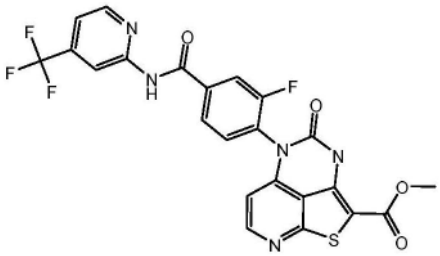
[1763] 中间体73:5-(2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯。

[1764] 

[1765] 步骤A:3-甲基-4-硝基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺.向3-甲基-4-硝基苯甲酸(3.0g,16.6mmol)在DCM(100mL)中的溶液中加入一滴DMF和草酰氯(10.5g,82.8mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟,然后浓缩并在DCM中稀释,然后加入在冰浴下的4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(2.7g,16.6mmol)、三乙胺在DCM中的溶液中,搅拌1小时。将混合物浓缩以产生作为黄色固体的标题化合物,将其不经进一步纯化地用于下一步。

[1766] 步骤B:5-(2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯.使用实施例1的方法1、步骤B-E,在步骤B中使用3-甲基-4-硝基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺替代2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯,制备标题化合物。

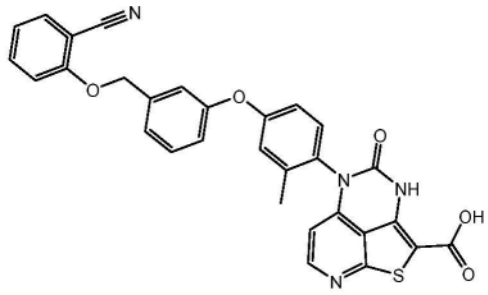
[1767] 中间体74:5-(2-氟-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯。

[1768] 

[1769] 步骤A:3-氟-4-硝基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺.向3-氟-4-硝基苯甲酸(4.1g,22.1mmol)在30ml DCM中的混悬液中加入草酰氯(3.0g,24.4mmol)和1滴DMF,然后在室温搅拌4小时。在真空下浓缩至干燥以后,将残余物溶解在10ml DCM中,并加入4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(3.6g,22.1mmol)在30ml DCM中的溶液,在室温搅拌5分钟。将混合物浓缩并通过使用MeOH/H_2O作为洗脱液的ISCO进行纯化,得到作为黄色固体酸的标题化合物(5.0g,69%收率)。

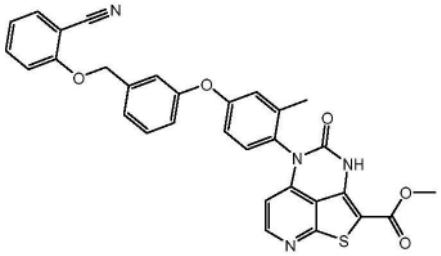
[1770] 步骤B:5-(2-氟-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯.使用实施例1的方法1、步骤B-E,在步骤B中使用3-氟-4-硝基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺替代2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯,制备标题化合物。

[1771] 中间体75:5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。

[1772] 

[1773] 使用实施例1的方法1、步骤F，使用5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(中间体76)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{20}N_4O_5S$的计算质量，548.1；m/z发现，549.0$[M+H]^+$。

[1774] 中间体76:5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯。

[1775] 

[1776] 步骤A:3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯甲醛。向3-羟基苯甲醛(24.4g，200mmol)在DCM(500mL)中的混合物中加入Et_3N(30.3g，300mmol)和TBSCl(33.1g，220mmol)，并在室温搅拌3小时。将反应物在DCM和饱和NH_4Cl水溶液之间分配。将有机层收集、浓缩，并通过快速柱色谱法(PE/EA)纯化，得到标题化合物(47.3g，100％收率)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d6)：δppm 10.01(s，1H)，7.50-7.63(m，2H)，7.37(s，1H)，7.25(d，J＝7.50Hz，1H)，1.01(s，9H)，0.26(s，6H)

[1777] 步骤B:(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)甲醇。向冷却至0℃的3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯甲醛(47.3g，200mmol)在MeOH(30mL)中的混合物中逐份加入$NaBH_4$(3.78g，100mmol)。加入结束以后，将反应物在室温搅拌2小时。在真空下除去挥发物。将水和EtOAc加入残余物中，将有机层分离，用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空下浓缩以得到作为黄色油的目标产物，将其不经进一步纯化用于下一步。$C_{13}H_{22}O_2Si$的计算质量，238.1。^1H NMR(400MHz，DMSO-d6)：δppm 0.18-0.27(m，6H)0.99(s，9H)4.48(s，2H)5.23(br.s.，1H)6.69-6.78(m，1H)6.85(s，1H)6.93(d，J＝7.50Hz，1H)7.23(t，J＝7.94Hz，1H)。

[1778] 步骤C:2-((3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苄基)氧基)苄腈。在室温向(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)甲醇(13.94g，60mmol)在THF(200mL)中的混合物中依次逐滴加入2-羟基苄腈(8.58g，72mmol)、Ph_3P(18.88g，72mmol)和DIAD(14.56g，72mmol)，并将反应物搅拌1小时。加入饱和NH_4Cl水溶液和EtOAc，将有机层分离，用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤，在真空下浓缩，并通过快速柱色谱法(PE/EA)纯化，得到标题化合物(17.0g，83％收率)。

[1779] 步骤D:2-((3-羟基苄基)氧基)苄腈。向2-((3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苄基)氧基)苄腈(17.0g，50mmol)在THF(250mL)中的混合物中加入1M的TBAF溶液(60mL，

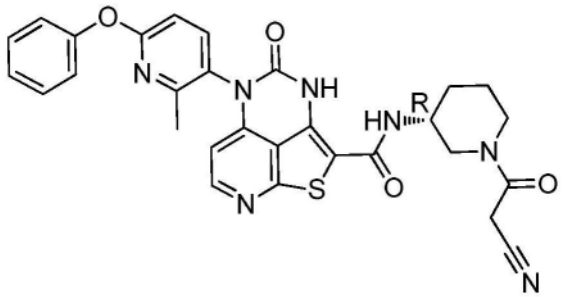
60mmol)，并将反应物在室温搅拌30分钟。加入饱和NH_4Cl水溶液和EtOAc，将有机层分离，用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤，浓缩，并通过快速柱色谱法(MeOH/DCM)纯化，得到标题化合物(11.3g,100％收率)。

[1780] 步骤E:2-((3-(3-甲基-4-硝基苯氧基)苄基)氧基)苄腈。将2-((3-羟基苄基)氧基)苄腈(11.3g,50mmol)、4-氟-2-甲基-1-硝基苯(7.8g,50mmol)、K_2CO_3(13.8g,100mmol)在200mLDMSO中的混合物在N_2下在150℃搅拌4小时。将混合物浓缩，并通过快速柱色谱法(PE/EA)纯化，得到标题化合物(15.1g,84％收率)。MS(ESI):$C_{21}H_{16}N_2O_4$的计算质量，360.1;m/z发现，361.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.11-7.98(m,1H),7.74-7.62(m,1H),7.62-7.39(m,6H),7.39-7.31(m,1H),7.22-7.17(m,1H),7.09-6.97(m,3H),6.85(d,J＝8.4Hz,2H),6.55(s,1H),5.21(s,2H),2.58(s,3H)。

[1781] 步骤F:2-((3-(4-氨基-3-甲基苯氧基)苄基)氧基)苄腈.向2-((3-(3-甲基-4-硝基苯氧基)苄基)氧基)苄腈(15.1g,42mmol)在EtOH(420mL)和水(140mL)中的混合物中依次加入NH_4Cl(11.2g,210mmol)、铁(9.38g,168mmol)，并将反应混合物回流搅拌4小时，然后冷却至室温，将混合物用DCM(500mL)和水(200mL)稀释，将有机层收集、浓缩，并通过快速柱色谱法(MeOH/水)纯化，得到标题化合物(13.9g,100％收率)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_2O_2$的计算质量，330.1;m/z发现，331.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.57(dd,J＝7.6,1.7Hz,1H),7.53-7.45(m,1H),7.33-7.24(m,1H),7.15-7.08(m,1H),7.04-6.84(m,5H),6.82-6.72(m,2H),6.67(d,J＝8.4Hz,1H),5.14(s,2H),2.15(s,3H)。

[1782] 步骤G:5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯.使用实施例1的方法1、步骤C-E，在步骤C中使用2-((3-(4-氨基-3-甲基苯氧基)苄基)氧基)苄腈替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，制备标题化合物。MS(ESI):$C_{31}H_{22}N_4O_5S$的计算质量，562.1;m/z发现，563.2$[M+H]^+$。

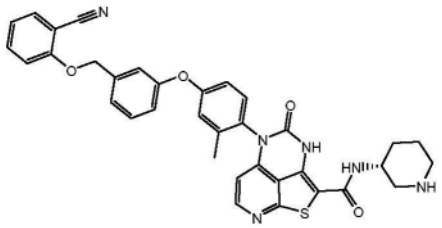
[1783] 中间体77:(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1784] 

[1785] 向(R)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例711)(3.4g,6.8mmol)在DCM(50mL)中的溶液中加入三乙胺(2.06g,20.4mmol)，并冷却至0℃。接着，缓慢地加入2-氰基乙酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(1.86g,10.2mmol)，并在加入结束后，将它在室温搅拌1h。将反应物用1％HCl、$NaHCO_3$和盐水洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，并浓缩至干燥。将残余物用DCM洗涤，将固体通过过滤进行收集并在真空中干燥，得到作为黄色固体的标题化合物(3.0g,58％收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{25}N_7O_4S$的计算质量，567.62;m/z发现，568.1$[M+H]^+$。

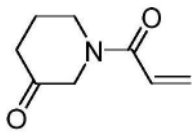
[1786] 中间体78:(R)-5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-

N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1787] 

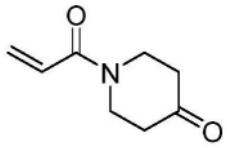
[1788] 使用实施例1的方法1、步骤G-H,并使用5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体75)和(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{35}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,630.2;m/z发现,631.0$[M+H]^+$。

[1789] 中间体79:1-丙烯酰基哌啶-3-酮。

[1790] 

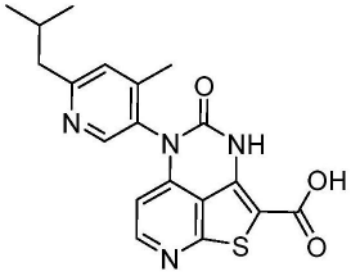
[1791] 将3-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.00g,5.0mmol)在6M的HCl在MeOH中的溶液(25mL)中的溶液在室温搅拌30min,然后浓缩至干燥。将残余物在丙酮/水(50mL)中稀释,并加入三乙胺(1.02g,10.0mmol)和K_2CO_3(1.39g,10.0mmol),随后加入丙-2-烯酰氯(454mg,5.0mmol)。将混合物在室温搅拌18h,用EtOAc萃取,将有机层用水和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(480mg,62%收率)。MS(ESI):$C_8H_{11}NO_2$的计算质量,153.1;m/z发现,154.1$[M+H]^+$。

[1792] 中间体80:1-丙烯酰基哌啶-4-酮。

[1793] 

[1794] 将4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.5g,7.5mmol)在6M的HCl在MeOH中的溶液(25mL)中的溶液在室温搅拌30min,然后浓缩至干燥。将残余物在丙酮/水(30mL)中稀释,并加入三乙胺(2.28g,22.6mmol)和K_2CO_3(2.08g,15.1mmol),随后加入丙-2-烯酰氯(681mg,7.53mmol)。将混合物在室温搅拌18h,然后用EtOAc萃取,并将有机层用水和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(500mg,43%)。MS(ESI):$C_8H_{11}NO_2$的计算质量,153.1;m/z发现,154.1$[M+H]^+$。

[1795] 中间体81:5-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。

[1796] 

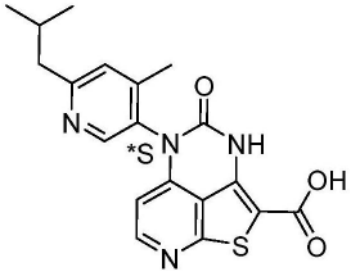
[1797] 步骤A:6-异丁基-4-甲基吡啶-3-胺。向200mL圆底烧瓶中加入6-溴-4-甲基吡啶-3-胺(5.42g,29.0mmol)、搅拌棒和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(520mg,0.6mmol)。将容器抽真空,然后用氮气回充。加入THF(20mL),随后经由注射器加入异丁基溴化锌(II)(80mL,40mmol),然后将反应混合物加热至60℃保持2h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)处理,并用EtOAc(2×300mL)萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为棕色固体的标题化合物(3.65g,77%收率)。MS(ESI):$C_{10}H_{16}N_2$的计算质量,164.1;m/z发现,165.1$[M+H]^+$。

[1798] 步骤B:3-氨基-4-((6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯。在N_2气氛下向圆底烧瓶中加入6-异丁基-4-甲基吡啶-3-胺(53.5g,326mmol)、2-氯-4-碘吡啶-3-甲腈(94.8g,358mmol)和二噁烷(1000mL),随后加入双(2-二苯基膦基苯基)醚(DPEphos)(10.5g,19.5mmol)、$Pd(OAc)_2$(2.92g,13.0mmol)和Cs_2CO_3(265g,814mmol)。将反应混合物在105℃搅拌过夜。将反应混合物过滤并浓缩。将残余物悬浮于MeOH(400mL)中并在室温搅拌2h。将得到的沉淀物通过过滤分离并在真空下干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(75.3g,62%收率)。

[1799] 步骤C:5-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯。向圆底烧瓶中加入3-氨基-4-((6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(30.0g,81mmol)、羰基二咪唑(CDI,39.4g,243mmol)、三甲胺(24.6g,243mmol)和1,4-二噁烷(300mL)。将反应物在100℃搅拌6h,然后冷却至50℃。将得到的沉淀物通过过滤进行收集,用MeOH冲洗并在真空下干燥,得到作为灰白色固体的标题化合物(27g,84%)。

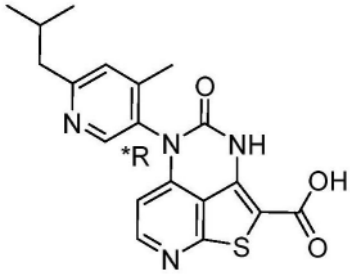
[1800] 步骤D:5-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸.向圆底烧瓶中加入5-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(68.0g,172mmol)、氢氧化锂(36.0g,858mmol)和5:2:2THF:MeOH:H_2O的混合物(4L)。将反应混合物在80℃搅拌4.5h。将混合物浓缩至干燥并用H_2O稀释。将溶液通过加入1M HCl进行酸化,并将得到的沉淀物过滤和在真空下干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(63g,96%收率)。MS(ESI):$C_{19}H_{18}N_4O_3S$的计算质量,382.11;m/z发现,383.1$[M+H]^+$。

[1801] 中间体82:5-(*S)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。

[1802] 

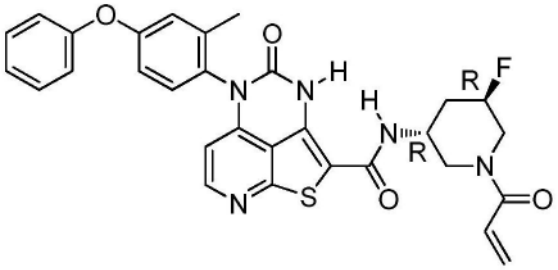
[1803] 使用手性拆分方法B拆分5-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体81),得到标题化合物(*S阻转异构体)。MS(ESI):$C_{19}H_{18}N_4O_3S$的计算质量,382.1;m/z发现,383.0$[M+H]^+$。

[1804] 中间体83:5-(*R)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。

[1805] 

[1806] 使用手性拆分方法B拆分5-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体81),得到标题化合物(*R阻转异构体)。MS(ESI):$C_{19}H_{18}N_4O_3S$的计算质量,382.1;m/z发现,383.0$[M+H]^+$。

[1807] 实施例1:N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1808] 

[1809] 方法1、步骤A:2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯.向圆底烧瓶中加入苯酚(42.5g,452mmol)、K_2CO_3(125g,905mmol)和DMF(500mL)。向反应混合物中加入5-氟-2-硝基甲苯(70.2g,452mmol),并将反应物在N_2下在80℃搅拌16h。将反应物用饱和NH_4Cl稀释,并用MTBE(3×400mL)萃取。将有机层合并经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为棕色油的标题化合物(100g,92%收率)。

[1810] 方法1、步骤B:2-甲基-4-苯氧基苯胺。向2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯(100g,436mmol)在EtOH/H_2O(3:1比率,2000mL)中的溶液中依次加入NH_4Cl(117g,2180mmol)和Fe(97g,1700mmol)。将反应混合物加热至回流保持2h,然后将反应物冷却至25℃并浓缩至干燥。向残余物中加入水和EtOAc,并将有机层分离,用饱和$NaHCO_3$和饱和盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到标题化合物(82g,90%收率)。

[1811] 方法1、步骤C:2-氯-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈。在N_2气氛下向圆

底烧瓶中加入2-甲基-4-苯氧基苯胺(30g,150mmol)、2-氯-4-碘吡啶-3-甲腈(51.6g,195mmol)和二噁烷(200mL),随后加入双(2-二苯基膦基苯基)醚(DPEphos)(16g,30mmol)、$Pd(OAc)_2$(3.36g,15mmol)和K_3PO_4(89g,420mmol)。将反应混合物在100℃搅拌过夜。将反应混合物过滤并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(32g,63%收率)。

[1812] 方法1、步骤D:3-氨基-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯。向圆底烧瓶中加入在MeOH(150mL)中的2-氯-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈(36g,107mmol)。向该溶液中加入在MeOH(30mL)中的NaOMe(14.5g,268mmol),随后加入2-硫烷基乙酸甲酯(23g,217mmol)。将反应混合物回流过夜。将反应混合物冷却,并将黄色沉淀物滤出,用MeOH洗涤,并干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(30g,75%收率)。

[1813] 方法1、步骤E:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯。向圆底烧瓶中加入3-氨基-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(30.6g,75.5mmol)、羰基二咪唑(CDI,49g,300mmol)和1,4-二噁烷(500ml)。将反应物回流搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩至干燥,并向残余物中加入MeOH(200mL),并将形成的沉淀物滤出和干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(28.1g,86%收率)。

[1814] 方法1、步骤F:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸.向圆底烧瓶中加入5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(9.2g,21mmol)、氢氧化锂(4.47g,106mmol)、THF(200mL)、MeOH(200mL)和水(50mL)。将反应混合物在50℃搅拌15h。将混合物浓缩至干燥并用H_2O稀释。用1M的HCl水溶液将pH调至2,并将沉淀物过滤和干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(8.1g,91%收率)。

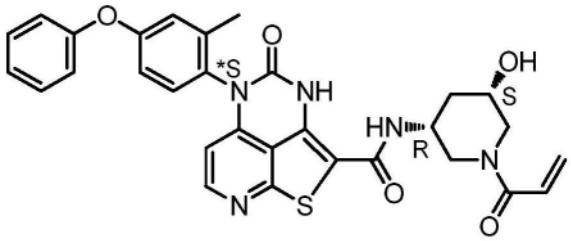
[1815] 方法1、步骤G:(3R,5R)-3-氟-5-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.向圆底烧瓶中加入5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27,191mg,0.458mmol)、(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1,100mg,0.458mmol)、三乙胺(93mg,0.916mmol)、HATU(348mg,0.916mmol)和DMF(3mL)。将反应混合物在室温搅拌3h。加入水,并将沉淀物通过过滤进行收集,得到淡黄色固体。

[1816] 方法1、步骤H:N-((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.将(3R,5R)-3-氟-5-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯溶解在MeOH(3mL)中,并加入饱和HCl水溶液(3mL)。将得到的混合物加热至50℃保持30min。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(实施例138,80mg,经2个步骤31%收率)。

[1817] 方法1、步骤I:N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.向圆底烧瓶中加入N-((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例138,40mg,0.077mmol)、三乙胺(23mg,0.054mmol)和DCM(3mL)。接着,在0℃逐滴加入丙-2-烯酰氯(5.0mg,0.054mmol),然后在室温搅拌1h。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为淡黄色固体的标题化合物(22mg,

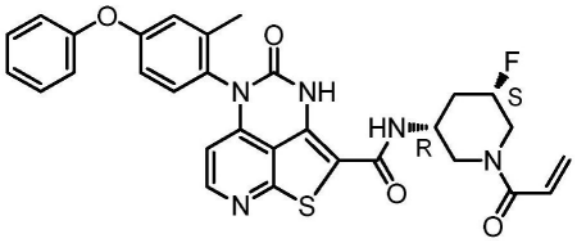
48％收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{26}FN_5O_4S$的计算质量,571.6;m/z发现,572.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.28(d,J＝5.5Hz,1H),7.42-7.30(m,2H),7.30-7.22(m,1H),7.16-7.08(m,1H),7.08-6.97(m,3H),6.95-6.87(m,1H),6.80-6.61(m,1H),6.19-6.05(m,1H),5.98(d,J＝5.5Hz,1H),5.72-5.60(m,1H),4.82-4.57(m,1H),4.17-4.05(m,1H),4.02-3.85(m,2H),3.55-3.28(m,2H),2.39-2.18(m,1H),2.04(s,3H),2.0-1.91(m,1H)。

[1818] 实施例2:N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1819] 

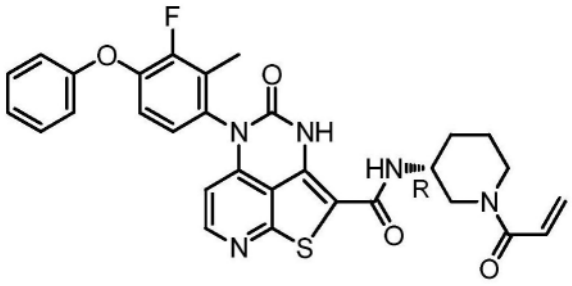
[1820] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式(包括手性拆分步骤A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(3R,5S)-3-氨基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体2)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_5S$的计算质量,569.6;m/z发现,570.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.36-8.27(m,1H),7.45-7.37(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.11-7.02(m,3H),7.00-6.92(m,1H),6.85-6.65(m,1H),6.21-6.09(m,1H),6.06-6.02(m,1H),5.75-5.61(m,1H),4.20-3.75(m,4H),3.66-3.55(m,2H),2.21-2.12(m,1H),2.11(s,3H),1.90-1.77(m,1H)。

[1821] 实施例3:N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1822] 

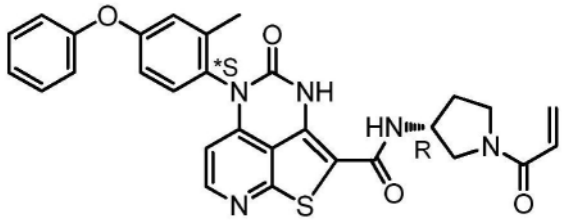
[1823] 使用实施例1的方法1、步骤A-I,并在步骤G中使用(3R,5S)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体3)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{26}FN_5O_4S$的计算质量,571.6;m/z发现,572.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.26(s,1H),8.31(d,J＝4.7Hz,1H),8.26-8.00(m,1H),7.57-7.29(m,3H),7.29-6.91(m,5H),6.88-6.65(m,1H),6.11(d,J＝16.7Hz,1H),6.03-5.87(m,1H),5.77-5.60(m,1H),5.15-4.85(m,1H),4.70-4.47(m,1H),4.35-4.38(m,2H),3.06-2.61(m,2H),2.30-2.12(m,1H),2.05(s,3H),1.97-1.78(m,1H)。

[1824] 实施例4:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1825] 

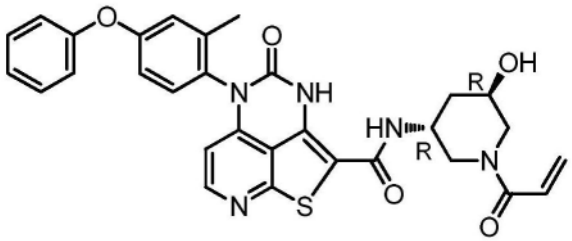
[1826] 使用在实施例1的方法1、步骤B-I中描述的类似条件，并在步骤B中使用2-氟-3-甲基-4-硝基-1-苯氧基苯(中间体18、步骤B)替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{26}FN_5O_4S$的计算质量，571.6；m/z发现，572.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.34(d,J＝5.4Hz,1H),7.41-7.34(m,2H),7.22-7.11(m,2H),7.10-7.04(m,3H),6.84-6.72(m,1H),6.19(d,J＝17.0Hz,1H),6.12(d,J＝5.4Hz,1H),5.76-5.69(m,1H),4.56-4.48(m,0.5H),4.32-4.25(m,0.5H),4.4.20-4.13(m,0.5H),4.02-3.88(m,1.5H),3.22-3.12(m,1H),2.95-2.83(m,1H),2.12(s,3H),2.07-2.00(m,1H),1.90-1.82(m,1H),1.78-1.66(m,1H),1.63-1.54(m,1H)。

[1827] 实施例5：(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1828] 

[1829] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体)，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{25}N_5O_4S$的计算质量，539.6；m/z发现，540.30$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.24(s,1H),8.43-8.22(m,2H),7.57-7.29(m,3H),7.25-7.04(m,4H),7.03-6.90(m,1H),6.70-6.45(m,1H),6.13(d,J＝16.4Hz,1H),6.05-6.88(m,1H),5.73-5.57(m,1H),4.60-4.30(m,1H),3.91-3.36(m,4H),2.24-1.89(m,5H)。

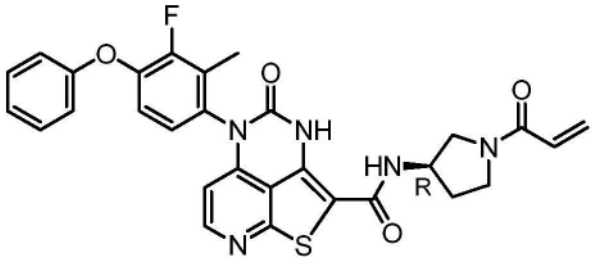
[1830] 实施例6：N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1831] 

[1832] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤G中使用(3R,5R)-3-氨基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体4)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体

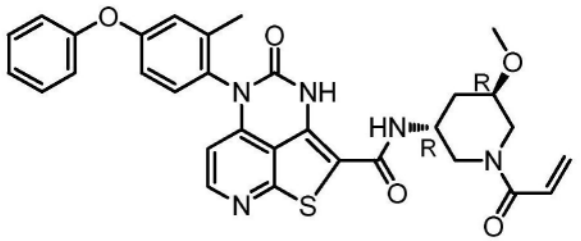
1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_5S$的计算质量,569.6;m/z发现,570.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34-8.18(m,1H),7.46-7.36(m,2H),7.33-7.22(m,1H),7.20-7.13(m,1H),7.13-7.02(m,3H),7.00-6.94(m,1H),6.88-6.70(m,1H),6.25-6.10(m,1H),6.05-5.92(m,1H),5.76-5.67(m,1H),4.66-4.28(m,2H),4.23-3.83(m,2.5H),3.45-3.34(m,1H),3.02-2.87(m,0.5H),2.12(s,3H),2.09-1.88(m,2H)。

[1833] 实施例7:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1834] 

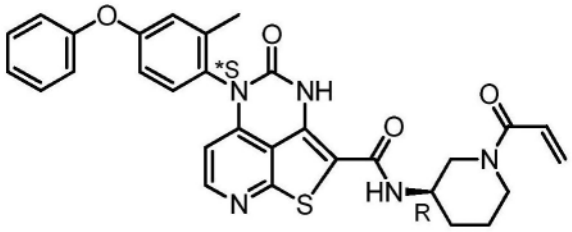
[1835] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{24}FN_5O_4S$的计算质量,557.6;m/z发现,558.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD的混合物):δ8.26(d,J=5.5Hz,1H),7.7.39-7.29(m,2H),7.20-7.13(m,1H),7.12-6.97(m,4H),6.60-6.43(m,1H),6.19-6.09(m,1H),6.02(d,J=5.4Hz,1H),5.66-5.58(m,1H),4.55-4.42(m,1H),3.89-3.80(m,1H),3.72-3.66(m,1H),3.60-3.49(m,1H),3.48-3.38(m,1H),2.22-2.08(m,1H),2.01(s,3H),1.99-1.87(m,1H)。

[1836] 实施例8:N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1837] 

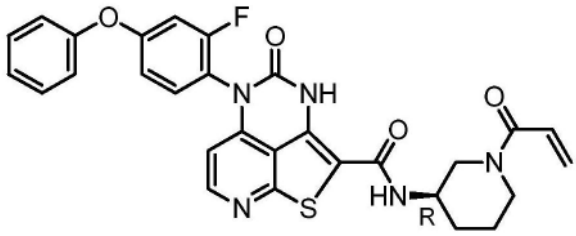
[1838] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤G中使用(3R,5R)-3-氨基-5-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体6)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{31}H_{29}N_5O_5S$的计算质量,583.7;m/z发现,584.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.5Hz,1H),7.52-7.37(m,2H),7.38-7.26(m,1H),7.22-7.14(m,1H),7.13-7.03(m,3H),7.01-6.94(m,1H),6.89-6.68(m,1H),6.25-6.13(m,1H),6.07(d,J=5.6Hz,1H),5.79-5.68(m,1H),4.70-4.51(m,1H),4.35-4.06(m,2H),3.76-3.55(m,1H),3.41-3.33(m,3H),3.27-3.08(m,1H),3.02-2.69(m,1H),2.33-2.10(m,4H),2.07-1.74(m,1H)。

[1839] 实施例9:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1840] 

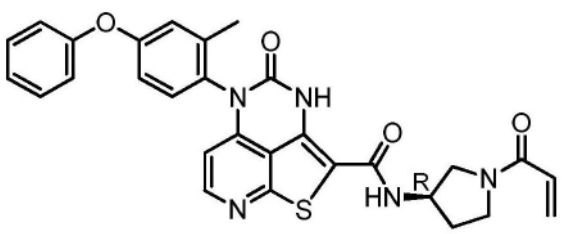
[1841] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,553.6;m/z发现,554.40$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.5Hz,1H),7.47-7.35(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.122-7.16(m,1H),7.13-7.02(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.85-6.70(m,1H),6.20(d,J=16.6Hz,1H),6.14-6.04(m,1H),5.77-5.67(m,1H),4.58-3.88(m,3H),3.25-3.10(m,1H),2.99-2.84(m,1H),2.13(s,3H),2.09-1.97(m,1H),1.91-1.82(m,1H),1.79-1.65(m,1H),1.64-1.50(m,1H)。

[1842] 实施例10:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1843] 

[1844] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用2-氟-4-苯氧基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺和在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{24}FN_5O_4S$的计算质量,557.6;m/z发现,558.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.37(s,1H),8.33(d,J=5.4Hz,1H),8.22-8.05(m,1H),7.64-7.51(m,1H),7.51-7.38(m,2H),7.28-7.20(m,1H),7.20-7.09(m,3H),6.99-6.90(m,1H),6.86-6.63(m,1H),6.17(d,J=5.4Hz,1H),6.07(d,J=16.6Hz,1H),5.65(d,J=11.1Hz,1H),4.53-4.07(m,1H),4.08-3.88(m,1H),3.84-3.65(m,1H),3.11-2.91(m,1H),2.78-2.56(m,1H),2.00-1.83(m,1H),1.80-1.69(m,1H),1.68-1.54(m,1H),1.47-1.30(m,1H)。

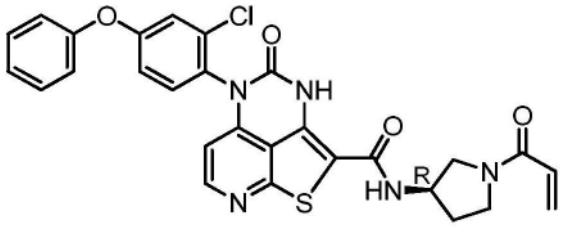
[1845] 实施例11:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1846] 

[1847] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合

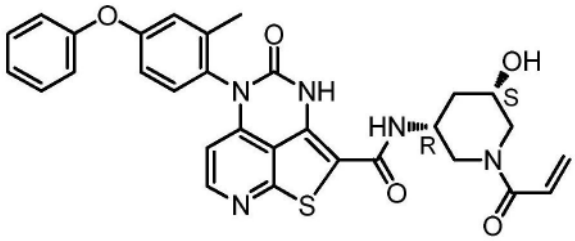
物。MS(ESI):$C_{29}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,539.6;m/z发现,540.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.33-10.21(m,1H),8.45-8.31(m,2H),7.50-7.42(m,2H),7.42-7.36(m,1H),7.25-7.18(m,1H),7.16-7.07(m,3H),7.02-6.95(m,1H),6.67-6.52(m,1H),6.21-6.10(m,1H),6.04-5.96(m,1H),5.72-5.64(m,1H),4.57-4.42(m,1H),3.92-3.59(m,4H),3.24-1.93(m,5H)。

[1848] 实施例12:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1849] 

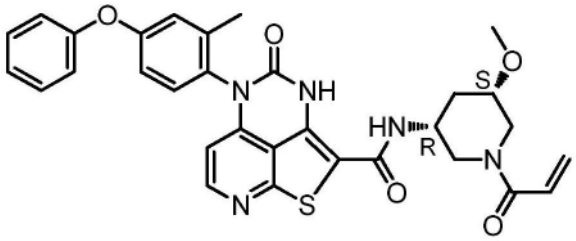
[1850] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式并为步骤A使用2-氯-4-氟-1-硝基苯替代2-甲基-4-氟-1-硝基苯,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{22}ClN_5O_4S$的计算质量,560.0;m/z发现,560.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.40(s,1H),8.53-8.39(m,1H),8.36-8.31(m,1H),7.62(d,J=8.6Hz,1H),7.51-7.45(m,2H),7.35-7.31(m,1H),7.26(t,J=7.1Hz,1H),7.22-7.16(m,2H),7.16-7.12(m,1H),6.65-6.52(m,1H),6.17-6.10(m,1H),6.08-6.02(m,1H),5.70-5.63(m,1H),4.57-4.40(m,1H),3.90-3.70(m,1H),3.69-3.60(m,1H),3.58-3.49(m,1H),3.45-3.39(m,1H),2.25-2.09(m,1H),2.02-1.92(m,1H)。

[1851] 实施例13:N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1852] 

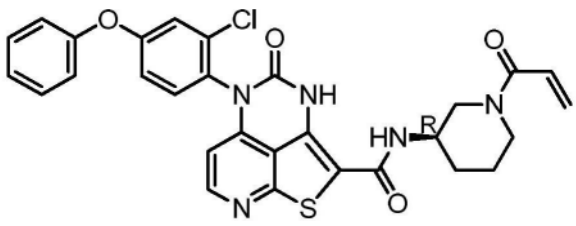
[1853] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤G中使用(3R,5S)-3-氨基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体2)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_5S$的计算质量,569.17;m/z发现,570.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ10.31-10.09(m,1H),8.36(d,J=5.3Hz,1H),8.19-7.98(m,1H),7.53-7.35(m,3H),7.27-7.16(m,1H),7.18-7.06(m,3H),7.04-6.94(m,1H),6.85-6.67(m,1H),6.18-6.04(m,1H),6.01(d,J=5.3Hz,1H),5.77-5.62(m,1H),4.33-4.13(m,1H),4.06-3.79(m,2H),3.10-2.87(m,2H),2.70-2.52(m,1H),2.13-1.95(m,4H),1.70-1.56(m,1H)。

[1854] 实施例14:N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1855] 

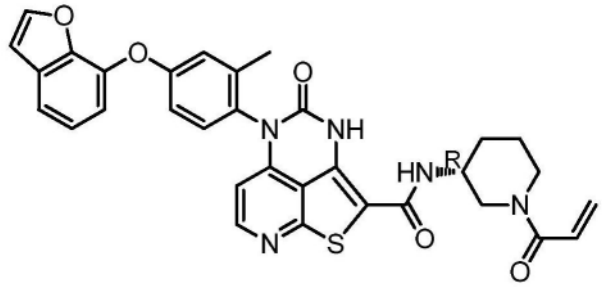
[1856] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤G中使用(3R,5S)-3-氨基-5-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体29)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{31}H_{29}N_5O_5S$的计算质量，583.7；m/z发现，584.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.39-8.29(m,1H)，7.47-7.36(m,2H)，7.30-7.27(m,1H)，7.20-7.15(m,1H)，7.12-7.03(m,3H)，7.02-6.93(m,1H)，6.85-6.60(m,1H)，6.17-6.05(m,2H)，5.79-5.60(m,1H)，4.44-4.26(m,1H)，4.23-4.12(m,1H)，4.03-3.92(m,1H)，3.68-3.55(m,2H)，3.53-3.45(m,3H)，3.44-3.35(m,1H)，2.17-2.09(m,4H)，2.02-1.96(m,1H)。

[1857] 实施例15：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1858] 

[1859] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤A中使用2-氯-4-氟-1-硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯和在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{24}ClN_5O_4S$的计算质量，574.1；m/z发现，574.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD3OD)：δ8.33(d,J＝5.6Hz,1H)，7.78-7.73(m,1H)，7.52-7.45(m,1H)，7.36-7.21(m,2H)，7.10-7.02(m,2H)，7.00-6.88(m,2H)，6.88-6.70(m,1H)，6.28-6.14(m,1H)，6.07(d,J＝5.6Hz,1H)，5.81-5.66(m,1H)，4.63-3.87(m,3H)，3.25-3.10(m,1H)，3.01-2.82(m,1H)，2.14(s,3H)，2.09-2.01(m,1H)，1.94-1.83(m,1H)，1.81-1.68(m,1H)，1.65-1.52(m,1H)。

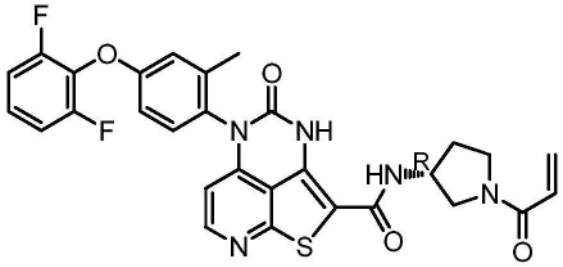
[1860] 实施例16：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(苯并呋喃-7-基氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1861] 

[1862] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤A中使用苯并呋喃-7-醇(中间体8)替代苯酚，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{32}H_{27}N_5O_5S$的计算质量，

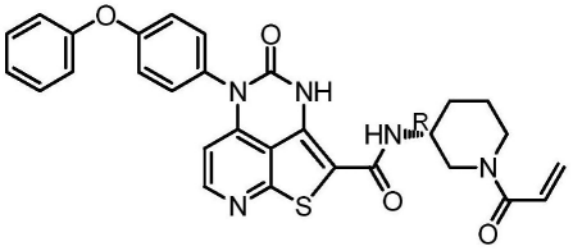
593.7;m/z发现,594.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.6Hz,1H),7.78-7.73(m,1H),7.52-7.45(m,1H),7.36-7.21(m,2H),7.10-7.02(m,2H),7.00-6.88(m,2H),6.88-6.70(m,1H),6.28-6.14(m,1H),6.07(d,J=5.6Hz,1H),5.81-5.66(m,1H),4.63-3.87(m,3H),3.25-3.10(m,1H),3.01-2.82(m,1H),2.14(s,3H),2.09-2.01(m,1H),1.94-1.83(m,1H),1.81-1.68(m,1H),1.65-1.52(m,1H)。

[1863] 实施例17:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-(2,6-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1864] 

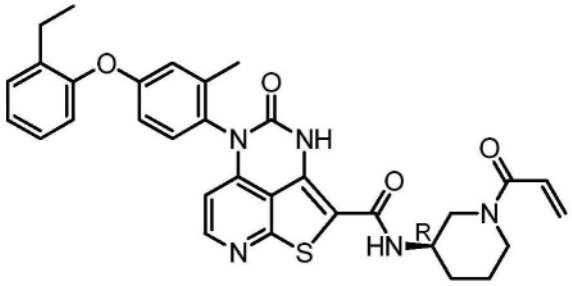
[1865] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤A中使用2,6-二氟苯酚替代苯酚,并在步骤G中使用(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{23}F_2N_5O_4S$的计算质量,575.6;m/z发现,576.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32(d,J=5.6Hz,1H),7.38-7.27(m,2H),7.22-7.11(m,2H),7.04-6.99(m,1H),6.96-6.89(m,1H),6.73-6.51(m,1H),6.34-6.20(m,1H),6.08-6.00(m,1H),5.80-5.64(m,1H),4.71-4.54(m,1H),4.02-3.49(m,4H),2.41-2.01(m,5H)。

[1866] 实施例18:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1867] 

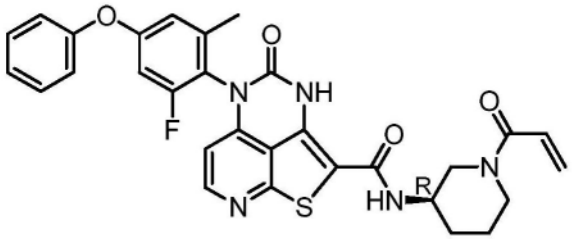
[1868] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤A中使用4-氟硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,539.6;m/z发现,540.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.6Hz,1H),7.48-7.32(m,4H),7.27-7.07(m,5H),6.90-6.68(m,1H),6.21(dd,J=14.0,5.4Hz,2H),5.79-5.69(m,1H),4.60-3.87(m,3H),3.24-3.12(m,1H),2.99-2.81(m,1H),2.15-1.46(m,4H)。

[1869] 实施例19:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(2-乙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1870] 

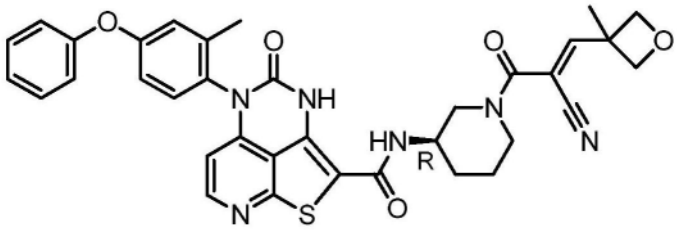
[1871] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤A中使用2-乙基苯酚替代苯酚，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{32}H_{31}N_5O_4S$的计算质量，581.7；m/z发现，582.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.32(d,J＝5.6Hz,1H)，7.36-7.30(m,1H)，7.27-7.20(m,2H)，7.18-7.12(m,1H)，7.00-6.93(m,2H)，6.88-6.83(m,1H)，6.83-6.71(m,1H)，6.25-6.12(m,1H)，6.05(d,J＝5.6Hz,1H)，5.78-5.66(m,1H)，4.62-4.11(m,2H)，3.98-3.88(m,1H)，3.23-3.13(m,1H)，2.99-2.82(m,1H)，2.71-2.57(m,2H)，2.12-2.05(m,4H)，1.91-1.81(m,1H)，1.76-1.55(m,2H)，1.23-1.13(m,3H)。

[1872] 实施例20：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-氟-6-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1873] 

[1874] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式，并在步骤C中使用2-氟-6-甲基-4-苯氧基苯胺(中间体9)替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{26}FN_5O_4S$的计算质量，571.6；m/z发现，572.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.37(d,J＝5.5Hz,1H)，7.53-7.39(m,2H)，7.30-7.19(m,1H)，7.17-7.09(m,2H)，6.93-6.68(m,3H)，6.26-6.11(m,2H)，5.84-5.63(m,1H)，4.62-3.83(m,3H)，3.25-3.10(m,1H)，3.03-2.83(m,1H)，2.16(s,3H)，2.11-2.02(m,1H)，1.95-1.52(m,3H)。

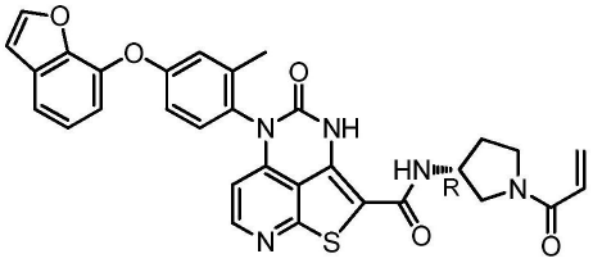
[1875] 实施例21：(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1876] 

[1877] 向圆底烧瓶中加入(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例874，120mg，

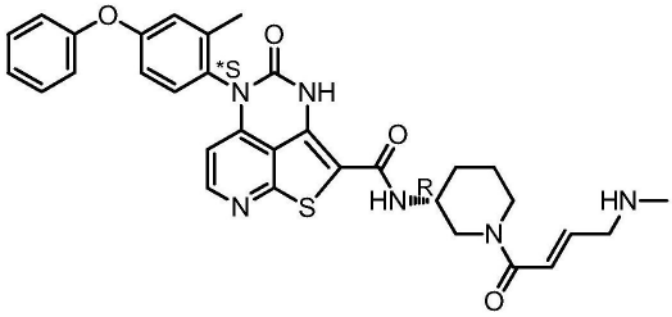
0.212mmol)、3-甲基氧杂环丁-3-羧醛(64mg,0.64mmol)、哌啶(0.3mL)、乙酸(0.1mL)、二噁烷(10mL)和4A分子筛(1g),并将反应混合物在N_2下在100℃搅拌1h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(69mg,50%收率)。MS(ESI):$C_{35}H_{32}N_6O_5S$的计算质量,648.7;m/z发现,649.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33-8.27(m,1H),7.42-7.35(m,2H),7.33-7.23(m,2H),7.20-7.12(m,1H),7.10-7.01(m,3H),6.99-6.92(m,1H),6.07-6.01(m,1H),5.08-4.92(m,1H),4.68-4.54(m,1H),4.53-4.37(m,2H),4.35-4.22(m,1H),4.09-3.70(m,3H),3.65-3.36(m,1H),2.15-2.01(m,4H),1.99-1.73(m,2H),1.69-1.57(m,4H)。

[1878] 实施例22:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-(苯并呋喃-7-基氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1879] 

[1880] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤A中使用苯并呋喃-7-醇(中间体8)替代苯酚,并在步骤G中使用(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{31}H_{25}N_5O_5S$的计算质量,579.6;m/z发现,580.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.36(d,J=5.7Hz,1H),7.77-7.73(m,1H),7.52-7.46(m,1H),7.32-7.21(m,2H),7.08-7.02(m,2H),7.00-6.87(m,2H),6.70-6.53(m,1H),6.33-6.24(m,1H),6.12(d,J=5.7Hz,1H),5.80-5.69(m,1H),4.70-4.57(m,1H),4.03-3.48(m,4H),2.37-2.04(m,5H)。

[1881] 实施例23:(R,E)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

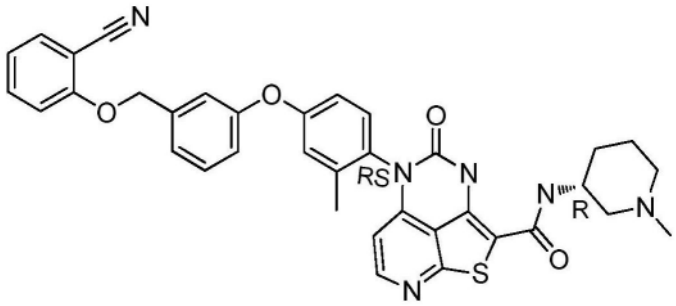
[1882] 

[1883] 步骤A:(R,E)-甲基(4-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯.以与实施例104类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并使用(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98)和(E)-4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]丁-2-烯酸(中间体10),制备标题化合物。

[1884] 步骤B:(R,E)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰

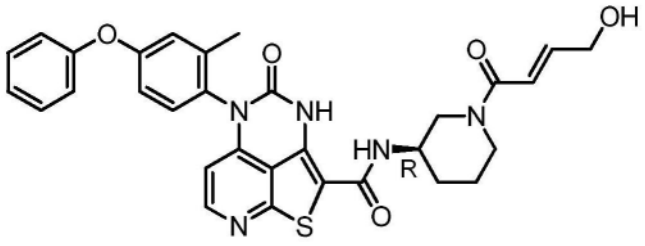
基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺。向含有(R,E)-甲基(4-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(52mg,0.075mmol)的烧瓶中加入MeOH(4.0mL)和浓HCl水溶液(4.0mL)。将反应混合物在室温搅拌1h,然后将混合物在减压下浓缩并通过硅胶色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(32mg,65%)。MS(ESI):$C_{32}H_{32}N_6O_4S$的计算质量,596.7;m/z发现,597.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.40(s,1H),8.37-8.30(m,1H),7.44-7.37(m,2H),7.34-7.27(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.13-7.04(m,3H),7.01-6.95(m,1H),6.92-6.82(m,1H),6.74-6.60(m,1H),6.12-6.05(m,1H),4.54-3.91(m,3H),3.84-3.75(m,2H),3.25-3.08(m,1H),3.00-2.81(m,1H),2.71(s,3H),2.18-2.02(m,4H),1.94-1.83(m,1H),1.82-1.67(m,1H),1.66-1.53(m,1H)。

[1885] 实施例24:(R)-5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺。

[1886] 

[1887] 使用来自实施例52步骤B的方法,并使用(R)-5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺(中间体78)替代(R)-5-(4-(2,6-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{36}H_{32}N_6O_4S$的计算质量,644.7;m/z发现,645$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.30(d,J=5.4Hz,1H),8.07(d,J=7.7Hz,1H),7.80-7.70(m,1H),7.69-7.60(m,1H),7.53-7.44(m,1H),7.37-7.23(m,3H),7.17-7.05(m,3H),7.04-6.93(m,1H),5.95(d,J=5.5Hz,1H),5.33(s,2H),4.05-3.92(m,1H),2.95-2.84(m,1H),2.80-2.68(m,1H),2.27(s,3H),2.05(s,3H),2.03-1.93(m,2H),1.85-1.65(m,2H),1.61-1.47(m,1H),1.45-1.30(m,1H)。

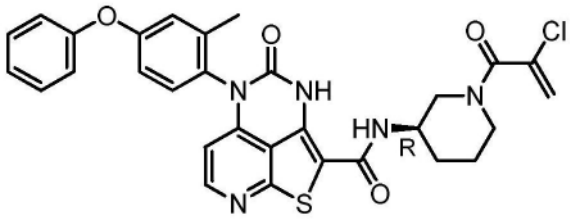
[1888] 实施例25:(S,E)-N-(1-(4-羟基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺。

[1889] 

[1890] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),并在步骤I中使用(E)-4-羟基丁-2-烯酸(中间体13)替代丙-2-烯酰氯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{31}H_{29}N_5O_5S$的计算质量,583.7;m/z发现,584.6$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33-8.29(m,1H),

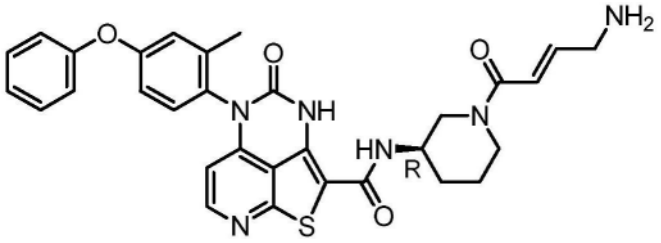
7.42-7.35(m,2H),7.33-7.28(m,1H),7.19-7.12(m,1H),7.10-7.02(m,3H),6.99-6.94(m,1H),6.88-6.77(m,1H),6.71-6.61(m,1H),6.08-6.03(m,1H),4.53-3.90(m,5H),3.24-3.12(m,1H),2.97-2.84(m,1H),2.11(s,3H),2.09-2.00(m,1H),1.89-1.81(m,1H),1.77-1.65(m,1H),1.63-1.50(m,1H)。

[1891] 实施例26:(R)-N-(1-(2-氯丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1892] 

[1893] 以与实施例104类似的方式,使用2-氯丙-2-烯酸和(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{26}ClN_5O_4S$的计算质量,588.1;m/z发现,588.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.42-8.37(m,1H),7.44-7.35(m,2H),7.33-7.28(m,1H),7.20-7.13(m,1H),7.11-7.03(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.22-6.06(m,1H),5.70(s,2H),4.48-4.13(m,1H),4.12-3.83(m,2H),3.25-3.12(m,1H),2.99-2.82(m,1H),2.12(s,3H),2.10-2.01(m,1H),1.93-1.83(m,1H),1.80-1.67(m,1H),1.65-1.52(m,1H)。

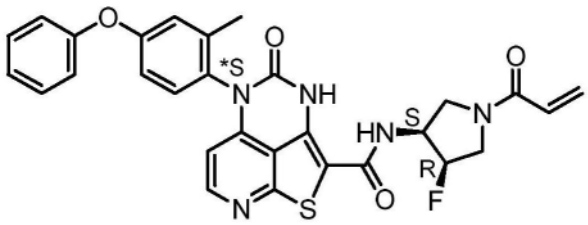
[1894] 实施例27:(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1895] 

[1896] 步骤A:(R,E)-(4-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯.以与实施例104类似的方式,使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯和(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869),制备标题化合物。

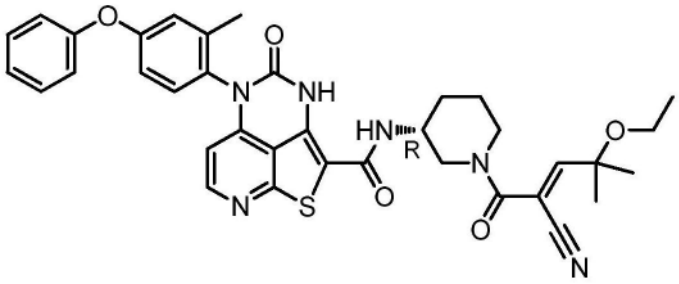
[1897] 步骤B:(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例131的步骤B中描述的条件,使用(R,E)-(4-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{31}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,582.7;m/z发现,583.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.48(s,1H),8.38-8.31(m,1H),7.45-7.37(m,2H),7.33-7.27(m,1H),7.22-7.14(m,1H),7.14-7.03(m,3H),7.02-6.95(m,1H),6.85-6.78(m,1H),6.77-6.67(m,1H),6.12-6.06(m,1H),4.57-3.89(m,3H),3.78-3.71(m,2H),3.25-3.08(m,1H),2.97-2.80(m,1H),2.17-2.01(m,4H),1.96-1.84(m,1H),1.83-1.70(m,1H),1.67-1.53(m,1H)。

[1898] 实施例28:N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1899] 

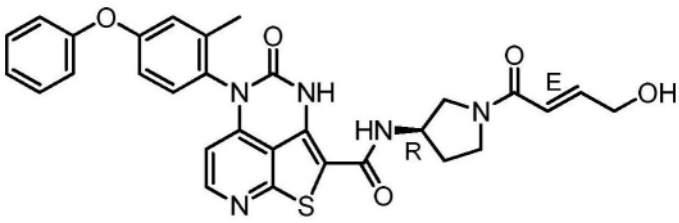
[1900] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(3S,4R)-3-氨基-4-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{24}FN_5O_4S$的计算质量,557.6;m/z发现,558.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.37-8.30(m,1H),7.45-7.37(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.11-7.02(m,3H),7.00-6.92(m,1H),6.67-6.53(m,1H),6.36-6.26(m,1H),6.12-6.05(m,1H),5.81-5.74(m,1H),5.39-5.16(m,1H),4.19-3.84(m,3H),3.81-3.52(m,2H),2.12(s,3H)。

[1901] 实施例29:(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1902] 

[1903] 向圆底烧瓶中加入(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例874,200mg,0.35mmol)、2-乙氧基-2-甲基丙醛(123mg,1.1mmol)、哌啶(0.3mL)和EtOH(5mL),并在室温搅拌15h。然后将反应混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(154mg,63.0%收率)。MS(ESI):$C_{36}H_{36}N_6O_5S$的计算质量,664.8;m/z发现,665.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.35-8.31(m,1H),7.43-7.37(m,2H),7.33-7.27(m,1H),7.20-7.14(m,1H),7.11-7.03(m,3H),7.00-6.95(m,1H),6.92-6.69(m,1H),6.12-6.05(m,1H),4.62-3.89(m,3H),3.60-3.34(m,3H),3.19-2.86(m,1H),2.21-2.20(m,4H),1.96-1.85(m,1H),1.80-1.62(m,2H),1.50-1.21(m,9H)。

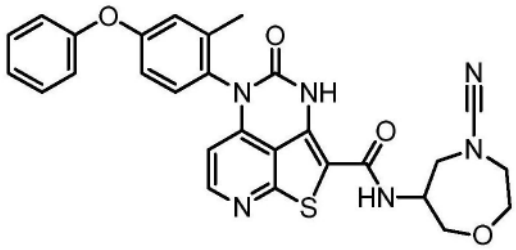
[1904] 实施例30:(R,E)-N-(1-(4-羟基丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1905] 

[1906] 使用实施例104中的方法,并使用(E)-4-羟基丁-2-烯酸(中间体13)替代甲基磺酰

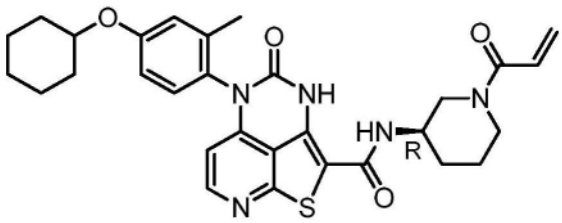
基丙酸，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{27}N_5O_5S$的计算质量，569.6；m/z发现，570.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.24(s,1H)，8.32(d,J＝5.4Hz,1H)，7.49-7.40(m,2H)，7.36(d,J＝8.6Hz,1H)，7.23-7.15(m,1H)，7.14-7.03(m,3H)，7.02-6.90(m,1H)，6.81-6.67(m,1H)，6.46-6.25(m,1H)，5.96(d,J＝5.2Hz,1H)，5.09-4.90(m,1H)，4.57-4.37(m,1H)，4.21-4.05(m,2H)，3.88-3.38(m,4H)，2.22-2.08(m,1H)，2.05(s,3H)，2.01-1.90(m,1H)。

[1907] 实施例31:N-(4-氰基-1,4-氧氮杂环庚-6-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1908] 

[1909] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤G中使用6-氨基-1,4-氧氮杂环庚-4-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，并在步骤I中使用氰化溴替代丙-2-烯酰氯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{24}N_6O_4S$的计算质量，540.6；m/z发现，541.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)：δ10.26(s,1H)，8.40-8.26(m,1H)，8.19(s,1H)，7.49-7.37(m,2H)，7.37-7.28(m,1H)，7.21-7.14(m,1H)，7.14-7.02(m,3H)，6.99-6.91(m,1H)，6.04-5.86(m,1H)，4.38-4.22(m,1H)，3.90-3.81(m,1H)，3.80-3.66(m,3H)，3.57-3.50(m,1H)，3.41-3.35(m,3H)，2.03(s,3H)。

[1910] 实施例32:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(环己氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

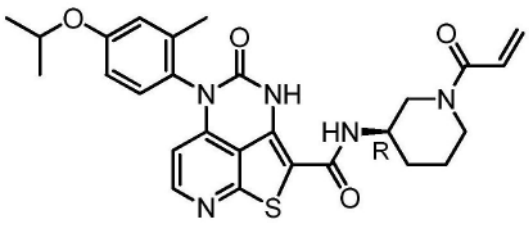
[1911] 

[1912] 步骤A:2-氯-4-[4-(环己氧基)-2-甲基苯胺基]吡啶-3-甲腈。在0℃向含有2-氯-4-(4-羟基-2-甲基苯胺基)吡啶-3-甲腈(中间体14)(1g,4mmol)、环己烷醇(1.16g,11.6mmol)、PPh_3(1.5g,5.7mmol)和THF(20mL)的圆底烧瓶中加入DIAD(1.17g,5.79mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。将混合物浓缩至干燥并将残余物通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(400mg,30％收率)。

[1913] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(环己氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤D-I类似的方式，并在步骤D中使用2-氯-4-[4-(环己氧基)-2-甲基苯胺基]吡啶-3-甲腈替代2-氯-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{33}N_5O_4S$的计算质量，559.7；m/z发现，560.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.43(s,1H)，8.30(d,J＝5.5Hz,1H)，7.23-7.15(m,1H)，7.02-6.95(m,1H)，6.94-6.89(m,1H)，6.87-

6.71(m,1H),6.27-6.14(m,1H),6.03(d,J＝5.5Hz,1H),5.79-5.67(m,1H),4.55-3.88(m,4H),3.25-3.11(m,1H),3.01-2.80(m,1H),2.10(s,3H),2.06-1.94(m,3H),1.90-1.69(m,4H),1.65-1.36(m,7H)。

[1914] 实施例33:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1915] 

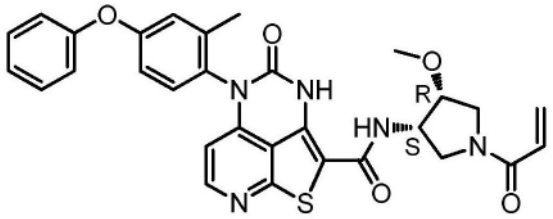
[1916] 步骤A:4-异丙氧基-2-甲基-1-硝基苯.向圆底烧瓶中加入3-甲基-4-硝基苯酚(5.0g,33mmol)、K_2CO_3(9.0g,65mmol)、DMF(20mL)和2-碘丙烷(8.3g,460mmol),并将反应物在80℃搅拌过夜。将水加入混合物中,形成黄色沉淀物。将混合物过滤,并将沉淀物用水洗涤和在真空下干燥,得到标题化合物(5.0g,78%收率)。

[1917] 步骤B:4-异丙氧基-2-甲基苯胺.向圆底烧瓶中加入4-异丙氧基-2-甲基-1-硝基苯(5.0g,26mmol)和MeOH(100mL)。将反应混合物在减压下抽真空并用N_2(3x)填充和加入Pd/C(10%在碳上;500mg)。将混合物在减压下抽真空并用N_2(3x)填充,然后在减压下抽真空并用H_2填充。将混合物在H_2气氛下搅拌过夜。将混合物经硅藻土过滤并浓缩至干燥,得到标题化合物(3.5g,83%收率)。

[1918] 步骤C:2-氯-4-(4-异丙氧基-2-甲基苯胺基)吡啶-3-甲腈.向圆底烧瓶中加入4-异丙氧基-2-甲基苯胺(1g,6mmol)、2-氯-4-碘吡啶-3-甲腈(2.0g,7.6mmol)、DPEPhos[双(2-二苯基膦基苯基)醚](650mg,1.2mmol)、乙酸钯(II)(135mg,0.600mmol)和K_3PO_4(3.5g,16mmol)。将反应混合物脱气并在120℃加热过夜。将混合物冷却至室温,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(2.34g,65.0%收率)。

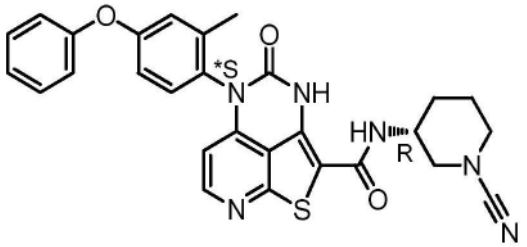
[1919] 步骤D:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤D-I类似的方式,并在步骤D中使用2-氯-4-(4-异丙氧基-2-甲基苯胺基)吡啶-3-甲腈替代2-氯-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,519.6;m/z发现,520.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.18(s,1H),8.30(d,J＝5.4Hz,1H),8.18-8.01(m,1H),7.33-7.15(m,1H),7.04-6.87(m,2H),6.85-6.67(m,1H),6.22-6.02(m,1H),5.89(d,J＝5.4Hz,1H),5.74-5.60(m,1H),4.78-4.56(m,1H),4.57-3.86(m,2H),3.84-3.68(m,1H),3.17-2.90(m,1H),2.85-2.59(m,1H),2.03(s,3H),1.98-1.88(m,1H),1.82-1.55(m,2H),1.52-1.36(m,1H),1.35-1.24(m,6H)。

[1920] 实施例34:N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1921] 

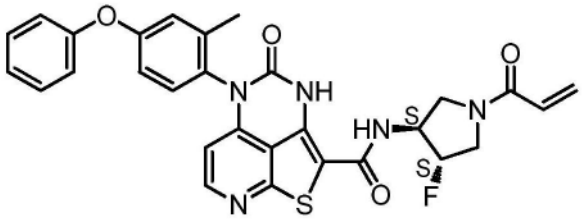
[1922] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤G中使用(3S,4R)-3-氨基-4-甲氧基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(中间体11)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{27}N_5O_5S$的计算质量，569.6；m/z发现，570.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD和DMSO-d_6)：δ8.29(d，J＝5.4Hz，1H)，7.44-7.35(m，2H)，7.32-7.26(m，1H)，7.18-7.10(m，1H)，7.10-7.00(m，3H)，6.98-6.90(m，1H)，6.62-6.47(m，1H)，6.23-6.10(m，1H)，5.98(d，J＝5.5Hz，1H)，5.72-5.63(m，1H)，4.75-4.49(m，1H)，4.05-3.90(m，2H)，3.82-3.60(m，2H)，3.52-3.41(m，1H)，3.36-3.27(m，3H)，2.05(s，3H)。

[1923] 实施例35：(R)-N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1924] 

[1925] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体)，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，并在步骤I中使用氰化溴替代丙-2-烯酰氯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{24}N_6O_3S$的计算质量，524.6；m/z发现，525.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ10.18(br，1H)，8.36-8.25(m，1H)，8.23-8.08(br，1H)，7.46-7.39(m，2H)，7.37-7.30(m，1H)，7.20-7.16(m，1H)，7.13-7.05(m，3H)，6.99-6.92(m，1H)，6.00-5.86(m，1H)，3.97-3.90(m，1H)，2.98-2.90(m，2H)，2.03(s，3H)，2.01-1.90(m，1H)，1.90-1.83(m，1H)，1.82-1.73(m，1H)，1.66-1.51(m，2H)，1.51-1.34(m，1H)。

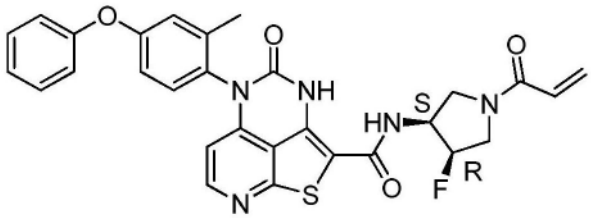
[1926] 实施例36：N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1927] 

[1928] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤G中使用(3S,4S)-3-氨基-4-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{24}FN_5O_4S$的计算质量，557.6；m/z发现，558.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.33(d，J＝5.5Hz，1H)，7.47-7.37(m，2H)，7.34-7.27(m，1H)，7.24-7.13(m，1H)，

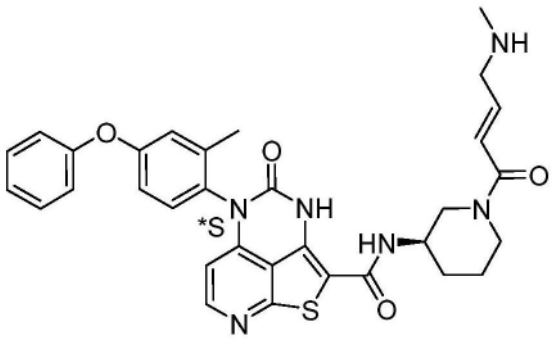
7.13-7.02(m,3H),7.02-6.94(m,1H),6.70-6.56(m,1H),6.39-6.28(m,1H),6.08(d,J＝5.5Hz,1H),5.83-5.74(m,1H),5.35-5.16(m,1H),4.76-4.65(m,1H),4.10-3.74(m,4H),2.12(s,3H)。

[1929] 实施例37:N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1930] 

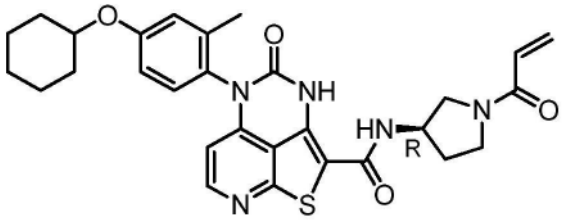
[1931] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤G中使用(3S,4R)-3-氨基-4-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{24}FN_5O_4S$的计算质量,557.6;m/z发现,558.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.28(d,J＝5.2Hz,1H),7.42-7.21(m,3H),7.16-7.07(m,1H),7.07-6.97(m,3H),6.95-6.88(m,1H),6.61-6.45(m,1H),6.25-6.15(m,1H),5.98(d,J＝5.4Hz,1H),5.74-5.64(m,1H),5.35-5.10(m,1H),4.81-4.61(m,1H),4.06-3.84(m,2H),3.80-3.47(m,2H),2.04(s,3H)。

[1932] 实施例38:(R,E)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1933] 

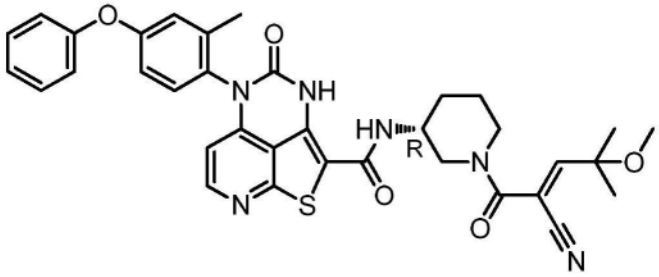
[1934] 以与实施例104类似的方式,使用(E)-4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]丁-2-烯酸(中间体10)和(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{32}H_{32}N_6O_4S$的计算质量,596.7;m/z发现,597.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.46(s,1H),8.38-8.31(m,1H),7.45-7.37(m,2H),7.33-7.27(m,1H),7.22-7.14(m,1H),7.14-7.03(m,3H),7.02-6.95(m,1H),6.92-6.83(m,1H),6.74-6.61(m,1H),6.12-6.06(m,1H),4.57-3.89(m,3H),3.86-3.76(m,2H),3.25-3.08(m,1H),2.97-2.83(m,1H),2.71(s,3H),2.17-2.01(m,4H),1.96-1.84(m,1H),1.83-1.70(m,1H),1.67-1.53(m,1H)。

[1935] 实施例39:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-(环己氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1936] 

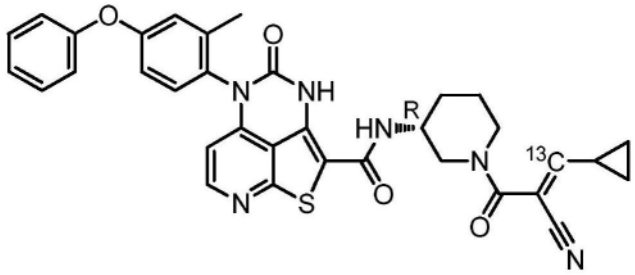
[1937] 使用实施例33中的步骤A-I,并在步骤1中使用碘代环己烷替代2-碘丙烷和在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_4S$的计算质量,545.7;m/z发现,546.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.6Hz,1H),7.30-7.20(m,1H),7.04-6.99(m,1H),6.98-6.93(m,1H),6.73-6.55(m,1H),6.37-6.26(m,1H),6.06(d,J=5.6Hz,1H),5.85-5.71(m,1H),4.73-4.58(m,1H),4.47-4.36(m,1H),4.07-3.52(m,4H),2.43-2.11(m,5H),2.07-2.00(m,2H),1.89-1.80(m,2H),1.68-1.41(m,6H)。

[1938] 实施例40:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1939] 

[1940] 向圆底烧瓶中加入(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例874,250mg,0.44mmol)、2-甲氧基-2-甲基丙醛(225mg,2.2mmol)、EtOH(5mL)和哌啶(75mL)。将反应混合物在室温搅拌1h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(80mg,28%收率)。MS(ESI):$C_{35}H_{34}N_6O_5S$的计算质量,650.7;m/z发现,651.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32(d,J=5.6Hz,1H),7.47-7.36(m,2H),7.34-7.26(m,1H),7.22-7.14(m,1H),7.12-7.02(m,3H),7.01-6.94(m,1H),6.92-6.69(m,1H),6.06(d,J=5.5Hz,1H),4.56-3.83(m,3H),3.6-3.32(m,1H),3.29-3.22(m,3H),3.18-2.82(m,1H),2.17-2.02(m,4H),1.98-1.84(m,1H),1.81-1.57(m,2H),1.51-1.32(m,6H)。

[1941] 实施例41:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-^{13}C-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

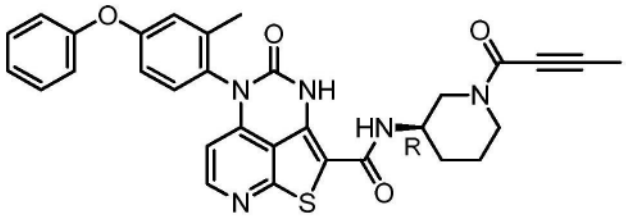
[1942] 

[1943] 步骤A:^{13}C-环丙烷甲醛。在N_2下将^{13}C-DMF(500mg,6.75mmol)在THF(10mL)中的溶液历时5分钟缓慢地加入在冰浴中冷却的环丙烷溴化镁在THF中的溶液(0.5M,14.8mL,

7.42mmol)中。使混合物达到室温并搅拌1h。将混合物用3M的HCl水溶液酸化，用Et_2O萃取，经无水Na_2SO_4干燥，并浓缩至干燥，得到作为淡黄色油的标题化合物，将其不经纯化用于下一步。

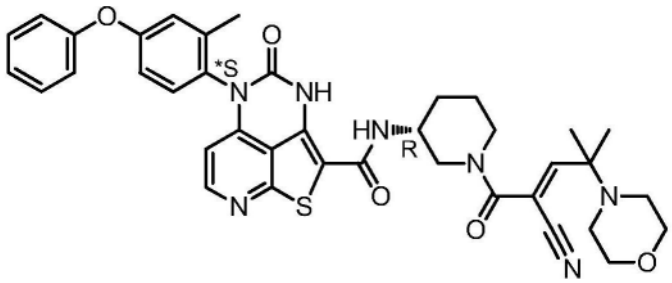
[1944] 步骤B:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-^{13}C-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例874,200mg,0.35mmol)和^{13}C-环丙烷甲醛(100mg,1.4mmol)在EtOH(5mL)中的溶液中加入哌啶(60mg,0.70mmol)，并在室温搅拌过夜。将反应物浓缩至干燥，并通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(22mg,91％收率)。MS(ESI):$C_{34}H_{30}N_6O_4S$的计算质量，619.7;m/z发现，620.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.28(d,J＝5.6Hz,1H),7.39-7.31(m,2H),7.28-7.21(m,1H),7.16-7.07(m,1H),7.07-6.96(m,3H),6.95-6.85(m,1H),6.72-6.19(m,1H),5.98(d,J＝5.6Hz,1H),4.24-4.08(m,3H),3.99-3.83(m,2H),2.04(s,3H),1.98-1.88(m,2H),1.83-1.74(m,1H),1.69-1.60(m,1H),1.54-1.45(m,1H),1.16-1.05(m,2H),0.95-0.83(m,1H),0.81-0.74(m,1H)。

[1945] 实施例42:(R)-N-(1-(丁-2-炔基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1946] 

[1947] 使用实施例104中的方法，并使用丁-2-炔酸替代3-甲基磺酰基丙酸，制备标题化合物。MS(ESI):$C_{31}H_{27}N_5O_4S$的计算质量，565.6;m/z发现，566.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.32-8.27(m,1H),7.40-7.33(m,2H),7.31-7.26(m,1H),7.17-7.10(m,1H),7.09-7.00(m,3H),6.96-6.89(m,1H),6.00-5.95(m,1H),4.40-3.73(m,3H),3.29-3.02(m,1H),2.92-2.64(m,1H),2.07(s,3H),1.99-1.91(m,4H),1.85-1.73(m,1H),1.69-1.59(m,1H),1.53-1.37(m,1H)。

[1948] 实施例43:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲基-4-吗啉代戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1949] 

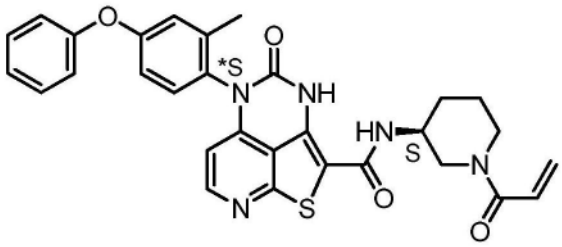
[1950] 步骤A:(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1951] 以与实施例104类似的方式，使用2-氰基乙酸和(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例

98),制备标题化合物。

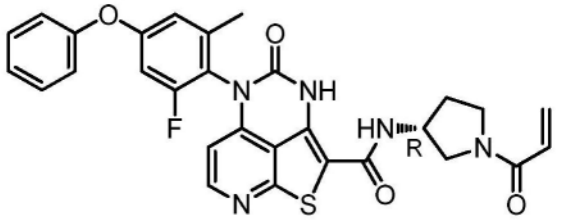
[1952] 步骤B:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲基-4-吗啉代戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向密闭试管中加入(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(50mg,0.09mmol)、2-甲基-2-吗啉代丙醛(20mg,0.13mmol)、哌啶(9mg,0.1mmol)和EtOH(3mL)。将密闭试管加热至105℃过夜,冷却至室温,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(39mg,63%收率)。MS(ESI):$C_{38}H_{39}N_7O_5S$的计算质量,705.8;m/z发现,706.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.5Hz,1H),7.47-7.37(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.23-7.14(m,1H),7.12-7.03(m,3H),7.01-6.94(m,1H),6.90-6.78(m,1H),6.07(d,J=5.6Hz,1H),4.55-3.82(m,3H),3.81-3.63(m,4H),3.47-3.35(m,0.5H),3.29-2.86(m,1.5H),2.71-2.51(m,4H),2.12(s,3H),2.07-1.60(m,4H),1.41-1.24(m,6H)。

[1953] 实施例44:(S)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1954] 

[1955] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(3S)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,553.6;m/z发现,554.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.29(d,J=6.5Hz,1H),7.47-7.33(m,2H),7.29(d,J=8.4Hz,1H),7.24-6.94(m,5H),6.88-6.73(m,1H),6.20(d,J=17.3Hz,1H),6.13-5.97(m,1H),5.80-5.62(m,1H),4.64-3.88(m,3H),3.26-3.12(m,1H),3.04-2.89(m,1H),2.18-2.02(m,4H),1.99-1.47(m,3H)。

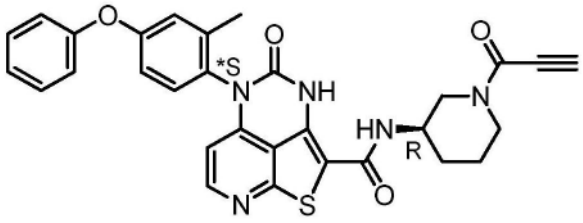
[1956] 实施例45:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-氟-6-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1957] 

[1958] 以与实施例1的方法1、步骤C-G类似的方式,并在步骤C中使用2-氟-6-甲基-4-苯氧基苯胺(中间体9)替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{24}FN_5O_4S$的计算质量,557.6;m/z发现,558.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.36-8.28(br,1H),7.57-7.41(m,2H),7.34-7.10(m,3H),6.95-6.85(m,

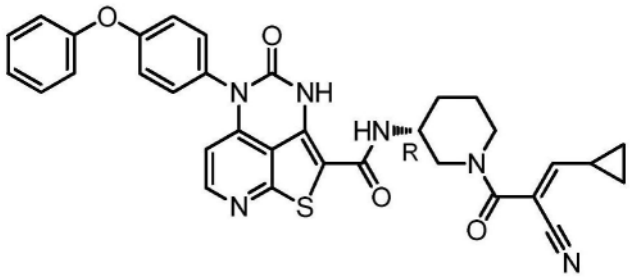
1H),6.83-6.76(m,1H),6.75-6.55(m,1H),6.42-6.25(m,1H),6.17-6.04(m,1H),5.86-5.70(m,1H),4.77-4.57(m,1H),4.18-3.51(m,4H),2.48-1.94(m,5H)。

[1959] 实施例46:(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙炔酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1960] 

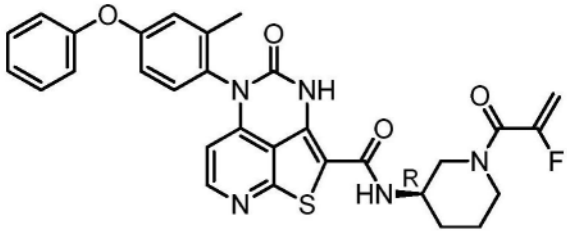
[1961] 使用与实施例75类似的方法,使用丙-2-炔酸和(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,551.6;m/z发现,552.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.40-8.26(m,1H),7.43-7.34(m,2H),7.29-7.21(m,1H),7.20-7.13(m,1H),7.12-7.03(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.09-6.03(m,1H),4.50-4.36(m,1H),4.33-4.13(m,1H),4.05-3.77(m,2H),3.38-3.19(m,1H),3.06-2.85(m,1H),2.16-2.01(m,4H),1.95-1.84(m,1H),1.79-1.67(m,1H),1.64-1.49(m,1H)。

[1962] 实施例47:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1963] 

[1964] 使用与实施例75类似的方法,使用(E)-2-氰基-3-环丙基丙-2-烯酸(中间体17)和(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例860),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{33}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,604.7;m/z发现,605.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.32(dd,J=5.7,1.6Hz,1H),7.50-7.31(m,4H),7.29-6.99(m,5H),6.63-6.46(m,1H),6.28-6.10(m,1H),5.48(d,J=1.4Hz,1H),4.53-3.87(m,3H),2.21-0.70(m,11H)。

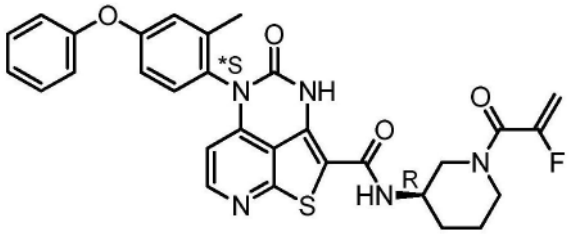
[1965] 实施例48:(R)-N-(1-(2-氟丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1966] 

[1967] 使用与实施例75类似的方法,使用2-氟丙-2-烯酸和(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯

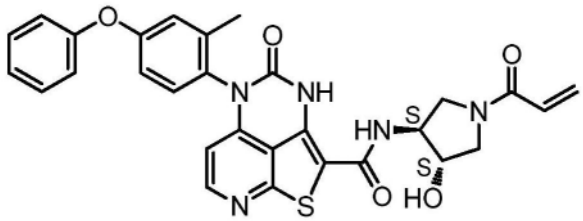
基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{26}FN_5O_4S$的计算质量,571.6;m/z发现,572.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.32(d,J=5.6Hz,1H),7.46-7.35(m,2H),7.32-7.23(m,1H),7.21-7.12(m,1H),7.12-7.02(m,3H),7.00-6.91(m,1H),6.09-6.05(m,1H),5.28-5.06(m,2H),4.51-3.84(m,3H),3.25-2.85(m,2H),2.11(s,3H),2.09-1.99(m,1H),1.96-1.82(m,1H),1.77-1.53(m,2H)。

[1968] 实施例49:(R)-N-(1-(2-氟丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1969] 

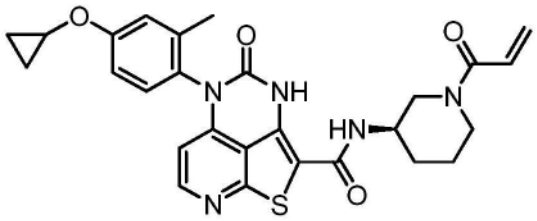
[1970] 向圆底烧瓶中加入(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98,31mg,0.062mmol),加入DMF(3mL)、2-氟丙烯酸(9mg,0.01mmol)、三乙胺(21mg,0.188mmol)、HATU(47mg,0.124mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。加入水,并将沉淀物通过过滤进行收集,然后通过硅胶色谱仪纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{26}FN_5O_4S$的计算质量,571.6;m/z发现,572.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34(d,J=5.5Hz,1H),7.47-7.36(m,2H),7.33-7.25(m,1H),7.22-7.14(m,1H),7.13-7.03(m,3H),7.02-6.94(m,1H),6.08(d,J=5.6Hz,1H),5.30-5.10(m,2H),4.63-3.77(m,3H),3.29-2.75(m,2H),2.15(s,3H),2.10-2.00(m,1H),1.95-1.84(m,1H),1.80-1.69(m,1H),1.67-1.55(m,1H)。

[1971] 实施例50:N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1972] 

[1973] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤G中使用(3S,4S)-3-氨基-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{25}N_5O_5S$的计算质量,555.6;m/z发现,556.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.31(d,J=5.5Hz,1H),7.45-7.35(m,2H),7.35-7.27(m,1H),7.21-7.12(m,1H),7.11-7.00(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.66-6.54(m,1H),6.34-6.24(m,1H),6.06(d,J=5.5Hz,1H),5.76(dt,J=10.5,1.9,1H),4.50-4.32(m,2H),4.09-3.49(m,4H),2.11(s,3H)。

[1974] 实施例51:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-环丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1975] 

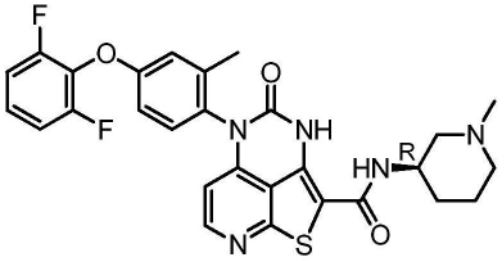
[1976] 步骤A:4-(环丙氧基)-2-甲基-1-硝基苯。向反应瓶中加入3-甲基-4-硝基苯酚(3.1g,20mmol)、溴环丙烷(4.9g,40mmol)、KI(3.4g,20mmol)、碳酸铯(6.6g,20mmol)和NMP(20mL),并在微波中加热至170℃保持2h。将混合物用EtOAc稀释,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为棕色液体的标题化合物(0.85g,22%收率)。

[1977] 步骤B:4-(环丙氧基)-2-甲基苯胺。将4-(环丙氧基)-2-甲基-1-硝基苯(450mg,2.3mmol)和Pd/C(24mg,0.23mmol)在MeOH(15mL)中的混合物在H_2下搅拌5h。将反应物过滤并将滤液浓缩至干燥,得到作为棕色液体的标题化合物(310mg,82%收率),将其不经纯化用于下一步。

[1978] 步骤C:2-氯-4-[4-(环丙氧基)-2-甲基苯胺基]吡啶-3-甲腈.向圆底烧瓶中加入4-(环丙氧基)-2-甲基苯胺(420mg,2.6mmol)、2-氯-4-碘吡啶-3-甲腈(885mg,3.35mmol)、$Pd(OAc)_2$(58mg,0.26mmol)、DPEphos(280mg,0.51mmol)、碳酸铯(1.7g,5.2mmol)和二噁烷(20mL),并在N_2下在110℃搅拌15h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(530mg,69%收率)。

[1979] 步骤D:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-环丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤D-I类似的方式,并在步骤D中使用2-氯-4-[4-(环丙氧基)-2-甲基苯胺基]吡啶-3-甲腈替代2-氯-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,517.6;m/z发现,518.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.35-8.26(m,1H),7.27-7.20(m,1H),7.15-7.04(m,2H),6.85-6.71(m,1H),6.24-6.13(m,1H),6.07-6.00(m,1H),5.77-5.67(m,1H),4.61-3.87(m,3H),3.87-3.76(m,1H),3.22-3.08(m,1H),2.96-2.81(m,1H),2.16-1.98(m,4H),1.92-1.80(m,1H),1.79-1.65(m,1H),1.64-1.50(m,1H),0.88-0.77(m,2H),0.76-0.67(m,2H)。

[1980] 实施例52:(R)-5-(4-(2,6-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

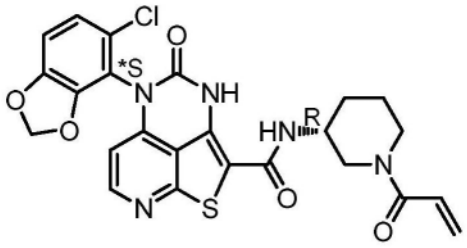
[1981] 

[1982] 步骤A:(R)-5-(4-(2,6-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,

在步骤A中使用2,6-二氟苯酚替代苯酚,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27),制备标题化合物。

[1983] 步骤B:(R)-5-(4-(2,6-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.向圆底烧瓶中加入(R)-5-(4-(2,6-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(120mg,0.22mmol)和DCM(5mL),并用甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)处理。向搅拌的反应物中加入$NaBH(AcO)_3$(95mg,0.45mmol),并将反应物在室温维持1h。将反应物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(59mg,43%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{25}F_2N_5O_3S$的计算质量,549.6;m/z发现,550.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.33-8.25(m,1H),8.12-8.00(m,1H),7.48-7.29(m,4H),7.11-7.05(m,1H),6.99-6.89(m,1H),5.94-5.84(m,1H),4.01-3.93(m,1H),2.90-2.84(m,1H),2.76-2.69(m,1H),2.25(s,3H),2.07(s,3H),2.01-1.96(m,2H),1.91(s,3H),1.84-1.76(m,1H),1.76-1.67(m,1H),1.62-1.49(m,1H),1.44-1.32(m,1H)。

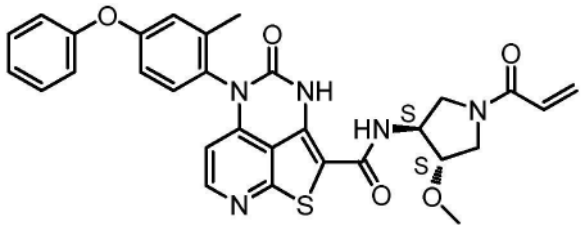
[1984] 实施例53:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1985] 

[1986] 步骤A:2-氯-4-[(5-氯-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)氨基]吡啶-3-甲腈。将2,4-二氯吡啶-3-甲腈(1.6g,9.3mmol)、5-氯-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-胺(1.6g,9.3mmol)、DPEphos(1.0g,1.9mmol)、$Pd(AcO)_2$(0.21g,0.93mmol)和K_3PO_4(5.0g,23mmol)在二噁烷(80mL)中的混合物在N_2下回流加热过夜。将反应物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(2.2g,77%收率)。

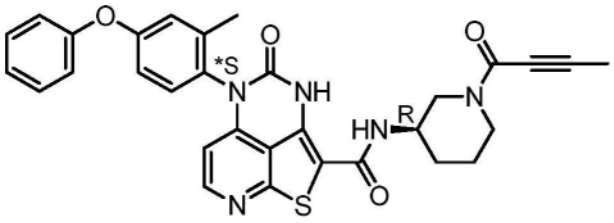
[1987] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤D-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤D中使用2-氯-4-[(5-氯-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)氨基]吡啶-3-甲腈替代2-氯-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}ClN_5O_5S$的计算质量,526.0;m/z发现,526.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.38(d,J=5.5Hz,1H),7.11(d,J=8.4Hz,1H),7.00(d,J=8.4Hz,1H),6.85-6.70(m,1H),6.25(d,J=5.5Hz,1H),6.23-6.15(m,1H),6.11-6.07(m,2H),5.78-5.65(m,1H),4.56-4.48(m,0.5H),4.31-4.23(m,0.5H),4.20-4.12(m,0.5H),4.05-3.87(m,1.5H),3.25-3.11(m,1H),2.97-2.85(m,1H),2.12-2.01(m,1H),1.91-1.82(m,1H),1.79-1.65(m,1H),1.63-1.52(m,1H)。

[1988] 实施例54:N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1989] 

[1990] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤G中使用(3S,4S)-3-氨基-4-甲氧基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_5S$的计算质量,569.6;m/z发现,570.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.3Hz,1H),7.46-7.36(m,2H),7.35-7.26(m,1H),7.22-7.13(m,1H),7.13-7.02(m,3H),7.02-6.94(m,1H),6.68-6.53(m,1H),6.37-6.23(m,1H),6.08(d,J=5.5Hz,1H),5.83-5.71(m,1H),4.66-4.56(m,1H),4.08-3.77(m,3H),3.75-3.62(m,2H),3.52-3.45(m,3H),2.12(s,3H)。

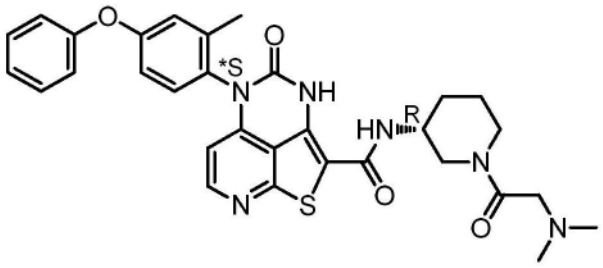
[1991] 实施例55:(R)-N-(1-(丁-2-炔基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1992] 

[1993] 步骤A:(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(3S,4S)-3-氨基-4-甲氧基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[1994] 步骤B:(R)-N-(1-(丁-2-炔基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98,25mg,0.050mmol)、丁-2-炔酸(25mg,0.30mmol)、HATU(50mg,0.13mmol)和三乙胺(20mg,0.20mmol)在DMF(2mL)中的混合物在室温反应2h。将反应物用H_2O(20mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物。MS(ESI):$C_{31}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,565.6;m/z发现,566.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.38-8.27(m,1H),7.46-7.36(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.22-7.14(m,1H),7.12-7.04(m,3H),7.00-6.92(m,1H),6.11-6.04(m,1H),4.48-4.22(m,2H),4.13-3.92(m,1H),3.40-3.16(m,1H),3.06-2.80(m,1H),2.12(s,3H),2.08-1.97(m,4H),1.94-1.80(m,1H),1.79-1.67(m,1H),1.66-1.51(m,1H)。

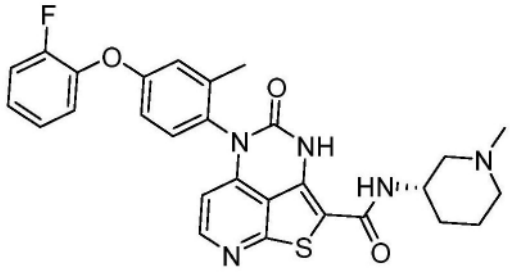
[1995] 实施例56:(R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[1996] 

[1997] 步骤A:N-[(3R)-1-[2-(二甲基氨基)乙酰基]-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯。将N-[(3R)-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(400mg,2mmol)、2-(二甲基氨基)乙酸(226mg,2.19mmol)、HATU(0.91mg,2.4mmol)和三乙胺(0.56mL,4.0mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌过夜,然后倒入水中。将混合物用EtOAc萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为黄色油的标题化合物。

[1998] 步骤B:(R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-2-(二甲基氨基)乙酮(中间体43)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{31}H_{32}N_6O_4S$的计算质量,584.7;m/z发现,585.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.26(d,J=5.5Hz,1H),7.43-7.34(m,2H),7.29-7.21(m,1H),7.20-7.13(m,1H),7.12-7.03(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.00(d,J=5.5Hz,1H),4.26-3.74(m,3H),3.61-3.40(m,2H),3.27-3.04(m,2H),2.49-2.34(m,6H),2.12(s,3H),2.05-1.96(m,1H),1.93-1.70(m,2H),1.68-1.52(m,1H)。

[1999] 实施例57:(R)-5-(4-(2-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

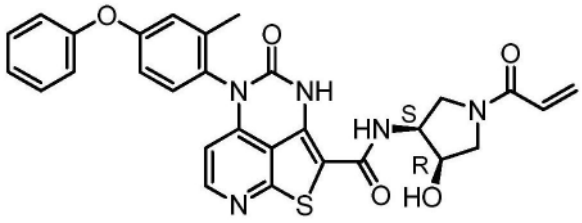
[2000] 

[2001] 步骤A:(R)-5-(4-(2-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将5-(4-(2-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(218mg,0.501mmol)、(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(100mg,0.5mmol)和HATU(380mg,1.0mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌3小时。加入水,并将形成的沉淀物过滤以得到淡黄色固体。将固体溶解在MeOH(4mL)和HCl(4mL)中,并将得到的混合物加热至50℃保持30min。将反应物浓缩至干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(200mg,72%收率),将其不经进一步纯化用于下一步反应。

[2002] 步骤B:(R)-5-(4-(2-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-(2-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(110mg,0.21mmol)和甲醛(0.3mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(5mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$

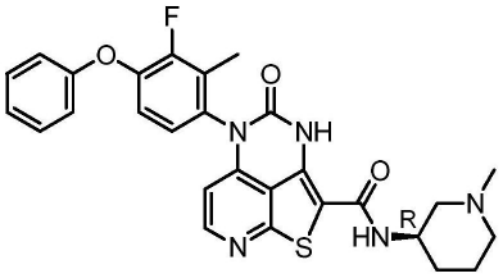
(135mg,0.640mmol),并在室温搅拌1h。将反应物浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(67mg,54%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{26}FN_5O_3S$的计算质量,531.6;m/z发现,532.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.54(s,1H),8.33-8.21(m,1H),7.39-7.31(m,1H),7.31-7.18(m,4H),7.06-6.98(m,1H),6.98-6.88(m,1H),6.06-5.97(m,1H),4.32-4.19(m,1H),3.44-3.33(m,1H),3.22-3.08(m,1H),2.77-2.60(m,5H),2.15-2.06(m,3H),2.04-1.90(m,2H),1.88-1.74(m,1H),1.69-1.55(m,1H)。

[2003] 实施例58:N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2004] 

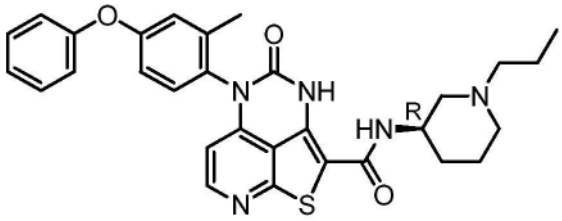
[2005] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤G中使用(3S,4R)-3-氨基-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(中间体24)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{25}N_5O_5S$的计算质量,555.6;m/z发现,556.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.30(d,J=5.5Hz,1H),7.44-7.35(m,2H),7.33-7.27(m,1H),7.19-7.12(m,1H),7.12-7.01(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.67-6.51(m,1H),6.32-6.22(m,1H),6.05(d,J=5.5Hz,1H),5.80-5.68(m,1H),4.65-4.52(m,1H),4.51-4.38(m,1H),4.06-3.85(m,1H),3.73-3.49(m,3H),2.10(s,3H)。

[2006] 实施例59:(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2007] 

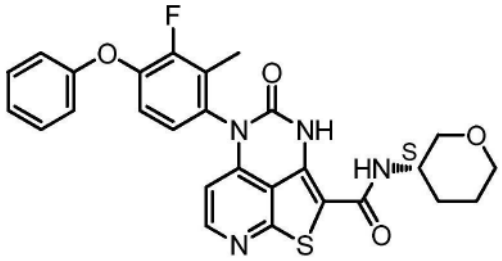
[2008] 向(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体18)(50mg,0.1mmol)和甲醛(0.3mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(6mL)中的混合物中加入$NaBH(OAc)_3$(62mg,0.29mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(36mg,64%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{26}FN_5O_3S$的计算质量,531.6;m/z发现,532.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.48(s,1H),8.39-8.29(m,1H),7.43-7.34(m,2H),7.23-7.11(m,2H),7.11-7.03(m,3H),6.18-6.10(m,1H),4.31-4.21(m,1H),3.50-3.36(m,1H),3.26-3.16(m,1H),2.82-2.64(m,5H),2.12(s,3H),2.04-1.96(m,2H),1.88-1.77(m,1H),1.70-1.57(m,1H)。

[2009] 实施例60:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2010] 

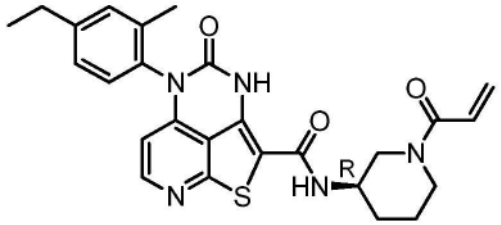
[2011] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.30mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入丙醛(0.045mL,0.6mmol)。将它在室温搅拌10min,然后加入$NaBH(OAc)_3$(190mg,0.90mmol),并将混合物在室温搅拌过夜。用2M的NaOH水溶液将pH调至pH>7并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(75mg,46%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{31}N_5O_3S$的计算质量,541.7;m/z发现,542.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.25(d,J=5.0Hz,1H),7.47-7.32(m,2H),7.32-7.22(m,1H),7.19-7.11(m,1H),7.10-6.99(m,3H),6.97-6.86(m,1H),5.93(d,J=4.7Hz,1H),4.06-3.95(m,1H),2.96-2.83(m,1H),2.79-2.64(m,1H),2.38-2.25(m,2H),2.15-1.98(m,5H),1.86-1.77(m,1H),1.74-1.65(m,1H),1.62-1.53(m,1H),1.53-1.38(m,3H),0.84(t,J=7.0Hz,3H)。

[2012] 实施例61:(S)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2013] 

[2014] 使用在实施例1的方法1、步骤B-I中描述的类似条件,并在步骤B中使用2-氟-3-甲基-4-硝基-1-苯氧基苯(中间体18、步骤B)替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3S)-四氢吡喃-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{23}FN_4O_4S$的计算质量,518.6;m/z发现,519.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.27(d,J=5.0Hz,1H),7.42-7.27(m,2H),7.25-7.16(m,1H),7.14-6.98(m,4H),6.03(d,J=5.2Hz,1H),392-3.84(m,1H),3.80-3.70(m,2H),3.30-3.12(m,2H),2.02(s,3H),1.92-1.83(m,1H),1.67-1.49(m,3H)。

[2015] 实施例62:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-乙基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

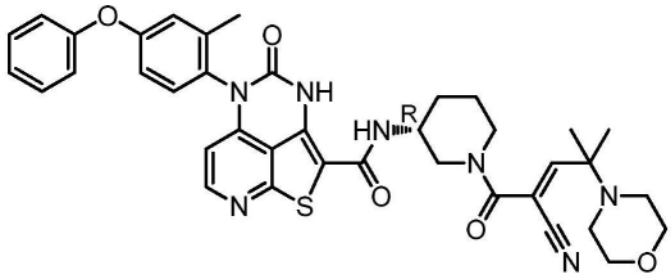
[2016] 

[2017] 步骤A:4-乙基-2-甲基苯胺。在N_2气氛下在Schlenk试管中向4-溴-2-甲基苯胺(1.86g,10mmol)、Cs_2CO_3(10g,30mmol)和Pd(dppf)Cl_2(146mg,0.200mmol)的混合物中加入

无水THF(30mL)。向搅拌的混悬液中一次性加入三烷基硼烷(3.0mL,1M的在THF中的溶液,3.0mmol),并将混合物回流5h。将反应物冷却至0℃,并通过加入10%NaOH水溶液和30%H_2O_2水溶液进行淬灭。在室温搅拌30min以后,将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用$FeSO_4$水溶液和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(1.1g,83%收率)。

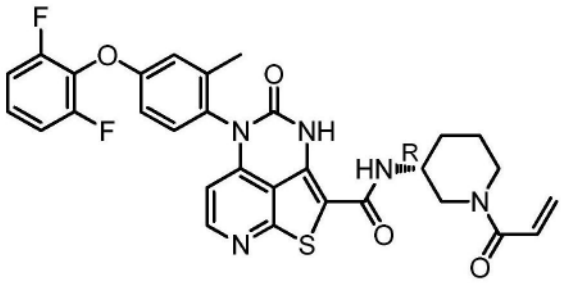
[2018] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-乙基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用4-乙基-2-甲基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,489.6;m/z发现,490.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.23(s,1H),8.30(d,J=5.5Hz,1H),8.08(s,1H),7.36-7.14(m,3H),6.89-6.64(m,1H),6.09(d,J=16.7Hz,1H),5.85(d,J=5.5Hz,1H),5.67(d,J=10.5Hz,1H),4.52-4.14(m,1H),4.08-3.92(m,1H),3.80-3.60(m,1H),3.15-2.88(m,1H),2.79-2.59(m,3H),d 2.80-2.60(m,3H),1.99-1.89(m,1H),1.78-1.58(m,2H),1.50-1.32(m,1H),1.23(t,J=7.6Hz,3H)。

[2019] 实施例63:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2020] 

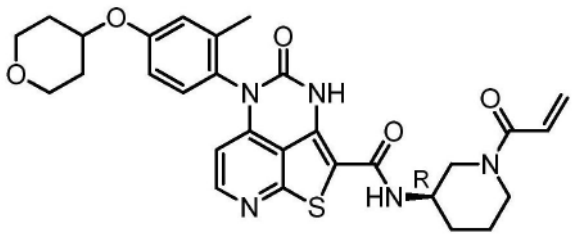
[2021] 向密闭试管中加入(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例874,150mg,0.27mmol)、2-甲基-2-吗啉代丙醛(65mg,0.41mmol)、哌啶(30mg,0.35mmol)和EtOH(3mL),并加热至105℃过夜,冷却至室温,浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(37mg,96%收率)。MS(ESI):$C_{38}H_{39}N_7O_5S$的计算质量,705.8;m/z发现,706.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.31(d,J=5.5Hz,1H),7.47-7.36(m,2H),7.35-7.26(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.12-7.04(m,3H),7.01-6.93(m,1H),6.89-6.78(m,1H),6.08-6.02m,1H),4.52-3.87(m,3H),3.80-3.61(m,4H),3.52-3.35(m,1H),3.25-2.85(m,1H),2.74-2.51(m,4H),2.15-2.10(m,3H),2.08-1.57(m,4H),1.36-1.26(m,6H)。

[2022] 实施例64:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(2,6-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2023] 

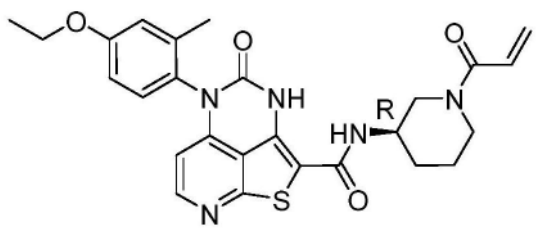
[2024] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤A中使用2,6-二氟苯酚替代苯酚，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{25}F_2N_5O_4S$的计算质量，589.6；m/z发现，590.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.29(d,J＝5.6Hz,1H)，7.40-7.26(m,2H)，7.21-7.10(m,2H)，7.04-6.98(m,1H)，6.95-6.88(m,1H)，6.85-6.70(m,1H)，6.27-6.12(m,1H)，6.05-5.98(m,1H)，5.78-5.64(m,1H)，4.61-3.84(m,3H)，3.24-3.07(m,1H)，2.98-2.79(m,1H)，2.15-2.10(m,3H)，2.09-1.98(m,1H)，1.94-1.48(m,3H)。

[2025] 实施例65：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2026] 

[2027] 以与实施例1的方法1、步骤D-I类似的方式，并在步骤D中使用2-氯-4-(2-甲基-4-四氢吡喃-4-基氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈(中间体31)替代2-氯-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{31}N_5O_5S$的计算质量，561.7；m/z发现，562.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.31-8.27(m,1H)，7.25-7.20(m,1H)，7.05-7.01(m,1H)，6.99-6.95(m,1H)，6.81-6.77(m,1H)，6.22-6.17(m,1H)，6.04-6.00(m,1H)，5.74-5.69(m,1H)，4.68-4.58(m,1H)，4.33-4.11(m,1H)，4.07-3.85(m,4H)，3.65-3.57(m,2H)，3.21-3.18(m,1H)，2.93-2.86(m,1H)，2.11(s,3H)，2.09-2.02(m,3H)，1.89-1.83(m,1H)，1.80-1.69(m,3H)，1.55-1.50(m,1H)。

[2028] 实施例66：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-乙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

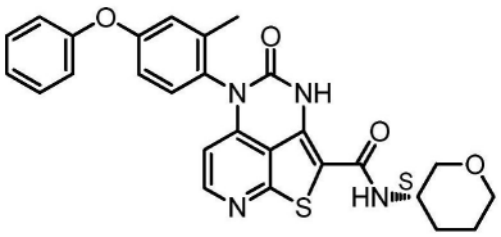
[2029] 

[2030] 步骤A：4-乙氧基-2-甲基-1-硝基苯。向3-甲基-4-硝基苯酚(5.0g,33mmol)和K_2CO_3(13.6g,98.6mmol)在DMF(25mL)中的混合物中加入溴乙烷(8.9g,82mmol)，并将反应物在80

℃搅拌过夜。将水加入反应混合物中，黄色固体沉淀出来。将沉淀物过滤，用水洗涤，并干燥，得到作为黄色固体的标题化合物(4.5g,76%收率)。

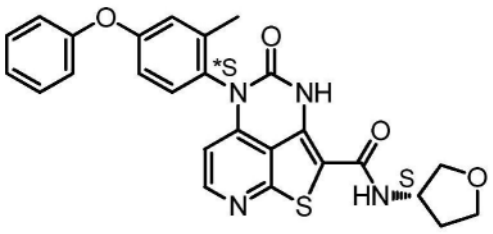
[2031] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-乙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤B-I类似的方式，在步骤B中使用4-乙氧基-2-甲基-1-硝基苯替代2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_4S$的计算质量，505.6;m/z发现，506.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33-8.22(m,1H),7.29-7.16(m,1H),7.01-6.88(m,2H),6.87-6.70(m,1H),6.26-6.12(m,1H),6.04-5.94(m,1H),5.77-5.65(m,1H),4.57-3.89(m,5H),3.21-3.05(m,1H),2.96-2.77(m,1H),2.10(s,3H),2.07-1.99(m,1H),1.88-1.80(m,1H),1.78-1.49(m,2H),1.44-1.35(m,3H)。

[2032] 实施例67:(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2033] 

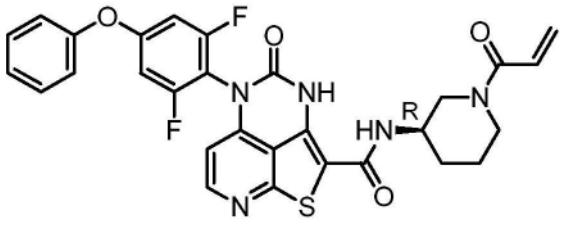
[2034] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式，并在步骤G中使用(3S)-四氢吡喃-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{24}N_4O_4S$的计算质量，500.6;m/z发现，501.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.23(s,1H),8.33(d,J=5.5Hz,1H),7.96(d,J=7.4Hz,1H),7.51-7.41(m,2H),7.41-7.33(m,1H),7.26-7.16(m,1H),7.15-7.04(m,3H),7.03-6.90(m,1H),5.97(d,J=5.4Hz,1H),4.00-3.84(m,1H),3.84-3.69(m,2H),3.25-3.12(m,2H),2.06(s,3H),1.97-1.85(m,1H),1.78-1.50(m,3H)。

[2035] 实施例68:(S)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2036] 

[2037] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体)，并在步骤G中使用(3S)-四氢呋喃-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{22}N_4O_4S$的计算质量，486.5;m/z发现，487.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.40-8.27(m,1H),7.40-7.35(m,2H),7.34-7.24(m,1H),7.23-7.14(m,1H),7.13-7.02(m,3H),7.00-6.92(m,1H),6.08(d,J=4.7Hz,1H),4.65-4.50(m,1H),4.06-3.90(m,2H),3.88-3.65(m,2H),2.35-2.21(m,1H),2.13(s,3H),2.06-1.95(m,1H)。

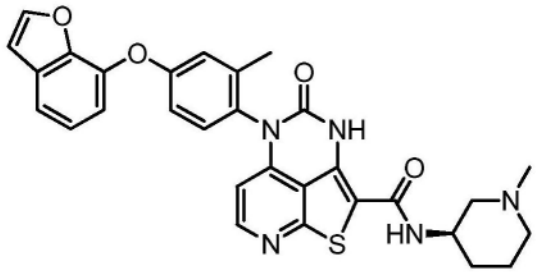
[2038] 实施例69:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2,6-二氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2039] 

[2040] 步骤A:1,3-二氟-2-硝基-5-苯氧基苯。将3,5-二氟-4-硝基苯酚(中间体26)(493mg,2.82mmol)溶解在CH_3CN(45mL,860mmol)中,并加入三氟甲磺酸(2-三甲基甲硅烷基苯基)酯(1.0mL,4.2mmol),随后加入氟化铯(1.28g,8.45mmol)。将反应物在氩气下在室温搅拌过夜。将反应物用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤并将水相用Et_2O(50mL)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将产物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色油的标题化合物(450.7mg,63.70%收率)。

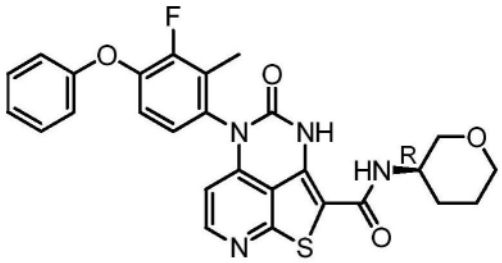
[2041] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2,6-二氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤B-I类似的方式,在步骤B中使用1,3-二氟-2-硝基-5-苯氧基苯替代2-甲基-4-苯氧基苯胺和在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{23}F_2N_5O_4S$的计算质量,575.6;m/z发现,576.3$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CDCl3)δ9.51(s,1H),8.43(d,J=5.05Hz,1H),7.46(t,J=7.83Hz,2H),7.28-7.31(m,1H),7.12-7.16(m,2H),6.69(d,J=9.09Hz,2H),6.62(dd,J=16.67,10.61Hz,1H),6.25-6.51(m,1H),6.16-6.24(m,1H),5.70-5.82(m,1H),5.38-5.52(m,1H),3.87-4.22(m,2H),3.27-3.77(m,3H),1.87-2.13(m,2H),1.62-1.85(m,2H)。

[2042] 实施例70:(R)-5-(4-(苯并呋喃-7-基氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2043] 

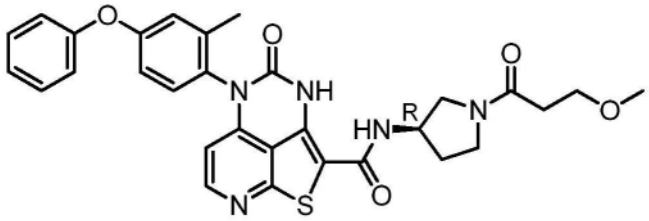
[2044] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,并在步骤A中使用苯并呋喃-7-醇(中间体8)替代苯酚,并在步骤G中使用(3R)-1-甲基哌啶-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,553.6;m/z发现,554.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.41(s,1H),8.35-8.29(m,1H),7.77-7.72(m,1H),7.51-7.45(m,1H),7.31-7.22(m,2H),7.07-7.02(m,2H),6.98-6.93(m,1H),6.92-6.88(m,1H),6.10-6.05(m,1H),4.33-4.18(m,1H),3.47-3.36(m,1H),3.26-3.14(m,1H),2.91-2.68(m,5H),2.10(s,3H),2.06-1.96(m,2H),1.89-1.74(m,1H),1.73-1.59(m,1H)。

[2045] 实施例71:(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2046] 

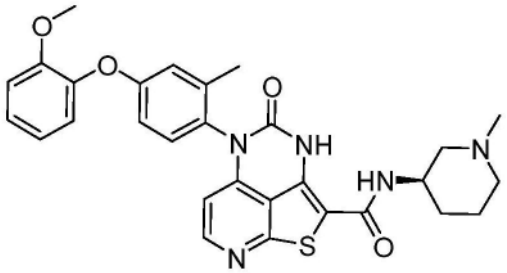
[2047] 使用在实施例1的方法1、步骤B-I中描述的类似条件，并在步骤B中使用2-氟-3-甲基-4-硝基-1-苯氧基苯(中间体18、步骤B)替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(3R)-四氢吡喃-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{23}FN_4O_4S$的计算质量，518.6；m/z发现，519$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6和CD_3OD)：δ8.27(d,J＝5.5Hz,1H)，7.42-7.28(m,2H)，7.23-7.15(m,1H)，7.13-6.96(m,4H)，6.03(d,J＝5.5Hz,1H)，3.93-3.83(m,1H)，3.80-3.69(m,2H)，3.28-3.12(m,2H)，2.02(s,3H)，1.92-1.84(m,1H)，1.66-1.50(m,3H)。

[2048] 实施例72：(R)-N-(1-(3-甲氧基丙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2049] 

[2050] 使用实施例104中的方法，并使用3-甲氧基丙酸替代3-甲基磺酰基丙酸，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{29}N_5O_5S$的计算质量，571.6；m/z发现，572.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.32(d,J＝5.6,1H)，7.43-7.35(m,2H)，7.33-7.25(m,1H)，7.21-7.12(m,1H)，7.12-7.03(m,3H)，7.01-6.92(m,1H)，6.07(d,J＝5.6,1H)，4.66-4.53(m,1H)，3.82-3.70(m,1H)，3.68-3.60(m,3H)，3.56-3.38(m,2H)，3.34-3.30(m,3H)，2.62-2.54(m,2H)，2.35-2.17(m,1H)，2.16-1.99(m,4H)。

[2051] 实施例73：(R)-5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

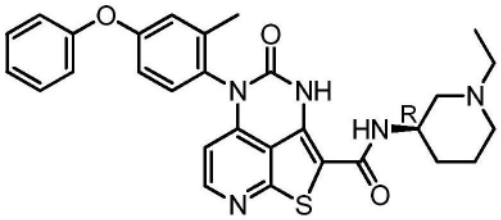
[2052] 

[2053] 步骤A：(R)-5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体67，200mg，0.45mmol)在DCM(50mL)中的溶液中加入一滴DMF，然后加入草酰氯(284mg，2.24mmol)。将反应物在室温搅拌3h，浓缩至干燥，并在DCM中稀释。加入三乙胺(226mg，2.24mmol)和(3R)-3-氨基哌啶-1-羧

酸叔丁酯(107mg,0.536mmol),在室温搅拌1h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化至黄色固体。将固体在MeOH中稀释,加入浓HCl,并将溶液浓缩至干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(150mg,59%收率)。

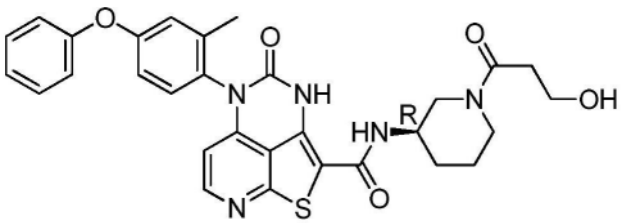
[2054] 步骤B:(R)-5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(98mg,0.17mmol)和甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(15mL)中的混合物中加入$NaBH(OAc)_3$(110mg,0.52mmol),然后在室温搅拌1h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(52mg,56%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,543.6;m/z发现,544.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.29(d,J=5.3Hz,1H),8.08(d,J=7.5Hz,1H),7.28-7.20(m,2H),7.16-7.08(m,1H),7.05-6.97(m,1H),6.96-6.86(m,1H),6.82-6.68(m,1H),5.88(d,J=5.3Hz,1H),3.42-3.90(m,1H),3.78(s,3H),2.97-2.85(m,1H),2.81-2.66(m,1H),2.28(s,3H),2.11-1.95(m,5H),1.82-1.65(m,2H),1.61-1.48(m,1H),1.46-1.30(m,1H)。

[2055] 实施例74:(R)-N-(1-乙基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2056] 

[2057] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.30mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入乙醛(99mg,2.3mmol)。在室温搅拌10min以后,加入$NaBH(OAc)_3$(190mg,0.90mmol)。将混合物在室温搅拌过夜并用2M的NaOH水溶液将pH调至pH>7。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物使用快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(44mg,27%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,527.6;m/z发现,528.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD的混合物):δ8.23(d,J=5.4Hz,1H),7.42-7.31(m,2H),7.30-7.20(m,1H),7.16-7.10(m,1H),7.08-7.98(m,3H),6.95-6.83(m,1H),5.91(d,J=5.4Hz,1H),4.03-3.95(m,1H),2.99-2.88(m,1H),2.78-2.71(m,1H),2.46-2.38(m,2H),2.09-1.97(m,5H),1.85-1.75(m,1H),1.75-1.65(m,1H),1.60-1.48(m,1H),1.46-1.38(m,1H),1.01(t,J=7.1Hz,3H)。

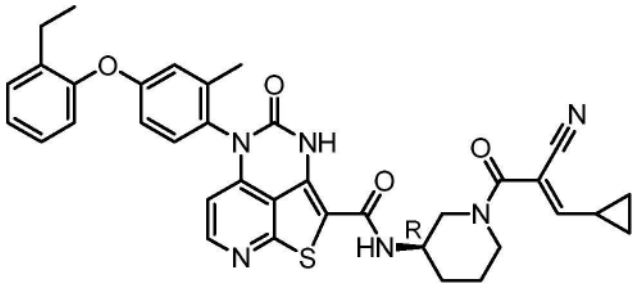
[2058] 实施例75:(R)-N-(1-(3-羟基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2059] 

[2060] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫

杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,120mg,0.22mmol)、3-羟基丙酸(40mg,0.45mmol)、HATU(110mg,0.29mmol)、二异丙基乙胺(58mg,0.45mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将反应物通过HPLC纯化,得到作为白色固体的标题化合物(58mg,44%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_5S$的计算质量,571.6;m/z发现,572.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34-8.25(m,1H),7.43-7.35(m,2H),7.35-7.28(m,1H),7.19-7.12(m,1H),7.11-7.02(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.09-6.02(m,1H),4.54-4.03(m,2H),3.98-3.78(m,3H),3.18-3.00(m,1H),2.88-2.46(m,3H),2.11(s,3H),2.08-1.98(m,1H),1.90-1.78(m,1H),1.76-1.60(m,1H),1.62-1.45(m,1H)。

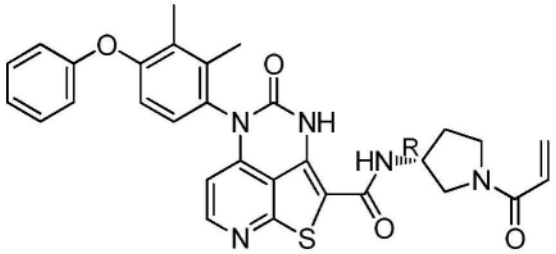
[2061] 实施例76:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-(2-乙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2062] 

[2063] 步骤A:(R)-5-(4-(2-乙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤A中使用2-乙基苯酚替代苯酚,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

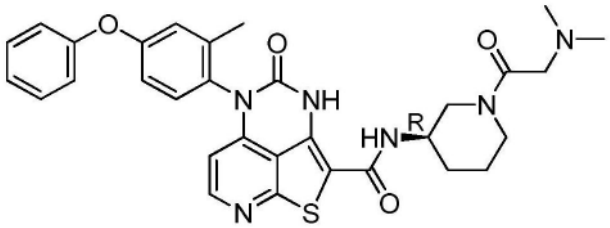
[2064] 步骤B:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-(2-乙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-(2-乙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(70mg,0.13mmol)和三乙胺(28mg,0.28mmol)在DMF(2mL)中的混合物中加入(E)-2-氰基-3-环丙基丙-2-烯酸(中间体17)(36mg,0.26mmol)和HATU(100mg,0.27mmol),并在室温反应20min。将反应物用H_2O(10mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(60mg,97%收率)。MS(ESI):$C_{36}H_{34}N_6O_4S$的计算质量,646.8;m/z发现,647.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.37-8.29(m,1H),7.35-7.29(m,1H),7.27-7.20(m,2H),7.18-7.12(m,1H),7.00-6.93(m,2H),6.88-6.83(m,1H),6.57-6.47(m,1H),6.07-6.03(m,1H),4.33-4.06(m,1H),4.15-3.93(m,2H),3.28-2.98(m,2H),2.68-2.59(m,2H),2.10(s,3H),2.08-1.94(m,2H),1.92-1.85(m,1H),1.84-1.56(m,2H),1.27-1.56(m,5H),1.07-1.78(m,2H)。

[2065] 实施例77:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2,3-二甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2066] 

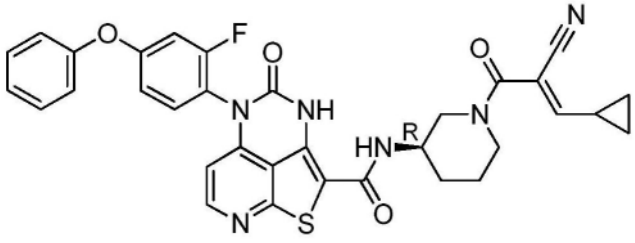
[2067] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤A中使用1-氟-2,3-二甲基-4-硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤G中使用(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{27}N_5O_4S$的计算质量，553.6；m/z发现，554.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6)：δ 8.26-8.11(br,1H)，7.34-7.28(m,2H)，7.09(d,J＝8.3Hz,1H)，7.06-7.00(m,1H)，6.95-6.88(m,2H)，6.84(d,J＝8.6Hz,1H)，6.60-6.47(m,1H)，6.17-6.10(m,1H)，5.94-5.79(m,1H)，5.66-5.60(m,1H)，4.55-4.44(m,1H)，3.75-3.67(m,1H)，3.64-3.57(m,1H)，3.55-3.45(m,1H)，3.45-3.36(m,1H)，2.16(s,3H)，2.15-2.06(m,1H)，2.01(s,3H)，1.96-1.91(m,1H)。

[2068] 实施例78：(R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2069] 

[2070] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869，120mg，0.22mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入2-(二甲基氨基)乙酸(47mg，0.34mmol)、HATU(102mg，0.268mmol)和三乙胺(0.128mL，0.896mmol)。将混合物在室温搅拌过夜，然后通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(36mg，26％收率)。MS(ESI)：$C_{31}H_{32}N_6O_4S$的计算质量，584.7；m/z发现，585.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.26(d,J＝5.5,1H)，7.45-7.35(m,2H)，7.32-7.23(m,1H)，7.20-7.12(m,1H)，7.11-7.00(m,3H)，7.00-6.90(m,1H)，6.00(d,J＝4.9,1H)，4.06-3.91(m,2H)，3.79-3.59(m,1H)，3.50-3.39(m,2H)，3.23-3.06(m,2H)，2.52-2.31(m,6H)，2.10(s,3H)，2.06-1.97(m,1H)，1.79-1.89(m,1H)，1.74-1.49(m,2H)。

[2071] 实施例79：(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2072] 

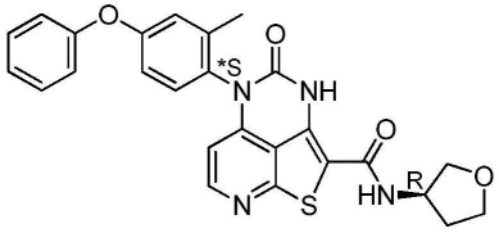
[2073] 步骤A：2-氟-1-硝基-4-苯氧基苯。向3-氟-4-硝基苯酚(2.0g，13mmol)、苯基硼酸(2.33g，19.1mmol)、$Cu(OAc)_2$(4.6g，25mmol)和三乙胺(6.4g，64mmol)在DCM(60mL)中的混

合物中加入分子筛(4A粉末<50μm,2g)。将混合物在N_2下在室温搅拌过夜,过滤,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(2.7g,91%收率)。

[2074] 步骤B:(R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤B-H类似的方式,并在步骤B中使用2-氟-1-硝基-4-苯氧基苯替代2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯和在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

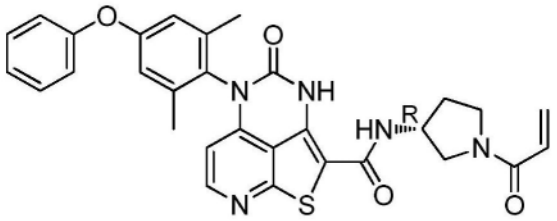
[2075] 步骤C:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(150mg,0.30mmol)、(E)-2-氰基-3-环丙基丙-2-烯酸(中间体17)(61mg,45mmol)、HATU(2.27g,5.96mmol)和三乙胺(150mg,1.5mmol)在DMF(4mL)中的溶液在室温搅拌2h,然后通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(124mg,67%收率)。MS(ESI):$C_{33}H_{27}FN_6O_4S$的计算质量,622.7;m/z发现,623.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.32(d,J=5.5Hz,1H),8.21(s,1H),7.62-7.50(m,1H),7.50-7.39(m,2H),7.28-7.19(m,1H),7.19-7.08(m,3H),6.99-6.89(m,1H),6.66-6.47(m,1H),6.15(d,J=5.4Hz,1H),4.04-4.00(m,1H),3.99-3.72(m,2H),3.10-2.68(m,2H),2.00-1.71(m,3H),1.70-1.58(m,1H),1.56-1.37(m,1H),1.18-1.05(m,2H),1.02-0.68(m,2H)。

[2076] 实施例80:(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2077] 

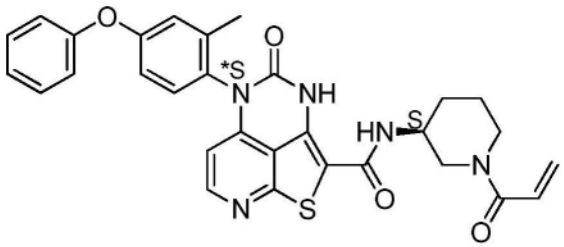
[2078] 将5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体16)(30mg,0.072mmol)、HATU(55mg,0.15mmol)和三乙胺(22mg,0.22mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌。10min以后,加入(3R)-四氢呋喃-3-胺(10mg,0.12mmol),并将混合物搅拌2h。将粗制混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(27mg,99%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{22}N_4O_4S$的计算质量,486.5;m/z发现,487.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.5Hz,1H),7.46-7.35(m,2H),7.29(d,J=8.6Hz,1H),7.21-7.13(m,1H),7.12-7.03(m,3H),7.00-6.94(m,1H),6.07(d,J=5.5Hz,1H),4.65-4.53(m,1H),4.03-3.88(m,2H),3.87-3.76(m,1H),3.75-3.66(m,1H),2.36-2.22(m,1H),2.12(s,3H),2.06-1.97(m,1H)。

[2079] 实施例81:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2,6-二甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2080] 

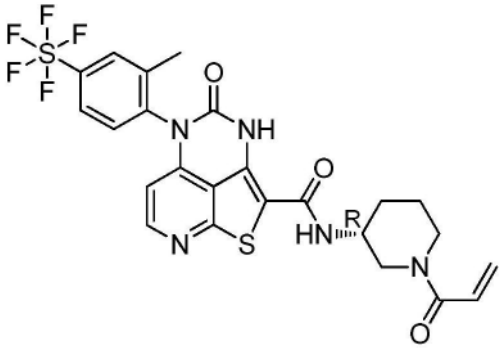
[2081] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，在步骤A中使用5-氟-1,3-二甲基-2-硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯和在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{27}N_5O_4S$的计算质量，553.6；m/z发现，554.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD和DMSO-d_6)：δ 8.36-8.27(m,1H)，7.41-7.31(m,2H)，7.17-7.10(m,1H)，7.08-7.01(m,2H)，6.84(s,2H)，6.61-6.48(m,1H)，6.20-6.13(m,1H)，5.98-5.92(m,1H)，5.69-5.61(m,1H)，4.59-4.46(m,1H)，3.96-3.84(m,1H)，3.75-3.69(m,1H)，3.63-3.45(m,2H)，2.27-2.02(m,2H)，2.01(s,6H)。

[2082] 实施例82：(S)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2083] 

[2084] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体)，并在步骤G中使用(3S)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{27}N_5O_4S$的计算质量，553.6；m/z发现，554.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.34-8.22(m,1H)，7.45-7.36(m,2H)，7.33-7.23(m,1H)，7.21-7.13(m,1H)，7.13-7.03(m,3H)，7.01-6.93(m,1H)，6.87-6.72(m,1H)，6.29-6.14(m,1H)，6.08-5.96(m,1H)，5.79-5.68(m,1H)，4.53-3.95(m,3H)，3.28-3.10(m,1H)，3.04-2.84(m,1H)，2.15-2.02(m,4H)，1.96-1.83(m,1H)，1.82-1.68(m,1H)，1.63-1.49(m,1H)。

[2085] 实施例83：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(五氟硫基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

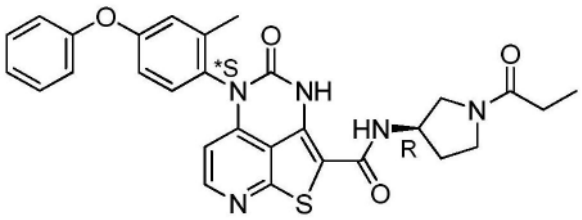
[2086] 

[2087] 步骤A：2-甲基-4-(五氟硫烷基)苯胺。向2-甲基-4-(五氟硫烷基)硝基苯(1.5g，

5.7mmol)在乙醇(50mL)中的搅拌溶液中加入Fe粉(1.28g,22.8mmol),随后在0℃缓慢加入浓HCl(2.5mL)。将混合物在室温搅拌1h,并将反应物通过倒入冰水中进行淬灭,并用碳酸钠中和。将反应物用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为黄色油的标题化合物(1.13g,85%收率)。

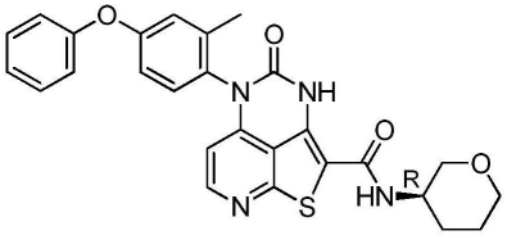
[2088] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(五氟硫基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤C-G类似的方式,并在步骤C中使用2-甲基-4-(五氟硫烷基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}F_5N_5O_3S_2$的计算质量,587.6;m/z发现,588.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.36-8.28(m,1H),8.02-7.96(m,1H),7.93-7.85(m,1H),7.66-7.58(m,1H),6.85-6.73(m,1H),6.25-6.15(m,1H),6.06-6.00(m,1H),5.79-5.68(m,1H),4.59-3.89(m,3H),3.25-3.12(m,1H),3.00-2.84(m,1H),2.28(s,3H),2.12-1.99(m,1H),1.92-1.82(m,1H),1.80-1.66(m,1H),1.66-1.53(m,1H)。

[2089] 实施例84:(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2090] 

[2091] 向(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体36,60mg,0.12mmol)、DCM(2mL)和三乙胺(30mg,0.3mmol)的溶液中逐滴加入丙酸丙酰基酯(39mg,0.3mmol)在DCM(2mL)中的溶液,并在室温搅拌2h。将反应混合物浓缩至干燥,并通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(27mg,42%)。MS(ESI):$C_{29}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,541.6;m/z发现,542.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.45(s,1H),8.39-8.33(m,1H),7.43-7.34(m,2H),7.21-7.13(m,2H),7.13-7.07(m,2H),7.03-7.00(m,1H),6.98-6.93(m,1H),6.06-6.00(m,1H),5.76-5.63(m,1H),4.73-4.59(m,1H),3.91-3.78(m,1H),3.74-3.35(m,3H),2.41-2.20(m,3H),2.14-2.10(m,3H),2.09-1.86(m,1H),1.22-1.13(m,3H)。

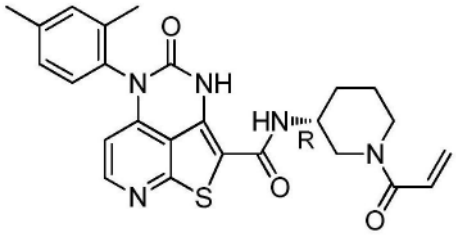
[2092] 实施例85:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸四氢-2H-吡喃-3-基酯。

[2093] 

[2094] 向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27,150mg,0.36mmol)在DCM(60mL)中的溶液中加入一滴DMF,然后加入草酰氯(230mg,1.8mmol)。将反应物在室温搅拌3h,浓缩至干燥,并在DCM中稀释。接着,加入三乙胺

(180mg,1.8mmol)和(3R)-四氢吡喃-3-胺(54mg,0.54mmol),并将反应物在室温搅拌1h,然后浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(115mg,64.1%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{24}N_4O_4S$的计算质量,500.6;m/z发现,501.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.31(d,J=5.5Hz,1H),7.98(d,J=7.5Hz,1H),7.50-7.38(m,2H),7.37-7.30(m,1H),7.24-7.15(m,1H),7.15-7.03(m,3H),7.00-6.92(m,1H),5.95(d,J=5.4Hz,1H),3.94-3.85(m,1H),3.85-3.70(m,2H),3.25-3.12(m,2H),2.04(s,3H),1.96-1.85(m,1H),1.73-1.51(m,3H)。

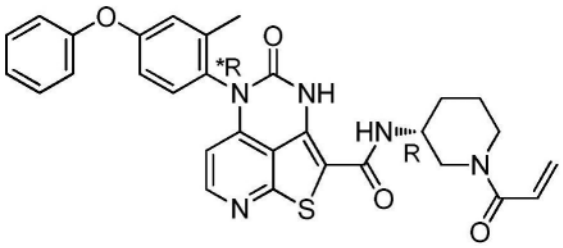
[2095] 实施例86:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2096] 

[2097] 步骤A:5-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。以与实施例1的方法1、步骤C-F类似的方式,并在步骤C中使用2,4-二甲基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,制备标题化合物。

[2098] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向5-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(200mg,0.59mmol)和1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15,300mg,1.9mmol)在无水DMF中的溶液中加入HATU(570mg,1.5mmol)和二异丙基乙胺(260mg,2.0mmol),并将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,475.6;m/z发现,476.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.31-10.12(m,1H),8.30(d,J=5.5Hz,1H),8.14-8.00(m,1H),7.28-7.25(m,1H),7.25-7.17(m,2H),6.85-6.69(m,1H),6.14-6.02(m,1H),5.86(d,J=5.5Hz,1H),5.71-5.62(m,1H),4.51-4.14(m,1H),4.07-3.91(m,1H),3.83-3.69(m,1H),3.13-2.91(m,1H),2.79-2.60(m,1H),2.35(s,3H),2.04(s,3H),1.97-1.87(m,1H),1.81-1.71(m,1H),1.71-1.56(m,1H),1.50-1.32(m,1H)。

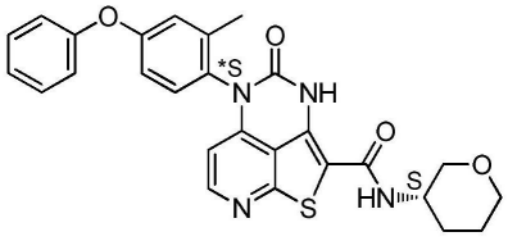
[2099] 实施例87:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2100] 

[2101] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,

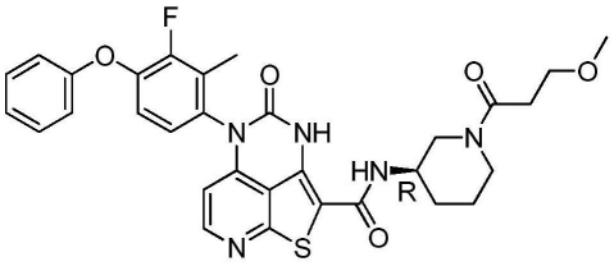
553.6;m/z发现,554.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32(d,J=5.6Hz,1H),7.49-7.36(m,2H),7.30(d,J=8.6Hz,1H),7.22-7.16(m,1H),7.13-7.02(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.87-6.70(m,1H),6.25-6.13(m,1H),6.07(d,J=5.5Hz,1H),5.79-5.67(m,1H),4.57-3.89(m,3H),3.25-3.10(m,1H),2.99-2.80(m,1H),2.12(s,3H),2.08-2.00(m,1H),1.94-1.82(m,1H),1.79-1.66(m,1H),1.65-1.52(m 1H)。

[2102] 实施例88:(S)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2103] 

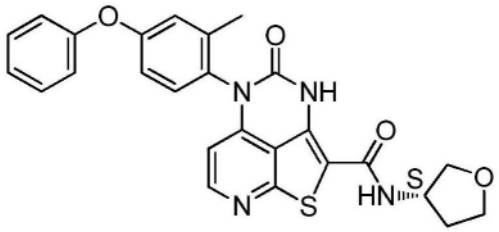
[2104] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(S)-四氢-2H-吡喃-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{24}N_4O_4S$的计算质量,500.6;m/z发现,501.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.27(d,J=5.5Hz,1H),7.43-7.32(m,2H),7.27(d,J=8.6Hz,1H),7.17-7.09(m,1H),7.08-6.97(m,3H),6.95-6.86(m,1H),5.96(d,J=5.5Hz,1H),3.96-3.87(m,1H),3.84-3.78(m,1H),3.77-3.69(m,1H),3.33-3.25(m,1H),3.24-3.15(m,1H),2.04(s,3H),1.98-1.87(m,1H),1.70-1.54(m,3H)。

[2105] 实施例89:(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2106] 

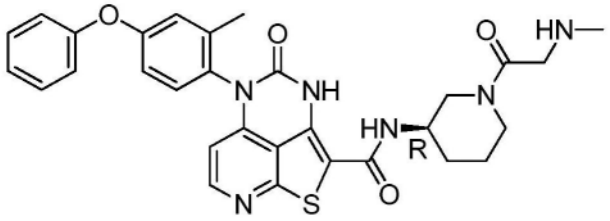
[2107] 将(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体18)(80mg,0.16mmol)、3-甲氧基丙酸(32mg,0.31mmol)、三乙胺(31mg,0.31mmol)和HATU(118mg,0.310mmol)在DMF(2mL)中的溶液在室温搅拌1小时。加入水,并将沉淀物过滤以得到粗产物,将其通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(73mg,77%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{30}FN_5O_5S$的计算质量,603.7;m/z发现,604.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.39-8.26(m,1H),7.45-7.31(m,2H),7.24-7.18(m,1H),7.17-7.10(m,1H),7.09-7.02(m,3H),6.16-6.07(m,1H),4.53-4.29(m,1H),4.13-3.85(m,2H),3.70-3.60(m,2H),3.32(s,3H),3.17-2.98(m,1H),2.86-2.63(m,3H),2.12(s,3H),2.07-1.97(m,1H),1.88-1.75(m,1H),1.1.73-1.46(m,2H)。

[2108] 实施例90:(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2109] 

[2110] 向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27,100mg,0.24mmol)在DCM(25mL)中的溶液中加入一滴DMF,然后加入草酰氯(150mg,1.2mmol)。将反应物在室温搅拌3h,浓缩至干燥,并在DCM中再次稀释。接着,加入三乙胺(120mg,1.2mmol)和(3S)-四氢呋喃-3-胺(31mg,0.36mmol),并在室温搅拌1h。将反应混合物浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(60mg,51%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{22}N_4O_4S$的计算质量,486.5;m/z发现,487.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.25(s,1H),8.37-8.27(m,2H),7.49-7.39(m,2H),7.37(d,J=8.6Hz,1H),7.24-7.15(m,1H),7.13-7.04(m,3H),7.02-6.93(m,1H),5.96(d,J=5.5Hz,1H),4.52-4.37(m,1H),3.90-3.78(m,2H),3.74-3.65(m,1H),3.63-3.57(m,1H),2.20-2.08(m,1H),2.05(s,3H),1.98-1.87(m,1H)。

[2111] 实施例91:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

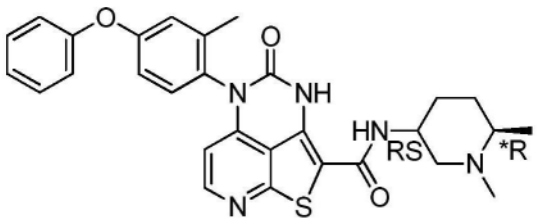
[2112] 

[2113] 步骤A:(R)-甲基(2-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯。向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,200mg,0.40mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]乙酸(中间体21,114mg,0.603mmol)、HATU(230mg,0.60mmol)和三乙胺(0.23mL,1.6mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(198mg,73.0%收率)。

[2114] 步骤B:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.向圆底烧瓶中加入(R)-甲基(2-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(198mg,0.300mmol)和HCl在MeOH中的溶液(3M,3mL),并在室温搅拌4h,然后用2M的NaOH水溶液将pH调至pH>7。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(95mg,56%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,570.7;m/z发现,571.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD的混合物溶液):δ8.02-7.98(m,1H),7.39-7.32(m,2H),7.14-7.08(m,2H),7.07-7.01(m,2H),6.99-6.96(m,1H),6.92-6.84(m,1H),5.69-5.62(m,1H),4.10-3.92(m,1H),3.92-3.83(m,1H),3.72-3.52(m,2H),3.52-3.36(m,2H),3.32-3.21(m,1H),2.31-2.23(m,3H),2.01(s,3H),1.95-1.86

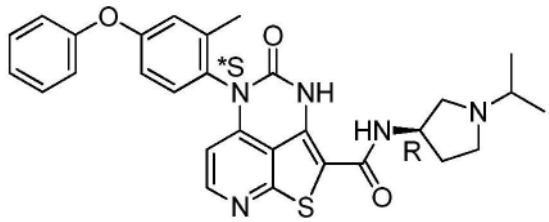
(m,1H),1.81-1.59(m,2H),1.54-1.41(m,1H)。

[2115] 实施例92:N-(1,6-二甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2116] 

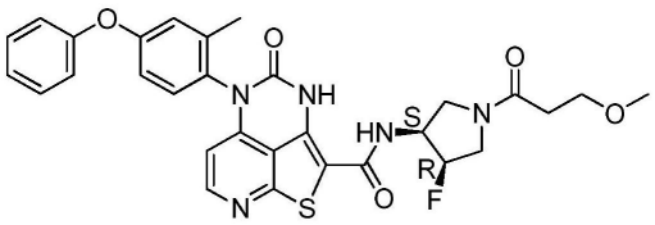
[2117] 使5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((6R)-6-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例173,150mg,0.29mmol)、$NaBH(OAc)_3$(123mg,0.580mmol)和甲醛(1mL,37重量%在H_2O中)在DCM(5mL)中的混合物在80℃反应2h。将反应混合物浓缩至干燥,加入饱和$NaHCO_3$水溶液,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,527.6;m/z发现,528.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.42(s,1H),8.37-8.30(m,1H),7.45-7.37(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.11-7.02(m,3H),7.00-6.92(m,1H),6.12-6.05(m,1H),4.36-4.23(m,1H),3.63-3.56(m,1H),3.06-2.95(m,1H),2.89-2.79(m,4H),2.11(s,3H),2.12-1.99(m,2H),1.81-1.63(m,2H),1.41-1.32(m,3H)。

[2118] 实施例93:(R)-N-(1-异丙基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2119] 

[2120] 将(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体36,60mg,0.12mmol)溶解在丙酮中的溶液搅拌10min,然后缓慢地加入$NaBH(OAc)_3$(100mg,0.5mmol),并将混合物搅拌2h。接着,加入NaOH(2mL),并将混合物通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(11mg,17%)。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,527.6;m/z发现,528.2$[M+H]^+$.-H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.42(s,1H),8.25(d,J=5.4Hz,1H),7.47-7.39(m,2H),7.33-7.27(m,1H),7.21-7.15(m,1H),7.12-7.08(m,2H),7.07-7.04(m,1H),6.98-6.92(m,1H),5.87(d,J=5.4Hz,1H),4.45-4.31(m,1H),2.95-2.75(m,2H),2.64-2.55(m,2H),2.20-2.09(m,1H),2.03(s,3H),2.01-1.92(m,1H),1.84-1.73(m,1H),1.09-1.00(m,6H)。

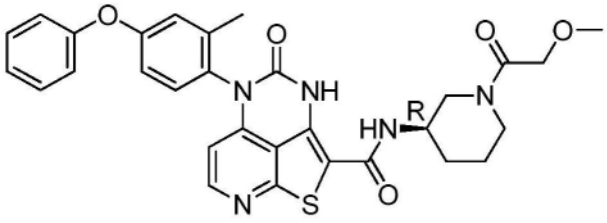
[2121] 实施例94:N-((3S,4R)-4-氟-1-(3-甲氧基丙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2122] 

[2123] 步骤A:N-((3S,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用(3S,4R)-3-氨基-4-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

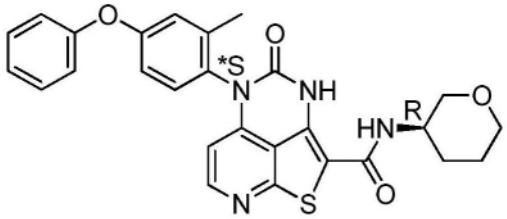
[2124] 步骤B:N-((3S,4R)-4-氟-1-(3-甲氧基丙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将N-((3S,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(80mg,0.16mmol)、3-甲氧基丙酸(33mg,0.32mmol)、三乙胺(32mg,0.32mmol)和HATU(120mg,0.32mmol)在DMF(3mL)中的混合物在室温搅拌1h,然后加入水,并将沉淀物通过过滤进行收集,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(75mg,78%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{28}FN_5O_5S$的计算质量,589.6;m/z发现,590.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.3Hz,1H),7.43-7.34(m,2H),7.34-7.26(m,1H),7.20-7.12m,1H),7.12-7.02(m,3H),6.99-6.94(m,1H),6.07(d,J=5.2Hz,1H),5.36-5.14(m,1H),4.80-4.63(m,1H),4.07-3.45(m,6H),3.33(s,3H),2.68-2.51(m,2H),2.11(s,3H)。

[2125] 实施例95:(R)-N-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2126] 

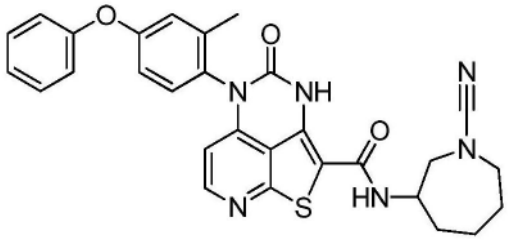
[2127] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,120mg,0.22mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入2-甲氧基乙酸(0.026mL,0.34mmol)、HATU(100mg,0.27mmol)和DMF(2mL)。将混合物在室温搅拌过夜,然后通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(83mg,63%)。MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_5S$的计算质量,571.6;m/z发现,572.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32(d,J=5.5,1H),7.45-7.35(m,2H),7.33-7.27(m,1H),7.20-7.12(m,1H),7.12-7.02(m,3H),7.02-6.93(m,1H),6.07(d,J=5.3,1H),4.29-4.09(m,3H),4.02-3.85(m,2H),3.39(s,3H),3.11-3.01(m,1H),2.86-2.74(m,1H),2.11(s,3H),2.09-2.00(m,1H),1.88-1.78(m,1H),1.76-1.52(m,2H)。

[2128] 实施例96:(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2129] 

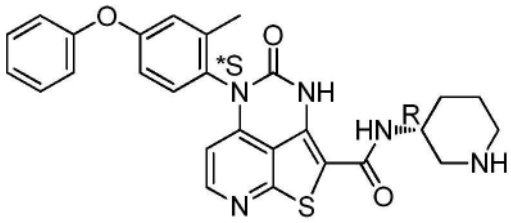
[2130] 将5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体16)(30mg,0.07mmol)、HBTU(55mg,0.15mmol)和三乙胺(22mg,0.22mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌。10min以后,加入(3R)-四氢吡喃-3-胺(11mg,0.11mmol),并将混合物在室温搅拌2h。将粗制混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(25mg,69%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{24}N_4O_4S$的计算质量,500.6;m/z发现,501.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.28(d,J=5.5Hz,1H),7.41-7.33(m,2H),7.28(d,J=8.7Hz,1H),7.18-7.10(m,1H),7.09-6.97(m,3H),6.96-6.86(m,1H),5.96(d,J=5.5Hz,1H),3.98-3.91(m,1H),3.85-3.69(m,2H),3.35-3.24(m,1H),3.25-3.17(m,1H),2.04(s,3H),1.96-1.87(m,1H),1.74-1.53(m,3H)。

[2131] 实施例97:N-(1-氰基氮杂环庚-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2132] 

[2133] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤G中使用3-氨基氮杂环庚-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),并在步骤I中使用氰化溴替代丙-2-烯酰氯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{26}N_6O_3S$的计算质量,538.6;m/z发现,539.6$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.28(d,J=5.5Hz,1H),7.41-7.32(m,2H),7.28(d,J=8.6Hz,1H),7.16-7.08(m,1H),7.09-6.99(m,3H),6.94-6.90(m,1H),5.99(d,J=5.5Hz,1H),4.18-4.09(m,1H),3.48-3.37(m,1H),3.36-3.27(m,1H),3.25-3.17(m,2H),2.05(s,3H),1.95-1.80(m,3H),1.72-1.60(m,2H),1.55-1.42(m,1H)。

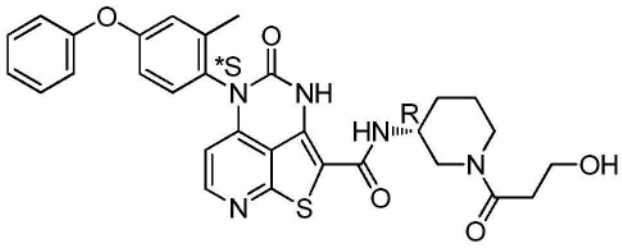
[2134] 实施例98:(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2135] 

[2136] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,499.6;m/z发现,500.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.20(d,J=5.6Hz,1H),7.48-7.34

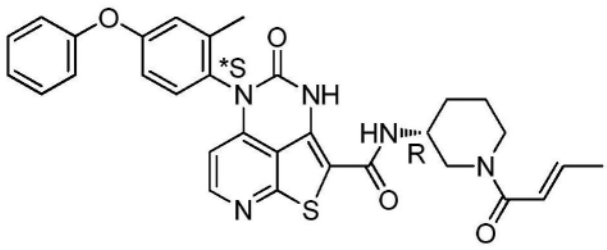
(m,2H),7.27-7.21(m,1H),7.19-7.13(m,1H),7.11-7.03(m,3H),7.00-6.94(m,1H),5.94(d,J＝5.6Hz,1H),4.19-4.06(m,1H),3.29-3.21(m,1H),3.15-3.00(m,1H),2.89-2.70(m,2H),2.11(s,3H),2.08-1.86(m,2H),1.79-1.64(m,2H)。

[2137] 实施例99:(R)-N-(1-(3-羟基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2138] 

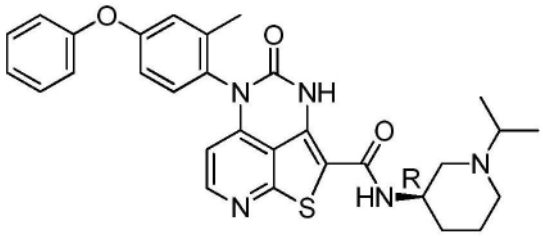
[2139] 将含有(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98,39mg,0.073mmol)、3-羟基丙酸(13mg,0.14mmol)、HATU(36mg,0.095mmol)和二异丙基乙胺(24mg,0.18mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(15mg,36%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_5S$的计算质量,571.6;m/z发现,572.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.36-8.30(m,1H),7.44-7.37(m,2H),7.33-7.27(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.12-7.03(m,3H),7.01-6.95(m,1H),6.11-6.05(m,1H),4.51-3.90(m,3H),3.88-3.79(m,2H),3.20-3.05(m,1H),2.90-2.75(m,1H),2.73-2.58(m,2H),2.12(s,3H),2.09-2.01(m,1H),1.91-1.77(m,1H),1.77-1.64(m,1H),1.64-1.45(m,1H)。

[2140] 实施例100:(R,E)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2141] 

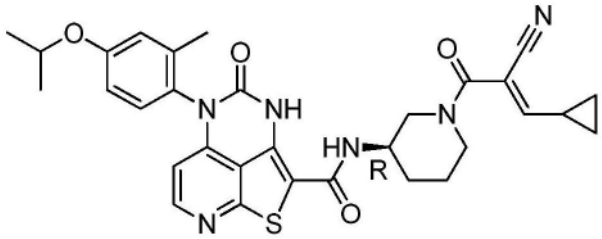
[2142] 将(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98,45mg,0.090mmol)、(E)-丁-2-烯酸(15.5mg,0.18mmol)、HATU(68mg,0.18mmol)、三乙胺(18mg,0.18mmol)在DMF(1mL)中的溶液在室温搅拌4h。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(51mg,100%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,567.7;m/z发现,568.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.21(br,1H),8.35-8.26(m,1H),8.22-8.02(br,1H),7.45-7.40(m,2H),7.36-7.31(m,1H),7.20-7.16(m,1H),7.12-7.08(m,2H),7.08-7.05(m,1H),6.98-6.93(m,1H),6.69-6.59(m,1H),6.55-6.35(m,1H),5.97-5.89(m,1H),4.49-4.04(m,1H),4.04-3.90(m,1H),3.77-3.72(m,1H),2.92-2.85(m,1H),2.76-2.60(m,1H),2.03(s,3H),1.94-1.88(m,1H),1.83-1.77(m,3H),1.76-1.70(m,1H),1.66-1.57(m,1H),1.47-1.37(s,1H)。

[2143] 实施例101:(R)-N-(1-异丙基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2144] 

[2145] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.30mmol)在丙酮(10mL)中的混合物在室温搅拌10min,然后加入$NaBH(OAc)_3$(190mg,0.90mmol)。将混合物在室温搅拌过夜并用2M的NaOH水溶液调至pH>7。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(52mg,32%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{31}N_5O_3S$的计算质量,541.7;m/z发现,542.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.23(d,J=4.7,1H),7.43-7.31(m,2H),7.31-7.21(m,1H),7.19-7.11(m,1H),7.11-6.97(m,3H),6.96-6.85(m,1H),5.91(d,J=4.7,1H),4.04-3.95(m,1H),2.98-2.71(m,3H),2.32-2.19(m,2H),2.03(s,3H),1.86-1.77(m,1H),1.77-1.67(m,1H),1.60-1.47(m,1H),1.47-1.37(m,1H),1.01(d,J=5.7,6H)。

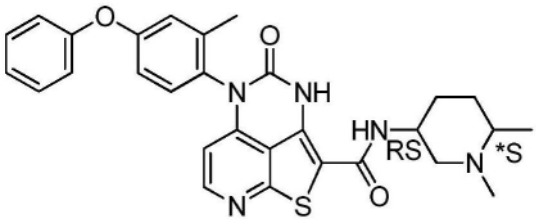
[2146] 实施例102:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2147] 

[2148] 步骤A:4-异丙氧基-2-甲基-1-硝基苯。向3-甲基-4-硝基苯酚(5.0g,33mmol)和K_2CO_3(9.0g,65mmol)在DMF(20mL)中的混合物中加入2-碘丙烷(8.3g,49mmol),并将反应物在80℃搅拌过夜。将水加入混合物中得到沉淀物,然后过滤,用水洗涤,并干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(5.0g,78%收率)。

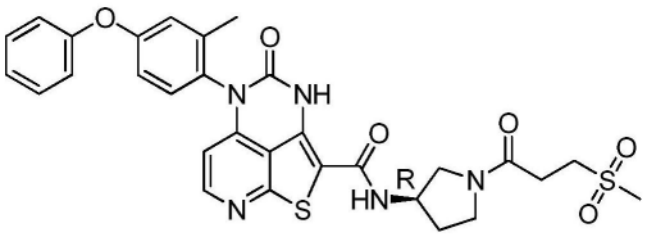
[2149] 步骤B:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体70,80mg,0.17mmol)在DMF(3mL)中的搅拌溶液中加入(E)-2-氰基-3-环丙基丙-2-烯酸(中间体17)(28mg,0.20mmol)、HATU(78mg,0.20mmol)和二异丙基乙胺(0.05mL),并在室温搅拌过夜。将反应物浓缩至干燥,并将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层分离,与盐水一起摇动,并经无水Na_2SO_4干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(37mg,37%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{32}N_6O_4S$的计算质量,584.7;m/z发现,585.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.45-8.28(m,1H),8.22-8.05(m,1H),7.34-7.18(m,1H),7.11-6.87(m,2H),6.71-6.54(m,1H),6.01-5.85(m,1H),4.82-4.57(m,1H),3.98-3.77(m,2H),3.07-2.87(m,1H),2.05(s,3H),1.98-1.44(m,6H),1.41-1.21(m,6H),1.26-1.11(m,3H),1.09-0.75(m,2H)。

[2150] 实施例103:N-(1,6-二甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2151] 

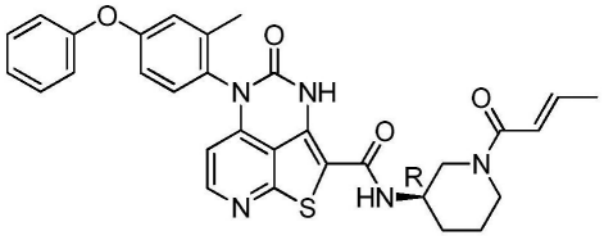
[2152] 如在实施例92中和在步骤B中所述制备标题化合物,并通过快速柱色谱法分离其它异构体,得到作为黄色固体的标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,527.6;m/z发现,528.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.45(s,1H),8.37-8.30(m,1H),7.45-7.37(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.11-7.02(m,3H),7.00-6.92(m,1H),6.12-6.05(m,1H),4.39-4.28(m,1H),3.48-3.35(m,1H),3.29-3.17(m,2H),2.85-2.75(m,3H),2.11(s,3H),2.01-1.86(m,4H),1.43-1.35(m,3H)。

[2153] 实施例104:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)丙酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2154] 

[2155] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例159,100mg,0.21mmol)、3-甲基磺酰基丙酸(35mg,0.23mmol)、HATU(160mg,0.42mmol)和三乙胺(42mg,0.42mmol)在DMF(2mL)中的溶液在室温搅拌2h,然后通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(41mg,32%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_6S_2$的计算质量,619.7;m/z发现,620.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.23(s,1H),8.43-8.23(m,2H),7.48-7.40(m,2H),7.37(d,J=8.6Hz,1H),7.23-7.15(m,1H),7.14-7.06(m,3H),7.02-6.90(m,1H),5.97(dd,J=5.4,2.4Hz,1H),4.61-4.35(m,1H),3.87-3.32(m,6H),3.00(s,3H),2.78-2.65(m,2H),2.24-2.08(m,1H),2.05(s,3H),2.03-1.87(m,1H)。

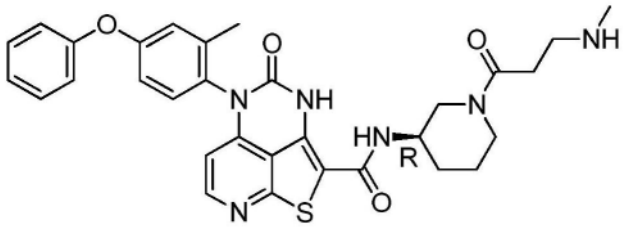
[2156] 实施例105:(R,E)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2157] 

[2158] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.30mmol)和(E)-丁-2-烯酸(52mg,

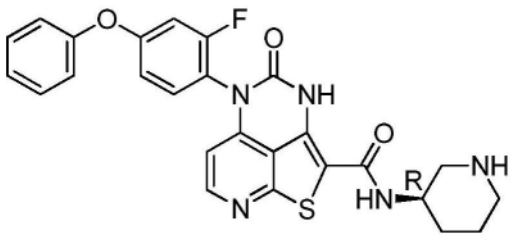
0.60mmol)在DMF(2mL)中的混合物中加入HATU(230mg,0.60mmol)和三乙胺(60mg,0.60mmol),并在室温搅拌4h。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(124mg,73.0%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,567.7;m/z发现,568.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.23(s,1H),8.31(d,J=5.4Hz,1H),8.06(br,1H),7.45-7.38(m,2H),7.38-7.33(m,1H),7.20-7.14(m,1H),7.13-7.03(m,3H),6.98-6.92(m,1H),6.71-6.58(m,1H),6.52-6.39(m,1H),5.95(d,J=5.4Hz,1H),4.47-4.12(m,1H),4.06-3.90(m,1H),3.78-3.68(m,1H),3.11-2.87(m,1H),2.73-2.55(m,1H),2.03(s,3H),1.93-1.87(m,1H),1.83-1.76(m,3H),1.76-1.69(m,1H),1.67-1.55(m,1H),1.43-1.31(m,1H)。

[2159] 实施例106:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-(甲基氨基)丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2160] 

[2161] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,200mg,0.40mmol)在DMF(3mL)中的搅拌混悬液中加入3-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]丙酸(165mg,0.812mmol)、HATU(230mg,0.61mmol)和二异丙基乙胺(105mg,0.812mmol)。将得到的混合物在室温搅拌过夜。将溶剂除去并将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层分离,与盐水一起摇动,并经无水Na_2SO_4干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的中间体化合物。将中间体化合物用在MeOH(15mL)中的浓HCl(2mL)在室温处理约2h。浓缩至干燥以后,将粗制物质通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(150mg,59%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{32}N_6O_4S$的计算质量,584.7;m/z发现,585.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.43(s,1H),8.37-8.30(m,1H),7.45-7.36(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.22-7.14(m,1H),7.13-7.04(m,3H),7.01-6.93(m,1H),6.11-6.04(m,1H),4.58-4.32(m,1H),4.12-3.72(m,2H),3.27-2.78(m,6H),2.74-2.67(m,3H),2.12(s,3H),2.08-1.99(m,1H),1.93-1.49(m,3H)。

[2162] 实施例107:(R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

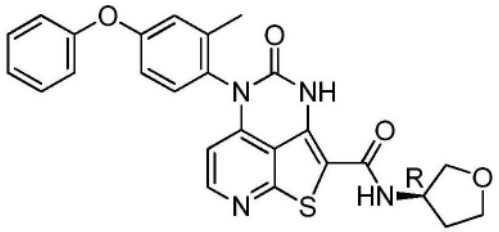
[2163] 

[2164] 步骤A:2-氟-1-硝基-4-苯氧基苯。向3-氟-4-硝基苯酚(2.0g,13mmol)、苯基硼酸(2.3g,19mmol)、$Cu(OAc)_2$(4.6g,25mmol)和三乙胺(6.4g,64mmol)在DCM(60mL)中的混合物中加入分子筛(4A粉末<50μm,2g)。将混合物在N_2下在室温搅拌过夜,过滤,浓缩至干燥,并通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(2.7g,91%收率)。

[2165] 步骤B:(R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫

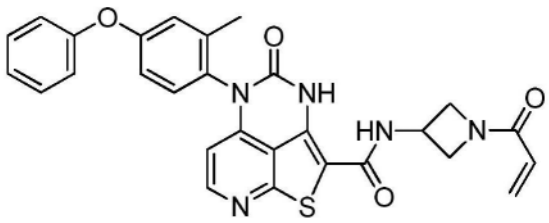
杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤B-H类似的方式，并在步骤B中使用2-氟-1-硝基-4-苯氧基苯替代2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{22}FN_5O_3S$的计算质量，503.5；m/z发现，623.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ9.07(s,1H)，8.42-8.34(m,1H)，8.30(d,J＝7.0Hz,1H)，7.65-7.54(m,1H)，7.53-7.41(m,2H)，7.32-7.22(m,1H)，7.21-7.12(m,3H)，7.02-6.94(m,1H)，6.21(d,J＝5.4Hz,1H)，4.26-4.05(m,1H)，3.25-3.08(m,2H)，2.93-2.72(m,2H)，1.97-1.80(m,2H)，1.79-1.52(m,2H)。

[2166] 实施例108：(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺。

[2167] 

[2168] 向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酸(中间体27，150mg，0.36mmol)在DCM(60mL)中的溶液中加入一滴DMF，然后加入草酰氯(230mg，1.8mmol)。将反应物在室温搅拌3h，浓缩至干燥，并在DCM中稀释。向该溶液中加入三乙胺(180mg，1.8mmol)和(3R)-四氢呋喃-3-胺(55mg，0.63mmol)，并在室温搅拌1h，浓缩至干燥，并通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(61mg，34％收率)。MS(ESI)：$C_{26}H_{22}N_4O_4S$的计算质量，486.5；m/z发现，487.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ10.27(s,1H)，8.39-8.25(m,2H)，7.55-7.32(m,3H)，7.27-7.17(m,1H)，7.17-7.05(m,3H)，7.04-6.91(m,1H)，5.98(d,J＝5.4Hz,1H)，4.55-4.37(m,1H)，3.96-3.81(m,2H)，3.75-3.66(m,1H)，3.65-3.55(m,1H)，2.22-2.12(m,1H)，2.07(s,3H)，1.99-1.87(m,1H)。

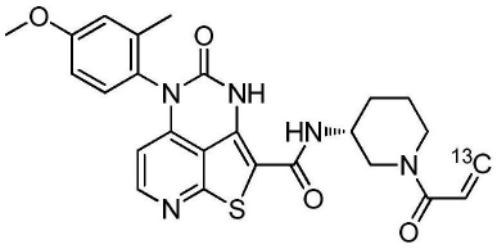
[2169] 实施例109：N-(1-丙烯酰基氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺。

[2170] 

[2171] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤G中使用3-氨基氮杂环丁-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{23}N_5O_4S$的计算质量，525.6；m/z发现，526.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6和CD_3OD)：δ8.29(d,J＝5.5Hz,1H)，7.43-7.33(m,2H)，7.31-7.23(m,1H)，7.17-7.09(m,1H)，7.08-6.98(m,3H)，6.97-6.89(m,1H)，6.37-6.23(m,1H)，6.20-6.08(m,1H)，5.98(d,J＝5.5Hz,1H)，5.71-5.60(m,1H)，4.81-4.69(m,1H)，4.58-4.47(m,1H)，4.24-4.17(m,2H)，4.04-3.97(m,1H)，2.04(s,3H)。

[2172] 实施例110：(R)-N-(1-^{13}C-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧

代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

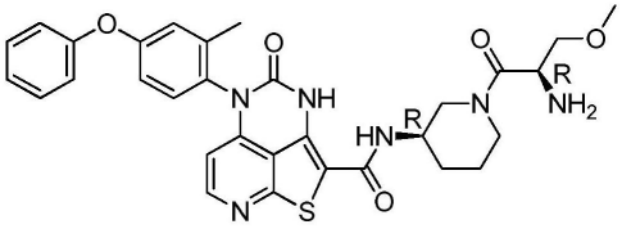
[2173] 

[2174] 步骤A:^{13}C-丙烯酸.向圆底烧瓶中加入丙二酸(1.7g,16mmol)、^{13}C-羧醛(0.50g,16mmol,37重量%在H_2O中)和无水吡啶(7mL)并回流搅拌2h。逐滴加入浓H_2SO_4以中和冷却的反应混合物。将混合物用H_2O稀释,用Et_2O萃取,经无水Na_2SO_4干燥,并浓缩至干燥,得到作为黄色液体的标题化合物。

[2175] 步骤B:(R)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用4-甲氧基-2-甲基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2176] 步骤C:(R)-N-(1-^{13}C-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(500mg,1.1mmol)、^{13}C-丙烯酸(154mg,2.11mmol)、EDCI(300mg,1.6mmol)、HOBt(210mg,(1.6mmol)和三乙胺(270mg,2.6mmol)在DMF(8mL)中的混合物在室温搅拌2h。将反应混合物首先通过HPLC纯化,然后通过快速柱色谱法纯化,最后通过TLC纯化,得到作为粉红色固体的标题化合物(8mg,1.5%)。MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,492.6;m/z发现,493.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33-8.27(m,1H),7.27-7.20(m,1H),7.04-6.98(m,1H),6.98-6.91(m,1H),6.86-6.73(m,1H),6.45-5.47(m,3H),4.54-3.91(m,3H),3.85(s,3H),3.24-3.09(m,1H),2.97-2.80(m,1H),2.13(s,3H),2.12-2.00(m,1H),1.92-1.82(m,1H),1.80-1.67(m,1H),1.67-1.51(m,1H)。

[2177] 实施例111:N-((R)-1-((R)-2-氨基-3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

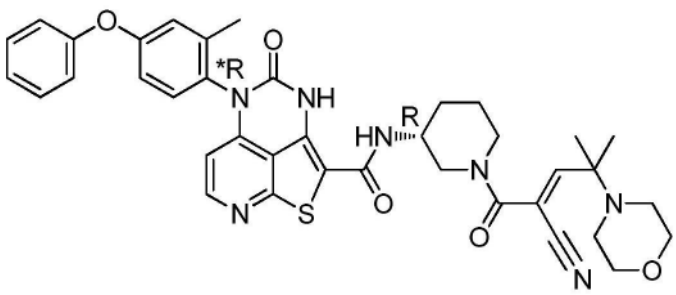
[2178] 

[2179] 步骤A:((R)-3-甲氧基-1-((R)-3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.30mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲氧基-丙酸(99mg,0.45mmol)、HATU(140mg,0.36mmol)和三乙胺

(0.086mL,0.62mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(186mg,88%收率)。

[2180] 步骤B:N-((R)-1-((R)-2-氨基-3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。((R)-3-甲氧基-1-((R)-3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(186mg,0.265mmol)和HCl/MeOH(2M在MeOH中,4mL)的溶液。将反应混合物在室温搅拌4h,然后用2M的NaOH水溶液将pH调至pH>7。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(71mg,44%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{32}N_6O_5S$的计算质量,600.7;m/z发现,601.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD3OD):δ8.30-8.15(m,1H),7.46-7.35(m,2H),7.31-7.21(m,1H),7.19-7.12(m,1H),7.12-7.01(m,3H),7.00-6.91(m,1H),6.04-5.89(m,1H),4.38-4.26(m,1H),4.18-4.04(m,1H),4.01-3.89(m,1H),3.63-3.44(m,3H),3.41-3.33(m,2H),3.18-2.76(m,1H),2.11(s,3H),2.02-1.91(m,1H),1.86-1.76(m,1H),1.68-1.54(m,1H)。

[2181] 实施例112:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲基-4-吗啉代戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

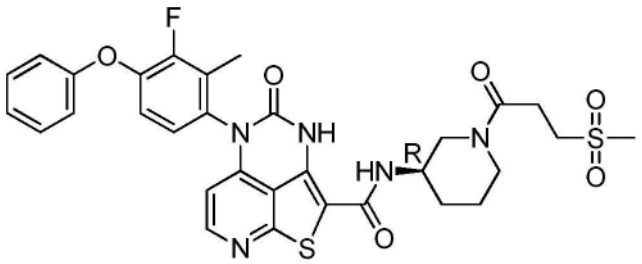
[2182] 

[2183] 步骤A:(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例300,80mg,0.16mmol)在DMF(3mL)中的搅拌溶液中加入2-氰基乙酸(30mg,0.35mmol)、HATU(120mg,0.54mmol)和二异丙基乙胺(45mg,0.35mmol)。将得到的混合物在室温搅拌过夜,浓缩至干燥,并将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层分离,与盐水一起摇动,并经无水Na_2SO_4干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(68mg,75%收率)。

[2184] 步骤B:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲基-4-吗啉代戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向密封的反应试管中加入(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(68mg,0.12mmol)、2-甲基-2-吗啉代丙醛(28g,0.18mmol)、哌啶(15mg,0.18mmol)和EtOH(2mL)。将试管密封并加热至105℃过夜,冷却至室温,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(39mg,46%收率)。MS(ESI):$C_{38}H_{39}N_7O_5S$的计算质量,705.8;m/z发现,706.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.40-8.25(m,1H),7.48-7.34(m,2H),7.33-7.23(m,1H),7.25-7.14(m,1H),7.13-7.04(m,3H),7.01-6.94(m,1H),6.90-6.80(m,1H),6.13-6.05(m,1H),4.64-3.96(m,3H),3.81-3.60(m,4H),3.24-2.83(m,2H),2.69-2.51(m,4H),2.12(s,3H),2.05-

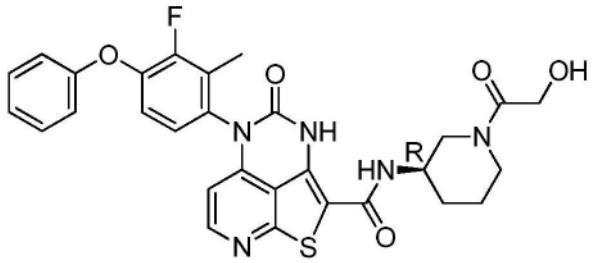
1.52(m,4H),1.34-1.26(m,6H)。

[2185] 实施例113:(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2186] 

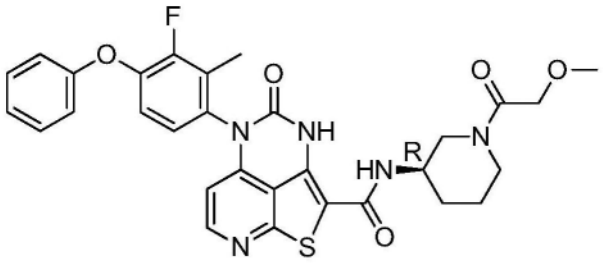
[2187] 将(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体18)(80mg,0.16mmol)、3-甲基磺酰基丙酸(47mg,0.31mmol)、三乙胺(31mg,0.31mmol)和HATU(118mg,0.31mmol)在DMF(2mL)中的混合物在室温搅拌1h,然后加入水,并将沉淀物通过过滤进行收集。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(70mg,68%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{30}FN_5O_6S_2$的计算质量,651.7;m/z发现,652.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.39-8.29(m,1H),7.44-7.33(m,2H),7.22-7.09(m,2H),7.09-7.04(m,3H),6.16-6.08(m,1H),4.44-4.14(m,1H),4.10-3.79(m,2H),3.49-3.38(m,2H),3.24-3.11(m,1H),3.06-2.89(m,6H),2.12(s,3H),2.09-2.01(m,1H),1.92-1.78(m,1H),1.75-1.52(m,2H)。

[2188] 实施例114:(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2189] 

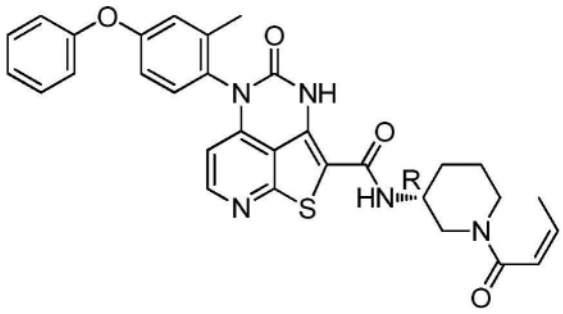
[2190] 将(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体18)(80mg,0.16mmol)、2-羟基乙酸(24mg,0.31mmol)、三乙胺(31mg,0.31mmol)和HATU(118mg,0.310mmol)在DMF(2mL)中的溶液在室温搅拌1h,然后加入水,并将沉淀物通过过滤进行收集。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(60mg,67%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{26}FN_5O_5S$的计算质量,575.6;m/z发现,576.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.37-8.25(m,1H),7.43-7.32(m,2H),7.23-7.17(m,1H),7.16-7.10(m,1H),7.09-7.02(m,3H),6.18-6.04(m,1H),4.56-4.17(m,3H),3.97-3.58(m,2H),3.08-2.96(m,1H),2.91-2.75(m,1H),2.11(s,3H),2.08-1.97(m,1H),1.88-1.76(m,1H),1.73-1.49(m,2H)。

[2191] 实施例115:(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2192] 

[2193] 将(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体18)(80mg,0.16mmol)、2-甲氧基乙酸(28mg,0.31mmol)、三乙胺(31mg,0.31mmol)和HATU(118mg,0.310mmol)在DMF(2mL)中的混合物在室温搅拌1h,然后加入水,并将沉淀物通过过滤进行收集。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(60mg,66%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{28}FN_5O_5S$的计算质量,589.6;m/z发现,590.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.40-8.24(m,1H),7.44-7.31(m,2H),7.24-7.17(m,1H),7.16-7.10(m,1H),7.09-7.01(m,3H),6.16-6.06(m,1H),4.52-4.10(m,3H),3.99-3.69(m,2H),3.38(s,3H),3.12-2.96(m,1H),2.87-2.70(m,1H),2.11(s,3H),2.07-1.97(m,1H),1.87-1.76(m,1H),1.75-1.47(m,2H)。

[2194] 实施例116:(R,Z)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2195] 

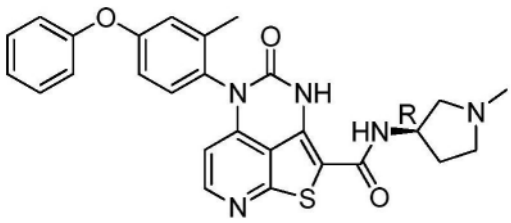
[2196] 步骤A:1,3-二溴丁-2-酮。在0℃在3-颈烧瓶(其配有冷凝器和装有氢氧化钠的除泡器)中历时20分钟向丁-2-酮(0.72g,10mmol)在氢溴酸(3mL)中的溶液中加入溴(3.2g,20mmol)。将混合物搅拌1h,然后分离较重的有机相。将产物不经进一步纯化地使用(2.30g,100%收率)。

[2197] 步骤B:(Z)-丁-2-烯酸。在0℃将1,3-二溴丁-2-酮(2.3g,10.0mmol)加入2M的碳酸钾水溶液(100mL)中。使用冷凝器将混合物在室温搅拌16h。将水溶液用乙醚萃取以除去未反应的物质。然后将水相用37%盐酸酸化至pH 2,并用乙醚萃取。将乙醚层经无水$MgSO_4$干燥并过滤。将产物不经进一步纯化地使用(166mg,19%收率)。

[2198] 步骤C:(R,Z)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,300mg,0.58mmol)、(Z)-丁-2-烯酸(100mg,1.2mmol)、HATU(290mg,0.76mmol)和二异丙基乙胺(190mg,1.5mmol)在DMF(5mL)中的混合物在室温搅拌2h。将混合物通过HPLC纯化,得到作为白色固体的标题化合物(45mg,13%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,567.7;m/z发现,568.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD3OD):δ8.37-8.30(m,1H),7.45-7.36(m,2H),7.35-7.26

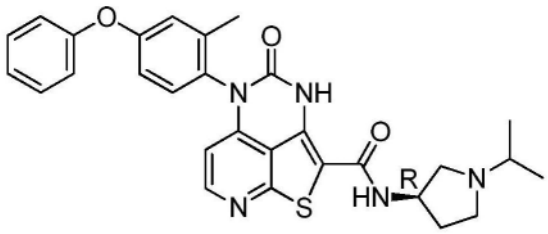
(m,1H),7.21-7.13(m,1H),7.13-7.02(m,3H),7.02-6.93(m,1H),6.88-6.38(m,1H),6.15-5.99(m,2H),4.60-3.85(m,3H),3.21-3.04(m,1H),2.97-2.80(m,1H),2.38-1.96(m,5H),1.90-1.78(m,3H),1.78-1.63(m,1H),1.63-1.50(m,1H)

[2199] 实施例117:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2200] 

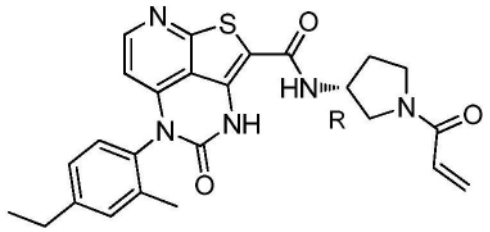
[2201] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,并在步骤G中使用(R)-1-甲基吡咯烷-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,499.6;m/z发现,500.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.23(d,J=5.5Hz,1H),7.42-7.34(m,2H),7.29-7.23(m,1H),7.17-7.10(m,1H),7.08-7.04(m,2H),7.03-7.00(m,1H),6.95-6.88(m,1H),5.90(d,J=5.5Hz,1H),4.47-4.37(m,1H),2.86-2.76(m,2H),2.68-2.61(m,1H),2.58-2.50(m,1H),2.36(s,3H),2.25-2.15(m,1H),2.03(s,3H),1.88-1.80(m,1H)。

[2202] 实施例118:(R)-N-(1-异丙基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2203] 

[2204] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例159,150mg,0.31mmol)在丙酮中的溶液搅拌10min,然后缓慢地加入$NaBH(OAc)_3$(130mg,0.60mmmol),并将混合物搅拌2h。接着,加入NaOH(2mL),并将混合物通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(47mg,30%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,527.6;m/z发现,528.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CDCl3):δ8.34(d,J=5.2Hz,1H),7.44-7.34(m,2H),7.20-7.14(m,2H),7.13-7.06(m,2H),7.00(s,1H),6.98-6.93(m,1H),6.25-6.11(m,1H),6.00(d,J=5.2Hz,1H),4.68-4.58(br,1H),3.10-3.01(m,1H),2.90-2.80(m,1H),2.74-2.64(m,1H),2.49-2.31(m,3H),2.12(s,3H),1.83-1.70(m,1H),1.23-1.07(m,6H)。

[2205] 实施例119:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-乙基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

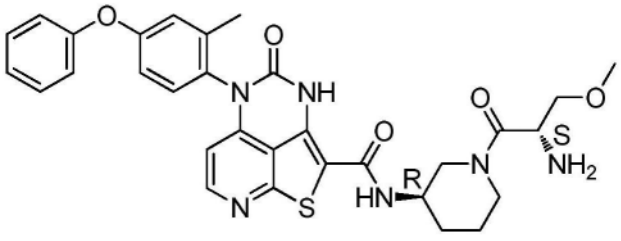
[2206] 

[2207] 步骤A:4-乙基-2-甲基苯胺。在N_2气氛下在Schlenk试管中向4-溴-2-甲基苯胺(1.86g,10.0mmol)、Cs_2CO_3(9.8g,30mmol)和Pd(dppf)Cl_2(146mg,0.200mmol)的混合物中加入加入无水THF(30mL)。向搅拌的混悬液中一次性加入三烷基硼烷(30mL,1M的在THF中的溶液,30mmol),并将混合物回流5h。将反应物冷却至0℃并通过加入10%NaOH水溶液和30%H_2O_2水溶液进行淬灭。在室温搅拌30min以后,将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层接连地用$FeSO_4$水溶液和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(1.1g,83%收率)。

[2208] 步骤B:5-(4-乙基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。以与实施例1的方法1、步骤C-F类似的方式,并在步骤C中使用4-乙基-2-甲基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,制备标题化合物。

[2209] 步骤C:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-乙基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将5-(4-乙基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(150mg,0.42mmol)、1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5,119mg,0.850mmol)、HATU(320mg,0.85mmol)和三乙胺(214mg,2.12mmol)在DMF(4mL)中的溶液在室温搅拌2h。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(50mg,25%收率)。MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,475.6;m/z发现,476.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.25(s,1H),8.42-8.22(m,2H),7.35-7.16(m,3H),6.71-6.48(m,1H),6.23-6.05(m,1H),5.85(d,J=5.5Hz,1H),5.73-5.60(m,1H),4.60-4.37(m,1H),3.91-3.38(m,4H),2.65(q,J=7.5Hz,2H),2.24-2.07(m,1H),2.05(s,3H),2.03-1.89(m,1H),1.23(t,J=7.6Hz,3H)。

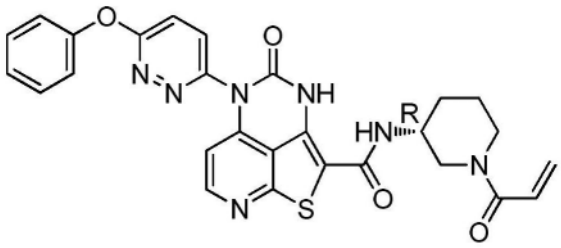
[2210] 实施例120:N-((R)-1-((S)-2-氨基-3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2211] 

[2212] 步骤A:((S)-3-甲氧基-1-((R)-3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.30mmol)、(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲氧基丙酸(99mg,0.45mmol)、HATU(137mg,0.360mmol)和三乙胺(0.086mL,0.62mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌过夜,然后通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(188mg,89%)。

[2213] 步骤B:N-((R)-1-((S)-2-氨基-3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将((S)-3-甲氧基-1-((R)-3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(188mg,0.268mmol)在HCl/MeOH(3mL)中的溶液在室温搅拌过夜,然后用2M的NaOH水溶液将pH调至pH>7,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(83mg,99%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{32}N_6O_5S$的计算质量,600.7;m/z发现,601.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.06(d,J=5.5,1H),7.43-7.31(m,2H),7.22-7.05(m,4H),7.04-7.00(m,1H),6.99-6.91(m,1H),5.79(d,J=5.6,1H),4.13-3.94(m,3H),3.56-3.51(m,1H),3.46-3.39(m,1H),3.39-3.34(m,2H),3.33-3.37(m,3H),3.25-3.20(m,1H),2.16-2.01(m,4H),1.96-1.78(m,2H),1.68-1.51(m,1H)。

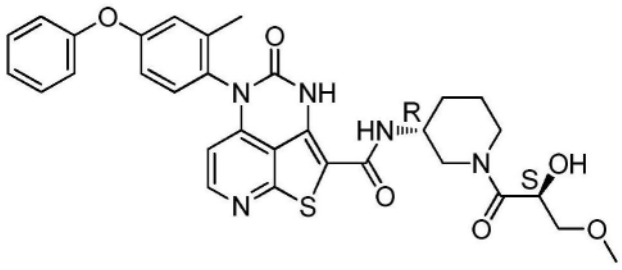
[2214] 实施例121:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基哒嗪-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2215] 

[2216] 步骤A:6-苯氧基哒嗪-3-胺。在密闭试管中将6-氯哒嗪-3-胺(1.3g,10mmol)、苯酚(3.8g,40mmol)和NaOH(1.6g,40mmol)在水(10mL)中的溶液在190℃搅拌16h。将混合物在EtOAc和水之间分配。进行相同规模的另一个反应。将有机层合并,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到标题化合物(0.50g,27%收率)。

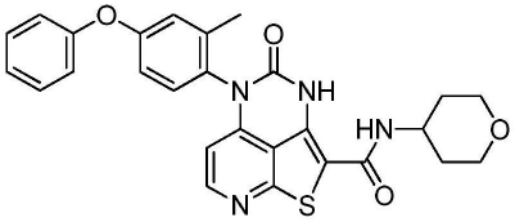
[2217] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基哒嗪-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤C-G类似的方式,并在步骤C中使用6-苯氧基哒嗪-3-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{23}N_7O_4S$的计算质量,541.6;m/z发现,542.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.23-8.15(m,1H),7.93-7.84(m,1H),7.58(d,J=9.2Hz,1H),7.51-7.44(m,2H),7.33-7.25(m,3H),6.83-6.74(m,1H),6.28-6.14(m,2H),5.75-5.67(m,1H),4.22-4.11(m,1H),3.98-3.91(m,1H),3.07-2.93(m,1H),2.15-1.95(m,2H),1.94-1.78(m,2H),1.67-1.49(m,2H)。

[2218] 实施例122:N-((R)-1-((S)-2-羟基-3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2219] 

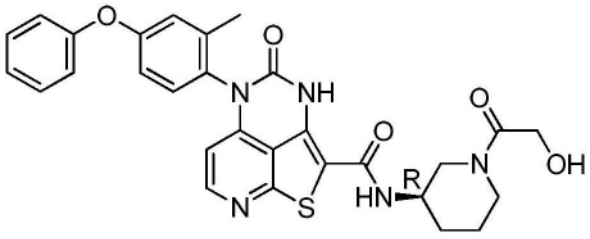
[2220] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.30mmol)、(2S)-2-羟基-3-甲氧基-丙酸(54mg,0.45mmol)、HATU(170mg,0.45mmol)和三乙胺(0.084mL,0.60mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌4h,然后通过快速柱色谱法和制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(24mg,13%)。MS(ESI):$C_{31}H_{31}N_5O_6S$的计算质量,601.7;m/z发现,602.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.6Hz,1H),7.44-7.36(m,2H),7.35-7.28(m,1H),7.21-7.15(m,1H),7.13-7.03(m,3H),7.03-6.95(m,1H),6.07(d,J=5.6Hz,1H),4.69-4.61(m,1H),4.44-4.17(m,1H),4.13-3.89(m,2H),3.71-3.64(m,1H),3.61-3.50(m,1H),3.47-3.35(m,3H),3.22-3.10(m,1H),2.01-1.86(m,1H),2.12(s,3H),2.07-1.99(m,1H),1.88-1.80(m,1H),1.79-1.49(m,2H)。

[2221] 实施例123:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2222] 

[2223] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,并在步骤G中使用四氢吡喃-4-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{24}N_4O_4S$的计算质量,500.6;m/z发现,501.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.29-8.25(m,1H),7.39-7.32(m,2H),7.28-7.23(m,1H),7.16-7.09(m,1H),7.07-6.99(m,3H),6.94-6.89(m,1H),5.99-5.95(m,1H),4.02-3.97(m,1H),3.91-3.83(m,2H),3.42-3.32(m,2H),2.05(s,3H),1.79-1.70(m,2H),1.67-1.55(m,2H)。

[2224] 实施例124:(R)-N-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2225] 

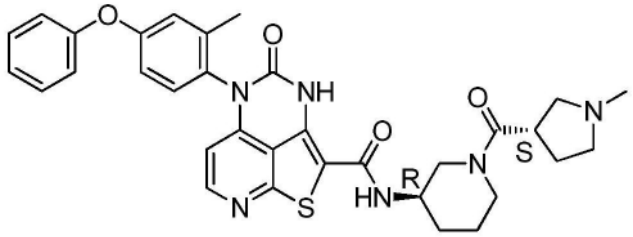
[2226] 步骤A:N-[(3R)-1-(2-羟基乙酰基)-3-哌啶基]氨基甲酸苄酯。将N-[(3R)-3-哌啶基]氨基甲酸苄酯(1.0g,3.3mmol)、2-羟基乙酸(225mg,3.00mmol)、HATU(1.24g,3.26mmol)和三乙胺(0.450mL,3.26mmol)在MeCN(10mL)中的混合物在30℃搅拌3h。将反应混合物用EtOAc稀释,用1M的HCl水溶液(3x)、饱和$NaHCO_3$水溶液(3x)和饱和盐水(1x)洗涤。过滤并浓缩至干燥以后,将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为澄清油的标题化合物(400mg,42%)。

[2227] 步骤B:1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-2-羟基乙酮。将N-[(3R)-1-(2-羟基乙酰基)-3-哌啶基]氨基甲酸苄酯(400mg,1.4mmol)和Pd/C(10%,50mg)在MeOH(10mL)中的混合物在H_2下在室温反应过夜。将反应混合物过滤并浓缩至干燥,得到作为澄清油的标题化合物

(210mg,95%),将其不经进一步纯化用于下一步。

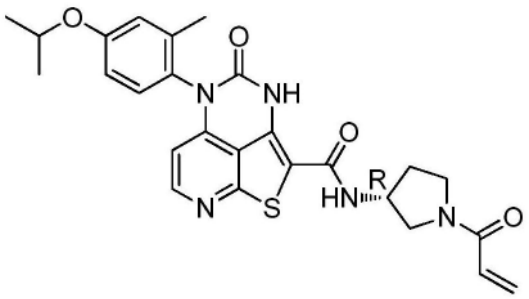
[2228] 步骤C:(R)-N-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-2-羟基乙酮替代(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{27}N_5O_5S$的计算质量,557.6;m/z发现,558.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.20(s,1H),8.32(d,J=5.4Hz,1H),8.11(s,1H),7.46-7.40(m,2H),7.36(d,J=8.5Hz,1H),7.21-7.17(m,1H),7.12-7.06(m,3H),6.99-6.95(m,1H),5.96(d,J=5.2Hz,1H),4.61-4.28(m,1H),4.13-4.05(m,3H),3.81-3.77(m,1H),3.72-3.53(m,1H),2.99-2.64(m,2H),2.05(s,3H),1.93-1.89(m,1H),1.75-1.71(m,1H),1.67-1.55(m,1H),1.50-1.36(m,1H)。

[2229] 实施例125:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((R)-1-((S)-1-甲基吡咯烷-3-羰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2230] 

[2231] 向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((S)-吡咯烷-3-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(120mg,0.20mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)和钠$NaBH(OAc)_3$(200mg,0.94mmol),并在室温反应过夜。将反应物用H_2O(10mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(54mg,44%收率)。MS(ESI):$C_{33}H_{34}N_6O_4S$的计算质量,610.7;m/z发现,611.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.30-8.22(m,1H),7.44-7.34(m,2H),7.30-7.23(m,1H),7.19-7.12(m,1H),7.10-7.02(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.04-5.94(m,1H),4.35-4.19(m,1H),4.17-3.81(m,2H),3.60-3.46(m,1H),3.27-3.19(m,1H),3.16-2.95(m,2H),2.95-2.84(m,2H),2.80-2.70(m,1H),2.59-2.44(m,3H),2.15-2.00(m,6H),1.93-1.71(m,2H),1.66-1.50(m,1H)。

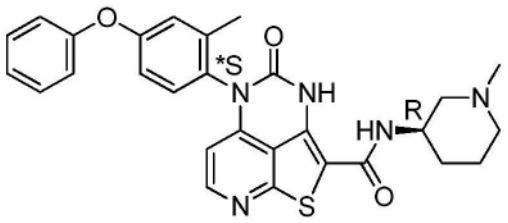
[2232] 实施例126:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2233] 

[2234] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤A中使用3-甲基-4-硝基苯酚和2-碘丙烷替代苯酚和5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_4S$的计算质

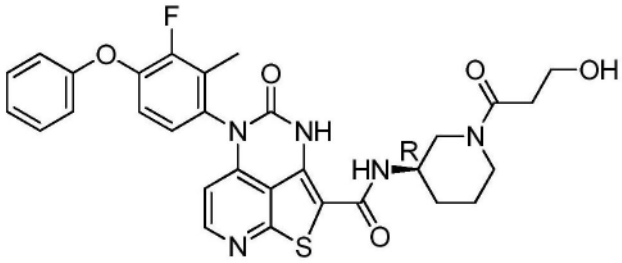
量,505.6;m/z发现,506.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.28(d,J=5.4Hz,1H),7.26-7.18(m,1H),7.00-6.87(m,2H),6.69-6.51(m,1H),6.34-6.21(m,1H),6.06-5.97(m,1H),5.79-5.69(m,1H),4.74-4.53(m,2H),4.04-3.48(m,4H),2.43-1.98(m,5H),1.42-1.29(m,6H)。

[2235] 实施例127:(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2236] 

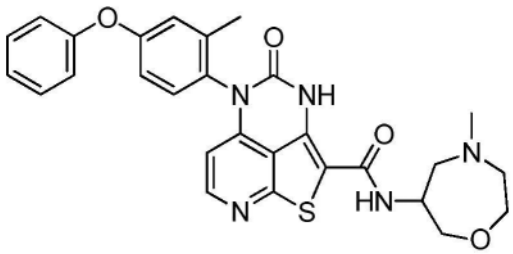
[2237] 使用与实施例52步骤B类似的方法,使用(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,514.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.30(d,J=5.6,1H),7.43-7.35(m,2H),7.31-7.26(m,1H),7.20-7.14(m,1H),7.12-7.08(m,2H),7.08-7.03(m,1H),7.01-6.95(m,1H),6.05(d,J=5.6,1H),4.24-4.11(m,1H),3.02-2.90(m,1H),2.78-2.68(m,1H),2.36(s,3H),2.29-2.16(m,2H),2.12(s,3H),1.95-1.78(m,2H),1.74-1.63(m,1H),1.57-1.45(m,1H)。

[2238] 实施例128:(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-羟基丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2239] 

[2240] 将(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体18)(80mg,0.16mmol)、3-羟基丙酸(28mg,0.31mmol)、三乙胺(31mg,0.31mmol)和HATU(120mg,0.31mmol)在DMF(2mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应物通过加入水进行淬灭,并将沉淀物通过过滤进行收集。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(32mg,35%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{28}FN_5O_5S$的计算质量,589.6;m/z发现,590.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.43-8.23(m,1H),7.45-7.32(m,2H),7.25-7.17(m,1H),7.16-7.10(m,1H),7.09-7.01(m,3H),6.18-6.06(m,1H),4.52-4.07(m,2H),3.95-3.76(m,3H),3.18-3.00(m,1H),2.80-2.47(m,3H),2.11(s,3H),2.07-1.98(m,1H),1.88-1.76(m,1H),1.74-1.47(m,2H)。

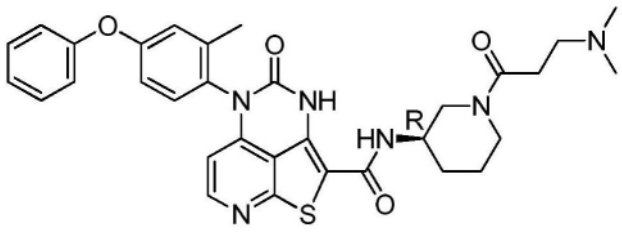
[2241] 实施例129:N-(4-甲基-1,4-氧氮杂环庚-6-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2242] 

[2243] 步骤A:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1,4-氧氮杂环庚-6-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用6-氨基-1,4-氧氮杂环庚-4-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2244] 步骤B:N-(4-甲基-1,4-氧氮杂环庚-6-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1,4-氧氮杂环庚-6-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(259mg,0.502mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入甲醛(2mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(213mg,1.00mmol),并在室温搅拌4h。向反应混合物中加入DCM(50mL)、MeOH(5mL)、水(30mL)和NH_4OH水溶液(2mL)。将有机层收集,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(156mg,56.0%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,529.6;m/z发现,530.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.29(d,J=5.3Hz,1H),8.14-8.00(m,1H),7.45-7.38(m,2H),7.34(d,J=8.6Hz,1H),7.20-7.15(m,1H),7.13-7.03(m,3H),6.99-6.92(m,1H),5.99-5.89(d,J=5.4Hz,1H),4.34-4.25(m,1H),3.83-3.77(m,1H),2.78-2.53(m,4H),2.33(s,3H),2.03(s,3H)。

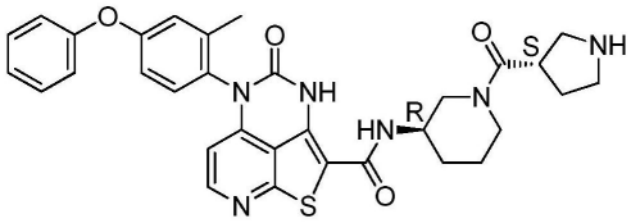
[2245] 实施例130:(R)-N-(1-(3-(二甲基氨基)丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2246] 

[2247] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,200mg,0.4mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入3-(二甲基氨基)丙酸(95mg,0.81mmol)、HATU(230mg,0.61mmol)和二异丙基乙胺(105mg,0.812mmol),并在室温搅拌过夜。将反应物浓缩至干燥,并将残余物在EtOAc和水之间分配。将有机层分离,与盐水一起摇动,经无水Na_2SO_4干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(95mg,40%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{34}N_6O_4S$的计算质量,598.7;m/z发现,599.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32-8.21(m,1H),7.46-7.35(m,2H),7.32-7.24(m,1H),7.21-7.13(m,1H),7.12-7.03(m,3H),7.01-6.92(m,1H),6.07-5.97(m,1H),4.47-4.11(m,1H),4.07-3.69(m,2H),3.24-3.03(m,3H),3.02-2.75(m,3H),2.66-2.59(m,6H),2.11(s,3H),2.07-1.99(m,1H),1.95-1.53(m,3H)。

[2248] 实施例131:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((S)-吡咯烷-3-羰基)

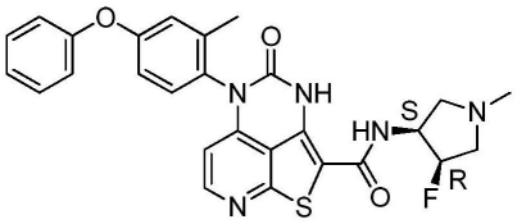
哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2249] 

[2250] 步骤A:(S)-3-((R)-3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,300mg,0.6mmol)、(3S)-1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-羧酸(260mg,1.2mmol)、HATU(456mg,1.20mmol)和三乙胺(120mg.1.2mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温反应2h,然后用H_2O(10mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(300mg,72%收率)。

[2251] 步骤B:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((S)-吡咯烷-3-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(S)-3-((R)-3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300mg,0.43mmol)在MeOH(6mL)中的溶液中加入HCl(37%,2mL),并在室温反应1h,然后用饱和$NaHCO_3$溶液(20mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(200mg,78%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{32}N_6O_4S$的计算质量,596.7;m/z发现,597.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.48(s,1H),8.35-8.26(m,1H),7.46-7.35(m,2H),7.35-7.28(m,1H),7.19-7.12(m,1H),7.08-7.04(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.09-6.02(m,1H),4.53-4.31(m,1H),4.21-3.86(m,2H),3.75-3.47(m,3H),3.41-3.34(m,2H),3.26-2.68(m,2H),2.46-2.21(m,1H),2.13-2.01(m,5H),1.94-1.54(m,3H)。

[2252] 实施例132:N-((3S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

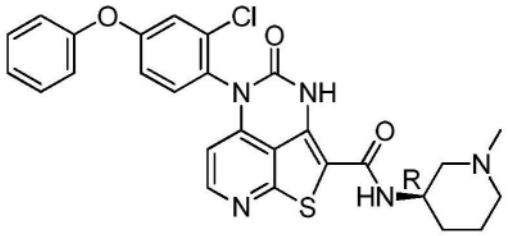
[2253] 

[2254] 步骤A:N-((3S,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用(3S,4R)-3-氨基-4-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2255] 步骤B:N-((3S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向N-((3S,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(100mg,0.2mmol)和甲醛(0.3mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(4mL)中的溶液中加入NaBH

$(OAc)_3$(126mg,0.597mmol),并在室温搅拌1h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(100mg,95%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{24}FN_5O_3S$的计算质量,517.6;m/z发现,518.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32(d,J=5.5Hz,1H),7.44-7.34(m,2H),7.29(d,J=8.6Hz,1H),7.20-7.12(m,1H),7.12-7.03(m,3H),6.96(dd,J=8.6,2.8Hz,1H),6.06(d,J=5.5Hz,1H),5.26-5.05(m,1H),4.73-4.61(m,1H),3.15-3.00(m,1H),2.98-2.81(m,3H),2.44(s,3H),2.11(s,3H)。

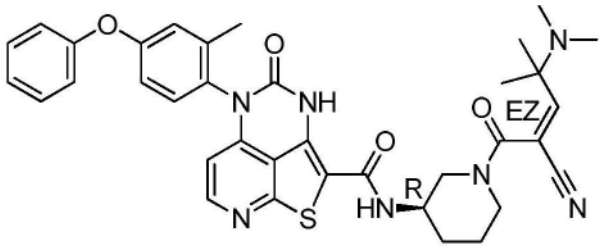
[2256] 实施例133:(R)-5-(2-氯-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2257] 

[2258] 步骤A:(R)-5-(2-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤A中使用2-氯-4-氟-1-硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2259] 步骤B:(R)-5-(2-氯-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(2-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(104mg,0.20mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(85mg,0.4mmol),并在室温搅拌4h。向反应混合物中加入DCM(50mL)、MeOH(5mL)和水(30mL)。将有机层收集,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(15mg,14%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{24}ClN_5O_3S$的计算质量,534.0;m/z发现,534.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.85-8.75(m,1H),8.01(d,J=5.5Hz,1H),7.49-7.43(m,2H),7.36-7.32(m,1H),7.26-7.20(m,2H),7.19-7.15(m,2H),7.07-7.02(m,1H),5.62(d,J=5.4Hz,1H),3.95-3.83(m,1H),2.81-2.69(m,1H),2.14(s,3H),2.02-1.91(m,2H),1.86-1.76(m,2H),1.71-1.64(m,1H),1.56-1.29(m,2H)。

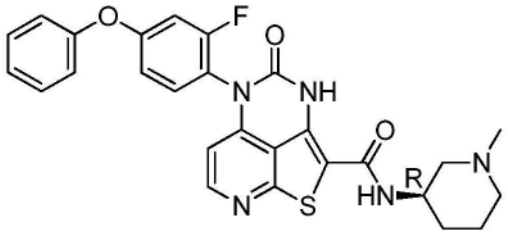
[2260] 实施例134:(R,Z)-N-(1-(2-氰基-4-(二甲基氨基)-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2261] 

[2262] 向圆底烧瓶中加入(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例874,150mg,

0.26mmol)、2-(二甲基氨基)-2-甲基丙醛(92mg,0.80mmol)、哌啶(0.3mL)、AcOH(0.1mL)、二噁烷(10mL)和4A分子筛(1g),并在N_2下在100℃搅拌1h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(103mg,52.8%收率)。MS(ESI):$C_{36}H_{37}N_7O_4S$的计算质量,663.8;m/z发现,664.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.37(s,1H),8.34-8.30(m,1H),7.42-7.35(m,2H),7.32-7.25(m,1H),7.20-7.12(m,1H),7.11-7.02(m,3H),6.99-6.94(m,1H),6.92-6.76(m,1H),6.09-6.04(m,1H),4.44-3.80(m,3H),3.25-2.87(m,2H),2.49-2.31(m,6H),2.13-2.00(m,4H),1.96-1.85(m,1H),1.80-1.58(m,2H),1.45-1.30(m,6H)。

[2263] 实施例135:(R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

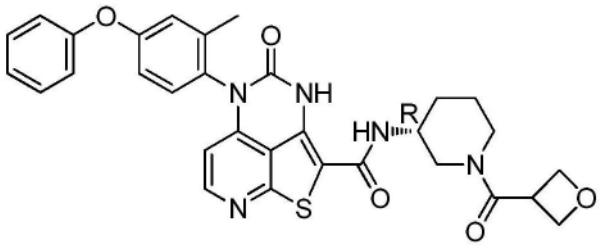
[2264] 

[2265] 步骤A:2-氟-1-硝基-4-苯氧基苯。向3-氟-4-硝基苯酚(2.33g,19.1mmol)、苯基硼酸(2.00g,12.7mmol)、$Cu(OAc)_2$(4.624g,25.46mmol)和三乙胺(6.435g,63.65mmol)在DCM(60mL)中的溶液中加入分子筛(4A粉末,<50μm,2.0g)。将混合物在N_2下在室温搅拌过夜。将反应物过滤并浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(2.7g,91%收率)。MS(ESI):$C_{12}H_8FNO_3$的计算质量,233.20;m/z发现,233.9$[M+H]^+$。

[2266] 步骤B:(R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤B-H类似的方式,并在步骤B中使用2-氟-1-硝基-4-苯氧基苯、Pd/C和MeOH替代-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯、Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl_2,并在步骤C中使用2-氟-4-苯氧基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

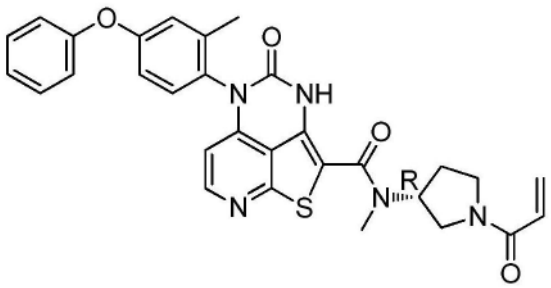
[2267] 步骤C:(R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(100mg,0.2mmol)和甲醛(1mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(10mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(212mg,1.00mmol),并然后在室温搅拌1h,浓缩至干燥,并通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(62mg,60%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{24}FN_5O_3S$的计算质量,517.6;m/z发现,517.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.32(d,J=7.5Hz,1H),8.23-8.17(m,2H),7.55-7.37(m,3H),7.31-7.14(m,3H),7.14-7.06(m,1H),6.98-6.87(m,1H),6.02(d,J=5.4Hz,1H),3.98-3.86(m,1H),2.88-2.77(m,1H),2.72-2.57(m,1H),2.22(s,3H),2.05-1.88(m,2H),1.84-1.63(m,2H),1.58-1.43(m,1H),1.39-1.25(m,1H)。

[2268] 实施例136:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(氧杂环丁-3-羰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2269] 

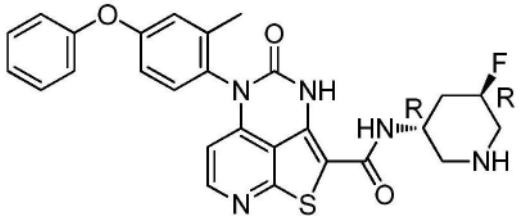
[2270] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,100mg,0.2mmol)、氧杂环丁-3-羧酸(30mg,0.29mmol)、三乙胺(40mg,0.40mmol)和HATU(150mg,0.40mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温反应2h,用H_2O(10mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为灰白色固体的标题化合物(48mg,41%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{29}N_5O_5S$的计算质量,583.7;m/z发现,584.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.41-8.34(m,1H),7.50-7.41(m,2H),7.38-7.33(m,1H),7.27-7.18(m,1H),7.17-7.09(m,3H),7.06-6.97(m,1H),6.12-6.05(m,1H),5.08-4.89(m,1H),4.89-4.75(m,4H),4.28-4.18(m,1H),4.04-3.78(m,1H),3.68-3.38(m,1H),3.01-2.93(m,1H),2.85-2.75(m,1H),2.20-2.11(m,3H),2.09-2.03(m,1H),1.93-1.81(m,1H),1.76-1.64(m,1H),1.63-1.52(m,1H)。

[2271] 实施例137:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-N-甲基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2272] 

[2273] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤G中使用(3R)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,553.6;m/z发现,554.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.84(s,1H),8.37-8.17(m,1H),7.48-7.41(m,2H),7.36(d,J=8.6Hz,1H),7.26-7.15(m,1H),7.14-7.04(m,3H),7.03-6.89(m,1H),6.64-6.48(m,1H),6.19-6.04(m,1H),6.00-5.89(m,1H),5.75-5.58(m,1H),4.98-4.73(m,1H),3.89-3.34(m,4H),3.08-2.95(m,3H),2.29-2.09(m,2H),2.06(s,3H)。

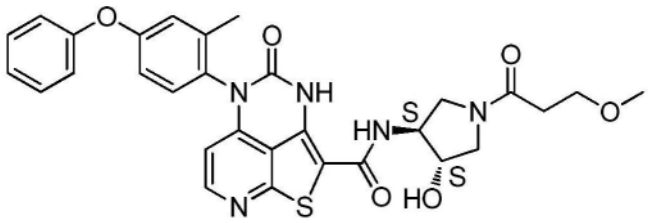
[2274] 实施例138:N-((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2275] 

[2276] 将5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-

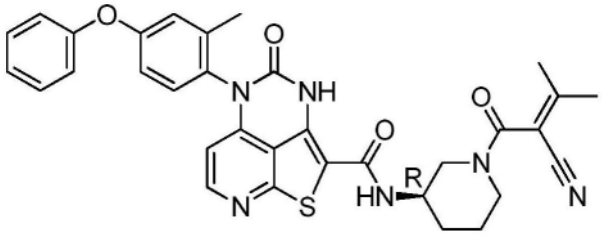
羧酸(方法1、实施例1、步骤A-F,191mg,0.458mmol)、(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(100mg,0.458mmol)、三乙胺(92mg,0.92mmol)和HATU(348mg,0.916mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌3h。将反应物通过加入水进行淬灭,并将沉淀物通过过滤进行收集。将固体溶解在MeOH(3mL)和HCl(3mL)中,并将溶液was在搅拌下在50℃加热30min,浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(80mg,31%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{24}FN_5O_3S$的计算质量,517.6;m/z发现,518.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.5Hz,1H),7.47-7.36(m,2H),7.34-7.27(m,1H),7.21-7.13(m,1H),7.14-7.03(m,3H),7.02-6.94(m,1H),6.07(d,J=5.5Hz,1H),4.76-4.54(m,1H),4.18-4.08(m,1H),3.17-3.01(m,2H),2.79-2.59(m,2H),2.36-2.24(m,1H),2.12(s,3H),1.94-1.83(m,1H)。

[2277] 实施例139:N-((3S,4S)-4-羟基-1-(3-甲氧基丙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2278] 

[2279] 将N-((3S,4S)-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例236)(100mg,0.2mmol)、3-甲氧基丙酸(41mg,0.40mmol)、三乙胺(40mg,0.40mmol)和HATU(151mg,0.398mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌1h。加入水,并将沉淀物过滤以得到粗制物,将其通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(65mg,54%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_6S$的计算质量,587.6;m/z发现,588.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.31(d,J=5.4Hz,1H),7.44-7.35(m,2H),7.33-7.27(m,1H),7.20-7.12(m,1H),7.11-7.02(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.06(d,J=5.5Hz,1H),4.44-4.29(m,2H),4.01-3.84(m,1H),3.74-3.57(m,4H),3.52-3.41(m,1H),3.32(s,3H),2.65-2.55(m,2H),2.11(s,3H)。

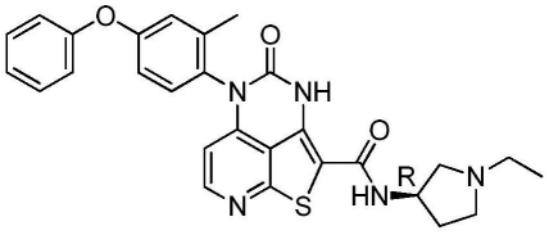
[2280] 实施例140:(R)-N-(1-(2-氰基-3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2281] 

[2282] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.30mmol)和2-氰基-3-甲基丁-2-烯酸(75mg,0.60mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入HATU(228mg,0.600mmol)和三乙胺(61mg,0.60mmol),并在室温搅拌4h。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题产物(105mg,58.0%收率)。MS(ESI):$C_{33}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,606.7;m/z发现,607.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.23(br,1H),8.37-8.25(m,1H),8.21-8.04(m,1H),7.47-7.38

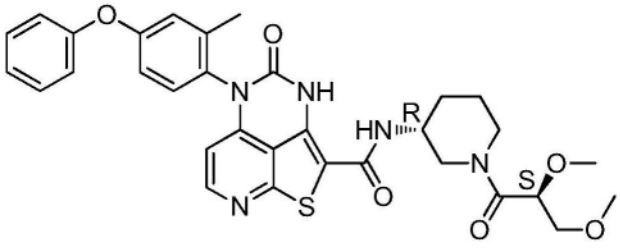
(m,2H),7.38-7.30(m,1H),7.20-7.14(m,1H),7.14-7.03(m,3H),7.00-6.91(m,1H),6.02-5.87(m,1H),4.39-4.09(m,1H),3.82-3.62(m,2H),3.16-3.02(m,1H),2.88-2.73(m,1H),2.11-2.01(m,6H),1.97-1.92(m,1H),1.92-1.87(m,3H),1.83-1.75(m,1H),1.70-1.59(m,1H),1.48-1.38(m,1H)。

[2283] 实施例141:(R)-N-(1-乙基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2284] 

[2285] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例159,150mg,0.31mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中缓慢地加入乙醛(1mL),并搅拌10min。然后缓慢地加入$NaBH(OAc)_3$(127mg,0.600mmol),并将混合物搅拌2h。加入NaOH(2mL),并将混合物通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(58mg,36%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,514.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CDCl3):δ8.41-8.31(m,1H),7.49-7.34(m,2H),7.22-7.15(m,2H),7.15-7.08(m,2H),7.02(s,1H),7.00-6.94(m,1H),6.33-6.11(m,1H),6.02(d,J=3.9Hz,1H),4.76-4.56(m,1H),3.13-3.03(m,1H),2.92-2.85(m,1H),2.67-2.55(m,3H),2.47-2.39(m,1H),2.35-2.28(m,1H),2.14(s,3H),1.88-1.77(m,1H),1.24-1.13(m,3H)。

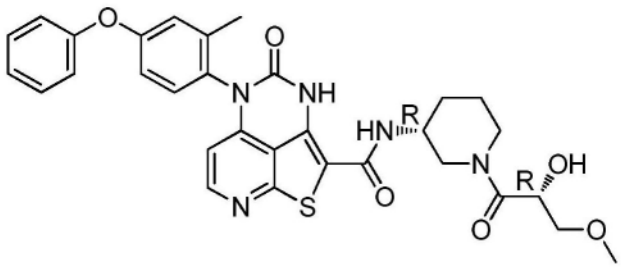
[2286] 实施例142:N-((R)-1-((S)-2,3-二甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2287] 

[2288] 向(S)-2,3-二甲氧基丙酸(中间体19)(50mg,0.37mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入草酰氯(2mL),并在60℃搅拌过夜。将反应物浓缩至干燥并溶解于DCM(5mL)中。将该混合物加入(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,80mg,0.16mmol)和三乙胺(40mg,0.40mmol)在DCM(5mL)中的溶液中,并在室温反应30分钟。将反应物用H_2O淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩至干燥,并通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为灰白色固体的标题化合物(35mg,36%)。MS(ESI):$C_{32}H_{33}N_5O_6S$的计算质量,615.7;m/z发现,616.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.43-8.30(m,1H),7.50-7.38(m,2H),7.37-7.27(m,1H),7.27-7.17(m,1H),7.17-7.07(m,3H),7.04-6.95(m,1H),6.14-6.07(m,1H),4.53-4.36(m,3H),4.34-3.84(m,3H),3.72-3.56(m,2H),3.44-3.34(m,4H),3.22-3.03(m,1H),3.01-2.77(m,

1H),2.19-2.11(m,3H),2.10-2.01(m,1H),1.93-1.81(m,1H),1.78-1.49(m,2H)。

[2289] 实施例143:N-((R)-1-((R)-2-羟基-3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

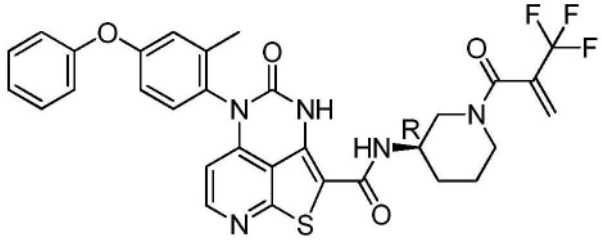
[2290] 

[2291] 步骤A:(2R)-氧杂环丙烷-2-羧酸,钠盐。向在冰-盐浴中的(2R)-氧杂环丙烷-2-羧酸甲酯(170mg,1.7mmol)在MeOH(1mL)中的溶液中历时10min逐滴加入NaOH(73mg,1.8mmol)在MeOH(2mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后加入乙醚(5mL)。将混合物在-10℃静置1h,并收集沉淀物,用乙醚洗涤,在真空中干燥,得到作为白色固体的标题化合物(170mg,92%)。

[2292] 步骤B:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((R)-1-((R)-氧杂环丙烷-2-羰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,200mg,0.40mmol)、(2R)-氧杂环丙烷-2-羧酸(89mg,0.80mmol)、HATU(115mg,0.600mmol)和二异丙基乙胺(0.219mL,1.20mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌15min,然后通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(160mg,70%收率)。

[2293] 步骤C:N-((R)-1-((R)-2-羟基-3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。在微波试管中将(R)-N-(1-(环丙烷羰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(150mg,0.26mmol)和NaOMe在MeOH(0.5M,9mL)中的混合物在100℃搅拌5min,浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(40mg,25%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{31}N_5O_6S$的计算质量,601.7;m/z发现,602.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.6Hz,1H),7.44-7.36(m,2H),7.35-7.26(m,1H),7.20-7.13(m,1H),7.11-7.04(m,3H),7.00-6.95(m,1H),6.07(d,J=5.5Hz,1H),4.75-4.60(m,1H),4.48-4.17(m,1H),4.10-3.89(m,2H),3.72-3.52(m,2H),3.44-3.33(m,3H),3.23-3.09(m,1H),3.00-2.79(m,1H),2.12(s,3H),2.09-2.01(m,1H),1.91-1.80(m,1H),1.79-1.49(m,2H)。

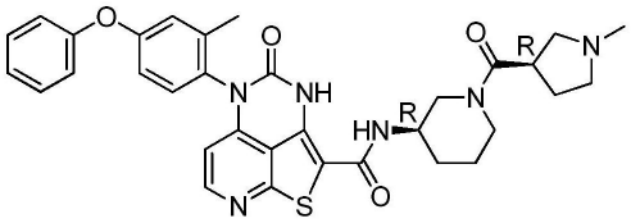
[2294] 实施例144:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(2-(三氟甲基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2295] 

[2296] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫

杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.28mmol)、2-(三氟甲基)丙-2-烯酸(78mg,0.56mmol)、HATU(138mg,0.364mmol)和二异丙基乙胺(72mg,0.56mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物首先通过HPLC纯化,然后通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(18mg,10%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{26}F_3N_5O_4S$的计算质量,621.6;m/z发现,622.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34-8.27(m,1H),7.42-7.34(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.19-7.12(m,1H),7.10-7.01(m,3H),6.98-6.92(m,1H),6.22-6.14(m,1H),6.08-6.03(m,1H),5.99-5.87(m,1H),4.57-4.32(m,1H),4.12-3.78(m,2H),3.22-3.06(m,1H),2.95-2.80(m,1H),2.11-2.05(m,4H),1.97-1.79(m,1H),1.79-1.65(m,1H),1.63-1.53(m,1H)。

[2297] 实施例145:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((R)-1-((R)-1-甲基吡咯烷-3-羰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺。

[2298] 

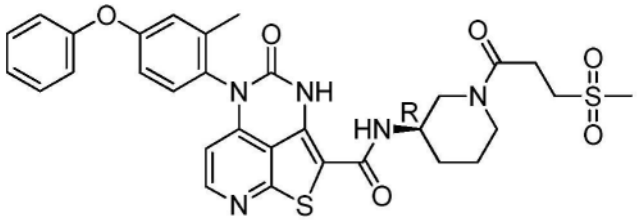
[2299] 步骤A:(R)-3-((R)-3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺基)哌啶-1-羰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺(实施例869,300mg,0.6mmol)、(3R)-1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-羧酸(260mg,1.2mmol)、HATU(456mg,1.20mmol)和三乙胺(121mg,1.20mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温反应2h。将反应物用H_2O(10mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(350mg,83%收率)。

[2300] 步骤B:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((R)-吡咯烷-3-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺。向(R)-3-((R)-3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺基)哌啶-1-羰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(350mg,0.50mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入HCl(37%,2mL),并在室温反应1h。将反应物通过加入饱和$NaHCO_3$溶液(20mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(200mg,67%收率)。

[2301] 步骤C:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((R)-1-((R)-1-甲基吡咯烷-3-羰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺。向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((R)-吡咯烷-3-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺(150mg,0.25mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(200mg,0.94mmol),并在室温搅拌过夜。将反应物用H_2O(10mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(120mg,78%收率)。MS(ESI):$C_{33}H_{34}N_6O_4S$的计算质量,610.7;m/z发现,611.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.43(s,1H),8.35-8.27(m,1H),7.43-7.35(m,2H),7.34-7.27(m,1H),7.19-7.12(m,1H),7.10-7.00(m,3H),6.99-6.92(m,1H),6.11-6.00(m,1H),4.57-4.32(m,1H),4.26-3.81(m,2H),3.81-3.60(m,2H),3.53-3.31(m,3H),

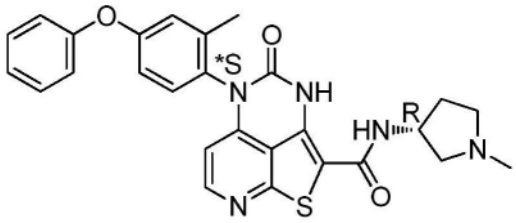
3.22-3.00(m,1H),2.96-2.89(m,3H),2.88-2.41(m,2H),2.22-1.98(m,5H),1.93-1.47(m,3H)。

[2302] 实施例146:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2303] 

[2304] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,120mg,0.22mmol)、3-甲基磺酰基丙酸(68mg,0.45mmol)、HATU(110mg,0.29mmol)和二异丙基乙胺(58mg,0.45mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物通过HPLC纯化,得到作为白色固体的标题化合物(85mg,60%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{31}N_5O_6S_2$的计算质量,633.7;m/z发现,634.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34-8.30(m,1H),7.42-7.36(m,2H),7.32-7.27(m,1H),7.19-7.13(m,1H),7.10-7.03(m,3H),6.99-6.95(m,1H),6.08-6.04(m,1H),4.44-4.13(m,1H),4.08-3.79(m,2H),3.50-3.39(m,2H),3.24-3.11(m,1H),3.08-2.83(m,6H),2.12(s,3H),2.08-2.00(m,1H),1.91-1.76(m,1H),1.77-1.52(m,2H)。

[2305] 实施例147:(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2306] 

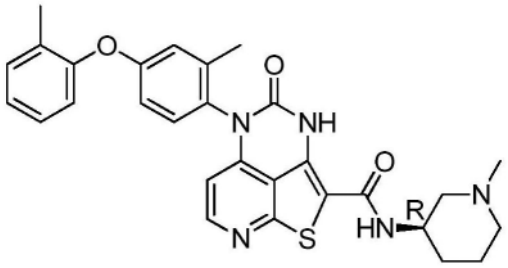
[2307] 步骤A:N-[(3R)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。向N-[(3R)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(500mg,2.68mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入甲醛(0.4mL,37重量%在H_2O中),并在室温搅拌5min。接着,加入氰基硼氢化钠(506mg,8.05mmol),并在室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物加入EtOAc和H_2O中,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为黄色油的标题化合物(536mg,100%)。

[2308] 步骤B:(3R)-1-甲基吡咯烷-3-胺。将N-[(3R)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(536mg,2.84mmol)在HCl和MeOH(2M,2mL)中的溶液在室温搅拌4h。将反应混合物浓缩至干燥,得到标题化合物(322mg,88%),将其不经进一步纯化用于下一步。

[2309] 步骤C:(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(3R)-1-甲基吡咯烷-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,499.6;m/z发现,500.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):

δ8.29(d,J＝5.6Hz,1H),7.47-7.35(m,2H),7.31-7.25(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.12-7.04(m,3H),7.02-6.94(m,1H),6.03(d,J＝5.6Hz,1H),4.61-4.53(m,1H),3.02-2.91(m,2H),2.85-2.78(m,1H),2.69-2.63(m,1H),2.50(s,3H),2.43-2.35(m,1H),2.12(s,3H),1.99-1.88(m,1H)。

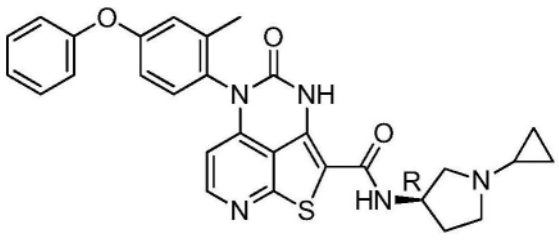
[2310] 实施例148:(R)-5-(2-甲基-4-(邻甲苯基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2311] 

[2312] 步骤A:(R)-5-(2-甲基-4-(邻甲苯基氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤A中使用邻甲酚替代苯酚,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。

[2313] 步骤B:(R)-5-(2-甲基-4-(邻甲苯基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(2-甲基-4-(邻甲苯基氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(80mg,0.16mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入甲醛(0.5ml,37重量％在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(100mg,0.47mmol),并在室温反应20min。将反应物用H_2O(10mL)淬灭,用EtOAc萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(26mg,31％收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,527.6;m/z发现,528.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.38-8.27(m,1H),7.32-7.27(m,1H),7.27-7.19(m,2H),7.18-7.07(m,1H),7.03-6.90(m,2H),6.88-6.80(m,1H),6.11-6.02(m,1H),4.35-4.15(m,1H),3.45-3.34(m,1H),3.26-3.13(m,1H),2.81-2.65(m,5H),2.22(s,3H),2.09(s,3H),2.03-1.96(m,2H),1.86-1.75(m,1H),1.66-1.57(m,1H)。

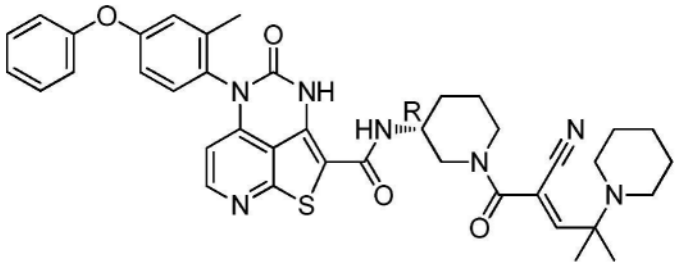
[2314] 实施例149:(R)-N-(1-环丙基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2315] 

[2316] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例159,200mg,0.41mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中缓慢地加入(1-乙氧基环丙氧基)-三甲基硅烷(209mg,1.20mmol),并搅拌10min,然后缓慢地加入$NaBH_4CN$(77mg,1.2mmol)和AcOH(6mg,0.1mmol),并将混合物搅拌2h。加入NaOH(2mL),并将混合物首先通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题

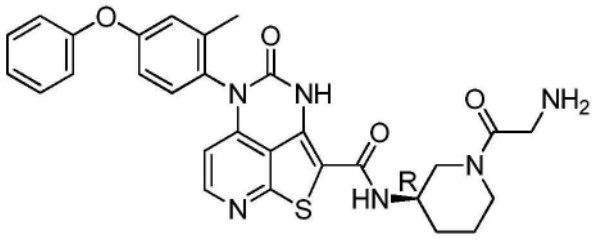
化合物(65mg,29%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,525.6;m/z发现,526.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.50-9.35(m,1H),8.33(d,J=5.4Hz,1H),7.46-7.33(m,2H),7.20-7.13(m,2H),7.13-7.05(m,2H),6.99(s,1H),6.97-6.91(m,1H),5.96(d,J=5.4Hz,1H),5.18-4.95(m,1H),3.99-3.60(m,2H),3.37-2.92(m,2H),2.72-2.58(m,1H),2.49-2.25(m,2H),2.11(d,J=2.4,3H),1.51-1.28(m,2H),1.01-0.75(m,2H)。

[2317] 实施例150:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲基-4-(哌啶-1-基)戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2318] 

[2319] 向密闭试管中加入(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例874,150mg,0.265mmol)、2-甲基-2-(1-哌啶基)丙醛(65mg,0.42mmol)、哌啶(30mg,0.35mmol)和EtOH(3mL),并将试管密封,并加热至105℃过夜,冷却至室温,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(78mg,42%收率)。MS(ESI):$C_{39}H_{41}N_7O_4S$的计算质量,703.9;m/z发现,704.30[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32(d,J=5.6Hz,1H),7.46-7.37(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.22-7.15(m,1H),7.14-7.05(m,3H),7.02-6.95(m,1H),6.94-6.75(m,1H),6.09-6.03(m,1H),4.52-3.71m,3H),3.57-3.34(m,1H),3.24-2.91(m,1H),266-2.41(m,4H),2.16-2.10(m,3H),2.09-1.86(m,2H),1.85-1.53(m,6H),1.50-1.36(m,2H),1.35-1.24(m,6H)。

[2320] 实施例151:(R)-N-(1-(2-氨基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

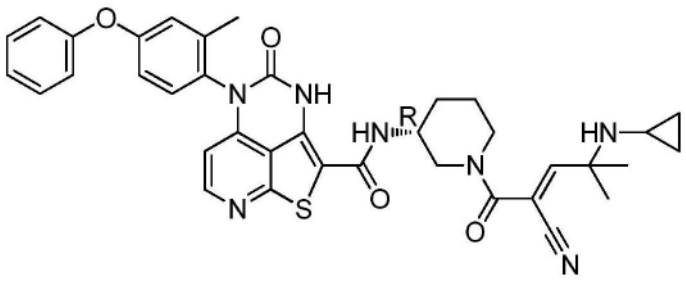
[2321] 

[2322] 步骤A:(R)-(2-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯。向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.30mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酸(79mg,0.45mmol)、HATU(137mg,0.360mmol)和三乙胺(0.167mL,1.20mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(171mg,86%收率)。

[2323] 步骤B:(R)-N-(1-(2-氨基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧

代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺。将(R)-(2-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(171mg,0.260mmol)和HCl/MeOH(2M,3mL)的溶液在室温搅拌4h,然后用2M的NaOH水溶液将pH调至pH>7,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(95mg,65%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,556.6;m/z发现,557.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.09-8.01(m,1H),7.42-7.31(m,2H),7.20-7.05(m,4H),7.04-6.99(m,1H),6.99-6.93(m,1H),5.83-5.73(m,1H),4.16-4.02(m,1H),3.99-3.91(m,1H),3.86-3.73(m,1H),3.62-3.48(m,2H),3.42-3.30(m,1H),3.27-3.16(m,1H),2.10(s,3H),2.07-2.00(m,1H),1.93-1.76(m,2H),1.65-1.51(m,1H)。

[2324] 实施例152:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-(环丙基氨基)-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺。

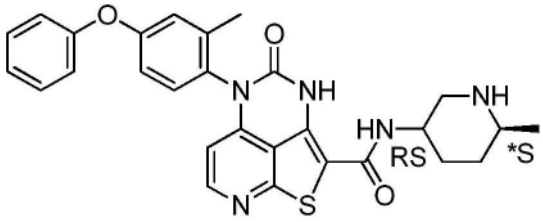
[2325] 

[2326] 步骤A:3-溴-3-甲基丁醛。在用冰水冷却的同时,向3-甲基丁醛(500mg,5.80mmol)在Et_2O(3mL)中的溶液中缓慢地加入溴/二噁烷复合物(720mg,2.90mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h,然后加入10%$Na_2S_2O_4$水溶液。在室温搅拌15min以后,将混合物用Et_2O/H_2O萃取,将有机层收集,用盐水(10mL)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为淡黄色液体的标题化合物(510mg,52%)。

[2327] 步骤B:2-(环丙基氨基)-2-甲基丙醛。向3-溴-3-甲基丁醛(450mg,2.73mmol)在Et_2O(10mL)中的溶液中加入环丙胺(545mg,9.55mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后用Et_2O/水混合物萃取。将有机层收集,用Et_2O洗涤,经无水Mg_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为淡黄色液体的标题化合物(197mg,57%)。

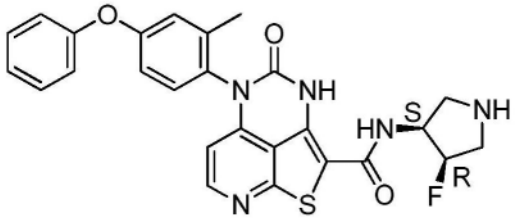
[2328] 步骤C:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-(环丙基氨基)-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺。向(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺(实施例874,163mg,0.288mmol)和2-(环丙基氨基)-2-甲基丙醛(110mg,0.86mmol)在iPrOH(5mL)中的溶液中加入哌啶(0.014mL,0.14mmol),并在40℃搅拌过夜,浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(19mg,10%收率)。MS(ESI):$C_{37}H_{37}N_7O_4S$的计算质量,675.8;m/z发现,676.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.25-8.18(m,1H),7.73-7.64(m,1H),7.44-7.35(m,2H),7.26-7.20(m,1H),7.19-7.14(m,1H),7.11-7.07(m,2H),7.07-7.03(m,1H),6.99-6.94(m,1H),6.03-5.90(m,1H),4.07-3.81(m,2H),3.64-3.43(m,1H),3.06-3.08(m,1H),2.71-2.57(m,1H),2.15-2.01(m,5H),1.98-1.88(m,1H),1.76-1.68(m,1H),1.65-1.53(m,6H),1.34-1.29(m,1H),1.11-0.89(m,4H)。

[2329] 实施例153:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((6S)-6-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2330] 

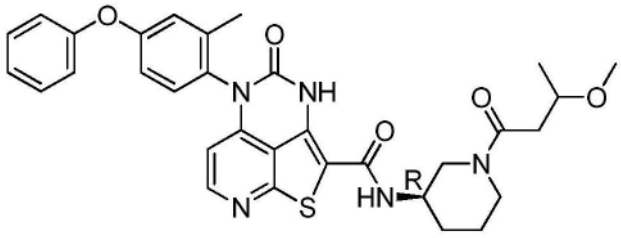
[2331] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(中间体20)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)和在步骤H中使用TFA替代MeOH和HCl水溶液,制备标题化合物。通过快速柱色谱法(C-18,MeOH/H_2O)和随后的制备型TLC,从相同反应混合物分离实施例153和实施例173。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,544.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.40-8.32(m,1H),7.45-7.37(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.11-7.02(m,3H),7.00-6.92(m,1H),6.12-6.05(m,1H),4.39-4.28(m,1H),3.63-3.50(m,1H),3.46-3.37(m,1H),3.37-3.33(m,1H),2.11(s,3H),2.06-1.83(m,4H),1.43-1.35(m,3H)。

[2332] 实施例154:N-((3S,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2333] 

[2334] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用(3S,4R)-3-氨基-4-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{22}FN_5O_3S$的计算质量,503.5;m/z发现,504.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.37-8.25(m,1H),7.42-7.30(m,2H),7.29-7.21(m,1H),7.16-7.09(m,1H),7.08-6.98(m,3H),6.95-6.88(m,1H),6.06-5.96(m,1H),5.39-5.18(m,1H),4.83-4.66(m,1H),3.67-3.54(m,3H),3.44-3.35(m,1H),2.04(s,3H)。

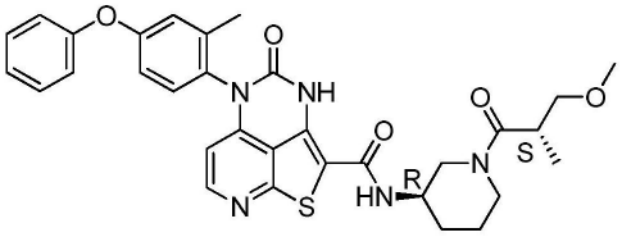
[2335] 实施例155:N-((3R)-1-(3-甲氧基丁酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2336] 

[2337] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.30mmol)和3-甲氧基丁酸(265mg,0.900mmol)在无水DMF(2mL)中的溶液中加入HATU(342mg,0.900mmol)和二异丙基乙胺(156mg,1.20mmol),并将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化,然

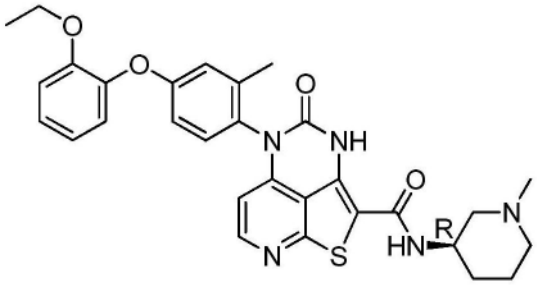
后通过制备型TLC纯化，得到作为白色固体的标题化合物(41mg,23%)。MS(ESI)：$C_{32}H_{33}N_5O_5S$的计算质量，599.7；m/z发现，600.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.26(s,1H)，8.35-8.09(m,2H)，7.48-7.42(m,2H)，7.38-7.31(m,1H)，7.23-7.17(m,1H)，7.16-7.10(m,2H)，7.10-7.08(m,1H)，7.01-6.95(m,1H)，5.93(s,1H)，4.49-4.11(m,1H)，3.99-3.64(m,3H)，3.23-3.16(m,3H)，3.09-2.90(m,1H)，2.75-2.54(m,2H)，2.38-2.22(m,1H)，2.06(s,3H)，1.99-1.88(m,1H)，1.81-1.70(m,1H)，1.69-1.54(m,1H)，1.52-1.31(m,1H)，1.14-1.07(m,3H)。

[2338] 实施例156:N-((R)-1-((S)-3-甲氧基-2-甲基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2339] 

[2340] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.28mmol)、(2S)-3-甲氧基-2-甲基丙酸(43mg,0.36mmol)、HATU(137mg,0.360mmol)和三乙胺(0.125mL,0.897mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化，得到作为白色固体的标题化合物(120mg,70%收率)。MS(ESI)：$C_{32}H_{33}N_5O_5S$的计算质量，599.7；m/z发现，600.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.34(d,J=5.5,1H)，7.45-7.38(m,2H)，7.34-7.27(m,1H)，7.23-7.14(m,1H)，7.12-7.03(m,3H)，7.01-6.94(m,1H)，6.08(d,J=5.5,1H)，4.36-4.27(m,1H)，4.20-3.87(m,2H)，3.65-3.55(m,1H)，3.36(s,3H)，3.27-3.17(m,2H)，3.15-2.75(m,2H)，2.13(s,3H)，2.09-2.00(m,1H)，1.92-1.70(m,2H)，1.63-1.49(m,1H)，1.10-0.99(m,3H)。

[2341] 实施例157:(R)-5-(4-(2-乙氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

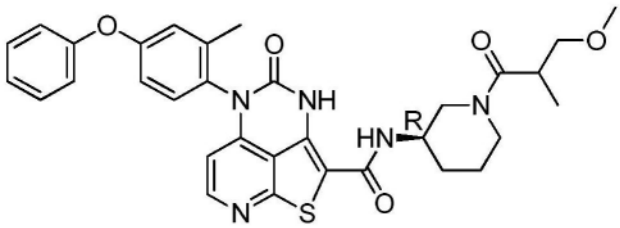
[2342] 

[2343] 步骤A:(R)-5-(4-(2-乙氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式，并在步骤A中使用2-乙氧基苯酚替代苯酚，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。

[2344] 步骤B:(R)-5-(4-(2-乙氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-(2-乙氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺

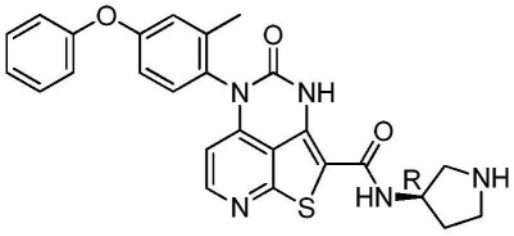
(542mg,0.997mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入甲醛(1mL,37重量%在H_2O中)和NaBH(OAc)$_3$(423mg,2.00mmol),并在室温搅拌4h。向反应混合物中加入DCM(50mL)、MeOH(5mL)、水(30mL)和NH_4OH水溶液(2mL)。将有机层分离,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(90mg,26%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{31}N_5O_4S$的计算质量,557.7;m/z发现,558.5$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.29(d,J=5.5Hz,1H),8.09-7.97(m,1H),7.26(d,J=8.7Hz,1H),7.22-7.15(m,2H),7.14-7.10(m,1H),7.01-6.96(m,1H),6.94-6.91(m,1H),6.79(dd,J=8.6,2.9Hz,1H),5.86(d,J=5.5Hz,1H),4.04(q,J=7.0Hz,2H),3.99-3.93(m,1H),2.91-2.84(m,1H),2.76-2.68(m,1H),2.26(s,3H),2.01(s,3H),2.02-1.92(m,2H),1.82-1.74(m,1H),1.74-1.66(m,1H),1.59-1.48(m,1H),1.42-1.32(m,1H),1.19(t,J=7.0Hz,3H)。

[2345] 实施例158:N-((3R)-1-(3-甲氧基-2-甲基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2346] 

[2347] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,110mg,0.22mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入3-甲氧基-2-甲基丙酸(39mg,0.33mmol)、HATU(100mg,0.26mmol)和三乙胺(0.123mL,0.880mmol),并在室温搅拌4h。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(70mg,52%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{33}N_5O_5S$的计算质量,599.7;m/z发现,600.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32(d,J=5.5,1H),7.46-7.36(m,2H),7.33-7.28(m,1H),7.21-7.15(m,1H),7.11-7.03(m,3H),7.00-6.94(m,1H),6.07(d,J=5.5,1H),4.38-4.23(m,1H),4.20-3.88(m,2H),3.62-3.52(m,1H),3.38-3.31(m,3H),3.26-3.19(m,2H),3.15-3.01(m,1H),2.86-2.73(m,1H),2.12(s,3H),2.07-2.01(m,1H),1.89-1.79(m,1H),1.76-1.66(m,1H),1.61-1.45(s,1H),1.15-1.01(m,3H)。

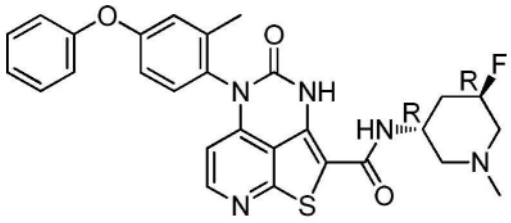
[2348] 实施例159:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2349] 

[2350] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{23}N_5O_3S$的计算质量,485.6;m/z发现,486.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CDCl3):δ8.31(d,J=5.5Hz,1H),7.41-7.33(m,2H),7.19-7.12(m,2H),7.11-7.05(m,2H),7.01-

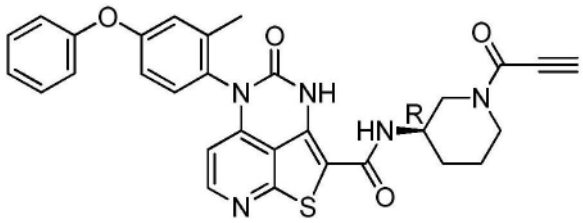
6.97(m,1H),6.97-6.91(m,1H),6.44-6.27(m,1H),5.97(d,J＝5.5Hz,1H),4.64-4.50(m,1H),3.25-3.10(m,2H),3.06-2.89(m,2H),2.30-2.17(m,1H),2.11(s,3H),1.84-1.72(m,1H)。

[2351] 实施例160:N-((3R,5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2352] 

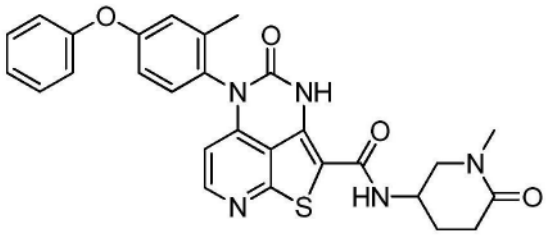
[2353] 向N-((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例138,23mg,0.044mmol)和甲醛(0.3mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(2mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(3.2mg,0.015mmol),并在室温搅拌过夜,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(21mg,86%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{26}FN_5O_3S$的计算质量,531.6;m/z发现,532.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.27(d,J＝5.5Hz,1H),7.39-7.30(m,2H),7.25(d,J＝8.6Hz,1H),7.15-7.07(m,1H),7.06-6.98(m,3H),6.91(dd,J＝8.6,2.8Hz,1H),5.98(d,J＝5.5Hz,1H),4.76-4.56(m,1H),4.16-4.08(m,1H),2.79-2.64(m,2H),2.28(s,1H),2.26(s,3H),2.19-2.06(m,2H),2.04(s,3H),1.75-1.63(m,1H)。

[2354] 实施例161:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙炔酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2355] 

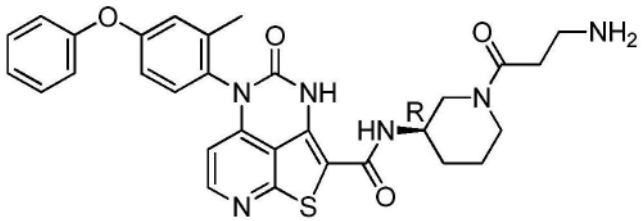
[2356] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.28mmol)、丙-2-炔酸(42mg,0.60mmol)、HATU(148mg,0.390mmol)和二异丙基乙胺(77mg,0.60mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将反应混合物通过HPLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(82mg,49%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,551.6;m/z发现,552.6$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.30-8.24(m,1H),7.40-7.32(m,2H),7.31-7.25(m,1H),7.15-7.08(m,1H),7.07-6.98(m,3H),6.93-6.88(m,1H),5.98-5.93(m,1H),4.39-3.74(m,4H),3.26-3.05(m,1H),2.86-2.67(m,1H),2.03(s,3H),1.98-1.89(m,1H),1.84-1.70(m,1H),1.69-1.57(m,1H),1.53-1.33(m,1H)。

[2357] 实施例162:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2358] 

[2359] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式，并在步骤G中使用5-氨基-1-甲基哌啶-2-酮替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{25}N_5O_4S$的计算质量，527.6；m/z发现，528.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)：δ 8.36-8.25(m,2H)，7.50-7.39(m,2H)，7.35(d,J＝8.6Hz,1H)，7.25-7.15(m,1H)，7.14-7.04(m,3H)，7.00-6.92(m,1H)，5.95(d,J＝5.5Hz,1H)，4.31-4.15(m,1H)，3.50-3.36(m,2H)，2.79(s,3H)，2.37-2.25(m,2H)，2.05(s,3H)，1.97-1.83(m,2H)。

[2360] 实施例163：(R)-N-(1-(3-氨基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2361] 

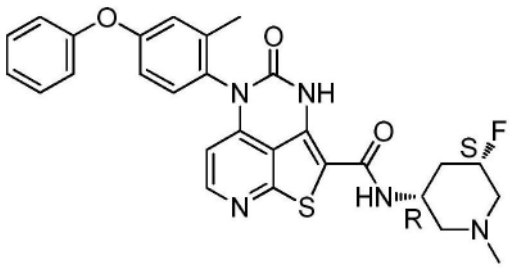
[2362] 步骤A：3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸。在N_2气氛下在0℃向3-氨基丙酸(1.0g，11mmol)在DCM(50mL)中的溶液中加入DMAP(137mg，1.12mmol)和叔丁氧基羰基碳酸叔丁酯(3.0g，14mmol)。将反应物温热至室温过夜。将反应混合物浓缩至干燥，并不经纯化地用于下一步(1.5g，70％收率)。

[2363] 步骤B：(R)-(3-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯。向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869，150mg，0.30mmol)在DMF(3mL)中的搅拌溶液中加入3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸(170mg，0.90mmol)、HATU(230mg，0.60mmol)和二异丙基乙胺(120mg，0.93mmol)，并在室温搅拌过夜。将溶剂除去并将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层分离，与盐水一起摇动，并经无水Na_2SO_4干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化，得到标题化合物作为棕色固体(50mg，25％收率)。

[2364] 步骤C：(R)-N-(1-(3-氨基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-(3-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯(50mg，0.075mmol)在MeOH(15mL)中的溶液中加入浓HCl(1mL)，并在室温搅拌约2h。将反应物浓缩至干燥，并通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(26mg，57％收率)。MS(ESI)：$C_{30}H_{30}N_6O_4S$的计算质量，570.7；m/z发现，571.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.49(s,1H)，8.29-8.21(m,1H)，7.44-7.33(m,2H)，7.28-7.22(m,1H)，7.18-7.10(m,1H)，7.10-7.01(m,3H)，6.99-6.91(m,1H)，6.04-5.94(m,1H)，4.29-4.06(m,1H)，4.05-3.60(m,2H)，3.20-3.09(m,3H)，3.00-2.74(m,2H)，2.13-2.06(m,3H)，2.05-

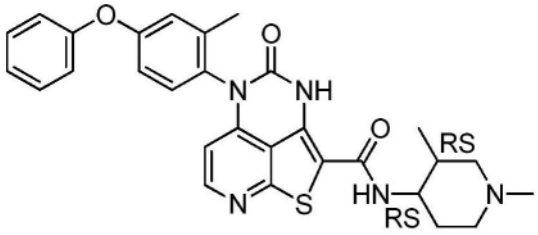
1.52(m,5H)。

[2365] 实施例164:N-((3R,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2366] 

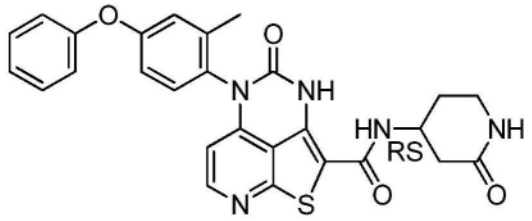
[2367] 向N-((3R,5S)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例167,90mg,0.16mmol)和甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)在甲醇(25mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(102mg,0.481mmol),并在室温搅拌16h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(78mg,84%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{26}FN_5O_3S$的计算质量,531.6;m/z发现,532.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.29(d,J=5.5Hz,1H),8.15(s,1H),8.06(d,J=8.1Hz,1H),7.48-7.39(m,2H),7.37-7.30(m,1H),7.23-7.15(m,1H),7.14-7.05(m,3H),7.00-6.95(m,1H),5.93(d,J=5.4Hz,1H),4.91(d,J=47.4Hz,1H),4.27-4.15(m,1H),2.91-2.80(m,2H),2.19(s,3H),2.15-1.88(m,6H),1.78-1.50(m,1H)。

[2368] 实施例165:N-(1,3-二甲基哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2369] 

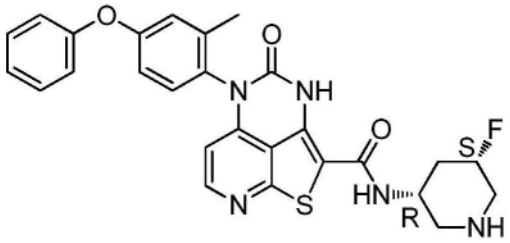
[2370] 向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(3-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例172,90mg,0.18mmol)和甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)在甲醇(15mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(111mg,0.524mmol),并在室温搅拌3h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(71mg,77%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,527.6;m/z发现,528.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.37-8.20(m,1H),7.45-7.34(m,2H),7.34-7.20(m,1H),7.20-7.11(m,1H),7.11-7.02(m,3H),6.99-6.93(m,1H),6.10-5.94(m,1H),4.35-4.15(m,0.5H),3.74-3.55(m,0.5H),3.10-2.68(m,3H),2.65-2.37(m,3H),2.35-2.20(m,1H),2.12(s,3H),2.05-1.70(m,3H),1.08-0.91(m,3H)。

[2371] 实施例166:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(2-氧代哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2372] 

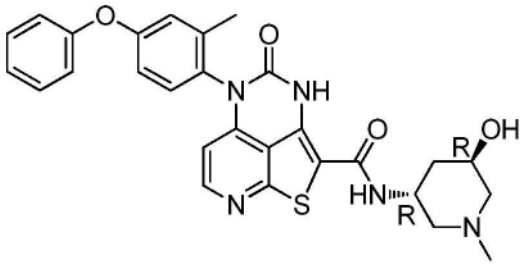
[2373] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式，并在步骤G中使用4-氨基哌啶-2-酮替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{23}N_5O_4S$的计算质量，513.6；m/z发现，514.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)：δ8.46-8.30(br,1H)，8.30-8.20(m,1H)，7.60-7.54(m,1H)，7.45-7.39(m,2H)，7.34-7.26(m,1H)，7.20-7.15(m,1H)，7.12-7.07(m,2H)，7.07-7.03(m,1H)，6.97-6.92(m,1H)，5.93-5.83(m,1H)，4.20-4.13(m,1H)，3.22-3.13(m,2H)，2.45-2.41(m,1H)，2.31-2.23(m,1H)，2.03(s,3H)，1.96-1.91(m,1H)，1.77-1.68(m,1H)。

[2374] 实施例167:N-((3R,5S)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2375] 

[2376] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式，并在步骤G中使用(3R,5S)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体3)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{24}FN_5O_3S$的计算质量，517.6；m/z发现，518.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)：δ8.29(d,J＝5.5Hz,1H)，8.15(s,1H)，8.05(d,J＝8.1Hz,1H)，7.52-7.38(m,2H)，7.34(d,J＝8.6Hz,1H)，7.24-7.15(m,1H)，7.15-7.03(m,3H)，7.02-6.91(m,1H)，5.93(d,J＝5.5Hz,1H)，4.90(s,0.5H)，4.78(s,0.5H)，4.20-4.09(m,1H)，3.05-2.90(m,2H)，2.79-2.51(m,2H)，2.20-2.07(m,1H)，2.04(s,3H)，1.98-1.72(m,1H)。

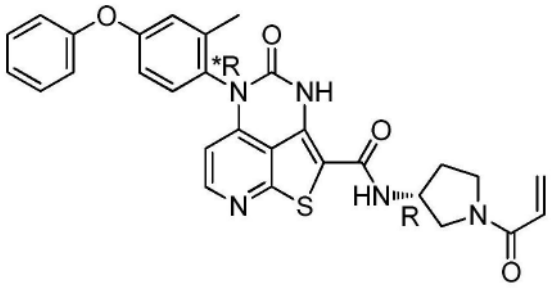
[2377] 实施例168:N-((3R,5R)-5-羟基-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2378] 

[2379] 将N-((3R,5R)-5-羟基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例179,80mg,0.16mmol)在DCM(5mL)中的溶液用甲醛(0.5mL,37重量％在H_2O中)处理。向搅拌的反应混合物中加入$NaBH(OAc)_3$(100mg,0.47mmol)，并将反应混合物在室温维持1h，然后浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(53mg,59％收率)。MS(ESI)：$C_{28}H_{27}N_5O_4S$的计算质量，

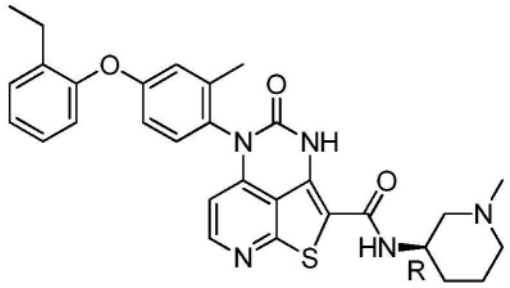
529.6;m/z发现,530.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.44(s,1H),8.36-8.30(m,1H),7.46-7.37(m,2H),7.34-7.27(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.13-7.04(m,3H),7.01-6.94(m,1H),6.11-6.04(m,1H),4.76-4.61(m,1H),4.28-4.21(m,1H),3.48-3.36(m,1H),3.24-3.10(m,1H),3.08-2.95(m,1H),2.84-2.75(m,4H),2.12(s,3H),2.09-1.99(m,1H),1.96-1.82(m,1H)。

[2380] 实施例169:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2381] 

[2382] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,539.6;m/z发现,540.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.23(s,1H),8.42-8.25(m,2H),7.52-7.31(m,3H),7.24-7.05(m,4H),7.02-6.90(m,1H),6.68-6.48(m,1H),6.13(d,J=18.0Hz,1H),6.03-5.93(m,1H),5.72-5.57(m,1H),4.60-4.32(m,1H),3.91-3.35(m,4H),2.24-1.91(m,5H)。

[2383] 实施例170:(R)-5-(4-(2-乙基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

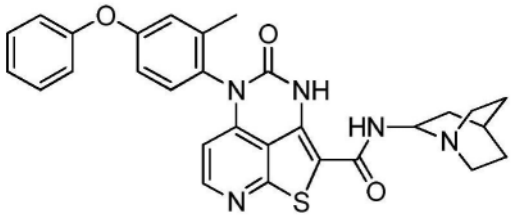
[2384] 

[2385] 步骤A:(R)-5-(4-(2-乙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤A中使用2-乙基苯酚替代苯酚,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2386] 步骤B:(R)-5-(4-(2-乙基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-(2-乙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(60mg,0.11mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(70mg,0.33mmol),并在室温反应20min。将反应物通过加入H_2O(10mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法和制备型TLC纯化,得到作为

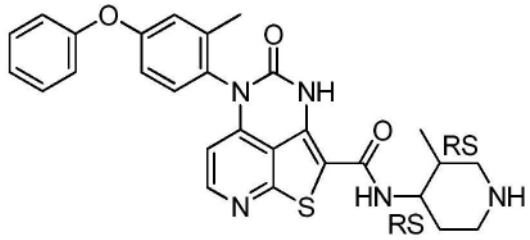
黄色固体的标题化合物(51mg,82%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{31}N_5O_3S$的计算质量,541.7;m/z发现,544.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.28(d,J=5.6Hz,1H),7.35-7.29(m,1H),7.27-7.20(m,2H),7.18-7.12(m,1H),7.00-6.93(m,2H),6.88-6.83(m,1H),6.02(d,J=5.6Hz,1H),4.21-4.06(m,1H),2.96-2.87(m,1H),2.76-2.68(m,1H),2.66-2.56(m,2H),2.33(s,3H),2.26-2.13(m,2H),2.09(s,3H),1.91-1.78(m,2H),1.72-1.63(m,1H),1.55-1.48(m,1H),1.22-1.16(m,3H)。

[2387] 实施例171:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(奎宁环-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2388] 

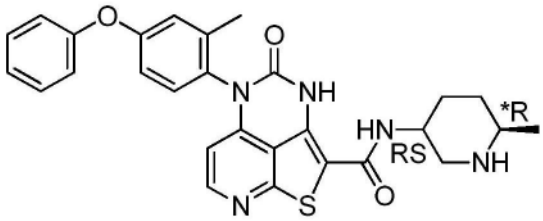
[2389] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,并在步骤G中使用3-氨基奎宁环和THF替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和DMF,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,525.6;m/z发现,526.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ8.82(s,1H),8.42-8.08(m,1H),7.59-7.40(m,2H),7.40-7.07(m,6H),7.07-6.90(m,1H),6.05-5.70(m,1H),4.08(s,1H),3.10-2.69(m,5H),2.14-1.93(m,6H),1.86-1.67(m,2H),1.67-1.47(m,1H)。

[2390] 实施例172:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(3-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2391] 

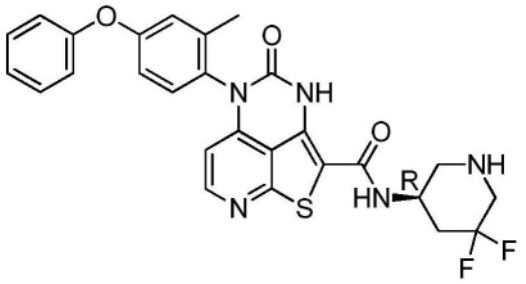
[2392] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用4-氨基-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯和THF替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和DMF,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,514.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.34-8.24(m,1H),7.44-7.33(m,2H),7.28(d,J=8.5Hz,1H),7.18-7.09(m,1H),7.10-6.99(m,3H),6.97-6.86(m,1H),5.99-5.90(m,1H),4.38-4.15(m,0.5H),3.86-3.78(m,0.5H),3.35-3.14(m,2H),3.12-2.92(m,2H),2.77-2.62(m,0.5H),2.33-2.18(m,0.5H),2.03(s,3H),1.97-1.77(m,2H),0.98-0.85(m,3H)。

[2393] 实施例173:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((6R)-6-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2394] 

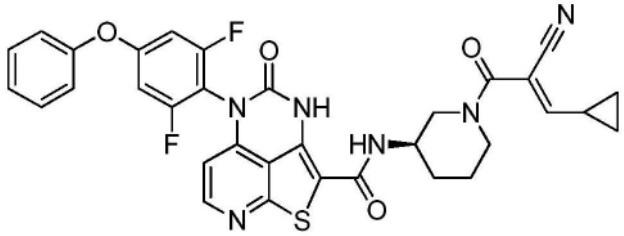
[2395] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式，并在步骤G中使用5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(中间体20)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)和在步骤H中使用TFA替代MeOH和HCl水溶液，制备标题化合物。通过快速柱色谱法(C-18,MeOH/H_2O)和随后的制备型TLC，从相同反应混合物分离实施例153和实施例173。MS(ESI)：$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量，513.6；m/z发现，544.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.40-8.33(m,1H)，7.45-7.37(m,2H)，7.33-7.26(m,1H)，7.21-7.14(m,1H)，7.11-7.02(m,3H)，7.00-6.92(m,1H)，6.12-6.05(m,1H)，4.33-4.17(m,1H)，3.60-3.48(m,1H)，3.23-3.15(m,1H)，2.97-2.84(m,1H)，2.15-2.04(m,5H)，1.84-1.73(m,1H)，1.67-1.58(m,1H)，1.41-1.32(m,3H)。

[2396] 实施例174：(R)-N-(5,5-二氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2397] 

[2398] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式，并在步骤G中使用(5R)-5-氨基-3,3-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{23}F_2N_5O_3S$的计算质量，535.6；m/z发现，535.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)：δ8.32(d,J＝5.5Hz,1H)，8.07(d,J＝8.0Hz,1H)，7.47-7.41(m,2H)，7.36(d,J＝8.6Hz,1H)，7.22-7.18(m,1H)，7.16-7.05(m,3H)，7.01-6.95(m,1H)，5.96(d,J＝5.5Hz,1H)，4.10-4.00(m,1H)，3.03-2.90(m,2H)，2.80-2.66(m,1H)，2.45-2.40(m,1H)，2.37-2.27(m,1H)，2.05(s,3H)，2.02-1.94(m,1H)。

[2399] 实施例175：(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2,6-二氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2400] 

[2401] 步骤A：1,3-二氟-2-硝基-5-苯氧基苯。向3,5-二氟-4-硝基苯酚(中间体26)(493mg,2.82mmol)在CH_3CN(45mL)中的溶液中加入三氟甲磺酸(2-三甲基甲硅烷基苯基)酯

(1.0mL,4.2mmol),随后加入氟化铯(1.28g,8.45mmol)。将混合物在室温搅拌过夜(氩气针入口)。将反应混合物用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,并将水相用Et_2O(50mL)萃取一次。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色油块的标题化合物(450.7mg.64%)

[2402] 步骤B:2,6-二氟-4-苯氧基苯胺:以与实施例1的方法1、步骤B类似的方式,并在步骤B中使用1,3-二氟-2-硝基-5-苯氧基苯替代2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯,制备标题化合物。

[2403] 步骤C:2-氯-4-(2,6-二氟-4-苯氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈。以与实施例1的方法1、步骤C类似的方式,并在步骤C中使用2,6-二氟-4-苯氧基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,制备标题化合物。

[2404] 步骤D:(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯。给20mL微波瓶装入(R)-1-boc-3-氨基哌啶(5.0g,25mmol)。将瓶密封,抽真空,并用氩气回充3次。经由注射器一次性加入2-巯基乙酸甲酯(6.7mL,170mmol),并在油浴中加热至150℃。1小时35分钟以后,将混合物冷却至室温,并通过快速柱色谱法纯化,得到无色油(6.15g.90%)。

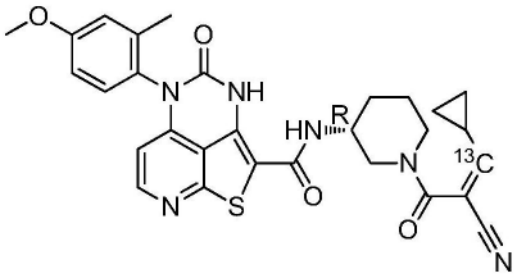
[2405] 步骤E:(R)-3-(3-氨基-4-((2,6-二氟-4-苯氧基苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向含有2-氯-4-(2,6-二氟-4-苯氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈(580mg,1.6mmol)的密闭试管中加入0.56M的(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯在二噁烷中的溶液(3.5mL,1.9mmol)。将得到的棕色混悬液在密闭试管中在氩气下在油浴中在150℃加热15分钟。将混合物冷却至室温,并直接用在下一反应中。

[2406] 步骤F:(R)-3-(5-(2,6-二氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向(R)-3-(3-氨基-4-((2,6-二氟-4-苯氧基苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(966mg,1.62mmol)在二噁烷(3.5mL)中的溶液中加入CDI(1.05g,6.49mmol),并在油浴中在150℃加热10分钟。将混合物冷却至室温,并在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将水相用EtOAc(2×50mL)萃取,并将合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤。将有机相经无水Na_2SO_4干燥和过滤。将滤液浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄褐色固体的标题化合物(562mg,56%)。

[2407] 步骤G:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2,6-二氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(2,6-二氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例235)(28.6mg,0.0548mmol)在THF(2mL)中的混悬液声处理以产生乳状混悬液。向该混悬液中加入三乙胺(11μL,0.082mmol),随后加入(E)-2-氰基-3-环丙基丙-2-烯酰氯(中间体23)(0.060mmol)在$CHCl_3$中的溶液(来自上面步骤H)。将反应混合物在室温搅拌1h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法和HPLC纯化,得到作为白色固体的标题化合物(17.9mg,51%)。MS(ESI):$C_{33}H_{26}F_2N_6O_4S$的计算质量,640.7;m/z发现,641.3$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.42-9.68(m,1H),8.45(d,J=5.56Hz,1H),7.39-7.55(m,2H),7.29(t,J=7.33Hz,1H),7.14(d,J=7.58Hz,2H),6.70(d,J=9.09Hz,2H),6.28(d,J=6.06Hz,1H),4.13-4.22(m,1H),3.39-4.02(m,3H),1.65-2.16(m,6H),1.21-1.33(m,3H),0.92-1.04(m,1H)。

[2408] 实施例176:^{13}C-(R,Z)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-甲氧

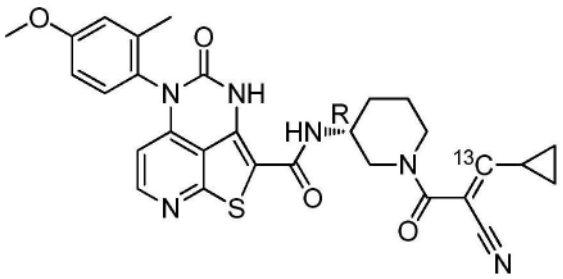
基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2409] 

[2410] 步骤A:^{13}C-环丙烷甲醛。在N_2下在冰浴中将^{13}C-N,N-二甲基甲酰胺(500mg,6.75mmol)在THF(10mL)中的溶液历时5min缓慢地加入环丙基溴化镁在THF中的溶液(0.5M,15mL,7.4mmol)中。使混合物达到室温并搅拌1h,然后将混合物用3M的HCl水溶液酸化,用Et_2O萃取,经无水Na_2SO_4干燥,并浓缩至干燥,得到作为淡黄色油的标题化合物(320mg,62%),将其不经纯化地用于下一步。

[2411] 步骤B:^{13}C-(R,Z)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(如在实施例110、步骤B中制备,250mg,0.57mmol)、2-氰基乙酸(97mg,1.1mmol)、三乙胺(115mg,1.14mmol)和HATU(434mg,1.14mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌3h。将反应物通过加入水进行淬灭,并将沉淀物过滤以得到淡黄色固体。向该固体和^{13}C-环丙烷甲醛(122mg,1.71mmol)在EtOH(5mL)中的混合物中加入哌啶(97mg,1.1mmol),并在室温搅拌1h,浓缩至干燥,并通过快速色谱法(C-18,MeOH/H_2O)纯化,得到作为白色固体的标题化合物(12mg,4%)。MS(ESI):$C_{29}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,557.6;m/z发现,558.4$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.25(d,J=5.3Hz,1H),7.19(d,J=8.8Hz,1H),6.97(s,1H),6.89(d,J=8.8Hz,1H),6.53-6.01(m,1H),5.86(d,J=5.3Hz,1H),4.39-4.21(m,1H),3.90-3.84(m,1H),3.78(s,3H),3.72-3.63(m,1H),3.30-3.13(m,1H),2.95-2.84(m,1H),2.03(s,3H),2.00-1.89(m,2H),1.86-1.78(m,1H),1.68-1.63(m,1H),1.52-1.44(m,1H),1.09-0.97(m,2H),0.82-0.75(m,2H)。

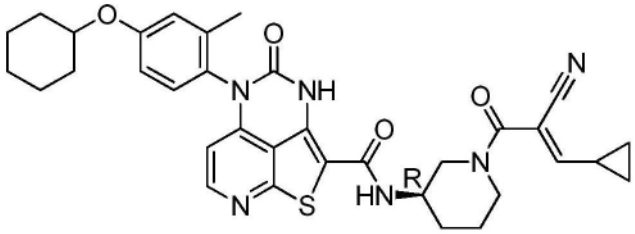
[2412] 实施例177:^{13}C-(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2413] 

[2414] 使用在实施例176中描述的相同规程制备标题化合物,但是通过快速色谱法(C-18,MeOH/H_2O)分离其它异构体。MS(ESI):$C_{29}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,557.6;m/z发现,558.4$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.26(d,J=5.4Hz,1H),7.20(d,J=8.7Hz,1H),6.97(s,1H),6.90(d,J=8.6Hz,1H),6.77-6.24(m,1H),5.88(d,J=5.4Hz,1H),3.95-3.82(m,2H),3.78(s,3H),3.71-3.57(m,1H),3.10-2.76(m,2H),2.03(s,3H),1.97-1.86(m,2H),

1.82-1.75(m,1H),1.71-1.61(m,1H),1.503-1.43(m,1H),1.16-1.09(m,2H),1.00-0.88(m,1H),0.84-0.77(m,1H)。

[2415] 实施例178:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-(环己氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

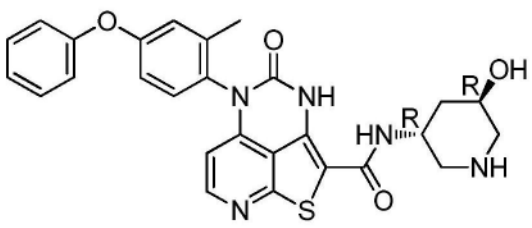
[2416] 

[2417] 步骤A:2-氯-4-[4-(环己氧基)-2-甲基苯胺基]吡啶-3-甲腈。向2-氯-4-(4-羟基-2-甲基苯胺基)吡啶-3-甲腈(中间体14)(1.0g,3.8mmol)、环己烷醇(1.16g,11.6mmol)和PPh_3(1.5g,5.7mmol)在THF(20mL)中的冷(0℃)溶液中加入DIAD(1.17g,5.79mmol),并在室温搅拌过夜。将混合物浓缩至干燥并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(400mg,30%收率)。

[2418] 步骤B:(R)-5-(4-(环己氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤D-H类似的方式,并在步骤D中使用2-氯-4-[4-(环己氧基)-2-甲基苯胺基]吡啶-3-甲腈替代2-氯-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2419] 步骤C:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-(环己氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-(环己氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(100mg,0.20mmol)在DMF(3mL)中的搅拌溶液中加入(E)-2-氰基-3-环丙基丙-2-烯酸(中间体17)(43mg,0.31mmol)、HATU(120mg,0.32mmol)和二异丙基乙胺(67mg,0.52mmol),并在室温搅拌过夜,浓缩至干燥,并将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层分离,与盐水一起摇动,并经无水Na_2SO_4干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为棕色固体的标题化合物(26mg,16%收率)。MS(ESI):$C_{34}H_{36}N_6O_4S$的计算质量,624.8;m/z发现,625.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.46(s,1H),8.31(d,J=5.5Hz,1H),7.22-7.14(m,1H),7.01-6.95(m,1H),6.95-6.88(m,1H),6.60-6.48(m,1H),6.03(d,J=5.5Hz,1H),4.44-4.33(m,1H),4.11-3.94(m,2H),2.10(s,3H),2.06-1.95(m,4H),1.94-1.65(m,5H),1.64-1.26(m,10H),1.25-1.14(m,2H),1.06-0.77(m,2H)。

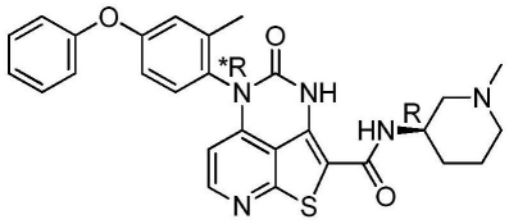
[2420] 实施例179:N-((3R,5R)-5-羟基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2421] 

[2422] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用(3R,5R)-3-氨基-5-

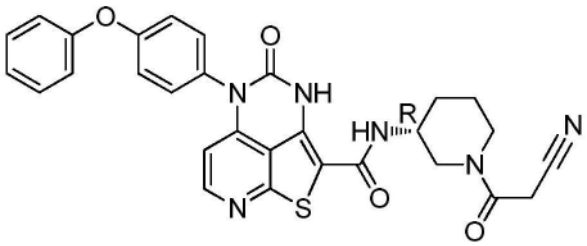
羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体4)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,515.6;m/z发现,516.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.24(d,J=5.6Hz,1H),7.45-7.35(m,2H),7.29-7.23(m,1H),7.20-7.13(m,1H),7.12-7.04(m,3H),7.00-6.94(m,1H),5.98(d,J=5.6Hz,1H),4.52-4.37(m,1H),4.09-3.98(m,1H),3.22-3.11(m,1H),2.91-2.81(m,2H),2.76-2.65(m,1H),2.12(s,3H),2.07-1.87(m,2H)。

[2423] 实施例180:(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2424] 

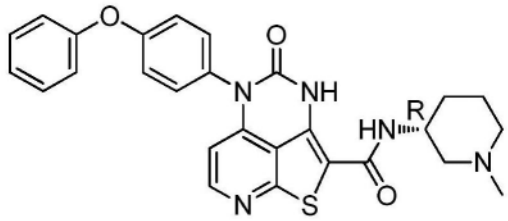
[2425] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤G中使用(3R)-1-甲基哌啶-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,514.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.31(d,J=5.5,1H),7.46-7.36(m,2H),7.33-7.24(m,1H),7.22-7.14(m,1H),7.12-7.02(m,3H),7.02-6.93(m,1H),6.05(d,J=5.6,1H),4.24-4.11(m,1H),3.02-2.89(m,1H),2.80-2.66(m,1H),2.36(s,3H),2.31-2.17(m,2H),2.12(s,3H),1.94-1.80(m,2H),1.75-1.61(m,1H),1.56-1.45(m,1H)。

[2426] 实施例181:(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2427] 

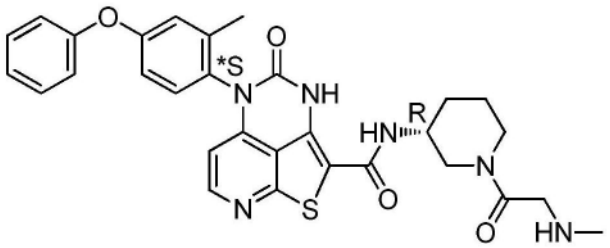
[2428] 在Ar下向烘干的含有搅拌棒的微波瓶中加入(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例860,313.4mg,0.523mmol)、氰基乙酸(72mg,0.84mmol)、HATU(258mg,0.680mmol)和三乙胺(0.147mL,1.04mmol)在THF(2.1mL)中的溶液,并在微波中在100℃温热5min。将反应混合物过滤并通过HPLC纯化,得到标题化合物(203mg,58%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{24}N_6O_4S$的计算质量,552.6;m/z发现,553.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.42-8.24(m,1H),7.50-7.37(m,4H),7.24-7.05(m,5H),6.27-6.13(m,1H),4.53-4.30(m,1H),4.03-3.60(m,4H),3.23-2.68(m,2H),2.16-1.48(m,4H)。

[2429] 实施例182:(R)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2430] 

[2431] 在Ar下向烘干的含有搅拌棒的微波瓶中加入(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例860,69.5mg,0.143mmol)、氰基硼氢化钠(19.7mg,0.313mmol)和MeOH(3mL),并在冰浴中冷却至0℃。接着,经由注射器加入甲醛水溶液(0.01mL,37重量%在H_2O中),并允许缓慢地温热至室温。将反应混合物过滤并通过HPLC纯化,得到作为白色蓬松固体的标题化合物(25.3mg,35%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,499.6;m/z发现,500.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.27(d,J=5.6Hz,1H),7.50-7.31(m,4H),7.24-7.03(m,6H),6.14(d,J=5.6Hz,1H),4.27-4.05(m,1H),2.99-2.63(m,2H),2.33(s,3H),2.25-2.07(m,2H),1.97-1.41(m,4H)。

[2432] 实施例183:(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

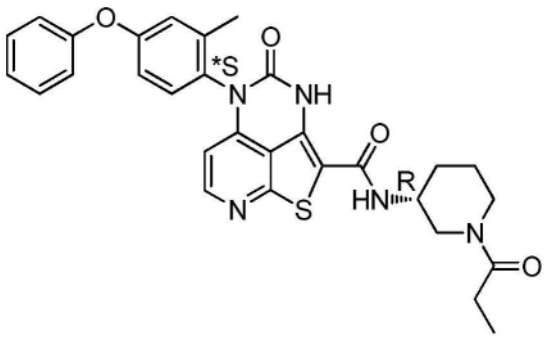
[2433] 

[2434] 步骤A:(R)-甲基(2-(3-(5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯。向(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98,30mg,0.056mmol)、2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]乙酸(中间体21)(16mg,0.085mmol)、HATU(28mg,0.074mmol)和三乙胺(0.031mL,0.22mmol)的溶液中加入DMF(1.5mL)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后通过快速柱色谱法和制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物。

[2435] 步骤B:(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-甲基(2-(3-(5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(25mg,0.037mmol)在HCl/MeOH(2M,2mL)中的溶液在室温搅拌4h,然后用饱和$NaHCO_3$将pH调至pH>7,并通过快速柱色谱法和制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(5mg,24%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,570.7;m/z发现,571.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.16-8.07(m,1H),7.43-7.35(m,2H),7.23-7.12(m,2H),7.11-7.05(m,2H),7.04-7.01(m,1H),7.01-6.91(m,1H),5.90-5.75(m,1H),4.26-4.09(m,2H),3.97-3.89(m,1H),3.84-3.78(m,1H),3.73-3.55(m,2H),3.48-3.41(m,1H),2.60-2.49(m,3H),2.15-2.08(m,3H),2.02-1.87(m,3H),1.85-1.73(m,1H),

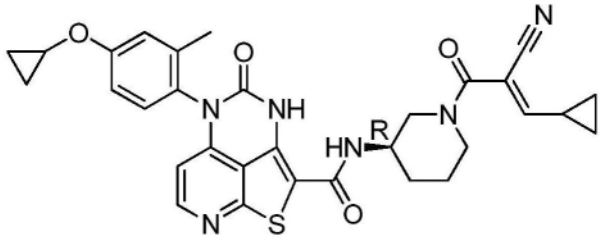
1.67-1.56(m,1H)。

[2436] 实施例184:(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2437] 

[2438] 将(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98,30mg,0.06mmol)、三乙胺(15mg,0.015mmol)和丙酸丙酰基酯(15mg,0.12mmol)在DCM(15mL)中的溶液在室温搅拌30min。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(19mg,57%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,555.6;m/z发现,556.6$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34-8.28(m,1H),7.51-7.35(m,2H),7.34-7.27(m,1H),7.21-7.13(m,1H),711-7.02(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.09-6.01(m,1H),4.54-3.83(m,3H),3.16-2.97(m,1H),2.85-2.65(m,1H),2.59-2.36(m,2H),2.15-2.09(m,3H),2.09-2.00(m,1H),1.91-1.51(m,3H),1.17-1.09(m,3H)。

[2439] 实施例185:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-环丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2440] 

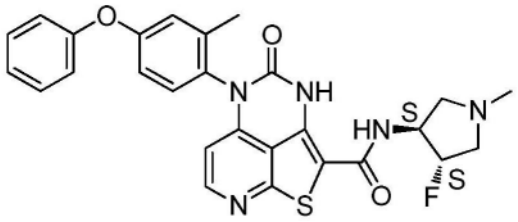
[2441] 步骤A:4-环丙氧基-2-甲基-1-硝基苯。使用来自实施例33、步骤A的方法,使用溴环丙烷替代2-碘丙烷,制备标题化合物。

[2442] 步骤B:(R)-5-(4-环丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.以与实施例1的方法1、步骤B-H类似的方式,并在步骤B中使用4-环丙氧基-2-甲基-1-硝基苯替代2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2443] 步骤C:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-环丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(4-环丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(80mg,0.17mmol)、(E)-2-氰基-3-环丙基丙-2-烯酸(中间体17)(48mg,0.35mmol)、HATU(85mg,0.22mmol)和二异丙基乙胺(44mg,0.35mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将

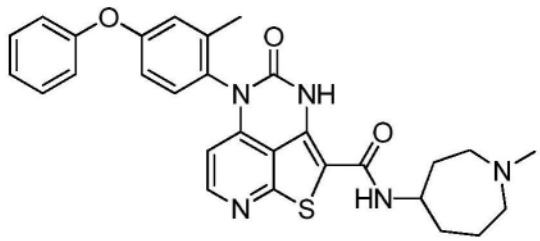
混合物通过HPLC纯化，得到作为白色固体的标题化合物(27mg,27％收率)。MS(ESI)：$C_{31}H_{30}N_6O_4S$的计算质量，582.7;m/z发现，583.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.33-8.27(m,1H),7.25-7.20(m,1H),7.14-7.10(m,1H),7.10-7.04(m,1H),6.57-6.49(m,1H),6.04-5.99(m,1H),4.14-3.93(m,3H),3.89-3.79(m,1H),3.25-3.05(m,2H),2.12(s,3H),2.09-1.95(m,2H),1.93-1.83(m,1H),1.82-1.70(m,1H),1.68-1.59(m,1H),1.25-1.15(m,2H),1.01-0.91(m,1H),0.87-.077(m,3H),0.75-0.69(m,2H)。

[2444] 实施例186:N-((3S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2445] 

[2446] 向N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例218,100mg,0.2mmol)和甲醛(0.5mL,37重量％在H_2O中)在MeOH(5mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(127mg,0.597mmol)，并在室温搅拌1h，浓缩至干燥，并通过快速柱色谱法纯化，得到作为白色固体的标题化合物(86mg,80％收率)。MS(ESI)：$C_{27}H_{24}FN_5O_3S$的计算质量，517.6;m/z发现，518.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.28(d,J＝5.5Hz,1H),7.42-7.35(m,2H),7.35-7.30(m,1H),7.18-7.12(m,1H),7.09-7.01(m,3H),6.99-6.92(m,1H),6.04(d,J＝5.5Hz,1H),5.39-5.18(m,1H),4.66-4.51(m,1H),3.64-3.53(m,1H),3.43-3.37(m,1H),3.36-3.30(m,1H),3.05-2.95(m,1H),2.70(s,3H),2.08(s,3H)。

[2447] 实施例187:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基氮杂环庚-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

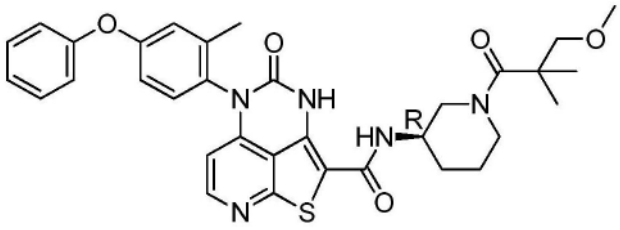
[2448] 

[2449] 步骤A:N-(氮杂环庚-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式，并在步骤G中使用4-氨基氮杂环庚-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。

[2450] 步骤B:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基氮杂环庚-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向N-(氮杂环庚-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(100mg,0.2mmol)和甲醛(0.4mL,37重量％在H_2O中)在MeOH(5mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(124mg,0.585mmol)，并在室温搅拌1h，浓缩至干燥，并通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(70mg,68％收率)。MS(ESI)：$C_{29}H_{29}N_5O_3S$的计算质量，527.6;m/z发现，528.2$[M+H]^+$。^1H NMR

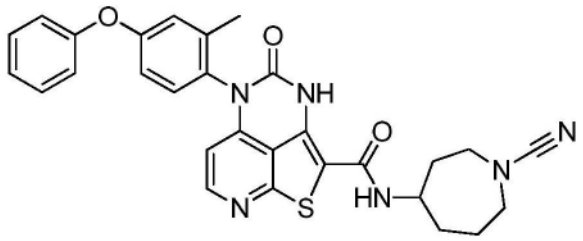
(400MHz,CD_3OD):δ8.24(d,J=5.4Hz,1H),7.45-7.33(m,2H),7.32-7.22(m,1H),7.22-12(m,1H),7.11-7.01(m,3H),7.01-6.92(m,1H),5.98(d,J=5.4Hz,1H),4.27-4.15(m,1H),3.09-2.98(m,1H),2.96-2.79(m,3H),2.54(s,3H),2.16-2.06(m,5H),2.02-1.87(m,2H),1.83-1.70(m,2H)。

[2451] 实施例188:(R)-N-(1-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2452] 

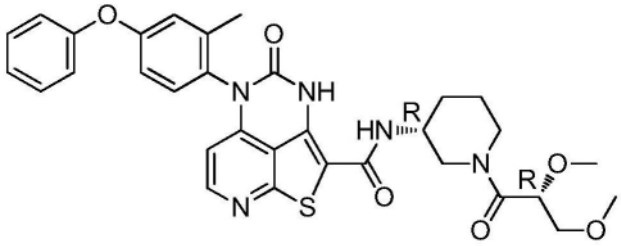
[2453] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,110mg,0.22mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入3-甲氧基-2,2-二甲基丙酸(44mg,0.33mmol)、HATU(100mg,0.26mmol)和三乙胺(0.123mL,0.880mmol),并在室温搅拌4h。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(50mg,36%收率)。MS(ESI):$C_{33}H_{35}N_5O_5S$的计算质量,613.7;m/z发现,614.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.6,1H),7.46-7.36(m,2H),7.34-7.26(m,1H),7.20-7.13(m,1H),7.12-7.02(m,3H),7.00-6.91(m,1H),6.13-6.02(m,1H),4.44-4.23(m,2H),4.03-3.92(m,1H),3.60-3.51(m,1H),3.47-3.39(m,1H),3.36(s,3H),3.01-2.92(m,1H),2.92-2.83(m,1H),2.12(s,3H),2.08-2.01(m,1H),1.85-1.79(m,1H),1.77-1.65(m,1H),1.63-1.50(m,1H),1.30(s,6H)。

[2454] 实施例189:N-(1-氰基氮杂环庚-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2455] 

[2456] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤G中使用4-氨基氮杂环庚-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),并在步骤I中使用氰化溴替代丙-2-烯酰氯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{26}N_6O_3S$的计算质量,538.6;m/z发现,539.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32(d,J=5.6Hz,1H),7.44-7.36(m,2H),7.28(d,J=8.6Hz,1H),7.21-7.13(m,1H),7.12-7.03(m,3H),7.01-6.92(m,1H),6.07(d,J=5.6Hz,1H),4.12-4.00(m,1H),3.50-3.38(m,2H),3.33-3.30(m,1H),3.28-3.24(m,1H),2.14-2.08(m,4H),2.05-1.88(m,3H),1.85-1.69(m,2H)。

[2457] 实施例190:N-((R)-1-((R)-2,3-二甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2458] 

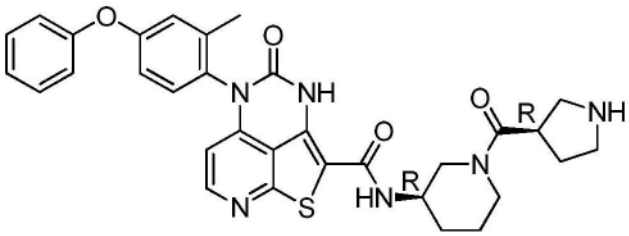
[2459] 步骤A:(2R)-2-羟基-3-甲氧基丙酸甲酯。在室温向环丙烷甲酸甲酯(1.0g,9.8mmol)在MeOH(1mL)中的溶液中加入$Mg_2(SO_3CF_3)_2$(4.05g,11.7mmol),并温热至40℃保持16h。将反应混合物过滤,用DCM洗涤,并浓缩至干燥,得到作为无色油的标题化合物(900mg,69%)。

[2460] 步骤B:(2R)-2,3-二甲氧基丙酸甲酯。在室温向(2R)-2-羟基-3-甲氧基丙酸甲酯(900mg,6.7mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入碘代甲烷(1.90g,13.4mmol)和Ag_2O(2.32g,10.0mmol)。将反应物温热至40℃保持16h,过滤,用DCM洗涤,并浓缩至干燥,得到作为无色油的标题化合物(400mg,40%)。

[2461] 步骤C:(2R)-2,3-二甲氧基丙酸。将(2R)-2,3-二甲氧基丙酸甲酯(400mg,2.7mmol)、LiOH和H_2O(454mg,10.8mmol)在二甲氧基甲烷(4mL)和H_2O(1mL)中的溶液在室温反应16h。将pH调至pH<7,用DCM萃取,浓缩以除去DCM,这产生作为无色油的标题化合物(3.0g),所述无色油为在二甲氧基甲烷中的溶液。

[2462] 步骤D:N-((R)-1-((R)-2,3-二甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(2R)-2,3-二甲氧基丙酸(50mg,0.37mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入草酰氯(2mL),并在60℃反应过夜。将反应混合物浓缩至干燥,并溶解于DCM(5mL)中。将混合物加入(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,80mg,0.16mmol)和三乙胺(40mg,0.40mmol)在DCM(5mL)中的溶液中,并在室温反应30min。将反应物用H_2O淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为灰白色固体的标题化合物(30mg,30%)。MS(ESI):$C_{32}H_{33}N_5O_6S$的计算质量,615.7;m/z发现,616.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.41-8.27(m,1H),7.46-7.34(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.27-7.17(m,1H),7.15-7.02(m,3H),7.02-6.95(m,1H),6.12-6.03(m,1H),4.68-4.47(m,3H),4.41-3.89(m,3H),3.77-3.55(m,2H),3.44-3.36(m,4H),3.52-3.12(m,1H),3.01-2.77(m,1H),2.19-2.11(m,3H),2.07-2.01(m,1H),1.93-1.81(m,1H),1.78-1.49(m,2H)。

[2463] 实施例191:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((R)-吡咯烷-3-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

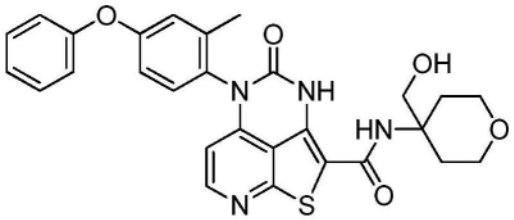
[2464] 

[2465] 步骤A:(R)-3-((R)-3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫

杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺基)哌啶-1-羰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺(实施例869,300mg,0.60mmol)、(3R)-1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-羧酸(258mg,1.20mmol)、HATU(456mg,1.20mmol)和三乙胺(121mg,1.20mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温反应2h。将反应物用H_2O(10mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(350mg,83%收率)。

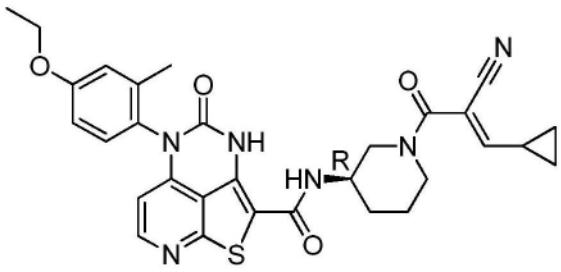
[2466] 步骤B:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((R)-吡咯烷-3-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺。向(R)-3-((R)-3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺基)哌啶-1-羰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(350mg,0.50mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入HCl(37%,2mL),并在室温反应1h。将反应物通过加入饱和$NaHCO_3$溶液(20mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(200mg,67%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{32}N_6O_4S$的计算质量,596.7;m/z发现,597.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.43(s,1H),8.36-8.30(m,1H),7.44-7.34(m,2H),7.33-7.25(m,1H),7.20-7.13(m,1H),7.11-7.02(m,3H),7.00-6.92(m,1H),6.13-6.03(m,1H),4.52-4.33(m,1H),4.24-3.87(m,2H),3.75-3.61(m,2H),3.44-3.31(m,3H),3.09-2.62(m,2H),2.40-2.15(m,1H),2.15-1.99(m,5H),1.92-1.50(m,3H)。

[2467] 实施例192:N-(4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺。

[2468] 

[2469] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,并在步骤G中使用(4-氨基四氢吡喃-4-基)甲醇替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{26}N_4O_5S$的计算质量,530.6;m/z发现,531.7$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ10.14(s,1H),8.35-8.23(m,1H),7.48-7.41(m,2H),7.38-7.30(m,1H),7.24-7.17(m,1H),7.16-7.06(m,3H),7.01-6.94(m,1H),6.00-5.86(m,1H),5.08-4.90(m,1H),3.71-3.52(m,6H),2.29-2.12(m,2H),2.06(s,3H),1.68-1.56(m,2H)。

[2470] 实施例193:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-乙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺。

[2471] 

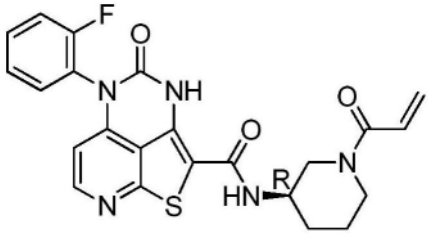
[2472] 步骤A:步骤A:4-乙氧基-2-甲基-1-硝基苯。向3-甲基-4-硝基苯酚(5.0g,33mmol)

和K_2CO_3(13.6g,98.6mmol)在DMF(25mL)中的混合物中加入溴乙烷(8.9g,82mmol),并将反应物在80℃搅拌过夜。将水加入反应混合物,黄色固体沉淀出来。将沉淀物过滤,用水洗涤,并干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(4.5g,76%收率)。

[2473] 步骤B:(R)-5-(4-乙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.以与实施例1的方法1、步骤B-H类似的方式,并在步骤B中使用4-乙氧基-2-甲基-1-硝基苯替代2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

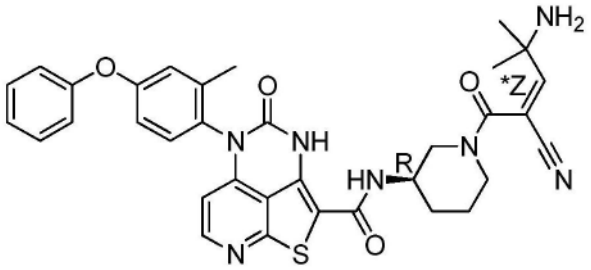
[2474] 步骤C:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-乙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-乙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(100mg,0.22mmol)在DMF(3mL)中的搅拌混悬液中加入(E)-2-氰基-3-环丙基丙-2-烯酸(中间体17)(36mg,0.26mmol)、HATU(100mg,0.26mmol)和二异丙基乙胺(60mg,0.46mmol),并在室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干燥并将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层分离,与盐水一起摇动,经无水Na_2SO_4干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为棕色固体的标题化合物(73mg,56%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,570.7;m/z发现,571.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.29(d,J=5.2Hz,1H),7.26-7.16(m,1H),7.01-6.94(m,1H),6.93-6.87(m,1H),6.60-6.47(m,1H),6.04-5.97(m,1H),4.27-3.88(m,5H),3.25-3.00(m,1H),2.14-2.09(m,3H),2.09-1.49(m,6H),1.46-1.35(m,3H),1.25-1.13(m,2H),1.04-0.70(m,2H)。

[2475] 实施例194:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2476] 

[2477] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用2-氟苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}FN_5O_3S$的计算质量,465.5;m/z发现,466.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.37(s,1H),8.33(d,J=5.4Hz,1H),8.24-8.03(m,1H),7.68-7.54(m,2H),7.54-7.46(m,1H),7.44-7.33(m,1H),6.87-6.64(m,1H),6.15-5.97(m,2H),5.65(d,J=10.6Hz,1H),4.55-4.11(m,1H),4.10-3.88(m,1H),3.79-3.69(br,1H),3.14-2.90(m,1H),2.83-2.57(m,1H),2.05-1.85(m,1H),1.83-1.52(m,2H),1.52-1.29(m,1H)。

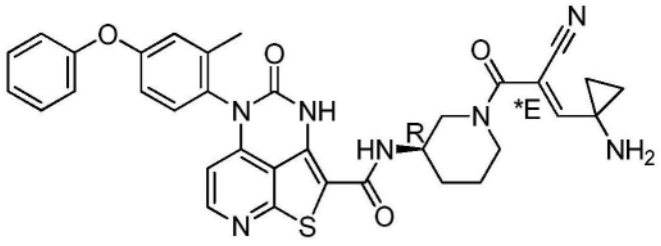
[2478] 实施例195:(R,Z)-N-(1-(4-氨基-2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2479] 

[2480] 步骤A:(R,Z)-(4-氰基-2-甲基-5-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-5-氧代戊-3-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将((R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例874,300mg,0.53mmol)、N-(1,1-二甲基-2-氧代-乙基)氨基甲酸叔丁酯(297mg,1.59mmol)、哌啶(0.5mL)、乙酸(0.2mL)、二噁烷(15mL)和4A分子筛(1g)的溶液加入烧瓶中,并在N_2下在100℃搅拌1h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(188mg,48.2%收率)。

[2481] 步骤B:(R,Z)-N-(1-(4-氨基-2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R,Z)-(4-氰基-2-甲基-5-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-5-氧代戊-3-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯(188mg,0.255mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入浓HCl(5mL),并在室温搅拌10min。将混合物浓缩至干燥,用DCM稀释,用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(151mg,90.6%收率)。MS(ESI):$C_{34}H_{33}N_7O_4S$的计算质量,635.7;m/z发现,636.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.28-8.20(m,1H),7.83-7.63(m,1H),7.42-7.34(m,2H),7.28-7.21(m,1H),7.18-7.11(m,1H),7.09-7.00(m,3H),6.98-6.92(m,1H),6.01-5.95(m,1H),4.30-3.73(m,3H),3.36-3.25(m,2H),2.14-2.04(m,4H),2.01-1.83(m,2H),1.75-1.62(m,1H),1.60-1.46(m,6H)。

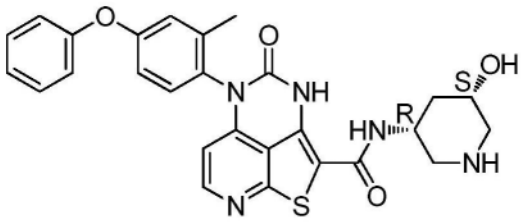
[2482] 实施例196:(R,E)-N-(1-(3-(1-氨基环丙基)-2-氰基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2483] 

[2484] 步骤A:(R,E)-(1-(2-氰基-3-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯。将((R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例874,150mg,0.26mmol)、N-(1-甲酰基环丙基)氨基甲酸叔丁酯(147mg,0.795mmol)、哌啶(0.3mL)、乙酸(0.1mL)、二噁烷(10mL)和4A分子筛(1g)的溶液在N_2下在100℃搅拌1h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(153mg,78.5%收率)。

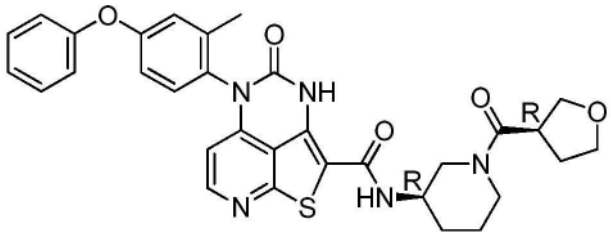
[2485] 步骤B:(R,E)-N-(1-(3-(1-氨基环丙基)-2-氰基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R,E)-(1-(2-氰基-3-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(153mg,0.21mmol)在MeOH(4mL)中的溶液中加入TFA(1mL),并在室温搅拌20min。将混合物浓缩至干燥,用DCM稀释,用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为棕色固体的标题化合物(68mg,51%收率)。MS(ESI):$C_{34}H_{31}N_7O_4S$的计算质量,633.7;m/z发现,634.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.36-8.18(m,1H),7.59-7.18(m,4H),7.18-6.85(m,5H),6.03-5.84(m,1H),4.66-4.39(m,1H),4.12-3.69(m,2H),3.07-2.67(m,2H),2.10-1.77(m,6H),1.77-1.48(m,3H),1.39-1.11(m,2H)。

[2486] 实施例197:N-((3R,5S)-5-羟基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2487] 

[2488] 使用实施例1的方法1、步骤A-H,在步骤G中使用(3R,5S)-3-氨基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体2)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,515.6;m/z发现,516.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.37-8.27(m,1H),7.47-7.35(m,2H),7.35-7.28(m,1H),7.23-7.12(m,1H),7.13-7.03(m,3H),7.02-6.94(m,1H),6.07(d,J=5.6Hz,1H),4.41-4.25(m,1H),4.12-4.00(m,1H),3.29-3.19(m,2H),3.14-3.02(m,1H),3.00-2.89(m,1H),2.26-2.15(m,1H),2.14-2.07(m,3H),1.90-1.80(m,1H)。

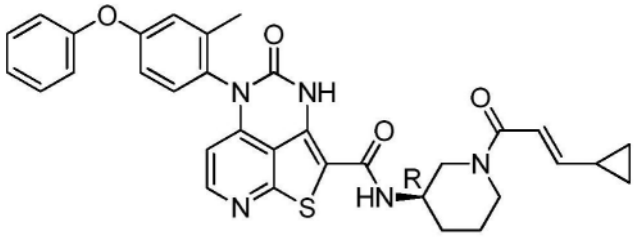
[2489] 实施例198:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((R)-四氢呋喃-3-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2490] 

[2491] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,90mg,0.18mmol)、(3R)-四氢呋喃-3-羧酸(88mg,0.76mmol)、HATU(168mg,0.44mmol)和三乙胺(45mg,0.45mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温反应2h。将反应物通过加入H_2O(10mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(52mg,48%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{31}N_5O_5S$的计算质量,597.7;m/z发现,598.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.35-8.27(m,1H),7.43-7.35(m,2H),7.32-7.28(m,1H),7.19-7.12(m,1H),7.12-7.00(m,3H),6.99-6.92(m,1H),6.11-6.00(m,1H),4.52-4.29(m,1H),4.21-3.79(m,6H),

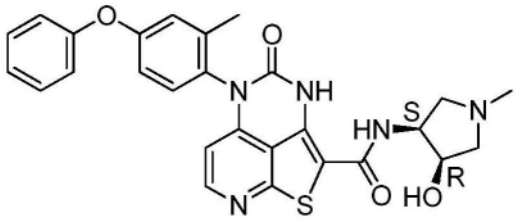
3.52-3.38(m,1H),3.22-3.00(m,1H),2.87-2.69(m,1H),2.39-2.14(m,1H),2.14-2.09(m,3H),2.09-1.97(m,2H),1.88-1.50(m,3H)。

[2492] 实施例199:(R,E)-N-(1-(3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2493] 

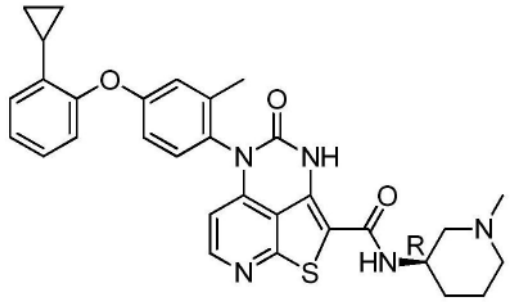
[2494] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,100mg,0.2mmol)和(E)-3-环丙基丙-2-烯酸(500mg,4.5mmol)在无水DMF(5mL)中的溶液中加入HATU(228mg,0.600mmol)和二异丙基乙胺(130mg,1.0mmol),并在室温搅拌过夜。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(41mg,34%收率)。MS(ESI):$C_{33}H_{31}N_5O_4S$的计算质量,593.7;m/z发现,594.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CDCl3):δ9.51-9.41(m,1H),8.34(d,J=5.4Hz,1H),7.42-7.35(m,2H),7.20-7.13(m,2H),7.12-7.06(m,2H),7.01-6.98(m,1H),6.97-6.92(m,1H),6.52-6.33(m,2H),6.00(d,J=5.4Hz,1H),4.16-4.06(m,1H),4.01-3.78(m,1H),3.63-3.27(m,2H),2.14-2.09(m,3H),2.05-1.92(m,1H),1.81-1.58(m,5H),0.96-0.82(m,2H),0.76-0.42(m,2H)。

[2495] 实施例200:N-((3S,4R)-4-羟基-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2496] 

[2497] 向N-((3S,4R)-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例241,100mg,0.2mmol)和甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(5mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(127mg,0.597mmol),并在室温搅拌过夜,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(53mg,50%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,515.6;m/z发现,516.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33-8.17(m,1H),7.43-7.33(m,2H),7.33-7.23(m,1H),7.18-7.09(m,1H),7.10-7.00(m,3H),7.00-6.90(m,1H),6.04-5.93(m,1H),4.57-4.37(m,2H),3.14-2.94(m,2H),2.87-2.69(m,2H),2.47(s,3H),2.09(s,3H)。

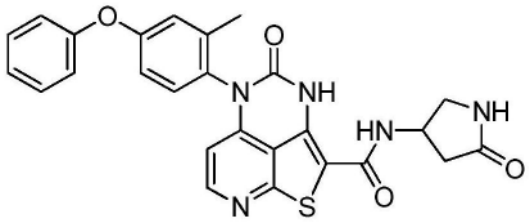
[2498] 实施例201:(R)-5-(4-(2-环丙基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2499] 

[2500] 步骤A:(R)-5-(4-(2-环丙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤A中使用2-环丙基苯酚替代苯酚,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

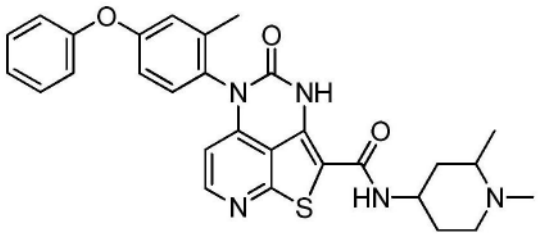
[2501] 步骤B:(R)-5-(4-(2-环丙基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-(2-环丙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(100mg,0.19mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入甲醛(30mg,1.0mmol,37重量%在H_2O中),并在室温搅拌10min以后,加入$NaBH(OAc)_3$(78mg,0.37mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后用2M的NaOH水溶液将pH调至pH>7,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(45mg,44%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{31}N_5O_3S$的计算质量,553.7;m/z发现,554.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.24(d,J=5.5,1H),7.29-7.20(m,1H),7.19-7.06(m,2H),7.02-6.89(m,3H),6.86-6.76(m,1H),5.89(d,J=5.5,1H),4.06-3.93(m,1H),2.91-2.76(m,1H),2.70-2.59(m,1H),2.23(s,3H),2.08-1.92(m,6H),1.82-1.66(m,2H),1.59-1.48(m,1H),1.43-1.32(m,1H),0.90-0.80(m,2H),0.67-0.57(m,2H)。

[2502] 实施例202:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2503] 

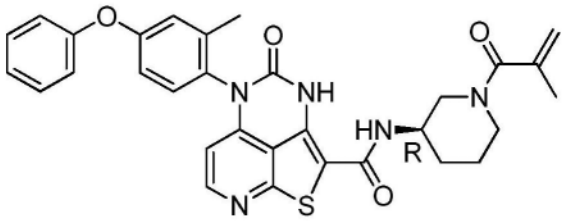
[2504] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,并在步骤G中使用4-氨基吡咯烷-2-酮替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{21}N_5O_4S$的计算质量,499.5;m/z发现,500.7$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6的混合物):δ8.25-8.16(m,1H),7.40-7.32(m,2H),7.27-7.18(m,1H),7.15-7.08(m,1H),7.07-7.01(m,2H),7.01-7.98(m,1H),6.92-6.88(m,1H),5.93-5.84(m,1H),4.67-4.52(m,1H),3.63-3.57(m,1H),3.25-3.19(m,1H),2.58-2.51(m,1H),2.36-2.29(m,1H),2.01(s,3H)。

[2505] 实施例203:N-(1,2-二甲基哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2506] 

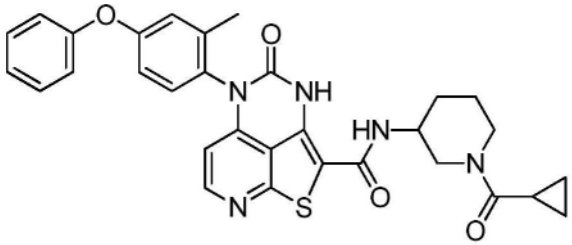
[2507] 向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例258,150mg,0.29mmol)和甲醛(0.6mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(30mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(186mg,0.878mmol),并在室温搅拌3h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(110mg,71%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,527.6;m/z发现,528.7$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.23(d,J=5.5Hz,1H),7.46-7.32(m,2H),7.27(d,J=8.5Hz,1H),7.19-7.10(m,1H),7.09-6.98(m,3H),6.97-6.85(m,1H),5.89(d,J=5.4Hz,1H),3.90-3.64(m,2H),2.98-2.75(m,1H),2.24(s,3H),2.20-2.11(m,1H),2.03(s,3H),1.89-1.72(m,2H),1.69-1.53(m,1H),1.43-1.28(m,1H),1.05(d,J=6.2Hz,3H)。

[2508] 实施例204:(R)-N-(1-甲基丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2509] 

[2510] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.28mmol)、2-甲基丙-2-烯酸(52mg,0.60mmol)、HATU(148mg,0.390mmol)和二异丙基乙胺(77mg,0.60mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物通过HPLC纯化,得到作为棕色固体的标题化合物(105mg,66.1%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,567.7;m/z发现,568.7$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.27-8.22(m,1H),7.38-7.31(m,2H),7.31-7.24(m,1H),7.14-7.07(m,1H),7.07-6.98(m,3H),6.94-6.87(m,1H),5.97-5.91(m,1H),5.17-4.93(m,2H),4.05-3.89(m,1H),3.86-3.74(m,2H),3.08-2.62(m,2H),2.05-1.99(m,3H),1.96-1.88(m,1H),1.84(s,3H),1.78-1.69(m,1H),1.67-1.58(m,1H),1.49-1.39(m,1H)。

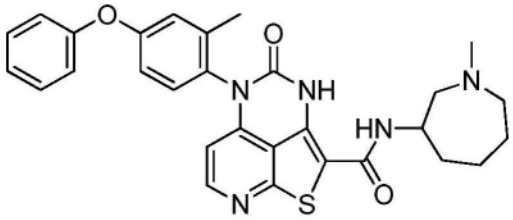
[2511] 实施例205:N-(1-(环丙烷羰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2512] 

[2513] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,并在步骤G中使用1-(环丙基羰基)-3-

哌啶胺HCl替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{31}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,567.7;m/z发现,568.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ 8.34(d,J=5.5Hz,1H),7.46-7.36(m,2H),7.30(d,J=8.5Hz,1H),7.21-7.13(m,1H),7.13-7.03(m,3H),6.98(dd,J=8.5,2.8Hz,1H),6.09(d,J=5.5Hz,1H),4.51(d,J=63.3Hz,1H),4.34(s,1H),4.20(d,J=13.6Hz,1H),3.97(d,J=38.8Hz,1H),3.30-3.15(m,1H),2.99-2.81(m,1H),2.13(s,3H),2.00(s,1H),1.95-1.08(m,3H),0.99-0.69(m,4H)。

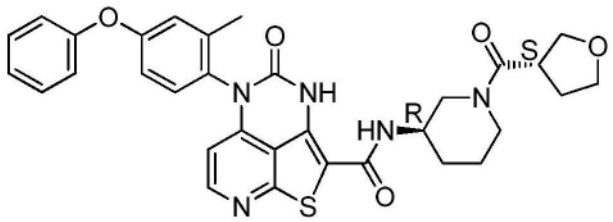
[2514] 实施例206:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基氮杂环庚-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2515] 

[2516] 步骤A:N-(氮杂环庚-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用3-氨基氮杂环庚-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2517] 步骤B:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基氮杂环庚-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向N-(氮杂环庚-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(100mg,0.2mmol)和甲醛(0.3mL,37重量%在H_2O中)在MeOH中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(124mg,0.585mmol),并在室温搅拌1h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(70mg,63%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,527.6;m/z发现,528.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.50(s,1H),8.31(d,J=5.6Hz,1H),7.42-7.36(m,2H),7.31-7.27(m,1H),7.19-7.12(m,1H),7.11-7.03(m,3H),6.97(dd,J=8.6,2.8Hz,1H),6.06(d,J=5.6Hz,1H),4.31-4.21(m,1H),3.43-3.30(m,2H),3.27-3.12(m,2H),2.84(s,3H),2.15-2.04(m,1H),2.08(s,3H),2.01-1.83(m,4H),1.74-1.62(m,1H)。

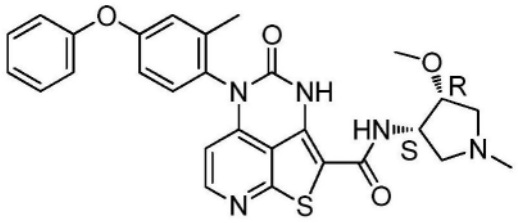
[2518] 实施例207:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((S)-四氢呋喃-3-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2519] 

[2520] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,120mg,0.24mmol)、(3S)-四氢呋喃-3-羧酸(100mg,0.86mmol)、HATU(150mg,0.40mmol)和三乙胺(80mg,0.79mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温反应2h。将反应物用H_2O(10mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为灰白色固体的标题化合物(57mg,40%

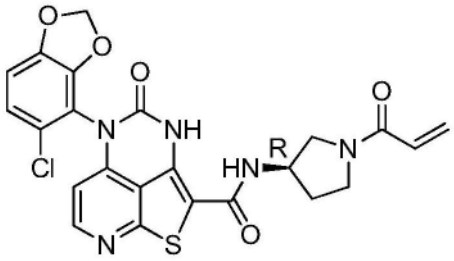
收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{31}N_5O_5S$的计算质量,597.7;m/z发现,598.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32-8.27(m,1H),7.42-7.29(m,3H),7.19-7.09(m,1H),7.09-7.00(m,3H),6.97-6.90(m,1H),6.04-5.98(m,1H),4.60-4.31(m,1H),4.26-4.08(m,1H),3.94-3.85(m,1H),3.85-3.66(m,4H),3.52-3.37(m,1H),3.15-2.92(m,1H),2.81-2.59(m,1H),2.15-1.97(m,6H),1.89-1.73(m,1H),1.73-1.41(m,2H)。

[2521] 实施例208:N-((3S,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2522] 

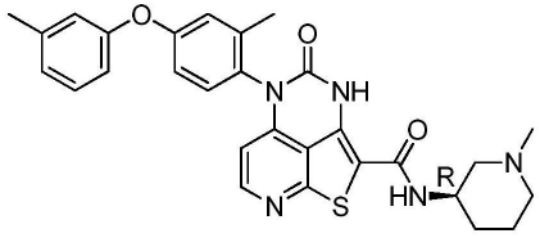
[2523] 向N-((3S,4R)-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例211,100mg,0.19mmol)和甲醛(0.4mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(5mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(123mg,0.582mmol),并在室温搅拌1h。将反应混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(54mg,52%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,529.6;m/z发现,530.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.23(d,J=5.4Hz,1H),7.41-7.28(m,2H),7.28-7.18(m,1H),7.14-7.06(m,1H),7.06-6.95(m,3H),6.94-6.85(m,1H),5.94(d,J=5.4Hz,1H),4.60-4.51(m,1H),3.96-3.86(m,1H),3.27(s,3H),2.92-2.78(m,2H),2.71-2.59(m,2H),2.32(s,3H),2.03(s,3H)。

[2524] 实施例209:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2525] 

[2526] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用5-氯-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-胺和2,4-二氯吡啶-3-甲腈替代2-甲基-4-苯氧基苯胺和2-氯-4-碘吡啶-3-甲腈,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}ClN_5O_5S$的计算质量,511.9;m/z发现,512.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.37(d,J=5.5Hz,1H),7.12(d,J=8.4Hz,1H),7.01(d,J=8.4Hz,1H),6.70-6.52(m,1H),6.32-6.23(m,2H),6.13-6.07(m,2H),5.82-5.67(m,1H),4.67-4.57(m,1H),4.01-3.51(m,4H),2.40-2.21(m,1H),2.19-2.03(m,1H)。

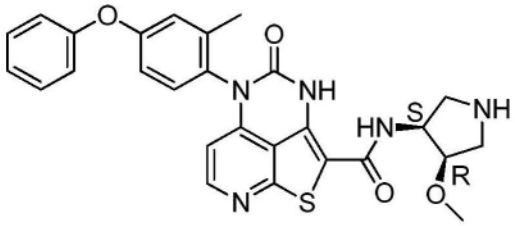
[2527] 实施例210:(R)-5-(2-甲基-4-(间甲苯基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2528] 

[2529] 步骤A:(R)-5-(2-甲基-4-(间甲苯基氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤A中使用间甲酚替代苯酚,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

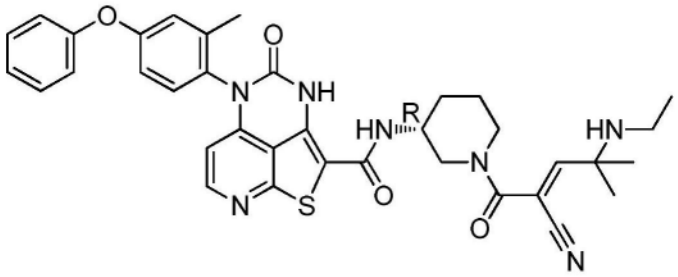
[2530] 步骤B:(R)-5-(2-甲基-4-(间甲苯基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(2-甲基-4-(间甲苯基氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(88mg,0.17mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(73mg,0.34mmol),并在室温搅拌4h。将混合物用DCM(50mL)、MeOH(5mL)和水(30mL)稀释。将有机层收集,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(62mg,65%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,527.6;m/z发现,528.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.26(d,J=5.3Hz,1H),8.05(br,1H),7.33-7.26(m,2H),7.05-7.01(m,1H),7.00-6.97(m,1H),6.95-6.90(m,2H),6.89-6.85(m,1H),5.88(d,J=5.4Hz,1H),3.95-3.87(m,1H),2.84-2.78(m,1H),2.70-2.61(m,1H),2.30(s,3H),2.18(s,3H),2.02(s,3H),1.93-1.83(m,2H),1.79-1.73(m,1H),1.69-1.63(m,1H),1.54-1.45(m,1H),1.35-1.27(m,1H)。

[2531] 实施例211:N-((3S,4R)-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2532] 

[2533] 使用实施例1中的步骤A-H,并在步骤G中使用(3S,4R)-3-氨基-4-甲氧基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(中间体11)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,515.6;m/z发现,516.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.29(d,J=5.5Hz,1H),7.43-7.30(m,2H),7.26(d,J=8.6Hz,1H),7.15-7.08(m,1H),7.07-6.99(m,3H),6.92(dd,J=8.6,2.8Hz,1H),6.00(d,J=5.5Hz,1H),4.67-4.60(m,1H),4.10-4.03(m,1H),3.53-3.45(m,2H),3.36(s,3H),3.35-3.27(m,2H),2.04(s,3H)。

[2534] 实施例212:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-(乙基氨基)-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

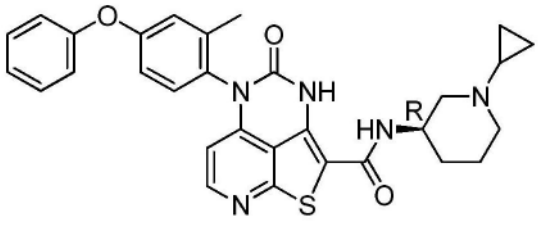
[2535] 

[2536] 步骤A:3-溴-3-甲基丁醛。在用冰水冷却的同时,向3-甲基丁醛(1.0g,12mmol)在Et_2O(10mL)中的溶液中缓慢地加入溴-1,4-二噁烷复合物(1.44g,5.81mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后加入10%$Na_2S_2O_4$水溶液。在室温搅拌30min以后,将混合物用Et_2O萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为黄色液体的标题化合物(1.1g,56%)

[2537] 步骤B:3-(乙基氨基)-3-甲基丁醛。在用冰水冷却的同时,向3-溴-3-甲基丁醛(650mg,3.94mmol)在Et_2O(10mL)中的溶液中加入乙胺(0.773mL,11.8mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩至干燥,并将残余物不经纯化用于下一步。

[2538] 步骤C:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-(乙基氨基)-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例874,98mg,0.17mmol)、3-(乙基氨基)-3-甲基丁醛(60mg,0.52mmol)和哌啶(0.0085mL,0.086mmol)在CH_3CN(5mL)中的溶液在60℃搅拌过夜,浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(20mg,17%收率)。MS(ESI):$C_{36}H_{37}N_7O_4S$的计算质量,663.8;m/z发现,664.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.12-8.03(m,1H),7.63-7.51(m,1H),7.42-7.35(m,2H),7.19-7.12(m,2H),7.11-7.07(m,2H),7.06-7.02(m,1H),6.98-6.93(m,1H),5.84-5.78(m,1H),4.05-3.95(m,1H),3.76-3.69(m,1H),3.64-3.56(m,2H),3.54-3.45(m,1H),3.24-3.17(m,1H),2.16-2.08(m,5H),2.08-1.97(m,2H),1.75-1.70(m,1H),1.58-1.45(m,6H),1.18-1.12(m,3H)。

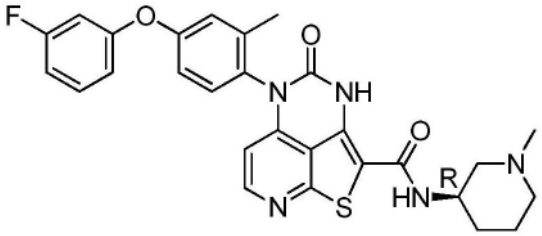
[2539] 实施例213:(R)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2540] 

[2541] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.30mmol)、(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷(209mg,1.20mmol)、$NaBH_3CN$(38mg,0.60mmol)和乙酸(2drops)在MeOH(10mL)中的溶液在55℃加热过夜。将产物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(76mg,41%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,539.6;m/z发现,540.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34-8.30(m,1H),8.21(s,1H),7.43-7.36(m,2H),7.31-7.26(m,1H),7.19-7.13(m,1H),7.11-7.03(m,3H),6.99-6.94(m,1H),6.09-6.06(m,1H),4.20-4.09(m,1H),4.34-

4.30(m,1H),3.16-3.06(m,1H),2.66-2.53(m,2H),2.22-2.12(m,1H),2.11(s,3H),1.98-1.80(m,2H),1.74-1.52(m,2H),0.71-0.59(m,4H)。

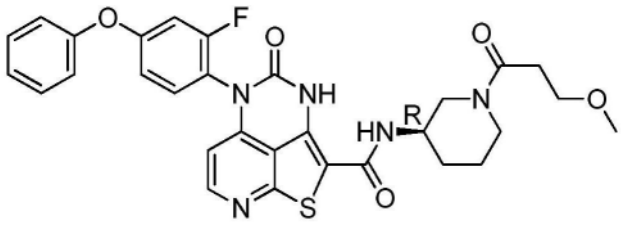
[2542] 实施例214:(R)-5-(4-(3-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2543] 

[2544] 步骤A:(R)-5-(4-(3-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤A中使用3-氟苯酚替代苯酚,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2545] 步骤B:(R)-5-(4-(3-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-(3-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(96mg,0.19mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(78mg,0.37mmol),并在室温搅拌4h。向混合物中加入DCM(50mL)、MeOH(5mL)和水(30mL),并将有机层收集,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(58mg,56%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{26}FN_5O_3S$的计算质量,531.6;m/z发现,532.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.24(d,J=5.2Hz,1H),8.11(br,1H),7.47-7.39(m,1H),7.38-7.28(m,1H),7.16-7.08(m,1H),7.05-6.95(m,3H),6.94-6.88(m,1H),5.90(d,J=5.1Hz,1H),3.95-3.87(m,1H),2.84-2.77(m,1H),2.69-2.60(m,1H),2.18(s,3H),2.03(s,3H),1.95-1.84(m,2H),1.80-1.71(m,1H),1.70-1.62(m,1H),1.53-1.43(m,1H),1.36-1.25(m,1H)。

[2546] 实施例215:(R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2547] 

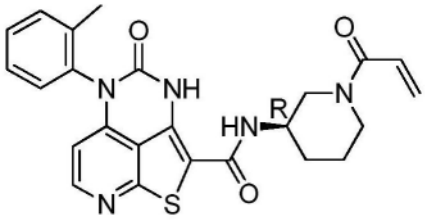
[2548] 步骤A:2-氟-1-硝基-4-苯氧基苯。向3-氟-4-硝基苯酚(2.0g,13mmol)、苯基硼酸(2.33g,19.1mmol)、$Cu(OAc)_2$(4.62g,25.5mmol)和三乙胺(6.44g,6.37mmol)在DCM(60mL)中的溶液中加入4A分子筛(粉末<50μm,2g)。将混合物在N_2下在室温搅拌过夜,然后过滤,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(2.7g,91%收率)。

[2549] 步骤B:(R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤B-H类似的方式,并在步骤B中使用2-氟-1-硝基-4-苯氧基苯替代2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题

化合物。

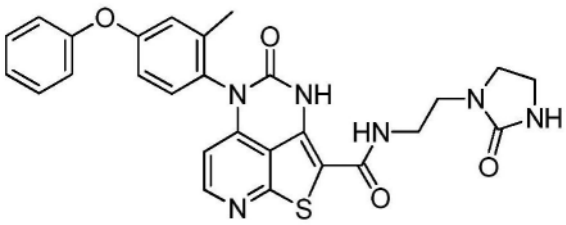
[2550] 步骤C:(R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(150mg,0.30mmol)、3-甲氧基丙酸(27mg,0.26mmol)、HATU(227mg,0.596mmol)和三乙胺(60mg,0.60mmol)在DMF(4mL)中的溶液在室温搅拌2h,然后通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(103mg,58.1%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{28}FN_5O_5S$的计算质量,589.6;m/z发现,590.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.39(s,1H),8.34(d,J=5.5Hz,1H),8.22-7.89(m,1H),7.65-7.51(m,1H),7.51-7.40(m,2H),7.30-7.22(m,1H),7.21-7.09(m,3H),6.99-6.89(m,1H),6.17(d,J=5.4Hz,1H),4.49-4.08(m,1H),3.97-3.62(m,2H),3.58-3.46(m,2H),3.22-3.15(m,3H),3.05-2.80(m,1H),2.68-2.49(m,3H),1.98-1.83(m,1H),1.81-1.51(m,2H),1.49-1.26(m,1H)。

[2551] 实施例216:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2552] 

[2553] 以与实施例1的方法1、步骤C-G类似的方式,并使用2-甲基苯胺替代步骤C的2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O_3S$的计算质量,461.5;m/z发现,462.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.29(d,J=5.5,1H),7.48-7.39(m,3H),7.35-7.30(m,1H),6.86-6.71(m,1H),6.25-6.14(m,1H),5.96(d,J=5.5,1H),5.76-5.67(m,1H),4.56-4.26(m,1H),4.21-3.90(m,2H),3.20-3.11(m,1H),2.65-2.82(m,1H),2.16(s,3H),2.09-2.01(m,1H),1.90-1.82(m,1H),1.80-1.22(m,1H),1.63-1.52(m,1H)。

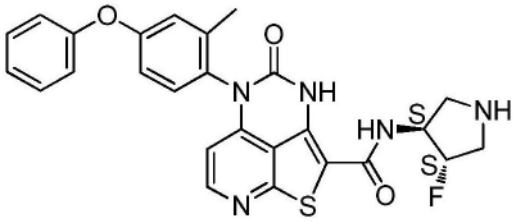
[2554] 实施例217:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2555] 

[2556] 使用在实施例1的方法1、步骤A-G中描述的类似条件,并在步骤G中使用1-(2-氨基乙基)咪唑烷-2-酮替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{24}N_6O_4S$的计算质量,528.6;m/z发现,528.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.55(s,1H),8.32(s,1H),7.44-7.35(m,2H),7.23-7.15(m,3H),7.14-7.07(m,2H),7.00(d,J=2.7Hz,1H),6.99-6.91(m,1H),5.97(d,J=5.2Hz,1H),4.94(s,1H),3.70-

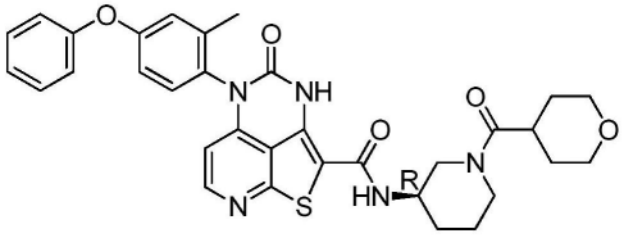
3.56(m,4H),3.56-3.40(m,4H),2.13(s,3H)。

[2557] 实施例218:N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2558] 

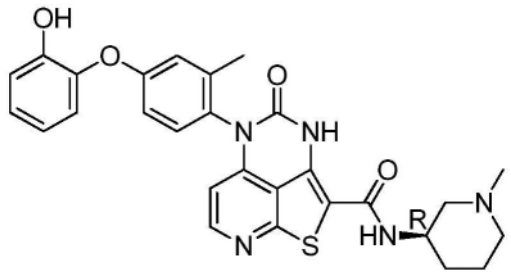
[2559] 使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件,并在步骤G中使用(3S,4S)-3-氨基-4-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{22}FN_5O_3S$的计算质量,503.5;m/z发现,504.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.26(d,J=5.5Hz,1H),7.46-7.35(m,2H),7.28(d,J=8.6Hz,1H),7.19-7.12(m,1H),7.12-.02(m,3H),7.00-6.92(m,1H),6.01(d,J=5.5Hz,1H),5.28-5.11(m,1H),4.56-4.46(m,1H),3.49-3.42(m,1H),3.41-3.34(m,1H),3.25-3.15(m,1H),3.06-2.99(m,1H),2.11(s,3H)。

[2560] 实施例219:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2561] 

[2562] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,90mg,0.18mmol)、四氢吡喃-4-羧酸(88mg,0.67mmol)、HATU(168mg,0.442mmol)和三乙胺(45mg,0.45mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温反应2h。将反应物通过加入H_2O(10mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为灰白色固体的标题化合物(57mg,53%收率)。MS(ESI):$C_{33}H_{33}N_5O_5S$的计算质量,611.7;m/z发现,612.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.35-8.31(m,1H),7.43-7.36(m,2H),7.35-7.27(m,1H),7.22-7.12(m,1H),7.11-7.02(m,3H),7.00-6.92(m,1H),6.10-6.05(m,1H),4.56-4.26(m,1H),4.21-3.81(m,4H),3.61-3.38(m,2H),3.20-2.93(m,2H),2.83-2.67(m,1H),2.14-2.08(m,3H),2.08-1.98(m,1H),1.91-1.82(m,1H),1.82-1.63(m,4H),1.63-1.48(m,2H)。

[2563] 实施例220:(R)-5-(4-(2-羟基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2564] 

[2565] 步骤A:3-氨基-4-((4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯氧基)-2-甲基苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯。将4-((4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯氧基)-2-甲基苯基)氨基)-2-氯烟腈(中间体25)(2.54g,5.45mmol)、2-硫烷基乙酸甲酯(1.157g,10.90mmol)和NaOMe(589mg,10.9mmol)在MeOH(15mL)中的溶液回流搅拌16小时。将混合物浓缩至干燥并在DCM和水之间分配。将有机层收集,浓缩至干燥,并不经进一步纯化地用于下一步(1.345g,46%收率)。

[2566] 步骤B:5-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酸甲酯。将4-((4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯氧基)-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(1.345g,2.511mmol)和CDI(1.221g,7.530mmol)在二噁烷(15mL)中的溶液回流搅拌3小时,浓缩至干燥,并通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到标题化合物(1.03g,73.0%收率)。

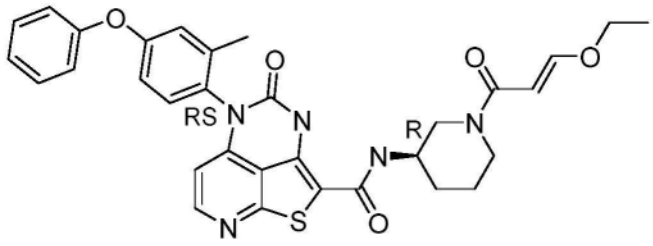
[2567] 步骤C:5-(4-(2-羟基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酸。将5-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酸甲酯(1.03g,1.83mmol)和LiOH·H_2O(385mg,9.18mmol)在THF/MeOH/水(10mL/4mL/4mL)中的溶液回流搅拌4小时,在真空下浓缩至一半体积,并使用AcOH将pH调至pH=6。将沉淀物通过过滤进行收集并在真空下干燥,得到标题化合物(702mg,88.0%收率),将其不经进一步纯化地用于下一步。

[2568] 步骤D:(R)-5-(4-(2-羟基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺。向5-(4-(2-羟基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酸(702mg,1.62mmol)和(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(649mg,3.24mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入HATU(1.232g,3.240mmol)和三乙胺(328mg,3.24mmol),并在室温搅拌4小时。将混合物浓缩至干燥,并将残余物溶解在MeOH(20mL)和浓HCl(2mL)中。将混合物浓缩至干燥并在DCM和10%NH_3水溶液之间分配,将有机层收集,浓缩至干燥,并不经进一步纯化地用于下一步(610mg,73%收率)。

[2569] 步骤E:(R)-5-(4-(2-羟基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-(2-羟基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺(316mg,0.613mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入甲醛(1mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(260mg,1.23mmol),并在室温搅拌4小时。向混合物中加入DCM(50mL)、MeOH(5mL)、水(30mL)和NH_4OH水溶液(2mL)。将有机层分离,浓缩至干燥,并通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(82mg,25%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,529.6;m/z发现,530.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.64(br,1H),8.36-8.24(m,1H),8.14-7.94(m,1H),7.30-7.22(m,1H),7.12-7.04(m,2H),7.03-6.97(m,1H),6.93-6.83(m,2H),

6.83-6.75(m,1H),5.94-5.82(m,1H),3.98-3.91(m,1H),2.87-2.81(m,1H),2.71-2.65(m,1H),2.22(s,3H),2.02(s,3H),1.97-1.88(m,2H),1.81-1.75(m,1H),1.73-1.66(m,1H),1.56-1.48(m,1H),1.39-1.30(m,1H)。

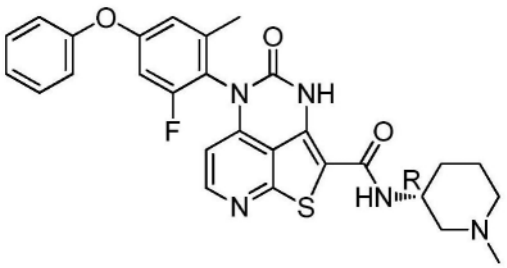
[2570] 实施例221:(R,E)-N-(1-(3-乙氧基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2571] 

[2572] 步骤A:(E)-3-乙氧基丙-2-烯酸。将(E)-3-乙氧基丙-2-烯酸乙酯(5.0g,0.035mmol)的溶液溶解在2M NaOH(40mL)溶液中并回流4小时。将混合物冷却至室温,用4M的HCl水溶液将pH调至pH 3,并用乙酸乙酯萃取。将有机相用活性炭和硫酸钠处理,过滤,并浓缩至干燥,得到作为黄褐色固体的标题化合物(1.8g,44%收率)。

[2573] 步骤B:(R,E)-N-(1-(3-乙氧基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(EZ)-3-乙氧基丙-2-烯酸(81mg,0.70mmol)和亚硫酰氯(1mL)的溶液回流2h并浓缩至干燥,得到(EZ)-3-乙氧基丙-2-烯酰氯粗产物。向(EZ)-3-乙氧基丙-2-烯酰氯在DCM(5mL)中的冷搅拌溶液中加入(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,300mg,0.60mmol)和三乙胺(182mg,1.80mmol)。将混合物温热,并在室温搅拌1h。加入水,并将溶液用DCM萃取。将有机层浓缩至干燥并将得到的残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(80mg,22%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{31}N_5O_5S$的计算质量,597.7;m/z发现,598.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.35-8.20(m,1H),7.60-7.42(m,1H),7.41-7.30(m,3H),7.19-7.10(m,1H),7.07-6.98(m,3H),6.98-6.90(m,1H),6.09-5.98(m,1H),5.88-5.76(m,1H),4.63-4.13(m,1H),4.09-3.72(m,4H),3.18-3.01(m,1H),3.00-2.66(m,1H),2.12-2.04(m,3H),2.03-1.95(m,1H),1.86-1.75(m,1H),1.74-1.62(m,1H),1.57-1.43(m,1H),1.33-1.21(m,3H)。

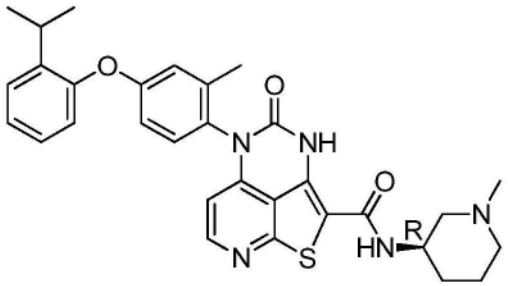
[2574] 实施例222:(R)-5-(2-氟-6-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2575] 

[2576] 使用在实施例1的方法1、步骤C-G中描述的类似条件,并在步骤C中使用2-氟-6-甲基-4-苯氧基苯胺(中间体9)替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-1-甲基哌啶-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{26}FN_5O_3S$的计算质量,531.6;m/z发现,532.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ

8.31(d,J＝5.6Hz,1H),7.48-7.40(m,2H),7.26-7.18(m,1H),7.16-7.08(m,2H),6.90-6.83(m,1H),6.81-6.72(m,1H),6.10(d,J＝5.5Hz,1H),4.26-4.11(m,1H),3.05-2.92(m,1H),2.83-2.69(m,1H),2.38-2.35(m,3H),2.30-2.18(m,2H),2.15(s,3H),1.97-1.78(m,2H),1.74-1.62(m,1H),1.59-1.44(m,1H)。

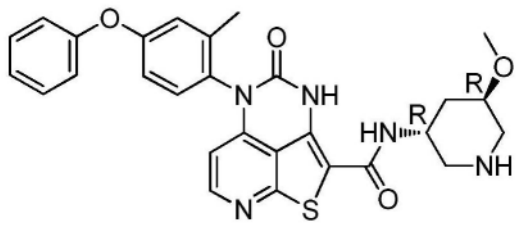
[2577] 实施例223:(R)-5-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2578] 

[2579] 步骤A:(R)-5-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件,并在步骤A中使用2-异丙基苯酚替代苯酚,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2580] 步骤B:(R)-5-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(100mg,0.19mmol)和甲醛(0.3mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(6mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(118mg,0.555mmol),并在室温搅拌1h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(63mg,54%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{33}N_5O_3S$的计算质量,555.7;m/z发现,556.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.49(s,1H),8.35-8.21(m,1H),7.46-7.34(m,1H),7.35-7.25(m,1H),7.24-7.14(m,2H),7.01-6.92(m,2H),6.91-6.82(m,1H),6.08-5.96(m,1H),4.35-4.22(m,1H),3.52-3.38(m,1H),3.28-3.17(m,2H),2.90-2.66(m,5H),2.14-2.06(m,3H),2.05-1.94(m,2H),1.90-1.78(m,1H),1.72-1.60(m,1H),1.22(d,J＝6.9Hz,6H)。

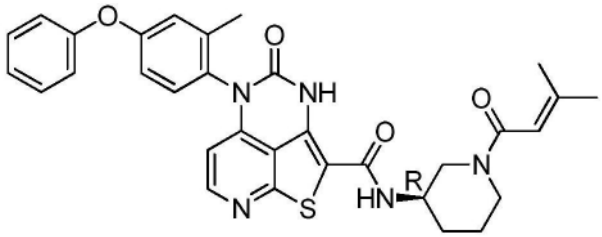
[2581] 实施例224:N-((3R,5R)-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2582] 

[2583] 使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件,并在步骤G中使用(3R,5R)-3-氨基-5-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体6)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,529.6;m/z发现,530.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.24(d,J＝5.6Hz,1H),7.45-7.35(m,2H),7.29-7.23(m,1H),7.19-7.12(m,1H),7.11-7.02(m,3H),7.01-6.93(m,1H),5.98(d,J＝5.6Hz,1H),4.41-

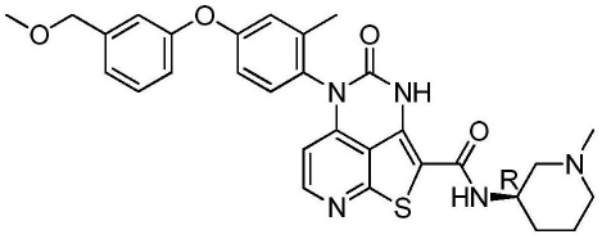
4.25(m,1H),3.62-3.54(m,1H),3.41-3.37(m,3H),3.22-3.13(m,1H),3.10-3.01(m,1H),2.80-2.72(m,1H),2.70-2.59(m,1H),2.28-2.15(m,1H),2.11(s,3H),1.87-1.75(m,1H)。

[2584] 实施例225:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2585] 

[2586] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.30mmol)和3-甲基丁-2-烯酸(60mg,0.60mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入HATU(228mg,0.600mmol)和三乙胺(61mg,0.60mmol),并在室温搅拌4小时。将混合物通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(117mg,66.0%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{31}N_5O_4S$的计算质量,581.7;m/z发现,582.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.22(s,1H),8.30(d,J=5.2Hz,1H),8.11-8.00(m,1H),7.47-7.38(m,2H),7.38-7.32(m,1H),7.20-7.14(m,1H),7.13-7.02(m,3H),6.99-6.92(m,1H),5.94(d,J=5.1Hz,1H),5.90-5.81(m,1H),4.44-4.10(m,1H),3.90-3.69(m,2H),3.05-2.85(m,1H),2.69-2.52(m,1H),2.03(s,3H),1.95-1.86(m,1H),1.79-1.72(m,6H),172-1.51(m,2H),1.42-1.30(m,1H)。

[2587] 实施例226:(R)-5-(4-(3-(甲氧基甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

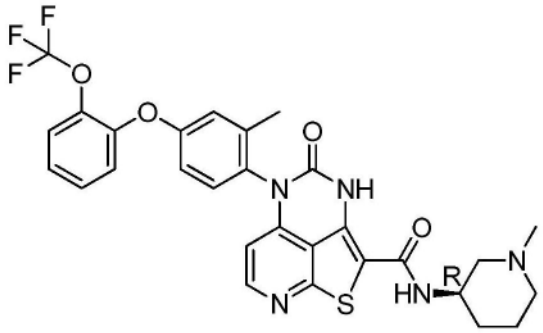
[2588] 

[2589] 步骤A:4-[3-(甲氧基甲基)苯氧基]-2-甲基苯胺。向1-溴-3-(甲氧基甲基)苯(2.6g,13mmol)和4-氨基-3-甲基苯酚(1.6g,13mmol)在CH_3CN(50mL)中的溶液中加入K_2CO_3(7.10g,51.5mmol)、(1R,2R)-N^1,N^2-二甲基环己烷-1,2-二胺(369mg,2.59mmol)和CuI(247mg,1.30mmol),并给它充入N_2,并在80℃搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干燥,用EtOAc/H_2O萃取,将有机层收集并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黑色固体的标题化合物(500mg,16%收率)。

[2590] 步骤B:(R)-5-(4-(3-(甲氧基甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤C-G中描述的类似条件,并在步骤C中使用4-[3-(甲氧基甲基)苯氧基]-2-甲基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-1-甲基哌啶-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{31}N_5O_4S$的计算质量,557.7;m/z发现,558.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.71-9.44(m,1H),8.33(d,J=

5.4Hz,1H),8.25-8.04(m,1H),7.40-7.30(m,1H),7.23-7.11(m,2H),7.09(s,1H),7.04-6.97(m,2H),6.97-6.90(m,1H),5.95(d,J＝5.4Hz,1H),4.79-4.61(m,1H),4.46(s,2H),3.59-3.47(m,1H),3.40(s,3H),3.73-3.41(m,2H),2.83(s,3H),2.76-2.61(m,1H),2.60-2.28(m,1H),2.18-1.99(m,4H),2.00-1.83(m,1H),1.83-1.62(m,1H)。

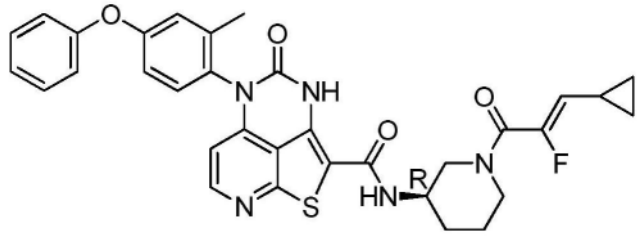
[2591] 实施例227:(R)-5-(2-甲基-4-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2592] 

[2593] 步骤A:(R)-5-(2-甲基-4-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件,并在步骤A中使用2-(三氟甲氧基)苯酚替代苯酚,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2594] 步骤B:(R)-5-(2-甲基-4-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(2-甲基-4-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(107mg,0.183mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(78mg,0.37mmol),并在室温搅拌4小时。向混合物中加入DCM(50mL)、MeOH(5mL)和水(30mL)。将有机层收集,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(66mg,60%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{26}F_3N_5O_4S$的计算质量,597.6;m/z发现,598.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.26(d,J＝5.5Hz,1H),8.12-7.99(m,1H),7.58-7.50(m,1H),7.46-7.40(m,1H),7.37-7.32(m,1H),7.32-7.27(m,1H),7.26-7.22(m,1H),7.11-7.07(m,1H),6.98-6.93(m,1H),5.88(d,J＝5.5Hz,1H),3.95-3.88(m,1H),2.87-2.87(m,1H),2.72-2.61(m,1H),2.20(s,3H),2.04(s,3H),1.96-1.84(m,2H),1.79-1.72(m,1H),1.70-1.63(m,1H),1.54-1.44(m,1H),1.37-1.27(m,1H)。

[2595] 实施例228:(R,Z)-N-(1-(3-环丙基-2-氟丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2596] 

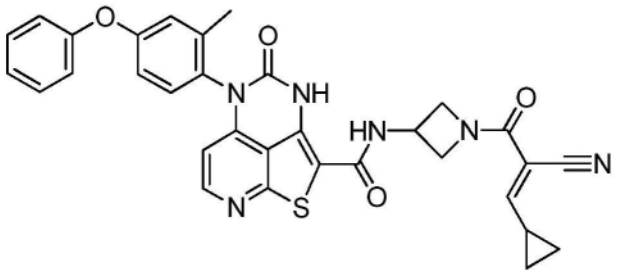
[2597] 步骤A:2-二乙氧基磷酰基-2-氟乙酸乙酯。将2-溴2-氟乙酸乙酯(5.0g,27mmol)和

亚磷酸三乙酯(13mL)的溶液在130℃加热23h。将得到的混合物在减压下(1.4毫巴,75-110℃)蒸馏,得到作为微黄色油的标题化合物(6g,92%)。

[2598] 步骤B:(Z)-3-环丙基-2-氟丙-2-烯酸。将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(2.0g,8.3mmol)在THF(5mL)中的溶液在冰浴中冷却至0℃。加入NaH(198mg,8.26mmol)并搅拌30min,然后将环丙烷甲醛(0.579g,8.26mmol)缓慢地加入反应混合物,并将反应混合物温热至室温保持2h。将反应物通过加入DCM和水进行后处理。将有机层分离,并用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,并浓缩至干燥。将残余物溶解在二噁烷(5mL)中,并加入水(5mL)和NaOH(1.321g,33.03mmol)并搅拌10min,然后将它用2M的HCl水溶液酸化至pH～2,并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,并浓缩至干燥,得到标题化合物(0.72g,67%收率)。

[2599] 步骤C:(R,Z)-N-(1-(3-环丙基-2-氟丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.28mmol)、(Z)-3-环丙基-2-氟丙-2-烯酸(73mg,0.56mmol)、HATU(213mg,0.560mmol)和三乙胺(142mg,1.40mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌2h。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(50mg,29%收率)。MS(ESI):$C_{33}H_{30}FN_5O_4S$的计算质量,611.7;m/z发现,612.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.21(s,1H),8.33(d,J＝5.5Hz,1H),8.07(s,1H),7.49-7.40(m,2H),7.39-7.33(m,1H),7.24-7.15(m,1H),7.15-7.05(m,3H),7.02-6.93(m,1H),5.97(d,J＝5.5Hz,1H),5.16(dd,J＝21.0,10.5Hz,1H),4.35-4.05(m,1H),3.96-3.71(m,2H),2.05(s,3H),2.02-1.90(m,2H),1.87-1.76(m,1H),1.74-1.62(m,1H),1.52-1.41(m,2H),1.31-1.23(m,1H),0.87-0.72(m,2H),0.50-0.31(m,2H)。

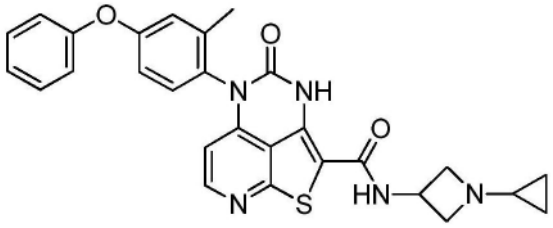
[2600] 实施例229:(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2601] 

[2602] 向DMF的溶液(2mL)中加入N-(氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例252,100mg,0.21mmol)、(E)-2-氰基-3-环丙基丙-2-烯酸(中间体17)(58mg,0.42mmol)、HATU(121mg,0.318mmol)和二异丙基乙胺(0.072mL,0.42mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(63mg,50%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,590.7;m/z发现,591.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.28(d,J＝5.5Hz,1H),7.41-7.34(m,2H),7.32-7.26(m,1H),7.17-7.10(m,1H),7.09-7.00(m,3H),6.94-6.91(m,1H),6.91-6.86(m,1H),5.95(d,J＝5.5Hz,1H),4.75-4.65(m,2H),4.47-4.37(m,1H),4.32-4.23(m,1H),4.06-3.97(m,1H),2.03(s,3H),1.96-1.86(m,1H),1.21-1.18(m,2H),0.96-0.89

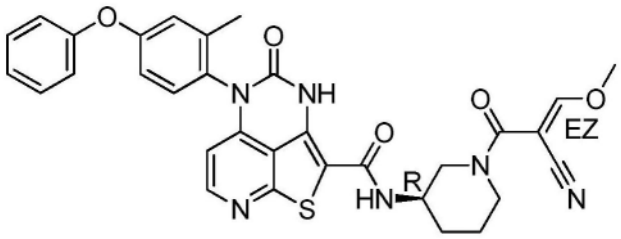
(m,2H)。

[2603] 实施例230:N-(1-环丙基氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2604] 

[2605] 向N-(氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例252,150mg,0.30mmol)和(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷(0.5mL)在MeOH(10mL)中的溶液中加入乙酸(1mL),随后加入氰基硼氢化钠(93mg,1.5mmol)。将得到的混合物加热至回流保持3h,用6M的NaOH水溶液使反应物呈碱性达到pH 14,然后浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(61mg,40%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,511.6;m/z发现,512.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.45-8.25(m,1H),7.51-7.38(m,2H),7.37-7.28(m,1H),7.27-7.17(m,1H),7.16-7.07(m,3H),7.05-6.95(m,1H),6.18-6.06(m,1H),4.70-4.52(m,1H),3.89-3.69(m,2H),3.45-3.37(m,2H),2.16(s,3H),2.12-2.05(m,1H),0.57-0.48(m,2H),0.46-0.37(m,2H)。

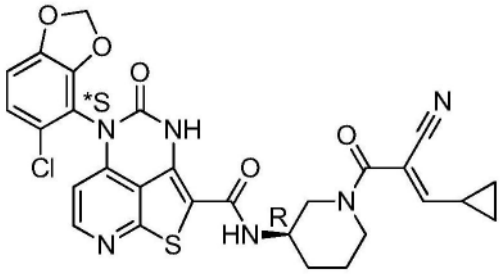
[2606] 实施例231:(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-3-甲氧基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2607] 

[2608] 步骤A:(EZ)-2-氰基-3-甲氧基丙-2-烯酸。将2-氰基乙酸(800mg,9.4mmol)在三甲氧基甲烷(10mL)和乙酸酐(2mL)中的溶液在N_2下回流加热过夜,然后将它浓缩至干燥。将残余物溶解在THF/H_2O(10mL/10mL)中,并加入LiOH和H_2O(790mg,18.8mmol),并在室温搅拌2h。将反应物用EtOAc萃取并浓缩至干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(500mg,42%收率)。

[2609] 步骤B:(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-3-甲氧基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,200mg,0.40mmol)、(EZ)-2-氰基-3-甲氧基丙-2-烯酸(102mg,0.800mmol)、三乙胺(81mg,0.80mmol)和HATU(304mg,0.800mmol)在DMF(4mL)中的溶液在室温搅拌1h。加入水,并将沉淀物通过过滤进行收集。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(40mg,17%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{28}N_6O_5S$的计算质量,608.7;m/z发现,609.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.38-8.26(m,1H),7.94-7.81(m,1H),7.44-7.35(m,2H),7.35-7.28(m,1H),7.20-7.13(m,1H),7.12-7.02(m,3H),7.01-6.93(m,1H),6.12-6.00(m,1H),4.20-4.06(m,1H),3.99-3.80(m,1H),3.70(s,3H),3.48-3.30(m,3H),2.16-2.05(m,4H),2.01-1.91(m,1H),1.83-1.68(m,2H)。

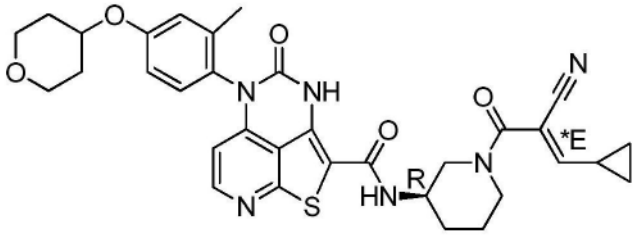
[2610] 实施例232:(R,E)-5-(*S)-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2611] 

[2612] 步骤A:(R)-5-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤C-H中描述的类似条件,并在步骤C中使用5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)和使用步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}ClN_5O_4S$的计算质量,471.92;m/z发现,472.0$[M+H]^+$。

[2613] 步骤B:(R,E)-5-(*S)-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(110mg,0.23mmol)、(E)-2-氰基-3-环丙基丙-2-烯酸(中间体17)(32mg,0.23mmol)、三乙胺(94mg,0.93mmol)和HATU(177mg,0.466mmol)在DMF(4mL)中的溶液在室温搅拌3h,然后浓缩至干燥,并通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为白色固体的标题化合物(27mg,19%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{23}N_6O_5S$的计算质量,591.04;m/z发现,591.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.55-8.31(m,1H),7.17(d,J=7.9Hz,1H),7.07(d,J=7.9Hz,1H),6.68-6.46(m,1H),6.30-6.20(m,1H),6.20-6.07(m,2H),4.18-4.03(m,2H),4.03-3.96(m,1H),3.26-3.07(m,2H),2.11-1.97(m,2H),1.93-1.75(m,2H),1.69-1.58(m,1H),1.27-1.15(m,2H),0.97-0.83(m,2H)。

[2614] 实施例233:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

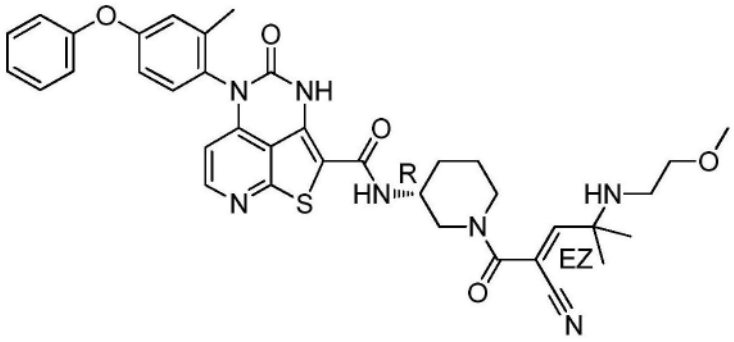
[2615] 

[2616] 步骤A:(R)-5-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.使用在实施例1的方法1、步骤D-H中描述的类似条件,并在步骤D中使用2-氯-4-(2-甲基-4-四氢吡喃-4-基氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈(中间体31)替代2-氯-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈,并在步骤G中

使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2617] 步骤B:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(100mg,0.197mmol)、(E)-2-氰基-3-环丙基丙-2-烯酸(中间体17)(54mg,0.39mmol)、HATU(97mg,0.26mmol)和DIPEA(68μL,0.39mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌2h,然后通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(77mg,62%收率)。MS(ESI):$C_{33}H_{34}N_6O_5S$的计算质量,626.7;m/z发现,627.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.36-8.27(m,1H),7.26-7.18(m,1H),7.06-7.00(m,1H),7.01-6.94(m,1H),6.58-6.49(m,1H),6.07-6.00(m,1H),4.69-4.59(m,1H),4.27-4.10(m,1H),4.04-3.89(m,4H),3.66-3.56(m,2H),3.23-3.03(m,1H),2.13(s,3H),2.10-1.95(m,5H),1.93-1.84(m,1H),1.82-1.69(m,3H),1.68-1.56(m,1H),1.25-1.16(m,2H),1.03-0.90(m,1H),0.90-0.76(m,1H)。

[2618] 实施例234:(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3 H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2619] 

[2620] 步骤A:2-(2-甲氧基乙基氨基)-2-甲基丙烷-1-醇.向圆底烧瓶中加入2-氨基-2-甲基丙烷-1-醇(1.0g,11mmol)、1-溴-2-甲氧基-乙烷(1.6g,11mmol)、NaI(168mg,1.12mmol)、K_2CO_3(3.10g,22.4mmol)和CH_3CN(20mL),并将混合物回流6h。在减压下除去溶剂,并将残余物不经纯化地用于下一步(1.22g,75%收率)。

[2621] 步骤B:N-(2-羟基-1,1-二甲基乙基)-N-(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁酯.向圆底烧瓶中加入2-(2-甲氧基乙基氨基)-2-甲基丙烷-1-醇(1.22g,8.29mmol)、二碳酸二叔丁酯(2.17g,9.94mmol)、Na_2CO_3(1.318g,12.43mmol)、THF(20mL)和水(20mL),并在室温搅拌5h。将混合物用EtOAc萃取,用1M的HCl水溶液、饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为黄色液体的标题化合物(462mg,23%收率)。

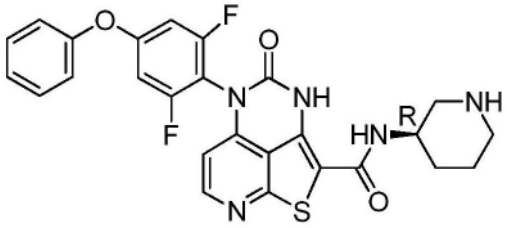
[2622] 步骤C:N-(1,1-二甲基-2-氧代-乙基)-N-(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁酯。将DMSO(219mg,2.80mmol)在DCM(10mL)中的溶液冷却至-78℃,并逐滴加入草酰氯(284mg,2.24mmol),并将混合物在-78℃搅拌30min,然后逐滴加入溶解在DCM(10mL)中的N-(2-羟基-1,1-二甲基乙基)-N-(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁酯(462mg,1.87mmol),并将混合物在-78℃搅拌另外30min。将反应物在-78℃用三乙胺淬灭并在-78℃搅拌30min。将混合物温热至室温并用DCM稀释,用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥,

得到作为无色液体的标题化合物(401mg,87%收率)。

[2623] 步骤D:(R,EZ)-(4-氰基-2-甲基-5-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-5-氧代戊-3-烯-2-基)(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁酯。将N-(1,1-二甲基-2-氧代-乙基)-N-(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.815mmol)、(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例874,231mg,0.407mmol)、哌啶(0.3mL)、AcOH(0.1mL)、二噁烷(10mL)和4A分子筛(1g)的溶液在N_2下在100℃搅拌1h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(29mg,9%收率)。

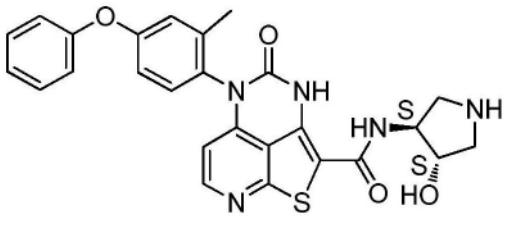
[2624] 步骤E:(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3 H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.向圆底烧瓶中加入(R,EZ)-(4-氰基-2-甲基-5-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-5-氧代戊-3-烯-2-基)(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁酯(29mg,0.036mmol)、浓HCl(2mL)和MeOH(2mL),并在N_2下在室温搅拌1h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(11mg,41%收率)。MS(ESI):$C_{37}H_{39}N_7O_5S$的计算质量,693.8;m/z发现,694.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.35-8.29(m,1H),7.93-7.63(m,1H),7.44-7.38(m,2H),7.31-7.24(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.12-7.04(m,3H),7.01-6.95(m,1H),6.11-6.04(m,1H),4.60-3.95(m,3H),3.89-3.75(m,2H),3.70-3.56(m,2H),3.41-3.25(m,4H),3.25-3.05(m,1H),2.24-2.06(m,4H),2.06-1.83(m,2H),1.78-1.65(m,1H),1.65-1.49(m,6H)。

[2625] 实施例235:(R)-5-(2,6-二氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2626] 

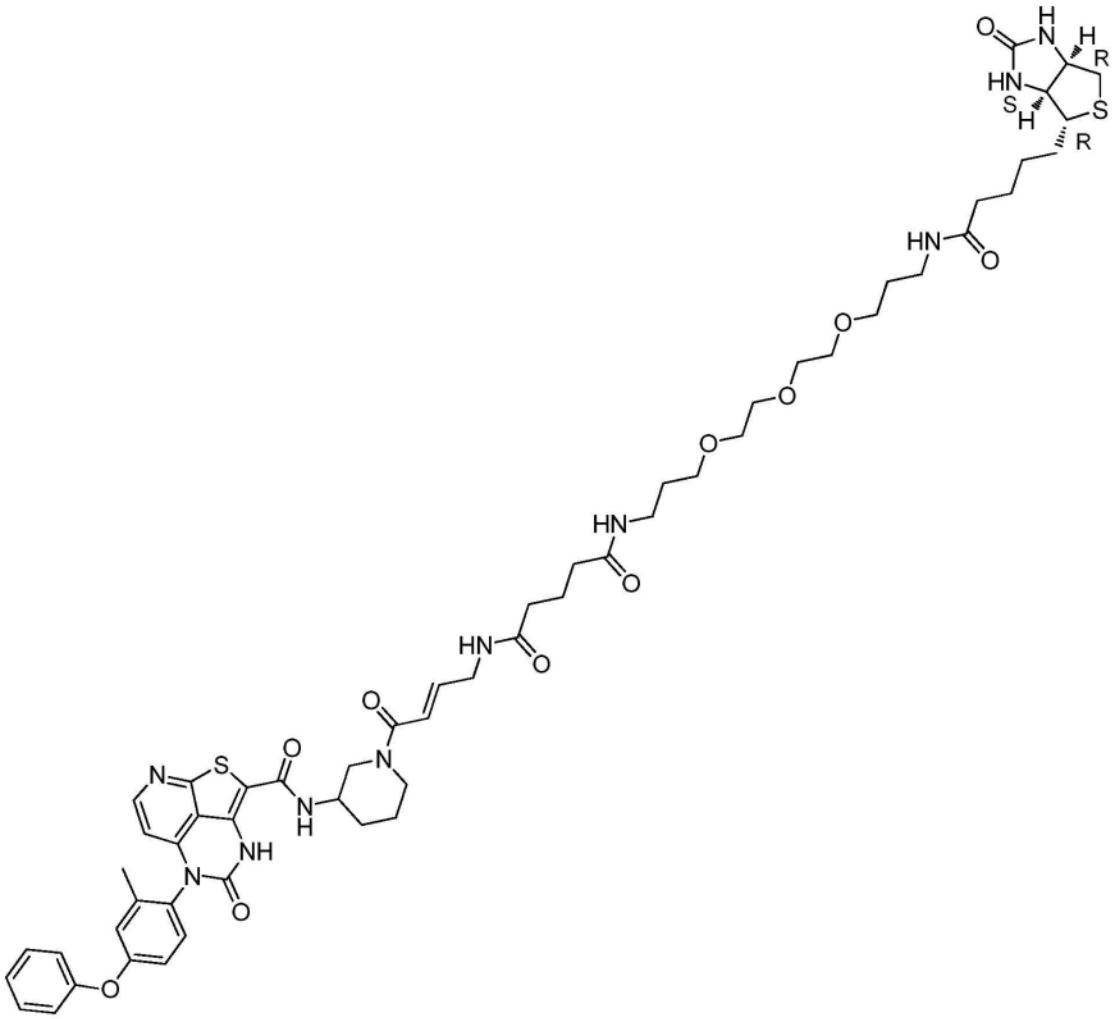
[2627] 使用在实施例175的步骤A-G中描述的条件,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{21}F_2N_5O_3S$的计算质量,521.5;m/z发现,522.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=5.56Hz,1H),8.16(d,J=5.56Hz,1H),7.45-7.55(m,2H),7.27-7.34(m,1H),7.24(d,J=7.58Hz,2H),6.95(d,J=8.08Hz,2H),6.00(d,J=5.05Hz,1H),4.03-4.16(m,1H),3.32-3.39(m,1H),3.12-3.20(m,1H),2.78-2.94(m,2H),1.85-2.02(m,2H),1.54-1.78(m,2H)。

[2628] 实施例236:N-((3S,4S)-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2629] 

[2630] 使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件，并在步骤G中使用(3S,4S)-3-氨基-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{23}N_5O_4S$的计算质量，501.6；m/z发现，502.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.32(d,J＝5.6Hz,1H),7.46-7.33(m,2H),7.31-7.23(m,1H),7.19-7.13(m,1H),7.11-7.03(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.06(d,J＝5.5Hz,1H),4.54-4.45(m,1H),4.40-4.30(m,1H),3.79-3.68(m,1H),3.60-3.51(m,1H),3.51-3.41(m,1H),3.27-3.23(m,1H),2.11(s,3H)。

[2631] 实施例237：N^1-((E)-4-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)-N5-(15-氧代-19-((3aS,4R,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十九烷基)戊二酰胺。

[2632] 

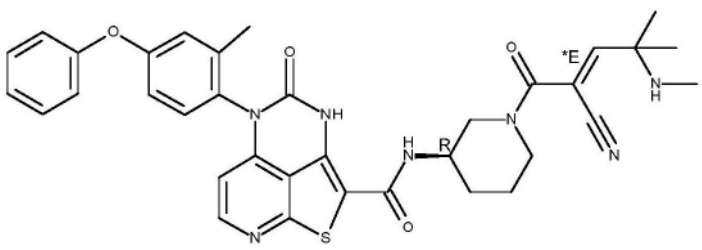
[2633] 步骤A：N-(3-(2-(2-(3-氨基丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙基)-5-((3aS,4R,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰胺。将(15-氧代-19-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十九烷基)氨基甲酸叔丁酯(5.80g,10.6mmol)在5M的HCl水溶液/MeOH(30mL)中的溶液在真空下在50℃浓缩，得到作为黄色油的目标化合物(5.2g,100％收率)。MS(ESI)：$C_{20}H_{38}N_4O_5S$的计算质量，446.61；m/z发现，447.3$[M+H]^+$。

[2634] 步骤B:5,21-二氧代-25-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-10,13,16-三氧杂-6,20-二氮杂二十五烷-1-酸甲酯。将5-甲氧基-5-氧代-戊酸(1.57g,10.8mmol)、HATU(4.91g,12.9mmol)和三乙胺(4.35g,43.1mmol)在无水DMF(50mL)中的溶液在室温搅拌10分钟,然后加入N-(3-(2-(2-(3-氨基丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙基)-5-((3aS,4R,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰胺(5.20g,10.8mmol),并将混合物搅拌16h。将粗制混合物浓缩至干燥,并通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到标题化合物(3.3g,53%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{46}N_4O_8S$的计算质量,574.73;m/z发现,575.3$[M+H]^+$。

[2635] 步骤C:5,21-二氧代-25-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-10,13,16-三氧杂-6,20-二氮杂二十五烷-1-酸。在室温向5,21-二氧代-25-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-10,13,16-三氧杂-6,20-二氮杂二十五烷-1-酸甲酯(3.3g,5.7mmol)和$CaCl_2$(9.6g,86mmol)在i-PrOH/H_2O(7:3,108mL)中的溶液中加入0.5M NaOH(14mL)。5h以后,将反应混合物用5M的HCl水溶液中和,并用DCM(3×100mL)萃取,经无水Na_2SO_4干燥,浓缩至干燥,并通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为无色粘稠泡沫的标题化合物(2.0g,42%收率)。MS(ESI):$C_{25}H_{44}N_4O_8S$的计算质量,560.70;m/z发现,561.3$[M+H]^+$。

[2636] 步骤D:N^1-((E)-4-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)-N5-(15-氧代-19-((3aS,4R,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十九烷基)戊二酰胺。将5,21-二氧代-25-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-10,13,16-三氧杂-6,20-二氮杂二十五烷-1-酸(193mg,3.44mmol)、HATU(261mg,0.687mmol)和三乙胺(70mg,0.69mmol)在无水DMF(10mL)中的溶液在室温搅拌10分钟,然后加入(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例27,200mg,0.34mmol),并将混合物搅拌2h。将粗制混合物浓缩至干燥并通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(153mg,40%收率)。MS(ESI):$C_{56}H_{72}N_{10}O_{11}S_2$的计算质量,1125.4;m/z发现,1125.5$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD3OD):δ8.40-8.20(m,1H),7.47-7.25(m,3H),7.23-6.88(m,5H),6.78-6.63(m,1H),6.62-6.47(m,1H),6.06(s,1H),4.55-4.42(m,1H),4.35-4.06(m,2H),4.03-3.85(m,3H),3.70-3.41(m,12H),3.27-3.10(m,6H),3.05-2.84(m,2H),2.75-2.60(m,1H),2.34-2.00(m,10H),1.95-1.81(m,3H),1.80-1.51(m,10H),1.46-1.25(m,3H)。

[2637] 实施例238:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲基-4-(甲基氨基)戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2638] 

[2639] 步骤A:2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-甲基丙酸。在室温向2-氨基-2-甲基丙酸(4.0g,39mmol)、NaOH(1.55g,38.8mmol)、水(50mL)和THF(20mL)的溶液中逐份加入$(Boc)_2O$(10.16g,46.55mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩至干燥,并用EtOAc萃取。将水层的pH用1M的HCl水溶液调至3-4,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并浓缩至干燥,得到作为白色固体的标题化合物(3.21g,40.7%收率)。

[2640] 步骤B:2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-甲基丙酸甲酯.向圆底烧瓶中加入2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-甲基丙酸(2.0g,9.8mmol)、浓H_2SO_4(0.1mL)和MeOH(20mL),并在60℃搅拌5h。将混合物浓缩至干燥,将残余物用EtOAc稀释,用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为白色固体的标题化合物1.78g,83.3%收率)。

[2641] 步骤C:2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]-2-甲基丙酸甲酯。在0℃向2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-甲基丙酸甲酯(0.89g,4.10mmol)在DMF(12mL)中的溶液中逐份加入NaH(353mg,14.7mmol)。将混合物在该温度搅拌5min,然后在0℃逐滴加入碘代甲烷(2.089g,14.72mmol)。将得到的混合物在室温搅拌过夜,然后用H_2O淬灭,并用EtOAc萃取。将有机相合并,并用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为无色油的标题化合物(0.72g,76%收率)。

[2642] 步骤D:N-(2-羟基-1,1-二甲基乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯。在N_2下在0℃向$LiAlH_4$(0.118g,3.11mmol)在THF(15mL)中的混悬液中加入2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]-2-甲基丙酸甲酯(0.72g,3.1mmol)。将混合物在该温度搅拌4h,然后将它在0℃用冰/水淬灭,用EtOAc萃取,将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并浓缩至干燥,得到作为黄色液体的标题化合物(0.33g,51%收率)。

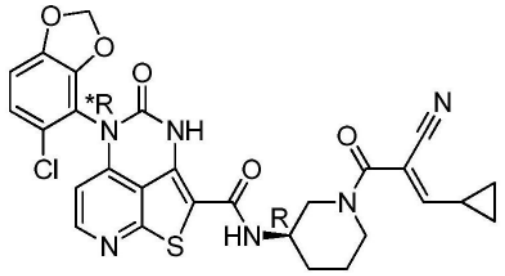
[2643] 步骤E:甲基(2-甲基-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将DMSO(0.19g,2.4mmol)和DCM(10mL)的溶液冷却至-78℃,并逐滴加入草酰氯(0.247g,1.95mmol),并将混合物在-78℃搅拌30min。接着,逐滴加入N-(2-羟基-1,1-二甲基乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(0.33g,1.6mmol)在DCM(5mL)中的溶液,并将混合物在-78℃搅拌另外30min。将反应物通过在-78℃加入三乙胺(0.328g,3.25mmol)淬灭,并在-78℃搅拌30min。将混合物温热至室温并用DCM稀释,用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为无色液体的标题化合物(0.27g,81%收率)。

[2644] 步骤F:(R,E)-(4-氰基-2-甲基-5-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-5-氧代戊-3-烯-2-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯.向圆底烧瓶中加入(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺(实施例874,0.253g,0.447mmol)、甲基(2-甲基-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.27g,1.3mmol)、哌啶(0.3mL)、AcOH(0.1mL)、二噁烷(10mL)和4A分子筛(1g),并在N_2下在100℃搅拌1h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(79mg,24%收率)。

[2645] 步骤G:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲基-4-(甲基氨基)戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺。向(R,E)-(4-氰基-2-甲基-5-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-5-氧代戊-3-烯-2-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

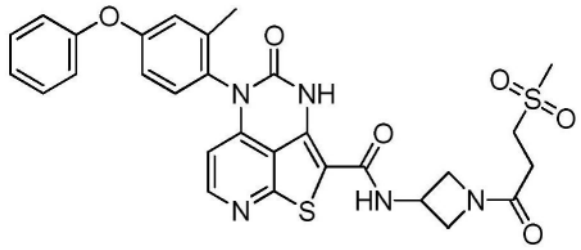
(79.0mg,0.105mmol)在MeOH(3mL)中的溶液中加入浓HCl(3mL),并在室温搅拌30min。将混合物浓缩至干燥,用DCM稀释,用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(44mg,65%收率)。MS(ESI):$C_{35}H_{35}N_7O_4S$的计算质量,649.8;m/z发现,650.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.35-8.30(m,1H),7.92-7.61(m,1H),7.42-7.35(m,2H),7.32-7.25(m,1H),7.20-7.12(m,1H),7.11-7.02(m,3H),6.99-6.94(m,1H),6.09-6.04(m,1H),4.40-3.90(m,3H),3.25-2.87(m,5H),2.14-2.04(m,4H),1.96-1.80(m,2H),1.80-1.58(m,1H),1.58-1.47(m,6H)

[2646] 实施例239:(R,E)-5-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2647] 

[2648] 使用与实施例232相同的合成制备标题化合物,但是使用步骤F以后的手性拆分方法A来分离*R。MS(ESI):$C_{28}H_{23}ClN_6O_5S$的计算质量,591.0;m/z发现,591.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD的混合物):δ8.52-8.34(m,1H),7.18(d,J=8.6Hz,1H),7.08(d,J=8.6Hz,1H),6.65-6.49(m,1H),6.30-6.20(m,1H),6.20-6.08(m,2H),4.15-4.03(m,2H),4.02-3.94(m,1H),3.26-3.10(m,2H),2.12-1.98(m,2H),1.94-1.72(m,2H),1.68-1.58(m,1H),1.28-1.15(m,2H),0.98-0.85(m,2H)。

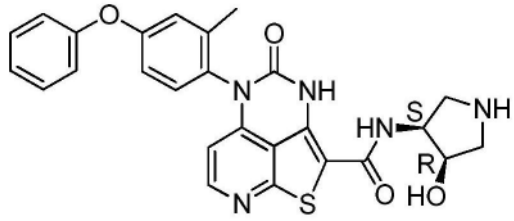
[2649] 实施例240:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)丙酰基)氮杂环丁-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2650] 

[2651] 将N-(氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例252,100mg,0.21mmol)、3-甲基磺酰基丙酸(36mg,0.23mmol)、HATU(161mg,0.424mmol)和三乙胺(43mg,0.42mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌2h,然后通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(65mg,51%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{27}N_5O_6S_2$的计算质量,605.7;m/z发现,606.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.78(d,J=6.6Hz,1H),8.31(d,J=5.5Hz,1H),7.47-7.40(m,2H),7.35(d,J=8.6Hz,1H),7.23-7.16(m,1H),7.16-7.05(m,3H),6.99-6.92(m,1H),5.95(d,J=5.5Hz,1H),4.77-4.62(m,1H),4.52-4.40(m,1H),4.23-4.10(m,2H),4.01-3.85(m,1H),2.99(s,3H),2.60-2.51(m,2H),2.05(s,3H)。

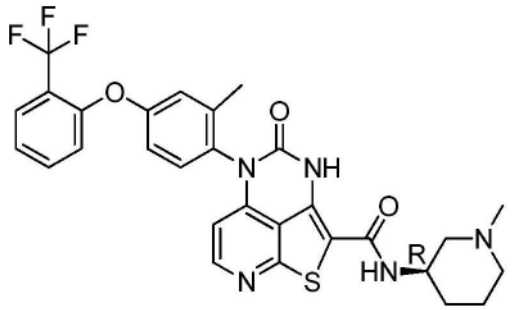
[2652] 实施例241:N-((3S,4R)-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧

代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2653] 

[2654] 使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件，并在步骤G中使用(3S,4R)-3-氨基-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(中间体24)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{23}N_5O_4S$的计算质量，501.6；m/z发现，502.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.28(d,J＝5.6Hz,1H)，7.46-7.33(m,2H)，7.33-7.23(m,1H)，7.21-7.12(m,1H)，7.12-7.01(m,3H)，6.99-6.93(m,1H)，6.03(d,J＝5.4Hz,1H)，4.61-4.56(m,1H)，4.49-4.45(m,1H)，3.59-3.54(m,1H)，3.45-3.39(m,1H)，3.37-3.33(m,1H)，3.24-3.12(m,1H)，2.10(s,3H)。

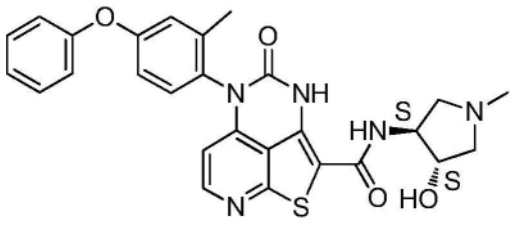
[2655] 实施例242：(R)-5-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2656] 

[2657] 步骤A：(R)-5-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件，并在步骤A中使用2-(三氟甲基)苯酚替代苯酚，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{24}F_3N_5O_3S$的计算质量，567.58；m/z发现，568.0$[M+H]^+$。

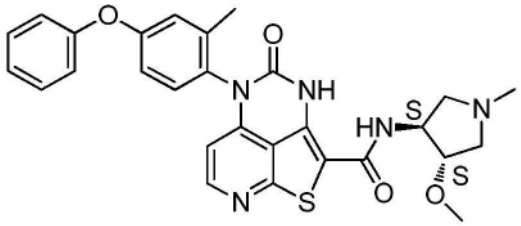
[2658] 步骤B：(R)-5-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(505mg,0.890mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入甲醛(1mL,37重量％在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(377mg,1.78mmol)，并在室温搅拌4小时。向混合物中加入DCM(50mL)、MeOH(5mL)、水(30mL)和NH_4OH水溶液(2mL)。将有机层收集，浓缩至干燥，并通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(77mg,13％收率)。MS(ESI)：$C_{29}H_{26}F_3N_5O_3S$的计算质量，581.6；m/z发现，582.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)：δ8.29(d,J＝5.5Hz,1H)，8.12-8.02(m,1H)，7.82-7.77(m,1H)，7.73-7.66(m,1H)，7.41-7.33(m,2H)，7.21-7.18(d,J＝8.3Hz,1H)，7.17-7.15(m,1H)，7.05-7.00(m,1H)，5.94(d,J＝5.5Hz,1H)，4.01-3.94(m,1H)，2.94-2.85(m,1H)，2.77-2.68(m,1H)，2.27(s,3H)，2.07(s,3H)，2.06-1.94(m,2H)，1.82-1.75(m,1H)，1.74-1.67(m,1H)，1.60-1.49(m,1H)，1.42-1.33(m,1H)。

[2659] 实施例243:N-((3S,4S)-4-羟基-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2660] 

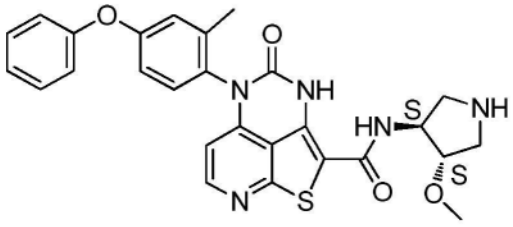
[2661] 向N-((3S,4S)-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例236,100mg,0.2mmol)和甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(5mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(127mg,0.597mmol),并在室温搅拌1h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(68mg,66%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,515.6;m/z发现,516.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.26(dd,J=5.6Hz,1.0,1H),7.44-7.33(m,2H),7.31-7.25(m,1H),7.19-7.11(m,1H),7.11-7.02(m,3H),7.00-6.91(m,1H),6.01(d,J=5.6Hz,1H),4.35-4.25(m,2H),3.15-3.03(m,2H),2.74-2.65(m,1H),2.64-2.57(m,1H),2.45(s,3H),2.10(s,3H)。

[2662] 实施例244:N-((3S,4S)-4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2663] 

[2664] 向N-((3S,4S)-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例245,100mg,0.19mmol)和甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(5mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(123mg,0.582mmol),并在室温搅拌1h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(63mg,60%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,529.6;m/z发现,530.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.30(d,J=5.4Hz,1H),7.48-7.35(m,2H),7.35-7.28(m,1H),7.23-7.13(m,1H),7.13-7.02(m,3H),7.03-6.93(m,1H),6.05(d,J=5.4Hz,1H),4.53-4.39(m,1H),4.01-3.87(m,1H),3.41(s,3H),3.18-2.97(m,2H),2.78-2.57(m,2H),2.44(s,3H),2.19-2.07(m,3H)。

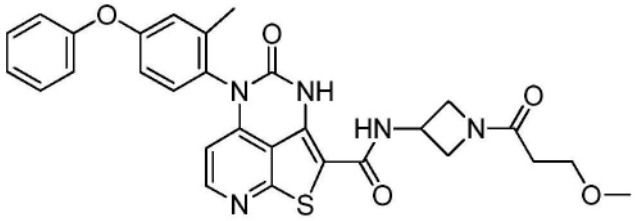
[2665] 实施例245:N-((3S,4S)-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2666] 

[2667] 使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件,并在步骤G中使用(3S,4S)-3-氨基-4-甲氧基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中

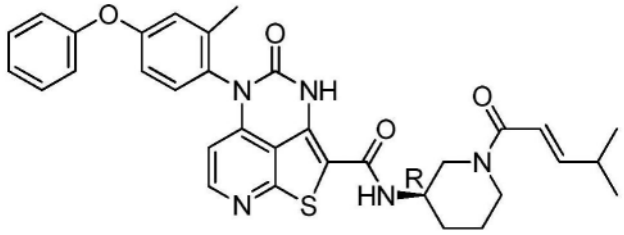
间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{25}N_5O_4S$的计算质量，515.6；m/z发现，516.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.17(d，J＝5.6Hz，1H)，7.39-7.32(m，2H)，7.25-7.19(m，1H)，7.16-7.09(m，1H)，7.08-7.00(m，3H)，6.98-6.90(m，1H)，5.91(d，J＝5.6Hz，1H)，4.53-4.46(m，1H)，4.04-3.96(m，1H)，3.49-3.44(m，1H)，3.43(s，3H)，3.41-3.37(m，1H)，3.22-3.12(m，2H)，2.07(s，3H)。

[2668] 实施例246：N-(1-(3-甲氧基丙酰基)氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2669] 

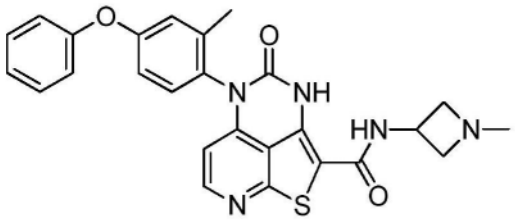
[2670] 向N-(1-丙烯酰基氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例109，95mg，0.18mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入$NaOCH_3$(49mg，0.91mmol)，并在60℃搅拌2h，浓缩至干燥，并将残余物通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(33mg，32％收率)。MS(ESI)：$C_{29}H_{27}N_5O_5S$的计算质量，557.6；m/z发现，558.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.32(d，J＝5.5，1H)，7.44-7.35(m，2H)，7.32-7.26(m，1H)，7.22-7.13(m，1H)，7.11-7.03(m，3H)，7.00-6.94(m，1H)，6.06(d，J＝5.5，1H)，4.79-4.74(m，1H)，4.60-4.52(m，1H)，4.36-4.29(m，1H)，4.29-4.19(m，1H)，4.08-3.98(m，1H)，3.64(t，J＝6.0，2H)，3.33(s，3H)，2.40(t，J＝6.1，2H)，2.12(s，3H)。

[2671] 实施例247：(R，E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2672] 

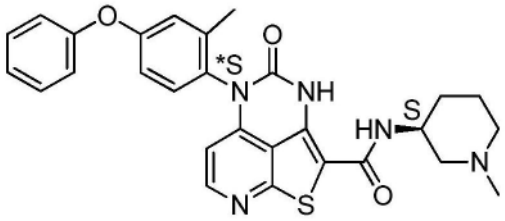
[2673] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869，100mg，0.2mmol)和(E)-4-甲基戊-2-烯酸(500mg，4.4mmol)在无水DMF(5mL)中的溶液中加入HATU(228mg，0.600mmol)和二异丙基乙胺(130mg，1.0mmol)，并在室温搅拌过夜。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(16mg，13％收率)。MS(ESI)：$C_{33}H_{33}N_5O_4S$的计算质量，595.7；m/z发现，596.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CDCl3)：δ9.61-9.34(m，1H)，8.34(d，J＝5.3Hz，1H)，7.43-7.34(m，2H)，7.20-7.13(m，2H)，7.12-7.05(m，2H)，7.00(s，1H)，6.96-6.93(m，1H)，6.26-6.15(m，1H)，6.04-5.94(m，1H)，4.17-4.04(m，1H)，3.96-3.79(m，1H)，3.69-3.55(m，1H)，2.56-2.35(m，1H)，2.10(s，3H)，2.08-1.83(m，2H)，1.81-1.59(m，5H)，1.161-0.96(m，6H)。

[2674] 实施例248：5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基氮杂环丁-3-基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2675] 

[2676] 向N-(氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例252,100mg,0.2mmol)和甲醛(33mg,1.1mmol,37重量%在H_2O中)在DCM(5mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(135mg,0.637mmol),并在室温搅拌过夜。用2M NaOH将pH调至pH>7,然后浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(41mg,39%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{23}N_5O_3S$的计算质量,485.6;m/z发现,486.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD的混合物):δ8.22(d,J=4.9,1H),7.44-7.32(m,2H),7.30-7.21(m,1H),7.19-7.10(m,1H),7.10-6.98(m,3H),6.97-6.84(m,1H),5.89(d,J=5.4,1H),4.57-4.41(m,1H),3.79-3.69(m,2H),3.37-3.25(m,2H),2.41(s,3H),2.03(s,3H)。

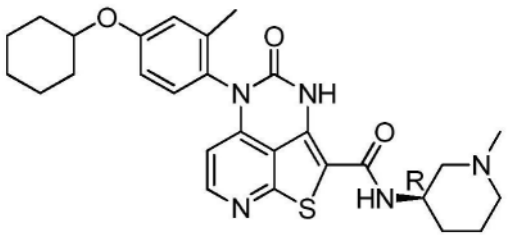
[2677] 实施例249:(S)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2678] 

[2679] 步骤A:(S)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(3S)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2680] 步骤B:(S)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。在Ar下向烘干的含有搅拌棒的微波瓶中加入(S)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(103.2mg,0.168mmol)、氰基硼氢化钠(25.5mg,0.407mmol)和MeOH(4mL),并在冰浴中冷却至0℃。接着,经由注射器穿过隔膜帽加入甲醛水溶液(0.014mL,37重量%在H_2O中)。使反应物缓慢地温热至室温并在室温搅拌另外30min。将粗制反应混合物过滤并通过HPLC纯化,得到标题化合物(16.2mg,18.8%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,514.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.28(d,J=5.6Hz,1H),7.45-7.33(m,2H),7.29(d,J=8.5Hz,1H),7.21-6.89(m,5H),6.03(d,J=5.5Hz,1H),4.24-4.05(m,1H),3.03-2.85(m,1H),2.79-2.59(m,1H),2.34(s,3H),2.28-2.04(m,5H),1.98-1.39(m,4H)。

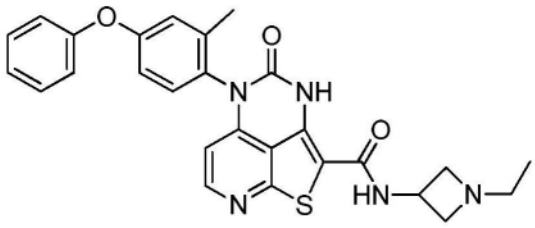
[2681] 实施例250:(R)-5-(4-(环己氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2682] 

[2683] 步骤A:2-氯-4-[4-(环己氧基)-2-甲基苯胺基]吡啶-3-甲腈。向2-氯-4-(4-羟基-2-甲基苯胺基)吡啶-3-甲腈(中间体14)(1.0g,3.9mmol)、环己烷醇(1.16g,11.5mmol)和PPh_3(1.5g,5.7mmol)在THF(20mL)中的冷溶液(0℃)中加入DIAD(1.17g,5.79mmol),并在室温搅拌过夜。将混合物浓缩至干燥并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(400mg,30%收率)。MS(ESI):$C_{19}H_{20}ClN_3O$的计算质量,341.84;m/z发现,342.0$[M+H]^+$。

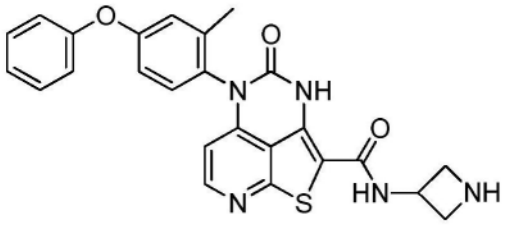
[2684] 步骤B:(R)-5-(4-(环己氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤D-G类似的方式,并使用2-氯-4-[4-(环己氧基)-2-甲基苯胺基]吡啶-3-甲腈替代步骤D的2-氯-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈,并在步骤G中使用(3R)-1-甲基哌啶-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{33}N_5O_3S$的计算质量,519.7;m/z发现,520.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.48(s,1H),8.37-8.32(m,1H),7.26-7.19(m,1H),7.06-7.00(m,1H),6.99-6.94(m,1H),6.11-6.05(m,1H),4.52-4.37(m,1H),4.37-4.25(m,1H),3.49-3.40(m,1H),3.28-3.20(m,1H),2.86-2.73(m,5H),2.14(s,3H),2.08-2.00(m,4H),1.89-1.81(m,3H),1.72-1.50(m,5H),1.46-1.37(m,2H)。

[2685] 实施例251:N-(1-乙基氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2686] 

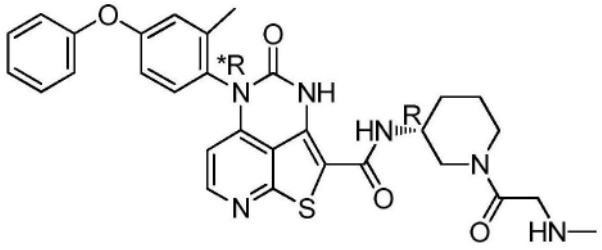
[2687] 向N-(氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例252,100mg,0.20mmol)和乙醛(0.5mL)在MeOH(10mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(209mg,0.985mmol),并在室温搅拌1h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(50mg,51%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,499.6;m/z发现,500.4$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.67(s,1H),8.27(d,J=4.9Hz,1H),7.49-7.38(m,2H),7.36-7.27(m,1H),7.23-7.15(m,1H),7.15-7.03(m,3H),7.00-6.90(m,1H),5.90(d,J=5.3Hz,1H),4.52-4.38(m,1H),3.68-3.60(m,2H),3.11-3.20(m,2H),2.61-2.50(m,2H),2.05(s,3H),0.95-0.83(m,3H)。

[2688] 实施例252:N-(氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2689] 

[2690] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式，并在步骤G中使用3-氨基氮杂环丁-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{25}H_{21}N_5O_3S$的计算质量，471.5；m/z发现，472.4$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)：δ 8.95(s,1H)，8.86(d,J＝6.5Hz,1H)，8.36(d,J＝5.5Hz,1H)，7.52-7.34(m,3H)，7.24-7.15(m,1H)，7.15-7.08(m,3H)，7.04-6.95(m,1H)，6.01(d,J＝5.4Hz,1H)，4.88-4.66(m,1H)，4.21-4.02(m,4H)，2.06(s,3H)。

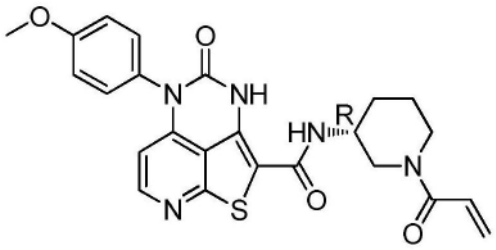
[2691] 实施例253：(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2692] 

[2693] 步骤A：(R)-甲基(2-(3-(5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯。将(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例300，104mg，0.194mmol)、2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]乙酸(中间体21)(44mg，0.23mmol)、HATU(96mg，0.25mmol)和三乙胺(0.108mL，0.776mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌过夜，然后通过快速柱色谱法纯化，得到作为白色固体的标题化合物(100mg，77％)。

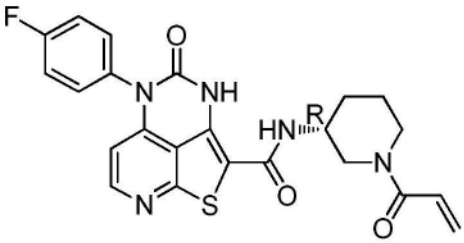
[2694] 步骤B：(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-甲基(2-(3-(5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(100mg，0.15mmol)在HCl/MeOH(2M,3mL)中的溶液在室温搅拌4h并浓缩至干燥。用饱和$NaHCO_3$将pH调至pH>7并通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(60mg，70％收率)。MS(ESI)：$C_{30}H_{30}N_6O_4S$的计算质量，570.7；m/z发现，571.3$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CD3OD)：δ8.09-7.96(m,1H)，7.41-7.34(m,2H)，7.20-7.11(m,2H)，7.10-7.05(m,2H)，7.04-7.00(m,1H)，6.98-6.92(m,1H)，5.84-5.71(m,1H)，4.24-3.90(m,2H)，3.86-3.77(m,1H)，3.66-3.55(m,1H)，3.53-3.42(m,2H)，3.27-3.20(m,1H)，2.40-2.30(m,3H)，2.14-2.03(m,4H)，1.95-1.76(m,2H)，1.66-1.53(m,1H)。

[2695] 实施例254：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2696] 

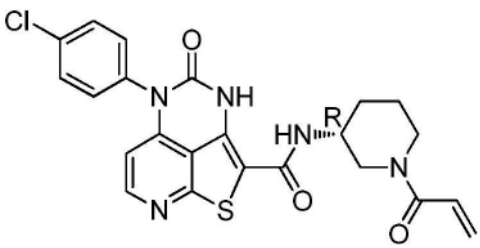
[2697] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式，并在步骤C中使用4-甲氧基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{24}H_{23}N_5O_4S$的计算质量，477.5；m/z发现，477.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.15(d,J＝16.5Hz,1H)，8.33(d,J＝5.5Hz,1H)，8.13-8.02(m,1H)，7.38(d,J＝8.9Hz,2H)，7.14(d,J＝9.0Hz,2H)，6.90-6.72(m,1H)，6.12(d,J＝16.7Hz,1H)，6.02(d,J＝5.5Hz,1H)，5.70(d,J＝11.0Hz,1H)，4.50-4.21(m,1H)，4.09-3.99(m,1H)，3.85(s,3H)，3.79(s,1H)，3.17-2.94(m,1H)，2.82-2.60(m,1H)，1.96-1.94(m,1H)，1.81-1.78(m,1H)，1.74-1.59(m,1H)，1.44(brs,1H)。

[2698] 实施例255：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2699] 

[2700] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式，并在步骤C中使用4-氟苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{23}H_{20}FN_5O_3S$的计算质量，465.5；m/z发现，466.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.27(s,1H)，8.33(d,J＝5.5Hz,1H)，8.16-8.07(m,1H)，7.56-7.53(m,2H)，7.47-7.43(m,2H)，6.90-6.70(m,1H)，6.11(d,J＝17.0Hz,1H)，6.03(d,J＝5.5Hz,1H)，5.69(d,J＝12.2Hz,1H)，4.53-4.16(m,1H)，4.12-3.95(m,1H)，3.79(brs,1H)，3.17-2.94(m,1H)，2.83-2.65(m,1H)，1.97-1.94(m,1H)，1.81-1.78(m,1H)，1.74-1.59(m,1H)，1.44(brs,1H)。

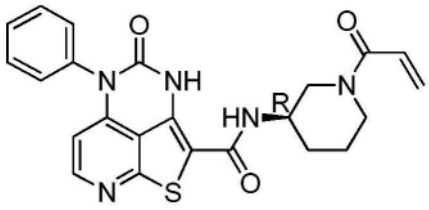
[2701] 实施例256：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2702] 

[2703] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式，并在步骤C中使用4-氯苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{23}H_{20}ClN_5O_3S$的计算质量，

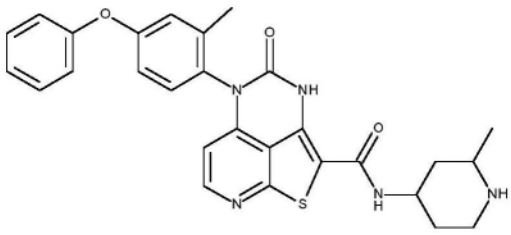
482.0;m/z发现,482.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.27(s,1H),8.31(d,J=5.5Hz,1H),8.15(s,1H),7.68(d,J=8.7Hz,2H),7.51(d,J=8.5Hz,2H),6.89-6.71(m,1H),6.11(d,J=16.6Hz,1H),6.04(d,J=5.4Hz,1H),5.69(dd,J=10.5,2.2Hz,1H),4.52-4.12(m,1H),4.09-3.95(m,1H),3.79(s,1H),3.16-2.97(m,1H),2.85-2.63(m,1H),2.00-1.90(m,1H),1.81-1.77(m,1H),1.72-1.62(m,1H),1.43(s,1H)。

[2704] 实施例257:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-苯基-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2705] 

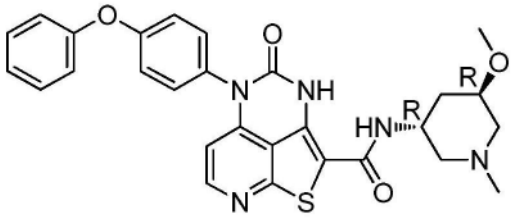
[2706] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}N_5O_3S$的计算质量,447.5;m/z发现,448.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.30-8.23(m,1H),7.65-7.50(m,3H),7.49-7.38(m,2H),6.85-6.69(m,1H),6.26-6.13(m,1H),6.11-6.02(m,1H),5.79-5.64(m,1H),4.61-4.23(m,1H),4.21-3.86(m,2H),3.20-3.09(m,1H),2.95-2.80(m,1H),2.10-1.97(m,1H),1.91-1.80(m,1H),1.77-1.66(m,1H),1.62-1.47(m,1H)。

[2707] 实施例258:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2708] 

[2709] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用4-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,514.7[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.30(d,J=5.5Hz,1H),7.46-7.34(m,2H),7.30(d,J=8.6Hz,1H),7.18-7.10(m,1H),7.09-6.97(m,3H),6.96-6.86(m,1H),5.97(d,J=5.5Hz,1H),4.09-3.99(m,1H),3.37-3.17(m,2H),3.06-2.85(m,1H),2.09-1.92(m,5H),1.78-1.62(m,1H),1.60-1.50(m,1H),1.23(d,J=6.5Hz,3H)。

[2710] 实施例259:N-((3R,5R)-5-甲氧基-1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

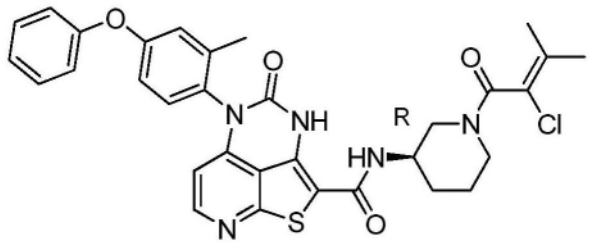
[2711] 

[2712] 步骤A:(3R,5R)-3-甲氧基-5-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,在步骤G中使用(3R,5S)-3-氨基-5-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体29)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{33}H_{35}N_5O_6S$的计算质量,629.73;m/z发现,630.3[M+H]$^+$。

[2713] 步骤B:N-((3R,5R)-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(3R,5R)-3-甲氧基-5-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(250mg,0.397mmol)用浓HCl(2mL)在MeOH(15mL)中的溶液在室温处理约2小时。将反应物浓缩至干燥,得到标题化合物(150mg,97%收率),将其不经任何进一步纯化地用于下一步。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,629.73;m/z发现,630.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.24(d,J=5.6Hz,1H),7.45-7.35(m,2H),7.29-7.23(m,1H),7.19-7.12(m,1H),7.11-7.02(m,3H),7.01-6.93(m,1H),5.98(d,J=5.6Hz,1H),4.41-4.25(m,1H),3.62-3.54(m,1H),3.41-3.37(m,3H),3.22-3.13(m,1H),3.10-3.01(m,1H),2.80-2.72(m,1H),2.70-2.59(m,1H),2.28-2.15(m,1H),2.11(s,3H),1.87-1.75(m,1H)。

[2714] 步骤C:N-((3R,5R)-5-甲氧基-1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将N-((3R,5R)-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(80mg,0.15mmol)在DCM(5mL)中的溶液用甲醛(1.0mL,37重量%在H_2O中)处理。向搅拌的反应混合物中加入$NaBH(OAc)_3$(65mg,0.31mmol),并在室温搅拌1h,然后浓缩至干燥,并将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(38mg,46%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,543.6;m/z发现,544.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.29(d,J=5.5Hz,1H),7.47-7.35(m,2H),7.34-7.25(m,1H),7.21-7.13(m,1H),7.12-7.01(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.04(d,J=5.5Hz,1H),4.51-4.36(m,1H),3.65-3.55(m,1H),3.37(s,3H),2.95-2.69(m,2H),2.45-2.31(m,4H),2.28-2.19(m,1H),2.11(s,3H),2.05-1.93(m,1H),1.80-1.67(m,1H)。

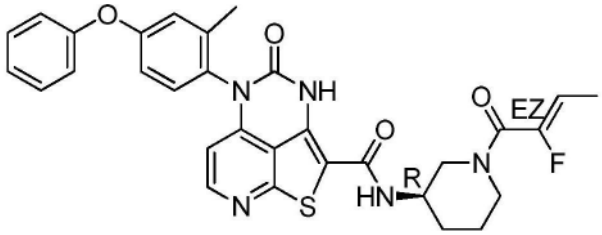
[2715] 实施例260:(R)-N-(1-(2-氯-3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2716] 

[2717] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫

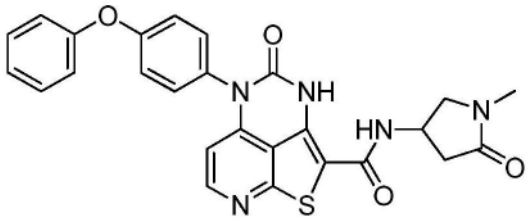
杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.28mmol)、2-氯-3-甲基丁-2-烯酸(75mg,0.56mmol)、HATU(138mg,0.364mmol)和二异丙基乙胺(90mg,0.70mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物通过HPLC纯化,得到作为白色固体的标题化合物(103mg,59.6%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{30}ClN_5O_4S$的计算质量,616.1;m/z发现,616.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.36-8.31(m,1H),7.44-7.37(m,2H),7.34-7.28(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.12-7.04(m,3H),7.01-6.95(m,1H),6.11-6.06(m,1H),4.52-4.23(m,1H),4.05-3.71(m,2H),3.23-3.09(m,1H),3.00-2.87(m,1H),2.15-2.03(m,4H),1.94-1.78(m,7H),1.76-1.54(m,2H)。

[2718] 实施例261:(R,Z)-N-(1-(2-氟丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺。

[2719] 

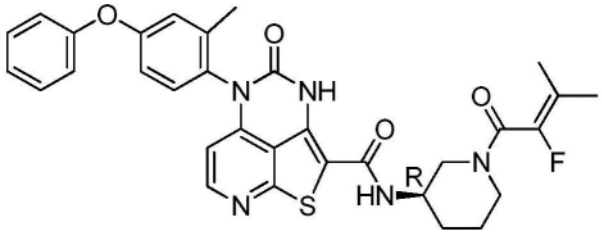
[2720] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),并使用在实施例260中发现的类似方法,使用(EZ)-2-氟丁-2-烯酸替代2-氯-3-甲基丁-2-烯酸,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{31}H_{28}FN_5O_4S$的计算质量,585.6;m/z发现,586.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.29(d,J=5.5Hz,1H),8.16(s,1H),7.47-7.37(m,2H),7.36-7.27(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.13-7.02(m,3H),6.98-6.90(m,1H),5.92(d,J=5.2Hz,1H),5.68-5.45(m,1H),4.30-3.95(m,1H),3.93-3.73(m,2H),3.15-2.70(m,2H),2.03(s,3H),1.96-1.88(m,1H),1.84-1.71(m,1H),1.69-1.60(m,3H),1.59-1.49(m,1H),1.48-1.37(m,1H)。

[2721] 实施例262:N-(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺。

[2722] 

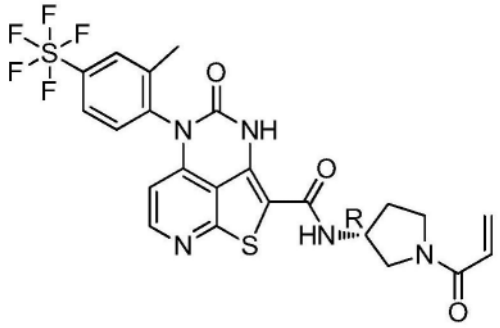
[2723] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,并在步骤G中使用4-氨基-1-甲基吡咯烷-2-酮替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{23}N_5O_4S$的计算质量,513.6;m/z发现,514.7$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6/CD_3OD):δ8.28-8.21(m,1H),7.41-7.32(m,2H),7.28-7.23(m,1H),7.15-7.09(m,1H),7.08-7.02(m,2H),7.02-6.98(m,1H),6.93-6.89(m,1H),5.96-5.88(m,1H),4.57-4.50(m,1H),3.71-3.66(m,1H),3.33-3.26(m,1H),2.73(s,3H),2.67-2.60(m,1H),2.42-2.34(m,1H),2.02(s,3H)。

[2724] 实施例263:(R)-N-(1-(2-氟-3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺。

[2725] 

[2726] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,200mg,0.37mmol)、2-氟-3-甲基丁-2-烯酸(中间体30,88mg,0.75mmol)、HATU(284mg,0.746mmol)和三乙胺(75mg,0.75mmol)在DMF(4mL)中的溶液在室温搅拌2h,然后通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(135mg,60.3%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{30}FN_5O_4S$的计算质量,599.7;m/z发现,600.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.50-10.01(br,1H),8.31(d,J=5.4Hz,1H),8.15-8.00(m,1H),7.48-7.38(m,2H),7.37-7.31(m,1H),7.21-7.13(m,1H),7.12-7.04(m,3H),7.01-6.88(m,1H),5.95(d,J=5.5Hz,1H),4.45-3.98(m,1H),3.88-3.53(m,2H),3.17-2.93(m,1H),2.85-2.63(m,1H),2.03(s,3H),1.97-1.85(m,1H),1.85-1.72(m,1H),1.71-1.55(m,7H),1.47-1.33(m,1H)。

[2727] 实施例264:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-(五氟硫基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

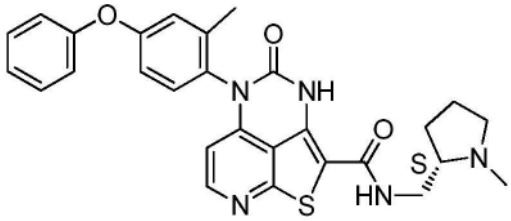
[2728] 

[2729] 步骤A:2-甲基-4-(五氟-{6}-硫烷基)苯胺。在0℃向五氟-(3-甲基-4-硝基苯基)-{6}-硫烷(1.5g,5.7mmol)在乙醇(50mL)中的搅拌溶液中加入Fe粉(1.27g,22.8mmol),随后缓慢加入浓HCl(2.5mL)。将混合物在室温搅拌另外1h,然后将反应物倒入冰水中并用碳酸钠中和,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为黄色油的标题化合物(1.13g,85.0%收率)。

[2730] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-(五氟硫基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用2-甲基-4-(五氟-{6}-硫烷基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_5N_5O_3S_2$的计算质量,573.6;m/z发现,574.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.37-8.30(m,1H),8.03-7.97(m,1H),7.93-7.86(m,1H),7.65-7.57(m,1H),6.69-6.54(m,1H),6.33-6.22(m,1H),6.08-6.01(m,1H),5.80-5.72(m,1H),4.65-4.54(m,1H),4.04-3.53(m,4H),2.40-1.99(m,5H)。

[2731] 实施例265:(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-4-

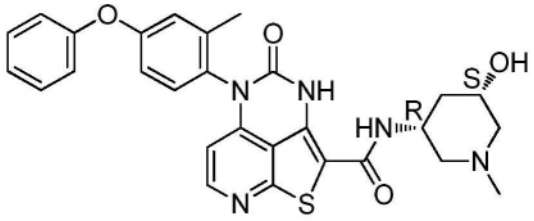
氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2732] 

[2733] 步骤A:(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-2-基甲基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用(2S)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2734] 步骤B:(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-2-基甲基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(150mg,0.30mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中缓慢地加入甲醛(1mL,37重量%在H_2O中)并搅拌10min。接着,缓慢地加入$NaBH(OAc)_3$(127mg,0.600mmol),并将混合物搅拌2h,然后加入NaOH并将混合物通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(43mg,28%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,514.0$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CDCl3):δ8.34(d,J=5.5Hz,1H),7.45-7.34(m,2H),7.20-7.14(m,2H),7.12-7.07(m,2H),7.02-6.99(m,1H),6.97-6.93(m,1H),5.99(d,J=5.5Hz,1H),3.81-3.66(m,1H),3.43-3.28(m,1H),3.28-3.12(m,1H),2.73-2.53(m,1H),2.43(s,3H),2.39-2.30(m,1H),2.12(s,3H),2.05-1.90(m,1H),1.85-1.72(m,2H),1.71-1.62(m,1H)。

[2735] 实施例266:N-((3R,5S)-5-羟基-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

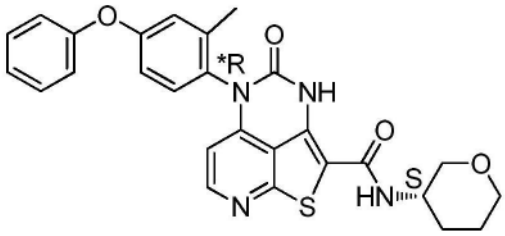
[2736] 

[2737] 步骤A:N-((3R,5S)-5-羟基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用(3R,5S)-3-氨基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体2)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2738] 步骤B:N-((3R,5S)-5-羟基-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向N-((3R,5S)-5-羟基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(80mg,0.16mmol)和甲醛(0.3mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(2mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(67mg,0.32mmol),并在室温搅拌过夜,浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(70mg 85%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,529.6;m/z发现,530.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34(d,J=5.6Hz,1H),7.44-7.36(m,2H),

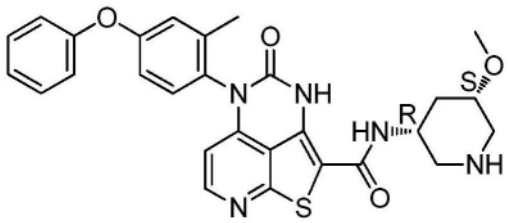
7.33-7.28(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.12-7.05(m,3H),7.02-7.95(m,1H),6.09(d,J＝5.6Hz,1H),4.41-4.27(m,1H),4.10-4.39(m,1H),3.13-2.97(m,2H),2.87-2.47(m,5H),2.16-2.04(m,4H),1.78-1.64(m,1H)。

[2739] 实施例267:(S)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2740] 

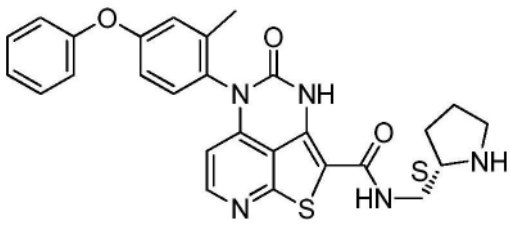
[2741] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤G中使用(3S)-四氢吡喃-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{24}N_4O_4S$的计算质量,500.6;m/z发现,501.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.42(d,J＝5.5Hz,1H),7.56-7.47(m,2H),7.45-7.37(m,1H),7.32-7.24(m,1H),7.22-7.14(m,3H),7.09-7.05(m,1H),6.11(d,J＝5.5Hz,1H),4.09-4.02(m,1H),3.98-3.95(m,1H),3.94-3.84(m,1H),3.47-3.38(m,1H),3.37-3.31(m,1H),2.19(s,3H),2.11-2.01(m,1H),1.86-1.67(m,3H)。

[2742] 实施例268:N-((3R,5S)-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2743] 

[2744] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用(3R,5S)-3-氨基-5-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体29)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,529.6;m/z发现,530.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.38-8.31(m,1H),7.45-7.36(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.22-7.12(m,1H),7.12-7.04(m,3H),7.02-6.93(m,1H),6.14-6.05(m,1H),4.48-4.38(m,1H),3.82-3.72(m,1H),3.52(s,3H),3.40-3.31(m,2H),3.28-3.19(m,2H),2.27-2.17(m,1H),2.16-2.08(m,3H),2.07-2.00(m,1H)。

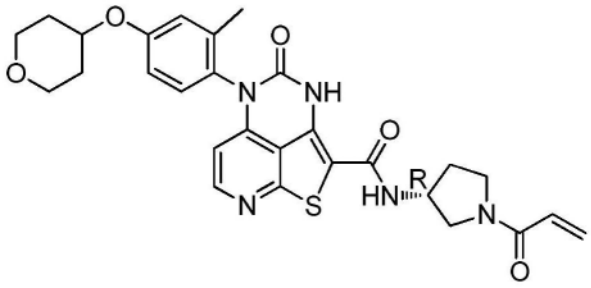
[2745] 实施例269:(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-2-基甲基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2746] 

[2747] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用(2S)-2-(氨基甲基)

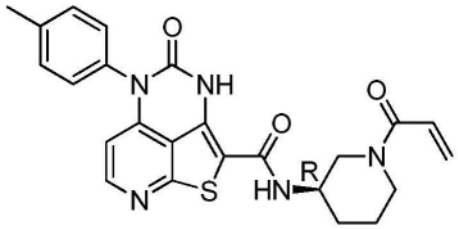
吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,499.6;m/z发现,500.1$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CDCl3):δ8.33-8.26(m,1H),7.42-7.35(m,2H),7.23-7.14(m,2H),7.12-7.06(m,2H),7.02-6.98(m,1H),6.98-6.92(m,1H),6.54(br,1H),6.03-5.90(m,1H),3.59-3.51(m,1H),3.47-3.39(m,1H),3.29-3.19(m,1H),3.02-2.92(m,2H),2.15-2.08(m,3H),1.97-1.90(m,1H),1.88-1.79(m,1H),1.78-1.69(m,1H),1.51-1.41(m,1H)。

[2748] 实施例270:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2749] 

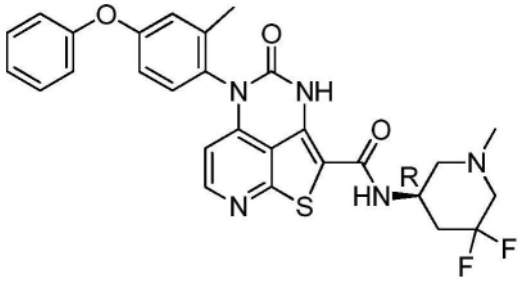
[2750] 以与实施例1的方法1、步骤D-I类似的方式,并在步骤D中使用2-氯-4-(2-甲基-4-四氢吡喃-4-基氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈(中间体31)替代2-氯-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_5S$的计算质量,547.6;m/z发现,548.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.31-8.25(m,1H),7.25-7.20(m,1H),7.05-7.01(m,1H),6.99-6.95(m,1H),6.65-6.49(m,1H),6.31-6.22(m,1H),6.04-5.97(m,1H),5.77-5.69(m,1H),4.67-4.55(m,2H),4.01-3.90(m,2H),3.87-3.76(m,1H),3.76-3.65(m,1H),3.65-3.56(m,3H),3.56-3.45(m,1H),2.37-2.17(m,1H),2.10(s,3H),2.08-2.00(m,3H),1.81-1.68(m,2H)。

[2751] 实施例271:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(对甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2752] 

[2753] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用对甲苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O_3S$的计算质量,461.5;m/z发现,461.9$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.17(d,J=16.2Hz,1H),8.33(d,J=5.5Hz,1H),8.17-8.03(m,1H),7.41(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=8.3Hz,2H),6.89-6.72(m,1H),6.12(d,J=16.6Hz,1H),6.01(d,J=5.5Hz,1H),5.70(d,J=11.2Hz,1H),4.50-4.21(m,1H),4.12-3.96(m,1H),3.79(s,1H),3.16-2.94(m,1H),2.77-2.63(m,1H),2.42(s,3H),1.96-1.93(m,1H),1.81-1.78(m,1H),1.74-1.60(m,1H),1.44(brs,1H)。

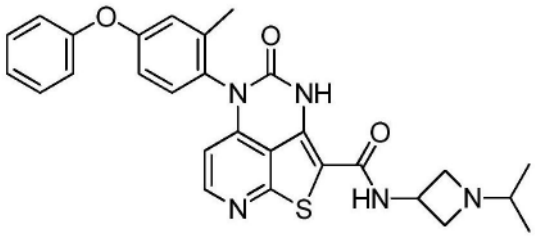
[2754] 实施例272:(R)-N-(5,5-二氟-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2755] 

[2756] 步骤A:(R)-N-(5,5-二氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用(5R)-5-氨基-3,3-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2757] 步骤B:(R)-N-(5,5-二氟-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-N-(5,5-二氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(110mg,0.21mmol)和甲醛(1mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(20mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(218mg,1.03mmol),并在室温搅拌16h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(70mg,62%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{25}F_2N_5O_3S$的计算质量,549.6;m/z发现,550.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.21(s,1H),8.34(d,J=5.5Hz,1H),8.05(d,J=7.7Hz,1H),7.48-7.42(m,2H),7.38(d,J=8.6Hz,1H),7.24-7.15(m,1H),7.14-7.03(m,3H),7.02-6.93(m,1H),5.98(d,J=5.5Hz,1H),4.26-4.08(m,1H),3.03-2.93(m,1H),2.92-2.80(m,1H),2.35-2.20(m,5H),2.06(s,3H),2.04-1.88(m,2H)。

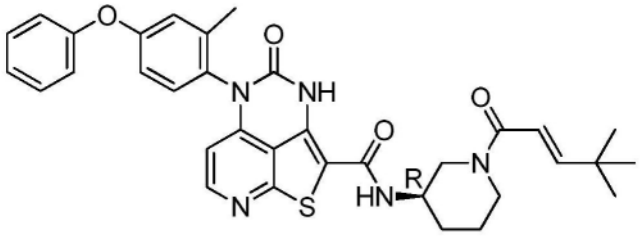
[2758] 实施例273:N-(1-异丙基氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2759] 

[2760] 向N-(氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例252,150mg,0.30mmol)和丙酮(1mL)在MeOH(10mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(188mg,0.885mmol),并在室温搅拌1h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(103mg,68.1%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,514.4$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.65-8.53(m,1H),8.28(d,J=5.5Hz,1H),7.48-7.38(m,2H),7.36-7.28(m,1H),7.24-7.15(m,1H),7.14-7.03(m,3H),6.99-6.92(m,1H),5.92(d,J=5.4Hz,1H),4.48-4.29(m,1H),3.63-3.55(m,2H),3.13-3.06(m,2H),2.46-2.39(m,1H),2.04(s,3H),0.89(d,J=6.2Hz,6H)。

[2761] 实施例274:(R,E)-N-(1-(4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯

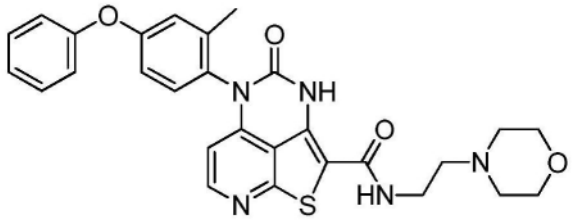
氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2762] 

[2763] 步骤A:(E)-4,4-二甲基戊-2-烯酸。向丙二酸(2000mg,19mmol)和2,2-二甲基丙醛(827mg,9.60mmol)在吡啶(20mL)中的溶液中加入哌啶(0.5mg),并将混合物回流过夜。将反应混合物用1M的HCl水溶液洗涤,用DCM萃取,并浓缩至干燥,得到作为棕色油的标题化合物(1200mg),将其不经进一步纯化地用于下一步。

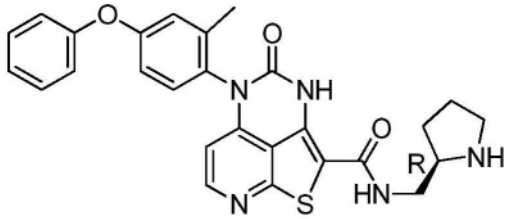
[2764] 步骤B:(R,E)-N-(1-(4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,100mg,0.2mmol)和(E)-4,4-二甲基戊-2-烯酸(500mg,3.9mmol)在无水DMF(5mL)中的溶液中加入HATU(228mg,0.600mmol)和二异丙基乙胺(130mg,1.0mmol),并将混合物在室温搅拌过夜。将它通过快速柱色谱法纯化,然后通过TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(15mg,12%收率)。MS(ESI):$C_{34}H_{35}N_5O_4S$的计算质量,609.7;m/z发现,610.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CDCl3):δ9.54-9.38(m,1H),8.42-8.28(m,1H),7.42-7.36(m,2H),7.21-7.14(m,2H),7.12-7.06(m,2H),7.00(s,1H),6.97-6.94(m,1H),6.19-6.11(m,1H),6.08-5.93(m,1H),4.16-4.10(m,1H),3.81-3.43(m,4H),2.12(s,3H),1.81-1.63(m,5H),1.13-1.01(m,9H)。

[2765] 实施例275:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-吗啉代乙基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2766] 

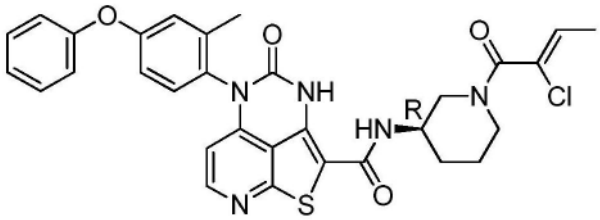
[2767] 向2-吗啉代乙胺(200mg,1.5mmol)和三乙胺(500mg,5.0mmol)在DCM/THF(1/1)中的溶液中逐滴加入5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-碳酰氯(中间体32,260mg,0.60mmol)在DCM/THF(1/1)中的溶液。将反应物在室温搅拌2h,然后将它浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(53mg,17%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,529.6;m/z发现,530.4$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.44(br,1H),8.35(d,J=5.5Hz,1H),7.42-7.35(m,2H),7.20-7.13(m,2H),7.12-7.07(m,2H),7.02-6.99(m,1H),6.97-6.93(m,1H),6.45-6.23(m,1H),6.00(d,J=5.5Hz,1H),3.84-3.69(m,4H),3.59-3.49(m,2H),2.73-2.37(m,6H),2.12(s,3H)。

[2768] 实施例276:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-2-基甲基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2769] 

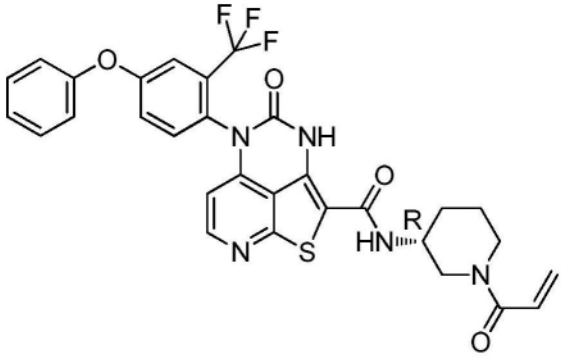
[2770] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式，并在步骤G中使用(R)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量，499.6；m/z发现，500.1$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz，CDCl3)：δ8.31-8.24(m,1H)，7.43-7.34(m,2H)，7.25-7.20(m,1H)，7.20-7.14(m,1H)，7.11-7.07(m,2H)，7.00-6.98(m,1H)，6.98-6.94(m,1H)，6.78(br,1H)，5.96-5.92(m,1H)，3.62-3.45(m,2H)，3.34-3.22(m,1H)，3.04-2.93(m,2H)，2.14-2.07(m,3H)，1.99-1.91(m,1H)，1.90-1.81(m,1H)，1.79-1.70(m,1H)，1.53-1.40(m,1H)。

[2771] 实施例277：(R,Z)-N-(1-(2-氯丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2772] 

[2773] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869，150mg，0.28mmol)、(Z)-2-氯丁-2-烯酸(67mg，0.56mmol)、HATU(138mg，0.364mmol)和二异丙基乙胺(90mg，0.7mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物通过HPLC纯化，得到作为浅黄色固体的标题化合物(118mg，70.0%收率)。MS(ESI)：$C_{31}H_{28}ClN_5O_4S$的计算质量，602.1；m/z发现，602.4$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.37-8.30(m,1H)，7.45-7.35(m,2H)，7.33-7.26(m,1H)，7.21-7.14(m,1H)，7.13-7.03(m,3H)，7.02-6.95(m,1H)，6.22-6.13(m,1H)，6.11-6.05(m,1H)，4.58-3.94(m,3H)，3.23-2.92(m,2H)，2.17-2.02(m,4H)，1.94-1.81(m,4H)，1.79-1.56(m,2H)。

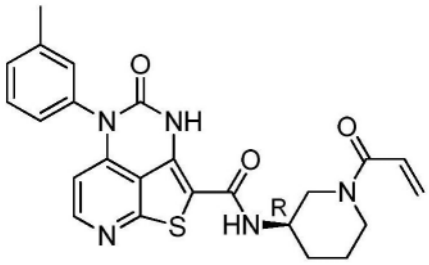
[2774] 实施例278：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基-2-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2775] 

[2776] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤A中使用4-氟-1-硝基-2-(三氟甲基)苯替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代

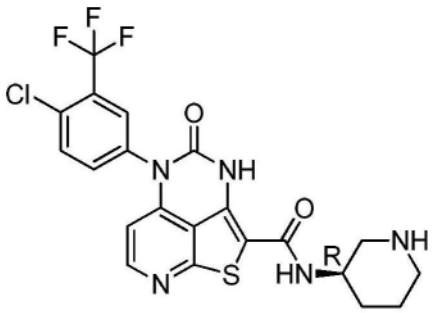
(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{24}F_3N_5O_4S$的计算质量,607.6;m/z发现,608.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.38(s,1H),8.34(d,J=5.5Hz,1H),8.20-8.02(m,1H),7.74(d,J=8.7Hz,1H),7.59-7.38(m,4H),7.35-7.14(m,3H),6.90-6.65(m,1H),6.20-6.00(m,2H),5.66(d,J=12.2Hz,1H),4.52-4.12(m,1H),4.10-3.89(m,1H),3.84-3.63(m,1H),3.16-2.88(m,1H),2.83-2.55(m,1H),2.05-1.85(m,1H),1.85-1.51(m,2H),1.50-1.30(m,1H)。

[2777] 实施例279:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(间甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2778] 

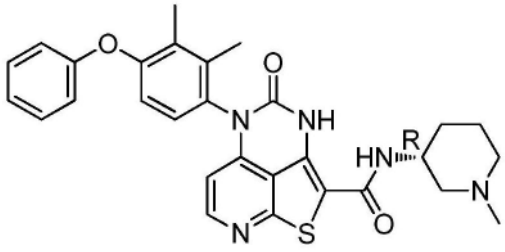
[2779] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用间甲苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O_3S$的计算质量,461.5;m/z发现,461.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.18(d,J=16.6Hz,1H),8.33(d,J=5.5Hz,1H),8.16-8.05(m,1H),7.52-7.48(m,1H),7.37(d,J=7.5Hz,1H),7.33-7.23(m,2H),6.90-6.73(m,1H),6.12(d,J=16.6Hz,1H),6.01(d,J=5.5Hz,1H),5.70(d,J=10.6Hz,1H),4.51-4.21(m,1H),4.09-4.00(m,1H),3.79(s,1H),3.14-2.96(m,1H),2.80-2.63(m,1H),2.40(s,3H),1.97-1.93(m,1H),1.81-1.78(m,1H),1.75-1.59(m,1H),1.44(brs,1H)。

[2780] 实施例280:(R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2781] 

[2782] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用4-氯-3-(三氟甲基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}ClF_3N_5O_2S$的计算质量,495.9;m/z发现,495.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.71(d,J=7.1Hz,1H),8.23(s,1H),8.15(d,J=5.5Hz,1H),7.92-7.90(m,2H),7.72(dd,J=8.5,1.9Hz,1H),5.97(d,J=5.5Hz,1H),4.07(s,1H),3.32-3.28(m,1H),3.14-3.11(m,1H),2.85-2.74(m,2H),1.96-1.85(m,2H),1.72-1.51(m,2H)。

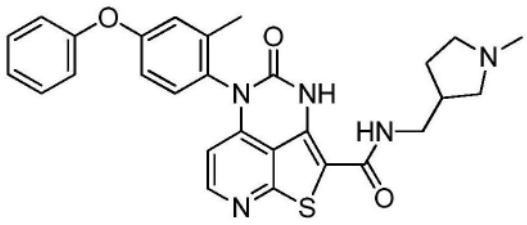
[2783] 实施例281:(R)-5-(2,3-二甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2784] 

[2785] 步骤A:(R)-5-(2,3-二甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤A中使用1-氟-2,3-二甲基-4-硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2786] 步骤B:(R)-5-(2,3-二甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(2,3-二甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(167mg,0.326mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入甲醛(3mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(276mg,1.30mmol),并在室温搅拌4h。向混合物中加入DCM(50mL)、MeOH(5mL)和水(30mL)。将有机层收集,浓缩至干燥,并通过TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(75mg,44%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,527.6;m/z发现,528.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.32-8.22(m,1H),8.14-8.00(br,1H),7.41-7.35(m,2H),7.19(d,J=7.9Hz,1H),7.13-7.07(m,1H),7.01-6.93(m,2H),6.90(d,J=8.7Hz,1H),5.97-5.84(m,1H),3.96-3.90(m,1H),2.85-2.79(m,1H),2.69-2.62(m,1H),2.20(s,3H),2.18(s,3H),2.03(s,3H),1.95-1.86(m,2H),1.81-1.74(m,1H),1.72-1.64(m,1H),1.56-1.46(m,1H),1.38-1.29(m,1H)。

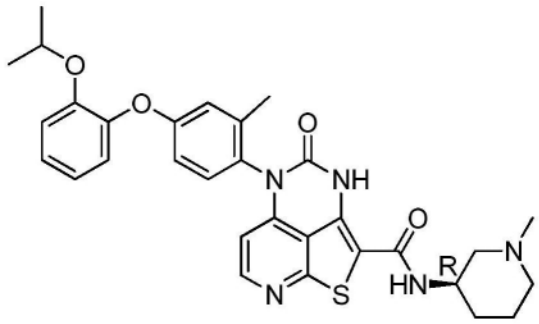
[2787] 实施例282:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2788] 

[2789] 以与实施例1的方法1、步骤C-G类似的方式,并在步骤G中使用(1-甲基吡咯烷-3-基)甲胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,514.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.46(s,1H),8.34(d,J=5.5Hz,1H),7.48-7.35(m,2H),7.31(dd,J=8.6,1.3Hz,1H),7.22-7.13(m,1H),7.13-7.02(m,3H),6.98(dd,J=8.6,2.8Hz,1H),6.09(d,J=5.5Hz,1H),3.56-3.33(m,5H),3.27-3.14(m,1H),2.92(s,3H),2.88-2.74(m,1H),2.33-2.20(m,1H),2.12(s,3H),2.00-1.86(m,1H)。

[2790] 实施例283:(R)-5-(4-(2-异丙氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-

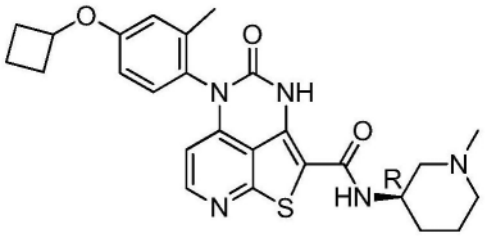
基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2791] 

[2792] 步骤A:(R)-5-(4-(2-异丙氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤A中使用2-异丙氧基苯酚替代苯酚,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

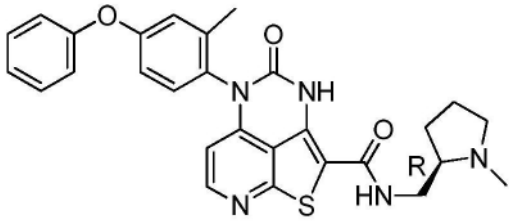
[2793] 步骤B:(R)-5-(4-(2-异丙氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-(2-异丙氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(187mg,0.315mmol)和甲醛(1mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(10mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(200mg,0.95mmol),并在室温搅拌1h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(122mg,67.3%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{33}N_5O_4S$的计算质量,571.7;m/z发现,572.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.30(d,J=5.5Hz,1H),8.15(s,1H),8.01(d,J=7.5Hz,1H),7.32-7.23(m,1H),7.22-7.07(m,3H),7.03-6.88(m,2H),6.86-6.75(m,1H),5.86(d,J=5.5Hz,1H),4.62-4.51(m,1H),4.00-3.93(m,1H),2.95-2.84(m,1H),2.77-2.64(m,1H),2.27(s,3H),2.02(s,5H),1.83-1.66(m,2H),1.57-1.48(m,1H),1.48-1.33(m,1H),1.15(d,J=6.0Hz,6H)。

[2794] 实施例284:(R)-5-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2795] 

[2796] 向(R)-5-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例605)(150mg,0.31mmol)和甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)在DCM(2mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(200mg,0.95mmol),并在室温搅拌过夜。将反应物通过加入水(10mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(65mg,42%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,491.6;m/z发现,492.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32-8.27(m,1H),7.24-7.17(m,1H),6.92-6.86(m,1H),6.86-6.78(m,1H),6.02-5.94(m,1H),4.80-4.66(m,1H),4.33-4.19(m,1H),3.49-3.36(m,1H),3.27-3.17(m,1H),2.84-2.69(m,5H),2.56-2.40(m,2H),2.19-2.06(m,5H),2.06-1.95(m,2H),1.92-1.58(m,4H)。

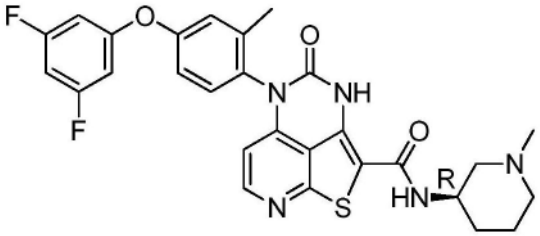
[2797] 实施例285:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2798] 

[2799] 步骤A:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-2-基甲基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用(2R)-2-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2800] 步骤B:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-2-基甲基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(150mg,0.3mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中缓慢地加入甲醛(1mL,37重量%在H_2O中)并搅拌10min,然后缓慢地加入$NaBH(OAc)_3$(127mg,0.6mmol)并将混合物搅拌2h,然后加入NaOH(2mL)并将混合物通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(75mg,47%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,514.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.05-8.96(m,1H),8.61-8.56(m,1H),8.34(d,J=5.5Hz,1H),7.41-7.36(m,2H),7.19-7.14(m,2H),7.11-7.07(m,2H),7.02-6.98(m,1H),6.96-6.92(m,1H),5.97(d,J=5.5Hz,1H),3.86-3.79(m,1H),3.78-3.67(m,2H),3.51-3.39(m,1H),2.87-2.74(m,4H),2.29-2.20(m,1H),2.12(s,3H),2.10-2.02(m,2H),1.95-1.83(m,1H)。

[2801] 实施例286:(R)-5-(4-(3,5-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

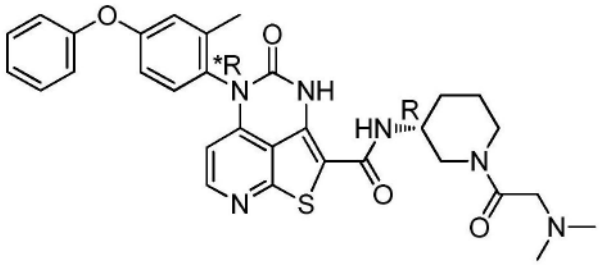
[2802] 

[2803] 步骤A:(R)-5-(4-(3,5-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤A中使用3,5-二氟苯酚和4-氟-2-甲基-1-硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2804] 步骤B:(R)-5-(4-(3,5-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-(3,5-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(120mg,0.22mmol)在DCM(1mL)中的溶液中加入甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(140mg,0.66mmol),并在室温搅拌20min。将反应物通过加入水(10mL)淬灭,用DCM萃

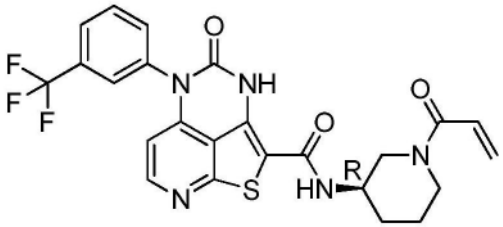
取，经无水Na_2SO_4干燥，过滤，浓缩至干燥，并通过快速柱色谱法纯化，得到作为白色固体的标题化合物(75mg，60％收率)。MS(ESI)：$C_{28}H_{25}F_2N_5O_3S$的计算质量，549.6；m/z发现，550.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.29(d，J＝5.5Hz，1H)，7.42-7.33(m，1H)，7.21-7.14(m，1H)，7.12-7.02(m，1H)，6.74-6.61(m，3H)，6.05(d，J＝5.5Hz，1H)，4.22-4.09(m，1H)，3.02-2.85(m，1H)，2.77-2.64(m，1H)，2.34(s，3H)，2.27-2.17(m，2H)，2.16(s，3H)，1.94-1.77(m，2H)，1.75-1.62(m，1H)，1.56-1.42(m，1H)。

[2805] 实施例287：(R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2806] 

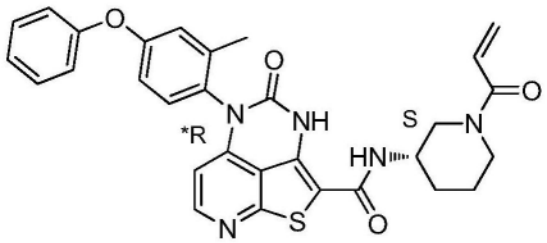
[2807] 以与实施例1的方法1、步骤C-G类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体)，并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-2-(二甲基氨基)乙酮(中间体43)替代(3R，5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{31}H_{32}N_6O_4S$的计算质量，584.7；m/z发现，585.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.33-8.21(m，1H)，7.48-7.34(m，2H)，7.31-7.24(m，1H)，7.20-7.14(m，1H)，7.12-7.04(m，3H)，7.02-6.92(m，1H)，6.05-5.98(m，1H)，4.37-3.79(m，3H)，3.63-3.40(m，2H)，3.26-2.96(m，2H)，2.50-2.37(m，6H)，2.12(s，3H)，2.02-1.98(m，1H)，1.88-1.68(m，2H)，1.68-1.51(m，1H)。

[2808] 实施例288：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(三氟甲基)苯基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2809] 

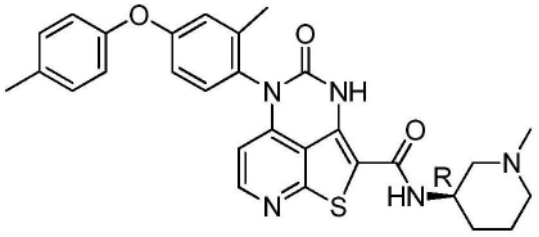
[2810] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式，并在步骤C中使用3-(三氟甲基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R，5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{24}H_{20}F_3N_5O_3S$的计算质量，515.5；m/z发现，516.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ10.25(s，1H)，8.34(d，J＝5.4Hz，1H)，8.12(s，1H)，7.98(s，1H)，7.94(d，J＝7.4Hz，1H)，7.90-7.81(m，2H)，6.90-6.72(m，1H)，6.12(d，J＝16.6Hz，1H)，6.03(d，J＝5.5Hz，1H)，5.69(d，J＝12.4Hz，1H)，4.53-4.15(m，1H)，4.12-3.95(m，1H)，3.80(brs，1H)，3.18-2.94(m，1H)，2.85-2.61(m，1H)，1.97-1.94(m，1H)，1.81-1.79(m，1H)，1.75-1.59(m，1H)，1.44(brs，1H)。

[2811] 实施例289：(S)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2812] 

[2813] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤G中使用(3S)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,553.6;m/z发现,554.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.27(dd,J=7.7,5.3Hz,1H),7.46-7.35(m,2H),7.29(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),7.23-6.93(m,5H),6.86-6.73(m,1H),6.25-6.12(m,1H),6.08-5.95(m,1H),5.82-5.66(m,1H),4.69-4.46(m,1H),4.39-4.09(m,1H),4.06-3.83(m,1H),3.27-3.11(m,1H),2.98-2.85(m,1H),2.22-2.01(m,4H),1.97-1.42(m,3H)。

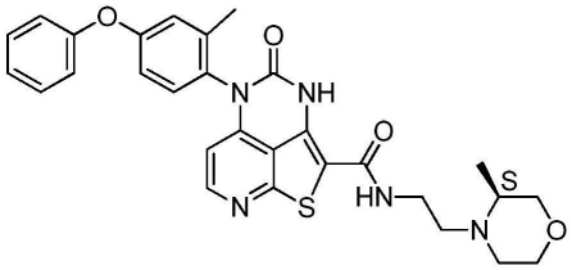
[2814] 实施例290:(R)-5-(2-甲基-4-(对甲苯基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2815] 

[2816] 步骤A:(R)-5-(2-甲基-4-(对甲苯基氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤A中使用对甲酚替代苯酚,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

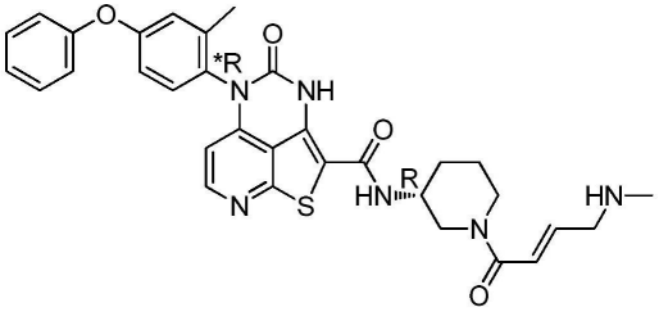
[2817] 步骤B:(R)-5-(2-甲基-4-(对甲苯基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(2-甲基-4-(对甲苯基氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(92mg,0.18mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(76mg,0.36mmol),并在室温搅拌4小时。向混合物中加入DCM(50mL)、MeOH(5mL)和水(30mL)。将有机层收集,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(54mg,56%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,527.6;m/z发现,528.0[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.26(d,J=5.5Hz,1H),8.09-7.97(m,1H),7.32-7.27(m,1H),7.23-7.19(m,2H),7.01-6.97(m,3H),6.92-6.87(m,1H),5.88(d,J=5.5Hz,1H),3.95-3.88(m,1H),2.85-2.78(m,1H),2.70-2.61(m,1H),2.28(s,3H),2.19(s,3H),2.01(s,3H),1.94-1.84(m,2H),1.78-1.72(m,1H),1.70-1.63(m,1H),1.53-1.44(m,1H),1.36-1.27(m,1H)。

[2818] 实施例291:(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-(3-甲基吗啉代)乙基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2819] 

[2820] 向2-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]乙胺(260mg,1.8mmol)在DCM/THF(1/1)和三乙胺(312mg,2.4mmol)中的溶液中逐滴加入5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-碳酰氯(中间体32,261mg,0.600mmol)在DCM/THF(1/1)中的溶液,并将它在室温搅拌2h。将反应混合物浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(15mg,4.5%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,543.6;m/z发现,544.0$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CDCl3):δ8.33(d,J=5.1Hz,1H),7.44-7.34(m,2H),7.21-7.12(m,2H),7.12-7.05(m,2H),7.01-6.97(m,1H),6.97-6.90(m,1H),6.39-6.31(m,1H),5.99(d,J=5.1Hz,1H),3.85-3.78(m,1H),3.74-3.63(m,2H),3.61-3.54(m,1H),3.42-3.34(m,1H),3.33-3.26(m,1H),3.02-2.91(m,1H),2.85-2.76(m,1H),2.59-2.48(m,1H),2.43-2.31(m,2H),2.11(s,3H),1.05-0.96(m,3H)。

[2821] 实施例292:(R,E)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

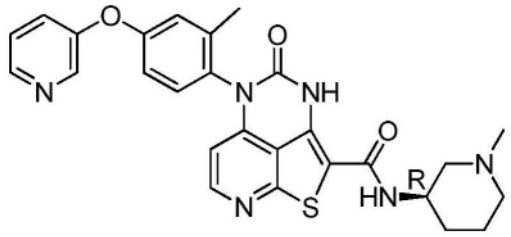
[2822] 

[2823] 步骤A:(R,E)-甲基(4-(3-(5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯。将(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例300,80mg,0.16mmol)、(E)-4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]丁-2-烯酸(中间体10,52mg,0.24mmol)、HATU(79mg,0.21mmol)和二异丙基乙胺(52mg,0.40mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物通过HPLC纯化,然后通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(59mg,53%收率)。MS(ESI):$C_{37}H_{40}N_6O_6S$的计算质量,696.82;m/z发现,697.3$[M+H]^+$。

[2824] 步骤B:(R,E)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.向圆底烧瓶中加入(R,E)-甲基(4-(3-(5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(59mg,0.085mmol)、浓HCl(3mL)和MeOH(3mL),并在室温搅拌1h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(27mg,49%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{32}N_6O_4S$的

计算质量,596.7;m/z发现,597.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.47(s,1H),8.37-8.30(m,1H),7.44-7.37(m,2H),7.34-7.27(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.13-7.04(m,3H),7.01-6.95(m,1H),6.92-6.82(m,1H),6.74-6.60(m,1H),6.12-6.05(m,1H),4.54-3.91(m,3H),3.84-3.75(m,2H),3.25-3.08(m,1H),3.00-2.81(m,1H),2.71(s,3H),2.18-2.02(m,4H),1.94-1.83(m,1H),1.82-1.67(m,1H),1.66-1.53(m,1H)。

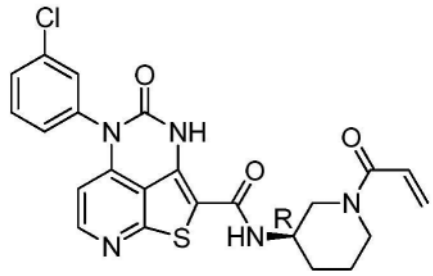
[2825] 实施例293:(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2826] 

[2827] 步骤A:(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用2-甲基-4-(3-吡啶基氧基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{24}N_6O_3S$的计算质量,500.57;m/z发现,501.1[M+H]$^+$。

[2828] 步骤B:(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(100mg,0.2mmol)和甲醛(0.3mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(5mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(127mg,0.6mmol),并在室温搅拌1h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄褐色固体的标题化合物(59mg,56%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{26}N_6O_3S$的计算质量,514.6;m/z发现,515.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.43-8.38(m,1H),8.38-8.32(m,1H),8.32-8.26(m,1H),7.63-7.54(m,1H),7.53-7.43(m,1H),7.41-7.33(m,1H),7.21-7.12(m,1H),7.11-7.03(m,1H),6.13-597(m,1H),4.21-4.10(m,1H),3.03-2.88(m,1H),2.82-2.65(m,1H),2.36(s,3H),2.29-2.18(m,2H),2.15(s,3H),1.94-1.77(m,2H),1.75-1.63(m,1H),1.57-1.44(m,1H)。

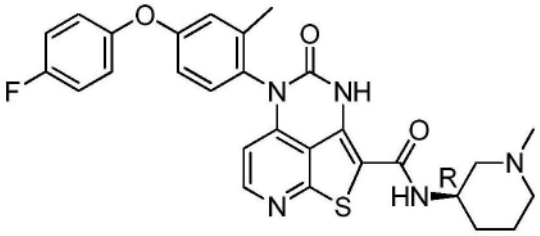
[2829] 实施例294:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2830] 

[2831] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用3-氯苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-

5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}ClN_5O_3S$的计算质量,481.1;m/z发现,482.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.26(d,J=14.5Hz,1H),8.35(d,J=5.5Hz,1H),8.14-8.09(m,1H),7.68(s,1H),7.66-7.65(m,2H),7.54-7.45(m,1H),6.90-6.71(m,1H),6.12(d,J=17.1Hz,1H),6.08(d,J=5.5Hz,1H),5.70(d,J=11.1Hz,1H),4.50-4.48(m,1H),3.99(s,1H),3.81(s,1H),3.16-2.95(m,1H),2.81-2.63(m,1H),1.98-1.94(m,1H),1.86-1.59(m,2H),1.44(s,1H)。

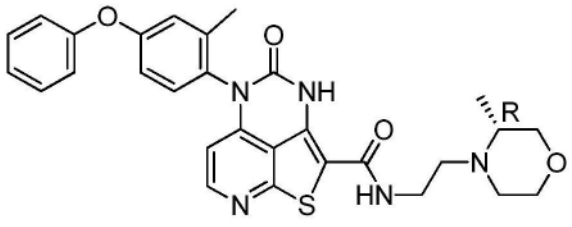
[2832] 实施例295:(R)-5-(4-(4-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2833] 

[2834] 步骤A:(R)-5-(4-(4-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤A中使用4-氟苯酚替代苯酚,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2835] 步骤B:(R)-5-(4-(4-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-(4-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(84mg,0.16mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(69mg,0.33mmol),并在室温搅拌4小时。向混合物中加入DCM(50mL)、MeOH(5mL)和水(30mL)。将有机层收集,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(52mg,60%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{26}FN_5O_3S$的计算质量,531.6;m/z发现,532.0[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.26(d,J=5.4Hz,1H),8.04(br,1H),7.33-7.29(m,1H),7.28-7.22(m,2H),7.18-7.13(m,2H),7.05-7.01(m,1H),6.94-6.90(m,1H),5.88(d,J=5.5Hz,1H),3.95-3.87(m,1H),2.86-2.78(m,1H),2.70-2.62(m,1H),2.19(s,3H),2.02(s,3H),1.94-1.84(m,2H),1.79-1.72(m,1H),1.70-1.63(m,1H),1.53-1.43(m,1H),1.36-1.26(m,1H)。

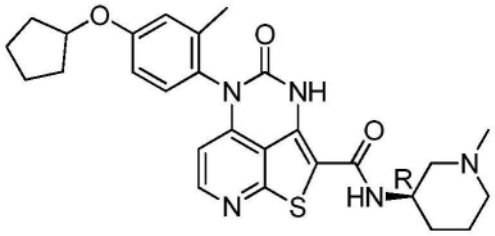
[2836] 实施例296:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-(3-甲基吗啉代)乙基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2837] 

[2838] 向2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]乙胺(260mg,1.8mmol)在DMF(5mL)和三乙胺(312mg,2.40mmol)中的溶液中逐滴加入5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-碳酰氯(中间体32,261mg,0.600mmol)在DCM/THF(1/1)中的溶液。将反应物在室温搅拌2h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯

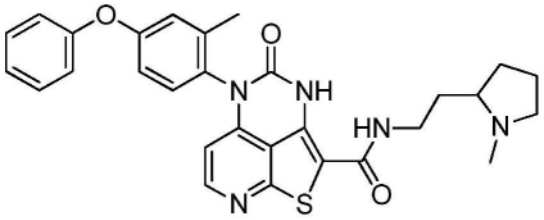
化，得到作为黄色固体的标题化合物(30mg，9％收率)。MS(ESI)：$C_{29}H_{29}N_5O_4S$的计算质量，543.6；m/z发现，544.0$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz，CDCl3)：δ8.33(d，J＝5.5Hz，1H)，7.42-7.34(m，2H)，7.21-7.13(m，2H)，7.12-7.06(m，2H)，7.01-6.98(m，1H)，6.97-6.91(m，1H)，6.38-6.31(m，1H)，5.99(d，J＝5.5Hz，1H)，3.84-3.77(m，1H)，3.75-3.70(m，1H)，3.69-3.62(m，1H)，3.62-3.54(m，1H)，3.42-3.32(m，1H)，3.32-3.26(m，1H)，3.02-2.90(m，1H)，2.84-2.76(m，1H)，2.59-2.47(m，1H)，2.43-2.32(m，2H)，2.12(s，3H)，1.04-0.97(m，3H)。

[2839] 实施例297：(R)-5-(4-(环戊氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2840] 

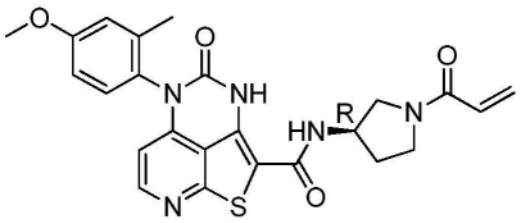
[2841] 向(R)-5-(4-(环戊氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例919，80mg，0.16mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入甲醛(0.5mL，37重量％在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(200mg)，并在室温反应过夜。将反应物用H_2O(10mL)淬灭，用DCM萃取，经无水Na_2SO_4干燥，过滤，并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(48mg，58％收率)。MS(ESI)：$C_{27}H_{31}N_5O_3S$的计算质量，505.6；m/z发现，506.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.35-8.27(m，1H)，7.24-7.15(m，1H)，6.97-6.91(m，1H)，6.90-6.86(m，1H)，6.08-6.00(m，1H)，4.89-4.85(m，1H)，4.39-4.18(m，1H)，3.65-3.50(m，1H)，3.48-3.33(m，1H)，3.04-2.90(m，2H)，2.88-2.86(m，3H)，2.09(s，3H)，2.08-1.99(m，2H)，199-1.91(m，2H)，1.89-1.83(m，2H)，1.82-1.69(m，4H)，1.68-1.59(m，2H)。

[2842] 实施例298：5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2843] 

[2844] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式，并在步骤G中使用2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙胺替代(3R，5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{29}N_5O_3S$的计算质量，527.6；m/z发现，528.0$[M+H]^+$。1H NMR(500MHz，DMSO-d6)δ8.54-8.35(m，1H)，8.35-8.17(m，1H)，7.56-6.88(m，9H)，6.01-5.79(m，1H)，3.13-2.96(m，1H)，2.35-1.50(m，16H)。

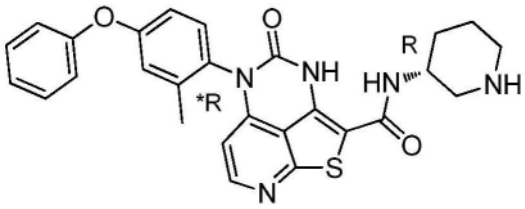
[2845] 实施例299：(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2846] 

[2847] 步骤A:(R)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤B-I类似的方式,并在步骤B中使用4-甲氧基-2-甲基-1-硝基苯替代2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

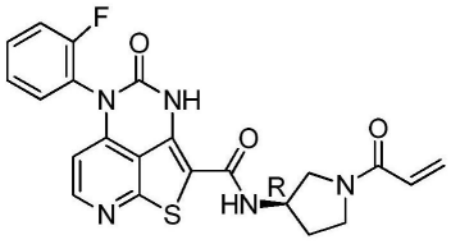
[2848] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向三乙胺(0.105mL,0.756mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入(R)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(160mg,0.38mmol)。在室温搅拌5min以后,加入丙烯酸(30mg,0.42mmol)、EDCI(87mg,0.45mmol)和HOBt(61mg,0.45mmol)。将反应混合物在室温搅拌30min,浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(27mg,14%收率)。MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O_4S$的计算质量,477.5;m/z发现,478.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.24(d,J=5.5,1H),7.21--7.11(m,1H),6.98-6.91(m,1H),6.91-6.84(m,1H),6.60-6.43(m,1H),6.20-6.11(m,1H),5.90(d,J=5.5,1H),5.69-5.62(m,1H),4.60-4.45(m,6.2,1H),3.93-3.83(m,1H),3.77(s,3H),3.75-3.67(m,1H),3.65-3.56(m,1H),3.45-3.39(m,1H),2.26-2.08(m,1H),2.08-1.91(m,4H)。

[2849] 实施例300:(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2850] 

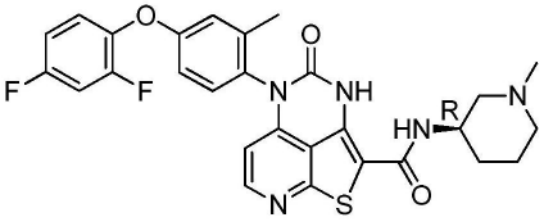
[2851] 以与实施例1的方法1、步骤G-H类似的方式,并在步骤G中使用5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体63)和(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,499.6;m/z发现,500.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.21(d,J=5.5Hz,1H),7.44-7.35(m,2H),7.28-7.21(m,1H),7.19-7.13(m,1H),7.13-7.03(m,3H),7.00-6.92(m,1H),5.95(d,J=5.6Hz,1H),4.24-4.07(m,1H),3.28-3.23(m,1H),3.13-3.03(m,1H),2.91-2.73(m,2H),2.11(s,3H),2.07-1.98(m,1H),1.96-1.88(m,1H),1.80-1.64(m,2H)。

[2852] 实施例301:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-氟苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2853] 

[2854] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式，并在步骤C中使用2-氟苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{22}H_{18}FN_5O_3S$的计算质量，451.5；m/z发现，452.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ10.38(s,1H)，8.50-8.34(m,1H)，8.32(d,J＝5.4Hz,1H)，7.70-7.56(m,2H)，7.55-7.35(m,2H)，6.69-6.42(m,1H)，6.20-6.08(m,1H)，6.05(d,J＝5.2Hz,1H)，5.72-5.57(m,1H)，4.59-4.33(m,1H)，3.88-3.59(m,2H)，3.57-3.39(m,2H)，2.23-1.91(m,2H)。

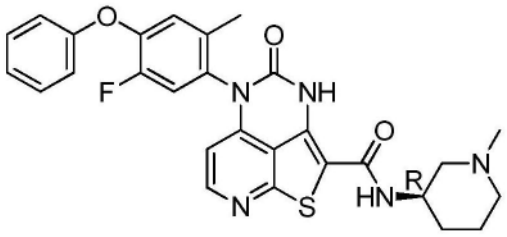
[2855] 实施例302：(R)-5-(4-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2856] 

[2857] 步骤A：(R)-5-(4-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式，并在步骤A中使用2,4-二氟苯酚替代苯酚，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。

[2858] 步骤B：(R)-5-(4-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(210mg,0.39mmol)和甲醛(0.5mL,37重量％在H_2O中)在MeOH(10mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(249mg,1.18mmol)，并在室温搅拌1h，浓缩至干燥，并通过快速柱色谱法纯化，得到作为白色固体的标题化合物190mg，87％收率)。MS(ESI)：$C_{28}H_{25}F_2N_5O_3S$的计算质量，549.6；m/z发现，549.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.33-8.25(m,1H)，7.37-7.21(m,2H)，7.21-7.10(m,1H)，7.08-6.97(m,2H)，6.96-6.87(m,1H)，6.10-5.96(m,1H)，4.28-4.15(m,1H)，3.28-3.17(m,1H)，3.07-2.94(m,1H)，2.66-2.48(m,5H)，2.11(s,3H)，2.00-1.88(m,2H)，1.83-1.70(m,1H)，1.65-1.52(m,1H)。

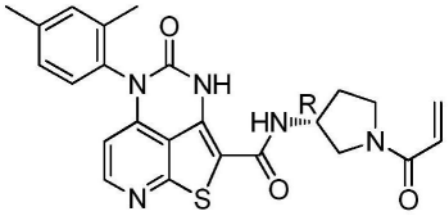
[2859] 实施例303：(R)-5-(5-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2860] 

[2861] 步骤A:(R)-5-(5-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤A中使用1-溴-2-氟-5-甲基-4-硝基苯(中间体45)替代5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{24}FN_5O_3S$的计算质量,517.58;m/z发现,518.0$[M+H]^+$。

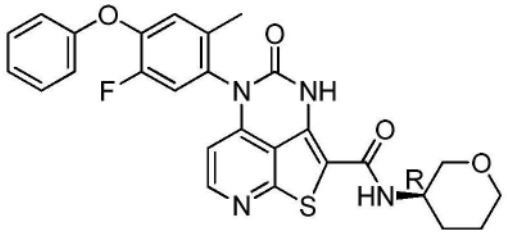
[2862] 步骤B:(R)-5-(5-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(5-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(115mg,0.222mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(94mg,0.44mmol),并在室温搅拌4小时。向混合物中加入DCM(50mL)、MeOH(5mL)和水(30mL)。将有机层收集,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(68mg,57%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{26}FN_5O_3S$的计算质量,531.6;m/z发现,532.0$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.34-8.22(m,1H),8.15(br,1H),7.55-7.45(m,1H),7.44-7.35(m,2H),7.24-7.18(m,1H),7.18-7.12(m,1H),7.12-7.01(m,2H),6.06-5.93(m,1H),3.98-3.85(m,1H),2.87-2.78(m,1H),2.72-2.59(m,1H),2.20(s,3H),1.99(s,3H),1.95-1.87(m,2H),1.80-1.72(m,1H),1.70-1.64(m,1H),1.55-1.45(m,1H),1.36-1.26(m,1H)。

[2863] 实施例304:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2864] 

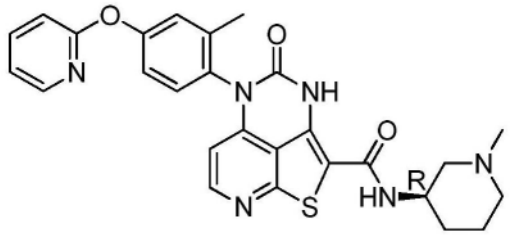
[2865] (R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤C-G类似的方式,并在步骤C中使用2,4-二甲基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O_3S$的计算质量,461.5;m/z发现,462.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.29-10.12(m,1H),8.48-8.34(m,1H),8.31-8.19(m,1H),7.28-7.25(m,1H),7.23-7.13(m,2H),6.66-6.49(m,1H),6.19-6.07(m,1H),5.87-5.77(m,1H),5.71-5.60(m,1H),4.57-4.35(m,1H),3.90-3.40(m,4H),2.34(s,3H),2.20-2.08(m,1H),2.03(s,3H),2.00-1.89(m,1H)。

[2866] 实施例305:(R)-5-(5-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2867] 

[2868] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式，并在步骤A中使用1-溴-2-氟-5-甲基-4-硝基苯(中间体45)替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤G中使用(3R)-四氢吡喃-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{23}FN_4O_4S$的计算质量，518.6；m/z发现，519.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.25(br,1H)，8.36-8.29(m,1H)，8.01(br,1H)，7.59-7.52(m,1H)，7.44-7.40(m,2H)，7.23(d,J＝8.8Hz,1H)，7.19-7.14(m,1H)，7.11-7.07(m,2H)，6.13-6.03(m,1H)，3.93-3.85(m,1H)，3.82-3.73(m,2H)，3.27-3.24(m,1H)，3.21-3.15(m,1H)，2.02(s,3H)，1.93-1.88(m,1H)，1.71-1.55(m,3H)。

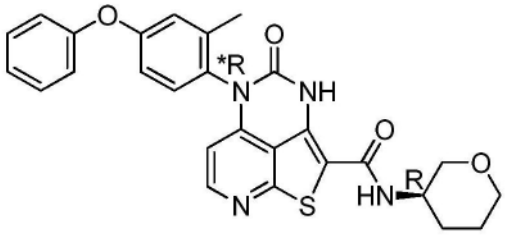
[2869] 实施例306：(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2870] 

[2871] 步骤A：(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式，并在步骤A中使用吡啶-2-醇替代苯酚，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。

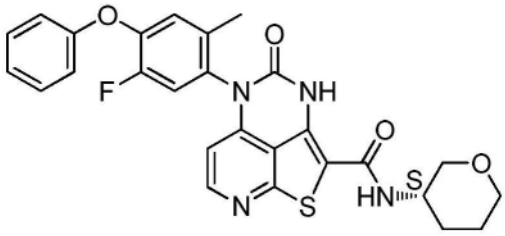
[2872] 步骤B：(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(150mg,0.30mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中缓慢地加入甲醛(1mL,37重量％在H_2O中)并搅拌10min，然后缓慢地加入$NaBH(OAc)_3$(127mg,0.600mmol)并将混合物搅拌2h，然后加入NaOH(2mL)并将混合物通过快速柱色谱法纯化，然后通过制备型TLC纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(81mg,52％收率)。MS(ESI)：$C_{27}H_{26}N_6O_3S$的计算质量，514.6；m/z发现，515.1$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CDCl3)：δ8.35(d,J＝5.4Hz,1H)，8.29-8.18(m,1H)，7.80-7.67(m,1H)，7.25-7.21(m,1H)，7.18(s,1H)，7.16-7.11(m,1H)，7.09-7.03(m,1H)，7.00-6.94(m,1H)，6.36-6.15(m,1H)，6.07(d,J＝5.4Hz,1H)，4.31-4.17(m,1H)，2.65-2.37(m,3H)，2.28(s,3H)，2.22-2.10(m,4H)，1.81-1.58(m,4H)。

[2873] 实施例307：(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2874] 

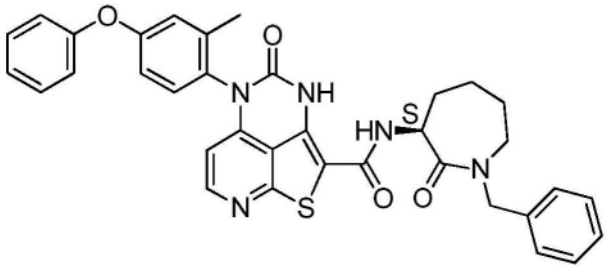
[2875] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤G中使用(3R)-四氢吡喃-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{24}N_4O_4S$的计算质量,500.6;m/z发现,501.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.42(d,J=5.5Hz,1H),7.56-7.47(m,2H),7.44-7.34(m,1H),7.32-7.25(m,1H),7.23-7.13(m,3H),7.07-7.01(m,1H),6.11(d,J=5.5Hz,1H),4.12-4.00(m,1H),3.99-3.83(m,2H),3.48-3.37(m,1H),3.36-3.31(m,1H),2.18(s,3H),2.10-1.97(m,1H),1.86-1.66(m,3H)。

[2876] 实施例308:(S)-5-(5-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2877] 

[2878] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,并在步骤A中使用1-溴-2-氟-5-甲基-4-硝基苯(中间体45)替代5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤G中使用(3S)-四氢吡喃-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{23}FN_4O_4S$的计算质量,518.6;m/z发现,519.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.25(br,1H),8.34(d,J=5.4Hz,1H),7.97(br,1H),7.60-7.52(m,1H),7.44-7.39(m,2H),7.23(d,J=8.8Hz,1H),7.19-7.14(m,1H),7.11-7.07(m,2H),6.09(d,J=5.5Hz,1H),3.94-3.85(m,1H),3.82-3.74(m,2H),3.27-3.23(m,1H),3.21-3.15(m,1H),2.02(s,3H),1.94-1.88(m,1H),1.70-1.54(m,3H)。

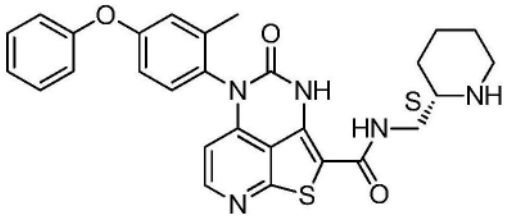
[2879] 实施例309:(S)-N-(1-苄基-2-氧代氮杂环庚-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2880] 

[2881] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,并在步骤G中使用(3S)-3-氨基-1-苄基-氮杂环庚-2-酮替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{35}H_{31}N_5O_4S$的计算质量,617.7;m/z发现,618.0$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,甲

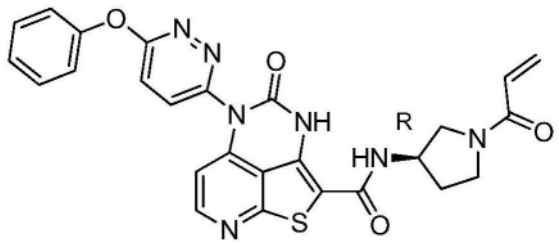
醇-d4)δ8.31(s,1H),7.51-7.37(m,2H),7.37-7.26(m,6H),7.23-7.14(m,1H),7.14-7.03(m,3H),7.03-6.95(m,1H),6.09-5.99(m,1H),4.75-4.70(m,1H),4.62-4.57(m,1H),3.77-3.54(m,1H),3.03-2.83(m,2H),2.13(s,3H),1.99-1.87(m,2H),1.79-1.65(m,3H),1.36-1.18(m,1H)。

[2882] 实施例310:(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-2-基甲基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2883] 

[2884] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用(S)-2-氨基甲基-1-N-Boc-哌啶替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.62;m/z发现,514.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.45-8.22(m,1H),7.48-7.36(m,2H),7.25-6.91(m,6H),6.40-6.15(m,1H),6.09-5.82(m,1H),3.60-2.53(m,7H),2.23-2.07(m,3H),1.92-1.15(m,6H)。

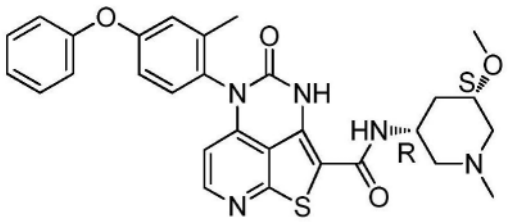
[2885] 实施例311:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基哒嗪-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2886] 

[2887] 步骤A:6-苯氧基哒嗪-3-胺。在密闭试管中将6-氯哒嗪-3-胺(1.295g,10.00mmol)、苯酚(3.764g,40.00mmol)和NaOH(1.6g,40mmol)在水(10mL)中的溶液在190℃搅拌16小时。将混合物在EtOAc和水之间分配。将有机层收集,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到标题化合物(0.5g,27%收率)。MS(ESI):$C_{10}H_9N_3O$的计算质量,187.20;m/z发现,188.0$[M+H]^+$。

[2888] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基哒嗪-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤C-G类似的方式,并在步骤C中使用6-苯氧基哒嗪-3-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{21}N_7O_4S$的计算质量,527.6;m/z发现,528.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.24-8.18(m,1H),7.92-7.86(m,1H),7.59(d,J=9.2Hz,1H),7.51-7.44(m,2H),7.32-7.24(m,3H),6.67-6.54(m,1H),6.30-6.23(m,2H),5.77-5.72(m,1H),4.65-4.57(m,1H),3.90-3.83(m,1H),3.76-3.69(m,1H),3.65-3.50(m,2H),2.36-2.25(m,1H),2.22-2.12(m,1H)。

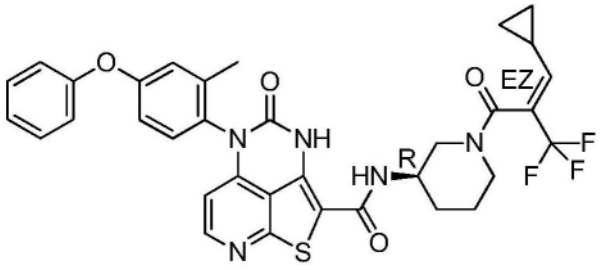
[2889] 实施例312:N-((3R,5S)-5-甲氧基-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2890] 

[2891] 步骤A:N-((3R,5S)-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用(3R,5S)-3-氨基-5-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体29)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,529.61;m/z发现,530.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.38-8.31(m,1H),7.45-7.36(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.22-7.12(m,1H),7.12-7.04(m,3H),7.02-6.93(m,1H),6.14-6.05(m,1H),4.48-4.38(m,1H),3.82-3.72(m,1H),3.52(s,3H),3.40-3.31(m,2H),3.28-3.19(m,2H),2.27-2.17(m,1H),2.16-2.08(m,3H),2.07-2.00(m,1H)。

[2892] 步骤B:N-((3R,5S)-5-甲氧基-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向N-((3R,5S)-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(50mg,0.09mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入甲醛(1mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(40mg,0.19mmol),并在室温反应30min。将反应物通过加入H_2O(10mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(40mg,82%)。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,543.6;m/z发现,544.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.37-8.30(m,1H),7.45-7.37(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.11-7.02(m,3H),7.00-6.92(m,1H),6.12-6.05(m,1H),4.38-4.26(m,1H),3.71-3.58(m,1H),3.46(s,3H),3.01-2.62(m,4H),2.53(s,3H),2.18-2.08(m,3H),2.07-2.00(m,1H),1.86-1.72(m,1H)。

[2893] 实施例313:(R,EZ)-N-(1-(3-环丙基-2-(三氟甲基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

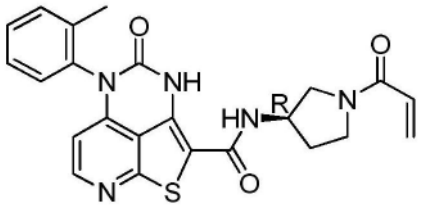
[2894] 

[2895] 步骤A:(EZ)-3-环丙基-2-(三氟甲基)丙-2-烯酸.向圆底烧瓶中加入3,3,3-三氟丙酸(500mg,3.9mmol)、环丙烷甲醛(274mg,3.91mmol)、哌啶(33mg,0.39mmol)和吡啶(8mL),并在N_2下在100℃搅拌2h。将混合物通过HPLC纯化,得到作为棕色固体的标题化合物(53mg,7.5%收率)。MS(ESI):$C_7H_7F_3O_2$的计算质量,180.12;m/z发现,180.1$[M+H]^+$。

[2896] 步骤B:(R,EZ)-N-(1-(3-环丙基-2-(三氟甲基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-

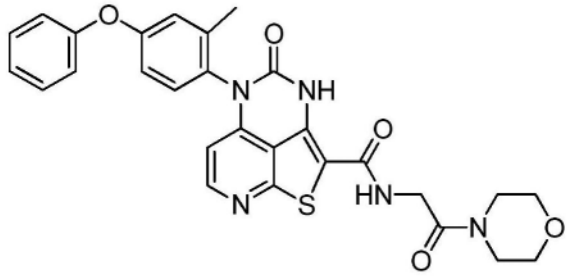
2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.28mmol)、(EZ)-3-环丙基-2-(三氟甲基)丙-2-烯酸(53mg,0.29mmol)、HATU(148mg,0.390mmol)和二异丙基乙胺(77mg,0.60mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物通过HPLC纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到作为白色固体的标题化合物(15mg,8.2%收率),两种异构体的混合物(16.81%和83.19%)。MS(ESI):$C_{34}H_{30}F_3N_5O_4S$的计算质量,661.7;m/z发现,662.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.40-8.30(m,1H),7.48-7.37(m,2H),7.36-7.28(m,1H),7.23-7.15(m,1H),7.14-7.04(m,3H),7.03-6.94(m,1H),6.15-6.03(m,1H),5.94-5.07(m,1H),4.56-4.21(m,1H),4.10-3.77(m,2H),3.24-2.89(m,2H),2.13(s,3H),2.12-2.03(m,1H),1.98-1.83(m,2H),1.82-1.51(m,2H),1.14-0.99(m,2H),0.95-0.63(m,2H)。

[2897] 实施例314:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2898] 

[2899] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用2-甲基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}N_5O_3S$的计算质量,447.5;m/z发现,448.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.26(d,J=5.5,1H),7.46-7.26(m,4H),6.63-6.47(m,1H),6.22-6.11(m,1H),5.86(d,J=5.5,1H),5.69-5.57(m,1H),4.61-4.44(m,1H),3.91-3.40(m,4H),2.25-2.10(m,1H),2.08(s,3H),2.06-1.95(m,1H)。

[2900] 实施例315:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-吗啉代-2-氧代乙基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2901] 

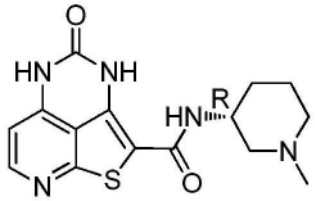
[2902] 步骤A:2-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)乙酸甲酯。使用在实施例1的方法1、步骤A-G中描述的类似条件,并在步骤G中使用2-氨基乙酸甲酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2903] 步骤B:2-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)乙酸。将2-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)乙酸甲酯(1017mg,2.082mmol)和NaOH(250mg,6.25mmol)在MeOH/水(5mL/5mL)中的溶液回流搅拌4小时。将反应物在真空下浓缩至一半体积并用AcOH

将pH调至pH＝6。将沉淀物通过过滤进行收集并在真空下干燥，得到标题化合物(949mg)，将其不经进一步纯化地用于下一步。

[2904] 步骤C:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-吗啉代-2-氧代乙基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向2-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)乙酸(150mg,0.32mmol)和吗啉(42mg,0.48mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入HATU(240mg,0.63mmol)和三乙胺(96mg,0.95mmol)，并在室温搅拌16小时。将混合物通过快速柱色谱法纯化，得到标题化合物(139mg,89％收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{25}N_5O_5S$的计算质量，543.6;m/z发现，544.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.35(br,1H),8.30(d,J＝5.4Hz,1H),7.47-7.39(m,2H),7.35(d,J＝8.7Hz,1H),7.21-7.16(m,1H),7.14-7.08(m,2H),7.08-7.05(m,1H),6.96(dd,J＝8.7,2.8Hz,1H),5.93(d,J＝5.2Hz,1H),4.11(d,J＝5.8Hz,2H),3.62-3.53(m,4H),3.51-3.42(m,4H),2.05(s,3H)。

[2905] 实施例316:(R)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

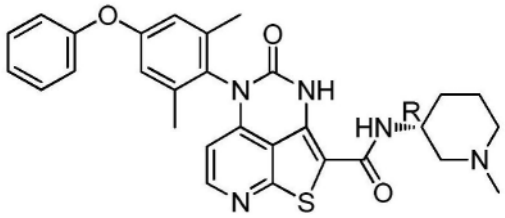
[2906] 

[2907] 步骤A:(R)-3-(5-(4-甲氧基苄基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。以与实施例1的方法1、步骤G(2)类似的方式，使用5-(4-甲氧基苄基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体84)和(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。

[2908] 步骤B:(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-3-(5-(4-甲氧基苄基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(13g,24.2mmol)在TFA(100mL)中的溶液在室温搅拌30min，然后在密闭试管中在160℃加热8小时，冷却至室温并浓缩得到黄色固体，将其不经进一步纯化地用于下一步(7.6g)。

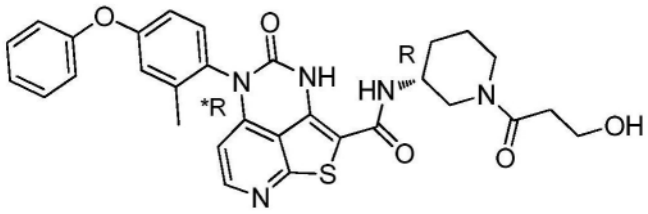
[2909] 步骤C:(R)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺甲酸盐。向(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(7.6g,23.9mmol)和甲醛(10mL,37重量％在H_2O中)在甲醇(50mL)中的混合物中加入$NaBH(OAc)_3$(25.4g,119.7mmol)，然后在室温搅拌16小时，浓缩并通过用MeOH/水(含有0.1％HCOOH)洗脱的快速色谱法纯化，得到作为黄色固体的目标化合物(5.8g,75％)。MS(ESI):$C_{16}H_{19}N_5O_4S$的计算质量，377.4;m/z发现，322.0$[M-HCOOH+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ8.46(s,1H),8.04(d,J＝5.5Hz,1H),6.39(d,J＝5.5Hz,1H),4.30-4.03(m,1H),3.72-3.53(m,2H),3.05-2.93(m,4H),2.93-2.81(m,1H),2.25-2.02(m,2H),2.00-1.80(m,1H),1.72-1.50(m,1H)。

[2910] 实施例317:(R)-5-(2,6-二甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2911] 

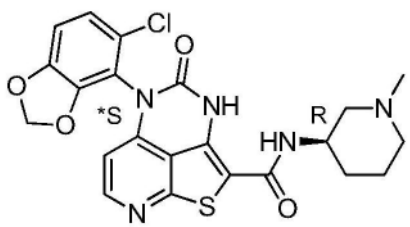
[2912] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,并在步骤A中使用5-氟-1,3-二甲基-2-硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤G中使用(3R)-1-甲基哌啶-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,527.6;m/z发现,528.7$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6的混合物):δ8.32(d,J=5.5Hz,1H),7.41-7.34(m,2H),7.17-7.10(m,1H),7.08-7.02(m,2H),6.87-6.82(m,2H),5.96(d,J=5.5Hz,1H),4.20-4.17(m,1H),4.00-3.88(m,1H),3.41-3.28(m,1H),3.26-3.16(m,1H),2.83-2.67(m,4H),2.01(s,6H),1.97-1.86(m,2H),1.81-1.69(m,1H),1.67-1.52(m,1H)。

[2913] 实施例318:(R)-N-(1-(3-羟基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2914] 

[2915] 将(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例300,60mg,0.11mmol)、3-羟基丙酸(20mg,0.22mmol)、HATU(55mg,0.15mmol)和二异丙基乙胺(35mg,0.28mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(29mg,46%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_5S$的计算质量,571.6;m/z发现,572.4$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.37-8.30(m,1H),7.44-7.37(m,2H),7.33-7.27(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.12-7.03(m,3H),7.01-6.95(m,1H),6.11-6.05(m,1H),4.51-3.90(m,3H),3.88-3.79(m,2H),3.20-3.05(m,1H),2.90-2.75(m,1H),2.73-2.60(m,2H),2.12(s,3H),2.09-2.01(m,1H),1.91-1.77(m,1H),1.77-1.64(m,1H),1.64-1.49(m,1H)。

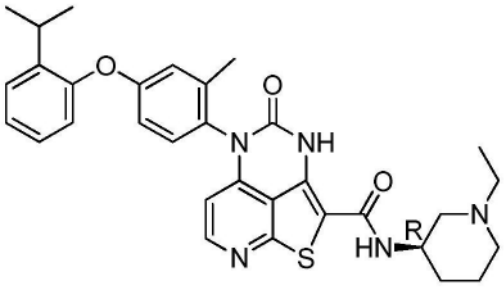
[2916] 实施例319:(R)-5-(*S)-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2917] 

[2918] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用5-氯苯并[d][1,3]

二氧杂环戊烯-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，并使用在实施例52、步骤B中描述的类似条件，并使用(R)-5-(*S)-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺替代(R)-5-(4-(2,6-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{22}H_{20}ClN_5O_4S$的计算质量，485.94；m/z发现，486.5 $[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.40(d,J＝5.3Hz,1H)，7.14(d,J＝8.4Hz,1H)，7.02(d,J＝8.4Hz,1H)，6.27(d,J＝5.4Hz,1H)，6.10(d,J＝2.2Hz,2H)，4.34-4.21(m,1H)，3.52-3.42(m,1H)，3.28-3.21(m,1H)，2.92-2.82(m,2H)，2.79(s,3H)，2.08-1.99(m,2H)，1.91-1.80(m,1H)，1.78-1.64(m,1H)。

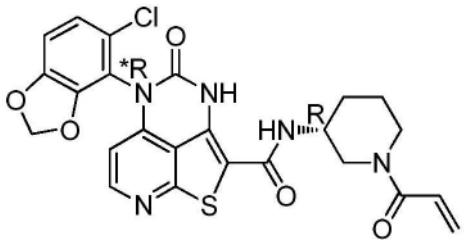
[2919] 实施例320：(R)-N-(1-乙基哌啶-3-基)-5-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2920] 

[2921] 步骤A：(R)-5-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件，并在步骤A中使用2-异丙基苯酚替代苯酚，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{31}N_5O_3S$的计算质量，541.66；m/z发现，542.2$[M+H]^+$。

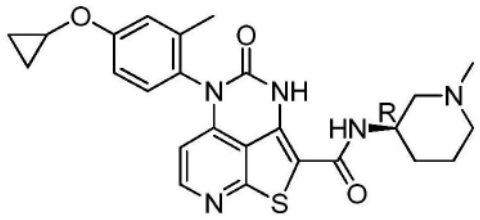
[2922] 步骤B：(R)-N-(1-乙基哌啶-3-基)-5-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(100mg,0.19mmol)和乙醛(0.3mL)在MeOH(6mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(118mg,0.555mmol)，并在室温搅拌1h，浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化，得到作为白色固体的标题化合物(72mg,60％收率)。MS(ESI)：$C_{32}H_{35}N_5O_3S$的计算质量，569.7；m/z发现，570.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OH)：δ8.49(s,1H)，8.36-8.25(m,1H)，7.45-7.34(m,1H)，7.32-7.24(m,1H)，7.24-7.15(m,2H)，7.03-6.92(m,2H)，6.91-6.83(m,1H)，6.10-5.97(m,1H)，4.35-4.22(m,1H)，3.58-3.42(m,1H)，3.29-3.20(m,2H)，3.12-2.97(m,2H)，2.85-2.64(m,2H)，2.09(s,3H)，2.06-1.98(m,2H)，1.90-1.77(m,1H)，1.74-1.61(m,1H)，1.34-1.27(m,3H)，1.23(d,J＝6.9Hz,6H)。

[2923] 实施例321：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2924] 

[2925] 使用在实施例1的方法1、步骤C-I中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤C中使用5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}ClN_5O_5S$的计算质量,526.0;m/z发现,526.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.37(d,J=5.5Hz,1H),7.11(d,J=8.4Hz,1H),7.00(d,J=8.4Hz,1H),6.85-6.70(m,1H),6.24(d,J=5.5Hz,1H),6.23-6.13(m,1H),6.10-6.06(m,2H),5.77-5.66(m,1H),4.55-4.49(m,0.5H),4.31-4.24(m,0.5H),4.20-4.12(m,0.5H),4.03-3.90(m,1.5H),3.23-3.11(m,1H),2.97-2.84(m,1H),2.10-2.01(m,1H),1.91-1.82(m,1H),1.79-1.67(m,1H),1.62-1.49(m,1H)。

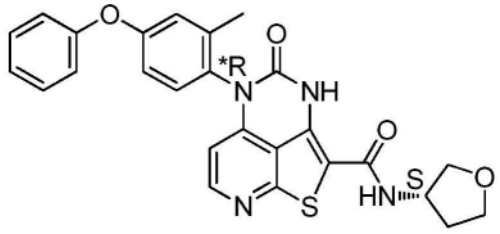
[2926] 实施例322:(R)-5-(4-环丙氧基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2927] 

[2928] 步骤A:(R)-5-(4-环丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件,并在步骤A中使用3-甲基-4-硝基苯酚和溴环丙烷替代苯酚和5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

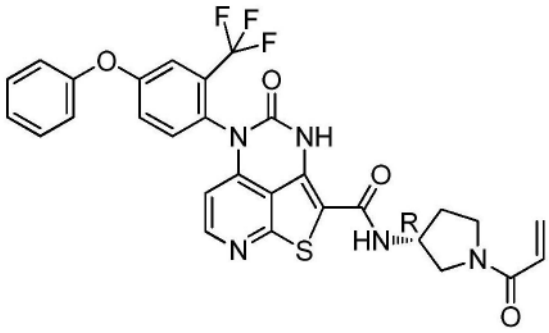
[2929] 步骤B:(R)-5-(4-环丙氧基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(4-环丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(120mg,0.26mmol)、甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(83mg,0.39mmol)在DCM(5mL)中的溶液在室温搅拌5h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(45mg,36%)。MS(ESI):$C_{25}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,477.6;m/z发现,478.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.41(s,1H),8.32-8.27(m,1H),7.26-7.20(m,1H),7.13-7.10(m,1H),7.10-7.05(m,1H),6.04-5.99(m,1H),4.34-4.24(m,1H),3.88-3.79(m,1H),3.53-3.43(m,1H),3.28-3.22(m,1H),2.92-2.82(m,2H),2.82-2.75(m,3H),2.11(s,3H),2.06-1.95(m,2H),1.92-1.78(m,1H),1.76-1.63(m,1H),0.85-0.78(m,2H),0.75-0.68(m,2H)。

[2930] 实施例323:(S)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2931] 

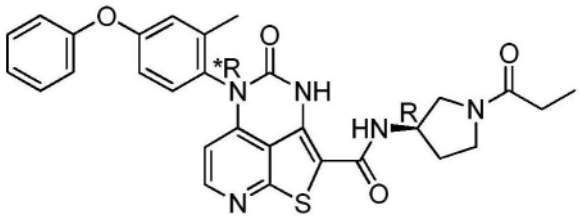
[2932] 使用在实施例1的方法1、步骤A-G中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤G中使用(3S)-四氢呋喃-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{22}N_4O_4S$的计算质量,486.5;m/z发现,487.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.28(d,J=5.5Hz,1H),7.44-7.35(m,2H),7.34-7.25(m,1H),7.20-7.11(m,1H),7.09-7.00(m,3H),6.97-6.90(m,1H),6.03(d,J=5.5Hz,1H),4.62-4.48(m,1H),4.02-3.89(m,2H),3.85-3.75(m,1H),3.74-3.65(m,1H),2.35-2.20(m,1H),2.09(s,3H),2.05-1.94(m,1H)。

[2933] 实施例324:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基-2-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2934] 

[2935] 使用在实施例1的方法1、步骤A-I中描述的类似条件,并在步骤A中使用4-氟-1-硝基-2-(三氟甲基)苯替代5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{22}F_3N_5O_4S$的计算质量,593.6;m/z发现,594.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.39(s,1H),8.54-8.18(m,2H),7.74(d,J=8.7Hz,1H),7.60-7.37(m,4H),7.34-7.14(m,3H),6.70-6.45(m,1H),6.23-5.97(m,2H),5.74-5.55(m,1H),4.63-4.35(m,1H),3.95-3.38(m,4H),2.27-1.87(m,2H)。

[2936] 实施例325:(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

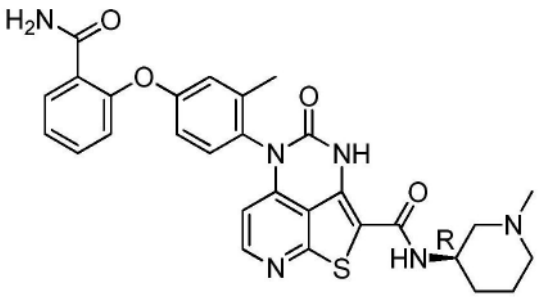
[2937] 

[2938] 步骤A:(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤G中使用(3R)-3-

氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2939] 步骤B:(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(60mg,0.12mmol)和三乙胺(30mg,0.3mmol)在DCM(2mL)中的溶液中逐滴加入丙酸丙酰基酯(39mg,0.3mmol)在DCM中的溶液,并在室温搅拌2h,然后将它浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(14mg)。MS(ESI):$C_{29}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,541.6;m/z发现,542.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.24(s,1H),8.72-8.48(br,1H),8.30-8.17(m,1H),7.48-7.41(m,2H),7.32-7.24(m,1H),7.23-7.17(m,1H),7.15-7.10(m,2H),7.09-7.05(m,1H),6.99-6.94(m,1H),5.92-5.77(m,1H),4.56-4.35(m,1H),3.81-3.31(m,4H),2.30-2.22(m,2H),2.21-2.08(m,1H),2.05(s,3H),2.01-1.87(m,1H),1.02-0.96(m,3H)。

[2940] 实施例326:(R)-5-(4-(2-氨甲酰基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2941] 

[2942] 步骤A:(R)-5-(4-(2-氨甲酰基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件,并在步骤A中使用2-羟基苯甲酰胺替代苯酚,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2943] 步骤B:(R)-5-(4-(2-氨甲酰基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-(2-氨甲酰基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(315mg,0.116mmol)在DCM中的溶液中加入甲醛(1.0mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(49mg,0.23mmol),并在室温搅拌4小时。向混合物中加入DCM(50mL)、MeOH(5mL)、水(30mL)和NH_4OH水溶液(2mL)。将有机层收集,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(17mg,26%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,556.6;m/z发现,557.4$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ10.82(br,1H),8.25(d,J=5.3Hz,1H),8.18-8.03(m,1H),7.95(d,J=6.9Hz,1H),7.85-7.76(m,1H),7.76-7.67(m,1H),7.45-7.36(m,1H),7.30(d,J=8.4Hz,1H),6.97(d,J=8.3Hz,1H),6.92(t,J=7.6Hz,1H),5.86(d,J=5.4Hz,1H),3.96-3.91(m,1H),2.85-2.79(m,1H),2.68-2.62(m,1H),2.20(s,3H),2.08(s,3H),1.95-1.86(m,2H),1.82-1.74(m,1H),1.72-1.65(m,1H),1.57-1.47(m,1H),1.37-1.29

(m,1H)。

[2944] 实施例327:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-2-(哌嗪-1-基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮。

[2945] 

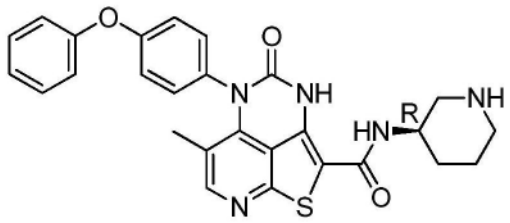
[2946] 向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27,1.50g,3.59mmol)在1-甲基-2-吡咯烷酮(15mL)中的溶液中加入乙酸银(120mg,0.72mmol)和碳酸钾(149mg,1.08mmol),并在120℃搅拌30分钟。将反应物过滤,并将有机层收集并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法(SiO_2)纯化得到标题化合物(1.2g,89%收率)。

[2947] 步骤C:2-氯-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮。向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮(1000mg,2.68mmol)在$CHCl_3$(20mL)中的溶液中加入NCS(358mg,2.68mmol),并在15℃搅拌过夜。将反应物倒入$NaHCO_3$水溶液(25mL)中,并用DCM(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到标题化合物(1.0g,92%收率)。

[2948] 步骤D:4-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。向2-氯-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮(200mg,0.49mmol)在DMSO(3mL)中的溶液中加入1-Boc-哌嗪(913mg,4.90mmol)、Cu(6.4mg,0.10mmol)、碘化亚铜(I)(19mg,0.10mmol)和磷酸钾(312mg,1.47mmol),并使用微波在120℃照射2.5h。将反应物倒入柠檬酸(25mL,4M在水中的溶液)中,并用二氯甲烷(30mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩至干燥并将残余物通过制备型RP-C18 HPLC纯化,得到标题化合物(40mg)。

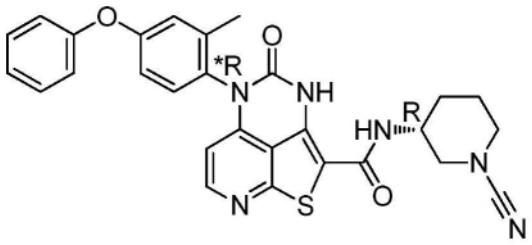
[2949] 步骤E:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-2-(哌嗪-1-基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮。将4-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(30mg,0.054mmol)在MeOH(1mL)和浓HCl(1mL)中的溶液在室温搅拌3h。将混合物倒入$NaHCO_3$水溶液(50mL)中,用DCM(3×30mL)萃取,将有机相用饱和盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过制备型RP-C18 HPLC纯化,得到作为三氟乙酸盐的标题化合物(12mg,96%收率)。MS(ESI):$C_{25}H_{23}N_5O_2S$的计算质量,457.5;m/z发现,458.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.67(s,1H),8.77(br,2H),8.17(d,J=5.4Hz,1H),7.45(t,J=7.8Hz,2H),7.33(d,J=8.5Hz,1H),7.20(t,J=7.3Hz,1H),7.15-7.05(m,3H),6.98(dd,J=2.8,8.4Hz,1H),5.85(d,J=5.4Hz,1H),3.36-3.18(m,4H),3.16-2.98(m,4H),2.06(s,3H)。

[2950] 实施例328:(R)-6-甲基-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2951] 

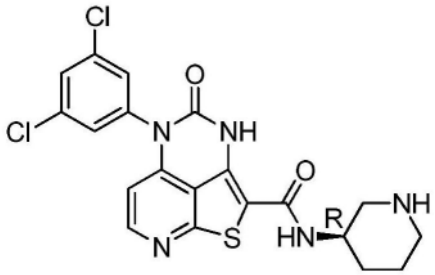
[2952] 使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件，并在步骤C中使用2-氯-4-碘-5-甲基吡啶-3-甲腈和4-苯氧基苯胺替代2-氯-4-碘吡啶-3-甲腈和2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量，499.6；m/z发现，500.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.20(s,1H)，7.38-7.47(m,4H)，7.16-7.21(m,1H)，7.08-7.13(m,4H)，4.21-4.31(m,1H)，3.53(dd,J＝4.04,12.13Hz,1H)，3.33-3.40(m,1H)，2.88-3.01(m,2H)，2.01-2.13(m,2H)，1.67-1.91(m,2H)，1.61(s,3H)。

[2953] 实施例329：(R)-N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2954] 

[2955] 将(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例300，52.5mg，0.105mmol)、BrCN(13.4mg，0.126mmol)和三乙胺(21mg，0.21mmol)在DCM(5mL)中的溶液在室温搅拌4小时。将反应混合物浓缩至干燥，并通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(30mg，53％收率)。MS(ESI)：$C_{28}H_{24}N_6O_3S$的计算质量，524.6；m/z发现，525.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD和DMSO-d_6)：δ8.29-8.22(m,1H)，7.39-7.31(m,2H)，7.28-7.22(m,1H)，7.14-7.08(m,1H)，7.07-7.01(m,2H)，7.01-6.98(m,1H)，6.92-6.88(m,1H)，5.98-5.90(m,1H)，3.99-3.95(m,2H)，3.44-3.39(m,1H)，3.27-3.21(m,1H)，2.97-2.87(m,2H)，2.02(s,3H)，1.90-1.84(m,1H)，1.79-1.72(m,1H)，1.68-1.60(m,1H)，1.56-1.48(m,1H)。

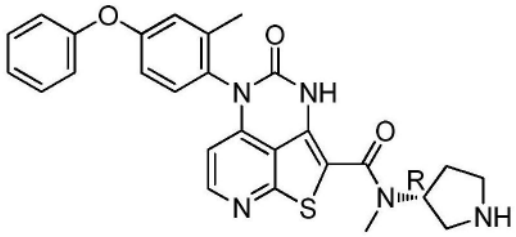
[2956] 实施例330：(R)-5-(3,5-二氯苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2957] 

[2958] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式，并在步骤C中使用3,5-二氯苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-

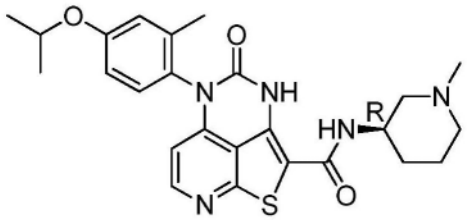
氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{17}Cl_2N_5O_2S$的计算质量,462.4;m/z发现,461.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.73(d,J=7.2Hz,1H),8.22(s,1H),8.15(d,J=5.5Hz,1H),7.73(t,J=1.7Hz,1H),7.51(s,2H),5.95(d,J=5.6Hz,1H),4.06(s,1H),3.31-3.27(m,1H),3.14-3.10(m,1H),2.87-2.73(m,2H),1.96-1.93(m,1H),1.88-1.84(m,1H),1.71-1.52(m,2H)。

[2959] 实施例331:(R)-N-甲基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2960] 

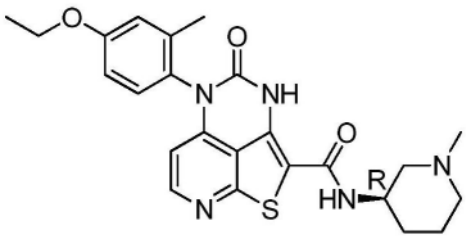
[2961] 使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件,并在步骤G中使用(R)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,499.6;m/z发现,500.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.27(d,J=5.5Hz,1H),7.45-7.33(m,2H),7.28(d,J=8.6Hz,1H),7.17-7.12(m,1H),7.11-7.00(m,3H),6.97-6.87(m,1H),5.96(d,J=5.5Hz,1H),4.75-4.53(m,1H),3.53-3.41(m,1H),3.40-3.30(m,2H),3.14(s,3H),2.32-1.86(m,6H)。

[2962] 实施例332:(R)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2963] 

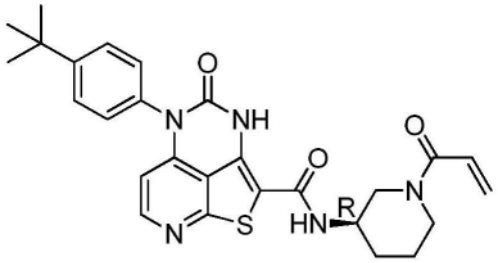
[2964] 将(R)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体70,100mg,0.22mmol)在DCM(5mL)中的溶液用甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)处理。向搅拌的反应混合物中加入$NaBH(OAc)_3$(91mg,0.43mmol),并在室温搅拌1h,然后浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(27mg,26%收率)。MS(ESI):$C_{25}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,479.6;m/z发现,480.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.24(d,J=5.4Hz,1H),8.04(s,1H),7.25-7.13(m,1H),6.99-6.93(m,1H),6.92-6.83(m,1H),5.89-5.78(m,1H),4.73-4.59(m,1H),3.96-3.88(m,1H),2.85-2.76(m,1H),2.68-2.61(m,1H),2.18(s,3H),2.01(s,3H),1.92-1.64(m,5H),1.55-1.45(m,1H),1.31-1.26(m,6H)。

[2965] 实施例333:(R)-5-(4-乙氧基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2966] 

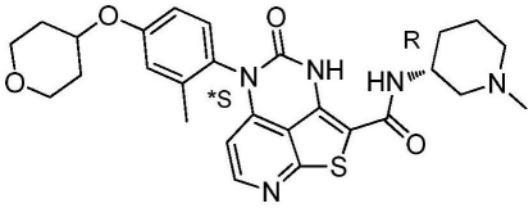
[2967] 使用在实施例1的方法1、步骤A-G中描述的类似条件，并在步骤A中使用3-甲基-4-硝基苯酚和溴乙烷替代苯酚和5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤G中使用(3R)-1-甲基哌啶-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{24}H_{27}N_5O_3S$的计算质量，465.6；m/z发现，466.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.44(s，1H)，8.30(d，J＝5.5Hz，1H)，7.26-7.15(m，1H)，7.01-6.95(m，1H)，6.95-6.87(m，1H)，6.02(d，J＝5.5Hz，1H)，4.33-4.18(m，1H)，4.14-4.03(m，2H)，3.51-3.37(m，1H)，3.27-3.14(m，1H)，2.85-2.65(m，5H)，2.10(s，3H)，2.06-1.94(m，2H)，1.90-1.73(m，1H)，1.72-1.57(m，1H)，1.45-1.37(m，3H)。

[2968] 实施例334：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(叔丁基)苯基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2969] 

[2970] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式，并在步骤C中使用4-(叔丁基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{29}N_5O_3S$的计算质量，503.6；m/z发现，504.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ10.21(d，J＝15.1Hz，1H)，8.34(d，J＝5.5Hz，1H)，8.18-8.05(m，1H)，7.63(d，J＝8.6Hz，2H)，7.38(d，J＝8.5Hz，2H)，6.90-6.73(m，1H)，6.12(d，J＝17.0Hz，1H)，6.00(d，J＝5.5Hz，1H)，5.70(d，J＝10.7Hz，1H)，4.53-4.19(m，1H)，4.11-3.95(m，1H)，3.80(s，1H)，3.18-2.93(m，1H)，2.82-2.63(m，1H)，2.01-1.91(m，1H)，1.85-1.58(m，2H)，1.44(s，1H)，1.36(s，9H)。

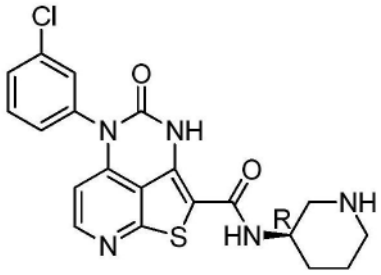
[2971] 实施例335：(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2972] 

[2973] 使用在实施例343、步骤A-B中描述的类似条件，并通过在步骤A中得到*S阻转异构体而不是*R阻转异构体，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{31}N_5O_4S$的计算质量，521.63；m/z发现，522.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.41(s，1H)，8.34-8.28(m，1H)，7.25-7.16(m，

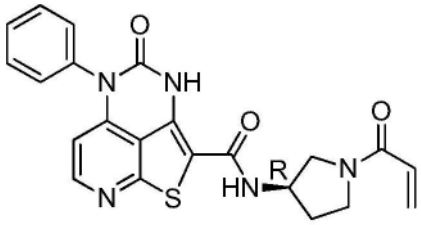
1H),7.06-7.01(m,1H),7.00-6.95(m,1H),6.06-6.01(m,1H),4.70-4.61(m,1H),4.34-4.22(m,1H),4.03-3.90(m,2H),3.68-3.56(m,2H),3.52-3.40(m,1H),2.90-2.70(m,5H),2.16-1.95(m,8H),1.88-1.81(m,1H),1.81-1.63(m,3H)。

[2974] 实施例336:(R)-5-(3-氯苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2975] 

[2976] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用3-氯苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{18}ClN_5O_2S$的计算质量,427.9;m/z发现,427.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.65(d,J=7.3Hz,1H),8.22(s,1H),8.16(d,J=5.6Hz,1H),7.61-7.54(m,2H),7.48(s,1H),7.34(d,J=7.5Hz,1H),5.88(d,J=5.6Hz,1H),4.06(s,1H),3.30-3.26(m,1H),3.12-3.09(m,1H),2.82-2.73(m,2H),1.95-1.93(m,1H),1.87-1.83(m,1H),1.72-1.53(m,2H)。

[2977] 实施例337:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-苯基-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2978] 

[2979] 步骤A:4-氧代-5-苯基-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。使用在实施例1的方法1、步骤C-F中描述的类似条件,并在步骤C中使用苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,制备标题化合物。

[2980] 步骤B:4-氧代-5-苯基-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-碳酰氯。向4-氧代-5-苯基-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(200mg,0.64mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入草酰氯(4mL),并在60℃搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干燥,得到作为棕色固体的标题化合物(200mg,95%收率)。

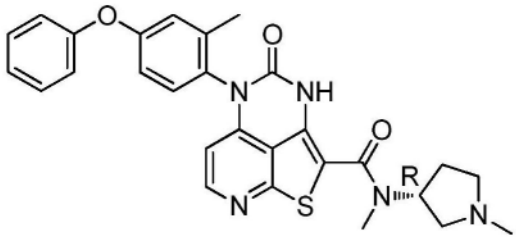
[2981] 步骤C:(R)-3-(4-氧代-5-苯基-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。向4-氧代-5-苯基-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-碳酰氯(200mg,0.61mmol)在DCM(4mL)中的溶液中加入(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(200mg,1.07mmol)和三乙胺(100mg,0.99mmol),并在室温反应20min。将反应物用H_2O(10mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法和制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物150mg,52%收率)。

[2982] 步骤D:(R)-4-氧代-5-苯基-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮

杂萒-2-羧酰胺。向(R)-3-(4-氧代-5-苯基-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂萒-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(150mg,0.31mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入浓HCl(2mL),并在室温反应20min。将反应物通过加入H_2O(10mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法和制备型TLC纯化,得到作为红色固体的标题化合物(100mg,84%收率)。

[2983] 步骤E:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-苯基-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂萒-2-羧酰胺。向(R)-4-氧代-5-苯基-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂萒-2-羧酰胺(100mg,0.26mmol)在DCM(4mL)中的溶液中加入丙-2-烯酰氯(25mg,0.28mmol)和三乙胺(45mg,0.45mmol),并在室温反应20min。将反应物通过加入H_2O(10mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法和制备型TLC纯化,得到作为红色固体的标题化合物(105mg,91.6%收率)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_5O_3S$的计算质量,433.5;m/z发现,434.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.28-8.24(m,1H),7.62-7.54(m,3H),7.46-7.40(m,2H),6.66-6.52(m,1H),6.32-6.22(m,1H),6.09-6.05(m,1H),5.78-5.69(m,1H),4.68-4.56(m,1H),4.03-3.68(m,3H),3.59-3.49(m,1H),2.32-2.07(m,2H)。

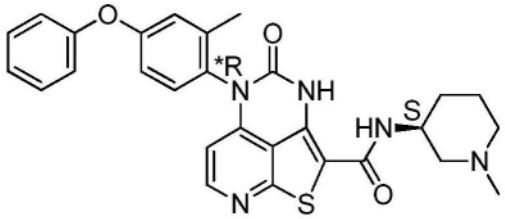
[2984] 实施例338:(R)-N-甲基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂萒-2-羧酰胺。

[2985] 

[2986] 步骤A:(R)-N-甲基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂萒-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件,并在步骤G中使用(3R)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[2987] 步骤B:(R)-N-甲基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂萒-2-羧酰胺。向(R)-N-甲基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂萒-2-羧酰胺(100mg,0.19mmol)和甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(30mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(120mg,0.57mmol),并在室温搅拌3h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(67mg,99%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,514.6$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.29(d,J=5.4Hz,1H),7.50-7.40(m,2H),7.37(d,J=8.6Hz,1H),7.22-7.15(m,1H),7.13-7.05(m,3H),6.98-6.92(m,1H),5.95(d,J=5.4Hz,1H),4.95-4.77(m,1H),3.05(s,3H),2.81-2.69(m,2H),2.46-2.35(m,1H),2.22(s,3H),2.20-2.07(m,2H),2.05(s,3H),1.92-1.77(m,1H)。

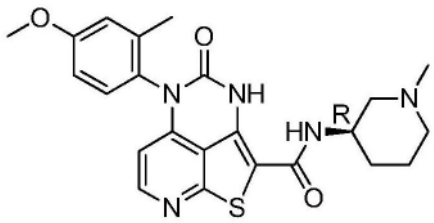
[2988] 实施例339:(S)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂萒-2-羧酰胺。

[2989] 

[2990] 步骤A:(S)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤G中使用(S)-1-boc-3-氨基哌啶替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

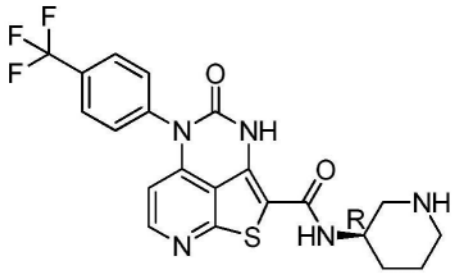
[2991] 步骤B:(S)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。在Ar下向烘干的含有搅拌棒的微波瓶中加入(S)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(59.9mg,0.12mmol)、氰基硼氢化钠(18mg,0.29mmol)和MeOH(4mL),并将烧瓶在冰浴中冷却至0℃。接着,经由注射器穿过隔膜帽加入甲醛水溶液(0.01mL,37重量%在H_2O中),并使反应物缓慢地温热至室温并在室温搅拌30min。将反应混合物通过HPLC纯化,得到标题化合物(14.7mg,23.9%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,514.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.16(d,J=5.6Hz,1H),7.29(s,2H),7.18(d,J=8.6Hz,1H),7.12-6.80(m,5H),5.90(d,J=5.5Hz,1H),4.13-3.51(m,2H),2.92-2.74(m,1H),2.69-2.52(m,1H),2.23(s,3H),2.12-1.98(m,5H),1.90-1.30(m,5H)。

[2992] 实施例340:(R)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2993] 

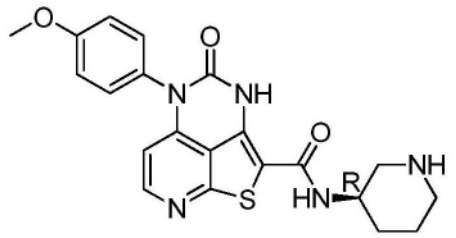
[2994] 使用在实施例1的方法1、步骤C-G中描述的类似条件,并在步骤C中使用4-甲氧基-2-甲基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-1-甲基哌啶-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,451.5;m/z发现,452.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,cd3od)δ8.28(d,J=5.5Hz,1H),7.27-7.17(m,1H),7.06-6.97(m,1H),6.97-6.88(m,1H),6.05-5.91(d,J=5.6Hz,1H),4.24-4.09(m,1H),3.85(s,3H),3.01-2.85(m,1H),2.78-2.62(m,1H),2.34(s,3H),2.25-2.14(m,2H),2.12(s,3H),1.93-1.76(m,2H),1.73-1.61(m,1H),1.57-1.43(m,1H)。

[2995] 实施例341:(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2996] 

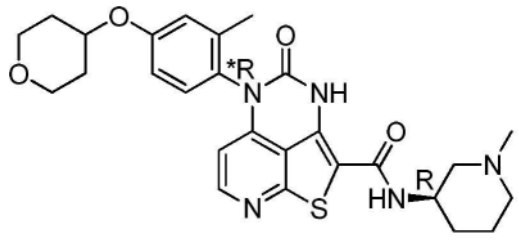
[2997] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式，并在步骤C中使用4-(三氟甲基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{21}H_{18}F_3N_5O_2S$的计算质量，461.5；m/z发现，462.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.32(s,1H),9.31(s,1H),9.11(s,1H),8.37-8.33(m,2H),8.02(d,J＝8.4Hz,2H),7.76(d,J＝8.2Hz,2H),6.11(d,J＝5.6Hz,1H),4.21(s,1H),3.32-3.30(m,1H),3.21-3.18(m,1H),2.94-2.81(m,2H),1.92-1.89(m,2H),1.81-1.58(m,2H)。

[2998] 实施例342：(R)-5-(4-甲氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[2999] 

[3000] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式，并在步骤C中使用4-甲氧基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{21}H_{21}N_5O_3S$的计算质量，423.5；m/z发现，423.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.48(s,1H),8.28-8.20(m,2H),7.28(d,J＝7.2Hz,2H),7.11(d,J＝8.7Hz,2H),5.89(s,1H),4.05(s,1H),3.83(s,3H),3.25-3.22(m,1H),3.09-3.06(m,1H),2.74(brs,2H),1.94-1.91(m,1H),1.82(brs,1H),1.60(brs,2H)。

[3001] 实施例343：(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

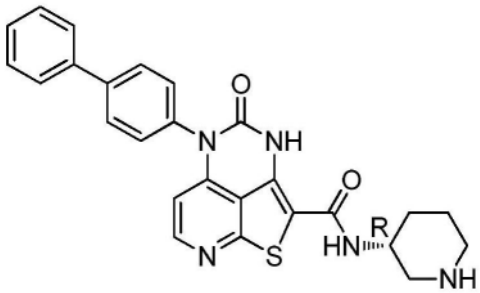
[3002] 

[3003] 步骤A：R)-5-(*R)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤D-H中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体)，并在步骤D中使用2-氯-4-(2-甲基-4-四氢吡喃-4-基氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈(中间体31)替代2-

氯-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物(216mg)。

[3004] 步骤B:(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(80mg,0.16mmol)、甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(50mg,0.24mmol)在DCM(5mL)中的溶液在室温搅拌5h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(25mg,29%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{31}N_5O_4S$的计算质量,521.6;m/z发现,522.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.47(s,1H),8.36-8.28(m,1H),7.27-7.16(m,1H),7.09-6.95(m,2H),6.08-6.01(m,1H),4.70-4.61(m,1H),4.34-4.22(m,1H),4.03-3.90(m,2H),3.68-3.56(m,2H),3.47-3.37(m,1H),2.81-2.70(m,5H),2.16-1.95(m,8H),1.87-1.63(m,4H)。

[3005] 实施例344:(R)-5-([1,1'-联苯]-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

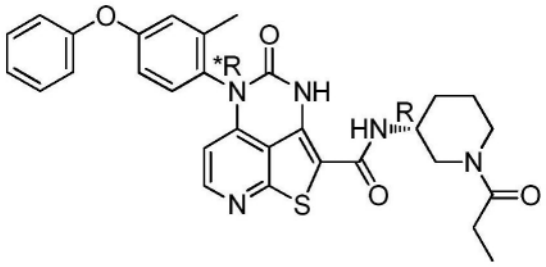
[3006] 

[3007] 步骤A:(R)-3-(5-([1,1'-联苯]-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。在室温向含有搅拌棒的2-5mL微波瓶中加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(5.4mg,0.0066mmol)、2-氯-4-碘烟腈(86.7mg,0.328mmol)、4-氨基联苯(56.8mg,0.336mmol)和Cs_2CO_3(151mg,0.463mmol)。将瓶密封,经由注射器加入二噁烷(0.66mL),并快速地抽真空/用氩气冲洗(4x)。将混合物在氩气下在150℃搅拌30min。将反应物在室温经由注射器用(R)-3-(2-巯基乙酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)(0.51mL,0.65M,0.33mmol)处理,并在氩气下在150℃搅拌15min。然后将混合物冷却至室温,打开,并在空气下用CDI(218mg,1.34mmol)一次性处理。将微波瓶重新密封,抽真空/用氩气冲洗(4x),并在氩气下在150℃搅拌15min。然后将反应物冷却至室温,用EtOAc(10mL)稀释,并用0.5M柠檬酸(1×10mL;最终pH~4-5)、0.1M柠檬酸(1×10mL;最终pH~2),和2M K_2CO_3(1×10mL;最终pH>10)洗涤。将有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色泡沫的标题化合物(89.7mg,48%)。

[3008] 步骤C:(R)-5-([1,1'-联苯]-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。在8mL反应瓶中将(R)-3-(5-([1,1'-联苯]-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(86.6mg,0.152mmol)在二噁烷(0.76mL,0.2M,0.152mmol)中的溶液在空气下在室温搅拌,同时历时

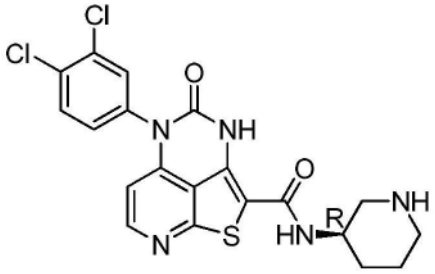
～1min逐滴加入HCl(4M在二噁烷中,2mL,8mmol),并然后盖帽,并在室温搅拌1h,过滤以收集沉淀物,用二噁烷(1×2mL)洗涤,并浓缩至干燥,得到作为灰白色粉末的标题化合物(65.4mg,85.0%)。MS(ESI):$C_{26}H_{23}N_5O_2S$的计算质量,469.6;m/z发现,470.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δppm 8.47(d,J=6.1Hz,1H),7.90(d,J=8.6Hz,2H),7.71(d,J=7.1Hz,2H),7.46-7.57(m,4H),7.38-7.45(m,1H),6.45(d,J=6.6Hz,1H),4.24-4.35(m,1H),3.55(dd,J=12.1,4.0Hz,1H),3.37(d,J=12.6Hz,1H),2.92-3.04(m,2H),2.04-2.16(m,2H),1.71-1.93(m,2H)

[3009] 实施例345:(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3010] 

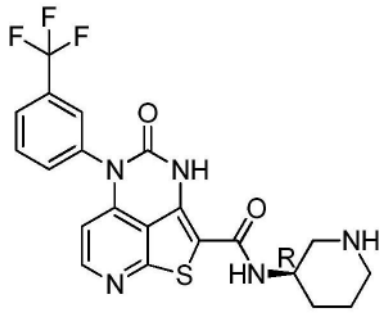
[3011] 向(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例300,50mg,0.10mmol)在DCM(15mL)中的溶液中加入三乙胺(30mg)和丙烯酰氯(acroyl chloride)(26mg,0.20mmol),并将混合物在室温搅拌30min。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(31mg,56%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,555.6;m/z发现,556.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.30(d,J=5.5Hz,1H),7.45-7.36(m,2H),7.34-7.26(m,1H),7.22-7.13(m,1H),7.12-7.01(m,3H),7.01-6.93(m,1H),6.05(d,J=5.5Hz,1H),4.58-3.77(m,3H),3.19-2.98(m,1H),2.83-2.66(m,1H),2.58-2.17(m,2H),2.12(s,3H),2.08-2.00(m,1H),1.92-1.43(m,3H),1.14-1.06(m,3H)。

[3012] 实施例346:(R)-5-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3013] 

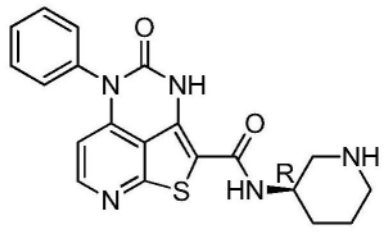
[3014] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用3,4-二氯苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{17}Cl_2N_5O_2S$的计算质量,462.4;m/z发现,461.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):8.72(d,J=7.6Hz,1H),8.20(s,1H),8.13(d,J=4.6Hz,1H),7.81(d,J=8.5Hz,1H),7.70(s,1H),7.37(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),5.94(d,J=5.1Hz,1H),4.05(s,1H),3.31-3.27(m,1H),3.13-3.10(m,1H),2.86-2.71(m,2H),1.95-1.84(m,2H),1.71-1.51(m,2H)。

[3015] 实施例347:(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3016] 

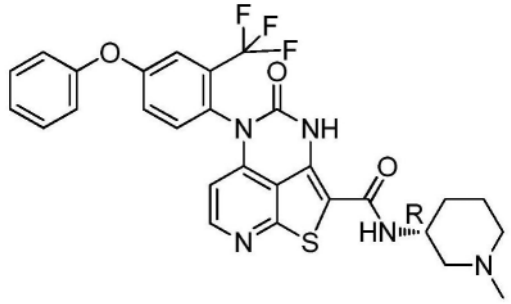
[3017] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用3-(三氟甲基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}F_3N_5O_2S$的计算质量,461.5;m/z发现,461.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.72(s,1H),8.22(s,1H),8.15(d,J=5.1Hz,1H),7.88-7.72(m,3H),7.68(d,J=6.9Hz,1H),5.85(d,J=5.2Hz,1H),4.06(s,1H),3.31-3.28(m,1H),3.13-3.10(m,1H),2.83-2.73(m,2H),1.97-1.94(m,1H),1.88-1.84(m,1H),1.72-1.51(m,2H)。

[3018] 实施例348:(R)-4-氧代-5-苯基-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3019] 

[3020] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{19}N_5O_2S$的计算质量,393.5;m/z发现,394.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.56(s,1H),8.27(s,1H),8.19-8.15(m,1H),7.59-7.56(m,2H),7.51-7.47(m,1H),7.36(d,J=7.5Hz,2H),5.85-5.82(m,1H),4.06(s,1H),3.27-3.25(m,1H),3.10-3.07(m,1H),2.75(s,2H),1.95-1.93(m,1H),1.86-1.83(m,1H),1.66-1.57(m,2H)。

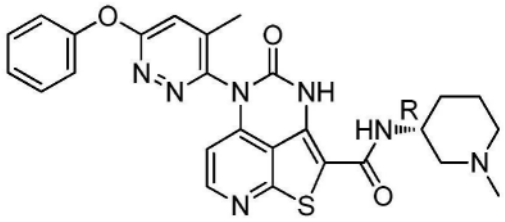
[3021] 实施例349:(R)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基-2-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3022] 

[3023] 步骤A:(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基-2-(三氟甲基)苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件,并在步骤A中使用4-氟-1-硝基-2-(三氟甲基)苯替代5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[3024] 步骤B:(R)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基-2-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基-2-(三氟甲基)苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(150mg,0.25mmol)和甲醛(1.0mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(20mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(162mg,0.764mmol),并在室温搅拌16h,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(116mg,80.3%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{24}F_3N_5O_3S$的计算质量,567.6;m/z发现,568.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.35-8.25(m,1H),8.22-8.16(m,2H),7.75-7.60(m,1H),7.57-7.37(m,4H),7.33-7.17(m,3H),6.00-5.90(m,1H),4.10-3.83(m,1H),3.00-2.85(m,1H),2.83-2.63(m,1H),2.28(s,3H),2.18-1.91(m,2H),1.85-1.65(m,2H),1.64-1.46(m,1H),1.46-1.28(m,1H)。

[3025] 实施例350:(R)-5-(4-甲基-6-苯氧基哒嗪-3-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

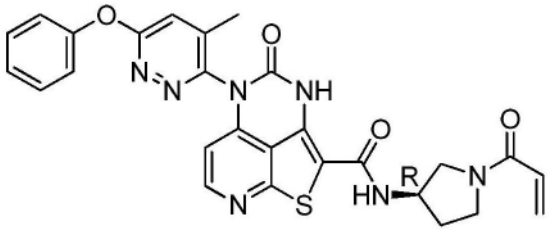
[3026] 

[3027] 步骤A:(R)-5-(4-甲基-6-苯氧基哒嗪-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤A和C-H中描述的类似条件,并在步骤A中使用6-氯-4-甲基哒嗪-3-胺替代5-氟-2-硝基甲苯(没有步骤B),并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[3028] 步骤B:(R)-5-(4-甲基-6-苯氧基哒嗪-3-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-甲基-6-苯氧基哒嗪-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(20mg,0.040mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(34mg,0.16mmol),并在室温搅拌4小时。向混合物中加入DCM(50mL)、MeOH(5mL)和水(30mL)。将有机层收集,浓缩至干燥,并通过TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(8mg,38%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{25}N_7O_3S$的计算质量,515.6;m/z发现,516.4$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.55(br,1H),8.16-8.10(br,1H),7.74(s,1H),7.50-7.44(m,2H),7.34-7.24(m,3H),6.11-6.05(br,1H),3.95-3.90(m,1H),2.88-2.78(m,1H),2.68-2.59(m,1H),2.40(s,3H),2.22(s,3H),2.05-1.93(m,2H),1.84-1.76(m,1H),1.74-1.66(m,1H),1.57-1.48(m,1H),1.31-1.26(m,1H)。

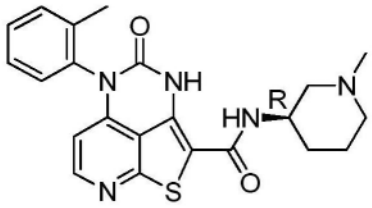
[3029] 实施例351:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-甲基-6-苯氧基哒嗪-3-基)-

4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3030] 

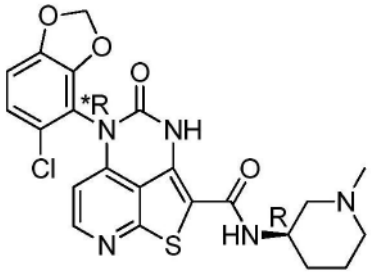
[3031] 使用在实施例1的方法1、步骤A和C-G中描述的类似条件，并在步骤A中使用6-氯-4-甲基哒嗪-3-胺替代5-氟-2-硝基甲苯(没有步骤B)，并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{23}N_7O_4S$的计算质量，541.6；m/z发现，542.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ8.24-8.14(br,1H)，7.78(s,1H)，7.53-7.42(m,2H)，7.36-7.22(m,3H)，6.66-6.50(m,1H)，6.24-6.03(m,2H)，5.71-5.60(m,1H)，4.53-4.40(m,1H)，3.91-3.82(m,1H)，3.74-3.62(m,3H)，2.40(s,3H)，2.21-1.85(m,2H)。

[3032] 实施例352：(R)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3033] 

[3034] 使用在实施例1的方法1、步骤C-G中描述的类似条件，并在步骤C中使用2-甲基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(3R)-1-甲基哌啶-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{22}H_{23}N_5O_2S$的计算质量，421.5；m/z发现，422.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD)：δ8.20(d,J＝5.1Hz,1H)，7.45-7.29(m,3H)，7.28-7.21(m,1H)，5.83(d,J＝5.3Hz,1H)，4.09-3.99(m,1H)，2.90-2.77(m,1H)，2.69-2.58(m,1H)，2.24(s,3H)，2.15-2.00(m,5H)，1.84-1.65(m,2H)，1.62-1.49(m,1H)，1.46-1.33(m,1H)。

[3035] 实施例353：(R)-5-(*R)-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

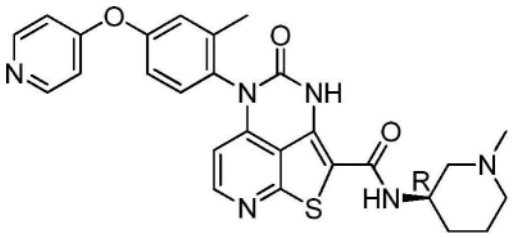
[3036] 

[3037] 步骤A：(R)-5-(*R)-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤C-H中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体)，并在步骤C中使用2,4-二氯吡啶-3-甲腈和5-氯-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基

苯胺和2-氯-4-碘吡啶-3-甲腈，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{21}H_{18}ClN_5O_4S$的计算质量，471.92；m/z发现，472.0$[M+H]^+$。

[3038] 步骤B:(R)-5-(*R)-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(*R)-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(103mg,0.218mmol)和甲醛(0.3mL,37重量％在H_2O中)在MeOH(6mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(92mg,0.44mmol)，并在室温搅拌1h，浓缩至干燥，并通过快速柱色谱法纯化，得到作为白色固体的标题化合物(18mg,17％收率)。MS(ESI)：$C_{22}H_{20}ClN_5O_4S$的计算质量，485.9；m/z发现，486.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.39(d,J＝5.4Hz,1H),7.13(d,J＝8.4Hz,1H),7.02(d,J＝8.4Hz,1H),6.26(d,J＝5.5Hz,1H),6.10(d,J＝2.3Hz,2H),4.33-4.20(m,1H),3.45-3.34(m,1H),3.25-3.13(m,1H),2.86-2.67(m,5H),2.06-1.95(m,2H),1.90-1.76(m,1H),1.76-1.60(m,1H)。

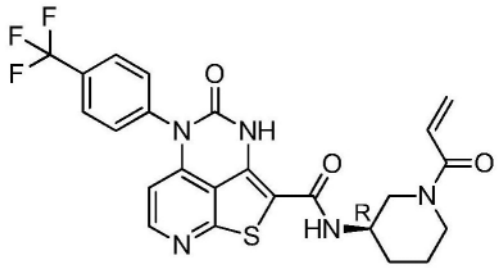
[3039] 实施例354:(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-4-基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3040] 

[3041] 步骤A:(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-4-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件，并在步骤A中使用吡啶-4-醇替代苯酚，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。

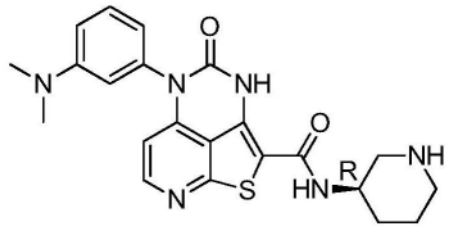
[3042] 步骤B:(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-4-基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-4-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(110mg,0.22mmol)和甲醛(0.3mL,37重量％在H_2O中)在MeOH(5mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(140mg,0.66mmol)，并在室温搅拌1h，浓缩至干燥，并通过快速柱色谱法纯化，得到作为白色固体的标题化合物(72mg,64％收率)。MS(ESI)：$C_{27}H_{26}N_6O_3S$的计算质量，514.6；m/z发现，515.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.40-8.24(m,1H),8.17(d,J＝7.1Hz,2H),7.70(s,1H),7.74-7.52(m,2H),6.59(d,J＝7.1Hz,2H),6.16-5.94(m,1H),4.30-4.14(m,1H),3.29-3.17(m,1H),3.09-2.09(m,1H),2.72-2.44(m,5H),2.27(s,3H),2.04-1.86(m,2H),1.84-1.70(m,1H),1.65-1.49(m,1H)。

[3043] 实施例355:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3044] 

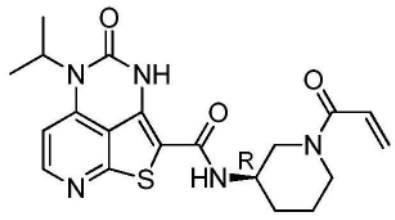
[3045] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式，并在步骤C中使用4-(三氟甲基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{24}H_{20}F_3N_5O_3S$的计算质量，515.5；m/z发现，516.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.29(d,J＝16.5Hz,1H),8.33(d,J＝5.5Hz,1H),8.14-8.08(m,1H),8.01(d,J＝8.5Hz,2H),7.75(d,J＝8.2Hz,2H),6.78(brs,1H),6.13-6.07(m,2H),5.69(d,J＝10.1Hz,1H),4.54-4.16(m,1H),4.10-3.74(m,2H),3.05-2.94(m,1H),2.80-2.73(m,1H),1.96-1.93(m,1H),1.80-1.77(m,1H),1.72-1.63(m,1H),1.43(s,1H)。

[3046] 实施例356：(R)-5-(3-(二甲基氨基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3047] 

[3048] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式，并在步骤C中使用3-(二甲基氨基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{22}H_{24}N_6O_2S$的计算质量，436.5；m/z发现，437.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.44(d,J＝7.6Hz,1H),8.32(s,1H),8.22(d,J＝5.5Hz,1H),7.38-7.34(m,1H),6.83(dd,J＝8.4,2.2Hz,1H),6.73-6.66(m,1H),6.61(d,J＝7.5Hz,1H),5.94(d,J＝5.5Hz,1H),4.09(s,1H),3.26-3.22(m,1H),3.13-3.03(m,1H),2.92(s,6H),2.80-2.74(m,2H),1.93-1.83(m,2H),1.66-1.58(m,2H)。

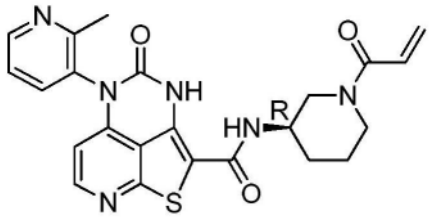
[3049] 实施例357：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-异丙基-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3050] 

[3051] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式，并在步骤C中使用丙烷-2-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{20}H_{23}N_5O_3S$的计算质量，

413.5;m/z发现,414.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.43-8.33(m,3H),6.94(d,J=8.5Hz,1H),6.85-6.74(m,1H),6.13-6.07(m,1H),5.68(d,J=10.6Hz,1H),4.88(s,1H),4.43-4.10(m,1H),4.04-3.89(m,1H),3.76(s,1H),3.13-2.85(m,3H),1.95-1.93(m,1H),1.80-1.77(m,1H),1.61(s,1H),1.45(d,J=6.8Hz,6H)。

[3052] 实施例358:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3053] 

[3054] 步骤A:2-氯-4-[(2-甲基-3-吡啶基)氨基]吡啶-3-甲腈。向10-20mL微波瓶中依次加入2,4-二氯吡啶-3-甲腈(429mg,1.62mmol)、2-甲基吡啶-3-胺(175mg,1.62mmol)、乙酸钯(II)(7.3mg,0.032mmol)、双(2-二苯基膦基苯基)醚(26mg,0.049mmol)和Cs_2CO_3(740mg,2.27mmol)。将瓶密封并抽真空,并用氩气重新填充3次,并加入二噁烷(3.2mL)。将瓶抽真空并用氩气重新填充1次。将混悬液在氩气下在50℃油浴中加热5分钟,然后将密封的瓶在150℃油浴中加热30分钟。将混悬液从加热浴取出并在室温储存过夜。将粗制反应混合物直接用在下一步中。

[3055] 步骤B:(3R)-3-[[3-氨基-4-[(2-甲基-3-吡啶基)氨基]噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羰基]氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯。向含有2-氯-4-[(2-甲基-3-吡啶基)氨基]吡啶-3-甲腈(397mg,1.62mmol)的密闭试管中加入0.5M的(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)在二噁烷(3.89mL,1.95mmol)中的溶液,并在密闭试管中在150℃油浴中加热15分钟。将混合物冷却至室温,得到标题化合物,将其直接用在下一反应中。

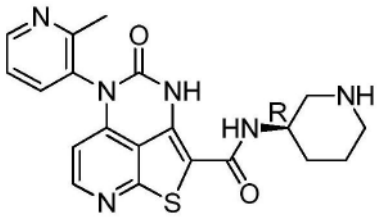
[3056] 步骤C:(R)-3-(5-(2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向含有(3R)-3-[[3-氨基-4-[(2-甲基-3-吡啶基)氨基]噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羰基]氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(783mg,1.62mmol)的反应瓶中加入CDI(1.052g,6.488mmol)。将反应瓶密封,并将容器抽真空并用氩气重新填充2次。将混合物在氩气下在50℃油浴中加热5分钟,然后将它在150℃加热10分钟,然后将混合物冷却至室温。将混合物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将水相用EtOAc(2×50mL)萃取,并将合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤。将有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(699.7mg,84.82%收率)。

[3057] 步骤D:(R)-5-(2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-3-(5-(2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(699.7mg,1.376mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液中加入HCl在二噁烷中的溶液(5mL,4M,20mmol)。将混悬液在室温搅拌30min。将反应混合物过滤,并将沉淀物用二噁烷洗涤,并风干。将粘性固体溶解在MeOH和DCM的混合物中,并将得到的溶液浓缩至干燥和在真空下干燥,得到黄色泡沫状固体(689.3mg)。将残余物部分(200mg)通过HPLC纯化,得到作为白色粉末的标题化合物

(36.9mg)。

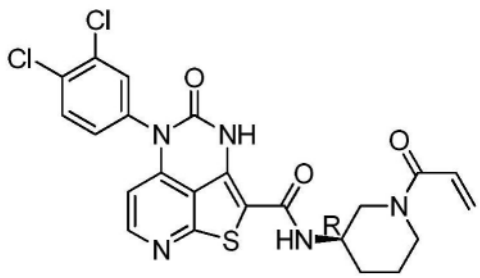
[3058] 步骤E:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向粗制的(R)-5-(2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(127mg,0.264mmol)在THF(2.5mL)中的混悬液中加入三乙胺(147μL,1.06mmol)。向得到的混悬液中加入丙烯酰氯在DCM中的溶液(2.9mL,0.10M,0.29mmol)。将混悬液在室温搅拌15min。将反应混合物浓缩至干燥,将残余物溶解在MeOH中,并通过HPLC纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(15.6mg)。MS(ESI):$C_{23}H_{22}N_6O_3S$的计算质量,462.5;m/z发现,463.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,MeOH,旋转异构体的1:1混合物)δ8.72-8.77(m,1H),8.38(d,J=5.56Hz,1H),8.16-8.24(m,1H),7.70-7.78(m,1H),6.75-6.86(m,1H),6.21(dd,J=4.04,16.67Hz,1H),6.15(d,J=5.56Hz,1H),5.75(t,J=9.09Hz,1H),4.51-4.59(m,0.5H),4.26-4.35(m,0.5H),4.14-4.21(m,0.5H),3.92-4.06(m,1.5H),3.13-3.26(m,1H),2.83-2.99(m,1H),2.03-2.12(m,1H),1.83-1.94(m,1H),1.66-1.83(m,1H),1.53-1.66(m,1H)。

[3059] 实施例359:(R)-5-(2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3060] 

[3061] 使用在实施例358、步骤A-D中描述的条件,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{20}N_6O_2S$的计算质量,408.5;m/z发现,409.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.70(d,J=3.54Hz,1H),8.39(d,J=5.56Hz,1H),8.05(d,J=8.08Hz,1H),7.65(dd,J=5.05,8.08Hz,1H),6.13(d,J=5.56Hz,1H),4.28(tt,J=3.85,10.80Hz,1H),3.54(dd,J=4.04,12.13Hz,1H),3.37(d,J=12.63Hz,1H),2.87-3.04(m,2H),2.47(s,3H),2.00-2.20(m,2H),1.62-1.95(m,2H)。

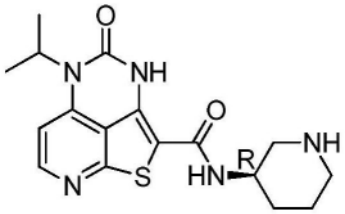
[3062] 实施例360:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3063] 

[3064] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用3,4-二氯苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}Cl_2N_5O_3S$的计算质量,516.4;m/z发现,515.8$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.46(d,J=6.1Hz,1H),7.83(d,J=8.5Hz,1H),7.78(s,1H),7.47(d,J=8.6Hz,1H),6.82(dd,J=16.7,10.6Hz,1H),6.40(s,1H),6.23(dd,J=16.5,7.4Hz,1H),5.79-5.74(m,1H),4.59-4.24(m,1H),4.21-

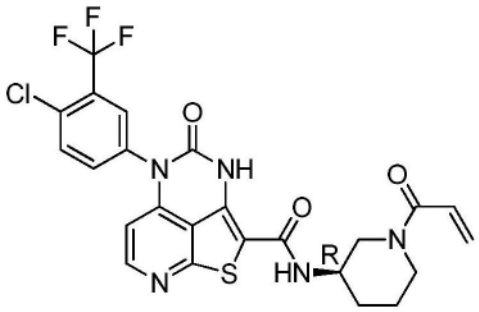
3.94(m,2H),3.26-3.14(m,1H),2.98-2.88(m,1H),2.12-2.09(m,1H),1.92-1.89(m,1H),1.78(brs,1H),1.63(brs,1H)。

[3065] 实施例361:(R)-5-异丙基-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3066] 

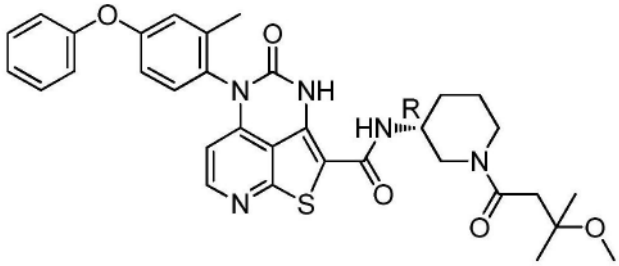
[3067] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用丙烷-2-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{17}H_{21}N_5O_2S$的计算质量,359.4;m/z发现,360.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.99(s,1H),9.28(s,1H),9.11(s,1H),8.50(d,J=5.8Hz,1H),8.29(d,J=7.5Hz,1H),7.17(d,J=5.9Hz,1H),4.76(s,1H),4.25-4.11(m,1H),3.33-3.23(m,1H),3.19-3.16(m,1H),2.95-2.74(m,2H),1.91-1.88(m,2H),1.79-1.57(m,2H),1.48(d,J=6.9Hz,6H)。

[3068] 实施例362:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3069] 

[3070] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用4-氯-3-(三氟甲基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}ClF_3N_5O_3S$的计算质量,550.0;m/z发现,549.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.29(d,J=15.3Hz,1H),8.35(d,J=5.5Hz,1H),8.14-8.10(m,2H),8.01(d,J=8.5Hz,1H),7.88(dd,J=8.5,2.3Hz,1H),6.87-6.72(m,1H),6.18(d,J=5.5Hz,1H),6.12(d,J=16.5Hz,1H),5.69(dd,J=10.5,2.3Hz,1H),4.53-4.17(m,1H),4.11-3.98(m,1H),3.19-2.94(m,2H),2.85-2.62(m,1H),2.01-1.91(m,1H),1.86-1.59(m,2H),1.44(s,1H)。

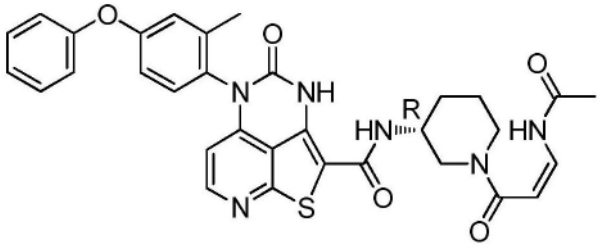
[3071] 实施例363:(R)-N-(1-(3-甲氧基-3-甲基丁酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3072] 

[3073] 步骤A:3-甲氧基-3-甲基丁酸。在搅拌下向次溴酸钠的冷溶液[从NaOH(1.6g,40mmol)、溴(3.2g,20mmol)和水(6g)制备]中加入4-甲氧基-4-甲基戊烷-2-酮(650mg,5.0mmol),保持温度低于20℃。加入所述酮结束以后,将反应混合物搅拌另外3h,将三溴甲烷层除去,并将水层用稀硫酸重复洗涤,并将亚硫酸氢钠加入以破坏多余的溴。将所述酸通过醚萃取进行分离,用盐水洗涤,并经无水$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为黄色油的标题化合物(201mg)。

[3074] 步骤B:(R)-N-(1-(3-甲氧基-3-甲基丁酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.28mmol)、3-甲氧基-3-甲基丁酸(45mg,0.34mmol)、HATU(138mg,0.363mmol)和三乙胺(0.156mL,1.12mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌过夜,然后通过快速柱色谱法和制备型TLC纯化,得到作为白色固体的标题化合物(80mg,46%收率)。MS(ESI):$C_{33}H_{35}N_5O_5S$的计算质量,613.7;m/z发现,614.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.37-8.29(m,1H),7.46-7.36(m,2H),7.34-7.27(m,1H),7.21-7.13(m,1H),7.13-7.03(m,3H),7.01-6.94(m,1H),6.15-6.00(m,1H),4.45-4.32(m,1H),4.26-3.91(m,2H),3.23(s,3H),3.18-3.03(m,1H),2.96-2.68(m,1H),2.66-2.58(m,2H),2.12(s,3H),2.08-1.98(m,1H),1.88-1.79(m,1H),1.72-1.47(m,2H),1.34-1.24(m,6H)。

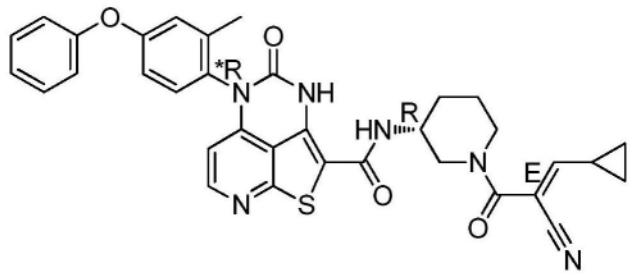
[3075] 实施例364:(R,Z)-N-(1-(3-乙酰胺基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3076] 

[3077] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,200mg,0.4mmol)、(Z)-3-乙酰胺基丙-2-烯酸(中间体33,129mg,1.00mmol)、三乙胺(101mg,1.00mmol)和HATU(380mg,1.0mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌3h。加入水,并将沉淀物通过过滤进行收集。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(13mg,5.2%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{30}N_6O_5S$的计算质量,610.7;m/z发现,611.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32(d,J=5.5Hz,1H),7.46-7.27(m,4H),7.21-7.13(m,1H),7.14-7.03(m,3H),7.02-6.94(m,1H),6.07(d,J=5.5Hz,1H),5.64(d,J=8.8Hz,1H),4.51-4.33(m,1H),4.16-3.88(m,3H),3.15-2.94(m,

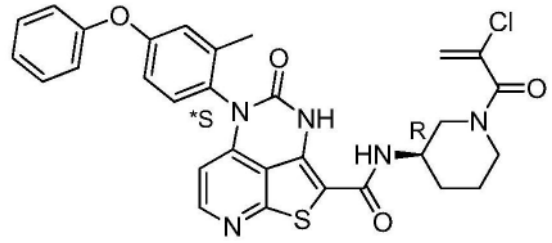
1H),2.16-2.02(m,7H),1.93-1.84(m,1H),1.82-1.71(m,1H),1.63-1.54(m,1H)。

[3078] 实施例365:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3079] 

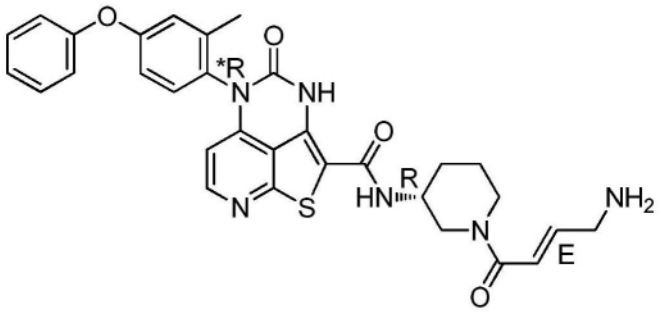
[3080] 将(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例300,60mg,0.12mmol)、(E)-2-氰基-3-环丙基丙-2-烯酸(中间体17)(23mg,0.17mmol)、HATU(55mg,0.15mmol)和三乙胺(0.062mL0.45mmol)在DMF(2mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将反应混合物通过快速柱色谱法和制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(13mg,18%收率)。MS(ESI):$C_{34}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,618.7;m/z发现,619.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34(d,J=5.5Hz,1H),7.45-7.35(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.13-7.03(m,3H),7.00-6.95(m,1H),6.61-6.49(m,1H),6.08(d,J=5.6Hz,1H),4.61-4.51(m,2H),4.10-3.96(m,2H),3.20-3.16(m,1H),2.13(s,3H),2.10-1.96(m,2H),1.94-1.85(m,1H),1.80-1.59(m,2H),1.26-1.15(m,2H),1.02-0.82(m,2H)。

[3081] 实施例366:(R)-N-(1-(2-氯丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3082] 

[3083] 将(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98,50mg,0.09mmol)、2-氯丙-2-烯酸(20mg,0.19mmol)、HATU(46mg,0.12mmol)和二异丙基乙胺(30mg,0.23mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物通过快速柱色谱法和通过制备型TLC纯化,得到作为白色固体的标题化合物(10mg,18%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{26}ClN_5O_4S$的计算质量,588.1;m/z发现,588.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.36-8.30(m,1H),7.44-7.37(m,2H),7.33-7.27(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.12-7.03(m,3H),7.01-6.95(m,1H),6.11-6.05(m,1H),5.72(m,2H),4.45-3.88(m,3H),3.25-2.90(m,2H),2.17-2.02(m,4H),1.95-1.84(m,1H),1.81-1.69(m,1H),1.66-1.57(m,1H)。

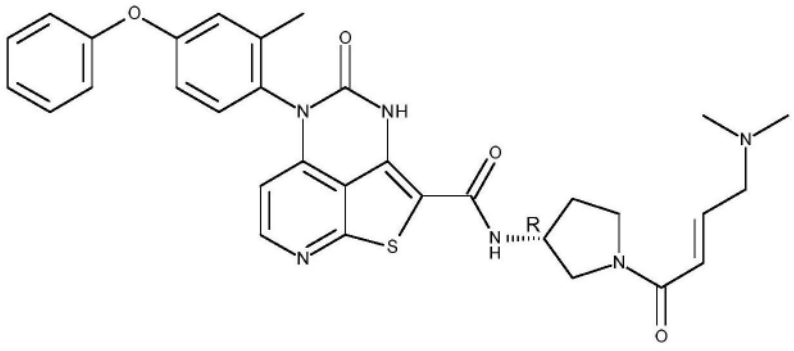
[3084] 实施例367:(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3085] 

[3086] 步骤A:(R,E)-(4-(3-(5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯.将(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例300,60mg,0.11mmol)、(E)-4-(叔丁氧基羰基氨基)丁-2-烯酸(中间体12,45mg,0.22mmol)、HATU(56mg,0.15mmol)和二异丙基乙胺(36mg,0.28mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到作为白色固体的标题化合物(43mg,56%收率)。

[3087] 步骤B:(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.向圆底烧瓶中加入(R,E)-(4-(3-(5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(43mg,0.063mmol)、浓HCl(5mL)和MeOH(5mL),并在室温搅拌1h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(19mg,48%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,582.7;m/z发现,583.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.38-8.32(m,1H),7.45-7.37(m,2H),7.32-7.26(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.13-7.03(m,3H),7.02-6.94(m,1H),6.86-6.78(m,1H),6.77-6.67(m,1H),6.13-6.06(m,1H),4.45-3.90(m,3H),3.80-3.70(m,2H),3.23-3.07(m,1H),2.91-2.80(m,1H),2.16-2.02(m,4H),1.94-1.84(m,1H),1.81-1.69(m,1H),1.65-1.52(m,1H)。

[3088] 实施例368:(R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3089] 

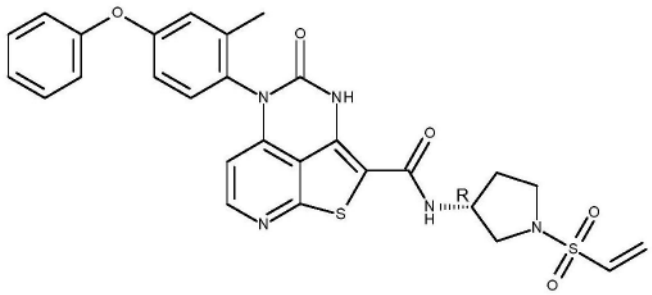
[3090] 步骤A:(R,E)-(4-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯。将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例159,300mg,0.58mmol)、(E)-4-(叔丁氧基羰基氨基)丁-2-烯酸

(中间体12,231mg,1.15mmol)、HATU(284mg,0.747mmol)和DIEA(186mg,1.44mmol)在DMF(6mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物使用两种不同的方法通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(265mg,68.9%收率)。

[3091] 步骤B:(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向圆底烧瓶中加入(R,E)-(4-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(265mg,0.396mmol)、浓HCl(8mL)和MeOH(8mL),并在室温搅拌1h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(188mg,75.5%收率)。

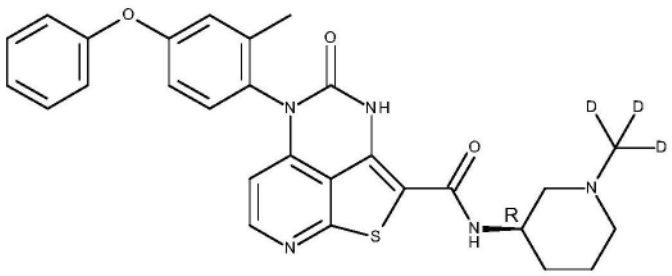
[3092] 步骤C:(R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(135mg,0.220mmol)、甲醛(0.2mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(93mg,0.44mmol)在DCM(8mL)中的溶液在室温搅拌5h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(63mg,43%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{32}N_6O_4S$的计算质量,596.7;m/z发现,597.3$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CD3OD):δ8.45(s,1H),8.37-8.32(m,1H),7.44-7.36(m,2H),7.32-7.26(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.12-7.03(m,3H),7.01-6.95(m,1H),6.84-6.74(m,1H),6.68-6.56(m,1H),6.11-6.05(m,1H),4.09-3.69(m,4H),3.64-3.58(m,2H),3.56-3.44(m,1H),2.63(s,6H),2.40-2.15(m,2H),2.12(s,3H)

[3093] 实施例369:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(乙烯基磺酰基)吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3094] 

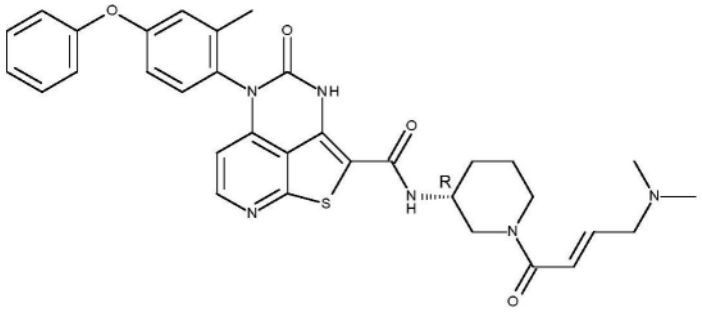
[3095] 使用在实施例1的方法1、步骤A-I中描述的类似条件,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,并在步骤I中使用乙烯磺酰氯替代丙-2-烯酰氯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{25}N_5O_5S_2$的计算质量,575.7;m/z发现,576.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.5Hz,1H),7.45-7.35(m,2H),7.34-7.25(m,1H),7.21-7.13(m,1H),7.12-7.03(m,3H),6.99-6.93(m,1H),6.80-6.64(m,1H),6.21(d,J=16.5Hz,1H),6.14-6.03(m,2H),4.61-4.45(m,1H),3.66-3.55(m,1H),3.53-3.45(m,1H),3.38-3.31(m,1H),3.29-3.20(m,1H),2.32-2.20(m,1H),2.12(s,3H),2.08-2.00(m,1H)。

[3096] 实施例370:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-三氘代甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3097] 

[3098] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,100mg,0.19mmol)和氘代甲醛(12mg,0.38mmol,37重量%在H_2O中)的溶液中加入MeOH(3mL)。在室温搅拌5min以后,加入氰基硼氘化钠(36mg,0.55mmol)。将混合物在室温搅拌2h。将反应物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(38mg,37%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{24}D_3N_5O_3S$的计算质量,516.6;m/z发现,517.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.26(d,J=4.9Hz,1H),7.46-7.33(m,2H),7.31-7.24(m,1H),7.19-7.11(m,1H),7.11-7.01(m,3H),7.00-6.90(m,1H),6.00(d,J=5.1Hz,1H),4.20-4.06(m,1H),2.99-2.88(m,1H),2.75-2.61(m,1H),2.25-2.02(m,5H),1.92-1.75(m,2H),1.71-1.61(m,1H),1.54-1.44(m,1H)。

[3099] 实施例371:(R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3100] 

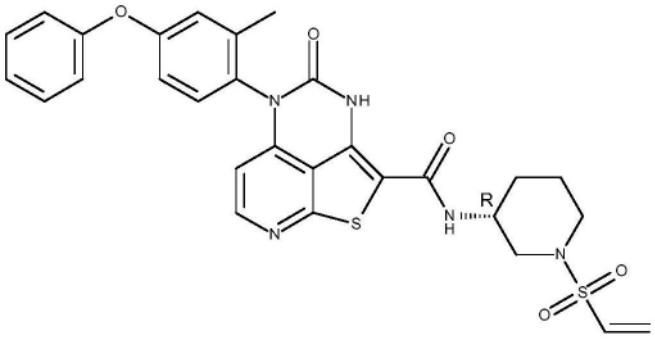
[3101] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,250mg,0.45mmol)、(E)-4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]丁-2-烯酸(中间体10,200mg,0.93mmol)、HATU(230mg,0.61mmol)和DIEA(150mg,1.17mmol)在DMF(6mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物通过HPLC和通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(228mg,70.2%收率)。

[3102] 步骤F:(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R,E)-甲基(4-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(228mg,0.327mmol)、浓HCl(5mL)和MeOH(5mL)的溶液在N_2下在室温搅拌1h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(120mg,57%收率)。

[3103] 步骤G:(R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(68mg,0.11mmol)、甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)和

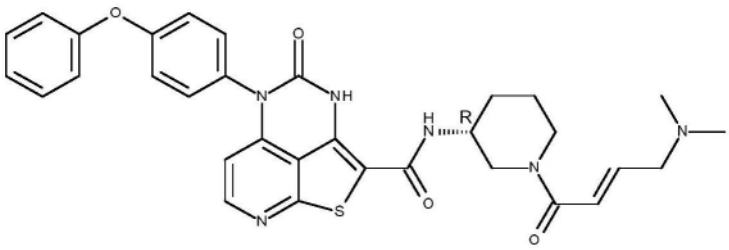
$NaBH(OAc)_3$(45mg,0.21mmol)在DCM(8mL)中的溶液在室温搅拌5h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(37mg,52%收率)。MS(ESI):$C_{33}H_{34}N_6O_4S$的计算质量,610.7;m/z发现,611.3$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CD3OD):δ8.41(s,1H),8.37-8.30(m,1H),7.45-7.36(m,2H),7.34-7.26(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.12-7.03(m,3H),7.01-6.95(m,1H),6.93-6.86(m,1H),6.75-6.64(m,1H),6.11-6.05(m,1H),4.54-4.50(m,1H),4.42-3.89(m,3H),3.83-3.73(m,2H),3.25-3.14(m,1H),2.97-2.87(m,1H),2.76(s,6H),2.16-2.02(m,4H),1.94-1.82(m,1H),1.82-1.70(m,1H),1.66-1.53(m,1H)

[3104] 实施例372:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(乙烯基磺酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3105] 

[3106] 使用在实施例1的方法1、步骤A-I中描述的类似条件,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,并在步骤I中使用乙烯磺酰氯替代丙-2-烯酰氯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{27}N_5O_5S_2$的计算质量,589.7;m/z发现,590.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32(d,J=5.6Hz,1H),7.44-7.35(m,2H),7.30(d,J=8.6Hz,1H),7.21-7.13(m,1H),7.11-7.03(m,3H),7.01-6.92(m,1H),6.72-6.60(m,1H),6.22-6.04(m,3H),4.16-3.98(m,1H),3.84-3.69(m,1H),3.63-3.47(m,1H),2.81-2.55(m,2H),2.12(s,3H),2.04-1.95(m,1H),1.93-1.83(m,1H),1.77-1.63(m,1H),1.62-1.50(m,1H)。

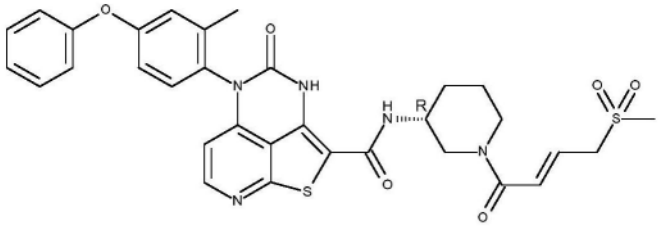
[3107] 实施例373:(R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3108] 

[3109] 在Ar下向烘干的含有搅拌棒的微波瓶中加入(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例860,62mg,0.10mmol)、反式-4-二甲基氨基巴豆酸盐酸盐(37.6mg,0.227mmol)、HATU(202mg,0.531mmol)、THF(3.0mL)和三乙胺(0.20mL,1.4mmol)。将反应瓶盖帽,并允许在微波中在100℃温热5min。将反应混合物浓缩至干燥,过滤,并通过HPLC纯化,得到标题化合物(27mg,44%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{32}N_6O_4S$的计算质量,596.7;m/z发现,597.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.39-8.21(m,1H),7.45-7.33(m,4H),7.25-7.06(m,5H),6.83-6.57(m,2H),6.24-

6.08(m,1H),4.57-3.87(m,3H),3.27-2.83(m,4H),2.36-2.20(m,6H),2.12-1.46(m,4H)。

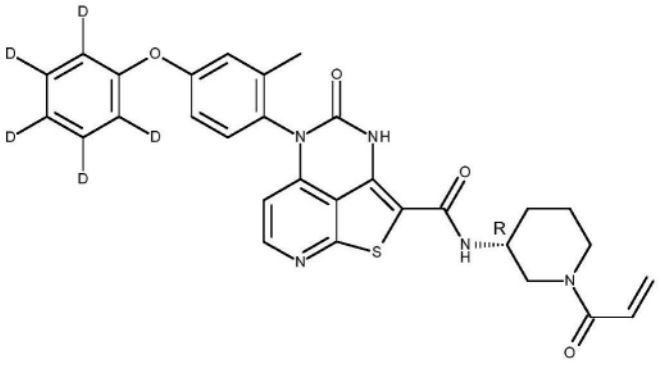
[3110] 实施例374:(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基磺酰基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3111] 

[3112] 步骤A:(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲硫基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(E)-4-甲基硫烷基丁-2-烯酸(中间体37,0.556g,4.201mmol)、HATU(1.0g,2.6mmol)和三乙胺(1.0g,9.9mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,0.75g,1.5mmol),并在室温搅拌4小时。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到标题化合物(300mg,33%收率)。

[3113] 步骤B:(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基磺酰基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲硫基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(300mg,0.49mmol)在DCM(10mL)中的混合物中加入3-氯过氧苯甲酸(169mg,0.735mmol),并在室温搅拌4小时。将混合物在DCM和1MNa_2CO_3水溶液之间分配。将有机层收集,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到标题化合物(58mg,17%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{31}N_5O_6S_2$的计算质量,645.7;m/z发现,646.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.60-8.26(m,1H),8.25-8.10(m,1H),7.45-7.39(m,2H),7.29-7.20(m,1H),7.19-7.15(m,1H),7.12-7.07(m,2H),7.06-7.02(m,1H),6.96-6.91(m,1H),6.89-6.78(m,1H),6.59-6.48(m,1H),5.88-5.69(m,1H),4.45-4.12(m,1H),4.11-4.04(m,2H),4.01-3.85(m,1H),3.82-3.75(m,1H),3.13-3.02(m,1H),2.96-2.90(m,3H),2.86-2.63(m,1H),2.02(s,3H),1.97-1.93(m,1H),1.81-1.72(m,1H),1.67-1.56(m,1H),1.49-1.39(m,1H)。

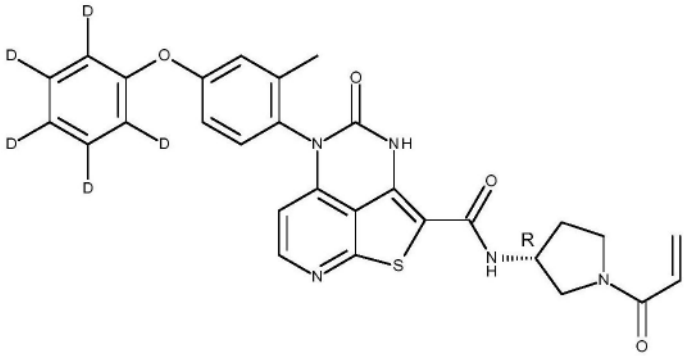
[3114] 实施例375:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3115] 

[3116] 使用在实施例1的方法1、步骤A-I中描述的类似条件,并在步骤A中使用2,3,4,5,6-五氘代苯酚替代苯酚和在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-

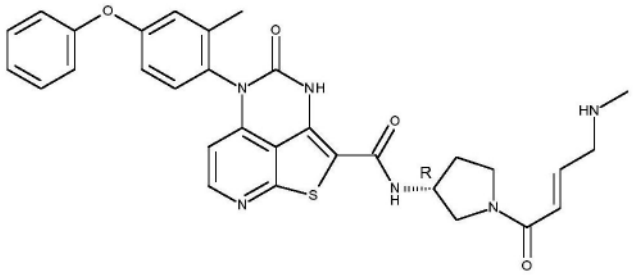
氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{22}D_5N_5O_4S$的计算质量，558.7；m/z发现，559.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.35-8.30(m,1H)，7.32-7.27(m,1H)，7.07-7.03(m,1H)，7.00-6.94(m,1H)，6.85-6.72(m,1H)，6.24-6.14(m,1H)，6.09-6.05(m,1H)，5.76-5.68(m,1H)，4.56-3.89(m,3H)，3.26-2.82(m,2H)，2.15-2.00(m,4H)，1.92-1.81(m,1H)，1.78-1.66(m,1H)，1.63-1.52(m,1H)。

[3117] 实施例376：(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3118] 

[3119] 使用在实施例1的方法1、步骤A-G中描述的类似条件，并在步骤A中使用2,3,4,5,6-五氘代苯酚替代苯酚，并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{20}D_5N_5O_4S$的计算质量，544.6；m/z发现，545.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ10.30-10.19(m,1H)，8.41-8.29(m,2H)，7.43-7.35(m,1H)，7.13-7.07(m,1H)，7.04-6.94(m,1H)，6.69-6.49(m,1H)，6.21-6.08(m,1H)，6.05-5.95(m,1H)，5.75-5.63(m,1H)，4.59-4.41(m,1H)，3.96-3.45(m,4H)，2.27-1.92(m,5H)。

[3120] 实施例377：(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

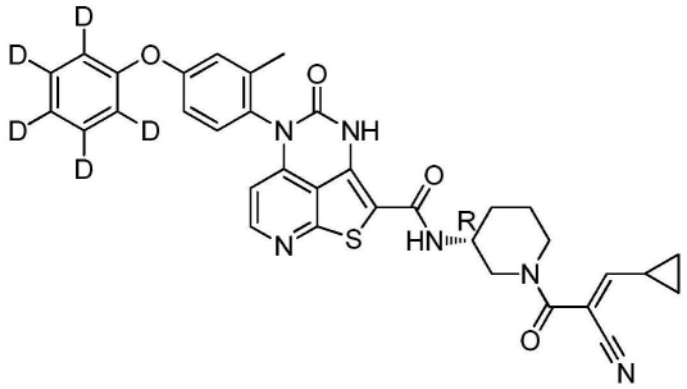
[3121] 

[3122] 步骤A：(R,E)-甲基(4-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯。将(E)-4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]丁-2-烯酸(中间体10，165mg，0.766mmol)、(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例159，200mg，0.38mmol)、HATU(112mg，0.295mmol)和DIEA(247mg，1.92mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌1h。将混合物使用两种不同的方法通过快速柱色谱法纯化，得到作为浅黄色固体的标题化合物(93mg，36％收率)。

[3123] 步骤B：(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向圆底烧瓶中加入

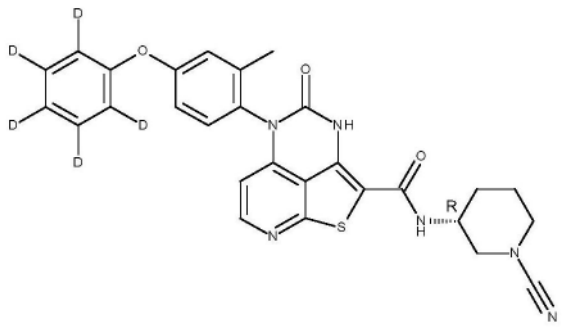
(R,E)-甲基(4-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(93mg,0.14mmol)、浓HCl(5mL)和MeOH(5mL),并在室温搅拌1h。将混合物浓缩至干燥并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(48mg,60%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,582.7;m/z发现,583.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CD3OD):δ8.35-8.31(m,1H),7.44-7.37(m,2H),7.32-7.26(m,1H),7.20-7.15(m,1H),7.12-7.04(m,3H),7.00-6.95(m,1H),6.82-6.58(m,2H),6.10-6.06(m,1H),4.16-3.42(m,7H),2.72-2.66(m,3H),2.43-2.03(m,5H)

[3124] 实施例378:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3125] 

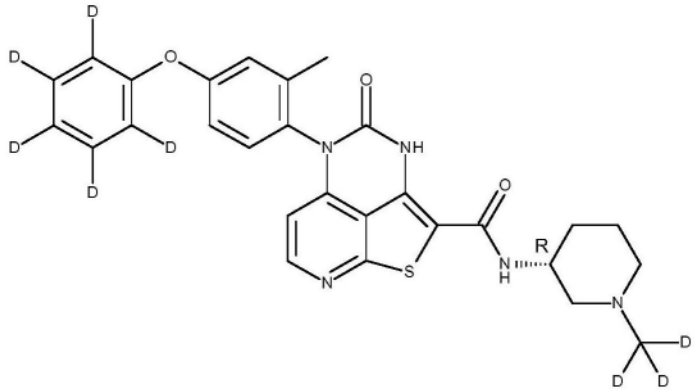
[3126] 将(R)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体41,150mg,0.28mmol)、(E)-2-氰基-3-环丙基-丙-2-烯酸(中间体17)(76mg,0.55mmol)、HATU(137mg,0.360mmol)和DIEA(107mg,0.831mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌1h。然后将反应混合物使用两种不同的方法通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为白色固体的标题化合物(71mg,41%收率)。MS(ESI):$C_{34}H_{25}D_5N_6O_4S$的计算质量,623.7;m/z发现,624.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.35-8.30(m,1H),7.32-7.27(m,1H),7.07-7.03(m,1H),7.00-6.95(m,1H),6.57-6.50(m,1H),6.10-6.05(m,1H),4.08-3.93(m,2H),3.67-3.62(m,2H),3.22-3.10(m,1H),2.12(s,3H),2.10-1.95(m,2H),1.93-1.84(m,1H),1.80-1.68(m,1H),1.68-1.56(m,1H),1.25-1.16(m,2H),1.01-0.93(m,1H),0.90-0.78(m,1H)。

[3127] 实施例379:(R)-N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3128] 

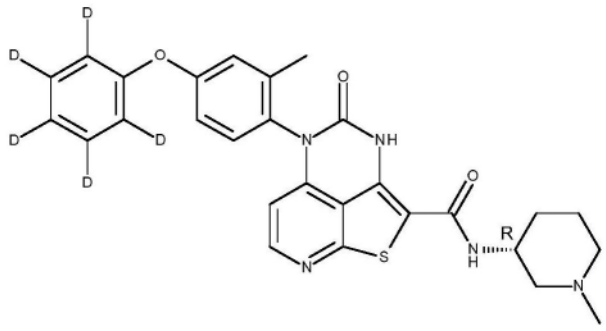
[3129] 使用在实施例1的方法1、步骤A-I中描述的类似条件，并在步骤A中使用2,3,4,5,6-五氘代苯酚替代苯酚和在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，并在步骤I中使用溴化氰(carbononitridic bromide)替代丙-2-烯酰氯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{19}D_5N_6O_3S$的计算质量，529.6；m/z发现，530.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.35-8.31(m,1H)，7.32-7.27(m,1H)，7.07-7.03(m,1H)，7.00-6.94(m,1H)，6.09-6.04(m,1H)，4.16-4.07(m,1H)，3.61-3.52(m,1H)，3.40-3.30(m,1H)，3.10-2.94(m,2H)，2.12(s,3H)，2.07-1.98(m,1H)，1.90-1.81(m,1H)，1.81-1.70(m,1H)，1.66-1.54(m,1H)。

[3130] 实施例380：(R)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-N-(1-(三氘代甲基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3131] 

[3132] 将(R)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体41,155mg.0.286mmol)和氘代甲醛(18mg,0.56mmol,37重量％在H_2O中)在MeOH(4mL)中的溶液在室温搅拌30min，然后加入氰基硼氘化钠(57mg,0.86mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应物浓缩至干燥，并将残余物通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(66mg,43％收率)。MS(ESI)：$C_{28}H_{19}D_8N_5O_3S$的计算质量，521.7；m/z发现，522.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.39-8.15(m,1H)，7.38-7.19(m,1H)，7.11-6.88(m,2H)，6.16-5.88(m,1H)，4.24-4.06(m,1H)，3.01-2.82(s,1H)，2.78-2.61(m,1H)，2.32-2.01(m,5H)，1.93-1.76(m,2H)，1.72-1.59(m,1H)，1.55-1.42(m,1H)。

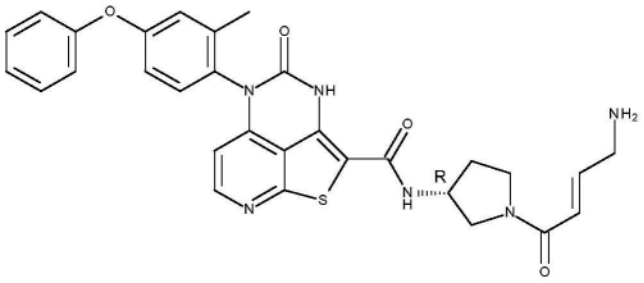
[3133] 实施例381：(R)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3134] 

[3135] 将(R)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体41,150mg,0.28mmol)、甲醛水溶

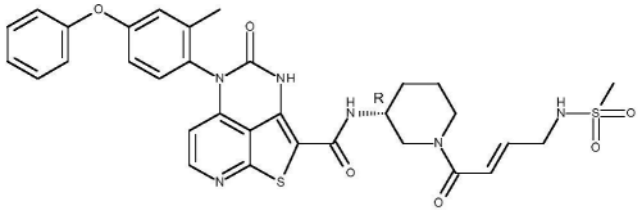
液(1mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(117mg,0.554mmol)在DCM(10mL)中的溶液在室温搅拌5h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(90mg,57%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{22}D_5N_5O_3S$的计算质量,518.6;m/z发现,519.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CD3OD):δ8.35-8.28(m,1H),7.33-7.27(m,1H),7.07-7.03(m,1H),7.01-6.94(m,1H),6.09-6.04(m,1H),4.34-4.22(m,1H),3.48-3.37(m,1H),3.27-3.18(m,1H),2.88-2.71(m,5H),2.11(s,3H),2.07-1.96(m,2H),1.90-1.76(m,1H),1.74-1.59(m,1H)

[3136] 实施例382:(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3137] 

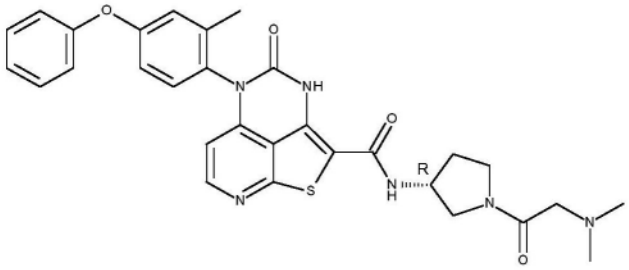
[3138] 使用在实施例368、步骤A-B中描述的类似条件,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,568.6;m/z发现,569.3$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CD3OD):δ8.42(s,1H),8.37-8.32(m,1H),7.44-7.36(m,2H),7.32-7.26(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.12-7.03(m,3H),7.01-6.95(m,1H),6.84-6.74(m,1H),6.68-6.56(m,1H),6.11-6.05(m,1H),4.08-3.44(m,7H),2.44-2.13(m,2H),2.12(s,3H)

[3139] 实施例383:(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基磺酰胺基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3140] 

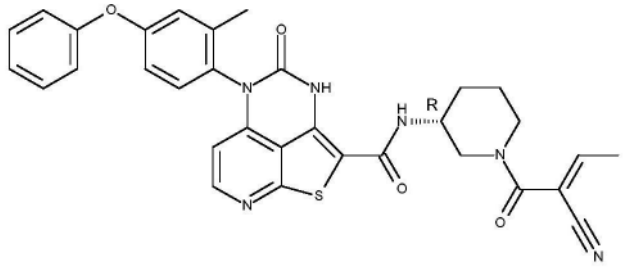
[3141] 向(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例27,300mg,0.52mmol)和三乙胺(104mg,1.03mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入$ClSO_2Me$(59mg,0.52mmol),并在室温搅拌15分钟。将混合物在DCM和水之间分配,并将有机层收集,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到标题化合物(52mg,15%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{32}N_6O_6S_2$的计算质量,660.8;m/z发现,661.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.54-8.26(m,1H),8.26-8.13(m,1H),7.47-7.38(m,2H),7.36-7.21(m,2H),7.20-7.14(m,1H),7.13-7.07(m,2H),7.07-7.03(m,1H),6.97-6.91(m,1H),6.66-6.53(m,2H),5.90-5.73(m,1H),4.45-4.07(m,1H),4.04-3.87(m,1H),3.82-3.71(m,3H),3.15-2.99(m,1H),2.88(s,3H),2.85-2.61(m,1H),2.03(s,3H),1.97-1.90(m,1H),1.82-1.70(m,1H),1.69-1.55(m,1H),1.47-1.35(m,1H)。

[3142] 实施例384:(R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3143] 

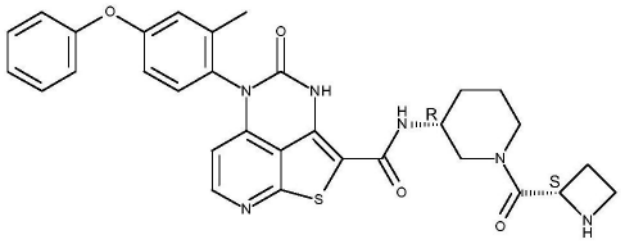
[3144] 向圆底烧瓶中加入(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例159,150mg,0.29mmol)、2-(二甲基氨基)乙酸(59mg,0.57mmol)、HATU(142mg,0.373mmol)和DIEA(111mg,0.861mmol)在DMF(5mL)中的溶液,并在室温搅拌1h。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(130mg,74%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,570.7;m/z发现,571.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD3OD):δ8.35-8.30(m,1H),7.43-7.37(m,2H),7.32-7.28(m,1H),7.20-7.14(m,1H),7.11-7.04(m,3H),7.00-6.94(m,1H),6.10-6.04(m,1H),4.67-4.57(m,1H),4.03-3.96(m,2H),3.91-3.81(m,1H),3.74-3.62(m,1H),3.60-3.41(m,2H),2.88-2.84(m,6H),2.39-2.14(m,2H),2.11(s,3H)。

[3145] 实施例385:(R,E)-N-(1-(2-氰基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3146] 

[3147] 向圆底烧瓶中加入(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例874)(300mg,0.53mmol)、乙醛(116mg,2.65mmol)、哌啶(0.1ml)和EtOH(10mL),并在室温搅拌0.5h。将混合物用DCM稀释,用1N HCl和饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(46mg,15%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,592.7;m/z发现,593.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.18(s,1H),8.35-8.31(m,1H),8.14-8.02(m,1H),7.47-7.40(m,2H),7.39-7.33(m,1H),7.22-7.15(m,1H),7.13-7.03(m,4H),6.99-6.93(m,1H),5.99-5.94(m,1H),3.89-3.78(m,1H),3.18-2.82(m,4H),2.09-2.00(m,6H),1.97-1.89(m,1H),1.83-1.74(m,1H),1.73-1.61(m,1H),1.54-1.43(m,1H)。

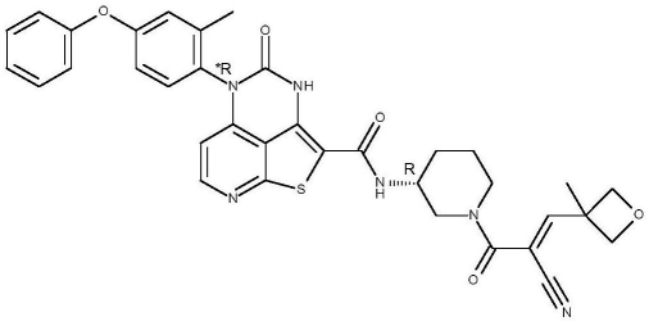
[3148] 实施例386:N-((R)-1-((S)-氮杂环丁-2-羰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3149] 

[3150] 步骤A:(S)-2-((R)-3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羰基)氮杂环丁-1-羧酸叔丁酯。将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,100mg,0.19mmol)、(2S)-1-叔丁氧基羰基氮杂环丁-2-羧酸(63mg,0.28mmol)、HATU(107mg,0.281mmol)和三乙胺(0.104mL,0.748mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(115mg,90.0%收率)。

[3151] 步骤B:N-((R)-1-((S)-氮杂环丁-2-羰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(S)-2-((R)-3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羰基)氮杂环丁-1-羧酸叔丁酯(115mg,0.168mmol)在2NHCl在MeOH中的溶液(2mL)中的溶液在室温搅拌4h,然后浓缩至干燥。将残余物用2N $NaHCO_3$调至pH>7,然后通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(77mg,75%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,582.7;m/z发现,583.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.06-8.02(m,1H),7.40-7.26(m,2H),7.16-7.06(m,2H),7.05-6.99(m,2H),6.98-6.92(m,1H),6.92-6.83(m,1H),5.72(d,J=5.5Hz,1H),5.08-4.51(m,1H),3.98-3.81(m,1H),3.66-3.58(m,1H),3.58-3.43(m,2H),3.43-3.32(m,1H),3.18-3.09(m,2H),2.81-2.56(m,1H),2.48-2.34(m,1H),2.01(s,3H),1.92-1.80(m,2H),1.77-1.66(m,1H),1.54-1.42(m,1H)。

[3152] 实施例387:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

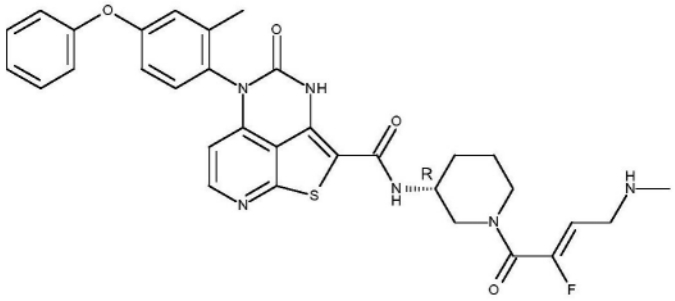
[3153] 

[3154] 步骤A:(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例300,100mg,0.19mmol)、2-氰基乙酸(32mg,0.37mmol)、HATU(92mg,0.24mmol)和DIEA(60mg,0.47mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将反应混合物通过快速柱色谱法纯

化,得到作为白色固体的标题化合物(82mg,78%收率)。

[3155] 步骤B:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向圆底烧瓶中加入(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(100mg,0.18mmol)、3-甲基氧杂环丁-3-羧醛(53mg,0.53mmol)、哌啶(0.3mL)、AcOH(0.1mL)、4A分子筛(0.5g)和二噁烷(10mL),并在N_2下在100℃搅拌1h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(71mg)。MS(ESI):$C_{35}H_{32}N_6O_5S$的计算质量,648.7;m/z发现,649.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33-8.28(m,1H),7.42-7.35(m,2H),7.31-7.23(m,2H),7.19-7.12(m,1H),7.11-7.01(m,3H),6.98-6.92(m,1H),6.07-6.02(m,1H),5.04-6.91(m,1H),4.73-4.26(m,4H),4.06-3.86(m,2H),3.56-2.76(m,2H),2.16-2.01(m,4H),1.97-1.85(m,1H),1.82-1.57(m,5H)。

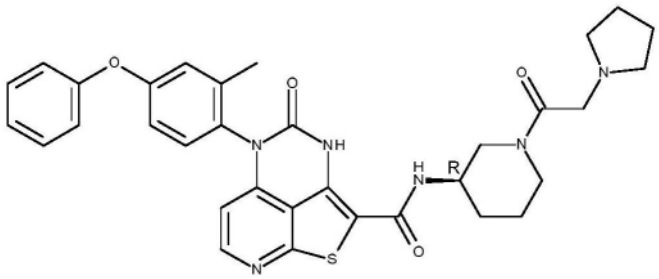
[3156] 实施例388:(R,Z)-N-(1-(2-氟-4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3157] 

[3158] 步骤A:(R,Z)-(3-氟-4-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯。将(Z)-4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]-2-氟-丁-2-烯酸(中间体38,500mg,2.1mmol)、HBTU和三乙胺(236mg,2.33mmol)在无水DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌10min,然后加入(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,250mg,0.47mmol),并将混合物搅拌2h。将粗制混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(21mg,6.2%收率)。

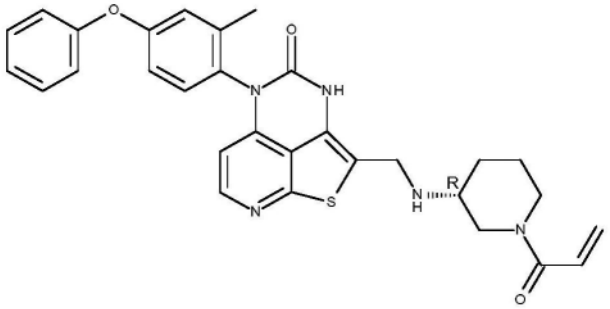
[3159] 步骤B:(R,Z)-N-(1-(2-氟-4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R,Z)-(3-氟-4-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(21mg,0.029mmol)在6NHCl在MeOH中的溶液(10mL)中的溶液在真空下在50℃浓缩至干燥,得到黄色固体。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(15mg,76%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{31}FN_6O_4S$的计算质量,614.7;m/z发现,615.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CD3OD):δ8.43(s,1H),8.34(d,J=3.6Hz,1H),7.49-7.35(m,2H),7.34-7.25(m,1H),7.23-7.14(m,1H),7.13-7.03(m,3H),7.01-6.92(m,1H),6.08(d,J=5.4Hz,1H),5.92-5.75(m,1H),4.54-3.91(m,3H),3.85-3.63(m,2H),3.27-3.11(m,1H),3.05-2.88(m,1H),2.77-2.67(m,3H),2.12(s,3H),2.10-2.03(m,1H),1.98-1.86(m,1H),1.83-1.56(m,2H)。

[3160] 实施例389:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(2-(吡咯烷-1-基)乙酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3161] 

[3162] 向(R)-N-(1-(2-氯乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例396,150mg,0.26mmol)在DCM和三乙胺中的溶液中逐滴加入吡咯烷(38mg,0.53mmol)在DCM中的溶液,并在室温搅拌2h。将反应混合物浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(68mg)。MS(ESI):$C_{33}H_{34}N_6O_4S$的计算质量,610.7;m/z发现,611.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CDCl3):δ8.33(d,J=4.7Hz,1H),7.44-7.34(m,2H),7.21-7.12(m,2H),7.12-7.06(m,2H),7.03-6.97(m,1H),6.97-6.91(m,1H),5.98(d,J=4.7Hz,1H),4.22-4.03(m,1H),3.94-3.75(m,1H),3.69-3.61(m,1H),3.56-3.37(m,3H),3.34-3.19(m,1H),2.73-2.53(m,4H),2.14-2.09(m,3H),1.99-1.89(m,2H),1.83-1.73(m,6H)。

[3163] 实施例390:(R)-2-(((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)甲基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮。

[3164] 

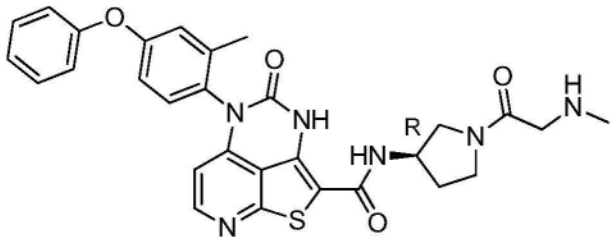
[3165] 步骤A:N-甲氧基-N-甲基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,并在步骤G中使用N-甲氧基甲胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到标题化合物。

[3166] 步骤B:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧醛。向N-甲氧基-N-甲基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(1.7g,3.7mmol)在无水THF(30mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(210mg,5.5mmol),并在N_2下在室温搅拌72h。接着,经由加料漏斗小心地加入1N$KHSO_4$水溶液,然后加入水,随后加入EtOAc。将有机层收集,并用1N HCl洗涤,这造成黄色固体沉淀出来,将其通过过滤进行收集。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(622mg,42.0%收率)。

[3167] 步骤C:(R)-2-(((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)甲基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮。向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二

氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧醛(100mg,0.25mmol)和1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15,71mg,0.37mmol)在DCM/MeOH(20mL)中的溶液中加入$NaBH(AcO)_3$(158mg,0.745mmol),并在室温搅拌18h。向反应混合物中加入$NaBH_4$(19mg,0.50mmol)并搅拌10min,然后加入水并将混合物用DCM萃取,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(45mg,32%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,539.6;m/z发现,540.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.20-8.03(m,1H),7.48-7.32(m,2H),7.29-7.20(m,1H),7.19-7.11(m,1H),7.11-7.02(m,3H),6.99-6.90(m,1H),6.82-6.65(m,1H),6.29-6.06(m,1H),5.97-5.87(m,1H),5.77-5.63(m,1H),4.25-4.10(m,1H),4.11-3.73(m,3H),3.41-3.33(m,0.5H),3.19-2.92(m,1.5H),2.80-2.61(m,1H),2.12(s,3H),2.07-1.95(m,1H),1.88-1.70(m,1H),1.62-1.40(m,2H)。

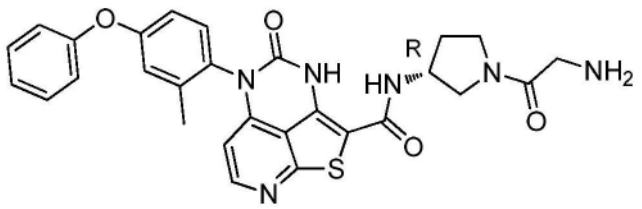
[3168] 实施例391:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3169] 

[3170] 步骤A:(R)-甲基(2-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯。将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例159,150mg,0.29mmol)、N-Boc-N-甲基甘氨酸(109mg,0.574mmol)、HATU(142mg,0.373mmol)和DIEA(111mg,0.861mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(159mg,84.3%收率)。

[3171] 步骤B:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向圆底烧瓶中加入(R)-甲基(2-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(159mg,0.242mmol)、浓HCl(5mL)和MEOH(5mL),并在室温搅拌1h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(118mg,81.0%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,556.6;m/z发现,557.3$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CD3OD):δ8.34-8.30(m,1H),7.42-7.36(m,2H),7.32-7.27(m,1H),7.20-7.14(m,1H),7.10-7.03(m,3H),7.00-6.94(m,1H),6.10-6.03(m,1H),4.68-4.56(m,1H),3.98-3.91(m,2H),3.89-3.80(m,1H),3.74-3.63(m,1H),3.60-3.42(m,2H),2.76-2.70(m,3H),2.42-2.13(m,2H),2.11(s,3H)

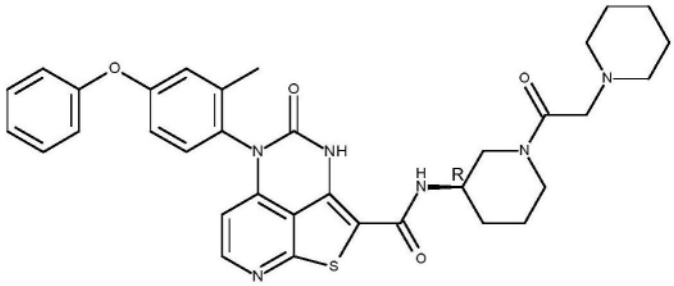
[3172] 实施例392:(R)-N-(1-(2-氨基乙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3173] 

[3174] 步骤A:(R)-(2-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯。将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例159,150mg,0.29mmol)、N-Boc-甘氨酸(100mg,0.57mmol)、HATU(142mg,0.373mmol)和DIEA(111mg,0.861mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌1h。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(151mg,81.9%收率)。

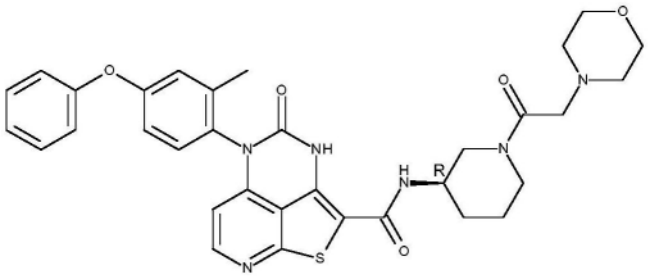
[3175] 步骤B:(R)-N-(1-(2-氨基乙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向圆底烧瓶中加入(R)-(2-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(151mg,0.235mmol)、浓HCl(5mL)和MeOH(5mL),并在室温搅拌1h。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(116mg,83.8%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,542.6;m/z发现,543.3$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CD3OD):δ8.34-8.30(m,1H),7.42-7.36(m,2H),7.32-7.27(m,1H),7.20-7.14(m,1H),7.10-7.03(m,3H),7.00-6.94(m,1H),6.10-6.03(m,1H),4.68-4.56(m,1H),3.90-3.78(m,3H),3.74-3.63(m,1H),3.60-3.42(m,2H),2.42-2.13(m,2H),2.11(s,3H)

[3176] 实施例393:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(2-(哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3177] 

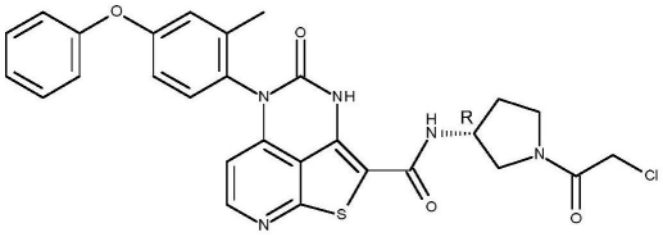
[3178] 向(R)-N-(1-(2-氯乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例396,150mg,0.26mmol)在DCM(2mL)和三乙胺(52mg,0.52mmol)中的溶液中逐滴加入哌啶(44mg,0.52mmol)在DCM(2mL)中的溶液,并将它在室温搅拌2h。将反应混合物浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法和制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(37mg)。MS(ESI):$C_{34}H_{36}N_6O_4S$的计算质量,624.8;m/z发现,625.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.36(br,1H),8.24(d,J=5.3Hz,1H),7.48-7.40(m,2H),7.36-7.26(m,1H),7.22-7.16(m,1H),7.14-7.09(m,2H),7.10-7.05(m,1H),7.00-6.93(m,1H),5.86(d,J=5.3Hz,1H),4.31-3.70(m,3H),3.19-2.98(m,3H),2.88-2.71(m,1H),2.49-2.32(m,4H),2.05(s,3H),1.95-1.89(m,1H),1.80-1.60(m,2H),1.55-1.49(m,4H),1.45-1.28(m,3H)。

[3179] 实施例394:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-吗啉代乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3180] 

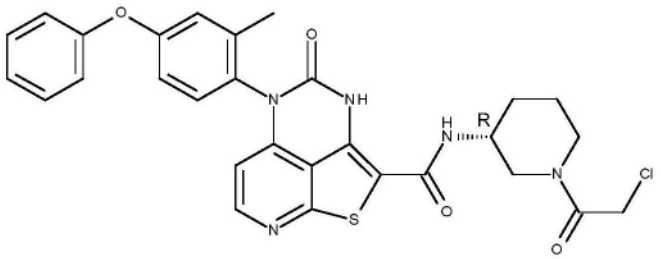
[3181] 向(R)-N-(1-(2-氯乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例396,150mg,0.26mmol)和三乙胺(43mg,0.43mmol)在DCM(2mL)中的溶液中逐滴加入吗啉(38mg,0.43mmol)在DCM(2mL)中的溶液,并在室温搅拌2h。将反应混合物浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(80mg)。MS(ESI):$C_{33}H_{34}N_6O_5S$的计算质量,626.7;m/z发现,627.2[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ10.22(br,1H),8.34-8.14(m,2H),7.48-7.36(m,2H),7.36-7.25(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.13-7.07(m,2H),7.08-7.03(m,1H),6.98-6.91(m,1H),5.95-5.79(m,1H),4.31-3.70(m,3H),3.63-3.48(m,4H),3.21-2.92(m,3H),2.71-2.57(m,1H),2.45-2.24(m,4H),2.03(s,3H),1.94-1.86(m,1H),1.78-1.31(m,3H)。

[3182] 实施例395:(R)-N-(1-(2-氯乙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3183] 

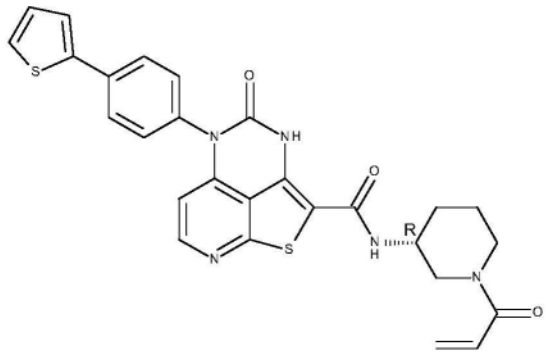
[3184] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,并在步骤I中使用2-氯乙酰氯替代丙-2-烯酰氯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}ClN_5O_4S$的计算质量,562.0;m/z发现,562.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.31-10.14(m,1H),8.43-8.25(m,2H),7.47-7.39(m,2H),7.39-7.34(m,1H),7.22-7.15(m,1H),7.14-7.06(m,3H),7.00-6.94(m,1H),6.04-5.92(m,1H),4.57-4.39(m,1H),4.35-4.23(m,2H),3.84-3.36(m,4H),2.22-2.10(m,1H),2.05(s,3H),2.04-1.89(m,1H)。

[3185] 实施例396:(R)-N-(1-(2-氯乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3186] 

[3187] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，并在步骤I中使用2-氯乙酰氯替代丙-2-烯酰氯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{26}ClN_5O_4S$的计算质量，576.1；m/z发现，576.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.29-10.12(m,1H)，8.33(d,J＝5.5Hz,1H)，8.17-7.96(m,1H)，7.49-7.39(m,2H)，7.39-7.34(m,1H)，7.22-7.15(m,1H)，7.14-7.05(m,3H)，7.00-6.94(m,1H)，5.98(d,J＝5.5Hz,1H)，4.42-4.10(m,3H)，3.94-3.70(m,2H)，3.13-2.94(m,1H)，2.78-2.58(m,1H)，2.05(s,3H)，1.96-1.90(m,1H)，1.79-1.71(m,1H)，1.65-1.38(m,2H)。

[3188] 实施例397：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(噻吩-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3189] 

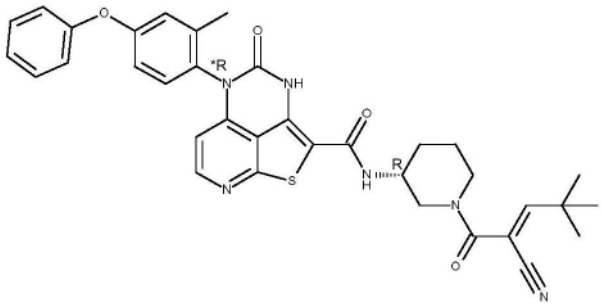
[3190] 步骤A：(R)-3-(4-氧代-5-(4-(噻吩-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。在空气下在室温向含有搅拌棒的2-5mL Biotage微波瓶中加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)·DCM复合物(2.3mg,0.0028mmol)、2-氯-4-碘烟腈(39.9mg,0.151mmol)、4-噻吩-2-基苯基胺(26.8mg,0.153mmol)和Cs_2CO_3(71mg,0.22mmol)。将瓶密封，并经由注射器加入1,4-二噁烷(0.3mL)，并快速地抽真空/用氩气冲洗4X。将混合物在氩气下在150℃搅拌30min。将反应物在室温经由注射器用(R)-3-(2-巯基乙酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)(0.24mL,0.156mmol)处理，并在氩气下在150℃搅拌15min。然后将琥珀色混合物冷却至室温，打开，并在空气下用CDI(102mg,0.629mmol)一次性处理。将微波瓶重新密封，抽真空/用氩气冲洗4X，并在氩气下在150℃搅拌15min。然后将反应物冷却至室温，用EtOAc(10mL)稀释，并用0.5M柠檬酸/盐水(2×5mL；最终pH～1-2)和2M K_2CO_3(1×5mL；最终pH>10)洗涤。然后将澄清的琥珀色有机相经无水Na_2SO_4干燥，过滤，并浓缩至干燥。将残余物溶解在DCM(0.75mL)中并通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色泡沫的标题化合物(48mg,55％)。

[3191] 步骤B：(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(4-(噻吩-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-3-(4-氧代-5-(4-(噻吩-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-

1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(48mg,0.083mmol)在1,4-二噁烷(0.417mL)中的溶液用HCl(4.08M在二噁烷中,1.02mL)在室温一次性处理,并将得到的均匀溶液在室温搅拌3h。3h以后,将不透明的浆浓缩至干燥,并将残余物悬浮于CH_3CN(3mL)中,并将CH_3CN通过抽吸除去,并将沉淀物在高真空下干燥,得到作为浅黄色粉末的标题化合物(42.3mg,99%)。

[3192] 步骤C:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(噻吩-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。在氩气下(抽真空/冲洗2X)将(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(4-(噻吩-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(34.5mg,0.0674mmol)在三乙胺(0.066mL,0.48mmol)和DCM(6.1mL)中的溶液在-40至-45℃(干冰/CH_3CN浴温度)搅拌,同时历时3.5min逐滴加入丙烯酰氯(0.64mL,0.064mmol)。20min以后,将冷反应物用等体积的0.1MNaH_2PO_4(pH～5,7mL,0.7mmol;最终pH～6-7)淬灭。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥并在高真空下干燥,得到作为深黄色固体的粗残余物。将该残余物通过HPLC纯化,得到作为浅米色泡沫的标题化合物(12.2mg,34.0%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{23}N_5O_3S_2$的计算质量,529.6;m/z发现,530.25$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δppm(旋转异构体S)9.49(br.s.,1H),8.31-8.41(m,1H),7.81(d,J=8.6Hz,2H),7.31-7.42(m,4H),7.13(dd,J=5.1Hz,J=3.8Hz,1H),6.58-6.69(m,1H),6.15-6.48(m,2.5H),5.71-5.82(m,1H),5.49-5.56(m,0.5H),3.88-4.23(m,2.5H),3.29-3.74(m,2.5H),1.67-2.14(m,4H)。

[3193] 实施例398:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

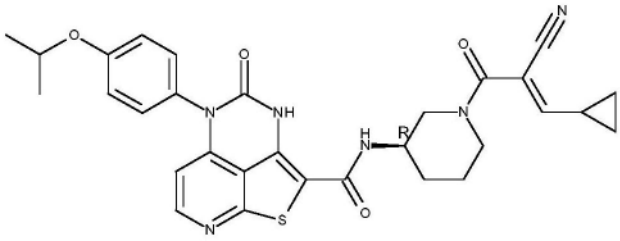
[3194] 

[3195] 步骤A:(R)-3-(5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。将5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体63,100mg,0.24mmol)、HATU(183mg,0.481mmol)和三乙胺(73mg,0.72mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌10min,然后加入(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(72mg,0.36mmol),并将混合物搅拌2h。将粗制混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(110mg,76%收率)。

[3196] 步骤B:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-3-(5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(110mg,0.18mmol)在HCl/MeOH(6N,15mL)中的溶液在50℃浓缩至干燥,得到黄色固体。将(E)-2-氰基-4,4-二甲基-戊-2-烯酸(中间体44,34mg,0.22mmol)、

HATU(139mg,0.366mmol)和三乙胺(56mg,0.55mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌10min,然后加入来自上面的黄色固体,并将混合物搅拌2h。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(75mg,64%收率)。MS(ESI):$C_{35}H_{34}N_6O_4S$的计算质量,634.7;m/z发现,635.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32(d,J=5.5Hz,1H),7.45-7.35(m,2H),7.32-7.25(m,1H),7.22-7.13(m,1H),7.12-7.03(m,3H),6.98-6.93(m,1H),6.86(s,1H),6.07(d,J=5.5Hz,1H),4.57-3.88(m,3H),3.29-2.78(m,2H),2.12(s,3H),2.10-2.02(m,1H),1.99-1.56(m,3H),1.28(s,9H)。

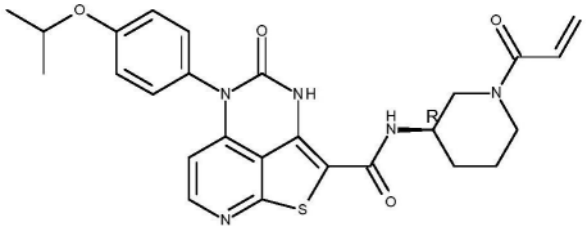
[3197] 实施例399:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3198] 

[3199] 步骤A:(E)-2-氰基-3-环丙基丙烯酰氯。向(E)-2-氰基-3-环丙基-丙-2-烯酸(中间体17)(24mg,0.18mmol)在$CHCl_3$(0.5mL)中的混悬液中加入1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺(28μL,0.22mmol),并混合5分钟,然后直接用在下一反应中。

[3200] 步骤B:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将三乙胺(68μL,0.49mmol)和(R)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺盐酸盐(79.3mg,0.162mmol)在DCM(1mL)中的溶液在冰水浴中冷却。向反应混合物中加入(E)-2-氰基-3-环丙基丙烯酰氯(0.179mmol)在$CHCl_3$(0.5mL)中的溶液,并将反应混合物在0℃搅拌40min。将反应混合物在DCM(10mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)之间分配。将水相用EtOAc(10mL)萃取一次,并将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色粉末的标题化合物(38.0mg,41%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,570.7;m/z发现,571.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.12(s,1H),8.33(d,J=5.56Hz,1H),8.11(d,J=7.07Hz,1H),7.34(d,J=8.08Hz,2H),7.10(d,J=9.09Hz,2H),6.62(d,J=11.12Hz,1H),6.04(d,J=5.56Hz,1H),4.70(spt,J=6.06Hz,1H),3.80-4.31(m,3H),2.67-3.27(m,2H),1.76-1.98(m,3H),1.61-1.76(m,1H),1.41-1.60(m,1H),1.33(d,J=6.06Hz,6H),0.78-1.29(m,4H)。

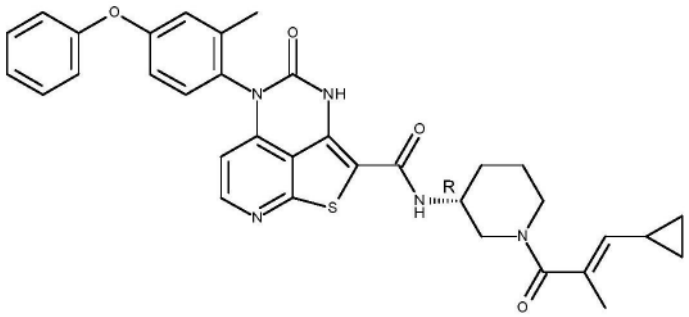
[3201] 实施例400:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3202] 

[3203] 向(R)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,

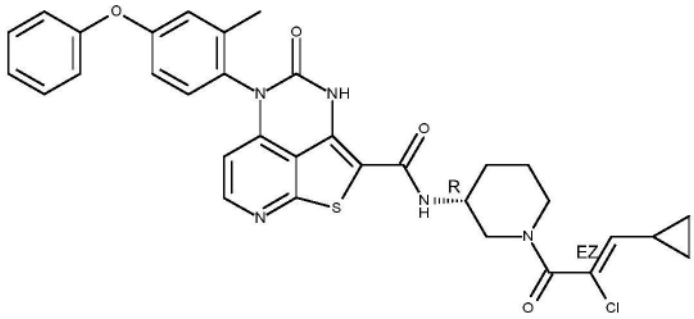
8-三氮杂萘-2-羧酰胺•HCl(实施例405步骤E,93.2mg,0.191mmol)在DCM(1mL)中的溶液中经由注射器逐滴加入三乙胺(79μL,0.57mmol),随后加入丙烯酰氯(15μL,0.19mmol)。将得到的混悬液在空气下在0℃搅拌40min。将反应混合物在DCM(10mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)之间分配。将水相用EtOAc(10mL)萃取一次,并将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色粉末的标题化合物(32.2mg,33.3%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,505.6;m/z发现,506.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.46(s,1H),8.34(br.s.,1H),7.22(d,J=7.58Hz,2H),7.04(d,J=8.59Hz,2H),6.63(dd,J=10.86,16.93Hz,1H),6.28-6.49(m,1H),6.24(br.s.,0.5H),6.06-6.19(m,1H),5.68-5.82(m,1H),5.49(br.s.,0.5H),4.60(spt,J=5.98Hz,1H),3.84-4.24(m,2.5H),3.28-3.77(m,2.5H),1.68-2.14(m,4H),1.39(d,J=6.06Hz,6H)。

[3204] 实施例401:(R,E)-N-(1-(3-环丙基-2-甲基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂萘-2-羧酰胺。

[3205] 

[3206] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂萘-2-羧酰胺(实施例869,150mg,0.28mmol)、(E)-3-环丙基-2-甲基-丙-2-烯酸(中间体42,71mg,0.56mmol)、HATU(138mg,0.364mmol)和DIEA(108mg,0.840mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌1h。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(58mg,34%收率)。MS(ESI):$C_{34}H_{33}N_5O_4S$的计算质量,607.7;m/z发现,608.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.35-8.31(m,1H),7.43-7.36(m,2H),7.32-7.27(m,1H),7.19-7.13(m,1H),7.11-7.04(m,3H),7.00-6.94(m,1H),7.09-6.05(m,1H),5.06-4.98(m,1H),4.35-3.84(m,3H),3.14-2.83(m,2H),2.12(s,3H),2.10-1.98(m,1H),1.98-1.90(m,3H),1.90-1.78(m,1H),1.78-1.64(m,1H),1.64-1.49(m,2H),0.90-0.78(m,2H),0.56-0.45(m,1H),0.45-0.37(m,1H)。

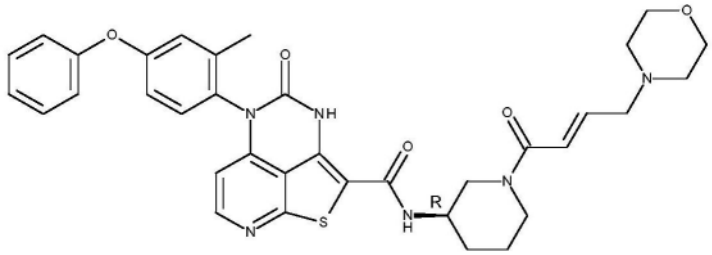
[3207] 实施例402:(R,EZ)-N-(1-(2-氯-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂萘-2-羧酰胺。

[3208] 

[3209] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫

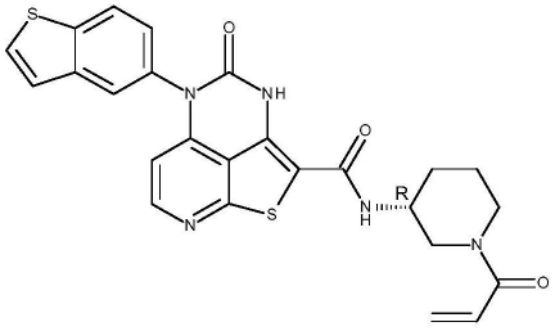
杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,150mg 0.28mmol)、(EZ)-2-氯-3-环丙基-丙-2-烯酸(中间体39,82mg,0.56mmol)、HATU(138mg,0.364mmol)和DIEA(108mg,0.840mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌1h。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(68mg,39%收率)。MS(ESI):$C_{33}H_{30}ClN_5O_4S$的计算质量,628.1;m/z发现,628.3 $[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34-8.28(m,1H),7.42-7.33(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.19-7.11(m,1H),7.10-7.01(m,3H),6.99-6.92(m,1H),6.09-6.02(m,1H),5.60-5.36(m,1H),4.35-3.84(m,3H),3.19-2.83(m,2H),2.15-1.98(m,4H),1.95-1.78(m,2H),1.77-1.67(m,1H),1.67-1.51(m,1H),0.96-0.78(m,2H),0.70-0.60(m,1H),0.60-0.47(m,1H)。

[3210] 实施例403:(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-吗啉代丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3211] 

[3212] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869,200mg,0.40mmol)和(E)-4-吗啉代丁-2-烯酸(171mg,1.00mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液中加入HATU(228mg,0.600mmol)和二异丙基乙胺(78mg,0.60mmol),并将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(74mg)。MS(ESI):$C_{35}H_{36}N_6O_5S$的计算质量,652.8;m/z发现,653.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.33-10.13(m,1H),8.33(d,J=5.5Hz,1H),8.18-8.08(m,1H),7.46-7.40(m,2H),7.40-7.33(m,1H),7.21-7.16(m,1H),7.14-7.05(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.67-6.50(m,2H),5.97(d,J=5.5Hz,1H),4.46-3.73(m,4H),3.65-3.35(m,6H),3.15-2.58(m,3H),2.43-2.28(m,2H),2.05(s,3H),1.94-1.87(m,1H),1.83-1.54(m,2H),1.46-1.36(m,1H)。

[3213] 实施例404:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(苯并[b]噻吩-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3214] 

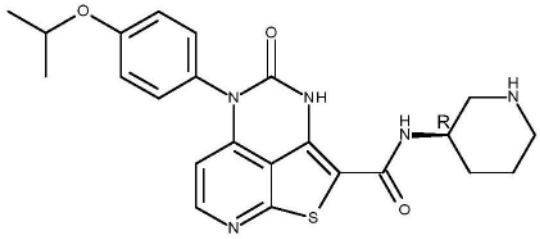
[3215] 步骤A:(R)-3-(5-(苯并[b]噻吩-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。使用实施例397中的步骤A,并在步骤B中使用1-苯并噻吩-5-胺替代4-噻吩-2-基苯基胺,制备标题化合物,得到标题化合物。

[3216] 步骤B:(R)-5-(苯并[b]噻吩-5-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫

杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-3-(5-(苯并[b]噻吩-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(54.4mg,0.0990mmol)在二噁烷(0.5mL,0.1mmol)中的溶液在室温用HCl(4.08M在二噁烷中,1.21mL)一次性处理,并将得到的溶液在室温搅拌3h,然后将它浓缩至干燥。将残余物悬浮于CH_3CN(3mL)中,并将CH_3CN上清液用移液器抽出,并将湿固体在高真空下干燥,得到作为浅黄色粉末的标题化合物(47mg,98%收率)。

[3217] 步骤C:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(苯并[b]噻吩-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。在氩气下(抽真空/冲洗2X)将(R)-5-(苯并[b]噻吩-5-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(36.6mg,0.0753mmol)在三乙胺(34.1mg,0.337mmol)和DCM(6.85mL)中的溶液在-40℃至-45℃(干冰/CH_3CN浴温度)搅拌,同时历时3.5min逐滴加入丙烯酰氯(0.73mL,0.072mmol)。20min以后,将冷反应物用等体积的0.1MNaH_2PO_4(pH～5,7mL,0.7mmol;最终pH～6-7)淬灭。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥并在高真空下干燥,得到粗残余物。将该残余物通过HPLC纯化,得到作为浅米色泡沫的标题化合物(10.7mg,28.2%收率)。MS(ESI):$C_{25}H_{21}N_5O_3S_2$的计算质量,503.6;m/z发现,504.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(旋转异构体S)9.51(s,1H),8.32(d,J=5.05Hz,1H),8.07(d,J=8.59Hz,1H),7.82(br.s.,1H),7.60(d,J=5.56Hz,1H),7.36-7.43(m,1H),7.27-7.32(m,1H),6.57-6.70(m,1H),6.25-6.49(m,1.5H),6.11(br.s.,1H),5.69-5.82(m,1H),5.62(br.s.,0.5H),3.85-4.24(m,2.5H),3.27-3.79(m,2.5H),1.90-2.14(m,2H),1.73-1.87(m,2H).3.24-3.18(m,2H),2.05(s,3H),1.78(s,3H)。

[3218] 实施例405:(R)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3219] 

[3220] 步骤A:2-氯-4-(4-异丙氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈。向10-20mL微波瓶中依次加入2-氯-4-碘烟腈(300mg,1.13mmol)、4-异丙氧基苯胺(172mg,1.13mmol)、乙酸钯(II)(5.0mg,0.023mmol)、双(2-二苯基膦基苯基)醚(18mg,0.034mmol)和Cs_2CO_3(517mg,1.59mmol),并将瓶密封和抽真空,并用氩气重新填充3次。向该瓶中加入1,4-二噁烷(2.2mL),并将瓶抽真空并用氩气重新填充1次。将反应混合物在氩入口针下在50℃油浴中加热5分钟,然后将入口针除去,并将密封的瓶在150℃油浴中加热30分钟。将粗制反应混合物直接用在下一步中(326mg)。

[3221] 步骤B:(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯。向10-20mL微波瓶中加入(R)-1-Boc-3-氨基哌啶(5.015g,25.04mmol)。将瓶密封和抽真空,并用氩气回充3次,然后经由注射器一次性加入2-巯基乙酸甲酯(6.7mL,75mmol),并将瓶在150℃油浴中加热。1小时35分钟以后,将混合物冷却至室温,并通过快速柱色谱法纯化,得到标题化合物(5.54g,80.6%收率)。

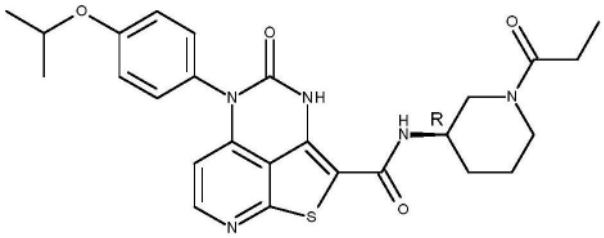
[3222] 步骤C:(R)-3-(3-氨基-4-((4-异丙氧基苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向含有2-氯-4-(4-异丙氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈(326mg,1.13mmol)的密闭试管中加入0.5M的(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯在二噁烷中的溶液(0.5M,2.7mL,1.4mmol)。将得到的棕色混悬液在密闭试管中在150℃油浴中加热15分钟。将混合物冷却至室温,得到作为粗制混合物的标题化合物(596mg),将其不经纯化地用于下一反应。

[3223] 步骤D:(R)-3-(5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向(R)-3-(3-氨基-4-((4-异丙氧基苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的粗制混合物(来自以上反应)中加入CDI(0.736g,4.54mmol)。将试管密封并将容器抽真空,并用氩气重新填充2次。将混合物在氩入口针下在50℃油浴中加热5分钟,然后将氩入口针除去,并将混合物在150℃加热10分钟。将混合物冷却至室温,并将混合物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将水相用EtOAc(2×50mL)萃取,并将合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,随后用1N HCl水溶液(50mL)洗涤。将有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄褐色泡沫状固体的标题化合物(449mg 71.8%收率)。

[3224] 步骤E:(R)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺盐酸盐。向(R)-3-(5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(421.8mg,0.765mmol)在二噁烷(4mL)中的溶液中加入4M HCl在二噁烷中的溶液(4.0mL,4.0M,16mmol),并在空气下在室温搅拌20分钟。将反应混合物浓缩至干燥并将残余物在真空下干燥,得到作为黄褐色粉末的标题化合物(459.2mg,123.1%收率)。

[3225] 步骤F:(R)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺盐酸盐的一部分(52mg,0.11mmol)通过HPLC纯化,得到作为浅黄色粉末的标题化合物(42.0mg,70%收率)。MS(ESI):$C_{23}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,451.5;m/z发现,452.1$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.17(s,1H),8.62-8.80(m,2H),8.38(d,J=5.56Hz,1H),8.21(d,J=7.07Hz,1H),7.38(d,J=7.58Hz,2H),7.15(d,J=9.09Hz,2H),6.09(d,J=5.56Hz,1H),4.74(spt,J=5.89Hz,1H),4.14-4.26(m,1H),3.24-3.43(m,2H),2.80-2.95(m,2H),1.88-2.02(m,2H),1.60-1.82(m,2H),1.37(d,6H)。

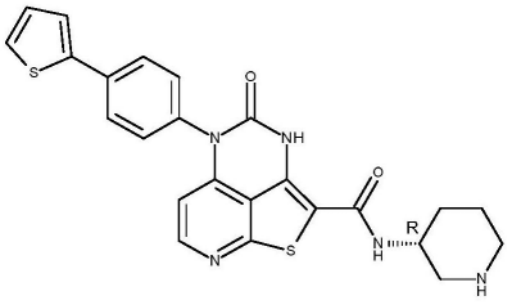
[3226] 实施例406:(R)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3227] 

[3228] 向(R)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例405,88.8mg,0.182mmol)在DCM(1mL)中的溶液中加入三乙胺(76μL,0.55mmol)。将得到的溶液在冰浴中冷却,并经由微升注射器逐滴加入丙酰氯(16μL,

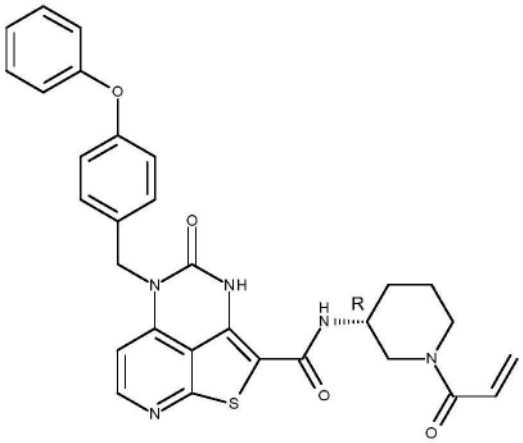
0.18mmol)，并将得到的橙色溶液在空气下在冰浴中搅拌25min。将反应混合物在DCM(10mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)之间分配。将水相用EtOAc(10mL)萃取一次，并将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥，过滤，并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化，得到作为浅黄色粉末的标题化合物(41.5mg,44.9%收率)。MS(ESI)：$C_{26}H_{29}N_5O_4S$的计算质量，507.6;m/z发现，508.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,旋转异构体的1:1混合物)：δ10.18(s,0.5H),10.12(s,0.5H),8.33(d,J＝5.56Hz,1H),8.10(d,J＝7.07Hz,0.5H),8.02(d,J＝7.58Hz,0.5H),7.34(d,J＝9.09Hz,2H),7.10(d,J＝9.09Hz,2H),6.01-6.05(m,1H),4.70(spt,J＝5.98Hz,1H),4.33-4.50(m,0.5H),4.19-4.27(m,0.5H),3.70-3.95(m,2H),2.86-3.02(m,1H),2.53-2.68(m,1H),2.30-2.38(m,2H),1.87-1.97(m,1H),1.35-1.80(m,3H),1.33(d,J＝6.06Hz,6H),1.01(q,J＝7.07Hz,3H)。

[3229] 实施例407:(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(4-(噻吩-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3230] 

[3231] 使用实施例397中的步骤A-B，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{24}H_{21}N_5O_2S_2$的计算质量，475.6;m/z发现，476.25$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δppm 8.46(d,J＝6.6Hz,1H),7.91(d,J＝8.6Hz,2H),7.54(d,J＝2.5Hz,1H),7.45-7.51(m,3H),7.13-7.19(m,1H),6.43(d,J＝6.6Hz,1H),4.22-4.35(m,1H),3.55(dd,J＝12.4,4.3Hz,1H),3.37(d,J＝12.6Hz,1H),2.91-3.03(m,2H),2.04-2.17(m,2H),1.70-1.93(m,2H)。

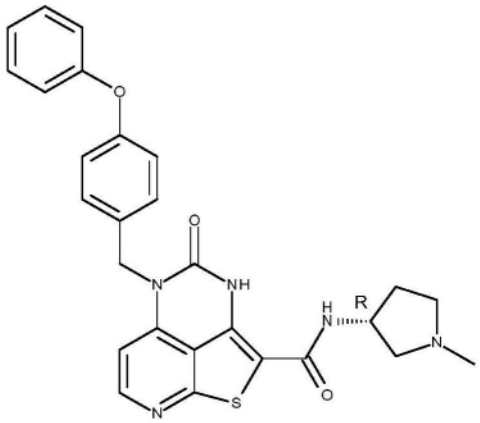
[3232] 实施例408:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苄基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3233] 

[3234] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式，并在步骤C中使用(4-苯氧基苯基)甲胺(中间体35)替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺和在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{27}N_5O_4S$的计算质量，553.6;m/z发现，554.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ

10.12(s,1H),8.35(d,J＝5.4Hz,1H),8.25-8.02(m,1H),7.47-7.27(m,4H),7.18-7.05(m,1H),7.02-6.89(m,4H),6.85-6.65(m,2H),6.17-5.99(m,1H),5.69-5.61(m,1H),5.07(s,2H),4.53-4.12(m,1H),4.07-3.88(m,1H),3.84-3.69(m,1H),3.1-2.90(m,1H),2.85-2.58(m,1H),1.98-1.85(m,1H),1.81-1.72(m,1H),1.69-1.54(m,1H),1.50-1.33(m,1H)。

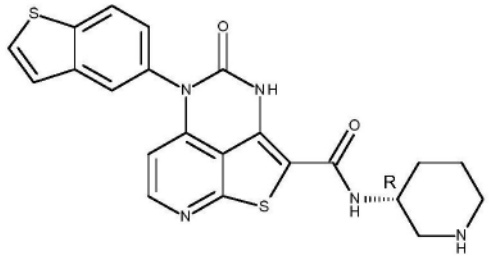
[3235] 实施例409:(R)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苄基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3236] 

[3237] 步骤A:(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苄基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用(4-苯氧基苯基)甲胺(中间体35)替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到标题化合物。

[3238] 步骤B:(R)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苄基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苄基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(100mg,0.21mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(90mg,0.43mmol),并在室温搅拌1h。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(40mg,36%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,499.6;m/z发现,500.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CD3OD):δ8.30(d,J＝5.6Hz,1H),7.35-7.22(m,4H),7.09-7.02(m,1H),6.90-6.84(m,4H),6.72(d,J＝5.6Hz,1H),5.08(s,2H),4.65-4.55(m,1H),3.63-3.37(m,3H),3.26-3.16(m,1H),2.90(s,3H),2.58-2.32(m,1H),2.29-2.16(m,1H)。

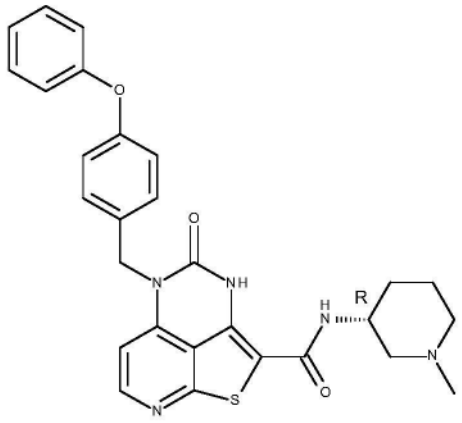
[3239] 实施例410:(R)-5-(苯并[b]噻吩-5-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3240] 

[3241] 使用实施例404中的步骤A-B,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_5O_2S_2$的计算质量,449.6;m/z发现,450.25$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δppm 8.40

(d,J＝6.6Hz,1H),8.18(d,J＝8.6Hz,1H),7.97(s,1H),7.78(d,J＝5.6Hz,1H),7.49(d,J＝5.6Hz,1H),7.39(d,J＝8.6Hz,1H),6.29(d,J＝6.1Hz,1H),4.24-4.35(m,1H),3.51-3.60(m,1H),3.37(d,J＝12.6Hz,1H),2.91-3.04(m,2H),2.04-2.16(m,2H),1.71-1.93(m,2H)。

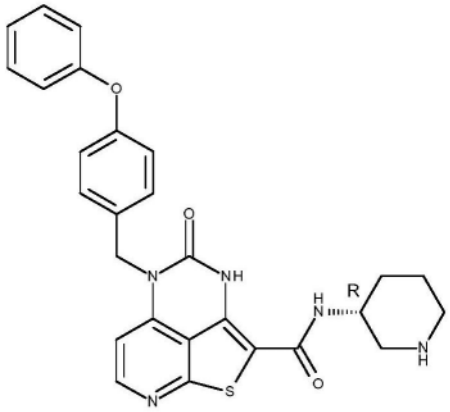
[3242] 实施例411:(R)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苄基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3243] 

[3244] 步骤A:(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苄基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用(4-苯氧基苯基)甲胺(中间体35)替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺和在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到标题化合物。

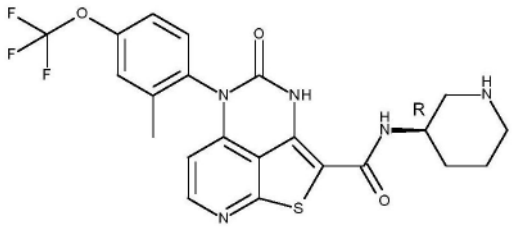
[3245] 步骤B:(R)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苄基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苄基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(73mg,0.15mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(61mg,0.29mmol),并在室温搅拌1h。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(54mg,66%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,514.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CD3OD):δ8.41(s,1H),8.33(d,J＝5.5Hz,1H),7.40-7.24(m,4H),7.11-7.02(m,1H),6.95-6.85(m,4H),6.75(d,J＝5.6Hz,1H),5.11(s,2H),4.37-4.18(m,1H),3.55-3.42(m,1H),3.29-3.23(m,1H),2.90-2.83(m,2H),2.80(s,3H),2.10-1.97(m,2H),1.92-1.78(m,1H),1.72-1.60(m,1H)。

[3246] 实施例412:(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苄基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3247] 

[3248] 使用实施例411中的步骤A，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量，499.6；m/z发现，500.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.30(d，J＝5.5Hz，1H)，7.40-7.25(m，4H)，7.12-7.02(m，1H)，6.97-6.88(m，4H)，6.71(d，J＝5.7Hz，1H)，5.13(s，2H)，4.18-4.02(m，1H)，3.26-3.18(m，1H)，3.07-2.97(m，1H)，2.84-2.64(m，2H)，2.08-1.96(m，1H)，1.92-1.83(m，1H)，1.74-1.61(m，2H)。

[3249] 实施例413：(R)-5-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3250] 

[3251] 步骤A：2-氯-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺基]苄腈。向10-20mL微波瓶中依次加入2-氯-4-碘烟腈(300mg，1.14mmol)、2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺(217mg，1.14mmol)、乙酸钯(II)(5.0mg，0.023mmol)、双(2-二苯基膦基苯基)醚(18mg，0.034mmol)和Cs_2CO_3(518mg，1.60mmol)。将瓶密封并抽真空，并用氩气重新填充3次并加入二噁烷(2.2mL)。将瓶抽真空并用氩气重新填充1次。将混悬液在氩入口针下在50℃油浴中加热5分钟，然后将入口针除去，并将密封的瓶在150℃油浴中加热30分钟。将粗产物直接用在下一反应中(372mg)。

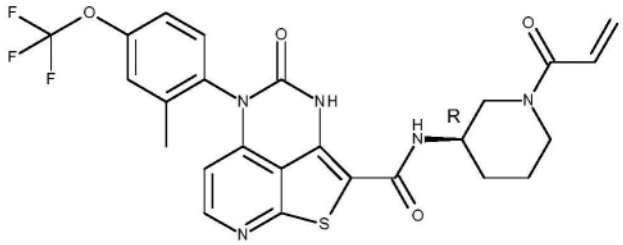
[3252] 步骤B：(R)-3-(3-氨基-4-((2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻吩并[2，3-b]吡啶-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向含有2-氯-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺基]苄腈(372mg，1.14mmol)的密闭试管中加入0.5M的(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)(2.72mL，1.36mmol)在二噁烷中的溶液。将反应混合物在密闭试管中在150℃油浴中加热15分钟。将混合物冷却至室温，并直接用在下一反应中(642mg)。

[3253] 步骤C：(R)-3-(5-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向含有(R)-3-(3-氨基-4-((2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻吩并[2，3-b]吡啶-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(642mg，1.14mmol)的粗制反应混合物中加入CDI(0.745g，4.60mmol)。将试管密封并将容器抽真空，并用氩气重新填充2次。将混合物在氩入口针下在50℃油浴中加热5分钟，然后将氩入口针除去，并将混合物在150℃加热10分钟。将混合物冷却至室温，加入水，并将水相用EtOAc(2

×50mL)萃取,并将合并的有机萃取物用1M的HCl水溶液(50mL)洗涤,随后用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤。将有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄褐色固体的标题化合物(452.4mg,67.37%收率)。

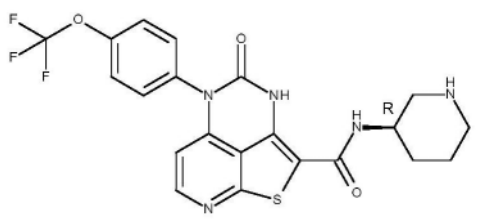
[3254] 步骤D:(R)-5-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-3-(5-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(437mg,0.738mmol)在二噁烷(4mL)中的溶液中加入4M HCl在二噁烷中的溶液(4mL,16mmol),并在空气下在室温搅拌1.5h。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物通过HPLC纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(53.4mg,11.9%收率)。MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_3N_5O_3S$的计算质量,491.5;m/z发现,492.1$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,MeOH)Shift 8.36(d,J=5.56Hz,1H),7.45-7.49(m,1H),7.42-7.45(m,1H),7.35(d,J=8.59Hz,1H),6.06(d,J=5.56Hz,1H),4.27(tt,J=3.85,10.80Hz,1H),3.54(dd,J=4.04,12.63Hz,1H),3.32-3.41(m,1H),2.88-3.02(m,2H),2.22(s,3H),2.03-2.15(m,2H),1.67-1.94(m,2H),1.24-1.45(m,1H)。

[3255] 实施例414:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3256] 

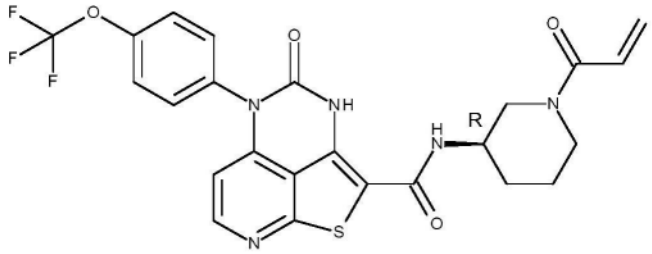
[3257] 向(R)-5-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例413,150mg,0.30mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入三乙胺(125μL,0.900mmol),并在冰水浴中冷却,并向其中经由注射器逐滴加入丙烯酰氯(24μL,0.30mmol)。将反应混合物在空气下在0℃搅拌1h。将反应混合物在DCM(10mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)之间分配。将水相用EtOAc(10mL)萃取一次,并将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(67.2mg,41.1%收率)。MS(ESI):$C_{25}H_{22}F_3N_5O_4S$的计算质量,545.5;m/z发现,546.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.56Hz,1H),7.49(d,J=8.59Hz,1H),7.43(s,1H),7.35(d,J=8.59Hz,1H),6.74-6.86(m,1H),6.21(dd,J=3.03,16.67Hz,1H),6.03(d,J=5.56Hz,1H),5.70-5.78(m,1H),4.50-4.59(m,0.5H),4.31(d,J=12.63Hz,0.5H),4.18(d,J=14.65Hz,0.5H),3.90-4.05(m,1.5H),3.11-3.25(m,1H),2.83-2.99(m,1H),2.22(s,3H),2.03-2.13(m,1H),1.88(dt,J=3.60,13.52Hz,1H),1.50-1.84(m,2H)。

[3258] 实施例415:(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3259] 

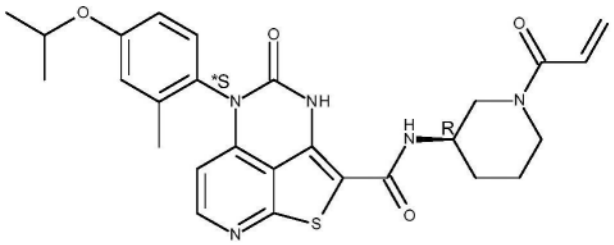
[3260] 使用在实施例413、步骤A-D中描述的类似条件，在步骤A中使用4-(三氟甲氧基)苯胺替代2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{21}H_{18}F_3N_5O_3S$的计算质量，477.5；m/z发现，478.0$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,MeOH)δ8.35(d,J＝5.56Hz,1H),7.51-7.62(m,4H),6.18(d,J＝5.56Hz,1H),4.27(tt,J＝4.04,10.86Hz,1H),3.53(dd,J＝4.04,12.13Hz,1H),3.36(d,J＝12.63Hz,1H),2.89-3.02(m,2H),2.02-2.15(m,2H),1.69-1.93(m,2H),1.25-1.45(m,1H)。

[3261] 实施例416:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3262] 

[3263] 将(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例415,77mg,0.15mmol)在DCM(1mL)和三乙胺(62μL,0.45mmol)中的溶液在冰水浴中冷却，并向其中经由注射器逐滴加入丙烯酰氯(12μL,0.15mmol)。将反应混合物在空气下在0℃搅拌1h。将反应混合物在DCM(10mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)之间分配。将水相用EtOAc(10mL)萃取一次，并将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥，过滤，并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化，得到作为浅黄色固体的标题化合物(25.4mg,31.9％收率)。MS(ESI)：$C_{24}H_{20}F_3N_5O_4S$的计算质量，531.5；m/z发现，532.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.32(d,J＝5.56Hz,1H),7.56-7.62(m,2H),7.50-7.56(m,2H),6.73-6.86(m,1H),6.21(dd,J＝3.54,16.67Hz,1H),6.15(d,J＝5.56Hz,1H),5.74(t,J＝8.84Hz,1H),4.51-4.60(m,0.5H),4.31(d,J＝12.13Hz,0.5H),4.14-4.22(m,0.5H),3.91-4.05(m,1.5H),3.10-3.23(m,1H),2.82-2.99(m,1H),2.02-2.13(m,1H),1.88(dt,J＝3.66,13.39Hz,1H),1.50-1.83(m,2H)。

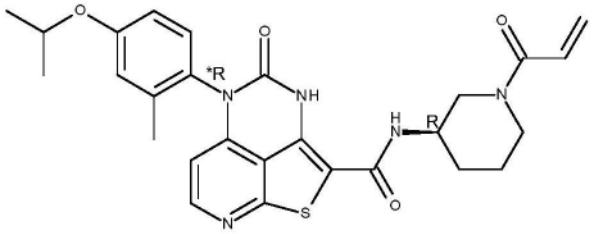
[3264] 实施例417:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3265] 

[3266] 使用在实施例33的步骤A-D中描述的类似条件(包括实施例1中在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{29}N_5O_4S$的计算质量，519.6；m/z发现，520.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.31(d,J＝5.56Hz,1H),7.21(d,J＝8.59Hz,1H),6.98(d,J＝2.53Hz,1H),6.93(dd,J＝2.53,8.59Hz,1H),6.74-6.86(m,1H),6.21(dd,J＝3.03,16.67Hz,1H),6.04(d,J＝5.56Hz,1H),5.74(t,J＝8.34Hz,1H),4.67(spt,J＝6.06Hz,1H),4.55(dd,J＝2.78,13.39Hz,0.5H),4.31(d,J＝

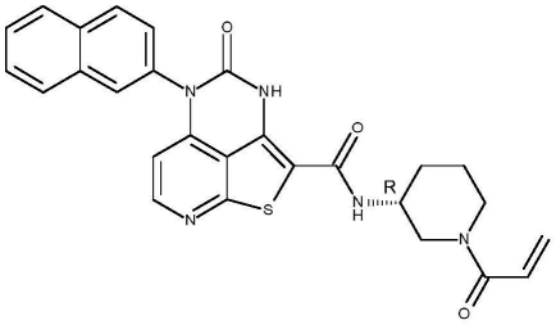
13.14Hz,0.5H),4.13-4.16(m,0.5H),3.90-4.07(m,1.5H),3.10-3.24(m,1H),2.83-3.00(m,1H),2.12(s,3H),2.02-2.11(m,1H),1.88(dt,J=3.66,13.39Hz,1H),1.48-1.82(m,2H),1.35(d,J=6.06Hz,6H)。

[3267] 实施例418:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3268] 

[3269] 使用在实施例33的步骤A-D中描述的类似条件(包括实施例1中在步骤F以后的手性拆分方法A以得到所述中间体的*R阻转异构体),制备标题化合物,得到标题化合物。在与BTK蛋白共结晶以后通过X-射线分析证实标题化合物的绝对立体化学构型。MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,519.6;m/z发现,520.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.31(d,J=5.56Hz,1H),7.21(d,J=8.59Hz,1H),6.98(d,J=3.03Hz,1H),6.92(dd,J=2.53,8.59Hz,1H),6.80(ddd,J=6.57,10.48,16.80Hz,1H),6.21(d,J=16.67Hz,1H),6.03(d,J=5.56Hz,1H),5.74(dd,J=4.55,10.61Hz,1H),4.67(spt,J=6.06Hz,1H),4.49-4.59(m,0.5H),4.25-4.37(m,0.5H),4.14-4.23(m,0.5H),3.89-4.05(m,1.5H),3.11-3.23(m,1H),2.83-2.98(m,1H),2.12(s,3H),2.02-2.10(m,1H),1.88(dt,J=3.66,13.39Hz,1H),1.49-1.82(m,2H),1.35(d,J=6.06Hz,6H)。

[3270] 实施例419:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3271] 

[3272] 步骤A:(R)-3-(5-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向含有搅拌棒的10mL Biotage微波瓶中加入2-氨基萘(217.3mg,1.518mmol)、2-氯-4-碘烟腈(398.9mg,1.508mmol)、$Pd(OAc)_2$(7.2mg,0.032mmol)、DPEPhos(25.4mg,0.0472mmol)和Cs_2CO_3(696mg,2.14mmol)。将瓶密封,用二噁烷(3mL)处理,抽真空/用氩气冲洗4X,并在氩气下在150℃搅拌30min。然后将反应物冷却至室温,经由注射器用(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)(2.35mL,0.65M,1.53mmol)处理,抽真空/用氩气冲洗4X,并在150℃搅拌15min。将反应物冷却至室温,在空气下用固体CDI(974.4mg,6.009mmol)一次性处理,重新密封并抽真空/用氩气冲洗4X,并在150℃搅拌15min。然后将反应物用EtOAc(10mL)稀释,并用0.5M柠檬酸/盐水(2×8mL)和2MK_2CO_3(1×5mL)洗涤。将澄清的琥珀色有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩

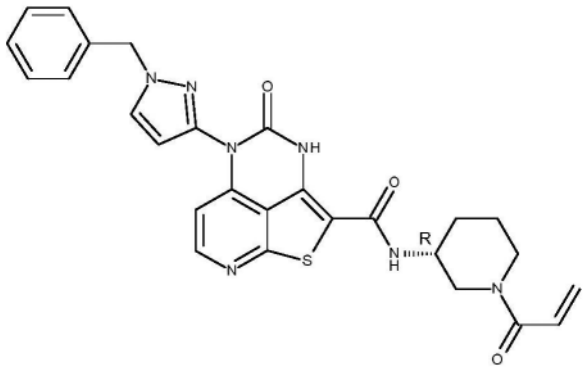
至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化，得到作为橙黄色泡沫的标题化合物(539mg,65.7%收率)。

[3273] 步骤C:(R)-5-(萘-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-3-(5-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(534mg,0.982mmol)在二噁烷(4.9mL)中的溶液在室温用HCl(3.97M在二噁烷中,12.4mL,49.2mmol)一次性处理，并将得到的混合物在室温搅拌1h。将反应物浓缩至干燥，得到作为黄色-米色粉末的标题化合物(538.2mg,100.2%收率)。

[3274] 步骤D:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。在空气下在室温将(R)-5-(萘-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(99.7mg,0.182mmol)在DCM(1.25mL)和MeOH(0.3mL)中的溶液用三乙胺(76μL,0.55mmol)处理，并将得到的均匀橙色溶液在正氩压力下在0℃搅拌，同时历时50秒逐滴加入丙烯酰氯(14.8μL,0.182mmol)。将得到的溶液在0℃搅拌5min，然后用1M NaH_2PO_4(3mL)淬灭，并用DCM(1×5mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥，过滤，并浓缩至干燥。将残余物通过HPLC纯化，得到作为灰白色粉末的标题化合物(27.5mg,24.7%)。MS(ESI):$C_{27}H_{23}N_5O_3S$的计算质量，497.2;m/z发现，498.1[M+H]+。1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.30(d,J=5.56Hz,1H),8.11(d,J=9.09Hz,1H),7.94-8.04(m,3H),7.56-7.66(m,2H),7.50(d,J=7.58Hz,1H),6.80(ddd,J=7.07,10.36,16.93Hz,1H),6.14-6.26(m,1H),6.14-6.26(m,1H),5.70-5.77(m,1H),4.27-4.60(m,1H),3.93-4.23(m,2H),3.12-3.26(m,1H),2.85-2.97(m,1H),2.04-2.12(m,1H),1.84-1.93(m,1H),1.67-1.81(m,1H),1.53-1.64(m,1H)。

[3275] 实施例420:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3276]



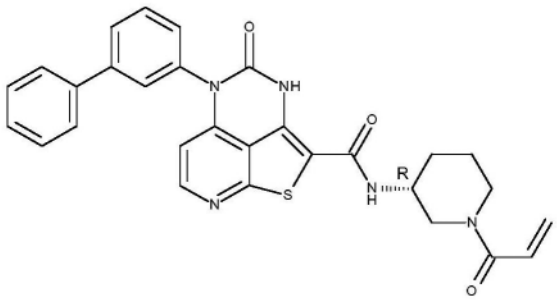
[3277] 步骤A:(R)-3-(5-(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向含有搅拌棒的2-5mL Biotage微波瓶中加入1-苄基-1H-吡唑-3-胺(132.7mg,0.766mmol)、2-氯-4-碘烟腈(201mg,0.760mmol)、$Pd(OAc)_2$(3.7mg,0.017mmol)、DPEPhos(12.5mg,0.0232mmol)和Cs_2CO_3(344mg,1.06mmol)。将瓶密封，用二噁烷(1.52mL)处理，抽真空/用氩气冲洗4X，并在氩气下在150℃搅拌30。然后将反应物冷却至室温，经由注射器用(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)(1.2mL,0.65M,0.78mmol)处理，抽真空/用氩气冲洗4X，并在150℃搅拌15min。然后将反应物冷却至室温，在空气下用固体CDI(492.6mg,3.038mmol)一次性处理，重新密封并抽真空/用氩气冲洗4X，并在150℃搅拌15min。将反应物用EtOAc(10mL)稀释，并用0.5M

柠檬酸/盐水(2×8mL)和2M K_2CO_3(1×5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将反应混合物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为橙黄色泡沫的标题化合物(256.6mg,58.85%收率)。

[3278] 步骤B:(R)-5-(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-3-(5-(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(251.9mg,0.4390mmol)在二噁烷(2.2mL)中的溶液在室温用HCl(3.97M在二噁烷中,2.8mL,11mmol)一次性处理,并将得到的混合物在室温搅拌1h。将反应物浓缩至干燥,得到作为黄色-米色粉末的标题化合物(253.1mg,100.8%收率)。

[3279] 步骤C:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(90.9mg,0.159mmol)在DCM(1.05mL)中的溶液在空气下在室温用三乙胺(66μL,0.48mmol)处理,并将溶液在正氩压力下在0℃搅拌,同时历时50秒逐滴加入丙烯酰氯(13μL,0.16mmol),并在0℃搅拌5min。将反应物用1MNaH_2PO_4(3mL)淬灭,并用DCM(1×5mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过HPLC纯化,并将合并的级分用几滴1M$NaHCO_3$中和直到pH>8,并浓缩至干燥。将残余物在水(2mL)和DCM(4mL)之间分配,并将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到作为黄色膜的标题化合物(24.5mg,29.2%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_7O_3S$的计算质量,527.2;m/z发现,528.3[M+H]+。1H NMR(400MHz,CDCl3)δ9.46(br s,1H),8.36(d,J=5.93Hz,1H),7.53(s,1H),7.28-7.43(m,5H),6.53-6.71(m,1H),6.27-6.45(m,3H),5.69-5.90(m,1H),5.52-5.69(m,1H),5.35(s,2H),3.84-4.26(m,3H),3.42-3.80(m,1H),3.18-3.40(m,1H),1.98-2.14(m,1H),1.63-1.86(m,3H)。

[3280] 实施例421:(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3281] 

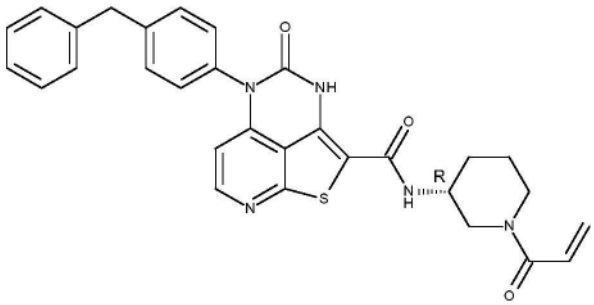
[3282] 步骤A:(R)-3-(5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向含有搅拌棒的2-5mLBiotage微波瓶中加入3-氨基联苯(370.5mg,2.189mmol)、2-氯-4-碘烟腈(578mg,2.186mmol)、$Pd(OAc)_2$(9.6mg,0.043mmol)、DPEPhos(36.1mg,0.0671mmol)和Cs_2CO_3(988mg,3.03mmol)。将瓶密封并用二噁烷(4.35mL)处理,抽真空/用氩气冲洗4X,并在氩气下在150℃搅拌30。然后将反应物冷却至室温,经由注射器用(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)在二噁烷(4.05mL,0.65M,2.63mmol)中的溶液处理,抽真空/用氩气冲洗4X,并在150℃搅拌15min。然后将反应物冷却至室温,在空气下用固体CDI(1.409g,8.689mmol)一次性处理,重

新密封并抽真空/用氩气冲洗4X，并在150℃搅拌15min。将反应物用EtOAc(10mL)稀释，并用0.5M柠檬酸/盐水(2×8mL)和2M K_2CO_3(1×5mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，过滤，并浓缩至干燥。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化，得到作为米色泡沫的标题化合物(289mg,23.2%收率)。

[3283] 步骤B:(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-3-(5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(283.8mg,0.498mmol)在二噁烷(2.5mL)中的溶液在室温用HCl(3.97M在二噁烷中,6.3mL,25mmol)一次性处理，并将得到的混合物在室温搅拌1h。将反应物浓缩至干燥，得到作为米色粉末的标题化合物(290.4mg,102.7%收率)。

[3284] 步骤C:(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(99.94mg,0.176mmol)在DCM(1.2mL)中的溶液在空气下在室温用三乙胺(73μL,0.53mmol)处理，并将得到的混合物在正氩压力下在0℃搅拌，同时历时50秒逐滴加入丙烯酰氯(14.3μL,0.176mmol)。将溶液在0℃搅拌5min，并用1MNaH_2PO_4(3mL)淬灭，并用DCM(1×5mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥，过滤，并浓缩至干燥。将残余物通过HPLC纯化，得到标题化合物(23.8mg,21.2%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{25}N_5O_3S$的计算质量，523.2;m/z发现，524.1[M+H]+。1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.33(d,J=5.56Hz,1H),7.83(d,J=8.59Hz,1H),7.62-7.77(m,4H),7.32-7.50(m,1H),7.32-7.50(m,1H),7.32-7.50(m,2H),6.80(ddd,J=6.06,10.61,16.67Hz,1H),6.17-6.24(m,2H),5.70-5.75(m,1H),4.25-4.59(m,1H),3.90-4.23(m,2H),3.19(br dd,J=9.35,12.88Hz,1H),2.82-2.98(m,1H),2.02-2.13(m,1H),1.87(td,J=3.66,13.39Hz,1H),1.68-1.81(m,1H),1.53-1.63(m,J=8.60Hz,1H)。

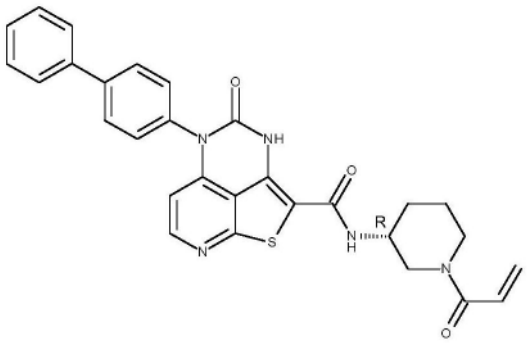
[3285] 实施例422:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-苄基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3286] 

[3287] 使用在实施例421的步骤A-C中描述的类似条件，并在步骤A中使用4-苄基苯胺替代3-氨基联苯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_3S$的计算质量，537.2;m/z发现，538.0[M+H]+。1H NMR(400MHz,CDCl3)δ9.46(br s,1H),8.32(br d,J=4.55Hz,1H),7.31-7.41(m,4H),7.22-7.25(m,4H),6.57-6.68(m,1H),6.21-6.48(m,2H),6.11(br s,1H),5.70-5.80(m,1H),5.56(br s,1H),3.94-4.10(m,4H),3.28-3.78(m,3H),2.04(br d,J=14.15Hz,1H),1.95(br s,1H),1.69(br s,2H)。

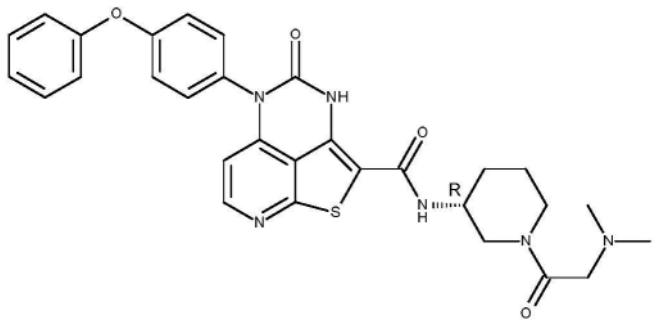
[3288] 实施例423:(R)-5-([1,1'-联苯]-4-基)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-4,

5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3289] 

[3290] 使用在实施例421的步骤A-C中描述的类似条件，并在步骤A中使用4-氨基联苯替代3-氨基联苯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{25}N_5O_3S$的计算质量，523.2；m/z发现，524.3[M+H]+。1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.34(d,J＝5.6Hz,1H),7.87(d,J＝8.6Hz,2H),7.70(d,J＝7.1Hz,2H),7.44-7.57(m,4H),7.35-7.44(m,1H),6.73-6.88(m,1H),6.25(d,J＝6.1Hz,1H),6.21(d,J＝16.7Hz,1H),5.70-5.80(m,1H),4.60-4.27(m,1H),4.17-4.03(m,1H),3.89-3.99(m,1H),3.09-3.24(m,1H),2.90(m,1H),2.06(br.s.,1H),1.83-1.93(m,1H),1.74(br.s.,1H),1.60(br.s.,1H)。

[3291] 实施例424:(R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

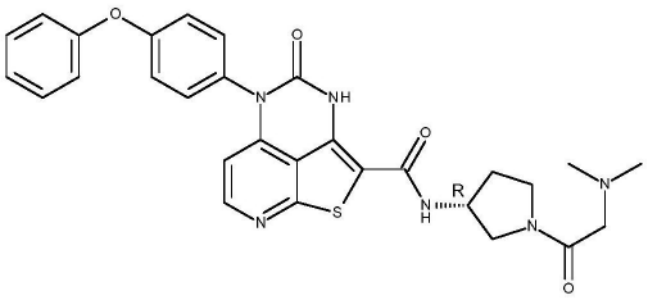
[3292] 

[3293] 步骤A:(R)-3-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.在搅拌下向含有4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-碳酰氯(中间体40,1.046g,2.479mmol)在THF(10mL)中的溶液的100mL烧瓶中加入三乙胺(10.0mL,123mmol)、(R)-1-Boc-3-氨基哌啶(768mg,3.72mmol)和THF(10mL)，并搅拌15小时。将反应物通过倒入含有饱和$NaHCO_3$水溶液的分液漏斗中进行淬灭，并萃取进乙醚中，并经无水$MgSO_4$干燥。将混合物过滤并浓缩至干燥，得到作为暗红色固体的标题化合物(1.26g,86.8%收率)。

[3294] 步骤B:(R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向烘干的微波瓶中加入(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例860)(113mg,0.216mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(44.9mg,0.435mmol)、THF(3mL)、HATU(168mg,0.442mmol)和三乙胺(2.0mL,14mmol)，并盖帽和在微波中在100℃温热30秒。将反应物浓缩至干燥并穿过注射器式滤器过滤。将残余物通过HPLC纯化，得到标题化合物(36.3mg,29.4%收率)。MS(ESI)：$C_{30}H_{30}N_6O_4S$的计算质量，570.7；m/z发现，571.1$[M+H]^+$。1H

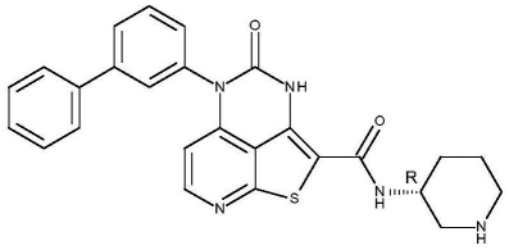
NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.52(s,0H),8.34-8.23(m,1H),7.48-7.34(m,4H),7.24-7.07(m,5H),6.21-6.13(m,1H),4.54-3.64(m,5H),3.20-3.06(m,1H),3.06-2.84(m,1H),2.68-2.55(m,6H),2.15-1.97(m,1H),1.97-1.48(m,3H)。

[3295] 实施例425:(R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3296] 

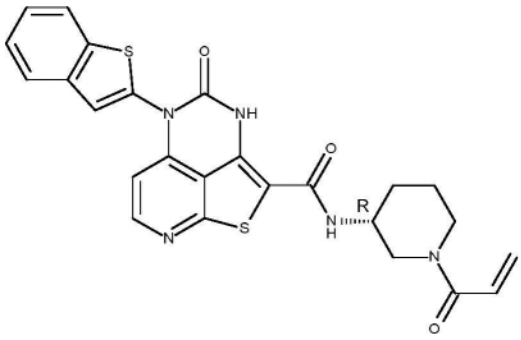
[3297] 使用在实施例424的步骤A-C中描述的类似条件,并在步骤A中使用(R)-1-Boc-3-氨基吡咯烷和DIEA替代(R)-1-Boc-3-氨基哌啶和三乙胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,556.6;m/z发现,557.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.45-8.32(m,1H),7.44-7.33(m,2H),7.33-7.25(m,1H),7.24-7.08(m,5H),6.27(dd,J=29.7,6.7Hz,1H),6.20-6.10(m,1H),4.72-4.60(m,1H),3.86-3.53(m,4H),3.40(dd,J=14.4,8.6Hz,1H),3.16(dd,J=46.1,14.4Hz,1H),2.56-2.48(m,6H),2.43-2.14(m,1H),2.09-1.91(m,0H)。

[3298] 实施例426:(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3299] 

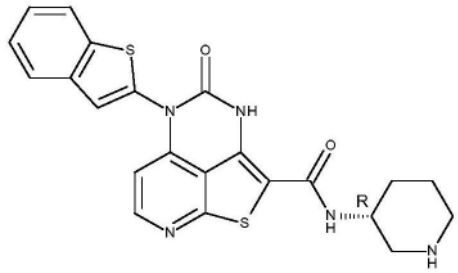
[3300] 使用在实施例421的步骤A-B中描述的类似条件,制备标题化合物。MS(ESI):C26H23N5O2S的计算质量,469.2;m/z发现,470.2[M+H]+。1H NMR(400MHz,95:5CDCl3/MeOH-d4)δ8.31(d,J=5.6Hz,1H),7.77(d,J=8.1Hz,1H),7.67(t,J=7.8Hz,1H),7.61(d,J=7.1Hz,2H),7.57(d,J=2.0Hz,1H),7.46(t,J=7.3Hz,2H),7.36-7.42(m,1H),7.30-7.35(m,1H),6.18(d,J=5.6Hz,1H),4.11(dt,J=7.1,3.5Hz,1H),3.12(dd,J=12.4,3.3Hz,1H),2.83-2.91(m,1H),2.66-2.82(m,2H),1.92(td,J=8.1,4.0Hz,1H),1.65-1.85(m,2H),1.60(td,J=8.6,4.0Hz,1H)

[3301] 实施例427:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3302] 

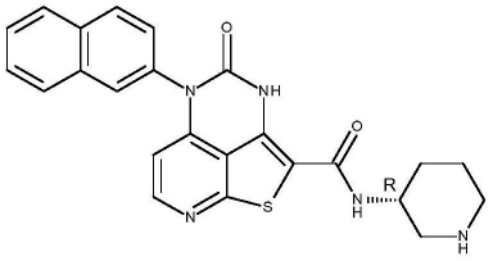
[3303] 使用在实施例421的步骤A-C中描述的类似条件，并在步骤A中使用苯并[b]噻吩-2-胺替代3-氨基联苯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：C25H21N5O3S2的计算质量，503.1；m/z发现，504.1[M+H]+。1H NMR(400MHz,CDCl3)δ9.59(br.s.,1H)，8.31-8.45(m,1H)，7.75-7.90(m,2H)，7.41-7.47(m,2H)，7.40(s,1H)，6.54-6.71(m,1H)，6.41(br.s.,2H)，6.31(d,J＝16.7Hz,1H)，5.65-5.82(m,1H)，4.13(br.s.,1H)，4.02(d,J＝13.1Hz,2H)，3.80(br.s.,1H)，3.55(br.s.,1H)，3.29(br.s.,1H)，2.05(br.s.,1H)，1.98(br.s.,1H)，1.60-1.71(m,1H)。

[3304] 实施例428：(R)-5-(苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3305] 

[3306] 使用在实施例421的步骤A-B中描述的类似条件，并在步骤A中使用苯并[b]噻吩-2-胺替代3-氨基联苯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：C22H19N5O2S2的计算质量，449.1；m/z发现，450.1[M+H]+。^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)d 8.19(d,J＝6.1Hz,1H)，7.82-7.93(m,2H)，7.45(s,1H)，7.38-7.44(m,2H)，6.28(d,J＝5.6Hz,1H)，4.10-4.24(m,1H)，3.06-3.16(m,1H)，2.81-3.00(m,2H)，1.91-2.10(m,2H)，1.66-1.83(m,2H)，1.24-1.44(m,1H)。

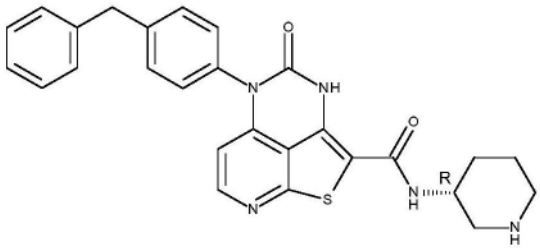
[3307] 实施例429：(R)-5-(萘-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3308] 

[3309] 使用在实施例421的步骤A-B中描述的类似条件，并在步骤A中使用2-氨基萘替代3-氨基联苯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：C24H21N5O2S的计算质量，443.1；m/z发现，444.1[M+H]+。1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.47(d,J＝6.57Hz,1H)，8.16(d,J＝

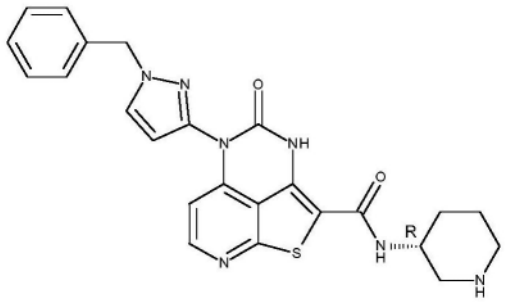
9.09Hz,1H),8.01-8.07(m,2H),7.98(d,J＝7.58Hz,1H),7.58-7.69(m,2H),7.52(dd,J＝2.02,8.59Hz,1H),6.43(d,J＝6.57Hz,1H),4.26-4.37(m,1H),3.52-3.58(m,1H),3.33-3.40(m,1H),2.96-3.05(m,2H),2.05-2.16(m,2H),1.74-1.93(m,2H)。

[3310] 实施例430:(R)-5-(4-苄基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3311] 

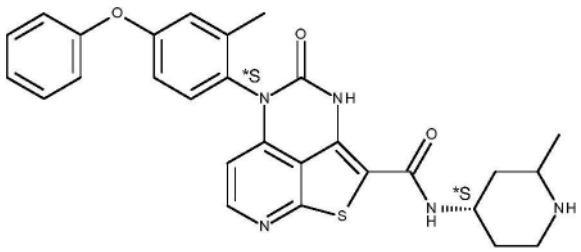
[3312] 使用在实施例421的步骤A-B中描述的类似条件,并在步骤A中使用4-苄基苯胺替代3-氨基联苯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):C24H23N7O2S的计算质量,483.2;m/z发现,484.2[M+H]+。1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.45(d,J＝6.57Hz,1H),7.46-7.53(m,J＝8.08Hz,2H),7.34-7.40(m,J＝8.59Hz,2H),7.24-7.34(m,4H),7.17-7.24(m,1H),6.37(d,J＝6.06Hz,1H),4.23-4.34(m,1H),4.10(s,2H),3.54(dd,J＝4.29,11.87Hz,1H),3.33-3.39(m,1H),2.92-3.03(m,2H),2.04-2.15(m,2H),1.70-1.92(m,2H)。

[3313] 实施例431:(R)-5-(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3314] 

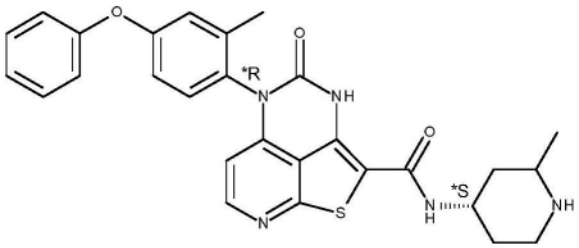
[3315] 使用在实施例421的步骤A-B中描述的类似条件,并在步骤A中使用1-苄基-1H-吡唑-3-胺替代3-氨基联苯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):C24H23N7O2S的计算质量,473.2;m/z发现,474.1[M+H]+。1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.53(d,J＝6.57Hz,1H),7.95(d,J＝2.53Hz,1H),7.28-7.41(m,5H),6.60(d,J＝6.57Hz,1H),6.50(d,J＝2.53Hz,1H),5.43(s,2H),4.23-4.35(m,1H),3.53(dd,J＝4.04,12.13Hz,1H),3.32-3.39(m,1H),2.93-3.04(m,2H),2.04-2.13(m,2H),1.71-1.93(m,2H)。

[3316] 实施例432:5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((4*S)-2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3317] 

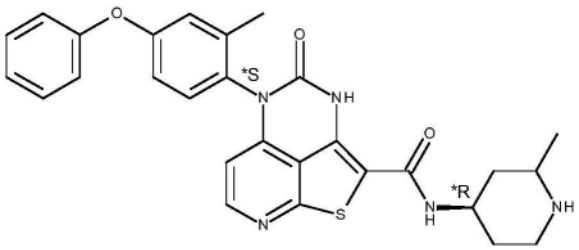
[3318] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:55%CO_2,45% iPOH(0.3%$iPrNH_2$))对5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例258,841.57mg)执行手性纯化,并经由手性SFC(固定相:Whelk O1(S,S)5μm 250×21.1mm,流动相:45%CO_2,55%MeOH(0.3% $iPrNH_2$))执行第二次纯化,得到标题化合物(作为*S阻转异构体;15mg)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,513.2$[M+H]^+$。1H NMR(600MHz,氯仿-d)δ8.35(d,J=5.4Hz,1H),7.48-7.35(m,2H),7.22-6.91(m,6H),6.02(d,J=5.5Hz,1H),5.58(d,J=8.0Hz,1H),4.09-3.96(m,1H),3.39-2.68(m,3H),2.18-1.96(m,6H),1.47-1.20(m,2H),1.13-1.00(m,3H)。

[3319] 实施例433:5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((4*S)-2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3320] 

[3321] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:55%CO_2,45% iPOH(0.3%$iPrNH_2$))对5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例258,841.57mg)执行手性纯化,并经由手性SFC(固定相:Whelk O1(S,S)5μm 250×21.1mm,流动相:45%CO_2,55%MeOH(0.3% $iPrNH_2$))执行第二次纯化,得到标题化合物(作为*R阻转异构体;17mg)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,513.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$):δ8.36(d,J=5.5Hz,1H),7.48-7.33(m,2H),7.23-6.93(m,7H),6.02(d,J=5.5Hz,1H),5.52-5.41(m,1H),4.08-3.95(m,1H),3.21-3.13(m,1H),2.92-2.75(m,2H),2.13(s,3H),2.10-1.98(m,2H),1.44-1.32(m,1H),1.30-1.22(m,1H),1.14-1.03(m,4H)。

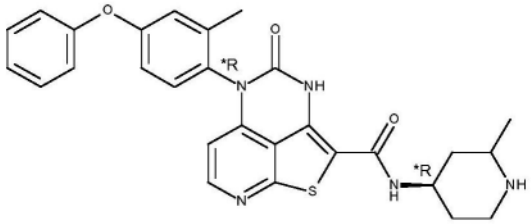
[3322] 实施例434:5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((4*R)-2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3323] 

[3324] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:55%CO_2,45% iPOH(0.3%$iPrNH_2$))对5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例258)执行手性纯化,得到标题化合物(作为*S阻转异构体)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,513.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$):δ8.35(s,1H),7.47-7.34(m,2H),7.23-6.89(m,6H),6.16(s,1H),6.01(d,J=5.4Hz,1H),4.21-4.04(m,1H),3.41-3.20(m,1H),3.03-2.78(m,2H),2.13(s,4H),1.69

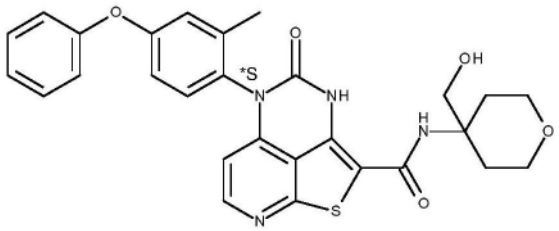
(s,1H),1.46-1.22(m,7H)。

[3325] 实施例435:5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((4*R)-2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3326] 

[3327] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:55%CO_2,45%iPOH(0.3%$iPrNH_2$))对5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例258,841.57)执行手性纯化,得到标题化合物(作为*R阻转异构体;12mg)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,513.2[M+H]$^+$。1H NMR(600MHz,氯仿-d)δ8.31(s,1H),7.40-7.36(m,2H),7.32(s,1H),7.20-7.15(m,2H),7.11-7.06(m,2H),6.99(d,J=2.8Hz,1H),6.94(dd,J=8.5,2.8Hz,1H),5.98(d,J=5.4Hz,1H),4.26(s,1H),3.67(s,1H),3.54(s,1H),3.38(d,J=24.9Hz,1H),3.10(s,1H),2.21(s,2H),2.11(s,3H),1.95(d,J=13.2Hz,1H),1.54(d,J=6.2Hz,3H),1.25(s,2H)。

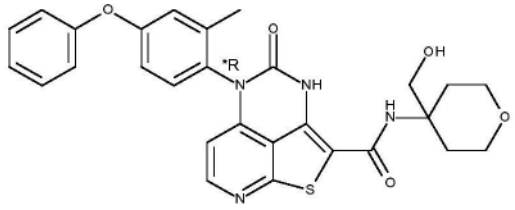
[3328] 实施例436:N-(4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3329] 

[3330] 步骤A:N-(4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,并在步骤G中使用(4-氨基四氢吡喃-4-基)甲醇替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到标题化合物。

[3331] 步骤B:N-(4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:50%CO_2,50%iPrOH)对N-(4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(869mg)执行手性纯化,得到标题化合物(作为*S阻转异构体;17mg)。MS(ESI):$C_{28}H_{26}N_4O_5S$的计算质量,530.6;m/z发现,530.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$):δ9.65(s,1H),8.32(d,J=5.5Hz,1H),7.44-7.35(m,2H),7.25-7.16(m,2H),7.14-7.08(m,2H),7.03-6.92(m,2H),6.00(d,J=5.4Hz,1H),5.54(s,1H),4.49(s,1H),3.99(d,J=11.7Hz,1H),3.87-3.76(m,3H),3.76-3.67(m,2H),2.14-2.00(m,5H),1.95-1.81(m,2H)。

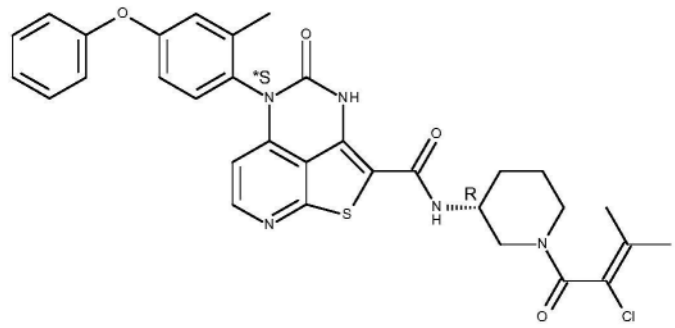
[3332] 实施例437:N-(4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3333] 

[3334] 步骤A:N-(4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,并在步骤G中使用(4-氨基四氢吡喃-4-基)甲醇替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到标题化合物。

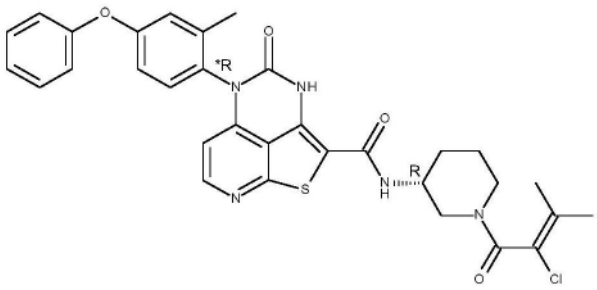
[3335] 步骤B:N-(4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:50%CO_2,50%iPrOH)对N-(4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(869mg)执行手性纯化,得到标题化合物(作为*R阻转异构体;19mg)。MS(ESI):$C_{28}H_{26}N_4O_5S$的计算质量,530.6;m/z发现,530.2$[M+H]^+$。1H NMR(600MHz,氯仿-d)δ9.59(s,1H),8.33(d,J=5.5Hz,1H),7.49-7.34(m,2H),7.24-7.17(m,2H),7.13-7.09(m,2H),7.02-6.96(m,2H),6.01(d,J=5.5Hz,1H),5.52(s,1H),4.43(s,1H),4.00-3.93(m,1H),3.88-3.79(m,3H),3.71(ddt,J=12.3,9.3,3.2Hz,2H),2.13-2.10(m,3H),1.96-1.87(m,2H),1.23-1.19(m,2H)。

[3336] 实施例438:(R)-N-(1-(2-氯-3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3337] 

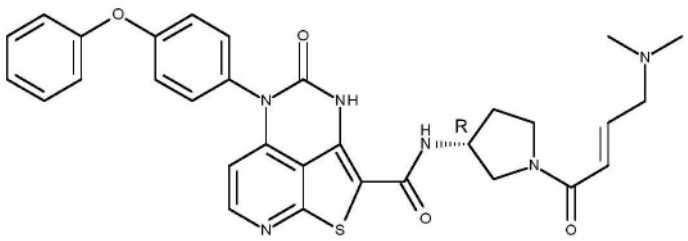
[3338] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm,流动相:70%CO_2,30%EtOH)对(R)-N-(1-(2-氯-3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例260)执行手性纯化,得到标题化合物(作为*S阻转异构体;39mg)。MS(ESI):$C_{32}H_{30}ClN_5O_4S$的计算质量,616.1;m/z发现,615.2$[M+H]^+$。1H NMR(600MHz,氯仿-d)δ9.50(s,1H),8.48-8.27(m,1H),7.48-7.33(m,2H),7.23-7.14(m,2H),7.14-7.07(m,2H),7.05-6.99(m,1H),6.99-6.92(m,1H),6.12-6.06(m,1H),6.06-5.99(m,1H),5.89(s,1H),4.23-4.11(m,1H),4.01-3.81(m,1H),3.81-3.68(m,1H),3.50-3.45(m,1H),3.32-3.20(m,1H),2.14(s,4H),2.07-1.94(m,2H),1.89-1.82(m,4H),1.78-1.63(m,2H)。

[3339] 实施例439:(R)-N-(1-(2-氯-3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3340] 

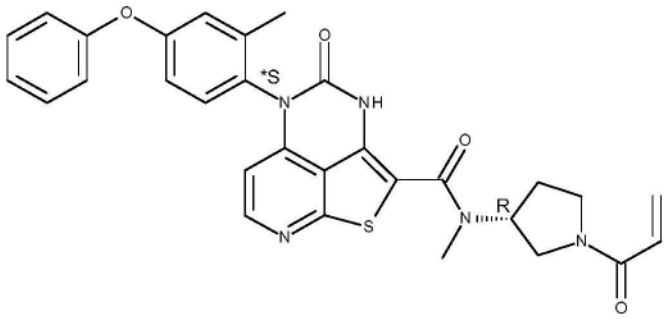
[3341] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm,流动相:70%CO_2,30%EtOH)对(R)-N-(1-(2-氯-3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例260)执行手性纯化,得到标题化合物(作为*R阻转异构体;39mg)。MS(ESI):$C_{32}H_{30}ClN_5O_4S$的计算质量,616.1;m/z发现,615.2$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$):δ9.51(s,1H),8.47-8.25(m,1H),7.51-7.32(m,2H),7.24-6.91(m,6H),6.22-5.82(m,2H),4.28-4.06(m,1H),3.97-3.64(m,2H),3.57-3.23(m,2H),2.17-2.09(m,3H),2.08-1.92(m,2H),1.92-1.90(m,3H),1.88-1.84(m,3H),1.81-1.63(m,2H)。

[3342] 实施例440:(R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3343] 

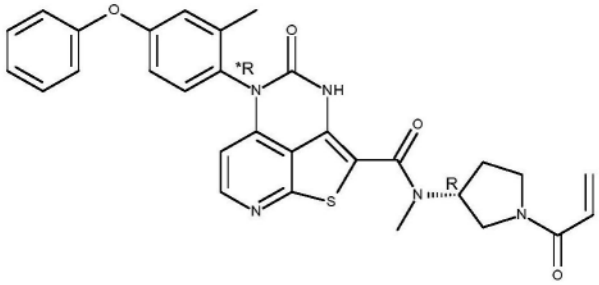
[3344] 在Ar下向小烘干的微波瓶中加入(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例911,200mg,0.424mmol)、反式-4-二甲基氨基巴豆酸盐酸盐(151.3mg,0.9140mmol)、THF(6mL)、HATU(481.3mg,1.266mmol)和三乙胺(0.8mL,6mmol),并将瓶盖帽和在微波中在100℃加热30秒。将反应混合物浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,然后通过HPLC纯化,得到标题化合物(65mg,26%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,582.7;m/z发现,583.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.49-8.24(m,2H),7.56-7.36(m,4H),7.29-7.05(m,6H),6.75-6.54(m,1H),6.50-6.31(m,1H),6.07(d,J=5.5Hz,1H),4.62-4.34(m,1H),3.95-3.56(m,4H),3.18-3.01(m,2H),2.29-1.84(m,8H)。

[3345] 实施例441:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-N-甲基-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3346] 

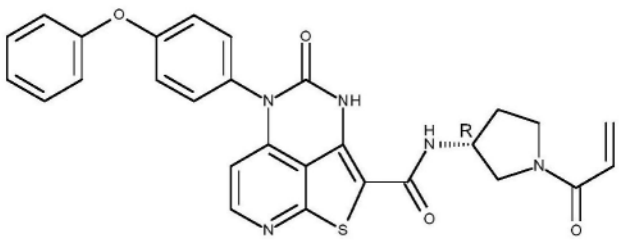
[3347] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm,流动相:60%CO_2,40%MeOH)对(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-N-甲基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例137,907mg)执行纯化,得到标题化合物(作为*S阻转异构体;30mg)。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,553.6;m/z发现,553.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ9.79(s,1H),8.51-8.24(m,1H),7.47-7.34(m,2H),7.24-7.04(m,4H),7.06-6.88(m,2H),6.54-6.36(m,2H),6.11-5.97(m,1H),5.80-5.66(m,1H),5.37-5.16(m,1H),4.08-3.73(m,2H),3.72-3.40(m,2H),3.24(d,J=16.6Hz,3H),2.32(s,1H),2.26-2.02(m,4H)。

[3348] 实施例442:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-N-甲基-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3349] 

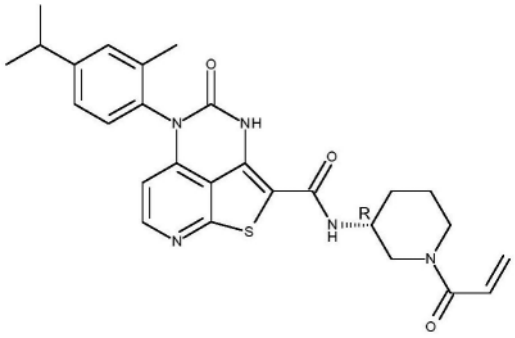
[3350] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm,流动相:60%CO_2,40%MeOH)对(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-N-甲基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例137,907mg)执行纯化,得到标题化合物(作为*R阻转异构体;29mg)。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,553.6;m/z发现,553.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.80(s,1H),8.43-8.29(m,1H),7.46-7.34(m,2H),7.24-7.07(m,4H),7.05-6.90(m,2H),6.51-6.33(m,2H),6.13-5.95(m,1H),5.83-5.63(m,1H),5.36-5.17(m,1H),4.02-3.73(m,2H),3.73-3.44(m,2H),3.25(d,J=13.9Hz,3H),2.39-2.16(m,2H),2.13(s,3H)。

[3351] 实施例443:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3352] 

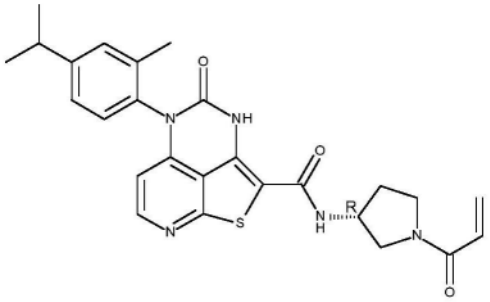
[3353] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤A中使用4-氟硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤G中使用(R)-(+)-1-Boc-3-氨基吡咯烷替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{23}N_5O_4S$的计算质量，525.6；m/z发现，526.2$[M+H]^+$。1H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ8.31(d,J＝6.0Hz,1H)，7.44-7.37(m,4H)，7.21-7.16(m,3H)，7.11(d,J＝7.7Hz,2H)，6.68-6.56(m,1H)，6.32-6.25(m,1H)，6.18(d,J＝5.0Hz,1H)，5.79-5.72(m,1H)，4.70-4.59(m,1H)，4.05-3.98(m,0.5H)，3.91-3.82(m,1H)，3.77-3.70(m,1H)，3.64-3.57(m,1H)，3.55-3.49(m,0.5H)，2.40-2.23(m,1H)，2.21-2.06(m,1H)。

[3354] 实施例444：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丙基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3355] 

[3356] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式，并在步骤C中使用4-异丙基-2-甲基-苯胺(中间体7)替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺和在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{29}N_5O_3S$的计算质量，503.6；m/z发现，540.7$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.33-8.25(m,1H)，7.35-7.31(m,1H)，7.30-7.25(m,1H)，7.24-7.19(m,1H)，6.84-6.72(m,1H)，6.23-6.15(m,1H)，6.00-5.95(m,1H)，5.77-5.69(m,1H)，4.56-4.25(m,1H)，4.20-3.90(m,2H)，3.25-3.11(m,1H)，2.99-2.46.(m,2H)，2.17-2.10(m,3H)，2.09-2.03(m,1H)，1.94-1.81(m,1H)，1.76-1.59(m,2H)，1.30-0.99(m,6H)。

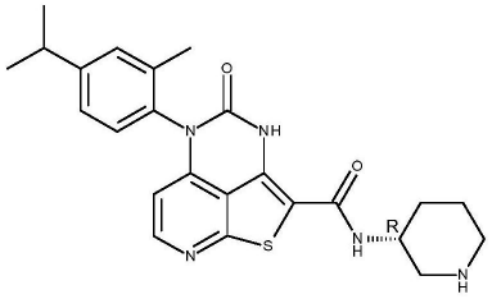
[3357] 实施例445：(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-异丙基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3358] 

[3359] 以与实施例1的方法1、步骤C-G类似的方式，并在步骤C中使用4-异丙基-2-甲基-苯胺(中间体7)替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺，并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{27}N_5O_3S$的计算质量，489.6；m/z发现，490.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.33-8.25(m,1H)，7.35-7.31(m,1H)，7.30-7.25(m,1H)，7.24-7.19

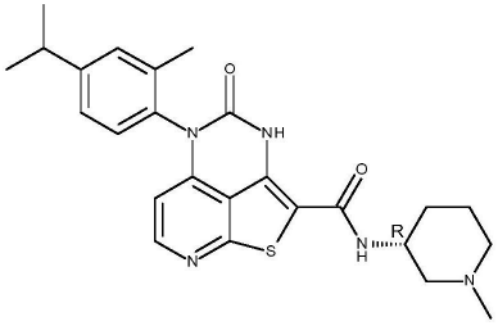
(m,1H),6.67-6.52(m,1H),6.31-6.21(m,1H),6.00-5.95(m,1H),5.77-5.69(m,1H),4.67-4.58(m,1H),4.03-3.66(m,3H),3.61-3.48(m,1H),3.00-2.64(m,1H),2.36-2.22(m,1H),2.17-2.10(m,3H),2.08-1.65(m,1H),1.30-0.96(m,6H)。

[3360] 实施例446:(R)-5-(4-异丙基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3361] 

[3362] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用苯并呋喃-7-醇(中间体8)替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺和在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{27}N_5O_2S$的计算质量,449.6;m/z发现,450.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.35-8.28(m,1H),7.35-7.31(m,1H),7.30-7.25(m,1H),7.24-7.19(m,1H),6.00-5.95(m,1H),4.55-4.25(m,1H),3.85-3.50(m,1H),3.40-3.33(m,1H),3.00-249.(m,3H),2.17-2.10(m,3H),2.08-1.99(m,2H),1.83-1.68(m,2H),1.30-0.96(m,6H)。

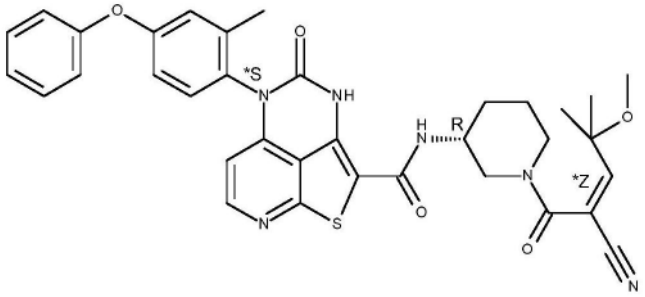
[3363] 实施例447:(R)-5-(4-异丙基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3364] 

[3365] 向(R)-5-(4-异丙基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例446,40mg,0.089mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入甲醛(1.0mL,37重量%在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(40mg,0.19mmol),并在室温反应20min。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法和制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(35mg)。MS(ESI):$C_{25}H_{29}N_5O_2S$的计算质量,463.6;m/z发现,464.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.35-8.28(m,1H),7.35-7.31(m,1H),7.30-7.25(m,1H),7.24-7.19(m,1H),6.00-5.95(m,1H),4.41-4.19(m,1H),3.67-3.52(m,1H),3.46-3.35(m,1H),3.02-2.94.(m,2H),2.89(s,3H),2.74-2.43(m,1H),2.17-2.10(m,3H),2.08-2.03(m,2H),1.90-1.71(m,2H),1.30-0.96(m,6H)。

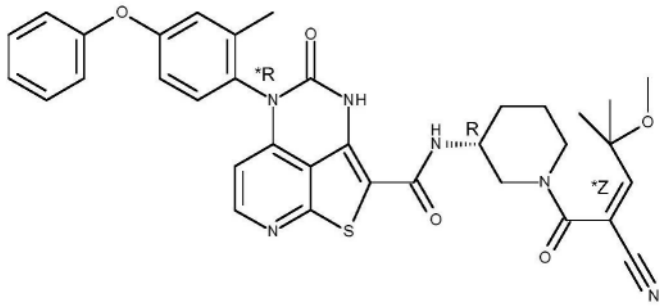
[3366] 实施例448:(R,*Z)-N-(1-(2-氰基-4-甲氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰

胺。

[3367] 

[3368] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:50%CO_2,50%EtOH)对(R,ZE)-N-(1-(2-氰基-4-甲氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例40;55.5mg)执行手性纯化,并经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm,流动相:75%CO_2,25%MeOH)执行第二次纯化(25mg来自第一次纯化的级分3),得到标题化合物(作为*S阻转异构体和作为*Z构型;7mg)。MS(ESI):$C_{35}H_{34}N_6O_5S$的计算质量,650.8;m/z发现,650.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.51-8.24(m,1H),7.49-7.35(m,2H),7.35-7.25(m,1H),7.25-6.92(m,5H),6.73(d,J=1.5Hz,1H),6.15-5.94(m,1H),4.69-4.27(m,1H),4.20-3.74(m,2H),3.27-3.23(m,2H),3.21-2.72(m,2H),2.21-2.07(m,3H),1.95-1.70(m,2H),1.44-1.28(m,8H),1.15-0.70(m,1H)。

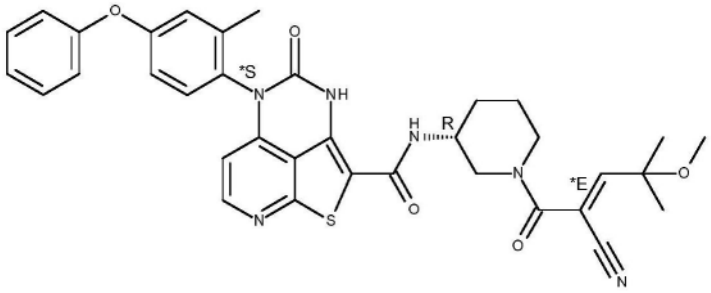
[3369] 实施例449:(R,*Z)-N-(1-(2-氰基-4-甲氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3370] 

[3371] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:50%CO_2,50%EtOH)对(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-4-甲氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例40;55.5mg)执行手性纯化,并经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm,流动相:75%CO_2,25%MeOH)执行第二次纯化(25mg来自第一次纯化的级分3),得到标题化合物(作为*R阻转异构体和作为*Z构型;16mg)。MS(ESI):$C_{35}H_{34}N_6O_5S$的计算质量,650.8;m/z发现,650.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.32(d,J=5.6Hz,1H),7.46-7.34(m,2H),7.32(d,J=8.6Hz,1H),7.25-7.14(m,1H),7.14-7.03(m,3H),1.38-1.34(m,1H),6.98(dd,J=8.6,2.8Hz,1H),6.95-6.82(m,1H),6.07(d,J=5.6Hz,1H),4.54-3.36(m,3H),3.29-2.74(m,5H),2.27-2.00(m,4H),1.99-1.84(m,1H),1.87-1.57(m,3H),1.43(s,6H)。

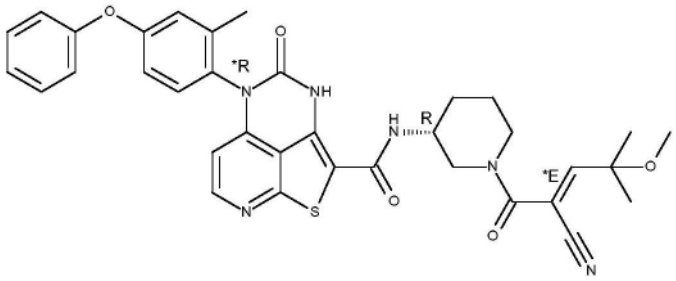
[3372] 实施例450:(R,*E)-N-(1-(2-氰基-4-甲氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰

胺。

[3373] 

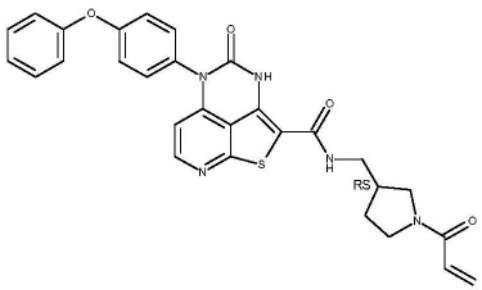
[3374] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:50%CO_2,50%EtOH)对(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-4-甲氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例40;55.5mg)执行手性纯化,并经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm,流动相:75%CO_2,25%MeOH)执行第二次纯化(25mg来自第一次纯化的级分2),得到标题化合物(作为*S阻转异构体和作为*E构型;6mg)。MS(ESI):$C_{35}H_{34}N_6O_5S$的计算质量,650.8;m/z发现,650.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.39-8.28(m,1H),7.51-6.66(m,9H),6.08(d,J=5.5Hz,1H),4.63-3.68(m,3H),3.30-3.06(m,4H),3.01-2.64(m,1H),2.23-2.01(m,3H),1.96-1.83(m,1H),1.83-1.51(m,2H),1.48-1.40(m,2H),1.40-1.29(m,5H)。

[3375] 实施例451:(R,*E)-N-(1-(2-氰基-4-甲氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3376] 

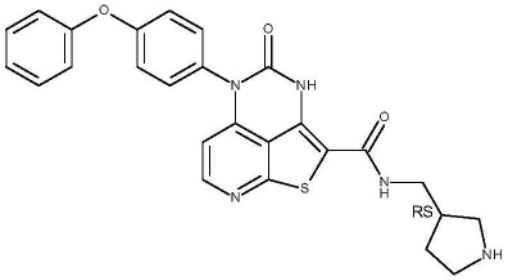
[3377] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:50%CO_2,50%EtOH)对(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-4-甲氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例40;55.5mg)执行手性纯化,并经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm,流动相:75%CO_2,25%MeOH)执行第二次纯化(25mg来自第一次纯化的级分2),得到标题化合物(作为*R阻转异构体和作为*E构型;14mg)。MS(ESI):$C_{35}H_{34}N_6O_5S$的计算质量,650.8;m/z发现,650.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34(d,J=5.5Hz,1H),7.47-6.83(m,9H),6.08(d,J=5.6Hz,1H),4.17-3.94(m,2H),3.30-3.28(m,3H),3.22-2.82(m,1H),2.19-2.02(m,4H),2.00-1.86(m,1H),1.86-1.51(m,2H),1.51-1.36(m,7H),1.29(s,1H)。

[3378] 实施例452:N-((1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)甲基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3379] 

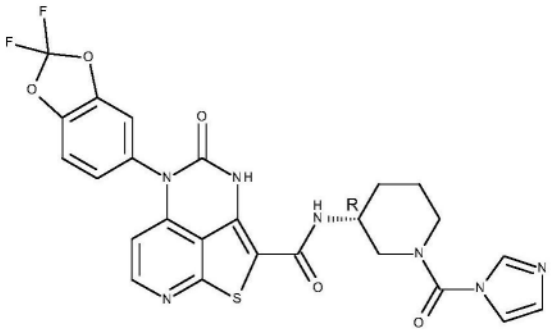
[3380] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤A中使用4-氟硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤G中使用2-(氨基甲基)-1-N-Boc-吡咯烷替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物，得到作为灰白色固体的标题化合物。MS(ESI)：C29H25N5O4S的计算质量，539.6；m/z发现，540.1[M+H]+。^{1}H NMR(400MHz，氯仿-d)δ9.51(s,1H)，8.32(d,J＝5.6Hz,1H)，8.21(t,J＝4.4Hz,1H)，7.39(t,J＝7.8Hz,2H)，7.30(s,1H)，7.15(ddd,J＝20.2,13.2,7.5Hz,5H)，6.60-6.39(m,2H)，6.10(d,J＝5.5Hz,1H)，5.78(dd,J＝9.5,2.9Hz,1H)，4.53(tt,J＝6.9,3.4Hz,1H)，3.73-3.58(m,3H)，3.40(ddd,J＝13.7,10.1,3.5Hz,1H)，2.06(ddt,J＝18.9,15.0,7.5Hz,4H)，1.85(td,J＝6.0,5.6,2.5Hz,1H)。

[3381] 实施例453:4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(吡咯烷-3-基甲基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3382] 

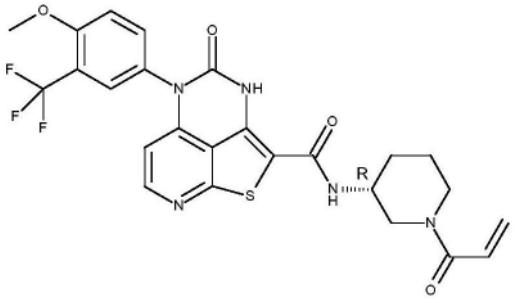
[3383] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式，并在步骤A中使用4-氟硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤G中使用2-(氨基甲基)-1-N-Boc-吡咯烷替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物，得到作为灰白色固体的标题化合物。MS(ESI)：C26H23N5O3S的计算质量，485.5；m/z发现，486.1[M+H]+。^{1}H NMR(500MHz，氯仿-d)δ9.68(s,1H)，9.50(s,2H)，8.42(s,1H)，8.17(s,1H)，7.49(dt,J＝8.7,2.9Hz,1H)，7.44-7.35(m,2H)，7.32(dt,J＝8.6,2.6Hz,1H)，7.22-7.05(m,3H)，6.04(s,1H)，4.39(s,1H)，3.95(d,J＝8.8Hz,1H)，3.84-3.77(m,1H)，3.47(d,J＝19.5Hz,2H)，3.34(s,1H)，3.28(q,J＝10.4,8.3Hz,1H)，2.23-2.13(m,1H)，2.14-1.94(m,2H)。

[3384] 实施例454:(R)-N-(1-(1H-咪唑-1-羰基)哌啶-3-基)-5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3385] 

[3386] 向40mL微波瓶中加入2-氯-4-碘烟腈(1.451g,5.488mmol)、双(2-二苯基膦基苯基)醚(90mg,0.17mmol)、乙酸钯(II)(25mg,0.11mmol)、碳酸铯(2.503g,7.683mmol)、2,2-二氟-5-氨基苯并二氧杂环戊烯(1.0g,在1.0mL二噁烷中)和二噁烷(10mL),并用N_2气流净化30min。将反应物在微波中在150℃加热30min。向反应混合物中加入(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)(8.44mL,5.49mmol),并用N_2气流净化15min。将反应物在微波中在150℃加热30min。向混合物中加入CDI(3.6g,22mmol),并在150℃加热30min。将反应混合物用EtOAc萃取并将有机相用水和盐水洗涤。将沉淀物穿过Celite滤出。将有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化,然后通过HPLC纯化,得到作为棕色固体的标题化合物(82.4mg,2.65%收率)。MS(ESI):$C_{25}H_{19}F_2N_7O_5S$的计算质量,567.5;m/z发现,568.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.16-8.06(m,2H),7.47(s,1H),7.27-7.20(m,2H),7.15-7.08(m,1H),7.06(s,1H),6.80(d,J=5.9Hz,1H),5.16-5.06(m,1H),4.17(t,J=12.0Hz,1H),4.12-3.97(m,2H),3.13(t,J=12.4Hz,1H),2.86-2.71(m,1H),1.92(t,J=13.3Hz,2H),1.83-1.72(m,1H)。

[3387] 实施例455:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3388] 

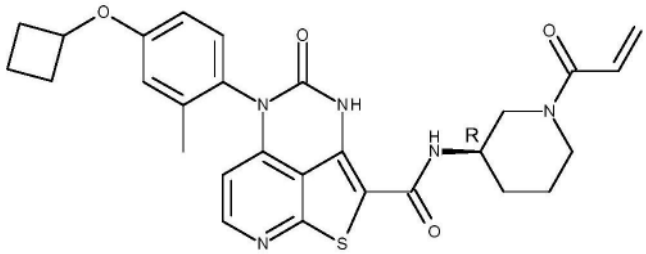
[3389] 步骤A:(R)-3-(5-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向含有搅拌棒的微波瓶中加入2-氯-4-碘烟腈(520mg,2.0mmol)、4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯胺(369mg,1.93mmol)、DPEPhos(31mg,0.058mmol)、$Pd(OAc)_2$(9.9mg,0.044mmol)和Cs_2CO_3(924mg,2.84mmol)。将瓶经由注射器用二噁烷(4mL)处理,并将整个混合物在真空下脱气1分钟,然后通入氮气。将反应混合物在微波中在150℃加热30分钟。然后将反应物冷却至室温,经由注射器用(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)(0.49M在二噁烷中,522mg,1.90mmol)处理,抽真空并用氮气冲洗,并在150℃搅拌20min。然后将反应物冷却至室温。然后将反应混合物在空气下用固体CDI(1.195g,7.368mmol)一次性处理,重新密封并抽真空并用氮气冲洗,并在150℃搅拌20min。将反应物用EtOAc(100mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)稀释,并将有机

相收集。将水层再次用EtOAc(100mL)萃取,并将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到标题化合物(252mg,21.7%收率)。

[3390] 步骤B:(R)-5-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-3-(5-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(500mg,0.85mmol)在二噁烷(4mL)中的溶液用4N HCl-二噁烷(12mL)处理。在室温30min以后,粘性沉淀物已经停留在瓶底上。将二噁烷倒出,并将沉淀物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)处理,并用DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥并浓缩至干燥。将得到的粗产物通过快速柱色谱法纯化,得到作为灰白色固体的标题化合物(72mg,17%收率)。

[3391] 步骤C:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(52mg,0.087mmol)在DCM(5mL)中的溶液在室温搅拌,并经由注射器加入三乙胺(36μL,0.26mmol),随后历时20min非常缓慢地加入丙烯酰氯(7.0μL,0.086mmol),每次加入1微升。混悬液逐渐变成均匀溶液。通过LCMS密切监视反应,并且当起始原料峰与正在生长中的新杂质峰相同大小时,则将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭。将混合物用DCM(10mL)处理,将混合物萃取,并将有机层分离。将水层再次用DCM萃取,并将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化得到产物,将其溶解在DCM(2mL)中,然后将其用己烷类(10mL)处理。将得到的固体通过过滤分离,得到作为黄褐色固体的标题化合物(25mg,52%收率)。MS(ESI):$C_{25}H_{22}F_3N_5O_4S$的计算质量,545.5;m/z发现,$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.24-10.12(s,1H),8.39-8.26(d,J=5.5Hz,1H),8.14-8.02(m,1H),7.85-7.80(d,J=2.4Hz,1H),7.79-7.72(m,1H),7.53-7.44(d,J=8.9Hz,1H),6.88-6.71(m,1H),6.15-6.08(d,J=16.9Hz,1H),6.07-6.03(d,J=5.5Hz,1H),5.73-5.63(m,1H),4.53-4.15(m,1H),4.12-4.01(m,1H),4.01-3.94(s,3H),3.87-3.73(m,1H),3.19-2.92(m,1H),2.83-2.61(m,1H),2.00-1.90(m,1H),1.84-1.58(m,2H),1.52-1.36(m,1H)。

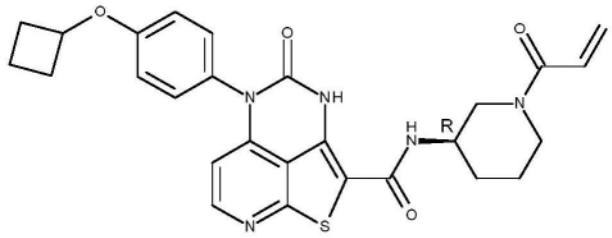
[3392] 实施例456:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3393] 

[3394] 向(R)-5-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例605,180mg,0.35mmol)在DCM(1mL)中的溶液中加入三乙胺(146μL,1.05mmol)。将混合物在冰水浴中冷却,并向其中经由注射器逐滴加入丙烯酰氯(28μL,0.35mmol)。将反应混合物在空气下在0℃搅拌30分钟。将反应混合物在DCM(10mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)之间分配。将水相用EtOAc(10mL)萃取一次,并将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到

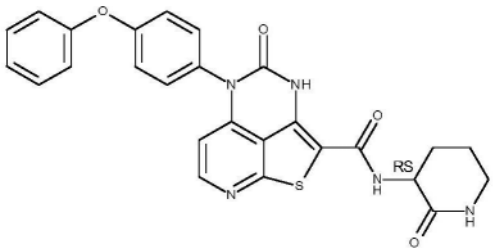
作为黄褐色粉末的标题化合物(56.3mg,30.3%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,531.6;m/z发现,532.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.45(br.s.,1H),8.34(d,J=4.04Hz,1H),7.06-7.14(m,1H),6.83(s,1H),6.79(dd,J=2.02,8.59Hz,1H),6.57-6.69(m,1H),6.28-6.48(m,1H),6.17-6.28(m,0.5H),5.95-6.05(m,1H),5.70-5.82(m,1H),5.40-5.51(m,0.5H),4.67(quin,J=7.07Hz,1H),3.87-4.22(m,2.5H),3.23-3.74(m,2.5H),2.42-2.54(m,2H),1.99-2.28(m,6H),1.61-1.99(m,5H)。

[3395] 实施例457:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-环丁氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3396] 

[3397] 以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式,并使用(R)-5-(4-环丁氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例626)替代N-((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,517.6;m/z发现,518.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.45(br.s.,1H),8.35(br.s.,1H),7.21(d,J=8.59Hz,2H),6.97(d,J=8.59Hz,2H),6.58-6.69(m,1H),6.27-6.50(m,1H),6.18-6.26(m,0.5H),6.08-6.18(m,1H),5.69-5.82(m,1H),5.41-5.51(m,0.5H),4.68(quin,J=7.07Hz,1H),3.87-4.21(m,2H),3.26-3.75(m,2H),2.44-2.54(m,2H),2.15-2.28(m,2H),2.00-2.15(m,1H),1.62-1.99(m,6H)。

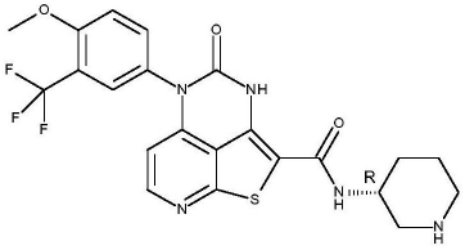
[3398] 实施例458:4-氧代-N-(2-氧代哌啶-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3399] 

[3400] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,并在步骤A中使用4-氟硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤G中使用3-氨基哌啶-2-酮替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到作为灰白色固体的标题化合物。MS(ESI):C26H21N5O4S的计算质量,499.5;m/z发现,500.2[M+H]+。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ9.59(s,1H),8.31(d,J=5.5Hz,1H),7.45-7.36(m,2H),7.34-7.25(m,2H),7.23-7.07(m,5H),7.03(d,J=6.2Hz,1H),6.40(s,1H),6.11(d,J=5.5Hz,1H),4.51(dt,J=11.9,6.1Hz,1H),3.41(ddd,J=8.5,5.1,2.3Hz,2H),3.21(q,J=7.3Hz,1H),2.47(dt,J=13.3,5.1Hz,1H),2.05-1.90(m,1H),1.88-1.74(m,1H)。

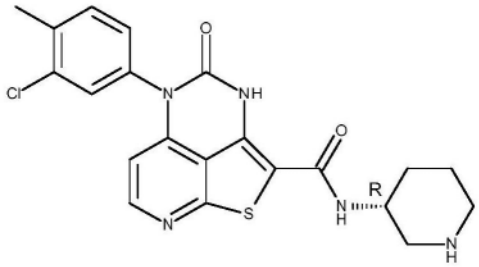
[3401] 实施例459:(R)-5-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-

二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3402] 

[3403] 使用实施例455中的步骤A-B,制备标题化合物,得到作为灰白色固体的标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_3N_5O_3S$的计算质量,491.5;m/z发现,492.0[M+H]$^+$。1H NMR(600MHz,MeOD)δ8.23(d,J=5.6Hz,1H),7.71-7.59(m,2H),7.41(d,J=8.7Hz,1H),6.05(d,J=5.6Hz,1H),4.22-4.11(m,1H),4.02(s,3H),3.31-3.28(m,1H),3.13-3.06(m,1H),2.89-2.77(m,2H),2.10-2.02(m,1H),1.99-1.90(m,1H),1.79-1.68(m,2H)。

[3404] 实施例460:(R)-5-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

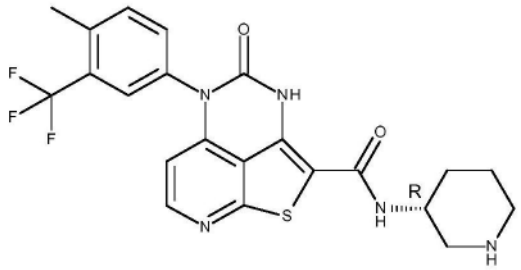
[3405] 

[3406] 步骤A:(R)-3-(5-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向含有搅拌棒的2-5mLBiotage微波瓶中加入3-氯-4-甲基苯胺(69.3mg,0.489mmol)、2-氯-4-碘烟腈(129mg,0.487mmol)、$Pd(OAc)_2$(2.3mg,0.010mmol)、DPEPhos(8.1mg,0.015mmol)和Cs_2CO_3(221mg,0.678mmol)。将瓶密封,用二噁烷(0.98mL)处理,抽真空并用氩气冲洗4X,并在氩气下在150℃搅拌30min。将反应物冷却至室温并用经由注射器(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)(0.49M在二噁烷中,1.0mL,0.49mmol)处理。将瓶密封和抽真空,并用氩气冲洗4X,并在150℃搅拌15min。然后将反应物冷却至室温,在空气下用固体CDI(308mg,1.90mmol)一次性处理,重新密封并抽真空并用氩气冲洗4X,并在150℃搅拌15min。将反应物用EtOAc(10mL)稀释,并用0.5M柠檬酸和盐水(2×8mL)和2M K_2CO_3(1×5mL)洗涤。将有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为橙黄色泡沫的标题化合物(142.4mg,53.90%收率)。

[3407] 步骤B:(R)-5-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-3-(5-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(142.4mg,0.263mmol)在二噁烷(1.5mL)中的溶液在室温用HCl(3.97M在二噁烷中,3.5mL,14mmol)一次性处理,并将得到的溶液在室温搅拌1h。将反应物浓缩至干燥,得到作为黄色-米色粉末的标题化合物(118.1mg,92.27%收率)。MS(ESI):C21H20ClN5O2S的计算质量,441.1;m/z发现,442.0[M+H]+。1HNMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.48(d,J=6.57Hz,1H),7.58(d,J=8.36Hz,1H),7.55(s,

1H),7.33(dd,J＝2.02,8.08Hz,1H),6.41(d,J＝6.06Hz,1H),4.25-4.33(m,1H),3.54(brdd,J＝3.79,11.87Hz,1H),3.34-3.40(m,1H),2.93-3.03(m,2H),2.49(s,3H),1.99-2.14(m,2H),1.72-1.91(m,2H)。

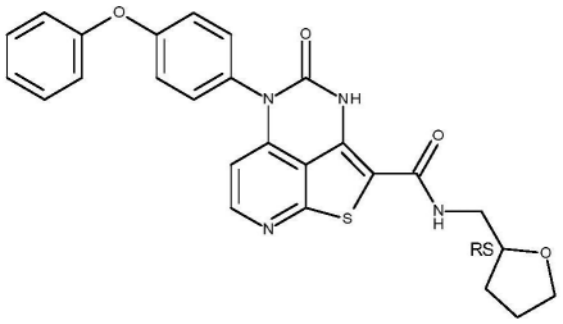
[3408] 实施例461:(R)-5-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3409] 

[3410] 步骤A:(R)-3-(5-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向含有搅拌棒的2-5mL Biotage微波瓶中加入4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺(80mg,0.41mmol)、2-氯-4-碘烟腈(107mg,0.405mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.8mg,0.0080mmol)、DPEPhos(6.8mg,0.013mmol)和Cs_2CO_3(184mg,0.565mmol)。将瓶密封,用二噁烷(0.81mL)处理,抽真空并用氩气冲洗4X,并在氩气下在150℃搅拌30min。将反应物冷却至室温并经由注射器用(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)(0.49M在二噁烷中,0.83mL,0.41mmol)处理。将瓶密封和抽真空,并用氩气冲洗4X,并在150℃搅拌15min。然后将反应物冷却至室温,在空气下用固体CDI(265mg,1.63mmol)一次性处理,重新密封并抽真空并用氩气冲洗4X,并在150℃搅拌15min。将反应物用EtOAc(10mL)稀释,并用0.5M柠檬酸和盐水(2×8mL)和2M K_2CO_3(1×5mL)洗涤。将有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为浅米色固体的标题化合物(123mg,52.8%收率)。

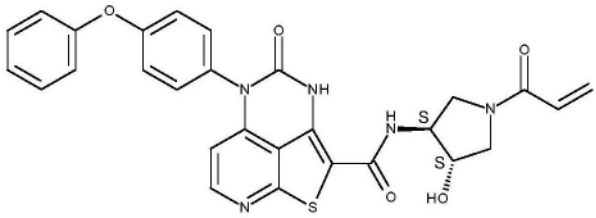
[3411] 步骤B:(R)-5-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-3-(5-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(117.3mg,0.204mmol)在二噁烷(1.0mL)中的溶液在室温用HCl(3.97M在二噁烷中,2.55mL,10.1mmol)一次性处理,并将得到的溶液在室温搅拌1h。将反应物浓缩至干燥,得到作为黄色-米色粉末的标题化合物(113.4mg,101.7%收率)。MS(ESI):C22H23F3N5O2S的计算质量,475.1;m/z发现,476.0[M+H]+。1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.42(d,J＝6.06Hz,1H),7.79(s,1H),7.60-7.68(m,2H),6.29(d,J＝6.06Hz,1H),4.24-4.32(m,1H),3.54(dd,J＝4.04,12.13Hz,1H),3.34-3.40(m,1H),2.92-3.02(m,2H),2.58-2.63(m,3H),2.05-2.14(m,2H),1.71-1.91(m,2H)。

[3412] 实施例462:4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3413] 

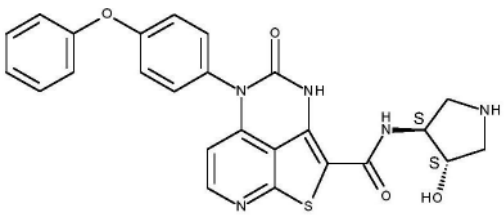
[3414] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式，并在步骤A中使用4-氟硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤G中使用四氢糠基胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：C26H22N4O4S的计算质量，486.5；m/z发现，487.1[M+H]+。^{1}HNMR(500MHz，氯仿-d)δ8.28(d,J＝5.4Hz,1H),7.45-7.01(m,11H),6.13(d,J＝5.4Hz,1H),4.10(dtt,J＝10.4,7.2,3.0Hz,1H),3.97(q,J＝7.0,6.1Hz,1H),3.81(q,J＝7.4Hz,1H),3.65(dt,J＝14.0,4.5Hz,1H),3.41(dq,J＝17.6,7.3,5.7Hz,1H),3.11-3.06(m,1H),2.09-1.87(m,3H)。

[3415] 实施例463:N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3416] 

[3417] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤A中使用4-氟硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤G中使用(3S,4S)-3-氨基-4-羟基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：C28H23N5O5S的计算质量，541.5；m/z发现，542.2[M+H]+。^{1}H NMR(400MHz，氯仿-d)δ9.57(s,1H),8.22-8.12(m,1H),7.47-7.32(m,5H),7.21-7.05(m,4H),6.38-6.25(m,2H),6.03-5.92(m,1H),5.71-5.59(m,2H),4.41(s,2H),4.07(t,J＝9.4Hz,1H),3.86(s,1H),3.63-3.51(m,3H)。

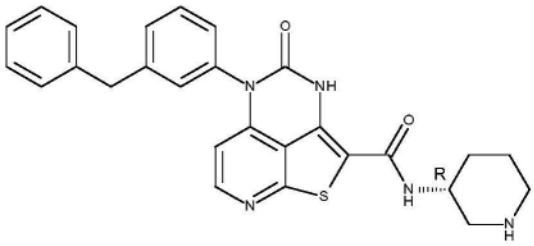
[3418] 实施例464:N-((3S,4S)-4-羟基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3419] 

[3420] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式，并在步骤A中使用4-氟硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤G中使用(3S,4S)-3-氨基-4-羟基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：C25H21N5O4S的计算质量，487.5；m/z发现，488.0[M+H]+。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ8.30

(d,J＝5.6Hz,1H),7.46-7.37(m,4H),7.22-7.14(m,3H),7.14-7.07(m,2H),6.17(d,J＝5.6Hz,2H),6.00(s,1H),4.53(dt,J＝4.2,2.0Hz,1H),4.39(dddd,J＝6.6,3.1,2.1,0.9Hz,1H),3.77(dd,J＝12.6,6.9Hz,2H),3.56(ddd,J＝30.3,12.5,3.7Hz,2H),3.35(s,1H),2.00(s,1H)。

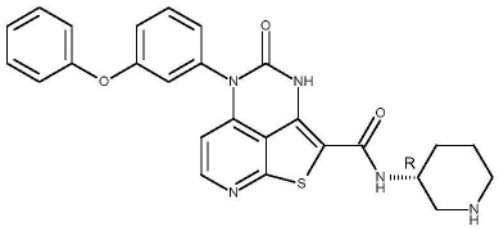
[3421] 实施例465:(R)-5-(3-苄基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3422] 

[3423] 步骤A:(R)-3-(5-(3-苄基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向含有搅拌棒的2-5mL Biotage微波瓶中加入3-苄基苯胺(71.8mg,0.384mmol)、2-氯-4-碘烟腈(102mg,0.384mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.8mg,0.0080mmol)、DPEPhos(6.6mg,0.012mmol)和Cs_2CO_3(173mg,0.531mmol)。将瓶密封,用二噁烷(0.77mL)处理,抽真空并用氩气冲洗4X,并在氩气下在150℃搅拌30min。将反应物冷却至室温并经由注射器用(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)(0.49M在二噁烷中,0.79mL,0.39mmol)处理。将瓶密封和抽真空,并用氩气冲洗4X,并在150℃搅拌15min。然后将反应物冷却至室温,在空气下用固体CDI(252mg,1.55mmol)一次性处理,重新密封并抽真空并用氩气冲洗4X,并在150℃搅拌15min。将反应物用EtOAc(10mL)稀释,并用0.5M柠檬酸和盐水(2×8mL)和2M K_2CO_3(1×5mL)洗涤。将有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为浅米色固体的标题化合物(122mg,54.5%收率)。

[3424] 步骤B:(R)-5-(3-苄基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-3-(5-(3-苄基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(119.8mg,0.205mmol)在二噁烷(1.0mL)中的溶液在室温用HCl(3.97M在二噁烷中,2.55mL,10.1mmol)一次性处理,并将得到的溶液在室温搅拌1h。将反应物浓缩至干燥,得到作为黄色粉末的标题化合物(113.5mg,98.03%收率)。MS(ESI):C27H25N5O2S的计算质量,483.2;m/z发现,484.2[M+H]+。1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.44(d,J＝6.06Hz,1H),7.56(t,J＝7.58Hz,1H),7.45(d,J＝7.58Hz,1H),7.16-7.33(m,7H),6.32(d,J＝6.57Hz,1H),4.24-4.33(m,1H),4.08(s,2H),3.54(dd,J＝4.04,12.13Hz,1H),3.33-3.39(m,1H),2.93-3.03(m,2H),2.04-2.14(m,2H),1.72-1.91(m,2H)。

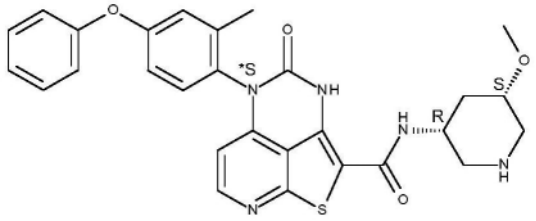
[3425] 实施例466:(R)-4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3426] 

[3427] 步骤A:(R)-3-(4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向含有搅拌棒的2-5mL Biotage微波瓶中加入3-苯氧基苯胺(82.8mg,0.447mmol)、2-氯-4-碘烟腈(117mg,0.443mmol)、$Pd(OAc)_2$(2.1mg,0.0094mmol)、DPEPhos(7.3mg,0.014mmol)和Cs_2CO_3(201mg,0.617mmol)。将瓶密封,用二噁烷(0.89mL)处理,抽真空并用氩气冲洗4X,并在氩气下在150℃搅拌30min。将反应物冷却至室温并经由注射器用(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)(0.49M在二噁烷中,0.91mL,0.45mmol)处理。将瓶密封和抽真空,并用氩气冲洗4X,并在150℃搅拌15min。然后将反应物冷却至室温,在空气下用固体CDI(252mg,1.55mmol)一次性处理,重新密封并抽真空并用氩气冲洗4X,并在150℃搅拌15min。将反应物用EtOAc(10mL)稀释,并用0.5M柠檬酸和盐水(2×8mL)和2M K_2CO_3(1×5mL)洗涤。将有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为浅米色固体的标题化合物(168mg,64.7%收率)。

[3428] 步骤B:(R)-4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将((R)-3-(4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(168mg,0.287mmol)在二噁烷(1.4mL)中的溶液在室温用HCl(3.97M在二噁烷中,3.60mL,14.3mmol)一次性处理,并将得到的溶液在室温搅拌1h。将反应物浓缩至干燥,得到作为黄色粉末的标题化合物(143.5mg,85.71%收率)。MS(ESI):C26H23N5O3S的计算质量,485.2;m/z发现,486.1[M+H]+。1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.47(d,J=6.06Hz,1H),7.61(t,J=8.08Hz,1H),7.39(t,J=8.08Hz,2H),7.07-7.22(m,6H),6.43(d,J=6.57Hz,1H),4.23-4.32(m,1H),3.49-3.59(m,1H),3.34-3.40(m,1H),2.91-3.03(m,2H),2.00-2.12(m,2H),1.71-1.91(m,2H)。

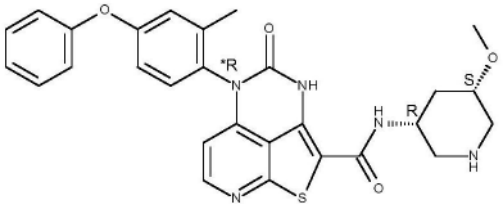
[3429] 实施例467:N-((3R,5S)-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3430] 

[3431] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:55%CO_2,45%MeOH)对N-((3R,5S)-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例268,868mg)执行手性纯化,得到标题化合物(作为*S阻转异构体;4mg,0.5%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,529.6;m/z发现,529.2$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$):δ8.34(d,J=5.5Hz,1H),7.52-7.34(m,3H),7.21-7.06(m,4H),7.05-6.90(m,2H),6.00(d,J=5.5Hz,1H),4.26(s,1H),3.60-3.40(m,4H),

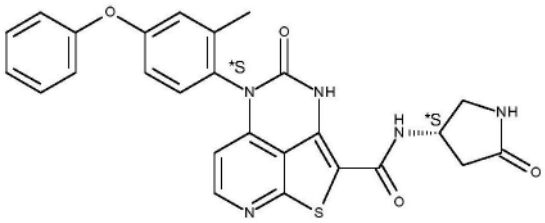
3.36-3.12(m,1H),2.89(dd,J＝73.7,13.7Hz,2H),2.21-2.03(m,4H),1.92(d,J＝14.6Hz,1H),1.25(s,3H)。

[3432] 实施例468:N-((3R,5S)-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3433] 

[3434] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:55%CO_2,45%MeOH)对N-((3R,5S)-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例268,868mg)执行手性纯化,得到标题化合物(作为*R阻转异构体;4mg,0.5%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,529.6;m/z发现,529.2$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$):δ8.35(d,J＝5.6Hz,1H),7.42-7.38(m,2H),7.24-6.90(m,8H),6.00(s,1H),4.20-4.08(m,1H),3.53-3.35(m,5H),3.26-3.00(m,1H),2.95-2.71(m,2H),2.16-1.86(m,6H)。

[3435] 实施例469:(*S)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3436] 

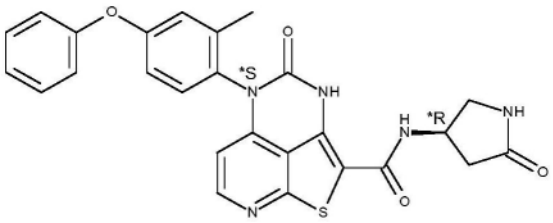
[3437] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm,流动相:55%CO_2,45%MeOH)对5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例202,818mg)执行手性纯化,并经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm,流动相:70%CO_2,30%EtOH)执行第二次纯化(30mg来自第一次纯化的级分2),得到标题化合物(作为*S阻转异构体;10mg,1.2%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{21}N_5O_4S$的计算质量,499.5;m/z发现,499.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$):δ9.95(s,1H),8.35(d,J＝5.4Hz,1H),7.46-7.33(m,2H),7.26-6.85(m,7H),6.57(s,1H),6.00(d,J＝5.5Hz,1H),4.93-4.81(m,1H),3.90-3.73(m,1H),3.43(dd,J＝10.5,2.6Hz,1H),2.91-2.78(m,1H),2.57(dd,J＝17.3,3.2Hz,1H),2.14(s,3H)。

[3438] 实施例470:(*S)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3439] 

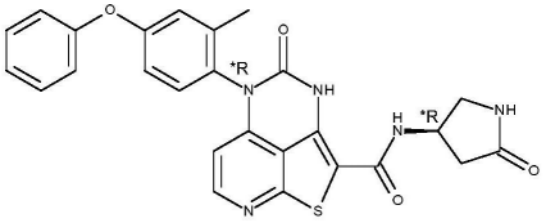
[3440] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm,流动相:55%CO_2,45%MeOH)对5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例202,818mg)执行手性纯化,并经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm,流动相:70%CO_2,30%EtOH)执行第二次纯化(30mg来自第一次纯化的级分2),得到标题化合物(作为*R阻转异构体;10mg,1.2%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{21}N_5O_4S$的计算质量,499.5;m/z发现,499.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$):δ10.07(s,1H),8.34(d,J=5.5Hz,1H),7.48-7.31(m,2H),7.24-6.89(m,7H),6.71(s,1H),5.99(d,J=5.3Hz,1H),4.85(s,1H),3.81(dd,J=10.6,5.9Hz,1H),3.45(d,J=10.7Hz,1H),2.94-2.68(m,1H),2.60(d,J=17.2Hz,1H),2.13(s,3H)。

[3441] 实施例471:(*R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3442] 

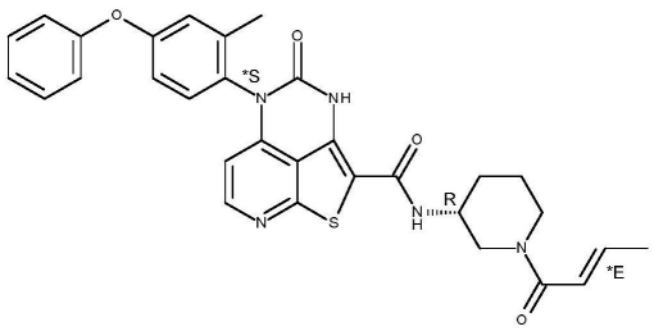
[3443] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm,流动相:55%CO_2,45%MeOH)对5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例202,818mg)执行手性纯化,得到标题化合物(作为*S阻转异构体;16mg,2.0%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{21}N_5O_4S$的计算质量,499.5;m/z发现,499.1$[M+H]^+$。1H NMR(600MHz,氯仿-d)δ8.34(d,J=5.5Hz,1H),7.49-7.34(m,2H),7.24-6.85(m,7H),6.61-6.46(m,1H),6.01-5.90(m,1H),4.85(s,1H),3.92-3.75(m,1H),3.50-3.36(m,1H),2.90-2.76(m,1H),2.56(d,J=17.2Hz,1H),2.13(s,3H)。

[3444] 实施例472:(*R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3445] 

[3446] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm,流动相:55%CO_2,45%MeOH)对5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例202,818mg)执行手性纯化,得到标题化合物(作为*R阻转异构体;17mg,2.1%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{21}N_5O_4S$的计算质量,499.5;m/z发现,499.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$):δ10.03(s,1H),8.32(s,1H),7.47-7.29(m,3H),7.21-6.66(m,7H),5.97(s,1H),4.84(s,1H),3.93-3.65(m,1H),3.50-3.28(m,1H),2.79(s,1H),2.59(d,J=17.2Hz,1H),2.12(s,3H)。

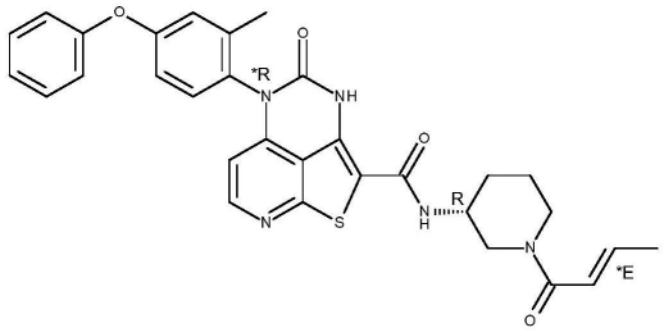
[3447] 实施例473:(R,*E)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3448] 

[3449] 步骤A:(R,ZE)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。如在实施例116中制备标题化合物,得到标题化合物。

[3450] 步骤B:(R,*E)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:55%CO_2,45%MeOH)对(R,ZE)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(930mg)执行手性纯化,并经由手性SFC(固定相:CHIRALPAK AD-H 5μm 250×20mm,流动相:40%CO_2,60%MeOH)执行第二次纯化(11mg来自第一次纯化的级分2),得到标题化合物(作为*E异构体和*S阻转异构体;2mg,0.2%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,567.7;m/z发现,567.2$[M+H]^+$。1H NMR(600MHz,氯仿-d)δ9.46(s,1H),8.43-8.25(m,1H),7.48-7.34(m,2H),7.23-7.13(m,2H),7.13-7.06(m,2H),7.01(s,1H),6.96(dd,J=8.5,2.8Hz,1H),6.53-5.98(m,3H),4.38-3.23(m,2H),2.13(s,4H),1.91(s,3H),1.25(s,6H)。

[3451] 实施例474:(R,*E)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

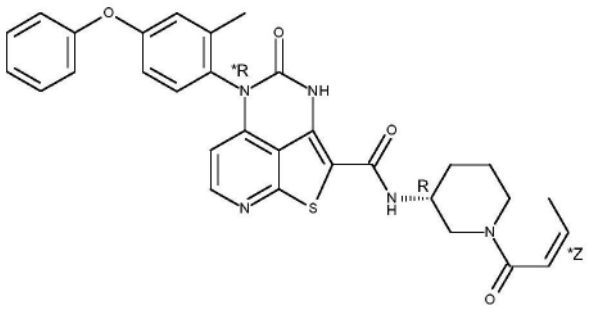
[3452] 

[3453] 步骤A:(R,ZE)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。如在实施例116中制备标题化合物,得到标题化合物。

[3454] 步骤B:(R,*E)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:55%CO_2,45%MeOH)对(R,ZE)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(930mg)执行手性纯化,得到标题化合物(作为*E异构体和*R阻转异构体;7mg,0.8%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,567.7;m/z发现,567.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR

(600MHz,$CDCl_3$):δ5.46(d,J＝7.3Hz,0H),4.28-3.12(m,5H),2.21-1.77(m,6H),1.25(s,3H),5.45-5.39(m,0H),9.48(s,1H),8.36(dd,J＝11.1,5.5Hz,1H),7.48-7.32(m,2H),7.24-6.86(m,7H),6.31-5.95(m,3H)。

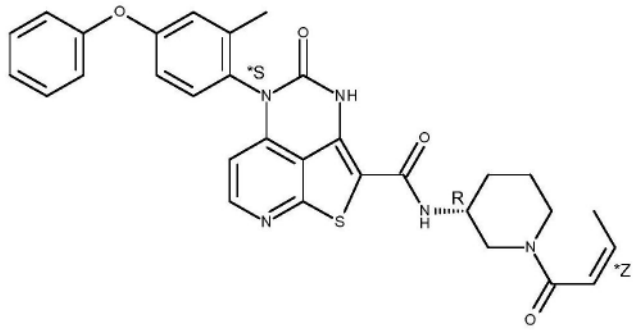
[3455] 实施例475:(R,*Z)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3456] 

[3457] 步骤A:(R,ZE)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。如在实施例116中制备标题化合物,得到标题化合物。

[3458] 步骤B:(R,*Z)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:55%CO_2,45%MeOH)对(R,ZE)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(930mg)执行手性纯化,并经由手性SFC(固定相:CHIRALPAK AD-H 5μm 250×20mm,流动相:40%CO_2,60%MeOH)执行第二次纯化(11mg来自第一次纯化的级分2),得到标题化合物(作为*Z异构体和*R阻转异构体;4mg,0.4%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,567.7;m/z发现,567.2$[M+H]^+$。1H NMR(600MHz,氯仿-d)δ9.46(s,1H),8.44-8.31(m,1H),7.48-7.37(m,2H),7.23-6.87(m,6H),6.32-5.38(m,4H),4.22-3.15(m,5H),2.22-1.55(m,8H),1.44-0.99(m,2H)。

[3459] 实施例476:(R,*Z)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

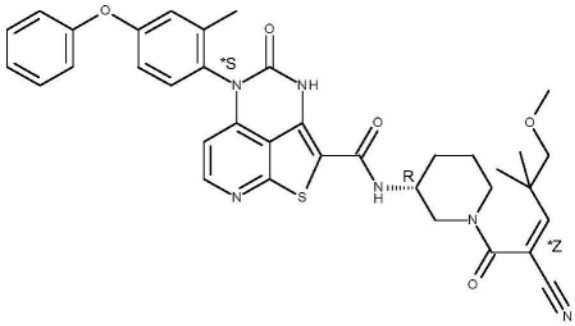
[3460] 

[3461] 步骤A:(R,ZE)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。如在实施例116中制备标题化合物,得到标题化合物。

[3462] 步骤B:(R,*Z)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。经由手性SFC(固定相:

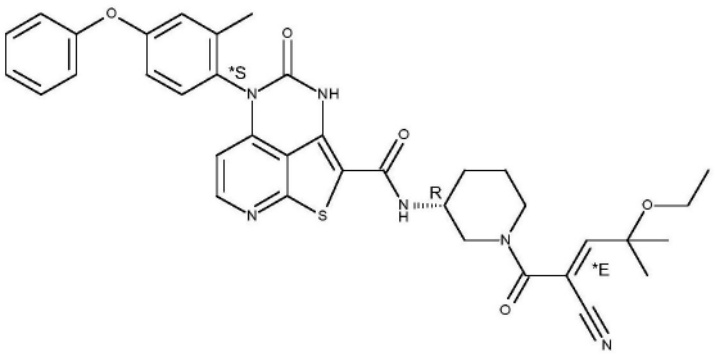
CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:55%CO_2,45%MeOH)对(R,ZE)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(930mg)执行手性纯化,得到标题化合物(作为*Z异构体和*S阻转异构体;4mg,0.4%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,567.7;m/z发现,567.2$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$):δ9.47(s,1H),8.36(s,1H),7.47-7.34(m,2H),7.22-6.84(m,7H),6.43-6.23(m,1H),6.10-5.79(m,1H),4.52-3.22(m,6H),2.22-1.65(m,6H),1.45-0.93(m,4H)。

[3463] 实施例477:(R,*Z)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3464] 

[3465] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:55%CO_2,45%的MeOH/iPrOH的混合物,50/50,v/v)对(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例29;1089mg)执行手性纯化,并经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm,流动相:75%CO_2,25%iPrOH)执行第二次纯化(55mg来自第一次纯化的级分3),得到标题化合物(作为*Z异构体和*S阻转异构体;6mg,0.6%收率)。MS(ESI):$C_{36}H_{36}N_6O_5S$的计算质量,664.8;m/z发现,664.3$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$):δ9.48(s,1H),8.36(dd,J=5.3,0.9Hz,1H),7.48-7.36(m,2H),7.22-6.92(m,6H),6.56(d,J=7.7Hz,1H),6.02(dd,J=5.5,1.6Hz,1H),5.77-5.54(m,1H),4.28-4.13(m,1H),4.08-3.57(m,1H),3.57-3.30(m,3H),2.19-2.10(m,3H),2.11-1.65(m,2H),1.65-1.54(m,4H),1.51-1.27(m,5H),1.23-1.19(m,1H),1.16(dt,J=19.0,6.9Hz,3H)。

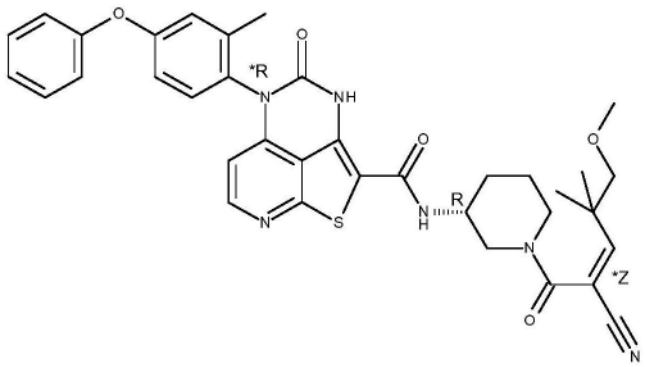
[3466] 实施例478:(R,*E)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3467] 

[3468] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:55%CO_2,45%的

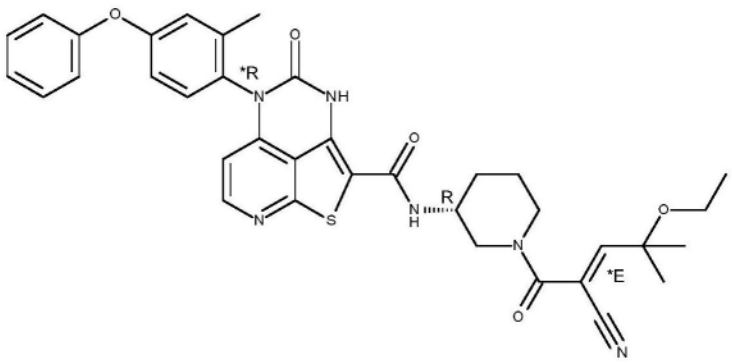
MeOH/iPrOH的混合物,50/50,v/v)对(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例29;1089mg)执行手性纯化,并经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm,流动相:75%CO_2,25%iPrOH)执行第二次纯化(55mg来自第一次纯化的级分3),得到标题化合物(作为*E异构体和*S阻转异构体;25mg,2.3%收率)。MS(ESI):$C_{36}H_{36}N_6O_5S$的计算质量,664.8;m/z发现,664.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$):δ9.44(s,1H),8.36(d,J=5.4Hz,1H),7.46-7.34(m,2H),7.23-6.90(m,6H),6.10-5.53(m,2H),4.23-4.07(m,1H),4.02-3.78(m,1H),3.69-3.30(m,5H),2.14(s,3H),2.10-1.91(m,2H),1.91-1.63(m,4H),1.57-1.39(m,4H),1.28-1.24(m,4H)。

[3469] 实施例479:(R,*Z)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3470] 

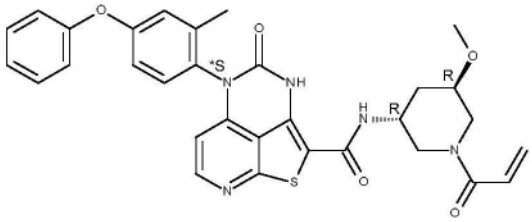
[3471] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:55%CO_2,45%的MeOH/iPrOH的混合物,50/50,v/v)对(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例29;1089mg)执行手性纯化,并经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm,流动相:75%CO_2,25%iPrOH)执行第二次纯化(56mg来自第一次纯化的级分2),得到标题化合物(作为*Z异构体和*R阻转异构体;6mg,0.6%收率)。MS(ESI):$C_{36}H_{36}N_6O_5S$的计算质量,664.8;m/z发现,664.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$):δ9.49(s,1H),8.36(d,J=5.5Hz,1H),7.50-7.38(m,2H),7.23-6.91(m,6H),6.60-6.47(m,1H),6.02(d,J=5.5Hz,1H),5.79-5.53(m,1H),4.32-3.30(m,5H),2.21-1.54(m,10H),1.42-1.34(m,5H),1.21-1.07(m,3H)。

[3472] 实施例480:(R,*E)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3473] 

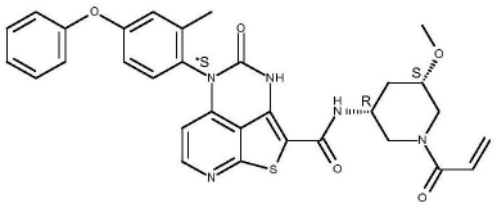
[3474] 经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H 5μm 250×20mm,流动相:55%CO_2,45%的MeOH/iPrOH的混合物,50/50,v/v)对(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例29;1089mg)执行手性纯化,并经由手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm,流动相:75%CO_2,25%iPrOH)执行第二次纯化(56mg来自第一次纯化的级分2),得到标题化合物(作为*E异构体和*R阻转异构体;26mg,2.4%收率)。MS(ESI):$C_{36}H_{36}N_6O_5S$的计算质量,664.8;m/z发现,664.3$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$):δ9.44(s,1H),8.37(d,J=5.5Hz,1H),7.46-7.35(m,2H),7.24-6.87(m,7H),6.03(d,J=5.5Hz,2H),4.39-3.08(m,5H),2.23-1.57(m,8H),1.55-1.05(m,10H)。

[3475] 实施例481:N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3476] 

[3477] 以与实施例1的方法1、步骤G-I类似的方式,并在步骤G中使用5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体16)和(3R,5R)-3-氨基-5-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体6)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{31}H_{29}N_5O_5S$的计算质量,583.7;m/z发现,584.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.29(d,J=5.5Hz,1H),7.42-7.35(m,2H),7.34-7.29(m,1H),7.19-7.12(m,1H),7.11-6.91(m,4H),6.85-6.69(m,1H),6.22-6.13(m,1H),6.03(d,J=5.6Hz,1H),5.76-5.65(m,1H),4.70-4.50(m,1H),4.32-4.07(m,2H),3.72-3.56(m,1H),3.38-3.33(m,3H),3.26-2.65(m,2H),2.28-2.12(m,1H),2.10(s,3H),1.97-1.69(m,1H)。

[3478] 实施例482:N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3479] 

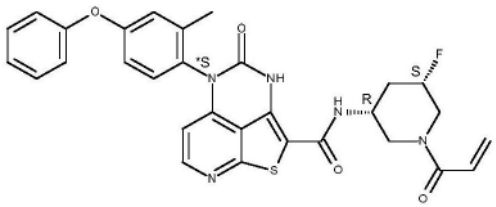
[3480] 以与实施例1的方法1、步骤G-I类似的方式，并在步骤G中使用5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体16)和(3R,5S)-3-氨基-5-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体29)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{31}H_{29}N_5O_5S$的计算质量，583.7；m/z发现，584.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.39-8.29(m,1H)，7.47-7.36(m,2H)，7.30-7.27(m,1H)，7.20-7.15(m,1H)，7.12-7.03(m,3H)，7.02-6.93(m,1H)，6.85-6.60(m,1H)，6.17-6.05(m,2H)，5.79-5.60(m,1H)，4.44-4.26(m,1H)，4.23-4.12(m,1H)，4.03-3.92(m,1H)，3.68-3.55(m,2H)，3.53-3.45(m,3H)，3.44-3.35(m,1H)，2.17-2.09(m,4H)，2.02-1.96(m,1H)。

[3481] 实施例483:N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3482] 

[3483] 以与实施例1的方法1、步骤G-I类似的方式，并在步骤G中使用5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体16)和(3R,5R)-3-氨基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体4)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{27}N_5O_5S$的计算质量，569.6；m/z发现，570.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.30(d,J＝5.5Hz,1H)，7.46-7.36(m,2H)，7.32-7.26(m,1H)，7.21-7.13(m,1H)，7.12-7.03(m,3H)，7.00-6.92(m,1H)，6.85-6.68(m,1H)，6.26-6.12(m,1H)，6.05(d,J＝5.6Hz,1H)，5.78-5.66(m,1H)，4.59-4.54(m,1H)，4.44-4.32(m,1H)，4.16-4.02(m,2H)，3.96-3.87(m,0.5H)，3.38-3.33(m,1H)，2.95-2.83(m,0.5H)，2.11(s,3H)，2.07-1.84(m,2H)。

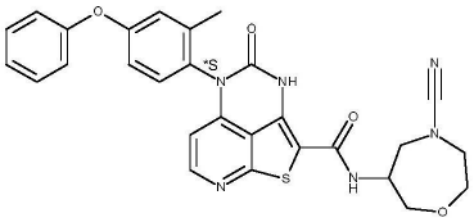
[3484] 实施例484:N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-氟哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3485] 

[3486] 以与实施例1的方法1、步骤G-I类似的方式，并在步骤G中使用5-(*S)-(2-甲基-4-

苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体16)和(3R,5S)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体3)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{26}FN_5O_4S$的计算质量,571.6;m/z发现,572.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.30(d,J=5.5Hz,1H),7.43-7.35(m,2H),7.30(d,J=8.6Hz,1H),7.19-7.11(m,1H),7.10-7.01(m,3H),6.87-6.63(m,1H),6.88-6.63(m,1H),6.27-6.14(m,1H),6.04(d,J=5.5Hz,1H),5.81-5.66(m,1H),5.08-4.85(m,1H),4.75-4.63(m,1H),4.35-4.16(m,2H),3.15-2.64(m,2H),2.43-2.21(m,1H),2.10(s,3H),2.04-1.76(m,1H)。

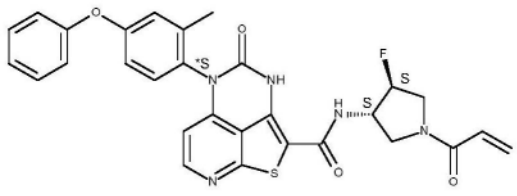
[3487] 实施例485:N-(4-氰基-1,4-氧氮杂环庚-6-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3488] 

[3489] 步骤A:5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1,4-氧氮杂环庚-6-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用6-氨基-1,4-氧氮杂环庚-4-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到标题化合物(148mg)。

[3490] 步骤B:N-(4-氰基-1,4-氧氮杂环庚-6-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.向5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1,4-氧氮杂环庚-6-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(123mg,0.239mmol)、三乙胺(49mg,0.48mmol)在DCM(5mL)中的混合物中加入BrCN(31mg,0.29mmol),并在室温搅拌30分钟。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到标题化合物(101mg,99.3%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_4S$的计算质量,540.6;m/z发现,541.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.22(s,1H),8.34-8.29(m,1H),8.17-8.10(m,1H),7.45-7.39(m,2H),7.37-7.33(m,1H),7.20-7.15(m,1H),7.12-7.08(m,2H),7.08-7.05(m,1H),6.97-6.94(m,1H),5.98-5.94(m,1H),4.35-4.25(m,1H),3.90-3.82(m,1H),3.81-3.65(m,3H),3.57-3.50(m,1H),3.40-3.32(m,3H),2.04(s,3H)。

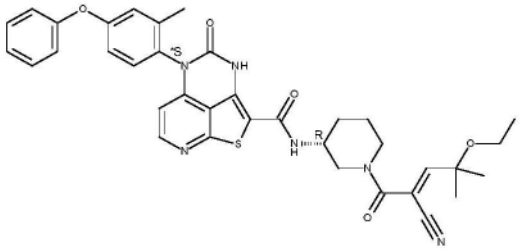
[3491] 实施例486:N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3492] 

[3493] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(3S,4S)-3-氨基-4-氟-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代

(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{24}FN_5O_4S$的计算质量,557.6;m/z发现,558.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32(d,J=5.6Hz,1H),7.45-7.35(m,2H),7.34-7.26(m,1H),7.22-7.13(m,1H),7.13-7.02(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.71-6.55(m,1H),6.35-6.28(m,1H),6.06(d,J=5.6Hz,1H),5.81-5.75(m,1H),5.36-5.15(m,1H),4.76-4.64(m,1H),4.09-3.75(m,4H),2.13-2.09(m,3H)。

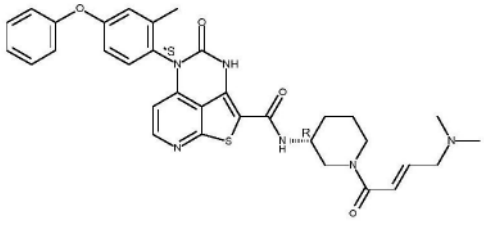
[3494] 实施例487:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3495] 

[3496] 步骤A:(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.将(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98,300mg,0.601mmol)、2-氰基乙酸(102mg,1.20mmol)、HATU(297mg,0.780mmol)和二异丙基乙胺(155mg,1.20mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌1h。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(225mg,66.2%收率)。

[3497] 步骤B:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.将(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(70mg,0.12mmol)、2-乙氧基-2-甲基-丙醛(43mg,0.37mmol)、哌啶(0.3mL)和乙醇(10mL)的溶液加入烧瓶中,并在室温搅拌3h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(77mg,92%收率)。MS(ESI):$C_{36}H_{36}N_6O_5S$的计算质量,664.8;m/z发现,665.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33-8.26(m,1H),7.42-7.35(m,2H),7.35-7.28(m,1H),7.19-7.12(m,1H),7.10-7.01(m,3H),7.01-6.93(m,1H),6.91-6.83(m,1H),6.07-6.01(m,1H),4.48-3.81(m,3H),3.59-3.34(m,3H),3.24-2.86(m,1H),2.15-1.99(m,4H),1.96-1.84(m,1H),1.83-1.58(m,2H),1.50-1.32(m,6H),1.25-1.11(m,3H)。

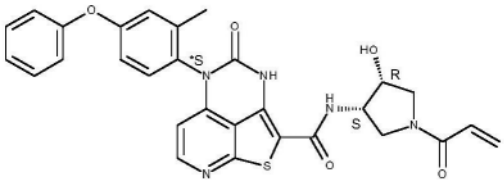
[3498] 实施例488:(R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3499] 

[3500] 将(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98,90mg,0.18mmol)、(E)-4-(二甲基氨基)丁-

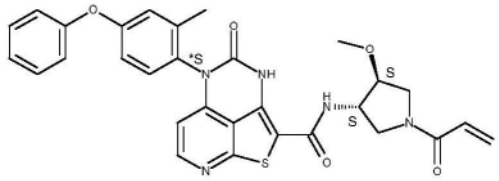
2-烯酸(46mg,0.36mmol)、HATU(89mg,0.23mmol)和二异丙基乙胺(46mg,0.36mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌1h。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(75mg,63%收率)。MS(ESI):$C_{33}H_{34}N_6O_4S$的计算质量,610.7;m/z发现,611.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.44(s,1H),8.34-8.28(m,1H),7.43-7.34(m,2H),7.34-7.27(m,1H),7.20-7.11(m,1H),7.11-7.01(m,3H),7.01-6.91(m,1H),6.89-6.79(m,1H),6.76-6.62(m,1H),6.10-6.01(m,1H),4.38-3.85(m,3H),3.77-3.63(m,2H),3.24-3.10(m,1H),2.99-2.83(m,1H),2.76-2.63(m,6H),2.16-2.00(m,4H),1.92-1.81(m,1H),1.81-1.65(m,1H),1.65-1.48(m,1H)。

[3501] 实施例489:N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3502] 

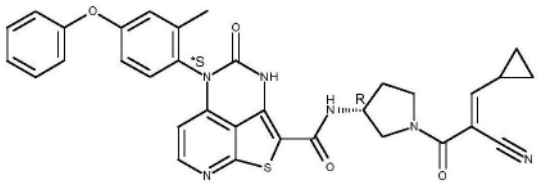
[3503] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(3S,4R)-3-氨基-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(中间体24)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{25}N_5O_5S$的计算质量,555.6;m/z发现,556.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.29(d,J=5.6Hz,1H),7.43-7.36(m,2H),7.34-7.27(m,1H),7.19-7.13(m,1H),7.11-7.03(m,3H),7.01-6.93(m,1H),6.67-6.50(m,1H),6.32-6.22(m,1H),6.04(d,J=5.5Hz,1H),5.79-5.69(m,1H),4.66-4.39(m,2H),4.07-3.50(m,4H),2.10(s,3H)。

[3504] 实施例490:N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3505] 

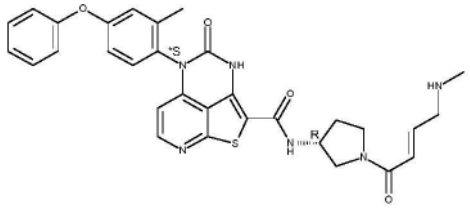
[3506] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(3S,4S)-3-氨基-4-甲氧基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_5S$的计算质量,569.6;m/z发现,570.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.38(d,J=5.5Hz,1H),7.53-7.42(m,2H),7.39-7.31(m,1H),7.26-7.20(m,1H),7.17-7.08(m,3H),7.08-6.98(m,1H),6.76-6.57(m,1H),6.39-6.28(m,1H),6.12(d,J=5.5Hz,1H),5.86-5.76(m,1H),4.69-4.62(m,1H),4.13-3.93(m,2H),3.92-3.66(m,3H),3.57-3.50(m,3H),2.17(s,3H)。

[3507] 实施例491:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3508] 

[3509] 向(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体36,80mg,0.15mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入(E)-2-氰基-3-环丙基-丙-2-烯酸(中间体17)(32mg,0.23mmol)、HATU(70mg,0.18mmol)和三乙胺(0.085mL,0.61mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后使用快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(40mg,43%收率)。MS(ESI):$C_{33}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,604.7;m/z发现,605.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.27(d,J=5.5Hz,1H),7.42-7.32(m,2H),7.30-7.21(m,1H),7.17-7.07(m,1H),7.07-7.01(m,2H),7.01-6.99(m,1H),6.94-6.88(m,1H),6.74-6.65(m,1H),5.97(d,J=5.5Hz,1H),4.58-4.47(m,1H),4.09-3.99(m,1H),3.95-3.77(m,1H),3.75-3.67(m,1H),3.64-3.56(m,1H),3.52-3.41(m,1H),2.22-2.12(m,1H),2.04(s,3H),1.96-1.88(m,1H),1.20-1.14(m,2H),0.90-0.83(m,2H)。

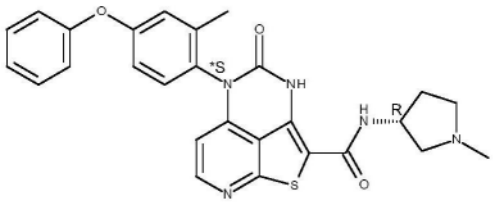
[3510] 实施例492:(R,E)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3511] 

[3512] 步骤A:(R,E)-甲基(4-(3-(5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯.将(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体36,90mg,0.19mmol)、(E)-4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]丁-2-烯酸(中间体10,80mg,0.37mmol)、HATU(91mg,0.24mmol)和二异丙基乙胺(72mg,0.56mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(98mg,79%收率)。

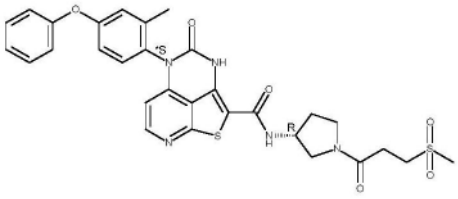
[3513] 步骤B:(R,E)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将试剂(R,E)-甲基(4-(3-(5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(98mg,0.14mmol)、浓HCl(5mL)和MeOH(5mL)加入烧瓶中,并在室温搅拌1h。将混合物浓缩至干燥并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(64mg,71%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,582.7;m/z发现,583.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.47(s,1H),8.36-8.30(m,1H),7.44-7.36(m,2H),7.32-7.26(m,1H),7.20-7.13(m,1H),7.12-7.03(m,3H),7.01-6.94(m,1H),6.81-6.60(m,2H),6.10-6.05(m,1H),4.15-3.46(m,7H),2.72-2.65(m,3H),2.40-2.21(m,1H),2.21-2.04(m,4H)。

[3514] 实施例493:(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3515] 

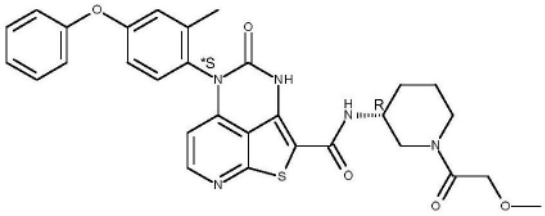
[3516] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(3R)-1-甲基吡咯烷-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,499.6;m/z发现,500.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.49(s,1H),8.32(d,J=5.5Hz,1H),7.46-7.36(m,2H),7.32-7.26(m,1H),7.20-7.14(m,1H),7.13-7.03(m,3H),7.00-6.94(m,1H),6.07(d,J=5.6Hz,1H),4.66-4.53(m,1H),3.68-3.55(m,1H),3.52-3.42(m,2H),3.26-3.15(m,1H),2.89(s,3H),2.6-2.46(m,1H),2.29-2.17(m,1H),2.10(s,3H)。

[3517] 实施例494:(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)丙酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3518] 

[3519] 将(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体36,100mg,0.19mmol)、3-(甲基磺酰基)丙酸(29mg,0.19mmol)、HATU(146mg,0.384mmol)和三乙胺(97mg,0.96mmol)在DMF 3mL)中的溶液在室温搅拌2h,然后通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(62mg,99%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_6S_2$的计算质量,619.7;m/z发现,620.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ10.22(s,1H),8.34-8.29(m,1H),7.46-7.39(m,2H),7.36(d,J=8.6Hz,1H),7.22-7.15(m,1H),7.13-7.04(m,3H),6.99-6.93(m,1H),5.98-5.91(m,1H),4.55-4.35(m,1H),3.85-3.30(m,6H),2.98(s,3H),2.78-2.65(m,2H),2.24-2.06(m,1H),2.04(s,3H),2.03-1.89(m,1H)。

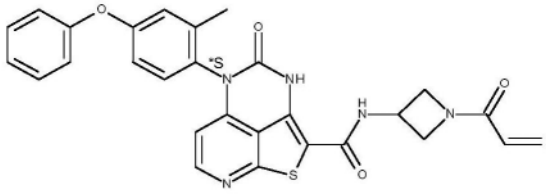
[3520] 实施例495:(R)-N-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3521] 

[3522] 向(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98,80mg,0.15mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入2-甲氧基乙酸(20mg,0.22mmol)、HATU(68mg,0.18mmol)、三乙胺(0.083mL,0.60mmol)。将

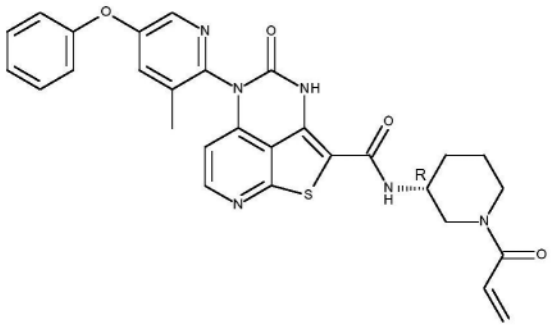
反应混合物在室温搅拌3h。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(67mg,98％收率)。MS(ESI)：$C_{30}H_{29}N_5O_5S$的计算质量，571.6;m/z发现，572.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.35-8.27(m,1H),7.43-7.33(m,2H),7.31-7.24(m,1H),7.20-7.15(m,1H),7.12-7.02(m,3H),7.01-6.94(m,1H),6.05(d,J＝5.4Hz,1H),4.54(s,2H),4.24-4.15(m,2H),3.98-3.88(m,1H),3.40(s,3H),3.15-3.04(m,1H),2.98-2.84(m,1H),2.12(s,3H),2.06-1.99(m,1H),1.89-1.80(m,1H),1.78-1.53(m,2H)。

[3523] 实施例496:N-(1-丙烯酰基氮杂环丁-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3524] 

[3525] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体)，并在步骤G中使用3-氨基氮杂环丁-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{23}N_5O_4S$的计算质量，525.6;m/z发现，526.7[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.32(s,1H),8.82(s,1H),8.51-8.22(m,1H),7.52-7.42(m,2H),7.41-7.33(m,1H),7.27-7.19(m,1H),7.18-7.07(m,3H),7.05-6.95(m,1H),6.43-6.28(m,1H),6.22-6.07(m,1H),6.02-5.90(m,1H),5.74-5.64(m,1H),4.84-4.69(m,1H),4.62-4.49(m,1H),4.35-4.15(m,2H),4.08-3.91(m,1H),2.14-2.04(m,3H)。

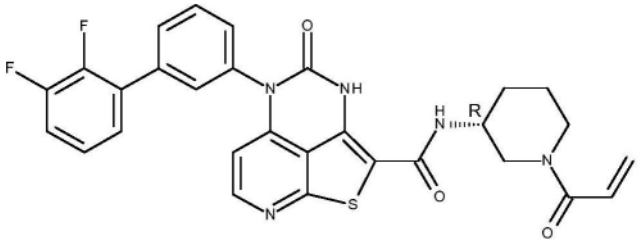
[3526] 实施例497:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡啶-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3527] 

[3528] 以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式，使用(R)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡啶-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例595)替代N-((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{26}N_6O_4S$的计算质量，554.6;m/z发现，555.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)：δ8.37-8.33(d,J＝5.5Hz,1H),8.24-8.18(d,J＝2.8Hz,1H),7.55-7.50(d,J＝2.8Hz,1H),7.49-7.43(m,2H),7.29-7.23(m,1H),7.21-7.15(m,2H),6.85-6.75(m,1H),6.25-6.17(m,1H),6.12-6.08(d,J＝5.5Hz,1H),5.79-5.70(m,1H),4.59-4.25(m,1H),4.23-3.92(m,2H),3.26-3.12(m,1H),3.01-2.82(m,1H),2.26-2.18(s,3H),2.13-2.04(m,1H),1.93-1.83(m,1H),1.80-

1.68(m,1H),1.66-1.51(m,1H)。

[3529] 实施例498:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3530] 

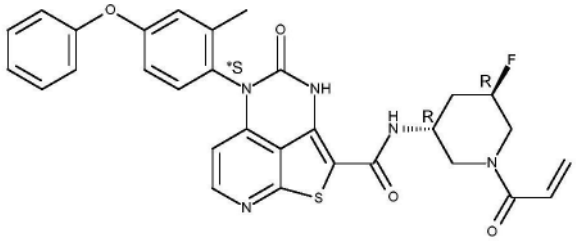
[3531] 步骤A:5-(3-溴苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸.以与实施例1的方法1、步骤C-F类似的方式,并在步骤C中使用3-溴苯胺替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺,制备标题化合物,得到标题化合物。

[3532] 步骤B:(R)-3-(5-(3-溴苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.向5-(3-溴苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(3.5g,9.0mmol)在DMF(15mL)中的搅拌混悬液中加入(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.6g,18mmol)、HATU(5.1g,13mmol)和二异丙基乙胺(2.3g,18mmol)。将得到的混合物在室温搅拌过夜。将溶剂除去并将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层分离,与盐水一起摇动,并经无水Na_2SO_4干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(3.0g,58%收率)。

[3533] 步骤C:(R)-3-(5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.将(R)-3-(5-(3-溴苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(180mg,0.314mmol)、(2,3-二氟苯基)硼酸(75mg,0.48mmol)、Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(25mg,0.031mmol)和Na_2CO_3(85mg,0.80mmol)在二噁烷(7mL)和H_2O(1mL)中的混合物用N_2鼓泡并在120℃搅拌4h。将反应物冷却,并将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(150mg,79%收率)。

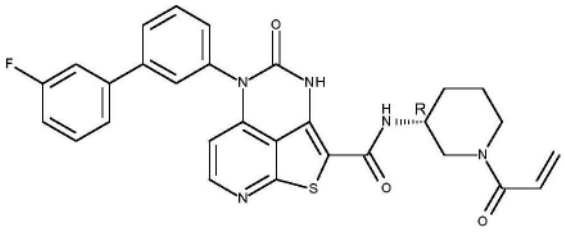
[3534] 步骤D:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式,使用(R)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例706)替代N-((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺,制备标题化合物,得到标题化合物(54mg,44%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{23}F_2N_5O_3S$的计算质量,559.6;m/z发现,560.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.14(s,1H),8.30(d,J=5.4Hz,1H),8.15-7.94(m,1H),7.81-7.64(m,3H),7.57-7.22(m,4H),6.89-6.63(m,1H),6.15-5.95(m,2H),5.69-5.56(m,1H),4.55-4.11(m,1H),4.09-3.88(m,1H),3.84-3.65(m,1H),3.15-2.92(m,1H),2.82-2.57(m,1H),2.02-1.87(m,1H),1.82-1.53(m,2H),1.49-1.29(m,1H)。

[3535] 实施例499:N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-氟哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3536] 

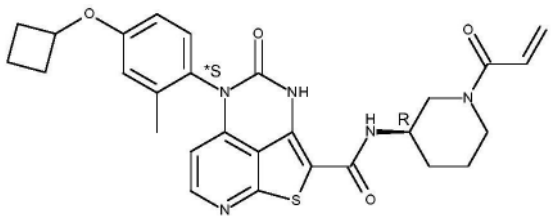
[3537] 以与实施例1的方法1、步骤G-I类似的方式，并在步骤G中使用5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体16)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{26}FN_5O_4S$的计算质量，571.6；m/z发现，572.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD和DMSO-d_6＝2:1)：δ8.42-8.37(m,1H)，7.54-7.44(m,2H)，7.42-7.35(m,1H)，7.28-7.22(m,1H)，7.21-7.12(m,3H)，7.06-6.99(m,1H)，6.92-6.71(m,1H)，6.31-6.17(m,1H)，6.13-6.07(m,1H)，5.87-5.72(m,1H)，4.98-4.62(m,1H)，4.27-4.10(m,2H)，4.04-3.97(m,1H)，3.81-3.49(m,2H)，2.51-2.35(m,1H)，2.17(s,3H)，2.14-2.02(m,1H)。

[3538] 实施例500：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3539] 

[3540] 使用在实施例498、步骤A-E中发现的规程，并在步骤C中使用(3-氟苯基)硼酸替代(2,3-二氟苯基)硼酸，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{24}FN_5O_3S$的计算质量，541.6；m/z发现，542.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ10.15(s,1H)，8.29(d,J＝5.5Hz,1H)，8.13-7.98(m,1H)，7.93-7.81(m,2H)，7.73-7.62(m,1H)，7.61-7.38(m,4H)，7.25-7.14(m,1H)，6.86-6.64(m,1H)，6.16-5.98(m,2H)，5.69-5.60(m,1H)，4.58-4.11(m,1H)，4.07-3.89(m,1H)，3.84-3.70(m,1H)，3.16-2.89(m,1H)，2.83-2.57(m,1H)，2.01-1.87(m,1H)，1.81-1.56(m,2H)，1.48-1.31(m,1H)。

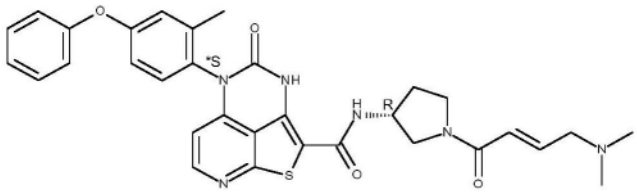
[3541] 实施例501：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3542] 

[3543] 使用与实施例1的方法1、步骤I类似的方法，使用(R)-5-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例605)替代N-((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺，随后进行手性拆分方法A以得到S*阻转异构体，制备标

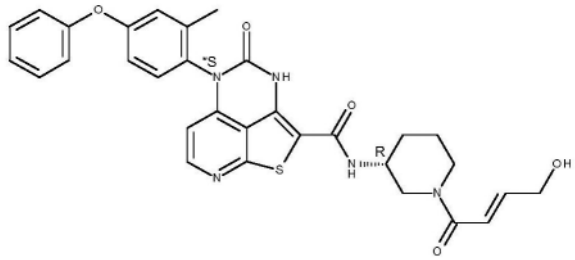
题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,531.6;m/z发现,532.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD,旋转异构体的1.3:1混合物):δ8.30(d,J=5.56Hz,1H),7.20(d,J=8.59Hz,1H),6.91(d,J=2.53Hz,1H),6.75-6.87(m,2H),6.20(d,J=16.67Hz,1H),6.02(d,J=5.56Hz,1H),5.71-5.79(m,1H),4.75(quin,J=7.07Hz,1H),4.48-4.58(m,0.5H),4.26-4.35(m,0.5H),4.14-4.22(m,0.5H),3.88-4.07(m,1.5H),3.10-3.23(m,1H),2.82-2.98(m,1H),2.44-2.56(m,2H),2.01-2.22(m,6H),1.82-1.94(m,2H),1.66-1.82(m,2H),1.50-1.66(m,1H)。

[3544] 实施例502:(R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3545] 

[3546] 通过将(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体36)(80mg,0.15mmol)在DMF(3mL)中的溶液用(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(30mg,0.23mmol)、HATU(70mg,0.18mmol)和三乙胺(0.085mL,0.61mmol)处理,制备标题化合物。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(77mg,95%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{32}N_6O_4S$的计算质量,596.7;m/z发现,597.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.29-8.36(m,1H),7.44-7.35(m,2H),7.31-7.25(m,1H),7.20-7.13(m,1H),7.11-7.03(m,3H),7.00-6.94(m,1H),6.85-6.75(m,1H),6.60-6.49(m,1H),6.10-6.04(m,1H),4.69-4.57(m,1H),4.02-3.81(m,1H),3.77-3.67(m,1H),3.65-3.46(m,2H),3.44-3.37(m,2H),2.46(s,6H),2.37-2.23(m,1H),2.18-2.06(m,4H)。

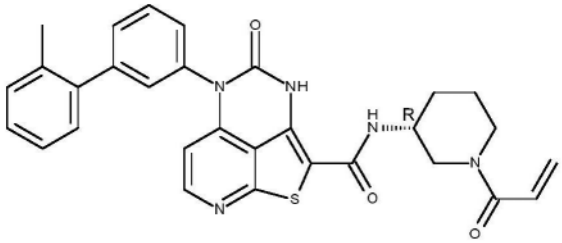
[3547] 实施例503:(R,E)-N-(1-(4-羟基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3548] 

[3549] 将(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98)(85mg,0.17mmol)、(E)-4-羟基丁-2-烯酸(中间体13)(35mg,0.34mmol)、HATU(84mg,0.22mmol)和二异丙基乙胺(66mg,0.51mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌1h。然后将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(56mg,56%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{29}N_5O_5S$的计算质量,583.7;m/z发现,584.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34-8.29(m,1H),7.43-7.35(m,2H),7.32-7.26(m,1H),7.19-7.12(m,1H),7.11-7.02(m,3H),6.99-6.93(m,1H),6.90-6.78(m,1H),6.69-6.61(m,1H),6.08-6.03(m,1H),4.35-3.83(m,5H),3.27-3.09(m,1H),3.02-2.85(m,1H),2.16-1.98

(m,4H),1.91-1.80(m,1H),1.80-1.66(m,1H),1.66-1.49(m,1H)。

[3550] 实施例504:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

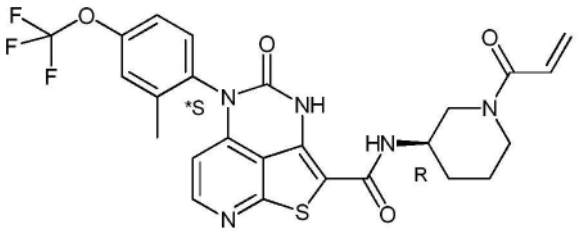
[3551] 

[3552] 步骤A:(R)-3-(5-(3-溴苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.将化合物5-(3-溴苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体57)(1.5g,3.8mmol)、(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.77g,3.8mmol)、三乙胺(0.78g,7.7mmol)和HATU(1.5g,3.8mmol)在DMF(5mL)中的混合物在室温搅拌3h。加入水,并将沉淀物滤出,得到作为淡黄色固体的标题化合物(1.6g,73%收率)。

[3553] 步骤B:(R)-5-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.将(R)-3-(5-(3-溴苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(400mg,0.70mmol)、邻甲苯基硼酸(105mg,0.770mmol)、Pd(dppf)Cl_2(29mg,0.035mmol)和Na_2CO_3(148mg,1.40mmol)在二噁烷(10mL)和H_2O(1.0mL)中的混合物在110℃搅拌2h。将反应物浓缩至干燥并将残余物通过快速柱色谱法纯化。将固体溶解在MeOH(4mL)和HCl(4mL)中,并将得到的混合物加热至50℃并搅拌30min。将反应物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到标题化合物(320mg,95%收率)。

[3554] 步骤C:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式,制备标题化合物,得到80mg,48%收率。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,537.6;m/z发现,538.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.27(d,J=5.6Hz,1H),7.68-7.60(m,1H),7.51-7.38(m,3H),7.27-7.18(m,4H),6.782-6.70(m,1H),6.24-6.11(m,2H),5.76-5.61(m,1H),4.55-4.25(m,1H),4.22-3.96(m,1H),3.96-3.88(m,1H),3.19-3.06(m,1H),2.90-2.78(m,1H),2.27(s,3H),2.07-1.99(m,1H),1.87-1.79(m,1H),1.74-1.62(m,1H),1.59-1.47(m,1H)。

[3555] 实施例505:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3556] 

[3557] 步骤A:2-氯-4-((2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)烟腈.给10-20mL微波瓶依

次装入2-氯-4-碘烟腈(300.1mg,1.135mmol)、2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺(216.9mg,1.135mmol)、$Pd(OAc)_2$(5.1mg,0.023mmol)、双(2-二苯基膦基苯基)醚(18.3mg,0.0340mmol)和Cs_2CO_3(518mg,1.59mmol)。将瓶密封并抽真空,并用氩气重新填充3次,然后加入二噁烷(2.2mL)。将瓶抽真空并用氩气重新填充1次。将混悬液在氩入口针下在油浴中在50℃加热5分钟,然后将入口针除去,并将密封的瓶在油浴中在150℃加热30分钟。将粗产物直接用在下一反应中。

[3558] 步骤B:(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯.给10-20mL微波瓶装入(R)-1-Boc-3-氨基哌啶(5.02g,25.0mmol)。将瓶密封和抽真空,并用氩气回充3次。经由注射器一次性加入2-巯基乙酸甲酯(6.72mL,75.1mmol),并将瓶在油浴中在150℃加热。1小时35分钟以后,将混合物冷却至室温,并通过快速柱色谱法纯化,得到标题化合物(5.54g,80.6%收率)。

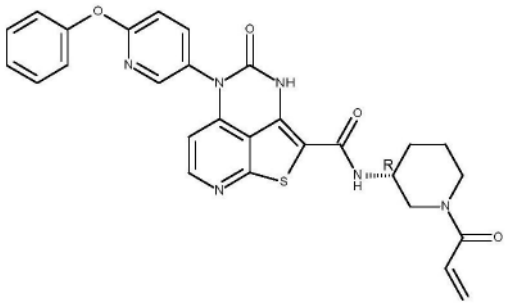
[3559] 步骤C:(R)-3-(3-氨基-4-((2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.向含有2-氯-4-((2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)烟腈(372mg,1.14mmol)的密闭试管中加入0.5M的(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯在二噁烷中的溶液。将混悬液在密闭试管中在油浴中在150℃加热15分钟。将混合物冷却至室温,并将反应混合物直接用在下一反应中。

[3560] 步骤D:(R)-3-(5-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.向(R)-3-(3-氨基-4-((2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯在二噁烷中的溶液中加入CDI(0.745g,4.60mmol)。将反应试管密封并将容器抽真空,并用氩气重新填充2次。将混合物在氩入口针下在油浴中在50℃加热5分钟,然后将氩入口针除去,并将混合物在150℃加热10分钟。将混合物冷却至室温。将水相用EtOAc(2×50mL)萃取,并将合并的有机萃取物用1M的HCl水溶液(50mL)洗涤,随后用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤。将有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄褐色固体的标题化合物(452.4mg,67.37%收率)。

[3561] 步骤E:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与实施例1的方法1、步骤I类似的条件,并使用(R)-5-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例413)替代N-((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺,制备标题化合物。将得到的产物使用手性SFC(固定相:Whelk O1(S,S)5μm 250×21.1mm,流动相:60%CO2,40%MeOH)纯化,得到*S阻转异构体。MS(ESI):$C_{25}H_{22}F_3N_5O_4S$的计算质量,545.5;m/z发现,545.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.34(br.s.,1H),8.33(d,J=5.05Hz,1H),8.06-8.24(m,1H),7.51-7.61(m,2H),7.44(d,J=8.08Hz,1H),6.70-6.89(m,1H),6.11(d,J=17.18Hz,1H),5.92(d,J=5.05Hz,1H),5.69(d,J=9.60Hz,1H),4.42-4.55(m,0.5H),4.17-4.28(m,0.5H),3.94-4.12(m,1H),3.71-3.86(m,1H),2.92-3.14(m,1H),2.60-2.82(m,1H),2.15(s,3H),1.89-2.02(m,1H),1.56-1.85(m,2H),1.33-1.53(m,1H)。

[3562] 实施例506:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-4,

5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

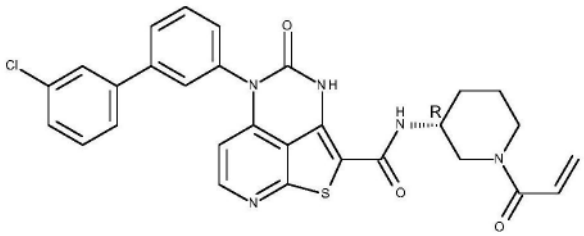
[3563] 

[3564] 步骤A:(R)-3-(4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.向含有搅拌棒的2-5mL Biotage微波瓶中加入6-苯氧基吡啶-3-胺(182mg,0.0.980mmol)、2-氯-4-碘烟腈(256mg,0.971mmol)、Pd(OAc)2(4.7mg,0.021mmol)、DPEPhos(15.6mg,0.029mmol)和Cs_2CO_3(446mg,1.37mmol)。将瓶密封,用二噁烷(1.95mL)处理,抽真空并用氩气冲洗4X,并在氩气下在150℃搅拌30min。将反应物冷却至室温,经由注射器用(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)(2.0mL,0.49M,0.98mmol)处理,抽真空并用氩气冲洗4X,并在150℃搅拌15min。将反应物冷却至室温,用固体CDI(628mg,3.87mmol)一次性处理,重新密封,并抽真空并用氩气冲洗4X,并在150℃搅拌15min。然后将反应物用EtOAc(10mL)稀释,并用0.5M柠檬酸/盐水溶液(2×8mL)和2M K_2CO_3(1×5mL)洗涤。将有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物溶解在DCM(5mL)中并通过快速柱色谱法纯化,得到作为橙黄色泡沫的标题化合物(328mg,57.7%收率)。

[3565] 步骤B:(R)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.将(R)-3-(4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(324mg,0.551mmol)的溶液溶解在9:1:0.05MeOH/CH_3CN/TFA(1mL)中,并通过C18HPLC纯化,得到作为浅黄色粉末的标题化合物(302mg,94.3%收率)。

[3566] 步骤C:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式,制备标题化合物,得到标题化合物(80mg,36%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_4S$的计算质量,540.6;m/z发现,541.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.31(d,J=5.6Hz,1H),8.24(d,J=2.5Hz,1H),7.94(dd,J=8.7,2.7Hz,1H),7.49-7.41(m,2H),7.28-7.23(m,1H),7.21-7.18(m,2H),7.15(d,J=8.7Hz,1H),6.84-6.73(m,1H),6.25-6.13(m,2H),5.72(dd,J=23.1,10.7Hz,1H),4.60-4.49(m,0.5H),4.32(d,J=12.6Hz,0.5H),4.19(d,J=11.5Hz,0.5H),4.02-3.86(m,1.5H),3.15(q,J=10.6,10.1Hz,1H),2.87(q,J=12.0Hz,1H),2.06(d,J=12.5Hz,1H),1.91-1.80(m,1H),1.77-1.65(m,1H),1.63-1.50(m,1H)。

[3567] 实施例507:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

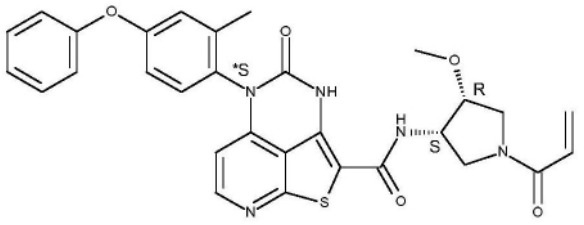
[3568] 

[3569] 步骤A:(R)-3-(5-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.将(R)-3-(5-(3-溴苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(实施例504、步骤A)(170mg,0.30mmol)(3-氯苯基)硼酸(70mg,0.45mmol)、Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(25mg,0.031mmol)和$Na_2CO_3$80mg,(0.76mmol)在二噁烷(7mL)和H_2O(1mL)中的溶液用N_2鼓泡并在120℃搅拌4h。将反应混合物冷却并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(140mg,78%收率)。

[3570] 步骤B:(R)-5-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.将(R)-3-(5-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(140mg,0.232mmol)和浓HCl(2mL)和MeOH(15mL)的溶液在室温搅拌2小时。将反应物浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(130mg,87%收率)。

[3571] 步骤C:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式,制备标题化合物,得到43mg(24%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{24}ClN_5O_3S$的计算质量,558.1;m/z发现,558.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.15(s,1H),8.29(d,J=5.5Hz,1H),8.15-8.00(m,1H),7.93-7.83(m,2H),7.79-7.72(m,1H),7.70-7.63(m,2H),7.55-7.37(m,3H),6.88-6.62(m,1H),6.14-5.95(m,2H),5.69-5.58(m,1H),4.49-4.10(m,1H),4.08-3.89(m,1H),3.86-3.70(m,1H),3.15-2.90(m,1H),2.84-2.60(m,1H),1.99-1.87(m,1H),1.82-1.55(m,2H),1.51-1.32(m,1H)。

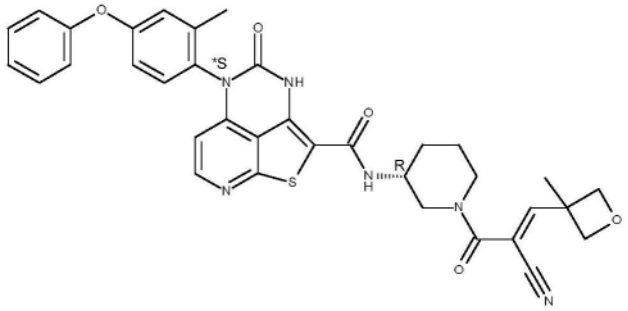
[3572] 实施例508:N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3573] 

[3574] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(3S,4R)-3-氨基-4-甲氧基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_5S$的计算质量,569.6;m/z发现,570.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.26(d,J=5.4Hz,1H),7.41-7.30(m,2H),7.30-7.22(m,1H),7.14-7.07m,1H),7.06-6.98(m,3H),6.94-6.87(m,1H),6.58-6.46(m,1H),6.24-6.11(m,1H),6.02-5.91(m,1H),5.69-5.61(m,1H),4.70-4.56(m,1H),4.05-3.72(m,3H),3.70-3.54(m,1H),3.49-3.41(m,1H),3.36-3.30(m,3H),2.04

(s,3H)。

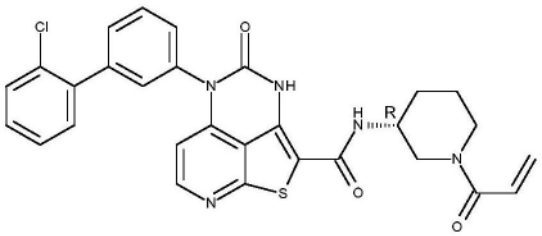
[3575] 实施例509:(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3576] 

[3577] 步骤A:(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.将(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98)(300mg,0.601mmol)、2-氰基乙酸(102mg,1.20mmol)、HATU(297mg,0.780mmol)和二异丙基乙胺(155mg,1.20mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(225mg,66.2%收率)。

[3578] 步骤B:(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.将(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(85mg,0.15mmol)、3-甲基氧杂环丁-3-羧醛(45mg,0.45mmol)、哌啶(0.3mL)、AcOH(0.1mL)、二噁烷(5mL)和4A分子筛(0.3g)的溶液在N_2下在100℃搅拌1h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(91mg,93%收率)。MS(ESI):$C_{35}H_{32}N_6O_5S$的计算质量,648.7;m/z发现,649.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33-8.28(m,1H),7.42-7.35(m,2H),7.32-7.23(m,2H),7.18-7.12(m,1H),7.11-7.00(m,3H),6.99-6.93(m,1H),6.06-6.02(m,1H),5.02-4.88(m,1H),4.65-4.19(m,4H),4.06-3.59(m,3H),3.57-3.32(m,1H),2.14-2.01(m,4H),1.99-1.77(m,2H),1.71-1.58(m,4H)。

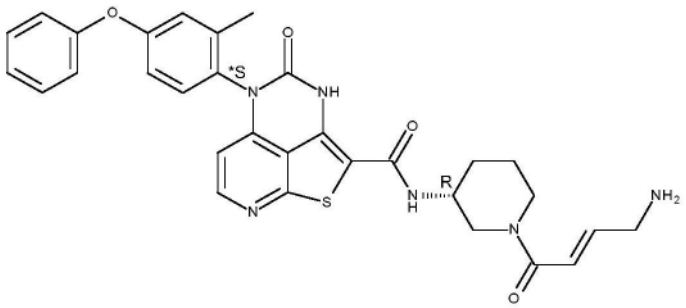
[3579] 实施例510:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3580] 

[3581] 使用在实施例498、步骤A-E中发现的规程,并在步骤C中使用2-(2-氯苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷替代(2,3-二氟苯基)硼酸,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{24}ClN_5O_3S$的计算质量,558.1;m/z发现,558.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.27(d,J=5.1Hz,1H),8.24-8.08(m,1H),7.73-7.61(m,1H),7.60-7.53(m,2H),7.52-7.35

(m,5H),6.88-6.62(m,1H),6.13-5.99(m,2H),5.70-5.58(m,1H),4.53-4.06(m,1H),4.04-3.87(m,1H),3.82-3.69(m,1H),3.10-2.94(m,1H),2.87-2.59(m,1H),2.00-1.85(m,1H),1.81-1.52(m,2H),1.46-1.32(m,1H)。

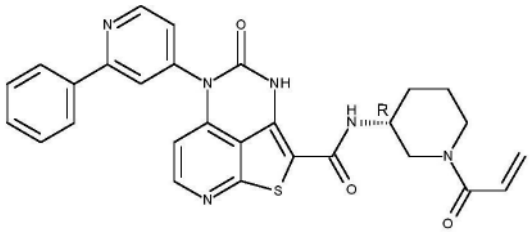
[3582] 实施例511:(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3583] 

[3584] 步骤A:(R,E)-(4-(3-(5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯.将(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98)(90mg,0.18mmol)、(E)-4-(叔丁氧基羰基氨基)丁-2-烯酸(中间体12)(72mg,0.36mmol)、HATU(89mg,0.23mmol)和二异丙基乙胺(70mg,0.54mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌1h。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(101mg,82%收率)。

[3585] 步骤B:(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.将(R,E)-(4-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(101mg,0.148mmol)、浓HCl(5mL)和MeOH(5mL)的溶液在室温搅拌1h。将混合物浓缩至干燥并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(67mg,95%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,582.7;m/z发现,583.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.36(s,1H),8.30-8.25(m,1H),7.40-7.33(m,2H),7.29-7.23(m,1H),7.17-7.09(m,1H),7.09-7.00(m,3H),6.96-6.89(m,1H),6.75-6.57(m,2H),5.98-5.93(m,1H),4.15-3.77(m,3H),3.63-3.57(m,2H),3.13-3.00(m,1H),2.85-2.63(m,1H),2.04(s,3H),2.00-1.89(m,1H),1.85-1.74(m,1H),1.74-1.59(m,1H),1.54-1.39(m,1H)。

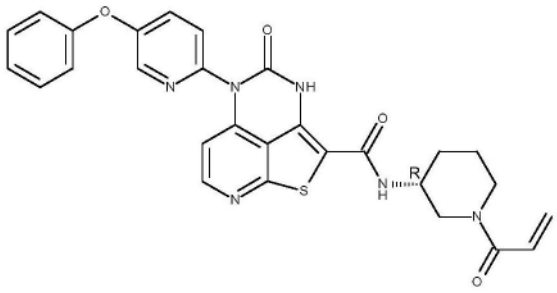
[3586] 实施例512:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3587] 

[3588] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用2-苯基吡啶-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺和在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-

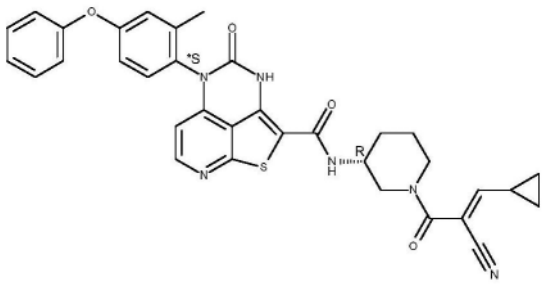
3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{24}N_6O_3S$的计算质量，524.6；m/z发现，525.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.27(s,1H)，8.92-8.83(m,1H)，8.35-8.26(m,1H)，8.18-8.04(m,4H)，7.53-7.42(m,4H)，6.84-6.66(m,1H)，6.26-6.15(m,1H)，6.12-6.01(m,1H)，5.70-5.59(m,1H)，4.50-4.09(m,1H)，4.06-3.90(m,1H)，3.82-3.72(m,1H)，3.16-2.92(m,1H)，2.84-2.59(m,1H)，1.96-1.88(m,1H)，1.80-1.72(m,1H)，1.72-1.55(m,1H)，1.47-1.34(m,1H)。

[3589] 实施例513：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3590] 

[3591] 将含有4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体60,60.0g,148mmol)在DMF(500mL)中的溶液的圆底烧瓶用HATU(73.9g,193mmol)和TEA(59.9g,593mmol)处理。将混合物搅拌30分钟，直到所有固体溶解。加入1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)(35.0g,233mmol)在DMF(200mL)中的混悬液。将反应混合物在室温搅拌30min。将混合物用水(600mL)处理，将得到的沉淀物通过过滤进行收集，在真空下干燥，然后纯化(FCC,SiO_2,MeOH/EtOAc/DCM＝1/13/26)，得到作为浅黄色固体的标题化合物(40.0g,50％)。MS(ESI)：$C_{28}H_{24}N_6O_4S$的计算质量，540.16；m/z发现，541.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,DMSO)δ10.24(d,J＝17.7Hz,1H)，8.47-8.41(m,1H)，8.36(d,J＝5.5Hz,1H)，8.16-8.01(m,1H)，7.73-7.68(m,1H)，7.66-7.61(m,1H)，7.54-7.46(m,2H)，7.29-7.19(m,3H)，6.85-6.73(m,1H)，6.22(d,J＝5.5Hz,1H)，6.11(d,J＝17.5Hz,1H)，5.72-5.63(m,1H)，4.52-4.17(m,1H)，4.11-3.94(m,1H)，3.85-3.75(m,1H)，3.17-2.95(m,1H)，2.81-2.63(m,1H)，2.00-1.92(m,1H)，1.82-1.75(m,1H)，1.74-1.59(m,1H)，1.50-1.37(m,1H)。

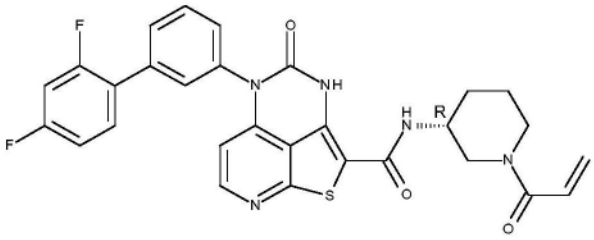
[3592] 实施例514：(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3593] 

[3594] 将(100mg,0.2mmol)、(E)-2-氰基-3-环丙基-丙-2-烯酸(中间体17)(55mg,0.40mmol)、HATU(99mg,0.26mmol)和二异丙基乙胺(77mg,0.60mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化，得到作为白色固体的标题化合物

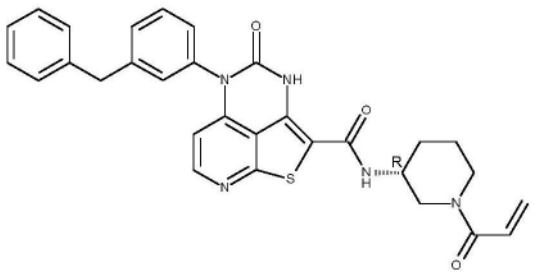
(63mg,98%收率)。MS(ESI):$C_{34}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,618.7;m/z发现,619.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.31-8.27(m,1H),7.41-7.34(m,2H),7.30-7.26(m,1H),7.16-7.10(m,1H),7.08-7.01(m,3H),6.95-6.89(m,1H),6.51-6.45(m,1H),5.99-5.95(m,1H),3.99-3.80(m,3H),3.12-2.87(m,2H),2.05(s,3H),1.98-1.84(m,2H),1.84-1.75(m,1H),1.75-1.62(m,1H),1.62-1.44(m,1H),1.17-1.07(m,2H),0.98-0.87(m,1H),0.87-0.75(m,1H)。

[3595] 实施例515:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2',4'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3596] 

[3597] 使用在实施例498、步骤A-E中发现的规程,并在步骤C中使用(2,4-二氟苯基)硼酸替代(2,3-二氟苯基)硼酸,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{23}F_2N_5O_3S$的计算质量,559.6;m/z发现,560.6$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):d10.13(s,1H),8.29(d,J=5.5Hz,1H),8.14-7.98(m,1H),7.76-7.57(m,4H),7.52-7.44(m,1H),7.4-7.30(m,1H),7.25-7.13(m,1H),6.87-6.62(m,1H),6.19-6.01(m,2H),5.68-5.55(m,1H),4.56-4.10(m,1H),4.05-3.87(m,1H),3.82-3.71(m,1H),3.18-2.88(m,1H),2.83-2.57(m,1H),2.01-1.83(m,1H),1.80-1.55(m,2H),1.48-1.29(m,1H)。

[3598] 实施例516:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-苄基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3599] 

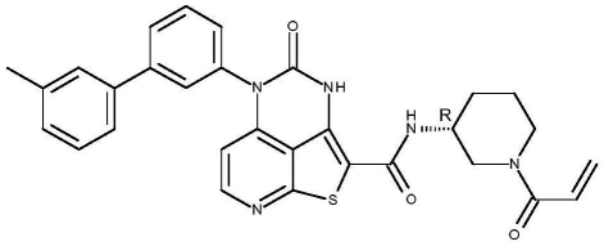
[3600] 步骤A:(R)-3-(5-(3-苄基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.使用在实施例506、步骤A中发现的规程,并使用3-苄基苯胺替代6-苯氧基吡啶-3-胺,制备标题化合物,得到标题化合物(122mg)。

[3601] 步骤B:(R)-5-(3-苄基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.将(R)-3-(5-(3-苄基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(119.8mg,0.205mmol)在二噁烷(1.0mL)中的溶液在室温用HCl(4M在二噁烷中,2.55mL)一次性处理,并在室温搅拌1h。将反应混合物浓缩至干燥,得到作为黄色-米色粉末的标题化合物(114mg,98.0%收率)。

[3602] 步骤C:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-苄基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式,制备标题化

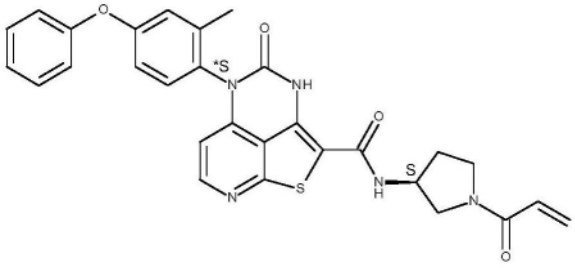
合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,537.6;m/z发现,538.2[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6,旋转异构体的1.2:1混合物)δ10.17(br.s.,1H),8.32(d,J=5.56Hz,1H),8.05-8.16(m,1H),7.49-7.56(m,1H),7.40(d,J=7.58Hz,1H),7.24-7.37(m,6H),7.17-7.24(m,1H),6.73-6.88(m,1H),6.11(d,J=16.17Hz,1H),5.97(d,J=5.56Hz,1H),5.69(d,J=12.13Hz,1H),4.41-4.55(m,0.5H),4.15-4.29(m,0.5H),3.95-4.13(m,3H),3.72-3.88(m,1H),2.91-3.17(m,1H),2.59-2.83(m,1H),1.88-1.98(m,1H),1.74-1.85(m,1H),1.57-1.74(m,1H),1.34-1.53(m,1H)。

[3603] 实施例517:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3604] 

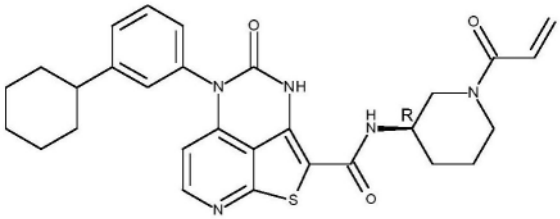
[3605] 使用在实施例498、步骤A-E中发现的规程,并在步骤C中使用间甲苯基硼酸替代(2,3-二氟苯基)硼酸,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,537.6;m/z发现,538.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.28(d,J=5.5Hz,1H),7.80-7.75(m,1H),7.70-7.62(m,2H),7.50-7.35(m,3H),7.34-7.26(m,1H),7.19-7.13(m,1H),6.83-6.69(m,1H),6.24-6.11(m,2H),5.76-5.64m,1H),4.34-4.23(m,1H),4.21-4.11(m,1H),4.06-3.87(m,2H),3.20-3.12(m,1H),2.94-2.85(m,1H),2.37(s,3H),2.08-2.02(m,1H),1.88-1.81(m,1H),1.76-1.66(m,1H),1.60-1.49(m,1H)。

[3606] 实施例518:(S)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3607] 

[3608] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,539.6;m/z发现,540.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.30-8.26(m,1H),7.39-7.32(m,2H),7.29-7.24(m,1H),7.15-7.09(m,1H),7.07-6.99(m,3H),6.94-6.89(m,1H),6.62-6.46(m,1H),6.20-6.12(m,1H),6.00-5.95(m,1H),5.68-5.62(m,1H),4.60-4.45(m,1H),3.93-3.39(m,4H),2.26-1.93(m,5H)。

[3609] 实施例519:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-环己基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

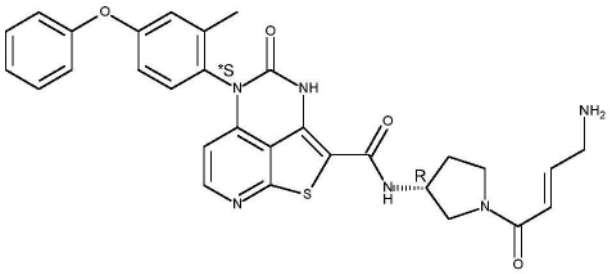
[3610] 

[3611] 步骤A:3-环己基苯胺.将1-溴-3-硝基-苯(2.50g,12.4mmol)、环己烯-1-基硼酸(1.56g,12.4mmol)、Pd(dppf)Cl_2(505mg,0.619mmol))和Na_2CO_3(2.62g,24.8mmol)在二噁烷(50mL)和H_2O(5mL)中的溶液在110℃搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的中间体。在室温向所述中间体在EtOH(50mL)中的溶液中加入Pd/C(1.0g)。将混合物用H_2(2X)冲洗,并在室温搅拌16h。将反应混合物过滤并将滤液浓缩至干燥,得到标题化合物(1.6g,74%收率),将其不经进一步纯化地使用。

[3612] 步骤B:5-(3-环己基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯.将2-氯-4-碘-吡啶-3-甲腈(1.60g,6.05mmol)、3-环己基苯胺(1.06,6.05mmol)、Pd(OAc)$_2$(134mg,0.600mmol)、DPEphos(646mg,1.20mmol)和Cs_2CO_3(3.93g,12.1mmol)在二噁烷(100mL)中的溶液在N_2下回流加热过夜。加入2-硫烷基乙酸甲酯(0.955g,9.00mmol)并回流搅拌过夜。加入CDI(2.92g,18.0mmol)并回流搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为淡黄色固体的标题化合物(900mg,36.5%收率)。

[3613] 步骤C:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-环己基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.以与实施例1的方法1、步骤E-I类似的方式,使用5-(3-环己基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_3S$的计算质量,529.7;m/z发现,530.6$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.19(d,J=5.4Hz,1H),7.50-7.44(m,1H),7.38-7.34(m,1H),7.32-7.27(m,1H),7.26-7.19(m,1H),6.82-6.68(m,1H),6.22-6.09(m,1H),5.99(d,J=5.6Hz,1H),5.74-5.59(m,1H),4.55-4.28(m,1H),4.25-3.87(m,2H),3.19-3.03(m,1H),2.88-2.75(m,1H),2.62-2.52(m,1H),2.08-1.99(m,1H),1.91-1.78(m,5H),1.75-1.64(m,2H),1.56-1.34(m,5H),1.30-1.20(m,1H)。

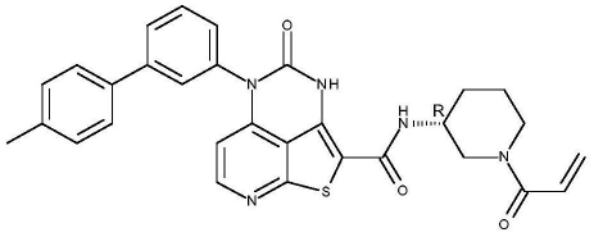
[3614] 实施例520:(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3615] 

[3616] 类似于实施例511,使用(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体36)替代(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98),制备标题化合物,得到白色固体(67mg,71%收率)。MS(ESI):

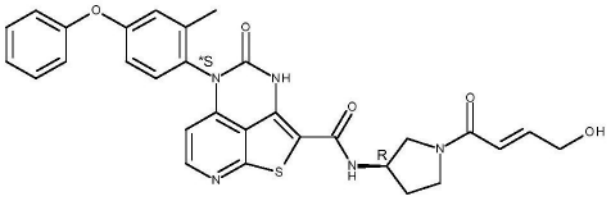
$C_{30}H_{28}N_6O_4S$的计算质量，568.6；m/z发现，569.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.47(s，1H)，8.36-8.29(m，1H)，7.44-7.35(m，2H)，7.33-7.26(m，1H)，7.21-7.13(m，1H)，7.13-7.02(m，3H)，7.01-6.93(m，1H)，6.85-6.74(m，1H)，6.66-6.54(m，1H)，6.11-6.04(m，1H)，4.06-3.46(m，7H)，2.40-2.05(m，5H)。

[3617] 实施例521：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4'-甲基-[1，1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3618] 

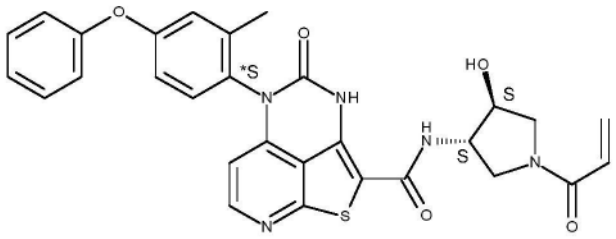
[3619] 使用在实施例498、步骤A-E中发现的规程，并在步骤C中使用对甲苯基硼酸替代(2，3-二氟苯基)硼酸，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{27}N_5O_3S$的计算质量，537.6；m/z发现，538.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.25(d，J＝5.6Hz，1H)，7.79-7.73(m，1H)，7.70-7.60(m，2H)，7.56-7.49(m，2H)，7.39-7.32(m，1H)，7.27-7.19(m，2H)，6.83-6.70(m，1H)，6.24-6.11(m，2H)，5.78-5.64(m，1H)，4.52-4.45(m，1H)，4.34-4.11(m，1H)，4.00-3.88(m，1H)，3.21-3.10(m，1H)，2.96-2.82(m，1H)，2.34(s，3H)，2.12-1.99(m，1H)，1.90-1.80(m，1H)，1.79-1.65(m，1H)，1.62-1.49(m，1H)。

[3620] 实施例522：(R，E)-N-(1-(4-羟基丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3621] 

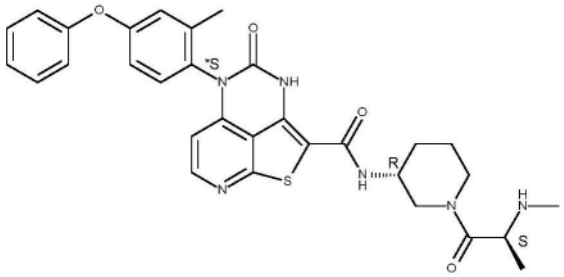
[3622] 将(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体36，100mg，0.192mmol)、(E)-4-羟基丁-2-烯酸(中间体13，29mg，0.286mmol)、HATU(146mg，0.384mmol)和三乙胺(97mg，0.96mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌2h，然后通过快速柱色谱法纯化，得到作为浅黄色固体的标题化合物(55mg，49％收率)。MS(ESI)：$C_{30}H_{27}N_5O_5S$的计算质量，569.6；m/z发现，570.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.31(d，J＝5.5Hz，1H)，7.45-7.34(m，2H)，7.29(d，J＝8.6Hz，1H)，7.20-7.12(m，1H)，7.12-7.01(m，3H)，6.98-6.85(m，2H)，6.55-6.37(m，1H)，6.05(d，J＝5.6Hz，1H)，4.69-4.56(m，1H)，4.32-4.20(m，2H)，4.00-3.46(m，4H)，2.40-2.20

[3623] 实施例523：N-((3S，4S)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3624] 

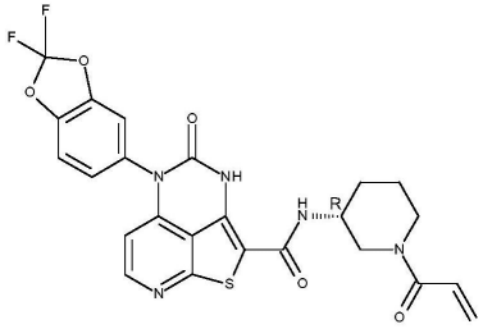
[3625] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(3S,4S)-3-氨基-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(中间体24)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{25}N_5O_5S$的计算质量,555.6;m/z发现,556.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.15(br,1H),8.36-8.24(m,2H),7.46-7.38(m,2H),7.37-7.31(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.13-7.04(m,3H),6.98-6.93(m,1H),6.61-6.51(m,1H),6.17-6.09(m,1H),5.98-5.92(m,1H),5.68-5.62(m,1H),5.49-5.37(m,1H),4.33-4.11(m,2H),3.94-3.39(m,4H),2.03(s,3H)。

[3626] 实施例524:5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((R)-1-((S)-2-(甲基氨基)丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3627] 

[3628] 将(2S)-2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]丙酸(98mg,0.48mmol)、HATU(182mg,0.48mmol)和三乙胺(202mg,2.00mmol)的溶液溶解在无水DMF(5mL)中,并在室温搅拌。10min以后,加入(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98)(200mg,0.40mmol),并将混合物搅拌2h。将粗制混合物通过快速柱色谱法纯化,得到白色固体。将固体在6.0N HCl/MeOH中稀释,然后浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(125mg,48.0%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{32}N_6O_4S$的计算质量,584.7;m/z发现,585.6$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.49(s,1H),8.35-8.20(m,1H),7.45-7.33(m,2H),7.30-7.22(m,1H),7.20-7.12(m,1H),7.11-7.02(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.11-5.96(m,1H),4.54-4.05(m,2H),4.03-3.67(m,2H),3.25-2.85(m,2H),2.65-2.53(m,3H),2.14-2.07(m,3H),2.04-1.65(m,3H),1.64-1.38(m,4H)。

[3629] 实施例525:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3630] 

[3631] 步骤A:(R)-3-(3-氨基-4-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.向Biotage瓶中加入2-氯-4-碘烟腈(1.03g,3.90mmol)、2,2-二氟-5-氨基苯并二氧杂环戊烯(710mg,3.90mmol)、双(2-二苯基膦基苯基)醚(64mg,0.12mmol)、乙酸钯(II)(17mg,0.078mmol)、Cs_2CO_3(1.777g,5.453mmol)和二噁烷(7.8mL),并在室温搅拌,同时用N_2气流净化30min,然后将它放在110℃的加热块中保持1.5h。接着,加入(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)(6.0mL,3.9mmol),并将它用N_2净化15min,然后在90℃加热1.5小时。将反应混合物用EtOAc稀释,穿过Celite过滤,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色油的标题化合物(1.715g,80.43%收率)。

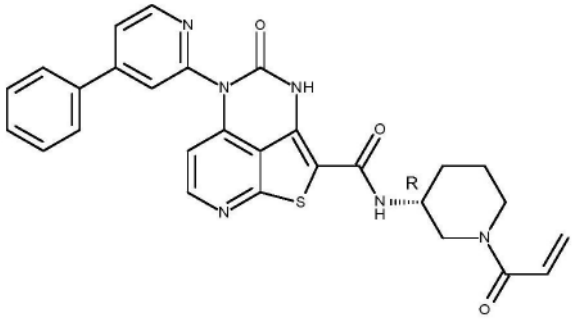
[3632] 步骤B:(R)-3-(5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.向40mL瓶中加入(R)-3-(3-氨基-4-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.5g,2.7mmol)、乙腈(5.5mL)、Cs_2CO_3(1.34g,4.11mmol)、CDI(888mg,5.48mmol),并在75℃搅拌1.5h。1.5h以后,加入更多的CDI(888mg,5.48mmol),并加热另外50min。将反应混合物用EtOAc和H_2O/盐水稀释,将有机层收集,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为棕色油的标题化合物(1.587g,89.1%收率)。

[3633] 步骤C:(R)-5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.向40mL圆底烧瓶中加入(R)-3-(5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(562mg,0.98mmol)、DCM(1.96mL)和TFA(0.38mL,5.0mmol),并在室温搅拌15min,然后加入DCE(1.96mL),并在40℃加热20min。加入另外5当量的TFA 0.38mL),并在50℃加热20min。将反应物用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,用DCM稀释,并收集有机层。将EtOAc加入水相中并收集有机相。将水相再次用5%的MeOH在EtOAc中的溶液萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩至干燥,得到作为黄色泡沫的标题化合物(6.60mg)。

[3634] 步骤D:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_2N_5O_5S$的计算质量,527.5;m/z发现,528.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.31(d,J=5.6Hz,1H),7.44(d,J=8.4Hz,2H),7.30(dd,J=8.5,2.0Hz,1H),6.86-6.73(m,1H),6.25-6.17(m,2H),5.78-5.68(m,1H),4.58-4.51(m,0.5H),4.32(d,J=13.5Hz,0.5H),4.22-4.15(m,0.5H),4.04-3.92(m,1.5H),3.17

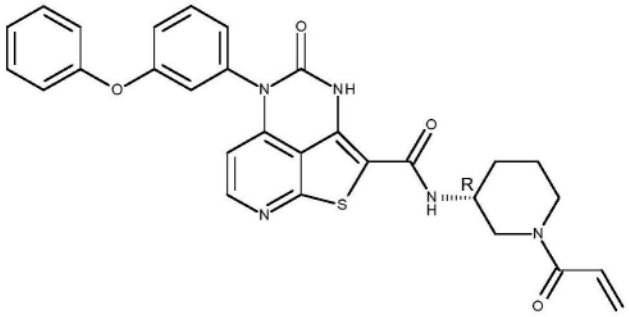
(t,J＝11.5Hz,1H),2.96-2.83(m,1H),2.07(d,J＝12.8Hz,1H),1.92-1.83(m,1H),1.78-1.67(m,1H),1.64-1.53(m,1H)。

[3635] 实施例526:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3636] 

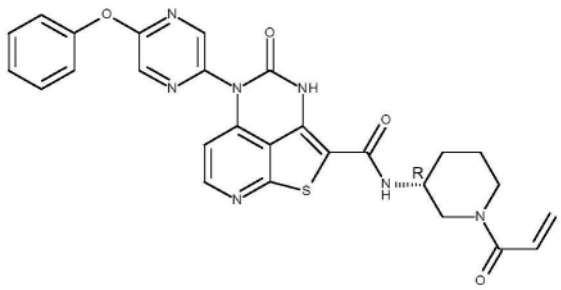
[3637] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用4-苯基吡啶-2-胺和在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_3S$的计算质量,524.6;m/z发现,525.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.75-8.66(m,1H),8.34-8.30(m,1H),7.96-7.91(m,1H),7.90-7.85(m,1H),7.83-7.78(m,2H),7.54-7.44(m,3H),6.84-6.69(m,1H),6.28-6.22(m,1H),6.21-6.12(m,1H),5.77-5.65(m,1H),4.35-3.86(m,3H),3.21-3.09(m,1H),3.00-2.81(m,1H),2.13-1.97(m,1H),1.93-1.80(m,1H),1.78-1.65(m,1H),1.62-1.49(m,1H)。

[3638] 实施例527:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3639] 

[3640] 类似于实施例506,在步骤A中使用3-苯氧基苯胺替代6-苯氧基吡啶-3-胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,539.6;m/z发现,540.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.18(br.s.,1H),8.35(d,J＝5.56Hz,1H),8.03-8.15(m,1H),7.61(t,J＝8.08Hz,1H),7.40-7.47(m,2H),7.24(d,J＝8.59Hz,1H),7.15-7.22(m,3H),7.09-7.15(m,2H),6.72-6.88(m,1H),6.06-6.16(m,2H),5.65-5.73(m,1H),4.43-4.52(m,0.5H),4.17-4.27(m,0.5H),3.94-4.11(m,1H),3.72-3.84(m,1H),3.04-3.15(m,0.5H),2.92-3.04(m,0.5H),2.71-2.84(m,0.5H),2.60-2.70(m,0.5H),1.88-1.98(m,1H),1.73-1.84(m,1H),1.57-1.73(m,1H),1.35-1.51(m,1H)。

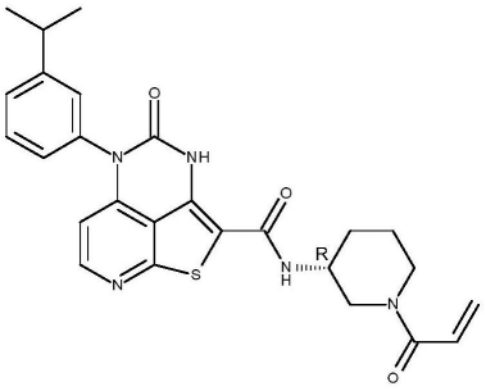
[3641] 实施例528:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡嗪-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3642] 

[3643] 步骤A:5-苯氧基吡嗪-2-胺.将苯酚(1.75g,18.6mmol)、5-溴吡嗪-2-胺(3.0g,17mmol)、Cs_2CO_3(7.85g,24.1mmol)、CuI(330mg,1.72mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(180mg,1.75mmol)在二噁烷中的混合物用N_2鼓泡,并在N_2下加热至115℃保持2h。冷却至室温以后,将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(2.0g,62%收率)。

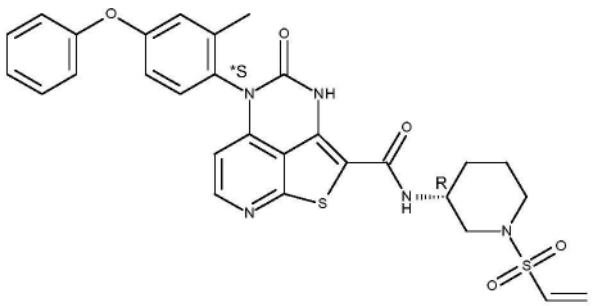
[3644] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡嗪-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用5-苯氧基吡嗪-2-胺替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{23}N_7O_4S$的计算质量,541.6;m/z发现,542.7$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.51-8.44(m,1H),8.38-8.26(m,2H),7.52-7.39(m,2H),7.33-7.20(m,3H),6.86-6.70(m,1H),6.39-6.31(m,1H),6.25-6.11(m,1H),5.80-5.65(m,1H),4.57-3.85(m,3H),3.22-3.10(m,1H),2.99-2.79(m,1H),2.14-2.00(m,1H),1.91-1.81(m,1H),1.8-1.66(m,1H),1.64-1.50(m,1H)。

[3645] 实施例529:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-异丙基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3646] 

[3647] 以与实施例1的方法1、步骤E-I类似的方式,在步骤C中使用3-异丙基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,489.6;m/z发现,490.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32-8.26(m,1H),7.57-7.48(m,1H),7.46-7.39(m,1H),7.33-7.28(m,1H),7.23-7.19(m,1H),6.83-6.74(m,1H),6.27-6.15(m,1H),6.11-6.05(m,1H),5.79-5.67(m,1H),4.43-4.18(m,1H),4.18-3.90(m,2H),3.24-3.10(m,1H),3.03-2.83(m,2H),2.12-1.99(m,1H),1.91-1.82(m,1H),1.77-1.66(m,1H),1.65-1.51(m,1H)1.31-1.26(m,6H)。

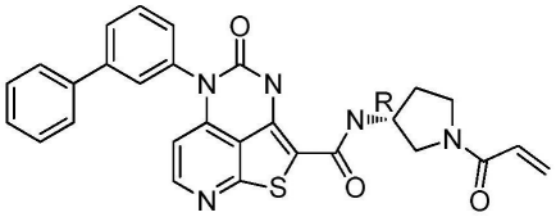
[3648] 实施例530:(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(乙烯基磺酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3649] 

[3650] 步骤A:(R)-3-(5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。

[3651] 步骤B:(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(乙烯基磺酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.将(R)-3-(5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(100mg,0.167mmol)在6M HCl(15mL,在MeOH中)中的溶液浓缩至干燥以得到黄色固体。将残余物在DCM(30mL)中稀释,并加入三乙胺(84mg,0.84mmol),随后加入乙烯磺酰氯(21mg,0.17mmol)。将反应物在室温搅拌1h,然后浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白黄色固体的标题化合物(54mg,54%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{27}N_5O_5S_2$的计算质量,589.7;m/z发现,590.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.6Hz,1H),7.49-7.34(m,2H),7.33-7.25(m,1H),7.24-7.14(m,1H),7.13-7.02(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.74-6.57(m,1H),6.18(d,J=16.6Hz,1H),6.13-6.02(m,2H),4.14-4.00(m,1H),3.83-3.68(m,1H),3.63-3.47(m,1H),2.79-2.58(m,2H),2.12(s,3H),2.03-1.85(m,2H),1.75-1.64(m,1H),1.63-1.50(m,1H)。

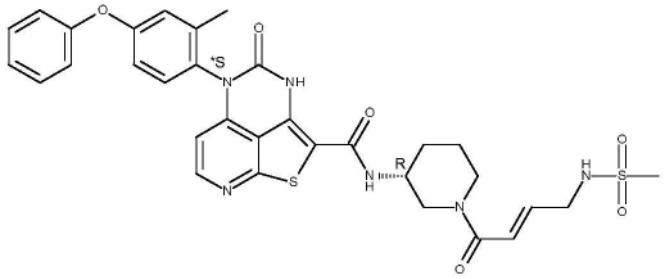
[3652] 实施例531:(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3653] 

[3654] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用[1,1'-联苯]-3-胺(中间体46)替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{23}N_5O_3S$的计算质量,509.6;m/z发现,510.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.26(d,J=5.6Hz,1H),7.82-7.76(m,1H),7.73-7.58(m,4H),7.49-7.30(m,4H),6.68-6.50(m,1H),6.32-6.21(m,1H),6.15(d,J=5.6Hz,1H),5.78-5.65(m,1H),4.67-4.55(m,1H),4.00-3.45(m,4H),2.37-2.18(m,1H),2.17-1.97(m,1H)。

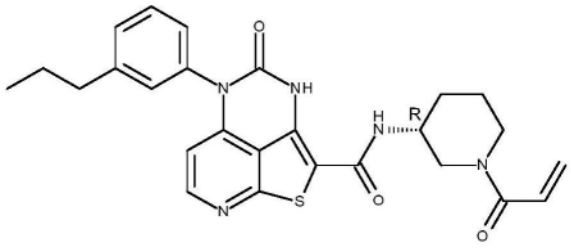
[3655] 实施例532:(R,E)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基磺酰胺基)

丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3656] 

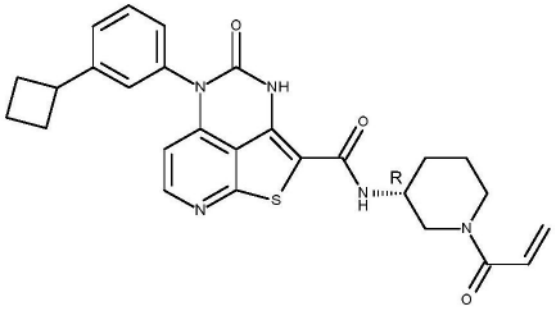
[3657] 向(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例520)(157mg,0.269mmol)和三乙胺(55mg,0.54mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入甲磺酰氯(31mg,0.27mmol),并在室温搅拌15分钟。将混合物在DCM和水之间分配,并将有机层收集,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到标题化合物(137mg,76.0%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{32}N_6O_6S_2$的计算质量,660.8;m/z发现,661.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.17(s,1H),8.35-8.28(m,1H),8.13-7.99(m,1H),7.45-7.39(m,2H),7.38-7.33(m,1H),7.32-7.27(m,1H),7.20-7.15(m,1H),7.13-7.08(m,2H),7.08-7.04(m,1H),6.99-6.92(m,1H),6.64-6.55(m,2H),6.00-5.91(m,1H),4.51-4.12(m,1H),4.04-3.92(m,1H),3.79-3.71(m,3H),3.11-2.90(m,1H),2.88(s,3H),2.76-2.58(m,1H),2.04(s,3H),1.95-1.88(m,1H),1.80-1.70(m,1H),1.69-1.56(m,1H),1.46-1.33(m,1H)。

[3658] 实施例533:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-丙基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3659] 

[3660] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用3-丙基苯胺和在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,489.6;m/z发现,491.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.29-8.26(d,J=5.6Hz,1H),7.53-7.47(m,1H),7.39-7.35(m,1H),7.27-7.20(m,2H),6.84-6.74(m,1H),6.23-6.15(m,1H),6.09-6.06(m,1H),5.76-5.68(m,1H),4.56-4.26(m,1H),4.20-3.92(m,2H),3.21-3.12(m,1H),2.95-2.83(m,1H),2.68(t,J=7.6Hz,2H),2.10-2.02(m,1H),1.90-1.82(m,1H),1.77-1.63(m,3H),1.62-1.53(m,1H),0.96(t,J=7.3Hz,3H)。

[3661] 实施例534:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-环丁基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

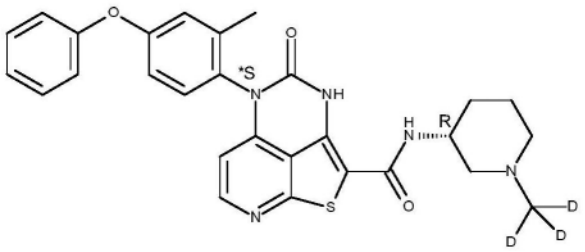
[3662] 

[3663] 步骤A:(R)-3-(5-(3-环丁基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.向含有搅拌棒、2-氯-4-碘-吡啶-3-甲腈(1.152g,4.356mmol)和3-环丁基苯胺(636mg,4.32mmol)的微波瓶中加入DPEphos(126mg,0.234mmol)、$Pd(OAc)_2$(40.6mg,0.181mmol)和Cs_2CO_3(2.22g,6.81mmol)。将二噁烷(10mL)经由注射器加入反应混合物,并在真空下脱气1分钟,然后通入氮气。将反应混合物在130℃加热60分钟。将反应物冷却至室温并用(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)(1.5g,0.411mmol)在二噁烷(6mL)中的溶液处理,并抽真空,然后用氮气冲洗。然后将反应物在130℃搅拌1h,随后用固体CDI(2.19g,13.5mmol)一次性处理,重新密封,并在90℃搅拌30min。将反应物用EtOAc(100mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)稀释,并收集有机相。将水层用EtOAc(100mL)萃取,并将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为灰白色固体的标题化合物(1.49g,62.3%收率)。

[3664] 步骤B:(R)-5-(3-环丁基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺.将(R)-3-(5-(3-环丁基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.163g,2.124mmol)在二噁烷(11mL)中的溶液用4M HCl-二噁烷(11mL)处理。将反应混合物在室温搅拌2.5h。加入Et_2O(20mL),并将形成的黄色沉淀物通过过滤分离并在真空下干燥过夜,得到标题化合物(858.5mg,77.68%收率)。

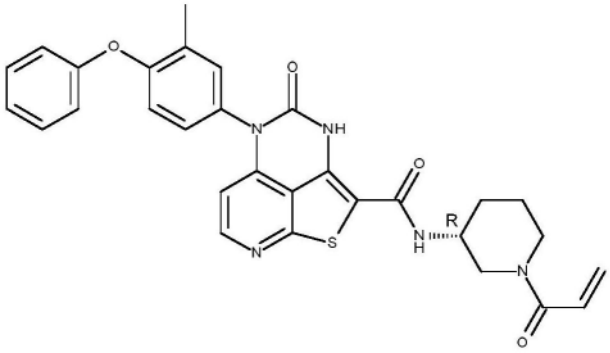
[3665] 步骤C:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-环丁基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺.以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,501.6;m/z发现,502.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,CD_3OD):δ8.35-8.23(d,J=5.5Hz,1H),7.59-7.50(m,1H),7.46-7.38(d,J=7.8Hz,1H),7.33-7.27(s,1H),7.25-7.19(d,J=7.8Hz,1H),6.85-6.74(m,1H),6.26-6.17(m,1H),6.15-6.07(d,J=5.6Hz,1H),5.80-5.68(m,1H),4.60-4.27(m,1H),4.23-3.92(m,2H),3.71-3.62(m,1H),3.24-3.12(m,1H),3.00-2.83(m,1H),2.45-2.32(m,2H),2.27-2.16(m,2H),2.14-2.02(m,2H),1.96-1.83(m,2H),1.81-1.70(m,1H),1.67-1.52(m,1H)。

[3666] 实施例535:(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-三氘代甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺。

[3667] 

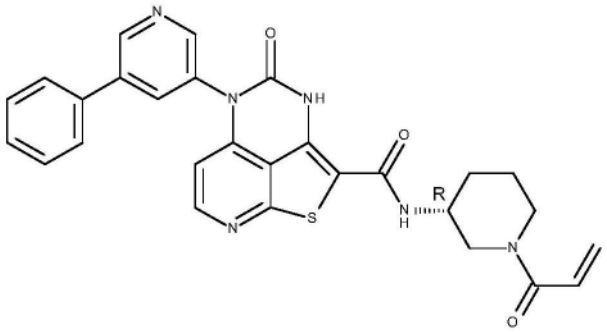
[3668] 将(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98)(100mg,0.187mmol)和二氘代甲醛(1.1mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(2.5mL)中的溶液在室温搅拌3h。加入氰基硼氘化钠(49mg,0.74mmol),并将混合物在室温搅拌2h。浓缩至干燥并将残余物通过制备型TLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(65mg,97%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{24}D_3N_5O_3S$的计算质量,516.6;m/z发现,517.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32(d,J=5.6Hz,1H),7.45-7.33(m,2H),7.33-7.25(m,1H),7.23-7.12(m,1H),7.10-7.02(m,3H),6.99-6.91(m,1H),6.06(d,J=5.5Hz,1H),4.28-4.16(m,1H),3.37-3.32(m,1H),3.18-3.05(m,1H),2.76-2.58(m,2H),2.10(s,3H),2.03-1.93(m,2H),1.84-1.72(m,1H),1.70-1.58(m,1H)。

[3669] 实施例536:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3670] 

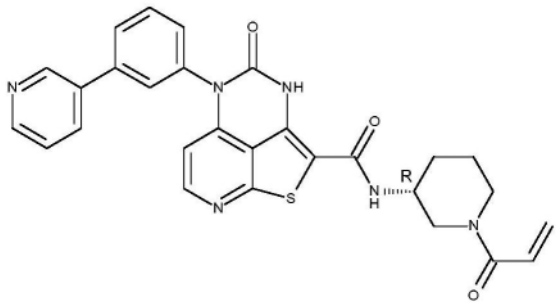
[3671] 使用在实施例534、步骤A-C中发现的规程,并在步骤A中使用2-甲基-4-苯氧基-苯胺替代3-环丁基苯胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,553.6;m/z发现,554.1$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,MeOD)δ8.33(d,J=5.6Hz,1H),7.43-7.33(m,3H),7.22(d,J=8.5Hz,1H),7.17-7.09(m,1H),7.06-7.00(m,3H),6.87-6.75(m,1H),6.27-6.15(m,2H),5.80-5.70(m,1H),4.59-4.27(m,1H),4.22-3.92(m,2H),3.24-3.12(m,1H),3.01-2.85(m,1H),2.32(s,3H),2.15-2.03(m,1H),1.95-1.51(m,3H)。

[3672] 实施例537:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯基吡啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3673] 

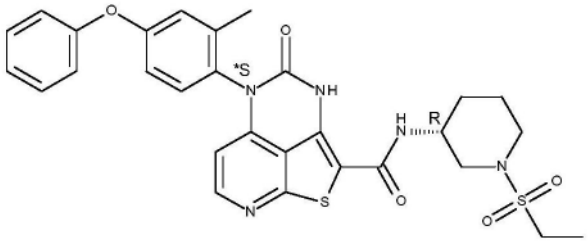
[3674] 使用在实施例526中发现的规程的步骤A,使用5-苯基吡啶-3-胺替代4-苯基吡啶-2-胺,并使用实施例1的方法1、步骤E-I,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_3S$的计算质量,524.6;m/z发现,525.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ9.05-8.92(m,1H),8.70-8.54(m,1H),8.40-8.28(m,1H),8.28-8.22(m,1H),7.77-7.66(m,2H),7.55-7.41(m,3H),6.83-6.69(m,1H),6.29-6.22(m,1H),6.21-6.15(m,1H),5.79-5.65(m,1H),4.31-3.88(m,3H),3.22-3.06(m,1H),2.96-2.82(m,1H),2.10-1.98(m,1H),1.93-1.81(m,1H),176-1.65(m,1H),1.61-1.51(m,1H)。

[3675] 实施例538:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3676] 

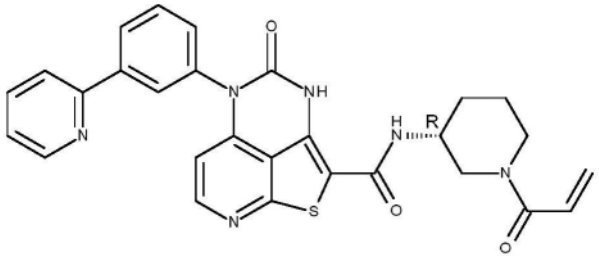
[3677] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用3-(3-吡啶基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_3S$的计算质量,524.6;m/z发现,525.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.87(s,1H),8.61-8.47(m,1H),8.37-8.25(m,1H),8.22-8.08(m,1H),7.95-7.68(m,3H),7.60-7.46(m,2H),6.89-6.69(m,1H),6.27-6.12(m,2H),5.82-5.64(m,1H),4.56-4.49(m,1H),4.36-4.13(m,1H),4.02-3.90(m,1H),3.24-3.10(m,1H),2.98-2.83(m,1H),2.13-1.96(m,1H),1.92-1.83(m,1H),1.79-1.67(m,1H),1.64-1.51(m,1H)。

[3678] 实施例539:(R)-N-(1-(乙基磺酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3679] 

[3680] 使用在实施例530中发现的规程的步骤A-B，在步骤B中使用乙磺酰氯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{29}N_5O_5S_2$的计算质量，591.7；m/z发现，592.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD和DMSO-d_6)：δ8.29-8.23(m,1H)，7.39-7.33(m,2H)，7.29-7.24(m,1H)，7.14-7.09(m,1H)，7.06-7.02(m,2H)，7.02-6.99(m,1H)，6.92-6.89(m,1H)，5.95-5.91(m,1H)，3.92-3.84(m,1H)，3.72-3.67(m,1H)，3.54-3.47(m,1H)，2.97(q,J＝7.4Hz,2H)，2.78-2.71(m,1H)，2.71-2.65(m,1H)，2.02(s,3H)，1.92-1.85(m,1H)，1.81-1.73(m,1H)，1.57-1.48(m,2H)，1.18(t,J＝7.3Hz,3H)。

[3681] 实施例540：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(吡啶-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3682] 

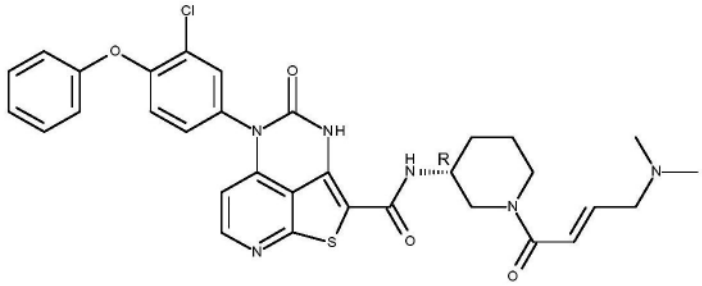
[3683] 步骤A：(R)-3-(5-(3-溴苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.将5-(3-溴苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体57)(1.5g,3.8mmol)、(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.77g,3.8mmol)、三乙胺(0.78g,7.7mmol)和HATU(1.46g,3.84mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌3h。加入水，并将沉淀物过滤以得到作为淡黄色固体的标题化合物(1.6g,73％收率)。

[3684] 步骤B：(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(吡啶-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.将(R)-3-(5-(3-溴苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(400mg,0.70mmol)、三甲基(2-吡啶基)硅烷(186mg,0.770mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(40mg,0.035mmol)在DMF(5mL)中的溶液在110℃搅拌2h。将反应混合物浓缩至干燥，并将残余物通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的中间体。将固体溶解在MeOH(4mL)和饱和HCl水溶液(4mL)中，并将得到的混合物加热至50℃保持30min。将反应混合物浓缩至干燥，并通过快速柱色谱法纯化，得到标题化合物(240mg,73％收率)。

[3685] 步骤C：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(吡啶-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式，使用(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(吡啶-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{24}N_6O_3S$的计算质量，524.6；m/z发现，525.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.61-8.54(m,1H)，8.20(d,J＝5.6Hz,1H)，8.16-8.07(m,2H)，7.91-7.77(m,2H)，7.71-7.63(m,1H)，7.56-7.48(m,1H)，

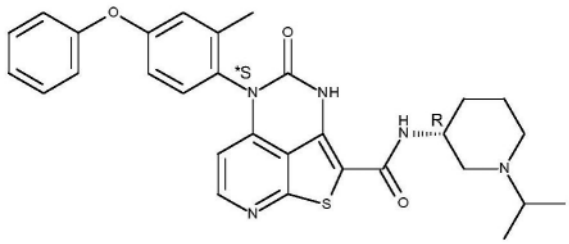
7.35-7.25(m,1H),6.82-6.68(m,1H),6.23-6.09(m,2H),5.76-5.60(m,1H),4.58-4.16(m,2H),3.97-3.89(m,1H),3.17-3.04(m,1H),2.93-2.74(m,1H),2.08-2.01(m,1H),1.85-1.76(m,1H),1.74-1.62(m,1H),1.56-1.44(m,1H)。

[3686] 实施例541:(R,E)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3687] 

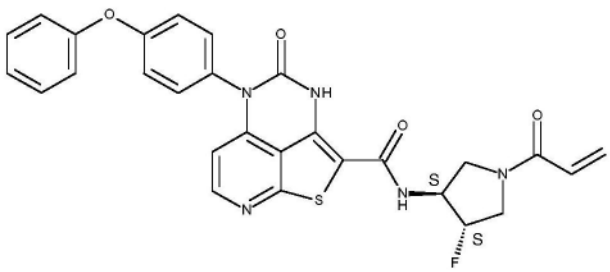
[3688] 使用与实施例75类似的方法,使用(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸和(R)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例581),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{32}H_{31}ClN_6O_4S$的计算质量,631.1;m/z发现,631.6$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.41(s,1H),8.37-8.27(m,1H),7.77-7.60(m,1H),7.48-7.31(m,3H),7.25-7.10(m,2H),7.09-6.89(m,2H),6.92-6.78(m,1H),6.77-6.60(m,1H),6.32-6.18(m,1H),4.54-3.86(m,3H),3.78-3.60(m,2H),3.25-3.06(m,1H),2.98-2.80(m,1H),2.77-2.60(m,6H),2.15-1.97(m,1H),1.95-1.83(m,1H),1.81-1.46(m,2H)。

[3689] 实施例542:(R)-N-(1-异丙基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3690] 

[3691] 向(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98)(90mg,0.18)、MeOH(2mL)和丙酮(3mL)的溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(76mg,0.36mmol)。将反应混合物维持在室温过夜,然后浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(75mg,71%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{31}N_5O_3S$的计算质量,541.7;m/z发现,542.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.48(s,1H),8.33(d,J=5.6Hz,1H),7.46-7.36(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.12-7.04(m,3H),7.01-6.93(m,1H),6.07(d,J=5.6Hz,1H),4.40-4.26(m,1H),3.54-3.40(m,2H),3.36-3.31(m,1H),3.01-2.79(m,2H),2.11(s,3H),2.09-2.01(m,2H),1.95-1.80(m,1H),1.76-1.64(m,1H),1.39-1.31(m,6H)。

[3692] 实施例543:N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

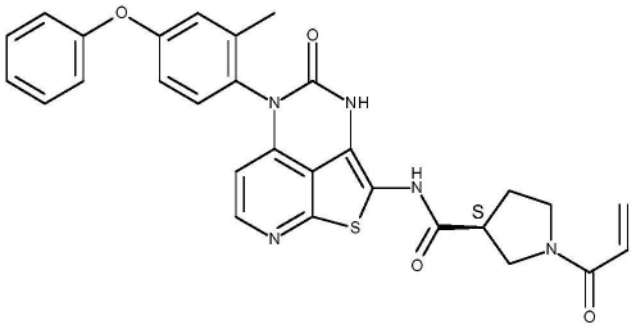
[3693] 

[3694] 步骤A:(3S,4S)-3-氟-4-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯.在0℃向(3S,4S)-3-氨基-4-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(11.85mL,1.185mmol)、二异丙基乙胺(0.622mL,3.56mmol)和THF(5mL)的溶液中逐滴加入4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-碳酰氯(中间体40)(0.500g,1.19mmol),并搅拌30min。将反应物用饱和$NaHCO_3$淬灭,用DCM萃取,浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为灰白色固体的标题化合物(480mg,69%收率)。

[3695] 步骤B:N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.在室温向(3S,4S)-3-氟-4-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(400mg,0.68mmol)在DCM(20mL)中的溶液中逐滴加入TFA(11mL),并在室温搅拌另外30min。将反应物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为灰白色固体的标题化合物(300mg,90%收率)。

[3696] 步骤C:N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式,使用N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{22}FN_5O_4S$的计算质量,543.6;m/z发现,544.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.63(s,1H),8.28(dd,J=5.5,2.1Hz,1H),8.03-7.96(m,1H),7.44-7.28(m,4H),7.22-7.06(m,5H),6.36(dd,J=7.2,5.0Hz,1H),6.10(d,J=5.5Hz,1H),5.72(td,J=8.3,4.5Hz,1H),5.34-5.22(m,1H),4.84(dt,J=11.5,6.0Hz,1H),4.67(dt,J=10.8,5.2Hz,1H),4.05-3.69(m,4H)。

[3697] 实施例544:(S)-1-丙烯酰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)吡咯烷-3-羧酰胺。

[3698] 

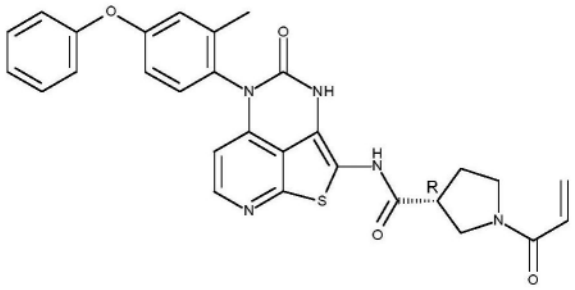
[3699] 步骤A:(S)-3-((5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯.将(3S)-1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-羧酸(33.3mg,0.155mmol)、HATU(73.6mg,0.194mmol)和三乙胺(39mg,0.39mmol)在无水DMF

(3mL)中的溶液在室温搅拌10min,然后加入2-氨基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-4(5H)-酮(中间体56)(50mg,0.13mmol)并将混合物搅拌2h。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(42mg,56%收率)。

[3700] 步骤B:(S)-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-基)吡咯烷-3-羧酰胺.将(S)-3-((5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(42mg,0.072mmol)在6M的HCl在MeOH中的溶液(12mL)中的溶液浓缩至干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(35mg,100%收率),将其不经进一步纯化地用于下一步。

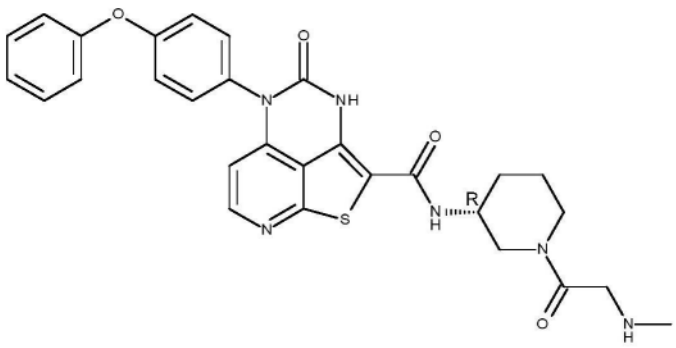
[3701] 步骤C:(S)-1-丙烯酰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-基)吡咯烷-3-羧酰胺.以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,539.6;m/z发现,540.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.17-8.07(m,1H),7.44-7.32(m,2H),7.28-7.21(m,1H),7.18-7.11(m,1H),7.11-7.00(m,3H),6.97-6.89(m,1H),6.68-6.54(m,1H),6.32-6.23(m,1H),5.98-5.88(m,1H),5.78-5.68(m,1H),3.99-3.79(m,2H),3.78-3.61(m,2H),3.58-3.49(m,0.5H),3.25-3.17(m,0.5H),2.38-2.16(m,2H),2.12(s,3H)。

[3702] 实施例545:(R)-1-丙烯酰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-基)吡咯烷-3-羧酰胺。

[3703] 

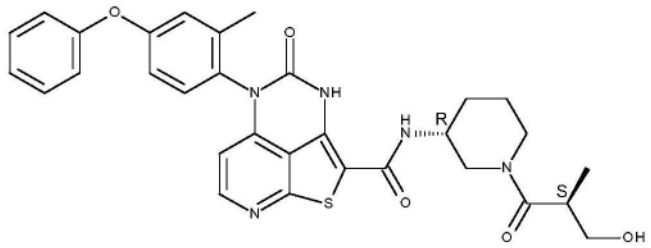
[3704] 使用在实施例544中发现的规程的步骤A-C,并在步骤A中使用(3R)-1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-羧酸替代(3S)-1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-羧酸,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,539.6;m/z发现,540.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.21-8.06(m,1H),7.44-7.32(m,2H),7.25(d,J=8.3Hz,1H),7.20-7.15(m,1H),7.12-7.01(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.68-6.54(m,1H),6.34-6.20(m,1H),5.97-5.87(m,1H),5.80-5.68(m,1H),3.99-3.80(m,2H),3.79-3.65(m,2H),3.59-3.48(m,0.5H),3.27-3.18(m,0.5H),2.37-2.16(m,2H),2.13(s,3H)。

[3705] 实施例546:(R)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺。

[3706] 

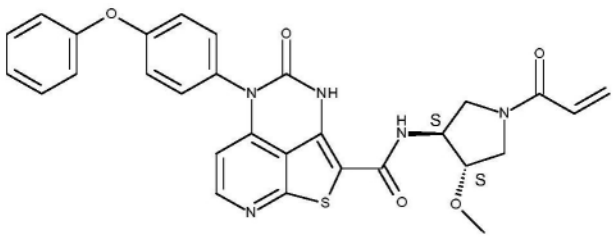
[3707] 向微波瓶中加入(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例860)(150mg,0.309mmol)、肌氨酸(41.3mg,0.463mmol)、THF(4mL)和HATU(352mg,0.927mmol),并将反应混合物在微波中在100℃加热5min。将反应物用DCM稀释,用水洗涤,并通过快速柱色谱法纯化,得到标题化合物(125mg,72.7%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,556.6;m/z发现,557.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.15(dd,J=29.9,5.6Hz,1H),7.48(s,1H),7.34-7.26(m,4H),7.24-6.96(m,7H),5.95(dd,J=22.3,5.5Hz,1H),5.31(s,3H),3.75-3.68(m,1H),3.58-3.45(m,2H),3.44-3.19(m,4H),1.89(p,J=6.3,5.6Hz,2H),1.81-1.59(m,2H)。

[3708] 实施例547:N-((R)-1-((S)-3-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3709] 

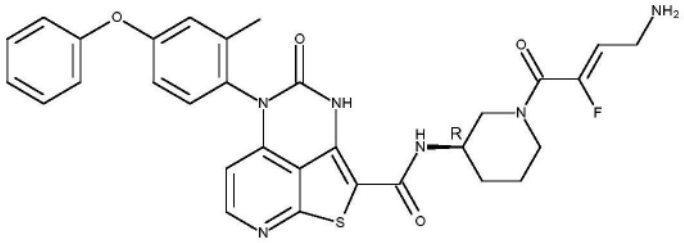
[3710] 将(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869)(100mg,0.187mmol)、(2S)-3-羟基-2-甲基-丙酸(35.0mg,0.279mmol)、HATU(106mg,0.279mmol)和三乙胺(0.052mL,0.37mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌过夜,然后使用快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(40mg,100%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{31}N_5O_5S$的计算质量,585.7;m/z发现,586.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32(d,J=5.5Hz,1H),7.44-7.36(m,2H),7.33-7.24(m,1H),7.20-7.12(m,1H),7.12-7.02(m,3H),7.02-6.93(m,1H),6.07(d,J=5.5Hz,1H),4.39-4.26(m,1H),4.24-3.89(m,2H),3.79-3.66(m,1H),3.58-3.47(m,1H),3.17-2.96(m,2H),2.95-2.68(m,1H),2.11(s,3H),2.07-1.99(m,1H),1.94-1.78(m,1H),1.75-1.52(m,2H),1.11-0.99(m,3H)。

[3711] 实施例548:N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3712] 

[3713] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤A中使用4-氟硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤G中使用(3S,4S)-3-氨基-4-甲氧基-环戊烷甲酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{25}N_5O_5S$的计算质量，555.6；m/z发现，556.15$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)：δ9.67(s,1H),9.60(s,1H),8.30(dd,J＝5.5,1.6Hz,1H),7.97-7.92(m,1H),7.44-7.34(m,2H),7.32(ddt,J＝10.1,7.9,3.3Hz,2H),7.21-7.07(m,5H),6.41-6.30(m,2H),6.10(dd,J＝5.4,1.1Hz,1H),5.69(td,J＝7.8,4.8Hz,1H),4.07(d,J＝4.3Hz,1H),4.00-3.92(m,1H),3.84-3.70(m,2H),3.67-3.53(m,1H),3.49(d,J＝32.6Hz,3H)。

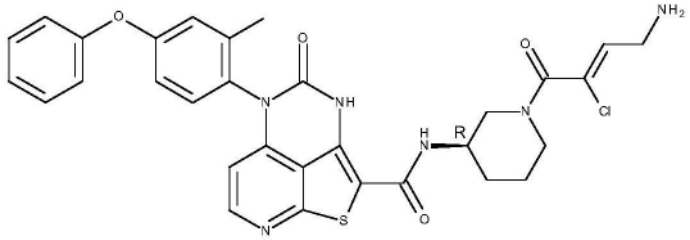
[3714] 实施例549：(R,Z)-N-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3715] 

[3716] 步骤A：(R,Z)-(3-氟-4-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯.将(E)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氟-丁-2-烯酸(中间体52)(105mg,0.480mmol)、HATU(182mg,0.480mmol)和三乙胺(202mg,2.00mmol)在无水DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌10min，然后加入(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869)(200mg,0.40mmol)并将混合物搅拌2小时。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化，得到作为浅黄色固体的标题化合物(124mg,24.0％收率)。

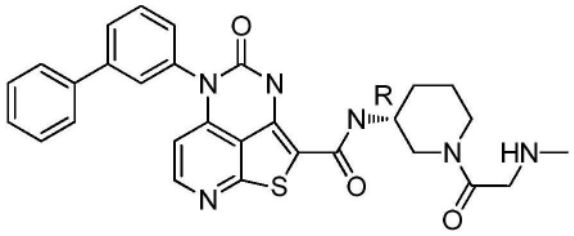
[3717] 步骤B：(R,Z)-N-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.将(R,Z)-(3-氟-4-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(124mg,0.0973mmol)在6M的HCl在MeOH中的溶液(10mL)中的溶液在50℃浓缩至干燥，并通过快速柱色谱法纯化，得到作为浅黄色固体的标题化合物(25mg,98％收率)。MS(ESI)：$C_{31}H_{29}FN_6O_4S$的计算质量，600.7；m/z发现，601.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.32-8.19(m,1H),7.42-7.33(m,2H),7.30-7.21(m,1H),7.18-7.12(m,1H),7.11-7.01(m,3H),6.99-6.90(m,1H),6.07-5.93(m,1H),5.80-5.64(m,1H),4.35-3.88(m,3H),3.65-3.40(m,2H),3.27-2.94(m,2H),2.11(s,3H),2.07-1.86(m,2H),1.85-1.69(m,1H),1.67-1.52(m,1H)。

[3718] 实施例550:(R,Z)-N-(1-(4-氨基-2-氯丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3719] 

[3720] 使用与实施例75类似的方法,使用(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869),并使用(Z)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氯-丁-2-烯酸(中间体53),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{31}H_{29}ClN_6O_4S$的计算质量,617.1;m/z发现,617.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.40-8.29(m,2H),7.44-7.36(m,2H),7.32-7.26(m,1H),7.22-7.14(m,1H),7.12-7.03(m,3H),7.01-6.95(m,1H),6.36-6.15(m,1H),6.12-6.05(m,1H),4.31-3.70(m,5H),3.09-2.78(m,2H),2.19-2.04(m,4H),1.97-1.86(m,1H),1.85-1.73(m,1H),1.72-1.57(m,1H)。

[3721] 实施例551:(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3722] 

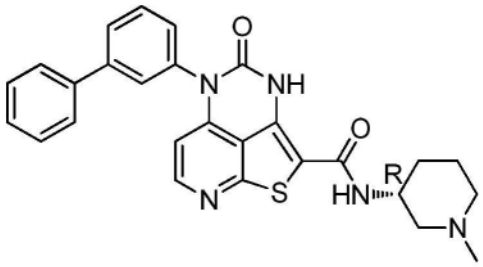
[3723] 步骤A:(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤C-H中描述的类似条件,并在步骤C中使用[1,1'-联苯]-3-胺(中间体46)替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{23}N_5O_2S$的计算质量,469.56;m/z发现,470.3$[M+H]^+$。

[3724] 步骤B:(R)-(2-(3-(5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯。向2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]乙酸(中间体21)(0.189g,1.00mmol)、HATU(0.38g,1.0mmol)和三乙胺(0.202g,2.00mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(0.47g,1.0mmol),并在室温搅拌30分钟。将反应物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到标题化合物(0.577g,90.0%收率)。

[3725] 步骤C:(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-(2-(3-(5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.256g,0.400mmol)在MeOH(15mL)中的溶液中加入饱和HCl水溶液(1.5mL)。将混合物浓缩至干燥,并将残余物在DCM和10%NH_3水溶液之间分配。将有机

层收集并通过制备型TLC纯化，得到标题化合物(86mg,39％收率)。MS(ESI)：$C_{29}H_{28}N_6O_3S$的计算质量，540.6；m/z发现，541.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ8.95-8.60(br,1H)，8.36-8.27(m,1H)，8.27-8.10(m,1H)，7.88-7.79(m,1H)，7.79-7.73(m,1H)，7.70-7.62(m,3H)，7.48-7.34(m,4H)，6.11-6.02(m,1H)，4.46-3.94(m,3H)，3.92-3.73(m,1H)，3.72-3.50(m,1H)，3.20-2.92(m,2H)，2.87-2.63(m,1H)，2.53(s,3H)，1.97-1.87(m,1H)，1.80-1.60(m,2H)，1.55-1.35(m,1H)。

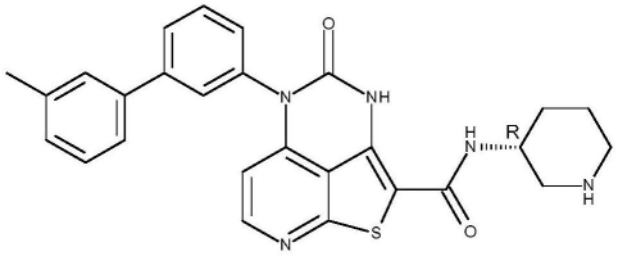
[3726] 实施例552：(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3727] 

[3728] 步骤A：(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.使用在实施例1的方法1、步骤C-H中描述的类似条件，并在步骤C中使用[1,1'-联苯]-3-胺(中间体46)替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{23}N_5O_2S$的计算质量，469.56；m/z发现，470.3[M+H]$^+$。

[3729] 步骤B：(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(188mg,0.400mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入甲醛(2mL,37重量％在H_2O中)和$NaBH(OAc)_3$(339mg,1.60mmol)，并在室温搅拌4小时。向混合物中加入DCM(50mL)、MeOH(5mL)和水(30mL)。将有机层收集，浓缩至干燥，并通过TLC(MeOH/DCM＝1/20)纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(69mg,35％收率)。MS(ESI)：$C_{27}H_{25}N_5O_2S$的计算质量，483.6；m/z发现，484.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ8.29-8.23(m,1H)，8.08-7.98(m,1H)，7.84-7.79(m,1H)，7.77-7.73(m,1H)，7.70-7.63(m,3H)，7.49-7.43(m,2H)，7.43-7.34(m,2H)，6.07-5.99(m,1H)，3.97-3.89(m,1H)，3.43(br,1H)，2.86-2.80(m,1H)，2.70-2.63(m,1H)，2.20(s,3H)，1.99-1.85(m,2H)，1.80-1.73(m,1H)，1.72-1.64(m,1H)，1.56-1.45(m,1H)，1.39-1.28(m,1H)。

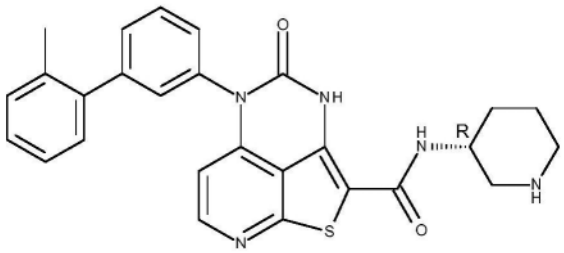
[3730] 实施例553：(R)-5-(3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3731] 

[3732] 将(R)-3-(5-(3-溴苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰

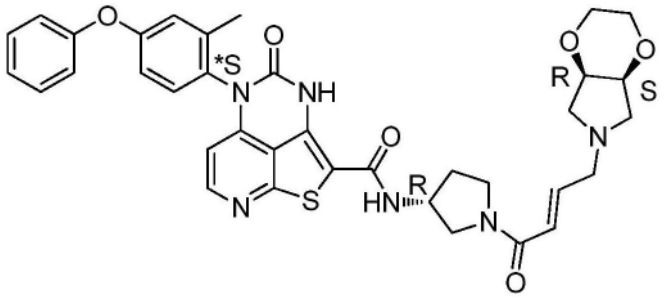
胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(实施例540、步骤A)(400mg,0.70mmol)、间甲苯基硼酸(105mg,0.770mmol)、Pd(dppf)Cl_2(29mg,0.035mmol)和Na_2CO_3(148mg,1.40mmol)在二噁烷(10mL)和H_2O(1mL)中的溶液在110℃搅拌2h。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化。将固体溶解在MeOH(4mL)和饱和HCl水溶液(4mL)中,并将混合物加热至50℃并搅拌30min。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到标题化合物(280mg,80%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_2S$的计算质量,483.6;m/z发现,484.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.21(d,J=5.6Hz,1H),7.79-7.74(m,1H),7.68-7.61(m,2H),7.48-7.45(m,1H),7.44-7.41(m,1H),7.37-7.28(m,2H),7.19-7.14(m,1H),6.10(d,J=5.6Hz,1H),4.19-4.10(m,1H),3.28-3.25(m,1H),3.13-3.03(m,1H),2.85-2.73(m,2H),2.38(s,3H),2.06-1.97(m,1H),1.97-1.87(m,1H),1.75-1.66(m,2H)。

[3733] 实施例554:(R)-5-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3734] 

[3735] 使用在实施例553、步骤B中发现的规程,并使用邻甲苯基硼酸替代间甲苯基硼酸,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_2S$的计算质量,483.6;m/z发现,484.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.21(d,J=5.6Hz,1H),7.68-7.61(m,1H),7.52-7.43(m,1H),7.43-7.30(m,2H),7.29-7.19(m,4H),6.10(d,J=5.6Hz,1H),4.16-4.04(m,1H),3.27-3.21(m,1H),3.08-3.00(m,1H),2.83-2.69(m,2H),2.29(s,3H),2.06-1.98(m,1H),1.95-1.85(m,1H),1.75-1.63(m,2H)。

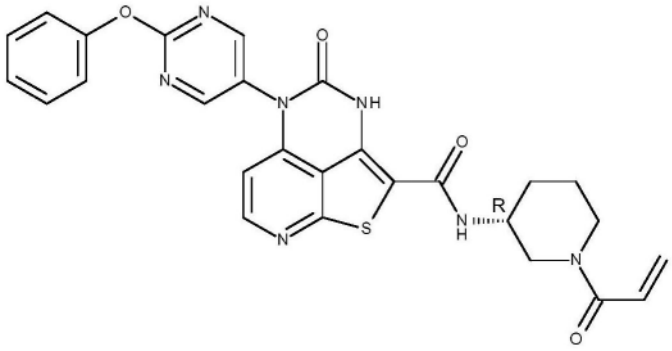
[3736] 实施例555:5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3737] 

[3738] 使用与实施例75类似的方法,使用(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体36)和(E)-4-((4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)丁-2-烯酸(中间体72),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{36}H_{36}N_6O_6S$的计算质量,680.8;m/z发现,681.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.35-8.27(m,1H),7.45-7.26(m,3H),7.20-6.93(m,5H),6.87-6.73(m,1H),6.62-6.45(m,1H),6.11-6.01(m,1H),4.68-4.55(m,1H),4.20-4.07(m,2H),4.00-

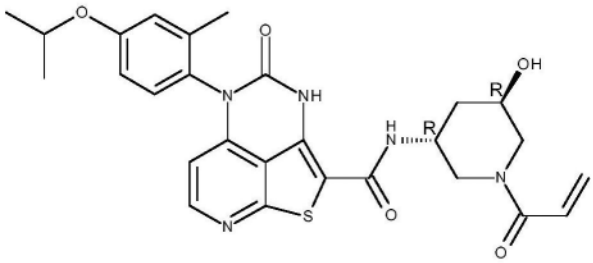
3.71(m,4H),3.62-3.41(m,6H),3.14-3.01(m,2H),3.01-2.88(m,2H),2.39-2.01(m,5H)。

[3739] 实施例556:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(2-苯氧基嘧啶-5-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3740] 

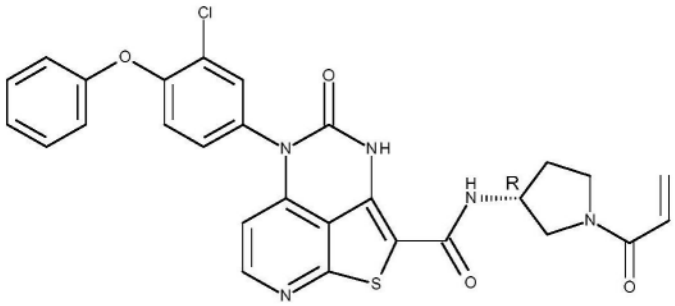
[3741] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式,并在步骤A中使用2-氯-5-硝基-嘧啶替代5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{23}N_7O_4S$的计算质量,541.6;m/z发现,542.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.71(s,2H),8.36-8.31(m,1H),7.49-7.39(m,2H),7.31-7.20(m,3H),6.83-6.68(m,1H),6.38-6.32(m,1H),6.22-6.12(m,1H),5.77-5.64(m,1H),4.35-3.86(m,3H),3.18-3.12(m,1H),2.96-2.80(m,1H),2.11-1.99(m,1H),1.90-1.80(m,1H),1.79-1.64(m,1H),1.62-1.48(m,1H)。

[3742] 实施例557:N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3743] 

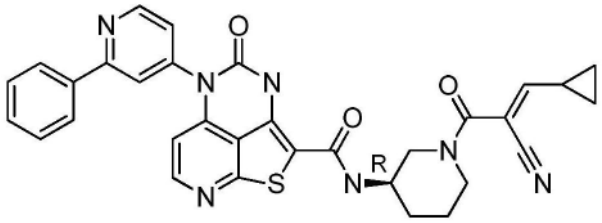
[3744] 如在实施例33、步骤A-D中,并在步骤D中使用(3R,5S)-3-氨基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_5O_5S$的计算质量,535.6;m/z发现,536.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.37(d,J=5.9Hz,1H),7.27-7.14(m,1H),7.03-6.95(m,1H),6.94-6.87(m,1H),6.84-6.69(m,1H),6.28-6.01(m,2H),5.78-5.62(m,1H),4.71-4.62(m,1H),4.60-3.81(m,4H),3.25-3.15(m,1H),3.02-2.94(m,1H),2.19-1.83(m,5H),1.39-1.29(m,6H)。

[3745] 实施例558:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3746] 

[3747] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤A中使用2-氯-1-氟-4-硝基-苯替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{22}ClN_5O_4S$的计算质量，560.0；m/z发现，560.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.35-8.30(m,1H)，7.69-7.65(m,1H)，7.44-7.32(m,3H)，7.20-7.11(m,2H)，7.09-7.02(m,2H)，6.67-6.52(m,1H)，6.31-6.24(m,1H)，6.24-6.20(m,1H)，5.78-5.69(m,1H)，4.66-4.55(m,1H)，4.02-3.47(m,4H)，2.38-2.20(m,1H)，2.19-2.01(m,1H)。

[3748] 实施例559：(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

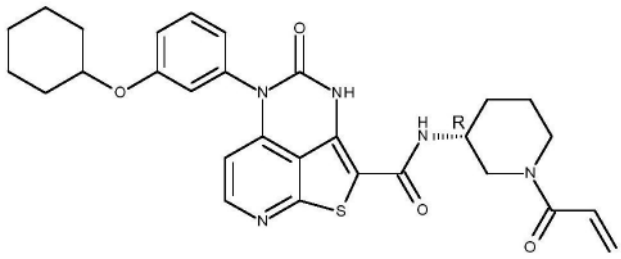
[3749] 

[3750] 步骤A：2-苯基吡啶-4-胺。向2-氯吡啶-4-胺(64.0g,498mmol)在甲苯(800mL)中的搅拌溶液中加入苯基硼酸(72.9g,597mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(28.8g,24.9mmol)、Na_2CO_3(105.5g,995.6mmol)和水(500mL)，并在100℃加热16小时。将反应物冷却至室温，用乙酸乙酯萃取3次，并将合并的有机相浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化，得到作为白色固体的标题化合物(60g,71％收率)。

[3751] 步骤B：(R)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤C-F类似的方式，并在步骤C中使用2-苯基吡啶-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。

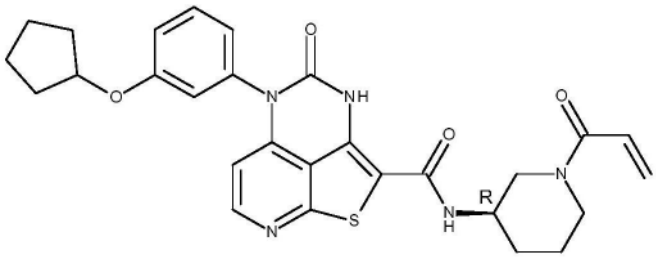
[3752] 步骤C：(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺以与实施例75类似的方式，使用(R)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺，并使用(E)-2-氰基-3-环丙基丙烯酸(中间体17)替代3-羟基丙酸，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{32}H_{27}N_7O_3S$的计算质量，589.7；m/z发现，590.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.88-8.84(m,1H)，8.36-8.31(m,1H)，8.06-8.00(m,3H)，7.53-7.41(m,4H)，6.58-6.50(m,1H)，6.35-6.29(m,1H)，4.23-3.89(m,3H)，3.22-2.91(m,2H)，2.12-1.96(m,2H)，1.93-1.82(m,1H)，1.77-1.56(m,2H)，1.25-1.15(m,2H)，1.03-0.92(m,1H)，0.92-0.80(m,1H)。

[3753] 实施例560:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-(环己氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3754] 

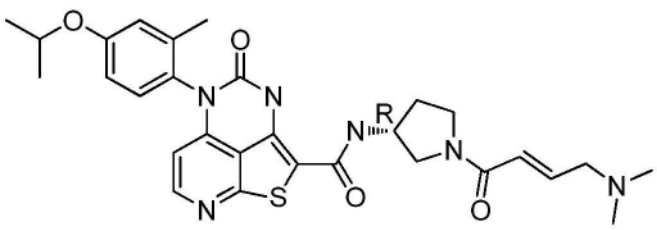
[3755] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤A中使用甲磺酸环己酯和3-硝基苯酚替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_4S$的计算质量,545.7;m/z发现,546.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.26(d,J=5.6Hz,1H),7.50-7.38(m,1H),7.11-6.99(m,2H),6.99-6.92(m,1H),6.84-6.71(m,1H),6.25-6.15(m,1H),6.11(d,J=5.6Hz,1H),5.77-5.64(m,1H),4.54-4.28(m,2H),4.23-3.89(m,2H),3.20-3.08(m,1H),2.92-2.81(m,1H),2.10-1.94(m,3H),1.89-1.67(m,4H),1.61-1.47(m,4H),1.43-1.26(m,3H)。

[3756] 实施例561:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-(环戊氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3757] 

[3758] 类似于实施例33、步骤A-D,并在步骤A中使用3-硝基苯酚和2-碘丙烷替代3-甲基-4-硝基苯酚和5-氟-2-硝基甲苯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,531.6;m/z发现,532.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.44-8.33(m,1H),7.58-7.48(m,1H),7.16-7.08(m,1H),7.07-6.97(m,2H),6.90-6.78(m,1H),6.27-6.15(m,2H),5.84-5.72(m,1H),4.94-4.84(m,1H),4.38-3.93(m,3H),3.26-3.06(m,1H),2.97-2.78(m,1H),2.14-1.91(m,4H),1.90-1.75(m,6H),1.71-1.64(m,2H)。

[3759] 实施例562:(R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

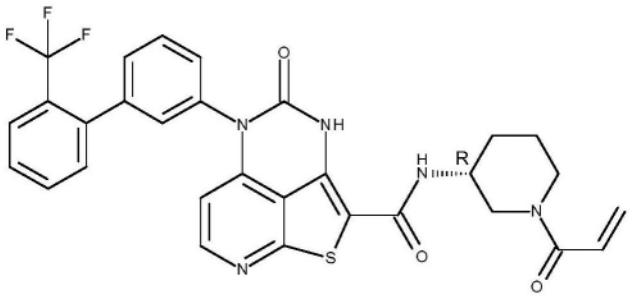
[3760] 

[3761] 步骤A:(R)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。类似于实施例33、步骤A-D,使用(R)-3-氨基吡咯

烷-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。

[3762] 步骤B：(R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与实施例75类似的方法，使用(R)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{34}N_6O_4S$的计算质量，562.7；m/z发现，563.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.42(s,1H)，8.33-8.23(m,1H)，7.29-7.13(m,1H)，7.01-6.86(m,2H)，6.83-6.58(m,2H)，6.08-5.97(m,1H)，4.72-4.53(m,2H)，4.09-3.44(m,6H)，2.80-2.66(m,6H)，2.42-2.20(m,1H)，2.16-2.04(m,4H)，1.41-1.24(m,6H)。

[3763] 实施例563：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3764] 

[3765] 步骤A：(R)-3-(5-(3-溴苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.向5-(3-溴苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体57)(3.5g,9.0mmol)在DMF(15mL)中的搅拌溶液中加入(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.6g,18mmol)、HATU(5.1g,13mmol)和二异丙基乙胺(2.3g,18mmol)，并在室温搅拌过夜。将溶剂除去并将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层分离，与盐水一起摇动，并经无水Na_2SO_4干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(3.0g,58％收率)。

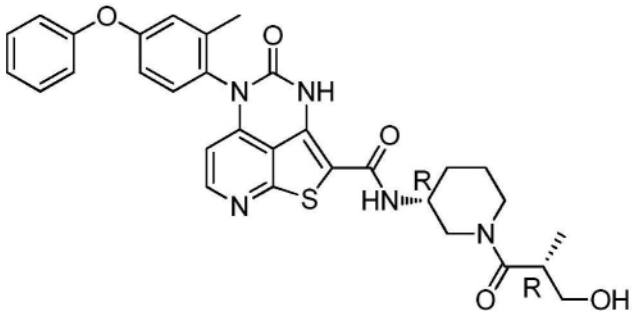
[3766] 步骤B：(R)-3-(4-氧代-5-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.将(R)-3-(5-(3-溴苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(180mg,0.314mmol)、[2-(三氟甲基)苯基]硼酸(90.0mg,0.474mmol)、$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(30.0mg,0.0367mmol)和$Na_2CO_3$(85mg,0.80mmol)在二噁烷(7mL)和H_2O(1mL)中的溶液用N_2鼓泡并在120℃搅拌4h。将反应物冷却并通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(150mg,75％收率)。

[3767] 步骤C：(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.将(R)-3-(4-氧代-5-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(150mg,0.235mmol)在饱和HCl水溶液(2mL)和MeOH(15mL)中的溶液在室温搅拌约2小时。将反应混合物浓缩至干燥，得到标题化合物(110mg,87％收率)，将其不经纯化地用于下一步。

[3768] 步骤D：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.以与实施例1的方法1、步骤I

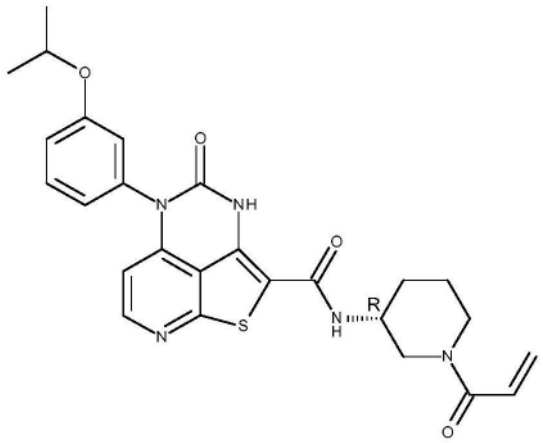
类似的方式，制备标题化合物，得到标题化合物(67mg,55％收率)。MS(ESI)：$C_{30}H_{24}F_3N_5O_3S$的计算质量，591.6;m/z发现，592.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.11(s,1H)，8.33(d,J＝5.5Hz,1H)，8.13-7.99(m,1H)，785-7.79(m,1H)，7.77-7.69(m,1H)，7.68-7.58(m,2H)，7.54-7.34(m,4H)，6.86-6.65(m,1H)，6.13-6.01(m,1H)，5.97(d,J＝5.5Hz,1H)，5.70-5.58(m,1H)，4.51-4.10(m,1H)，4.06-3.88(m,1H)，3.84-3.69(m,1H)，3.15-2.89(m,1H)，2.81-2.56(m,1H)，2.00-1.85(m,1H)，1.82-1.71(m,1H)，1.68-1.54(m,1H)，1.48-1.31(m,1H)。

[3769] 实施例564:N-((R)-1-((R)-3-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3770] 

[3771] 向(R)-3-羟基-2-甲基丙酸(35mg,0.28mmol)、HATU(106mg,0.279mmol)和三乙胺(0.0521mL,0.347mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869)(100mg,0.22mmol)，并在室温搅拌过夜。将混合物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化，得到标题化合物(20mg,100％收率)。MS(ESI)：$C_{31}H_{31}N_5O_5S$的计算质量，585.7;m/z发现，586.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.32(d,J＝5.1Hz,1H)，7.44-7.34(m,2H)，7.33-7.25(m,1H)，7.20-7.13(m,1H)，7.12-7.02(m,3H)，7.01-6.92(m,1H)，6.06(d,J＝5.4Hz,1H)，4.54-4.17(m,2H)，4.01-3.91(m,1H)，3.78-3.66(m,1H)，3.55-3.45(m,1H)，3.19-3.02(m,2H)，2.91-2.78(m,1H)，2.11(s,3H)，2.07-1.99(m,1H)，1.86-1.66(m,2H)，1.62-1.45(m,1H)，1.16-1.02(m,3H)。

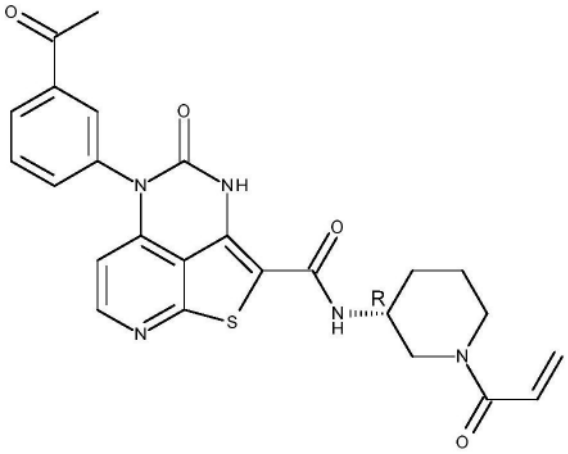
[3772] 实施例565:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-异丙氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3773] 

[3774] 使用在实施例534、步骤A-C中发现的规程，并在步骤A中使用3-异丙氧基苯胺替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{27}N_5O_4S$的计算质量，505.6;m/z发现，506.1[M

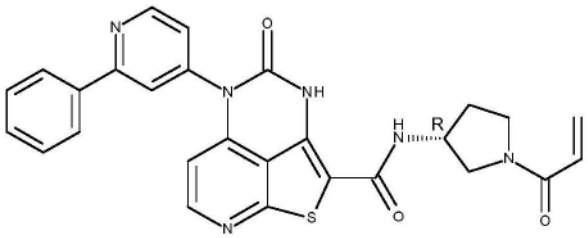
+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ10.23-10.06(d,J=15.2Hz,1H),8.39-8.27(d,J=5.5Hz,1H),8.12-8.00(m,1H),7.54-7.43(m,1H),7.10-7.02(m,2H),7.01-6.94(m,1H),6.87-6.72(m,1H),6.15-6.07(d,J=16.6Hz,1H),6.06-6.00(d,J=5.5Hz,1H),5.74-5.65(d,J=10.4Hz,1H),4.67-4.56(m,1H),4.53-4.16(m,1H),4.11-3.93(m,1H),3.85-3.73(m,1H),3.16-2.94(m,1H),2.80-2.63(m,1H),1.99-1.90(m,1H),1.82-1.75(m,1H),1.74-1.60(m,1H),1.49-1.36(m,1H),1.31-1.26(m,6H)。

[3775] 实施例566:(R)-5-(3-乙酰基苯基)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3776] 

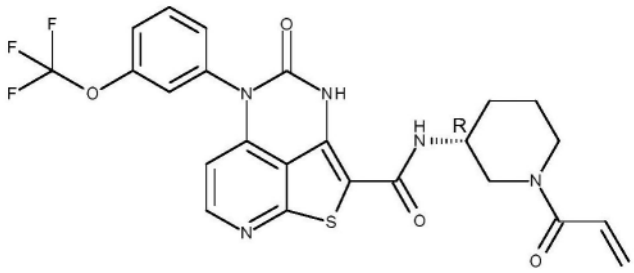
[3777] 使用在实施例534、步骤A-C中发现的规程,并在步骤A中使用1-(3-氨基苯基)乙酮替代3-环丁基苯胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{23}N_5O_4S$的计算质量,489.6;m/z发现,490.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.31-10.12(m,1H),8.38-8.27(d,J=5.5Hz,1H),8.17-8.04(m,3H),7.82-7.72(m,2H),6.89-6.71(m,1H),6.18-6.08(d,J=16.7Hz,1H),6.06-5.98(d,J=5.5Hz,1H),5.72-5.64(d,J=10.4Hz,1H),4.54-4.16(m,1H),4.11-3.95(m,1H),3.87-3.74(m,1H),3.16-2.94(m,1H),2.82-2.64(m,1H),2.64-2.57(s,3H),1.99-1.91(m,1H),1.83-1.58(m,2H),1.51-1.37(m,1H)。

[3778] 实施例567:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3779] 

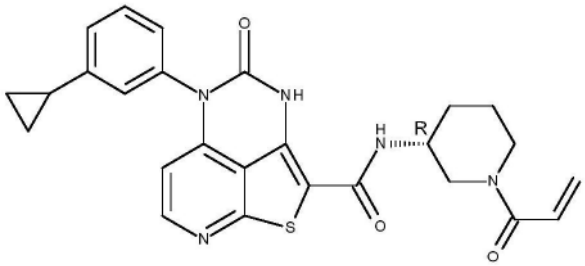
[3780] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用2-苯基吡啶-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{22}N_6O_3S$的计算质量,510.6;m/z发现,511.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.87-8.80(m,1H),8.28-8.22(m,1H),8.05-7.98(m,3H),7.51-7.41(m,4H),6.66-6.52(m,1H),6.30-6.22(dd,J=16.4,2.9Hz,2H),5.76-5.70(m,1H),4.67-4.56(m,1H),4.02-3.48(m,4H),2.38-2.21(m,1H),2.20-2.03(m,1H)。

[3781] 实施例568:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3782] 

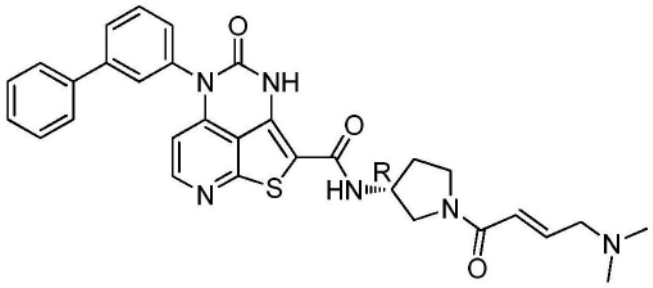
[3783] 以与实施例1的方法1、步骤B-I类似的方式,并在步骤B中使用1-硝基-3-(三氟甲氧基)苯替代2-甲基-1-硝基-4-苯氧基-苯,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_3N_5O_4S$的计算质量,531.5;m/z发现,532.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.30(d,J=5.5Hz,1H),7.77-7.64(m,1H),7.55-7.44(m,3H),6.87-6.70(m,1H),6.24-6.14(m,1H),6.13-6.06(m,1H),5.78-5.64(m,1H),4.56-4.25(m,1H),4.21-3.86(m,2H),3.22-3.10(m,1H),2.97-2.81(m,1H),2.12-1.94(m,1H),1.92-1.80(m,1H),1.79-1.64(m,1H),1.62-1.50(m,1H)。

[3784] 实施例569:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-环丙基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3785] 

[3786] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用3-环丙基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,487.6;m/z发现,488.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.31-8.22(m,1H),7.51-7.41(m,1H),7.28-7.22(m,1H),7.20-7.11(m,2H),6.84-6.72(m,1H),6.25-6.13(m,1H),6.11-6.03(m,1H),5.78-5.67(m,1H),4.56-4.26(m,1H),4.21-3.90(m,2H),3.21-3.10(m,1H),2.97-2.81(m,1H),2.10-2.03(m,1H),2.02-1.93(m,1H),1.91-1.82(m,1H),1.79-1.65(m,1H),1.63-1.52(s,1H),1.05-0.97(m,2H),0.79-0.70(m,2H)

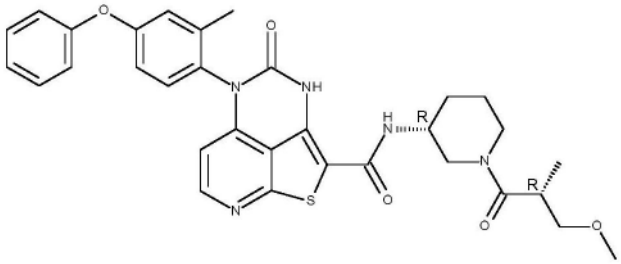
[3787] :(R,E)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3788] 

[3789] 步骤A:(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用[1,1'-联苯]-3-胺(中间体46)替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{21}N_5O_2S$的计算质量,455.53;m/z发现,456.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.29(d,J=5.6Hz,1H),7.85-7.77(m,1H),7.76-7.59(m,4H),7.49-7.39(m,3H),7.39-7.30(m,1H),6.18(d,J=5.6Hz,1H),4.63-4.5.3(m,1H),3.65-3.51(m,2H),3.47-3.34(m,2H),2.48-2.31(m,1H),2.27-2.13(m,1H)。

[3790] 步骤B:(R,E)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(34mg,0.26mmol)、HATU(100mg,0.264mmol)和三乙胺(111mg,1.11mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌10分钟,然后加入(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(100mg,0.22mmol),并在室温搅拌2h。将混合物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到标题化合物(78mg,99%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{30}N_6O_3S$的计算质量,566.7;m/z发现,567.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.47(s,1H),8.28-8.22(m,1H),7.83-7.76(m,1H),7.75-7.70(m,1H),7.68-7.61(m,3H),7.46-7.37(m,3H),7.36-7.28(m,1H),6.85-6.69(m,1H),6.58-6.41(m,1H),6.18-6.10(m,1H),4.67-4.51(m,1H),4.00-3.45(m,4H),3.41-3.32(m,2H),2.44(s,3H),2.42(s,3H),2.35-2.18(m,1H),2.15-2.00(m,1H)。

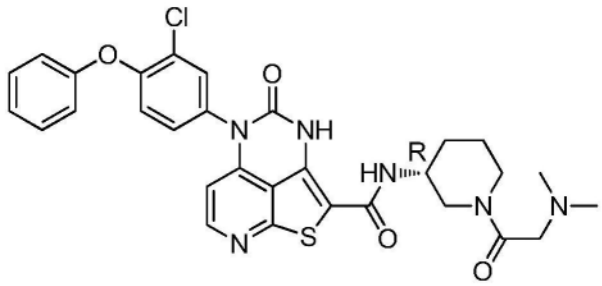
[3791] 实施例571:N-((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-甲基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3792] 

[3793] 以与实施例1的方法1、步骤G类似的方式,并在步骤G中使用(2R)-1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3-甲氧基-2-甲基-丙烷-1-酮(中间体50)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到作为黄色固体的标题化合物(70mg,100%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{33}N_5O_5S$的计算质量,599.7;m/z发现,600.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.27(d,J=5.5Hz,1H),7.40-7.30(m,2H),7.29-7.21(m,1H),7.15-7.07(m,1H),7.07-6.98(m,3H),6.94-6.87(m,1H),5.97(d,J=5.5Hz,1H),4.10-4.02(m,1H),3.96-3.71

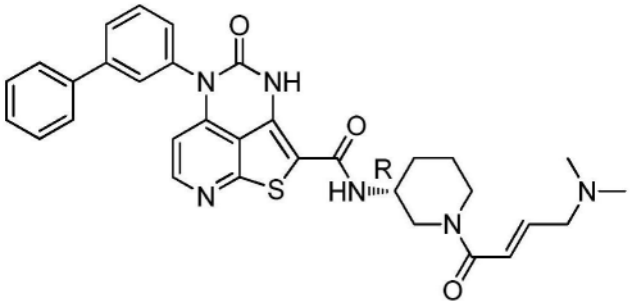
(m,2H),3.50-3.41(m,1H),3.26-3.18(m,3H),3.16-3.12(m,1H),3.11-2.95(m,2H),2.73-2.62(m,1H),2.04(s,3H),1.98-1.91(m,1H),1.78-1.70(m,1H),1.67-1.55(m,1H),1.51-1.35(m,1H),1.06-0.91(m,3H)

[3794] 实施例572:(R)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3795] 

[3796] 使用与实施例75类似的方法,使用(R)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例581),并使用2-(二甲基氨基)乙酸替代3-羟基丙酸,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{29}ClN_6O_4S$的计算质量,605.1;m/z发现,606.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.40(s,1H),8.36-8.28(m,1H),7.70-7.64(m,1H),7.45-7.32(m,3H),7.23-7.11(m,2H),7.10-7.02(m,2H),6.27-6.16(m,1H),4.56-4.30(m,1H),4.25-4.06(m,2H),4.03-3.56(m,2H),3.15-2.97(m,1H),2.91-2.75(m,7H),2.11-1.49(m,4H)。

[3797] 实施例573:(R,E)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

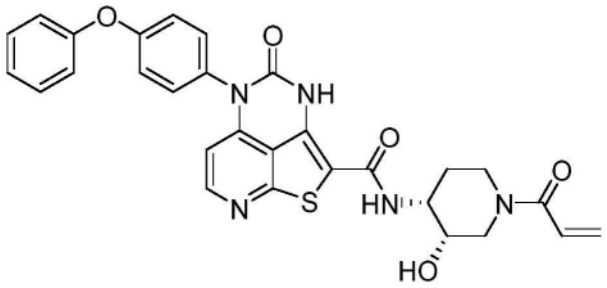
[3798] 

[3799] 步骤A:(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤C-G类似的方式,并在步骤C中使用[1,1'-联苯]-3-胺(中间体46)替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{23}N_5O_2S$的计算质量,469.56;m/z发现,470.3$[M+H]^+$。

[3800] 步骤B:(R,E)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(52mg,0.40mmol)、HATU(152mg,0.400mmol)和三乙胺(81mg,0.80mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(188mg,0.400mmol),并在室温搅拌30分钟。将混合物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到标题化合物(101mg,42.0%收率)。MS(ESI):$C_{32}H_{32}N_6O_3S$的计算质量,580.7;m/z发现,581.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.36-

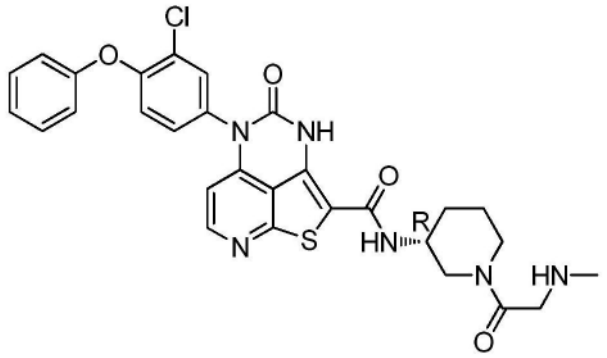
8.08(m,3H),7.82-7.77(m,1H),7.74-7.70(m,1H),7.69-7.66(m,2H),7.65-7.61(m,1H),7.48-7.43(m,2H),7.39-7.34(m,2H),6.59-6.51(m,2H),6.03-5.96(m,1H),4.46-3.68(m,3H),3.04-2.99(m,2H),2.96-2.81(m,1H),2.80-2.52(m,1H),2.12(s,6H),1.95-1.88(m,1H),1.80-1.71(m,1H),1.68-1.53(m,1H),1.47-1.34(m,1H)。

[3801] 实施例1:N-(顺式)-1-丙烯酰基-3-羟基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.

[3802] 

[3803] 使用在实施例1的方法1、步骤I中发现的规程,并使用N-(顺式-3-羟基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例659),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{25}N_5O_5S$的计算质量,555.6;m/z发现,556.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34(d,J=5.6Hz,1H),8.03(s,1H),7.57(s,1H),7.47-7.37(m,1H),7.32(d,J=8.5Hz,1H),7.25-7.08(m,4H),6.71(dd,J=16.9,10.6Hz,1H),6.32-6.17(m,2H),6.00(s,1H),5.81-5.67(m,2H),5.38(s,1H),4.74-4.63(m,2H),4.28-3.99(m,4H),3.58(s,1H),2.08-1.79(m,2H)。

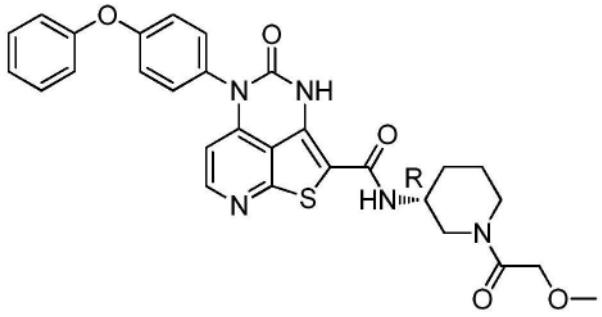
[3804] 实施例575:(R)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3805] 

[3806] 将2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙酸(61mg,0.32mmol)、HATU(123mg,0.323mmol)和三乙胺(136mg,1.35mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌10分钟。然后加入(R)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例581)(150mg,0.27mmol)并搅拌2h。将混合物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化得到白色固体。将固体溶解在6M HCl/MeOH中,然后浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(101mg,99.4%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{27}ClN_6O_4S$的计算质量,591.1;m/z发现,591.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.42(s,1H),8.36-8.27(m,1H),7.70-7.60(m,1H),7.46-7.28(m,3H),7.21-7.11(m,2H),7.09-7.00(m,2H),6.25-6.15(m,1H),4.52-4.21(m,1H),4.18-4.03(m,2H),4.02-3.90(m,1H),3.89-3.56(m,1H),3.17-3.01(m,1H),2.96-2.83(m,1H),2.73(s,3H),2.10-1.96(m,

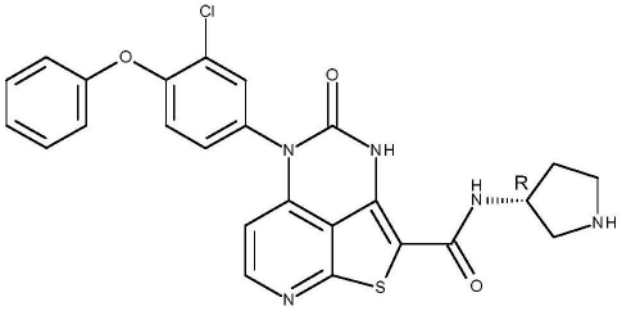
1H),1.95-1.50(m,3H)。

[3807] 实施例576:(R)-N-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3808] 

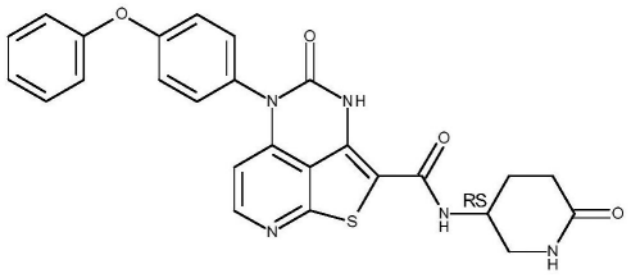
[3809] 在微波瓶中加入(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例860)(200mg,0.412mmol)、甲氧基乙酸(57mg,0.62mmol)、THF(10mL)和HATU(470mg,1.24mmol)。将反应物在微波中在100℃加热5分钟。将反应物用DCM稀释,并用水洗涤。将反应物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到标题化合物(210mg,91%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{27}N_5O_5S$的计算质量,557.6;m/z发现,557.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.53(s,1H),8.28(d,J=5.6Hz,1H),8.21(d,J=5.7Hz,1H),7.37(q,J=7.0,6.4Hz,3H),7.29(s,2H),7.21-7.02(m,3H),6.05(dd,J=24.2,5.5Hz,2H),4.26(s,2H),3.66-3.51(m,5H),3.30(s,3H),1.97-1.54(m,4H)。

[3810] 实施例577:(R)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3811] 

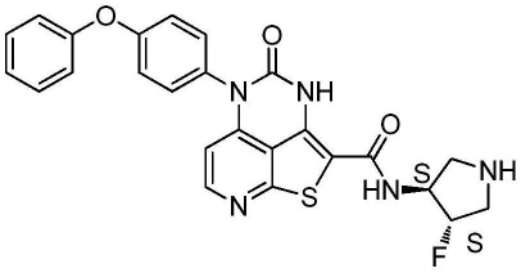
[3812] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤A中使用2-氯-1-氟-4-硝基-苯替代5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{20}ClN_5O_3S$的计算质量,506.0;m/z发现,506.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.18-8.13(m,1H),7.57-7.52(m,1H),7.42-7.36(m,2H),7.30-7.25(m,1H),7.18-7.12(m,2H),7.08-7.03(m,2H),6.07-6.03(m,1H),4.63-4.56(m,1H),3.44-3.36(m,1H),3.35-3.31(m,1H),3.27-3.22(m,1H),3.22-3.15(m,1H),2.35-2.24(m,1H),2.14-2.06(m,1H)。

[3813] 实施例578:4-氧代-N-(6-氧代哌啶-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3814] 

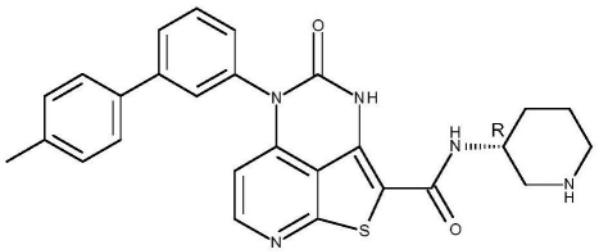
[3815] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式，并在步骤A中使用4-氟硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤G中使用5-氨基-哌啶-2-酮盐酸盐替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{21}N_5O_4S$的计算质量，499.5；m/z发现，500.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)：δ8.41-8.30(m,1H)，7.49-7.09(m,10H)，6.26-6.15(m,1H)，4.40(dd,J＝12.8,7.2Hz,1H)，3.73-3.70(m,3H)，3.60(dd,J＝12.6,5.7Hz,1H)，3.44-3.35(m,1H)，3.33-3.25(m,1H)，2.58-2.47(m,2H)。

[3816] 实施例579:N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3817] 

[3818] 使用在实施例506、步骤A-B中发现的规程，并使用4-苯氧基苯胺和(3S,4S)-3-氨基-4-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物，得到灰白色固体。MS(ESI)：$C_{25}H_{20}FN_5O_3S$的计算质量，489.5；m/z发现，490.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)：δ8.34-8.29(m,1H)，7.45-7.35(m,2H)，7.33-7.25(m,2H)，7.23-7.08(m,5H)，6.18-6.12(m,1H)，4.56(ddd,J＝18.7,6.9,3.4Hz,1H)，3.48(ddd,J＝9.8,6.8,2.6Hz,1H)，3.28-3.08(m,6H)，2.89(dt,J＝12.0,3.4Hz,1H)。

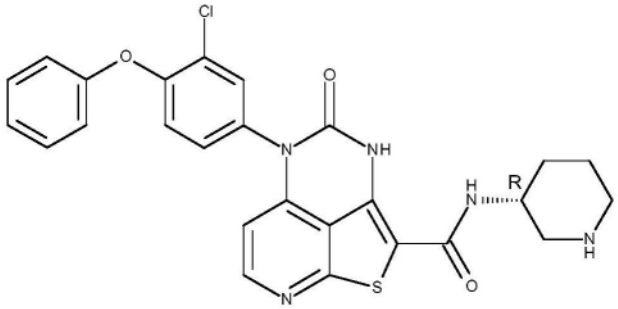
[3819] 实施例580:(R)-5-(4'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3820] 

[3821] 使用在实施例498、步骤A-C中发现的规程，并在步骤B中使用对甲苯基硼酸替代(2,3-二氟苯基)硼酸，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{25}N_5O_2S$的计算质量，483.6；m/z发现，484.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.52(s,1H)，8.26(d,J＝5.6Hz,1H)，7.83-7.72(m,1H)，7.69-7.60(m,2H)，7.58-7.49(m,2H)，7.39-7.31(m,1H)，7.28-7.20(m,2H)，6.14(d,J＝5.6Hz,1H)，4.28-4.15(m,1H)，3.53-3.40(m,1H)，3.27-3.16(m,1H)，2.97-2.83(m,2H)，

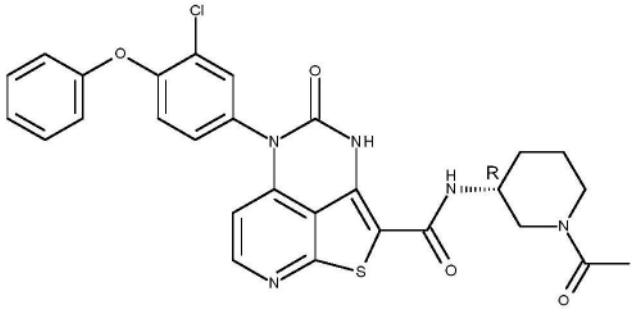
2.34(s,3H),2.12-1.95(m,2H),1.90-1.65(m,2H)。

[3822] 实施例581:(R)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3823] 

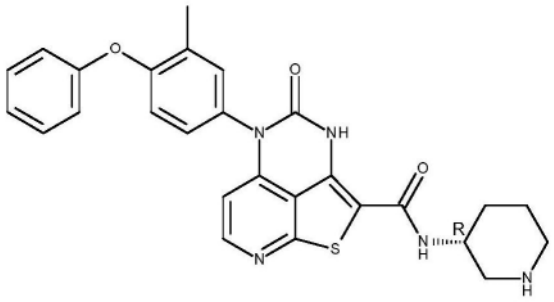
[3824] 使用实施例1的方法1、步骤A-H的规程,在步骤A中使用3-氯-4-氟硝基苯胺和在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{22}ClN_5O_3S$的计算质量,520.0;m/z发现,520.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.11-8.01(m,1H),7.53-7.46(m,1H),7.43-7.32(m,2H),7.30-7.20(m,1H),7.20-7.09(m,2H),7.09-7.00(m,2H),6.02-5.91(m,1H),4.03-3.87(m,1H),3.21-3.08(m,1H),2.95-2.80(m,1H),2.68-2.52(m,2H),2.06-2.00(m,1H),1.87-1.75(m,1H),1.70-1.48(m,2H)。

[3825] 实施例582:(R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3826] 

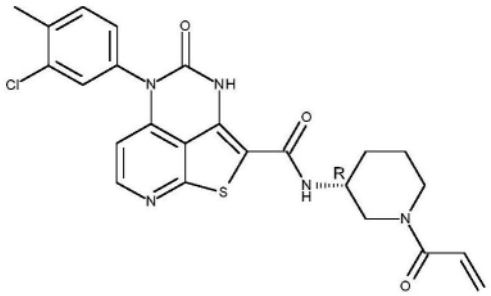
[3827] 向(R)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例581)(150mg,0.288mmol)和催化量的DMAP在DCM(25mL)中的溶液中加入乙酸酐(35mg,0.35mmol),并在室温搅拌20min。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(96mg,59%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{24}ClN_5O_4S$的计算质量,562.0;m/z发现,562.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.36-8.26(m,1H),7.75-7.64(m,1H),7.46-7.30(m,3H),7.22-7.10(m,2H),7.09-7.00(m,2H),6.21(d,J=5.6Hz,1H),4.55-4.20(m,1H),4.08-3.68(m,2H),3.14-2.98(m,1H),2.82-2.65(m,1H),2.12(d,J=6.9Hz,3H),2.08-1.95(m,1H),1.90-1.45(m,3H)。

[3828] 实施例583:(R)-5-(3-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3829] 

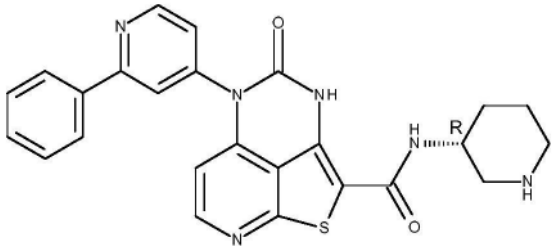
[3830] 使用类似于实施例1、步骤C-H的规程，在步骤C中使用3-甲基-4-苯氧基-苯胺替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量，499.6；m/z发现，500.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.53-8.48(d，J＝6.5Hz，1H)，7.42-7.35(m，3H)，7.28-7.23(dd，J＝8.6，2.5Hz，1H)，7.18-7.12(m，1H)，7.06-7.01(m，3H)，6.51-6.46(d，J＝6.5Hz，1H)，4.36-4.23(m，1H)，3.59-3.49(m，1H)，3.40-3.33(m，1H)，3.05-2.94(m，2H)，2.37-2.31(s，3H)，2.16-2.05(m，2H)，1.95-1.72(m，2H)。

[3831] 实施例584：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3832] 

[3833] 使用在实施例534、步骤A-C中发现的规程，并在步骤A中使用3-氯-4-甲基苯胺替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{24}H_{22}ClN_5O_3S$的计算质量，496.0；m/z发现，496.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ10.22(br.s.，1H)，8.33(d，J＝5.56Hz，1H)，8.10(dd，J＝7.83，11.37Hz，1H)，7.64(d，J＝2.02Hz，1H)，7.59(d，J＝8.08Hz，1H)，7.38(dd，J＝2.02，8.08Hz，1H)，6.72-6.88(m，1H)，6.11(d，J＝16.67Hz，1H)，6.07(d，J＝5.56Hz，1H)，5.69(d，J＝12.63Hz，1H)，4.43-4.53(m，0.5H)，4.17-4.26(m，0.5H)，3.94-4.10(m，1H)，3.72-3.86(m，1H)，2.91-3.16(m，1H)，2.60-2.84(m，1H)，2.43(s，3H)，1.90-1.99(m，1H)，1.73-1.84(m，1H)，1.57-1.73(m，1H)，1.33-1.51(m，1H)。

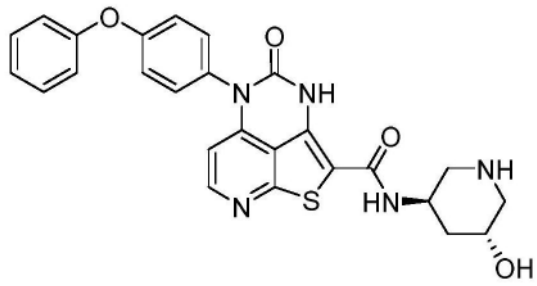
[3834] 实施例585：(R)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-N-(哌啶-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3835] 

[3836] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式，并在步骤C中使用2-苯基吡啶-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R，

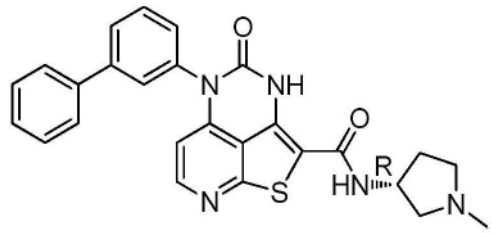
5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{25}H_{22}N_6O_2S$的计算质量，470.5；m/z发现，471.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD和DMSO-d_6)：δ8.90-8.78(m,1H)，8.35-8.25(m,1H)，8.09-8.01(m,3H)，7.49-7.37(m,4H)，6.30-6.16(m,1H)，4.22-4.18(m,1H)，3.36-3.28(m,1H)，3.21-3.15(m,1H)，2.88-2.75(m,2H)，1.95-1.85(m,2H)，1.76-1.57(m,2H)。

[3837] 实施例2:N-((3R,5R)-5-羟基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3838] 

[3839] 在室温向(3R,5R)-3-羟基-5-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(实施例611)(2700mg，4.49mmol)在DCM(20mL)中的溶液中逐滴加入TFA(75mL)。将反应物在室温搅拌30分钟。将反应物浓缩至干燥，并将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化，得到作为灰白色固体的标题化合物(2000mg，88.9％收率)。MS(ESI)：$C_{26}H_{23}N_5O_4S$的计算质量，501.6；m/z发现，502.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.30(d,J＝5.6Hz,1H)，8.03(s,1H)7.46-7.36(m,5H)，7.23-7.05(m,5H)，6.17(d,J＝5.6Hz,1H)，6.00(s,1H)，4.69(tt,J＝11.8,4.3Hz,1H)，4.30(p,J＝2.5Hz,1H)，3.56-3.46(m,1H)，3.25(ddt,J＝13.1,3.0,1.6Hz,1H)，3.09(dd,J＝13.0,1.8Hz,1H)，2.90(t,J＝11.8Hz,1H)，2.17(dtd,J＝12.2,4.0,2.0Hz,1H)，2.00(bs,1H)，1.89(ddd,J＝13.3,12.0,2.5Hz,1H)。

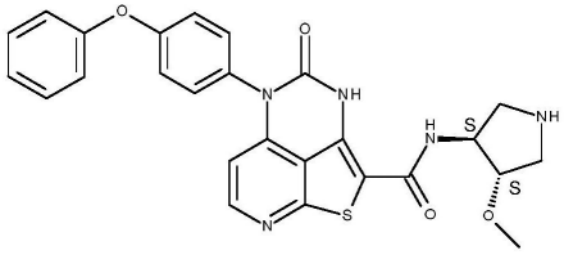
[3840] 实施例587:(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3841] 

[3842] 步骤A:(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与在实施例1的方法1、步骤C-H中所见类似的条件，并在步骤C中使用[1,1'-联苯]-3-胺(中间体46)替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{25}H_{21}N_5O_2S$的计算质量，455.53；m/z发现，456.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.29(d,J＝5.6Hz,1H)，7.85-7.77(m,1H)，7.76-7.59(m,4H)，7.49-7.39(m,3H)，7.39-7.30(m,1H)，6.18(d,J＝5.6Hz,1H)，4.63-4.5.3(m,1H)，3.65-3.51(m,2H)，3.47-3.34(m,2H)，2.48-2.31(m,1H)，2.27-2.13(m,1H)。

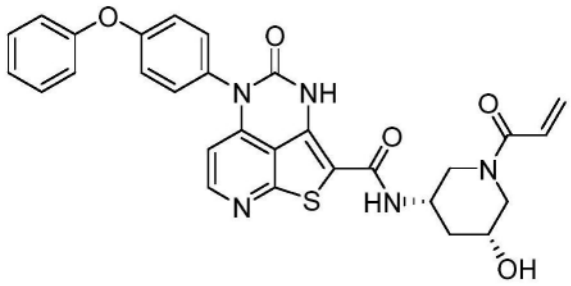
[3843] 步骤B:(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(100mg,0.22mmol)和甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)在甲醇(15mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(140mg,0.66mmol),并在室温搅拌3h。将反应混合物浓缩至干燥,并通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(73mg,70%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{23}N_5O_2S$的计算质量,469.6;m/z发现,470.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.43(s,1H),8.30(d,J=5.6Hz,1H),7.86-7.79(m,1H),7.73-7.62(m,4H),7.47-7.38(m,3H),7.37-7.31(m,1H),6.19(d,J=5.6Hz,1H),4.67-4.50(m,1H),3.70-3.58(m,1H),3.55-3.45(m,2H),3.27-3.15(m,1H),2.92(s,3H),2.60-2.45(m,1H),2.30-2.15(m,1H)。

[3844] 实施例588:N-((3S,4S)-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3845] 

[3846] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用(3S,4S)-3-氨基-4-甲氧基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,并在步骤H中使用TFA替代HCl,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{23}N_5O_4S$的计算质量,501.6;m/z发现,502.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCL_3$):δ8.25(d,J=5.5Hz,4H),7.97-7.91(m,1H),7.43-7.28(m,4H),7.21-7.04(m,5H),6.07(d,J=5.5Hz,1H),4.66(d,J=5.8Hz,1H),4.15-4.10(m,1H),3.71-3.58(m,2H),3.45(s,3H),3.37(d,J=12.6Hz,1H)。

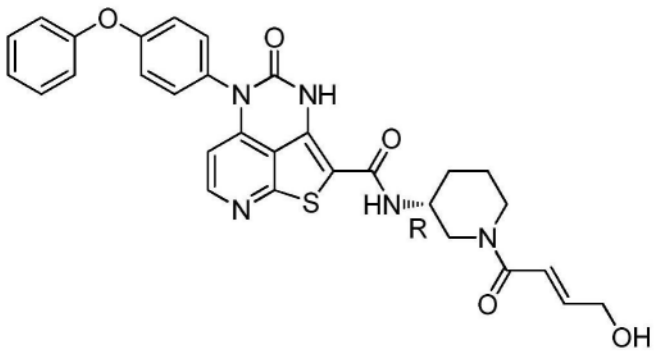
[3847] 实施例3:N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.

[3848] 

[3849] 使用在实施例1的方法1、步骤I中发现的规程,使用N-((3R,5R)-5-羟基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例586),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{25}N_5O_5S$的计算质量,555.6;m/z发现,556.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.49(s,1H),7.34(dt,J=36.4,8.2Hz,4H),7.20-7.05(m,5H),6.82(s,1H),6.63(dt,J=29.6,14.1Hz,1H),6.23(d,J=16.5Hz,1H),6.07-6.02(m,1H),5.88(d,J=4.9Hz,1H),5.64(d,J=10.5Hz,2H),4.40(s,1H),3.74(d,J=12.7Hz,1H),3.53(s,1H),3.42(s,1H),3.36(d,J=12.8Hz,1H),3.05(hept,J=6.6Hz,2H),2.50(q,J=7.2Hz,

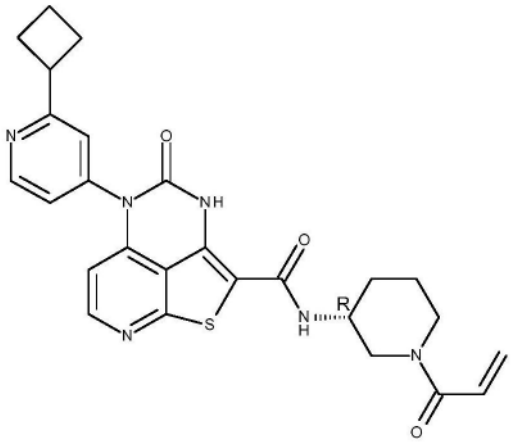
1H)。

[3850] 实施例590:(R,E)-N-(1-(4-羟基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3851] 

[3852] 在微波瓶中加入(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例860)(300mg,0.618mmol)、4-羟基-丁-2-烯酸(95mg,0.92mmol)、DMF(7mL)和HATU(705mg,1.85mmol),并在微波中在100℃加热5分钟。将反应物用DCM稀释,并用水洗涤。将反应物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到标题化合物(70mg,20%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_5S$的计算质量,569.6;m/z发现,570.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.44(s,1H),8.28(d,J=5.5Hz,1H),7.44-7.24(m,4H),7.23-7.06(m,5H),6.65(d,J=16.5Hz,1H),6.19(d,J=6.3Hz,1H),6.10(d,J=5.5Hz,1H),4.38-4.32(m,1H),4.28(s,1H),4.04-3.90(m,2H),3.74(s,1H),3.56(s,1H),3.39(s,1H),3.24(s,1H),2.32(s,2H),1.95(s,1H),1.83-1.71(m,2H)

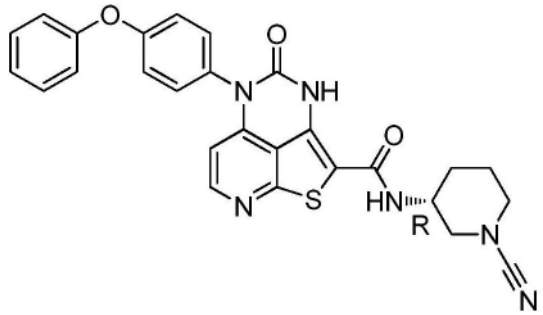
[3853] 实施例591:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-环丁基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3854] 

[3855] 使用在实施例534、步骤A-C中发现的规程,并在步骤A中使用2-环丁基吡啶-4-胺替代3-环丁基苯胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{26}N_6O_3S$的计算质量,502.6;m/z发现,503.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.74-8.68(d,J=5.3Hz,1H),8.34-8.29(d,J=5.6Hz,1H),7.52-7.48(d,J=1.9Hz,1H),7.42-7.37(m,1H),6.85-6.74(m,1H),6.24-6.16(m,2H),5.78-5.67(m,1H),4.59-4.29(m,1H),4.23-3.90(m,2H),3.85-3.73(m,1H),3.23-3.09(m,1H),2.95-2.82(m,1H),2.47-2.33(m,4H),2.18-2.02(m,2H),1.99-1.82(m,2H),1.80-1.67(m,1H),1.63-1.50(m,1H)。

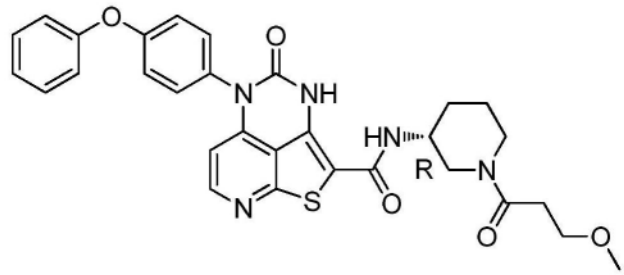
[3856] 实施例592:(R)-N-(1-氰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-

3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3857] 

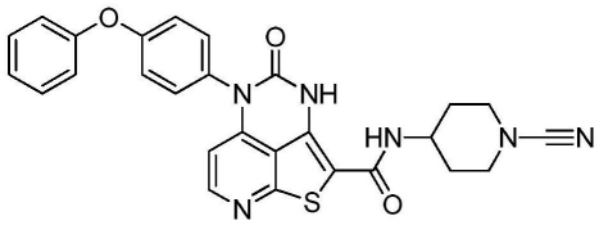
[3858] 将(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例860,250mg,0.52mmol)、BrCN(65mg,0.62mmol)和三乙胺(0.143mL,1.03mmol)在DCM(5mL)中的溶液在室温搅拌4小时。将反应物浓缩至干燥,并将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(253mg,96.2%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{22}N_6O_3S$的计算质量,510.6;m/z发现,511.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.47(s,1H),8.32(d,J=5.5Hz,1H),7.44-7.35(m,2H),7.36-7.25(m,2H),7.22-7.07(m,4H),6.10(dd,J=29.2,6.5Hz,2H),4.21(ddq,J=11.9,8.0,3.9Hz,1H),3.57(dd,J=12.4,3.9Hz,1H),3.36-3.26(m,1H),3.18-3.04(m,2H),1.97(ddt,J=10.9,7.4,3.9Hz,2H),1.81(dddt,J=36.2,13.8,9.4,3.9Hz,2H),1.62(dtd,J=12.9,9.0,3.9Hz,1H)。

[3859] 实施例593:(R)-N-(1-(3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3860] 

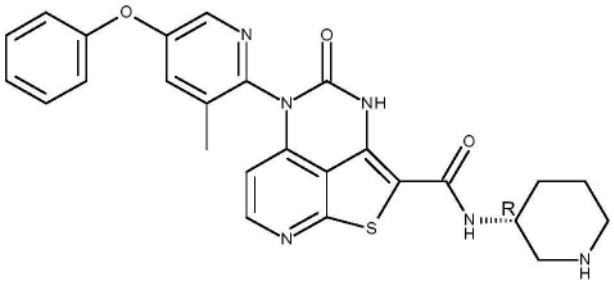
[3861] 在0℃向(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例860)(300mg,0.618mmol)在DCM(8mL)中的溶液中加入三乙胺(0.389mL,2.80mmol),随后加入3-甲氧基丙酰氯(70mg,0.57mmol),并在0℃搅拌10分钟。将反应物用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,萃取进DCM中,经无水Na_2SO_4干燥,并浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为灰白色固体的标题化合物(295mg,83.5%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_5S$的计算质量,571.7;m/z发现,572.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.33(dd,J=7.6,5.4Hz,1H),7.44-7.36(m,2H),7.29(dq,J=12.2,4.4,3.7Hz,2H),7.22-7.08(m,5H),6.19-6.10(m,2H),5.90(d,J=7.2Hz,1H),4.13(d,J=7.3Hz,1H),3.90-3.55(m,3H),3.30(s,3H),3.20(td,J=18.1,15.8,9.4Hz,1H),3.04(hept,J=6.5Hz,2H),2.76(dt,J=14.2,6.8Hz,1H),2.70-2.55(m,1H),2.48(q,J=7.2Hz,1H),2.06(d,J=13.3Hz,1H),2.00-1.90(m,1H),1.65(tdd,J=13.4,10.4,6.1Hz,1H)。

[3862] 实施例594:N-(1-氰基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3863] 

[3864] 将4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例926)(350mg,0.721mmol)、BrCN(92mg,0.87mmol)和三乙胺(0.20mL,1.4mmol)在DCM(5mL)中的溶液在室温搅拌4小时。将反应物浓缩至干燥,并将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(360.5mg,97.96%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{22}N_6O_3S$的计算质量,510.6;m/z发现,511.15$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ 8.32(dd,J=6.2,2.4Hz,1H),7.45-7.34(m,2H),7.32-7.08(m,7H),6.20-6.15(m,1H),4.05(tt,J=11.3,3.9Hz,1H),3.58(s,2H),3.55-3.47(m,2H),3.19(td,J=12.8,2.7Hz,2H),2.07-1.99(m,2H),1.76(td,J=12.2,4.2Hz,2H)。

[3865] 实施例595:(R)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡啶-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3866] 

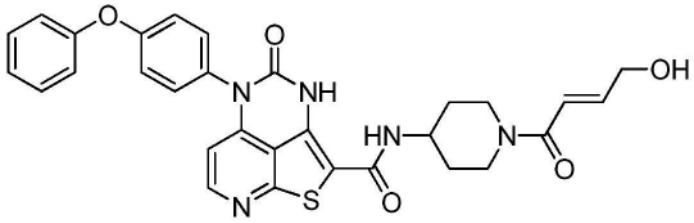
[3867] 步骤A:2-氯-4-[(3-甲基-5-苯氧基-2-吡啶基)氨基]吡啶-3-甲腈.向含有搅拌棒、2-氯-4-碘烟腈(1243mg,4.700mmol)和3-甲基-5-苯氧基-吡啶-2-胺(890mg,4.44mmol)的微波瓶中加入DPEPhos(102mg,0.190mmol)、$Pd(OAc)_2$(46mg,0.21mmol)和Cs_2CO_3(2530mg,7.765mmol)。将瓶经由注射器用1,4-二噁烷(8mL)处理,然后将整个混合物在真空下脱气1分钟,然后通入氮气。将反应混合物在90℃加热16h。将反应混合物用乙醚(100mL)稀释并过滤以除去碳酸铯。将滤饼用EtOAc(50mL)冲洗。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩至干燥,并用DCM(50mL)处理。将可溶物通过快速柱色谱法纯化,得到标题化合物(230mg,14.5%收率)。

[3868] 步骤B:(R)-3-(5-(3-甲基-5-苯氧基吡啶-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.将含有2-氯-4-[(3-甲基-5-苯氧基-2-吡啶基)氨基]吡啶-3-甲腈(806mg,2.39mmol)、Cs_2CO_3(2011mg,6.172mmol)和二噁烷(5mL)的微波瓶密封,并经由注射器用二噁烷(5mL)处理。向反应物中加入(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)(6.78mmol),并在真空下脱气,通入N_2,并在122℃加热1h。将反应混合物用固体CDI(2000mg,12.33mmol)一次性处理,重新密封并在70℃搅拌60min。将反应物用EtOAc(100mL)和DCM(100mL)稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并收集有机层。将水层再次用EtOAc(100mL)萃取,并将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为橙色泡沫的标题化合物(712mg,49.5%收率)。

[3869] 步骤C:(R)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡啶-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-

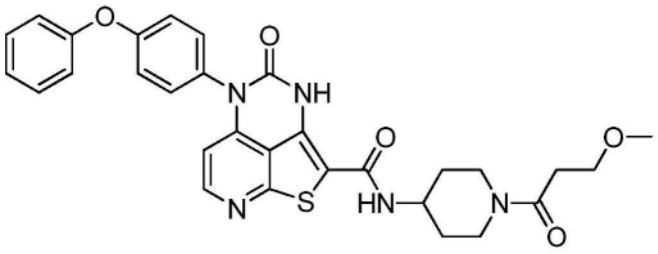
3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.将(R)-3-(5-(3-甲基-5-苯氧基吡啶-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(710mg,1.18mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液用4M HCl-二噁烷(5mL)处理。将反应混合物在室温搅拌1.5h。然后将反应物用乙醚(15mL)缓慢地处理,并将得到的混悬液在室温搅拌10min,过滤,并在真空下干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(672mg,99.1%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{24}N_6O_3S$的计算质量,500.6;m/z发现,501.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.58-8.53(d,J=6.5Hz,1H),8.25-8.21(d,J=3.4Hz,1H),7.56-7.52(d,J=2.7Hz,1H),7.51-7.45(m,2H),7.30-7.25(m,1H),7.22-7.17(m,2H),6.48-6.44(dd,J=6.5,0.9Hz,1H),4.35-4.25(m,1H),3.58-3.51(m,1H),3.39-3.33(m,1H),3.06-2.96(m,2H),2.28-2.22(s,3H),2.15-2.05(m,2H),1.93-1.75(m,2H)。

[3870] 实施例596:(E)-N-(1-(4-羟基丁-2-烯酰基)哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3871] 

[3872] 在微波瓶中加入4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例926)(300mg,0.618mmol)、4-羟基-丁-2-烯酸(95mg,0.93mmol)、DMF(7mL)和HATU(705mg,1.85mmol)。将反应物在微波中在100℃加热5分钟。将反应物用DCM稀释,并用水洗涤。将反应物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到标题化合物(61.5mg,17.5%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_5S$的计算质量,569.6;m/z发现,570.10[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.31(d,J=5.5Hz,1H),8.03(s,1H),7.45-7.35(m,2H),7.30(dd,J=9.3,2.6Hz,2H),7.24-7.09(m,5H),6.88(dt,J=15.2,3.8Hz,1H),6.59(dt,J=15.3,2.1Hz,1H),6.17(dd,J=5.8,2.2Hz,1H),4.65(d,J=13.3Hz,1H),4.30(dd,J=3.8,2.1Hz,2H),4.23-4.10(m,2H),3.94(s,3H),3.23(t,J=12.8Hz,1H),2.83(t,J=12.6Hz,1H),2.06(t,J=15.7Hz,2H),1.52(d,J=12.4Hz,1H)。

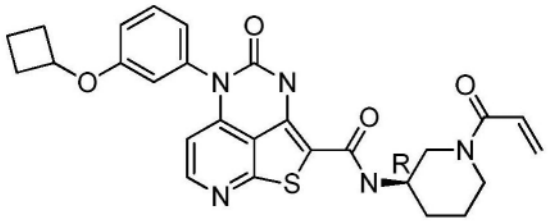
[3873] 实施例597:N-(1-(3-甲氧基丙酰基)哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3874] 

[3875] 在0℃向4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例926)(300mg,0.618mmol)在DCM(8mL)中的溶液中加入三乙胺(0.389mL,2.80mmol),随后加入3-甲氧基丙酰氯(70mg,0.57mmol)。将反应物在0℃搅拌10分钟。将反应物用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭并萃取进DCM中。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩

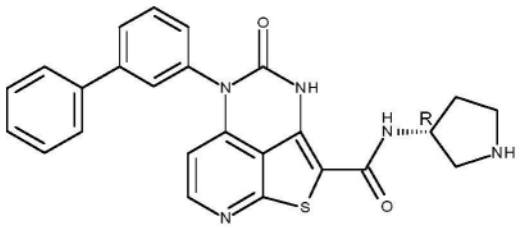
至干燥，并将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化，得到作为灰白色固体的标题化合物(207.3mg，58.7％收率)。MS(ESI)：$C_{30}H_{29}N_5O_5S$的计算质量，571.7；m/z发现，572.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，$CDCl_3$)：δ9.48(s，1H)，8.35(d，J＝5.5Hz，1H)，7.47-7.36(m，2H)，7.32-7.26(m，2H)，7.22-7.08(m，5H)，6.15(d，J＝5.5Hz，1H)，5.97-5.91(m，1H)，4.70-4.62(m，1H)，4.18(tdt，J＝11.5，8.0，4.2Hz，1H)，3.94(dd，J＝11.2，6.7Hz，1H)，3.71(q，J＝6.4Hz，2H)，3.35(s，3H)，3.23-3.13(m，1H)，2.76(td，J＝13.0，2.9Hz，1H)，2.63(td，J＝6.5，2.8Hz，2H)，2.13(d，J＝12.6Hz，1H)，2.04(dd，J＝13.4，4.0Hz，1H)，1.46(dd，J＝12.6，4.1Hz，2H)。

[3876] 实施例598：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-氨基-4-((3-环丁氧基苯基)氨基)噻吩并[2，3-b]吡啶-2-羧酰胺。

[3877] 

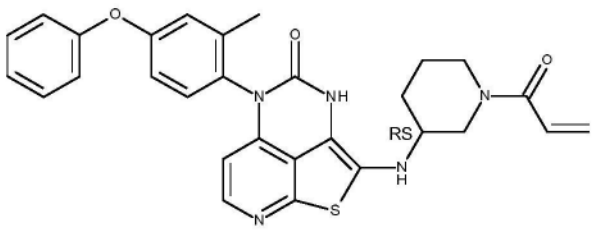
[3878] 使用类似于实施例33步骤A-D的方法，并在步骤A中使用3-硝基苯酚和溴环丁烷替代4-硝基苯酚和2-碘丙烷，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{27}N_5O_4S$的计算质量，517.6；m/z发现，518.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.31-8.24(m，1H)，7.51-7.41(m，1H)，7.09-6.89(m，3H)，6.85-6.73(m，1H)，6.23-6.14(m，1H)，6.13-6.08(m，1H)，5.78-5.63(m，1H)，4.78-4.67(m，1H)，4.57-3.86(m，3H)，3.24-3.09(m，1H)，2.94-2.80(m，1H)，2.51-2.39(m，2H)，2.18-1.99(m，3H)，1.92-1.79(m，2H)，1.78-1.62(m，2H)，1.61-1.50(m，1H)。

[3879] 实施例599：(R)-5-([1，1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3880] 

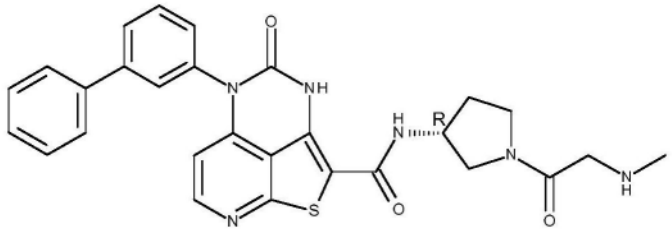
[3881] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式，并在步骤C中使用3-苯基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R，5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{25}H_{21}N_5O_2S$的计算质量，455.14；m/z发现，456.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.29(d，J＝5.6Hz，1H)，7.85-7.77(m，1H)，7.76-7.59(m，4H)，7.49-7.39(m，3H)，7.39-7.30(m，1H)，6.18(d，J＝5.6Hz，1H)，4.63-4.5.3(m，1H)，3.65-3.51(m，2H)，3.47-3.34(m，2H)，2.48-2.31(m，1H)，2.27-2.13(m，1H)。

[3882] 实施例600：2-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-4(5H)-酮。

[3883] 

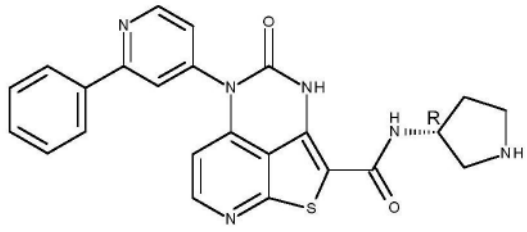
[3884] 在N_2下在室温向2-氨基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮(中间体56,100mg,0.257mmol)和丙-2-烯酰基哌啶-3-酮(中间体79)(47.2mg,0.308mmol)在无水甲醇(4mL)中的溶液中加入乙酸(0.05mL)并搅拌1h。在室温向反应混合物中加入BH_3-吡啶复合物(35.8mg,0.386mmol),并在N_2下在室温搅拌过夜。将反应混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(51mg,33%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,525.6;m/z发现,526.4$[M+H]^+$。

[3885] 实施例601:(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3886] 

[3887] 使用实施例1的方法1、步骤C-G,并在步骤C中使用3-苯基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺,制备(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与实施例75类似的方法,并使用2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]乙酸(中间体21),制备标题化合物,随后将纯化的固体用6NHCl/MeOH处理,并通过用水(0.1%HCOOH)/MeOH洗脱的柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的期望化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{26}N_6O_3S$的计算质量,526.6;m/z发现,527.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.48(s,1H),8.31-8.22(m,1H),7.85-7.76(m,1H),7.75-7.57(m,4H),7.48-7.28(m,4H),6.23-6.08(m,1H),4.66-4.53(m,1H),3.92-3.87(m,2H),3.84-3.61(m,2H),3.60-3.39(m,2H),2.74-2.64(m,3H),2.38-2.02(m,2H)。

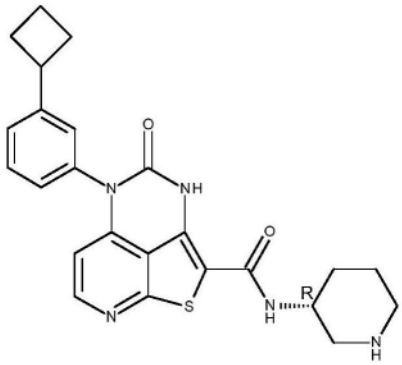
[3888] 实施例602:(R)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3889] 

[3890] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用2-苯基吡啶-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}N_6O_2S$的计算质量,456.5;m/z发现,457.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.77-8.74(m,1H),8.09-

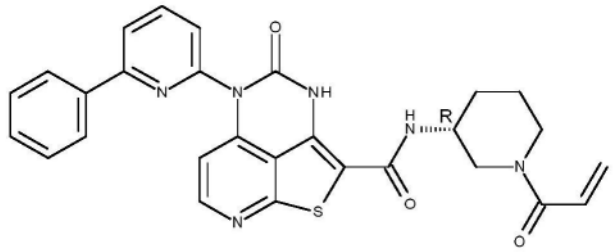
8.06(m,1H),8.05-8.01(m,2H),7.90-7.87(m,1H),7.45-7.37(m,3H),7.31-7.28(m,1H),6.03-5.98(m,1H),4.52-4.42(m,1H),3.35-3.27(m,2H),3.19-3.16(m,1H),3.15-3.13(m,1H),2.24-2.14(m,1H),2.03-1.94(m,1H)。

[3891] 实施例603:(R)-5-(3-环丁基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3892] 

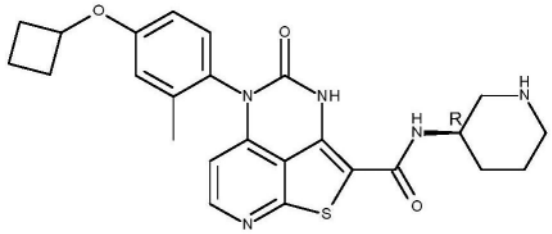
[3893] 使用在实施例534、步骤A-B中发现的规程,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{25}N_5O_2S$的计算质量,447.6;m/z发现,448.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.53-8.46(d,J=6.6Hz,1H),7.60-7.54(t,J=7.8Hz,1H),7.51-7.45(m,1H),7.38-7.33(s,1H),7.30-7.24(m,1H),6.44-6.37(d,J=6.6Hz,1H),4.37-4.27(m,1H),3.71-3.62(m,1H),3.57-3.51(dd,J=12.4,4.0Hz,1H),3.39-3.33(m,1H),3.06-2.97(m,2H),2.44-2.34(m,2H),2.25-2.16(m,2H),2.14-2.03(m,3H),1.94-1.77(m,3H)。

[3894] 实施例604:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3895] 

[3896] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用6-苯基吡啶-2-胺替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_3S$的计算质量,524.6;m/z发现,525.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.24(s,1H),8.34-8.27(m,1H),8.20-8.07(m,3H),8.06-8.02(m,2H),7.58-7.52(m,1H),7.50-7.41(m,3H),6.82-6.69(m,1H),6.23-6.16(m,1H),6.11-6.03(m,1H),5.68-5.62(m,1H),4.50-4.09(m,1H),4.09-3.88(m,1H),3.86-3.68(m,1H),3.11-2.93(m,1H),2.80-2.62(m,1H),1.96-1.89(m,1H),1.79-1.72(m,1H),1.71-1.57(m,1H),1.46-1.35(m,1H)。

[3897] 实施例605:(R)-5-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

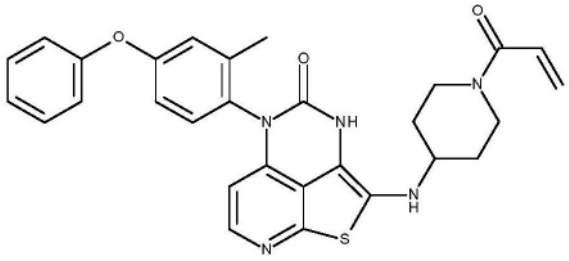
[3898] 

[3899] 步骤A:(R)-3-(3-氨基-4-((4-环丁氧基-2-甲基苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.向含有2-氯-4-((4-环丁氧基-2-甲基苯基)氨基)烟腈(中间体34,481mg,1.53mmopl)的密闭试管中加入0.5M的(R)-3-(2-巯基乙酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)(3.68mL,1.84mmol)在二噁烷中的溶液。将混悬液在密闭试管中在150℃铝块中加热15分钟。将反应混合物在水浴中冷却得到标题化合物(845mg),将其不经任何后处理直接用在下一反应中。

[3900] 步骤B:(R)-3-(5-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.向(R)-3-(3-氨基-4-((4-环丁氧基-2-甲基苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(845mg,1.53mmol)在二噁烷中的溶液中加入CDI(0.994g,6.13mmol)。将试管密封并将容器抽真空,并用氩气重新填充2次。将混合物在150℃加热10分钟,然后将混合物冷却至室温。将混合物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将水相用EtOAc(2×50mL)萃取,并将合并的有机萃取物用1M的HCl水溶液(50mL)洗涤,随后用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤。将有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄褐色固体的标题化合物(524.5mg,59%收率)。

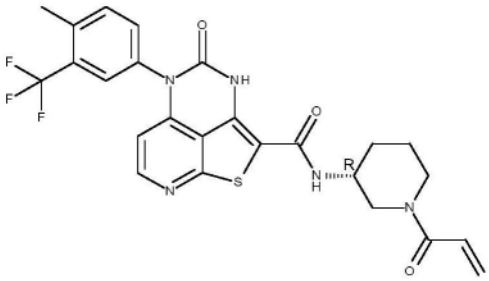
[3901] 步骤C:(R)-5-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺.向(R)-3-(5-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(521.4mg,0.903mmol)在二噁烷(4mL)中的溶液中加入4M HCl在二噁烷中的溶液(4mL),并将溶液在室温搅拌30分钟。将反应混合物浓缩至干燥,并将固体在真空下干燥,得到黄褐色粉末(556.9mg)。将100mg样品通过快速柱色谱法纯化,得到黄褐色粉末(70.6mg)。将所述物质通过RP-HPLC重纯化,并将合并的级分部分地浓缩以除去CH_3CN,然后用饱和$NaHCO_3$水溶液调至碱性,并用DCM萃取2次。将有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物在真空下在60℃干燥,得到作为浅黄色固体的标题化合物(31.3mg)。MS(ESI):$C_{25}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,477.6;m/z发现,478.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.33(d,J=5.56Hz,1H),7.08-7.12(m,1H),6.83(d,J=2.53Hz,1H),6.79(dd,J=3.03,8.59Hz,1H),6.13-6.24(m,1H),5.99(d,J=5.05Hz,1H),4.67(quin,J=7.07Hz,1H),4.08-4.18(m,1H),3.08(d,J=12.13Hz,1H),2.72-2.91(m,3H),2.42-2.52(m,2H),2.14-2.26(m,2H),2.12(s,3H),1.66-1.95(m,6H),1.50-1.63(m,1H)。

[3902] 实施例606:2-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-4(5H)-酮。

[3903] 

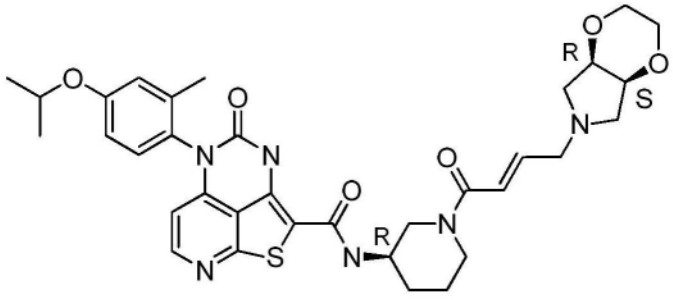
[3904] 使用类似于实施例600的条件，使用1-丙-2-烯酰基哌啶-4-酮(中间体80)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{27}N_5O_3S$的计算质量，525.6；m/z发现，526.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，DMSO-d6)：δ7.96(d，J＝5.4Hz，1H)，7.47-7.37(m，2H)，7.29(d，J＝8.5Hz，1H)，7.20-7.14(m，1H)，7.11-7.06(m，2H)，7.06-7.02(m，1H)，6.96-6.86(m，1H)，6.87-6.74(m，1H)，6.12-6.00(m，1H)，5.70(d，J＝5.4Hz，1H)，5.67-5.58(m，1H)，4.94-4.78(m，1H)，4.25-4.10(m，1H)，4.00-3.87(m，1H)，3.22-3.18(m，1H)，2.99-2.87(m，1H)，2.05(s，3H)，1.97-1.88(m，2H)，1.37-1.25(m，2H)。

[3905] 实施例607：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3906] 

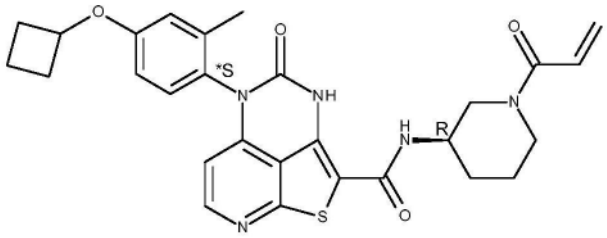
[3907] 使用在实施例534、步骤A-C中发现的规程，并在步骤A中使用4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{25}H_{22}F_3N_5O_3S$的计算质量，529.5；m/z发现，530.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ10.23(br.s.，1H)，8.33(d，J＝5.56Hz，1H)，8.06-8.17(m，1H)，7.88(s，1H)，7.67-7.73(m，2H)，6.72-6.88(m，1H)，6.11(d，J＝16.67Hz，1H)，6.05(d，J＝5.56Hz，1H)，5.69(dd，J＝2.27，10.36Hz，1H)，4.43-4.54(m，0.5H)，4.16-4.26(m，0.5H)，3.96-4.10(m，1H)，3.73-3.86(m，1H)，2.92-3.17(m，1H)，2.61-2.83(m，1H)，2.55(m，3H)，1.89-1.99(m，1H)，1.73-1.85(m，1H)，1.57-1.74(m，1H)，1.43(m，1H)。

[3908] 实施例608：5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((E)-4-((4aR，7aS)-四氢-2H-[1，4]二氧杂环己烯并[2，3-c]吡咯-6(3H)-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3909] 

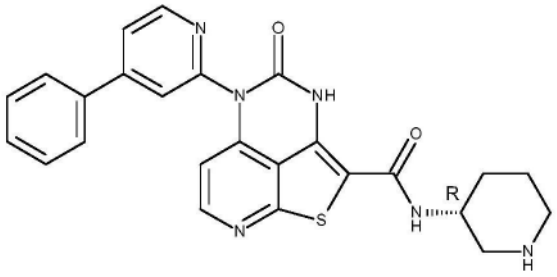
[3910] 使用类似于实施例33、步骤A-D的方法，在步骤D中使用(E)-4-((4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)丁-2-烯酸(中间体72)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{34}H_{40}N_6O_6S$的计算质量，660.8；m/z发现，661.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.31-8.24(m,1H)，7.24-7.17(m,1H)，6.98-6.87(m,2H)，6.80-6.56(m,2H)，6.04-5.96(m,1H)，4.70-4.58(m,1H)，4.20-3.84(m,5H)，3.80-3.63(m,2H)，3.58-3.32(m,4H)，3.24-3.05(m,1H)，3.04-2.72(m,5H)，2.13-1.97(m,4H)，1.92-1.65(m,2H)，1.65-1.51(m,1H)，1.38-1.28(m,6H)。

[3911] 实施例609：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3912] 

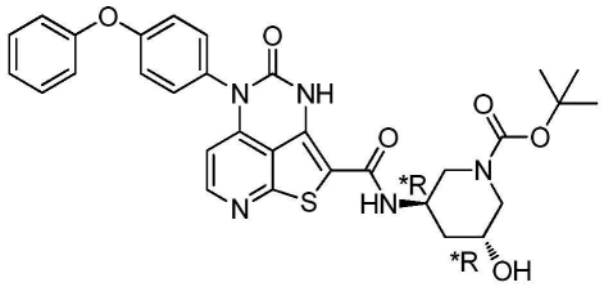
[3913] 将(R)-5-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例605)通过手性拆分方法A纯化以得到*S阻转异构体，随后进行实施例1、方法1的步骤H，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{29}N_5O_4S$的计算质量，531.6；m/z发现，532.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.30(d,J＝5.56Hz,1H)，7.20(d,J＝8.59Hz,1H)，6.91(d,J＝2.53Hz,1H)，6.74-6.88(m,2H)，6.21(dd,J＝3.03,16.67Hz,1H)，6.02(d,J＝5.56Hz,1H)，5.74(t,J＝8.59Hz,1H)，4.75(quin,J＝7.07Hz,1H)，4.50-4.59(m,0.5H)，4.26-4.36(m,0.5H)，4.14-4.23(m,0.5H)，3.90-4.05(m,1.5H)，3.11-3.24(m,1H)，2.82-2.98(m,1H)，2.43-2.56(m,2H)，2.01-2.24(m,6H)，1.82-1.93(m,2H)，1.68-1.82(m,2H)，1.52-1.68(m,1H)。

[3914] 实施例610：(R)-4-氧代-5-(4-苯基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3915] 

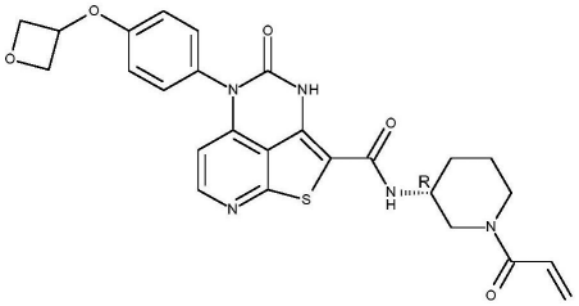
[3916] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式，并在步骤C中使用4-苯基吡啶-2-胺替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺和在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{25}H_{22}N_6O_2S$的计算质量，470.5；m/z发现，471.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.75-8.66(m,1H)，8.34-8.30(m,1H)，7.95-7.87(m,2H)，7.83-7.78(m,2H)，7.54-7.44(m,3H)，6.28-6.22(m,1H)，4.31-4.19(m,1H)，3.56-3.47(m,1H)，3.37-3.34(m,1H)，3.00-2.88(m,2H)，2.16-2.01(m,2H)，1.86-1.67(m,2H)。

[3917] 实施例4:(3R,5R)-3-羟基-5-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[3918] 

[3919] 向干燥的烧瓶中加入(3R,5R)-3-氨基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体04)(2.00g,7.91mmol)、二异丙基乙胺(3.778mL,21.58mmol)和THF(29mL),并冷却至0℃。在0℃逐滴加入4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-碳酰氯(中间体40)(3.035g,7.194mmol)。通过LCMS监视反应并在它已经结束时,将反应物用饱和$NaHCO_3$淬灭,用DCM萃取,并浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到标题化合物(2880mg,66.5%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{31}N_5O_6S$的计算质量,601.7;m/z发现,602.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.48(s,1H),8.32(d,J=5.6Hz,1H),7.44-7.36(m,2H),7.30(dt,J=13.9,5.7Hz,2H),7.22-7.08(m,5H),6.13(d,J=5.5Hz,1H),5.98(s,1H),4.35(d,J=5.2Hz,1H),3.99(s,1H),3.73(s,2H),3.55(s,2H),3.24(s,1H),2.00-1.75(m,2H),1.49(s,9H)。

[3920] 实施例612:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3921] 

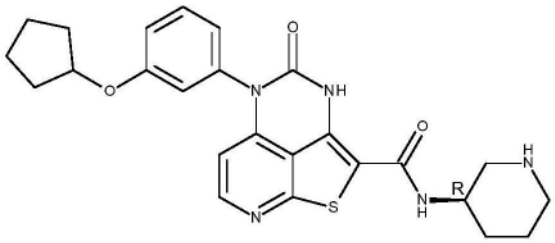
[3922] 步骤A:5-(4-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯.使用在实施例534、步骤A中发现的规程,并使用4-(氧杂环丁-3-基氧基)苯胺和2-硫烷基乙酸甲酯替代3-环丁基苯胺和(3R)-3-[(2-硫烷基乙酰基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22),制备标题化合物,得到标题化合物(2.093g,88.07%收率)。

[3923] 步骤B:5-(4-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸锂.向圆底烧瓶中加入5-(4-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(2.0g,5.0mmol)和THF(40mL),并在搅拌下加入2.0当量的LiOH(2M溶液,5.033mL,10.07mmol)。20min以后,加入MeOH(10mL),并在60℃加热2h,然后加入水(10mL),并在70℃加热30min,然后在60℃加热4h,并在室温过夜。次日,将它在60℃加热超过6h,并将其冷却至室温。将反应混合物浓缩至干燥,并与MeOH一起蒸发至干燥几次以除去多余的溶剂。将残余物溶解在MeOH(10mL)中,并使用乙醚(~800mL)将产物沉淀。将沉淀物通过过滤进行收集并干燥,得到作为棕色固体的标题化合物(2.007g,

102.4%收率)。

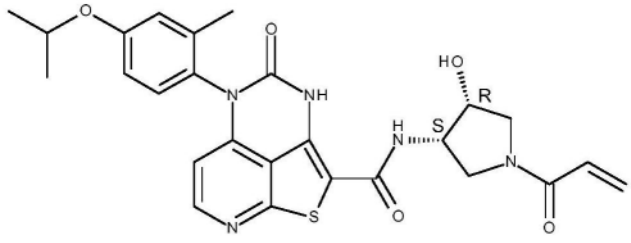
[3924] 步骤C:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.向40mL瓶中加入5-(4-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸锂(250mg,0.64mmol)、1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15),THF(3.0mL)和二异丙基乙胺(1.0mL,6.4mmol),并在搅拌下在室温加入1-丙烷膦酸酸酐(1.28mL,1.93mmol),并在室温搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc(3x)和DCM萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,然后通过碱性HPLC纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(43mg,13%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{25}N_5O_5S$的计算质量,519.6;m/z发现,520.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.18(d,J=5.4Hz,1H),7.26(d,J=8.5Hz,2H),6.89(d,J=8.6Hz,2H),6.79-6.63(m,1H),6.10(d,J=16.8Hz,1H),6.01(d,J=5.6Hz,1H),5.70-5.59(m,1H),5.31-5.22(m,1H),5.03-4.91(m,2H),4.68-4.60(m,2H),4.45(d,J=14.6Hz,0.5H),4.21(d,J=12.3Hz,0.5H),4.08(d,J=13.2Hz,0.5H),3.95-3.81(m,1.5H),3.15-3.03(m,1H),2.87-2.74(m,1H),2.02-1.95(m,1H),1.87-1.74(m,1H),1.71-1.59(m,1H),1.55-1.43(m,1H)。

[3925] 实施例613:(R)-5-(3-(环戊氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3926] 

[3927] 使用类似于实施例33的方法,在步骤A-C中使用3-硝基苯酚和溴代环戊烷,制备标题化合物,得到2-氯-4-((3-环戊基苯基)氨基)烟腈。对其进行实施例1的方法1、步骤C-H,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯。MS(ESI):$C_{25}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,477.6;m/z发现,478.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.50(s,1H),8.39-8.35(m,1H),7.57-7.48(m,1H),7.16-7.08(m,1H),7.04-6.97(m,2H),6.20-6.15(m,1H),4.93-4.86(m,1H),4.35-4.24(m,1H),3.48-3.40(m,1H),3.34-3.30(m,1H),2.99-2.86(m,2H),2.08-1.95(m,4H),1.90-1.78(m,6H),1.72-1.63(m,2H)。

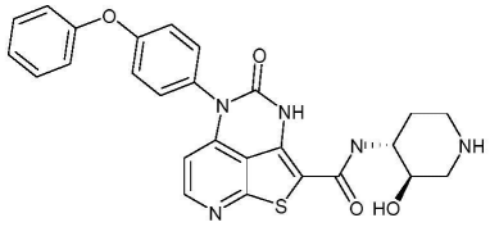
[3928] 实施例614:N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3929] 

[3930] 类似于实施例33,在所述步骤G中使用(3S,4R)-3-氨基-4-羟基-吡咯烷-1-羧酸叔

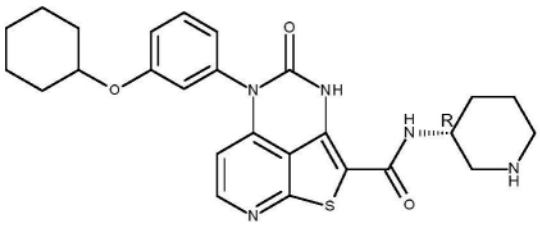
丁酯替代(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{27}N_5O_5S$的计算质量，521.6；m/z发现，522.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.29(d，J＝5.5Hz，1H)，7.31-7.15(m，1H)，7.01-6.85(m，2H)，6.70-6.50(m，1H)，6.38-6.20(m，1H)，6.02(d，J＝5.5Hz，1H)，5.83-5.69(m，1H)，4.74-4.36(m，3H)，4.13-3.47(m，4H)，2.10(s，3H)，1.42-1.30(m，6H)。

[3931] 实施例5:N-(反式-3-羟基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺.

[3932] 

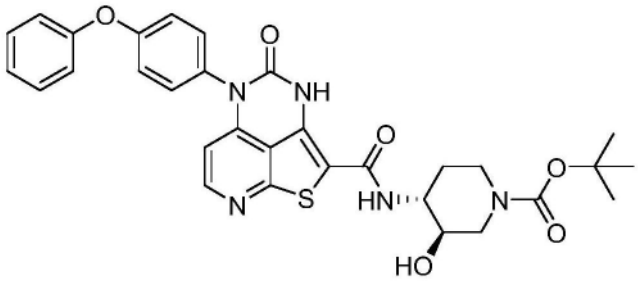
[3933] 在室温向反式-3-羟基-4-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯(实施例617)(1200mg，2.00mmol)在DCM(20mL)中的溶液中逐滴加入TFA(34mL)。将反应物在室温搅拌30分钟。将反应物浓缩至干燥，并将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化，得到作为灰白色固体的标题化合物(905mg，90.5％收率)。MS(ESI)：$C_{26}H_{23}N_5O_4S$的计算质量，501.6；m/z发现，502.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，$CDCl_3$)：δ8.30-8.21(m，1H)，7.72(s，1H)，7.55(s，2H)，7.41(tt，J＝18.0，8.9Hz，4H)，7.29(d，J＝11.2Hz，1H)，7.16(ddt，J＝27.3，18.8，9.9Hz，3H)，6.16-6.07(m，1H)，3.91(s，1H)，3.55(d，J＝12.8Hz，1H)，3.45-3.37(m，5H)，3.07(dd，J＝20.2，10.1Hz，1H)，2.95(d，J＝12.0Hz，1H)，2.20(d，J＝15.2Hz，1H)。

[3934] 实施例616:(R)-5-(3-(环己氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3935] 

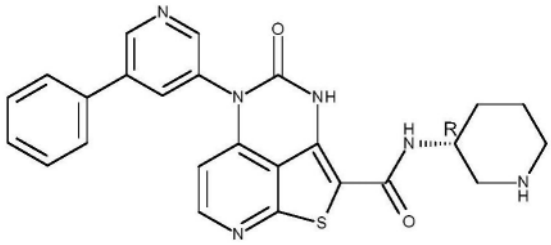
[3936] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式，并在步骤A中使用甲磺酸环己酯和3-硝基苯酚替代苯酚和5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R，5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{29}N_5O_3S$的计算质量，491.6；m/z发现，492.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.01(d，J＝5.7Hz，1H)，7.48-7.33(m，1H)，7.04-6.93(m，1H)，6.89-6.77(m，2H)，5.87(d，J＝5.7Hz，1H)，4.40-4.28(m，1H)，4.02-3.89(m，1H)，3.22-3.10(m，1H)，2.95-2.82(m，1H)，2.69-2.49(m，2H)，2.09-1.92(m，3H)，1.83-1.73(m，3H)，1.71-1.62(m，1H)，1.61-1.48(m，4H)，1.44-1.28(m，3H)。

[3937] 实施例6:反式-3-羟基-4-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯。

[3938] 

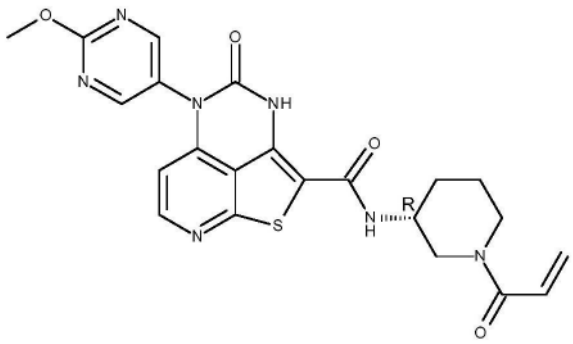
[3939] 向干燥的烧瓶中加入反式-4-氨基-1-boc-3-羟基哌啶(1.00g,4.62mmol)、二异丙基乙胺(2.207mL,12.61mmol)和THF(17mL),并冷却至0℃。在0℃逐滴加入4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-碳酰氯(中间体40)(1.773g,4.203mmol)。通过LCMS监视反应并在它已经结束时,将反应物用饱和$NaHCO_3$淬灭,用DCM萃取,并浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到标题化合物(1700mg,67.2%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{31}N_5O_6S$的计算质量,601.7;m/z发现,602.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.17(d,J=5.5Hz,1H),7.55(dd,J=9.0,2.5Hz,1H),7.44-7.36(m,2H),7.26(dd,J=8.6,2.5Hz,1H),7.22-7.06(m,6H),6.14(d,J=7.3Hz,1H),6.03(d,J=5.5Hz,1H),4.36(s,2H),4.12(q,J=7.2Hz,1H),3.93(dd,J=14.2,7.5Hz,1H),3.60(td,J=10.1,5.0Hz,1H),2.73(s,1H),2.62(s,1H),2.04(s,2H),1.45(s,9H)。

[3940] 实施例618:(R)-4-氧代-5-(5-苯基吡啶-3-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3941] 

[3942] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用5-苯基吡啶-3-胺和在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{22}N_6O_2S$的计算质量,470.5;m/z发现,471.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.97-8.91(m,1H),8.61-8.53(m,1H),8.51(s,1H),8.28-8.22(m,1H),8.21-8.16(m,1H),7.74-7.68(m,2H),7.52-7.41(m,3H),6.20-6.13(m,1H),4.23-4.13(m,1H),3.42-3.34(m,1H),3.23-3.13(m,1H),2.97-2.82(m,2H),2.08-1.95(m,2H),1.81-1.67(m,2H)。

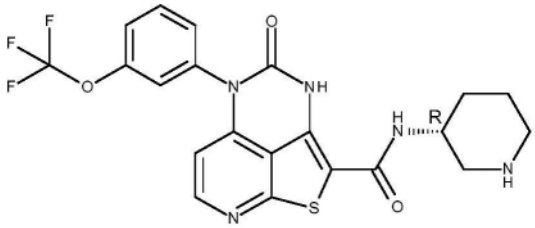
[3943] 实施例619:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3944] 

[3945] 步骤A:2-苯氧基嘧啶-5-胺.以与实施例1的方法1、步骤A-B类似的方式,并在步骤A中使用2-氯-5-硝基-嘧啶替代5-氟-2-硝基甲苯,制备标题化合物,得到标题化合物。

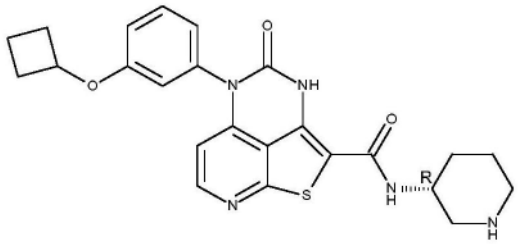
[3946] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,在步骤C中使用2-苯氧基嘧啶-5-胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_7O_4S$的计算质量,479.5;m/z发现,480.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.71(s,2H),8.35-8.30(m,1H),6.83-6.68(m,1H),6.34-6.24(m,1H),6.22-6.12(m,1H),5.77-5.64(m,1H),4.45-3.75(m,6H),3.20-3.06(m,1H),2.94-2.80(m,1H),2.11-1.99(m,1H),1.90-1.80(m,1H),1.79-1.64(m,1H),1.62-1.48(m,1H)。

[3947] 实施例620:(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3948] 

[3949] 以与实施例1的方法1、步骤B-H类似的方式,并在步骤B中使用1-硝基-3-(三氟甲氧基)苯替代2-甲基-1-硝基-4-苯氧基-苯,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}F_3N_5O_3S$的计算质量,477.5;m/z发现,478.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.04(d,J=5.7Hz,1H),7.69-7.59(m,1H),7.42-7.33(m,2H),7.32-7.25(m,1H),5.87(d,J=5.7Hz,1H),4.01-3.91(m,1H),3.22-3.11(m,1H),2.92-2.83(m,1H),2.65-2.54(m,2H),2.08-1.99(m,1H),1.83-1.75(m,1H),1.71-1.52(m,2H)。

[3950] 实施例621:(R)-5-(3-环丁氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

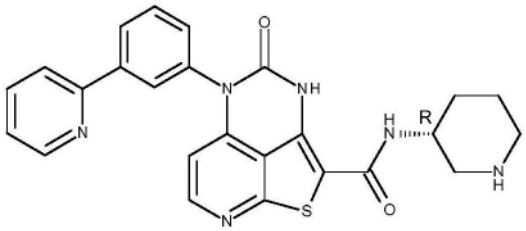
[3951] 

[3952] 步骤A:1-环丁氧基-3-硝基苯.使用与实施例33、步骤A类似的方法,并使用3-硝基苯酚和溴环丁烷替代4-硝基苯酚和2-碘丙烷,制备标题化合物。

[3953] 步骤B:(R)-5-(3-环丁氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.使用类似于实施例1、方法1、步骤B-H的方法,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,463.6;m/z发现,464.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.46(s,1H),8.31-8.25(m,1H),7.52-7.43(m,1H),7.05-6.89(m,3H),6.16-6.08(m,1H),4.77-4.66(m,1H),4.31-4.18(m,1H),3.57-3.45(m,1H),3.37-3.32(m,1H),3.02-2.85(m,

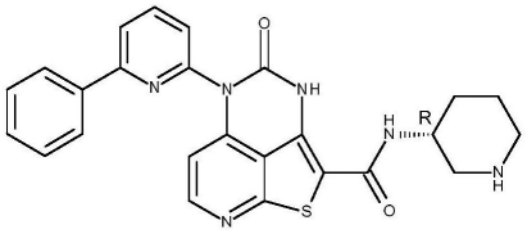
2H),2.53-2.40(m,2H),2.20-1.97(m,4H),1.90-1.65(m,4H)。

[3954] 实施例622:(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(吡啶-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3955] 

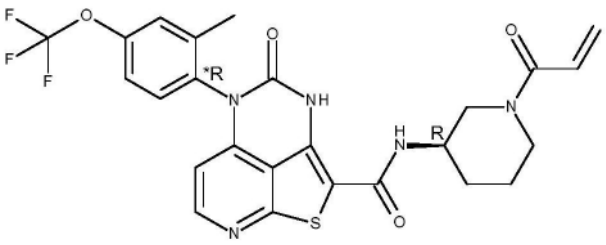
[3956] 使用在实施例540、步骤A-B中发现的规程,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{22}N_6O_2S$的计算质量,470.5;m/z发现,471.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.8.92-8.88(m,1H),8.77-8.66(m,1H),8.52-8.40(m,2H),8.25-8.05(m,3H),8.01-7.93(m,1H),7.89-7.80(m,1H),6.45(d,J=6.1Hz,1H),4.38-4.25(m,1H),3.58-3.50(m,1H),3.40-3.33(m,1H),3.06-2.96(m,2H),2.16-2.04(m,2H),1.93-1.75(m,2H)。

[3957] 实施例623:(R)-4-氧代-5-(6-苯基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3958] 

[3959] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用3-苯基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基-苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{22}N_6O_2S$的计算质量,470.5;m/z发现,471.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6):δ8.31-8.27(m,1H),8.13-8.04(m,2H),8.02-7.97(m,2H),7.50-7.46(m,1H),7.45-7.38(m,3H),6.24-6.19(m,1H),4.20-4.16(m,1H),3.35-3.29(m,1H),3.20-3.15(m,1H),2.88-2.75(m,2H),1.95-1.85(m,2H),1.76-1.57(m,2H)。

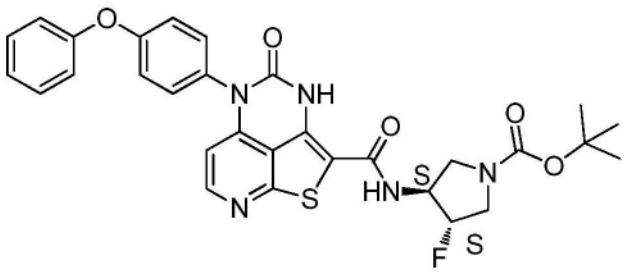
[3960] 实施例624:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3961] 

[3962] 除了得到*R阻转异构体以外,使用在实施例505中发现的规程制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{22}F_3N_5O_4S$的计算质量,545.5;m/z发现,546.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32(d,J=5.56Hz,1H),7.48(d,J=8.59Hz,1H),7.43(s,1H),7.35(d,J=9.09Hz,1H),6.73-6.87(m,1H),6.21(dd,J=3.28,16.93Hz,1H),6.02(d,J=5.56Hz,1H),5.74(t,J=

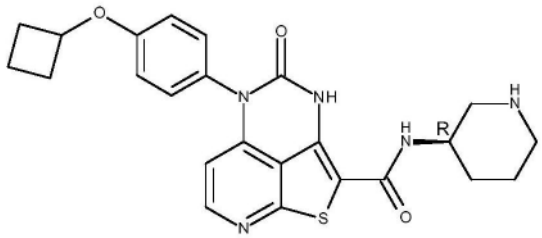
8.34Hz,1H),4.53(d,J＝2.53Hz,0.5H),4.31(d,J＝12.63Hz,0.5H),4.14-4.23(m,0.5H),3.88-4.07(m,1.5H),3.15-3.26(m,1H),2.81-3.02(m,1H),2.22(s,3H),2.02-2.14(m,1H),1.83-1.95(m,1H),1.66-1.84(m,1H),1.50-1.66(m,1H)。

[3963] 实施例625:(3S,4S)-3-氟-4-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。

[3964] 

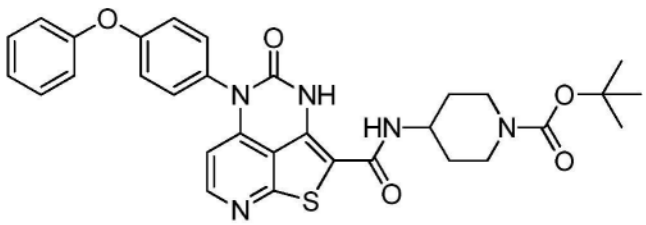
[3965] 向干燥的烧瓶中加入(3S,4S)-3-氨基-4-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(241mg,1.185mmol)、二异丙基乙胺(0.622mL,3.56mmol)和THF(5mL),并冷却至0℃。在0℃逐滴加入4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-碳酰氯(中间体40)(0.500g,1.18mmol)。通过LCMS监视反应并在它已经结束时,将反应物用饱和$NaHCO_3$淬灭,用DCM萃取,并浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为灰白色固体的标题化合物(480mg,69%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{28}FN_5O_5S$的计算质量,589.6;m/z发现,590.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.56(s,1H),8.27(d,J＝5.5Hz,1H),7.47-7.30(m,4H),7.21-7.05(m,5H),6.13(d,J＝5.5Hz,1H),3.73(dd,J＝12.1,5.8Hz,2H),3.69-3.57(m,3H),3.55-3.43(m,1H),1.41(t,J＝4.6Hz,9H)。

[3966] 实施例626:(R)-5-(4-环丁氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3967] 

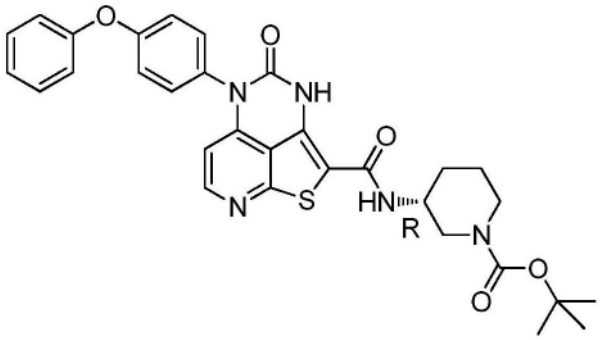
[3968] 使用类似于实施例1的方法1、步骤C-H的方法,在步骤A中使用4-环丁氧基苯胺,并使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,463.6;m/z发现,464.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J＝5.56Hz,1H),7.26-7.32(m,2H),7.03(d,J＝9.09Hz,2H),6.16(d,J＝5.56Hz,1H),4.77(quin,J＝7.07Hz,1H),4.21-4.31(m,1H),3.53(dd,J＝3.79,11.87Hz,1H),3.33-3.40(m,1H),2.87-3.00(m,2H),2.46-2.57(m,2H),2.02-2.23(m,4H),1.67-1.94(m,4H)。

[3969] 实施例627:4-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[3970] 

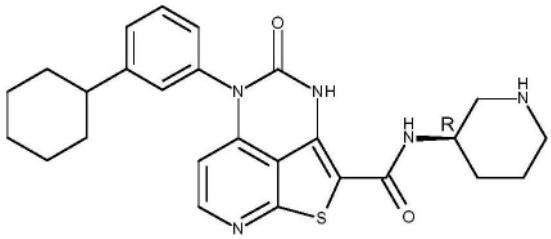
[3971] 在0℃向含有4-氨基-1-Boc-哌啶(1.62g,7.82mmol)、二异丙基乙胺(3.74mL,21.3mmol)和THF(28mL)的干燥烧瓶中逐滴加入4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-碳酰氯(中间体40)(3.00g,7.11mmol)。通过LCMS监视反应。当反应已经结束时,将反应物用饱和$NaHCO_3$淬灭,用DCM萃取,并浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为灰白色固体的标题化合物(3800mg,91.2%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{31}N_5O_5S$的计算质量,585.7;m/z发现,585.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.46(s,1H),8.35(d,J=5.4Hz,1H),7.45-7.35(m,2H),7.28(d,J=8.7Hz,2H),7.23-7.07(m,5H),6.15(dd,J=5.7,1.9Hz,1H),5.55(d,J=7.8Hz,1H),4.10(qt,J=12.0,8.2,7.3Hz,3H),2.90(t,J=12.7Hz,2H),2.07-1.97(m,2H),1.47(s,11H)。

[3972] 实施例628:(R)-3-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[3973] 

[3974] 使用与在实施例627中所见类似的条件,在步骤G中使用(R)-1-Boc-3-氨基哌啶,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{31}H_{31}N_5O_5S$的计算质量,585.7;m/z发现,586.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.48(s,1H),8.34(d,J=5.5Hz,1H),7.44-7.36(m,2H),7.29(dd,J=6.6,2.7Hz,2H),7.22-7.07(m,5H),6.15(d,J=5.5Hz,1H),4.11(p,J=6.6,6.1Hz,2H),3.63(s,1H),3.46(s,2H),3.39(s,1H),2.04(s,1H),1.73(dq,J=12.7,6.1Hz,1H),1.59(dt,J=13.5,6.6Hz,1H),1.50(s,9H),1.26(t,J=7.2Hz,1H)。

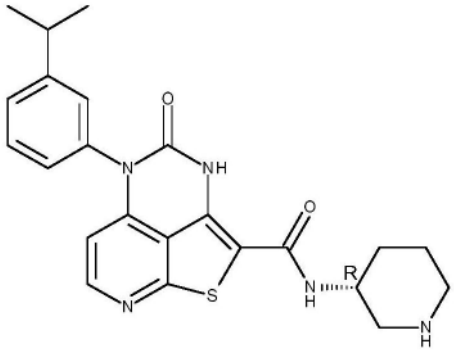
[3975] 实施例629:(R)-5-(3-环己基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3976] 

[3977] 使用在方法1、步骤F-H中发现的规程,使用5-(3-环己基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(如在实施例519、步骤B中合成),并在步骤G中使

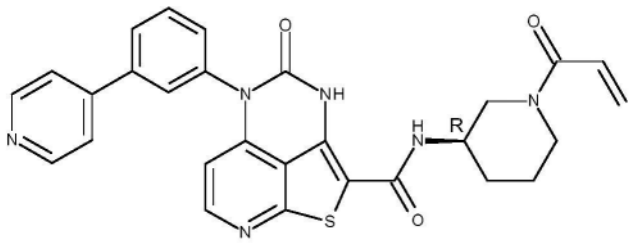
用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{29}N_5O_2S$的计算质量,475.6;m/z发现,476.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.53(s,1H),8.32(d,J=5.5Hz,1H),7.59-7.51(m,1H),7.47-7.41(m,1H),7.33-7.30(m,1H),7.28-7.22(m,1H),6.07(d,J=5.6Hz,1H),4.36-4.24(m,1H),3.48-3.40(m,1H),3.28-3.23(m,1H),2.99-2.87(m,2H),2.69-2.62(m,1H),2.09-1.98(m,2H),1.97-1.82m,5H),1.81-1.74(m,2H),1.57-1.41(m,4H),1.38-1.26(m,1H)。

[3978] 实施例630:(R)-5-(3-异丙基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3979] 

[3980] 使用类似于实施例1的方法1、步骤E-G的规程,使用3-氨基-4-((3-异丙基苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(如在实施例529、步骤A中制备),并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{25}N_5O_2S$的计算质量,435.5;m/z发现,436.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.45(s,1H),8.32-8.29(m,1H),7.59-7.49(m,1H),7.46-7.40(m,1H),7.32-7.27(m,1H),7.24-7.18(m,1H),6.12-6.06(m,1H),4.34-4.19(m,1H),3.54-3.45(m,1H),3.36-3.31(m,1H),3.06-2.85(m,3H),2.17-1.99(m,2H),1.88-1.69(m,2H),1.31-1.25(m,6H)。

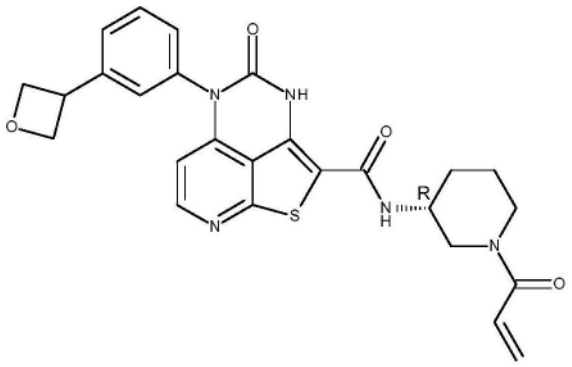
[3981] 实施例631:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(吡啶-4-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3982] 

[3983] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用3-(吡啶-4-基)苯胺和在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_3S$的计算质量,524.6;m/z发现,525.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.27-10.07(m,1H),8.67-8.58(m,2H),8.34-8.22(m,1H),8.18-8.02(m,1H),8.00-7.88(m,2H),7.79-7.68(m,3H),7.59-7.46(m,1H),6.85-6.63(m,1H),6.14-5.99(m,2H),5.74-5.55(m,1H),4.47-4.12(m,1H),4.07-3.88(m,1H),3.85-3.65(m,1H),3.11-2.91(m,1H),2.80-2.63(m,1H),1.96-1.72(m,2H),1.72-1.54(m,1H),1.47-1.34(m,1H)。

[3984] 实施例632:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-(氧杂环丁-3-基)苯基)-4-氧

代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

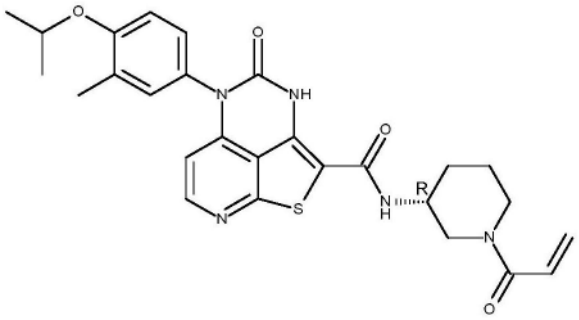
[3985] 

[3986] 步骤A:3-(氧杂环丁-3-基)苯胺.向圆底烧瓶中加入3-氨基苯基硼酸频哪醇酯(12.28g,54.36mmol)、碘化镍(II)(849mg,2.72mmol)、反式-2-氨基环己烷醇盐酸盐(412mg,2.72mmol)、双(三甲基硅烷基)氨基钠(9.967g,54.36mmol)和3-碘氧杂环丁(5.00g,27.2mmol)在iPrOH(54mL)中的混悬液。将反应物在搅拌下在室温用N_2净化30min,然后用N_2净化另外15min,同时逐渐升温至120℃。将反应物在120℃搅拌3h。使反应物冷却,用水淬灭,用EtOAc和盐水萃取,将有机层收集,并将水相再次用EtOAc萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为棕色油的标题化合物(3.24g,79.9%收率)。

[3987] 步骤B:5-(3-(氧杂环丁-3-基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸.通过类似于方法1、步骤C-F的方法,在步骤C中使用3-(氧杂环丁-3-基)苯胺,制备标题化合物(908mg,32.6%收率)。

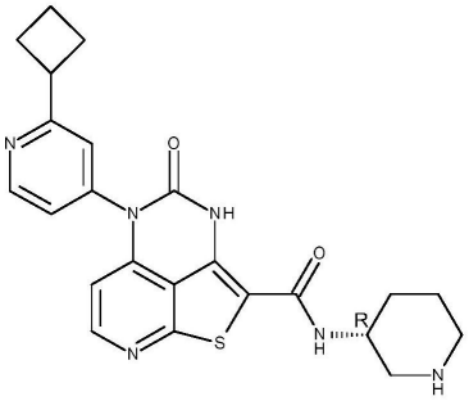
[3988] 步骤C:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-(氧杂环丁-3-基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.在搅拌下向5-(3-(氧杂环丁-3-基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(150mg,0.408mmol)、1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)(189mg,1.23mmol)、THF(2mL)和二异丙基乙胺(0.352mL,2.04mmol)的溶液中加入1-丙烷膦酸酸酐(0.408mL,0.612mmol),并在室温搅拌过夜。向反应混合物中加入EtOAc和H_2O,收集有机相,并将H_2O再次用EtOAc萃取。将合并的有机层用H_2O和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,然后通过反相HPLC纯化,得到作为白色固体的标题化合物(39.9mg,19.4%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,503.6;m/z发现,504.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ 8.28(d,J=5.6Hz,1H),7.63(d,J=5.0Hz,2H),7.53(s,1H),7.40-7.33(m,1H),6.85-6.74(m,1H),6.20(dd,J=16.7,7.6Hz,1H),6.11(d,J=5.6Hz,1H),5.73(dd,J=20.4,10.8Hz,1H),5.14-5.08(m,2H),4.82-4.76(m,2H),4.58-4.50(m,1H),4.41-4.34(m,1H),4.34-4.28(m,0H),4.20(d,J=11.3Hz,1H),4.04-3.91(m,1H),3.21-3.14(m,1H),2.89(q,J=11.9Hz,1H),2.11-2.04(m,1H),1.91-1.83(m,1H),1.80-1.67(m,1H),1.65-1.53(m,1H)。

[3989] 实施例633:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3990] 

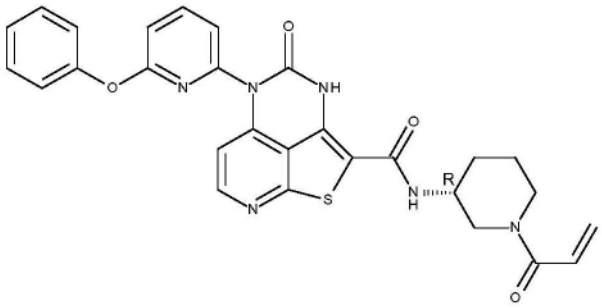
[3991] 使用在实施例534、步骤A-C中发现的规程，并在步骤A中使用4-异丙氧基-3-甲基-苯胺替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{29}N_5O_4S$的计算质量，519.6；m/z发现，520.2$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz，DMSO-d_6)：δ10.18-9.96(d，J＝16.7Hz，1H)，8.33-8.29(d，J＝5.5Hz，1H)，8.11-7.91(m，1H)，7.22-7.17(m，2H)，7.14-7.09(m，1H)，6.84-6.70(m，1H)，6.14-6.07(d，J＝16.6Hz，1H)，6.06-6.00(d，J＝5.5Hz，1H)，5.71-5.64(m，1H)，4.72-4.60(m，1H)，4.50-4.15(m，1H)，4.10-3.93(m，1H)，3.84-3.72(m，1H)，3.16-2.93(m，1H)，2.83-2.63(m，1H)，2.20-2.13(s，3H)，2.00-1.90(m，1H)，1.83-1.76(m，1H)，1.73-1.59(m，1H)，1.50-1.38(m，1H)，1.36-1.30(m，6H)。

[3992] 实施例634：(R)-5-(2-环丁基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3993] 

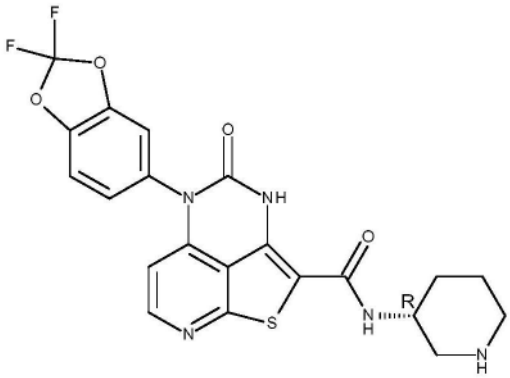
[3994] 使用在实施例534、步骤A-B中发现的规程，并在步骤A中使用2-环丁基吡啶-4-胺替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{23}H_{24}N_6O_2S$的计算质量，448.5；m/z发现，449.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，CD_3OD)：δ8.72-8.66(d，J＝5.2Hz，1H)，8.21-8.14(d，J＝5.6Hz，1H)，7.45-7.38(d，J＝1.9Hz，1H)，7.36-7.30(dd，J＝5.3，1.9Hz，1H)，6.12-6.07(d，J＝5.6Hz，1H)，4.22-4.13(m，1H)，3.85-3.74(m，1H)，3.40-3.33(m，1H)，3.20-3.09(m，1H)，2.97-2.82(m，2H)，2.47-2.32(m，4H)，2.18-1.89(m，4H)，1.82-1.68(m，2H)。

[3995] 实施例635：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-2-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3996] 

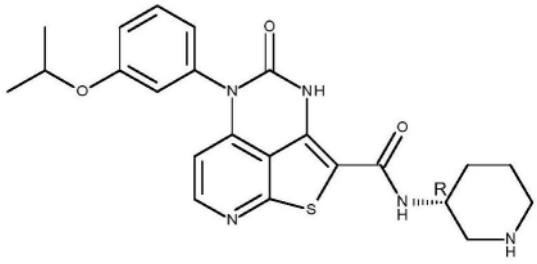
[3997] 使用在实施例534、步骤A-C中发现的规程，并在步骤A中使用6-苯氧基吡啶-2-胺替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{24}N_6O_4S$的计算质量，540.6；m/z发现，541.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,CD_3OD)：δ8.34-8.24(m,1H)，8.11-8.04(m,1H)，7.40-7.34(m,2H)，7.32-7.27(d,J＝7.4Hz,1H)，7.20-7.12(m,4H)，6.83-6.73(m,1H)，6.29-6.23(d,J＝5.5Hz,1H)，6.23-6.16(m,1H)，5.77-5.69(m,1H)，4.55-4.24(m,1H)，4.20-3.91(m,2H)，3.23-3.12(m,1H)，2.97-2.85(m,1H)，2.12-2.01(d,J＝12.3Hz,1H)，1.91-1.82(m,1H)，1.80-1.65(m,1H)，1.64-1.52(m,1H)。

[3998] 实施例636：(R)-5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[3999] 

[4000] 使用在实施例534、步骤A-B中发现的规程，并在步骤A中使用2,2-二氟-5-氨基苯并二氧杂环戊烯替代3-环丁基苯胺，并在步骤B中使用TFA、DCM和DCE替代4M HCl和二噁烷，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{21}H_{17}F_2N_5O_4S$的计算质量，473.5；m/z发现，474.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)：δ8.29(d,J＝5.6Hz,1H)，7.46-7.39(m,2H)，7.31-7.24(m,1H)，6.17(d,J＝5.6Hz,1H)，4.28-4.20(m,1H)，3.49-3.43(m,1H)，3.30-3.25(m,1H)，2.97-2.90(m,2H)，2.11-2.02(m,2H)，1.87-1.70(m,2H)。

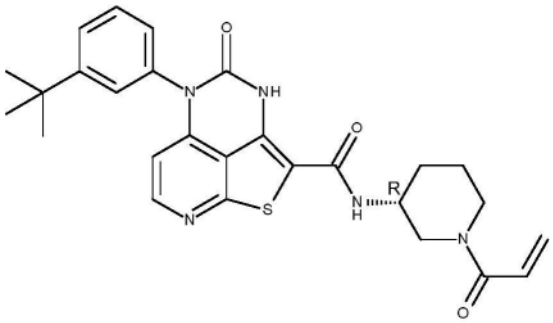
[4001] 实施例637：(R)-5-(3-异丙氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4002] 

[4003] 使用在实施例534、步骤A-B中发现的规程，并在步骤A中使用3-异丙氧基苯胺替代

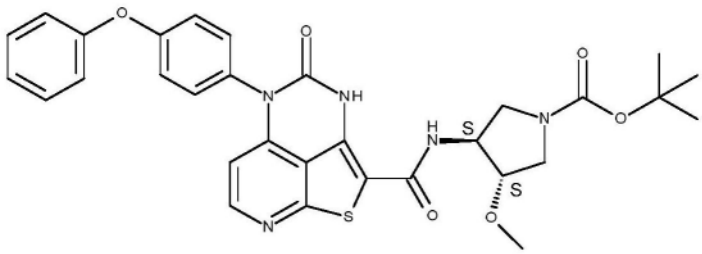
3-环丁基苯胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{23}H_{25}N_5O_3S$的计算质量，451.5；m/z发现，452.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)：δ8.62-8.50(d，J＝6.1Hz，1H)，8.19-8.10(d，J＝5.5Hz，1H)，7.46-7.39(m，1H)，7.03-6.98(m，1H)，6.90-6.82(m，2H)，5.89-5.83(d，J＝5.5Hz，1H)，4.67-4.57(m，1H)，4.06-3.95(m，1H)，3.27-3.20(m，2H)，3.09-3.01(m，1H)，2.77-2.61(m，2H)，1.98-1.89(m，1H)，1.85-1.76(m，1H)，1.66-1.49(m，2H)，1.28(d，6H)。

[4004] 实施例638：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-(叔丁基)苯基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4005] 

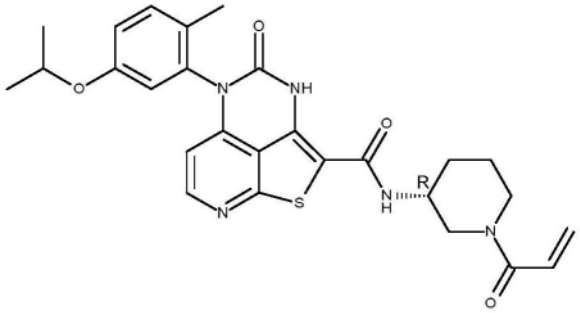
[4006] 使用在实施例534、步骤A-C中发现的规程，并在步骤A中使用3-(叔丁基)苯胺替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{29}N_5O_3S$的计算质量，503.6；m/z发现，504.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz，CD_3OD)：δ8.27(d，J＝5.6Hz，1H)，7.61(d，J＝8.1Hz，1H)，7.54(t，J＝7.9Hz，1H)，7.50(s，1H)，7.24(d，J＝7.7Hz，1H)，6.86-6.74(m，1H)，6.20(dd，J＝16.8，7.3Hz，1H)，6.06(d，J＝5.6Hz，1H)，5.73(dd，J＝18.1，10.9Hz，1H)，4.59-4.28(m，1H)，4.23-3.93(m，2H)，3.22-3.10(m，1H)，2.89(q，J＝11.1Hz，1H)，2.12-2.03(m，1H)，1.90-1.83(m，1H)，1.80-1.66(m，1H)，1.66-1.52(m，1H)，1.37(s，9H)。

[4007] 实施例639：(3S，4S)-3-甲氧基-4-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。

[4008] 

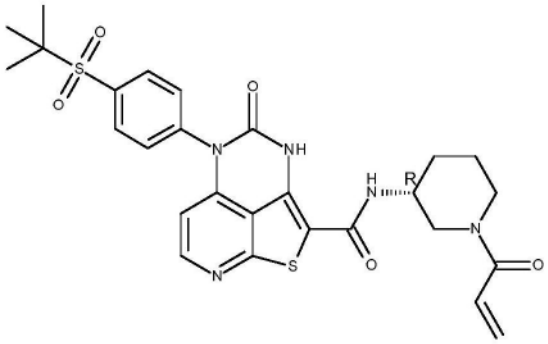
[4009] 以与实施例1的方法1、步骤G类似的方式，使用4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体58)，并在步骤G中使用(3S，4S)-3-氨基-4-甲氧基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R，5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{31}H_{31}N_5O_6S$的计算质量，601.7；m/z发现，602.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)：δ9.52(s，1H)，8.31(d，J＝5.5Hz，1H)，7.43-7.28(m，4H)，7.22-7.07(m，6H)，6.56(s，1H)，6.14(d，J＝5.5Hz，1H)，4.52(tt，J＝6.2，2.6Hz，1H)，3.92(dd，J＝10.1，5.1Hz，1H)，3.73(dd，J＝11.9，6.0Hz，1H)，3.60(dd，J＝12.4，4.9Hz，1H)，3.53-3.43(m，4H)，1.38(m，9H)。

[4010] 实施例640：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(5-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4011] 

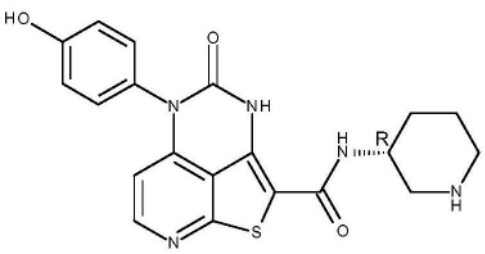
[4012] 使用在实施例534、步骤A-C中发现的规程，并在步骤A中使用5-异丙氧基-2-甲基-苯胺替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{29}N_5O_4S$的计算质量，519.6；m/z发现，520.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz，CD_3OD)：δ8.34-8.28(d，J＝5.6Hz，1H)，7.37-7.31(d，J＝8.5Hz，1H)，7.04-6.99(m，1H)，6.96-6.91(d，J＝2.8Hz，1H)，6.84-6.74(m，1H)，6.25-6.16(m，1H)，6.05-6.01(m，1H)，5.77-5.70(m，1H)，4.63-4.56(m，1H)，4.55-4.26(m，1H)，4.22-3.92(m，2H)，3.23-3.14(m，1H)，2.99-2.85(m，1H)，2.11-2.05(s，4H)，1.92-1.83(m，1H)，1.81-1.68(m，1H)，1.65-1.49(m，1H)，1.32-1.29(s，6H)。

[4013] 实施例641：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(叔丁基磺酰基)苯基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4014] 

[4015] 使用在实施例534、步骤A-C中发现的规程，并在步骤A中使用4-(叔丁基磺酰基)苯胺替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{29}N_5O_5S_2$的计算质量，567.7；m/z发现，568.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ9.51(s，1H)，8.38(d，J＝5.3Hz，1H)，8.11(d，J＝8.6Hz，2H)，7.58(d，J＝8.2Hz，2H)，6.69-6.56(m，1H)，6.50-6.38(m，0.5H)，6.35(s，1H)，6.08(d，J＝4.8Hz，1H)，5.76(s，1H)，5.58(s，0.5H)，4.21-3.31(m，5H)，2.18-1.70(m，4H)，1.42(s，9H)。

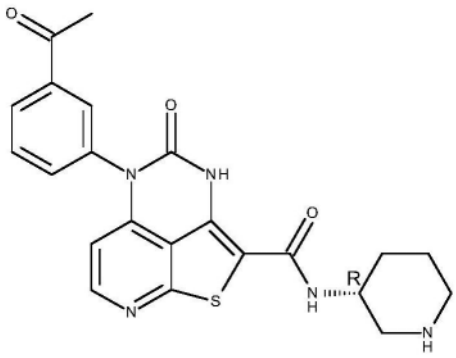
[4016] 实施例642：(R)-5-(4-羟基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4017] 

[4018] 使用在实施例534、步骤A-B中发现的规程，并在步骤A中使用4-(叔丁氧基)苯胺替代3-环丁基苯胺，并在步骤B中使用TFA和二氯乙烷替代4MHCl和二噁烷，制备标题化合物。

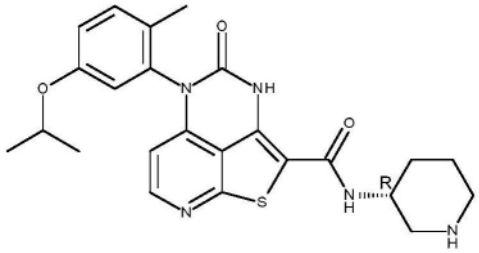
MS(ESI):$C_{20}H_{19}N_5O_3S$的计算质量,409.5;m/z发现,410.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ 8.32(d,J=5.6Hz,1H),7.22(d,J=8.7Hz,2H),6.98(d,J=8.7Hz,2H),6.17(d,J=5.6Hz,1H),4.32-4.19(m,1H),3.53(dd,J=12.1,3.8Hz,1H),3.36(d,J=12.7Hz,1H),3.01-2.90(m,2H),2.16-2.02(m,2H),1.94-1.67(m,2H)。

[4019] 实施例643:(R)-5-(3-乙酰基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4020] 

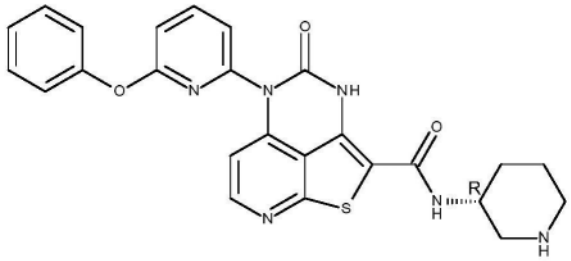
[4021] 使用在实施例534、步骤A-B中发现的规程,并在步骤A中使用1-(3-氨基苯基)乙酮替代3-环丁基苯胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_3S$的计算质量,435.5;m/z发现,436.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.37-10.27(s,1H),9.45-9.31(m,1H),9.26-9.06(m,1H),8.44-8.31(m,2H),8.19-8.11(m,1H),8.10-8.03(s,1H),7.83-7.74(m,2H),6.10-5.99(d,J=5.6Hz,1H),4.29-4.16(m,1H),3.35-3.26(d,J=11.5Hz,1H),3.23-3.13(d,J=12.2Hz,1H),2.96-2.76(m,2H),2.65-2.58(s,3H),1.97-1.86(m,2H),1.80-1.59(m,2H)。

[4022] 实施例644:(R)-5-(5-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4023] 

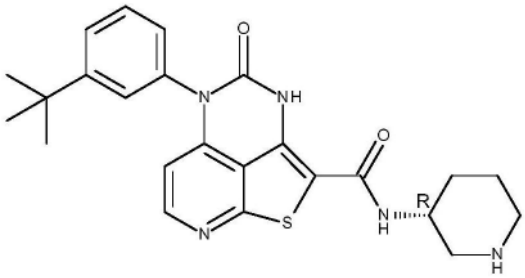
[4024] 使用在实施例534、步骤A-B中发现的规程,并在步骤A中使用5-异丙氧基-2-甲基-苯胺替代3-环丁基苯胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,465.6;m/z发现,466.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,CD_3OD):δ8.52-8.47(d,J=6.4Hz,1H),7.41-7.36(d,J=8.6Hz,1H),7.09-7.04(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),6.97-6.94(m,1H),6.34-6.28(d,J=6.4Hz,1H),4.65-4.54(dt,J=12.1,6.0Hz,1H),4.35-4.26(m,1H),3.57-3.52(m,1H),3.40-3.33(m,1H),3.05-2.97(m,2H),2.14-2.06(m,5H),1.92-1.75(m,2H),1.34-1.28(dd,J=6.0,4.5Hz,6H)。

[4025] 实施例645:(R)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4026] 

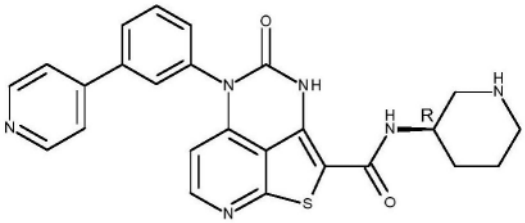
[4027] 使用在实施例534、步骤A-B中发现的规程，并在步骤A中使用6-苯氧基吡啶-2-胺替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{25}H_{22}N_6O_3S$的计算质量，486.6；m/z发现，487.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,MeOD)δ8.19(d,J＝5.6Hz,1H),8.09-8.04(m,1H),7.42-7.37(m,2H),7.28-7.23(m,1H),7.22-7.16(m,3H),7.09(d,J＝8.3Hz,1H),6.14(d,J＝5.6Hz,1H),4.21-4.11(m,1H),3.31-3.28(m,1H),3.15-3.09(m,1H),2.93-2.82(m,2H),2.08-1.93(m,2H),1.79-1.70(m,2H)。

[4028] 实施例646：(R)-5-(3-(叔丁基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4029] 

[4030] 使用在实施例534、步骤A-B中发现的规程，并在步骤A中使用3-叔丁基苯胺替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{24}H_{27}N_5O_2S$的计算质量，449.6；m/z发现，450.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.44(d,J＝6.3Hz,1H),7.70-7.62(m,1H),7.58(t,J＝7.9Hz,1H),7.51(t,J＝1.9Hz,1H),7.30-7.23(m,1H),6.29(d,J＝6.3Hz,1H),4.36-4.24(m,1H),3.54(dd,J＝12.2,4.0Hz,1H),3.36(d,J＝12.7Hz,1H),3.00(t,J＝11.5Hz,2H),2.15-2.04(m,2H),1.96-1.71(m,2H),1.37(s,9H)。

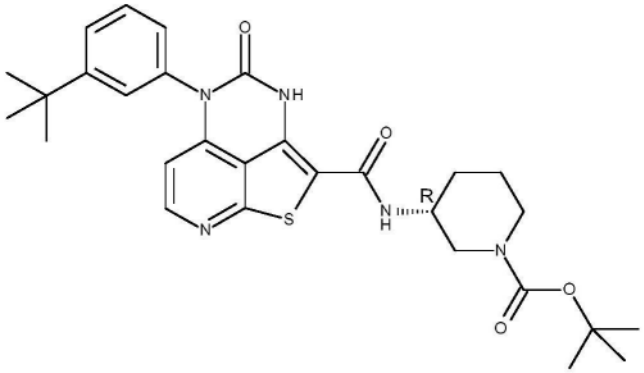
[4031] 实施例647：(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(吡啶-4-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4032] 

[4033] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式，并在步骤C中使用3-(吡啶-4-基)苯胺和在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{25}H_{22}N_6O_2S$的计算质量，470.5；m/z发现，471.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.63-8.55(m,2H),8.21(d,J＝5.6Hz,1H),7.97-7.89(m,1H),7.87-7.82(m,1H),7.79-7.70(m,3H),7.55-7.48(m,1H),6.10(d,J＝5.6Hz,1H),4.22-4.10(m,1H),3.34-3.31(m,1H),3.18-3.08(m,1H),2.92-2.75(m,2H),2.08-1.92(m,2H),1.80-

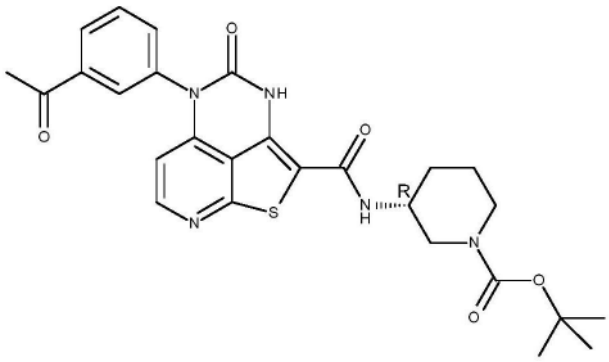
1.65(m,2H)。

[4034] 实施例648:(R)-3-(5-(3-(叔丁基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[4035] 

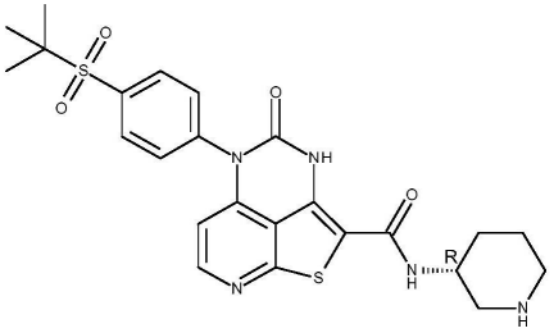
[4036] 使用在实施例534、步骤A中发现的规程,并使用3-叔丁基苯胺替代3-环丁基苯胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{35}N_5O_4S$的计算质量,549.7;m/z发现,550.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.29(d,J=5.6Hz,1H),7.64-7.58(m,1H),7.54(t,J=7.9Hz,1H),7.50-7.46(m,1H),7.23(d,J=7.6Hz,1H),6.07(d,J=5.6Hz,1H),4.13-4.05(m,1H),3.97-3.84(m,2H),2.87(t,J=12.4Hz,2H),2.06-2.01(m,1H),1.79(d,J=13.0Hz,1H),1.67-1.49(m,2H),1.46(s,9H),1.37(s,9H)。

[4037] 实施例649:(R)-3-(5-(3-乙酰基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[4038] 

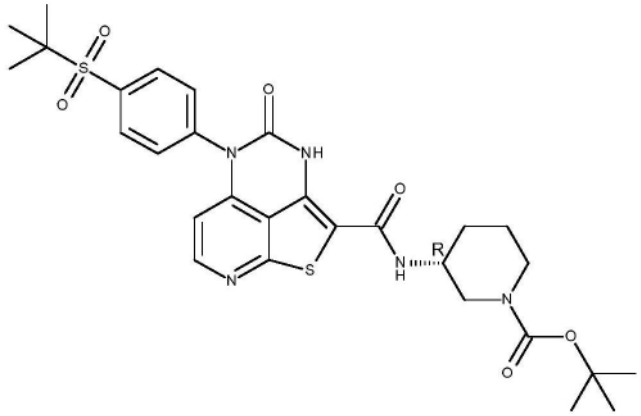
[4039] 使用在实施例534、步骤A中发现的规程,并使用1-(3-氨基苯基)乙酮替代3-环丁基苯胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_5O_5S$的计算质量,535.6;m/z发现,536.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.56-9.46(s,1H),8.40-8.31(d,J=5.5Hz,1H),8.15-8.07(m,1H),7.98-7.91(s,1H),7.76-7.68(m,1H),7.61-7.53(s,1H),6.12-6.02(d,J=5.5Hz,1H),4.17-4.07(m,1H),3.71-3.43(m,4H),3.40-3.22(m,1H),2.68-2.57(s,3H),1.96-1.82(m,2H),1.78-1.67(m,1H),1.65-1.56(m,1H),1.54-1.47(s,9H)。

[4040] 实施例650:(R)-5-(4-(叔丁基磺酰基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4041] 

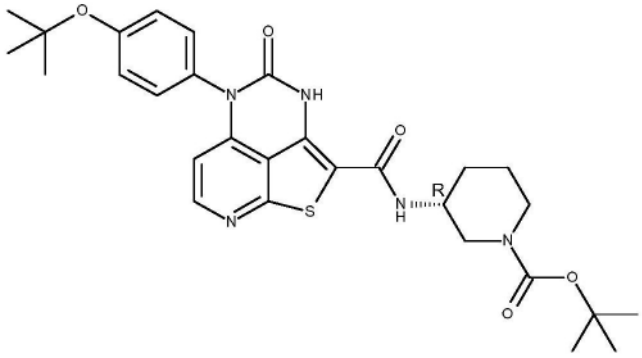
[4042] 使用在实施例534、步骤A-B中发现的规程，并在步骤A中使用4-(叔丁基磺酰基)苯胺替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{24}H_{27}N_5O_4S_2$的计算质量，513.6；m/z发现，514.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)：δ10.36(s,1H)，9.42-9.29(m,1H)，9.21-9.09(m,1H)，8.40(d,J＝5.5Hz,1H)，8.10(d,J＝8.6Hz,2H)，7.88-7.80(m,2H)，6.20(d,J＝5.6Hz,1H)，4.31-4.20(m,1H)，3.28(dd,J＝59.3,11.4Hz,2H)，2.99-2.80(m,2H)，2.00-1.90(m,2H)，1.83-1.63(m,2H)，1.35(s,9H)。

[4043] 实施例651：(R)-3-(5-(4-(叔丁基磺酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[4044] 

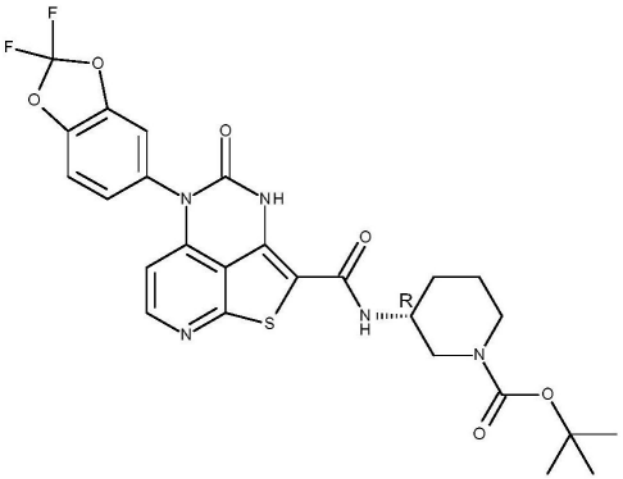
[4045] 使用在实施例534、步骤A中发现的规程，并使用4-(叔丁基磺酰基)苯胺替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{35}N_5O_6S_2$的计算质量，613.8；m/z发现，614.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)：δ9.55(s,1H)，8.38(d,J＝5.5Hz,1H)，8.11(d,J＝8.7Hz,2H)，7.58(d,J＝8.4Hz,2H)，6.21-5.35(m,2H)，4.16-4.09(m,1H)，3.70-3.44(m,3H)，3.34(s,1H)，1.89(s,2H)，1.79-1.69(m,1H)，1.64-1.55(m,1H)，1.51(s,9H)，1.42(s,9H)。

[4046] 实施例652：(R)-3-(5-(4-(叔丁氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[4047] 

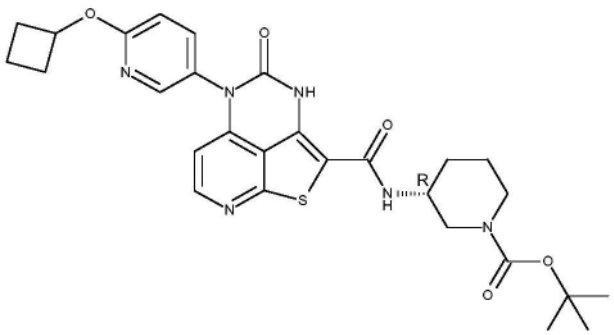
[4048] 使用在实施例534、步骤A中发现的规程，并使用4-(叔丁氧基)苯胺替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{35}N_5O_5S$的计算质量，565.7；m/z发现，566.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.31(d，J＝5.6Hz，1H)，7.38-7.29(m，2H)，7.24-7.19(m，2H)，6.14(d，J＝5.6Hz，1H)，4.08-3.84(m，3H)，3.06-2.79(m，2H)，2.06-2.00(m，1H)，1.83-1.74(m，1H)，1.68-1.51(m，2H)，1.47(s，9H)，1.42(s，9H)。

[4049] 实施例653：(R)-3-(5-(2，2-二氟苯并[d][1，3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[4050] 

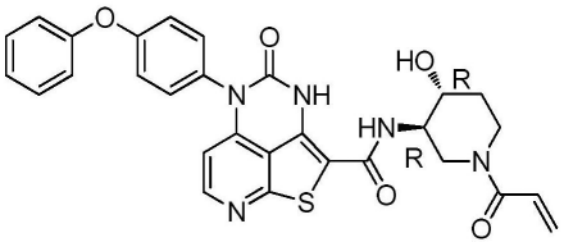
[4051] 使用在实施例525、步骤A-B中发现的规程，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{25}F_2N_5O_6S$的计算质量，573.6；m/z发现，574.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，CD_3OD)：δ8.32(d，J＝5.6Hz，1H)，7.47-7.40(m，2H)，7.30(dd，J＝8.5，2.0Hz，1H)，6.20(d，J＝5.6Hz，1H)，4.08-4.02(m，1H)，3.97-3.86(m，2H)，3.03-2.66(m，2H)，2.03(d，J＝2.6Hz，1H)，1.82-1.74(m，1H)，1.66-1.50(m，2H)，1.46(s，9H)。

[4052] 实施例654：(R)-3-(5-(6-环丁氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[4053] 

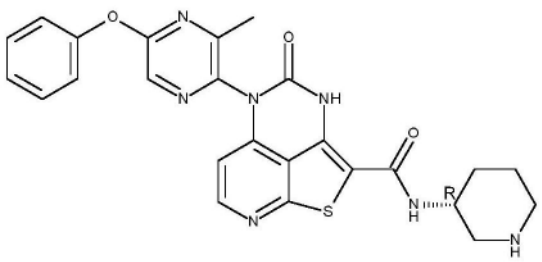
[4054] 使用在实施例534、步骤A中发现的规程，并使用6-(环丁氧基)吡啶-3-胺替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{32}N_6O_5S$的计算质量，564.7；m/z发现，565.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.32(d，J＝5.6Hz，1H)，8.19(dd，J＝2.7，0.5Hz，1H)，7.74(dd，J＝8.8，2.7Hz，1H)，6.95(dd，J＝8.8，0.5Hz，1H)，6.20(d，J＝5.6Hz，1H)，5.28-5.17(m，1H)，4.08-4.02(m，1H)，3.97-3.86(m，2H)，2.99-2.74(m，2H)，2.56-2.45(m，2H)，2.24-2.11(m，2H)，2.07-2.01(m，1H)，1.94-1.83(m，1H)，1.82-1.69(m，2H)，1.68-1.51(m，2H)，1.46(s，9H)。

[4055] 实施例655：N-((3R，4R)-1-丙烯酰基-4-羟基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4056] 

[4057] 使用在实施例1的方法1、步骤I中发现的类似条件，并使用N-((3R，4R)-4-羟基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例658)替代N-((3R，5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{25}N_5O_5S$的计算质量，555.6；m/z发现，556.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ9.74(s，1H)，8.17(dd，J＝11.1，5.7Hz，1H)，7.50(s，1H)，7.39(t，J＝7.8Hz，2H)，7.28(d，J＝6.9Hz，2H)，7.22-7.05(m，5H)，6.71-6.59(m，1H)，6.54(d，J＝11.1Hz，1H)，6.26(d，J＝16.8Hz，1H)，6.00(t，J＝7.4Hz，1H)，4.60(dd，J＝27.0，12.4Hz，1H)，3.86(d，J＝14.7Hz，3H)，3.48(s，1H)，2.86(t，J＝15.9Hz，1H)，2.68(d，J＝13.4Hz，1H)，2.09-2.01(m，1H)，1.21(t，J＝7.0Hz，1H)。

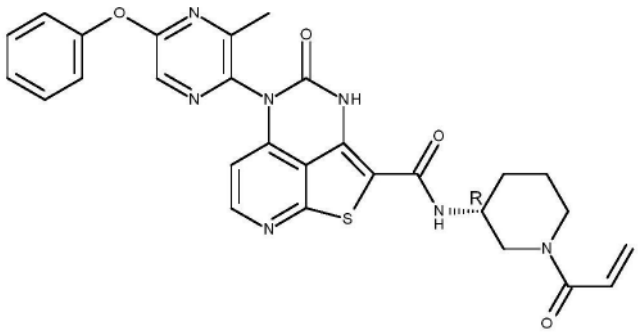
[4058] 实施例656：(R)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡嗪-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4059] 

[4060] 使用在实施例534、步骤A-B中发现的规程，并在步骤A中使用3-甲基-5-苯氧基-吡

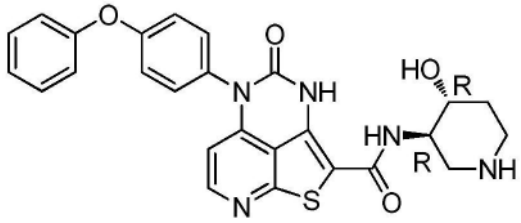
嗪-2-胺(中间体51)替代3-环丁基苯胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{23}N_7O_3S$的计算质量,501.6;m/z发现,502.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.56-8.50(m,1H),8.34-8.27(s,1H),7.51-7.44(m,2H),7.32-7.23(m,3H),6.57-6.52(d,J=6.3Hz,1H),4.36-4.23(m,1H),3.59-3.50(d,J=12.7Hz,1H),3.40-3.33(d,J=13.5Hz,1H),3.05-2.93(m,2H),2.36-2.29(s,3H),2.18-2.04(m,2H),1.94-1.72(m,2H)。

[4061] 实施例657:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡嗪-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4062] 

[4063] 使用在实施例1的方法1、步骤I中发现的类似条件,并使用(R)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡嗪-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例656)替代N-((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{25}N_7O_4S$的计算质量,555.6;m/z发现,556.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,CD_3OD):δ8.37-8.32(d,J=5.5Hz,1H),8.31-8.26(s,1H),7.50-7.43(m,2H),7.31-7.21(m,3H),6.86-6.73(m,1H),6.23-6.15(m,2H),5.78-5.68(m,1H),4.58-4.27(m,1H),4.23-3.89(m,2H),3.22-3.11(m,1H),2.96-2.84(m,1H),2.36-2.26(d,J=2.8Hz,3H),2.13-2.01(m,1H),1.91-1.83(m,1H),1.80-1.67(m,1H),1.63-1.50(m,1H)。

[4064] 实施例658:N-((3R,4R)-4-羟基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

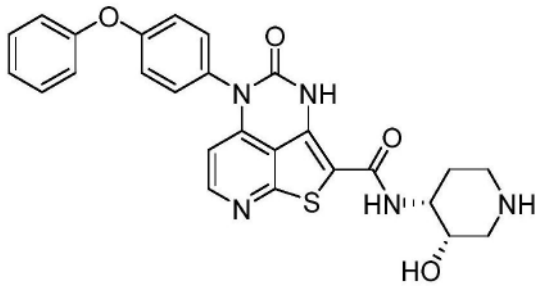
[4065] 

[4066] 步骤A:(3R,4R)-4-羟基-3-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.向干燥的烧瓶中加入(3R,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(410mg,1.896mmol)、二异丙基乙胺(0.996mL,5.69mmol)和THF(7.6mL),并冷却至0℃。在0℃逐滴加入4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-碳酰氯(中间体40,0.800g,1.90mmol)。通过LCMS监视反应并在它已经结束时,将反应物用饱和$NaHCO_3$淬灭,用DCM萃取,并浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到标题化合物(800mg,70%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{31}N_5O_6S$的计算质量,601.68;m/z发现,602.2$[M+H]^+$。

[4067] 步骤B:N-((3R,4R)-4-羟基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-

3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.在室温向(3R,4R)-4-羟基-3-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(800mg,1.33mmol)在DCM(20mL)中的溶液中逐滴加入TFA(22mL)。将反应物在室温搅拌30分钟。将反应物浓缩至干燥,并将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为灰白色固体的标题化合物(660mg,99.0%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{23}N_5O_4S$的计算质量,501.6;m/z发现,502.15$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.25(dd,J=5.5,1.7Hz,1H),7.47-7.33(m,3H),7.33-7.25(m,1H),7.27-7.09(m,5H),6.12(dd,J=5.8,1.9Hz,1H),4.20(d,J=8.2Hz,4H),3.90(td,J=8.9,4.2Hz,1H),3.71(td,J=9.1,4.2Hz,1H),3.32(dd,J=12.8,4.3Hz,1H),3.12(dt,J=13.1,4.1Hz,1H),2.74-2.53(m,2H),2.09(dq,J=12.6,3.8Hz,1H),1.60(dtd,J=13.8,10.3,3.9Hz,1H)。

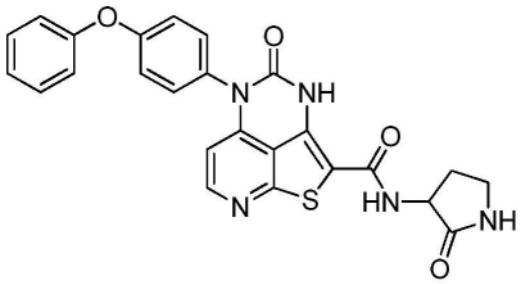
[4068] 实施例7:N-(顺式-3-羟基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4069] 

[4070] 步骤A:顺式-3-羟基-4-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯。向干燥的烧瓶中加入顺式-4-氨基-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(402mg,1.896mmol)、二异丙基乙胺(0.996mL,5.69mmol)和THF(7.5mL),并冷却至0℃。在0℃逐滴加入4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-碳酰氯(中间体40)0.800g,1.90mmol)。通过LCMS监视反应并在它已经结束时,将反应物用饱和$NaHCO_3$淬灭,用DCM萃取,并浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到标题化合物(950mg,83%收率)。MS(ESI):$C_{31}H_{31}N_5O_6S$的计算质量,601.68;m/z发现,601.8$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.34(dd,J=5.5,1.3Hz,1H),7.51-7.42(m,4H),7.26-7.11(m,5H),6.09(dd,J=5.5,1.2Hz,1H),5.40(ddd,J=25.8,7.8,5.4Hz,1H),5.00-4.86(m,2H),4.37(d,J=14.2Hz,1H),4.32-4.25(m,1H),4.07-3.97(m,1H),3.93-3.79(m,3H),3.63(dt,J=12.7,6.6Hz,2H),1.38(s,9H)。

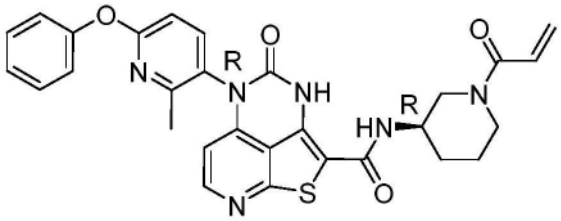
[4071] 步骤B:N-(顺式-3-羟基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。在室温向顺式-3-羟基-4-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯(950mg,1.58mmol)在DCM(20mL)中的溶液中逐滴加入TFA(26mL)。将反应物在室温搅拌30分钟。将反应物浓缩至干燥,并将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为灰白色固体的标题化合物(750mg,94.7%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{23}N_5O_4S$的计算质量,501.6;m/z发现,502.15$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.29(d,J=5.6Hz,1H),8.03(s,1H),7.45-7.26(m,4H),7.23-7.07(m,5H),6.15(d,J=5.5Hz,1H),4.27-4.17(m,2H),3.58(s,1H),3.45-3.36(m,3H),3.14(dd,J=13.4,1.5Hz,1H),3.03(td,J=13.1,3.2Hz,1H),2.21(qd,J=13.3,4.4Hz,1H),2.00(bs,1H),1.95(ddt,J=13.9,6.0,2.7Hz,1H)。

[4072] 实施例660:4-氧代-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4073] 

[4074] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件,并在步骤A中使用4-氟硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤B中使用Pd/C和THF替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl,并在步骤C中使用4-苯氧基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用3-氨基吡咯烷-2-酮和THF替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和DMF,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{19}N_5O_4S$的计算质量,485.5;m/z发现,486.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.02(s,1H),7.46-7.36(m,3H),7.24-7.08(m,6H),6.29-6.00(m,4H),4.71-4.33(m,1H),3.43-3.35(m,2H),2.55-2.44(m,1H),2.21-2.19(m,1H)。

[4075] 实施例661:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(R)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4076] 

[4077] 步骤A:2-氯-4-((2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)氨基)烟腈。向含有2-氯-4-碘吡啶-3-甲腈(72.1g,273mmol)和2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-胺(中间体49,50.5g,252mmol)的圆底烧瓶中加入$Pd(OAc)_2$(1.81g,8.06mmol),随后加入双(2-二苯基膦基苯基)醚(DPEphos,5.66g,10.5mmol)和碳酸铯(195g,598mmol)。将反应混合物抽真空,经由插管用1,4-二噁烷(550ml)处理,通入N_2,然后在室温搅拌2h。将反应混合物转移至2L烧瓶并用水稀释至2000mL的总体积。将混合物搅拌10min,然后将棕色沉淀物通过过滤进行收集。将固体在真空下在60℃干燥,得到作为浅橙色固体的标题化合物(94.8g,99%收率)。MS(ESI):$C_{18}H_{13}ClN_4O$的计算质量,336.08;m/z发现,337.0$[M+H]^+$

[4078] 步骤B:5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯。向含有2-氯-4-((2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)氨基)烟腈(94.8g,281mmol)和二噁烷(440mL)的圆底烧瓶中加入碳酸铯(129g,396mmol)。将反应容器密封,抽真空,并通入N_2。经由注射器加入2-巯基乙酸甲酯(48.0g,453mmol),并将反应混合物在90℃加热3h。然后将反应混合物用分成小份的固体羰基二咪唑(121g,746)处理,以控制气体的剧烈释放。然后将反应物用水稀释至2.0L的总体积,并搅拌10min。将得到的沉淀物通过过滤分离。将固体溶解在二噁烷(600mL)中,然后用水(1.4L)缓慢地处理。将得到的混悬液过滤,并将固体在真空下在80℃干燥,得到作为黄褐色固体的标题化合物(103g,85%收率)。MS(ESI):$C_{22}H_{16}N_4O_4S$的计算质量,432.09;m/z发现,433.0$[M+H]^+$

[4079] 步骤C:5-(R)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸.向圆底烧瓶中加入5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(52.7g,122mmol)、THF(300mL)、MeOH(300mL)和水(300mL),随后加入氢氧化锂(24.7g,589mmol)。将反应混合物在55℃搅拌3h。将混合物转移至2L烧瓶,并缓慢地加入4NHCl直到溶液为中性。将得到的混悬液过滤,将滤饼用水冲洗,并将固体在真空下在60℃干燥,得到作为浅橙色固体的标题化合物(48.3g,95%)。MS(ESI):$C_{21}H_{14}N_4O_4S$的计算质量,418.07;m/z发现,419.0$[M+H]^+$

[4080] 手性分离方法:5-(R)-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸。将阻转异构体用色谱仪处理以分离两种单独的阻转异构体,其中将各种单一阻转异构体任意标记为*S或*R以指示所述化合物是未知绝对构型的单一阻转异构体。在确定其单一阻转异构化合物的绝对构型的情况下,贯穿全文将阻转异构体命名为S或R(S对应于替代命名aS、S_a或P;R对应于替代命名aR、R_a或M)。在手性SFC柱(固定相:Chiralpak AD-H 5μm 250×30mm)上执行纯化。流动相是:60%CO_2,40%MeOH。

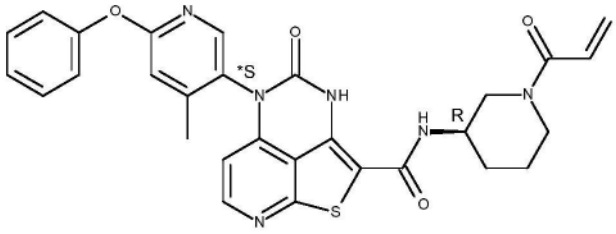
[4081] 步骤D:(R)-3-(5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.向圆底烧瓶中加入(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.54g,17.7mmol)和DMF(30mL),随后加入5-(R)-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(3.70g,8.83mmol)和DIPEA(3.75mL,21.8mmol)。将反应混合物搅拌直到它变均匀,然后冷却至0℃。加入HATU(5.44g,14.3mmol),将反应物在0℃搅拌5min,然后将混合物在连续搅拌下历时30min温热至室温。加入HATU的另外部分(590mg,1.55mmol),并将反应混合物在室温搅拌另外5min。加入水(12mL),将混合物在0℃冷却10分钟,将沉淀物通过过滤进行收集并在真空下干燥。将残余物纯化(FCC,50-100%EtOAc/己烷类),得到作为黄色膜的标题化合物(4.19g,79%)。MS(ESI):$C_{31}H_{32}N_6O_5S$的计算质量,600.22;m/z发现,601.1$[M+H]^+$

[4082] 步骤E:(R)-5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺-2HCl.将含有(R)-3-(5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.18g,6.96mmol)的烧瓶用二噁烷(40mL)处理,随后用4NHCl-二噁烷(20ml)处理。将反应物在室温搅拌1h。加入Et_2O(150mL),然后将得到的固体通过过滤分离。将固体在真空下干燥,得到作为白色固体的标题化合物(4.68g,97%)。MS(ESI):$C_{26}H_{24}N_6O_3S$的计算质量,500.16;m/z发现,501.1$[M+H]^+$

[4083] 步骤F:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(R)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.向圆底烧瓶中加入(R)-5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺-2HCl(4.18g,7.29mol)、DIEPA(5.0mL,29mmol)和DCM(70mL)。将反应混合物在0℃冷却,并加入分成3部分的丙烯酸酸酐(0.936mL,8.12mmol)。将反应混合物在0℃搅拌5min,然后加入饱和碳酸氢钠水溶液(100mL),随后加入DCM(100mL)。将混合物剧烈搅拌10min,然后将DCM层分离。将水层再次用DCM(50mL)萃取。将有机层干燥(Na_2SO_4)并纯化(FCC,SiO_2,等度EtOAc)。将含有产物的级分合并和浓缩,得到作为白色固体的标题化合物(2.14g,53%)。在与BTK蛋白共结晶以后,通过X-射线分析证实标题化合物的绝对立体化学

构型。MS(ESI):$C_{29}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,554.17;m/z发现,555.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,MeOD)δ8.34(d,J=5.5Hz,1H),7.81(d,J=8.6Hz,1H),7.47-7.41(m,2H),7.28-7.23(m,1H),7.21-7.16(m,2H),6.90(d,J=8.6Hz,1H),6.83-6.74(m,1H),6.23-6.17(m,1H),6.13(d,J=5.5Hz,1H),5.77-5.69(m,1H),4.58-4.27(m,1H),4.22-3.97(m,1H),3.95-3.86(m,1H),3.20-3.12(m,1H),2.96-2.80(m,1H),2.24(s,3H),2.10-2.02(m,1H),1.92-1.84(m,1H),1.80-1.66(m,1H),1.63-1.52(m,1H)。

[4084] 实施例662:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4085] 

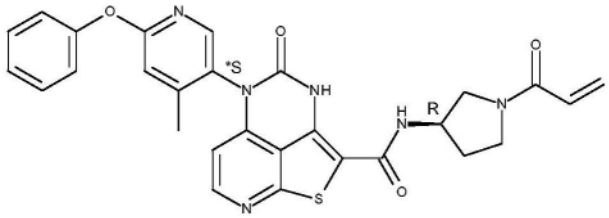
[4086] 步骤A:2-氯-4-((4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)氨基)烟腈。向含有搅拌棒和2-氯-4-碘烟腈(55.6g,210mmol)和4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-胺(40.0g,200mmol)的圆底烧瓶中加入DPEPhos(4.53g,8.41mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.42g,6.31mmol)和Cs_2CO_3(147.1g,451.4mmol)。将瓶抽真空,经由插管用二噁烷(400mL)处理,然后通入氮气。将反应混合物在90℃加热60分钟。将反应混合物在冰浴上冷却直到它接近室温,然后将它转移至2L烧瓶并用水稀释至2100mL的总体积。将混合物搅拌10min,并将棕色沉淀物通过过滤进行收集。通过穿过玻璃料抽出空气,将滤饼干燥10min,然后溶解在DCM(400mL)中,并经无水$MgSO_4$干燥,过滤,并将固体用DCM(100mL)冲洗。将DCM溶液蒸发至约300mL,然后用已烷类(700mL)处理。将得到的混悬液搅拌10分钟并过滤,得到作为棕色固体的标题化合物(64.29g,90.78%收率)。

[4087] 步骤B:5-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯。将密封的含有2-氯-4-((4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)氨基)烟腈(3.70g,11.0mmol)、二噁烷(40mL)和Cs_2CO_3(10.4mg,0.0319mmol)的200mL圆底烧瓶抽真空并通入N_2,然后经由注射器用2-硫烷基乙酸甲酯(3.30g,31.1mmol)处理。将反应混合物在100℃加热3h。在空气下将反应混合物用固体CDI(9.18g,56.6mmol)一次性处理,重新密封,并在室温搅拌过夜。将反应物用EtOAc(500mL)、DCM(500mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(150mL)稀释,并收集有机相。将水层用EtOAc(500mL)萃取另外2次,并将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥,浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到标题化合物(2.18g,45.9%收率)。

[4088] 步骤C:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤F-G中描述的类似条件(包括步骤F以后的手性分离方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤F中使用5-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和三乙胺,制备标题化合物,得

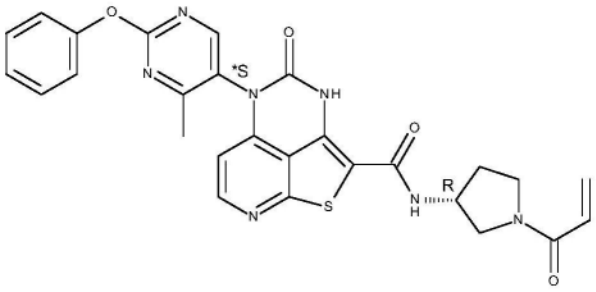
到标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,554.6;m/z发现,555.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.40-8.30(d,J=5.5Hz,1H),8.15-8.04(s,1H),7.49-7.40(m,2H),7.29-7.22(m,1H),7.21-7.15(m,2H),7.08-7.02(s,1H),6.86-6.73(m,1H),6.25-6.14(m,2H),5.80-5.69(m,1H),4.57-4.25(m,1H),4.21-3.90(m,2H),3.26-3.14(m,1H),3.00-2.84(m,1H),2.24-2.18(m,3H),2.12-2.02(d,J=12.3Hz,1H),1.93-1.83(m,1H),1.81-1.68(m,1H),1.65-1.53(m,1H)。

[4089] 实施例663:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4090] 

[4091] 使用在实施例662、步骤A-C中描述的类似条件,并在步骤C中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)替代1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_4S$的计算质量,540.6;m/z发现,541.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.38-8.33(dd,J=5.5,1.0Hz,1H),8.12-8.08(s,1H),7.48-7.41(m,2H),7.28-7.22(m,1H),7.21-7.16(m,2H),7.07-7.03(s,1H),6.68-6.54(m,1H),6.33-6.25(m,1H),6.18-6.15(dd,J=5.5,1.0Hz,1H),5.78-5.72(m,1H),4.72-4.54(m,1H),4.03-3.48(m,4H),2.41-2.23(m,1H),2.23-2.19(s,3H),2.19-2.03(m,1H)。

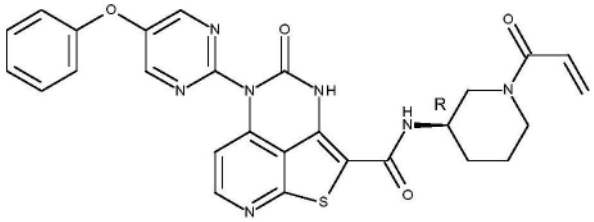
[4092] 实施例664:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4093] 

[4094] 使用在实施例662、步骤A-B中描述的类似条件,并在步骤A中使用4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-胺替代4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-胺,并使用实施例1的方法1、步骤F-G(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤F中使用5-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和三乙胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{23}N_7O_4S$的计算质量,541.6;m/z发现,542.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):d 8.59-8.48(d,J=1.1Hz,1H),8.45-8.33(d,J=5.5Hz,1H),7.51-7.39(m,2H),7.34-7.18(m,3H),6.72-6.53(m,1H),6.35-6.22(m,2H),5.81-5.67(m,1H),4.73-4.56(m,

1H),4.06-3.47(m,4H),2.40-2.02(m,5H)。

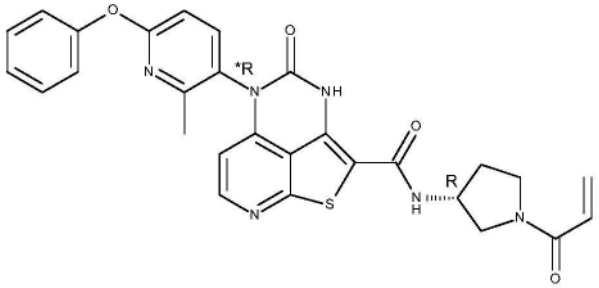
[4095] 实施例665:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基嘧啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4096] 

[4097] 步骤A:5-苯氧基嘧啶-2-胺.使用在实施例528、步骤A中描述的类似条件,使用5-溴嘧啶-2-胺替代5-溴吡嗪-2-胺,制备标题化合物。

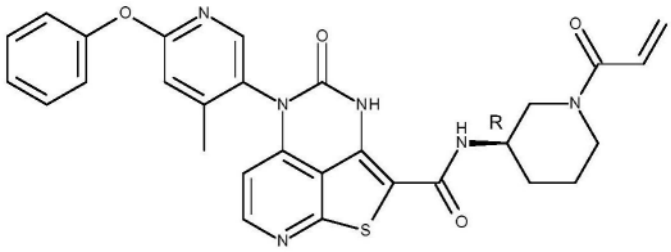
[4098] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基嘧啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺.使用在实施例1的方法1和C-I中描述的类似条件,在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{23}N_7O_4S$的计算质量,541.6;m/z发现,542.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):d 8.73-8.64(m,2H),8.37-8.30(m,1H),7.56-7.44(m,2H),7.34-7.23(m,3H),6.86-6.74(m,1H),6.35-6.27(m,1H),6.24-6.14(m,1H),5.79-5.67(m,1H),4.57-4.27(m,1H),4.22-3.86(m,2H),3.21-3.10(m,1H),2.98-2.82(m,1H),2.12-2.00(m,1H),1.92-1.82(m,1H),1.80-1.65(m,1H),1.63-1.52(m,1H)。

[4099] 实施例666:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4100] 

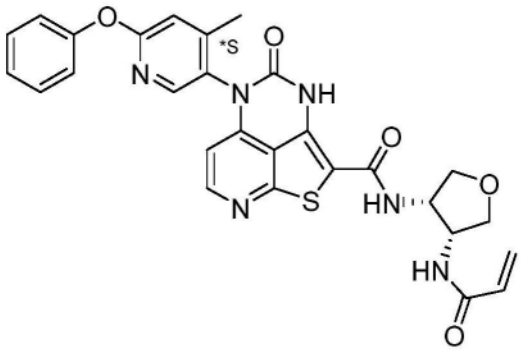
[4101] 使用在实施例662、步骤A-B中描述的类似条件,并在步骤A中使用2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-胺(中间体49)替代4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-胺,使用在实施例1的方法1、步骤F-I中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤F中使用5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和三乙胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_4S$的计算质量,540.6;m/z发现,541.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,CD_3OD):d 8.39-8.35(m,1H),7.80-7.76(m,1H),7.47-7.42(m,2H),7.27-7.23(m,1H),7.21-7.17(m,2H),6.92-6.89(d,J=8.5Hz,1H),6.67-6.55(m,1H),6.33-6.25(m,1H),6.17-6.14(m,1H),5.78-5.73(m,1H),4.70-4.59(m,1H),4.04-3.49(m,4H),2.39-2.26(m,1H),2.26-2.22(s,3H),2.19-2.04(m,1H)。

[4102] 实施例667:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4103] 

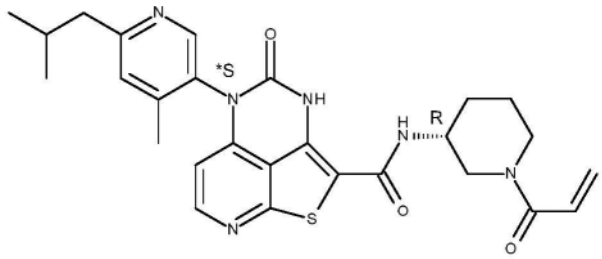
[4104] 使用在实施例1的方法1、步骤F-G中描述的类似条件,并在步骤F中使用5-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(实施例662、步骤B)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和三乙胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,554.6;m/z发现,555.0$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,MeOD)δ8.40-8.31(d,J=5.5Hz,1H),8.10(s,1H),7.50-7.41(m,2H),7.30-7.14(m,3H),7.05(s,1H),6.88-6.74(m,1H),6.27-6.12(m,2H),5.80-5.67(m,1H),4.60-4.25(m,1H),4.22-3.91(m,2H),3.25-3.12(m,1H),3.01-2.83(m,1H),2.21(s,3H),2.13-2.01(m,1H),1.94-1.44(m,3H)。

[4105] 实施例8:N-(顺式-4-丙烯酰胺基四氢呋喃-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4106] 

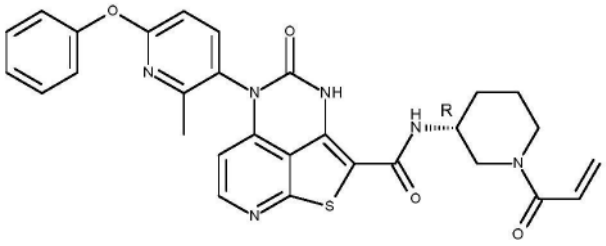
[4107] 使用在实施例1的方法1、步骤F-I中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤F中使用5-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(实施例662、步骤B)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯,并在步骤G中使用顺式-四氢呋喃-3,4-二胺、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,并在步骤I中使用丙烯酸、二异丙基乙胺和2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷(phosphorinane)-2,4,6-三氧化物替代丙-2-烯酰氯和三乙胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_5S$的计算质量,556.6;m/z发现,557.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.39-8.34(d,J=5.6Hz,1H),8.12-8.07(d,J=2.0Hz,1H),7.48-7.41(m,2H),7.29-7.22(m,1H),7.21-7.15(m,2H),7.08-7.02(s,1H),6.34-6.17(m,3H),5.67-5.62(m,1H),4.82-4.68(m,2H),4.16-4.05(m,2H),3.85-3.77(m,2H),2.25-2.14(s,3H)。

[4108] 实施例669:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4109] 

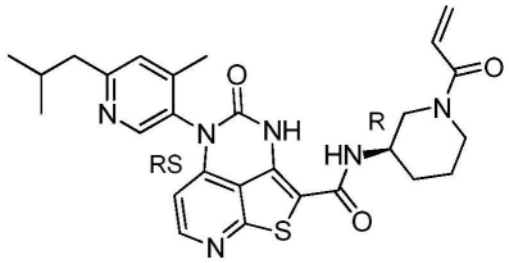
[4110] 以与实施例1、方法1、步骤G类似的方式,使用5-(*S)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体82)和1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{30}N_6O_3S$的计算质量,518.6;m/z发现,519.1$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,MeOD)δ8.42(s,1H),8.34(d,J=5.5Hz,1H),7.42(s,1H),6.85-6.73(m,1H),6.20(d,J=15.6Hz,1H),6.03(d,J=5.5Hz,1H),5.80-5.67(m,1H),4.59-4.24(m,1H),4.23-3.89(m,2H),3.25-3.12(m,1H),3.00-2.84(m,1H),2.73(d,J=7.3Hz,2H),2.23(s,3H),2.19-2.01(m,2H),1.94-1.84(m,1H),1.81-1.69(m,1H),1.65-1.52(m,1H),0.99(dd,J=6.5,1.5Hz,6H)。

[4111] 实施例670:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4112] 

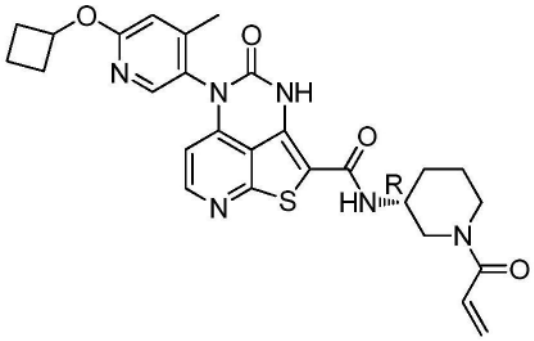
[4113] 使用在实施例534、步骤A-C中描述的类似条件,并在步骤A中使用2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-胺(中间体49)替代3-环丁基苯胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,554.6;m/z发现,555.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):d 8.36(d,J=5.5Hz,1H),7.80(d,J=8.6Hz,1H),7.48-7.40(m,2H),7.28-7.22(m,1H),7.22-7.16(m,2H),6.91(d,J=8.5Hz,1H),6.85-6.71(m,1H),6.20(d,J=17.0Hz,1H),6.15(dd,J=5.5,1.6Hz,1H),5.78-5.68(m,1H),4.58-4.25(m,1H),4.21-3.91(m,2H),3.18(t,J=11.3Hz,1H),2.98-2.83(m,1H),2.25(s,3H),2.11-2.03(m,1H),1.91-1.82(m,1H),1.79-1.67(m,1H),1.66-1.51(m,1H)。

[4114] 实施例671:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4115] 

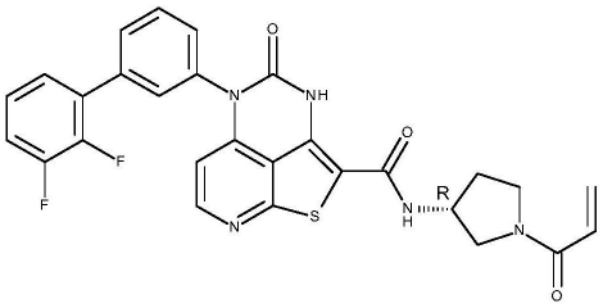
[4116] 以与实施例1、方法1、步骤G类似的方式，使用5-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体81)和1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{30}N_6O_3S$的计算质量，518.6；m/z发现，519.1[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,MeOD)δ8.43(s,1H)，8.37-8.30(d,J＝5.5Hz,1H)，7.41(s,1H)，6.86-6.74(m,1H)，6.24-6.16(m,1H)，6.04(d,J＝5.4Hz,1H)，5.80-5.69(m,1H)，4.60-4.27(m,1H)，4.23-3.92(m,2H)，3.24-3.13(m,1H)，3.00-2.83(m,1H)，2.73(d,J＝7.3Hz,2H)，2.25(s,3H)，2.19-2.02(m,2H)，1.93-1.84(m,1H)，1.81-1.50(m,2H)，1.05-0.95(m,6H)。

[4117] 实施例672:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-环丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4118] 

[4119] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件，并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶和环丁醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚，并在步骤C中使用6-环丁氧基-4-甲基吡啶-3-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-1-(3-氨基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(中间体15)、二异丙基乙胺和1-丙烷膦酸酸酐替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺，制备标题化合物(98mg,36％收率)。MS(ESI)：$C_{27}H_{28}N_6O_4S$的计算质量，532.6；m/z发现，533.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)：δ8.34(d,J＝5.5Hz,1H)，8.06(d,J＝2.1Hz,1H)，6.87-6.73(m,2H)，6.20(d,J＝16.8Hz,1H)，6.11(d,J＝5.5Hz,1H)，5.74(t,J＝8.9Hz,1H)，5.24-5.14(m,1H)，4.59-4.48(m,0.5H)，4.33-4.14(m,1H)，4.04-3.91(m,1.5H)，3.25-3.14(m,1H)，3.02-2.87(m,1H)，2.54-2.44(m,2H)，2.21-2.11(m,5H)，2.11-2.04(m,1H)，1.92-1.83(m,2H)，1.81-1.67(m,2H)，1.65-1.52(m,1H)。

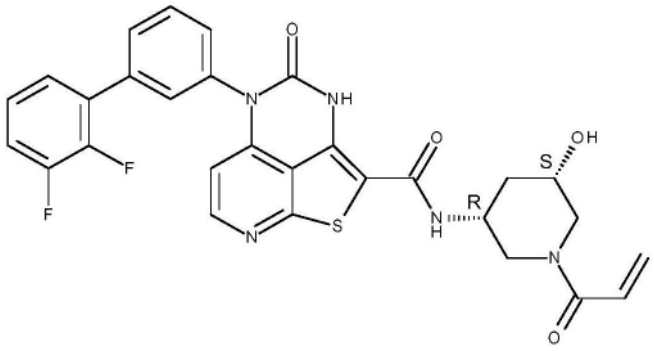
[4120] 实施例673:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4121] 

[4122] 将5-(3-溴苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体57,250mg,0.641mmol)、1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5,90.0mg,0.641mmol)、三乙胺(129mg,1.28mmol)和HATU(268mg,0.705mmol)在DMF(4mL)中的溶液在

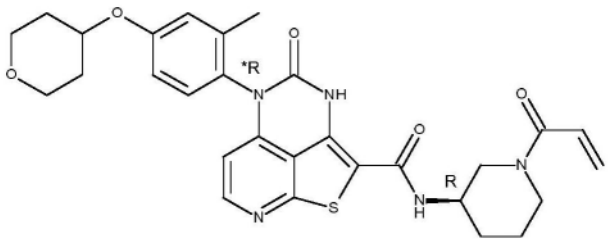
室温搅拌3h。加入水，并将沉淀物通过过滤进行收集，得到淡黄色固体。将固体和(2,3-二氟苯基)硼酸、Pd(dppf)Cl_2(52mg,0.064mmol)和Na_2CO_3(136mg,1.28mmol)在二噁烷(30mL)和H_2O(3mL)中的混合物在110℃搅拌2h。将反应物浓缩至干燥，并将残余物通过快速柱色谱法纯化，得到作为淡黄色固体的标题化合物(102mg,28.8％收率)。MS(ESI)：$C_{28}H_{21}F_2N_5O_3S$的计算质量，545.6；m/z发现，546.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.30-8.24(m,1H),7.77-7.66(m,3H),7.54-7.47(m,1H),7.36-7.28(m,1H),7.29-7.17(m,2H),6.66-6.49(m,1H),6.31-6.19(m,1H),6.19-6.13(m,1H),5.76-5.68(m,1H),4.65-4.53(m,1H),4.00-3.46(m,4H),2.36-2.00(m,2H)。

[4123] 实施例674:N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4124] 

[4125] 使用如在实施例673中使用的类似条件，并使用(3R,5S)-3-氨基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体2)替代1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)，并使用方法1、步骤I，制备标题化合物，得到作为黄色固体的标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{23}F_2N_5O_4S$的计算质量，575.6；m/z发现，576.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.34-8.25(m,1H),7.80-7.63(m,3H),7.53-7.47(m,1H),7.39-7.18(m,3H),6.84-6.66(m,1H),6.26-6.11(m,2H),5.76-5.61(m,1H),4.20-4.05(m,1H),4.00-3.48(m,5H),2.24-2.10(m,1H),1.91-1.75(m,1H)。

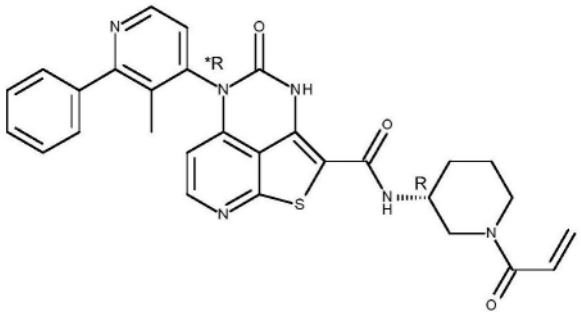
[4126] 实施例675:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4127] 

[4128] 以与实施例1的方法1、步骤A-G类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体)，并在步骤A中使用甲磺酸四氢吡喃-4-基酯和3-甲基-4-硝基苯酚替代4-氟-2-甲基-1-硝基苯和苯酚，并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{31}N_5O_5S$的计算质量，561.65；m/z发现，562.5$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.31-8.24(m,1H),7.27-7.19(m,1H),7.06-6.92(m,2H),6.83-6.70(m,1H),6.25-6.12(m,1H),6.04-5.97(m,1H),5.76-5.65(m,1H),4.67-4.56(m,1H),4.33-4.12

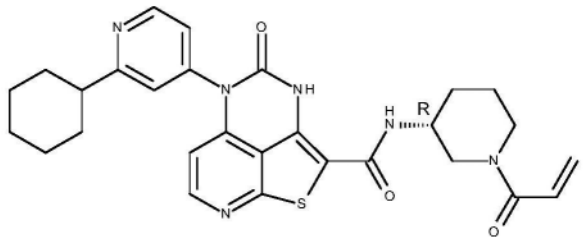
(m,1H),4.05-3.82(m,4H),3.66-3.53(m,2H),3.23-3.07(m,1H),2.95-2.80(m,1H),2.14-1.99(m,6H),1.90-1.79(m,1H),1.79-1.65(m,3H),1.63-1.51(m,1H)

[4129] 实施例676:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(3-甲基-2-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4130] 

[4131] 以与实施例1的方法1、步骤C-G类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤C中使用3-甲基-2-苯基吡啶-4-胺(中间体48)替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{26}N_6O_3S$的计算质量,538.6;m/z发现,539.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.66(d,J=5.2Hz,1H),8.37(d,J=5.5Hz,1H),7.57-7.47(m,6H),6.88-6.71(m,1H),6.23-6.16(m,2H),5.79-5.68(m,1H),4.61-4.26(m,1H),4.19-3.93(m,2H),3.23-3.12(m,1H),2.98-2.83(m,1H),2.16(s,3H),2.09-2.02(m,1H),1.90-1.83(m,1H),1.78-1.67(m,1H),1.63-1.52(m,1H)。

[4132] 实施例677:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-环己基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

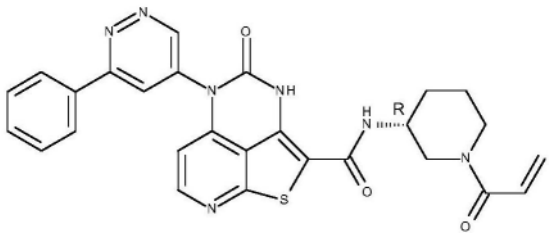
[4133] 

[4134] 步骤A:2-环己基吡啶-4-胺。将2-氯-4-硝基吡啶(2.50g,15.8mmol)、环己烯-1-基硼酸(2.38g,18.9mmol)、Pd(dppf)Cl_2(0.643g,0.788mmol)和Na_2CO_3(3.34g,31.5mmol)在二噁烷(50mL)和H_2O(5mL)中的溶液在110℃搅拌过夜。将反应物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到黄色固体。在室温将黄色固体溶解在EtOH(100mL)中,并加入Pd/C(500mg)。将混合物用H_2(2x)冲洗,并在室温搅拌16h。将反应物过滤并浓缩至干燥,得到标题化合物(2.0g,72%收率),将其不经进一步纯化地用于下一步。

[4135] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-环己基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用2-环己基吡啶-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{30}N_6O_3S$的计算质量,530.6;m/z发现,531.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.67(d,J=5.3Hz,1H),8.29(d,J=5.6Hz,1H),7.55-7.48(m,

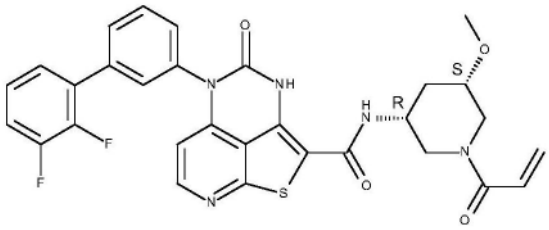
1H),7.45-7.37(m,1H),6.87-6.71(m,1H),6.25-6.12(m,2H),5.77-5.61(m,1H),4.58-4.31(m,1H),4.25-3.87(m,2H),3.20-3.07(m,1H),2.90-2.75(m,2H),2.07-1.82(m,6H),1.77-1.28(m,8H)。

[4136] 实施例678:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯基哒嗪-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4137] 

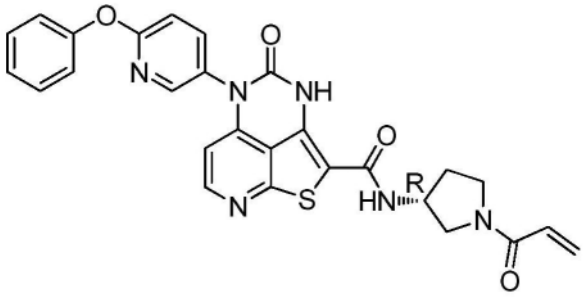
[4138] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件,并在步骤A中使用6-氯哒嗪-4-胺和苯基硼酸替代2-氯-4-硝基吡啶和环己烯-1-基硼酸且没有Pd/C还原,并使用实施例1的方法1、步骤C-I,并在步骤C中使用6-苯基哒嗪-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{23}N_7O_3S$的计算质量,525.6;m/z发现,526.6[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ9.33(s,1H),8.53-8.42(m,1H),8.33(d,J=5.4Hz,1H),8.21-8.09(m,2H),7.57-7.49(m,3H),6.83-6.64(m,1H),6.48-6.36(m,1H),6.18-6.08(m,1H),5.75-5.59(m,1H),4.54-4.24(m,1H),4.19-3.84(m,2H),3.18-3.04(m,1H),2.93-2.76(m,1H),2.10-1.98(m,1H),1.88-1.76(m,1H),1.76-1.61(m,1H),1.56-1.42(m,1H)。

[4139] 实施例679:N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4140] 

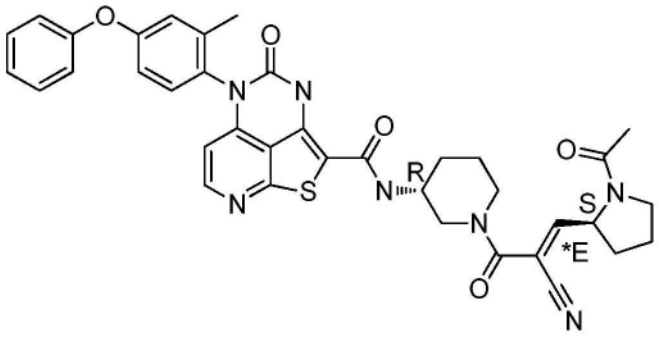
[4141] 使用在实施例673中描述的类似条件,并使用(3R,5S)-3-氨基-5-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体29)替代1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5),并使用方法1、步骤I,制备标题化合物,得到作为黄色固体的标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{25}F_2N_5O_4S$的计算质量,589.6;m/z发现,590.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.25-8.17(m,1H),7.74-7.61(m,3H),7.55-7.43(m,1H),7.33-7.13(m,3H),6.83-6.55(m,1H),6.19-5.99(m,2H),5.77-5.48(m,1H),4.15-3.99(m,2H),3.89-3.44(m,4H),3.44-3.40(m,3H),2.20-2.06(m,1H),1.96-1.81(m,1H)。

[4142] 实施例680:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4143] 

[4144] 使用在实施例1的方法1、步骤A-I中发现的规程，并在步骤A中使用2-氯-5-硝基吡啶替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤B中使用Pd/C和MeOH替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl，并在步骤C中使用6-苯氧基吡啶-3-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{22}N_6O_4S$的计算质量，526.6；m/z发现，526.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)：δ9.58(s,1H)，8.33-8.27(m,1H)，8.20(q,J＝4.3,3.5Hz,1H)，7.79-7.70(m,1H)，7.62(d,J＝6.9Hz,1H)，7.43(t,J＝7.7Hz,2H)，7.30-7.17(m,3H)，7.10(dd,J＝8.7,1.9Hz,1H)，6.46-6.23(m,2H)，6.13(t,J＝6.0Hz,1H)，5.67(ddd,J＝16.4,9.2,3.2Hz,1H)，4.68(dq,J＝32.2,5.1,4.6Hz,1H)，3.82-3.55(m,4H)，2.25(ddt,J＝38.8,13.2,6.1Hz,2H)。

[4145] 实施例681：N-((R)-1-((*E)-3-((S)-1-乙酰基吡咯烷-2-基)-2-氰基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4146] 

[4147] 步骤A：(S)-1-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)乙酮。向(S)-吡咯烷-2-基甲醇(0.50g,4.9mmol)在EtOAc(20mL)中的溶液中加入乙酸酐(0.555g,5.43mmol)，并在氮气下搅拌18h。加入K_2CO_3(1.364g,9.886mmol)，并继续搅拌几分钟。将反应物穿过Celite过滤并将滤液浓缩至干燥，得到作为白色固体的标题化合物(0.57g 80％收率)。MS(ESI)：$C_7H_{13}NO_2$的计算质量，143.18；m/z发现，144.1$[M+H]^+$。

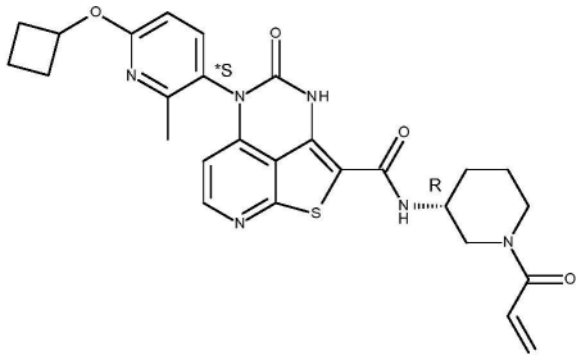
[4148] 步骤B：(S)-1-乙酰基吡咯烷-2-羧醛。在N_2气氛下将草酰氯(0.683g,5.38mmol)在无水DCM(20mL)中的溶液冷却至-78℃，并将(甲基亚磺酰基)甲烷(0.840g,10.8mmol)加入反应混合物中，随后加入(S)-1-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)乙酮(0.700g,4.89mmol)，并在-78℃搅拌30分钟。逐滴加入三乙胺(2.473g,24.44mmol)，并使反应物温热至室温。(S)-1-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)乙酮完全消耗以后，将反应物用蒸馏水淬灭，搅拌5分钟，并将反应混合物用DCM萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥并浓缩至干燥，得到标题化合物(0.590g,85.5％收率)。

[4149] 步骤C：N-((R)-1-((*E)-3-((S)-1-乙酰基吡咯烷-2-基)-2-氰基丙烯酰基)哌啶-

3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例874,150mg,0.265mmol)、(S)-1-乙酰基吡咯烷-2-羧醛(112mg,0.795mmol)、哌啶(0.30mL)、AcOH(0.10mL)、二噁烷(10.0mL)和4A分子筛(0.50g)的溶液在N_2下在100℃搅拌1h。将反应物浓缩至干燥,并通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为白色固体的标题化合物(68mg,99%收率)。MS(ESI):$C_{37}H_{35}N_7O_5S$的计算质量,689.8;m/z发现,690.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34-8.29(m,1H),7.42-7.35(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.19-7.12(m,1H),7.09-7.02(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.92-6.61(m,1H),6.08-6.03(m,1H),4.41-3.48(m,6H),3.26-2.81(m,2H),2.28-2.16(m,1H),2.11(s,3H),2.09-1.95(m,5H),1.95-1.76(m,3H),1.74-1.53(m,2H)。

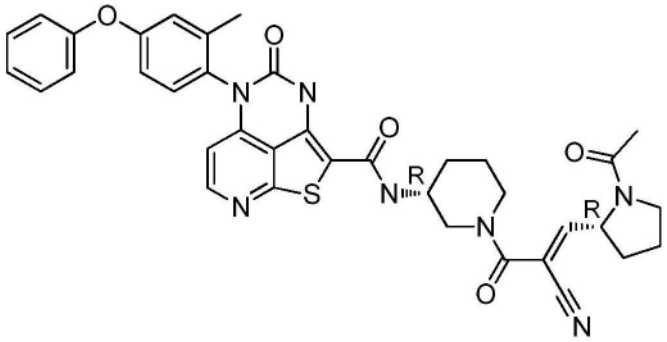
[4150] 实施例682:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-环丁氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4151]



[4152] 使用在实施例1的方法1、步骤A-G中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用2-氟-5-硝基-6-甲基吡啶、环丁醇和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯、苯酚和K_2CO_3,并在步骤B中使用Zn替代Fe,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,532.6;m/z发现,533.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.6Hz,1H),7.62(d,J=8.6Hz,1H),6.86-6.72(m,2H),6.20(d,J=16.9Hz,1H),6.08(d,J=5.6Hz,1H),5.80-5.69(m,1H),5.26-5.17(m,1H),4.59-4.25(m,1H),4.21-3.91(m,2H),3.19(t,J=10.8Hz,1H),3.03-2.85(m,1H),2.56-2.44(m,2H),2.25(s,3H),2.23-2.12(m,2H),2.12-2.02(m,1H),1.94-1.82(m,2H),1.80-1.67(m,2H),1.65-1.51(m,1H)。

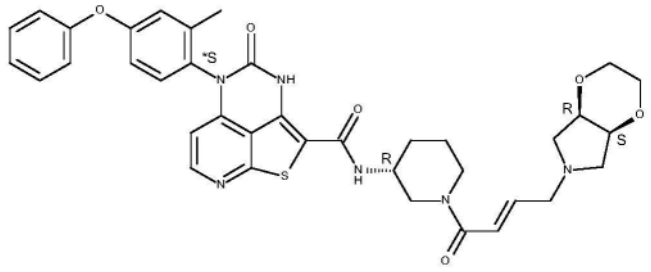
[4153] 实施例683:N-((R)-1-((E)-3-((R)-1-乙酰基吡咯烷-2-基)-2-氰基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4154] 

[4155] 步骤A:(R)-1-乙酰基吡咯烷-2-羧醛.在N_2气氛下向冷却至-78℃的草酰氯(439mg,3.46mmol)在无水DCM(20mL)中的溶液中加入(甲基亚磺酰基)甲烷(540mg,6.91mmol),随后加入(R)-1-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)乙酮(450mg,3.14mmol),并在-78℃搅拌30分钟。逐滴加入三乙胺(1.59g,15.7mmol),并使反应物温热至室温。(R)-1-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)乙酮完全消耗以后,将反应物用蒸馏水淬灭,搅拌5分钟,并用DCM萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥并浓缩至干燥,得到标题化合物(330mg,74.4%收率)。

[4156] 步骤B:N-((R)-1-((E)-3-((R)-1-乙酰基吡咯烷-2-基)-2-氰基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例874,150mg,0.265mmol)、(R)-1-乙酰基吡咯烷-2-羧醛(112mg,0.795mmol)、哌啶(0.30mL)、AcOH(0.10mL)、二噁烷(10.0mL)和4A分子筛(0.50g)的溶液在N_2下在100℃搅拌1h。将反应物浓缩至干燥,并通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为白色固体的标题化合物(48mg,26%收率)。MS(ESI):C37H35N7O5S的计算质量,689.8;m/z发现,690.2[M+H]+。^{1}H NMR(400MHz,CD3OD):δ8.34-8.29(m,1H),7.42-7.35(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.19-7.12(m,1H),7.09-7.02(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.92-6.61(m,1H),6.08-6.03(m,1H),4.33-3.90(m,3H),3.88-3.48(m,3H),3.26-2.81(m,2H),2.28-2.16(m,1H),2.11(s,3H),2.09-1.95(m,5H),1.95-1.76(m,3H),1.74-1.53(m,2H)。

[4157] 实施例9:5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4158] 

[4159] 步骤A:3,4-二羟基吡咯烷-1-羧酸苄酯。向2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸苄酯(5.00g,24.6mmol)在THF(40mL)和水(15mL)中的溶液中加入OsO_4(62mg,0.25mmol)和N-甲基吗啉N-氧化物(3.747g,31.98mmol),并在室温搅拌15h。将反应混合物浓缩至干燥并将残余物在EtOAc和水之间分配。将有机层收集,并将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层经无水

Na_2SO_4干燥，浓缩至干燥，并通过快速柱色谱法纯化，得到标题化合物(4.8g,82%收率)。

[4160] 步骤B:(4aR,7aS)-2,3,4a,5,7,7a-六氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6-羧酸苄酯。将3,4-二羟基吡咯烷-1-羧酸苄酯(4.8g,20mmol)、DCM(30mL)和四丁基氟化铵(2.645g,10.12mmol)加入NaOH(9.00g,225mmol)在水(30mL)中的溶液中，并将混合物在55℃搅拌48h。将反应物用DCM萃取，浓缩至干燥，并通过快速柱色谱法纯化，得到作为白色固体的标题化合物(0.96g,18%收率)。

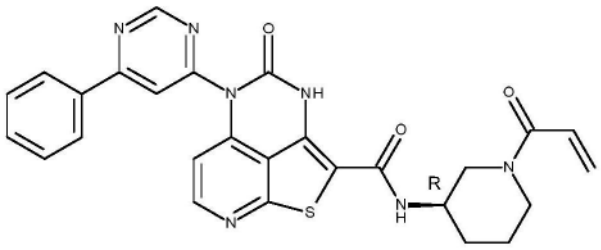
[4161] 步骤C:(4aR,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-六氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯。将(4aR,7aS)-2,3,4a,5,7,7a-六氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6-羧酸苄酯(0.96g,3.6mmol)和$Pd(OH)_2$(51mg,0.36mmol)在MeOH(10mL)中的溶液在H_2下在室温反应3h。将混合物过滤并浓缩至干燥，得到作为浅黄色固体的标题化合物(0.43g,91%收率)。

[4162] 步骤D:(E)-4-[(4aR,7aS)-2,3,4a,5,7,7a-六氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6-基]丁-2-烯酸甲酯。将(4aR,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-六氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯(30mg,0.23mmol)加入(E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(41mg,0.23mmol)、二异丙基乙胺(30mg,0.23mmol)在THF(10mL)中的混合物中，并在室温搅拌15h。将混合物浓缩至干燥，得到标题化合物(55mg)，将其不经纯化用于下一步。

[4163] 步骤E:(E)-4-[(4aR,7aS)-2,3,4a,5,7,7a-六氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6-基]丁-2-烯酸。将在饱和HCl水溶液(4M,5mL)中的(E)-4-[(4aR,7aS)-2,3,4a,5,7,7a-六氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6-基]丁-2-烯酸甲酯(55mg,0.24mmol)回流反应1h。将混合物浓缩至干燥，得到标题化合物(55mg)，将其不经纯化用于下一步。

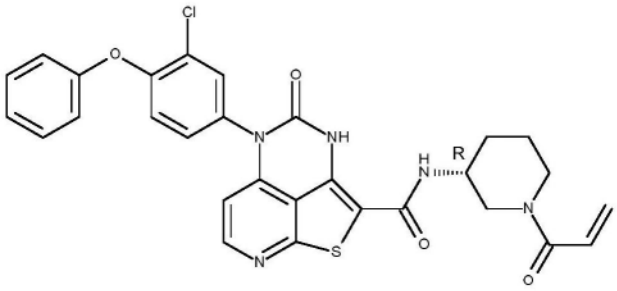
[4164] 步骤F:5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98)(120mg,0.24mmol)、(E)-4-[(4aR,7aS)-2,3,4a,5,7,7a-六氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6-基]丁-2-烯酸(51mg,0.24mmol)、HATU(119mg,0.312mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌5min，然后逐份加入二异丙基乙胺(93mg,0.72mmol)，并在室温搅拌1h。将反应混合物通过反相HPLC和通过快速柱色谱法纯化，得到作为白色固体的标题化合物(29mg,18%收率)。MS(ESI):$C_{37}H_{38}N_6O_6S$的计算质量，694.8;m/z发现，695.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):d 8.33-8.29(m,1H),7.43-7.36(m,2H),7.33-7.27(m,1H),7.19-7.13(m,1H),7.11-7.02(m,3H),7.00-6.94(m,1H),6.79-6.60(m,2H),6.07-6.03(m,1H),4.17-3.89(m,5H),3.81-3.65(m,2H),3.61-3.32(m,5H),3.20-3.04(m,1H),2.97-2.87(m,2H),2.87-2.75(m,2H),2.11(s,3H),2.08-1.98(m,1H),1.91-1.82(m,1H),1.81-1.67(m,1H),1.66-1.54(m,1H)。

[4165] 实施例685:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯基嘧啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4166] 

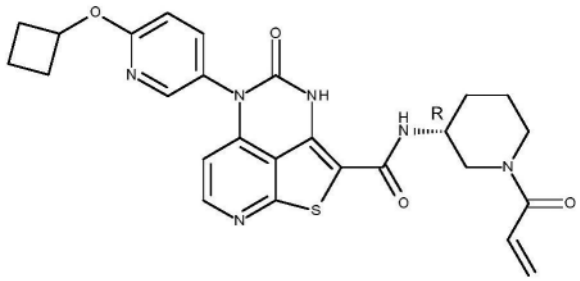
[4167] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件，并在步骤A中使用6-氯嘧啶-4-胺和苯基硼酸替代2-氯-4-硝基吡啶和环己烯-1-基硼酸且没有Pd/C还原，并使用实施例1的方法1、步骤C-I，并在步骤C中使用6-苯基哒嗪-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{23}N_7O_3S$的计算质量，525.6；m/z发现，526.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ9.34-9.27(m,1H)，8.39-8.35(m,1H)，8.26-8.18(m,3H)，7.58-7.50(m,3H)，6.85-6.71(m,1H)，6.64-6.58(m,1H)，6.26-6.14(m,1H)，5.77-5.66(m,1H)，4.50-3.94(m,3H)，3.23-3.13(m,1H)，2.99-2.85(m,1H)，2.13-2.02(m,1H)，1.91-1.83(m,1H)，1.80-1.68(m,1H)，1.63-1.53(m,1H)。

[4168] 实施例686：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4169] 

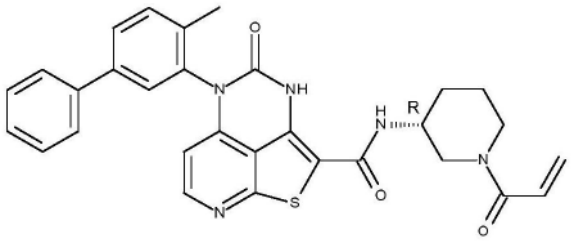
[4170] 使用在实施例1的方法1、步骤F-I中描述的类似条件，并在步骤F中使用5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(中间体68)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{24}ClN_5O_4S$的计算质量，574.1；m/z发现，574.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.30(d,J＝5.6Hz,1H)，7.72-7.65(m,1H)，7.44-7.35(m,3H)，7.22-7.10(m,2H)，7.08-7.00(m,2H)，6.83-6.70(m,1H)，6.25-6.11(m,2H)，5.78-5.62(m,1H)，4.58-4.25(m,1H)，4.21-3.81(m,2H)，3.25-3.03(m,1H)，2.93-2.76(m,1H)，2.10-1.95(m,1H)，1.92-1.79(m,1H)，1.79-1.64(m,1H)，1.61-1.46(m,1H)。

[4171] 实施例687：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-环丁氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4172] 

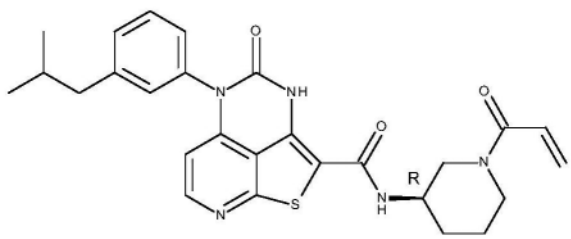
[4173] 使用在实施例534、步骤A-C中描述的类似条件，并在步骤A中使用6-(环丁氧基)吡啶-3-胺替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{26}N_6O_4S$的计算质量，518.6；m/z发现，519.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，CD_3OD)：δ8.32(d，J＝5.6Hz，1H)，8.19(d，J＝2.6Hz，1H)，7.75(dd，J＝8.8，2.7Hz，1H)，6.95(d，J＝8.8Hz，1H)，6.84-6.74(m，1H)，6.23-6.16(m，2H)，5.73(t，J＝11.4Hz，1H)，5.27-5.18(m，1H)，4.57-4.28(m，1H)，4.21-3.92(m，2H)，3.22-3.13(m，1H)，2.97-2.84(m，1H)，2.54-2.46(m，2H)，2.24-2.12(m，2H)，2.07(d，J＝12.6Hz，1H)，1.92-1.83(m，2H)，1.80-1.68(m，2H)，1.66-1.52(m，1H)。

[4174] 实施例688：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲基-[1，1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4175] 

[4176] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件，并在步骤A中使用4-溴-1-甲基-2-硝基苯和苯基硼酸替代2-氯-4-硝基吡啶和环己烯-1-基硼酸(没有Pd/C还原步骤)，并使用实施例1的方法1、步骤B-I，并在步骤C中使用2-甲基-5-苯基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R，5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{27}N_5O_3S$的计算质量，537.6；m/z发现，538.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD3OD)：δ8.32-8.18(m，1H)，7.77-7.67(m，1H)，7.66-7.58(m，3H)，7.54-7.48(m，1H)，7.43-7.35(m，2H)，7.34-7.25(m，1H)，6.89-6.60(m，1H)，6.28-6.10(m，1H)，6.06-5.96(m，1H)，5.79-5.61(m，1H)，4.63-4.22(m，1H)，4.21-3.84(m，2H)，3.22-3.05(m，1H)，2.96-2.75(m，1H)，2.11-2.00(m，1H)，1.92-1.77(m，1H)，1.75-1.44(m，2H)。

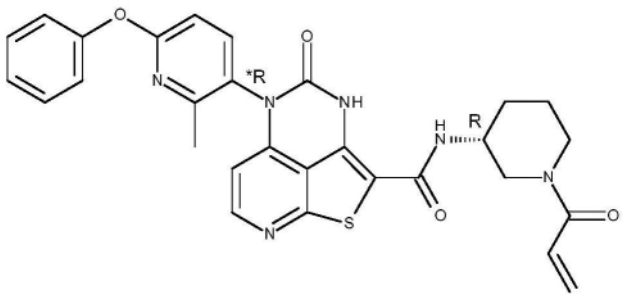
[4177] 实施例689：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-异丁基苯基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4178] 

[4179] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件，并在步骤A中使用1-溴-3-硝基苯和

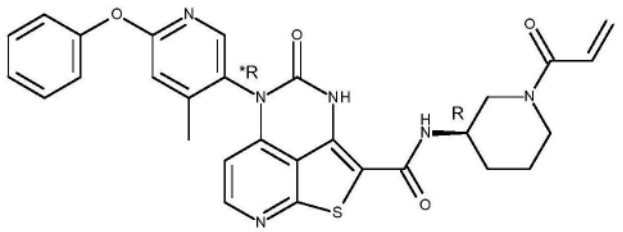
异丁基硼酸替代2-氯-4-硝基吡啶和环己烯-1-基硼酸且没有Pd/C还原，并使用实施例1的方法1、步骤B-I，并在步骤B中使用Pd/C替代Fe，并在步骤C中使用3-异丁基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{29}N_5O_3S$的计算质量，503.6；m/z发现，504.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.30-8.23(m,1H)，7.53-7.46(m,1H)，7.37-7.31(m,1H)，7.25-7.19(m,2H)，6.85-6.73(m,1H)，6.23-6.15(m,1H)，6.09-6.03(m,1H)，5.77-5.67(m,1H)，4.53-3.94(m,3H)，3.23-3.11(m,1H)，2.97-2.85(m,1H)，2.60-2.53(m,2H)，2.11-2.02(m,1H)，1.94-1.83(m,2H)，1.77-1.66(m,1H)，1.63-1.52(m,1H)，0.95-0.90(m,6H)。

[4180] 实施例10：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4181] 

[4182] 通过手性SFC(固定相：CHIRALCEL OJ-H 5μm 250×20mm，流动相：75%CO2,25%MeOH)拆分(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例670)，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{26}N_6O_4S$的计算质量，554.6；m/z发现，555.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.36(d,J＝5.5Hz,1H)，7.78(d,J＝8.6Hz,1H)，7.50-7.39(m,2H)，7.30-7.16(m,3H)，6.91(d,J＝8.6Hz,1H)，6.85-6.72(m,1H)，6.26-6.12(m,2H)，5.79-5.69(m,1H)，4.64-4.24(m,1H)，4.22-3.90(m,2H)，3.26-3.09(m,1H)，3.03-2.84(m,1H)，2.25(s,3H)，2.13-2.04(m,1H)，1.92-1.84(m,1H)，1.81-1.68(m,1H)，1.65-1.54(m,1H)。

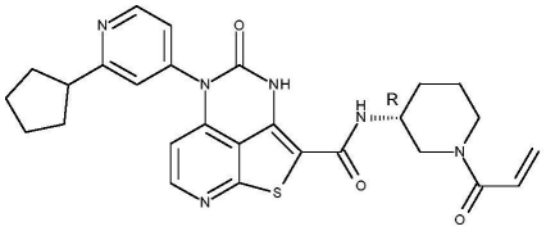
[4183] 实施例691：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4184] 

[4185] 使用在实施例1的方法1、步骤A-G中描述的类似条件(包括步骤F以后的手性拆分步骤A以得到*R阻转异构体)，并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤B中使用Pd/C替代Fe，并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{26}N_6O_4S$的计算质量，554.6；m/z发现，555.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.39-8.32(d,J＝5.5Hz,1H)，8.13-8.08(s,1H)，7.50-7.40(m,2H)，

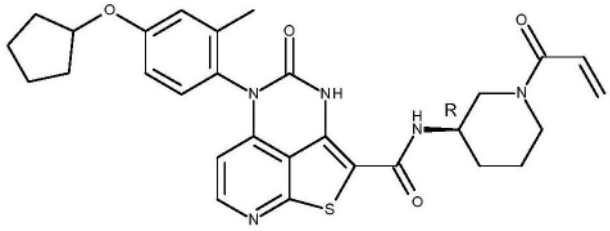
7.29-7.22(m,1H),7.21-7.16(m,2H),7.07-7.02(s,1H),6.86-6.73(m,1H),6.26-6.14(m,2H),5.79-5.69(m,1H),4.59-4.26(m,1H),4.21-3.92(m,2H),3.25-3.15(m,1H),3.01-2.84(m,1H),2.24-2.18(s,3H),2.12-2.02(m,1H),1.93-1.84(m,1H),1.82-1.69(m,1H),1.66-1.52(m,1H)。

[4186] 实施例692:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-环戊基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4187] 

[4188] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件,并在步骤A中使用环戊烯-1-基硼酸替代环己烯-1-基硼酸且没有Pd/C还原,并使用实施例1的方法1、步骤C-I,并在步骤C中使用6-环戊基吡啶-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{28}N_6O_3S$的计算质量,516.6;m/z发现,517.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.68(d,J=5.3Hz,1H),8.28(d,J=5.6Hz,1H),7.54-7.51(m,1H),7.42-7.36(m,1H),6.86-6.69(m,1H),6.25-6.09(m,2H),5.77-5.62(m,1H),4.56-4.29(m,1H),4.24-3.86(m,2H),3.29-3.23(m,1H),3.19-3.05(m,1H),2.89-2.76(m,1H),2.16-2.00(m,3H),1.91-1.65(m,8H),1.60-1.48(m,1H)。

[4189] 实施例693:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(环戊氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

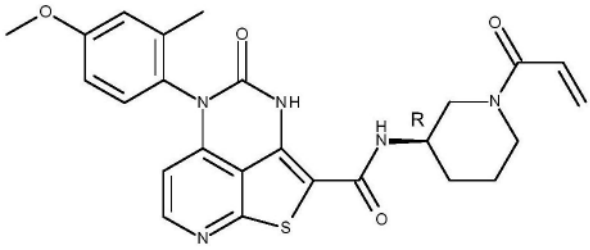
[4190] 

[4191] 步骤A:2-氯-4-((4-(环戊氧基)-2-甲基苯基)氨基)烟腈。在-78℃向2-氯-4-((4-羟基-2-甲基苯基)氨基)烟腈(中间体14,500mg,1.93mmol)、环戊烷醇(166mg,1.93mmol)和PPh_3(1.0g,3.8mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入DIAD(3.8mL,3.8mmol),并温热至80℃过夜。将反应物用H_2O(10mL)淬灭,用DCM萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(220mg,35%收率)。MS(ESI):$C_{18}H_{18}ClN_3O$的计算质量,327.81;m/z发现,328.1$[M+H]^+$。

[4192] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(环戊氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤D-I中描述的类似条件,并在步骤D中使用2-氯-4-((4-(环戊氧基)-2-甲基苯基)氨基)烟腈替代2-氯-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_4S$的计算质量,545.7;m/z发现,546.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,

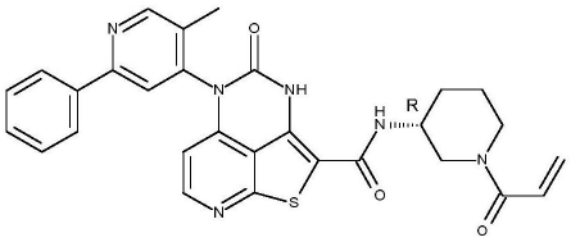
DMSO-d_6和CD_3OD):δ8.33(d,J=5.5Hz,1H),7.26-7.21(m,1H),6.99-6.96(m,1H),6.93-6.90(m,1H),6.84-6.75(m,1H),6.21-6.12(m,1H),5.99(d,J=5.5Hz,1H),5.74-5.68(m,1H),4.91-4.86(m,1H),4.58-4.31(m,1H),4.17-3.98(m,1H),3.93-3.83(m,1H),3.20-3.04(m,1H),2.90-2.72(m,1H),2.10(s,3H),2.04-1.94(m,3H),1.86-1.76(m,5H),1.74-1.61(m,3H),1.57-1.45(m,1H)。

[4193] 实施例694:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4194] 

[4195] 使用在实施例1的方法1、步骤C-I中描述的类似条件,并在步骤C中使用4-甲氧基-2-甲基苯胺替代2-氯-4-碘吡啶-3-甲腈,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,491.6;m/z发现,492.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34-8.24(m,1H),7.29-7.19(m,1H),7.05-6.99(m,1H),6.98-6.91(m,1H),6.85-6.72(m,1H),6.27-6.13(m,1H),6.06-5.96(m,1H),5.79-5.68(m,1H),4.61-4.26(m,1H),4.20-3.89(m,2H),3.84(s,3H),3.22-3.10(m,1H),2.96-2.81(m,1H),2.16-2.00(m,4H),1.92-1.80(m,1H),1.79-1.66(m,1H),1.62-1.51(m,1H)。

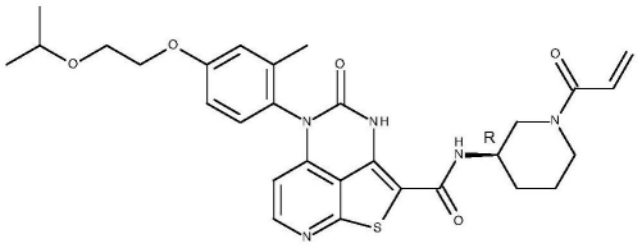
[4196] 实施例695:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(5-甲基-2-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4197] 

[4198] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件,并在步骤A中使用2-氯-5-甲基吡啶-4-胺、DMAP、乙酸酐和苯基硼酸替代2-氯-4-硝基吡啶和环己烯-1-基硼酸且没有Pd/C还原,并使用实施例1的方法1、步骤C-G,并在步骤C中使用5-甲基-2-苯基吡啶-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{26}N_6O_3S$的计算质量,538.6;m/z发现,539.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.73(s,1H),8.35-8.26(m,1H),8.07-7.95(m,3H),7.49-7.37(m,3H),6.83-6.70(m,1H),6.24-6.09(m,2H),5.77-5.62(m,1H),4.62-4.26(m,1H),4.22-3.89(m,2H),3.29-3.08(m,1H),2.93-2.79(m,1H),2.23(s,3H),2.10-1.99(m,1H),1.88-1.78(m,1H),1.76-1.62(m,1H),1.57-1.46(m,1H)。

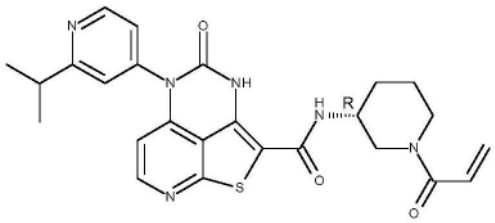
[4199] 实施例696:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(2-异丙氧基乙氧基)-2-甲基

苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4200] 

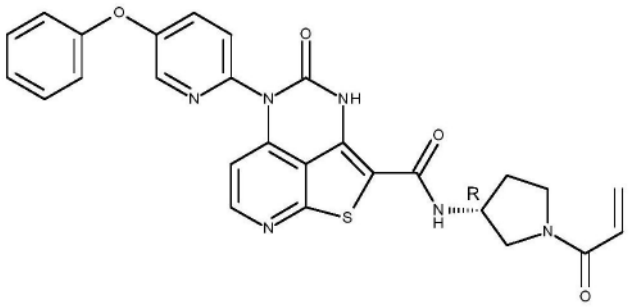
[4201] 使用在实施例1的方法1、步骤A-G中描述的类似条件,并在步骤A中使用4-氟-2-甲基-1-硝基苯和2-异丙氧基乙醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{33}N_5O_5S$的计算质量,563.7;m/z发现,564.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.30(d,J=5.6Hz,1H),7.27-7.20(m,1H),7.06-7.00(m,1H),7.00-6.93(m,1H),6.84-6.73(m,1H),6.28-6.12(m,1H),6.02(d,J=5.6Hz,1H),5.79-5.67(m,1H),4.55-4.27(m,1H),4.17-4.11(m,2H),4.05-3.91(m,2H),3.85-3.79(m,2H),3.76-3.69(m,1H),3.22-3.12(m,1H),2.98-2.84(m,1H),2.12(s,3H),2.08-2.02(m,1H),1.91-1.83(m,1H),1.78-1.66(m,1H),1.64-1.53(m,1H),1.19(d,J=6.2,6H)。

[4202] 实施例697:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-异丙基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4203] 

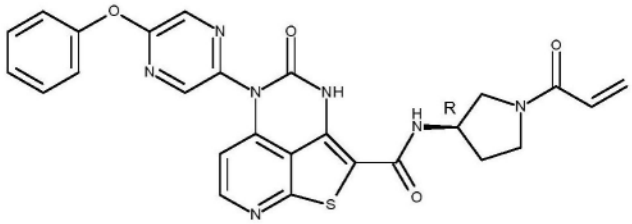
[4204] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件,并在步骤A中使用2-氯-4-硝基-吡啶和2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷替代2-氯-4-硝基吡啶和环己烯-1-基硼酸,并使用实施例1的方法1、步骤C-I,并在步骤C中使用2-异丙基吡啶-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{26}N_6O_3S$的计算质量,490.6;m/z发现,491.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.68(d,J=4.9Hz,1H),8.26(d,J=5.4Hz,1H),7.54(s,1H),7.43(d,J=4.9Hz,1H),6.86-6.70(m,1H),6.24-6.06(m,2H),5.76-5.59(m,1H),4.59-4.30(m,1H),4.27-3.84(m,2H),3.22-3.04(m,2H),2.88-2.74(m,1H),2.11-1.97(m,1H),1.89-1.78(m,1H),1.76-1.64(m,1H),1.59-1.47(m,1H),1.34(d,J=6.7Hz,6H)。

[4205] 实施例698:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4206] 

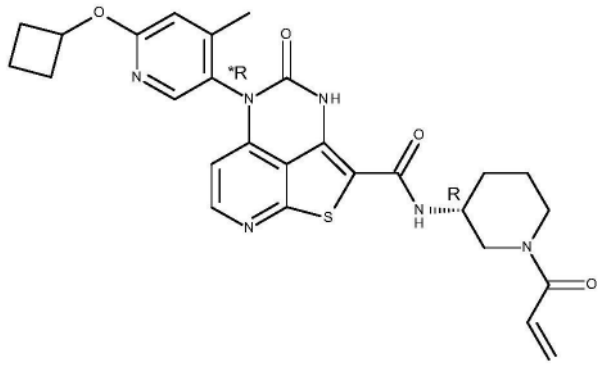
[4207] 使用在实施例1的方法1、步骤A-I中描述的类似条件，并在步骤A中使用5-溴-2-硝基吡啶替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤B中使用Pd/C替代Fe，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和三乙胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{22}N_6O_4S$的计算质量，526.6；m/z发现，527.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ9.55(s,1H)，8.55-8.21(m,2H)，7.57-7.36(m,4H)，7.30-7.19(m,1H)，7.17-6.71(m,3H)，6.49-6.31(m,2H)，6.26-6.17(m,1H)，5.77-5.65(m,1H)，4.80-4.61(m,1H)，4.01-3.38(m,4H)，2.41-1.94(m,2H)。

[4208] 实施例699：(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡嗪-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4209] 

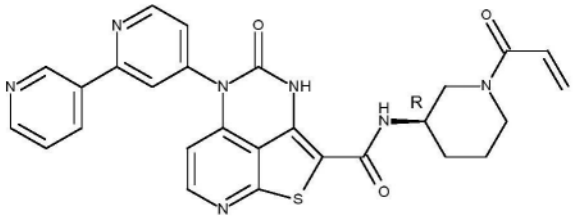
[4210] 使用在实施例1的方法1、步骤A、C-G中描述的类似条件，并在步骤A中使用5-溴吡嗪-2-胺替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤C中使用5-苯氧基吡嗪-2-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和三乙胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{21}N_7O_4S$的计算质量，527.6；m/z发现，528.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.53-8.47(m,1H)，8.39-8.25(m,2H)，7.54-7.41(m,2H)，7.34-7.19(m,3H)，6.72-6.52(m,1H)，6.35(d,J＝5.6Hz,1H)，6.32-6.22(m,1H)，5.81-5.69(m,1H)，4.70-4.60(m,1H)，4.02-3.49(m,4H)，2.43-2.01(m,2H)。

[4211] 实施例700：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-环丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4212] 

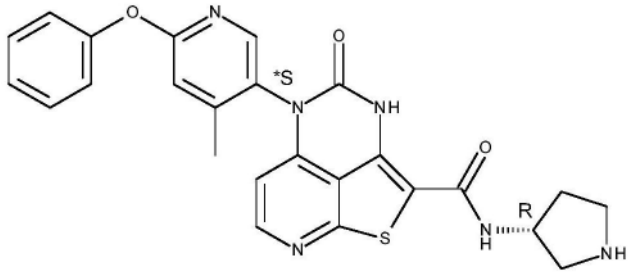
[4213] 使用在实施例1的方法1、步骤A-G中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶、环丁醇和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯、K_2CO_3和苯酚,并在步骤B中使用Zn替代Fe,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,532.6;m/z发现,533.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.34(d,J=5.6Hz,1H),8.05(s,1H),6.87-6.75(m,2H),6.24-6.17(m,1H),6.11(d,J=5.5Hz,1H),5.74(t,J=9.3Hz,1H),5.23-5.15(m,1H),4.54-4.26(m,1H),4.20-3.92(m,2H),3.23-3.14(m,1H),2.99-2.88(m,1H),2.53-2.44(m,2H),2.21-2.12(m,5H),2.11-2.04(m,1H),1.92-1.82(m,2H),1.80-1.67(m,2H),1.65-1.54(m,1H)。

[4214] 实施例701:(R)-5-([2,3'-二吡啶]-4-基)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4215] 

[4216] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件,并在步骤A中使用2-氯吡啶-4-胺和3-吡啶基硼酸替代2-氯-4-硝基吡啶和环己烯-1-基硼酸且没有Pd/C还原,并使用实施例1的方法1、步骤C-G,并在步骤C中使用2-(3-吡啶基)吡啶-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{23}N_7O_3S$的计算质量,525.6;m/z发现,526.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ9.27-9.23(m,1H),8.95-8.90(m,1H),8.62-8.57(m,1H),8.53-8.49(m,1H),8.35-8.30(m,1H),8.23-8.18(m,1H),7.60-7.57(m,1H),7.57-7.53(m,1H),6.84-6.70(m,1H),6.35-6.30(m,1H),6.21-6.12(m,1H),5.76-5.63(m,1H),4.58-4.25(m,1H),4.22-3.89(m,2H),3.20-3.07(m,1H),2.93-2.77(m,1H),2.09-2.02(m,1H),1.88-1.80(m,1H),1.77-1.62(m,1H),1.58-1.47(m,1H)。

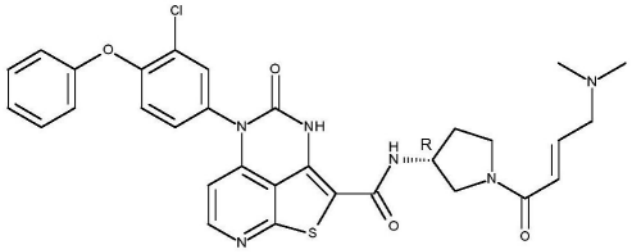
[4217] 实施例702:(R)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4218] 

[4219] 使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用2-氯-4-甲基-5-硝基吡啶和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯和K_2CO_3,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯

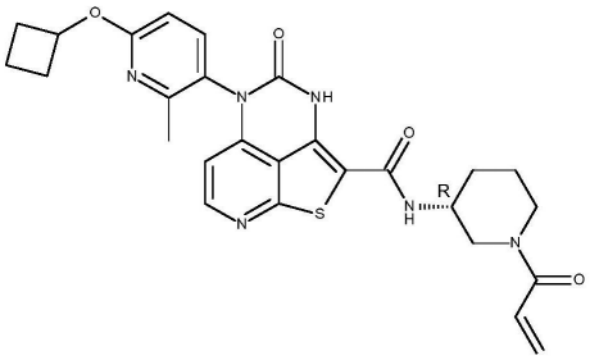
烷-1-羧酸叔丁酯和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和三乙胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{22}N_6O_3S$的计算质量,486.6;m/z发现,487.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,CD_3OD):δ8.60-8.56(d,J=6.6Hz,1H),8.22-8.18(s,1H),7.50-7.43(m,2H),7.30-7.26(m,1H),7.24-7.19(m,2H),7.13-7.09(s,1H),6.61-6.56(d,J=6.6Hz,1H),4.68-4.60(m,1H),3.64-3.58(m,2H),3.51-3.44(m,1H),3.43-3.35(m,1H),2.49-2.38(m,1H),2.30-2.20(m,4H)。

[4220] 实施例703:(R,E)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4221] 

[4222] 使用在实施例1的方法1、步骤A-I中描述的类似条件,并在步骤A中使用2-氯-1-氟-4-硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),并在步骤I中使用(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸和HATU替代丙-2-烯酰氯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{31}H_{29}ClN_6O_4S$的计算质量,617.1;m/z发现,617.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.21-8.13(m,1H),7.60-7.54(m,1H),7.43-7.34(m,2H),7.32-7.25(m,1H),7.19-7.11(m,2H),7.09-7.01(m,2H),6.86-6.75(m,1H),6.51-6.40(m,1H),6.10-6.04(m,1H),4.67-4.56(m,1H),4.02-3.51(m,4H),3.19-3.13(m,2H),2.39-2.28(m,1H),2.28-2.24(m,6H),2.23-2.08(m,1H)。

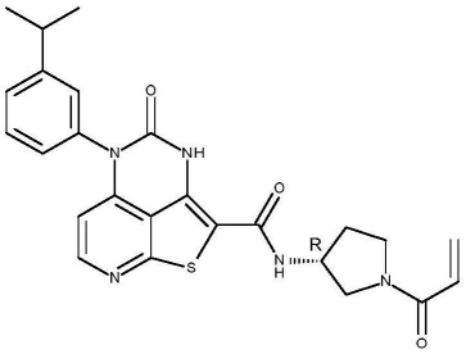
[4223] 实施例704:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-环丁氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4224] 

[4225] 使用在实施例1的方法1、步骤A-G中描述的类似条件,并在步骤A中使用2-氟-5-硝基-6-甲基吡啶和环丁醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Zn替代Fe,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,532.6;m/z发现,533.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.34(d,J=5.5Hz,1H),7.62(dd,J=8.6,1.8Hz,1H),6.85-6.73(m,2H),

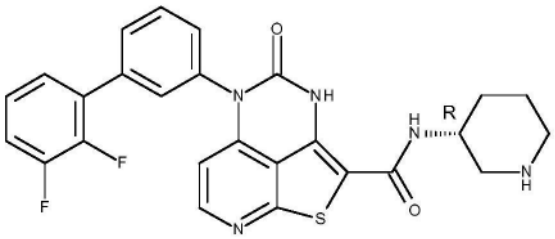
6.24-6.16(m,1H),6.09(d,J＝5.5Hz,1H),5.78-5.69(m,1H),5.26-5.16(m,1H),4.58-4.25(m,1H),4.21-3.92(m,2H),3.24-3.14(m,1H),3.01-2.86(m,1H),2.55-2.45(m,2H),2.25(s,3H),2.21-2.12(m,2H),2.11-2.04(m,1H),1.92-1.83(m,2H),1.81-1.68(m,2H),1.66-1.54(m,1H)。

[4226] 实施例705:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(3-异丙基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4227] 

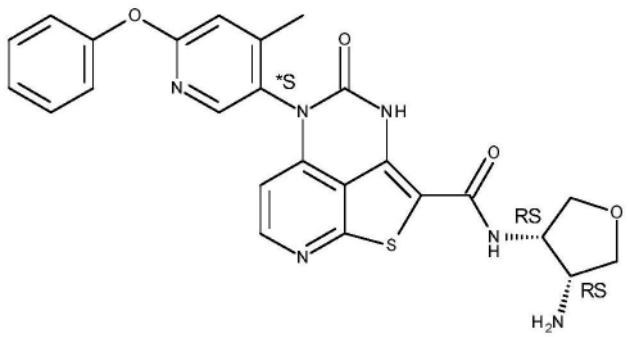
[4228] 使用在实施例1的方法1、步骤C-I中描述的类似条件,并在步骤C中使用3-异丙基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,475.6;m/z发现,476.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.30-8.26(m,1H),7.55-7.48(m,1H),7.45-7.40(m,1H),7.32-7.28(m,1H),7.24-7.18(m,1H),6.68-6.54(m,1H),6.32-6.23(m,1H),6.09-6.03(m,1H),5.78-5.70(m,1H),4.69-4.55(m,1H),4.02-3.49(m,4H),3.05-2.93(m,1H),2.38-2.01(m,2H),1.29-1.25(m,6H)。

[4229] 实施例706:(R)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4230] 

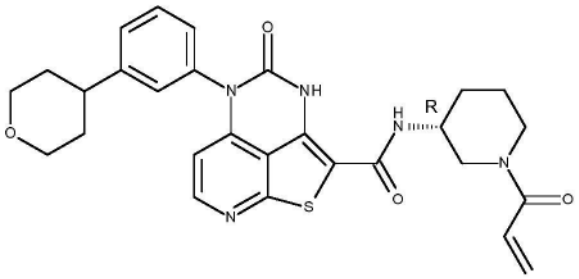
[4231] 如在实施例498、步骤A-D中合成标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{21}F_2N_5O_2S$的计算质量,505.5;m/z发现,506.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.53(br,1H),8.29(d,J＝5.6Hz,1H),7.82-7.69(m,2H),7.65(s,1H),7.54-7.45(m,1H),7.41-7.17(m,3H),6.18(d,J＝5.5Hz,1H),4.31-4.16(m,1H),3.53-3.43(m,1H),3.28-3.25(m,1H),2.97-2.86(m,2H),2.12-1.98(m,2H),1.90-1.67(m,2H)。

[4232] 实施例707:N-((1RS,2RS)-2-氨基环戊基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4233] 

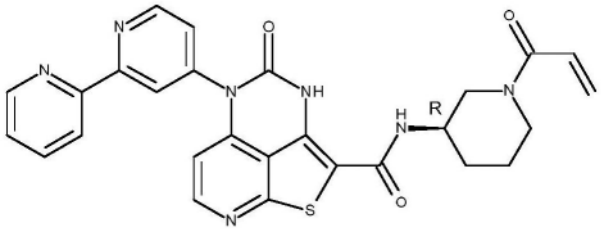
[4234] 使用在实施例1的方法1、步骤A-G中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用2-氯-4-甲基-5-硝基吡啶和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯和K_2CO_3,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe,并在步骤G中使用顺式-二氨基四氢呋喃、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{22}N_6O_4S$的计算质量,502.6;m/z发现,503.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,CD_3OD):δ8.30-8.27(m,1H),8.09-8.05(d,J=4.2Hz,1H),7.46-7.41(m,2H),7.27-7.22(m,1H),7.21-7.16(m,2H),7.05-7.02(s,1H),6.11-6.04(m,1H),4.71-4.63(m,1H),4.15-4.09(m,1H),4.08-4.03(m,1H),3.85-3.80(m,1H),3.78-3.73(m,1H),3.72-3.66(m,1H),2.23-2.15(m,3H)。

[4235] 实施例708:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4236] 

[4237] 使用在实施例534、步骤A-C中发现的规程,并在步骤A中使用3-四氢吡喃-4-基苯胺(中间体47)替代3-环丁基苯胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,531.6;m/z发现,532.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.29(d,J=5.6Hz,1H),7.56(t,J=7.8Hz,1H),7.46(d,J=7.9Hz,1H),7.35(s,1H),7.28(d,J=7.3Hz,1H),6.85-6.75(m,1H),6.20(dd,J=16.9,6.2Hz,1H),6.08(d,J=5.6Hz,1H),5.73(t,J=11.8Hz,1H),4.58-4.27(m,1H),4.22-3.92(m,4H),3.61-3.52(m,2H),3.22-3.14(m,1H),2.97-2.86(m,2H),2.12-2.04(m,1H),1.91-1.66(m,6H),1.65-1.52(m,1H)。

[4238] 实施例709:(R)-5-([2,2'-二吡啶]-4-基)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

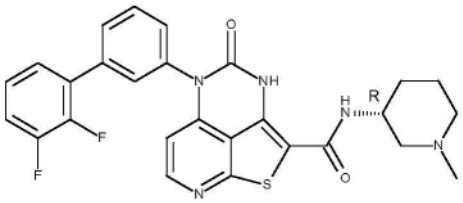
[4239] 

[4240] 步骤A:5-(2-氯吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯。使用在实施例1的方法1、步骤C-E中描述的类似条件,并在步骤C中使用2-氯吡啶-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,制备标题化合物,得到标题化合物。

[4241] 步骤B:5-([2,2'-二吡啶]-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯。将三甲基(2-吡啶基)锡烷(0.536g,2.22mmol)、5-(2-氯吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(0.80g,1.1mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.128g,0.111mmol)在DMF(10mL)中的溶液在N_2下脱气,并在85℃搅拌4小时。将反应物浓缩至干燥,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(0.50g,56%收率)。

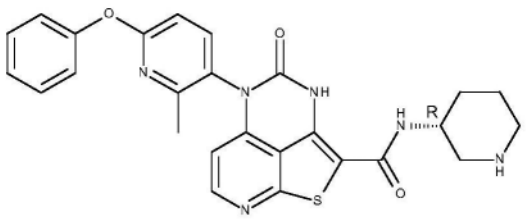
[4242] 步骤C:(R)-5-([2,2'-二吡啶]-4-基)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤F-G中描述的类似条件,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{23}N_7O_3S$的计算质量,525.6;m/z发现,526.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.94-8.81(m,1H),8.65-8.58(m,1H),8.52-8.44(m,1H),8.44-8.36(m,1H),8.32-8.23(m,1H),7.98-7.86(m,1H),7.60-7.51(m,1H),7.46-7.38(m,1H),6.87-6.70(m,1H),6.31-6.23(m,1H),6.23-6.12(m,1H),5.78-5.66(m,1H),4.57-4.22(m,1H),4.22-3.89(m,2H),3.24-3.10(m,1H),2.98-2.84(m,1H),2.12-2.02(m,1H),1.91-1.81(m,1H),1.81-1.64(m,1H),1.62-1.51(m,1H)。

[4243] 实施例710:(R)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4244] 

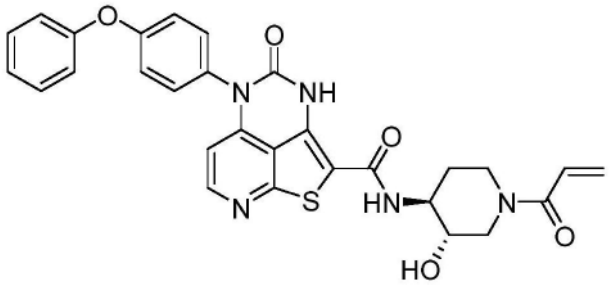
[4245] 向(R)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例706,100mg,0.198mmol)和甲醛(0.5mL,37重量%在H_2O中)在MeOH(5mL)中的溶液中加入$NaBH(AcO)_3$(176mg,0.831mmol),并在室温搅拌过夜。将反应物浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为淡黄色固体的标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{23}F_2N_5O_2S$的计算质量,519.6;m/z发现,520.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.47(s,1H),8.28(d,J=5.6Hz,1H),7.78-7.65(m,3H),7.54-7.47(m,1H),7.38-7.19(m,3H),6.17(d,J=5.6Hz,1H),4.30-4.17(m,1H),3.40-3.31(m,1H),3.18-3.06(m,1H),2.74-2.60(m,5H),2.04-1.92(m,2H),1.86-1.72(m,1H),1.69-1.56(m,1H)。

[4246] 实施例711:(R)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4247] 

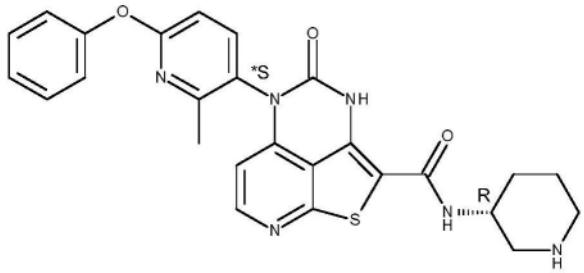
[4248] 使用在实施例534、步骤A-B中描述的类似条件，并在步骤A中使用2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-胺(中间体49)替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{24}N_6O_3S$的计算质量，500.6；m/z发现，501.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.58(d，J＝6.5Hz，1H)，7.88(d，J＝8.7Hz，1H)，7.53-7.43(m，2H)，7.33-7.26(m，1H)，7.25-7.20(m，2H)，6.98(d，J＝8.6Hz，1H)，6.54(d，J＝6.5Hz，1H)，4.36-4.26(m，1H)，3.54(dd，J＝12.1，3.8Hz，1H)，3.40-3.34(m，1H)，3.01(t，J＝11.5Hz，2H)，2.30(s，3H)，2.15-2.06(m，2H)，1.94-1.73(m，2H)。

[4249] 实施例11：N-(反式-1-丙烯酰基-3-羟基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺；

[4250] 

[4251] 使用在实施例1、步骤I中描述的类似条件，并使用N-(反式-3-羟基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例615)替代N-((3R，5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{25}N_5O_5S$的计算质量，555.6；m/z发现，556.1[M+H]+。^{1}H NMR(500MHz，氯仿-d)δ8.29(dq，J＝5.4，1.7Hz，1H)，7.46-7.38(m，2H)，7.38-7.25(m，3H)，7.25-7.09(m，5H)，6.63(ddd，J＝26.2，16.2，10.9Hz，1H)，6.33-6.24(m，1H)，6.24-6.12(m，1H)，5.80-5.69(m，1H)，)，4.19(d，J＝13.4Hz，1H)，4.06-3.98(m，1H)，3.50(s，1H)，3.44-3.35(m，1H)，3.20(t，J＝13.0Hz，1H)，3.04(t，J＝12.0Hz，1H)，2.77(t，J＝13.2Hz，1H)，2.63(q，J＝16.6，14.2Hz，1H)，2.21(d，J＝13.2Hz，1H)，2.09(d，J＝12.9Hz，1H)。

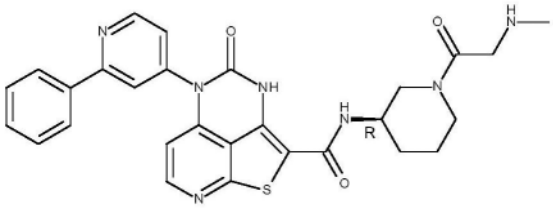
[4252] 实施例713：(R)-5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4253] 

[4254] 使用在实施例662、步骤A-B中描述的类似条件，并在步骤A中使用2-甲基-6-苯氧

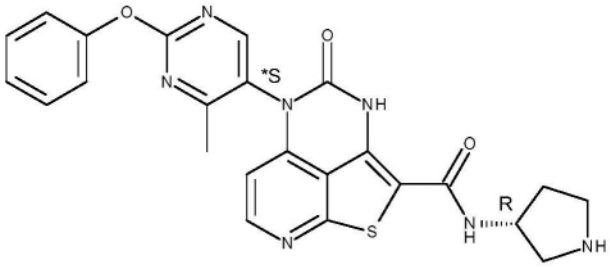
基吡啶-3-胺(中间体49)替代4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-胺,随后用实施例1的步骤F以后的手性拆分方法A处理以得到*S阻转异构体,并在步骤F中使用5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯替代4-[2-甲基-N-(甲基氨甲酰基)-4-苯氧基苯胺基]-3a,4-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和三乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{24}N_6O_3S$的计算质量,500.6;m/z发现,501.1$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,MeOD)δ8.54(d,J=6.4Hz,1H),7.84(d,J=8.7Hz,1H),7.50-7.43(m,2H),7.31-7.25(m,1H),7.24-7.18(m,2H),6.96(d,J=8.2Hz,1H),6.47(d,J=6.3Hz,1H),4.36-4.25(m,1H),3.58-3.50(m,1H),3.41-3.33(m,1H),3.04-2.93(m,2H),2.28(s,3H),2.15-2.03(m,2H),1.92-1.73(m,2H)。

[4255] 实施例714:(R)-N-(1-(甲基甘氨酰)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4256] 

[4257] 使用在实施例662、步骤A-B中描述的类似条件,并在步骤A中使用2-苯基吡啶-4-胺替代4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-胺,随后使用在实施例1的方法1、步骤F-I中描述的类似条件处理产物,并在步骤F中使用4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯替代4-[2-甲基-N-(甲基氨甲酰基)-4-苯氧基苯胺基]-3a,4-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),并在步骤I中使用2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]乙酸(中间体21)和HATU替代丙-2-烯酰氯,随后使用饱和HCl水溶液和MeOH进行Boc-去保护,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_7O_3S$的计算质量,541.6;m/z发现,542.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.83-8.76(m,1H),8.12-8.05(m,1H),8.04-7.98(m,2H),7.95-7.88(m,1H),7.51-7.43(m,3H),7.42-7.38(m,1H),6.13-5.99(m,1H),4.47-3.79(m,4H),3.73-3.44(m,2H),3.24-3.06(m,1H),2.67-2.51(m,3H),2.06-1.70(m,3H),1.65-1.54(m,1H)。

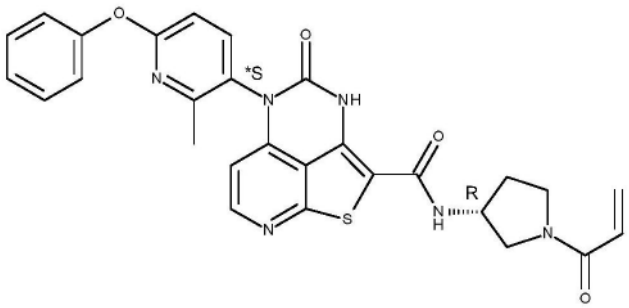
[4258] 实施例715:(R)-5-(*S)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4259] 

[4260] 使用在实施例1的方法1、步骤A、C-H中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用2-氯-4-甲基嘧啶-5-胺、二甲基甘氨酸

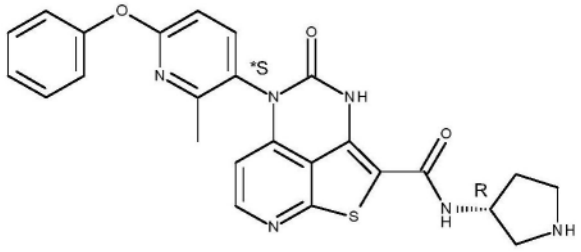
和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯和K_2CO_3，并且没有步骤B，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和三乙胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{24}H_{21}N_7O_3S$的计算质量，487.5；m/z发现，488.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,CD_3OD)：δ8.56-8.54(s,1H)，8.54-8.51(d,J＝6.1Hz,1H)，7.49-7.44(m,2H)，7.31-7.27(m,1H)，7.27-7.22(m,2H)，6.57-6.53(d,J＝6.1Hz,1H)，4.63-4.56(m,1H)，3.64-3.57(m,2H)，3.46-3.42(m,1H)，3.40-3.35(m,1H)，2.48-2.40(m,1H)，2.36-2.33(s,3H)，2.27-2.20(m,1H)。

[4261] 实施例716：(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4262] 

[4263] 使用在实施例1的方法1、步骤A-I中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体)，并在步骤A中使用6-氯-2-甲基-3-硝基吡啶和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯和K_2CO_3，并在步骤B中使用Pd/C替代Fe，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和三乙胺，并在步骤I中使用丙-2-烯酸丙-2-烯酰基酯、乙腈和二异丙基乙胺替代丙-2-烯酰氯、DCM和三乙胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{24}N_6O_4S$的计算质量，540.6；m/z发现，541.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,CD_3OD)：δ8.38-8.35(m,1H)，7.80-7.76(m,1H)，7.48-7.42(m,2H)，7.27-7.18(m,3H)，6.93-6.89(d,J＝8.7Hz,1H)，6.67-6.56(m,1H)，6.32-6.25(m,1H)，6.18-6.13(m,1H)，5.78-5.72(m,1H)，4.70-4.59(m,1H)，4.03-3.49(m,4H)，2.39-2.25(m,1H)，2.25-2.23(d,J＝1.7Hz,3H)，2.19-2.04(m,1H)。

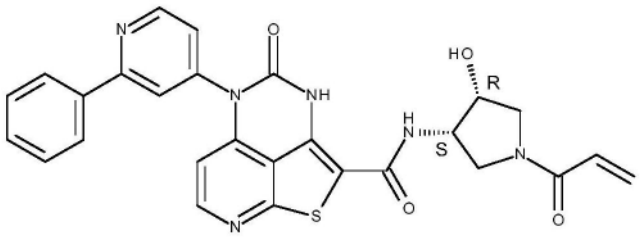
[4264] 实施例717：(R)-5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4265] 

[4266] 使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体)，并在步骤A中使用6-氯-2-甲基-3-硝基吡啶和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯和K_2CO_3，并在步骤B中使用Pd/C替代Fe，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和三乙胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{25}H_{22}N_6O_3S$的计算质量，486.6；m/z发现，487.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.55-8.49(d,J＝6.2Hz,1H)，7.86-7.81(d,J＝

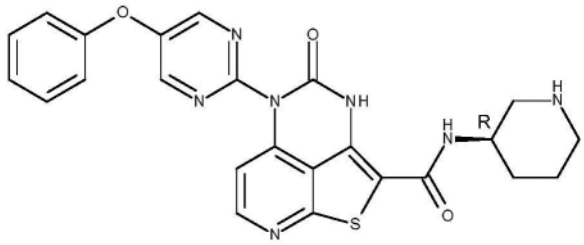
8.7Hz,1H),7.50-7.42(m,2H),7.31-7.19(m,3H),6.99-6.93(d,J＝8.6Hz,1H),6.47-6.42(d,J＝6.3Hz,1H),4.65-4.55(m,1H),3.65-3.55(m,2H),3.46-3.34(m,2H),2.50-2.38(m,1H),2.32-2.17(m,4H)。

[4267] 实施例718:N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4268] 

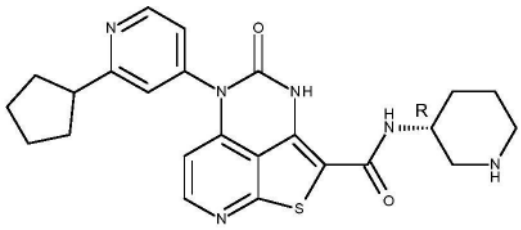
[4269] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件,并在步骤A中使用2-氯吡啶-4-胺和苯基硼酸替代2-氯-4-硝基吡啶和环己烯-1-基硼酸且没有Pd/C还原,并使用实施例1的方法1、步骤C-I,并在步骤C中使用2-苯基吡啶-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3S,4R)-3-氨基-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(中间体24)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{22}N_6O_4S$的计算质量,526.6;m/z发现,527.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.86(d,J＝5.3Hz,1H),8.38-8.29(m,1H),8.09-8.00(m,3H),7.53-7.43(m,4H),6.63-6.52(m,1H),6.33-6.23(m,2H),5.78-5.70(m,1H),4.62-4.54(m,1H),4.50-4.39(m,1H),4.05-3.52(m,4H)。

[4270] 实施例719:(R)-4-氧代-5-(5-苯氧基嘧啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4271] 

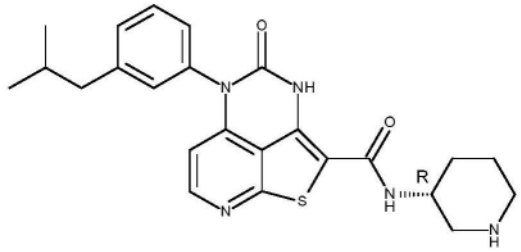
[4272] 使用在实施例1的方法1、步骤A、C-H中描述的类似条件,并在步骤A中使用5-溴嘧啶-2-胺、N,N-二甲基甘氨酸和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯和K_2CO_3且没有步骤B,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}N_7O_3S$的计算质量,487.5;m/z发现,488.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.71-8.67(m,2H),8.39-8.35(m,2H),7.54-7.46(m,2H),7.34-7.23(m,3H),6.35-6.31(m,1H),4.34-4.19(m,1H),3.57-3.46(m,1H),3.36-3.32(m,1H),3.02-2.89(m,2H),2.15-1.99(m,2H),1.88-1.66(m,2H)。

[4273] 实施例720:(R)-5-(2-环戊基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4274] 

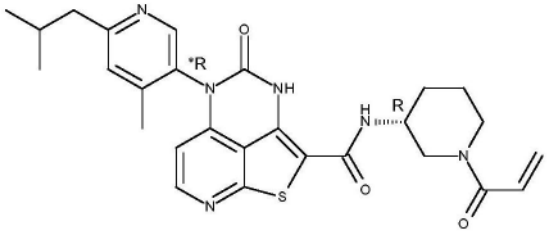
[4275] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件，并在步骤A中使用环戊烯-1-基硼酸替代环己烯-1-基硼酸，并使用实施例1的方法1、步骤C-H，并在步骤C中使用2-环戊基吡啶-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{24}H_{26}N_6O_2S$的计算质量，462.6；m/z发现，463.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ 8.73-8.66(m,1H)，8.39(s,1H)，8.34-8.29(m,1H)，7.53-7.48(m,1H)，7.44-7.33(m,1H)，6.26-6.15(m,1H)，4.32-4.22(m,1H)，3.58-3.47(m,1H)，3.38-3.31(m,2H)，3.01-2.90(m,2H)，2.18-2.02(m,4H)，1.90-1.69(m,8H)。

[4276] 实施例721：(R)-5-(3-异丁基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4277] 

[4278] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件，并在步骤A中使用1-溴-3-硝基苯和异丁基硼酸替代2-氯-4-硝基吡啶和环己烯-1-基硼酸，制备标题化合物，得到3-异丁基苯胺。这之后是实施例1的方法1、步骤C-H，并在步骤C中使用3-异丁基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{24}H_{27}N_5O_2S$的计算质量，449.6；m/z发现，450.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.43(s,1H)，8.33-8.27(m,1H)，7.54-7.47(m,1H)，7.36-7.32(m,1H)，7.25-7.19(m,2H)，6.12-6.05(m,1H)，4.32-4.17(m,1H)，3.55-3.44(m,1H)，3.36-3.31(m,1H)，3.02-2.85(m,2H)，2.60-2.53(m,2H)，2.15-1.99(m,2H)，1.96-1.69(m,3H)，0.95-0.91(m,6H)。

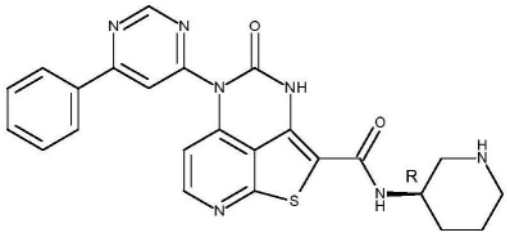
[4279] 实施例722：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4280] 

[4281] 以与实施例1的方法1、步骤G类似的方式，并使用5-(*R)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体83)和1-[(3R)-3-氨

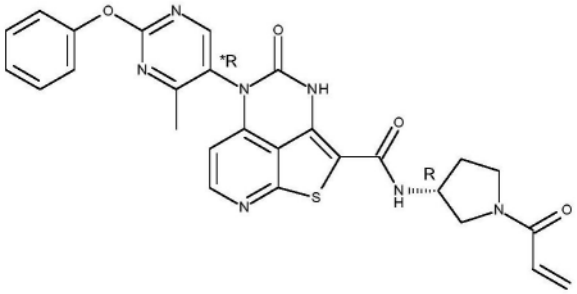
基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{30}N_6O_3S$的计算质量,518.6;m/z发现,519.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.43-8.39(s,1H),8.38-8.30(d,J=5.5Hz,1H),7.44-7.37(s,1H),6.86-6.74(m,1H),6.25-6.15(d,J=16.5Hz,1H),6.07-6.00(d,J=5.5Hz,1H),5.79-5.68(m,1H),4.60-4.26(m,1H),4.24-3.92(m,2H),3.25-3.11(m,1H),3.00-2.84(m,1H),2.76-2.69(d,J=7.2Hz,2H),2.20-2.02(m,2H),1.93-1.83(m,1H),1.81-1.68(m,1H),1.67-1.51(m,1H),1.05-0.90(dd,J=6.8,1.5Hz,6H)。

[4282] 实施例723:(R)-4-氧代-5-(6-苯基嘧啶-4-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4283] 

[4284] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件,并在步骤A中使用6-氯嘧啶-4-胺和苯基硼酸替代2-氯-4-硝基吡啶和环己烯-1-基硼酸且没有Pd/C步骤,并使用实施例1的方法1、步骤C-H,并在步骤C中使用6-苯基嘧啶-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}N_7O_2S$的计算质量,471.5;m/z发现,472.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ9.35-9.28(m,1H),8.42(s,1H),8.37-8.32(m,1H),8.25-8.17(m,3H),7.58-7.50(m,3H),6.61-6.55(m,1H),4.30-4.20(m,1H),3.54-3.44(m,1H),3.36-3.31(m,1H),3.01-2.89(m,2H),2.15-1.99(m,2H),1.88-1.71(m,2H)。

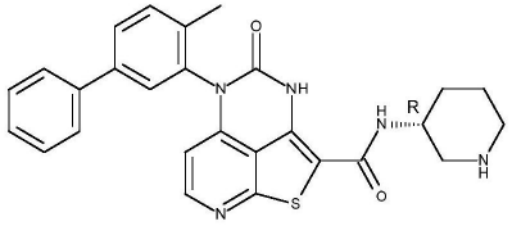
[4285] 实施例724:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*R)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4286] 

[4287] 使用在实施例1的方法1、步骤A、C-G中描述的类似条件(包括步骤F以后的手性分离方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤A中使用2-氯-4-甲基嘧啶-5-胺、2-(二甲基氨基)乙酸和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯和K_2CO_3,并且没有步骤B,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{23}N_7O_4S$的计算质量,541.6;m/z发现,542.0[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,MeOD)δ8.55(d,J=2.2Hz,1H),8.38(d,J=5.6Hz,1H),7.49-7.42(m,2H),7.31-7.22(m,3H),6.68-

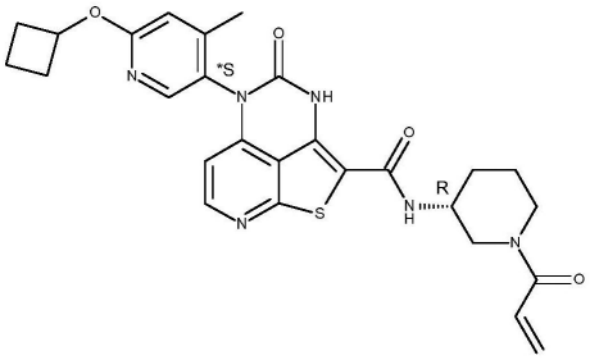
6.55(m,1H),6.32-6.25(m,2H),5.79-5.71(m,1H),4.70-4.55(m,1H),4.05-3.46(m,4H),2.40-2.03(m,5H)。

[4288] 实施例725:(R)-5-(4-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4289] 

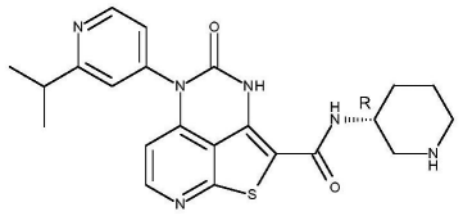
[4290] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件,并在步骤A中使用4-溴-1-甲基-2-硝基苯和苯基硼酸替代2-氯-4-硝基吡啶和环己烯-1-基硼酸,并使用实施例1的方法1、步骤C-H,并在步骤C中使用2-甲基-5-苯基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_2S$的计算质量,483.6;m/z发现,484.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.28-8.16(m,1H),7.75-7.67(m,1H),7.65-7.60(m,2H),7.58-7.56(m,1H),7.54-7.49(m,1H),7.45-7.36(m,2H),7.34-7.26(m,1H),6.01-5.92(m,1H),4.26-4.12(m,1H),3.40-3.31(m,1H),3.20-3.10(m,1H),2.96-2.72(m,2H),2.18(s,3H),2.10-1.88(m,2H),1.82-1.66(m,2H)。

[4291] 实施例12:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-环丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4292] 

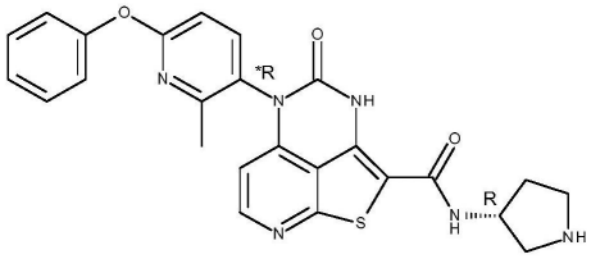
[4293] 通过手性SFC(固定相:Chiralpak AS-H 5μm 250*20mm,流动相:70%CO2,30%MeOH)拆分(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-环丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例672),得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,532.6;m/z发现,533.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.6Hz,1H),8.06(s,1H),6.87-6.73(m,2H),6.20(d,J=16.7Hz,1H),6.11(d,J=5.6Hz,1H),5.79-5.69(m,1H),5.24-5.12(m,1H),4.58-4.26(m,1H),4.21-3.91(m,2H),3.26-3.12(m,1H),3.01-2.84(m,1H),2.54-2.44(m,2H),2.23-2.12(m,5H),2.11-2.03(m,1H),1.92-1.83(m,2H),1.79-1.67(m,2H),1.66-1.52(m,1H)。

[4294] 实施例727:(R)-5-(2-异丙基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4295] 

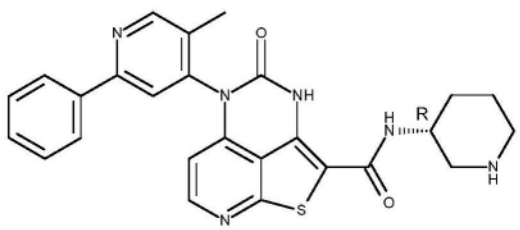
[4296] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件，并在步骤A中使用2-氯-4-硝基吡啶和2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷替代2-氯-4-硝基吡啶和环己烯-1-基硼酸，并使用实施例1的方法1、步骤C-H，并在步骤C中使用2-异丙基吡啶-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{22}H_{24}N_6O_2S$的计算质量，436.5；m/z发现，437.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.70(d,J＝5.3Hz,1H),8.44(s,1H),8.32(d,J＝5.6Hz,1H),7.49(s,1H),7.39(d,J＝5.3Hz,1H),6.20(d,J＝5.6Hz,1H),4.32-4.21(m,1H),3.57-3.46(m,1H),3.39-3.31(m,1H),3.21-3.12(m,1H),3.01-2.90(m,2H),2.14-2.01(m,2H),1.92-1.70(m,2H),1.34(d,J＝7.0Hz,6H)。

[4297] 实施例728：(R)-5-(*R)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4298] 

[4299] 使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体)，并在步骤A中使用6-氯-2-甲基-3-硝基吡啶替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤B中使用Pd/C替代Fe，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和三乙胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{25}H_{22}N_6O_3S$的计算质量，486.6；m/z发现，487.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,CD_3OD)：δ8.60-8.56(d,J＝6.5Hz,1H),7.93-7.87(d,J＝8.7Hz,1H),7.50-7.44(m,2H),7.31-7.26(m,1H),7.26-7.20(m,2H),7.01-6.97(d,J＝8.6Hz,1H),6.58-6.54(d,J＝6.5Hz,1H),4.67-4.60(m,1H),3.63-3.58(m,2H),3.48-3.36(m,2H),2.49-2.39(m,1H),2.32-2.30(s,3H),2.29-2.20(m,1H)。

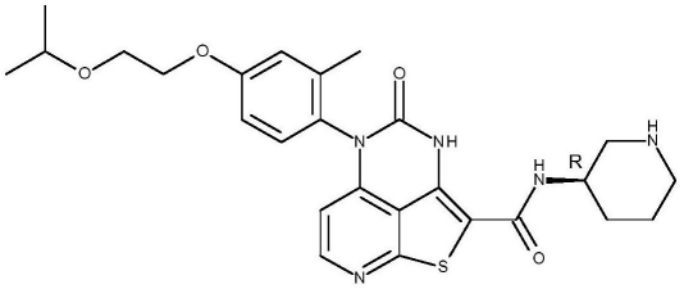
[4300] 实施例729：(R)-5-(5-甲基-2-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4301] 

[4302] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件，并在步骤A中使用2-氯-5-甲基吡啶-

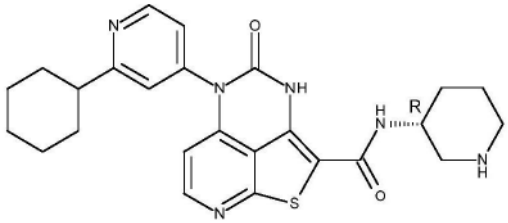
4-胺、乙酸酐、DMAP和苯基硼酸替代2-氯-4-硝基吡啶和环己烯-1-基硼酸且没有Pd/C还原，并使用实施例1的方法1、步骤C-H，并在步骤C中使用5-甲基-2-苯基吡啶-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{24}N_6O_2S$的计算质量，484.6；m/z发现，485.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.76(s,1H)，8.44(s,1H)，8.37-8.32(m,1H)，8.02-7.98(m,2H)，7.94(s,1H)，7.53-7.41(m,3H)，6.20-6.12(m,1H)，4.32-4.22(m,1H)，3.55-3.48(m,1H)，3.37-3.31(m,1H)，3.00-2.92(m,2H)，2.24(s,3H)，2.12-2.03(m,2H)，1.88-1.71(m,2H)。

[4303] 实施例730：(R)-5-(4-(2-异丙氧基乙氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4304] 

[4305] 使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件，并在步骤A中使用4-氟-2-甲基-1-硝基苯和2-异丙氧基乙醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚，并在步骤B中使用Pd/C替代Fe，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{31}N_5O_4S$的计算质量，509.6；m/z发现，510.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.01(d,J＝5.7Hz,1H)，7.12-7.07(m,1H)，7.02-6.97(m,1H)，6.95-6.88(m,1H)，5.72(d,J＝5.7Hz,1H)，4.18-4.11(m,2H)，4.02-3.92(m,1H)，3.83-3.78(m,2H)，3.76-3.69(m,1H)，3.21-3.12(m,1H)，2.93-2.83(m,1H)，2.68-2.55(m,2H)，2.11(s,3H)，2.07-2.00(m,1H)，1.85-1.75(m,1H)，1.69-1.52(m,2H)，1.19(d,J＝6.1,6H)。

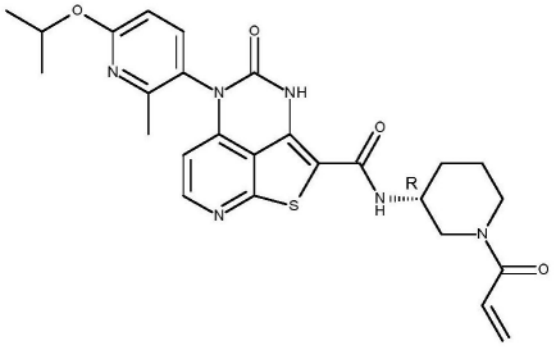
[4306] 实施例731：(R)-5-(2-环己基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4307] 

[4308] 使用在实施例1的方法1、步骤C-H中描述的类似条件，并在步骤C中使用2-环己基吡啶-4-胺(实施例677、步骤A)替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{25}H_{28}N_6O_2S$的计算质量，476.6；m/z发现，477.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD和DMSO-d_6)：δ8.62(d,J＝5.3Hz,1H)，8.27-8.24(m,2H)，7.36(s,1H)，7.27(d,J＝5.3Hz,1H)，6.10(d,J＝5.6Hz,1H)，4.24-4.16(m,1H)，3.42-3.34(m,1H)，3.25-3.19(m,1H)，2.89-2.81(m,2H)，2.77-2.67(m,1H)，1.97-1.63(m,9H)，1.56-1.45(m,2H)，

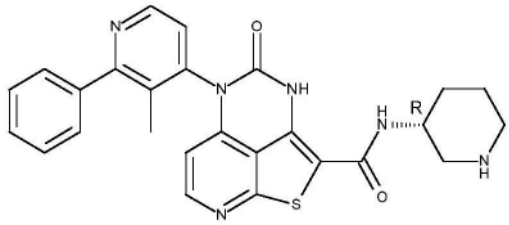
1.41-1.30(m,2H),1.25-1.16(m,1H)。

[4309] 实施例732:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-异丙氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4310] 

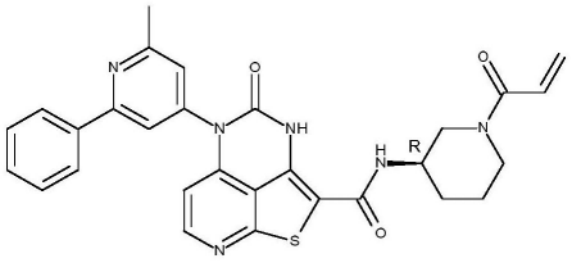
[4311] 使用在实施例1的方法1、步骤A-G中描述的类似条件,并在步骤A中使用6-氟-2-甲基-3-硝基吡啶和2-丙醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Zn替代Fe,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,520.6;m/z发现,521.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.35(d,J=5.5Hz,1H),7.60(d,J=8.6Hz,1H),6.85-6.70(m,2H),6.26-6.17(m,1H),6.11(d,J=5.5Hz,1H),5.77-5.72(m,1H),5.39-5.29(m,1H),4.58-4.26(m,1H),4.20-3.92(m,2H),3.22-3.12(m,1H),2.99-2.85(m,1H),2.26(s,3H),2.13-2.04(m,1H),1.92-1.84(m,1H),1.81-1.68(m,1H),1.65-1.54(m,1H),1.40-1.34(m,6H)。

[4312] 实施例733:(R)-5-(3-甲基-2-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4313] 

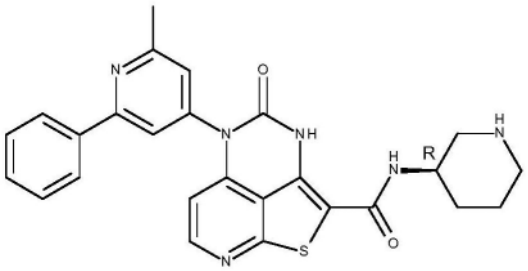
[4314] 使用在实施例1的方法1、步骤C-H中描述的类似条件,并在步骤C中使用3-甲基-2-苯基吡啶-4-胺(中间体48)替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{24}N_6O_2S$的计算质量,484.6;m/z发现,485.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.66(d,J=5.2Hz,1H),8.38(d,J=5.5Hz,1H),7.58-7.47(m,6H),6.20(d,J=5.5Hz,1H),4.31-4.23(m,1H),3.55-3.47(m,1H),3.37-3.32(m,1H),3.00-2.88(m,2H),2.15(s,3H),2.13-2.04(m,2H),1.88-1.73(m,2H)。

[4315] 实施例734:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4316] 

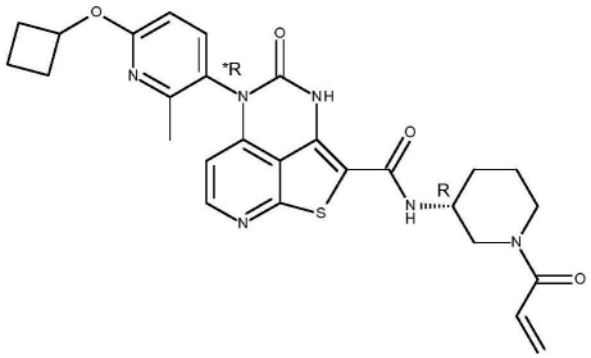
[4317] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件，并在步骤A中使用2-氯-6-甲基吡啶-4-胺、乙酸酐和苯基硼酸替代2-氯-4-硝基吡啶和环己烯-1-基硼酸且没有Pd/C还原，并使用实施例1的方法1、步骤C-I，并在步骤C中使用2-甲基-6-苯基吡啶-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{26}N_6O_3S$的计算质量，538.6；m/z发现，539.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.31(d，J＝5.6Hz，1H)，8.04-7.98(m，2H)，7.82(s，1H)，7.52-7.39(m，3H)，7.34(s，1H)，6.83-6.70(m，1H)，6.27(d，J＝5.5Hz，1H)，6.22-6.11(m，1H)，5.77-5.62(m，1H)，4.57-4.26(m，1H)，4.22-3.90(m，2H)，3.20-3.08(m，1H)，2.93-2.79(m，1H)，2.68(s，3H)，2.10-1.99(m，1H)，1.89-1.79(m，1H)，1.78-1.62(m，1H)，1.59-1.45(m，1H)。

[4318] 实施例735：(R)-5-(2-甲基-6-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4319] 

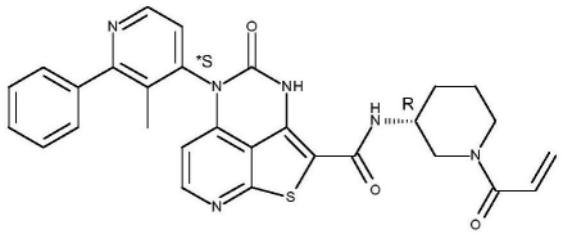
[4320] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件，并在步骤A中使用2-氯-6-甲基吡啶-4-胺、乙酸酐和苯基硼酸替代2-氯-4-硝基吡啶和环己烯-1-基硼酸且没有Pd/C还原，并使用实施例1的方法1、步骤C-H，并在步骤C中使用2-甲基-6-苯基吡啶-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{24}N_6O_2S$的计算质量，484.6；m/z发现，485.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.47-8.42(m，1H)，8.40-8.27(m，1H)，8.07-7.97(m，2H)，7.79(s，1H)，7.53-7.24(m，4H)，6.36-6.20(m，1H)，4.34-4.19(m，1H)，3.62-3.49(m，1H)，3.27-3.13(m，1H)，3.01-2.87(m，2H)，2.74-2.60(m，3H)，2.14-1.97(m，2H)，1.91-1.66(m，2H)。

[4321] 实施例13：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-环丁氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4322] 

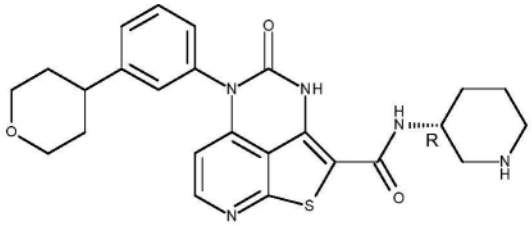
[4323] 通过手性SFC(固定相:Chiralpak AS-H 5μm 250*20mm,流动相:70%CO2,30%MeOH)拆分(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-环丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例672),得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,532.6;m/z发现,533.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.33(d,J=5.5Hz,1H),7.63(d,J=8.6Hz,1H),6.88-6.70(m,2H),6.20(dd,J=16.7,4.7Hz,1H),6.08(d,J=5.5Hz,1H),5.73(t,J=11.3Hz,1H),5.26-5.16(m,1H),4.61-4.25(m,1H),4.21-3.91(m,2H),3.23-3.13(m,1H),3.02-2.86(m,1H),2.55-2.44(m,2H),2.25(s,3H),2.21-2.11(m,2H),2.08(d,J=12.3Hz,1H),1.92-1.83(m,2H),1.81-1.67(m,2H),1.64-1.54(m,1H)。

[4324] 实施例737:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(3-甲基-2-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4325] 

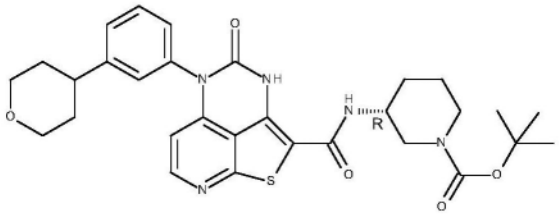
[4326] 使用在实施例1的方法1、步骤C-G中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤C中使用3-甲基-2-苯基吡啶-4-胺(中间体48)替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{26}N_6O_3S$的计算质量,538.6;m/z发现,539.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.66(d,J=4.9Hz,1H),8.35(d,J=5.3Hz,1H),7.57-7.43(m,6H),6.83-6.71(m,1H),6.24-6.12(m,2H),5.78-5.66(m,1H),4.60-4.28(m,1H),4.22-3.88(m,2H),3.21-3.09(m,1H),2.97-2.80(m,1H),2.15(s,3H),2.09-2.00(m,1H),1.90-1.82(m,1H),1.79-1.66(m,1H),1.61-1.51(m,1H)。

[4327] 实施例738:(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4328] 

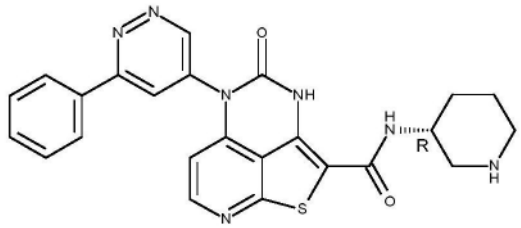
[4329] 使用在实施例534、步骤A-B中发现的规程，并在步骤A中使用3-四氢吡喃-4-基苯胺(中间体47)替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{25}H_{27}N_5O_3S$的计算质量，477.6；m/z发现，478.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，CD_3OD)：δ8.49(d，J＝6.6Hz，1H)，7.60(t，J＝7.8Hz，1H)，7.52(d，J＝7.9Hz，1H)，7.39(s，1H)，7.34-7.29(m，1H)，6.38(d，J＝6.6Hz，1H)，4.35-4.26(m，1H)，4.08-4.00(m，2H)，3.61-3.52(m，3H)，3.36(d，J＝12.8Hz，1H)，3.05-2.97(m，2H)，2.96-2.89(m，1H)，2.15-2.06(m，2H)，1.92-1.75(m，6H)。

[4330] 实施例739：(R)-3-(4-氧代-5-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[4331] 

[4332] 使用在实施例534、步骤A中发现的规程，并在步骤A中使用3-四氢吡喃-4-基苯胺(中间体47)替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{35}N_5O_5S$的计算质量，577.7；m/z发现，578.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，CD_3OD)：δ8.28(d，J＝5.6Hz，1H)，7.55(t，J＝7.8Hz，1H)，7.46(d，J＝7.8Hz，1H)，7.35(s，1H)，7.28(d，J＝7.9Hz，1H)，6.08(d，J＝5.6Hz，1H)，4.16-4.00(m，3H)，3.97-3.85(m，2H)，3.61-3.51(m，2H)，3.01-2.73(m，3H)，2.06-1.98(m，1H)，1.86-1.74(m，5H)，1.68-1.50(m，2H)，1.46(s，9H)。

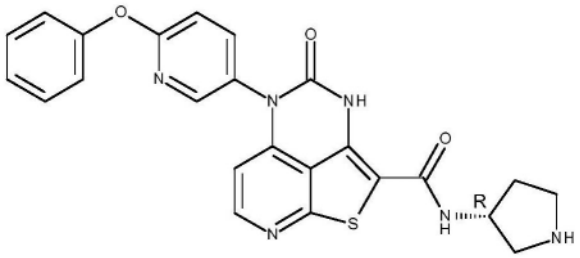
[4333] 实施例740：(R)-4-氧代-5-(6-苯基哒嗪-4-基)-N-(哌啶-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4334] 

[4335] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件，并在步骤A中使用6-氯哒嗪-4-胺和苯基硼酸替代2-氯-4-硝基吡啶和环己烯-1-基硼酸且没有Pd/C还原，并使用实施例1的方法1、步骤C-H，并在步骤C中使用6-苯基哒嗪-4-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R，5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{24}H_{21}N_7O_2S$的计算质量，471.5；m/z发现，472.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ9.38-9.26(m，1H)，8.50-8.39(m，2H)，8.33(d，J＝5.6Hz，1H)，8.19-8.10(m，2H)，7.62-7.51(m，3H)，6.40(d，J＝5.6Hz，1H)，4.30-4.20(m，1H)，3.55-3.47(m，1H)，3.36-3.30(m，1H)，3.02-2.92(m，2H)，2.11-2.00(m，2H)，1.89-1.69

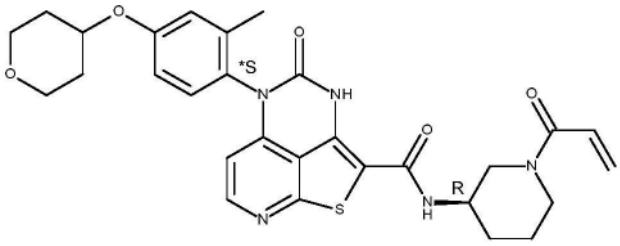
(m,2H)。

[4336] 实施例741:(R)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4337] 

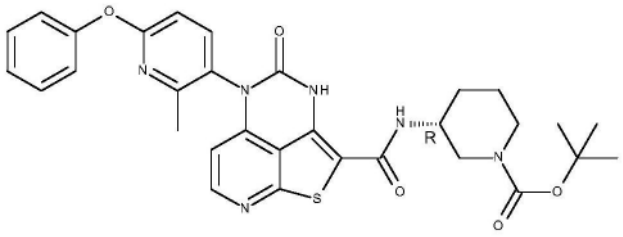
[4338] 使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件,并在步骤A中使用2-氯-5-硝基吡啶替代5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}N_6O_3S$的计算质量,472.5;m/z发现,473.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.46(s,1H),8.15(s,2H),7.76(s,2H),7.26(s,6H),5.98(s,1H),4.74(d,J=71.0Hz,1H),3.49(s,5H),2.18(t,J=61.7Hz,2H)。

[4339] 实施例742:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4340] 

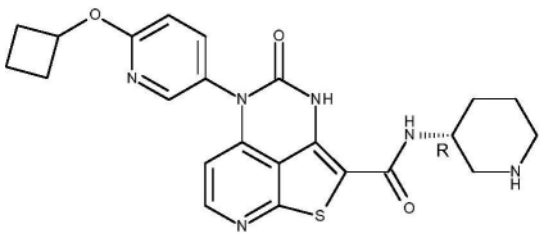
[4341] 以与实施例1的方法1、步骤D-I类似的方式,并在步骤D中使用2-氯-4-(2-甲基-4-四氢吡喃-4-基氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈(中间体31)替代2-氯-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈,并使用步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_5S$的计算质量,561.7;m/z发现,562.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.31-8.27(m,1H),7.25-7.20(m,1H),7.05-7.01(m,1H),6.99-6.95(m,1H),6.81-6.77(m,1H),6.22-6.17(m,1H),6.04-6.00(m,1H),5.74-5.69(m,1H),4.68-4.58(m,1H),4.33-4.11(m,1H),4.07-3.85(m,4H),3.65-3.57(m,2H),3.21-3.18(m,1H),2.93-2.86(m,1H),2.11(s,3H),2.09-2.02(m,3H),1.89-1.83(m,1H),1.80-1.69(m,3H),1.55-1.50(m,1H)

[4342] 实施例743:(R)-3-(5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[4343] 

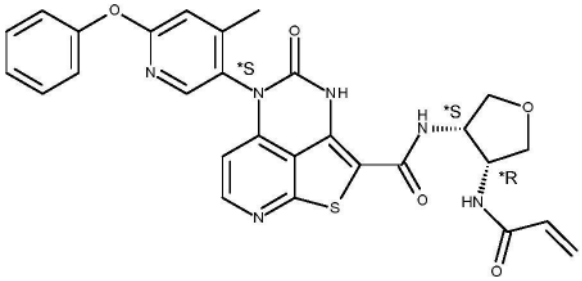
[4344] 使用在实施例534、步骤A中发现的规程，并在步骤A中使用2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-胺(中间体49)替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{31}H_{32}N_6O_5S$的计算质量，600.7；m/z发现，601.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，CD_3OD)：δ8.36(d，J＝5.5Hz，1H)，7.79(d，J＝8.6Hz，1H)，7.47-7.42(m，2H)，7.28-7.23(m，1H)，7.21-7.18(m，2H)，6.91(d，J＝8.6Hz，1H)，6.15(dd，J＝5.5，1.7Hz，1H)，4.08-4.01(m，1H)，3.97-3.83(m，2H)，3.07-2.76(m，2H)，2.25(s，3H)，2.05-2.01(m，1H)，1.82-1.76(m，1H)，1.67-1.51(m，2H)，1.46(s，9H)。

[4345] 实施例744：(R)-5-(6-环丁氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4346] 

[4347] 使用在实施例534、步骤A-B中发现的规程，并在步骤A中使用6-(环丁氧基)吡啶-3-胺替代3-环丁基苯胺，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{23}H_{24}N_6O_3S$的计算质量，464.5；m/z发现，465.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，CD_3OD)：δ8.57(d，J＝6.7Hz，1H)，8.32(d，J＝2.5Hz，1H)，7.93(dd，J＝8.9，2.7Hz，1H)，7.12(d，J＝8.8Hz，1H)，6.63(d，J＝6.7Hz，1H)，5.31-5.20(m，1H)，4.35-4.25(m，1H)，3.54(dd，J＝12.3，4.1Hz，1H)，3.36(d，J＝13.7Hz，1H)，3.01(t，J＝11.5Hz，2H)，2.60-2.48(m，2H)，2.28-2.17(m，2H)，2.15-2.06(m，2H)，1.95-1.70(m，4H)。

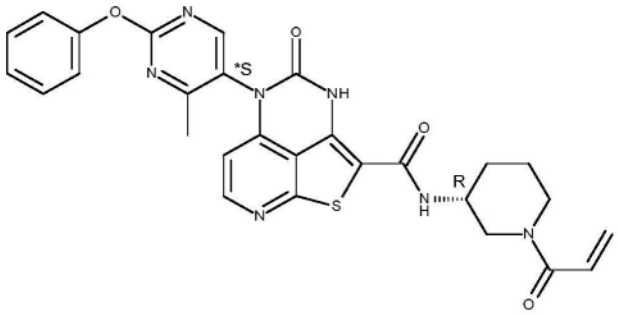
[4348] 实施例14：N-((3*S，4*R)-4-丙烯酰胺基四氢呋喃-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4349] 

[4350] 使用手性SFC(固定相：CHIRALPAK IC 5μm 250×21mm，流动相：45％CO_2，55％EtOH)对实施例668执行纯化，得到作为单一对映异构体的标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{24}N_6O_5S$的计算质量，556.6；m/z发现，557.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.40-8.31(d，J＝5.5Hz，1H)，8.13-8.02(s，1H)，7.50-7.40(m，2H)，7.30-7.15(m，3H)，7.10-7.01(s，1H)，

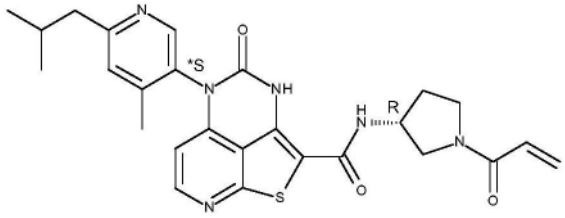
6.35-6.13(m,3H),5.70-5.59(dd,J＝9.7,2.3Hz,1H),4.81-4.67(m,2H),4.17-4.03(m,2H),3.88-3.75(m,2H),2.24-2.14(s,3H)。

[4351] 实施例746:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4352] 

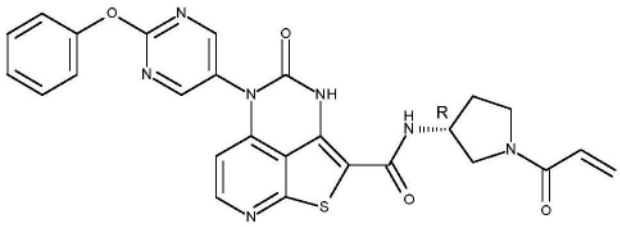
[4353] 使用在实施例1的方法1、步骤A、C-I中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用2-氯-4-甲基嘧啶-5-胺、2-(二甲基氨基)乙酸和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯和K_2CO_3,并且没有步骤B,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,并在步骤I中使用丙-2-烯酸丙-2-烯酰基酯和二异丙基乙胺替代丙-2-烯酰氯和三乙胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{25}N_7O_4S$的计算质量,555.6;m/z发现,556.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.38(d,J＝6.2Hz,2H),7.50-7.40(m,2H),7.33-7.21(m,3H),6.69-6.53(m,1H),6.33(dd,J＝32.8,16.8Hz,1H),6.08-6.02(m,1H),5.72(s,1H),5.30(s,2H),4.17-4.02(m,2H),3.56(s,1H),3.29(s,1H),2.38(d,J＝6.1Hz,3H),2.04(s,3H),1.71-1.60(m,1H),1.26(t,J＝7.1Hz,1H)。

[4354] 实施例747:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4355] 

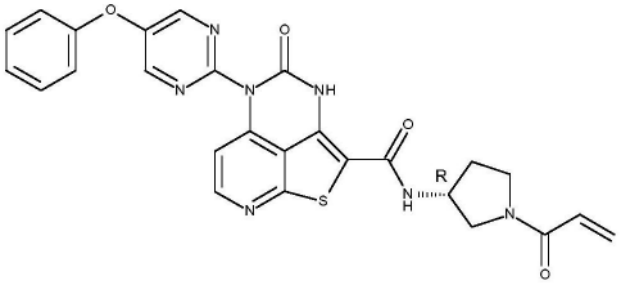
[4356] 以与实施例1、方法1、步骤G-I类似的方式,在步骤G中使用5-(*S)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体82)和(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{28}N_6O_3S$的计算质量,504.6;m/z发现,505.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ10.74(s,1H),8.40(d,J＝3.1Hz,1H),8.03(s,1H),7.21(s,1H),6.50-6.32(m,1H),6.00(s,1H),5.97-5.91(m,1H),5.70(ddt,J＝19.1,9.9,1.7Hz,1H),4.70(dq,J＝17.5,5.6Hz,1H),3.86-3.58(m,4H),3.12(q,J＝7.4Hz,1H),2.71(d,J＝7.2Hz,2H),2.38(s,3H),1.94-1.37(m,3H),0.99(d,J＝6.6Hz,6H)。

[4357] 实施例748:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(2-苯氧基嘧啶-5-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4358] 

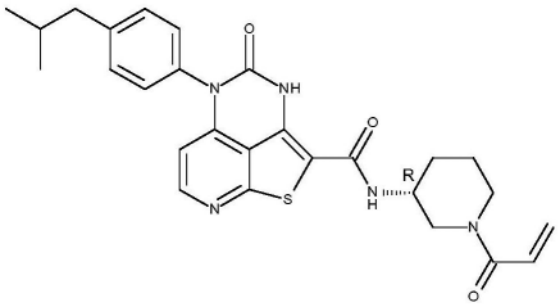
[4359] 使用在实施例1的方法1、步骤A-G中描述的类似条件，并在步骤A中使用2-氯-5-硝基嘧啶替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤B中使用Pd/C替代Fe，并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{21}N_7O_4S$的计算质量，527.6；m/z发现，528.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.36(s,1H)，8.78(s,2H)，8.50-8.32(m,2H)，7.54-7.43(m,2H)，7.35-7.24(m,3H)，6.68-6.50(m,1H)，6.45-6.36(m,1H)，6.19-6.06(m,1H)，5.72-5.61(m,1H)，4.58-4.38(m,1H)，3.92-3.37(m,4H)，2.27-1.84(m,2H)。

[4360] 实施例749：(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基嘧啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4361] 

[4362] 使用在实施例1的方法1、步骤A、C-G中描述的类似条件，并在步骤A中使用5-溴嘧啶-2-胺、N,N-二甲基甘氨酸、CuI、二噁烷和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯、K_2CO_3和DMF，并且没有步骤B，并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{21}N_7O_4S$的计算质量，527.6；m/z发现，528.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.68(s,2H)，8.32-8.24(m,1H)，7.53-7.44(m,2H)，7.36-7.21(m,3H)，6.68-6.52(m,1H)，6.31-6.21(m,2H)，5.78-5.68(m,1H)，4.65-4.56(m,1H)，4.02-3.52(m,4H)，2.40-2.00(m,2H)。

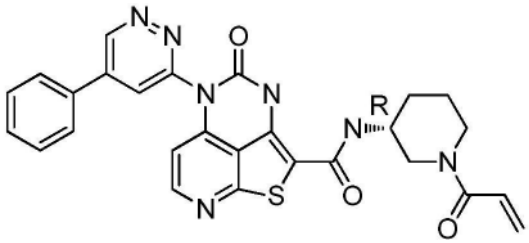
[4363] 实施例750：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丁基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4364] 

[4365] 使用在实施例677、步骤A中描述的类似条件，并在步骤A中使用异丁基硼酸和1-溴-4-硝基苯替代环己烯-1-基硼酸和2-氯-4-硝基吡啶，并使用实施例1的方法1、步骤C-G，

并在步骤C中使用4-异丁基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{29}N_5O_3S$的计算质量，503.6；m/z发现，504.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.38-8.28(m,1H)，7.44-7.37(m,2H)，7.35-7.29(m,2H)，6.85-6.71(m,1H)，6.24-6.12(m,2H)，5.77-5.66(m,1H)，4.61-3.89(m,3H)，3.24-3.09(m,1H)，2.98-2.80(m,1H)，2.64-2.54(m,2H)，2.12-2.00(m,1H)，1.99-1.80(m,2H)，1.77-1.64(m,1H)，1.63-1.50(m,1H)，0.98-0.92(m,6H)

[4366] 实施例751：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯基哒嗪-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4367] 

[4368] 步骤A：3-氯-5-苯基哒嗪。将3,5-二氯哒嗪(2.00g,13.4mmol)、苯基硼酸(1.64g,13.4mmol)、$Pd(OAc)_2$(301mg,1.34mmol)、1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二叔丁基膦基)二茂铁(1.91g,33.6mmol)、KF(1.95g,33.6mmol)、二噁烷(50mL)和水(12mL)的溶液在N_2下回流搅拌15h。将反应物用EtOAc稀释，用盐水洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，并浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化，得到作为白色固体的标题化合物(1.53g,59.8％收率)。MS(ESI)：$C_{10}H_7ClN_2$的计算质量，190.63；m/z发现，191.0$[M+H]^+$。

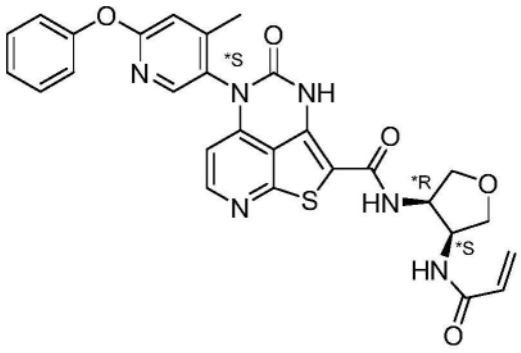
[4369] 步骤B：(5-苯基哒嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯。将3-氯-5-苯基哒嗪(1.53g,8.03mmol)、氨基甲酸叔丁酯(1.88g,16.1mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(0.592g,0.803mmol))、Xphos(0.928g,1.61mmol)和Cs_2CO_3(6.538g,20.06mmol)在二噁烷(30mL)中的溶液在100℃搅拌16小时。将反应物用EtOAc稀释和过滤。将滤液在EtOAc和水之间分配，将有机层收集，并用水和盐水洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，并浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化，得到作为浅黄色固体的标题化合物(0.96g,44％收率)。MS(ESI)：$C_{15}H_{17}N_3O_2$的计算质量，271.31；m/z发现，272.0$[M+H]^+$。

[4370] 步骤C：5-苯基哒嗪-3-胺。将(5-苯基哒嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯0.96g,3.5mmol)、TFA(5mL)和DCM(20mL)的溶液在室温搅拌1h。将混合物浓缩至干燥，得到作为浅黄色液体的标题化合物(0.52g,86％收率)。MS(ESI)：$C_{10}H_9N_3$的计算质量，171.20；m/z发现，172.1$[M+H]^+$。

[4371] 步骤D：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯基哒嗪-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤C-G中描述的类似条件，并在步骤C中使用5-苯基哒嗪-3-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-1-(3-氨基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{23}N_7O_3S$的计算质量，525.6；m/z发现，526.6$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD和DMSO-d_6的混合物)：δ9.75-9.70(m,1H)，8.35-8.30(m,1H)，8.29-8.24(m,1H)，7.93-7.87(m,2H)，7.58-7.49(m,3H)，6.78-6.68(m,1H)，6.33-6.28(m,1H)，6.15-6.06(m,1H)，5.68-5.61(m,1H)，4.52-4.15(m,1H)，4.12-3.89(m,1H)，

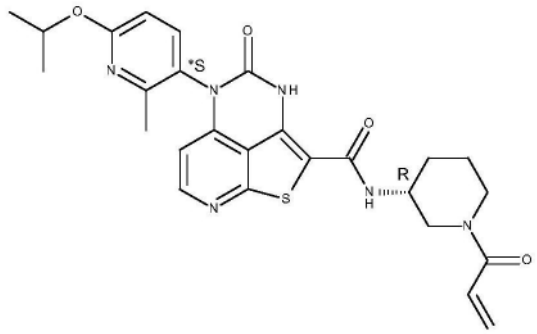
3.89-3.79(m,1H),3.12-2.96(m,1H),2.85-2.64(m,1H),2.01-1.91(m,1H),1.82-1.73(m,1H),1.73-1.59(m,1H),1.53-1.35(m,1H)。

[4372] 实施例15:N-((*3R,*4S)-4-丙烯酰胺基四氢呋喃-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺

[4373] 

[4374] 使用手性SFC(固定相:CHIRALPAK IC 5μm 250×21mm,流动相:45%CO_2,55%EtOH)对实施例668执行纯化,得到作为单一对映异构体的标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_5S$的计算质量,556.6;m/z发现,557.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.40-8.30(d,J=5.6Hz,1H),8.14-8.06(s,1H),7.51-7.40(m,2H),7.31-7.14(m,3H),7.09-7.01(s,1H),6.34-6.12(m,3H),5.70-5.60(dd,J=9.5,2.3Hz,1H),4.82-4.67(m,2H),4.17-4.04(m,2H),3.88-3.75(m,2H),2.24-2.16(s,3H)。

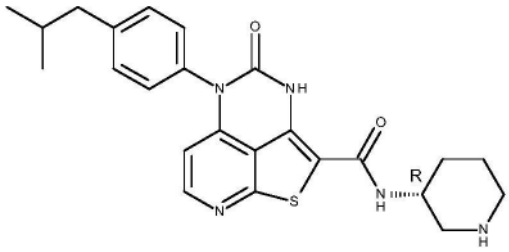
[4375] 实施例753:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丙氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4376] 

[4377] 使用在实施例1的方法1、步骤A-G中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用6-氟-2-甲基-3-硝基吡啶、2-丙醇、乙腈和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯、苯酚、DMF和K_2CO_3,并在步骤B中使用Zn替代Fe,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,520.6;m/z发现,521.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.34(d,J=5.5Hz,1H),7.59(d,J=8.6Hz,1H),6.84-6.75(m,1H),6.73(d,J=8.6Hz,1H),6.20(d,J=17.0Hz,1H),6.10(d,J=5.5Hz,1H),5.78-5.71(m,1H),5.40-5.31(m,1H),4.58-4.48(m,0.5H),4.24(dd,J=63.6,12.6Hz,1H),4.05-3.91(m,1.5H),3.23-3.15(m,1H),3.00-2.87(m,1H),2.26(s,3H),2.07(d,J=10.6Hz,1H),1.92-1.84(m,1H),1.82-1.68(m,1H),1.66-1.54(m,1H),1.37(dd,J=6.1,2.8Hz,6H)。

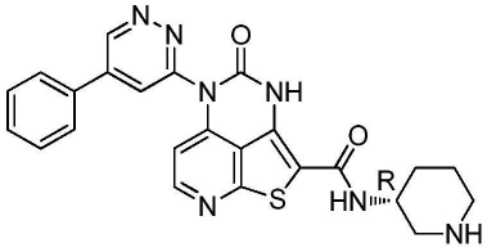
[4378] 实施例754:(R)-5-(4-异丁基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫

杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4379] 

[4380] 使用在实施例677的步骤A中描述的类似条件,并使用异丁基硼酸和1-溴-4-硝基苯替代环己烯-1-基硼酸和2-氯-4-硝基吡啶,并使用实施例1的方法1、步骤C-H,在步骤C中使用4-异丁基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{27}N_5O_2S$的计算质量,449.6;m/z发现,450.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.41(s,1H),8.32-8.25(m,1H),7.44-7.36(m,2H),7.34-7.26(m,2H),6.13-6.05(m,1H),4.32-4.20(m,1H),3.57-3.46(m,1H),3.38-3.32(m,1H),3.01-2.85(m,2H),2.62-2.54(m,2H),2.14-2.00(m,2H),1.99-1.90(m,1H),1.86-1.68(m,2H),0.98-0.93(m,6H)。

[4381] 实施例755:(R)-4-氧代-5-(5-苯基哒嗪-3-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4382] 

[4383] 步骤A:(5-苯基哒嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯。将3-氯-5-苯基哒嗪(1.53g,8.03mmol)、氨基甲酸叔丁酯(1.88g,16.05mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.59g,0.80mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(0.93g,1.6mmol)和碳酸铯(6.54g,20mmol)在二噁烷(30mL)中的混合物在100℃搅拌16小时。将混合物用EtOAc稀释和过滤。将滤液在EtOAc和水之间分配。将有机层用水和盐水洗涤,然后经Na_2SO_4干燥并浓缩得到粗产物,将其通过ISCO(戊烷/EtOAc)纯化得到作为浅黄色固体的纯产物(0.96g,44%收率)。

[4384] 步骤B:(2-氯-3-氰基吡啶-4-基)(5-苯基哒嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯。在烧瓶中将(5-苯基哒嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.96g,3.5mmol)、2-氯-4-碘吡啶-3-甲腈(1.216g,4.600mmol)、$Pd(OAc)_2$(79mg,0.35mmol)、DPEphos(381mg,0.708mmol)、Cs_2CO_3(2.30g,7.08mmol)在二噁烷(20mL)中的溶液在N_2下在100℃搅拌2h。将反应物浓缩至干燥,并通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(1.02g,70.7%收率)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}ClN_5O_2$的计算质量,407.85;m/z发现,352.2(minus叔丁基)$[M+H]^+$。

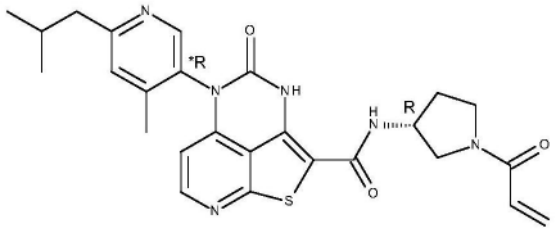
[4385] 步骤C:3-氨基-4-((叔丁氧基羰基)(5-苯基哒嗪-3-基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯。在烧瓶中将(2-氯-3-氰基吡啶-4-基)(5-苯基哒嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.02g,2.50mmol)、2-巯基乙酸甲酯(0.398g,3.75mmol)和Cs_2CO_3(1.219g,3.715mmol)在二噁烷(20mL)中的溶液在100℃搅拌2h。将反应物浓缩至干燥,并通过正相快速柱色谱法

(SiO_2)纯化，得到作为浅黄色固体的标题化合物(1.05g,87.9％收率)。MS(ESI)：$C_{21}H_{18}ClN_5O_2$的计算质量,477.54;m/z发现,478.3[M+H]$^+$。

[4386] 步骤D:3-氨基-4-((5-苯基哒嗪-3-基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯。将3-氨基-4-((叔丁氧基羰基)(5-苯基哒嗪-3-基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(1.05g,2.20mmol)在TFA(4mL)和DCM(12mL)中的溶液在室温搅拌3h。将反应物浓缩至干燥，得到作为黄色固体的标题化合物(0.79g,95％收率)，将其直接用于下一步。MS(ESI)：$C_{19}H_{15}N_5O_2S$的计算质量,377.42;m/z发现,378.3[M+H]$^+$。

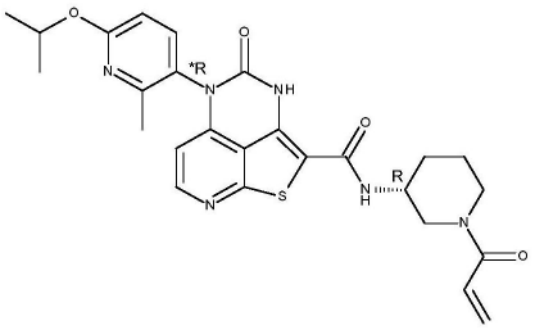
[4387] 步骤E:(R)-4-氧代-5-(5-苯基哒嗪-3-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤E-H中描述的类似条件，并在步骤E中使用3-氨基-4-((5-苯基哒嗪-3-基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯替代3-氨基-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯，并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代5-氟-2-硝基甲苯，制备标题化合物，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{24}H_{21}N_7O_2S$的计算质量,471.5;m/z发现,472.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ9.74-9.70(m,1H),8.87-8.80(m,1H),8.18-8.12(m,3H),7.99-7.93(m,2H),7.61-7.52(m,3H),6.14-6.10(m,1H),4.13-4.07(m,1H),4.00-3.40(br,1H),3.37-3.30(m,1H),3.17-3.09(m,1H),2.89-2.76(m,2H),1.99-1.81(m,2H),1.72-1.54(m,2H)。

[4388] 实施例756:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*R)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4389] 

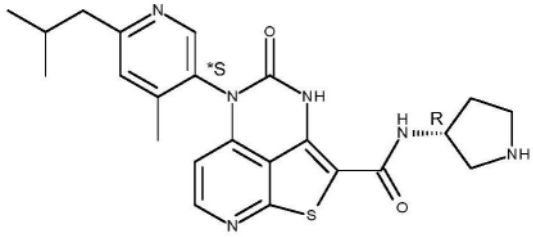
[4390] 使用在实施例1的方法1、步骤G-I中描述的类似条件，并在步骤G中使用5-(*R)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体83)和(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{28}N_6O_3S$的计算质量,504.6;m/z发现,505.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)：δ8.44(d,J＝2.5Hz,1H),8.33(dd,J＝5.5,1.4Hz,1H),7.41(s,1H),6.68-6.54(m,1H),6.32-6.24(m,1H),6.03(dd,J＝5.5,1.7Hz,1H),5.79-5.71(m,1H),4.70-4.57(m,1H),4.01(dd,J＝10.8,6.8Hz,0.5H),3.90-3.79(m,1H),3.77-3.67(m,1H),3.63-3.56(m,1H),3.55-3.49(m,0.5H),2.73(d,J＝7.3Hz,2H),2.39-2.25(m,1H),2.23(s,3H),2.19-2.05(m,2H),0.99(dd,J＝6.6,1.7Hz,6H)。

[4391] 实施例757:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丙氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4392] 

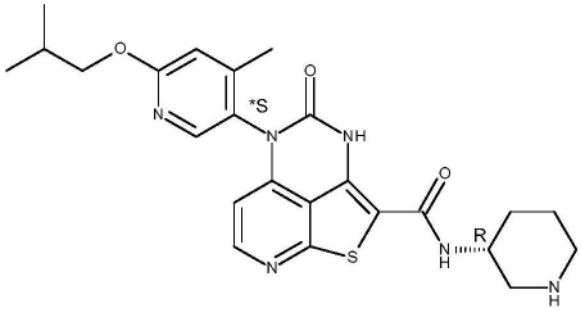
[4393] 使用在实施例1的方法1、步骤A-G中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤A中使用6-氟-2-甲基-3-硝基吡啶、2-丙醇、乙腈和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯、苯酚、DMF和K_2CO_3,并在步骤B中使用Zn替代Fe,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,520.6;m/z发现,521.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.34(d,J=5.5Hz,1H),7.59(d,J=8.6Hz,1H),6.85-6.75(m,1H),6.74(d,J=8.6Hz,1H),6.24-6.17(m,1H),6.10(d,J=5.6Hz,1H),5.74(t,J=9.9Hz,1H),5.40-5.31(m,1H),4.59-4.49(m,0.5H),4.24(dd,J=61.0,13.1Hz,1H),4.04-3.93(m,1.5H),3.24-3.14(m,1H),2.99-2.83(m,1H),2.26(s,3H),2.12-2.04(m,1H),1.92-1.84(m,1H),1.82-1.68(m,1H),1.66-1.54(m,1H),1.37(dd,J=6.1,2.9Hz,6H)。

[4394] 实施例758:(R)-5-(*S)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4395] 

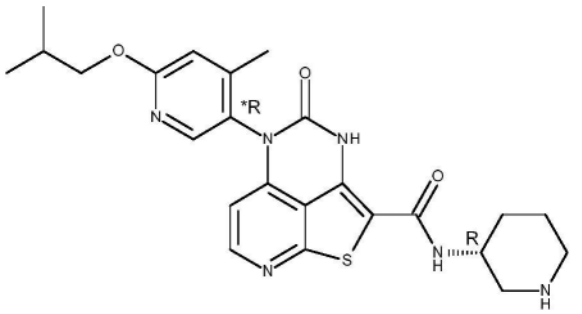
[4396] 使用在实施例1的方法1、步骤A、C-H中描述的类似条件(包括步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用6-溴-4-甲基吡啶-3-胺、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物、THF和溴(异丁基)锌替代5-氟-2-硝基甲苯、DMF、苯酚和K_2CO_3,并且没有步骤B,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{26}N_6O_2S$的计算质量,450.6;m/z发现,451.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.73-8.10(m,1H),7.83(d,J=7.1Hz,1H),7.23(d,J=36.1Hz,2H),5.94(s,1H),3.69-3.50(m,1H),3.10-2.70(m,6H),2.71(d,J=7.2Hz,1H),2.28(s,3H),2.00(s,1H),1.94-1.69(m,3H),0.99(d,J=6.6Hz,6H)。

[4397] 实施例759:(R)-5-(*S)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4398] 

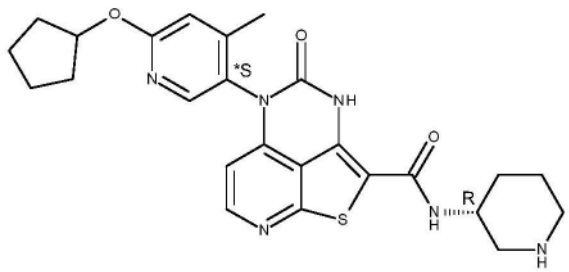
[4399] 使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶、2-甲基-1-丙醇、乙腈和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯、苯酚、DMF和K_2CO_3,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{28}N_6O_3S$的计算质量,480.6;m/z发现,481.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.36-8.26(m,1H),8.04(d,J=17.0Hz,1H),6.79(s,1H),),6.24(s,1H),6.01(d,J=5.5Hz,1H),4.21(s,1H),4.15-4.02(m,2H),3.47(s,2H),3.19(dd,J=12.2,3.5Hz,1H),3.05-2.80(m,3H),2.20-2.03(m,4H),1.93-1.73(m,2H),1.39-1.29(m,2H),1.03(dd,J=6.8,1.2Hz,6H)。

[4400] 实施例760:(R)-5-(*R)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4401] 

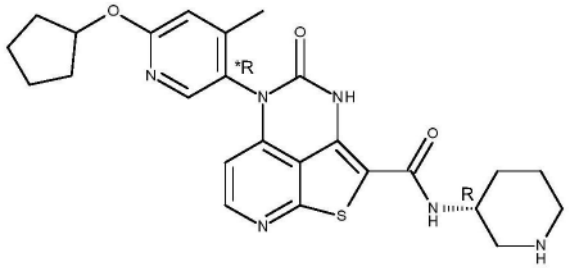
[4402] 使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶、2-甲基-1-丙醇、乙腈和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯、苯酚、DMF和K_2CO_3,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{28}N_6O_3S$的计算质量,480.6;m/z发现,481.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.36(d,J=5.5Hz,1H),8.01(s,1H),6.81-6.75(m,1H),6.24(s,1H),6.04(d,J=5.5Hz,1H),4.18-4.04(m,3H),3.47(s,2H),3.19(dd,J=12.2,3.5Hz,1H),3.07(dd,J=11.7,3.0Hz,1H),2.89-2.76(m,3H),2.17-2.05(m,3H),1.77(dtd,J=27.2,9.1,8.3,3.8Hz,2H),1.39-1.29(m,2H),1.03(dd,J=6.7,1.4Hz,6H)。

[4403] 实施例761:(R)-5-(*S)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4404] 

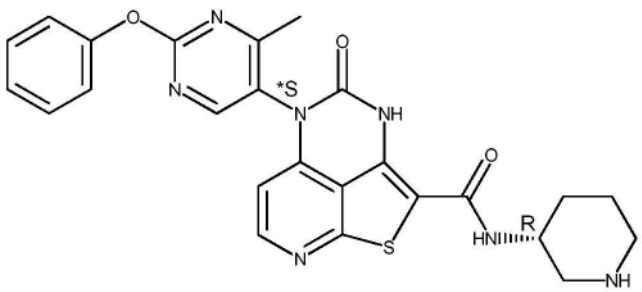
[4405] 使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶、环戊烷醇和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯、苯酚和K_2CO_3,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{28}N_6O_3S$的计算质量,492.6;m/z发现,493.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.36(d,J=5.4Hz,1H),8.00(s,1H),6.75-6.68(m,1H),6.25(s,1H),6.04(d,J=5.5Hz,1H),5.42(tt,J=6.2,2.9Hz,1H),4.13(ddq,J=9.3,6.1,3.1Hz,1H),3.49(s,2H),3.08(dd,J=11.7,3.1Hz,1H),2.90-2.72(m,3H),2.13(d,J=0.8Hz,3H),2.05-1.90(m,2H),1.92-1.53(m,10H)。

[4406] 实施例762:(R)-5-(*R)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4407] 

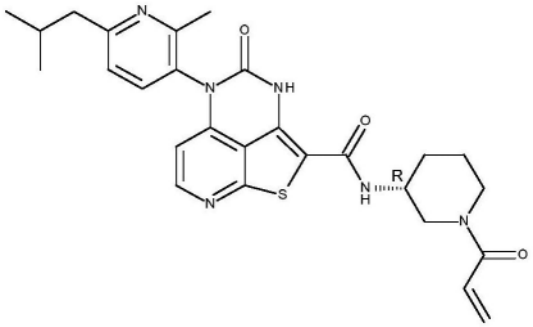
[4408] 使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶、环戊烷醇和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯、苯酚和K_2CO_3,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{28}N_6O_3S$的计算质量,492.6;m/z发现,493.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.32(d,J=5.4Hz,1H),8.04(s,1H),6.72(s,1H),6.47-6.42(m,1H),6.02(d,J=5.4Hz,1H),5.42(tt,J=6.3,2.7Hz,1H),4.43(s,4H),4.13(tp,J=6.4,3.1Hz,1H),3.08(dd,J=11.7,3.2Hz,1H),2.90-2.77(m,1H),2.12(s,3H),1.98(qdd,J=9.1,7.3,6.0,3.7Hz,2H),1.90-1.70(m,7H),1.69-1.51(m,3H)。

[4409] 实施例763:(R)-5-(*S)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4410] 

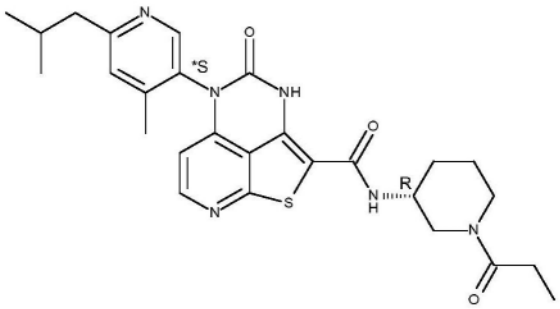
[4411] 使用在实施例1的方法1、步骤A、C-H中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用2-氯-4-甲基嘧啶-5-胺、CuI、N,N-二甲基甘氨酸,和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯、DMF和K_2CO_3,并且不使用步骤B,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和三乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{23}N_7O_3S$的计算质量,501.6;m/z发现,502.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.43-8.32(m,2H),7.51-7.41(m,2H),7.34-7.21(m,2H),6.43(d,J=7.4Hz,1H),6.04(d,J=5.5Hz,1H),3.63(s,5H),3.11(dd,J=11.7,3.1Hz,1H),2.87(dtd,J=21.8,11.7,5.3Hz,3H),2.38(s,3H),1.80(ddt,J=17.5,14.0,5.8Hz,3H)。

[4412] 实施例764:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-异丁基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4413] 

[4414] 使用在实施例1的方法1、步骤A、C-H中描述的类似条件,并在步骤A中使用6-溴-2-甲基吡啶-3-胺、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物、THF和溴(异丁基)锌替代5-氟-2-硝基甲苯、DMF、苯酚和K_2CO_3,并且没有步骤B,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)、PYOXIM和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{30}N_6O_3S$的计算质量,518.6;m/z发现,519.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34(d,J=5.5Hz,1H),7.77(dd,J=8.1,1.2Hz,1H),7.34(d,J=8.1Hz,1H),6.87-6.74(m,1H),6.20(d,J=16.5Hz,1H),6.02(dd,J=5.5,1.8Hz,1H),5.79-5.68(m,1H),4.43(dd,J=92.3,12.9Hz,1H),4.22-3.91(m,2H),3.21-3.12(m,1H),2.90(q,J=11.7Hz,1H),2.73(d,J=7.3Hz,2H),2.38(s,3H),2.18-2.03(m,2H),1.94-1.84(m,1H),1.82-1.68(m,1H),1.64-1.53(m,1H),0.99(dd,J=6.6,1.9Hz,6H)。

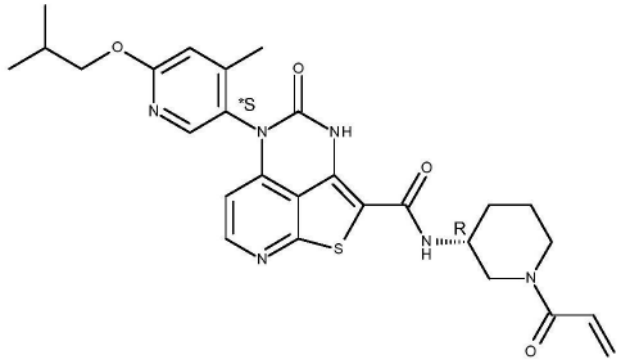
[4415] 实施例765:(R)-5-(*S)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4416] 

[4417] 步骤A:(R)-5-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用6-溴-4-甲基吡啶-3-胺、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物、THF和溴(异丁基)锌替代5-氟-2-硝基甲苯、DMF、苯酚和K_2CO_3,并且没有步骤B,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物。

[4418] 步骤B:(R)-5-(*S)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用(R)-5-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺、丙酸丙酰基酯和二异丙基乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{32}N_6O_3S$的计算质量,520.7;m/z发现,521.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.55(s,1H),8.44-8.31(m,2H),7.20(s,1H),5.96(dd,J=11.0,5.6Hz,1H),3.69-3.32(m,5H),2.98(t,J=11.0Hz,2H),2.25-2.12(m,2H),2.05(s,3H),1.82-1.75(m,1H),1.32-1.14(m,8H),0.99(d,J=6.7Hz,6H)。

[4419] 实施例766:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

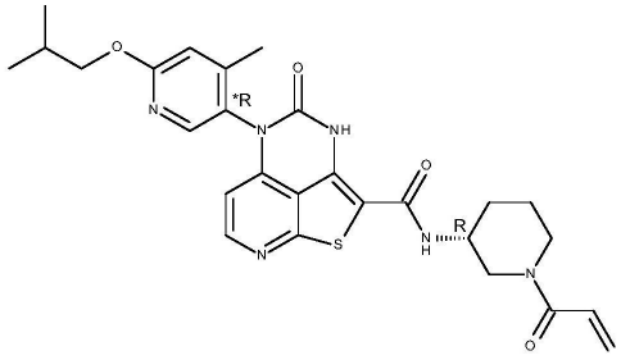
[4420] 

[4421] 步骤A:(R)-5-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶、2-甲基-1-丙醇、乙腈和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯、苯酚、DMF和K_2CO_3,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物。

[4422] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-

基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用(R)-5-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺丙-2-烯酸丙-2-烯酰基酯和二异丙基乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,534.6;m/z发现,535.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.58(s,1H),8.32(d,J=5.5Hz,1H),8.05(s,1H),6.80(s,1H),6.70-6.58(m,2H),6.32(dd,J=35.3,16.8Hz,1H),6.03(d,J=5.6Hz,1H),5.78-5.67(m,1H),4.09(tdd,J=17.6,11.5,5.2Hz,5H),2.69(s,1H),2.17-2.00(m,6H),1.72-1.59(m,2H),1.26(t,J=7.1Hz,1H),1.03(d,J=6.7Hz,6H)。

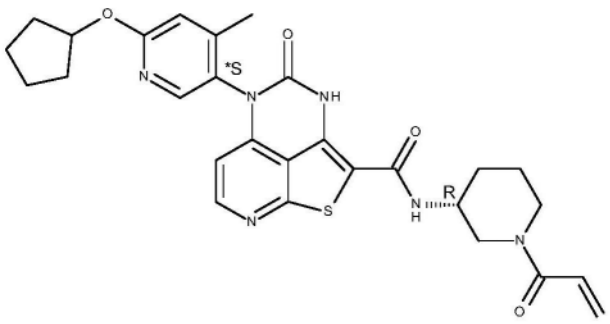
[4423] 实施例767:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4424] 

[4425] 步骤A:(R)-5-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用实施例1的方法1、步骤A-H(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶、2-甲基-1-丙醇、乙腈和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯、苯酚、DMF和K_2CO_3,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物。

[4426] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用(R)-5-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺、丙-2-烯酸丙-2-烯酰基酯和二异丙基乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,534.6;m/z发现,535.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.49(s,1H),8.35(d,J=5.5Hz,1H),8.03(s,1H),6.80(s,1H),6.64(d,J=14.1Hz,1H),6.04(d,J=5.7Hz,2H),5.74(s,1H),4.18-4.01(m,4H),3.56(s,1H),3.29(s,1H),2.18-1.96(m,7H),1.79(s,1H),1.26(t,J=7.1Hz,2H),1.03(dd,J=6.7,1.2Hz,6H)。

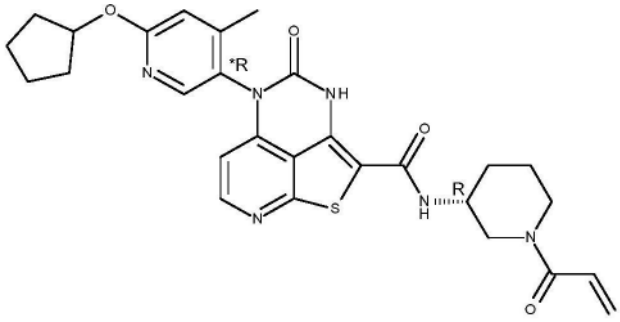
[4427] 实施例768:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4428] 

[4429] 步骤A:(R)-5-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶、环戊烷醇和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯、苯酚和K_2CO_3,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物。

[4430] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用(R)-5-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺、丙-2-烯酸丙-2-烯酰基酯和二异丙基乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,546.7;m/z发现,547.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.51(s,1H),8.35(d,J=5.5Hz,1H),8.03(d,J=4.0Hz,1H),6.73(s,1H),6.64(t,J=13.8Hz,1H),6.39(d,J=16.8Hz,1H),6.30(d,J=16.9Hz,1H),6.05(s,1H),5.73(s,1H),5.41(tt,J=6.3,2.8Hz,1H),5.30(s,2H),4.16-4.04(m,2H),3.56(s,1H),3.26(s,1H),2.16-1.91(m,5H),1.82(dtt,J=15.5,9.0,6.3Hz,5H),1.71-1.58(m,3H),1.26(t,J=7.1Hz,1H)。

[4431] 实施例769:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

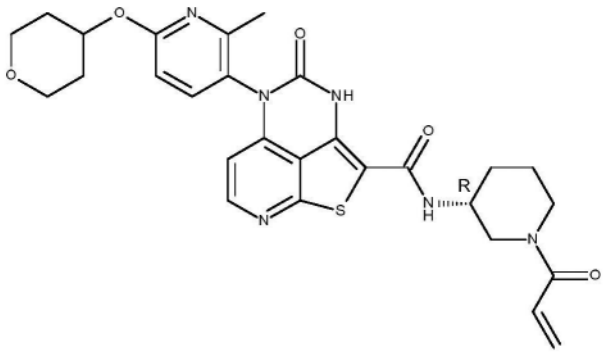
[4432] 

[4433] 步骤A:(R)-5-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体),并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶、环戊烷醇和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯、苯酚和K_2CO_3,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe,并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物。

[4434] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-

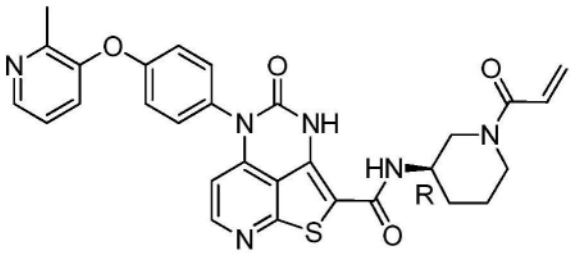
基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用(R)-5-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺、丙-2-烯酸丙-2-烯酰基酯和二异丙基乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,546.7;m/z发现,547.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.51(s,1H),8.35(d,J=5.5Hz,1H),8.03-7.29(m,2H),6.68(d,J=33.7Hz,2H),6.39-6.05(d,J=5.7Hz,3H),5.74(d,J=5.7Hz,1H),5.52-5.19(m,1H),4.40-3.95(m,3H),3.48-3.26(m,2H),2.16-1.91(m,5H),1.82(dtt,J=15.5,9.0,6.3Hz,5H),1.71-1.58(m,3H),1.26(t,J=7.1Hz,1H)。

[4435] 实施例770:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4436] 

[4437] 使用在实施例1的方法1、步骤A-G中描述的类似条件,并在步骤A中使用2-氟-5-硝基-6-甲基吡啶、四氢-4-吡喃醇、乙腈和Cs_2CO_3替代5-氟-2-硝基甲苯、苯酚、DMF和K_2CO_3,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)、PYOXIM和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{30}N_6O_5S$的计算质量,562.6;m/z发现,563.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34(d,J=5.6Hz,1H),7.63(d,J=8.6Hz,1H),6.86-6.72(m,2H),6.20(d,J=16.9Hz,1H),6.11(d,J=5.5Hz,1H),5.82-5.70(m,1H),5.38-5.30(m,1H),4.59-4.27(m,1H),4.22-3.94(m,4H),3.68-3.60(m,2H),3.23-3.13(m,1H),3.01-2.84(m,1H),2.27(s,3H),2.15-2.04(m,3H),1.92-1.70(m,4H),1.65-1.52(m,1H)。

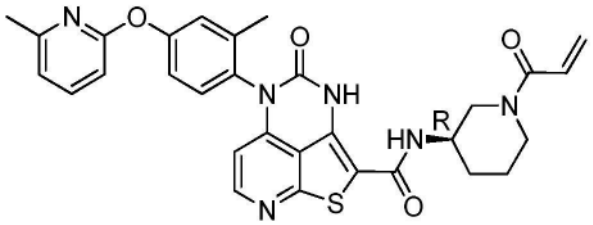
[4438] 实施例771:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4439] 

[4440] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件,并在步骤A中使用4-氟硝基苯和2-甲基吡啶-3-醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl,并在步骤C中使用4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-1-(3-氨基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,

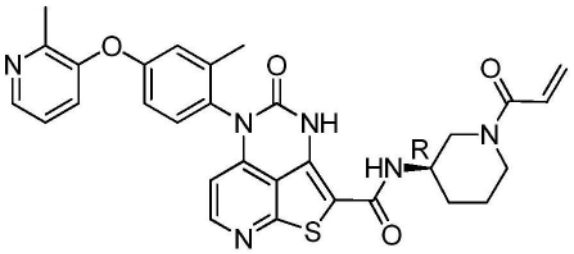
5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,554.6;m/z发现,555.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.35-8.23(m,2H),7.50-7.41(m,3H),7.36-7.30(m,1H),7.20-7.14(m,2H),6.85-6.73(m,1H),6.23-6.15(m,2H),5.79-5.67(m,1H),4.56-4.27(m,1H),4.20-3.90(m,2H),3.21-3.11(m,1H),2.97-2.79(m,1H),2.51(s,3H),2.10-2.01(m,1H),1.90-1.82(m,1H),1.80-1.65(m,1H),1.63-1.50(m,1H)。

[4441] 实施例772:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4442] 

[4443] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件,并在步骤A中使用4-氨基-3-甲基苯酚和2-氟-6-甲基吡啶替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤C中使用2-甲基-4-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-1-(3-氨基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,568.6;m/z发现,569.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.30(d,J=5.5Hz,1H),7.71(t,J=7.8Hz,1H),7.46-7.34(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.13-7.06(m,1H),7.05-6.98(m,1H),6.88-6.71(m,2H),6.23-6.06(m,2H),5.76-5.63(m,1H),4.59-4.28(m,1H),4.25-3.86(m,2H),3.21-3.05(m,1H),2.93-2.77(m,1H),2.42(s,3H),2.20-2.11(m,3H),2.09-1.98(m,1H),1.90-1.80(m,1H),1.77-1.48(m,2H)。

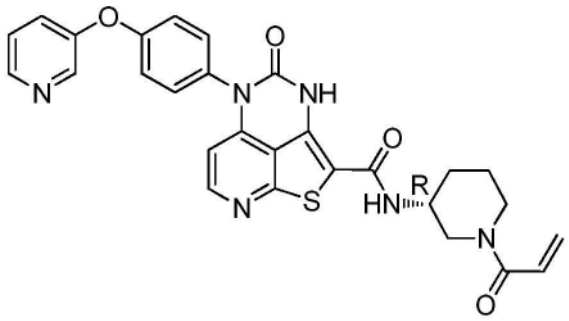
[4444] 实施例773:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4445] 

[4446] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件,并在步骤A中使用4-氟-2-甲基-1-硝基苯和2-甲基吡啶-3-醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl,并在步骤C中使用2-甲基-4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-1-(3-氨基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,568.6;m/z发现,569.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.35-8.30(m,1H),8.29-8.22(m,1H),7.51-7.43(m,1H),7.38-7.29(m,2H),7.10-7.03(m,1H),7.00-6.93(m,1H),6.86-6.72(m,1H),6.24-6.14(m,1H),6.12-6.04(m,1H),5.78-5.68(m,1H),

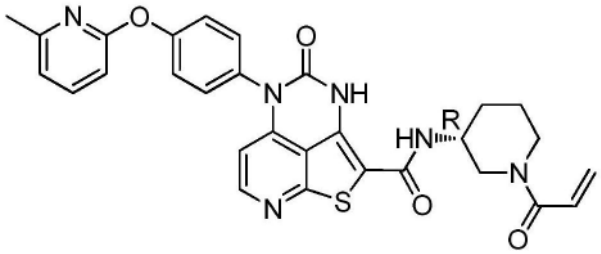
4.57-4.25(m,1H),4.20-3.90(m,2H),3.22-3.11(m,1H),3.02-2.80(m,1H),2.51(s,3H),2.14(s,3H),2.10-2.02(m,1H),1.91-1.81(m,1H),1.80-1.65(m,1H),1.64-1.51(m,1H)。

[4447] 实施例774:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4448] 

[4449] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件,并在步骤A中使用4-氟硝基苯和3-羟基吡啶替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe和NH_4Cl,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)、1-丙烷膦酸酸酐、DCM和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU、DMF和三乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_4S$的计算质量,540.6;m/z发现,541.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.18(s,1H),8.50(d,J=2.7Hz,1H),8.44(dd,J=4.6,1.3Hz,1H),8.34(d,J=5.5Hz,1H),8.16-8.02(m,1H),7.62-7.58(m,1H),7.53-7.48(m,3H),7.26(d,J=9.0Hz,2H),6.86-6.72(m,1H),6.14-6.08(m,2H),5.69(d,J=10.5Hz,1H),4.53-4.15(m,1H),4.07-3.99(m,1H),3.84-3.76(m,1H),3.16-2.96(m,1H),2.83-2.61(m,1H),1.97-1.92(m,1H),1.83-1.75(m,1H),1.74-1.58(m,1H),1.51-1.36(m,1H)。

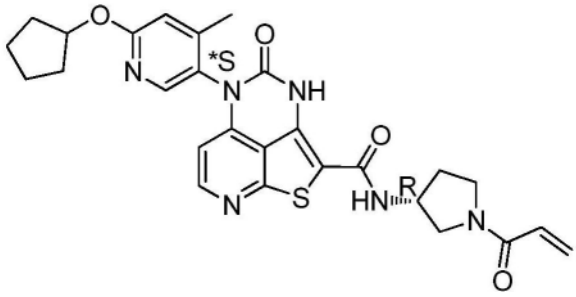
[4450] 实施例775:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4451] 

[4452] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件,并在步骤A中使用4-氨基苯酚和2-氟-6-甲基吡啶替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并且没有步骤B,并在步骤C中使用4-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,554.6;m/z发现,555.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.35(d,J=5.6Hz,1H),7.83-7.71(m,1H),7.57-7.46(m,2H),7.39-7.28(m,2H),7.13-7.02(m,1H),6.91-6.70(m,2H),6.34-6.16(m,2H),5.87-5.66(m,1H),4.66-3.86(m,3H),3.27-3.13(m,1H),3.04-2.79(m,1H),2.47(s,3H),2.17-2.03(m,1H),1.97-1.86(m,1H),1.82-1.53(m,2H)。

[4453] 实施例776:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡

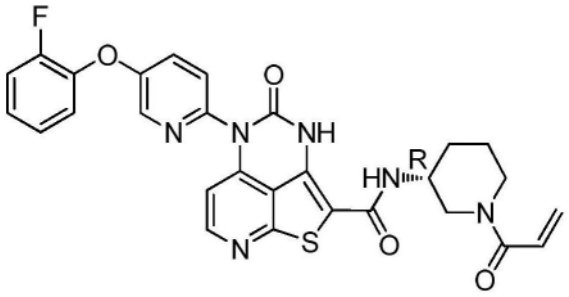
啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4454] 

[4455] 步骤A:(R)-5-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与在实施例1的方法1、步骤A-H中所见类似的条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶和环戊烷醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe和NH_4Cl,并在步骤G中使用(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯、二异丙基乙胺、DCM和1-丙烷膦酸酸酐替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、三乙胺、HATU和DMF,制备标题化合物。

[4456] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用(R)-5-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺、丙烯酸酸酐和二异丙基乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,532.6;m/z发现,533.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.69(s,1H),8.32(ddd,J=5.2,4.0,0.8Hz,1H),8.05(d,J=4.2Hz,1H),6.73(s,1H),6.49-6.29(m,2H),6.03(dd,J=6.4,5.5Hz,1H),5.69(ddd,J=19.3,9.7,2.5Hz,1H),5.41(td,J=5.9,5.4,2.8Hz,1H),5.31(s,2H),4.79-4.64(m,1H),3.84-3.56(m,4H),3.46(d,J=0.9Hz,1H),2.19(s,3H),2.03-1.90(m,2H),1.90-1.73(m,4H),1.64(dtq,J=7.7,5.4,2.8,2.1Hz,2H)。

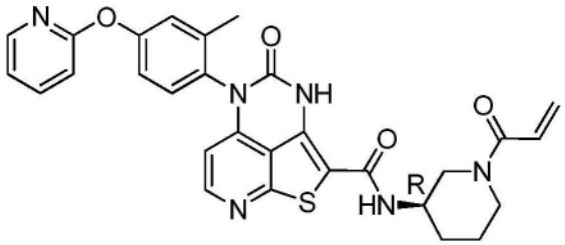
[4457] 实施例777:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(5-(2-氟苯氧基)吡啶-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4458] 

[4459] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件,并在步骤A中使用5-溴-2-硝基吡啶和2-氟苯酚替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C和MeOH替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl,并在步骤C中使用5-(2-氟苯氧基)吡啶-2-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{23}FN_6O_4S$的计算质量,558.6;m/z发现,559.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.42-8.39(m,1H),8.35(d,J=5.6Hz,1H),7.67-7.56(m,2H),7.42-7.25(m,4H),6.89-6.72(m,1H),6.27-6.16(m,2H),

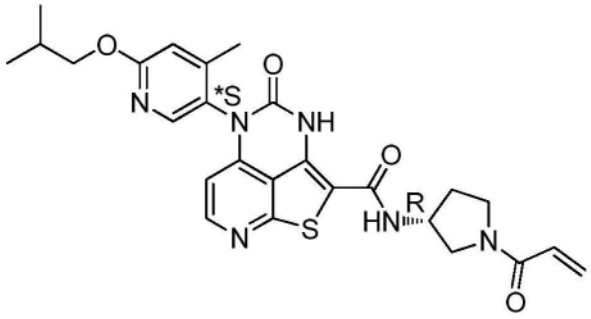
5.81-5.67(m,1H),4.57-4.31(m,1H),4.21-3.91(m,2H),3.24-3.14(m,1H),2.98-2.85(m,1H),2.12-2.02(m,1H),1.95-1.83(m,1H),1.81-1.67(m,1H),1.65-1.53(m,1H)。

[4460] 实施例778:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4461] 

[4462] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件,并在步骤A中使用2-氟吡啶和4-氨基-3-甲基苯酚替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并且没有步骤B,并在步骤C中使用2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,554.6;m/z发现,555.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34(d,J=5.5Hz,1H),8.21-8.13(m,1H),7.92-7.83(m,1H),7.43-7.34(m,1H),7.24-7.19(m,1H),7.18-7.11(m,2H),7.09-7.04(m,1H),6.89-6.71(m,1H),6.26-6.13m,2H),5.77-5.68(m,1H),4.56-4.25(m,1H),4.20-3.89(m,2H),3.25-3.11(m,1H),3.01-2.82(m,1H),2.17(s,3H),2.12-2.02(m,1H),1.92-1.83(m,1H),1.79-1.69(m,1H),1.65-1.50(m,1H)。

[4463] 实施例779:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

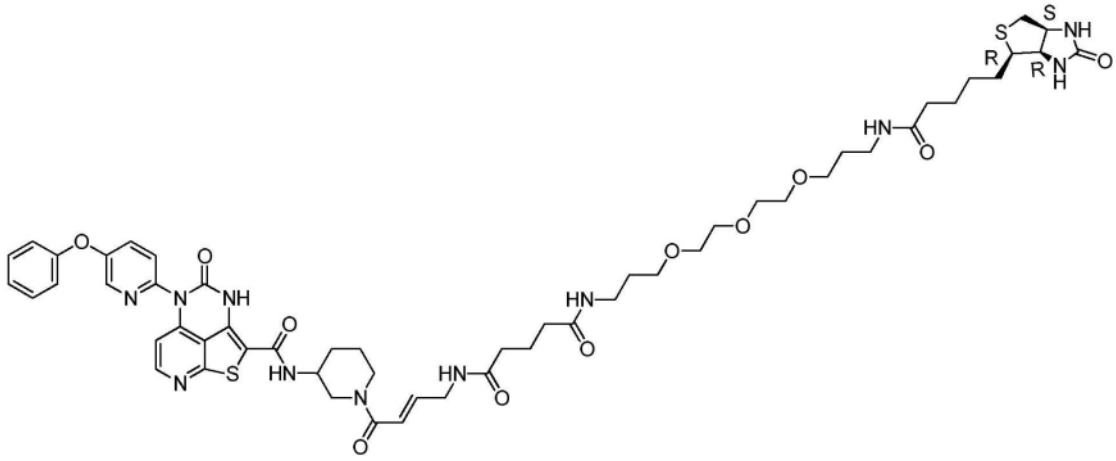
[4464] 

[4465] 步骤A:(R)-5-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶和2-甲基-1-丙醇5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C和MeOH替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl,并在步骤C中使用6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[4466] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用(R)-5-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-

羧酰胺、丙烯酸酸酐和二异丙基乙胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{28}N_6O_4S$的计算质量，520.6；m/z发现，521.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ9.69(s，1H)，8.33(dd，J＝5.5，4.0Hz，1H)，8.03(d，J＝4.2Hz，1H)，7.65(d，J＝6.5Hz，1H)，6.80(s，1H)，6.50-6.33(m，2H)，6.03(t，J＝5.8Hz，1H)，5.70(ddd，J＝14.0，8.8，3.5Hz，1H)，3.81-3.63(m，7H)，2.18-2.01(m，6H)，1.03(dd，J＝6.6，1.1Hz，6H)。

[4467] 实施例780：N^1-(15-氧代-19-((3aR，4R，6aS)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3，4-d]咪唑-4-基)-4，7，10-三氧杂-14-氮杂十九烷基)-N^5-((E)-4-氧代-4-(3-(4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-基)戊二酰胺。

[4468] 

[4469] 步骤A：(R)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与在实施例1的方法1、步骤A-H中所见类似的条件，并在步骤A中使用5-溴-2-硝基吡啶替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤B中使用Pd/C替代Fe和NH_4Cl，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R，5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。

[4470] 步骤B：(E)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-2-烯酸。向含有(E)-4-氨基丁-2-烯酸(612mg，6.05mmol)的圆底烧瓶中加入$(Boc)_2O$(2.643g，12.11mmol)、Na_2CO_3(1.674g，12.11mmol)、THF(30mL)和水(15mL)，并在室温搅拌过夜。将混合物用LiOH水溶液调至pH＝9，并用EtOAc萃取。将水层用1M的HCl水溶液调至pH＝3并用EtOAc萃取。将有机层收集并浓缩至干燥，得到标题化合物(1.10g，90.3％收率)，将其不经进一步纯化地用于下一步。

[4471] 步骤C：(R，E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺(187mg，0.358mmol)、(E)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-2-烯酸(72.0mg，0.358mmol)、HATU(163mg，0.429mmol)和三乙胺(109mg，1.07mmol)在无水DMF中的溶液在室温搅拌20min。将混合物通过快速柱色谱法纯化，得到黄色固体。将固体在6.0M的HCl水溶液中稀释，并在室温搅拌10min，然后浓缩至干燥，得到作为黄色固体的标题化合物(156mg，67.9％收率)。MS(ESI)：$C_{29}H_{27}N_7O_4S$的计算质量，569.63；m/z发现，570.3$[M+H]^+$。

[4472] 步骤D：(3-(2-(2-(3-氨基丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯。在冰浴中冷却下向3，3'-((氧基双(乙烷-2，1-二基))双(氧基))双(丙烷-1-胺)(10g，45mmol)和三

乙胺(4.6g,45mmol)在DCM(150mL)中的溶液中加入$(Boc)_2O$(5.0g,23mmol)在DCM(100mL)中的溶液,并在室温搅拌过夜。将溶液浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色油的标题化合物(5.976g,82.00%收率)。MS(ESI):$C_{15}H_{32}N_2O_5$的计算质量,320.42;m/z发现,321.2$[M+H]^+$。

[4473] 步骤E:(15-氧代-19-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十九烷基)氨基甲酸叔丁酯。将5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酸(4.0g,16mmol)、HATU(7.5g,20mmol)和三乙胺(3.3g,33mmol)在无水DMF(50mL)中的溶液在室温搅拌10min。加入(3-(2-(2-(3-氨基丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(5.976g,18.65mmol),并将混合物搅拌16h。将反应物浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到标题化合物(5.8g,65%收率)。MS(ESI):$C_{25}H_{46}N_4O_7S$的计算质量,546.72;m/z发现,547.4$[M+H]^+$。

[4474] 步骤F:N-(3-(2-(2-(3-氨基丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙基)-5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰胺。将(15-氧代-19-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十九烷基)氨基甲酸叔丁酯(5.8g,11mmol)在5M的HCl在MeOH中的溶液(30mL)中的溶液在50℃浓缩至干燥,得到作为黄色油的标题化合物(5.2g,100%收率)。MS(ESI):$C_{20}H_{38}N_4O_5S$的计算质量,446.61;m/z发现,447.3$[M+H]^+$。

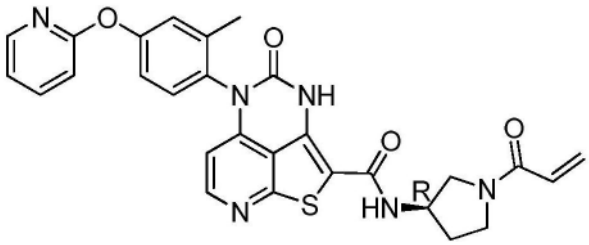
[4475] 步骤G:5,21-二氧代-25-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-10,13,16-三氧杂-6,20-二氮杂二十五烷-1-酸甲酯。将5-甲氧基-5-氧代戊酸(1.57g,10.8mmol)、HATU(4.91g,12.9mmol)和三乙胺(4.35g,43.1mmol)在无水DMF(50mL)中的溶液在室温搅拌10min。加入N-(3-(2-(2-(3-氨基丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙基)-5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰胺(5.2g,11mmol),并将混合物搅拌16h。将反应物浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到标题化合物(3.3g,53%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{46}N_4O_8S$的计算质量,574.73;m/z发现,575.3$[M+H]^+$。

[4476] 步骤H:5,21-二氧代-25-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-10,13,16-三氧杂-6,20-二氮杂二十五烷-1-酸。在室温向5,21-二氧代-25-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-10,13,16-三氧杂-6,20-二氮杂二十五烷-1-酸甲酯(3.3g,5.7mmol)和$CaCl_2$(9.6g,86mmol)在iPrOH:H_2O(7:3,108mL)中的溶液中加入0.5MNaOH(14mL)。5h以后,将反应物用5M的HCl水溶液中和,用DCM(3×100mL)萃取,经无水Na_2SO_4干燥,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为无色粘稠泡沫的标题化合物(2.0g,42%收率)。MS(ESI):$C_{25}H_{44}N_4O_8S$的计算质量,560.70;m/z发现,561.3$[M+H]^+$。

[4477] 步骤I:N^1-(15-氧代-19-((3aR,4R,6aS)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十九烷基)-N^5-((E)-4-氧代-4-(3-(4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-基)戊二酰胺。将5,21-二氧代-25-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-10,13,16-三氧杂-6,20-二氮杂二十五烷-1-酸(230mg,0.41mmol)、HATU(156mg,0.411mmol)和三乙胺(55mg,0.55mmol)在无水DMF(10mL)中的溶液在室温搅拌10min。加入(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二

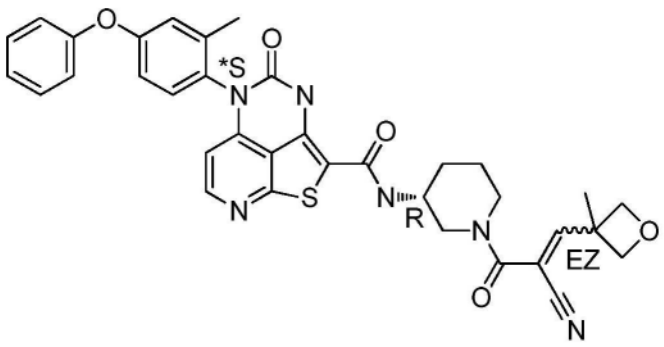
氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(156mg,0.411mmol),并将反应物搅拌2h。将反应物浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(102mg,33.2%收率)。MS(ESI):$C_{54}H_{69}N_{11}O_{11}S_2$的计算质量,1112.3;m/z发现,1112.6$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.37(s,1H),8.31(d,J=5.1Hz,1H),7.60(d,J=8.2Hz,2H),7.67-7.54(m,2H),7.49-7.40(m,1H),7.20-7.12(m,2H),6.75-6.64(m,1H),6.61-6.48(m,1H),6.23(d,J=4.8Hz,1H),4.51-4.40(m,1H),4.32-4.10(m,2H),3.99-3.85(m,3H),3.63-3.42(m,12H),3.27-3.10(m,6H),2.96-2.82(m,2H),2.72-2.62(m,1H),2.32-2.12(m,6H),2.10-2.00(m,1H),1.94-1.80(m,3H),1.79-1.46(m,11H),1.46-1.34(m,2H)。

[4478] 实施例781:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4479] 

[4480] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件,并在步骤A中使用2-氟吡啶和4-氨基-3-甲基苯酚替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并且没有步骤B,并在步骤C中使用2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_4S$的计算质量,540.6;m/z发现,541.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34(d,J=5.5Hz,1H),8.19-8.15(m,1H),7.93-7.82(m,1H),7.43-7.34(m,1H),7.25-7.20(m,1H),7.18-7.10(m,2H),7.10-7.04(m,1H),6.67-6.53(m,1H),6.32-6.19(m,2H),5.79-5.69(m,1H),4.67-4.60(m,1H),4.03-3.50(m,4H),2.38-2.23(m,1H),2.17(s,3H),2.16-2.01(m,1H)。

[4481] 实施例782:(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

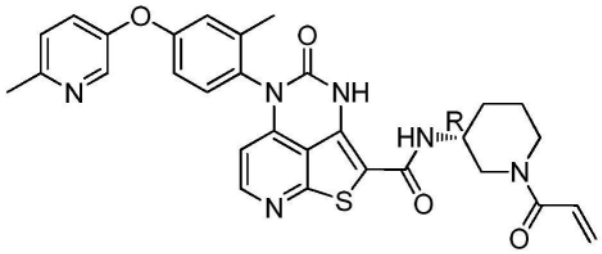
[4482] 

[4483] 步骤A:(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体98)(300mg,0.601mmol)、2-氰基乙酸(102mg,1.20mmol)、HATU(297mg,0.780mmol)和二异

丙基乙胺(155mg,1.20mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌1h。将混合物通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题化合物(225mg,66.2%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,566.63;m/z发现,567.2[M+H]$^+$。

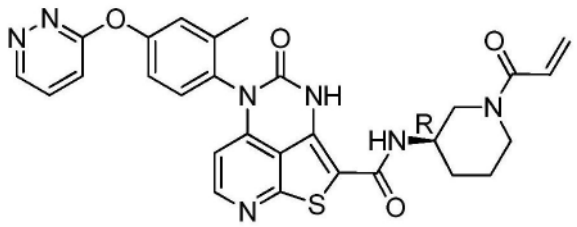
[4484] 步骤B:(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(70.0mg,0.124mmol)、3-甲基氧杂环丁-3-羧醛(37mg,0.37mmol)、哌啶(0.30mL)、AcOH(0.10mL)、二噁烷(5mL)和4A分子筛(0.3g)的溶液在N_2下在100℃搅拌0.5h。将混合物浓缩至干燥并通过快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的为E/Z混合物的标题化合物(55mg,68%收率)。MS(ESI):$C_{35}H_{32}N_6O_5S$的计算质量,648.7;m/z发现,649.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34-8.28(m,1H),7.44-7.36(m,2H),7.34-6.79(m,2H),7.19-7.12(m,1H),7.11-7.02(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.08-6.03(m,1H),5.02-4.89(m,1H),4.75-3.55(m,8H),2.17-2.01(m,4H),1.98-1.84(m,1H),1.80-1.56(m,4H),1.43-1.35(m,1H)。

[4485] 实施例783:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4486] 

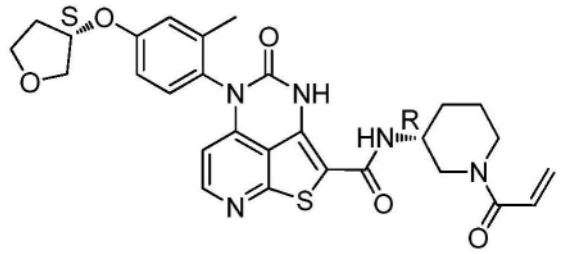
[4487] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件,并在步骤A中使用4-氟-2-甲基-1-硝基苯和6-甲基吡啶-3-醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C和MeOH替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl,并在步骤C中使用2-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,568.6;m/z发现,569.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32(d,J=5.6Hz,1H),8.29-8.19(m,1H),7.53-7.45(m,1H),7.39-7.30(m,2H),7.17-7.07(m,1H),7.05-6.95(m,1H),6.86-6.68(m,1H),6.26-6.14(m,1H),6.07(d,J=5.7Hz,1H),5.78-5.66(m,1H),4.58-4.23(m,1H),4.20-3.90(m,2H),3.23-3.11(m,1H),2.98-2.84(m,1H),2.53(s,3H),2.14(s,3H),2.10-2.03(m,1H),1.92-1.81(m,1H),1.79-1.66(m,1H),1.63-1.52(m,1H)。

[4488] 实施例784:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4489] 

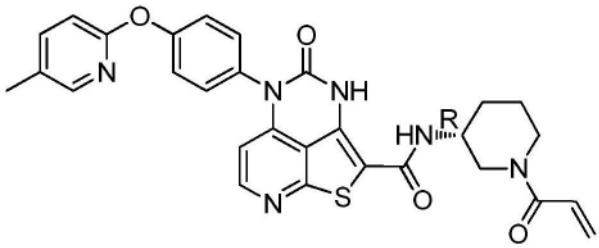
[4490] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件，并在步骤A中使用3,6-二氯哒嗪和3-甲基-4-硝基苯酚替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚，并在步骤B中使用Pd/C和MeOH替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl，并在步骤C中使用2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-1-(3-氨基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{25}N_7O_4S$的计算质量，555.6；m/z发现，556.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6)：δ 8.97-8.93(m,1H),8.33-8.28(m,1H),7.74-7.68(m,1H),7.46-7.38(m,2H),7.31-7.27(m,1H),7.23-7.17(m,1H),6.78-6.68(m,1H),6.15-6.01(m,2H),5.69-5.61(m,1H),4.51-4.01(m,2H),3.88-3.78(m,1H),3.12-2.97(m,1H),2.85-2.66(m,1H),2.11(s,3H),2.01-1.90(m,1H),1.83-1.72(m,1H),1.71-1.56(m,1H),1.55-1.41(m,1H)。

[4491] 实施例785:N-((R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4492] 

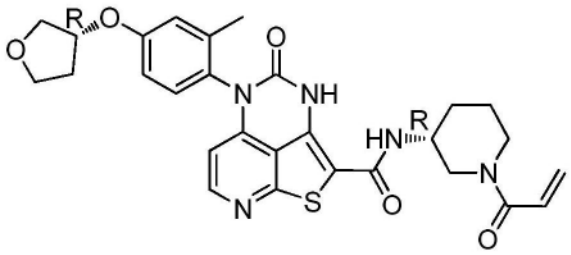
[4493] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件，并在步骤A中使用4-氟-2-甲基-1-硝基苯和(S)-四氢呋喃-3-醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚，并在步骤B中使用Pd/C和MeOH/THF(2:1)替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl，并在步骤C中使用(S)-2-甲基-4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-1-(3-氨基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{29}N_5O_5S$的计算质量，547.6；m/z发现，548.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.30(d,J＝5.6Hz,1H),7.30-7.19(m,1H),7.01-6.96(m,1H),6.96-6.88(m,1H),6.85-6.73(m,1H),6.24-6.11(m,1H),6.02(d,J＝5.3Hz,1H),5.78-5.66(m,1H),5.11-5.03(m,1H),4.57-4.26(m,1H),4.24-3.80(m,6H),3.22-3.09(m,1H),2.95-2.82(m,1H),2.33-2.21(m,1H),2.18-2.09(m,4H),2.09-2.00(m,1H),1.90-1.80(m,1H),1.79-1.64(m,1H),1.63-1.50(m,1H)。

[4494] 实施例786:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4495] 

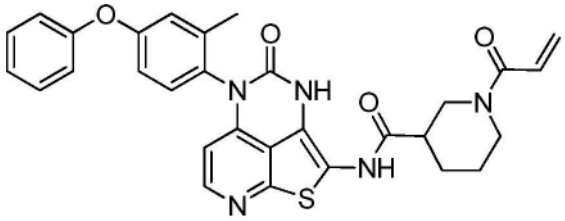
[4496] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件，并在步骤A中使用1-氟-4-硝基苯和6-甲基吡啶-3-醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚，并在步骤B中使用Pd/C和MeOH替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl，并在步骤C中使用4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-1-(3-氨基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{26}N_6O_4S$的计算质量，554.6；m/z发现，555.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.33-8.22(m,2H)，7.53-7.40(m,3H)，7.37-7.30(m,1H)，7.26-7.17(m,2H)，6.84-6.69(m,1H)，6.22-6.13(m,2H)，5.78-5.64(m,1H)，4.55-4.26(m,1H)，4.23-3.88(m,2H)，3.25-3.08(m,1H)，2.97-2.79(m,1H)，2.52(s,3H)，2.09-1.99(m,1H)，1.90-1.82(m,1H)，1.77-1.64(m,1H)，1.61-1.50(m,1H)。

[4497] 实施例787：N-((R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4498] 

[4499] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件，并在步骤A中使用4-氟-2-甲基-1-硝基苯和(R)-四氢呋喃-3-醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚，并在步骤B中使用Pd/C替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl，并在步骤C中使用(R)-2-甲基-4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-1-(3-氨基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{29}N_5O_5S$的计算质量，547.6；m/z发现，548.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.30(d,J＝5.5Hz,1H)，7.33-7.19(m,1H)，7.04-6.97(m,1H)，6.96-6.90(m,1H)，6.88-6.69(m,1H)，6.27-6.14(m,1H)，6.02(d,J＝5.5Hz,1H)，5.80-5.65(m,1H)，5.15-5.04(m,1H)，4.63-4.24(m,1H)，4.21-3.80(m,6H)，3.24-3.11(m,1H)，3.00-2.81(m,1H)，2.37-2.23(m,1H)，2.20-2.01(m,5H)，1.93-1.83(m,1H)，1.82-1.67(m,1H)，1.65-1.52(m,1H)。

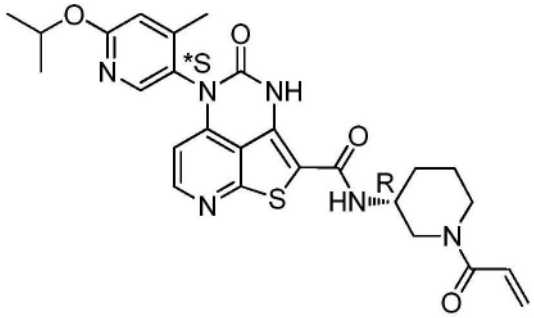
[4500] 实施例16：1-丙烯酰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺.

[4501] 

[4502] 步骤A:(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27,200mg,0.479mmol)在再蒸馏的亚硫酰氯(0.50mL)中在回流下加热5h。将亚硫酰氯在减压下除去,并将残余物溶解于无水丙酮(2mL)中,冷却至0℃,并在搅拌下逐滴加入叠氮化钠(500mg,7.69mmol),并将溶液历时10min温热至20℃。将反应物用水稀释,用EtOAc萃取,并在减压下除去溶剂。将残余物溶解于叔丁醇(37.5mL)中并回流加热5h。将反应物浓缩至干燥,得到标题化合物(180mg,53.9%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{24}N_4O_4S$的计算质量,488.56;m/z发现,489.0$[M+H]^+$。

[4503] 步骤B:1-丙烯酰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺。使用N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺(实施例828)、丙烯酸、HATU和二异丙基乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,553.6;m/z发现,554.2$[M+H]^+$。

[4504] 实施例789:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

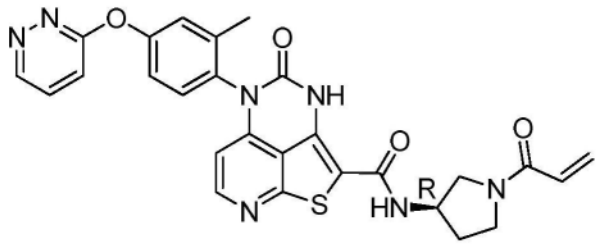
[4505] 

[4506] 步骤A:(R)-5-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与在实施例1的方法1、步骤A-H中所见类似的条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶和2-丙醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe和NH_4Cl,并在步骤G中使用(R)-1-Boc-3-氨基哌啶、1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物。

[4507] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用(R)-5-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺、丙烯酸酸酐和二异丙基乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,520.6;m/z发现,521.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.35(d,J=5.5Hz,1H),8.01(s,1H),6.72(s,1H),6.63(dd,J=16.7,10.6Hz,1H),6.41(s,1H),6.31(d,J=17.5Hz,1H),

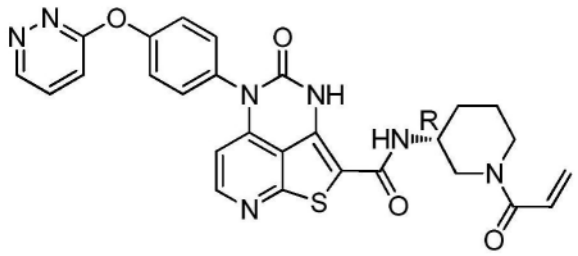
6.05(d,J＝5.5Hz,1H),5.95(s,1H),5.73(s,1H),5.38-5.26(m,1H),4.05(s,1H),3.83-3.79(m,1H),3.56(s,1H),3.52-3.44(m,1H),3.28(s,1H),2.14(s,3H),2.07(d,J＝23.7Hz,1H),2.00(s,1H),1.71-1.62(m,1H),1.37(dd,J＝13.2,6.2Hz,6H),1.23(dt,J＝26.2,7.1Hz,1H)。

[4508] 实施例790:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4509] 

[4510] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件,并在步骤A中使用4-氨基-3-甲基苯酚和3,6-二氯哒嗪替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C和MeOH替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl,并在步骤C中使用2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{23}N_7O_4S$的计算质量,541.6;m/z发现,542.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.37(s,1H),9.06-9.01(m,1H),8.42-8.31(m,2H),7.83-7.76(s,1H),7.56-7.50(m,1H),7.49-7.43(m,1H),7.36-7.32(m,1H),7.28-7.22(m,1H),6.65-6.51(m,1H),6.18-6.09(m,1H),6.00-5.94(m,1H),5.70-5.62(m,1H),4.58-4.40(m,1H),3.90-3.40(m,4H),2.24-1.95(m,5H)。

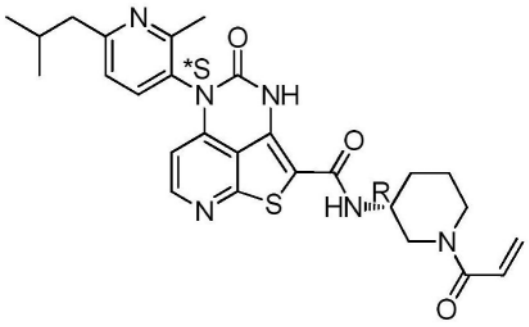
[4511] 实施例791:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4512] 

[4513] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件,并在步骤A中使用3,6-二氯哒嗪和4-硝基苯酚替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C和MeOH替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl,并在步骤C中使用4-(哒嗪-3-基氧基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-1-(3-氨基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{23}N_7O_4S$的计算质量,541.6;m/z发现,542.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.98-8.94(m,1H),8.35-8.31(m,1H),7.81-7.75(m,1H),7.55-7.48(m,3H),7.47-7.42(m,2H),6.85-6.73(m,1H),6.34-6.19(m,1H),6.24-6.16(m,1H),5.77-5.69(m,1H),4.55-4.27(m,1H),4.21-3.90(m,2H),3.24-3.10(m,1H),3.00-2.82(m,1H),2.17-1.99(m,1H),1.94-1.83(m,1H),1.79-1.66(m,1H),1.65-1.53(m,1H)。

[4514] 实施例792:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丁基-2-甲基吡啶-3-

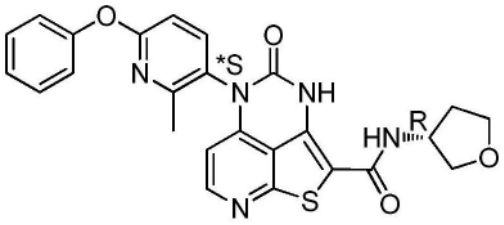
基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4515] 

[4516] 步骤A:6-异丁基-2-甲基吡啶-3-胺。在搅拌下向500mL圆底烧瓶中加入5-氨基-2-溴-6-甲基吡啶(5.0g,27mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(550mg,0.668mmol)和THF(27mL)。将烧瓶抽真空,然后用N_2(3x)重新填充。接着,加入2-甲基丙基溴化锌(0.5M的在THF中的溶液,27mL,27mmol)并加热至60℃保持3h。将反应物在冰浴中冷却,并将$NaHCO_3$加入以淬灭反应物。将反应物用DCM萃取,用水和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为米色固体的标题化合物(2.46g,56.0%收率)。

[4517] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丁基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与在实施例1的方法1、步骤C-G中所见类似的条件,并在步骤C中使用6-异丁基-2-甲基吡啶-3-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-1-(3-氨基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。通过手性SFC(固定相:CHIRALCEL AS-H,5μm,250×20mm,流动相:65%CO_2,35%MeOH)拆分阻转异构体,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{30}N_6O_3S$的计算质量,518.6;m/z发现,519.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.31(s,1H),8.34(d,J=5.5Hz,1H),8.21-8.07(m,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),7.29(d,J=8.0Hz,1H),6.86-6.72(m,1H),6.11(d,J=16.8Hz,1H),5.93(d,J=5.5Hz,1H),5.69(d,J=10.3Hz,1H),4.35(dd,J=128.2,12.2Hz,1H),4.03(dd,J=39.6,11.8Hz,1H),3.79(s,1H),3.05(d,J=47.2,12.1Hz,1H),2.81-2.62(m,3H),2.28(s,3H),2.17-2.06(m,1H),1.98-1.92(m,1H),1.82-1.75(m,1H),1.75-1.58(m,1H),1.50-1.35(m,1H),0.94(d,J=6.6Hz,6H)。

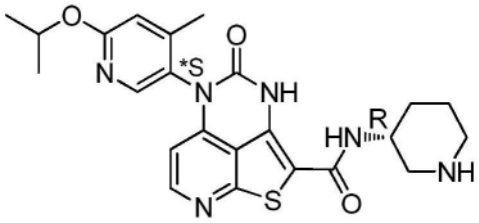
[4518] 实施例793:(R)-5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4519] 

[4520] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用6-氯-2-甲基-3-硝基吡啶替代5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe和NH_4Cl,并在步骤G中使用(R)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和三乙胺,制备标题化

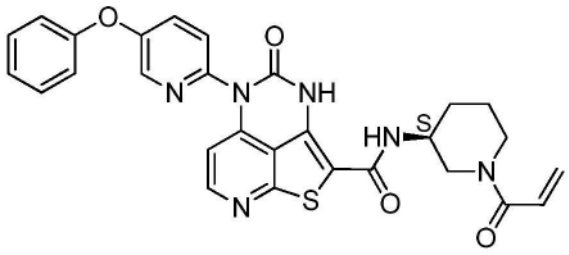
合物。MS(ESI):$C_{25}H_{21}N_5O_4S$的计算质量,487.5;m/z发现,488.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.36(d,J=5.5Hz,1H),7.78(d,J=8.5Hz,1H),7.56-7.10(m,5H),6.91(d,J=8.6Hz,1H),6.15(d,J=5.5Hz,1H),4.66-4.52(m,1H),4.11-3.67(m,4H),2.33-2.18(m,4H),2.11-1.95(m,1H)。

[4521] 实施例794:(R)-5-(*S)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4522] 

[4523] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-H中所见类似的条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶和2-丙醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe和NH_4Cl,并在步骤G中使用(R)-1-Boc-3-氨基哌啶,1-丙烷膦酸酸酐和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{26}N_6O_3S$的计算质量,466.6;m/z发现,467.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.34(d,J=5.4Hz,1H),8.00(s,1H),6.72(s,1H),6.48(s,1H),6.04(d,J=5.5Hz,1H),5.38-5.26(m,1H),4.18-4.13(m,3H),3.48(s,1H),3.10(dd,J=11.8,3.2Hz,1H),2.84(dtq,J=24.2,11.9,6.1,5.4Hz,3H),2.13(s,3H),1.79(dtdd,J=43.5,12.8,8.3,4.1Hz,3H),1.37(dd,J=13.6,6.2Hz,6H)。

[4524] 实施例795:(S)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

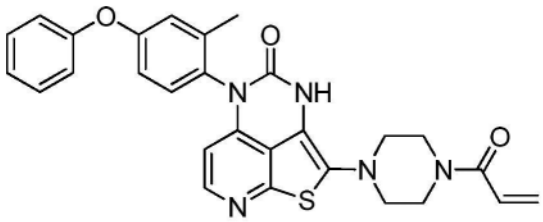
[4525] 

[4526] 步骤A:(S)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与在实施例1的方法1、步骤A-H中所见类似的条件,并在步骤A中使用5-溴-2-硝基吡啶替代5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe和NH_4Cl,并在步骤G中使用(S)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[4527] 步骤B:(S)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用(S)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺和丙烯酸酸酐,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_4S$的计算质量,540.6;m/z发现,541.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.37(d,J=2.8Hz,1H),8.31(d,J=5.6Hz,1H),7.65-7.55(m,2H),7.50-7.42(m,2H),7.28-7.21(m,1H),7.20-7.14(m,2H),6.84-6.72(m,1H),6.24-6.14(m,2H),5.76-5.78

(m,1H),4.56-4.27(m,1H),4.20-3.89(m,2H),3.21-3.11(m,1H),2.98-2.84(m,1H),2.10-2.00(m,1H),1.90-1.80(m,1H),1.79-1.65(m,1H),1.63-1.50(m,1H)。

[4528] 实施例796:2-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮。

[4529] 

[4530] 步骤A:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮。向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)(7.0g,17mmol)在1-甲基-2-吡咯烷酮(70mL)中的溶液中加入乙酸银(559mg,3.35mmol)和碳酸钾(695mg,5.03mmol),并在120℃搅拌30min。将反应物过滤并浓缩至干燥。将残余物通过FFC纯化,得到标题化合物(6.0g,96%收率)。

[4531] 步骤B:2-氯-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮。向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮(4.5g,12mmol)在$CHCl_3$(30mL)中的溶液中加入N-氯琥珀酰亚胺(1.61g,12.1mmol),并在室温搅拌30min。将反应物浓缩至干燥并将甲醇加入残余物中,将溶液过滤,并将沉淀物用甲醇洗涤,并在高真空下干燥,得到标题化合物(3.5g,71%收率)。MS(ESI):$C_{21}H_{14}ClN_3O_2S$的计算质量,408.87;m/z发现,407.9$[M+H]^+$。

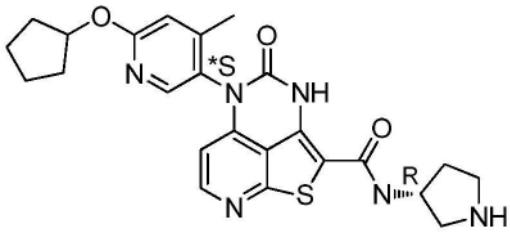
[4532] 步骤C:4-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27,700mg,1.72mmol)在DMSO(5mL)中的溶液中加入1-Boc-哌嗪(3.20g,17.2mmol)、Cu(22mg,0.34mmol)、碘化亚铜(I)(65mg,0.34mmol)和磷酸钾(1.09g,5.15mmol)。将反应混合物在微波中在120℃照射2.5h。将反应物倒入柠檬酸(100mL,4M在水中的溶液)中,并用DCM(3×60mL)萃取。将合并的有机层浓缩至干燥并将残余物通过制备型反相C-18HPLC纯化,得到标题化合物(600mg,63%收率)。

[4533] 步骤D:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-2-(哌嗪-1-基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮。向4-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(600mg,1.08mmol)在EtOAc(5mL)中的溶液中加入饱和HCl水溶液(5mL),并在室温搅拌3h。将混合物倒入$NaHCO_3$水溶液(50mL)中,并用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过制备型反相C18 HPLC纯化,得到标题化合物(400mg,65%收率)。

[4534] 步骤E:2-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮。在0℃向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-2-(哌嗪-1-基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮(100mg,0.219mmol)、丙烯酸(19mg,0.26mmol)和二异丙基乙胺(0.153mL,0.876mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入HATU(125mg,0.329mmol),并在20℃搅拌2h。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并浓缩至干燥。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(21.7mg,15.1%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{25}N_5O_3S$的计算

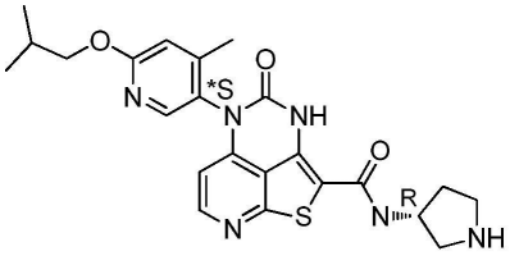
质量,511.6;m/z发现,512.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.72(s,1H),8.16(d,J=5.5Hz,1H),7.48-7.42(m,2H),7.35(d,J=8.5Hz,1H),7.23-7.17(m,1H),7.14-7.08(m,3H),6.98(dd,J=2.6,8.4Hz,1H),6.85(dd,J=10.5,16.6Hz,1H),6.15(dd,J=2.4,16.7Hz,1H),5.85(d,J=5.5Hz,1H),5.72(dd,J=2.4,10.4Hz,1H),3.78-3.69(m,4H),2.91-2.85(m,4H),2.07(s,3H)。

[4535] 实施例797:(R)-5-(*S)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4536] 

[4537] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-H中所见类似的条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶和环戊烷醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe和NH_4Cl,并在步骤G中使用(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯、二异丙基乙胺、DCM和1-丙烷膦酸酸酐替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、三乙胺、HATU和DMF,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{26}N_6O_3S$的计算质量,478.6;m/z发现,479.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.57(s,3H),8.27(d,J=5.5Hz,1H),8.03(s,1H),7.92(d,J=6.8Hz,1H),6.69(s,1H),5.98(d,J=5.5Hz,1H),5.37(dp,J=6.2,2.7Hz,1H),5.30(s,1H),4.76(d,J=13.8Hz,1H),3.64-3.45(m,4H),3.34(dt,J=11.5,7.8Hz,1H),2.42-2.33(m,1H),2.22(d,J=8.0Hz,1H),2.10(s,3H),1.95(ddd,J=14.2,11.3,6.5Hz,2H),1.83-1.73(m,1H),1.63(dtd,J=9.7,7.6,4.3Hz,2H)。

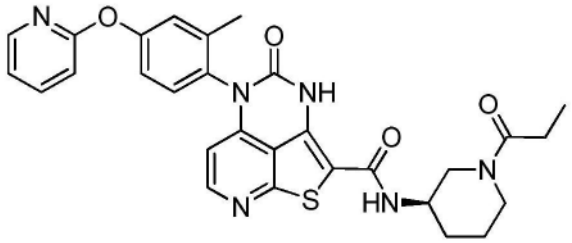
[4538] 实施例798:(R)-5-(*S)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4539] 

[4540] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-H中所见类似的条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶和2-甲基-1-丙醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe和NH_4Cl,并在步骤G中使用(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{26}N_6O_3S$的计算质量,466.6;m/z发现,467.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.31(d,J=5.5Hz,1H),8.02(s,1H),7.71(d,J=6.9Hz,1H),6.77(s,1H),6.01(d,J=5.5Hz,1H),5.30(s,1H),4.78(s,1H),3.62-3.43(m,8H),3.31(dtd,J=11.4,8.5,7.7,3.8Hz,1H),2.45-2.33(m,1H),2.11(s,3H),1.02(dd,J=6.8,1.6Hz,6H)。

[4541] 实施例799:(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌

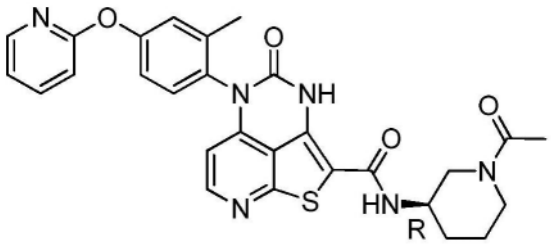
啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4542] 

[4543] 步骤A:(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与在实施例1的方法1、步骤A和C-H中所见类似的条件,并在步骤A中使用2-氟吡啶和4-氨基-3-甲基苯酚替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[4544] 步骤B:(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺、丙酸酐和DIPEA,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,556.6;m/z发现,557.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.35(d,J=5.5Hz,1H),8.22-8.13(m,1H),7.94-7.83(m,1H),7.42-7.34(m,1H),7.27-7.20(m,1H),7.18-7.11(m,2H),7.10-7.03(m,1H),6.29-6.17(m,1H),4.52-4.30(m,1H),4.10-3.82(m,2H),3.15-2.99(m,1H),2.84-2.68(m,1H),2.54-2.38(m,2H),2.17(s,3H),2.10-2.01(m,1H),1.91-1.78(m,1H),1.75-1.48(m,2H),1.18-1.07(m,3H)。

[4545] 实施例800:(R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

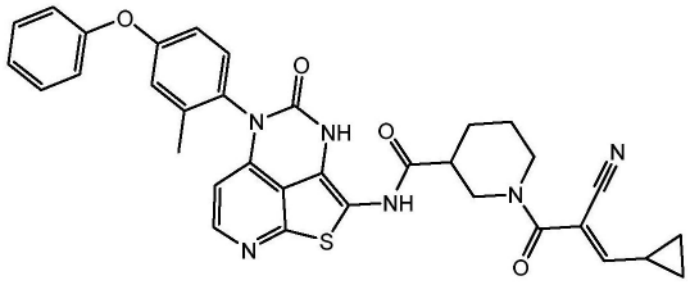
[4546] 

[4547] 步骤A:(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与在实施例1的方法1、步骤A和C-H中所见类似的条件,并在步骤A中使用2-氟吡啶和4-氨基-3-甲基苯酚替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[4548] 步骤B:(R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺、乙酸酐和DIPEA,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,542.6;m/z发现,543.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.36-8.28(m,1H),8.19-8.11(m,1H),7.90-7.81(m,1H),7.45-7.35(m,1H),7.24-7.17(m,1H),7.17-7.09(m,2H),7.09-7.01(m,1H),6.23-6.15(m,

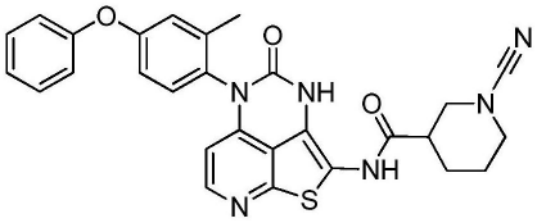
1H),4.54-4.26(m,1H),4.08-3.78(m,2H),3.19-3.01(m,1H),2.81-2.65(m,1H),2.20-2.10(m,6H),2.08-2.01(m,1H),1.89-1.77(m,1H),1.73-1.47(m,2H)。

[4549] 实施例801:(E)-1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺。

[4550] 

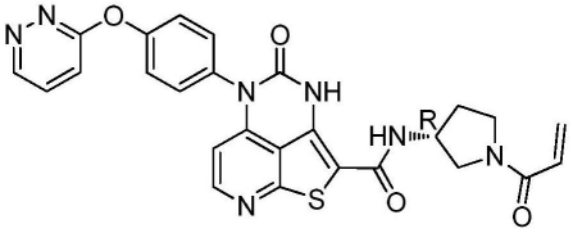
[4551] 使用类似于实施例877的条件,并使用N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺(实施例828)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889),制备标题化合物。

[4552] 实施例802:1-氰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺。

[4553] 

[4554] 使用类似于实施例890的条件,并使用N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺(实施例828)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_3S$的计算质量,524.6;m/z发现,525.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.25-10.22(m,1H),10.13(s,1H),8.16(d,J=5.3Hz,1H),7.48-7.42(m,2H),7.38-7.33(m,1H),7.23-7.17(m,1H),7.14-7.07(m,3H),6.98(dd,J=2.8,8.5Hz,1H),5.86(d,J=5.5Hz,1H),3.37-3.31(m,2H),3.20-3.12(m,1H),3.08-3.01(m,1H),2.07(s,3H),2.03-1.97(m,1H),1.78-1.71(m,1H),1.64-1.56(m,2H),1.25-1.21(m,1H)。

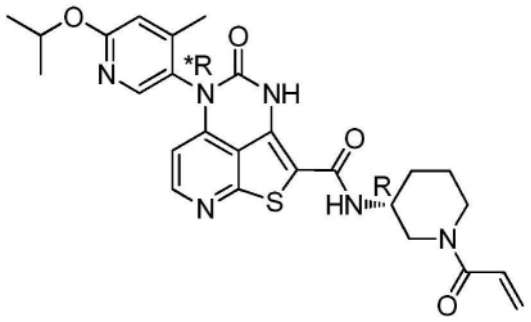
[4555] 实施例803:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4556] 

[4557] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-G中所见类似的条件,并在步骤A中使用3,6-二

氯哒嗪和4-硝基苯酚替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚，并在步骤B中使用Pd/C和MeOH替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl，并在步骤C中使用4-(哒嗪-3-基氧基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{21}N_7O_4S$的计算质量，527.6；m/z发现，528.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD和DMSO-d_6(2:1))：δ8.96-8.91(m,1H)，8.28-8.23(m,1H)，7.73-7.66(m,1H)，7.50-7.42(m,3H)，7.40-7.34(m,2H)，6.61-6.47(m,1H)，6.20-6.13(m,2H)，5.69-5.61(m,1H)，4.63-4.43(m,1H)，3.91-3.73(m,1H)，3.65-3.40(m,3H)，2.25-1.96(m,2H)。

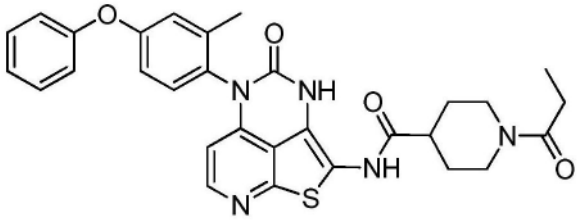
[4558] 实施例804：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4559] 

[4560] 步骤A：(R)-5-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与在实施例1的方法1、步骤A-H中所见类似的条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体)，并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶和2-丙醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚，并在步骤B中使用Pd/C替代Fe和NH_4Cl，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯、1-丙烷膦酸酸酐、二异丙基乙胺和DCM替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU、三乙胺和DMF，制备标题化合物。

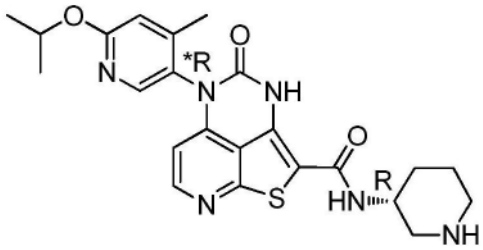
[4561] 步骤B：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用(R)-5-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺、丙烯酸酸酐，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{28}N_6O_4S$的计算质量，520.6；m/z发现，521.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，$CDCl_3$)：δ8.35(d,J＝5.5Hz,1H)，8.02(s,1H)，6.67(d,J＝44.7Hz,2H)，6.39(d,J＝17.1Hz,1H)，6.31(d,J＝17.1Hz,1H)，6.14(s,1H)，6.08-6.03(m,1H)，5.72(d,J＝12.1Hz,1H)，5.32(p,J＝6.2Hz,1H)，4.17-4.04(m,2H)，3.56(s,1H)，2.13(s,3H)，2.05(s,2H)，1.65(dd,J＝12.8,6.4Hz,1H)，1.37(dd,J＝13.2,6.2Hz,6H)，1.26(t,J＝7.2Hz,2H)，1.08-1.01(m,1H)。

[4562] 实施例805：N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)-1-丙酰基哌啶-4-羧酰胺。

[4563] 

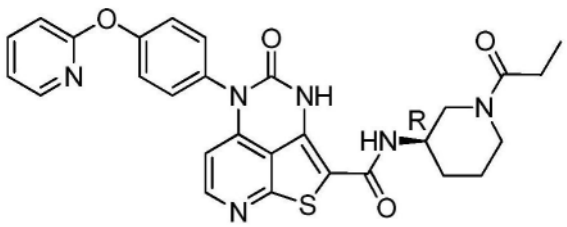
[4564] 使用类似于实施例75的条件，并使用N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺(实施例833)和丙酸替代3-羟基丙酸，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{29}N_5O_4S$的计算质量，555.6；m/z发现，556.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.24(s,1H)，10.12(s,1H)，8.16(d,J＝5.5Hz,1H)，7.49-7.41(m,2H)，7.36(d,J＝8.6Hz,1H)，7.22-7.18(m,1H)，7.15-7.06(m,3H)，6.98(dd,J＝8.5,2.8Hz,1H)，5.87(d,J＝5.5Hz,1H)，4.47-4.39(m,1H)，3.97-3.89(m,1H)，3.12-3.04(m,1H)，2.70-2.54(m,2H)，2.38-2.31(m,2H)，2.07(s,3H)，1.93-1.82(m,2H)，1.66-1.39(m,2H)，1.00(t,J＝7.4Hz,3H)。

[4565] 实施例806：(R)-5-(*R)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4566] 

[4567] 使用与在实施例1的方法1、步骤A-H中所见类似的条件(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*R阻转异构体)，并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶和2-丙醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚，并在步骤B中使用Pd/C替代Fe和NH_4Cl，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯、1-丙烷膦酸酸酐、二异丙基乙胺和DCM替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU、三乙胺和DMF，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{23}H_{26}N_6O_3S$的计算质量，466.6；m/z发现，467.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)：δ8.33(d,J＝5.5Hz,1H)，8.03(s,1H)，6.72(t,J＝0.8Hz,1H)，6.46-6.41(m,1H)，6.03(d,J＝5.5Hz,1H)，5.38-5.27(m,2H)，4.14(ddp,J＝9.3,6.5,3.4Hz,1H)，3.48(s,1H)，3.08(dd,J＝11.9,3.1Hz,1H)，2.90-2.75(m,3H)，2.12(d,J＝0.9Hz,3H)，1.77(dddd,J＝28.7,13.8,11.3,7.2Hz,3H)，1.57(dtd,J＝12.8,6.3,5.7,2.8Hz,1H)，1.37(dd,J＝13.5,6.2Hz,6H)。

[4568] 实施例807：(R)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

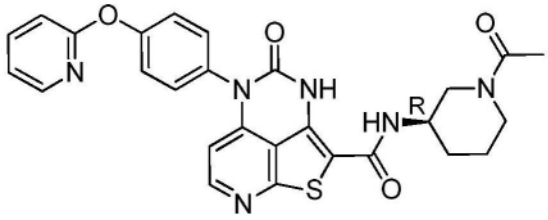
[4569] 

[4570] 步骤A：(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-

1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤A和C-H类似的方式，并在步骤A中使用2-氟吡啶和4-氨基苯酚替代苯酚和5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤C中使用4-(吡啶-2-基氧基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。

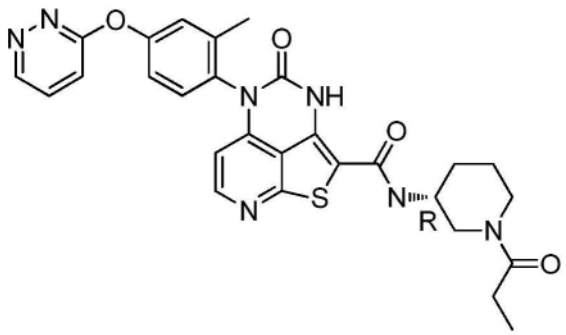
[4571] 步骤B:(R)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(200mg)在DCM(5mL)中的溶液中加入三乙胺(83mg)。将混合物在冰浴中冷却，并缓慢地加入丙酸酐(80mg)。将溶液在室温搅拌15min，然后将混合物倒入水中，用DCM萃取并浓缩。将粗制混合物通过ISCO($MeOH/H_2O$)纯化，然后通过制备型TLC(25/1DCM/MeOH)纯化，得到标题化合物(130mg,85%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{26}N_6O_4S$的计算质量，542.6;m/z发现，543.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.31(d,J=5.5Hz,1H),8.20-8.12(m,1H),7.90-7.82(m,1H),7.52-7.44(m,2H),7.35-7.28(m,2H),7.19-7.11(m,1H),7.10-7.02(m,1H),6.29(d,J=5.5Hz,1H),4.54-4.29(m,1H),4.12-3.81(m,2H),3.14-2.96(m,1H),2.79-2.65(m,1H),2.55-2.34(m,2H),2.09-1.96(m,1H),1.90-1.76(m,1H),1.75-1.47(m,2H),1.16-1.08(m,3H)。

[4572] 实施例808:(R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4573] 

[4574] 以与实施例1的方法1、步骤A、C-I类似的方式，并在步骤A中使用2-氟吡啶和4-氨基苯酚替代苯酚和5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤C中使用4-(吡啶-2-基氧基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，并在步骤I中使用乙酰氯替代丙-2-烯酰氯，制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{24}N_6O_4S$的计算质量，528.6;m/z发现，529.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.29(d,J=5.6Hz,1H),8.18-8.12(m,1H),7.90-7.82(m,1H),7.49-7.43(m,2H),7.36-7.27(m,2H),7.19-7.12(m,1H),7.09-7.03(m,1H),6.27(d,J=5.6Hz,1H),4.52-4.23(m,1H),4.09-3.76(m,2H),3.18-3.01(m,1H),2.81-2.67(m,1H),2.16-2.09(m,3H),2.09-1.97(m,1H),1.90-1.76(m,1H),1.74-1.48(m,2H)。

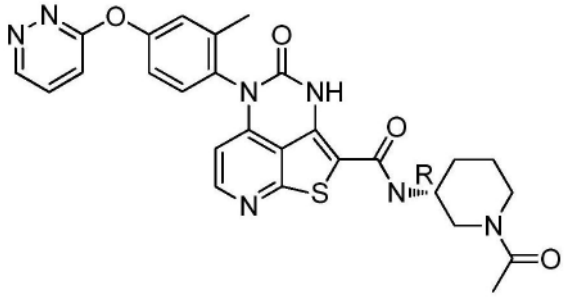
[4575] 实施例809:(R)-5-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4576] 

[4577] 步骤A:(R)-5-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与在实施例1的方法1、步骤A-H中所见类似的条件,并在步骤A中使用4-氨基-3-甲基苯酚和3,6-二氯哒嗪替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe和NH_4Cl,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[4578] 步骤B:(R)-5-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与实施例75类似的条件,并使用(R)-5-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺和丙酸酐替代3-羟基丙酸,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_7O_4S$的计算质量,557.6;m/z发现,558.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.96-8.90(m,1H),8.32-8.26(m,1H),7.79-7.71(m,1H),7.52-7.42(m,2H),7.32-7.27(m,1H),7.27-7.20(m,1H),6.19-6.14(m,1H),4.58-4.30(m,1H),4.13-3.78(m,2H),3.12-2.92(m,1H),2.77-2.60(m,1H),2.51-2.32(m,2H),2.20-2.12(m,3H),2.07-1.95(m,1H),1.86-1.74(m,1H),1.72-1.60(m,1H),1.60-1.43(m,1H),1.13-1.05(m,3H)。

[4579] 实施例810:(R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

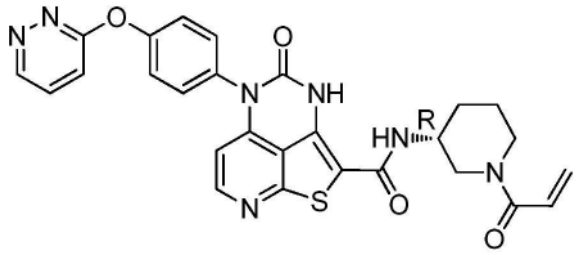
[4580] 

[4581] 步骤A:(R)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与在实施例1的方法1、步骤A-H中所见类似的条件,并在步骤A中使用4-氨基-3-甲基苯酚和3,6-二氯哒嗪替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe和NH_4Cl,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[4582] 步骤B:(R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用类似于实施例75的条件,并使用(R)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺和乙酸酐替代3-羟基丙酸,制备标题化合物。MS(ESI):

$C_{27}H_{25}N_7O_4S$的计算质量,543.6;m/z发现,544.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.96-8.90(m,1H),8.32-8.26(m,1H),7.79-7.71(m,1H),7.52-7.42(m,2H),7.32-7.27(m,1H),7.27-7.20(m,1H),6.20-6.16(m,1H),4.56-4.27(m,1H),4.10-3.76(m,2H),3.12-2.99(m,1H),2.79-2.66(m,1H),2.21-2.14(m,3H),2.15-2.09(m,3H),2.07-1.95(m,1H),1.91-1.74(m,1H),1.71-1.61(m,1H),1.61-1.43(m,1H)。

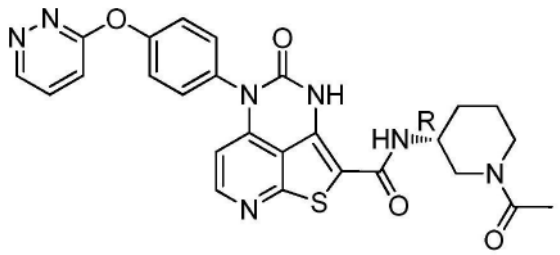
[4583] 实施例811:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4584] 

[4585] 步骤A:(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与在实施例1的方法1、步骤A-H中所见类似的条件,并在步骤A中使用3,6-二氯哒嗪和4-硝基苯酚替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe和NH_4Cl,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[4586] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与在实施例75中所见类似的条件,并使用(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺和丙酸酐替代3-羟基丙酸,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_7O_4S$的计算质量,543.6;m/z发现,544.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.99-8.94(m,1H),8.36-8.31(m,1H),7.83-7.74(m,1H),7.59-7.49(m,3H),7.47-7.38(m,2H),6.36-6.29(m,1H),4.55-4.33(m,1H),4.11-3.84(m,2H),3.14-2.99(m,1H),2.83-2.68(m,1H),2.54-2.40(m,2H),2.13-2.00(m,1H),1.94-1.77(m,1H),1.76-1.52(m,2H),1.16-1.09(m,3H)。

[4587] 实施例812:(R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

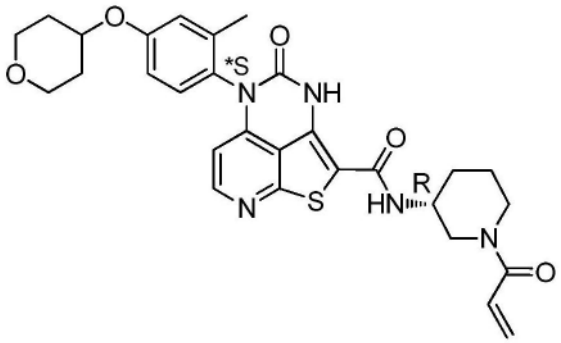
[4588] 

[4589] 步骤A:(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与在实施例1的方法1、步骤A-H中所见类似的条件,并在步骤A中使用3,6-二氯哒嗪和4-硝基苯酚替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C替代Fe和NH_4Cl,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。

[4590] 步骤B:(R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4,5-

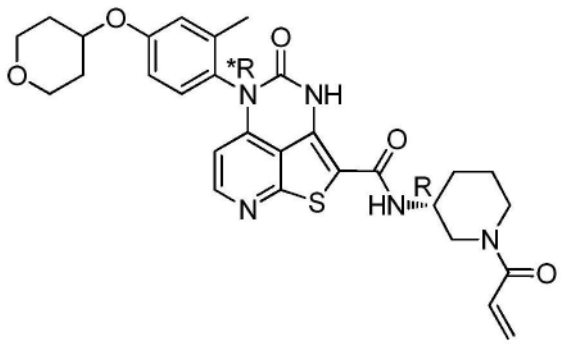
二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺。使用与在实施例75中所见类似的条件,并使用(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺和乙酸酐替代3-羟基丙酸,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{23}N_7O_4S$的计算质量,529.6;m/z发现,530.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.99-8.94(m,1H),8.36-8.31(m,1H),7.82-7.73(m,1H),7.57-7.48(m,3H),7.47-7.38(m,2H),6.36-6.28(m,1H),4.55-4.29(m,1H),4.07-3.79(m,2H),3.14-3.02(m,1H),2.80-2.71(m,1H),2.15-2.11(m,3H),2.08-2.00(m,1H),1.88-1.76(m,1H),1.75-1.51(m,2H)。

[4591] 实施例17:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺。

[4592] 

[4593] 通过手性SFC(固定相:Chiralpak AS-H;5μm,250×20mm,流动相:65%CO_2,35%MeOH)拆分(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺(实施例770),得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{30}N_6O_5S$的计算质量,562.6;m/z发现,563.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.28(s,1H),8.35(d,J=5.5Hz,1H),8.21-8.05(m,1H),7.74(d,J=8.6Hz,1H),6.92-6.72(m,2H),6.20-6.01(m,2H),5.82-5.64(m,1H),5.30-5.18(m,1H),4.57-4.20(m,1H),4.16-3.95(m,1H),3.94-3.85(m,2H),3.80(s,1H),3.61-3.49(m,2H),3.15-2.93(m,1H),2.83-2.62(m,1H),2.21(s,3H),2.12-2.02(m,2H),2.00-1.90(m,1H),1.83-1.75(m,1H),1.74-1.62(m,3H),1.55-1.34(m,1H)。

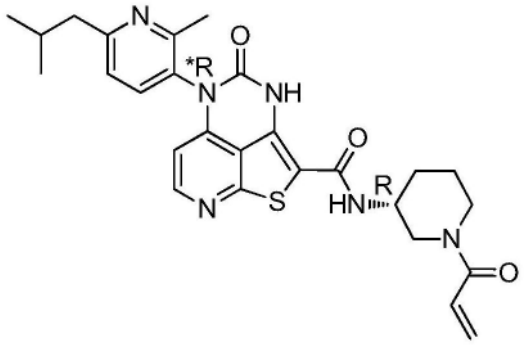
[4594] 实施例18:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺。

[4595] 

[4596] 通过手性SFC(固定相:Chiralpak AS-H;5μm,250×20mm,流动相:65%CO_2,35%MeOH)拆分(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺(实施例770),得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{30}N_6O_5S$的计算质量,562.6;m/z发现,563.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,

DMSO-d_6):δ10.29(s,1H),8.34(d,J=5.5Hz,1H),8.23-8.07(m,1H),7.74(d,J=8.6Hz,1H),6.91-6.71(m,2H),6.12(d,J=16.7Hz,1H),6.04(d,J=5.5Hz,1H),5.69(d,J=10.4Hz,1H),5.33-5.22(m,1H),4.57-4.15(m,1H),4.13-3.96(m,1H),3.94-3.86(m,2H),3.84-3.73(m,1H),3.54(t,2H),3.21-2.92(m,1H),2.87-2.61(m,1H),2.21(s,3H),2.12-2.01(m,2H),2.00-1.91(m,1H),1.84-1.75(m,1H),1.74-1.61(m,3H),1.53-1.37(m,1H)。

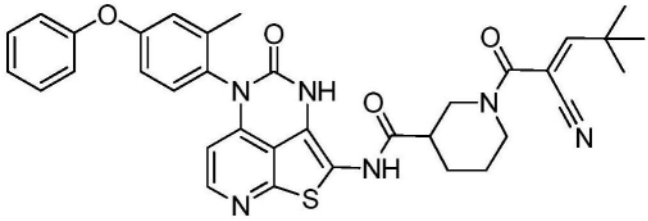
[4597] 实施例815:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丁基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4598] 

[4599] 步骤A:6-异丁基-2-甲基吡啶-3-胺。向500mL圆底烧瓶中加入6-溴-2-甲基吡啶-3-胺(5.0g,27mmol)、搅拌棒和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(520mg,0.631mmol)在THF(27mL)中的溶液。将容器抽真空,然后用氮气(3x)回填。然后经由注射器加入异丁基溴化锌(II)(75mL,37mmol),并将反应物加热至60℃保持3h。将反应物用饱和碳酸氢钠水溶液处理,用DCM萃取,将有机相用水和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为米色固体的标题化合物(2.46g,56.0%收率)。

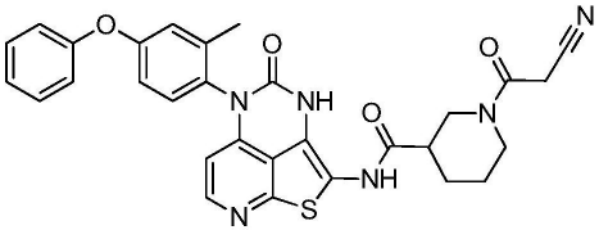
[4600] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丁基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与在实施例1的方法1、步骤C-G中所见类似的条件,并在步骤C中使用6-异丁基-2-甲基吡啶-3-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-1-(3-氨基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(中间体15)、PYOXIM和二异丙基乙胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺,制备标题化合物。通过手性SFC(固定相:ChiralpakAS-H;5μm,250×20mm,流动相:65%CO_2,35%MeOH)拆分阻转异构体,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{30}N_6O_3S$的计算质量,518.6;m/z发现,519.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.32(s,1H),8.34(d,J=5.5Hz,1H),8.20-8.07(m,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),7.28(d,J=8.0Hz,1H),6.89-6.71(m,1H),6.11(d,J=16.8Hz,1H),5.92(d,J=5.4Hz,1H),5.68(d,J=10.5Hz,1H),4.55-4.17(m,1H),4.10-3.95(m,1H),3.85-3.73(m,1H),3.18-2.93(m,1H),2.84-2.63(m,3H),2.28(s,3H),2.17-2.05(m,1H),2.01-1.90(m,1H),1.85-1.73(m,1H),1.71-1.58(m,1H),1.52-1.34(m,1H),0.94(d,J=6.6Hz,6H)。

[4601] 实施例19:(E)-1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺。

[4602] 

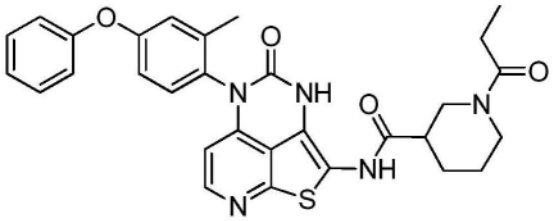
[4603] 使用类似于实施例877的条件,并使用N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺(实施例828)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{35}H_{34}N_6O_4S$的计算质量,634.7;m/z发现,635.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.45-11.12(m,1H),10.67(br,1H),8.15(d,J=5.5Hz,1H),7.49-7.41(m,2H),7.36(dd,J=3.1,8.6Hz,1H),7.23-7.18(m,1H),7.15-7.10(m,2H),7.10-7.07(m,1H),6.97(dd,J=2.5,8.5Hz,1H),6.84(s,1H),5.85(d,J=5.5Hz,1H),4.44-3.76(m,2H),3.24-3.12(m,1H),3.10-2.94(m,1H)2.83-2.66(m,1H),2.15-2.10(m,1H),2.08(s,3H),1.88-1.65(m,2H),1.58-1.39(m,1H),1.23(s,9H)。

[4604] 实施例817:1-(2-氰基乙酰基)-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺。

[4605] 

[4606] 使用与实施例181类似的条件,并使用N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺(实施例828)替代(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例860),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,566.6;m/z发现,567.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.20-11.09(m,0.5H),10.65(s,0.5H),10.52-10.48(m,0.5H),10.44(s,0.5H),8.15-8.10(m,1H),7.48-7.42(m,2H),7.38-7.32(m,1H),7.20(t,J=7.4Hz,1H),7.15-7.07(m,3H),6.97(dd,J=2.8,8.5Hz,1H),5.84-5.80(m,1H),4.50-4.42(m,0.5H),4.40-4.31(m,0.5H),4.23-4.00(m,2H),3.86-3.76(m,0.5H),3.69-3.58(m,0.5H),3.26-3.15(m,0.5H),3.09-2.98(m,0.5H),2.91-2.64(m,2H),2.07(s,3H),2.06-2.00(m,1H),1.80-1.62(m,2H),1.59-1.29(m,1H)。

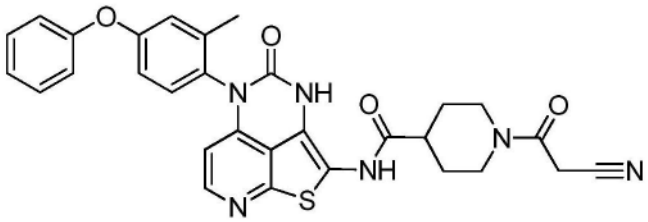
[4607] 实施例20:N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)-1-丙酰基哌啶-3-羧酰胺。

[4608] 

[4609] 使用类似于实施例75的条件,并使用N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-

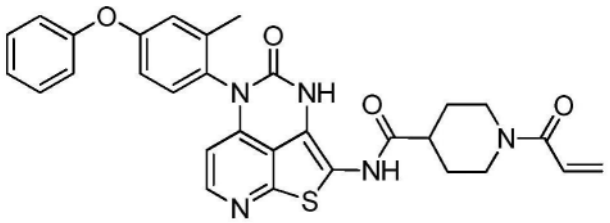
二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺(实施例828)和丙酸替代(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,555.6;m/z发现,556.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.26-10.19(m,1H),10.18-10.09(m,1H),8.16(d,J=5.5Hz,1H),7.49-7.41(m,2H),7.39-7.33(m,1H),7.20(t,J=7.3Hz,1H),7.15-7.07(m,3H),6.98(dd,J=2.5,8.5Hz,1H),5.86(d,J=5.5Hz,1H),4.55-4.47(m,0.5H),4.27-4.19(m,0.5H),4.02-3.94(m,0.5H),3.84-3.77(m,0.5H),3.28-3.17(m,1H),3.09-2.99(m,1H),2.82-2.73(m,1H),2.43-2.33(m,2H),2.08(s,3H),2.03-1.97(m,1H),1.79-1.65(m,2H),1.44-1.33(m,1H),1.01(t,J=7.4Hz,3H)。

[4610] 实施例21:1-(2-氰基乙酰基)-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺。

[4611] 

[4612] 使用类似于实施例181的条件,并使用N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺(实施例833),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,566.6;m/z发现,567.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.40(s,1H),10.34(s,1H),8.15(d,J=5.5Hz,1H),7.48-7.42(m,2H),7.36(d,J=8.5Hz,1H),7.23-7.18(m,1H),7.14-7.08(m,3H),6.98(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),5.86(d,J=5.5Hz,1H),4.37-4.29(m,1H),4.16-3.99(m,2H),3.76-3.68(m,1H),3.18-3.07(m,1H),2.82-2.72(m,1H),2.70-2.60(m,1H),2.08(s,3H),1.96-1.85(m,2H),1.76-1.61(m,1H),1.59-1.44(m,1H)。

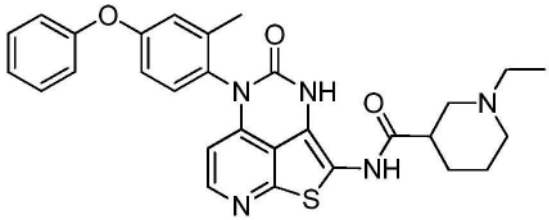
[4613] 实施例22:1-丙烯酰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺。

[4614] 

[4615] 使用类似于实施例75的条件,并使用N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺(实施例833)、丙烯酸、HATU和二异丙基乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,553.6;m/z发现,554.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.51(s,1H),10.38(s,1H),8.14(d,J=5.5Hz,1H),7.48-7.42(m,2H),7.35(d,J=8.5Hz,1H),7.23-7.18(m,1H),7.15-7.07(m,3H),6.98(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),6.84(dd,J=10.4,16.7Hz,1H),6.11(dd,J=2.5,16.6Hz,1H),5.85(d,J=5.3Hz,1H),5.68(dd,J=2.5,10.6Hz,1H),4.46-4.42(m,1H),4.14-4.10(m,1H),3.24-3.10(m,1H),2.82-2.72(m,1H),2.71-2.63(m,1H),2.07(s,3H),1.97-1.88(m,2H),1.63-1.45

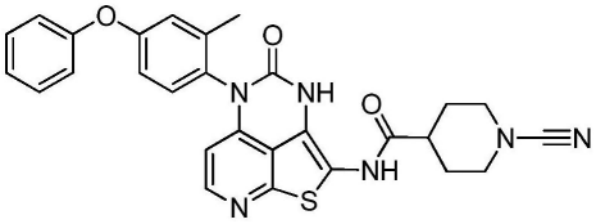
(m,2H)。

[4616] 实施例23:1-乙基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺。

[4617] 

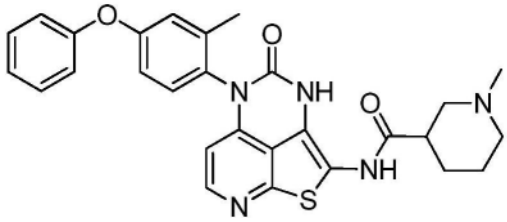
[4618] 向N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺(实施例828)(100mg,0.187mmol)在MeOH(6mL)中的溶液中加入乙醛(114mg,0.935mmol),并在20℃搅拌30min。接着,加入氰基硼氢化钠(59.0mg,0.935mmol)并在20℃搅拌。将反应物浓缩至干燥,并将残余物通过制备型C18-反相HPLC纯化,得到标题化合物(45mg,99%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,527.6;m/z发现,528.2$[M+H]^+$。

[4619] 实施例24:1-氰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺。

[4620] 

[4621] 使用类似于实施例890的条件,并使用N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺(实施例833)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_3S$的计算质量,524.6;m/z发现,525.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.20(s,1H),10.07(s,1H),8.14(d,J=5.5Hz,1H),7.48-7.42(m,2H),7.35(d,J=8.5Hz,1H),7.23-7.17(m,1H),7.14-7.07(m,3H),6.97(dd,J=2.6,8.7Hz,1H),5.84(d,J=5.3Hz,1H),3.49-3.42(m,2H),3.18-3.09(m,2H),2.07(s,3H),1.94-1.86(m,2H),1.78-1.64(m,2H),1.25-1.21(m,1H)。

[4622] 实施例25:1-甲基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺。

[4623] 

[4624] 向N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺(实施例828)(100mg,0.202mmol)在MeOH(5.0mL)中的溶液中加入甲醛(84mg,1.0mml,37重量%在H_2O中),并在20℃搅拌30分钟。向反应物中加入氰基硼氢化钠(64mg,1.0mmol)并在20℃搅拌1h。将反应物浓缩至干燥并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有

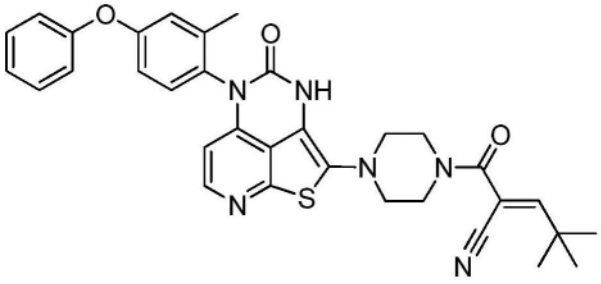
机层用水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过制备型反相C18 HPLC纯化,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.2;m/z发现,514.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.58(s,1H),10.70-10.67(m,1H),10.62(br,1H),8.15(d,J=5.5Hz,1H),7.48-7.40(m,2H),7.37-7.32(m,1H),7.23-7.18(m,1H),7.15-7.06(m,3H),6.97(dd,J=2.7,8.6Hz,1H),5.84(d,J=5.4Hz,1H),3.42-3.34(m,1.5H),3.29-3.22(m,0.5H),3.19-3.05(m,2H),2.97-2.85(m,1H),2.84-2.73(m,3H),2.22-2.13(m,1H),2.08(s,3H),1.95-1.78(m,2H),1.60-1.45(m,1H)。

[4625] 实施例824:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮。

[4626] 

[4627] 向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-2-(哌嗪-1-基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮(实施例327,100mg,0.202mmol)在MeOH(5.0mL)中的溶液中加入甲醛(84mg,1.0mml,37重量%在H_2O中)并在20℃搅拌30分钟。向反应物中加入氰基硼氢化钠(64mg,1.0mmol)并在20℃搅拌1h。将反应物浓缩至干燥并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层用水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过制备型反相C18 HPLC纯化,得到标题化合物(5.9mg,5.6%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{25}N_5O_2S$的计算质量,471.6;m/z发现,472.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.19(d,J=5.5Hz,1H),7.46-7.40(m,3H)7.28(d,J=8.8Hz,1H),7.22-7.17(m,1H),7.11(d,J=8.0Hz,1H),7.08(d,J=2.5Hz,1H),7.00(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),5.95(d,J=5.5Hz,1H),3.58-3.54(m,4H),3.31-3.20(m,4H),3.02(s,3H),2.15(s,3H)。

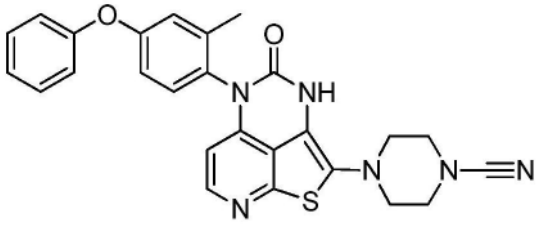
[4628] 实施例825:(E)-4,4-二甲基-2-(4-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌嗪-1-羰基)戊-2-烯腈。

[4629] 

[4630] 在0℃向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-2-(哌嗪-1-基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮(实施例327,100mg,0.202mmol)、(E)-2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酸(中间体44)(37.1mg,0.242mmol)和二异丙基乙胺(78.3mg,0.606mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入PyBrOP(141mg,0.303mmol),并在20℃搅拌1h。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(30mg,20%收率)。MS(ESI):$C_{33}H_{32}N_6O_3S$的计算质量,592.7;m/z发现,593.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.68(s,1H),8.14(d,J=5.4Hz,1H),7.48-7.42(m,2H),7.34(d,J=8.6Hz,1H),7.24-7.17(m,1H),7.14-7.07(m,3H),6.97(dd,J=2.7,8.6Hz,1H),6.91(s,

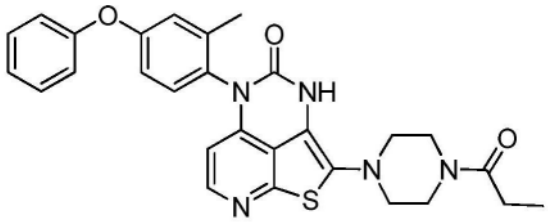
1H),5.83(d,J＝5.4Hz,1H),3.73-3.64(m,4H),2.97-2.88(m,4H),2.07(s,3H),1.25(s,9H)。

[4631] 实施例826:4-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌嗪-1-甲腈。

[4632] 

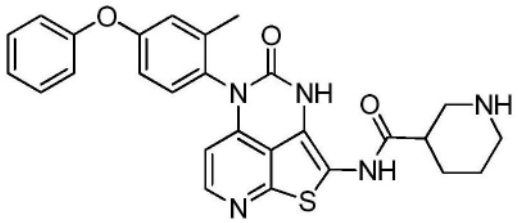
[4633] 在0℃向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-2-(哌嗪-1-基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮(实施例327,100mg,0.202mmol)和溴化氰(21.4mg,0.202mmol)在THF(2mL)中的溶液中加入三乙胺(61.3mg,0.606mmol)并在20℃搅拌12h。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(30mg,24%收率)。MS(ESI):$C_{26}H_{22}N_6O_2S$的计算质量,482.6;m/z发现,483.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.65(s,1H),8.15(d,J＝5.4Hz,1H),7.48-7.42(m,2H),7.34(d,J＝8.6Hz,1H),7.22-7.16(m,1H),7.14-7.07(m,3H),6.97(dd,J＝2.8,8.4Hz,1H),5.83(d,J＝5.4Hz,1H),3.47-3.40(m,4H),2.99-2.92(m,4H),2.06(s,3H)。

[4634] 实施例827:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-2-(4-丙酰基哌嗪-1-基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮。

[4635] 

[4636] 使用与在实施例75中所见类似的条件,并使用5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-2-(哌嗪-1-基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮(实施例327)和丙酸替代(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,514.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.70(s,1H),8.16(d,J＝5.5Hz,1H),7.49-7.42(m,2H),7.35(d,J＝8.6Hz,1H),7.23-7.18(m,1H),7.15-7.06(m,3H),6.98(dd,J＝2.8,8.6Hz,1H),5.85(d,J＝5.5Hz,1H),3.68-3.55(m,4H),2.91-2.78(m,4H),2.37(q,J＝7.4Hz,2H),2.07(s,3H),1.01(t,J＝7.4Hz,3H)。

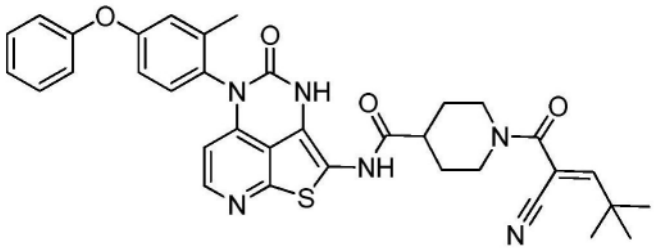
[4637] 实施例828:N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺。

[4638] 

[4639] 使用与在实施例1的方法1、步骤G-H中所见类似的条件,并在步骤G中使用2-氨基-

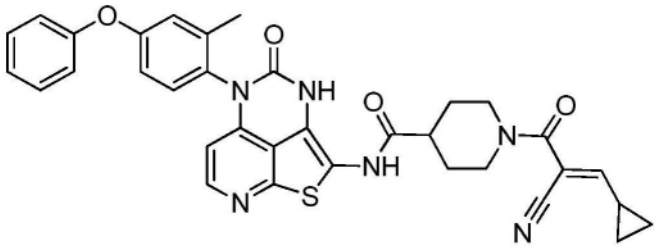
5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮(中间体56)、(±)1-Boc-哌啶-3-羧酸和二异丙基乙胺替代4-[2-甲基-N-(甲基氨甲酰基)-4-苯氧基苯胺基]-3a,4-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸、(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和三乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,499.6;m/z发现,500.2$[M+H]^+$。

[4640] 实施例829:(E)-1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺。

[4641] 

[4642] 使用与在实施例1的方法1、步骤I中所见类似的条件,并使用N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺(实施例833)、(E)-2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酸(中间体44)、HATU、二异丙基乙胺和DMF替代N-((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺、丙-2-烯酰氯、DCM和三乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{35}H_{34}N_6O_4S$的计算质量,634.7;m/z发现,635.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.69(br,1H),10.44(br,1H),8.12(d,J=5.4Hz,1H),7.49-7.42(m,2H),7.35(d,J=8.6Hz,1H),7.20(t,J=7.4Hz,1H),7.12(d,J=7.7Hz,2H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.97(dd,J=2.7,8.6Hz,1H),6.84(s,1H),5.82(d,J=5.4Hz,1H),4.36-4.20(m,1H),3.96-3.80(m,1H),3.30-3.19(m,1H),2.97-2.80(m,1H),2.78-2.65(m,1H),2.07(s,3H),2.03-1.88(m,2H),1.74-1.55(m,2H),1.24(s,9H)。

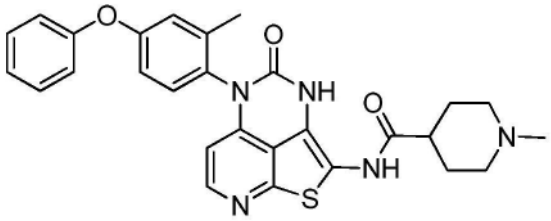
[4643] 实施例26:(E)-1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺。

[4644] 

[4645] 使用类似于实施例877的条件,并使用N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺(实施例833),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{34}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,618.7;m/z发现,619.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.75-10.60(m,1H),10.46-10.40(m,1H),8.13(d,J=5.4Hz,1H),7.48-7.42(m,2H),7.35(d,J=8.6Hz,1H),7.23-7.17(m,1H),7.14-7.10(m,2H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.97(dd,J=2.7,8.6Hz,1H),6.62(d,J=11.1Hz,1H),5.83(d,J=5.4Hz,1H),3.21-2.85(m,2H),2.77-2.65(m,2H),2.07(s,3H),2.00-1.85(m,3H),1.70-1.55(m,2H),1.26-1.20(m,1H),1.20-1.15(m,2H),0.96-0.90(m,2H)。

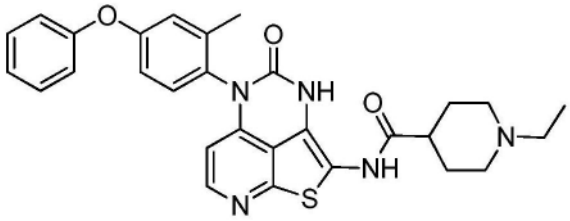
[4646] 实施例831:1-甲基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫

杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-基)哌啶-4-羧酰胺。

[4647] 

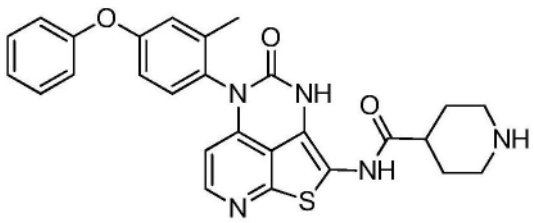
[4648] 向N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-基)哌啶-4-羧酰胺(实施例833)(150mg,0.28mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入甲醛(3.0mL,37重量%在H_2O中)并在20℃搅拌30分钟。接着,加入氰基硼氢化钠(88mg,1.4mmol)并在20℃搅拌1h。将反应物浓缩至干燥,用EtOAc(20mL)萃取,将有机相收集,用水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过制备型C18-反相HPLC纯化,得到标题化合物(25mg,16%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,514.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.94(s,1H),10.15(br,1H),8.21(d,J=5.8Hz,1H),7.49-7.42(m,2H),7.37(d,J=8.6Hz,1H),7.24-7.18(m,1H),7.15-7.08(m,2H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.98(dd,J=2.8,8.6Hz,1H),5.92(d,J=5.8Hz,1H),3.52-3.43(m,2H),3.07-2.94(m,2H),2.80-2.77(m,1H),2.76-2.74(m,3H),2.16-2.10(m,2H),2.08(s,3H),1.99-1.86(m,2H)。

[4649] 实施例832:1-乙基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-基)哌啶-4-羧酰胺。

[4650] 

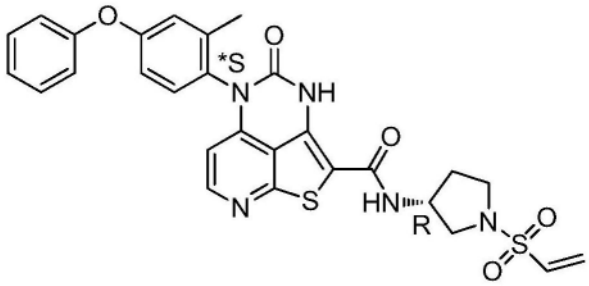
[4651] 向N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-基)哌啶-4-羧酰胺(实施例833)(150mg,0.28mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入乙醛(3.0mL)并在20℃搅拌30分钟。接着,加入氰基硼氢化钠(88mg,1.4mmol)并在20℃搅拌1h。将反应物浓缩至干燥,用EtOAc(20mL)萃取,将有机相收集,用水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过制备型C18-反相HPLC纯化,得到标题化合物(45mg,29%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_3S$的计算质量,527.6;m/z发现,528.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.00(s,1H),10.08(br,1H),8.22(d,J=5.8Hz,1H),7.51-7.41(m,2H),7.37(d,J=8.6Hz,1H),7.24-7.17(m,1H),7.15-7.11(m,2H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.98(dd,J=2.7,8.5Hz,1H),5.95-5.91(m,1H),3.58-3.50(m,2H),3.16-3.04(m,2H),3.00-2.88(m,2H),2.87-2.76(m,1H),2.20-2.10(m,2H),2.08(s,3H),2.04-1.90(m,2H),1.29-1.21(m,3H)。

[4652] 实施例833:N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂蒈-2-基)哌啶-4-羧酰胺。

[4653] 

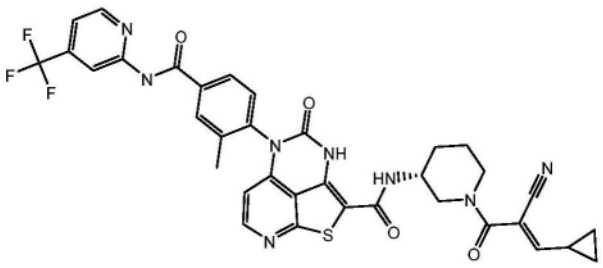
[4654] 使用与在实施例1的方法1、步骤G-H中所见类似的条件，并在步骤G中使用2-氨基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮(中间体56)、1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸、PyBOP和二异丙基乙胺替代4-[2-甲基-N-(甲基氨甲酰基)-4-苯氧基苯胺基]-3a,4-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸、(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯、HATU和三乙胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量，499.6；m/z发现，500.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ11.84(br,1H)，10.85(br,1H)，8.25(br,1H)，8.09(d,J＝5.4Hz,1H)，7.48-7.42(m,2H)，7.33(d,J＝8.6Hz,1H)，7.22-7.18(m,1H)，7.15-7.10(m,2H)，7.08(d,J＝2.6Hz,1H)，6.96(dd,J＝8.5,2.6Hz,1H)，5.78(d,J＝5.3Hz,1H)，3.26-3.17(m,2H)，2.85-2.74(m,3H)，2.07(s,3H)，2.02-1.93(m,2H)，1.87-1.72(m,2H)。

[4655] 实施例834：(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(乙烯基磺酰基)吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4656] 

[4657] 以与的方法1、步骤A-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体)，并在步骤G中使用(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，并在步骤I中使用乙烯磺酰氯替代丙-2-烯酰氯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{25}N_5O_5S_2$的计算质量，575.7；m/z发现，576.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.33(d,J＝5.6Hz,1H)，7.47-7.35(m,2H)，7.29(d,J＝8.6Hz,1H)，7.20-7.13(m,1H)，7.12-7.03(m,3H)，6.99-6.93(m,1H)，6.77-6.65(m,1H)，6.20(d,J＝16.5Hz,1H)，6.12-6.03(m,2H)，4.57-4.48(m,1H)，3.65-3.56(m,1H)，3.54-3.44(m,1H)，3.39-3.32(m,1H)，3.29-3.22(m,1H)，2.33-2.22(m,1H)，2.11(s,3H)，2.09-2.00(m,1H)。

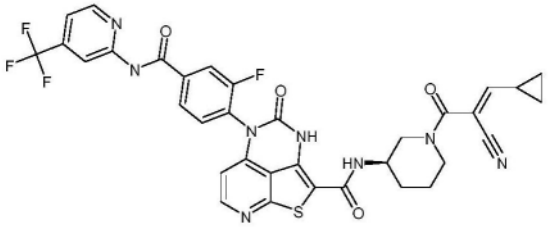
[4658] 实施例835：(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4659] 

[4660] 步骤A:(R)-5-(2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺盐酸盐。向(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(296mg,1.48mmol)在THF中的溶液中加入1NAlMe$_3$溶液(3mL,3mmol),然后在室温搅拌1小时。加入5-(2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(中间体73)(260mg,0.49mmol)在THF中的溶液,并回流加热16小时。将混合物过滤,用DCM和MeOH洗涤。将滤液浓缩并通过使用DCM/MeOH洗脱的快速柱色谱法纯化,得到黄色固体,将其溶解在MeOH和5NHCl水溶液中。将溶液在真空下在50℃浓缩,得到作为黄色固体的标题化合物。

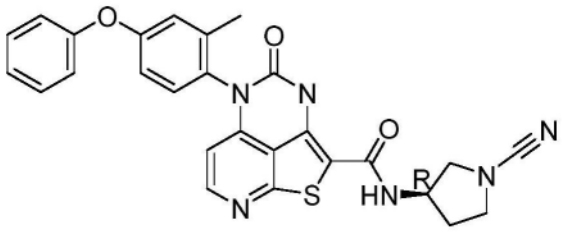
[4661] 步骤B:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用与实施例877类似的条件,并使用(R)-5-(2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺盐酸盐替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889),制备标题化合物,得到黄色固体。

[4662] 实施例836:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-氟-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4663] 

[4664] 使用实施例835的步骤A-B,在步骤A中使用5-(2-氟-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(中间体74)替代5-(2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(中间体73),制备标题化合物,得到黄色固体。

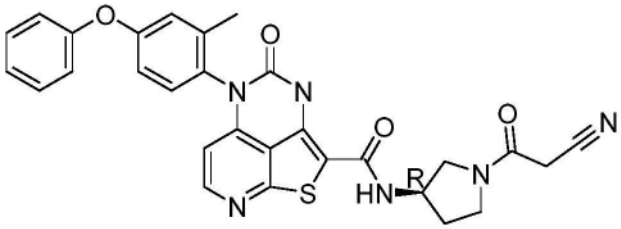
[4665] 实施例837:(R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4666] 

[4667] 使用类似于实施例890的条件,并使用(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例159)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889),制备标题化合物,得到黄色固体。MS(ESI):$C_{27}H_{22}N_6O_3S$的计算质量,510.6;m/z发现,511.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.21(s,1H),8.38-8.26(m,2H),7.53-7.27(m,3H),7.24-6.86(m,5H),5.96(d,J=5.3Hz,1H),4.45(d,J=5.4Hz,1H),3.64-

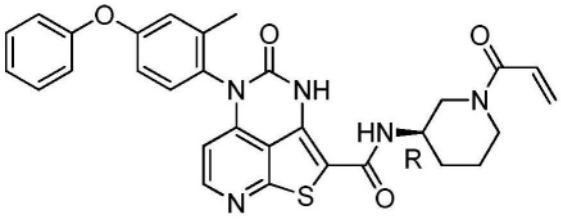
3.31(m,4H),2.21-1.87(m,5H)。

[4668] 实施例838:(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4669] 

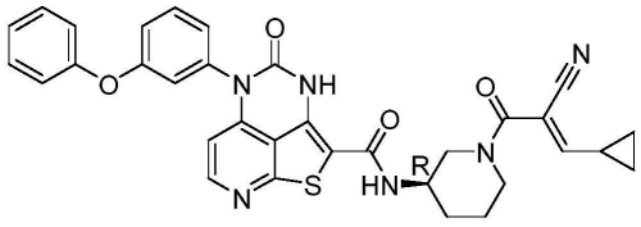
[4670] 使用类似于实施例181的条件,并使用(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例159)替代(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例860),制备标题化合物,得到黄色固体。MS(ESI):$C_{29}H_{24}N_6O_4S$的计算质量,552.6;m/z发现,553.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.20(s,1H),8.42-8.28(m,2H),7.50-7.41(m,2H),7.38(d,J=8.6Hz,1H),7.24-7.18(m,1H),7.16-7.06(m,3H),7.04-6.93(m,1H),6.03-5.94(m,1H),4.59-4.35(m,1H),3.98-3.90(m,2H),3.79-3.62(m,1H),3.58-3.35(m,3H),2.25-1.95(m,5H)。

[4671] 实施例839:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4672] 

[4673] 以与方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,553.6;m/z发现,554.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.29-10.20(m,1H),8.37-8.32(m,1H),8.13-8.04(m,1H),7.50-7.35(m,3H),7.25-7.17(m,1H),7.17-7.07(m,3H),7.02-6.95(m,1H),6.87-6.73(m,1H),6.16-6.06(m,1H),6.03-5.97(m,1H),5.72-5.64(m,1H),4.54-4.18(m,1H),4.10-3.95(m,1H),3.84-3.74(m,1H),3.17-2.92(m,1H),2.82-2.62(m,1H),2.07(s,3H),2.00-1.88(m,1H),1.84-1.74(m,1H),1.74-1.61(m,1H),1.51-1.36(m,1H)。

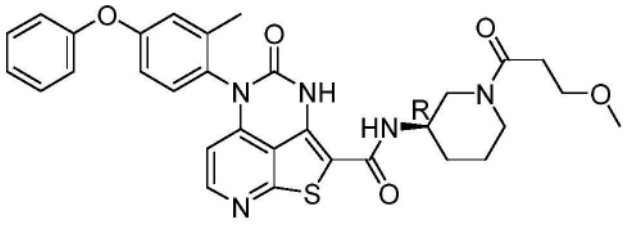
[4674] 实施例840:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4675] 

[4676] 使用类似于实施例877的条件,并使用(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-

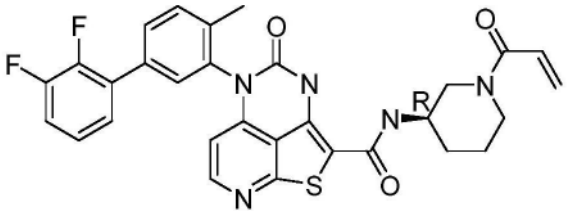
3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例466)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{33}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,604.7;m/z发现,605.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.28(d,J=5.6Hz,1H),7.58-7.52(m,1H),7.40-7.30(m,2H),7.18-7.09(m,3H),7.09-7.03(m,3H),6.52(d,J=11.0Hz,1H),6.16(d,J=5.6Hz,1H),4.26-4.10(m,1H),4.08-3.92(m,2H),3.25-2.95(m,2H),2.09-1.93(m,2H),1.90-1.82(m,1H),1.78-1.57(m,2H),1.23-1.15(m,2H),1.01-0.92(m,1H),0.87-0.78(m,1H)。

[4677] 实施例841:(R)-N-(1-(3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4678] 

[4679] 使用类似于实施例75的条件,并使用3-甲氧基丙酸替代3-羟基丙酸,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{31}H_{31}N_5O_5S$的计算质量,585.9;m/z发现,586.7[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32-8.27(m,1H),7.42-7.34(m,2H),7.33-7.28(m,1H),7.18-7.11(m,1H),7.09-7.02(m,3H),6.99-6.93(m,1H),6.07-6.01(m,1H),4.50-4.24(m,1H),4.13-3.84(m,2H),3.68-3.61(m,2H),3.30(s,3H),3.19-2.98(m,1H),2.87-2.76(m,1H),2.73-2.62(m,2H),2.11(s,3H),2.07-1.98(m,1H),1.87-1.77(m,1H),1.73-1.47(m,2H)。

[4680] 实施例842:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2',3'-二氟-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

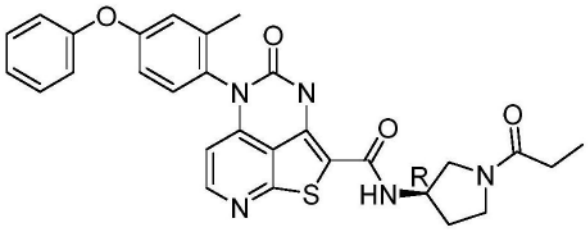
[4681] 

[4682] 步骤A:(R)-3-(5-(5-溴-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。以与实施例1的方法1、步骤B-G类似的方式,在步骤B中使用5-溴-2-甲基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,作为黄色固体。

[4683] 步骤B:(R)-5-(2',3'-二氟-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-3-(5-(5-溴-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、2-(2,3-二氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷、Pd(dppf)Cl_2和Cs_2CO_3在对-二噁烷中的混合物在N_2下在80℃搅拌4小时,然后通过使用MeOH/水洗脱的ISCO直接纯化。将产物溶解在饱和HCl水溶液和MeOH中,在室温搅拌30分钟,将溶剂在真空下除去。通过用MeOH/DCM洗脱的制备型TLC纯化残余物,得到作为棕色固体的标题化合物。

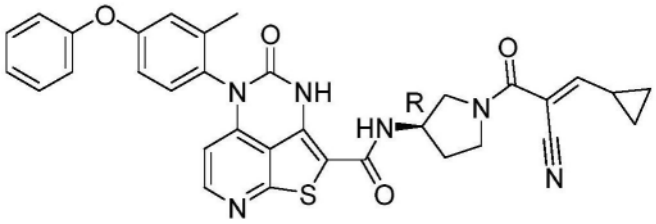
[4684] 步骤C:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2',3'-二氟-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式,使用(R)-5-(2',3'-二氟-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺替代N-((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{25}F_2N_5O_3S$的计算质量,573.6;m/z发现,574.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.32(d,J=4.7Hz,1H),7.71-7.63(m,1H),7.62-7.54(m,2H),7.35-7.17(m,3H),6.85-6.72(m,1H),6.26-6.14(m,1H),6.08(d,J=4.7Hz,1H),5.78-5.67(m,1H),4.61-4.46(m,1H),4.33-4.13(m,1H),3.99-3.92(m,1H),3.22-3.15(m,1H),3.00-2.81(m,1H),2.23(s,3H),2.11-2.02(m,1H),1.94-1.81(m,1H),1.82-1.65(m,1H),1.64-1.53(m,1H)。

[4685] 实施例843:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4686] 

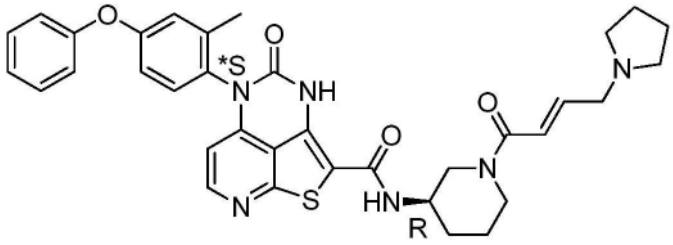
[4687] 使用类似于实施例104的条件,并使用丙酸替代3-甲基磺酰基丙酸,制备标题化合物,得到黄色固体。MS(ESI):$C_{29}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,541.6;m/z发现,542.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.24(s,1H),8.45-8.21(m,2H),7.57-7.32(m,3H),7.29-6.84(m,5H),6.04-5.94(m,1H),4.62-4.29(m,1H),3.79-3.35(m,3H),2.29-1.91(m,7H),0.99(t,J=6.4Hz,3H)。

[4688] 实施例844:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4689] 

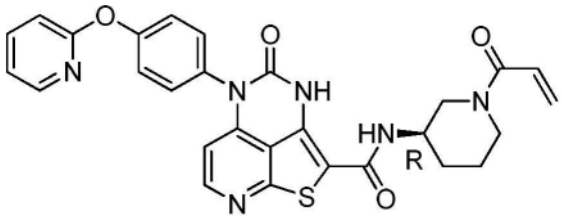
[4690] 使用类似于实施例877的条件,并使用(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例159)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889),制备标题化合物,得到白色固体。MS(ESI):$C_{33}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,604.7;m/z发现,605.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6的混合物):δ8.29(d,J=5.4Hz,1H),7.44-7.35(m,2H),7.34-7.25(m,1H),7.18-7.11(m,1H),7.10-7.01(m,3H),6.98-6.89(m,1H),6.76-6.70(m,1H),5.97(d,J=5.5Hz,1H),4.54-4.45(m,1H),3.79-3.71(s,3H),3.64-3.55(m,1H),3.50-3.43(m,1H),2.22-2.11(m,1H),2.05(s,3H),1.97-1.89(m,1H),1.21-1.15(m,2H),0.95-0.84(m,2H)。

[4691] 实施例845:(R,E)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4692] 

[4693] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤G中使用(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),并在步骤I中使用(E)-4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酸、HATU、DIPEA和DMF替代丙-2-烯酰氯、三甲胺和DCM,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{35}H_{36}N_6O_4S$的计算质量,636.8;m/z发现,637.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.37-8.31(m,1H),7.42-7.33(m,2H),7.21-7.12(m,2H),7.12-7.06(m,2H),7.01-6.98(m,1H),6.98-6.84(m,2H),6.49-6.41(m,1H),6.25(br,1H),6.03-5.95(m,1H),5.50(br,1H),4.15-3.34(m,5H),3.32-3.18(m,2H),2.64-2.40(m,4H),2.12(s,3H),2.08-1.86(m,2H),1.83-1.71(m,6H)。

[4694] 实施例846:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

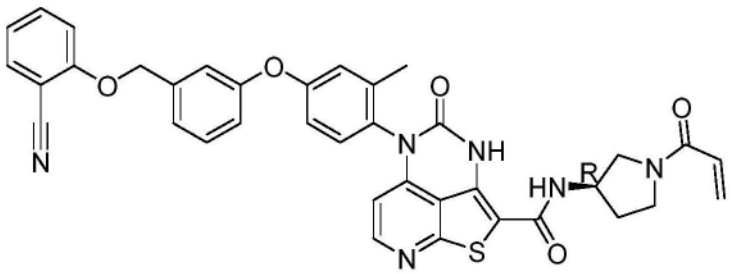
[4695] 

[4696] 步骤A:3-氨基-4-((4-(吡啶-2-基氧基)苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯。在N_2气氛下向4-(吡啶-2-基氧基)苯胺3.00g,16.1mmol)和2-氯-4-碘吡啶-3-甲腈(5.539g,20.94mmol)在二噁烷(30mL)中的溶液中加入DPEphos(1.735g,3.221mmol)、Pd$(OAc)_2$(0.362g,1.61mmol)和Cs_2CO_3(10.498g,32.222mmol),并在100℃搅拌4h。4h以后,加入2-巯基乙酸甲酯(2.565g,24.17mmol),并将反应物在100℃搅拌过夜。将反应物过滤以除去固体并浓缩至干燥。在搅拌下将MeOH加入残余物中,并将形成的沉淀物过滤。将沉淀物加入EtOAc中,搅拌,过滤,并在真空下干燥,得到作为灰色固体的标题化合物(2.7g,43%收率)。

[4697] 步骤B:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤E-G类似的方式,并在步骤E中使用3-氨基-4-((4-(吡啶-2-基氧基)苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯替代3-氨基-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯,并在步骤G中使用(R)-1-(3-氨基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_4S$的计算质量,540.6;m/z发现,541.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.24(br,1H),8.39-8.27(m,1H),8.26-8.12(m,2H),7.98-7.84(m,1H),7.52-7.42(m,2H),7.38-7.29(m,2H),7.23-7.16

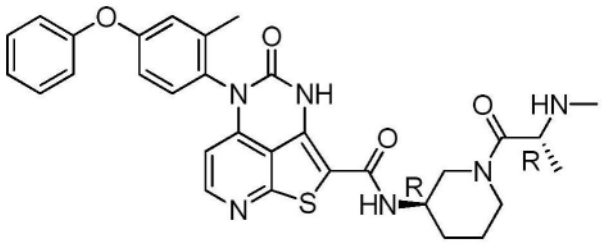
(m,1H),7.17-7.09(m,1H),6.89-6.70(m,1H),6.16-6.07(m,1H),6.06-5.98(m,1H),5.74-5.61(m,1H),4.57-3.87(m,2H),3.86-3.68(m,1H),3.18-2.96(m,1H),2.88-2.61(m,1H),2.03-1.89(m,1H),1.83-1.73(m,1H),1.72-1.58(m,1H),1.50-1.37(m,1H)。

[4698] 实施例847:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4699] 

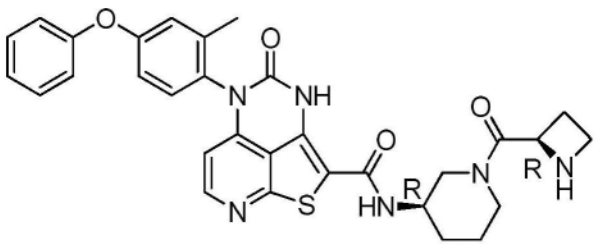
[4700] 以与实施例1的方法1、步骤G-I类似的方式,使用5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体75)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27),并在步骤G中使用(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{37}H_{30}N_6O_5S$的计算质量,670.7;m/z发现,671.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.77(br,1H),8.17-8.07(m,1H),7.75-7.68(m,1H),7.66-7.60(m,1H),7.48-7.41(m,1H),7.34-7.14(m,4H),7.10-7.01(m,3H),6.96-6.90(m,1H),6.62-6.49(m,1H),6.15-6.06(m,1H),5.80-5.67(m,1H),5.67-5.58(m,1H),5.30(s,2H),4.52-4.34(m,1H),3.89-3.60(m,2H),3.60-3.47(m,1H),3.45-3.40(m,1H),2.21-2.08(m,1H),1.99(s,3H),1.96-1.86(m,1H)。

[4701] 实施例848:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((R)-1-((R)-2-(甲基氨基)丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4702] 

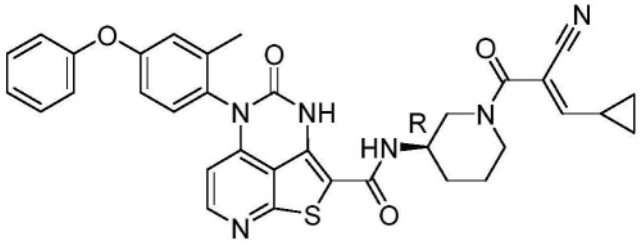
[4703] 使用类似于实施例75的条件,并使用(R)-2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)丙酸替代3-羟基丙酸,制备标题化合物,得到甲基((R)-1-((R)-3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯。然后将该产物进行与方法1、步骤H中的那些类似的条件,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{31}H_{32}N_6O_4S$的计算质量,584.7;m/z发现,585.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.27-8.13(m,1H),7.43-7.34(m,2H),7.29-7.19(m,1H),7.18-7.11(m,1H),7.10-7.01(m,3H),7.00-6.91(m,1H),6.00-5.86(m,1H),4.44-3.43(m,5H),3.15-2.75(m,1H),2.50-2.35(m,3H),2.14-1.71(m,6H),1.70-1.52(m,1H),1.34-1.23(m,3H)。

[4704] 实施例849:N-((R)-1-((R)-氮杂环丁-2-羰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4705] 

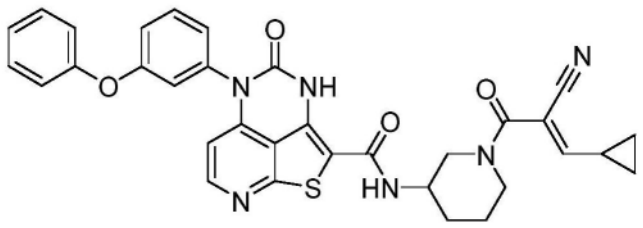
[4706] 使用类似于实施例75的条件，并使用(R)-1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁-2-羧酸替代3-羟基丙酸，制备标题化合物，得到(R)-2-((R)-3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羰基)氮杂环丁-1-羧酸叔丁酯。然后将该产物进行与方法1、步骤H中的那些类似的条件，得到标题化合物。MS(ESI)：$C_{31}H_{30}N_6O_4S$的计算质量，582.7；m/z发现，583.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.07(d，J＝5.7Hz，1H)，7.45-7.31(m，2H)，7.23-7.04(m，4H)，7.04-7.00(m，1H)，6.98-6.90(m，1H)，5.80(d，J＝5.7Hz，1H)，4.66-4.56(m，1H)，4.29-3.88(m，2H)，3.77-3.64(m，1H)，3.54-3.38(m，2H)，3.20-3.02(m，2H)，2.81-2.63(m，1H)，2.44-2.32(m，1H)，2.17-2.02(m，4H)，1.95-1.74(m，2H)，1.66-1.54(m，1H)。

[4707] 实施例850：(R，E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4708] 

[4709] 使用类似于实施例877的条件，并使用(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889)，制备标题化合物，得到浅黄色固体。MS(ESI)：$C_{34}H_{30}N_6O_4S$的计算质量，618.7；m/z发现，619.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD和DMSO-d_6的混合物)：δ8.30-8.26(m，1H)，7.39-7.33(m，2H)，7.29-7.24(m，1H)，7.15-7.09(m，1H)，7.08-7.00(m，3H)，6.94-6.89(m，1H)，6.49-6.43(m，1H)，6.00-5.96(m，1H)，4.14-4.10(m，1H)，3.96-3.83(m，2H)，3.11-2.92(m，2H)，2.05(s，3H)，1.98-1.86(m，2H)，1.82-1.75(m，1H)，1.72-1.62(m，1H)，1.57-1.46(m，1H)，1.16-1.08(m，2H)，0.95-0.87(m，1H)，0.82-0.73(m，1H)。

[4710] 实施例851：(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

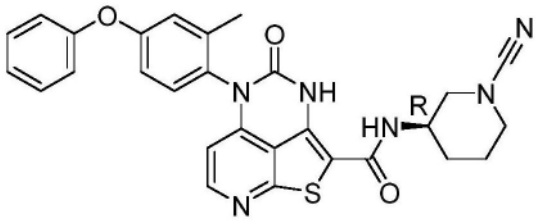
[4711] 

[4712] 步骤A：4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-

三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤G-H类似的方式，并在步骤G中使用4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体59)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸，制备标题化合物。

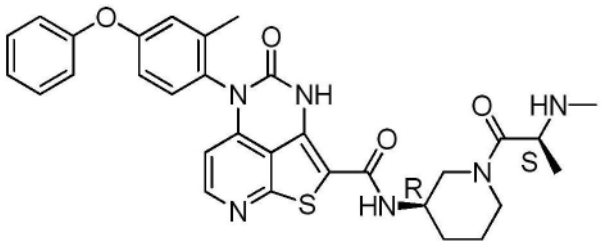
[4713] 步骤B:(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用类似于实施例877的条件，并使用4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889)，制备标题化合物，得到黄色固体。MS(ESI)：$C_{33}H_{28}N_6O_4S$的计算质量，604.7;m/z发现，605.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.35(d,J＝5.6Hz,1H),7.67-7.57(m,1H),7.47-7.37(m,2H),7.24-7.16(m,3H),7.15-7.10(m,3H),6.58(d,J＝11.0Hz,1H),6.23(d,J＝5.6Hz,1H),4.30-4.15(m,1H),4.12-3.97(m,2H),3.30-3.08(m,2H),2.13-2.01(m,2H),1.98-1.89(m,1H),1.85-1.74(m,1H),1.72-1.61(m,1H),1.30-1.21(m,2H),1.06-0.98(m,1H),0.96-0.87(m,1H)。

[4714] 实施例852:(R)-N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4715] 

[4716] 使用类似于实施例890的条件，并使用(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{24}N_6O_3S$的计算质量，524.6;m/z发现，525.3[M+H]+。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD的混合物)：δ8.34-8.30(m,1H),7.44-7.37(m,2H),7.35-7.30(m,1H),7.20-7.13(m,1H),7.12-7.03(m,3H),6.99-6.92(m,1H),6.01-5.96(m,1H),4.02-3.94(m,1H),3.47-3.40(m,1H),3.33-3.24(m,1H),3.01-2.91(m,2H),2.06(s,3H),1.95-1.84(m,1H),1.83-1.74(m,1H),1.70-1.50(m,2H)。

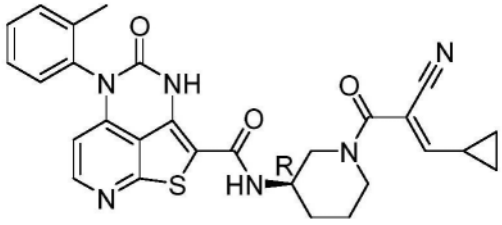
[4717] 实施例853:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((R)-1-((S)-2-(甲基氨基)丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4718] 

[4719] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，并在步骤I中使用(S)-2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)丙酸、HATU、DMF和DIPEA替代丙-2-烯酰氯、三乙胺，和

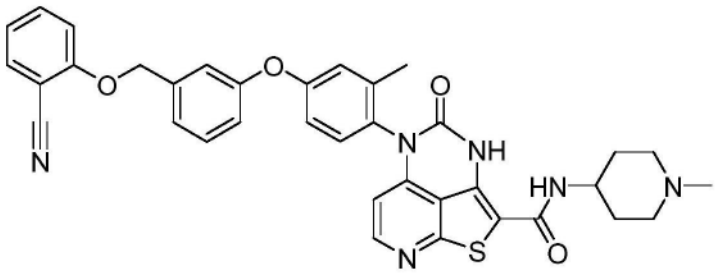
DCM,随后使用浓HCl(3mL)在MeOH(3mL)中的溶液进行Boc-去保护步骤并搅拌30min,制备标题化合物。将溶剂在真空下除去,并将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物。MS(ESI):$C_{31}H_{32}N_6O_4S$的计算质量,584.7;m/z发现,585.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.36-8.30(m,1H),7.45-7.36(m,2H),7.32-7.25(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.12-7.04(m,3H),7.01-6.94(m,1H),6.10-6.04(m,1H),4.53-4.28(m,2H),4.04-3.72(m,2H),3.22-3.05(m,1H),2.96-2.83(m,1H),2.70-2.56(m,3H),2.14-2.09(m,3H),2.09-1.99(m,1H),1.94-1.70(m,2H),1.69-1.45(m,4H)。

[4720] 实施例854:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4721] 

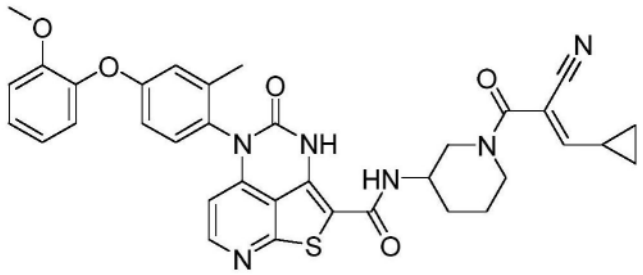
[4722] 使用类似于实施例866、步骤A-B的条件,并在步骤A中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到白色固体。MS(ESI):$C_{28}H_{26}N_6O_3S$的计算质量,526.6;m/z发现,527.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.18(s,1H),8.33(d,J=5.4Hz,1H),8.14-8.05(m,1H),7.52-7.45(m,2H),7.44-7.37(m,2H),6.65-6.56(m,1H),5.87(d,J=5.4Hz,1H),4.28-4.02(m,1H),4.00-3.82(m,2H),3.12-2.78(m,2H),2.11(s,3H),2.02-1.92(m,1H),1.92-1.86(m,1H),1.84-1.79(m,1H),1.75-1.63(m,1H),1.58-1.46(m,1H),1.20-1.13(m,2H),1.07-0.95(m,1H),0.91-0.84(m,1H)。

[4723] 实施例855:5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4724] 

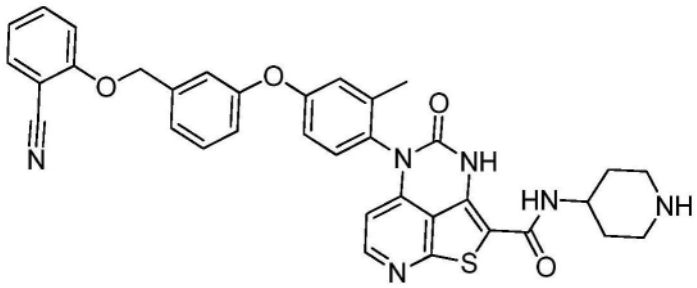
[4725] 使用类似于实施例835、步骤A的条件,并使用5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(中间体76)(187mg,0.33mmol)和1-甲基哌啶-4-胺(76mg,0.67mmol)替代5-(2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸甲酯(中间体73)和(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到固体(88mg,41%收率)。MS(ESI):$C_{36}H_{32}N_6O_4S$的计算质量,644.8;m/z发现,645.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.57-8.26(m,1H),8.19-8.08(m,1H),7.74-7.70(m,1H),7.67-7.62(m,1H),7.49-7.44(m,1H),7.33-7.26(m,2H),7.25-7.20(m,2H),7.11-7.04(m,3H),6.97-6.92(m,1H),5.82-5.71(m,1H),5.32(s,2H),3.75-3.68(m,1H),2.78-2.72(m,2H),2.17(s,3H),2.04-1.98(m,5H),1.82-1.76(m,2H),1.59-1.51(m,2H)。

[4726] 实施例856:(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4727] 

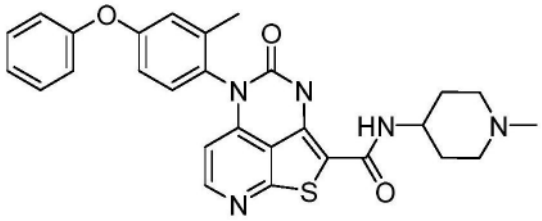
[4728] 使用类似于实施例877的条件,并使用5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例870)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{35}H_{32}N_6O_5S$的计算质量,648.7;m/z发现,649.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6的混合物):δ8.29(d,J=5.4Hz,1H),7.24-7.17(m,2H),7.16-7.11(m,1H),7.10-7.05(m,1H),7.00-6.93(m,1H),6.90-6.85(m,1H),6.79-6.72(m,1H),6.52-6.44(m,1H),5.94(d,J=5.5Hz,1H),3.91-3.86(m,1H),3.81(s,4H),3.75(s,3H),2.02(s,3H),1.99-1.86(m,2H),1.84-1.75(m,1H),1.73-1.63(m,1H),1.55-1.47(m,1H),1.16-1.08(m,2H),0.97-0.89(m,1H),0.85-0.76(m,1H)。

[4729] 实施例857:5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4730] 

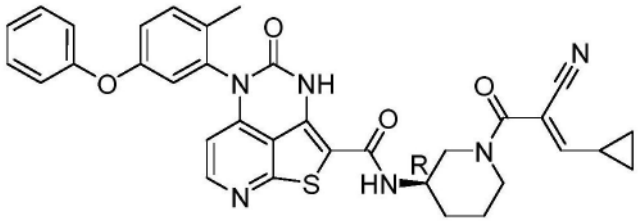
[4731] 以与实施例1的方法1、步骤G类似的方式,使用5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体75)替代4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体58),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{35}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,630.7;m/z发现,631.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.72-8.50(m,1H),8.31-8.22(m,1H),8.21-8.13(m,1H),7.78-7.69(m,1H),7.68-7.59(m,1H),7.54-7.42(m,1H),7.37-7.19(m,4H),7.15-7.03(m,3H),7.00-6.92(m,1H),5.80(d,J=5.4Hz,1H),5.32(s,2H),3.28-3.22(m,2H),3.01-2.89(m,2H),2.02(s,3H),2.00-1.91(m,2H),1.79-1.56(m,2H)。

[4732] 实施例858:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4733] 

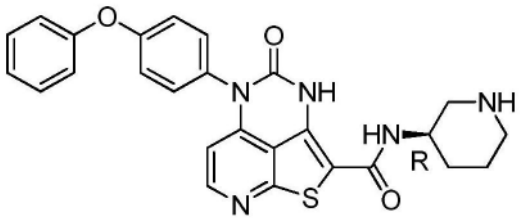
[4734] 使用类似于实施例920的条件，并使用5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)替代4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体58)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量，513.6；m/z发现，514.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ8.30-8.23(m,1H)，8.20-8.12(m,2H)，7.47-7.38(m,2H)，7.34-7.28(m,1H)，7.22-7.14(m,1H)，7.13-7.02(m,3H)，6.98-6.91(m,1H)，5.90(d,J＝5.5Hz,1H)，3.79-3.74(m,1H)，2.91-2.84(m,2H)，2.25(s,3H)，2.19-2.09(m,2H)，2.03(s,3H)，1.84-1.73(m,2H)，1.68-1.57(m,2H)。

[4735] 实施例859：(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-5-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4736] 

[4737] 使用类似于实施例877的条件，并使用(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889)，制备标题化合物，得到白色固体。MS(ESI)：$C_{34}H_{30}N_6O_4S$的计算质量，618.7；m/z发现，619.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.31(d,J＝5.6Hz,1H)，7.42(d,J＝8.5Hz,1H)，7.37-7.25(m,2H)，7.11-7.04(m,2H)，7.04-6.96(m,3H)，6.56-6.44(m,1H)，6.05(d,J＝5.5Hz,1H)，4.25-4.06(m,1H)，4.05-3.92(m,2H)，3.25-3.00(m,2H)，2.11(s,3H)，2.07-1.94(m,2H)，1.91-1.82(m,1H)，1.77-1.54(m,2H)，1.22-1.13(m,2H)，0.98-0.90(m,1H)，0.85-0.77(m,1H)。

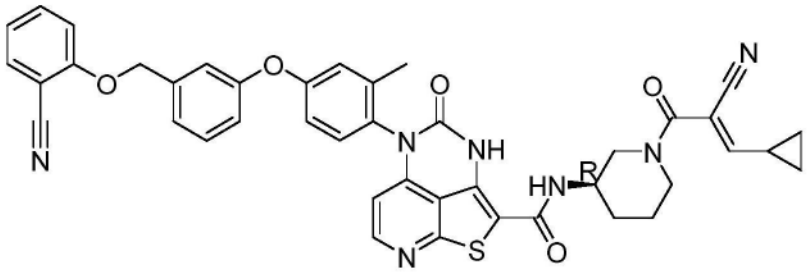
[4738] 实施例860：(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4739] 

[4740] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式，并在步骤A中使用4-氟硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤B中使用Pt/C和THF替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{23}N_5O_3S$的计算质量，485.6；m/z发现，486.1$[M+H]^+$。^1H NMR

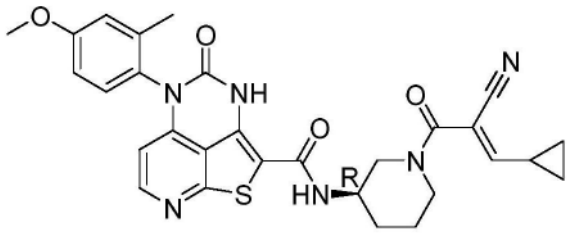
(400MHz,$CDCl_3$):δ9.58(s,1H),9.52(s,1H),9.34(s,1H),8.14(d,J=5.5Hz,1H),7.42-7.33(m,4H),7.27(dd,J=8.8,2.7Hz,1H),7.21-7.04(m,5H),5.96(d,J=5.5Hz,1H),4.41(d,J=9.5Hz,1H),3.60(d,J=11.0Hz,1H),3.19(s,4H),2.04-1.95(m,2H)。

[4741] 实施例861:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4742] 

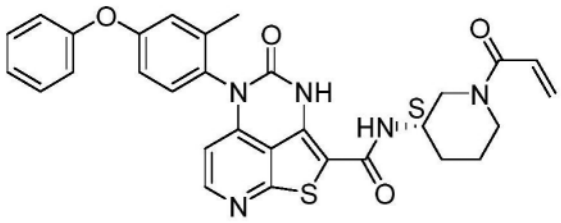
[4743] 使用类似于实施例877的条件,并使用(R)-5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体78)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{42}H_{35}N_7O_5S$的计算质量,749.9;m/z发现,750.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.24-8.09(br,1H),7.74-7.68(m,1H),7.67-7.60(m,1H),7.45(t,J=7.9Hz,1H),7.34-7.18(m,4H),7.12-7.02(m,3H),6.98-6.91(m,1H),6.62-6.53(m,1H),5.88-5.73(m,1H),5.30(s,2H),3.90-3.76(m,2H),2.00(s,3H),1.97-1.87(m,2H),1.85-1.71(m,2H),1.71-1.35(m,3H),1.14-1.07(m,2H),1.01-0.90(m,1H),0.88-0.75(m,2H)。

[4744] 实施例862:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4745] 

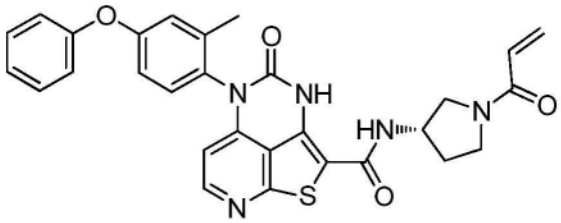
[4746] 使用类似于实施例878、步骤A-B的条件,在步骤A中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,556.6;m/z发现,557.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.28(s,1H),8.30-8.26(m,1H),8.13-8.03(m,1H),7.30-7.17(m,1H),7.04-6.95(m,1H),6.95-6.87(m,1H),6.65-6.47(m,1H),5.88-5.84(m,1H),4.39-4.07(br,1H),3.87-3.65(m,5H),3.07-2.76(m,2H),2.03(s,3H),1.93-1.81(m,2H),1.80-1.73(m,1H),1.70-1.59(m,1H),1.52-1.40(m,1H),1.16-1.08(m,2H),1.04-0.92(m,1H),0.88-0.78(m,1H)。

[4747] 实施例863:(S)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4748] 

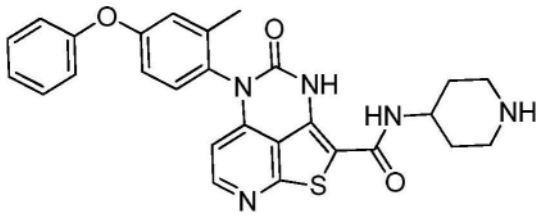
[4749] 使用与方法1、步骤I类似的条件，并使用(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例912)替代N-((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{27}N_5O_4S$的计算质量，553.6；m/z发现，554.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ8.92(d,J＝7.4Hz,1H),7.97(d,J＝5.5Hz,1H),7.44-7.36(m,2H),7.17-7.11(m,1H),7.11-7.03(m,3H),6.99(d,J＝2.4Hz,1H),6.91-6.85(m,1H),6.71(br,1H),6.06-6.00(m,1H),5.70(s,1H),5.64-5.58(m,1H),5.55(d,J＝5.5Hz,1H),4.34-4.17(m,1H),4.05-3.71(m,3H),3.10-2.93(m,1H),2.82-2.68(m,1H),1.98(s,3H),1.80-1.71(m,1H),1.66-1.56(m,1H),1.49-1.38(m,1H)。

[4750] 实施例864：(S)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4751] 

[4752] 以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式，在步骤G中使用(S)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{29}H_{25}N_5O_4S$的计算质量，539.6；m/z发现，540.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD的混合物)：δ8.32-8.24(m,1H),7.42-7.35(m,2H),7.35-7.30(m,1H),7.18-7.11(m,1H),7.10-7.01(m,3H),6.97-6.90(m,1H),6.62-6.48(m,1H),6.21-6.11(m,1H),6.00-5.94(m,1H),5.70-5.61(m,1H),4.58-4.44(m,1H),3.75-3.67(m,1H),3.64-3.57(m,1H),3.56-3.39(m,2H),2.26-2.08(m,1H),2.05(s,3H),2.03-1.95(m,1H)。

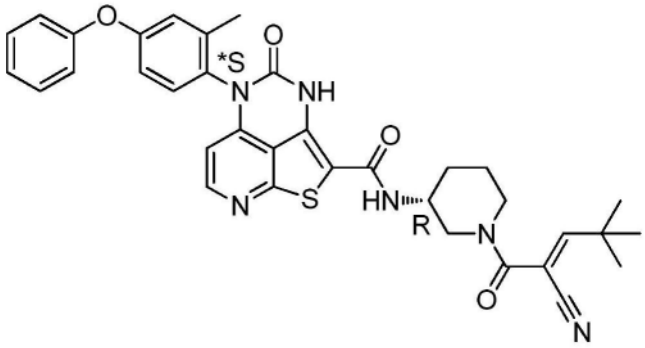
[4753] 实施例865：5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4754] 

[4755] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式，并在步骤G中使用4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量，499.6；m/z发现，500.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ8.78-8.68(br,1H),8.32(s,1H),8.12(d,J＝5.3Hz,1H),7.46-7.37(m,2H),7.24-7.00(m,

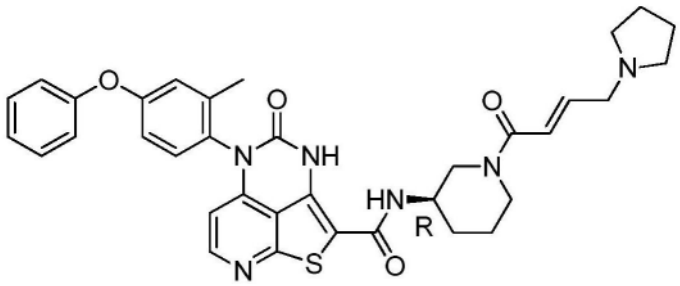
6H),6.96-6.88(m,1H),5.72(d,J＝5.5Hz,1H),4.01-3.97(m,1H),3.26-3.21(m,2H),2.99-2.87(m,2H),2.01(s,3H),1.99-1.92(m,2H),1.73-1.59(m,2H)。

[4756] 实施例866:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4757] 

[4758] 如在实施例75中,使用(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例98)和(E)-2-氰基-4,4-二甲基-戊-2-烯酸或(E)-2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酸(中间体44)替代(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869)和3-羟基丙酸,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{35}H_{34}N_6O_4S$的计算质量,634.7;m/z发现,635.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34-8.28(m,1H),7.43-7.36(m,2H),7.34-7.27(m,1H),7.20-7.12(m,1H),7.10-7.02(m,3H),7.00-6.94(m,1H),6.84(s,1H),6.08-6.03(m,1H),4.46-3.80(m,3H),3.50-2.84(m,2H),2.17-1.99(m,4H),1.97-1.85(m,1H),1.82-1.71(m,1H),1.71-1.57(m,1H),1.26(s,9H)。

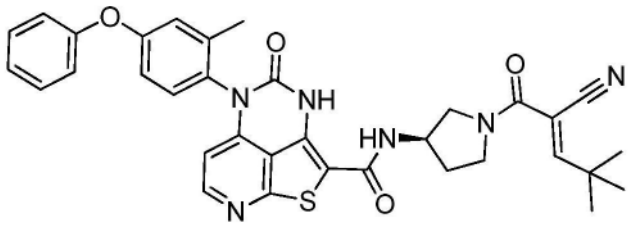
[4759] 实施例867:(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4760] 

[4761] 向(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869)(500mg,1.00mmol)和(E)-4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酸(776mg,2.00mmol)在无水DMF(5.0mL)中的溶液中加入HATU(760mg,2.00mmol)和DIPEA(390mg,3.00mmol),并在室温搅拌30min。将反应物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(78mg,12%)。MS(ESI):$C_{35}H_{36}N_6O_4S$的计算质量,636.8;m/z发现,637.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.38-8.29(m,1H),7.43-7.34(m,2H),7.21-7.12(m,2H),7.12-7.06(m,2H),7.01-6.99(m,1H),6.98-6.82(m,2H),6.53-6.43(m,1H),6.03-5.95(m,1H),4.15-3.33(m,5H),3.33-3.25(m,2H),2.70-2.47(m,4H),2.14-2.10(m,3H),2.09-1.82(m,4H),1.81-1.76(m,4H)。

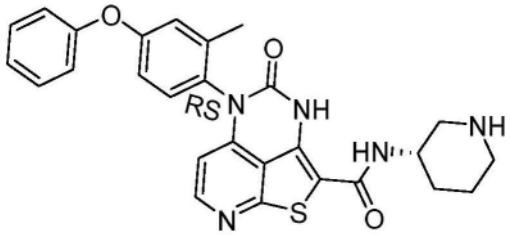
[4762] 实施例868:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-

甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4763] 

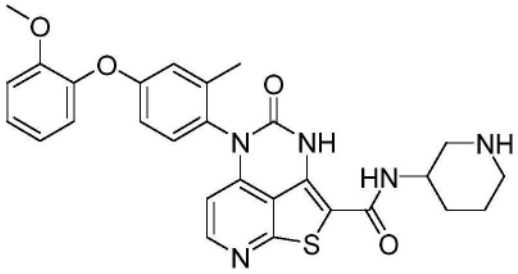
[4764] 使用类似于实施例104的条件,并使用(E)-2-氰基-4,4-二甲基-戊-2-烯酸(中间体44)替代3-甲基磺酰基丙酸,制备标题化合物,得到黄色固体。MS(ESI):$C_{34}H_{32}N_6O_4S$的计算质量,620.7;m/z发现,621.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.31-10.21(m,1H),8.41-8.31(m,2H),7.49-7.42(m,2H),7.39(d,J=8.6Hz,1H),7.24-7.18(m,1H),7.16-7.08(m,3H),7.04-6.96(m,2H),6.00(d,J=5.5Hz,1H),4.60-4.41(m,1H),3.90-3.42(m,4H),2.25-2.14(m,1H),2.10-1.98(m,4H),1.27-1.21(m,9H)。

[4765] 实施例27:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4766] 

[4767] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式,并在步骤G中使用(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,499.2;m/z发现,500.0$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.60(s,1H),8.07(d,J=5.2Hz,1H),7.42-7.38(m,2H),7.16-7.13(m,2H),7.11-7.06(m,3H),7.01-6.99(m,1H),6.93-6.88(m,1H),5.70-5.64(m,1H),3.95-3.87(br,1H),3.16-3.10(m,1H),2.91-2.87(m,2H),2.64-2.53(m,2H),1.99(s,3H),1.91-1.88(m,1H),1.76-1.70(m,1H),1.55-1.45(m,2H)。

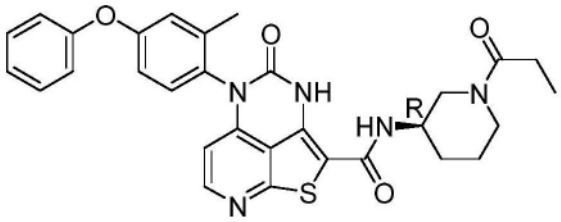
[4768] 实施例870:5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4769] 

[4770] 以与实施例1的方法1、步骤G-H类似的方式,使用5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体67)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27),使用3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合

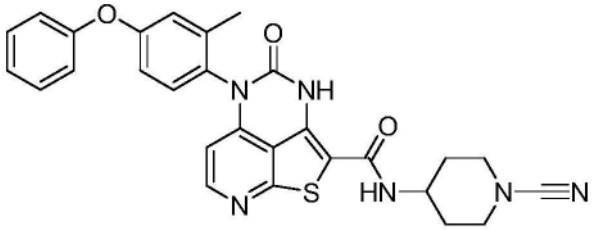
物,得到作为黄色固体的标题产物。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,529.6;m/z发现,530.1 $[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6的混合物):δ8.23-8.10(m,1H),7.21-7.16(m,1H),7.15-7.09(m,2H),7.09-7.04(m,1H),6.99-6.92(m,1H),6.90-6.82(m,1H),6.78-6.66(m,1H),5.84-5.74(m,1H),4.05-4.01(m,1H),3.76(s,3H),3.20-3.17(m,1H),3.02-2.94(m,1H),2.75-2.63(m,2H),2.00(s,3H),1.96-1.88(m,1H),1.84-1.76(m,1H),1.66-1.54(m,2H)。

[4771] 实施例871:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4772] 

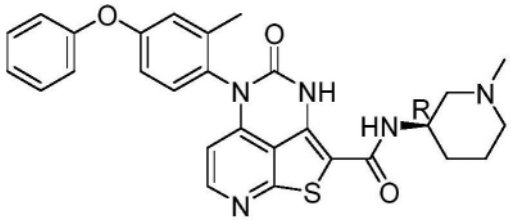
[4773] 使用类似于实施例75的条件,并使用丙酸替代3-羟基丙酸,制备标题化合物,得到黄色固体。MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,555.7;m/z发现,556.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.90(s,1H),7.97(d,J=5.1Hz,1H),7.43-7.35(m,2H),7.17-7.11(m,1H),7.11-7.03(m,3H),6.99(s,1H),6.88(d,J=6.9Hz,1H),5.70(s,1H),5.55(d,J=5.1Hz,1H),4.21-3.97(m,1H),3.92-3.58(m,2H),3.08-2.97(m,1H),2.77-2.69(m,1H),2.32-2.27(m,2H),1.97(s,3H),1.78-1.55(m,2H),1.50-1.32(m,2H),1.01-0.91(m,3H)。

[4774] 实施例872:N-(1-氰基哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4775] 

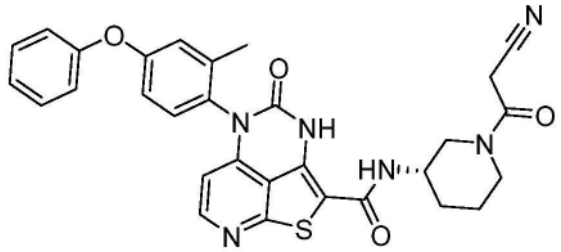
[4776] 使用类似于实施例890的条件,并使用5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例865)替代(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_3S$的计算质量,524.6;m/z发现,525.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.15(s,1H),8.35-8.31(m,1H),8.06-8.01(m,1H),7.46-7.39(m,2H),7.38-7.34(m,1H),7.21-7.15(m,1H),7.13-7.06(m,3H),6.99-6.94(m,1H),5.99-5.95(m,1H),3.97-3.90(m,1H),3.44-3.36(m,2H),3.17-3.10(m,2H),2.05(s,3H),1.86-1.78(m,2H),1.74-1.66(m,2H)。

[4777] 实施例873:(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4778] 

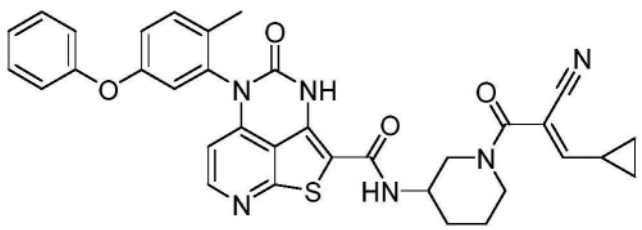
[4779] 使用类似于实施例930的条件，并使用(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869)替代(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例912)，制备标题化合物，得到黄色固体。MS(ESI)：$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量，513.6;m/z发现，514.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ8.74(d,J＝7.0Hz,1H)，7.98(d,J＝5.5Hz,1H)，7.45-7.35(m,2H)，7.17-7.11(m,1H)，7.10-7.03(m,3H)，7.02-6.97(m,1H)，6.91-6.85(m,1H)，5.55(d,J＝5.5Hz,1H)，3.94-3.83(m,1H)，2.77-2.72(m,1H)，2.54-2.50(m,1H)，2.13(s,3H)，1.98(s,3H)，1.88-1.80(m,2H)，1.71-1.62(m,1H)，1.54-1.46(m,1H)，1.27-1.17(m,2H)。

[4780] 实施例28:(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺

[4781] 

[4782] 使用类似于实施例181的条件，并使用(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869)替代(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例860)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{26}N_6O_4S$的计算质量，566.2;m/z发现，567.2[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)：δ9.16-9.09(m,1H)，8.97-8.91(m,1H)，7.98(d,J＝5.5Hz,1H)，7.44-7.36(m,2H)，7.16-7.12(m,1H)，7.12-7.04(m,3H)，6.99(d,J＝2.4Hz,1H)，6.91-6.85(m,1H)，5.56(d,J＝5.5Hz,1H)，4.29-4.13(m,1H)，4.11-4.00(m,1H)，3.97-3.59(m,3H)，3.14(s,2H)，1.98(s,3H)，1.86-1.82(m,1H)，1.70-1.63(m,1H)，1.53-1.50(m,1H)，1.45-1.39(m,1H)。

[4783] 实施例875:(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-5-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

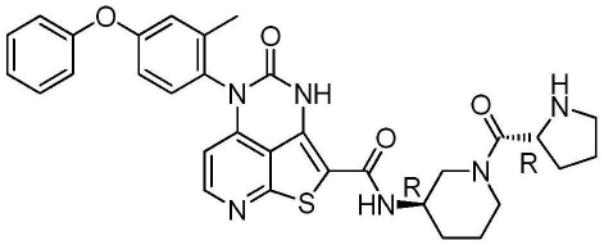
[4784] 

[4785] 步骤A:5-(2-甲基-5-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫

杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤G类似的方式，并使用5-(2-甲基-5-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体64)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)，制备标题化合物。

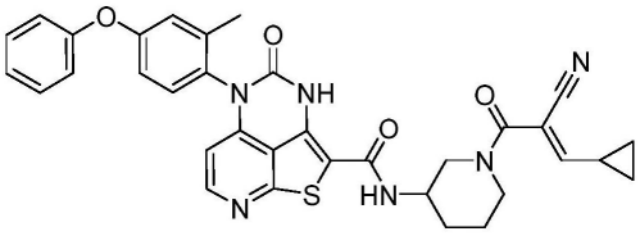
[4786] 步骤B:5-(2-甲基-5-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用类似于实施例877的条件，并使用5-(2-甲基-5-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889)，制备标题化合物。MS(ESI):$C_{34}H_{30}N_6O_4S$的计算质量，618.7;m/z发现，619.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.30(d,J=5.5Hz,1H),7.42(d,J=8.5Hz,1H),7.36-7.27(m,2H),7.13-7.04(m,2H),7.04-7.97(m,3H),6.58-6.46(m,1H),6.04(d,J=5.5Hz,1H),4.26-4.08(m,1H),4.06-3.92(m,2H),3.25-2.99(m,2H),2.11(s,3H),2.08-1.95(m,2H),1.91-1.83(m,1H),1.79-1.69(m,1H),1.66-1.56(m,1H),1.24-1.13(m,2H),0.99-0.91(m,1H),0.88-0.78(m,1H)。

[4787] 实施例876:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((R)-吡咯烷-2-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4788] 

[4789] 使用类似于实施例75的条件，并使用(R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-羧酸替代3-羟基丙酸，制备标题化合物，得到(R)-2-((R)-3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。然后将该产物进行与方法1、步骤H中的那些类似的条件，得到标题化合物。MS(ESI):$C_{32}H_{32}N_6O_4S$的计算质量，596.7;m/z发现，597.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.37-8.28(m,1H),7.45-7.36(m,2H),7.33-7.27(m,1H),7.21-7.13(m,1H),7.12-7.04(m,3H),7.02-6.93(m,1H),6.11-6.03(m,1H),4.69-4.35(m,2H),4.04-3.71(m,2H),3.49-3.33(m,2H),3.26-3.02(m,1H),2.99-2.75(m,1H),2.59-2.37(m,1H),2.15-1.59(m,10H)。

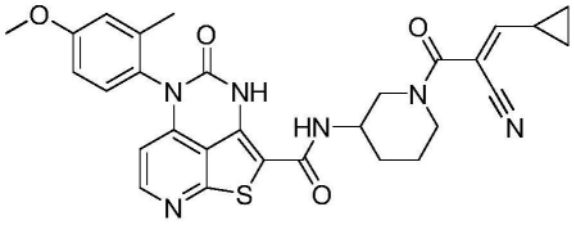
[4790] 实施例877:(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4791] 

[4792] 使用与实施例75类似的条件，并使用5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889)和(E)-2-氰基-3-

环丙基丙-2-烯酸(中间体17)替代(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例860),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{34}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,618.7;m/z发现,619.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6的混合物):δ8.32(d,J=5.5Hz,1H),7.43-7.35(m,2H),7.34-7.28(m,1H),7.19-7.12(m,1H),7.10-7.02(m,3H),6.97-6.92(m,1H),6.54-6.46(m,1H),6.00(d,J=5.5Hz,1H),4.00-3.94(m,1H),3.91-3.83(m,2H),3.06-2.94(m,2H),2.06(s,3H),1.96-1.88(m,2H),1.84-1.76(m,1H),1.72-1.64(m,1H),1.55-1.45(m,1H),1.17-1.09(m,2H),1.01-0.90(m,1H),0.85-0.77(m,1H)。

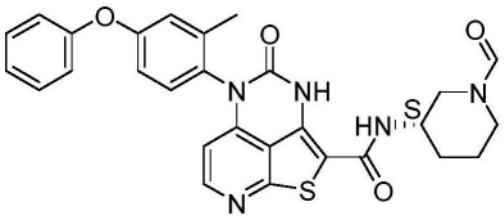
[4793] 实施例878:(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4794] 

[4795] 步骤A:5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体66)。以与实施例1的方法1、步骤G类似的方式,并使用5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体55)和3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。

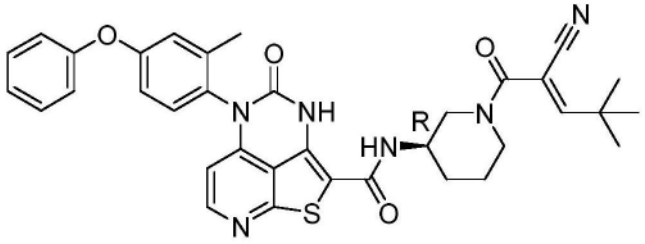
[4796] 步骤B:(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用类似于实施例877的条件,并使用5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体66)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889),制备标题化合物,得到白色固体。MS(ESI):$C_{29}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,556.6;m/z发现,557.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6的混合物):δ8.25(d,J=5.2Hz,1H),7.21-7.14(m,1H),6.98-6.91(m,1H),6.91-6.84(m,1H),6.50-6.40(m,1H),5.91(d,J=5.4Hz,1H),4.04-3.97(m,2H),3.94-3.84(m,2H),3.77(s,3H),3.06-2.95(m,1H),2.04(s,3H),1.99-1.85(m,2H),1.84-1.75(m,1H),1.74-1.61(m,1H),1.57-1.45(m,1H),1.17-1.06(m,2H),0.98-0.86(m,1H),0.84-0.72(m,1H)。

[4797] 实施例879:(S)-N-(1-甲酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4798] 

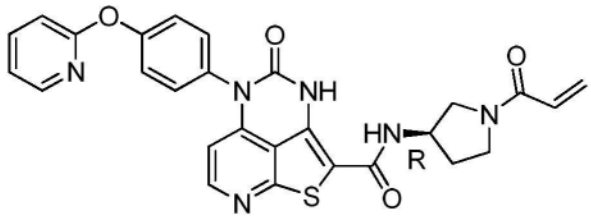
[4799] 使用实施例897的步骤A-B，在步骤A中使用(S)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯，在步骤B中使用甲酸替代(E)-2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酸，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{25}N_5O_4S$的计算质量，527.6；m/z发现，528.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6和CD_3OD的混合物)：d 8.32-8.28(m,1H)，8.01-7.95(m,1H)，7.43-7.35(m,2H)，7.33-7.28(m,1H)，7.18-7.12(m,1H)，7.10-7.02(m,3H)，6.97-6.90(m,1H)，6.00-5.95(m,1H)，3.88-3.74(m,3H)，3.09-2.94(m,1H)，2.73-2.60(m,1H)，2.06(s,3H)，2.00-1.91(m,1H)，1.82-1.71(m,1H)，1.71-1.69(m,1H)，1.51-1.39(m,1H)。

[4800] 实施例880：(R,E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4801] 

[4802] 使用类似于实施例921的条件，使用(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例865)，制备标题化合物，得到浅黄色固体。MS(ESI)：$C_{35}H_{34}N_6O_4S$的计算质量，634.8；m/z发现，635.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6和CD_3OD的混合物)：δ8.30-8.26(m,1H)，7.41-7.34(m,2H)，7.32-7.26(m,1H)，7.16-7.10(m,1H)，7.08-7.00(m,3H)，6.95-6.89(m,1H)，6.78-6.74(m,1H)，5.97-5.92(m,1H)，3.93-3.77(m,3H)，3.13-3.07(m,2H)，2.03(s,3H)，1.96-1.87(m,1H)，1.83-1.74(m,1H)，1.72-1.62(m,1H)，1.56-1.43(m,1H)，1.22-1.12(m,9H)。

[4803] 实施例881：(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

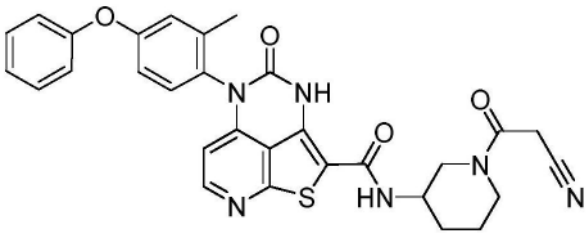
[4804] 

[4805] 步骤A：3-氨基-4-((4-(吡啶-2-基氧基)苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯。在N_2气氛下向4-(吡啶-2-基氧基)苯胺3.00g，16.1mmol)和2-氯-4-碘吡啶-3-甲腈(5.539g，20.94mmol)在二噁烷(30mL)中的溶液中加入DPEphos(1.735g，3.221mmol)、Pd$(OAc)_2$(0.362g，1.61mmol)和Cs_2CO_3(10.498g，32.222mmol)，并在100℃搅拌4h。4h以后，加入2-巯基乙酸甲酯(2.565g，24.17mmol)，并将反应物在100℃搅拌过夜。将反应物过滤以除去固体并浓缩至干燥。在搅拌下将MeOH加入残余物中，并将形成的沉淀物过滤。将沉淀物加入EtOAc中，搅拌，过滤，并在真空下干燥，得到作为灰色固体的标题化合物(2.7g，43％收率)。

[4806] 步骤B：(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-

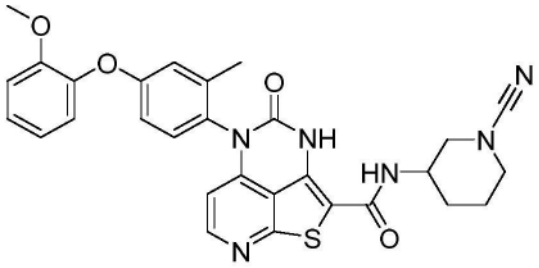
4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤E-I类似的方式,并在步骤E中使用3-氨基-4-((4-(吡啶-2-基氧基)苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯替代3-氨基-4-(2-甲基-4-苯氧基苯胺基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{22}N_6O_4S$的计算质量,526.6;m/z发现,527.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.22(s,1H),8.53-8.37(m,1H),8.32(d,J=5.5Hz,1H),8.27-8.18(m,1H),7.97-7.86(m,1H),7.53-7.42(m,2H),7.38-7.28(m,2H),7.24-7.17(m,1H),7.16-7.09(m,1H),6.66-6.53(m,1H),6.19-6.11(m,1H),6.04(d,J=5.5Hz,1H),5.72-5.62(m,1H),4.59-4.41(m,1H),3.92-3.38(m,4H),2.26-1.93(m,2H)。

[4807] 实施例882:N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4808] 

[4809] 使用类似于实施例181的条件,使用5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889)替代(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例860),制备标题化合物,得到白色固体。MS(ESI):$C_{30}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,566.6;m/z发现,567.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.17(s,1H),8.30(d,J=5.4Hz,1H),8.11-8.06(m,1H),7.45-7.41(m,2H),7.35(d,J=8.5Hz,1H),7.20-7.16(m,1H),7.11-7.07(m,3H),6.98-6.95(m,1H),5.94(d,J=5.3Hz,1H),4.33-4.02(m,1H),4.01-3.96(m,2H),3.85-3.76(m,1H),3.69-3.55(m,1H),3.10-2.94(m,1H),2.79-2.62(m,1H),2.05(s,3H),1.93-1.90(m,1H),1.75-1.70(m,1H),1.63-1.54(m,1H),1.45-1.38(m,1H)。

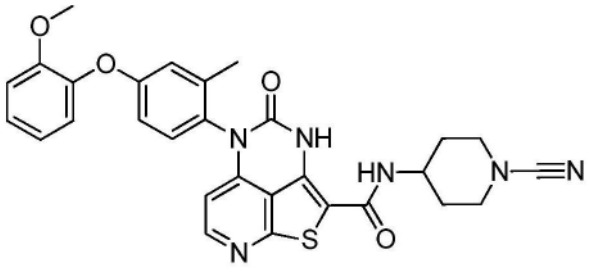
[4810] 实施例883:N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4811] 

[4812] 使用类似于实施例890的条件,并使用5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例870)替代(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869),制备标题化合物,得到浅黄色固体。MS(ESI):$C_{29}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,554.6;m/z发现,555.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6的混合物):δ8.28

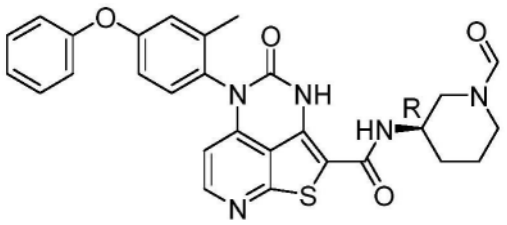
(d,J＝5.2Hz,1H),7.23-7.16(m,2H),7.15-7.04(m,2H),7.01-6.92(m,1H),6.87(s,1H),6.79-6.73(m,1H),5.94(d,J＝5.3Hz,1H),4.01-3.88(m,1H),3.75(s,3H),3.48-3.40(m,1H),3.30-3.23(m,1H),3.00-2.88(m,2H),2.02(s,3H),1.94-1.86(m,1H),1.82-1.74(m,1H),1.70-1.61(m,1H),1.60-1.50(m,1H)。

[4813] 实施例884:N-(1-氰基哌啶-4-基)-5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4814] 

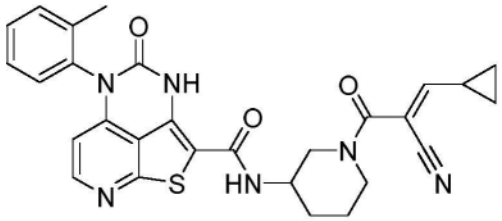
[4815] 使用类似于实施例890的条件,并使用5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例917)替代(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869),制备标题化合物,得到浅黄色固体。MS(ESI):$C_{29}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,554.6;m/z发现,555.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.12(s,1H),8.31(d,J＝5.4Hz,1H),8.08-7.98(m,1H),7.28-7.17(m,3H),7.16-7.08(m,1H),7.04-6.95(m,1H),6.92-6.88(m,1H),6.81-6.72(m,1H),5.90(d,J＝5.4Hz,1H),3.98-3.88(m,1H),3.76(s,3H),3.43-3.35(m,2H),3.16-3.06(m,2H),2.01(s,3H),1.85-1.75(m,2H),1.74-1.61(m,2H)。

[4816] 实施例885:(R)-N-(1-甲酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4817] 

[4818] 通过用甲酸处理(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869),并将混合物在室温搅拌5小时,制备标题化合物。将混合物通过ISCO(MeOH/H_2O)纯化。MS(ESI):$C_{28}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,527.6;m/z发现,528.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD的混合物):δ8.27-8.21(m,1H),7.98-7.90(m,1H),7.39-7.31(m,2H),7.28-7.21(m,1H),7.14-7.07(m,1H),7.05-6.97(m,3H),6.93-6.86(m,1H),5.94-5.88(m,1H),3.82-3.68(m,2H),3.14-3.08(m,1H),3.05-2.92(m,1H),2.72-2.60(m,1H),2.02(s,3H),1.96-1.87(m,1H),1.78-1.67(m,1H),1.67-1.65(m,1H),1.47-1.35(m,1H)。

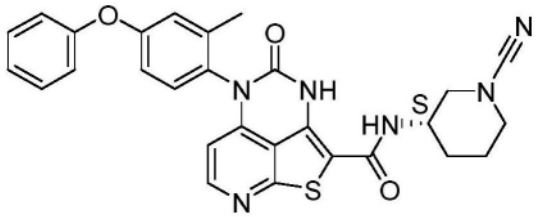
[4819] 实施例886:(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4820] 

[4821] 步骤A:4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体61)。以与实施例1的方法1、步骤G-H类似的方式,使用4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体54)和3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。

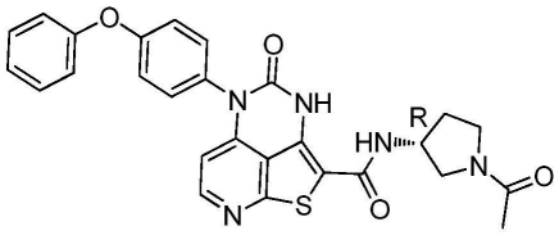
[4822] 步骤B:(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用类似于实施例877的条件,并使用4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体61)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889),制备标题化合物,得到白色固体。MS(ESI):$C_{28}H_{26}N_6O_3S$的计算质量,526.6;m/z发现,527.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6的混合物):δ8.27(d,J=4.7Hz,1H),7.57-7.23(m,4H),6.57-6.41(m,1H),5.86(d,J=4.5Hz,1H),3.93-3.83(m,2H),3.82-3.72(m,1H),3.11-2.87(m,2H),2.10(s,3H),2.01-1.88(m,2H),1.85-1.76(m,1H),1.74-1.62(m,1H),1.59-1.46(m,1H),1.19-1.05(m,2H),1.00-0.89(m,1H),0.86-0.73(m,1H)。

[4823] 实施例887:(S)-N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4824] 

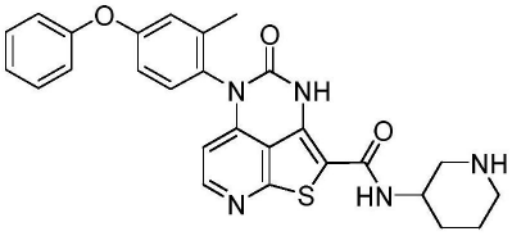
[4825] 使用类似于实施例890的条件,并使用(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例912)替代(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869),制备标题化合物,得到浅黄色固体。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_3S$的计算质量,524.6;m/z发现,525.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD的混合物):δ8.34-8.30(m,1H),7.44-7.37(m,2H),7.35-7.30(m,1H),7.20-7.13(m,1H),7.12-7.03(m,3H),6.99-6.92(m,1H),6.01-5.96(m,1H),4.02-3.94(m,1H),3.47-3.40(m,1H),3.33-3.24(m,1H),3.01-2.91(m,2H),2.06(s,3H),1.95-1.84(m,1H),1.83-1.74(m,1H),1.70-1.50(m,2H)。

[4826] 实施例888:(R)-N-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4827] 

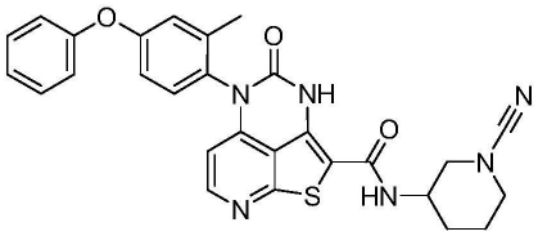
[4828] 以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式，使用(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例911)替代N-((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺，并使用乙酰氯替代丙-2-烯酰氯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{23}N_5O_4S$的计算质量，513.6；m/z发现，514.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.11(s,1H),8.41-8.15(m,2H),7.52-7.34(m,4H),7.25-7.01(m,5H),6.05(dd,J＝5.4,1.9Hz,1H),4.50-4.37(m,1H),3.77-3.71(m,1H),3.59-3.54(m,1H),3.49-3.41(m,2H),2.23-1.96(m,2H),1.92(d,J＝5.0Hz,3H)。

[4829] 实施例889:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4830] 

[4831] 以与实施例1的方法1、步骤G-H类似的方式，在步骤G中使用3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，并在步骤H中使用2,2,2-三氟乙酸替代HCl水溶液，制备标题化合物，分离为白色固体。MS(ESI)：$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量，499.6；m/z发现，500.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.27-8.15(br,1H),7.37-7.33(m,2H),7.21-7.19(m,1H),7.13-7.09(m,1H),7.06-6.99(m,3H),6.94-6.91(m,1H),5.96-5.88(m,1H),4.15-4.09(m,1H),3.29-3.26(m,1H),3.05-3.02(m,1H),2.83-2.76(m,2H),2.07(s,3H),2.03-1.97(m,1H),1.93-1.83(m,1H),1.72-1.64(m,2H)。

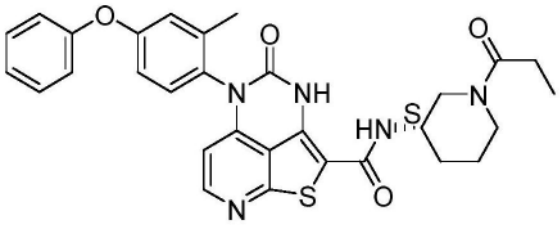
[4832] 实施例890:N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4833] 

[4834] 在0℃向5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889)、DIEA在DCM中的混合物中加入溴化氰，然后在室温搅拌2小时。将混合物浓缩并通过用DCM/MeOH洗脱的ISCO纯化，得到标题产物。MS(ESI)：$C_{28}H_{24}N_6O_3S$的计算质量，524.6；m/z发现，525.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-

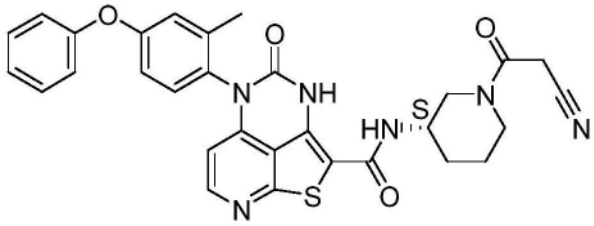
d_6的混合物):δ8.26(d,J=5.5Hz,1H),7.38-7.31(m,2H),7.28-7.24(m,1H),7.14-7.08(m,1H),7.06-6.98(m,3H),6.93-6.87(m,1H),5.96(d,J=5.5Hz,1H),4.01-3.97(m,1H),3.47-3.40(m,1H),3.29-3.21(m,1H),2.99-2.87(m,2H),2.03(s,3H),1.92-1.85(m,1H),1.80-1.72(m,1H),1.69-1.59(m,1H),1.56-1.48(m,1H)。

[4835] 实施例891:(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4836] 

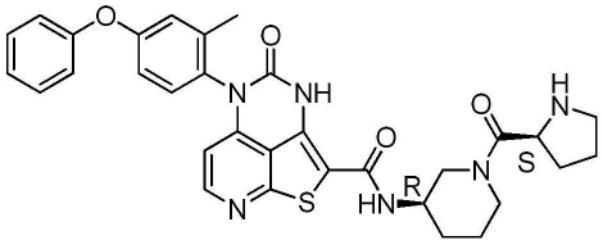
[4837] 使用类似于实施例75的条件,并使用(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例912)和丙酸替代(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869)和3-羟基丙酸,制备标题化合物,得到白色固体。MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,555.7;m/z发现,556.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.18(br,1H),8.43-8.33(m,1H),8.21-8.15(br,1H),7.42-7.38(m,2H),7.26-7.24(m,1H),7.17-7.03(m,4H),6.93-6.91(m,1H),5.82-5.76(br,1H),4.36-4.04(m,1H),3.88-3.67(m,2H),3.05-2.91(m,1H),2.77-2.55(m,1H),2.37-2.22(m,2H),2.01(s,3H),1.91-1.85(m,1H),1.79-1.53(m,2H),1.47-1.30(m,1H),1.04-0.90(m,3H)。

[4838] 实施例892:(S)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4839] 

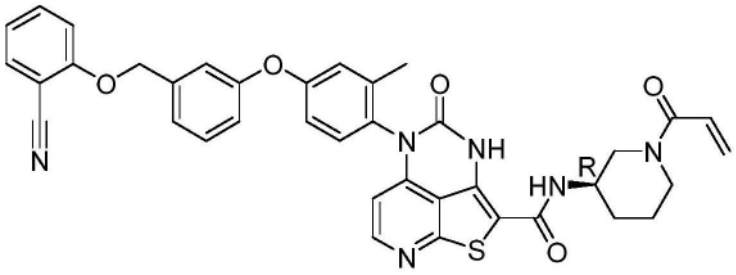
[4840] 使用类似于实施例75的条件,并使用(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例912)和2-氰基乙酸替代(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869)和3-羟基丙酸,制备标题化合物,得到白色固体。MS(ESI):$C_{30}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,566.6;m/z发现,567.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.78-8.69(m,1H),8.09(d,J=5.4Hz,1H),7.43-7.37(m,2H),7.19-7.13(m,2H),7.11-7.05(m,2H),7.01(d,J=2.4Hz,1H),6.91(d,J=8.5Hz,1H),5.70-5.66(m,1H),4.22-4.07(m,1H),4.05-3.98(m,1H),4.01-3.94(m,1H),3.86-3.78(m,1H),3.66-3.41(m,1H),3.14(s,2H),3.10-2.97(m,1H),2.01(s,3H),1.91-1.82(m,1H),1.71-1.63(m,1H),1.59-1.49(m,1H)。

[4841] 实施例893:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((S)-吡咯烷-2-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4842] 

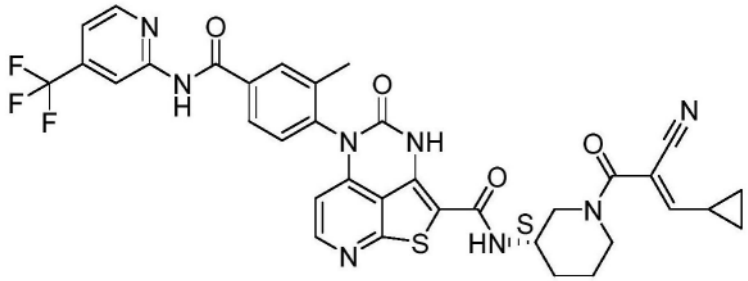
[4843] 使用类似于实施例75的条件，并使用(S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-羧酸替代3-羟基丙酸，制备标题化合物，得到黄色固体。MS(ESI)：$C_{32}H_{32}N_6O_4S$的计算质量，596.7；m/z发现，597.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.34-8.28(m,1H)，7.44-7.35(m,2H)，7.32-7.25(m,1H)，7.20-7.13(m,1H)，7.10-7.02(m,3H)，7.00-6.93(m,1H)，6.08-6.02(m,1H)，4.71-4.64(m,1H)，4.51-4.26(m,1H)，4.09-3.76(m,2H)，3.47-3.33(m,2H)，3.22-3.06(m,1H)，2.95-2.87(m,1H)，2.58-1.47(m,11H)。

[4844] 实施例894：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4845] 

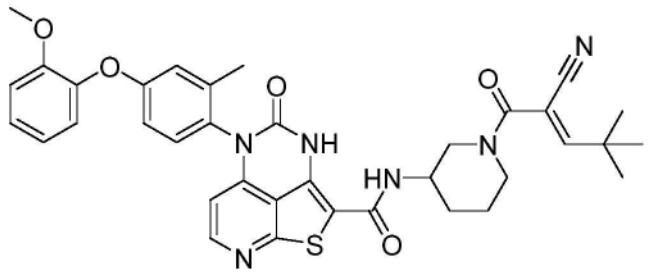
[4846] 以与实施例1的方法1、步骤G-I类似的方式，在步骤G中使用5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体75)和(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{38}H_{32}N_6O_5S$的计算质量，684.8；m/z发现，685.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ10.30(br,1H)，8.49-8.13(m,2H)，7.74-7.67(m,1H)，7.66-7.61(m,1H)，7.49-7.42(m,1H)，7.35-7.23(m,3H)，7.23-7.19(m,1H)，7.10-7.03(m,3H)，6.99-6.92(m,1H)，6.82-6.67(m,1H)，6.10-6.01(m,1H)，5.95-5.86(m,1H)，5.68-5.60(m,1H)，5.31(s,2H)，4.45-4.11(m,1H)，4.05-3.87(m,1H)，3.82-3.68(m,1H)，3.11-2.91(m,1H)，2.82-2.61(m,1H)，2.01(s,3H)，1.94-1.88(m,1H)，1.78-1.58(m,2H)，1.43-1.35(m,1H)。

[4847] 实施例895：(S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4848] 

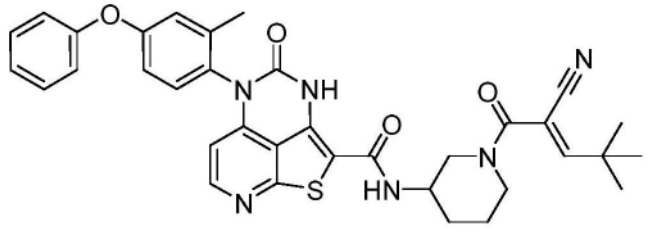
[4849] 使用类似于实施例835、步骤A-B的条件，使用(S)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{35}H_{29}F_3N_8O_4S$的计算质量，714.7；m/z发现，715.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ11.35(s,1H)，10.98-10.02(br,1H)，8.66(d,J＝5.1Hz,1H)，8.53(s,1H)，8.30(d,J＝5.4Hz,1H)，8.25-8.07(m,2H)，8.02(d,J＝8.1Hz,1H)，7.65-7.39(m,2H)，6.62-6.52(m,1H)，5.88(d,J＝5.4Hz,1H)，4.40-3.97(m,1H)，3.95-3.70(m,2H)，3.17-2.72(m,2H)，2.17(s,3H)，2.04-1.73(m,3H)，1.72-1.56(m,1H)，1.55-1.32(m,1H)，1.22-1.09(m,2H)，1.01-0.70(m,2H)。

[4850] 实施例896：(E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4851] 

[4852] 使用类似于实施例398、步骤C的条件，使用5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例870)替代(R)-3-(5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{36}H_{36}N_6O_5S$的计算质量，664.8；m/z发现，665.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD和DMSO-d_6的混合物)：δ8.28(d,J＝5.5Hz,1H)，7.24-7.16(m,2H)，7.15-7.11(m,1H)，7.09-7.05(m,1H)，7.00-6.93(m,1H)，6.90-6.85(m,1H)，6.80-6.71(m,2H)，5.93(d,J＝5.5Hz,1H)，3.92-3.80(m,5H)，3.75(s,3H)，2.07-1.91(m,4H)，1.86-1.76(m,1H)，1.74-1.61(m,1H)，1.58-1.45(m,1H)，1.25-1.15(m,9H)。

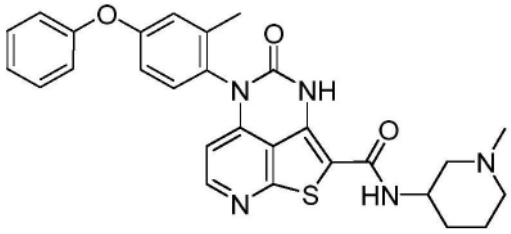
[4853] 实施例897：(E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4854] 

[4855] 使用类似于实施例398、步骤D的条件，使用5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-

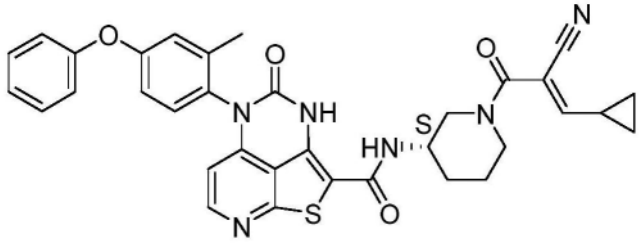
(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889)替代(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例300),制备标题化合物,得到深灰色固体。MS(ESI):$C_{35}H_{34}N_6O_4S$的计算质量,634.8;m/z发现,635.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.34(d,J=5.4Hz,1H),8.17-8.12(m,1H),7.49-7.42(m,2H),7.39-7.35(m,1H),7.24-7.18(m,1H),7.16-7.08(m,3H),7.02-6.96(m,1H),6.88-6.84(m,1H),5.98(d,J=5.4Hz,1H),3.94-3.85(m,2H),3.41-3.36(m,2H),3.15-3.05(m,1H),2.07(s,3H),2.01-1.93(m,1H),1.84-1.78(m,1H),1.76-1.66(m,1H),1.58-1.50(m,1H),1.25-1.21(m,9H)。

[4856] 实施例898:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4857] 

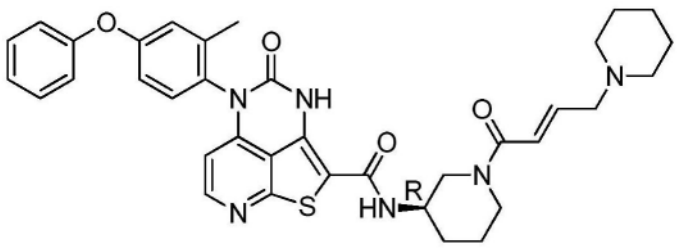
[4858] 以与实施例1的方法1、步骤G类似的方式,使用1-甲基哌啶-3-胺替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,为白色固体。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,514.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.26(d,J=5.6Hz,1H),7.39-7.31(m,2H),7.24(d,J=8.6Hz,1H),7.14-7.10(m,1H),7.07-6.99(m,3H),6.95-6.92(m,1H),6.00(d,J=5.6Hz,1H),4.15-4.10(m,1H),2.92-2.90(m,1H),2.71-2.68(m,1H),2.32(s,3H),2.24-2.18(m,2H),2.08(s,3H),1.88-1.75(m,2H),1.68-1.64(m,1H),1.53-1.43(m,1H)。

[4859] 实施例899:(S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4860] 

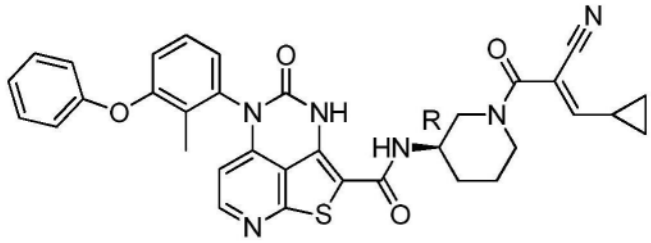
[4861] 使用类似于实施例877的条件,并使用(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例912)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889),制备标题化合物,得到深灰色固体。MS(ESI):$C_{34}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,618.7;m/z发现,619.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6的混合物):δ8.30-8.26(m,1H),7.39-7.33(m,2H),7.29-7.24(m,1H),7.15-7.09(m,1H),7.08-7.00(m,3H),6.94-6.89(m,1H),6.49-6.43(m,1H),6.00-5.96(m,1H),4.14-4.10(m,1H),3.96-3.83(m,2H),3.11-2.92(m,2H),2.05(s,3H),1.98-1.86(m,2H),1.82-1.75(m,1H),1.72-1.62(m,1H),1.57-1.46(m,1H),1.16-1.08(m,2H),0.95-0.87(m,1H),0.82-0.73(m,1H)。

[4862] 实施例900:(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4863] 

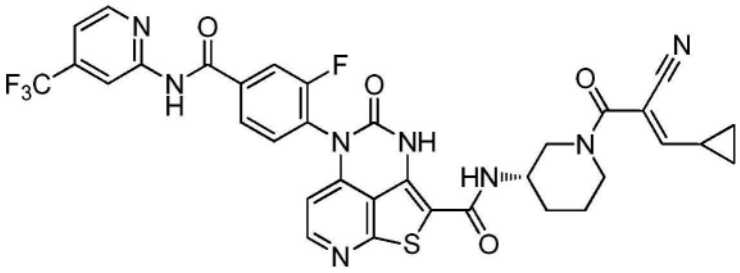
[4864] 使用类似于实施例75的条件,并使用(E)-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酸替代3-羟基丙酸,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{36}H_{38}N_6O_4S$的计算质量,650.8;m/z发现,651.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.24(br,1H),8.40-8.32(m,1H),8.25-8.09(m,1H),7.49-7.42(m,2H),7.42-7.35(m,1H),7.24-7.18(m,1H),7.16-7.08(m,3H),7.02-6.97(m,1H),6.97-6.77(m,1H),6.75-6.61(m,1H),6.03-5.97(m,1H),4.50-4.15(m,1H),4.05-3.96(m,1H),3.89-3.67(m,3H),3.27-2.61(m,6H),2.07(s,3H),1.98-1.92(m,1H),1.86-1.56(m,7H),1.51-1.35(m,2H)。

[4865] 实施例901:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-3-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4866] 

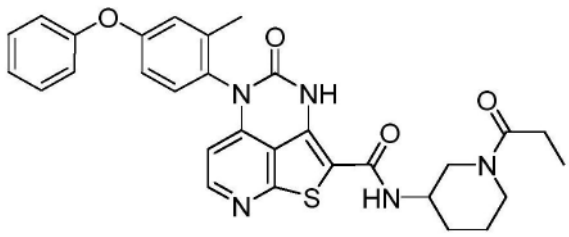
[4867] 使用类似于实施例877的条件,并使用(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889),制备标题化合物,得到浅黄色固体。MS(ESI):$C_{34}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,618.7;m/z发现,619.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.19(s,1H),8.33(d,J=5.4Hz,1H),8.13(d,J=6.9Hz,1H),7.45-7.32(m,3H),7.28-7.19(m,1H),7.15-7.02(m,2H),7.00-6.94(m,2H),6.59-6.53(m,1H),5.99(d,J=5.4Hz,1H),4.14-3.77(m,3H),3.09-2.75(m,2H),1.95(s,3H),1.93-1.62(m,4H),1.53-1.42(m,1H),1.17-1.07(m,2H),1.00-0.80(m,2H)。

[4868] 实施例902:(S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-氟-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4869] 

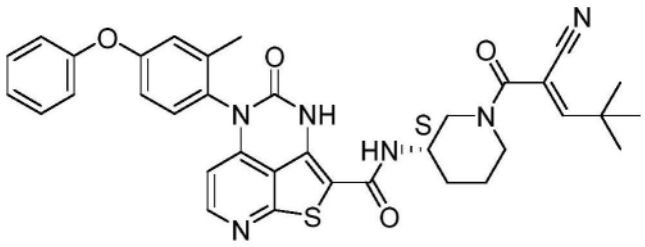
[4870] 使用类似于实施例836、步骤A-B的条件，使用(S)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{34}H_{26}F_4N_8O_4S$的计算质量，718.7；m/z发现，719.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ11.50(s,1H)，10.39(s,1H)，8.68(d,J＝5.1Hz,1H)，8.52(s,1H)，8.35(d,J＝5.5Hz,1H)，822-8.11(m,2H)，8.08-8.02(m,1H)，7.85-7.75(m,1H)，7.55(d,J＝5.1Hz,1H)，6.62-6.52(m,1H)，6.18-6.11(m,1H)，4.19-3.74(m,3H)，3.10-2.77(m,2H)，1.98-1.75(m,3H)，1.71-1.58(m,1H)，1.54-1.38(m,1H)，1.19-1.10(m,2H)，1.03-0.91(m,1H)，0.87-0.71(m,1H)。

[4871] 实施例903:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4872] 

[4873] 使用类似于实施例75的条件，并使用5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889)和丙酸替代(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例869)和3-羟基丙酸，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{30}H_{29}N_5O_4S$的计算质量，555.7；m/z发现，556.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.28(d,J＝5.5Hz,1H)，7.39-7.33(m,2H)，7.25(d,J＝8.6Hz,1H)，7.15-7.10(m,1H)，7.08-7.00(m,3H)，6.95-6.92(m,1H)，6.02(d,J＝5.5Hz,1H)，4.46-4.25(m,1H)，4.04-3.76(m,2H)，3.16-2.99(m,1H)，2.81-2.74(m,1H)，2.50-2.32(m,2H)，2.09(s,3H)，2.04-2.00(m,1H)，1.84-1.65(m,2H)，1.54-1.48(m,1H)，1.10(t,J＝7.3Hz,3H)。

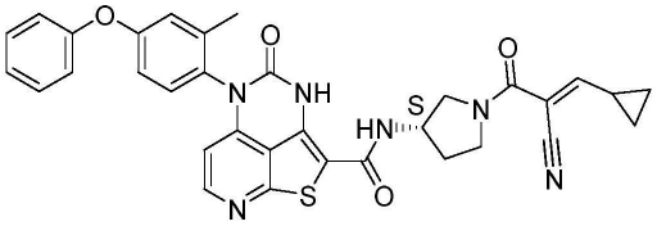
[4874] 实施例904:(S,E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4875] 

[4876] 使用类似于实施例921的条件，并使用(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例912)替代5-(2-甲

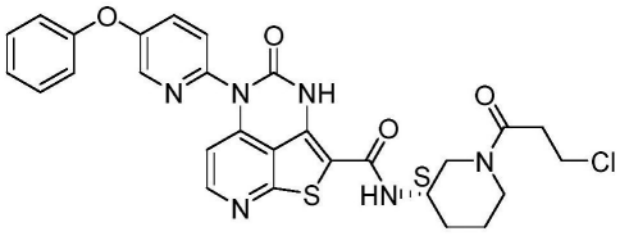
基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺(实施例865),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{35}H_{34}N_6O_4S$的计算质量,634.8;m/z发现,635.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和CD_3OD的混合物):δ8.30-8.26(m,1H),7.41-7.34(m,2H),7.32-7.26(m,1H),7.16-7.10(m,1H),7.08-7.00(m,3H),6.95-6.89(m,1H),6.78-6.74(m,1H),5.97-5.92(m,1H),3.93-3.77(m,3H),3.13-3.07(m,2H),2.05-2.03(m,3H),1.96-1.87(m,1H),1.83-1.74(m,1H),1.72-1.62(m,1H),1.56-1.43(m,1H),1.22-1.12(m,9H)。

[4877] 实施例905:(S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺。

[4878] 

[4879] 使用类似于实施例877的条件,并使用(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺(中间体71)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺(实施例889),制备标题化合物,得到浅黄色固体。MS(ESI):$C_{33}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,604.7;m/z发现,605.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6的混合物):δ8.29(d,J=5.5Hz,1H),7.43-7.35(m,2H),7.32-7.26(m,1H),7.18-7.11(m,1H),7.10-7.01(m,3H),6.96-6.90(m,1H),6.75-6.68(m,1H),5.97(d,J=5.5Hz,1H),4.55-4.45(m,1H),3.99-3.86(m,1H),3.85-3.77(br,1H),3.76-3.66(m,1H),3.64-3.55(m,1H),3.52-3.42(m,1H),2.24-2.11(m,1H),2.05(s,3H),1.97-1.86(m,1H),1.22-1.16(m,2H),0.93-0.87(m,2H)。

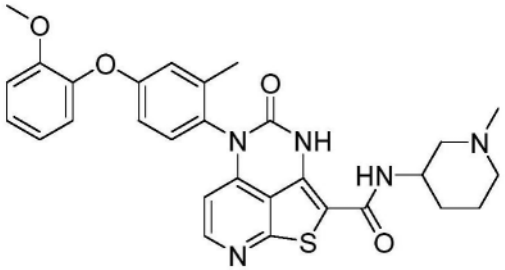
[4880] 实施例906:(R)-N-(1-(3-氯丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酰胺。

[4881] 

[4882] 以与实施例1的方法1、步骤G类似的方式,使用4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酸(中间体60)和(S)-1-(3-氨基哌啶-1-基)-3-氯丙烷-1-酮替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茚-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{25}ClN_6O_4S$的计算质量,577.1;m/z发现,577.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.29-10.17(m,1H),8.43-8.29(m,2H),8.13-8.00(m,1H),7.70-7.57(m,2H),7.50-7.42(m,2H),7.27-7.15(m,3H),6.23-6.16(m,1H),4.47-4.15(m,1H),3.93-3.68(m,4H),3.04-2.77(m,3H),2.69-2.52(m,1H),1.97-1.85(m,1H),1.77-1.57(m,2H),1.49-1.31(m,1H)。

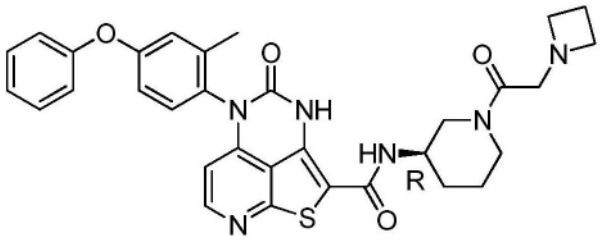
[4883] 实施例907:5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧

代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4884] 

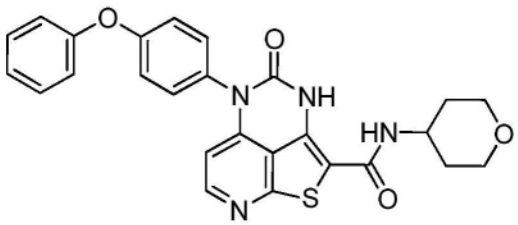
[4885] 以与实施例1的方法1、步骤G类似的方式,使用5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体67)和1-甲基哌啶-3-胺替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到作为黄色固体的标题产物。MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,543.6;m/z发现,544.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6的混合物):δ8.26(d,J=5.5Hz,1H),7.23-7.16(m,2H),7.16-7.10(m,1H),7.09-7.02(m,1H),7.01-6.91(m,1H),6.91-6.84(m,1H),6.80-6.71(m,1H),5.91(d,J=5.5Hz,1H),4.02-3.97(m,1H),3.75(s,3H),2.88-2.77(m,1H),2.70-2.59(m,1H),2.25(s,3H),2.13-1.97(m,5H),1.81-1.66(m,2H),1.63-1.50(m,1H),1.45-1.33(m,1H)。

[4886] 实施例908:(R)-N-(1-(2-(氮杂环丁-1-基)乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4887] 

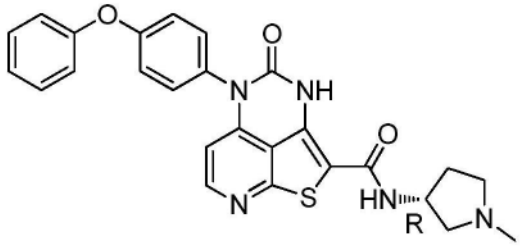
[4888] 向(R)-N-(1-(2-氯乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例396)(150mg,0.26mmol)在DCM中的溶液中加入三甲胺。逐滴加入氮杂环丁(38mg,0.66mmol)在DCM中的溶液,并在室温搅拌2h。将反应物浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC(DCM/MeOH;20/1)纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(10mg,6%)。MS(ESI):$C_{32}H_{32}N_6O_4S$的计算质量,596.7;m/z发现,597.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.36-8.17(m,2H),7.46-7.40(m,2H),7.38-7.31(m,1H),7.21-7.16(m,1H),7.13-7.06(m,3H),7.00-6.92(m,1H),5.99-5.89(m,1H),4.39-4.22(m,2H),4.04-3.77(m,5H),3.70-3.44(m,2H),3.06-2.62(m,2H),2.39-2.21(m,2H),2.04(s,3H),1.95-1.88(m,1H),1.79-1.62(m,2H),1.55-1.40(m,1H)。

[4889] 实施例909:4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4890] 

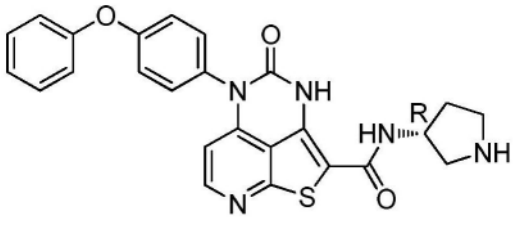
[4891] 以与实施例1的方法1、步骤G类似的方式，使用4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体58)和四氢-2H-吡喃-4-胺替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{22}N_4O_4S$的计算质量，486.6；m/z发现，487.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ8.37-8.09(m,2H)，7.44-7.37(m,4H)，7.26-7.02(m,5H)，6.00(d,J＝5.2Hz,1H)，4.05-3.94(m,1H)，3.86-3.84(m,2H)，3.09-2.93(m2H)，1.75-1.72(m,2H)，1.58-1.56(m,2H)。

[4892] 实施例910：(R)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4893] 

[4894] 在Ar下向烘干的含有搅拌棒的微波瓶中加入(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例911)(117mg,0.249mmol)、氰基硼氢化钠(34mg,0.54mmol)和MeOH(3mL)。将烧瓶在冰浴中冷却至0℃，然后经由注射器穿过隔膜帽加入HCHO水溶液(0.0174mL,471.45mmol)。使反应物缓慢地温热至室温并搅拌另外30min。将反应混合物穿过注射器式滤器过滤，并通过快速柱色谱法纯化，得到标题化合物(32.5mg,27.0％收率)。MS(ESI)：$C_{26}H_{23}N_5O_3S$的计算质量，485.6；m/z发现，486.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)：δ8.43-8.23(m,1H)，7.48-7.35(m,2H)，7.33-7.27(m,1H)，7.27-7.02(m,5H)，6.23-6.09(m,2H)，4.72-4.56(m,1H)，3.06-2.94(m,1H)，2.85-2.74(m,1H)，2.66-2.52(m,3H)，2.47-2.36(m,4H)，2.33-2.22(m,1H)，1.87-1.72(m,1H)。

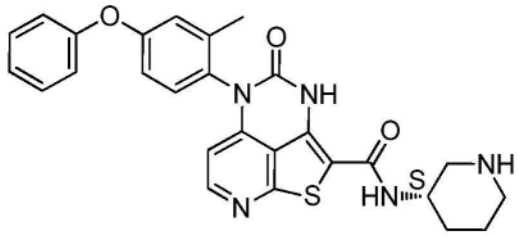
[4895] 实施例911：(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4896] 

[4897] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式，并在步骤A中使用4-氟硝基苯替代5-氟-2-硝基甲苯，并在步骤B中使用Pt/C和THF替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl，并在步骤G中使用(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体

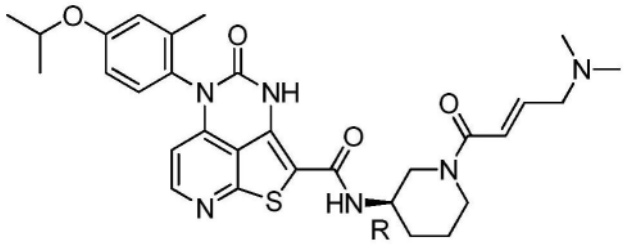
1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{25}H_{21}N_5O_3S$的计算质量，471.5；m/z发现，472.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ8.78(d，J＝6.1Hz，1H)，8.33(s，1H)，8.21(d，J＝5.5Hz，1H)，7.44-7.40(m，2H)，7.37-7.34(m，2H)，7.19-7.07(m，5H)，5.96(d，J＝5.5Hz，1H)，4.54-4.48(m，1H)，3.40-3.22(m，2H)，3.21-3.06(m，2H)，2.21-2.12(m，1H)，1.97-1.88(m，1H)。

[4898] 实施例912：(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4899] 

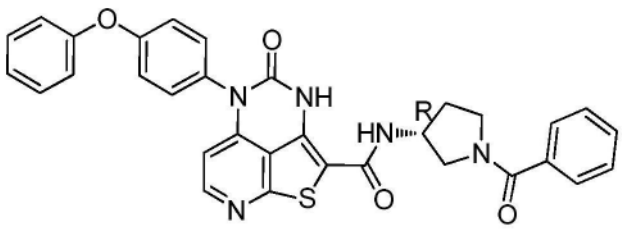
[4900] 以与实施例1的方法1、步骤G-H类似的方式，在步骤G中使用(S)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R，5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，并在步骤H中使用2，2，2-三氟乙酸替代HCl水溶液，制备标题化合物，为黄色固体。MS(ESI)：$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量，499.6；m/z发现，500.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ8.59(s，1H)，8.10-8.04(m，1H)，7.42-7.38(m，2H)，7.17-7.13(m，2H)，7.10-7.04(m，2H)，7.01(d，J＝2.7Hz，1H)，6.93-6.87(m，1H)，5.70-5.64(m，1H)，3.93-3.87(m，1H)，3.16-3.10(m，1H)，2.97-2.90(m，1H)，2.67-2.52(m，2H)，1.99(s，3H)，1.93-1.85(m，1H)，1.76-1.69(m，1H)，1.56-1.44(m，2H)。

[4901] 实施例913：(R，E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4902] 

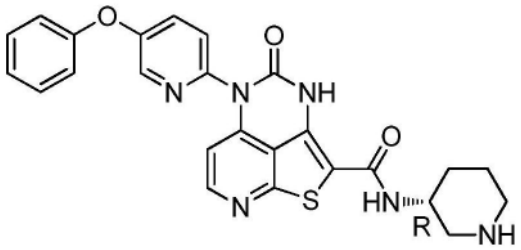
[4903] 如下制备标题化合物：使用(R)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体70)(200mg，0.43mmol)和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(208mg，0.644mmol)在无水DMF(5mL)中的溶液，加入HATU(245mg，0.644mmol)和DIPEA(112mg，0.859mmol)，并在室温搅拌过夜。将反应物通过快速柱色谱法纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(171mg，69.0％收率)。MS(ESI)：$C_{30}H_{36}N_6O_4S$的计算质量，576.7；m/z发现，577.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.34-8.28(m，1H)，7.22-7.17(m，1H)，6.98-6.95(m，1H)，6.93-6.83(m，2H)，6.75-6.62(m，1H)，6.06-6.00(m，1H)，4.69-4.62(m，1H)，4.54-4.26(m，1H)，4.22-3.87(m，2H)，3.74-3.65(m，2H)，3.24-3.13(m，1H)，2.97-2.86(m，1H)，2.73-2.66(m，6H)，2.12-2.01(m，4H)，1.92-1.83(m，1H)，1.82-1.65(m，1H)，1.65-1.52(m，1H)，1.35-1.32(m，6H)。

[4904] 实施例914：(R)-N-(1-苯甲酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4，5-二氢-3H-1-硫杂-3，5，8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4905] 

[4906] 以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式，使用(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例911)和苯甲酰氯替代丙-2-烯酰氯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{32}H_{25}N_5O_4S$的计算质量，575.6；m/z发现，576.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.19(s,1H)，8.35-8.25(m,2H)，7.52-7.38(m,9H)，7.29-7.00(m,5H)，6.05(s,1H)，4.57-4.34(m,1H)，3.88-3.63(m,2H)，3.53-3.46(m,2H)，2.26-1.93(m,2H)。

[4907] 实施例915：(R)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

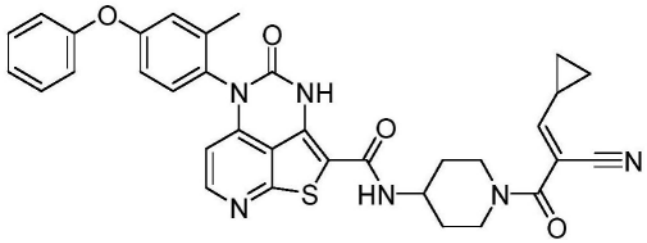
[4908] 

[4909] 步骤A：(R)-3-(4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向含有搅拌棒的2-5mL Biotage微波瓶中加入5-苯氧基吡啶-2-胺(137mg,0.736mmol)、2-氯-4-碘烟腈(191.9mg,0.726mmol)、$Pd(OAc)_2$(3.3mg,0.0147mmol)、DPEPhos(12.6mg,0.0234mmol)和Cs_2CO_3(349mg,1.07mmol)。将瓶密封，加入二噁烷(1.45mL)，抽真空并用氩气冲洗(4x)，并在氩气下在150℃搅拌30min。将反应物冷却至室温，经由注射器用(R)-3-(2-巯基乙酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)(1.5mL,0.49M,0.74mmol)处理，抽真空并用氩气冲洗(4x)，并在150℃搅拌15min。将反应物冷却至室温，在空气下用固体CDI(477mg,2.94mmol)一次性处理，重新密封，抽真空并用氩气冲洗(4x)，并在150℃搅拌15min。将反应物用EtOAc(10mL)稀释，用0.5M的柠檬酸在盐水中的溶液(2×8mL)和2MK_2CO_3(1×5mL)洗涤。将有机相经无水Na_2SO_4干燥，过滤，并浓缩至干燥。将残余物溶解在～5mL DCM中并通过快速柱色谱法纯化，得到标题化合物(120.7mg,28.35％收率)。MS(ESI)：$C_{30}H_{30}N_6O_5S$的计算质量，586.67；m/z发现，587.3$[M+H]^+$。

[4910] 步骤B：(R)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-3-(4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(120.7mg,0.206mmol)在二噁烷(1mL)中的溶液在室温用HCl(3.97M在二噁烷中，2.60mL,10.3mmol)一次性处理，并在室温搅拌1h。然后将反应物浓缩至干燥，并通过C18 HPLC(30×100mmPhenomenexKinetex柱，5μm；流动相A：H_2O(0.1％TFA)；B：乙腈(0.1％TFA)，梯度：从10％至90％的B在A中)纯化(19.1mg二-HCl盐)，得到作为黄色-米色粉末的标题化合物(19.7mg,13.4％收率)。MS(ESI)：$C_{25}H_{22}N_6O_3S$的计算质量，486.6；m/z发现，487.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,MeOH)δ8.39

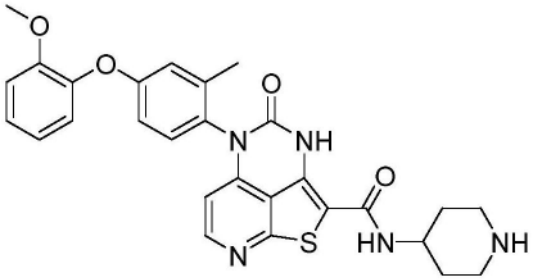
(d,J＝2.53Hz,1H),8.37(d,J＝5.56Hz,1H),7.61-7.67(m,1H),7.55-7.60(m,1H),7.44-7.52(m,2H),7.24-7.30(m,1H),7.16-7.22(m,2H),6.28(d,J＝6.06Hz,1H),4.19-4.33(m,1H),3.51-3.57(m,1H),3.36(br d,J＝12.63Hz,1H),2.89-3.02(m,2H),2.02-2.15(m,2H),1.67-1.91(m,2H)。

[4911] 实施例916:(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4912] 

[4913] 使用类似于实施例877的条件,使用5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例865)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889),制备标题化合物,得到浅黄色固体。MS(ESI):$C_{34}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,618.7;m/z发现,619.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6的混合物):δ8.29(d,J＝5.5Hz,1H),7.42-7.35(m,2H),7.31-7.26(m,1H),7.17-7.11(m,1H),7.09-7.01(m,3H),6.96-6.90(m,1H),6.51-6.45(m,1H),5.96(d,J＝5.5Hz,1H),4.09-4.03(m,1H),3.79-3.73(m,2H),3.10-2.93(m,2H),2.05(s,3H),1.93-1.85(m,3H),1.62-1.51(m,2H),1.19-1.13(m,2H),0.89-0.83(m,2H)。

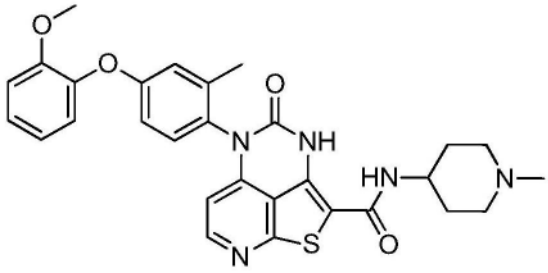
[4914] 实施例917:5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4915] 

[4916] 以与实施例1的方法1、步骤G-H类似的方式,使用5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体67)和4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到作为浅黄色固体的标题产物。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_4S$的计算质量,529.6;m/z发现,530.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6的混合物):δ8.11(d,J＝5.5Hz,1H),7.21-7.04(m,4H),6.98-6.92(m,1H),6.87-6.82(m,1H),6.76-6.70(m,1H),5.75(d,J＝5.5Hz,1H),4.01-3.96(m,1H),3.75(s,3H),3.23-3.17(m,2H),2.91-2.81(m,2H),2.02-1.94(m,5H),1.74-1.61(m,2H)。

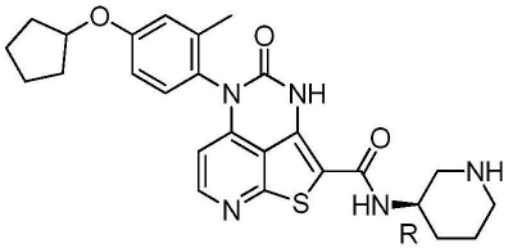
[4917] 实施例918:5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-氧

代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4918] 

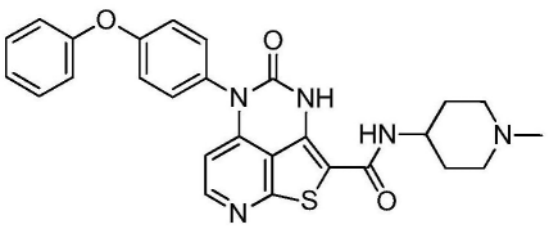
[4919] 以与实施例1的方法1、步骤G类似的方式，使用5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体67)和1-甲基哌啶-4-胺替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物，为黄色固体。MS(ESI)：$C_{29}H_{29}N_5O_4S$的计算质量，543.6；m/z发现，544.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ 8.26(d,J＝5.4Hz,1H),8.14-8.05(m,1H),7.26-7.16(m,3H),7.11-7.08(m,1H),7.02-6.95(m,1H),6.92-6.85(m,1H),6.79-6.73(m,1H),5.85(d,J＝5.4Hz,1H),3.76-3.72(m,4H),2.87-2.80(m,2H),2.23(s,3H),2.14-2.05(m,2H),2.00(s,3H),1.82-1.72(m,2H),1.68-1.56(m,2H)。

[4920] 实施例919:(R)-5-(4-(环戊氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4921] 

[4922] 以与方法1、步骤C-H类似的方式，并在步骤C中使用4-(环戊氧基)-2-甲基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{29}N_5O_3S$的计算质量，491.6；m/z发现，492.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)：δ8.33-8.26(m,1H),7.15-7.05(m,1H),6.91-6.79(m,2H),6.64-6.47(m,1H),5.99-5.93(m,1H),4.81-4.73(m,1H),4.30-4.19(m,1H),3.23-3.15(m,1H),3.02-2.87(m,3H),2.13-2.09(m,3H),1.94-1.77(m,9H),1.68-1.58(m,3H)。

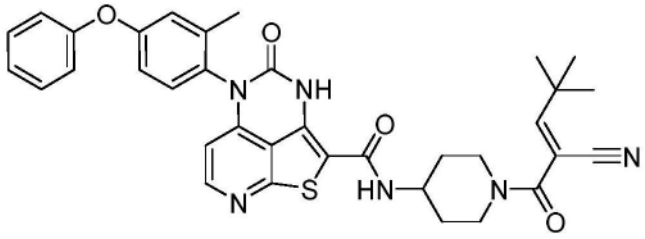
[4923] 实施例920:N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4924] 

[4925] 如下制备标题化合物：用4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,

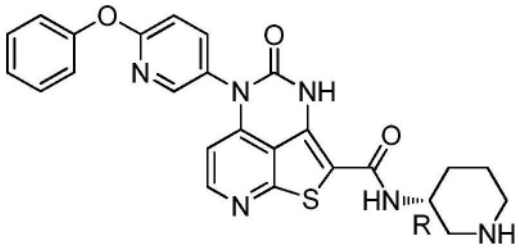
8-三氮杂萘-2-羧酸(中间体58,160mg,0.40mmol)在DCM(10mL)中的溶液处理,加入草酰氯(100mg,0.80mmol)和1滴DMF,然后在40℃搅拌2小时。在真空下浓缩至干燥以后,将残余物溶解在DCM(10mL)中,并加入1-甲基哌啶-4-胺(90mg,0.80mmol)在DCM(5mL)中的溶液,在室温搅拌5分钟。将混合物浓缩并通过使用MeOH/水作为洗脱液的ISCO纯化,得到作为黄色固体的标题产物(129mg,67%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,499.6;m/z发现,500.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.24-8.20(m,3H),7.50-7.31(m,4H),7.19-7.09(m,5H),5.96(d,J=5.5Hz,1H),3.75-3.73(m,1H),2.82-2.79(m,2H),2.20(s,3H),2.09-2.04(m,2H),1.81-1.73(m,2H),1.63-1.55(m,2H)。

[4926] 实施例921:(E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂萘-2-羧酰胺。

[4927] 

[4928] 向圆底烧瓶中加入5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂萘-2-羧酰胺(实施例865)(100mg,0.18mmol)、(E)-2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酸(中间体44)(57mg,0.37mmol)、DIEA(40mg,0.27mmol)、HATU(91mg,0.24mmol)和DMF(5mL)。将反应混合物在室温搅拌5小时。将混合物通过ISCO(MeOH/H_2O)纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(20mg,18%收率)。MS(ESI):$C_{35}H_{34}N_6O_4S$的计算质量,634.8;m/z发现,635.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD和DMSO-d_6的混合物):δ8.29(d,J=5.5Hz,1H),7.42-7.34(m,2H),7.31-7.27(m,1H),7.17-7.11(m,1H),7.09-7.01(m,3H),6.96-6.91(m,1H),6.76-6.73(m,1H),5.98(d,J=5.5Hz,1H),4.25-4.21(m,1H),4.14-4.06(m,2H),3.89-3.83(m,2H),2.05(s,3H),1.96-1.87(m,2H),1.63-1.52(m,2H),1.24-1.20(m,9H)。

[4929] 实施例922:(R)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂萘-2-羧酰胺。

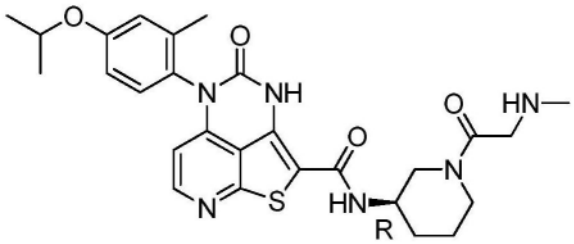
[4930] 

[4931] 步骤A:(R)-3-(4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂萘-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向含有搅拌棒的2-5mL Biotage微波瓶中加入6-苯氧基吡啶-3-胺(182.5mg,0.0.9800mmol)、2-氯-4-碘烟腈(256.8mg,0.7260mmol)、Pd$(OAc)_2$(4.7mg,0.021mmol)、DPEPhos(15.6mg,0.0290mmol)和Cs_2CO_3(446mg,1.37mmol)。将瓶密封,加入二噁烷(1.95mL),抽真空并用氩气冲洗(4x),并在氩气下在150℃搅拌30min。将反应物冷却至室温,经由注射器用(R)-3-(2-巯基乙酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体

22)(2.0mL,0.49M,0.98mmol)处理,抽真空并用氩气冲洗(4x),并在150℃搅拌15min。将反应物冷却至室温,在空气下用固体CDI(628mg,3.87mmol)一次性处理,重新密封,抽真空并用氩气冲洗(4x),并在150℃搅拌15min。将反应物用EtOAc(10mL)稀释、用0.5M的柠檬酸在盐水中的溶液(2×8mL)和2MK_2CO_3(1×5mL)洗涤。将有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物溶解在～5mL DCM中并通过快速柱色谱法纯化,得到标题化合物(328.5mg,57.66%收率)。MS(ESI):$C_{30}H_{30}N_6O_5S$的计算质量,586.67;m/z发现,587.1$[M+H]^+$。

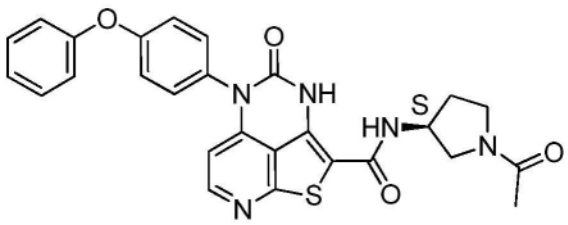
[4932] 步骤B:(R)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-3-(4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(323.5mg,0.551mmol)在二噁烷(2.7mL)中的溶液在室温用HCl(3.97M在二噁烷中,6.90mL,27.4mmol)一次性处理,并在室温搅拌1h。然后将反应物浓缩至干燥,并通过C18 HPLC(30×100mmPhenomenexKinetex柱,5μm;流动相A:H_2O(0.1%TFA);B:乙腈(0.1%TFA),梯度:从10%至90%的B在A中)纯化(24.7mg二-HCl盐),得到作为浅黄色-粉末的标题化合物(16.1mg,4.09%收率)。MS(ESI):$C_{25}H_{22}N_6O_3S$的计算质量,486.6;m/z发现,487.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,MeOH)δ8.38(d,J=5.56Hz,1H),8.21(s,1H),7.86-7.96(m,1H),7.39-7.50(m,2H),7.23-7.30(m,1H),7.14-7.23(m,3H),6.29(d,J=5.56Hz,1H),4.19-4.34(m,1H),3.51-3.57(m,1H),3.36(br d,J=13.14Hz,1H),2.94(q,J=11.12Hz,2H),2.02-2.15(m,2H),1.67-1.92(m,2H)。

[4933] 实施例923:(R)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4934] 

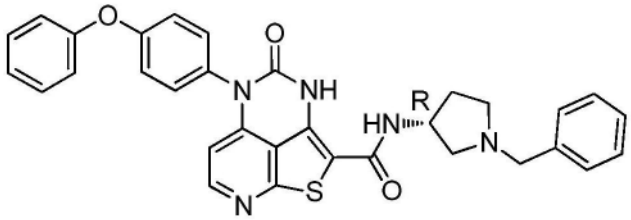
[4935] 向(R)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体70)(200mg,0.43mmol)和2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙酸(305mg,0.644mmol)在无水DMF(5mL)中的溶液中加入HATU(245mg,0.644mmol)和DIPEA(112mg,0.859mmol),并在室温搅拌过夜。将反应物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(107mg,46.4%收率)。MS(ESI):$C_{27}H_{32}N_6O_4S$的计算质量,536.6;m/z发现,537.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.15-8.08(m,1H),7.15-7.06(m,1H),6.98-6.92(m,1H),6.92-6.85(m,1H),5.86-5.78(m,1H),4.68-4.60(m,1H),4.26-3.92(m,2H),3.91-3.61(m,3H),3.59-3.33(m,2H),2.59-2.51(m,3H),2.11-2.07(m,3H),2.01-1.76(m,3H),1.65-1.52(m,1H),1.35-1.32(m,6H)。

[4936] 实施例924:(S)-N-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4937] 

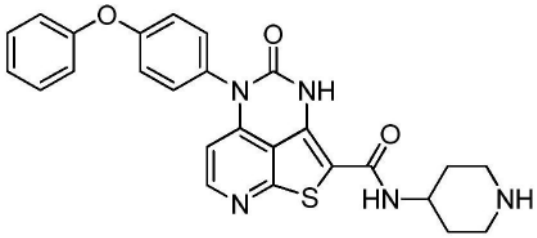
[4938] 以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式，使用(S)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例934)和乙酰氯替代丙-2-烯酰氯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{23}N_5O_4S$的计算质量，513.6；m/z发现，514.2 $[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.09(s,1H)，8.34-8.28(m,2H)，7.53-7.32(m,4H)，7.24-7.00(m,5H)，6.12-5.96(m,1H)，4.50-4.37(m,1H)，3.83-3.65(m,1H)，3.56-3.52(m,1H)，3.49-3.41(m,2H)，2.21-1.95(m,2H)，1.91(d,J＝5.1Hz,3H)。

[4939] 实施例925：(R)-N-(1-苄基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4940] 

[4941] 将(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例911)(150mg,0.318mmol)溶解在DCM(30mL)中，随后加入$NaBH(AcO)_3$(101mg,0.477mmol)和苯甲醛(51mg,0.477mmol)。将反应混合物在N_2下在室温搅拌过夜。将混合物用饱和Na_2CO_3溶液洗涤并浓缩，通过用水(0.5％HCOOH)/MeOH洗脱的快速柱色谱法纯化，得到作为白色固体的标题产物(115mg,64％收率)。MS(ESI)：$C_{32}H_{27}N_5O_3S$的计算质量，561.6；m/z发现，561.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ8.29(d,J＝5.5Hz,1H)，8.21(d,J＝6.8Hz,1H)，8.11(d,J＝0.7Hz,1H)，7.4-7.402(m,4H)，7.30-7.27(m,4H)，7.26-7.06(m,6H)，6.04(d,J＝5.5Hz,1H)，4.41-4.32(m,1H)，3.61(s,2H)，2.83-2.77(m,1H)，2.69-2.60(m,1H)，2.55-2.49m,1H)，2.47-2.41(m,1H)，2.17-2.08(m,1H)，1.86-1.79(m,1H)。

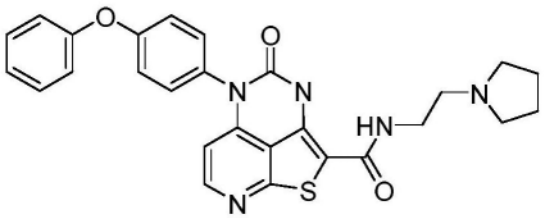
[4942] 实施例926：4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4943] 

[4944] 向4-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(实施例627,3.70g,6.32mmol)在DCM(20mL)中的溶液中逐滴加入TFA(106mL)，并在室温搅拌30min。将反应物浓缩至干燥，并将残余物通过快速柱色谱法纯化，得到作为灰白色固体的标题化合物(2.90g,94.5％收率)。MS(ESI)：$C_{26}H_{23}N_5O_3S$的计算质量，485.6；m/z发现，486.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ8.56(d,J＝7.5Hz,1H)，8.27

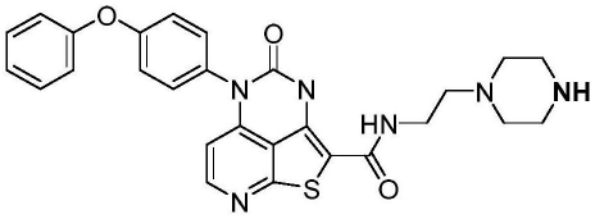
(s,1H),8.17(d,J＝5.5Hz,1H),7.55-7.28(m,4H),7.19-7.08(m,5H),5.92(d,J＝5.5Hz,1H),4.06-3.98(m,1H),3.25-3.22(m,2H),2.96-2.90(m,2H),1.97-1.94(m,2H),1.71-1.63(m,2H)。

[4945] 实施例927:4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4946] 

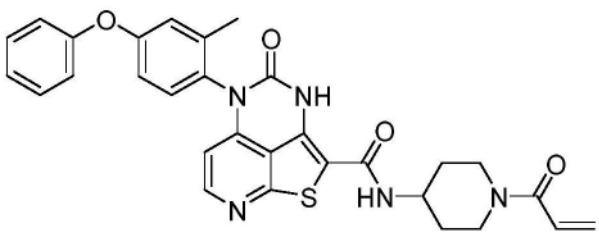
[4947] 以与实施例1的方法1、步骤G类似的方式,在步骤G中使用4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体58)和2-(吡咯烷-1-基)乙-1-胺替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_3S$的计算质量,499.6;m/z发现,499.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.26(d,J＝5.5Hz,2H),7.45-7.37(m,4H),7.20-7.08(m,5H),6.01(d,J＝5.5Hz,1H),2.70(t,J＝6.6Hz,2H),2.67-2.61(m,4H),1.74-1.68(m,4H)。

[4948] 实施例928:4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4949] 

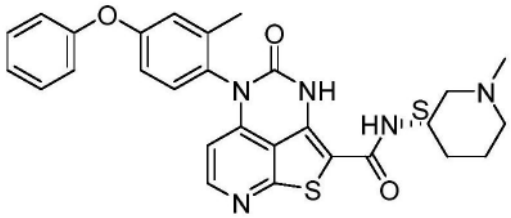
[4950] 以与实施例1的方法1、步骤G-H类似的方式,在步骤G中使用4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体58)和4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{26}N_6O_3S$的计算质量,514.6;m/z发现,514.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.82(s,1H),8.08(d,J＝5.3Hz,1H),7.41(m,2H),7.28(d,J＝8.2Hz,2H),7.21-7.04(m,5H),5.83(d,J＝5.2Hz,1H),3.39-3.33(m,4H),3.03-2.96(m,4H),2.58-2.49(m,4H)。

[4951] 实施例929:N-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4952] 

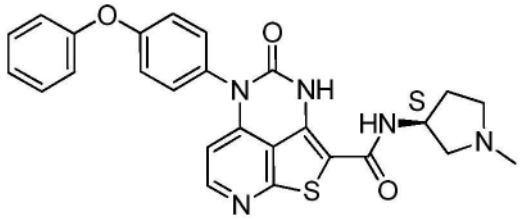
[4953] 以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式，使用5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例865)，制备标题化合物，得到白色固体。MS(ESI)：$C_{30}H_{27}N_5O_4S$的计算质量，553.6；m/z发现，554.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ8.22-8.16(m,1H)，8.03(d,J＝7.4Hz,1H)，7.44-7.38(m,2H)，7.32-7.26(m,1H)，7.20-7.14(m,1H)，7.12-7.06(m,2H)，7.07-7.02(m,1H)，6.96-6.90(m,1H)，6.22-6.15(m,1H)，6.08-6.03(m,1H)，5.86-5.82(m,1H)，5.56-5.53(m,1H)，4.15-4.04(m,2H)，3.91-3.86(m,1H)，3.17-3.12(m,1H)，2.03(s,3H)，1.99-1.93(m,1H)，1.84-1.79(m,2H)，1.43-1.35(m,2H)。

[4954] 实施例930：(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4955] 

[4956] 向(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例912)(50mg,0.10mmol)在MeOH中的溶液中加入37％HCHO水溶液(50mg,0.50mmol)，随后加入三乙酰氧基硼氢化钠(42mg,0.20mmol)。将反应混合物在室温搅拌5.0小时，浓缩并通过用水(0.5％HCOOH)/MeOH洗脱的快速柱色谱法纯化，得到作为白色固体的标题产物(42mg,81.71％收率)。MS(ESI)：$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量，513.6；m/z发现，514.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ8.77(d,J＝8.1Hz,1H)，7.96(d,J＝5.5Hz,1H)，7.45-7.33(m,2H)，7.18-7.10(m,1H)，7.10-7.02(m,3H)，6.99(s,1H)，6.88(d,J＝8.4Hz,1H)，5.53(d,J＝5.4Hz,1H)，3.93-3.83(m,1H)，2.78-2.69(m,1H)，2.13(s,3H)，1.97(s,3H)，1.92-1.74(m,3H)，1.69-1.58(m,2H)，1.56-1.42(m,2H)。

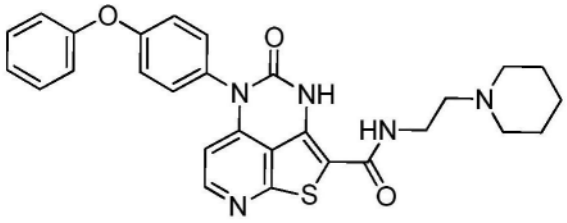
[4957] 实施例931：(S)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4958] 

[4959] 向(S)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例934)(150mg,0.32mmol)在MeOH中的溶液中加入37％HCHO水溶液(78mg,0.95mmol)，随后加入硼氢化钠(36mg,0.95mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时，浓缩并通过用水(0.5％HCOOH)/MeOH洗脱的快速柱色谱法纯化，得到作为白色固体的标题产物(147mg,95％收率)。MS(ESI)：$C_{26}H_{23}N_5O_3S$的计算质量，485.6；m/z发现，486.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ8.37(d,J＝6.8Hz,1H)，8.27(d,J＝5.5Hz,1H)，8.17(s,1H)，7.49-7.31(m,4H)，7.20-7.09(m,5H)，6.02(d,J＝5.5Hz,1H)，4.46-4.38(m,1H)，2.90-2.79(m,2H)，2.69-2.65(m,1H)，2.62-2.55(m,1H)，2.38(s,3H)，2.26-2.12(m,1H)，1.88-1.79

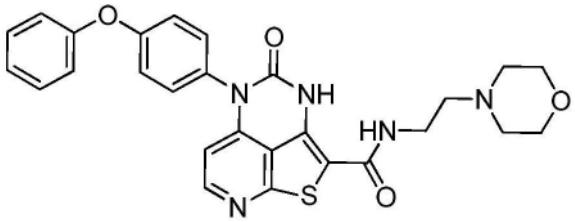
(m,1H)。

[4960] 实施例932:4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4961] 

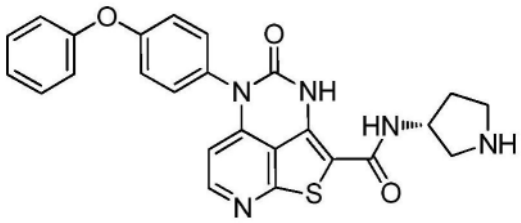
[4962] 以与实施例1的方法1、步骤G类似的方式,使用4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体58)和2-(哌啶-1-基)乙-1-胺替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,513.6;m/z发现,513.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.28(d,J=4.8Hz,1H),8.16(s,1H),7.46-7.37(m,4H),7.21-7.07(m,5H),6.03(d,J=4.9Hz,1H),2.59-2.52(m,2H),2.52-2.47(m,4H),1.54-1.46(m,4H),1.39-1.34(m,2H)。

[4963] 实施例933:N-(2-吗啉代乙基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4964] 

[4965] 以与实施例1的方法1、步骤G类似的方式,使用4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体58)和2-吗啉代乙-1-胺替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,515.6;m/z发现,515.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.29(d,J=5.4Hz,1H),8.11(s,1H),7.47-7.37(m,4H),7.21-7.07(m,5H),6.04(d,J=5.5Hz,1H),3.56-3.53(m,4H),2.45-2.42(m,2H),2.42-2.36(m,4H)。

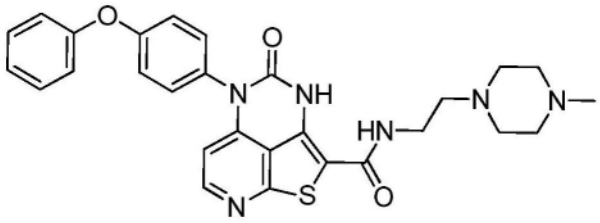
[4966] 实施例934:(S)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4967] 

[4968] 以与实施例1的方法1、步骤G-H类似的方式,在步骤G中使用4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体58)和(S)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂

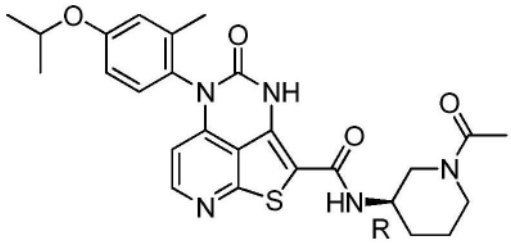
苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{21}N_5O_3S$的计算质量,471.5;m/z发现,472.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.78(s,1H),8.26(s,1H),8.18(d,J=4.9Hz,1H),7.50-7.27(m,4H),7.19-7.09(m,5H),5.93(d,J=5.5Hz,1H),4.51-4.45(m,1H),3.32-3.24(m,2H),3.15-3.06(m,2H),2.22-2.13(m,1H),1.95-1.86(m,1H)。

[4969] 实施例935:N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4970] 

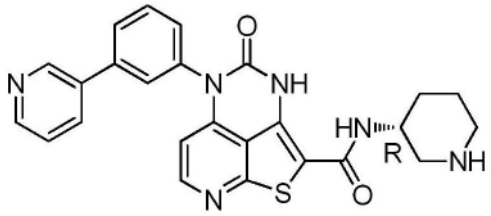
[4971] 以与实施例1的方法1、步骤G类似的方式,在步骤G中使用4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体58)和2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙-1-胺替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到白色固体。MS(ESI):$C_{28}H_{28}N_6O_3S$的计算质量,528.6;m/z发现,528.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.27(d,J=5.2Hz,1H),8.14(s,1H),7.50-7.35(m,4H),7.29-7.03(m,5H),6.02(d,J=5.3Hz,1H),3.38-3.29(d,J=6.0Hz,4H),2.45-2.40(d,J=6.5Hz,4H),2.40-2.30(br,4H),2.16(s,3H)。

[4972] 实施例936:(R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4973] 

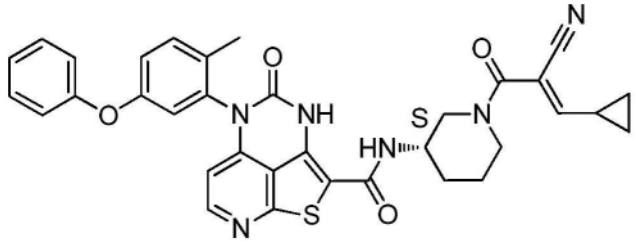
[4974] 以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式,并使用(R)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体70)、乙酰氯和DMF替代N-((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺、丙-2-烯酰氯和DCM,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{29}N_5O_4S$的计算质量,507.6;m/z发现,508.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.31-8.25(m,1H),7.25-7.16(m,1H),6.98-6.94(m,1H),6.94-6.87(m,1H),6.04-5.99(m,1H),4.72-4.60(m,1H),4.53-4.25(m,1H),4.10-3.76(m,2H),3.17-3.00(m,1H),2.81-2.67(m,1H),2.17-2.08(m,6H),2.08-1.98(m,1H),1.89-1.77(m,1H),1.73-1.45(m,2H),1.37-1.29(m,6H)。

[4975] 实施例937:(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4976] 

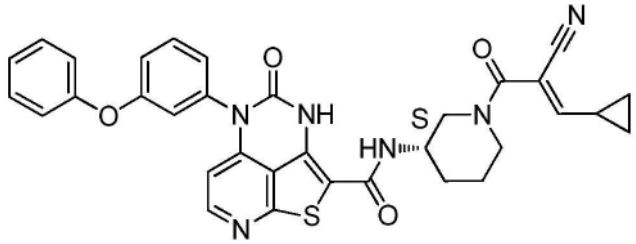
[4977] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式，并在步骤C中使用3-(吡啶-3-基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，得到作为白色固体的标题化合物。MS(ESI)：$C_{25}H_{22}N_6O_2S$的计算质量，470.5；m/z发现，471.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.90-8.83(m,1H)，8.59-8.51(m,1H)，8.33(d,J＝5.6Hz,1H)，8.21-8.11(m,1H)，7.92-7.86(m,1H)，7.82-7.72(m,2H)，7.57-7.46(m,2H)，6.22(d,J＝5.6Hz,1H)，4.33-4.22(m,1H)，3.60-3.46(m,1H)，3.39-3.32(m,1H)，3.04-2.87(m,2H)，2.15-1.99(m,2H)，1.91-1.67(m,2H)。

[4978] 实施例938：(S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-5-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4979] 

[4980] 使用类似于实施例877的条件，并使用(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例912)替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例889)，制备标题化合物，得到白色固体。MS(ESI)：$C_{34}H_{30}N_6O_4S$的计算质量，618.7；m/z发现，619.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ8.31(d,J＝5.6Hz,1H)，7.43(d,J＝8.5Hz,1H)，7.36-7.29(m,2H)，7.12-7.05(m,2H)，7.05-6.98(m,3H)，6.56-6.44(m,1H)，6.06(d,J＝5.5Hz,1H)，4.25-3.91(m,3H)，3.25-2.94(m,2H)，2.12(s,3H)，2.09-1.96(m,2H)，1.92-1.83(m,1H)，1.78-1.54(m,2H)，1.22-1.13(m,2H)，1.02-0.92(m,1H)，0.91-0.76(m,1H)。

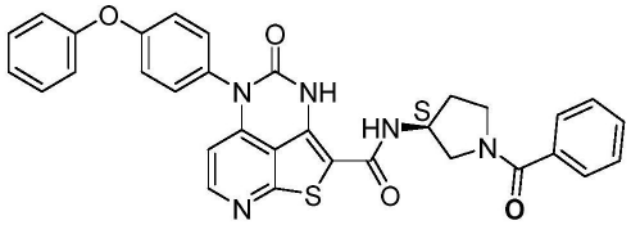
[4981] 实施例939：(S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4982] 

[4983] 使用(S)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代实施例851中的3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物，作为白色固体。MS(ESI)：$C_{33}H_{28}N_6O_4S$的计算质量，604.7；m/z发现，

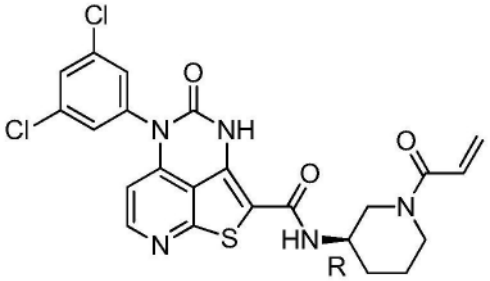
605.4[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):d 8.29(d,J＝5.6Hz,1H),7.59-7.53(m,1H),7.40-7.31(m,2H),7.18-7.09(m,3H),7.09-7.03(m,3H),6.53(d,J＝11.0Hz,1H),6.17(d,J＝5.6Hz,1H),4.30-3.92(m,3H),3.25-2.92(m,2H),2.07-1.94(m,2H),1.91-1.82(m,1H),1.79-1.55(m,2H),1.24-1.15(m,2H),1.02-0.92(m,1H),0.90-0.79(m,1H)。

[4984] 实施例940:(S)-N-(1-苯甲酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4985] 

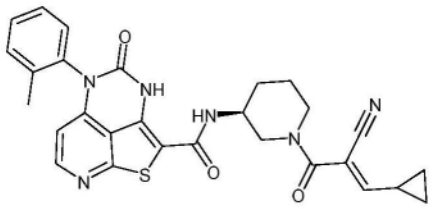
[4986] 以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式,使用(S)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例934)和苯甲酰氯,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{32}H_{25}N_5O_4S$的计算质量,575.6;m/z发现,576.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.42-8.20(m,2H),7.60-7.34(m,9H),7.25-7.03(m,5H),6.05(t,J＝6.0Hz,1H),4.56-4.34(m,1H),3.83-3.63(m,2H),3.57-3.47(m,2H),2.25-1.87(m,2H)。

[4987] 实施例941:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3,5-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4988] 

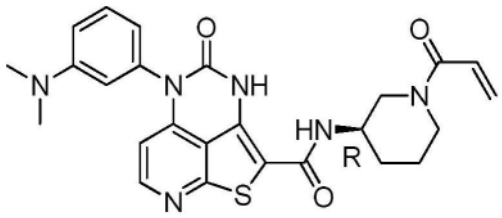
[4989] 以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式,并在步骤C中使用3,5-二氯苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物,得到作为白色固体的标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}Cl_2N_5O_3S$的计算质量,516.4;m/z发现,515.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.31(d,J＝15.7Hz,1H),8.36(d,J＝5.5Hz,1H),8.14-8.10(m,1H),7.87-7.86(m,1H),7.72(d,J＝1.8Hz,2H),6.86-6.74(m,1H),6.18(d,J＝5.3Hz,1H),6.11(d,J＝16.5Hz,1H),5.69(d,J＝11.0Hz,1H),4.74-4.44(m,1H),4.27-3.95(m,2H),3.18-3.06(m,1H),3.02-2.96(m,1H),1.96-1.93(m,1H),1.80-1.77(m,1H),1.73-1.58(m,1H),1.43(brs,1H)。

[4990] 实施例942:(S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4991] 

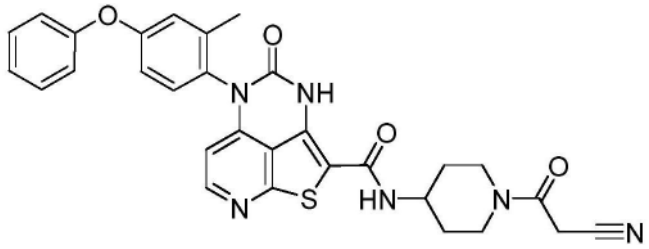
[4992] 使用类似于实施例886、步骤A-B的条件，在步骤A中使用3-(S)-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{28}H_{26}N_6O_3S$的计算质量，526.2；m/z发现，527.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)：δ10.14(s,1H)，8.30(d,J＝5.5Hz,1H)，8.04(d,J＝7.2Hz,1H)，7.40(m,4H)，6.63-6.50(m,1H)，5.83(d,J＝5.5Hz,1H)，4.17-3.99(m,1H)，3.98-3.78(m,2H)，3.07-2.73(s,2H)，2.08(s,3H)，1.95-1.89(m,1H)，1.89-1.81(m,1H)，1.81-1.73(m,1H)，1.73-1.59(m,1H)，1.55-1.40(m,1H)，1.18-1.09(m,2H)，1.03-0.92(m,1H)，0.87-0.78(m,1H)。

[4993] 实施例943：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-(二甲基氨基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4994] 

[4995] 使用与实施例75类似的方法，使用(R)-5-(3-(二甲基氨基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例943)和丙烯酸，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{25}H_{26}N_6O_3S$的计算质量，490.6；m/z发现，491[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.13(d,J＝14.6Hz,1H)，8.33(d,J＝5.5Hz,1H)，8.15-8.02(m,1H)，7.40-7.36(m,1H)，6.87-6.74(m,3H)，6.68(d,J＝7.8Hz,1H)，6.12(d,J＝16.6Hz,1H)，6.04(d,J＝5.5Hz,1H)，5.69(dd,J＝10.5,2.0Hz,1H)，4.50-4.21(m,1H)，4.08-3.99(m,1H)，3.79(s,1H)，3.17-2.96(m,1H)，2.93(s,6H)，2.82-2.61(m,1H)，1.96-1.94(m,1H)，1.84-1.58(m,2H)，1.45(brs,1H)。

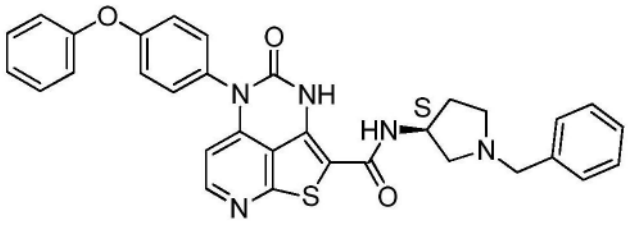
[4996] 实施例944：N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[4997] 

[4998] 使用类似于实施例181的条件，并使用5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例865)替代(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例860)，制备标题化合物，得到白色固体。MS(ESI)：$C_{30}H_{26}N_6O_4S$的计算质量，566.6；m/z发现，567.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ8.26(d,J＝7.3Hz,1H)，8.14(d,J＝5.2Hz,

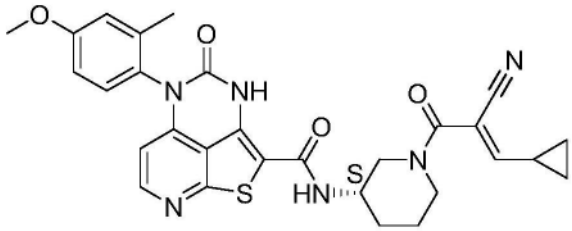
1H),7.43-7.40(m,2H),7.25-7.23(m,1H),7.18-7.14(m,1H),7.10-7.03(m,3H),6.94-6.91(m,1H),5.76(d,J=4.9Hz,1H),4.13-4.08(m,2H),3.85-3.79(m,1H),3.58(s,2H),3.18-3.08(m,2H),2.02(s,3H),1.83-1.76(m,2H),1.47-1.34(m,2H)。

[4999] 实施例945:(S)-N-(1-苄基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5000] 

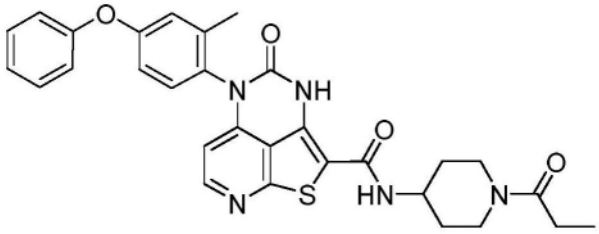
[5001] 将(S)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例934)溶解在DCM(30mL)中,随后加入$NaBH(AcO)_3$和苯甲醛。将反应混合物在N_2下在室温搅拌过夜。将混合物用饱和Na_2CO_3溶液洗涤并浓缩,通过用水(0.5%HCOOH)/MeOH洗脱的快速柱色谱法纯化,得到作为白色固体的标题产物。MS(ESI):$C_{32}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,561.7;m/z发现,562.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.28(d,J=5.1Hz,1H),8.22(d,J=6.7Hz,1H),8.13(s,1H),7.53-7.38(m,4H),7.36-7.26(m,4H),7.25-7.05(m,6H),6.03(d,J=5.3Hz,1H),4.47-4.26(m,1H),3.60(s,2H),2.83-2.75(m,1H),2.68-2.57(m,1H),2.55-2.48(m,1H),2.46-2.37(m,1H),2.20-2.05(m,1H),1.90-1.70(m,1H)。

[5002] 实施例946:(S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5003] 

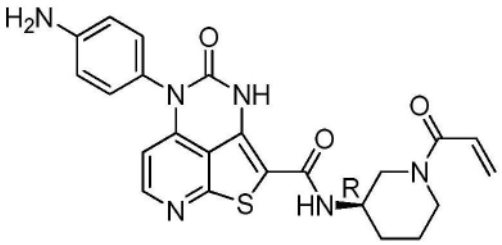
[5004] 以与实施例1的方法1、步骤G-I类似的方式,在步骤G中使用5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体55)和(3S)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸(中间体27)和(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),并在步骤I中使用(E)-2-氰基-3-环丙基丙-2-烯酸(中间体17)、DIEA、HATU和DMF在室温替代丙-2-烯酰氯、三乙胺和DCM,制备标题化合物,得到白色固体。MS(ESI):$C_{29}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,556.6;m/z发现,557.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.28(s,1H),8.28(d,J=5.3Hz,1H),8.16-8.04(m,1H),7.29-7.20(m,1H),7.04-6.95(m,1H),6.95-6.86(m,1H),6.68-6.46(m,1H),5.88-5.84(m,1H),4.11-4.00(m,1H),3.88-3.69(m,5H),3.18-3.09(m,1H),3.02-2.86(m,1H),2.03(s,3H),1.94-1.83(m,2H),1.82-1.73(m,1H),1.70-1.59(m,1H),1.53-1.41(m,1H),1.17-1.08(m,2H),1.03-0.90(br,1H),0.88-0.78(br,1H)。

[5005] 实施例947:5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5006] 

[5007] 使用类似于实施例921的条件，使用丙-2-炔酸替代羟基丙酸，制备标题化合物，得到白色固体。MS(ESI)：$C_{30}H_{29}N_5O_4S$的计算质量，555.7；m/z发现，556.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ8.28(d,J＝5.4Hz,1H)，7.69(d,J＝7.4Hz,1H)，7.44-7.40(m,2H)，7.35(d,J＝8.6Hz,1H)，7.20-7.16(m,1H)，7.11-7.06(m,3H)，6.97-6.94(m,1H)，5.93(d,J＝5.4Hz,1H)，4.12-4.00(m,2H)，3.83-3.80(m,1H)，3.19-3.16(m,2H)，2.06(s,3H)，2.03-1.99(m,2H)，1.80-1.77(m,2H)，1.37-1.31(m,2H)，0.97(t,J＝7.6Hz,3H)。缺失1个质子信号。

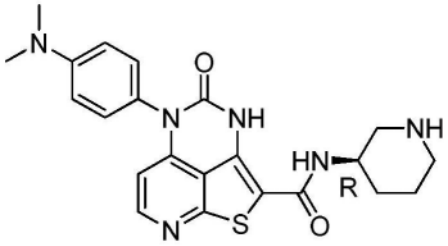
[5008] 实施例948：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-氨基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5009] 

[5010] 步骤A：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-硝基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤C-I类似的方式，并在步骤C中使用4-硝基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{23}H_{20}N_6O_5S$的计算质量，492.51；m/z发现，493.1$[M+H]^+$。

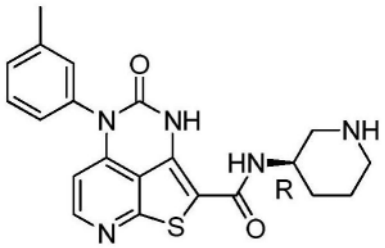
[5011] 步骤B：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-氨基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。在25mL圆底烧瓶中向(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-硝基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(200mg，0.406mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入饱和NH_4Cl溶液(10mL)和Zn粉(0.500g，7.64mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜，过滤，并浓缩至干燥。将残余物通过制备型HPLC(Gemini-C18,150×21.2mm,5μm,流动相A:H_2O(0.1％TFA(水溶液))，V/V；B:乙腈，从20％至25％的B在A中)纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(39.5mg，21.0％收率)。MS(ESI)：$C_{23}H_{22}N_6O_3S$的计算质量，462.5；m/z发现，463.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.37(d,J＝10.1Hz,1H)，8.39(d,J＝5.6Hz,1H)，8.19(s,1H)，7.57-7.51(m,4H)，6.87-6.74(m,1H)，6.12(d,J＝16.7Hz,1H)，6.07(d,J＝5.6Hz,1H)，5.70(d,J＝10.5Hz,1H)，4.50-4.20(m,1H)，4.12-3.96(m,1H)，3.79(brs,1H)，3.16-2.96(m,1H)，2.83-2.62(m,1H)，1.96-1.93(m,1H)，1.85-1.61(m,2H)，1.44(brs,1H)。

[5012] 实施例949：(R)-5-(4-(二甲基氨基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5013] 

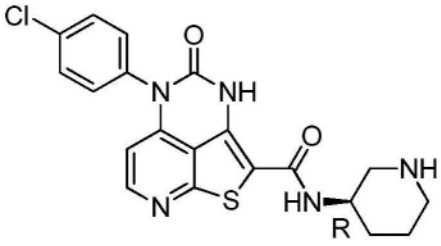
[5014] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式，并在步骤C中使用4-硝基苯胺和K_3PO_4替代2-甲基-4-苯氧基苯胺和Cs_2CO_3，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物，作为白色固体。MS(ESI)：$C_{22}H_{24}N_6O_2S$的计算质量，436.5；m/z发现，437.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ8.31(d,J＝6.9Hz,1H)，8.26(d,J＝5.5Hz,1H)，8.18(d,J＝2.1Hz,1H)，7.16(d,J＝8.9Hz,2H)，6.85(d,J＝9.1Hz,2H)，5.98(d,J＝5.5Hz,1H)，4.09(s,1H)，3.28-3.25(m,1H)，3.14-3.11(m,1H)，2.98(s,6H)，2.80-2.70(m,2H)，1.96-1.81(m,2H)，1.68-1.55(m,2H)。

[5015] 实施例950：(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(间甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5016] 

[5017] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式，并在步骤C中使用间甲苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{21}H_{21}N_5O_2S$的计算质量，407.5；m/z发现，408.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ8.56(s,1H)，8.27(s,1H)，8.16(s,1H)，7.47-7.43(m,1H)，7.30(d,J＝7.7Hz,1H)，7.15-7.12(m,2H)，5.84(s,1H)，4.04(s,1H)，3.25-3.22(m,1H)，3.09-3.05(m,1H)，2.73(s,2H)，2.38(s,3H)，1.95-1.92(m,1H)，1.85-1.82(m,1H)，1.67-1.50(m,2H)。

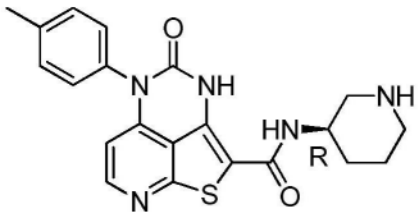
[5018] 实施例951：(R)-5-(4-氯苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5019] 

[5020] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式，并在步骤C中使用4-氯苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯和DIPEA替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和三乙胺，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{20}H_{18}ClN_5O_2S$的计算质量，427.9；m/z发现，428.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.32(s,1H)，9.37(s,1H)，

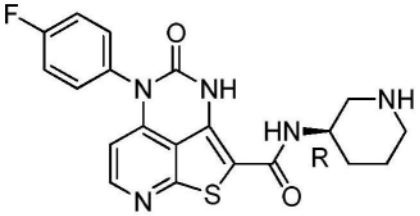
9.18(s,1H),8.38-8.36(m,2H),7.70(d,J=8.7Hz,2H),7.53(d,J=8.6Hz,2H),6.11(d,J=5.6Hz,1H),4.28-4.15(m,1H),3.31-3.29(m,1H),3.20-3.17(m,1H),2.94-2.81(m,2H),1.92-1.89(m,2H),1.82-1.57(m,2H)。

[5021] 实施例952:(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(对甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5022] 

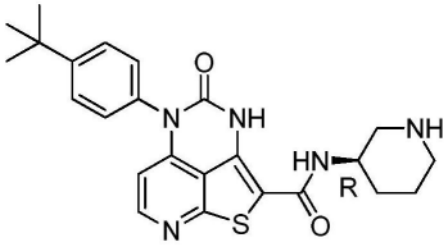
[5023] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用对甲苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{21}N_5O_2S$的计算质量,407.5;m/z发现,407.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.56(s,1H),8.27(s,1H),8.19-8.15(m,1H),7.59-7.56(m,2H),7.51-7.47(m,1H),7.36(d,J=7.5Hz,2H),5.85-5.82(m,1H),4.06(s,1H),3.27-3.25(m,1H),3.10-3.07(m,1H),2.75(s,2H),1.95-1.93(m,1H),1.86-1.83(m,1H),1.66-1.57(m,2H)。

[5024] 实施例953:(R)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5025] 

[5026] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用4-氟苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{18}FN_5O_2S$的计算质量,411.5;m/z发现,411.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.56(s,1H),8.30(s,1H),8.21-8.19(m,1H),7.42-7.40(m,4H),5.91-5.88(m,1H),4.09(s,1H),3.28-3.25(m,1H),3.12-3.09(m,1H),2.79(s,2H),1.98-1.81(m,2H),1.71-1.51(m,2H)。

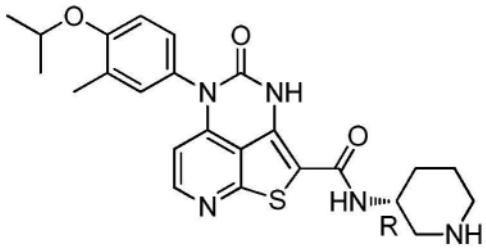
[5027] 实施例954:(R)-5-(4-(叔丁基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5028] 

[5029] 以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式,并在步骤C中使用4-(叔丁基)苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-

3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{27}N_5O_2S$的计算质量,449.6;m/z发现,450.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.21(s,1H),9.15(brs,1H),8.99(brs,1H),8.35(d,J=5.6Hz,1H),8.27(d,J=7.5Hz,1H),7.62(d,J=8.8Hz,2H),7.37(d,J=8.4Hz,2H),6.01(d,J=5.5Hz,1H),4.25-4.17(m,1H),3.32-3.30(m,1H),3.21-3.18(m,1H),2.94-2.76(m,2H),1.97-1.85(m,2H),1.78-1.58(m,2H),1.36(s,9H)。

[5030] 实施例955:(R)-5-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5031] 

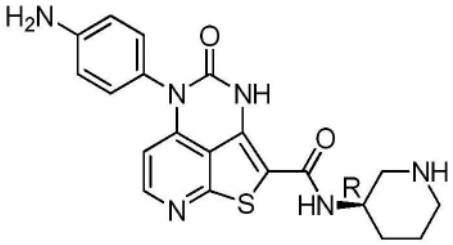
[5032] 步骤A:(R)-3-(3-氨基-4-((4-异丙氧基-3-甲基苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向含有搅拌棒的微波瓶中加入2-氯-4-碘烟腈(1441mg,5.449mmol)、4-异丙氧基-3-甲基苯胺(907mg,5.49mmol)、DPEPhos(144mg,0.268mmol)、Pd(OAc)$_2$(58.0mg,0.258mmol)和Cs_2CO_3(1775mg,5.448mmol)。经由注射器向瓶中加入二噁烷(10mL),并将混合物在真空下脱气1分钟,然后通入氮气。将反应物在微波中在150℃加热30分钟。将反应物冷却至室温,经由注射器用(R)-3-(2-巯基乙酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体22)(0.49M在二噁烷中,10mL,4.9mmol)处理,抽真空并用氮气冲洗,并在150℃搅拌20min。然后将反应物冷却至室温。在空气下将反应混合物用固体CDI(2230mg,13.75mmol)一次性处理,重新密封,抽真空并用氮气冲洗,并在150℃搅拌20min。CDI反应没有进行,所以纯化中间体。然后将反应物用EtOAc(100mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)稀释并分离。将水层再次用EtOAc(100mL)萃取,并将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥,浓缩至干燥,并通过快速柱色谱法纯化,得到标题化合物(558mg,19.0%收率)。MS(ESI):$C_{28}H_{37}N_5O_4S$的计算质量,539.70;m/z发现,540.2$[M+H]^+$。

[5033] 步骤B:(R)-3-(5-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。将(R)-3-(3-氨基-4-((4-异丙氧基-3-甲基苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(558mg,1.03mmol)加入25mL微波容器(Biotage)中并用Cs_2CO_3(589mg,1.81mmol)和CDI(360mg,2.22mmol)处理。将混合物悬浮于二噁烷(10mL)中,盖帽,并在150℃加热20分钟。将反应混合物用DCM(20mL)处理,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为黄色油的标题化合物(478.1mg,81.74%收率)。MS(ESI):$C_{29}H_{35}N_5O_5S$的计算质量,565.69;m/z发现,566.1$[M+H]^+$。

[5034] 步骤C:(R)-5-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。将(R)-3-(5-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(478.1mg,0.8450mmol)在二噁烷(4mL)中的溶液用4M HCl在二噁烷中的溶液(10mL,40mmol)处理。在室温30min以后,粘性沉淀物停留在瓶底上。将二噁烷倒出,并将沉淀物用20mL饱和碳酸氢钠水溶液处理,用DCM(2×50mL)萃取,经无水$MgSO_4$干燥,浓缩至干燥。将残余物通过快速柱

色谱法纯化，将合并的级分浓缩至干燥，溶解于DCM(2mL)中，并用10mL己烷类沉淀，得到白色沉淀物。将沉淀物通过过滤进行收集并在真空下干燥，得到灰白色固体。通过反相酸性HPLC对一个级分(63mg)进行纯化，得到标题化合物(38.4mg,9.76％收率)。MS(ESI)：$C_{24}H_{27}N_5O_3S$的计算质量，465.6;m/z发现，466.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ8.55-8.40(d,J＝7.6Hz,1H),8.17-8.09(d,J＝5.5Hz,1H),7.12-7.00(s,3H),5.90-5.81(d,J＝5.5Hz,1H),4.70-4.59(m,1H),4.25-3.37(m,3H),3.22-3.13(m,1H),3.06-2.96(d,J＝12.1Hz,1H),2.72-2.58(m,2H),2.16(s,3H),1.98-1.86(m,1H),1.84-1.70(m,1H),1.64-1.45(m,2H),1.39-1.25(d,J＝5.9Hz,6H)。

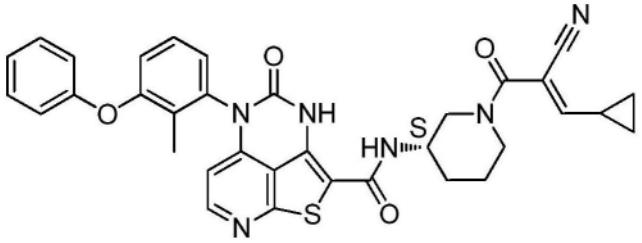
[5035] 实施例956:(R)-5-(4-氨基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5036] 

[5037] 步骤A:(R)-5-(4-硝基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。以与实施例1的方法1、步骤C-H类似的方式，并在步骤C中使用4-硝基苯胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{20}H_{18}N_6O_4S$的计算质量，438.46;m/z发现，439.1$[M+H]^+$。

[5038] 步骤B:(R)-5-(4-氨基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向(R)-5-(4-硝基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(100mg,0.228mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入10％Pd/C(30mg)。将反应物在H_2气氛下在室温搅拌过夜。将Pd/C滤出并将滤液浓缩至干燥，并通过制备型HPLC(Gemini-C18,150×21.2mm,5μm,流动相A:H_2O(0.1％TFA(水溶液))，V/V;B:乙腈，从20％至25％的B在A中)纯化，得到作为黄色固体的标题化合物(11.1mg,12.0％收率)。MS(ESI)：$C_{20}H_{20}N_6O_2S$的计算质量，408.5;m/z发现，409.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.20(s,1H),9.12(s,1H),8.98(s,1H),8.36(d,J＝5.5Hz,1H),8.29(d,J＝5.6Hz,1H),7.38(s,2H),7.26(s,2H),6.06(d,J＝5.5Hz,1H),4.20(brs,1H),3.33-3.30(m,1H),3.22-3.19(m,1H),2.94-2.77(m,2H),1.92(brs,2H),1.78-1.60(m,2H)。

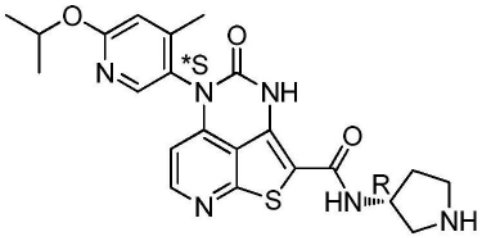
[5039] 实施例957:(S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-3-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5040] 

[5041] 使用与实施例75类似的方法，使用(EZ)-2-氯-3-环丙基-丙-2-烯酸(中间体39)和

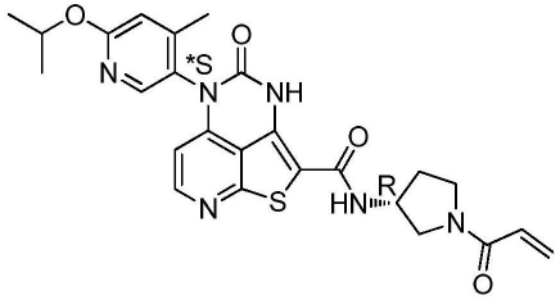
(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例912),制备标题化合物,得到白色固体。MS(ESI):$C_{34}H_{30}N_6O_4S$的计算质量,618.7;m/z发现,619.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.22(s,1H),8.37(d,J=5.4Hz,1H),8.16(d,J=7.1Hz,1H),7.48-7.37(m,3H),7.30-7.23(m,1H),7.16-7.06(m,2H),7.03-6.97(m,2H),6.63-6.57(m,1H),6.03(d,J=5.4Hz,1H),4.18-3.80(m,3H),3.14-2.73(m,2H),1.99(s,3H),1.95-1.67(m,4H),1.56-1.45(m,1H),1.20-1.11(m,2H),1.02-0.83(m,2H)。

[5042] 实施例958:(R)-5-(*S)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5043] 

[5044] 以与实施例1的方法1、步骤A-H类似的方式(包括在步骤F以后的手性拆分方法A以得到*S阻转异构体),并在步骤A中使用2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶和2-丙醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并在步骤B中使用Pd/C和MeOH替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl,并在步骤C中使用6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),并在步骤H中使用TFA替代HCl,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{24}N_6O_3S$的计算质量,452.5;m/z发现,453.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.30(d,J=5.5Hz,1H),8.01(s,1H),7.62(s,1H),6.71(d,J=0.8Hz,1H),6.01(d,J=5.5Hz,1H),4.75(s,1H),3.55-3.36(m,6H),3.26(ddd,J=11.4,8.6,6.4Hz,1H),2.42-2.31(m,1H),2.20-2.08(m,4H),1.36(dd,J=14.5,6.1Hz,6H)。

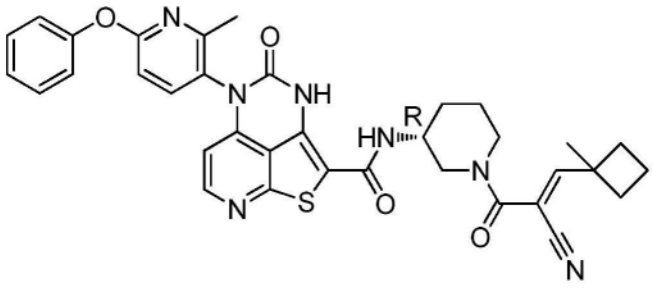
[5045] 实施例959:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5046] 

[5047] 以与实施例1的方法1、步骤I类似的方式,使用(R)-5-(*S)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例958)、丙烯酸酸酐和DIPEA替代N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺、丙-2-烯酰氯和三乙胺,制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,506.6;m/z发现,507.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.34(t,J=5.6Hz,1H),8.01(d,J=4.6Hz,1H),6.72(s,1H),6.49-6.31(m,2H),6.04(dd,J=8.0,5.4Hz,1H),5.70(ddd,J=16.2,9.1,3.2Hz,1H),5.38-

5.26(m,1H),4.80-4.65(m,1H),4.12(q,J＝7.1Hz,1H),3.85-3.61(m,3H),2.39-2.19(m,2H),2.16-1.99(m,5H),1.45-1.28(m,6H)。

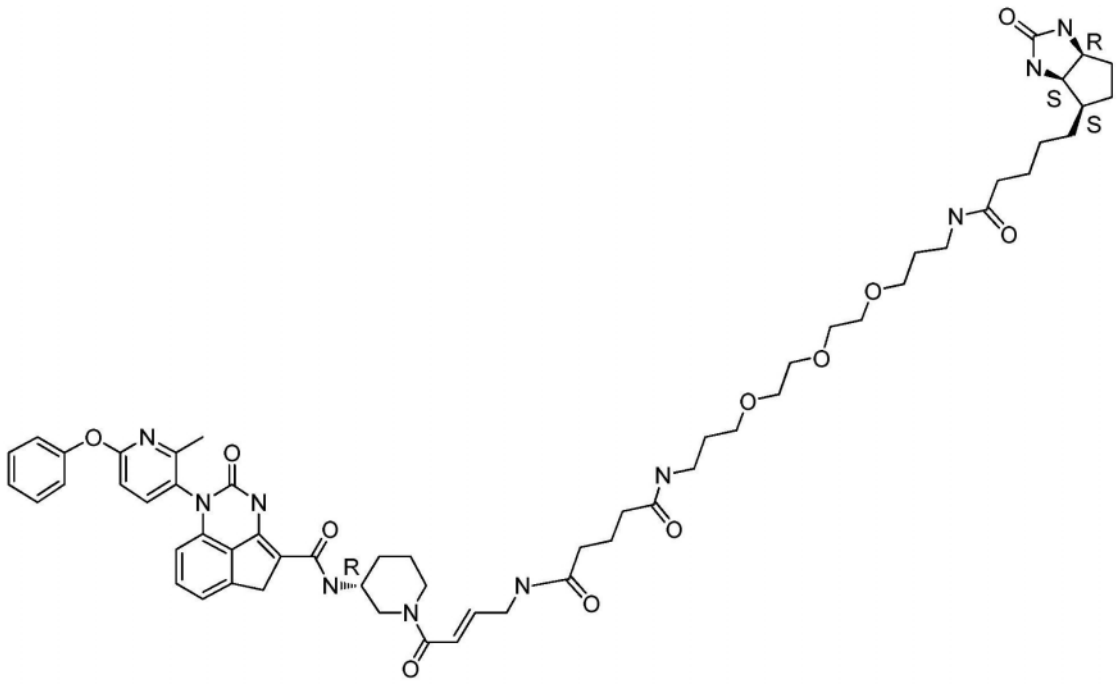
[5048] 实施例960:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-(1-甲基环丁基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5049] 

[5050] 步骤A:(R)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。使用在实施例1的方法1、步骤A-H中描述的类似条件,并在步骤A中使用6-氯-2-甲基-3-硝基吡啶替代5-氟-2-硝基甲苯,并在步骤B中使用Pd/C和MeOH替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl,并在步骤C中使用2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-胺(中间体49)替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯,制备标题化合物,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{24}N_6O_3S$的计算质量,500.57;m/z发现,501.1$[M+H]^+$。

[5051] 步骤B:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-(1-甲基环丁基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。向圆底烧瓶中加入(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体77,200mg,0.352mmol)、3-甲基氧杂环丁-3-羧醛(106mg,1.06mmol)、哌啶(0.3mL)、AcOH(0.1mL)、4A分子筛(500mg)和二噁烷(5mL),并回流搅拌1h。将混合物过滤并将滤液浓缩至干燥。将残余物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(165mg,72.1%收率)。MS(ESI):$C_{34}H_{31}N_7O_5S$的计算质量,649.72;m/z发现,650.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.25(s,1H),8.36-8.32(m,1H),8.24-8.07(m,1H),7.91-7.82(m,1H),7.48-7.40(m,2H),7.35-7.31(m,1H),7.27-7.18(m,3H),7.02-6.97(m,1H),6.11-6.06(m,1H),4.88-4.52(m,2H),4.45-4.01(m,3H),3.97-3.79(m,2H),3.19-2.98(m,1H),2.96-2.61(m,1H),2.15-2.09(m,3H),2.01-1.89(m,1H),1.88-1.76(m,1H),1.74-1.48(m,5H)。

[5052] 实施例961:N^1-((E)-4-((R)-3-(1-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢环戊并[de]喹唑啉-4-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)-N^5-(15-氧代-19-((3aR,4R,6aS)-2-氧代八氢环戊并[d]咪唑-4-基)-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十九烷基)戊二酰胺。

[5053] 

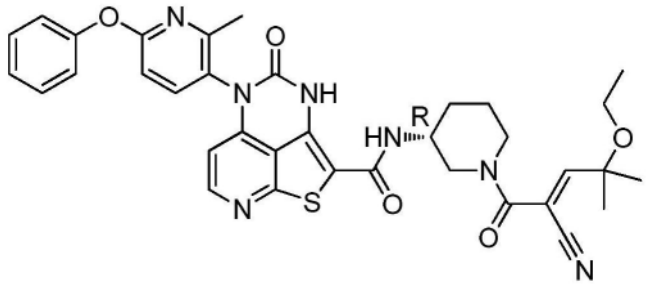
[5054] 步骤A:5,21-二氧代-25-((3aR,4R,6aS)-2-氧代八氢环戊并[d]咪唑-4-基)-10,13,16-三氧杂-6,20-二氮杂二十五烷-1-酸。使用在实施例237、步骤A-E中描述的类似条件,制备标题化合物,作为白色固体。

[5055] 步骤B:(R,E)-(4-(3-(5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯。以与实施例1的方法1、步骤A-I类似的方式,并在步骤A中使用6-氯-2-甲基-3-硝基吡啶替代(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯,并在步骤B中使用Pd/C和MeOH替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl,并在步骤C中使用2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-胺(中间体49)替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),并在步骤I中使用(E)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-2-烯酸、DMF和HATU替代丙-2-烯酰氯和DCM,制备标题化合物。

[5056] 步骤C:N^1-((E)-4-((R)-3-(1-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢环戊并[de]喹唑啉-4-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)-N^5-(15-氧代-19-((3aR,4R,6aS)-2-氧代八氢环戊并[d]咪唑-4-基)-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十九烷基)戊二酰胺。将(R,E)-(4-(3-(5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(900mg,1.32mmol)在4.0M的HCl在甲醇中的溶液(20mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将反应物浓缩至干燥得到de-Boc产物。将5,21-二氧代-25-((3aR,4R,6aS)-2-氧代八氢环戊并[d]咪唑-4-基)-10,13,16-三氧杂-6,20-二氮杂二十五烷-1-酸(738mg,1.32mmol)、三乙胺(266mg,2.63mmol)和HATU(600mg,1.58mmol)在DMF(10mL)中的溶液在室温搅拌15分钟,得到活化的酯溶液。将去-Boc产物溶解在DMF(10mL)和三乙胺(266mg,2.63mmol)中,并将活化的酯溶液加入其中。将混合物在室温搅拌10分钟且TLC表明反应已经结束。将混合物通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(1.1g,99%收率)。MS(ESI):$C_{55}H_{71}D_5N_{11}O_{11}S_2$的计算质量,1126.35;m/z发现,1126.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,

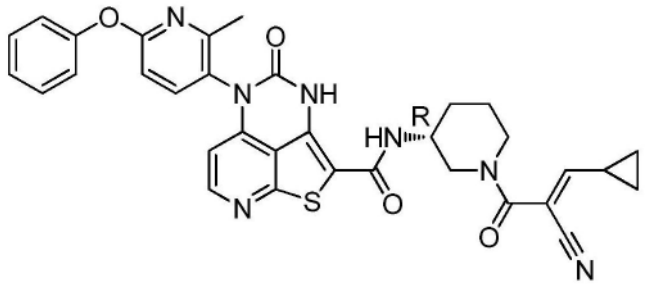
CD_3OD):δ8.40-8.32(m,1H),7.90-7.76(m,1H),7.50-7.41(m,2H),7.27-7.22(m,1H),7.22-7.15(m,2H),6.95-6.87(m,1H),6.76-6.64(m,1H),6.59-6.50(m,1H),6.20-6.12(m,1H),4.52-4.42(m,1H),4.33-4.07(m,2H),4.03-3.87(m,3H),3.67-3.43(m,12H),3.28-3.12(m,6H),3.05-2.83(m,2H),2.74-2.63(m,1H),2.32-2.24(m,5H),2.24-2.13(m,4H),2.12-1.99(m,1H),1.97-1.82(m,3H),1.80-1.50(m,10H),1.48-1.35(m,2H)。

[5057] 实施例962:(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5058] 

[5059] 向(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体77)(500mg,0.881mmol)、2-乙氧基-2-甲基丙醛(205mg,1.76mmol)和乙酸(100μL)在二噁烷(15mL)中的溶液中加入哌啶(300μL),并回流加热1h。将反应物浓缩至干燥,并通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为淡黄色固体的标题化合物(86mg,14%收率)。MS(ESI):$C_{35}H_{35}N_7O_5S$的计算质量,665.76;m/z发现,666.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.36-8.26(m,1H),7.85-7.74(m,1H),7.48-7.38(m,2H),7.28-7.14(m,3H),6.93-6.83(m,2H),6.15-6.06(m,1H),4.52-3.81(mz,3H),3.54-3.43(m,2H),3.28-2.74(m,2H),2.28-2.18(m,3H),2.10-2.01(m,1H),1.96-1.85(m,1H),1.81-1.57(m,2H),1.47-1.32(m,6H),1.27-1.12(m,3H)。

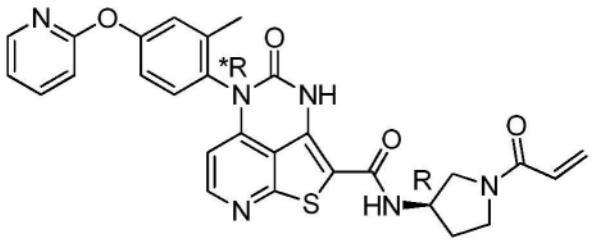
[5060] 实施例963:(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5061] 

[5062] 将(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(中间体77)(500mg,0.881mmol)、环丙烷甲醛(617mg,8.81mmol)、乙酸(0.1mL)、哌啶(0.3mL)和4A分子筛(500mg)在二噁烷(8mL)中的溶液用N_2净化,然后在105℃搅拌1h。将固体滤出并将液体通过正相快速柱色谱法(SiO_2)纯化,得到作为灰色固体的标题化合物(190mg,34.8%收率)。MS(ESI):$C_{33}H_{29}N_7O_4S$的计算质量,619.69;m/z发现,620.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.51(s,1H),8.38(d,J=5.5Hz,1H),7.59-7.48(m,1H),7.46-7.39(m,2H),7.26-7.18(m,3H),6.83-6.80(m,1H),6.79-6.62(m,1H),6.05(d,J=5.5Hz,1H),4.24-4.09(m,1H),4.09-3.29(m,4H),2.30-2.25

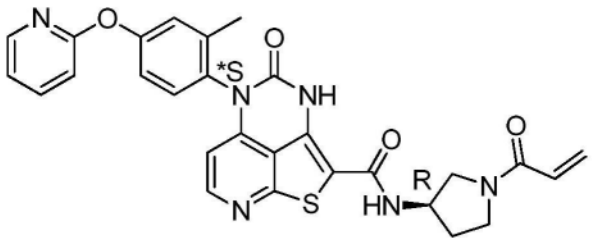
(m,3H),2.13-1.87(m,3H),1.84-1.68(m,2H),1.28-1.23(m,2H),1.02-0.84(m,2H)。

[5063] 实施例29:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5064] 

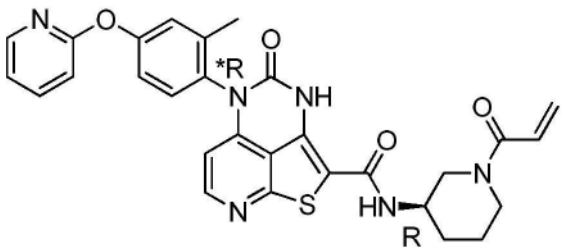
[5065] 通过手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H,5μm,250×20mm,流动相:80%CO_2,20%MeOH)拆分(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例781),得到*R阻转异构体,随后进行实施例1的方法1、步骤I,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_4S$的计算质量,540.6;m/z发现,541.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.53(d,J=24.1Hz,1H),8.37(t,J=5.4Hz,1H),8.25(dd,J=4.9,2.1Hz,1H),7.75(tt,J=8.3,1.5Hz,1H),7.26-6.92(m,5H),6.51-6.33(m,2H),6.10(dd,J=7.1,4.6Hz,1H),5.83-5.59(m,1H),5.30(d,J=2.8Hz,1H),4.73(dd,J=14.9,8.7Hz,1H),4.06-3.51(m,4H),2.45-1.72(m,5H)。

[5066] 实施例30:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5067] 

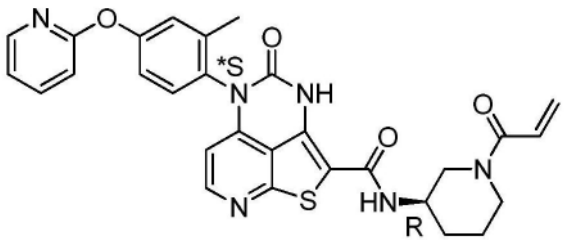
[5068] 通过手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H,5μm,250×20mm,流动相:80%CO_2,20%MeOH)拆分(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例781),得到*S阻转异构体,随后进行实施例1的方法1、步骤I,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_4S$的计算质量,540.6;m/z发现,541.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.52(d,J=24.8Hz,1H),8.45-8.32(m,1H),8.32-8.20(m,1H),7.84-7.68(m,1H),7.22-6.94(m,4H),6.54-6.34(m,2H),6.17-6.00(m,1H),5.81-5.65(m,1H),5.36-5.25(m,1H),4.79-4.62(m,1H),4.02-3.51(m,4H),2.44-1.99(m,5H),1.83-1.48(m,1H)。

[5069] 实施例31:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5070] 

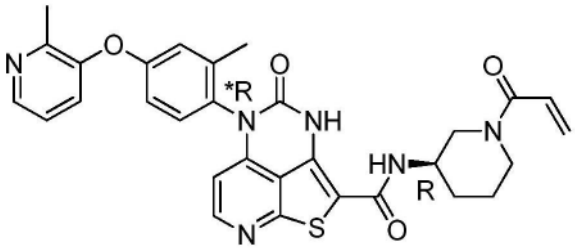
[5071] 通过手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H,5μm,250×30mm,流动相:45%CO_2,55%MeOH)拆分(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例778),得到*R阻转异构体,随后进行实施例1的方法1、步骤I,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,554.6;m/z发现,555.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.47(s,1H),8.51-8.02(m,2H),7.93-7.68(m,1H),7.26-6.93(m,4H),6.71-6.16(m,2H),6.20-5.45(m,3H),4.23-3.29(m,5H),2.17(s,3H),2.10-1.55(m,5H)。

[5072] 实施例32:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5073] 

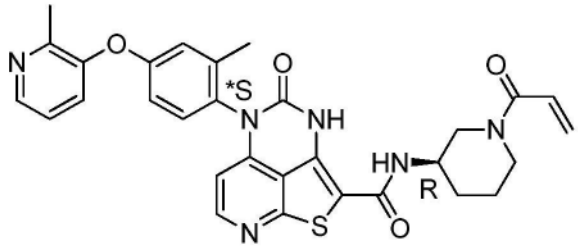
[5074] 通过手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H,5μm,250×30mm,流动相:45%CO_2,55%MeOH)拆分(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例778),得到*S阻转异构体,随后进行实施例1的方法1、步骤I,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{26}N_6O_4S$的计算质量,554.6;m/z发现,555.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.46(s,1H),8.41-8.18(m,2H),7.86-7.67(m,1H),7.26-6.81(m,5H),6.71-5.45(m,4H),4.28-3.23(m,5H),2.35-1.46(m,8H)。

[5075] 实施例33:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5076] 

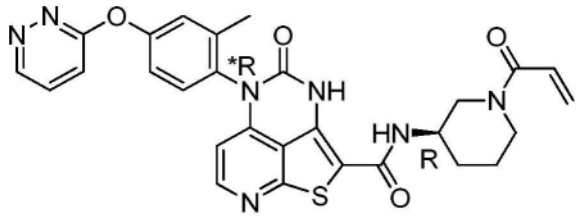
[5077] 通过手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H,5μm,250×30mm,流动相:45%CO_2,55%MeOH)拆分(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例773),得到*R阻转异构体,随后进行实施例1的方法1、步骤I,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,568.7;m/z发现,569.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.48(s,1H),8.46-8.25(m,2H),7.42-7.31(m,1H),7.25-7.13(m,2H),7.05-6.81(m,2H),6.76-6.21(m,3H),6.03-5.97(m,1H),5.73(d,J=12.0Hz,1H),4.26-3.21(m,5H),2.54(s,3H),2.16-1.64(m,7H)。

[5078] 实施例34:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5079] 

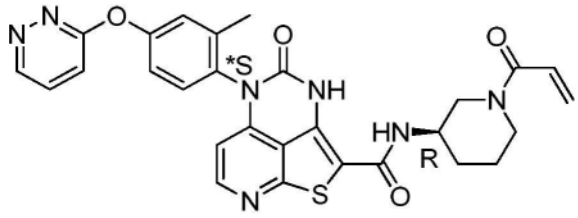
[5080] 通过手性SFC(固定相:CHIRALCEL OD-H,5μm,250×30mm,流动相:45%CO_2,55%MeOH)拆分(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例773),得到*S阻转异构体,随后进行实施例1的方法1、步骤I,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{30}H_{28}N_6O_4S$的计算质量,568.7;m/z发现,569.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.49(s,1H),8.53-8.26(m,2H),7.42-7.25(m,1H),7.22-7.08(m,2H),7.03-6.86(m,2H),6.72-6.23(m,3H),6.09-5.69(m,2H),4.27-3.24(m,5H),2.54(s,3H),2.22-1.62(m,7H)。

[5081] 实施例35:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5082] 

[5083] 通过手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H,5μm,250×20mm,流动相:75%CO_2,25%MeOH)拆分(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例784),得到*R阻转异构体,随后进行实施例1的方法1、步骤I,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{25}N_7O_4S$的计算质量,555.6;m/z发现,556.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.49(s,1H),9.09-8.92(m,1H),8.48-8.29(m,1H),7.70-7.49(m,1H),7.38-7.22(m,5H),6.76-5.49(m,3H),4.26-3.22(m,5H),2.20(s,3H),2.16-1.64(m,5H)。

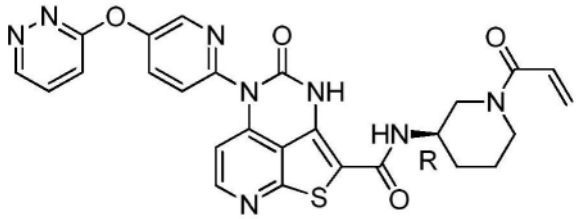
[5084] 实施例36:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5085] 

[5086] 通过手性SFC(固定相:CHIRALCEL OJ-H,5μm,250×20mm,流动相:75%CO_2,25%MeOH)拆分(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺(实施例784),得到*S阻转异构体,随后进行实施例1的方法1、步骤I,得到标题化合物。MS(ESI):$C_{28}H_{25}N_7O_4S$的计算质量,555.6;m/z发现,556.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.49(s,1H),9.09-8.92(m,1H),8.48-8.29(m,1H),7.70-7.49(m,1H),7.38-7.22(m,5H),6.76-5.49(m,3H),4.26-3.22(m,5H),2.20(s,

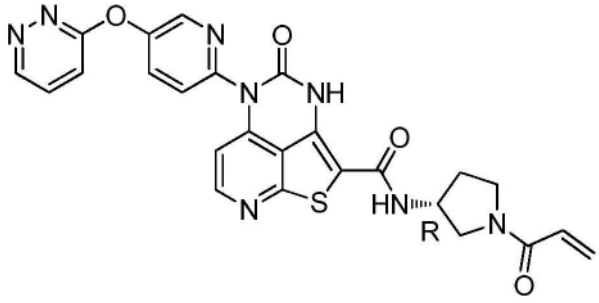
3H),2.16-1.64(m,5H)。

[5087] 实施例972:(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5088] 

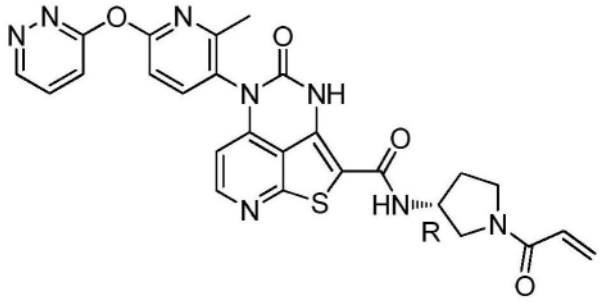
[5089] 以与方法1、步骤A、C-G类似的方式,并在步骤A中使用3,6-二氯哒嗪和6-氨基吡啶-3-醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并且没有步骤B,并在步骤C中使用5-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-2-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用(R)-1-(3-氨基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{22}N_8O_4S$的计算质量,542.6;m/z发现,543.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ9.02-8.94(m,1H),8.62(s,1H),8.27(d,J=5.4Hz,1H),8.04-7.95(m,1H),7.83-7.70(m,2H),7.60-7.51(m,1H),6.88-6.68(m,1H),6.36-6.26(m,1H),6.23-6.11(m,1H),5.74-5.63(m,1H),4.57-4.27(m,1H),4.24-3.85(m,2H),3.17-3.04(m,1H),2.89-2.76(m,1H),2.07-1.96(m,1H),1.87-1.78(m,1H),1.75-1.62(m,1H),1.59-1.45(m,1H)。

[5090] 实施例973:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(5-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5091] 

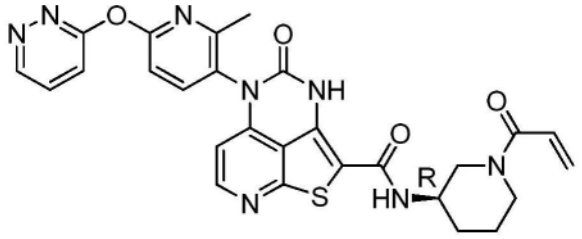
[5092] 以与方法1、步骤A、C-G类似的方式,并在步骤A中使用3,6-二氯哒嗪和6-氨基吡啶-3-醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚,并且没有步骤B,并在步骤C中使用5-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-2-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺,并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1),制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{20}N_8O_4S$的计算质量,528.5;m/z发现,529.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.31(s,1H),9.07(s,1H),8.64(s,1H),8.42-8.30(m,2H),8.10-8.02(m,1H),7.90-7.80(m,1H),7.80-7.70(m,1H),7.68-7.60(m,1H),6.66-6.47(m,1H),6.24-6.06(m,2H),5.70-5.60(m,1H),4.57-4.38(m,1H),3.93-3.48(m,3H),3.48-3.36(m,1H),2.26-1.90(m,2H)。

[5093] 实施例974:(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-6-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5094] 

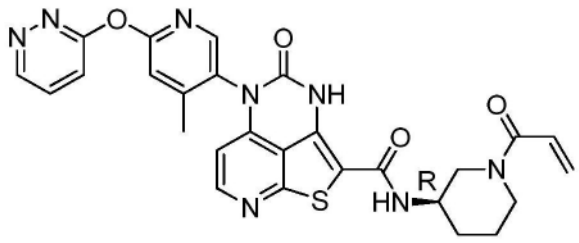
[5095] 以与方法1、步骤A-G类似的方式，并在步骤A中使用3,6-二氯哒嗪和5-氨基吡啶-2-醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚，并在步骤B中使用Pd/C和MeOH替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl，并在步骤C中使用2-甲基-6-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-3-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并在步骤G中使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体1)，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{22}N_8O_4S$的计算质量，542.6；m/z发现，543.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ9.11-9.03(m,1H)，8.39-8.33(m,1H)，8.04-7.95(m,1H)，7.89-7.82(m,1H)，7.71-7.64(m,1H)，7.33-7.26(m,1H)，6.69-6.53(m,1H)，6.33-6.22(m,2H)，5.80-5.70(m,1H)，4.68-4.55(m,1H)，4.06-3.73(m,2H)，3.70-3.51(m,2H)，2.37-2.10(m,5H)。

[5096] 实施例975：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5097] 

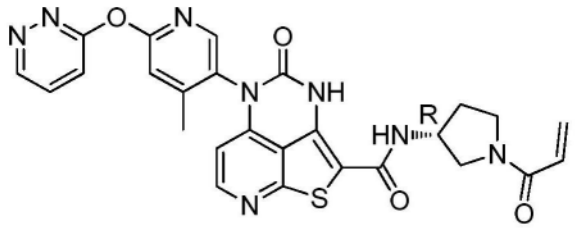
[5098] 以与方法1、步骤A-G类似的方式，并在步骤A中使用3,6-二氯哒嗪和5-氨基吡啶-2-醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚，并在步骤B中使用Pd/C和MeOH替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl，并在步骤C中使用2-甲基-6-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-3-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并使用(R)-1-(3-氨基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{24}N_8O_4S$的计算质量，556.6；m/z发现，557.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ9.11-9.04(m,1H)，8.42-8.34(m,1H)，8.27-8.18(s,1H)，8.03-7.95(m,1H)，7.89-7.82(m,1H)，7.70-7.62(m,1H)，7.34-7.26(m,1H)，6.87-6.74(m,1H)，6.28-6.14(m,2H)，5.80-5.67(m,1H)，4.63-4.26(m,1H)，4.22-3.89(m,2H)，3.25-3.09(m,1H)，2.99-2.82(m,1H)，2.31-2.23(m,3H)，2.14-2.01(m,1H)，1.93-1.82(m,1H)，1.78-1.67(m,1H)，1.66-1.53(m,1H)。

[5099] 实施例976：(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲基-6-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5100] 

[5101] 以与方法1、步骤A-G类似的方式，并在步骤A中使用3,6-二氯哒嗪和5-氨基-4-甲基吡啶-2-醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚，并在步骤B中使用Pd/C、DIPEA和MeOH替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl，并在步骤C中使用4-甲基-6-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-3-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并使用(R)-1-(3-氨基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(中间体15)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{27}H_{24}N_8O_4S$的计算质量，556.6；m/z发现，557.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.95-8.81(m,1H)，8.22-8.13(m,1H)，8.06-7.99(m,1H)，7.74-7.59(m,1H)，7.51-7.42(m,1H)，7.25-7.15(m,1H)，6.70-6.51(m,1H)，6.11-5.92(m,2H)，5.62-5.46(m,1H)，4.43-4.05(m,1H)，4.05-3.69(m,2H)，3.08-2.90(m,1H)，2.84-2.61(m,1H)，2.15-2.05(m,3H)，1.96-1.81(m,1H)，1.76-1.31(m,3H)。

[5102] 实施例977：(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-甲基-6-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺。

[5103] 

[5104] 以与方法1、步骤A-G类似的方式，并在步骤A中使用3,6-二氯哒嗪和5-氨基-4-甲基吡啶-2-醇替代5-氟-2-硝基甲苯和苯酚，并在步骤B中使用Pd/C和MeOH替代Fe、EtOH/H_2O和NH_4Cl，并在步骤C中使用4-甲基-6-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-3-胺替代2-甲基-4-苯氧基苯胺，并使用1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(中间体5)替代(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS(ESI)：$C_{26}H_{22}N_8O_4S$的计算质量，542.6；m/z发现，543.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：δ8.89(d,J＝1.3Hz,1H)，8.19(d,J＝5.6Hz,1H)，8.04(s,1H)，7.72-7.61(m,1H)，7.48(d,J＝7.1Hz,1H)，7.21(s,1H)，6.53-6.31(m,1H)，6.16-6.00(m,2H)，5.62-5.52(m,1H)，4.44(s,1H)，3.90-3.26(m,4H)，2.24-2.04(m,4H)，2.02-1.84(m,1H)。

[5105] BTK激酶lanthascreen结合测定：BTK激酶lanthascreen结合测定通过化合物与荧光标记的示踪剂的竞争来监测与未磷酸化的BTK激酶结构域(UP-BTK)结合。在杆状病毒/昆虫细胞表达系统中生产UP-BTK，其由非磷酸化的BTK蛋白的激酶结构域(389-659氨基酸)组成。使用优化的Lanthascreen™测定，在384-孔板中，将2ng GST-标记的人BTK(389-659氨基酸)与化合物、50nM示踪剂236和2nM抗-GST抗体一起温育60分钟。60分钟以后，在Infinite F500(Tecan)中在340nM和615/665nM读出平板。使用来自ID Business Solutions(Guildford)的Xlfit™5.3版，Microsoft Excel添加包，分析数据。pIC_{50}表示以摩尔为单位的IC_{50}的负对数。

[5106] 表2

[5107]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
1	N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
2	N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.2
3	N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
4	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
5	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.1
6	N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
7	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
8	N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
9	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.1

[5108]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合pIC50
10	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.1
11	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
12	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
13	N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
14	N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
15	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
16	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(苯并呋喃-7-基氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
17	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-(2,6-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
18	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.2
19	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(2-乙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
20	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-氟-6-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
21	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
22	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-(苯并呋喃-7-基氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
23	(R,E)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
24	(R)-5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
25	(S,E)-N-(1-(4-羟基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
26	(R)-N-(1-(2-氯丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯	7.3

[5109]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	
27	(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
28	N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
29	(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
30	(R,E)-N-(1-(4-羟基丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
31	N-(4-氰基-1,4-氧氮杂环庚-6-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
32	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(环己氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
33	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
34	N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
35	(R)-N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
36	N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
37	N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
38	(R,E)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)- N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
39	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-(环己氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
40	(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
41	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-13C-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
42	(R)-N-(1-(丁-2-炔基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0

[5110]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
43	(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲基-4-吗啉代戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
44	(S)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
45	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-氟-6-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
46	(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙炔酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
47	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.0
48	(R)-N-(1-(2-氟丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
49	(R)-N-(1-(2-氟丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
50	N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
51	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-环丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3 H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
52	(R)-5-(4-(2,6-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
54	N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
55	(R)-N-(1-(丁-2-炔基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
56	(R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
57	(R)-5-(4-(2-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
58	N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
59	(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
60	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
61	(S)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃	7.3

[5111]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	
62	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-乙基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
63	(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
64	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(2,6-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
65	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
66	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-乙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
67	(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
68	(S)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
69	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2,6-二氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
70	(R)-5-(4-(苯并呋喃-7-基氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
71	(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
72	(R)-N-(1-(3-甲氧基丙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
73	(R)-5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
74	(R)-N-(1-乙基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
75	(R)-N-(1-(3-羟基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
76	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-(2-乙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
77	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2,3-二甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
78	(R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
79	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-	7.5

[5112]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	羧酰胺;	
80	(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
81	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2,6-二甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
82	(S)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
83	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(五氟硫基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
84	(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
85	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酸四氢-2H-吡喃-3-基酯;	7.6
86	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
87	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
88	(S)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
89	(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
90	(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
91	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
92	N-(1,6-二甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
93	(R)-N-(1-异丙基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
94	N-((3S,4R)-4-氟-1-(3-甲氧基丙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
95	(R)-N-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
96	(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2 H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
97	N-(1-氰基氮杂环庚-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
98	(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3

[5113]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
99	(R)-N-(1-(3-羟基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
100	(R,E)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
101	(R)-N-(1-异丙基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
102	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
103	N-(1,6-二甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
104	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)丙酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
105	(R,E)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
106	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-(甲基氨基)丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
107	(R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
108	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
109	N-(1-丙烯酰基氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
110	(R)-N-(1-13C-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
111	N-((R)-1-((R)-2-氨基-3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
112	(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲基-4-吗啉代戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
113	(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
114	(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
115	(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
116	(R,Z)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯	7.2

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	
117	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
118	(R)-N-(1-异丙基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
119	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-乙基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
120	N-((R)-1-((S)-2-氨基-3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
121	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基哒嗪-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
122	N-((R)-1-((S)-2-羟基-3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
123	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
124	(R)-N-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
125	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((R)-1-((S)-1-甲基吡咯烷-3-羰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
126	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
127	(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
128	(R)-5-(3-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-羟基丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
129	N-(4-甲基-1,4-氧氮杂环庚-6-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
130	(R)-N-(1-(3-(二甲基氨基)丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
131	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((S)-吡咯烷-3-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
132	N-((3S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
133	(R)-5-(2-氯-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
134	(R,Z)- N-(1-(2-氰基-4-(二甲基氨基)-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂	7.1

[5114]

[5115]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	
135	(R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
136	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(氧杂环丁-3-羰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
137	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-N-甲基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
138	N-((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
139	N-((3S,4S)-4-羟基-1-(3-甲氧基丙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
140	(R)-N-(1-(2-氰基-3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
141	(R)-N-(1-乙基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
142	N-((R)-1-((S)-2,3-二甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
143	N-((R)-1-((R)-2-羟基-3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
144	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(2-(三氟甲基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
145	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((R)-1-((R)-1-甲基吡咯烷-3-羰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
146	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
147	(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
148	(R)-5-(2-甲基-4-(邻甲苯基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
149	(R)-N-(1-环丙基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
150	(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲基-4-(哌啶-1-基)戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9

[5116]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
151	(R)-N-(1-(2-氨基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
152	(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-(环丙基氨基)-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
153	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((6S)-6-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
154	N-((3S,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
155	N-((3R)-1-(3-甲氧基丁酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
156	N-((R)-1-((S)-3-甲氧基-2-甲基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
157	(R)-5-(4-(2-乙氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
158	N-((3R)-1-(3-甲氧基-2-甲基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
159	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
160	N-((3R,5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
161	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙炔酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
162	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
163	(R)-N-(1-(3-氨基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
164	N-((3R,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
165	N-(1,3-二甲基哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
166	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(2-氧代哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
167	N-((3R,5S)-5-氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
168	N-((3R,5R)-5-羟基-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
169	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4

[5117]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
170	(R)-5-(4-(2-乙基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
171	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(奎宁环-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
172	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(3-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
173	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((6R)-6-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
174	(R)-N-(5,5-二氟哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
175	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2,6-二氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
176	13C-(R,Z)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
177	13C-(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
178	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-(环己氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
179	N-((3R,5R)-5-羟基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
180	(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.0
181	(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
182	(R)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
183	(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
184	(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
185	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-环丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
186	N-((3S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
187	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基氮杂环庚-4-基)-4-氧代	6.7

[5118]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	
188	(R)-N-(1-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
189	N-(1-氰基氮杂环庚-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
190	N-((R)-1-((R)-2,3-二甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3 H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
191	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((R)-吡咯烷-3-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
192	N-(4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
193	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-乙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
194	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-氟苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
195	(R,Z)-N-(1-(4-氨基-2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
196	(R,E)-N-(1-(3-(1-氨基环丙基)-2-氰基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
197	N-((3R,5S)-5-羟基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
198	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((R)-四氢呋喃-3-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
199	(R,E)-N-(1-(3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
200	N-((3S,4R)-4-羟基-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
201	(R)-5-(4-(2-环丙基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
202	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
203	N-(1,2-二甲基哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
204	(R)-N-(1-甲基丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯	6.9

[5119]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	
205	N-(1-(环丙烷羰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
206	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基氮杂环庚-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
207	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((S)-四氢呋喃-3-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
208	N-((3S,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
209	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
210	(R)-5-(2-甲基-4-(间甲苯基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
211	N-((3S,4R)-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
212	(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-(乙基氨基)-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
213	(R)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
214	(R)-5-(4-(3-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
215	(R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
216	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
217	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
218	N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
219	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
220	(R)-5-(4-(2-羟基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
221	(R,E)-N-(1-(3-乙氧基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
222	(R)-5-(2-氟-6-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧	6.7

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	
223	(R)-5-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.6
224	N-((3R,5R)-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.8
225	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.7
226	(R)-5-(4-(3-(甲氧基甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.5
227	(R)-5-(2-甲基-4-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.5
228	(R,Z)-N-(1-(3-环丙基-2-氟丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.6
229	(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.7
230	N-(1-环丙基氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.4
231	(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-3-甲氧基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.8
233	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.2
234	(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.2
235	(R)-5-(2,6-二氟-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.0
236	N-((3S,4S)-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.0
237	N1-((E)-4-(3-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)-N5-(15-氧代-19-((3aS,4R,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十九烷基)戊二酰胺;	6.9
238	(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-甲基-4-(甲基氨基)戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.8
239	(R,E)-5-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-N-(1-(2-氰基	7.4

[5120]

[5121]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合pIC50
	-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	
240	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)丙酰基)氮杂环丁-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
241	N-((3S,4R)-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
242	(R)-5-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
243	N-((3S,4S)-4-羟基-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
244	N-((3S,4S)-4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
245	N-((3S,4S)-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
246	N-(1-(3-甲氧基丙酰基)氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
247	(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
248	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基氮杂环丁-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
249	(S)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
250	(R)-5-(4-(环己氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
251	N-(1-乙基氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
252	N-(氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
253	(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.2
254	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
255	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
256	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
257	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-苯基-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4

[5122]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
258	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
259	N-((3R,5R)-5-甲氧基-1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
260	(R)-N-(1-(2-氯-3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
261	(R,Z)-N-(1-(2-氟丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
262	N-(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
263	(R)-N-(1-(2-氟-3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
264	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-(五氟硫基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
265	(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
266	N-((3R,5S)-5-羟基-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
267	(S)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
268	N-((3R,5S)-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
269	(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-2-基甲基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
270	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
271	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(对甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
272	(R)-N-(5,5-二氟-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
273	N-(1-异丙基氮杂环丁-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
274	(R,E)-N-(1-(4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
275	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-吗啉代乙基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
276	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代- N-(吡咯烷-2-基甲	6.3

[5123]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	
277	(R,Z)-N-(1-(2-氯丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.2
278	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基-2-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.2
279	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(间甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.2
280	(R)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	5.8
281	(R)-5-(2,3-二甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.2
282	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.2
283	(R)-5-(4-(2-异丙氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.2
284	(R)-5-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.2
285	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.2
286	(R)-5-(4-(3,5-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.2
287	(R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.2
288	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.2
289	(S)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.2
290	(R)-5-(2-甲基-4-(对甲苯基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.2
291	(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-(3-甲基吗啉代)乙基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.1
292	(R,E)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.1
293	(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.1
294	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.1
295	(R)-5-(4-(4-氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.1

[5124]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
296	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-(3-甲基吗啉代)乙基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.1
297	(R)-5-(4-(环戊氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.1
298	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.1
299	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.1
300	(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.0
301	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-氟苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.0
302	(R)-5-(4-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.0
303	(R)-5-(5-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.0
304	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.0
305	(R)-5-(5-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.0
306	(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.0
307	(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.0
308	(S)-5-(5-氟-2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.0
309	(S)-N-(1-苄基-2-氧代氮杂环庚-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.0
310	(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-2-基甲基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.0
311	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基哒嗪-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.9
312	N-((3R,5S)-5-甲氧基-1-甲基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.9
313	(R,EZ)-N-(1-(3-环丙基-2-(三氟甲基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.9
314	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.9
315	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(2-吗啉代-2-氧代乙基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9

[5125]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
317	(R)-5-(2,6-二甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.8
318	(R)-N-(1-(3-羟基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.8
320	(R)-N-(1-乙基哌啶-3-基)-5-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
321	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
322	(R)-5-(4-环丙氧基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.7
323	(S)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.7
324	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基-2-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.7
325	(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.7
326	(R)-5-(4-(2-氨甲酰基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.7
328	(R)-6-甲基-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.7
329	(R)-N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.7
330	(R)-5-(3,5-二氯苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.6
331	(R)-N-甲基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.5
332	(R)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.5
333	(R)-5-(4-乙氧基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.5
334	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(叔丁基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.5
336	(R)-5-(3-氯苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.4
337	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-苯基-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.4
338	(R)-N-甲基-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.4
339	(S)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.4

[5126]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
340	(R)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.3
341	(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.2
342	(R)-5-(4-甲氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.2
343	(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.3
344	(R)-5-([1,1'-联苯]-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.0
345	(R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
346	(R)-5-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
347	(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
348	(R)-4-氧代-5-苯基-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
349	(R)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基-2-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
350	(R)-5-(4-甲基-6-苯氧基哒嗪-3-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
351	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-甲基-6-苯氧基哒嗪-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
352	(R)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
353	(R)-5-(*R)-(5-氯苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.8
354	(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-4-基氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
356	(R)-5-(3-(二甲基氨基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
357	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-异丙基-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.1
358	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.2
359	(R)-5-(2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
360	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二	6.7

[5127]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	
361	(R)-5-异丙基-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	<5
362	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	5.4
363	(R)-N-(1-(3-甲氧基-3-甲基丁酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.9
364	(R,Z)-N-(1-(3-乙酰胺基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.8
365	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.3
366	(R)-N-(1-(2-氯丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.1
367	(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.2
368	(R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.6
369	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(乙烯基磺酰基)吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.8
370	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-三氘代甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.0
371	(R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.0
372	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(乙烯基磺酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.6
373	(R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.3
374	(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基磺酰基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.0
375	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.9
376	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘	7.8

[5128]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	代苯氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	
377	(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
378	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
379	(R)-N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
380	(R)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-N-(1-(三氘代甲基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
381	(R)-5-(2-甲基-4-(2,3,4,5,6-五氘代苯氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
382	(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
383	(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基磺酰胺基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
384	(R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
385	(R,E)-N-(1-(2-氰基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
386	N-((R)-1-((S)-氮杂环丁-2-羰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
387	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
388	(R,Z)-N-(1-(2-氟-4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
389	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(2-(吡咯烷-1-基)乙酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0

[5129]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
390	(R)-2-(((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)甲基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮;	6.9
391	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
392	(R)-N-(1-(2-氨基乙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
393	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(2-(哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
394	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-吗啉代乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
395	(R)-N-(1-(2-氯乙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.0
396	(R)-N-(1-(2-氯乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
397	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(噻吩-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
398	(R,E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
399	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
400	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
401	(R,E)-N-(1-(3-环丙基-2-甲基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
402	(R,EZ)-N-(1-(2-氯-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
403	(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-吗啉代丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
404	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(苯并[b]噻吩-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.1
405	(R)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.5
406	(R)-5-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.2
407	(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(4-(噻吩-2-基)苯基)-4,5-二氢	5.1

[5130]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	
408	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苄基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.1
409	(R)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苄基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.0
410	(R)-5-(苯并[b]噻吩-5-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.0
411	(R)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苄基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
412	(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苄基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
413	(R)-5-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.6
414	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
415	(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.2
416	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
417	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.9
418	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
419	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.7
420	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.0
421	(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
422	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-苄基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
423	(R)-5-([1,1'-联苯]-4-基)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
424	(R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
425	(R)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
426	(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
427	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3

[5131]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
428	(R)-5-(苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
429	(R)-5-(萘-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
430	(R)-5-(4-苄基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
431	(R)-5-(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
432	5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((4*S)-2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
433	5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((4*S)-2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.4
434	5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((4*R)-2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
435	5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((4*R)-2-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.9
436	N-(4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
437	N-(4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.8
438	(R)-N-(1-(2-氯-3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
439	(R)-N-(1-(2-氯-3-甲基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.7
440	(R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
441	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-N-甲基-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.9
442	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-N-甲基-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
443	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
444	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丙基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
445	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-异丙基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7

[5132]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
446	(R)-5-(4-异丙基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.8
447	(R)-5-(4-异丙基-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.6
450	(R,*E)-N-(1-(2-氰基-4-甲氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
452	N-((1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)甲基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
453	4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(吡咯烷-3-基甲基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
454	(R)-N-(1-(1H-咪唑-1-羰基)哌啶-3-基)-5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
455	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
456	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
457	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-环丁氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
458	4-氧代-N-(2-氧代哌啶-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.2
459	(R)-5-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
460	(R)-5-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.3
461	(R)-5-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.0
462	4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
463	N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
464	N-((3S,4S)-4-羟基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
465	(R)-5-(3-苄基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.2
466	(R)-4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
467	N-((3R,5S)-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
468	N-((3R,5S)-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯	5.9

[5133]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	
469	(*S)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
470	(*S)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.6
471	(*R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.9
472	(*R)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
473	(R,*E)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.9
474	(R,*E)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
475	(R,*Z)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.1
476	(R,*Z)-N-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
477	(R,*Z)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
478	(R,*E)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
479	(R,*Z)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
480	(R,*E)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
481	N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.2
482	N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.0
483	N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-	8.4

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合pIC50
	羧酰胺;	
484	N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-氟哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.0
485	N-(4-氰基-1,4-氧氮杂环庚-6-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
486	N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3 H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
487	(R,E)-N-(1-(2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
488	(R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
489	N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
490	N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
491	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
492	(R,E)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.0
493	(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
494	(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)丙酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.0
495	(R)-N-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
496	N-(1-丙烯酰基氮杂环丁-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
497	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡啶-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
498	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8

[5134]

[5135]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
499	N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-氟哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
500	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.1
501	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
502	(R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
503	(R,E)-N-(1-(4-羟基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
504	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.0
505	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
506	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
507	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
508	N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
509	(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
510	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.0
511	(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
512	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
513	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.2
514	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
515	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2',4'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7

[5136]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
516	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-苄基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
517	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
518	(S)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
519	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-环己基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
520	(R,E)-N-(1-(4-氨基丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.1
521	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
522	(R,E)-N-(1-(4-羟基丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.0
523	N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
524	5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((R)-1-((S)-2-(甲基氨基)丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
525	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
526	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
527	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.1
528	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡嗪-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
529	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-异丙基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
530	(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(乙烯基磺酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.0
531	(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
532	(R,E)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(甲基磺酰胺基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
533	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-丙基苯基)-4,5-二	7.5

[5137]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	
534	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-环丁基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.8
535	(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-三氘代甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.5
536	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.5
537	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯基吡啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.6
538	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.0
539	(R)-N-(1-(乙基磺酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.2
540	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(吡啶-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.2
541	(R,E)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.2
542	(R)-N-(1-异丙基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.2
543	N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.5
544	(S)-1-丙烯酰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-基)吡咯烷-3-羧酰胺;	7.0
545	(R)-1-丙烯酰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-基)吡咯烷-3-羧酰胺;	6.9
546	(R)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.4
547	N-((R)-1-((S)-3-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.4
548	N-((3S,4S)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.9
549	(R,Z)-N-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.2
550	(R,Z)-N-(1-(4-氨基-2-氯丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.3
551	(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.8

[5138]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合pIC50
552	(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
553	(R)-5-(3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
554	(R)-5-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
555	5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.1
556	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(2-苯氧基嘧啶-5-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
557	N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
558	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
559	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.2
560	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-(环己氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
561	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-(环戊氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
562	(R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
563	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
564	N-((R)-1-((R)-3-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
565	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-异丙氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
566	(R)-5-(3-乙酰基苯基)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
567	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
568	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
569	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-环丙基苯基)-4-氧代-4,5-	7.0

[5139]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	
570	(R,E)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.2
571	N-((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-甲基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.0
572	(R)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.1
573	(R,E)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.6
574	N-(顺式)-1-丙烯酰基-3-羟基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.8
575	(R)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.3
576	(R)-N-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.3
577	(R)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	7.2
578	4-氧代-N-(6-氧代哌啶-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.9
579	N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.9
580	(R)-5-(4'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.9
581	(R)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.8
582	(R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.7
583	(R)-5-(3-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.7
584	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.6
585	(R)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.5
586	N-((3R,5R)-5-羟基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.6
587	(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.5
588	N-((3S,4S)-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯	6.4

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	
589	N-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.1
590	(R,E)-N-(1-(4-羟基丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
591	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-环丁基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
592	(R)-N-(1-氰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
593	(R)-N-(1-(3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
594	N-(1-氰基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
595	(R)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡啶-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
596	(E)-N-(1-(4-羟基丁-2-烯酰基)哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
597	N-(1-(3-甲氧基丙酰基)哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
598	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-氨基-4-((3-环丁氧基苯基)氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺;	6.5
599	(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
600	2-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮;	6.5
601	(R)-5-([1,1'-联苯]-3-基)- N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
602	(R)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
603	(R)-5-(3-环丁基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
604	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
605	(R)-5-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
606	2-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮;	6.2
607	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.2
608	5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并	6.2

[5140]

[5141]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	
609	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(4-环丁氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
610	(R)-4-氧代-5-(4-苯基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.2
611	(3R,5R)-3-羟基-5-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯;	6.2
612	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.1
613	(R)-5-(3-(环戊氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.1
614	N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.1
615	N-(反式-3-羟基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.1
616	(R)-5-(3-(环己氧基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.1
617	反式-3-羟基-4-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯;	6.0
618	(R)-4-氧代-5-(5-苯基吡啶-3-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.0
619	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
620	(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
621	(R)-5-(3-环丁氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
622	(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(吡啶-2-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
623	(R)-4-氧代-5-(6-苯基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
624	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.9
625	(3S,4S)-3-氟-4-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯;	5.9
626	(R)-5-(4-环丁氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.9
627	4-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯;	5.9

[5142]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
628	(R)-3-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯;	5.8
629	(R)-5-(3-环己基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.9
630	(R)-5-(3-异丙基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.9
631	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(吡啶-4-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.9
632	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-(氧杂环丁-3-基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.9
633	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.8
634	(R)-5-(2-环丁基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.8
635	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.8
636	(R)-5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.7
637	(R)-5-(3-异丙氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.7
638	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-(叔丁基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.7
639	(3S,4S)-3-甲氧基-4-(4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯;	5.7
640	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(5-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.6
641	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(叔丁基磺酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.6
642	(R)-5-(4-羟基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.3
643	(R)-5-(3-乙酰基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.1
644	(R)-5-(5-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
645	(R)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
646	(R)-5-(3-(叔丁基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
647	(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(吡啶-4-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
648	(R)- 3-(5-(3-(叔丁基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-	<5

[5143]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯;	
649	(R)-3-(5-(3-乙酰基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯;	<5
650	(R)-5-(4-(叔丁基磺酰基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
651	(R)-3-(5-(4-(叔丁基磺酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯;	<5
652	(R)-3-(5-(4-(叔丁氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯;	<5
653	(R)-3-(5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯;	<5
654	(R)-3-(5-(6-环丁氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯;	<5
655	N-((3R,4R)-1-丙烯酰基-4-羟基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.0
656	(R)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡嗪-2-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.2
657	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-甲基-5-苯氧基吡嗪-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
658	N-((3R,4R)-4-羟基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
659	N-(顺式-3-羟基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
661	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(R)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.3
662	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.1
663	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.0
664	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
665	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基嘧啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
666	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
667	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9

[5144]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合pIC50
668	N-(顺式-4-丙烯酰胺基四氢呋喃-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
669	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.1
670	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.2
671	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
672	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-环丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
673	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.2
674	N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-羟基哌啶-3-基)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.2
675	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
676	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(3-甲基-2-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
677	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-环己基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
678	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯基哒嗪-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
679	N-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲氧基哌啶-3-基)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8
680	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
681	N-((R)-1-((*E)-3-((S)-1-乙酰基吡咯烷-2-基)-2-氰基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
682	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-环丁氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
683	N-((R)-1-((E)-3-((R)-1-乙酰基吡咯烷-2-基)-2-氰基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
684	5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯并	7.5

[5145]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	
685	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(6-苯基嘧啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.1
686	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
687	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-环丁氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
688	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
689	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-异丁基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
690	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
691	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.0
692	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-环戊基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.0
693	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(环戊氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
694	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
695	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(5-甲基-2-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
696	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(2-异丙氧基乙氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
697	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-异丙基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
698	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
699	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡嗪-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
700	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-环丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.1
701	(R)-5-([2,3'-二吡啶]-4-基)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
702	(R)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
703	(R,E)-5-(3-氯-4-苯氧基苯基)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰	7.8

[5146]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	基)吡咯烷-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	
704	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-环丁氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
705	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(3-异丙基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
706	(R)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
707	N-((1RS,2RS)-2-氨基环戊基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
708	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
709	(R)-5-([2,2'-二吡啶]-4-基)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
710	(R)-5-(2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
711	(R)-5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
713	(R)-5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
714	(R)-N-(1-(甲基甘氨酰)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
715	(R)-5-(*S)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
716	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.0
717	(R)-5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
718	N-((3S,4R)-1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(2-苯基吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
719	(R)-4-氧代-5-(5-苯氧基嘧啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
720	(R)-5-(2-环戊基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.2
721	(R)-5-(3-异丁基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.2
722	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
723	(R)-4-氧代-5-(6-苯基嘧啶-4-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.1

[5147]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
724	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*R)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.1
725	(R)-5-(4-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.1
726	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-环丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.0
727	(R)-5-(2-异丙基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
728	(R)-5-(*R)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
729	(R)-5-(5-甲基-2-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
730	(R)-5-(4-(2-异丙氧基乙氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
731	(R)-5-(2-环己基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
732	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-异丙氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
733	(R)-5-(3-甲基-2-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
734	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
735	(R)-5-(2-甲基-6-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
736	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-环丁氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
737	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(3-甲基-2-苯基吡啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
738	(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
739	(R)-3-(4-氧代-5-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯;	<6
740	(R)-4-氧代-5-(6-苯基哒嗪-4-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
741	(R)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.9
742	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂	5.8

[5148]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合pIC50
	苊-2-羧酰胺;	
743	(R)-3-(5-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯;	5.8
744	(R)-5-(6-环丁氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.7
745	N-((3*S,4*R)-4-丙烯酰胺基四氢呋喃-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.1
746	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-2-苯氧基嘧啶-5-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.1
747	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
748	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(2-苯氧基嘧啶-5-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
749	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基嘧啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
750	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丁基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
751	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯基哒嗪-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
752	N-((*3R,*4S)-4-丙烯酰胺基四氢呋喃-3-基)-5-(*S)-(4-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
753	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丙氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.2
754	(R)-5-(4-异丁基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
755	(R)-4-氧代-5-(5-苯基哒嗪-3-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
756	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*R)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
757	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丙氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
759	(R)-5-(*S)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
760	(R)-5-(*R)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6

[5149]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
761	(R)-5-(*S)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
762	(R)-5-(*R)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
764	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(6-异丁基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
765	(R)-5-(*S)-(6-异丁基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
766	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.2
767	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
768	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.2
769	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.2
770	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-((四氢-2 H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
771	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
772	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
773	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
774	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
775	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
776	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.1
777	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(5-(2-氟苯氧基)吡啶-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.3
778	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯	8.0

[5150]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合pIC50
	基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	
779	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.0
780	N1-(15-氧代-19-((3aR,4R,6aS)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十九烷基)-N5-((E)-4-氧代-4-(3-(4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-基)戊二酰胺;	6.3
781	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
782	(R,EZ)-N-(1-(2-氰基-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
783	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
784	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
785	N-((R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
786	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
787	N-((R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
788	1-丙烯酰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺;	6.7
789	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.1
790	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
791	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
792	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(6-异丁基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
793	(R)-5-(*S)-(2-甲基-6-苯氧基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
794	(R)-5-(*S)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-	6.5

[5151]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	
795	(S)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
796	2-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-4(5H)-酮;	6.3
797	(R)-5-(*S)-(6-(环戊氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
798	(R)-5-(*S)-(6-异丁氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
799	(R)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.2
800	(R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.2
801	(E)-1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺;	6.2
802	1-氰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺;	6.1
803	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.1
804	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.1
805	N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)-1-丙酰基哌啶-4-羧酰胺;	6.0
806	(R)-5-(*R)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
807	(R)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
808	(R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
809	(R)-5-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
810	(R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
811	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
812	(R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(哒嗪-3-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
813	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂	<6

[5152]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	苊-2-羧酰胺;	
814	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(2-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
815	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(*R)-(6-异丁基-2-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
816	(E)-1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺;	6.0
817	1-(2-氰基乙酰基)-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺;	6.0
818	N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)-1-丙酰基哌啶-3-羧酰胺;	5.9
819	1-(2-氰基乙酰基)-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺;	5.9
820	1-丙烯酰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺;	5.9
821	1-乙基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺;	5.8
822	1-氰基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-4-羧酰胺;	5.8
823	1-甲基-N-(5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-基)哌啶-3-羧酰胺;	5.5
834	(R)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(乙烯基磺酰基)吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.0
835	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	8.0
836	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-氟-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
837	(R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
838	(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
839	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.9
840	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.8

[5153]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
841	(R)-N-(1-(3-甲氧基丙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
842	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2',3'-二氟-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.7
843	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
844	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
845	(R,E)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
846	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氧代-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
847	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
848	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((R)-1-((R)-2-(甲基氨基)丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
849	N-((R)-1-((R)-氮杂环丁-2-羰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
850	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.6
851	(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
852	(R)-N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
853	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-((R)-1-((S)-2-(甲基氨基)丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
854	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
855	5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
856	(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三	7.5

[5154]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合pIC50
	氮杂苊-2-羧酰胺;	
857	5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
858	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
859	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-5-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
860	(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.4
861	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
862	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
863	(S)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
864	(S)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
865	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
866	(R,E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(*S)-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
867	(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
868	(R,E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
869	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
870	5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
871	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.3
872	N-(1-氰基哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
873	(R)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代	6.9

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	
874	(R)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
875	(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-5-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.2
876	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((R)-吡咯烷-2-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
877	(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
878	(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
879	(S)-N-(1-甲酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
880	(R,E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
881	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.1
882	N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
883	N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
884	N-(1-氰基哌啶-4-基)-5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
885	(R)-N-(1-甲酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
886	(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
887	(S)-N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
888	(R)-N-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
889	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
890	N-(1-氰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
891	(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0

[5155]

[5156]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
892	(S)-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
893	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-((R)-1-((S)-吡咯烷-2-羰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
894	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-(3-((2-氰基苯氧基)甲基)苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
895	(S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.0
896	(E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.9
897	(E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
898	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
899	(S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
900	(R,E)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-(4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
901	(R,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-3-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
902	(S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-氟-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
903	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.8
904	(S,E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
905	(S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
906	(R)-N-(1-(3-氯丙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
907	5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-	6.7

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	
908	(R)-N-(1-(2-(氮杂环丁-1-基)乙酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
909	4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
910	(R)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.7
911	(R)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.6
912	(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
913	(R,E)-N-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
914	(R)-N-(1-苯甲酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
915	(R)-4-氧代-5-(5-苯氧基吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.5
[5157] 916	(E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
917	5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
918	5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
919	(R)-5-(4-(环戊氧基)-2-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
920	N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.4
921	(E)-N-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
922	(R)-4-氧代-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
923	(R)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-N-(1-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
924	(S)-N-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	6.3
925	(R)-N-(1-苄基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二	6.3

[5158]

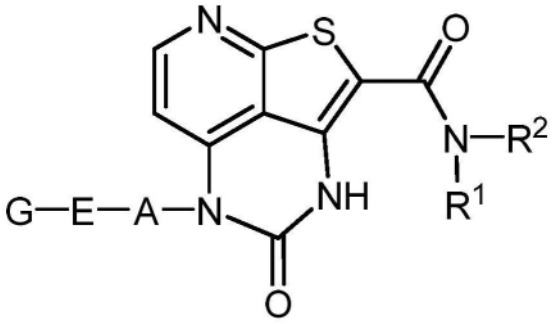
实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合 pIC50
	氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	
926	4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.2
927	4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.2
928	4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.2
929	N-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.1
930	(S)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.0
931	(S)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.1
932	4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.1
933	N-(2-吗啉代乙基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.1
934	(S)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.1
935	N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.0
936	(R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-5-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	<6
937	(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.0
938	(S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-5-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.0
939	(S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	6.0
940	(S)-N-(1-苯甲酰基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	5.9
941	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3,5-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	5.8
942	(S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-4-氧代-5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	5.6
943	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(3-(二甲基氨基)苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	5.6
944	N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)-5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂茂-2-羧酰胺;	5.6

[5159]

实施例编号	化合物名称	BTK_I_结合pIC50
945	(S)-N-(1-苄基吡咯烷-3-基)-4-氧代-5-(4-苯氧基苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.5
946	(S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.4
947	5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-4-氧代-N-(1-丙酰基哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.4
948	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(4-氨基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.2
949	(R)-5-(4-(二甲基氨基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.2
950	(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(间甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.1
951	(R)-5-(4-氯苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.1
952	(R)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-5-(对甲苯基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.1
953	(R)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.1
954	(R)-5-(4-(叔丁基)苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.0
955	(R)-5-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
956	(R)-5-(4-氨基苯基)-4-氧代-N-(哌啶-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
957	(S,E)-N-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-5-(2-甲基-3-苯氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<5
958	(R)-5-(*S)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-N-(吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	<6
959	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(*S)-(6-异丙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	7.5
974	(R)-N-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-5-(2-甲基-6-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.6
975	(R)-N-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-5-(2-甲基-6-(哒嗪-3-基氧基)吡啶-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-1-硫杂-3,5,8-三氮杂苊-2-羧酰胺;	5.0

[5160] 方面

[5161] 方面1.式I'的化合物、或其立体异构体或同位素变体、或其药学上可接受的盐：

[5162] 

I'

[5163] 其中

[5164] R^1是H或C_{1-6}烷基；

[5165] R^2是-C_{0-6}alk-哌啶基；-C_{0-6}alk-吡咯烷基；-C_{0-6}alk-氧氮杂环庚基；-C_{0-6}alk-氮杂环丁基；-C_{0-6}alk-氮杂环丙基；-C_{0-6}alk-氮杂环庚基；-C_{0-6}alk-奎宁环基；-C_{0-6}alk-咪唑烷基；-C_{0-6}alk-哌嗪基；-C_{0-6}alk吗啉基；-C_{0-6}alk-四氢吡喃基；或-C_{0-6}alk-四氢呋喃基，其中R^2任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自：

[5166] -NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)；-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)；氧代；卤素；-CN；-OH；-NR^6R^7；-C_{1-6}烷基；-C_{1-6}alk-OH；-OC_{1-6}烷基；-C_{3-6}环烷基；-C_{1-6}卤代烷基；-C_{1-6}烷芳基；-SO_2-C_{1-6}烷基；-SO_2-C_{2-6}烯基；-C(O)H；-C(O)-C_{1-6}烷基；-C(O)-C_{3-6}环烷基；-C(O)-C_{1-6}卤代烷基；-C(O)-C_{2-6}炔基；-C(O)-C_{6-10}芳基；-C(O)-杂芳基；-C(O)-C_{1-6}alk-CN；-C(O)-C_{1-6}alk-OH；-C(O)-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}烷基；-C(O)-O-C_{1-6}烷基；-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7；-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基，其中所述-C_{1-6}alk-任选地被-OH、-OC_{1-6}烷基或-NR^6R^7取代；和-C(O)-C_{0-6}alk-杂环烷基，其中所述-alk-任选地被氧代取代，并且所述杂环烷基任选地被-C_{1-6}烷基取代；

[5167] 其中

[5168] R^3是H；-CN；卤素；-C_{1-6}卤代烷基；或-C_{1-6}烷基；

[5169] R^4和R^5各自独立地是H；卤素；-C_{1-6}烷基；-OC_{1-6}烷基；任选地被C_{1-6}烷基取代的-C_{0-6}alk-C_{3-6}环烷基；任选地被-C(O)C_{1-6}烷基或-C_{1-6}烷基取代的-C_{0-6}alk-杂环烷基；-C_{1-6}alk-OH；-C_{0-6}alk-NR^6R^7；-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基；-C_{1-6}alk-NH-C_{0-6}alk-O-C_{1-6}烷基；-C_{1-6}alk-$NHSO_2$-C_{1-6}烷基；-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}烷基；-NHC(O)-C_{1-6}烷基；或-接头-PEG-生物素；并且

[5170] R^6和R^7各自独立地是H；-C_{1-6}烷基；-C_{3-6}环烷基；-C(O)H或-CN；并且

[5171] R^8是H或C_{1-6}烷基；

[5172] A是键、吡啶基；苯基；萘基；嘧啶基；吡嗪基；哒嗪基；任选地被卤素取代的苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基；苯并噻吩基；或吡唑基；任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自：-C_{1-6}烷基；卤素；-SF_5；-OC_{1-6}烷基；-C(O)-C_{1-6}烷基；和-C_{1-6}卤代烷基；

[5173] E是-O-；键；-C(O)-NH-；-CH_2-；或-CH_2-O-；

[5174] G是H；-C_{3-6}环烷基；-苯基；-噻吩基；-C_{1-6}烷基；-嘧啶基；-吡啶基；-哒嗪基；-苯并呋喃基；-C_{1-6}卤代烷基；含有氧杂原子的-杂环烷基；-苯基-CH_2-O-苯基；-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基；-NR^6R^7；-SO_2C_{1-6}烷基；或-OH；其中所述苯基、噻吩基、嘧啶基、吡啶基、哒嗪基或苯并呋喃基任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自：卤素；-C_{1-6}烷基；-C_{1-6}卤代烷基；-OC_{1-6}卤代烷基；-C_{3-6}环烷基；-OC_{1-6}烷基；-CN；-OH；-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基；-C(O)-NR^6R^7；和-C(O)-C_{1-6}烷基。

[5175] 方面2.方面1的化合物，其中R^1是H。

[5176] 方面3.方面1或方面2的化合物,其中R^2是-C_{0-6}alk-哌啶基、-C_{0-6}alk-吡咯烷基、-C_{0-1}alk-哌啶基、-C_{0-1}alk-吡咯烷基、-C_0alk-哌啶基或者-C_0alk-吡咯烷基。

[5177] 方面4.方面1或方面2的化合物,其中R^2是-C_{0-6}alk-氮杂环丁基;-C_{0-6}alk-氮杂环庚基;-C_{0-6}alk-奎宁环基;-C_{0-6}alk-咪唑烷基;或-C_{0-6}alk哌嗪基。

[5178] 方面5.方面1或方面2的化合物,其中R^2是-C_{0-6}alk-氧氮杂环庚基或-C_{0-6}alk吗啉基。

[5179] 方面6.方面1或方面2的化合物,其中R^2是-C_{0-6}alk-四氢吡喃基或-C_{0-6}alk-四氢呋喃基。

[5180] 方面7.上述方面中的任一个的化合物,其中R^2是未被取代的。

[5181] 方面8.上述方面中的任一个的化合物,其中R^2被1或2个取代基取代,优选地R^2被1个取代基取代。

[5182] 方面9.方面8的化合物,其中R^2被氧代取代。

[5183] 方面10.方面8或方面9的化合物,其中R^2被以下取代基取代:卤素;-CN;-OH;-C_{1-6}烷基;-C_{1-6}卤代烷基;-C_{1-6}alk-OH;-OC_{1-6}烷基;-C_{3-6}环烷基;-NR^6R^7;或-C_{1-6}烷芳基。

[5184] 方面11.方面8-10中的任一个的化合物,其中R^2被以下取代基取代:-C(O)H;-C(O)-C_{1-6}烷基;-C(O)-C_{3-6}环烷基;-C(O)-C_{1-6}卤代烷基;-C(O)-炔基;-C(O)-C_{6-10}芳基;-C(O)-C_{1-6}alk-CN;-C(O)-C_{1-6}alk-OH;-C(O)-O-C_{1-6}烷基;-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7;或-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基,其中所述-C_{1-6}alk-任选地被-OH、-OC_{1-6}烷基或-NR^6R^7取代。

[5185] 方面12.方面8-11中的任一个的化合物,其中R^2被-C(O)-杂芳基或-C(O)-C_{0-6}alk-杂环烷基取代,其中所述杂环烷基任选地被-C_{1-6}烷基取代。

[5186] 方面13.方面8-12中的任一个的化合物,其中R^2被-SO_2烷基、-C(O)-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}烷基或-SO_2-C_{2-6}烯基取代。

[5187] 方面14.方面8-13中的任一个的化合物,其中R^2被-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)取代。

[5188] 方面15.方面14的化合物,其中R^8是H。

[5189] 方面16.方面8-15中的任一个的化合物,其中R^2被-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)取代。

[5190] 方面17.方面14-16中的任一个的化合物,其中R^3是H。

[5191] 方面18.方面14-16中的任一个的化合物,其中R^3是-CN。

[5192] 方面19.方面14-16中的任一个的化合物,其中R^3是F或Cl。

[5193] 方面20.方面14-16中的任一个的化合物,其中R^3是C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}烷基。

[5194] 方面21.方面14-20中的任一个的化合物,其中R^4和R^5中的一个是H。

[5195] 方面22.方面14-20中的任一个的化合物,其中R^4是H且R^5是H。

[5196] 方面23.方面14-21中的任一个的化合物,其中R^4和R^5中的一个是卤素;-C_{1-6}烷基;-OC_{1-6}烷基;-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基;任选地被C_{1-6}烷基取代的-C_{0-6}alk-C_{3-6}环烷基;或-C_{1-6}alk-OH。

[5197] 方面24.方面14-21中的任一个的化合物,其中R^4和R^5中的一个是-C_{0-6}alk-NR^6R^7、-C_{1-6}alk-NR^6R^7或-C_{1-6}alk-NH-C_{0-6}alk-O-C_{1-6}烷基。

[5198] 方面25.方面14-21中的任一个的化合物,其中R^4和R^5中的一个是-C_{0-6}alk-杂环烷基或任选地被-C(O)C_{1-6}烷基取代的-C_{1-6}alk-杂环烷基。

[5199] 方面26.方面14-20中的任一个的化合物,其中R^4和R^5中的一个是或-NHC(O)-C_{1-6}烷

基。

[5200] 方面27.方面14-20中的任一个的化合物,其中R^4和R^5中的一个是-C_{1-6}alk-$NHSO_2$-C_{1-6}烷基或-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}烷基。

[5201] 方面28.上述方面中的任一个的化合物,其中A是键、萘基或苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基。

[5202] 方面29.方面1-27中的任一个的化合物,其中A是苯基。

[5203] 方面30.方面1-27中的任一个的化合物,其中A是吡啶基。

[5204] 方面31.方面1-27中的任一个的化合物,其中A是嘧啶基。

[5205] 方面32.方面1-27中的任一个的化合物,其中A是吡嗪基。

[5206] 方面33.方面1-27中的任一个的化合物,其中A是哒嗪基。

[5207] 方面34.方面29-33中的任一个的化合物,其中A被1或2个取代基取代。

[5208] 方面35.方面34的化合物,其中A被-C_{1-6}烷基、优选-CH_3取代。

[5209] 方面36.上述方面中的任一个的化合物,其中E是O。

[5210] 方面37.方面1-35中的任一个的化合物,其中E是键。

[5211] 方面38.方面1-35中的任一个的化合物,其中E是-C(O)-NH-、-CH_2-、或-CH_2O-。

[5212] 方面39.方面1-38中的任一个的化合物,其中G是H。

[5213] 方面40.方面1-38中的任一个的化合物,其中G是-C_{1-6}烷基;-C_{1-6}卤代烷基;-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基;或-C_{3-6}环烷基。

[5214] 方面41.方面1-38中的任一个的化合物,其中G是-C_{1-6}烷基或-C_{3-6}环烷基。

[5215] 方面42.方面1-38中的任一个的化合物,其中G是-NR^6R^7或-OH。

[5216] 方面43.方面1-38中的任一个的化合物,其中G是-含有氧杂原子的杂环烷基。

[5217] 方面44.方面1-38中的任一个的化合物,其中G是-SO_2C_{1-6}烷基。

[5218] 方面45.方面1-38中的任一个的化合物,其中G是-苯基。

[5219] 方面46.方面1-38中的任一个的化合物,其中G是-吡啶基。

[5220] 方面47.方面1-38中的任一个的化合物,其中G是-嘧啶基或哒嗪基。

[5221] 方面48.方面1-38中的任一个的化合物,其中G是-苯并呋喃基或-噻吩基。

[5222] 方面49.方面1-38中的任一个的化合物,其中G是-苯基-CH_2-O-苯基。

[5223] 方面50.方面45-49中的任一个的化合物,其中G被1或2个取代基取代。

[5224] 方面51.方面50的化合物,其中G被卤素取代。

[5225] 方面52.方面50或方面51的化合物,其中G被以下取代基取代:-C_{1-6}烷基;-C_{1-6}卤代烷基;-OC_{1-6}卤代烷基;-C_{3-6}环烷基;-OC_{1-6}烷基;-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}烷基;或-C(O)-C_{1-6}烷基。

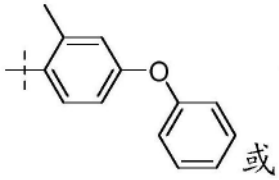
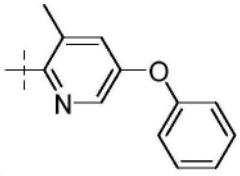
[5226] 方面53.方面50-52中的任一个的化合物,其中G被-CN取代。

[5227] 方面54.方面50-53中的任一个的化合物,其中G被-OH取代。

[5228] 方面55.方面50-54中的任一个的化合物,其中G被-C(O)-NR^6R^7取代。

[5229] 方面56.方面1-27中的任一个的化合物,其中A-E-G是-苯基-O-苯基或-吡啶基-O-苯基。

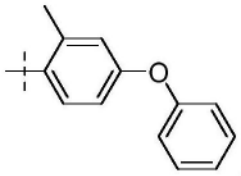
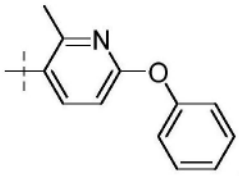
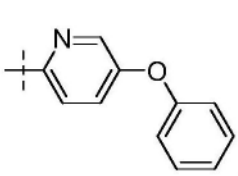
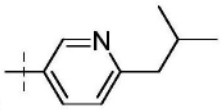
[5230] 方面57.方面56的化合物,其中A-E-G是

[5231]  或  。

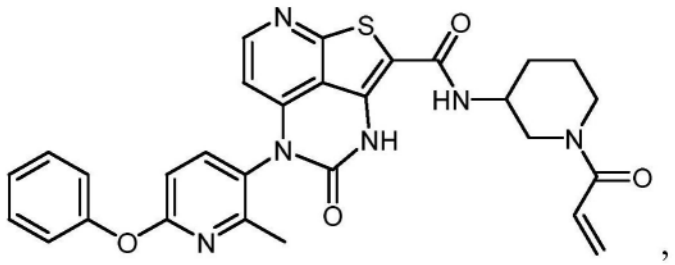
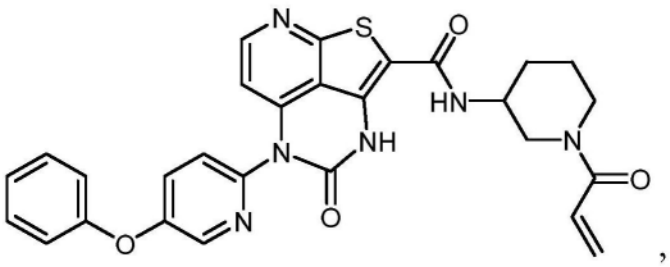
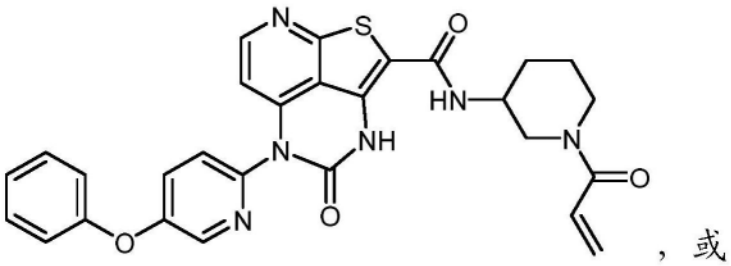
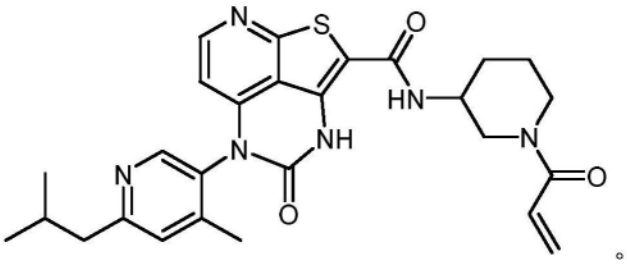
[5232] 方面58.方面1的化合物,其中R^1是H;R^2是被1或2个取代基取代的C_0alk-哌啶基,其中所述取代基中的一个是-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5),其中R^3、R^4和R^5各自是H;A是被-CH_3取代的苯基或吡啶基;E是O;并且G是苯基。

[5233] 方面59.方面58的化合物,其中R^2被1个取代基取代,所述取代基是-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)。

[5234] 方面60.方面58或方面59的化合物,其中A-E-G是

[5235]  ,  ,  ,或  。

[5236] 方面61.方面58、59或60中的任一个的化合物,其中所述式I的化合物是

[5237]  ,  ,  ,或  。

[5238] 方面62.上述方面中的任一个的化合物,其为药学上可接受的盐。

[5239] 方面63.一种药物组合物,其包含方面1-61中的任一个方面的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[5240] 方面64.一种抑制布鲁顿氏酪氨酸激酶的方法,所述方法包括使所述激酶与方面1-61中的任一个方面的化合物接触。

[5241] 方面65.一种治疗患者中的癌症的方法,所述方法包括给所述患者施用方面1-61中的任一个方面的化合物或其药学上可接受的盐。

[5242] 方面66.方面65的方法,其中所述癌症是套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、巨球蛋白血症或多发性骨髓瘤。

[5243] 方面67.一种治疗患者的系统性红斑狼疮的方法,所述方法包括给所述患者施用方面1-61中的任一个方面的化合物或其药学上可接受的盐。

[5244] 方面68.一种治疗患者的天疱疮障碍或类天疱疮障碍的方法,所述方法包括给所述患者施用方面1-61中的任一个方面的化合物或其药学上可接受的盐。

[5245] 方面69.一种治疗患者的类风湿性关节炎的方法,所述方法包括给所述患者施用方面1-61中的任一个方面的化合物或其药学上可接受的盐。

[5246] 方面70.一种制备方面1-61中的任一个方面的化合物或其药学上可接受的盐的方法。

[5247] 方面71.在表1中列出的化合物。