(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119923391 A
(43)申请公布日 2025.05.02

(21)申请号 202380067993.1
(22)申请日 2023.07.28
(30)优先权数据
63/393522 2022.07.29 US
63/420307 2022.10.28 US
63/443170 2023.02.03 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.03.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/028955 2023.07.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/026081 EN 2024.02.01
(71)申请人 艾伯维新加坡运营私人有限公司
地址 新加坡新加坡市
(72)发明人 N·R·珀尔 K·W·昆茨 J·唐宁
(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 郭慧 林毅斌
(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 471/10(2006.01)
C07D 487/08(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/517(2006.01)

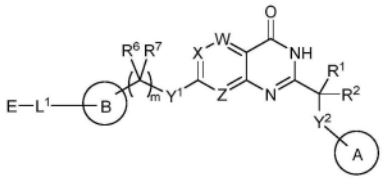
权利要求书37页 说明书354页 附图3页

(54)发明名称

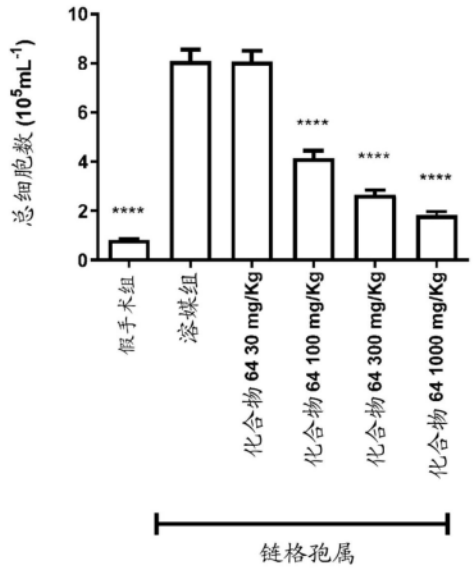
在疗法中使用的PARP14的靶向蛋白降解

(57)摘要

本发明涉及可降解PARP14并且可用于例如治疗癌症和炎性疾病的喹唑啉酮和相关化合物。

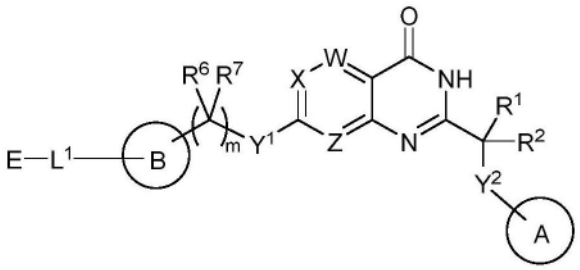


I



CN 119923391 A

1.一种式(I)化合物:



I;

或其药学上可接受的盐,其中:

W为CR^W或N;

X为CR^X或N;

Z为CR^Z或N;并且

其中W、X和Z中至多两者同时为N;

Y^1选自-NR^3-、-CR^4R^5-、-O-和-(C_{2-4}炔基)-;

Y^2选自键、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-CH_2-、-O-、-N(R^3)-、-SCH_2-、-$S(O)CH_2$-、-$S(O)_2CH_2$-、-CH_2CH_2-、-OCH_2-和-(NR^3)CH_2-;

环A选自6至10元芳基、5至10元杂芳基、C_{3-14}环烷基和4至18元杂环烷基,其中环A任选地被1、2、3或4个R^A取代;

环B选自6至10元芳基、5至10元杂芳基、C_{3-14}环烷基和4至18元杂环烷基,其中环B任选地被1、2、3或4个R^B取代;

R^1和R^2各自独立地选自H和甲基;

R^3选自H和C_{1-4}烷基;

R^4和R^5各自独立地选自H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、氨基、C_{1-4}烷基氨基和C_{2-8}二烷基氨基;

R^6和R^7各自独立地选自H、卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、氨基、C_{1-4}烷基氨基和C_{2-8}二烷基氨基;

每个R^A独立地选自卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;其中$R^A$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5至10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4至10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代:Cy^1、Cy^1-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

每个R^B独立地选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}

环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；其中$R^B$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5至10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4至10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代：Cy^2、Cy^2-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；

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

每个Cy^1独立地选自各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基：卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；

每个Cy^2独立地选自各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基：卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；

每个Cy^3独立地选自各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基:卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

每个R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}和R^{d3}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基,其中R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}或R^{d3}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代:Cy^4、Cy^4-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

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

R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代:OH、CN、氨基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;

或者R^{c1}和R^{d1}与它们所连接的N原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代的4至7元杂环烷基基团:卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

或者R^{c2}和R^{d2}与它们所连接的N原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代的4至7元杂环烷基基团:卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、

$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、

$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、

$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或者R^{c3}和R^{d3}与它们所连接的N原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代的4至7元杂环烷基基团：卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、

$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、

$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、

$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}独立地选自H、C_{1-4}烷基和CN；

m为0、1或2；

E为结合至E3泛素连接酶的E3泛素连接酶结合部分；并且

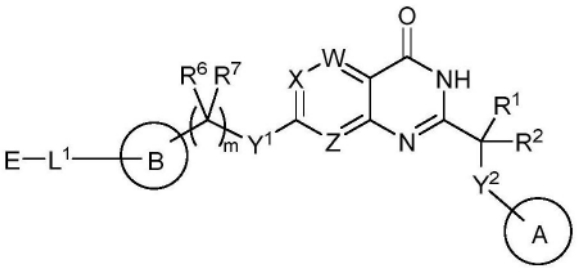
L^1为共价连接至部分Q和部分E的接头；

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

其中任何前述杂环烷基基团的一个或多个成环C或N原子任选地被氧代(=O)基团取代；并且

其中任何前述杂环烷基基团的一个或多个成环S原子任选地被一个或两个氧代(=O)基团取代。

2.一种式(I)化合物：



I；

或其药学上可接受的盐，其中：

W为CR^W或N；

X为CR^X或N；

Z为CR^Z或N；并且

其中W、X和Z中至多两者同时为N；

Y^1选自$-NR^3-$、$-CR^4R^5-$和-O-；

Y^2选自键、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-CH_2-$、-O-、$-N(R^3)-$、$-SCH_2-$、$-S(O)CH_2-$、$-S(O)_2CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-OCH_2-$和$-(NR^3)CH_2-$；

环A选自6至10元芳基、5至10元杂芳基、C_{3-14}环烷基和4至18元杂环烷基，其中环A任选地被1、2、3或4个R^A取代；

环B选自6至10元芳基、5至10元杂芳基、C_{3-14}环烷基和4至18元杂环烷基，其中环B任选地被1、2、3或4个R^B取代；

R^1和R^2各自独立地选自H和甲基；

R^3选自H和C_{1-4}烷基；

R^4和R^5各自独立地选自H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、氨基、C_{1-4}烷基氨基和C_{2-8}二烷基氨基；

R^6和R^7各自独立地选自H、卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、氨基、C_{1-4}烷基氨基和C_{2-8}二烷基氨基；

每个R^A独立地选自卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中$R^A$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5至10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4至10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代：Cy^1、Cy^1-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；

每个R^B独立地选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；其中$R^B$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5至10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4至10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代：Cy^2、Cy^2-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；

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

(0)OR^{a3}、OC(0)R^{b3}、OC(0)$NR^{c3}R^{d3}$、C(=NR^{e3})$NR^{c3}R^{d3}$、NR^{c3}C(=NR^{e3})$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、NR^{c3}C(0)R^{b3}、NR^{c3}C(0)OR^{a3}、NR^{c3}C(0)$NR^{c3}R^{d3}$、NR^{c3}S(0)R^{b3}、NR^{c3}S(0)$_2R^{b3}$、NR^{c3}S(0)$_2NR^{c3}R^{d3}$、S(0)R^{b3}、S(0)$NR^{c3}R^{d3}$、S(0)$_2R^{b3}$和S(0)$_2NR^{c3}R^{d3}$;

每个Cy^1独立地选自各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基:卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、C(0)R^{b1}、C(0)$NR^{c1}R^{d1}$、C(0)OR^{a1}、OC(0)R^{b1}、OC(0)$NR^{c1}R^{d1}$、C(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、NR^{c1}C(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、NR^{c1}C(0)R^{b1}、NR^{c1}C(0)OR^{a1}、NR^{c1}C(0)$NR^{c1}R^{d1}$、NR^{c1}S(0)R^{b1}、NR^{c1}S(0)$_2R^{b1}$、NR^{c1}S(0)$_2NR^{c1}R^{d1}$、S(0)R^{b1}、S(0)$NR^{c1}R^{d1}$、S(0)$_2R^{b1}$和S(0)$_2NR^{c1}R^{d1}$;

每个Cy^2独立地选自各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基:卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、C(0)R^{b2}、C(0)$NR^{c2}R^{d2}$、C(0)OR^{a2}、OC(0)R^{b2}、OC(0)$NR^{c2}R^{d2}$、C(=NR^{e2})$NR^{c2}R^{d2}$、NR^{c2}C(=NR^{e2})$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、NR^{c2}C(0)R^{b2}、NR^{c2}C(0)OR^{a2}、NR^{c2}C(0)$NR^{c2}R^{d2}$、NR^{c2}S(0)R^{b2}、NR^{c2}S(0)$_2R^{b2}$、NR^{c2}S(0)$_2NR^{c2}R^{d2}$、S(0)R^{b2}、S(0)$NR^{c2}R^{d2}$、S(0)$_2R^{b2}$和S(0)$_2NR^{c2}R^{d2}$;

每个Cy^3独立地选自各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基:卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、C(0)R^{b3}、C(0)$NR^{c3}R^{d3}$、C(0)OR^{a3}、OC(0)R^{b3}、OC(0)$NR^{c3}R^{d3}$、C(=NR^{e3})$NR^{c3}R^{d3}$、NR^{c3}C(=NR^{e3})$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、NR^{c3}C(0)R^{b3}、NR^{c3}C(0)OR^{a3}、NR^{c3}C(0)$NR^{c3}R^{d3}$、NR^{c3}S(0)R^{b3}、NR^{c3}S(0)$_2R^{b3}$、NR^{c3}S(0)$_2NR^{c3}R^{d3}$、S(0)R^{b3}、S(0)$NR^{c3}R^{d3}$、S(0)$_2R^{b3}$和S(0)$_2NR^{c3}R^{d3}$;

每个R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}和R^{d3}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基,其中R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}或R^{d3}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代:Cy^4、Cy^4-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(0)R^{b4}、C(0)$NR^{c4}R^{d4}$、C(0)OR^{a4}、OC(0)R^{b4}、OC(0)$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(0)R^{b4}、NR^{c4}C(0)$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(0)OR^{a4}、C(=NR^{e4})$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(=NR^{e4})$NR^{c4}R^{d4}$、S(0)R^{b4}、S(0)$NR^{c4}R^{d4}$、S(0)$_2R^{b4}$、NR^{c4}S(0)$_2R^{b4}$、NR^{c4}S(0)$_2NR^{c4}R^{d4}$和S(0)$_2NR^{c4}R^{d4}$;

每个Cy^4为各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基或4至10元杂环烷基:卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(0)R^{b4}、C(0)$NR^{c4}R^{d4}$、C(0)OR^{a4}、OC(0)R^{b4}、OC(0)$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(0)R^{b4}、NR^{c4}C(0)$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(0)OR^{a4}、C(=NR^{e4})$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(=NR^{e4})$NR^{c4}R^{d4}$、S(0)R^{b4}、S(0)$NR^{c4}R^{d4}$、S(0)$_2R^{b4}$、NR^{c4}S(0)$_2R^{b4}$、NR^{c4}S(0)$_2NR^{c4}R^{d4}$和S(0)$_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代:OH、CN、氨基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;

或者R^{c1}和R^{d1}与它们所连接的N原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代的4至7元杂环烷基基团:卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

或者R^{c2}和R^{d2}与它们所连接的N原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代的4至7元杂环烷基基团:卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

或者R^{c3}和R^{d3}与它们所连接的N原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代的4至7元杂环烷基基团:卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}独立地选自H、C_{1-4}烷基和CN;

m为0、1或2;

E为结合至E3泛素连接酶的E3泛素连接酶结合部分;并且

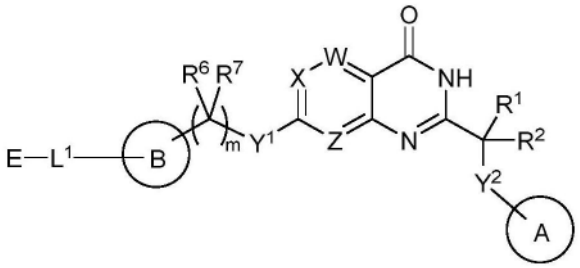
L^1为共价连接至部分Q和部分E的接头;

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

其中任何前述杂环烷基基团的一个或多个成环C或N原子任选地被氧代(=O)基团取代;并且

其中任何前述杂环烷基基团的一个或多个成环S原子任选地被一个或两个氧代(=O)基团取代。

3.一种式(I)化合物:



I;

或其药学上可接受的盐,其中:

W为CR^W或N;

X为CR^X或N;

Z为CR^Z或N;并且

其中W、X和Z中至多两者同时为N;

Y^1选自-NR^3-、-CR^4R^5-和-O-;

Y^2选自-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-CH_2-、-O-、-N(R^3)-、-SCH_2-、-S(O)CH_2-、-S(O)$_2CH_2$-、-CH_2CH_2-、-OCH_2-和-(NR^3)CH_2-;

环A选自6至10元芳基、5至10元杂芳基、C_{3-14}环烷基和4至18元杂环烷基,其中环A任选地被1、2、3或4个R^A取代;

环B选自6至10元芳基、5至10元杂芳基、C_{3-14}环烷基和4至18元杂环烷基,其中环B任选地被1、2、3或4个R^B取代;

R^1和R^2各自独立地选自H和甲基;

R^3选自H和C_{1-4}烷基;

R^4和R^5各自独立地选自H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、氨基、C_{1-4}烷基氨基和C_{2-8}二烷基氨基;

R^6和R^7各自独立地选自H、卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、氨基、C_{1-4}烷基氨基和C_{2-8}二烷基氨基;

每个R^A独立地选自卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;其中$R^A$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5至10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4至10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代:Cy^1、Cy^1-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

每个R^B独立地选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10

元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;其中$R^B$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5至10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4至10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代:Cy^2、Cy^2-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

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

每个Cy^1独立地选自各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基:卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

每个Cy^2独立地选自各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基:卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

每个Cy^3独立地选自各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}

芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基:卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

每个R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}和R^{d3}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基,其中R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}或R^{d3}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代:Cy^4、Cy^4-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

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

R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代:OH、CN、氨基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;

或者R^{c1}和R^{d1}与它们所连接的N原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代的4至7元杂环烷基基团:卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、

$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、

$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

或者R^{c2}和R^{d2}与它们所连接的N原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代的4至7元杂环烷基基团:卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、

$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、

$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、

$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或者R^{c3}和R^{d3}与它们所连接的N原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代的4至7元杂环烷基基团：卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、

$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、

$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、

$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}独立地选自H、C_{1-4}烷基和CN；

m为0、1或2；

E为结合至E3泛素连接酶的E3泛素连接酶结合部分；并且

L^1为共价连接至部分Q和部分E的接头；

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

其中任何前述杂环烷基基团的一个或多个成环C或N原子任选地被氧代(=O)基团取代；并且

其中任何前述杂环烷基基团的一个或多个成环S原子任选地被一个或两个氧代(=O)基团取代。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中W为CR^W。

5.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X为CR^X。

6.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z为CR^Z。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y^1为-O-。

8.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y^1为-CR^4R^5-。

9.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y^1为-NR^3-。

10.根据权利要求1和4至6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y^1为-(C_{2-4}炔基)-。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y^2为-S-。

12.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y^2为-CH_2-。

13.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y^2为-O-。

14.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y^2为键。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中环A为4至18元杂环烷基，其中环A任选地被1、2、3或4个R^A取代。

16.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中环A为4至7元杂环烷基，其中环A任选地被1、2、3或4个R^A取代。

17.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中环A为各自任选地被1、2、3或4个R^A取代的四氢-2H-吡喃基或哌啶基。

18.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中环A为四氢-2H-吡喃-4-基或1-甲基哌啶-4-基。

19.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中环A为四氢-2H-吡喃-4-基、1-甲基哌啶-4-基或1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基。

20.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中环A为C_{3-14}环烷基,并且其中环A任选地被1、2、3或4个R^A取代。

21.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中环A为四氢-2H-吡喃-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基、哌嗪基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或4-羟基环己基。

22.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中环B为C_{3-7}环烷基或4至7元杂环烷基,其中环B任选地被1、2、3或4个R^B取代。

23.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中环B为4至7元杂环烷基,其中环B任选地被1、2、3或4个R^B取代。

24.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中环B为任选地被1、2、3或4个R^B取代的哌啶基。

25.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中环B为哌啶基。

26.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中环B为各自任选地被1、2、3或4个R^B取代的哌啶基、哌嗪基或氮杂环丁烷基。

27.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中环B为C_{3-7}环烷基,并且其中环B任选地被1、2、3或4个R^B取代。

28.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中环B为环丙基、环丁基或环己基。

29.根据权利要求1至28中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1和R^2各自为H。

30.根据权利要求1至29中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^4和R^5各自为H。

31.根据权利要求1至30中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^6和R^7各自为H。

32.根据权利要求1至31中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^A独立地选自卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、

$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、

$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、

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

33.根据权利要求1至31中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^A独立地选自卤代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2或OR^{a1}。

34.根据权利要求1至31中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^A为C_{1-6}烷基。

35.根据权利要求1至31中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^A为甲基。

36.根据权利要求1至31中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^A为甲基、OH或2,2,2-三氟乙基。

37.根据权利要求1至36中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^B独立地选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、

$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、

$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、

$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$。

38.根据权利要求1至36中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^B独立地选自卤代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2或OR^{a2}。

39.根据权利要求1至36中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^B独立地选自卤代基。

40.根据权利要求1至36中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^B为F。

41.根据权利要求1至40中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^W选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、

$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、

$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、

$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$。

42.根据权利要求1至40中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^W选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2和OR^{a3}。

43.根据权利要求1至40中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^W选自H、卤代基和C_{1-6}卤代烷基。

44.根据权利要求1至40中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^W为F。

45.根据权利要求1至44中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^X选自C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,其中所述C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代:卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a3}和SR^{a3}。

46.根据权利要求1至44中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^X选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a3}和C_{6-10}芳基。

47.根据权利要求1至44中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^X为H。

48.根据权利要求1至44中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^X为H或F。

49.根据权利要求1至48中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^Z选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2和OR^{a3}。

50.根据权利要求1至48中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^Z为H。

51.根据权利要求1至50中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为2。

52.根据权利要求1至50中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1。

53.根据权利要求1至50中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为0。

54.根据权利要求1至53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^1选自以下项:

(i)键,使得环B直接连接至部分E;

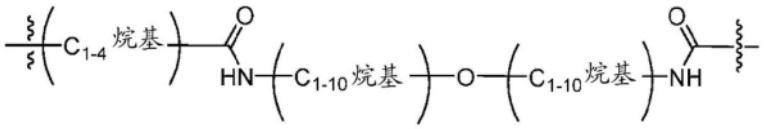
(ii)-(C_{1-4}烷基)-;

(iii)-(C_{2-4}烯基)-;

(iv)-(C_{2-4}炔基)-;

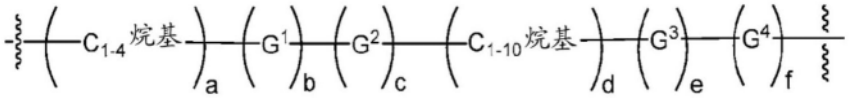
(v)-(C_{2-4}炔基)-(G^3)-;

(vi)以下结构:



;

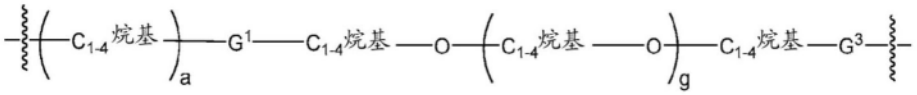
(vii)以下结构:



和

;

(viii)以下结构:



;

其中G^1选自-C(O)-、-NR^GC(O)-、-NR^G-、-O-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)NR^G-、-NR^GC(O)NR^G-、-S(O_2)-和-S(O)NR^G-;

G^2为C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基或4至10元杂环烷基;

G^3选自-C(O)-、-NR^GC(O)-、-NR^G-、-O-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)NR^G-、-NR^GC(O)NR^G-、-S(O_2)-和-S(O)NR^G-;

G^4为任选地被C_{1-6}烷基、羟基、C_{1-6}烷氧基或卤代基取代的4至10元杂环烷基;

每个R^G独立地选自H、甲基和乙基;

a为0或1;

b为0或1;

c为0或1;

d为0或1;

e为0或1;

f为0或1;

g为0、1或2;

其中b、c、e和f中的至少一者为1。

55.根据权利要求54所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^1为键,使得环B直接连接至部分E。

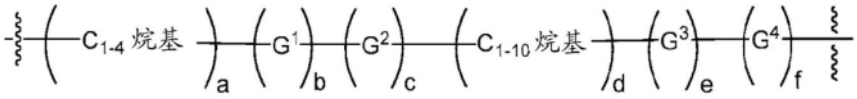
56.根据权利要求54所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^1为-(C_{1-4}烷基)-。

57.根据权利要求54所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^1为-(C_{2-4}烯基)-。

58.根据权利要求54所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^1为-(C_{2-4}炔基)-。

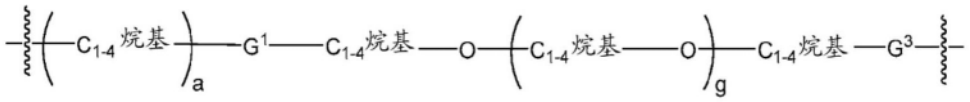
59.根据权利要求54所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^1为-(C_{2-4}炔基)-(G^3)-。

60.根据权利要求54所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^1具有以下结构:



。

61.根据权利要求54所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^1为



。

62.根据权利要求54至61中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中G^1为-$NR^GC(O)$-或-C(O)-。

63.根据权利要求54至61中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中G^1为-$NR^GC(O)$-、-C(O)-或-O-。

64.根据权利要求54至63中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中G^2为4至10元杂环烷基。

65.根据权利要求54至63中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中G^2为哌啶基、哌嗪基或氮杂环丁烷基。

66.根据权利要求54至63中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中G^2为氮杂环丁烷基。

67.根据权利要求54至63中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中G^2为哌啶基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,4-二氢喹唑啉-7-基或环丁基。

68.根据权利要求54至63中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中G^2为哌啶基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、吡啶基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,4-二氢喹唑啉-7-基、环丁基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、环己基、(三氟甲基)哌嗪基、7-氮杂螺[3.5]壬基、哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8,2-氮杂螺[3.5]壬基、7-氮杂螺[3.5]壬基或吡咯烷基。

69.根据权利要求54至63中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中G^2为C_{3-7}环烷基。

70.根据权利要求54至63中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中G^2为环丁基。

71.根据权利要求54至70中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中G^3为-NR^G或-O-。

72.根据权利要求54至71中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中G^4为哌啶基或哌嗪基。

73.根据权利要求54至71中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中G^4为氮杂环丁烷基、哌啶基或哌嗪基。

74.根据权利要求54至71中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中G^4为哌

嗪基。

75.根据权利要求54至74中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中a为0。

76.根据权利要求54至74中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中a为1。

77.根据权利要求54至76中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中b为0。

78.根据权利要求54至76中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中b为1。

79.根据权利要求54至78中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中c为0。

80.根据权利要求54至78中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中c为1。

81.根据权利要求54至80中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中d为0。

82.根据权利要求54至80中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中d为1。

83.根据权利要求54至82中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中e为0。

84.根据权利要求54至82中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中e为1。

85.根据权利要求54至84中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中f为0。

86.根据权利要求54至84中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中f为1。

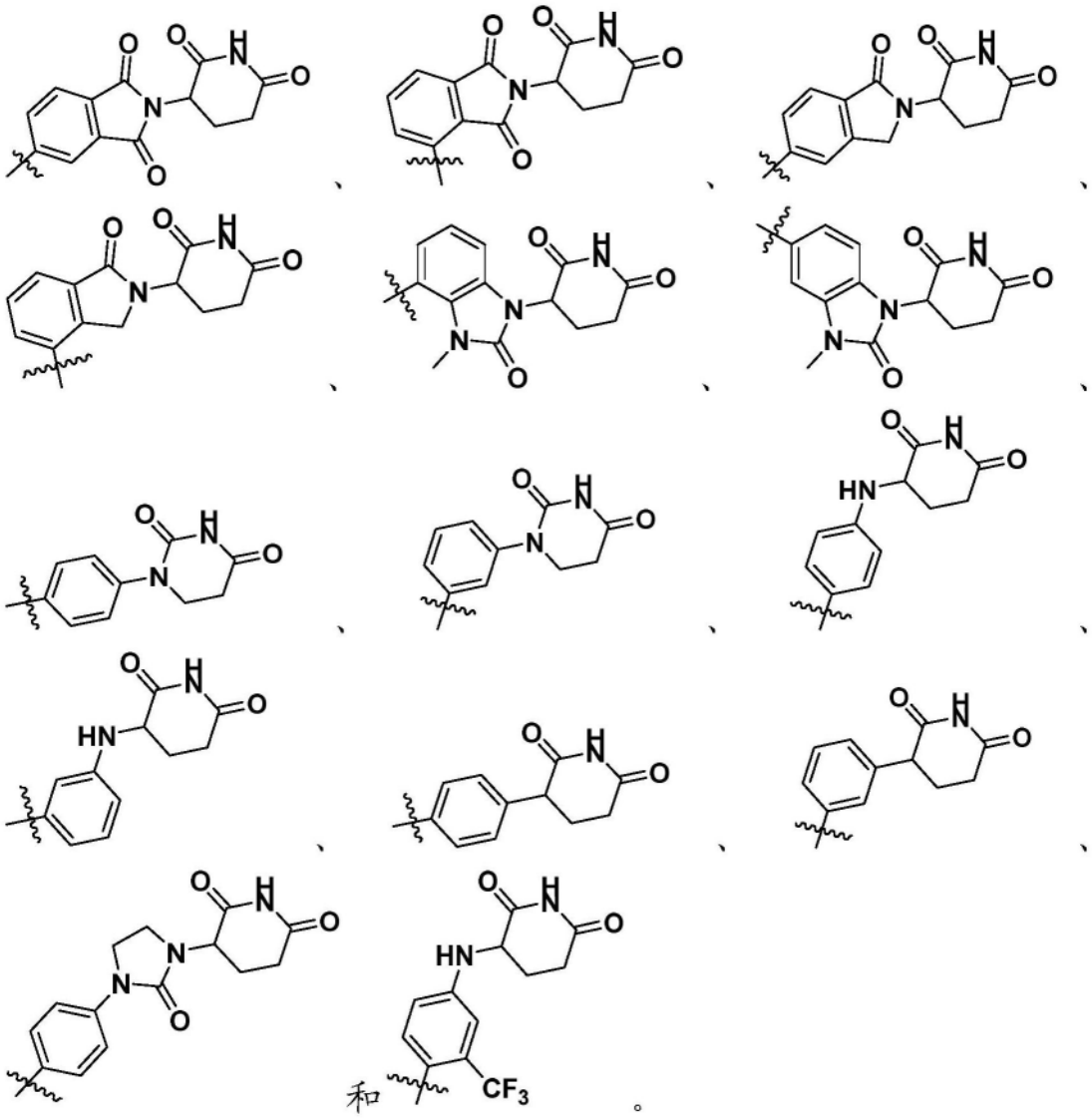
87.根据权利要求54至86中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中g为0。

88.根据权利要求54至86中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中g为1。

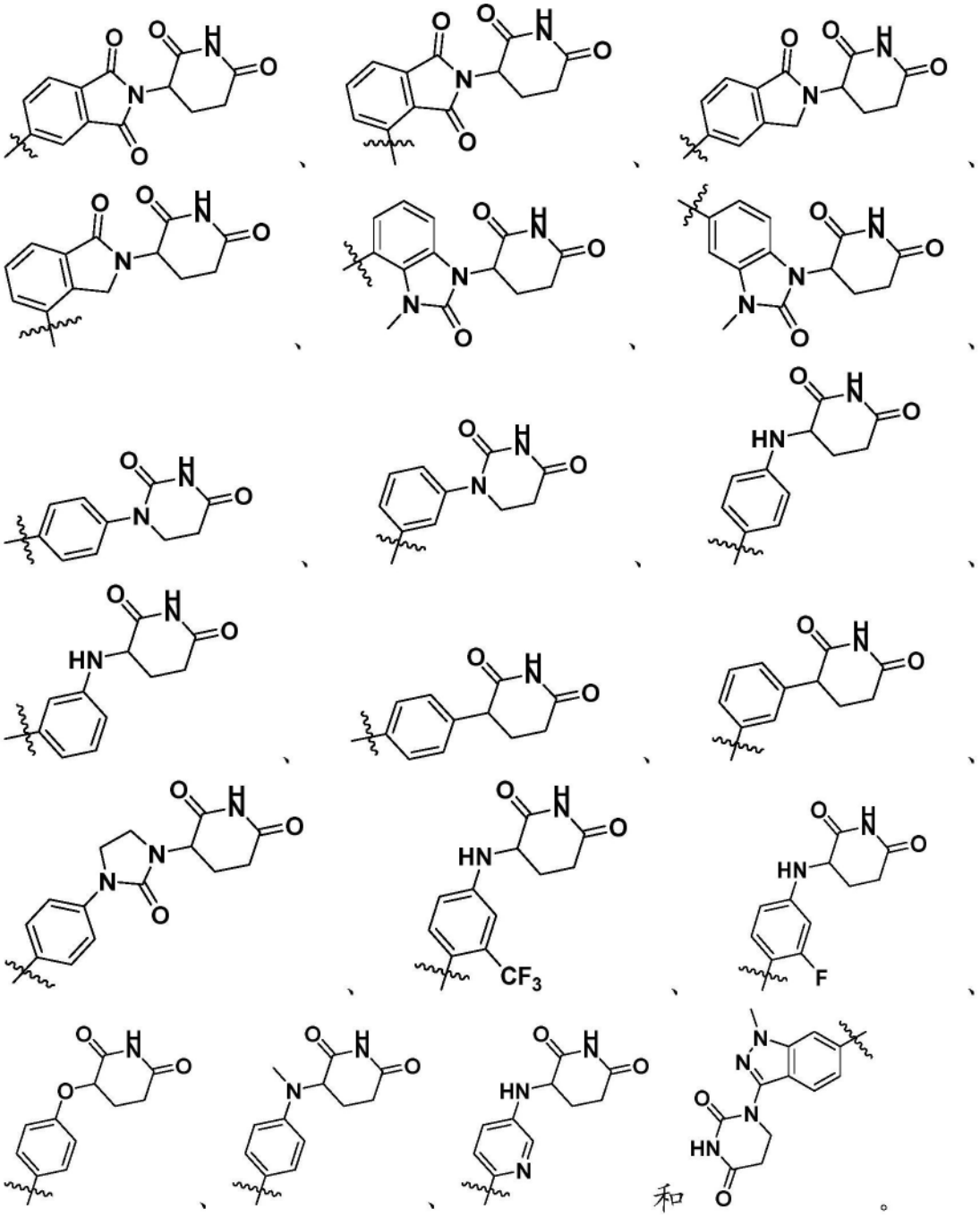
89.根据权利要求54至88中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^G为H。

90.根据权利要求1至89中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中E为结合至小脑的E3泛素连接酶结合部分。

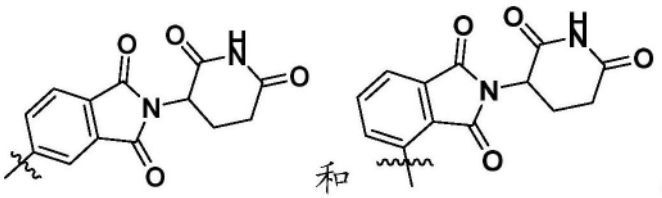
91.根据权利要求1至89中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中E选自以下项:



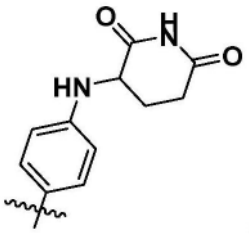
92.根据权利要求1至89中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中E选自以下项:



93.根据权利要求1至89中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中E选自以下项:

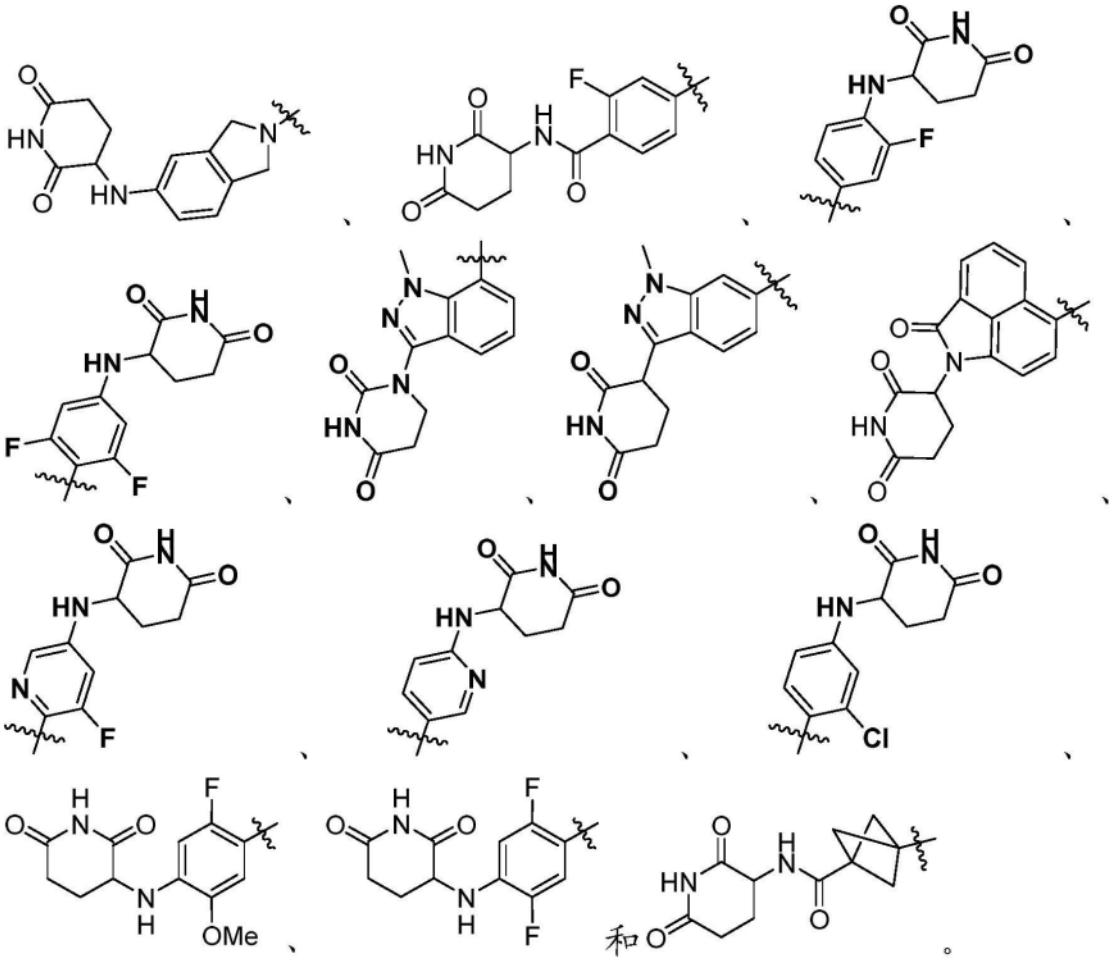


94.根据权利要求1至89中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中E为:



。

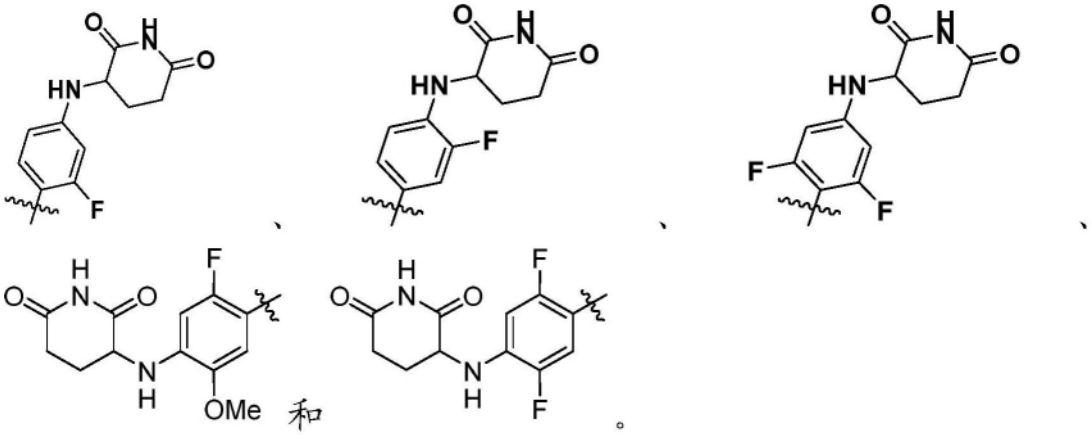
95.根据权利要求1至89中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中E选自以下项:



和

。

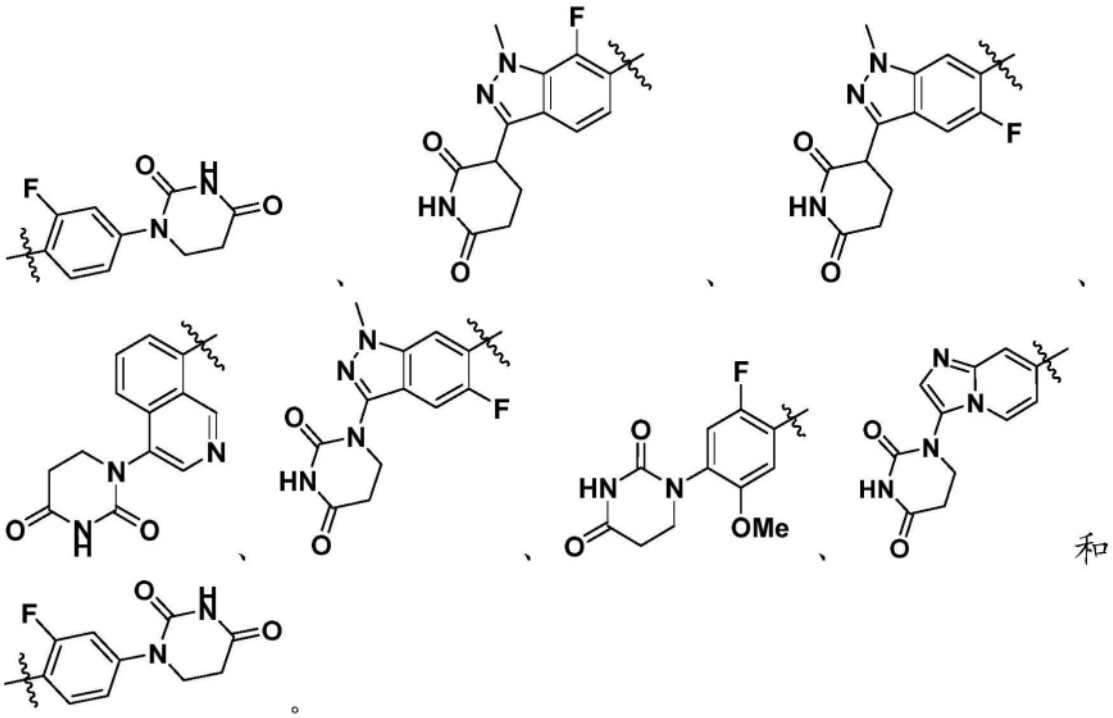
96.根据权利要求1至89中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中E选自以下项:



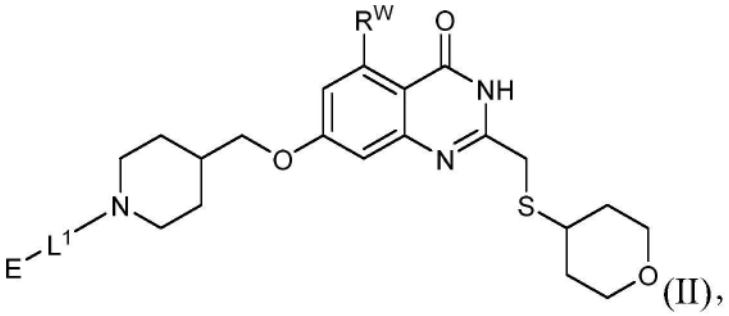
和

。

97.根据权利要求1至89中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中E选自以下项:

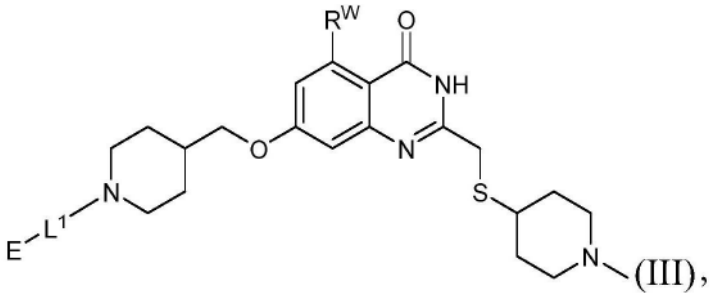


98.根据权利要求1至97中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式II:



或其药学上可接受的盐。

99.根据权利要求1至97中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式III:



或其药学上可接受的盐。

100.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自以下项:

N-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺;

N-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺;

N-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

N-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺;

N-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((9-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-9-氧代壬基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-3-氧代丙氧基)丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((7-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-7-氧代庚基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((5-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-氧代戊基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

N-(2-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙氧基)乙基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(1-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

1-(4-(1-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺;

N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(5-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮;

1-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(3-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

5-(3-(3,3-二氟-4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

(E)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-

基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-烯-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((5-氟-2-(((1-甲基哌啶-4-基)硫代)甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(4-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-((3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)环丁基)甲氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-({4-[3-({4-[({5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-4-氧代-3H-喹唑啉-7-基}氧基)甲基]哌啶-1-基}甲基)环丁氧基]苯基}氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(3-(3,3-二氟-4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;和

1-(3-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

或前述物质中的任一者的药学上可接受的盐。

101.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自以下项:

3-((4-(4-(2-(3,3-二氟-4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(3-(((5-氟-4-氧代-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)环丁基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

7-(((1s,3s)-3-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)环丁基)甲氧基)-5-氟-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮;

7-(((1r,3r)-3-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)环丁基)甲氧基)-5-氟-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮;

5-氟-3-(4-甲氧基苄基)-7-((1-(2-(4-硝基苯氧基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-

(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮;

(S)-3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

(R)-3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-((3-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯氧基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)(甲基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((6-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

1-(4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

3-((4-(3-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-6-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)乙炔基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-((4-(6-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

1-(6-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(6-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

3-((4-(((3aR,5r,6aS)-2-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)八氢环戊烷并[c]吡咯-5-基)氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

1-(4-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

3-(5-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1r,3r)-3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1s,3s)-3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((1r,3r)-3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((1s,3s)-3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-((4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)环丁氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-2-((((1r,4r)-4-羟基环己基)硫代)甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(4-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-((4-(4-(4-(2-(5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-((1-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)环己基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;和

3-((4-(3-((4-(((5-氟-2-((((1r,4r)-4-羟基环己基)硫代)甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮,

或前述物质中的任一者的药学上可接受的盐。

102.根据权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物选自:

3-(5-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮;

3-((2-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)异吲哚啉-5-基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺;

3-((4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(8-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(2-(4-(((2-(环戊基甲基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((2-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3,5-二氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

1-(7-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,

4(1H,3H)-二酮;

3-(6-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-氟-3-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(2-(4-(((2-(环丙基甲基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(2-(4-(((2-(环丁基甲基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮3-((4-(4-(2-(4-(((2-(环戊基甲基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((5-氟-6-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-((4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环己基)氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢

喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((5-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(3-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)(甲基)氨基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)环己基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(1-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(3-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(2-(4-(((5,6-二氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(3-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(5-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)吡啶-2-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(6-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)吡啶-3-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺;

3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹

唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氯-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(7-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((5-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((5-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((2,5-二氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氯-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-((3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁基)(甲基)氨基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-[1,3'-二氮杂环丁烷]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;和

N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯甲酰胺,

或前述物质中的任一者的药学上可接受的盐。

103.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自:

3-((3-氟-4-((3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁基)氨基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯甲酰胺;

3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

1-(6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

3-(6-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮;

1-(3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(7-氟-6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(5-氟-6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(6-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(8-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)异喹啉-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(5-氟-6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(5-氟-6-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(4-氟-3-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(5-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(7-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(7-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

3-(6-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮;

3-((2-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-4-羟基哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(3-(4-(((2-(环丙基甲基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲

基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(3-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

1-(3-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(6-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(5-氟-6-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(5-氟-6-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(5-氟-6-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(6-(1-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(6-(1'-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-羰基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-((2-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(2-(3-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-

二酮;

3-({4-[4-(2-{4-[({2-[(环己基硫烷基)甲基]-5-氟-4-氧代-3H-喹唑啉-7-基}氧基)甲基]哌啶-1-基}乙基)哌嗪-1-基]-3-氟苯基}氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-氟-6-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮;

1-(3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(5-氟-6-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

(3S)-N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)-1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)吡咯烷-3-甲酰胺;

(3R)-N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)-1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)吡咯烷-3-甲酰胺;

N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)-1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-甲酰胺;

N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)-1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺;

1-(7-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(3-氟-4-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(7-氟-6-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

1-(5-氟-6-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-

二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(3-氟-4-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(7-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(8-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异喹啉-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(7-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-(5-氟-6-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

3-((3-氟-4-(4-((1-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-2-氧代-[1,4':1',4"-三联哌啶]-1"-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(9-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((2-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-((3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((2,5-二氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(((2-(环丙基甲基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-((4-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙炔基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((2-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((2-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(2-(4-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙炔基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(6-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4':1',4"-三联哌啶]-1"-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((5-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-((4-氟-3-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-

二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

3-({4-[4-(3-{4-[({2-[(环己基硫烷基)甲基]-5-氟-4-氧代-3H-喹唑啉-7-基}氧基)甲基]哌啶-1-基}氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基]-3-氟苯基}氨基)哌啶-2,6-二酮,

或前述物质中的任一者的药学上可接受的盐。

104.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至103中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载剂。

105.一种降解PARP14的方法,所述方法包括使根据权利要求1至103中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐与所述PARP14接触。

106.一种治疗需要治疗的患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的根据权利要求1至103中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

107.一种治疗需要治疗的患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用与附加疗法或治疗剂组合的治疗有效量的根据权利要求1至103中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

108.根据权利要求106或107所述的方法,其中所述癌症为多发性骨髓瘤、DLBCL、肝细胞癌、膀胱癌、食道癌、头颈癌、肾癌、前列腺癌、直肠癌、胃癌、甲状腺癌、子宫癌、乳腺癌、神经胶质瘤、滤泡性淋巴瘤、胰腺癌、肺癌、结肠癌或黑色素瘤。

109.一种治疗需要治疗的患者的炎性疾病的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的根据权利要求1至103中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

110.根据权利要求109所述的方法,其中所述炎性疾病选自哮喘、特应性皮炎、银屑病、鼻炎、系统性硬化症、瘢痕疙瘩、嗜酸性粒细胞性障碍、肺纤维化和2型细胞因子病理。

111.根据权利要求109所述的方法,其中所述炎性疾病为特应性皮炎。

112.根据权利要求109所述的方法,其中所述炎性疾病为系统性硬化症。

113.根据权利要求110所述的方法,其中所述哮喘为类固醇不敏感性哮喘、类固醇难治性哮喘、类固醇耐药性哮喘、特应性哮喘、非特异性哮喘、持续性哮喘、严重哮喘或类固醇难治性严重哮喘。

114.根据权利要求113所述的方法,其中所述严重哮喘为T2高内型、T2低内型或非T2内型。

115.根据权利要求113所述的方法,其中所述严重哮喘为T2低内型或非T2内型。

在疗法中使用的PARP14的靶向蛋白降解

技术领域

[0001] 本发明涉及引起PARP14的细胞内蛋白水解并且可用于治疗癌症和炎性疾病的喹唑啉酮和相关化合物。

背景技术

[0002] 聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)是调节基本细胞过程(包括基因表达、蛋白质降解和多种细胞应激反应)的十七种酶家族的成员(Vyas S等人,Nat Rev Cancer.,2014年6月5日;14(7):502-509)。癌细胞在应激下存活的能力是基本的癌症机制和新疗法的新兴方法。PARP1是PARP家族的成员之一,研究表明,其是与由DNA损伤诱导的细胞应激相关的有效癌靶标,该DNA损伤由遗传突变或细胞毒性化疗诱导,目前已有三种药物获批进入临床阶段,并且另有几种药物处于后期开发阶段(Ohmoto A等人,OncoTargets and Therapy.,2017年;第10卷:5195)。

[0003] 基于催化结构域内的同源性,在人类基因组中鉴定了PARP家族的十七个成员(Vyas S等人,Nat Commun.,2013年8月7日;4:2240)。然而,它们的催化活性分为3种不同类别。大多数PARP家族成员催化单ADP-核糖单元转移到它们的底物上(单ART),而其他成员(PARP1、PARP2、TNKS、TNKS2)催化聚ADP-核糖单元转移到底物上(聚ART)。最后,PARP13是迄今为止唯一无法在体外或体内证明其催化活性的PARP。

[0004] PARP14既是胞质的单ART又是核的单ART。它最初被鉴定为BAL2(B侵袭性淋巴瘤2),这是一种与两种其他单ART(PARP9或BAL1和PARP15或BAL3)一起和弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的不良结局相关的基因(Aguiar RC等人,Blood.,2000年12月9日;96(13):4328-4334以及Juszczynski P等人,Mol Cell Biol.,2006年7月1日;26(14):5348-5359)。PARP14、PARP9和PARP15也被称为宏PARP(macro-PARP),因为在它们的N末端存在宏结构域(macro-domain)。这三个宏PARP的基因位于相同的基因组基因座,表明存在共同调节。实际上,PARP14和PARP9的基因表达在正常组织和癌症类型中高度相关。与正常组织相比,PARP14在肿瘤中过表达,包括与它们的正常对应物相比,在建立的癌细胞系中过表达。具有高PARP14表达的癌症的文献示例如下:DLBCL(Aguiar RCT等人,J Biol Chem.,2005年8月1日;280(40):33756-33765)、多发性骨髓瘤(MM)(Barbarulo A等人,Oncogene.,2012年10月8日;32(36):4231-4242)和肝细胞癌(HCC)(Iansante V等人,Nat Commun.,2015年8月10日;6:7882)。在MM和HCC细胞系中,RNA干扰(RNAi)介导的PARP14敲低抑制了细胞增殖和存活。其他研究表明,PARP14的酶活性是前列腺癌细胞系在体外存活所必需的(Bachmann SB等人,Mol Cancer.,2014年5月27日;13:125)。

[0005] PARP14是干扰素刺激的基因,其mRNA通过用所有类型的干扰素(I、II和III;www.interferome.org)刺激各种细胞系统而得以增加。PARP14已被鉴定为IFN-γ和IL-4信号传导的下游调节剂,其影响STAT1的下游转录(在IFN-γ的情况下)(IwataH等人,NatCommun.,2016年10月31日;7:12849)或STAT6的下游转录(在IL-4的情况下)(GoenkaS等人,Proc NatlAcadSciUSA.,2006年3月6日;103(11):4210-4215;GoenkaS等人,J Biol

Chem.,2007年5月3日;282(26):18732-18739;以及Mehrotra P等人,J Biol Chem.,2010年11月16日;286(3):1767-1776)。Parp14-/-敲除(KO)小鼠具有减少的边缘区B细胞,并且IL-4赋予B细胞体外存活的能力在Parp14 KO环境中也有所降低(Cho SH等人,Blood.,2009年1月15日;113(11):2416-2425)。这种减少的存活信号转导在机制上与Parp14 KO B细胞维持代谢适应性的能力降低和Mcl-1表达增加相关。Parp14 KO可以延长Eμ-Myc淋巴瘤模型的存活,表明了PARP14在Myc驱动的淋巴瘤生成中的作用(Cho SH等人Proc Natl Acad Sci USA.,2011年9月12日;108(38):15972-15977)。基因表达数据也指出了PARP14人B细胞淋巴瘤中的作用。BAL蛋白,包括PARP14,在宿主应答(HR)DLBCL中高度表达,该DLBCL是一种基因组定义的B细胞淋巴瘤亚型,其特征在于T细胞和树突状细胞的炎性浸润以及IFN-γ基因特征的存在(弥漫性大B细胞淋巴瘤的分子分析鉴定了稳健的亚型,包括以宿主炎性应答为特征的亚型。Monti S等人,Blood.,2005年;105(5):1851)。

[0006] 由于其在IL-4和IFN-γ信号传导通路下游的作用,PARP14与T辅助细胞和巨噬细胞分化有关。巨噬细胞中的遗传PARP14失活倾向于形成与抗肿瘤免疫相关的促炎性M1表型,同时减少了促肿瘤M2表型。在人和小鼠巨噬细胞模型中,通过PARP14敲除或敲低,发现IFN-γ下游的M1基因表达增加,而IL-4下游的M2基因表达降低。类似地,研究表明,遗传PARP14敲除在皮肤和气道炎症环境中减少Th2T辅助细胞表型,这又与PARP14在IL-4信号转导中的调节作用有关(Mehrotra P等人,J Allergy Clin Immunol.,2012年7月25日;131(2):521以及Krishnamurthy P等人,Immunology.,2017年7月27日;152(3):451-461)。

[0007] PARP14通过充当STAT6驱动的和STAT3驱动的转录的共活化剂来促进2型辅助T细胞(TH2)和17型辅助T细胞(TH17)细胞因子的信号传导(Goenka等人,2006PMID 16537510;Mehrotra等人,2015PMID 26222149)。PARP14在患有炎性疾病的组织中上调,诸如特应性皮炎或银屑病患者的皮肤病变(He等人,2021PMID:32709423)或来自轻度特应性哮喘患者的支气管内活检(Yick等人,2013PMID:23314903)。研究表明,PARP14的遗传缺失或催化抑制在体外阻断巨噬细胞中的IL-4/STAT6信号传导(Iwata等人,2016PMID 27796300;Schenkel等人,2021PMID:33705687),并且抑制小鼠模型中与过敏性气道疾病相关的致病变化(Cho等人,2013PMID:23956424;Mehrotra等人,2013PMID:22841009;Eddie等人,2022PMID:35817532)。抑制TH2/TH17细胞因子信号转导和警报素的抗体和小分子已被批准或正被研究用于治疗多种炎性疾病,诸如特应性皮炎、哮喘、慢性鼻窦炎和嗜酸性食管炎(Sastre等人,2018,PMID:29939132;Lyly等人,2020PMID:33322143;Ahn等人,2021PMID:33911806;Ahn等人,2021PMID:33935450)。考虑到PARP14在炎性疾病组织中的上调、PARP14在TH2驱动的和TH17驱动的细胞因子信号传导中的关键作用以及许多炎性疾病的共同潜在生物学,靶向PARP14的小分子可能是用于广泛范围的炎性疾病的有前景的治疗剂。

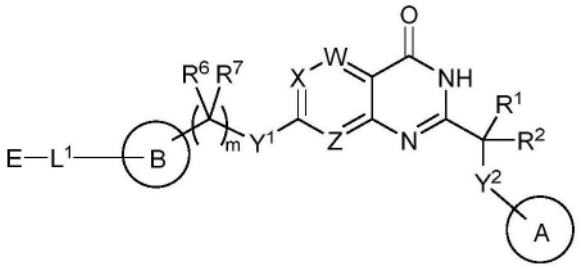
[0008] 大多数临床上使用的药剂都是基于小分子对蛋白质功能的抑制。然而,提供蛋白质降解而不是抑制的替代方法也具有提供临床功效的潜力。因此,通过使蛋白质靶标泛素化的靶向蛋白质降解已经成为药物研发中的有效策略。研究表明,同时结合靶蛋白并募集泛素连接酶(例如泛素E3连接酶)的异双功能小分子会导致靶蛋白的泛素化和降解(Bondeson,D.P.等人,NatChemBiol.201511(8):611-617)。可结合PARP14和泛素E3连接酶两者的这些小分子的示例已描述于PCT专利公布WO 2020/257416中。

[0009] 需要开发新的药物,诸如可结合PARP14和泛素E3连接酶两者以引起PARP14降解的

小分子,该药物可用于治疗各种疾病,包括癌症和炎性疾病。

发明内容

[0010] 本发明涉及式(I)化合物:

[0011] 

I;

[0012] 或其药学上可接受的盐,其中组成成员定义如下。

[0013] 本发明还涉及药物组合物,其包含式(I)化合物,或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载剂。

[0014] 本发明还涉及降解PARP14的方法,该方法包括使式(I)化合物,或其药学上可接受的盐与PARP14接触。

[0015] 本发明还涉及治疗需要治疗的患者的疾病或障碍的方法,其中该疾病或障碍的特征在于PARP14的过表达或活性增加,该方法包括向该患者施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐。

[0016] 本发明还涉及治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括向所述患者施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐。

[0017] 本发明还涉及治疗需要治疗的患者的炎性疾病的方法,该方法包括向所述患者施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐。

[0018] 本发明还提供了本文所述的化合物在制备疗法中使用的药物中的用途。本公开还提供了在疗法中使用的本文所述的化合物。

附图说明

[0019] 图1是表明在用化合物64处理后BALF中链格孢属诱导的细胞浸润的剂量依赖性减少的图。

[0020] 图2A是证明化合物64从100mg/kg开始以剂量依赖性方式显著减少BALF中的嗜酸性粒细胞的图。

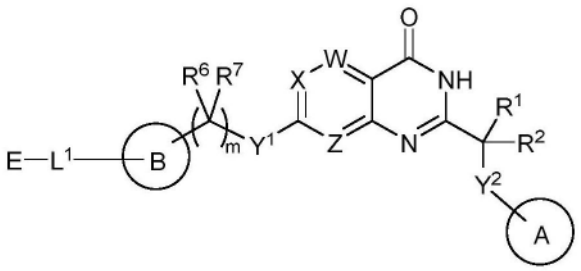
[0021] 图2B是证明化合物64从100mg/kg开始以剂量依赖性方式显著减少BALF中的细胞因子IL-33的图。

[0022] 图2C是证明化合物64从100mg/kg开始以剂量依赖性方式显著减少BALF中的细胞因子IL-4的图。

[0023] 图2D是证明化合物64从100mg/kg开始以剂量依赖性方式显著减少BALF中的细胞因子IL-5的图。

具体实施方式

[0024] 本公开尤其提供了式(I)化合物:

[0025] 

I;

[0026] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0027] W为CR^W或N;

[0028] X为CR^X或N;

[0029] Z为CR^Z或N;并且

[0030] 其中W、X和Z中至多两者同时为N;

[0031] Y^1选自-NR^3-、-CR^4R^5-、-O-和-(C_{2-4}炔基)-;

[0032] Y^2选自键、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-CH_2-、-O-、-$N(R^3)$-、-SCH_2-、-S(O)CH_2-、-$S(O)_2CH_2$-、-CH_2CH_2-、-OCH_2-和-(NR^3)CH_2-;

[0033] 环A选自6至10元芳基、5至10元杂芳基、C_{3-14}环烷基和4至18元杂环烷基,其中环A任选地被1、2、3或4个R^A取代;

[0034] 环B选自6至10元芳基、5至10元杂芳基、C_{3-14}环烷基和4至18元杂环烷基,其中环B任选地被1、2、3或4个R^B取代;

[0035] R^1和R^2各自独立地选自H和甲基;

[0036] R^3选自H和C_{1-4}烷基;

[0037] R^4和R^5各自独立地选自H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、氨基、C_{1-4}烷基氨基和C_{2-8}二烷基氨基;

[0038] R^6和R^7各自独立地选自H、卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、氨基、C_{1-4}烷基氨基和C_{2-8}二烷基氨基;

[0039] 每个R^A独立地选自卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)$NR^{c1}R^{d1}$、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)$NR^{c1}R^{d1}$、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、NR^{c1}C(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、NR^{c1}S(O)R^{b1}、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、S(O)$R^{b1}$、S(O)$NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;其中$R^A$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5至10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4至10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代:Cy^1、Cy^1-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)$NR^{c1}R^{d1}$、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)$NR^{c1}R^{d1}$、C(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、NR^{c1}C(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)$NR^{c1}R^{d1}$、NR^{c1}S(O)R^{b1}、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、S(O)$R^{b1}$、S(O)

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

[0040] 每个R^B独立地选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；其中$R^B$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5至10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4至10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代：Cy^2、Cy^2-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；

[0041] R^W、R^X和R^Z各自独立地选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；其中$R^W$、$R^X$或$R^Z$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5至10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4至10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代：Cy^3、Cy^3-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

[0042] 每个Cy^1独立地选自各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基：卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；

[0043] 每个Cy^2独立地选自各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基：卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)$

$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(0)R^{b2}$、$NR^{c2}S(0)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(0)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(0)R^{b2}$、$S(0)NR^{c2}R^{d2}$、$S(0)_2R^{b2}$和$S(0)_2NR^{c2}R^{d2}$;

[0044] 每个Cy^3独立地选自各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基:卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(0)R^{b3}$、$C(0)NR^{c3}R^{d3}$、$C(0)OR^{a3}$、$OC(0)R^{b3}$、$OC(0)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(0)R^{b3}$、$NR^{c3}C(0)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(0)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(0)R^{b3}$、$NR^{c3}S(0)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(0)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(0)R^{b3}$、$S(0)NR^{c3}R^{d3}$、$S(0)_2R^{b3}$和$S(0)_2NR^{c3}R^{d3}$;

[0045] 每个R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}和R^{d3}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基,其中R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}或R^{d3}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代:Cy^4、Cy^4-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(0)R^{b4}$、$C(0)NR^{c4}R^{d4}$、$C(0)OR^{a4}$、$OC(0)R^{b4}$、$OC(0)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(0)R^{b4}$、$NR^{c4}C(0)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(0)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(0)R^{b4}$、$S(0)NR^{c4}R^{d4}$、$S(0)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(0)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(0)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(0)_2NR^{c4}R^{d4}$;

[0046] 每个Cy^4为各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基或4至10元杂环烷基:卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(0)R^{b4}$、$C(0)NR^{c4}R^{d4}$、$C(0)OR^{a4}$、$OC(0)R^{b4}$、$OC(0)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(0)R^{b4}$、$NR^{c4}C(0)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(0)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(0)R^{b4}$、$S(0)NR^{c4}R^{d4}$、$S(0)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(0)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(0)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(0)_2NR^{c4}R^{d4}$;

[0047] R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代:OH、CN、氨基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;

[0048] 或者R^{c1}和R^{d1}与它们所连接的N原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代的4至7元杂环烷基基团:卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(0)R^{b4}$、$C(0)NR^{c4}R^{d4}$、$C(0)OR^{a4}$、$OC(0)R^{b4}$、$OC(0)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(0)R^{b4}$、$NR^{c4}C(0)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(0)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(0)R^{b4}$、$S(0)NR^{c4}R^{d4}$、$S(0)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(0)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(0)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(0)_2NR^{c4}R^{d4}$;

[0049] 或者R^{c2}和R^{d2}与它们所连接的N原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代的4至7元杂环烷基基团:卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(0)R^{b4}$、$C(0)NR^{c4}R^{d4}$、$C(0)OR^{a4}$、$OC(0)R^{b4}$、$OC(0)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(0)R^{b4}$、$NR^{c4}C(0)NR^{c4}R^{d4}$、

$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

[0050] 或者R^{c3}和R^{d3}与它们所连接的N原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代的4至7元杂环烷基基团：卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

[0051] 每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}独立地选自H、C_{1-4}烷基和CN；

[0052] m为0、1或2；

[0053] E为结合至E3泛素连接酶的E3泛素连接酶结合部分；并且

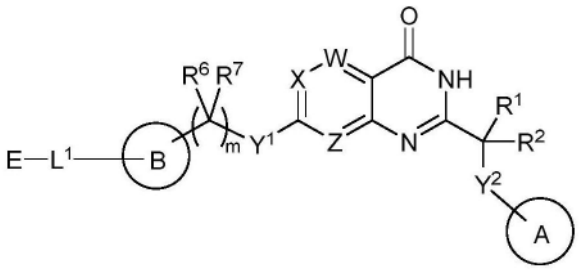
[0054] L^1为共价连接至部分Q和部分E的接头；

[0055] 其中任何前述杂芳基或杂环烷基基团包含1、2、3或4个独立地选自O、N和S的成环杂原子；

[0056] 其中任何前述杂环烷基基团的一个或多个成环C或N原子任选地被氧代(=O)基团取代；并且

[0057] 其中任何前述杂环烷基基团的一个或多个成环S原子任选地被一个或两个氧代(=O)基团取代。

[0058] 本公开尤其提供了式(I)化合物：

[0059] 

I；

[0060] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0061] W为CR^W或N；

[0062] X为CR^X或N；

[0063] Z为CR^Z或N；并且

[0064] 其中W、X和Z中至多两者同时为N；

[0065] Y^1选自$-NR^3-$、$-CR^4R^5-$和-O-；

[0066] Y^2选自键、-S-、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-CH_2-$、-O-、$-N(R^3)-$、$-SCH_2-$、$-S(O)CH_2-$、$-S(O)_2CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-OCH_2-$和$-(NR^3)CH_2-$；

[0067] 环A选自6至10元芳基、5至10元杂芳基、C_{3-14}环烷基和4至18元杂环烷基，其中环A任选地被1、2、3或4个R^A取代；

[0068] 环B选自6至10元芳基、5至10元杂芳基、C_{3-14}环烷基和4至18元杂环烷基，其中环B任选地被1、2、3或4个R^B取代；

[0069] R^1和R^2各自独立地选自H和甲基；

[0070] R^3选自H和C_{1-4}烷基；

[0071] R^4和R^5各自独立地选自H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、氨基、C_{1-4}烷基氨基和C_{2-8}二烷基氨基；

[0072] R^6和R^7各自独立地选自H、卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、氨基、C_{1-4}烷基氨基和C_{2-8}二烷基氨基；

[0073] 每个R^A独立地选自卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中$R^A$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5至10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4至10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代：Cy^1、Cy^1-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；

[0074] 每个R^B独立地选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；其中$R^B$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5至10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4至10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代：Cy^2、Cy^2-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；

[0075] R^W、R^X和R^Z各自独立地选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；其中$R^W$、$R^X$或$R^Z$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5至10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4至10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代：Cy^3、Cy^3-C_{1-4}烷基、卤

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

[0076] 每个Cy^1独立地选自各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基：卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；

[0077] 每个Cy^2独立地选自各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基：卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；

[0078] 每个Cy^3独立地选自各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基：卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

[0079] 每个R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}和R^{d3}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基，其中R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}或R^{d3}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代：Cy^4、Cy^4-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

[0080] 每个Cy^4为各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基或4至10元杂环烷基：卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、S

(0)R^{b4}、S(0)$NR^{c4}R^{d4}$、S(0)$_2R^{b4}$、NR^{c4}S(0)$_2R^{b4}$、NR^{c4}S(0)$_2NR^{c4}R^{d4}$和S(0)$_2NR^{c4}R^{d4}$；

[0081] R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代：OH、CN、氨基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0082] 或者R^{c1}和R^{d1}与它们所连接的N原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代的4至7元杂环烷基基团：卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(0)R^{b4}、C(0)$NR^{c4}R^{d4}$、C(0)OR^{a4}、OC(0)R^{b4}、OC(0)$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(0)R^{b4}、NR^{c4}C(0)$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(0)OR^{a4}、C(=NR^{e4})$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(=NR^{e4})$NR^{c4}R^{d4}$、S(0)R^{b4}、S(0)$NR^{c4}R^{d4}$、S(0)$_2R^{b4}$、NR^{c4}S(0)$_2R^{b4}$、NR^{c4}S(0)$_2NR^{c4}R^{d4}$和S(0)$_2NR^{c4}R^{d4}$；

[0083] 或者R^{c2}和R^{d2}与它们所连接的N原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代的4至7元杂环烷基基团：卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(0)R^{b4}、C(0)$NR^{c4}R^{d4}$、C(0)OR^{a4}、OC(0)R^{b4}、OC(0)$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(0)R^{b4}、NR^{c4}C(0)$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(0)OR^{a4}、C(=NR^{e4})$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(=NR^{e4})$NR^{c4}R^{d4}$、S(0)R^{b4}、S(0)$NR^{c4}R^{d4}$、S(0)$_2R^{b4}$、NR^{c4}S(0)$_2R^{b4}$、NR^{c4}S(0)$_2NR^{c4}R^{d4}$和S(0)$_2NR^{c4}R^{d4}$；

[0084] 或者R^{c3}和R^{d3}与它们所连接的N原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代的4至7元杂环烷基基团：卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(0)R^{b4}、C(0)$NR^{c4}R^{d4}$、C(0)OR^{a4}、OC(0)R^{b4}、OC(0)$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(0)R^{b4}、NR^{c4}C(0)$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(0)OR^{a4}、C(=NR^{e4})$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C(=NR^{e4})$NR^{c4}R^{d4}$、S(0)R^{b4}、S(0)$NR^{c4}R^{d4}$、S(0)$_2R^{b4}$、NR^{c4}S(0)$_2R^{b4}$、NR^{c4}S(0)$_2NR^{c4}R^{d4}$和S(0)$_2NR^{c4}R^{d4}$；

[0085] 每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}独立地选自H、C_{1-4}烷基和CN；

[0086] m为0、1或2；

[0087] E为结合至E3泛素连接酶的E3泛素连接酶结合部分；并且

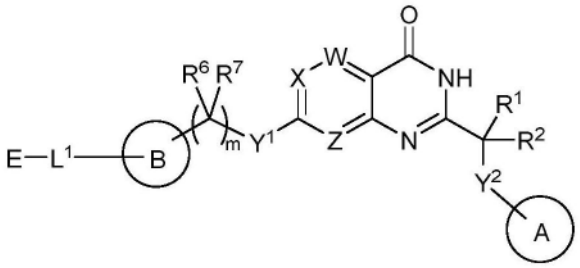
[0088] L^1为共价连接至部分Q和部分E的接头；

[0089] 其中任何前述杂芳基或杂环烷基基团包含1、2、3或4个独立地选自O、N和S的成环杂原子；

[0090] 其中任何前述杂环烷基基团的一个或多个成环C或N原子任选地被氧代(=O)基团取代；并且

[0091] 其中任何前述杂环烷基基团的一个或多个成环S原子任选地被一个或两个氧代(=O)基团取代。

[0092] 本公开尤其提供了式(I)化合物：

[0093] 

I,

[0094] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0095] W为CR^W或N;

[0096] X为CR^X或N;

[0097] Z为CR^Z或N;并且

[0098] 其中W、X和Z中至多两者同时为N;

[0099] Y^1选自-NR^3-、-CR^4R^5-和-O-;

[0100] Y^2选自-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-CH_2-、-O-、-N(R^3)-、-SCH_2-、-S(O)CH_2-、-S(O)$_2CH_2$-、-CH_2CH_2-、-OCH_2-和-(NR^3)CH_2-;

[0101] 环A选自6至10元芳基、5至10元杂芳基、C_{3-14}环烷基和4至18元杂环烷基,其中环A任选地被1、2、3或4个R^A取代;

[0102] 环B选自6至10元芳基、5至10元杂芳基、C_{3-14}环烷基和4至18元杂环烷基,其中环B任选地被1、2、3或4个R^B取代;

[0103] R^1和R^2各自独立地选自H和甲基;

[0104] R^3选自H和C_{1-4}烷基;

[0105] R^4和R^5各自独立地选自H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、氨基、C_{1-4}烷基氨基和C_{2-8}二烷基氨基;

[0106] R^6和R^7各自独立地选自H、卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、氨基、C_{1-4}烷基氨基和C_{2-8}二烷基氨基;

[0107] 每个R^A独立地选自卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)$NR^{c1}R^{d1}$、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)$NR^{c1}R^{d1}$、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、NR^{c1}C(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)$_2R^{b1}$、NR^{c1}S(O)$_2NR^{c1}R^{d1}$、S(O)R^{b1}、S(O)$NR^{c1}R^{d1}$、S(O)$_2R^{b1}$和S(O)$_2NR^{c1}R^{d1}$;其中R^A的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代:Cy^1、Cy^1-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)$NR^{c1}R^{d1}$、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)$NR^{c1}R^{d1}$、C(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、NR^{c1}C(=NR^{e1})$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)$NR^{c1}R^{d1}$、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)$_2R^{b1}$、NR^{c1}S(O)$_2NR^{c1}R^{d1}$、S(O)R^{b1}、S(O)$NR^{c1}R^{d1}$、S(O)$_2R^{b1}$和S(O)$_2NR^{c1}R^{d1}$;

[0108] 每个R^B独立地选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、

C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；其中$R^B$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5至10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4至10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代：Cy^2、Cy^2-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；

[0109] R^W、R^X和R^Z各自独立地选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；其中$R^W$、$R^X$或$R^Z$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-7}$环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基、$C_{3-7}$环烷基-$C_{1-4}$烷基、5至10元杂芳基-$C_{1-4}$烷基和4至10元杂环烷基-$C_{1-4}$烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代：Cy^3、Cy^3-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

[0110] 每个Cy^1独立地选自各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基：卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；

[0111] 每个Cy^2独立地选自各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基：卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；

[0112] 每个Cy^3独立地选自各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基:卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基、4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

[0113] 每个R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}和R^{d3}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基,其中R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}或R^{d3}的所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代:Cy^4、Cy^4-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

[0114] 每个Cy^4为各自任选地被1、2、3或4个独立地选自以下项的取代基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基或4至10元杂环烷基:卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

[0115] R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基、4至10元杂环烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{1-4}烷基、5至10元杂芳基-C_{1-4}烷基和4至10元杂环烷基-C_{1-4}烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代:OH、CN、氨基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;

[0116] 或者R^{c1}和R^{d1}与它们所连接的N原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代的4至7元杂环烷基基团:卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

[0117] 或者R^{c2}和R^{d2}与它们所连接的N原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代的4至7元杂环烷基基团:卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

[0118] 或者R^{c3}和R^{d3}与它们所连接的N原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下项的取代基取代的4至7元杂环烷基基团:卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$和$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

[0119] 每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}独立地选自H、C_{1-4}烷基和CN;

[0120] m为0、1或2;

[0121] E为结合至E3泛素连接酶的E3泛素连接酶结合部分;并且

[0122] L^1为共价连接至部分Q和部分E的接头;

[0123] 其中任何前述杂芳基或杂环烷基基团包含1、2、3或4个独立地选自O、N和S的成环杂原子;

[0124] 其中任何前述杂环烷基基团的一个或多个成环C或N原子任选地被氧代(=O)基团取代;并且

[0125] 其中任何前述杂环烷基基团的一个或多个成环S原子任选地被一个或两个氧代(=O)基团取代。

[0126] 在一些实施方案中,W为CR^W。在一些实施方案中,W为N。

[0127] 在一些实施方案中,X为CR^X。在一些实施方案中,X为N。

[0128] 在一些实施方案中,Z为CR^Z。在一些实施方案中,Z为N。

[0129] 在一些实施方案中,Y^1为-O-。在一些实施方案中,Y^1为$-CR^4R^5-$。在一些实施方案中,Y^1为$-NR^3-$。在一些实施方案中,Y^1为-O-或$-CR^4R^5-$。在一些实施方案中,Y^1为-O-或$-NR^3-$。

[0130] 在一些实施方案中,Y^1为-(C_{2-4}炔基)-。在一些实施方案中,Y^1为-(C_2炔基)-。在一些实施方案中,Y^1为-O-、$-NR^3-$或-(C_{2-4}炔基)-。在一些实施方案中,Y^1为-O-、$-NR^3-$或-(C_2炔基)-。

[0131] 在一些实施方案中,Y^2为S。在一些实施例中,Y^2为$-CH_2-$。在一些实施方案中,Y^1为-S-或$-CH_2-$。在一些实施方案中,Y^2选自-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-CH_2-$、-O-和$-N(R^3)-$。在一些实施方案中,Y^2选自$-SCH_2-$、$-S(O)CH_2-$、$-S(O)_2CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-OCH_2-$和$-(NR^3)CH_2-$。在一些实施方案中,Y^2为-S-、$-CH_2-$或-O-。在一些实施方案中,Y^2为键。在一些实施方案中,Y^2为键、-S-、$-CH_2-$或-O-。

[0132] 在一些实施方案中,环A为4至18元杂环烷基,其中环A任选地被1、2、3或4个R^A取代。

[0133] 在一些实施方案中,环A为4至7元杂环烷基,其中环A任选地被1、2、3或4个R^A取代。在一些实施方案中,环A为4至7元杂环烷基,其中环A任选地被1或2个R^A取代。在一些实施方案中,环A为4至7元杂环烷基。

[0134] 在一些实施方案中,环A为各自任选地被1、2、3或4个R^A取代的四氢-2H-吡喃基或哌啶基。在一些实施方案中,环A为任选地被1、2、3或4个R^A取代的四氢-2H-吡喃基。在一些实施方案中,环A为任选地被1、2、3或4个R^A取代的哌啶基。在一些实施方案中,环A为各自任选地被1或2个R^A取代的四氢-2H-吡喃基或哌啶基。在一些实施方案中,环A为任选地被1或2个R^A取代的四氢-2H-吡喃基。在一些实施方案中,环A为任选地被R^A取代的哌啶基。

[0135] 在一些实施方案中,环A为四氢-2H-吡喃-4-基或1-甲基哌啶-4-基。在一些实施方

案中,环A为四氢-2H-吡喃-4-基。在一些实施方案中,环A为1-甲基哌啶-4-基。在一些实施方案中,环A为四氢-2H-吡喃-4-基、1-甲基哌啶-4-基或1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基。

[0136] 在一些实施方案中,环A为C_{3-14}环烷基,其中环A任选地被1、2、3或4个R^A取代。在一些实施方案中,环A为环己基,其中环A任选地被1、2、3或4个R^A取代。在一些实施方案中,环A为4-羟基环己基。在一些实施方案中,环A为环丙基、环丁基、环戊基或环己基,其中环A任选地被1、2、3或4个R^A取代。在一些实施方案中,环A为环丙基、环丁基、环戊基或羟基环己基。

[0137] 在一些实施方案中,环A为4至7元杂环烷基或C_{3-14}环烷基,其中环A任选地被1、2、3或4个R^A取代。在一些实施方案中,环A为4至7元杂环烷基或C_{3-14}环烷基,其中环A任选地被1或2个R^A取代。在一些实施方案中,环A为四氢-2H-吡喃-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基或4-羟基环己基。在一些实施方案中,环A为四氢-2H-吡喃-4-基、1-甲基哌啶-4-基或1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基。

[0138] 在一些实施方案中,环A为四氢-2H-吡喃-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基、哌嗪基、环丙基、环丁基、环戊基或4-羟基环己基。

[0139] 在一些实施方案中,环A为四氢-2H-吡喃-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基、哌嗪基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或4-羟基环己基。

[0140] 在一些实施方案中,环B为C_{3-7}环烷基或4至7元杂环烷基,其中环B任选地被1、2、3或4个R^B取代。在一些实施方案中,环B为C_{3-7}环烷基,其中环B任选地被1、2、3或4个R^B取代。在一些实施方案中,环B为4至7元杂环烷基,其中环B任选地被1、2、3或4个R^B取代。在一些实施方案中,环B为各自任选地被1、2、3或4个R^B取代的哌啶基、环丁基或环己基。在一些实施方案中,环B为哌啶基、环丁基或环己基。

[0141] 在一些实施方案中,环B为C_{3-7}环烷基或4至7元杂环烷基,其中环B任选地被1或2个R^B取代。在一些实施方案中,环B为C_{3-7}环烷基,其中环B任选地被1或2个R^B取代。在一些实施方案中,环B为4至7元杂环烷基,其中环B任选地被1或2个R^B取代。

[0142] 在一些实施方案中,环B为任选地被1、2、3或4个R^B取代的哌啶基。在一些实施方案中,环B为任选地被1或2个R^B取代的哌啶基。在一些实施方案中,环B为哌啶基。在一些实施方案中,环B为哌嗪基。在一些实施方案中,环B为任选地被1、2、3或4个R^B取代的哌啶基或哌嗪基。

[0143] 在一些实施方案中,环B为C_{3-7}环烷基,其中环B任选地被1、2、3或4个R^B取代。在一些实施方案中,环B为环丁基或环己基。在一些实施方案中,环B为环丙基、环丁基或环己基。

[0144] 在一些实施方案中,环B为各自任选地被1、2、3或4个R^B取代的环丁基、环己基、哌啶基或哌嗪基。在一些实施方案中,环B为环丁基、环己基、哌啶基或哌嗪基。

[0145] 在一些实施方案中,环B为各自任选地被1、2、3或4个R^B取代的哌啶基、哌嗪基或氮杂环丁烷基。

[0146] 在一些实施方案中,R^1和R^2各自为H。在一些实施方案中,R^1为H。在一些实施方案中,R^2为H。

[0147] 在一些实施方案中,R^4和R^5各自为H。在一些实施方案中,R^4为H。在一些实施方案中,R^5为H。

[0148] 在一些实施方案中,R^6和R^7各自为H。在一些实施方案中,R^6为H。在一些实施方案中,R^7为H。

[0149] 在一些实施方案中,每个R^A独立地选自卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;其中$R^A$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基和$C_{1-6}$卤代烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代:Cy^1、Cy^1-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$。

[0150] 在一些实施方案中,每个R^A独立地选自卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$。

[0151] 在一些实施方案中,每个R^A独立地选自卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$和$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$。

[0152] 在一些实施方案中,每个R^A独立地选自卤代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2或OR^{a1}。在一些实施方案中,每个R^A为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,每个R^A为C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基。在一些实施方案中,R^A为甲基。在一些实施方案中,R^A为甲基、OH或2,2,2-三氟乙基。

[0153] 在一些实施方案中,每个R^B独立地选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;其中$R^B$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基和$C_{1-6}$卤代烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代:Cy^2、Cy^2-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$。

[0154] 在一些实施方案中,每个R^B独立地选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$。

[0155] 在一些实施方案中,每个R^B独立地选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$和$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$。

[0156] 在一些实施方案中,每个R^B独立地选自卤代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2或OR^{a2}。在一些实施方案中,每个R^B独立地选自卤代基、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。在一些实施方

案中,每个R^B独立地选自卤代基和C_{1-6}卤代烷基。在一些实施方案中,每个R^B独立地选自卤代基。在一些实施方案中,每个R^B为F。

[0157] 在一些实施方案中,R^W、R^X和R^Z各自独立地选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;其中$R^W$、$R^X$或$R^Z$的所述$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基和$C_{1-6}$卤代烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代:Cy^3、Cy^3-C_{1-4}烷基、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$。

[0158] 在一些实施方案中,R^W选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$。

[0159] 在一些实施方案中,R^W选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2和OR^{a3}。在一些实施方案中,R^W选自H、卤代基和C_{1-6}卤代烷基。在一些实施方案中,R^W为F。

[0160] 在一些实施方案中,R^X选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$。

[0161] 在一些实施方案中,R^X选自C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,其中所述C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代:卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a3}和SR^{a3}。

[0162] 在一些实施方案中,R^X选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a3}和C_{6-10}芳基。在一些实施方案中,R^X为H。在一些实施方案中,R^X为H或卤代基。在一些实施方案中,R^X为H或F。在一些实施方案中,R^X为F。

[0163] 在一些实施方案中,R^Z选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$和$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$。

[0164] 在一些实施方案中,R^Z选自C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,其中所述C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下项的取代基取代:卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a3}和SR^{a3}。

[0165] 在一些实施方案中,R^Z选自H、卤代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、CN、OR^{a3}和C_{6-10}芳基。在一些实施方案中,R^X为H。

[0166] 在一些实施方案中,m为1。在一些实施方案中,m为0。在一些实施方案中,m为2。在

一些实施方案中,m为0或1。在一些实施方案中,m为1或2。

[0167] 在一些实施方案中,L^1通过与环B的共价键而与环B连接。

[0168] 在一些实施方案中,L^1为具有1至40、1至30、1至25、1至20、1至15、1至10或1至5个链原子的链,其任选地被1至3个R^q取代基取代,并且其中L^1的一个或多个链碳原子可以被氧化以形成羰基(C=O),并且其中一个或多个N和S链原子可以各自任选地被氧化以形成氧化胺、亚砜或磺酰基基团;并且

[0169] 每个R^q独立地选自OH、CN、-COOH、NH_2、卤代基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}烷基硫代、苯基、5至6元杂芳基、4至6元杂环烷基、C_{3-6}环烷基、NH(C_{1-6}烷基)和N(C_{1-6}烷基)$_2$,其中R^q的C_{1-6}烷基、苯基、C_{3-6}环烷基、4至6元杂环烷基和5至6元杂芳基各自任选地被以下项取代:卤代基、OH、CN、-COOH、NH_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、苯基、C_{3-10}环烷基、5元或6元杂芳基或4至6元杂环烷基。在一些实施方案中,R^q独立地选自OH、CN、-COOH、NH_2、卤代基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、NH(C_{1-6}烷基)和N(C_{1-6}烷基)$_2$。

[0170] 在一些实施方案中,L^1选自以下项:

[0171] (i)键,使得环B直接连接至部分E;

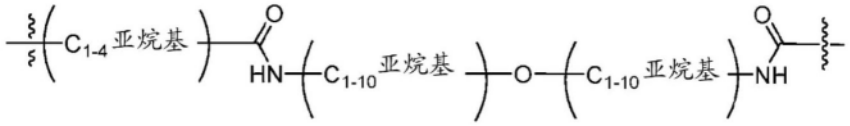
[0172] (ii)-(C_{1-4}烷基)-;

[0173] (iii)-(C_{2-4}烯基)-;

[0174] (iv)-(C_{2-4}炔基)-;

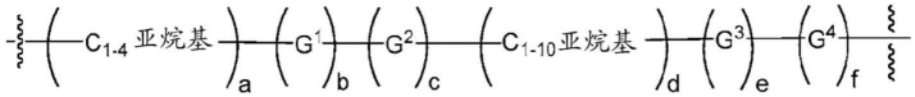
[0175] (v)-(C_{2-4}炔基)-(G^3)-;

[0176] (vi)以下结构:

[0177] 

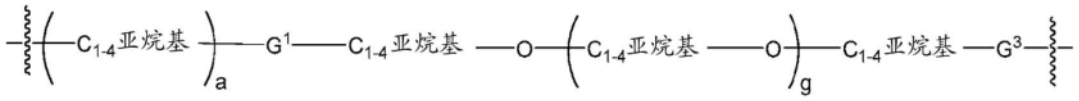
;

[0178] (vii)以下结构:

[0179] 

; 和

[0180] (viii)以下结构:

[0181] 

;

[0182] 其中G^1选自-C(O)-、-NR^GC(O)-、-NR^G-、-O-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)NR^G-、-NR^GC(O)NR^G-、-S(O_2)-和-S(O)NR^G-;

[0183] G^2为C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基或4至10元杂环烷基;

[0184] G^3选自-C(O)-、-NR^GC(O)-、-NR^G-、-O-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)NR^G-、-NR^GC(O)NR^G-、-S(O_2)-和-S(O)NR^G-;

[0185] G^4为任选地被C_{1-6}烷基、羟基、C_{1-6}烷氧基或卤代基取代的4至10元杂环烷基;

[0186] 每个R^G独立地选自H、甲基和乙基;

[0187] a为0或1;

[0188] b为0或1；

[0189] c为0或1；

[0190] d为0或1；

[0191] e为0或1；

[0192] f为0或1；

[0193] g为0、1或2；

[0194] 其中b、c、e和f中的至少一者为1。

[0195] 在一些实施方案中，L^1选自以下项：

[0196] (i)键，使得环B直接连接至部分E；

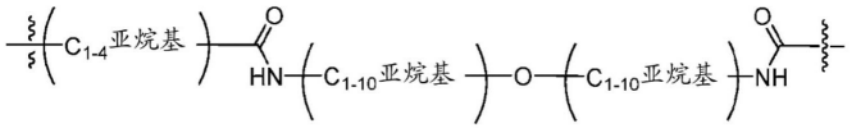
[0197] (ii)-(C_{1-4}烷基)-；

[0198] (iii)-(C_{2-4}烯基)-；

[0199] (iv)-(C_{2-4}炔基)-；

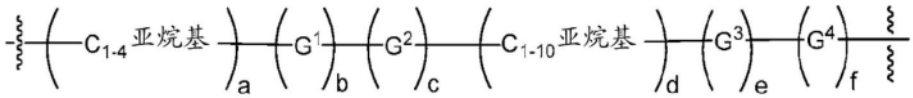
[0200] (v)-(C_{2-4}炔基)-(G^3)-；

[0201] (vi)以下结构：

[0202] 

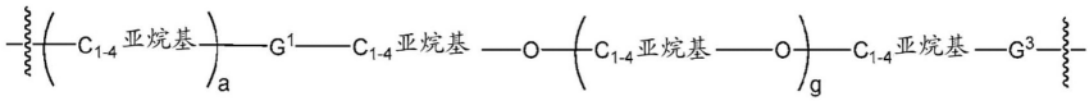
；

[0203] (vii)以下结构：

[0204] 

；和

[0205] (viii)以下结构：

[0206] 

；

[0207] 其中G^1选自-C(O)-、-NR^GC(O)-、-NR^G-、-O-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)NR^G-、-NR^GC(O)NR^G-、-S(O_2)-和-S(O)NR^G-；

[0208] G^2为各自任选地被卤代基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基取代的C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基或4至10元杂环烷基；

[0209] G^3选自-C(O)-、-NR^GC(O)-、-NR^G-、-O-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)NR^G-、-NR^GC(O)NR^G-、-S(O_2)-和-S(O)NR^G-；

[0210] G^4为4至10元杂环烷基；

[0211] 每个R^G独立地选自H、甲基和乙基；

[0212] a为0或1；

[0213] b为0或1；

[0214] c为0或1；

[0215] d为0或1；

[0216] e为0或1；

[0217] f为0或1；

[0218] g为0、1或2；

[0219] 其中b、c、e和f中的至少一者为1。

[0220] 在一些实施方案中，L^1选自以下项：

[0221] (viii)键，使得环B直接连接至部分E；

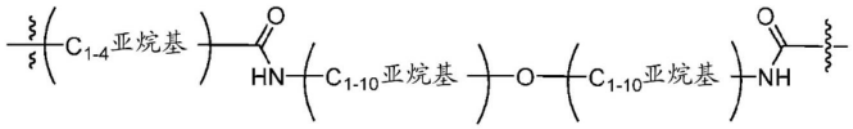
[0222] (ix)-(C_{1-4}烷基)-；

[0223] (x)-(C_{2-4}烯基)-；

[0224] (xi)-(C_{2-4}炔基)；

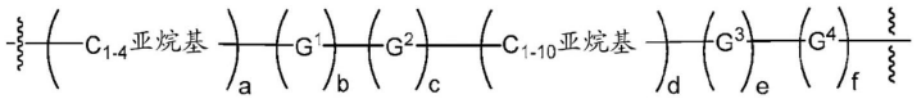
[0225] (xii)-(C_{2-4}炔基)-(G^3)-；

[0226] (xiii)以下结构：

[0227] 

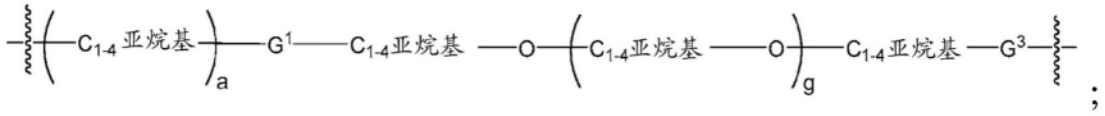
；

[0228] (xiv)以下结构：

[0229] 

；和

[0230] (viii)以下结构：

[0231] 

；

[0232] 其中G^1选自-C(O)-、-NR^GC(O)-、-NR^G-、-O-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)NR^G-、-NR^GC(O)NR^G-、-S(O_2)-和-S(O)NR^G-；

[0233] G^2为C_{6-10}芳基、C_{3-7}环烷基、5至10元杂芳基或4至10元杂环烷基；

[0234] G^3选自-C(O)-、-NR^GC(O)-、-NR^G-、-O-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)NR^G-、-NR^GC(O)NR^G-、-S(O_2)-和-S(O)NR^G-；

[0235] G^4为4至10元杂环烷基；

[0236] 每个R^G独立地选自H、甲基和乙基；

[0237] a为0或1；

[0238] b为0或1；

[0239] c为0或1；

[0240] d为0或1；

[0241] e为0或1；

[0242] f为0或1；

[0243] g为0、1或2；

[0244] 其中b、c、e和f中的至少一者为1。

[0245] 在一些实施方案中，L^1选自以下项：

[0246] (i)键，使得环B直接连接至部分E；

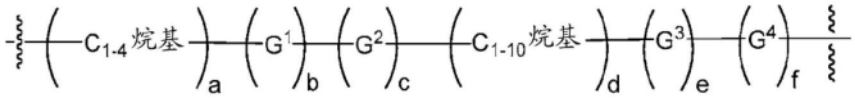
[0247] (ii)-(C_{1-4}烷基)-；

[0248] (iii)-(C_{2-4}烯基)-；

[0249] (iv)-(C_{2-4}炔基)-;

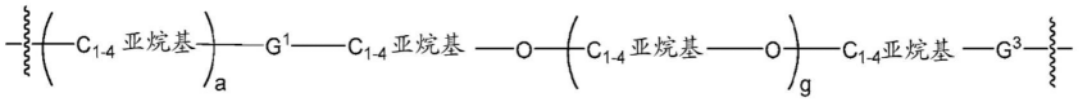
[0250] (v)-(C_{2-4}炔基)-(G^3)-;

[0251] (vi)以下结构:

[0252] 

; 和

[0253] (vii)以下结构:

[0254] 

。

[0255] 在一些实施方案中,L^1为键,使得环B直接连接至部分E。

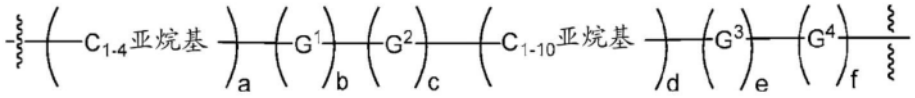
[0256] 在一些实施方案中,L^1为-(C_{1-4}烷基)-。

[0257] 在一些实施方案中,L^1为-(C_{2-4}烯基)-。

[0258] 在一些实施方案中,L^1为-(C_{2-4}炔基)-。

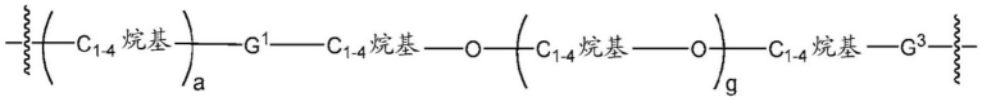
[0259] 在一些实施方案中,L^1为-(C_{2-4}炔基)-(G^3)-。

[0260] 在一些实施方案中,L^1具有以下结构:

[0261] 

。

[0262] 在一些实施方案中,L^1为

[0263] 

。

[0264] 在一些实施方案中,G^1为-NR^GC(O)-或-C(O)-。在一些实施方案中,G^1为-NR^GC(O)-。在一些实施方案中,G^1为-C(O)-。在一些实施方案中,G^1为-NR^GC(O)-、-C(O)-或-O-。在一些实施方案中,G^1为-O-。

[0265] 在一些实施方案中,G^2为任选地被卤代基或C_{1-6}卤代烷基取代的4至10元杂环烷基。在一些实施方案中,G^2为任选地被C_{1-6}卤代烷基取代的4至10元杂环烷基。在一些实施方案中,G^2为4至10元杂环烷基。在一些实施方案中,G^2为哌啶基、哌嗪基或氮杂环丁烷基。在一些实施方案中,G^2为哌啶基或哌嗪基。在一些实施方案中,G^2为哌啶基。在一些实施方案中,G^2为哌嗪基。在一些实施方案中,G^2为氮杂环丁烷基。在一些实施方案中,G^2为哌啶基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚基或3,4-二氢喹唑啉-7-基。

[0266] 在一些实施方案中,G^2为哌啶基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、吡啶基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,4-二氢喹唑啉-7-基、环丁基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、环己基、(三氟甲基)哌嗪基、7-氮杂螺[3.5]壬基、哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8,2-氮杂螺[3.5]壬基或7-氮杂螺[3.5]壬基。在一些实施方案中,G^2为哌啶基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,4-二氢喹唑啉-7-基、环丁基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、环己基、(三氟甲基)哌嗪基、7-氮杂螺[3.5]壬基、哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8,2-氮杂螺[3.5]壬基或7-氮杂螺[3.5]壬基。在一些实施方案中,G^2为哌啶基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,4-二氢喹唑啉-7-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、(三氟

甲基)哌嗪基、7-氮杂螺[3.5]壬基、哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8,2-氮杂螺[3.5]壬基或7-氮杂螺[3.5]壬基。在一些实施方案中,G^2为环丁基或环己基。

[0267] 在一些实施方案中,G^2为哌啶基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、吡啶基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,4-二氢喹唑啉-7-基、环丁基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、环己基、(三氟甲基)哌嗪基、7-氮杂螺[3.5]壬基、哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8,2-氮杂螺[3.5]壬基、7-氮杂螺[3.5]壬基或吡咯烷基。

[0268] 在一些实施方案中,G^2为C_{3-7}环烷基。在一些实施方案中,G^2为环丁基。

[0269] 在一些实施方案中,G^2为哌啶基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚基、3,4-二氢喹唑啉-7-基或环丁基。

[0270] 在一些实施方案中,G^3为-NR^G-或-O-。在一些实施方案中,G^3为-NR^G-。在一些实施方案中,G^3为-O-。

[0271] 在一些实施方案中,G^4为哌啶基或哌嗪基。在一些实施方案中,G^4为哌啶基。在一些实施方案中,G^4为哌嗪基。在一些实施方案中,G^4为氮杂环丁烷基。在一些实施方案中,G^4为氮杂环丁烷基、哌啶基或哌嗪基。

[0272] 在一些实施方案中,a为0。在一些实施方案中,a为1。

[0273] 在一些实施方案中,b为0。在一些实施方案中,b为1。

[0274] 在一些实施方案中,c为0。在一些实施方案中,c为1。

[0275] 在一些实施方案中,d为0。在一些实施方案中,d为1。

[0276] 在一些实施方案中,e为0。在一些实施方案中,e为1。

[0277] 在一些实施方案中,f为0。在一些实施方案中,f为1。

[0278] 在一些实施方案中,g为0。在一些实施方案中,g为1。

[0279] 在一些实施方案中,R^G为H。在一些实施方案中,R^G为甲基。

[0280] 泛素连接酶结合部分和接头是本领域已知的且充分描述的,例如:Bondeson,Bondeson,D.P.等人,Nat ChemBiol.,201511(8):611-617;An S等人,EBioMedicine,201836:553-562;Paiva S-L.等人,Curr.Op.in Chem.Bio.,2010,50:111-119;以及国际专利申请公布号WO 2017/197056,这些文献中的每一篇文献全文以引用方式并入本文。

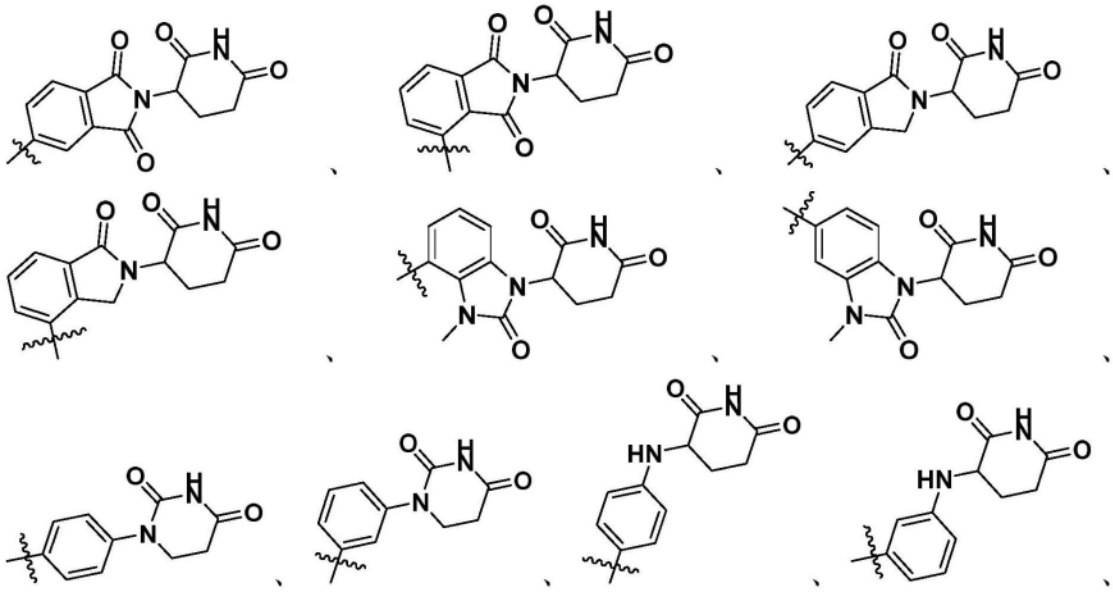
[0281] 在一些实施方案中,E为Von Hippel-Lindau(VHL)E3泛素连接酶结合部分、MDM2 E3泛素连接酶结合部分、小脑E3泛素连接酶结合部分或凋亡蛋白抑制剂(IAP)E3泛素连接酶结合部分,其中每一者具有如在结合测定法中确定的小于约10μM的IC_{50}。例如,E为小脑E3泛素连接酶结合部分。E可以为VonHippel-Lindau(VHL)E3泛素连接酶结合部分。E可以为MDM2 E3泛素连接酶结合部分。E可以为IAP E3泛素连接酶结合部分。

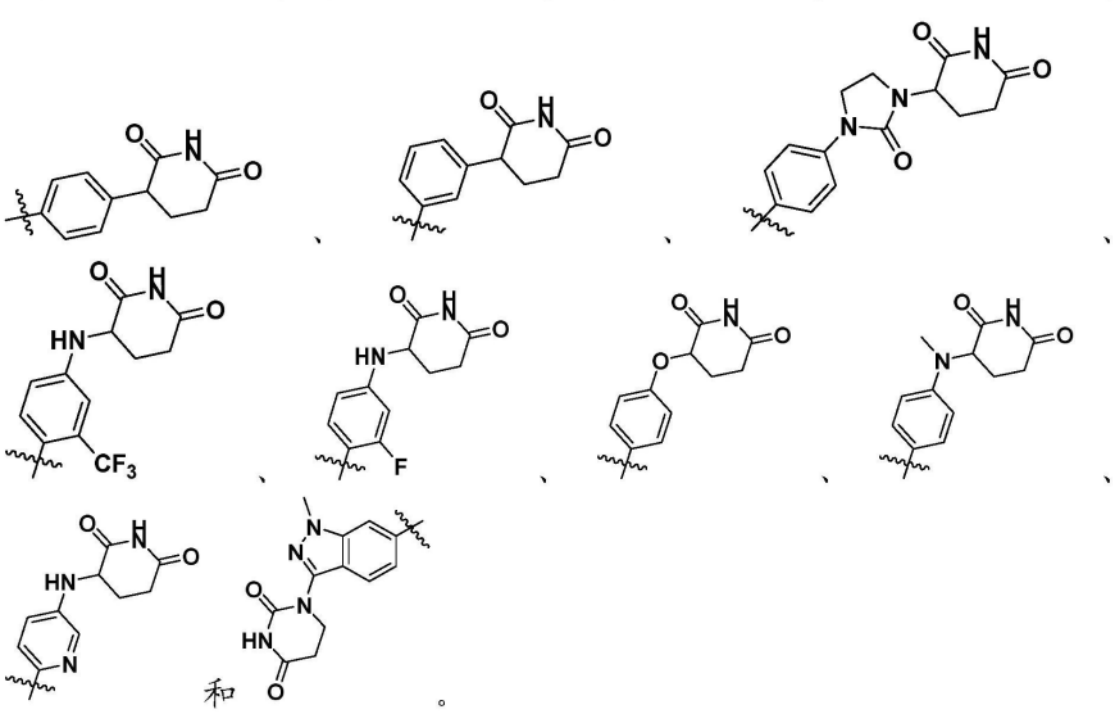
[0282] 在一些实施方案中,E为结合至小脑的E3泛素连接酶结合部分。

[0283] 在一些实施方案中,E包含衍生自酰亚胺、硫代酰亚胺、酰胺或硫代酰胺的化学基团。

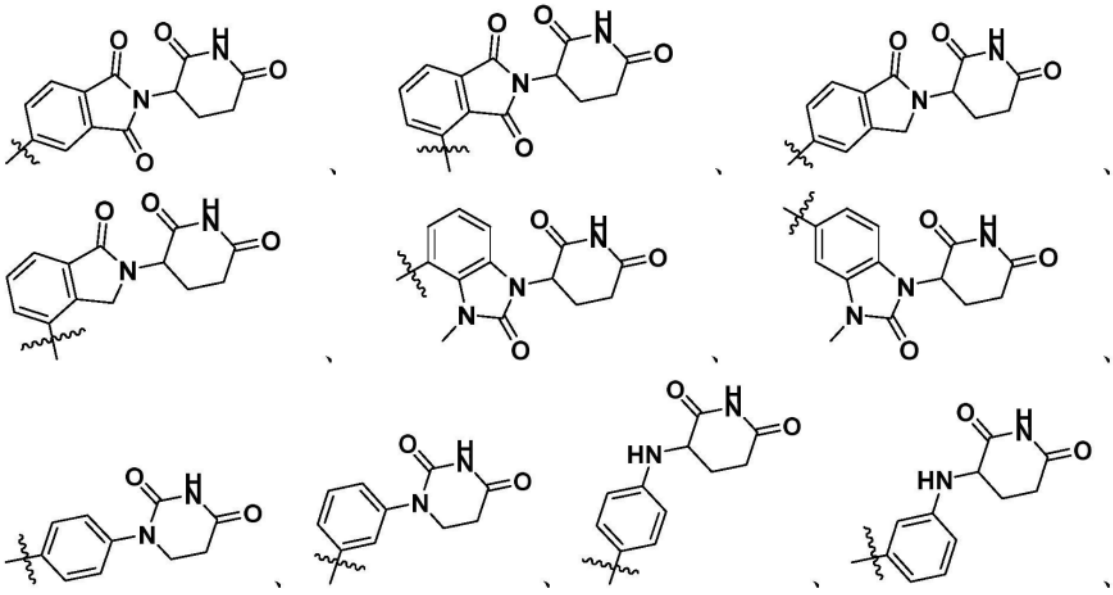
[0284] 在一些实施方案中,E为沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、它们的类似物、它们的电子等排体或它们的衍生物。

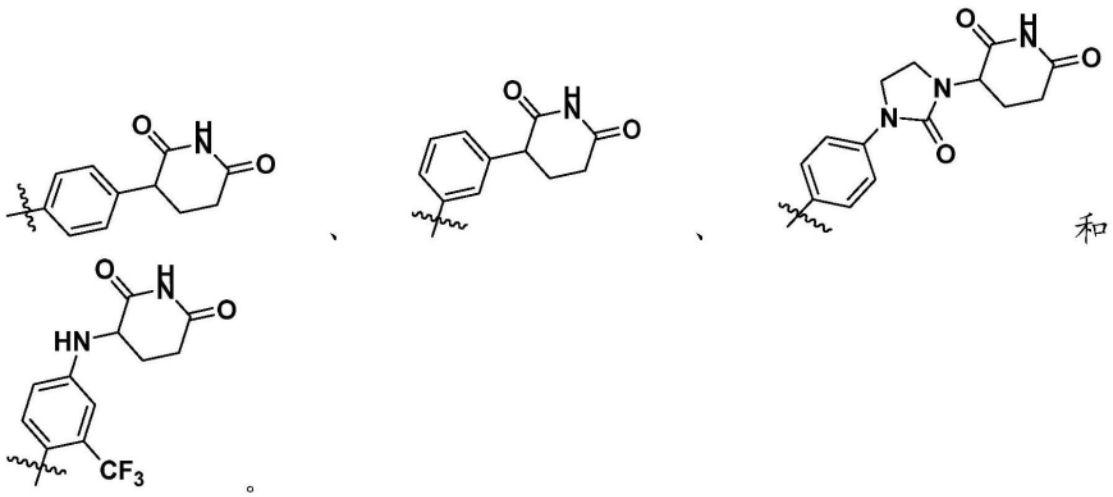
[0285] 在一些实施方案中,E选自以下项:

[0286] 

[0287] 

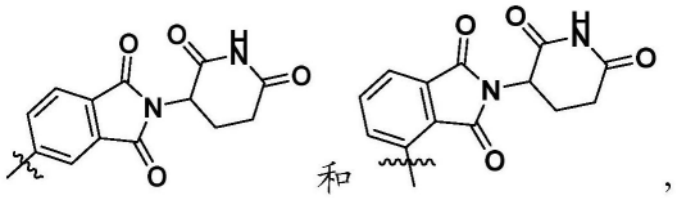
[0288] 在一些实施方案中,E选自以下项:

[0289] 

[0290] 

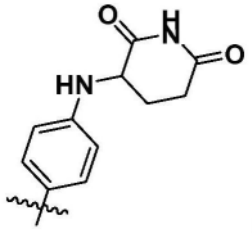
[0291] 其中波浪线表示与基团L^1的连接点。

[0292] 在一些实施方案中,E选自:

[0293] 

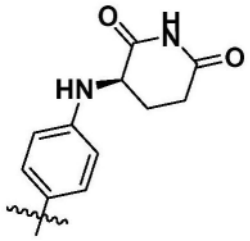
[0294] 其中波浪线表示与基团L^1的连接点。

[0295] 在一些实施方案中,E为:

[0296] 

[0297] 其中波浪线表示与基团L^1的连接点。

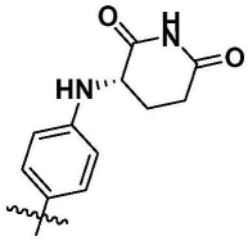
[0298] 在一些实施方案中,E为:

[0299] 

,

[0300] 其中波浪线表示与基团L^1的连接点。

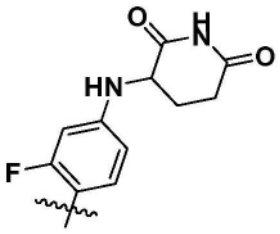
[0301] 在一些实施方案中,E为:

[0302] 

,

[0303] 其中波浪线表示与基团L^1的连接点。

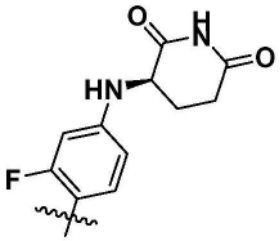
[0304] 在一些实施方案中,E为:

[0305] 

,

[0306] 其中波浪线表示与基团L^1的连接点。

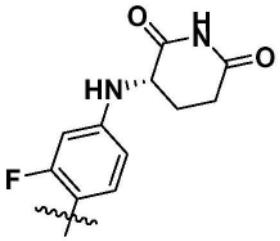
[0307] 在一些实施方案中,E为:

[0308] 

,

[0309] 其中波浪线表示与基团L^1的连接点。

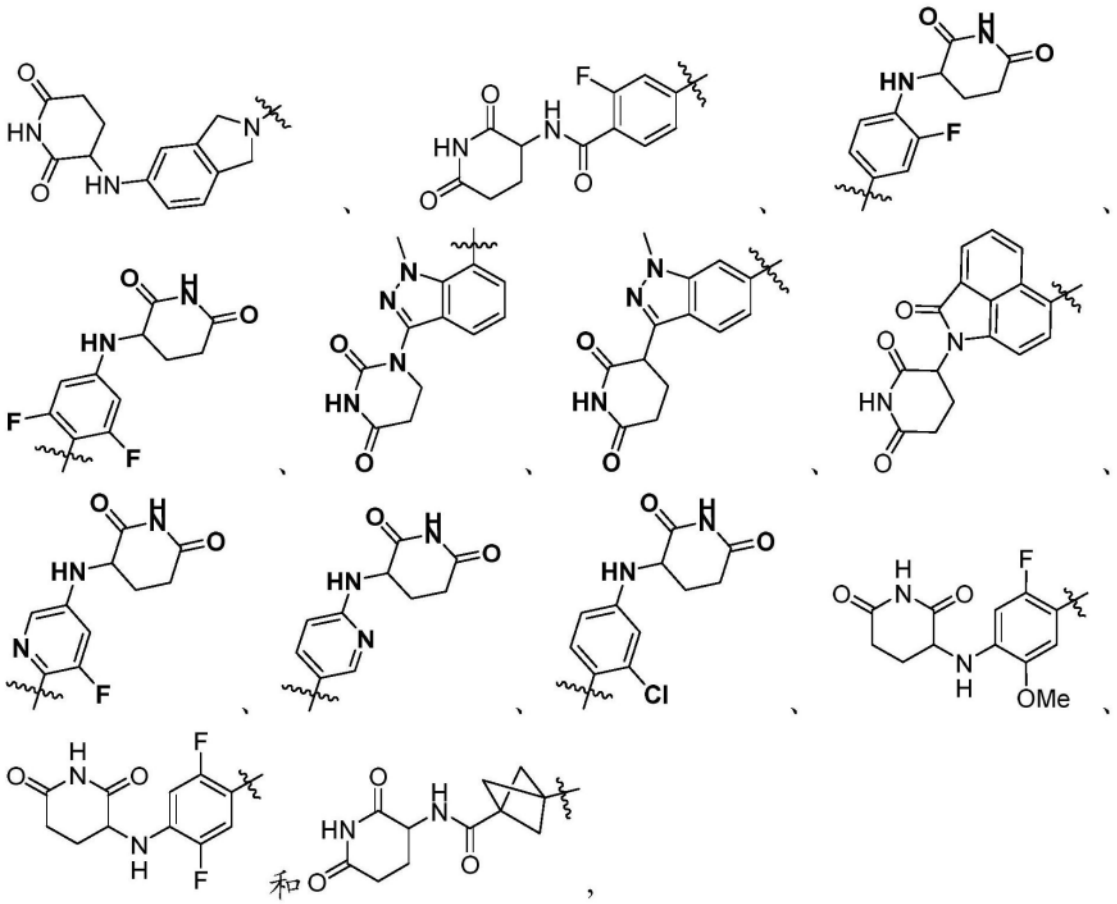
[0310] 在一些实施方案中,E为:

[0311] 

,

[0312] 其中波浪线表示与基团L^1的连接点。

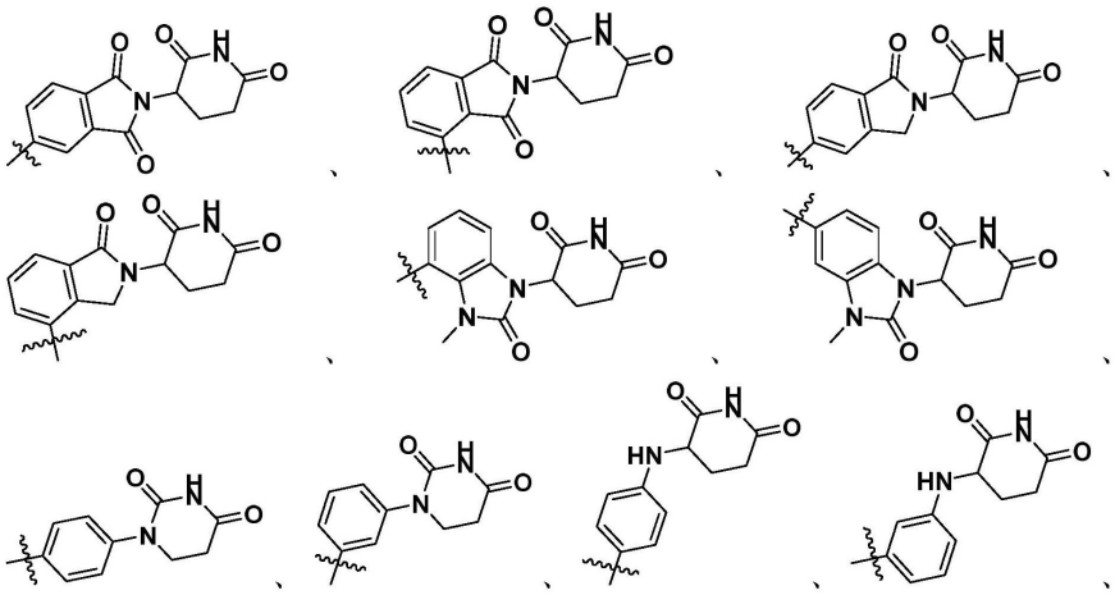
[0313] 在一些实施方案中,E选自以下项:

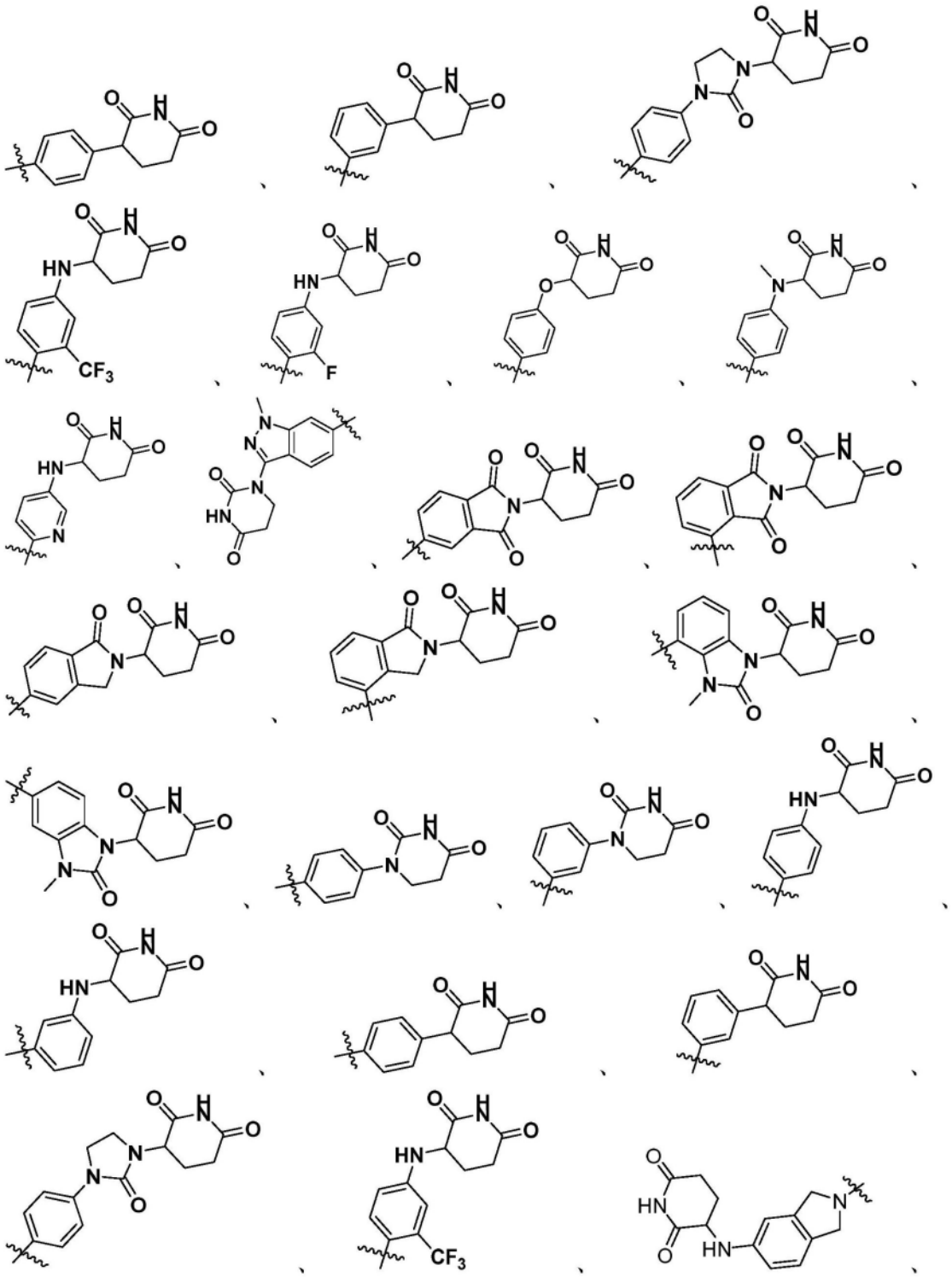


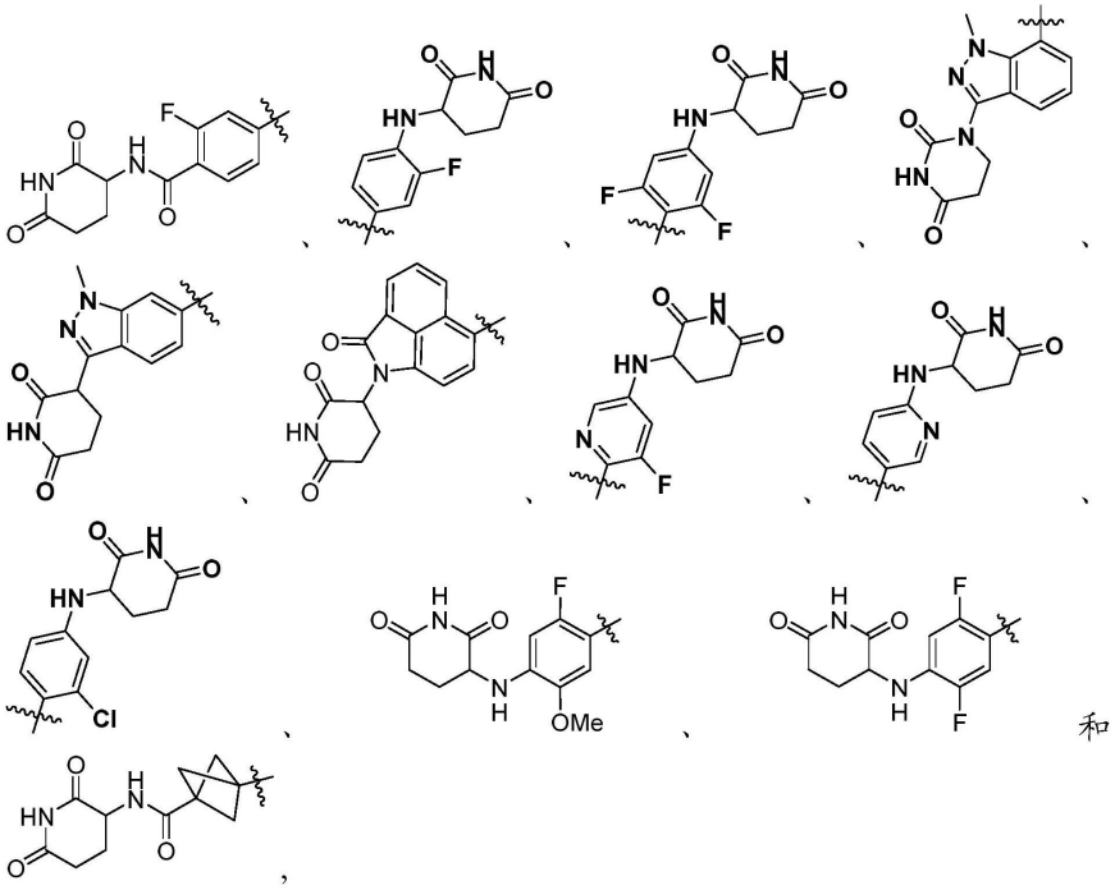
[0314] 其中波浪线表示与基团L^1的连接点。

[0315] 在一些实施方案中,E选自以下项:

[0316]

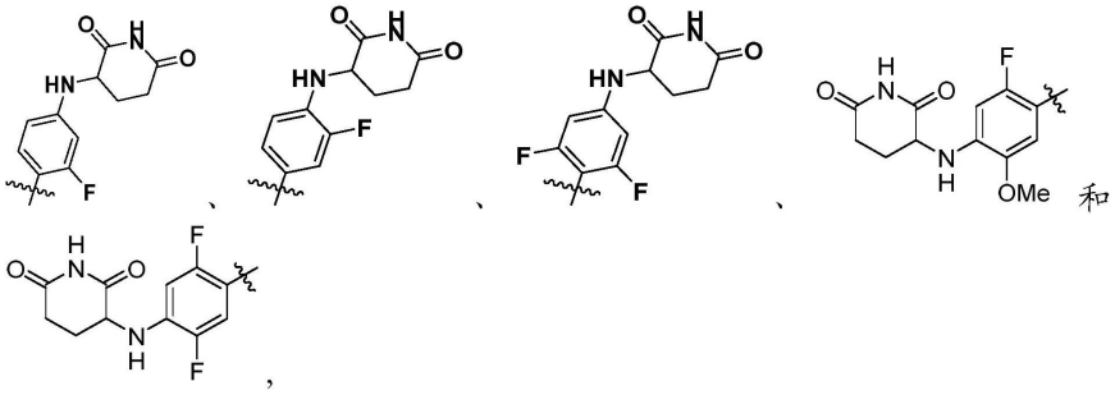


[0317] 

[0318] 

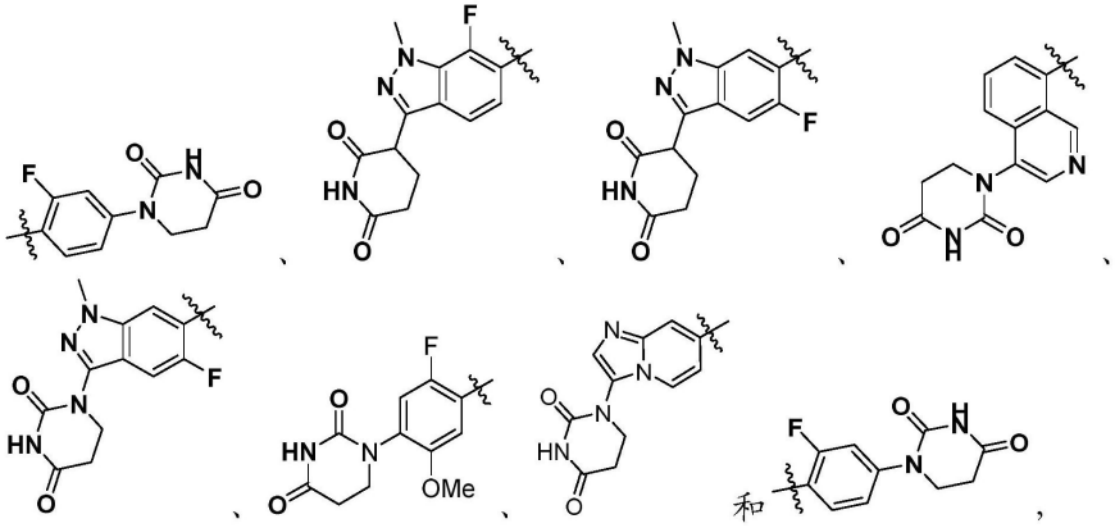
[0319] 其中波浪线表示与基团L^1的连接点。

[0320] 在一些实施方案中,E选自以下项:



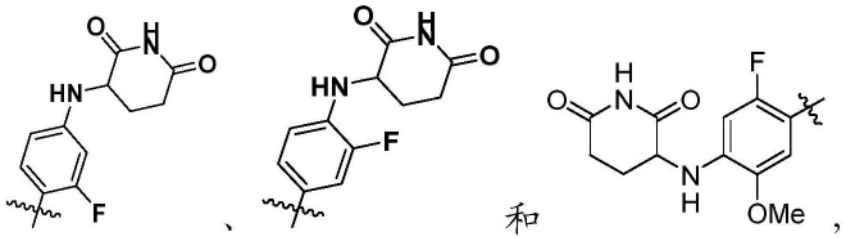
[0321] 其中波浪线表示与基团L^1的连接点。

[0322] 在一些实施方案中,E选自以下项:



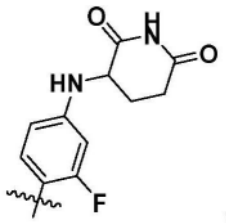
[0323] 其中波浪线表示与基团L^1的连接点。

[0324] 在一些实施方案中,E选自以下项:

[0325] 

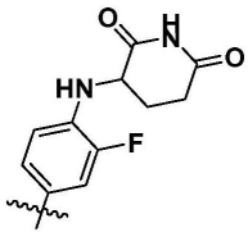
[0326] 其中波浪线表示与基团L^1的连接点。

[0327] 在一些实施方案中,E为:

[0328] 

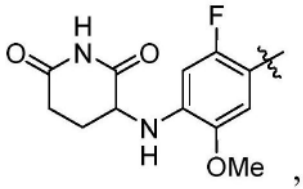
[0329] 其中波浪线表示与基团L^1的连接点。

[0330] 在一些实施方案中,E为:

[0331] 

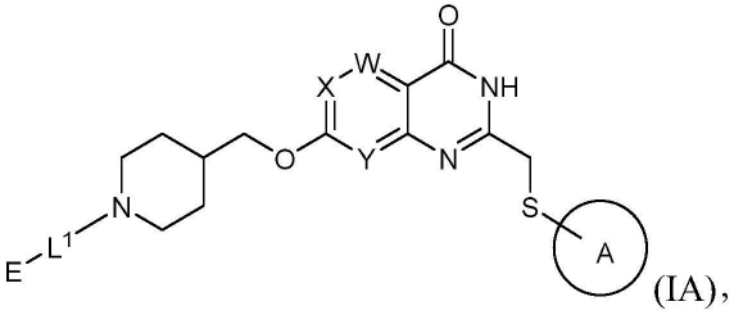
[0332] 其中波浪线表示与基团L^1的连接点。

[0333] 在一些实施方案中,E为:

[0334] 

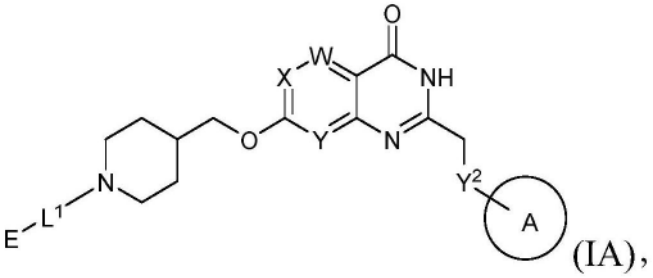
[0335] 其中波浪线表示与基团L^1的连接点。

[0336] 在一些实施方案中,该化合物具有式IA:

[0337] 

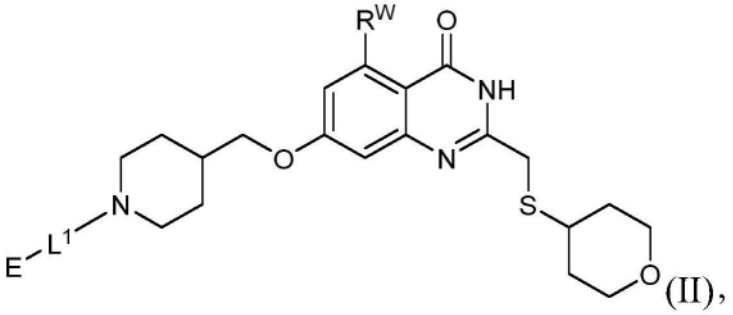
[0338] 或其药学上可接受的盐。

[0339] 在一些实施方案中,该化合物具有式IA:

[0340] 

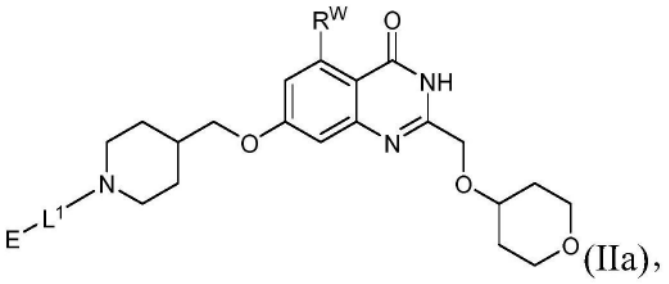
[0341] 或其药学上可接受的盐。

[0342] 在一些实施方案中,该化合物具有式II:

[0343] 

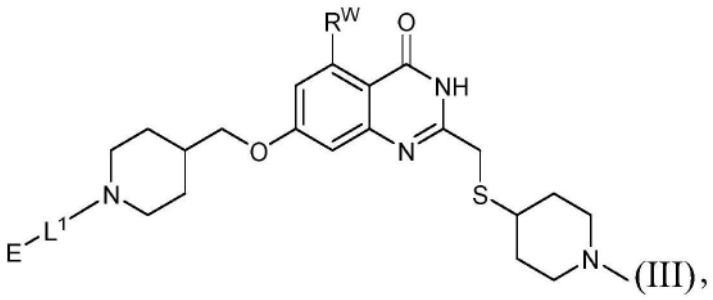
[0344] 或其药学上可接受的盐。

[0345] 在一些实施方案中,该化合物具有式IIa:

[0346] 

[0347] 或其药学上可接受的盐。

[0348] 在一些实施方案中,该化合物具有式III:

[0349] 

[0350] 或其药学上可接受的盐。

[0351] 在一些实施方案中,该化合物选自以下项:

[0352] N-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺;

[0353] N-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺;

[0354] N-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺;

[0355] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0356] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0357] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0358] N-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺;

[0359] N-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺;

[0360] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((9-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-9-氧代壬基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0361] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-

4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-3-氧代丙氧基)丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0362] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((7-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-7-氧代庚基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0363] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((5-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-氧代戊基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0364] N-(2-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙氧基)乙基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺;

[0365] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0366] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0367] 3-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0368] 3-(4-(4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

[0369] 3-((4-(1-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0370] 1-(4-(1-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0371] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0372] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0373] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0374] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0375] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0376] N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺;

[0377] N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺;

[0378] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0379] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0380] 3-(5-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

[0381] 3-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

[0382] 3-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮;

[0383] 1-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0384] 1-(3-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0385] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0386] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0387] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0388] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0389] 3-(4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

[0390] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0391] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0392] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0393] 5-(3-(3,3-二氟-4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0394] (E)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-烯-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0395] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((5-氟-2-(((1-甲基哌啶-4-基)硫代)甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0396] 3-(4-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮;

[0397] 3-((4-((3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)环丁基)甲氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0398] 3-({4-[3-({4-[({5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-4-氧代-3H-喹唑啉-7-基}氧基)甲基]哌啶-1-基}甲基)环丁氧基]苯基}氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0399] 3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0400] 3-((4-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0401] 3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0402] 3-((4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0403] 3-((4-(3-(3,3-二氟-4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0404] 3-((4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二

氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;和

[0405] 1-(3-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0406] 或前述物质中的任一者的药学上可接受的盐。

[0407] 在一些实施方案中,该化合物选自以下项:

[0408] 3-((4-(4-(2-(3,3-二氟-4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0409] 3-((4-(4-(3-(((5-氟-4-氧代-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)环丁基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0410] 7-(((1s,3s)-3-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)环丁基)甲氧基)-5-氟-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0411] 7-(((1r,3r)-3-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)环丁基)甲氧基)-5-氟-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0412] 5-氟-3-(4-甲氧基苄基)-7-((1-(2-(4-硝基苯氧基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0413] (S)-3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0414] (R)-3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0415] 3-(5-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

[0416] 3-(4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

[0417] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0418] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0419] 3-((3-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0420] 3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-

3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0421] 3-(4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯氧基)哌啶-2,6-二酮;

[0422] 3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)(甲基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0423] 3-((3-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0424] 3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0425] 3-((6-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0426] 1-(4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0427] 3-((4-(3-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-6-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0428] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)乙炔基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0429] 3-((4-(6-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0430] 1-(6-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0431] 1-(6-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0432] 3-((4-(((3aR,5r,6aS)-2-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)八氢环戊烷并[c]吡咯-5-基)氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0433] 1-(4-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0434] 3-(5-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二

氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮;

[0435] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1r,3r)-3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0436] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1s,3s)-3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0437] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((1r,3r)-3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0438] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((1s,3s)-3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0439] 3-((4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)环丁氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0440] 3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0441] 3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-2-((((1r,4r)-4-羟基环己基)硫代)甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0442] 3-((4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0443] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(4-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0444] 3-((4-(4-(4-(2-(5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0445] 3-((4-((1-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)环己基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0446] 3-((4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0447] 3-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;和

[0448] 3-((4-(3-((4-(((5-氟-2-((((1r,4r)-4-羟基环己基)硫代)甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮,

[0449] 或前述物质中的任一者的药学上可接受的盐。

[0450] 在一些实施方案中,该化合物选自:

[0451] 3-(5-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-

苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮;

[0452] 3-((2-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)异吲哚啉-5-基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0453] N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺;

[0454] 3-((4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0455] 3-((4-(8-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0456] 3-((4-(4-(2-(4-(((2-(环戊基甲基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0457] 3-((2-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0458] 3-((3,5-二氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0459] 3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0460] 3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0461] 1-(7-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0462] 3-(6-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮;

[0463] 3-(6-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮;

[0464] 3-((4-氟-3-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0465] 3-((4-(4-(2-(4-(((2-(环丙基甲基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0466] 3-((4-(4-(2-(4-(((2-(环丁基甲基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮

[0467] 3-((4-(4-(2-(4-(((2-(环戊基甲基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0468] 3-((5-氟-6-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0469] 3-((4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0470] 3-((4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0471] 3-((4-((4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环己基)氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0472] 3-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0473] 3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0474] 3-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0475] 3-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0476] 3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0477] 3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0478] 3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0479] 3-((5-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0480] 3-((4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0481] 3-((4-(3-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0482] 3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-

二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0483] 3-((4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)(甲基)氨基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0484] 3-((4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)环己基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0485] 3-((4-(4-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0486] 3-((3-氟-4-(4-(1-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0487] 3-((4-(3-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0488] 3-((4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0489] 3-((4-(4-(2-(4-(((5,6-二氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0490] 3-((4-(3-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0491] 3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0492] 3-((4-(5-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)吡啶-2-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0493] 3-((4-(6-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)吡啶-3-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0494] N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺;

[0495] 3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0496] 3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0497] 3-((3-氯-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0498] 3-((4-(7-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0499] 3-((5-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0500] 3-((5-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0501] 3-((2,5-二氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0502] 3-((3-氯-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0503] 3-((3-氟-4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0504] 3-((3-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0505] 3-((3-氟-4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0506] 3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0507] 3-((3-氟-4-((3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁基)(甲基)氨基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0508] 3-((3-氟-4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-[1,3'-二氮杂环丁烷]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;和

[0509] N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯甲酰胺,

[0510] 或前述物质中的任一者的药学上可接受的盐。

[0511] 在一些实施方案中,该化合物选自以下项:

[0512] 3-((3-氟-4-((3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁基)氨基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0513] N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯甲酰胺;

[0514] 3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0515] 3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0516] 3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0517] 1-(6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0518] 3-(6-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮;

[0519] 1-(3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0520] 1-(3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0521] 1-(7-氟-6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0522] 1-(5-氟-6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0523] 1-(6-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0524] 1-(8-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)异喹啉-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0525] 1-(5-氟-6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0526] 1-(5-氟-6-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0527] 1-(4-氟-3-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-

3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0528] 1-(5-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0529] 1-(7-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0530] 1-(7-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0531] 3-(6-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮;

[0532] 3-((2-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-4-羟基哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0533] 3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0534] 3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0535] 3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0536] 3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0537] 3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0538] 3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0539] 3-((4-(4-(3-(4-(((2-(环丙基甲基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0540] 3-((3-氟-4-(4-(3-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-

1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0541] 1-(3-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0542] 1-(6-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0543] 1-(5-氟-6-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0544] 1-(5-氟-6-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0545] 1-(6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0546] 1-(5-氟-6-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0547] 1-(6-(1-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0548] 1-(6-(1'-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0549] 3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-羰基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0550] 3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0551] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0552] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[0553] 3-((2-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0554] 3-((3-氟-4-(4-(2-(3-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-

2,6-二酮;

[0555] 3-({4-[4-(2-{4-[({2-[(环己基硫烷基)甲基]-5-氟-4-氧代-3H-喹唑啉-7-基}氧基)甲基]哌啶-1-基}乙基)哌嗪-1-基]-3-氟苯基}氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0556] 3-(5-氟-6-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮;

[0557] 1-(3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0558] 1-(3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0559] 1-(5-氟-6-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0560] (3S)-N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)-1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)吡咯烷-3-甲酰胺;

[0561] (3R)-N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)-1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)吡咯烷-3-甲酰胺;

[0562] N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)-1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-甲酰胺;

[0563] N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)-1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺;

[0564] 1-(7-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0565] 1-(3-氟-4-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0566] 1-(7-氟-6-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0567] 3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0568] 1-(5-氟-6-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-

3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0569] 1-(3-氟-4-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0570] 1-(7-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0571] 1-(8-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异喹啉-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0572] 1-(7-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0573] 1-(5-氟-6-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0574] 3-((3-氟-4-(4-((1-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0575] 3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-2-氧代-[1,4':1',4"-三联哌啶]-1"-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0576] 3-((3-氟-4-(9-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0577] 3-((2-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0578] 3-((3-氟-4-(4-((3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0579] 3-((2,5-二氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0580] 3-((4-(4-(((2-(环丙基甲基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0581] 3-((3-氟-4-(4-((4-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙炔基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0582] 3-((2-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-

3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0583] 3-((2-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0584] 3-((3-氟-4-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0585] 3-((3-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0586] 3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0587] 3-((3-氟-4-(4-(2-(4-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙炔基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0588] 3-((3-氟-4-(6-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0589] 3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4':1',4"-三联哌啶]-1"-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0590] 3-((5-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0591] 3-((4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0592] 3-((3-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0593] 3-((3-氟-4-(4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0594] 3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0595] 3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0596] 3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨

基)哌啶-2,6-二酮;

[0597] 3-((4-氟-3-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮;

[0598] 3-({4-[4-(3-{4-[({2-[(环己基硫烷基)甲基]-5-氟-4-氧代-3H-喹唑啉-7-基}氧基)甲基]哌啶-1-基}氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基]-3-氟苯基}氨基)哌啶-2,6-二酮,

[0599] 或前述物质中的任一者的药学上可接受的盐。

[0600] 还应当理解,为了清楚起见,在单独实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征也可以在单个实施方案中组合提供。相反地,为了简洁起见,在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征也可以单独提供或以任何合适的子组合提供。

[0601] 在本说明书的各处,以组或范围的形式公开了本发明化合物的取代基。本发明具体地旨在包括此类组和范围的成员中的每一者和每个单独的子组合。例如,术语"C_{1-6}烷基"具体地旨在单独地公开甲基、乙基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基和C_6烷基。

[0602] 在本说明书的各处,描述了各种芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基环。除非另有说明,否则这些环可以在化合价允许的任何环成员处与分子的其余部分连接。例如,术语"吡啶基(pyridinyl/pyridyl)"或"吡啶环"可以指吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基环。

[0603] 术语"n元",其中"n"是整数,通常描述一个部分中的成环原子数,其中成环原子数是"n"。例如,哌啶基是6元杂环烷基环的示例,吡唑基是5元杂芳基环的示例,吡啶基是6元杂芳基环的示例,并且1,2,3,4-四氢-萘是10元环烷基基团的示例。

[0604] 在本说明书的各处,可能会描述定义二价连接基团的变量。具体地旨在每个连接取代基都包括连接取代基的正向形式和反向形式两者。例如,-C(O)NR^G-包括-C(O)NR^G和-NR^GC(O)-两者,并且旨在单独公开这些形式中的每一者。当结构需要连接基团时,对于该基团所列的马库什(Markush)变量应当理解为连接基团。例如,如果结构需要连接基团并且该变量的马库什基团定义列出了"烷基"或"芳基",则应当理解该"烷基"或"芳基"分别表示连接亚烷基基团或亚芳基基团。

[0605] 对于其中变量出现一次以上的本发明化合物,每个变量可以是独立地选自定义该变量的基团的不同部分。例如,当描述具有同时存在于相同化合物上的两个R基团的结构时,这两个R基团可以表示独立地选自定义R的基团的不同部分。

[0606] 如本文所用,短语"任选取代的"意指未取代的或取代的。

[0607] 如本文所用,术语"取代的"意指氢原子被非氢基团取代。应当理解,在给定原子处的取代受化合价限制。

[0608] 如本文所用,与化学基团组合使用的术语"C_{i-j}",其中i和j是整数,表示化学基团中的碳原子数的范围,i-j限定该范围。例如,C_{1-6}烷基是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基基团。

[0609] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语"烷基"是指可以为直链或支链的饱和烃基团。在一些实施方案中,该烷基基团含有1至7、1至6、1至4或1至3个碳原子。烷基部分的示例包括但不限于化学基团诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基-1-丁基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基、正庚基等。在一些实施方案中,烷基基团为甲基、乙基或丙基。术语"亚烷基"是指连接烷基基团。

[0610] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的“烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键的烷基基团。在一些实施方案中,该烯基部分含有2至6或2至4个碳原子。示例性烯基基团包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基等。

[0611] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的“炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键的烷基基团。示例性炔基基团包括但不限于乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。在一些实施方案中,该炔基部分含有2至6或2至4个碳原子。

[0612] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的“卤代基”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。在一些实施方案中,卤代基为F或Cl。

[0613] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“卤代烷基”是指具有至多全价卤素原子取代基的烷基基团,这些卤素原子取代基可以是相同的或不同的。在一些实施方案中,卤素原子为氟原子。在一些实施方案中,该烷基基团具有1至6或1至4个碳原子。示例性卤代烷基基团包括CF_3、C_2F_5、CHF_2、CCl_3、$CHCl_2$、C_2Cl_5等。

[0614] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“烷氧基”是指式-O-烷基的基团。示例性烷氧基基团包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基等。在一些实施方案中,该烷基基团具有1至6或1至4个碳原子。

[0615] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的“卤代烷氧基”是指式-O-(卤代烷基)的基团。在一些实施方案中,该烷基基团具有1至6或1至4个碳原子。示例性卤代烷氧基基团为$-OCF_3$。

[0616] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的“氨基”是指NH_2。

[0617] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“烷基氨基”是指式-NH(烷基)的基团。在一些实施方案中,该烷基氨基基团具有1至6或1至4个碳原子。示例性烷基氨基基团包括甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基(例如正丙基氨基和异丙基氨基)等。

[0618] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“二烷基氨基”是指式-N(烷基)$_2$的基团。示例性二烷基氨基基团包括二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基(例如二(正丙基)氨基和二(异丙基)氨基)等。在一些实施方案中,每个烷基基团独立地具有1至6或1至4个碳原子。

[0619] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“环烷基”是指包括环化的烷基和烯基基团的非芳族环状烃。环烷基基团可包括单环或多环(例如具有2、3或4个稠环、桥环或螺环)的环系。环烷基的定义还包括具有一个或多个与环烷基环稠合(即具有共同的键)的芳族环(例如芳基或杂芳基环)的部分,例如环戊烷、环己烯、环己烷等的苯并衍生物,或环戊烷或环己烷的吡啶并衍生物。环烷基基团的成环碳原子可任选地被氧代基取代。环烷基基团还包括环亚烷基。术语“环烷基”还包括桥头环烷基基团(例如,含有至少一个桥头碳的非芳族环状烃部分,诸如金刚烷-1-基)和螺环烷基基团(例如,含有至少两个在单个碳原子处稠合的环的非芳族烃部分,诸如螺[2.5]辛烷等)。在一些实施方案中,该环烷基基团具有3至10个环成员,或3至7个环成员。在一些实施方案中,该环烷基基团是单环或双环的。在一些实施方案中,该环烷基基团是单环的。在一些实施方案中,该环烷基基团为C_{3-7}单环环烷基基团。示例性环烷基基团包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片基、降蒎基、降莰基、四氢萘基、八氢萘基、茚满基等。在一些实施方案中,该环烷基基团为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0620] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“环烷基烷基”是指式环烷基-烷基-的基团。在一些实施方案中,该烷基部分具有1至4、1至3、1至2或1个碳原子。在一些实施方案中,该烷基部分为亚甲基。在一些实施方案中,该环烷基部分具有3至10个环成员,或3至7个环成员。在一些实施方案中,该环烷基基团是单环或双环的。在一些实施方案中,该环烷基部分是单环的。在一些实施方案中,该环烷基部分为C_{3-7}单环环烷基基团。

[0621] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“杂环烷基”是指非芳族环或环系,其可任选含有一个或多个亚烯基或亚炔基基团作为环结构的一部分,该环结构具有至少一个独立地选自氮、硫、氧和磷的杂原子环成员。杂环烷基基团可包括单环或多环(例如具有2、3或4个稠环、桥环或螺环)的环系。在一些实施方案中,杂环烷基基团是具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环或双环基团。杂环烷基的定义还包括具有与非芳族杂环烷基环稠合(即具有共同的键)的一个或多个芳族环(例如芳基或杂芳基环)的部分,例如1,2,3,4-四氢-喹啉等。杂环烷基基团还可以包括桥头杂环烷基基团(例如,含有至少一个桥头原子的杂环烷基部分,诸如氮杂金刚烷-1-基等)和螺杂环烷基基团(例如,含有至少两个在单个原子处稠合的环的杂环烷基部分,诸如[1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-N-基]等)。在一些实施方案中,该杂环烷基基团具有3至10个成环原子、4至10个成环原子,或约3至8个成环原子。在一些实施方案中,该杂环烷基基团具有2至20个碳原子、2至15个碳原子、2至10个碳原子,或约2至8个碳原子。在一些实施方案中,该杂环烷基基团具有1至5个杂原子、1至4个杂原子、1至3个杂原子,或1至2个杂原子。该杂环烷基基团的环中的碳原子或杂原子可以被氧化以形成羰基、N-氧化物或磺酰基基团(或其他氧化键),或者氮原子可以被季铵化。在一些实施方案中,该杂环烷基部分为C_{2-7}单环杂环烷基基团。在一些实施方案中,该杂环烷基基团为吗啉环、吡咯烷环、哌嗪环、哌啶环、四氢吡喃环、四氢吡啶、氮杂环丁烷环或四氢呋喃环。

[0622] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“杂环烷基烷基”是指式杂环烷基-烷基-的基团。在一些实施方案中,该烷基部分具有1至4、1至3、1至2或1个碳原子。在一些实施方案中,该烷基部分为亚甲基。在一些实施方案中,该杂环烷基部分具有3至10个环成员、4至10个环成员,或3至7个环成员。在一些实施方案中,该杂环烷基基团是单环或双环的。在一些实施方案中,该杂环烷基部分是单环的。在一些实施方案中,该杂环烷基部分为C_{2-7}单环杂环烷基基团。

[0623] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“芳基”是指单环或多环(例如稠环系)的芳族烃部分,诸如但不限于苯基、1-萘基、2-萘基等。在一些实施方案中,芳基基团具有6至10个碳原子或6个碳原子。在一些实施方案中,该芳基基团为单环或双环基团。在一些实施方案中,该芳基基团为苯基或萘基。

[0624] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“芳基烷基”是指式芳基-烷基-的基团。在一些实施方案中,该烷基部分具有1至4、1至3、1至2或1个碳原子。在一些实施方案中,该烷基部分为亚甲基。在一些实施方案中,该芳基部分为苯基。在一些实施方案中,该芳基基团为单环或双环基团。在一些实施方案中,该芳基烷基基团为苄基。

[0625] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“杂芳基”是指具有一个或多个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员的单环或多环(例如稠环系)的芳族烃部分。在一些实施方案中,该杂芳基基团是具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环或

双环基团。示例性杂芳基基团包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、嘌呤基、咔唑基、苯并咪唑基、二氢吲哚基、吡咯基、吖唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并异噁唑基、咪唑并[1,2-b]噻唑基等。该杂芳基基团的环中的碳原子或杂原子可以被氧化以形成羰基、N-氧化物或磺酰基基团(或其他氧化键),或者氮原子可以被季铵化,条件是保留环的芳香性质。在一些实施方案中,该杂芳基基团具有3至10个碳原子、3至8个碳原子、3至5个碳原子、1至5个碳原子,或5至10个碳原子。在一些实施方案中,该杂芳基基团含有3至14、4至12、4至8、9至10或5至6个成环原子。在一些实施方案中,该杂芳基基团具有1至4、1至3或1至2个杂原子。

[0626] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“杂芳基烷基”是指式杂芳基-烷基-的基团。在一些实施方案中,该烷基部分具有1至4、1至3、1至2或1个碳原子。在一些实施方案中,该烷基部分为亚甲基。在一些实施方案中,该杂芳基部分是具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环或双环基团。在一些实施方案中,该杂芳基部分具有5至10个碳原子。

[0627] 本文所述的化合物可以是不对称的(例如,具有一个或多个立构中心)。除非另有说明,否则意指所有立体异构体,诸如对映异构体和非对映异构体。含有不对称取代的碳原子的本发明化合物可以以光学活性或外消旋形式分离。如何由光学惰性原料制备光学活性形式的方法是本领域已知的,诸如通过拆分外消旋混合物或者通过立体选择性合成。烯烃、C=N双键等的几何异构体也可存在于本文所述的化合物中,并且所有此类稳定异构体都在本发明的考虑范围内。本发明化合物的顺式和反式几何异构体可被分离为异构体的混合物或单独的同分异构形式。

[0628] 本发明的化合物还包括互变异构形式。互变异构形式是由单键与相邻双键交换以及伴随的质子迁移产生的。互变异构形式包括质子转移互变异构体,它们是具有相同经验式和总电荷的同分异构质子化状态。示例性质子转移互变异构体包括酮-烯醇对、酰胺-酰亚胺对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对和其中质子可占据杂环系的两个或更多个位置的环状形式,例如1H-咪唑和3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑和4H-1,2,4-三唑、1H-异吲哚和2H-异吲哚以及1H-吡唑和2H-吡唑。互变异构形式可通过适当取代达到平衡或在空间上被锁定为一种形式。

[0629] 本发明的化合物还包括存在于中间体或最终化合物中的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的那些原子。例如,氢的同位素包括氘和氚。在一些实施方案中,本发明的化合物包括至少一个氘原子。

[0630] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“化合物”意在包括所述结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。

[0631] 所有化合物及其药学上可接受的盐可与其他物质诸如水和溶剂一起存在(例如以水合物和溶剂化物的形式),或者可以是分离的。

[0632] 在一些实施方案中,本发明的化合物,或其盐是基本上分离的。“基本上分离的”意指化合物至少部分地或基本上与形成或检测该化合物的环境分离。部分地分离可包括,例如富含本发明化合物的组合物。基本上分离可包括含有至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约97%或至少约99%重量的本发明化合

物,或其盐的组合物。分离化合物及其盐的方法是本领域常规的。

[0633] 术语“靶向小分子PARP14的部分”是指结合至PARP14的化学基团。靶向小分子PARP14的部分可以是衍生自抑制PARP14活性的化合物的基团。在一些实施方案中,靶向小分子PARP14的部分抑制了PARP14的活性,其中DC_{50}在酶测定法中小于1μM(参见例如实施例A)。

[0634] 术语“泛素连接酶”是指促进泛素转移至特定底物蛋白、靶向底物蛋白以进行降解的蛋白家族。

[0635] 本文所用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内,适于与人类和动物的组织接触使用而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症并且与合理的效益/风险比想称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0636] 本发明还包括本文所述化合物的药学上可接受的盐。如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中通过将存在的酸或碱部分转化为其盐形式来修饰母体化合物。药学上可接受的盐的示例包括但不限于碱性残基诸如胺的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基诸如羧酸的碱金属盐或有机盐;等等。本发明的药学上可接受的盐包括例如由无毒的无机酸或有机酸形成的母体化合物的无毒盐。本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,此类盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量量的适当碱或酸在水中或有机溶剂中或两者的混合物中反应来制备。合适的盐的列表见于“雷氏药学大全(Remington'sPharmaceuticalSciences)”,第17版,Mack出版公司,宾夕法尼亚州伊斯顿(Easton,Pa.),1985年,第1418页以及Journal ofPharmaceutical Science,66,2(1977)中,这些文献中的每一篇文献全文以引用方式并入本文。

[0637] 合成

[0638] 本发明的化合物(包括其盐)可以使用已知的有机合成技术来制备并且可以根据多种可能的合成途径中的任一种途径来合成。

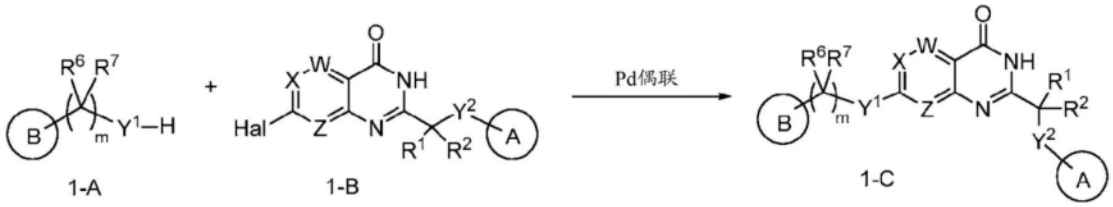
[0639] 制备本发明化合物的反应可以在合适的溶剂中进行,有机合成领域的技术人员可以容易地选择这些合适的溶剂。合适的溶剂可以在进行反应的温度下基本上不与原料(反应物)、中间体或产物反应,该温度例如可以在溶剂的冻结温度至溶剂的沸腾温度的范围内。给定的反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。根据具体的反应步骤,本领域技术人员可以选择用于具体反应步骤的合适溶剂。

[0640] 本发明化合物的制备可能涉及各种化学基团的保护和脱保护。对保护和脱保护的需求以及对适当保护基团的选择可由本领域技术人员容易地确定。保护基团的化学性质可以见于T.W.Greene和P.G.M.Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第3版,Wiley&Sons公司,纽约(1999年),该文献全文以引用方式并入本文。

[0641] 可根据本领域已知的任何合适的方法来监测反应。例如,产物形成可以通过光谱手段来监测,诸如核磁共振光谱法(例如^{1}H或^{13}C)、红外光谱法、分光光度测定法(例如紫外可见光)或质谱法,或通过色谱法诸如高效液相色谱法来监测。

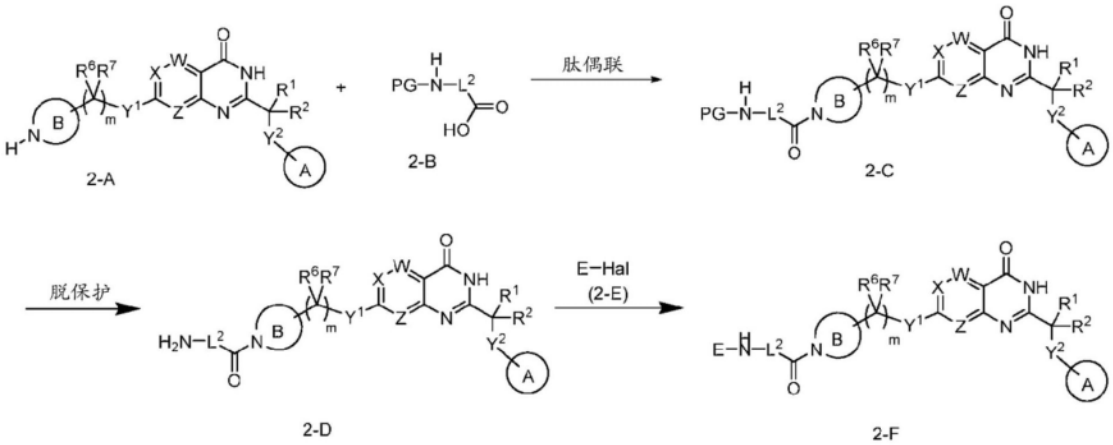
[0642] 本发明的化合物可以根据文献中已知的多种制备途径来制备。用于制备本发明化合物的示例性合成方法提供在以下方案中。

[0643] 方案1

[0644] 

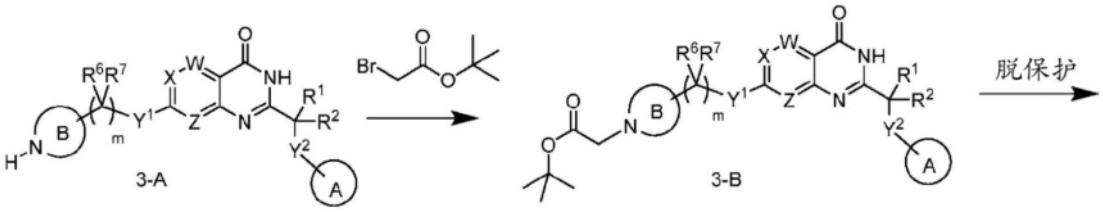
[0645] 方案1示出了本公开的喹唑啉酮化合物的一般合成。式(1-A)化合物(其中许多是可商购获得的或者可经由本领域技术人员已知的途径制备)可与其中“Hal”为卤素(例如Br)的式(1-B)化合物偶联。许多式(1-B)化合物是本领域已知的并且描述于例如美国专利号10,562,891中。该偶联可以在Pd偶联条件下进行(例如,在Pd试剂诸如[Pd(烯丙基)Cl]2的存在下),并得到式(1-C)化合物。

[0646] 方案2

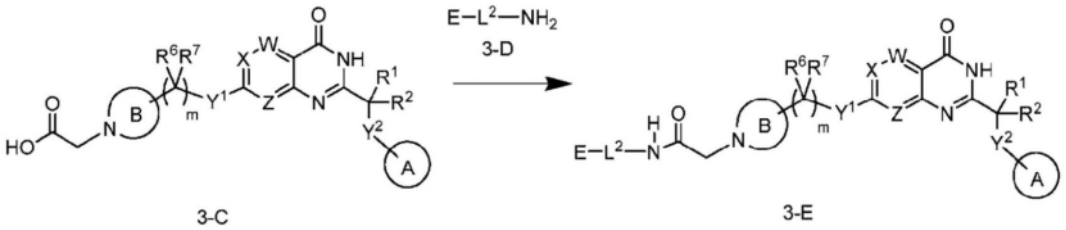
[0647] 

[0648] 方案2示出了本发明某些化合物的一般合成。式(2-A)化合物可根据方案1提供的途径或根据例如美国专利号10,562,891中描述的方法来制备。式(2-A)化合物的B环的N原子可与式(2-B)化合物在肽偶联条件(例如EDCI、HOBt和DIPEA;或HATU、DIPEA)下偶联,得到式(2-C)化合物,其中“PG”是指保护基团(例如Boc基团)。基团L^2是指如本文所定义的接头部分L^1的内部部分。可将式(2-C)化合物脱保护(例如,通过用酸处理),得到式(2-D)化合物。式(2-D)化合物可与其中“Hal”为卤素原子的式(2-E)化合物偶联,得到式(2-F)化合物。式(2-E)的化合物是可商购获得的并且也是本领域已知的。当“Hal”为F时,式(2-D)化合物与式(2-E)化合物的偶联可以例如在碱(例如三乙胺)的存在下在加热(例如100℃)下进行,得到式(2-F)化合物。式(2-F)化合物的“-NH-L^2-C(O)-”基团相当于如本文所定义的L^1基团。

[0649] 方案3

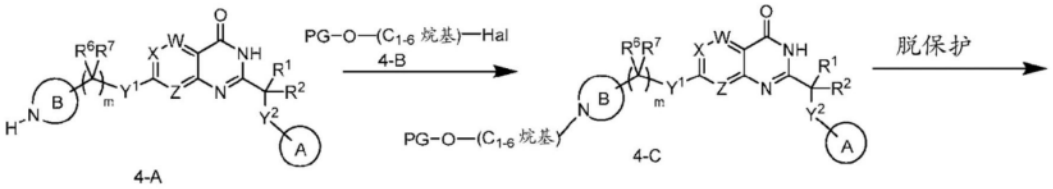


[0650]

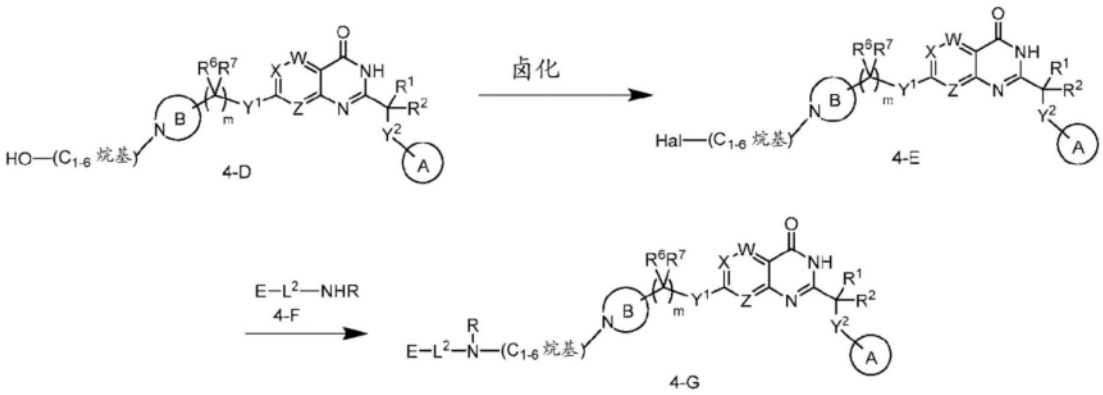


[0651] 方案3示出了本发明化合物的一般合成。可将根据方案1制备的式(3-A)化合物用2-溴乙酸叔丁酯处理,得到式(3-B)化合物。可将式(3-B)化合物脱保护(例如,通过用酸处理),得到式(3-C)化合物。可将式(3-C)化合物与本领域已知的式(3-D)化合物偶联。该偶联可在肽偶联条件(例如EDCI、HOBt和DIPEA;或HATU、DIPEA)下进行,得到式(3-E)化合物。式(3-E)化合物的“-L^2-N(H)-C(O)-CH_2-”基团相当于如本文所定义的L^1基团。

[0652] 方案4



[0653]



[0654] 方案4示出了本发明化合物的一般合成。可将根据方案1制备的式(4-A)化合物的B环的亲核N原子与亲电子的式(4-B)化合物反应,许多式(4-B)化合物是可商购获得的并且是本领域已知的。该反应得到了式(4-C)化合物,其中“PG”是指保护基团(例如,醇保护基团,诸如甲硅烷基醚)。可将式(4-C)化合物脱保护(例如,用氟化物源诸如HF处理),得到式(4-D)化合物。可将式(4-D)化合物卤化(例如,通过用3-硝基苯磺酰氯处理),得到式(4-E)化合物,其中“hal”为卤素(例如Cl)。可将式(4-E)化合物与亲核的式(4-F)化合物反应,许多式(4-F)化合物是可商购获得的或本领域已知的,其中R是选自H、C_{1-6}烷基、4至6元杂环烷基和C_{1-6}环烷基的取代基;得到式(4-G)化合物。式(4-G)化合物的“-L^1'-N(H)-(C_{1-6}烷基)-”基团相当于如本文所定义的L^1基团。

[0655] 使用方法

[0656] 本公开的化合物可结合PARP14和泛素E3连接酶两者以引起PARP14降解,该化合物可用于治疗各种疾病,包括癌症。在一些实施方案中,本文提供的化合物可降解细胞中的PARP14,这包括使细胞与化合物,或其药学上可接受的盐或立体异构体接触。在一些实施方案中,本文提供了用于降解患者体内的PARP14的方法,其中该方法包括向该患者施用有效量的本文所述的化合物,或其药学上可接受的盐或立体异构体。“降解PARP14”是指通过例如改变其结构或将PARP14分解成多个肽或氨基酸片段而使PARP14失活。

[0657] 本发明的化合物可用于治疗与PARP14的异常表达或活性相关的各种疾病。例如,本发明的化合物可用于治疗癌症。在一些实施方案中,根据本发明可治疗的癌症包括造血系统恶性肿瘤,诸如白血病和淋巴瘤。示例性淋巴瘤包括霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、B细胞淋巴瘤(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL))、慢性淋巴细胞淋巴瘤(CLL)、T细胞淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤。示例性白血病包括急性淋巴性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)和慢性骨髓性白血病(CML)。

[0658] 可通过施用本发明化合物治疗的其他癌症包括肝癌(例如肝细胞癌)、膀胱癌、骨癌、神经胶质瘤、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、上皮癌、食道癌、尤文氏肉瘤、胰腺癌、胆囊癌、胃癌、胃肠道肿瘤、头颈癌、肠癌、卡波西肉瘤、肾癌、喉头癌、肝癌(例如肝细胞癌)、肺癌、前列腺癌、直肠癌、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌和子宫癌。

[0659] 在一些实施方案中,可通过施用本发明化合物治疗的癌症为多发性骨髓瘤、DLBCL、肝细胞癌、膀胱癌、食道癌、头颈癌、肾癌、前列腺癌、直肠癌、胃癌、甲状腺癌、子宫癌、乳腺癌、神经胶质瘤、滤泡性淋巴瘤、胰腺癌、肺癌、结肠癌或黑色素瘤。

[0660] 本发明的化合物还可在诸如心脏病学、病毒学、神经退行性疾病、炎症和疼痛等疾病领域的PARP14相关障碍中具有治疗效用,特别是当这些疾病的特征在于PARP14的过度表达或活性增加时。

[0661] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗炎性疾病。据发现,聚(ADP-核糖)聚合酶家族成员14(PARP14)(也称为ADP-核糖基转移酶白喉毒素样8(ARTD8)或B侵袭性淋巴瘤蛋白(BAL2))的遗传失活保护小鼠免于过敏原诱导的气道疾病(Mehrothra等人,JAllergyClinImmunol,2012年7月25日,131(2):521-531;以及Cho等人,ProcNatlAcadSciUSA,2011年9月20日,108(38):15972-15977),抑制了免疫细胞诸如嗜酸性粒细胞和嗜中性粒细胞向肺部的浸润,并减少了炎性Th2细胞因子的释放。此外,用PARP14抑制剂治疗保护了由吸入链格孢属提取物致敏和再激发(recall challenge)诱导的严重哮喘模型小鼠(Eddie等人,PMID 35817532)。经PARP14抑制剂处理的动物显示出降低水平的气道粘液、血清IgE、免疫细胞(嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞和淋巴细胞)、Th2细胞因子(IL-4、IL-5和IL-13)和警报素(IL-33和TSLP)(Eddie等人,PMID 35817532和Ribon内部数据)。

[0662] 虽然不受理论束缚,但研究表明PARP14影响STAT6信号传导和STAT3信号传导、由Th2细胞因子和Th17细胞因子诱导的信号传导、M1/M2巨噬细胞极化,以及淋巴细胞的信号传导。研究还表明PARP14为Th2/Th17/THF T细胞发育的调节剂,参与B细胞发育,并且参与嗜酸性粒细胞/嗜中性粒细胞募集/活化。据信淋巴细胞可能是被警报素(例如,TSLP和IL-33)激活的ILC(例如,ILC2和ILC3),并且是下游细胞因子(例如,IL-4、IL-5和IL-13)的主要生产者。

[0663] 研究表明PARP14抑制不仅在二级细胞因子(例如,IL-4、IL-5和IL-13)和向骨髓细胞的信号传导的水平上影响哮喘表型,而且PARP14抑制还抑制警报素TSLP和IL-33,这些警报素是响应于过敏原而释放的哮喘的关键上游驱因素。

[0664] 本发明尤其涉及治疗或预防患者的炎性疾病的方法,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本公开的化合物,或其药学上可接受的盐。可通过所公开的方法治疗的示例性炎性疾病包括例如哮喘、特应性皮炎、银屑病、鼻炎、系统性硬化症、瘢痕疙瘩、嗜酸性粒细胞障碍、肺纤维化和其他2型细胞因子病理。在一些实施方案中,该肺纤维化为特发性肺纤维化。

[0665] 可通过所公开的方法治疗的其他示例性炎性疾病包括炎性肠病(“IBD”),该炎性肠病包括溃疡性结肠炎(“UC”或“结肠炎”)和克罗恩氏病。在一些实施方案中,该炎性疾病为炎性肠病。在一些实施方案中,该炎性疾病为溃疡性结肠炎。在一些实施方案中,该炎性疾病为克罗恩氏病。

[0666] 在一些实施方案中,该炎性疾病为肠易激综合征。

[0667] 可通过所公开的方法治疗的嗜酸性粒细胞障碍包括例如嗜酸性粒细胞食管炎(食管EoE)、嗜酸性粒细胞胃炎(胃EG)、嗜酸性粒细胞肠胃炎(胃和小肠EGE)、嗜酸性粒细胞肠炎(小肠EE)、嗜酸性粒细胞结肠炎(大肠EC)和嗜酸性粒细胞慢性鼻窦炎。

[0668] 本发明还尤其涉及治疗或预防患者的哮喘的方法,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0669] 在一些实施方案中,该哮喘为类固醇不敏感性哮喘、类固醇难治性哮喘、类固醇耐药性哮喘、特应性哮喘、非特异性哮喘、持续性哮喘、严重哮喘或类固醇难治性严重哮喘。在一些实施方案中,该严重哮喘为T2高内型、T2低内型或非T2内型。在一些实施方案中,该严重哮喘为T2高内型。在一些实施方案中,该严重哮喘为T2低内型或非T2内型。在一些实施方案中,该严重哮喘为T2低内型。在一些实施方案中,该严重哮喘为非T2内型。

[0670] 本发明还尤其涉及治疗或预防纤维化疾病的方法,该纤维化疾病诸如但不限于肺纤维化、肾纤维化、肝纤维化(例如NASH和NAFLD)、系统性纤维化和特发性肺纤维化(IPF)。在一些实施方案中,该纤维化疾病是全身性纤维化。

[0671] 本发明还尤其涉及治疗或预防慢性阻塞性肺病(COPD)、肺气肿和慢性支气管炎的方法。

[0672] 本发明还尤其涉及治疗或预防皮肤炎性疾病诸如特应性皮炎或红斑痤疮的方法。

[0673] 本发明还提供了一种在患者中实现以下项的方法:

[0674] (a)降低肺组织中气道粘液的水平,

[0675] (b)降低血清IgE,

[0676] (c)减少支气管肺泡液中的免疫细胞浸润和活化,

[0677] (d)降低支气管肺泡液或肺组织中的一种或多种炎性细胞因子的水平,或

[0678] (e)降低支气管肺泡液或肺组织中的一种或多种警报素的水平,其中该方法包括向该患者治疗有效量的本文所公开的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0679] 在一些实施方案中,本发明提供了降低患者肺组织中的气道粘液水平的方法。

[0680] 在一些实施方案中,本发明提供了减少患者支气管肺泡液中的免疫细胞浸润和活化的方法。在一些实施方案中,免疫细胞为嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞或淋巴细胞。

[0681] 在一些实施方案中,本发明提供了减少患者支气管肺泡液或肺组织中的一种或多种炎性细胞因子的方法。在一些实施方案中,该炎性细胞因子为Th2细胞因子或Th17细胞因子。在一些实施方案中,该炎性细胞因子为Th2细胞因子。在一些实施方案中,该炎性细胞因子为IL-4、IL-5、IL-13或IL-17A。在一些实施方案中,该炎性细胞因子为IL-4、IL-5或IL-13。

[0682] 在一些实施方案中,本发明提供了减少患者支气管肺泡液或肺组织中的警报素的方法。在一些实施方案中,该警报素为IL-25、IL-33或TSLP。

[0683] 如本文所用,术语“细胞”意指体外、离体或体内的细胞。在一些实施方案中,离体细胞可以是从生物体诸如哺乳动物中切除的组织样品的一部分。在一些实施方案中,体外细胞可以是细胞培养物中的细胞。在一些实施方案中,体内细胞是存活在生物体诸如哺乳动物中的细胞。

[0684] 如本文所用,术语“接触”是指在体外系统或体内系统中将所示部分集合在一起。例如,使PARP14“接触”或使细胞与本发明的化合物“接触”包括将本发明的化合物施用于具有PARP14的个体或患者,诸如人,以及例如将本发明的化合物引入含有细胞的样品或含有PARP14的纯化制剂中。

[0685] 如本文所用,可互换使用的术语“个体”或“患者”是指哺乳动物,特别是人。

[0686] 如本文所用,短语“治疗有效量”是指在组织、系统、动物、个体或人中引起研究人员、兽医、医生或其他临床医师所寻求的生物学或医学反应的活性化合物或药剂的量。

[0687] 如本文所用,术语“治疗(treating/treatment)”是指1)抑制正在经历或表现出疾病的病理或症状的个体的疾病(即,阻止病理和/或症状的进一步发展,或2)改善正在经历或表现出疾病的病理或症状的个体的疾病(即,逆转病理和/或症状)。

[0688] 如本文所用,术语“预防(preventing/prevention)”是预防可能易患疾病但尚未经历或表现出疾病的病理或症状的个体的疾病。

[0689] 如本文所用,术语“降低”是相对于在施用之前患者的水平而言的。更具体地,当患者体内的生物标志物或症状减少时,该减少是相对于在施用式(I)化合物,或其药学上可接受的盐之前患者体内的生物标志物或症状的水平或严重程度而言的。

[0690] 组合疗法

[0691] 可将一种或多种附加的药剂或治疗方法诸如化疗剂或其他抗癌剂、免疫增强剂、免疫抑制剂、免疫疗法、放射、抗肿瘤和抗病毒疫苗、细胞因子疗法(例如,IL2、GM-CSF等)和/或激酶(酪氨酸或丝氨酸/苏氨酸)、表观遗传学或信号转导抑制剂与本发明的化合物组合使用。可将药剂与本发明的化合物组合成单一剂型,或者可将药剂作为单独的剂型同时或依次施用。

[0692] 与本发明的化合物组合用于治疗癌症的合适药剂包括化学治疗剂、靶向癌症疗法、免疫疗法或放射疗法。本发明的化合物与抗激素剂组合可有效治疗乳腺癌和其他肿瘤。合适的示例是抗雌激素药剂(包括但不限于他莫昔芬和托瑞米芬)、芳香酶抑制剂(包括但不限于来曲唑、阿那曲唑和依西美坦)、肾上腺皮质类固醇(例如强的松)、孕激素(例如乙酸甲地孕酮)和雌激素受体拮抗剂(例如氟维司群)。还可将用于治疗前列腺癌和其他癌症的合适的抗激素药剂与本发明的化合物组合。这些合适的抗激素药剂包括抗雄激素(包括但不限于氟他胺、比卡鲁胺和尼鲁米特)、促黄体激素释放激素(LHRH)类似物(包括亮丙瑞林、

戈舍瑞林、曲普瑞林和组氨瑞林)、LHRH拮抗剂(例如地加瑞克)、雄激素受体阻断剂(例如恩扎鲁胺)和抑制雄激素产生的药剂(例如阿比特龙)。

[0693] 血管生成抑制剂与FGFR抑制剂组合可能对一些肿瘤是有效的。这些血管生成抑制剂包括抗VEGF或VEGFR的抗体或VEGFR激酶抑制剂。抗VEGF的抗体或其他治疗性蛋白质包括贝伐单抗和阿柏西普。VEGFR激酶抑制剂和其他抗血管生成抑制剂包括但不限于舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、西地尼布、帕唑帕尼、瑞戈非尼、布立尼布和凡德他尼。

[0694] 合适的化疗剂或其他抗癌剂包括,例如烷化剂(包括但不限于氮芥、乙烯亚胺衍生物、烷基磺酸酯、亚硝基脲和三氮烯),诸如尿嘧啶氮芥、甲川氯(chlormethine)、环磷酰胺(Cytoxan™)、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷、三乙烯-三聚氰胺、三乙烯硫代-磷胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲霉素、达卡巴嗪和替莫唑胺。

[0695] 其他抗癌剂包括针对共刺激分子诸如CTLA-4、4-1BB、PD-1和PD-L1的抗体治疗剂,或针对细胞因子(IL-10、TGF-β等)的抗体。示例性癌症免疫疗法抗体包括阿仑单抗、伊匹单抗、纳武单抗、奥法木单抗和利妥昔单抗。

[0696] 这些化疗剂中的大多数化疗剂的安全且有效的施用方法是本领域技术人员已知的。另外,这些化疗剂的施用描述于标准文献中。例如,许多化疗剂的施用描述于“美国医师用药手册(Physicians'Desk Reference)”(PDR,例如1996版,Medical Economics公司,新泽西州蒙特维尔),该文献的公开内容以引用方式并入本文,如同其全部内容被阐述一样。

[0697] 与本发明的化合物组合用于治疗炎性疾病的合适药剂包括但不限于:皮质类固醇类(例如泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙和氢化可的松);缓解疾病的抗风湿药物(“DMARD”,例如免疫抑制剂或抗炎剂);抗疟药(例如羟氯喹和氯喹);免疫抑制剂(例如环磷酰胺、硫唑嘌呤、麦考酚酸莫酯、甲氨蝶呤);抗炎剂(例如阿司匹林、NSAID(例如布洛芬、萘普生、吲哚美辛、萘丁美酮、塞来考昔));抗高血压药(例如,钙通道阻滞剂(例如氨氯地平、尼非地平)和利尿剂(例如,呋塞米));他汀类(例如阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀和辛伐他汀);抗B细胞剂(例如抗CD20(例如利妥昔单抗)、抗CD22);抗B淋巴细胞刺激剂(“抗BLyS”,例如贝利木单抗、布利比莫德);1型干扰素受体拮抗剂(例如阿伏利尤单抗);T细胞调节剂(例如rigerimod);阿巴西普;抗凝血剂(例如肝素、华法林);和维生素D补充剂。

[0698] 与本发明组合用于治疗炎性疾病的附加合适药剂包括但不限于磺酰脲类、美格列奈类、双胍类、α-葡糖苷酶抑制剂、过氧化物酶体增殖活化受体-γ(即PPAR-γ)激动剂、胰岛素、胰岛素类似物、HMG-CoA还原酶抑制剂、降胆固醇药物(例如贝特类药物,包括非诺贝特、苯扎贝特、吉非贝齐、氯贝丁酯;胆汁酸螯合剂,包括考来烯胺、考来替泊等;烟酸)、抗血小板药剂(例如阿司匹林和二磷酸腺苷受体拮抗剂,包括氯吡格雷、噻氯匹定等)、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂和脂连蛋白。

[0699] 与本发明的化合物组合用于治疗哮喘的合适药剂包括但不限于倍氯米松(Qvar™)、布地奈德(Pulmicort Flexhaler™)、布地奈德/福莫特罗(Symbicort™)、环索奈德(Alvesco™)、氟尼缩松(Aerospan™)、氟替卡松(Flovent Diskus™、flovent HFA™、Arnuity Ellipta™)、氟替卡松/沙美特罗(Advair™)、莫米松(Asmanex™)、莫米松/福莫特罗(Dulera™)、硫酸沙丁胺醇(VoSpireER™)、富马酸福莫特罗(Aerolizer™)、昔美酸沙美特罗(Serevent™)、酒石酸福莫特罗(Brovana™)、奥达特罗(Striverdi™)、糠酸氟替卡松/维

兰特罗(Breo Ellipta™)、糠酸氟替卡松/乌美溴铵/维兰特罗(Trelegy Ellipta™)、丙酸氟替卡松/沙美特罗(AirDuo™)、格隆溴铵/富马酸福莫特罗(Bevespi Aerosphere™)、茚达特罗/格隆溴铵(Utibron Neohaler™)、噻托溴铵/奥达特罗(Stiolto Respimat™)、乌美溴铵/维兰特罗(Anoro Ellipta™)、奥马珠单抗(Xolair™)、美泊利单抗(NUCALA™)、贝那利珠单抗(Fasenra™)、瑞利珠单抗(Cinqair™)、度匹单抗、曲洛单抗、雷布里克珠单抗、依那西普、戈利木单抗、布达单抗和替泽普鲁单抗。

[0700] 药物制剂和剂型

[0701] 当用作药物时,本发明的化合物可以药物组合物的形式施用。药物组合物是指本发明的化合物,或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的载剂的组合。这些组合物可以制药领域所述熟知的方式制备,并且可通过多种途径施用,这取决于是否需要局部治疗或全身性治疗以及待治疗的区域。施用可以是口服、局部施用(包括眼部和黏膜施用,包括鼻内、阴道和直肠递送)、肺部施用(例如通过吸入或吹入粉末或气雾剂,包括通过喷雾器;气管内、鼻内、表皮和经皮)、眼部或肠胃外。

[0702] 本发明还包括药物组合物,其含有作为活性成分的一种或多种上述本发明化合物与一种或多种药学上可接受的载剂的组合。在制备本发明的组合物时,通常将活性成分与赋形剂混合,用赋形剂稀释或包封在例如胶囊、小袋、纸或其他容器形式的载剂中。当赋形剂用作稀释剂时,其可以是充当活性成分的溶媒、载剂或介质的固体、半固体或液体材料。因此,这些组合物可以是片剂、丸剂、粉末、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂(作为固体或在液体介质中)、含有例如至多10重量%活性化合物的软膏剂、软明胶胶囊和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射溶液和无菌包装粉末的形式。

[0703] 这些组合物可被配制成单位剂型。术语“单位剂型”是指适合作为用于人受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理上离散的单位,每个单位含有经计算以产生期望治疗效果的预定量的活性物质以及合适的药用赋形剂。

[0704] 活性化合物可在宽剂量范围内有效,并且通常以药学上的有效量施用。然而,应当理解,实际施用的化合物的量通常由医师根据相关情况来确定,这些相关情况包括待治疗的病症、所选择的施用途径、所施用的实际化合物、个体患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度等。

[0705] 为了制备固体组合物诸如片剂,将主要活性成分与药用赋形剂混合以形成含有本发明化合物的均匀混合物的固体预制剂组合物。当将这些预制剂组合物称为均匀的时,活性成分通常均匀地分散在整个组合物中,使得组合物可以容易地细分成同样有效的单位剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊。然后将该固体预制剂细分成上述类型的单位剂型,其含有例如0.1mg至约500mg本发明的活性成分。

[0706] 本发明的片剂或丸剂可被包被或以其他方式复合,以得到具有延长作用的优点的剂型。例如,片剂或丸剂可包含内剂量组分和外剂量组分,后者以包膜形式覆盖前者。这两种组分可通过肠溶层分开,该肠溶层用于防止在胃中崩解并允许内部组分完整地进入十二指肠或延迟释放。多种材料可用于此类肠溶层或包衣,此类材料包括多种聚合酸以及聚合酸与此类材料诸如紫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素的混合物。

[0707] 可掺入本发明的化合物和组合物以用于口服或注射施用的液体形式包括水性溶液、适当调味的糖浆、水性或油悬浮液和含食用油(诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)

的调味乳剂,以及酏剂和类似的药用溶媒。

[0708] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液,以及粉末。液体或固体组合物可含有如上所述的合适的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,这些组合物通过口服或鼻呼吸途径施用以获得局部效果或全身性效果。组合物可通过使用惰性气体进行雾化。雾化溶液可直接从雾化装置吸入,或者雾化装置可连接到面罩帐篷或间歇加压呼吸机上。溶液、悬浮液或粉末组合物可以适当方式从递送制剂的装置口服或经鼻施用。

[0709] 施用于患者的化合物或组合物的量将根据所施用的物质、施用目的(诸如预防或治疗)、患者的状态、施用方式等而变化。在治疗应用中,组合物可以足以治愈或至少部分地阻止疾病及其并发症的症状的量施用于已经患有疾病的患者。有效剂量将取决于待治疗的疾病状况以及主治临床医生根据诸如疾病的严重程度、患者的年龄、体重和一般状况等因素的判断。

[0710] 可以上述药物组合物的形式将组合物施用于患者。这些组合物可通过常规灭菌技术灭菌,或者可被无菌过滤。水性溶液可以包装原样使用,或者冻干后使用,冻干制剂在施用前与无菌水性载剂混合。

[0711] 本发明化合物的治疗剂量可根据例如进行治疗的具体用途、化合物的施用方式、患者的健康和病症以及处方医师的判断而变化。本发明化合物在药物组合物中的比例或浓度可根据多种因素而变化,这些因素包括剂量、化学特征(例如疏水性)和施用途径。例如,本发明的化合物可提供在含有约0.1%至约10%w/v的用于肠胃外施用的化合物的水性生理缓冲溶液中。一些典型的剂量范围为每天约1μg/kg至约1g/kg体重。在一些实施方案中,剂量范围为每天约0.01mg/kg至约100mg/kg体重。剂量可能取决于变量诸如疾病或障碍的类型和进展程度、特定患者的总体健康状况、所选择的化合物的相对生物学功效、赋形剂的配制及其施用途径。有效剂量可由来源于体外或动物模型测试系统的剂量-反应曲线外推得到。

[0712] 本发明的化合物还可与一种或多种附加活性成分组合配制,该一种或多种附加活性成分可包括任何药剂,诸如抗病毒剂、抗癌剂、疫苗、抗体、免疫增强剂、免疫抑制剂、抗炎剂等。

[0713] 实施例

[0714] 设备:使用AVANCE 300MHz/400MHz光谱仪在300MHz或400MHz处记录^{1}H NMR光谱。使用Bruker Topspin软件进行NMR解释,以分配化学位移和多重性。在观察到高度相等或不等的两个相邻峰的情况下,可将这两个峰标记为多重峰或双峰。在双峰的情况下,可使用该软件分配耦合常数。在任何给定的示例中,由于水和/或溶剂峰的遮挡,可能无法观察到一个或多个质子。LCMS设备和条件如下:

[0715] 1.LC(碱性条件):岛津LC-20ADXR,二元泵,二极管阵列检测器。柱:Shim-pack scepter C1833×3.0mm,3.0μm。流动相:A:水/6.5mM$(NH_4)HCO_3$;B:乙腈。流速:1.5mL/分钟,40℃。检测器:190nm至400nm。梯度停止时间,2.0分钟。时间表:

[0716]

T(分钟)	A(%)	B(%)
0.01	90	10
1.20	5	95

1.80	5	95
1.82	90	10

[0717] 2.LC(碱性条件):岛津LC-20ADXR,二元泵,二极管阵列检测器。柱:Shim-pack scepter C1833×3.0mm,3.0μm。流动相:A:水/5mM$(NH_4)HCO_3$;B:乙腈。流速:1.5mL/分钟,40℃。检测器:190nm至400nm。梯度停止时间,2.0分钟。时间表:

[0718]

T(分钟)	A(%)	B(%)
0.01	90	10
1.20	5	95
1.80	5	95
1.82	90	10

[0719] 3.LC(酸性条件):岛津LC-20ADXR,二元泵,二极管阵列检测器。柱:Halo C18,30×3.0mm,2.0μm.流动相:A:水/0.05%TFA,B:乙腈/0.05%TFA。流速:1.5mL/分钟,40℃。检测器:190nm至400nm。梯度停止时间,2.0分钟。时间表:

[0720]

T(分钟)	A(%)	B(%)
0.01	90	5
1.20	5	100

[0721]

1.80	5	100
1.82	90	5

[0722] 4.LC(酸性条件):岛津LC-20AD,二元泵,二极管阵列检测器。柱:Halo C18,30×3.0mm,2.0μm.流动相A:水/0.1%FA;B:乙腈/0.1%FA。流速:1.5mL/分钟,40℃。检测器:190nm至400nm。梯度停止时间,3.0分钟。时间表:

[0723]

T(分钟)	A(%)	B(%)
0.01	90	5
1.20	5	100
1.80	5	100
1.82	90	5

[0724] 5.MS检测器配置有作为可离子化源的电喷射离子化。获取模式:扫描;雾化气体流量:1.5L/分钟;干燥气体流量:15L/分钟;检测器电压:0.95kv至1.25kv;DL温度:250℃;加热块温度:250℃;扫描范围:90.00m/z至900.00m/z。

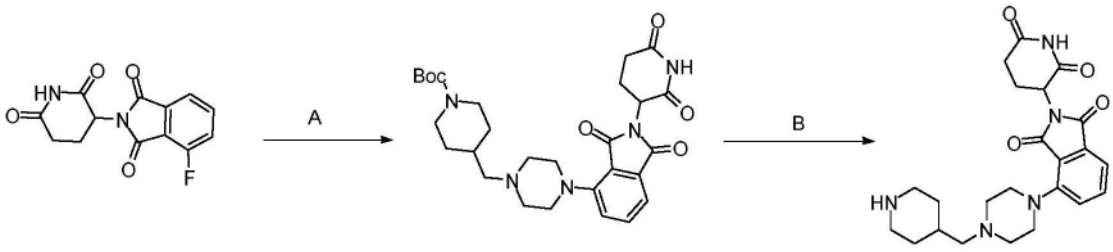
[0725] 6.样品制备:将样品以1mg/mL至10mg/mL溶解在ACN或甲醇中,然后通过0.22μm滤膜过滤。进样体积:1μL至3μL。

[0726] 定义:

[0727] ACN(乙腈);Ac_2O(乙酸酐);BALF(支气管肺泡灌洗液);$B_2(OH)_4$(四羟基二硼);BINAP((±)-2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘);Boc_2O(二碳酸二叔丁酯);$CaCl_2$(氯化钙);CH_3CN(乙腈);Cs_2CO_3(碳酸铯);CsF(氟化铯);CuI(碘化铜(I));$Cu(OAc)_2$(乙酸铜(II));DCE(1,2-二氯乙烷);DCM或CH_2Cl_2(二氯甲烷);DEAD(偶氮二羧酸二异丙酯);DIBAL-H(二异丁基氢化铝);DIEA(N,N-二异丙基乙胺)(DiMeIHeptCl)Pd(肉桂基)Cl_2([1,3-双[2,6-双[3-甲基-1-(2-甲基丙基)丁基]苯基]-4,5-二氯-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基]氯[(1,2,3-η)-1-

苯基-2-丙烯-1-基]-钯);DMF(N,N-二甲基甲酰胺);DMAP(4-二甲基氨基吡啶);DMPU(1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮);DMSO(二甲基亚砜);DMSO-d_6(氘代二甲基亚砜);dtbpy(4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶);EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺);equiv(当量);ESI(电喷射离子化);EtOAc(乙酸乙酯);EtOH(乙醇);FA(甲酸);Fe(铁);g(克);h(小时);HATU(六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物)^{1}H NMR(质子核磁共振);HCl(盐酸);HOAc(乙酸);HOBT(1-羟基苯并三唑水合物);Hz(赫兹);K_2CO_3(碳酸钾);KI(碘化钾);K_3PO_4(磷酸三钾);L(升);LCMS(液相色谱-质谱);LDA(二异丙基氨基锂);$LiAlH_4$(氢化铝锂);LiCl(氯化锂);LiHMDS(双(三甲基甲硅烷基)氨基锂);M(摩尔);MeCN(乙腈);MeI(碘甲烷);MeOH(甲醇);mg(毫克);MHz(兆赫);min(分钟);mL(毫升),mmol(毫摩尔);$NaBH_4$(硼氢化钠);$NaBH_3CN$(氰基硼氢化钠);Na_2CO_3(碳酸钠);NaH(氢化钠);$NaHCO_3$(碳酸氢钠);NaOCN(氰酸钠);NaOH(氢氧化钠);Na_2SO_4(硫酸钠);$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(十水硫酸钠);NH_3(氨);NH_4Cl(氯化铵);$(NH_4)HCO_3$(碳酸氢铵);nm(纳米);$NiBr_2$.甘醇二甲醚(溴化镍(II)乙二醇二甲基醚络合物);NMI(N-甲基咪唑);NMP(N-甲基吡咯烷酮);PBS(磷酸盐缓冲盐水);$[Pd(allyl)Cl]_2$(双(烯丙基)二氯钯);Pd/C(钯/碳);$Pd_2(dba)_3$(三(二亚苄基丙酮)二钯(0));$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$(三(二亚苄基丙酮)二钯-氯仿加成物);$Pd(dppf)Cl_2$([1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II));$Pd(OAc)_2$(乙酸钯(II));Pd PEPPSI IPentCl(二氯[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-基](3-氯吡啶基)钯(II));$Pd(PPh_3)_4$(四(三苯基膦)钯(0));$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(反式-二氯双(三苯基膦)钯(II));PE(石油醚);PPh_3(三苯基膦);制备型HPLC(制备型高效液相色谱);ppm(百万分率);RockPhos(二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-2-基)膦);RuPhos(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯);RuPhos-PdCl-2nd G(氯(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II));RuPhos Pd G3((2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II));SEM-Cl(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯);STAB(三乙酰氧基硼氢化钠);TBAB(四丁基溴化铵);TBAF(氟化四丁基铵);TBDPSCl(叔丁基二苯基氯硅烷);t-BuBrettPhos(2-(二叔丁基膦基)-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-联苯);t-BuOK(叔丁醇钾);t-BuONa(叔丁醇钠);TCFH(氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸盐);TEA(三乙胺);TFA(三氟乙酸);TFAA(三氟乙酸酐);TfOH(三氟甲磺酸);THF(四氢呋喃);T_3P(丙基膦酸酐);TsCl(对甲苯磺酰氯);RT(保留时间);UV(紫外线);和XantPhos(4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基呫吨)。

[0728] 中间体A1:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[0729] 

[0730] 步骤A

[0731] 将4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(8.90g,31.4mmol,1.2当量)和2-(2,6-

二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(7.23g,26.2mmol,1.0当量)和TEA(7.95g,78.6mmol,3.0当量)在NMP(70mL)中的溶液在70℃搅拌3小时。将所得混合物用盐水(200mL)和EtOAc(300mL)稀释。通过过滤收集沉淀的固体,并用EtOAc(30mL)洗涤,得到4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.2g,30%产率),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):540.05[M+H]$^+$.

[0732] 步骤B

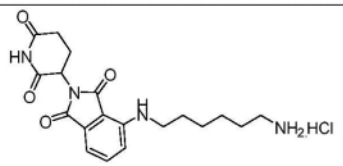
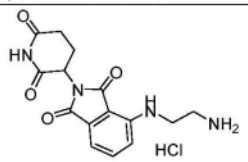
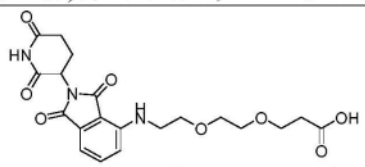
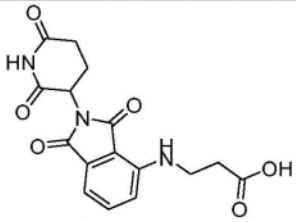
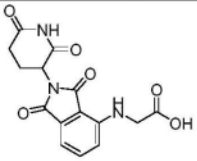
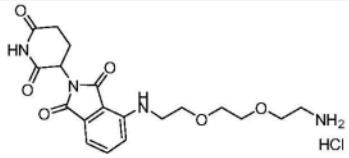
[0733] 将4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.2g,7.8mmol,1.0当量)在三氟乙酸(30mL)和DCM(90mL)中的溶液在室温搅拌2小时。将所得混合物真空浓缩,然后用DCM(60mL)和水(50mL)稀释。用饱和Na_2CO_3水溶液将混合物中和至pH 7。将所得混合物真空浓缩,以去除DCM。通过过滤收集沉淀的固体,得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(3.9g),为黄色粗固体。产物不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI,m/z):440.10[M+H]$^+$.

[0734] 根据合成2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(中间体A1)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来中间体A1-a至A1-p。

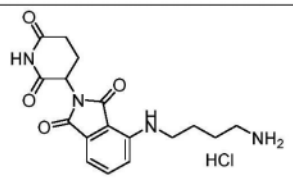
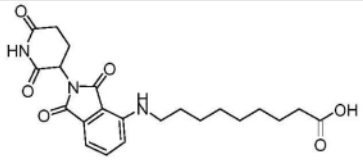
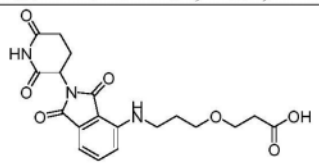
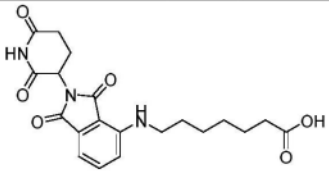
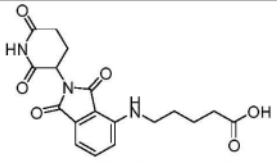
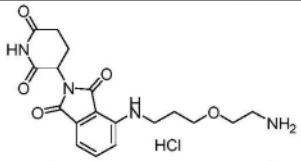
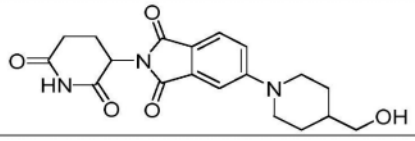
[0735]

中间体编号	结构	分析数据

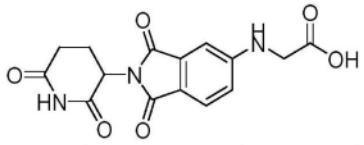
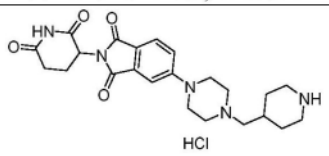
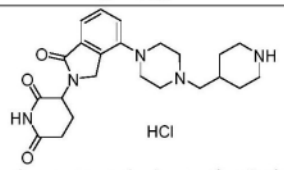
[0736]

A1-a	 4-((6-氨基己基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐	LCMS (ESI, m/z): 373.15 $[M+H]^+$
A1-b	 4-((2-氨基乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐	LCMS (ESI, m/z): 317.45 $[M+H]^+$
A1-c	 3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸	LCMS (ESI, m/z): 434.15 $[M+H]^+$
A1-d	 3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酸	LCMS (ESI, m/z): 346.20 $[M+H]^+$
A1-e	 (2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酸	LCMS (ESI, m/z): 332.13 $[M+H]^+$
A1-f	 4-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐	LCMS (ESI, m/z): 405.17 $[M+H]^+$

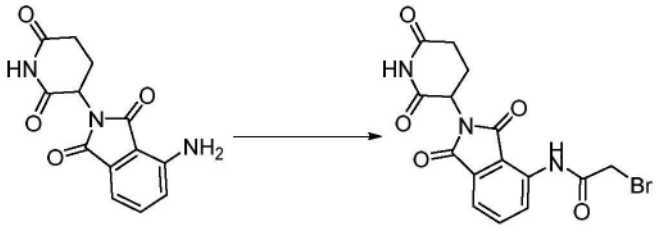
[0737]

A1-g	 4-((4-氨基丁基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐	LCMS (ESI, m/z): 345.25 $[M+H]^+$
A1-h	 9-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)壬酸	LCMS (ESI, m/z): 430.19 $[M+H]^+$
A1-i	 3-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙氧基)丙酸	LCMS (ESI, m/z): 402.15 $[M+H]^+$
A1-j	 7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酸	LCMS (ESI, m/z): 402.19 $[M+H]^+$
A1-k	 5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酸	LCMS (ESI, m/z): 374.45 $[M+H]^+$
A1-l	 4-((3-(2-氨基乙氧基)丙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐	LCMS (ESI, m/z): 375.20 $[M+H]^+$
A1-m		LCMS (ESI, m/z): 372.15 $[M+H]^+$

[0738]

	2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	
A1-n	 (2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸	LCMS (ESI, m/z): 332.05 $[M+H]^+$
A1-o	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐	LCMS (ESI, m/z): 440.20 $[M+H]^+$
A1-p	 3-(1-氧代-4-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐	LCMS (ESI, m/z): 426.10 $[M+H]^+$

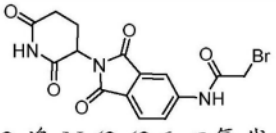
[0739] 中间体A2:2-溴-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)乙酰胺的合成

[0740] 

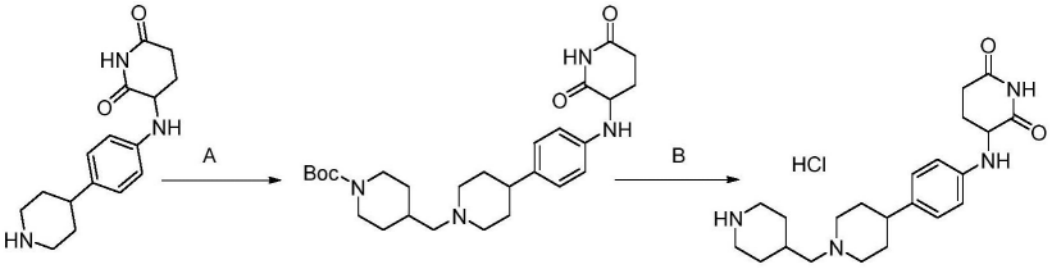
[0741] 在0℃,将溴乙酰氯(1.44g,9.15mmol,2.5当量)加入到泊马度胺(1.0g,3.7mmol,1.0当量)在THF(20mL)中的溶液。将所得混合物在70℃搅拌2小时,然后真空浓缩。将粗产物溶解在乙醚中并搅拌20分钟。通过过滤收集沉淀的固体,用乙醚(3×20mL)洗涤,得到2-溴-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)乙酰胺(1.2g,83%产率),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):393.95,395.95$[M+H]^+$.

[0742] 根据合成2-溴-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)乙酰胺(中间体A2)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体A2-a。

[0743]

中间体编号	结构	分析数据
A2-a	 2-溴-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙酰胺	LCMS (ESI, m/z): 394.35 $[M+H]^+$

[0744] 中间体A3:3-((4-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6二酮盐酸盐的合成

[0745] 

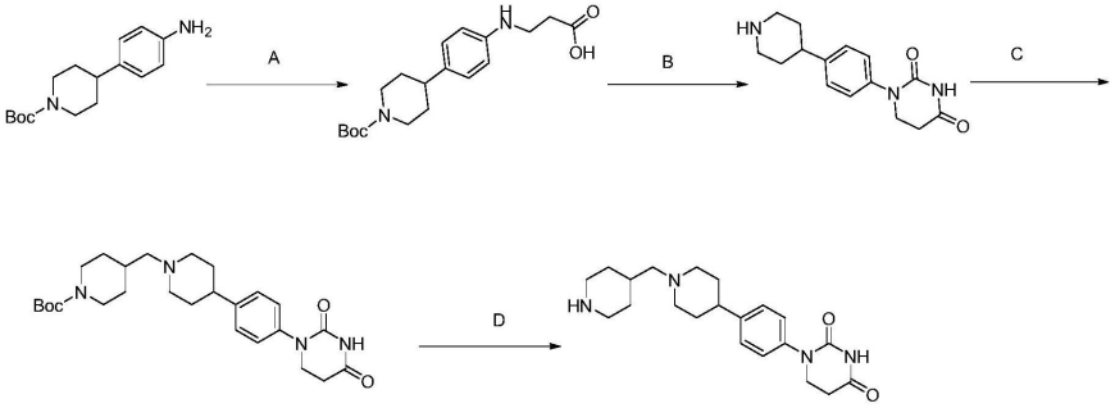
[0746] 步骤A

[0747] 向3-((4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(600mg,2.09mmol,1.0当量)和4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯(668mg,3.13mmol,1.5当量)在MeOH(20mL)中的溶液分批加入$NaBH_3CN$(262mg,4.18mmol,2.0当量)。将所得溶液搅拌4小时。将混合物减压浓缩并直接通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(9:1)洗脱,得到4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(639mg,63%产率),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):485.30$[M+H]^+$.

[0748] 步骤B

[0749] 将4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(639mg,1.32mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(20mL,4M)中的HCl溶液搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩,得到3-((4-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(969mg),为白色粗固体,其不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI,m/z):385.30$[M+H]^+$.

[0750] 中间体A4:1-(4-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0751] 

[0752] 步骤A

[0753] 将4-(4-氨基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(500mg,1.8mmol,1.0当量)和丙烯酸(196mg,2.71mmol,1.5当量)在甲苯(50mL)中的溶液在120℃搅拌2小时。将所得混合物真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(8:1)洗脱,得到3-((4-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)苯基)氨基)丙酸(252mg,40%产率),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):347.25$[M-H]^-$.

[0754] 步骤B

[0755] 将3-((4-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)苯基)氨基)丙酸(240mg,0.69mmol,1当

量)和脲(83mg,1.4mmol,2当量)在HOAc(25mL)中的溶液在120℃搅拌3小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物中和至pH7。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,20分钟内5%至95%梯度;检测器,UV 254nm,得到1-(4-(哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(95mg,50%产率),为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):274.15$[M+H]^+$.

[0756] 步骤C

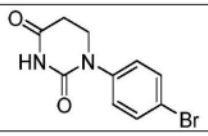
[0757] 将1-(4-(哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(85mg,0.31mmol,1.0当量)、4-(溴甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(130mg,0.47mmol,1.5当量)和DIEA(121mg,0.93mmol,3.0当量)在NMP(5mL)中的溶液在120℃搅拌2小时。将所得混合物用水(20mL)稀释,并用EtOAc(3×35mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液,粗产物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,35分钟内5%至95%梯度;检测器,UV254nm,得到4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(35mg,24%产率),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):471.35$[M+H]^+$.

[0758] 步骤D

[0759] 将4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(35mg,0.074mmol,1.0当量)和TFA(1mL)在DCM(1mL)中的溶液搅拌50分钟。将所得混合物真空浓缩,得到1-(4-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(28mg),为黄色粗固体,其不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI,m/z):371.10$[M+H]^+$.

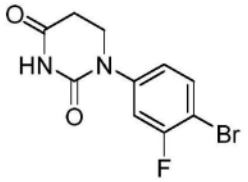
[0760] 根据合成1-(4-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)二酮(中间体A4)盐酸盐所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体A4-a。

[0761]

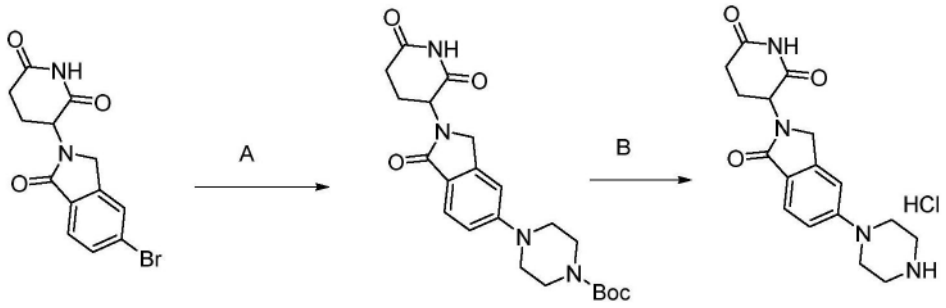
实施例编号	结构	分析数据
A4-a		LCMS (ESI, m/z): 270.90 $[M+H]^+$

[0762] 根据合成1-(4-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)二酮盐酸盐(中间体A4)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体A4-b。

[0763]

实施例编号	结构	分析数据
A4-b	 1-(4-溴-3-氟苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 286.15 $[M+H]^+$

[0764] 中间体A5:3-(1-氧代-5-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的合成

[0765] 

[0766] 步骤A

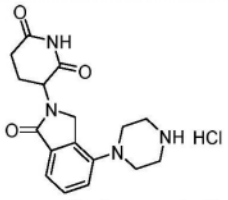
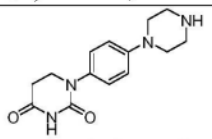
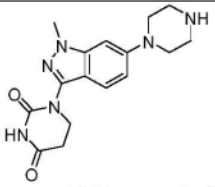
[0767] 将3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(500mg,1.55mmol,1.0当量)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(288mg,1.55mmol,1.0当量)、Pd PEPPSI IPentCl(133mg,0.16mmol,0.1当量)、Cs_2CO_3(1008mg,3.09mmol,2.0当量)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液在100℃在氮气气氛下搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(400mg,60%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):429.15$[M+H]^+$.

[0768] 步骤B

[0769] 将4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(400mg,0.93mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(5mL,4M)中的HCl溶液搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩,得到3-(1-氧代-5-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(425mg),为黄色粗固体。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):329.10$[M+H]^+$.

[0770] 根据合成3-(1-氧代-5-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(中间体A5)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体A5-a至A5-c。

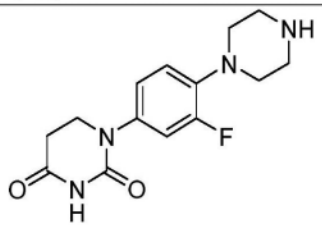
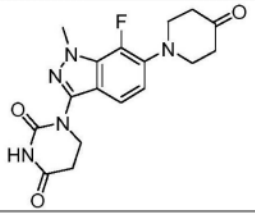
[0771]

实施例编号	结构	分析数据
A5-a	 3-(1-氧代-4-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐	LCMS (ESI, m/z): 329.10 $[M+H]^+$
A5-b	 1-(4-(哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 275.15 $[M+H]^+$
A5-c	 1-[1-甲基-6-(哌嗪-1-基)吲唑-3-基]-1,3-二嗪-2,4-二酮	LCMS (ESI, m/z): 329.50 $[M+H]^+$

[0772]

[0773] 根据合成3-(1-氧代-5-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(中间体A5)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体A5-d和A5-e。

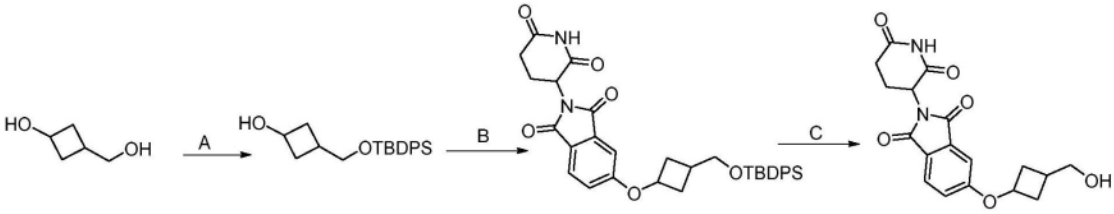
[0774]

实施例编号	结构	分析数据
A5-d	 1-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 292.05 $[M+H]^+$
A5-e		LCMS (ESI, m/z): 360.15 $[M+H]^+$

[0775]

	1-(7-氟-1-甲基-6-(4-氧代哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	

[0776] 中间体A6:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(羟甲基)环丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[0777] 

[0778] 步骤A

[0779] 在0℃向3-(羟甲基)环丁-1-醇(2.0g,19.6mmol,1.0当量)、TEA(5.94g,58.7mmol,3.0当量)和DMAP(0.24g,1.96mmol,0.1当量)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中滴加TBDPSCl(5.38g,19.6mmol,1.0当量)。将所得混合物在室温搅拌1小时,然后真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(13/7)洗脱,得到3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环丁-1-醇(3g,45%产率),为无色油状物。LCMS(ESI,m/z):341.20$[M+H]^+$.

[0780] 步骤B

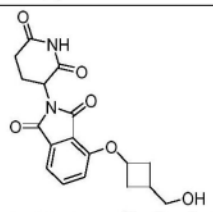
[0781] 向3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环丁-1-醇(300mg,0.88mmol,1.0当量)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚-1,3-二酮(362mg,1.32mmol,1.5当量)和PPh_3(347mg,1.32mmol,1.5当量)在THF(5mL)中的搅拌溶液中滴加DEAD(230mg,1.32mmol,1.5当量)。将所得混合物在50℃搅拌4小时。浓缩后,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的MeCN,20分钟内0%至80%梯度;检测器,UV 254nm。得到5-(3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环丁氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(400mg,76%产率),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):597.23[M+H]+.

[0782] 步骤C

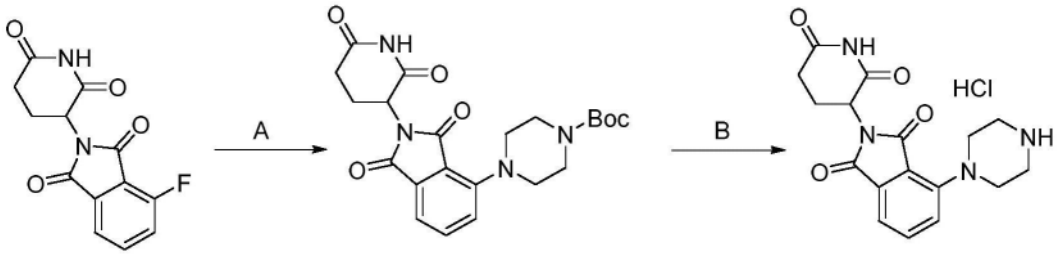
[0783] 向5-(3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环丁氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(365mg,0.61mmol,1.0当量)在THF(5mL)中的搅拌溶液中分批加入TBAF(320mg,1.22mmol,2.0当量)。将所得混合物搅拌1小时。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,20分钟内0%至20%梯度;检测器,UV 254nm。得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(羟甲基)环丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(165mg,75%产率),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):359.12$[M+H]^+$.

[0784] 根据合成2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(羟甲基)环丁氧基)-异吲哚啉-1,3-二酮(中间体A6)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体A6-a。

[0785]

实施例编号	结构	分析数据
A6-a	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(3-(羟甲基)环丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS (ESI, m/z): 359.15 $[M+H]^+$

[0786] 中间体A7:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐的合成

[0787] 

[0788] 步骤A

[0789] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚-1,3-二酮(1.0g,3.62mmol,1.0当量)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.74g,3.98mmol,1.1当量)和DIEA(1.40g,10.9mmol,3.0当量)在NMP(5mL)中的溶液在120℃搅拌2小时。使混合物冷却到室温,然后用水(25mL)稀释。通过过滤收集沉淀的固体并用水(3×10mL)洗涤,得到4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.02g,64%产率),为黄色粗固体。LCMS(ESI,m/z):443.10$[M+H]^+$.

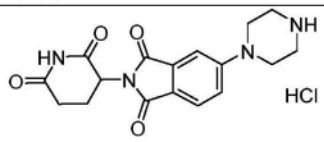
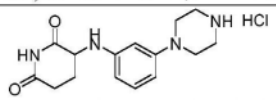
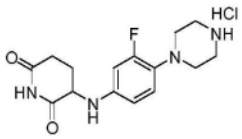
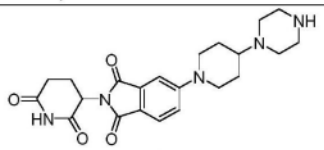
[0790] 步骤B

[0791] 将4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.0g,2.26mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(50mL,4M)中的HCl溶液搅拌50分钟。将所得混合物真空浓缩,得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐(1.1g),为黄色粗固体。粗产物不经任何进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):343.15$[M+H]^+$.

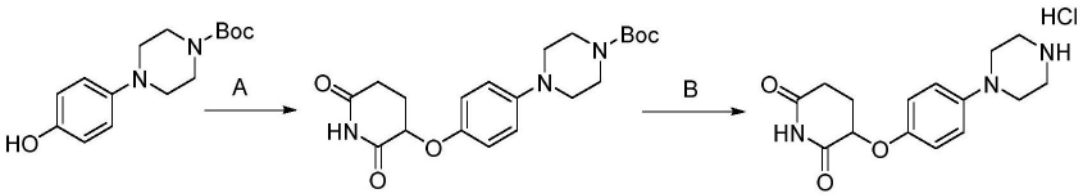
[0792] 根据合成2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐

(中间体A7)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体A7-a至A7-d。

[0793]

中间体编号	结构	分析数据
A7-a	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐	LCMS (ESI, m/z): 343.10 $[M+H]^+$
A7-b	 3-((3-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐	LCMS (ESI, m/z): 289.10 $[M+H]^+$
A7-c	 3-((3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐	LCMS (ESI, m/z): 307.10 $[M+H]^+$
A7-d	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS (ESI, m/z): 426.20 $[M+H]^+$

[0794] 中间体A8:3-(4-(哌嗪-1-基)苯氧基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的合成

[0795] 

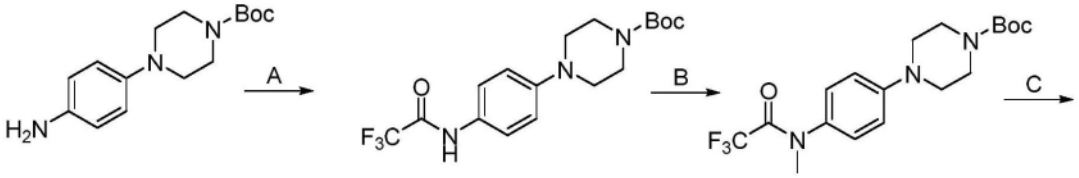
[0796] 步骤A

[0797] 在0℃,向4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.0g,3.59mmol,1.0当量)在DMF(2mL)中的溶液中加入NaH(0.17g,7.19mmol,2.0当量)。将所得混合物在0℃搅拌15分钟。然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮(0.83g,4.31mmol,1.2当量),并将混合物搅拌12小时。在0℃将反应用水淬灭,然后用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×7mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(8:1)洗脱,得到4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(300mg,21%产率),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):390.25$[M+H]^+$.

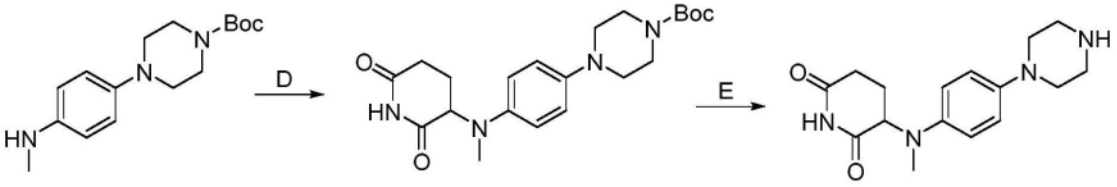
[0798] 步骤B

[0799] 将4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(300mg,0.77mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(5mL,4M)中的HCl混合物搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩,得到3-(4-(哌嗪-1-基)苯氧基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(250mg,99%产率),为粗黄色固体。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):290.15$[M+H]^+$.

[0800] 中间体A9:3-(甲基(4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的合成



[0801]



[0802] 步骤A

[0803] 将4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3.0g,10.8mmol,1.0当量)、TFAA(2.73g,13.0mmol,1.2当量)和TEA(2.19g,21.6mmol,2.0当量)在DCM(20mL)中的溶液搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩,得到4-(4-(2,2,2-三氟乙酰氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(8.3g),为棕色粗固体。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):374.15[M+H]$^+$.

[0804] 步骤B

[0805] 将4-(4-(2,2,2-三氟乙酰氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(8.3g,22.2mmol,1.0当量)、MeI(3.16g,22.2mmol,1.0当量)和K_2CO_3(6.14g,44.4mmol,2.0当量)在DMF(10mL)中的溶液在60℃搅拌过夜。通过加入水使产物沉淀。通过过滤收集固体。得到4-(4-(2,2,2-三氟-N-甲基乙酰氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3.6g,42%产率),为黑色固体。LCMS(ESI,m/z):388.15[M+H]$^+$.

[0806] 步骤C

[0807] 将4-(4-(2,2,2-三氟-N-甲基乙酰氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3.6g,9.29mmol,1.0当量)和K_2CO_3(2.57g,18.6mmol,2.0当量)在水(5mL)和MeOH(20mL)中的溶液搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(57:43)洗脱,得到4-(4-(甲基氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.5g,92%产率),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):292.15[M+H]$^+$.

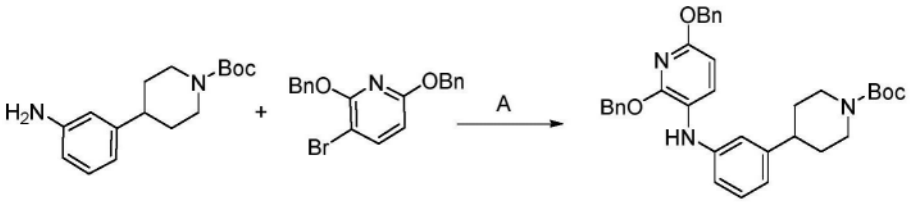
[0808] 步骤D

[0809] 将4-(4-(甲基氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.5g,5.15mmol,1.0当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(1.19g,6.18mmol,1.2当量)和$NaHCO_3$(0.86g,10.3mmol,2.0当量)在ACN(50mL)中的溶液在90℃搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(30:70)洗脱,得到4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)(甲基)氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.6g,77%产率),为浅黄色粉末。LCMS(ESI,m/z):403.15[M+H]$^+$.

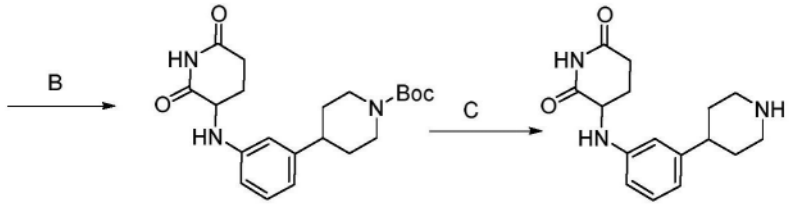
[0810] 步骤E

[0811] 将4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)(甲基)氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.6g,3.98mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(30mL,4M)中的HCl溶液搅拌50分钟。将所得混合物减压浓缩,得到3-(甲基(4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(2.1g),为浅绿色固体。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):303.15[M+H]$^+$.

[0812] 中间体A10:3-((3-(哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成



[0813]



[0814] 步骤A

[0815] 将4-(3-氨基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0g,7.23mmol,1.0当量)、2,6-双(苄基氧基)-3-溴吡啶(2.68g,7.24mmol,1.0当量)、t-BuONa(1.04g,10.9mmol,1.5当量)、$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$(0.75g,0.72mmol,0.1当量)和XantPhos(0.42g,0.72mmol,0.1当量)在甲苯(30mL)中的溶液在100℃搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,40分钟内0%至100%梯度;检测器,UV254nm。得到4-(3-((2,6-双(苄基氧基)吡啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.2g,78%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):566.25$[M+H]^+$.

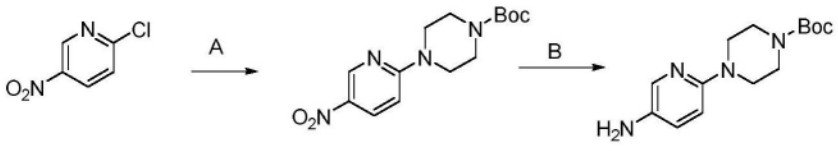
[0816] 步骤B

[0817] 将4-(3-((2,6-双(苄基氧基)吡啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.2g,5.66mmol,1.0当量)和Pd/C(3.0g)在EtOAc(50mL)中的溶液在氢气气氛下搅拌30分钟。过滤所得混合物并用CH_2Cl_2(3×20mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.2g,96%),为深绿色固体。LCMS(ESI,m/z):386.25$[M-H]^-$.

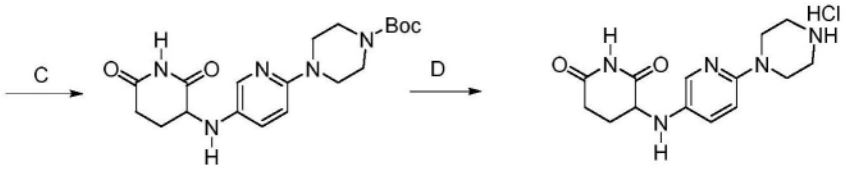
[0818] 步骤C

[0819] 将4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.3g,5.94mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(20mL,4M)中的HCl溶液搅拌30分钟。将所得混合物减压浓缩,得到3-((3-(哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(2.4g),为深绿色粗粉末。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):288.15$[M+H]^+$.

[0820] 中间体A11:3-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的合成



[0821]



[0822] 步骤A

[0823] 将2-氯-5-硝基吡啶(5.0g,31.5mmol,1.0当量)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(7.0g,37.9mmol,1.2当量)和K_2CO_3(8.71g,63.1mmol,2.0当量)在DMF(10mL)中的溶液在80℃搅拌5小时。使混合物冷却到室温。通过过滤收集沉淀的固体并用水(3×10mL)洗涤。将固体在烘箱中干燥,得到4-(5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(9.6g,98%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):309.15$[M+H]^+$.

[0824] 步骤B

[0825] 将4-(5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(9.6g,31.1mmol,1.0当量)、Fe(10.4g,187mmol,6.0当量)和NH_4Cl(3.33g,62.3mmol,2.0当量)在水(10mL)和EtOH(10mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。过滤所得混合物并用EtOH(10×10mL)洗涤滤饼。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(8g,92%),为红色油状物。LCMS(ESI,m/z):279.20$[M+H]^+$.

[0826] 步骤C

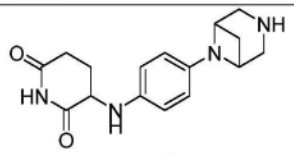
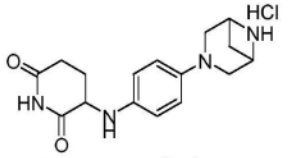
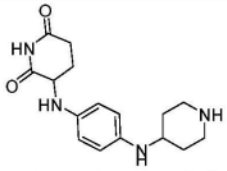
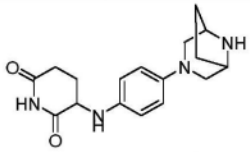
[0827] 将4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.0g,7.19mmol,1.0当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(1.66g,8.62mmol,1.2当量)和$NaHCO_3$(1.81g,21.6mmol,3.0当量)在ACN(5mL)中的溶液在90℃搅拌过夜。将混合物冷却到0℃。通过过滤收集沉淀的固体并用水(2×8mL)洗涤。将固体在烘箱中干燥,得到4-(5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.5g,54%),为绿色固体。LCMS(ESI,m/z):390.20$[M+H]^+$.

[0828] 步骤D

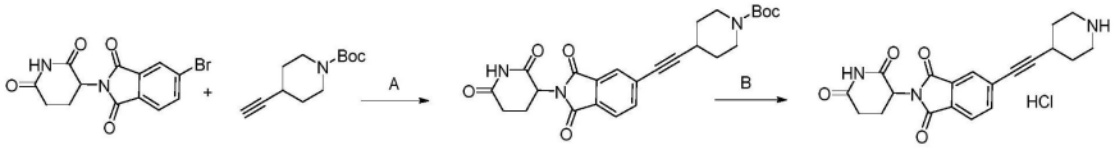
[0829] 将4-(5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.5g,3.85mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(6mL,4M)中的HCl溶液搅拌30分钟。所得混合物真空浓缩,得到3-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(1.0g,90%),为紫色粗固体。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):290.15$[M+H]^+$.

[0830] 根据合成3-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(中间体A11)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体A11-a和A11-b。

[0831]

实施例编号	结构	分析数据
A11-a	 3-((4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-6-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z):301.20[M+H]$^+$
A11-b	 3-((4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐	LCMS (ESI, m/z):301.20[M+H]$^+$
A11-c	 3-((4-(哌啶-4-基氨基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 303.30 [M+H]$^+$
A11-d	 3-((4-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 315.20 [M+H]$^+$

[0832] 中间体A12:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌啶-4-基乙炔基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐的合成

[0833] 

[0834] 步骤A

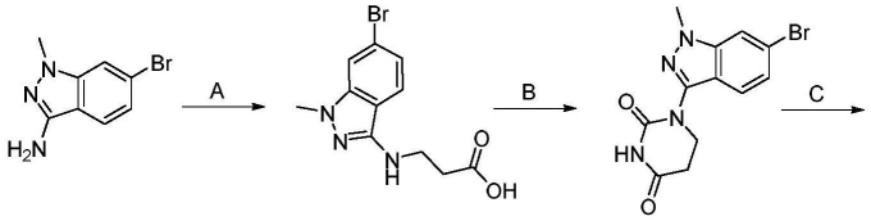
[0835] 将5-溴-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.58g,4.70mmol,1.0当量)、4-乙炔基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.00g,4.79mmol,1.0当量)、Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$(329mg,0.47mmol,0.1当量)和TEA(1.42g,14.1mmol,3.0当量)在DMSO(7mL)中的混合物在80℃搅拌5小时。将混合物冷却到室温并过滤。用DMSO(2mL)洗涤滤饼,并通过C18反相色谱法纯化滤液,用水(10mmol/LNH$_4$HCO$_3$)/ACN(55:45)洗脱,得到4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙炔基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.28g,59%),为棕黄色固体。LCMS(ESI,m/z):410.15[M+H-t-Bu]$^+$.

[0836] 步骤B

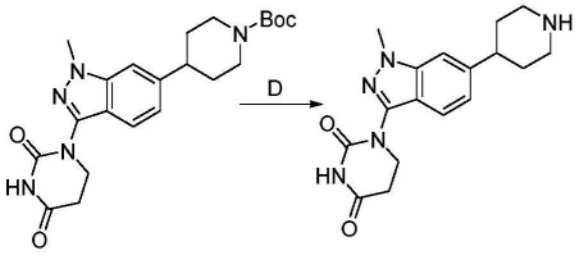
[0837] 将4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙炔基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(981mg,2.11mmol)在1,4-二噁烷(30mL,4M)中的HCl混合物搅拌1.5小时。将所得混合物减压浓缩,得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌啶-4-基乙炔基)异吲哚啉-1,3-

二酮盐酸盐(815mg,96%),为白色固体。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):366.15[M+H]$^+$.

[0838] 中间体A13:1-[1-甲基-6-(哌啶-4-基)吲唑-3-基]-1,3-二嗪-2,4-二酮的合成



[0839]



[0840] 步骤A

[0841] 将6-溴-1-甲基吲唑-3-胺(10g,44.2mmol,1.0当量)、丙烯酸(3.2g,44.4mmol,1.0当量)和HOAc(6.8g,113mmol,2.56当量)在水(100mL)中的溶液在100℃搅拌过夜。然后加入NaOH(17.7g,443mmol,10当量)。将所得混合物用EtOAc萃取。用HCl水溶液将水层的pH值调节至3-4。通过过滤收集沉淀的固体并用水洗涤,得到3-[(6-溴-1-甲基吲唑-3-基)氨基]丙酸(8g,61%),为灰白色固体。LCMS(ESI,m/z):298.15[M+H]$^+$.

[0842] 步骤B

[0843] 将3-[(6-溴-1-甲基吲唑-3-基)氨基]丙酸(4.0g,13.4mmol,1.0当量)和脲(3.0g,50.0mmol,3.72当量)在HOAc(30mL)中的溶液在120℃搅拌过夜。浓缩后,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%HCl)中的MeCN,15分钟内0%至40%梯度;检测器,UV 254nm。得到1-(6-溴-1-甲基吲唑-3-基)-1,3-二嗪-2,4-二酮(1.2g,14%),为粉红色固体。LCMS(ESI,m/z):323.15[M+H]$^+$.

[0844] 步骤C

[0845] 将1-(6-溴-1-甲基吲唑-3-基)-1,3-二嗪-2,4-二酮(800mg,2.48mmol,1.0当量)、4-溴哌啶-1-羧酸叔丁酯(684mg,2.59mmol,1.05当量)、$NiBr_2$·甘醇二甲醚(153mg,0.50mmol,0.20当量)、dtbpy(133mg,0.5mmol,0.20当量)、Mn(545mg,9.92mmol,4.01当量)、NaI(372mg,2.48mmol,1.00当量)和吡啶(196mg,2.48mmol,1.00当量)在DMPU(15mL)中的溶液在70℃在氮气气氛下搅拌过夜。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,15分钟内10%至52%梯度;检测器,UV254nm。得到4-[3-(2,4-二氧代-1,3-二嗪-1-基)-1-甲基吲唑-6-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(230mg,22%),为浅黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):428.50[M+H]$^+$.

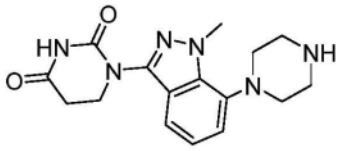
[0846] 步骤D

[0847] 将4-[3-(2,4-二氧代-1,3-二嗪-1-基)-1-甲基吲唑-6-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(230mg,0.54mmol,1.0当量)在TFA(5mL)和DCM(5mL)中的溶液搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物,条件如下:(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,

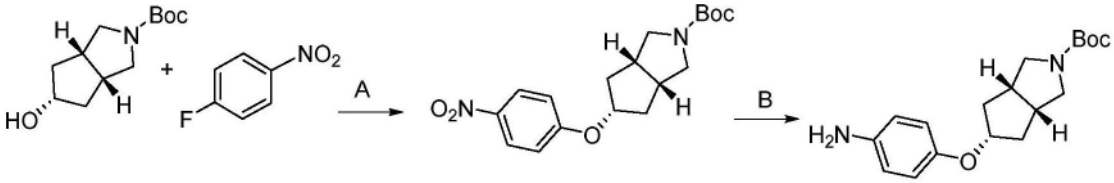
5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在9分钟内26%B至42%B,42%B;波长:254/220nm;RT1(分钟):8.9)。得到1-[1-甲基-6-(哌啶-4-基)吲唑-3-基]-1,3-二嗪-2,4-二酮(110mg,62%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):328.39[M+H]$^+$.

[0848] 根据合成1-[1-甲基-6-(哌啶-4-基)吲唑-3-基]-1,3-二嗪-2,4-二酮(中间体A13)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体A13-a。

[0849]

实施例编号	结构	分析数据
A13-a	 1-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 329.16 $[M+H]^+$

[0850] 中间体A14:3-((4-(((3aR,5r,6aS)-八氢环戊烷并[c]吡咯-5-基)氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的合成

[0851] 

[0852] 步骤A

[0853] 将(3aR,5r,6aS)-5-羟基六氢环戊烷并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(1000mg,4.40mmol,1.0当量)、1-氟-4-硝基苯(931mg,6.6mmol,1.5当量)和t-BuOK(987mg,8.8mmol,2.0当量)在DMSO(6mL)中的溶液搅拌1小时。将混合物冷却到0℃。通过加入水使产物沉淀。通过过滤收集沉淀的固体并用水(3×10mL)洗涤,得到(3aR,5r,6aS)-5-(4-硝基苯氧基)六氢环戊烷并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(1.2g,78%),为棕色油状物。LCMS(ESI,m/z):349.15[M+H]$^+$.

[0854] 步骤B

[0855] 将(3aR,5r,6aS)-5-(4-硝基苯氧基)六氢环戊烷并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(1100mg,3.16mmol,1.0当量)、Fe(882mg,15.8mmol,5.0当量)和NH_4Cl(338mg,6.31mmol,2.0当量)在EtOH(4mL)和水(4mL)中的溶液在80℃搅拌3小时。过滤所得混合物并用EtOH(10×10mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到(3aR,5r,6aS)-5-(4-氨基苯氧基)六氢环戊烷并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(825mg,82%),为蓝色固体。LCMS(ESI,m/z):319.20[M+H]$^+$.

[0856] 步骤C

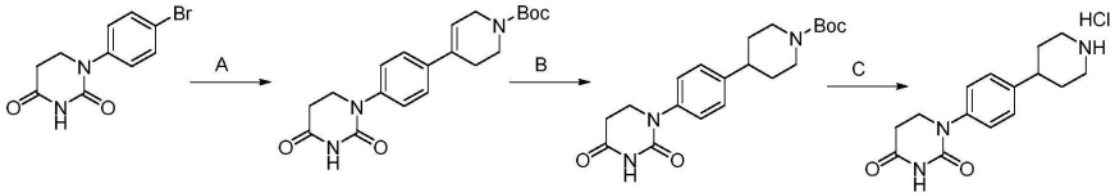
[0857] 将(3aR,5r,6aS)-5-(4-氨基苯氧基)六氢环戊烷并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯

(810mg,2.54mmol,1.0当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(733mg,3.82mmol,1.5当量)和$NaHCO_3$(641mg,7.63mmol,3.0当量)在ACN(5mL)中的溶液在90℃搅拌过夜。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到(3aR,5r,6aS)-5-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯氧基)六氢环戊烷并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(804mg,74%),为蓝色固体。LCMS(ESI,m/z):429.23$[M+H]^+$.

[0858] 步骤D

[0859] 将(3aR,5r,6aS)-5-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯氧基)六氢环戊烷并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(816mg,3.85mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(6mL,4M)中的HCl溶液搅拌30分钟。将所得混合物真空浓缩,得到3-((4-(((3aR,5r,6aS)-八氢环戊烷并[c]吡咯-5-基)氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(804mg,90%),为灰色粗固体。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):330.17$[M+H]^+$.

[0860] 中间体A15:1-(4-(哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)二酮盐酸盐的合成

[0861] 

[0862] 步骤A

[0863] 将1-(4-溴苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(500mg,1.86mmol,1.0当量)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(689mg,2.23mmol,1.2当量)、Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$(151mg,0.19mmol,0.1当量)、K_3PO_4(789mg,3.72mmol,2.0当量)在1,4-二噁烷(2mL)和水(0.5mL)中的溶液在80℃搅拌1小时。浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(650mg,94%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):370.10$[M-H]^-$.

[0864] 步骤B

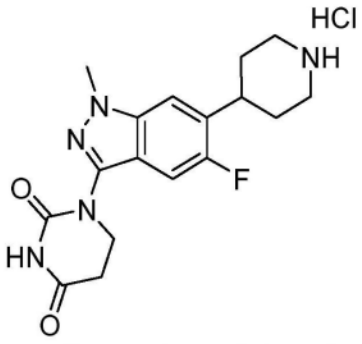
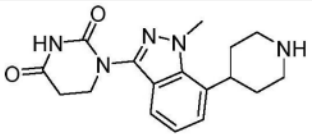
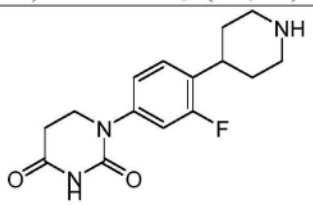
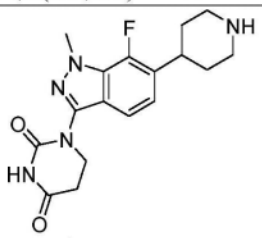
[0865] 将4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(650mg,1.75mmol,1.0当量)和Pd/C(186mg)在EA(5mL)中的溶液在氢气气氛下搅拌1小时。过滤所得混合物并用EtOAc(3×9mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(620mg,95%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):372.15$[M-H]^-$.

[0866] 步骤C

[0867] 将4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(600mg,1.61mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(10mL,4M)中的HCl溶液搅拌1小时。浓缩溶液,得到1-(4-(哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(500mg),为白色粗固体。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):274.05$[M+H]^+$.

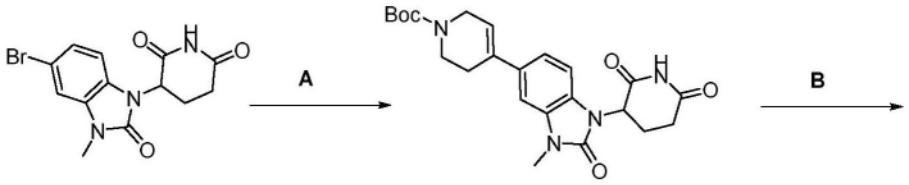
[0868] 根据合成1-(4-(哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(中间体A15)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体A15-a至A15-d。

[0869]

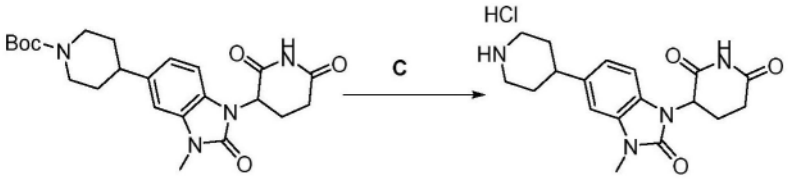
实施例编号	结构	分析数据
A15-a	 1-(5-氟-1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐	LCMS (ESI, m/z): 346.16 $[M+H]^+$
A15-b	 1-(1-甲基-7-(哌啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 328.15 $[M+H]^+$
A15-c	 1-(3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 292.30 $[M+H]^+$
A15-d	 1-(7-氟-1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 346.15 $[M+H]^+$

[0870]

[0871] 中间体A16:3-(3-甲基-2-氧代-5-(哌啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮盐酸的合成



[0872]



[0873] 步骤A

[0874] 将3-(5-溴-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(1.0g,2.9mmol,1.0当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1.82g,5.91mmol,2.0当量)、K_3PO_4(1.88g,8.87mmol,3.0当量)和Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$(241mg,0.296mmol,0.1当量)在二噁烷(8mL)中的溶液在80℃搅拌2天。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(9:1)洗脱,得到4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(567mg,43%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):441.15$[M+H]^+$.

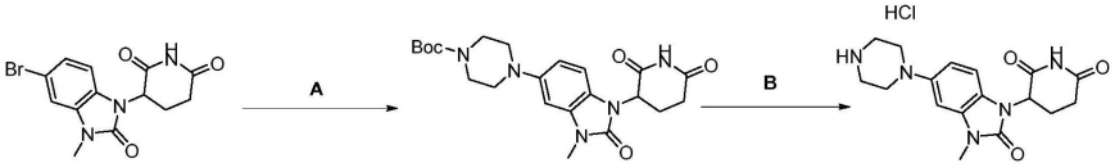
[0875] 步骤B

[0876] 将4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(413mg,0.938mmol,1.0当量)和10%Pd/C(2g)在7mL EtOAc中的溶液在氢气气氛下搅拌1小时。通过硅藻土过滤溶液,减压浓缩滤液,得到4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(243mg,59%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):443.15$[M+H]^+$.

[0877] 步骤C

[0878] 将4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(210mg,0.475mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(10mL,4M)中的盐酸溶液在室温搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩,得到3-(3-甲基-2-氧代-5-(哌啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮盐酸(224mg),为棕色粗油状物。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):343.15$[M+H]^+$.

[0879] 中间体A17:3-(3-甲基-2-氧代-5-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的合成

[0880] 

[0881] 步骤A

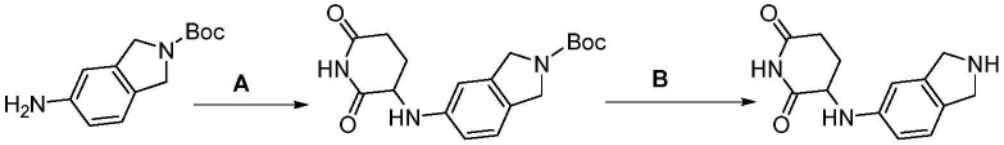
[0882] 将3-(5-溴-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(500mg,1.48mmol,1当量)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(413mg,2.2mmol,1.5当量)、RuPhos-PdCl-2nd G(115mg,0.15mmol,0.1当量)、RuPhos(69.1mg,0.15mmol,0.1当量)和LiHMDS(2.9mL,

2.9mmol,2当量,在THF中1M)在甲苯(5mL)中的溶液在80℃在氮气气氛下搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%TFA)中的MeCN,20分钟内10%至25%梯度;检测器,UV 254nm。得到4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(220mg,33%产率),为灰色固体。LCMS(ESI,m/z):444.20[M+H]$^+$.

[0883] 步骤B

[0884] 将4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(220mg,0.50mmol,1当量)在1,4-二噁烷(5mL,4M)中的HCl溶液搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩,得到粗的3-(3-甲基-2-氧代-5-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(240mg),为黄色固体。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):344.15[M+H]$^+$.

[0885] 中间体A18:3-(异吲哚啉-5-基氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[0886] 

[0887] 步骤A

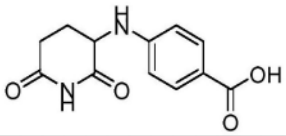
[0888] 将5-氨基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(3.0g,12.8mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(4.92g,25.6mmol,2当量)和$NaHCO_3$(5.38g,64.0mmol,5当量)在ACN(20mL)中的溶液在90℃搅拌2天。将溶液真空浓缩,将残余物施加至硅胶柱,用EtOAc/PE(50:50)洗脱,得到5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(5g,90%),为深蓝色固体。LCMS(ESI,m/z):346.25[M+H]$^+$.

[0889] 步骤B

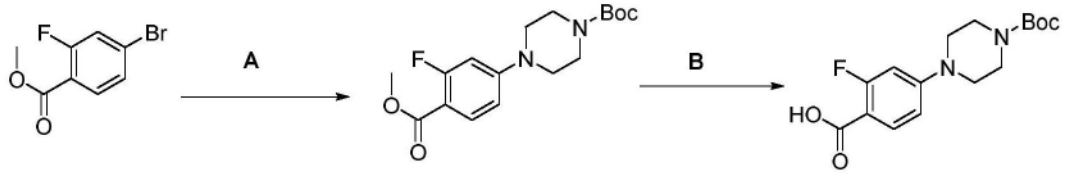
[0890] 将5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(5.0g,14.5mmol,1当量)在1,4-二噁烷(40mL,4M)中的HCl溶液搅拌30分钟。所得混合物真空浓缩,得到3-(异吲哚啉-5-基氨基)哌啶-2,6-二酮(3.4g,96%),为棕色固体。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):246.20[M+H]$^+$.

[0891] 根据合成3-(异吲哚啉-5-基氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(中间体A18)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体A18-b。

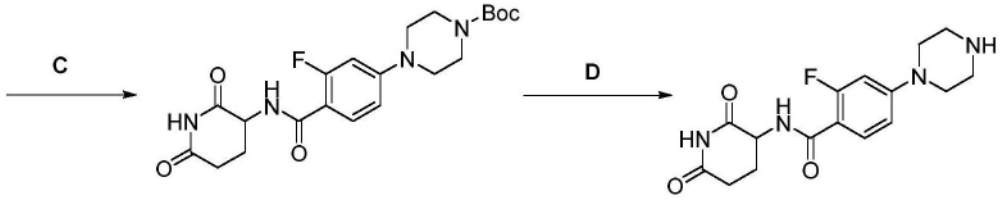
[0892]

实施例编号	结构	分析数据
A18-b		LCMS (ESI, m/z): 249.10 [M+H]$^+$

[0893] 中间体A19:N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯甲酰胺的合成



[0894]



[0895] 步骤A

[0896] 将4-溴-2-氟苯甲酸甲酯(5.0g,21.5mmol,1当量)在二噁烷(20mL)中的溶液用哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.80g,25.7mmol,1.2当量)、$Pd(OAc)_2$(0.48g,2.15mmol,0.1当量)和BINAP(1.34g,2.15mmol,0.1当量)在100℃在氮气气氛下处理过夜。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(72:28)洗脱,得到4-(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(6g,83%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):339.16$[M+H]^+$.

[0897] 步骤B

[0898] 将4-(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.0g,5.91mmol,1当量)在MeOH(5mL)中的溶液用NaOH(4.73g,118mmol,20当量)在水(15mL)中的溶液处理3小时。混合物用浓HCl酸化至pH 7,通过过滤收集沉淀的固体。得到4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-2-氟苯甲酸(1.9g,99%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):325.15$[M+H]^+$.

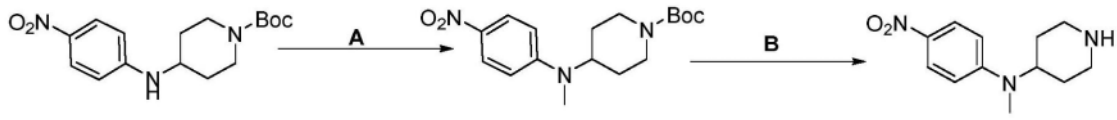
[0899] 步骤C

[0900] 将4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-2-氟苯甲酸(1.9g,5.86mmol,1.0当量)在DMF(15mL)中的溶液用3-氨基哌啶-2,6-二酮(0.90g,7.03mmol,1.2当量)、DIEA(2.27g,17.6mmol,3.0当量)、HOBT(1.19g,8.79mmol,1.5当量)和EDCI(1.68g,8.79mmol,1.5当量)处理过夜。将所得混合物减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,15分钟内10%至40%梯度;检测器,UV 254nm,得到4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.29g,50%),为灰色固体。LCMS(ESI,m/z):435.20$[M+H]^+$.

[0901] 步骤D

[0902] 将4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.28g,2.94mmol,1当量)在1,4-二噁烷(10mL,4M)中的HCl溶液搅拌30分钟。将所得混合物减压浓缩,得到N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯甲酰胺(1.35g),为灰白色固体。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):335.14$[M+H]^+$.

[0903] 中间体A20:N-甲基-N-(4-硝基苯基)哌啶-4-胺的合成

[0904] 

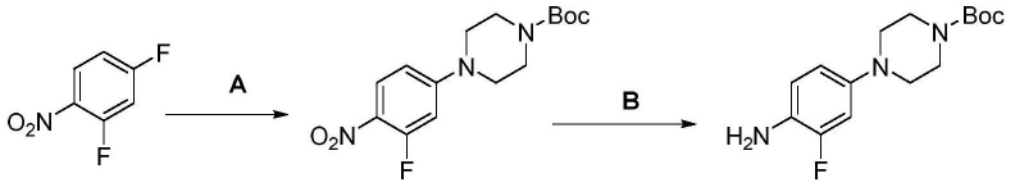
[0905] 步骤A

[0906] 将4-((4-硝基苯基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.0g,12.4mmol,1当量)在THF(25mL)中的溶液用NaH(0.90g,37.3mmol,3当量)在0℃处理30分钟,随后在室温滴加碘甲烷(3.53g,24.9mmol,2当量)。将溶液在室温搅拌4小时。在0℃将反应用水淬灭。将水层用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层减压浓缩。得到4-(甲基(4-硝基苯基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4g,96%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):336.15[M+H]$^+$.

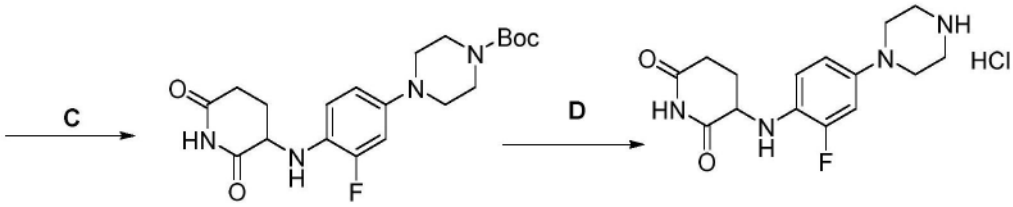
[0907] 步骤B

[0908] 将4-(甲基(4-硝基苯基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.8g,14.3mmol,1当量)在1,4-二噁烷(20mL,4M)中的HCl溶液搅拌30分钟。将所得混合物减压浓缩。得到N-甲基-N-(4-硝基苯基)哌啶-4-胺(4g),为黄色固体。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):236.20[M+H]$^+$.

[0909] 中间体A21:3-((2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的合成



[0910]



[0911] 步骤A

[0912] 将2,4-二氟-1-硝基苯(5.0g,31.4mmol,1当量)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(5.85g,31.4mmol,1当量)和TEA(9.54g,94.3mmol,3当量)在DMF(20mL)中的溶液在80℃搅拌5小时。将反应用水淬灭并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并真空浓缩,得到位置异构体混合物。残余物通过C18反相色谱法纯化,用水/MeCN(40:60)洗脱,得到所需异构体4-(3-氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(5g,48%),为浅黄色固体。LCMS(ESI,m/z):326.15[M+H]$^+$.

[0913] 步骤B

[0914] 将4-(3-氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(5g,15.1mmol,1当量)、Fe(4.21g,75.3mmol,5当量)和NH_4Cl(1.61g,30.1mmol,2当量)在EtOH(10mL)和水(10mL)中的溶液在80℃搅拌3小时。将所得混合物真空浓缩并施加到具有MeOH/DCM(10:90)的硅胶柱上,得到4-(4-氨基-3-氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3.3g,88%),为黑色油状物。LCMS(ESI,m/z):296.15[M+H]$^+$.

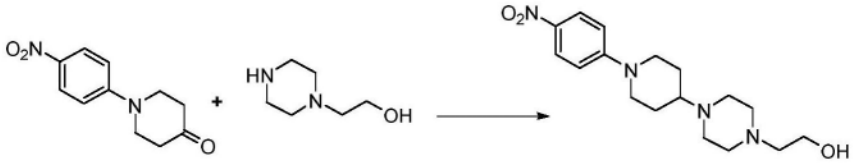
[0915] 步骤C

[0916] 将4-(4-氨基-3-氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(800mg,2.71mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(1.56g,10.2mmol,2当量)和$NaHCO_3$(1.13g,25.4mmol,5当量)在ACN(5mL)中的溶液在90℃搅拌2天。将所得混合物真空浓缩,将残余物通过C18反相色谱法纯化,用水/ACN(33:67)洗脱,得到4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-3-氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(800mg,73%)。LCMS(ESI,m/z):407.20[M+H]$^+$.

[0917] 步骤D

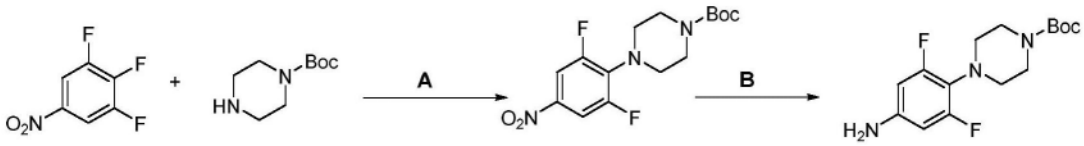
[0918] 将4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-3-氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(800mg,1.23mmol,1当量)在1,4-二噁烷(5mL,4M)中的溶液搅拌30分钟。所得混合物真空浓缩,得到3-((2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(800mg),为黑色固体。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):307.10[M+H]$^+$

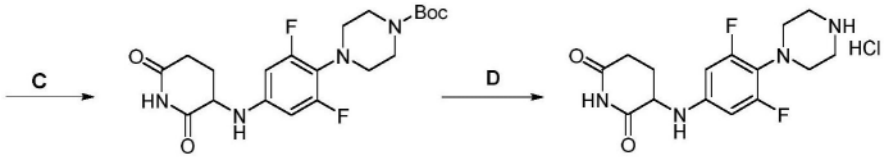
[0919] 中间体A22:2-(4-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇的合成

[0920] 

[0921] 将1-(4-硝基苯基)哌啶-4-酮(1.0g,4.54mmol,1当量)、2-(哌嗪-1-基)乙-1-醇(0.59g,4.54mmol,1当量)和STAB(1.92g,9.08mmol,2当量)在DCE(30mL)中的溶液搅拌2小时。浓缩后,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,40分钟内0%至50%梯度;检测器,UV 254nm。得到2-(4-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(455mg,30%),为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):335.20[M+H]$^+$.

[0922] 中间体A23:3-((3,5-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成。



[0923] 

[0924] 步骤A

[0925] 将1,2,3-三氟-5-硝基苯(5.0g,28.2mmol,1当量)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(5.25g,28.2mmol,1.0当量)和TEA(8.56g,84.6mmol,3.0当量)在DMF(8mL)中的混合物在80℃搅拌1小时。加入水后,通过过滤收集沉淀的固体并用水洗涤,得到4-(2,6-二氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(9.4g,97%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):344.20[M+H]$^+$.

[0926] 步骤B

[0927] 将4-(2,6-二氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.5g,13.1mmol,1当量)、Fe(3.6g,64.5mmol,4.9当量)和NH_4Cl(2.1g,39.3mmol,3.0当量)在EtOH(20mL)和水(5mL)中的混合物在80℃搅拌过夜。过滤所得混合物并用EtOH洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。将残余物通过C18反相色谱法纯化,用水(10mmol/L NH_4HCO_3)/ACN(30:70)洗脱。所得混合物在4-(4-氨基-2,6-二氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3g,73%)中,为紫色固体。LCMS(ESI,m/z):314.15[M+H]$^+$.

[0928] 步骤C

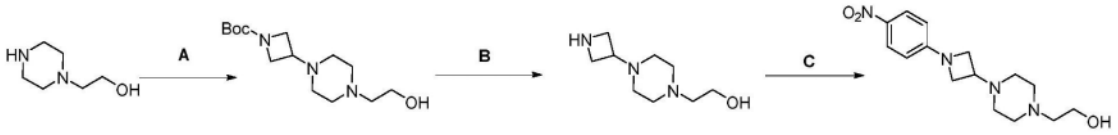
[0929] 将4-(4-氨基-2,6-二氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.5g,4.79mmol,1当量)、3-溴

哌啶-2,6-二酮(7.3g,38.0mmol,7.94当量)和$NaHCO_3$(3.6g,42.9mmol,8.95当量)在ACN(40mL)中的混合物在90℃搅拌2天。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(4:1)洗脱,得到4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2,6-二氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3.45g),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):425.10$[M+H]^+$.

[0930] 步骤D

[0931] 将4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2,6-二氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.0g,2.36mmol,1当量)在1,4-二噁烷(30mL,4M)中的HCl混合物搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩,得到3-((3,5-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(990mg,粗产物),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):325.20$[M+H]^+$.

[0932] 中间体A24:2-(4-(1-(4-硝基苯基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇的合成

[0933] 

[0934] 步骤A

[0935] 将2-(哌嗪-1-基)乙-1-醇(5g,38.4mmol,1当量)、3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(16.4g,96.0mmol,2.5当量)和STAB(16.3g,76.8mmol,2当量)在DCE(20mL)中的混合物搅拌2小时。将残余物浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(92:8)洗脱,得到3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(10.3g,94%),为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):286.15$[M+H]^+$.

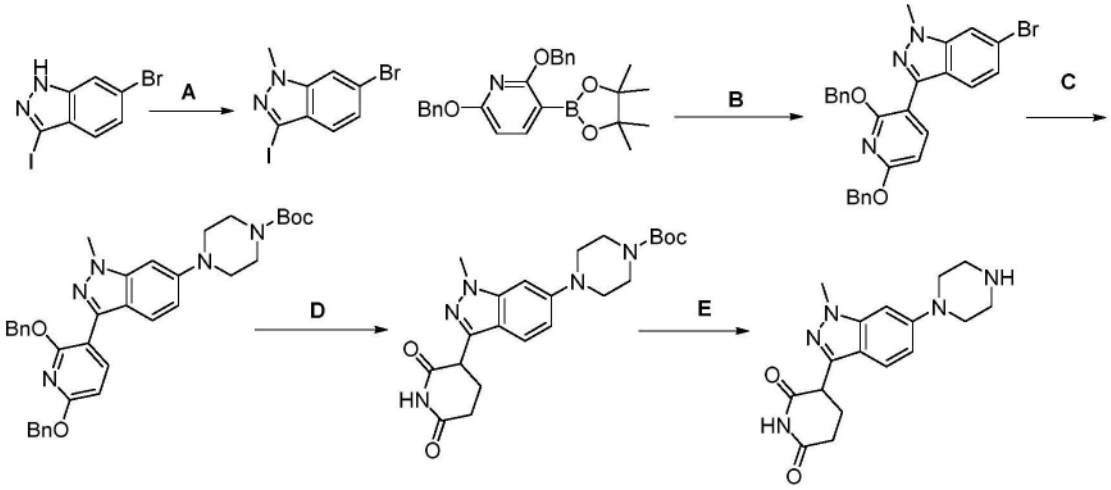
[0936] 步骤B

[0937] 将3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(5g,17.5mmol,1当量)在1,4-二噁烷(15mL,4M)中的HCl溶液搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩,得到2-(4-(氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(4.8g),为黄色油状物。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):186.15$[M+H]^+$.

[0938] 步骤C

[0939] 将2-(4-(氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(3.8g,20.5mmol,1当量)、K_2CO_3(8.50g,61.5mmol,3当量)和1-氟-4-硝基苯(5.79g,41.0mmol,2当量)在DMF(20mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。冷却到室温后,将混合物用水(40mL)淬灭。通过过滤收集沉淀的固体并用水洗涤。将固体与乙醚(30mL)一起研磨。过滤后,分离出2-(4-(1-(4-硝基苯基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(2.4g,39%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):307.10$[M+H]^+$.

[0940] 中间体A25:3-[1-甲基-6-(哌嗪-1-基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的合成

[0941] 

[0942] 步骤A

[0943] 在氮气气氛下,在0℃向6-溴-3-碘-1H-吲唑(500mg,1.54mmol,1.0当量)和NaH(111mg,4.64mmol,3.0当量)在DMF(2mL)中的混合物中加入MeI(330mg,2.32mmol,1.5当量)。将所得混合物搅拌2小时,然后在0℃用水淬灭,并用EtOAc(3×20mL)萃取。用水(3×10mL)洗涤合并的有机层,并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(5:1)洗脱,得到6-溴-3-碘-1-甲基吲唑(275mg,53%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):336.8[M+H]$^+$.

[0944] 步骤B

[0945] 将6-溴-3-碘-1-甲基吲唑(500mg,1.48mmol,1.0当量)和2,6-双(苄基氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(929mg,2.23mmol,1.5当量)以及K_2CO_3(615mg,4.45mmol,3.0当量)在二噁烷(2mL)和水(1mL)中的溶液在80℃在氮气气氛下搅拌1小时。过滤所得混合物,用EtOAc(3×10mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到3-[2,6-双(苄基氧基)吡啶-3-基]-6-溴-1-甲基吲唑(490mg,66%),为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):500.1[M+H]$^+$.

[0946] 步骤C

[0947] 将3-[2,6-双(苄基氧基)吡啶-3-基]-6-溴-1-甲基吲唑(1.7g,3.48mmol,1.0当量)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.0g,5.21mmol,1.5当量)、Cs_2CO_3(3.4g,10.4mmol,3.0当量)、Ruphos(160mg,0.34mmol,0.1当量)和RuPhos Pd G3(291mg,0.34mmol,0.1当量)在1,4-二噁烷(10ml)中的溶液在90℃在氮气气氛下搅拌1小时。过滤所得混合物,用EtOAc(3×10mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到4-{3-[2,6-双(苄基氧基)吡啶-3-基]-1-甲基吲唑-6-基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.1g,52%),为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):606.3[M+H]$^+$.

[0948] 步骤D

[0949] 向4-{3-[2,6-双(苄基氧基)吡啶-3-基]-1-甲基吲唑-6-基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3.5g,5.78mmol,1.0当量)在MeOH(250mL)中的混合物中加入Pd/C(500mg,4.70mmol,0.8当量)。将所得混合物在氢气气氛下搅拌3天。过滤所得混合物并用MeOH(3×100mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的MeCN,30分钟内10%至90%梯度;检测器,UV 254nm。得到4-[3-(2,6-二氧代

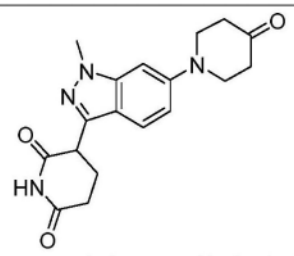
哌啶-3-基)-1-甲基吲唑-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(624mg,25%),为紫色固体。LCMS(ESI,m/z):428.2[M+H]$^+$.

[0950] 步骤E

[0951] 将4-[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基吲唑-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(400mg,0.94mmol,1.0当量)在二噁烷(2mL)中的溶液用HCl的1,4-二噁烷溶液(2mL,4M)处理,然后在氮气气氛下搅拌2小时。将所得混合物真空浓缩。通过与乙醚(50mL)一起研磨来纯化残余物,得到3-[1-甲基-6-(哌嗪-1-基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(180mg,59%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):328.15[M+H]$^+$.

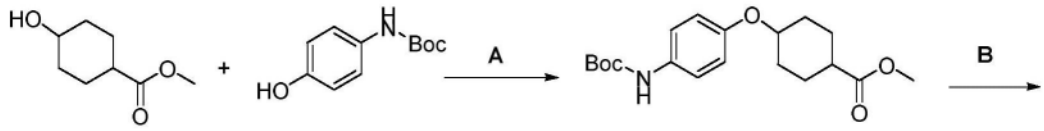
[0952] 根据合成3-[1-甲基-6-(哌嗪-1-基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(中间体A25)的步骤A-D所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体A25-b。

[0953]

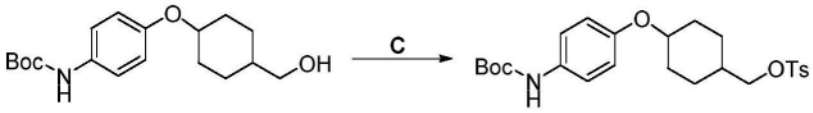
实施例编号	结构	分析数据
A25-b	 3-(1-甲基-6-(4-氧代哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 341.20 $[M+H]^+$

[0954]

[0955] 中间体A26:(4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯氧基)环己基)甲基4-甲基苯磺酸酯的合成



[0956]



[0957] 步骤A

[0958] 在0℃,向(4-羟基苯基)氨基甲酸叔丁酯(5.6g,26.8mmol,1.0当量)、4-羟基环己烷-1-羧酸甲酯(6.35g,40.1mmol,1.5当量)和PPh_3(10.5g,40.1mmol,1.5当量)在THF(50mL)中的溶液中分批加入DEAD(6.99g,40.1mmol,1.5当量),历时10分钟。将所得混合物在50℃搅拌4小时。将溶液真空浓缩并施加至硅胶柱,用EtOAc/PE(30:70)洗脱,得到4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯氧基)环己烷-1-羧酸甲酯(4.4g,47%),为棕色油状物。LCMS(ESI,m/z):350.20[M+H]$^+$.

[0959] 步骤B

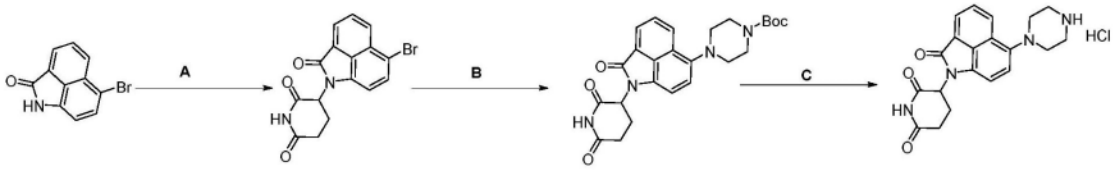
[0960] 在0℃,将4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯氧基)环己烷-1-羧酸甲酯(4.4g,12.6mmol,1当量)在THF(20mL)中的溶液用$LiAlH_4$(0.96g,25.2mmol,2当量)处理。将所得混

合物在室温搅拌2小时。然后在0℃,将反应用水淬灭并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取液真空浓缩,得到(4-((4-(羟甲基)环己基)氧基)苯基)氨基甲酸叔丁基酯(3.7g,91%),为粗棕色油状物。LCMS(ESI,m/z):322.20[M+H]$^+$.

[0961] 步骤C

[0962] 将(4-((4-(羟甲基)环己基)氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.56mmol,1当量)在DCM(10mL)中的溶液在室温用TEA(472mg,4.67mmol,3当量)处理5分钟,随后在0℃分批加入4-甲基苯磺酰氯(356mg,1.87mmol,1.2当量)。将所得混合物在室温搅拌1小时。将溶液真空浓缩并通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(20:80)洗脱,得到(4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯氧基)环己基)甲基4-甲基苯磺酸酯(550mg,74%),为棕色油状物。LCMS(ESI,m/z):476.20[M+H]$^+$.

[0963] 中间体A27:3-(2-氧代-6-(哌嗪-1-基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的合成

[0964] 

[0965] 步骤A

[0966] 在0℃,向6-溴苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(1g,4.03mmol,1当量)在THF(30mL)中的溶液中分批加入NaH(0.48g,20.2mmol,5当量)。将所得混合物在室温搅拌1小时。在0℃,向上述混合物中加入3-溴哌啶-2,6-二酮(1.93g,10.1mmol,2.5当量)。将所得混合物在60℃搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(1:1)洗脱,得到3-(6-溴-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(169mg,12%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):359.00,361.00[M+H]$^+$

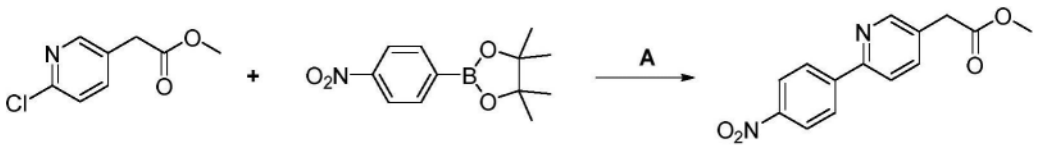
[0967] 步骤B

[0968] 将3-(6-溴-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(149mg,0.42mmol,1当量)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(115.9mg,0.622mmol,1.5当量)、Pd PEPPSI IPentCl(36mg,0.042mmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(203mg,0.622mmol,1.50当量)在二噁烷(5mL)中的溶液在90℃搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(162mg,84%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):465.25[M+H]$^+$.

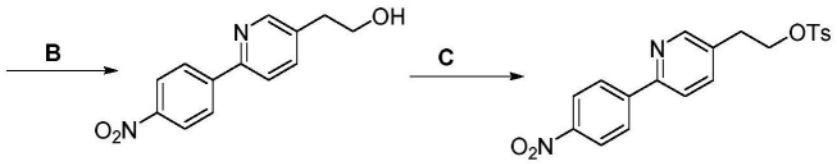
[0969] 步骤C

[0970] 将4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(152mg,0.327mmol,1当量)在1,4-二噁烷(5mL,4M)中的HCl溶液搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩,得到粗的3-(2-氧代-6-(哌嗪-1-基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(153mg),为黄色固体。粗品不进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):365.30[M+H]$^+$.

[0971] 中间体A28:2-(6-(4-硝基苯基)吡啶-3-基)乙基4-甲基苯磺酸酯的合成



[0972]



[0973] 步骤A

[0974] 将2-(6-氯吡啶-3-基)乙酸甲酯(3.0g,16.2mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4-硝基苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(4.02g,16.2mmol,1当量)、CsF(4.91g,32.3mmol,2当量)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.13g,1.62mmol,0.1当量)在水(6mL)和EtOH(18mL)中的溶液在100℃在氮气气氛下搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(5:1)洗脱,得到2-(6-(4-硝基苯基)吡啶-3-基)乙酸甲酯(3.1g,70%),为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):273.25$[M+H]^+$.

[0975] 步骤B

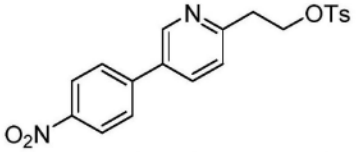
[0976] 将2-(6-(4-硝基苯基)吡啶-3-基)乙酸甲酯(1.5g,5.51mmol,1当量)、$CaCl_2$(1.22g,11.0mmol,2当量)和$NaBH_4$(0.417g,11.0mmol,2当量)在EtOH(10mL)中的溶液在0℃搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(5:1)洗脱,得到2-(6-(4-硝基苯基)吡啶-3-基)乙-1-醇(900mg,67%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):245.10$[M+H]^+$.

[0977] 步骤C

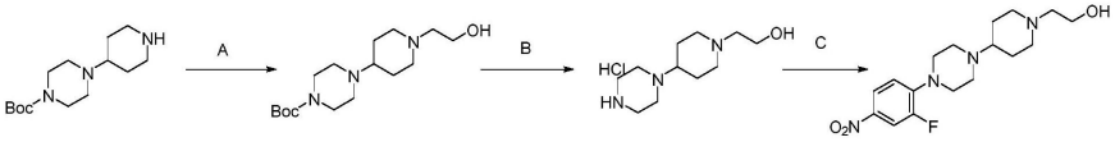
[0978] 将2-(6-(4-硝基苯基)吡啶-3-基)乙-1-醇(500mg,2.05mmol,1当量)、TEA(621mg,6.14mmol,3当量)、TsCl(390mg,2.04mmol,1当量)和DMAP(25.0mg,0.205mmol,0.1当量)在DCM(5mL)中的溶液搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(5:1)洗脱,得到2-(6-(4-硝基苯基)吡啶-3-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(450mg,55%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):399.20$[M+H]^+$.

[0979] 根据合成2-(6-(4-硝基苯基)吡啶-3-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(中间体A28)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体A28-a。

[0980]

实施例编号	结构	分析数据
A28-a	 2-(5-(4-硝基苯基)吡啶-2-基)乙基 4-甲基苯磺酸酯	LCMS (ESI, m/z): 399.25 $[M+H]^+$

[0981] 中间体A29:2-(4-(4-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙-1-醇的合成

[0982] 

[0983] 步骤A

[0984] 将4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(5g,18.6mmol,1当量)、2-溴乙-1-醇(4.64g,37.1mmol,2当量)和K_2CO_3(7.70g,55.7mmol,3当量)在DMF(25mL)中的溶液在80℃搅拌1小时。将反应用水(50mL)淬灭并用EtOAc(4×50mL)萃取。将合并的有机层减压浓缩,得到4-(1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(8g),为黄色粗固体。LCMS(ESI,m/z):314.25$[M+H]^+$.

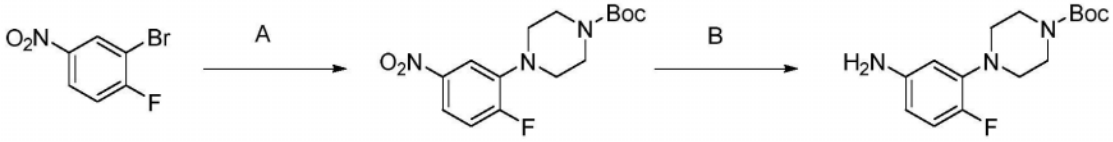
[0985] 步骤B

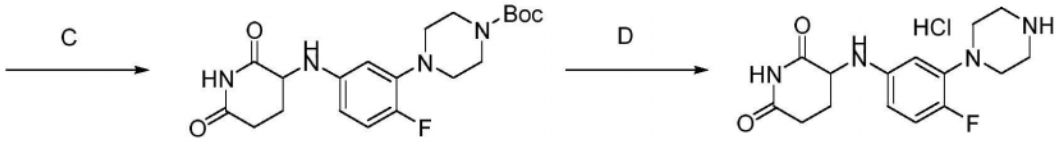
[0986] 将4-(1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(8g,25.5mmol,1当量)在1,4-二噁烷(50ml,4M)中的HCl溶液搅拌1小时。通过过滤收集沉淀的固体,并用PE(2×10mL)洗涤。所得固体在烘箱中干燥,得到2-(4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙-1-醇盐酸盐(7g),为白色粗固体。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):214.20$[M+H]^+$.

[0987] 步骤C

[0988] 将2-(4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙-1-醇盐酸盐(6g,28mmol,1当量)和1,2-二氟-4-硝基苯(4.47g,28.2mmol,1当量)、$NaHCO_3$(11.8g,140.6mmol,5当量)在ACN(50mL)中的溶液在80℃搅拌1小时。浓缩溶液,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(5:1)洗脱,得到2-(4-(4-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙-1-醇(3.64g,37%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):353.20$[M+H]^+$.

[0989] 中间体A30:3-((4-氟-3-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的合成



[0990] 

[0991] 步骤A

[0992] 将2-溴-1-氟-4-硝基苯(5g,22.7mmol,1当量)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.23g,22.7mmol,1当量)、$Pd(OAc)_2$(510mg,2.27mmol,0.1当量)、XantPhos(1.32g,2.27mmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(14.8g,45.5mmol,2当量)在1,4-二噁烷(50mL)中的溶液在110℃在氮气气氛下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(1:1)洗脱,得到4-(2-氟-5-硝基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3.7g,50%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):326.14$[M+H]^+$.

[0993] 步骤B

[0994] 将4-(2-氟-5-硝基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2g,6.15mmol,1当量)、Fe(1.72g,30.7mmol,5当量)和NH_4Cl(0.66g,12.3mmol,2当量)在EtOH(30mL)和水(10mL)中的溶液在

80℃搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(8:1)洗脱,得到4-(5-氨基-2-氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.62g,89%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):296.17[M+H]$^+$.

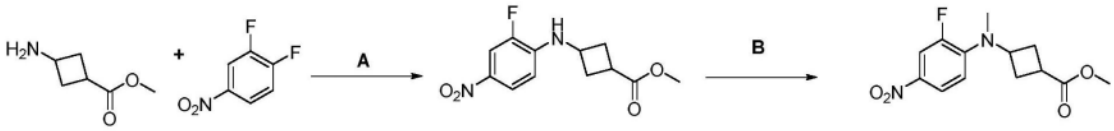
[0995] 步骤C

[0996] 将4-(5-氨基-2-氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(790mg,2.68mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(1541mg,8.03mmol,3当量)和$NaHCO_3$(449.4mg,5.35mmol,2当量)在ACN(15mL)中的溶液在90℃搅拌2天。将所得混合物真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(1:1)洗脱,得到4-(5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.35g,定量),为浅蓝色固体。LCMS(ESI,m/z):407.20[M+H]$^+$.

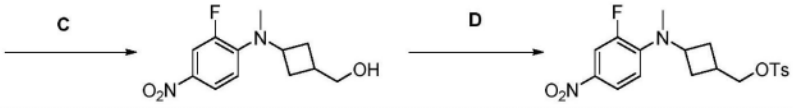
[0997] 步骤D

[0998] 将4-{5-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基]-2-氟苯基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.3g,3.2mmol,1当量)和HCl在1,4-二噁烷(10mL,4M)中的溶液搅拌14小时。通过过滤收集沉淀的固体并用PE(3×5mL)洗涤,得到3-((4-氟-3-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(822mg,75%),为浅绿色固体。LCMS(ESI,m/z):307.15[M+H]$^+$.

[0999] 中间体A31:(3-((2-氟-4-硝基苯基)(甲基)氨基)环丁基)甲基4-甲基苯磺酸酯的合成



[1000]



[1001] 步骤A

[1002] 将3-氨基环丁烷-1-羧酸甲酯(4.9g,37.9mmol,1当量)、1,2-二氟-4-硝基苯(5.43g,34.1mmol,0.9当量)和DIEA(14.7g,114mmol,3当量)在NMP(30mL)中的溶液在80℃搅拌2小时。将反应用水(50mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,25分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm,得到3-((2-氟-4-硝基苯基)氨基)环丁烷-1-羧酸甲酯(7.5g,74%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):269.10[M+H]$^+$.

[1003] 步骤B

[1004] 在室温,向3-((2-氟-4-硝基苯基)氨基)环丁烷-1-羧酸甲酯(4.5g,16.8mmol,1当量)和Cs_2CO_3(10.9g,33.6mmol,2当量)在DMF(30mL)中的搅拌溶液中滴加碘甲烷(4.76g,33.6mmol,2当量)。所得混合物搅拌2小时。将反应用水(50mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(41:9)洗脱,得到3-((2-氟-4-硝基苯基)(甲基)氨基)环丁烷-1-羧酸甲酯(4.1g,87%),为橙色油状物。LCMS(ESI,m/z):283.30[M+H]+.

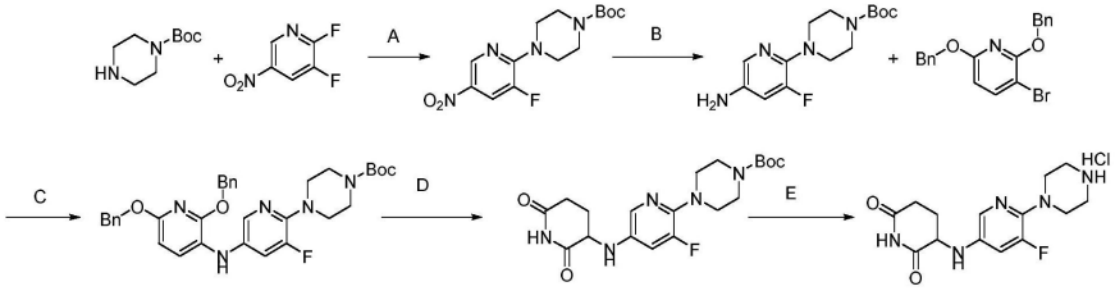
[1005] 步骤C

[1006] 在氮气气氛下,在-65℃向3-((2-氟-4-硝基苯基)(甲基)氨基)环丁烷-1-羧酸甲酯(1.0g,3.54mmol,1当量)在DCM(20mL)中的溶液中滴加DIBAL-H(7.9mL,38.9mmol,11当量)。将所得混合物在-65℃搅拌15分钟,然后用冷乙醚(20mL)稀释。将混合物加热至0℃。在0℃将反应用水(1mL)和15%NaOH(1mL)淬灭。将所得混合物在室温搅拌15分钟。在室温向混合物中分批加入无水$MgSO_4$。将所得混合物搅拌15分钟,然后过滤,滤饼用水(3×20mL)洗涤。将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(71:29)洗脱,得到(3-((2-氟-4-硝基苯基)(甲基)氨基)环丁基)甲醇(513mg,57%),为橙色油状物。LCMS(ESI,m/z):255.25$[M+H]^+$.

[1007] 步骤D

[1008] 将(3-((2-氟-4-硝基苯基)(甲基)氨基)环丁基)甲醇(593mg,2.33mmol,1当量)在DCM(12mL)中的溶液在室温用TEA(472mg,4.66mmol,2当量)处理,随后在0℃分批加入对甲苯磺酰氯(667mg,3.5mmol,1.5当量)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(19:6)洗脱,得到(3-((2-氟-4-硝基苯基)(甲基)氨基)环丁基)甲基4-甲基苯磺酸酯(792mg,83%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):409.75$[M+H]^+$.

[1009] 中间体A32:3-((5-氟-6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)哌啶-2,6-二酮二酮盐酸盐的合成

[1010] 

[1011] 步骤A

[1012] 将哌嗪-1-羧酸叔丁酯(500mg,2.68mmol,1当量)和2,3-二氟-5-硝基吡啶(430mg,2.68mmol,1当量)、TEA(815mg,8.05mmol,3当量)在DMF(3mL)中的溶液在80℃搅拌2小时。通过加入水使产物沉淀。通过过滤收集沉淀的固体并用水(2×10mL)洗涤。将所得固体在烘箱中干燥,得到4-(3-氟-5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(300mg,34%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):327.15$[M+H]^+$.

[1013] 步骤B

[1014] 将4-(3-氟-5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(780mg,2.39mmol,1当量)和Pd/C(254mg,2.39mmol,1当量)在EtOAc(6mL)中的溶液在氢气气氛下搅拌2小时。过滤所得混合物,用EtOAc(3×6mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到4-(5-氨基-3-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(625mg,88%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):297.15$[M+H]^+$.

[1015] 步骤C

[1016] 将4-(5-氨基-3-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(600mg,2.03mmol,1当量)和2,6-双(苄基氧基)-3-溴吡啶(750mg,2.03mmol,1当量)、t-BuONa(584mg,6.08mmol,3当量)、$Pd_2(dba)_3CHCl_3$(210mg,0.20mmol,0.1当量)和XantPhos(117mg,0.20mmol,0.1当量)在甲苯(10mL)中的溶液在100℃在氮气气氛下搅拌过夜。将混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色

谱法纯化,用PE/EA(5:1)洗脱,得到4-(5-((2,6-双(苄基氧基)吡啶-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1g,84%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):586.30[M+H]$^+$.

[1017] 步骤D

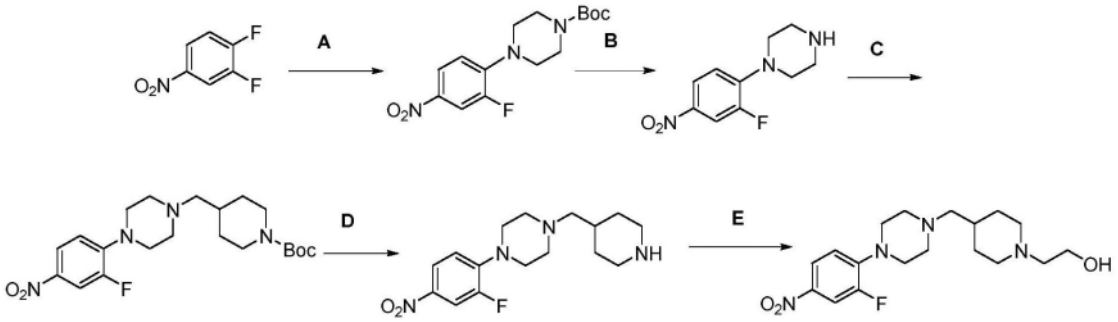
[1018] 将4-(5-((2,6-双(苄基氧基)吡啶-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(500mg,0.854mmol,1当量)在EtOAc(15mL)中的溶液在室温在氢气气氛下用Pd/C(91mg,0.85mmol,1当量)处理过夜。过滤所得混合物,用EtOAc(2×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到4-(5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(330mg,95%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):408.20[M+H]$^+$.

[1019] 步骤E

[1020] 将4-(5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(350mg,0.86mmol,1当量)在1,4-二噁烷(5mL,4M)中的HCl溶液搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩,得到3-((5-氟-6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(650mg),为深绿色粗固体。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):308.15[M+H]$^+$.

[1021] 中间体A33:2-(4-((4-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-醇的合成

[1022]



[1023] 步骤A

[1024] 将1,2-二氟-4-硝基苯(5.0g,31.4mmol,1当量)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(5.85g,31.4mmol,1当量)和$NaHCO_3$(7.92g,94.3mmol,3当量)在ACN(120mL)中的溶液在90℃搅拌过夜。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到4-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(8.7g,85%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):326.20[M+H]$^+$.

[1025] 步骤B

[1026] 将4-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(8.7g,27mmol,1当量)在1,4-二噁烷(120mL,4M)中的HCl溶液搅拌2小时。将混合物真空浓缩,得到1-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪(7.0g),为黄色固体。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):226.20[M+H]$^+$.

[1027] 步骤C

[1028] 将1-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪(4.0g,18mmol,1当量)、4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.55g,21.3mmol,1.2当量)和STAB(7.53g,35.5mmol,2当量)在DCE(120mL)中的溶液搅拌2小时。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到4-((4-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(7.9g),为粗黄色固体,其不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI,m/z):423.15[M+H]$^+$.

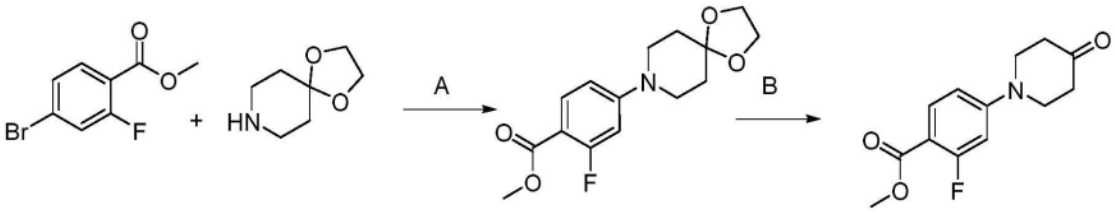
[1029] 步骤D

[1030] 将4-((4-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(7.9g,19mmol,1当量)在1,4-二噁烷(150mL,4M)中的HCl溶液搅拌2小时。将混合物真空浓缩,得到1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪(7.0g),为黄色固体。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):323.30[M+H]$^+$.

[1031] 步骤E

[1032] 将1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪(2.5g,7.8mmol,1当量)、2-溴乙-1-醇(0.97g,7.8mmol,1当量)和K_2CO_3(4.29g,31.0mmol,4当量)在ACN(120mL)中的溶液在80℃搅拌6小时。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(5:1)洗脱,得到2-(4-((4-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-醇(1.3g,46%),为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):367.20[M+H]$^+$.

[1033] 中间体A34:2-氟-4-(4-氧代哌啶-1-基)苯甲酸甲酯的合成

[1034] 

[1035] 步骤A

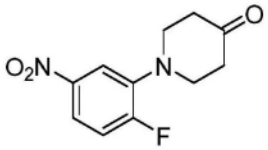
[1036] 将4-溴-2-氟苯甲酸甲酯(2.0g,8.6mmol,1当量)、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(1.11g,7.72mmol,0.9当量)、$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$(0.89g,0.86mmol,0.1当量)、XantPhos(0.50g,0.86mmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(5.59g,17.2mmol,2当量)在甲苯(10mL)中的溶液在80℃在氮气气氛下搅拌过夜。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(88:12)洗脱,得到2-氟-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酸甲酯(988mg,39%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):296.12[M+H]$^+$.

[1037] 步骤B

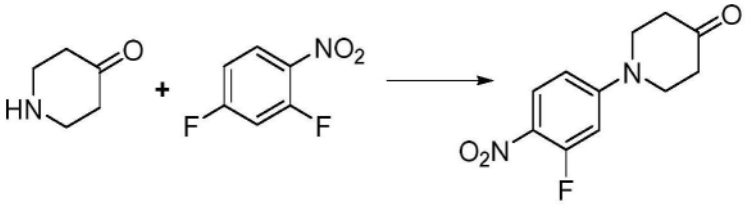
[1038] 将2-氟-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酸甲酯(978mg,3.31mmol,1当量)和HCl(5mL,2M)在THF(5mL)中的溶液在70℃搅拌1小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物中和至pH7。将水层用EtOAc(2×20mL)萃取。将混合物浓缩至干,得到2-氟-4-(4-氧代哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(822mg,99%),为黄色油状物。粗产物不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI,m/z):252.10[M+H]$^+$.

[1039] 根据合成2-氟-4-(4-氧代哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(中间体A34)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体A34-a。

[1040]

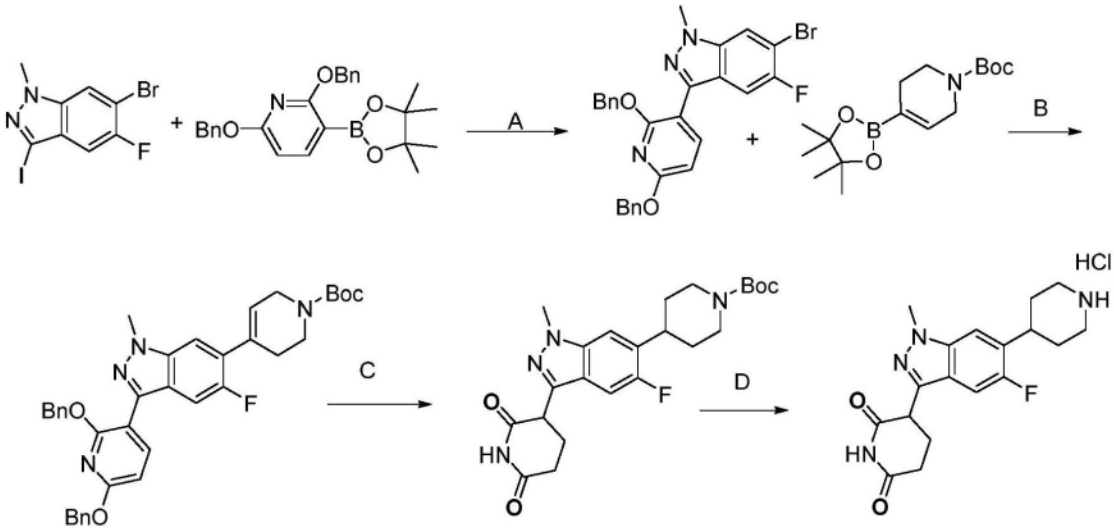
实施例编号	结构	分析数据
A34-a	 1-(2-氟-5-硝基苯基)哌啶-4-酮	LCMS (ESI, m/z): 239.15 [M+H]$^+$

[1041] 中间体A35:1-(3-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-酮的合成

[1042] 

[1043] 将4-哌啶酮(5.0g,50.4mmol,1当量)、TEA(15.3g,151mmol,3当量)和2,4-二氟-1-硝基苯(12.0g,75.7mmol,1.5当量)在DMF(20mL)中的溶液在80℃搅拌4小时。冷却到室温后,将混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(85:15)洗脱,得到1-(3-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-酮(3.38g,28%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):239.25[M+H]$^+$.

[1044] 中间体A36:3-(5-氟-1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的合成

[1045] 

[1046] 步骤A

[1047] 将6-溴-5-氟-3-碘-1-甲基-1H-吲唑(1.5g,4.23mmol,1当量)、2,6-双(苄基氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(1.76g,4.23mmol,1当量)、Pd(dppf)Cl_2(0.31g,0.42mmol,0.1当量)和K_2CO_3(1.17g,8.45mmol,2当量)在二噁烷(8mL)和水(4mL)中的溶液在80℃在氮气气氛下搅拌1小时。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(8:1)洗脱,得到3-(2,6-双(苄基氧基)吡啶-3-基)-6-溴-5-氟-1-甲基-1H-吲唑(1.0g,46%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):518.35[M+H]$^+$.

[1048] 步骤B

[1049] 将3-(2,6-双(苄基氧基)吡啶-3-基)-6-溴-5-氟-1-甲基-1H-吲唑(1.0g,1.93mmol,1当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(597mg,1.93mmol,1当量)、Pd(dppf)Cl_2(141mg,0.193mmol,0.1当量)和K_2CO_3(533mg,3.86mmol,2当量)在二噁烷(0.8mL)和水(0.4mL)中的溶液在80℃在氮气气氛下搅拌1小时。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(7:1)洗脱,得到4-(3-(2,6-双(苄基氧基)吡啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(1.0g,84%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):621.15[M+H]$^+$.

[1050] 步骤C

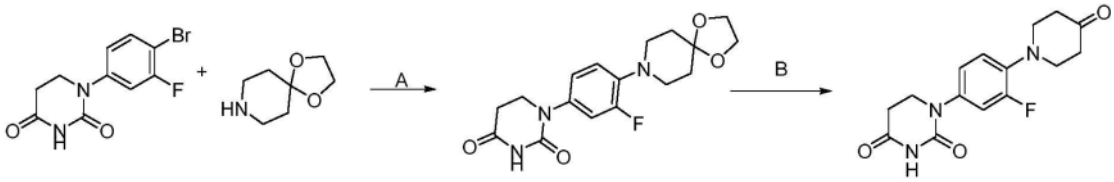
[1051] 将4-(3-(2,6-双(苄基氧基)吡啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,6-二氢

吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(1.0g,1.6mmol,1当量)和10%Pd/C(200mg)在MeOH(60mL)中的溶液在氢气气氛下搅拌1小时。过滤混合物,用MeOH(4×25mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(653mg,91%),为灰色固体。LCMS(ESI,m/z):445.25[M+H]$^+$.

[1052] 步骤D

[1053] 将4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(640mg,1.44mmol,1当量)和HCl在1,4-二噁烷(20mL,4M)中的溶液搅拌1小时。将混合物浓缩至干,得到3-(5-氟-1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(600mg),为灰色固体。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):345.25[M+H]$^+$.

[1054] 中间体A37:1-(3-氟-4-(4-氧代哌啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[1055] 

[1056] 步骤A

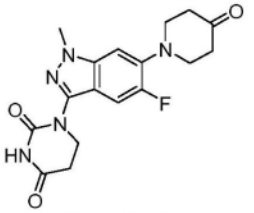
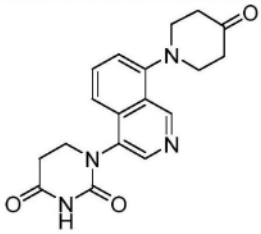
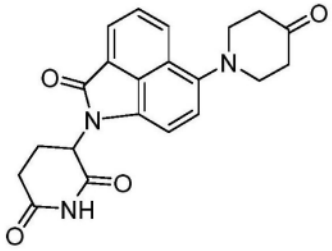
[1057] 将1-(4-溴-3-氟苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(500mg,1.74mmol,1当量)、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(374mg,2.61mmol,1.5当量)、Cs_2CO_3(1.14g,3.48mmol,2当量)和Pd PEPPSI IPentCl(147mg,0.174mmol,0.1当量)在二噁烷(8mL)中的溶液在85℃在氮气气氛下搅拌1小时。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:3)洗脱,得到1-(3-氟-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(520mg,85%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):350.35[M+H]$^+$.

[1058] 步骤B

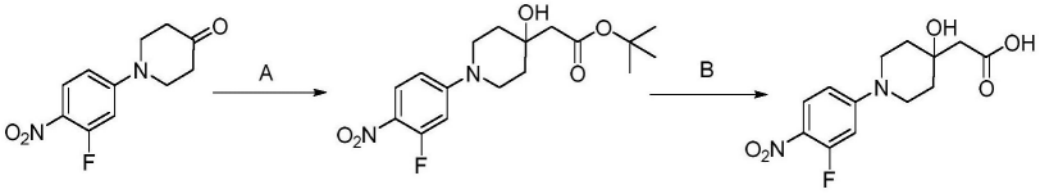
[1059] 将1-(3-氟-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(510mg,1.46mmol,1当量)和HCl(10mL,6M)在THF(10mL)中的溶液搅拌过夜。用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物中和至pH 7。将混合物用DCM(3×50mL)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液,得到1-(3-氟-4-(4-氧代哌啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(460mg),为白色固体。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):306.15[M+H]$^+$.

[1060] 根据合成1-(3-氟-4-(4-氧代哌啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中间体A37)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体A37-a至A37-c。

[1061]

实施例编号	结构	分析数据
A37-a	 1-(5-氟-1-甲基-6-(4-氧代哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 360.14 $[M+H]^+$
A37-b	 1-(8-(4-氧代哌啶-1-基)异喹啉-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 339.14 $[M+H]^+$
A37-c	 3-(2-氧代-6-(4-氧代哌啶-1-基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 378.05 $[M+H]^+$

[1062] 中间体A38:2-(1-(3-氟-4-硝基苯基)-4-羟基哌啶-4-基)乙酸的合成

[1063] 

[1064] 步骤A

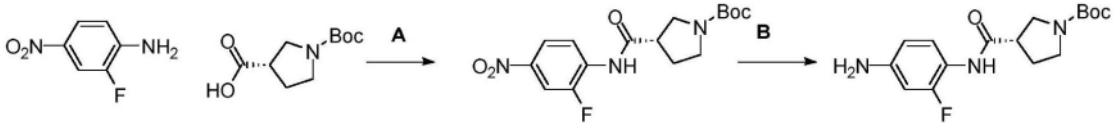
[1065] 将乙酸叔丁酯(0.63g,5.42mmol,1当量)在THF(10mL)中的溶液用LDA(2M THF溶液)(1.16g,10.8mmol,2当量)在-78℃在氮气气氛下处理15分钟,随后在-78℃分批加入1-(3-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-酮(1.49g,6.2mmol,1.15当量)。将混合物在室温在氮气气氛下搅拌2小时。在室温将反应用饱和NH_4Cl水溶液(10mL)淬灭。将混合物用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到2-(1-(3-氟-4-硝基苯基)-4-羟基哌啶-4-基)乙酸叔丁酯(958mg,59%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):355.15$[M+H]^+$.

[1066] 步骤B

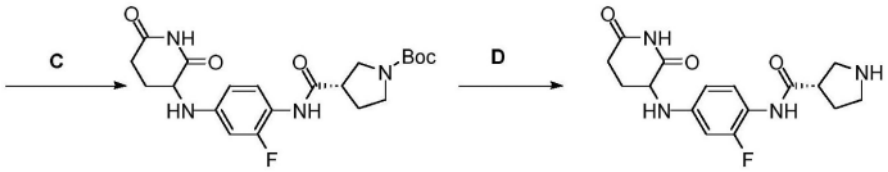
[1067] 将2-(1-(3-氟-4-硝基苯基)-4-羟基哌啶-4-基)乙酸叔丁酯(940mg,2.65mmol,1当量)在1,4-二噁烷(3mL,4M)中的HCl混合物搅拌2小时。将混合物浓缩至干,得到2-(1-(3-氟-4-硝基苯基)-4-羟基哌啶-4-基)乙酸(716mg,91%),为黄色固体,其不经进一步纯化即

使用。LCMS(ESI,m/z):299.15[M+H]$^+$.

[1068] 中间体A39:(3S)-N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺的合成



[1069]



[1070] 步骤A

[1071] 将2-氟-4-硝基苯胺(2.0g,13mmol,1当量)在DMF(10mL)中的溶液用(3S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-羧酸(2.76g,12.8mmol,1当量)和DIEA(4.97g,38.4mmol,3当量)处理,随后滴加T_3P(16.3g,51.2mmol,4当量)。将混合物在80℃搅拌过夜。混合物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,35分钟内10%至65%梯度;检测器,UV254nm,得到(S)-3-((2-氟-4-硝基苯基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3.04g,67%),为橙色固体。LCMS(ESI,m/z):352.10[M-H]$^-$.

[1072] 步骤B

[1073] 将(3S)-3-[(2-氟-4-硝基苯基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3.02g,8.55mmol,1当量)在EtOH(28mL)中的溶液用NH_4Cl(0.91g,17mmol,2当量)在水(7mL)中的溶液处理,随后在80℃分批加入Fe(2.39g,42.7mmol,5当量)。将混合物在80℃搅拌2小时,然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(93:7)洗脱,得到(S)-3-((4-氨基-2-氟苯基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2.6g,94%),为橙色固体。LCMS(ESI,m/z):322.25[M-H]$^-$.

[1074] 步骤C

[1075] 将(3S)-3-[(4-氨基-2-氟苯基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(800mg,2.47mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(475mg,2.47mmol,1当量)和$NaHCO_3$(624mg,7.42mmol,3当量)在ACN(10mL)中的溶液在90℃搅拌过夜,然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(19:1)洗脱,得到(3S)-3-((4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(730mg,68%),为绿色固体。LCMS(ESI,m/z):433.30[M-H]$^-$.

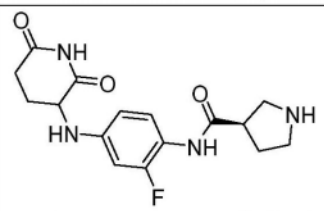
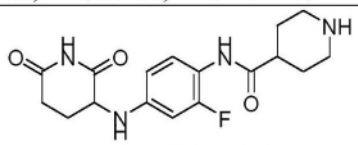
[1076] 步骤D

[1077] 将(3S)-3-((4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(710mg,1.63mmol,1当量)在TFA(3mL)和DCM(12mL)中的溶液搅拌30分钟。将混合物浓缩至干,得到(3S)-N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺三氟乙酸盐(1.3g),为深蓝色固体。产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):335.15[M+H]$^+$.

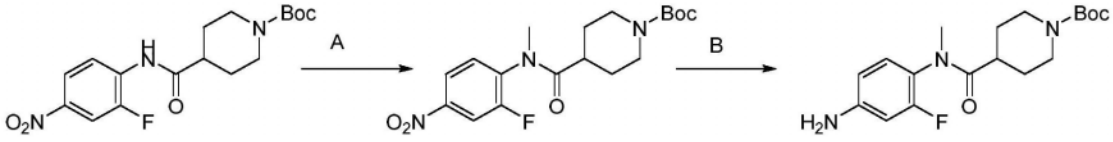
[1078] 根据合成(3S)-N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)吡咯烷-3-甲酰

胺三氟乙酸盐(中间体A39)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体A39-a和A39-b。

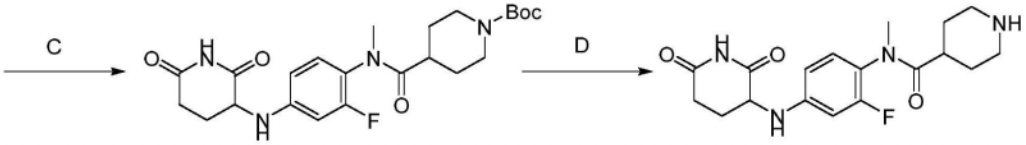
[1079]

实施例编号	结构	分析数据
A39-a	 (3R)-N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺	LCMS (ESI, m/z): 335.20 $[M+H]^+$
A39-b	 N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌啶-4-甲酰胺	LCMS (ESI, m/z): 349.20 $[M+H]^+$

[1080] 中间体A40:N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺的合成



[1081]



[1082] 步骤A

[1083] 将4-[(2-氟-4-硝基苯基)氨基甲酰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(4g,10.9mmol,1当量)在DMF(10mL)中的溶液用NaH(0.87g,21.8mmol,2当量,在油中的分散度为60%)处理,并在0℃在氮气气氛下搅拌15分钟。在0℃滴加碘甲烷(1.55g,10.9mmol,1当量),并将混合物在室温搅拌1小时。将反应物用水稀释并用EtOAc(3×20mL)萃取。用盐水(3×10mL)洗涤合并的有机层,并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液,得到4-((2-氟-4-硝基苯基)(甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.79g,67%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):382.2$[M+H]^+$.

[1084] 步骤B

[1085] 将4-[(2-氟-4-硝基苯基)(甲基)氨基甲酰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.79g,7.31mmol,1当量)和10%Pd/C(0.78g)在MeOH(10mL)中的溶液在氢气气氛下搅拌1小时。过滤混合物并用MeOH(3×10mL)洗涤。减压浓缩滤液,得到4-((4-氨基-2-氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.65g),为白色固体,其不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI,m/z):352.2$[M+H]^+$.

[1086] 步骤C

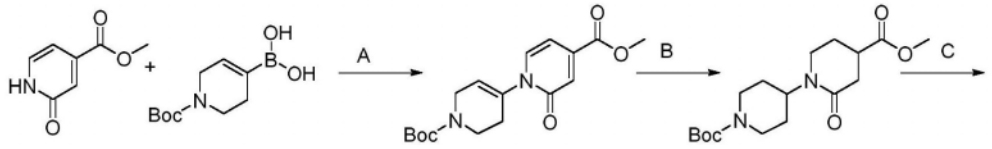
[1087] 将4-[(4-氨基-2-氟苯基)(甲基)氨基甲酰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0g,

5.69mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(1.31g,6.83mmol,1.2当量)和$NaHCO_3$(1.43g,17.1mmol,3当量)在ACN(40mL)中的溶液在90℃搅拌3天。浓缩溶液,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到4-((4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.5g,95%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):463.3[M+H]$^+$.

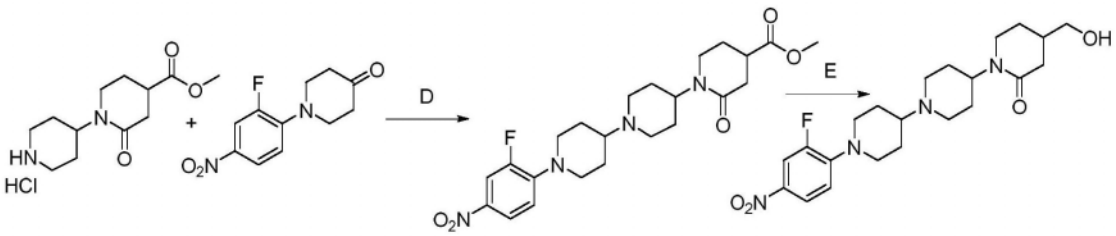
[1088] 步骤D

[1089] 将4-((4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(500mg,1.08mmol,1当量)在1,4-二噁烷(10mL,4M)中的HCl溶液搅拌1小时。将混合物浓缩至干,得到N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺(440mg),为白色固体。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):363.3[M+H]$^+$.

[1090] 中间体A41:1"-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(羟甲基)-[1,4':1',4"-三联哌啶]-2-酮的合成



[1091]



[1092] 步骤A

[1093] 将2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酸甲酯(1.35g,8.82mmol,1当量)、(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)硼酸(3.00g,13.2mmol,1.5当量)、$Cu(OAc)_2$(0.48g,2.7mmol,0.3当量)和吡啶(4.18g,52.9mmol,6当量)在THF(10mL)中的溶液在50℃在空气中搅拌15小时。浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(2:3)洗脱,得到1'-(叔丁基)4-甲基2-氧代-3',6'-二氢-2H-[1,4'-联吡啶]-1',4(2'H)-二羧酸酯(1.4g,47%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):335.10[M+H]$^+$.

[1094] 步骤B

[1095] 将1'-(叔丁基)4-甲基2-氧代-3',6'-二氢-2H-[1,4'-联吡啶]-1',4(2'H)-二羧酸酯(1.4g,4.2mmol,1当量)和10%Pd/C(0.14g)在EtOAc(5mL)中的混合物在氢气气氛下搅拌过夜。过滤混合物并用EtOAc(3×5mL)洗涤。减压浓缩滤液,得到1'-(叔丁基)4-甲基2-氧代-[1,4'-联哌啶]-1',4-二羧酸酯(1.2g,84%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):339.20[M-H]$^-$.

[1096] 步骤C

[1097] 将1'-(叔丁基)4-甲基2-氧代-[1,4'-联哌啶]-1',4-二羧酸酯(1.2g,3.5mmol,1当量)在1,4-二噁烷(10mL,4M)中的HCl混合物搅拌4小时。将混合物浓缩至干,得到2-氧代-

[1,4'-联哌啶]-4-羧酸甲酯盐酸盐(1.4g),为白色固体。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):241.10[M+H]$^+$.

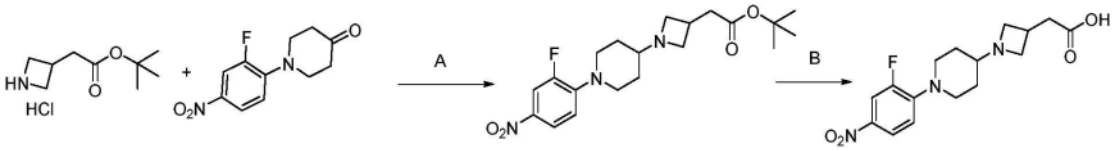
[1098] 步骤D

[1099] 将2-氧代-[1,4'-联哌啶]-4-羧酸甲酯盐酸盐(1.4g,5.8mmol,1当量)、1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-酮(2.36g,9.90mmol,1.7当量)和STAB(2.47g,11.7mmol,2当量)在DCE(5mL)中的混合物搅拌2天。浓缩溶液,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的ACN,15分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm,得到1"-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代-[1,4':1',4"-三联哌啶]-4-羧酸甲酯(900mg,33%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):463.20[M+H]$^+$.

[1100] 步骤E

[1101] 将1"-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代-[1,4':1',4"-三联哌啶]-4-羧酸甲酯(900mg,1.95mmol,1当量)、$NaBH_4$(110mg,2.92mmol,1.5当量)和$CaCl_2$(432mg,3.89mmol,2当量)在EtOH(3mL)中的混合物搅拌过夜。在0℃将反应用水淬灭。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(8:1)洗脱,得到1"-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(羟甲基)-[1,4':1',4"-三联哌啶]-2-酮(400mg,47%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):435.20[M+H]$^+$.

[1102] 中间体A42:2-(1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酸的合成

[1103] 

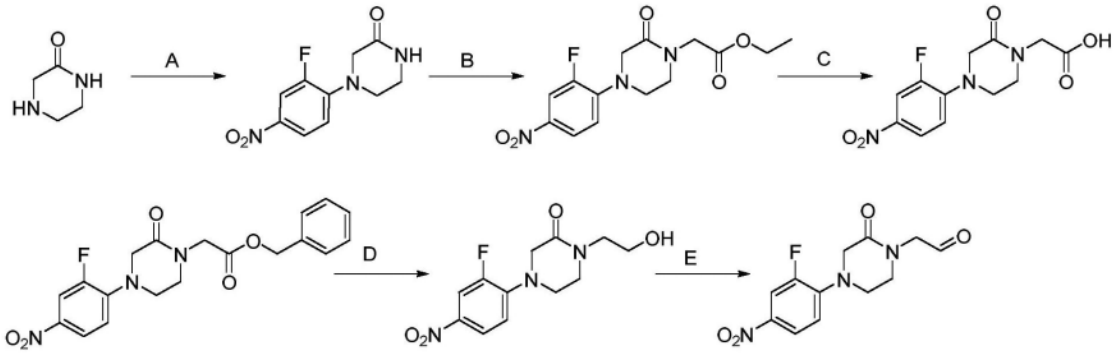
[1104] 步骤A

[1105] 将2-(氮杂环丁烷-3-基)乙酸叔丁酯盐酸盐(2.05g,9.86mmol,1当量)和1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-酮(3.52g,14.8mmol,1.5当量)在DCE(20mL)中的混合物搅拌1小时。向上述混合物中加入STAB(6.27g,29.6mmol,3当量)并将混合物搅拌1小时。浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(4:1)洗脱,得到2-(1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酸叔丁酯(2.4g,54%),为橙色油状物。LCMS(ESI,m/z):394.3[M+H]$^+$.

[1106] 步骤B

[1107] 将2-(1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酸叔丁酯(2.38g,6.05mmol,1当量)和TFA(5mL)在DCM(25mL)中的混合物搅拌2小时。浓缩混合物,得到2-(1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酸(3.5g),为橙色油状物。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):338.1[M+H]$^+$.

[1108] 中间体A43:2-(4-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代哌嗪-1-基)乙醛的合成

[1109] 

[1110] 步骤A

[1111] 将哌嗪-2-酮(5.0g,50mmol,1当量)、1,2-二氟-4-硝基苯(11.9g,74.9mmol,1.5当量)和$NaHCO_3$(12.6g,150mmol,3当量)在ACN(60mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(12:1)洗脱,得到4-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪-2-酮(6.44g,54%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):239.10$[M+H]^+$.

[1112] 步骤B

[1113] 在0℃,向4-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪-2-酮(5.25g,21.9mmol,1当量)的THF(20mL)溶液中分批加入NaH(1.05g,26.3mmol,1.2当量,在油中的分散度为60%)。将混合物在0℃搅拌20分钟。滴加溴乙酸乙酯(9.16g,54.9mmol,2.5当量)并将混合物在0℃搅拌1小时。在0℃加入水(10mL),然后将混合物用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层浓缩至干,得到2-(4-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代哌嗪-1-基)乙酸乙酯(8.37g),为黄色固体。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):325.10$[M+H]^+$.

[1114] 步骤C

[1115] 将2-[4-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代哌嗪-1-基]乙酸乙酯(8.37g,25.7mmol,1当量)和NaOH(3.09g,77.2mmol,3当量)在MeOH(10mL)和水(40mL)中的溶液搅拌2小时。通过用浓HCl调节至pH 6来沉淀产物。通过过滤收集沉淀的固体并用水(3×5mL)洗涤。将固体在红外线下干燥,得到2-(4-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代哌嗪-1-基)乙酸(6g,78%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):297.10$[M+H]^+$.

[1116] 步骤D

[1117] 将2-(4-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代哌嗪-1-基)乙酸(2.29g,7.70mmol,1当量)、苄基溴(1.58g,9.25mmol,1.2当量)和K_2CO_3(2.13g,15.4mmol,2当量)在DMF(10mL)中的溶液搅拌过夜。通过加入水使产物沉淀。通过过滤收集沉淀的固体并用水(3×5mL)洗涤,得到2-(4-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代哌嗪-1-基)乙酸苄基酯(1.98g,66%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):387.10$[M+H]^+$.

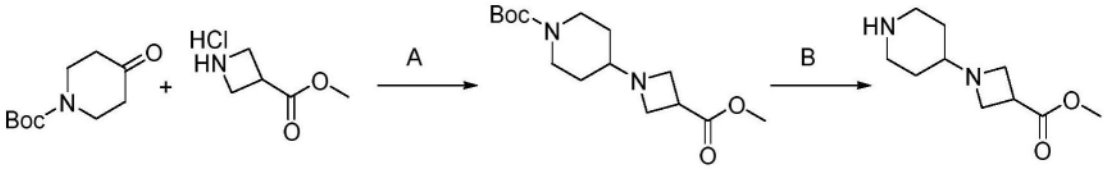
[1118] 步骤E

[1119] 在0℃向2-[4-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代哌嗪-1-基]乙酸苄基酯(516mg,1.33mmol,1当量)和LiCl(113mg,2.66mmol,2当量)在EtOH(6mL)和THF(6mL)中的搅拌溶液中分批加入$NaBH_4$(101mg,2.66mmol,2当量)。将混合物在室温搅拌1小时。将溶液冷却到0℃,并加入水。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱,得到4-(2-氟-4-硝基苯基)-1-(2-羟乙基)哌嗪-2-酮(278mg,74%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):283.10$[M+H]^+$.

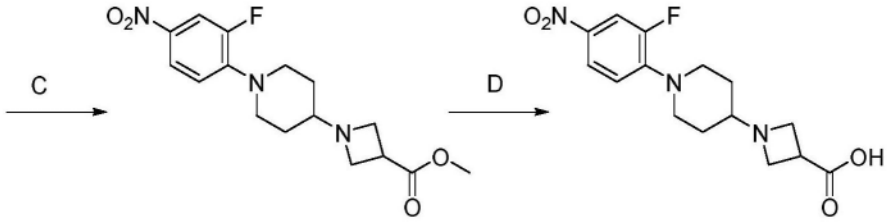
[1120] 步骤F

[1121] 将4-(2-氟-4-硝基苯基)-1-(2-羟乙基)哌嗪-2-酮(278mg,0.981mmol,1当量)和Dess-Martin过碘烷(624mg,1.47mmol,1.5当量)在DCM(5mL)中的溶液搅拌3小时。将溶液冷却到0℃并加入饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)。将混合物用CH_2Cl_2(3×15mL)萃取,并将合并的有机层减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到2-(4-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代哌嗪-1-基)乙醛(153mg,55%),为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):281.10 $[M+H]^+$.

[1122] 中间体A44:1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-羧酸的合成



[1123]



[1124] 步骤A

[1125] 将4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.5g,7.5mmol,1当量)在DCE(15mL)中的溶液用氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯盐酸盐(1.30g,11.3mmol,1.5当量)和STAB(3.19g,15.1mmol,2当量)在40℃处理3小时。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(55:45)洗脱,得到4-(3-(甲氧基羰基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.21g,98%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):299.10$[M+H]^+$.

[1126] 步骤B

[1127] 将4-(3-(甲氧基羰基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.4g,8.0mmol,1当量)在1,4-二噁烷(25mL,4M)中的HCl溶液搅拌1小时。将混合物浓缩至干,得到1-(哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯(2.05g),为白色固体。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):199.15$[M+H]^+$.

[1128] 步骤C

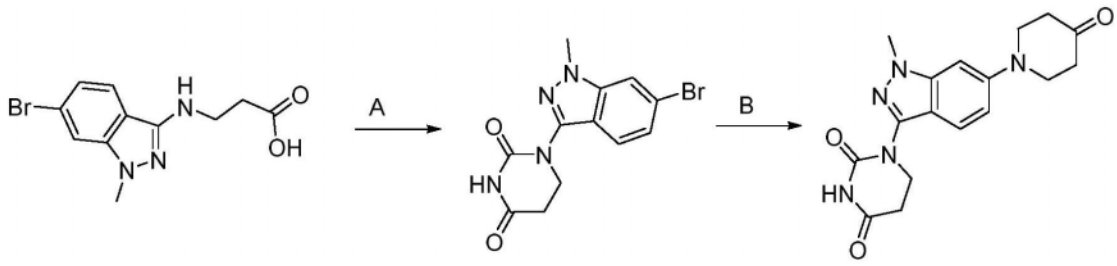
[1129] 将1-(哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯(2.05g,10.1mmol,1当量)在ACN(15mL)中的溶液用1,2-二氟-4-硝基苯(3.21g,20.2mmol,2当量)和$NaHCO_3$(2.54g,30.3mmol,3当量)在80℃处理2小时。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(95:5)洗脱,得到1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯(2.27g,67%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):338.15$[M+H]^+$.

[1130] 步骤D

[1131] 将1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯(2.25g,6.66mmol,1当量)在MeOH(3mL)中的溶液用NaOH(1.07g,26.6mmol,4当量)和水(15mL)处理1小时。用HCl水溶液将混合物调节至pH 6。通过过滤收集沉淀的固体,得到1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-羧酸(2.13g,99%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):

324.15[M+H]$^+$.

[1132] 中间体A45:1-(1-甲基-6-(4-氧代哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[1133] 

[1134] 步骤A

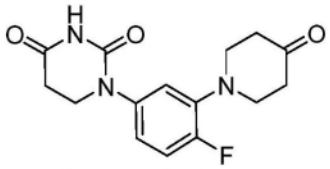
[1135] 将3-((6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)氨基)丙酸(1.6g,5.4mmol,1当量)和NaOCN(697mg,10.7mmol,2当量)在HOAc(19mL)中的混合物在60℃在氮气下搅拌过夜。向混合物中滴加HCl(19mL,2M)。将混合物在60℃搅拌3小时。将混合物冷却到室温并浓缩。通过与水(130mL)一起研磨来纯化残余物,过滤后得到1-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.19g,66%),为灰白色固体。LCMS(ESI,m/z):324.95[M+H]$^+$.

[1136] 步骤B

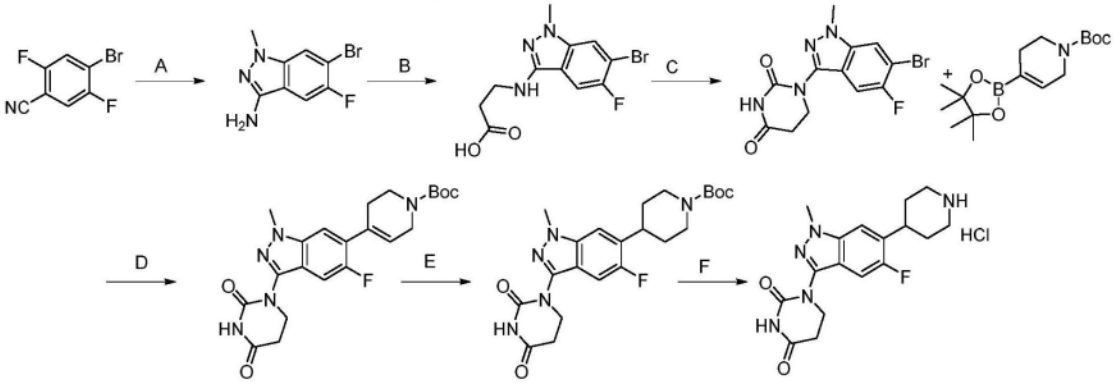
[1137] 将1-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(360mg,1.11mmol,1当量)、哌啶-4-酮盐酸盐(151mg,1.11mmol,1当量)、Pd PEPPSI IPentCl(94mg,0.11mmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(726mg,2.23mmol,2当量)在1,4-二噁烷(4mL)中的混合物在85℃在氮气气氛下搅拌过夜。使混合物冷却到室温并减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,20分钟内10%至50%梯度;检测器,UV254nm,得到1-(1-甲基-6-(4-氧代哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(200mg,47%),为橙色固体。LCMS(ESI,m/z):342.10[M+H]$^+$.

[1138] 根据合成1-(1-甲基-6-(4-氧代哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中间体A45)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体A45-a。

[1139]

实施例编号	结构	分析数据
A45-a	 1-(4-氟-3-(4-氧代哌啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 306.10 [M+H]$^+$

[1140] 中间体A46:1-(5-氟-1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐的合成

[1141] 

[1142] 步骤A

[1143] 将4-溴-2,5-二氟苄腈(3.0g,14mmol,1当量)、硫酸甲基肼(9.92g,68.8mmol,5当量)和K_2CO_3(9.51g,68.8mmol,5当量)在n-BuOH(100mL)中的溶液在100℃搅拌5小时。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到6-溴-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(1.7g,51%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):243.98$[M+H]^+$.

[1144] 步骤B

[1145] 将6-溴-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(1.7g,6.97mmol,1当量)和丙烯酸(3.01g,41.8mmol,6当量)在甲苯(50mL)中的溶液搅拌过夜。将混合物浓缩并将残余物用水(5mL)稀释。用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物中和至pH 7。将混合物减压浓缩并通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至20%梯度;检测器,UV254nm,得到3-((6-溴-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-3-基)氨基)丙酸(998mg,45%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):316.00$[M+H]^+$.

[1146] 步骤C

[1147] 将3-((6-溴-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-3-基)氨基)丙酸(988mg,3.13mmol,1当量)和NaOCN(406mg,6.25mmol,2当量)在HOAc(6mL)中的溶液在60℃搅拌过夜。然后在室温在1分钟内滴加HCl(6mL,2M)。将混合物在60℃搅拌3小时。将溶液用水(15mL)稀释并浓缩以除去挥发物。通过过滤收集沉淀的固体并用水(30mL)洗涤,得到1-(6-溴-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(688mg,65%),为灰白色固体。LCMS(ESI,m/z):341.00$[M+H]^+$.

[1148] 步骤D

[1149] 将1-(6-溴-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(688mg,2.02mmol,1当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(748mg,2.42mmol,1.2当量)、$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(164mg,0.202mmol,0.1当量)、$K_2CO_3$(558mg,4.03mmol,2当量)在水(2mL)和二噁烷(20mL)中的溶液在80℃搅拌1小时。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:99)洗脱,得到4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(715mg,80%),为灰白色固体。LCMS(ESI,m/z):444.20$[M+H]^+$.

[1150] 步骤E

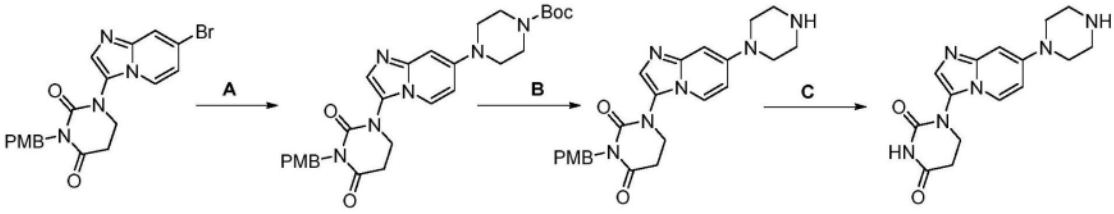
[1151] 将4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(705mg,1.59mmol,1当量)和10%Pd/C(508mg)在EtOAc(20mL)中的溶液在氢气气氛下搅拌30分钟。过滤后,用EtOAc(50mL)洗涤滤饼。浓缩滤液,得到4-(3-

(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(320mg,45%),为灰白色固体。LCMS(ESI,m/z):446.21[M+H]$^+$.

[1152] 步骤F

[1153] 将4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(310mg,0.70mmol,1当量)在1,4-二噁烷(10mL,4M)中的HCl溶液搅拌1小时。将混合物浓缩至干,得到1-(5-氟-1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(255mg,96%),为灰白色固体。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):346.10[M+H]$^+$.

[1154] 中间体A47:1-(7-(哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成。

[1155] 

[1156] 步骤A

[1157] 将1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)-二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(500mg,1.17mmol,1当量)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(325mg,1.75mmol,1.5当量)和Cs_2CO_3(38.0mg,0.117mmol,0.1当量)在二噁烷(5mL)中的溶液在氮气气氛下用Pd PEPPSI IPentCl(98.0mg,0.117mmol,0.1当量)处理。将混合物在90℃搅拌4小时。浓缩后,粗产物通过硅胶色谱法纯化,用DCM/MeOH(95:5)洗脱,得到4-(3-(3-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(576mg,93%),为黄绿色固体。LCMS(ESI,m/z):535.25[M+H]$^+$.

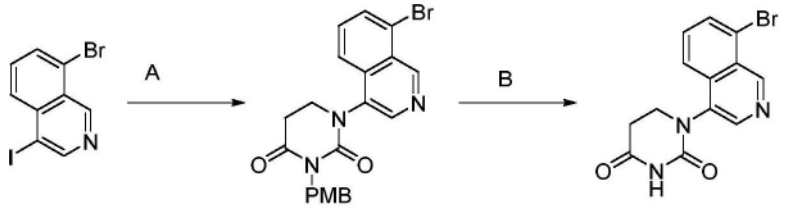
[1158] 步骤B

[1159] 将4-(3-(3-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(250mg,0.468mmol,1当量)和TFA(10mL)在DCM(30mL)中的溶液搅拌1小时。将混合物浓缩至干,得到3-(4-甲氧基苄基)-1-(7-(哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(230mg),为深绿色固体。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):435.30[M+H]$^+$.

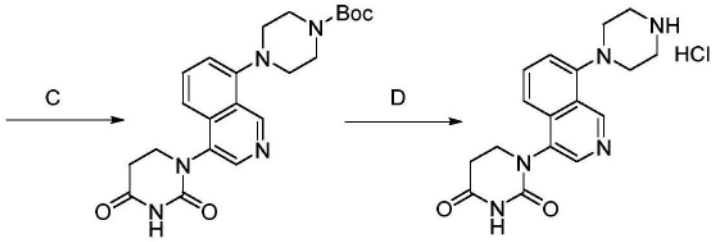
[1160] 步骤C

[1161] 将3-(4-甲氧基苄基)-1-(7-(哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(230mg,0.529mmol,1当量)和TfOH(5mL)在TFA(25mL)中的溶液搅拌3小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液将溶液调节至pH 7。将混合物浓缩至干,残余物通过硅胶柱纯化,用DCM/MeOH(90:10)洗脱,得到1-(7-(哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(170mg,粗品),为深绿色固体。LCMS(ESI,m/z):315.05[M+H]$^+$.

[1162] 中间体A48:1-(8-(哌嗪-1-基)异喹啉-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐的合成



[1163]



[1164] 步骤A:

[1165] 将8-溴-4-碘异喹啉(1.00g,2.99mmol,1当量)、3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.91g,3.89mmol,1.3当量)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.21g,1.50mmol,0.5当量)、Cs_2CO_3(1.95g,6.0mmol,2当量)和CuI(0.23g,1.20mmol,0.4当量)在二噁烷(6mL)中的溶液在65℃在氮气气氛下搅拌过夜。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(45:55)洗脱,得到1-(8-溴异喹啉-4-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(730mg,55%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):440.05$[M+H]^+$.

[1166] 步骤B

[1167] 将1-(8-溴异喹啉-4-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.6g,3.6mmol,1当量)在TFA(5mL)和TfOH(1mL)中的溶液搅拌4小时。将溶液用EtOAc(4mL)稀释。用TEA将混合物碱化至pH 8。通过过滤收集沉淀的固体并用水(3×5mL)洗涤,得到1-(8-溴异喹啉-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.5g),为黄色固体,其不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI,m/z):320.00$[M+H]^+$.

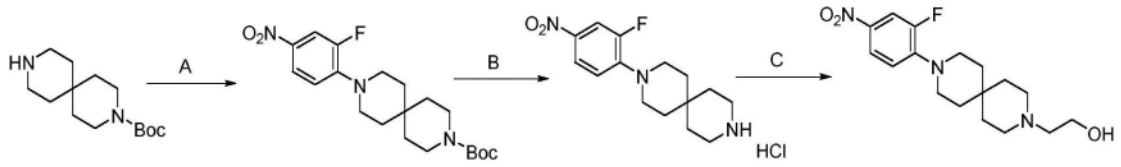
[1168] 步骤C

[1169] 将1-(8-溴异喹啉-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.500g,1.56mmol,1当量)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(436mg,2.34mmol,1.5当量)、Pd PEPPSI IPentCl(131mg,0.156mmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(1.02g,3.12mmol,2当量)在二噁烷(4mL)中的溶液在85℃在氮气气氛下搅拌3小时。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/EtOH(92:8)洗脱,得到4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)异喹啉-8-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(377mg,57%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):426.21$[M+H]^+$.

[1170] 步骤D

[1171] 将4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)异喹啉-8-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(367mg,0.863mmol,1当量)在1,4-二噁烷(5mL,4M)中的HCl溶液搅拌1小时。将混合物浓缩至干,得到1-(8-(哌嗪-1-基)异喹啉-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(400mg),为黄色固体。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):326.15$[M+H]^+$.

[1172] 中间体A49:2-(9-(2-氟-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)乙-1-醇的合成

[1173] 

[1174] 步骤A

[1175] 将3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯(5.00g,19.7mmol,1.0当量)、1,2-二氟-4-硝基苯(3.44g,21.6mmol,1.1当量)和TEA(5.97g,59.0mmol,3.0当量)在DMF(20mL)中的溶液搅拌4小时。将混合物用水稀释。通过过滤收集沉淀的固体并干燥,得到9-(2-氟-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯(6.4g,83%),为黄色固体。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):394.30[M+H]$^+$.

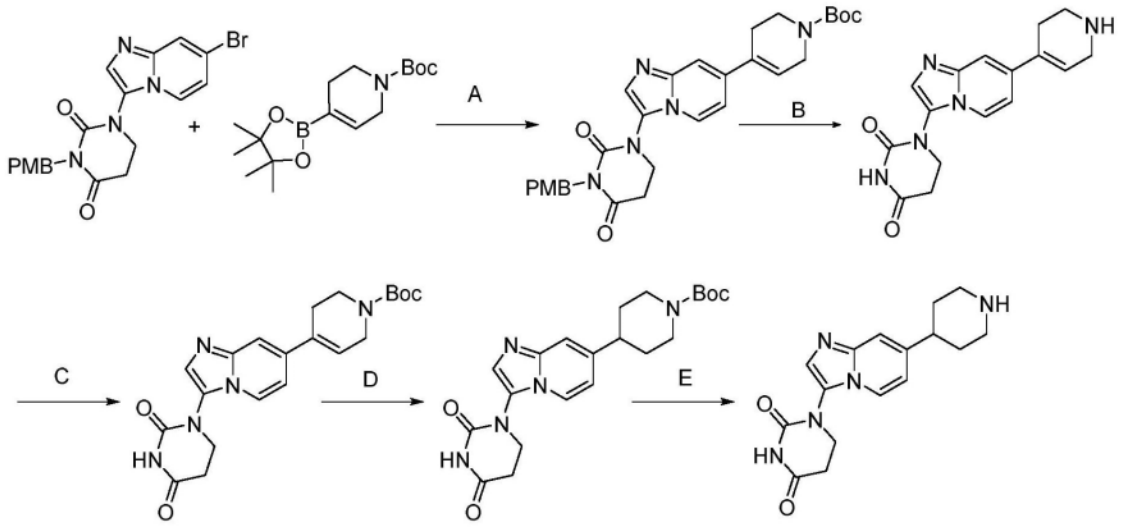
[1176] 步骤B

[1177] 将9-(2-氟-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯(6.4g,16mmol,1当量)在1,4-二噁烷(50mL,4M)中的HCl溶液搅拌2小时。将混合物真空浓缩,得到3-(2-氟-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷(7g),为黄色固体。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):294.20[M+H]$^+$.

[1178] 步骤C

[1179] 将3-(2-氟-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷(6.0g,18mmol,1当量)、2-溴乙-1-醇(2.27g,18.2mmol,1当量)和K_2CO_3(7.54g,54.6mmol,3当量)在DMF(20mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。将反应物用水稀释,用乙酸乙酯(3×100mL)萃取,并用盐水洗涤。有机物经无水硫酸钠干燥后真空浓缩。通过硅胶色谱法纯化粗产物,用CH_2Cl_2:MeOH(96:4)洗脱,得到2-(9-(2-氟-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)乙-1-醇(1.8g,29%),为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):338.30[M+H]$^+$.

[1180] 中间体A50:1-(7-(哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[1181] 

[1182] 步骤A

[1183] 将1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(533mg,1.24mmol,1当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(768mg,2.48mmol,2当量)、Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(101mg,

0.124mmol,0.1当量)和K_2CO_3(343mg,2.48mmol,2当量)在二噁烷(10mL)和水(1mL)中的溶液在85℃在氮气气氛下搅拌过夜。浓缩混合物,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,40分钟内10%至65%梯度;检测器,UV 254nm,得到4-(3-(3-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(572mg,87%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):532.30$[M+H]^+$.

[1184] 步骤B

[1185] 将4-(3-(3-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(520mg,0.978mmol,1当量)和甲磺酸(5mL)在甲苯(10mL)中的溶液在100℃搅拌过夜。用TEA将混合物调节至pH 8。将混合物浓缩至干,得到1-(7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(410mg),为棕黄色油状物。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):312.10$[M+H]^+$.

[1186] 步骤C

[1187] 将1-[7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-1,3-二嗪-2,4-二酮(400mg,1.29mmol,1当量)、Boc_2O(280mg,1.29mmol,1当量)和TEA(260mg,2.57mmol,2当量)在DCM(10mL)中的溶液搅拌过夜。用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物调节至pH 8。将混合物用DCM(3×100mL)萃取。干燥有机物并浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,35分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm,得到4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(211mg,40%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):412.30$[M+H]^+$.

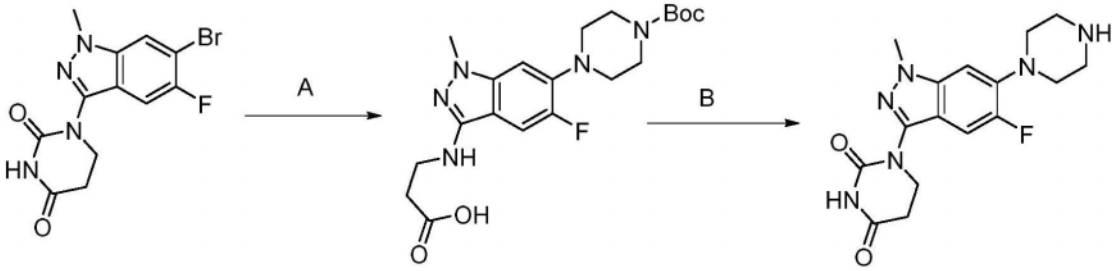
[1188] 步骤D

[1189] 将4-[3-(2,4-二氧代-1,3-二嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(201mg,0.489mmol,1当量)和10%Pd/C(300mg)在EtOAc(25mL)中的溶液在氢气气氛下搅拌30分钟。过滤混合物,用EtOAc(6×100mL)洗涤滤饼。浓缩滤液,得到4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(190mg,94%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):414.30$[M+H]^+$.

[1190] 步骤E

[1191] 将4-[3-(2,4-二氧代-1,3-二嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(180mg,0.435mmol,1当量)在1,4-二噁烷(4M,10mL)中的HCl溶液搅拌1小时。将混合物浓缩至干,得到粗的1-(7-(哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(198mg),为黄色固体。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):314.30$[M+H]^+$.

[1192] 中间体A51:1-(5-氟-1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[1193] 

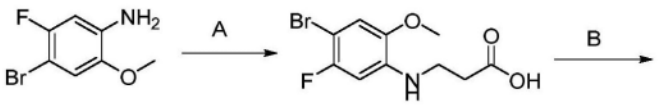
[1194] 步骤A

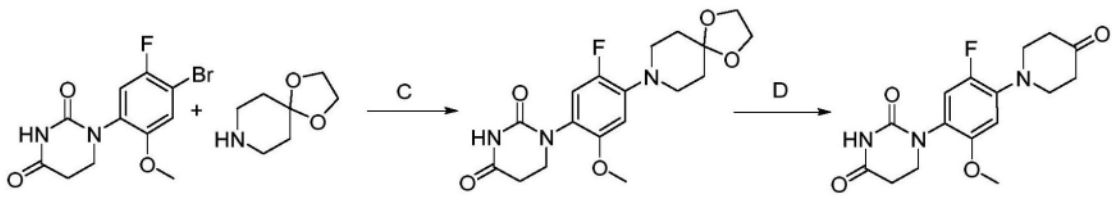
[1195] 将1-(6-溴-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(500mg,1.47mmol,1当量)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(819mg,4.40mmol,3当量)、Pd PEPPSI IPentCl(123mg,0.147mmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(1.43g,4.40mmol,3当量)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在100℃在氮气气氛下搅拌过夜。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,5分钟内40%至50%梯度;检测器,UV 254nm,得到3-((6-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-3-基)氨基)丙酸(730mg,95%),为灰白色固体。LCMS(ESI,m/z):422.20$[M+H]^+$.

[1196] 步骤B

[1197] 将3-((6-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-3-基)氨基)丙酸(720mg,1.71mmol,1当量)和氰酸钠(222mg,3.42mmol,2.00当量)在HOAc(5mL)中的混合物在60℃在氮气气氛下搅拌过夜。在60℃向上述混合物中加入HCl(5mL,2M)。将混合物在60℃搅拌3小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物中和至pH 7。浓缩溶液,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,20分钟内5%至30%梯度,然后2分钟内30%至30%等浓度;检测器,UV 254nm,得到1-(5-氟-1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(540mg,91%),为灰白色固体。LCMS(ESI,m/z):347.20$[M+H]^+$.

[1198] 中间体A52:1-(5-氟-2-甲氧基-4-(4-氧代哌啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成



[1199] 

[1200] 步骤A

[1201] 将4-溴-5-氟-2-甲氧基苯胺(5g,22.7mmol,1当量)、丙烯酸(2.46g,34.1mmol,1.5当量)和TBAB(0.73g,2.27mmol,0.1当量)在HCl(500mL,2M)中的混合物在100℃搅拌过夜。用饱和Na_2CO_3水溶液将混合物中和至pH8。然后用乙酸酸化至pH5。将混合物用CH_2Cl_2(3×80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(1:9)洗脱,得到3-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)丙酸(2.6g,39%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):289.90$[M-H]^-$.

[1202] 步骤B

[1203] 将3-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)丙酸(1.9g,6.51mmol,1当量)和氰酸钠(0.85g,13.0mmol,2当量)在HOAc(5mL)中的混合物在60℃搅拌过夜。然后在室温加入HCl(2.5mL,6M)和水(2.5mL)。将混合物在60℃搅拌5小时,然后减压浓缩。使残余物溶于水(5mL)中。通过过滤收集沉淀的固体并用水(3×5mL)洗涤。通过与EtOH(10mL)一起研磨来纯化残余物。通过过滤收集固体并用EtOH(3×5mL)洗涤,得到1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.2g,58%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):316.90[M+H]$^+$.

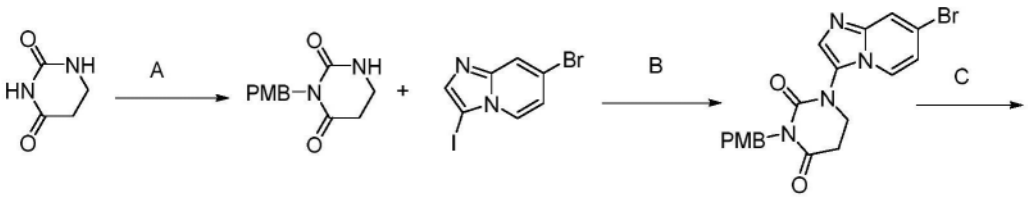
[1204] 步骤C

[1205] 将1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.500g,1.58mmol,1当量)、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(339mg,2.37mmol,1.5当量)、Pd PEPPSI IPentCl(133mg,0.16mmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(240mg,3.15mmol,2当量)在二噁烷(3mL)中的混合物在85℃在氮气气氛下搅拌过夜。浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/EtOH(9:1)洗脱,得到1-(5-氟-2-甲氧基-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.600g),为白色固体。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤,LCMS(ESI,m/z):380.10[M+H]$^+$。

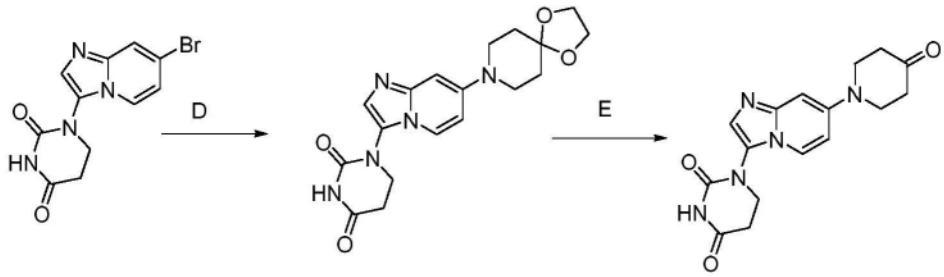
[1206] 步骤D

[1207] 将1-(5-氟-2-甲氧基-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.600g,1.58mmol,1当量)在浓HCl(2mL)和THF(4mL)中的混合物搅拌过夜。用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物中和至pH7。将混合物用CH_2Cl_2(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×7mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到1-(5-氟-2-甲氧基-4-(4-氧代哌啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.500g,94%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):334.15[M-H]$^-$.

[1208] 中间体A53:1-(7-(4-氧代哌啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成



[1209]



[1210] 步骤A

[1211] 向4-甲氧基苄基氯(6.86g,43.8mmol,0.5当量)在DMF(200mL)中的溶液中加入5,6-二氢尿嘧啶(10g,87.6mmol,1当量),随后分批加入Cs_2CO_3(57.1g,175mmol,2当量)。将混合物搅拌3小时。将反应物用水稀释,然后用EtOAc(3×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水

(3×300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(1:19)洗脱,得到3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(4.39g,21%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):235.20[M+H]$^+$.

[1212] 步骤B

[1213] 将3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1,3-二嗪-2,4-二酮(3g,12.8mmol,1当量)、7-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶(4.96g,15.4mmol,1.2当量)、CuI(0.49g,2.56mmol,0.2当量)、Cs_2CO_3(8.35g,25.6mmol,2当量)和(1R,2R)-1-N,2-N-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.36g,2.56mmol,0.2当量)在DMF(30mL)中的溶液在65℃在氮气气氛下搅拌过夜。浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:19)洗脱。通过制备型HPLC纯化粗产物,条件如下:(柱:Welch Ultimate XB-C1850*250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:80mL/分钟;梯度:在24分钟内35%B至48%B;波长:254nm/220nm;RT(分钟):22)。得到1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.7g,31%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):430.95[M+H]$^+$.

[1214] 步骤C

[1215] 将1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(652mg,1.52mmol,1当量)在TfOH(5mL)和TFA(6mL)中的溶液搅拌过夜。混合物用EtOAc稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化至pH 8。将混合物过滤,并将滤液浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,30分钟内10%至50%梯度;检测器,UV254nm。得到1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(254mg,54%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):309.10[M+H]$^+$.

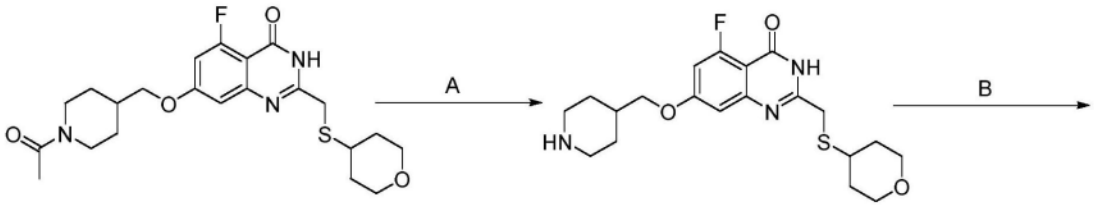
[1216] 步骤D

[1217] 将1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(270mg,0.873mmol,1当量)、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(188mg,1.31mmol,1.5当量)、Pd PEPPSI IPentCl(73.5mg,0.087mmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(569mg,1.75mmol,2当量)在二噁烷(6mL)中的溶液在85℃在氮气气氛下搅拌过夜。浓缩混合物,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,30分钟内10%至35%梯度;检测器,UV 254nm。得到1-(7-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(176mg,54%),为深绿色固体。LCMS(ESI,m/z):372.05[M+H]$^+$.

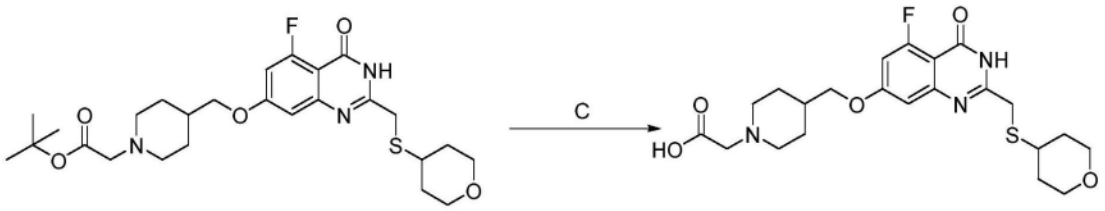
[1218] 步骤E

[1219] 将1-(7-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.53g,4.12mmol,1当量)在THF(25mL,6M)中的HCl溶液搅拌过夜。用饱和$NaHCO_3$水溶液将pH调节至8。浓缩混合物,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,30分钟内10%至30%梯度;检测器,UV 254nm。通过正相色谱法纯化粗化合物,用CH_2Cl_2/MeOH(9:1)洗脱,得到1-(7-(4-氧代哌啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(403mg,30%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):328.15[M+H]$^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.60(s,1H),8.11(d,J=7.6Hz,1H),7.30(s,1H),6.96(dd,J=7.7,2.5Hz,1H),6.83(d,J=2.3Hz,1H),3.81-3.65(m,6H),2.81(t,J=10.0Hz,2H),2.45(t,J=6.0Hz,4H).

[1220] 中间体B1:2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酸的合成



[1221]



[1222] 步骤A

[1223] 将7-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基]-5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-3H-喹唑啉-4-酮(20g,44.5mmol,1.0当量)在NaOH水溶液(200mL,5M)中的溶液在80℃搅拌过夜。浓缩反应物,然后通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用DCM/MeOH(NH_3H_2O)(1:1)洗脱,得到5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(10g,55%),为灰白色固体。LCMS(ESI,m/z):407.50$[M+H]^+$.

[1224] 步骤B

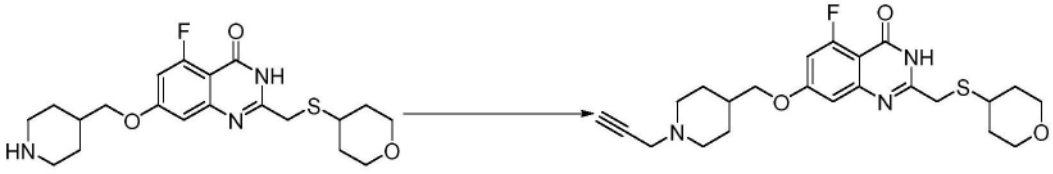
[1225] 将5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(10g,24.5mmol,1.0当量)在MeCN(200mL)中的溶液用2-溴乙酸叔丁酯(3.83g,19.6mmol,0.8当量)和DIEA(9.52g,73.6mmol,3.0当量)处理并搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩,得到2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯(10g),为灰白色粗固体,其不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):521.65$[M+H]^+$.

[1226] 步骤C

[1227] 将粗2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯(10g,19.1mmol,1.0当量)在TFA(200mL)中的溶液搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩,得到2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酸(8g),为灰白色粗固体,不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):465.54$[M+H]^+$.

[1228] 中间体B2:5-氟-7-((1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1229]

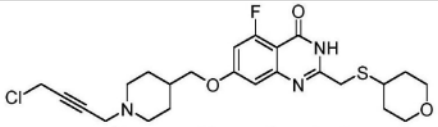


[1230] 向5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-7-(哌啶-4-基甲氧基)-3H-喹唑啉-4-酮(500mg,1.23mmol,1.0当量)在NMP(3mL)中的溶液中加入DIEA(476mg,3.68mmol,3当

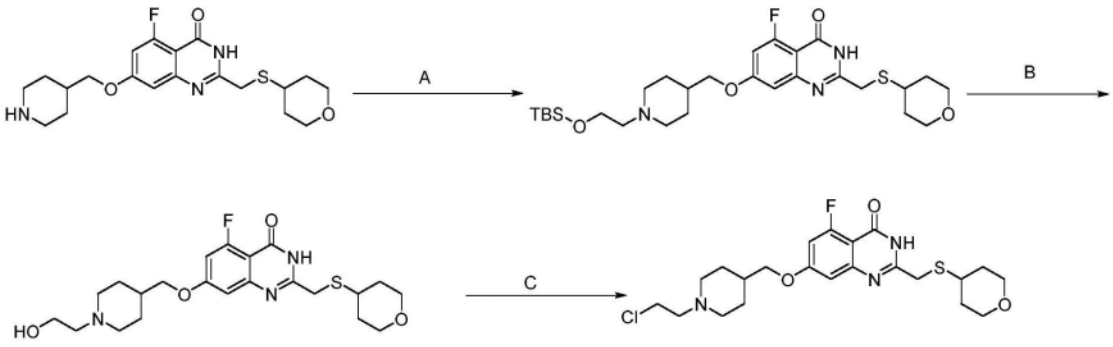
量)并搅拌15分钟。在0℃滴加炔丙基溴(146mg,1.23mmol,1.0当量)并将所得混合物搅拌3小时。反应混合物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,20分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm),得到5-氟-7-((1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(155mg,28%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):446.25$[M+H]^+$.

[1231] 根据合成5-氟-7-((1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体B2)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体B2-a。

[1232]

中间体编号	结构	分析数据
B2-a	 7-((1-(4-氯丁-2-炔-1-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮	LCMS (ESI, m/z): 494.20 $[M+H]^+$

[1233] 中间体B3:7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1234] 

[1235] 步骤A

[1236] 将5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(500mg,1.23mmol,1.0当量)、DIEA(476mg,3.68mmol,3.0当量)和(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(294mg,1.23mmol,1.0当量)在NMP(5mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。反应物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,20分钟内20%至100%梯度;检测器,UV254nm),得到7-((1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(205mg,30%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):566.35$[M+H]^+$.

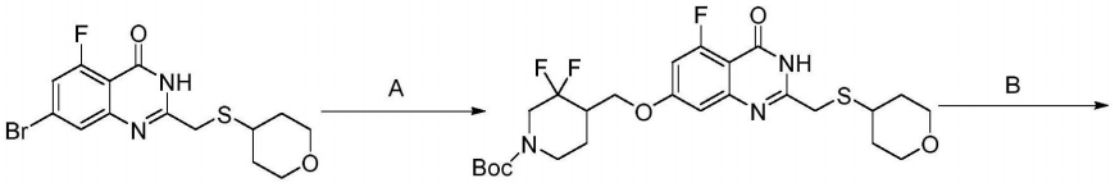
[1237] 步骤B

[1238] 将7-((1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(205mg,0.36mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(20mL,4M)中的HCl溶液搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩,得到5-氟-7-((1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(230mg),为粗白色固体,其不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI,m/z):452.10$[M+H]^+$.

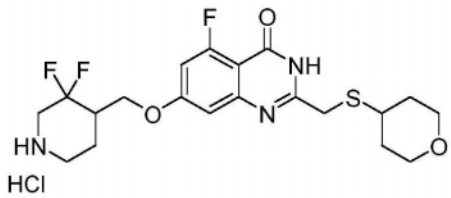
[1239] 步骤C

[1240] 将5-氟-7-((1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(230mg,0.51mmol,1.0当量)、TEA(155mg,1.53mmol,3.0当量)和3-硝基苯磺酰氯(113mg,0.51mmol,1.0当量)在DCM(20mL)中的溶液搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化,用MeOH/DCM(85:15)洗脱,得到7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(130mg,54%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):470.25[M+H]$^+$.

[1241] 中间体B4:7-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐的合成



[1242]



[1243] 步骤A

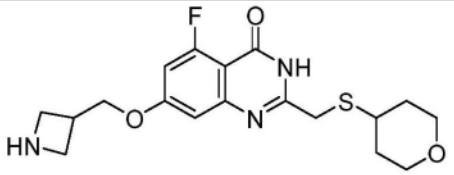
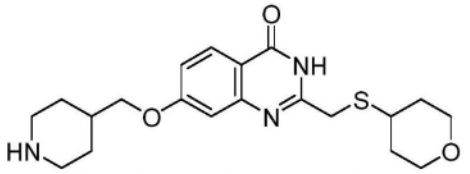
[1244] 3,3-二氟-4-(羟甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(336mg,1.34mmol,1.0当量)、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$(48.9mg,0.13mmol,0.1当量)、RockPhos(62.7mg,0.13mmol,0.1当量)、Cs_2CO_3(871mg,2.67mmol,2.0当量)和7-溴-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(499mg,1.34mmol,1.0当量;其可根据美国专利号10,562,891中所述的方法制备)在甲苯(5mL)中的溶液在80℃在氮气气氛下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩,并且残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm),得到3,3-二氟-4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(289mg,40%),为浅黄色固体。LCMS(ESI,m/z):544.20[M+H]$^+$.

[1245] 步骤B

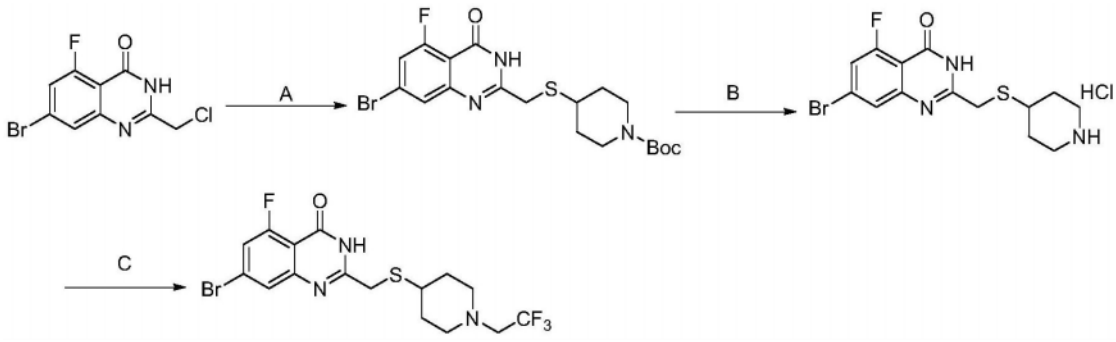
[1246] 将3,3-二氟-4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(289mg,0.53mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(5mL,4M)中的HCl溶液搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩,得到7-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐(552mg),为粗黄色固体,其不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI,m/z):444.10[M+H]$^+$.

[1247] 根据合成7-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐(中间体B4)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体B4-a和B4-b。

[1248]

实施例编号	结构	分析数据
B4-a	 7-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮	LCMS (ESI, m/z): 380.30 $[M+H]^+$
B4-b	 7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮 HCl	LCMS (ESI, m/z): 390.10 $[M+H]^+$

[1249] 中间体B5:7-溴-5-氟-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1250] 

[1251] 步骤A

[1252] 将7-溴-2-(氯甲基)-5-氟-3H-喹唑啉-4-酮(1.00g,3.43mmol,1.0当量)、4-(乙酰基硫烷基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.33g,5.15mmol,1.5当量)和NaOH(549mg,13.7mmol,4.0当量)在水(18mL)中的溶液搅拌过夜。用浓HCl将混合物酸化至pH 6。通过过滤收集沉淀的固体并用水(3×5mL)洗涤。将所得固体干燥,得到4-(((7-溴-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)硫代)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.55g,96%),为浅黄色固体。LCMS(ESI,m/z):472.06$[M+H]^+$.

[1253] 步骤B

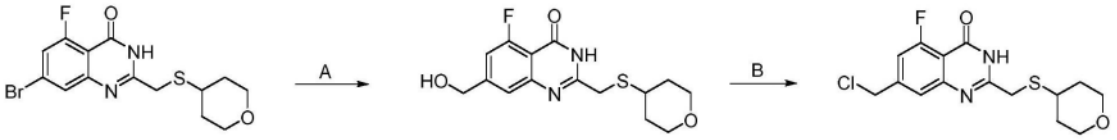
[1254] 将4-(((7-溴-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)硫代)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.5g,3.18mmol,1.0当量)和HCl在1,4-二噁烷(10mL,4M)中的溶液搅拌1小时。通过过滤收集沉淀的固体,并用1,4-二噁烷(3×5mL)洗涤。将所得固体干燥,得到7-溴-5-氟-2-((哌啶-4-基硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐(870mg,67%),为灰白色固体。LCMS(ESI,m/z):372.01$[M+H]^+$.

[1255] 步骤C

[1256] 在0℃向NaOH(131mg,3.28mmol,2.0当量)和7-溴-5-氟-2-((哌啶-4-基硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐(670mg,1.64mmol,1.0当量)在THF(20mL)中的搅拌溶液中滴加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(380mg,1.64mmol,1.0当量)。将所得混合物在0℃搅拌15分钟,

然后在室温搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(29%)洗脱,得到7-溴-5-氟-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(410mg,55%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):454.01[M+H]$^+$.

[1257] 中间体B6:7-(氯甲基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1258] 

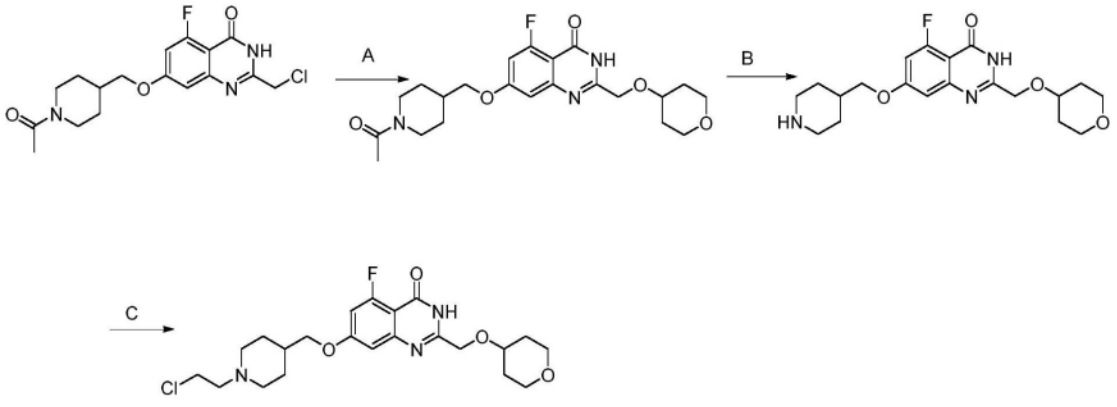
[1259] 步骤A

[1260] 将7-溴-5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-3H-喹唑啉-4-酮(500mg,1.34mmol,1.0当量)、(三丁基甲锡烷基)甲醇(860mg,2.68mmol,2.0当量)和$Pd(PPh_3)_4$(310mg,0.27mmol,0.2当量)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液在90℃搅拌1小时。浓缩混合物,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,20分钟内0%至18%梯度;检测器,UV 254nm。得到5-氟-7-(羟甲基)-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-3H-喹唑啉-4-酮(280mg,64%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):325.10[M+H]$^+$.

[1261] 步骤B

[1262] 在氮气气氛下,在0℃向5-氟-7-(羟甲基)-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-3H-喹唑啉-4-酮(100mg,0.31mmol,1.0当量)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中滴加$SOCl_2$(183mg,1.54mmol,5.0当量)。将所得混合物在0℃搅拌1小时,然后真空浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的MeCN,10分钟内0%至37%梯度;检测器,UV254nm。得到7-(氯甲基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(45mg,43%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):343.10[M+H]$^+$.

[1263] 中间体B7:7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1264] 

[1265] 步骤A

[1266] 将7-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基)-2-(氯甲基)-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮(2.0g,5.44mmol,1.0当量)、氧杂环己烷-4-醇(0.67g,6.53mmol,1.2当量)和t-BuOK(1.83g,16.3mmol,3.0当量)在DMF(5mL)中的溶液搅拌2小时。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至40%梯度;

检测器,UV 254nm。得到7-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.12g,48%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):434.20[M+H]$^+$.

[1267] 步骤B

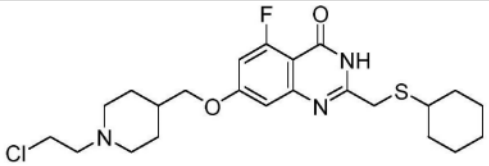
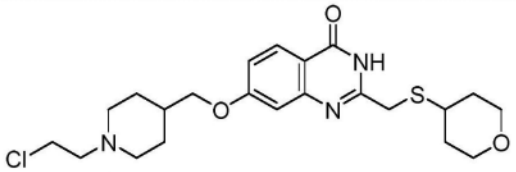
[1268] 将7-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.12g,2.58mmol,1.0当量)和浓HCl水溶液(2mL)在水(4mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。用饱和$NaHCO_3$水溶液将残余物碱化至pH7。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内5%至29%梯度;检测器,UV 254nm。得到5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(600mg,59%),为灰色固体。LCMS(ESI,m/z):392.19[M+H]$^+$.

[1269] 步骤C

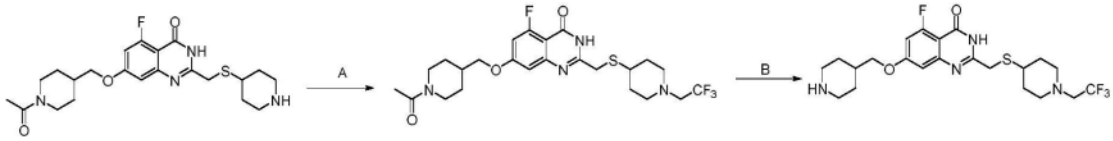
[1270] 将5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(350mg,0.82mmol,1.0当量)、氯乙醛(1605mg,8.18mmol,10当量,40%)和STAB(347mg,1.64mmol,2.0当量)在DCE(5mL)中的溶液搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(93:7)洗脱,得到7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(170mg,46%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):454.15[M+H]$^+$.

[1271] 根据合成7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体B7)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体B7-a至B7-c。

[1272]

实施例编号	结构	分析数据
B7-a	 7-{[1-(2-氯乙基)哌啶-4-基]甲氧基}-2-[(环己基硫烷基)甲基]-5-氟-3H-喹唑啉-4-酮	LCMS (ESI, m/z): 468.03 $[M+H]^+$
B7-b	 7-((1-(2-氯乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮	LCMS (ESI, m/z): 442.20 $[M+H]^+$
B7-c	 7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮	LCMS (ESI, m/z): 452.35 $[M+H]^+$

[1273] 中间体B8:5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1274] 

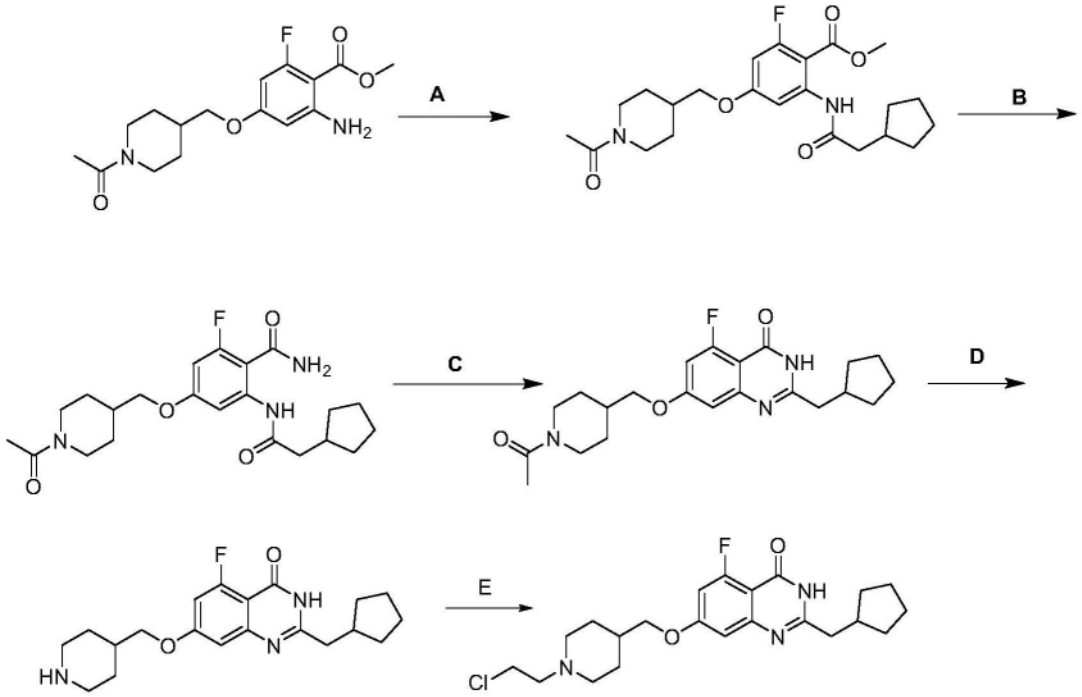
[1275] 步骤A

[1276] 在0℃将三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(5.17g,22.3mmol,1.0当量)加入到7-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-((哌啶-4-基硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(10g,22mmol,1.0当量)和NaOH(1.78g,44.6mmol,2.0当量)在THF(60mL)中的溶液中。所得混合物搅拌2小时。将溶液真空浓缩,然后通过正相色谱法纯化,用乙酸乙酯/石油醚(60:40)洗脱,得到7-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(3.3g,28%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):531.20$[M+H]^+$.

[1277] 步骤B

[1278] 将7-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(3.3g,6.22mmol,1.0当量)在水(40mL)中的浓HCl水溶液(20mL)搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩,得到5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(3.3g),为棕色固体。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):489.25$[M+H]^+$.

[1279] 中间体B9:7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(环戊基甲基)-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1280] 

[1281] 步骤A

[1282] 在0℃向4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基]-2-氨基-6-氟苯甲酸甲酯(5g,15.4mmol,1当量)和TEA(4.68g,46.2mmol,3当量)在DCM(50mL)中的搅拌溶液中滴加环戊基乙酰氯(2.49g,17.0mmol,1.1当量)。将所得混合物在室温搅拌2小时。将反应用水淬灭,并将水层用EtOAc(3×30mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液,得到4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基]-2-(2-环戊基乙酰氨基)-6-氟苯甲酸甲酯(5.3g,79%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):435.30$[M+H]^+$.

[1283] 步骤B

[1284] 将4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基]-2-(2-环戊基乙酰氨基)-6-氟苯甲酸甲酯(5.3g,12.2mmol,1当量)在NH_3和MeOH(50mL,7M)中的混合物在60℃搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的MeCN,20分钟内0%至100%梯度;检测器,UV 254nm。得到4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基]-2-(2-环戊基乙酰氨基)-6-氟苯甲酰胺(3.4g,66%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):420.20$[M+H]^+$.

[1285] 步骤C

[1286] 向4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基]-2-(2-环戊基乙酰氨基)-6-氟苯甲酰胺(3.4g,8.11mmol,1当量)在EtOH(30mL)中的搅拌溶液中加入NaOH(0.65g,16.2mmol,2当量)。所得混合物搅拌2小时。将反应物用水(20mL)稀释,并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机物减压浓缩。得到7-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基]-2-(环戊基甲基)-5-氟-3H-喹唑啉-4-酮(3.2g,98%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):402.15$[M+H]^+$.

[1287] 步骤D

[1288] 将7-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基]-2-(环戊基甲基)-5-氟-3H-喹唑啉-4-酮(3.2g,7.97mmol,1当量)和NaOH(1.59g,39.9mmol,5当量)在水(30mL)中的搅拌溶液在80℃搅拌12小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18

硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内0%至70%梯度;检测器,UV 254nm。得到2-(环戊基甲基)-5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-3H-喹唑啉-4-酮(600mg,21%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):360.20[M+H]$^+$.

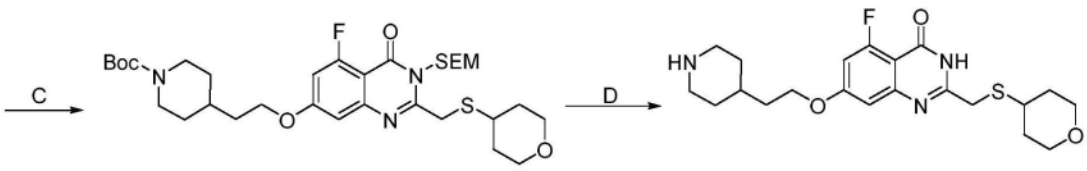
[1289] 步骤E

[1290] 将2-(环戊基甲基)-5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(600mg,1.67mmol,1当量)、2-氯乙醛(655mg,8.35mmol,5当量)和STAB(708mg,3.34mmol,2当量)在DCE(20mL)中的溶液搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(5:1)洗脱,得到7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(环戊基甲基)-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮(500mg,71%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):422.20[M+H]$^+$

[1291] 中间体B10:5-氟-7-(2-(哌啶-4-基)乙氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成



[1292]



[1293] 步骤A

[1294] 在氮气气氛下,在0℃向7-溴-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(4g,10.7mmol,1当量)和Cs_2CO_3(10.5g,32.2mmol,3当量)在THF(40mL)中的搅拌溶液中滴加SEM-Cl(2.68g,16.1mmol,1.5当量)。将所得混合物在室温搅拌1小时,然后真空浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的MeCN,30分钟内0%至80%梯度;检测器,UV 254nm,得到7-溴-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(2.5g,46%),为浅黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):503.10,505.10[M+H]$^+$.

[1295] 步骤B

[1296] 将7-溴-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(2.0g,3.97mmol,1当量)、$Pd_2(dba)_3$(727mg,0.794mmol,0.2当量)、Xantphos(770mg,1.59mmol,0.4当量)和Cs_2CO_3(3.88g,11.9mmol,3当量)在1,4-二噁烷(20mL)和水(4mL)中的溶液在90℃在氮气气氛下搅拌1小时。浓缩溶液,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的MeCN,20分钟内0%至65%梯度;检测器,UV 254nm。得到5-氟-7-羟基-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(490mg,28%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):441.30[M+H]$^+$.

[1297] 步骤C

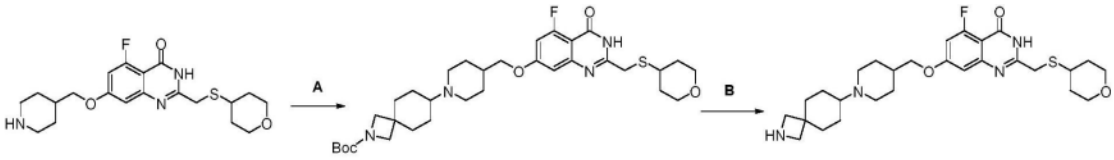
[1298] 将5-氟-7-羟基-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(600mg,1.36mmol,1当量)、4-(2-羟乙基)哌啶-1-羧酸

叔丁酯(659mg,2.87mmol,2.11当量)、DEAD(363mg,2.08mmol,1.53当量)和PPh_3(540mg,2.06mmol,1.51当量)的THF(12mL)溶液在氮气气氛下搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(3:1)洗脱,得到4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1g,90%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):652.45[M+H]$^+$.

[1299] 步骤D

[1300] 将4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1g,1.53mmol,1当量)的HCl溶液在1,4-二噁烷(8mL,4M)和MeOH(8mL)中的溶液搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩,得到5-氟-7-(2-(哌啶-4-基)乙氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(850mg,99%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):422.30[M+H]$^+$.

[1301] 中间体B11:7-((1-(2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1302] 

[1303] 步骤A

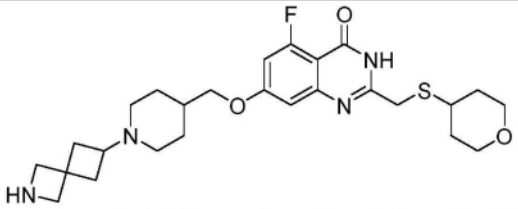
[1304] 5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-7-(哌啶-4-基甲氧基)-3H-喹唑啉-4-酮(2.2g,5.4mmol,1当量)在DCE(20mL)中的溶液用7-氧代-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯(3.88g,16.2mmol,3当量)处理2小时,随后分批加入STAB(5.72g,27.0mmol,5当量)。将所得混合物在60℃搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(3:22)洗脱,得到7-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯(1.9g,56%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):631.35[M+H]$^+$.

[1305] 步骤B

[1306] 将7-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯(1.9g,3.01mmol,1当量)在TFA(5mL)和DCM(20mL)中的溶液搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩,得到粗的7-((1-(2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(4.8g),为棕色油状物。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):531.30[M+H]$^+$.

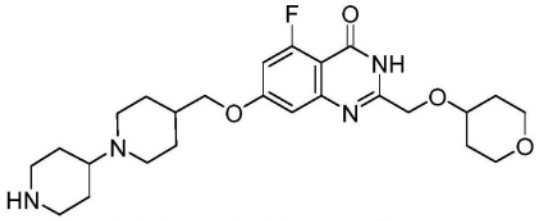
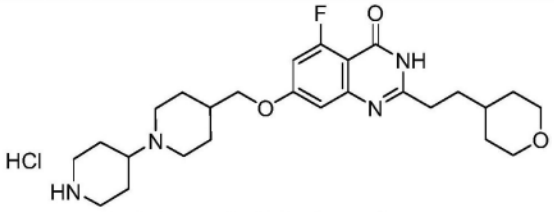
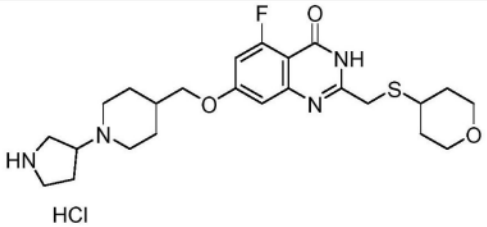
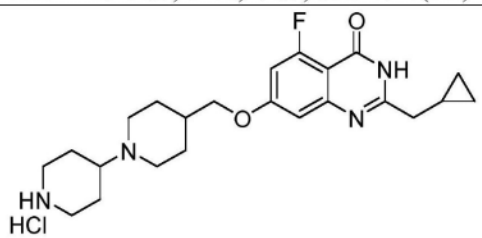
[1307] 根据合成7-((1-(2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体B11)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体B11-a。

[1308]

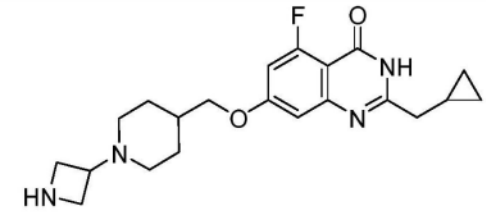
实施例编号	结构	分析数据
B11-a	 7-[(1-{2-氮杂螺[3.3]庚-6-基}哌啶-4-基)甲氧基]-5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-3H-喹唑啉-4-酮	LCMS (ESI, m/z): 503.65 [M+H]+

[1309] 根据合成7-((1-(2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体B11)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂(例如,HCl代替TFA)、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体B11-b-B11-f。

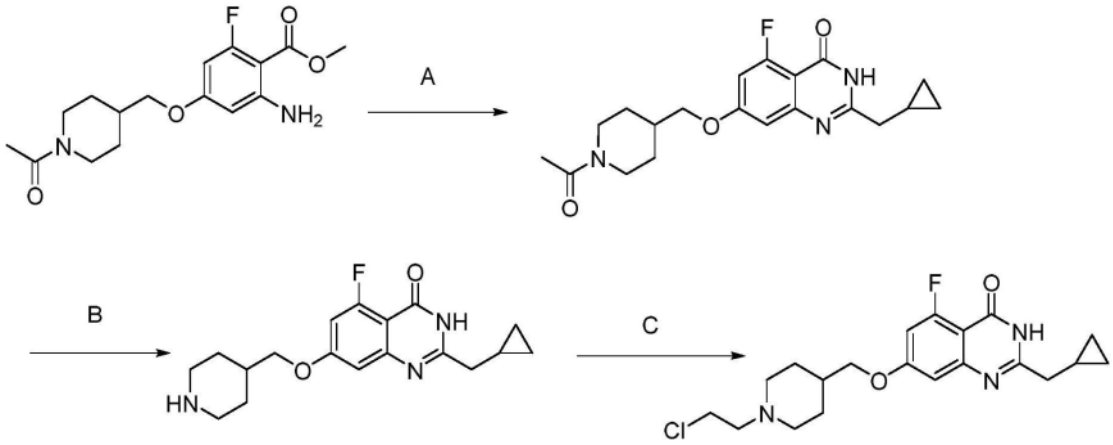
[1310]

实施例编号	结构	分析数据
B11-b	 7-([1,4'-联哌啶]-4-基甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮	LCMS (ESI, m/z): 475.20 $[M+H]^+$
B11-c	 7-([1,4'-联哌啶]-4-基甲氧基)-5-氟-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐	LCMS (ESI, m/z): 473.10 $[M+H]^+$
B11-d	 5-氟-7-((1-(吡咯烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐	LCMS (ESI, m/z): 513.15 $[M+H]^+$
B11-e	 7-([1,4'-联哌啶]-4-基甲氧基)-2-(环丙基甲基)-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐	LCMS (ESI, m/z): 415.25 $[M+H]^+$

[1311]

B11-f	 HCl 7-((1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(环丙基甲基)-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐	LCMS (ESI, m/z): 387.25 $[M+H]^+$

[1312] 中间体B12:7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(环丙基甲基)-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1313] 

[1314] 步骤A

[1315] 将4-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氨基-6-氟苯甲酸甲酯(1g,3.08mmol,1当量)和2-环丙基乙腈(1500mg,18.5mmol,6当量)在1,4-二噁烷(10mL,4M)中的HCl溶液在90℃搅拌6小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(92:8)洗脱,得到7-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基)-2-(环丙基甲基)-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮(1g,87%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):410.50$[M+H]^+$.

[1316] 步骤B

[1317] 将7-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基)-2-(环丙基甲基)-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮(1g,2.68mmol,1当量)的HCl(14mL,4M)水溶液在80℃搅拌6小时。用K_2CO_3将混合物中和至pH 8。通过过滤收集沉淀的固体并用水(5×10mL)洗涤。将所得固体在烘箱中干燥。然后残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(85:15)洗脱,得到2-(环丙基甲基)-5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(602mg,69%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):332.25$[M+H]^+$.

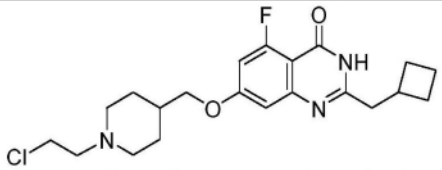
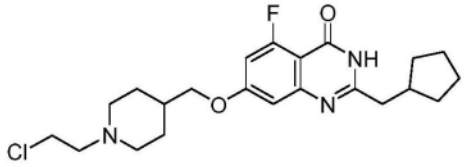
[1318] 步骤C

[1319] 将2-(环丙基甲基)-5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(592mg,1.79mmol,1当量)和氯乙醛(982mg,12.5mmol,7当量)在DCE(6mL)中的溶液搅拌1小时。浓缩溶液,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(92:8)洗脱,得到7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(环丙基甲基)-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮(526mg,75%),为橙色油状物。LCMS(ESI,m/z):394.25$[M+H]^+$.

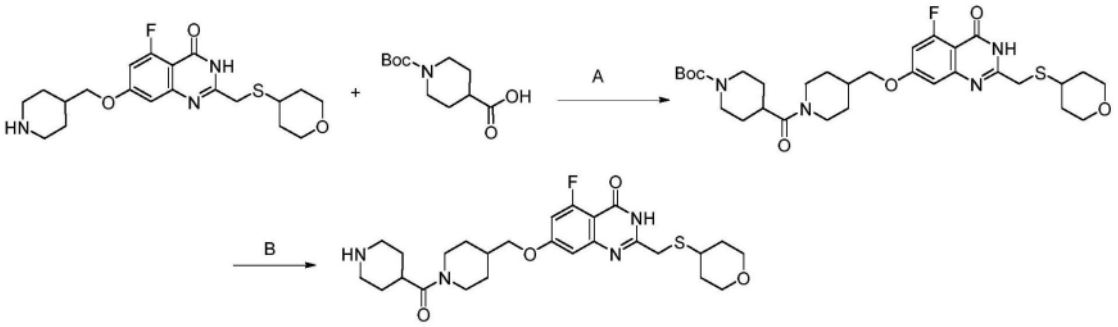
[1320] 根据合成7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(环丙基甲基)-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮(中间体B12)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸

如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成中间体B12-a和B12-b。

[1321]

实施例编号	结构	分析数据
B12-a	 7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(环丁基甲基)-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮	LCMS (ESI, m/z): 408.25 $[M+H]^+$
B12-b	 7-((4-(2-氯乙基)环己基)甲氧基)-2-(环戊基甲基)-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮	LCMS (ESI, m/z): 422.35 $[M+H]^+$

[1322] 中间体B13:5-氟-7-((1-(哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐的合成

[1323] 

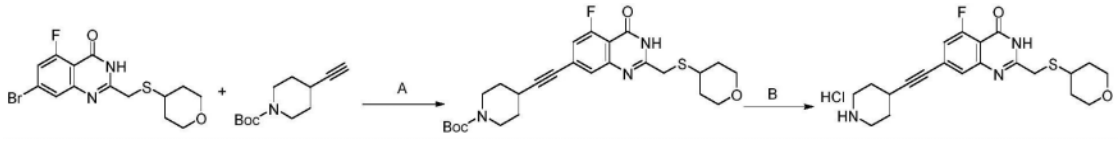
[1324] 步骤A

[1325] 将5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(8.0g,20mmol,1当量)、1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(4.95g,21.6mmol,1.1当量)、HATU(8.96g,23.6mmol,1.2当量)和DIEA(7.61g,58.9mmol,3当量)在DMF(30mL)中的混合物搅拌4小时。将溶液用水稀释并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(10:1)洗脱,得到4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(9.0g,74%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):619.05$[M+H]^+$.

[1326] 步骤B

[1327] 将4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(9.0g,15mmol,1当量)在1,4-二噁烷(50mL,4M)中的HCl混合物搅拌1小时。将混合物浓缩至干,得到5-氟-7-((1-(哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐(6.7g,89%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):519.10$[M+H]^+$.

[1328] 中间体B14:5-氟-7-(哌啶-4-基乙炔基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐的合成

[1329] 

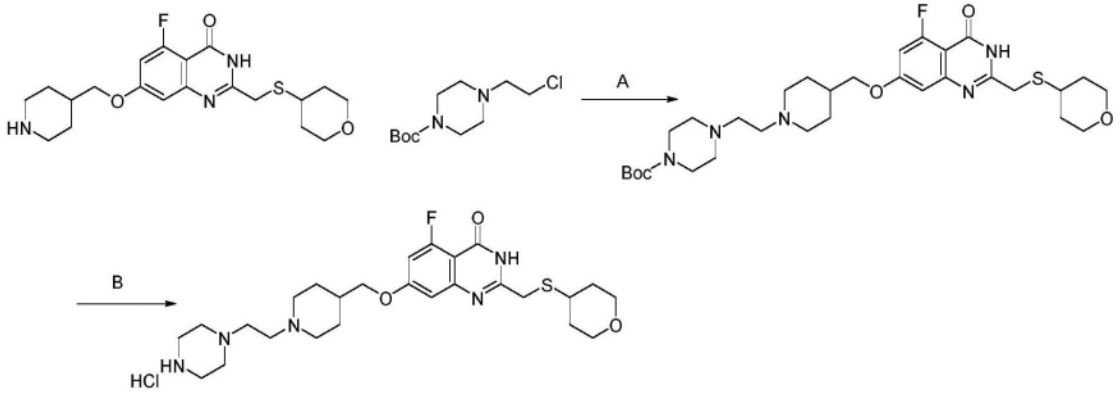
[1330] 步骤A

[1331] 将7-溴-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(5.0g,13mmol,1当量)、4-乙炔基哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.21g,20.1mmol,1.5当量)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.94g,1.34mmol,0.1当量)和CuI(0.26g,1.34mmol,0.1当量)在DMSO(40mL)和TEA(10mL)中的溶液在80℃在氮气气氛下搅拌2小时。使残余物溶于水(20mL)中。将水层用EtOAc(3×20mL)萃取,并且将混合物用3×20mL盐水洗涤。将有机层减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(93:7)洗脱,得到4-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙炔基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.9g,88%),为红色固体。LCMS(ESI,m/z):502.21$[M+H]^+$.

[1332] 步骤B

[1333] 将4-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙炔基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.0g,6.0mmol,1当量)在1,4-二噁烷(20mL,4M)中的HCl溶液搅拌30分钟。将混合物浓缩至干,得到5-氟-7-(哌啶-4-基乙炔基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐(3.6g),为红色固体。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):402.16$[M+H]^+$.

[1334] 中间体B15:5-氟-7-((1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐的合成

[1335] 

[1336] 步骤A

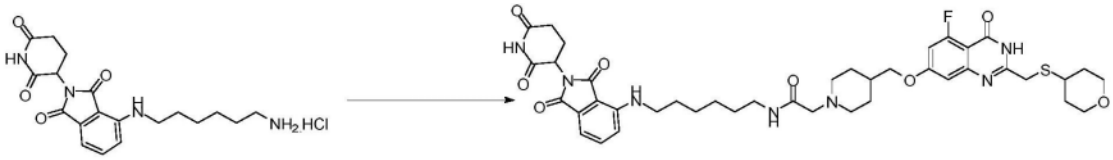
[1337] 将5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.70kg,4172mmol,1当量)、4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.09kg,4380mmol,1.05当量)和$NaHCO_3$(0.70kg,8344mmol,2当量)在水(3L)和EtOH(15L)中的溶液在80℃搅拌过夜。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(25:1)洗脱,得到4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.6kg,62%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):620.15$[M+H]^+$.

[1338] 步骤B

[1339] 将4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹

唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.6kg,2581mmol,1当量)在1,4-二噁烷(10L,4M)中的HCl溶液搅拌5小时。混合物用PE(2L)稀释,沉淀的固体通过过滤收集,并用PE(3×400mL)洗涤。将收集的固体在烘箱中干燥,得到5-氟-7-((1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐(1.70kg),为白色粗固体。粗物质未经进一步纯化即可直接用于下一步中。LCMS(ESI,m/z):520.35[M+H]$^+$.

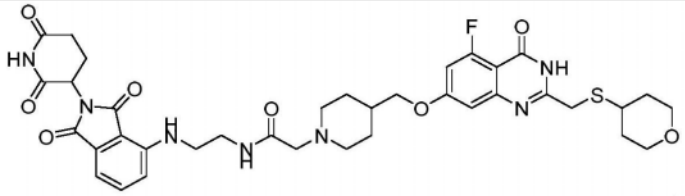
[1340] 实施例1:N-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺的合成

[1341] 

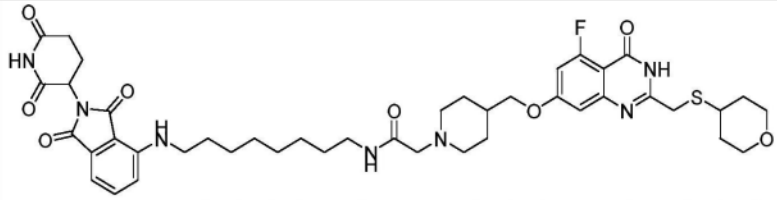
[1342] 将2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酸(350mg,0.75mmol,1.0当量)和4-((6-氨基己基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐(307mg,0.75mmol,1.0当量)、DIEA(292mg,2.26mmol,3.0当量)和HATU(343mg,0.902mmol,1.2当量)在DMF(5mL)中的溶液搅拌2小时。反应物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,15分钟内5%至52%梯度;检测器,UV 254nm),并通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在9分钟内33%B至55%B,55%B;波长:254/220nm;RT(分钟):9),得到N-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺(113mg,18%),为浅黄色固体。LCMS(ESI,m/z):820.40[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.16(s,1H),11.09(s,1H),7.64(t,J=6.0Hz,1H),7.57(t,J=8.0Hz,1H),7.07(d,J=8.4Hz,1H),7.00(d,J=6.8Hz,1H),6.87(s,1H),6.84(s,1H),6.52(t,J=5.2Hz,1H),5.04(dd,J=12.8,5.2Hz,1H),3.96(d,J=5.2Hz,2H),3.81(d,J=11.2Hz,2H),3.61(s,2H),3.37-3.32(m,1H),3.30-3.23(m,3H),3.13-3.00(m,3H),2.94-2.75(m,5H),2.62-2.51(m,2H),2.08-1.94(M,3H),1.88(d,J=13.2Hz,2H),1.72(d,J=11.3Hz,3H),1.61-1.52(m,2H),1.50-1.37(m,4H),1.36-1.23(m,6H).

[1343] 根据合成N-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺(实施例1)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例2-20。

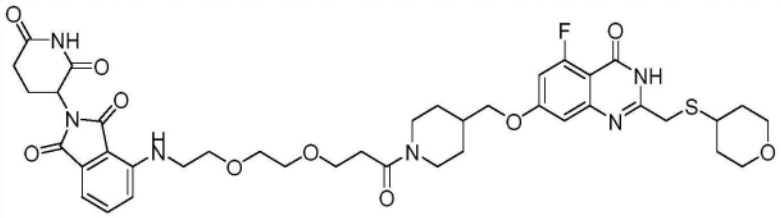
[1344]

实施例	结构	分析数据
2	 N-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺	LCMS (ESI, m/z):764.30 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.91 (t, J = 5.8Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.6, 7.1Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.0Hz, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.71 (t, J = 6.0Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.5, 5.4Hz, 1H), 3.95 (d, J = 6.0Hz, 2H), 3.81 (dd, J = 9.5, 5.8Hz, 2H), 3.62 (s, 2H),

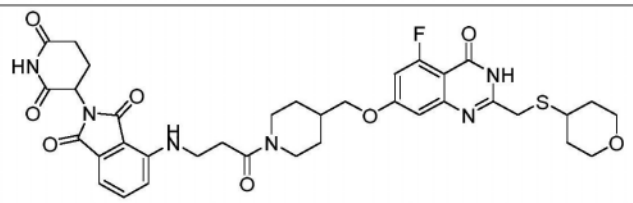
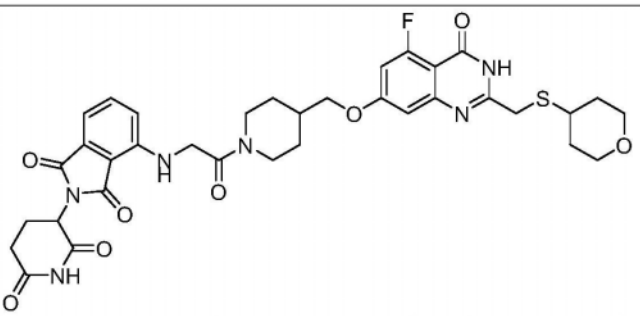
[1345]

		3.54 -3.40(m, 6H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.9-2.77 (m, 5H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 3H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 3H), 1.47-1.21 (m, 4H).
3	 N-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺	LCMS (ESI, m/z): 848.40 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.74 - 7.42 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 17.1, 7.8Hz, 2H), 6.84 (d, J = 10.9Hz, 2H), 6.48 (t, J = 5.9Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 12.8, 5.4Hz, 1H), 3.94 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.31-3.23 (m, 4H), 3.09-3.00 (m, 3H), 2.88-2.75 (m, 5H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.16-1.93 (m, 3H), 1.81-1.82 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.53 (d, J = 7.0Hz, 2H), 1.48-1.16 (m, 14H).

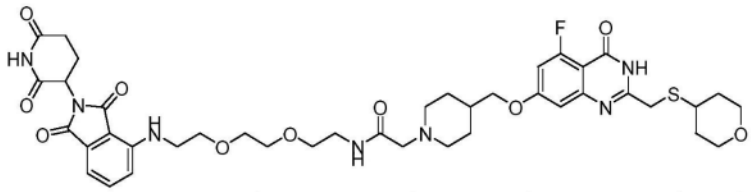
[1346]

4	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS (ESI, m/z): 823.40 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.0Hz, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 2H), 6.60 (t, J = 5.8Hz, 1H), 5.09-4.99 (m, 1H), 4.40 (d, J = 15.3Hz, 1H), 3.97 (d, J = 6.01Hz, 2H), 3.96-3.83 (m,1H), 3.88-3.72(m,2H), 3.69-3.58(m, 6H), 3.57-3.49(m, 4H), 3.48-3.40(m, 2H),3.35-3.33(m, 1H), 3.27-3.25(m, 1H),3.11-3.01(m, 2H), 3.00-2.91(m, 1H) , 2.90-2.81(m, 1H), 2.68-2.50(m, 4H), 2.09-1.92(m, 2H),1.91-1.81(m, 2H), 1.80-1.69(m, 2H), 1.52-1.33(m, 2H), 1.31-1.01(m, 2H)

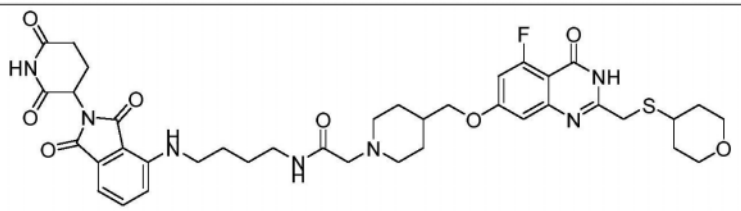
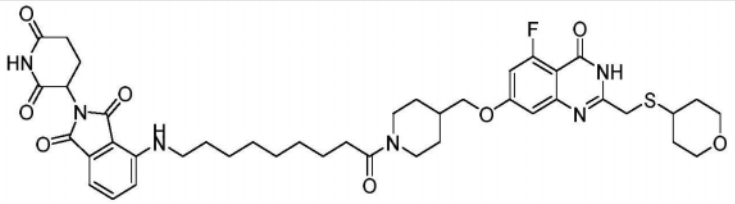
[1347]

5	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS (ESI, m/z): 735.40 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 (s, 1H) 11.10 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.6, 7.1Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.0Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.0Hz, 2H), 6.78 (t, J = 6.3Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.4Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.9Hz, 1H), 4.02 - 3.73 (m, 6H), 3.62 - 3.49 (m, 3H), 3.12 - 2.95 (m, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.74 -2.59 (m, 4H), 2.17 - 1.95 (m, 3H), 1.90-1.72 (M, 4H), 1.54 - 1.35 (m, 2H), 1.30-1.11 (m, 3H).
6	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS (ESI, m/z): 721.25 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 7.1Hz, 1H), 7.27-6.98 (m, 3H), 6.90 (d, J = 10.3Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4Hz,

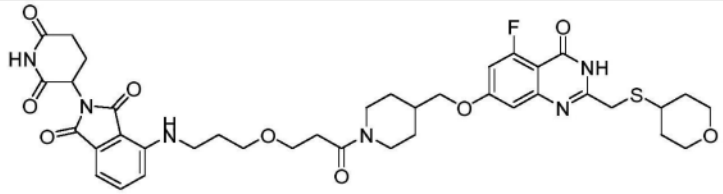
[1348]

			1H), 4.44 (d, J = 12.9Hz, 1H), 4.26-4.14 (m, 2H), 4.02 (d, J = 6.4Hz, 2H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.30-3.21 (m,1H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.87-1.65 (m, 4H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 1H), 1.21-1.14 (m, 1H).
	7	 N-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺	LCMS (ESI, m/z): 852.40 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (s, 1H), 7.65 (t, J = 5.4Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 6.98 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.59 (t, J = 5.7Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.6, 5.4Hz, 1H), 3.93 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.88- 3.72 (m, 2H), 3.67- 3.61 (m, 4H), 3.59-3.41 (m, 9H), 3.3- 3.18 (m,

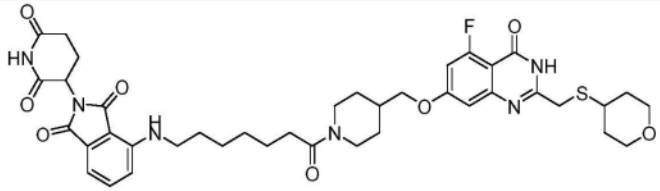
[1349]

		3H), 3.11- 2.98 (m, 1H), 2.96-2.79 (m, 5H), 2.69- 2.55 (m, 2H), 2.14-1.97 (m, 3H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.56- 1.20 (m, 4H).
8	 N-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺	LCMS (ESI, m/z): 792.35 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.1Hz, 1H), 6.86 (d, J = 13.5Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.03 (dd, J = 12.9, 5.3Hz, 1H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.80 (d, J = 11.8Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.19-2.80 (m, 8H), 2.60-2.50 (m, 3H), 2.08 - 1.75(m, 7H), 1.73-1.28 (m, 8H).
9		LCMS (ESI, m/z): 819.35 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.56 (dd, J =

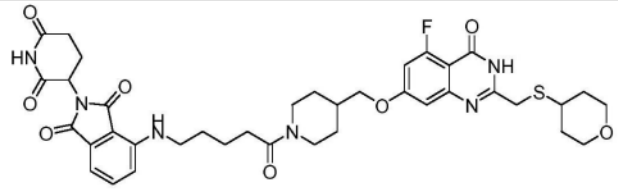
[1350]

	2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((9-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-9-氧代壬基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮	8.6, 7.1Hz, 1H), 7.2- 6.97 (m, 2H), 6.94 - 6.76 (m, 2H), 6.50 (t, J = 6.0Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 12.8, 5.4Hz, 1H), 4.40 (d, J = 13.0Hz, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 2H), 3.96 - 3.72 (m, 3H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 3.32 -3.25 (m, 4H), 3.11 - 2.81 (m, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 2.12 - 2.09 (m, 0.4H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.94 -1.7 (m, 4H), 1.64 - 1.41 (m, 6H), 1.4 - 1.21 (m, 9H), 1.2 - 1 (m, 2H).
10	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-3-氧代丙氧基)丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS (ESI, m/z): 793.40 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.6, 7.1Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.0Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.71 (t, J = 5.8Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.3Hz, 1H), 4.42 (d, J = 13.0Hz, 1H), 4.05-3.92 (m,

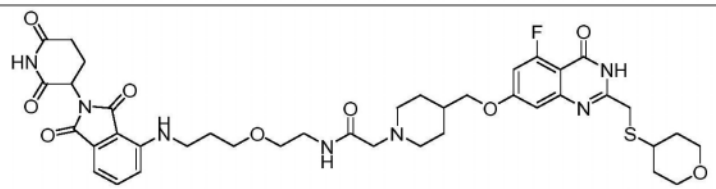
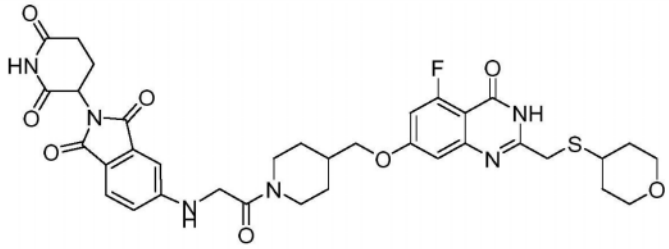
[1351]

		3H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.69-3.58 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.04 -2.80 (m, 3H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 6H), 1.54 - 1.35 (m, 2H), 1.24 - 1.13 (m, 2H).
11	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((7-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-7-氧代庚基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS (ESI, m/z): 791.35 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.6, 7.1Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.0Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.6Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.9Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 12.8, 5.4Hz, 1H), 4.40 (d, J = 13.0Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.3Hz, 2H), 3.93 - 3.75 (m, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.10 - 2.85 (m, 5H), 265-2.55 (m, 3H), 2.31-2.23 (m 3H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.92 -

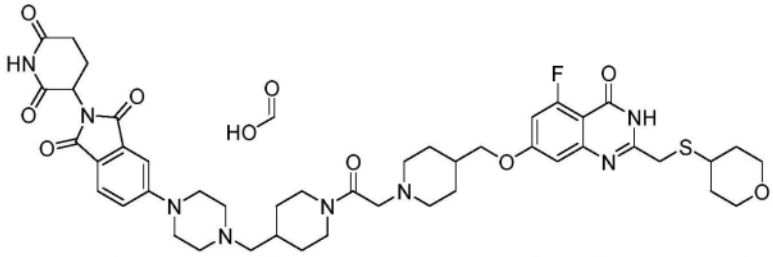
[1352]

		1.68 (m, 4H), 1.62 - 1.37 (m, 6H), 1.36 - 1.25 (m, 4H), 1.24 - 1.01 (m, 3H).
12	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((5-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-氧代戊基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS (ESI, m/z): 763.30 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.6, 7.0Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.0Hz, 1H), 6.87 (d, J = 10.7Hz, 2H), 6.56 (t, J = 6.0Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 13.0, 5.4Hz, 1H), 4.41 (d, J = 13.0Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.3Hz, 2H), 3.90 (d, J = 13.5Hz, 1H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.72- (s, 2H), 3.29-3.15(m, 3H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 3H), 2.43-2.29 (m, 2H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 4H), 1.47-1.29 (m, 2H), 1.27-1.01 (m, 3H).

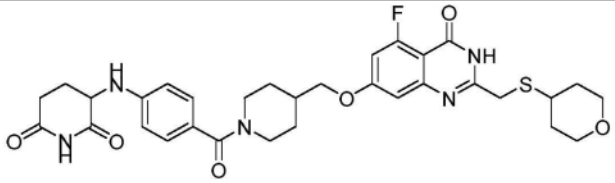
[1353]

13	 N-(2-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙氧基)乙基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺	LCMS (ESI, m/z): 822.35 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.69 (t, J = 5.9Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.5, 7.1Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.0Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 12.4, 1.2Hz, 2H), 6.74 (d, J = 5.9Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4Hz, 1H), 3.94 - 3.74 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.52 (t, J = 5.7Hz, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 3H), 2.08-1.91 (m, 3H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.74-1.62 (m, 3H), 1.53 - 1.39 (m, 2H), 1.35-1.18 (m, 3H).
14		LCMS (ESI, m/z): 721.40 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 11.06 (s, 1H),

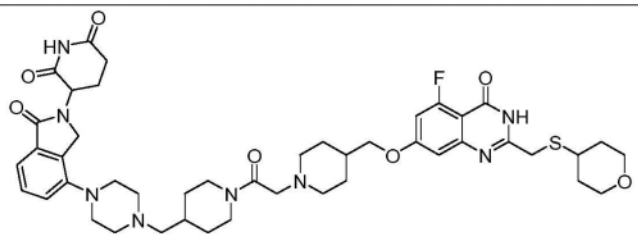
[1354]

	2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮	7.58 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11-6.99 (m, 2H), 6.89-6.92 (m, 2H), 5.05 (dd, J = 12.6, 5.4Hz, 1H), 4.43 (d, J = 13.1Hz, 1H), 4.14 (t, J = 5.7Hz, 1H), 4.10-3.99 (m, 3H), 3.82-3.85 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.15-2.99 (m, 2H), 2.94-2.78 (m, 1H), 2.76-2.55 (m, 3H), 2.15-1.97 (m, 2H), 1.77-1.94 (m, 3H), 1.57-1.14 (m, 4H).
15	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 887.40 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.20 (s, 1H, HCOOH), 7.68 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.7, 2.3Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 11.3, 2.0Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 12.9, 5.4Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.7Hz, 1H), 4.07 (d, J = 12.8Hz, 1H), 3.99 (d, J =

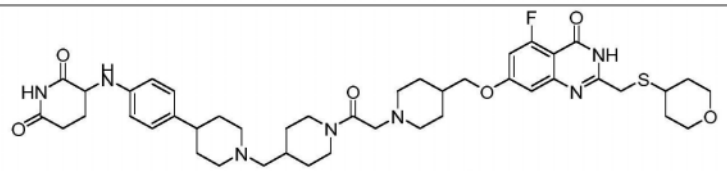
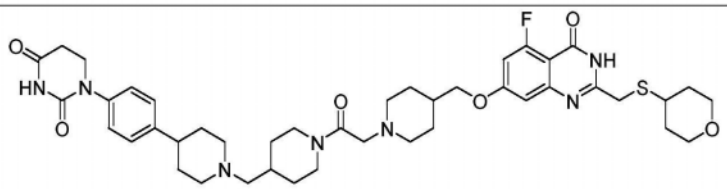
[1355]

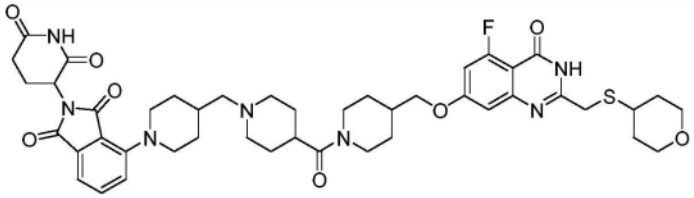
		6.0Hz, 2H), 3.86-3.77 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.41-3.29 (m, 4H), 3.38 - 3.27 (m, 4H), 3.22-3.15 (m, 1H), 3.12-2.91 (m, 4H), 2.90-2.78 (m, 3H), 2.63-2.48 (m, 4H), 2.19 (d, J = 6.9Hz, 2H), 2.10-1.96 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 6H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.37-1.22 (m, 2H), 1.08-0.83 (m, 2H).
16	 3-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 638.25 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.3Hz, 2H), 6.97-6.77 (m, 2H), 6.69 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.28 (d, J = 7.8Hz, 1H), 4.52-4.31 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.86-3.78(m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.14-3.01 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.83-2.70(m,1H), 2.62 (s, 1H), 2.59-2.54 (m,

[1356]

		1H), 2.09 (s, 2H), 1.95-1.85 (m, 3H), 1.84-1.75 m, 2H), 1.55-1.37 (m, 2H), 1.37-1.16 (m, 3H).
17	 3-(4-(4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 873.40 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.88 (d, J = 10.1Hz, 2H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.1Hz, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.37-4.26 (m, 2H), 4.08 (d, J = 12.9Hz, 1H), 3.99 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.11-2.78 (m, 11H), 2.55-2.40 (m, 3H), 2.20 (d, J = 6.9Hz, 2H), 2.05-1.97 (m, 4H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 6H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 2H), 1.08-0.84 (m, 4H).

[1357]

18	 3-((4-(1-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 832.45 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.14 - 6.79 (m, 4H), 6.59 (d, J = 8.3Hz, 2H), 5.62 (d, J = 7.4Hz, 1H), 4.39-4.18 (m, 2H), 4.00 (dd, J = 26.5, 9.4Hz, 3H), 3.80 (dd, J = 11.5, 3.7Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.34-3.19 (m, 6H), 3.10-2.56 (m, 8H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.30-2.13 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.96-1.24 (m, , 19H), 1.10-0.99 (m, 1H), 0.91-0.79 (m, 1H).
19	 1-(4-(1-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 818.45 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 4H), 6.87 (d, J = 11.3Hz, 2H), 4.33 (d, J = 12.9Hz, 1H), 4.07 (d, J = 13.0Hz, 1H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.85-3.75(m, 4H), 3.62(s,

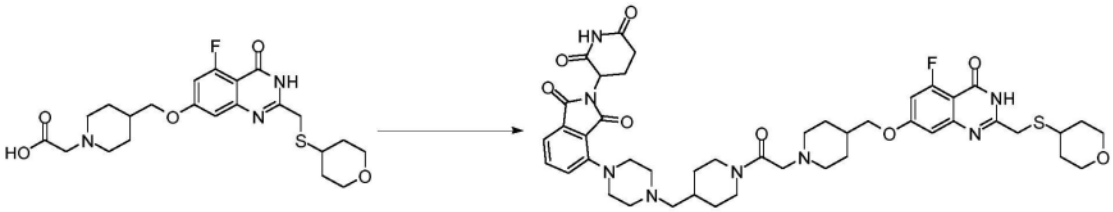
			2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 3.11-2.89 (m, 5H), 2.89-2.79 (m, 2H), 2.69 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.15 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.07-1.92 (m, 4H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 7H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 2H), 1.37-1.22 (m, 2H), 1.12-0.99 (m, 1H), 0.97-0.80 (m, 1H).
[1358]	20	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS (ES, m/z): 872.45 $[M+H]^+$. NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 7.1Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.9, 6.0Hz, 2H), 6.96-6.82 (m, 2H), 5.09 (dd, J = 12.7, 5.4Hz, 1H), 4.43 (d, J = 12.8Hz, 1H), 4.09-3.91 (m, 3H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.69 (d, J = 11.8Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.37 -3.27 (m, 3H), 3.12 - 2.97 (m, 2H),

[1359]

		2.94 - 2.80 (m, 5H), 2.65-2.59 (m, 3H), 2.17 (d, J = 6.8Hz, 2H), 2.11-1.01 (m, 21H).

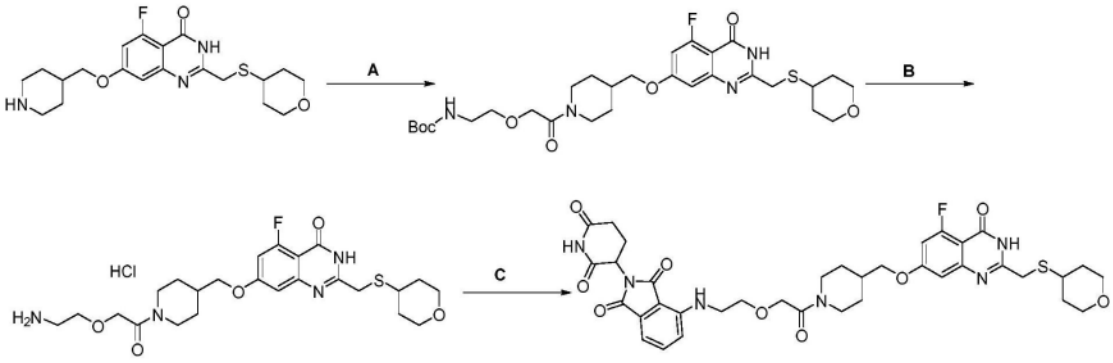
[1360] 实施例21:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)

[1361] 乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1362] 

[1363] 将2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酸(3.0g,6.44mmol,1.0当量)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(2.74g,6.44mmol,1.0当量)、TCFH(2.71g,9.67mmol,1.5当量)和NMI(2.65g,32.2mmol,0.05当量)在MeCN(50mL)中的溶液搅拌2小时。将反应物浓缩,然后将残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LHCOOH)中的MeCN,30分钟内10%至45%梯度;检测器,UV254nm),得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(2.2g,95%),为绿色固体。LCMS(ESI,m/z):887.04[M+H]$^+$.^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.18(s,1H),11.11(s,1H),8.15(s,3H,HCOOH),7.71(m,1H),7.35(t,J=7.8Hz,2H),6.89-6.81(m,2H),5.12-5.04(m,1H),4.34(d,J=12.6Hz,1H),4.08-3.95(m,3H),3.82-3.75(m,2H),3.61(s,2H),3.45-3.13(m,8H),3.12-2.83(m,6H),2.58-2.51(m,4H),2.20(d,J=6.8Hz,2H),2.11-1.96(m,3H),1.88-1.75(m,8H),1.55-1.17(m,4H),1.19-0.82(m,2H).

[1364] 实施例22:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1365] 

[1366] 步骤A

[1367] 将5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4

(3H)-酮(557mg,1.37mmol,1.0当量)、2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)乙酸(557mg,2.54mmol,1.86当量)、DIEA(707mg,5.47mmol,4.0当量)和HATU(780mg,2.05mmol,1.5当量)在DMF(5mL)中的溶液搅拌2小时。混合物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm),得到(2-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(560mg,68%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):609.25$[M+H]^+$.

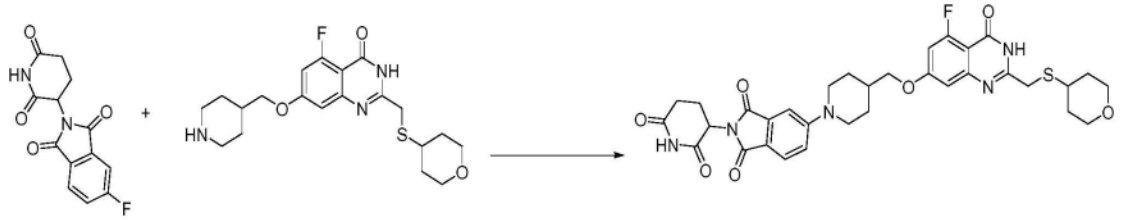
[1368] 步骤B

[1369] 将(2-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(560mg,0.92mmol,1.0当量)和HCl在1,4-二噁烷(30mL,4M)中的溶液搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩,得到7-((1-(2-(2-氨基乙氧基)乙酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐(430mg,86%),为粗棕色固体,其不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI,m/z):509.45$[M+H]^+$.

[1370] 步骤C

[1371] 将7-((1-(2-(2-氨基乙氧基)乙酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐(410mg,0.75mmol,1.5当量)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(139mg,0.50mmol,1.0当量)和TEA(152mg,1.50mmol,3.0当量)在NMP(5mL)中的溶液在100℃搅拌1小时。反应混合物通过反相快速色谱法纯化,并进一步纯化,条件如下:(柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在11分钟内21%B至41%B,41%B;波长:220/254nm;RT1(分钟):12.92),得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(21.8mg,6%),为黄绿色固体。LCMS(ESI,m/z):765.25$[M+H]^+$.^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.17(s,1H),11.09(s,1H),7.58(t,J=7.8Hz,1H),7.15(d,J=8.6Hz,1H),7.03(d,J=7.0Hz,1H),6.86-6.75(m,2H),6.68(t,J=5.8Hz,1H),5.05(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.35(d,J=12.8Hz,1H),4.30-4.12(m,2H),3.94(d,J=6.4Hz,2H),3.90-3.75(m,3H),3.71-3.56(m,4H),3.55-3.45(m,2H),3.29-3.24(m,1H),3.09-2.80(m,3H),2.66-2.52(m,3H),2.02(dd,J=13.2,6.8Hz,2H),1.93-1.84(m,2H),1.80-1.69(m,2H),1.51-1.38(m,2H),1.35-1.01(m,3H).

[1372] 实施例23:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

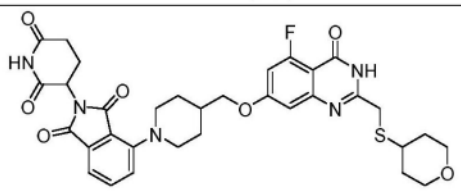
[1373] 

[1374] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(100mg,0.36mmol,1.0当

量)、5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(148mg,0.36mmol,1.0当量)和DIEA(140mg,1.09mmol,3.0当量)在NMP(5mL)中的溶液在120℃搅拌1小时。反应混合物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水($0.1\%NH_4HCO_3$)中的MeCN,30分钟内0%至44%梯度;检测器,UV 254nm),得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(65.3mg,27%),为浅黄色固体。LCMS(ESI,m/z):664.25$[M+H]^+$.^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.13(s,1H),11.08(s,1H),7.66(d,J=8.0Hz,1H),7.34(d,J=4.0Hz,1H),7.26(dd,J=12.0,4.0Hz,1H),6.93-6.85(m,2H),5.07(dd,J=12.0,8.0Hz,1H),4.11(d,J=12.0Hz,2H),4.02(d,J=4.0Hz,2H),3.81-3.76(m,2H),3.61(s,2H),3.38-3.33(m,2H),3.11-3.02(m,3H),2.91-2.82(m,1H),2.63-2.52(m,2H),2.18-1.96(m,2H),1.88(d,J=12.0Hz,4H),1.51-1.29(m,4H).

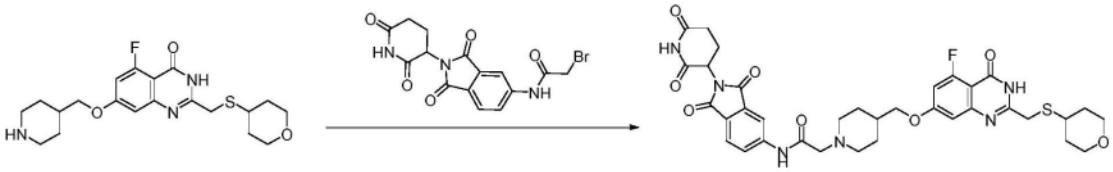
[1375] 根据合成2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(实施例23)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例24。

[1376]

实施例	结构	分析数据
24	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS: 664.25 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.5, 7.1Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 10.8, 2.3Hz, 2H), 5.10 (dd, J = 12.6, 5.4Hz, 1H), 4.08 (d, J = 6.1Hz, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 2H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 3.01 - 2.80 (m, 3H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 4H), 1.64 - 1.36 (m, 4H).

[1377] 实施例25:N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)

[1378] 甲基)哌啶-1-基)乙酰胺的合成

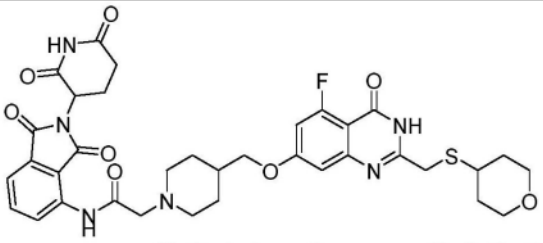
[1379] 

[1380] 将2-溴-N-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]乙酰胺(100mg,0.25mmol,1.0当量)和5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-7-(哌啶-4-基甲氧基)-3H-喹唑啉-4-酮(103mg,0.25mmol,1.0当量)、K_2CO_3(70.1mg,0.51mmol,2.0当量)在DMF(2mL)中的溶液在70℃搅拌1小时。将反应物用水(10mL)稀释,并用EtOAc(3×10mL)萃取。将

合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩。粗产物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,30分钟内5%至50%梯度;检测器,UV 254nm),得到N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺(30.6mg,17%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):721.30$[M+H]^+$.^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.07(s,1H),11.10(s,1H),10.36(s,1H),8.29(d,J=1.8Hz,1H),8.08-7.99(m,1H),7.87(d,J=8.2Hz,1H),6.92-6.83(m,2H),5.12(dd,J=12.8,5.3Hz,1H),3.99(d,J=5.9Hz,2H),3.80(d,J=11.6Hz,2H),3.60(s,2H),3.53-3.45(m,2H),3.20(s,2H),3.11-3.03(m,1H)2.99-2.87(m,3H),2.61-2.53(m,2H),2.25-2.11(m,2H),2.10-2.01(m,1H),1.85-1.83(m 2H),1.83-1.72(m,3H),1.51-1.44(m,4H).

[1381] 根据合成N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺(实施例25)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例26。

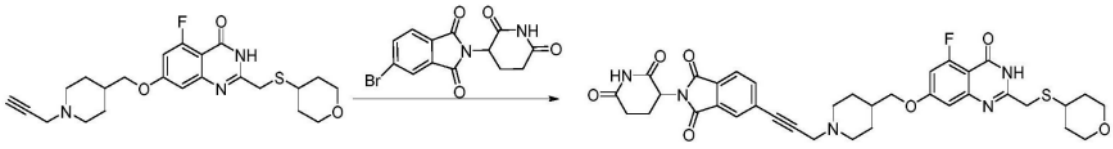
[1382]

实施例	结构	分析数据
26	 N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺	LCMS (ESI, m/z): 721.25$[M+H]^+$, ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.79 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.5, 7.3Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 6.88 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 12.8,

[1383]

		5.4Hz, 1H), 4.02 (d, J = 6.2Hz, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.19 -3.11(m, 1H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 3H), 2.66-2.51 (m, 2H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 5H), 1.56-1.38 (m, 4H).

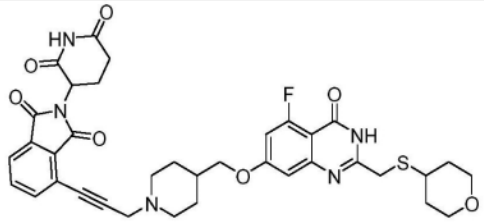
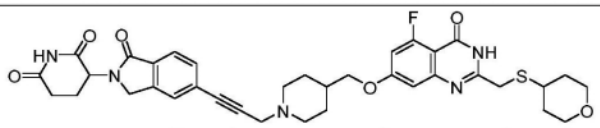
[1384] 实施例27:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1385] 

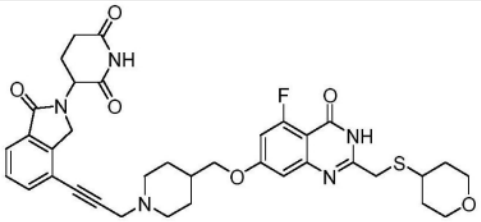
[1386] 将5-氟-7-((1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(70mg,0.157mmol,1.0当量)、5-溴-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(63.6mg,0.19mmol,1.2当量)、TEA(47.7mg,0.47mmol,3.0当量)和Pd$(PPh_3)_2Cl_2$(11.0mg,0.016mmol,0.1当量)在DMSO(2mL)中的溶液在氮气气氛下在80℃搅拌4小时。反应物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,30分钟内10%至70%梯度;检测器,UV 254nm,得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(47.5mg,43%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):702.25$[M+H]^+$.^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.52(s,2H),8.01-7.77(m,3H),6.88(dd,J=11.0,2.1Hz,2H),5.17(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.00(d,J=5.7Hz,2H),3.88-3.75(m,2H),3.61(d,J=3.8Hz,4H),3.36(d,J=2.4Hz,1H),3.29(d,J=2.3Hz,1H),3.13-2.98(m,1H),2.92-2.81(m,3H),2.67-2.52(m,2H),2.31-2.23(m,2H),2.11-2.02(m,1H),1.87-1.65(m,5H),1.55-1.29(m,4H).

[1387] 根据合成2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(实施例27)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例28-33。

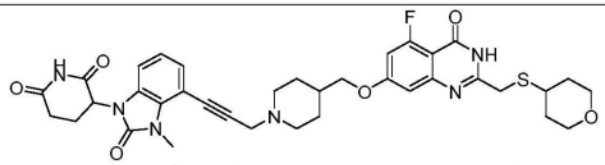
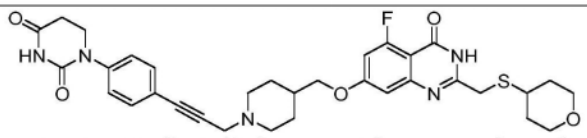
[1388]

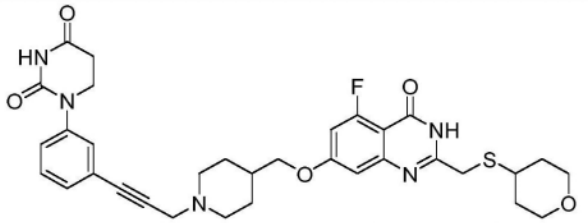
实施例	结构	分析数据
28	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS (ESI, m/z): 702.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 3H), 7.67 - 7.53 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.16 (dd, J = 12.0, 6Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.89-3.75 (m, 2H), 3.74-3.63 (m, 3H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.11-2.85(m, 4H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.89 -1.75 (m, 5H), 1.54 -1.25 (m, 4H).
29	 3-(5-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 688.25 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 2H), 7.77-7.67 (m, 2H), 7.65-7.50 (m, 2H), 6.88 (d, J = 10.4Hz, 2H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.46

[1389]

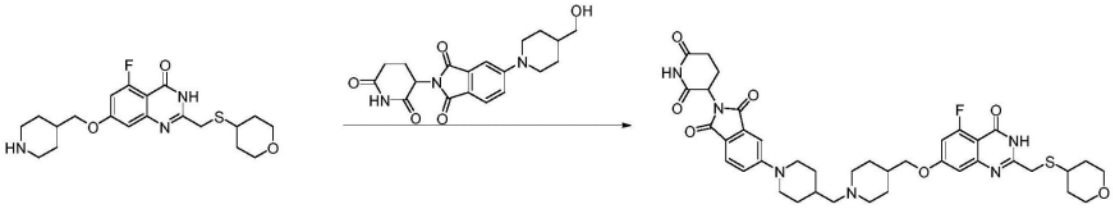
		(d, J = 17.5Hz, 1H), 4.34 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.12-3.00(m, 1H), 2.99 - 2.83 (m, 3H), 2.63 (dd, J = 4.7, 2.5Hz, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.24 (t, J = 11.1Hz, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 5H), 1.51-1.29 (m, 4H), 1.21-1.12 (m, 1H).
30	 3-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 688.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 16.0, 7.6, 1.1Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.7Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.00 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.61 (d, J = 12.3Hz, 4H), 3.37-3.27(m, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.49-2.39 (m,

[1390]

		1H), 2.25 (t, J = 11.3Hz, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 3H), 1.49-1.33 (m, 4H).
31	 3-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 703.30 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 2H), 7.02 (t, J = 7.9Hz, 1H), 6.88 (d, J = 10.1Hz, 2H), 5.39 (dd, J = 12.6, 5.4Hz, 1H), 4.00 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.69-3.54 (m, 7H), 3.36 (d, J = 2.3Hz, 2H), 3.12-3.00 (m, 1H), 3.01-2.81 (m, 3H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.24 (t, J = 11.3Hz, 2H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.89 (d, J = 13.0Hz, 2H), 1.81-1.72 (m, 3H), 1.55-1.30 (m, 4H).
32	 1-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 634.25 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.33 (d, J = 12.0Hz, 2H), 6.92 - 6.84

			(m, 2H), 4.00 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.30 (d, J = 4.0Hz, 1H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.91 (d, J = 10.7Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.6Hz, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H), 1.89 (d, J = 13.0Hz, 2H), 1.80 (d, J = 12.6Hz, 3H), 1.52-1.29 (m, 4H).
[1391]	33	 1-(3-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 634.20 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 7.45-7.27 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.00 (d, J = 4.2Hz, 2H), 3.85-3.75 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.38-3.25 (m, 3H), 3.14-3.00 (m, 1H), 2.91 (d, J = 10.8Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.7Hz, 2H), 2.29-2.15 (m, 2H), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.51-1.21 (m, 4H).

[1392] 实施例34:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

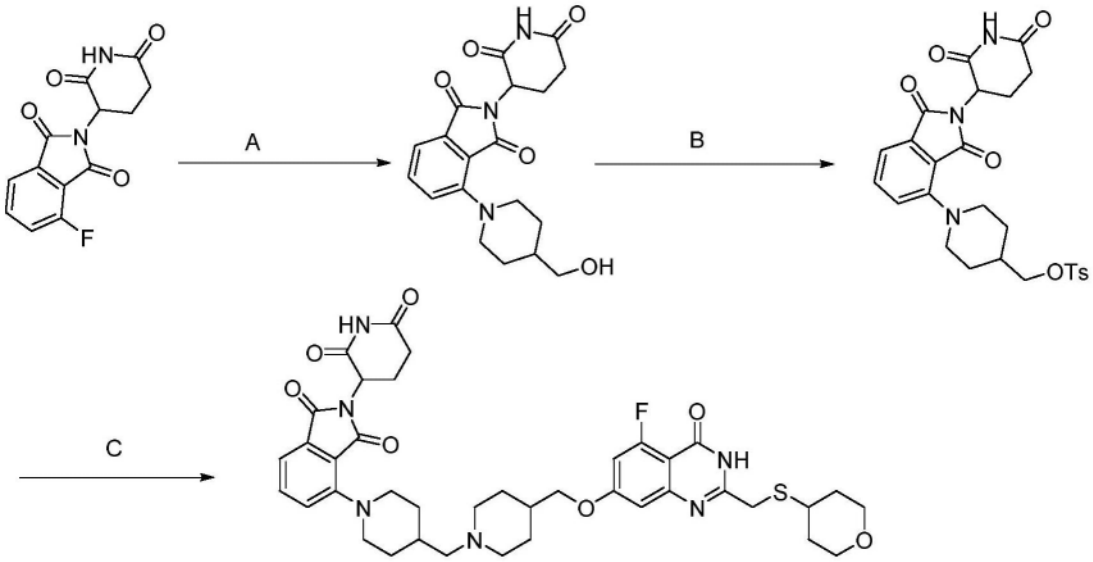
[1393] 

[1394] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

(200mg,0.539mmol,1.0当量)和Dess-Martin试剂(251mg,0.593mmol,1.1当量)在DCM(4mL)中的溶液搅拌2小时。在1分钟内滴加5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(221mg,0.541mmol,1.0当量),然后搅拌2小时。分批加入STAB(102mg,2.71mmol,5.0当量),并且将所得混合物搅拌30分钟。将所得混合物减压浓缩,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,15分钟内10%至70%梯度;检测器,UV 254nm),并通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在9分钟内31%B至55%B,55%B;波长:254/220nm;RT(分钟):9),得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(18.3mg,4%),为黄绿色固体。LCMS(ES,m/z):761.60$[M+H]^+$.^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.08(s,1H),11.08(s,1H),7.65(d,J=8.5Hz,1H),7.31(s,1H),7.23(d,J=9.4Hz,1H),6.93-6.82(m,2H),5.07(dd,J=12.6,5.3Hz,1H),4.08-3.82(m,5H),3.88-3.75(m,2H),3.62(s,2H),3.07-2.83(m,6H),2.72-2.54(m,2H),2.14(d,J=6.5Hz,2H),2.06-1.97(m,1H),1.99-1.67(m,12H),1.42-0.99(m,6H).

[1395] 实施例35:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1396]



[1397] 步骤A

[1398] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚-1,3-二酮(5.0g,18.1mmol,1.0当量)哌啶-4-基甲醇(2.50g,21.7mmol,1.2当量)和DIEA(7.02g,54.3mmol,3.0当量)在NMP(100mL)中的溶液在120℃搅拌4小时。加入水,并且所得混合物用EtOAc(3×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(2:3)洗脱,得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(6.7g,99%),为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):372.15$[M+H]^+$.

[1399] 步骤B

[1400] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

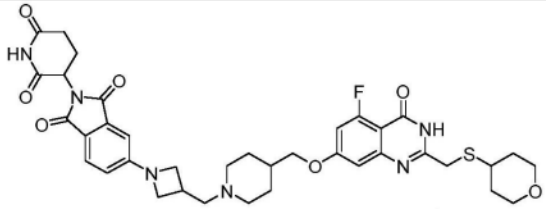
(500mg,1.35mmol,1.0当量)、对甲苯磺酰氯(308mg,1.62mmol,1.2当量)、TEA(409mg,4.04mmol,3.0当量)和DMAP(82mg,0.673mmol,0.5当量)在DCM(40mL)中的溶液搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(3:1)洗脱,得到(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)哌啶-4-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(620mg,88%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):526.15[M+H]$^+$.

[1401] 步骤C

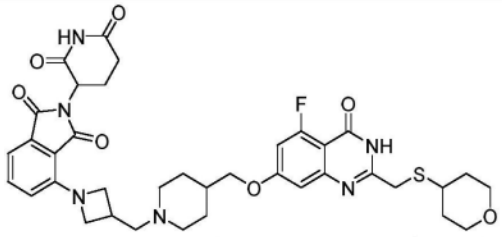
[1402] 将{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基]哌啶-4-基}甲基4-甲基苯磺酸酯(100mg,0.19mmol,1.0当量)、5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-7-(哌啶-4-基甲氧基)-3H-喹唑啉-4-酮(78mg,0.19mmol,1.0当量)、DIEA(74mg,0.57mmol,3.0当量)和KI(15.8mg,0.095mmol,0.5当量)在ACN(5mL)中的溶液在60℃搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩,并且残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,20分钟内5%至95%梯度;检测器,UV 254nm),并通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下:柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30*150mm,5μm;流速:60mL/分钟;梯度:在10分钟内27%B至47%B,47%B;波长:254/220nm;RT(分钟):10.92),得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(32mg,22%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):761.35[M+H]$^+$.^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.07(s,1H),11.05(s,1H),7.56(q,J=7.8Hz,1H),7.11(dq,J=7.9,4.2Hz,2H),6.88(dt,J=5.8,2.7Hz,2H),5.13-4.99(m,1H),3.98(s,2H),3.89-3.74(m,2H),3.72-3.54(m,4H),3.54-3.38(m,2H),3.14-2.99(m,1H),2.99-2.78(m,1H),2.75-2.55(m,2H),2.40-2.28(m,2H),2.27-2.16(m,1)2.16-2.06(m,1H),2.06-1.96(m,1H)1.95-1.81(m,4H),1.81-1.66(m,3H),1.66-1.53(m,3H),1.53-1.38(m,3H),1.38-1.15(m,3H).

[1403] 根据合成2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(实施例35)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例36和37。

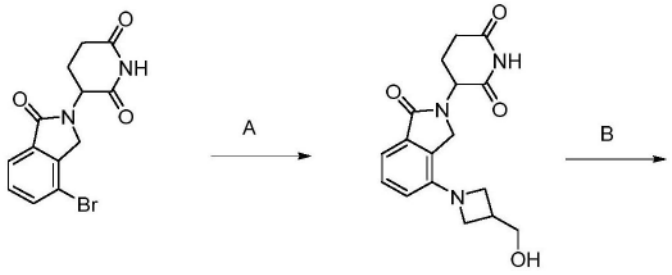
[1404]

实施例	结构	分析数据
36	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS (ESI, m/z): 733.35 [M+H]$^+$, ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 2H), 6.77 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.4, 2.1Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8,

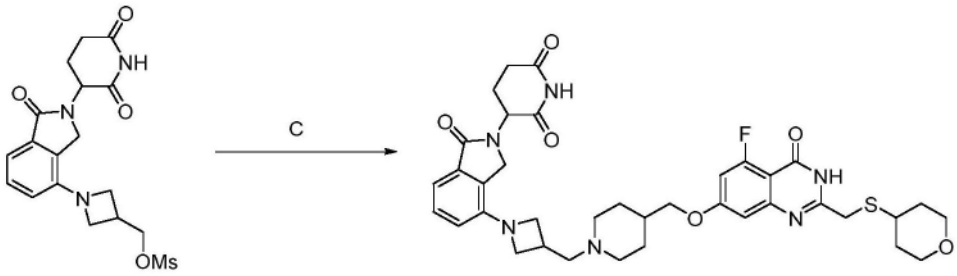
[1405]

		5.4Hz, 1H), 4.13 (t, J = 8.2Hz, 2H), 3.99 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.82 (d, 3.7Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 8.4, 5.4Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.14-2.94 (m, 3H), 2.95-2.79 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 3H), 2.05-1.89 (m, 5H), 1.81-1.68 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.39-1.22 (m, 2H).
37	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS (ESI, m/z): 733.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.56 (t, J = 4.4Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.97-6.86 (m, 2H), 6.785 (d, J = 8.8Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.4, 5.2Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 3.98(d, J = 5.6Hz, 2H), 3.91-3.77 (m, 4H), 3.622(s, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.96-2.80 (m, 4H), 2.62-2.56 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.89 (d, J = 13.2Hz, 2H), 1.75 (d, J = 10.0Hz, 3H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 2H), 1.35-1.24 (m, 1H).

[1406] 实施例38:3-(4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成



[1407]



[1408] 步骤A

[1409] 将3-(4-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(160mg,0.49mmol,1.0当量)、氮杂环丁烷-3-基甲醇盐酸盐(73mg,0.59mmol,1.2当量)、Pd-PEPPSI-IPentCl2-甲基吡啶(邻甲基吡啶)(42mg,0.05mmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(323mg,0.99mmol,2.0当量)在二噁烷(10mL)中的溶液在100℃在氮气气氛下搅拌过夜。过滤所得混合物,用DCM(3×30mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩,并且残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水中的MeCN,10分钟内5%至20%梯度;检测器,UV 254nm),得到3-(4-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(95mg,58%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):330.15$[M+H]^+$.

[1410] 步骤B

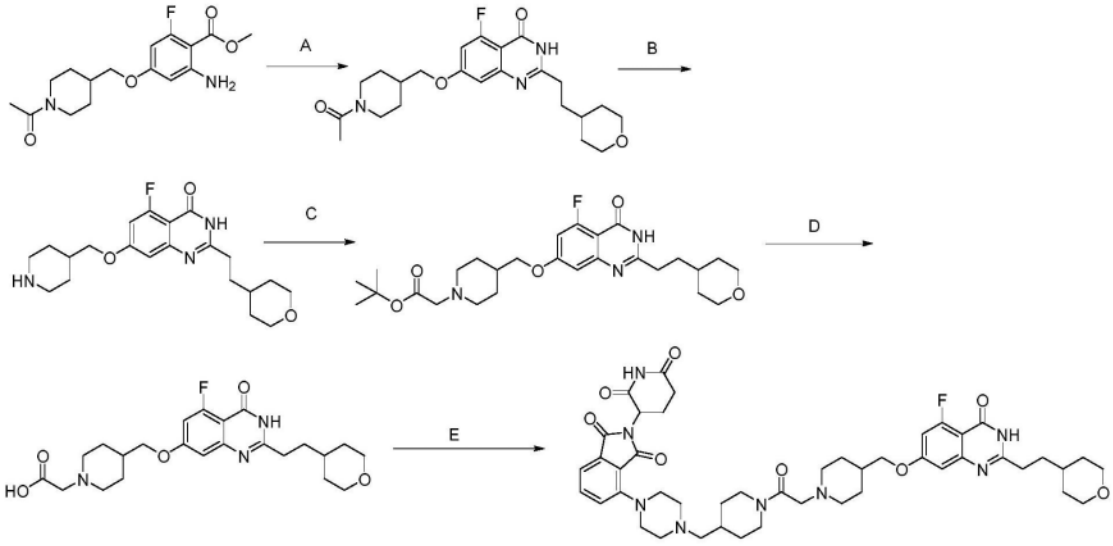
[1411] 在0℃向3-(4-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(90mg,0.27mmol,1.0当量)、TEA(138mg,1.37mmol,5.0当量)和DMAP(16.7mg,0.14mmol,0.5当量)在DCM(25mL)中的搅拌溶液中分批加入甲磺酸酐(143mg,0.82mmol,3.0当量),然后在室温搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩,并且残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水中的MeCN,10分钟内5%至30%梯度;检测器,UV 254nm),得到(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基甲磺酸酯(78.2mg,70%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):408.15$[M+H]^+$.

[1412] 步骤C

[1413] 将(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基甲磺酸酯(78mg,0.19mmol,1.0当量)、5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(86mg,0.21mmol,1.1当量)、DIEA(223mg,1.73mmol,9.0当量)和KI(64mg,0.38mmol,2.0当量)在ACN(30mL)中的混合物在80℃搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩,并且残余物通过C18反相色谱法纯化,用水/ACN(63:37)洗脱,并通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下(柱:XBridgePrepOBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在10分钟内30%B至40%B,40%B;波长:254nm;RT(分钟):8.6),得到3-(4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-

4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(13.8mg,10%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):719.35[M+H]$^+$.^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.11(s,1H),10.95(s,1H),7.31(t,J=7.7Hz,1H),7.04(d,J=7.4Hz,1H),6.90-6.84(m,2H),6.55(d,J=7.9Hz,1H),5.09(dd,J=13.2,5.1Hz,1H),4.49-4.25(m,2H),4.15-4.03(m,2H),3.98(d,J=5.8Hz,2H),3.86-3.78(m,2H),3.68-3.59(m,4H),3.40-3.36(m,1H),3.11-3.01(m,1H),2.95-2.83(m,4H),2.63-2.55(m,3H),2.00-1.80(m,6H),1.80-1.65(m,3H),1.51-1.40(m,2H),1.37-1.22(m,3H).

[1414] 实施例39:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1415] 

[1416] 步骤A

[1417] 将4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基]-2-氨基-6-氟苯甲酸甲酯(2.0g,6.17mmol,1.0当量)和3-(氧杂环己烷-4-基)丙腈(1.72g,12.3mmol,2.0当量)在1,4-二噁烷(50mL,4M)中的HCl溶液在40℃搅拌过夜。用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物中和至pH 7。沉淀的固体通过过滤收集,并用水(3×10mL)洗涤,得到7-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(3.2g),为黄色粗固体,其不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI,m/z):432.20[M+H]$^+$.

[1418] 步骤B

[1419] 将7-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(3.2g,7.42mmol,1.0当量)溶液和NaOH水溶液(20ml,5M)在80℃搅拌过夜。用浓HCl将混合物中和至pH7。沉淀的固体通过过滤收集,并用水(3×10mL)洗涤,得到5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.8g,62%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):390.20[M+H]$^+$.

[1420] 步骤C

[1421] 将5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.8g,4.62mmol,1.0当量)、2-溴乙酸叔丁酯(856mg,4.39mmol,0.95当量)和DIEA(1.79g,13.8mmol,3.0当量)在NMP(5mL)中的溶液搅拌过夜。反应混合物通过反相快速色谱

法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,30分钟内5%至95%梯度;检测器,UV 254nm),得到2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯(548mg,24%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):504.30[M+H]$^+$.

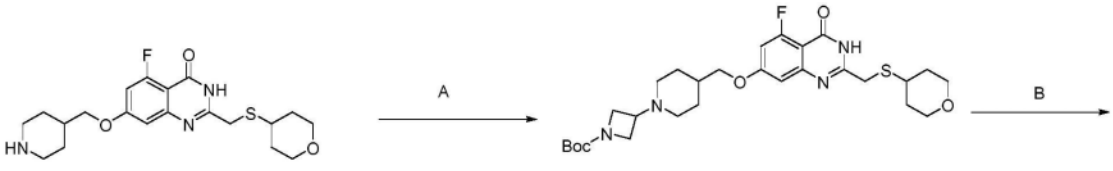
[1422] 步骤D

[1423] 将2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯(548mg,1.09mmol,1.0当量)和TFA(2mL)在DCM(10mL)中的溶液搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩,得到2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酸(1.3g),为红色粗固体,其不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI,m/z):448.25[M+H]$^+$.

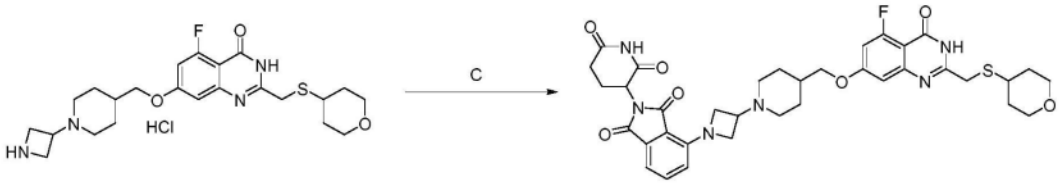
[1424] 步骤E

[1425] 将2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酸(196mg,0.45mmol,1.0当量)、DIEA(173mg,1.34mmol,3.0当量)和HATU(204mg,0.54mmol,1.2当量)在DMF(3mL)中的溶液搅拌8小时。混合物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,25分钟内5%至95%梯度;检测器,UV 254nm),并通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下(柱:Xselect CSH C18 OBD柱,30*150mm5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在8分钟内6%B至20%B,20%B;波长:254/220nm;RT(分钟):8),得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(16.5mg,4%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):869.45[M+H]$^+$.^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ10.46(s,1H),8.15(s,1H),7.66-7.55(m,1H),7.42(d,J=7.1Hz,1H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),6.88(s,1H),6.68(dd,J=12.1,2.3Hz,1H),5.00-4.91(m,1H),4.59(d,J=13.2Hz,1H),4.10(d,J=12.6Hz,1H),4.04-3.88(m,4H),3.49-3.13(m,7H),3.01-2.75(m,5H),2.74-2.50(m,8H),2.38--1.61(m,15H)1.55-0.99(m,7H).

[1426] 实施例40:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成



[1427]



[1428] 步骤A

[1429] 将5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4

(3H)-酮(500mg,1.23mmol,1.0当量)、3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(421mg,2.46mmol,2.0当量)、HOAc(74mg,1.23mmol,1.0当量)和STAB(1303mg,6.15mmol,5.01当量)在DCE(10mL)中的溶液搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩,并且残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,15分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm),得到3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯。(468mg,68%),为浅黄色固体。LCMS(ESI,m/z):563.45[M+H]$^+$.

[1430] 步骤B

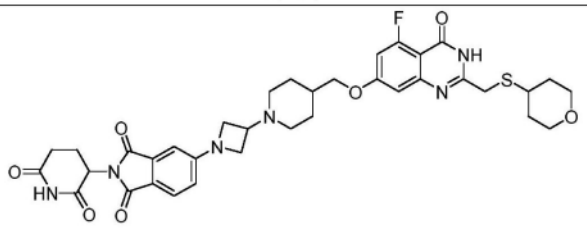
[1431] 将3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(200mg,0.36mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(10mL,1mol/L)中的HCl溶液搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩,得到7-((1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐,其不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI,m/z):463.35[M+H]$^+$.

[1432] 步骤C

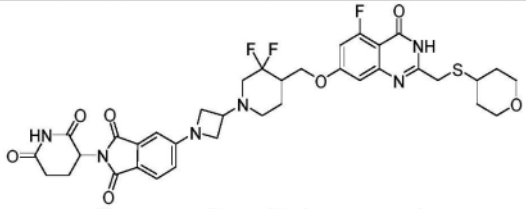
[1433] 将7-((1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐(100mg,0.22mmol,1.0当量)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(54mg,0.195mmol,0.90当量)在NMP(4mL)中的溶液在微波中于120℃加热1小时。混合物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,15分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm),并通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下:(柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在10分钟内33%B至43%B,43%B;波长:254nm;RT(分钟):11.1),得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(20.2mg,13%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):719.35[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.15(s,1H),11.06(s,1H),7.58(t,J=7.6Hz,1H),7.13(d,J=6.8Hz,1H),6.94-6.73(m,3H),5.05(dd,J=12.8,5.6,1H),4.30(t,J=6.8,2H),4.08-3.90(m,4H),3.87-3.76(m,2H),3.62(s,2H),3.37-3.32(m,2H),3.25-3.20(m,1H),3.11-3.01(m,1H),2.91-2.82(m,3H),2.61-2.57(m,1H),2.07-1.98(m,1H),1.95-1.86(m,4H),1.79-1.69(m,3H),1.52-1.40(m,2H),1.40-1.20(m,3H).

[1434] 根据合成2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(实施例40)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例41和42。

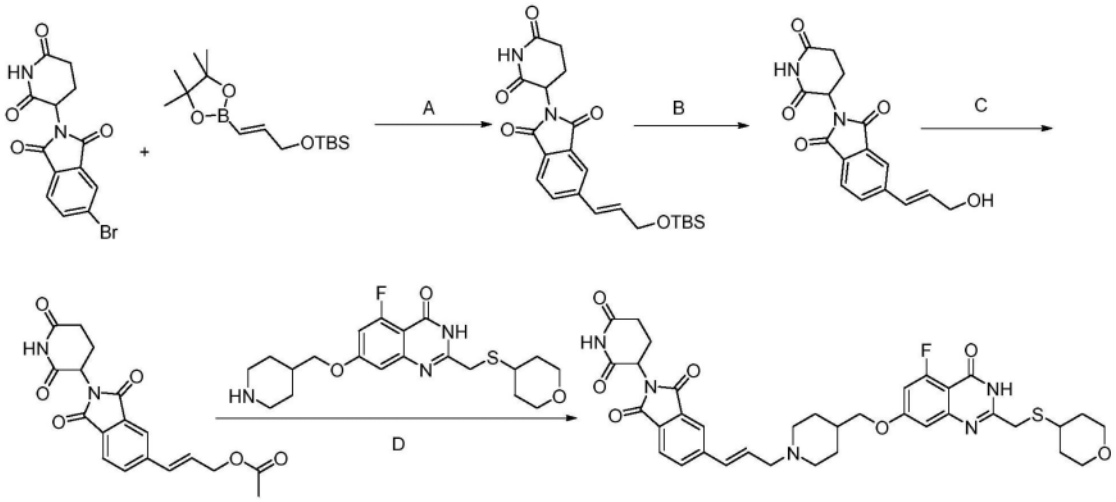
[1435]

实施例	结构	分析数据
41		LCMS (ESI, m/z): 719.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 10.5, 2.3Hz, 2H), 6.80 (d, J = 2.1Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.3, 2.1Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4Hz, 1H), 4.12 (t, J = 7.7Hz, 2H), 4.00 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.37-3.26 (m, 2H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.96-2.80 (m, 3H), 2.71-2.53 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 4H), 1.84-1.69 (m, 3H), 1.53-1.22 (m, 4H).
	2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	

[1436]

42	 5-(3-(3,3-二氟-4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS (ESI, m/z): 755.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.92 (d, J = 11.7Hz, 2H), 6.80 (d, J = 2.1Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.3, 2.1Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 10.5, 5.3Hz, 1H), 4.24-4.04 (m, 3H), 4.00-3.71 (m, 5H), 3.63 (s, 2H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.96 - 2.80 (m, 2H), 2.72-2.54 (m, 2H), 2.47-2.28 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 1H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.51-1.38 (m, 3H).

[1437] 实施例43:(E)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-烯-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1438] 

[1439] 步骤A

[1440] 将5-溴-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(500mg,1.48mmol,1.0当量)、叔丁基二甲基{[(2E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙-2-烯-1-基]氧基}硅烷(442mg,1.48mmol,1.0当量)、Pd(dppf)Cl_2(217mg,0.297mmol,0.2当量)和$NaHCO_3$(374mg,4.45mmol,3.0当量)在1,4-二噁烷(5mL)和水(1mL)中的溶液在90℃在氮气气氛下搅拌1小时。混合物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内0%至71%梯度;检测器,UV 254nm,得到(E)-5-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-1-烯-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(330mg,52%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):429.18$[M+H]^+$.

[1441] 步骤B

[1442] 将5-[(1E)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙-1-烯-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(240mg,0.56mmol,1.0当量)和TBAF(293mg,1.12mmol,2.0当量)在THF(2mL)中的溶液搅拌1小时。混合物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内0%至25%梯度;检测器,UV 254nm),得到(E)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-羟基丙-1-烯-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(150mg,85%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):315.09$[M+H]^+$.

[1443] 步骤C

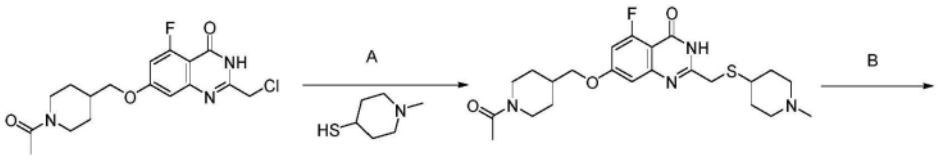
[1444] 将(E)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-羟基丙-1-烯-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(90mg,0.29mmol,1.0当量)、TEA(58mg,0.57mmol,2.0当量)、Ac_2O(35.1mg,0.34mmol,1.2当量)和DMAP(3.50mg,0.029mmol,0.1当量)在THF(2mL)中的溶液搅拌1小时。混合物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内0%至48%梯度;检测器,UV 254nm,得到(E)-3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)烯丙基乙酸酯(80mg,78%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):357.10$[M+H]^+$.

[1445] 步骤D

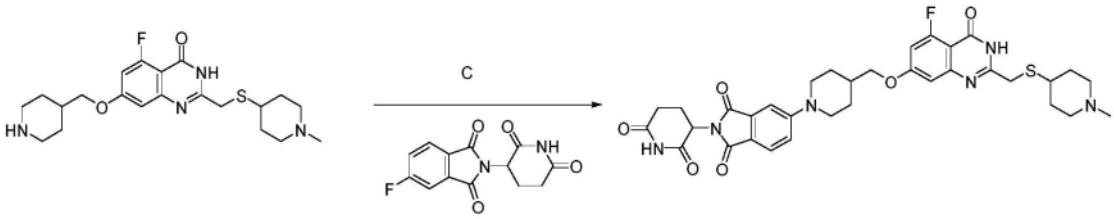
[1446] 将(E)-3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)烯丙基乙酸酯

(30mg,0.095mmol,1.0当量)、5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-7-(哌啶-4-基甲氧基)-3H-喹唑啉-4-酮(38.9mg,0.095mmol,1.0当量)和$Pd(PPh_3)_4$(33.1mg,0.028mmol,0.3当量)在DCM(1.5mL)中的溶液在40℃在氮气气氛下搅拌1小时。混合物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内0%至49%梯度;检测器,UV 254nm),并通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下:(柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在9分钟内17%B至42%B,42%B;波长:254/220nm;RT(分钟):8.9),得到(E)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-烯-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(12.2mg,17%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):704.25$[M+H]^+$,^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 12.15(s,1H),11.11(s,1H),8.01(s,1H),7.96-7.88(m,1H),7.84(d,J=7.8Hz,1H),6.93-6.82(m,2H),6,79-6.62(m,2H),5.14(m,1H),3.98(d,J=5.7Hz,2H),3.85-3.75(m,2H),3.60(s,2H),3.28-3,21(m,2H),3.15(d,J=5.5Hz,2H),3.11-2.98(m,1H),2.96-2.89(M,3H),2.59-2.52(m,1H),2.05-1.94(m,3H),1.87-1.81(m,2H),1.80-1.70(m,3H),1.53-1.28(m,5H).

[1447] 实施例44:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((5-氟-2-(((1-甲基哌啶-4-基)硫代)甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成



[1448]



[1449] 步骤A

[1450] 将7-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基)-2-(氯甲基)-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮(500mg,1.41mmol,1.0当量)、1-甲基哌啶-4-硫醇(185mg,1.41mmol,1.0当量)和NaOH(226mg,5.65mmol,4.0当量)在水(3mL)中的溶液搅拌5小时。用HCl(12M)将混合物中和至pH7。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,15分钟内10%至70%梯度;检测器,UV 254nm,得到7-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((1-甲基哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(526mg,80%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):463.21$[M+H]^+$.

[1451] 步骤B

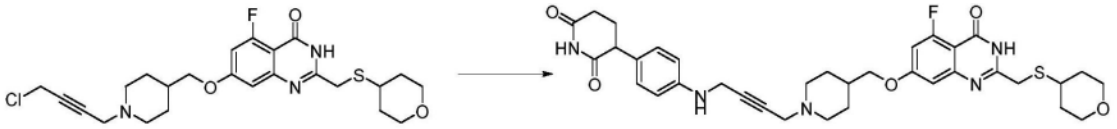
[1452] 将7-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((1-甲基哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(200mg,0.432mmol,1当量)、HCl(1mL)和水(2mL)的溶液在70℃搅拌2天。将所得混合物减压浓缩,得到5-氟-2-(((1-甲基哌啶-4-基)硫代)甲基)-7-(哌啶-4-基甲

氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(350mg,粗品),为黄色油状物,其不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI,m/z):421.20[M+H]$^+$.

[1453] 步骤C

[1454] 将5-氟-2-(((1-甲基哌啶-4-基)硫代)甲基)-7-(哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(50mg,0.119mmol,1.0当量)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(49.3mg,0.178mmol,1.5当量)、DIEA(92.2mg,0.714mmol,6.0当量)在NMP(2mL)中的溶液在120℃搅拌12小时。混合物通过反相柱纯化,并通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下(柱:XBridge ShieldRP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在10分钟内30%B至40%B,40%B;波长:254nm;RT(分钟):8.5),得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((5-氟-2-(((1-甲基哌啶-4-基)硫代)甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(9.7mg,12%),为黄绿色固体。LCMS(ESI,m/z):677.25[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),7.67(d,J=8.6Hz,1H),7.35(d,J=2.2Hz,1H),7.27(dd,J=8.6,2.3Hz,1H),6.89(dd,J=11.0,2.1Hz,2H),5.07(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.15-4.09(m,2H),4.05-4.01(m,2H),3.62(s,2H),3.08-3.00(m,2H),2.93-2.86(m,1H),2.82-2.74(m,1H),2.69-2.61(m,3H),2.58-2.55(m,1H),2.13-2.10(m,4H),1.96-1.83(m,7H),1.50-1.33(m,5H).

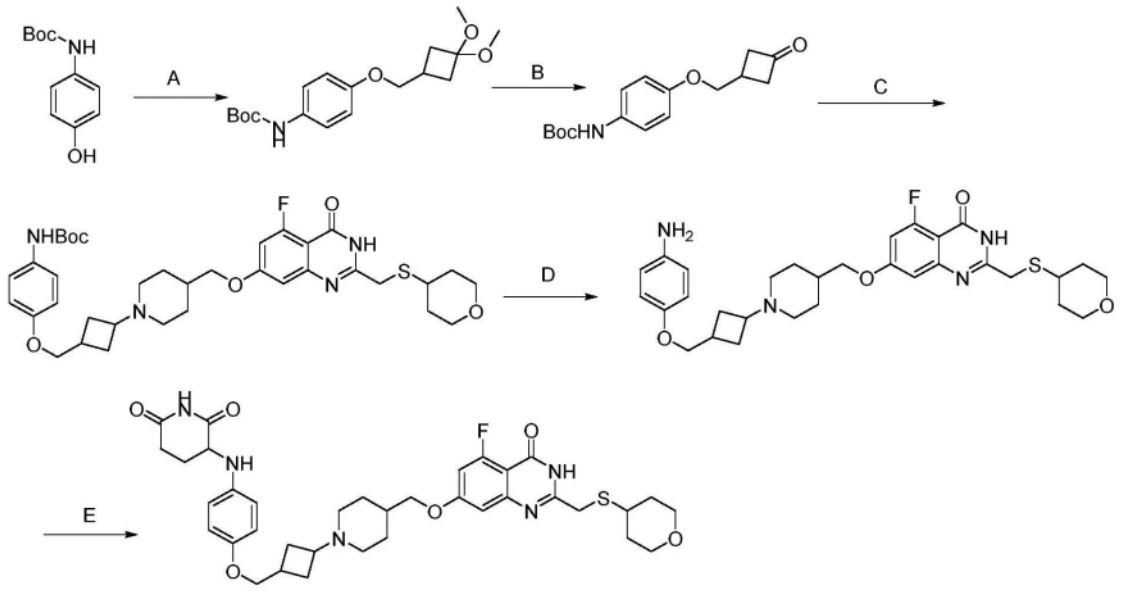
[1455] 实施例45:3-(4-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮的合成

[1456] 

[1457] 将3-(4-氨基苯基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.49mmol,1.0当量)和7-{[1-(4-氯丁-2-炔-1-基)哌啶-4-基]甲氧基}-5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-3H-喹唑啉-4-酮(242mg,0.49mmol,1.0当量)在EtOH(2.5mL)中的溶液在60℃搅拌1天。浓缩后,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的MeCN,20分钟内0%至17%梯度;检测器,UV 254nm。粗产物通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在8分钟内27%B至49%B,49%B;波长:254/220nm;RT(分钟):8),得到3-(4-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(20.8mg,6%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):662.35[M+H]$^+$,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.16(s,1H),10.73(s,1H),6.93(d,J=8.3Hz,2H),6.90-6.81(m,2H),6.59(d,J=8.4Hz,2H),5.89(t,J=6.2Hz,1H),3.94-3.78(m,6H),3.69-3.60(m,1H),3.60(s,2H),3.26-3.20(m,1H),3.19(s,2H),3.10-2.97(m,1H),2.81-2.70(m,2H),2.67-2.52(m,1H),2.46-2.34(m,2H),2.06(s,2H),2.03-1.92(m,3H),1.90-1.80(m,2H),1.73-1.55(m,3H),1.53-1.27(m,2H),1.25-1.16(m,2H).

[1458] 实施例46:3-((4-((3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)环丁基)甲氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-

二酮的合成

[1459] 

[1460] 步骤A

[1461] 将N-(4-羟基苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,4.78mmol,1.0当量)、(3,3-二甲氧基环丁基)甲醇(1.05g,7.17mmol,1.5当量)和PPh_3(1.88g,7.17mmol,1.5当量)在THF(10mL)中的溶液在0℃搅拌5分钟。在0℃向混合物中滴加DEAD(1.25g,7.17mmol,1.5当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(3:1)洗脱,得到(4-((3,3-二甲氧基环丁基)甲氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1g,62%),为灰白色固体。LCMS(ESI,m/z):338.20$[M+H]^+$.

[1462] 步骤B

[1463] 将(4-((3,3-二甲氧基环丁基)甲氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(570mg,1.69mmol,1.0当量)在THF(10mL)中的溶液搅拌2分钟,然后在0℃加入HCl(8.45mL,8.45mmol,5.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌5小时,得到(4-((3-氧代环丁基)甲氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(480mg,98%),为灰白色粗固体。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。这得到LCMS(ESI,m/z):292.15$[M+H]^+$。

[1464] 步骤C

[1465] 将(4-((3-氧代环丁基)甲氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(328mg,1.13mmol,1.0当量)、5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-7-(哌啶-4-基甲氧基)-3H-喹唑啉-4-酮(459mg,1.13mmol,1.0当量)、$NaBH(OAc)_3$(716mg,3.38mmol,3.0当量)和HOAc(67.6mg,1.13mmol,1.0当量)在THF(10mL)中的溶液搅拌过夜。浓缩后,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的MeCN,25分钟内10%至68%梯度;检测器,UV 254nm。这得到(4-((3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)环丁基)甲氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,39%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):683.50$[M+H]^+$.

[1466] 步骤D

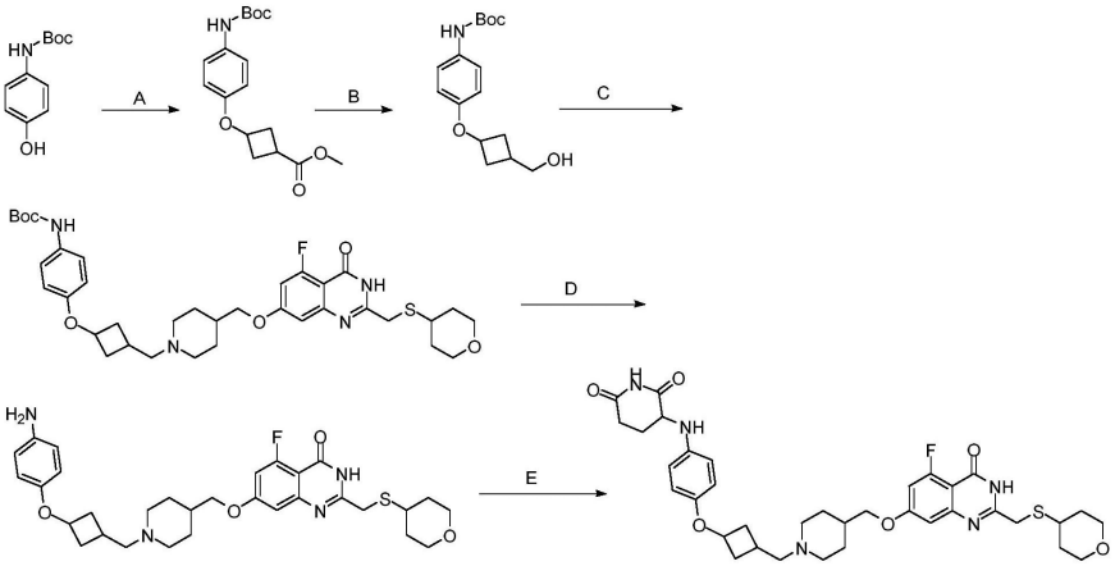
[1467] 将(4-((3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)环丁基)甲氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,

0.439mmol,1.0当量)在DCM(5mL)和TFA(5mL)中的溶液搅拌1小时。浓缩后,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的MeCN,20分钟内10%至69%梯度;检测器,UV 254nm。这得到7-((1-(3-((4-氨基苯氧基)甲基)环丁基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(100mg,39%),为灰白色固体。LCMS(ESI,m/z):583.30[M+H]$^+$.

[1468] 步骤E

[1469] 将7-((1-(3-((4-氨基苯氧基)甲基)环丁基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(100mg,0.17mmol,1.0当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(39.5mg,0.21mmol,1.2当量)和$NaHCO_3$(1.44mg,0.018mmol,2.0当量)在ACN(0.5mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,20分钟内10%至38%梯度;检测器,UV 254nm。这得到3-((4-((3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)环丁基)甲氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(41.1mg,31%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):684.25[M+H]$^+$.^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.08(s,1H),10.76(s,1H),6.92-6.81(m,2H),6.76-6.55(m,4H),5.42(d,J=7.3Hz,1H),4.25-4.11(m,1H),3.95(d,J=5.6Hz,2H),3.91-3.73(m,4H),3.60(s,2H),3.38-3.24(m,2H),3.11-2.96(m,1H),2.80-2.70(m,3H),2.56-2.50(m,1H),2.30-2.22(m,1H),2.21-2.00(m,3H),1.85-1.35(m,13H),1.34-1.18(m,2H).

[1470] 实施例47:3-({4-[3-({4-[({5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-4-氧代-3H-喹唑啉-7-基}氧基)甲基]哌啶-1-基}甲基)环丁氧基]苯基}氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[1471] 

[1472] 步骤A

[1473] 将N-(4-羟基苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,4.78mmol,1.0当量)、3-羟基环丁烷-1-羧酸甲酯(0.95g,7.31mmol,1.5当量)、(1.05g,7.17mmol,1.5当量)、DEAD(1.25g,7.17mmol,1.5当量)和PPh_3(1.91g,7.26mmol,1.5当量)在THF(15mL)中的溶液在50℃搅拌2小时。将所得混合物真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(5:1)洗脱,得到3-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯氧基}环丁烷-1-羧酸甲酯(1g,65%),为白色固体。LCMS

(ESI,m/z):322.35[M+H]$^+$.

[1474] 步骤B

[1475] 在0℃向3-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯氧基}环丁烷-1-羧酸甲酯(980mg,3.05mmol,1.0当量)在THF(30mL)的溶液中加入$LiAlH_4$(3.8mL,7.60mmol,2.49当量),然后在室温下搅拌1小时。在0℃将反应用$Na_2SO_4.10H_2O$水溶液淬灭。过滤所得混合物,用DCM洗涤滤饼。将滤液真空浓缩,并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(2:1)洗脱,得到N-{4-[3-(羟甲基)环丁氧基]苯基}氨基甲酸叔丁酯(760mg,85%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):294.36[M+H]$^+$.

[1476] 步骤C

[1477] 将N-{4-[3-(羟甲基)环丁氧基]苯基}氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.36mmol,1.0当量)和Dess-Martin试剂(602mg,1.42mmol,1.04当量)在DCM(13mL)中的溶液搅拌1小时。然后加入5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-7-(哌啶-4-基甲氧基)-3H-喹唑啉-4-酮(562mg,1.38mmol,1.01当量)并将溶液搅拌1小时。然后在0℃加入$NaBH_3CN$(190mg,3.02mmol,2.22当量)并在室温下搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩,并且残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,20分钟内0%至62%梯度;检测器,UV 254nm),得到N-{4-[3-({4-[({5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-4-氧代-3H-喹唑啉-7-基}氧基)甲基]哌啶-1-基}甲基)环丁氧基]苯基}氨基甲酸叔丁酯(400mg,43%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):683.85[M+H]$^+$.

[1478] 步骤D

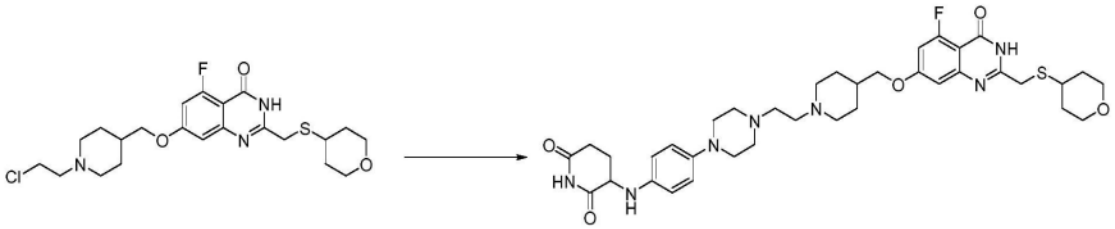
[1479] 将N-{4-[3-({4-[({5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-4-氧代-3H-喹唑啉-7-基}氧基)甲基]哌啶-1-基}甲基)环丁氧基]苯基}氨基甲酸叔丁酯(400mg,0.59mmol,1.0当量)在DCM(5mL)和TFA(5mL)中的溶液搅拌1小时。浓缩后,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,15分钟内0%至45%梯度;检测器,UV 254nm),得到7-[(1-{[3-(4-氨基苯氧基)环丁基]甲基}哌啶-4-基)甲氧基]-5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-3H-喹唑啉-4-酮(240mg,70%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):583.74[M+H]$^+$.

[1480] 步骤E

[1481] 将7-[(1-{[3-(4-氨基苯氧基)环丁基]甲基}哌啶-4-基)甲氧基]-5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-3H-喹唑啉-4-酮(240mg,0.41mmol,1.0当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(159mg,0.83mmol,2.01当量)和DIEA(160mg,1.24mmol,3.01当量)在NMP(6mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。混合物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,20分钟内0%至55%梯度;检测器,UV 254nm,得到粗产物(210mg),将其通过制备型HPLC纯化,条件如下(柱:Xcelect CSH F-pheny OBD柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/分钟;梯度:在10分钟内35%B至55%B,55%B;波长:254/220nm;RT(分钟):10.5),得到粗产物。粗产物(70mg)通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下(柱:XSelect CSH Prep C18 OBD柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:25mL/分钟;梯度:在10分钟内35%B至55%B,55%B;波长:254/220nm;RT(分钟):10.5),得到3-({4-[3-({4-[({5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-4-氧代-3H-喹唑啉-7-基}氧基)甲基]哌啶-1-基}

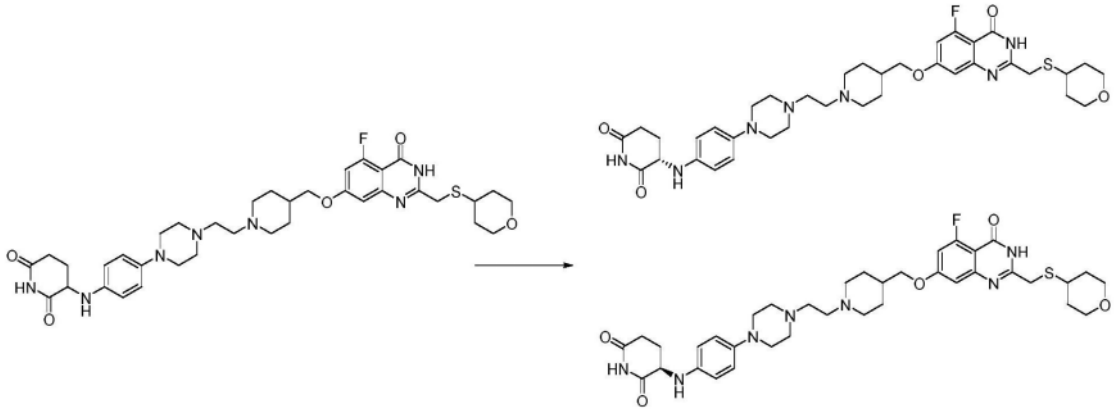
甲基)环丁氧基]苯基}氨基)哌啶-2,6-二酮(57mg,19%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):694.30[M+H]$^+$.^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.16(s,1H),10.76(s,1H),6.94-6.83(m,2H),6.61(d,J=2.9Hz,4H),5.43(d,J=7.4Hz,1H),4.68-4.34(m,1H),4.21-4.17(m,1H),3.97(d,J=5.7Hz,2H),3.82-2.76(m,2H),3.62(s,2H),3.37(d,J=2.3Hz,1H),3.29(d,J=2.3Hz,1H),3.11-3.01(m,1H),2.90-2.80(m,2H),2.80-2.65(m,2H)2.44-2.34(m,2H),2.15-2.02(m,3H),1.98-1.76(m,5H),1.74-1.58(m,5H),1.54-1.40(m,3H),1.30-1.26(m,2H).

[1482] 实施例48:3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[1483] 

[1484] 将7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(124mg,0.26mmol,1.0当量)、DIEA(102mg,0.79mmol,3.0当量)和3-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(76.1mg,0.26mmol,1.0当量)在DMSO(3mL)中的溶液在80℃搅拌1小时。混合物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm,得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化,条件如下(柱:XBridge Prep Phenyl OBD柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3),流动相B:MeOH;流速:20mL/分钟;梯度:在10分钟内60%B至70%B,70%B;波长:254nm;RT(分钟):9),得到3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(22.4mg,10%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):722.35[M+H]$^+$.^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.13(s,1H),10.73(s,1H),6.94-6.82(m,2H),6.75(d,J=8.9Hz,2H),6.61(d,J=8.9Hz,2H),5.35(d,J=7.3Hz,1H),4.25-4.10(m,1H),3.94-3.75(m,2H),3.62(s,2H),3.40-3.37(m,2H),3.29-3.25(m,1H),3.14-3.00(m,1H),2.98-2.84(m,6H),2.80-2.70(m,1H),2.69-2.63(m,1H),2.65-2.61(m,2H),2.50-2.45(m,4H),2.15-2.05(m,1H),1.98-1.83(m,5H),1.80-1.75(m,4H),1.55-1.20(m,5H),1.11-1.05(m,1H).

[1485] 实施例48a和48b:(S)-3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮和(R)-3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[1486] 

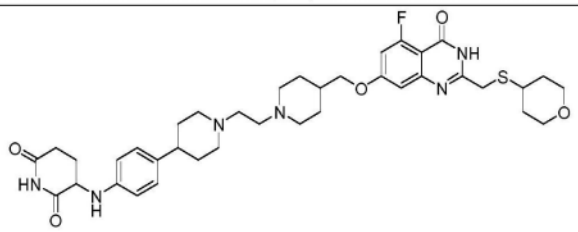
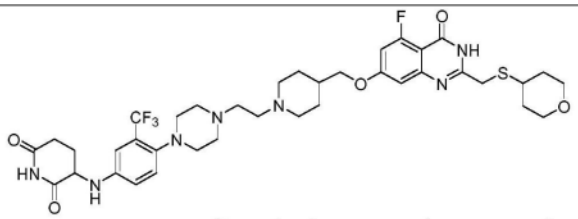
[1487] 将50mg外消旋3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮通过手性HPLC分离,条件如下:柱:CHIRALPAK IG,2*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH:DCM=1:1;流速:20mL/分钟;梯度:在24分钟内9.0%B至90%B;波长:254/220nm;RT1:8.13分钟(实施例48a);RT2:20.70分钟(实施例48b);样品溶于MeOH:DCM=1:1;进样体积:3mL;运行次数:2。将级分直接浓缩,然后冻干,得到标题化合物。没有指定绝对立体化学。

[1488] 实施例48a:使用上述条件分离的第一洗脱异构体(5.4mg),为灰色固体。LCMS(ESI,m/z):722.40[M+H]$^+$.1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ12.14(s,1H),10.73(s,1H),6.93-6.83(m,2H),6.75(d,J=8.8Hz,2H),6.61(d,J=9.0Hz 2H),5.35(d,J=7.2Hz,1H),4.24-4.13(m,1H),3.98(d,J=5.8Hz,2H),3.82(d,J=11.6Hz,2H),3.62(s,2H),3.53-3.41(m,3H),3.11-3.01(m,1H),2.99-2.86(m,5H),2.78-2.58(m,3H),2.57-2.53(m,3H),2.49-2.48(m,1H),2.50-2.45(m,3H),2.18-2.05(m,1H),2.04-1.83(m,5H),1.83-1.65(m,3H),1.55-1.41(m,2H),1.41-1.18(m,2H).

[1489] 实施例48b:使用上述条件分离的第二洗脱异构体(3.6mg),为灰色固体。LCMS(ESI,m/z):722.40[M+H]$^+$.1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ12.14(s,1H),10.73(s,1H),6.93-6.82(m,2H),6.75(d,J=8.8Hz,2H),6.61(d,J=9.0Hz,2H),5.35(d,J=7.2Hz,1H),4.22-4.15(m,1H),3.98(d,J=5.9Hz,2H),3.88-3.73(m,2H),3.62(s,2H),3.40-3.30(m,3H),3.13-3.01(m,1H),2.95-2.80(m,5H),2.76-2.60(m,2H),2.60-2.35(m,9H),2.15-1.85(m,5H),1.85-1.75(m,3H),1.48-1.20(m,4H).

[1490] 根据合成3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例48)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例49和50。

[1491]

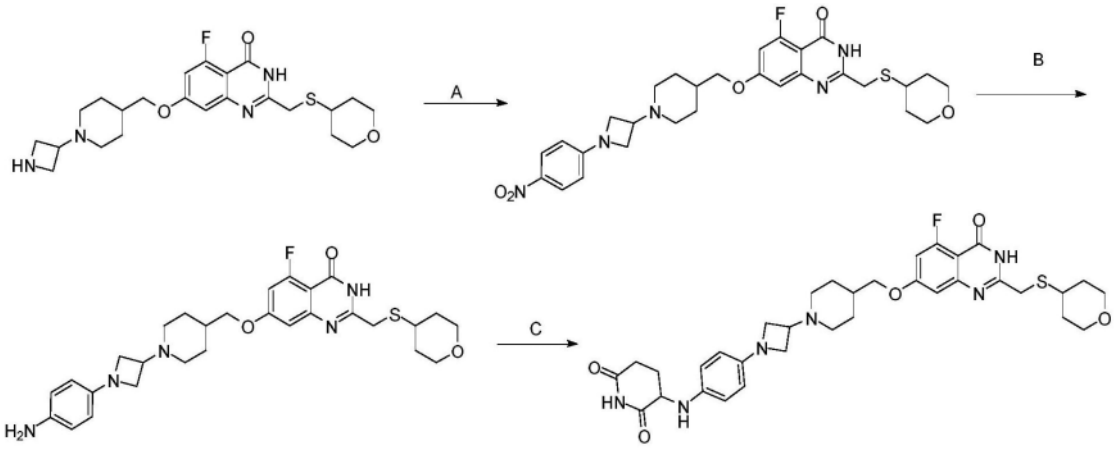
实施例	结构	分析数据
49	 3-((4-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 721.10 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.1Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.4Hz, 2H), 5.62 (d, J = 7.4Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m,1H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.41- 3.29 (m,1H), 3.12 - 3.01(m,1H), 2.93 (t, J = 11.9Hz, 4H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.42 (s, 4H), 1.95 - 1.80 (m, 7H), 1.73 - 1.37 (m, 11H), 1.28 - 1.19(m, 4H).
50	 3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 790.40 [M+H]+; H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.13 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 4H), 6.17 (d, J = 7.8Hz, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.83 (dd, J = 11.5, 3.8Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 3H), 3.12 -

[1492]

		3.00 (m, 1H), 2.92 (d, J = 10.7Hz, 2H), 2.89 - 2.71 (m, 5H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 4H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.67 (m, 9H)，1.53 - 1.24 (m, 6H).

[1493] 实施例51：3-((4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)

[1494] 哌啶-2,6-二酮的合成

[1495] 

[1496] 步骤A

[1497] 将7-((1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(300mg,0.65mmol,1.0当量)、1-氟-4-硝基苯(91.5mg,0.65mmol,1.0当量)、DIEA(251mg,1.95mmol,3.0当量)和NMP(2mL)的溶液在80℃搅拌2小时。混合物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,15分钟内10%至70%梯度;检测器,UV 254nm,得到5-氟-7-((1-(1-(4-硝基苯基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(224mg,59%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):584.23$[M+H]^+$.

[1498] 步骤B

[1499] 将Fe(107mg,1.92mmol,5.0当量)、NH_4Cl(41.1mg,0.77mmol,2.0当量)、EtOH(3mL,51.6mmol,135当量)在水(1mL)中的溶液在80℃搅拌10分钟,然后在80℃分批加入5-氟-7-((1-(1-(4-硝基苯基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(224mg,0.38mmol,1当量)。将混合物在微波中在80℃加热30分钟。在80℃过滤所得溶液,用EtOH(30mL)洗涤滤饼。将滤液浓缩,并通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至60%梯度;检测器,UV 254nm,得到7-((1-(1-(4-氨基苯基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(177mg,83%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):554.25$[M+H]^+$.

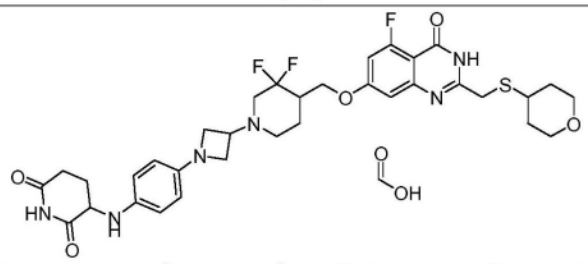
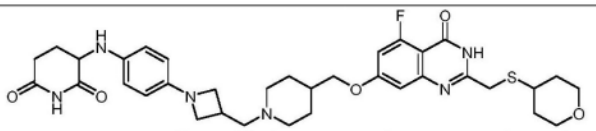
[1500] 步骤C

[1501] 将7-((1-(1-(4-氨基苯基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(177mg,0.32mmol,1.0当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(73.7mg,0.38mmol,1.2当量)、DIEA(82.6mg,0.64mmol,2.0当量)和NMP(2mL)的溶液在80℃搅拌3小时。混合物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm),并通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在8分钟内32%B至40%B,40%B;波长:220/254nm;RT(分钟):5.84),得到3-((4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(31.5mg,15%),为紫色固体。LCMS(ESI,m/z):665.35$[M+H]^+$;^{1}HNMR

(300MHz,DMSO-d_6)δ12.12(s,1H),10.72(s,1H),6.93-6.82(m,2H),6.61(d,J=8.7Hz,2H),6.30(d,J=8.6Hz,2H),5.17(d,J=7.0Hz,1H),4.18-4.06(m,1H),3.98(d,J=5.8Hz,2H),3.88-3.75(m,4H),3.66-3.56(m,3H),3.20-3.12(m,1H),3.11-2.99(m,1H),2.87-2.59(m,4H),2.20-2.00(m,1H),1.94-1.70(m,8H),1.56-1.20(m,5H).

[1502] 根据合成3-((4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例51)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例52和53。

[1503]

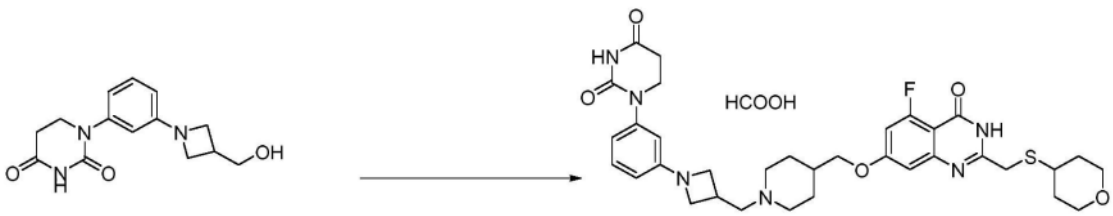
实施例	结构	分析数据
52	 3-((4-(3-(3,3-二氟-4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 701.25 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 10.80 (br, 1H), 8.18 (s, 1H, HCOOH), 6.91 (s, 2H), 6.85(s, 1H), 6.84-6.23 (m, 3H), 4.39 (dd, J = 10.3, 5.3Hz, 2H), 4.13 (dd, J = 10.3, 6.8Hz, 2H), 3.89-3.79 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.15-2.95 (m, 3H), 2.90-2.65 (m, 3H), 2.48-2.05 (m, 3H), 2.05-1.80 (m, 5H), 1.69-1.39 (m, 4H).
53	 3-((4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 679.30 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.95-6.84 (m, 2H), 6.60 (d, J = 8.5Hz, 2H), 6.32-6.23 (d, J = 8.5Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.87-3.74 (m, 5H), 3.62 (s, 2H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 4H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 9H), 2.11-2.01(m, 1H), 1.96-1.83 (m, 6H), 1.82-

[1504]

		1.68 (m, 4H), 1.50-1.18 (m, 8H).

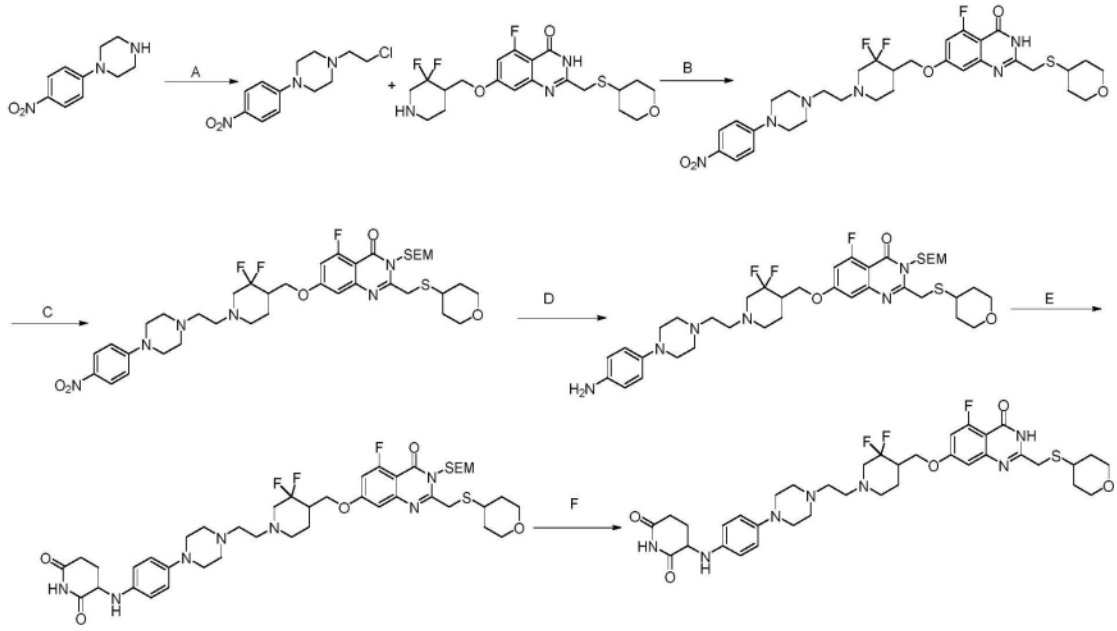
[1505] 实施例54:1-(3-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)

[1506] 二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮甲酸盐的合成

[1507] 

[1508] 将1-(3-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(100mg,0.363mmol,1.0当量)、Dess-Martin过碘烷(169mg,0.399mmol,1.1当量)和DCM(3mL)的溶液搅拌2小时。然后在1分钟内滴加5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(148.02mg,0.363mmol,1当量)。将所得混合物搅拌1小时,然后在1分钟内加入STAB(385mg,1.82mmol,5.0当量)。将所得混合物搅拌2小时,然后减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(60%:40%)洗脱,得到粗产物,将其通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下(柱:Xselect CSH C18 OBD柱,30*150mm 5μm,n;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在10分钟内10%B至20%B,20%B;波长:254/220nm;RT(分钟):8.68),得到1-(3-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮甲酸盐(20mg,8%),为灰白色固体。LCMS(ES,m/z):665.40[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.17(s,1H),10.29(s,1H),8.21(d,J=2.0Hz,1H),7.15(t,J=8.0Hz,1H),6.92-6.84(m,2H),6.60(dd,J=7.8,1.9Hz,1H),6.44-6.13(m,2H),4.01-3.96(m,2H),3.94-3.88(m,2H),3.85-3.79(m,2H),3.76-3.70(m,2H),3.63-3.60(m,2H),3.36-3.29(m,4H),3.11-3.01(m,1H),2.99-2.81(m,3H),2.71-2.65(m,2H),2.63-2.55(m,2H),2.04-1.93(m,2H),1.92-1.85(m,2H),1.82-1.68(m,3H),1.51-1.39(m,2H),1.38-1.24(m,2H).

[1509] 实施例55:3-((4-(4-(2-(3,3-二氟-4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[1510] 

[1511] 步骤A

[1512] 将1-(4-硝基苯基)哌嗪(2.0g,9.65mmol,1.0当量)、2-氯乙醛(3.79g,48.3mmol,5.0当量)、STAB(4.09g,19.3mmol,2.0当量)在DCM(10mL)中的溶液搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(52:48)洗脱,得到1-(2-氯乙基)-4-(4-硝基苯基)哌嗪(2.5g,96%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):270.09[M+H]$^+$.

[1513] 步骤B

[1514] 将7-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(500mg,0.34mmol,1.0当量)、1-(2-氯乙基)-4-(4-硝基苯基)哌嗪(395mg,1.47mmol,1.3当量)和K_2CO_3(312mg,2.25mmol,2.0当量)在ACN(2mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(97:3)洗脱,得到7-((3,3-二氟-1-(2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(216mg,28%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):677.25[M+H]$^+$.

[1515] 步骤C

[1516] 将7-((3,3-二氟-1-(2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(210mg,0.31mmol,1.0当量)、SEM-Cl(155mg,0.93mmol,3.0当量)和Cs_2CO_3(303mg,0.93mmol,3.0当量)在THF(4ml)中的溶液搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(98:2)洗脱,得到7-((3,3-二氟-1-(2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(102mg,41%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):807.35[M+H]$^+$.

[1517] 步骤D

[1518] 将Fe(101mg,1.81mmol,10当量)、NH_4Cl(12.9mg,0.24mmol,2.0当量)、EtOH(3mL)和水(1mL)的溶液在80℃搅拌10分钟,然后在80℃分批加入7-((3,3-二氟-1-(2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲

基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(97mg,0.18mmol,1.0当量)。在80℃滤出不溶性固体,用EtOH(30mL)洗涤滤饼。将滤液浓缩,并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(95:5)洗脱,得到7-((1-(2-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(70mg,75%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):777.40$[M+H]^+$.

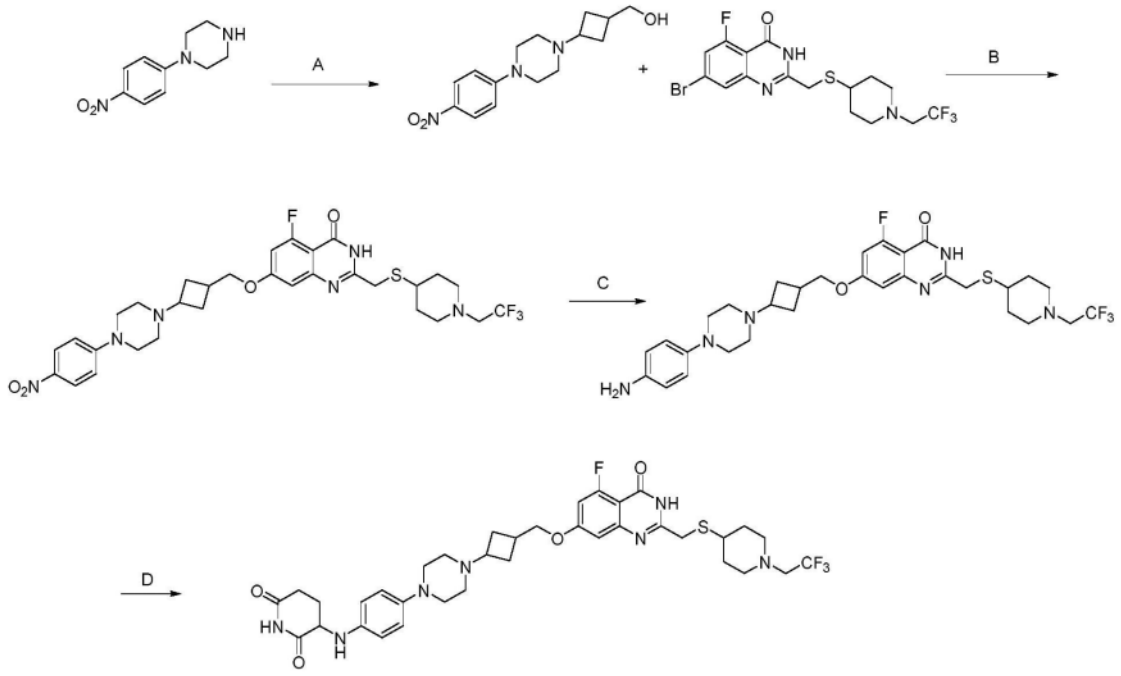
[1519] 步骤E

[1520] 将7-((1-(2-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(65mg,0.084mmol,1.0当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(32mg,0.17mmol,2.0当量)、$NaHCO_3$(14mg,0.17mmol,2.0当量)在ACN(1.5mL)中的溶液在90℃搅拌3天。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(96:4)洗脱,得到3-((4-(4-(2-(3,3-二氟-4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(36mg,48%),为蓝色固体。LCMS(ESI,m/z):888.40$[M+H]^+$.

[1521] 步骤F

[1522] 将3-((4-(4-(2-(3,3-二氟-4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(35mg,0.039mmol,1.0当量)在TFA(0.5mL)和DCM(2.5mL)中的溶液搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。粗产物(45mg)通过制备型HPLC纯化,条件如下(柱:Xselect CSH C18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(0.1% FA),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在10分钟内14%B至24%B,24%B;波长:254/220nm;RT1(分钟):7.57),得到3-((4-(4-(2-(3,3-二氟-4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(7.2mg,24%),为灰白色固体。LCMS(ESI,m/z):759.25$[M+H]^+$.^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.17(s,1H),10.73(s,1H),6.92(s,1H),6.90(s,1H),6.75(d,J=8.9Hz,2H),6.66-6.57(m,2H),5.35(d,J=7.1Hz,1H),4.38(dd,J=10.4,5.3Hz,1H),4.29-4.06(m,3H),3.76-3.89(m,3H),3.62(s,2H),3.53-3.50(m,1H),3.22-3.29(m,3H),3.19-3.01(m,2H),2.95-2.89(m,4H),2.80-2.66(m,1H),2.62-2.54(m,6H),2.49-2.26(m,2H),2.27-2.06(m,1H),2.01-1.80(m,3H),1.62-1.32(m,3H),1.28-1.20(m,2H).

[1523] 实施例56:3-((4-(4-(3-(((5-氟-4-氧代-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)环丁基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[1524] 

[1525] 步骤A

[1526] 将1-(4-硝基苯基)哌嗪(620mg,2.99mmol,1.0当量)和3-(羟甲基)环丁-1-酮(449mg,4.98mmol,1.5当量)和STAB(1270mg,5.98mmol,2.0当量)在DCE(15mL)中的溶液在氮气气氛下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM洗脱,得到(3-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)环丁基)甲醇(940mg),为黄色固体,其不经纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):292.16[M+H]$^+$.

[1527] 步骤B

[1528] 将7-溴-5-氟-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(260mg,0.57mmol,1.0当量)、(3-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)环丁基)甲醇(183mg,0.63mmol,1.1当量)、Cs_2CO_3(373mg,1.14mmol,2.0当量)、RockPhos(26.8mg,0.057mmol,0.1当量)和Pd_2(烯丙基)$_2Cl_2$(2.09mg,0.006mmol,0.01当量)在甲苯(5mL)中的溶液在100℃在氮气气氛下搅拌2天。将所得混合物减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,20分钟内10%至65%梯度;检测器,UV 254nm。得到5-氟-7-((3-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)环丁基)甲氧基)-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(75mg,19%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):665.25[M+H]$^+$.

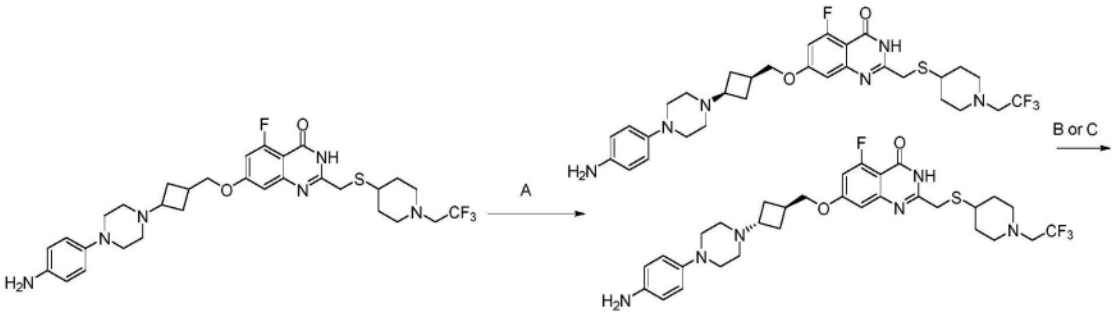
[1529] 步骤C

[1530] 将5-氟-7-((3-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)环丁基)甲氧基)-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(100mg,0.150mmol,1.0当量)、Fe(42.0mg,0.75mmol,5.0当量)和NH_4Cl(16.1mg,0.300mmol,2.0当量)在EtOH(3mL)和水(0.6mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。在80℃过滤所得混合物,用乙醇(3×5mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,30分钟内10%至51%梯度;检测器,UV 254nm。得到7-((3-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)环丁基)甲氧基)-5-氟-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(60mg,63%),为黑色固体。LCMS(ESI,m/z):635.27[M+H]$^+$.

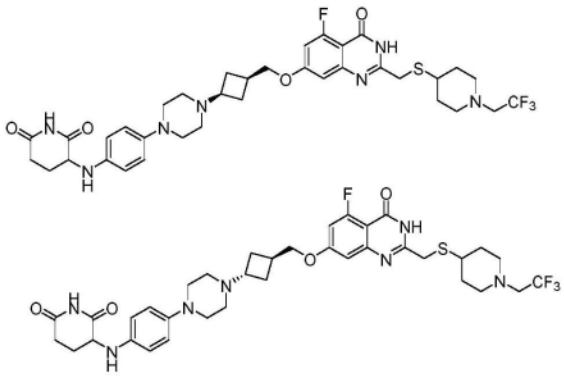
[1531] 步骤D

[1532] 将7-((3-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)环丁基)甲氧基)-5-氟-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(50mg,0.079mmol,1.0当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(23mg,0.12mmol,1.5当量)和$NaHCO_3$(20mg,0.24mmol,3.0当量)在ACN(5mL)中的溶液在90℃搅拌48小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,30分钟内10%至39%梯度;检测器,UV254nm。得到3-((4-(4-(3-(((5-氟-4-氧代-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)环丁基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(16mg,28%),为灰色固体。LCMS(ESI,m/z):373.80[M/2+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 12.09(s,1H),10.75(s,1H),6.91-6.84(m,2H),6.75(d,J=8.0Hz,2H),6.61(d,J=8.0Hz,2H),5.37(d,J=8.0Hz,1H),4.22-4.16(m,2H),4.09(d,J=8.0Hz,1H),3.60(s,2H),3.30-3.28(m,1H),3.18-3.09(m,2H),3.00-2.90(m,4H),2.80-2.78(m,3H),2.77-2.66(m,1H),2.62-2.56(m,1H),2.44-2.31(m,7H),2.25-2.16(m,1H),2.14-2.02(m,2H),2.00-1.78(m,4H),1.72-1.63(m,1H),1.52-1.42(m,2H).

[1533] 实施例57a和57b:7-(((1s,3s)-3-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)环丁基)甲氧基)-5-氟-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮和7-(((1r,3r)-3-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)环丁基)甲氧基)-5-氟-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成



[1534]



[1535] 步骤A

[1536] 374mg的7-((3-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)环丁基)甲氧基)-5-氟-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的反式和顺式混合物通过制备型HPLC分离,条件如下:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在10分钟内28%B至38%B;波长:220/

254nm;RT:12.47分钟(57-A-a)和14.10分钟(57-A-b)。得到为灰色固体的产物57-A-a(52mg;第一洗脱异构体)和为灰色固体的产物57-A-b(79mg;第二洗脱异构体)。没有指定异构体的立体化学。LCMS(ESI,m/z):635.20[M+H]$^+$.

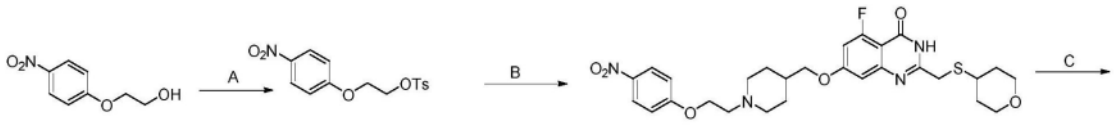
[1537] 步骤B

[1538] 将得自步骤A的产物57-A-a(52mg,0.07mmol,1.0当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(20mg,0.105mmol,1.5当量)和$NaHCO_3$(18mg,0.21mmol,3.0当量)在ACN(6mL)中的溶液在90℃搅拌48小时。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV254nm,得到实施例57a(8.7mg,15%),为灰色固体。LCMS(ESI,m/z):746.20[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.75(s,1H),6.88(d,J=14.1Hz,2H),6.76(d,J=8.8Hz,2H),6.62(d,J=8.9Hz,2H),5.37(d,J=7.3Hz,1H),4.18(d,J=7.3Hz,3H),3.60(s,2H),3.13(t,J=10.3Hz,3H),2.94(s,4H),2.86(d,J=10-Hz,2H),2.40-2.30(m,7H),2.16-2.03(m,3H),1.91-1.71(m,4H),1.53-1.44(m,2H).

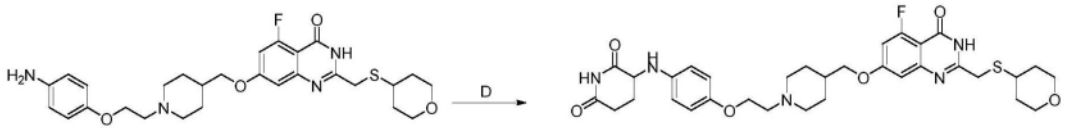
[1539] 步骤C

[1540] 将得自步骤A的产物57-A-b(74mg,0.099mmol,1.0当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(29mg,0.15mmol,1.5当量)和$NaHCO_3$(25mg,0.30mmol,3.0当量)在ACN(7mL)中的溶液在90℃搅拌48小时。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV254nm。得到实施例57b(18mg,20%),为灰色固体。LCMS(ESI,m/z):746.20[M+H]$^{+1}$H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.10(s,1H),10.75(s,1H),6.82(d,J=13.5Hz,4H),6.75(d,J=9.0Hz,2H),5.37(d,J=7.2Hz,1H),4.24-4.14(m,1H),4.08(d,J=6.3Hz,2H),3.58(s,2H),3.14(q,J=10.3Hz,2H),2.93-2.85(m,6H),2.79-2.68(m,1H),2.63-2.50(m,1H),2.55-2.36(m,8H),2.25-2.05(m,3H),1.92-1.85(m,3H),1.70-1.60(m,2H),1.50-1.35(m,2H).

[1541] 实施例58:5-氟-3-(4-甲氧基苄基)-7-((1-(2-(4-硝基苯氧基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成



[1542]



[1543] 步骤A

[1544] 在0℃向2-(4-硝基苯氧基)乙醇(2.0g,10.9mmol,1.0当量)和对甲苯磺酰氯(4.16g,21.8mmol,2.0当量)在DCM(10mL)中的混合物中加入TEA(3.3g,32.8mmol,3.0当量)和DMAP(133mg,1.09mmol,0.1当量),然后在室温下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到2-(4-硝基苯氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯(3.1g,84%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):338.1[M+H]$^+$.

[1545] 步骤B

[1546] 将2-(4-硝基苯氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯(500mg,1.48mmol,1.0当量)、5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-7-(哌啶-4-基甲氧基)-3H-喹唑啉-4-酮(724mg,1.77mmol,1.2当量)、DIEA(574mg,4.44mmol,3.0当量)和KI(123mg,0.74mmol,0.5当量)在ACN(5mL)中的溶液在60℃搅拌3小时。将所得混合物真空浓缩。粗产物从DMSO/水(1:1,30mL)中重结晶,得到5-氟-7-((1-(2-(4-硝基苯氧基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(340mg,40%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):573.2[M+H]$^+$.

[1547] 步骤C

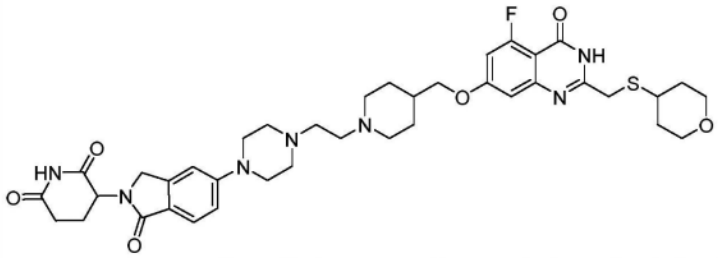
[1548] 将5-氟-7-((1-(2-(4-硝基苯氧基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(632mg,1.10mmol,1.0当量)和Na_2S(596mg,22.1mmol,20当量)在EtOH(10mL)和水(3mL)中的溶液在80℃搅拌6小时。将溶液用水稀释并用EtOAc(30mL)萃取。浓缩合并的有机层。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm,得到7-((1-(2-(4-氨基苯氧基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(179mg,30%),为灰白色固体。LCMS(ESI,m/z):543.25[M+H]$^+$.

[1549] 步骤D

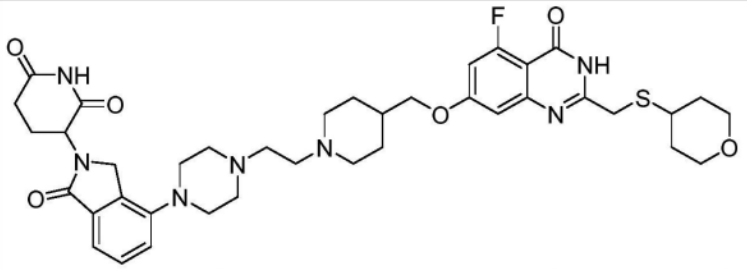
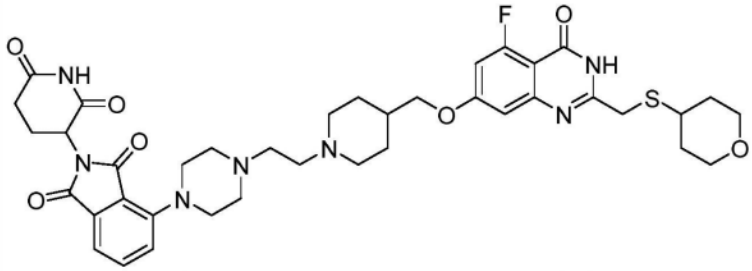
[1550] 将7-((1-(2-(4-氨基苯氧基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(158mg,0.29mmol,1.0当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(61.5mg,0.32mmol,1.1当量)、DIEA(75.3mg,0.58mmol,2.0当量)和NMP(2mL)的溶液在80℃搅拌过夜。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至70%梯度;检测器,UV 254nm。粗产物(128mg)通过制备型HPLC纯化,条件如下(柱:Xselect CSH F-Phenyl OBD柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:在8分钟内15%B至20%B,20%B;波长:254nm;RT1(分钟):8),得到3-((4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(23mg,12%),为白色固体。LCMS(ES,m/z):654.25[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 12.08(br,1H),10.74(s,1H),6.92-6.83(m,2H),6.73(d,J=8.7Hz,2H),6.63(d,J=8.6Hz,2H),5.41(d,J=7.3Hz,1H),4.30-4.12(m,1H),4.00-3.92(m,4H),3.86-3.78(m,2H),3.63(s,2H),3.40-3.39(m,2H),3.10-3.01(m,1H),3.00-2.90(m,2H),2.78-2.68(m,1H),2.66-2.56(m,3H),2.15-1.99(m,3H),1.95-1.81(m,3H),1.80-1.69(m,3H),1.54-1.40(m,2H),1.39-1.20(m,2H).

[1551] 根据合成3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例48)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例59-78。

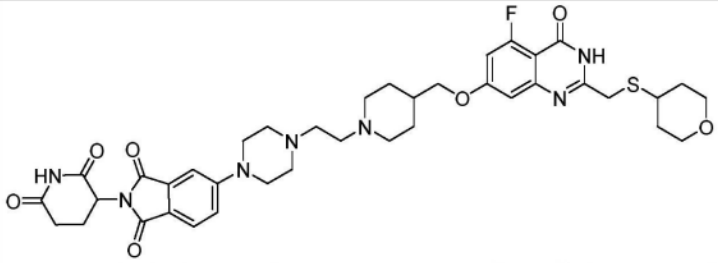
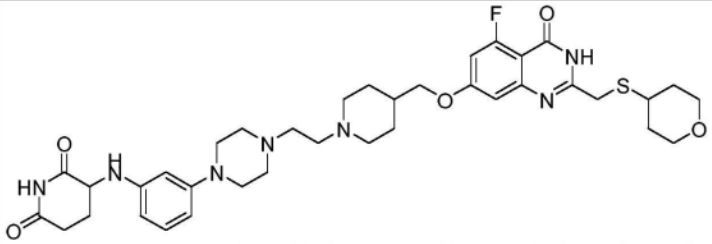
[1552]

实施例	结构	分析数据
59	 3-(5-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 762.35 $[M+H]^+$; 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.12 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.4Hz, 2H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 5.03 (dd, J = 13.2, 5.0Hz, 1H), 4.39-4.14 (m, 2H), 3.97 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.31-3.22 (m, 6H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 3H), 2.64-

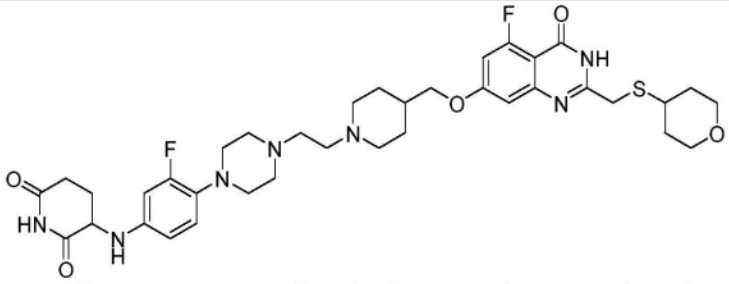
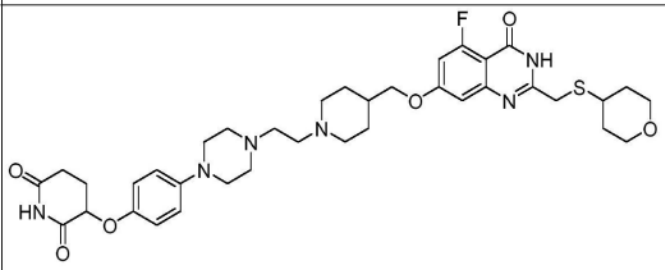
[1553]

		2.53 (m, 5H), 2.47 - 2.28 (m, 3H), 2.03 - 1.82 (m, 5H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.54 - 1.24 (m, 6H).
60	 3-(4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 762.30 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.11 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.2Hz, 1H), 4.45 - 4.25 (m, 2H), 3.97 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.36 - 3.31 (m, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 5H), 2.96 - 2.88 (m, 4H), 2.64 - 2.53 (m, 6H), 2.50 - 2.43 (m, 3H), 2.03 - 1.85 (m, 5H), 1.74-1.69 (m, 3H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.34 - 1.26 (m, 2H).
61	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS (ESI, m/z): 776.40 $[M+H]^+$; 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.13 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.8, 5.8Hz, 2H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 5.09 (dd, J = 12.7, 5.4Hz, 1H), 3.98 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.30-3.25 (m, 6H) 3.13-3.00 (m, 1H),2.99-2.80 (m, 3H), 2.66-

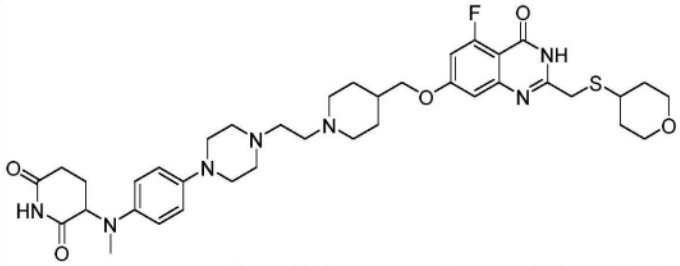
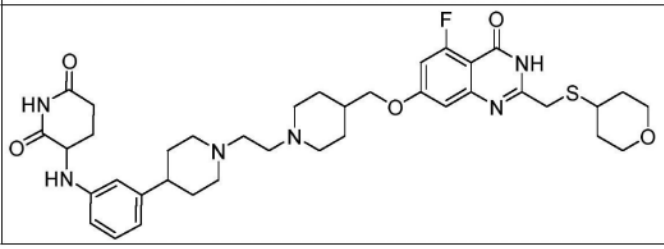
[1554]

		2.55 (m, 6H), 2.48-2.40 (m, 3H), 2.11 - 1.84 (m, 5H), 1.76-1.69 (m, 3H), 1.55 - 1.20 (m, 4H)
62	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS (ESI, m/z):776.40[M+H]$^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.06 (s, 1H), 11.20 - 10.70 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 5.15 - 5.00(m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 1H), 3.37 - 3.31 (m, 3H), 3.28 - 3.19 (m,2H), 3.18 - 3.15(m,1H), 3.11 - 2.99 (m, 2H), 2.97 - 2.78 (m, 2H), 2.71 - 2.53 (m, 5H), 2.47 - 2.44 (m, 3H), 2.15 - 1.82 (m, 7H), 1.79 - 1.66 (m, 4H), 1.51 - 1.38 (m, 3H). 1.37 - 1.19 (m, 3H)
63	 3-((3-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z):722.30 [M+H]$^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.11 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 3H), 6.26 (S, 1H), 6.20-6.09 (m, 2H), 5.61 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.34-4.26 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.37-3.48(m, 2H), 3.31-3.28(m, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 5H), 2.92 (d, J = 10.8Hz, 2H),

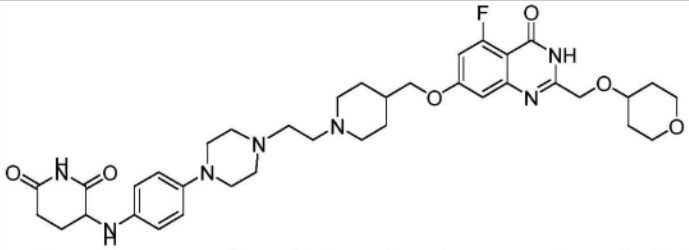
[1555]

		2.81-2.67 (m , 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 4H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.78 (m, 5H),1.74-1.69 (m, 3H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.37-1.23 (m, 2H).
64	 3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 740.30 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.11 (br s, 1H), 10.78 (s, 1H), 6.89-6.79 (m, 3H), 6.51 (dd, J = 15.0, 2.4Hz, 1H), 6.45-6.38 (m, 1H), 5.80 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.97 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.92 (d, J = 10.4Hz, 2H), 2.84 - 2.79 (m, 4H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H) 2.55-2.53 (m, 3H), 2.48-2.44 (m, 3H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 5H), 1.78-1.71 (m, 3H), 1.51-1.37 (m, 2H), 1.36-1.22 (m, 2H).
65		LCMS (ESI, m/z): 723.50 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.16 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 6.94 - 6.83 (m, 6H), 5.01 (dd, J = 10.4, 5.2Hz, 1H), 3.97 (d,

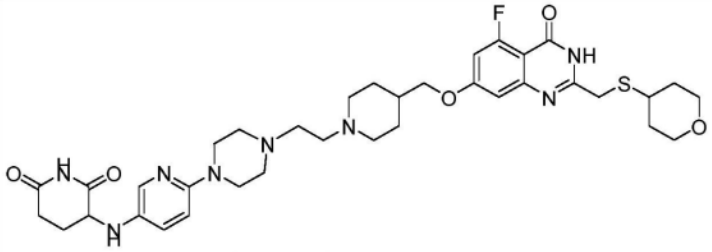
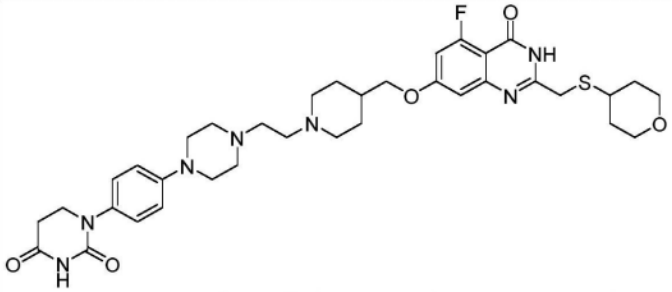
[1556]

	3-(4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯氧基)哌啶-2,6-二酮	J = 5.7Hz, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.79-3.33 (m, 3H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.09-3.05(m, 1H), 3.02-2.99 (m, 4H), 2.92 (d, J = 10.9Hz, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.57 - 2.55 (m, 2H), 2.45 (s, 4H), 2.22-2.02 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 4H), 1.73 (d, J = 10.8Hz, 3H), 1.52 - 1.38 (m, 2H),1.36 - 1.21 (m, 2H)
66	 3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)(甲基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 736.30 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.12 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 6.90-6.85(m, 2H), 6.82(d, J = 9.2Hz, 2H), 6.75(d, J = 8.4Hz, 2H), 4.72 (dd, J = 12.7, 4.9Hz, 1H), 3.97 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.89- 3.74 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 6H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.45-2.38 (m, 4H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 5H), 1.78-1.71 (m, 3H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.38 - 1.20 (m, 3H).
67		LCMS (ESI, m/z):721.30 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.16 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.99 (t, J =

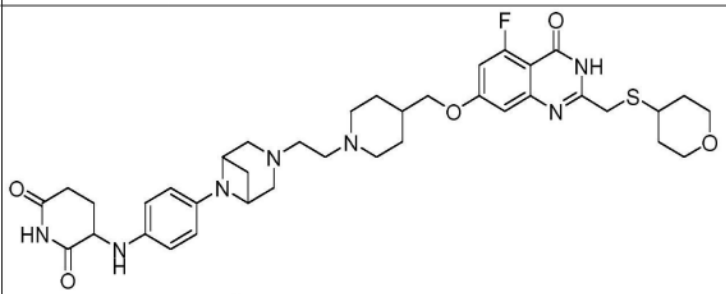
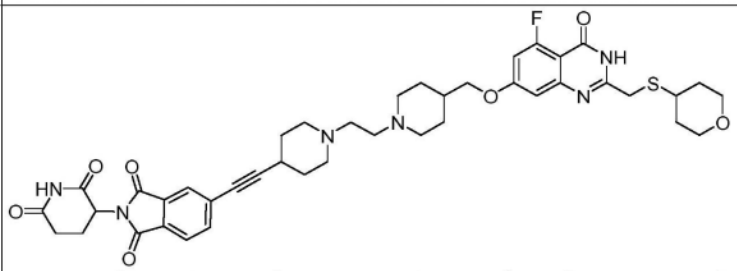
[1557]

	3-((3-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	7.8Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.55 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 2H), 5.72 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.09 - 3.03 (m, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 3H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 3H), 2.34 - 2.25(m, 2H), 2.13 - 1.93 (m, 6H), 1.88 - 1.82(m, 3H), 1.74 - 1.59 (m, 6H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.31-1.15 (m, 4H).
68	 3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z):706.30 [M+H]$^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.00 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 6.97 - 6.82 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.9Hz, 2H), 5.36 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 3.98 (d, J = 4.0Hz, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.71 - 3.57 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 2.92 - 2.91 (m, 6H), 2.73 - 2.69 (m, 1H), 2.68 - 2.67 (m, 1H), 2.53 - 2.52 (m, 4H), 2.51-2.44 (m, 4H), 2.11 - 2.09 (m, 1H), 2.10 - 1.84 (m, 5H), 1.81 - 1.67 (m, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 2H).

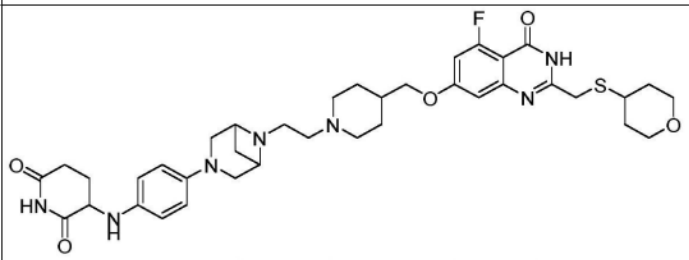
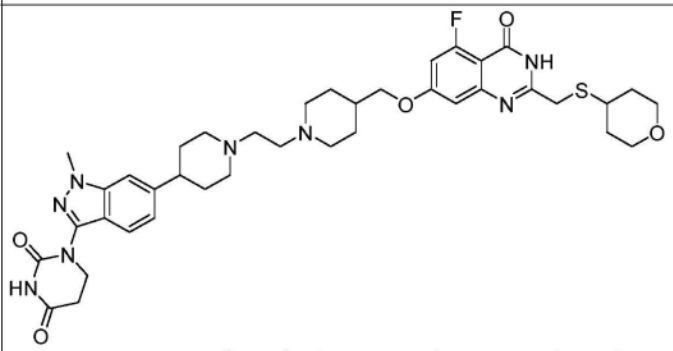
[1558]

69	 3-((6-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 723.30 $[M+H]^+$; 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.01 (s, 1H)，10.74 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.9Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.1, 3.0Hz, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.9Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 1H), 3.97 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.55 -3.34 (m, 4H), 3.25 -3.15 (m, 4H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 2.92 (d, J = 10.7Hz, 2H), 2.75 - 2.56 (m, 2H), 2.54 -2.50(m, 2H), 2.48 -2.41 (m, 4H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 5H), 1.87 (m, 3H), 1.55 - 1.36 (m, 2H), 1.35 - 1.21 (m, 2H).
70	 1-(4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 708.35 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz,氯仿-d) δ 9.68 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.86 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 11.9, 2.4Hz, 1H), 4.02-3.92 (m, 4H), 3.84 (t, J = 6.7Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 4H), 3.18-3.02 (m, 4H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 3H), 2.79-2.71 (m, 5H), 2.60-

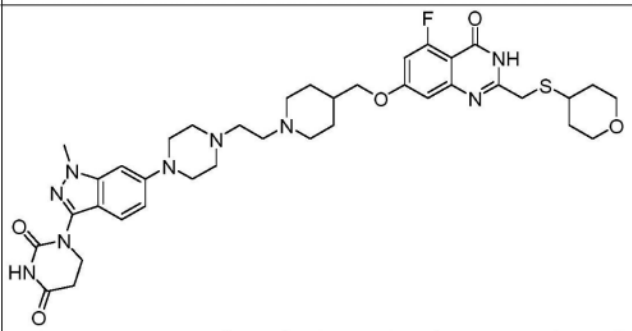
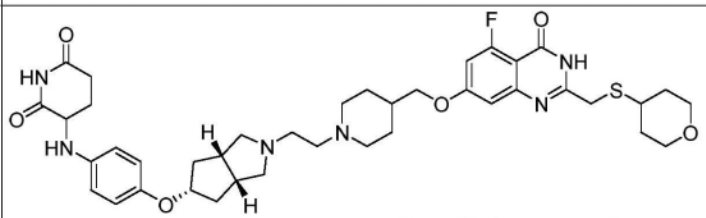
[1559]

		2.45（m,2H） 2.12-2.01 (m, 4H), 1.91 - 1.86 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 2H).
71	 3-((4-(3-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-6-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z):734.30[M+H]$^+$; 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10.72 (s, 1H), 7.03 - 6.70 (m, 2H), 6.60 (d, J = 8.3Hz, 2H), 6.27 (d, J = 8.3Hz, 2H), 5.13 (d, J = 6.6Hz, 1H), 4.10 (d, J = 5.8Hz, 3H), 3.93 (d, J = 6.0Hz, 2H), 3.81 (d, J = 11.5Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.33-3.31(m, 2H), 3.29-3.27（m, 1H） 3.15-3.00 (m, 3H), 2.80-2.59 (m, 5H), 2.58 - 2.50(m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 3H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 5H), 1.72-1.60 (m, 3H), 1.51 - 1.34 (m, 2H), 1.30-1.15 (m, 2H).
72	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)乙炔基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS (ESI, m/z): 799.40[M+H]$^+$; 1H NMR (400MHz,甲醇-d4) δ 7.93 - 7.85 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 12.4, 2.0Hz,1H), 5.17 (dd, J = 12.5, 5.4Hz, 1H), 4.09 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.74 - 3.60 (m, 4H), 3.52 - 3.43 (m, 4H), 3.43 - 3.34 (m, 5H), 3.14 - 3.00 (m, 5H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 2H),

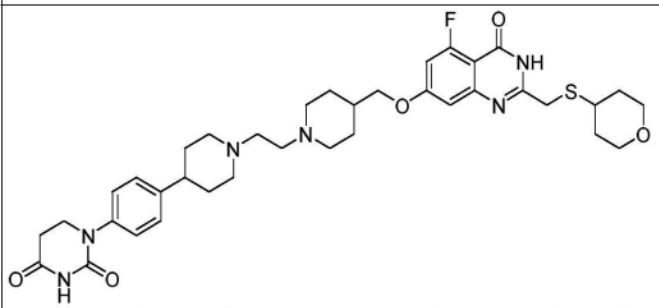
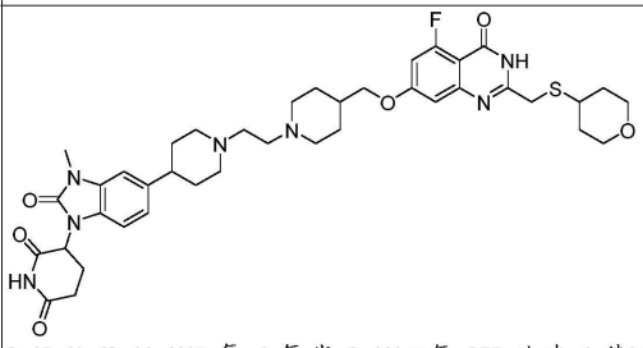
[1560]

		2.28 - 2.10 (m, 6H), 2.10 - 1.92 (m, 4H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 2H).
73	 3-((4-(6-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮。	LCMS (ESI, m/z):734.30 [M+H]$^+$; 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10.73 (s, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 6.81 - 6.62 (m, 2H), 6.62 - 6.35 (m, 2H), 5.06 (d, J = 7.0Hz, 1H), 4.20 - 4.04 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 3H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 3H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 2.50 - 2.35 (m, 4H), 2.22 - 2.00 (m, 2H), 1.99 - 1.80 (m, 4H), 1.77 -1.60 (m, 3H), 1.59 -1.39 (m, 3H), 1.38-1.20(m, 5H).
74	 1-(6-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 761.40 [M+H]$^+$; 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.18 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 4.10-3.83 (m, 9H), 3.62 (s, 2H), 3.37 - 3.35 (m, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 3H), 2.96 - 2.87 (m, 2H) 2.78 - 2.74 (m,2H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.45 (s, 4H), 2.12 - 1.89 (m, 7H), 1.86 - 1.71 (m,

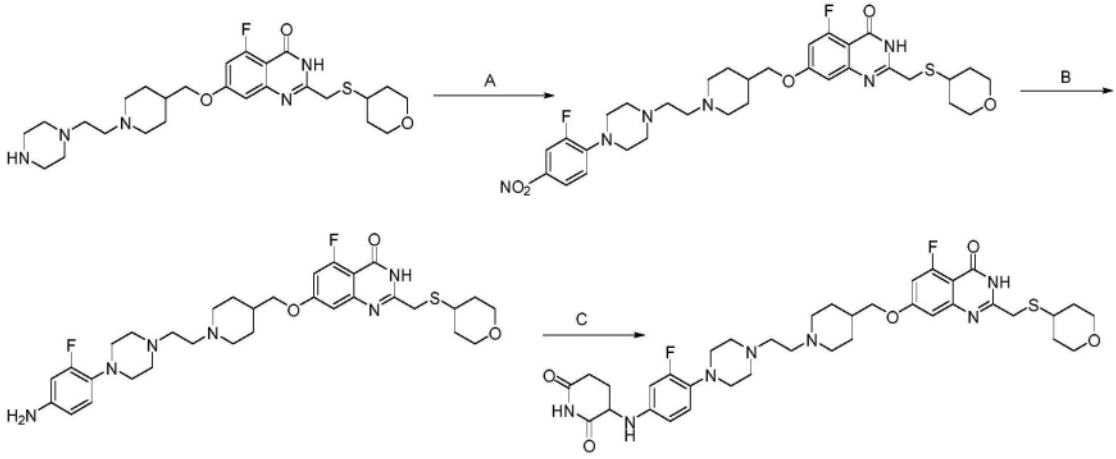
[1561]

		6H), 1.52 - 1.46 (m, 2H), 1.47 - 1.21 (m, 2H).
75	 1-(6-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 762.35[M+H]$^+$; 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.18 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.0Hz, 1H), 6.97 - 6.85 (m, 3H), 6.82 (d, J = 1.9Hz, 1H), 3.98 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.92- 3.76 (m, 7H), 3.62 (s, 2H), 3.30-3.15 (m, 5H), 3.12 - 2.98 (m, 1H), 2.94 (d, J = 10.9Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.7Hz, 2H), 2.59 (d, J = 4.8Hz, 4H), 2.51-2.43 (m, 4H), 2.04 - 1.84 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.49 - 1.41(m, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 3H).
76	 3-((4-(((3aR,5r,6aS)-2-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)八氢环戊烷并[c]吡咯-5-基)氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 763.55 [M+H]$^+$; 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 11.01-10.09 （m,1H), 6.86 (s, 1H), 6.83 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.9Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.9Hz, 2H), 5.40 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 1H), 4.25-4.13 (m, 1H), 3.97 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.75-3.88 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.80-2.55 (m, 3H), 2.49-2.38 (m, 7H), 2.19-2.05 (m, 3H), 2.01-

[1562]

		1.81 (m , 5H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.64-1.55 (m, 5H), 1.38-1.21 (m, 3H).
77	 1-(4-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 707.25[M+H]$^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.10 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 4H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 3.97 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.86 - 3.72 (m, 4H) 3.61 (s, 2H), 3.31 -3.25 (m, 3H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.98 (d, J = 10.8Hz, 2H), 2.91 (d, J = 10.8Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.6Hz, 2H), 2.50 - 2.43 (m, 4H), 2.03 - 1.85 (m, 6H), 1.78 - 1.53 (m, 7H),1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 2H).
78	 3-(5-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 776.20 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.21 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.36 - 7.04 (m, 2H), 7.00 - 6.83 (m, 3H), 5.36 (dd, J = 12.7, 5.4Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 3H), 3.83 - 3.75 (m, 5H), 3.64 - 3.40 (m, 9H), 3.39 - 3.26 (m, 5H), 3.18 - 3.00 (m, 4H), 2.98 - 2.84 (m, 2H), 2.76 - 2.57 (m, 2H), 2.18 - 1.82 (m, 9H), 1.75 - 1.40 (m, 4H).

[1563] 实施例64:3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成。

[1564] 

[1565] 步骤A

[1566] 将5-氟-7-((1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(5g,9.62mmol,1当量)、1,2-二氟-4-硝基苯(1.53g,9.62mmol,1当量)和$NaHCO_3$(3.23g,38.5mmol,4当量)在ACN(6mL)中的混合物在90℃搅拌3小时。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱,得到5-氟-7-((1-(2-(4-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(3.2g,55%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):657.15$[M-H]^-$.

[1567] 步骤B

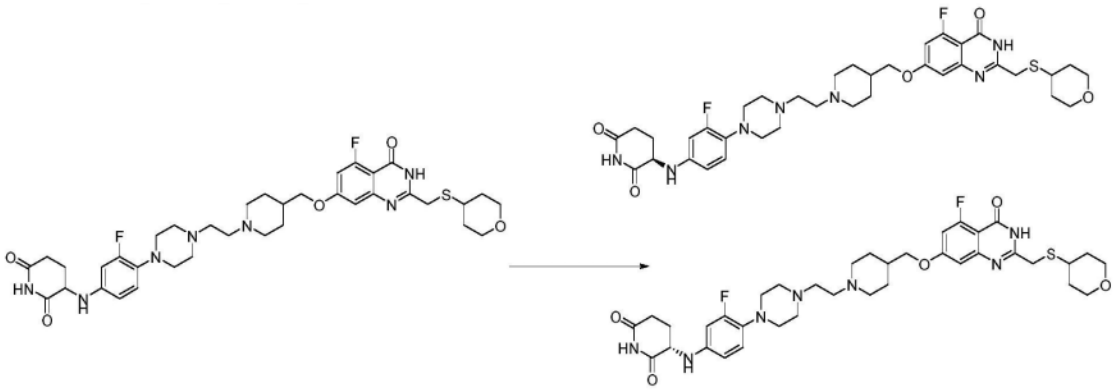
[1568] 将5-氟-7-((1-(2-(4-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(3.2g,4.9mmol,1当量)、Fe(1.36g,24.3mmol,5当量)和NH_4Cl(0.52g,9.72mmol,2当量)在EtOH(50mL)和水(5mL)中的溶液在80℃搅拌5小时。过滤混合物,用EtOH(5×10mL)洗涤滤饼。将滤液浓缩,并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(8:1)洗脱,得到7-((1-(2-(4-(4-氨基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(2.6g,85%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):627.30$[M-H]^-$.

[1569] 步骤C

[1570] 将7-((1-(2-(4-(4-氨基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.8g,2.9mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(3.02g,15.7mmol,5.5当量)和$NaHCO_3$(1.92g,22.9mmol,8当量)在ACN(5mL)中的混合物在90℃搅拌4天。残余物直接通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/EtOH(10:1)洗脱。浓缩混合物,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,15分钟内10%至25%梯度;检测器,UV254nm。这得到3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(962mg,45%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):740.15$[M+H]^+$.1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δNMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.11(br s,1H),10.78(s,1H),6.89-6.79(m,3H),6.51(dd,J=15.0,2.4Hz,1H),6.45-6.38(m,1H),5.80(d,J=8.0Hz,1H),4.31-4.20(m,1H),3.97(d,J=5.8Hz,2H),3.86-3.78(m,2H),3.61(s,2H),3.45-3.39(m,2H),3.30-3.23(m,2H),3.09-

3.00(m,1H),2.92(d,J=10.4Hz,2H),2.84-2.79(m,4H),2.78-2.66(m,1H),2.61-2.56(m,1H)2.55-2.53(m,3H),2.48-2.44(m,3H),2.13-2.04(m,1H),1.99-1.85(m,5H),1.78-1.71(m,3H),1.51-1.37(m,2H),1.36-1.22(m,2H).

[1571] 实施例64a和64b:(R)-3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮和(S)-3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的分离。

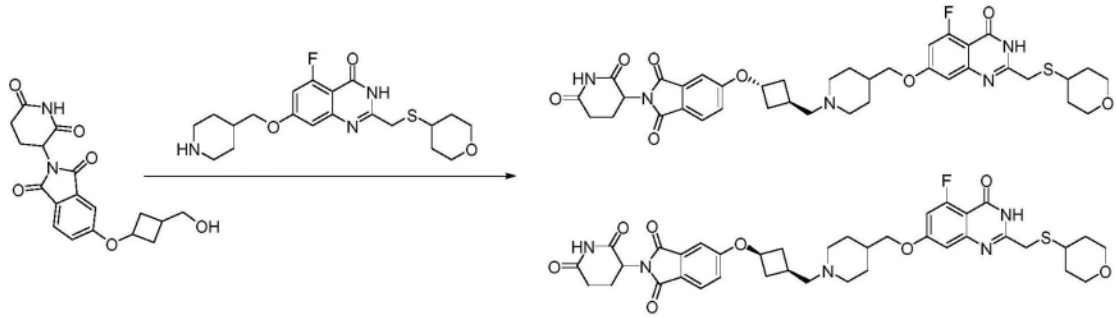
[1572] 

[1573] 将500mg外消旋3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例64)通过手性制备型HPLC分离,条件如下:(柱:CHIRALPAK IF,2*25cm,5μm;流动相A:Hex(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH:DCM=1:1;流速:20mL/分钟;梯度:在32分钟内80%B至80%B;波长:220/254nm;RT(分钟):8.17(实施例64a);RT(分钟):17.82(实施例64b);样品溶剂:EtOH:DCM=1:1-HPLC;样品浓度:22.2mg/mL;进样体积:1.5mL;运行次数:15)。将级分浓缩,然后冻干,得到标题化合物。没有指定绝对立体化学。

[1574] 实施例64a:使用上述条件分离的第一洗脱异构体(213mg),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):740.40$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.16(s,1H),10.78(s,1H),6.96-6.76(m,3H),6.51(dd,J=15.2,2.5Hz,1H),6.46-6.39(m,1H),5.80(d,J=7.7Hz,1H),4.30-4.21(m,1H),3.98(d,J=6.0Hz,2H),3.85-3.79(m,2H),3.62(s,2H),3.36(d,J=2.3Hz,2H),3.30(s,2H),3.11-3.01(m,1H),2.93(s,2H),2.84(s,4H),2.78-2.69(m,1H),2.59(d,J=4.2Hz,3H),2.46(s,4H),2.09(dd,J=12.4,4.4Hz,1H),1.96(s,2H),1.89(d,J=13.6Hz,3H),1.74(d,J=11.7Hz,3H),1.50-1.42(m,2H),1.32-1.24(m,2H).柱:CHIRALPAK IF-3;流动相A:Hex(0.2%DEA):(EtOH:DCM=1:1)=20:80;流速:1.0mL/分钟;保留时间:1.707分钟(更快的峰)。

[1575] 实施例64b:使用上述条件分离的第二洗脱异构体(209mg),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):740.35$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.17(s,1H),10.78(s,1H),6.92-6.79(m,3H),6.51(dd,J=15.1,2.5Hz,1H),6.46-6.38(m,1H),5.81(d,J=7.7Hz,1H),4.31-4.20(m,1H),4.00(s,2H),3.86-3.77(m,2H),3.62(s,2H),3.30-3.20(m,2H),3.11-3.01(m,2H),2.95-2.86(m,6H),2.79-2.65(m,2H),2.66-2.50(m,6H),2.13-2.04(m,1H),2.03-1.70(m,7H),1.50-1.20(m,4H).柱:CHIRALPAK IF3;流动相A:Hex(0.2%DEA):(EtOH:DCM=1:1)=20:80;流速:1.0mL/分钟;保留时间:4.064分钟(更慢的峰)。

[1576] 实施例79a和79b:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1r,3r)-3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1s,3s)-3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成。

[1578] 

[1579] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[3-(羟甲基)环丁氧基]异吲哚-1,3-二酮(140mg,0.39mmol,1.0当量)和Dess-Martin试剂(182mg,0.43mmol,1.1当量)在DCM(4mL)中的溶液搅拌1小时。向上述混合物中分批加入5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-7-(哌啶-4-基甲氧基)-3H-喹唑啉-4-酮(159mg,0.39mmol,1.0当量)。所得混合物搅拌2小时。在0℃分批加入STAB(248mg,1.17mmol,3.0当量)。将所得混合物在室温搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩,并且残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,20分钟内0%至47%梯度;检测器,UV 254nm。粗产物通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下(柱:X-select CSH C18 OBD柱,30*150mm 5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%NH_4OH),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在9分钟内35%B至58%B,58%B;波长:254/220nm;RT(分钟):7.58(实施例79a);7.93(实施例79b),得到标题化合物。

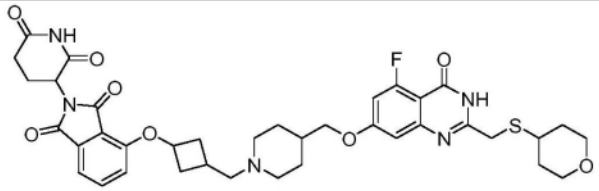
[1580] 实施例79a:(22mg,7%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):748.20[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.15(s,1H),11.10(s,1H),7.83(d,J=8.4Hz,1H),7.43-7.20(m,2H),6.87(t,J=5.5Hz,2H),5.18-5.08(m,2H),4.83-4.75(m,1H),4.13(d,J=6.2Hz,1H),3.96(d,J=5.7Hz,3H),3.85-3.75(m,2H),3.60(s,2H),3.08-2.97(m,1H),2.90-2.78(m,3H),2.75-2.60(m,3H),2.45-2.35(m,2H),2.29-2.15(m,2H),2.10-1.85(m,5H),1.74-1.62(m,5H),1.48-1.15(m,5H).

[1581] 实施例79b:(16mg,5%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):748.20[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.15(s,1H),11.10(s,1H),7.81(d,J=8.4Hz,1H),7.43-7.20(m,2H),6.87(t,J=5.5Hz,2H),5.15-5.01(m,2H),4.13-3.75(m,6H),3.60(s,2H),3.08-2.97(m,1H),2.61(s,2H),2.90-2.76(m,3H),2.30-2.10(m,3H),2.08-1.82(m,6H),1.81-1.55(m,6H),1.54-1.18(m,7H).

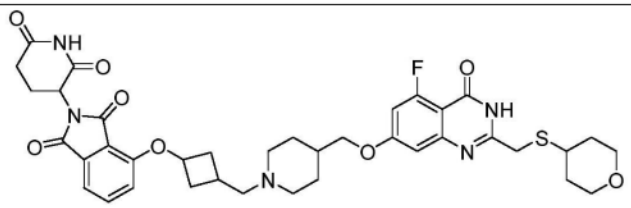
[1582] 根据合成2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1r,3r)-3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1s,3s)-3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(实施例79a和79b)所描述的过程,使用合适的结

构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例80a和80b。

[1583]

实施例	结构	分析数据
80a	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((1r,3r)-3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮	C18 硅胶；流动相，在水（10mmol/L NH_4HCO_3）中的 MeCN，20 分钟内 0%至 35%梯度；检测器，UV 254nm。粗产物通过制备型 HPLC 纯化，条件如下（柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30*150mm，5μm；流动相 A：水（10mmol/L NH_4HCO_3），流动相 B：ACN；流速：60mL/分钟；梯度：在 9 分钟内 26%B 至 45%B，45%B；波长：254/220nm；RT1（分钟）：

[1584]

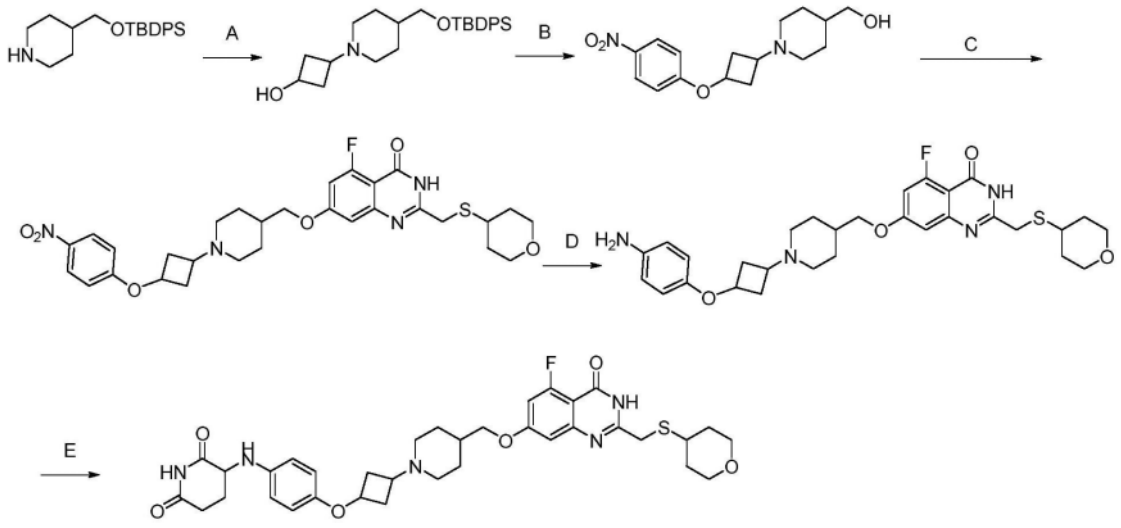
		8.9；（53mg，12%），为白色固体。LCMS (ESI, m/z): 748.25 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.72 - 6.98 (m, 1H), 7.43 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.86 (t, J = 5.4Hz, 2H), 5.12-5.02 (m, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 1H), 3.96 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 2H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.665-2.50 (m, 3H), 2.40-2.35 (m, 3H), 2.21-2.10 (m, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.52 - 1.19 (m, 5H).
80b	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((1s,3s)-3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮	（柱：XBridge Prep OBD C18柱，30*150mm，5μm；流动相A：水（10mmol/L NH_4HCO_3），流动相B：ACN；流速：60mL/分钟；梯度：在9分钟内26%B至45%B，

[1585]

		45%B；波长：254/220nm；RT2（分钟）：9.2；（12mg，5%），为白色固体。LCMS (ESI, m/z): 748.20 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.91-6.80 (m, 2H), 5.11-5.01 (m, 2H), 4.00 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.91 - 3.74 (m, 4H), 3.47 (d, J = 11.0Hz, 2H), 3.37 - 3.22 (m, 4H), 3.09 - 2.77 (m,5H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.57-2.41 (m, 4H), 2.10-1.80 (m, 7H), 1.63 - 1.33 (m, 4H).

[1586] 实施例81：3-((4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)环丁氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[1587]



[1588] 步骤A

[1589] 将4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶(6.8g,19.2mmol,1.0当量)、3-

羟基环丁-1-酮(1.66g,19.2mmol,1.0当量)和STAB(20.4g,96.2mmol,5.0当量)在DCE(70mL)中的溶液搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeOH,40分钟内0%至93%梯度;检测器,UV 254nm,得到3-(4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)环丁-1-醇(6.32g,78%),为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):424.25$[M+H]^+$.

[1590] 步骤B

[1591] 将3-(4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)环丁-1-醇(6.32g,14.9mmol,1.0当量)、1-氟-4-硝基苯(2.11g,14.9mmol,1.0当量)和t-BuOK(3.35g,29.9mmol,2.0当量)在DMSO(100mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。将所得混合物用水(200mL)稀释,并用EtOAc(7×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液减压浓缩,并且粗产物通过正相色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(5:1)洗脱,得到(1-(3-(4-硝基苯氧基)环丁基)哌啶-4-基)甲醇(1.75g,38%),为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):307.15$[M+H]^+$.

[1592] 步骤C

[1593] 将(1-(3-(4-硝基苯氧基)环丁基)哌啶-4-基)甲醇(1.5g,4.90mmol,1.0当量)、7-溴-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.83g,4.90mmol,1.0当量)、Cs_2CO_3(3.19g,9.79mmol,2.0当量)、Pd_2(烯丙基)$_2Cl_2$(17.9mg,0.049mmol,0.01当量)和RockPhos(0.23g,0.490mmol,0.10当量)在甲苯(10mL)中的溶液在100℃搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,30分钟内0%至60%梯度;检测器,UV 254nm,得到5-氟-7-((1-(3-(4-硝基苯氧基)环丁基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(450mg,15%),为棕色油状物。LCMS(ESI,m/z):599.25$[M+H]^+$.

[1594] 步骤D

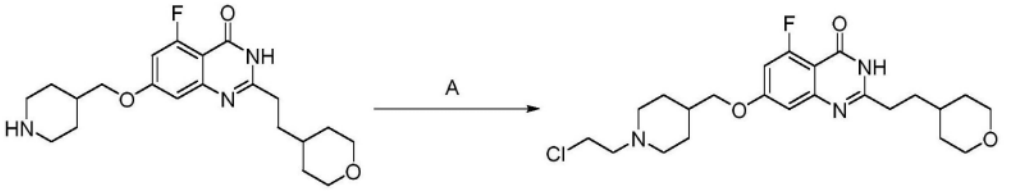
[1595] 将5-氟-7-((1-(3-(4-硝基苯氧基)环丁基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(440mg,0.74mmol,1.0当量)、Fe(121mg,2.17mmol,10当量)和NH_4Cl(157mg,2.94mmol,4.0当量)在水(2mL)和EtOH(8mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,30分钟内0%至50%梯度;检测器,UV 254nm,得到7-((1-(3-(4-氨基苯氧基)环丁基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(152mg,36%),为棕色油状物。LCMS(ESI,m/z):569.30$[M+H]^+$.

[1596] 步骤E

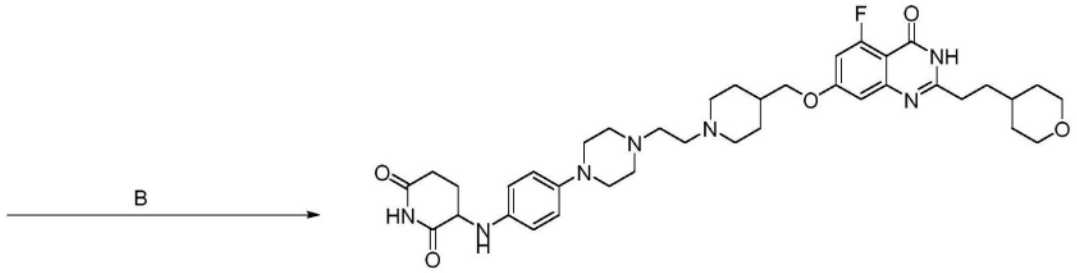
[1597] 将7-((1-(3-(4-氨基苯氧基)环丁基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(130mg,0.23mmol,1.0当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(43.9mg,0.23mmol,1.0当量)和$NaHCO_3$(38.4mg,0.46mmol,2.0当量)在ACN(10mL)中的溶液在90℃搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩。浓缩后,残余物通过C18反相色谱法纯化,用水/ACN(28:72)洗脱,并通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下(柱:XSelect CSH Prep C18 OBD柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:在8分钟内40%B至45%B,45%B;波长:220nm;RT1(分钟):8),得到3-((4-(3-(4-(((5-

氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)环丁氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(33.8mg,22%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):680.35[M+H]$^+$.^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.14(s,1H),10.74(s,1H),6.96-6.85(m,2H),6.65-6.53(m,5H),5.42(d,J=7.1Hz,1H),4.65-4.59(m,1H),4.21-4.17(m,1H),3.99(d,J=5.6Hz,2H),3.86-3.79(m,2H),3.62(s,2H),3.40-3.29(m,3H),3.13-3.05(m,2H),3.03-2.98(m,2H),2.90(s,1H),2.61-2.70(m,1H),2.40-2.20(m,2H),2.05-2.17(m,3H),1.91-1.65(m,10H),1.62-1.18(m,7H).

[1598] 实施例82:3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成



[1599]



[1600] 步骤A

[1601] 将5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(200mg,0.51mmol,1.0当量)、氯乙醛(202mg,2.57mmol,5.0当量)和STAB(218mg,1.03mmol,2.0当量)在DCM(3mL)中的混合物搅拌2小时。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(100mg,40%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):452.20[M+H]$^+$.

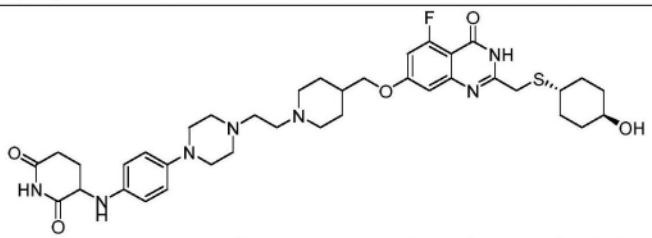
[1602] 步骤B

[1603] 将7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(100mg,0.22mmol,1.0当量)、3-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(95.7mg,0.33mmol,1.5当量)和DIEA(143mg,1.11mmol,5.0当量)在DMSO(2mL)中的混合物在80℃搅拌2小时。将粗产物直接通过反相快速色谱法纯化,条件如下(ACN:水=30:70),得到所需产物,将其通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下:柱:Xselect CSH F-Phenyl OBD柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:在8分钟内7%B至11%B,11%B;波长:220nm;RT1(分钟):12,得到3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(15mg,10%),为深色固体。LCMS(ESI,m/z):704.35[M+H]$^+$.^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.03(s,1H),10.73(s,1H),6.88-6.76(m,4H),6.61(d,J=8.9Hz,2H),5.35(br,1H),4.23-4.12(m,1H),3.99(d,J=5.9Hz,2H),3.83(dd,J=11.7,3.1Hz,2H),3.32-3.21(m,4H),3.18-3.01(m,2H),2.98-2.91(m,

3H),2.82-2.68(m,2H),2.70-2.56(m,10H),2.35-2.25(m,2H),2.17-2.05(m,1H),1.86-1.76(m,3H),1.71-1.55(m,4H),1.53-1.36(m,2H),1.27-1.08(m,3H).

[1604] 根据合成3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例82)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例83。

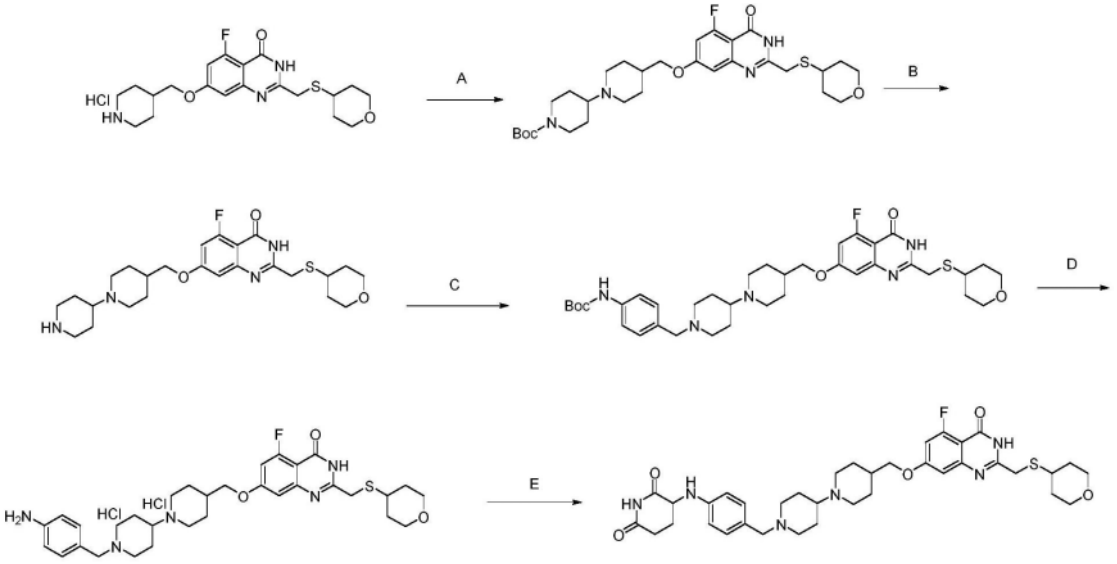
[1605]

实施例	结构	分析数据
83	 3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-2-((((1r,4r)-4-羟基环己基)硫代)甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 736.50 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.18 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 7.25 - 7.15(m, 2H), 6.95 - 6.82 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.4Hz, 1H), 5.36 (d, J = 7.4Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.98

[1606]

		(d, J = 5.8Hz, 1H), 3.81 (d, J = 7.2Hz, 1H), 3.58 (s, 1H),3.54 - 3.40 (m, 4H),3.28 - 3.15 (m, 4H), 3.00 - 2.86 (m, 3H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.17 - 1.92 (m, 3H), 1.90 - 1.65 (m, 4H), 1.61 - 1.43 (m, 2H), 1.40 - 1.00 (m, 10H)

[1607] 实施例84:3-((4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成。

[1608] 

[1609] 步骤A

[1610] 向5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(5.0g,12.3mmol,1.0当量)在DCE(30mL)中的溶液中加入4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.89g,24.5mmol,2.0当量)并将反应物搅拌过夜。分批加入STAB(13.0g,61.4mmol,5.0当量)。将混合物在室温下搅拌4小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,30分钟内10%至60%梯度;检测器,UV 254nm。得到4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.1g,15%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):591.25$[M+H]^+$.

[1611] 步骤B

[1612] 将4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.1g,1.86mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(25mL,4M)中的HCl溶液搅拌30分钟。通过LCMS监测反应。完成后,将所得混合物减压浓缩,得到7-([1,4'-联哌啶]-4-基甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.7g),为白色固体。粗物质未经进一步纯化即可直接用于下一步中。LCMS(ESI,m/z):491.20$[M+H]^+$.

[1613] 步骤C

[1614] 将7-([1,4'-联哌啶]-4-基甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.2g,2.45mmol,1.0当量)在DCE(20mL)中的溶液用N-(4-甲酰基苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.08g,4.89mmol,2.0当量)处理2小时,然后分批加入STAB(2.59g,12.2mmol,5.0当量)。将所得混合物搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,30分钟内10%至60%梯度;检测器,UV254nm。得到(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1g,59%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):696.30$[M+H]^+$.

[1615] 步骤D

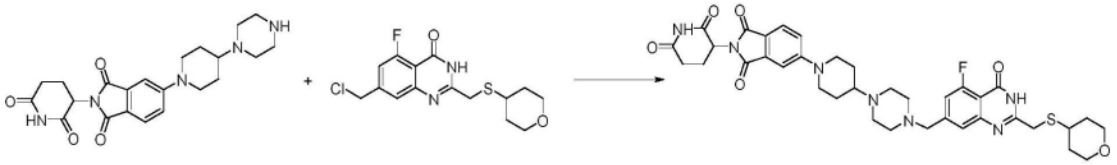
[1616] 将(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹

唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,0.72mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(10mL,4M)中的HCl溶液搅拌30分钟。将所得混合物减压浓缩。粗产物用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化至pH 8,然后浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,20分钟内10%至60%梯度;检测器,UV254nm,得到7-((1'-(4-氨基苄基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(260mg,57%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):596.35$[M+H]^+$.

[1617] 步骤E

[1618] 将7-((1'-(4-氨基苄基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(250mg,0.42mmol,1.0当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(80.6mg,0.42mmol,1.0当量)和$NaHCO_3$(70.5mg,0.84mmol,2.0当量)在ACN(10mL)中的溶液在90℃搅拌两天。将所得混合物减压浓缩。残余物通过C18反相色谱法纯化,用水/ACN(59:41)洗脱,并通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下:柱:XBridge Prep Phenyl OBD柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/分钟;梯度:在10分钟内30%B至40%B,40%B;波长:254nm;RT1(分钟):9,得到3-((4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(90mg,30%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):707.30$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.12(s,1H),10.76(s,1H),6.98(d,J=8.2Hz,2H),6.92-6.81(m,2H),6.62(d,J=8.3Hz,2H),5.72(d,J=7.4Hz,1H),4.35-4.21(m,1H),3.95(d,J=5.6Hz,2H),3.87-3.75(m,2H),3.62(s,2H),3.40-3.36(m,3H),3.35-3.28(m,2H),3.14-2.97(m,1H),2.90-2.81(m,4H),2.77-2.66(m,1H),2.65-2.52(m,1H),2.21-2.06(m,4H),1.97-1.60(m,10H),1.54-1.20(m,5H).

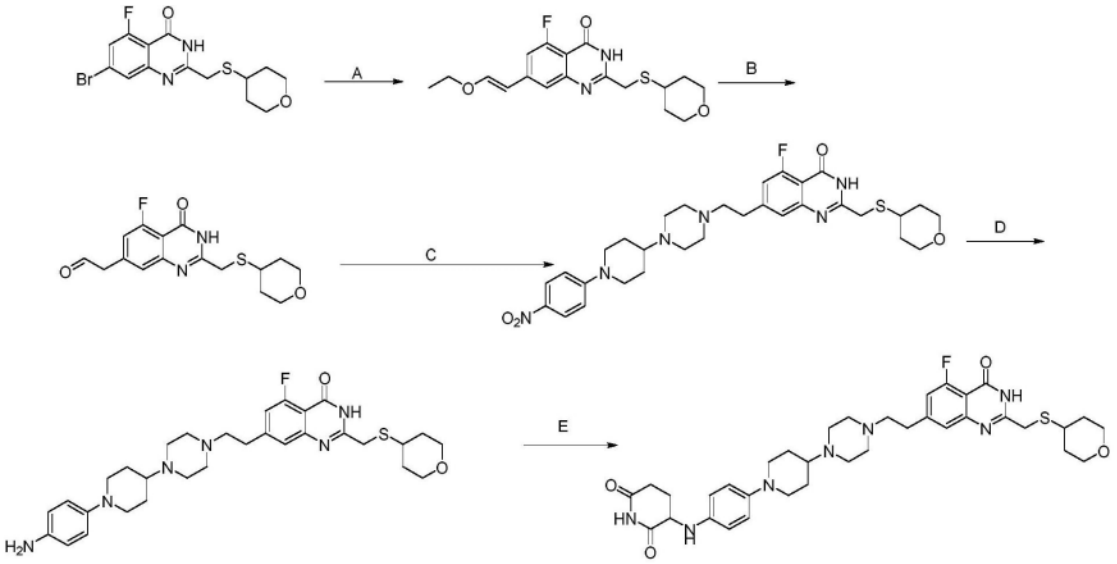
[1619] 实施例85:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(4-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1620] 

[1621] 将7-(氯甲基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(30mg,0.088mmol,1.0当量)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮(37mg,0.088mmol,1.0当量)和DIEA(33.9mg,0.26mmol,3.0当量)在ACN(2mL)中的溶液在氮气气氛下在60℃搅拌1天。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水中的MeCN(10mmol/L NH_4HCO_3),20分钟内0%至36%梯度;检测器,UV 254nm。粗产物通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下(柱:Xselect CSH C18 OBD柱30*150mm 5μm,n;流动相A:水(0.05%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在9分钟内2%B至28%B,28%B;波长:254/220nm;RT1(分钟):8.17)得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(4-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(22.7mg,35%),为黄色固体。LCMS(ES,m/

z):732.25[M+H]$^+$,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.29(s,1H),11.07(s,1H),7.64(d,J=8.5Hz,1H),7.36-7.27(m,2H),7.23(d,J=9.0Hz,1H),7.19-7.09(m,1H),5.11-5.04(m,1H),4.05(d,J=12.8Hz,2H),3.85-3.75(m,2H),3.62(s,2H),3.55(s,2H),3.30-3.18(m,6H),3.15-2.75(m,5H),2.65-2.58(m,1H),2.45-2.32(m,5H),2.10-1.80(m,5H),1.52-1.33(m,4H).

[1622] 实施例86:3-((4-(4-(4-(2-(5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[1623] 

[1624] 步骤A

[1625] 将7-溴-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(2.30g,6.16mmol,1.0当量)、(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.22g,6.16mmol,1.0当量)、Pd(dppf)Cl_2(451mg,0.62mmol,0.1当量)和K_2CO_3(1.70g,12.3mmol,2.0当量)在二噁烷(20mL)和水(5mL)中的溶液在70℃搅拌2小时。浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到(E)-7-(2-乙氧基乙烯基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.6g,71%),为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):365.10[M+H]$^+$.

[1626] 步骤B

[1627] 将(E)-7-(2-乙氧基乙烯基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.4g,3.84mmol,1.0当量)在TFA(5mL)和DCM(25mL)中的溶液搅拌1小时。将所得溶液真空浓缩。将残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化至pH 7并用CH_2Cl_2(3×10mL)萃取。将合并的有机层真空浓缩,得到2-(5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙醛(600mg,46%),为棕黄色固体,其不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI,m/z):337.10[M+H]$^+$.

[1628] 步骤C

[1629] 将2-(5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙醛(600mg,1.78mmol,1.0当量)、1-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪(518mg,1.78mmol,1.0当量)和STAB(756mg,3.57mmol,2.0当量)在DCE(10mL)中的溶液搅拌2小时。

残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(5:1)洗脱。将所得混合物减压浓缩,得到5-氟-7-(2-(4-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(176mg,16%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):611.10[M+H]$^+$.

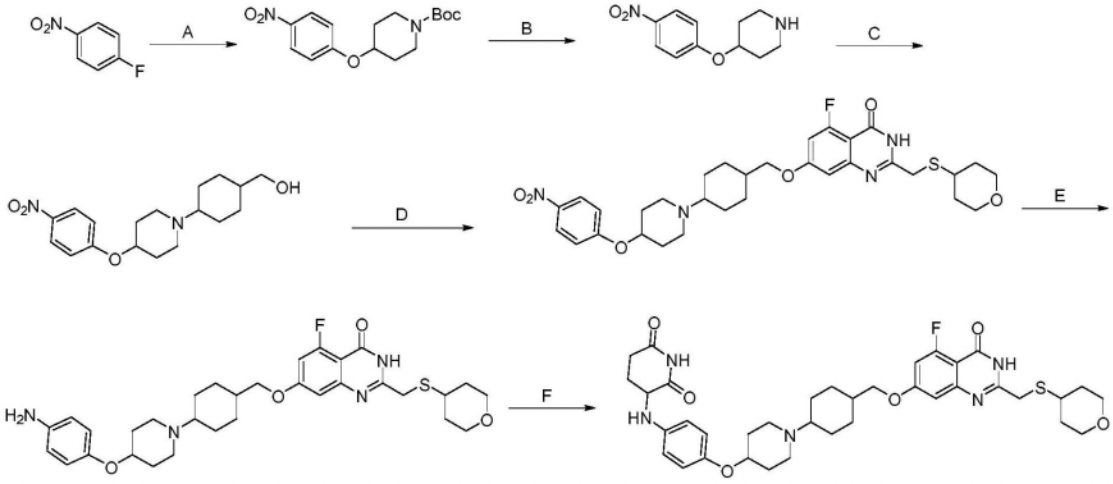
[1630] 步骤D

[1631] 将5-氟-7-(2-(4-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(176mg,0.29mmol,1.0当量)、NH_4Cl(31mg,0.58mmol,2.0当量)和Fe(81mg,1.44mmol,5.0当量)在EtOH(2.5mL)和水(0.5mL)中的溶液在80℃搅拌2小时。过滤所得混合物,用EtOH(3×10mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到7-(2-(4-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)乙基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(120mg,72%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):581.10[M+H]$^+$.

[1632] 步骤E

[1633] 将7-(2-(4-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)乙基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(120mg,0.21mmol,1.0当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(40mg,0.21mmol,1.0当量)和$NaHCO_3$(52mg,0.62mmol,3.0当量)在ACN(5mL)中的溶液在90℃搅拌1小时。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱。所得产物通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下:柱:X-Bridge Prep Phenyl OBD柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/分钟;梯度:在11分钟内40%B至45%B,45%B;波长:254nm;RT1(分钟):10,得到3-((4-(4-(4-(2-(5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(3.4mg,2%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):692.35[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.24(s,1H),10.76(s,1H),7.30(s,1H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),6.65(d,J=8.8Hz,2H),6.60(d,J=12.0Hz,2H),5.37(d,J=7.3Hz,1H),4.24-4.14(m,1H),3.87-3.81(m,2H),3.63(s,2H),3.42(d,J=11.5Hz,2H),3.35-3.30(m,2H),3.12-3.01(m,1H),2.90-2.81(m,2H),2.79-2.69(m,1H),2.62-2.53(m,4H),2.49-2.38(m,9H),2.24-2.16(m,1H),2.15-2.06(m,1H),1.90-1.78(m,5H),1.54-1.41(m,4H).

[1634] 实施例87:3-((4-((1-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)环己基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[1635] 

[1636] 步骤A

[1637] 将1-氟-4-硝基苯(5.00g,35.4mmol,1.0当量)、4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(7.13g,35.4mmol,1.0当量)和t-BuOK(11.9g,106mmol,3.0当量)在THF(30mL)中的溶液搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(21:29)洗脱,得到4-(4-硝基苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.75g,50%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):323.15[M+H]$^+$.

[1638] 步骤B

[1639] 将4-(4-硝基苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.5g,14.0mmol,1.0当量)和HCl在1,4-二噁烷(4N,20mL)中的溶液搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩,得到粗的4-(4-硝基苯氧基)哌啶(3.4g,粗产物),为黄色固体,其不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI,m/z):223.10[M+H]$^+$.

[1640] 步骤C

[1641] 将4-(4-硝基苯氧基)哌啶(2.0g,9.0mmol,1.0当量)、4-(羟甲基)环己-1-酮(3.46g,27.0mmol,3.0当量)、$NaBH_3CN$(1.13g,18.0mmol,2.0当量)在DCE(15mL)中的溶液搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(8:17)洗脱,得到黄色油状产物,该产物通过反相快速色谱法进一步纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm。得到(4-(4-(4-硝基苯氧基)哌啶-1-基)环己基)甲醇(750mg,25%),为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):335.19[M+H]$^+$.

[1642] 步骤D

[1643] 将(4-(4-(4-硝基苯氧基)哌啶-1-基)环己基)甲醇(700mg,2.09mmol,1.0当量)、7-溴-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(859mg,2.30mmol,1.1当量)、$[Pd(烯丙基)Cl]_2$(76.6mg,0.21mmol,0.1当量)、t-BuBrettPhos(102mg,0.21mmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(1364mg,4.19mmol,2.0当量)在甲苯(6mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。将反应用水(5mL)稀释,并将水层用EtOAc(20×5mL)萃取。浓缩合并的有机层,所得残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,20分钟内10%至90%梯度;检测器,UV 254nm,得到5-氟-7-((4-(4-(4-硝基苯氧基)哌啶-1-基)环己基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(380mg,

29%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):627.25[M+H]$^+$.

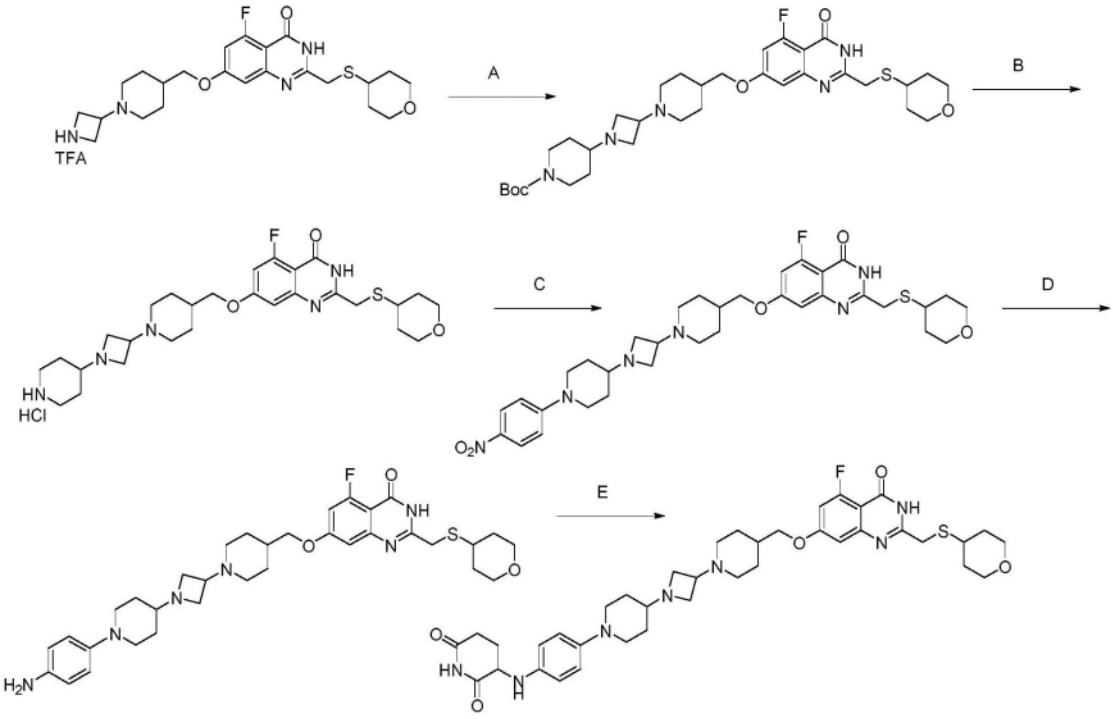
[1644] 步骤E

[1645] 将Fe(425mg,7.62mmol,13当量)和NH_4Cl(63mg,1.2mmol,2.0当量)在EtOH(3mL)和水(1mL)中的溶液在80℃搅拌10分钟,随后在80℃分批加入5-氟-7-((4-(4-(4-硝基苯氧基)哌啶-1-基)环己基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(367mg,0.59mmol,1.0当量)。30分钟后,滤出不溶性固体,滤饼用EtOH(30mL)洗涤。浓缩滤液,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,15分钟内10%至60%梯度;检测器,UV 254nm。得到7-((4-(4-(4-氨基苯氧基)哌啶-1-基)环己基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(330mg,94%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):597.25[M+H]$^+$.

[1646] 步骤F

[1647] 将7-((4-(4-(4-氨基苯氧基)哌啶-1-基)环己基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(320mg,0.54mmol,1.0当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(103mg,0.54mmol,1.0当量)、$NaHCO_3$(90mg,1.1mmol,2.0当量)在ACN(4mL)中的溶液在90℃搅拌2天。将反应用水稀释并用EtOAc(4×20mL)萃取。干燥并浓缩合并的有机层,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,15分钟内10%至60%梯度;检测器,UV 254nm。粗产物(300mg)通过制备型HPLC纯化,条件如下(柱:Xselect CSH F-Phenyl OBD柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:在11分钟内20%B至25%B,25%B;波长:254nm;RT1(分钟):10.98)得到3-((4-((1-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)环己基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(156mg,41%),为灰白色固体。LCMS(ESI,m/z):708.15[M+H]$^+$.^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 12.16(s,1H),10.74(s,1H),6.99-6.83(m,2H),6.79(dd,J=9.0,2.2Hz,2H),6.64(d,J=8.2Hz,2H),5.51(d,J=7.0Hz,1H),4.40-4.29(m,1H),4.28-4.17(m,1H),4.16-4.09(m,1H),4.01-3.92(m,1H),3.88-3.78(m,3H),3.65-3.60(m,3H),3.24-3.21(m,1H),3.14-2.99(m,5H),2.81-2.66(m,1H),2.65-2.54(m,1H),2.20-1.98(m,5H),1.98-1.66(m,9H),1.65-1.37(m,4H),1.23-1.19(m,1H).

[1648] 实施例88:3-((4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[1649] 

[1650] 步骤A

[1651] 将7-((1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮-TFA(5.0g,8.92mmol,1.0当量)、4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.44g,22.3mmol,2.5当量)和STAB(6.62g,31.2mmol,3.5当量)在DCE(200mL)中的混合物搅拌过夜。浓缩后,粗产物通过硅胶色谱法纯化,用$CHCl_3$/MeOH(87:13)洗脱,得到4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4g,69%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):646.35$[M+H]^+$.

[1652] 步骤B

[1653] 将4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.94g,6.10mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(50mL,4M)中的HCl混合物搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩,得到5-氟-7-((1-(1-(哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐(3.93g),为粗白色固体。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):546.30$[M+H]^+$.

[1654] 步骤C

[1655] 将5-氟-7-((1-(1-(哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐(3.93g,6.74mmol,1.0当量)、4-氟硝基苯(1.05g,7.42mmol,1.1当量)和DIEA(4.36g,33.7mmol,5.0当量)在NMP(20mL)中的混合物在80℃搅拌过夜。使混合物冷却到室温。残余物通过C18反相色谱法纯化,用水(10mmol/LNH_4HCO_3)/CH_3CN(45:55)洗脱,得到5-氟-7-((1-(1-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.46g,33%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):667.35$[M+H]^+$.

[1656] 步骤D

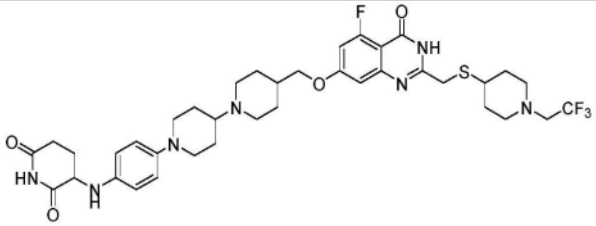
[1657] 在80℃下,向5-氟-7-((1-(1-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.46g,2.19mmol,1.0当量)和NH_4Cl(352mg,6.57mmol,3.0当量)在EtOH(55mL)和水(10mL)中的搅拌混合物中分批加入Fe(857mg,15.3mmol,7.0当量)。将所得混合物在80℃搅拌4.5小时。过滤混合物,用EtOH(5×70mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。浓缩后,残余物通过C18反相色谱法纯化,用水(10mmol/L NH_4HCO_3)/CH_3CN(58:42)洗脱,得到7-((1-(1-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.21g,76%),为灰色固体。LCMS(ESI,m/z):637.35$[M+H]^+$.

[1658] 步骤E

[1659] 将7-((1-(1-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(200mg,0.31mmol,1.0当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(302mg,1.57mmol,5.0当量)和$NaHCO_3$(185mg,2.20mmol,7.0当量)在ACN(30mL)中的混合物在90℃搅拌5天。过滤所得混合物,用DCM(3×100mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。粗产物(150mg)通过制备型HPLC纯化,条件如下(柱:Xselect CSH C18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在10分钟内22%B至32%B,在12分钟内32%B至32%B,32%B;波长:254/220nm;RT1(分钟):11.580)得到3-((4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(55mg,23%),为灰色固体。LCMS(ESI,m/z):748.25$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.14(s,1H),10.74(s,1H),6.93-6.84(m,2H),6.75(d,J=8.0Hz,2H),6.60(d,J=8.2Hz,2H),5.35(d,J=7.2Hz,1H),4.25-4.12(m,1H),3.98(d,J=5.8Hz,2H),3.89-3.75(m,2H),3.62(s,2H),3.42-3.35(m,3H),3.29-3.20(m,3H),3.10-3.02(m,1H),2.84-2.66(m,6H),2.62-2.57(m,1H),2.57-2.54(m,1H),2.15-2.00(m,2H),1.93-1.81(m,3H),1.80-1.65(m,7H),1.51-1.40(m,2H),1.39-1.20(m,5H).

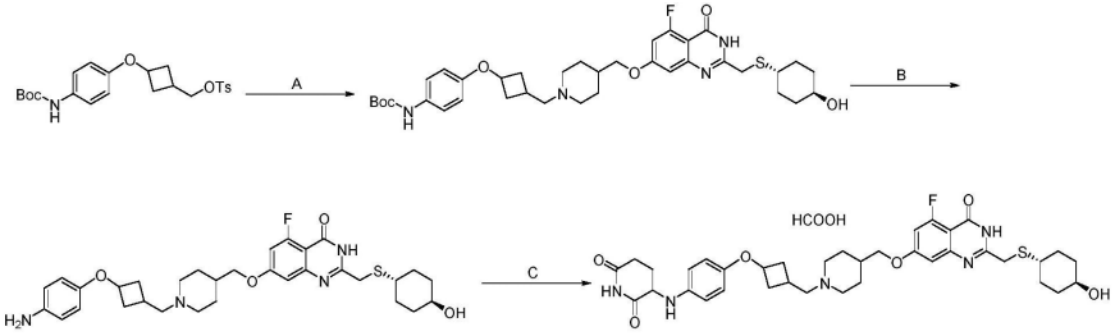
[1660] 根据合成3-((4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例88)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例89。

[1661]

实施例	结构	分析数据
89	 3-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 774.15[M+H]+; 1H NMR (300MHz, DMSO- d6) δ 12.10 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.21 (s, 1H) HCOOH, 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.9Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.9Hz, 2H), 5.341-5.23 (m, 1H), 4.18 (d, J = 10.9Hz, 2H), 3.98 (s, J = 5.4Hz, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 5H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 2.97 (d, J = 10.3Hz, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 3H), 2.78 - 2.60 (m, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 3H), 2.30 - 2.03 (m, 3H), 1.98 - 1.73 (m, 8H), 1.68 - 1.20 (m, 6H).

[1662] 实施例90:3-((4-(3-((4-(((5-氟-2-((((1r,4r)-4-羟基环已基)硫代)甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)苯基)氨基)

[1663] 哌啶-2,6-二酮甲酸盐的合成

[1664] 

[1665] 步骤A

[1666] 将5-氟-2-((((1r,4r)-4-羟基环已基)硫代)甲基)-7-(哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(607mg,1.44mmol,1.0当量)、(3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯氧基)环丁基)甲基4-甲基苯磺酸酯(644mg,1.44mmol,1.0当量)、KI(24mg,0.14mmol,0.1当量)和DIEA(558mg,4.32mmol,3.0当量)在ACN(20mL)中的溶液在60℃搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(82:18)洗脱,得到(4-(3-((4-(((5-氟-2-((((1r,4r)-4-羟基环已基)硫代)甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(680mg,68%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):697.30$[M+H]^+$.

[1667] 步骤B

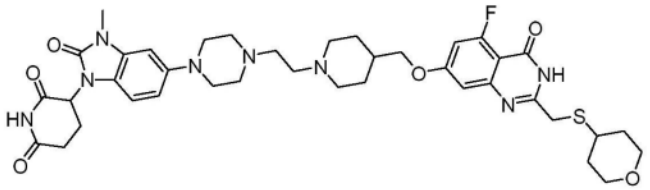
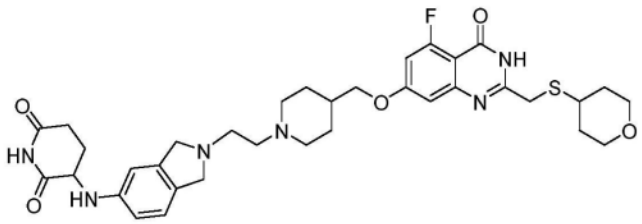
[1668] 将(4-(3-((4-(((5-氟-2-((((1r,4r)-4-羟基环己基)硫代)甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(680mg,0.98mmol,1.0当量)和HCl在1,4-二噁烷(20mL,4M)中的溶液在室温下搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩,得到7-((1-((3-(4-氨基苯氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-((((1r,4r)-4-羟基环己基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(625mg),为黄色粗固体。粗产物不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI,m/z):597.30[M+H]$^+$.

[1669] 步骤C

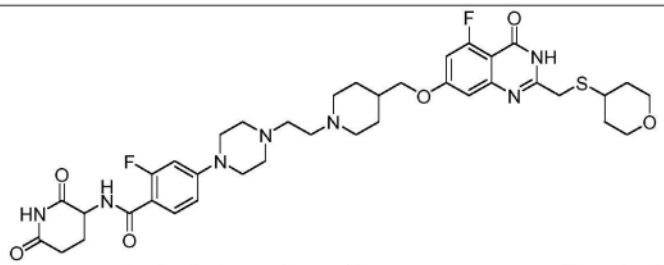
[1670] 将7-((1-((3-(4-氨基苯氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-((((1r,4r)-4-羟基环己基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(140mg,0.23mmol,1.0当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(135mg,0.705mmol,3.0当量)和$NaHCO_3$(99mg,1.2mmol,5当量)在ACN(15mL)中的溶液在90℃搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,15分钟内5%至13%梯度;检测器,UV 254nm。所得产物通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下(柱:XselectCSHC18 OBD柱30*150mm5μm,n;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在10分钟内10%B至20%B,20%B;波长:254/220nm;RT1(分钟):9.25)得到3-((4-(3-((4-(((5-氟-2-((((1r,4r)-4-羟基环己基)硫代)甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(47mg,28%),为灰色固体。LCMS(ESI,m/z):708.30[M+H]$^+$;1HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.10(s,1H),10.75(s,1H),8.21(s,1H),6.87(d,J=9.8Hz,2H),6.61(s,4H),5.41(s,1H),4.73-4.57(m,1H),4.24-4.11(m,1H),3.98(d,J=5.9Hz,2H),3.55-3.50(m,5H),2.92(d,J=10.9Hz,2H),2.78-2.76(m,2H),2.63-2.50(m,3H),2.21-1.90(m,9H),1.87-1.69(m,6H),1.38-1.08(m,6H).

[1671] 根据合成3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例48)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例91-108。

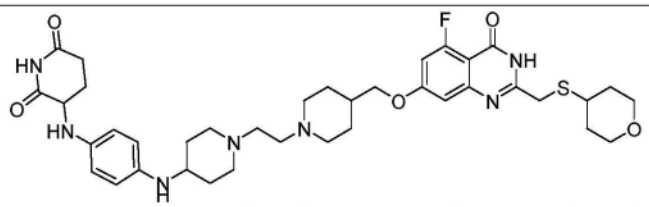
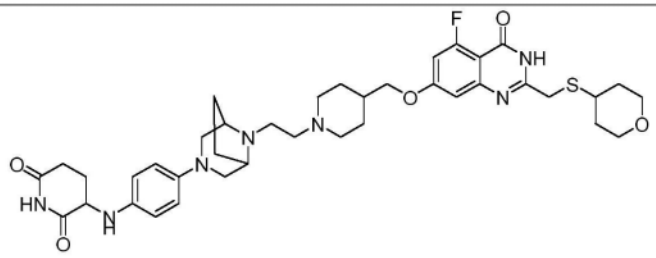
[1672]

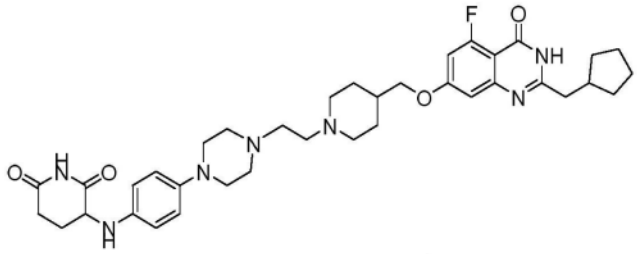
实施例	结构	分析数据
91	 3-(5-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 777.30 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 6.99 - 6.81 (m, 4H), 6.63 (dd, J = 8.7, 2.2Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 12.7, 5.3Hz, 1H), 4.02 (d, J = 6.1Hz, 2H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.41-3.26 (m, 8H), 3.16-3.02 (m, 6H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.75-2.58 (m, 8H), 2.03-1.79 (m, 7H), 1.61 - 1.37 (m, 4H).
92		LCMS (ESI, m/z): 679.20 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.10 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 6.99 - 6.85 (m,

[1673]

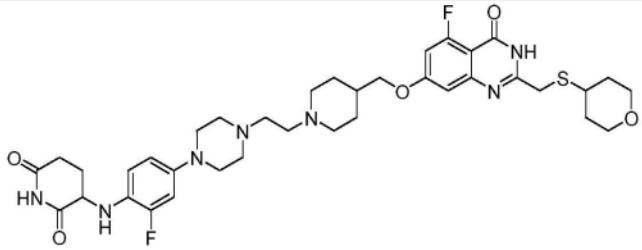
	3-((2-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)异吲哚啉-5-基)氨基)哌啶-2,6-二酮	3H), 6.62 - 6.48 (m, 2H), 5.68 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.89 - 3.60 (m, 9H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 3H), 2.58 - 2.50 (m, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.70 (m, 8H), 1.52 - 1.20 (m, 5H).
93	 N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺	LCMS (ESI, m/z): 768.25 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.04 (t, J = 7.2Hz, 1H), 7.63 (t, J = 9.0Hz, 1H), 7.00 - 6.63 (m, 4H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 3.97 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 4H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 4H), 2.49 - 2.45 (m, 4H), 2.20 - 2.08

[1674]

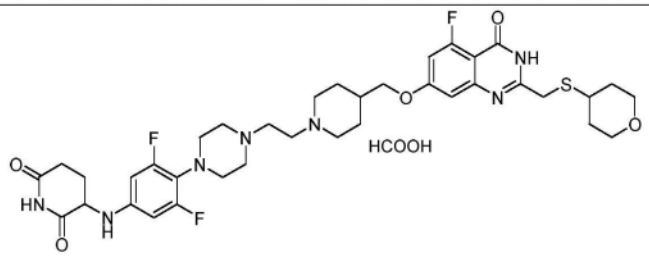
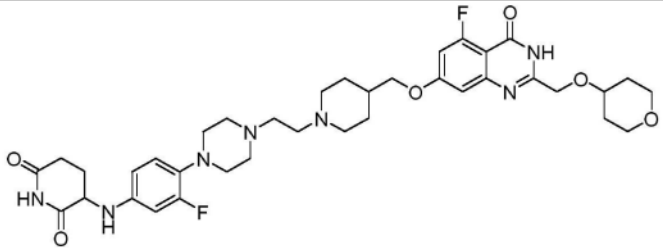
		(m, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 5H), 1.80 - 1.65 (m, 3H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.38 - 1.21 (m, 2H)
94	 3-((4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 736.55 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (br, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.19 (s, 2H) HCOOH, 6.91 - 6.85 (m, 2H), 6.54 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.4 (d, J = 8.8Hz, 2H), 5.00 (br, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.38 - 3.28 (m, 3H), 3.08 - 3.04 (m, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 4H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.18 - 2.09(m, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.74 (m, 8H), 1.55 - 1.40(m, 2H), 1.40 - 1.22 (m, 4H).
95		LCMS (ESI, m/z): 748.40 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.86 (d, J =

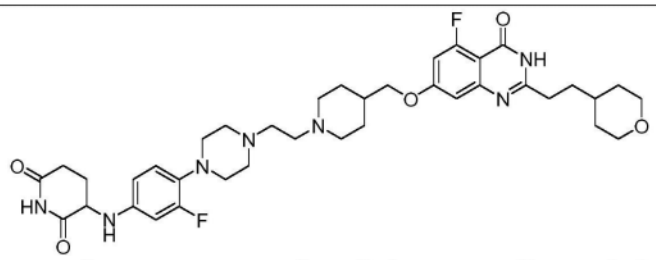
		3-((4-(8-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	12Hz, 2H), 6.70-6.50 (m, 4H), 5.22 (br, 1H), 4.29 - 4.09 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 3H), 3.72 - 3.68 (m, 2H), 3.47 - 3.44 (m, 2H), 3.40 - 3.27 (m, 5H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 3.08 - 2.95 (m, 3H), 2.78 - 2.66 (m, 3H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.19 - 2.00 (m, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 4H), 1.81 - 1.62 (m, 5H),1.57 - 1.19 (m, 5H)
[1675]	96	 3-((4-(4-(2-(4-(((2-(环戊基甲基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 674.30 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (br, 1H), 10.76 (s, 1H), 6.87 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 12.6, 2.4Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.7Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.7Hz, 2H), 5.35 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 3.96 (d, J = 5.9Hz, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 6H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.53 - 2.48 (m,

[1676]

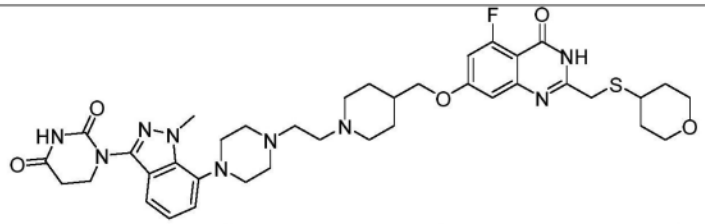
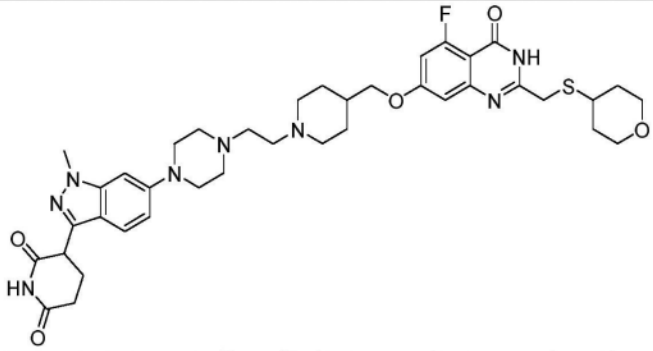
		5H), 2.46-2.40 (m, 4H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 5H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.49(m, 2H), 1.36 - 1.15 (m, 5H)
97	 3-((2-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 740.40 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ12.10 (br, 1H), 10.79 (br, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 6.81 - 6.68 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 8.8, 2.5Hz, 1H), 5.10 (d, J = 6.3Hz, 1H), 4.33 - 4.15 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.90 - 3.70 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 3.15 - 2.88 (m,6H), 2.85 - 2.68 (m,1H), 2.62 - 2.55 (m, 3H), 2.48 - 2.36 (m, 5H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 5H), 1.84-1.65 (m, 3H), 1.55 - 1.20 (m, 4H).
98		LCMS (ESI, m/z): 758.45

[1677]

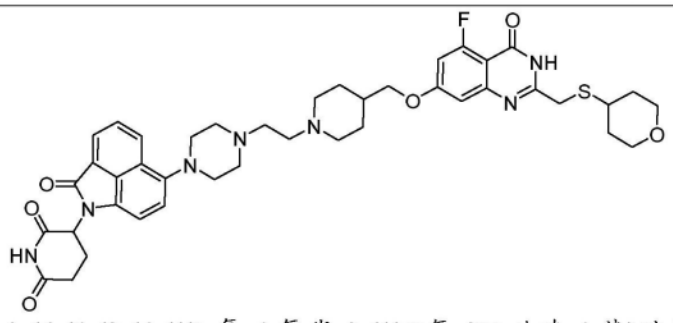
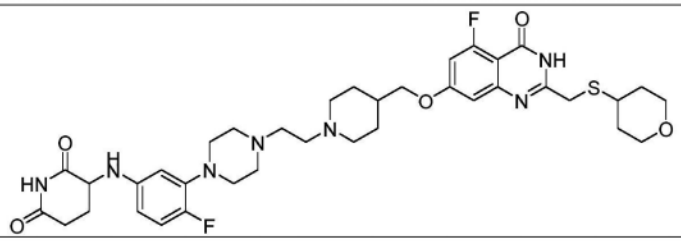
	 3-((3,5-二氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐	[M+H]$^+$; ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (br, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.03 - 6.77 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.24(d, J=7.5Hz, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.40 - 3.28 (m, 3H), 3.13 - 2.91 (m, 7H), 2.80 - 2.55 (m, 3H), 2.48 - 2.44 (m, 5H), 2.13 - 1.97 (m, 3H), 1.95 - 1.70 (m, 6H), 1.53 - 1.23 (m, 4H).
99	 3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 724.20 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 6.65 (d, J = 15.1, 2.6Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.5, 2.6Hz, 1H), 5.80 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.98 (d, J = 6.0Hz, 2H), 3.87 - 3.75 (m,

			2H), 3.70 - 3.60 (m,1H), 3.39 - 3.35 (m, 3H), 2.97 - 2.80 (m, 6H), 2.80-2.71 (m, 2H), 2.60 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 4H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.68 (m, 9H), 1.59 - 1.41 (m, 2H), 1.35 - 1.19 (m, 2H).
[1678]	100	 3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 722.35 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.01 - 6.70 (m, 3H),6.53 (d, J = 15.2Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.7Hz, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H) , 3.31 - 3.19 (m, 3H),3.00 - 2.68 (m, 7H) , 2.62 - 2.53 (m, 5H), 2.48 - 2.40 (m, 4H) , 2.16 - 2.05 (m, 1H),2.02 - 1.91 (m, 2H) , 1.90 - 1.81 (m, 1H),1.80 - 1.58 (m, 7H) , 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.37 - 1.12 (m, 5H

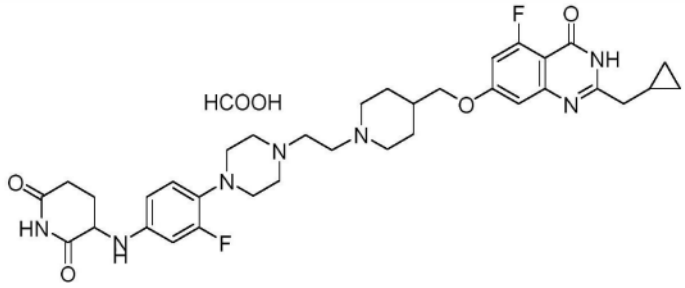
[1679]

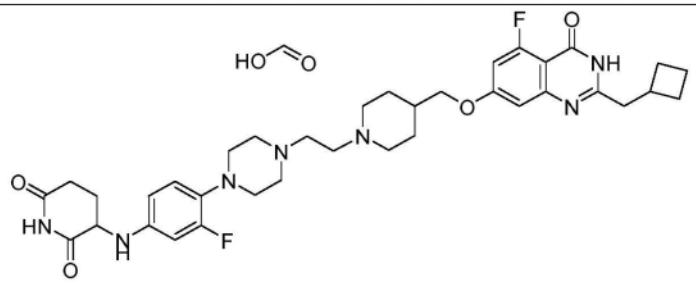
101	 1-(7-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 762.65 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d_6) δ12.15 (s,1H), 8.23 (s,1H), 7.32 (dd, J1=1.8Hz, J2=7.2Hz, 1H),7.05 - 6.95 (m, 2H),6.90 - 6.85 (m, 2H), 4.28(s,3H),4.05 - 3.93 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.90 - 3.76 (m, 5H), 3.63 (s, 2H), 3.40-3.30 (m, 5H), 3.13 - 2.85 (m, 6H), 2.80 -2.69(m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.12-1.98(m, 2H), 1.95-1.84(m, 2H), 1.72 - 1.70 (m, 3H), 1.56 - 1.19 (m, 5H).
102	 3-(6-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 761.35 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 4H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.95(s, 3H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.48 - 3.44 (m, 2H), 3.26 -

[1680]

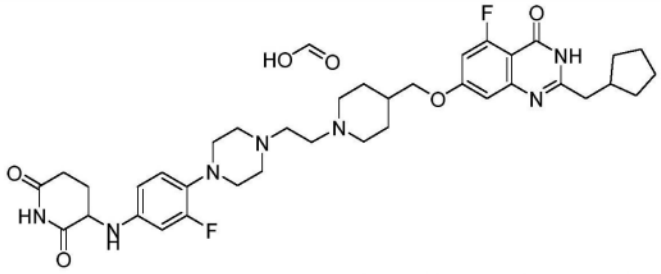
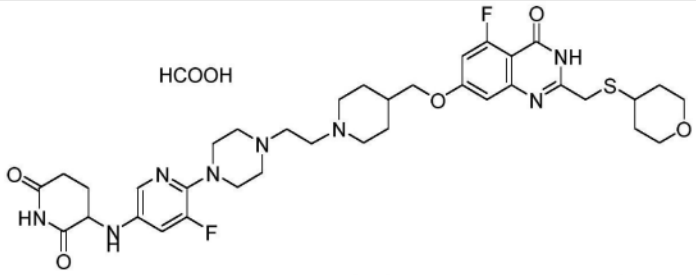
		3.18 (m, 4H), 3.10 -3.00(m, 1H), 2.99- 2.88 (m, 2H), 2.65 - 2.58 (m, 7H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.20 - 1.70 (m, 9H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 3H), 1.10 - 1.04 (m, 1H).
103	 3-(6-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 798.35 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (br, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.10 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.00-6.85 (m, 4H), 5.46-5.32 (m, 1H), 4.01 (d, J =5.7Hz, 2H), 3.85-3.75 (M, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.18-3.01 (m, 5H), 3.00-2.85 (m, 3H), 2.80-2.50 (m, 8H), 2.10-1.85 (m, 5H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.55-1.20 (m, 6H).
104		LCMS (ESI, m/z): 740.35 $[M+H]^+$; 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.10 (br, 1H),

[1681]

	3-((4-氟-3-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	10.74 (s, 1H), 7.03 - 6.71 (m, 3H), 6.35 (dd, J = 7.8, 2.3Hz, 1H), 6.31 - 6.14 (m, 1H), 5.67 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.92 - 3.72 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 3H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 3.01 - 2.83 (m, 6H), 2.82 - 2.65 (m, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.50-2.40(m, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.79 (m, 5H), 1.80 - 1.63 (m, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 2H)
105	 3-((4-(4-(2-(4-(((2-(环丙基甲基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 644.35 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.03 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.98 - 6.74 (m, 3H), 6.51 (dd, J = 15.1, 2.6Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.6, 2.6Hz, 1H), 5.80 (d, J = 7.7Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 2.96 (d, J =

			11.1Hz, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 3H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 9H), 2.14 - 1.97 (m, 3H), 1.94 - 1.67 (m, 4H), 1.40 - 1.22 (m, 2H), 1.22 - 1.09 (m, 1H), 0.53 - 0.44 (m, 2H), 0.31 - 0.23 (m, 2H).
[1682]	106	 3-((4-(4-(2-(4-(((2-(环丁基甲基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 678.30 $[M+H]^+$; 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 11.98 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 6.80 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 15.0, 2.6Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.9, 2.6Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.72 - 3.48 (m, 5H), 2.96 (d, J = 10.8Hz, 3H), 2.91 - 2.80 (m, 4H), 2.80 - 2.68 (m, 3H), 2.67 - 2.56 (m, 4H), 2.13 - 1.95 (m, 5H), 1.91 - 1.68 (m, 8H), 1.40 - 1.27 (m, 2H).

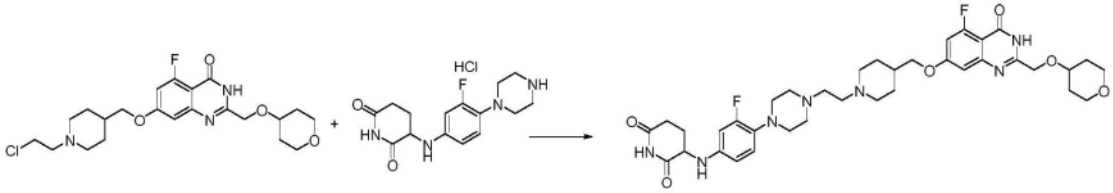
[1683]

107	 3-((4-(4-(2-(4-(((2-(环戊基甲基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 692.35 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.01 (br, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 3H), 6.51 (dd, J = 15.0, 2.5Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.7, 2.6Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.01 (d, J = 10.7Hz, 2H), 2.85 (t, J = 4.6Hz, 3H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 7H), 2.47 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 3H), 1.82 - 1.43 (m, 9H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 1.31 - 1.08 (m, 2H).
108	 3-((5-氟-6-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 741.35 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.16 (br, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 14.8, 2.4Hz, 1H), 6.96 - 6.83 (m, 2H), 5.92 (d, J = 7.8Hz,

[1684]

		1H),4.34-4.25 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 6H), 2.96 (d, J = 10.9Hz, 3H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 5H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 2.06-1.99 (m 2H), 1.94 - 1.83 (m, 3H), 1.78-1.70 (m, 3H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.37 - 1.27 (m, 2H).

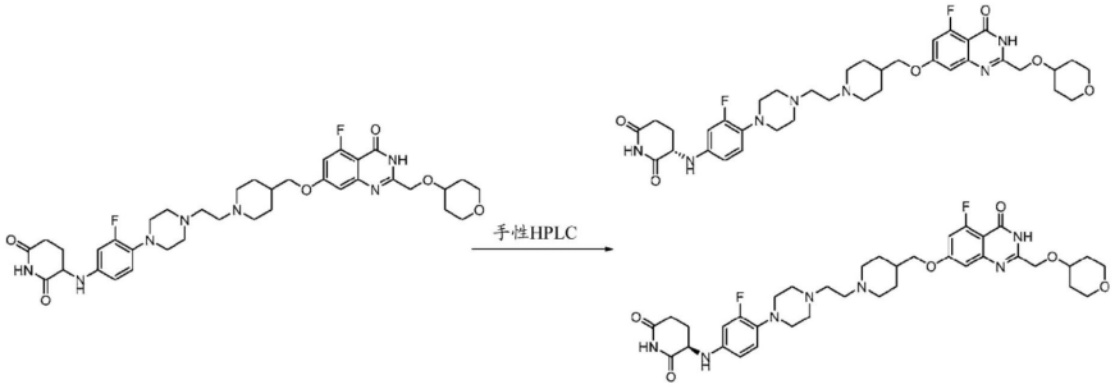
[1685] 实施例99:3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[1687] 

[1688] 将7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(522mg,1.15mmol,1当量)、3-((3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(423mg,1.38mmol,1.2当量)和DIEA(446mg,3.45mmol,3当量)在DMSO(5mL)中的溶液在80℃搅拌2小时。浓缩后,残余物通过C18反相色谱法纯化,用水/ACN(14:86)洗脱,并通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下(柱:XBridge Prep Phenyl柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/分钟;梯度:在9分钟内30%B至40%B;波长:254nm/220nm;RT(分钟):9)得到3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(159mg,19%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):724.20[M+H]$^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.01(s,1H),10.77(s,1H),6.95-6.87(m,2H),6.85-6.78(m,1H),6.65(d,J=15.1,2.6Hz,1H),6.42(d,J=8.5,2.6Hz,1H),5.80(d,J=7.6Hz,1H),4.38(s,2H),4.31-4.21(m,1H),3.98(d,J=6.0Hz,2H),3.87-3.75(m,2H),3.70-3.60(m,1H),3.39-3.35(m,3H),2.97-2.80(m,6H),2.80-2.71(m,2H),2.60-2.58(m,1H),2.49-2.38(m,4H),2.13-2.06(m,1H),2.01-1.68(m,9H),1.59-1.41(m,2H),1.35-1.19(m,3H).

[1689] 实施例99a和99b:(S)-3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯

基)氨基)哌啶-2,6-二酮和(R)-3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的分离

[1690] 

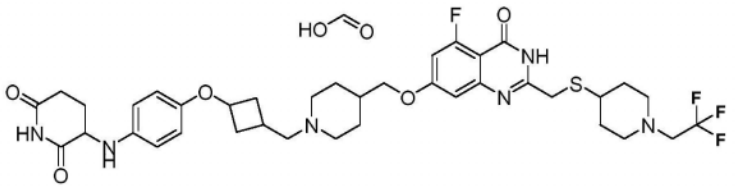
[1691] 将500mg外消旋3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例99)通过手性制备型HPLC分离,条件如下:柱:CHIRALPAK IF,2*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH/DCM=1:1;流速:20mL/分钟;等度:80%B;波长:220nm/254nm;RT(分钟):9.27(实施例99a);RT(分钟):22.70(实施例99b);样品溶剂:EtOH/DCM=1:1-HPLC;进样体积:1.0mL;运行次数:6)。将级分直接浓缩,然后冻干,得到标题化合物。没有指定绝对立体化学。

[1692] 实施例99a:使用上述条件分离的第一洗脱异构体(217mg),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):724.30[M+H]$^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.04(s,1H),10.77(s,1H),6.98-6.80(m,3H),6.54(d,J=2.0Hz,1H),6.47-6.37(m,1H),5.82(d,J=7.7Hz,1H),4.38(s,2H),4.31-4.20(m,1H),4.04(d,J=6.2Hz,2H),3.88-3.78(m,2H),3.70-3.63(m,2H),3.39-3.30(m,4H),2.95-2.83(m,4H),2.81-2.54(m,9H),2.15-1.68(m,8H),1.60-1.40(m,4H),1.29-1.21(m,1H).手性HPLC:CHIRALPAKIF-3;流动相A:Hex(0.2%DEA):(EtOH:DCM=1:1)=20:80;流速:1.0mL/分钟;保留时间:2.13分钟(较快的峰)。

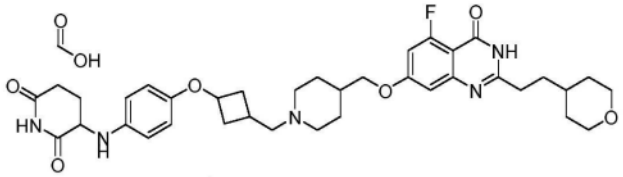
[1693] 实施例99b:使用上述条件分离的第二洗脱异构体(173mg),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):724.30[M+H]$^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.03(s,1H),10.77(s,1H),7.00-6.78(m,3H),6.54(d,J=2.0Hz,1H),6.47-6.37(m,1H),5.81(d,J=7.6Hz,1H),4.38(s,2H),4.31-4.21(m,1H),4.03(d,J=6.1Hz,2H),3.88-3.78(m,2H),3.72-3.61(m,2H),3.38-3.30(m,4H),2.92-2.85(m,4H),2.80-2.53(m,9H),2.15-1.97(m,2H),1.96-1.77(m,6H),1.56-1.41(m,4H),1.27-1.22(m,1H).手性HPLC:CHIRALPAK IF-3;流动相A:Hex(0.2%DEA):(EtOH:DCM=1:1)=20:80;流速:1.0mL/分钟;保留时间:5.59分钟(较慢的峰)。

[1694] 根据合成3-((4-(3-((4-(((5-氟-2-((((1r,4r)-4-羟基环己基)硫代)甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(实施例90)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例109-111。

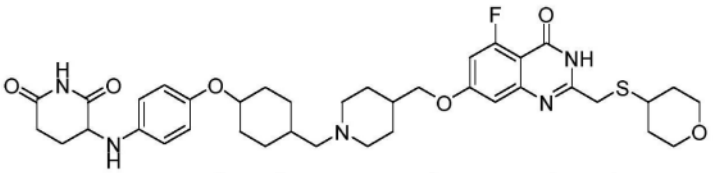
[1695]

实施例	结构	分析数据
109		LCMS (ESI, m/z): 775.15 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.92 - 6.85

[1696]

	3-((4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	(m, 2H), 6.64 - 6.58 (m, 4H), 5.41 (d, J = 7.3Hz, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 5H), 2.77 - 2.67 (m, 2H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 4H), 2.15 - 2.09 (m, 4H), 1.96 - 1.83 (m, 5H), 1.78 - 1.70 (m, 3H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 3H).
110	 3-((4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 676.50 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), δ 10.75 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.87 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 12.5, 2.4Hz, 1H), 6.61 (s, 4H), 5.45-5.39 (m, 1H), 4.64 (t, J = 6.3Hz, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.97 (d, J = 8.0Hz 2H), 3.83 (td,

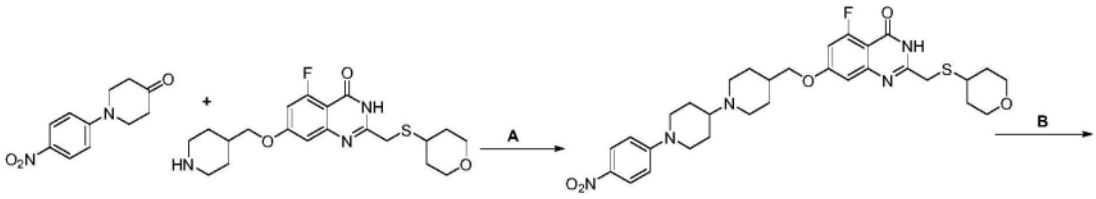
[1697]

		J = 11.7, 2.1Hz, 2H),3.29-3.20 (m, 3H) 2.91 (d, J = 10.9Hz, 2H), 2.78-2.66(m, 1H), 2.62-2.59 (m, 3H), 2.19-2.10 (m, 5H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 5H), 1.53-1.41 (m, 1H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.25-1.12 (m, 3H)
111	 3-((4-((4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环己基)氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 722.90 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H)HCOOH, 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.72 (t, J = 8.2Hz, 2H), 6.68 - 6.58 (m, 2H), 5.58-5.44 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.38 - 3.27 (m, 3H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 2.98 - 2.85

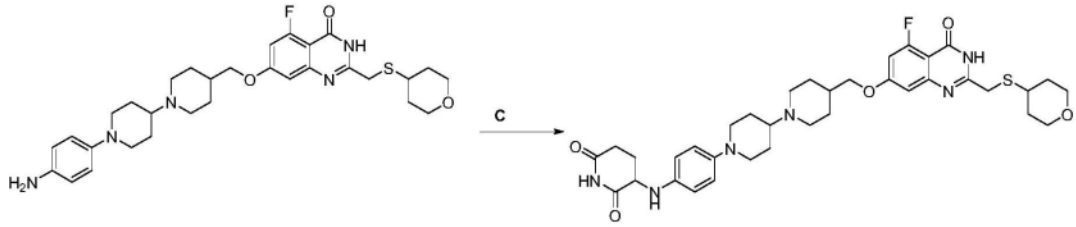
[1698]

		(m, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.21 (d, J = 7.0Hz, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.73 (m, 9H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.55 - 1.22 (m, 9H).

[1699] 实施例112:3-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成



[1700]



[1701] 步骤A

[1702] 将1-(4-硝基苯基)哌啶-4-酮(0.81g,3.68mmol,1.5当量)和5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-7-(哌啶-4-基甲氧基)-3H-喹唑啉-4-酮(1.0g,2.45mmol,1.00当量)和$NaBH_3CN$(0.46g,7.36mmol,3当量)在MeOH(10mL)中的溶液在80℃搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(10:1)洗脱,得到5-氟-7-((1'-(4-硝基苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(320mg,19%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):612.25$[M+H]^+$.

[1703] 步骤B

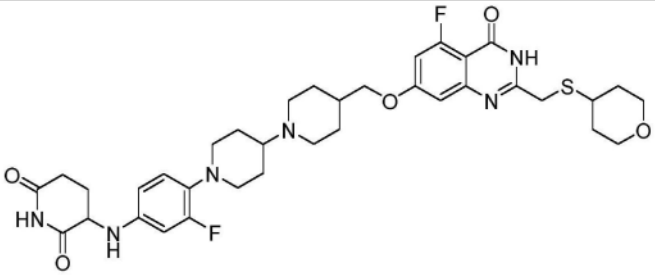
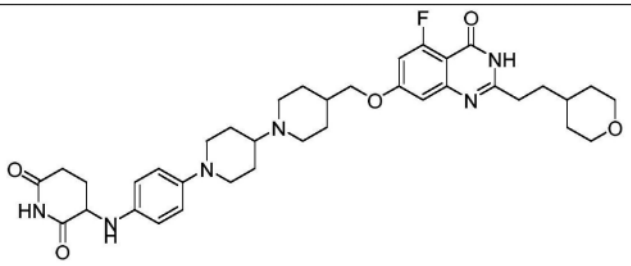
[1704] 将5-氟-7-((1'-(4-硝基苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(150mg,0.245mmol,1当量)、Fe(68.5mg,1.23mmol,5当量)和NH_4Cl(26.2mg,0.490mmol,2当量)在EtOH(10mL)中的溶液在80℃搅拌1小时。过滤所得混合物,用EtOH(3×15mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩,所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(10:1)洗脱,得到7-((1'-(4-氨基苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(104mg,60%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):582.20$[M+H]^+$.

[1705] 步骤C

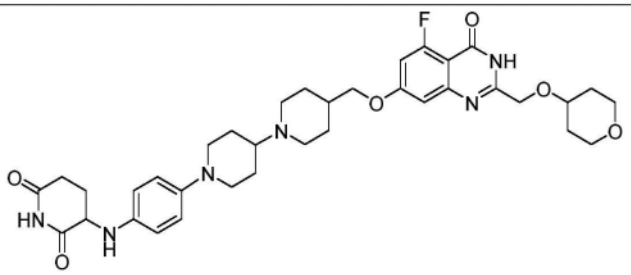
[1706] 将7-((1'-(4-氨基苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(90mg,0.155mmol,1当量)和3-溴哌啶-2,6-二酮(59mg,0.31mmol,2当量)和DIEA(60mg,0.47mmol,3当量)在NMP(3mL)中的溶液在90℃搅拌1小时。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,25分钟内5%至95%梯度;检测器,UV 254nm,得到不纯的产物,其通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下(柱:Xselect CSH OBD柱30*150mm,5umn;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在10分钟内3%B至18%B;波长:254nm/220nm;RT(分钟):8.5)得到3-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(22mg,20%),为深灰色固体。LCMS(ESI,m/z):693.15[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 12.16(s,1H),10.74(s,1H),8.19(s,1H),6.93-6.84(m,2H),6.76(d,J=8.7Hz,2H),6.60(d,J=8.7Hz,2H),5.36(d,J=7.2Hz,1H),4.23-4.14(m,1H),3.98(d,J=5.8Hz,2H),3.86-3.76(m,2H),3.62(s,2H),3.56-3.52(m,2H),3.31-3.30(m,2H),3.11-3.01(m,1H),3.00-2.91(m,2H),2.79-2.66(m,1H),2.63-2.58(m,1H),2.58-2.54(m,1H),2.47-2.44(m,1H),2.41-2.31(m,1H),2.21-2.14(m,2H),2.15-2.06(m,1H),1.93-1.71(m,8H),1.65-1.52(m,2H),1.52-1.37(m,2H),1.37-1.22(m,2H).

[1707] 根据合成3-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例112)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例113-117。

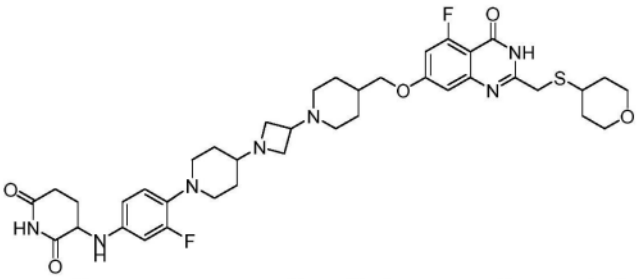
[1708]

实施例	结构	分析数据
113	 3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 711.25 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H),10.76 (s, 1H), 6.90-6.75 (m, 3H), 6.61 - 6.28 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.30-4.15 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.83 (d, J = 9.0Hz, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.30-3.05 (m, 4H), 2.92 (d, J = 12.0Hz, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.37 -2.05 (m, 4H), 1.95 -1.69 (m, 8H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.44 -1.31 (m, 2H), 1.38 -1.16 (m, 3H).
114		LCMS (ESI, m/z): 675.45 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 6.90

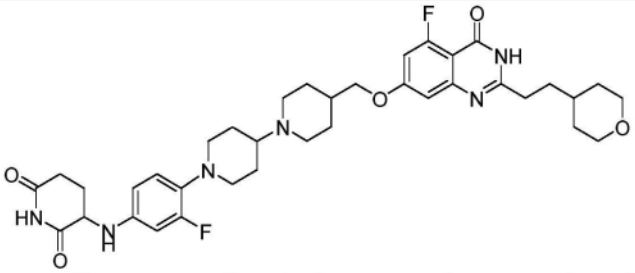
[1709]

	3-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	- 6.79 (m, 2H), 6.77 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.63 (d, J=9.2Hz, 2H), 5.36 (d, J = 7.3Hz, 1H), 4.37 - 4.10 (m, 1H), 3.97 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 3H), 3.02 - 3.86 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.05 (m, 3H), 1.90 - 1.70 (m, 6H), 1.70 - 1.40 (m, 7H), 1.35 - 1.10 (m, 5H).
115	 3-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 677.55 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.39 (br, 1H), 7.10 - 6.84 (m, 4H), 6.69 (d, J = 8.3Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.06 (d, J =

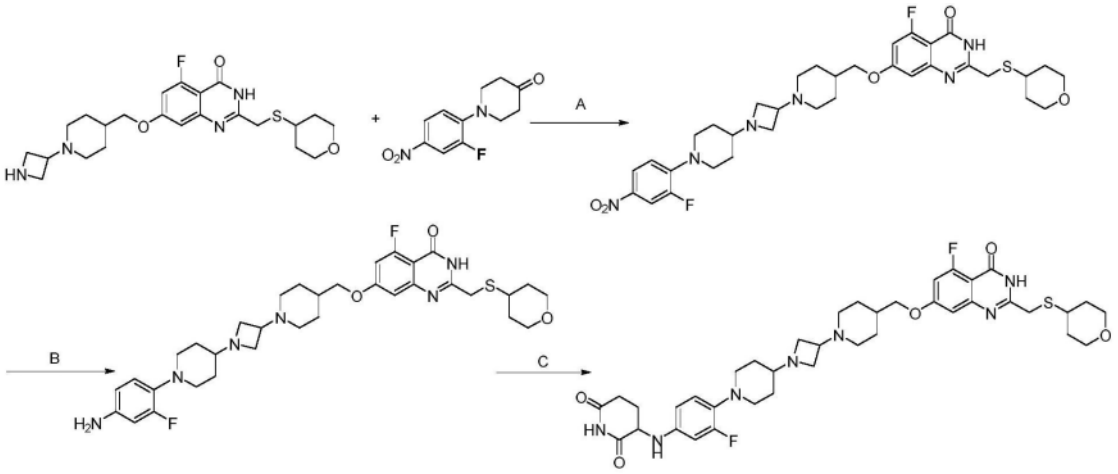
[1710]

		6.0Hz, 2H), 3.88 -3.64 (m, 6H),3.39 - 3.26 (m, 5H),, 3.07 (d, J = 12.0Hz, 2H),2.80 - 2.65 (m, 2H), 2.61 (d, J = 4.6Hz, 1H), 2.37 - 1.99 (m, 6H), 1.97 - 1.77 (m, 5H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 2H).
116	 3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 766.25 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 6.98 - 6.71 (m, 3H), 6.54 - 6.36 (m, 2H), 5.76 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3.89 - 3.73 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.41-3.30 (m, 4H), 3.13 - 2.96 (m, 3H), 2.76 (m, 6H), 2.59 (d, J = 9.0Hz, 3H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.89 -1.65 (m, 10H), 1.53 - 1.40 (m, 2H),

[1711]

		1.38 - 1.16 (m, 4H).
117	 3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 693.40 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.14 (br, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 3H), 6.52 (dd, J = 12.0Hz, 4.0Hz, 1H), 6.43 (d, J = 12.0Hz, 4.0Hz, 1H), 5.87 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.38 - 4.15 (m, 1H), 4.05 (d, J = 4.3Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 11.0, 4.3Hz, 2H), 3.56 (d, J = 7.2Hz, 1H), 3.31 - 3.10 (m, 5H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.82 - 2.55 (m, 6H), 2.40 - 1.91 (m, 6H), 2.05 - 1.78 (m, 4H), 1.75 - 1.55 (m, 6H), 1.55 - 1.42 (m, 1H), 1.29 - 1.03 (m, 2H).

[1712] 实施例116:3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成。

[1713] 

[1714] 步骤A

[1715] 将1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-酮(1.2g,5.0mmol,1当量)、7-((1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(2.33g,5.04mmol,1当量)和STAB(3.20g,15.1mmol,3当量)在DCM(50mL)中的溶液搅拌过夜。将溶液浓缩,并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(9:1)洗脱,得到5-氟-7-((1-(1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.4g,41%),为浅黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):685.40$[M+H]^+$.

[1716] 步骤B

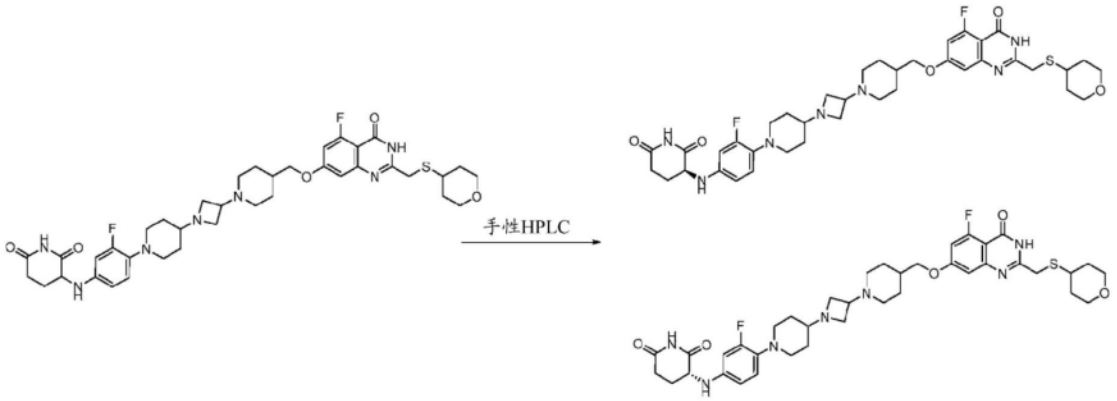
[1717] 将5-氟-7-((1-(1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.0g,1.5mmol,1当量)在DMF(20mL)中的溶液用$B_2(OH)_4$(0.39g,4.38mmol,3当量)处理2分钟,然后分批加入联吡啶(0.02g,0.146mmol,0.1当量)并搅拌10分钟。浓缩混合物,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水中的ACN(10mmol/L NH_4HCO_3),30分钟内0%至70%梯度;检测器,UV 254nm。得到7-((1-(1-(1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(549mg,57%),为灰色固体。LCMS(ESI,m/z):655.45$[M+H]^+$.

[1718] 步骤C

[1719] 将7-((1-(1-(1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(740mg,1.13mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(651mg,3.39mmol,3当量)和$NaHCO_3$(475mg,5.65mmol,5当量)在ACN(30mL)中的溶液在90℃搅拌2天。浓缩混合物,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的MeCN,30分钟内0%至70%梯度;检测器,UV 254nm。所得产物通过制备型HPLC纯化,条件如下(柱:YMC-Actus Triart C1820*250mm,5μm,12nm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:35%B-45%B;波长:254nm;RT(分钟):8)得到3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(144mg,17%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):766.25$[M+H]^+$.1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.12(br s,1H),10.75(s,1H),6.98-6.71(m,3H),6.54-

6.36(m,2H),5.76(d,J＝7.6Hz,1H),4.30-4.20(m,1H),3.98(d,J＝5.7Hz,2H),3.89-3.73(m,2H),3.62(s,2H),3.41-3.30(m,4H),3.13-2.96(m,3H),2.76(dd,J＝17.0,7.4Hz,6H),2.59(d,J＝9.0Hz,3H),2.14-2.01(m,2H),1.89-1.65(m,10H),1.53-1.40(m,2H),1.38-1.16(m,4H).

[1720] 实施例116a和116b:(S)-3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮和(R)-3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的分离。

[1721] 

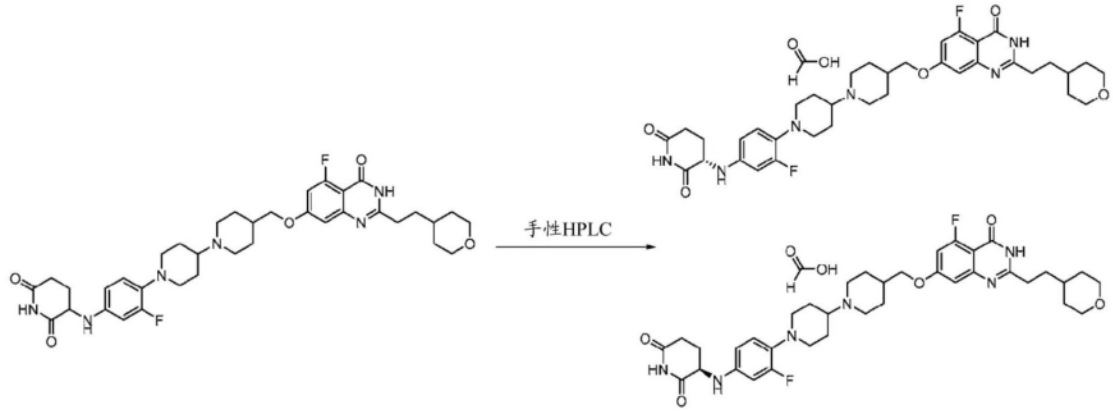
[1722] 将300mg外消旋3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例116)通过手性制备型HPLC分离,条件如下:(柱:CHIRALPAK IF,2*25cm,5μm;流动相A:Hex(0.5%2M NH_3-MeOH)-HPLC,流动相B:EtOH:DCM＝1:1-HPLC;流速:20mL/分钟;梯度:等浓度的80%B;波长:220nm/254nm;RT(分钟):7.10(实施例116a);RT(分钟):12.17(实施例116b);样品溶剂:EtOH:DCM＝1:1-HPLC;进样体积:1.0mL;运行次数:5)。将级分浓缩,然后冻干,得到标题化合物。没有指定绝对立体化学。

[1723] 实施例116a:使用上述条件分离的第一洗脱异构体(88mg),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):766.35[M+H]$^+$.1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ12.13(br,1H),10.76(s,1H),6.95-6.80(m,3H),6.50(dd,J＝14.9,2.5Hz,1H),6.41(dd,J＝8.5,2.6Hz,1H),5.77(d,J＝7.5Hz,1H),4.31-4.18(m,1H),3.98(d,J＝5.7Hz,2H),3.85-3.76(m,2H),3.63(s,2H),3.44-3.27(m,4H),3.13-2.99(m,3H),2.91-2.67(m,6H),2.63-2.55(m,3H),2.17-2.03(m,2H),1.95-1.64(m,10H),1.55-1.36(m,2H),1.34-1.21(m,4H).手性HPLC:CHIRALPAKIF-3;流动相A:Hex(0.2%DEA):(EtOH:DCM＝1:1)＝20:80;流速:1.0mL/分钟;保留时间:1.52分钟(较快的峰)。

[1724] 实施例116b:使用上述条件分离的第二洗脱异构体(90mg),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):766.35[M+H]$^+$.1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ12.14(br,1H),10.76(s,1H),6.94-6.77(m,3H),6.50(dd,J＝14.8,2.5Hz,1H),6.41(d,J＝9.0Hz,1H),5.77(d,J＝7.6Hz,1H),4.32-4.18(m,1H),3.98(d,J＝5.7Hz,2H),3.82-3.75(m,2H),3.63(s,2H),3.47-3.29(m,4H),3.13-3.03(m,3H),2.84-2.65(m,6H),2.64-2.55(m,3H),2.10(d,J＝10.1Hz,2H),1.95-1.64(m,10H),1.55-1.38(m,2H),1.34-1.21(m,4H).手性HPLC:CHIRALPAKIF-3;流动

相A:Hex(0.2%DEA):(EtOH:DCM=1:1)=20:80;流速:1.0mL/分钟;保留时间:2.53分钟(较慢的峰)。

[1725] 实施例117a和117b:(S)-3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮和(R)-3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的分离

[1726] 

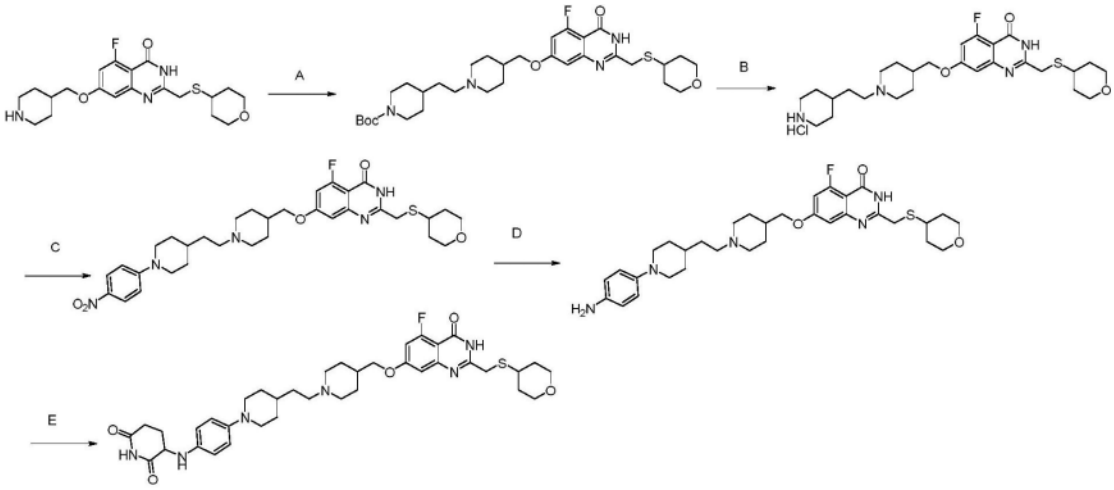
[1727] 将200mg外消旋3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例117)通过手性制备型HPLC分离,条件如下(柱:CHIRALPAK IF,2*25cm,5μm;流动相A:Hex(0.5%2M NH_3-MeOH)-HPLC,流动相B:EtOH:DCM=1:1-HPLC;流速:20mL/分钟;梯度:等浓度的80%B;波长:220/254nm;RT(分钟):15.09(实施例117a);RT(分钟):16.79(实施例117b);样品溶剂:EtOH:DCM=1:1-HPLC;进样体积:1.2mL;运行次数:4)。将级分直接浓缩,然后冻干,得到标题化合物。没有指定绝对立体化学。

[1728] 实施例117a:使用上述条件分离的第一洗脱异构体(77mg),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):693.35[M+H]$^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.04(s,1H),10.77(s,1H),8.23(s,1H),6.96-6.75(m,3H),6.50(dd,J=14.8,2.1Hz,1H),6.41(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),5.79(d,J=7.6Hz,1H),4.29-4.21(m,1H),3.97(d,J=5.9Hz,2H),3.89-3.77(m,2H),3.25(d,J=11.7Hz,3H),3.17(d,J=10.7Hz,2H),2.93(d,J=10.3Hz,2H),2.74-2.68(m,1H),2.62-2.53(m,4H),2.36-2.31(m,1H),2.20(t,J=11.3Hz,2H),2.11-2.02(m,1H),1.95-1.70(m,6H),1.70-1.51(m,6H),1.52-1.45(m,1H)1.33-1.11(m,4H).手性HPLC:柱:CHIRALPAK IF-3;流动相A:Hex(0.2%DEA):(EtOH:DCM=1:1)=20:80;流速:1.0mL/分钟;保留时间:1.46分钟(较快的峰)。

[1729] 实施例117b:使用上述条件分离的第二洗脱异构体(33mg),为灰白色固体。LCMS(ESI,m/z):693.35[M+H]$^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.05(s,1H),10.77(s,1H),8.20(s,1H),6.95-6.79(m,3H),6.50(dd,J=15.0,2.6Hz,1H),6.41(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),5.79(d,J=7.7Hz,1H),4.29-4.22(m,1H),3.98(d,J=5.8Hz,2H),3.87-3.80(m,2H),3.30-3.17(m,5H),2.95(d,J=10.7Hz,2H),2.77-2.69(m,1H),2.61-2.59(m,1H),2.58-2.54(m,3H),2.38-2.33(m,1H),2.23(t,J=11.2Hz,2H),2.13-2.05(m,1H),1.95-1.70(m,6H),1.70-1.53(m,6H),1.53-1.45(m,1H),1.38-1.26(m,2H),1.24-1.11(m,2H).手性HPLC:柱:CHIRALPAK IF-3;流动相A:Hex(0.2%DEA):(EtOH:DCM=1:1)=20:80;流速:1.0mL/分钟;

保留时间:3.08分钟(较慢的峰)。

[1730] 实施例118:3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成。

[1731] 

[1732] 步骤A

[1733] 将5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(2.00g,4.91mmol,1当量)、4-(2-溴乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.87g,9.82mmol,2当量)和DIEA(1.90g,14.7mmol,3当量)在DMSO(12mL)中的溶液在80℃搅拌5小时。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm。得到4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.08g,33%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):619.30$[M+H]^+$.

[1734] 步骤B

[1735] 将4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.08g,1.75mmol,1当量)在1,4-二噁烷(10mL,4M)中的HCl溶液搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩,得到粗5-氟-7-((1-(2-(哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐(1.1g),为灰色固体。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):519.20$[M+H]^+$.

[1736] 步骤C

[1737] 将5-氟-7-((1-(2-(哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐(1.10g,2.12mmol,1当量)、1-氟-4-硝基苯(0.449g,3.18mmol,1.5当量)和K_2CO_3(0.88g,6.36mmol,3当量)在DMF(5mL)中的溶液在80℃搅拌5小时。将反应用水淬灭并用EtOAc(3×10mL)萃取。用盐水(3×30mL)洗涤所得混合物。将合并的有机层减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(10:1)洗脱,得到5-氟-7-((1-(2-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(790mg,58%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):640.20$[M+H]^+$.

[1738] 步骤D

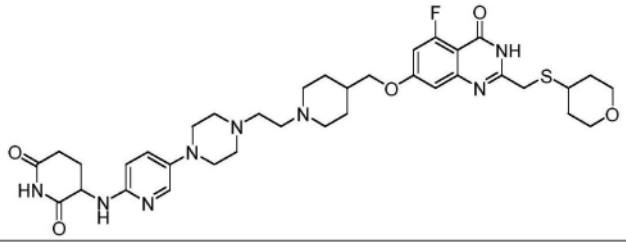
[1739] 将5-氟-7-((1-(2-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(790mg,1.25mmol,1当量)、Fe(349mg,6.25mmol,5当量)和NH_4Cl(134mg,2.50mmol,2当量)在EtOH(5mL)和水(1mL)中的溶液在80℃搅拌5小时。过滤所得混合物,用EtOH(5×10mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(8:1)洗脱,得到7-((1-(2-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(355mg,42%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):610.35$[M+H]^+$.

[1740] 步骤E

[1741] 将7-((1-(2-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(165mg,0.271mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(208mg,1.08mmol,4当量)和$NaHCO_3$(114mg,1.36mmol,5当量)在ACN(4mL)中的溶液在90℃搅拌过夜。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm,得到3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(39mg,19%),为深蓝色固体。LCMS(ESI,m/z):721.25$[M+H]^+$.^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.16(s,1H),10.73(s,1H),6.95(s,1H),6.83(s,1H),6.76(d,J=8.2Hz,2H),6.66(dd,J=8.2Hz,2H),5.35(d,J=7.1Hz,1H),4.21-4.12(m,1H),4.02-3.95(m,2H),3.85(d,J=11.5Hz,2H),3.63(s,2H),3.30-3.26(m,6H),3.16-3.02(m,2H),2.80-2.60(m,5H),2.55-2.50(m,2H),2.15-2.06(m,1H),1.95-1.68(m,7H),1.65-0.81(m,10H).

[1742] 根据合成3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例118)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例119。

[1743]

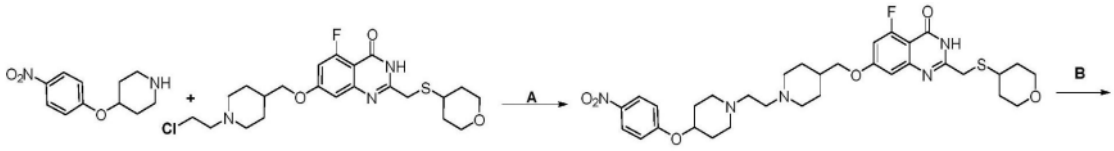
实施例	结构	分析数据
119		LCMS (ESI, m/z): 723.25 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 7.65 (s, 1H),

[1744]

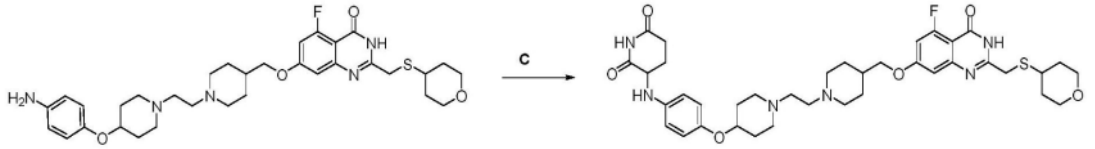
	3-((5-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-2,6-二酮	7.23 (dd, J = 4.0 ,8.0Hz, 1H), 6.90 (d, J = 11.6Hz, 2H), 6.56 (d, J = 9.0Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.70-4.52 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.52-3.51 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 6H), 3.10-3.02 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 5H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 3H), 2.13-2.09 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 5H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.50-1.28 (m, 4H).

[1745] 实施例120:3-((4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[1746]



[1747]



[1748] 步骤A

[1749] 将4-(4-硝基苯氧基)哌啶(1.0g,4.50mmol,1当量)、7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(2.33g,4.95mmol,1.1当量)和DIEA(1.74g,13.5mmol,3当量)在DMSO(12mL)中的溶液在80℃搅拌2小时。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水中的MeCN(0.1%FA),10分钟内10%至40%梯度;检测器,UV254nm,得到5-氟-7-((1-(2-(4-(4-硝基苯氧基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.5g,51%),为棕色油状物。LCMS(ESI,m/z):656.15[M+H]$^+$.

[1750] 步骤B

[1751] 在室温,向5-氟-7-((1-(2-(4-(4-硝基苯氧基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧

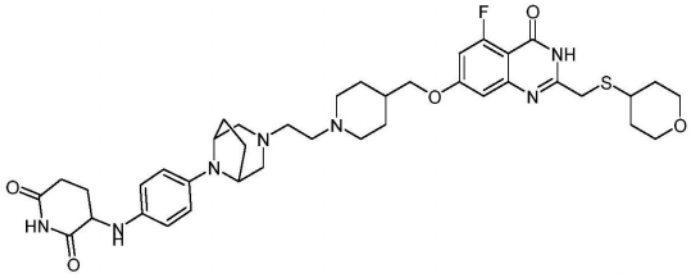
基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.0g,1.53mmol,1当量)在EtOH(10mL)中的搅拌溶液中加入Fe(0.34g,6.10mmol,4当量)、NH_4Cl(0.33g,6.10mmol,4当量)和水(2mL)。将所得混合物在80℃搅拌4小时。所得混合物通过硅藻土垫过滤,滤饼用热乙醇洗涤。将滤液减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水中的MeCN(10mmol/L NH_4HCO_3),20分钟内10%至80%梯度;检测器,UV 254nm,得到7-((1-(2-(4-(4-氨基苯氧基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(530mg,56%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):626.20$[M+H]^+$.

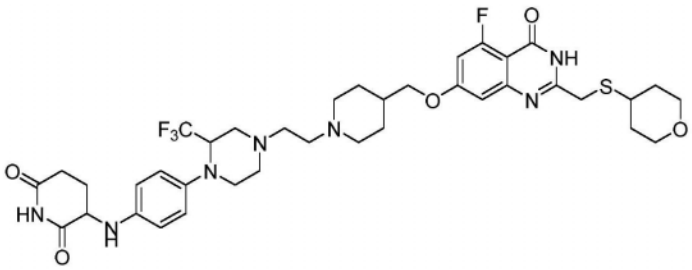
[1752] 步骤C

[1753] 将7-((1-(2-(4-(4-氨基苯氧基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(314mg,0.502mmol,1当量)、$NaHCO_3$(126mg,1.51mmol,3.0当量)和3-溴哌啶-2,6-二酮(241mg,1.26mmol,2.5当量)在ACN(8mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水中的MeCN(0.1%FA),35分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm。通过制备型HPLC进一步纯化所得不纯产物(208mg),条件如下(柱:XBridgePrepPhenyl柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/分钟;梯度:在9分钟内25%B至40%B;波长:254nm/220nm;RT(分钟):9.0),得到3-((4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(18mg,5%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):776.20$[M+H]^+$.^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.11(s,1H),10.74(s,1H),6.89-6.82(m,2H),6.73(dd,J=9.1,2.3Hz,2H),6.66(dd,J=9.1,2.3Hz,2H),5.44(d,J=7.1Hz,1H),4.25-4.13(m,2H),4.10-4.02(m,2H),3.82(d,J=11.5Hz,3H),3.62(s,2H),3.11-3.02(m,1H),2.89(d,J=10.9Hz,2H),2.76-2.58(m,4H),2.45-2.37(m,4H),2.21-2.06(m,3H),1.92-1.75(m,7H),1.72(d,J=11.1Hz,3H),1.60-1.40(m,4H),1.35-1.21(m,3H).

[1754] 根据合成3-((4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例120)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例121-123。

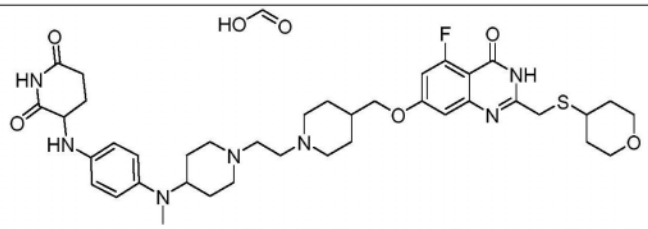
[1755]

实施例	结构	分析数据
121	 3-((4-(3-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 748.45 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.18 (s, 2H, HCOOH), 6.92 - 6.79 (m, 2H), 6.69 - 6.46 (m, 4H), 5.30-5.10 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 4H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.37 - 3.29 (m, 3H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.78 - 2.68

		(m, 1H), 2.62 - 2.41 (m, 4H), 2.38 - 2.34 (m, 3H), 2.18 - 2.01 (m, 3H), 1.99 - 1.52 (m, 10H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 2H).
122	 3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 790.25 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.66 (d, J=6.8Hz, 2H), 5.43 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m , 1H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 3H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m,

[1756]

[1757]

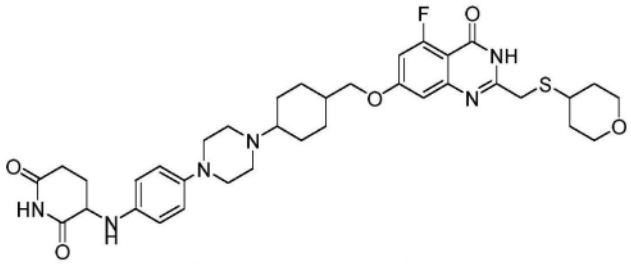
		3H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.23 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 3H), 1.81 - 1.66 (m, 3H), 1.54 - 1.39 (m, 2H), 1.38 - 1.19 (m, 2H).
123	 3-((4-((1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)(甲基)氨基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 750.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.88(s, 1H), 6.87 (d, J = 10.4Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.6Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.6Hz, 2H), 5.28 (br, 1H), 4.16 (dd, J = 11.0, 4.7Hz, 1H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.35 -3.29 (m, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 4H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.19 - 1.95 (m, 5H), 1.93 - 1.82

[1758]

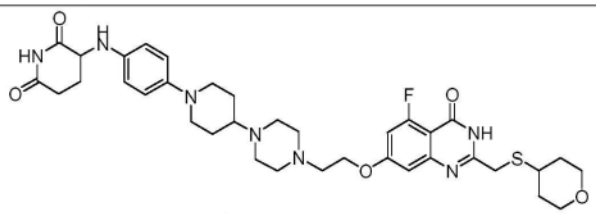
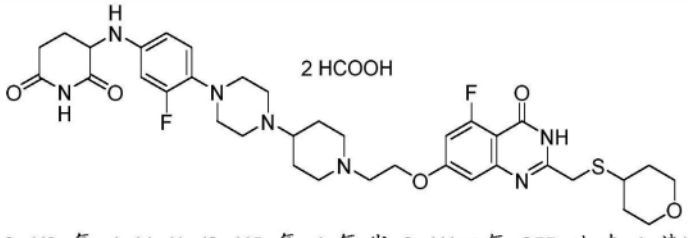
		(m, 3H), 1.81 - 1.68 (m, 3H), 1.66 - 1.52 (m, 4H), 1.51 - 1.39 (m, 2H), 1.35 - 1.24 (m, 2H).

[1759] 根据合成3-((4-(4-(3-(((5-氟-4-氧代-2-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)环丁基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例56)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例124-126。

[1760]

实施例	结构	分析数据
124	 3-((4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)环己基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 693.25 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 6.89 (d, J = 18.1Hz, 2H), 6.75 (d, J = 7.0Hz, 2H), 6.61 (d, J = 7.0Hz, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 4.04 (d, J = 6.8Hz, 2H), 3.82 (d, J = 11.2Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 3H), 2.81 - 2.67 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 3H), 2.21-2.15 (m,

[1761]

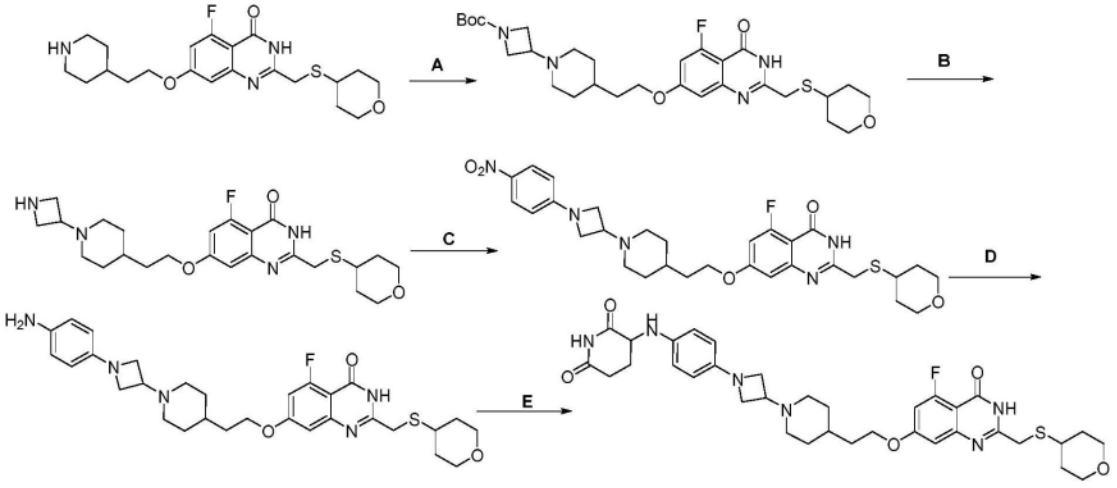
		1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 3H), 1.78 - 1.33 (m, 10H), 1.31-1.15 (m, 3H).
125	 3-((4-(4-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 708.25 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (br, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.38-7.10 (m, 2H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.5Hz, 2H), 4.59 - 4.19 (m, 4H), 3.83 (dt, J = 11.5, 3.7Hz, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.62-3.56 (m, 6H), 3.39-.31 (m, 6H), 3.19-3.05 (m, 4H), 2.79 - 2.60 (m, 3H), 2.21- 2.01 (m, 3H), 1.98-1.70 (m, 5H), 1.53 - 1.42 (m, 2H).
126	 3-((3-氟-4-(4-(1-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 726.25 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 6.94-6.87 (m,

[1762]

		2H), 6.82 (t, J = 10.0Hz, 1H), 6.55-6.48 (m, 1H), 6.45-6.39 (m, 1H), 5.80 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.30-4.19 (m, 3H), 3.86-3.77 (m, 2H), 3.38-3.29 (m, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 3H), 2.85 (t, J = 4.6Hz, 4H), 2.78 - 2.68 (m, 3H), 2.67-2.56 (m, 5H),2.56-2.52(m, 2H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 3H), 1.94 - 1.82 (m, 3H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 4H).

[1763] 实施例127:3-((4-(3-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)

[1764] 哌啶-2,6-二酮的合成

[1765] 

[1766] 步骤A

[1767] 将5-氟-7-(2-(哌啶-4-基)乙氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(0.85g,2.02mmol,1当量)、STAB(1.28g,6.05mmol,3.0当量)和3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.69g,4.1mmol,2.0当量)在DCM(15mL)中的溶液搅拌2小时。将所得混合物真空浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水

(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10％至48％梯度;检测器,UV 254nm,得到3-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(530mg,46％),为灰白色固体。LCMS(ESI,m/z):577.20[M+H]$^+$.

[1768] 步骤B

[1769] 将3-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(530mg,0.92mmol,1当量)和HCl在1,4-二噁烷(6mL,4M)和MeOH(6mL)中的溶液搅拌2小时。将所得混合物真空浓缩,得到7-(2-(1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)乙氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(620mg,99％),为灰白色固体。LCMS(ESI,m/z):477.15[M+H]$^+$.

[1770] 步骤C

[1771] 将7-(2-(1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)乙氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(200mg,0.42mmol,1当量)、1-氟-4-硝基苯(59.2mg,0.42mmol,1当量)和DIEA(163mg,1.26mmol,3当量)在NMP(5mL)中的溶液在80℃搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(5:1)洗脱,得到5-氟-7-(2-(1-(1-(4-硝基苯基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(230mg,92％),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):598.35[M+H]$^+$.

[1772] 步骤D

[1773] 将5-氟-7-(2-(1-(1-(4-硝基苯基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(230mg,0.39mmol,1当量)、NH_4Cl(41mg,0.77mmol,2当量)和Fe(107mg,1.93mmol,5当量)在水(1mL)和EtOH(5mL)中的溶液在80℃搅拌2小时。过滤所得混合物,用EtOH(3×10mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。得到7-(2-(1-(1-(4-氨基苯基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)乙氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(120mg,55％),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):568.45[M+H]$^+$.

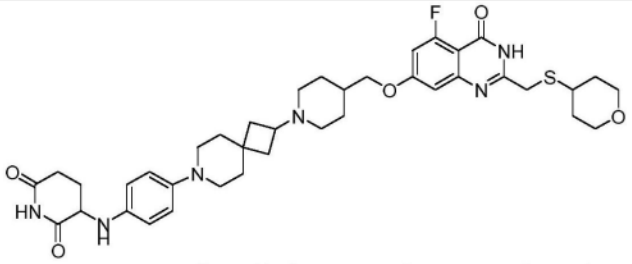
[1774] 步骤E

[1775] 将7-(2-(1-(1-(4-氨基苯基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)乙氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(100mg,0.18mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(101mg,0.53mmol,3当量)和DIEA(68.3mg,0.53mmol,3当量)在NMP(3mL)中的溶液在80℃搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/EtOH(5:1)洗脱,得到3-((4-(3-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(5.6mg,5％),为绿色固体。LCMS(ESI,m/z):679.35[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.14(s,1H),10.73(s,1H),6.88(d,J＝13.2Hz,2H),6.61(d,J＝8.5Hz,2H),6.30(d,J＝8.4Hz,2H),5.18(d,J＝7.1Hz,1H),4.19-4.09(m,3H),3.88-3.78(m,4H),3.62(s,2H),3.38-3.33(m,2H)3.11-3.01(m,3H),2.82-2.65(m,4H),2.18-2.08(m,1H),1.91-1.79(m,5H),1.78-1.63(m,6H),1.53-1.38(m,3H),1.25-1.11(m,1H).

[1776] 根据合成3-((4-(3-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例127)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸

如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例128。

[1777]

实施例	结构	分析数据
128	 3-((4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 733.45 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, Methanol-d_4) δ 7.44 (d, J = 9.2Hz, 2H), 6.97 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 3H), 4.41 (dd, J = 12.0, 4.9Hz, 1H), 4.10 (d, J = 5.4Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.68 - 3.52 (m, 6H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.16 - 3.12 (m, 1H), 3.06-2.93 (m, 1H), 2.98 - 2.70 (m, 4H), 2.58 - 2.42 (m, 2H), 2.36 - 1.91 (m, 14H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H).

[1778] 实施例129:3-((4-(4-(2-(4-(((5,6-二氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐的合成

[1779]

[1780]

[1781] 步骤A

[1782] 将1-(4-硝基苯基)哌嗪(10g,48.3mmol,1当量)、2-氯乙醛(18.9g,241mmol,5当

量)和STAB(20.5g,96.5mmol,2当量)在DCE(50mL)中的溶液搅拌2小时。将反应真空浓缩并施加至硅胶柱,用DCM/MeOH(90:10)洗脱,得到1-(2-氯乙基)-4-(4-硝基苯基)哌嗪(11g,85%),为棕色油状物。

[1783] 步骤B

[1784] 将1-(2-氯乙基)-4-(4-硝基苯基)哌嗪(11g,40.8mmol,1当量)、(哌啶-4-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(8.74g,40.8mmol,1当量)和DIEA(15.8g,122mmol,3当量)在DMSO(20mL)中的溶液在80℃搅拌3小时。将反应用水淬灭,用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将有机物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。粗产物通过C18反相色谱法纯化,用水/ACN(40:60)洗脱,得到((1-(2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(6g,33%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):448.35[M+H]$^+$.

[1785] 步骤C

[1786] 将((1-(2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(6g,13.4mmol,1当量)在1,4-二噁烷(30mL,4M)中的HCl溶液搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩,得到(1-(2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲胺(8.1g,粗产物),为棕色固体。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1787] 步骤D

[1788] 将(1-(2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲胺(3g,8.63mmol,1当量)、5,6,7-三氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(2.85g,8.63mmol,1当量)和DIEA(3.35g,25.9mmol,3当量)在NMP(5mL)中的溶液在80℃搅拌8小时。浓缩后,残余物通过C18反相色谱法纯化,用水/ACN(30:70)洗脱,得到5,6-二氟-7-(((1-(2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(500mg,9%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):658.35[M+H]$^+$.

[1789] 步骤E

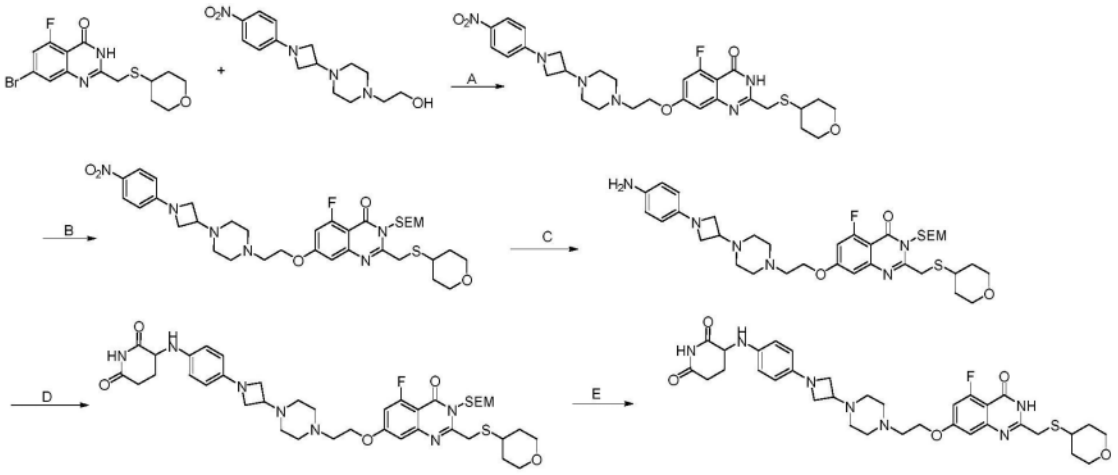
[1790] 将5,6-二氟-7-(((1-(2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(500mg,0.76mmol,1当量)、$B_2(OH)_4$(204mg,2.28mmol,3当量)和4,4'-联吡啶(12mg,0.076mmol,0.1当量)在DMF(5mL)中的溶液搅拌10分钟。浓缩后,残余物通过C18反相色谱法纯化,用水/ACN(25:75)洗脱,得到7-(((1-(2-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-5,6-二氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(156mg,48%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):628.40[M+H]$^+$.

[1791] 步骤F

[1792] 将7-(((1-(2-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-5,6-二氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(200mg,0.32mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(306mg,1.60mmol,5当量)和$NaHCO_3$(134mg,1.60mmol,5当量)在ACN(10mL)中的溶液在90℃搅拌8小时。浓缩后,残余物通过C18反相色谱法纯化,用水/ACN(40:60)洗脱,并通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下(柱:Xselect CSH OBD柱30*150mm,5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在10分钟内3%B至15%B;波长:254nm/220nm;RT(分钟):8.45)得到3-((4-(4-(2-(4-(((5,6-二氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-

基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(58mg,22%),为灰色固体。LCMS(ESI,m/z):739.35[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.90(s,1H),10.75(s,1H),8.20(s,1H)HCOOH,6.92(s,1H),6.79-6.68(m,2H),6.64-6.58(m,2H),6.54(d,J=7.3Hz,1H),5.36(s,1H),4.25-4.12(m,2H),3.88-3.78(m,3H),3.58(s,3H),3.43-3.35(m,2H),3.28-3.20(m,1H),3.13-2.90(m,9H),2.80-2.70(m,1H),2.62-2.55(m,3H),2.45-2.35(m,1H),2.15-1.98(m,3H),1.92-1.58(m,7H),1.55-1.38(m,2H),1.35-1.15(m,2H).

[1793] 实施例130:3-((4-(3-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[1794] 

[1795] 步骤A

[1796] 将2-(4-(1-(4-硝基苯基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(2.25g,7.34mmol,1当量)、7-溴-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(2.74g,7.34mmol,1当量)、Cs_2CO_3(4.79g,14.7mmol,2当量)、Pd_2(烯丙基)$_2Cl_2$(54mg,0.147mmol,0.02当量)、RockPhos(344mg,0.734mmol,0.1当量)和分子筛在甲苯(30mL)中的溶液在氮气气氛下在80℃搅拌1天。将所得混合物真空浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水中的MeCN(10mmol/LNH_4HCO_3),30分钟内0%至44%梯度;检测器,UV254nm)。得到5-氟-7-(2-(4-(1-(4-硝基苯基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.25g,28%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):599.20[M+H]$^+$.

[1797] 步骤B

[1798] 将5-氟-7-(2-(4-(1-(4-硝基苯基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.2g,2.00mmol,1当量)在THF(30mL)中的溶液在氮气气氛下在0℃用NaH(0.10g,4.0mmol,2当量)处理15分钟,随后在室温下分批加入SEM-Cl(0.67g,4.01mmol,2当量)。然后将反应用水淬灭并用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将有机层真空浓缩,得到5-氟-7-(2-(4-(1-(4-硝基苯基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1g,68%),为粗黄色固体。LCMS(ESI,m/z):729.30[M+H]$^+$.

[1799] 步骤C

[1800] 将5-氟-7-(2-(4-(1-(4-硝基苯基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1g,1.37mmol,1当量)、Fe(0.38g,6.86mmol,5当量)和NH_4Cl(0.37g,6.86mmol,5当量)在EtOH(2mL)和水(8mL)中的溶液在80℃搅拌2小时。浓缩后,通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用DCM/MeOH(9:1)洗脱,得到7-(2-(4-(1-(4-氨基苯基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(70mg,7%),为棕黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):699.35$[M+H]^+$.

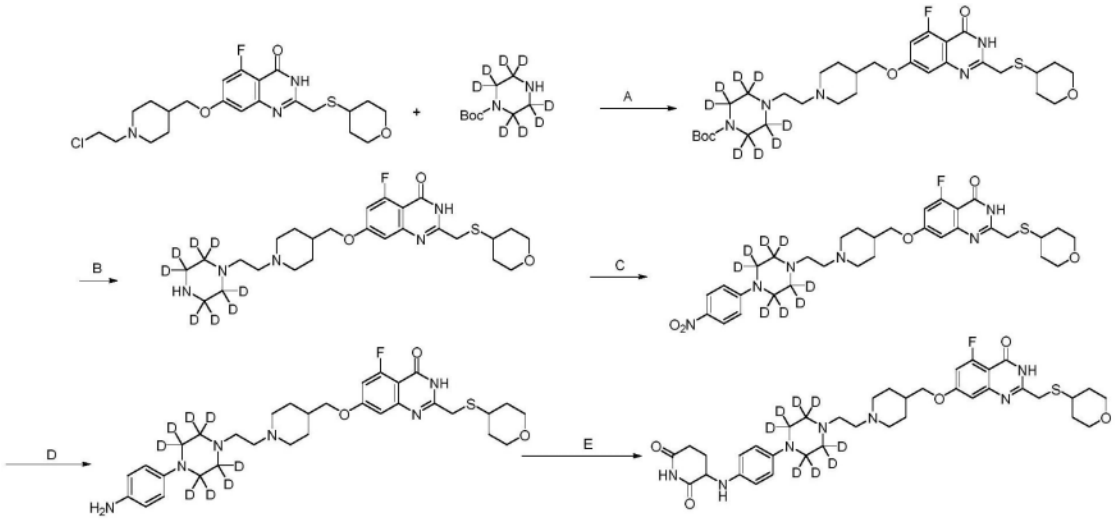
[1801] 步骤D

[1802] 将7-(2-(4-(1-(4-氨基苯基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(70mg,0.10mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(38.5mg,0.20mmol,2当量)和DIEA(38.8mg,0.30mmol,3当量)在NMP(3mL)中的溶液在80℃搅拌2小时。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水中的MeCN(10mmol/L NH_4HCO_3),30分钟内0%至50%梯度;检测器,UV254nm),得到3-((4-(3-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(50mg,62%),为棕色油状物。LCMS(ESI,m/z):810.45$[M+H]^+$.

[1803] 步骤E

[1804] 将3-((4-(3-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(40mg,0.049mmol,1当量)在TFA(2mL)和DCM(6mL)中的溶液搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化,条件如下(柱:XBridge Prep Phenyl柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/分钟;梯度:在12分钟内20%B至40%B;波长:254nm/220nm;RT(分钟):12.0),得到3-((4-(3-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(4.1mg,12%),为灰色固体。LCMS(ESI,m/z):680.30$[M+H]$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.15(s,1H),10.74(s,1H),6.99-6.89(m,2H),6.60(d,J=8.6Hz,2H),6.29(d,J=8.6Hz,2H),5.19(d,J=7.1Hz,1H),4.30-4.20(m,2H),4.19-4.10(m,1H),3.89-3.78(m,4H),3.62(s,2H),3.41-3.80(m,4H),3.22-3.00(m,2H),2.75-2.68(m,3H),2.62-2.55(m,6H),2.35-2.28(m,3H),2.15-2.07(m,1H),1.93-1.74(m,3H),1.52-1.38(m,2H).

[1805] 实施例131:3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[1806] 

[1807] 步骤A

[1808] 将7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(4g,8.51mmol,1当量)、(2,2,3,3,5,5,6,6-2H8)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(6.20mg,0.032mmol,1.5当量)和DIEA(2.20g,17.0mmol,2当量)在DMSO(15mL)中的溶液在80℃搅拌2小时。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(93:7)洗脱,得到4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯-2,2,3,3,5,5,6,6-d8(4.1g,77%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):628.30$[M+H]^+$.

[1809] 步骤B

[1810] 将4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯-2,2,3,3,5,5,6,6-d8(5.78g,9.21mmol,1当量)在1,4-二噁烷(30mL,4M)中的HCl溶液搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩,得到粗5-氟-7-((1-(2-(哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(5.42g),为白色固体。粗化合物不进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):528.30$[M+H]^+$.

[1811] 步骤C

[1812] 将5-氟-7-((1-(2-(哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(5.42g,10.3mmol,1当量)、4-氟硝基苯(4.35g,30.8mmol,3当量)和DIEA(3.98g,30.8mmol,3当量)在NMP(25mL)中的溶液在80℃搅拌4小时。将混合物冷却到室温,然后用冰水淬灭。通过过滤收集沉淀的固体并用水洗涤。将所得固体干燥,得到5-氟-7-((1-(2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(3.97g,60%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):649.30$[M+H]^+$.

[1813] 步骤D

[1814] 将5-氟-7-((1-(2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(6.4g,9.9mmol,1当量)在EtOH(25mL)中的溶液用在水(5mL)中的NH_4Cl(2.11g,39.5mmol,4当量)处理5分钟,随后分批加入Fe(3.44mg,0.060mmol,4当量)。将所得混合物在90℃搅拌1小时。

浓缩溶液,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(91:9)洗脱,得到7-((1-(2-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(3.02g,49%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):619.30$[M+H]^+$.

[1815] 步骤E

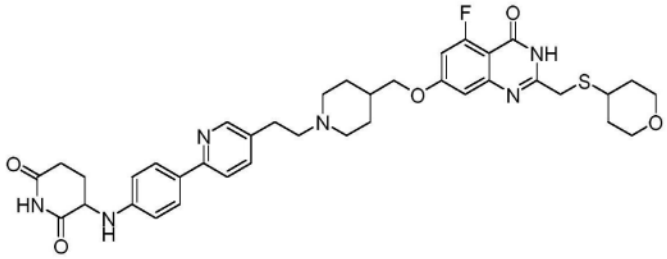
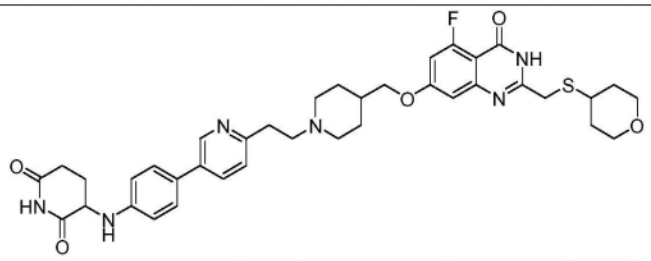
[1816] 将7-((1-(2-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(2.5g,4.04mmol,1当量)、DIEA(2.61g,20.2mmol,5当量)和3-溴哌啶-2,6-二酮(2.33g,12.1mmol,3当量)在NMP(20mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/EtOH(88:12)洗脱,得到粗产物。通过制备型HPLC纯化,条件如下:(柱:Welch Ultimate AQ-C1870*700mm,10μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:200mL/分钟;梯度:在50分钟内15%B至40%B;波长:254nm/220nm;RT(分钟):5.0),得到3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(969mg,33%),为灰白色固体。LCMS(ESI,m/z):730.30$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.14(s,1H),10.73(s,1H),6.94-6.82(m,2H),6.74(d,J=8.8Hz,2H),6.63(d,J=8.8Hz,2H),5.34(d,J=7.2Hz,1H),4.26-4.12(m,1H),3.98(d,J=5.8Hz,2H),3.89-3.76(m,2H),3.62(s,2H),3.40-3.32(m,2H),3.15-2.99(m,1H),2.92(d,J=10.8Hz,2H),2.82-2.65(m,1H),2.65-2.52(m,2H),2.50-2.41(m,4H),2.16-2.06(m,1H),2.01-1.85(m,4H),1.80-1.69(m,3H),1.53-1.39(m,2H),1.35-1.22(m,2H).

[1817] 根据合成5-氟-3-(4-甲氧基苄基)-7-((1-(2-(4-硝基苯氧基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(实施例58)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例132-133。

[1818]

实施例	结构	分析数据
132		LCMS (ESI, m/z): 715.20 $[M+H]^+$. ^1H

[1819]

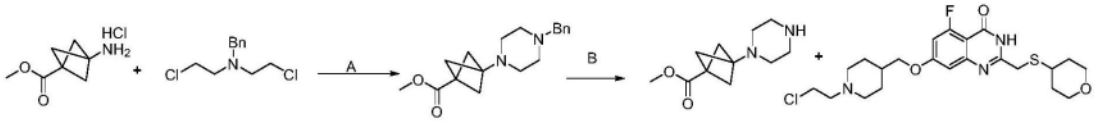
	 3-((4-(5-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)吡啶-2-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.70-7.59 (m, 2H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.16 (d, J=8.0Hz,, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.82 (d, J = 6.0Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 3H), 2.84-2.70 (m, 3H), 2.64 - 2.51 (m, 4H), 2.17-2.01 (m, 1H), 2.06 - 1.84 (m, 5H), 1.76 (d, J = 11.5Hz, 3H), 1.46 - 1.33(m, 4H)
133	 3-((4-(6-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)吡啶-3-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 715.20 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.1, 2.5Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.29 (d, J =

[1820]

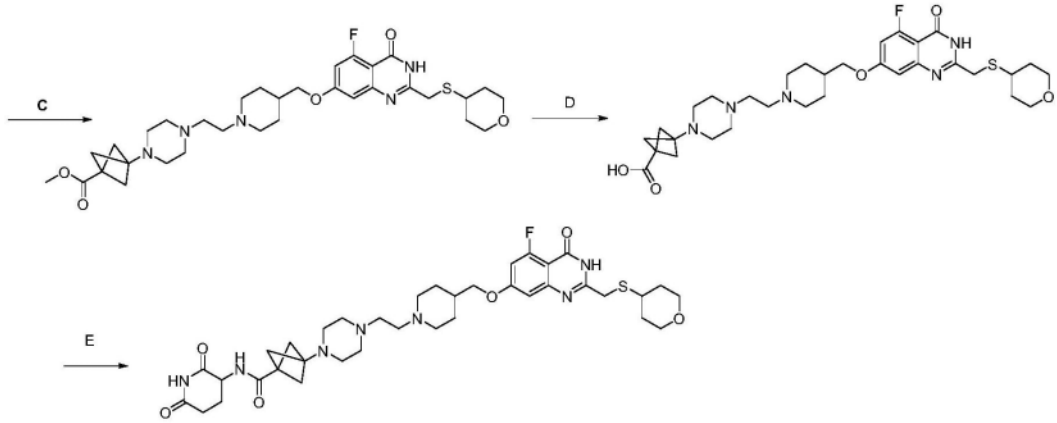
		8.1Hz, 1H), 7.01 - 6.62 (m, 4H), 6.09 (d, J = 7.8Hz, 1H), 4.55 - 4.25 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.42 -3.39 (m, 1H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 3H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 2.06 - 1.84 (m, 5H), 1.79-1.65 (m, 3H), 1.56 - 1.40 (m, 2H), 1.39 - 1.23 (m, 3H), 0.90 - 0.82 (m, 1H).

[1821] 实施例134:N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)

[1822] 哌嗪-1-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺的合成



[1823]



[1824] 步骤A

[1825] 在氮气气氛下,向3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯盐酸盐(500mg,2.82mmol,1当量)、K_2CO_3(1.17g,8.45mmol,3当量)和KI(234mg,1.41mmol,0.5当量)在ACN(9mL)中的搅拌混合物中分批加入N-苄基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙-1-胺(756mg,2.82mmol,1当量)。将最终反应混合物在80℃用微波辐射辐照5小时。过滤所得混合物,用DCM(5×100mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的ACN,20分钟内0%至50%梯度;检测器,UV 254nm,得到粗产物,其通过反相快速色谱法进一步纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水中的ACN(10mmol/LNH_4HCO_3),20分钟内3%至80%梯度;检测器,UV 254nm,得到3-(4-苄基哌嗪-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(580mg,69%),为浅黄色固体。LCMS(ESI,m/z):301.20$[M+H]^+$.

[1826] 步骤B

[1827] 将3-(4-苄基哌嗪-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(1.75g,5.84mmol,1当量)和Pd/C(2g,18.8mmol,3.2当量)在MeOH(100mL)中的混合物在氢气气氛下搅拌3小时。过滤所得混合物,用MeOH(5×100mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到3-(哌嗪-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(1.18g),为白色固体。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):211.15$[M+H]^+$.

[1828] 步骤C

[1829] 将3-(哌嗪-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(450mg,2.14mmol,1当量)、7-((1-(2-氯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.21g,2.57mmol,1.2当量)和DIEA(830mg,6.42mmol,3当量)在DMSO(9mL)中的混合物在两个容器中设置两次。将两个容器中的反应混合物在80℃和氮气气氛下搅拌3.5小时。将反应混合物合并,通过反相快速色谱法直接纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的ACN,30分钟内0%至50%梯度;检测器,UV254nm,得到3-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)二环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(3.06g),为橙色油状物。LCMS(ESI,m/z):644.50$[M+H]^+$.

[1830] 步骤D

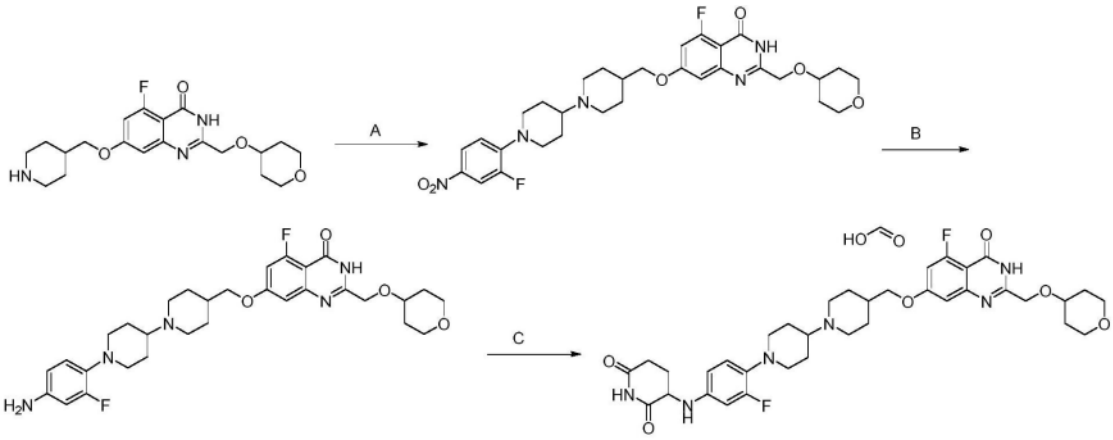
[1831] 将3-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(3.06g,4.76mmol,1当量)和NaOH(761mg,19.4mmol,4.02当量)在水(40mL)中的混合物搅拌2小时。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水中的ACN(10mmol/LNH_4HCO_3),10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm,得到3-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(1.6g,28%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):630.50$[M+H]^+$.

[1832] 步骤E

[1833] 向3-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(200mg,0.318mmol,1当量)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(105mg,0.636mmol,2当量)和DIEA(185mg,1.43mmol,4.5当量)在DMF(10mL)中的搅拌混合物中分批加入HATU(242mg,

0.636mmol,2当量)。将所得混合物搅拌3小时。浓缩溶液,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/EtOH(4:1)洗脱,得到N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(104mg,41%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):740.25[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.10(br,1H),10.80(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,1H),6.89-6.79(m,2H),4.55-4.47(m,1H),3.98(d,J=5.8Hz,2H),3.87-3.79(m,2H),3.62(s,2H),3.35-3.25(m,3H),3.09-3.04(m,1H),2.92-2.85(m,2H),2.84-2.68(m,1H),2.65-2.50(m,11H),2.06-1.84(m,14H),1.80-1.75(m,3H),1.56-1.40(m,2H),1.39-1.23(m,3H).

[1834] 实施例135:3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐的合成

[1835] 

[1836] 步骤A

[1837] 将5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(2.1g,5.4mmol,1当量)、1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-酮(3.83g,16.1mmol,3当量)和STAB(3.41g,16.1mmol,3当量)在DCE(100mL)中的溶液搅拌2天。浓缩溶液,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(86:14)洗脱,得到5-氟-7-((1'-(2-氟-4-硝基苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.8g,55%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):614.30[M+H]$^+$.

[1838] 步骤B

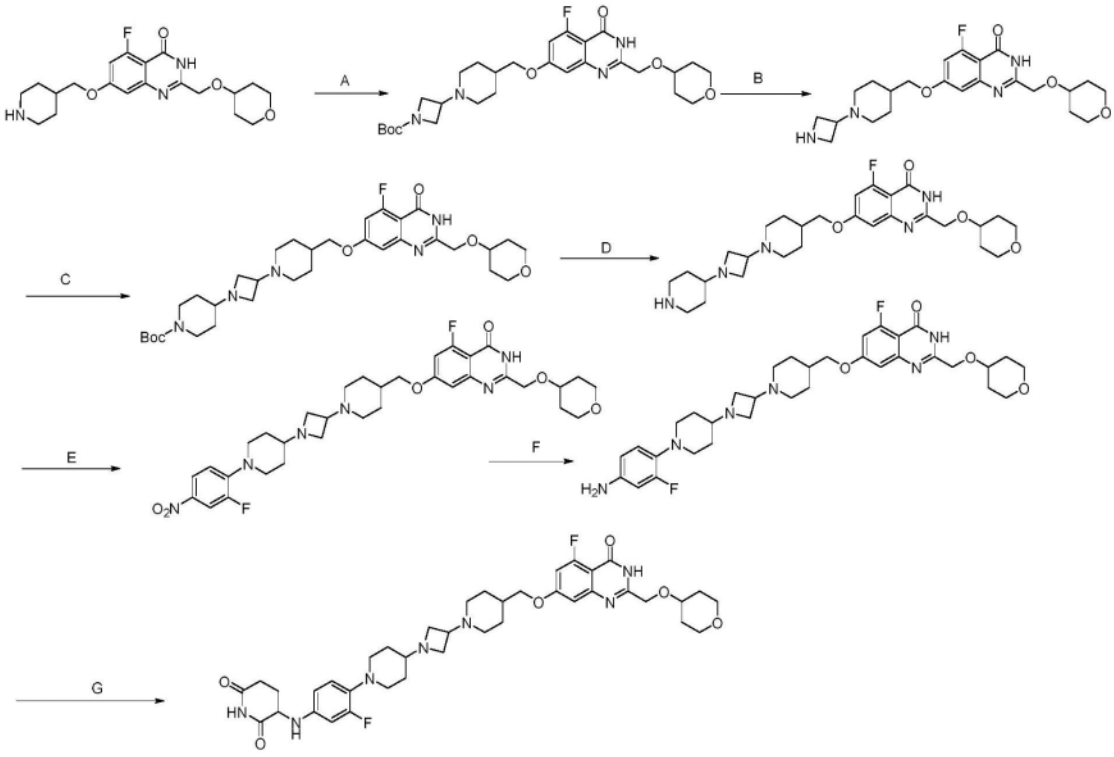
[1839] 将5-氟-7-((1'-(2-氟-4-硝基苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.8g,2.93mmol,1当量)在DMF(10mL)中的溶液用$B_2(OH)_4$(0.79g,8.80mmol,3当量)处理2分钟,随后分批加入4,4'-联吡啶(0.05g,0.29mmol,0.1当量)。将溶液搅拌10分钟,然后浓缩溶液,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水中的ACN(10mmol/L NH_4HCO_3),30分钟内0%至70%梯度;检测器,UV 254nm。得到7-((1'-(4-氨基-2-氟苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.3g,76%),为灰色固体。LCMS(ESI,m/z):584.35[M+H]$^+$.

[1840] 步骤C

[1841] 将7-((1'-(4-氨基-2-氟苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.2g,2.1mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮

(1.18g,6.17mmol,3当量)和$NaHCO_3$(0.86g,10.3mmol,5当量)在ACN(100mL)中的溶液在90℃搅拌3天。将所得混合物真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/EtOH(10:1)洗脱,得到粗产物。产物通过反相快速色谱法再纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的ACN,30分钟内0%至50%梯度;检测器,UV254nm,得到3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(411mg,29%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):695.30$[M+H]^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.04(s,1H),10.78(s,1H),8.18(s,1H),7.05-6.74(m,3H),6.51(dd,J=14.9,2.6Hz,1H),6.42(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),5.81(d,J=7.7Hz,1H),4.38(s,2H),4.31-4.20(m,1H),4.00(d,J=5.7Hz,2H),3.87-3.79(m,2H),3.71-3.60(m,1H),3.36(d,J=2.7Hz,1H),3.31(d,J=2.7Hz,1H),3.19(d,J=10.8Hz,2H),3.09(d,J=10.8Hz,2H),2.78-2.67(m,1H),2.66-2.52(m,5H),2.43-2.35(m,2H),2.13-2.03(m,1H),1.90-1.78(m,7H),1.70-1.58(m,2H),1.54-1.33(m,4H).

[1842] 实施例136:3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[1843] 

[1844] 步骤A

[1845] 将5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(4.2g,10.7mmol,1当量)在DCE(50mL)中的溶液用3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(5.51g,32.2mmol,3当量)处理1小时,然后分批加入STAB(11.4g,53.7mmol,5当量)。将所得混合物搅拌2小时,然后将溶液真空浓缩并施加到硅胶柱上,用DCM/MeOH(90:10)洗脱,得到3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(4.1g,70%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):547.40$[M+H]^+$.

[1846] 步骤B

[1847] 将3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(4.1g,7.50mmol,1当量)在DCM(80mL)中的溶液用TFA(20mL)处理1小时。将所得混合物真空浓缩。用$NaHCO_3$将溶液的pH值调节至7。将溶液真空浓缩并施加到硅胶柱上,用DCM/MeOH(80:20)洗脱,得到7-((1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(3g,90%),为棕色油状物。LCMS(ESI,m/z):447.40$[M+H]^+$.

[1848] 步骤C

[1849] 将7-((1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(3g,6.72mmol,1当量)、4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(6.69g,33.6mmol,5当量)和STAB(4.27g,20.2mmol,3当量)在DCE(50mL)中的溶液搅拌4小时。将溶液真空浓缩并施加到具有DCM/MeOH(90:10)的硅胶柱上,得到4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.8g,66%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):630.45$[M+H]^+$.

[1850] 步骤D

[1851] 将4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.8g,4.5mmol,1当量)在1,4-二噁烷(4M,50mL)中的HCl溶液搅拌2小时。将所得混合物真空浓缩,得到5-氟-7-((1-(1-(哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(3g,粗产物),为棕色固体。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):530.35$[M+H]^+$.

[1852] 步骤E

[1853] 将5-氟-7-((1-(1-(哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(2.3g,4.34mmol,1当量)、1,2-二氟-4-硝基苯(0.62g,3.91mmol,0.9当量)和TEA(1.32g,13.0mmol,3当量)在DMF(5mL)中的溶液在80℃搅拌4小时。浓缩后,残余物通过C18反相色谱法纯化,用水/ACN(60:40)洗脱,得到5-氟-7-((1-(1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(2g,69%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):669.35$[M+H]^+$.

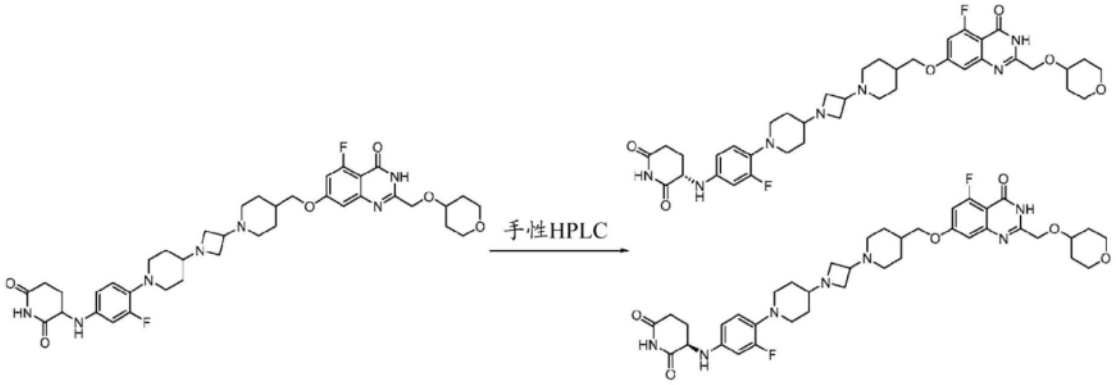
[1854] 步骤F

[1855] 将5-氟-7-((1-(1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.5g,2.2mmol,1当量)、$B_2(OH)_4$(0.60g,6.73mmol,3当量)和4,4'-联吡啶(0.07g,0.449mmol,0.2当量)在DMF(5mL)中的溶液搅拌10分钟。浓缩后,残余物通过C18反相色谱法纯化,用水/ACN(60:40)洗脱,得到7-((1-(1-(1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(550mg,38%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):639.40$[M+H]^+$.

[1856] 步骤G

[1857] 将7-((1-(1-(1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(550mg,0.861mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(827mg,4.31mmol,5当量)和$NaHCO_3$(362mg,4.31mmol,5当量)在ACN(20mL)中的溶液在90℃搅拌3天。将溶液真空浓缩并施加到硅胶柱上,用DCM/EtOH(84:16)洗脱,得到3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(145mg,23%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):750.35[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.04(s,1H),10.77(s,1H),10.28(s,1H),6.97-6.80(m,3H),6.61-6.44(m,1H),6.44(d,J=8.8Hz,1H),5.85(d,J=7.7Hz,1H),4.38(s,2H),4.30-4.21(m,1H),4.18-3.92(m,4H),3.88-3.78(m,2H),3.70-3.61(m,1H),3.22-3.09(m,4H),2.88-2.68(m,3H),2.65-2.55(m,4H),2.08(s,3H),1.99-1.72(m,10H),1.59-1.25(m,7H).

[1858] 实施例136a和136b:(S)-3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮和(R)-3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的分离

[1859] 

[1860] 将40mg外消旋3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例136)通过手性制备型HPLC分离,条件如下:(柱:CHIRALPAK IF-3,2*25cm,5μm;流动相A:Hex(0.5%2M NH_3-MeOH)-HPLC,流动相B:EtOH:DCM=1:1--HPLC;流速:20mL/分钟;梯度:等浓度的80%B;波长:220/254nm;RT(分钟):7.52(实施例136a);RT(分钟):13.02(实施例136b);样品溶剂:MeOH:DCM=1:1-HPLC;进样体积:1.0mL;运行次数:2)。将级分直接浓缩,然后冻干,得到标题化合物。没有指定绝对立体化学。

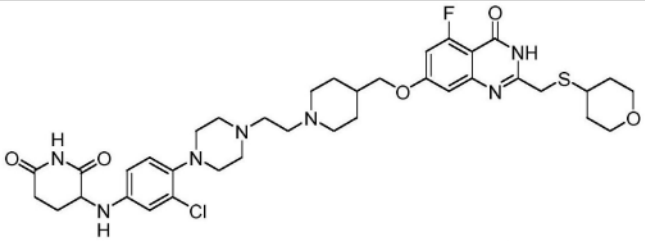
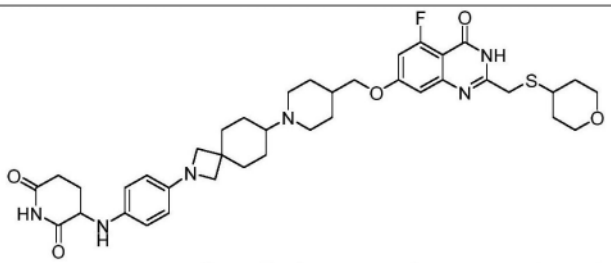
[1861] 实施例136a:使用上述条件分离的第一洗脱异构体(6.9mg),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):750.30[M+H]$^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.04(s,1H),10.78(s,1H),7.01-6.76(m,3H),6.55(dd,J=14.9,2.5Hz,1H),6.41(dd,J=8.5,2.6Hz,1H),5.82(d,J=7.7Hz,1H),4.39(s,2H),4.33-4.22(m,1H),4.01(d,J=4.0Hz,2H),3.86-3.79(m,2H),3.70-3.63(m,1H),3.40-3.35(m,7H),3.18-3.10(m,2H),2.90-2.66(m,4H),2.66-2.54(m,3H),2.12-2.02(m,1H),2.00-1.70(m,10H),1.55-1.23(m,6H).柱:CHIRALPAK IF-3;流动相A:Hex(0.2%DEA):(EtOH:DCM=1:1)=20:80;流速:1.0mL/分钟;保留时间:1.61分钟(较快

的峰)。

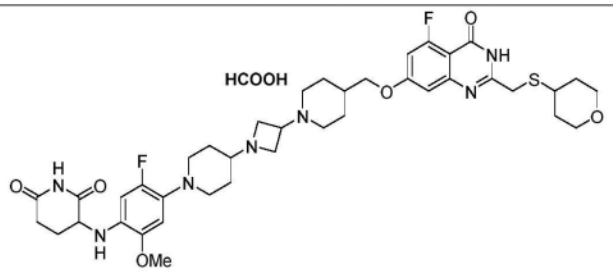
[1862] 实施例136b:使用上述条件分离的第二洗脱异构体(1.7mg),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):750.35[M+H]$^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.34-11.30(m,2H),10.79(s,1H),7.15-6.74(m,3H),6.55(dd,J=14.9,2.5Hz,1H),6.41(dd,J=8.5,2.6Hz,1H),4.93-4.59(m,2H),4.40(s,4H),4.30-4.20(m,2H),4.09-4.01(m,2H),3.88-3.79(m,2H),3.73-3.62(m,2H),3.34-3.30(m,3H),3.28-3.20(m,2H),3.00-2.85(m,1H),2.80-2.53(m,6H),2.20-1.80(m,9H),1.73-1.40(m,5H),1.30-1.20(m,1H).柱:CHIRALPAK IF-3;流动相A:Hex(0.2%DEA):(EtOH:DCM=1:1)=20:80;流速:1.0mL/分钟;保留时间:2.69分钟(较慢的峰)。

[1863] 根据合成3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的步骤E-G(实施例136;步骤E-G)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例137-139。

[1864]

实施例	结构	分析数据
137	 3-((3-氯-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z):756.20 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ12.15 (s, 1H),10.75(s,1H), 6.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.68 - 6.59 (m, 1H), 5.86 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 3.98 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.82 -3.73 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 3H), 3.12 - 3.01(m, 1H), 2.95-2.85(m, 2H), 2.84-2.80(m, 2H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.49-2.38(m, 3H), 2.15 - 2.05(m, 1H), 2.02-1.80(m, 5H), 1.79-1.70 (m, 3H), 1.52-1.40(m, 2H), 1.35-1.20 (m, 3H)
138	 3-((4-(7-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 733.30 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.23 (s, 1H) HCOOH, 6.93 - 6.82 (m, 2H), 6.60 (d, J =

[1865]

		8.8Hz, 2H), 6.27 (d, J = 8.8Hz, 2H), 5.14 (br, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.99 - 3.95 (m, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.41 - 3.40 (m, 1H), 3.39 - 3.37 (m, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.56 - 2.54 (m, 6H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 4H), 1.80 - 1.65 (m, 6H), 1.49 - 1.42 (m, 4H), 1.36 - 1.25 (m, 3H).
139	 3-((5-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 796.25 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.18 (s, 1H, HCOOH), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.64 - 6.42 (m, 2H), 5.07 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.33 - 4.15(m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 2H), 3.87 - 3.65 (m, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.49 - 3.11 (m, 5H), 3.11 - 3.03 (m, 3H), 2.89 - 2.55 (m, 8H), 2.19 - 2.05 (m, 2H),

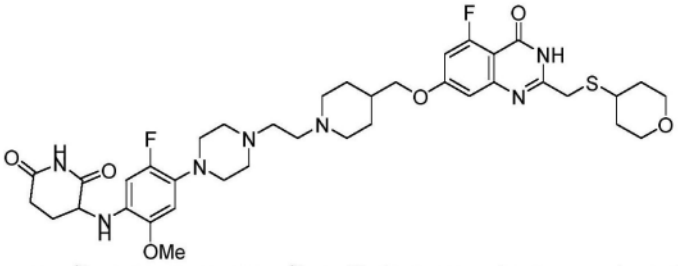
[1866]

		1.95 - 1.75 (m, 9H), 1.50 - 1.31 (m, 6H).

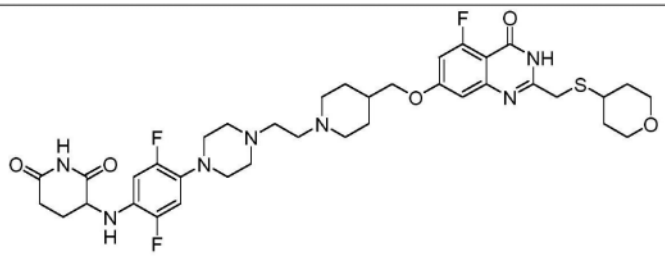
[1867] 根据合成3-((4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲

基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例88;步骤C-E)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例140-142。

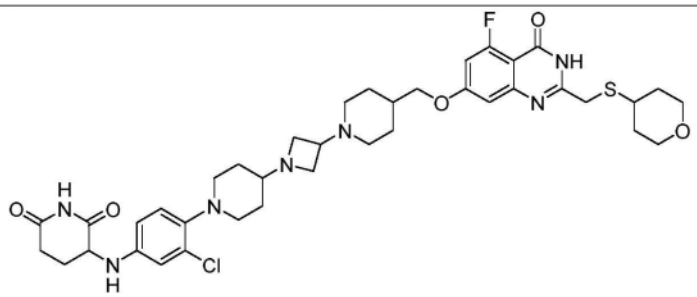
[1868]

实施例	结构	分析数据
140	 3-((5-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 770.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300MHz, Methanol-d4) δ 8.51 (br, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 12.5, 2.4Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.57 (d, J = 13.8Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 12.3, 4.9Hz, 1H), 4.09 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3.98 - 3.80 (m, 5H), 3.71 (s, 2H), 3.57 (d, J = 11.9Hz, 2H), 2.50 - 3.40 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.16-3.08 (m,

[1869]

		5H), 3.00 - 2.71 (m, 10H), 2.48 - 2.20 (m, 1H), 2.25 - 2.04 (m, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 3H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.69 - 1.51 (m, 2H)
141	 3-((2,5-二氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 758.25 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.14 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 6.95 - 6.67 (m, 4H), 5.47 (d, J = 8.3Hz, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.89 - 3.76 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 3.15 - 2.99 (m, 1H), 3.00 - 2.77 (m, 6H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.55 - 2.50 (m, 4H), 2.45 - 2.40 (m, 4H), 2.10 - 1.83

[1870]

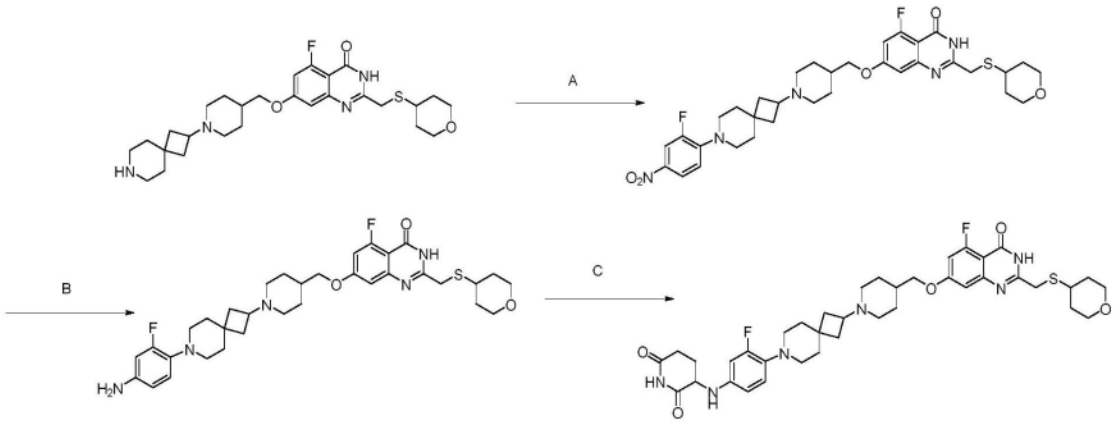
		(m, 6H), 1.80 - 1.65 (m, 3H), 1.53 - 1.39 (m, 2H), 1.35 - 1.21 (m, 2H).
142	 3-((3-氯-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 782.30 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.10 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.62 - 6.53 (m, 1H), 5.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 3H), 2.84 - 2.67 (m, 6H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.55 - 2.54 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 7H),

[1871]

		1.52 - 1.40 (m, 2H), 1.36 - 1.26 (m, 4H), 1.26 - 1.21 (m, 3H), 0.87 - 0.81 (m, 1H).

[1872] 实施例143:3-((3-氟-4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[1873]

[1874] 

[1875] 步骤A

[1876] 将7-((1-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(3.0g,5.7mmol,1当量)、K_2CO_3(1.22g,11.3mmol,2当量)和1,2-二氟-4-硝基苯(1.80g,11.3mmol,2当量)在DMF(5mL)中的溶液在80℃搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(93:7)洗脱,得到5-氟-7-((1-(7-(2-氟-4-硝基苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.37g,36%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):670.70$[M+H]^+$.

[1877] 步骤B

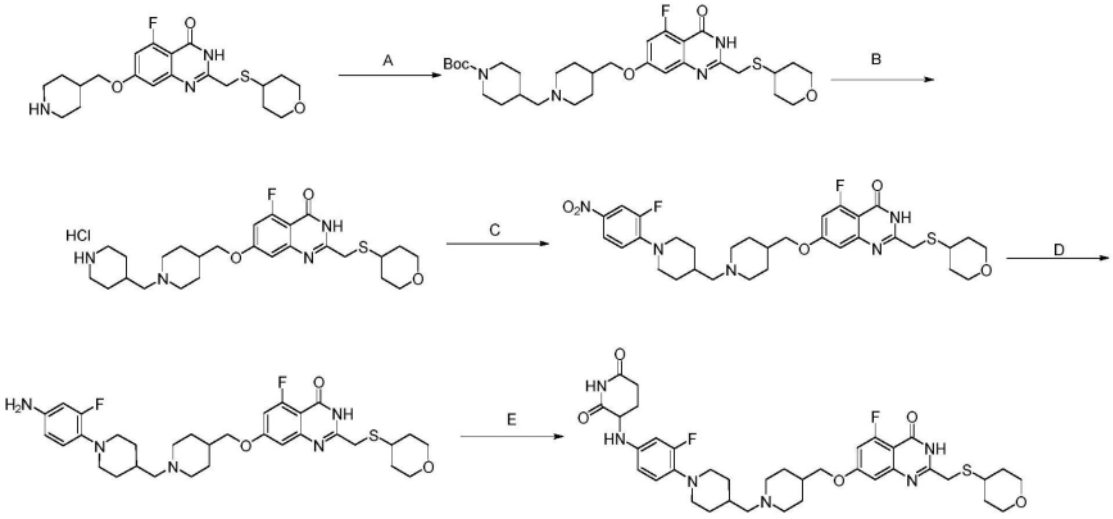
[1878] 将5-氟-7-((1-(7-(2-氟-4-硝基苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.35g,2.02mmol,1当量)在EtOH(20mL)和水(5mL)中的溶液用NH_4Cl(431mg,8.06mmol,4当量)和Fe(450mg,8.06mmol,4当量)在80℃处理2小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(92:8)洗脱,得到7-((1-(7-(4-氨基-2-氟苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.02g,79%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):640.20$[M+H]^+$.

[1879] 步骤C

[1880] 将7-((1-(7-(4-氨基-2-氟苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(500mg,0.78mmol,1当量)在ACN(20mL)中的溶液用3-溴哌啶-2,6-二酮(450mg,2.34mmol,3当量)和$NaHCO_3$(328mg,3.91mmol,5当量)在90℃处理2天。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,

用DCM/MeOH(88:12)洗脱,得到粗化合物。通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下(柱:YMC-Actus Triart C8,20*250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:等浓度的35%-45%;波长:254nm),提供3-((3-氟-4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(95.4mg,16%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):749.55[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.14(s,1H),10.77(s,1H),6.93-6.77(m,3H),6.49(dd,J=14.9,2.6Hz,1H),6.40(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),5.77(d,J=7.6Hz,1H),4.32-4.21(m,1H),3.98(d,J=5.7Hz,2H),3.82(dd,J=11.6,3.7Hz,2H),3.62(s,2H),3.10-3.01(m,1H),2.88-2.54(m,9H),2.16-2.03(m,1H),1.97-1.80(m,5H),1.79-1.62(m,7H),1.60-1.39(m,7H),1.34-1.21(m,3H).

[1881] 实施例144:3-((3-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[1882] 

[1883] 步骤A

[1884] 将5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(500mg,1.23mmol,1当量)、4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯(393mg,1.84mmol,1.5当量)和STAB(780mg,3.68mmol,3当量)在DCE(5mL)中的溶液搅拌1小时。将溶液浓缩,并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(95:5)洗脱,得到4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(603mg,81%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):605.50[M+H]$^+$.

[1885] 步骤B

[1886] 将4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(600mg,0.992mmol,1当量)在1,4-二噁烷(5mL,4M)中的HCl溶液搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩,得到5-氟-7-((1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐(985mg),为白色固体。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):505.25[M+H]$^+$.

[1887] 步骤C

[1888] 将5-氟-7-((1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐(561mg,1.11mmol,1当量)、1,2-二氟-4-硝基苯(212mg,1.33mmol,1.2当量)和$NaHCO_3$(280mg,3.34mmol,3当量)在ACN(4mL)中的溶液在80℃搅拌2小时。将溶液浓缩,并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/EtOH(95:5)洗脱,得到5-氟-7-((1-((1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(449mg,63%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):644.25$[M+H]^+$.

[1889] 步骤D

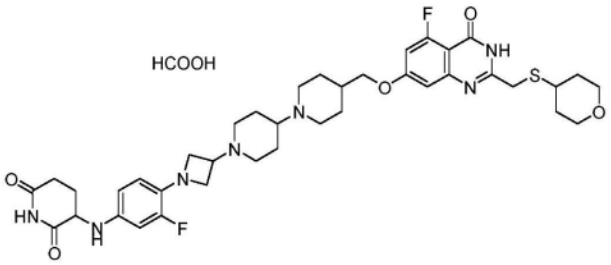
[1890] 将5-氟-7-((1-((1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(439mg,0.682mmol,1当量)、Fe(4.34mg,0.080mmol,5当量)和NH_4Cl(73.0mg,1.36mmol,2当量)在EtOH(5mL)和水(1mL)中的溶液在80℃搅拌3小时。过滤所得混合物,用EtOH(5×10mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(92:8)洗脱,得到7-((1-((1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(355mg,85%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):614.25$[M+H]^+$.

[1891] 步骤E

[1892] 将7-((1-((1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(300mg,0.439mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(253mg,1.32mmol,3当量)和$NaHCO_3$(185mg,2.20mmol,5当量)在ACN(6mL)中的溶液在90℃搅拌6小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/EtOH(92:8)洗脱,得到粗化合物(335mg)。粗产物通过制备型HPLC纯化,条件如下(柱:KinetexEVO C_{18},21.2*250mm,5μm;流动相A:水(50mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在12分钟内25%B至39%B;波长:254nm/220nm;RT(分钟):9.26)得到3-((3-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(23mg,6%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):725.30$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.95-6.70(m,3H),6.50(dd,J=14.9,2.6Hz,1H),6.41(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),5.77(d,J=7.7Hz,1H),4.30-4.20(m,1H),3.98(d,J=5.8Hz,2H),3.89-3.70(m,2H),3.63(s,2H),3.38-3.34(m,1H),3.20-3.00(m,3H),2.87(d,J=10.7Hz,2H),2.80-2.66(m,1H),2.63-2.52(m,2H),2.16-1.95(m,4H),1.95-1.68(m,10H),1.65-1.55(m,1H),1.52-1.39(m,2H),1.39-1.18(m,5H).

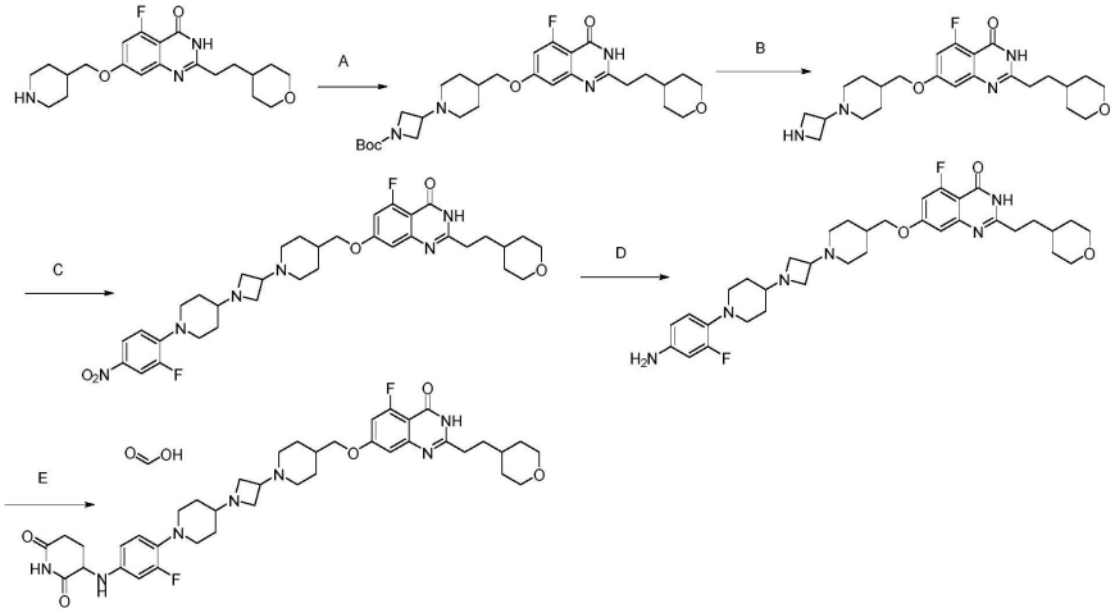
[1893] 根据合成3-((3-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例144)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例145。

[1894]

实施例	结构	分析数据
145	 3-((3-氟-4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 766.30 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.51 - 6.38 (m, 3H), 5.55 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.97 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.51-3.43 (m, 2H), 3.36 - 3.30 (m, 2H), 3.17 - 3.00 (m, 2H), 2.92 (d, J = 10.9Hz, 2H), 2.82 (d, J = 12.0Hz, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.37 - 2.05 (m, 5H), 1.96 - 1.70 (m, 10H), 1.51 - 1.39 (m, 4H), 1.35 - 1.22 (m, 2H)

[1895] 实施例146:3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)

[1896] 苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐的合成。

[1897] 

[1898] 步骤A

[1899] 将5-氟-2-[2-(氧杂环己烷-4-基)乙基]-7-(哌啶-4-基甲氧基)-3H-喹唑啉-4-酮(5.1g,13.1mmol,1当量)、3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(2.69g,15.7mmol,1.2当量)和STAB(5.55g,26.2mmol,2当量)在DCM(25mL)中的溶液搅拌7小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(94:6)洗脱,得到3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(4.2g,59%),为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):545.25[M+H]$^+$.

[1900] 步骤B

[1901] 将3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(4.2g,7.71mmol,1当量)和TFA(2mL)在DCM(10mL)中的溶液搅拌30分钟。将所得混合物真空浓缩,得到粗7-((1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(3.2g,93%),为棕色油状物。LCMS(ESI,m/z):445.30[M+H]$^+$.

[1902] 步骤C

[1903] 将7-((1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(3.6g,8.1mmol,1当量)、1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-酮(2.89g,12.1mmol,1.5当量)和STAB(3.43g,16.2mmol,2当量)在DCM(20mL)和MeOH(5mL)中的溶液搅拌3小时。将混合物真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(10:1)洗脱,得到5-氟-7-((1-(1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(5.2g,96%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):667.30[M+H]$^+$.

[1904] 步骤D

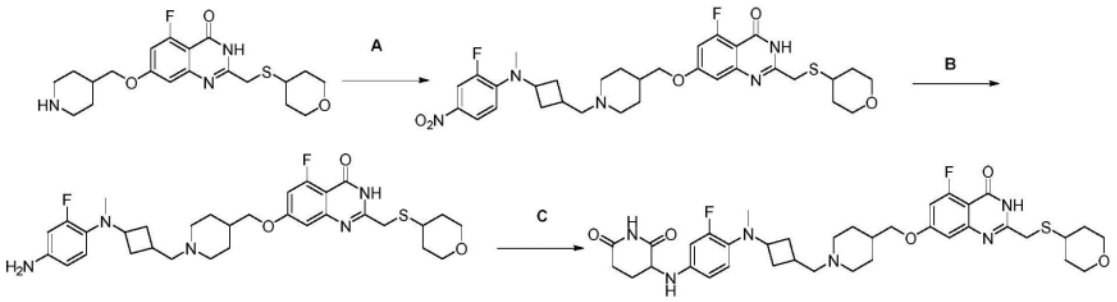
[1905] 将5-氟-7-((1-(1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(3.0g,4.5mmol,1当量)和Fe(1.26g,0.225mmol,5当量)以及NH_4Cl(0.48g,9.0mmol,2当量)在EtOH(10mL)和水(2mL)中的溶液在80℃搅拌3小时。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(8:1)洗脱,得到7-

((1-(1-(1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(2.5g,87%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):637.40[M+H]$^+$.

[1906] 步骤E

[1907] 将7-((1-(1-(1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(120mg,0.188mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(43.4mg,0.226mmol,1.2当量)和$NaHCO_3$(39.6mg,0.470mmol,2.5当量)在NMP(2mL)中的溶液在85℃搅拌过夜。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的MeCN,10分钟内10%至25%梯度;检测器,UV 254nm,得到3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(72.8mg,52%),为深灰色固体。LCMS(ESI,m/z):748.40[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.94(s,1H),10.77(s,1H),8.21(s,1H),6.90-6.78(m,3H),6.50(dd,J=14.9,2.6Hz,1H),6.41(dd,J=8.7,2.5Hz,1H),5.78(d,J=7.6Hz,1H),4.30-4.20(m,1H),3.97(d,J=5.9Hz,2H),3.86-3.81(m,3H),3.45(s,2H),3.30-3.24(m,2H),3.07(d,J=11.4Hz,2H),2.86-2.82(m,2H),2.78-2.69(m,3H),2.60-2.59(m,1H),2.58-2.56(m,2H),2.56-2.54(m,3H),2.20-2.12(m,1H),2.11-2.06(m,1H),2.04-1.98(m,1H),1.80-1.58(m,9H),1.54-1.45(m,1H),1.35-1.15(m,7H).

[1908] 实施例147:3-((3-氟-4-((3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁基)(甲基)氨基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[1909] 

[1910] 步骤A

[1911] 将(3-((2-氟-4-硝基苯基)(甲基)氨基)环丁基)甲基4-甲基苯磺酸酯(663mg,1.62mmol,1当量)、5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-7-(哌啶-4-基甲氧基)-3H-喹唑啉-4-酮(794mg,1.95mmol,1.2当量)、KI(27mg,0.16mmol,0.1当量)和DIEA(629mg,4.87mmol,3当量)在ACN(15mL)中的溶液在80℃搅拌15小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(22:3)洗脱,得到5-氟-7-((1-((3-((2-氟-4-硝基苯基)(甲基)氨基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(684mg,65%),为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):644.20[M+H]$^+$.

[1912] 步骤B

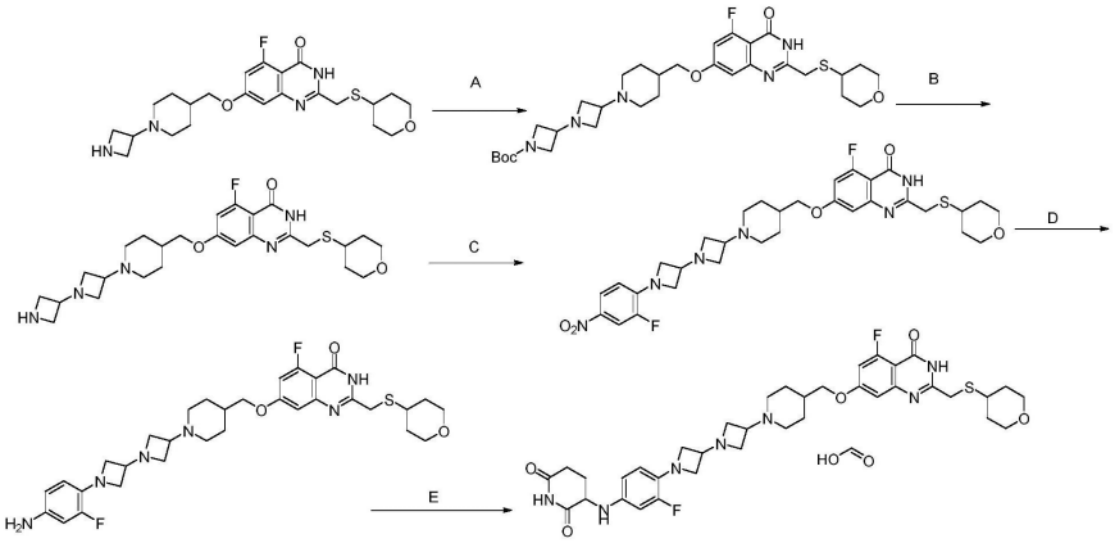
[1913] 将5-氟-7-((1-((3-((2-氟-4-硝基苯基)(甲基)氨基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(664mg,1.03mmol,1当

量)在EtOH(16mL)中的溶液在室温用在水(4mL)中的NH_4Cl(110mg,2.06mmol,2当量)处理,随后在80℃分批加入Fe(288mg,5.16mmol,5当量)。将所得混合物在80℃搅拌2小时,然后减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(43:7)洗脱,得到7-((1-((3-((4-氨基-2-氟苯基)(甲基)氨基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(484mg,76%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):614.40[M+H]$^+$.

[1914] 步骤C

[1915] 将7-((1-((3-((4-氨基-2-氟苯基)(甲基)氨基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(460mg,0.75mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(432mg,2.25mmol,3当量)和$NaHCO_3$(315mg,3.75mmol,5当量)在ACN(20mL)中的溶液在90℃搅拌三天。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/EtOH(41:9)洗脱,并通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下:(柱:Xselect CSH OBD柱30*150mm,5umn;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在2分钟内5%B至5%B,在10分钟内5%B至15%B;波长:254nm/220nm;RT(分钟):9.2)得到3-((3-氟-4-((3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁基)(甲基)氨基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(95mg,16%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):725.30[M+H]$^+$,^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.15(s,1H),10.76(s,1H),8.19(s,1H)HCOOH,6.91-6.82(m,2H),6.81-6.69(m,1H),6.48(d,J=14.0Hz,1H),6.40(d,J=8.0Hz,1H),5.82(d,J=8.0Hz,1H),4.32-4.16(m,1H),4.01-3.91(m,2H),3.88-3.75(m,2H),3.62(s,2H),3.45-3.39(m,1H),3.37-3.32(m,2H),3.10-3.00(m,1H),2.88(d,J=8.0Hz,2H),2.78-2.68(m,1H),2.62-2.56(m,1H),2.48-2.46(m,3H),2.40-2.30(m,2H),2.27-1.99(m,6H),1.94-1.69(m,7H),1.53-1.40(m,4H),1.38-1.24(m,2H).

[1916] 实施例148:3-((3-氟-4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-[1,3'-二氮杂环丁烷]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐的合成

[1917] 

[1918] 步骤A

[1919] 将7-((1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.4g,3.03mmol,1当量)、3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.04g,6.05mmol,2当量)和STAB(3.21g,15.1mmol,5当量)在DCE(20mL)中的溶液搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm,得到3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-[1,3'-二氮杂环丁烷]-1'-羧酸叔丁酯(1.6g,86%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):618.10$[M+H]^+$.

[1920] 步骤B

[1921] 将3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-[1,3'-二氮杂环丁烷]-1'-羧酸叔丁酯(1.6g,2.59mmol,1当量)在TFA(2mL)和DCM(10mL)中的溶液搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩,得到粗7-((1-([1,3'-二氮杂环丁烷]-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(2.8g),为黄色油状物。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):518.10$[M+H]^+$.

[1922] 步骤C

[1923] 将7-((1-([1,3'-二氮杂环丁烷]-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(2.3g,4.44mmol,1当量)、1,2-二氟-4-硝基苯(1.06g,6.66mmol,1.5当量)和$NaHCO_3$(1.49g,17.8mmol,4当量)在MeCN(10mL)中的混合物在80℃搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(15:1)洗脱,得到5-氟-7-((1-(1'-(2-氟-4-硝基苯)-[1,3'-二氮杂环丁烷]-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(650mg,22%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):657.10$[M+H]^+$.

[1924] 步骤D

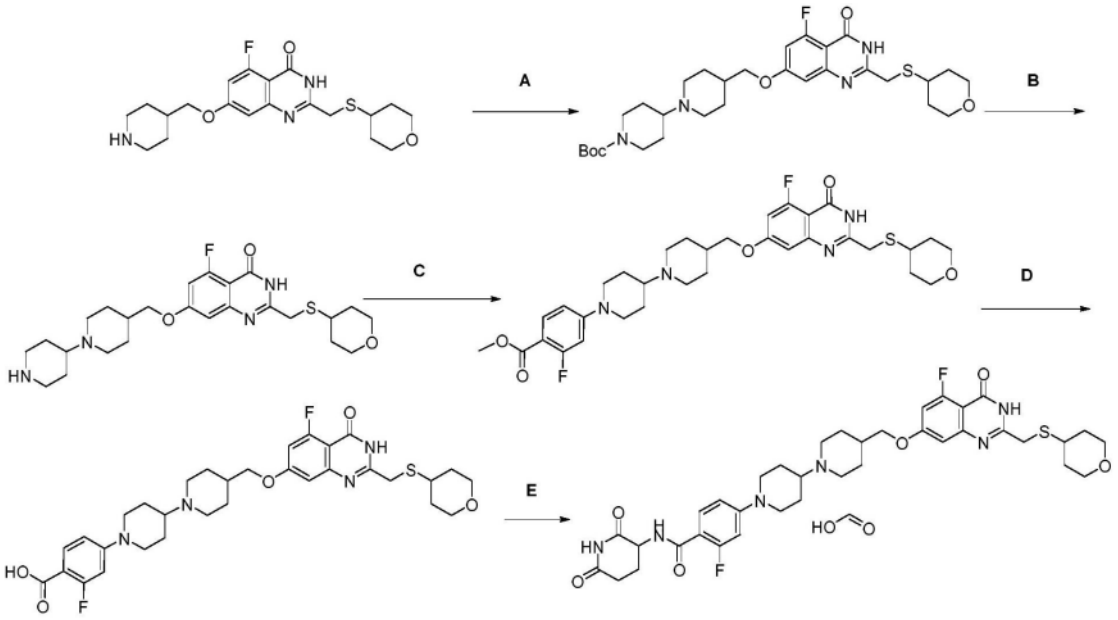
[1925] 将5-氟-7-((1-(1'-(2-氟-4-硝基苯)-[1,3'-二氮杂环丁烷]-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(540mg,0.822mmol,1当量)在DMF(5mL)中的溶液用$B_2(OH)_4$(221mg,2.47mmol,3当量)处理1分钟,随后加入4,4'-联吡啶(12.8mg,0.082mmol,0.1当量)。将所得混合物减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水中的MeCN(10mmol/LNH_4HCO_3),5分钟内50%至50%梯度;检测器,UV254nm。得到粗7-((1-(1'-(4-氨基-2-氟苯基)-[1,3'-二氮杂环丁烷]-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(560mg),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):627.10$[M+H]^+$.

[1926] 步骤E

[1927] 将7-((1-(1'-(4-氨基-2-氟苯基)-[1,3'-二氮杂环丁烷]-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(200mg,0.319mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(92mg,0.48mmol,1.5当量)和$NaHCO_3$(130mg,1.6mmol,5当量)在DMF(5mL)中的溶液在85℃搅拌15小时。将所得混合物减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV254nm。所得不纯产物通过制备型HPLC纯化,条件如下(柱:

XBridgePrepPhenyl柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:25mL/分钟;梯度:在9分钟内3%B至30%B;波长:254nm/220nm;RT(分钟):9)得到3-((3-氟-4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-[1,3'-二氮杂环丁烷]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(20mg,9%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):738.30[M+H]$^+$;^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.15(s,1H),10.74(s,1H),8.14(s,1H),6.97-6.83(m,2H),6.52-6.37(m,3H),5.54(d,J=7.5Hz,1H),4.31-4.02(m,2H),3.99(d,J=5.8Hz,2H),3.88-3.72(m,4H),3.61(s,2H),3.59-3.49(m,3H),3.48-3.41(m,3H),3.39-3.37(m,1H),3.14-2.88(m,5H),2.84-2.69(m,3H),2.63-2.58(m,1H),2.16-2.04(m,1H),1.92-1.74(m,6H),1.55-1.22(m,4H).

[1928] 实施例149:N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯甲酰胺的合成

[1929] 

[1930] 步骤A

[1931] 将5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(5g,12mmol,1当量)在DCE(100mL)中的溶液用叔丁基4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(12.2g,61.4mmol,5当量)处理2小时,随后分批加入STAB(15.6g,73.6mmol,6当量),然后搅拌2天。浓缩溶液,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(94:6)洗脱,得到4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(6.1g,84%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):591.35[M+H]$^+$.

[1932] 步骤B

[1933] 将4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(3.5g,5.93mmol,1当量)和HCl在1,4-二噁烷(20mL,4M)中的溶液搅拌30分钟。将所得混合物减压浓缩,得到7-([1,4'-联哌啶]-4-基甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(5.9g),为白色固体。粗料未经纯化即可进入下一步。LCMS(ESI,m/z):491.35[M+H]$^+$.

[1934] 步骤C

[1935] 将7-([1,4'-联哌啶]-4-基甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.5g,3.06mmol,1当量)、2,4-二氟苯甲酸甲酯(0.53g,3.06mmol,1当量)和K_2CO_3(1.27g,9.17mmol,3当量)在ACN(50mL)中的溶液在70℃搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(9:1)洗脱,得到含有2-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯甲酸甲酯的两种位置异构体的混合物(231mg,12%),为浅黄色固体。LCMS(ESI,m/z):643.35$[M+H]^+$.

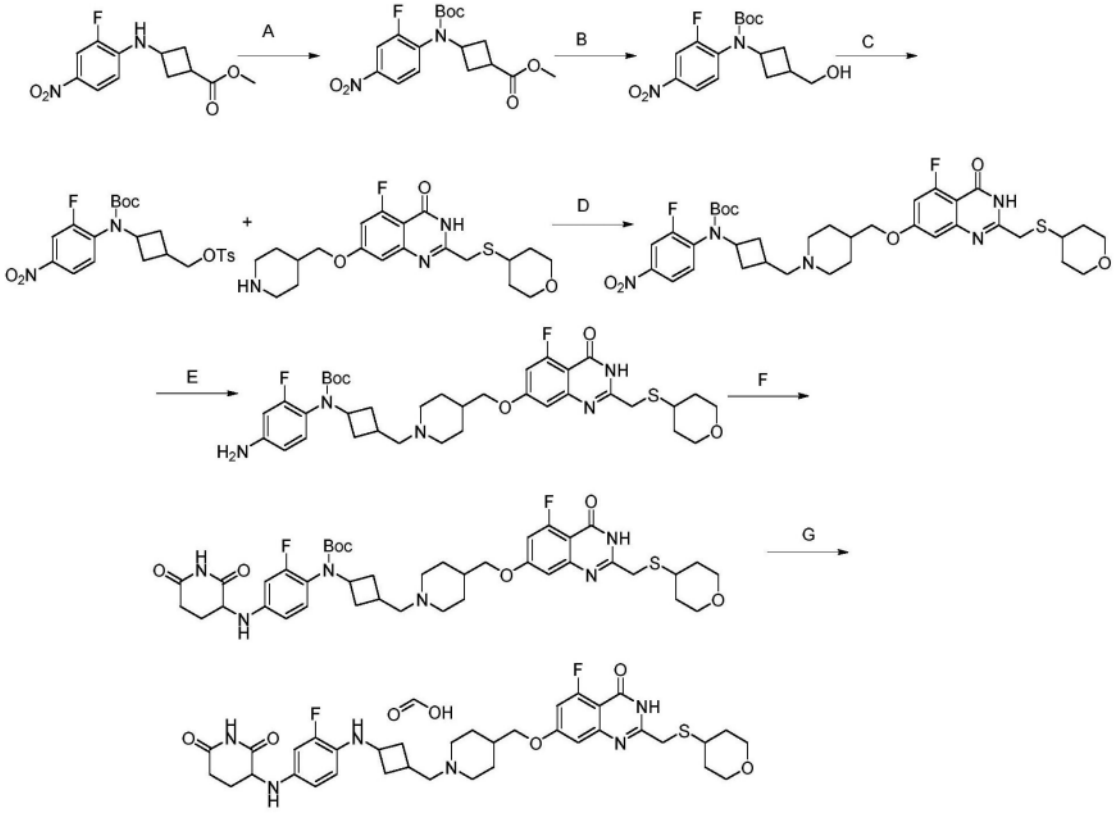
[1936] 步骤D

[1937] 将含有甲基2-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)(221mg,0.344mmol,1当量)和NaOH(55.0mg,1.38mmol,4当量)的位置异构体混合物在水(20mL)中的溶液搅拌15小时。用HCl溶液将混合物中和至pH 7。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(9:1)洗脱,得到含有2-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯甲酸(205mg,95%)的两种位置异构体的混合物,为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):629.30$[M+H]^+$.

[1938] 步骤E

[1939] 将含有2-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯甲酸(195mg,0.310mmol,1当量)和3-氨基哌啶-2,6-二酮(40mg,0.31mmol,1当量)的位置异构体混合物在DMF(10mL)中的溶液用DIEA(120mg,0.93mmol,3当量)处理2分钟,然后分批加入HATU(142mg,0.372mmol,1.2当量)。将溶液搅拌2小时。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的MeCN,30分钟内0%至70%梯度;检测器,UV 254nm。粗产物(136mg)通过制备型HPLC纯化,条件如下(柱:Xselect CSH OBD柱30*150mm,5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:在2分钟内5%B至5%B,在10分钟内11%B至21%B;波长:254nm/220nm),得到N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯甲酰胺甲酸盐(7mg,3%)。LCMS(ESI,m/z):739.30$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.17(s,1H),10.95(s,1H),9.72(d,J=6.9Hz,1H),8.19(s,1H),7.84(dd,J=8.7,7.0Hz,1H),7.10(dd,J=11.2,2.6Hz,1H),7.03-6.94(m,1H),6.93-6.84(m,2H),4.80-4.69(m,1H),3.99(d,J=5.7Hz,2H),3.87-3.78(m,2H),3.39-3.28(m,3H),3.25-3.18(m,2H),3.10-3.02(m,1H),2.94-2.83(m,2H),2.84-2.66(m,3H),2.61-2.53(m,1H),2.47-2.38(m,1H),2.30-2.18(m,3H),2.08-2.00(m,1H),1.93-1.74(m,8H),1.70-1.59(m,1H),1.53-1.38(m,2H),1.38-1.26(m,2H).

[1940] 实施例150:3-((3-氟-4-((3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁基)氨基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐的合成

[1941] 

[1942] 步骤A

[1943] 将3-((2-氟-4-硝基苯基)氨基)环丁烷-1-甲酸甲酯(2.0g,7.5mmol,1当量)、二碳酸二叔丁酯(3.25g,14.9mmol,2当量)和TEA(1.51g,14.9mmol,2当量)在DCM(10mL)中的溶液搅拌过夜。浓缩溶液,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到3-((叔丁氧基羰基)(2-氟-4-硝基苯基)氨基)环丁烷-1-羧酸甲酯(2.2g,80%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):368.20[M+H]$^+$.

[1944] 步骤B

[1945] 将3-((叔丁氧基羰基)(2-氟-4-硝基苯基)氨基)环丁烷-1-羧酸甲酯(2.2g,6.0mmol,1当量)、$NaBH_4$(0.45g,11.9mmol,2当量)和$CaCl_2$(1.33g,11.9mmol,2当量)在EtOH(10mL)中的溶液搅拌过夜。在0℃将反应用冰水淬灭。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(7:3)洗脱,得到(2-氟-4-硝基苯基)(3-(羟甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,79%),为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):340.05[M+H]$^+$.

[1946] 步骤C

[1947] 将(2-氟-4-硝基苯基)(3-(羟甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(1.1g,3.2mmol,1当量)、TsCl(0.92g,4.9mmol,1.5当量)、TEA(981mg,9.70mmol,3当量)和DMAP(72mg,0.59mmol,0.4当量)在DCM(10mL)中的溶液搅拌1小时。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(88:12)洗脱,得到(3-((叔丁氧基羰基)(2-氟-4-硝基苯基)氨基)环丁基)甲基4-甲基苯磺酸酯(1.5g,85%),为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):495.35[M+H]$^+$.

[1948] 步骤D

[1949] 将(3-((叔丁氧基羰基)(2-氟-4-硝基苯基)氨基)环丁基)甲基4-甲基苯磺酸酯(1.46g,2.95mmol,1.2当量)、5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.0g,2.5mmol,1.0当量)、KI(41mg,0.25mmol,0.10当量)和

K_2CO_3(678mg,4.91mmol,2.0当量)在ACN(8mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。将混合物浓缩,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(95:5)洗脱,得到(2-氟-4-硝基苯基)(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(949mg,33%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):730.10[M+H]$^+$.

[1950] 步骤E

[1951] 将(2-氟-4-硝基苯基)(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,0.685mmol,1当量)、Fe(191mg,3.43mmol,5当量)和NH_4Cl(73mg,1.37mmol,2当量)在EtOH(5mL)和水(1mL)中的溶液在80℃搅拌1小时。过滤溶液,用EtOH(5×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(96:4)洗脱,得到(4-氨基-2-氟苯基)(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,57%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):700.40[M+H]$^+$.

[1952] 步骤F

[1953] 将(4-氨基-2-氟苯基)(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁基酯(0.300g,0.429mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(247mg,1.29mmol,3当量)和$NaHCO_3$(180mg,2.15mmol,5当量)在ACN(3mL)中的溶液在90℃搅拌过夜。将混合物浓缩,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/EtOH(89:11)洗脱,得到(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(214mg,62%),为绿色固体。LCMS(ESI,m/z):811.55[M+H]$^+$.

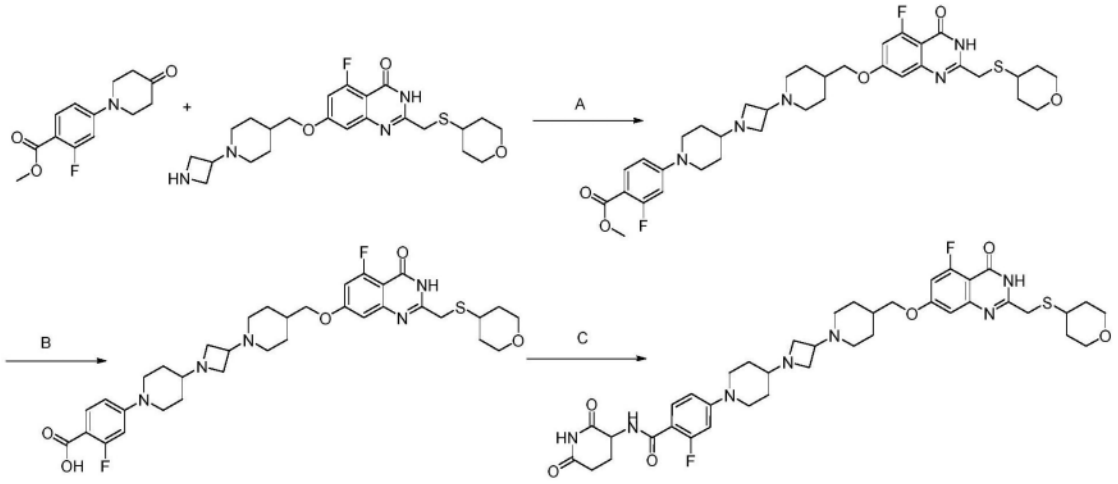
[1954] 步骤G

[1955] 将(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(105mg,0.129mmol,1当量)在1,4-二噁烷(3mL,4M)中的HCl溶液搅拌1小时。将混合物浓缩,粗产物(103mg)通过制备型HPLC纯化,条件如下(柱:Xselect CSH OBD柱30*150mm,5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在2分钟内5%B至5%B,在10分钟内5%B至15%B;波长:254nm/220nm;RT(分钟):8.5),得到3-((3-氟-4-((3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁基)氨基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(10mg,11%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):711.20[M+H]$^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.16(s,1H),10.75(s,1H),8.18(s,1H),6.92-6.84(m,2H),6.56-6.43(m,2H),6.42-6.32(m,1H),5.37(d,J=7.3Hz,1H),4.60(br,1H),4.20-4.10(m,1H),3.98(d,J=5.8Hz,2H),3.86-3.76(m,2H),3,66-3.58(m,3H),3.48-3.43(m,1H),3.10-3.01(m,1H),2.87(d,J=10.9Hz,2H),2.78-2.64(m,2H),2.63-2.57(m,1H),2.49-2.33(m,4H),2.20-2.05(m,2H),2.02-1.61(m,8H),1.57-1.38(m,4H),1.35-1.22(m,2H).

[1956] 实施例151:N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-

(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯甲酰胺的合成

[1957]



[1958] 步骤A

[1959] 将2-氟-4-(4-氧代哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(812mg,3.23mmol,1当量)、7-((1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.49g,3.23mmol,1当量)和STAB(822mg,3.88mmol,1.2当量)在DCE(8mL)中的溶液在80℃搅拌2小时。将混合物浓缩,并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(90:10)洗脱,得到2-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(600mg,27%),为粉红色固体。LCMS(ESI,m/z):698.31[M+H]$^+$.

[1960] 步骤B

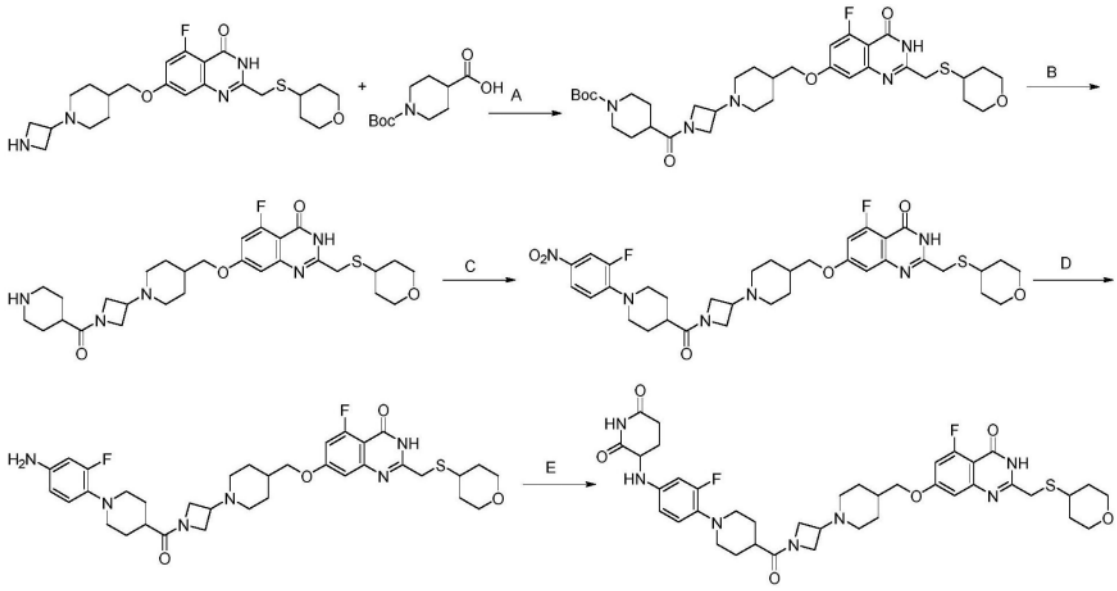
[1961] 将2-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(0.640g,0.917mmol,1当量)和NaOH(294mg,7.34mmol,8当量)在水(5mL)中的溶液搅拌3小时。用浓HCl将混合物酸化至pH 6。过滤收集沉淀的固体,用水(1×20mL)洗涤,得到2-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯甲酸(446mg,71%),为橙色固体。LCMS(ESI,m/z):684.30[M+H]$^+$.

[1962] 步骤C

[1963] 将2-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯甲酸(0.150g,0.219mmol,1当量)、3-氨基哌啶-2,6-二酮(28.1mg,0.219mmol,1当量)、DIEA(85.1mg,0.657mmol,3当量)和HATU(0.100g,0.263mmol,1.2当量)在DMF(3mL)中的溶液搅拌1小时。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水中的MeCN(10mmol/L NH_4HCO_3),25分钟内10%至40%梯度;检测器,UV 254nm,得到N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(51mg,29%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):794.30[M+H]$^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 12.15(s,1H),10.83(s,1H),8.00(t,J=7.3Hz,1H),7.62(t,J=9.0Hz,1H),6.92-6.85(m,

2H),6.84-6.71(m,2H),4.80-4.61(m,1H),4.01-3.95(m,2H),3.87-3.80(m,2H),3.76-3.68(m,2H),3.62(s,2H),3.45-3.40(m,2H),3.38-3.35(m,2H),3.10-3.02(m,1H),3.00-2.98(m,2H),2.90-2.70(m,6H),2.36-2.25(m,1H),2.15-2.08(m,1H),2.06-2.00(m,1H),1.93-1.86(m,2H),1.83-1.67(m,7H),1.50-1.40(m,2H),1.34-1.19(m,5H).

[1964] 实施例152:3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐的合成

[1965] 

[1966] 步骤A

[1967] 将7-((1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.0g,2.2mmol,1.0当量)、1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(0.50g,2.2mmol,1.0当量)、HATU(0.99g,2.59mmol,1.2当量)和DIEA(0.84g,6.49mmol,3.0当量)在DMF(15mL)中的溶液搅拌4小时。将反应用水淬灭并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液减压浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,30分钟内10%至60%梯度;检测器,UV 254nm,得到4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(600mg,41%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):674.40$[M+H]^+$.

[1968] 步骤B

[1969] 将4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(600mg,2.27mmol,1当量)在1,4-二噁烷(10mL,4M)中的HCl溶液搅拌30分钟。将混合物减压浓缩,得到5-氟-7-((1-(1-(哌啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐(680mg),为白色固体。产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):574.30$[M+H]^+$.

[1970] 步骤C

[1971] 将5-氟-7-((1-(1-(哌啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-

(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐(660mg,1.15mmol,1.0当量)、1,2-二氟-4-硝基苯(183mg,1.15mmol,1.0当量)和TEA(349mg,3.45mmol,3.0当量)在DMF(6mL)中的溶液在80℃搅拌2小时。将反应物浓缩,并且残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,30分钟内10%至60%梯度;检测器,UV254nm。得到5-氟-7-((1-(1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(0.420g,51%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):713.25$[M+H]^+$.

[1972] 步骤D

[1973] 在室温下,将5-氟-7-((1-(1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(0.400g,0.561mmol,1当量)在EtOH(8mL)中的溶液用NH_4Cl(0.06g,1.1mmol,2当量)的水(2mL)溶液处理,随后在80℃分批加入Fe(157mg,2.81mmol,5当量)。将混合物在80℃搅拌2小时。将混合物浓缩,并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(22:3)洗脱,得到7-((1-(1-(1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(356mg,93%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):683.25$[M+H]^+$.

[1974] 步骤E

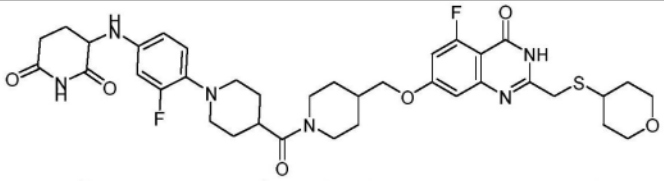
[1975] 将7-((1-(1-(1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(336mg,0.492mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(284mg,1.48mmol,3当量)和$NaHCO_3$(207mg,2.46mmol,5当量)在ACN(10mL)中的溶液在90℃搅拌过夜。浓缩混合物,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的MeCN,20分钟内10%至30%梯度;检测器,UV 254nm,得到3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(93mg,23%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):794.25$[M+H]^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.16(s,1H),10.76(s,1H),8.15(s,1H)HCOOH,6.93-6.78(m,3H),6.51(dd,J=14.9,2.6Hz,1H),6.42(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),5.79(d,J=7.6Hz,1H),4.31-4.16(m,2H),4.03-3.96(m,3H),3.90-3.78(m,3H),3.69-3.61(m,3H),3.38-3.28(m,2H),3.17-3.02(m,4H),2.88-2.76(m,2H),2.76-2.65(m,1H),2.64-2.52(m,3H),2.35-2.24(m,1H),2.15-2.04(m,1H),1.93-1.73(m,8H),1.71-1.58(m,4H),1.53-1.39(m,2H),1.38-1.26(m,2H).

[1976] 根据合成3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(实施例152)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例153。

[1977]

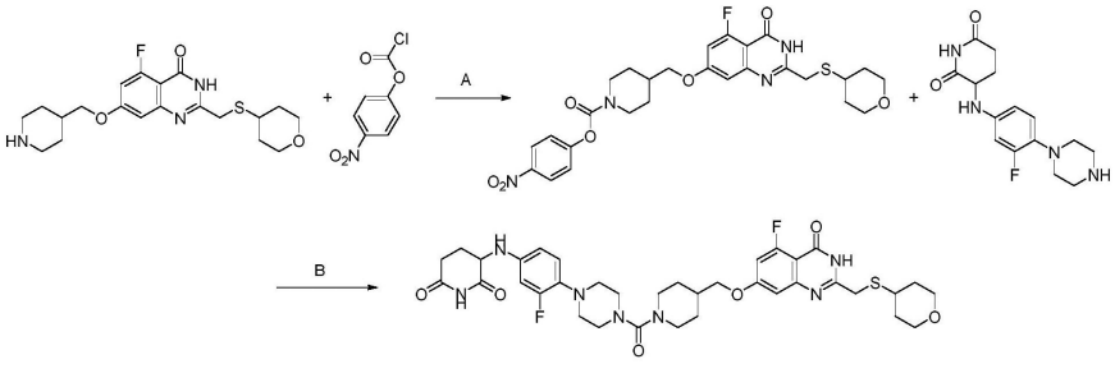
实施例	结构	分析数据

[1978]

实施例153	 3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 739.25 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.14 (br, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.20-7.00 (m, 2H), 6.87 (d, J = 2.4Hz, 2H), 6.60 - 6.40 (m, 2H), 5.39 - 4.60 (m, 2H), 4.59 - 4.25 (m, 2H), 4.15 - 3.95 (m, 3H), 3.94 - 3.75 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.49 - 3.25 (m, 4H), 3.19-3.02 (m, 3H), 2.94 - 2.69 (m, 2H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 2.20 - 2.01 (m, 2H), 1.98 - 1.61 (m, 9H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.48 - 0.81 (m, 2H)。

[1979] 实施例154:3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成。

[1980]

[1981] 

[1982] 步骤A

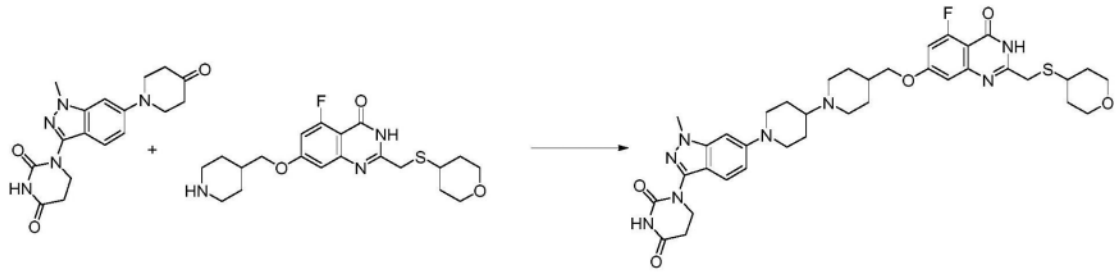
[1983] 将5-氟-2-[(氧杂环己烷-4-基硫烷基)甲基]-7-(哌啶-4-基甲氧基)-3H-喹唑啉-4-酮(1.70g,4.17mmol,2.1当量)和氯甲酸4-硝基苯基酯(0.800g,3.97mmol,2当量)在吡啶(10mL)中的溶液在70℃搅拌1小时。浓缩混合物,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV

254nm),得到4-硝基苯基4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸酯。(0.280g,25%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):572.15[M+H]$^+$.

[1984] 步骤B

[1985] 将4-硝基苯基4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸酯(230mg,0.402mmol,1当量)、3-((3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(615mg,2.01mmol,5当量)和DIEA(259mg,2.01mmol,2.0当量)在DMSO(3mL)中的溶液在100℃搅拌24小时。混合物通过反相快速柱色谱法直接纯化,条件如下(ACN:水相=40:60),并且通过制备型HPLC进一步纯化,条件如下(柱:Xselect CSH OBD柱30*150mm,5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:在2分钟内5%B至5%B,在10分钟内25%B至35%B;波长:254nm/220nm;RT(分钟):9.2),得到3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(19mg,6%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):740.45[M+H]$^+$.1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ12.18(br,1H),10.79(s,1H),6.89(d,J=9.2Hz,3H),6.53(d,J=15.0Hz,1H)6.44(d,J=9.0Hz,1H),4.28(d,J=11.3Hz,1H),4.01(d,J=6.2Hz,2H),3.82(d,J=11.8Hz,2H),3.72-3.66(m,1H),3.66-3.59(m,4H),3.40-3.24(m,7H),2.91-2.66(m,7H),2.60-2.51(m,1H),2.15-1.70(m,7H),1.51-1.35(m,2H),1.30-1.15(m,2H).

[1986] 实施例155:1-(6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

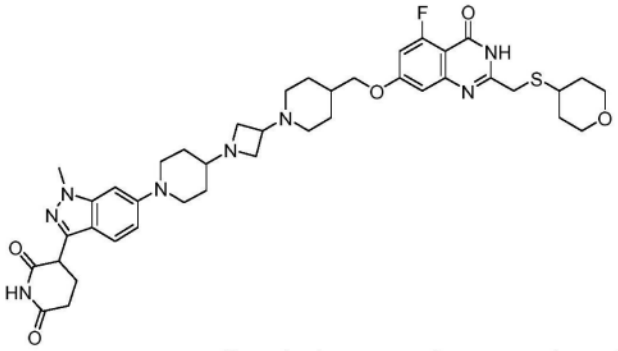
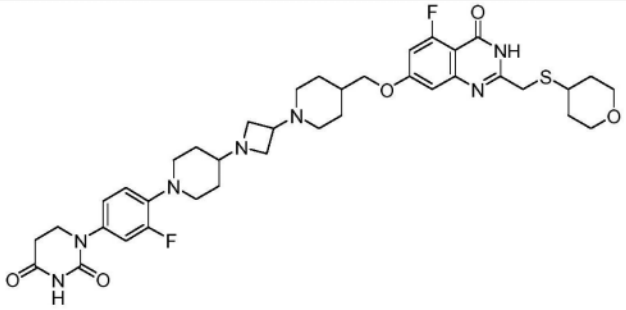
[1987] 

[1988] 将1-(1-甲基-6-(4-氧代哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(135mg,0.395mmol,1当量)、5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(161mg,0.395mmol,1当量)和STAB(168mg,0.790mmol,2当量)在DCE(20mL)中的溶液在40℃搅拌2小时。浓缩混合物,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV254nm,得到1-(6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(18mg,6%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):733.35[M+H]$^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.05(br,1H),10.50(s,1H),7.44(d,J=9.0Hz,1H),6.97-6.84(m,3H),6.82(s,1H),3.98(d,J=5.6Hz,2H),3.94-3.79(m,9H),3.62(s,2H),3.12-3.00(m,1H),2.94-2.86(m,2H),2.85-2.70(m,4H),2.32-2.28(m,1H),2.24-2.05(m,2H),1.98-1.68(m,8H)1.65-1.58(m,2H),1.57-1.45(m,3H),1.34-1.22(m,2H).

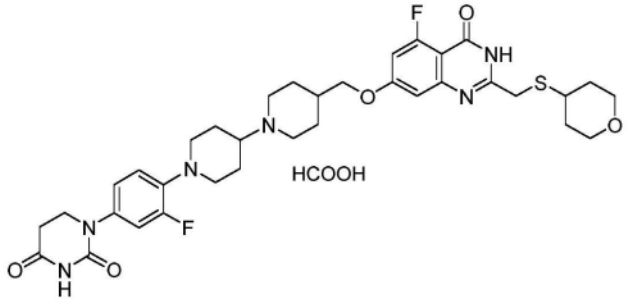
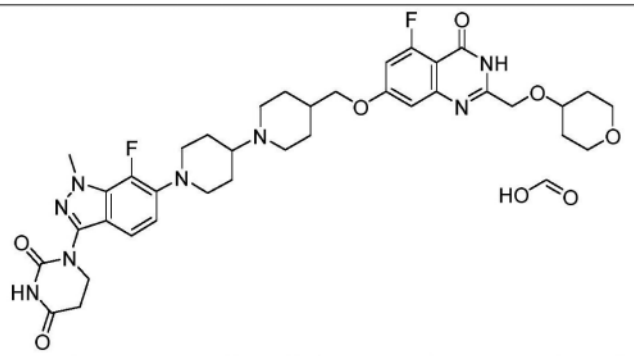
[1989] 根据合成1-(6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮实施例155所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例156-169。

[1990]

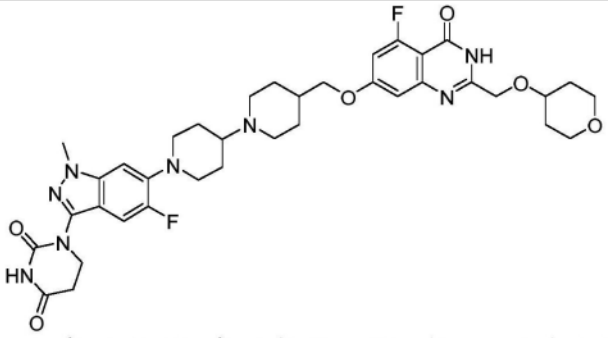
实施例	结构	分析数据
实施例156		LCMS (ESI, m/z): 787.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.18 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.49 (d, J =

		 3-(6-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮	8.2Hz, 1H), 6.94 - 6.83 (m, 4H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 3.99 (d, J = 8.0Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (d, J = 8.0Hz, 2H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.30 - 3.28 (m, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 4H), 2.70 - 2.55 (m, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 8H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 4H).
[1991]	实施例 157	 1-(3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 752.35 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.14 (br, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.14 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 2H), 6.93 - 6.83 (m, 2H), 3.98 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.74 (t, J = 6.7Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.58 - 3.35 (m, 4H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 1H), 2.89 - 2.65 (m, 9H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.80-

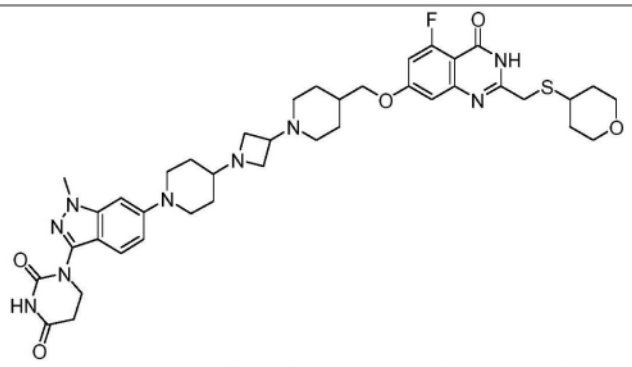
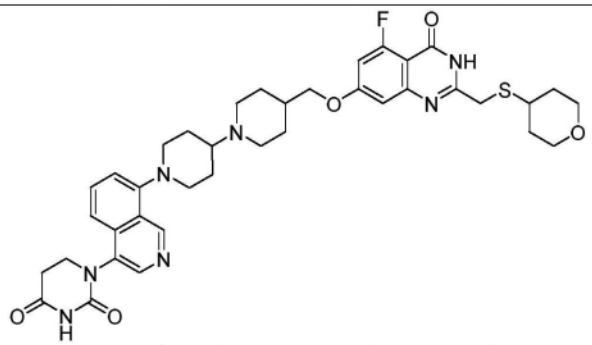
[1992]

		1.71 (m, 7H), 1.60 - 1.40 (m, 2H), 1.30 - 1.00 (m, 4H).
实施例 158	 1-(3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 697.25 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.17 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.26 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 6.94 (m, 2H), 3.99 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.46 - 3.32 (m, 4H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.96 (d, J = 10.5Hz, 2H), 2.67-2.50 (m, 4H), 2.40 - 2.30(m, 1H),2.23 (t, J = 11.1Hz, 2H), 2.03 - 1.71 (m, 7H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 2H), 1.35 - 1.21 (m, 2H).
实施例 159	 1-(7-氟-6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 735.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.06 (br, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.32 (s, 3H), 7.34 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.00-6.85 (m, 3H), 4.38 (s, 2H), 4.15 - 3.95 (m, 6H), 3.92 - 3.86 (m, 3H),

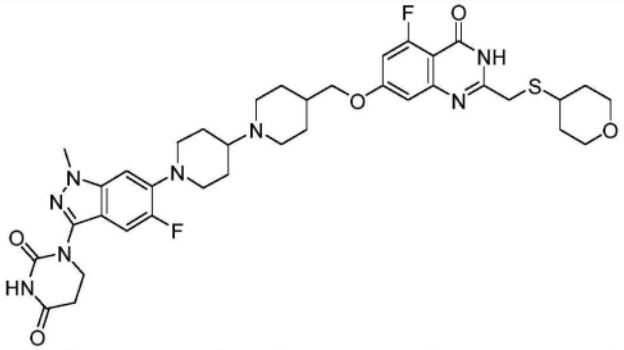
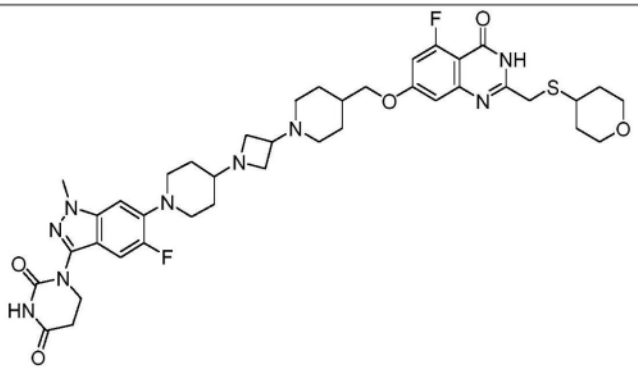
[1993]

		3.85 - 3.78 (m, 3H), 3.02 - 2.90 (m, 3H), 2.88 - 2.65 (m, 5H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 1.98 - 1.72 (m, 7H), 1.65 (q, J = 11.5, 11.1Hz, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 2H), 1.38 - 1.18 (m, 3H).
实施例 160	 1-(5-氟-6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 735.35 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.04 (br, 1H), 10.53 (s, 1H), 7.35 (d, J = 12.7Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.1Hz, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.00 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.7Hz, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.39 - 3.38 (m, 1H), 3.35 - 3.34 (m, 1H), 3.31 - 3.30 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 4H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 4H), 1.85 - 1.80 (m, 3H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 2H).

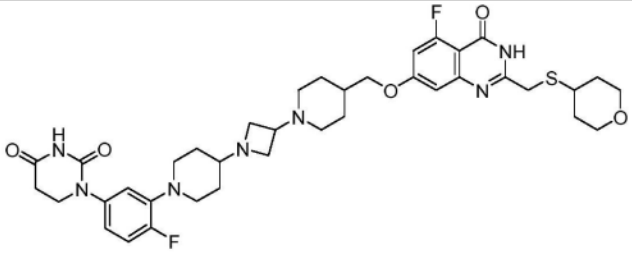
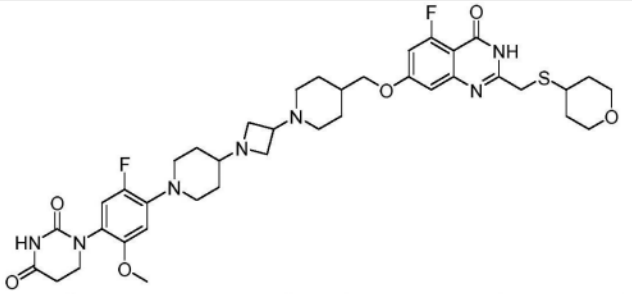
[1994]

实施例 161	 1-(6-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 788.45 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) 10.49 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.0Hz, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 4H), 4.05 - 3.77 (m, 9H), 3.65 (s, 4H), 3.50 - 3.45 (m, 4H), 3.15 - 3.01 (m, 1H), 2.95 - 2.70 (m, 9H), 2.20 (s, 1H), 1.89 (d, J = 13.3Hz, 2H), 1.75 (d, J = 11.9Hz, 7H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.37 - 1.22 (m, 4H).
实施例 162	 1-(8-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)异喹啉-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 730.35 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.17 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.53 - 3.40 (m, 2H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 3.31 - 3.30 (m, 1H), 3.11 - 2.91 (m,

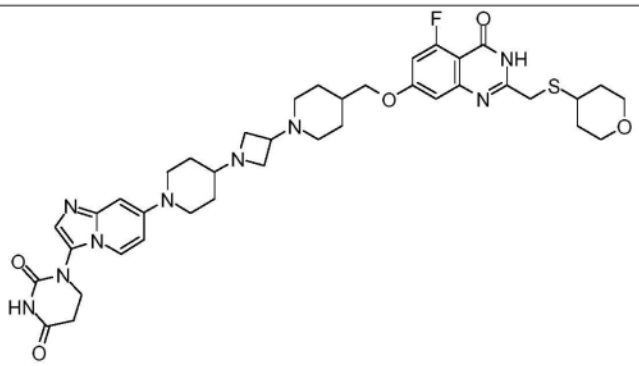
[1995]

		4H), 2.90 - 2.70 (m, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 1.96 - 1.74 (m, 9H), 1.53 - 1.40 (m, 2H), 1.40 - 1.28 (m, 2H), 1.28 - 1.25 (m, 1H).
实施例 163	 1-(5-氟-6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。	LCMS (ESI, m/z): 751.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.16 (br, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.34 (d, J = 12.8Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.1Hz, 1H), 7.00 - 6.85 (m, 2H), 4.04 - 3.75 (m, 9H), 3.62 (s, 2H), 3.62 - 3.48 (m, 3H), 3.45-3.30(m, 5H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 4H), 1.94 - 1.70 (m, 8H), 1.55 - 1.31 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 1H).
实施例 164	 1-(5-氟-6-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 806.25 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.02 (br, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.33 (dt, J = 13.1, 2.6Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.2, 2.1Hz, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 4.02 - 3.80 (m, 11H), 3.63 (s, 3H), 3.15 - 3.00 (m, 2H), 2.80 -

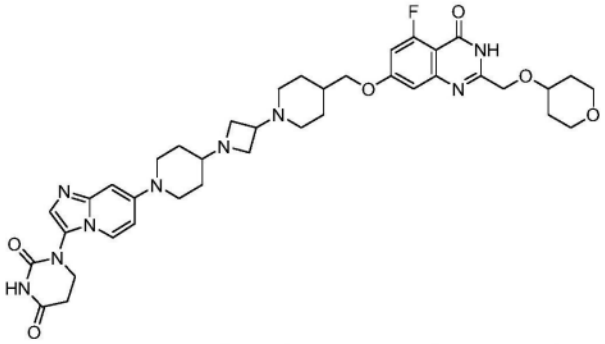
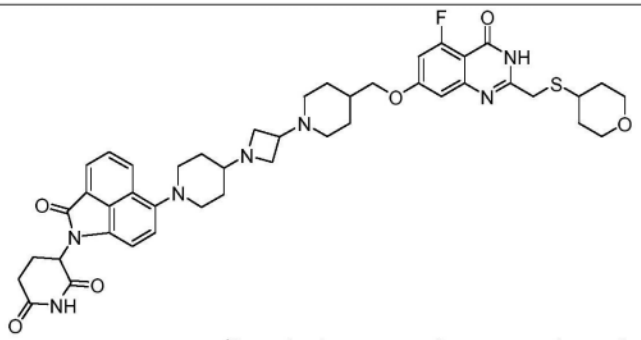
[1996]

		2.69 (m, 10H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.90 - 1.70 (m, 9H), 1.54 - 1.20 (m, 7H).
实施例 165	 1-(4-氟-3-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 753.25 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.16 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 8.1, 2.6Hz, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 3H), 3.98 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.80 - 3.76 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 3H), 3.30 - 3.24 (s, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.82 - 2.66 (m, 9H), 2.19 - 2.95 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 7H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 1.39 - 1.23 (m, 5H).
实施例 166	 1-(5-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 782.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 7.08 (d, J = 12.8Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.1Hz, 1H), 4.00 (d, J = 5.6Hz, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 5H), 3.63 (s,

[1997]

		2H), 3.54 (t, J = 6.7Hz, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 5H), 3.29 - 3.26 (m, 5H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 3H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 1.95 - 1.70 (m, 10H), 1.53 - 1.24 (m, 6H)
实施例 167	 1-(7-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 774.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.16 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 3.98 (d, J = 8.0Hz, 2H), 3.82 (d, J = 6.7Hz, 2H), 3.75 (t, J = 11.5Hz, 2H), 3.62 (s, 4H), 3.44 - 3.30 (m, 4H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.93 - 2.72 (m, 9H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.89 (d, J = 16.0Hz, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 7H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 4H).

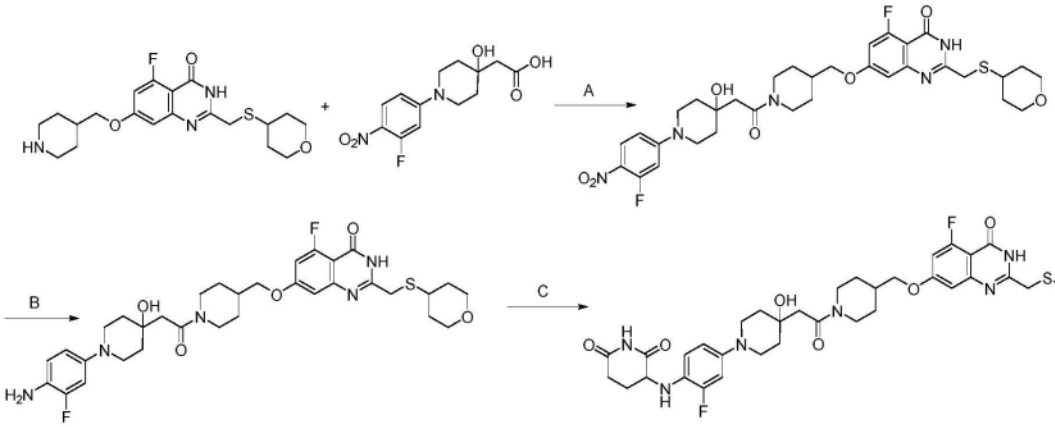
[1998]

实施例 168	 1-(7-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 758.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.00 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 3H), 6.65 (d, J = 4.0Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.98 (d, J = 8.0Hz, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 3H), 3.43 - 3.33 (m, 4H), 2.92 - 2.72 (m, 8H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 7H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 5H).
实施例 169	 3-(6-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 824.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.17 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.2Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 5.42 (dd, J = 12.7, 5.4Hz, 1H), 3.99 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3.87

[1999]

		- 3.78 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.88 - 2.67 (m, 8H), 2.63 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 4H), 1.83 - 1.63 (m, 5H), 1.61 - 1.40 (m, 4H), 1.37 - 1.24 (m, 2H).

[2000] 实施例170:3-((2-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-4-羟基哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2001] 

[2002] 步骤A

[2003] 将2-(1-(3-氟-4-硝基苯基)-4-羟基哌啶-4-基)乙酸(0.700g,2.35mmol,1当量)、5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.05g,2.58mmol,1.1当量)、HATU(1.34g,3.52mmol,1.5当量)和DIEA(0.910g,7.04mmol,3当量)在DMF(4mL)中的混合物搅拌2小时。粗产物通过反相快速色谱法纯化(ACN:H_2O=1:1),得到5-氟-7-((1-(2-(1-(3-氟-4-硝基苯基)-4-羟基哌啶-4-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.27g,79%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):688.20$[M+H]^+$.

[2004] 步骤B

[2005] 将5-氟-7-((1-(2-(1-(3-氟-4-硝基苯基)-4-羟基哌啶-4-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.25g,1.82mmol,1当量)、Fe(0.51g,9.1mmol,5当量)和NH_4Cl(0.29g,5.5mmol,3当量)在EtOH(6mL)和水(3mL)中的混合物在80℃搅拌2小时。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH

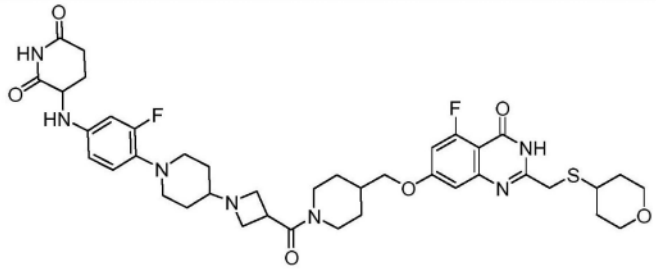
(9:1)洗脱,得到7-((1-(2-(1-(4-氨基-3-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.05g,88%),为绿色固体。LCMS(ESI,m/z):658.05[M+H]$^+$.

[2006] 步骤C

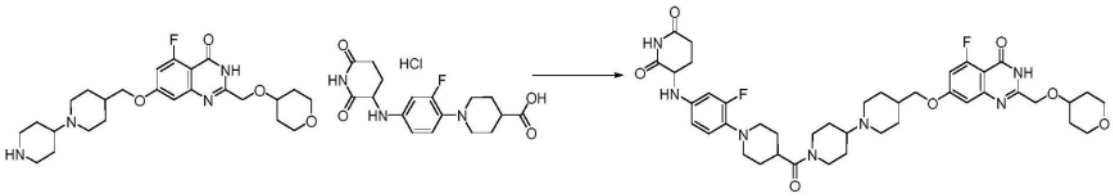
[2007] 将7-((1-(2-(1-(4-氨基-3-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(450mg,0.684mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(394mg,2.05mmol,3当量)和$NaHCO_3$(287mg,3.42mmol,5当量)在ACN(5mL)中的混合物在90℃搅拌过夜。粗产物通过反相快速色谱法纯化,条件如下(ACN:水(10mmol/L NH_4HCO_3)=3:2),得到3-((2-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-4-羟基哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(269mg,51%),为紫色固体。LCMS(ESI,m/z):769.35[M+H]$^+$.1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ12.15(s,1H),10.78(s,1H),6.96-6.86(m,2H),6.75(t,J=9.4Hz,2H),6.63(s,1H),5.10-4.85(m,2H),4.48(d,J=12.8Hz,1H),4.25(d,J=7.8Hz,1H),4.09-3.93(m,3H),3.92-3.76(m,2H),3.62(s,2H),3.43-3.33(m,5H),3.23-3.18(m,2H),3.19-2.95(m,3H),2.85-2.78(m,1H),2.77-2.50(m,2H),2.25-2.03(m,2H),1.97-1.85(m,5H),1.82-1.54(m,4H),1.52-1.40(m,2H),1.31-1.11(m,2H).

[2008] 根据合成3-((2-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-4-羟基哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮实施例170所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例171。

[2009]

实施例	结构	分析数据
实施例171	 3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 794.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.18 (br, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.95 - 6.76 (m, 3H), 6.49 (dd, J = 14.9, 2.6Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.7, 2.6Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.8Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.99 (d, J = 6.5Hz, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.44 (d, J = 7.0Hz, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 3.15 (d, J = 4.2Hz, 2H), 3.11 - 2.90 (m, 4H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 4H), 2.15 - 1.99 (m, 3H), 1.89 - 1.64 (m, 7H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.34 - 1.23 (m, 2H), 1.20 - 1.06 (m, 2H).

[2010] 实施例172:3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成

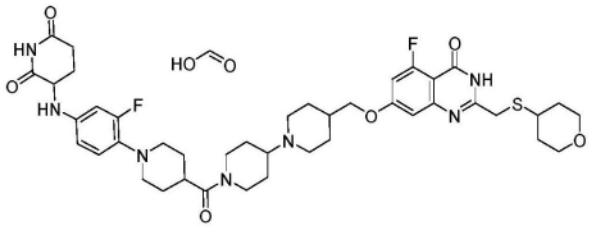
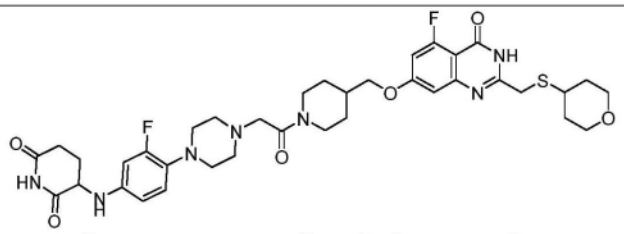
[2011] 

[2012] 将7-([1,4'-联哌啶]-4-基甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(0.200g,0.421mmol,1当量)、1-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟

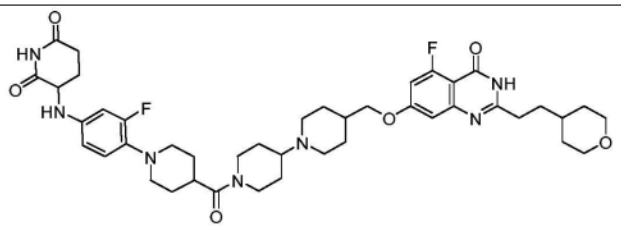
苯基)哌啶-4-羧酸盐酸盐(163mg,0.421mmol,1当量)、HOBT(85mg,0.63mmol,1.5当量)、EDCI(121mg,0.631mmol,1.5当量)和DIEA(163mg,1.26mmol,3当量)在DMF(4mL)中的溶液搅拌2小时。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm)。产物通过制备型HPLC再纯化,条件如下(流动相A:水(50mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:在10分钟内23%B至33%B;波长:254nm/220nm;RT(分钟):16.08),得到3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(58mg,17%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):806.40[M+H]$^+$.1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ11.97(s,1H),10.76(s,1H),6.92(s,1H),6.90-6.77(m,2H),6.51(d,J=15.0Hz,1H),6.43(d,J=8.9Hz,1H),5.78(d,J=7.7Hz,1H),4.51-4.45(m,1H),4.38(s,2H),4.29-4.19(m,1H),4.05-3.95(m,3H),3.89-3.76(m,2H),3.74-3.67(m,1H),3.40-3.30(m,2H),3.19-3.12(m,2H),3.10-2.94(m,1H),2.88-2.81(m,2H),2.74-2.61(m,6H),2.49-2.41(m,1H),2.21-2.05(m,3H),1.94-1.83(m,3H),1.80-1.65(m,9H),1.55-1.40(m,2H),1.39-1.15(m,4H).

[2013] 根据合成3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮实施例172所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例173-178。

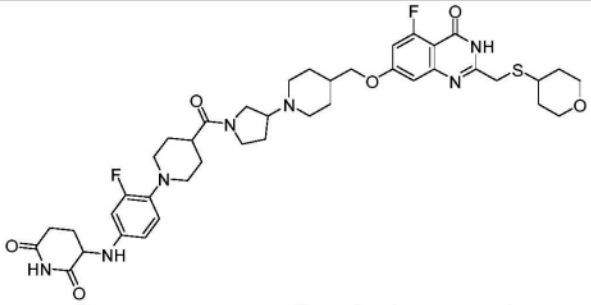
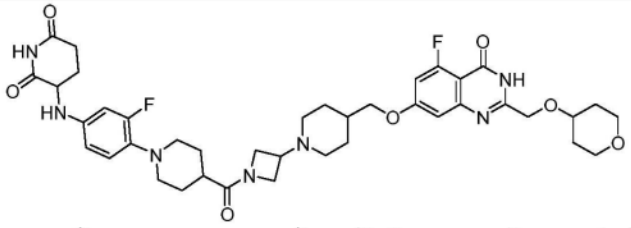
[2014]

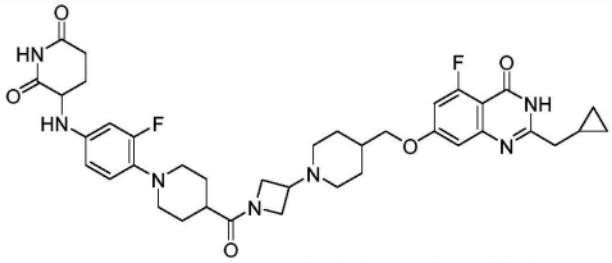
实施例	结构	分析数据
实施例 173	 3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 822.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.16 (br, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 3H), 6.51 (dd, J = 14.9, 2.5Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.7, 2.6Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 3H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 3.21 - 2.89 (m, 6H), 2.80 - 2.69 (m, 6H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.65 (m, 12H), 1.55 - 1.21 (m, 6H).
实施例 174	 3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 754.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 6.94 - 6.77 (m, 3H), 6.52 (dd, J = 15.0, 2.6Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.8, 2.6Hz,

[2015]

		1H), 5.80 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12.8Hz, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 3H), 3.80 (d, J = 6.2Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.40 - 3.30(m, 3H), 3.15 - 2.91 (m, 3H), 2.89-2.81 (m, 4H), 2.83 - 2.59 (m, 7H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 5H), 1.58 - 1.38 (m, 2H), 1.36 - 1.05 (m, 2H).
实施例 175	 3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 804.40 $[M+H]^+$.1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.04 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 3H), 6.51 (dd, J = 15.0, 2.5Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.6, 2.6Hz, 1H), 5.80 (d, J = 7.7Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 3H), 3.84 (dd, J = 5.8Hz, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.80 - 2.53 (m, 7H), 2.25 -2.05 (m, 3H), 1.90-1.43 (m, 13H),

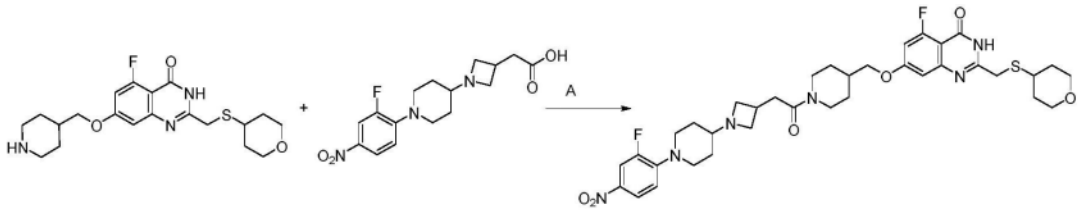
[2016]

		1.42-1.35 (m, 1H), 1.34-1.10 (m, 7H).
实施例 176	 3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 808.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.13 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 6.99 - 6.73 (m, 3H), 6.61 - 6.22 (m, 2H), 5.78 (d, J = 9.0Hz, 1H), 4.36 - 4.16 (m, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 3.73 - 3.60 (m, 3H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 3.39 - 3.31 (m, 4H), 3.25 - 3.13 (m, 3H),3.13 - 2.80 (m, 4H),2.80 - 2.58 (m, 4H), 2.16 - 1.95 (m, 4H),1.95 -1.58 (m, 11H), 1.57 - 1.19 (m, 4H).
实施例 177	 3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 778.25 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (br, 1H), 10.76 (s, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.83 (t, J = 14.0Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 16.0, 4.0Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.7, 2.6Hz, 1H), 5.79 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.31 - 4.16 (m, 2H), 4.00 (d, J = 8.0Hz, 3H),

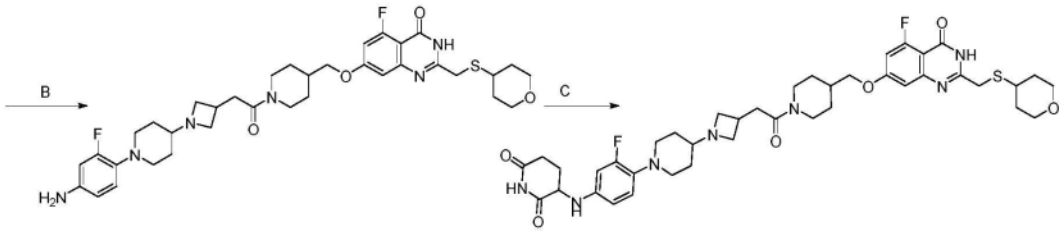
			3.90 - 3.78 (m, 3H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.95 - 1.74 (m, 8H), 1.72 - 1.61 (m, 4H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.40 - 1.22 (m, 2H).
[2017]	实施例 178	 3-((4-(4-(3-(4-(((2-(环丙基甲基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 718.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.02 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 3H), 6.51 (dd, J = 14.7, 2.4Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.7, 2.6Hz, 1H), 5.80 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.31 - 4.16 (m, 2H), 4.00 (d, J = 5.7Hz, 3H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 9.8, 5.1Hz, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 3H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.72 (m, 6H), 1.72 - 1.57 (m, 4H), 1.38 - 1.22

[2018]			(m, 2H), 1.22 - 1.09 (m, 1H), 0.53 - 0.44 (m, 2H), 0.31 - 0.22 (m, 2H).

[2019] 实施例179:3-((3-氟-4-(4-(3-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮的合成



[2020]



[2021] 步骤A

[2022] 将5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.0g,2.5mmol,1.0当量)、2-(1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酸(1.24g,3.68mmol,1.5当量)、NMI(0.81g,9.8mmol,4.0当量)和TCFH(0.96g,3.43mmol,1.4当量)在MeCN(20mL)中的混合物在室温搅拌2小时。浓缩后,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%TFA)中的MeCN,60%至70%梯度;检测器,UV 254nm,得到5-氟-7-((1-(2-(1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(900mg,50%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):727.30[M+H]$^+$.

[2023] 步骤B

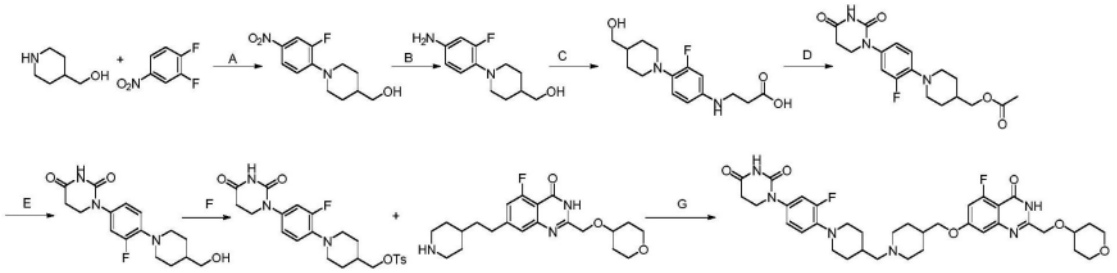
[2024] 将5-氟-7-((1-(2-(1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(860mg,1.18mmol,1当量)和10%Pd/C(1.26g)在EtOH(5mL)中的混合物在1atm氢气下搅拌2小时。过滤混合物并用MeOH(3×3mL)洗涤。浓缩滤液,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%TFA)中的MeCN,60%至66%梯度;检测器,UV 254nm,得到7-((1-(2-(1-(1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(550mg,66%),为浅棕色固体。LCMS(ESI,m/z):697.30[M+H]$^+$.

[2025] 步骤C

[2026] 将7-((1-(2-(1-(1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(290mg,0.416mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(239mg,1.24mmol,3当量)和$NaHCO_3$(175mg,2.08mmol,5当量)在MeCN(5mL)中的混合物在90℃搅拌1天。浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(4:1)洗脱,得到不纯的产物。通过制备型HPLC再纯化,条件如下:(流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:20%B至40%B;波长:254/220nm;RT(分钟):9.2),得到3-((3-氟-4-(4-(3-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-

2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(8mg,2%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):808.30[M+H]$^+$.1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ10.75(br,1H),6.85(t,J=9.3Hz,1H),6.71(d,J=4.9Hz,1H),6.60-6.46(m,2H),6.46-6.38(m,1H),5.83(d,J=7.7Hz,1H),5.05(br,1H),4.30-4.20(m,1H),3.98(d,J=6.3Hz,2H),3.91-3.76(m,6H),3.65-3.50(m,6H),3.20-3.05(m,4H),2.90-2.70(m,5H),2.65-2.60(m,2H),2.30-1.80(m,12H),1.60-1.40(m,4H),1.24(s,1H).

[2027] 实施例180:1-(3-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[2028] 

[2029] 步骤A

[2030] 将哌啶-4-基甲醇(7.6g,66.0mmol,1.05当量)、1,2-二氟-4-硝基苯(10g,63mmol,1.0当量)和K_2CO_3(13.0g,94.3mmol,1.5当量)在DMF(100mL)中的溶液搅拌2小时。加入100mL水,然后过滤混合物,用水(3×20mL)洗涤滤饼,得到(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲醇(15.4g,10%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):255.10[M+H]$^+$.

[2031] 步骤B

[2032] 将(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲醇(15g,59mmol,1当量)和10%Pd/C(12.6g)在MeOH(200mL)中的溶液在氢气气氛下搅拌过夜。过滤混合物,用MeOH(3×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到(1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-基)甲醇(13.6g),为粉红色固体。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):225.10[M+H]$^+$.

[2033] 步骤C

[2034] 将(1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-基)甲醇(10.0g,44.6mmol,1当量)和丙烯酸(9.64g,134mmol,3当量)在甲苯(50mL)中的溶液在100℃搅拌过夜。通过过滤收集沉淀的固体并用PE(3×10mL)洗涤,得到3-((3-氟-4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)丙酸(2.4g,18%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):297.10[M+H]$^+$.

[2035] 步骤D

[2036] 将3-((3-氟-4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)丙酸(2.4g,8.1mmol,1当量)和脲(2.43g,40.5mmol,5当量)在HOAc(50mL)中的溶液在120℃搅拌过夜。将混合物减压浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(8:1)洗脱,得到(1-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-氟苯基)哌啶-4-基)甲基乙酸酯(1.3g,44%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):364.10[M+H]$^+$.

[2037] 步骤E

[2038] 将(1-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-氟苯基)哌啶-4-基)甲基乙酸酯

(1.3g,3.6mmol,1当量)和乙酰氯(0.34g,4.3mmol,1.2当量)在MeOH(30mL)中的溶液在氮气气氛下搅拌过夜。浓缩混合物,然后将残余物溶于水(5mL)中,用饱和$NaHCO_3$水溶液将pH调节至7。通过过滤收集沉淀的固体并用DCM(3×10mL)洗涤,得到1-(3-氟-4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(360mg,31%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):322.10$[M+H]^+$.

[2039] 步骤F

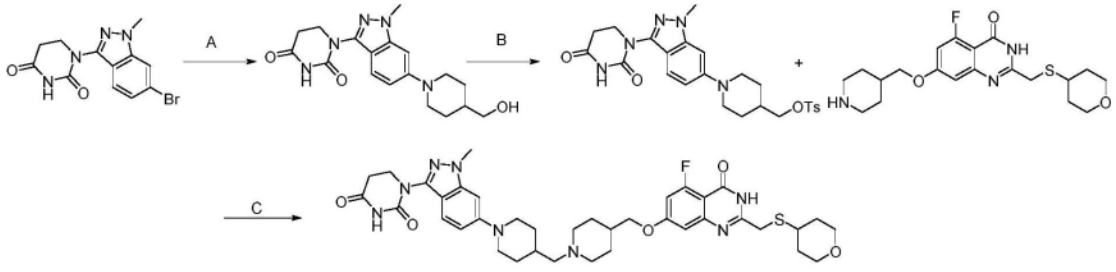
[2040] 将1-(3-氟-4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(320mg,0.996mmol,1当量)、TsCl(228mg,1.20mmol,1.2当量)、TEA(302mg,2.99mmol,3当量)和DMAP(12mg,0.10mmol,0.1当量)在DCM(10mL)中的溶液搅拌3小时。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(8:1)洗脱,得到(1-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-氟苯基)哌啶-4-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(260mg,55%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):476.10$[M+H]^+$.

[2041] 步骤G

[2042] 将(1-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-氟苯基)哌啶-4-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(200mg,0.42mmol,1当量)、5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(165mg,0.42mmol,1当量)、K_2CO_3(174mg,1.26mmol,3当量)和KI(7mg,0.04mmol,0.1当量)在ACN(10mL)中的溶液在60℃搅拌过夜。浓缩混合物,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV254nm。粗产物通过制备型HPLC纯化,条件如下(柱:XBridge Prep Phenyl OBD柱,19*250mm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/分钟;梯度:在10分钟内28%B至38%B;波长:254/220nm;RT(分钟):14.2),得到1-(3-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(17mg,6%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):695.40$[M+H]^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.97(br,1H),10.30(s,1H),7.09(dd,J=15.0,2.5Hz,1H),7.00-6.86(m,3H),6.73-6.64(m,1H),4.37(s,2H),3.98(d,J=5.9Hz,2H),3.87-3.78(m,2H),3.73-3.61(m,3H),3.49-3.44(m,1H),3.42-3.37(m,2H),3.04-2.96(m,1H),2.95-2.88(m,2H),2.72-2.66(m,2H),2.39-2.32(m,2H),2.27-2.18(m,1H),2.13-2.03(m,1H),1.95-1.84(m,4H),1.81-1.71(m,3H),1.63-1.43(m,6H),1.37-1.23(m,3H).

[2043] 实施例181:1-(6-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[2044]



[2045] 步骤A

[2046] 将1-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(650mg,2.01mmol,1当量)、哌啶-4-基甲醇(255mg,2.21mmol,1.1当量)、Cs_2CO_3(1.31g,4.02mmol,2当量)和Pd PEPPSI IPentCl(3mg,0.003mmol,0.1当量)在二噁烷(10mL)中的溶液在85℃在氮气气氛下搅拌过夜。将混合物浓缩,并通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV254nm,得到1-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(300mg,42%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):358.10$[M+H]^+$.

[2047] 步骤B

[2048] 将1-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(100mg,0.280mmol,1当量)、TsCl(64mg,0.34mmol,1.2当量)、TEA(85mg,0.84mmol,3当量)和DMAP(3mg,0.03mmol,0.1当量)在DCM(5mL)中的溶液搅拌过夜。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:9)洗脱,得到(1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(70mg,49%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):512.10$[M+H]^+$.

[2049] 步骤C

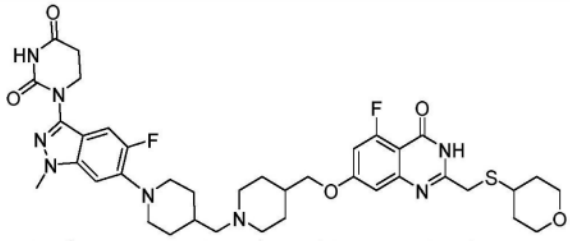
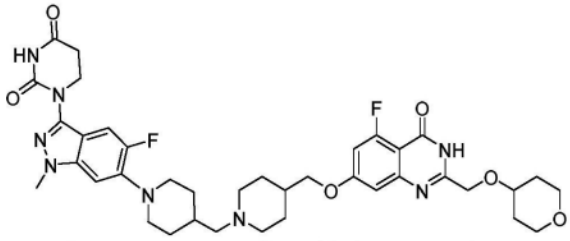
[2050] 将(1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(70mg,0.14mmol,1当量)、5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(56mg,0.14mmol,1当量)、K_2CO_3(38mg,0.27mmol,2当量)和KI(2mg,0.014mmol,0.1当量)在ACN(5mL)中的溶液在60℃搅拌过夜。浓缩混合物,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm,得到1-(6-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(17mg,17%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):747.35$[M+H]^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.19(br,1H),10.48(s,1H),7.42(d,J=8.9Hz,1H),6.95-6.83(m,2H),6.62-6.52(m,1H),6.31(s,1H),3.98(d,J=5.9Hz,2H),3.91-3.80(m,7H),3.62(s,2H),3.53-3.49(m,3H),3.48-3.45(m,3H),3.32-3.28(m,3H),3.08-3.04(m,1H),2.98-2.92(m,2H),2.78-2.71(m,2H),2.48-2.37(m,2H),2.34-2.26(m,1H),2.20-2.12(m,1H),2.02-1.95(m,1H),1.91-1.84(m,2H),1.82-1.75(m,2H),1.66-1.60(m,2H),1.52-1.41(m,2H),1.40-1.29(m,2H).

[2051] 根据合成1-(6-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮实施例181所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例182-183。

[2052]

实施例	结构	分析数据

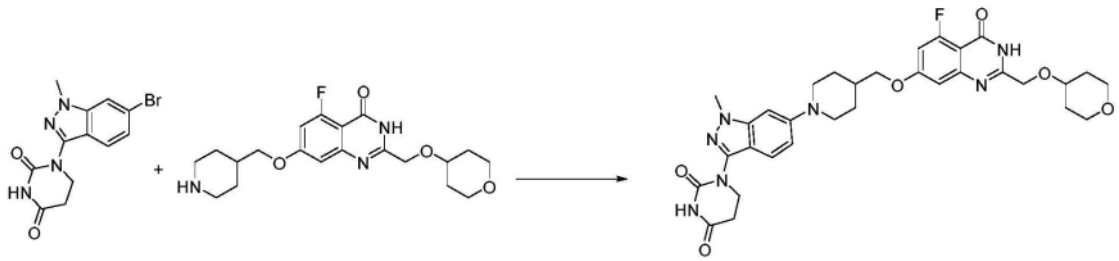
[2053]

实施例 182	 1-(5-氟-6-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 765.25 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.28 (d, J = 14.1Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.1Hz, 2H), 6.62 (d, J = 7.3Hz, 1H), 3.98 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.96 - 3.86 (m, 5H), 3.82 (d, J = 11.4Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 3H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.09 (t, J = 9.7Hz, 2H), 2.93 (d, J = 10.8Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.6Hz, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.30-2.11 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 3H), 1.62-1.50 (m, 3H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 2H).
实施例 183	 1-(5-氟-6-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 749.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (br, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.28 (d, J = 14.1Hz, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.4Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.96 - 3.86 (m, 5H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.56-3.4 (m, 3H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.92 (d, J = 10.8Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.7Hz, 2H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.32 -

[2054]

		2.21 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.84-1.86 (m, 4H), 1.78-1.70 (m, 3H), 1.68-1.60 (m, 3H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 2H).

[2055] 实施例184:1-(6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

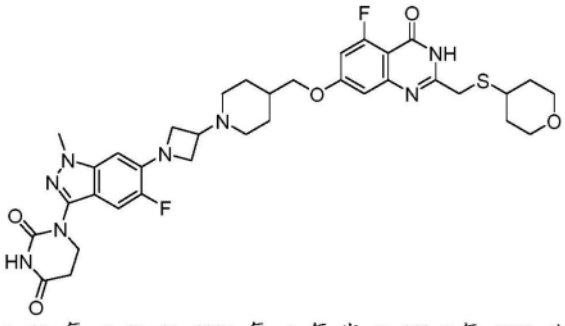
[2056] 

[2057] 将1-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(100mg,0.309mmol,1当量)、5-氟-7-(哌啶-4-基甲氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(121mg,0.309mmol,1当量)、t-BuOK(70mg,0.62mmol,2当量)和(DiMeIHeptCl)Pd(肉桂基)Cl_2(65mg,0.062mmol,0.2当量)在二噁烷(4mL)中的溶液在90℃在氮气气氛下搅拌过夜。浓缩混合物,残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/LNH_4HCO_3)中的MeCN,10分钟内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm。粗产物通过制备型HPLC纯化,条件如下(柱:Xselect CSH F-phenyl OBD柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:25mL/分钟;梯度:在10分钟内15%B至25%B;波长:254/220nm;RT(分钟):11.8),得到1-(6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2mg,1%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):634.30[M+H]$^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.01(s,1H),10.49(s,1H),7.45(d,J=9.1Hz,1H),6.99-6.90(m,3H),6.80(s,1H),4.38(s,2H),4.06(d,J=6.3Hz,2H),3.91-3.87(m,4H),3.86-3.81(m,2H),3.72-3.63(m,2H),3.55-3.47(m,3H),2.87-2.73(m,4H),2.04-1.95(m,1H),1.90(d,J=12.8Hz,4H),1.55-1.43(m,4H),1.40-1.32(m,1H).

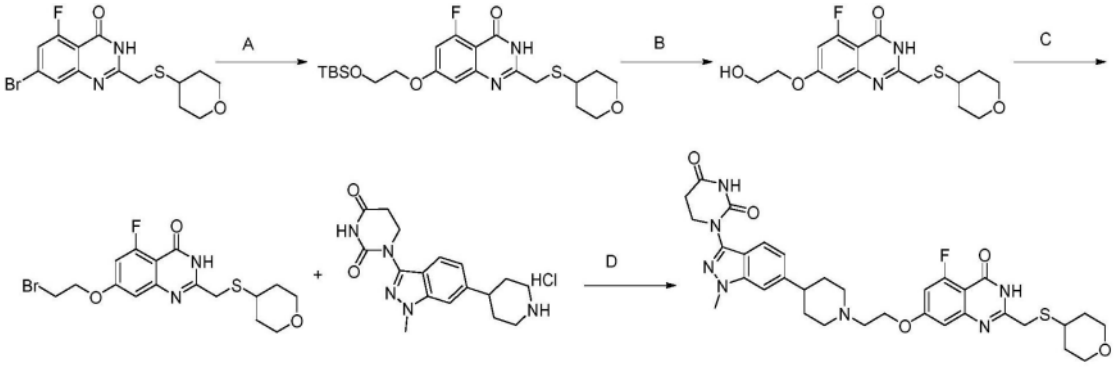
[2058] 根据合成1-(6-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮实施例184所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试

剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例185。

[2059]

实施例	结构	分析数据
实施例 185	 1-(5-氟-6-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 723.45 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.10 (br, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.27 (d, J = 12.7Hz, 1H), 6.97 - 6.77 (m, 2H), 6.55 (d, J = 7.4Hz, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.98 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 5H), 3.73 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.33 - 3.28 (m, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.84 (d, J = 10.6Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.7Hz, 2H), 2.10 - 1.54 (m, 7H), 1.54 - 1.38 (m, 2H), 1.38 - 1.21 (m, 2H).

[2060] 实施例186:1-(6-(1-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[2061] 

[2062] 步骤A

[2063] 将7-溴-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.5g,4.02mmol,1当量)、2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙-1-醇(0.71g,4.02mmol,1当量)、Pd_2(烯丙基)$_2Cl_2$(0.15g,0.40mmol,0.1当量)、Cs_2CO_3(2.62g,8.04mmol,2当量)和RockPhos(0.02g,0.04mmol,0.01当量)在甲苯(20mL)中的溶液在80℃在氮气气氛下过夜。浓缩后,粗产物通过硅胶柱纯化,用DCM/MeOH(93:7)洗脱,得到7-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(780mg,41%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):469.75$[M+H]^+$.

[2064] 步骤B

[2065] 将7-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(768mg,1.64mmol,1当量)在1,4-二噁烷(20mL,4M)的HCl溶液搅拌30分钟。将混合物浓缩至干,得到5-氟-7-(2-羟基乙氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(850mg),为黄色固体。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):355.15[M+H]$^+$.

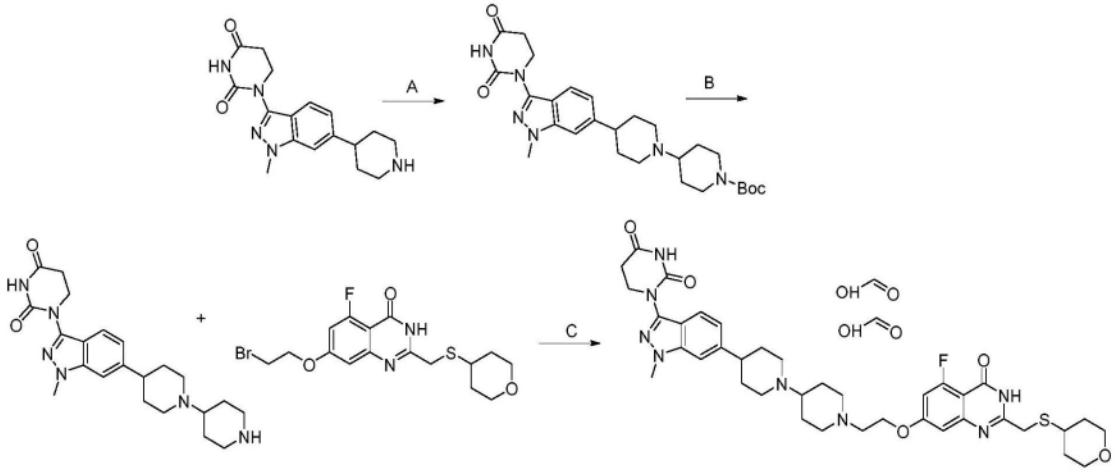
[2066] 步骤C

[2067] 将5-氟-7-(2-羟基乙氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(840mg,2.37mmol,1当量)和三溴化磷(3.21g,11.9mmol,5当量)在ACN(20mL)中的溶液在60℃搅拌过夜。冷却到室温后,将反应用水淬灭,并用DCM(3×100mL)萃取。有机物经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到7-(2-溴乙氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(220mg,22%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):417.10[M+H]$^+$.

[2068] 步骤D

[2069] 将7-(2-溴乙氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(100mg,0.27mmol,1当量)、1-(1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(87.7mg,0.27mmol,1当量)和DIEA(104mg,0.80mmol,3当量)在DMSO(5mL)中的溶液在80℃搅拌2小时。浓缩后,残余物通过C18反相色谱法纯化,用水/ACN(78:22)洗脱,得到1-(6-(1-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(30mg,17%),为黄色固体。LCMS(ESI,m/z):664.25[M+H]$^+$.1HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.11(br,1H),10.52(s,1H),7.60-7.48(m,1H),7.45(s,1H),7.12-7.00(m,1H),6.98-6.87(m,2H),4.33-4.23(m,2H),3.97-3.71(m,7H),3.63(s,2H),3.40-3.26(m,3H),3.15-3.01(m,4H),2.84-2.66(m,3H),2.71-2.60(m,1H),2.27-2.13(m,1H),1.95-1.69(m,6H),1.55-1.36(m,2H).

[2070] 实施例187:1-(6-(1'-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮二甲酸盐的合成。

[2071] 

[2072] 步骤A

[2073] 将1-[1-甲基-6-(哌啶-4-基)吲唑-3-基]-1,3-二嗪-2,4-二酮(1.1g,3.36mmol,1当量)在DCE(70mL)中的溶液用4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.69g,23.5mmol,7当量)在60℃

处理过夜,随后在室温分批加入STAB(1.42g,6.72mmol,2当量)。将混合物在室温下搅拌4小时。浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱,得到4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(800mg,47%),为棕色油状物。LCMS(ESI,m/z):511.25$[M+H]^+$.

[2074] 步骤B

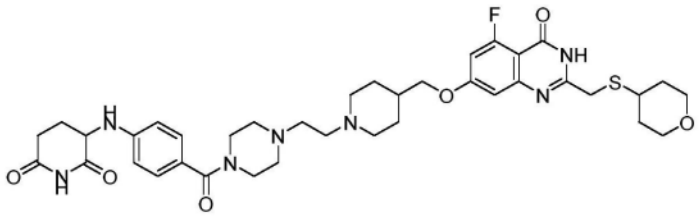
[2075] 将4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(300mg,0.59mmol,1当量)在1,4-二噁烷(20mL,4M)中的HCl溶液搅拌1小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物中和至pH 6。粗产物通过制备型HPLC纯化,条件如下(柱:XBridge Prep Phenyl OBD柱,19*250nm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:在10分钟内10%B至16%B;波长:254nm/220nm;RT(分钟):17.12)。得到1-(6-([1,4'-联哌啶]-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(50mg,21%),为白色固体。LCMS(ESI,m/z):411.20$[M+H]^+$.

[2076] 步骤C

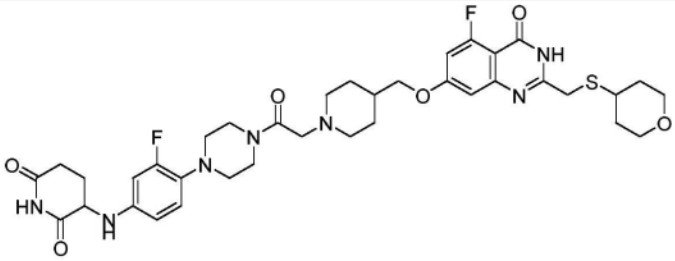
[2077] 将1-(6-([1,4'-联哌啶]-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(50mg,0.122mmol,1当量)、DIEA(47.2mg,0.366mmol,3当量)和7-(2-溴乙氧基)-5-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(50.8mg,0.122mmol,1当量)在DMSO(3mL)中的溶液在80℃搅拌2小时。残余物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:(柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的MeCN,15分钟内0%至20%梯度;检测器,UV 254nm)。得到1-(6-(1'-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮二甲酸盐(27mg,28%),为棕色固体。LCMS(ESI,m/z):747.40$[M+H]^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.54(s,1H),8.21(s,2H)HCOOH,7.64-7.52(m,1H),7.44(s,1H),7.05(d,J=4.0Hz,1H),7.00-6.75(m,2H),4.29-4.20(m,2H),3.96(s,3H),3.94-3.90(m,2H),3.85-3.80(m,2H),3.36-3.30(m,2H),3.12-3.00(m,5H),2.80-2.65(m,5H),2.56-2.53(m,1H),2.48-2.38(m,3H),2.13-1.99(m,2H),1.98-1.70(m,8H),1.60-1.39(m,4H).

[2078] 根据合成N-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)-2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺(实施例1)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例188-189。

[2079]

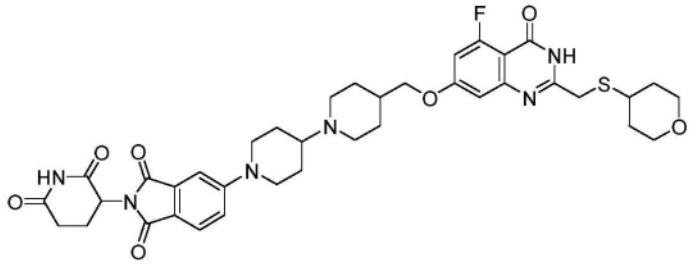
实施例	结构	分析数据
实施例188	 3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-羰基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 750.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 6.91 - 6.82 (m, 2H), 6.71 - 6.65 (m, 2H), 6.29 (d, J = 7.8Hz, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 3.97 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.48 (s, 4H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.31 - 3.29 (m, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.90 (d, J = 10.9Hz, 2H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H),

[2080]

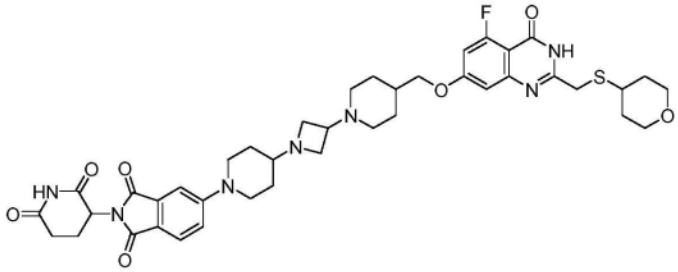
		2.45 - 2.36 (m, 7H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 5H), 1.78-1.72 (m, 3H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.35 - 1.23 (m, 2H).
实施例 189	 3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 754.35 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.14 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 3H), 6.53 (d, J = 15.5Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.4Hz, 1H), 5.85 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.41 - 4.20 (m, 1H), 4.13 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 6H), 3.37 - 3.22 (m, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.97 - 2.65 (m, 7H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 3H), 1.92 -1.75 (m, 6H), 1.55 -1.28 (m, 4H).

[2081] 根据合成2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(实施例23)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例190-191。

[2082]

实施例	结构	分析数据
实施例 190	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS (ESI, m/z): 747.25 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.16 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 6.88 (t, J = 5.8Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.4Hz, 1H), 4.09 (d, J = 12.8Hz, 2H), 3.97 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.19 - 2.81 (m, 8H), 2.70 - 2.55 (m, 3H), 2.17 (t, J = 11.2Hz, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.89-1.69 (m, 7H), 1.56-1.40 (m, 4H), 1.35-1.25 (m, 2H).

[2083]

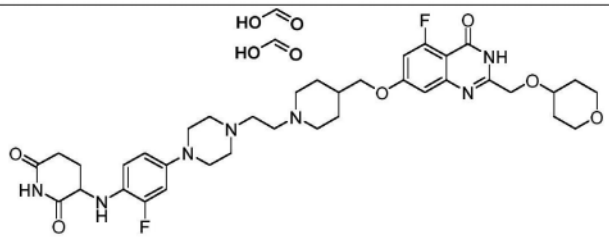
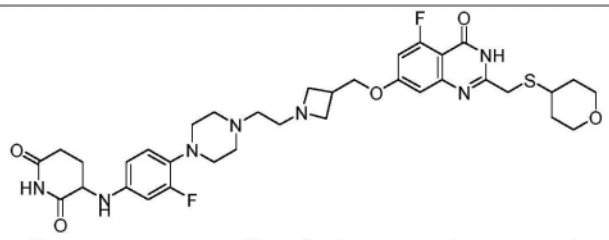
实施例 191	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	LCMS (ESI, m/z): 802.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.20 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4Hz, 1H), 4.80-4.60 (m, 1H), 4.50-3.90 (m, 8H), 3.82-3.73 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 3H), 3.18 - 2.75 (m, 7H), 2.70 - 2.50 (m, 2H), 2.15 - 1.72 (m, 8H), 1.60 - 1.30 (m, 5H)

[2084] 根据合成3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例48)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例192-212。

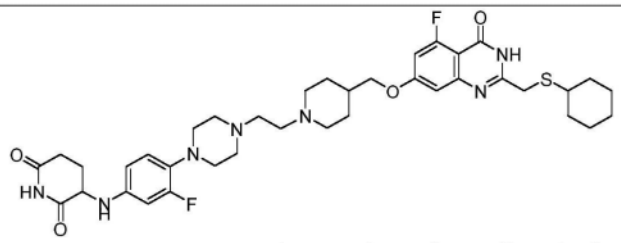
[2085]

实施例	结构	分析数据

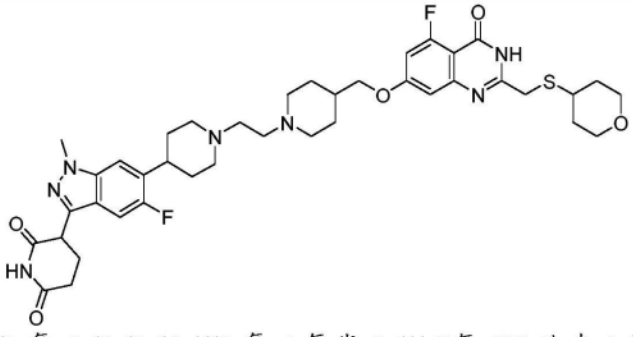
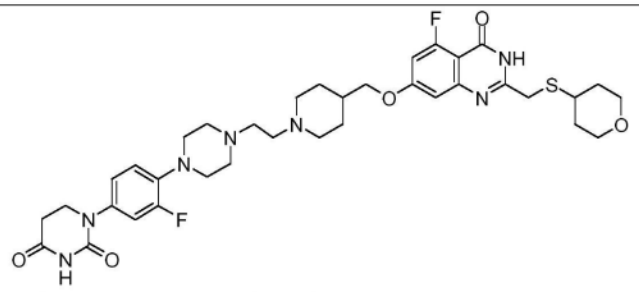
[2086]

实施例 192	 3-((2-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮二甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 724.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.03 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.20 (s, 2H, HCOOH), 7.01 - 6.86 (m, 2H), 6.83 - 6.70 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 8.8, 2.6Hz, 1H), 5.06 (d, J = 7.4Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 3.99 (d, J = 6.0Hz, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 4H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 3.09-2.85 (m, 6H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 6H), 2.18 - 2.04 (m, 3H), 2.04 - 1.86 (m, 3H), 1.84 - 1.70 (m, 3H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.41 - 1.27 (m, 2H).
实施例 193	 3-((3-氟-4-(4-(2-(3-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 712.25 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.81 (t, J = 16Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 15.0, 2.6Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.7, 2.6Hz, 1H), 5.79 (d, J = 8Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 3H), 3.86 - 3.77

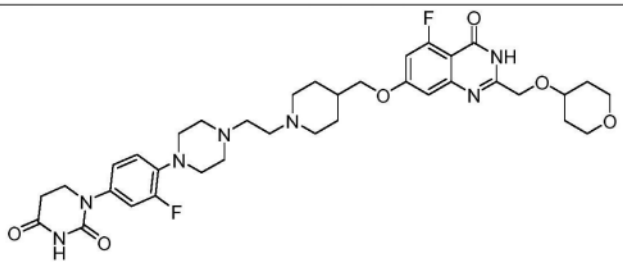
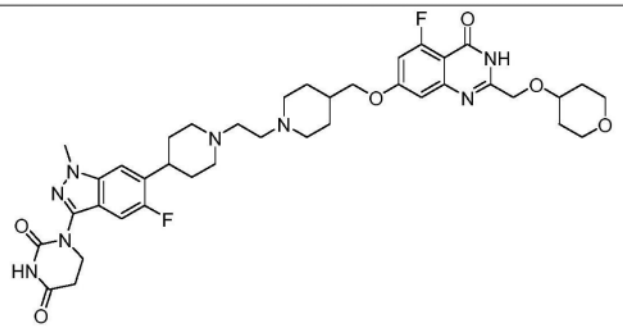
[2087]

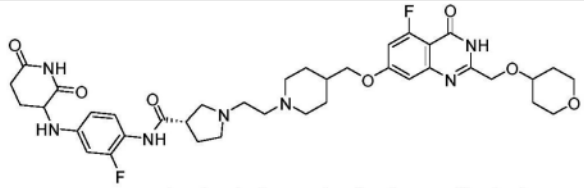
		(m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.38 - 3.27 (m, 1H), 3.26 - 3.24 (m, 5H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 2.98 (t, J = 12Hz, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 5H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 2H), 2.28 (t, J = 10Hz, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 3H).
实施例 194	 3-({4-[4-(2-{4-[({2-[(环己基硫烷基)甲基]-5-氟-4-氧代-3H-喹唑啉-7-基}氧基)甲基]哌啶-1-基}乙基)哌嗪-1-基]-3-氟苯基}氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 738.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.14 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 6.94 - 6.76 (m, 3H), 6.53 - 6.37 (m, 2H), 5.80 (d, J = 7.7Hz, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.95-2.74 (m, 7H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 6H), 2.08 (s, 2H), 1.98-1.80 (m, 5H), 1.79 - 1.64 (m, 5H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.41 - 1.15 (m, 8H).

[2088]

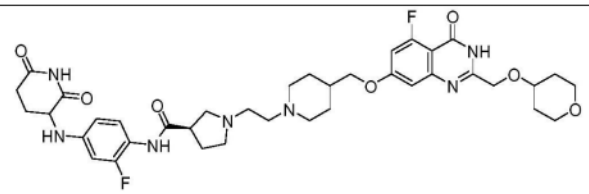
实施例 195	 3-(5-氟-6-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 778.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.17 (br, 1H), 10.88 (s, 1H), 7.57 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.47 (d, J = 10.8Hz, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 4.32 (dd, J = 10.0, 5.0Hz, 1H), 4.02-3.98 (m, 5H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.34 (dd, J = 11.2, 2.3Hz, 3H), 3.13 - 3.04 (m, 3H), 2.95 (d, J = 10.8Hz, 2H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.74 - 2.54 (m, 3H), 2.48 - 2.32 (m, 3H), 2.20 - 2.07 (m, 3H), 1.99 (t, J = 11.3Hz, 2H), 1.89 - 1.69 (m, 9H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.32-1.19 (m, 2H).
实施例 196	 1-(3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 726.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.13 (br, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 14.1, 2.2Hz, 1H), 7.12 - 6.96 (m, 2H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.79 -3.71 (m,2H), 3.62 (s,

[2089]

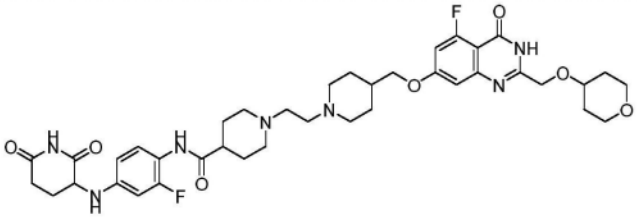
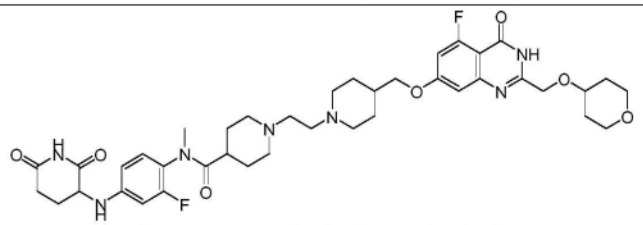
		2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.15 - 2.89 (m, 7H), 2.69 (t, J = 6.7Hz, 2H), 2.57-2.51 (m, 4H), 2.47-2.41 (m, 4H), 2.03 - 1.84 (m, 4H), 1.79-1.71 (m, 3H), 1.55 -1.35 (m, 4H).
实施例 197	 1-(3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 710.35 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 7.18 (d, J = 15, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.98 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.90 - 3.58 (m, 5H), 3.40-3.30 (m, 3H), 3.11 - 2.82 (m, 6H), 2.69 (t, J = 6.7Hz, 2H), 2.57 (t, J = 4.6Hz, 4H), 2.50-2.41 (m, 3H), 2.05 - 1.83 (m, 4H), 1.80 - 1.70(m, 3H), 1.55 - 1.40 (m, 2H), 1.39-1.25 (m, 2H).
实施例 198	 1-(5-氟-6-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙	LCMS (ESI, m/z): 763.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.02 (br, 1H), 10.55 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.9Hz, 1H), 7.37 (d, J = 10.8Hz, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 4.38 (s,

		基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	2H), 4.04 - 3.95 (m, 5H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.80 - 2.73 (m, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 3H), 1.86 - 1.70 (m, 7H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.40 - 1.25 (m, 2H).
[2090]	实施例 199	 (3S)-N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)-1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)吡咯烷-3-甲酰胺	LCMS (ESI, m/z): 752.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.00 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.26 (t, J = 16.0Hz, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 16.0, 4.0Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.0, 4.0Hz, 1H), 6.06 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 3H), 3.96 (d, J = 8.0Hz, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.04 - 2.86 (m, 4H), 2.85 - 2.66 (m, 1H), 2.65 - 2.50 (m, 4H),

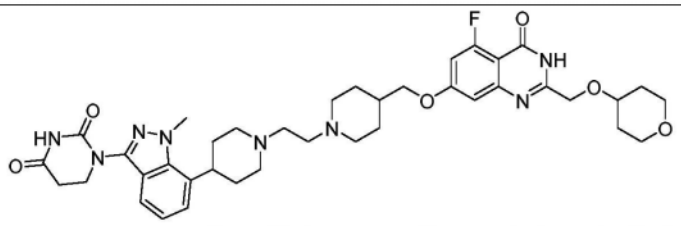
[2091]

		2.48 - 2.37 (m, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.81 (m, 8H), 1.72 (d, J = 12.0Hz, 3H), 1.55 - 1.41 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 3H).
实施例 200	 (3R)-N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)-1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)吡咯烷-3-甲酰胺。	LCMS (ESI, m/z): 752.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.68 (br, 1H), 10.80 (br, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.29 - 7.29 (m, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 13.5, 2.5Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 6.07 (d, J = 7.8Hz, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 3H), 3.96 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.39 - 3.29 (m, 2H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 2.90 (d, J = 10.8Hz, 2H), 2.86 - 2.71 (m, 2H), 2.71 - 2.51 (m, 4H), 2.43- 2.37 (m, 3H), 2.13- 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.80 (m, 8H), 1.76 - 1.68 (m, 3H), 1.48 - 1.42 (m, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 2H).

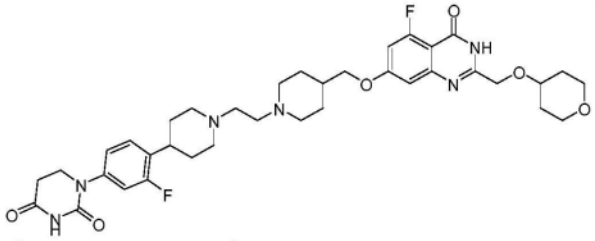
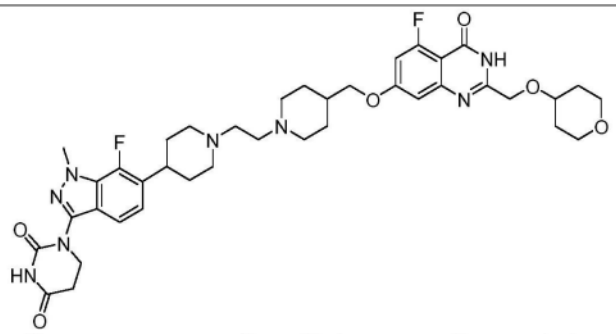
[2092]

实施例 201	 N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)-1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-甲酰胺	LCMS (ESI, m/z): 766.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ12.02 (br, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.9Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.53 (d, J = 12.0Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.5Hz, 1H), 6.07 (d, J = 7.9Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 4H), 2.80 - 2.66 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 5H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 9H), 1.81-1.72(m, 3H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 3H), 1.38 - 1.22 (m, 5H).
实施例 202	 N-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)-1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺	LCMS (ESI, m/z): 780.35 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 11.98 (br, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.10 (t, J = 8.9Hz, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 6.62 (d, J = 13.2Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.7Hz, 1H), 4.37 (s, 3H),

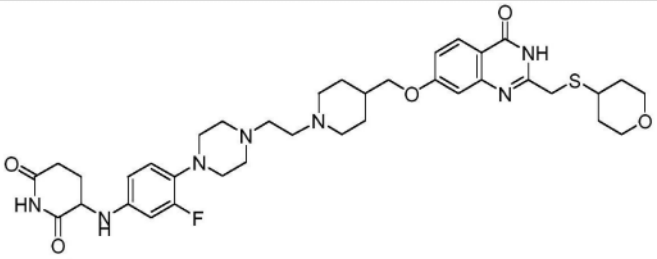
[2093]

		3.96 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.84-3.74 (m, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.93 - 2.71 (m, 5H), 3.70-2.52 (m, 3H), 2.32 - 2.25(m, 4H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 5H), 1.79-1.30 ((m, 12H), 1.31-1.21 (m 3H).
实施例 203	 1-(7-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 745.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ12.01 (br, 1H),10.55(s, 1H), 7.55-7.45(d, J=6.4Hz, 1H 1H), 7.29 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.18 - 7.03(m, 1H), 7.01-6.81(m, 2H), 4.42(s, 2H), 4.21(s, 3H), 3.99 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.79-3.65(m, 1H), 3.41 - 3.21(m, 2H), 3.06(d, J=11.2Hz, 2H), 2.94(d, J=10.7Hz, 2H), 2.77 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.49 - 2.41(m,3H), 2.27 (t, J=10.8Hz, 2H), 2.01 - 1.69 (m, 10H), 1.62 - 1.41(m,2H), 1.42 - 1.20 (m,3H).

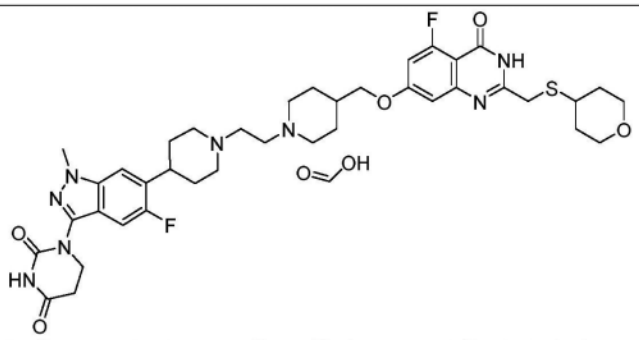
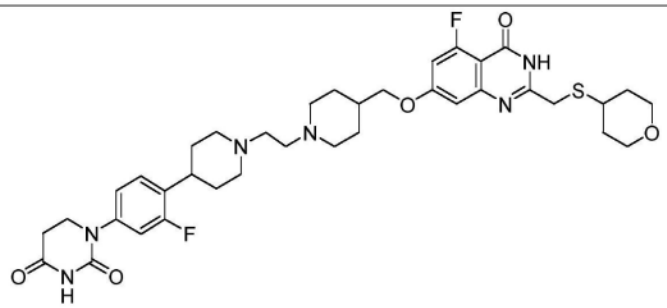
[2094]

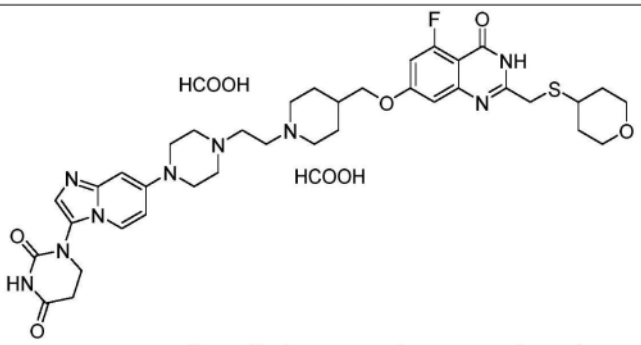
实施例 204	 1-(3-氟-4-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。	LCMS (ESI, m/z): 709.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 11.99 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 7.34 (t, J = 8.5Hz, 1H), 7.27 - 7.08 (m, 2H), 6.96 - 6.84 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.98 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.89 - 3.74 (m, 4H), 3.74-3.61 (m, 1H), 3.41 - 3.30 (m, 2H), 2.99 (d, J = 11.0Hz, 2H), 2.91 (d, J = 10.7Hz, 2H), 2.89-2.71 (m, 3H), 2.44 (s, 4H), 2.12 - 1.84 (m, 6H), 1.79-1.64 (m, 7H), 1.57 - 1.39 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 2H).
实施例 205	 1-(7-氟-6-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 763.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.03 (br, 1H), 10.60 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.6, 5.7Hz, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.99 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.91 (t, J = 6.7Hz, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.29- 3.20

[2095]

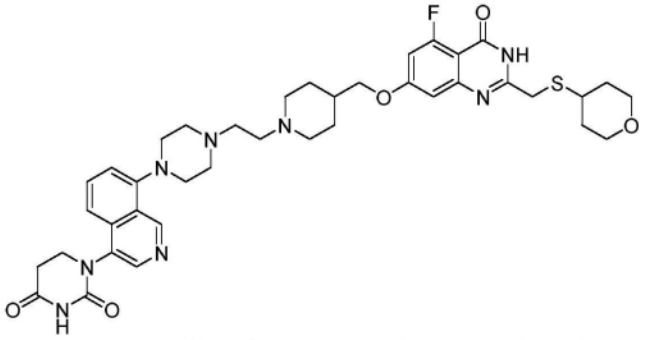
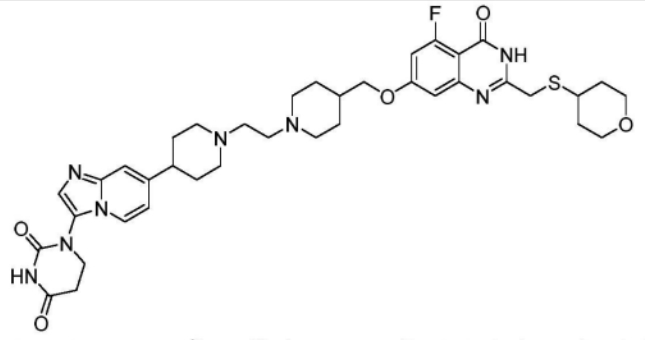
		(m, 6H), 3.08-2.90 (m, 5H), 2.76 (t, J = 6.7Hz, 2H), 2.13 (t, J = 11.2Hz, 2H), 2.03 (t, J = 11.5Hz, 2H), 1.90 (dd, J = 12.9, 3.7Hz, 2H), 1.86 - 1.67 (m, 7H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 2H).
实施例 206	 3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 722.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.12 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.82 (t, J = 9.3Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 15.1, 2.6Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.8, 2.6Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.7Hz, 1H), 4.35 - 4.13 (m, 1H), 3.97 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.89 - 3.74 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.34 - 3.24 (m, 3H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 6H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 3H), 2.48 - 2.37 (m, 4H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.82 (m, 5H), 1.75 (d, J =12Hz, 3H), 1.53 - 1.39 (m,

[2096]

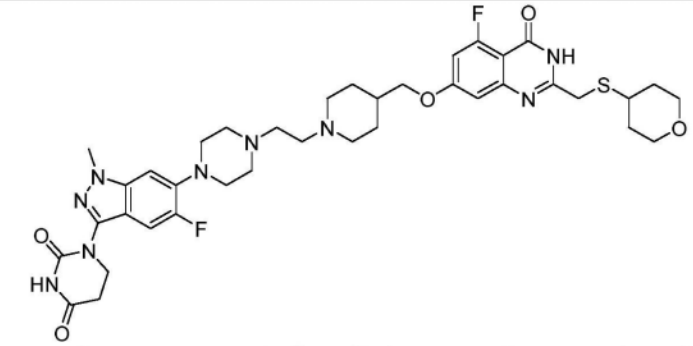
		2H), 1.39 - 1.21 (m, 2H).
实施例 207	 1-(5-氟-6-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 779.35 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.18 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 7.58 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.37 (d, J = 10.9Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 5H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.38 - 3.29 (m, 3H), 3.10 - 3.02 (m, 3H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 7H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 1.39 - 1.25 (m, 2H).
实施例 208	 1-(3-氟-4-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 725.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.14 (br, 1H), 10.39 (s, 1H), 7.34 (t, J = 8.4Hz, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 2H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 4.10-4.02(m, 2H), 3.88-3.76 (m,

			4H), 3.81 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.33-3.20 (m, 2H), 3.15 - 2.86 (m, 5H), 2.80-2.65 (m, 3H), 2.55-2.40 (m, 4H), 2.15-1.84 (m, 6H), 1.80-1.65 (m, 7H), 1.55-1.21 (m, 4H).
[2097]	实施例 209	 1-(7-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮二甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 748.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, MeOD-d4) δ 8.48 (s,2H), 8.11 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.06(d, J = 7.6Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.87 (dd, J =12.4Hz,2.0Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.10 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 4H), 3.73 - 3.61 (m, 4H), 3.51 -3.42 (m, 6H), 3.39 - 3.28 (m, 2H), 3.17- 3.01 (m, 3H), 3.00 - 2.91 (m, 2H), 2.89 - 2.78 (m,2H), 2.78 - 2.68 (m,4H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 2.01 - 1.87 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.65 -1.51 (m,2H).

[2098]

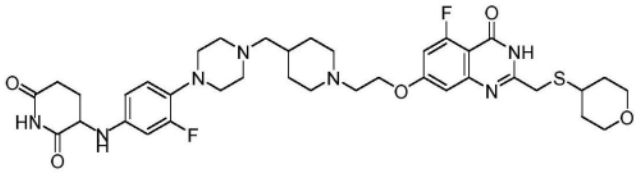
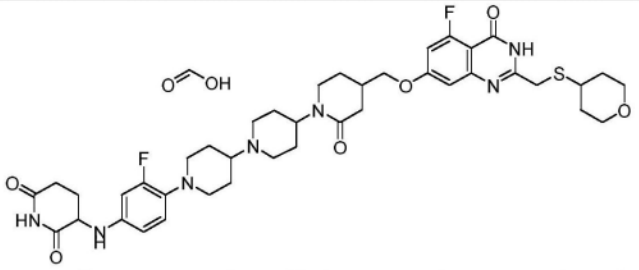
实施例 210	 1-(8-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异喹啉-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 759.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.16 (br, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.72 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.76 - 3.67 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.32 - 3.30 (m, 3H), 3.20 - 3.01 (m, 5H), 3.00 - 2.90 (m, 3H), 2.81 - 2.66 (m, 5H), 2.62 - 2.44 (m, 3H), 2.03 - 1.82 (m, 4H), 1.82 - 1.72 (m, 3H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 2H).
实施例 211	 1-(7-(1-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 747.35 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.16 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.96 - 6.84 (m, 3H), 3.98 (d, J = 8.0Hz, 2H), 3.87 - 3.74 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.39-3.33 (m,

[2099]

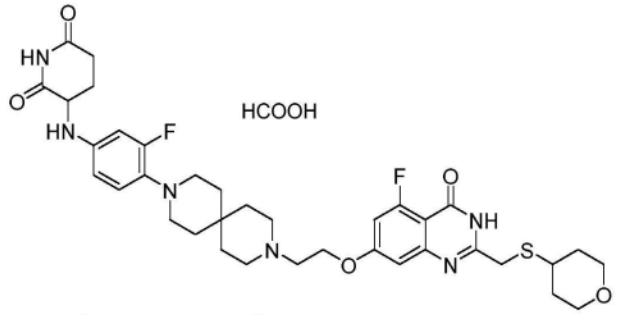
		1H), 3.11 - 2.97 (m, 3H), 2.92 (d, J = 12.0Hz, 2H), 2.82 (t, J = 12.0Hz, 2H), 2.51-2.42 (m, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 4H), 1.83 - 1.61 (m, 7H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.37 - 1.22 (m, 5H).
实施例 212	 1-(5-氟-6-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	LCMS (ESI, m/z): 780.25 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.13 (br, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.35 (d, J = 12.9Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.1Hz, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 4.08 - 3.79 (m, 9H), 3.62 (s, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 6H), 3.12 - 3.00 (m, 5H), 2.95 (d, J = 10.9Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.6Hz, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 4H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H),, 1.50 - 1.40 (m, 2H), 1.39 - 1.20 (m, 2H).

[2100] 根据合成3-((4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)环丁氧基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例81;步骤C-E)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例213-215。

[2101]

实施例	结构	分析数据
实施例213	 3-((3-氟-4-(4-((1-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 740.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.79 (s, 1H), 8.19 (s, 3H)HCOOH, 6.94 - 6.78 (m, 3H), 6.54 (dd, J1 = 15.4Hz, J2=6.4Hz, 1H), 6.43 (d, J=8.8Hz,1H), 5.80 (s, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.91 - 3.76 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.39 - 3.27 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 3H), 2.92 - 2.80 (m, 7H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.26 - 2.06 (m, 6H), 1.98 - 1.78 (m, 4H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.62 - 1.42 (m, 3H), 1.22 - 1.10 (m, 3H).
实施例214	 3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-2-氧代-	LCMS (ESI, m/z): 808.45 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.18 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.83 (t, J = 9.3Hz, 1H), 6.54

[2102]

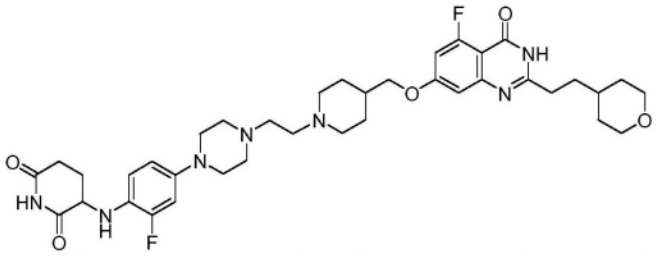
	[1,4':1',4"-三联哌啶]-1"-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐。	- 6.45 (m, 1H), 6.44 - 6.37 (m, 1H), 5.79 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 4.03 (d, J = 6.7Hz, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 3H), 3.10 - 2.95 (m, 3H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 3H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (d, J = 12.3Hz, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 3H), 1.83 - 1.63 (m, 4H), 1.63 - 1.39 (m, 7H)
实施例 215	 3-((3-氟-4-(9-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 711.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.20 (br, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.99 -6.78 (m, 3H), 6.52 (dd, J1=14.8Hz, J2=2.0Hz, 1H), 6.42 (dd, J1=8.4Hz, J2=2.0Hz, 1H), 5.78 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.25(s, 3H), 4.11-3.79 (m, 7H), 3.65 (s, 2H), 3.39 - 3.29 (m, 2H), 3.11 -

[2103]

		3.03 (m,1H), 2.85 - 2.61 (m,7H), 2.65 - 2.53 (m,1H), 2.13 - 2.07 (m,1H), 1.97 - 1.79 (m,3H), 1.41- 1.59 (m,9H).

[2104] 根据合成3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例82)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例216。

[2105]

实施例	结构	分析数据
实施例216	 3-((2-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 722.35 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.04 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 6.87 - 6.70 (m, 4H), 6.62 - 6.55 (m, 1H), 5.06 (d, J = 6.0Hz, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 1H), 3.97 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 3H), 3.00 - 2.87 (m, 6H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 4H), 2.48- 4.40 (m, 4H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 3H), 1.80 -

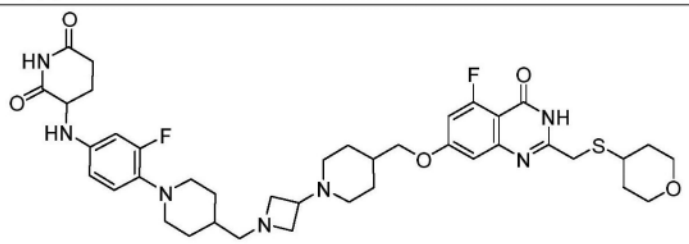
[2106]

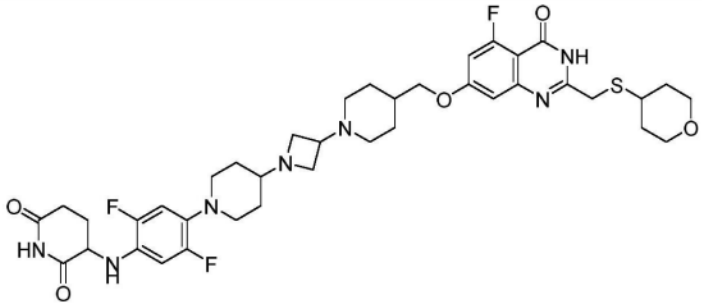
		1.56 (m, 7H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.36 - 1.11 (m, 6H).

[2107] 根据合成3-((4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例88)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反

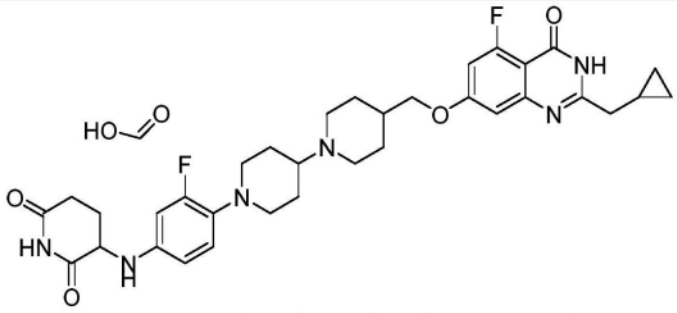
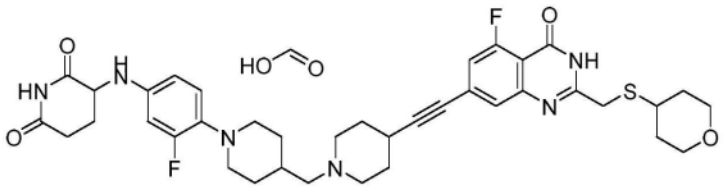
应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例217-220。

[2108]

实施例	结构	分析数据
实施例217	 3-((3-氟-4-(4-((3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 780.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (br, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H) HCOOH, 6.91 - 6.85 (m, 2H), 6.82 (t, J = 12Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 15.0, 2.6Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.7, 2.6Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.80 - 2.67

			(m, 3H), 2.60- 2.50 (m, 3H), 2.45-2.40(m, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 3H), 1.81 - 1.66 (m, 7H), 1.53 - 1.40 (m, 2H), 1.39 - 1.18 (m, 5H).
[2109]	实施例 218	 3-((2,5-二氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 784.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 3H), 6.78 - 6.63 (m, 1H), 5.46 (d, J = 4.0Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 3.98 (d, J = 4.0Hz, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.41 - 3.39 (m, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 3H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 6H), 2.62 - 2.53 (m, 3H), 2.13 - 1.97 (m, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 7H), 1.51 -

[2110]

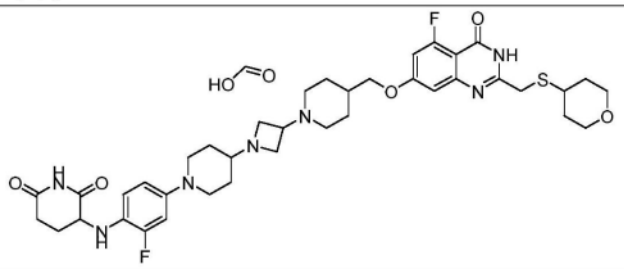
		1.39 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 4H).
实施例 219	 3-((4-(4-(((2-(环丙基甲基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 635.30 [M+H]+. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.01 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 3H), 6.55 - 6.37 (m, 2H), 5.78 (d, J = 7.7Hz, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3.17 (d, J = 10.7Hz, 2H), 2.93 (d, J = 10.5Hz, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 3H), 2.48 - 2.39 (m, 3H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.67 (m, 6H), 1.67 - 1.50 (m, 2H), 1.38 - 1.10 (m, 4H), 0.53 - 0.44 (m, 2H), 0.33 - 0.21 (m, 2H).
实施例 220		LCMS (ESI, m/z): 719.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.39 (br,

[2111]

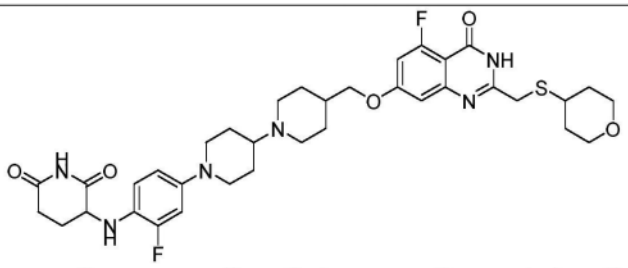
	3-((3-氟-4-(4-((4-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙炔基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐	1H), 10.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 6.83 (t, J = 9.3Hz, 1H), 6.56 - 6.37 (m, 2H), 5.76 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 4H), 2.77 - 2.64 (m, 4H), 2.62 - 2.34 (m, 3H), 2.23 - 2.03 (m, 5H), 1.97 - 1.81 (m, 5H), 1.80 - 1.53 (m, 6H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 2H).

[2112] 根据合成3-((4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例112)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例221-225。

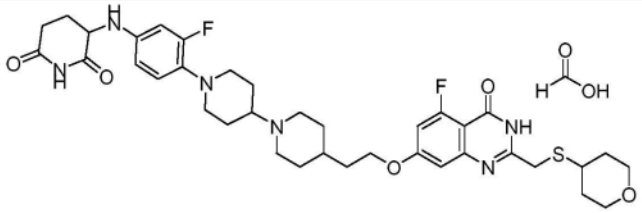
[2113]

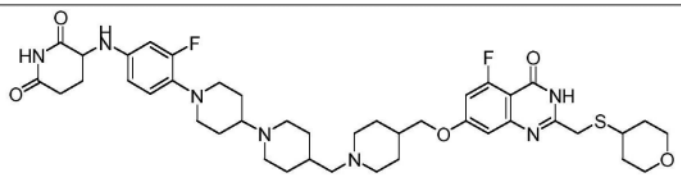
实施例	结构	分析数据
实施例 221		LCMS (ESI, m/z): 766.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.17 (br, 1H), 10.79

[2114]

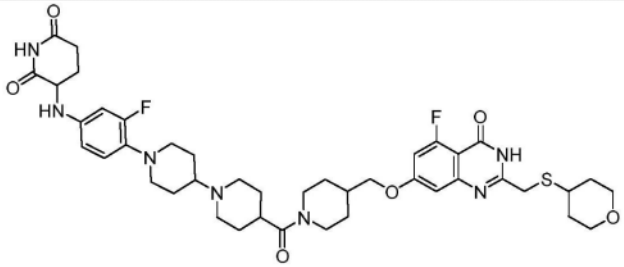
	3-((2-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐	(s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.78 - 6.69 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 8.9, 2.6Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 7.6, 2.2Hz, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.36- 3.31 (m, 5H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.86 - 2.69 (m, 6H), 2.65 - 2.54 (m, 4H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.84 (m, 3H), 1.82 - 1.64 (m, 7H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.33 - 1.19 (m, 4H).
实施例 222	 3-((2-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 711.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.79 - 6.69 (m, 2H), 6.61 - 6.58 (m, 1H), 5.05 (d, J = 6.8Hz, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 3.98 (d, J =

[2115]

		8.0Hz, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.52 (d, J = 12.0Hz, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.79 -2.70 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 4H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 5H), 1.61 - 1.51 (m, 2H) 1.49 - 1.38 (m, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 2H).
实施例 223	 3-((3-氟-4-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 725.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (br, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 2H), 6.50 (d, J = 12Hz, 1H), 6.41 (s, J = 12Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.5Hz, 2H), 3.82 (dt, J =

			11.6, 3.8Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.37 - 3.29 m, 3H), 3.17 (d, J = 10.8Hz, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.94 (d, J = 10.7Hz, 2H), 2.79 - 2.67 m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.40-2.30(m, 1H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.50 (m, 9H), 1.49-1.39 (m, 3H), 1.23-1.10 (m, 2H).
[2116]	实施例 224	 3-((3-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮。	LCMS (ESI, m/z): 808.45 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 6.89 - 6.75 (m, 3H), 6.49 (dd, J = 15.0, 2.5Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 5.80 - 5.71 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.96 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3.81 (dt, J = 11.6, 3.7Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.20 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3.15 - 2.98 (m, 1H),

[2117]

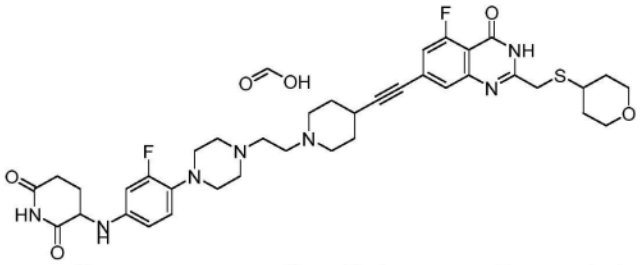
		2.90 - 2.79 (m, 4H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 2H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 5H), 1.94 - 1.81 (m, 5H), 1.80 - 1.65 (m, 8H), 1.63 - 1.40 (m, 5H), 1.39 - 1.25 (m, 2H), 1.15 - 1.00 (m, 2H).
实施例 225	 3-((3-氟-4-(4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 822.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10.77 (br, 1H), 6.94 - 6.77 (m, 3H), 6.50 (dd, J = 15.0, 2.6Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.8, 2.5Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.43 (d, J = 12.9Hz, 1H), 4.25 (dt, J = 11.7, 6.7Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 3H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.30 -3.21 (m, 4H), 3.21 - 3.06 (m, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.89 (d, J = 10.5Hz, 2H),

[2118]

		2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 3H), 2.39 - 2.19 (m, 3H), 2.23 - 1.92 (m, 2H), 1.94 - 1.71 (m, 7H), 1.73 - 1.48 (m, 8H), 1.32 - 1.02 (m, 2H).

[2119] 根据合成3-((4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例118)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例226。

[2120]

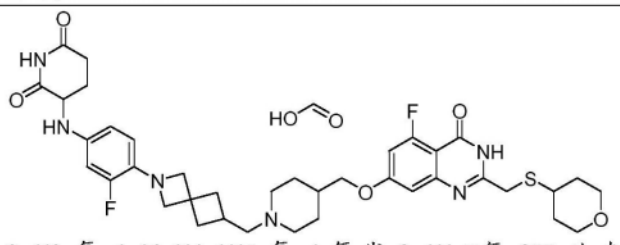
实施例	结构	分析数据
实施例 226	 3-((3-氟-4-(4-(2-(4-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙炔基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 734.20 $[M+H]^+$. H-NMR: 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.77 (s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (d, J = 11.0Hz, 1H), 6.82 (t, J = 9.4Hz, 1H), 6.55 - 6.39 (m, 2H), 5.79 (d, J = 7.7Hz, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.33 - 3.31 (m, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 4H), 2.78 -

[2121]

		2.67 (m, 4H), 2.61 - 2.59 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 3H), 2.49 - 2.45 (m, 4H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 5H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.50 - 1.34 (m, 2H).

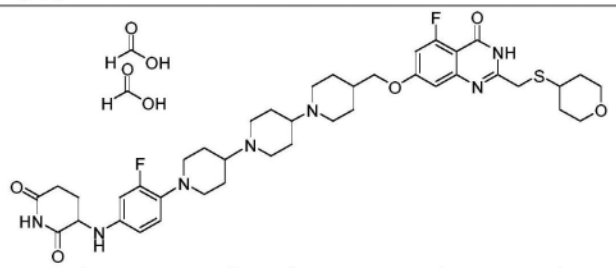
[2122] 根据合成3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(实施例136)的步骤E-G所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例227。

[2123]

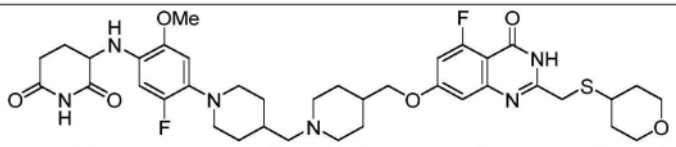
实施例	结构	分析数据
实施例227	 3-((3-氟-4-(6-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 737.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.78 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 6.64 - 6.50 (m, 2H), 6.39 (dd, J = 8.6, 2.6Hz, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 4.60-4.46 (m, 1H), 4.25-4.13 (m, 3H), 3.91 - 3.75 (m, 9H), 3.65 (s, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.22 - 1.70 (m, 12H), 1.53 - 1.39 (m, 2H).

[2124] 根据合成3-((3-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(实施例144)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例228-231。

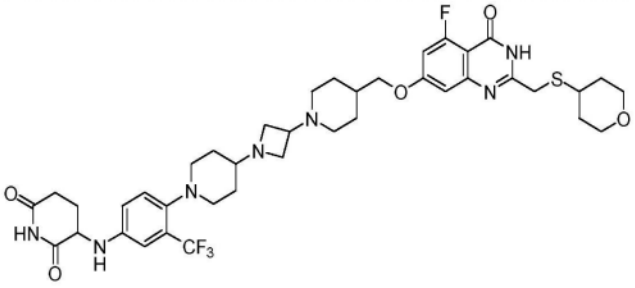
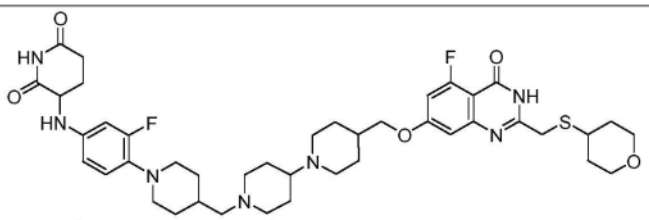
[2125]

实施例	结构	分析数据
实施例 228	 3-((3-氟-4-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4':1',4"-三联哌啶]-1"-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮二甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 794.35 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.17 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.22 (s, 2H, HCOOH), 6.99 - 6.73 (m, 3H), 6.56 - 6.35 (m, 2H), 5.78 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.41-3.28 (m, 3H), 3.16 (d, J = 10.7Hz, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 4H), 2.81-2.66 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.35-2.14 (m, 6H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 2H),

[2126]

		1.85-1.67 (m, 7H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 4H), 1.31-1.23 (m, 2H).
实施例 229	 3-((5-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 755.35 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.14 (br, 1H), 10.84 (s, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.60 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.53 (d, J = 14.1Hz, 1H), 5.07 (d, J = 6.7Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.99 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.82 - 3.78 (m, 5H), 3.62 (s, 2H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 3.20 - 3.00 (m, 3H), 2.89 - 2.75 (m, 3H), 2.70 - 2.55 (m, 3H), 2.20 - 2.15 (m, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 5H), 1.80 - 1.75 (m, 5H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 2H), 1.44 - 1.18 (m, 4H).

[2127]

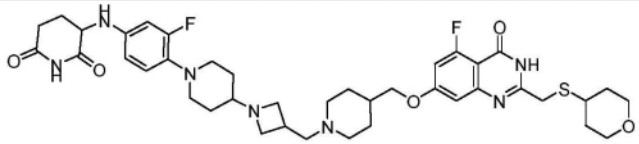
实施例 230	 3-((4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 816.35 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.14 (br, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 4H), 6.16 (d, J = 7.9Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.86 - 2.67 (m, 9H), 2.64 - 2.55 (m, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 5H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 2H), 1.33 - 1.21 (m, 7H).
实施例 231	 3-((3-氟-4-(4-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 808.35 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 3H), 6.48 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.44 - 6.38 (m, 1H), 5.76 (d, J =

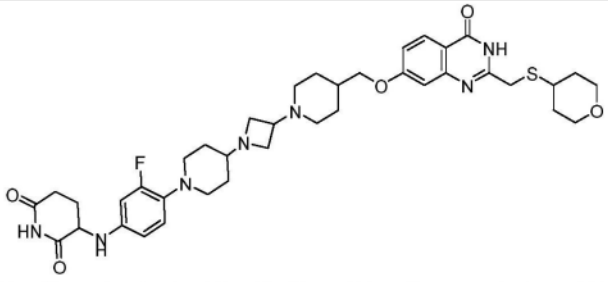
[2128]

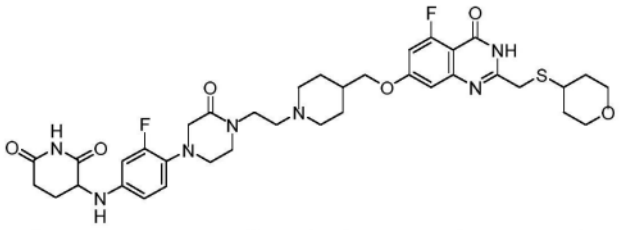
		8.0Hz, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 3.98 (d, J = 4.0Hz, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.38 - 3.25 (m, 2H), 3.14 - 3.00 (m, 3H), 3.00 - 2.81 (m, 3H), 2.80 - 2.65 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.25 - 2.03 (m, 5H), 1.95 - 1.65 (m, 12H), 1.60 - 1.37 (m, 6H), 1.35 - 1.14 (m, 5H).

[2129] 根据合成3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(实施例146)所描述的过程,使用合适的结构单元,并根据需要调整了反应条件(诸如试剂、试剂比例、温度和反应时间)和纯化条件来合成实施例232-237。

[2130]

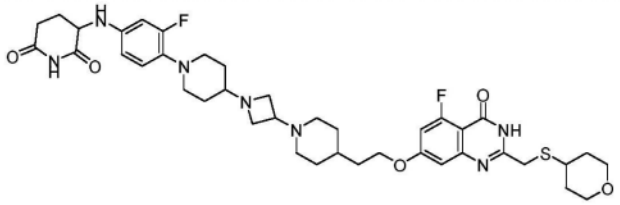
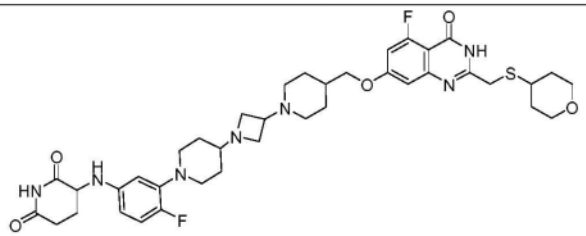
实施例	结构	分析数据
实施例 232	 3-((3-氟-4-(4-(3-((4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 780.30 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 6.89 -6.67 (m, 3H), 6.56 - 6.46 (m, 1H), 6.45 - 6.37 (m, 1H),

			6.79 (t, J = 12.0Hz, 1H), 4.31 - 4.11 (m, 2H), 4.09 - 3.90 (m, 4H), 3.87 - 3.69 (m, 3H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.38 - 3.24 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 3.14 - 2.93 (m, 3H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.80 - 2.47 (m, 6H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.70 (m, 9H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.56 - 1.29 (m, 5H).
[2131]	实施例 233	 3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(((4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 748.35 $[M+H]^+$.1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (br, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.83 (t, J = 9.3Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 15.0, 2.5Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 5.81 - 5.74 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.97 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3.82 (dt, J = 11.6, 3.8Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 3H), 3.12 -

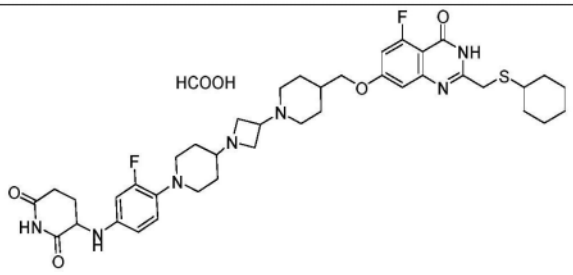
		3.01 (m, 3H), 2.82 - 2.69 (m, 6H), 2.60 - 2.50 (m, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.93-1.8 (m, 3H), 1.79-1.68 (m, 7H), 1.53-1.4 (m, 2H), 1.39-1.24 (m, 5H).
实施例 234	 3-((3-氟-4-(4-(2-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 754.35 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.16 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 3H), 6.55 (dd, J = 14.9, 2.5Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.7, 2.6Hz, 1H), 5.90 (d, J = 7.8Hz, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.82 (dt, J = 11.6, 3.8Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 5H), 3.29-3.28 (m, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.95 (d, J = 10.8Hz, 2H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.13 -1.85 (m, 6H), 1.75 (d, J = 11.3Hz, 3H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 2H).

[2132]

[2133]

实施例 235	 3-((3-氟-4-(4-(3-(4-(2-((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)乙基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮。	LCMS (ESI, m/z): 780.35 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (br, 1H), 10.75 (s, 1H), 6.92 - 6.77 (m, 3H), 6.56 - 6.37 (m, 2H), 5.76 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 11.9, 7.0Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.6Hz, 2H), 3.82 (dt, J = 11.7, 3.8Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.41 - 3.30 (m, 5H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 6H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 7H), 1.55 - 1.36 (m, 3H), 1.15 - 1.35 (m, 6H)
实施例 236	 3-((4-氟-3-(4-(3-(4-(((5-氟-4-氧代-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)硫代)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮	LCMS (ESI, m/z): 766.40 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.75 (s, 1H), 6.89 - 6.76 (m, 3H), 6.39 - 6.34 (m, 1H), 6.22 - 6.15 (m, 1H), 5.64 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.38 - 4.22(m, 1H), 3.97 (d, J = 5.8Hz, 2H) 3.86 - 3.78 (m, 2H),

[2134]

		3.64 (s, 2H), 3.43 - 3.33(m, 3H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 1H) 2.82 - 2.79 (m,1H), 2.78 - 2.55 (m, 7H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.94 -1.87 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 7H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 7H).
实施例 237	 3-({4-[4-(3-{4-[({2-[(环己基硫烷基)甲基]-5-氟-4-氧代-3H-喹唑啉-7-基}氧基)甲基]哌啶-1-基}氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基]-3-氟苯基}氨基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐	LCMS (ESI, m/z): 764.10 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 3H), 6.50 (m, 1H), 6.41 (d, J = 8.6Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.7Hz, 1H), 4.27-4.17 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.58-3.51 (m, 3H), 3.05 (d, J = 10.6Hz, 2H), 2.85- 2.65 (m, 7H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 3H), 1.80-1.65 (m, 9H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.31-1.15 (m, 9H).

[2135] 实施例A:用于PARP14的降解的NanoLuc测定NanoLuc质粒

[2136] 将人PARP14的催化结构域(残基1611至1801,GenBank登录号NM_017554)插入pcDNA3.1(-)载体中。该插入片段还在PARP14蛋白的N末端含有NanoLuc标签。

[2137] PARP14降解的测定

[2138] 使用NanoLuc标签作为PARP14蛋白代替物的测量来评估PARP14蛋白的降解。使用表1中描述的质粒在HEK-293T细胞(ATCC)中过表达具有NanoLuc标签的PARP14。将质粒DNA

在空载体DNA中稀释,然后加入到1.163mL不含酚红的OptiMEM(Thermo Fisher)中。表1中描述了每个测定中使用的质粒DNA浓度。将质粒DNA与78.5μL Fugene HD(Promega)混合,并温育5分钟。

[2139] 表1

[2140]

质粒	质粒 DNA 的浓度	空载体的浓度
PARP14 (pRTX240)	0.0002μg/μl	0.0198μg/μl

[2141] 接着,将1.125mL加入到补充有10%FBS(VWR)和1X Glutamax(Gibco)的DMEM(Thermo Fisher)中的1千万个293T细胞中。将转染物在补充有5%CO2的培养箱中于37度温育24小时。然后将细胞用胰蛋白酶消化,并在不含酚红的OptiMEM培养基中培养。将转染的HEK-293T细胞稀释至125000个细胞/mL,然后使用Multidrop(Thermo Fisher)将其加入到测定板(Corning 3574)中,以在384孔板的每孔中加入40μL,得到5000个细胞/孔。使用Mosquito(TTP Labtech)将在DMSO中稀释的40nL剂量响应曲线的每种测试化合物加入到细胞板中,并将板在37℃温育2小时。将测定板置于室温下,然后向板中加入每孔20μLNanoGlo(Promega)。在Envision(Perkin Elmer)上测量发光。

[2142] 从仅在测定板的列12和24中含有0.1%DMSO的32个孔计算平均DMSO。如下所述计算DMSO值的%:

[2143] $$DMSO的\% = \frac{发光}{平均\,DMSO} * 100$$

[2144] 将DMSO值的%作为化合物浓度的函数作图,并应用以下4参数拟合导出DC_{50}值:

[2145] $$Y = 底部 + \frac{(顶部 - 底部)}{(1 + (\frac{X}{DC_{50}})^{希尔系数}}$$

[2146] 其中顶部、底部和希尔系数可以浮动。Y是DMSO的%,X是化合物浓度

[2147] 实施例化合物的DC_{50}数据提供于下表2中("+"<0.1μM;"++"≥0.1μM且<1μM;并且"+++"≥1μM)。

[2148] 实施例B:用于PARP14的降解的HiBiT测定

[2149] 在表达LgBiT的Jurkat细胞中带HiBiT标签的PARP14

[2150] 通过CRISPR/Cas9编辑,将用LgBiT(Promega)稳定转染的Jurkat细胞工程化为在PARP14基因的两个等位基因上都含有HiBiT标签(Genbank登录号:NM_017554)。HiBiT标签是由Promega创建的11个氨基酸的标签,其与LgBiT蛋白结合以在PARP14的C末端形成NanoLuc®标签。分离克隆并通过桑格测序确认HiBiT标签。

[2151] PARP14降解的测定

[2152] PARP14蛋白的降解通过测量与作为PARP14蛋白代替物的LgBiT蛋白结合的HiBiT标签的发光来评估。

[2153] 将Jurkat细胞稀释至250,000个细胞/mL,然后使用Multidrop(Thermo Fisher)将其加入到测定板(Corning3574)中,以在384孔板的每孔中加入20μL,得到5000个细胞/孔。

使用Mosquito(TTP Labtech)将在DMSO中稀释的20nL剂量响应曲线的每种测试化合物加入到细胞板中,并将板在37℃温育2或24小时。将测定板置于室温下,然后向板中加入每孔5μL活细胞底物(Promega)。在Envision(Perkin Elmer)上测量发光。

[2154] 从仅在测定板的列12和24中含有0.1%DMSO的32个孔计算平均DMSO。如下所述计算DMSO值的%:

[2155] $$DMSO的\% = \frac{发光}{平均DMSO} * 100$$

[2156] 将DMSO值的%作为化合物浓度的函数作图,并应用以下4参数拟合导出DC_{50}值:

[2157] $$Y = 底部 + \frac{(顶部 - 底部)}{(1 + (\frac{X}{DC_{50}})^{希尔系数}}$$

[2158] 其中顶部、底部和希尔系数可以浮动。Y是DMSO的%,X是化合物浓度。

[2159] 实施例化合物的DC_{50}数据提供于下表2中("+"<0.03μM;"++"≥0.03μM)。

[2160] 表2.实施例化合物的DC_{50}数据

[2161]

实施例编号	DC_{50}	测定[1]
1	+	A
2	+	A
3	+	A
4	+	A
5	+	A
6	+	A
7	+	A
8	+	A
9	+	A
10	+	A
11	+	A
12	+	A
13	+	A
14	+	A
15	+	A
16	+	A
17	+	A
18	+	A
19	+	A
20	+	A
21	+	A
22	+	A
23	+	A
24	+	A

[2162]

25	+	A
26	+	A
27	+	A
28	+	A
29	+	A
30	+	A
31	+	A
32	+	A
33	+	A
34	+	A
35	+	A
36	+	A
37	+	A
38	+	A
39	+	A
40	+	A
41	+	A
42	+	A
43	+	A
44	+	A
45	+	A
46	+	A
47	+	A
48	+	A
48a	+	A
48b	+	A
49	+	A
50	+	A
51	+	A
52	+	A
53	+	A
54	+	A
55	+	A
56	+	A
57a	+	A
57b	+	A
58	+	A
59	+	A
60	+	A
61	+	A
62	+	A

[2163]

63	+	A
64	+	A
64a	+	B
64b	+	B
65	+	A
66	+	A
67	+	A
68	+	A
69	+	A
70	+	A
71	+	A
72	+	A
73	+	A
74	+	A
75	+	A
76	+	A
77	+	A
78	+	A
79a	+	A
79b	+	A
80a	+	A
80b	+	A
81	+	A
82	+	A
83	+	A
84	+	A
85	+	A
86	+	A
87	+	A
88	+	A
89	+	A
90	+	A
91	+	B
92	+	B
93	+	B
94	+	A
95	+	A
96	+	A
97	+	B
98	+	B
99	+	B

[2164]

99a	+	B
99b	+	B
100	+	B
101	+	B
102	+	B
103	+	B
104	+	B
105	+	B
106	+	B
107	+	B
108	+	B
109	+	A
110	+	B
111	+	B
112	+	B
113	+	B
114	+	B
115	+	B
116	+	B
116a	+	B
116b	+	B
117	+	B
117a	+	B
117b	+	B
118	+	B
119	+	B
120	+	B
121	+	A
122	+	A
123	+	A
124	+	A
125	+	B
126	+	B
127	+	B
128	+	B
129	+	B
130	+	B
131	+	B
132	+	B
133	+	B
134	+	B

[2165]

135	+	B
136	+	B
136a	+	B
136b	+	B
137	+	B
138	+	B
139	+	B
140	+	B
141	+	B
142	+	B
143	+	B
144	+	B
145	+	B
146	+	B
147	+	B
148	+	B
149	+	B
150	+	B
151	+	B
152	+	B
153	+	B
154	+	B
155	+	B
156	+	B
157	+	B
158	+	B
159	+	B
160	+	B
161	+	B
162	+	B
163	+	B
164	+	B
165	+	B
166	+	B
167	+	B
168	+	B
169	+	B
170	+	B
171	+	B
172	+	B
173	+	B

[2166]

174	+	B
175	+	B
176	+	B
177	+	B
178	+	B
179	+	B
180	+	B
181	+	B
182	+	B
183	+	B
184	+	B
185	+	B
186	+	B
187	+	B
188	+	B
189	+	B
190	+	B
191	+	B
192	+	B
193	+	B
194	+	B
195	+	B
196	+	B
197	+	B
198	+	B
199	+	B
200	+	B
201	+	B
202	+	B
203	+	B
204	+	B
205	+	B
206	+	B
207	+	B
208	+	B
209	+	B
210	+	B
211	+	B
212	+	B
213	+	B
214	+	B

[2167]

215	+	B
216	+	B
217	+	B
218	+	B
219	+	B
220	+	B
221	+	B
222	+	B
223	+	B
224	+	B
225	+	B
226	+	B
227	+	B
228	+	B
229	+	B
230	+	B
231	+	B
232	+	B
233	+	B
234	+	B
235	+	B
236	+	B
237	+	B

[2168] [1]:“A”表示实施例A中所述的测定;“B”表示实施例B中所述的测定。

[2169] 实施例C:在链格孢属致敏和用PARP14降解剂处理后,BALF和肺匀浆中细胞计数和细胞因子的减少。

[2170] 在链格孢属哮喘小鼠模型中研究了化合物64的作用。在第1-5天,通过将5μg(蛋白质重量)链格孢属在40μL PBS中的溶液滴入每个鼻孔来攻击异氟烷麻醉下的雄性Balb/c小鼠。将40μL PBS施用于接受假手术治疗的小鼠的每个鼻孔中。在链格孢属攻击前两天施用化合物64(将天定义为第-1天),并通过口服管饲每天一次用溶媒(0.5%甲基纤维素+0.2%吐温20)或化合物Y(30mg/kg、100mg/kg、300mg/kg、1000mg/kg)处理动物7天(定义为第-1天至第5天)。使用XT-2000iV分析仪(Sysmex)测量BALF流体样品的总细胞计数和差异细胞计数。使用ELISA试剂盒(Biotechne,英国)测量来自所有组的样品中BALF上清液的细胞因子浓度。使用单因素方差分析随后进行Dunnett后检验来计算统计显著性,其中将治疗组与溶媒对照进行比较($P<0.05$)。图1示出了从100mg/kg剂量开始,化合物64以剂量依赖性方式显著降低总细胞计数。图2示出了从100mg/kg开始,化合物64还以剂量依赖性方式显著降低BALF中的嗜酸性粒细胞和细胞因子IL-33、IL-4和IL-5。

[2171] 根据前面的描述,除了本文描述的那些之外,本发明的各种修改对于本领域技术人员将变得明显。此类修改还旨在落入所附权利要求的范围内。本申请中引用的每篇参考文献,包括所有专利、专利申请和出版物,均全文以引用方式并入本文。

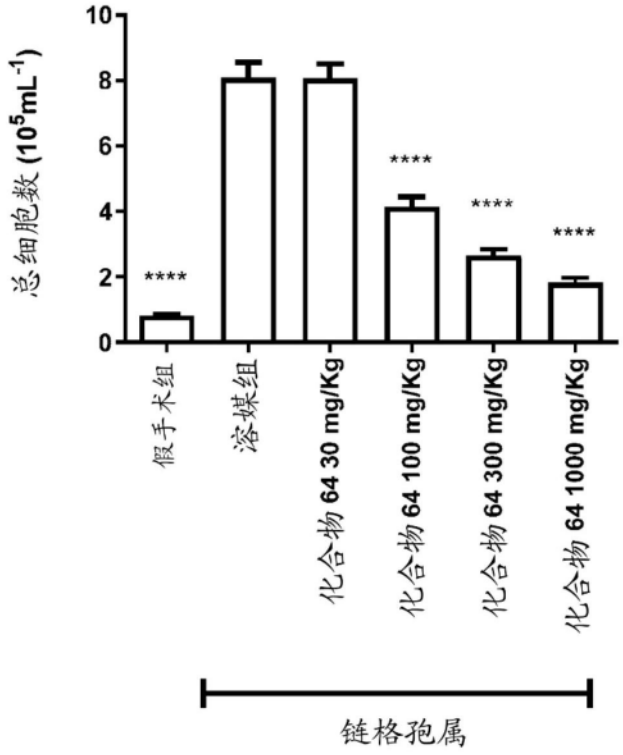

总细胞数 (10^5mL^{-1})
10
8
6
4
2
0
****
****
****
****
假手术组
溶媒组
化合物 64 30 mg/Kg
化合物 64 100 mg/Kg
化合物 64 300 mg/Kg
化合物 64 1000 mg/Kg
链格孢属

图1

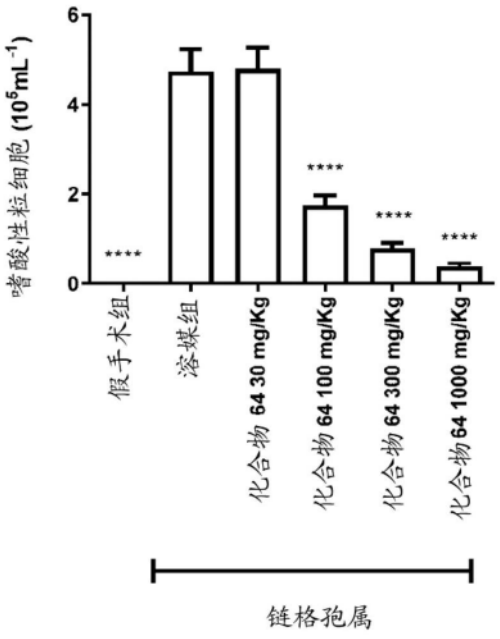

嗜酸性粒细胞 (10^5mL^{-1})
6
4
2
0
****
****
****
****
假手术组
溶媒组
化合物 64 30 mg/Kg
化合物 64 100 mg/Kg
化合物 64 300 mg/Kg
化合物 64 1000 mg/Kg
链格孢属

图2A

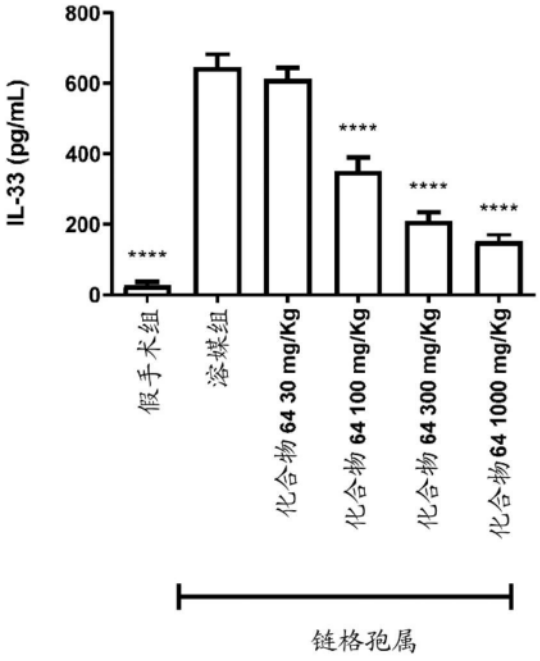

IL-33 (pg/mL)
800
600
400
200
0
****
****
****
****
假手术组
溶媒组
化合物 64 30 mg/Kg
化合物 64 100 mg/Kg
化合物 64 300 mg/Kg
化合物 64 1000 mg/Kg
链格孢属

图2B

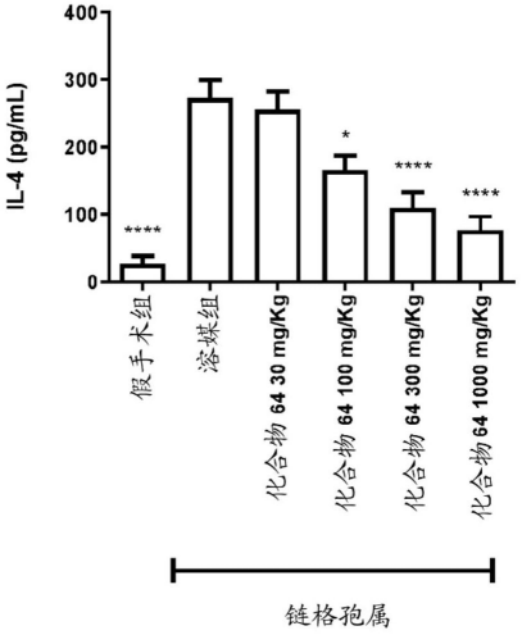

IL-4 (pg/mL)
400
300
200
100
0
****
*
****
****
假手术组
溶媒组
化合物 64 30 mg/Kg
化合物 64 100 mg/Kg
化合物 64 300 mg/Kg
化合物 64 1000 mg/Kg
链格孢属

图2C

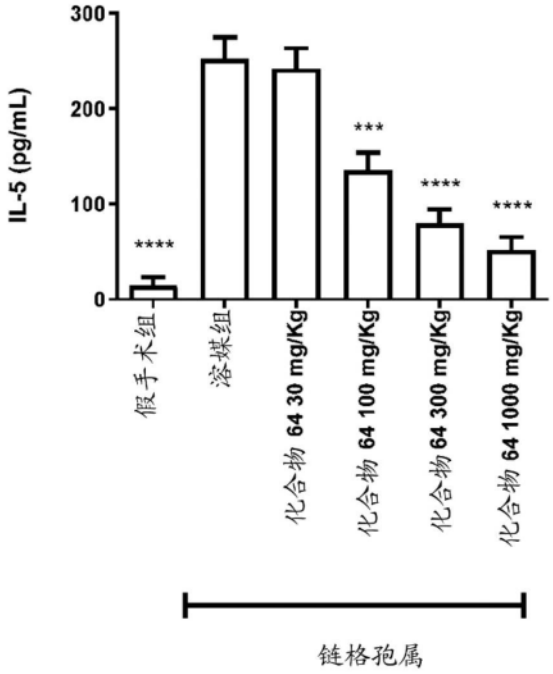

IL-5 (pg/mL)
300
200
100
0
****
***
****
****
假手术组
溶媒组
化合物 64 30 mg/Kg
化合物 64 100 mg/Kg
化合物 64 300 mg/Kg
化合物 64 1000 mg/Kg
链格孢属

图2D