(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113453681 B
(45)授权公告日 2024.10.11

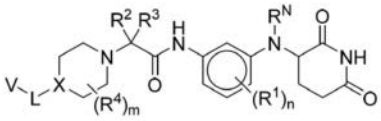
(21)申请号 201980092358.2
(22)申请日 2019.12.18
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113453681 A
(43)申请公布日 2021.09.28
(30)优先权数据
62/782,298 2018.12.19 US
62/879,900 2019.07.29 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.08.17
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/067088 2019.12.18
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/132014 EN 2020.06.25
(73)专利权人 细胞基因公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 马西莫·安米兰特
索哥利·巴曼亚
马修·D·科雷亚
弗吉尼亚·格兰特 约书亚·汉森
埃文·J·霍恩
蒂莫西·S·克尔彻
克里斯多佛·梅恩
马克·A·纳吉
拉玛·克里希纳·纳尔拉
苏伦德拉·纳亚克
斯蒂芬·诺里斯 帕特里克·帕佩
薇罗尼卡·普朗特维-克拉尼斯基
约翰·J·塞派泽
布兰登·W·怀特菲尔德 徐水蟾
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 韦昌金
(51)Int.Cl.
A61K 31/445(2006.01)
A61K 31/497(2006.01)
C07D 241/04(2006.01)
(56)对比文件
US 2006160854 A1,2006.07.20
US 2008064876 A1,2008.03.13
审查员 黄晓丽
权利要求书2页 说明书284页

(54)发明名称

经取代的3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮化合物、其组合物及使用它们的治疗方法

(57)摘要

本文提供了具有以下结构(I)的哌啶二酮化合物,其中R^N、R^1、R^2、R^3、R^4、L、V、m和n如本文所定义;包含有效量的哌啶二酮化合物的组合物;及用于治疗或预防雄激素受体介导的疾病的方法。



(I)

CN 113453681 B

1.一种化合物,选自以下的组:

(S)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺;

2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺;

2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺;

2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺;和

N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺;

或其药学上可接受的盐。

2.如权利要求1所述的化合物,选自以下的组:

(S)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺;

2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺;

2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺;

2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺;和

N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺。

3.如权利要求1或2所述的化合物,其为(S)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺。

4.如权利要求1或2所述的化合物,其为2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺。

5.如权利要求1或2所述的化合物,其为2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺。

6.如权利要求1或2所述的化合物,其为2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺。

7.如权利要求1或2所述的化合物,其为N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺。

8.一种药物组合物,所述药物组合物包含有效量的权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、和药学上可接受的载体。

9.如权利要求8所述的药物组合物,所述药物组合物包含有效量的权利要求1至7中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

10.如权利要求1至7任一项所述的化合物在制备用于治疗雄激素受体介导的疾病的药物中的用途,其中所述雄激素介导的疾病为前列腺癌。

11.如权利要求8或9所述的药物组合物在制备用于治疗雄激素受体介导的疾病的药物中的用途,其中所述雄激素介导的疾病为前列腺癌。

12.如权利要求10所述的用途,其中所述前列腺癌为去势抵抗性前列腺癌CRPC。

13.如权利要求11所述的用途,其中所述前列腺癌为去势抵抗性前列腺癌CRPC。

14.如权利要求1至7任一项所述的化合物,该化合物用于制备治疗雄激素受体介导的疾病的药物,其中所述雄激素介导的疾病为前列腺癌。

15.如权利要求8或9所述的药物组合物,该药物组合物用于制备治疗雄激素受体介导的疾病的药物,其中所述雄激素介导的疾病为前列腺癌。

16.如权利要求14所述的化合物,其中所述前列腺癌为去势抵抗性前列腺癌CRPC。

17.如权利要求15所述的药物组合物,其中所述前列腺癌为去势抵抗性前列腺癌CRPC。

经取代的3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮化合物、其组合物及使用它们的治疗方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2018年12月19日提交的美国临时申请第62/782,298号和2019年7月29日提交的美国临时申请第62/879,900号的权益,所述申请中的每一个的公开内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

[0003] 本文提供了某些3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮化合物、包含有效量的此类化合物的组合物及治疗或预防雄激素受体介导的疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的此类3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮化合物。本文还提供了用于此类方法的化合物和组合物。

背景技术

[0004] 已知雄激素受体信号传导在前列腺癌的发病机制中起关键作用,并且与其它雄激素受体阳性癌症的出现有关(Chen Y等人,Lancet Oncol,2009,10:981-91;Mills I G,Nat Rev Cancer,2014,14:187-98;Taplin M E,Nat Clin Pract Oncol,2007,4:236-44;Wirth M P等人,Eur Urol,2007,51(2):306-13)。利用对雄激素受体具有拮抗作用的抗雄激素来抑制雄激素受体信号传导已用于或已提出用于治疗前列腺癌。

[0005] 雄激素受体通常留存在结合至诸如HSP90的伴随蛋白的细胞质中(Brinkmann A O等人,J Steroid Biochem Mol Biol,1999,69:307-13)。在结合二氢睾固酮(DHT)之后,雄激素受体改变其构形且易位至细胞核中,雄激素受体在细胞核中结合驱动典型标靶的转录的雄激素反应元件(ARE),所述典型标靶诸如KLK3(也称为前列腺特异性抗原PSA)、TMPRSS2和KLK2(Tran C等人,Science,2009,324:787-90;Murtha P等人,Biochemistry(Mosc.),1993,32:6459-64)。

[0006] 前列腺癌(PCa)是美国男性中最常诊断出的非皮肤癌之一,是美国癌症死亡的第二大原因,每年有超过200,000例新病例且超过30,000人死亡。

[0007] 雄激素去除疗法(ADT)是晚期PCa的标准治疗。患有晚期PCa的患者通过黄体化激素释放激素(luteinizing hormone releasing hormone;LHRH)激动剂、LHRH拮抗剂或通过双睾丸切除术而进行ADT。不管对ADT的初始反应如何,疾病进展不可避免,并且癌症表现为去势抵抗性前列腺癌(CRPC)。多达30%进行放射或手术的主要治疗的前列腺癌患者将在主要治疗后10年内出现转移性疾病。一年大约50,000名患者将出现被称为转移性CRPC(mCRPC)的转移性疾病。

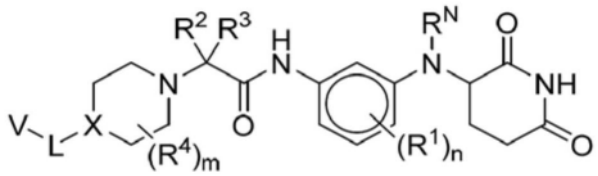
[0008] 仍非常需要治疗、预防以及管理AR介导的疾病(尤其难以用诸如手术、放射疗法、化学疗法和激素疗法的标准治疗治愈的AR介导的疾病),同时减少或避免与常规疗法相关的毒性和/或副作用的安全且有效的方法。

[0009] 本申请此部分中对任何参考文献的引用或标识不应理解为承认所述参考文献为

本申请的现有技术。

发明内容

[0010] 本文提供了具有以下式(I)的化合物：

[0011] 

(I)

[0012] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体，其中R^N、R^1、R^2、R^3、R^4、X、L、V、m和n如本文所定义。

[0013] 一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体(各自在本文中被称为“哌啶二酮化合物”)可用于治疗或预防受试者中雄激素受体介导的疾病。

[0014] 在一个方面，本文提供了如本公开中(诸如表1中)所描述的哌啶二酮化合物。

[0015] 在一个方面，本文提供了包含有效量的如本文所描述的化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物的药物组合物。在一个方面，本文提供了包含有效量的如本文所描述的哌啶二酮化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物的药物组合物。在一些实施方案中，药物组合物适用于经口、肠胃外、经粘膜、经皮或局部施用。

[0016] 在一个方面，本文提供了用于治疗或预防受试者中雄激素受体介导的疾病的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用：有效量的如本文所描述的化合物；和药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物。在一个方面，本文提供了用于治疗或预防受试者中雄激素受体介导的疾病的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用：有效量的如本文所描述的哌啶二酮化合物；和药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物。在另一方面，本文提供了适用于治疗雄激素受体介导的疾病的方法的化合物。在另一方面，本文提供了适用于治疗雄激素受体介导的疾病的方法的哌啶二酮化合物。

[0017] 在另一方面，本文提供了用于制备如本文所描述的化合物的方法。在另一方面，本文提供了用于制备如本文所描述的哌啶二酮化合物的方法。

[0018] 参考具体实施方式和实施例可更全面了解本实施方案，所述具体实施方式和实施例意图例证非限制性实施方案。

具体实施方式

[0019] 定义

[0020] 如本文所使用，术语“包含”和“包括”可互换使用。术语“包含”和“包括”应解释为指定所提及的所述特征或组分的存在，但不排除一个或多个特征或组分或其组的存在或添加。另外，术语“包含”和“包括”意图包括由术语“由……组成”所涵盖的实例。因此术语“由……组成”可用于代替术语“包含”和“包括”，以提供本发明的更特定实施方案。

[0021] 术语“由……组成”意谓主题的组成它的特征或组分占至少90％、95％、97％、98％或99％。在另一实施方案中，除对将实现的技术效果来说并非必不可少的特征或组分之外，

术语“由……组成”自任何随后列举的范畴中排除任何其它特征或组分。

[0022] 如本文中所使用,术语“或”应解释为包括性的“或”意指任一者或任何组合。因此,“A、B或C”意谓以下中的任一者:“A;B;C;A和B;A和C;B和C;A、B和C”。此定义的例外将仅在当要素、功能、步骤或动作的组合以一些方式固有地相互排斥时发生。

[0023] “烷基”为具有1至10个碳原子、通常1至8个碳或在一些实施方案中1至6、1至4或2至6个碳原子的饱和、部分饱和或不饱和直链或分支链非环烃。在一些实施方案中,烷基为饱和烷基。代表性饱和烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基;而饱和分支链烷基包括-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、-新戊基、叔戊基、-2-甲基戊基、-3-甲基戊基、-4-甲基戊基、-2,3-二甲基丁基及其类似基团。在一些实施方案中,烷基为不饱和烷基,也称为烯基或炔基。“烯基”为含有一个或多个碳-碳双键的烷基。“炔基”为含有一个或多个碳-碳三键的烷基。不饱和烷基的实例包括(但不限于)乙烯基、烯丙基、-CH=CH(CH_3)、-CH=C(CH_3)$_2$、-C(CH_3)=CH_2、-C(CH_3)=CH(CH_3)、-C(CH_2CH_3)=CH_2、-C≡CH、-C≡C(CH_3)、-C≡C(CH_2CH_3)、-CH_2C≡CH、-CH_2C≡C(CH_3)和-CH_2C≡C(CH_2CH_3)以及其它基团。烷基可经取代或未经取代。当本文所描述的烷基被称为“经取代”时,所述烷基可经任何一个或多个取代基取代,如本文所公开的例示性化合物和实施方案中存在的那些取代基,以及卤素;羟基;烷氧基;环烷基氧基、芳基氧基、杂环基氧基、杂芳基氧基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基、芳烷氧基、杂环基烷氧基、杂芳基烷氧基、杂环烷基烷氧基;氧代基(=O);氨基、烷基氨基、环烷基氨基、芳基氨基、杂环基氨基、杂芳基氨基、杂环烷基氨基、环烷基烷基氨基、芳烷基氨基、杂环基烷基氨基、杂芳烷基氨基、杂环烷基烷基氨基;亚氨基;酰亚胺基;甲脒基;胍基;烯胺基;酰基氨基;磺酰基氨基;脲、硝基脲;肟;羟基氨基;烷氧基氨基;芳烷氧基氨基;肼基;酰肼基;亚肼基;叠氮基;硝基;硫基(-SH)、烷基硫基;=S;亚砜基;磺酰基;氨基磺酰基;膦酸根基;氧膦基;酰基;甲酰基;羧基;酯;氨基甲酸根基;酰胺基;氰基;异氰酸基;异硫氰酸基;氰酸基;硫氰酸基;或-B(OH)2。在某一实施方案中,当本文所描述的烷基被称为“经取代”时,所述烷基可经任何一个或多个取代基取代,如本文所公开的例示性化合物和实施方案中存在的那些取代基,以及卤素(氯基、碘基、溴基或氟基);烷基;羟基;烷氧基;烷氧基烷基;氨基;烷基氨基;羧基;硝基;氰基;硫醇基;硫醚;亚胺;酰亚胺;脒;胍;烯胺;氨基羰基;酰基氨基;膦酸根基;膦;硫羰基;亚砜基;砜;磺酰胺;酮;醛;酯;脲;氨基甲酸根基;肟;羟胺;烷氧基胺;芳烷氧基胺;N-氧化物;肼;酰肼;腙;叠氮化物;异氰酸基;异硫氰酸基;氰酸基;硫氰酸基;B(OH)$_2$或O(烷基)氨基羰基。

[0024] “环烷基”为具有3至10个碳原子、具有单个环状环或多稠合环或桥联环的饱和或部分饱和环烷基,其可任选地经取代。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环成员,而在其它实施方案中,环碳原子的数目介于3至5、3至6或3至7的范围内。在一些实施方案中,环烷基为饱和环烷基。此类饱和环烷基包括例如单环结构,诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1-甲基环丙基、2-甲基环戊基、2-甲基环辛基及其类似基团;或多环或桥联环结构,诸如1-双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基及其类似基团。在其它实施方案中,环烷基为不饱和环烷基。不饱和环烷基的实例包括环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基以及其它基团。环烷基可经取代或未经取代。此类经取代的环烷基包括例如环己醇及其类似基团。

[0025] “芳基”为具有6至14个碳原子、具有单环(例如,苯基)或多稠合环(例如,萘基或蒽

基)的芳族碳环基。在一些实施方案中,芳基在基团的环部分中含有6至14个碳原子,并且在其它实施方案中含有6至12个或甚至6至10个碳原子。特定芳基包括苯基、联苯、萘基及其类似基团。芳基可经取代或未经取代。措辞"芳基"也包括含有稠合环的基团,诸如稠合芳族-脂族环体系(例如茚满基、四氢萘基及其类似基团)。

[0026] "杂芳基"为在杂芳环体系中具有一至四个杂原子作为环原子的芳环体系,其中其余原子为碳原子。在一些实施方案中,杂芳基含有3至6个环原子,并且在其它实施方案中,在基团的环部分中含有6至9个或甚至6至10个原子。适合的杂原子包括氧、硫和氮。在某些实施方案中,杂芳基环体系为单环或双环的。非限制性实例包括(但不限于)诸如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基(例如,苯并[d]异噁唑基)、噻唑基、吡咯基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基(例如,吲哚基-2-酮基或异吲哚啉-1-酮基)、氮杂吲哚基(吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、苯并咪唑基(例如,1H-苯并[d]咪唑基)、咪唑并吡啶基(例如,氮杂苯并咪唑基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基(例如,1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并噁唑基(例如,苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、异噁唑并吡啶基、噻萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基(例如,3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基)、四氢喹啉基、喹喔啉基和喹唑啉基的基团。杂芳基可经取代或未经取代。

[0027] "杂环基"为芳族(也称为杂芳基)或非芳族环烷基,其中一至四个环碳原子独立地经由O、S和N组成的组的杂原子置换。在一些实施方案中,杂环基包括3至10个环成员,而其它此类基团具有3至5、3至6或3至8个环成员。杂环基还可在任何环原子处(即在杂环的任何碳原子或杂原子处)键结至其它基团。杂环烷基可经取代或未经取代。杂环基涵盖不饱和、部分饱和及饱和环体系,诸如咪唑基、咪唑啉基和咪唑烷基(例如咪唑烷-4-酮或咪唑烷-2,4-二酮基)。措辞杂环基包括稠合环种类,包括包含稠合芳族和非芳族基团的那些杂环基,诸如1-氨基四氢萘和2-氨基四氢萘、苯并三唑基(例如,1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如,1H-苯并[d]咪唑基)、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基和苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基。所述措辞还包括含有杂原子的桥联多环体系,诸如(但不限于)奎宁环基。杂环基的代表性实例包括(但不限于)氮丙啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基(例如,咪唑烷-4-酮基或咪唑烷-2,4-二酮基)、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、间二氧杂环戊烯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基(例如,苯并[d]异噁唑基)、噻唑基、噻唑啉基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基(例如,哌嗪-2-酮基)、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基(例如,四氢-2H-吡喃基)、四氢硫代吡喃基、氧硫杂环己烷基、二氧基、二噻烷基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢二硫杂环己二烯基、二氢二亚硫酰基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸基、高哌嗪基、奎宁环基、吲哚基(例如,吲哚基-2-酮基或异吲哚啉-1-酮基)、吲哚啉基、异吲哚基、异吲哚啉基、氮杂吲哚基(吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、吲哚嗪基、苯并三唑基(例如,1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如,1H-苯并[d]咪唑基或1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基)、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻嗪基、苯并二硫杂环己二烯基、苯并氧硫杂环己二烯基、苯并噻嗪基、苯并噁唑基(即,苯

并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、吡唑并吡啶基(例如,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基)、咪唑并吡啶基(例如,氮杂苯并咪唑基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、三唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、噁呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基(例如,3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基)、喹噁基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、嘌啶基、喋啶基、噻萘基、二氢苯并噻嗪基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、二氢苯并二氧杂环己烯基、四氢吲哚基、四氢吲唑基、四氢苯并咪唑基、四氢苯并三唑基、四氢吡咯并吡啶基、四氢吡唑并吡啶基、四氢咪唑并吡啶基、四氢三唑并吡啶基、四氢嘧啶-2(1H)-酮和四氢喹啉基。代表性非芳族杂环基不包括包含稠合芳族基的稠合环种类。非芳族杂环基的实例包括氮丙啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、吡咯烷基、咪唑烷基(例如,咪唑烷-4-酮基或咪唑烷-2,4-二酮基)、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基(例如,哌嗪-2-酮基)、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基(例如,四氢-2H-吡喃基)、四氢硫代吡喃基、氧硫杂环己烷基、二噻烷基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸基、高哌嗪基、奎宁环基或四氢嘧啶-2(1H)-酮。代表性经取代的杂环基可经单取代或经不止一次取代,诸如(但不限于)吡啶基或吗啉基,其经诸如列于以下的各种取代基2-、3-、4-、5-或6-取代或二取代。

[0028] 如本文所使用且除非另外指定,否则“环烷基烷基”为具有下式的基团:-烷基-环烷基,其中烷基和环烷基如上文所定义。经取代的环烷基烷基可在基团的烷基、环烷基或烷基和环烷基部分经取代。代表性环烷基烷基包括(但不限于)环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、环戊基乙基、环己基乙基、环戊基丙基、环己基丙基及其类似基团。

[0029] 如本文所使用且除非另外指定,否则“芳烷基”为具有下式的基团:-烷基-芳基,其中烷基和芳基如上文所定义。经取代的芳烷基可在基团的烷基、芳基或烷基和芳基部分经取代。代表性芳烷基包括(但不限于)苯甲基和苯乙基以及其中芳基稠合至环烷基的芳烷基,诸如茚满-4-基乙基。

[0030] 如本文所使用且除非另外指定,否则“杂环基烷基”为具有下式的基团:-烷基-杂环基,其中烷基和杂环基如上文所定义。“杂芳基烷基”为具有下式的基团:-烷基-杂芳基,其中烷基和杂芳基如上文所定义。“杂环烷基烷基”为具有下式的基团:-烷基-杂环烷基,其中烷基和杂环烷基如上文所定义。经取代的杂环基烷基可在基团的烷基、杂环基或烷基和杂环基部分经取代。代表性杂环基烷基包括(但不限于)吗啉-4-基乙基、吗啉-4-基丙基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氢呋喃-2-基乙基和吲哚-2-基丙基。

[0031] “卤素”为氟、氯、溴或碘。

[0032] “羟基烷基”为经一个或多个羟基取代的如上文所描述的烷基。

[0033] “烷氧基”为-O-(烷基),其中烷基如上文所定义。

[0034] “烷氧基烷基”为-(烷基)-O-(烷基),其中烷基如上文所定义。

[0035] “氨基”为具有下式的基团:$-NH_2$、$-NH(R^{\#})$或$-N(R^{\#})_2$,其中各$R^{\#}$独立地为上文所定义的烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基(例如,杂芳基或杂环烷基)或杂环基烷基(例如,杂芳基烷基或杂环烷基烷基),所述基团中的各者独立地经取代或未经取代。

[0036] 在一个实施方案中,“氨基”为“烷基氨基”,其为具有下式的基团:-NH-烷基或$-N(烷基)_2$,其中各烷基独立地如上文所定义。术语“环烷基氨基”、“芳基氨基”、“杂环基氨

基”、“杂芳基氨基”、“杂环烷基氨基”或其类似基团仿照上文针对“烷基氨基”的描述,其中术语“烷基”分别替换为“环烷基”、“芳基”、“杂环基”、“杂芳基”、“杂环烷基”或其类似基团。

[0037] “羧基”为具有下式的基团:-C(O)OH。

[0038] 如本文所使用且除非另外指定,否则“酰基”为具有下式的基团:-C(O)($R^{\#}$)或-C(O)H,其中$R^{\#}$如上文所定义。“甲酰基”为具有下式的基团:-C(O)H。

[0039] 如本文所使用且除非另外指定,否则“酰胺基”为具有下式的基团:-C(O)-NH_2、-C(O)-NH($R^{\#}$)、-C(O)-N($R^{\#}$)$_2$、-NH-C(O)H、-NH-C(O)-($R^{\#}$)、-N($R^{\#}$)-C(O)H或-N($R^{\#}$)-C(O)-($R^{\#}$),其中各$R^{\#}$独立地如上文所定义。

[0040] 在一个实施方案中,“酰胺基”为“氨基羰基”,其为具有下式的基团:-C(O)-NH_2、-C(O)-NH($R^{\#}$)、-C(O)-N($R^{\#}$)$_2$,其中各$R^{\#}$独立地如上文所定义。

[0041] 在一个实施方案中,“酰胺基”为“酰基氨基”,其为具有下式的基团:-NH-C(O)H、-NH-C(O)-($R^{\#}$)、-N($R^{\#}$)-C(O)H或-N($R^{\#}$)-C(O)-($R^{\#}$),其中各$R^{\#}$独立地如上文所定义。

[0042] “磺酰基氨基”为具有下式的基团:-NHSO_2($R^{\#}$)或-N(烷基)SO_2($R^{\#}$),其中各烷基和$R^{\#}$如上文所定义。

[0043] “脲基”为具有下式的基团:-N(烷基)C(O)N($R^{\#}$)$_2$、-N(烷基)C(O)NH($R^{\#}$)、-N(烷基)C(O)NH_2、-NHC(O)N($R^{\#}$)$_2$、-NHC(O)NH($R^{\#}$)或-NH(CO)NH_2,其中各烷基和$R^{\#}$独立地如上文所定义。

[0044] 当除烷基外的本文所描述的基团被称为“经取代”时,它们可经任何一个或多个适当取代基取代。取代基的说明性实例为本文所公开的例示性化合物和实施方案中存在的那些取代基以及卤素(氯基、碘基、溴基或氟基);烷基;羟基;烷氧基;烷氧基烷基;氨基;烷基氨基;羧基;硝基;氰基;硫醇基;硫醚;亚胺;酰亚胺;脒;胍;烯胺;氨基羰基;酰基氨基;膦酸根基;膦;硫羰基;亚砜基;砜;磺酰胺;酮;醛;酯;脲;氨基甲酸根基;肟;羟胺;烷氧基胺;芳烷氧基胺;N-氧化物;肼;酰肼;腙;叠氮化物;异氰酸基;异硫氰酸基;氰酸基;硫氰酸基;氧(=O);B(OH)$_2$、O(烷基)氨基羰基;环烷基,其可为单环或稠合或非稠合多环(例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基),或杂环基,其可为单环或稠合或非稠合多环(例如,吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或噻嗪基);单环或稠合或非稠合多环芳基或杂芳基(例如,苯基、萘基、吡咯基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吖啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基);芳基氧基;芳烷基氧基;杂环基氧基;和杂环基烷氧基。

[0045] 如本文所使用,术语“哌啶二酮化合物”是指式(I)化合物以及本文所提供的其它实施方案。在一个实施方案中,“哌啶二酮化合物”为表1中所阐述的化合物。术语“哌啶二酮化合物”包括本文所提供的化合物的药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体。

[0046] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒酸或碱(包括无机酸和碱以及有机酸和碱)制备的盐。式(I)化合物的适合的药学上可接受的碱加成盐包括(但不限于)由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制得的金属盐,或由赖氨酸、N,N′-二苯甲基乙二胺、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基-葡糖胺)和普鲁卡因(procaine)制得的有机盐。适合的无毒酸包括(但不限于)无机酸和有机酸,诸如乙酸、褐藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、反丁烯二酸、

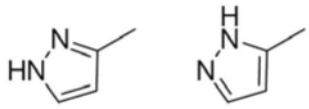
糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、顺丁烯二酸、苹果酸、杏仁酸、甲磺酸、粘液酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、丁二酸、对氨基苯磺酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸。特定无毒酸包括盐酸、氢溴酸、顺丁烯二酸、磷酸、硫酸和甲磺酸。因此特定盐的实例包括盐酸盐、甲酸盐和甲磺酸盐。其它为此项技术中所熟知,参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing,Easton PA(1990)或Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing,Easton PA(1995)。

[0047] 如本文所使用且除非另外指明,否则术语“立体异构体”或“立体异构纯”意谓哌啶二酮化合物的一种立体异构体,它实质上不含该化合物的其它立体异构体。举例来说,具有一个对掌性中心的立体异构纯化合物将实质上不含所述化合物的相反对映异构体。具有两个对掌性中心的立体异构纯化合物将实质上不含所述化合物的其它非对映异构体。典型立体异构纯化合物包含大于约80重量%的化合物的一种立体异构体和小于约20重量%的化合物的其它立体异构体、大于约90重量%的化合物的一种立体异构体和小于约10重量%的化合物的其它立体异构体、大于约95重量%的化合物的一种立体异构体和小于约5重量%的化合物的其它立体异构体或大于约97重量%的化合物的一种立体异构体和小于约3重量%的化合物的其它立体异构体。哌啶二酮化合物可具有对掌性中心且可以外消旋体、单一对映异构体或非对映异构体和其混合物形式存在。所有此类异构体形式均包括在本文所公开的实施方案内,包括它们的混合物。

[0048] 本文所公开的实施方案涵盖此类哌啶二酮化合物的立体异构纯形式的使用以及那些形式的混合物的使用。举例来说,包含等量或不等量特定哌啶二酮化合物的对映异构体的混合物可用于本文所公开的方法和组合物。这些异构体可经不对称合成或使用诸如对掌性柱或对掌性拆分剂的标准技术拆分。参见例如Jacques,J.等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley-Interscience,New York,1981);Wilen,S.H.等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,E.L.,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);Wilen,S.H.,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.L.Eliel编,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN,1972);Todd,M.,Separation Of Enantiomers:Synthetic Methods(Wiley-VCH Verlag GmbH&Co.KGaA,Weinheim,Germany,2014);Toda,F.,Enantiomer Separation:Fundamentals and Practical Methods(Springer Science&Business Media,2007);Subramanian,G.Chiral Separation Techniques:A Practical Approach(John Wiley&Sons,2008);Ahuja,S.,Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products(John Wiley&Sons,2011)。

[0049] 还应注意,哌啶二酮化合物可包括E异构体和Z异构体或其混合物,及顺异构体和反异构体或其混合物。在某些实施方案中,哌啶二酮化合物以E异构体或Z异构体的形式分离。在其它实施方案中,哌啶二酮化合物为E异构体和Z异构体的混合物。

[0050] “互变异构体”是指彼此平衡的化合物的异构体形式。异构体形式的浓度将取决于化合物所存在的环境,并且可根据例如化合物是否为固体或呈有机或水溶液形式而不同。举例来说,在水溶液中,吡唑可展现以下异构体形式,它们称为彼此的互变异构体:

[0051] 

[0052] 如本领域技术人员容易理解,多种官能团和其它结构可展现互变异构性,并且式(I)化合物的所有互变异构体在本发明范畴内。

[0053] 还应注意,哌啶二酮化合物在一个或多个原子处可含有非天然比例的原子同位素。举例来说,化合物可经放射性同位素放射性标记,诸如氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)、硫-35(^{35}S)或碳-14(^{14}C),或可经同位素富集,诸如氘(^{2}H)、碳-13(^{13}C)或氮-15(^{15}N)。如本文所使用,“同位素体”为经同位素富集的化合物。术语“经同位素富集”是指原子具有除该原子的天然同位素组成以外的同位素组成。“经同位素富集”还可指化合物含有至少一种以下原子,所述原子具有除该原子的天然同位素组成以外的同位素组成。术语“同位素组成”是指给定原子所存在的各同位素的量。经放射性标记且经同位素富集的化合物可用作治疗剂(例如癌症治疗剂)、研究试剂(例如结合测定试剂)和诊断剂(例如体内成像剂)。如本文所描述的哌啶二酮化合物的所有同位素变体(无论是否具有放射性)意图包涵在本文提供的实施方案的范畴内。在一些实施方案中,提供哌啶二酮化合物的同位素体,例如同位素体为氚、碳-13和/或氮-15富集的哌啶二酮化合物。如本文所使用,“氘化”意谓其中至少一个氢(H)已经氘(由D或^{2}H表示)置换的化合物,即,所述化合物在至少一个位置富集了氘。

[0054] 应理解,独立于立体异构组成或同位素组成,本文所提及的各哌啶二酮化合物可以本文所论述的药学上可接受的盐中的任一者的形式提供。同样,应理解,同位素组成可独立于本文所提及的各哌啶二酮化合物的立体异构组成而改变。此外,同位素组成虽然限于各别哌啶二酮化合物或其盐中所存在的那些元素,但同位素组成可以其它方式独立于各别哌啶二酮化合物的药学上可接受的盐的选择而改变。

[0055] 应注意,若所描绘的结构与该结构的名称不一致,则更多考虑所描绘的结构。

[0056] 如本文所使用,“治疗”意谓病症、疾病或疾患或与病症、疾病或疾患相关联的一种或多种症状的完全或部分缓解,或减缓或阻止那些症状的进一步进展或恶化,或缓解或根除病症、疾病或疾患本身的病因。在一个实施方案中,病症为如本文所描述的雄激素受体介导的疾病或其症状。

[0057] 如本文所使用,“预防”意谓以下的方法:延缓和/或阻止病症、疾病或疾患的完全或部分发作、复发或传播;防止受试者罹患病症、疾病或疾患;或减少受试者罹患病症、疾病或疾患的风险。在一个实施方案中,病症为如本文所描述的雄激素受体介导的疾病或其症状。

[0058] 与哌啶二酮化合物有关的术语“有效量”意谓能够治疗或预防本文所公开的病症、疾病或疾患或其症状的量。

[0059] 如本文所使用的术语“受试者”和“患者”包括动物,包括(但不限于)诸如牛、猴、马、羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或天竺鼠的动物,在一个实施方案中为哺乳动物,在另一实施方案中为人类。在一个实施方案中,受试者为患有雄激素受体介导的疾病或具有其症状或者有患该病风险的人。

[0060] 如本文所使用的术语“雄激素受体”或“AR”或“NR3C4”是指通过结合包括睾固酮或二氢睾固酮的雄性激素而活化的核激素受体。术语“雄激素受体”可指人类雄激素受体的核

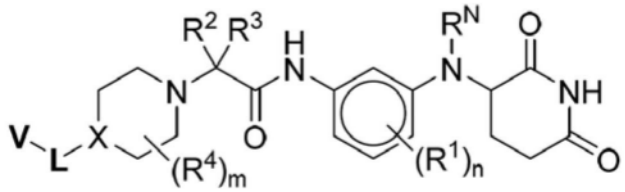
苷酸序列或蛋白质序列(例如,Entrez 367、Uniprot P10275、RefSeq NM_000044或RefSeq NP_000035)。

[0061] 如本文所使用的术语“AR-全长”(AR-FL)是指含有全部四个功能结构域的AR蛋白质,所述功能域包括N端转录活化结构域(NTD,外显子1)、DNA结合结构域(DBD,外显子2至3)、铰链结构域(外显子4)和C端配体结合结构域(LBD,外显子4至8)。

[0062] 术语“去势抵抗性前列腺癌”(CRPC)是指在患者仍然保持雄激素去除疗法或其它疗法以降低睾固酮的同时恶化或进展的晚期前列腺癌,或被视为用激素难治愈、未经激素治疗、非雄激素依赖性或者化学或手术去势抵抗性的前列腺癌。去势抵抗性前列腺癌(CRPC)是尽管进行ADT和/或手术去势但仍出现的晚期前列腺癌。去势抵抗性前列腺癌被定义为尽管进行先前手术去势,用促性腺激素释放激素激动剂(例如,亮丙瑞林(leuprolide))或拮抗剂(例如,地加瑞克(degarelix)或阿巴瑞克(abarelix))、抗雄激素(例如,比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、酮康唑(ketoconazole)、胺鲁米特(aminoglutethamide))、化学治疗剂(例如,多烯紫杉醇(docetaxel)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、卡巴他赛(cabazitaxel)、阿德力霉素(adriamycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、雌氮芥(estramustine)、环磷酰胺)、激酶抑制剂(伊马替尼(imatinib)(Gleevec®)或吉非替尼(gefitinib)(Iressa®)、卡博替尼(cabozantinib)(Cometriq®,也称为XL184))或其它前列腺癌疗法(例如,疫苗(西普亮塞-T(sipuleucel-T)(Provenge®)、GVAX等)、草药(PC-SPES)和解离酶抑制剂(阿比特龙(abiraterone)))持续治疗,但仍不断进展或恶化或不利地影响患者的健康状况的前列腺癌,如通过增加或较高的前列腺特异性抗原(PSA)血清含量、癌转移、骨头癌转移、疼痛、淋巴结转移、肿瘤生长的大小或血清标记物增加、预后的恶化诊断标记物或病情所证明。

[0063] 哌啶二酮化合物

[0064] 本文提供了具有以下式(I)的化合物:

[0065] 

(I)

[0066] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体,

[0067] 其中:

[0068] R^N为H;

[0069] 各R^1独立地选自卤素、CN和C_{1-3}烷基;

[0070] R^2和R^3各自独立地选自H和C_{1-3}烷基,或R^2和R^3与其所连接的碳形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基;

[0071] 各R^4独立地为经取代或未经取代的C_{1-3}烷基,或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子或相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基,或两个R^4基团与其所连接的不相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的4元至7元杂环基;

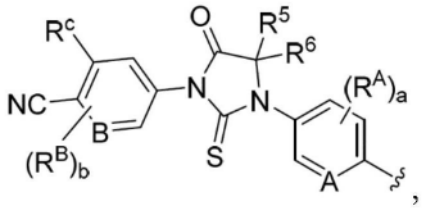
[0072] X为N;

[0073] L为-O(C_{1-6}烷基)-或-(C_{1-9}烷基)-；

[0074] n为0至4；

[0075] m为0至8；

[0076] V为

[0077] 

[0078] 其中

[0079] A为N、CH或CR^A；

[0080] B为N、CH或CR^B；

[0081] 各R^A独立地选自卤素、经取代或未经取代的C_{1-6}烷基和经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基；

[0082] 各R^B独立地选自卤素和经取代或未经取代的C_{1-6}烷基；

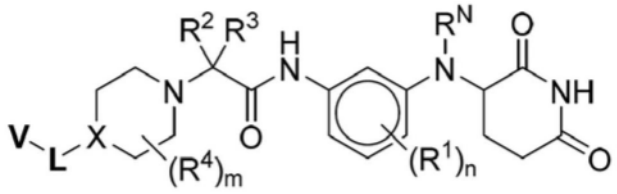
[0083] R^C为卤素或CF_3；

[0084] R^5和R^6为C_{1-3}烷基，或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基；

[0085] a为0至3；并且

[0086] b为0至2。

[0087] 本文提供了具有以下式(I)的化合物：

[0088] 

(I)

[0089] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体，

[0090] 其中：

[0091] R^N为H；

[0092] 各R^1独立地选自卤素、CN和C_{1-3}烷基；

[0093] R^2和R^3各自独立地选自H和C_{1-3}烷基，或R^2和R^3与其所连接的碳形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基；

[0094] 各R^4独立地为经取代或未经取代的C_{1-3}烷基，或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子或相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基，或两个R^4基团与其所连接的不相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的4元至7元杂环基；

[0095] X为N；

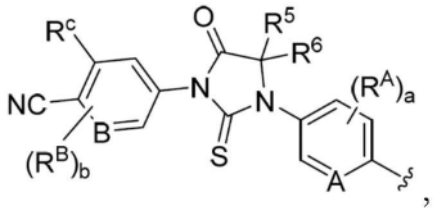
[0096] L为-O(CH_2)$_p$-或-(CH_2)$_p$-；

[0097] n为0至4；

[0098] m为0至8；

[0099] p为1至3；

[0100] V为

[0101] 

[0102] 其中

[0103] A为N、CH或CR^A；

[0104] B为N、CH或CR^B；

[0105] 各R^A独立地选自卤素、经取代或未经取代的C_{1-6}烷基和经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基；

[0106] 各R^B独立地选自卤素和经取代或未经取代的C_{1-6}烷基；

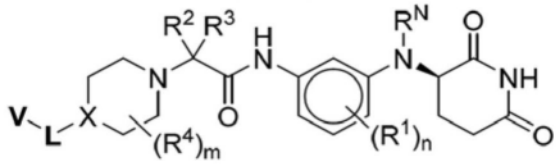
[0107] R^C为卤素或CF_3；

[0108] R^5和R^6为C_{1-3}烷基，或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-5}环烷基或3元至5元杂环基；

[0109] a为0至3；并且

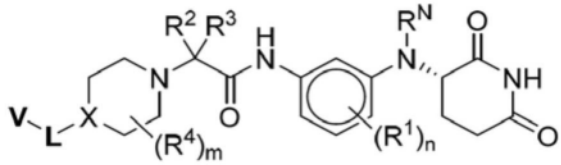
[0110] b为0至2。

[0111] 在式(I)化合物的一个实施方案中，所述化合物为

[0112] 

(IIa)

[0113] 在式(I)化合物的另一实施方案中，所述化合物为

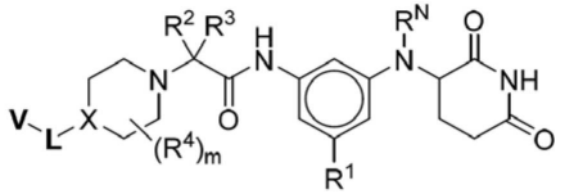
[0114] 

(IIb)

[0115] 在式(I)、式(IIa)和式(IIb)化合物的一些实施方案中，各R^1独立地选自卤素和C_{1-3}烷基。在式(I)、式(IIa)和式(IIb)化合物的一些实施方案中，各R^1独立地选自Cl、F、Br、CN、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$和异丙基。在其它实施方案中，各R^1独立地选自Cl、F、CN和$-CH_3$。在一些其它实施方案中，各R^1独立地选自Cl、F和CN。

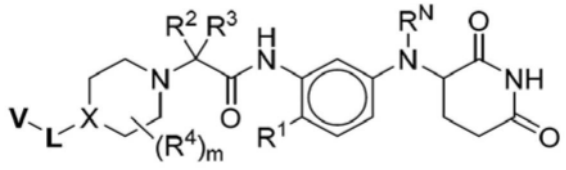
[0116] 在式(I)化合物的一些实施方案中，n为0。在其它实施方案中，n为1或2。

[0117] 在式(I)化合物的一些实施方案中，所述化合物为

[0118] 

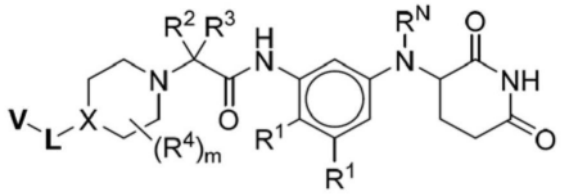
(III)。

[0119] 在式(I)化合物的其它实施方案中,所述化合物为

[0120] 

(IV)。

[0121] 在式(I)化合物的另外其它实施方案中,所述化合物为

[0122] 

(V)。

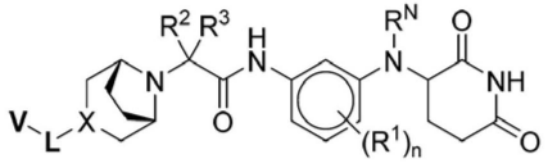
[0123] 在一些实施方案中,所述化合物为式(III)、式(IV)或式(V)化合物,其中各R^1独立地选自Cl、F、CN和CH_3。在一些此类实施方案中,所述化合物为式(III)、式(IV)或式(V)化合物,其中R^1为F或Cl。在式(III)化合物的一些实施方案中,R^1为F、Cl或CN。在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^1为F。

[0124] 在式(I)化合物的一些实施方案中,R^2和R^3各自独立地选自H、经取代或未经取代的甲基和乙基,或R^2和R^3与其所连接的碳形成经取代或未经取代的环丙基、环丁基或环戊基。在一些此类实施方案中,R^2和R^3各自独立地选自H和甲基,或R^2和R^3与其所连接的碳形成未经取代的环丙基。在一些其它实施方案中,R^2和R^3两者均为H或甲基,或R^2和R^3与其所连接的碳形成未经取代的环丙基。在一些实施方案中,R^2和R^3为H。

[0125] 在式(I)化合物的一些实施方案中,各R^4独立地选自经取代或未经取代的甲基和乙基,或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子一起形成经取代或未经取代的环丙基或环丁基。在一些实施方案中,各R^4独立地为经取代或未经取代的甲基,或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子一起形成未经取代的环丙基。在另外其它实施方案中,各R^4独立地选自甲基、CF_3和CH_2OH,或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子一起形成未经取代的环丙基。在另外其它实施方案中,R^4为甲基。在一些实施方案中,R^4为乙基。

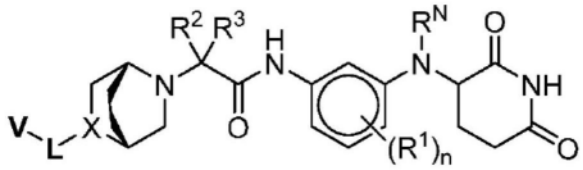
[0126] 在式(I)化合物的一些实施方案中,m为0、1、2、3或4。在一些实施方案中,m为0、1或2。

[0127] 在式(I)化合物的一些实施方案中,两个R^4基团与其所连接的不相邻碳原子一起形成未经取代的4元至7元杂环基。在一些此类实施方案中,所述化合物为

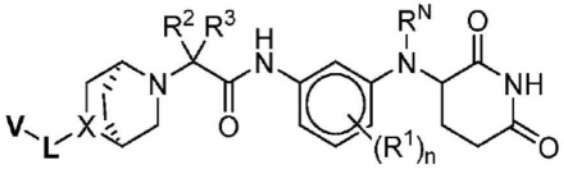
[0128] 

(VI)。

[0129] 在一些此类实施方案中,所述化合物为

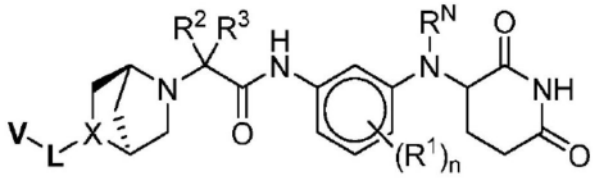


(VII)或

[0130] 

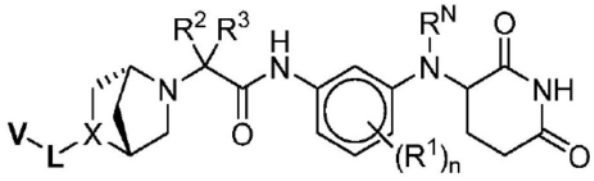
(VIII)。

[0131] 在一些此类实施方案中,所述化合物为



(IX)

或

[0132] 

(X)。

[0133] 在式(I)、式(IIa)、式(IIb)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)和式(X)化合物的一些实施方案中,例示性L基团包括但不限于-O(CH_2)(CH_2)-、-O(CH_2)(CH(CH_3))-、-O(CH_2)(C(CH_3)$_2$)-、-O(CH(CH_3))(CH_2)-、-O(C(CH_3)$_2$)(CH_2)-、-O(CH(CH_3))(CH(CH_3))-、-O(CH(CH_3))(C(CH_3)$_2$)-、-O(C(CH_3)$_2$)(CH(CH_3))-、-(CH_2)-、-(CH_2)(CH_2)-、-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-、-(C(CH_3)$_2$)(C(CH_3)$_2$)-、-(CH(CH_3))-、-(C(CH_3)$_2$)-、-(CH(CH_3))(CH(CH_3))-、-(CH(CH_3))(C(CH_3)$_2$)-、-(C(CH_3)$_2$)(CH(CH_3))-、-(C(CH_3)$_2$)(C(CH_3)$_2$)-、-(CH_3)(CH_3)(CH(CH_3))-、-(CH_2)(CH(CH_3))(CH_2)-、-(CH(CH_3))(CH_2)(CH_2)-、-(CH_2)(CH_2)(C

$(CH_2)_2$)-、-(CH_2)($C(CH_2)_2$)(CH_2)-、-($C(CH_2)_2$)(CH_2)(CH_2)-、-(CH_2)(CH(CH_3))(CH(CH_3))-、-(CH(CH_3))(CH(CH_3))(CH(CH_3))-、-(CH(CH_3))(CH(CH_3))(CH_2)-、-(CH(CH_3))(CH_2)(CH(CH_3))-、-(CH_2)(CH(CH_3))($C(CH_3)_2$)-、-(CH(CH_3))(CH_2)($C(CH_2)_2$)-、-($C(CH_3)_2$)(CH_2)($C(CH_3)_2$)-、-(CH_2)($C(CH_3)_2$)($C(CH_3)_2$)-、-(CH_2)($C(CH_3)_2$)(CH(CH_3))-、-CH(CH_3)($C(CH_3)_2$)(CH_2)-、-($C(CH_3)_2$)(CH_2)(CH(CH_3))-、-($C(CH_3)_2$)(CH(CH_3))(CH_2)-、-($C(CH_3)_2$)($C(CH_3)_2$)(CH_2)-、-(CH(CH_3))(CH(CH_3))($C(CH_3)_2$)-、-(CH(CH_3))($C(CH_3)_2$)($C(CH_3)_2$)-、-($C(CH_3)_2$)(CH(CH_3))($C(CH_3)_2$)-、-(CH(CH_3))($C(CH_3)_2$)(CH(CH_3))-、-($C(CH_3)_2$)($C(CH_3)_2$)(CH(CH_3))-、-($C(CH_3)_2$)(CH(CH_3))(CH(CH_3))-和-($C(CH_3)_2$)($C(CH_3)_2$)($C(CH_3)_2$)-。

[0134] 在式(I)化合物的一些实施方案中,L为-O(CH_2)(CH_2)-、-O(CH_2)(CH(CH_3))-、-O(CH_2)($C(CH_3)_2$)-、-O(CH(CH_3))(CH_2)-、O(CH(CH_3))(CH(CH_3))-、-O(CH(CH_3)($C(CH_3)_2$)-、-O($C(CH_3)_2$)(CH_2)-、-(CH_2)-、-(CH_2)(CH_2)-或-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-。在式(I)化合物的一些实施方案中,L为-O(CH_2)(CH_2)-、-(CH_2)-、-(CH_2)(CH_2)-或-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-。在其它实施方案中,L为-O(CH_2)(CH_2)-或-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-。在另外其它实施方案中,L为-O(CH_2)(CH_2)-。在式(I)化合物的一些实施方案中,L为-O(CH_2)(CH_2)-、-O(CH_2)(CH(CH_3))-、-O(CH(CH_3))(CH_2)-或-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-。

[0135] 在式(I)化合物的一些实施方案中,A为CH。在式(I)化合物的一些其它实施方案中,B为CH。在一些其它实施方案中,B为N。

[0136] 在式(I)化合物的一些实施方案中,a为0、1或2。

[0137] 在式(I)化合物的一些实施方案中,各R^A独立地选自Cl、Br、F、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、$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$、CF_3、$CF(CH_3)_2$、CF_2CH_3、CH_2CH_2F、CH_2CHF_2、CH_2CF_3、CH_2OH、$CH(CH_3)OH$、CH_2CH_2OH、$CH(CH_3)CH_2OH$、$CH_2CH(CH_3)OH$、环丙基、环丁基和环戊基。在一些此类实施方案中,各R^A独立地选自Cl、Br、F、甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基、仲丁基、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CH_2F、CH_2CHF_2、CH_2OH、$CH(CH_3)OH$、环丙基、环丁基和环戊基。在一些实施方案中,其中B为CH,各R^A独立地选自Cl、Br、F、甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基、仲丁基、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CH_2F、CH_2CHF_2、环丙基、环丁基和环戊基。在其它实施方案中,其中B为N,各R^A独立地选自Cl、F、甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丁基、CF_2CH_3、CH_2CH_2F、CH_2CHF_2、CH_2OH、$CH(CH_3)OH$、环丙基和环丁基。在一些此类实施方案中,各R^A独立地选自乙基、异丙基和环丙基。

[0138] 在式(I)化合物的一些实施方案中,b为0或1。在式(I)化合物的一些实施方案中,R^B为甲基。在式(I)化合物的一些实施方案中,R^C为CF_3或Cl。

[0139] 在式(I)化合物的一些实施方案中,R^5和R^6为甲基,或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、四氢呋喃基或四氢吡喃基。在一些实施方案中,R^5和R^6为甲基,或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成环丁基或四氢呋喃基。在一些实施方案中,R^5和R^6为甲基,或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成环丁基、环戊基、环己基或四氢呋喃基。

[0140] 在式(III)、式(IV)或式(V)化合物的一些实施方案中,各R^1独立地选自Cl、F、CN和CH_3,并且R^2和R^3为H。在一些此类实施方案中,各R^4独立地选自甲基、CF_3和CH_2OH,或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子一起形成未经取代的环丙基。在一些此类实施方案中,R^4为甲基。在一些此类实施方案中,R^4为乙基。在一些其它此类实施方案中,L为-O(CH_2)(CH_2)-或-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-。在一些其它此类实施方案中,L为-O(CH_2)(CH(CH_3))-、-O(CH(CH_3))

(CH_2)-。在另外其它此类实施方案中,A为CH。在另外其它此类实施方案中,B为CH,并且各RA独立地选自Cl、Br、F、甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基、仲丁基、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CH_2F、CH_2CHF_2、环丙基、环丁基和环戊基。在其它此类实施方案中,B为N,并且各R^A独立地选自Cl、F、甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丁基、CF_2CH_3、CH_2CH_2F、CH_2CHF_2、CH_2OH、$CH(CH_3)OH$和环丙基。在一些其它此类实施方案中,各R^A为乙基、异丙基或环丙基。在另外其它此类实施方案中,R^5和R^6为甲基,或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成环丁基或四氢呋喃基。在一些实施方案中,R^5和R^6为甲基,或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成环丁基、环戊基、环己基或四氢呋喃基。

[0141] 在式(I)、式(IIa)和式(IIb)化合物的一些实施方案中,

[0142] R^N为H;

[0143] 各R^1独立地选自Cl、F、Br、CN、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$和异丙基;

[0144] R^2和R^3各自独立地选自H、经取代或未经取代的甲基和乙基,或R^2和R^3与其所连接的碳形成经取代或未经取代的环丙基、环丁基或环戊基;

[0145] 各R^4独立地选自经取代或未经取代的甲基或乙基,或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子或相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的环丙基或环丁基,或两个R^4基团与其所连接的不相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的4元至7元杂环基;

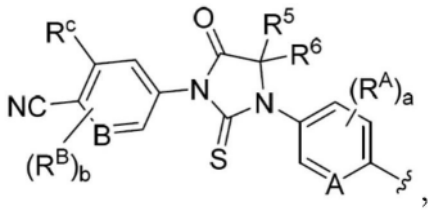
[0146] X为N;

[0147] L为$-O(C_1-_5$烷基)-或$-(C_1-_5$烷基)-;

[0148] n为0至4;

[0149] m为0至2;

[0150] V为

[0151] 

[0152] 其中

[0153] A为N、CH或CR^A;

[0154] B为N、CH或CR^B;

[0155] 各R^A独立地选自Cl、Br、F、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、$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CH_2F、CH_2CHF_2、CH_2CF_3、CH_2OH、$CH(CH_3)OH$、CH_2CH_2OH、$CH(CH_3)CH_2OH$、$CH_2CH(CH_3)OH$、环丙基、环丁基和环戊基;

[0156] 各R^B独立地选自卤素和甲基;

[0157] R^C为卤素或CF_3;

[0158] R^5和R^6为甲基,或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的环丁基、环戊基、环己基或四氢呋喃基;

[0159] a为0至3;并且

[0160] b为0至2。

[0161] 在式(I)、式(IIa)和式(IIb)化合物的一些实施方案中,

[0162] R^N为H;

[0163] 各R^1独立地选自Cl、F、Br、CN、-CH_3、-CH_2CH_3和异丙基;

[0164] R^2和R^3各自独立地选自H、经取代或未经取代的甲基和乙基,或R^2和R^3与其所连接的碳形成经取代或未经取代的环丙基、环丁基或环戊基;

[0165] 各R^4独立地选自经取代或未经取代的甲基或乙基,或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子或相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的环丙基或环丁基,或两个R^4基团与其所连接的不相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的4元至7元杂环基;

[0166] X为N;

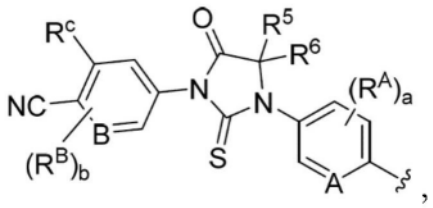
[0167] L为-O$(CH_2)_p$-或-$(CH_2)_p$-;

[0168] n为0至4;

[0169] m为0至2;

[0170] p为1至3;

[0171] V为

[0172] 

[0173] 其中

[0174] A为N、CH或CR^A;

[0175] B为N、CH或CR^B;

[0176] 各R^A独立地选自Cl、Br、F、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、$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CH_2F、CH_2CHF_2、CH_2CF_3、CH_2OH、$CH(CH_3)OH$、CH_2CH_2OH、$CH(CH_3)CH_2OH$、$CH_2CH(CH_3)OH$、环丙基、环丁基和环戊基;

[0177] 各R^B独立地选自卤素和甲基;

[0178] R^C为卤素或CF_3;

[0179] R^5和R^6为甲基,或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的环丁基或四氢呋喃基;

[0180] a为0至3;并且

[0181] b为0至2。

[0182] 在式(III)、式(IV)和式(V)化合物的一些实施方案中,

[0183] R^N为H;

[0184] 各R^1独立地选自Cl、F、Br、CN、-CH_3、-CH_2CH_3和异丙基;

[0185] R^2和R^3各自独立地选自H、经取代或未经取代的甲基和乙基,或R^2和R^3与其所连接的碳形成经取代或未经取代的环丙基、环丁基或环戊基;

[0186] 各R^4独立地选自经取代或未经取代的甲基或乙基,或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子或相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的环丙基或环丁基,或两个R^4基团与其所连接的不相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的4元至7元杂环基;

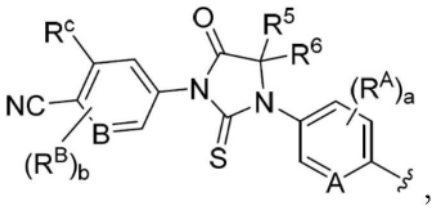
[0187] X为N;

[0188] L为-O(C_{1-5}烷基)-或-(C_{1-5}烷基)-；

[0189] n为0至4；

[0190] m为0、1或2；

[0191] V为

[0192] 

[0193] 其中

[0194] A为N、CH或CR^A；

[0195] B为N、CH或CR^B；

[0196] 各R^A独立地选自Cl、Br、F、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、$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CH_2F、CH_2CHF_2、CH_2CF_3、CH_2OH、$CH(CH_3)OH$、CH_2CH_2OH、$CH(CH_3)CH_2OH$、$CH_2CH(CH_3)OH$、环丙基、环丁基和环戊基；

[0197] 各R^B独立地选自卤素和甲基；

[0198] R^C为卤素或CF_3；

[0199] R^5和R^6为甲基，或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的环丁基、环戊基、环己基或四氢呋喃基；

[0200] a为0至3；并且

[0201] b为0至2。

[0202] 在式(III)、式(IV)和式(V)化合物的一些实施方案中，

[0203] R^N为H；

[0204] 各R^1独立地选自Cl、F、Br、CN、-CH_3、-CH_2CH_3和异丙基；

[0205] R^2和R^3各自独立地选自H、经取代或未经取代的甲基和乙基，或R^2和R^3与其所连接的碳形成经取代或未经取代的环丙基、环丁基或环戊基；

[0206] 各R^4独立地选自经取代或未经取代的甲基或乙基，或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子或相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的环丙基或环丁基，或两个R^4基团与其所连接的不相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的4元至7元杂环；

[0207] X为N；

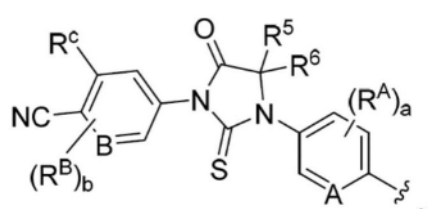
[0208] L为-O(CH_2)$_p$-或-(CH_2)$_p$-；

[0209] n为0至4；

[0210] m为0、1或2；

[0211] p为1至3；

[0212] V为

[0213] 

[0214] 其中

[0215] A为N、CH或CR^A；

[0216] B为N、CH或CR^B；

[0217] 各R^A独立地选自Cl、Br、F、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、$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CH_2F、CH_2CHF_2、CH_2CF_3、CH_2OH、$CH(CH_3)OH$、CH_2CH_2OH、$CH(CH_3)CH_2OH$、$CH_2CH(CH_3)OH$、环丙基、环丁基和环戊基；

[0218] 各R^B独立地选自卤素和甲基；

[0219] R^C为卤素或CF_3；

[0220] R^5和R^6为甲基，或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的环丁基或四氢呋喃基；

[0221] a为0至3；并且

[0222] b为0至2。

[0223] 本文所提供的其它实施方案包括上文所阐述的特定实施方案中的一个或多个的任何组合。

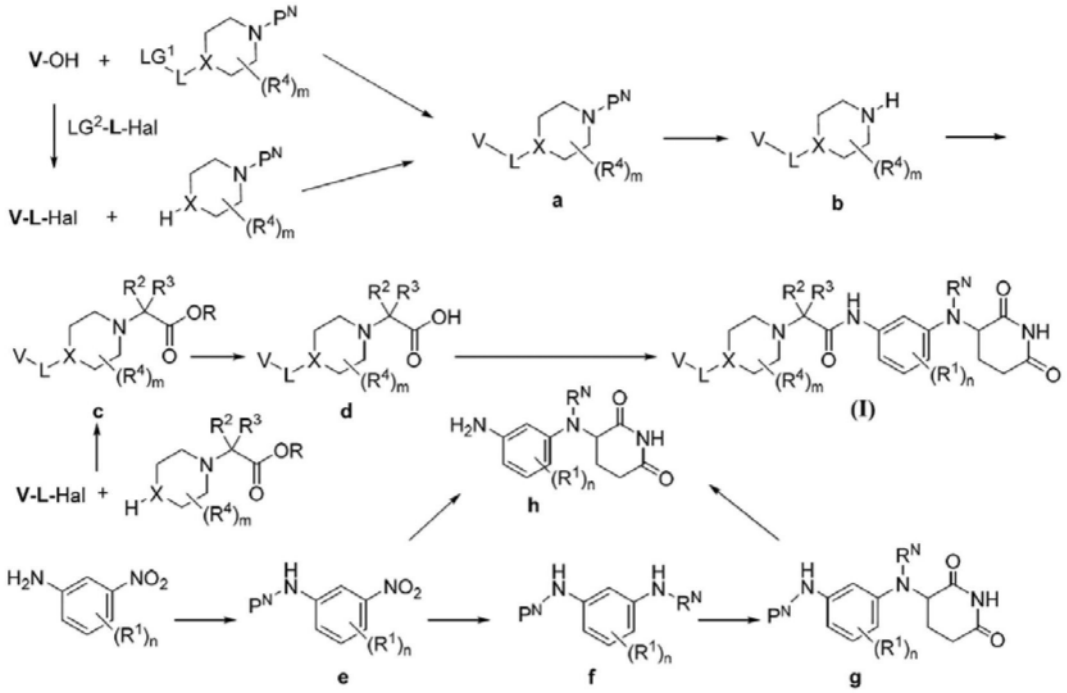
[0224] 在式(I)化合物的一些实施方案中，所述化合物为来自表1的化合物。

[0225] 代表性式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)或式(X)化合物阐述于表1中。

[0226] 在本文所描述的AR介导的测定中测试表1中所阐述的哌啶二酮化合物，并且发现所述化合物在所述测定中具有活性。在一个实施方案中，哌啶二酮化合物是如本文所描述的化合物，其中1μM浓度的化合物使得AR蛋白质降解至少约50％或更多。

[0227] 用于制备哌啶二酮化合物的方法

[0228] 可使用常规有机合成和市售起始物质或本文所提供的方法来制备本文所描述的哌啶二酮化合物。例如但不限于，可如下文所展示的流程1至8以及本文所阐述的实施例中所概述地制备式(I)的哌啶二酮化合物，其中R^N、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^A、R^B、R^c、L、V、X、n、m、p、a和b如本文所定义。应注意，本领域技术人员应知晓如何修改说明性流程和实施例中所阐述的程序以获得所需产物。

[0229] 

[0230] 流程1

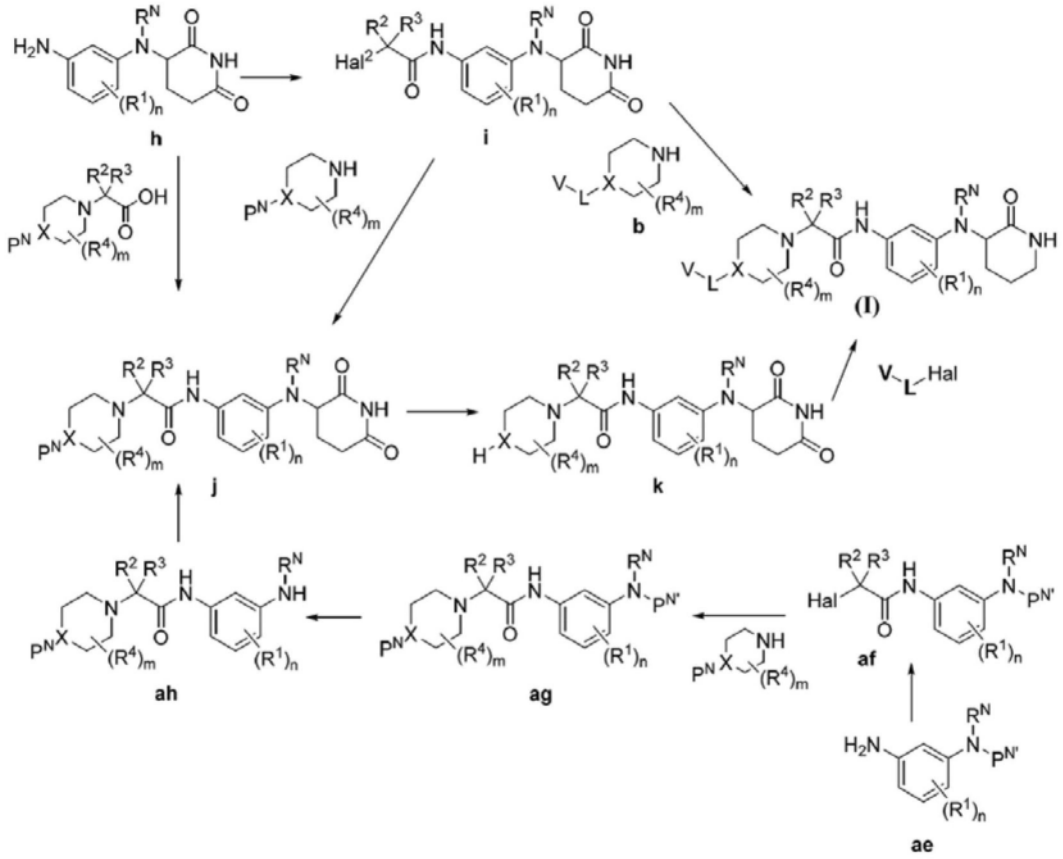
[0231] 如流程1中所展示,可通过如下方式开始制备式(I)的哌啶二酮化合物(其中L为-O(C_{1-6}烷基)-):使苯酚(A为CH或CR^A)或吡啶酮(A为N)衍生物V-OH与适当衍生且经N-保护的哌嗪基(例如,其中P^N为Boc且脱离基LG^1为Br、Cl、OTs或OMs)在高温(例如约40℃与约70℃之间的温度)下,在溶剂中在碱存在下(例如在DMF中在$CsCO_3$存在下或在乙腈中在K_2CO_3存在下)反应,得到中间物a。另选地,当LG^1为-OH时,在光延(Mitsunobu)条件下(例如在室温下,在诸如THF的溶剂中,用PPh_3和DIAD或DEAD)处理V-OH,得到中间物a。在另一方法中,V-OH可首先与LG^2-L-Hal反应,其中Hal为Cl、Br、OMs或OTs,并且其中LG^2为Br、Cl、OH,并且当LG^2为Br或Cl时,反应在例如约40℃与约70℃之间的高温下,在诸如DMF或NMP的溶剂中,在诸如$CsCO_3$或K_2CO_3的碱存在下进行;或当LG^2为OH时,进行光延反应(在室温下,在诸如THF的溶剂中,使用PPh_3和DIAD或DEAD)以产生V-L-Hal,其与经适当保护的哌嗪基(在诸如约40℃与约70℃之间的高温下,在诸如DMF或NMP的溶剂中,在诸如$CsCO_3$或K_2CO_3的碱存在下)反应,得到中间物a。自中间物a移除N-保护基P^N(例如,当P^N为Boc时,在室温下、在溶剂中用酸(例如在二噁烷或EtOAc中用盐酸)进行处理,或在室温下、在DCM中用TFA进行处理),得到中间物b。使中间物b与Br-C(R^2)(R^3)COOR(其中R为C_{1-4}烷基,例如甲基、乙基或叔丁基)任选地在NaI或KI存在下,任选地在高温(例如约20℃与约80℃之间的温度)下,在诸如THF、NMP或DMF的溶剂中,在诸如TEA、DBU或DIEA的碱存在下反应,得到中间物c。另选地,通过使V-L-Hal(其中Hal为Cl、Br、OMs或OTs)与适当衍生的2-(哌嗪-1-基)乙酸酯(其中R为C_{1-4}烷基,例如甲基、乙基或叔丁基)在室温下,在诸如DMF或NMP的溶剂中,在诸如DIEA、TEA或DBU的碱存在下反应而制备中间物c。通过以下方式对中间物c中的羧酸根基脱保护,得到中间物d:当R为甲基或乙基,在诸如THF/H_2O混合物或二噁烷/H_2O混合物的溶剂中用诸如LiOH或NaOH的碱进行处理;或当R为叔丁基时,在溶剂中用酸(诸如在二噁烷/DCM混合物中用HCl或在DCM中用TFA)进行处理。

[0232] 由R^1衍生的3-硝基苯胺制备适当衍生的3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮h,

所述R^1衍生的3-硝基苯胺受胺保护基P^N保护(其中例如当P^N为Boc时,在诸如THF、NMP或DMF的溶剂中,在诸如TEA、DIEA或DBU的碱存在下,用Boc_2O进行处理)以形成中间物e。使中间物e中的硝基还原(在诸如EtOH或MeOH的溶剂中,在诸如Pd/C的催化剂存在下,用例如H_2的还原剂进行处理;或在诸如EtOH和H_2O的溶剂中,用Fe和NH_4Cl进行处理),得到单保护的衍生的二苯胺中间物f。使中间物f与3-溴哌啶-2,6-二酮在溶剂中在碱存在下偶合(例如,在例如约50℃与约80℃之间的高温下,在DMF或NMP中,在$NaHCO_3$、$CsCO_3$或K_2CO_3存在下偶合;或在例如约150℃的高温下,在DMF或NMP中,在DIEA存在下偶合),接着移除保护基P^N(例如当P^N为Boc时,在溶剂中用酸(诸如在DCM中用TFA)进行处理;或在二噁烷或EtOAc中用HCl进行处理),得到中间物h。另选地,通过使中间物e与3-溴哌啶-2,6-二酮进行铁催化的还原性偶合(例如,在例如约80℃至约100℃之间的高温下,在诸如NMP的溶剂中,在Zn、TMSCl、$FeCl_2*4H_2O$存在下进行反应),接着移除保护基P^N(例如,当P^N为Boc时,在溶剂中用酸(诸如在DCM中用TFA)进行处理;或在二噁烷或EtOAc中用HCl进行处理),得到中间物h。

[0233] 使中间物d与中间物h例如在诸如DCM、DMF或NMP或其混合物的溶剂中,在诸如DIEA、NMM或TEA的碱存在下,在偶合剂(诸如任选与HOBt组合的HATU、HBTU或EDC或DCC)存在下偶合,得到式(I)化合物,其中L为-O(C_{1-6}烷基)-。

[0234]

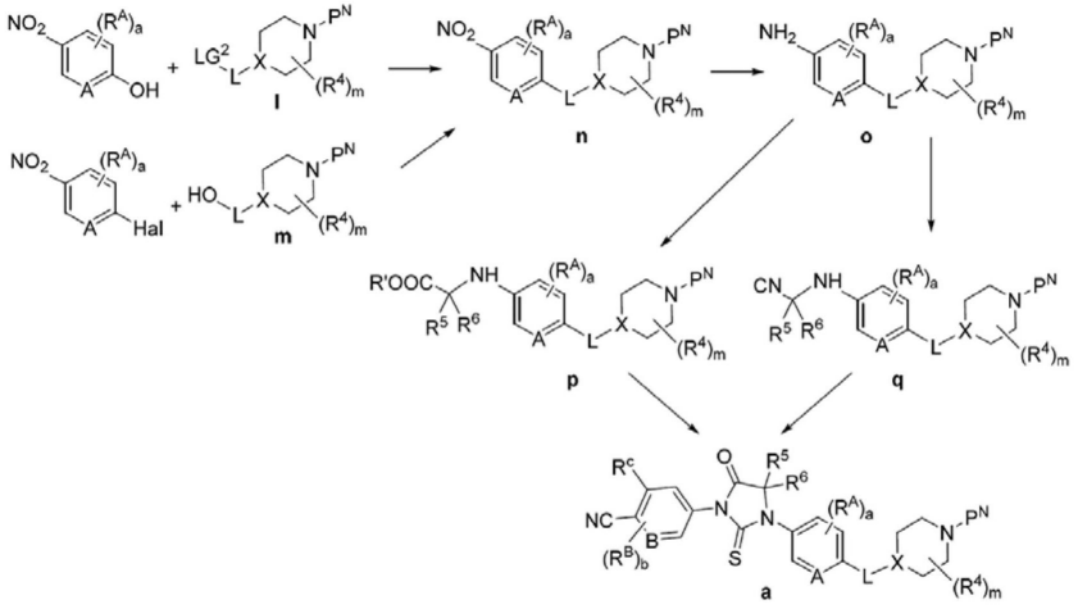


[0235] 流程2

[0236] 流程2中展示式(I)化合物的合成的替代方法。在一种方法中,使常见的中间物h与Hal^2-C(R^2)(R^3)COY(其中Hal^2为Cl或Br)在如下条件下反应而得到中间物i:当Y为OH时,在溶剂(例如,DCM、DMF、NMP或其混合物)中,在偶合剂(例如,任选与HOBt组合的HATU、HBTU或EDC或DCC)和碱(例如,DIEA、TEA或NMM)存在下反应;或当Y为Cl时,在约0℃与约25℃之间的温度下,在诸如DMF或NMP的溶剂中,在诸如TEA或DIEA的碱存在下反应。任选地在NaI或KI存

在下,在例如约40℃与约60℃之间的高温下,在诸如DMF或NMP的溶剂中,在诸如DIEA、TEA或NMM的碱存在下,用中间物b处理中间物i,得到目标式(I)化合物。在第二方法中,中间物h与N-保护的适当衍生的2-(哌嗪-1-基)乙酸(其中P^N例如为Boc)通过在溶剂(例如,DCM、DMF、NMP或其混合物)中,在偶合剂(例如,任选与HOBt组合的HATU、HBTU或EDC或DCC)和碱(例如,DIEA、TEA或NMM)存在下反应而偶合,得到中间物j。另选地,通过使中间物i与适当衍生的受保护哌嗪(其中P^N例如为Boc)任选地在NaI或KI存在下,在例如约40℃与约80℃之间的高温下,在诸如DMF或NMP的溶剂中,在诸如DIEA、TEA或NMM的碱存在下反应而制备中间物j。在另一方法中,通过以下方式开始制备中间物j:使中间物ae(其中P^N例如为Cbz)与Hal-C(R^2)(R^3)COY(其中Hal为Cl或Br)在Y为OH时,在溶剂(例如,DCM、DMF、NMP或其混合物)中,在偶合剂(例如,任选与HOBt组合的HATU、HBTU或EDC或DCC)和碱(例如,DIEA、TEA或NMM)存在下反应,得到中间物af。任选地在NaI或KI存在下,在例如约60℃与约90℃之间的高温下,在诸如DMF或NMP的溶剂中,在诸如DIEA或TEA的碱存在下,用N-保护的经适当官能化的哌嗪(其中P^N例如为Boc)处理中间物af,得到中间物ag。当$P^{N'}$为Cbz时,在诸如MeOH或EtOAc的溶剂中,在催化剂(例如,Pd/C、Pt/C或Pd(OH)$_2$)存在下,例如用诸如H_2的还原剂对中间物ag脱保护,得到中间物ah。使中间物ah与3-溴哌啶-2,6-二酮在溶剂中在碱存在下偶合(例如,在例如约50℃与约80℃之间的高温下,在DMF或NMP中,在$NaHCO_3$、$CsCO_3$或K_2CO_3存在下偶合;或在例如约150℃的高温下,在DMF或NMP中,在DIEA存在下偶合),得到中间物j。对中间物j脱保护(当P^N为Boc时,在溶剂中用酸进行处理,例如在DCM中用TFA进行处理,或在二噁烷/DCM或EtOAc中用HCl进行处理),接着与V-L-Hal(其中Hal为Cl、Br、OMs或OTs)在例如约50℃与约70℃之间的高温下,在例如DMF或NMP的溶剂中,在例如DIEA、TEA或NMM的碱存在下反应,得到式(I)化合物。

[0237]



[0238] 流程3

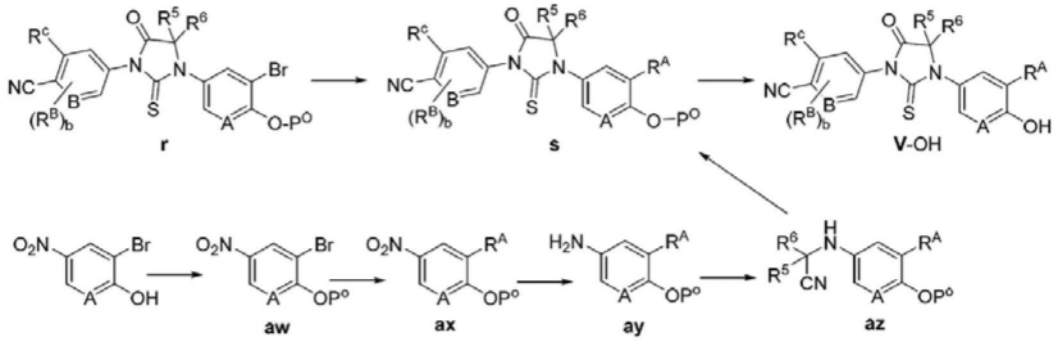
[0239] 流程3中展示中间物a的替代合成,其中L为-O(C_{1-6}烷基)-。使适当衍生的4-硝基苯酚或5-硝基吡啶-2-醇与中间物l(其中LG^2为Br、Cl或OH)反应,并且当LG^2为Br或Cl时,在高温下在溶剂中在碱存在下反应(例如碱为$CsCO_3$或K_2CO_3,溶剂为乙腈、DMF或NMP,并且温度在约50℃与约80℃之间),得到中间物n。当LG^2为OH时,进行光延反应(在室温下,在诸如THF的

溶剂中,使用PPh_3和DIAD或DEAD),得到中间物n。另选地,当A为N时,使适当衍生的2-卤代-5-硝基吡啶与中间物m在例如约50℃与约70℃之间的高温下,在诸如乙腈、DMF、THF或NMP的溶剂中,在诸如$CsCO_3$或K_2CO_3的碱存在下反应,得到中间物n。在溶剂中用还原剂(例如,在例如Pd/C的催化剂存在下,在EtOH中用H_2;或在例如约80℃的高温下,在EtOH和H_2O中用Fe和NH_4Cl)还原中间物n中的硝基,得到中间物o。使中间物o与R′OOC-C(R^5)(R^6)Hal(其中Hal为Br或Cl且R′为C_{1-3}烷基)在高温(例如,110℃与约130℃之间的高温)下,在碱(例如,DIEA或TEA)存在下反应,得到中间物p。使中间物p与适当衍生的4-异硫氰基苯甲腈或5-异硫氰基吡啶甲腈在例如约70℃与约90℃之间的高温下,在诸如EtOAc的溶剂中,在诸如TEA的碱存在下反应,得到中间物a,其可如上文流程中所描述进一步反应,得到式(I)化合物,其中L为-O(C_{1-6}烷基)-。

[0240] 另选地,使中间物o与CN-C(R^5)(R^6)OH在例如约50℃至约70℃之间的高温下,在$MgSO_4$存在下反应,得到中间物q。可通过使C(=O)(R^5)(R^6)与TMSCN和TMSOTf在诸如DCM的溶剂中反应而形成试剂CN-C(R^5)(R^6)OH。使中间物q与适当衍生的4-异硫氰基苯甲腈或5-异硫氰基吡啶甲腈在诸如DMF或DMA的溶剂中反应,接着在例如约70℃与约80℃之间的高温下,在诸如MeOH或EtOH的溶剂中,用例如HCl的酸进行处理,得到中间物a,其如上文所描述使用,得到式(I)化合物,其中L为-O(C_{1-6}烷基)-。

[0241] 流程4、5和6中展示中间物的合成,其中R^A为经取代或未经取代的C_{1-6}烷基或经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基。

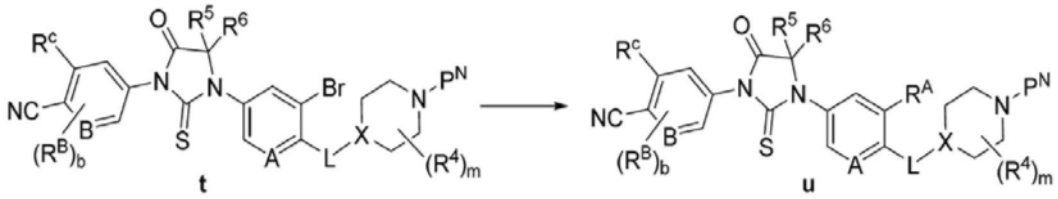
[0242]



[0243] 流程4

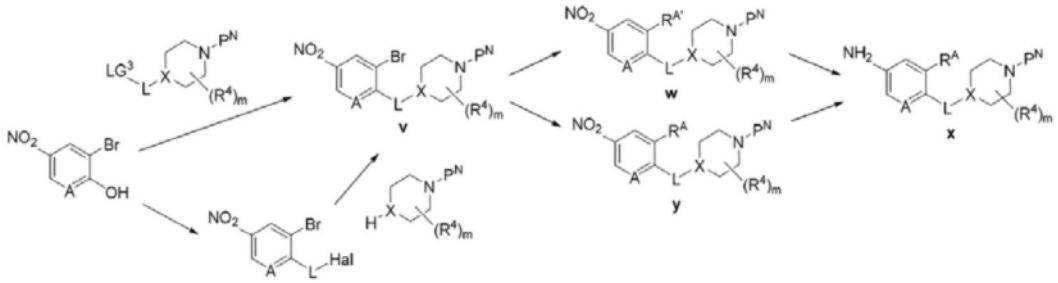
[0244] 可在例如约0℃与约25℃之间的低温下,在例如甲苯的溶剂中,在催化剂和配体(例如CPhosPdG3和CPhos)存在下,用R^A-Zn-Br处理中间物r(其中P^O为苯酚保护基,例如乙酰基或苯甲基),得到中间物s。移除保护基P^O(当P^O为乙酰基时,在诸如MeOH或EtOH的溶剂中用诸如K_2CO_3的碱进行处理;或当P^O为苯甲基时,在诸如EtOH或MeOH的溶剂中、在诸如Pd/C的催化剂存在下、用诸如H_2的还原剂进行处理,或在例如约-70℃的低温下、在诸如DCM的溶剂中、用诸如BBr_3的去烷基化剂进行处理),得到中间物V-OH,其中R^A为经取代或未经取代的C_{1-6}烷基或经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基,其可用于上文流程中。另选地,通过以下方式开始形成中间物s,其中A为CH或CR^A:在诸如约80℃的高温下,在例如K_2CO_3的碱存在下,在诸如乙腈的溶剂中,用诸如溴甲基苯的烷基化剂对适当衍生的苯酚进行羟基保护,得到中间物aw,其中A为CH或CR^A且P^O为诸如苯甲基的苯酚保护基。在诸如约100℃的高温下,在诸如甲苯和水混合物的溶剂中,在催化剂和碱(例如,Pd(dppf)$_2Cl_2$和Cs_2CO_3)存在下,用R^A-B(OH)$_2$处理中间物aw,得到中间物ax。可在诸如约60℃的高温下,在例如EtOH和水混合物的溶剂中,

在诸如氯化铵的路易斯酸(Lewis acid)存在下,使用诸如铁的还原剂选择性地还原中间物ax中的硝基,得到中间物ay。使中间物ay与CN-C(R^5)(R^6)OH在例如约50℃与约70℃之间的高温下,在$MgSO_4$存在下反应,得到中间物az。使中间物az与适当衍生的4-异硫氰基苯甲腈(其中B为CH或CR^B)或5-异硫氰基吡啶甲腈(其中B为N)在诸如DMF或DMA的溶剂中反应,接着在例如约70℃与约80℃之间的高温下,在诸如MeOH或EtOH的溶剂中,用例如HCl的酸进行处理,得到中间物s。如上文所描述移除保护基P^O,得到式V-OH化合物,其中R^A为经取代或未经取代的C_{1-6}烷基或经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基。

[0245] 

[0246] 流程5

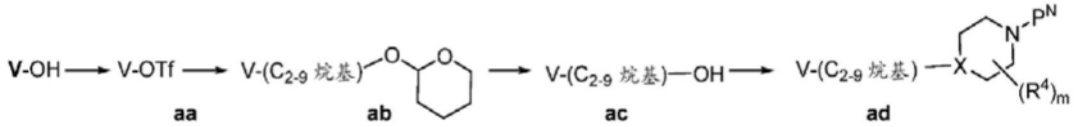
[0247] 另选地,如流程5中所展示,可通过使中间物t与R^A-Zn-Br在例如约0℃与约25℃之间的低温下,在例如甲苯的溶剂中,在催化剂和配体(例如CPhosPdG3和CPhos)存在下反应而并有R^A,得到中间物u,其中R^A为经取代或未经取代的C_{1-6}烷基或经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基,并且其可类似于中间物a用于上文流程中。

[0248] 

[0249] 流程6

[0250] 可如流程6中所展示制备适用于上文流程的中间物x,其中L为-O(C_{1-6}烷基)-且R^A如下文所定义。在第一步骤中,使2-溴-4-硝基苯酚或3-溴-5-硝基吡啶-2-醇与适当衍生且经N-保护的哌嗪基(例如,其中P^N为Boc且脱离基LG^3为Br、Cl、OTs或OMs)在高温(例如,约40℃与约70℃之间的高温)下,在溶剂中在碱存在下(例如,在DMF、NMP或乙腈中在$CsCO_3$或K_2CO_3存在下)反应,得到中间物v。另选地,当LG^3为-OH时,在光延条件下(例如在室温下,在诸如THF的溶剂中,用PPh_3和DIAD或DEAD)处理2-溴-4-硝基苯酚或3-溴-5-硝基吡啶-2-醇,得到中间物v。在另一方法中,使2-溴-4-硝基苯酚或3-溴-5-硝基吡啶-2-醇与Hal-L-Hal(其中Hal为Br)在例如约80℃与约100℃之间的高温下,在溶剂(诸如乙腈或DMF)中,在碱(诸如K_2CO_3或$CsCO_3$)存在下反应,接着与适当衍生且受保护的哌嗪基在例如约50℃与约70℃之间的高温下,在例如DMF或NMP的溶剂中,在例如DIEA或TEA的碱存在下偶合,得到中间物v。通过使中间物v与硼酸酯$R^{A'}[B(OR^+)_2]_2$(其中$R^{A'}$为经取代或未经取代的C_{2-6}烯基、经取代或未经取代的环丙基或经取代或未经取代的C_{5-6}环烯基,并且R^+与硼原子和其所连接的原子一起形成环状硼酸酯,例如4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-八甲基-2,2′-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷))在溶剂(诸如1,4-二噁烷/水混合物)中,在钯催化剂(例如Pd(dppf)Cl_2)和碱(诸如K_3PO_4)存在下反应而引入R^A,得到中间物w,其中$R^{A'}$为经取代或未经取代的C_{2-6}烯基、经

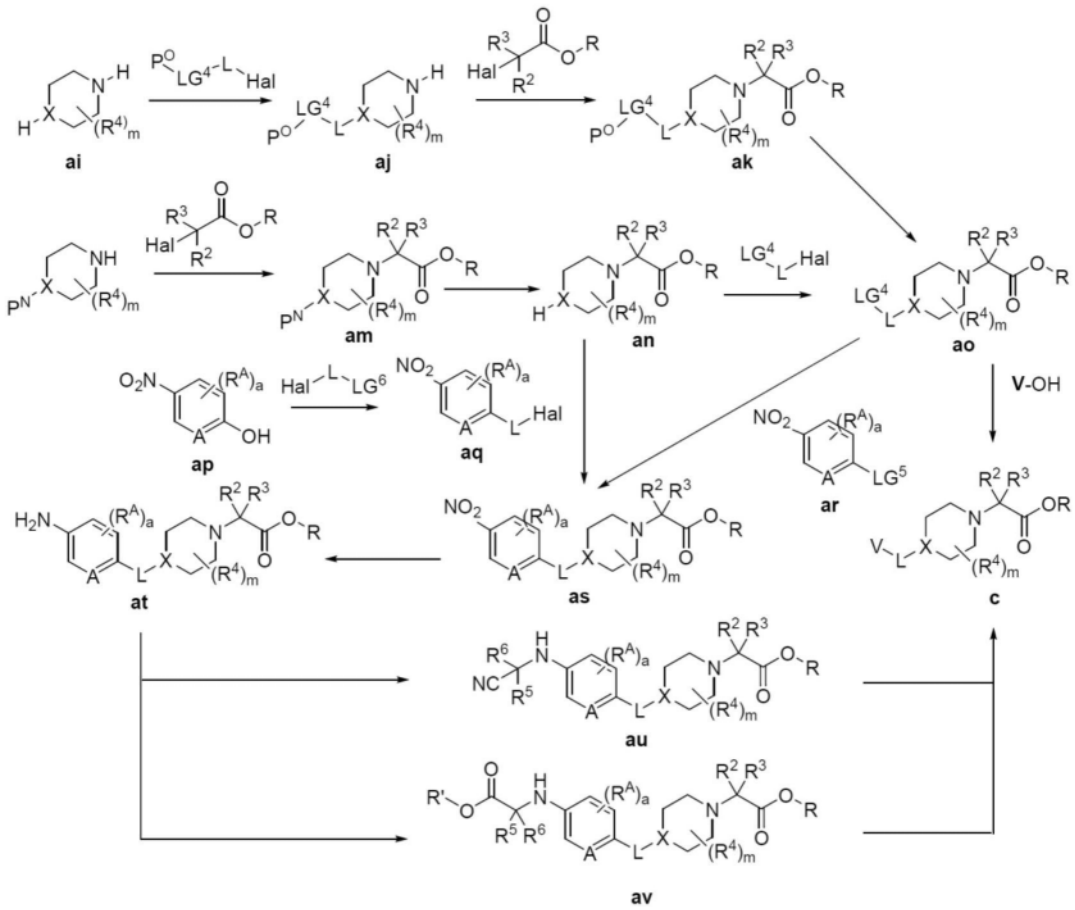
取代或未经取代的环丙基或经取代或未经取代的C_{5-6}环烯基。在约20℃与约30℃之间的温度下,在诸如MeOH或EtOH的溶剂中,在诸如Pd/C的催化剂存在下,使用诸如H_2的还原剂来还原中间物w中的硝基和$R^{A'}$烯基或环烯基,得到中间物x,其中R^A为经取代或未经取代的C_{2-6}烷基、经取代或未经取代的环丙基或经取代或未经取代的C_{5-6}环烷基,所述中间物x可用于上文流程中,得到式(I)化合物,其中L为-O(C_{1-6}烷基)-且R^A为经取代或未经取代的C_{2-6}烷基、经取代或未经取代的环丙基或经取代或未经取代的C_{5-6}环烷基。另选地,在例如约90℃与约110℃之间的高温下,在诸如甲苯/水混合物的溶剂中,在诸如Cs_2CO_3或K_2CO_3的碱存在下,在催化剂和配体(例如,cataCXium®APalladacycle Gen.3和丁基二-1-金刚烷基膦)存在下,用$R^ABF_3^-K^+$(其中R^A为经取代或未经取代的C_{1-6}烷基)处理中间物v,得到中间物y,其中R^A为经取代或未经取代的C_{1-6}烷基。如前所述,在约20℃与约30℃之间的温度下,在诸如MeOH或EtOH的溶剂中,在诸如Pd/C的催化剂存在下,使用诸如H_2的还原剂来还原中间物y中的硝基,得到中间物x,其中R^A为经取代或未经取代的C_{1-6}烷基,所述中间物x可用于上文流程中,得到式(I)化合物,其中L为-O(C_{1-6}烷基)-且R^A为经取代或未经取代的C_{1-6}烷基。

[0251] 

[0252] 流程7

[0253] 流程7中描述可用于合成式(I)化合物(其中L为-(C_{2-9}烷基)-)的中间物ad的合成。在诸如DCM的溶剂中,在诸如DIEA或TEA的碱存在下,用Tf_2O处理起始物质V-OH,得到中间物aa。在例如约0℃的低温下,在例如甲苯的溶剂中,在催化剂和配体(例如CPhosPdG3和CPhos)存在下,用THP-O-C_{2-9}烷基-锌(II)处理中间物aa,得到受THP保护的中间物ab。移除THP(在诸如DCM/EtOH混合物的溶剂中用诸如TsOH的酸进行处理)之后,使用氧化剂(例如,在例如约0℃的低温下,在诸如DCM的溶剂中,使用戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并碘氧杂环戊-3(1H)-酮))使中间物ac氧化,随后在例如MeOH的溶剂中,使用例如三乙酰氧基硼氢化钠的还原剂,通过还原胺化与N-保护的适当衍生的哌嗪基偶合,得到中间物ad,其可如流程1和2中针对中间物a所描述使用,得到式(I)化合物,其中L为-(C_{2-9}烷基)-。

[0254]



[0255] 流程8

[0256] 也可如流程8中所展示制备中间物c,其中L为-O(C_{1-6}烷基)-或-(C_{1-9}烷基)-。在一种方法中,使适当衍生的中间物ai与烷基化剂(诸如O-保护的LG^4-L-Hal(例如,其中O-保护基P^O为苯甲基,LG^4为O,并且Hal为Br或Cl))在高温(例如,约40℃与约70℃之间的高温)下,在溶剂中在碱存在下(例如,在DMF中在$CsCO_3$存在下,或在乙腈中在K_2CO_3存在下)反应,得到中间物aj。使中间物aj与Hal-C(R^2)(R^3)COOR(其中R为C_{1-4}烷基,例如甲基、乙基或叔丁基,并且Hal为Cl或Br)任选地在NaI或KI存在下,任选地在高温(例如,约20℃与约80℃之间的温度)下,在诸如THF、NMP或DMF的溶剂中,在诸如TEA、DBU或DIEA的碱存在下反应,得到中间物ak。在例如15psi的压力水平的加压下,在约20℃与约30℃之间的温度下,在诸如MeOH或EtOH的溶剂中,在诸如Pd/C和$Pd(OH)_2$的催化剂存在下,使用诸如H_2的还原剂来移除中间物ak中的O-保护基P^O,其中P^O为苯甲基,得到中间物ao。

[0257] 另选地,使适当衍生的N-保护的哌嗪基与Hal-C(R^2)(R^3)COOR(其中R为C_{1-4}烷基,例如甲基、乙基或叔丁基,P^N为N-保护基,诸如Boc,并且Hal为Br或Cl)任选地在NaI或KI存在下,任选地在高温(例如,约20℃与约80℃之间的温度)下,在诸如THF、NMP或DMF的溶剂中,在诸如TEA、DBU或DIEA的碱存在下反应,得到中间物am。对中间物am脱保护(当P^N为Boc时,在溶剂中用酸进行处理,例如在DCM中用TFA进行处理,或在二噁烷/DCM、MeOH或EtOAc中用HCl进行处理),接着在例如约50℃与约70℃之间的高温下,在例如DMF或NMP的溶剂中,在例如DIEA、TEA或NMM的碱存在下与LG^4-L-Hal(其中LG^4为Br、Cl或OH,并且Hal为Br或Cl)反应,得到中间物ao。

[0258] 使中间物ao与苯酚衍生物V-OH反应,得到中间物c,其中当LG^4为-OH时,反应在光延条件下(例如,在室温下,在诸如THF的溶剂中,在PPh_3和DIAD或DEAD存在下)进行。当中间物ao中的脱离基LG^4为Br、Cl、OTs或OMs(由对应醇制备)时,与V-OH的反应是在高温(例如,约40℃与约70℃之间的高温)下,在溶剂中在碱存在下(例如,在DMF中在$CsCO_3$存在下,或在乙腈中在K_2CO_3存在下)进行,得到中间物c。

[0259] 也可在高温(例如,约0℃与约90℃之间的高温)下,在溶剂(例如,乙腈、DMF或NMP)中,在碱(例如,NaOtBu、$CsCO_3$或K_2CO_3)存在下,用适当衍生的4-硝基苯酚(其中LG^5为OH,并且A为CH或CR^A)或5-硝基吡啶-2-醇(其中LG^5为OH,并且A为N)(中间物ar)处理中间物a_o(其中LG^4为Br、Cl或OH),得到中间物as。另选地,使中间物ao(其中LG^4为OH)与中间物ar(其中LG^5为OH)在光延条件下反应(通过在室温下,在诸如THF的溶剂中,在PPh_3和DIAD或DEAD存在下反应),得到中间物as。在第三方法中,使中间物ao(其中LG^4为OH)与适当衍生的2-卤代-5-硝基吡啶(其中LG^5为F或Cl,并且A为N)或1-卤代-4-硝基苯(其中LG^5为F或Cl且A为CH或CR^A)在例如约0℃与约70℃之间的高温下,在诸如乙腈、DMF、THF或NMP的溶剂中,在诸如NaOtBu、$CsCO_3$或K_2CO_3的碱存在下反应,得到中间物as。

[0260] 在另一方法中,可使适当衍生的4-硝基苯酚(其中A为CH或CR^A)或5-硝基吡啶-2-醇(其中A为N)(中间物ap)与LG^6-L-Hal(其中LG^6为Br或Cl,并且Hal为Cl或Br)在高温(例如,约0℃与约90℃之间的高温)下,在溶剂(例如,乙腈、DMF或NMP)中,在碱(例如,NaOtBu、$CsCO_3$或K_2CO_3)存在下反应,得到中间物aq。也可使中间物ap与LG^6-L-Hal(其中LG^6为OH)在光延条件(在室温下,在诸如THF的溶剂中,使用PPh_3和DIAD或DEAD)下反应,得到中间物aq。随后可在例如约0℃与约70℃之间的高温下,在诸如乙腈、DMF、THF或NMP的溶剂中,在诸如NaOtBu、$CsCO_3$或K_2CO_3的碱存在下,用中间物aq使中间物an烷基化,得到中间物as。

[0261] 在例如约80℃的高温下,在溶剂中用还原剂(例如,在例如50psi的加压下,在例如Pd/C的催化剂存在下,在MeOH或EtOH中用H_2;或在EtOH和H_2O中用Fe和NH_4Cl)还原中间物as中的硝基,得到中间物at。使中间物at与R′OOC-C(R^5)(R^6)Hal(其中Hal为Br或Cl且R′为C_{1-3}烷基)在高温(例如,约90℃与约130℃之间的高温)下,在碱(例如,$NaHCO_3$、DIEA或TEA)存在下反应,得到中间物av。使中间物av与适当衍生的4-异硫氰基苯甲腈(其中B为CH或CR^B)或5-异硫氰基吡啶甲腈(其中B为N)在例如约60℃与约90℃之间的高温下,在诸如EtOAc的溶剂中,在诸如TEA的碱存在下反应,同样得到中间物c(其中L为-O(C_{1-6}烷基)-),其可如上文所描述使用。

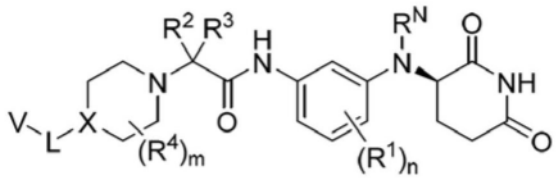
[0262] 另选地,使中间物at与CN-C(R^5)(R^6)OH在例如约50℃至约70℃之间的高温下,在$MgSO_4$存在下反应,得到中间物au。使中间物au与适当衍生的4-异硫氰基苯甲腈(其中B为CH或CR^B)或5-异硫氰基吡啶甲腈(其中B为N)在诸如DMF或DMA的溶剂中反应,接着在例如约70℃与约80℃之间的高温下,在诸如MeOH或EtOH的溶剂中,用例如HCl的酸进行处理,同样得到中间物c,其中L为-O(C_{1-6}烷基)-。

[0263] 也可通过以下方式用中间物as(当R^A为Br时)获得中间物as(其中R^A为经取代或未经取代的C_{2-6}烷基、经取代或未经取代的环丙基或经取代或未经取代的C_{5-6}环烷基):使中间物as(当R^A为Br)与硼酸酯$R^{A'}$[B(OR^+)2]2(其中$R^{A'}$为经取代或未经取代的C_{2-6}烯基、经取代或未经取代的环丙基或经取代或未经取代的C_{5-6}环烯基,并且R^+与硼原子和其所连接的原子一起形成环状硼酸酯,例如4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-八甲基-2,2′-二(1,3,2-二氧杂硼杂环

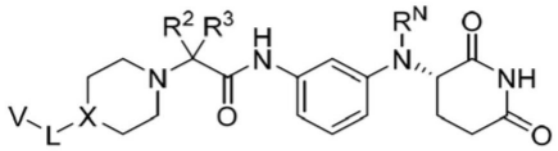
戊烷))在溶剂(诸如1,4-二噁烷/水混合物)中,在钯催化剂(例如Pd(dppf)Cl_2)和碱(诸如K_3PO_4)存在下反应,得到中间物as,其中R^A为经取代或未经取代的C_{2-6}烯基、经取代或未经取代的环丙基或经取代或未经取代的C_{5-6}环烯基。在约20℃与约30℃之间的温度下,在诸如MeOH或EtOH的溶剂中,在诸如Pd/C的催化剂存在下,使用诸如H_2的还原剂来还原中间物as中的硝基和R^A烯基或环烯基,得到中间物at,其中R^A为经取代或未经取代的C_{2-6}烷基、经取代或未经取代的环丙基或经取代或未经取代的C_{5-6}环烷基,所述中间物at可用于上文流程中,得到式(I)化合物,其中L为-O(C_{1-6}烷基)-。

[0264] 在一些实施方案中,(通过标准方法且如本文所描述)对掌性分离式(I)化合物的对映异构体,得到式(IIa)和式(IIb)化合物

[0265]



(IIa)



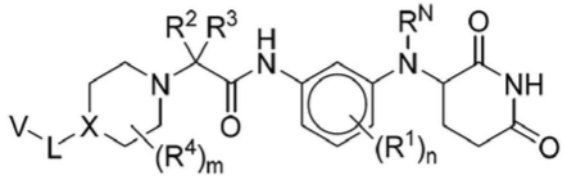
(IIb)

[0266] 另选地,通过标准方法对掌性分离如上文流程中所描述使用的中间物h或i,得到式(IIa)或式(IIb)化合物。

[0267] 关于胺和羟基的术语“受保护”是指这些官能团的由本领域技术人员已知的保护基进行保护以避免发生非所要反应的形式,所述保护基诸如Protective Groups in Organic Synthesis,Greene,T.W.;Wuts,P.G.M.,John Wiley&Sons,New York,N.Y.(第5版,2014)中所阐述的那些保护基,其可使用所述文献中所阐述的程序添加或移除。

[0268] 在一个方面,本文提供了用于制备式(I)化合物的方法:

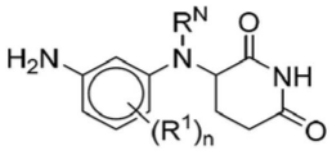
[0269]



(I)

[0270] 所述方法包括使式(h)化合物

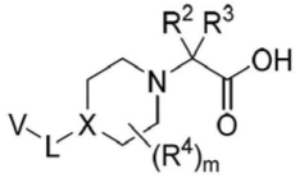
[0271]



(h)

,

[0272] 与式(d)化合物

[0273] 

(d)

,

[0274] 在适于得到式(I)化合物的条件下,在溶剂中,在偶合剂和碱存在下接触;其中

[0275] R^N为H;

[0276] 各R^1独立地选自卤素、CN和C_{1-3}烷基;

[0277] R^2和R^3各自独立地选自H和C_{1-3}烷基,或R^2和R^3与其所连接的碳形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基;

[0278] 各R^4独立地为经取代或未经取代的C_{1-3}烷基,或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子或相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基,或两个R^4基团与其所连接的不相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的4元至7元杂环基;

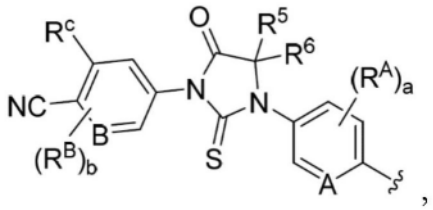
[0279] X为N;

[0280] L为-O(C_{1-6}烷基)-或-(C_{1-9}烷基)-;

[0281] n为0至4;

[0282] m为0至8;

[0283] V为

[0284] 

,

[0285] 其中

[0286] A为N、CH或CR^A;

[0287] B为N、CH或CR^B;

[0288] 各R^A独立地选自卤素、经取代或未经取代的C_{1-6}烷基或经取代和未经取代的C_{3-6}环烷基;

[0289] 各R^B独立地选自卤素和经取代或未经取代的C_{1-6}烷基;

[0290] R^C为卤素或CF_3;

[0291] R^5和R^6为C_{1-3}烷基,或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基;

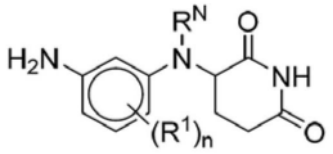
[0292] a为0至3;并且

[0293] b为0至2。

[0294] 在一个实施方案中,偶合剂为任选与HOBt组合的HATU、HBTU、EDC或DCC。在一个实施方案中,偶合剂为HATU。在另一实施方案中,碱为DIEA、NMM或TEA。在一个实施方案中,碱为DIEA。在另一实施方案中,溶剂为DCM、DMF、NMP或其混合物。在一个实施方案中,溶剂为DMF。

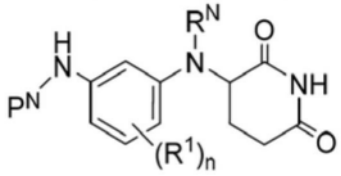
[0295] 在以下实施方案中,除非另外指定,否则变量R^N、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^A、R^B、R^C、L、V、A、B、n、m、p、a和b如本文所定义。

[0296] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(h)化合物

[0297] 

(h) ,

[0298] 所述方法包括在适于得到式(h)化合物的条件下对式(g)化合物脱保护

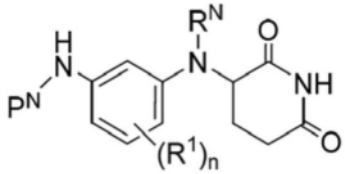
[0299] 

(g)

[0300] 其中P^N为胺保护基。

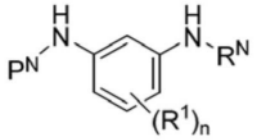
[0301] 在一些实施方案中,P^N为Boc基团。在一些此类实施方案中,脱保护步骤是通过在溶剂中用酸处理而进行。在一些实施方案中,酸为TFA,并且溶剂为DCM。在其它实施方案中,酸为HCl,并且溶剂为二噁烷或EtOAc。

[0302] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(g)化合物

[0303] 

(g)

[0304] 所述方法包括使式(f)化合物

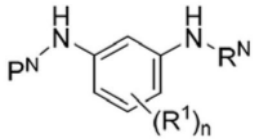
[0305] 

(f)

[0306] 与3-溴哌啶-2,6-二酮在适于得到式(g)化合物的条件下,在高温下,在溶剂中,在碱存在下接触。

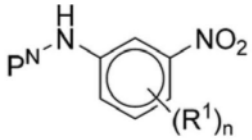
[0307] 在一些此类实施方案中,碱为$NaHCO_3$、$CsCO_3$或K_2CO_3,并且溶剂为DMF或NMP。在一个实施方案中,碱为$NaHCO_3$,并且溶剂为DMF。在一些此类实施方案中,接触步骤是在约50℃与约80℃之间的温度下进行。在其它实施方案中,碱为DIEA。在一些此类实施方案中,溶剂为DMF或NMP。在一些此类实施方案中,接触步骤是在约150℃的温度下进行。

[0308] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(f)化合物

[0309] 

(f)

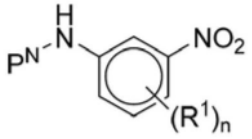
[0310] 所述方法包括在适于得到式(f)化合物的条件下,在溶剂中,任选地在催化剂存在下,使用还原剂来还原式(e)化合物中的硝基

[0311] 

(e)。

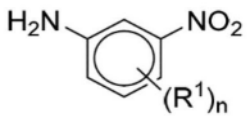
[0312] 在一些此类实施方案中,还原剂为H_2,并且催化剂为Pd/C。在一些此类实施方案中,溶剂为EtOH或MeOH。在其它实施方案中,还原剂为Fe和NH_4Cl。在一些此类实施方案中,溶剂为EtOH和H_2O。

[0313] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(e)化合物

[0314] 

(e)

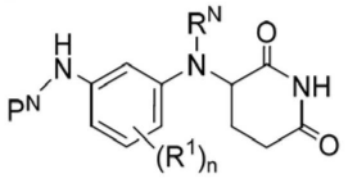
[0315] 所述方法包括通过如下方式用胺保护基P^N保护下式的硝基苯胺

[0316] 

[0317] 使所述硝基苯胺在适于得到式(e)化合物的条件下,在溶剂中,在碱存在下,与保护剂反应。

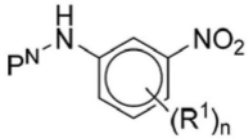
[0318] 在一些此类实施方案中,胺保护基P^N为Boc,并且保护剂为Boc_2O。在一些实施方案中,碱为TEA、DIEA或DBU。在一些实施方案中,碱为TEA。在一些此类实施方案中,溶剂为THF、NMP或DMF。在一些实施方案中,溶剂为THF。

[0319] 在一些其它实施方案中,所述方法额外包括制备式(g)化合物

[0320] 

(g)

[0321] 所述方法包括使式(e)化合物

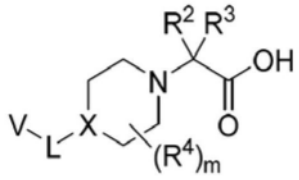
[0322] 

(e)

[0323] 与3-溴哌啶-2,6-二酮在适于得到式(g)化合物的条件下,在高温下,在溶剂中,在Zn、TMSCl和$FeCl_2*4H_2O$存在下接触。

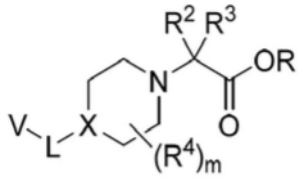
[0324] 在一些实施方案中,溶剂为NMP。在一些实施方案中,温度在约80℃至约100℃之间。

[0325] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(d)化合物

[0326] 

(d)

[0327] 所述方法包括在适于得到式(d)化合物的条件下对式(c)化合物脱保护

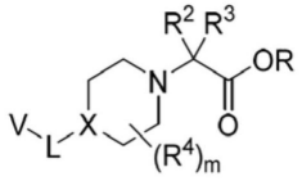
[0328] 

(c)

[0329] 其中R为C_{1-4}烷基。

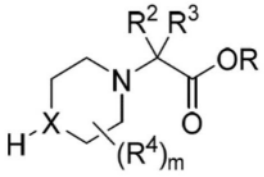
[0330] 在一些实施方案中,其中R为甲基或乙基,脱保护步骤是通过在溶剂中用碱处理而进行。在一些实施方案中,碱为LiOH或NaOH。在其它实施方案中,溶剂为THF/H_2O混合物或二噁烷/H_2O混合物。在其它实施方案中,其中R为叔丁基,脱保护步骤是通过在溶剂中用酸处理而进行。在一些此类实施方案中,酸为HCl,并且溶剂为二噁烷/DCM混合物。在其它实施方案中,酸为TFA,并且溶剂为DCM。

[0331] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(c)化合物

[0332] 

(c)

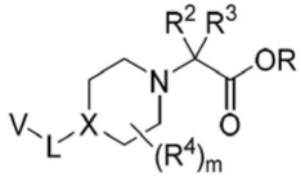
[0333] 所述方法包括使化合物

[0334] 

[0335] 与V-L-Hal(其中Hal为Cl、Br、OMs或OTs)在适于得到式(c)化合物的条件下,在溶剂中,在碱存在下接触。

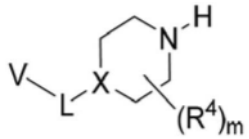
[0336] 在一些实施方案中,碱为DIEA、TEA或DBU。在一些实施方案中,碱为DIEA。在其它实施方案中,溶剂为DMF或NMP。在一些此类实施方案中,溶剂为DMF。在一些实施方案中,接触步骤是在室温下进行。在一个实施方案中,Hal为Cl或Br。

[0337] 在一些其它实施方案中,所述方法额外包括制备式(c)化合物

[0338] 

(c)

[0339] 所述方法包括使式(b)化合物

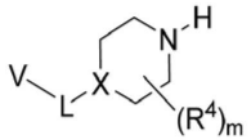
[0340] 

(b)

[0341] 与Br-C(R^2)(R^3)COOR在适于得到式(c)化合物的条件下,在溶剂中,在碱存在下接触。

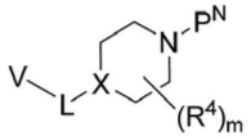
[0342] 在一些实施方案中,碱为TEA、DBU或DIEA。在一些实施方案中,碱为TEA。在其它实施方案中,溶剂为THF、NMP或DMF。在一些此类实施方案中,溶剂为THF。在一些实施方案中,接触步骤是在高温下,例如在约20℃与约80℃之间的温度下进行。在一些实施方案中,接触步骤是在NaI或KI存在下进行。

[0343] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(b)化合物

[0344] 

(b)

[0345] 所述方法包括在适于得到式(b)化合物的条件下对式(a)化合物脱保护

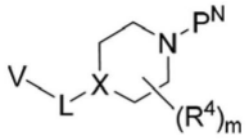
[0346] 

(a)

[0347] 其中P^N为胺保护基。

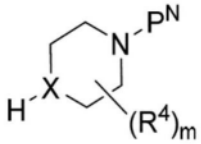
[0348] 在一些实施方案中,P^N为Boc。在一些此类实施方案中,脱保护步骤是通过在溶剂中用酸处理而进行。在一些实施方案中,酸为HCl,并且溶剂为二噁烷或EtOAc。在其它实施方案中,酸为TFA,并且溶剂为DCM。

[0349] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(a)化合物

[0350] 

(a)

[0351] 所述方法包括使化合物

[0352] 

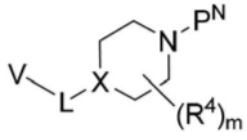
[0353] 与V-L-Hal(其中Hal为Cl、Br、OMs或OTs)在适于得到式(a)化合物的条件下,在溶剂中,在碱存在下接触。

[0354] 在一些实施方案中,碱为$CsCO_3$或K_2CO_3。在一些实施方案中,碱为$CsCO_3$。在其它实施方案中,溶剂为DMF或NMP。在一些此类实施方案中,溶剂为DMF。在一些实施方案中,接触步骤是在高温下,例如在约40℃与约70℃之间的温度下进行。在一个实施方案中,Hal为Cl或Br。

[0355] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备化合物V-L-Hal,其中L为-O(C_{1-6}烷基)-,所述方法包括使化合物V-OH与LG^2-L-Hal(其中LG^2为选自Br、Cl和OH的脱离基)在适于得到化合物V-L-Hal的条件下接触。

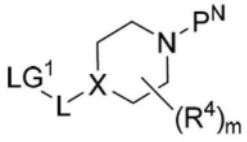
[0356] 在一些实施方案中,其中LG^2为Br或Cl,接触步骤是在溶剂中在碱存在下进行。在一些实施方案中,碱为$CsCO_3$或K_2CO_3。在一些此类实施方案中,碱为$CsCO_3$。在其它实施方案中,溶剂为DMF或NMP。在一些此类实施方案中,溶剂为DMF。在一些实施方案中,接触步骤是在高温下,例如在约40℃与约70℃之间的温度下进行。在其它实施方案中,LG^2为OH,并且接触步骤是在溶剂中在PPh_3和DIAD或DEAD存在下进行。在一些此类实施方案中,溶剂为THF。在一些实施方案中,接触步骤是在室温下进行。

[0357] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(a)化合物

[0358] 

(a)

[0359] 所述方法包括使化合物

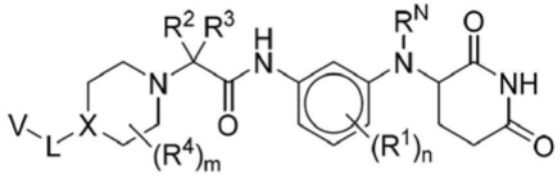
[0360] 

[0361] 与V-OH(其中LG^1为选自OH、Br、Cl、OTs和OMs的脱离基)在适于得到式(a)化合物的条件下接触。

[0362] 在一些实施方案中,LG^1为Br、Cl、OTs或OMs,并且接触步骤是在溶剂中在碱存在下进行。在一些此类实施方案中,碱为$CsCO_3$,并且溶剂为DMF。在其它实施方案中,碱为K_2CO_3,并且溶剂为乙腈。在一些实施方案中,接触步骤是在高温下进行。在一些此类实施方案中,

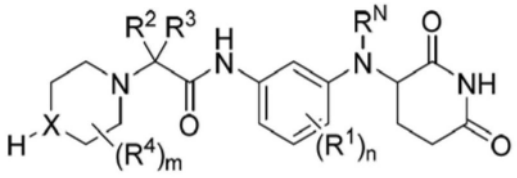
温度在约40℃与约70℃之间。在一些实施方案中,其中LG^1为-OH,并且接触步骤是在溶剂中在PPh_3和DIAD或DEAD存在下进行。在一些此类实施方案中,溶剂为THF。在一些实施方案中,接触步骤是在室温下进行。

[0363] 还提供制备式(I)化合物的方法

[0364] 

(I)

[0365] 所述方法包括使式(k)化合物

[0366] 

(k)

,

[0367] 与V-L-Hal(其中Hal为Br、Cl、OMs或OTs)在适于得到式(I)化合物的条件下,在溶剂中,在碱存在下接触;其中

[0368] R^N为H;

[0369] 各R^1独立地选自卤素、CN和C_{1-3}烷基;

[0370] R^2和R^3各自独立地选自H和C_{1-3}烷基,或R^2和R^3与其所连接的碳形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基;

[0371] 各R^4独立地为经取代或未经取代的C_{1-3}烷基,或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子或相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基,或两个R^4基团与其所连接的不相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的4元至7元杂环基;

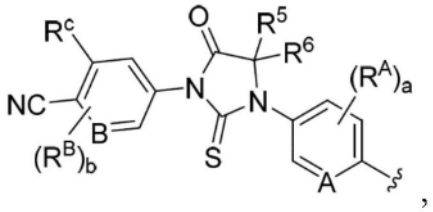
[0372] X为N;

[0373] L为-O(C_{1-6}烷基)-或-(C_{1-9}烷基)-;

[0374] n为0至4;

[0375] m为0至8;

[0376] V为

[0377] 

,

[0378] 其中

[0379] A为N、CH或CR^A;

[0380] B为N、CH或CR^B;

[0381] 各R^A独立地选自卤素、经取代或未经取代的C_{1-6}烷基或经取代或未经取代的C_{3-6}环

烷基;

[0382] 各R^B独立地选自卤素或经取代或未经取代的C_{1-6}烷基;

[0383] R^C为卤素或CF_3;

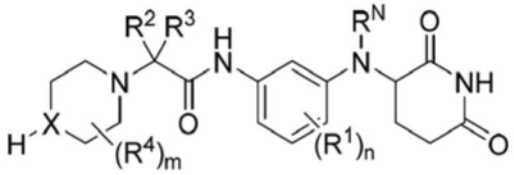
[0384] R^5和R^6为C_{1-3}烷基,或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基;

[0385] a为0至3;并且

[0386] b为0至2。

[0387] 在一个实施方案中,碱为DIEA、TEA或NMM。在一个实施方案中,碱为DIEA。在另一实施方案中,溶剂为DMF或NMP。在一个实施方案中,接触步骤是在高温下进行。在一个此类实施方案中,温度在约50℃与约70℃之间。在一个实施方案中,Hal为Br或Cl。

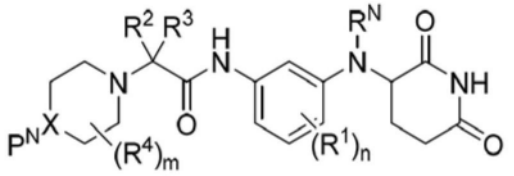
[0388] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(k)化合物

[0389] 

(k)

,

[0390] 所述方法包括在适于得到式(k)化合物的条件下对式(j)化合物脱保护

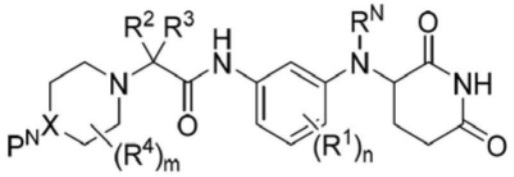
[0391] 

(j)

[0392] 其中P^N为胺保护基。

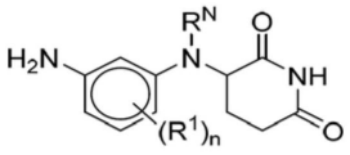
[0393] 在一些实施方案中,P^N为Boc基团。在一些实施方案中,脱保护步骤是通过在溶剂中用酸处理而进行。在一些此类实施方案中,酸为TFA且溶剂为DCM。在其它实施方案中,酸为HCl,并且溶剂为二噁烷/DCM或EtOAc。

[0394] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(j)化合物

[0395] 

(j)

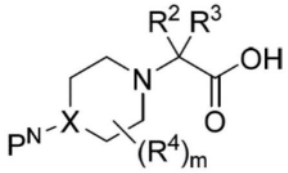
[0396] 所述方法包括使式(h)化合物

[0397] 

(h)

,

[0398] 与化合物

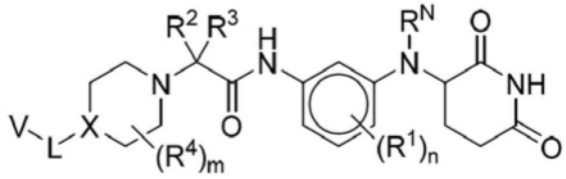
[0399] 

,

[0400] 在适于得到式(j)化合物的条件下,在溶剂中,在偶合剂和碱存在下接触。

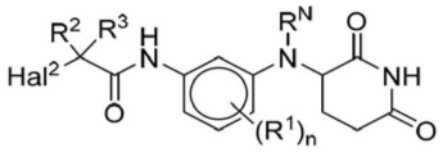
[0401] 在一个实施方案中,偶合剂为任选与HOBt组合的HATU、HBTU、EDC或DCC。在一个实施方案中,偶合剂为HATU。在另一实施方案中,碱为DIEA、NMM或TEA。在一个实施方案中,碱为DIEA。在另一实施方案中,溶剂为DCM、DMF、NMP或其混合物。在一个实施方案中,溶剂为DMF。

[0402] 还提供制备式(I)化合物的方法

[0403] 

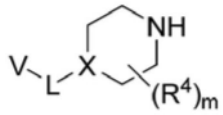
(I)

[0404] 所述方法包括使式(i)化合物

[0405] 

(i)
,

[0406] 与式(b)化合物

[0407] 

(b)
,

[0408] 在适于得到式(I)化合物的条件下,在溶剂中,在碱存在下接触,其中Hal^2为Br或Cl;其中

[0409] R^N为H;

[0410] 各R^1独立地选自卤素、CN和C_{1-3}烷基;

[0411] R^2和R^3各自独立地选自H和C_{1-3}烷基,或R^2和R^3与其所连接的碳形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基;

[0412] 各R^4独立地为经取代或未经取代的C_{1-3}烷基,或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子或相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基,或两个R^4基团与其所连接的不相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的4元至7元杂环基;

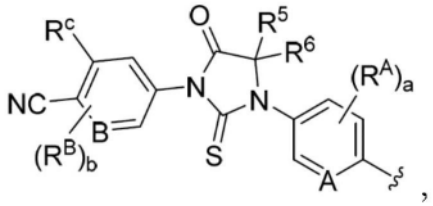
[0413] X为N;

[0414] L为-O(C_{1-6}烷基)-或(C_{1-9}烷基)-;

[0415] n为0至4;

[0416] m为0至8;

[0417] V为

[0418]  ,

[0419] 其中

[0420] A为N、CH或CR^A;

[0421] B为N、CH或CR^B;

[0422] 各R^A独立地选自卤素、经取代或未经取代的C_{1-6}烷基和经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基;

[0423] 各R^B独立地选自卤素或经取代和未经取代的C_{1-6}烷基;

[0424] R^C为卤素或CF_3;

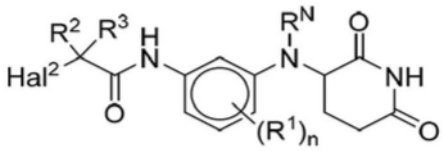
[0425] R^5和R^6为C_{1-3}烷基,或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基;

[0426] a为0至3;并且

[0427] b为0至2。

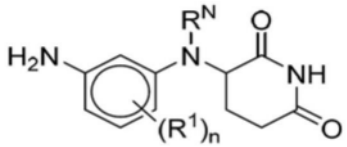
[0428] 在一个实施方案中,碱为DIEA、TEA或NMM。在一个实施方案中,碱为DIEA。在另一实施方案中,溶剂为DMF或NMP。在一个实施方案中,接触步骤是在高温下进行。在一个此类实施方案中,温度在约40℃与约60℃之间。在一个实施方案中,接触步骤是在NaI或KI存在下进行。

[0429] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(i)化合物

[0430] 

(i),

[0431] 所述方法包括使式(h)化合物

[0432] 

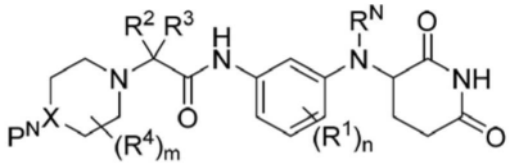
(h),

[0433] 与Hal^2-C(R^2)(R^3)COY(其中Y为OH或Cl)在适于得到式(i)化合物的条件下接触。

[0434] 在一些实施方案中,其中Y为OH,接触步骤是在溶剂中在偶合剂和碱存在下进行。在一个实施方案中,偶合剂为任选与HOBt组合的HATU、HBTU、EDC或DCC。在一个实施方案中,偶合剂为HATU。在一些实施方案中,碱为DIEA、TEA或NMM。在一个实施方案中,碱为DIEA。在

一个实施方案中,溶剂为DCM、DMF、NMP或其混合物。在一个实施方案中,溶剂为DMF。在其它实施方案中,其中Y为Cl,接触步骤是在溶剂中在碱存在下进行。在一些此类实施方案中,碱为TEA或DIEA。在其它实施方案中,溶剂为DMF或NMP。在一些实施方案中,接触步骤是在约0℃与约25℃之间的温度下进行。

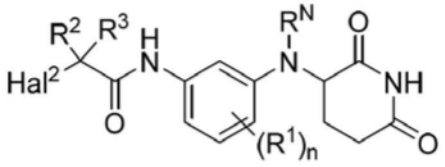
[0435] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(j)化合物

[0436] 

(j)

,

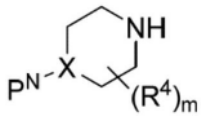
[0437] 所述方法包括使式(i)化合物

[0438] 

(i)

,

[0439] 与化合物

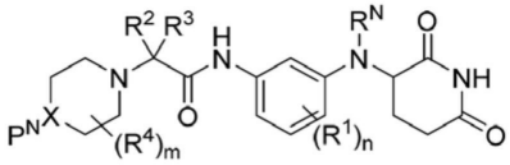
[0440] 

[0441] 其中P^N为胺保护基,

[0442] 在适于得到式(j)化合物的条件下,在溶剂中,在碱存在下接触。在一个实施方案中,P^N为Boc基团。

[0443] 在一个实施方案中,碱为DIEA、NMM或TEA。在一个实施方案中,碱为DIEA。在另一实施方案中,溶剂为DMF、NMP或其混合物。在一个此类实施方案中,接触步骤是在约40℃与约80℃之间的温度下进行。在一个实施方案中,接触步骤是在NaI或KI存在下进行。

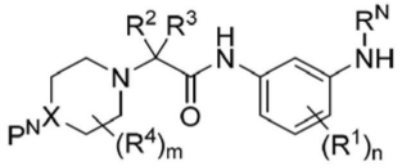
[0444] 在一个实施方案中,本文所提供的方法包括制备式(j)化合物

[0445] 

(j)

,

[0446] 其中所述方法包括使化合物(ah)

[0447] 

(ah)

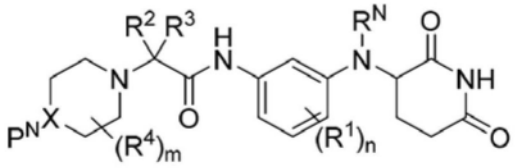
[0448] 其中P^N为胺保护基，

[0449] 与3-溴哌啶-2,6-二酮在适于得到式(j)化合物的条件下，在溶剂中，在碱存在下接触。在一个实施方案中，P^N为Boc基团。

[0450] 在一个实施方案中，碱为$NaHCO_3$、$CsCO_3$或K_2CO_3。在另一实施方案中，溶剂为DMF、NMP或其混合物。在一个此类实施方案中，接触步骤是在约50℃与约80℃之间的温度下进行。在一个实施方案中，碱为$NaHCO_3$、$CsCO_3$或K_2CO_3，并且溶剂为DMF或NMP，并且接触步骤是在约50℃与约80℃之间的温度下进行。

[0451] 在一个实施方案中，碱为DIEA。在另一实施方案中，溶剂为DMF、NMP或其混合物。在一个此类实施方案中，接触步骤是在约150℃的温度下进行。在一个实施方案中，碱为DIEA，溶剂为DMF或NMP，并且接触步骤是在约150℃的温度下进行。

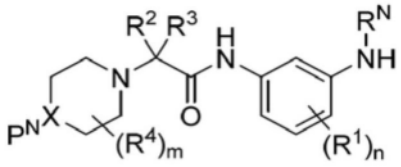
[0452] 在一个实施方案中，本文所提供的方法包括制备式(j)化合物

[0453] 

(j)

，

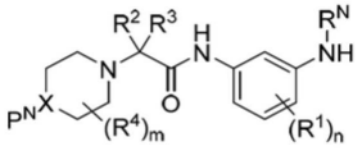
[0454] 其中所述方法包括使化合物(ah)

[0455] 

(ah)

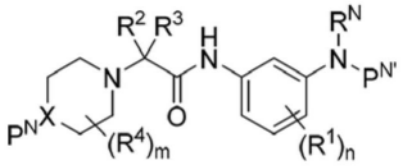
[0456] 与3-溴哌啶-2,6-二酮在适于得到式(j)化合物的条件下，在溶剂中，在碱存在下接触。

[0457] 在一个实施方案中，本文所提供的方法包括制备式(ah)化合物

[0458] 

(ah)

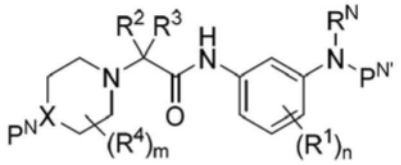
[0459] 其中所述方法包括在适于得到式(ah)化合物的条件下，用还原剂对化合物(ag)脱保护

[0460] 

(ag)。

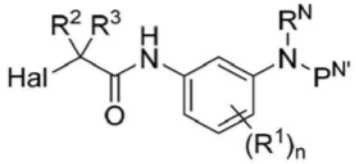
[0461] 在一个实施方案中,还原剂为H_2。在一个实施方案中,PN′为Cbz,并且脱保护步骤是在溶剂中在催化剂Pd/C、Pt/C或$Pd(OH)_2$存在下进行。在一个实施方案中,溶剂为MeOH或EtOAc。

[0462] 在一个实施方案中,本文所提供的方法包括制备式(ag)化合物

[0463] 

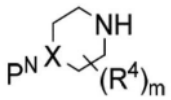
(ag),

[0464] 其中所述方法包括使化合物(af)

[0465] 

(af)

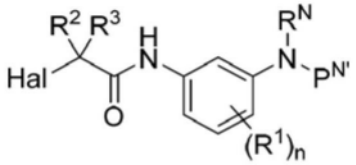
[0466] 与N-保护的哌嗪,

[0467] 

[0468] 在适于得到式(ag)化合物的条件下,在溶剂中,在碱存在下接触,其中$P^{刊}$为保护基。

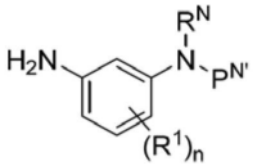
[0469] 在一个实施方案中,P^N为Boc基团。在一个实施方案中,碱为DIEA或TEA。在另一实施方案中,溶剂为DMF或NMP。在一个此类实施方案中,接触步骤是在约60℃与约90℃之间的温度下进行。在一个实施方案中,接触步骤是在NaI或KI存在下进行。

[0470] 在一个实施方案中,本文所提供的方法包括制备式(af)化合物

[0471] 

(af)

[0472] 其中所述方法包括使化合物(ae)

[0473] 

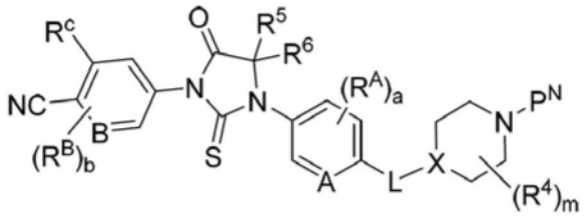
(ae)

[0474] 与Hal^2-C(R^2)(R^3)COY(其中Y为OH或Cl)在适于得到式(af)化合物的条件下接触。

[0475] 在一些实施方案中,其中Y为OH,接触步骤是在溶剂中在偶合剂和碱存在下进行。在一个实施方案中,偶合剂为任选与HOBt组合的HATU、HBTU、EDC或DCC。在一些实施方案中,碱为DIEA、TEA或NMM。在一个实施方案中,溶剂为DCM、DMF、NMP或其混合物。

[0476] 在其它实施方案中,其中Y为Cl,接触步骤是在溶剂中在碱存在下进行。在一些此类实施方案中,碱为TEA或DIEA。在其它实施方案中,溶剂为DMF或NMP。在一些实施方案中,接触步骤是在约0℃与约25℃之间的温度下进行。

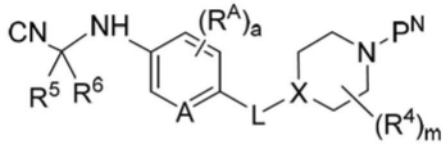
[0477] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(a)化合物

[0478] 

(a)

,

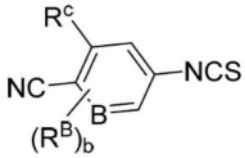
[0479] 所述方法包括使式(q)化合物

[0480] 

(q)

,

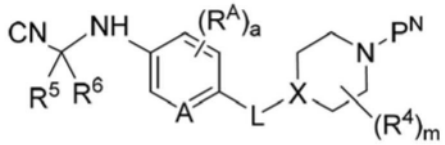
[0481] 与化合物

[0482] 

[0483] 在第一溶剂中接触,接着在适于得到式(a)化合物的条件下,在第二溶剂中用酸处理,其中L为-O(C_{1-6}烷基)-。

[0484] 在一些实施方案中,第一溶剂为DMF或DMA。在一些实施方案中,酸为HCl。在一些此类实施方案中,第二溶剂为MeOH或EtOH。在一些实施方案中,与酸的接触是在高温下进行。在一些此类实施方案中,温度在约70℃与约80℃之间。

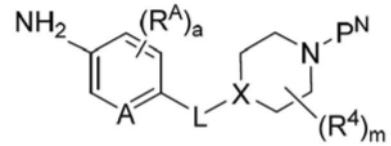
[0485] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(q)化合物

[0486] 

(q)

,

[0487] 所述方法包括使式(o)化合物

[0488] 

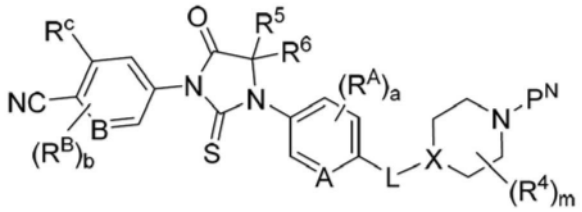
(o)

,

[0489] 与CN-C(R^5)(R^6)OH在适于得到式(q)化合物的条件下,在干燥剂存在下接触。

[0490] 在一些实施方案中,干燥剂为$MgSO_4$。在一些实施方案中,接触步骤是在高温下进行。在一些此类实施方案中,温度在约50℃与约70℃之间。

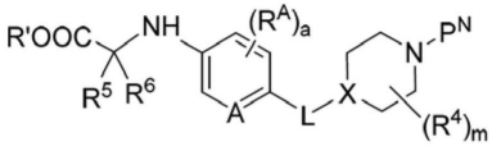
[0491] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(a)化合物

[0492] 

(a)

,

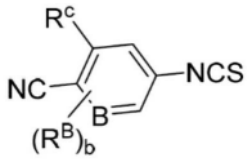
[0493] 所述方法包括使式(p)化合物

[0494] 

(p)

,

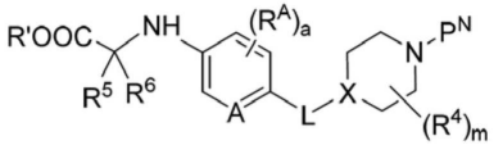
[0495] 与化合物

[0496] 

[0497] 在适于得到式(a)化合物(其中L为-O(C_{1-6}烷基)-)的条件下,在溶剂中,在碱存在下接触,其中R′为C_{1-3}烷基。

[0498] 在一些实施方案中,碱为TEA。在其它实施方案中,溶剂为EtOAc。在一些实施方案中,接触步骤是在高温下进行。在一些此类实施方案中,温度在约70℃与约90℃之间。

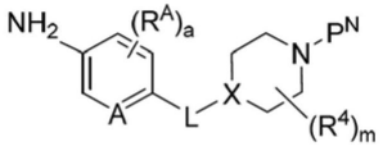
[0499] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(p)化合物

[0500] 

(p)

,

[0501] 所述方法包括使式(o)化合物

[0502] 

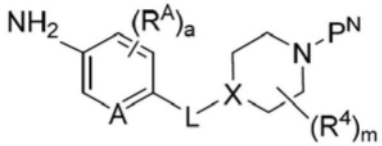
(o)

,

[0503] 与R′OOC-C(R^5)(R^6)Hal(其中Hal为Br或Cl)在适于得到式(p)化合物的条件下,在碱存在下接触。

[0504] 在一些实施方案中,Hal为Br。在一些实施方案中,碱为DIEA或TEA。在一些实施方案中,接触步骤是在高温下进行。在一些此类实施方案中,温度在约110℃与约130℃之间。

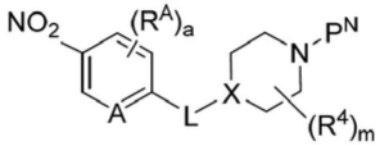
[0505] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(o)化合物

[0506] 

(o)

,

[0507] 所述方法包括在适于得到式(o)化合物的条件下,在溶剂中用还原剂来还原式(n)化合物

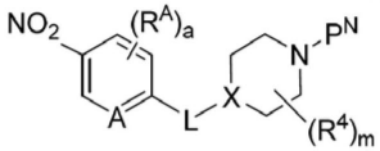
[0508] 

(n)

。

[0509] 在一些实施方案中,还原剂为H_2。在一些此类实施方案中,接触步骤是在催化剂存在下进行。在一些实施方案中,催化剂为Pd/C。在一些此类实施方案中,溶剂为EtOH。在其它实施方案中,还原剂为Fe和NH_4Cl。在一些此类实施方案中,溶剂为EtOH和H_2O。在一些此类实施方案中,接触步骤是在高温下进行。在一些实施方案中,温度为约80℃。

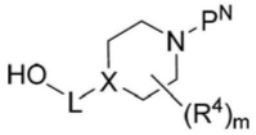
[0510] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(n)化合物

[0511] 

(n)

,

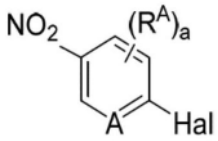
[0512] 所述方法包括使式(m)化合物

[0513] 

(m)

,

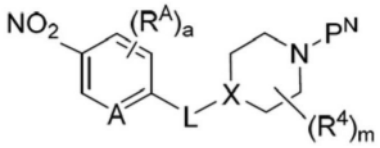
[0514] 与化合物

[0515] 

[0516] 在适于得到式(n)化合物(其中A为N)的条件下,在溶剂中,在碱存在下接触,其中A为N。

[0517] 在一些实施方案中,碱为$CsCO_3$或K_2CO_3。在一些实施方案中,碱为K_2CO_3。在一些实施方案中,溶剂为乙腈、DMF、THF或NMP。在一些实施方案中,溶剂为乙腈。在一些实施方案中,接触步骤是在高温下进行。在一些此类实施方案中,温度在约50℃与约70℃之间。

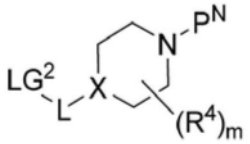
[0518] 在一些其它实施方案中,所述方法额外包括制备式(n)化合物

[0519] 

(n)

,

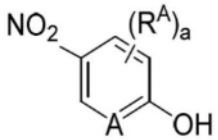
[0520] 所述方法包括使式(l)化合物

[0521] 

(l)

,

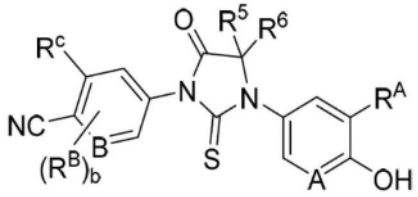
[0522] 与化合物

[0523] 

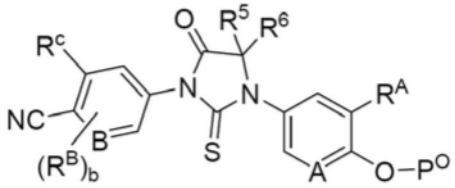
[0524] 在适于得到式(n)化合物(其中A为N)的条件下接触,其中LG^2为Br、Cl或OH。

[0525] 在一些实施方案中,LG^2为Br或Cl,并且接触步骤是在溶剂中在碱存在下进行。在一些实施方案中,碱为$CsCO_3$或K_2CO_3。在一些实施方案中,碱为$CsCO_3$。在一些实施方案中,溶剂为乙腈、DMF或NMP。在一些实施方案中,溶剂为乙腈。在一些实施方案中,接触步骤是在高温下进行。在一些实施方案中,温度在约50℃与80℃之间。在一些实施方案中,Hal为Br,碱为$CsCO_3$,溶剂为DMF,并且温度为约70℃。在其它实施方案中,Hal为Cl,碱为K_2CO_3,溶剂为乙腈,并且温度为约60℃。在一些实施方案中,LG^2为OH,并且接触步骤是在溶剂中,在PPh_3和DIAD或DEAD存在下进行。在一些实施方案中,溶剂为THF。在一些实施方案中,接触步骤是在室温下进行。

[0526] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式V-OH化合物

[0527] 

[0528] 所述方法包括在适于得到式V-OH化合物的条件下对式(s)化合物脱保护

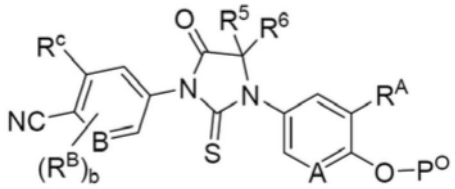
[0529] 

(s)

[0530] 其中R^A为经取代或未经取代的C_{1-6}烷基或经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基,并且P^O为苯酚保护基。

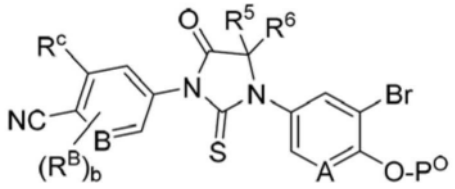
[0531] 在一些实施方案中,P^O为乙酰基,并且脱保护步骤是通过在溶剂中用碱处理而进行。在一些此类实施方案中,碱诸如K_2CO_3。在一些实施方案中,溶剂为MeOH或EtOH。在其它实施方案中,P^O为苯甲基,并且脱保护步骤是通过在溶剂中用还原剂处理而进行。在一些实施方案中,还原剂为H_2,并且接触步骤是在催化剂存在下进行。在一个实施方案中,催化剂为Pd/C。在一些实施方案中,溶剂为EtOH或MeOH。

[0532] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(s)化合物

[0533] 

(s)

[0534] 所述方法包括使式(r)化合物

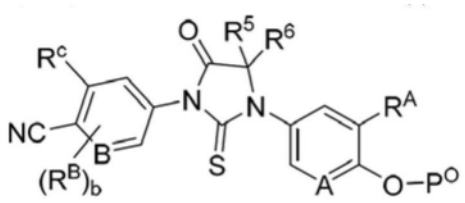
[0535] 

(r)

[0536] 与R^A-Zn-Br(其中R^A为经取代或未经取代的C_{1-6}烷基或经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基)在适于得到式(s)化合物的条件下,在溶剂中,在催化剂和配体存在下接触。

[0537] 在一些实施方案中,催化剂和配体为CPhosPdG3和CPhos。在一些实施方案中,溶剂为甲苯。在一些实施方案中,接触步骤是在低温下进行。在一些此类实施方案中,温度在约0℃与约25℃之间。

[0538] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(s)化合物

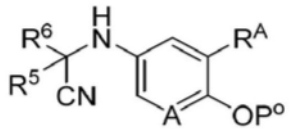
[0539] 

(s)

,

[0540] 其中A为CH或CR^A且P^O为苯酚保护基,

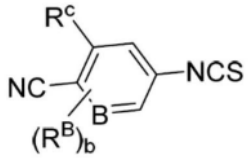
[0541] 所述方法包括使式(az)化合物

[0542] 

(az)

,

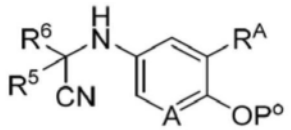
[0543] 与化合物

[0544] 

[0545] 在适于得到式(s)化合物的条件下,在溶剂中接触,接着在溶剂中用酸进行处理,其中B为CH、CR^B或N。

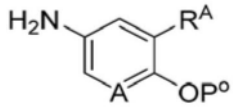
[0546] 在一个实施方案中,P^O为苯甲基。在一个实施方案中,溶剂为DMF或DMA。在一个实施方案中,酸为HCl。在一个实施方案中,酸在溶剂中,诸如在MeOH或EtOH中。在一个实施方案中,接触步骤是在约70℃与约80℃之间的温度下进行。

[0547] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于制备化合物(az)的方法

[0548] 

(az)

[0549] 其中所述方法包括使化合物(ay)

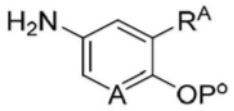
[0550] 

(ay)

[0551] 与CN-C(R^5)(R^6)OH在适于得到式(az)化合物的条件下,在$MgSO_4$存在下接触。

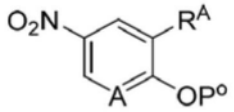
[0552] 在一个实施方案中,接触步骤是在约50℃与约70℃之间的温度下进行。

[0553] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于制备化合物(ay)的方法

[0554] 

(ay)

[0555] 其中所述方法包括使化合物(ax)

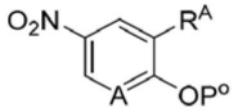
[0556] 

(ax)

[0557] 与还原剂在适于得到式(ay)化合物的条件下,在溶剂中,在路易斯酸存在下接触。

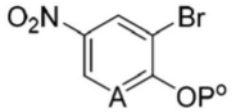
[0558] 在一个实施方案中,还原剂为铁。在一个实施方案中,路易斯酸为氯化铵。在一个实施方案中,溶剂为EtOH和水混合物。在一个实施方案中,接触步骤是在约60℃的温度下进行。

[0559] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于制备化合物(ax)的方法

[0560] 

(ax)

[0561] 其中所述方法包括使化合物(aw)

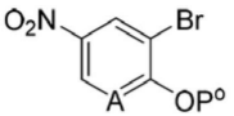
[0562] 

(aw)

[0563] 与R^A-B(OH)$_2$在适于得到式(ax)化合物的条件下,在溶剂中,在催化剂和碱存在下接触。

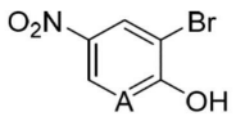
[0564] 在一个实施方案中,催化剂为Pd(dppf)$_2$Cl$_2$。在一个实施方案中,碱为Cs_2CO_3。在一个实施方案中,溶剂为甲苯和水混合物。在一个实施方案中,接触步骤是在约100℃的温度下进行。

[0565] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于制备化合物(aw)的方法

[0566] 

(aw)

[0567] 其中所述方法包括使化合物

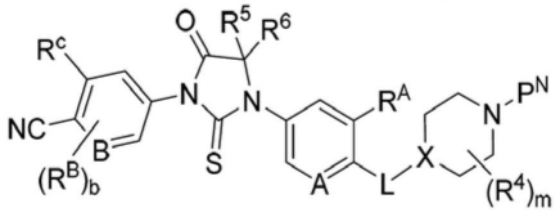
[0568] 

[0569] 与烷基化剂在适于得到式(aw)化合物的条件下,在含有碱的溶剂中接触。

[0570] 在一个实施方案中,烷基化剂为溴甲基苯。在一个实施方案中,溶剂为乙腈。在一

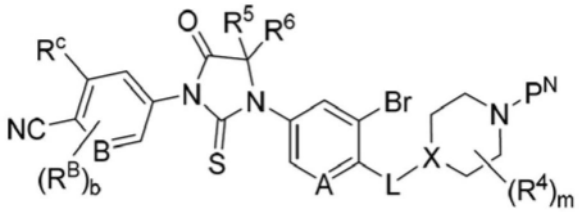
个实施方案中,碱为K_2CO_3。在一个实施方案中,接触步骤是在约80℃的温度下进行。

[0571] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(u)化合物

[0572] 

(u)

[0573] 所述方法包括使式(t)化合物

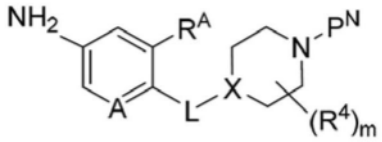
[0574] 

(t)

[0575] 与R^A-Zn-Br(其中R^A为经取代或未经取代的C_{1-6}烷基或经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基)在适于得到式(u)化合物的条件下,在溶剂中,在催化剂和配体存在下接触。

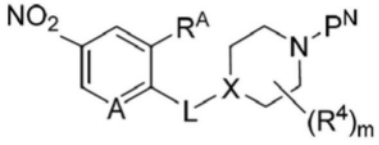
[0576] 在一些实施方案中,催化剂和配体为CPhosPdG3和CPhos。在一些实施方案中,溶剂为甲苯。在一些实施方案中,接触步骤是在低温下进行。在一些此类实施方案中,温度在约0℃与约25℃之间。

[0577] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(x)化合物

[0578] 

(x)

[0579] 所述方法包括在适于得到式(x)化合物的条件下,在溶刑中用还原刑来还原式(y)化合物

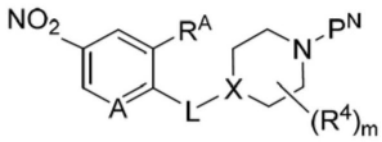
[0580] 

(y)

[0581] 其中L为-O(C_{1-6}烷基)-且R^A为经取代或未经取代的C_{1-6}烷基。

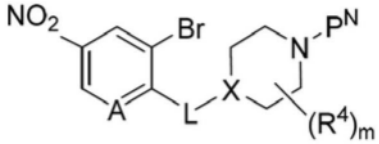
[0582] 在一些实施方案中,在催化剂存在下,还原剂为H_2。在一些实施方案中,催化剂为Pd/C。在一些实施方案中,溶剂为MeOH或EtOH。在一些实施方案中,接触步骤是在约20℃与约30℃之间的温度下进行。

[0583] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(y)化合物

[0584] 

(y)

[0585] 所述方法包括使式(v)化合物

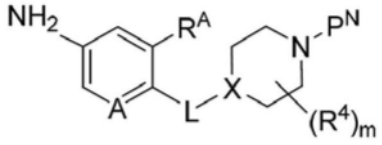
[0586] 

(v)

[0587] 与$R^A BF_3^- K^+$(其中R^A为经取代或未经取代的C_{1-6}烷基)在适于得到式(y)化合物的条件下,在溶剂中,在碱存在下,在催化剂和配体存在下接触。

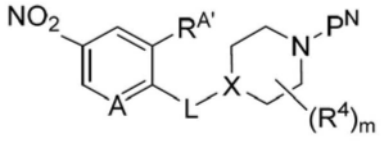
[0588] 在一些实施方案中,催化剂和配体为cataCXium® A Palladacycle Gen.3和丁基二-1-金刚烷基膦。在一些实施方案中,碱为Cs_2CO_3或K_2CO_3。在一些实施方案中,碱为Cs_2CO_3。在一些实施方案中,溶剂为甲苯/水混合物。在一些实施方案中,接触步骤是在高温下进行。在一些实施方案中,温度在约90℃与约110℃之间。

[0589] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(x)化合物

[0590] 

(x)

[0591] 所述方法包括使式(w)化合物

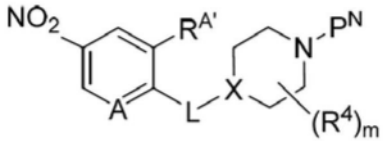
[0592] 

(w)

[0593] 与还原剂在适于得到式(x)化合物(其中R^A为经取代或未经取代的C_{2-6}烷基、经取代或未经取代的环丙基或经取代或未经取代的C_{5-6}环烷基)的条件下,在溶剂中接触,其中L为-O(C_{1-6}烷基)-,并且$R^{A'}$为经取代或未经取代的C_{2-6}烯基、经取代或未经取代的环丙基或经取代或未经取代的C_{5-6}环烯基,在适于得到式(x)化合物的条件下。

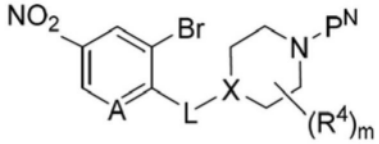
[0594] 在一些实施方案中,在催化剂存在下,还原剂为H_2。在一些实施方案中,催化剂为Pd/C。在一些实施方案中,溶剂为MeOH或EtOH。在一些实施方案中,接触步骤是在约20℃与约30℃之间的温度下进行。

[0595] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(w)化合物

[0596] 

(w)

[0597] 所述方法包括使式(v)化合物

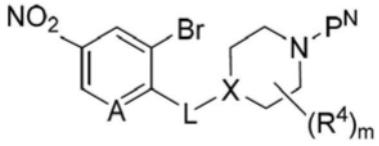
[0598] 

(v)

[0599] 与$R^{A'}[B(OR^{+})_2]_2$(其中$R^{A'}$为经取代或未经取代的C_{2-6}烯基、经取代或未经取代的环丙基或经取代或未经取代的C_{5-6}环烯基,并且R^{+}与硼原子和其所连接的原子一起形成环状硼酸酯,例如4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-八甲基-2,2′-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷))在适于得到式(w)化合物的条件下,在溶剂中,在催化剂和碱存在下接触。

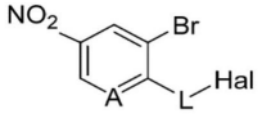
[0600] 在一些实施方案中,催化剂为$Pd(dppf)Cl_2$。在一些实施方案中,碱为K_3PO_4。在一些实施方案中,溶剂为1,4-二噁烷/水混合物。

[0601] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(v)化合物

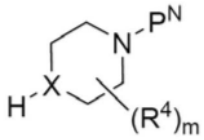
[0602] 

(v)

[0603] 所述方法包括使化合物

[0604] 

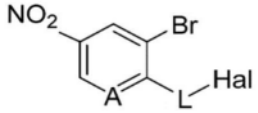
[0605] 与化合物

[0606] 

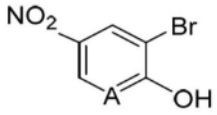
[0607] 在适于得到式(v)化合物的条件下,在溶剂中,在碱存在下接触,其中Hal为Br。

[0608] 在一些实施方案中,碱为DIEA或TEA。在一些实施方案中,溶剂为DMF或NMP。在一些实施方案中,接触步骤是在高温下进行。在一些实施方案中,温度在约50℃与约70℃之间。

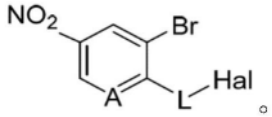
[0609] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备下式化合物

[0610] 

[0611] 所述方法包括使化合物

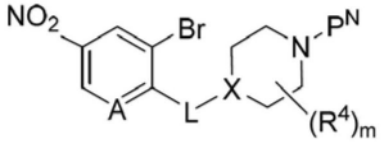
[0612] 

[0613] 与Hal-L-Hal(其中Hal为Br)在适于得到下式化合物的条件下,在溶剂中,在碱存在下接触

[0614]  。

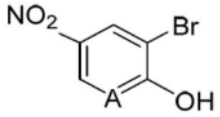
[0615] 在一些实施方案中,碱为K_2CO_3或$CsCO_3$。在一些实施方案中,溶剂为乙腈或DMF。在一些实施方案中,接触步骤是在高温下进行。在一些实施方案中,温度在约80℃与约100℃之间。

[0616] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(v)化合物

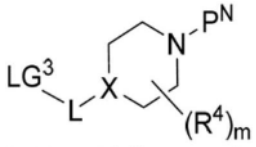
[0617] 

(v)

[0618] 所述方法包括使化合物

[0619] 

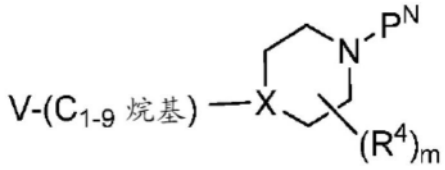
[0620] 与化合物

[0621] 

[0622] 在适于得到式(v)化合物的条件下接触,其中LG^3为OH、Br、Cl、OTs或OMs。

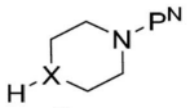
[0623] 在一些实施方案中,LG^3为Br、Cl、OTs或OMs,并且接触步骤是在溶剂中在碱存在下进行。在一些实施方案中,碱为$CsCO_3$或K_2CO_3。在一些实施方案中,溶剂为DMF、NMP或乙腈。在一些实施方案中,接触步骤是在高温下进行。在一些实施方案中,温度在约40℃与约70℃之间。在其它实施方案中,LG^3为-OH,并且接触步骤是在溶剂中,在PPh_3和DIAD或DEAD存在下进行。在一些实施方案中,溶剂为THF。在一些实施方案中,接触步骤是在室温下进行。

[0624] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(ad)化合物

[0625] 

(ad)

[0626] 所述方法包括使化合物

[0627] 

[0628] 与V-(C_{1-9}烷基)-C(=O)H(其中P^N为胺保护基)在适于得到式(ad)化合物的条件下,在溶剂中,在还原剂存在下接触。

[0629] 在一些实施方案中,还原剂为三乙酰氧基硼氢化钠。在其它实施方案中,溶剂为MeOH。

[0630] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式V-(C_{1-9}烷基)-C(=O)H的化合物,所述方法包括使式(ac)化合物

[0631] V-(C_{2-9}烷基)-OH

[0632] (ac)

[0633] 与氧化剂在适于得到式V-(C_{1-9}烷基)-C(=O)H的化合物的条件下,在溶剂中接触。

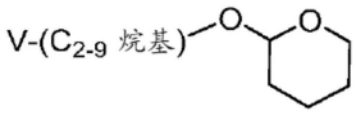
[0634] 在一些实施方案中,氧化剂为戴斯-马丁高碘烷(1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并碘氧杂环戊-3(1H)-酮)。在其它实施方案中,溶剂为DCM。在一些实施方案中,接触步骤是在低温下进行。在一个实施方案中,温度为约0℃。

[0635] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(ac)化合物

[0636] V-(C_{2-9}烷基)-OH

[0637] (ac)

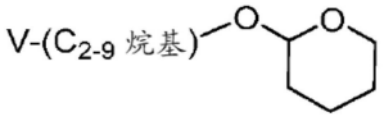
[0638] 所述方法包括在适于得到式(ac)化合物的条件下对式(ab)化合物脱保护

[0639] 

(ab)

[0640] 在一些实施方案中,脱保护步骤是通过在溶剂中用酸处理而进行。在一个实施方案中,酸为TsOH。在另一实施方案中,溶剂为DCM/EtOH混合物。

[0641] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(ab)化合物

[0642] 

(ab)

[0643] 所述方法包括使式(aa)化合物

[0644] V-OTf

[0645] (aa)

[0646] 与THP-O(C_{2-9}烷基)-锌(II)在适于得到式(ab)化合物的条件下,在溶剂中,在催化剂和配体存在下接触。

[0647] 在一些实施方案中,催化剂和配体为CPhosPdG3和CPhos。在一些实施方案中,溶剂为甲苯。在一些实施方案中,接触步骤是在低温下进行。在一些实施方案中,温度为约0℃。

[0648] 在一些实施方案中,所述方法额外包括制备式(aa)化合物

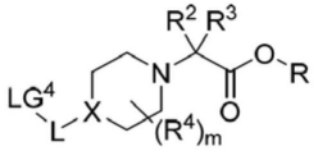
[0649] V-OTf

[0650] (aa)

[0651] 所述方法包括使V-OH与Tf_2O在适于得到式(aa)化合物的条件下,在溶剂中,在碱存在下接触。

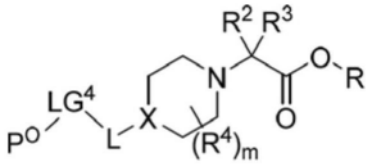
[0652] 在一些实施方案中,碱为DIEA或TEA。在其它实施方案中,溶剂为DCM。

[0653] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于制备化合物(ao)的方法

[0654] 

(ao)

[0655] 其中所述方法包括使化合物(ak)

[0656] 

(ak)

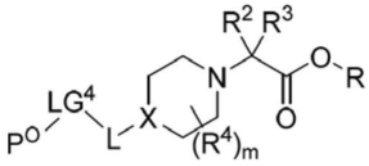
[0657] 其中P^0为O-保护基,

[0658] 与还原剂在适于得到式(ao)化合物的条件下,在催化剂存在下接触。

[0659] 在一个实施方案中,在催化剂存在下化合物(ak)与还原剂的接触是在加压下、在约20℃与约30℃之间的温度下、在溶剂中进行。

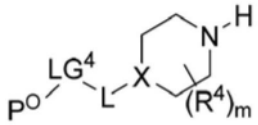
[0660] 在一个实施方案中,P^0为苯甲基。在一个实施方案中,还原剂为H_2。在一个实施方案中,催化剂为Pd/C或$Pd(OH)_2$。在一个实施方案中,溶剂为MeOH或EtOAc。在一个实施方案中,压力增加至约15psi。

[0661] 在一个实施方案中,本文所提供的方法包括制备式(ak)化合物

[0662] 

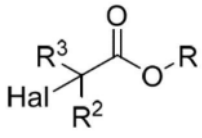
(ak)

[0663] 其中所述方法包括使化合物(aj)

[0664] 

(aj)

[0665] 与

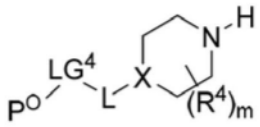
[0666] 

,

[0667] 在适于得到式(ak)化合物的条件下接触,其中R为烷基且Hal为Cl或Br。

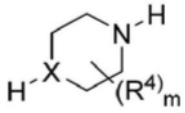
[0668] 在一些实施方案中,R为C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R为甲基、乙基或叔丁基。在一些实施方案中,接触步骤是在溶剂中在碱存在下进行。在一些实施方案中,碱为TEA、DBU或DIEA。在一个实施方案中,溶剂为THF、NMP或DMF。在一个实施方案中,接触步骤是在约20℃与约80℃之间的温度下进行。在一个实施方案中,接触步骤是在NaI或KI存在下进行。

[0669] 在一个实施方案中,本文所提供的方法包括制备式(aj)化合物

[0670] 

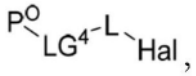
(aj)

[0671] 其中所述方法包括使化合物(ai)

[0672] 

(ai)

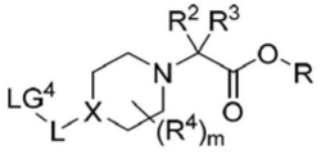
[0673] 与烷基化剂

[0674]  ,

[0675] 在适于得到式(aj)化合物的条件下接触,其中P^0为O-保护基。

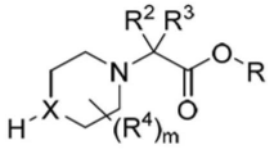
[0676] 在一个实施方案中,P^0为苯甲基,LG^4为O,并且Hal为Br或Cl。在一个实施方案中,接触步骤是在溶剂中在碱存在下进行。在一个实施方案中,接触步骤是在DMF中在$CsCO_3$存在下或在乙腈中在K_2CO_3存在下进行。在一个实施方案中,接触步骤是在高温下进行。在一个实施方案中,温度在约40℃与约70℃之间。

[0677] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于制备化合物(ao)的方法

[0678] 

(ao)

[0679] 其中所述方法包括使化合物(an)

[0680] 

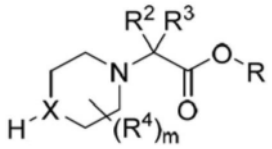
(an)

[0681] 与LG^4-L-Hal,其中LG^4为Br、Cl或OH,并且Hal为Br或Cl,

[0682] 在适于得到式(ao)化合物的条件下,在溶剂中,在碱存在下接触。

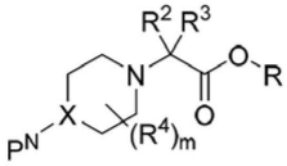
[0683] 在一个实施方案中,碱为DIEA、TEA或NMM。在一个实施方案中,溶剂为DMF或NMP。在一个实施方案中,接触步骤是在约50℃与约70℃之间的温度下进行。

[0684] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于制备化合物(an)的方法

[0685] 

(an)

[0686] 其中所述方法包括使化合物(am)

[0687] 

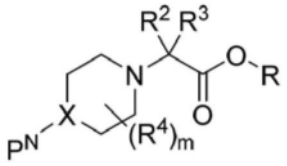
(am)

[0688] 其中P^N为Boc基团,

[0689] 与酸在适于得到式(an)化合物的条件下,在溶剂中接触。

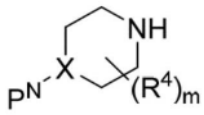
[0690] 在一个实施方案中,酸为TFA或HCl。在一个实施方案中,溶剂为DCM、二噁烷、MeOH或EtOH。在一个实施方案中,酸和溶剂为TFA和DCM或HCl和二噁烷/DCM、MeOH或EtOAc。

[0691] 在一个实施方案中,本文所提供的方法包括制备式(am)化合物

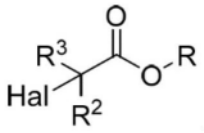
[0692] 

(am)

[0693] 其中所述方法包括使N-保护的哌嗪基化合物

[0694] 

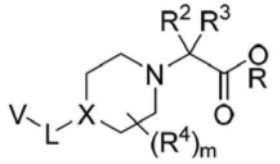
[0695] 与

[0696]  ,

[0697] 在适于得到式(am)化合物的条件下接触,其中P^N为N-保护基,R为烷基,并且Hal为Cl或Br。

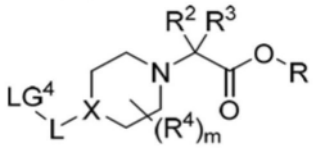
[0698] 在一个实施方案中,P^N为Boc基团。在一些实施方案中,R为C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R为甲基、乙基或叔丁基。在一些实施方案中,接触步骤是在溶剂中在碱存在下进行。在一些实施方案中,碱为TEA、DBU或DIEA。在一个实施方案中,溶剂为THF、NMP或DMF。在一个实施方案中,接触步骤是在约20℃与约80℃之间的温度下进行。在一个实施方案中,接触步骤是在NaI或KI存在下进行。

[0699] 在一个实施方案中,本文所提供的方法包括制备式(c)化合物

[0700] 

(c)

[0701] 其中所述方法包括使化合物(ao)

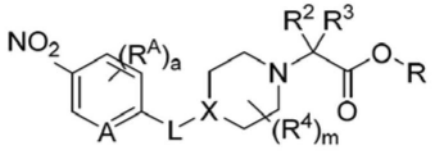
[0702] 

(ao)

[0703] 与V-OH在适于得到式(c)化合物的条件下接触,其中LG^4为脱离基,并且R为烷基。

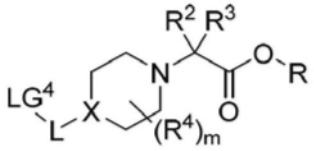
[0704] 在一个实施方案中,LG^4为-OH,并且(ao)与V-OH的接触是在光延条件下进行,例如在室温下、在诸如THF的溶剂中、在PPh3和DIAD或DEAD存在下进行。在一个实施方案中,化合物(ao)中的脱离基LG^4为Br、Cl、OTs或OMs,并且与V-OH的反应是在溶剂中在碱存在下进行。在一个实施方案中,碱为$CsCO_3$且溶剂为DMF。在一个实施方案中,碱为K_2CO_3且溶剂为乙腈。在一个实施方案中,反应是在高温下进行。在一个实施方案中,反应是在约40℃与约70℃之间的温度下进行。

[0705] 在一个实施方案中,本文所提供的方法包括制备式(as)化合物

[0706] 

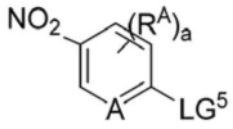
(as)

[0707] 其中所述方法包括使化合物(ao)

[0708] 

(ao)

[0709] 与化合物(ar)

[0710] 

(ar)

[0711] 在适于得到式(as)化合物的条件下接触,其中LG^4为Br、Cl或OH,LG^5为OH,并且A为CH或CR^A或N。

[0712] 在一个实施方案中,化合物(ao)中的LG^4为OH,并且反应是在溶剂中在碱存在下进行。在一个实施方案中,碱为NaOtBu、$CsCO_3$或K_2CO_3。在一个实施方案中,溶剂为乙腈、DMF或

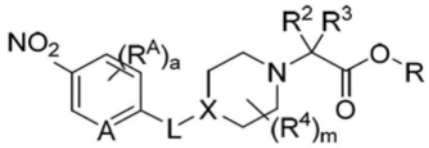
NMP。在一个实施方案中,反应是在约0℃与约70℃之间的温度下进行。

[0713] 在一个实施方案中,化合物(ao)中的LG^4为OH,并且化合物(ao)与化合物(ar)的接触是在光延条件下进行,例如在室温下、在诸如THF的溶剂中、在PPh3和DIAD或DEAD存在下进行,以获得化合物(as)。

[0714] 在一个实施方案中,在化合物(ao)中,LG^4为OH;在化合物(ar)中,LG^5为F或Cl,并且A为N;并且化合物(ao)与化合物(ar)的接触是在约0℃与约70℃之间的温度下,在溶剂中,在碱存在下进行,以得到化合物(as)。在一个实施方案中,碱为NaOtBu、$CsCO_3$或K_2CO_3。在一个实施方案中,溶剂为乙腈、DMF、THF或NMP。

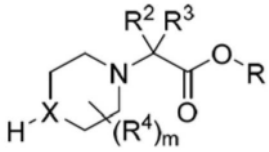
[0715] 在一个实施方案中,在化合物(ao)中,LG^4为OH;在化合物(ar)中,LG^5为F或Cl,并且A为CH或CR^A;并且化合物(ao)与化合物(ar)的接触是在约0℃与约70℃之间的温度下,在溶剂中,在碱存在下进行,以得到化合物(as)。在一个实施方案中,碱为NaOtBu、$CsCO_3$或K_2CO_3。在一个实施方案中,溶剂为乙腈、DMF、THF或NMP。

[0716] 在一个实施方案中,本文所提供的方法包括制备式(as)化合物

[0717] 

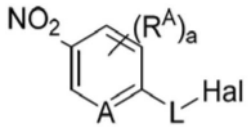
(as)

[0718] 其中所述方法包括使化合物(an)

[0719] 

(an)

[0720] 与化合物(aq)

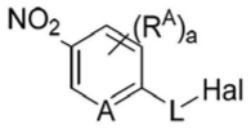
[0721] 

(aq)

[0722] 在适于得到式(as)化合物的条件下,在溶剂中,在碱存在下接触。

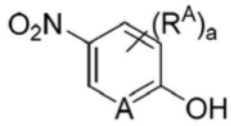
[0723] 在一个实施方案中,碱为NaOtBu、$CsCO_3$或K_2CO_3。在一个实施方案中,溶剂为乙腈、DMF、THF或NMP。在一个实施方案中,接触步骤是在约0℃与约70℃之间的温度下进行。

[0724] 在一个实施方案中,本文所提供的方法包括制备式(aq)化合物

[0725] 

(aq)

[0726] 其中所述方法包括使化合物(ap)

[0727] 

(ap)

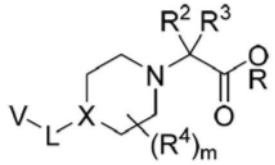
[0728] 其中A为CH、CR^A或N；

[0729] 与LG^6-L-Hal在适于得到式(aq)化合物的条件下，在溶剂中接触。

[0730] 在一个实施方案中，LG^6为Br或Cl，并且Hal为Cl或Br，并且接触步骤是在碱存在下进行。在一些此类实施方案中，碱为NaOtBu、$CsCO_3$或K_2CO_3。在一个实施方案中，溶剂为乙腈、DMF、THF或NMP。在一个实施方案中，接触步骤是在约0℃与约90℃之间的温度下进行。

[0731] 在一个实施方案中，LG^6为OH，并且接触步骤是在PPh_3和DIAD或DEAD存在下进行。在一个实施方案中，溶剂为THF。在一个实施方案中，接触步骤是在室温下进行。

[0732] 在一些实施方案中，本文所提供的方法包括制备式(c)化合物

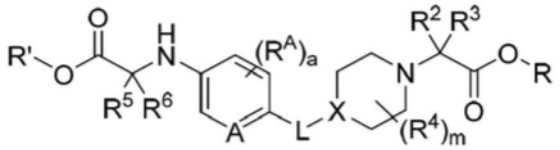
[0733] 

(c)

，

[0734] 其中L为-O(C_{1-6}烷基)-，

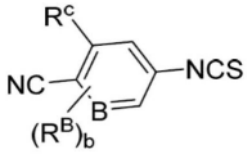
[0735] 所述方法包括使式(av)化合物

[0736] 

(av)

，

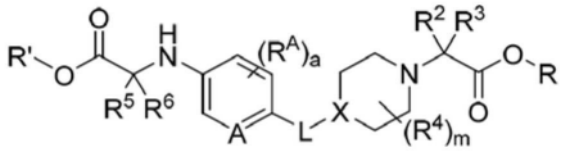
[0737] 与化合物

[0738] 

[0739] 在适于得到式(c)化合物的条件下，在溶剂中，在碱存在下接触，其中B为CH、CR^B或N。

[0740] 在一个实施方案中，溶剂为EtOAc。在一个实施方案中，碱为TEA。在一个实施方案中，接触步骤是在约60℃与约90℃之间的温度下进行。

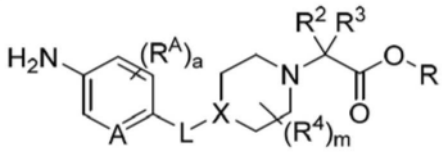
[0741] 在一些实施方案中，本文所提供的方法包括制备式(av)化合物

[0742] 

(av)

,

[0743] 所述方法包括使式(at)化合物

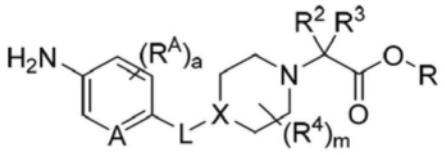
[0744] 

(at)

[0745] 与R′OOC-C(R^5)(R^6)Hal(其中Hal为Br或Cl,并且R′为C_{1-3}烷基)在适于得到式(av)化合物的条件下,在碱存在下接触。

[0746] 在一个实施方案中,碱为$NaHCO_3$、DIEA或TEA。在一个实施方案中,接触步骤是在约90℃与约130℃之间的温度下进行。

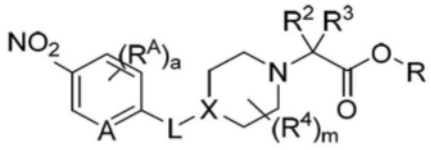
[0747] 在一些实施方案中,本文所提供的方法包括制备式(at)化合物

[0748] 

(at)

,

[0749] 所述方法包括使式(as)化合物

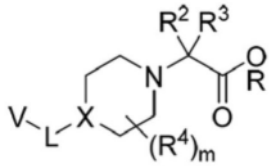
[0750] 

(as)

[0751] 与还原剂在适于得到式(at)化合物的条件下,在加压下,在催化剂存在下,在溶剂中接触。

[0752] 在一个实施方案中,还原剂为在MeOH或EtOH中的H_2。在一个实施方案中,催化剂为Pd/C。在一个实施方案中,压力为约50psi。在一个实施方案中,接触步骤是在约80℃的温度下进行。

[0753] 在一些实施方案中,本文所提供的方法包括制备式(c)化合物

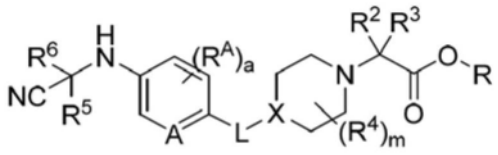
[0754] 

(c)

,

[0755] 其中L为-O(C_{1-6}烷基)-,

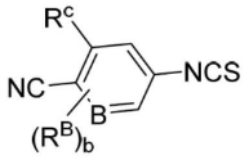
[0756] 所述方法包括使式(au)化合物

[0757] 

(au)

,

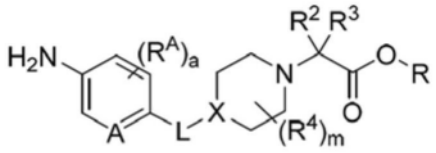
[0758] 与化合物

[0759] 

[0760] 在适于得到式(c)化合物的条件下,在溶剂中接触,接着在溶剂中用酸进行处理,其中B为CH、CR^B或N。

[0761] 在一个实施方案中,溶剂为DMF或DMA。在一个实施方案中,酸为HCl。在一个实施方案中,酸在溶剂中,诸如在MeOH或EtOH中。在一个实施方案中,接触步骤是在约70℃与约80℃之间的温度下进行。

[0762] 在一些实施方案中,本文所提供的方法包括制备式(at)化合物

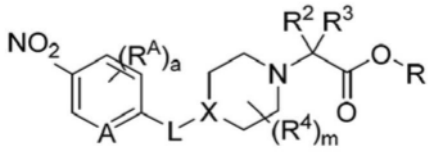
[0763] 

(at)

,

[0764] 其中R^A为经取代或未经取代的C_{2-6}烷基、经取代或未经取代的环丙基或经取代或未经取代的C_{5-6}环烷基,并且L为-O(C_{1-6}烷基)-,

[0765] 所述方法包括使式(as)化合物

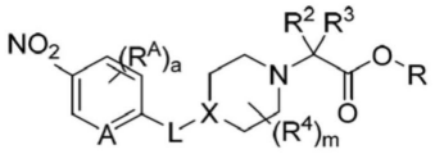
[0766] 

(as)

[0767] 与还原剂在适于得到式(at)化合物的条件下,在催化剂存在下,在溶剂中接触。

[0768] 在一个实施方案中,还原剂为在MeOH或EtOH中的H_2。在一个实施方案中,催化剂为Pd/C。在一个实施方案中,接触步骤是在约20℃与约30℃之间的温度下进行。

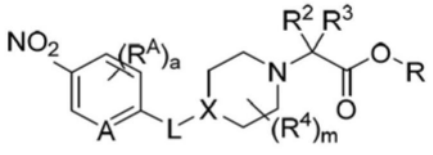
[0769] 在一些实施方案中,本文所提供的方法包括制备式(as)化合物

[0770] 

(as)

[0771] 其中R^A为经取代或未经取代的C_{2-6}烯基、经取代或未经取代的环丙基或经取代或未经取代的C_{5-6}环烯基；

[0772] 所述方法包括使式(as)化合物

[0773] 

(as)

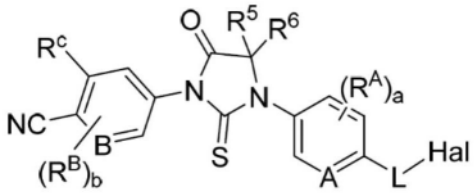
[0774] 其中R^A为Br，

[0775] 与硼酸酯$R^{A'}[B(OR^+)_2]_2$，

[0776] 在适于得到式(as)化合物(其中R^A为经取代或未经取代的C_{2-6}烯基、经取代或未经取代的环丙基或经取代或未经取代的C_{5-6}环烯基)的条件下，在溶剂中，在钯催化剂和碱存在下接触，其中$R^{A'}$为经取代或未经取代的C_{2-6}烯基、经取代或未经取代的环丙基或经取代或未经取代的C_{5-6}环烯基，并且R^+与硼原子和其所连接的原子一起形成环状硼酸酯。

[0777] 在一个实施方案中，环状硼酸酯为4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-八甲基-2,2′-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)。在一个实施方案中，催化剂为$Pd(dppf)_2Cl_2$。在一个实施方案中，碱为K_3PO_4。在一个实施方案中，溶剂为1,4-二噁烷/水混合物。

[0778] 在一个实施方案中，本文提供了具有下式(V-L-Hal)的化合物：

[0779] 

V-L-Hal

[0780] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体，其中所述变量如本文中其它处所描述。

[0781] 在一个实施方案中，本文提供了一种式(a)化合物，其中

[0782] A为N、CH或CR^A；

[0783] B为N、CH或CR^B；

[0784] 各R^A独立地选自卤素、经取代或未经取代的C_{1-6}烷基和经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基；

[0785] 各R^B独立地选自卤素和经取代或未经取代的C_{1-6}烷基；

[0786] R^C为卤素或CF_3；

[0787] R^5和R^6为C_{1-3}烷基，或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基；

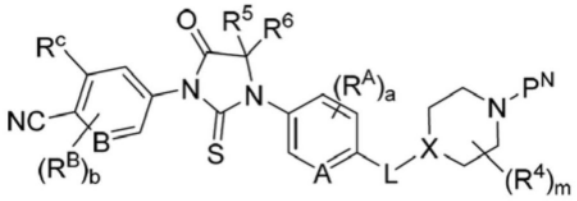
[0788] a为0至3;

[0789] b为0至2

[0790] L为-O(C_{1-6}烷基)-或-(C_{1-9}烷基)-;并且

[0791] Hal为Cl、Br、OMs或OTs。

[0792] 在一个实施方案中,本文提供了具有下式(a)的化合物:

[0793] 

(a)

[0794] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体,其中所述变量如本文中其它处所描述。

[0795] 在一个实施方案中,本文提供了一种式(a)化合物,其中

[0796] A为N、CH或CR^A;

[0797] B为N、CH或CR^B;

[0798] 各R^A独立地选自卤素、经取代或未经取代的C_{1-6}烷基和经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基;

[0799] 各R^B独立地选自卤素和经取代或未经取代的C_{1-6}烷基;

[0800] R^C为卤素或CF_3;

[0801] R^5和R^6为C_{1-3}烷基,或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基;

[0802] a为0至3;

[0803] b为0至2

[0804] X为N;

[0805] L为-O(C_{1-6}烷基)-或-(C_{1-9}烷基)-;

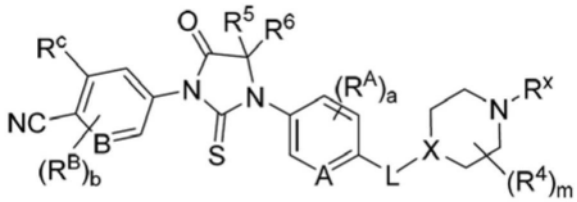
[0806] 各R^4独立地为经取代或未经取代的C_{1-3}烷基,或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子或相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基,或两个R^4基团与其所连接的不相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的4元至7元杂环基;

[0807] m为0至8;并且

[0808] P^N为胺保护基。

[0809] 在一个实施方案中,P^N为叔丁氧基羰基或羧基苯甲基。

[0810] 在一个实施方案中,本文提供了具有下式(a_1)的化合物:

[0811] 

(a_1)

[0812] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体，其中R^x为C_{1-4}烷基，并且其余变量如本文中其它处所描述。

[0813] 在一个实施方案中，本文提供了一种式(a_1)化合物，其中

[0814] A为N、CH或CR^A；

[0815] B为N、CH或CR^B；

[0816] 各R^A独立地选自卤素、经取代或未经取代的C_{1-6}烷基和经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基；

[0817] 各R^B独立地选自卤素和经取代或未经取代的C_{1-6}烷基；

[0818] R^C为卤素或CF_3；

[0819] R^5和R^6为C_{1-3}烷基，或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基；

[0820] a为0至3；

[0821] b为0至2

[0822] X为N；

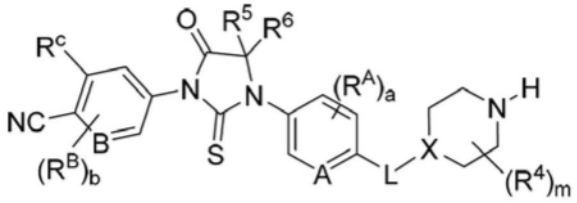
[0823] L为-O(C_{1-6}烷基)-或-(C_{1-9}烷基)-；

[0824] 各R^4独立地为经取代或未经取代的C_{1-3}烷基，或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子或相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基，或两个R^4基团与其所连接的不相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的4元至7元杂环基；

[0825] m为0至8；并且

[0826] R^x为C_{1-4}烷基。

[0827] 在一个实施方案中，本文提供了具有下式(b)的化合物：

[0828] 

(b)

[0829] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体，其中所述变量如本文中其它处所描述。

[0830] 在一个实施方案中，本文提供了一种式(b)化合物，其中

[0831] A为N、CH或CR^A；

[0832] B为N、CH或CR^B；

[0833] 各R^A独立地选自卤素、经取代或未经取代的C_{1-6}烷基和经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基；

[0834] 各R^B独立地选自卤素和经取代或未经取代的C_{1-6}烷基；

[0835] R^C为卤素或CF_3；

[0836] R^5和R^6为C_{1-3}烷基，或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基；

[0837] a为0至3；

[0838] b为0至2

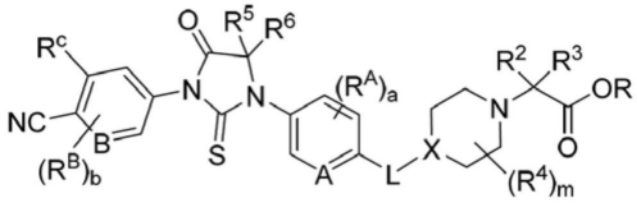
[0839] X为N;

[0840] L为-O(C_{1-6}烷基)-或-(C_{1-9}烷基)-;

[0841] 各R^4独立地为经取代或未经取代的C_{1-3}烷基,或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子或相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基,或两个R^4基团与其所连接的不相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的4元至7元杂环基;并且

[0842] m为0至8。

[0843] 在一个实施方案中,本文提供了具有下式(c)的化合物:

[0844] 

(c)

[0845] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体,其中所述变量如本文中其它处所描述。

[0846] 在一个实施方案中,本文提供了一种式(c)化合物,其中

[0847] A为N、CH或CR^A;

[0848] B为N、CH或CR^B;

[0849] 各R^A独立地选自卤素、经取代或未经取代的C_{1-6}烷基和经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基;

[0850] 各R^B独立地选自卤素和经取代或未经取代的C_{1-6}烷基;

[0851] R^C为卤素或CF_3;

[0852] R^5和R^6为C_{1-3}烷基,或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基;

[0853] a为0至3;

[0854] b为0至2

[0855] X为N;

[0856] L为-O(C_{1-6}烷基)-或-(C_{1-9}烷基)-;

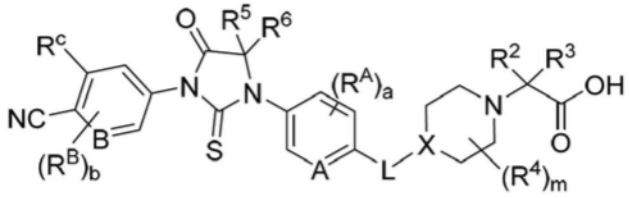
[0857] 各R^4独立地为经取代或未经取代的C_{1-3}烷基,或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子或相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基,或两个R^4基团与其所连接的不相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的4元至7元杂环基;

[0858] m为0至8;

[0859] R^2和R^3各自独立地选自H和C_{1-3}烷基,或R^2和R^3与其所连接的碳形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基;并且

[0860] R为C_{1-4}烷基。

[0861] 在一个实施方案中,本文提供了具有下式(d)的化合物:

[0862] 

(d)

[0863] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体,其中所述变量如本文中其它处所描述。

[0864] 在一个实施方案中,本文提供了一种式(d)化合物,其中

[0865] A为N、CH或CR^A;

[0866] B为N、CH或CR^B;

[0867] 各R^A独立地选自卤素、经取代或未经取代的C_{1-6}烷基和经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基;

[0868] 各R^B独立地选自卤素和经取代或未经取代的C_{1-6}烷基;

[0869] R^C为卤素或CF_3;

[0870] R^5和R^6为C_{1-3}烷基,或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基;

[0871] a为0至3;

[0872] b为0至2

[0873] X为N;

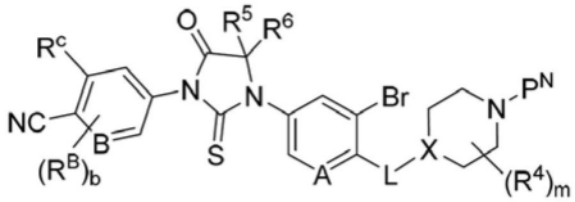
[0874] L为-O(C_{1-6}烷基)-或-(C_{1-9}烷基)-;

[0875] 各R^4独立地为经取代或未经取代的C_{1-3}烷基,或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子或相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基,或两个R^4基团与其所连接的不相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的4元至7元杂环基;

[0876] m为0至8;并且

[0877] R^2和R^3各自独立地选自H和C_{1-3}烷基,或R^2和R^3与其所连接的碳形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基。

[0878] 在一个实施方案中,本文提供了具有下式(t)的化合物:

[0879] 

(t)

[0880] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体,其中所述变量如本文中其它处所描述。

[0881] 在一个实施方案中,本文提供了一种式(t)化合物,其中

[0882] A为N、CH或CR^A;

[0883] B为N、CH或CR^B;

[0884] 各R^B独立地选自卤素和经取代或未经取代的C_{1-6}烷基；

[0885] R^C为卤素或CF_3；

[0886] R^5和R^6为C_{1-3}烷基，或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基；

[0887] b为0至2

[0888] X为N；

[0889] L为-O(C_{1-6}烷基)-或-(C_{1-9}烷基)-；

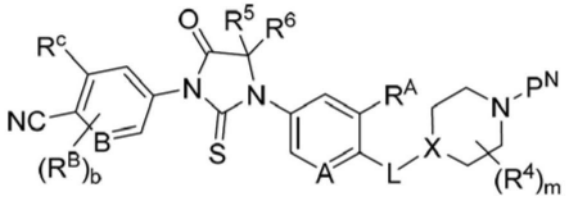
[0890] 各R^4独立地为经取代或未经取代的C_{1-3}烷基，或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子或相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基，或两个R^4基团与其所连接的不相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的4元至7元杂环基；

[0891] m为0至8；并且

[0892] P^N为胺保护基。

[0893] 在一个实施方案中，P^N为叔丁氧基羰基或羧基苯甲基。

[0894] 在一个实施方案中，本文提供了具有下式(u)的化合物：

[0895] 

(u)

[0896] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体，其中所述变量如本文中其它处所描述。

[0897] 在一个实施方案中，本文提供了一种式(u)化合物，其中

[0898] A为N、CH或CR^A；

[0899] B为N、CH或CR^B；

[0900] 各R^A独立地选自卤素、经取代或未经取代的C_{1-6}烷基和经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基；

[0901] 各R^B独立地选自卤素和经取代或未经取代的C_{1-6}烷基；

[0902] R^C为卤素或CF_3；

[0903] R^5和R^6为C_{1-3}烷基，或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基；

[0904] b为0至2

[0905] X为N；

[0906] L为-O(C_{1-6}烷基)-或-(C_{1-9}烷基)-；

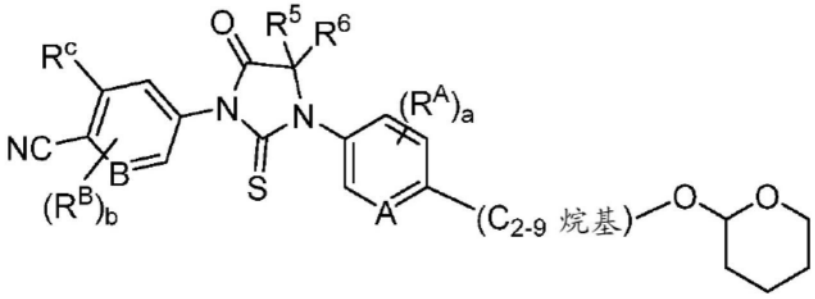
[0907] 各R^4独立地为经取代或未经取代的C_{1-3}烷基，或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子或相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基，或两个R^4基团与其所连接的不相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的4元至7元杂环基；

[0908] m为0至8；并且

[0909] P^N为胺保护基。

[0910] 在一个实施方案中,P^N为叔丁氧基羰基或羧基苯甲基。

[0911] 在一个实施方案中,本文提供了具有下式(ab)的化合物:

[0912] 

(ab)

[0913] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体,其中所述变量如本文中其它处所描述。

[0914] 在一个实施方案中,本文提供了一种式(ab)化合物,其中

[0915] A为N、CH或CR^A;

[0916] B为N、CH或CR^B;

[0917] 各R^A独立地选自卤素、经取代或未经取代的C_{1-6}烷基和经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基;

[0918] 各R^B独立地选自卤素和经取代或未经取代的C_{1-6}烷基;

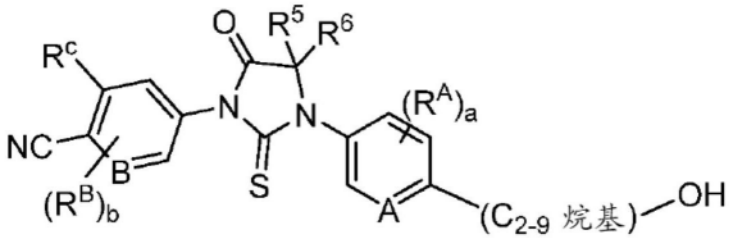
[0919] R^C为卤素或CF_3;

[0920] R^5和R^6为C_{1-3}烷基,或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基;

[0921] a为0至3;并且

[0922] b为0至2。

[0923] 在一个实施方案中,本文提供了具有下式(ac)的化合物:

[0924] 

(ac)

[0925] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体,其中所述变量如本文中其它处所描述。

[0926] 在一个实施方案中,本文提供了一种式(ac)化合物,其中

[0927] A为N、CH或CR^A;

[0928] B为N、CH或CR^B;

[0929] 各R^A独立地选自卤素、经取代或未经取代的C_{1-6}烷基和经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基;

[0930] 各R^B独立地选自卤素和经取代或未经取代的C_{1-6}烷基；

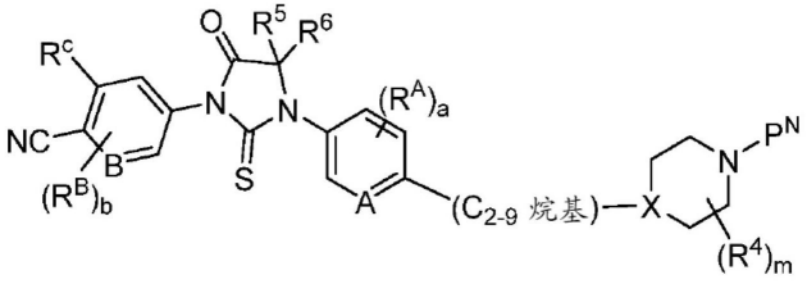
[0931] R^C为卤素或CF_3；

[0932] R^5和R^6为C_{1-3}烷基，或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基；

[0933] a为0至3；并且

[0934] b为0至2。

[0935] 在一个实施方案中，本文提供了具有下式(ad)的化合物：

[0936] 

(ad)

[0937] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体，其中所述变量如本文中其它处所描述。

[0938] 在一个实施方案中，本文提供了一种式(ad)化合物，其中

[0939] A为N、CH或CR^A；

[0940] B为N、CH或CR^B；

[0941] 各R^A独立地选自卤素、经取代或未经取代的C_{1-6}烷基和经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基；

[0942] 各R^B独立地选自卤素和经取代或未经取代的C_{1-6}烷基；

[0943] R^C为卤素或CF_3；

[0944] R^5和R^6为C_{1-3}烷基，或R^5和R^6与其所连接的碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基或3元至6元杂环基；

[0945] a为0至3；

[0946] b为0至2

[0947] X为N；

[0948] 各R^4独立地为经取代或未经取代的C_{1-3}烷基，或两个R^4基团与其所连接的同一碳原子或相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基，或两个R^4基团与其所连接的不相邻碳原子一起形成经取代或未经取代的4元至7元杂环基；

[0949] m为0至8；并且

[0950] P^N为胺保护基。

[0951] 在一个实施方案中，P^N为叔丁氧基羰基或羧基苯甲基。

[0952] 使用方法

[0953] 在一个实施方案中，本文所描述的化合物具有作为治疗、预防或改良动物或人类疾患的药物的效用。本文所描述的哌啶二酮化合物具有作为治疗、预防或改良动物或人类疾患的药物的效用。因此，本文提供了哌啶二酮化合物的多种用途，包括治疗或预防下文阐

述的那些疾病。在一个实施方案中,本文所提供的方法包括向有需要的受试者施用有效量的化合物。

[0954] 本文所提供的方法包括向有需要的受试者施用有效量的一种或多种哌啶二酮化合物。

[0955] 本文提供了用于治疗或预防受试者中雄激素受体(AR)介导的疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的如本文所描述的化合物。

[0956] 本文提供了用于治疗或预防受试者中AR介导的疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的如本文所描述的哌啶二酮化合物。

[0957] 在另一方面,本文提供了适用于治疗或预防受试者中AR介导的疾病的化合物,包括向有需要的受试者施用有效量的如本文所描述的哌啶二酮化合物。在一些实施方案中,本文提供了适用于治疗受试者中AR介导的疾病的化合物,包括向有需要的受试者施用有效量的如本文所描述的哌啶二酮化合物。在一些实施方案中,本文提供了适用于预防受试者中AR介导的疾病的化合物,包括向有需要的受试者施用有效量的如本文所描述的哌啶二酮化合物。

[0958] 在一些实施方案中,本文方法中使用的化合物为如本文所描述的哌啶二酮化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(I)化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(II)化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(III)化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(IV)化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(V)化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(VI)化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(VII)化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(VIII)化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(IX)化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(X)化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(a)化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(b)化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(c)化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(d)化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(t)化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(u)化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(ab)化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(ac)化合物。在一些实施方案中,所述化合物为式(ad)化合物。在一些实施方案中,所述化合物是来自表1的化合物。

[0959] 在一些实施方案中,AR介导的疾病为野生型AR介导的疾病。在其它实施方案中,AR介导的疾病为AR扩增的结果。

[0960] 在某些实施方案中,AR介导的疾病为前列腺癌。在一些此类实施方案中,所述前列腺癌为去势抵抗性前列腺癌(CRPC)。在一些此类实施方案中,所述前列腺癌为转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)。在再一实施方案中,所述前列腺癌为非转移性CRPC(nmCRPC)。在一些实施方案中,所述前列腺癌为激素难治愈的。在一些实施方案中,所述前列腺癌对AR拮抗剂的治疗具有抗性。举例来说,所述前列腺癌对恩杂鲁胺、比卡鲁胺、阿比特龙、ARN-509、ODM-201、EPI-001、EPI-506、AZD-3514、加利特隆(galeterone)、ASC-J9、氟他胺、羟基氟他胺、尼鲁米特(nilutamide)、乙酸环丙孕酮(cyproterone acetate)、酮康唑或螺内酯(spironolactone)的治疗具有抗性。

[0961] 本文提供了降低AR含量的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的哌啶二酮化合物。本文还提供了适用于降低体内、体外或试管内细胞中的AR含量的方法的哌啶二酮化

合物,所述方法包括使该细胞与有效量的哌啶二酮化合物接触。在一个实施方案中,细胞在患者体内。在一个实施方案中,细胞不在患者体内。在一个实施方案中,本文提供了降低肿瘤内野生型AR的含量的方法,所述方法包括施用治疗有效量的哌啶二酮化合物以降低肿瘤内野生型AR的含量。在一个实施方案中,本文提供了降低肿瘤内AR-全长(AR-FL)的含量的方法,所述方法包括施用治疗有效量的哌啶二酮化合物以降低肿瘤内AR-全长(AR-FL)的含量。在一些实施方案中,AR含量相比于施用哌啶二酮化合物的前的AR含量有所降低。在一些实施方案中,AR含量相比于施用哌啶二酮化合物的前的AR含量降低了20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%。

[0962] 本文还提供了用于调节有需要的患者中AR的蛋白质活性的方法,所述方法包括向该患者施用一定量的哌啶二酮化合物。在一些此类实施方案中,本文提供了用于降低有需要的患者中AR的蛋白质活性的方法,所述方法包括向该患者施用一定量的哌啶二酮化合物。在一些实施方案中,AR的蛋白质活性相比于施用哌啶二酮化合物的前的AR的蛋白质活性有所降低。在一些实施方案中,AR的蛋白质活性相比于施用哌啶二酮化合物的前的AR的蛋白质活性降低了20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%。

[0963] 在本文所描述的方法的一些实施方案中,所述方法额外包括施用一种或多种选自以下的第二药剂:AR拮抗剂(诸如,乙酸环丙孕酮、螺内酯、比卡鲁胺和恩杂鲁胺)、5α-还原酶抑制剂(诸如,非那雄安(finasteride)和度他雄胺(dutasteride))、CYP17A1抑制剂(诸如,乙酸阿比特龙)、促性腺激素释放激素(GnRH)类似物(诸如,亮丙瑞林(leuprorelin)和西曲瑞克(cetrorelix))和抗促性腺激素(诸如,乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)和乙酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate))。

[0964] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物可用于上文所提及方法中的任一种方法。

[0965] 在一些实施方案中,本文所提供的哌啶二酮化合物可用于上文所提及方法中的任一种方法。

[0966] 药物组合物和施用途径

[0967] 本文所提供的化合物可以常规制剂形式经口、经局部或肠胃外向受试者施用,诸如胶囊、微胶囊、片剂、颗粒、散剂、糖衣片、丸剂、栓剂、注射剂、混悬剂、糖浆、贴片、乳膏、洗剂、软膏、凝胶、喷雾、溶液和乳剂。

[0968] 哌啶二酮化合物可以常规制剂形式经口、经局部或肠胃外向受试者施用,诸如胶囊、微胶囊、片剂、颗粒、散剂、糖衣片、丸剂、栓剂、注射剂、混悬剂、糖浆、贴片、乳膏、洗剂、软膏、凝胶、喷雾、溶液和乳剂。适合的制剂可通过常用方法使用诸如以下的常规有机或无机添加剂来制备:赋形剂(例如蔗糖、淀粉、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖、葡萄糖、纤维素、滑石、磷酸钙或碳酸钙)、粘合剂(例如纤维素、甲基纤维素、羟基甲基纤维素、聚丙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、阿拉伯胶、聚乙二醇、蔗糖或淀粉)、崩解剂(例如淀粉、羧甲基纤维素、羟丙基淀粉、经低取代的羟基丙基纤维素、碳酸氢钠、磷酸钙或柠檬酸钙)、润滑剂(例如硬脂酸镁、轻质无水硅酸、滑石或月桂基硫酸钠)、调味剂(例如柠檬酸、薄荷脑、甘氨酸或橙粉)、防腐剂(例如苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯)、稳定剂(例如柠檬酸、柠檬酸钠或乙酸)、悬浮剂(例如甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或硬脂酸铝)、分散剂(例如羟基丙基甲基纤维素)、稀释剂(例如水)和底蜡(例如可可脂、白凡士林或

聚乙二醇)。药物组合物中哌啶二酮化合物的有效量可为将实现所要效应的含量;例如,针对口服和肠胃外施用的单位剂量为约0.005mg/kg受试者体重至约10mg/kg受试者体重。

[0969] 施用给受试者的哌啶二酮化合物的剂量变化相当广泛,并且可经卫生保健从业者判断。一般来说,哌啶二酮化合物可以约0.001mg/kg受试者体重至约10mg/kg受试者体重的剂量每日施用一至四次,但上述剂量可取决于受试者的年龄、体重和病况以及施用类型而适当改变。在一个实施方案中,剂量为约0.001mg/kg受试者体重至约5mg/kg受试者体重、约0.01mg/kg受试者体重至约5mg/kg受试者体重、约0.05mg/kg受试者体重至约1mg/kg受试者体重、约0.1mg/kg受试者体重至约0.75mg/kg受试者体重或约0.25mg/kg受试者体重至约0.5mg/kg受试者体重。在一个实施方案中,每天给予一次剂量。在任何给定情况下,哌啶二酮化合物的施用量将取决于如活性组分的溶解度、所用制剂和施用途径的此类因素。

[0970] 在另一实施方案中,本文提供了用于治疗或预防疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用以下量的哌啶二酮化合物:约0.01毫克/天至约750毫克/天、约0.1毫克/天至约375毫克/天、约0.1毫克/天至约150毫克/天、约0.1毫克/天至约75毫克/天、约0.1毫克/天至约50毫克/天、约0.1毫克/天至约25毫克/天或约0.1毫克/天至约10毫克/天。

[0971] 在另一实施方案中,本文提供了包含约0.1mg与500mg之间、约1mg与250mg之间、约1mg与约100mg之间、约1mg与约50mg之间、约1mg与约25mg之间或约1mg与约10mg之间的哌啶二酮化合物的单位剂量制剂。

[0972] 在一特定实施方案中,本文提供了包含约0.1mg或100mg哌啶二酮化合物的单位剂量制剂。

[0973] 在另一实施方案中,本文提供了包含0.5mg、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、50mg、70mg、100mg、125mg、140mg、175mg、200mg、250mg、280mg、350mg、500mg、560mg、700mg、750mg、1000mg或1400mg哌啶二酮化合物的单位剂量制剂。

[0974] 哌啶二酮化合物可每日施用一次、两次、三次、四次或更多次。在一特定实施方案中,100mg或更少的剂量以一次日剂量形式施用,并且超过100mg的剂量以等于总日剂量的一半的量每日施用两次。

[0975] 哌啶二酮化合物可出于便利原因而经口施用。在一个实施方案中,当经口施用时,哌啶二酮化合物是与食物和水一起施用。在另一实施方案中,哌啶二酮化合物分散于水或果汁(例如苹果汁或橙子汁)或任何其它液体中且以溶液或混悬剂的形式经口施用。

[0976] 哌啶二酮化合物也可皮内、肌肉内、腹膜内、经皮、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、舌下、颅内、阴道内、经皮、经直肠、经粘膜、通过吸入或局部地向耳朵、鼻子、眼睛或皮肤施用。施用模式由保健医师的判断决定,并且可部分地取决于病况的部位。

[0977] 在一个实施方案中,本文提供了含有哌啶二酮化合物而不含额外载体、赋形剂或媒介物的胶囊。

[0978] 在另一实施方案中,本文提供了包含有效量的哌啶二酮化合物和药学上可接受的载体或媒介物的组合物,其中药学上可接受的载体或媒介物可包含赋形剂、稀释剂或其混合物。在一个实施方案中,组合物为药物组合物。

[0979] 组合物可呈片剂、咀嚼片、胶囊、溶液、注射液、糖衣片、栓剂和混悬剂及其类似形式。组合物可经配制以在剂量单位中含有日剂量或适宜分数的日剂量,该剂量单位可为单

一片剂或胶囊或适宜体积的液体。在一个实施方案中,溶液制备自水溶性盐,诸如盐酸盐。一般来说,所有组合物均是根据药物化学中的已知方法制备。胶囊可通过混合哌啶二酮化合物与适合载体或稀释剂且在胶囊中填充适当量混合物来制备。常见载体和稀释剂包括(但不限于)惰性粉末状物质,诸如许多不同种类的淀粉;粉末状纤维素,尤其结晶和微晶纤维素;糖,诸如果糖、甘露糖醇和蔗糖;谷物粉及类似可食用粉末。

[0980] 片剂可通过直接压制、湿式造粒或干式造粒来制备。它们的制剂通常并有稀释剂、粘合剂、润滑剂和崩解剂以及所述化合物。典型稀释剂包括例如各种类型的淀粉、乳糖、甘露糖醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐(诸如氯化钠和粉末状糖)。粉末状纤维素衍生物也适用。典型片剂粘合剂为诸如以下的物质:淀粉、明胶和糖,诸如乳糖、果糖、葡萄糖及其类似物。天然和合成胶也适宜,包括阿拉伯胶、海藻酸盐、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷及其类似物。聚乙二醇、乙基纤维素和蜡也可充当粘合剂。

[0981] 润滑剂可为片剂制剂所必需的,以防止片剂和冲头粘在模具中。润滑剂可选自诸如滑石、硬脂酸镁和硬脂酸钙的滑溜固体、硬脂酸和氢化植物油。片剂崩解剂为当润湿时膨胀以使片剂破碎且释放化合物的物质。其包括淀粉、粘土、纤维素、褐藻素和胶。更特定来说,可使用例如玉米淀粉和马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、木纤维素、粉末状天然海绵、阳离子交换树脂、褐藻酸、瓜尔胶、柑桔渣和羧甲基纤维素以及月桂基硫酸钠。片剂可包覆有作为调味剂和密封剂的糖或成膜保护剂以改变片剂的溶解性质。组合物也可例如通过在配制中使用诸如甘露糖醇的物质而配制成咀嚼片。

[0982] 当需要以栓剂形式施用哌啶二酮化合物时,可使用典型的碱。可可脂为传统栓剂基质,它可通过添加蜡以稍微升高其熔点而得以改质。广泛使用尤其包含具有各种分子量的聚乙二醇的水可混溶性栓剂基质。

[0983] 哌啶二酮化合物的效应可通过适当制剂延迟或延长。举例来说,可制备哌啶二酮化合物的缓慢可溶性集结粒并将其并入片剂或胶囊或作为缓慢释放可植入装置。该技术也包括制造具有若干不同溶解速率的丸剂且用丸剂的混合物填充胶囊。片剂或胶囊可涂有抗溶解持续可预测的时段的膜。甚至可通过使哌啶二酮化合物溶解或悬浮于允许其缓慢分散于血清中的油性或乳化媒介物中而使肠胃外制剂长效。

[0984] 实施例

[0985] 以下实施例以说明而非限制的方式呈现。使用ChemBiodraw Ultra(Cambridgesoft)提供的自动名称产生工具命名化合物,该工具在用于立体化学的Cahn-Ingold-Prelog规则的支持下产生化学结构的系统名称。本领域技术人员可修改说明性实施例中所阐述的程序以获得所需产物。

[0986] 可通过标准方法制备本文所描述的化合物的盐,所述方法诸如在色谱纯化期间在移动相中包括酸(例如TFA、甲酸或HCl),或将色谱纯化之后的产物与酸的溶液(例如HCl水溶液)一起搅拌。

[0987] 所用缩写:

[0988]

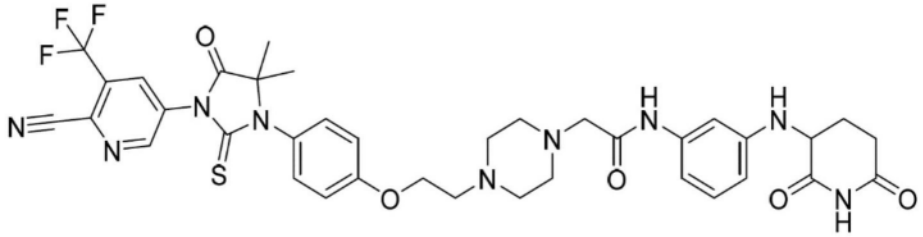
Boc	叔丁氧基羰基
Boc_2O	二碳酸二叔丁酯
nBuLi	正丁基锂
CataCXium®A Palladacycle Gen. 3	甲磺酸根基(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物
Cbz	羧基苯甲基
CPhos	2-(2-二环己基磷烷基苯基)-N^1,N^1,N^3,N^3-四甲基-苯-1,3-二胺
CPhosPdG3	甲烷磺酸[(2-二环己基膦基-2',6'-双(N,N-二甲氨基)-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DIEA	N,N-二异丙基乙胺
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
ESI	电喷雾电离
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
$FeCl_2$	氯化铁(II)
HATU	1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸酯
HPLC	高效液相色谱
HTRF	均相时差式荧光
LCMS	液相色谱质谱分析

[0989]

MeOH	甲醇
MS	质谱分析
MTBE	甲基叔丁基醚
NMP	N-甲基吡咯烷酮
NMR	核磁共振
OMs	甲磺酸根基
OTs	甲苯磺酸根基
Pd/C	钯/碳
$Pd(dppf)_2Cl_2$	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
PPh_3	三苯膦
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
Tf_2O	三氟甲磺酸酐
THF	四氢呋喃
THP	四氢吡喃
TLC	薄层色谱
TMSCl	氯化三甲基硅烷
TMSCN	氰化三甲基硅烷
TMSOTf	三氟甲烷磺酸三甲基硅烷酯
TsOH	对甲苯磺酸

[0990] 化合物合成

[0991] 实施例1:2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺甲酸盐

[0992] 

[0993] 5-异硫氰酸基-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈向硫羰基二氯化物(75.9g,0.66mol)于水(1000mL)中的溶液中逐份缓慢添加5-氨基-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈(95.0g,0.508mol)。将反应混合物在25℃下搅拌4小时。用EtOAc(1000mL×2)萃取反应混合物。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(0-10%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的5-异硫氰酸基-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈(86.0g,73.9%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.66(d,J=2.0Hz,1H),7.79(d,J=2.0Hz,1H)。

[0994] 2-(4-羟基苯胺基)-2-甲基-丙腈。向4-氨基苯酚(80.0g,0.733mmol)于DCM(1600mL)和丙酮(400mL)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸三甲基硅烷酯(8.15g,36.7mmol)和

三甲基硅烷基甲腈(102g,1.03mol)。将反应混合物在25℃下搅拌16小时。将反应溶液减压浓缩,并且通过自MTBE(500mL)再结晶而纯化残余物并干燥,得到呈灰白色固体状的2-(4-羟基苯胺基)-2-甲基-丙腈(85.0g,65.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.90(s,1H),6.78-6.77(m,2H),6.66-6.63(m,2H),5.20(s,1H),1.51(s,6H)。

[0995] 5-[3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈。在28℃下向2-(4-羟基苯胺基)-2-甲基-丙腈(53.0g,0.301mol)于DMA(500mL)中的溶液中添加5-异硫氰酸基-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈(72.4g,0.316mol)。将反应混合物在28℃下搅拌2小时。将反应溶液与MeOH(500mL)和HCl水溶液(2M,500mL)混合,并且使其升温至高达70℃。搅拌2小时后,将反应溶液冷却至30℃,与水(500mL)混合且用EtOAc(1000mL×2)萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液(500mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,并且过滤。减压浓缩滤液,并且使残余物自EtOAc(100mL)再结晶,得到呈白色固体状的5-[3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈(41.5g,33.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.10(s,1H),8.37(d,J=2.4Hz,1H),7.17(dd,J=2.0,6.4Hz,2H),6.97(dd,J=2.0,6.4Hz,2H),5.23(s,1H),1.59(s,6H)。

[0996] 4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将5-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(2.00g,4.92mmol)、4-(2-溴乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.44g,4.92mmol)和碳酸铯(2.40g,7.38mmol)合并于DMF(12mL)中,并且在螺旋盖闪烁瓶中将混合物加热至45℃。48小时后,过滤溶液,用另外的MeOH/DCM洗涤固体,并且将合并的滤液减压浓缩,得到部分固化的黄色油状物。通过硅胶柱色谱(0-100%EtOAc/己烷)纯化固体,得到呈灰白色固体状的标题化合物(0.971g,1.57mmol,31.9%产率)。MS(ESI)m/z 619[M+1]$^+$。

[0997] 5-(4,4-二甲基-5-氧代基-3-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈三盐酸盐。将4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.971g,1.57mmol)溶解于DCM(4mL)中,并且添加HCl于二噁烷中的4.0M溶液(0.572mL,18.8mmol)。90分钟后,将溶液减压浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(1.07g,1.7mmol,定量产率)。MS(ESI)m/z 519[M+1]$^+$。

[0998] 2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯。将5-(4,4-二甲基-5-氧代基-3-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈三盐酸盐(0.400g,0.637mmol)和TEA(0.444mL,3.19mmol)合并于THF(3mL)中。搅拌2分钟后,添加2-溴乙酸甲酯(0.065mL,0.637mmol),并且在螺旋盖烧瓶中在环境温度下搅拌混合物。30分钟后,将溶液装载在硅胶柱上以进行色谱纯化(0-100%EtOAc/己烷,随后10%MeOH/EtOAc),得到标题化合物(0.273g,0.462mmol,72.6%产率)。MS(ESI)m/z 591[M+1]$^+$。

[0999] 2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸。将2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)

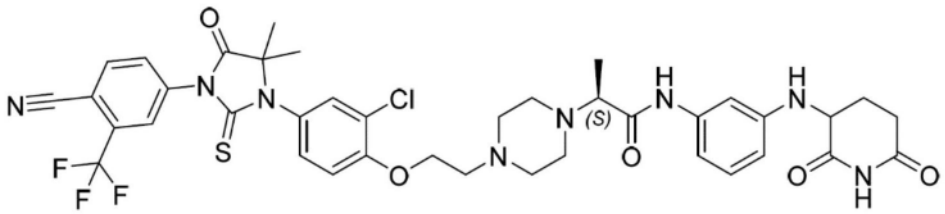
乙酸甲酯(0.273g,0.462mmol)溶解于THF(1mL)中,并且用水合氢氧化锂(0.213g,5.08mmol)于水(1.000mL)中的溶液进行处理。将混合物在环境温度下搅拌16小时,并且随后减压浓缩。向所得黄色油状物中添加水(3mL)和3.0M HCl水溶液,以使pH值下降至4至5。将物质分配于15%MeOH/DCM与水(75mL)之间。用DCM萃取水相,并且将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤且减压浓缩,得到呈灰白色固体状的标题化合物(0.135g,0.234mmol,51.0%产率)。MS(ESI)m/z 577[M+1]$^+$。

[1000] N-[3-[(2,6-二氧代基-3-哌啶基)氨基]苯基]氨基甲酸叔丁酯。向3-溴哌啶-2,6-二酮(120g,0.470mol)于DMF(1L)中的溶液中添加N-(3-氨基苯基)氨基甲酸叔丁酯(81.4g,0.390mol),并且将混合物在80℃下搅拌12小时,随后缓慢倒入水(2500mL)中并过滤。将固体用EtOAc(200mL)洗涤且干燥,得到呈蓝色固体状的N-[3-[(2,6-二氧代基-3-哌啶基)氨基]苯基]氨基甲酸叔丁酯(56.0g,粗产物)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.78(s,1H),9.04(s,1H),6.96-6.92(m,1H),6.87(s,1H),6.67(d,J=8.0Hz,1H),6.31(dd,J=1.6Hz,8.0Hz,1H),5.79(s,1H),4.23-4.21(m,1H),2.74-2.62(m,1H),2.61-2.58(m,1H),2.10-2.08(m,1H),1.91-1.87(m,1H),1.47(s,9H)。

[1001] 3-(3-氨基苯胺基)哌啶-2,6-二酮。在0℃至5℃下向N-[3-[(2,6-二氧代基-3-哌啶基)氨基]苯基]氨基甲酸叔丁酯(55.6g,0.17mol)于DCM(550mL)中的溶液中添加TFA(385g,3.38mol,250mL)。将反应混合物在25℃下搅拌10小时,随后浓缩为残余物。向残余物中添加MTBE(600mL),引起蓝色固体沉淀。通过过滤收集3-(3-氨基苯胺基)哌啶-2,6-二酮三氟乙酸盐(52.0g,89.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.83(s,1H),7.12(t,J=8.0Hz,1H),6.60(d,J=8.0Hz,1H),6.53(s,1H),6.50-6.43(m,1H),4.33(dd,J=5.2Hz,11.6Hz,1H),2.76-2.73(m,1H),2.63-2.58(m,1H),2.13-2.07(m,1H),1.97-1.93(m,1H)。

[1002] 2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺甲酸盐。在闪烁瓶中添加含2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸(0.135g,0.234mmol)、3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(0.074g,0.234mmol)和DIEA(0.123mL,0.702mmol)的DMF(1mL)。最后添加HATU(0.089g,0.234mmol),并且在环境温度下搅拌溶液。30分钟后,用DMSO(0.5mL)稀释溶液,并且通过标准方法纯化混合物,得到标题化合物(0.050g,0.064mmol,27.5%产率)。MS(ESI)m/z 778[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.78(s,1H),9.36-9.44(m,1H),9.24(d,J=1.22Hz,1H),8.82(d,J=1.83Hz,1H),8.13(s,1H),7.28(m,J=8.68Hz,2H),7.12(m,J=8.56Hz,2H),6.96-7.03(m,2H),6.81(br d,J=8.07Hz,1H),6.52(s,1H),6.39(d,J=7.35Hz,1H),5.88(br d,J=8.68Hz,1H),4.25(dt,J=7.15,5.35Hz,1H),4.08-4.20(m,2H),3.37(br s,1H),3.24(br s,1H),2.95-3.19(m,3H),2.58-2.87(m,1H),2.54-2.81(m,10H),2.37-2.44(m,1H),2.33(br s,1H),2.04-2.14(m,1H),1.82-1.95(m,1H),1.46-1.54(m,7H),1.25(br d,J=1.47Hz,1H),0.04(br s,1H),-0.04(br d,J=3.18Hz,1H)。

[1003] 实施例2:(2S)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)丙酰胺盐酸盐

[1004] 

[1005] 2-(3-氯-4-羟基-苯胺基)-2-甲基-丙腈。在10℃下向4-氨基-2-氯-苯酚(45.0g,0.310mol)于DCM(450mL)和丙酮(225mL)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸三甲基硅烷酯(3.48g,16.0mmol)和三甲基硅烷基甲腈(43.5g,0.440mol)。添加之后,将反应物在25℃下搅拌16小时,随后浓缩为残余物,通过硅胶柱色谱(石油醚和EtOAc,15:1至7:1)纯化该残余物,得到呈灰白色固体状的2-(3-氯-4-羟基-苯胺基)-2-甲基-丙腈(41.5g,62.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)6ppm 9.52(s,1H),6.89-6.84(m,2H),6.76-6.73(m,1H),5.52(s,1H),1.54(s,6H)。

[1006] 4-[3-(3-氯-4-羟基-苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈。在20℃下向2-(3-氯-4-羟基-苯胺基)-2-甲基-丙腈(14.6g,69.0mmol)于DMA(150mL)中的溶液中添加4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(19.0g,83.0mmol)。在20℃下搅拌2小时后,在20℃下将反应混合物用MeOH(150mL)和HCl水溶液(2M,150mL)稀释,并且在70℃下搅拌5小时。将反应混合物冷却至10℃并过滤。将滤饼用水(200mL)洗涤且干燥,得到呈白色固体状的4-[3-(3-氯-4-羟基-苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈(20.0g,65.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.72(s,1H),8.38(d,J=8.4Hz,1H),8.27(d,J=1.6Hz,1H),8.07(dd,J=1.6Hz,8.0Hz,1H),7.39(d,J=2.4Hz,1H),7.15-7.10(m,2H),1.49(s,6H)。

[1007] 4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.424g,1.70mmol,1.50当量)溶解于DMF(8.42mL,0.135摩尔)中。添加碳酸铯(0.556g,1.70mmol,1.50当量)和4-(3-(3-氯-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.500g,1.14mmol,1当量),并且使反应物升温至60℃后保持18小时。将反应物用水淬灭且用EtOAc稀释,并且将有机相用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(0-10%MeOH/DCM)纯化粗残余物,并且将对应流份合并且浓缩,得到呈黄色油状物的4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.792g,1.07mmol,95%产率)。MS(ESI)m/z 652.2[M]$^+$。

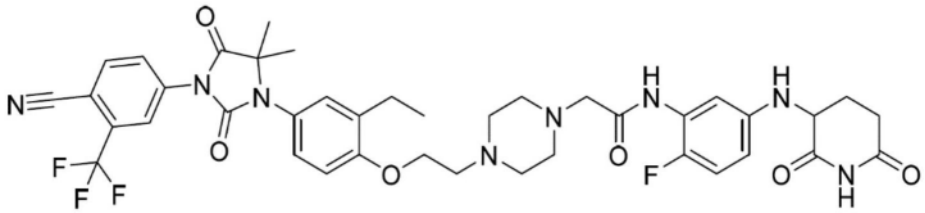
[1008] 4-(3-(3-氯-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐。将4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.701g,1.07mmol,1当量)悬浮于DCM(4.75mL,0.226摩尔)中,并且用HCl于二噁烷中的溶液(4.03mL,16.1mmol,15当量)处理。将反应物在室温下搅拌3小时,随后浓缩,得到呈白色固体状的4-(3-(3-氯-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(0.633g,1.08mmol,100%产率)。MS(ESI)m/z 552.2[M]$^+$。

[1009] (S)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙酸甲酯。将(R)-2-氯丙酸甲酯(0.033mL,0.31mmol,1.2当量)添加至4-(3-(3-氯-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(0.150g,0.255mmol,1当量)、THF(2.179mL,0.117摩尔)和TEA(0.142mL,1.02mmol,4当量)的经搅拌混合物中。将反应混合物在60℃下搅拌18小时,随后加热至80℃后保持36小时。将反应混合物减压浓缩,并且通过硅胶柱色谱(0-80%EtOAc/己烷)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的(S)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙酸甲酯(0.078g,0.122mmol,48.0%产率)。MS(ESI)m/z 638.2[M]+。

[1010] (S)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙酸。向悬浮于THF(0.811mL)和水(0.270mL)的3:1混合物(0.113摩尔)中的(S)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙酸甲酯(0.078g,0.12mmol,1当量)中添加氢氧化锂(0.031g,1.30mmol,10当量)。将反应物在室温下搅拌4小时,随后用EtOAc和水稀释。通过添加6M HCl水溶液而使pH值降至约3。将有机层用EtOAc萃取,用硫酸钠干燥,过滤且浓缩,得到呈米色固体状的(S)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙酸(0.117g,0.127mmol,104%产率)。MS(ESI)m/z 624.2$[M]^+$。

[1011] (2S)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)丙酰胺盐酸盐。将(S)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙酸(0.076g,0.12mmol,1当量)与3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮三氟乙酸盐(0.041g,0.12mmol,1当量)、HATU(0.051g,0.134mmol,1.1当量)、DIEA(0.085mL,0.49mmol,4当量)和DMF(0.609mL,0.2M)合并,并且将反应物在25℃下搅拌2小时。将反应物用水淬灭且用EtOAc稀释,并且通过EtOAc萃取水层。浓缩合并的萃取物,并且通过标准方法纯化残余物,得到(2S)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)丙酰胺盐酸盐(0.022g,0.027mmol,22%产率)。MS(ESI)m/z 825.2$[M]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.79(s,1H),10.12(br s,1H),8.40(d,J=8.31Hz,1H),8.27(d,J=1.83Hz,1H),8.06(dd,J=1.59,8.19Hz,1H),7.54-7.57(m,1H),7.38(s,3H),6.96-7.06(m,2H),6.85(br d,J=7.83Hz,1H),6.45(dd,J=1.47,8.19Hz,1H),4.55(br s,2H),4.26(br dd,J=4.34,11.19Hz,1H),3.23-3.46(m,9H),2.69-2.80(m,1H),2.55-2.64(m,1H),2.54(s,2H),2.08-2.14(m,1H),1.90(br dq,J=4.46,12.08Hz,1H),1.52(s,6H),1.39(br s,3H)。

[1012] 实施例3:2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)乙酰胺盐酸盐

[1013] 

[1014] (2-氟-5-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯、N-叔丁氧基羰基-N-(2-氟-5-硝基-苯基)氨基甲酸叔丁酯。向2-氟-5-硝基苯胺(100.0g,640.6mmol,1.00当量)和Boc_2O(279.6g,1.28mol,294mL,2.00当量)于THF(600mL)中的溶液中一次性添加4-二甲基氨基吡啶(7.83g,64.1mmol,0.10当量)。将混合物在氮气下在50℃下搅拌12小时。将混合物冷却至15℃且减压浓缩,得到残余物。将残余物用水(1500mL)稀释且用EtOAc(500mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物,通过硅胶柱色谱(石油醚)纯化该残余物。获得呈无色油状物的(2-氟-5-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯与N-叔丁氧基羰基-N-(2-氟-5-硝基-苯基)氨基甲酸叔丁酯的混合物(200g)。

[1015] (5-氨基-2-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯、N-(5-氨基-2-氟-苯基)-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯。在氮气下向(2-氟-5-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯和N-叔丁氧基羰基-N-(2-氟-5-硝基-苯基)氨基甲酸叔丁酯(80.0g,224.5mmol,1.00当量)于MeOH(800mL)中的混合物中添加钯/氧化铝(10.0g,224.5mmol,5%纯度)。将悬浮液真空脱气且用氢气吹扫数次。将混合物在15℃下在氢气(50psi)下搅拌2小时。通过过滤移除催化剂且浓缩滤液,得到残余物。获得呈白色固体状的(5-氨基-2-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯与N-(5-氨基-2-氟-苯基)-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯的混合物(70g)。混合物不经进一步纯化便用于下一步骤中。MS(ESI)m/z 171.1[M-55]$^+$。

[1016] (5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯、N-叔丁氧基羰基-N-[5-[(2,6-二氧代基-3-哌啶基)氨基]-2-氟-苯基]氨基甲酸叔丁酯。向(5-氨基-2-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯和N-(5-氨基-2-氟-苯基)-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯(30.00g,132.6mmol,1.00当量)以及碳酸氢钠(22.28g,265.2mmol,2.00当量)于DMF(250mL)中的混合物中一次性添加3-溴哌啶-2,6-二酮(30.00g,156.2mmol,1.18当量)。将混合物在氮气下在50℃下搅拌12小时,随后用水(1000mL)稀释且用EtOAc(300mL×4)萃取。将合并的有机层用盐水(400mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物,通过硅胶柱色谱(10~35%EtOAc/石油醚)纯化该残余物。获得呈淡黄色固体状的(5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯与N-叔丁氧基羰基-N-[5-[(2,6-二氧代基-3-哌啶基)氨基]-2-氟-苯基]氨基甲酸叔丁酯的混合物(43.00g)。MS(ESI)m/z 282.1[M-55]$^+$。

[1017] 3-(3-氨基-4-氟苯基氨基)哌啶-2,6-二酮。在0℃下向(5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯和N-叔丁氧基羰基-N-[5-[(2,6-二氧代基-3-哌啶基)氨基]-2-氟-苯基]氨基甲酸叔丁酯(30.00g,68.58mmol,1.00当量)于DCM(300mL)中的混合物中一次性添加TFA(60.0mL,11.8当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时,并且随后在20℃下搅拌2小时。TLC显示反应完成。将反应混合物在40℃下减压浓缩,以移除DCM。随后,向混合物中添加饱和碳酸氢钠溶液(500mL)和固体碳酸氢钠以将pH值调整至7。过滤悬浮液且收集滤饼。将滤饼用EtOAc(200×5)洗涤且减压干燥,得到灰色固体。获得呈灰色固体状

的化合物3-(3-氨基-4-氟苯基氨基)哌啶-2,6-二酮(10.02g,41.53mmol,60.6%产率)。MS(ESI)m/z 238.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.76(s,1H),6.69(dd,J=8.7,11.2Hz,1H),6.08(dd,J=2.7,7.9Hz,1H),5.84(td,J=3.1,8.7Hz,1H),5.40(d,J=7.3Hz,1H),4.81(s,2H),4.16-4.07(m,1H),2.76-2.65(m,1H),2.61-2.53(m,1H),2.13-2.04(m,1H),1.83(dq,J=4.7,12.0Hz,1H)。

[1018] 4-(2-(4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)-2-乙烯基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯。将4-(2-(2-溴-4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.00g,2.00mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.616g,4.00mmol,2当量)、磷酸钾(2.12g,9.99mmol,5当量)、(1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁)-二氯化钯(II)(0.292g,0.399mmol,0.2当量)于二噁烷(1mL)和水(0.5mL)中的混合物脱气且用氮气吹扫3次。将混合物在氮气氛围下在120℃下搅拌12小时,随后在40℃下减压浓缩。将残余物倒入冰水(50mL)中。用EtOAc(50mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(100mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶柱色谱(20-33%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的4-(2-(4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)-2-乙烯基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.500g,1.12mmol,55.9%产率)。MS(ESI)m/z 448.1[M+1]$^+$。

[1019] 4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。在氮气下向4-(2-(4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)-2-乙烯基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.500g,1.12mmol,1当量)于MeOH(10mL)中的溶液中添加Pd-C(10%,0.200g)。将悬浮液真空脱气且用氢气吹扫数次。将混合物在40℃下在氢气(50psi)下搅拌12小时。过滤反应混合物且浓缩滤液,得到呈黄色油状物的4-(2-(2-乙基-4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.320g,0.712mmol,63.7%产率)。MS(ESI)m/z 450.3[M+1]$^+$。

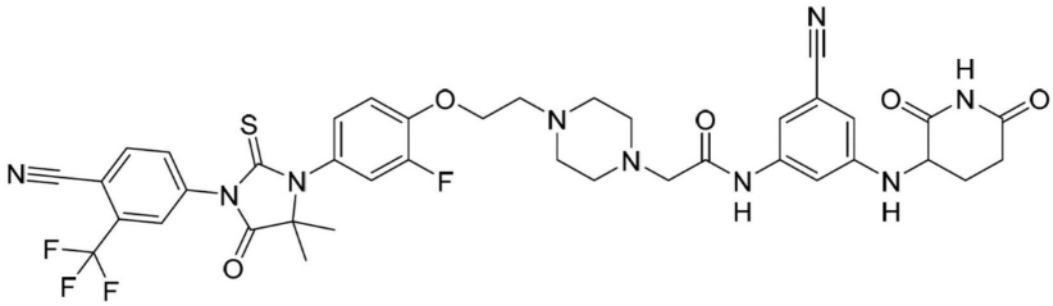
[1020] 4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向4-(2-(2-乙基-4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.319g,0.710mmol,1当量)和4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.486g,2.130mmol,3当量)于EtOAc(2mL)中的混合物中添加TEA(0.359g,3.550mmol,5当量)。将混合物在80℃下搅拌12小时,随后减压浓缩。通过制备型TLC(67%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.315g,0.488mmol,68.8%产率)。MS(ESI)m/z 646.4[M+1]$^+$。

[1021] 4-(3-(3-乙基-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐。向4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.315g,0.488mmol,1当量)于EtOAc(2mL)中的溶液中添加含HCl的二噁烷(4M,10mL)。将混合物在25℃下搅拌30分钟,随后减压浓缩,得到呈黄色固体状的4-(3-(3-乙基-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(0.300g,粗产物)。MS(ESI)m/z 546.1[M+1]$^+$。

[1022] 2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸盐酸盐。向4-(3-(3-乙基-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(1.00g,1.72mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加DIEA(1.20mL,6.87mmol),接着添加2-溴乙酸叔丁酯(0.266mL,1.80mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌过夜,随后用EtOAc(125mL)、水(20mL)和盐水(20mL)稀释。分离溶剂层,并且合并的有机萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤,并且浓缩为油状物。将油状物溶解于DCM(25mL)中,用TFA(2.65mL,34.4mmol)处理,并且将溶液在环境温度下搅拌过夜。添加HCl于二噁烷中的4.0M溶液(5mL),并且再次在室温下搅拌过夜。随后将反应混合物减压浓缩,并且用HCl于二噁烷中的4.0M溶液(5mL)处理残余油状物。通过过滤收集所得沉淀,并且将其在二乙醚中悬浮且湿磨3小时。通过过滤收集物质,用已烷洗涤,并且在45℃下在真空烘箱中干燥过夜,得到2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸盐酸盐(0.989g,1.54mmol,90.0%产率)。MS(ESI)m/z 604.2$[M+1]^+$。

[1023] 2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)乙酰胺盐酸盐。将2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸盐酸盐(0.100g,0.156mmol)、3-((3-氨基-4-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮2,2,2-三氟乙酸盐(0.055g,0.156mmol)、DIEA(0.164mL,0.937mmol)和DMF(1mL)合并且搅拌5分钟。添加HATU(0.065g,0.17mmol)且在环境温度下搅拌所得混合物。6小时后,将反应混合物过滤且通过标准方法纯化,得到2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)乙酰胺盐酸盐(0.011g,0.013mmol,8.2%产率)。MS(ESI)m/z 823.2$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.67-10.89(m,1H),8.35-8.47(m,1H),8.24-8.35(m,1H),8.02-8.14(m,1H),7.10-7.28(m,4H),6.90-7.10(m,1H),6.38-6.55(m,1H),4.40-4.55(m,3H),4.18-4.29(m,2H),3.49-3.81(m,5H),2.56-2.79(m,4H),2.01-2.15(m,1H),1.81-1.98(m,1H),1.40-1.57(m,6H),1.00-1.25(m,4H)。

[1024] 实施例4:2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-氟苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-氰基-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1025] 

[1026] N-(3-溴-5-硝基苯基)-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯。向3-溴-5-硝基-苯胺

(5.50g,25.3mmol,1.00当量)于吡啶(50mL)中的溶液中添加Boc_2O(27.66g,126.7mmol,5.00当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时,随后用水(30mL)和EtOAc(60mL×3)稀释。将合并的有机萃取物用盐水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶柱色谱(3%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-(3-溴-5-硝基-苯基)-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯(8.00g,19.2mmol,76.0%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.37(t,J=1.8Hz,1H),8.20(t,J=1.8Hz,1H),8.12(t,J=1.6Hz,1H),1.40(s,18H)。

[1027] (3-氰基-5-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯。向N-(3-溴-5-硝基-苯基)-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯(4.30g,10.31mmol,1.00当量)于DMF(5mL)中的混合物中添加氰化锌(2.42g,20.61mmol,2.00当量)、四[三苯膦]钯(0)(2.38g,2.06mmol,0.20当量),并且将混合物在氮气下在100℃下搅拌10小时。将反应混合物用水(25mL)稀释,并且用EtOAc(30mL×3)萃取产物。将合并的有机萃取物用盐水(15mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶柱色谱(4%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3-氰基-5-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.10g,4.09mmol,30.0%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.24(s,1H),8.64(s,1H),8.31(s,1H),8.13(s,1H),1.50(s,9H)。

[1028] (3-氨基-5-氰基苯基)氨基甲酸叔丁酯。在25℃下向N-(3-氰基-5-硝基-苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.10g,4.2mmol,1.00当量)于EtOH(30mL)和水(10mL)中的混合物中添加硝酸铁(1.40g,25.1mmol,6.00当量)和氯化铵(2.24g,41.8mmol,10.00当量)。将混合物加热至80℃,在氮气下搅拌10小时,并且过滤。减压浓缩滤液,得到呈黑棕色油状物的(3-氨基-5-氰基苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.95g,4.07mmol,97.0%产率)。MS(ESI)m/z 178.1$[M-55]^+$。

[1029] 3,5-二氨基苯甲腈。向(3-氨基-5-氰基苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.200g,0.857mmol,1.00当量)于EtOAc(2mL)中的溶液中添加HCl于1,4-二噁烷中的4.0M溶液(2.14mL,10.00当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时,随后倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)中,并且用EtOAc(50mL×3)萃取混合物。将合并的有机萃取物用盐水(50mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,得到呈白色固体状的3,5-二氨基苯甲腈(0.100g,0.751mmol,88.0%产率)。MS(ESI)m/z 134.2$[M+1]^+$。

[1030] 3-氨基-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯甲腈。向3,5-二氨基苯甲腈(0.100g,0.75mmol,1.00当量)和3-溴哌啶-2,6-二酮(0.288g,1.50mmol,2.00当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(0.094g,1.13mmol,1.50当量)。将混合物在50℃下搅拌12小时。将混合物倒入冰水(20mL)中,并且用EtOAc(20mL×3)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过制备型TLC(50%EtOAc/石油醚)纯化混合物,得到呈白色固体状的3-氨基-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯甲腈(0.050g,0.204mmol,27.0%产率)。MS(ESI)m/z 245.2$[M+1]^+$。

[1031] 2-(二氟甲基-氟烷基)-4-异硫氰酸基-苯甲腈。在15℃下向硫羰基二氯化物(44.2g,385mmol,29.5mL)于水(500mL)中的溶液中添加4-氨基-2-(二氟甲基-氟烷基)苯甲腈(48.0g,256mmol)。添加之后,将反应物在28℃下搅拌12小时。随后用DCM(3×300mL)萃取物质。将合并的有机层真空浓缩且通过硅胶柱色谱(0-5%EtOAc/石油醚)纯化,得到呈棕色固体状的2-(二氟甲基-氟烷基)-4-异硫氰酸基-苯甲腈(52.0g,88.4%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.87(d,J=8.0Hz,1H),7.59(s,1H),7.51-7.48(m,1H)。

[1032] 2-(3-氟-4-羟基-苯胺基)-2-甲基-丙腈。在0℃至5℃下向4-氨基-2-氟-苯酚

(25.0g,197mmol)于DCM(250mL)和丙酮(125mL)中的溶液中添加三甲基硅烷基甲腈(27.3g,275mmol,34.57mL)和三氟甲烷磺酸三甲基硅烷酯(2.19g,9.83mmol,1.78mL)。添加之后,将反应物在20℃下搅拌16小时,随后减压浓缩,并且通过硅胶柱色谱(5%EtOAc/石油)纯化残余物,得到呈白色固体状的2-(3-氟-4-羟基-苯胺基)-2-甲基-丙腈(20.0g,53.4%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 6.93(t,J=8.8Hz,1H),6.82(dd,J=2.8Hz,12.0Hz,1H),6.78-6.71(m,1H),4.99(s,1H),3.41(s,1H),1.62(s,6H)。

[1033] 4-[3-(3-氟-4-羟基-苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈。将2-(3-氟-4-羟基-苯胺基)-2-甲基-丙腈(20.0g,103mmol)和4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(31g,134mmol)于DMA(300mL)中的溶液在18℃下搅拌3小时,随后用MeOH(200mL)和HCl水溶液(2M,200mL)稀释,并且使其升温至70℃。2小时后,将反应混合物冷却至室温(18℃),与水(150mL)混合,并且用EtOAc(200mL×3)萃取。将有机相合并,用盐水(100mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,并且过滤。将滤液减压浓缩,并且通过硅胶柱色谱(11-16%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的4-[3-(3-氟-4-羟基-苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈(19g,43.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.00-7.96(m,2H),7.85-7.82(m,1H),7.16(t,J=8.8Hz,1H),7.09-7.06(m,1H),7.02-7.00(m,1H),5.84(s,1H),1.60(s,6H)。

[1034] 4-[2-[4-[3-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-2-氟-苯氧基]乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。在18℃下向4-[3-(3-氟-4-羟基-苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈(11.4g,26.9mmol)和碳酸铯(13.1g,40.3mmol)于DMF(330mL)中的溶液中添加4-(2-氯乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10g,40.3mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌10小时,随后用水(500mL)稀释且用EtOAc(300mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(300mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过制备型HPLC纯化所得粗产物(20g),得到呈淡黄色固体状的4-[2-[4-[3-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-2-氟-苯氧基]乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(12.4g,72.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.99-7.96(m,2H),7.85-7.82(m,1H),7.10-7.05(m,3H),4.24(t,J=5.6Hz,2H),3.46(t,J=4.4Hz,4H),2.89(t,J=5.2Hz,2H),2.56(t,J=4.8Hz,4H),1.59(s,6H),1.47(s,9H)。

[1035] 4-[3-[3-氟-4-(2-哌嗪-1-基乙氧基)苯基]-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈。在0℃下向4-[2-[4-[3-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-2-氟-苯氧基]乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(16.4g,25.8mmol)于DCM(100mL)中的溶液中添加TFA(26.5g,232mmol,17.2mL)。将反应混合物在20℃下搅拌10小时,随后真空浓缩。将所得油状物溶解于乙腈(20mL)中,并且用饱和碳酸氢钠水溶液将pH值调整为pH值8~9,并且真空浓缩所得溶液。用DCM(100mL×2)萃取水相。将合并的有机相用水(100mL×2)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤且浓缩为淡黄色油状物。将残余物冻干,得到呈淡黄色固体状的4-[3-[3-氟-4-(2-哌嗪-1-基乙氧基)苯基]-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈(12.1g,87.5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.99-7.96(m,2H),7.84-7.82(m,1H),7.10-7.04(m,3H),4.24(t,J=5.6Hz,2H),2.94-2.86(m,6H),2.59(s,4H),1.59(s,6H)。

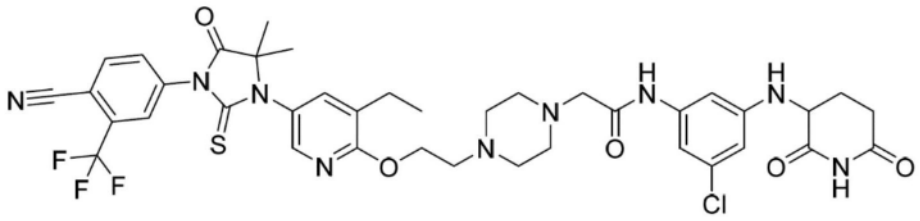
[1036] 2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基

咪唑烷-1-基)-2-氟苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯。将4-(3-(3-氟-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.250g,0.467mmol)与含2-溴乙酸甲酯(0.047mL,0.47mmol)的THF(4mL)合并。在螺旋盖小瓶中,将溶液在环境温度下搅拌30分钟。用DCM稀释反应混合物,并且用水和盐水洗涤有机层。将有机萃取物用硫酸镁干燥,过滤且减压浓缩。通过硅胶柱色谱(0-100%EtOAc/己烷,随后5%MeOH/EtOAc(500mL))纯化所得固体,得到标题化合物(0.230g,0.379mmol,81.0%产率)。MS(ESI)m/z 608[M+1]$^+$。

[1037] 2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-氟苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸。将2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-氟苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(0.230g,0.379mmol)于THF(2mL)中的溶液用水合氢氧化锂(0.159g,3.79mmol)于水(2.00mL)中的溶液进行处理。30分钟后,用2.0M HCl水溶液将pH值调整至5,并且用DCM(100mL)和水(30mL)稀释混合物。分离有机相,并且用DCM萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤且减压浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(0.183g,0.308mmol,81%产率)。MS(ESI)m/z 594[M+1]$^+$。

[1038] 2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-氟苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-氰基-5-((2,6二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐。向3-氨基-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯甲腈(0.040g,0.16mmol,1.0当量)和2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-氟苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸(0.097g,0.16mmol,1.0当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(0.093g,0.24mmol,1.5当量)和DIEA(0.064g,0.49mmol,3.0当量),并且将混合物在氮气下在25℃下搅拌1小时并过滤。减压浓缩滤液,并且通过标准方法纯化残余物,得到2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-氟苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-氰基-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(0.050g,0.060mmol,37.0%产率)。MS(ESI)m/z 820.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.82(s,1H),10.51(br s,1H),8.40(d,J=8.2Hz,1H),8.27(d,J=1.6Hz,1H),8.07(d,J=8.2Hz,1H),7.45-7.35(m,2H),7.29-7.20(m,3H),6.82(s,1H),4.57(br s,2H),4.40(br dd,J=4.8,11.8Hz,1H),4.19-3.76(m,7H),3.60(br s,5H),3.40(br s,2H),2.81-2.69(m,1H),2.64-2.54(m,1H),2.14-2.03(m,1H),2.00-1.86(m,1H),1.52(s,6H)。

[1039] 实施例5:N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-(4-(2-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-乙基吡啶-2-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐

[1040] 

[1041] 6-氯-5-乙烯基吡啶-3-胺。将5-溴-6-氯吡啶-3-胺(0.750g,3.62mmol,1当量)、三

丁基锡烷基乙烯(1.52mL,5.19mmol,1.43当量)、四(三苯膦)钯(0)(0.209g,0.181mmol,5mol%)和氯化锂(0.476g,11.2mmol,3.10当量)于二噁烷(19.0mL,0.190摩尔)中的混合物在回流下加热24小时,随后冷却至室温,用水稀释,并且用DCM萃取。减压浓缩有机层,并且通过柱色谱(0-15%MeOH/DCM)纯化所得残余物,得到呈黄色固体状的6-氯-5-乙烯基吡啶-3-胺(0.804g,3.20mmol,89.0%产率)。MS(ESI)m/z 155.0[M+1]$^+$。

[1042] 6-氯-5-乙基吡啶-3-胺盐酸盐。将6-氯-5-乙烯基吡啶-3-胺(0.194g,1.25mmol,1当量)于EtOH(12.5mL,0.1摩尔)中的溶液用氮气吹扫,并且用10%Pd/C(0.099g,0.094mmol,7.5mol%)处理。将悬浮液用氢气吹扫,并且在氢气氛围下在室温下搅拌30分钟。通过硅藻土过滤反应混合物且浓缩,得到浅黄色油状物,将该油状物悬浮于DCM(5.17mL,0.226摩尔)中,并且用HCl于二噁烷中的溶液(4.38mL,17.53mmol,15当量)进行处理,并且将其在室温下搅拌6小时。浓缩反应物,得到呈浅黄色固体状的6-氯-5-乙基吡啶-3-胺盐酸盐(0.226g,1.171mmol,93.7%产率)。MS(ESI)m/z 157.0[M+1]$^+$。

[1043] 2-((6-氯-5-乙基吡啶-3-基)氨基)-2-甲基丙腈。向6-氯-5-乙基吡啶-3-胺盐酸盐(0.226g,1.17mmol,1当量)、TEA(0.280mL,1.17mmol,1当量)中添加丙酮氰醇(0.307mL,3.36mmol,2.87当量)和硫酸镁(0.324g,2.69mmol,2.3当量),并且将混合物在80℃下搅拌18小时。用饱和氯化钠水溶液淬灭反应混合物,并且用EtOAc洗涤水相。将合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠洗涤,用硫酸钠干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(0-80%EtOAc/己烷)纯化粗产物,得到呈黄色残余物的2-((6-氯-5-乙基吡啶-3-基)氨基)-2-甲基丙腈(0.232g,1.04mmol,30.9%产率)。MS(ESI)m/z 224.2[M+1]$^+$。

[1044] 4-(3-(6-氯-5-乙基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。在25℃下向2-((6-氯-5-乙基吡啶-3-基)氨基)-2-甲基丙腈(0.232g,1.04mmol,1当量)于DMA(2.19mL)中的溶液中添加4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.284g,1.24mmol,1.19当量),并且将反应混合物在室温下搅拌18小时,随后在70℃下搅拌4小时。向反应溶液中添加MeOH(2.188mL,0.474摩尔)和3M HCl水溶液(1.46mL,4.38mmol,4.22当量),并且再次加热至70℃。18小时后,将反应物用水淬灭且用EtOAc稀释,将有机相用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(0-10%MeOH/DCM)纯化粗残余物。将对应流份合并且浓缩,得到呈橙色固体状的4-(3-(6-氯-5-乙基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.117g,0.258mmol,24.91%产率)。MS(ESI)m/z 453.2[M+1]$^+$。

[1045] 4-(2-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-乙基吡啶-2-基)氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将4-(2-羟乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.028g,0.12mmol,1当量)和4-(3-(6-氯-5-乙基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.056g,0.12mmol,1当量)溶解于THF(2.86mL,0.043摩尔)中。添加第三丁醇钾于THF中的1.0M溶液(0.618mL,0.62mmol,5当量),并且使反应物升温至60℃后保持36小时,使得产物部分脱保护。将反应物冷却至25℃,并且添加Boc_2O(0.034mL,0.15mmol,1.2当量)。4小时后,将反应物用水淬灭,用DCM稀释,并且用DCM萃取水相。合并的将有机萃取物用硫酸钠干燥,过滤且浓缩,并且通过硅胶柱色谱(0-4%MeOH/DCM)纯化粗物质。将对应流份合并且浓缩,得到呈浅黄色固体状的4-(2-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-乙基

吡啶-2-基)氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.033g,0.051mmol,41.3%产率)。MS(ESI)m/z 647.2[M+1]$^+$。

[1046] 4-(3-(5-乙基-6-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐。将4-(2-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-乙基吡啶-2-基)氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.033g,0.051mmol,1当量)于DCM(0.226mL,0.226摩尔)中的悬浮液用HCl于二噁烷中的溶液(0.191mL,0.765mmol,15当量)进行处理,并且在室温下搅拌2小时。减压浓缩反应物,得到呈米色固体状的4-(3-(5-乙基-6-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(0.030g,0.051mmol,101%产率)。MS(ESI)m/z 547.2[M+1]$^+$。

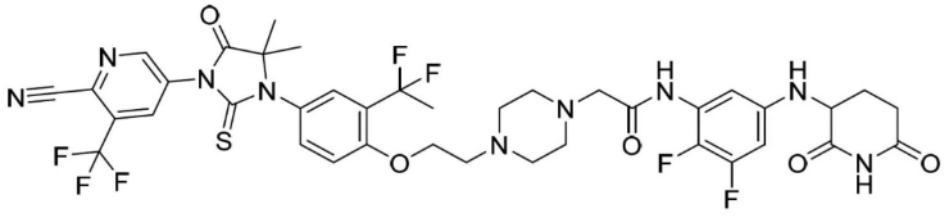
[1047] 2-(4-(2-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-乙基吡啶-2-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。向4-(3-(5-乙基-6-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(0.030g,0.051mmol,1当量)、THF(0.440mL,0.117摩尔)和TEA(0.029mL,0.206mmol,4当量)的经搅拌混合物中添加2-溴乙酸叔丁酯(9.97μl,0.062mmol,1.2当量)。将反应混合物在60℃下搅拌18小时。随后将反应物减压浓缩且通过硅胶柱色谱(0-4%MeOH/DCM)纯化,得到呈浅黄色固体状的2-(4-(2-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-乙基吡啶-2-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.014.2g,0.021mmol,41.8%产率)。MS(ESI)m/z 661.4[M+1]$^+$。

[1048] 2-(4-(2-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-乙基吡啶-2-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸盐酸盐。将2-(4-(2-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-乙基吡啶-2-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.014g,0.021mmol,1当量)于DCM(0.500mL)中的悬浮液用盐酸于二噁烷中的溶液(0.081mL,0.322mmol,15当量)处理,并且在室温下搅拌4小时。减压浓缩反应物,得到呈米色固体状的2-(4-(2-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-乙基吡啶-2-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸盐酸盐(0.014g,0.022mmol,102%产率)。MS(ESI)m/z 605.2[M+1]$^+$。

[1049] N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-(4-(2-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-乙基吡啶-2-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐。将2-(4-(2-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-乙基吡啶-2-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸盐酸盐(14mg,0.023mmol,1当量)与3-((3-氨基-5-氯苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮三氟乙酸盐(8.51mg,0.023mmol,1当量)、HATU(9.68mg,0.025mmol,1.1当量)、DIEA(0.016mL,0.093mmol,4当量)和DMF(0.116mL)合并,并且将反应物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用水淬灭,用EtOAc稀释,并且用EtOAc萃取水层。浓缩合并的有机萃取物,并且通过标准方法纯化残余物,得到N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-(4-(2-((5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-乙基吡啶-2-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐(5mg,5.47μmol,23.6%产率)。MS(ESI)m/z 840.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(500MHz,乙腈-d_3)δppm 9.12(br s,1H),8.7-8.8(m,1H),8.1-8.2(m,

3H),7.9-8.0(m,2H),7.50(d,1H,J=2.5Hz),7.03(s,1H),6.95(s,1H),6.49(s,1H),5.04(br d,1H,J=6.6Hz),4.54(t,2H,J=5.5Hz),4.24(ddd,1H,J=5.2,6.7,12.1Hz),3.06(s,2H),2.86(br t,2H,J=5.7Hz),2.77(ddd,2H,J=5.4,12.6,17.3Hz),2.7-2.7(m,4H),2.67(q,4H,J=7.3Hz),2.60(br s,4H),1.57(s,6H),1.25(t,3H,J=7.6Hz)。

[1050] 实施例6:2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-2,3-二氟苯基)乙酰胺

[1051] 

[1052] 2-(1,1-二氟乙基)-4-硝基苯酚。将1-(2-羟基-5-硝基苯基)乙酮(1.27g,7.00mmol)于DCM(18mL)中的溶液冷却至0℃,并且经2分钟逐滴添加三氟化双(2-甲氧基乙基)氨基硫(Deoxo-Fluor®,2.58mL,14.0mmol)。搅拌混合物2.5小时,在此期间温度逐渐升高至20℃。将混合物倒入冰水(30mL)中且混合5分钟。移除有机层,用DCM萃取水层,并且合并的将有机萃取物用硫酸钠和活性碳干燥。过滤溶液,浓缩,并且通过硅胶柱色谱(10-40%EtOAc/己烷)纯化剩余固体,得到呈浅米色固体状的标题化合物(1.23g,86.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.33(d,J=2.57Hz,1H),8.24(dd,J=8.99,2.63Hz,1H),7.06(d,J=9.05Hz,1H),6.51-6.92(br s,1H),2.08(t,J=18.9Hz,3H)。

[1053] 4-(2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-硝基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向2-(1,1-二氟乙基)-4-硝基苯酚(1.20g,5.91mmol)和4-(2-溴乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.08g,7.09mmol)于无水DMF(12mL)中的溶液中添加碳酸铯(3.85g,11.81mmol),并且将混合物在氮气氛围下在65℃下搅拌4小时。将混合物冷却至环境温度,倒入冰水(60mL)中,并且混合。用EtOAc萃取混合物,并且将合并的萃取物用水、盐水洗涤,并且用硫酸镁和活性碳干燥。通过硅胶塞过滤溶液,用EtOAc洗脱进行洗脱,浓缩,并且真空干燥残余物,得到呈淡茶色固体状的4-(2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-硝基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.33g,95%产率)。MS(ESI)m/z 416.2$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.44(d,J=2.81Hz,1H),8.30(dd,J=9.11,2.75Hz,1H),7.03(d,J=9.17Hz,1H),4.26(t,J=5.56Hz,2H),3.40-3.47(m,4H),2.88(t,J=5.56Hz,2H),2.49-2.58(m,4H),2.00(t,J=18.8Hz,3H),1.46(s,9H)。

[1054] 4-(2-(4-氨基-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向4-(2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-硝基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.30g,5.54mmol)于MeOH(20mL)中的溶液中添加10%Pd/C和50重量%的水(1.18g,0.554mmol),并且用H_2气体吹扫混合物。将反应混合物在H_2氛围(气球)下在环境温度下搅拌3小时。将混合物用氮气吹扫,通过封装硅藻土过滤且浓缩。将剩余糊浆溶解于二乙醚中,用硫酸镁干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(25-100%EtOAc/己烷)纯化粗产物,得到呈淡金色糊浆状的4-(2-(4-氨基-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.85g,87.0%产率)。MS(ESI)m/z 386.2$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 6.87(d,J=2.81Hz,1H),6.78(d,J=8.68Hz,1H),6.68(d,J=8.61Hz,1H),4.05(t,J=5.69Hz,2H),3.51(br s,2H),3.38-3.46(m,4H),

2.78(t,J＝5.69Hz,2H),2.44-2.58(m,4H),1.99(t,J＝18.8Hz,3H),1.46(s,9H)。

[1055] 4-(2-(4-((2-氰基丙-2-基)氨基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将4-(2-(4-氨基-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.59g,4.13mmol)于丙酮(15mL)中的溶液冷却至0℃,并且添加氰化三甲基硅烷(0.774mL,6.19mmol),接着添加三氟甲基磺酸三甲基硅烷酯(0.037mL,0.21mmol)。搅拌混合物7小时,在此期间,反应混合物大约在2小时后达至环境温度。浓缩混合物,并且将残余物分配于饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc中并混合。移除有机层且用EtOAc萃取水层。将合并的EtOAc萃取物用盐水洗涤,用硫酸镁和活性碳干燥,并且通过EtOAc洗脱通过硅胶塞过滤。浓缩溶液,并且真空干燥残余物,得到呈微粉色固体状的4-(2-(4-((2-氰基丙-2-基)氨基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.77g,95.0%产率)。MS(ESI)m/z 453.4$[M+1]^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.02-7.19(m,2H),6.89(d,J＝8.68Hz,1H),4.11(t,J＝5.56Hz,2H),3.35-3.52(m,4H),2.82(t,J＝5.62Hz,2H),2.44-2.60(m,4H),2.01(t,J＝18.8Hz,3H),1.64(s,6H),1.46(s,9H)。

[1056] 4-(3-(3-(1,1-二氟乙基)-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。向4-(2-(4-((2-氰基丙-2-基)氨基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.200g,0.442mmol)于DMF(1.0mL)中的溶液中添加4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.121g,0.530mmol),并且将混合物在60℃下搅拌3小时。添加另外的4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.020g),并且将混合物在60℃下加热30分钟。将反应混合物冷却至环境温度,并且用MeOH(3mL)稀释。添加2.0M HCl水溶液(1.11mL,2.21mmol),并且将混合物在60℃下搅拌23小时。浓缩混合物,将剩余糊浆溶解于含5.0M HCl水溶液的异丙醇(3mL)中,并且在环境温度下搅拌90分钟。浓缩混合物,将残余物分配于EtOAc和水中且冷却至0℃。用1.0M氢氧化钠水溶液将混合物处理至pH值＝9-10,移除有机层,并且用EtOAc萃取水层。合并有机流份,用硫酸镁干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(20-100%EtOAc/已烷,随后5-50%MeOH/DCM)纯化粗产物,得到呈白色固体状的4-(3-(3-(1,1-二氟乙基)-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.112g,44.0%产率)。MS(ESI)m/z 582.2$[M+1]^+$。

[1057] 2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。向5-(3-(3-(1,1-二氟乙基)-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.140g,0.240mmol)和DIEA(0.092mL,0.529mmol)于无水THF(2mL)中的溶液中添加2-溴乙酸叔丁酯(0.039mL,0.264mmol),并且将混合物在环境温度下搅拌6小时。将混合物用EtOAc(4mL)稀释,添加至水(10mL)中,并且混合。移除有机层且用EtOAc萃取水层。合并有机流份,用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(0-10%含10%氢氧化铵溶液的MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈无色泡沫状的2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.085g,51.0%产率)。MS(ESI)m/z 697.2$[M+1]^+$。

[1058] 2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡定-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫

酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸三氟乙酸盐。向2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.083g,0.12mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(2mL),并且将混合物在环境温度下搅拌3小时。浓缩反应混合物,并且在二乙醚中用超声处理残余玻璃状物,得到颗粒固体。收集固体,用二乙醚洗涤且真空干燥,得到呈白色固体状的2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸三氟乙酸盐(0.083g,92.0%产率)。MS(ESI)m/z 641.2[M+1]$^+$。

[1059] (N-3-硝基-5,6-二氟苯基)亚氨基二碳酸双-叔丁酯。将2,3-二氟-5-硝基苯胺(1.0g,5.74mmol)放入含有Boc_2O(3.33mL,14.36mmol)、(±)-2,2′-双(二苯基膦基)-1,1′-联二萘(0.351g,2.87mmol)、TEA(1.60mL,11.49mmol)和THF(50.0mL)的小瓶中。将反应混合物在25℃下搅拌18小时。减压移除挥发性有机物,得到深橙色油状物。将油状物溶解于EtOAc中,并且通过硅胶柱色谱(0-100%EtOAc/己烷)纯化。合并含有所需产物的流份且减压移除挥发性有机物,得到呈白色固体状的(N-3-硝基-5,6-二氟苯基)亚氨基二碳酸双-叔丁酯(1.29g,3.45mmol,60.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.53(ddd,J=2.81,6.72,9.78Hz,1H),8.42(td,J=2.34,5.84Hz,1H),1.34-1.46(m,18H);MS(ESI)m/z 397.0[M+Na]$^+$。

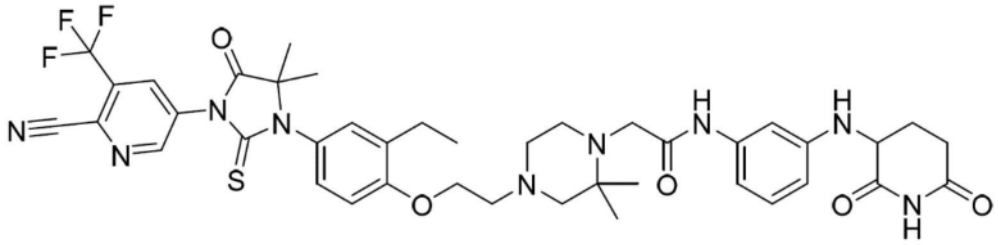
[1060] (5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-2,3-二氟苯基)亚氨基二碳酸双-叔丁酯。将(N-3-硝基-5,6-二氟苯基)亚氨基二碳酸双-叔丁酯(0.200g,0.534mmol)、3-溴哌啶-2,6-二酮(0.513g,2.67mmol)、锌(0.175g,2.67mmol)和四水合氯化铁(II)(0.032g,0.16mmol)合并于NMP(1.5mL)中。用氩气脱气几分钟且用氯化三甲基硅烷(0.171mL,1.34mmol)处理之后,将反应混合物在90℃下密封搅拌过夜,随后用EtOAc(100mL)和水(15mL)稀释。通过硅藻土过滤两相混合物。分离各层,并且将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)洗涤,接着用盐水(2×50mL)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩为暗绿色油状物。将油状物溶解于EtOAc中,并且通过硅胶柱色谱(0-80%EtOAc/己烷)纯化。将含有所需产物的流份合并且减压浓缩,得到呈黄色油状物的(5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-2,3-二氟苯基)亚氨基二碳酸双-叔丁酯(0.075g,0.16mmol,30.8%产率)。MS(ESI)m/z 300.0[M-(Boc+叔丁基)]$^+$。

[1061] 3-((3-氨基-4,5-二氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮二盐酸盐。将(5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-2,3-二氟苯基)亚氨基二碳酸双-叔丁酯(0.075g,0.165mmol)于DCM(1.0mL)中的溶液用HCl于二噁烷中的4.0M溶液(1.0mL,4.00mmol)进行处理。将反应混合物在25℃下搅拌18小时。减压移除挥发性有机物,得到呈淡橙色固体状的3-((3-氨基-4,5-二氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮二盐酸盐(0.074g,0.23mmol,137%产率)。MS(ESI)m/z 256.0[M+1]$^+$。

[1062] 2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-2,3-二氟苯基)乙酰胺。向2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸三氟乙酸盐(0.113g,0.150mmol)和3-((3-氨基-4,5-二氟苯基)氨基)哌啶-

2,6-二酮二盐酸盐(0.054g,0.165mmol)于无水DMF(1.0mL)中的溶液中依序添加HATU(0.068g,0.180mmol)和DIEA(0.131mL,0.749mmol),并且将混合物在环境温度下搅拌16小时。使用另外的3-((3-氨基-4,5-二氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮二盐酸盐(0.025g)、HATU(0.035g)和DIEA(0.070mL),并且再搅拌混合物3小时。在搅拌下将反应混合物缓慢倒入冰水(10mL)中,并且过滤所得悬浮液。将收集的固体用水和二乙醚洗涤,并且溶解于含25%甲酸溶液的DMSO(2mL)中。将溶液过滤(45μm尼龙膜)且通过标准方法纯化,得到2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-2,3-二氟苯基)乙酰胺(0.010g,8.0%产率)。MS(ESI)m/z 878.0[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.82(br s,1H),9.81(br s,1H),9.26(br s,1H),8.83(br s,1H),7.17-7.65(m,4H),6.98(br s,1H),6.22(br s,1H),4.48(br s,2H),4.28(br s,1H),3.08-3.16(m,4H),2.67-2.77(m,4H),2.02-2.16(m,5H),1.90(br s,3H),1.55(br s,9H)。

[1063] 实施例7:2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基-)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1064] 

[1065] 1-(苯甲氧基)-2-溴-4-硝基苯。在氮气下向2-溴-4-硝基苯酚(30.00g,137.61mmol,1当量)和碳酸钾(57.06g,412.8mmol,3当量)于乙腈(300mL)中的混合物中添加(溴甲基)苯(25.89g,151.4mmol,17.98mL,1.1当量)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时,过滤,并且真空浓缩滤液。通过硅胶柱色谱(5-20%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到产物,获得呈黄色固体状的1-(苯甲氧基)-2-溴-4-硝基苯(35.80g,116.2mmol,84.4%产率)。MS(ESI)m/z 332.0[M+Na]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.44(d,J=2.7Hz,1H),8.27(dd,J=2.8,9.2Hz,1H),7.52-7.46(m,2H),7.45-7.40(m,3H),7.38-7.34(m,1H),5.37(s,2H)。

[1066] 1-(苯甲氧基)-4-硝基-2-乙烯基苯。在室温(25℃)下,向1-(苯甲氧基)-2-溴-4-硝基苯(20.00g,64.91mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(19.99g,129.82mmol,22.02mL,2.0当量)和磷酸钾(41.33g,194.72mmol,3当量)于二噁烷(300mL)和水(150mL)中的混合物中添加[1,1′-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯钯(II)(4.75g,6.49mmol,0.1当量)。使反应混合物脱气,并且随后在氮气下将反应混合物加热至100℃后保持12小时,过滤,并且真空浓缩滤液。通过硅胶柱色谱(0-1%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到产物,获得呈黄色固体状的1-(苯甲氧基)-4-硝基-2-乙烯基苯(12.50g,48.97mmol,75.4%产率)。MS(ESI)m/z 278.1[M+Na]$^+$。

[1067] 4-氨基-2-乙基苯酚。在氮气下向1-(苯甲氧基)-4-硝基-2-乙烯基苯(12.50g,48.97mmol,1当量)于MeOH(50mL)和THF(50mL)中的溶液中添加Pd/C(2.00g,10%纯度)。将悬浮液真空脱气且用氢气吹扫。将混合物在氢气(50psi)下在50℃下搅拌12小时,过滤,并

且真空浓缩滤液。通过硅胶柱色谱(0-2%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到产物,获得呈棕色固体状的4-氨基-2-乙基苯酚(6.40g,46.65mmol,95.3%产率)。MS(ESI)m/z 170.2[M+Na]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.13(s,1H),6.46(d,J=8.3Hz,1H),6.34(d,J=2.6Hz,1H),6.23(dd,J=2.8,8.3Hz,1H),4.28(s,1H),2.41(q,J=7.5Hz,2H),1.07(t,J=7.5Hz,3H)。

[1068] 5-异硫氰酸基-3-(三氟甲基)吡啶甲腈。向5-氨基-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(20.00g,106.88mmol,1当量)于甲苯(200mL)中的溶液中添加硫羰基二氯化物(24.58g,213.76mmol,16.39mL,2当量)。将反应混合物在110℃下搅拌12小时,随后减压浓缩。通过硅胶柱色谱(0-5%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到以黄色液体形式获得的产物5-异硫氰酸基-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(18.90g,82.47mmol,77.2%产率)。MS(ESI)m/z 230.1[M+1]$^+$。

[1069] 2-((3-乙基-4-羟苯基)氨基)-2-甲基丙腈。向2-羟基-2-甲基丙腈(18.64g,219.00mmol,20mL,4.69当量)于4-氨基-2-乙基苯酚(6.400g,46.65mmol,1当量)中的溶液中添加硫酸镁(14.04g,116.62mmol,2.5当量)。将反应混合物在60℃下搅拌12小时,随后倒入EtOAc-水(v/v=1/1,100mL)中且搅拌15分钟。分离有机相,并且用EtOAc(100mL×2)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(200mL×5)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩。获得呈棕色固体状的2-((3-乙基-4-羟苯基)氨基)-2-甲基丙腈(12.00g,粗产物)。MS(ESI)m/z 205.1[M+1]$^+$。

[1070] 5-(3-(3-乙基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈。将2-((3-乙基-4-羟苯基)氨基)-2-甲基丙腈(9.50g,46.51mmol,1当量)和5-异硫氰酸基-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(8.53g,37.21mmol,0.8当量)于DMF(100mL)中的溶液在20℃下搅拌1小时。随后,添加4.0M HCl溶液/MeOH(100mL,2.15当量)。将所得混合物在70℃下搅拌12小时,随后真空浓缩以移除MeOH。将所得混合物用水(200mL)稀释且用EtOAc(200mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,并且减压浓缩。通过硅胶柱色谱(5-30%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到产物,获得呈棕色固体状的5-(3-(3-乙基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(13.30g,30.61mmol,65.8%产率)。MS(ESI)m/z 457.2[M+Na]$^+$。

[1071] 4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将5-(3-(3-乙基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.800g,1.84mmol)、4-(2-溴乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.887g,2.76mmol)、碘化钠(0.276g,1.84mmol)和碳酸铯(0.900g,2.76mmol)合并于DMF(7.366mL)中,并且加热至60℃后保持1.5小时。将反应混合物冷却至室温,并且用EtOAc(150mL)和水(50mL)稀释。分离后,将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤且浓缩为油状物。通过硅胶柱色谱(0-50%EtOAc/己烷)纯化粗物质。将流份合并且减压浓缩,得到呈油状物的4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.45g,2.15mmol,117%产率)。MS(ESI)m/z 675.4[M+1]$^+$。

[1072] 4-(2-溴乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.60g,16.8mmol)和磷酸钾盐(10.70g,50.4mmol)合并于THF(168mL)中。向此混合物中

添加1,2-二溴乙烷(21.7mL,252mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌48小时,过滤且减压浓缩为油状物,将该油状物溶解于最少DCM中且通过硅胶柱色谱(0-70%EtOAc/己烷)纯化。将含有产物的流份合并且浓缩,得到呈油状物的4-(2-溴乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.93g,9.12mmol,54.3%产率),将其真空干燥过夜。MS(ESI)m/z 321.2,323.2[M+1,M+3]$^+$。

[1073] 5-(3-(4-(2-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈盐酸盐。将4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.456g,2.158mmol)溶解于DCM(40mL)中,并且用HCl于二噁烷中的4.0M溶液(10.8mL,43.2mmol)进行处理。将混合物在环境温度下搅拌2小时,随后减压浓缩为油状物,随后将该油状物在环境温度下在二乙醚中湿磨过夜。通过过滤收集所得固体5-(3-(4-(2-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈盐酸盐(1.24g,2.02mmol,94.0%产率),并且将其在真空烘箱中干燥1.5小时。MS(ESI)m/z 575.2[M+1]$^+$。

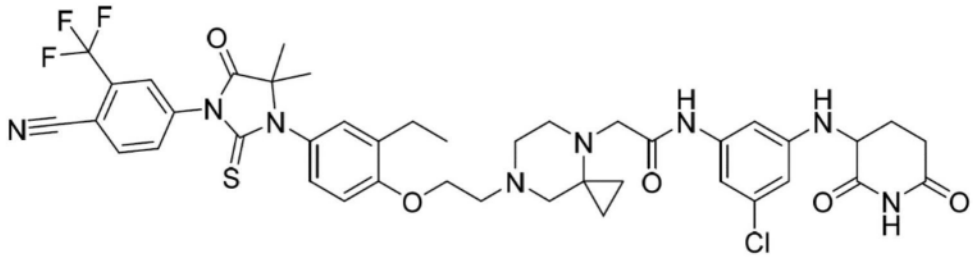
[1074] 2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。将5-(3-(4-(2-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈盐酸盐(1.24g,2.02mmol)溶解于THF(15mL)中,并且用DIEA(1.77mL,10.11mmol)进行处理,接着用2-溴乙酸叔丁酯(0.314mL,2.12mmol)进行处理。将反应混合物在50℃下搅拌过夜。向此混合物中添加碘化钠(0.303g,2.02mmol,1当量)、DMF(1mL)和0.75当量的DIEA和2-溴乙酸叔丁酯,并且再次加热至50℃后保持过夜。冷却至室温后,将反应混合物减压浓缩至干燥。将残余物溶解于EtOAc中,用水和盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤且浓缩,得到呈油状物的2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.32g,1.92mmol,95.0%产率),其不经进一步纯化便使用。MS(ESI)m/z 689.3[M+1]$^+$。

[1075] 2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)乙酸三盐酸盐。将2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.32g,1.92mmol)于DCM(10mL)中的溶液用HCl于二噁烷中的4.0M溶液(15.6mL,62.3mmol)进行处理。6小时后,使温度升高至45℃至50℃后保持12小时。减压浓缩反应混合物,得到呈茶色固体状的2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)乙酸三盐酸盐(1.37g,1.84mmol,96.0%产率)。MS(ESI)m/z 633[M+1]$^+$。

[1076] 2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐。将2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌

嗪-1-基)乙酸三盐酸盐(0.125g,0.168mmol,1当量)与3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮三氟乙酸盐(0.056g,0.17mmol,1当量)、HATU(0.070g,0.18mmol,1.1当量)、DIEA(0.177mL,1.01mmol,6当量)和DMF(0.842mL,0.2M)合并,并且将反应物在25℃下搅拌1小时。用水淬灭反应物且用EtOAc稀释混合物。通过EtOAc萃取水层,并且将合并的有机萃取物减压浓缩。通过标准方法纯化残余物,得到2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(0.063g,0.076mmol,45.1%产率)。MS(ESI)m/z 834.4$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.80(s,1H),10.14(br s,1H),9.25(d,1H,J=1.7Hz),8.82(d,1H,J=2.1Hz),7.1-7.2(m,3H),7.04(t,1H,J=8.1Hz),7.01(br s,1H),6.83(br d,1H,J=8.3Hz),6.45(dd,1H,J=1.8,8.0Hz),4.42(br s,2H),4.27(br dd,1H,J=4.8,11.4Hz),3.3-3.5(m,6H),3.2-3.3(m,4H),2.6-2.8(m,5H),2.10(td,1H,J=4.1,8.5Hz),1.91(dq,1H,J=4.8,12.1Hz),1.52(s,6H),1.41(br s,3H),1.35(br s,3H),1.18(t,3H,J=7.5Hz)。

[1077] 实施例8:N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-(7-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基)乙酰胺盐酸盐

[1078] 

[1079] 2-溴-1-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯。向2-溴-4-硝基苯酚(10g,45.9mmol)于DMF(115mL)中的溶液中添加碳酸铯(29.9g,92mmol),接着添加1,2-二溴乙烷(39.5mL,460mmol),并且将混合物在70℃下搅拌过夜。将反应物用EtOAc(400mL)、水(75mL)和盐水(75mL)稀释。分离各层,并且将有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤且浓缩至干燥。通过硅胶柱色谱(0-30%EtOAc/己烷)纯化所得油状物,得到标题化合物(9.20g,28.3mmol,61.7%产率)。MS(ESI)m/z 325.9$[M+1]^+$。

[1080] 7-(2-(2-溴-4-硝基苯氧基)乙基)-4,7-二氮杂螺12.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯。向2-溴-1-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯(6.20g,19.08mmol)于DMF(47.7mL)中的溶液中添加DIEA(6.66mL,38.2mmol)和4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(4.86g,22.90mmol),并且将混合物在60℃下搅拌5小时。随后将反应混合物冷却至环境温度,并且用EtOAc(400mL)、水(75mL)和盐水(75mL)稀释。分离各层,并且将有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤且减压浓缩,得到标题化合物(8.29g,18.18mmol,95.0%产率),其不经进一步纯化便使用。MS(ESI)m/z 456.2$[M+1]^+$。

[1081] 7-(2-(4-硝基-2-乙烯基苯氧基)乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯。将7-(2-(2-溴-4-硝基苯氧基)乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(8.71g,19.1mmol)、三氟(乙烯基)硼酸钾(7.67g,57.3mmol)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(3.12g,3.82mmol)和碳酸铯(18.66g,57.3mmol)合并于THF(100mL)和水(25mL)的

4:1混合物中,并且在氮气氛围下在70℃下加热6小时,并且随后使其冷却至环境温度后保持过夜。将反应混合物用EtOAc(500mL)、水(100mL)和盐水(100mL)稀释。分离溶剂层,并且将有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤且减压浓缩为油状物。使用硅胶色谱[0-70%EtOAc(含有含10%7N氨水的MeOH溶液)/己烷]纯化粗物质,得到假设理论产率的标题化合物。MS(ESI)m/z 404.2[M+1]$^+$。

[1082] 7-(2-(4-氨基-2-乙基苯氧基)乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯。将7-(2-(4-硝基-2-乙烯基苯氧基)乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(7.92g,19.63mmol)于MeOH(196mL)中的溶液用氮气吹扫,并且用湿润的10%Pd/C(2.09g,1.96mmol)进行处理。将反应混合物在氢气氛围下在环境温度下搅拌过夜。达到完全转化需要额外湿润的10%钯(2g)以及在氢气氛围下在室温下搅拌12小时。通过硅藻土过滤反应混合物,减压浓缩滤液,得到7-(2-(4-氨基-2-乙基苯氧基)乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(6.52g,17.36mmol,88%产率)。MS(ESI)m/z 376.2[M+1]$^+$。

[1083] 4-(3-(4-(2-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐。将7-(2-(4-((2-氰基丙-2-基)氨基)-2-乙基苯氧基)乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(3.50g,7.91mmol)和4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(1.80g,7.91mmol)合并于DMA(26.4mL)中,并且在环境温度下混合。将反应混合物用MeOH(10mL)和3N HCl水溶液(10mL)处理,并且在70℃下搅拌6小时,随后用EtOAc(400mL)和水(50mL)以及饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)稀释。分离溶剂层,并且检测水层的pH值以确保其碱度。将有机层用盐水(2×75mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤且减压浓缩为油状物。将此油状物溶解于DCM(30mL)中,并且添加HCl于二噁烷中的4N溶液(29.6mL,119mmol)。将混合物在环境温度下搅拌1小时,并且减压浓缩至干燥。将物质在环境温度下用二乙醚湿磨过夜。通过过滤收集所得固体且减压干燥,得到标题化合物(3.193g,5.25mmol,66.5%产率)。MS(ESI)m/z 572.2[M+1]$^+$。

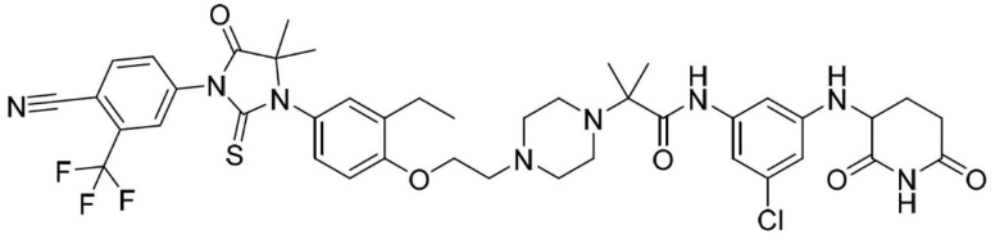
[1084] 5-氯苯-1,3-二胺。将含1,3-二溴-5-氯苯(30.00g,111mmol,1当量)、二苯基甲亚胺(44.7mL,266mmol,2.4当量)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(2.03g,2.22mmol,2mol%)、(±)-2,2′-双(二苯基膦基)-1,1′-联二萘(4.15g,6.66mmol,6mol%)和第三丁醇钠(27.7g,289mmol,2.6当量)的甲苯(556mL,0.067M)加热至80℃后保持18小时。将反应物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤且浓缩至干燥。将残余物溶解于THF(444mL,0.049摩尔)中,用1.0N HCl水溶液(388mL,388mmol,3.5当量)处理,并且搅拌5分钟。用EtOAc和己烷的3:1混合物稀释反应混合物,并且用EtOAc和己烷的3:1混合物洗涤水层。用1.0N NaOH水溶液将水层的pH值调整至11,并且用DCM萃取。合并的将有机萃取物用硫酸钠干燥,过滤且浓缩,得到呈米色固体状的5-氯苯-1,3-二胺(13.48g,95mmol,85.0%产率)。MS(ESI)m/z 143.0[M+1]$^+$。

[1085] 3-((3-氨基-5-氯苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮。将5-氯苯-1,3-二胺(13.48g,95mmol,1当量)、3-溴哌啶-2,6-二酮(18.15g,95mmol,1当量)和碳酸氢钠(9.53g,113mmol,1.2当量)合并于DMF(95mL,1摩尔)中,并且在50℃下加热3天。将反应混合物分配于EtOAc与盐水之间。将有机层用盐水洗涤两次,用硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩。通过硅胶柱色谱(0-100%EtOAc/己烷,随后20%MeOH/EtOAc)纯化粗物质,得到呈蓝绿色固体状的3-((3-氨基-5-氯苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(2.38g,9.37mmol,9.9%产率)。MS(ESI)m/z 254.0[M+1]$^+$。

[1086] 2-氯-N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺。将3-((3-氨基-5-氯苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(3.74g,14.74mmol,1当量)、2-氯乙酸(1.06mL,17.69mmol,1.2当量)、HATU(8.41g,22.11mmol,1.5当量)和DIEA(7.72mL,44.2mmol,3当量)合并于DMF(42.1mL,0.350摩尔)中,并且在室温下搅拌。10分钟后,将反应混合物分配于EtOAc与盐水之间。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(50-100%EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到绿色油状物,将其在DCM和己烷中湿磨。减压移除溶剂且进一步真空干燥之后,分离呈淡绿色固体状的2-氯-N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(3.25g,9.84mmol,66.7%产率)。MS(ESI)m/z 330.0[M]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.80(s,1H),10.19(s,1H),6.92(t,1H,J=1.7Hz),6.82(t,1H,J=1.8Hz),6.47(t,1H,J=1.9Hz),6.32(d,1H,J=8.1Hz),4.3-4.4(m,1H),4.22(s,2H),2.7-2.8(m,1H),2.5-2.6(m,1H),2.0-2.1(m,1H),1.90(dq,1H,J=4.7,12.4Hz)。

[1087] N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-(7-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基)乙酰胺盐酸盐。将2-氯-N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.285g,0.863mmol,1.5当量)添加至4-(3-(4-(2-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(0.350g,0.576mmol,1当量)、碘化钠(0.129g,0.863mmol,1.5当量)、DMF(4.80mL,0.12摩尔)和DIEA(0.402mL,2.302mmol,4当量)的经搅拌混合物中。将反应混合物在60℃下搅拌20分钟。随后将溶液冷却至室温,过滤,减压浓缩,并且通过标准方法纯化粗物质,得到N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-(7-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基)乙酰胺盐酸盐(0.122g,0.141mmol,24.5%产率)。MS(ESI)m/z 865.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.79(s,1H),10.58(br s,1H),9.49(s,1H),8.39(d,1H,J=8.3Hz),8.29(d,1H,J=1.7Hz),8.08(dd,1H,J=1.6,8.2Hz),7.1-7.2(m,3H),6.9-7.0(m,2H),6.45(t,1H,J=1.8Hz),4.4-4.6(m,2H),4.32(dd,1H,J=4.8,11.7Hz),3.3-3.5(m,6H),3.11(br d,1H,J=12.8Hz),2.92(br d,1H,J=12.1Hz),2.5-2.8(m,4H),2.5-2.5(m,2H),2.0-2.1(m,1H),1.90(dq,1H,J=4.9,12.3Hz),1.50(s,6H),1.17(t,3H,J=7.5Hz),1.02(br s,1H),0.87(br s,2H),0.6-0.7(m,1H)。

[1088] 实施例9:N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酰胺盐酸盐

[1089] 

[1090] 4-(2-(4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)-2-乙烯基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯。将4-(2-(2-溴-4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.00g,2.00mmol,1当量)(如本文所描述制备)、4,4,5,5-四甲基-

2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.62g,4.00mmol,2当量)、磷酸钾(2.12g,9.99mmol,5当量)、(1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁)-二氯化钯(II)(0.29g,0.40mmol,0.2当量)于二噁烷(1mL)和水(0.5mL)中的混合物脱气且用氮气吹扫3次。将混合物在氮气氛围下在120℃下搅拌12小时,随后在40℃下减压浓缩。将残余物倒入冰水(50mL)中。用EtOAc(50mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(100mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶柱色谱(20%-33%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的4-(2-(4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)-2-乙烯基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.50g,1.12mmol,55.9%产率)。MS(ESI)m/z 448.1[M+1]$^+$。

[1091] 4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。在氮气下向4-(2-(4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)-2-乙烯基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.500g,1.120mmol,1当量)于MeOH(10mL)中的溶液中添加Pd-C(10%,0.2g)。将悬浮液真空脱气且用氢气吹扫数次。将混合物在40℃下在氢气(50psi)下搅拌12小时。过滤反应混合物且浓缩滤液,得到呈黄色油状物的4-(2-(2-乙基-4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.320g,0.712mmol,63.7%产率)。MS (ESI)m/z 450.3[M+1]$^+$。

[1092] 4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向4-(2-(2-乙基-4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.319g,0.71mmol,1当量)和4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.486g,2.13mmol,3当量)于EtOAc(2mL)中的混合物中添加TEA(0.359g,3.55mmol,5当量)。将混合物在80℃下搅拌12小时,随后减压浓缩。通过制备型TLC(66.7%EtOAc/石油醚)纯化残余物。获得呈黄色固体状的4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.315g,0.488mmol,68.8%产率)。MS(ESI)m/z 646.4[M+1]$^+$。

[1093] 4-(3-(3-乙基-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐。向4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.315g,0.488mmol,1当量)于EtOAc(2mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,10mL)。将混合物在25℃下搅拌30分钟,随后减压浓缩。粗物质不经进一步纯化便使用,得到呈黄色固体状的4-(3-(3-乙基-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(0.300g,粗产物)。MS(ESI)m/z 546.1[M+1]$^+$。

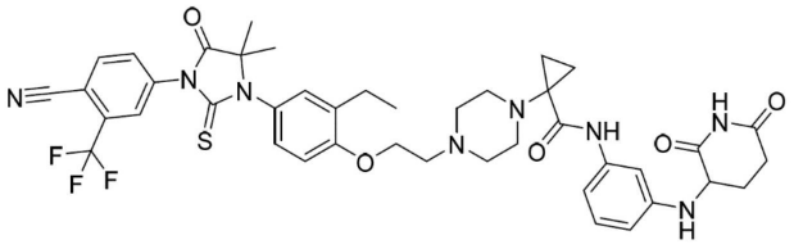
[1094] 2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酸叔丁酯。向4-(3-(3-乙基-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(0.200g,0.34mmol,1当量)、THF(2.94mL,0.12摩尔)和TEA(0.192mL,1.37mmol,4当量)的经搅拌混合物中添加2-溴-2-甲基丙酸叔丁酯(0.077mL,0.41mmol,1.2当量)。将反应混合物在85℃下搅拌4天。向反应物中添加另外4.8当量的2-溴-2-甲基丙酸叔丁酯,并且将反应物在85℃下再搅拌4天。将反应物浓缩且通过硅胶柱色谱(20-100%EtOAc/已烷,随后0-5%MeOH/DCM)纯化,得到与一些乙内酰脲产物混杂的呈米色固体状的

2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酸叔丁酯(0.026g,0.038mmol,11.0%产率)。MS(ESI)m/z 688.2[M+1]$^+$。

[1095] 2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酸三盐酸盐。将2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酸叔丁酯(0.026g,0.038mmol,1当量)于DCM(0.170mL,0.226M)中的悬浮液用HCl于二噁烷中的溶液(142μL,0.567mmol,15当量)进行处理,并且在室温下搅拌4天。浓缩反应物,得到呈棕色固体状的2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酸三盐酸盐(0.028g,0.038mmol,100%产率)。MS(ESI)m/z 632.2[M+1]$^+$。

[1096] N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酰胺盐酸盐。将2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酸三盐酸盐(0.028g,0.038mmol,1当量)与3-((3-氨基-5-氯苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(0.011g,0.038mmol,1当量)、HATU(0.016g,0.042mmol,1.1当量)、DIEA(0.040mL,0.23mmol,6当量)和DMF(0.189mL,0.2摩尔)合并的混合物在25℃下搅拌4天。用水淬灭反应物且用EtOAc稀释混合物。用EtOAc萃取水层,并且浓缩合并的有机萃取物。通过标准方法纯化物质,得到N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酰胺盐酸盐(0.002g,0.002mmol,5.2%产率)。MS(ESI)m/z 867.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.80(s,1H),10.40(br s,1H),9.48(br s,1H),8.39(d,1H,J=8.2Hz),8.29(d,1H,J=1.6Hz),8.07(dd,1H,J=1.8,8.3Hz),7.1-7.2(m,4H),6.86(s,1H),6.46(s,1H),4.48(br s,2H),4.35(br dd,1H,J=4.7,11.7Hz),3.6-3.6(m,4H),3.2-3.3(m,4H),2.9-3.0(m,2H),2.7-2.8(m,1H),2.67(q,2H,J=7.5Hz),2.62(td,1H,J=4.0,13.6Hz),2.07(tt,1H,J=3.9,8.1Hz),1.90(dq,1H,J=4.0,11.9Hz),1.50(s,6H),1.2-1.2(m,6H),1.17(br t,3H,J=7.5Hz)。

[1097] 实施例10:1-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)环丙烷甲酰胺盐酸盐

[1098] 

[1099] 1-(4-苯甲基哌嗪-1-基)环丙烷甲酸乙酯。向N-苯甲基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙胺盐酸盐(0.886g,3.30mmol,1.09当量)、EtOH(6.66mL,0.453摩尔)和DIEA(5.30mL,

30.3mmol,10.05当量)的经搅拌混合物中添加1-氨基环丙烷甲酸乙酯盐酸盐(0.500g,3.02mmol,1当量)。将反应混合物在78℃下搅拌18小时,随后减压浓缩。将粗物质分配于DCM与水之间。分离各层且用DCM萃取水层。将合并的有机萃取物减压浓缩,并且通过硅胶柱色谱(5-10%EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到呈黄色油状物的1-(4-苯甲基哌嗪-1-基)环丙烷甲酸乙酯(0.409g,1.42mmol,47.0%产率)。MS(ESI)m/z 289.2[M+1]$^+$。

[1100] 1-(哌嗪-1-基)环丙烷甲酸乙酯盐酸盐。向冷却至0℃的1-(4-苯甲基哌嗪-1-基)环丙烷甲酸乙酯(0.200g,0.694mmol,1当量)于无水DCM(1.692mL,0.410摩尔)中的溶液中缓慢添加氯甲酸1-氯乙酯(0.110mL,1.02mmol,1.465当量),以维持温度低于0℃。将混合物在18℃下搅拌1小时。将反应物浓缩至干燥,并且将残余物溶解于EtOH(1.69mL,0.410M)中。将所得溶液在78℃下搅拌18小时。将反应混合物浓缩至干燥。随后在EtOH和MTBE的5:1混合物中搅拌残余物,并且通过过滤收集沉淀,得到呈米色固体状的1-(哌嗪-1-基)环丙烷甲酸乙酯盐酸盐(0.107g,0.456mmol,65.7%产率)。MS(ESI)m/z 199.2[M+1]$^+$。

[1101] 2-((3-溴-4-羟苯基)氨基)-2-甲基丙腈。向4-氨基-2-溴苯酚(5.00g,26.6mmol)于DCM(177mL)和丙酮(89mL)中的溶液中添加氰化三甲基硅烷(4.66mL,37.2mmol)和三氟甲基磺酸三甲基硅烷酯(0.241mL,1.33mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,随后浓缩以移除溶剂。通过硅胶柱色谱(0-100%EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到呈棕色固体状的2-((3-溴-4-羟苯基)氨基)-2-甲基丙腈(4.56g,17.87mmol,67.2%产率)。MS(ESI)m/z 256.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.55-9.66(m,1H),7.05(d,J=2.69Hz,1H),6.83-6.87(m,1H),6.77-6.81(m,1H),5.51(s,1H),1.55(s,6H)。

[1102] 4-(3-(3-溴-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。将2-((3-溴-4-羟苯基)氨基)-2-甲基丙腈(1.00g,3.92mmol)和4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.894g,3.92mmol)合并于DMA(13.07mL)中,并且在室温下搅拌过夜。添加MeOH(5mL)和3.0N HCl水溶液(5mL),并且在70℃下加热反应物。2小时后,将反应混合物分配于EtOAc与水之间。用EtOAc萃取水层,之后将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤,并且减压浓缩。通过硅胶柱色谱(0-100%EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到呈白色固体状的4-(3-(3-溴-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(1.23g,2.423mmol,62.0%产率)。MS(ESI)m/z 484.0[M+1]$^+$。

[1103] 乙酸2-溴-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯酯。将用DIEA(0.541mL,3.10mmol)和乙酰氯(0.132mL,1.86mmol)处理的4-(3-(3-溴-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.75g,1.55mmol)于DCM(7.74mL)中的溶液在室温下搅拌。12小时后,用EtOAc(100mL)稀释反应物,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2×100mL)和盐水(100mL)洗涤有机层。将有机层用硫酸镁干燥且浓缩,得到无色油状物,通过硅胶柱色谱(20-50%EtOAc/己烷)纯化该无色油状物,得到标题化合物(0.766g,1.455mmol,94%产率)。MS(ESI)m/z 526.0[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.97(s,1H),7.94(s,1H),7.82(dd,J=2.1,8.2Hz,1H),7.58(d,J=2.3Hz,1H),7.36-7.27(m,2H),2.40(s,3H),1.61(s,6H)。

[1104] 乙酸4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯酯。向合并于schlenk烧瓶中且用氩气吹扫的乙酸2-溴-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯酯(2g,3.80mmol)、

甲烷磺酸[(2-二环己基膦基-2′,6′-双(N,N-二甲氨基)-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(0.311g,0.380mmol)和2-(2-二环己基磷烷基苯基)-N^1,N^1,N^3,N^3-四甲基-苯-1,3-二胺(0.166g,0.38mmol)的混合物中添加甲苯(15.20mL)。将反应混合物放入冰浴中保持5分钟,随后用溴化乙基锌(II)于THF中的0.5M溶液(6.08mL,3.04mmol,0.8当量)进行处理。30分钟后,在0℃下经30分钟使用另外0.5当量的溴化乙基锌(II)溶液(3.80mL,1.90mmol),通过添加2.0M HCl水溶液(2.470mL,4.94mmol)淬灭反应物,并且用EtOAc(350mL)稀释混合物。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次,用硫酸镁干燥,过滤且减压浓缩,得到棕色固体。通过硅胶柱色谱(0-45%EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到乙酸4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯酯(0.986g,2.07mmol,55.0%产率)。MS(ESI)m/z 476$[M+1]^+$。

[1105] 4-(3-(3-乙基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。在环境温度下搅拌乙酸4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯酯(0.876g,1.84mmol)和碳酸钾(0.255g,1.84mmol)于MeOH(20mL)中的悬浮液。40分钟后,将溶液用EtOAc(200mL)稀释,并且通过水(50mL)分配。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤,并且减压浓缩,得到标题化合物(0.766g,1.76mmol,96.0%产率)。MS(ESI)m/z 434$[M+1]^+$。

[1106] 4-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。在预加热烧瓶中,将1,2-二溴乙烷(2.99mL,34.6mmol,20.0当量)、碳酸铯(1.97g,6.06mmol,3.5当量)和4-(3-(3-乙基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.750g,1.73mmol,1当量)溶解于DMF(20.36mL,0.085M)中,并且将反应物在氮气氛围下在60℃下搅拌18小时。用水淬灭反应物且用EtOAc稀释混合物。用EtOAc萃取水相,并且将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(0-100%EtOAc/己烷)纯化粗残余物。将流份浓缩为残余物,用DCM和己烷湿磨该残余物,得到呈米色固体状的4-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.296g,0.548mmol,31.7%产率)。MS(ESI)m/z 540.0$[M]^+$。

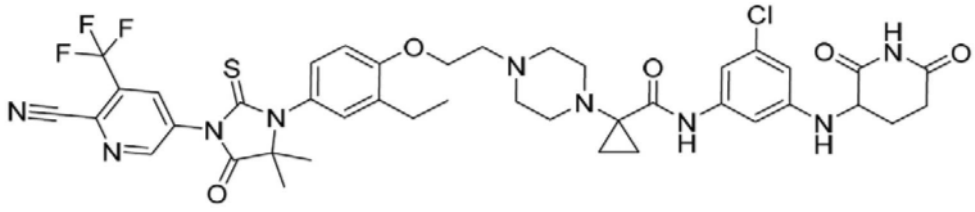
[1107] 1-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)环丙烷甲酸乙酯。向1-(哌嗪-1-基)环丙烷甲酸乙酯盐酸盐(0.107g,0.456mmol,1当量)于DMF(4.56mL,0.1摩尔)中的溶液中添加4-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.296g,0.547mmol,1.2当量)和DIEA(0.279mL,1.596mmol,3.5当量)。密封容器,并且在搅拌下将混合物加热至60℃后保持18小时。将反应物浓缩且通过硅胶柱色谱(0-10%MeOH/DCM)纯化,得到呈橙色油状物的1-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)环丙烷甲酸乙酯(0.090g,0.137mmol,30.0%产率)。MS(ESI)m/z 658.2$[M+1]^+$。

[1108] (S)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)丙酸四盐酸盐。在0℃下向1-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)环丙烷甲酸乙酯(0.090g,0.137mmol)中缓慢添加6M HCl

水溶液(1.140mL,6.84mmol)。使反应物逐渐升温至100℃且搅拌18小时。浓缩反应混合物,得到呈浅黄色固体状的1-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)环丙烷甲酸四盐酸盐(0.108g,0.139mmol,102%产率)。MS(ESI)m/z 630.2[M+1]$^+$。

[1109] 1-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)环丙烷甲酰胺盐酸盐。将1-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)环丙烷甲酸四盐酸盐(0.108g,0.139mmol,1当量)与含3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮三氟乙酸盐(0.046g,0.139mmol,1当量)、HATU(0.058g,0.153mmol,1.1当量)、DIEA(0.170mL,0.975mmol,7当量)的DMF(0.696mL,0.2摩尔)合并,并且将反应物在25℃下搅拌15分钟。用水淬灭反应物且用EtOAc稀释混合物。用EtOAc萃取水层,并且浓缩合并的有机萃取物。通过标准方法纯化粗物质,得到1-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)环丙烷甲酰胺盐酸盐(0.027g,0.032mmol,22.7%产率)。MS(ESI)m/z 831.6[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.78(s,1H),10.49(br s,1H),9.48(s,1H),8.39(d,1H,J=8.3Hz),8.29(d,1H,J=1.7Hz),8.07(dd,1H,J=1.7,8.3Hz),7.1-7.2(m,4H),7.02(t,1H,J=8.0Hz),6.79(dd,1H,J=1.0,8.1Hz),6.43(dd,1H,J=1.7,8.1Hz),4.49(t,2H,J=4.4Hz),4.30(dd,1H,J=4.8,11.3Hz),3.58(br s,2H),3.44(t,4H,J=10.6Hz),2.97(br d,2H,J=12.2Hz),2.7-2.9(m,3H),2.66(q,2H,J=7.4Hz),2.59(td,1H,J=4.3,17.2Hz),2.1-2.1(m,1H),1.89(dq,1H,J=4.5,12.2Hz),1.50(s,6H),1.17(t,3H,J=7.5Hz),1.1-1.2(m,2H),1.0-1.1(m,2H)。

[1110] 实施例11:N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-1-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)环丙烷-1-甲酰胺盐酸盐

[1111] 

[1112] 5-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈。在预加热烧瓶中,将1,2-二溴乙烷(2.39mL,27.6mmol,20当量)、碳酸铯(1.57g,4.83mmol,3.5当量)和5-[3-(3-乙基-4-羟基-苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈(0.600g,1.38mmol,1当量)溶解于DMF(16.2mL,0.085摩尔)中,并且将反应物在氮气氛围下在60℃下搅拌18小时。将反应物用水淬灭且用EtOAc稀释,并且用EtOAc萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩。通过硅胶柱色谱(0-100%EtOAc/己烷)纯化粗产物。浓缩流份,并且将残余物在DCM和己烷中湿磨,得到呈浅粉色固体状的5-[3-[4-(2-溴乙氧基)-3-乙基-苯基]-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈(0.324g,

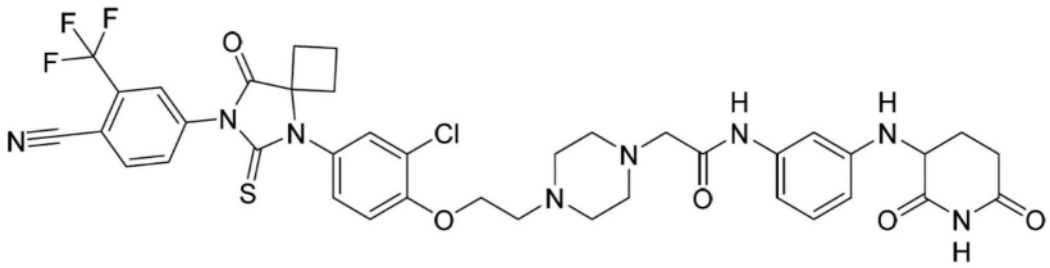
0.60mmol,43.3%产率)。MS(ESI)m/z 539.8[M]$^+$。

[1113] 1-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)环丙烷-1-甲酸乙酯。向1-哌嗪-1-基环丙烷甲酸乙酯盐酸盐(0.181g,0.69mmol,1.15当量)于DMF(6.00mL,0.100摩尔)中的溶液中添加5-[3-[4-(2-溴乙氧基)-3-乙基-苯基]-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈(0.324g,0.60mmol,1当量)和DIEA(0.36mL,2.09mmol,3.5当量)。将反应物密封,并且在搅拌下加热至60℃后保持18小时。减压浓缩溶液,并且通过硅胶柱色谱(0-100%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到呈淡黄色半固体状的1-[4-[2-[4-[3-[6-氰基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-2-乙基-苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]环丙烷甲酸乙酯(0.036g,0.05mmol,9.1%产率)。MS(ESI)m/z 496.0[M+1]$^+$。

[1114] 1-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)环丙烷-1-甲酸三盐酸盐。在0℃下向1-[4-[2-[4-[3-[6-氰基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-2-乙基-苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]环丙烷甲酸乙酯(0.036g,0.05mmol,1当量)中缓慢添加6.0N HCl水溶液(0.46mL,2.73mmol,50当量)。使反应混合物逐渐升温至100℃且搅拌18小时,随后浓缩,得到呈浅黄色固体状的1-[4-[2-[4-[3-[6-氰基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-2-乙基-苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]环丙烷甲酸三盐酸盐(0.040g,0.05mmol,99.9%产率)。MS(ESI)m/z 629.8[M+1]$^+$。

[1115] N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-1-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)环丙烷-1-甲酰胺盐酸盐。将1-[4-[2-[4-[3-[6-氰基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-2-乙基-苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]环丙烷甲酸三盐酸盐(0.040g,0.050mmol,1当量)与3-(3-氨基-5-氯-苯胺基)哌啶-2,6-二酮(13.8mg,0.050mmol,1当量)、HATU(22.8mg,0.060mmol,1.1当量)、DIEA(0.05mL,0.270mmol,5当量)和DMF(0.273mL,0.200M)合并,并且将反应物在25℃下搅拌18小时。将反应物用水淬灭且用EtOAc稀释,并且用EtOAc萃取水层。将合并的有机层浓缩且通过标准方法纯化,得到N-[3-氯-5-[(2,6-二氧代基-3-哌啶基)氨基]苯基]-1-[4-[2-[4-[3-[6-氰基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-2-乙基-苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]环丙烷甲酰胺盐酸盐(0.005g,5.8×10^{-2}mmol,10.6%产率)。MS(ESI)m/z 866.7[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.81(s,1H),10.53(s,1H),10.45(brs,1H),9.22(d,1H,J=1.8Hz),8.76(d,1H,J=2.1Hz),7.2-7.3(m,3H),7.02(s,1H),6.98(s,1H),6.57(t,1H,J=1.8Hz),6.36(br s,1H),4.4-4.5(m,2H),4.34(br dd,1H,J=4.8,11.9Hz),3.69(br d,2H,J=10.8Hz),3.58(br dd,2H,J=4.4,7.7Hz),3.22(q,2H,J=9.8Hz),2.5-2.8(m,7H),2.4-2.5(m,2H),2.0-2.1(m,1H),1.8-2.0(m,6H),1.5-1.6(m,1H),1.18(t,3H,J=7.5Hz)。

[1116] 实施例12:2-(4-(2-(2-氯-4-(7-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1117] 

[1118] (3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)氨基甲酸酯向(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(10.00g,48.02mmol,1当量)和3-溴哌啶-2,6-二酮(9.22g,48.02mmol,1当量)于DMF(100mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(4.03g,48.02mmol,1当量)。将反应混合物在50℃下搅拌10小时,随后过滤。通过制备型反相HPLC(25%-55%乙腈/水+0.225%甲酸,30分钟)纯化滤液,得到呈绿色固体状的(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(6.04g,18.91mmol,39.4%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.76(s,1H),9.02(s,1H),6.92(t,J=8.0Hz,1H),6.85(s,1H),6.65(d,J=8.4Hz,1H),6.29(d,J=7.6Hz,1H),5.78(d,J=7.2Hz,1H),2.76-2.59(m,2H),2.11-2.07(m,1H),1.92-1.82(m,1H)。

[1119] 3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮。向(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(6.04g,18.91mmol,1当量)于DCM(50mL)中的溶液中添加HCl于二噁烷中的4.0M溶液(28.37mL,6当量),并且将反应混合物在20℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩至干燥。分离呈淡绿色固体状的3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(4.50g,17.60mmol,93.1%产率),并且其不经纯化便用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.81(s,1H),10.12(s,3H),7.16(t,J=8.0Hz,1H),6.70-6.68(m,1H),6.64-6.63(m,1H),6.55-6.53(m,1H),4.36-4.32(m,1H),2.79-2.70(m,1H),2.67-2.56(m,1H),2.11-2.05(m,1H),1.95-1.86(m,1H)。

[1120] 4-(2-((3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)氨基)-2-氧代基乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。在0℃下向2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙酸(1.05g,4.30mmol,1.1当量)、HATU(1.78g,4.69mmol,1.2当量)和DIEA(1.26g,9.78mmol,2.5当量)于DMF(10mL)中的溶液中添加3-(3-氨基苯胺基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(1.00g,3.91mmol,1当量)。将混合物在15℃下搅拌10小时。向混合物中添加水(60mL),并且用EtOAc(40mL×2)萃取所得悬浮液。将合并的有机萃取物用盐水(50mL×5)洗涤,干燥,过滤且浓缩,得到呈白色固体状的4-(2-((3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)氨基)-2-氧代基乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.37g,3.08mmol,78.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.78(s,1H),9.84(br,1H),7.01(t,J=8.0Hz,1H),6.95(s,1H),6.82(d,J=7.6Hz,1H),6.42(d,J=8.0Hz,1H),5.92(d,J=7.2Hz,1H),4.28-4.22(m,1H),3.63-3.33(m,10H),2.72-2.70(m,1H),2.62-2.56(m,1H),2.13-2.07(m,1H),1.95-1.84(m,1H),1.40(s,9H)。

[1121] N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-(哌嗪-1-基)乙酰胺。向4-(2-((3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)氨基)-2-氧代基乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.35g,3.03mmol,1当量)于DCM(10mL)中的溶液中添加HCl于二噁烷中的4.0M溶液(3.79mL,5当量)。将反应物在15℃下搅拌12小时。向悬浮液中添加EtOAc(20mL),并且过滤所得悬浮液。将滤饼用EtOAc(20mL)洗涤且减压干燥,得到呈淡黄色固体状的N-(3-((2,6-

二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-(哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐(1.26g,粗产物)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.82(s,1H),10.67(s,1H),10.01(br,1H),7.05(t,J=8.0Hz,1H),7.01(s,1H),6.89(d,J=7.6Hz,1H),6.50(d,J=7.6Hz,1H),4.29-4.26(m,3H),3.73-3.57(m,4H),3.44-3.35(m,4H),2.77-2.69(m,1H),2.61-2.57(m,1H),2.11-2.09(m,1H),1.98-1.89(m,1H)。

[1122] 1-((3-氯-4-羟苯基)氨基)环丁烷甲腈。向4-氨基-2-氯苯酚(0.300g,2.09mmol,1当量)和环丁酮(0.293g,4.18mmol,2当量)于DCM(3mL)中的混合物中逐滴添加三甲基硅烷基甲腈(0.249g,2.51mmol,1.20当量)。将混合物在25℃下搅拌10小时。逐滴添加饱和碳酸氢钠水溶液(0.5mL)结束时,将混合物浓缩为残余物,通过柱色谱(0-50%EtOAc/石油醚)纯化该残余物,得到呈红色固体状的1-((3-氯-4-羟苯基)氨基)环丁烷甲腈(0.320g,1.44mmol,68.8%产率)。MS(ESI)m/z 223.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.34(s,1H),6.84(d,J=8.7Hz,1H),6.55(d,J=2.8Hz,1H),6.47-6.40(m,1H),6.27(s,1H),2.72-2.61(m,2H),2.29(br d,J=10.5Hz,2H),2.12-2.00(m,2H)。

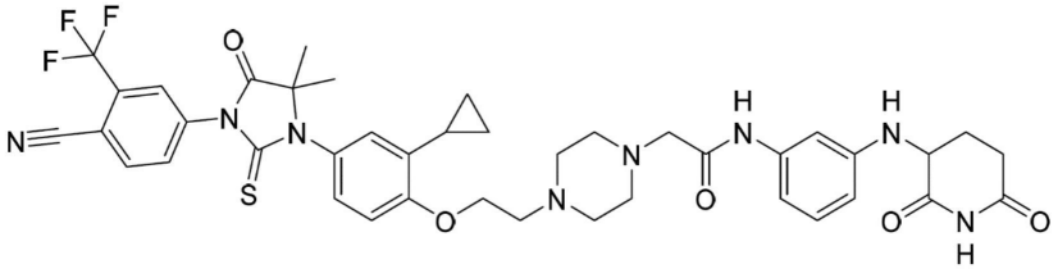
[1123] 4-(5-(3-氯-4-羟苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。向1-((3-氯-4-羟苯基)氨基)环丁烷甲腈(0.210g,0.943mmol,1当量)和4-氨基-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.176g,0.943mmol,1当量)于DMA(3mL)中的混合物中逐滴添加硫羰基二氯化物(0.108g,0.943mmol,1当量)。将混合物在60℃下搅拌12小时,随后用MeOH(0.6mL)和HCl水溶液(2M,0.4mL)稀释,并且在15℃下搅拌2小时。将混合物倒入水(10mL)中,并且用EtOAc(15mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(10mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,得到粗产物。通过制备型TLC,随后通过快速硅胶色谱(0-50%EtOAc/石油醚)纯化物质,得到呈棕色固体状的4-(5-(3-氯-4-羟苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.208g,0.460mmol,48.8%产率)。MS(ESI)m/z 451.9[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.76(s,1H),8.37(d,J=8.3Hz,1H),8.22(d,J=1.8Hz,1H),8.09-7.97(m,1H),7.42(d,J=2.4Hz,1H),7.23-7.18(m,1H),7.15(s,1H),2.64-2.55(m,2H),2.47-2.37(m,2H),1.95-1.89(m,1H),1.60-1.49(m,1H)。

[1124] 4-(5-(4-(2-溴乙氧基)-3-氯苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。向4-(5-(3-氯-4-羟苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.200g,0.44mmol,1当量)于乙腈(7mL)中的混合物中添加碳酸钾(0.245g,1.77mmol,4当量)和1,2-二溴乙烷(0.416g,2.21mmol,5当量)。将混合物在80℃下搅拌12小时,随后浓缩且倒入水(10mL)中。用EtOAc(15mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(10mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,得到粗产物。通过硅胶柱色谱(0-50%EtOAc/石油醚)纯化物质,得到呈淡黄色油状物的4-(5-(4-(2-溴乙氧基)-3-氯苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.170g,0.285mmol,64.4%产率)。MS(ESI)m/z 558.1559.1[M+1,M+2]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.01-7.95(m,2H),7.84(dd,J=1.9,8.2Hz,1H),7.39(d,J=2.5Hz,1H),7.21(dd,J=2.5,8.7Hz,1H),7.10(d,J=8.8Hz,1H),4.44(t,J=6.3Hz,2H),3.75(t,J=6.3Hz,2H),2.74-2.64(m,2H),2.61-2.50(m,2H),2.33-2.17(m,1H),1.74-1.67(m,1H)。

[1125] 2-(4-(2-(2-氯-4-(7-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二

氮杂螺[3.4]辛-5-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐。向4-(5-(4-(2-溴乙氧基)-3-氯苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.161g,0.288mmol,1.1当量)和N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-(哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐(0.100g,0.262mmol,1.00当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加DIEA(0.169g,1.310mmol,5当量)。将混合物在60℃下搅拌12小时,随后用碘化钾(0.087g,0.524mmol,2当量)进行处理且在80℃下搅拌8小时。通过标准方法纯化物质,得到2-(4-(2-(2-氯-4-(7-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(0.046g,0.052mmol,20.0%产率)。MS(ESI)m/z 823.4[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.80(s,1H),10.46-10.03(m,1H),8.39(d,J=8.3Hz,1H),8.22(d,J=1.5Hz,1H),8.10-7.97(m,1H),7.60(s,1H),7.43(s,2H),7.03(s,1H),6.97(s,1H),6.84(br d,J=7.9Hz,1H),6.50-6.38(m,1H),4.60(br s,2H),4.31-4.22(m,1H),3.93(br s,13H),2.82-2.68(m,1H),2.62(br s,2H),2.43(br d,J=10.3Hz,3H),2.15-2.05(m,1H),2.02-1.83(m,2H),1.61-1.50(m,1H)。

[1126] 实施例13:2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基眯唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1127] 

[1128] 4-(2-(2-溴-4-硝基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向4-(2-氯乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.71g,22.94mmol,1当量)和2-溴-4-硝基苯酚(5.00g,22.94mmol,1当量)于乙腈(50mL)中的混合物中添加碳酸钾(15.85g,114.68mmol,5当量)。将混合物在60℃下搅拌2小时。减压浓缩混合物,并且将残余物分配于EtOAc(30mL)与水(20mL)之间。用EtOAc(15mL×1)萃取水相。将合并的有机相用水(20mL×3)和盐水(10mL×1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。获得呈黄色固体状的4-(2-(2-溴-4-硝基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(8.22g,19.10mmol,83.3%产率),并且其不经进一步纯化便使用。MS(ESI)m/z 432.0[M+3]$^+$。

[1129] 4-(2-(4-氨基-2-溴苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向含4-(2-(2-溴-4-硝基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6.00g,13.94mmol,1当量)的MeOH(60mL)中添加锌(4.56g,69.72mmol,5当量)和氯化铵(14.92g,278.88mmol,20当量)。将混合物在50℃下搅拌48小时,随后过滤,并且减压浓缩滤液。通过半制备型反相HPLC(5%-35%乙腈+0.225%甲酸/水)纯化残余物。浓缩所收集的流份以移除大部分乙腈,并且用饱和碳酸氢钠水溶液处理以将pH值调整至7。用EtOAc(200mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(100mL×1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。获得呈黄色固体状的4-(2-(4-氨基-2-溴苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.02g,7.55mmol,54.2%产率)。MS(ESI)m/z 400.1[M+1]$^+$;^{1}H

NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 6.83(d,J=8.8Hz,1H),6.79(d,J=2.8Hz,1H),6.51(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),4.90(br s,2H),3.97(t,J=5.6Hz,2H),3.29(br s,4H),2.67(t,J=5.6Hz,2H),2.47-2.41(m,4H),1.39(s,9H)

[1130] 4-(2-(2-溴-4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向含4-(2-(4-氨基-2-溴苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.90g,4.13mmol,1当量)的DIEA(15mL)中添加2-溴-2-甲基丙酸甲酯(2.24g,12.39mmol,3当量)。将混合物在120℃下搅拌12小时。将混合物减压浓缩且用水(20mL)稀释。用EtOAc(20mL×2)萃取水相。将合并的有机相用盐水(10mL×1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶柱色谱(30-60%EtOAc/石油醚)纯化残余物。获得呈黄色固体状的4-(2-(2-溴-4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.90g,3.80mmol,92.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 6.89(d,J=8.8Hz,1H),6.75-6.66(m,1H),6.36(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),5.83-5.78(m,1H),5.81(s,1H),3.99(t,J=5.6Hz,2H),3.59(s,3H),3.29(br s,4H),2.72-2.65(m,2H),2.46-2.39(m,4H),1.41-1.37(m,15H)。

[1131] 4-(2-(2-环丙基-4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。在氮气下向4-(2-(2-溴-4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.300g,0.599mmol,1当量)和2-环丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.201g,1.200mmol,2当量)于二噁烷(5mL)和水(0.5mL)中的混合物中添加磷酸钾(0.636g,3.000mmol,5当量)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.088g,0.120mmol,0.2当量)。将混合物在120℃下搅拌12小时。减压浓缩混合物。通过制备型TLC(50%EtOAc/石油醚),随后通过半制备型反相HPLC(10%-40%乙腈+0.225%甲酸/水,10分钟)纯化残余物。随后浓缩所收集的流份以移除大部分乙腈且冻干。获得呈黄色油状物的4-(2-(2-环丙基-4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.108g,0.234mmol,39.0%产率)。MS(ESI)m/z 462.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.15(s,1H),6.68(d,J=8.8Hz,1H),6.16(dd,J=2.8,8.6Hz,1H),5.95(d,J=2.8Hz,1H),5.37(br s,1H),3.96(t,J=5.6Hz,2H),3.57(s,3H),3.38(br s,4H),2.69(t,J=5.6Hz,2H),2.47-2.40(m,4H),2.12-2.00(m,1H),1.45-1.31(m,15H),0.90-0.75(m,1H),0.79(s,1H),0.50-0.36(m,1H),0.50(s,1H)。

[1132] 4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向4-(2-(2-环丙基-4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.108g,0.234mmol,1当量)和4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.160g,0.702mmol,3当量)于EtOAc(1mL)中的混合物中添加TEA(0.118g,1.170mmol,5当量)。将混合物在80℃下搅拌2小时。减压浓缩混合物,并且通过制备型TLC(66.7%EtOAc/石油醚)纯化残余物。获得呈黄色固体状的4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.090g,0.137mmol,58.5%产率)。MS(ESI)m/z 658.1[M+1]$^+$。

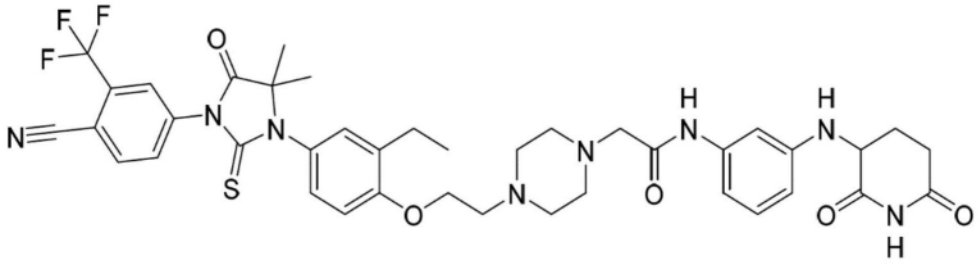
[1133] 4-(3-(3-环丙基-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐。向4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯

基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.09g,0.1374mmol,1当量)于EtOAc(2mL)中的溶液中添加HCl于二噁烷中的溶液(4M,5mL)。将混合物在25℃下搅拌30分钟。减压浓缩混合物。获得呈黄色油状物的4-(3-(3-环丙基-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(0.10g,粗产物),并且其不经进一步纯化便使用。MS(ESI)m/z 558.1[M+1]$^+$。

[1134] 2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺。向在15℃下搅拌2小时的2-氯乙酸(1.39g,14.66mmol,1.1当量)、HATU(5.57g,14.66mmol,1.1当量)和DMF(40mL)的混合物中添加3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮氢溴酸盐(4.00g,13.33mmol,1当量)和DIEA(5.17g,39.98mmol,6.96mL,3当量)。将反应混合物在15℃下搅拌1小时,用盐水(150mL)和EtOAc(150mL)稀释,并且分离各层。用EtOAc(100mL×2)萃取水层。浓缩合并的有机萃取物且过滤所得悬浮液。通过反相半制备型HPLC(10-40%乙腈/水+0.05%HCl,26分钟)纯化滤液,得到呈灰色固体状的2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(2.60g,8.79mmol,66.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.81(s,1H),10.17(s,1H),7.06-7.02(m,2H),6.86(d,J=8.0Hz,1H),6.48(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),4.36-4.26(m,1H),4.22(s,2H),2.77-2.68(m,1H),2.59(dt,J=17.6,4.0Hz,1H),2.12-2.05(m,1H),1.91(qd,J=12.4,4.8Hz,1H)。

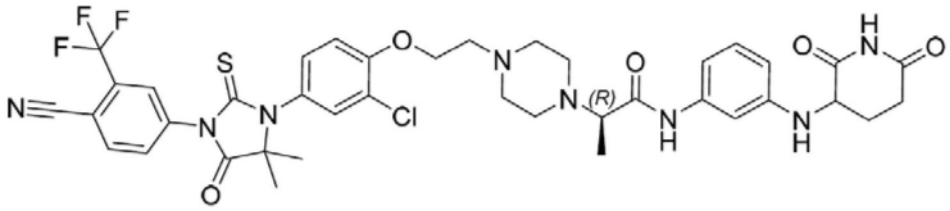
[1135] 2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐。向4-(3-(3-环丙基-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(0.100g,0.168mmol,1当量)和2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.060g,0.202mmol,1.2当量)于DMF(2mL)中的混合物中添加DIEA(0.109g,0.842mmol,5当量)。将混合物在50℃下搅拌10小时。过滤混合物,并且通过标准方法纯化滤液,得到2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(0.079g,0.095mmol,56.5%产率)。MS(ESI)m/z 817.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.80(s,1H),10.38(br s,1H),8.39(d,J=8.4Hz,1H),8.27(d,J=1.6Hz,1H),8.06(dd,J=1.6,8.2Hz,1H),7.19-7.11(m,2H),7.07-7.00(m,1H),6.97(s,1H),6.86(br s,2H),6.46(br d,J=8.0Hz,1H),4.53(br s,2H),4.25(br dd,J=4.8,11.2Hz,1H),4.09(br s,4H),3.83(br s,8H),2.79-2.68(m,1H),2.64-2.51(m,2H),2.29-2.17(m,1H),2.10(td,J=4.4,8.5Hz,1H),1.91(dq,J=4.8,12.4Hz,1H),1.47(s,6H),1.00-0.88(m,2H),0.66-0.54(m,2H)。

[1136] 实施例14:2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1137] 

[1138] 2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐。向4-(3-(3-乙基-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(0.150g,0.258mmol,1当量)和2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.091g,0.309mmol,1.2当量)于DMF(2mL)(如本文所描述制备)中的混合物中添加DIEA(0.167g,1.29mmol,5当量)。将混合物在50℃下搅拌10小时,随后过滤。通过标准方法纯化滤液,得到2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(0.106g,0.131mmol,50.8%产率)。MS(ESI)m/z 805.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.80(s,1H),10.48(br s,1H),8.39(d,J=8.4Hz,1H),8.29(d,J=1.2Hz,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),7.24-7.11(m,3H),7.09-7.01(m,1H),7.09-7.01(m,1H),6.98(s,1H),6.87(d,J=8.0Hz,1H),6.47(br d,J=7.6Hz,1H),4.52(br s,2H),4.26(br dd,J=4.8,11.4Hz,1H),4.16(br s,4H),3.70(br s,8H),2.80-2.66(m,3H),2.66-2.52(m,2H),2.10(td,J=4.0,8.8Hz,1H),1.91(dq,J=4.0,12.0Hz,1H),1.53-1.47(m,1H),1.50(s,5H),1.17(t,J=7.6Hz,3H)。

[1139] 实施例15:(2R)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)丙酰胺盐酸盐

[1140] 

[1141] 2-(3-氯-4-羟基-苯胺基)-2-甲基-丙腈。在10℃下向4-氨基-2-氯-苯酚(45g,0.31mol)于DCM(450mL)和丙酮(225mL)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸三甲基硅烷酯(3.48g,16mmol)和三甲基硅烷基甲腈(43.5g,440mol)。添加之后,将反应物在25℃下搅拌16小时,随后浓缩为残余物,通过硅胶柱色谱(石油醚和EtOAc,15:1至7:1)纯化该残余物,得到呈灰白色固体状的2-(3-氯-4-羟基-苯胺基)-2-甲基-丙腈(41.5g,62.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.52(s,1H),6.89-6.84(m,2H),6.76-6.73(m,1H),5.52(s,1H),1.54(s,6H)。

[1142] 4-[3-(3-氯-4-羟基-苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈。在20℃下向2-(3-氯-4-羟基-苯胺基)-2-甲基-丙腈(14.6g,69mmol)于

DMA(150mL)中的溶液中添加4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(19.0g,83mmol)。在20℃下搅拌2小时后,在20℃下将反应混合物用MeOH(150mL)和HCl水溶液(2M,150mL)稀释,并且在70℃下搅拌5小时。将反应混合物冷却至10℃并过滤。将滤饼用水(200mL)洗涤且干燥,得到呈白色固体状的4-[3-(3-氯-4-羟基-苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基-咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈(20.0g,65.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.72(s,1H),8.38(d,J=8.4Hz,1H),8.27(d,J=1.6Hz,1H),8.07(dd,J=1.6Hz,8.0Hz,1H),7.39(d,J=2.4Hz,1H),7.15-7.10(m,2H),1.49(s,6H)。

[1143] 4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.424g,1.705mmol,1.5当量)溶解于DMF(8.42mL,0.135摩尔)中。添加碳酸铯(0.556g,1.705mmol,1.5当量)和4-(3-(3-氯-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.500g,1.137mmol,1当量),并且使反应物升温至60℃后保持18小时。将反应物用水淬灭,用EtOAc稀释,并且将有机相用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(0-10%MeOH/DCM)纯化粗残余物,并且将纯流份合并且浓缩,得到呈黄色油状物的4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.792g,1.075mmol,95.0%产率)。MS(ESI)m/z 652.2[M]$^+$。

[1144] 4-(3-(3-氯-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐。将4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.701g,1.075mmol,1当量)悬浮于DCM(4.75mL,0.226M)中,并且用HCl于二噁烷中的溶液(4.03mL,16.13mmol,15当量)处理。将反应混合物在室温下搅拌3小时,并且随后浓缩,得到呈白色固体状的4-(3-(3-氯-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(0.633g,1.076mmol,100%产率)。MS(ESI)m/z 552.2[M]$^+$。

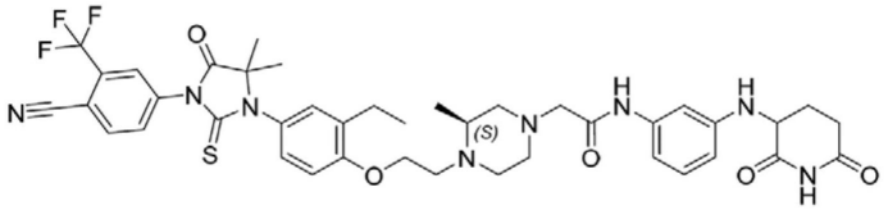
[1145] (R)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙酸甲酯。将(S)-2-氯丙酸甲酯(0.044mL,0.408mmol,1.2当量)添加至4-(3-(3-氯-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(0.200g,0.340mmol,1当量)、THF(2.90mL,0.117M)和TEA(0.189mL,1.359mmol,4当量)的经搅拌混合物中。将反应混合物在80℃下搅拌60小时。将反应物浓缩且通过硅胶柱色谱(20-40%EtOAc/己烷)纯化,得到呈黄色固体状的(R)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙酸甲酯(0.105g,0.165mmol,48.4%产率)。MS(ESI)m/z 638.2[M]$^+$。

[1146] (R)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙酸。将(R)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙酸甲酯(0.105g,0.165mmol,1当量)悬浮于THF(1.592mL)和水(0.531mL)的3:1混合物(0.078摩尔)中,用氢氧化锂(0.041g,1.715mmol,10.42当量)处理,并且在室温下搅

拌4小时。将反应物用EtOAc和水稀释,并且用6M HCl水溶液将pH值调整至约为3。用EtOAc萃取水层,并且将萃取物用硫酸钠干燥,过滤且浓缩,得到呈米色固体状的(R)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙酸(0.120g,0.133mmol,81.0%产率)。MS(ESI)m/z 624.2[M]$^+$。

[1147] (2R)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)丙酰胺盐酸盐。将(R)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙酸(0.103g,0.165mmol,1当量)与3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮三氟乙酸盐(0.055g,0.165mmol,1当量)、HATU(0.069g,0.182mmol,1.1当量)、DIEA(0.115mL,0.660mmol,4当量)和DMF(0.825mL,0.2摩尔)合并。将反应混合物在25℃下搅拌2小时,并且用水淬灭且用EtOAc稀释。用EtOAc萃取水层。浓缩合并的有机层,并且通过标准方法纯化残余物,得到(2R)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)丙酰胺盐酸盐(0.041g,0.049mmol,29.9%产率)。MS(ESI)m/z 825.2[M]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.79(s,1H),9.97(s,1H),8.40(d,J=8.31Hz,1H),8.27(d,J=1.71Hz,1H),8.06(dd,J=1.59,8.31Hz,1H),7.55(t,J=1.16Hz,1H),7.37(d,J=0.98Hz,2H),6.99-7.05(m,2H),6.84(br d,J=7.95Hz,1H),6.43(dd,J=1.28,8.13Hz,1H),4.51(br s,2H),4.26(br dd,J=4.71,11.55Hz,1H),3.40(br s,4H),3.14-3.34(m,8H),2.74(br ddd,J=5.62,11.98,17.85Hz,1H),2.55-2.63(m,1H),2.08-2.13(m,1H),1.90(br dq,J=4.65,12.19Hz,1H),1.51(s,6H),1.35(br s,3H)。

[1148] 实施例16:2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺

[1149] 

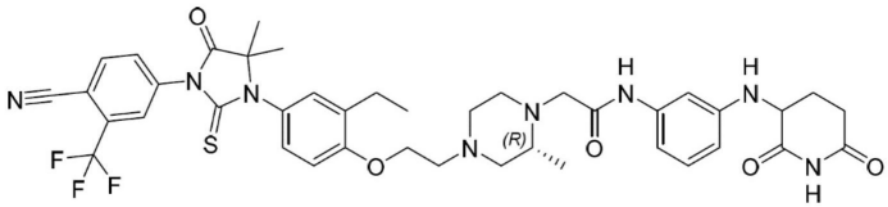
[1150] (S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将4-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.09g,0.167mmol)(如本文所描述制备)、(S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.040g,0.200mmol)和DIEA(0.073mL,0.416mmol)合并于DMF(1.25mL)中,并且在密封容器中将混合物加热至70℃。16小时后,减压浓缩溶液,得到橙色残余物。通过柱色谱(0-90%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到(S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.084g,0.127mmol,69.0%产率)。MS(ESI)m/z 660[M+1]$^+$。

[1151] (S)-4-(3-(3-乙基-4-(2-(2-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代

基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈二盐酸盐。将(S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.084g,0.13mmol)溶解于DCM(0.5mL)中。向溶液中添加HCl于二噁烷中的4.0M溶液(0.637mL,2.55mmol)。在密封小瓶中在环境温度下搅拌混合物。45分钟后,减压浓缩溶液,得到呈白色固体状的(S)-4-(3-(3-乙基-4-(2-(2-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈二盐酸盐(0.085g,0.13mmol,106%产率)。MS(ESI)m/z 560[M+1]$^+$。

[1152] 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺。向(S)-4-(3-(3-乙基-4-(2-(2-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈二盐酸盐(0.086g,0.136mmol)和2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.040g,0.136mmol)于DMF(0.340mL)中的混合物中添加DIEA(0.071mL,0.408mmol)。将反应溶液加热至45℃。3小时后,将溶液用DMSO稀释且通过标准方法纯化,得到标题化合物(0.073g,0.076mmol,56.0%产率)。MS(ESI)m/z 819.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.77(s,1H),9.37(s,1H),8.38(d,J=8.19Hz,1H),8.29(s,1H),8.15(s,1H),8.07(dd,J=8.25,1.65Hz,1H),7.08-7.18(m,3H),6.96-7.03(m,2H),6.80(br d,J=7.95Hz,1H),6.36-6.42(m,1H),5.88(d,J=7.82Hz,1H),4.26(br s,1H),4.12(br t,J=5.14Hz,2H),3.33(brdd,J=2.45,1.59Hz,4H),3.00-3.22(m,4H),2.92(br d,J=11.62Hz,1H),2.53-2.78(m,10H),2.25-2.46(m,1H),1.99-2.14(m,2H),1.89(td,J=12.07,7.64Hz,1H),1.49(s,6H),1.24(br s,2H),1.16(t,J=7.46Hz,3H),1.06(d,J=6.11Hz,3H),0.95(d,J=6.60Hz,1H),0.80-0.90(m,2H)。

[1153] 实施例17:2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1154] 

[1155] (R)-4-(2-(2-溴-4-硝基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向2-溴-1-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯(9.00g,27.70mmol,1当量)(如本文所描述制备)和(R)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.55g,27.70mmol,1当量)于DMF(70mL)中的溶液中添加DIEA(7.16g,55.39mmol,2当量)。将反应物在60℃下搅拌12小时,随后用水(300mL)和EtOAc(200mL)稀释,并且分离各层。用EtOAc(10mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(100mL×4)洗涤,干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(0-30%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(R)-4-(2-(2-溴-4-硝基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10.97g,24.69mmol,89.1%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.47(d,J=2.8Hz,1H),8.20(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),6.96(d,J=9.2Hz,1H),4.27-4.21(m,3H),3.82(d,J=13.2Hz,1H),3.08(td,J=12.4,

3.2Hz,1H),2.91-2.85(m,3H),2.75(d,J=11.2Hz,1H),2.39(dd,J=10.8,3.6Hz,1H),2.20(td,J=12.0,3.6Hz,1H),1.46(s,9H),1.22(d,J=6.4Hz,3H)。

[1156] (R)-2-甲基-4-(2-(4-硝基-2-乙烯基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将(R)-4-(2-(2-溴-4-硝基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10.96g,24.67mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(7.60g,49.33mmol,2当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钯(II)(0.90g,1.23mmol,0.05当量)、磷酸钾(15.71g,74.00mmol,3当量)、二噁烷(100mL)和水(50mL)的混合物在氮气下在90℃下搅拌12小时。向混合物中添加盐水(100mL)且分离各层。用EtOAc(50mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(100mL)洗涤,干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(0-20%EtOAc/石油醚)纯化粗产物,得到呈黄色油状物的(R)-2-甲基-4-(2-(4-硝基-2-乙烯基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(9.62g,24.57mmol,99.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.36(d,J=2.8Hz,1H),8.14(dd,J=9.2,2.8Hz,1H),7.01-6.92(m,2H),5.91(dd,J=17.6,0.8Hz,1H),5.43(dd,J=11.2,0.8Hz,1H),4.23-4.20(m,3H),3.82(d,J=13.2Hz,1H),3.09(td,J=12.8,3.6Hz,1H),2.85-2.81(m,3H),2.69(d,J=11.2Hz,1H),2.35(dd,J=11.2,4.0Hz,1H),2.16(td,J=11.6,3.6Hz,1H),1.46(s,9H),1.22(d,J=6.8Hz,3H)。

[1157] (R)-4-(2-(4-氨基-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将(R)-2-甲基-4-(2-(4-硝基-2-乙烯基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(11.60g,29.63mmol,1当量)、钯/活性碳(1.00g,10%纯度)和MeOH(120mL)的混合物在氢气(50psi)下在30℃下搅拌12小时。过滤悬浮液,并且浓缩滤液。分离呈棕色油状物的粗产物(R)-4-(2-(4-氨基-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10.75g,29.57mmol,99.8%产率),并且其不经进一步纯化便用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 6.68(d,J=8.4Hz,1H),6.55(d,J=2.8Hz,1H),6.49(dd,J=8.4,2.8Hz,1H),4.21-4.20(m,1H),4.01(t,J=5.6Hz,1H),3.81(d,J=13.2Hz,1H),3.10(td,J=12.8,3.2Hz,1H),2.87(d,J=11.2Hz,1H),2.79-2.68(m,3H),2.57(q,J=7.6Hz,1H),2.31(dd,J=11.2,3.6Hz,1H),2.12(td,J=12.0,3.2Hz,1H),1.46(s,9H),1.23(s,3H),1.17(t,J=7.6Hz,1H)。

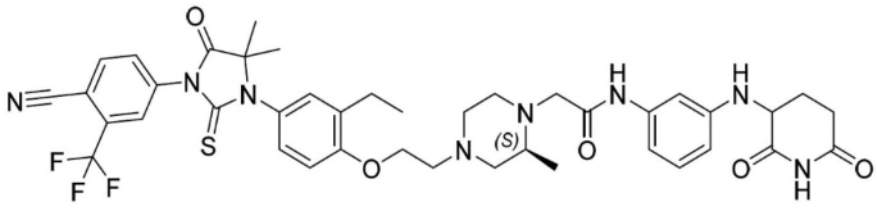
[1158] (R)-4-(2-(4-((2-氰基丙-2-基)氨基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将(R)-4-(2-(4-氨基-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.00g,13.76mmol,1当量)、硫酸镁(4.140g,34.39mmol,2.5当量)和2-羟基-2-甲基丙腈(13.98g,164.27mmol,15.00mL,11.94当量)的混合物在60℃下搅拌12小时。向混合物中添加水(60mL)和EtOAc(40mL),并且分离各层。用EtOAc(30mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(50mL×4)洗涤,干燥,过滤且浓缩。以黄色油状物形式分离的粗产物(R)-4-(2-(4-((2-氰基丙-2-基)氨基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.92g,粗产物)不经另外纯化便用于下一步骤中。MS(ESI)m/z 431.3$[M+1]^+$。

[1159] (R)-4-(3-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。将(R)-4-(2-(4-((2-氰基丙-2-基)氨基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.92g,13.75mmol,1当量)、4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(3.14g,13.75mmol,1当量)和DMF(50mL)的混合物在20℃下搅拌1小时。向混合物中添加HCl于MeOH中的溶液(4M,17.19mL,5当量),并且将反应物在80℃下搅拌1小时。减压移除溶剂。通过半制备型反相HPLC(10-45%乙腈/水+0.05%HCl,29分

钟)纯化剩余溶液。浓缩所收集的流份以移除大部分有机挥发物。向水溶液中添加碳酸氢钠以将pH值调整至8。用EtOAc(200mL×2)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(200mL)洗涤,干燥,过滤且浓缩,得到呈淡黄色固体状的(R)-4-(3-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(3.71g,6.560mmol,47.7%产率)。MS(ESI)m/z 560.1[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.99-7.96(m,2H),7.85(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.09-7.05(m,2H),6.93(d,J=8.4Hz,1H),4.16(t,J=5.6Hz,2H),3.07-3.03(m,1H),2.98-2.90(m,3H),2.87(t,J=5.6Hz,2H),2.68(q,J=7.6Hz,1H),2.32-2.28(m,1H),1.96(t,J=10.8Hz,1H),1.57(s,6H),1.22(t,J=7.6Hz,3H),1.12(d,J=6.4Hz,3H)。

[1160] 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐。将(R)-4-(3-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(3.50g,6.25mmol,1当量)、2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(2.07g,7.00mmol,1.12当量)、DIEA(2.02g,15.63mmol,2.72mL,2.5当量)和DMF(15mL)的混合物在60℃下搅拌8小时。过滤溶液,并且通过标准方法纯化滤液,得到2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(2.61g,3.03mmol,48.5%产率)。MS(ESI)m/z 819.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.78(s,1H),10.37(br,1H),8.38(d,J=8.4Hz,1H),8.29(d,J=1.6Hz,1H),8.08-8.06(m,1H),7.22-7.13(m,3H),7.05-7.00(m,2H),6.86(d,J=7.6Hz,1H),6.46(d,J=8.0Hz,1H),4.50(br,2H),4.27(dd,J=11.2,5.6Hz,1H),4.14-3.84(m,5H),3.49-3.20(m,6H),2.75-2.57(m,4H),2.12-2.06(m,1H),1.90(qd,J=12.4,4.8Hz,,1H),1.49(s,6H),1.32(br,3H),1.17(t,J=7.2Hz,3H)。

[1161] 实施例18:2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺

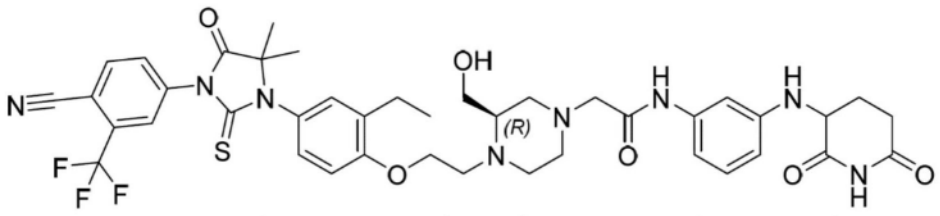
[1162] 

[1163] (S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将4-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.100g,0.185mmol)、(S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.044g,0.222mmol)和DIEA(0.081mL,0.463mmol)合并于DMF(1.5mL)中,并且在螺旋盖闪烁瓶中将混合物加热至70℃。16小时后,减压浓缩溶液,得到橙色残余物。通过硅胶柱色谱(0-100%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(0.087g,0.132mmol,71%产率)。MS(ESI)m/z 660[M+1]$^+$。

[1164] (S)-4-(3-(3-乙基-4-(2-(3-乙基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈二盐酸盐。将(S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.087g,0.132mmol)溶解于DCM(0.5mL)中。向溶液中添加HCl于二噁烷中的4.0M溶液(0.659mL,2.64mmol)。在螺旋盖闪烁瓶中在环境温度下搅拌混合物。45分钟后,将溶液减压浓缩,得到标题化合物(0.085g,0.134mmol,102%产率)。MS(ESI)m/z 560[M+1]$^+$。

[1165] 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺。向含有(S)-4-(3-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈二盐酸盐(0.085g,0.134mmol)和2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.040g,0.134mmol)的1打兰小瓶中添加DMF(0.336mL),接着添加DIEA (0.070mL,0.403mmol)。将反应溶液加热至45℃,随后在45分钟之后加热至60℃。16小时后,将溶液用DMSO稀释且通过标准方法纯化,得到标题化合物(0.084g,0.088mmol,65.0%产率)。MS(ESI)m/z 819.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.77(s,1H),9.36(s,1H),8.38(d,J=8.19Hz,1H),8.27-8.31(m,1H),8.16(s,1H),8.07(d,J=7.74Hz,1H),7.06-7.20(m,3H),6.97-7.03(m,2H),6.80(br d,J=8.31Hz,1H),6.39(d,J=8.52Hz,1H),5.88(d,J=7.70Hz,1H),4.27(br s,1H),4.16(br t,J=5.26Hz,2H),3.16-3.30(m,2H),3.00(br d,J=16.02Hz,2H),2.67-2.88(m,6H),2.53-2.66(m,5H),2.27-2.46(m,1H),1.99-2.19(m,2H),1.90(br s,1H),1.49(s,6H),1.24(br s,1H),1.16(t,J=7.46Hz,3H),0.93-1.06(m,3H),0.85(br d,J=10.76Hz,1H);MS(ESI)m/z 819[M+1]$^+$。

[1166] 实施例19:2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺甲酸盐

[1167] 

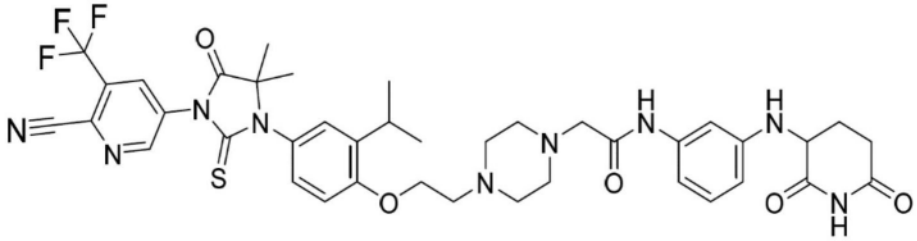
[1168] (R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将4-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.095g,0.176mmol)、(R)-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.046g,0.211mmol)和DIEA(0.077mL,0.439mmol)合并于DMF(1.25mL)中,并且在螺旋盖闪烁瓶中将混合物加热至70℃。16小时后,减压浓缩溶液,得到黄色油状物。通过柱色谱(0-100%EtOAc/己烷)纯化油状物,得到标题化合物(0.063g,0.093mmol,53.0%产率)。MS(ESI)m/z 676[M+1]$^+$。

[1169] (R)-4-(3-(3-乙基-4-(2-(2-(羟甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈二盐酸盐。将(R)-4-(2-(4-(3-(4-氰

基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.063g,0.093mmol)溶解于DCM(0.5mL)中,并且向溶液中添加HCl于二噁烷中的4.0M溶液(0.466mL,1.865mmol)。在环境温度下搅拌溶液。90分钟后,减压浓缩溶液,得到呈盐酸盐的标题化合物(0.065g,0.095mmol,定量产率)。MS(ESI)m/z 576[M+1]$^+$。

[1170] 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺甲酸盐。将(R)-4-(3-(3-乙基-4-(2-(2-(羟甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈二盐酸盐(0.068g,0.105mmol)和DIEA(0.092mL,0.524mmol)合并于DMF(0.262mL)中。随后向溶液中添加2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.031g,0.105mmol),并且在螺旋盖闪烁瓶中将混合物加热至45℃。3小时后,将溶液用DMSO(1mL)稀释且通过标准方法纯化,得到标题化合物(0.033g,0.034mmol,32.3%产率)。MS(ESI)m/z 835.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.78(s,1H),9.36(s,1H),8.38(d,J=8.19Hz,1H),8.29(d,J=1.71Hz,1H),8.07(dd,J=8.25,1.65Hz,1H),7.07-7.17(m,3H),6.96-7.03(m,2H),6.81 (d,J=7.95Hz,1H),6.39(dd,J=8.13,1.53Hz,1H),5.87(d,J=7.82Hz,1H),4.43-4.63(m,1H),4.20-4.30(m,1H),4.12(br t,J=5.38Hz,2H),3.68(br dd,J=10.64,3.91Hz,1H),3.39-3.54(m,2H),3.11-3.26(m,2H),3.06(s,2H),2.94(br dd,J=11.19,4.10Hz,1H),2.56-2.84(m,9H),2.30-2.47(m,2H),2.21(br t,J=9.41Hz,1H),2.02-2.15(m,1H),1.88(br dd,J=12.29,4.34Hz,1H),1.49(s,6H),1.24(br s,1H),1.16(t,J=7.52Hz,3H),0.95(d,J=6.60Hz,1H),0.81-0.89(m,1H)。

[1171] 实施例20:2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1172] 

[1173] 2-((3-溴-4-羟苯基)氨基)-2-甲基丙腈。向4-氨基-2-溴苯酚(5.00g,26.6mmol)于DCM(177mL)和丙酮(89mL)中的溶液中添加氰化三甲基硅烷(4.66mL,37.2mmol)和三氟甲基磺酸三甲基硅烷酯(0.241mL,1.33mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,并且浓缩以移除溶剂。通过硅胶柱色谱(0-100%EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到呈棕色固体状的2-((3-溴-4-羟苯基)氨基)-2-甲基丙腈(4.56g,17.9mmol,67.2%产率)。MS(ESI)m/z 256.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.55-9.66(m,1H),7.05(d,J=2.69Hz,1H),6.83-6.87(m,1H),6.77-6.81(m,1H),5.51(s,1H),1.55(s,6H)。

[1174] 5-(3-(3-溴-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈。将2-((3-溴-4-羟苯基)氨基)-2-甲基丙腈(1g,3.92mmol)和5-异硫氰酸基-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.898g,3.92mmol)合并于DMA(13.07mL)中,并且在室温下搅拌

过夜。添加MeOH(5mL)和3.0N HCl水溶液,并且将反应物在70℃下加热4小时。将反应混合物分配于EtOAc与水之间。用EtOAc萃取水层,并且合并的将有机萃取物用硫酸镁干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(0-100%EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到呈白色固体状的5-(3-(3-溴-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(1.2g,2.40mmol,61.4%产率)。MS(ESI)m/z 484.0[M+1]$^+$。

[1175] 4-(2-(2-溴-4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将5-(3-(3-溴-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(1.20g,2.47mmol)、4-(2-溴乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.725g,2.47mmol)、碘化钠(0.371g,2.47mmol)和碳酸铯(1.611g,4.95mmol)合并于DMF(12.36mL)中,并且在50℃下加热3小时。将反应混合物分配于EtOAc与水之间。用盐水洗涤有机层(3×),并且合并的萃取物用硫酸镁干燥,过滤且浓缩至干燥。通过硅胶柱色谱(0-15%MeOH/DCM)纯化粗物质,得到呈黄色粉末状的4-(2-(2-溴-4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.31g,1.60mmol,64.6%产率)。MS(ESI)m/z 697.8[M+1]$^+$。

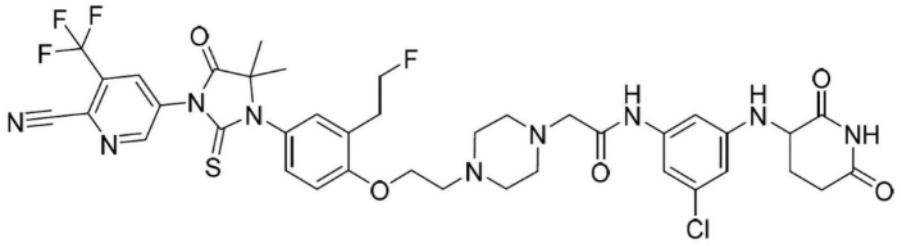
[1176] 4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将4-(2-(2-溴-4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.250g,0.358mmol)、甲烷磺酸[(2-二环己基膦基-2′,6′-双(N,N-二甲氨基)-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(0.088g,0.108mmol)和2-(2-二环己基磷烷基苯基)-N^1,N^1,N^3,N^3-四甲基-苯-1,3-二胺(0.047g,0.108mmol)的混合物用氮气吹扫,悬浮于甲苯(1.434mL)中,并且用氩气吹扫。将反应物在冰浴中冷却10分钟,之后逐滴添加溴化异丙基锌(II)于THF中的溶液(1.075mL,0.538mmol)。将反应溶液在0℃下搅拌20分钟,随后使其升温至室温。共计2小时后,添加另外1.5当量的溴化异丙基锌,并且在室温下搅拌反应物,共计5小时后使得完全转化。添加1.0M HCl水溶液(1mL),接着添加EtOAc(60mL)。用饱和碳酸氢钠水溶液(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用硫酸镁干燥且浓缩,得到深琥珀色油状物,通过硅胶柱色谱(0.7-1.5%MeOH/DCM+0.2%三乙胺)纯化该油状物,得到4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.190g,0.224mmol,62.6%产率),其与一些氧化的2-(2-二环己基磷烷基苯基)-N^1,N^1,N^3,N^3-四甲基-苯-1,3-二胺配体混杂。MS(ESI)m/z 661.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.14-9.04(m,1H),8.37(s,1H),7.09-7.04(m,2H),6.88-6.79(m,1H),4.19-4.15(m,2H),3.49-3.44(m,4H),3.38-3.28(m,1H),2.89(t,J=5.6Hz,2H),2.57(br s,4H),1.59(s,6H),1.47(s,9H),1.24(d,J=7.0Hz,6H)。

[1177] 5-(3-(3-异丙基-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈。向4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.12g,0.18mmol)于DCM(0.908mL)中的溶液中添加TFA(0.420mL,5.45mmol)。在室温下搅拌90分钟后,用EtOAc(50mL)稀释反应物,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2×50mL)

和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用硫酸镁干燥且浓缩,得到呈黄色油状物的5-(3-(3-异丙基-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.094g,0.17mmol,92.0%产率)。该物质不经进一步纯化便向下一步推进。MS(ESI)m/z 561.2[M+1]$^+$。

[1178] 2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡定-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐。将5-(3-(3-异丙基-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.098g,0.175mmol)和2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.052g,0.175mmol)于DMF(0.438mL)中的混合物用DIEA(0.122mL,0.700mmol)处理且加热至45℃。18小时后,将反应溶液用DMSO稀释至2mL的总体积,过滤,并且通过标准方法纯化,得到2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(0.057g,0.069mmol,40.0%)。MS(ESI)m/z 820.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.80(s,1H),10.37-10.18(m,1H),9.26(d,J=2.1Hz,1H),8.83(d,J=2.1Hz,1H),7.24-7.14(m,3H),7.08-7.02(m,1H),7.00-6.96(m,1H),6.88-6.82(m,1H),6.46(dd,J=1.9,8.1Hz,1H),4.55-4.45(m,3H),4.31-4.22(m,3H),4.06-3.55(m,10H),3.40-3.31(m,1H),2.79-2.60(m,2H),2.16-2.03(m,1H),1.99-1.84(m,1H),1.52(s,6H),1.20(d,J=6.8Hz,6H)。

[1179] 实施例21:N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐

[1180] 

[1181] 2-(2-(苯甲氧基)-5-硝基苯基)乙-1-醇。将1-(苯甲氧基)-4-硝基-2-乙烯基苯(3.12g,12.22mmol)溶解于THF(61.1mL)中,在氮气下放置且冷却至0℃,之后添加9-硼杂双环[3.3.1])壬烷(26.9mL,13.44mmol)。在室温下搅拌过夜之后,将反应混合物冷却至0℃,之后添加NaOH(2.69mL,13.44mmol)和过氧化氢(1.37mL,13.44mmol)。移除冰浴。1小时后,将反应物分配于EtOAc与1.0N HCl水溶液之间。用盐水洗涤有机层,并且合并的将有机萃取物用硫酸镁干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(0-80%EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到呈黄色油状物的2-(2-(苯甲氧基)-5-硝基苯基)乙-1-醇(1.33g,4.87mmol,39.8%产率)。MS(ESI)m/z 274.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.10-8.16(m,2H)7.47-7.52(m,2H)7.40-7.45(m,2H)7.33-7.39(m,1H)7.27(d,J=8.93Hz,1H)5.30(s,2H)4.69(t,J=5.26Hz,1H)3.61-3.70(m,2H)2.84(t,J=6.60Hz,2H)。

[1182] 1-(苯甲氧基)-2-(2-氟乙基)-4-硝基苯。将2-(2-(苯甲氧基)-5-硝基苯基)EtOH

(1.16g,4.24mmol)溶解于DCM(21.22mL)中,在氮气下放置,并且冷却至0℃,之后逐滴添加三氟化二乙基氨基硫于DCM中的1.0M溶液(DAST,8.49mL,8.49mmol)。30分钟后,将反应物倒入冰水中,搅拌2分钟,并且分离各相。用DCM萃取水层,并且合并的将有机萃取物用硫酸镁干燥,过滤且减压浓缩。通过硅胶柱色谱(0-30%EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到呈白色固体状的1-(苯甲氧基)-2-(2-氟乙基)-4-硝基苯(0.560g,2.03mmol,47.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.11-8.19(m,2H)7.36-7.46(m,5H)6.96-7.02(m,1H)5.20(s,2H)4.58-4.75(m,2H)3.06-3.21(m,2H)。

[1183] 4-氨基-2-(2-氟乙基)苯酚。将1-(苯甲氧基)-2-(2-氟乙基)-4-硝基苯(0.560g,2.04mmol)溶解于MeOH(20.3mL)中,用催化量的10%Pd/C处理。将反应容器密封且用氢气吹扫。通过气球在反应期间维持氢气氛围。2小时后,将反应物用氮气脱气,并且通过硅藻土垫过滤而移除催化剂。减压浓缩滤液,得到呈淡紫色固体状的4-氨基-2-(2-氟乙基)苯酚(0.316g,2.04mmol,100%产率)。MS(ESI)m/z 156.2$[M+1]^+$。

[1184] 2-((3-(2-氟乙基)-4-羟苯基)氨基)-2-甲基丙腈。将4-氨基-2-(2-氟乙基)苯酚(0.316g,2.04mmol)溶解于DCM(10.20mL)和丙酮(10.20mL)中,并且用氰化三甲基硅烷(0.357mL,2.85mmol)和三氟甲基磺酸三甲基硅烷酯(0.018mL,0.10mmol)处理。在室温下持续搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩为油状物,并且通过硅胶柱色谱(0-100%EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到呈棕色固体状的2-((3-(2-氟乙基)-4-羟苯基)氨基)-2-甲基丙腈(0.209g,0.94mmol,46.2%产率)。MS(ESI)m/z 241.2$[M+1]^+$。

[1185] 5-(3-(3-(2-氟乙基)-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈。将2-((3-(2-氟乙基)-4-羟苯基)氨基)-2-甲基丙腈(0.209g,0.940mmol)和5-异硫氰酸基-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.216g,0.94mmol)合并于DMA(3.13mL)中,并且在室温下搅拌。1小时后,添加3.0N HCl水溶液(0.628mL,1.88mmol)和MeOH(0.6mL),并且将溶液加热至70℃。2小时后,将反应混合物分配于EtOAc与水之间。用EtOAc萃取水层,并且合并的将有机萃取物用硫酸镁干燥,过滤且减压浓缩。通过硅胶柱色谱(0-100%EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到呈灰白色固体状的5-(3-(3-(2-氟乙基)-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.193g,0.427mmol,45.3%产率)。MS(ESI)m/z 453.2$[M+1]^+$。

[1186] 4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将5-(3-(3-(2-氟乙基)-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.180g,0.398mmol)、4-(2-溴乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.117g,0.398mmol)和碳酸铯(0.156g,0.477mmol)合并于DMF(2.65mL)中,并且在70℃下加热。90分钟后,使用另外0.1当量的4-(2-溴乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。30分钟后,将反应物分配于EtOAc与盐水之间。用盐水洗涤有机层,并且合并的将有机萃取物用硫酸镁干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(0-10%EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到呈灰白色固体状的4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.100g,0.150mmol,37.8%产率)。MS(ESI)m/z 665.3$[M+1]^+$。

[1187] 5-(3-(3-(2-氟乙基)-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈盐酸盐。将4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟

甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.100g,0.150mmol)溶解于DCM(3mL)中,并且用HCl于二噁烷中的4.0M水溶液(0.752mL)处理。在室温下搅拌90分钟后,蒸发溶剂,得到呈白色固体状的5-(3-(3-(2-氟乙基)-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈二盐酸盐(0.096g,0.151mmol,100%产率)。MS(ESI)m/z 565.2[M+1]$^+$。

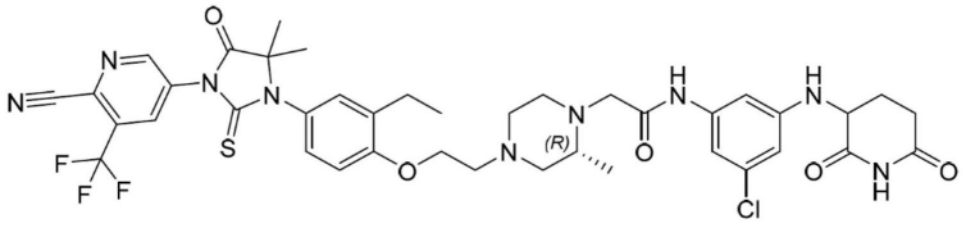
[1188] 2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。将5-(3-(3-(2-氟乙基)-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈二盐酸盐(0.096g,0.151mmol)于THF(1.5mL)中的溶液用2-溴乙酸叔丁酯(0.025mL,0.166mmol)和DIEA(0.105mL,0.602mmol)处理。在室温下搅拌90分钟之后,将反应物分配于EtOAc与水之间。用盐水洗涤有机层,并且合并的将有机萃取物用硫酸镁干燥,过滤且浓缩,得到呈灰白色固体状的粗产物2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.101g,0.149mmol,99.0%产率)。MS(ESI)m/z 679.3[M+1]$^+$。

[1189] 2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸。向2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.101g,0.149mmol)于THF(0.992mL)中的溶液中添加HCl于二噁烷中的4.0M溶液(0.744mL,2.98mmol)。在50℃下搅拌过夜之后,减压移除溶剂,得到无色油状物。添加二乙醚以引起白色沉淀的形成。湿磨后,移除溶剂,并且分离呈无色油状物的2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸二盐酸盐(0.104g,0.150mmol,100%产率)。MS(ESI)m/z 623.2[M+1]$^+$。

[1190] N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐。将2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸二盐酸盐(0.050g,0.072mmol)、3-((3-氨基-5-氯苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.023g,0.079mmol)、HATU(0.041g,0.108mmol)和DIEA(0.046g,0.359mmol)合并于DMF(1mL)中,并且在室温下搅拌。90分钟后,将反应混合物用DMSO(1mL)稀释,过滤,并且通过标准方法纯化,得到N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐(0.020g,0.021mmol,29.9%产率)。MS(ESI)m/z 858.6[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.81(s,1H)9.20-9.31(m,1H)8.83(d,J=1.96Hz,1H)7.15-7.33(m,3H)6.97(s,1H)6.89(br s,1H)6.48(s,1H)4.54-4.78(m,4H)4.26-4.39(m,2H)3.65-3.83(m,6H)3.42-3.53(m,4H)3.00-3.15(m,3H)2.62-2.82(m,2H)2.02-2.14(m,1H)1.84-1.96(m,1H)1.52(s,6H)。

[1191] 实施例22:N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-

(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐

[1192] 

[1193] (R)-4-(2-(2-乙基-4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向(R)-4-(2-(4-氨基-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.00g,13.76mmol,1.00当量)(如本文所描述制备)和2-溴-2-甲基丙酸甲酯(5.04g,27.84mmol,3.6mL,2.02当量)的溶液中一次性添加DIEA(17.81g,137.79mmol,24mL,10.02当量)。将混合物在氮气下在127℃下搅拌12小时,随后用水(800mL)稀释且用EtOAc(200mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱(10-25%EtOAc/石油醚)纯化残余物。获得呈深棕色油状物的化合物(R)-4-(2-(2-乙基-4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6.40g,13.80mmol,50.2%产率)。MS(ESI)m/z 464.3[M+1]$^+$。

[1194] 5-异硫氰酸基-3-(三氟甲基)吡啶甲腈。在氮气下向5-氨基-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(10.00g,53.44mmol,1.00当量)于甲苯(100mL)中的溶液中一次性添加硫光气(9.22g,80.16mmol,6mL,1.50当量)。将混合物在110℃下搅拌2小时,在60℃下减压浓缩,得到残余物,通过硅胶柱色谱(0-5%EtOAc/石油醚)纯化该残余物。获得呈无色油状物的化合物5-异硫氰酸基-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(14.00g,61.09mmol,57.2%产率)。

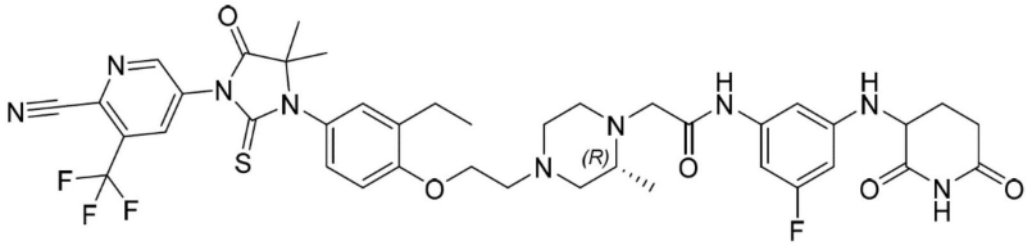
[1195] (R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。在氮气下向(R)-4-(2-(2-乙基-4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(8.00g,17.26mmol,1.00当量)和5-异硫氰酸基-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(7.91g,34.51mmol,2.00当量)于EtOAc(20mL)中的溶液中一次性添加TEA(10.91 g,107.77mmol,15mL,6.25当量)。将混合物在80℃下搅拌12小时,并且用水(800mL)稀释且用EtOAc(300mL×4)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(300mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶色谱(15-20%EtOAc/石油醚)纯化残余物。获得呈深棕色油状物的化合物(R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(9.500g,12.39mmol,71.8%产率,86.2%纯度)。MS(ESI)m/z 661.3[M+1]$^+$。

[1196] (R)-5-(3-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈。向(R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(9.50g,14.38mmol,1.00当量)于DCM(10mL)中的溶液中一次性添加HCl于二噁烷中的4.0M溶液(95mL,26.43当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时,随后用饱和碳酸氢钠溶液(250mL)和呈固体状的碳酸氢钠处理,添加至将pH值调整至7。随后,用

DCM(50mL×5)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱(0-10%MeOH/DCM)纯化残余物。获得呈深红色固体状的化合物(R)-5-(3-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(7.100g,11.70mmol,81.4%产率,92.4%纯度)。MS(ESI)m/z 561.1[M+1]$^+$。

[1197] N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺。向(R)-5-(3-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(3.00g,5.35mmol,1.00当量)和2-氯-N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(1.86g,5.62mmol,1.05当量)于DMF(30mL)中的溶液中一次性添加DIEA(2.07g,16.05mmol,2.80mL,3.00当量)。将混合物在氮气下在50℃下搅拌12小时,随后冷却至20℃。将水(200mL)倒入混合物中。过滤所得悬浮液,并且将滤饼减压干燥且通过标准方法纯化,得到N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐(2.73g,3.05mmol,57.0%产率)。MS(ESI)m/z 854.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.80(s,1H),10.42(br s,1H),9.24(d,J=1.6Hz,1H),8.82(d,J=1.7Hz,1H),7.23-7.19(m,1H),7.18-7.13(m,2H),6.98(s,1H),6.89(s,1H),6.49(s,1H),4.50(br s,2H),4.33(dd,J=4.8,11.5Hz,1H),4.03(br s,10H),2.80-2.66(m,3H),2.65-2.52(m,2H),2.10-2.03(m,1H),1.91(dq,J=4.7,12.5Hz,1H),1.52(s,6H),1.27(br s,3H),1.17(t,J=7.5Hz,3H)。

[1198] 实施例23:2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-5-氟苯基)乙酰胺盐酸盐

[1199] 

[1200] 5-氟苯-1,3-二胺。在氮气下向3-氟-5-硝基-苯胺(10.00g,64.06mmol,1当量)于MeOH(200mL)中的溶液中添加Pd/C(10%,1.00g)。将悬浮液真空脱气且用氢气吹扫数次。将混合物在氢气(50psi)下在25℃下搅拌12小时,过滤且减压浓缩,得到呈棕色油状物的5-氟苯-1,3-二胺(6.50g,51.53mmol,80.4%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.59(d,J=2.0Hz,1H),5.53-5.50(m,2H),4.96(m,4H)。

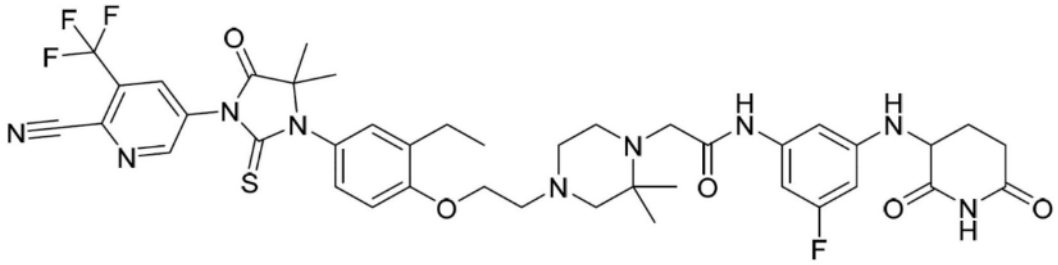
[1201] 3-(3-氨基-5-氟-苯胺基)哌啶-2,6-二酮。向5-氟苯-1,3-二胺(0.10g,0.793mmol,1当量)于DMF(2mL)中的溶液中添加3-溴哌啶-2,6-二酮(0.137g,0.713mmol,0.9当量)。将混合物在70℃下搅拌3小时,随后倒入冰水(20mL)中。用EtOAc(20mL×3)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(20mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通

过制备型TLC(50％EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈白色固体状的3-(3-氨基-5-氟-苯胺基)哌啶-2,6-二酮(0.067g,0.282mmol,35.6％产率)。MS(ESI)m/z 238.1[M+1]$^+$。

[1202] 2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-5-氟苯基)乙酰胺。向3-((3-氨基-5-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(18.00g,75.88mmol,1当量)和2-氯乙酸(7.17g,75.88mmol,1当量)于DMF(200mL)中的溶液中添加HATU(57.70g,151.75mmol,2当量)和DIEA(49.03g,379.4mmol,5当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入冰水(500mL)中。用EtOAc(500mL×3)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(500mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶柱色谱(33-50％EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈白色固体状的2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-5-氟苯基)乙酰胺(12.00g,38.25mmol,50.4％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.81(s,1H),10.20(s,1H),6.77-6.66(m,2H),6.33(d,J＝7.96Hz,1H),6.29-6.21(m,1H),4.39-4.26(m,1H),4.22(s,2H),2.78(d,J＝5.36Hz,1H),2.65-2.55(m,1H),2.18-2.04(m,1H),1.97-1.82(m,1H)。

[1203] 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-5-氟苯基)乙酰胺盐酸盐。向(R)-5-(3-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(3.00g,5.35mmol,1当量)(如本文所描述制备)于DMF(30mL)中的溶液中添加DIEA(2.07g,16.05mmol,2.80mL,3当量)和2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-5-氟苯基)乙酰胺(2.52g,5.62mmol,1.05当量)。将混合物在50℃下搅拌12小时,随后通过标准方法纯化,得到2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-5-氟苯基)乙酰胺盐酸盐(1.53g,1.82mmol,34.0％产率)。MS(ESI)m/z 838.2[M+1]$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.81(s,1H),10.52(s,1H),9.25(d,J＝2.0Hz,1H),8.83(d,J＝2.0Hz,1H),7.22-7.14(m,3H),6.79-6.74(m,2H),6.29(d,J＝12.4Hz,1H),4.31(d,J＝11.6Hz,4.8Hz,1H),3.56-3.52(m,11H),2.74-2.60(m,6H),2.07-2.06(m,1H),1.93-1.91(m,1H),1.52(s,6H),1.27(s,3H),1.18(d,J＝7.2Hz,3H)。

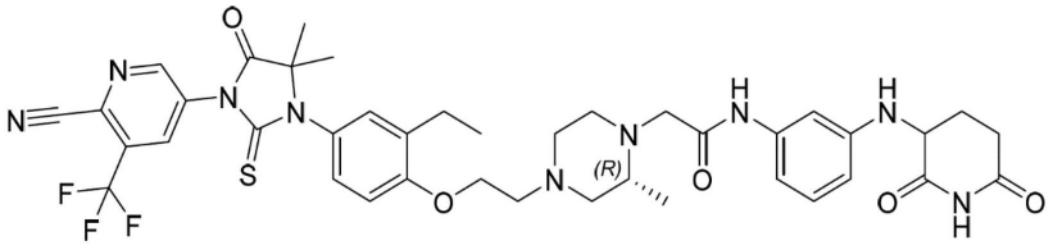
[1204] 实施例24:2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-5-氟苯基)乙酰胺盐酸盐

[1205] 

[1206] 2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-5-氟苯基)乙酰胺盐酸盐。在氮气下向5-(3-(4-(2-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)

吡啶甲腈盐酸盐(3.60g,5.89mmol,1.0当量)(如本文所描述制备)和2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-5-氟苯基)乙酰胺(4.62g,14.73mmol,2.5当量)(如本文所描述制备)于DMF(30mL)中的溶液中添加DIEA(3.81g,29.45mmol,5.13mL,5.0当量)。将反应混合物在60℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(150mL)稀释且用EtOAc(200mL×3)萃取。将合并的有机层减压浓缩,得到残余物,通过标准方法纯化该残余物,得到2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-5-氟苯基)乙酰胺盐酸盐(2.63g,2.92mmol,49.5%产率)。MS(ESI)m/z 852.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.79(s,1H),10.67-9.66(m,1H),9.24(d,J=1.6Hz,1H),8.82(d,J=1.6Hz,1H),7.31-7.04(m,3H),6.89-6.63(m,2H),6.27(br d,J=12.0Hz,1H),4.48(br s,2H),4.34-4.30(br dd,J=4.8,11.6Hz,1H),4.01(br s,2H),3.40-3.33(m,7H),2.82-2.54(m,5H),2.14-2.03(m,1H),1.90(m,1H),1.52(s,6H),1.39(br s,6H),1.18(t,J=7.6Hz,3H)。

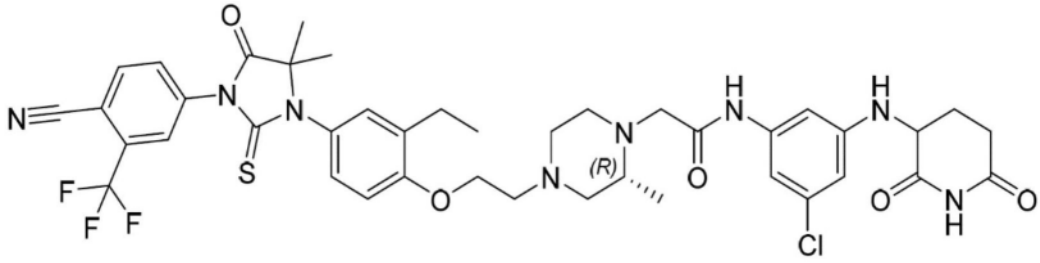
[1207] 实施例25:2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1208] 

[1209] 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺。将(R)-5-(3-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(3.00g,5.35mmol,1当量)、2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(1.78g,5.35mmol,1当量)(如本文所描述制备)、DIEA(1.73g,13.38mmol,2.33mL,2.5当量)和DMF(15mL)的混合物在60℃下搅拌8小时。过滤溶液。通过标准方法纯化滤液,得到2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(2.97g,3.44mmol,64.3%产率)。MS(ESI)m/z 820.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.80(s,1H),10.66(br,1H),9.24(d,J=2.0Hz,1H),8.82(d,J=2.0Hz,1H),7.22-7.14(m,3H),7.08-7.03(m,2H),6.90(d,J=8.0Hz,1H),6.50(d,J=8.4Hz,1H),4.53(br,2H),4.38-4.25(m,5H),3.69-3.51(m,7H),2.78-2.65(m,3H),2.61-2.56(m,1H),2.11-2.07(m,1H),1.91(qd,J=12.4,4.8Hz,1H),1.51(s,6H),1.39(d,J=5.2Hz,3H),1.17(t,J=7.2Hz,3H)。

[1210] 实施例26:N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基

苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐

[1211] 

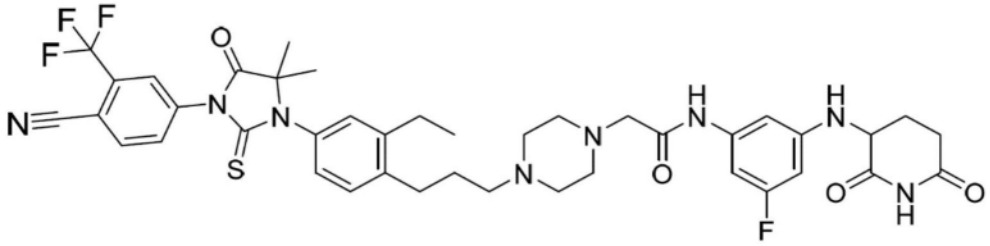
[1212] (R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将4-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(3.50g,6.48mmol,1当量)(如本文所描述制备)、(R)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.43g,7.12mmol,1.1当量)和DIEA(2.51g,19.43mmol,3.38mL,3当量)于DMF(10mL)中的溶液在60℃下搅拌12小时。将混合物用水(50mL)稀释且用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机相用水(30mL×3)和盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,并且浓缩。通过硅胶色谱柱(10-16%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈白色固体状的(R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.20g,4.85mmol,74.9%产率)。MS(ESI)m/z[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.03-7.94(m,2H),7.85(dd,J=1.7,8.2Hz,1H),7.12-7.03(m,2H),6.95(d,J=8.6Hz,1H),4.24(br s,2H),3.84(br d,J=12.2Hz,1H),3.12(br s,1H),3.01-2.71(m,4H),2.68(q,J=7.5Hz,2H),2.49-2.09(m,2H),1.58(s,6H),1.52-1.42(m,9H),1.27-1.18(m,6H)。

[1213] (R)-4-(3-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。向(R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.20g,4.85mmol,1当量)于DCM(10mL)中的溶液中添加HCl于二噁烷中的4.0M溶液(10mL,8.25当量),并且将所得溶液在20℃下搅拌2小时。浓缩混合物,得到呈白色固体状的(R)-4-(3-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(3.50g,粗产物),其不经纯化便用于下一步骤中。MS(ESI)m/z 560.2[M+1]$^+$。

[1214] N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐。向(R)-4-(3-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(3.50g,5.87mmol,1当量)和2-氯-N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(1.94g,5.87mmol,1当量)于DMF(20mL)中的溶液中添加DIEA(3.79g,29.36mmol,5.11mL,5当量),并且将所得溶液在60℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(50mL)稀释且用EtOAc(50mL×2)萃取,并且将合并的有机相用水(30mL×3)和盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,并且浓缩。通过标准方法纯化残余物,得到N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐(2.16g,

2.39mmol,40.7%产率)。MS(ESI)m/z 853.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6+D_2O)δppm 10.77(s,1H),10.41(br s,1H),8.35(d,J=8.3Hz,1H),8.27(d,J=1.6Hz,1H),8.05(dd,J=1.7,8.3Hz,1H),7.25-7.06(m,3H),6.97(t,J=1.6Hz,1H),6.85(s,1H),6.49(t,J=1.8Hz,1H),4.46(br s,2H),4.31(dd,J=5.0,11.7Hz,1H),4.05(br d,J=15.9Hz,1H),3.83(br d,J=15.8Hz,1H),3.75-3.68(m,4H),3.59-3.42(m,4H),3.32(br t,J=11.1Hz,1H),2.79-2.55(m,4H),2.12-2.04(m,1H),1.90(dq,J=4.6,12.3Hz,1H),1.48(s,6H),1.26(br d,J=6.0Hz,3H),1.16(t,J=7.5Hz,3H)。

[1215] 实施例27:2-(4-(3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯基)丙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-5-氟苯基)乙酰胺盐酸盐

[1216] 

[1217] 三氟甲烷磺酸4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯酯。将4-(3-(3-乙基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.45g,1.04mmol)(如本文所描述制备)于DCM(10.4mL)中的溶液用DIEA(0.91mL,5.19mmol)处理,随后冷却至0℃,之后添加三氟甲烷磺酸酐(0.193mL,1.14mmol)。2小时后,用EtOAc(75mL)稀释反应物,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2×100mL)和盐水(100mL)洗涤有机层。将有机层用硫酸镁干燥且浓缩,得到琥珀色玻璃态油状物,通过硅胶柱色谱(15-30%EtOAc/己烷)纯化该油状物,得到呈浅黄色固体状的4-(3-(3-乙基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.45g,1.04mmol)。MS(ESI)m/z 566.0[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.99(d,J=8.3Hz,1H),7.96(d,J=2.1Hz,1H),7.83(dd,J=2.1,8.3Hz,1H),7.44(d,J=8.7Hz,1H),7.30(d,J=2.6Hz,1H),7.23(dd,J=2.6,8.7Hz,1H),2.82(q,J=7.5Hz,2H),1.61(s,6H),1.31(t,J=7.5Hz,3H)。

[1218] 4-(3-(3-乙基-4-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。将三氟甲烷磺酸4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯酯(0.400g,0.707mmol)、甲烷磺酸[(2-二环己基膦基-2′,6′-双(N,N-二甲氨基)-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(0.077g,0.177mmol)和甲烷磺酸[(2-二环己基膦基-2′,6′-双(N,N-二甲氨基)-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(0.143g,0.177mmol)的混合物悬浮于甲苯(2.021mL)中,用氩气吹扫,并且冷却至0℃,之后添加溴化(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)锌(II)于THF中的0.5M溶液(2.122mL,1.061mmol)。1.5小时后,添加0.5当量含溴化(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)锌(II)的THF(0.353mmol,0.707mL),并且使反应物经3小时升温至室温。通过添加饱和氯化铵水溶液(1mL)而淬灭反应物,随后用EtOAc(50mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将

有机层用硫酸镁干燥且浓缩,得到棕色油状物,通过硅胶柱色谱(10-30%EtOAc/己烷)纯化该油状物,得到4-(3-(3-乙基-4-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.36g,0.64mmol,91.0%产率)。MS(ESI)m/z 582.2[M+Na]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.01-7.95(m,2H),7.85(dd,J=2.0,8.3Hz,1H),7.32(d,J=8.1Hz,1H),7.11-7.02(m,2H),4.62(dd,J=2.7,4.4Hz,1H),3.94-3.80(m,2H),3.57-3.45(m,2H),2.83-2.76(m,2H),2.72(q,J=7.7Hz,3H),1.99-1.69(m,5H),1.64-1.59(m,2H),1.58(s,6H),1.26(t,J=7.5Hz,3H)。

[1219] 4-(3-(3-乙基-4-(3-羟丙基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。向4-(3-(3-乙基-4-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.400g,0.715mmol)于DCM(3.57mL)和EtOH(3.57mL)中的溶液中添加对甲苯磺酸(0.014g,0.071mmol)。将反应溶液在室温下搅拌16小时。用EtOAc(100mL)稀释反应物,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2×100mL)和盐水(100mL)洗涤有机层。将有机层用硫酸镁干燥且浓缩,得到淡黄色油状物,其不经进一步纯化便向下一步推进。MS(ESI)m/z 476.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δppm 8.02-7.93(m,2H),7.85(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),7.32(d,J=7.9Hz,1H),7.11-7.03(m,2H),3.76(br t,J=6.2Hz,2H),2.82-2.67(m,4H),1.96-1.85(m,2H),1.58(s,6H),1.42(br d,J=1.3Hz,1H),1.26(t,J=7.6Hz,3H)。

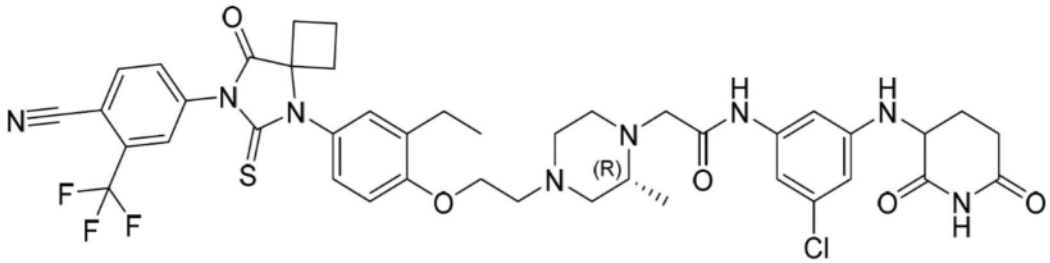
[1220] 4-(3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向含有1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并碘氧杂环戊-3(1H)-酮(戴斯-马丁高碘烷,0.177g,0.416mmol)的容器中添加4-(3-(3-乙基-4-(3-羟丙基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.180g,0.379mmol)于DCM(3.79mL)中的溶液。在0℃下1小时后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.241g,1.136mmol),接着添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.210g,0.326mmol)于MeOH(2mL)中的溶液,并且在室温下搅拌反应混合物。1小时后,用EtOAc(50mL)稀释反应物,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。有机相用硫酸镁干燥,减压浓缩,并且通过硅胶柱色谱(1-3%MeOH/DCM+0.2%三乙胺)纯化粗物质,得到4-(3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.210g,0.326mmol,86.0%产率)。MS(ESI)m/z 643.8[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.00-7.92(m,2H),7.88-7.80(m,1H),7.31(d,J=8.1Hz,1H),7.10-7.00(m,2H),3.49-3.39(m,4H),2.75-2.65(m,4H),2.50-2.37(m,6H),1.89-1.78(m,2H),1.58(s,6H),1.46(s,9H),1.25(t,J=7.6Hz,3H)。

[1221] 4-(3-(3-乙基-4-(3-(哌嗪-1-基)丙基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐。向4-(3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.210g,0.326mmol)于DCM(3.26mL)中的溶液中添加TFA(0.754mL,9.79mmol)。将反应溶液在室温下搅拌3小时,随后用EtOAc(50mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2×100mL)和盐水(100mL)洗涤有机层。将有机层用硫酸镁干燥且浓缩,得到呈琥珀色油状物的4-(3-(3-乙基-4-(3-(哌嗪-1-基)丙基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.167g,0.307mmol,94.0%产率),其不经进一步纯化便向下一步推进。

MS(ESI)m/z 544.0[M+1]$^+$。

[1222] 2-(4-(3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯基)丙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-5-氟苯基)乙酰胺盐酸盐。向4-(3-(3-乙基-4-(3-(哌嗪-1-基)丙基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.080g,0.147mmol)和2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-5-氟苯基)乙酰胺(0.046g,0.147mmol)于DMF(0.368mL)中的混合物中添加DIEA(0.129mL,0.736mmol)。将反应溶液在45℃下搅拌18小时,随后用DMSO稀释至2mL的总体积,过滤,并且通过标准方法纯化,得到2-(4-(3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯基)丙基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)-5-氟苯基)乙酰胺盐酸盐(0.039g,0.047mmol,32.0%)。MS(ESI)m/z 821.4[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.82(s,1H),10.36-10.19(m,1H),8.40(d,J=8.3Hz,1H),8.09(dd,J=1.9,8.3Hz,1H),7.39(d,J=7.9Hz,1H),7.19(s,2H),6.77(dd,J=2.1,11.0Hz,1H),6.72(s,1H),6.34-6.19(m,1H),4.62-4.38(m,3H),4.35-4.25(m,3H),4.18-3.62(m,6H),3.48-3.12(m,6H),2.71(br d,J=7.3Hz,4H),2.64-2.54(m,1H),2.14-2.00(m,3H),1.91(dq,J=4.8,12.3Hz,1H),1.51(s,5H),1.21(t,J=7.5Hz,3H)。

[1223] 实施例28:N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐

[1224] 

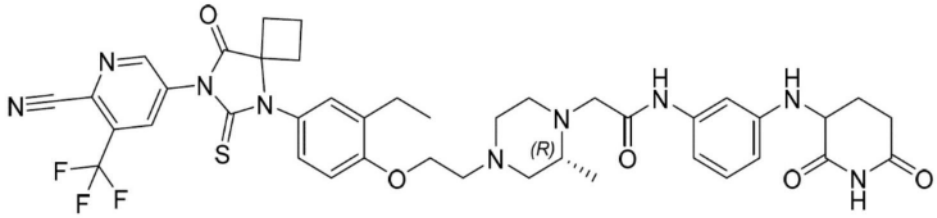
[1225] (R)-4-(2-(4-((1-氰基环丁基)氨基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。在氮气下在0℃下,向(R)-4-(2-(4-氨基-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6.00g,16.51mmol,1.00当量)(如本文所描述制备)和环丁酮(4.69g,66.91mmol,5mL,4.05当量)于DCM(60mL)中的溶液中一次性逐滴添加氰化三甲基硅烷(4.76g,47.96mmol,6mL,2.91当量)。将混合物在20℃下搅拌48小时,随后用水(150mL)稀释且用DCM(60mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩。通过硅胶柱色谱(10-23%EtOAc/石油醚)纯化所得残余物。获得呈淡黄色油状物的化合物(R)-4-(2-(4-((1-氰基环丁基)氨基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.70g,12.54mmol,76.0%产率)。MS(ESI)m/z 443.4[M+1]$^+$。

[1226] (R)-4-(5-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。将(R)-4-(2-(4-((1-氰基环丁基)氨基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.50g,5.65mmol,1.00当量)和4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(1.93g,8.47mmol,1.50当量)于DMF(20mL)中的溶液在氮气下在20℃下搅拌1小时,随后在70℃下用HCl于MeOH中的4.0M溶液(15.0mL,10.62当量)和

MeOH(10mL)处理12小时。将反应混合物用水(200mL)稀释且用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩。通过硅胶柱色谱(0-10%MeOH/DCM)纯化残余物,得到以淡黄色固体形式分离的(R)-4-(5-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(2.75g,4.77mmol,84.4%产率)。MS(ESI)m/z 572.1[M+1]$^+$。

[1227] N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐。向(R)-4-(5-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.100g,0.175mmol,1.00当量)和2-氯-N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.064g,0.192mmol,1.10当量)于DMF(3mL)中的溶液中一次性添加DIEA(0.074g,0.574mmol,0.100mL,3.28当量)。将混合物在氮气下在50℃下搅拌12小时,随后用水(100mL)稀释且用DCM(40mL×4)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过标准方法纯化残余物,得到N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐(0.128g,0.142mmol,81.0%产率)。MS(ESI)m/z 865.4[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.80(s,1H),10.24(br s,1H),8.37(d,J=8.3Hz,1H),8.26-8.24(m,1H),8.05(d,J=8.2Hz,1H),7.27-7.23(m,1H),7.22-7.16(m,2H),6.97(s,1H),6.91(br s,1H),6.48(s,1H),4.50(br s,2H),4.33(br dd,J=4.8,11.7Hz,1H),3.18(br s,10H),2.81-2.65(m,4H),2.63-2.55(m,3H),2.45-2.37(m,2H),2.11-2.03(m,1H),2.00-1.87(m,2H),1.58-1.47(m,1H),1.27-1.16(m,6H)。

[1228] 实施例29:2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐

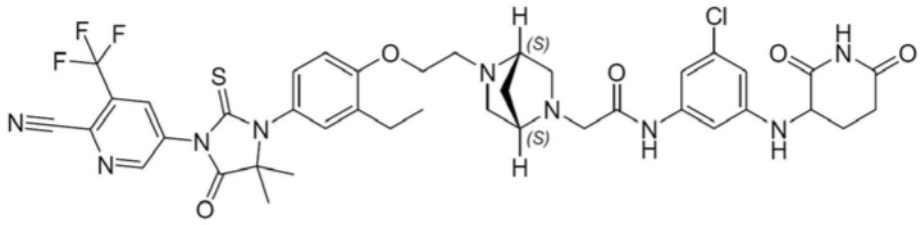
[1229] 

[1230] (R)-5-(5-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈。将(R)-4-(2-(4-((1-氰基环丁基)氨基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.00g,6.78mmol,1当量)(如本文所描述制备的中间物)和5-异硫氰酸基-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(2.33g,10.17mmol,1.5当量)于DMF(15mL)中的混合物在氮气下在20℃下搅拌2小时,随后用MeOH(5mL)和HCl于MeOH中的4.0M水溶液(20mL,11.80当量)处理。将反应混合物在70℃下搅拌11小时,随后减压浓缩。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液进行中和,随后用水(50mL)稀释且用EtOAc(40mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩。通过硅胶柱色谱(0-50%EtOAc/石油醚,随后0-20%MeOH/DCM)纯化残余物。浓缩流份之后,

获得呈白色固体状的(R)-5-(5-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(3.90g,6.69mmol,98.7%产率)。MS(ESI)m/z 573.3[M+1]$^+$。

[1231] 2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐。将(R)-5-(5-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.070g,0.122mmol,1当量)和2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.038g,0.128mmol,1.05当量)于DMF(2mL)中的混合物用DIEA(0.047g,0.367mmol,0.064mL,3当量)处理,并且在50℃下搅拌8小时。随后过滤反应混合物,并且通过标准方法纯化滤液,得到2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(0.076g,0.086mmol,70.6%产率)。MS(ESI)m/z 832.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.79(s,1H),10.26(br s,1H),9.23(d,J=1.8Hz,1H),8.77(d,J=1.8Hz,1H),7.27-7.24(m,1H),7.22-7.19(m,2H),7.07-7.02(m,1H),7.00(s,1H),6.86(br d,J=7.8Hz,1H),6.46(br d,J=8.3Hz,1H),4.52(br s,2H),4.27(br dd,J=4.9,11.2Hz,1H),3.73(br s,3H),3.62(br s,4H),3.30(br s,1H),2.79-2.73(m,1H),2.71(d,J=7.3Hz,2H),2.68(br s,1H),2.65-2.56(m,3H),2.55-2.52(m,2H),2.46(br d,J=9.9Hz,2H),2.11(br dd,J=4.8,12.8Hz,1H),2.02-1.89(m,2H),1.58-1.51(m,1H),1.30(br s,3H),1.20(t,J=7.5Hz,3H)。

[1232] 实施例30:N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)乙酰胺盐酸盐

[1233] 

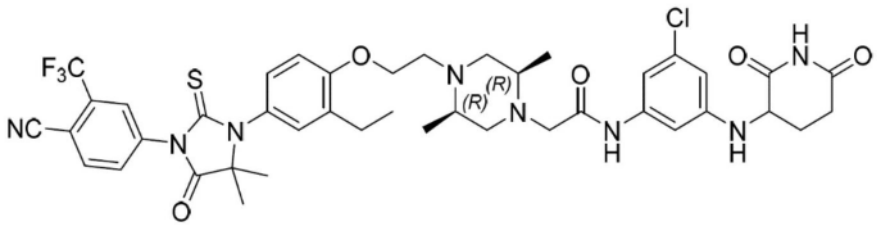
[1234] (1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯。向5-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.300g,0.554mmol,1当量)(如本文所描述制备)于乙腈(5mL)中的溶液中添加(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(0.110g,0.554mmol,1当量)和碳酸钾(0.230g,1.660mmol,3当量)。将反应混合物在80℃下搅拌12小时,随后过滤,并且真空浓缩滤液。通过硅胶柱色谱(0-4%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈棕色油状物的(1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(0.320g,0.486mmol,87.7%产率)。MS(ESI)m/z 659.4[M+1]$^+$。

[1235] 5-(3-(4-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-

4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈。将(1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(0.320g,0.486mmol,1当量)于二噁烷(10mL)中的溶液用HCl于二噁烷中的4.0溶液(20.0mL,165当量)处理,并且在20℃下搅拌0.5小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物。通过半制备型反相HPLC(17-37%乙腈+0.05%HCl/水,9分钟)纯化残余物。浓缩所选择流份以移除大部分乙腈,并且将所得悬浮液冻干,得到以白色固体形式获得的5-(3-(4-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈二盐酸盐(0.227g,0.376mmol,77.4%产率)。MS(ESI)m/z = 559.1[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.79-11.87(m,1H),10.55-9.53(m,2H),9.26(d,J=1.8Hz,1H),8.84(d,J=2.0Hz,1H),7.26-7.13(m,3H),4.73-4.44(m,4H),3.93-3.66(m,4H),3.39(s,2H),2.67(q,J=7.3Hz,2H),2.38(d,J=7.8Hz,1H),2.16(d,J=11.9Hz,1H),1.53(s,6H),1.19(t,J=7.5Hz,3H)。

[1236] N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)乙酰胺盐酸盐。向2-氯-N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.111g,0.336mmol,1当量)于DMF(2mL)中的溶液中添加5-(3-(4-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.200g,0.336mmol,1当量,HCl)和DIEA(0.130g,1.010mmol,175.62μL,3当量)。将反应混合物在60℃下搅拌12小时。随后通过添加甲酸(0.3mL)而将反应物的pH值调整至pH值=6。通过标准方法纯化混合物,得到N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷一1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)乙酰胺盐酸盐(0.163g,0.173mmol,51.5%产率)。MS(ESI)m/z 852.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.19-11.24(m,1H),10.80(s,2H),9.25(d,J=1.8Hz,1H),8.83(d,J=1.8Hz,1H),7.29-7.11(m,3H),7.09-6.75(m,2H),6.50(s,1H),4.56(s,6H),4.32(dd,J=4.9,11.7Hz,1H),4.21(s,2H),3.83(s,4H),3.39(s,2H),2.82-2.70(m,1H),2.70-2.64(m,2H),2.62-2.57(m,1H),2.08(td,J=4.0,8.4Hz,1H),1.91(dq,J=4.7,12.3Hz,1H),1.52(s,6H),1.19(t,J=7.5Hz,3H)。

[1237] 实施例31:N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺三氟乙酸盐

[1238] 

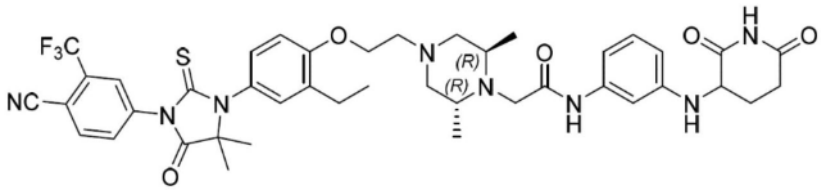
[1239] A.(2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-

硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将4-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.200g,0.370mmol)(如本文所描述制备)、(2R,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.095g,0.444mmol)和DIEA(0.162mL,0.925mmol)合并于DMF(1.5mL)中,并且在螺旋盖小瓶中将混合物加热至70℃。16小时后,将溶液减压浓缩,得到橙色残余物,通过硅胶柱色谱(0-80%EtOAc/己烷)纯化该残余物,得到标题化合物(0.204g,0.299mmol,81.0%产率)。MS(ESI)m/z 674[M+1]$^+$。

[1240] 4-(3-(4-(2-((2R,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈二盐酸盐。将(2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.204g,0.303mmol)溶解于DCM(1.5mL)中。向溶液中添加HCl于二噁烷中的4.0M溶液(1.89mL,7.57mmol),并且在环境温度下搅拌混合物。45分钟后,将溶液减压浓缩,得到标题化合物(0.200g,0.309mmol,定量产率)。MS(ESI)m/z 574[M+1]$^+$。

[1241] N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺三氟乙酸盐。将4-(3-(4-(2-((2R,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈二盐酸盐(0.110g,0.170mmol)、2-氯-N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.067g,0.204mmol)、碘化钠(0.026g,0.170mmol)和DIEA(0.149mL,0.851mmol)合并于DMF(0.5mL)中,并且在螺旋盖闪烁瓶中在60℃下搅拌混合物。2小时后,将溶液用DMSO(1mL)稀释且通过标准方法纯化,得到N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺三氟乙酸盐(0.058g,0.060mmol,40.2%产率)。MS(ESI)m/z 867[M]$^+$869[M+2]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.78-10.82(m,1H),9.80-10.09(m,1H),9.53-9.74(m,1H),8.39(d,J=8.31Hz,1H),8.29(d,J=1.71Hz,1H),8.07(dd,J=8.31,1.71Hz,1H),7.12-7.24(m,3H),6.95(br d,J=4.89Hz,1H),6.89(br s,1H),6.47(br s,1H),6.12-6.42(m,1H),4.40(br s,2H),4.32(br dd,J=11.43,4.34Hz,2H),3.26-3.42(m,3H),3.00-3.26(m,4H),2.55-2.78(m,4H),2.02-2.11(m,1H),1.92(br s,1H),1.50(s,8H),1.40(br s,1H),1.07-1.29(m,8H),0.95(d,J=6.60Hz,1H),0.81-0.89(m,1H)。

[1242] 实施例32:2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺三氟乙酸盐

[1243] 

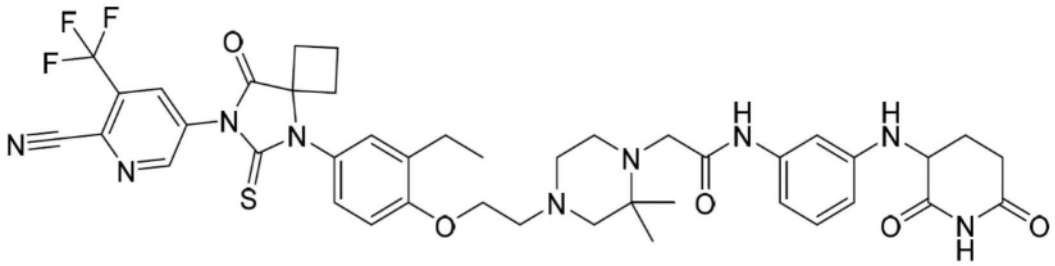
[1244] (2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫

酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将4-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.210g,0.389mmol)(如本文所描述制备)、(2R,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.100g,0.466mmol)和DIEA(0.170mL,0.972mmol)合并于DMF(3mL)中,并且在螺旋盖小瓶中将混合物加热至70℃。90分钟后,将溶液减压浓缩,得到橙色残余物,通过硅胶柱色谱(0-70%EtOAc/己烷)纯化该残余物,得到标题化合物(0.206g,0.306mmol,79.0%产率)。MS(ESI)m/z 674[M+1]$^+$。

[1245] 4-(3-(4-(2-((3R,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈二盐酸盐。将(2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.206g,0.306mmol)溶解于DCM(1.5mL)中。向溶液中添加HCl于二噁烷中的4.0M溶液(1.91mL,7.64mmol),并且在环境温度下搅拌混合物。45分钟后,将溶液减压浓缩,得到标题化合物(0.210g,0.325mmol,定量产率)。MS(ESI)m/z 574[M+1]$^+$。

[1246] N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺三氟乙酸盐。将4-(3-(4-(2-((3R,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈二盐酸盐(0.105g,0.162mmol)、2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.053g,0.179mmol)、碘化钠(0.024g,0.162mmol)和DIEA(0.142mL,0.812mmol)合并于DMF(0.5mL)中,并且在螺旋盖小瓶中在60℃下搅拌混合物。48小时后,将溶液用DMSO(1mL)稀释且通过标准方法纯化,得到N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺三氟乙酸盐(0.033g,0.035mmol,22.0%产率)。MS(ESI)m/z 833[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ ppm 10.79(s,1H),10.23-10.43(m,1H),9.59-9.81(m,1H),9.22-9.48(m,1H),8.39(d,J=8.19Hz,1H),8.29(d,J=1.71Hz,1H),8.07(dd,J=8.13,1.77Hz,1H),7.11-7.22(m,3H),6.89-7.11(m,2H),6.39-6.49(m,1H),4.07-4.29(m,4H),3.74-4.00(m,6H),3.58-3.70(m,3H),3.44-3.52(m,2H),3.06-3.35(m,2H),2.83(br d,J=3.18Hz,2H),2.57-2.79(m,5H),2.37-2.44(m,1H),2.33(dt,J=3.67,1.83Hz,2H),2.03-2.16(m,2H),1.82-1.98(m,1H),1.50(s,7H),1.40(s,1H),1.22-1.36(m,7H),1.17(t,J=7.46Hz,4H),0.98-1.09(m,2H),0.81-0.88(m,3H),0.01-0.01(m,1H),-0.03--0.01(m,2H)。

[1247] 实施例33:2-(4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1248] 

[1249] 1-((3-乙基-4-羟苯基)氨基)环丁烷甲腈。向4-氨基-2-乙基-苯酚(0.700g,5.10mmol,1当量)和环丁酮(0.715g,10.21mmol,0.762mL,2当量)于THF(7mL)中的混合物中添加氰化三甲基硅烷(0.607g,6.12mmol,0.766mL,1.2当量),并且将溶液在20℃下搅拌6小时。添加氟化四丁基铵(1.02mL,0.2当量),并且搅拌溶液30分钟。将反应混合物浓缩且用EtOAc(200mL)稀释,用盐水(100mL)洗涤,干燥,过滤且减压浓缩。通过快速硅胶色谱(0-50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈棕色固体状的1-((3-乙基-4-羟苯基)氨基)环丁烷甲腈(0.778g,3.60mmol,70.4%产率)。MS(ESI)m/z 217.1[M+1]$^+$。

[1250] 5-(5-(3-乙基-4-羟苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈。向1-(3-乙基-4-羟基-苯胺基)环丁烷甲腈(0.450g,2.08mmol,1当量)和5-氨基-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈(0.389g,2.08mmol,1当量)于DMA(18mL)中的混合物中逐滴添加硫光气(0.239g,2.08mmol,0.159mL,1当量)。将混合物在60℃下搅拌12小时,随后添加MeOH(2.7mL)和2.0M HCl水溶液(1.8mL,1.73当量)。在15℃下2小时后,将反应混合物用EtOAc(200mL)稀释,用盐水(100mL×3)洗涤,干燥,过滤且减压浓缩。获得呈棕色固体状的5-(5-(3-乙基-4-羟苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(1.160g,粗产物),并且其不经进一步纯化便用于下一步骤中。MS(ESI)m/z 447.0[M+1]$^+$。

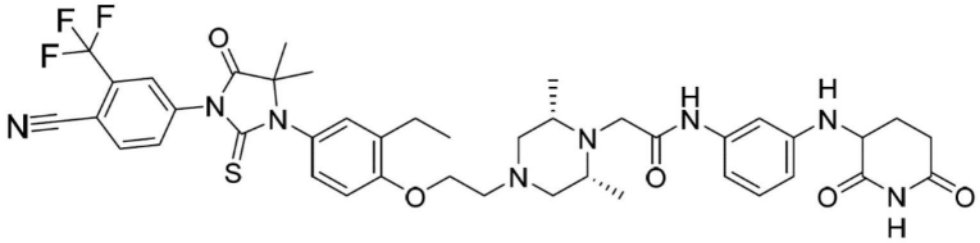
[1251] 5-(5-(4-(2-溴乙氧基)-3-乙基苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈。向5-(5-(3-乙基-4-羟苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.400g,0.896mmol,1当量)于乙腈(10mL)中的溶液中添加碳酸钾(0.371g,2.69mmol,3当量)和1,2-二溴乙烷(3.370g,17.92mmol,1.35mL,20当量)。将混合物在80℃下搅拌12小时,过滤,并且浓缩滤液。通过硅胶色谱(20-33%EtOAc/石油醚)纯化残余物。获得呈黄色固体状的化合物5-(5-(4-(2-溴乙氧基)-3-乙基苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.400g,0.723mmol,80.7%产率)。MS(ESI)m/z 553.0[M+1]$^+$。

[1252] 4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向5-(5-(4-(2-溴乙氧基)-3-乙基苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.400g,0.723mmol,1当量)于DMF(8mL)中的溶液中添加DIEA(0.280g,2.17mmol,3当量)和2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.232g,1.08mmol,1.5当量)。将混合物在60℃下搅拌12小时。通过制备型HPLC(36-66%乙腈+0.05%甲酸/水,10分钟)纯化混合物。获得呈白色固体状的化合物4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.400g,0.582mmol,80.6%产率)。MS(ESI)m/z 687.3[M+1]$^+$。

[1253] 5-(5-(4-(2-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈。向4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.350g,0.509mmol,1当量)于EtOAc(3mL)中的溶液中添加HCl于EtOAc中的4.0M溶液(3.75mL,29.4当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时,随后在40℃下减压浓缩。获得呈白色固体状的化合物5-(5-(4-(2-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈盐酸盐(0.300g,0.481mmol,94.4%产率)。MS(ESI)m/z 587.2[M+1]$^+$。

[1254] 2-(4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐。向5-(5-(4-(2-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈盐酸盐(0.300g,0.481mmol,1当量)于DMF(5mL)中的溶液中添加DIEA(0.311g,2.41mmol,5当量)和2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.157g,0.529mmol,1.1当量)。将混合物在50℃下搅拌12小时,随后通过标准方法纯化,得到2-(4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(0.120g,0.134mmol,27.8%产率)。MS(ESI)m/z 846.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.81(s,1H),10.27(s,1H),9.22(d,J=1.60Hz,1H),8.77(s,1H),7.26-7.19(m,3H),7.05-7.01(m,2H),6.87(d,J=8.40Hz,1H),6.47(d,J=8.40Hz,1H),4.49(s,2H),4.28(dd,J=11.6Hz,4.8Hz,1H),2.70-2.61(m,6H),2.50-2.49(m,10H),2.48-2.46(m,2H),2.11-2.08(m,1H),1.96-1.88(m,2H),1.53-1.39(m,7H),1.20(t,J=7.60Hz,3H)。

[1255] 实施例34:2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1256] 

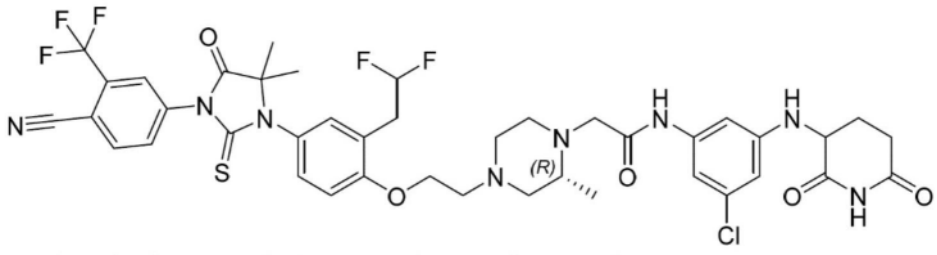
[1257] (2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将碳酸铯(0.395g,1.211mmol)、4-(3-(3-乙基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.350g,0.807mmol)(如本文所描述制备)和(2R,6S)-4-(2-溴乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.311g,0.969mmol)于DMF(4.04mL)中的混合物在60℃下搅拌12小时。用EtOAc(75mL)稀释反应物,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2×100mL)和盐水(100mL)洗涤有机层。将有机层用硫酸镁干燥且浓缩,得到棕色油状物,通过柱色谱

(20-40％EtOAc/己烷)纯化该油状物,得到(2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.366,0.543mmol,67.3％产率)。MS(ESI)m/z 674.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.00-7.94(m,2H),7.89-7.78(m,1H),7.12-7.04(m,2H),6.95(d,J＝8.6Hz,1H),4.17-4.08(m,4H),2.82(t,J＝5.6Hz,2H),2.76-2.64(m,4H),2.32(dd,J＝4.5,11.3Hz,2H),1.58(s,6H),1.47(s,9H),1.29(d,J＝6.7Hz,6H),1.23(t,J＝7.5Hz,3H)。

[1258] 4-(3-(4-(2-((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。将(2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.366g,0.543mmol)于DCM(2.72mL)中的溶液用TFA(1.255mL,16.30mmol)进行处理。将反应溶液在室温下搅拌过夜,随后用EtOAc(75mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2×100mL)和盐水(100mL)洗涤有机层。将有机层用硫酸镁干燥且浓缩,得到呈玻璃态固体状的4-(3-(4-(2-((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈,其不经进一步纯化便向下一步推进。MS(ESI)m/z 574.2[M+1]$^+$。

[1259] 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐。将4-(3-(4-(2-((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.100g,0.174mmol)和2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.052g,0.174mmol)于DMF(0.349mL)中的混合物用DIEA(0.122mL,0.697mmol)进行处理。在45℃下搅拌反应溶液。16小时后,观测到30％转化。添加碘化钠(0.013g,0.087mmol),并且使温度增加至60℃。36小时后,将反应溶液用DMSO稀释至2mL的总体积,过滤,并且通过标准方法纯化,得到2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(0.012g,0.014mmol,8.0％)。MS(ESI)m/z 833.0[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.79(s,1H),8.40(d,J＝8.3Hz,1H),8.30(d,J＝2.0Hz,1H),8.11-8.02(m,1H),7.26-7.12(m,3H),7.07-6.96(m,2H),6.84-6.78(m,1H),6.47-6.40(m,1H),4.49-4.38(m,2H),4.30-4.24(m,1H),3.54-3.49(m,9H),2.73-2.62(m,3H),2.13-2.05(m,1H),1.97-1.85(m,1H),1.50(s,6H),1.24-1.10(m,9H)。

[1260] 实施例35:N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2,2-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐

[1261] 

[1262] 2-(2-溴乙氧基)-5-硝基苯甲醛。将2-羟基-5-硝基苯甲醛(10.00g,59.84mmol,1.00当量)、1,2-二溴乙烷(112.41g,598.38mmol,45.15mL,10当量)、碳酸钾(24.81g,179.51mmol,3当量)和18-冠-6(1.580g,5.980mmol,0.10当量)于乙腈(100mL)中的混合物加热至回流85℃后保持5小时。将反应混合物冷却至室温且过滤。减压浓缩滤液,得到油状残余物,通过石油醚(300mL×2)洗涤该残余物。通过硅胶柱色谱(0-15%EtOAc/石油醚)纯化粗产物,得到呈白色固体状的2-(2-溴乙氧基)-5-硝基苯甲醛(10.32g,37.65mmol,62.9%产率)。MS(ESI)m/z 558.1;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 10.52(s,1H),8.73(d,J=2.9Hz,1H),8.44(dd,J=2.9,9.2Hz,1H),7.11(d,J=9.2Hz,1H),4.56(t,J=5.9Hz,2H),3.77(t,J=5.9Hz,2H)。

[1263] (R)-4-(2-(2-甲酰基-4-硝基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将2-(2-溴乙氧基)-5-硝基苯甲醛(9.00g,32.84mmol,1当量)、2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(R)-叔丁酯(7.89g,39.41mmol,1.20当量)和碳酸氢钠(8.28g,98.52mmol,3当量)于乙腈(45mL)中的混合物在85℃下搅拌12小时。过滤反应混合物且减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱(10-20%EtOAc/石油醚)纯化残余物。通过制备型反相HPLC(15-45%乙腈/水+0.225%甲酸,经25分钟)纯化不纯的流份。将纯流份减压浓缩以移除大部分乙腈,并且用饱和碳酸氢钠水溶液将pH值调整至pH值=8,并且用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩。通过硅胶柱色谱,随后通过反相制备型HPLC进行纯化之后,获得呈淡黄色油状物的(R)-4-(2-(2-甲酰基-4-硝基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.10g,5.34mmol,16.3%产率)。MS(ESI)m/z 394.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 10.46(s,1H),8.71(d,J=2.8Hz,1H),8.43(dd,J=2.9,9.2Hz,1H),7.14(d,J=9.3Hz,1H),4.34(t,J=5.6Hz,2H),4.23(br s,1H),3.83(br d,J=13.2Hz,1H),3.08(dt,J=3.3,12.8Hz,1H),2.96-2.79(m,3H),2.68(br d,J=11.0Hz,1H),2.37(dd,J=3.9,11.1Hz,1H),2.17(dt,J=3.5,11.6Hz,1H),1.46(s,9H),1.21(d,J=6.8Hz,3H)。

[1264] (R)-4-(2-(2-(2,2-二氟乙烯基)-4-硝基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将(R)-4-(2-(2-甲酰基-4-硝基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(11.00g,27.96mmol,1.00当量)、2-氯-2,2-二氟乙酸钠(6.39g,41.94mmol,1.50当量)和PPh_3(11.00g,41.94mmol,1.50当量)于DMF(50mL)中的混合物在120℃下搅拌6小时。将反应混合物用EtOAc(200mL)稀释且用水(500mL×4)洗涤。将有机相用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩。通过硅胶柱色谱,随后通过制备型反相HPLC(20-50%乙腈/水+0.1%TFA,经33分钟)纯化残余物。将所选择的流份减压浓缩,并且用碳酸氢钠(饱和水溶液)将pH值调整至8,并且通过EtOAc(100mL×5)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩。获得呈黄色半固体状物质的(R)-4-(2-(2-(2,2-二氟乙烯基)-4-硝基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7.62g,17.65mmol,63.1%产率)。MS(ESI)m/z 428.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.37(d,J=2.7Hz,1H),8.13(dd,J=2.7,9.0Hz,1H),6.95(d,J=9.0Hz,1H),5.76-5.53(m,1H),4.21(t,J=5.7Hz,3H),3.83(br d,J=13.2Hz,1H),3.09(dt,J=3.3,12.7Hz,1H),2.91-2.75(m,3H),2.67(br d,J=11.1Hz,1H),2.35(dd,J=3.9,11.1Hz,1H),2.15(dt,J=3.4,11.6Hz,1H),1.46(s,9H),1.22(d,J=6.8Hz,3H)。

[1265] (R)-4-(2-(4-氨基-2-(2,2-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。在氮气下向(R)-4-(2-(2-(2,2-二氟乙烯基)-4-硝基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲

酸叔丁酯(6.00g,14.04mmol,1.00当量)于MeOH(60mL)和TFA(1mL)中的溶液中添加Pd/C(0.60g,10％纯度)。将悬浮液真空脱气且用氢气吹扫数次。将混合物在25℃下在氢气(50psi)下搅拌12小时。过滤混合物且减压浓缩滤液,得到以淡黄色固体形式获得的(R)-4-(2-(4-氨基-2-(2,2-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(8.40g,粗产物,三氟乙酸盐)。MS(ESI)m/z 400.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.01-6.83(m,3H),4.34-4.15(m,3H),3.89(brd,J＝14.3Hz,1H),3.27-3.05(m,8H),2.57(q,J＝7.6Hz,1H),1.41(s,9H),1.23-1.18(m,3H)。

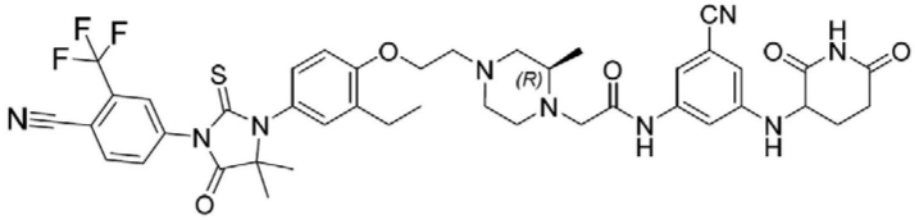
[1266] (R)-4-(2-(2-(2,2-二氟乙基)-4-((1-乙氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。在氮气下向(R)-4-(2-(4-氨基-2-(2,2-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(8.00g,20.03mmol,1当量)和2-溴-2-甲基丙酸乙酯(7.81g,40.05mmol,5.87mL,2当量)的混合物中一次性添加DIEA(30mL)。将混合物在127℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(600mL)稀释且用EtOAc(200mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(200mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱(0-25％EtOAc/石油醚)纯化残余物。获得呈淡黄色油状物的化合物(R)-4-(2-(2-(2,2-二氟乙基)-4-((1-乙氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.60g,6.78mmol,33.8％产率)。MS(ESI)m/z 514.3[M+1]$^+$。

[1267] (R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2,2-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。在氮气下向(R)-4-(2-(2-(2,2-二氟乙基)-4-((1-乙氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.50g,8.76mmol,1当量)和4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(2.20g,9.64mmol,1.1当量)于EtOAc(10mL)中的溶液中一次性添加TEA(7.27g,71.85mmol,10mL,8.2当量)。将混合物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(150mL)稀释且用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱(10-30％EtOAc/石油醚)纯化残余物。获得呈淡黄色固体状的化合物(R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2,2-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.11g,4.42mmol,50.5％产率)。MS(ESI)m/z 696.3[M+1]$^+$。

[1268] (R)-4-(3-(3-(2,2-二氟乙基)-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。向(R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2,2-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.10g,0.14mmol,当量)于DCM(1mL)中的溶液中一次性添加HCl于二噁烷中的4.0M溶液(5mL,139.15当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时,随后在60℃下减压浓缩。通过半制备型反相HPLC(17-47％乙腈+0.225％甲酸/水,经12分钟)纯化残余物。浓缩所收集的流份以移除大部分乙腈,随后用1.0M HCl水溶液处理。冻干之后,分离呈白色固体状的(R)-4-(3-(3-(2,2-二氟乙基)-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(0.084g,0.133mmol,92.8％产率)。MS(ESI)m/z 596.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.94(br s,2H),8.39(d,J＝8.3Hz,1H),8.29(d,J＝1.5Hz,1H),8.08(dd,J＝1.7,8.3Hz,1H),7.37-7.31(m,1H),7.28(d,J＝2.4Hz,1H),7.22(d,J＝8.8Hz,1H),6.54-6.15

(m,1H),4.51(br s,2H),3.94-3.58(m,6H),3.34-3.22(m,4H),1.49(s,6H),1.32(br d,J=6.4Hz,3H)。N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2,2-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐。在氮气下向(R)-4-(3-(3-(2,2-二氟乙基)-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.150g,0.252mmol,1当量)和2-氯-N-(3-氯-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.089g,0.271mmol,1.07当量)于DMF(3mL)中的溶液中一次性添加DIEA(0.098g,0.756mmol,0.131mL,3.00当量)。将混合物在50℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(80mL)稀释且用DCM(40mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩。通过标准方法纯化残余物,得到N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2,2-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺盐酸盐(0.092g,0.098mmol,38.8%产率)。MS(ESI)m/z 889.0$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.79(s,1H),10.74-10.51(m,1H),8.38(d,J=8.3Hz,1H),8.29(s,1H),8.07(dd,J=1.5,8.3Hz,1H),7.36-7.13(m,3H),6.99(s,1H),6.89(s,1H),6.54-6.49(m,1H),6.48-6.17(m,1H),4.53(br s,2H),4.33(br dd,J=4.9,11.6Hz,1H),4.19(br s,2H),3.91(br s,5H),3.39-3.23(m,5H),3.16(s,1H),2.80-2.69(m,1H),2.63-2.54(m,1H),2.12-2.03(m,1H),1.91(dq,J=4.5,12.3Hz,1H),1.49(s,6H),1.32(br d,J=5.0Hz,3H)。

[1269] 实施例36:2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-氰基-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺三氟乙酸盐

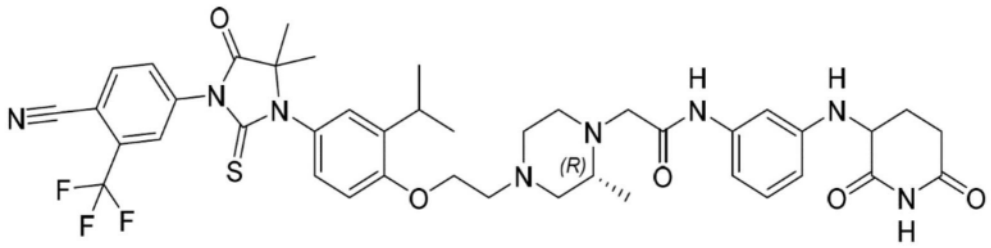
[1270] 

[1271] 2-((3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)氧基)-N-(3-氰基-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺。将3-氨基-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯甲腈(0.290g,1.19mmol)、2-氯乙酸(0.112g,1.19mmol)(如本文所描述制备)、HATU(0.587g,1.54mmol)和DIEA(0.622mL,3.56mmol)合并于DMF(3mL)中,并且在室温下搅拌。45分钟后,将溶液减压浓缩,得到深色油状物。通过硅胶柱色谱(0-90%EtOAc/己烷)纯化油状物。将所得物质溶解于80%EtOAc/己烷中,并且将溶液用水洗涤且随后用硫酸镁干燥,过滤且减压浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(0.250g,0.56mmol,50.0%产率)。MS(ESI)m/z 421$[M+1]^+$。

[1272] 2-((R)-4-(2-((6-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-4-乙基吡啶-3-基)氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-氰基-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺三氟乙酸盐。将(R)-5-(3-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲

基)吡啶甲腈二盐酸盐(0.121g,0.190mmol)、2-((3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)氧基)-N-(3-氰基-5-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.08g,0.190mmol)、碘化钠(0.029g,0.190mmol)和DIEA(0.133mL,0.761mmol)合并于DMF(0.5mL)中,并且在螺旋盖小瓶中在80℃下搅拌混合物。16小时后,将溶液用DMSO(1mL)稀释且通过标准方法纯化,得到标题化合物(0.008g,0.009mmol,5.0%产率)。MS(ESI)m/z 845[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.82(s,1H),9.58-10.06(m,1H),9.23-9.26(m,1H),8.81-8.84(m,1H),7.24(br s,2H),7.09-7.20(m,3H),6.78(br s,1H),6.53(s,2H),4.39(br s,2H),2.57-2.78(m,6H),2.02-2.14(m,1H),1.92(qd,J=12.19,4.16Hz,1H),1.51(s,7H),1.24(br s,1H),1.17(br t,J=7.46Hz,4H),0.95-1.10(m,3H)。

[1273] 实施例37:2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1274] 

[1275] (R)-2-甲基-4-(2-(4-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。在氮气下在25℃下,向(R)-4-(2-(2-溴-4-硝基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.10g,9.23mmol,1当量)(如本文所描述制备)和4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.98g,5.830mmol,0.63当量)于二噁烷(40mL)和水(20mL)中的混合物中一次性添加[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.338g,0.46mmol,0.050当量)和磷酸钾(5.88g,27.69mmol,3当量)。将混合物加热至90℃且搅拌12小时,随后冷却至25℃且倒入冰水(60mL)中。用EtOAc(80mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(60mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱(9%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(R)-2-甲基-4-(2-(4-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.69g,4.17mmol,45.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.16(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),8.11(d,J=2.8Hz,1H),6.92(d,J=9.2Hz,1H),5.23(t,J=1.2Hz,1H),5.17(d,J=0.8Hz,1H),4.19(t,J=6.4Hz,3H),3.81(d,J=14.0Hz,1H),3.11-3.04(m,1H),2.84(d,J=11.2Hz,1H),2.79(t,J=6.4Hz,2H),2.69(d,J=11.2Hz,1H),2.32(dd,J=11.2,4.0Hz,1H),2.14-2.12(m,4H),1.47(s,9H),1.21(d,J=6.8Hz,3H)。

[1276] (R)-4-(2-(4-氨基-2-异丙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。在氮气下向(R)-2-甲基-4-(2-(4-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.69g,4.17mmol,1当量)于MeOH(15mL)中的溶液中添加钯/活性碳(0.15g,10%纯度)。将悬浮液真空脱气且用氢气吹扫数次。将混合物在氢气(50psi)下在30℃下搅拌12小时,过滤,并且浓缩滤液。将残余物倒入冰水(50mL)中。用EtOAc(60mL×2)萃取水相。将合并的有机相用盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶柱色谱(0-60%EtOAc/石油醚)纯化粗产物。分离呈棕色油状物的化合物(R)-4-(2-(4-氨基-2-异丙基苯氧

基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.33g,3.52mmol,84.5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 6.69(d,J=8.4Hz,1H),6.60(d,J=2.4Hz,1H),6.49(dd,J=8.4,2.8Hz,1H),4.13(q,J=7.2Hz,1H),4.01(t,J=4.8Hz,2H),3.81(d,J=12.8Hz,1H),3.29-3.26(m,1H),3.10(m,1H),2.86(d,J=11.6Hz,1H),2.76-2.71(m,3H),2.30(dd,J=11.2,4.0Hz,1H),2.11(m,1H),1.47(s,9H),1.24(d,J=6.8Hz,3H),1.19(d,J=6.8Hz,6H)

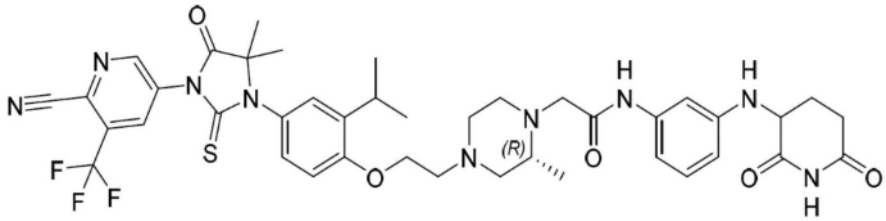
[1277] (R)-4-(2-(4-((2-氰基丙-2-基)氨基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。在氮气下在20℃下,向(R)-4-(2-(4-氨基-2-异丙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.33g,3.52mmol,1当量)于2-羟基-2-甲基丙腈(3.26g,38.33mmol,10.88当量)中的混合物中一次性添加硫酸镁(1.06g,8.81mmol,2.5当量)。将混合物加热至60℃且搅拌2小时,冷却至25℃,随后倒入冰水(60mL)中。用EtOAc(80mL×2)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,得到呈棕色油状物的(R)-4-(2-(4-((2-氰基丙-2-基)氨基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.70g,粗产物)。MS(ESI)m/z 445.3[M+1]$^+$。

[1278] (R)-4-(3-(3-异丙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。将(R)-4-(2-(4-((2-氰基丙-2-基)氨基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.30g,2.34mmol,1当量)和4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.534g,2.34mmol,1当量)于DMF(10mL)中的混合物在25℃下搅拌1小时,随后用HCl于MeOH中的4.0M溶液(2.92mL,5当量)处理,并且加热至80℃后保持17小时。将混合物冷却至25℃,并且倒入冰水(40mL)中。用EtOAc(50mL×2)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过半制备型反相HPLC(25-55%乙腈/水+0.05%HCl,25分钟)纯化残余物,得到呈黄色泡沫状的(R)-4-(3-(3-异丙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(0.486g,0.797mmol,34.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.95-8.01(m,2H)7.87-7.84(m,1H),7.08-7.06(m,2H),6.94(d,J=8.0Hz,1H),4.19-4.10(m,3H),3.39-3.32(m,1H),3.04-2.97(m,2H),2.92-2.82(m,4H),2.25-2.22(m,1H),1.92(t,J=10.4Hz,1H),1.58(s,6H),1.24(d,J=6.8Hz,6H),1.08(d,J=6.4Hz,3H)。

[1279] 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐。在氮气下在25℃下,向(R)-4-(3-(3-异丙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(0.300g,0.491mmol)和2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(0.195g,0.586mmol,1.19当量)于DMF(1.5mL)中的混合物中一次性添加DIEA(0.170g,1.310mmol,2.7当量)。将混合物加热至60℃后保持12小时,随后浓缩至干燥。通过标准方法纯化残余物,得到2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(0.174g,0.198mmol,40.3%产率)。MS(ESI)m/z 833.4[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δppm 10.80(s,1H),10.51-10.26(m,1H),8.39(d,J=8.0Hz,1H),8.29(d,J=1.6Hz,1H),8.07(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.21-

7.14(m,3H),7.06-6.98(m,2H),6.85(d,J＝7.6Hz,1H),6.46(d,J＝8.0Hz,1H),4.50(br,2H),4.28-4.19(m,2H),4.02-3.83(m,5H),3.38-3.29(m,6H),2.79-2.69(m,1H),2.62-2.56(m,1H),2.11-2.07(m,1H),1.98-1.85(m,1H),1.49(s,6H),1.32(br,3H),1.18(d,J＝6.8Hz,6H)。

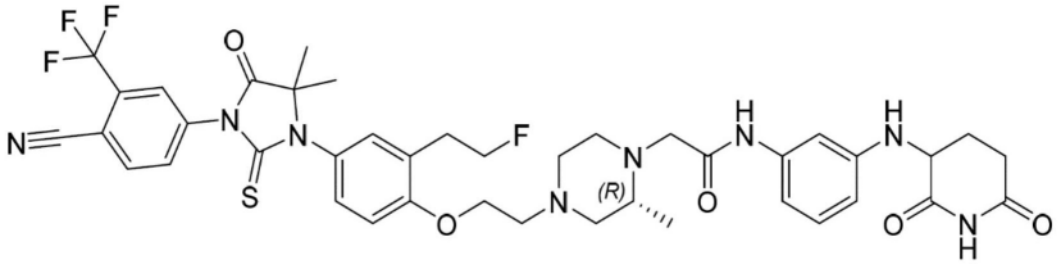
[1280] 实施例38:2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1281] 

[1282] (R)-5-(3-(3-异丙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈。向(R)-4-(2-(4-((2-氰基丙-2-基)氨基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.780g,1.40mmol,1当量)和5-异硫氰酸基-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.322g,1.40mmol,1当量)(如本文所描述制备)于DMF(3mL)中的混合物中添加HCl于MeOH中的4.0M溶液(4M,1.75mL,5当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时,随后加热至80℃后保持12小时。将混合物冷却至30℃且在50℃下减压浓缩。通过半制备型反相HPLC(25-55％乙腈/水+0.05％HCl,40分钟)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的(R)-5-(3-(3-异丙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈盐酸盐(0.330g,0.540mmol,38.48％产率)。MS(ESI)m/z 575.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.04-9.56(m,2H),9.25(d,J＝2Hz,1H),8.82(d,J＝2Hz,1H),7.21-7.14(m,3H),4.47(br,2H),3.75-3.49(m,10H),1.51(s,6H),1.30(br,J＝5.2Hz,3H),1.19(dd,J＝6.8,1.6Hz,6H)。

[1283] 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐。向(R)-5-(3-(3-异丙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈盐酸盐(0.150g,0.245mmol,1当量)和2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.091mg,0.275mmol,1.12当量)于DMF(1mL)中的混合物中添加DIEA(0.952mg,0.736mmol,3.00当量),并且将混合物加热至60℃后保持12小时,并且浓缩至干燥。通过标准方法纯化残余物,得到2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(0.131mg,0.148mmol,60.3％产率)。MS(ESI)m/z 834.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.21(d,J＝2.0Hz,1H),8.78(d,J＝2.0Hz,1H),7.20-7.12(m,3H),7.06-7.02(m,1H),6.92(m,1H),6.82(d,J＝7.60Hz,1H),6.44(dd,J＝8.0,2.0Hz,1H),4.41(br,2H),4.24(dd,J＝11.2,4.8Hz,1H),4.01-3.97(m,1H),3.74-3.23(m,11H),2.76-2.67(m,1H),2.61-2.57(m,1H),2.10-2.05(m,1H),1.94-1.85(m,1H),1.47(s,6H),1.23(d,J＝6.4Hz,3H),1.16(d,J＝6.8Hz,6H)。

[1284] 实施例39:2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1285] 

[1286] 4-(3-(3-(2-氟乙基)-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。向2-((3-(2-氟乙基)-4-羟苯基)氨基)-2-甲基丙腈(1.50g,6.75mmol,1当量)(如本文所描述制备)于DMF(15mL)中的溶液中添加4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(1.08g,4.72mmol,0.7当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时,随后用HCl于MeOH中的4.0M溶液(8.44mL,5当量)处理,并且在氮气氛围下在70℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物。将残余物悬浮于水(50mL)中且用EtOAc(30mL×5)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩。通过硅胶柱色谱(5-20%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到以黄色胶状物形式获得的4-(3-(3-(2-氟乙基)-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(1.47g,3.26mmol,48.2%产率)。MS(ESI)m/z 452.1$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,CH_3OD)δppm 8.16-8.12(m,2H),7.98(br d,J=2.0Hz,1H),7.14(d,J=2.6Hz,1H),7.07(dd,J=2.6,8.4Hz,1H),6.91(d,J=8.4Hz,1H),4.68(t,J=6.5Hz,1H),4.56(t,J=6.5Hz,1H),3.09-3.00(m,2H),1.53(s,6H),1.56-1.50(m,1H)。

[1287] (R)-4-(2-羟乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将(2R)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.00g,14.98mmol,1当量)、2-溴乙醇(2.25g,17.98mmol,1.28mL,1.2当量)和碳酸钾(4.14g,29.96mmol,2当量)于乙腈(30mL)中的溶液在90℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤且减压浓缩。通过硅胶柱色谱(0-30%EtOAc/石油醚)纯化残余物。将有机层合并且减压浓缩,得到呈黄色油状物的(2R)-4-(2-羟乙基)-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.50g,6.14mmol,40.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.21(s,1H),3.81(d,J=13.2Hz,1H),3.59(t,J=5.6Hz,2H),3.06(t,J=3.2,12.8Hz,1H),2.77(dd,J=1.6,11.2Hz,1H),2.63(d,J=11.2Hz,1H),2.57-2.39(m,3H),2.23(dd,J=4.0,11.2Hz,1H),2.12-1.99(m,1H),1.43(s,9H),1.21(d,J=6.8Hz,3H)。

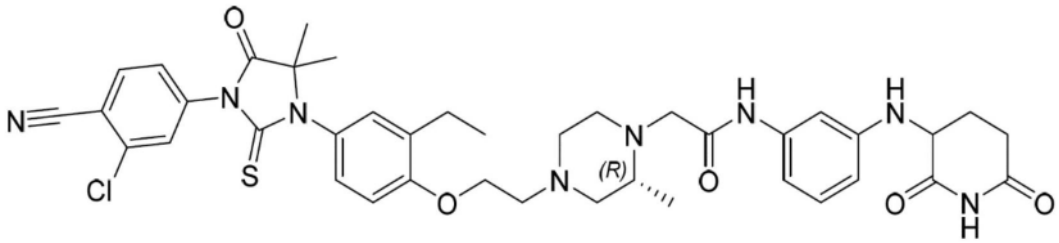
[1288] (R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将4-(3-(3-(2-氟乙基)-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.200g,0.443mmol,1当量)、(2R)-4-(2-羟乙基)-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.140g,0.575mmol,1.3当量)和PPh_3(0.174g,0.664mmol,1.5当量)于THF(2mL)中的混合物冷却至0℃。向溶液中添加DIAD(0.134g,0.664mmol,0.129mL,1.5当量),并且将溶液在50℃下搅拌10小时。将反应混合物用水(100mL)稀释,用EtOAc(100mL×3)萃取,将有机层合并且用盐水(50mL×3)洗涤,干燥,过滤且减压浓缩。通过制备型TLC(50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,

得到呈棕色油状物的(R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.340g,粗产物)。MS(ESI)m/z 678.1[M+1]$^+$。

[1289] (R)-4-(3-(3-(2-氟乙基)-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。将(R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.300g,0.442mmol,1当量)于HCl于二噁烷中的4.0M溶液(2.77mL,25当量)中的溶液在25℃下搅拌2小时。减压浓缩反应混合物。以淡黄色固体形式获得的残余物(R)-4-(3-(3-(2-氟乙基)-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.330g,粗产物,盐酸)直接用于下一步骤中。MS(ESI)m/z 578.1[M+1]$^+$。

[1290] 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐。将(R)-4-(3-(3-(2-氟乙基)-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.200g,0.325mmol,1当量,盐酸盐)、2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(0.075g,0.227mmol,0.7当量)和DIEA(0.147g,1.140mmol,0.198mL,3.5当量)于DMF(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10小时。过滤反应混合物,并且通过标准方法纯化滤液,得到2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(0.070g,0.080mmol,24.7%产率)。MS(ESI)m/z 837.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.78(s,1H),10.35(s,1H),8.37(d,J=8.4Hz,1H),8.28(d,J=1.6Hz,1H),8.06(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.29-7.23(m,1H),7.23-7.20(m,1H),7.20-7.14(m,1H),7.06-6.99(m,1H),6.97(s,1H),6.84(d,J=8.0Hz,1H),6.44(d,J=8.0Hz,1H),4.71(t,J=6.0Hz,1H),4.59(t,J=6.4Hz,1H),4.49(s,2H),4.25(dd,J=4.8,11.4Hz,1H),4.17(s,6H),3.35(d,J=16.4Hz,6H),3.14-2.98(m,2H),2.77-2.67(m,1H),2.62-2.53(m,1H),2.42(dd,J=2.0,4.0Hz,1H),2.08(td,J=4.6,8.8Hz,1H),1.96-1.82(m,1H),1.47(s,6H),1.34-1.18(m,3H)。

[1291] 实施例40:2-((R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1292] 

[1293] 2-氯-4-异硫氰酸基苯甲腈。向4-氨基-2-氯苯甲腈(0.50g,3.28mmol,1当量)于水(5mL)中的混合物中添加硫羰基二氯化物(0.754g,6.550mmol,0.502mL,2当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时,随后用水(30mL)稀释且用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐

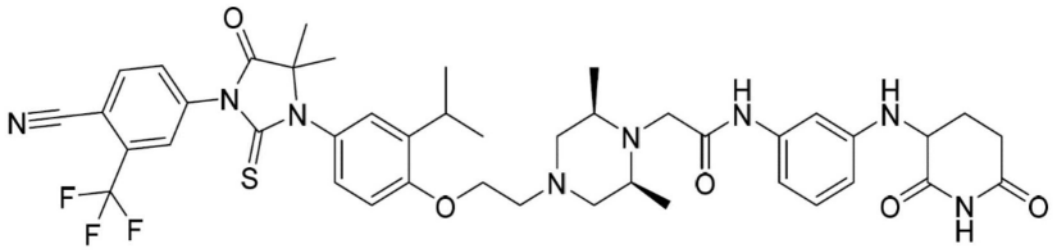
水(40mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩。通过硅胶柱色谱(0-1%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈白色固体状的2-氯-4-异硫氰酸基苯甲腈(0.60g,3.08mmol,94.1%产率)。MS(ESI)m/z 236.9[M+1]$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.61-7.67(m,1H),7.91-7.96(m,1H),8.02-8.06(m,1H)。

[1294] (R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向(R)-4-(2-(2-乙基-4-((1-甲氧基-2-甲基-1-氧代基丙-2-基)氨基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.450g,0.971mmol,1当量)和2-氯-4-异硫氰酸基苯甲腈(0.378g,1.940mmol,2当量)于EtOAc(3mL)中的混合物中添加TEA(0.295g,2.910mmol,0.405mL,3当量)。将反应混合物在80℃下搅拌8小时,随后用水(80mL)稀释且用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩。通过硅胶制备型TLC(33%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.600g,0.932mmol,96.0%产率)。MS(ESI)m/z 626.3[M+1]$^+$。

[1295] (R)-2-氯-4-(3-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯甲腈盐酸盐。向(R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.200g,0.319mmol,1当量)于DCM(2mL)中的混合物中添加HCl于二噁烷中的4.0M溶液(0.08mL,1当量)。将反应混合物在25℃下搅拌1.5小时,随后减压浓缩,得到呈黄色固体状的(R)-2-氯-4-(3-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯甲腈盐酸盐(0.168g,粗产物)。MS(ESI)m/z 526.0[M+1]$^+$。

[1296] 2-((R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐。向(R)-2-氯-4-(3-(3-乙基-4-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯甲腈盐酸盐(0.168g,0.299mmol,1当量)和2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.106g,0.358mmol,1.2当量)于DMF(1.5mL)中的混合物中添加DIEA(0.116g,0.896mmol,0.156mL,3当量)。将混合物在50℃下搅拌8小时,过滤,并且通过标准方法纯化滤液,得到2-((R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(0.095g,0.115mmol,38.5%产率)。MS(ESI)m/z 785.1[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.18(t,J=7.46Hz,3H),1.33(br s,3H),1.49(s,6H),1.86-1.96(m,1H),2.07-2.14(m,1H),2.53-2.65(m,2H),2.65-2.71(m,2H),2.71-2.81(m,1H),3.74-3.82(m,4H),3.86-4.07(m,4H),4.27(br dd,J=11.31,4.83Hz,2H),4.51(br s,2H),6.47(dd,J=8.25,1.28Hz,1H),6.87(d,J=8.44Hz,1H),6.97-7.09(m,2H),7.12-7.23(m,3H),7.72(dd,J=8.31,1.83Hz,1H),8.03(d,J=1.83Hz,1H),8.18(d,J=8.31Hz,1H),10.21-10.57(m,1H),10.80(s,1H)。

[1297] 实施例41:2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1298] 

[1299] 1-(苯甲氧基)-4-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)苯。在氮气下在25℃下,向1-(苯甲氧基)-2-溴-4-硝基苯(10.00g,32.45mmol,1当量)(如本文所描述制备)和4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(10.91g,64.91mmol,2当量)于二噁烷(100mL)、水(50mL)中的混合物中一次性添加磷酸钾(20.67g,97.36mmol,3当量)和二苯基磷双二茂铁二氯化钯(1.190g,1.62mmol,0.05当量)。将混合物加热至90℃且搅拌12小时,随后在60℃下减压浓缩,并且过滤。将残余物倒入冰水(300mL)中。用EtOAc(500mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶柱色谱(9%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的1-(苯甲氧基)-4-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)苯(13.26g,49.20mmol,75.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.07-8.19(m,2H),7.42-7.34(m,5H),6.99-6.97(m,1H),5.27-5.19(m,4H),2.15(d,J=0.8Hz,3H)。

[1300] 4-氨基-2-异丙基苯酚。在氮气下向1-(苯甲氧基)-4-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)苯(11.90g,44.19mmol,1当量)于EtOAc(120mL)中的溶液中添加钯/活性碳(3.00g,10%纯度)。将悬浮液真空脱气且用氢气吹扫数次。将混合物在氢气(50psi)下在30℃下搅拌3小时,随后过滤,并且浓缩滤液。通过反相硅胶柱色谱(0.1%FA条件)纯化粗产物,得到呈棕色固体状的4-氨基-2-异丙基苯酚(5.00g,33.07mmol,74.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 6.60-6.58(m,2H),6.44(dd,J=8.4,2.8Hz,1H),1.23(d,J=7.2Hz,6H)。

[1301] 2-((4-羟基-3-异丙基苯基)氨基)-2-甲基丙腈。在25℃下向4-氨基-2-异丙基苯酚(0.400g,2.65mmol,1当量)于2-羟基-2-甲基丙腈(0.675g,7.94mmol,3当量)中的混合物中一次性添加硫酸镁(0.796g,6.61mmol,2.5当量)。将反应混合物加热至60℃后保持12小时,随后在40℃下减压浓缩。将残余物倒入冰水(40mL)中,并且用EtOAc(60mL×2)萃取水相。将合并的有机相用盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,得到呈深红色固体状的2-((4-羟基-3-异丙基苯基)氨基)-2-甲基丙腈(0.730g,粗产物)。MS(ESI)m/z 192.1[M-26]$^+$。

[1302] 4-(3-(4-羟基-3-异丙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。将2-((4-羟基-3-异丙基苯基)氨基)-2-甲基丙腈(0.730g,3.34mmol,1当量)和4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.530g,2.34mmol,0.7当量)于DMF(7.5mL)中的混合物在25℃下搅拌1小时,随后用HCl于MeOH中的4.0M溶液(2mL,2.39当量)处理。将溶液在70℃下搅拌12小时,冷却,并且在40℃下减压浓缩。将残余物倒入冰水(50mL)中,并且用EtOAc(60mL×2)萃取水相。将合并的有机相用盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶柱色谱(30-35%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈深红色油状物的4-(3-(4-羟基-3-异丙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(1.110g,2.48mmol,74.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm

7.99-7.97(m,2H),7.85(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),7.08(d,J=2.8Hz,1H),7.00-6.97(m,1H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),5.48-5.37(m,1H),3.26(m,1H),1.58(s,6H),1.27-1.29(d,J=7.4Hz,6H)。

[1303] 4-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-异丙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。在25℃下向4-(3-(4-羟基-3-异丙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(1.11g,2.48mmol,1当量)和1,2-二溴乙烷(4.66g,24.80mmol,10当量)于乙腈(15mL)中的混合物中一次性添加碳酸钾(1.03g,7.44mmol,3当量)。将混合物加热至90℃且搅拌24小时,随后冷却且在40℃下减压浓缩。将残余物倒入冰水(50mL)中,并且用EtOAc(70mL×2)萃取水相。将合并的有机相用盐水(60mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶柱色谱(0-45%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的4-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-异丙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.66g,1.19mmol,48.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.00-7.98(m,2H),7.86(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.12-7.07(m,2H),6.92(d,J=8.8Hz,1H),4.37(t,J=6.0Hz,2H),3.72(t,J=6.0Hz,2H),3.44-3.37(m,1H),1.58(s,6H),1.26-1.28(d,J=6.8Hz,6H)。

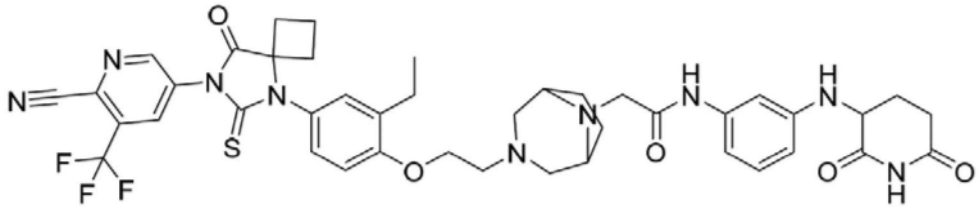
[1304] (3S,5R)-4-(2-((3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)氨基)-2-氧代基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。在氮气下向2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.950g,3.21mmol,1.00当量)和(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.688g,3.21mmol,1.00当量)于DMF(10mL)中的溶液中一次性添加DIEA(1.250g,9.64mmol,1.7mL,3.00当量)和碘化钠(0.144g,0.964mmol,0.30当量)。将混合物在70℃下搅拌12小时,并且随后过滤。将滤液减压浓缩且通过半制备型反相HPLC(10-40%乙腈+0.225%甲酸/水,经30分钟)纯化。用EtOAc(100mL×4)萃取所收集的流份。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到呈淡黄色固体状的(3S,5R)-4-(2-((3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)氨基)-2-氧代基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.20g,2.52mmol,78.4%产率)。MS(ESI)m/z 474.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.77(s,1H),9.41(s,1H),7.05-6.96(m,2H),6.83-6.75(m,1H),6.40(dd,J=1.6,8.1Hz,1H),5.87(d,J=7.9Hz,1H),4.33-4.22(m,1H),3.74(br s,2H),3.27(s,2H),2.80-2.53(m,6H),2.15-2.04(m,1H),1.89(dq,J=4.8,12.1Hz,1H),1.40(s,9H),1.00(d,J=5.6Hz,6H)。

[1305] 2-((2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺。向(3S,5R)-4-(2-((3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)氨基)-2-氧代基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.70g,3.59mmol,1当量)于二噁烷(10mL)中的溶液中一次性添加氢溴酸(8.89M,10mL,24.8当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时,随后用水(150mL)稀释且冻干,得到呈红色固体状的2-((2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺氢溴酸盐(2.70g,粗产物)。MS(ESI)m/z 374.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.82-10.76(m,1H),11.04-10.74(m,1H),10.38-9.99(m,1H),9.79-9.30(m,2H),7.47-7.25(m,1H),7.14(s,1H),7.03-6.88(m,1H),6.57(dd,J=2.5,8.9Hz,1H),4.53-4.21(m,3H),3.99(br s,2H),3.68-3.55(m,2H),3.24(br s,2H),2.92-2.69(m,1H),2.65-2.54(m,1H),2.44-2.28(m,1H),2.15-1.82(m,2H),1.37(br s,

6H)。

[1306] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐。在氮气下在25℃下,向4-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-异丙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.150g,0.271mmol,1当量)和2-((2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺氢溴酸盐(0.202g,0.445mmol,1.64当量)于DMF(1.5mL)中的混合物中一次性添加DIEA(0.105g,0.817mmol,3当量)、碘化钠(0.020g,0.135mmol,0.5当量)。将混合物加热至60℃且搅拌12小时,随后冷却至30℃且过滤。将滤液减压浓缩,并且通过标准方法纯化残余物,得到2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(0.072g,0.081 mmol,29.8%产率)。MS(ESI)m/z 847.3$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.79(s,1H),10.65-9.98(m,1H),8.39(d,J=8.4Hz,1H),8.29(d,J=1.2Hz,1H),8.08(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.23-7.18(m,2H),7.17-7.11(m,1H),7.07-6.96(m,2H),6.83(d,J=8.0Hz,1H),6.45(d,J=7.2Hz,1H),4.48(s,2H),4.26(dd,J=11.2,4.8Hz,1H),4.18-3.90(m,6H),3.75-3.64(m,5H),2.80-2.69(m,1H),2.64-2.56(m,1H),2.13-2.05(m,1H),1.97-1.85(m,1H),1.49(s,6H),1.29(s,6H),1.19(d,J=6.8Hz,6H)。

[1307] 实施例42:2-(3-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1308] 

[1309] 5-[5-[4-(2-溴乙氧基)-3-乙基-苯基]-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈。向5-[5-(3-乙基-4-羟基-苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈(1.23g,2.75mmol,1当量)(如本文所描述制备)于乙腈(30.8mL,0.09M)中的溶液中添加碳酸钾(1.16g,8.28mmol,3当量)和1,2-二溴乙烷(4.77mL,55.1mmol,20当量)。将混合物在80℃下搅拌18小时,过滤,并且浓缩滤液。通过硅胶柱色谱(0-33%EtOAc/己烷)纯化粗残余物,得到呈淡粉色固体状的5-[5-[4-(2-溴乙氧基)-3-乙基-苯基]-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈(0.867g,1.56mmol,56.7%产率)。MS(ESI)m/z 553.0$[M+1]^+$。

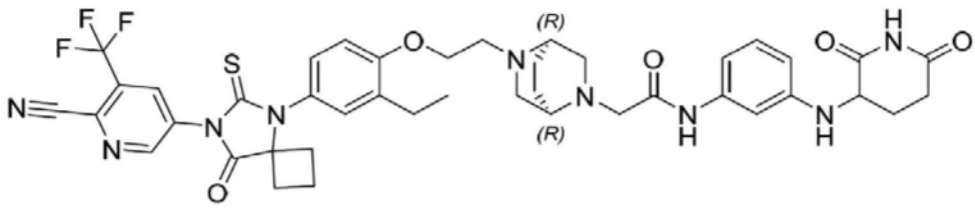
[1310] 3-[2-[4-[7-[6-氰基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-乙基-苯氧基]乙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯。向3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(0.057g,0.27mmol,1.2当量)于DMF(2.25mL,0.100M)中的溶液中添加5-[5-[4-(2-溴乙氧基)-3-乙基-苯基]-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈(0.125g,0.23mmol,1当量)

和DIEA(0.14mL,0.79mmol,3.5当量)。在搅拌下将混合物加热至60℃后保持18小时,减压浓缩,并且通过硅胶柱色谱(0-100%己烷/EtOAc)纯化残余物,得到呈灰白色固体状的3-[2-[4-[7-[6-氰基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-乙基-苯氧基]乙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(0.129g,0.19mmol,83.4%产率)。MS(ESI)m/z 685.2[M+1]$^+$。

[1311] 5-[5-[4-[2-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)乙氧基]-3-乙基-苯基]-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈二盐酸盐。将3-[2-[4-[7-[6-氰基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-乙基-苯氧基]乙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(0.129g,0.19mmol,1当量)悬浮于DCM(0.83mL,0.23M)中,用HCl于二噁烷中的4.0M溶液(0.71mL,2.83mmol,15当量)处理,并且在室温下搅拌2小时。浓缩反应物,得到呈米色固体状的5-[5-[4-[2-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)乙氧基]-3-乙基-苯基]-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈二盐酸盐(0.123g,0.19mmol,99.3%产率)。MS(ESI)m/z 585.2[M+1]$^+$。

[1312] 2-(3-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐。将2-氯-N-[3-[(2,6-二氧代基-3-哌啶基)氨基]苯基]乙酰胺(0.083g,0.28mmol,1.5当量)添加至5-[5-[4-[2-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)乙氧基]-3-乙基-苯基]-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈二盐酸盐(0.123g,0.19mmol,1当量)、碘化钠(0.042g,0.28mmol,1.5当量)、DMF(1.55mL,1.2摩尔)和DIEA(0.16mL,0.94mmol,5当量)的经搅拌混合物中。在60℃下搅拌1小时后,将溶液过滤且通过标准方法纯化,得到2-[3-[2-[4-[7-[6-氰基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-乙基-苯氧基]乙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]-N-[3-[(2,6-二氧代基-3-哌啶基)氨基]苯基]乙酰胺盐酸盐(0.106g,0.11mmol,61.5%产率)。MS(ESI)m/z 844.4[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.80(s,1H),10.48(br s,1H),9.22(d,1H,J=1.7Hz),8.76(d,1H,J=2.0Hz),7.1-7.3(m,3H),7.05(t,1H,J=8.0Hz),6.98(s,1H),6.86(d,1H,J=8.9Hz),6.46(dd,1H,J=1.5,8.1Hz),4.47(br s,2H),4.25(br dd,1H,J=4.8,11.4Hz),4.20(br s,3H),3.7-3.8(m,2H),3.2-3.6(m,6H),2.6-2.8(m,6H),2.3-2.5(m,4H),2.22(br s,2H),2.1-2.1(m,1H),1.9-2.0(m,2H),1.5-1.6(m,1H),1.20(t,3H,J=7.5Hz)。

[1313] 实施例43:2-((1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1314] 

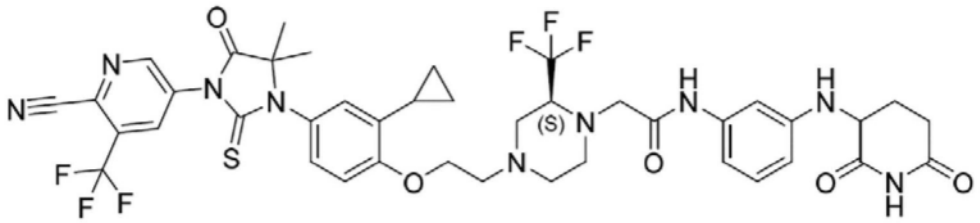
[1315] (1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-

5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯。向(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯(0.057g,0.27mmol,1.2当量)于DMF(2.26mL,0.100M)中的溶液中添加5-[5-[4-(2-溴乙氧基)-3-乙基-苯基]-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈(0.125g,0.23mmol,1当量)(如本文所描述制备)和DIEA(0.14mL,0.79mmol,3.5当量)。将混合物加热至60℃,同时搅拌18小时。减压浓缩之后,通过硅胶柱色谱(0-100%已烷/EtOAc)纯化反应混合物,得到呈米色固体状的(1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯(0.130g,0.19mmol,84.0%产率)。MS(ESI)m/z 685.2[M+1]$^+$。

[1316] 5-(5-(4-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈二盐酸盐。将(1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯(0.130g,0.19mmol,1当量)悬浮于DCM(0.84mL,0.226摩尔)中,并且用HCl于二噁烷中的4.0M溶液(0.71mL,2.85mmol,15当量)处理。将反应混合物在室温下搅拌6小时,并且浓缩,得到呈米色固体状的5-(5-(4-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈二盐酸盐(0.124g,0.19mmol,99.3%产率)。MS(ESI)m/z 585.2[M+1]$^+$。

[1317] 2-((1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐。将2-氯-N-[3-[(2,6-二氧代基-3-哌啶基)氨基]苯基]乙酰胺(0.084g,0.28mmol,1.5当量)添加至5-(5-(4-(2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基)乙氧基)-3-乙基苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈二盐酸盐(0.124g,0.19mmol,1当量)、碘化钠(0.043g,0.28mmol,1.5当量)、DMF(1.57mL,0.120摩尔)和DIEA(0.16mL,0.94mmol,5当量)的经搅拌混合物中。将反应混合物在60℃下搅拌1小时,并且随后将溶液过滤且通过标准方法纯化,得到2-((1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺盐酸盐(0.102g,0.11mmol,58.3%产率)。MS(ESI)m/z 844.4[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.80(s,1H),10.54(br s,1H),9.22(d,1H,J=1.8Hz),8.76(d,1H,J=2.0Hz),7.2-7.3(m,3H),7.05(t,1H,J=7.9Hz),6.99(br s,1H),6.88(br d,1H,J=7.9Hz),6.46(br d,1H,J=8.3Hz),4.57(br s,1H),4.37(br s,2H),4.26(br dd,1H,J=4.8,11.2Hz),4.04(br s,2H),3.96(br s,2H),3.86(br s,5H),2.5-2.8(m,7H),2.4-2.5(m,3H),2.2-2.4(m,2H),1.9-2.2(m,5H),1.5-1.6(m,1H),1.20(t,3H,J=7.5Hz)。

[1318] 实施例44:2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2-(三氟甲基)哒嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺

[1319] 

[1320] 1-(苯甲氧基)-2-环丙基-4-硝基苯。向1-苯甲氧基-2-溴-4-硝基-苯(15.0g,48.7mmol,1当量)和环丙基硼酸(4.60g,53.5mmol,1.1当量)于甲苯(120mL)中的混合物中添加乙酸钯(II)(1.09g,4.87mmol,0.1当量)、三环己基膦(4.10g,16.4mmol,0.3当量)、磷酸钾(31.0g,146mmol,3当量)和水(15mL)。将反应物在120℃下搅拌12小时。将反应物真空浓缩,并且向残余物中添加水(100mL)。用EtOAc(100mL×3)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(50mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱(9-17%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈红色油状物的1-(苯甲氧基)-2-环丙基-4-硝基苯(10.60g,39.36mmol,80.7%产率)。MS(ESI)m/z 270.5[M+1]$^+$。

[1321] 4-氨基-2-环丙基苯酚。向1-苯甲氧基-2-环丙基-4-硝基-苯(10.6g,39.3mmol,1当量)于MeOH(150mL)中的溶液中添加钯/活性碳(3.00g,3.94mmol,10%wt,0.1当量)和氢氧化铵(1mL)。将反应物在氢气氛围(50psi)下在40℃下搅拌3小时。将混合物过滤且真空浓缩。将粗产物在25℃下在4%EtOAc/石油醚中搅拌0.5小时。随后过滤混合物,得到呈黄色固体状的所需产物(4.60g,30.8mmol,78.3%产率)。MS(ESI)m/z 150.1[M+1]$^+$。

[1322] 2-((3-环丙基-4-羟苯基)氨基)-2-甲基丙腈。向4-氨基-2-环丙基-苯酚(4.50g,30.1mmol,1当量)于2-羟基-2-甲基-丙腈(28.2g,332mmol,30.3mL,11当量)中的混合物中添加硫酸镁(18.1g,151 mmol,5当量)。将反应物在60℃下搅拌3小时。将反应物真空浓缩且倒入水(50mL)中,并且将混合物用乙醚(30mL×3)萃取且真空浓缩,得到呈红色油状物的粗产物2-((3-环丙基-4-羟苯基)氨基)-2-甲基丙腈(10.0g)。MS(ESI)m/z 217.6[M+1]$^+$。

[1323] 5-(3-(3-环丙基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈。将2-((3-环丙基-4-羟苯基)氨基)-2-甲基丙腈(5.00g,23.1mmol,1当量)和5-异硫氰酸基-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(5.83g,25.4mmol,1.1当量)于DMF(30mL)中的混合物在25℃下搅拌1小时。此后,添加盐酸/MeOH(4M,11.5mL,2当量),并且将反应物在80℃下搅拌12小时。真空浓缩混合物。通过制备型反相液相色谱(40-70%乙腈+0.05%盐酸/水,25分钟)纯化残余物,将所收集的流份真空浓缩,并且用饱和碳酸氢钠溶液将pH值调整至8。用乙醚(300mL×3)萃取水相,并且将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。获得呈白色固体状的化合物5-(3-(3-环丙基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(5.20g,11.6mmol,50.4%产率)。MS(ESI)m/z 447.1[M+1]$^+$。

[1324] 5-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-环丙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈。向5-(3-(3-环丙基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(1.00g,2.24mmol,1当量)和1,2-二溴乙烷(8.42g,44.8mmol,3.38mL,20当量)于乙腈(10mL)中的混合物中添加碳酸钾(0.93g,6.72mmol,3当量)。将反应物在80℃下搅拌48小时。将混合物过滤且真空浓缩,并且通过制备型反相液相色谱(57-87%乙腈+0.05%盐酸/水,20分钟)纯化残余物。获得呈白色固体状

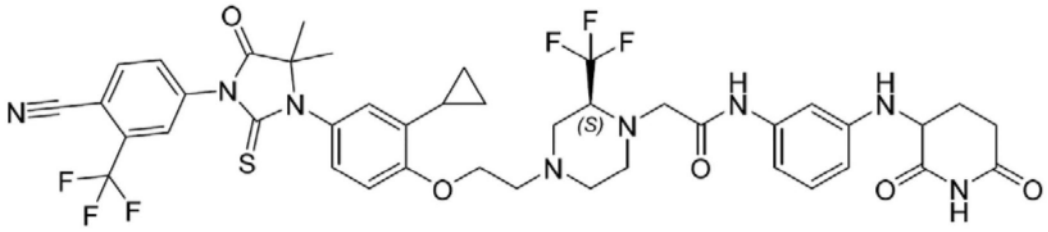
的化合物5-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-环丙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.30g,0.51mmol,22.7％产率,盐酸)。MS(ESI)m/z 555.0[M+1]$^+$。

[1325] (3S)-4-(2-((3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)氨基)-2-氧代基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向(3S)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.08g,0.31mmol,1当量)和2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.12g,0.41mmol,1.3当量)于DMF(2mL)中的混合物中添加DIEA(0.20g,1.57mmol,0.27mL,5当量)和碘化钠(14.1mg,0.09mmol,0.3当量)。将反应物在80℃下搅拌12小时。将混合物倒入水中且用乙醚(20mL×2)萃取,并且将合并的有机相真空浓缩。通过制备型TLC(5％MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(3S)-4-(2-((3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)氨基)-2-氧代基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.04g,77.9μmol,24.7％产率)。MS(ESI)m/z 536.3[M+Na]$^+$。

[1326] N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-((S)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酰胺。向(3S)-4-(2-((3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)氨基)-2-氧代基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.07g,0.13mmol,1当量)于DCM(5mL)中的混合物中添加氢溴酸/乙酸(0.5mL,33％v/v)。将反应物在25℃下搅拌1小时。真空浓缩混合物,得到呈白色固体状的N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-((S)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酰胺(0.10g,粗产物,氢溴酸)。

[1327] 2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺。向N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-((S)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酰胺(0.10g,0.20mmol,1当量,氢溴酸)和5-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-环丙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.13g,0.24mmol,1.2当量)于DMF(2mL)中的混合物中添加DIEA(0.61mmol,0.11mL,3当量)和碘化钠(0.01g,0.06mmol,0.3当量)。将反应物在50℃下搅拌12小时。过滤混合物,并且通过标准方法纯化残余物,得到2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(45.3mg,47.90μmol,23.7％产率,97％纯度,盐酸)。MS(ESI)m/z 886.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.79(s,1H),9.69(br d,J＝2.4Hz,1H),9.23(d,J＝2.0Hz,1H),8.80(d,J＝2.0Hz,1H),7.19-7.12(m,1H),7.16(s,1H),7.02-6.97(m,1H),6.97-6.91(m,1H),6.83(s,1H),6.82-6.76(m,1H),6.40(br d,J＝7.6Hz,1H),4.52(s,2H),4.24(dd,J＝4.8,11.2Hz,1H),3.91-3.54(m,7H),3.24-3.12(m,2H),2.79-2.69(m,1H),2.63-2.56(m,1H),2.24-2.03(m,3H),1.95-1.81(m,1H),1.49(s,6H),0.99-0.89(m,2H),0.61(d,J＝4.4Hz,2H)。

[1328] 实施例45:2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺

[1329] 

[1330] (3-(2-氯乙酰胺基)苯基)氨基甲酸苯甲酯。将2-氯乙酸(3.02mL,26.8mmol)和HATU(11.7g,30.9mmol)于DMF(20mL)中的混合物在25℃下搅拌12小时。随后相继添加(3-氨基苯基)氨基甲酸苯甲酯(5.00g,20.6mmol)和DIEA(10.7mL,61.9mmol)。将反应物在25℃下搅拌4小时。真空浓缩混合物,并且通过制备型反相液相色谱(40-70%乙腈+0.05%盐酸/水,经20分钟)纯化残余物。浓缩所收集的流份,并且用饱和碳酸氢钠溶液将pH值调整至8,并且用EtOAc(100mL×3)萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥且真空浓缩,得到呈白色固体状的(3-(2-氯乙酰胺基)苯基)氨基甲酸苯甲酯(3.50g,10.9mmol,53.2%产率)。MS(ESI)m/z 319.1[M+1]$^+$

[1331] (S)-4-(2-((3-(((苯甲氧基)羰基)氨基)苯基)氨基)-2-氧代基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向(3S)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.40g,1.57mmol)和(3-(2-氯乙酰胺基)苯基)氨基甲酸苯甲酯(0.70g,2.20mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加碘化钠(71.0mg,0.47mmol)和DIEA(0.82mL,4.72mmol)。将反应物在90℃下搅拌12小时。将混合物倒入水中且用EtOAc(20mL×3)萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥,真空浓缩,并且通过快速硅胶色谱(0-15%EtOAc/石油醚)纯化。获得呈黄色油状物的(S)-4-(2-((3-(((苯甲氧基)羰基)氨基)苯基)氨基)-2-氧代基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.44g,粗产物)。MS(ESI)m/z 559.2[M+Na]$^+$。

[1332] (S)-4-(2-((3-氨基苯基)氨基)-2-氧代基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将(S)-4-(2-((3-(((苯甲氧基)羰基)氨基)苯基)氨基)-2-氧代基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.44g,0.83mmol)和钯/活性碳(0.10g,10%wt)于MeOH(10mL)中的混合物在氢气下在25℃下搅拌12小时。将混合物过滤且真空浓缩,得到呈粗无色油状物的(S)-4-(2-((3-氨基苯基)氨基)-2-氧代基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.28g,0.69mmol,83.9%产率)。MS(ESI)m/z 347.1[M+1]$^+$。

[1333] (3S)-4-(2-((3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)氨基)-2-氧代基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向(S)-4-(2-((3-氨基苯基)氨基)-2-氧代基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.28g,0.69mmol)和3-溴哌啶-2,6-二酮(0.40g,2.09mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加碳酸氢钠(0.17g,2.09mmol)。将反应物在60℃下搅拌48小时,并且随后将混合物倒入水中且用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过制备型TLC(60%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的(3S)-4-(2-((3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)氨基)-2-氧代基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.18g,0.35mmol,51.2%产率)。MS(ESI)m/z 514.2[M+1]$^+$。

[1334] N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-((S)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酰胺。向(3S)-4-(2-((3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)氨基)-2-氧代基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.18g,0.13mmol,1当量)于DCM(5mL)中的混合物中添加

氢溴酸/乙酸(0.48mL,33%纯度)。将反应物在25℃下搅拌1小时。真空浓缩混合物,得到呈红色固体状的粗产物N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-((S)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酰胺(0.30g,氢溴酸)。

[1335] 4-(3-(3-环丙基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。将2-((3-环丙基-4-羟苯基)氨基)-2-甲基丙腈(5.00g,23.1mmol,1当量)和4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(5.80g,25.4mmol,1.1当量)于DMF(30mL)中的混合物在25℃下搅拌1小时。随后添加盐酸/MeOH(4M,11.56mL,2当量),并且将反应物在80℃下搅拌12小时。通过制备型反相色谱(40-70%乙腈+0.05%盐酸/水,25分钟)纯化残余物。真空浓缩所收集的流份,并且用饱和碳酸氢钠将pH值调整至8。用乙醚(300mL×3)萃取水层,并且将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,得到呈白色固体状的4-(3-(3-环丙基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(4.90g,11.0mmol,47.6%产率)。MS(ESI)m/z 446.2[M+1]$^+$。

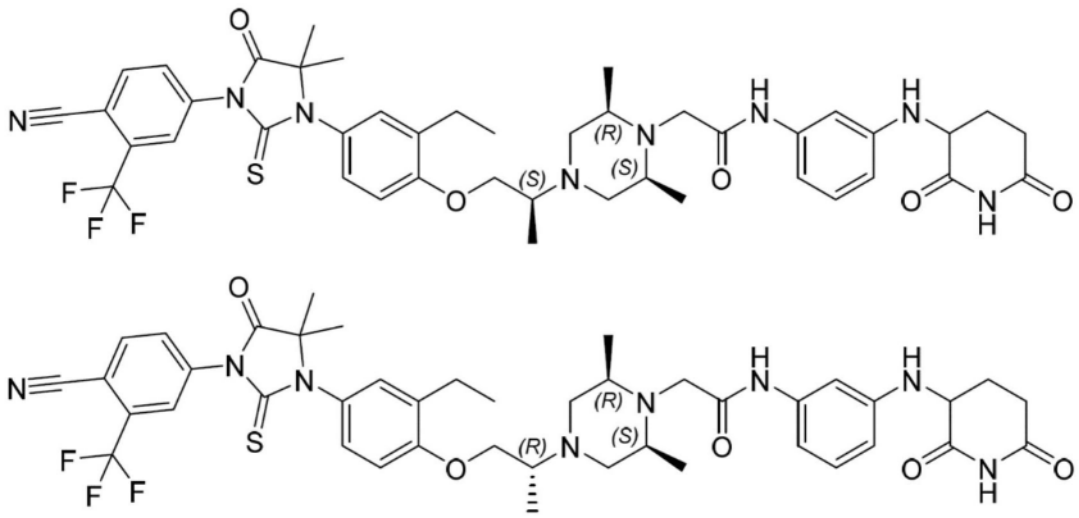
[1336] 4-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-环丙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。向4-(3-(3-环丙基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(1.00g,2.24mmol,1当量)和1,2-二溴乙烷(8.43g,44.9mmol,3.39mL,20当量)于乙腈(10mL)中的混合物中添加碳酸钾(0.93g,6.73mmol,3当量)。将反应物在80℃下搅拌24小时。将混合物过滤且真空浓缩,并且通过制备型反相色谱(57-87%乙腈+0.05%盐酸/水,20分钟)纯化残余物,得到呈白色固体状的4-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-环丙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.650g,1.10mmol,49.2%产率,盐酸盐)。MS(ESI)m/z 554.0[M+1]$^+$。

[1337] 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺。向N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)-2-((S)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酰胺(0.12g,0.25mmol,1当量,氢溴酸)和4-(3-(4-(2-溴乙氧基)-3-环丙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.16g,0.28mmol,1.13当量,盐酸盐)于DMF(2mL)中的混合物中添加DIEA(0.13mL,3当量)和碘化钠(0.01g,0.76mmol,0.3当量)。将反应物在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤且通过标准方法纯化,得到2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.09g,90.5μmol,35.8%产率,97%纯度,盐酸盐)。MS(ESI)m/z 885.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.10(s,1H),10.79(s,1H),9.70(br s,1H),8.39(d,J=8.4Hz,1H),8.27(d,J=1.6Hz,1H),8.06(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.15(s,2H),7.04-6.93(m,2H),6.84(s,1H),6.82-6.76(m,1H),6.40(d,J=7.6Hz,1H),4.54(s,3H),4.24(dd,J=4.4,11.2Hz,1H),3.66-3.44(m,6H),3.41-3.24(m,2H),3.23-3.14(m,1H),2.79-2.68(m,1H),2.64-2.56(m,1H),2.25-2.01(m,3H),1.97-1.81(m,1H),1.47(s,6H),1.00-0.89(m,2H),0.61(d,J=3.6Hz,2H)。

[1338] 实施例46:2-((2S,6R)-4-((S)-1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺和

[1339] 2-((2S,6R)-4-((R)-1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺

[1340]



[1341] (2S,6R)-4-((S)-1-甲氧基-1-氧代基丙-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯和(2S,6R)-4-((R)-1-甲氧基-1-氧代基丙-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。在25℃下向(2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.20g,5.60mmol)和(R)-2-氯丙酸甲酯(0.9mL,8.40mmol)于DMF(10mL)中的混合物中一次性添加DIEA(2.9mL,16.8mmol)。将混合物加热至60℃且搅拌12小时。将混合物倒入水(20mL)中,并且用EtOAc(30mL×3)萃取水相。将合并的有机层用盐水(30mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱(3:1的石油醚/EtOAc)纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的(2S,6R)-4-((S)-1-甲氧基-1-氧代基丙-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯和(2S,6R)-4-((R)-1-甲氧基-1-氧代基丙-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的混合物(0.70g,2.33mmol,41.6%产率)。^{0}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.04-4.12(m,2H),3.70(s,3H),3.36(q,J=7.2Hz,1H),2.54-2.67(m,3H),2.38(dd,J=11.6,4.4Hz,1H),1.47(s,9H),1.25-1.31(m,9H)。

[1342] (2S,6R)-4-((S)-1-羟基丙-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯和(2S,6R)-4-((R)-1-羟基丙-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。在0℃下向上文所获得的混合物(0.68g,2.26mmol)于THF(10mL)中的溶液中逐份添加氢化锂铝(0.13g,3.40mmol)。将反应物在0℃下搅拌1小时。向反应物中添加THF(12mL)和无水硫酸钠(10g)。随后在0℃下向经搅拌的混合物中逐滴添加水(2mL),并且将混合物在25℃下搅拌0.5小时。过滤悬浮液,并且用EtOAc(20mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,并且通过硅胶色谱(1:1的石油醚/EtOAc)纯化残余物,得到呈无色油状物的(2S,6R)-4-((S)-1-羟基丙-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯和(2S,6R)-4-((R)-1-羟基丙-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的混合物(0.56g,2.04mmol,90.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.15(q,J=6.0Hz,2H),3.43-3.51(m,1H),3.33-3.42(m,1H),3.25(s,1H),2.82-2.92(m,1H),2.77(dd,J=11.2,4.4Hz,1H),2.40-2.58(m,2H),2.29(dd,J=11.2,4.4Hz,1H),1.58(s,1H),1.48(s,9H),1.23-1.36(m,6H),0.88(d,J=6.8Hz,3H)

[1343] (2S,6R)-4-((S)-1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯和(2S,

6R)-4-((R)-1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。在氮气下在25℃下,向4-(3-(3-乙基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.50g,1.15mmol)和上文所获得的混合物(0.47g,1.73mmol)于甲苯(4mL)中的混合物中添加(E)-二氮烯-1,2-二基双(哌啶-1-基甲酮)(0.58g,2.31 mmol)。将混合物冷却至0℃,并且逐滴添加三丁膦(0.57mL,2.31mmol)。随后将混合物加热至110℃且搅拌12小时。在45℃下减压浓缩混合物。通过硅胶色谱(2:1的石油醚/EtOAc)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的(2S,6R)-4-((S)-1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯和(2S,6R)-4-((R)-1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的混合物(0.70g,1.02mmol,88.2%产率)。MS(ESI)m/z 688.2$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.95-8.01(m,2H),7.85(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),7.03-7.11(m,2H),6.93(d,J=8.4Hz,1H),4.05-4.11(m,3H),3.85-3.96(m,1H),3.05-3.19(m,1H),2.62-2.74(m,5H),1.58(s,6H),1.47(s,9H),1.27-1.32(m,9H),1.21-1.25(m,3H)

[1344] 4-(3-(4-((S)-2-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈和4-(3-(4-((R)-2-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。在N_2下在0℃下,向上文所获得的混合物(0.70g,1.02mmol,1当量)于DCM(15mL)中的溶液中一次性添加TFA(7.70g,67.5mmol,5mL,66.4当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。通过半制备型反相HPLC(29-49%乙腈/水+0.1%TFA,10分钟)纯化混合物。在45℃下减压浓缩混合物以移除乙腈,并且通过饱和碳酸氢钠水溶液将水相调整至pH值8。用DCM(50mL×3)萃取水相,并且将合并的有机相用盐水(50mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。分离呈淡黄色油状物的产物4-(3-(4-((S)-2-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈和4-(3-(4-((R)-2-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈的所需混合物(0.48g,0.81mmol,79.4%产率,99%纯度)。MS(ESI)m/z 588.2$[M+1]^+$

[1345] 4-(3-(4-((S或R)-2-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈的对映异构体1和2。通过对掌性SFC(柱子:Phenomenex-Cellulose-2(250mm×30mm,10μm);移动相:50%0.1%氨水/2-丙醇,3.7分钟)纯化上文所获得的混合物(0.48g,0.81mmol),得到2个峰,其对掌性未测定。

[1346] 获得呈淡黄色油状物的对映异构体2(0.27g,0.46mmol,55.8%产率,99.6%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.95-8.01(m,2H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.03-7.11(m,2H),6.93(d,J=8.4Hz,1H),4.09-4.14(m,1H),3.89-3.99(m,1H),3.01-3.14(m,1H),2.87-2.98(m,2H),2.75-2.85(m,2H),2.70(q,J=7.2Hz,2H),2.02-2.09(m,2H),1.58(s,6H),1.22-1.26(m,6H),1.08(d,J=6.0Hz,6H)

[1347] 获得呈淡黄色油状物的对映异构体1(0.14g,0.24mmol,28.8%产率,96.1%纯

度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.95-8.02(m,2H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.03-7.12(m,2H),6.93(d,J=8.4Hz,1H),4.10-4.13(m,1H),3.91-3.97(m,1H),3.03-3.15(m,1H),2.89-3.00(m,2H),2.81(t,J=12.4Hz,2H),2.70(q,J=7.60Hz,2H),2.05-2.18(m,2H),1.58(s,6H),1.21-1.26(m,6H),1.09(d,J=6.0Hz,6H);

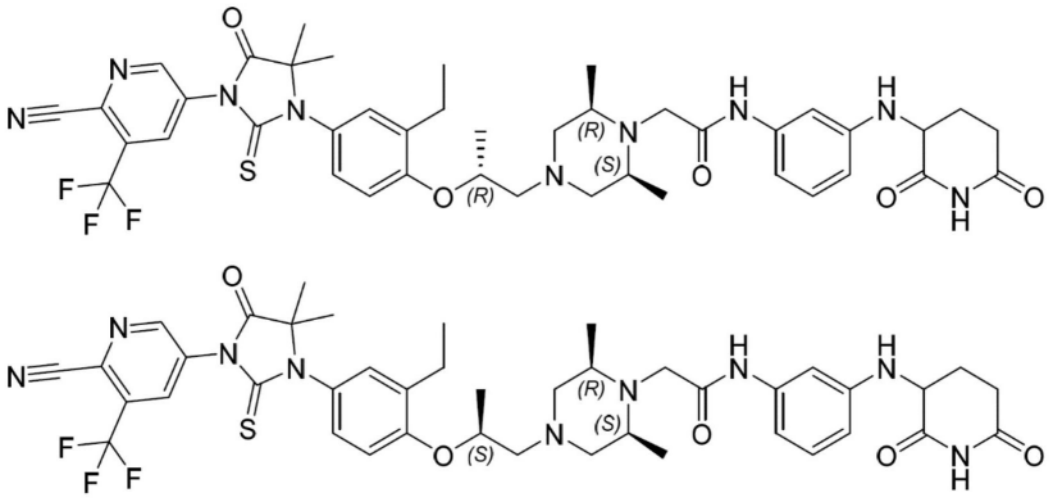
[1348] 2-((2S,6R)-4-((S或R)-1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺的对映异构体2。在25℃下,向上文所获得的对映异构体2(0.22g,0.37mmol,1当量)和2-氯-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.17g,0.56mmol,1.5当量)于DMF(5mL)中的混合物中一次性添加DIEA(0.15g,1.12mmol,0.2mL,3当量)和碘化钾(0.03g,0.19mmol,0.5当量)。将混合物加热至50℃且搅拌12小时。将混合物冷却至25℃,并且将残余物倒入水(10mL)中。用EtOAc(10mL×3)萃取水相,并且将合并的有机相用盐水(10mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过标准方法纯化残余物,得到2-((2S,6R)-4-((S或R)-1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺的对映异构体2(0.12g,0.13mmol,34.9%产率,99.0%纯度,盐酸盐)。MS(ESI)m/z 847.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6+D_2O)δ8.37(d,J=8.4Hz,1H),8.28(d,J=1.6Hz,1H),8.06(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.10-7.26(m,3H),7.00-7.08(m,1H),6.90-6.95(m,1H),6.78-6.87(m,1H),6.46(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),4.40-4.47(m,1H),4.30-4.38(m,1H),4.25(dd,J=11.2,4.8Hz,1H),4.10-4.22(m,2H),3.86-4.08(m,3H),3.55-3.80(m,4H),2.68-2.79(m,2H),2.54-2.65(m,2H),2.03-2.13(m,1H),1.84-1.96(m,1H),1.51(d,J=6.8Hz,3H),1.49(s,6H),1.32(d,J=4.8Hz,6H),1.17(t,J=7.6Hz,3H)。

[1349] 通过相同方法制备对映异构体1(0.058g,0.063mmol,16.82%产率,95.29%纯度,盐酸盐)。MS(ESI)m/z 847.4[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.79(s,1H),8.38-8.40(d,J=8.0Hz,1H),8.29(d,J=1.6Hz,1H),8.06-8.08(d,J=8.4Hz,1H),7.17-7.23(m,3H),7.02-7.06(m,1H),6.96(br,s,1H),6.81-6.83(d,J=8.0Hz,1H),6.44-6.46(d,J=8.8Hz,1H),4.36-4.43(m,2H),4.24-4.28(m,1H),3.85(m,2H),3.66(m,7H),2.69-2.78(m,3H),2.57-2.61(m,1H),2.08-2.11(m,H),1.86-1.95(m,1H),1.50(s,9H),1.30(m,6H),1.16-1.20(d,J=7.6Hz,3H)。

[1350] 实施例47:2-((2S,6R)-4-((R)-2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺和

[1351] 2-((2S,6R)-4-((S)-2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺

[1352]



[1353] (2S,6R)-4-((S)-2-羟丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯和(2S,6R)-4-((R)-2-羟丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将(2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.50g,7.00mmol)和(S)-2-甲基环氧乙烷(588uL,8.40mmol)于水(10mL)中的混合物在70℃下搅拌20小时。向反应混合物中添加水(10mL),随后用DCM(10mL×2)萃取反应混合物。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到呈粗无色油状物的(2S,6R)-4-((S)-2-羟丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯和(2S,6R)-4-((R)-2-羟丙基)-2,6—二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的混合物(1.80g,6.61mmol,94.4%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 4.08-4.14(m,2H),3.79-3.88(m,1H),3.40(s,1H),2.73-2.76(d,J=11.2Hz,1H),2.56-2.58(m,1H),2.43-2.46(m,1H),2.21-2.30(m,2H),2.08-2.12(d,J=11.2,4.4Hz,1H),1.46(s,9H),1.27-1.31(m,6H),1.14-1.16(d,J=6.0Hz,3H)。

[1354] (2S,6R)-4-((R)-2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯和(2S,6R)-4-((S)-2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向上文所获得的混合物(0.60g,2.20mmol,1当量)和5-(3-(3-乙基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.96g,2.20mmol,1当量)于无水THF(1mL)中的溶液中添加PPh_3(0.69g,2.64mmol,1.2当量),接着在0℃下添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二异丙酯(1.34g,6.61mmol,1.28mL,3当量),并且随后在氮气氛围下使反应混合物升温至20℃后保持12小时。减压浓缩混合物,得到残余物。将残余物通过半制备型反相HPLC(48-68%乙腈/水+0.1%TFA,10分钟)纯化,并且通过半制备型反相HPLC(43-63%乙腈/水+0.1%TFA,10分钟)再纯化。用饱和碳酸氢钠将所收集的流份的pH值调整至7至8,并且浓缩所述流份以移除有机挥发物。用EtOAc(30mL×3)萃取水溶液,并且将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到呈棕色固体状的(2S,6R)-4-((R)-2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯和(2S,6R)-4-((S)-2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的混合物(0.45g,0.65mmol,29.6%产率),并且对掌性SFC显示31%ee。MS(ESI)m/z 689.2$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.10(s,1H),8.37(s,1H),6.99-

7.06(m,3H),4.57-4.62(m,1H),4.07-4.10(m,2H),2.65-2.73(m,5H),2.51-2.56(m,1H),2.27-2.33(m,2H),1.60(s,6H),1.47(s,9H),1.44-1.45(d,J=6.0Hz,1H),1.26-1.27(m,6H),1.20-1.24(m,3H)。

[1355] (2S,6R)-4-((R或S)-2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的对映异构体1和2。(2S,6R)-4-((R)-2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.45g,0.65mmol,1当量)和(2S,6R)-4-((S)-2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.20g,0.29mmol,0.44当量)的两种对映异构体通过对掌性SFC(柱子:Chiralpak AD-3(50×4.6mm,内径3μm);移动相:相A二氧化碳和相B异丙醇(0.05%二异丙胺);梯度洗脱:5-40%IP(0.05%DIEA)/二氧化碳;流量:3mL/min;波长:220nm;柱温度:35℃;背压:100巴)分离。两种对映异构体随后通过对掌性HPLC(柱子:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm);移动相:20%0.1%氨水/异丙醇,4.5分钟,60分钟)进一步纯化。两种产物的对掌性未测定。

[1356] 获得呈棕色固体状的对映异构体1(0.34g,0.49mmol,75.4%产率,99.7%纯度),其具有100%ee。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.10(d,J=2.0Hz,1H),8.37(d,J=2.0Hz,1H),7.05-7.07(m,2H),6.99-7.01(m,1H),4.56-4.63(m,1H),4.05-4.11(m,2H),2.61-2.73(m,5H),2.51-2.56(m,1H),2.27-2.33(m,2H),1.60(s,6H),1.47(s,9H),1.44-1.45(d,J=6.0Hz,3H),1.25-1.27(m,6H),1.22-1.23(m,3H);

[1357] 获得呈棕色固体状的对映异构体2(0.18g,0.26mmol,39.8%产率,99.4%纯度),其具有100%ee。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.10(d,J=2.0Hz,1H),8.37(d,J=2.0Hz,1H),7.05-7.07(m,2H),6.99-7.01(m,1H),4.56-4.63(m,1H),4.07-4.10(m,2H),2.65-2.73(m,5H),2.51-2.56(m,1H),2.27-2.33(m,2H),1.60(s,6H),1.47(s,9H),1.44-1.45(d,J=6.0Hz,3H),1.25-1.27(m,6H),1.22-1.23(m,3H)。

[1358] 5-(3-(4-(((R或S)-1-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-基)氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈的对映异构体1和2。向(2S,6R)-4-((R或S)-2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的对映异构体1(0.34g,0.49mmol,1当量)于DCM(6mL)中的溶液中添加TFA(3.08g,27.0mmol,2mL,54.7当量),并且将混合物在20℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入饱和氯化铵(10mL)中且用DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到呈棕色固体状的粗产物5-(3-(4-(((R或S)-1-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-基)氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈的对映异构体1(0.24g,0.41mmol,82.6%产率)。MS(ESI)m/z 589.2$[M+1]^+$。

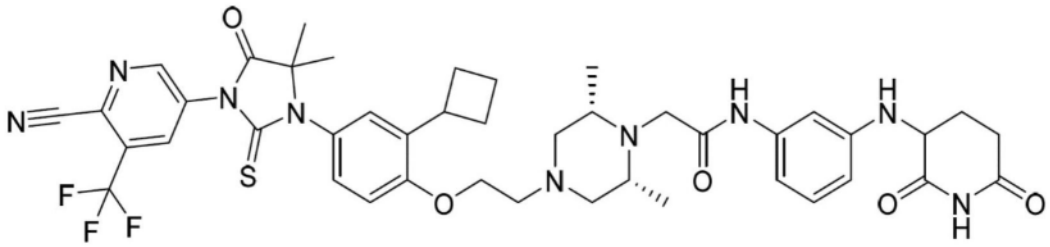
[1359] 使用相同方法制备5-(3-(4-(((R或S)-1-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-基)氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈的对映异构体2,并且得到黄色油状物。(130mg,粗产物)MS(ESI)m/z 589.3$[M+1]^+$。

[1360] 2-((2S,6R)-4-((R或S)-2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲

基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺的对映异构体1和2。向5-(3-(4-(((R或S)-1-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-基)氧基)-3-乙基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈的对映异构体1(0.24g,0.41mmol,1当量)和2-氯-N-[3-[(2,6-二氧代基-3-哌啶基)氨基]苯基]乙酰胺(0.12g,0.41mmol,1当量)于DMF(2.5mL)中的溶液中添加DIEA(0.16g,1.22mmol,213μL,3当量),接着添加碘化钾(0.03g,0.20mmol,0.5当量)。将反应混合物在60℃下搅拌12小时,并且随后减压浓缩,得到残余物。通过标准方法纯化残余物,得到2-((2S,6R)-4-((R或S)-2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺的对映异构体1(0.14g,0.15mol,38.4%产率,97.0%纯度,盐酸盐)。MS(ESI)m/z 848.4$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.81(s,1H),9.25-9.26(d,J=2.0Hz,1H),8.83-8.84(d,J=2.0Hz,1H),7.27-7.29(m,1H),7.16-7.21(m,2H),7.03-7.07(m,1H),6.98(s,1H),6.86-6.88(d,J=8.0Hz,1H),6.46-6.48(d,J=6.8Hz,1H),5.19(s,1H),4.25-4.29(m,5H),3.73(m,3H),3.48(m,3H),2.67-2.79(m,3H),2.57-2.63(m,1H),2.07-2.11(m,1H),1.86-1.96(m,1H),1.53(s,6H),1.30-1.38(m,9H),1.15-1.19(t,J=7.8Hz,3H)。

[1361] 使用相同方法获得2-((2S,6R)-4-((R或S)-2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺的对映异构体2(0.088g,0.104mmol,45.20%产率,100%纯度,盐酸盐)。MS(ESI)m/z 848.3$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.05-10.35(m,2H),9.25(d,J=2.0Hz,1H),8.83(d,J=2.0Hz,1H),7.31-7.23(m,1H),7.23-7.13(m,2H),7.09-6.95(m,2H),6.87(d,J=8.0Hz,1H),6.47(d,J=7.2Hz,1H),5.20(s,1H),4.45-4.00(m,5H),3.94-3.25(m,6H),2.79-2.54(m,4H),2.14-2.03(m,1H),1.97-1.83(m,1H),1.52(s,6H),1.34-1.24(m,9H),1.16(t,J=7.6Hz,3H)。

[1362] 实施例48:2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丁基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺

[1363] 

[1364] 1-(苯甲氧基)-2-溴-4-硝基苯。向2-溴-4-硝基苯酚(50.0g,0.229mol,1当量)和溴甲基苯(47.0g,0.27mol,1.2当量)于乙腈(500mL)中的混合物中添加碳酸钾(63.4g,0.46mol,2当量),并且将反应混合物在80℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物以移除乙腈。添加水,过滤混合物,并且用水洗涤滤饼。将粗产物用20:1的石油醚/EtOAc进行湿磨,在25℃下搅拌30分钟,并且随后过滤,得到呈黄色固体状的1-(苯甲氧基)-2-溴-4-硝基苯(68.0g,0.22mol,96.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.48-8.49(d,J=2.8Hz,1H),8.16-

819(dd,J＝9.2Hz,2.8Hz,1H),7.35-7.48(m,5H),6.99-7.02(d,J＝9.2Hz,1H),5.28(s,2H)。

[1365] 1-(苯甲氧基)-2-环丁基-4-硝基苯。向1-(苯甲氧基)-2-溴-4-硝基苯(5.00g,16.2mmol,1当量)和环丁基硼酸(2.43g,24.3mmol,1.5当量)于甲苯(50mL)和水(10mL)中的溶液中添加碳酸铯(15.8g,48.6mmol,3当量),接着添加Pd(dppf)$_2$Cl$_2$(1.19g,1.62mmol,10mol%)。将反应混合物在氮气氛围下在100℃下搅拌48小时。将反应混合物倒入水中且用EtOAc萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过半制备型反相HPLC(55-85%乙腈/水+0.1%TFA,25分钟)纯化残余物。用饱和碳酸氢钠将所收集的流份的pH值调整至7至8,并且浓缩所述流份以移除有机挥发物,并且用EtOAc萃取水溶液。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到呈白色固体状的1-(苯甲氧基)-2-环丁基-4-硝基苯(2.50g,8.82mmol,13.6%产率)。MS(ESI)m/z:284.1[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CDCl$_3$)δ8.07-8.13(m,2H),7.36-7.45(m,5H),6.90-6.92(d,J＝8.8Hz,1H),5.17(s,2H),3.72-3.83(m,1H),2.35-2.42(m,2H),2.12-2.22(m,2H),2.01-2.09(m,1H),1.83-1.91(m,1H)。

[1366] 4-(苯甲氧基)-3-环丁基苯胺。向1-(苯甲氧基)-2-环丁基-4-硝基苯(2.50g,8.82mmol,1当量)于EtOH(20mL)和水(20mL)中的溶液中添加氯化铵(2.36g,44.1mmol,5当量),接着添加铁(1.48g,26.4mmol,3当量)。将反应混合物在60℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入水中且用EtOAc萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱(8:1至3:1的石油醚/EtOAc)纯化残余物,得到呈棕色油状物的4-(苯甲氧基)-3-环丁基苯胺(1.90g,7.50mmol,84.9%产率)。MS(ESI)m/z:254.1[M+1]$^+$。

[1367] 2-((4-(苯甲氧基)-3-环丁基苯基)氨基)-2-甲基丙腈。向4-(苯甲氧基)-3-环丁基苯胺(1.10g,4.34mmol)于2-羟基-2-甲基丙腈(4.0mL,43.8mmol)中的混合物中添加硫酸镁(1.31g,10.8mmol)。将混合物加热至60℃且搅拌12小时。将反应物真空浓缩,并且将残余物倒入水(30mL)中。用EtOAc萃取水相,并且将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。反应物不经进一步纯化便直接用于下一步骤中。获得呈黄色油状物的化合物2-(4-苯甲氧基-3-环丁基-苯胺基)-2-甲基-丙腈(1.50g,粗产物)。MS(ESI)m/z 294.2[M+1-CN]$^+$。

[1368] 5-(3-(4-(苯甲氧基)-3-环丁基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈。将2-(4-苯甲氧基-3-环丁基-苯胺基)-2-甲基-丙腈(1.50g,4.68mmol)和5-异硫氰酸基-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(1.29g,5.62mmol)于DMF(10mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。向溶液中添加含盐酸的MeOH(4M,5.85mL),并且将反应物在80℃下搅拌1小时。将残余物倒入水(50mL)中,并且用EtOAc萃取水相。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过半制备型反相HPLC(85-98%乙腈/水+0.2%盐酸,经12分钟)纯化粗产物。将残余物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)中,并且将水相用EtOAc萃取,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。获得呈黄色油状物的化合物5-(3-(4-(苯甲氧基)-3-环丁基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(1.18g,2.14mmol,45.8%产率)。MS(ESI)m/z 551.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CDCl$_3$)δ9.09-9.14(d,J＝2.4Hz,1H),8.37-8.40(d,J＝2.4Hz,1H),7.34-7.48(m,5H),7.05-7.12(m,2H),6.96-7.02(m,1H),5.11(s,2H),3.75-3.88(m,1H),2.31-2.43(m,

2H),2.06-2.19(m,3H),1.78-1.87(m,1H),1.62(s,6H)。

[1369] 5-(3-(3-环丁基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈。在氮气下在-70℃下,向5-(3-(4-(苯甲氧基)-3-环丁基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(1.18g,2.14mmol)于DCM(15mL)中的溶液中添加三溴硼烷(1.61g,6.43mmol)。将反应混合物在-70℃下搅拌1小时。通过在-20℃下添加饱和碳酸氢钠溶液(30mL)而淬灭反应混合物,并且用水(20mL)进一步稀释。分离有机相,并且用EtOAc萃取水相。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过硅胶色谱(0-25%EtOAc/石油醚)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的5-(3-(3-环丁基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.53g,1.15mmol,53.7%产率)。MS(ESI)m/z 461.2$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.09-9.12(d,J=2.4Hz,1H),8.37-8.39(d,J=2.0Hz,1H),7.03-7.06(d,J=2.4Hz,1H),6.98-7.02(m,1H),6.87-6.91(d,J=8.4Hz,1H),5.08(s,1H),3.65-3.75(m,1H),2.38-2.47(m,2H),2.08-2.23(m,3H),1.86-1.94(m,1H),1.62(s,6H)。

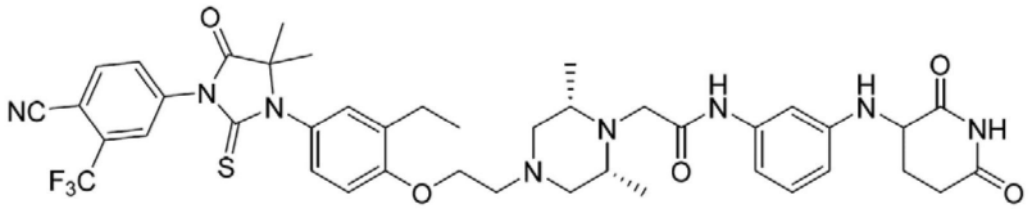
[1370] 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丁基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。在0℃下向5-(3-(3-环丁基-4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈(0.33g,0.71mmol,1当量)、2-((2R,6S)-4-(2-羟乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.39g,1.43mmol,2当量)和PPh_3(0.37g,1.43mmol,2当量)于THF(2mL)中的溶液中添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二异丙酯(0.28g,1.43mmol,2当量)。将反应物在50℃下搅拌16小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,并且通过半制备型反相HPLC(50-70%乙腈/水+0.1%TFA,10分钟)纯化粗产物。将残余物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,并且将水相用EtOAc萃取,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。获得呈黄色固体状的化合物2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丁基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.16g,0.22mmol,32.0%产率)。MS(ESI)m/z 715.5$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.12-9.19(d,J=2.0Hz,1H),8.64-8.68(d,J=2.0Hz,1H),7.11-7.19(m,2H),7.00-7.06(d,J=8.8Hz,1H),4.15-4.23(t,J=5.2Hz,2H),3.72-3.82(m,1H),3.44(s,2H),2.97-3.09(m,2H),2.88-2.96(m,2H),2.80-2.86(t,J=5.6Hz,2H),2.31-2.42(m,2H),2.02-2.16(m,5H),1.80-1.89(m,1H),1.57(s,6H),1.47(s,9H),1.06-1.13(d,J=6.4Hz,6H)。

[1371] 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丁基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸。将2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丁基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.16g,0.23mmol,1当量)的溶液用含盐酸的二噁烷(4M,3.32mL,57.1当量)进行处理,并且在25℃下搅拌10小时。减压浓缩反应混合物,得到呈白色固体状的粗产物2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丁基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸(0.16g,粗产物,盐酸盐)。MS(ESI)m/z 659.1$[M+1]^+$。

[1372] 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧

代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丁基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺。向3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(0.08g,0.34mmol,1.5当量,盐酸盐)、2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丁基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸(0.15g,0.22mmol,1当量)、HATU(0.13g,0.34mmol,1.5当量)于DMF(1mL)中的混合物中添加DIEA(0.14g,1.14mmol,5当量),并且将反应物在25℃下搅拌12小时。将混合物倒入水(50mL)中,并且用EtOAc萃取水相,并且将合并的有机层用盐水(30mL×5)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过标准方法纯化残余物,得到2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丁基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(72.0mg,0.08mmol,36.0%产率,98%纯度)。MS(ESI)m/z 860.3$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.76(s,1H),9.34(s,1H),9.25(s,1H),8.82(s,1H),7.07-7.17(m,3H),6.96-7.04(m,2H),6.76-6.82(d,J=8.0Hz,1H),6.37-6.44(d,J=8.0Hz,1H),5.84-5.92(d,J=7.6Hz,1H),4.28(br s,1H),4.14(s,2H),3.64-3.75(m,1H),3.21(s,2H),2.85-2.95(d,J=10.8Hz,2H),2.73(br s,5H),2.54-2.64(m,1H),2.29-2.36(m,2H),1.76-2.09(m,8H),1.52(s,6H),0.96-1.02(d,J=5.6Hz,6H)。

[1373] 实施例49:2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺

[1374] 

[1375] (3S,5R)-4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。在15℃下向(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.20g,5.60mmol,1.00当量)于DMF(7.2mL)中的溶液中添加2-溴乙酸叔丁酯(1.31g,6.72mmol,0.993mL,1.20当量)、碘化钠(0.25g,1.68mmol,0.30当量)和DIEA(2.17g,16.8mmol,2.93mL,3.00当量)。将所得混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物用水(21.0mL)稀释且用EtOAc(5.0mL×2)萃取,并且将合并的有机层用盐水(5.0mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱(100:1至0:1的石油醚/EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(3S,5R)-4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.80g,粗产物)。

[1376] 2-((2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。在10℃下向(3S,5R)-4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.80g,5.42mmol,1.00当量)于MeOH(18.0mL)中的溶液中添加盐酸/MeOH(18.0mL)。将所得混合物在10℃下搅拌12小时。用饱和碳酸氢钠将混合物淬灭至pH值为8,减压浓缩,并且随后用EtOAc(10.0mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10.0mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩。获得呈黄色油状物的2-((2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.08g,4.73mmol,86.3%产率)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ3.44(s,2H),2.81-2.89(m,4H),2.44(t,J=1.6Hz,2H),1.477(s,9H),

1.05(d,J＝3.0Hz,6H)。

[1377] 2-溴-1-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯。在15℃下向2-溴-4-硝基苯酚(1.60g,7.34mmol,1.0当量)于乙腈(12.8mL)中的溶液中添加碳酸钾(2.03g,14.7mmol,2.0当量)和1,2-二溴乙烷(13.8g,73.4mmol,5.54mL,10.0当量)。将混合物在90℃下搅拌12小时。过滤反应混合物且浓缩滤液,得到黄色油状物。在搅拌下向油状物中添加石油醚(10.0mL),并且形成黄色固体,过滤,并且通过硅胶柱色谱(50:1至0:1的石油醚/EtOAc)纯化。获得呈黄色固体状的2-溴-1-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯(1.93g,5.94mmol,80.9％产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.48(d,J＝2.8Hz,1H),8.19-8.22(dd,J＝9.2Hz,J＝2.8Hz,1H),6.94(d,J＝9.2Hz,1H),4.45(t,J＝6.4Hz,2H),3.73(t,J＝6.4Hz,2H)

[1378] 2-((2S,6R)-4-(2-(2-溴-4-硝基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。在15℃下向2-((2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.08g,4.73mmol,1.0当量)于乙腈(7.7mL)中的溶液中添加碳酸钾(1.31 g,9.46mmol,2.0当量)和2-溴-1-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯(1.54g,4.73mmol,1.0当量)。将所得混合物在90℃下搅拌12小时。过滤反应混合物,用乙腈(2.0mL×2)洗涤滤饼,并且减压浓缩滤液,得到残余物。通过硅胶柱色谱(100:1至0:1的石油醚/EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色固体状的2-((2S,6R)-4-(2-(2-溴-4-硝基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(2.08g,4.40mmol,93.1％产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.46(d,J＝2.4Hz,1H),8.17-8.20(m,1H),6.94(d,J＝9.2Hz,1H),4.25(t,J＝5.6Hz,2H),3.43(s,1H),2.97-3.00(m,2H),2.84-2.88(m,4H),2.09(t,J＝10.4Hz,2H),1.46(s,9H),1.09(d,J＝6.4Hz,6H)。

[1379] 2-((2S,6R)-2,6-二甲基-4-(2-(4-硝基-2-乙烯基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。将2-((2S,6R)-4-(2-(2-溴-4-硝基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(2.07g,4.38mmol,1.0当量)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.35g,8.76mmol,1.49mL,2.0当量)、碳酸钾(2.79g,13.1mmol,3.0当量)和Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(0.18g,0.22mmol,0.05当量)于二噁烷(12.4mL)和水(6.20mL)中的混合物在N_2下在90℃下搅拌12小时。将混合物用水(5.00mL)稀释且用EtOAc(10.0mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(5.00mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱(100:1至0:1的石油醚/EtOAc)纯化残余物,得到呈棕色油状物的2-((2S,6R)-2,6-二甲基-4-(2-(4-硝基-2-乙烯基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.80g,粗产物)。MS(ESI)m/z 420.2$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.35(d,J＝2.8Hz,1H),8.11-8.14(m,1H),6.90-7.26(m,2H),5.86(d,J＝0.8Hz,1H),5.40(d,J＝0.8Hz,1H),4.21(t,J＝6.0Hz,2H),3.44(s,2H),2.97-3.00(m,2H),2.80-2.84(m,4H),2.04(t,J＝10.4Hz,2H),1.46(s,9H),1.09(d,J＝6.4Hz,6H)。

[1380] 2-((2R,6S)-4-(2-(4-氨基-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。向2-((2S,6R)-2,6-二甲基-4-(2-(4-硝基-2-乙烯基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.80g,4.30mmol,1.0当量)于MeOH(18.0mL)中的溶液中添加钯/活性碳(0.18g,10％wt,1.0当量)。将悬浮液真空脱气且用H_2吹扫若干次。随后将混合物在H_2(50psi)下在30℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤,用MeOH(3.0mL×3)洗涤,并且减压浓缩,得到呈黑色油状物的粗产物2-((2R,6S)-4-(2-(4-氨基-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.68g)。MS(ESI)m/z 392.2$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.66(d,J＝8.4Hz,

1H),6.54(d,J=2.8Hz,1H),6.47-6.50(m,1H),4.01(t,J=6.0Hz,2H),2.83-2.86(m,2H),2.74(d,J=4.0Hz,2H),2.72(t,J=5.6Hz,2H),2.55-2.57(m,2H),2.01(t,J=10.8Hz,2H),1.46(s,9H),1.16(t,J=7.2Hz,2H),1.15(d,J=7.6Hz,6H)。

[1381] 2-((4-(2-((3R,5S)-4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-3-乙基苯基)氨基)-2-甲基丙酸甲酯。向2-((2R,6S)-4-(2-(4-氨基-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.68g,4.29mmol,1.0当量)于2-溴-2-甲基丙酸甲酯(4.19g,23.2mmol,3.0mL,5.4当量)中的溶液中添加碳酸氢钠(1.08g,12.9mmol,0.50mL,3.0当量),并且将所得混合物在90℃下搅拌48小时。将反应混合物过滤且用EtOAc(3.0mL×2)洗涤,并且减压浓缩滤液,得到残余物,通过硅胶柱色谱(10:1至0:1的石油醚/EtOAc)纯化该残余物。获得呈棕色油状物的2-((4-(2-((3R,5S)-4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-3-乙基苯基)氨基)-2-甲基丙酸甲酯(1.05g,2.14mmol,50.0%产率)。MS(ESI)m/z 492.2$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.65(d,J=8.8Hz,1H),6.53(d,J=2.8Hz,1H),6.43-6.46(m,1H),4.01(t,J=5.6Hz,2H),3.69(s,3H),3.42(s,2H),2.94-2.98(m,2H),2.84(d,J=10.4Hz,2H),2.73(t,J=5.6Hz,2H),2.54-2.56(m,2H),2.01-2.04(m,3H),1.49(s,6H),1.46(s,9H),1.14(t,J=7.6Hz,3H),1.08(d,J=6.4Hz,6H)。

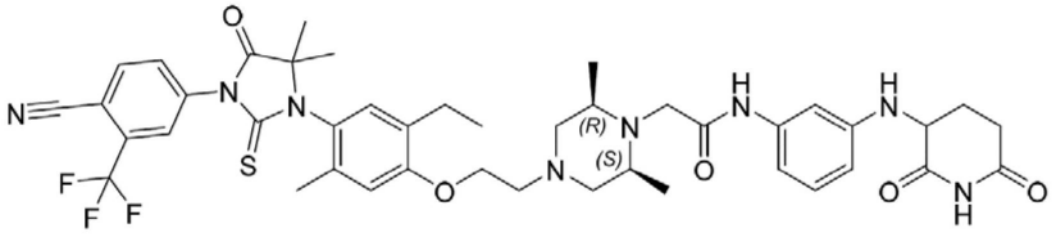
[1382] 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。向2-((4-(2-((3R,5S)-4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-3-乙基苯基)氨基)-2-甲基丙酸甲酯(1.05g,2.14mmol,1.0当量)于EtOAc(8.4mL)中的溶液中添加4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.97g,4.27mmol,2.0当量)和TEA(0.65g,6.41mmol,0.89mL,3.0当量)。将所得混合物在70℃下搅拌12小时。减压浓缩反应悬浮液,得到残余物,通过硅胶柱色谱(100:1至0:1的石油醚/EtOAc)纯化该残余物。获得呈棕色油状物的2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.71g,1.04mmol,48.5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.96-7.98(m,2H),7.83-7.85(m,1H),7.05-7.08(m,2H),6.92(d,J=8.4Hz,1H),4.11-4.15(m,3H),3.44(s,2H),2.96-2.98(m,2H),2.80-2.87(m,4H),2.65-2.70(m,2H),2.03-2.08(m,3H),1.91(s,2H),1.57(s,6H),1.46(s,9H),1.10(d,J=6.0Hz,6H)。

[1383] 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸盐酸盐。在0℃下向2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.70g,1.02mmol,1.0当量)于DCM(4.9mL)中的溶液中逐滴添加盐酸/二噁烷(4M,4.90mL,19.3当量)。将所得混合物在20℃下搅拌12小时。将混合物减压浓缩,用石油醚(5.00mL)处理,并且搅拌10分钟。过滤浆液,并且干燥滤饼,得到呈黄色固体状的2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸盐酸盐(0.56g,0.80mmol,82.7%产率)。MS(ESI)m/z 632.2$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.39(d,J=8.0Hz,1H),8.29(d,J=1.2Hz,1H),

8.08(d,J＝6.8Hz,1H),7.12-7.21(m,3H),4.50(m,2H),4.00-4.05(m,2H),3.67-3.75(m,2H),3.58-3.59(m,2H),2.63-2.69(m,2H),1.50(s,6H),1.24-1.25(m,6H),1.15-1.20(m,4H),0.81-0.87(m,2H)。

[1384] 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺。向2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸盐酸盐(550mg,0.82mmol,1.0当量)于DMF(3.3mL)中的溶液中添加HATU(378mg,0.99mmol,1.2当量)、3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(199mg,0.91mmol,1.1当量)和DIEA(63.8mg,4.94mmol,86.0μL,6.0当量),并且将所得混合物在25℃下搅拌4小时。在0℃下用水(10.0mL)淬灭反应混合物且随后过滤。将滤饼溶解于EtOAc(20.0mL)中,用无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过标准方法纯化残余物,得到2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(160mg,0.19mmol,23.3%产率)。MS(ESI)m/z 833.2$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.8(s,1H),9.34(s,1H),8.38(d,J＝8.4Hz,1H),8.29(s,1H),8.08(d,J＝7.6Hz,1H),7.10-7.17(m,3H),7.00-7.03(m,3H),6.79(d,J＝8.4Hz,1H),6.40(d,J＝8.0Hz,1H),4.27-4.30(m,1H),4.15-4.17(m,2H),3.20(s,2H),2.90(d,J＝10.4Hz,2H),2.59-2.74(m,10H),1.89-2.07(m,4H),1.49(s,6H),1.16(t,J＝7.6Hz,3H),0.98(d,J＝6.0Hz,6H)。

[1385] 实施例50:2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺。

[1386] 

[1387] (3R,5S)-1-(2-(苯甲氧基)乙基)-3,5-二甲基哌嗪。向(2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪(8.00g,70.1mmol,1当量)和((2-溴乙氧基)甲基)苯(15.1g,70.1mmol,1当量)于DMF(80mL)中的混合物中添加DIEA(27.1g,210mmol,3当量),并且将混合物在60℃下搅拌4小时。将残余物倒入水(100mL)中。用EtOAc(100mL×3)萃取水相,并且将合并的有机层用盐水(100mL×5)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱(0-60%EtOAc/石油醚)纯化粗产物,得到呈黄色油状物的(3R,5S)-1-(2-(苯甲氧基)乙基)-3,5-二甲基哌嗪(10.1g,40.8mmol,58.2%产率)。MS(ESI)m/z 249.2$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.28(m,5H),4.55(s,2H),3.62-3.56(t,J＝6.0Hz,2H),2.99-2.90(m,2H),2.85-2.82(m,1H),2.81-2.78(m,1H),2.63-2.57(t,J＝6.0Hz,2H),1.67-1.60(t,J＝10.8Hz,2H),1.06-1.00(d,J＝6.4Hz,6H)。

[1388] 2-((2S,6R)-4-(2-(苯甲氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。在氮气

下在25℃下,向2-溴乙酸叔丁酯(7.97g,40.8mmol,1当量)和(3R,5S)-1-(2-(苯甲氧基)乙基)-3,5-二甲基哌嗪(10.1g,40.8mmol,1当量)于DMF(100mL)中的混合物中一次性添加碘化钾(6.78g,40.8mmol,1当量)和DIEA(15.8g,122mmol,3当量)。将混合物加热至25℃且搅拌5小时。将残余物倒入水(200mL)中,并且用EtOAc(100mL×3)萃取水相。将合并的有机层用盐水(100mL×5)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱(0-50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈无色油状物的2-((2S,6R)-4-(2-(苯甲氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(12.2g,33.6mmol,82.5%产率)。MS(ESI)m/z 363.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.36-7.28(m,J=5H),4.54(s,2H),3.60-3.55(t,J=6.0Hz,2H),3.42(s,2H),3.02-2.92(m,2H),2.80-2.74(m,2H),2.59-2.53(t,J=6.0Hz,2H),1.94-1.85(t,J=10.8Hz,2H),1.46(s,9H),1.11-1.05(d,J=6.4Hz,6H)。

[1389] 2-((2S,6R)-4-(2-羟乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。在氮气下向2-((2S,6R)-4-(2-(苯甲氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(6.00g,16.5mmol,1当量)于MeOH(120mL)中的溶液中添加Pd/C(1.20g,10%wt)和氢氧化钯(1.20g,20%wt)。将悬浮液真空脱气且用氢气吹扫若干次,并且随后将混合物在氢气(15psi)下在25℃下搅拌24小时。过滤反应混合物且浓缩滤液,得到呈黄色油状物的粗产物2-((2S,6R)-4-(2-羟乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(8.06g,29.6mmol,89.4%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.62-3.56(t,J=5.2Hz,2H),3.46(s,2H),3.07-2.95(m,2H),2.77-2.71(d,J=9.6Hz,2H),2.50-2.45(m,2H),1.98-1.90(t,J=10.8Hz,2H),1.47(s,9H),1.12-1.06(d,J=6.4Hz,6H)。

[1390] 2-((2S,6R)-4-(2-(2-溴-5-甲基-4-硝基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。在氮气下在0℃下,向2-((2S,6R)-4-(2-羟乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(4.00g,14.7mmol,1当量)于无水THF(40mL)中的溶液中添加2-甲基丙-2-醇钠(2.12g,22.0mmol,1.5当量),并且将反应混合物在25℃下搅拌1小时。此后,添加含1-溴-2-氟-4-甲基-5-硝基苯(5.16g,22.0mmol,1.5当量)的无水THF(10mL),并且将反应物在25℃下再搅拌12小时。将残余物倒入饱和氯化铵溶液(80mL)中且搅拌10分钟。用EtOAc(50mL×3)萃取水相,并且将合并的有机层用盐水(50mL×1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过半制备型反相HPLC(30-45%乙腈/水+0.05%盐酸,15分钟)纯化粗产物,得到呈黄色油状物的2-((2S,6R)-4-(2-(2-溴-5-甲基-4-硝基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(2.20g,4.52mmol,30.8%产率)。MS(ESI)m/z 486.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.34(s,1H),6.76(s,1H),4.26-4.20(t,J=5.6Hz,2H),3.45(s,2H),3.05-2.94(m,2H),2.91-2.83(m,4H),2.63(s,3H),2.14-2.06(t,J=10.8Hz,2H),1.47(s,9H),1.13-1.08(d,J=6.0Hz,6H)。

[1391] 2-((2S,6R)-2,6-二甲基-4-(2-(5-甲基-4-硝基-2-乙烯基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。在氮气下在25℃下,向2-((2S,6R)-4-(2-(2-溴-5-甲基-4-硝基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.78g,3.66mmol,1当量)于二噁烷(10mL)和水(5mL)中的混合物中一次性添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.13g,7.32mmol,2当量)、碳酸钠(0.77g,7.32mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl_2(0.27g,0.36mmol,0.1当量)。将混合物加热至100℃且搅拌12小时。将残余物倒入水(50mL)中,并且用EtOAc(50mL×3)萃取水相。将合并的有机层用盐水(50mL×1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,

过滤且真空浓缩,并且通过硅胶色谱(0-50%EtOAc/石油醚)纯化残余物。获得呈黄色油状物的化合物2-((2S,6R)-2,6-二甲基-4-(2-(5-甲基-4-硝基-2-乙烯基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.50g,3.46mmol,94.5%产率)。MS(ESI)m/z 434.4[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.23(s,1H),6.98-6.86(m,1H),6.73(s,1H),5.89-5.80(dd,J=18.0,1.2Hz,1H),5.40-5.33(dd,J=11.2,0.8Hz,1H),4.22-4.17(t,J=6.0Hz,2H),3.45(s,2H),3.04-2.95(m,2H),2.86-2.79(m,4H),2.64(s,3H),2.10-2.05(m,2H),1.47(s,9H),1.12-1.08(d,J=6.4Hz,6H)。

[1392] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-氨基-2-乙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。在氮气下向2-((2S,6R)-2,6-二甲基-4-(2-(5-甲基-4-硝基-2-乙烯基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.50g,3.46mmol,1当量)于THF(20mL)中的溶液中添加Pd/C(0.45g,10%wt)。将悬浮液真空脱气且用氢气吹扫三次,并且将混合物在氢气氛围(50psi)下在25℃下搅拌24小时。过滤反应混合物且浓缩滤液。通过半制备型反相HPLC(1-28%乙腈/水+0.2%甲酸,11分钟)纯化粗产物,并且将所需流份倒入饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)中。用EtOAc(30mL)萃取水相,并且将有机相用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。获得呈无色油状物的化合物2-((2S,6R)-4-(2-(4-氨基-2-乙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.88g,2.17mmol,62.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.59(s,1H),6.52(s,1H),4.05-3.99(t,J=6.0Hz,2H),3.44(s,2H),3.04-2.93(m,2H),2.89-2.82(br d,J=10.4Hz,2H),2.76-2.71(t,J=5.6Hz,1H),2.60-2.50(q,J=7.6Hz,2H),2.14(s,3H),2.05-1.96(t,J=6.8Hz,2H),1.47(s,9H),1.19-1.13(t,J=7.6Hz,3H),1.12-1.07(d,J=6.4Hz,6H)。

[1393] 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-5-乙基-2-甲基苯基)氨基)-2-甲基丙酸甲酯。将2-((2S,6R)-4-(2-(4-氨基-2-乙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.88g,2.17mmol,1当量)、2-溴-2-甲基丙酸甲酯(1.96g,10.8mmol,5当量)和DIEA(1.40g,10.8mmol,5当量)的混合物在100℃下搅拌24小时。将残余物倒入水(30mL)中。用EtOAc(20mL×3)萃取水相,并且将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过半制备型反相HPLC(20-50%乙腈/水+0.2%甲酸,11分钟)纯化粗产物,并且将所需流份倒入饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)中。用EtOAc(30mL)萃取水相,并且将有机相用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,得到呈黄色油状物的2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-5-乙基-2-甲基苯基)氨基)-2-甲基丙酸甲酯(0.38g,0.76mmol,35.2%产率)。MS(ESI)m/z 560.4[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.62(s,1H),6.36(s,1H),4.04-3.98(t,J=6.0Hz,2H),3.71(s,3H),3.44(s,2H),3.02-2.92(m,2H),2.88-2.82(d,J=10.0Hz,2H),2.76-2.71(t,J=5.6Hz,2H),2.59-2.51(q,J=7.2Hz,2H),2.16(s,3H),2.05-1.96(t,J=10.8,2H),1.54(s,6H),1.47(s,9H),1.16-1.11(t,J=7.6Hz,,3H),1.11-1.06(d,J=6.0Hz,6H)。

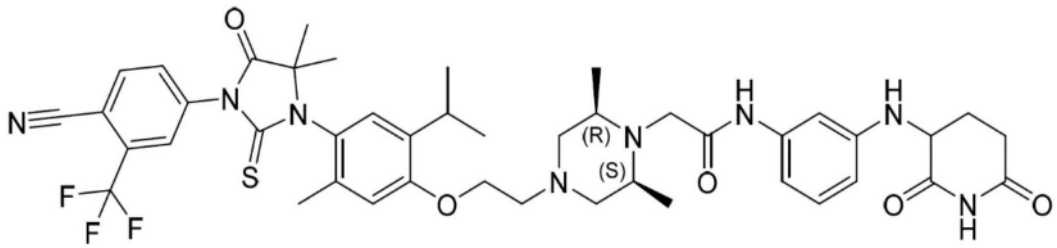
[1394] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。将4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.26g,1.13mmol,1.5当量)、2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-5-乙基-2-甲基苯

基)氨基)-2-甲基丙酸甲酯(0.38g,0.75mmol,1当量)、TEA(0.23g,2.25mmol,3当量)和EtOAc(3mL)的混合物在60℃下搅拌10小时。将残余物倒入水(50mL)中。用EtOAc(30mL×3)萃取水相,并且将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过制备型TLC(1∶1的石油醚/EtOAc)纯化粗产物,得到呈黄色油状物的2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.21g,0.30mmol,39.8%产率)。MS(ESI)m/z 702.5[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.01-7.95(m,2H),7.90-7.85(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),6.93(s,1H),6.79(s,1H),4.16-4.13(m,2H),3.50(s,2H),3.02-2.96(m,2H),2.91-2.84(m,2H),2.83-2.78(m,2H),2.70-2.56(m,2H),2.28(s,3H),2.10-2.06(m,2H),1.69(s,3H),1.51(s,3H),1.48(s,9H),1.23-1.18(t,J=7.6Hz,3H),1.12-1.10(d,J=6.0Hz,6H)。

[1395] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸。向2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.21g,0.30mmol,1当量)于DCM(0.5mL)中的混合物中添加二噁烷/盐酸(4M,0.3mL,4当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。浓缩反应物,得到呈棕色固体状的粗产物2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸(0.26g,HCl)。MS(ESI)m/z 646.3[M+1]$^+$。

[1396] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺。向3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(0.11g,0.43mmol,1.27当量,HCl)、2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸(0.26g,0.34mmol,1当量,HCl)、HATU(0.21g,0.54mmol,1.58当量)于DMF(2mL)中的混合物中添加DIEA(0.23g,1.81mmol,5.28当量),并且将反应物在25℃下搅拌12小时。过滤反应物。通过标准方法纯化残余物,得到化合物2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.12g,0.14mmol,39.7%产率,98%纯度)。MS(ESI)m/z 847.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.76(s,1H),9.34(s,1H),8.42-8.36(d,J=8.0Hz,1H),8.34-8.29(d,J=1.2Hz,1H),8.13-8.07(m,1H),7.04-6.95(m,4H),6.82-6.75(d,J=9.2Hz,1H),6.44-6.37(m,1H),5.92-5.84(d,J=7.6Hz,1H),4.33-4.23(m,1H),4.19-4.08(m,2H),3.02(s,2H),2.94-2.85(d,J=10.0Hz,2H),2.79-2.68(m,5H),2.64-2.53(m,3H),2.23(s,3H),2.14-2.07(m,1H),2.05-1.97(t,J=10.8Hz,2H),1.95-1.82(m,1H),1.60(s,3H),1.42(s,3H),1.18-1.11(t,J=7.6Hz,3H),1.02-0.93(d,J=6.0Hz,6H)。

[1397] 实施例51:2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺

[1398] 

[1399] 2-((2S,6R)-4-(2-(2-溴-5-甲基-4-硝基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸酯。向第三丁醇钠(0.79g,8.26mmol,1.5当量)于THF(5mL)中的混合物中添加2-((2S,6R)-4-(2-羟乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.50g,5.51mmol,1当量),并且将混合物在0℃下搅拌1小时。此后,添加含1-溴-2-氟-4-甲基-5-硝基苯(1.93g,8.26mmol,1.5当量)的THF(10mL),并且将混合物在15℃下再搅拌1小时。将残余物倒入饱和氯化铵溶液(30mL)中且搅拌10分钟。用EtOAc(30mL×3)萃取水相,并且将合并的有机相用饱和盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过半制备型反相HPLC(30-43%乙腈+0.225%甲酸/水,10分钟)纯化残余物,并且用饱和碳酸氢钠溶液将所收集的流份调整至pH值7,并且随后用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到呈黄色固体状的2-((2S,6R)-4-(2-(2-溴-5-甲基-4-硝基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.19g,2.45mmol,44.4%产率)。MS(ESI)m/z 486.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.28(s,1H),7.28(s,1H),4.31(br s,2H),2.85(br s,4H),2.72(br s,2H),2.56(s,5H),1.96-1.68(m,2H),1.41(s,9H),0.97(d,J=6.1Hz,6H)。

[1400] 2-((2S,6R)-2,6-二甲基-4-(2-(5-甲基-4-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。向2-((2S,6R)-4-(2-(2-溴-5-甲基-4-硝基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.19g,2.45mmol,1当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.62g,3.67mmol,1.5当量)于二噁烷(12mL)和水(1.2mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(0.09g,0.12mmol,0.05当量)和碳酸钠(0.78g,7.34mmol,3当量),并且将混合物在100℃下搅拌8小时。过滤反应混合物,并且将滤液用水(50mL)稀释且用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过制备型TLC(25%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的2-((2S,6R)-2,6-二甲基-4-(2-(5-甲基-4-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.20g,2.35mmol,95.9%产率,87.5%纯度)。MS(ESI)m/z 448.2[M+H]$^+$。

[1401] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-氨基-2-异丙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。在氢气氛围(50psi)下向2-((2S,6R)-2,6-二甲基-4-(2-(5-甲基-4-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.95g,1.86mmol,1当量)于MeOH(20mL)中的混合物中添加钯/活性碳(0.20g,10%wt)。将混合物在25℃下搅拌6小时。将反应混合物过滤且减压浓缩,得到残余物,通过制备型TLC(100%EtOAc/石油醚)纯化该残余物。获得呈白色固体状的2-((2S,6R)-4-(2-(4-氨基-2-异丙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.50g,1.11mmol,59.9%产率,93.3%纯度)。MS(ESI)m/z 420.4[M+H]$^+$。

[1402] 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-5-异丙基-2-甲基苯基)氨基)-2-甲基丙酸甲酯。将2-((2S,6R)-4-(2-(4-氨基-2-异丙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.50g,1.19mmol,1当量)和2-溴-2-甲基丙酸甲酯(0.43g,2.38mmol,0.31mL,2当量)于DIEA(1.5mL)中的混合物在130℃下搅拌8小时。将反应混合物用水(100mL)稀释且用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过制备型TLC(67%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈红色油状物的2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-5-异丙基-2-甲基苯基)氨基)-2-甲基丙酸甲酯(0.30g,0.52mmol,43.8%产率,90.4%纯度)。MS(ESI)m/z 520.5[M+H]$^+$。

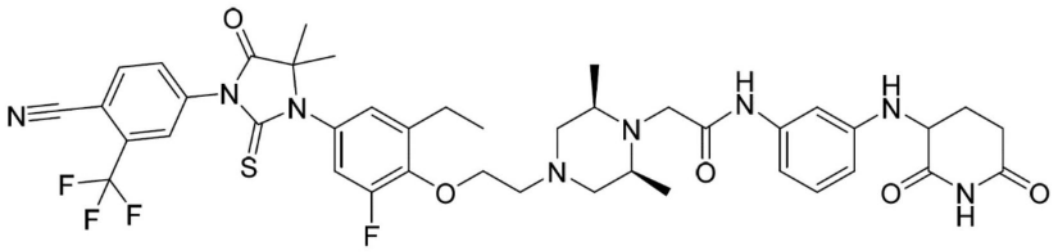
[1403] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。向2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-5-异丙基-2-甲基苯基)氨基)-2-甲基丙酸甲酯(0.25g,0.48mmol,1当量)和4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.22g,0.96mmol,2当量)于EtOAc(0.5mL)中的混合物中添加TEA(0.14g,1.44mmol,0.20mL,3当量),并且将混合物在80℃下搅拌8小时。将反应混合物用水(100mL)稀释且用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物,通过制备型TLC(50%EtOAc/石油醚)纯化该残余物。获得呈黄色油状物的2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.25g,0.29mmol,61.5%产率,84.7%纯度)。MS(ESI)m/z 716.5[M+H]$^+$。

[1404] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸。向2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.25g,0.29mmol,1当量)于DCM(1mL)中的混合物中添加TFA(1.54g,13.5mmol,1 mL,45.6当量),并且将混合物在15℃下搅拌2小时。减压浓缩反应混合物。将残余物用饱和碳酸氢钠(30mL)稀释,用EtOAc(30mL×3)萃取,并且将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到呈白色固体状的粗产物2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸(0.19g)。MS(ESI)m/z 660.2[M+H]$^+$。

[1405] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺。向2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸(0.19g,0.29mmol,1当量)和3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(0.06g,0.25mmol,0.85当量,盐酸盐)于DMF(2mL)中的混合物中添加HATU(0.12g,0.32mmol,1.1当量)和DIEA(0.11g,0.88mmol,0.15mL,3当量),并且将混合物在15℃下搅拌8小时。将反应混合物用水(60mL)稀释且用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物,通过标准方法纯化

该残余物,得到2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺(0.07g,0.08mmol,26.7%产率,95.6%纯度,盐酸盐)。MS(ESI)m/z 861.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.79(s,1H),8.40(d,J=8.3Hz,1H),8.33(d,J=1.5Hz,1H),8.15-8.08(m,1H),7.06(s,1H),7.05-7.02(m,1H),7.02-6.98(m,2H),6.84(br d,J=8.0Hz,1H),6.46(br d,J=7.8Hz,1H),4.48(br s,2H),4.27(br dd,J=4.9,11.5Hz,1H),3.68-3.64(m,2H),3.63-3.51(m,4H),3.37-3.21(m,3H),2.75(br s,2H),2.62(br s,2H),2.27(s,3H),2.10(td,J=4.4,8.8Hz,1H),1.95-1.86(m,1H),1.61(s,3H),1.42(s,3H),1.29(brs,6H),1.19(dd,J=7.0,8.6Hz,6H)。

[1406] 实施例52:2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-6-氟苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺

[1407] 

[1408] 2-溴-6-氟-4-硝基苯酚。向2-氟-4-硝基苯酚(8.00g,50.9mmol,1当量)于乙酸(25mL)中的溶液中添加溴(8.95g,56.0mmol,1.1当量)。将反应物在15℃下搅拌3小时。将反应溶液倒入水(100mL)中,形成黄色悬浮液。过滤悬浮液,并且用水(50mL)洗涤滤饼。减压干燥所收集的滤饼,得到呈灰白色固体状的粗产物2-溴-6-氟-4-硝基苯酚(9.80g,41.5mmol,81.5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.26(dd,J=2.8,1.2Hz,1H),8.17(dd,J=10.4,2.4Hz,1H)。

[1409] 2-(苯甲氧基)-1-溴-3-氟-5-硝基苯。将2-溴-6-氟-4-硝基苯酚(9.80g,41.5mmol,1当量)、(溴甲基)苯(8.52g,49.8mmol,1.2当量)、碳酸钾(11.5g,83.0mmol,2当量)和乙腈(100mL)的混合物在90℃下搅拌2小时。过滤悬浮液且浓缩滤液。通过快速硅胶柱色谱(5%EtOAc/石油醚)纯化粗产物,得到呈淡黄色固体状的2-(苯甲氧基)-1-溴-3-氟-5-硝基苯(12.0g,36.8mmol,88.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.32(dd,J=2.4,1.2Hz,1H),8.31-8.21(m,1H),7.55-7.45(m,2H),7.44-7.33(m,3H),5.35(d,J=1.59Hz,2H)。

[1410] 2-氟-4-硝基-6-乙烯基苯酚。向2-(苯甲氧基)-1-溴-3-氟-5-硝基苯(5.0g,15.3mmol,1当量)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(4.72g,30.6mmol,2当量)于二噁烷(50mL)和水(10mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(1.12g,1.53mmol,0.1当量)和磷酸钾(9.76g,46.0mmol,3当量)。将混合物在氮气下在90℃下搅拌12小时。向反应混合物中添加水(100mL),并且用EtOAc(200mL×3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过快速硅胶柱色谱(0-4%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的2-氟-4-硝基-6-乙烯基苯酚(2.00g,10.9mmol,71.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.24-8.19(m,1H),7.93(dd,J=9.6,2.4Hz,1H),7.03-6.93(m,1H),6.35-5.94(m,2H),5.55(d,J=10.8Hz,1H)。

[1411] 2-((2S,6R)-4-(2-(2-氟-4-硝基-6-乙烯基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。在氮气下在0℃下,向2-氟-4-硝基-6-乙烯基苯酚(1.80g,9.83mmol,1当量)、2-((2S,6R)-4-(2-羟乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(2.94g,10.8mmol,1.1当量)和二-正十六基二硫代磷酸铵(4.96g,19.6mmol,2当量)于甲苯(5mL)中的溶液中添加三丁膦(3.98g,19.6mmol,2当量)。将混合物在氮气下在110℃下搅拌12小时。真空浓缩反应混合物,并且通过半制备型反相HPLC(35-65%乙腈/水+0.225%甲酸,8分钟)纯化粗产物。通过添加饱和碳酸氢钠水溶液将水相的pH值调整至7。用EtOAc(100mL×3)萃取混合物,并且将合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,得到呈黄色油状物的2-((2S,6R)-4-(2-(2-氟-4-硝基-6-乙烯基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.90g,4.34mmol,44.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.27-8.22(m,1H),8.10(dd,J=11.6,2.8Hz,1H),7.11(dd,J=17.6,11.2Hz,1H),6.10(d,J=17.6Hz,1H),5.51(d,J=11.2Hz,1H),4.28(t,J=4.8Hz,2H),3.31(s,2H),2.75-2.65(m,4H),2.59(t,J=5.2Hz,2H),1.71(t,J=10.4Hz,2H),1.39(s,9H),0.92(d,J=6.4Hz,6H)。

[1412] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-氨基-2-乙基-6-氟苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。在氮气下向2-((2S,6R)-4-(2-(2-氟-4-硝基-6-乙烯基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.90g,4.34mmol,1当量)于MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(0.20g,10%wt)。将悬浮液真空脱气且用氢气吹扫三次,并且随后将混合物在氢气(15psi)下在30℃下搅拌12小时。通过硅藻土垫过滤反应混合物且真空浓缩滤液,得到粗产物。通过快速硅胶柱色谱(0-25%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈无色油状物的2-((2S,6R)-4-(2-(4-氨基-2-乙基-6-氟苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.30g,3.17mmol,73.1%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)66.24-6.15(m,2H),4.98(s,2H),3.84(t,J=5.6Hz,2H),3.34(s,2H),2.90-2.80(m,2H),2.76(d,J=10.0Hz,2H),2.54-2.51(m,4H),1.75(t,J=10.4Hz,2H),1.41(s,9H),1.09(t,J=7.6Hz,3H),0.96(d,J=6.0Hz,6H)。

[1413] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-((2-氰基丙-2-基)氨基)-2-乙基-6-氟苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。将2-((2S,6R)-4-(2-(4-氨基-2-乙基-6-氟苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.80g,1.95mmol,1当量)、2-羟基-2-甲基丙腈(4.66g,54.7mmol,5mL,28.1当量)和硫酸镁(0.59mg,4.88mmol,2.5当量)的混合物在60℃下搅拌12小时。向反应混合物中添加水(30mL),并且用EtOAc(30mL×3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,得到呈黄色油状物的粗产物2-((2S,6R)-4-(2-(4-((2-氰基丙-2-基)氨基)-2-乙基-6-氟苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1g)。MS(ESI)m/z 477.4[M+1]$^+$。

[1414] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-6-氟苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸。向2-((2S,6R)-4-(2-(4-((2-氰基丙-2-基)氨基)-2-乙基-6-氟苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.00g,2.10mmol,1当量)于DMF(5mL)中的溶液中添加4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.48g,2.10mmol,1当量),并且将混合物在25℃下搅拌1小时。随后添加含盐酸的MeOH(4M,5.56mL,10.6当量),并且将混合物在80℃下搅拌12小时。真空浓缩反应混合物,并且通过半制备型反相HPLC(30-60%乙腈/水+0.225%盐酸,20分钟)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲

基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-6-氟苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸(0.18g,0.28mmol,13.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.40(d,J=8.4Hz,1H),8.27(d,J=1.6Hz,1H),8.07(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.27(dd,J=11.6,2.0Hz,1H),7.10(s,1H),4.54(s,2H),4.02-3.77(m,3H),3.66(s,1H),3.53(s,2H),3.29-3.08(m,2H),2.74(q,J=7.6Hz,2H),1.52(s,6H),1.35(s,2H),1.28-1.15(m,9H)。

[1415] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-6-氟苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺。向2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-6-氟苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸(0.17g,0.26mmol,1当量)和3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(0.074g,0.29mmol,1.1当量,盐酸盐)于DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(0.11g,0.29mmol,1.1当量)和DIEA(0.17g,1.31mmol,5当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。过滤反应混合物,并且将滤液浓缩且通过标准方法纯化,得到2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-6-氟苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺(0.08g,0.09mmol,35.9%产率)。MS(ESI)m/z 851.4[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.80(s,1H),10.56(s,1H),8.40(d,J=8.0Hz,1H),8.28(d,J=1.2Hz,1H),8.10-8.03(m,1H),7.27(dd,J=12.0,2.4Hz,1H),7.12-6.99(m,3H),6.88(d,J=8.0Hz,1H),6.48(d,J=8.0Hz,1H),4.60-4.51(s,2H),4.28(dd,J=11.2,4.8Hz,5H),3.80(d,J=10.4Hz,2H),3.65-3.37(m,4H),2.80-2.69(m,3H),2.64-2.55(m,1H),2.09(m,1H),1.91(m,1H),1.52(s,6H),1.38(d,J=5.2Hz,6H),1.19(t,J=7.2Hz,3H)。

[1416] 测定

[1417] 基于细胞的测定

[1418] VCAP AR降解测定。使用声学施配器将测试化合物预施配至Corning CellBind 96孔透明底板(目录号3300)中,制得各化合物在1:3稀释下的10点浓度系列。各化合物的最高最终浓度为5μM。使用最终浓度为0.1%的DMSO作为对照。将在含有8%胎牛血清(FBS)的DMEM中所培养的VCaP细胞以200μL体积中每孔50K细胞接种至化合物培养盘中,并且在CO_2恒温箱中、在37℃下培育24小时。小心地自细胞移除培养基,并且将培养盘置放于冰上。向细胞的各孔中添加100μL来自Cell Signaling Technologies的冰冷1×细胞裂解缓冲液(目录号9803),并且将培养盘在振荡器上、在4℃下培育1小时。使用PathScan Total Sandwich AR ELISA试剂盒(Cell Signaling Technology,目录号12580),将15μL细胞裂解物用于AR ELISA检测。将经化合物处理的孔中的AR含量相对于DMSO对照的AR含量归一化,并且表达为对照的百分比(PoC)(y)。使用四参数逻辑斯谛模型(S形剂量-反应模型),使用以下方程式来测定化合物的DC_{50}和EC_{50}:

[1419] y=(A+((B-A)/(1+((C/x)^D))))

[1420] A=Y_{Min}(如通过曲线拟合所测定,回应于化合物处理的相对于DMSO对照归一化的最低AR含量)

[1421] B=Y_{Max}(如通过曲线拟合所测定的最高AR含量)

[1422] C=EC_{50}

[1423] D＝希尔斜率(Hill Slope)

[1424] x＝化合物浓度

[1425] EC_{50}＝当y＝(Y_{Max}-Y_{Min})/2时的化合物浓度

[1426] DC_{50}＝当y＝50％DMSO对照(50％AR降解)时的化合物浓度

[1427] y＝相对于DMSO对照归一化的AR蛋白质含量

[1428] 使用回应于化合物处理的相对于DMSO对照归一化的最低测量AR含量(称为Y值)来表征化合物介导的AR降解效能。

[1429] 在VCAP AR降解测定中测试表1中的各哌啶二酮化合物,并且发现所述化合物在该测定中具有活性。表1中的所有化合物均显示DC_{50}＜1μM且Y＜50％DMSO对照。

[1430] 前列腺癌细胞增殖测定。将VCAP或ENZR细胞以每孔10K细胞接种在使用DMEM+8％FBS培养基的96孔CellBind(Costar)培养盘中。将细胞在37℃下培育过夜,并且将测试化合物连续稀释并添加至孔中。培育七天之后,通过倒转(inversion)移除测定培养基,并且将培养盘在-80℃下冷冻过夜。在室温下使培养盘解冻,并且向各孔中添加100μL去离子水(ddH_2O)。将培养盘在非CO_2恒温箱中、在37℃下培育1小时,并且随后在-80℃下冷冻过夜。将培养盘解冻至室温,并且向各孔中添加100μL TNE缓冲液(NaCl、Tris、EDTA)+Hoescht染料(1.0mg/ml,1:400)。在460nm下测量荧光信号。将所有数据归一化为DMSO对照的百分比。使用四参数对数模型(S形剂量-反应模型),使用以下方程式来测定化合物的GI_{50}值:

[1431] y＝(A+((B-A)/(1+((C/x)^D))))

[1432] A＝Y_{Min}(通过曲线拟合所测定,回应于化合物处理的相对于DMSO对照归一化的以发光单位得到的最小细胞存活率)

[1433] B＝Y_{Max}(如通过曲线拟合所测定,相对于DMSO对照归一化的以发光单位测得的最大细胞存活率)

[1434] C＝EC_{50}

[1435] D＝希尔斜率

[1436] GI_{50}＝当Y＝(Y_{Max}+Y_{t0})/2时的化合物浓度

[1437] EC_{50}＝当y＝(Y_{Max}-Y_{Min})/2时的化合物浓度

[1438] IC_{50}＝当Y＝50％DMSO对照时的化合物浓度

[1439] y＝以发光单位测得且归一化为DMSO对照百分比的细胞存活率

[1440] t_0＝添加化合物时的时间

[1441] Y_{t0}＝t0处的y值

[1442] 已经或将要在前列腺癌细胞增殖测定中测试哌啶二酮化合物,并且所述化合物已经显示或将会显示在该测定中具有活性。

[1443] 体内测定

[1444] AR降解测定。在携有VCaP前列腺癌异种移植肿瘤的NSG小鼠中进行体内AR降解测定。在右腿上方的侧腹区域中,用VCaP细胞接种雄性NSG小鼠。接种动物后,使肿瘤生长至约500mm^3,然后随机分组。向随机分组的动物施用配制于20％Labrasol、80％25mM柠檬酸盐缓冲液(pH值3)中的测试化合物。每日一次经口施用化合物,共3天。在施用最后剂量的化合物后,收集血浆和肿瘤,并且进行处理以用于AR降解测定。使用西方墨点分析来测量肿瘤内AR含量。使用单因素方差分析(analysis of variance;ANOVA)进行统计分析。

[1445] 已经或将要在体内AR降解测定中测试哌啶二酮化合物,并且所述化合物已经显示或将会显示在该测定中具有活性。

[1446] VCaP前列腺癌异种移植模型。在携有VCaP前列腺癌异种移植肿瘤的雄性NSG小鼠中进行异种移植研究。在右后腿上方的侧腹区域中,用VCaP细胞经皮下接种雄性NSG小鼠。接种动物后,使肿瘤生长至约200mm^3,然后随机分组。在随机分组期间,将携有75mm^{3}与250mm^{3}之间范围内的VCaP肿瘤的小鼠汇集在一起且随机分组为各个处理组。以5mL/kg的剂量体积施用配制于20%Labrasol、80%25mM柠檬酸盐缓冲液(pH值3)中的测试化合物。在研究的持续时间内,每日一次经口施用化合物。使用测径器一周两次测量肿瘤且使用式$W^2 \times L/2$计算肿瘤体积。使用单因素或双因素方差分析(ANOVA)进行统计分析。

[1447] 已经或将要在VCAP前列腺癌异种移植模型中测试哌啶二酮化合物,并且所述化合物已经显示或将会显示在所述模型中作为前列腺癌的治疗剂是有效的。

[1448] 活性表

[1449] 已在上文所展示的AR降解测定中的一种或多种AR降解测定(例如VCAP AR降解测定)中测试表1中的各哌啶二酮化合物,并且发现所述化合物在所述测定中具有活性。

[1450] 表1中的所有化合物均显示DC_{50}<1μM且Y<50%DMSO对照,一些化合物具有DC_{50}值C:DC_{50}≤0.10μM;一些化合物具有DC_{50}值B:0.10μM<DC_{50}≤0.50μM;并且其它化合物具有DC_{50}值A:0.50μM<DC_{50}≤1.0μM。

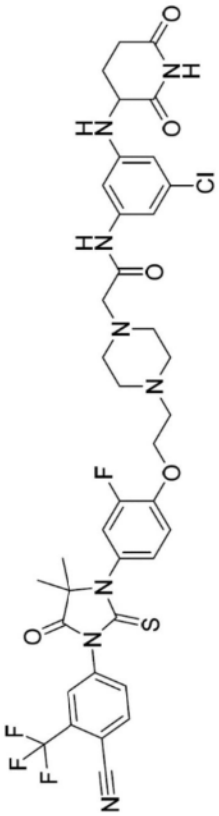
[1451] 另外,所述化合物显示AR降解效能Y值<50%DMSO对照,一些化合物具有0<Y<=25%(展示为*),一些化合物具有25%<Y<=35%(展示为**),并且其它化合物具有35%<Y<50%(展示为**)。

[1452]

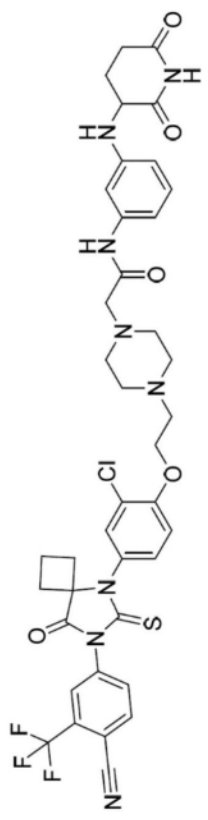
表 1.

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
1		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-氟苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	795.2	C	***
2		2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	778.0	C	**
3		2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	811.3	C	*

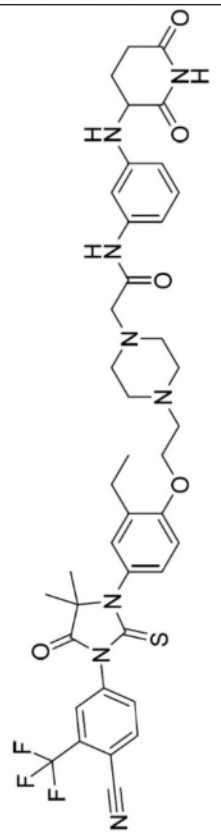
[1453]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
4		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-氟苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	829.6	C	*
5		2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	812.1	C	*
6		2-(4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-氟苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	808.4	C	**

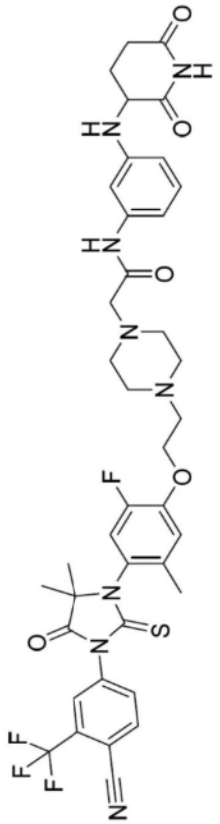
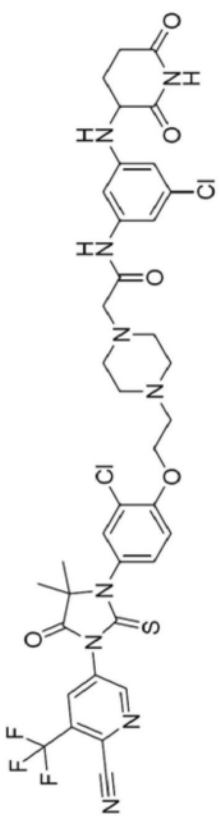
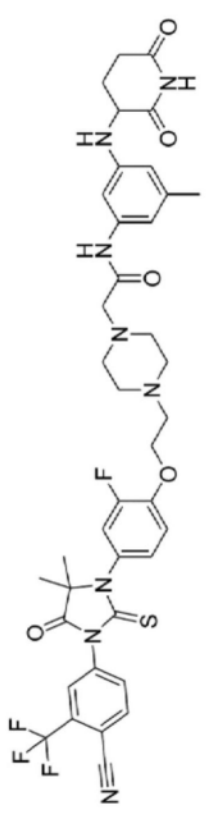
[1454]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
7		2-(4-(2-(2-氯-4-(7-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	823.4	C	*
8		2-(4-(2-(4-(7-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-氟苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	807.4	C	**
9		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	817.2	C	*

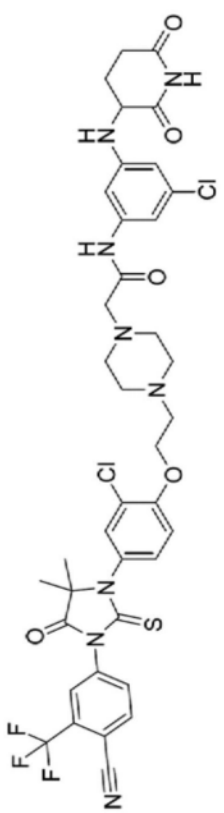
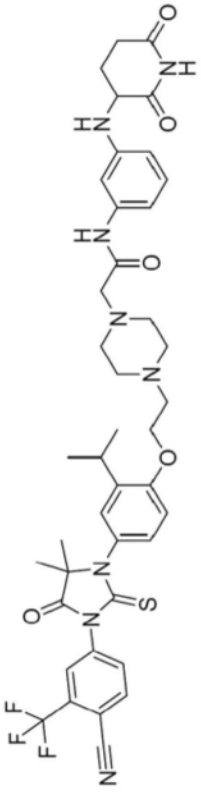
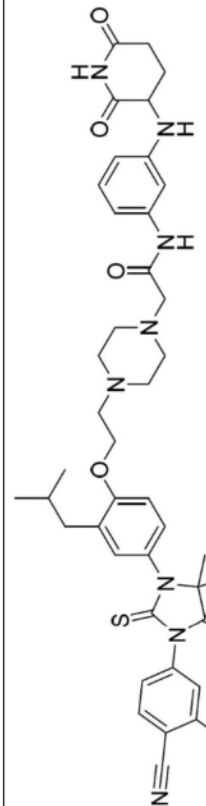
[1455]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
10		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	805.2	C	*
11		2-(4-(2-(2-溴-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	855.0	C	**
12		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	845.3	B	***

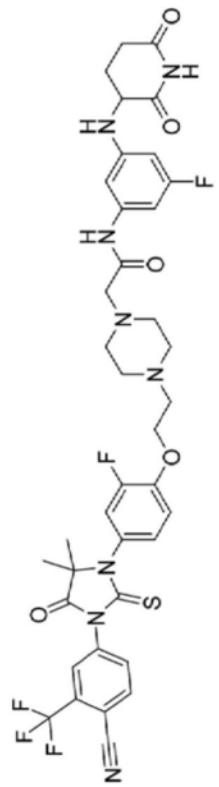
[1456]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
13		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-氟-5-甲基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	809.2	C	***
14		2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	846.2	C	*
15		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-氟苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-甲基苯基)乙酰胺	809.3	C	**

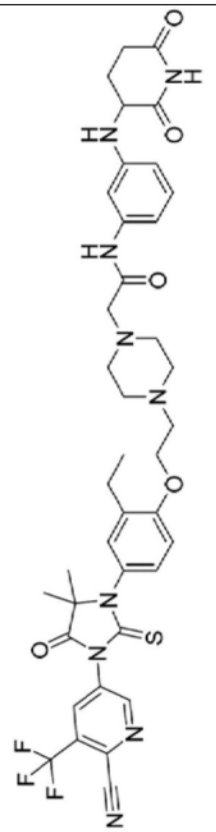
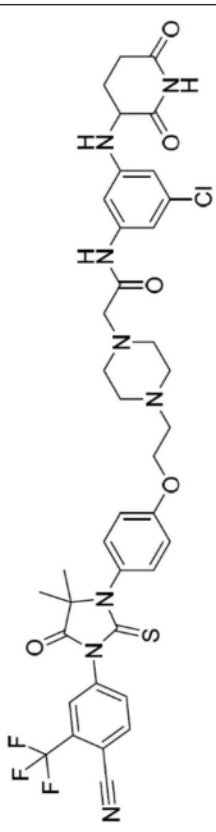
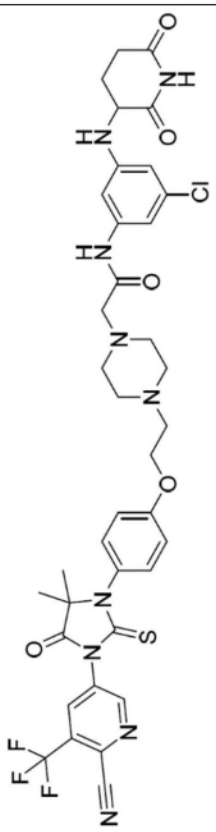
[1457]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
16		2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	846.2	C	*
17		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	819.4	C	*
18		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丁基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	833.4	C	*

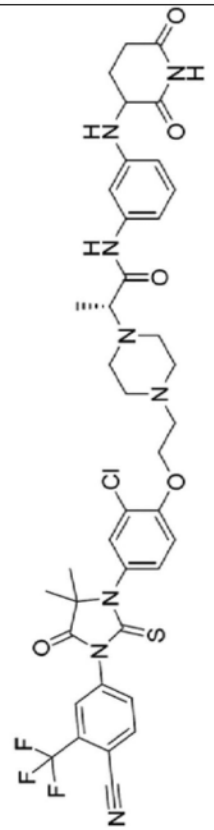
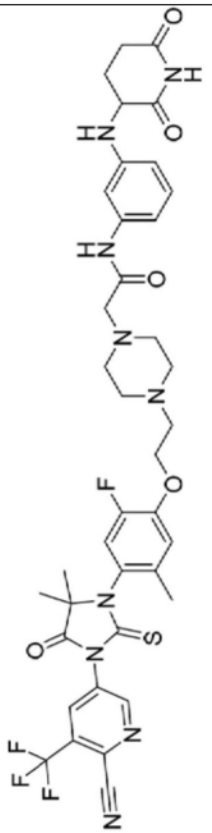
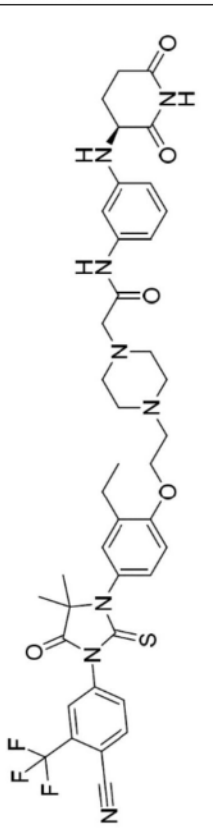
[1458]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
19		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-氟苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	813.3	C	*
20		2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(2-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	845.2	C	*
21		(2S)-2-(4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)丙酰胺	825.2	C	*

[1459]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
22		2-(4-(2-(4-(3-(6-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	806.4	C	*
23		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	811.2	C	*
24		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	812.2	C	*

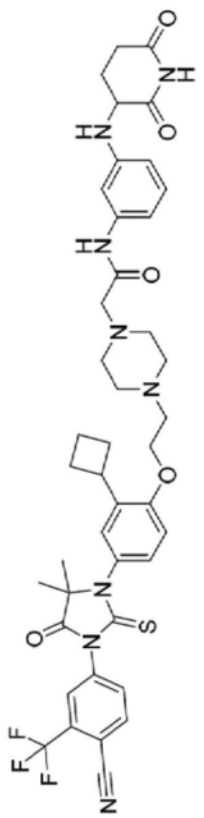
[1460]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
25		(2R)-2-(4-(2-(2-氯-4-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)丙酰胺	825.2	C	***
26		2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-氟-5-甲基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	810.2	C	**
27		(S)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	805.0	C	*

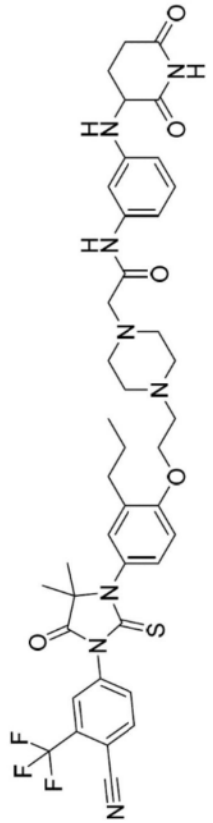
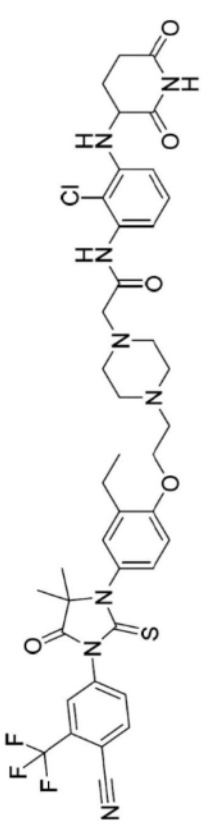
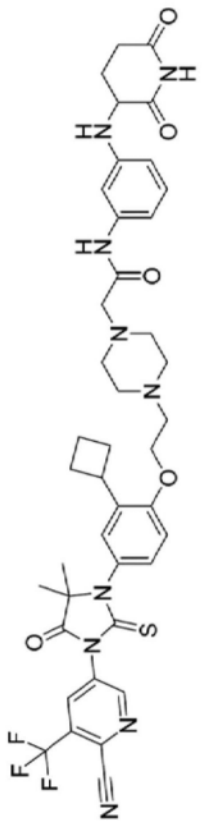
[1461]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
28		(R)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	805.0	C	*
29		2-(4-(2-(2-(4-(仲丁基-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	833.2	A	**
30		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	851.2	C	*

[1462]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
31		2-(4-(2-(4-(3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丁基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	831.2	C	*
32		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	840.2	C	*
33		2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	818.2	C	*

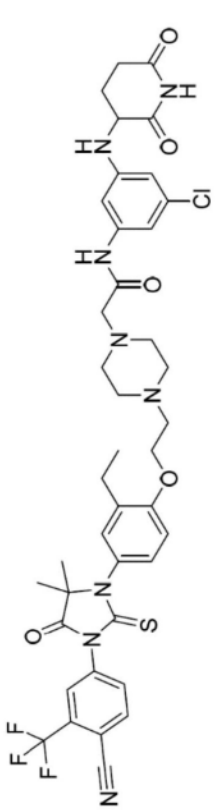
[1463]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
34		2-(4-(2-(4-(3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	819.4	C	*
35		N-(2-氯-3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	839.2	B	**
36		2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丁基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	832.6	C	*

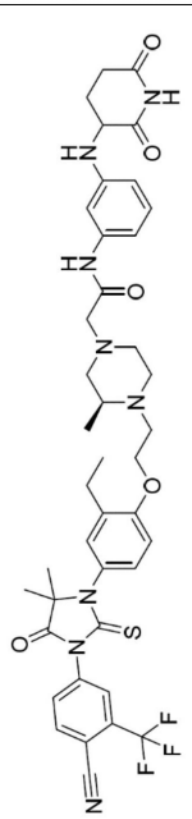
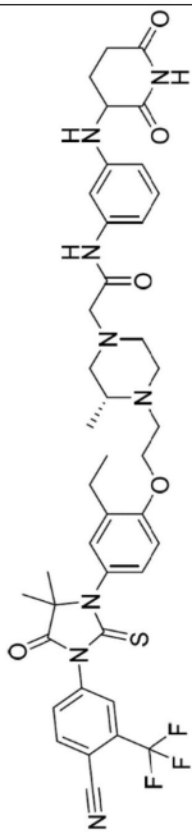
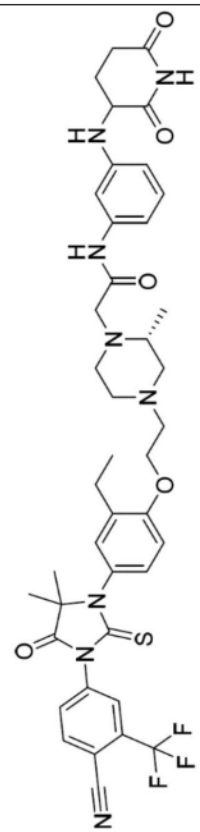
[1464]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
37		2-(4-(2-(2-仲丁基-4-(3-(6-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	834.6	A	***
38		2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	820.6	C	*
39		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环戊基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	845.2	B	**

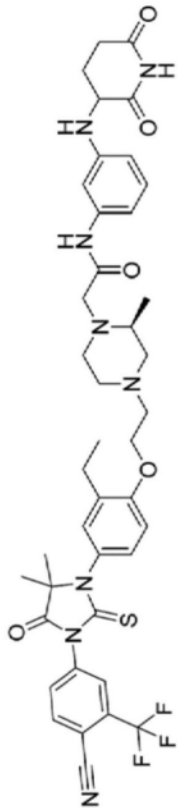
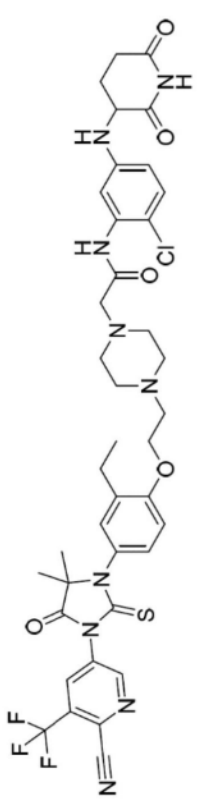
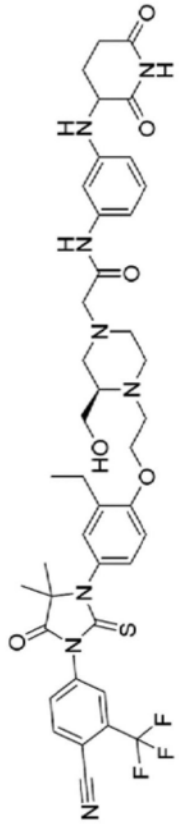
[1465]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
40		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	839.2	C	*
41		N-(2-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	839.2	C	*
42		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-2-氟苯基)乙酰胺	823.2	C	*

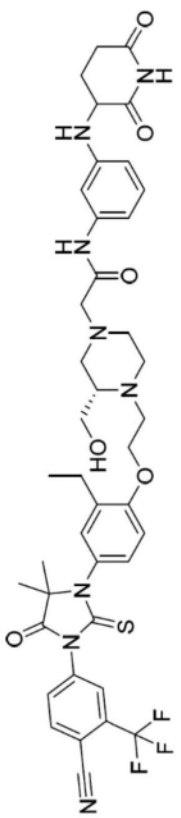
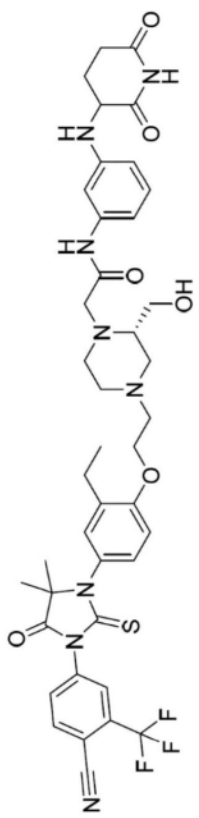
[1466]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
43		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	819.2	C	*
44		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	819.0	C	*
45		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	819.3	C	*

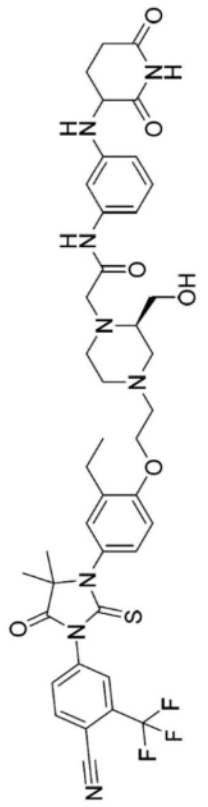
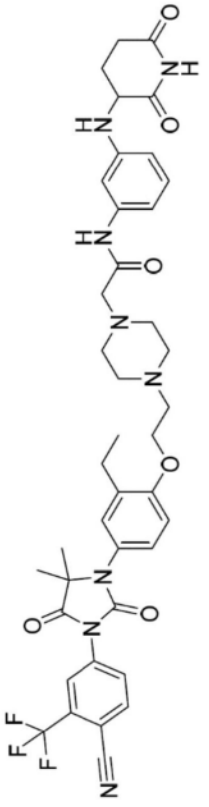
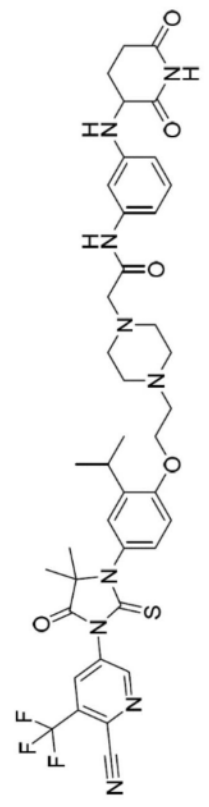
[1467]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
46		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	819.2	C	*
47		N-(2-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	840.2	C	*
48		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	835.2	C	*

[1468]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
49		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	835.0	C	**
50		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	835.0	A	***

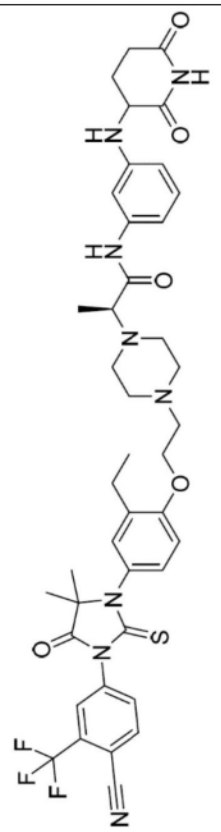
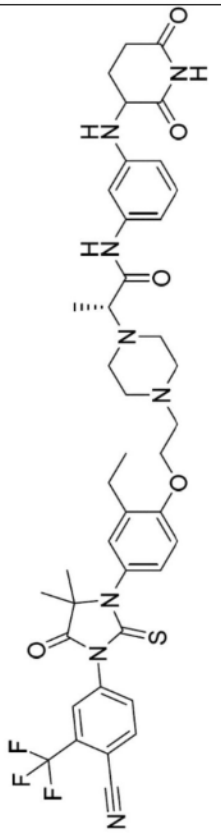
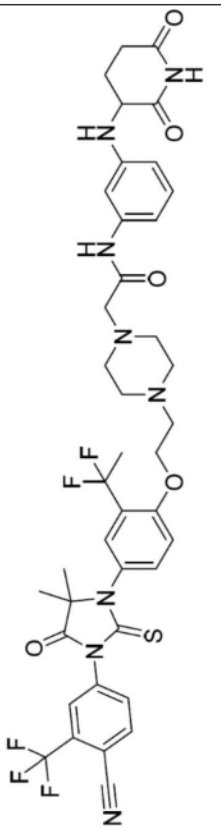
[1469]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
51		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	835.0	B	***
52		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	789.4	C	**
53		2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	820.2	C	*

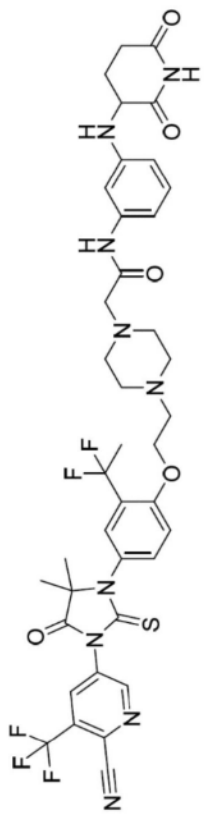
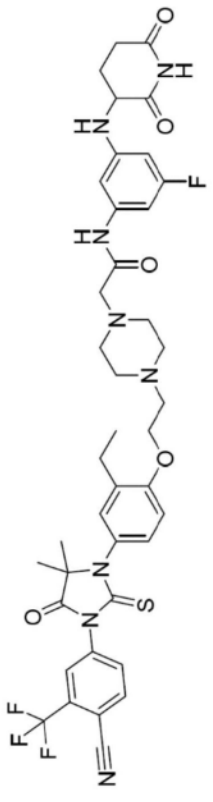
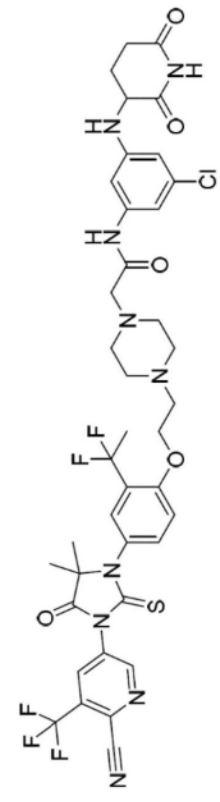
[1470]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
54		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代基-2-硫酮基-7-氧杂-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-基)-2-氟苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺(THP 对映异构体 1)	857.2	C	*
55		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代基-2-硫酮基-7-氧杂-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-基)-2-氟苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺(THP 对映异构体 2)	857.2	B	**
56		2-(4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	818.3	C	*

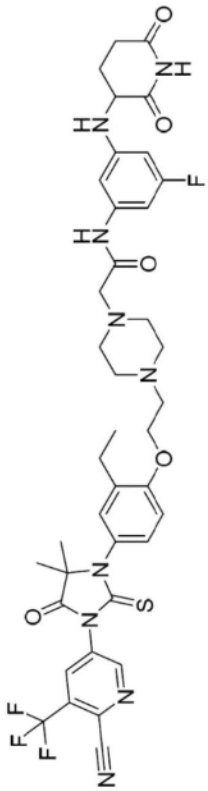
[1471]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
57		(2S)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)丙酰胺	819.4	C	*
58		(2R)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)丙酰胺	819.4	C	*
59		2-(4-(2-(4-(3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	841.2	C	*

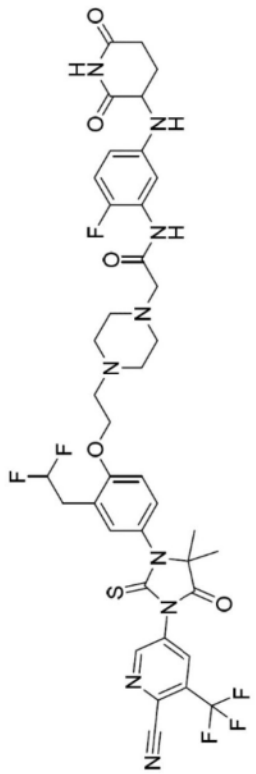
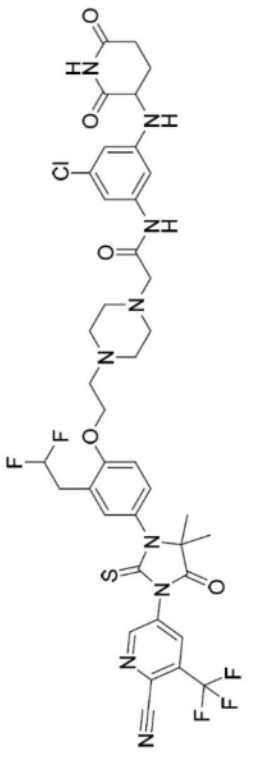
[1472]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
60		2-(4-(2-(4-(3-(6-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	842.2	C	*
61		2-(4-(2-(4-(3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	823.0	C	*
62		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	876.2	C	*

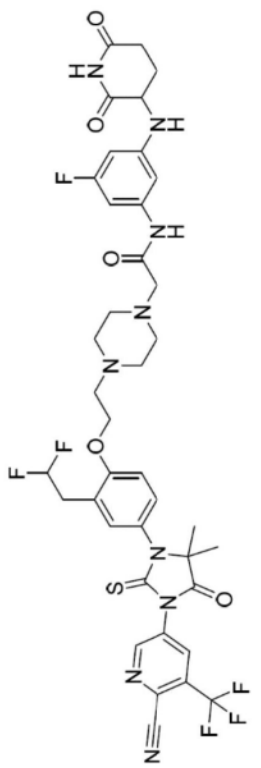
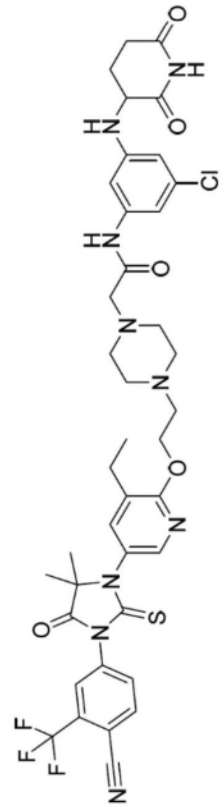
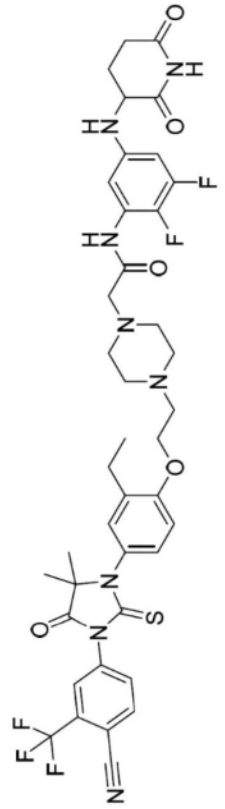
[1473]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
63		2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	824.8	C	*
64		2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-2-氟苯基)乙酰胺	824.2	C	*
65		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-氟苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-氰基-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	820.2	B	**

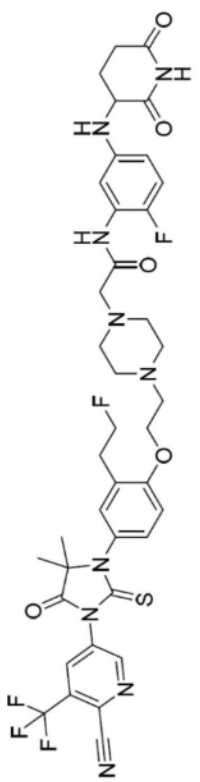
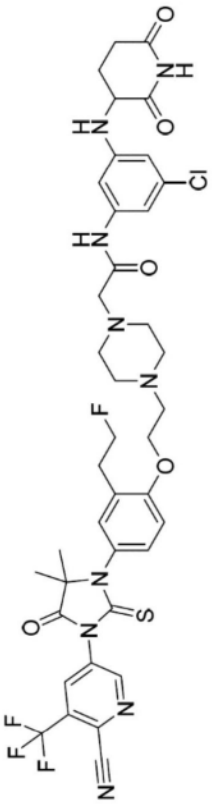
[1474]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
66		2-(4-(2-(4-(3-(6-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2,2-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-2-氟苯基)乙酰胺	860.5	C	*
67		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2,2-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	876.5	C	*

[1475]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
68		2-(4-(2-(4-(3-(6-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2,2-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	860.5	C	*
69		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(5-(3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-乙基吡啶-2-基氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	840.2	C	*
70		2-(4-(2-(4-(3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-2,3-二氟苯基)乙酰胺	841.2	C	*

[1476]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
71		2-(4-(2-(4-(3-(6-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-2-氟苯基)乙酰胺	842.5	C	*
72		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	858.6	C	*

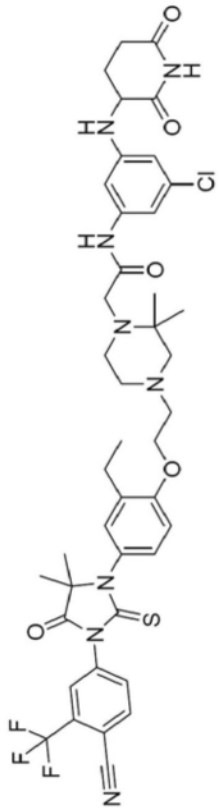
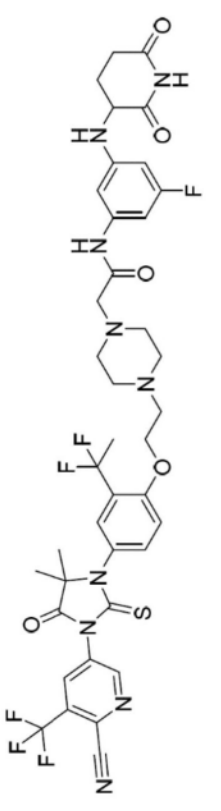
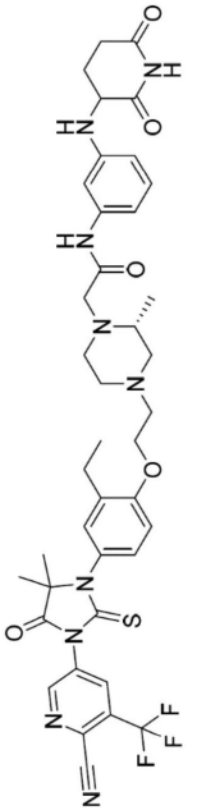
[1477]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
73		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	851.3	C	*
74		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	854.3	C	*
75		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	838.2	C	*

[1478]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
76		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-苯氧基)乙基)-2-甲基吡嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基-氨基)-2-氟苯基)乙酰胺	838.2	C	*
77		2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基-氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	852.3	C	*
78		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基-氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺		C	*

[1479]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
79		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	867.3	C	**
80		2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	860.0	C	*
81		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	820.3	C	*

[1480]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
82		2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-2,3-二氟苯基)乙酰胺	878.0	C	*
83		2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-2,3-二氟苯基)乙酰胺	870.2	C	*
84		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	852.2	C	*

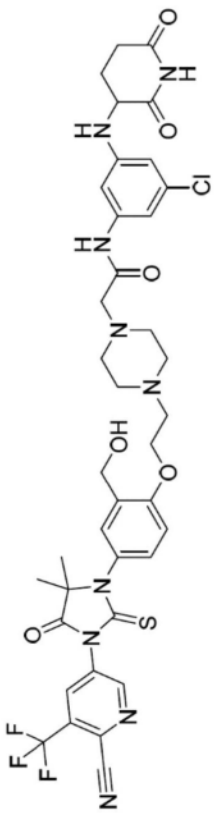
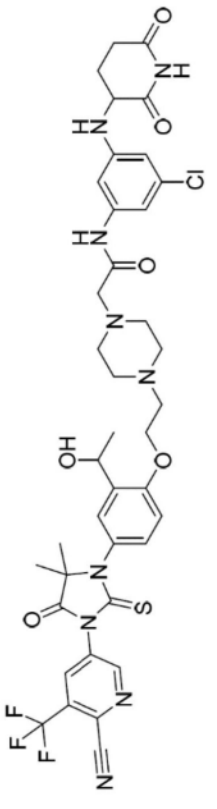
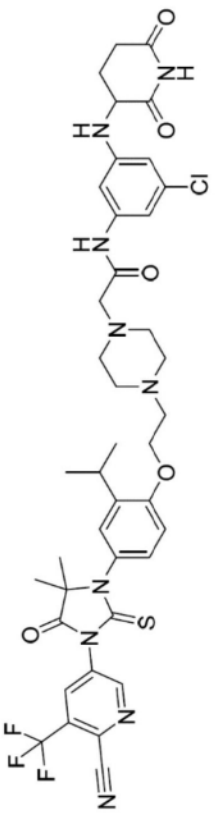
[1481]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
85		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	852.4	C	*
86		2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-2-氟苯基)乙酰胺	796.2	C	**
87		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	853.2	C	*

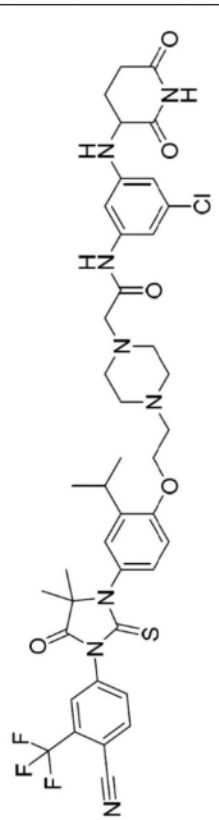
[1482]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
88		2-(4-(3-(4-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯基)丙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	821.4	C	*
89		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(3-(4-(3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯基)丙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	838.2	C	*
90		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	837.4	C	*

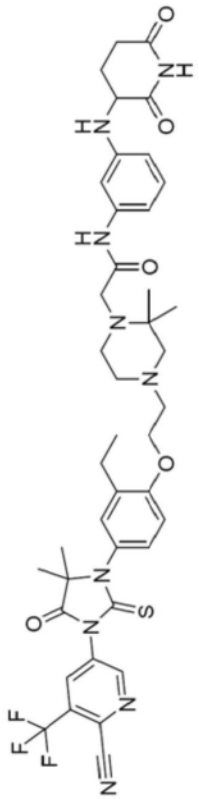
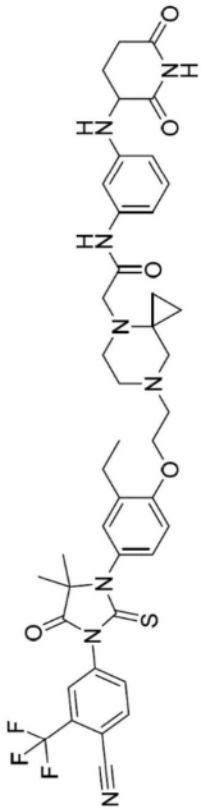
[1483]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
91		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(羟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	842.0	C	***
92		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1-羟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	856.3	B	***
93		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	854.1	C	*

[1484]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
94		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	853.2	B	**
95		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	833.4	C	*
96		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-氟苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	809.4	C	***

[1485]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
97		2-(4-(2-(4-(3-(6-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	834.4	C	*
98		2-(7-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	831.4	C	**

[1486]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
99		2-(7-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	832.4	C	*
100		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-2,3-二氟苯基)乙酰胺	856.4	C	*
101		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(7-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基)乙酰胺	865.3	C	*

[1487]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
102		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(7-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基)乙酰胺	866.2	C	*
103		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	865.4	C	*
104		2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	849.4	C	*

[1488]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
105		2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基-苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基-氨基)苯基)乙酰胺	831.4	C	*
106		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基-氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基-苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	866.3	C	*
107		2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基-苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基-氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	850.2	C	*

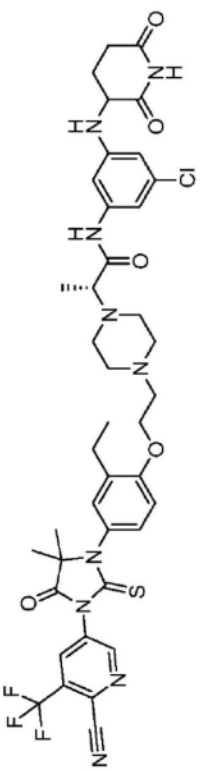
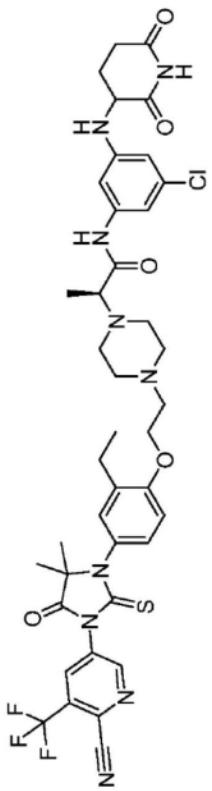
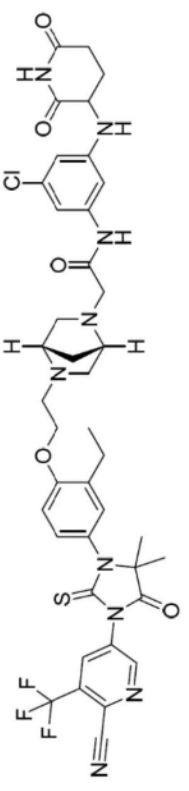
[1489]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
108		2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基-苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基-氨基)苯基)乙酰胺	832.31	C	*
109		2-(7-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基-氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	849.3	C	*
110		2-(7-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基-氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	850.3	C	*

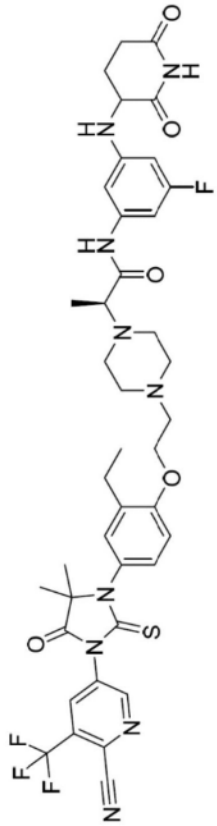
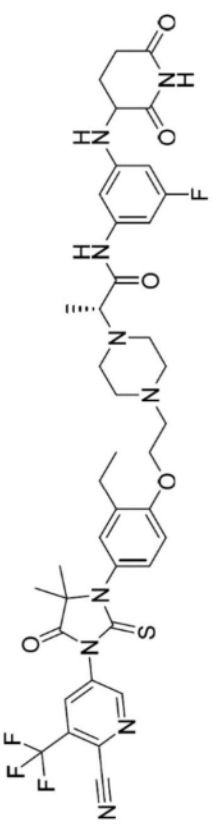
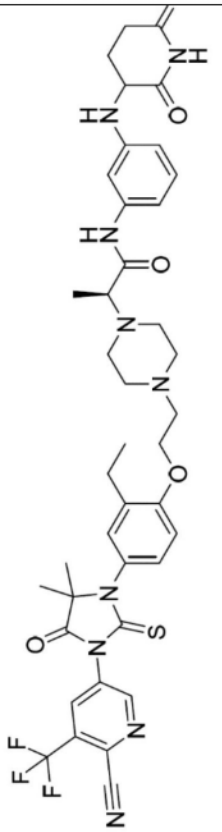
[1490]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
111		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((S)-2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	819.0	C	*
112		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((R)-2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	819.0	C	*

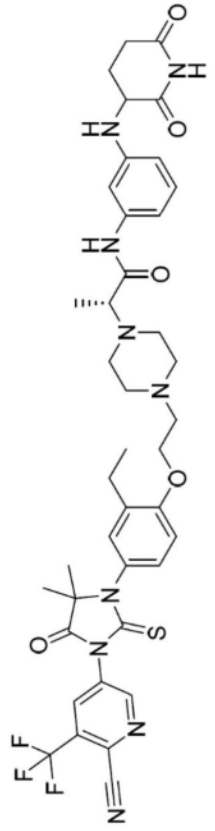
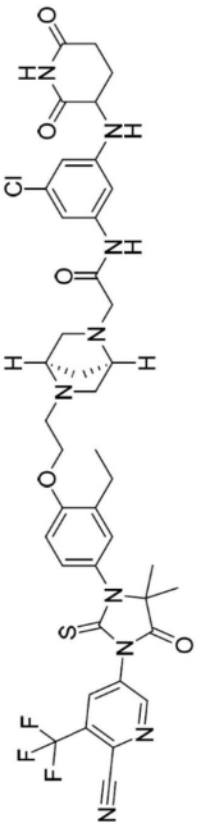
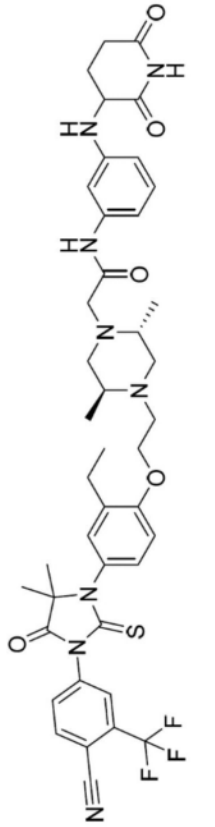
[1491]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
113 (峰 1) 114 (峰 2)	 或 	(2*R*)-N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙酰胺 或 (2*S*)-N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙酰胺	854.2 854.0	C C	* *
115		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)乙酰胺	852.3	B	**

[1492]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
116		(2S)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)丙酰胺	838.2	C	*
117		(2R)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)丙酰胺	838.2	C	*
118		(2S)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)丙酰胺	820.7	C	*

[1493]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
119		(2R)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)丙酰胺	820.4	C	*
120		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((1R,4R)-5-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)乙酰胺	852.0	B	**
121		2-((2R,5S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	833.0	C	*

[1494]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+观测值	DC_{50}	Y
122		2-((2S,5R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	833.0	B	**
123		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((2R,5S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	868.0	C	*
124		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((2S,5R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	867.0	B	*

[1495]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+观测值	DC_{50}	Y
125		2-((2S,5S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	833.0	B	*
126		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((2S,5S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	867.0	C	*
127		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	833.0	C	*

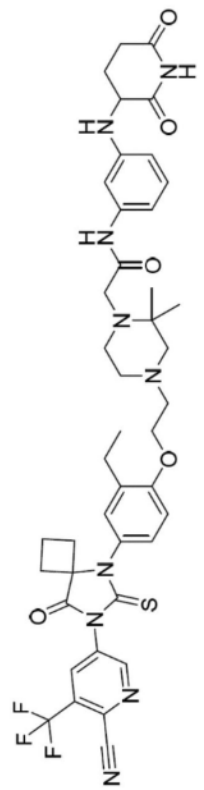
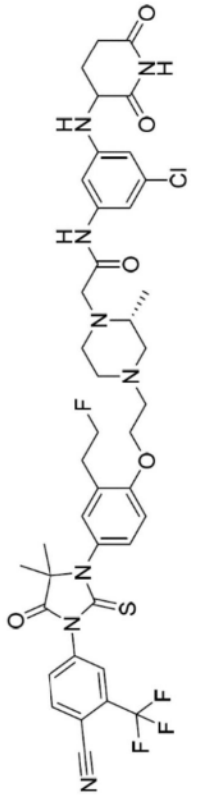
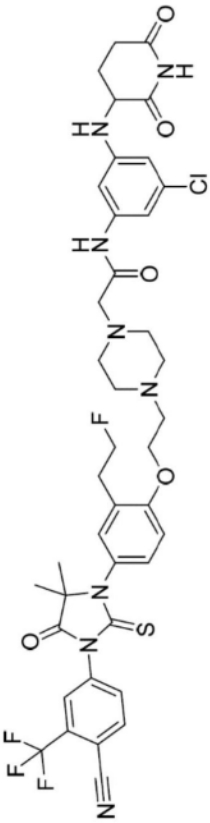
[1496]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
128		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	867.0	C	*
129		2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	833.0	C	*
130		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	867.0	C	*

[1497]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
131		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	854.1	C	*
132		2-(4-(2-(4-(7-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	817.0	C	*
133		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酰胺	867.2	B	**

[1498]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
134		2-(4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	846.3	C	*
135		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	871.2	C	*
136		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	857.3	C	*

[1499]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
137		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((S)-2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	820.0	C	*
138		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((R)-2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	820.0	C	*
139		1-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)环丙烷甲酰胺	831.6	C	*

[1500]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
140		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	872.1	C	*
141		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-2-氟苯基)乙酰胺	841.2	C	*
142		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	884.2	C	*

[1501]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
143		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	883.2	C	*
144		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	854.0	C	*
145		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	854.0	C	*

[1502]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
146		2-((2S,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	833.0	C	*
147		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((2S,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	867.0	C	*
148		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	889.2	C	*

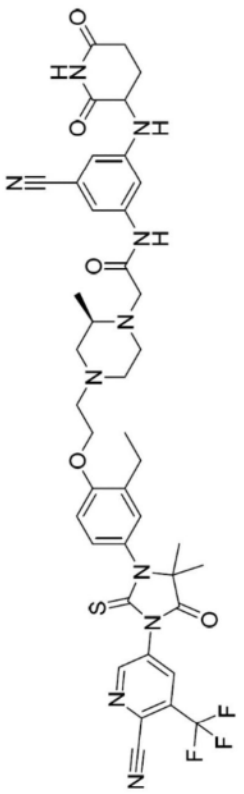
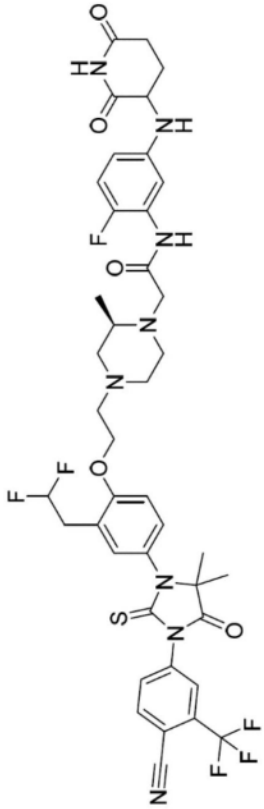
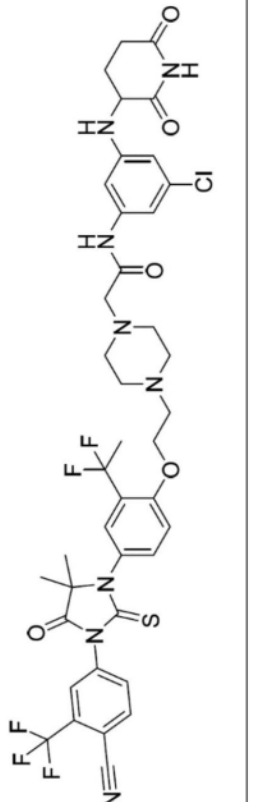
[1503]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
149		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	890.3	C	*
150		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	833.0	C	*
151		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	834.0	C	*

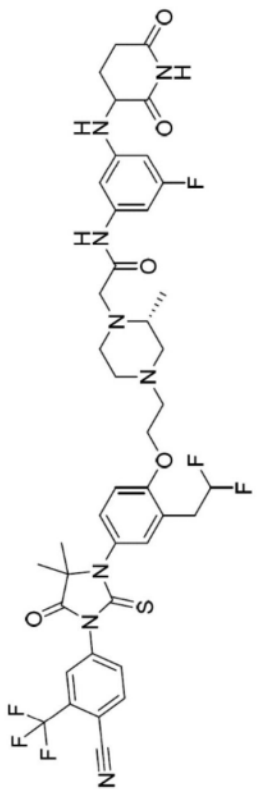
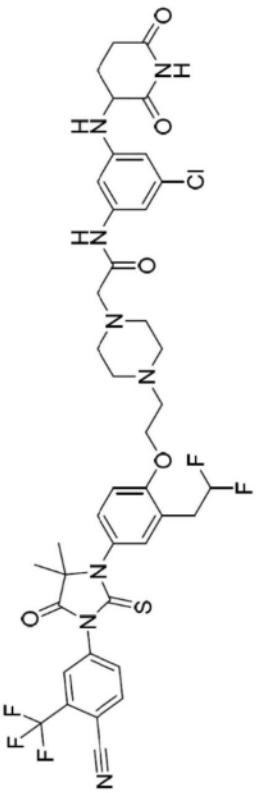
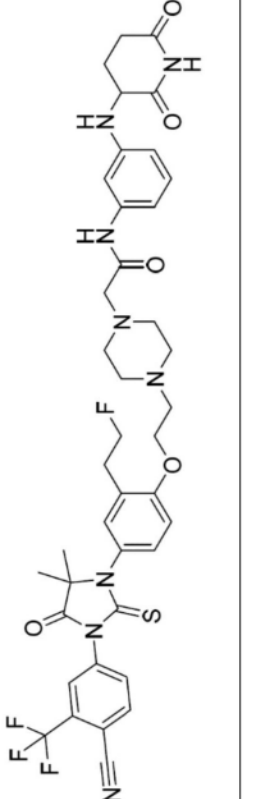
[1504]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
152		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2,2-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	889.0	C	*
153		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2,2-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	855.0	C	*
154		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-氰基-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	844.0	C	*

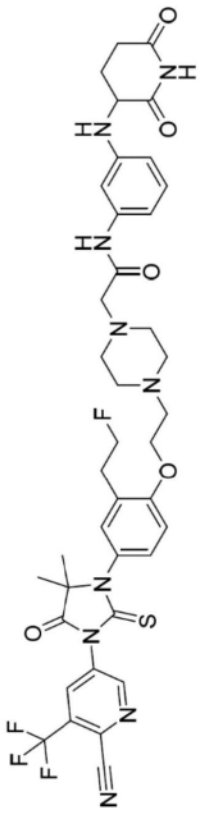
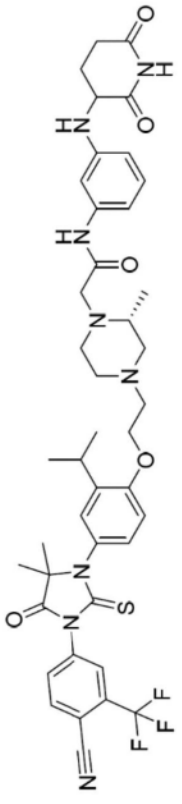
[1505]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
155		N-(3-氰基-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	845.0	C	*
156		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2,2-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-2-氟苯基)乙酰胺	873.3	C	*
157		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	875.3	C	*

[1506]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
158		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2,2-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基吡嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	873.3	C	*
159		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2,2-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺	875.3	C	*
160		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	823.3	C	*

[1507]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
161		2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	824.3	C	*
162		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	833.4	B	**

[1508]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
163		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	834.3	B	*
164		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	837.3	C	*
165		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-1-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)环丙烷甲酰胺	866.71	C	*

[1509]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
166		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2-氟乙基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	838.2	C	*
167		2-((R)-4-(2-(4-(3-(5-氯-6-氰基吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	786.3	C	*
168		2-((R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	785.1	C	*

[1510]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
169		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	868.2	C	*
170		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	847.3	C	*
171		2-(3-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	844.4	C	*

[1511]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
172		2-((1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	844.41	B	***
173		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(3-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酰胺	866.2	C	*
174		2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(2,2-二氟乙基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-2-氟苯基)乙酰胺	859.2	C	*

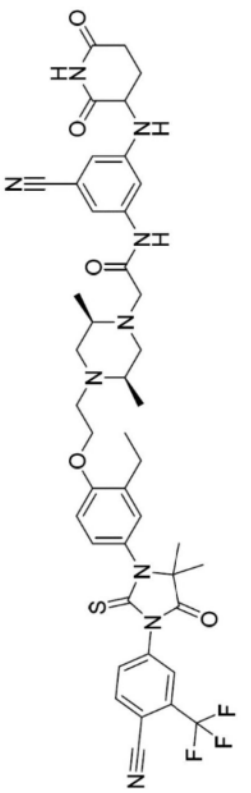
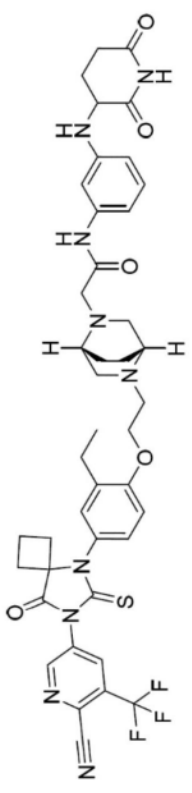
[1512]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
175		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	881.3	B	*
176		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	860.4	C	*
177		2-(3-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	831.4	B	*

[1513]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
178		2-(3-(2-(4-(3-(6-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	832.4	C	**
179		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基)乙酰胺	866.2	B	**
180		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	848.3	C	*

[1514]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
181		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-氰基-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	858.3	C	*
182		2-((1R,4R)-5-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	844.4	B	**

[1515]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
183		2-((1R,4R)-5-(2-(4-(3-(6-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	832.4	B	**
184		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((1R,4R)-5-(2-(4-(3-(6-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基)乙酰胺	866.2	B	**
185		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	882.2	B	*

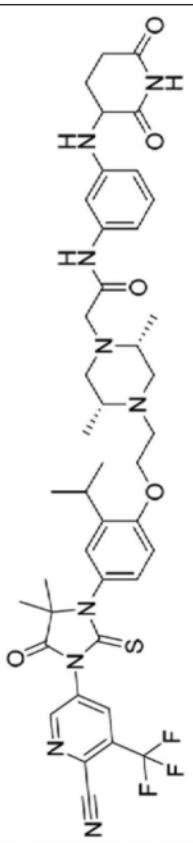
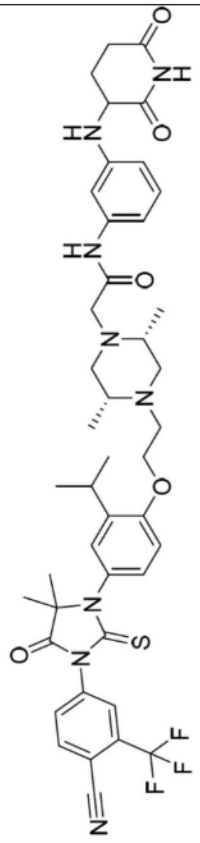
[1516]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
186		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基哌唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-氰基-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	858.3	C	*
187		2-((R)-4-(2-(5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-乙基吡啶-2-基氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	820.3	C	*
188		1-(4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)环丙烷甲酰胺	844.3	C	*

[1517]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
189		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((2R,5R)-4-(2-(5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-乙基吡啶-2-基氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	868.2	C	*
190		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-2-氟苯基)乙酰胺	864.3	C	*
191		(2R)-N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-(4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙酰胺	854.3	C	*

[1518]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
192		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	848.0	B	**
193		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	847.0	B	**

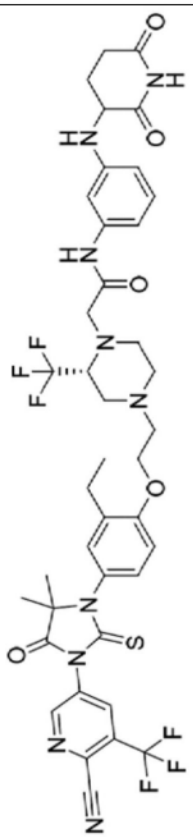
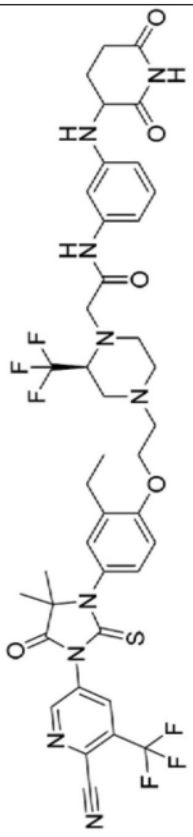
[1519]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
194		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫酮基哌啶烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-氰基-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	872.3	C	*
195		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	894.3	C	*
196		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	858.3	C	*

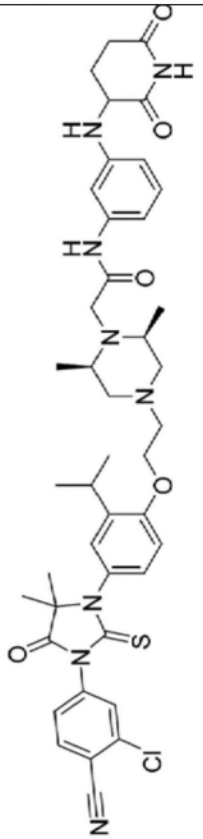
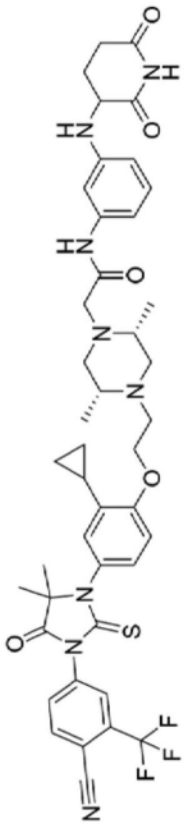
[1520]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
197		1-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)环丙烷甲酰胺	845.3	B	***
198		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-2-氟苯基)乙酰胺	876.3	C	*
199		(2R)-2-(4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)丙酰胺	819.3	C	**

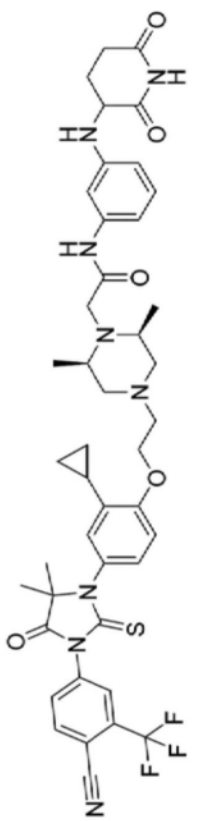
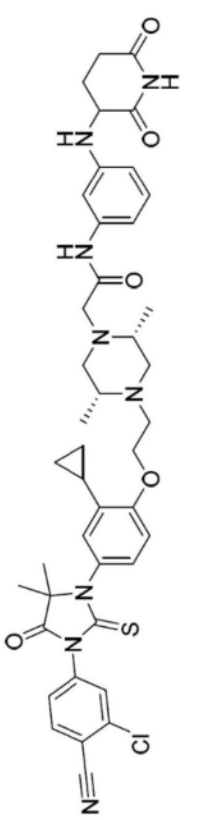
[1521]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
200		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	874.0	C	*
201		2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	874.0	C	*

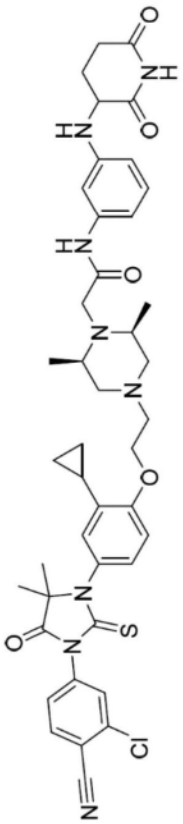
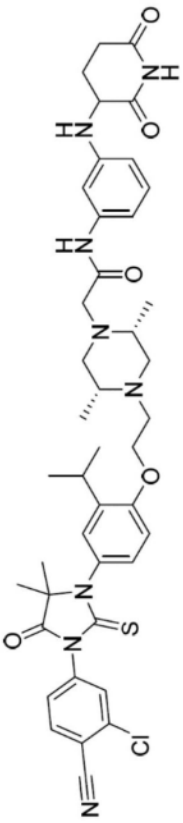
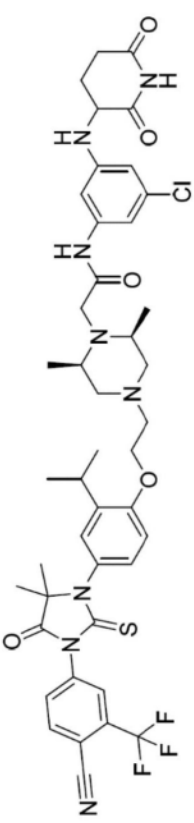
[1522]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
202		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	813.4	C	*
203		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	845.0	C	*

[1523]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
204		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基吡嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基吡啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	845.0	C	*
205		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基吡嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基吡啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	811.4	C	*

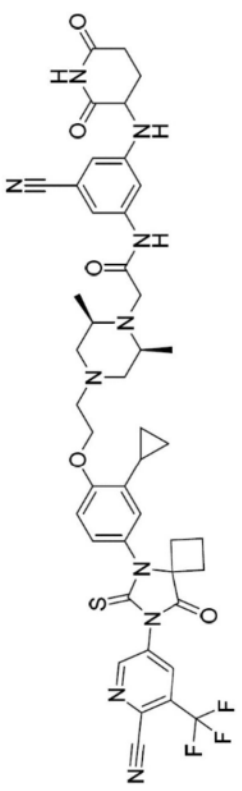
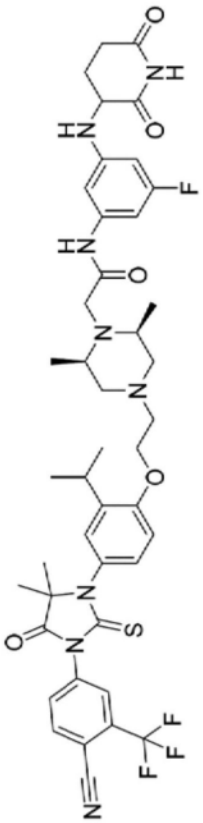
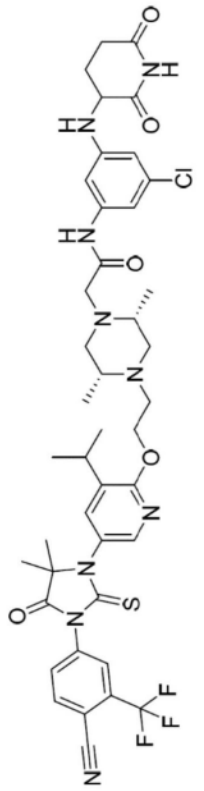
[1524]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
206		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	811.4	C	*
207		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	813.4	B	**
208		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	881.3	B	*

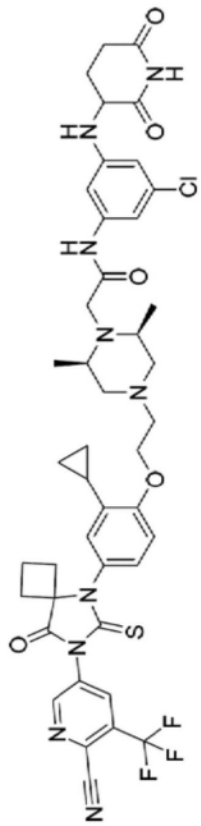
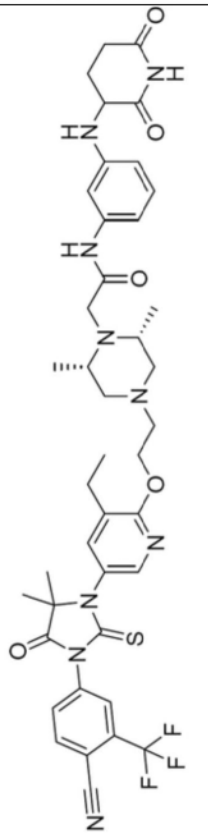
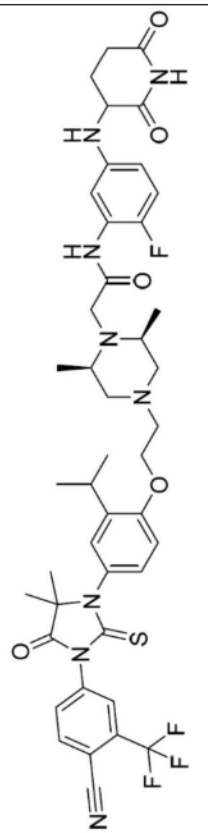
[1525]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
209		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-2-氟苯基)乙酰胺	878.3	B	**
210		N-(3-氰基-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	885.3	C	*
211		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	878.3	C	*

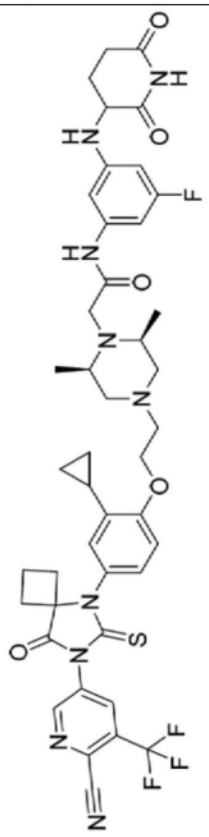
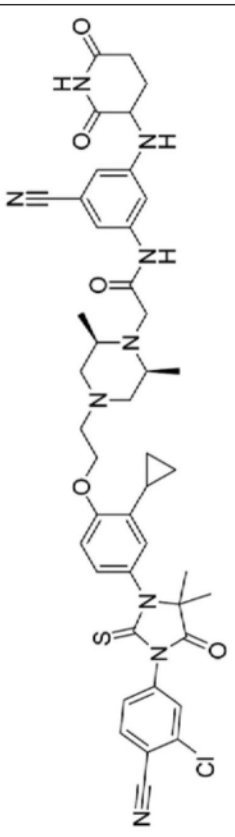
[1526]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+观测值	DC_{50}	Y
212		N-(3-氰基-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	883.3	C	*
213		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	865.2	C	*
214		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((2R,5R)-4-(2-(5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-异丙基吡啶-2-基氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	882.3	B	**

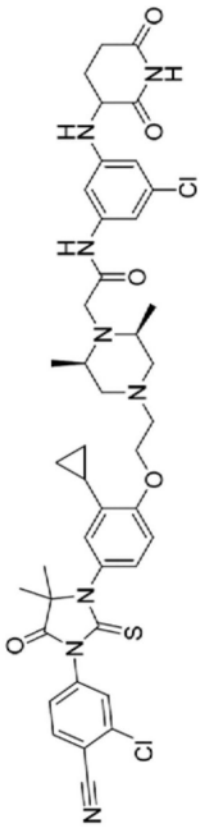
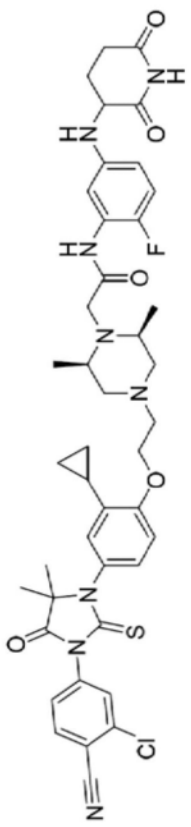
[1527]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
215		N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	892.3	C	*
216		2-((2R,6S)-4-(2-(5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-乙基吡啶-2-基氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	834.3	C	**
217		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-2-氟苯基)乙酰胺	865.3	A	*

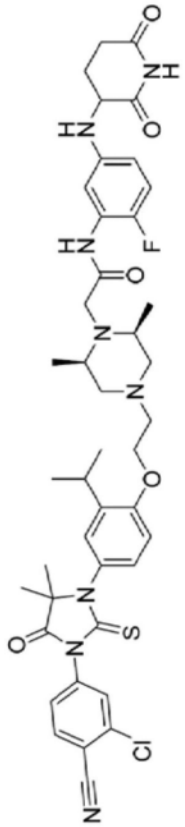
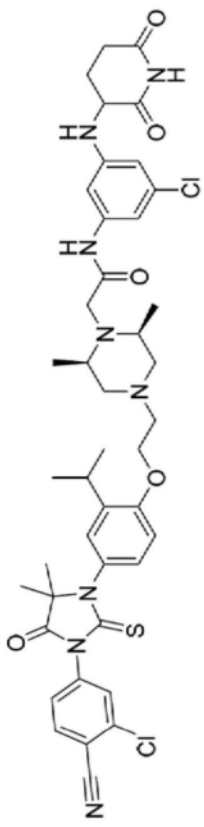
[1528]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
218		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	876.3	C	*
219		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-氰基-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	836.4	C	**

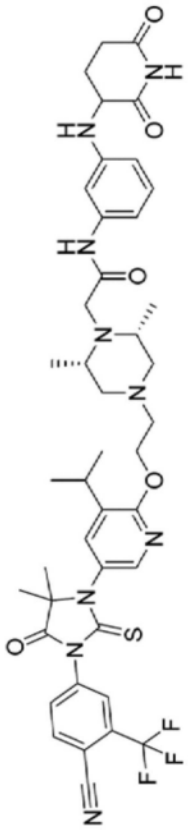
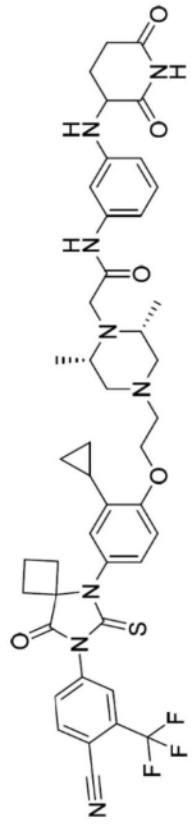
[1529]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
220		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	845.2	C	**
221		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-2-氟苯基)乙酰胺	829.2	C	**

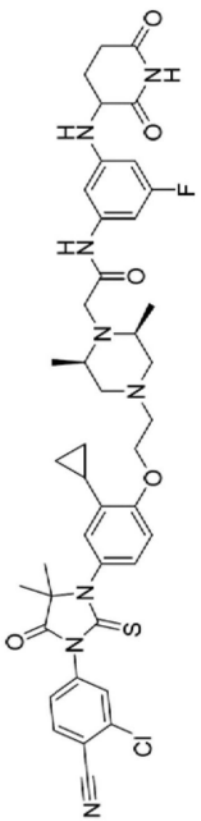
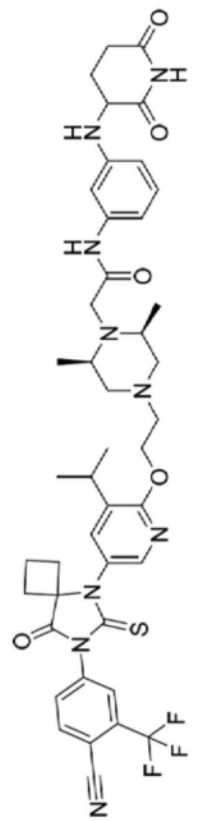
[1530]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
222		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-2-氟苯基)乙酰胺	831.2	B	*
223		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-氯-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	847.2	B	**

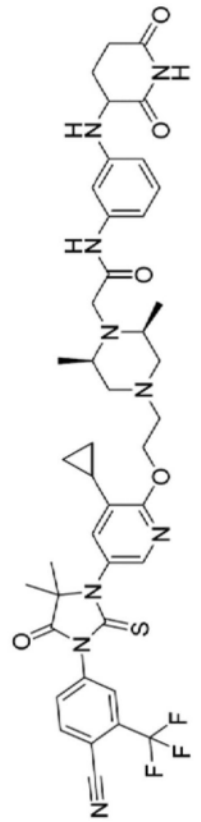
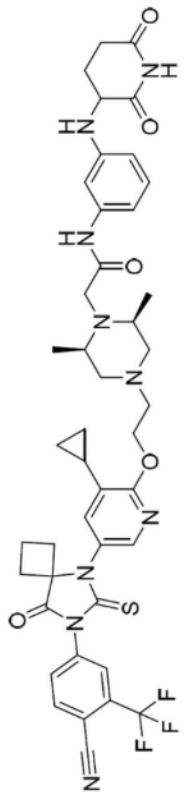
[1531]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
224		2-((2R,6S)-4-(2-(5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-异丙基吡啶-2-基氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	847.8	B	**
225		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(7-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	857.3	C	*

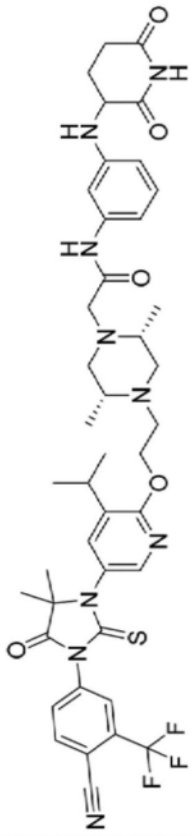
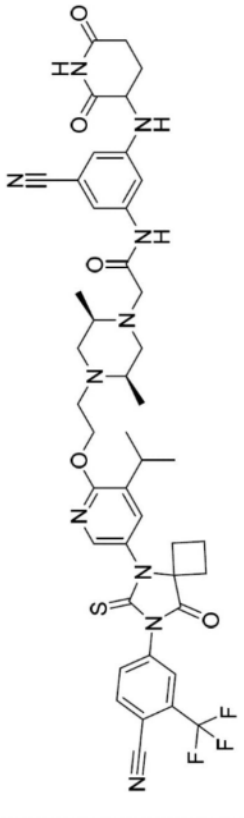
[1532]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
226		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	828.6	C	*
227		2-((2S,6R)-4-(2-(5-(7-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-3-异丙基吡啶-2-基氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	860.3	C	*

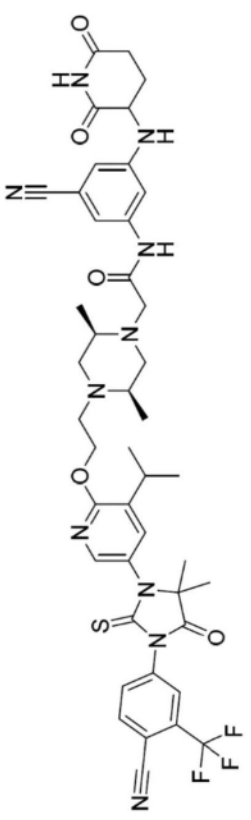
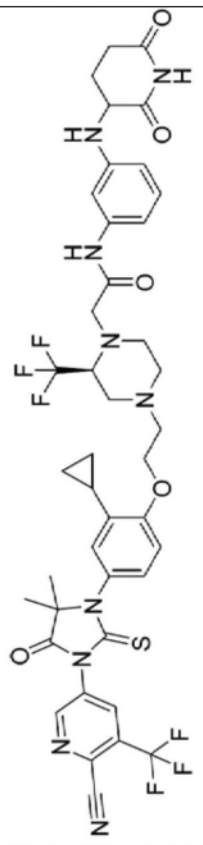
[1533]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
228		2-((2S,6R)-4-(2-(5-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-环丙基吡啶-2-基氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	846.5	C	*
229		2-((2S,6R)-4-(2-(5-(7-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-3-环丙基吡啶-2-基氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	858.5	C	*

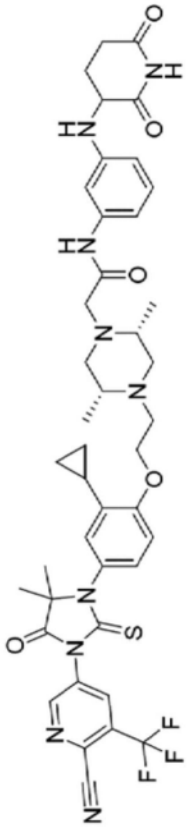
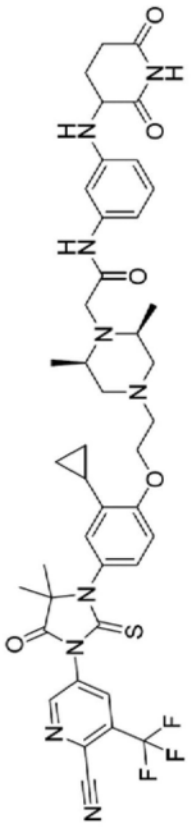
[1534]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
230		2-((2R,5R)-4-(2-(5-(3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-异丙基吡啶-2-基氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	848.4	A	***
231		2-((2R,5R)-4-(2-(5-(7-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-3-异丙基吡啶-2-基氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-氰基-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	885.3	B	*

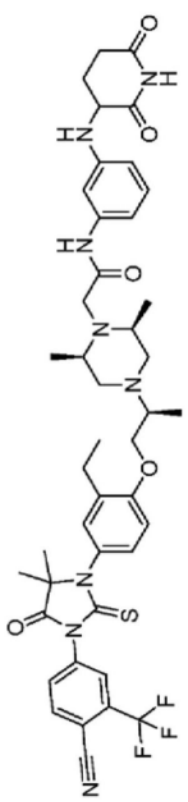
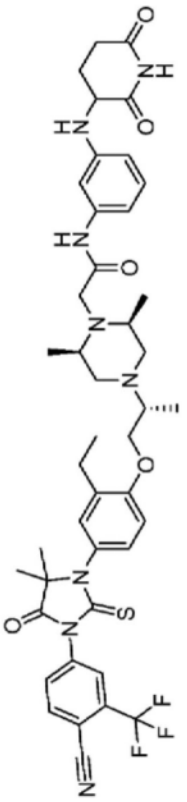
[1535]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+观测值	DC_{50}	Y
232		2-((2R,5R)-4-(2-(5-(3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-异丙基吡啶-2-基氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-氰基-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	873.3	B	*
233		2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	886.2	C	*

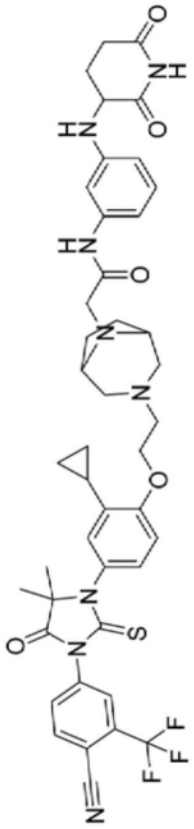
[1536]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
234		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	845.8	C	*
235		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	845.8	C	*

[1537]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
236 (峰 1) 237 (峰 2)	 或 	2-((2S,6R)-4-((S)-1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺 或 2-((2S,6R)-4-((R)-1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	847.3 847.3	B B	** **

[1538]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
238		2-(3-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	843	A	*

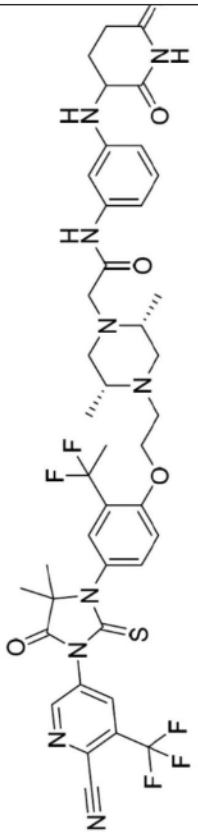
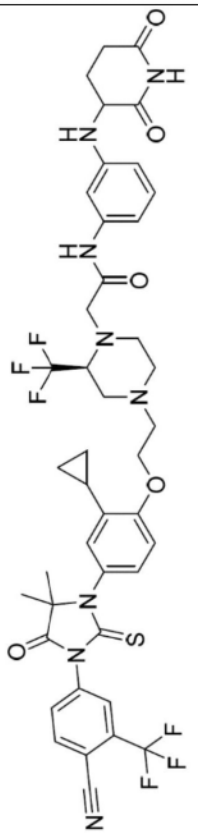
[1539]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
239 (峰 1) 240 (峰 2)	 或 	2-((2S,6R)-4-((R)-2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺 或 2-((2S,6R)-4-((S)-2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	848.3 848.4	C B	* **

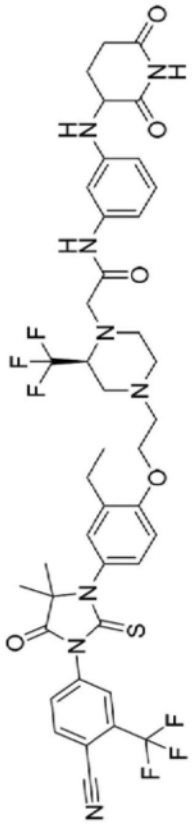
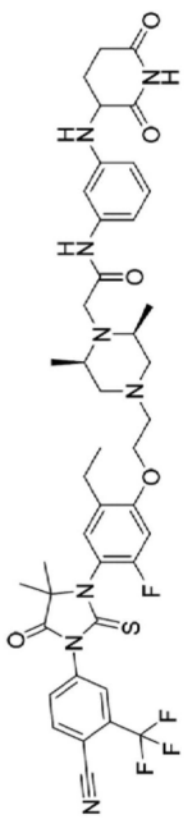
[1540]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
241 (峰 1) 242 (峰 2)	 或 	2-((2S,6R)-4-((R)-2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺或 2-((2S,6R)-4-((S)-2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	847.3 847.3	B A	* ***
243		N-(3-氰基-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	895.3	C	*

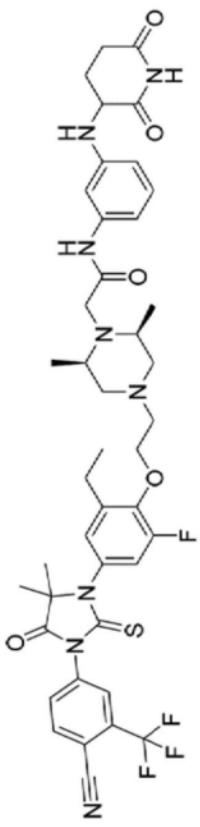
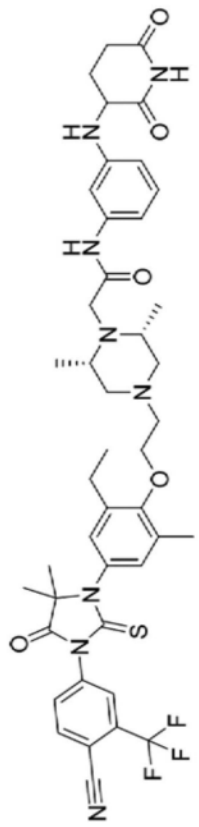
[1541]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
244		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	870.3	C	*
245		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	885.3	C	*

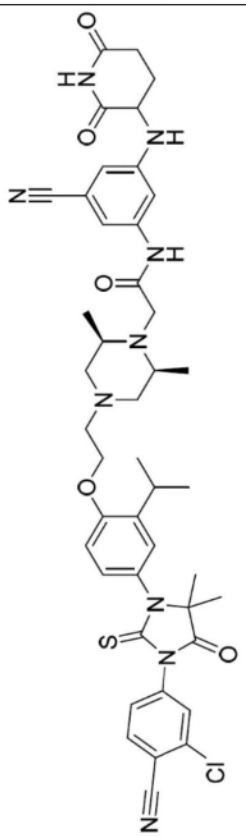
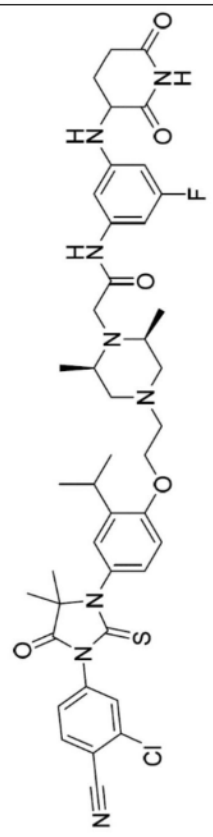
[1542]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
246		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	873.3	C	*
247		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-5-氟苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	851.4	C	*

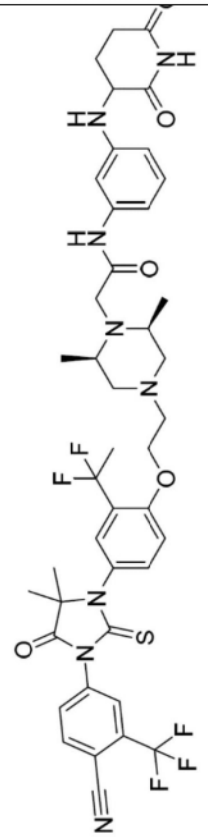
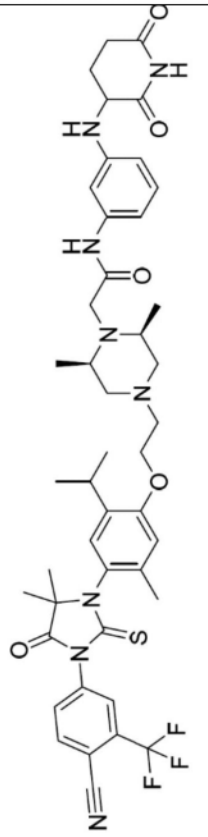
[1543]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
248		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-6-氟苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	851.4	C	*
249		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	847.3	B	***

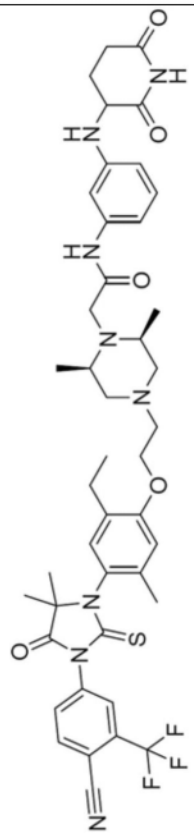
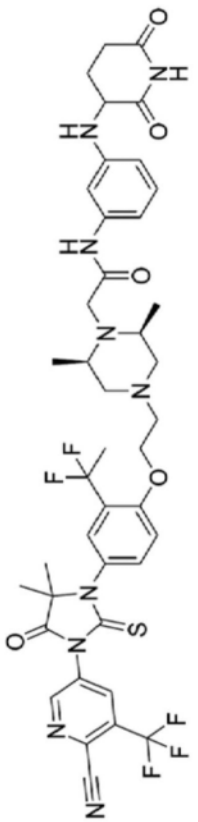
[1544]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
250		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-氰基-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	837.8	C	*
251		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	830.8	C	*

[1545]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
252		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	868.6	C	*
253		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	861.3	B	*

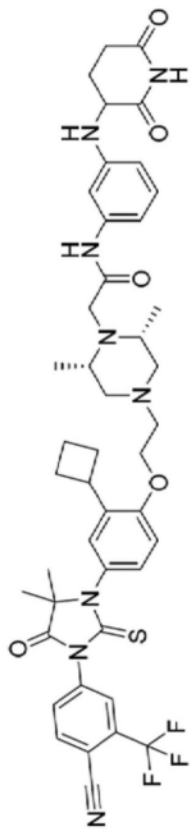
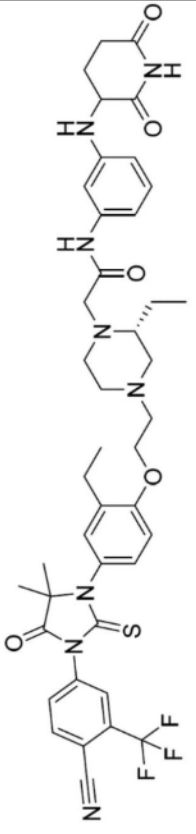
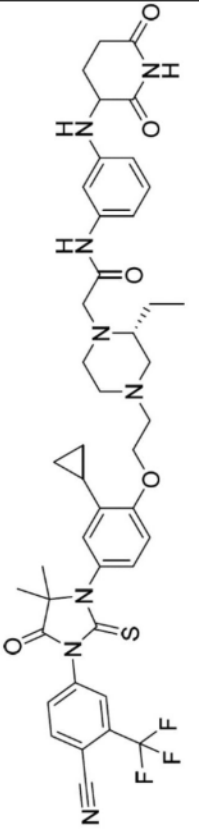
[1546]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
254		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-5-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	847.3	C	*
255		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	870.3	C	*

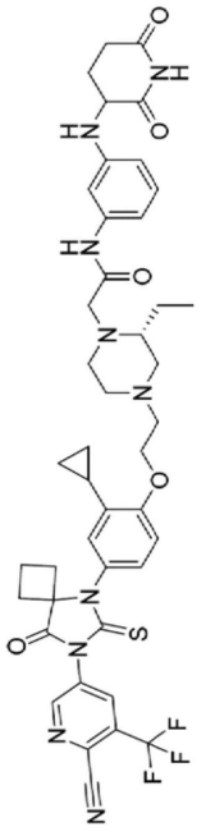
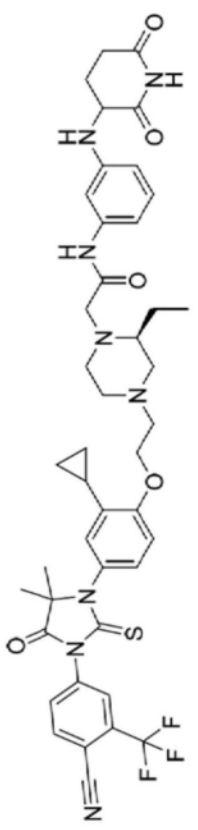
[1547]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+观测值	DC_{50}	Y
256		2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	888.3	B	**
257		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-异丙基苯氧基)乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	885.5	A	***
258		N-(3-氰基-5-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	894.7	C	*

[1548]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+观测值	DC_{50}	Y
259		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丁基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	859.3	C	*
260		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-乙基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	833.4	B	*
261		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2-乙基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	844.8	B	**

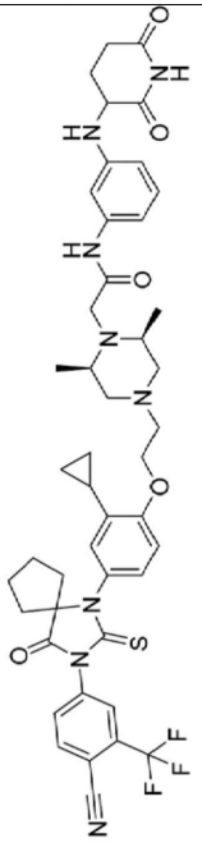
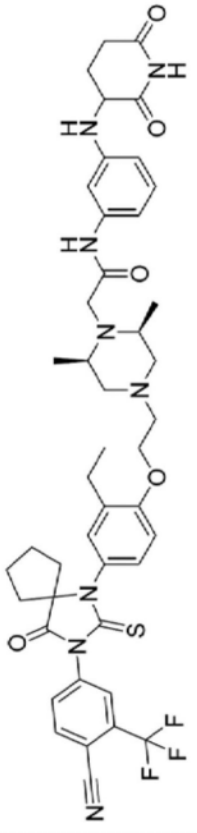
[1549]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
262		2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2-乙基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	858.4	B	*
263		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2-乙基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	845.4	C	*

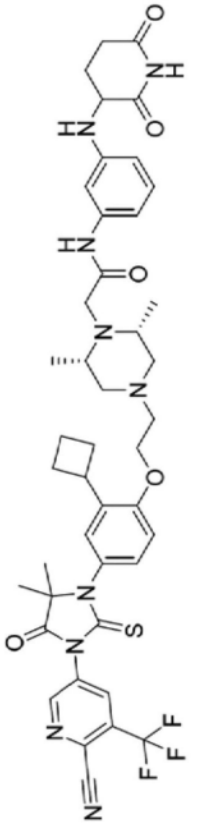
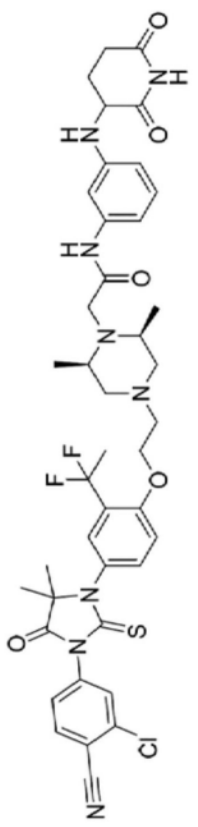
[1550]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
264		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代基-2-硫酮基-1,3-二氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	873.4	C	*
265		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代基-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	881.8	C	*

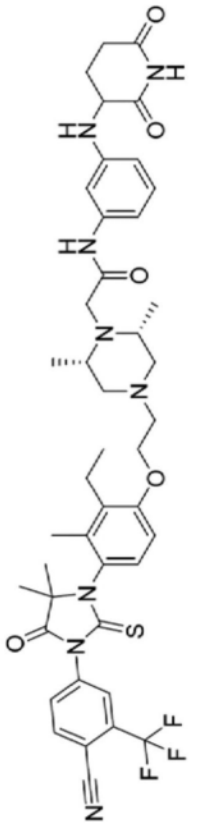
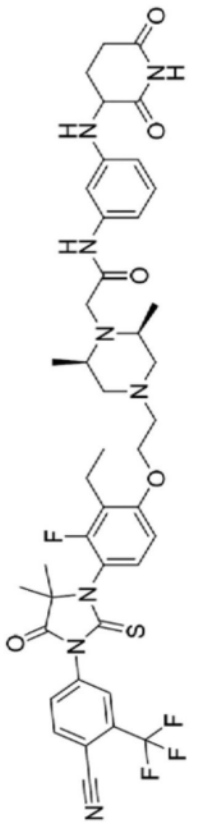
[1551]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
266		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代基-2-硫酮基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	871.8	C	*
267		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-4-氧代基-2-硫酮基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	859.8	C	*

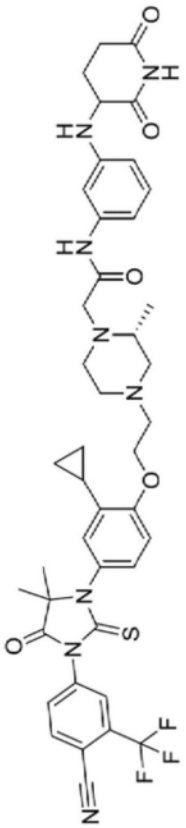
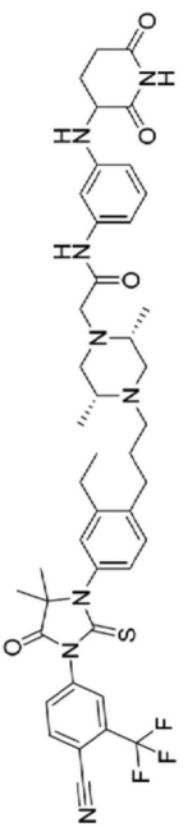
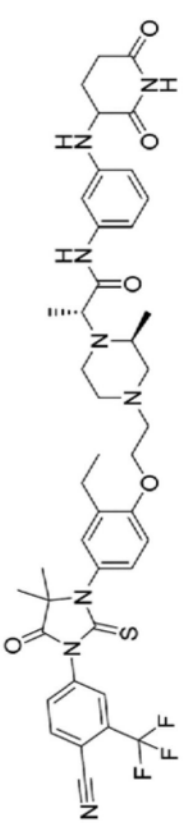
[1552]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
268		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丁基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	860.5	C	**
269		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	834.8	C	*

[1553]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
270		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-3-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	847.3	B	**
271		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基-3-氟苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	851.3	C	*

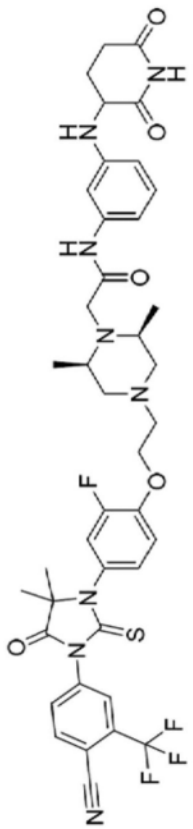
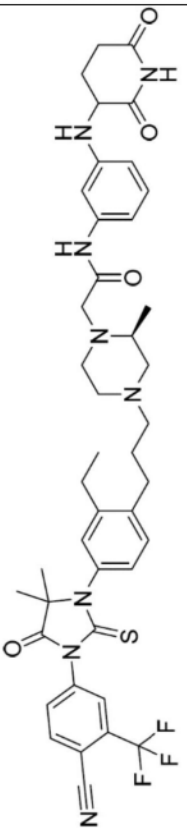
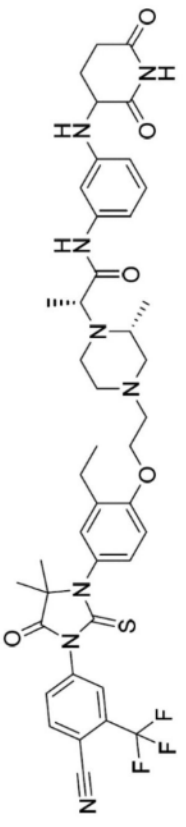
[1554]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
272		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	831.3	C	*
273		2-((2R,5R)-4-(3-(4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯基)丙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	831.3	C	*
274		(2R)-2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)丙酰胺	833.3	C	*

[1555]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
275		(2S)-2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)丙酰胺	833.3	C	*
276		2-((R)-4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	825.3	C	*
277		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-氟苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	809.3	C	***

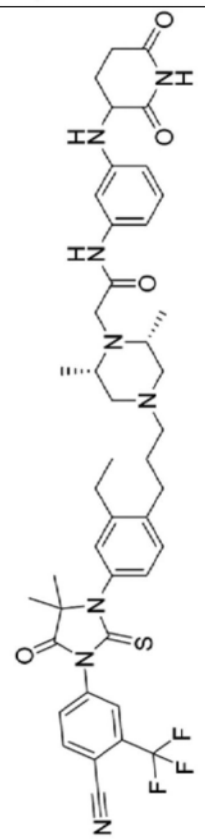
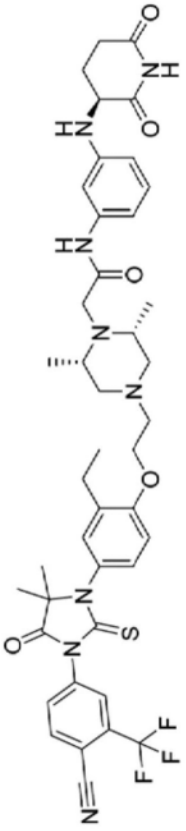
[1556]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
278		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-氟苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	823.4	C	*
279		2-((S)-4-(3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯基)丙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	817.3	C	*
280		(2R)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)丙酰胺	833.3	B	***

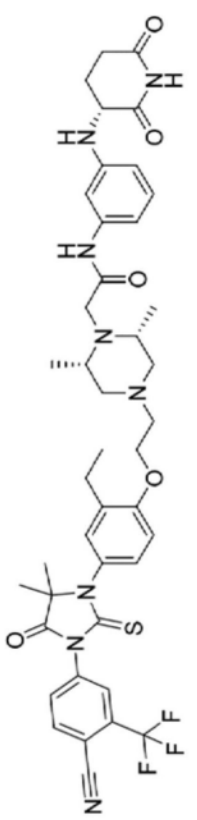
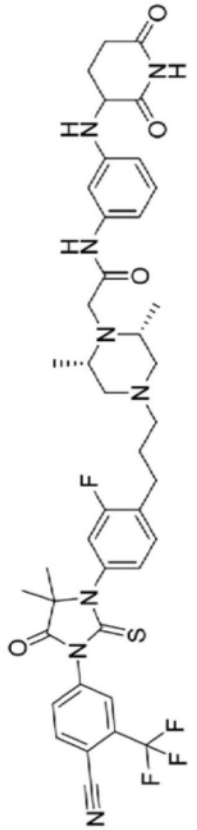
[1557]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
281		(2S)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)丙酰胺	833.3	C	*
282		2-((2S,6R)-4-(2-(2-氯-4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	839.2	C	*
283		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)-5-氟苯基)乙酰胺	852.2	C	*

[1558]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
284		2-((2R,6S)-4-(3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	831.3	C	*
285		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((S)-2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	833.3	C	*

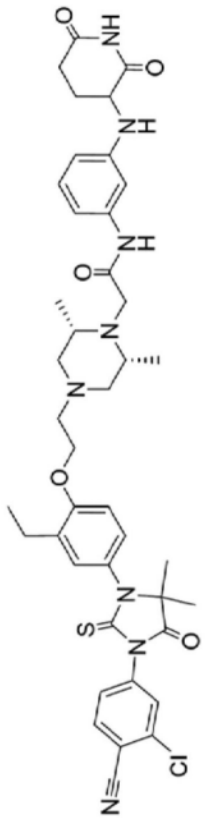
[1559]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
286		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((R)-2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	833.3	C	*
287		2-((2R,6S)-4-(3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-氟苯基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	821.3	C	*

[1560]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+ 观测值	DC_{50}	Y
288		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((R)-2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	845.3	C	*
289		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-环丙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((S)-2,6-二氧代基哌啶-3-基氨基)苯基)乙酰胺	845.3	C	*
290		2-((2S,6R)-4-(2-(2-氯-4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺	806.6	C	*

[1561]

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH^+观测值	DC_{50}	Y
291		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代基-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-乙基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代基哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺	799.3	C	*

[1562] 已引用许多参考文献,所述参考文献的公开内容通过引用整体并入本文中。