(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113825748 A
(43)申请公布日 2021.12.21

(21)申请号 202080016735.7

(22)申请日 2020.01.15

(30)优先权数据
62/793,122 2019.01.16 US
62/793,131 2019.01.16 US
62/793,160 2019.01.16 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.08.25

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/013717 2020.01.15

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/150372 EN 2020.07.23

(71)申请人 库扎环球有限责任公司
地址 美国犹他州
申请人 犹他州立大学研究基金会

(72)发明人 R·E·卢珀 P·塞巴哈尔
H·R·K·雷迪 T·J·霍森内尔
C·A·泰斯塔 B·C·特雷斯科
S·格兰特 C·纳波利塔诺
F·M·萨巴蒂尼

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
C07D 403/04(2006.01)
C07D 403/10(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 451/04(2006.01)
C07D 471/08(2006.01)
C07D 471/10(2006.01)
C07D 487/10(2006.01)
C07D 239/47(2006.01)
A61P 31/04(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)

权利要求书20页 说明书294页

(54)发明名称

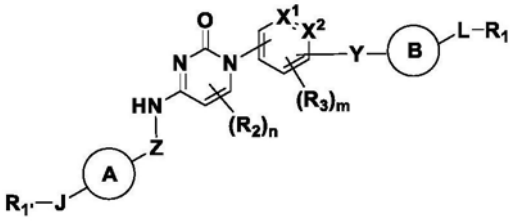
抗微生物化合物和方法

(57)摘要

本发明涉及具有抗细菌剂活性的化合物。本发明化合物针对革兰氏阳性细菌和革兰氏阴性细菌具有活性,并且能够被用于治疗由革兰氏阳性细菌和革兰氏阴性细菌引起的感染。还公开了用于制备所述化合物的方法和中间体。

CN 113825748 A

1.一种式I的化合物



I

或其药学上可接受的盐,其中:

Z是(C=O)、(C=S)、(C=NR_z)、S=O或SO_2;其中R_z是H、CN或C_1-C_6烷基;

环A是单环杂亚环烷基或双环杂亚环烷基,其中所述单环杂亚环烷基和双环杂亚环烷基任选地被至多三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、COO(C_1-C_6烷基)、$CONH_2$和氧代基;

J不存在或者是C_1-C_6亚烷基、杂亚环烷基、C_1-C_6亚烷基-杂亚环烷基或C_1-C_6亚烷基-亚环烷基,它们中的任一者可任选地被至多三个独立地选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、NH_2、CN或OH的取代基取代;其中在C_1-C_6亚烷基的每次出现时,所述C_1-C_6亚烷基的一个或两个亚甲基单元可独立地且任选地被O、S、SO_2、C=O或替代;其中t是1、2、3、4、5或6;

X^1和X^2各自独立地是C-H或N;

Y是直链C_1-C_8亚烷基、C_2-C_8亚烯基或C_2-C_8亚炔基,它们中的任一者任选地被OH、NH_2、CN、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、COO(C_1-C_6烷基)、COOH、$CONH_2$或C_1-C_6烷氧基取代,并且其中所述C_1-C_8亚烷基、C_3-C_8亚烯基或C_3-C_8亚炔基的至多两个碳原子任选地且独立地被O、NH、N-(C_1-C_6烷基)、N-(C_1-C_6羟烷基)、N-(C_1-C_6卤代烷基)、N-(C_{1-6}亚烷基-环烷基)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)或(C=O)替代;

环B是双环杂亚环烷基或双环亚环烷基,其中所述双环杂亚环烷基和双环亚环烷基任选地被至多三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、OH、COO(C_1-C_6烷基)、$CONH_2$和C_1-C_6羟烷基;

L不存在,或者是直链或支链C_1-C_6亚烷基,其中所述C_1-C_6亚烷基的至多两个亚甲基单元可独立地被O、NH、(C=O)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)、(C=NH)、NH(C=N)或N-(C_{1-6}烷基)替代,并且其中所述C_1-C_6亚烷基任选地被至多三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、OH、NH_2、COO(C_1-C_6烷基)、$CONH_2$、C_1-C_6氨基烷基和C_1-C_6羟烷基;

R_1是H或$NR_{x'}R_{y'}$,其中$R_{x'}$和$R_{y'}$各自独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-SO_3、CO(C_1-C_6烷基)或氨基保护基团;

$R_{1'}$是H或NR_xR_y,其中R_x和R_y各自独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-SO_3、CO(C_1-C_6烷基)或氨基保护基团;

R_2和R_3各自独立地是C_1-C_6烷基、卤基、CN、OH、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、O(C_1-C_6卤代烷基)、N

$(C_1$-C_6烷基$)_2$、COO(C_1-C_6烷基)、$CONH_2$、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;并且

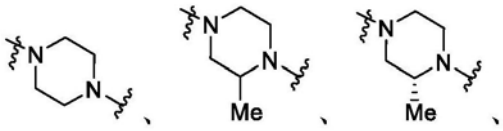
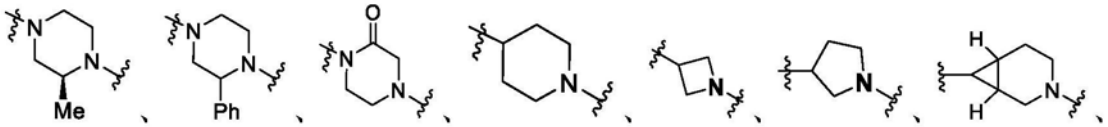
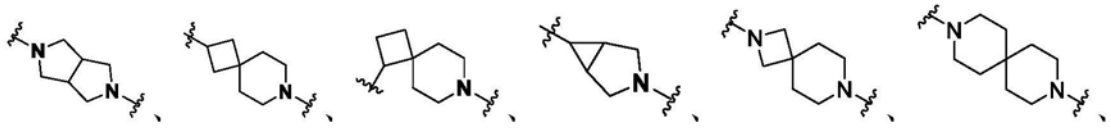
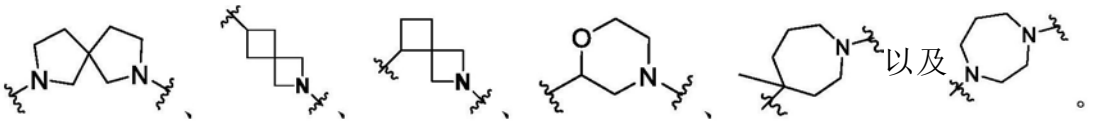
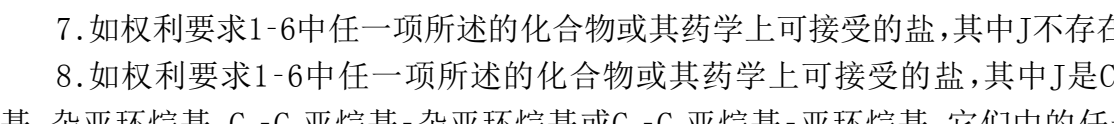
m和n各自独立地是0、1、2或3。

2.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z是-(C=O)-。

3.如权利要求1-2中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A是4至8元单环杂亚环烷基或6至12元双环杂亚环烷基,其中所述单环杂亚环烷基和双环杂亚环烷基任选地被至多三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基。

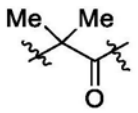
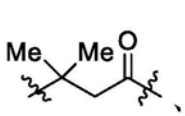
4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A是任选地被C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2或氧代基取代的4至7元单环杂亚环烷基,其中所述单环杂亚环烷基含有至多两个选自氮或氧的杂原子。

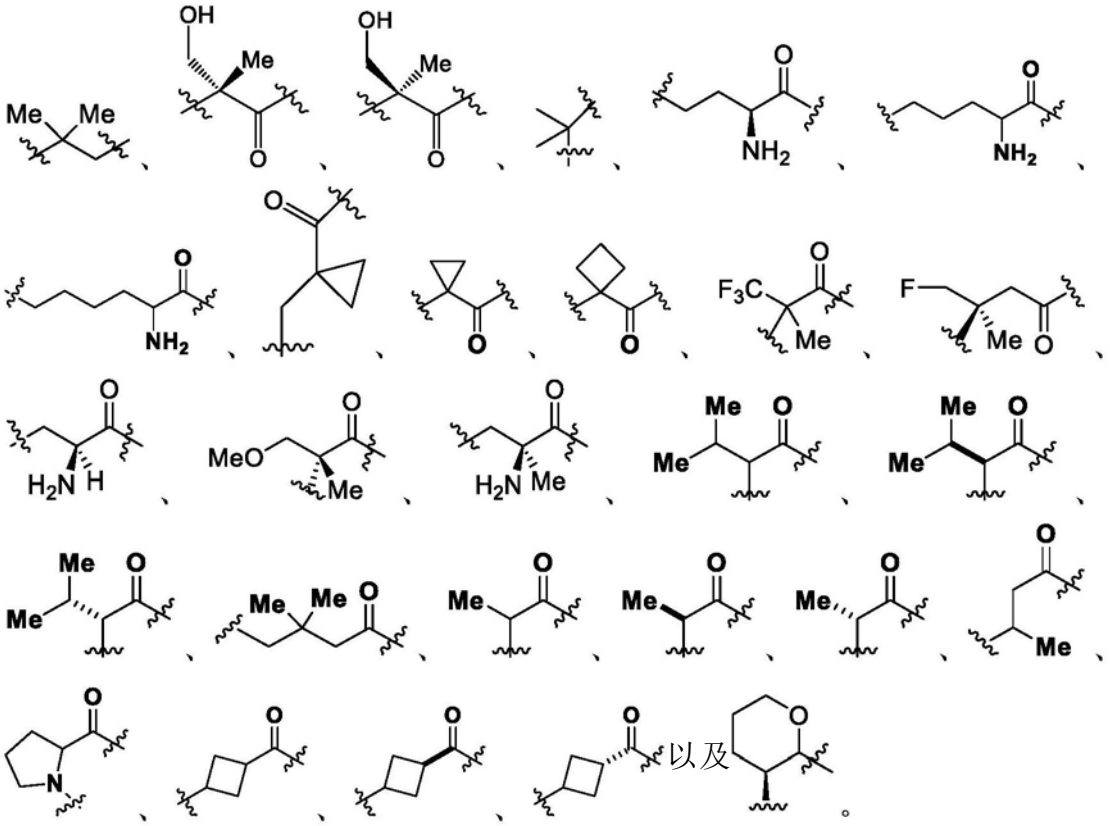
5.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的6至11元双环杂亚环烷基:C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基,其中所述双环杂亚环烷基含有至多两个氮原子。

6.如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A选自由以下组成的组:、、、、、、以及。

7.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J不存在。

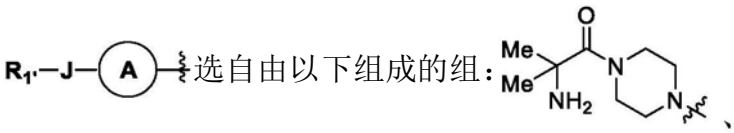
8.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J是C_1-C_6亚烷基、杂亚环烷基、C_1-C_6亚烷基-杂亚环烷基或C_1-C_6亚烷基-亚环烷基,它们中的任一者可任选地被卤基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、NH_2、CN或OH取代;其中在C_1-C_6亚烷基的每次出现时,所述C_1-C_6亚烷基的一个或两个亚甲基单元可独立地且任选地被C=O或替代,其中t是1、2或3。

9.如权利要求8所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J选自由以下组成的组:-CH_2-、-CH_2CH_2-、、、

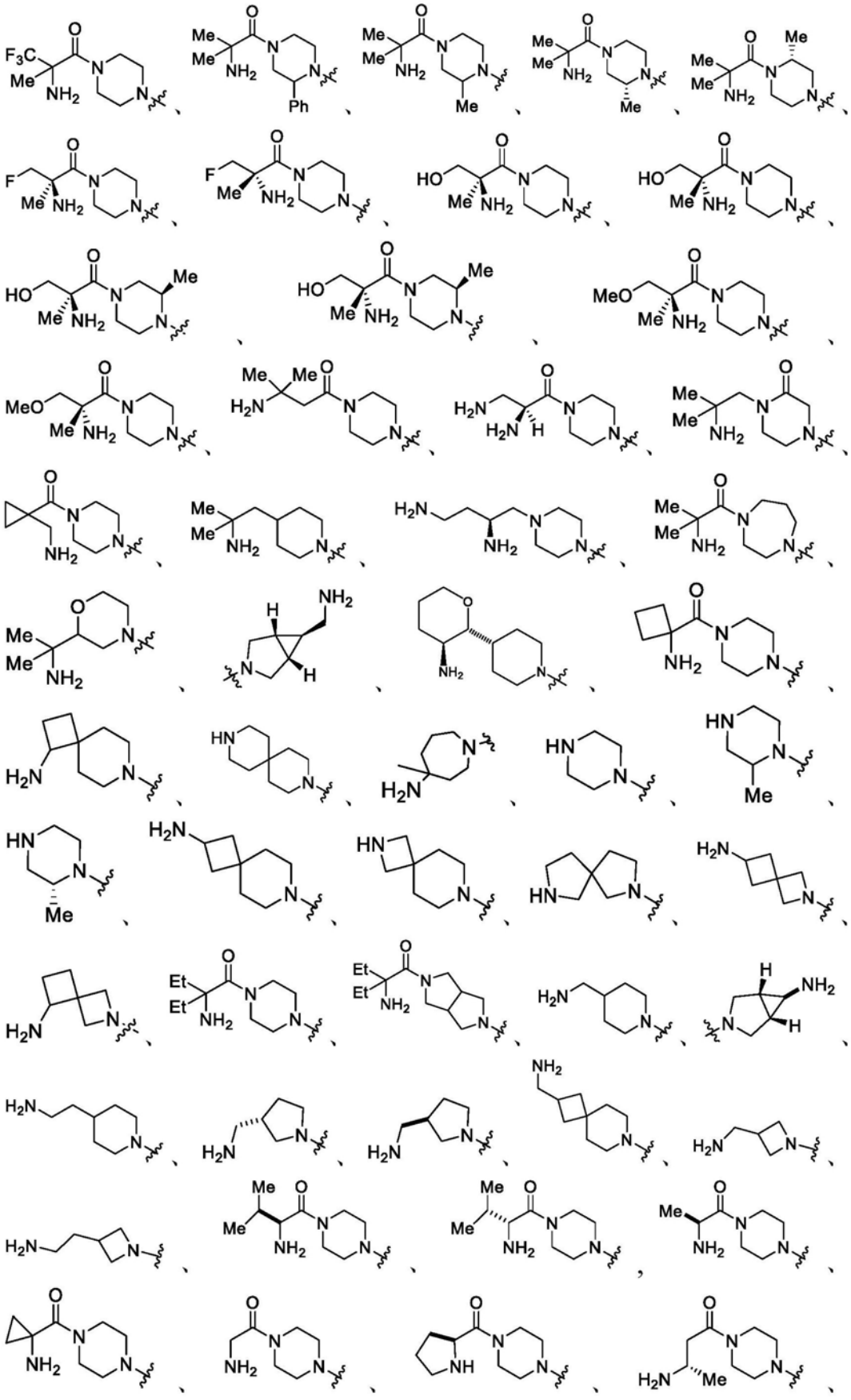


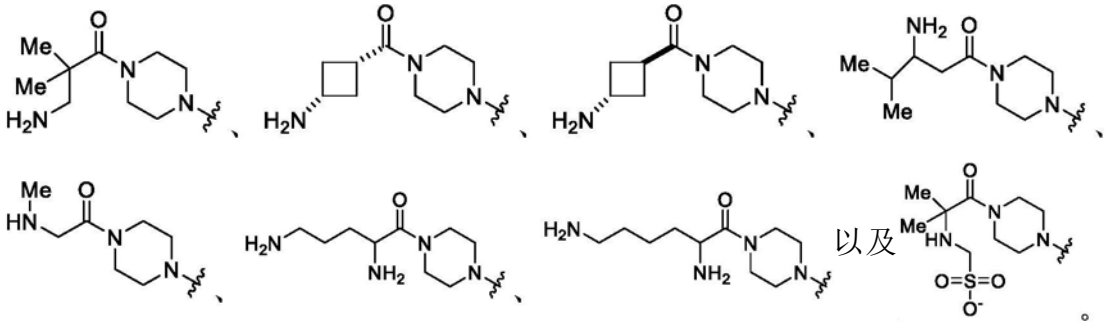
10.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_1'是H、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、NHCO(C_1-C_6烷基)或NH(C_1-C_6烷基-SO_3^-)。

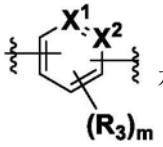
11.如权利要求1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中

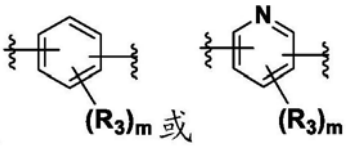


选自由以下组成的组：

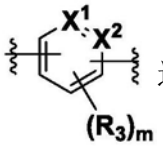


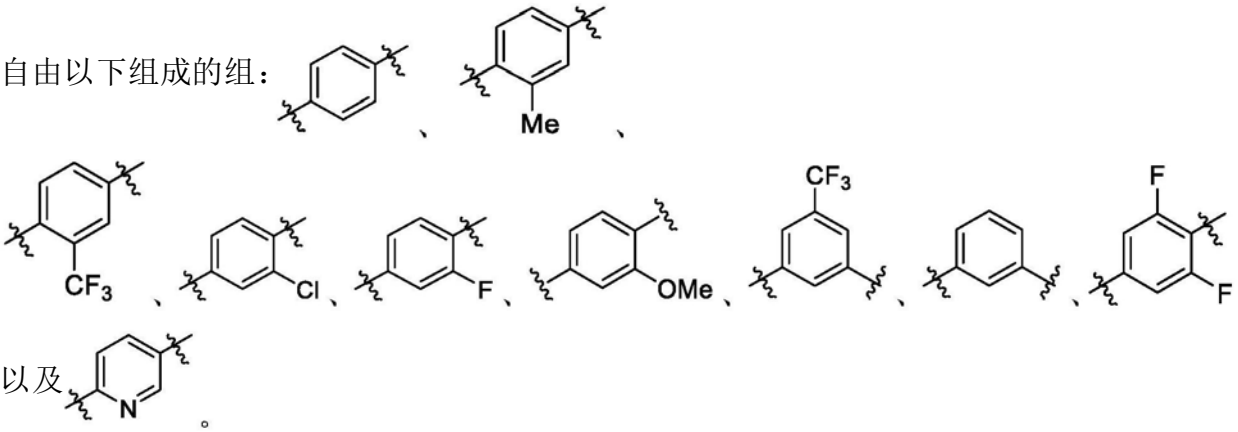


12.如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中  是



其中每个R_3独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基和C_1-C_6卤代烷基，其中m是0、1或2。

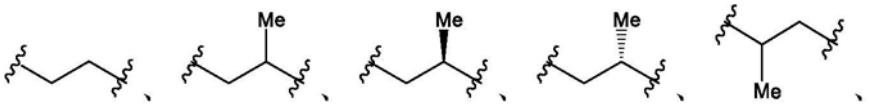
13.如权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中  选自由以下组成的组：

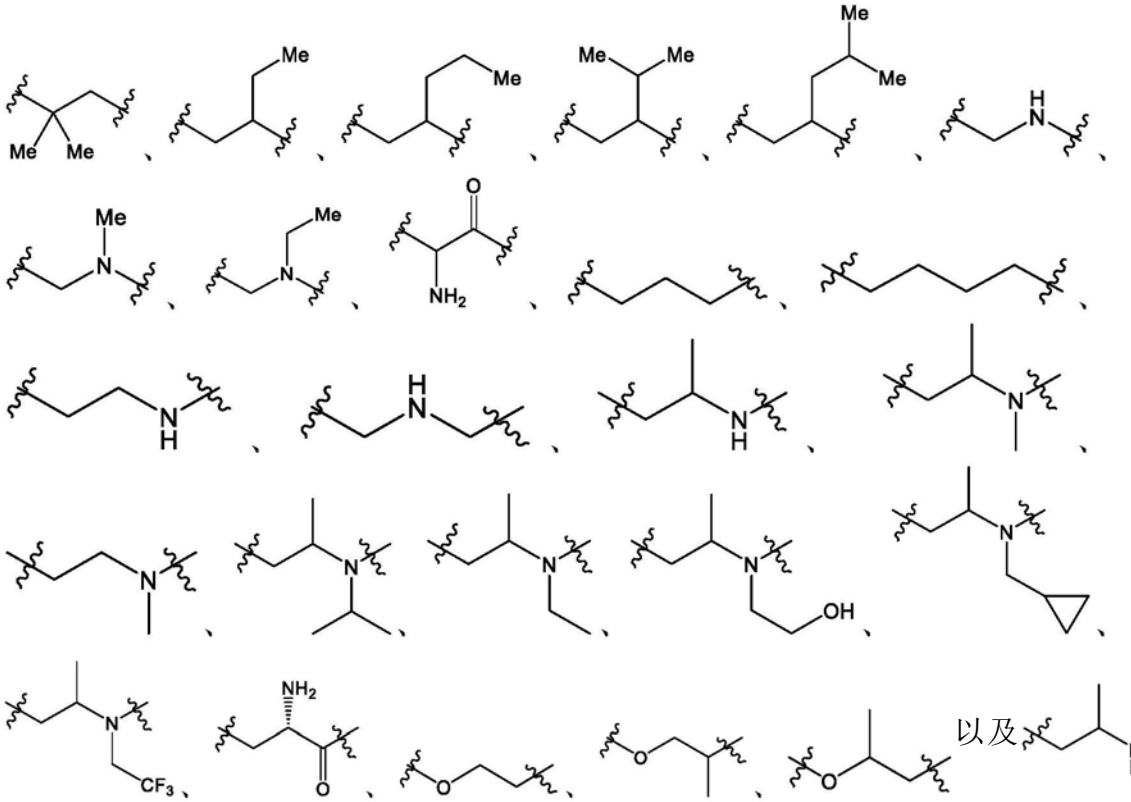


以及 。

14.如权利要求1-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中Y是任选地被OH、NH_2、CN、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、COO(C_1-C_6烷基)、COOH、$CONH_2$或C_1-C_6烷氧基取代的直链C_1-C_8亚烷基，并且其中所述C_1-C_8亚烷基的至多两个亚甲基单元任选地且独立地被O、NH、N-(C_1-C_6烷基)、N-(C_1-C_6羟烷基)、N-(C_1-C_6卤代烷基)、N-(C_{1-6}亚烷基-C_{3-8}环烷基)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)或(C=O)替代；

15.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中Y选自由以下组成的组：CH_2，CH(CH_3)、CH(COOEt)CH(COOH)、

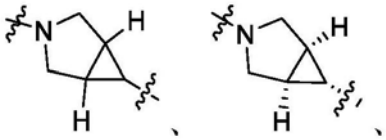


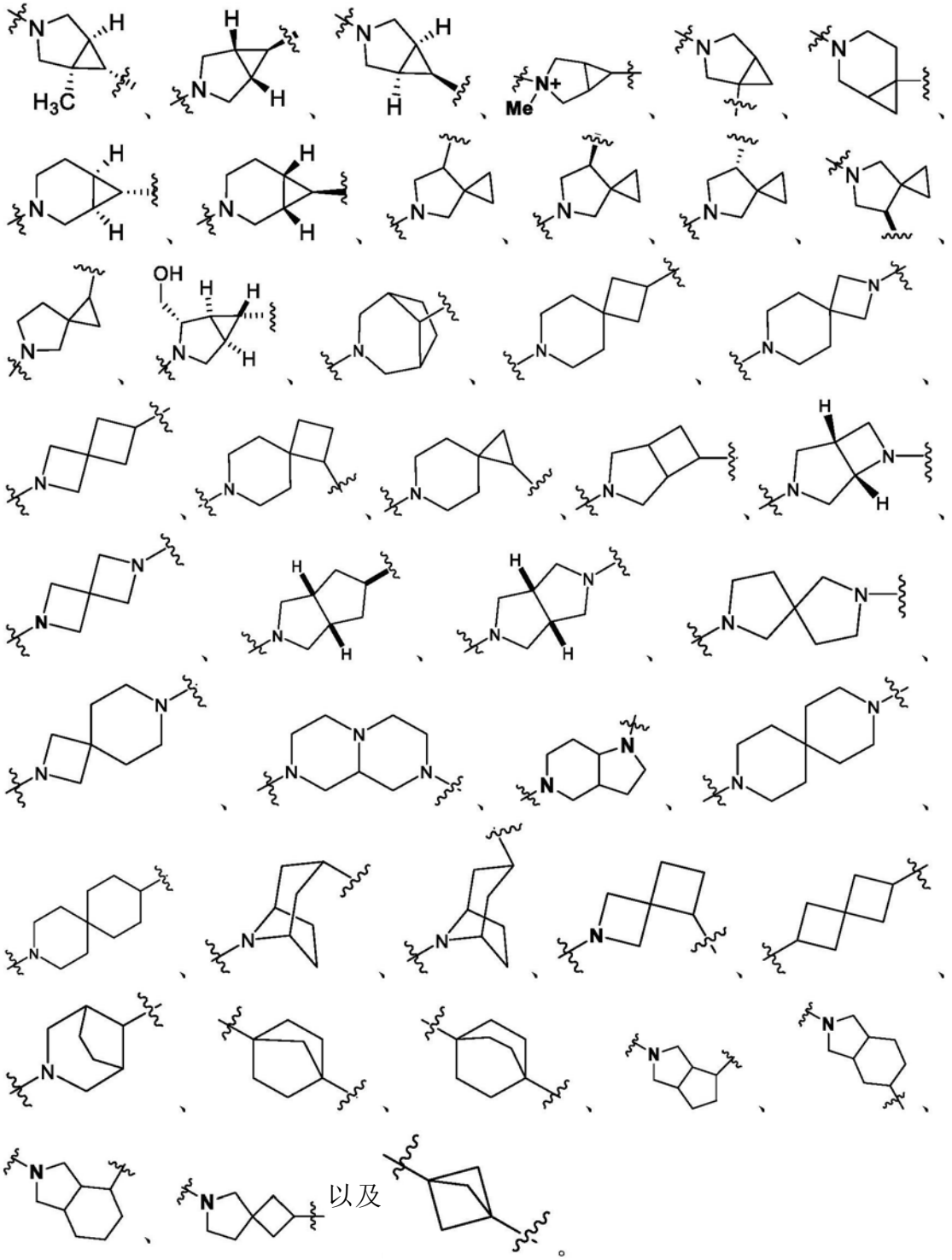


16.如权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是含有至多3个氮原子的5至12元稠合、螺或桥接双环杂亚环烷基,其中所述稠合、螺或桥接双环杂亚环烷基任选地被至多三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_6卤代烷基、OH和C_1-C_6羟烷基。

17.如权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是任选地被至多两个选自由以下组成的组的取代基取代的5至12元稠合、螺或桥接双环亚环烷基:C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_6卤代烷基、OH和C_1-C_6羟烷基。

18.如权利要求1-17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B选自由以下组成的组:

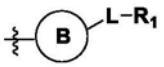


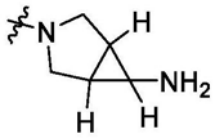
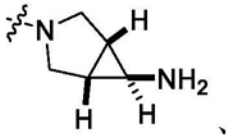
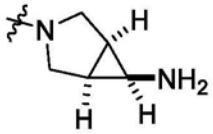
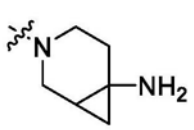
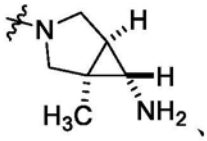
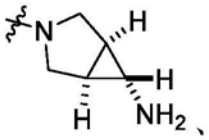
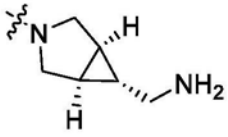
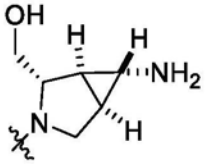
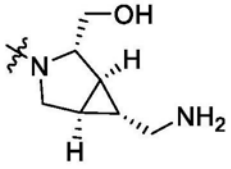
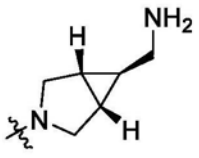
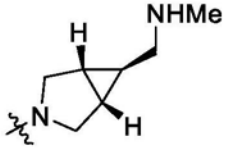
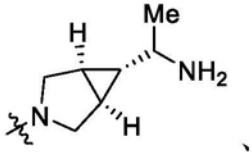
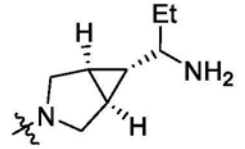
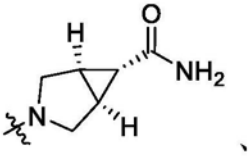
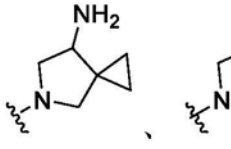
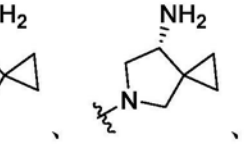
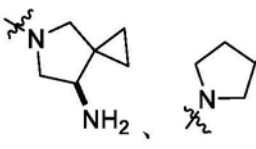
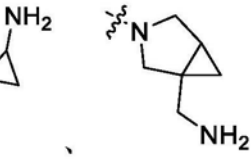
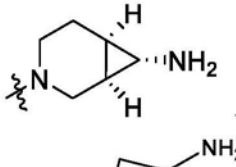
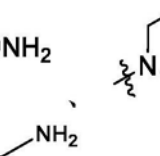
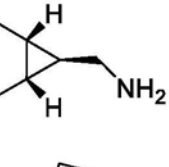
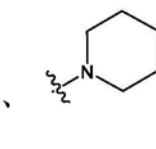
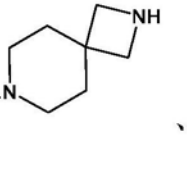
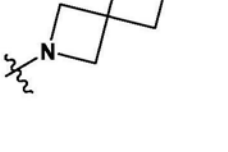
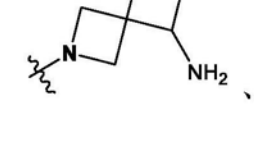
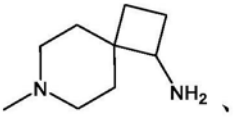
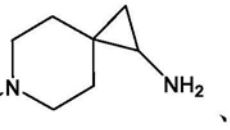


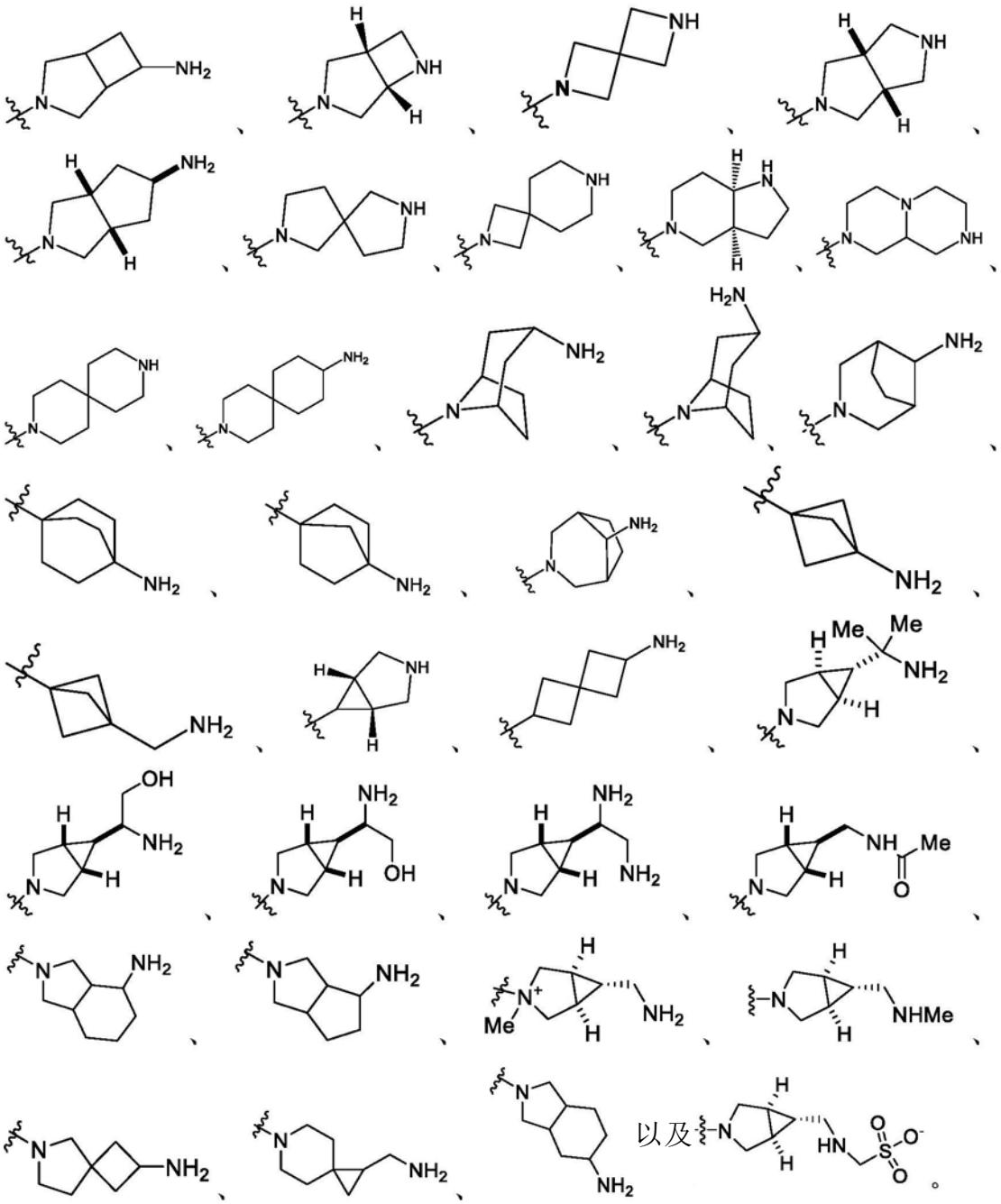
19.如权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中L不存在。

20.如权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中L是任选地被C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、OH、NH_2、COO(C_1-C_6烷基)或$CONH_2$取代的直链或支链C_1-C_6亚烷基，其中所述C_1-C_6亚烷基的一个亚甲基单元可被O、NH、(C=O)或N-(C_{1-6}烷基)替代。

21.如权利要求1-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_1是H、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、NHCO(C_1-C_6烷基)或NH(C_1-C_6烷基-SO_3^-)。

22.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 

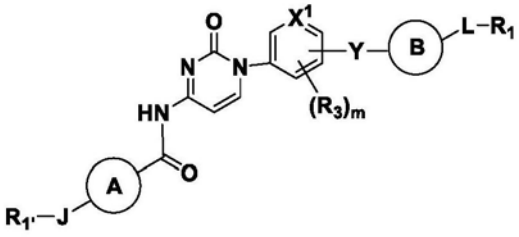
选自由以下组成的组：、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、。



以及 。

23.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中每个R_2和R_3独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基、O(C_1-C_6卤代烷基)和C_1-C_6烷氧基，并且m和n各自独立地是0、1或2。

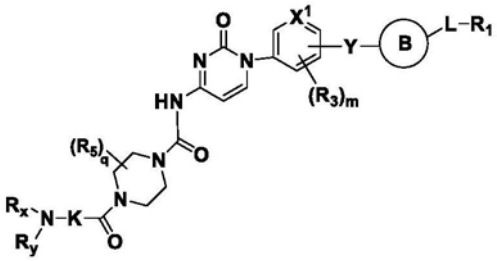
24.如权利要求1-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其是式I-1的化合物：



I-1

其中X^1是CH或N。

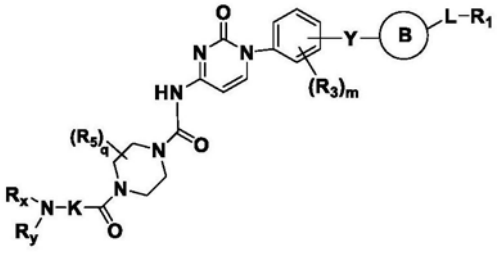
25.如权利要求1-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其是式I-2的化合物：



I-2

其中K是C_1-C_5亚烷基、4-7元杂亚环烷基或4-6元亚环烷基，它们中的任一者可任选地被卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、NH_2、CN或OH取代，其中所述C_1-C_5亚烷基的一个亚甲基单元任选地被替代，其中t是1、2、3或4；每个R_5独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2或氧代基；并且q是0、1、2或3。

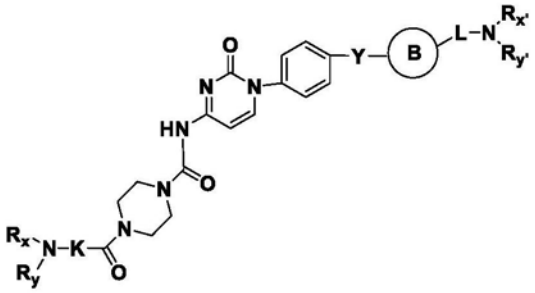
26.如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其是式I-3的化合物：



I-3

其中K是任选地被卤基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、NH_2或OH取代的C_1-C_5亚烷基；每个R_5独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基或氧代基；q是0或1；每个R_3独立地是C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基；并且m是0、1或2。

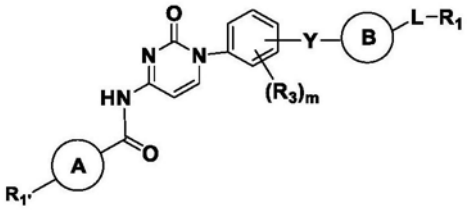
27.如权利要求1-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其是式I-4的化合物：



I-4

其中Y是任选地被OH、NH_2、CN、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、COO(C_1-C_6烷基)、COOH、$CONH_2$或C_1-C_6烷氧基取代的直链C_1-C_4亚烷基，并且其中所述C_1-C_4亚烷基的一个亚甲基单元任选地被O、NH、N-(C_1-C_6烷基)、N-(C_1-C_6羟烷基)、N-(C_1-C_6卤代烷基)、N-(C_{1-6}亚烷基-C_{3-6}环烷基)或(C=O)替代；其中R_x、R_y、$R_{x'}$和$R_{y'}$各自独立地是H或C_1-C_6烷基。

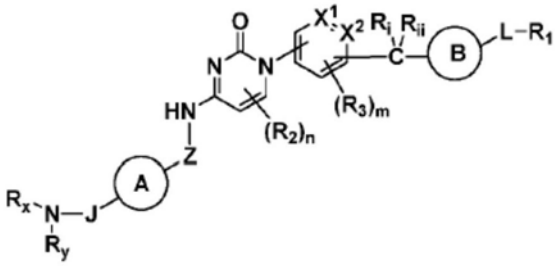
28.如权利要求1-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其是式I-5的化合物：



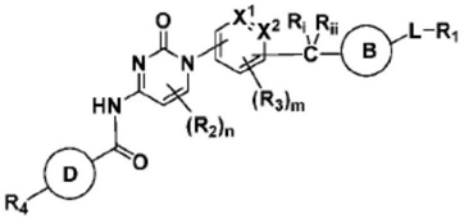
I-5

其中$R_{1'}$是H或NH_2。

29.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其是式IIA或IIB的化合物：



IIA



IIB

其中：

Z是(C=O)；

J是C_1-C_6亚烷基、杂亚环烷基、C_1-C_6亚烷基-杂亚环烷基或C_1-C_6亚烷基-亚环烷基，它们中的任一者可任选地被卤基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、NH_2、CN或OH取代；其中所述C_1-C_6亚烷基的一个或两个亚甲基单元可独立地且任选地被O、S、SO_2、C=O或替代；

L不存在，或者是直链或支链C_1-C_6亚烷基，其中所述C_1-C_6亚烷基的至多两个亚甲基单元可独立地被O、NH、(C=O)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)、(C=NH)、NH(C=N)或N-(C_{1-6}烷

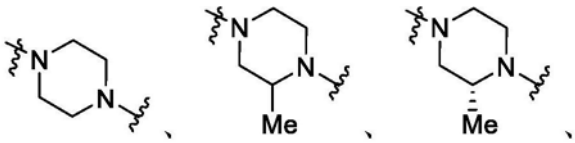
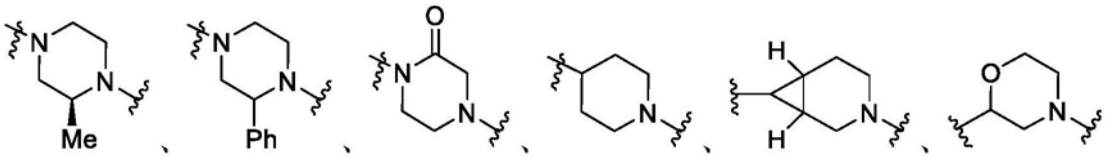
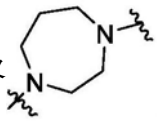
基)替代;

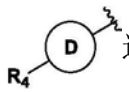
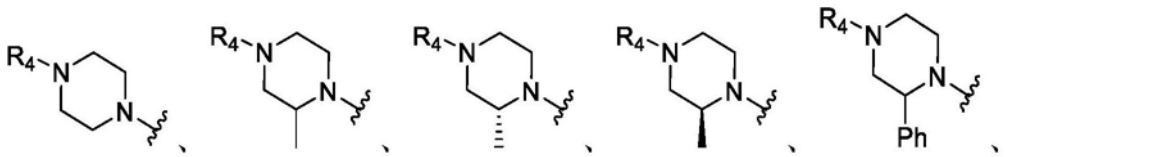
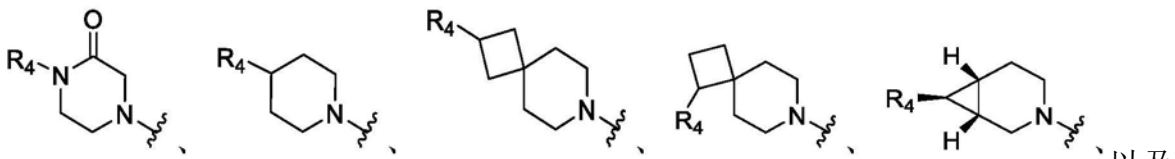
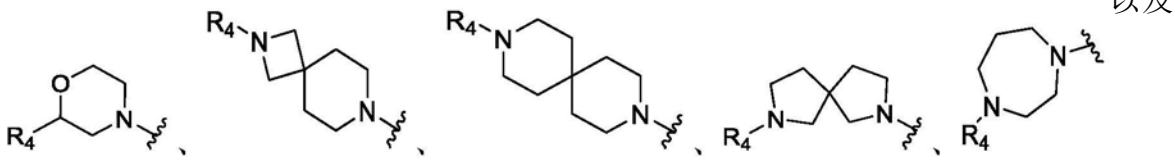
环D是单环杂亚环烷基或双环杂亚环烷基,其中所述单环杂亚环烷基和双环杂亚环烷基任选地被至多三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-COO(C_1-C_6烷基)、-$COONH_2$和氧代基;

R_i和R_{ii}各自独立地是H、OH、NH_2、CN、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、COO(C_1-C_6烷基)、COOH、$CONH_2$或C_1-C_6烷氧基;

R_1和R_4各自独立地是H或$NR_{x'}R_{y'}$,其中在每次出现时,$R_{x'}$和$R_{y'}$各自独立地是H或C_1-C_6烷基;并且

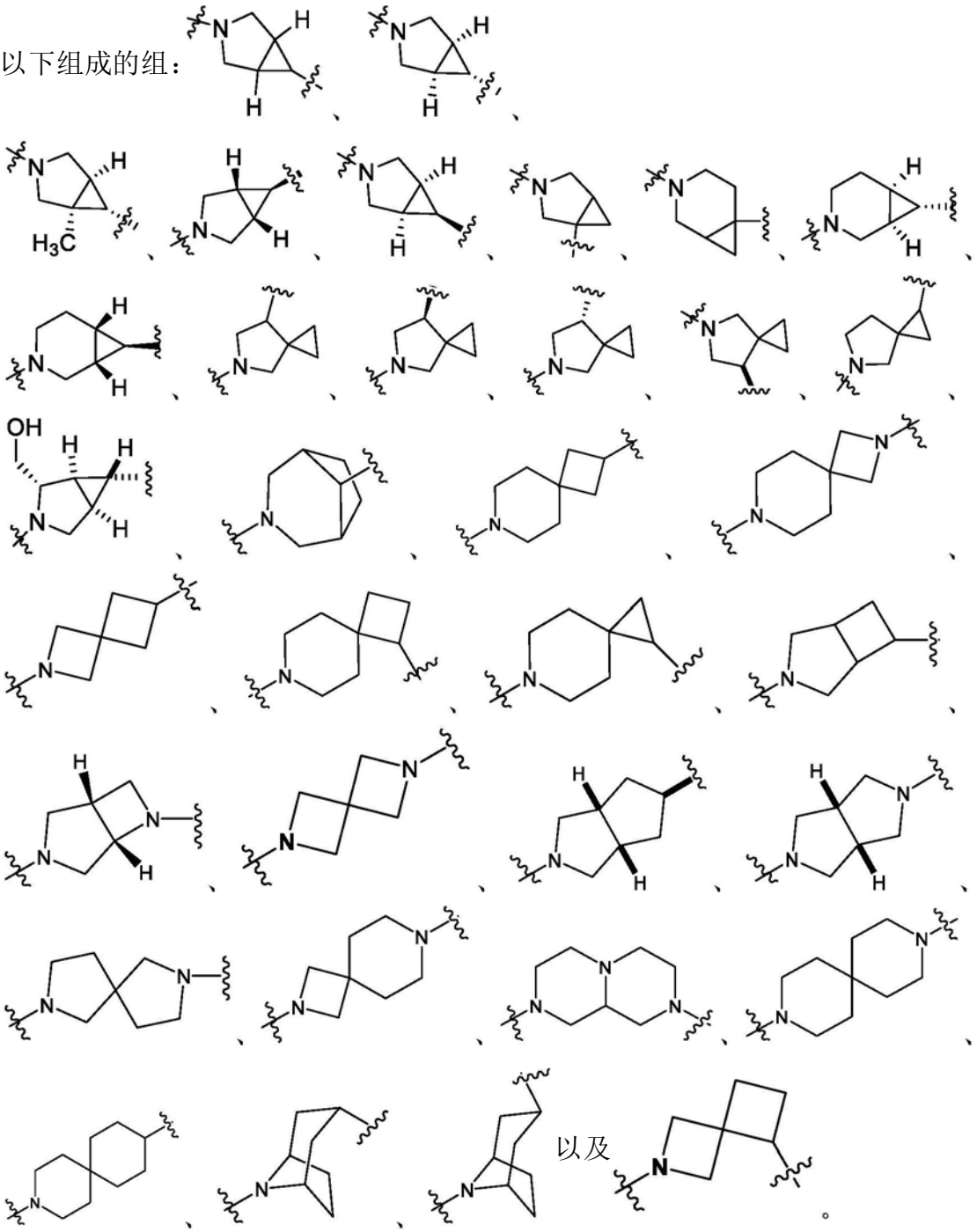
R_x和R_y各自独立地是H或C_1-C_6烷基。

30.如权利要求29所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A选自由以下组成的组:、、、以及。

31.如权利要求29所述的化合物,其中选自由以下组成的组:、以及;其中R_4是H、NH_2或NH(C_1-C_6烷基)。

32.如权利要求29-31中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中CR_iR_{ii}选自由以下组成的组:CH_2、CH(C_1-C_6烷基)、C(C_1-C_6烷基)$_2$、CH-COO(C_1-C_6烷基)和CHCOOH。

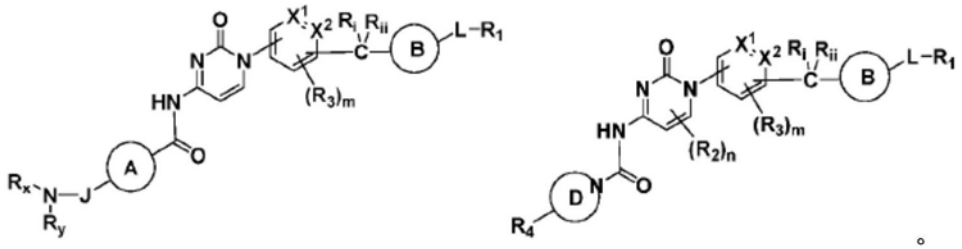
33.如权利要求29-32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中环B选自由以下组成的组：



以及

。

34.如权利要求29-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其是IIA-1或IIB-1的化合物：

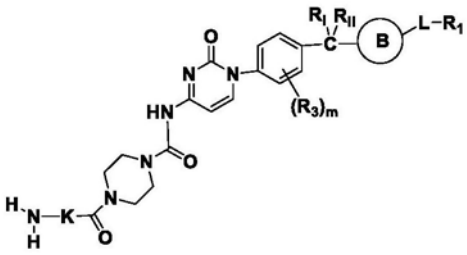


IIA-1

IIB-1

。

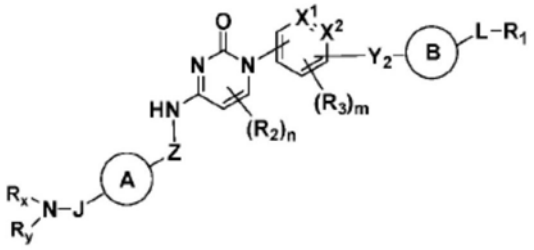
35.如权利要求29-34中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其是式IIA-6的化合物：



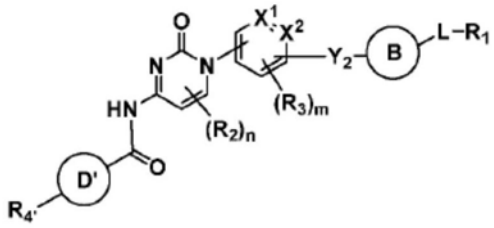
IIA-6

其中K是任选地被卤基、C_1-C_6烷氧基或OH取代的C_1-C_4亚烷基；每个R_3独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基；并且m是0、1或2。

36.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其是式IIIA或IIIB的化合物：



IIIA



IIIB

其中：

Z是(C=O)；

J是C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烷基-杂亚环烷基或C_1-C_6亚烷基-亚环烷基，它们中的任一者可任选地被卤基、羟基或C_1-C_6烷氧基取代；其中所述C_1-C_6亚烷基的一个或两个亚甲基单元可独立地且任选地被O、S、SO_2、C=O或替代；

L不存在，或者是直链或支链C_1-C_6亚烷基，其中所述C_1-C_6亚烷基的至多两个亚甲基单元可独立地被O、NH、(C=O)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)、(C=NH)、NH(C=N)或N-(C_{1-6}烷基)替代；

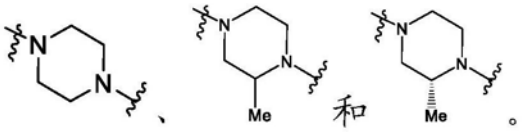
Y_2是任选地被OH、NH_2、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代的亚乙基，并且其中所述亚乙基的一个亚甲基单元可被O、NH、N-(C_1-C_6烷基)、N-(C_1-C_6羟烷基)、N-(C_1-C_6卤代烷基)、N-(C_{1-6}亚烷基-环烷基)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)或(C=O)替代；

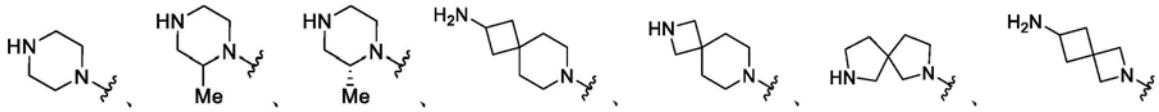
环D'是单环杂亚环烷基或双环杂亚环烷基，其中所述单环杂亚环烷基和双环杂亚环烷基任选地被至多三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-COO(C_1-C_6烷基)、-$COONH_2$和氧代基；

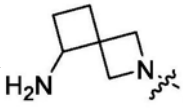
R_1和$R_{4'}$各自独立地是H或$NR_{x'}R_{y'}$，其中$R_{x'}$和$R_{y'}$各自独立地是H或C_1-C_6烷基；并且

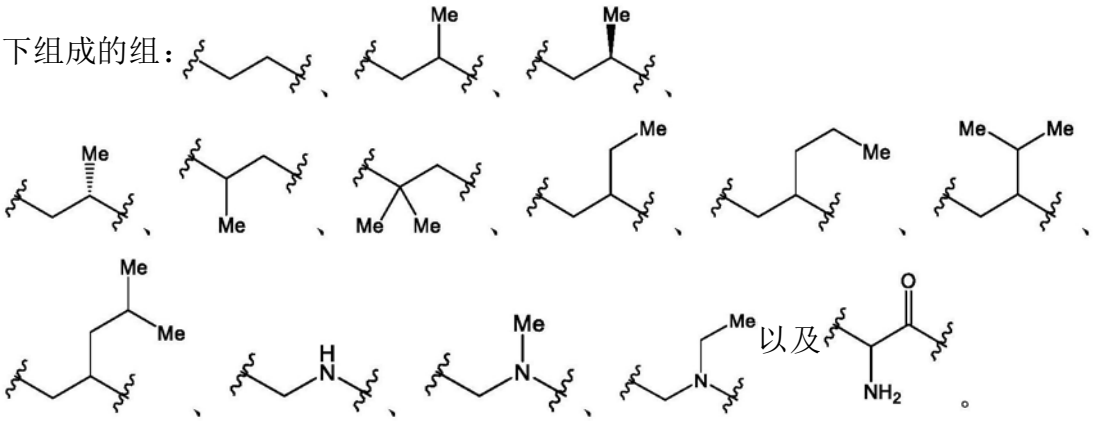
R_x和R_y各自独立地是H或C_1-C_6烷基。

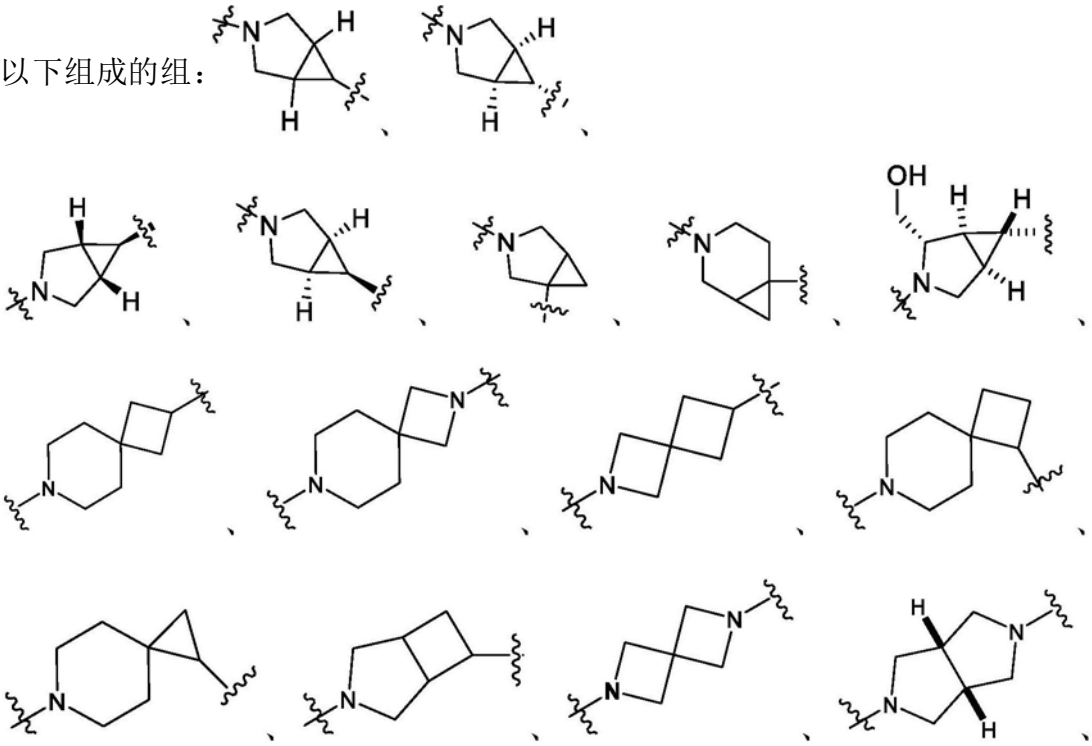
37.如权利要求36所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中环A选自由以下组成的

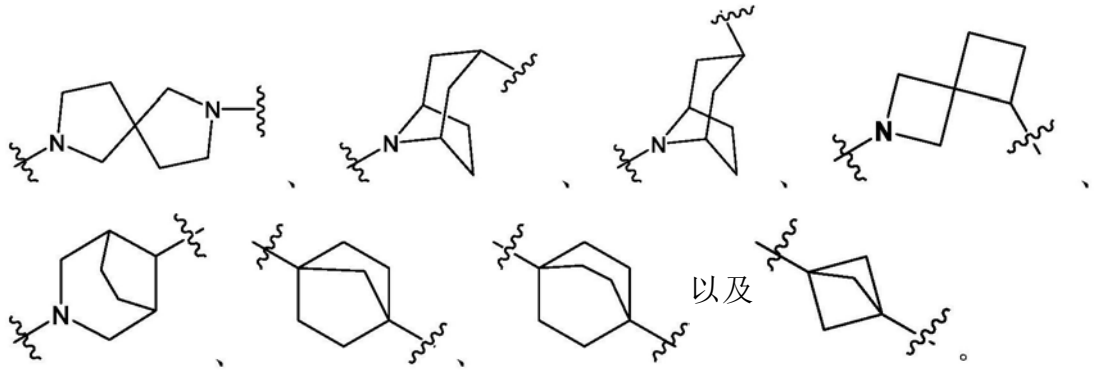
组：。

38.如权利要求36所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中选自由以下组成的组：

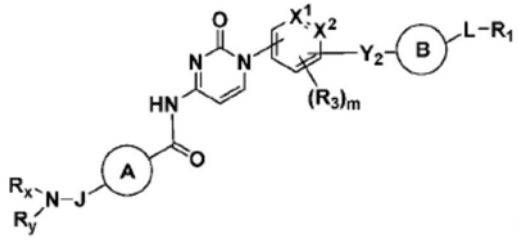
以及。

39.如权利要求36-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中Y_2选自由以下组成的组：以及。

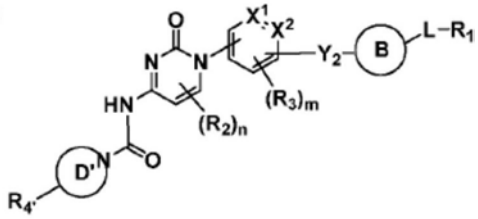
40.如权利要求36-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中环B选自由以下组成的组：



41.如权利要求36-40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其是IIIA-1或IIIB-1的化合物：

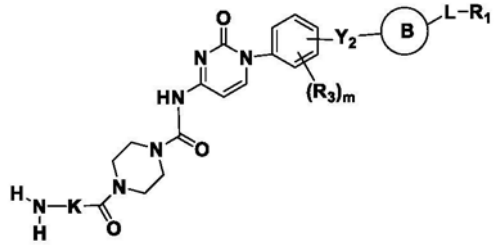


IIIA-1



IIIB-1

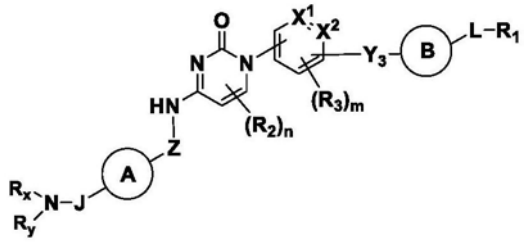
42.如权利要求36-41中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其是式IIIA-5的化合物：



IIIA-5

其中K是任选地被卤基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、NH_2或OH取代的C_1-C_4亚烷基；每个R_3独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基；并且m是0、1或2。

43.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其是式IV的化合物：



IV

其中：

Z是(C=O)；

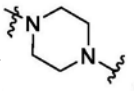
J是任选地被卤基、羟基或C_1-C_6烷氧基取代的C_1-C_6亚烷基，其中所述C_1-C_6亚烷基的一个或两个亚甲基单元可独立地且任选地被O、S、SO_2或C=O替代；

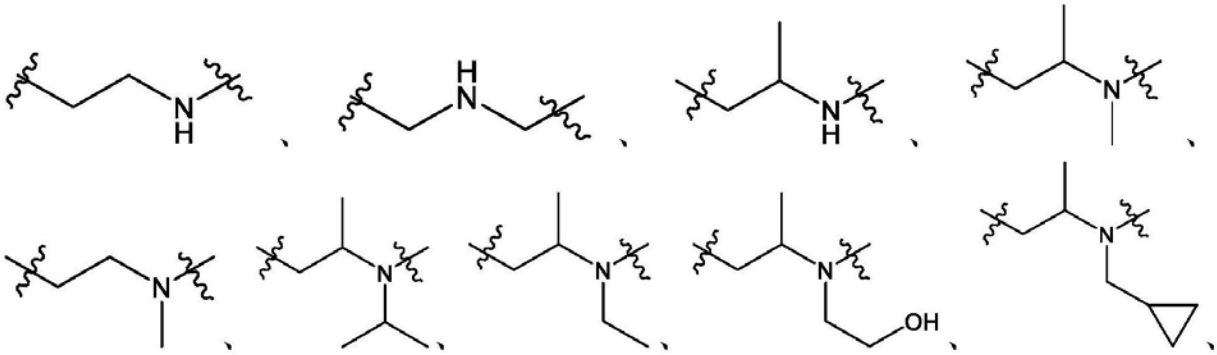
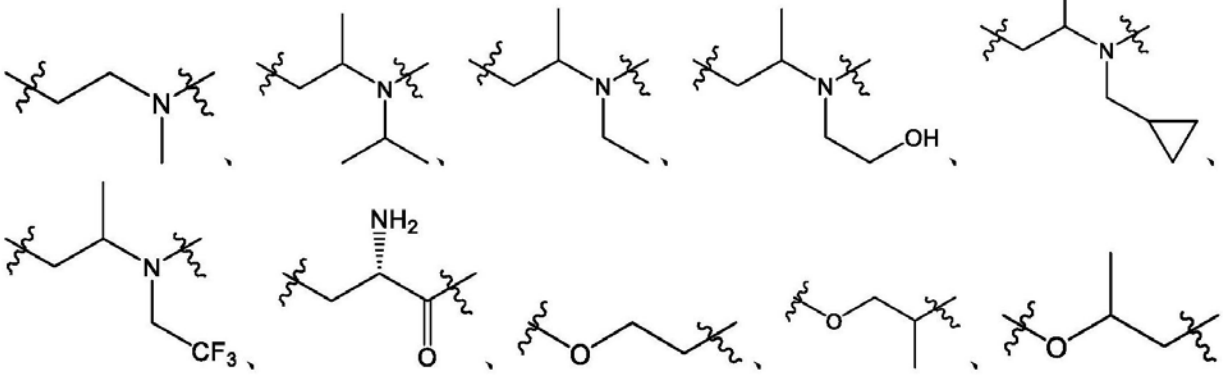
Y_3是直链C_3-C_8亚烷基、C_3-C_8亚烯基或C_3-C_8亚炔基，它们中的任一者任选地被OH、NH_2、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代，并且其中所述C_3-C_8亚烷基、C_3-C_8亚烯基或C_3-C_8亚炔基的至多两个碳原子可独立地被O、NH、N-(C_1-C_6烷基)、N-(C_1-C_6羟烷基)、N-(C_1-C_6卤代烷基)、N-(C_{1-6}亚烷基-环烷基)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)或(C=O)替代；

L不存在，或者是C_1-C_6亚烷基，其中所述C_1-C_6亚烷基的至多两个亚甲基单元可独立地被O、NH、(C=O)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)、(C=NH)、NH(C=N)或N-(C_{1-6}烷基)替代；

R_1是H或NR_xR_y，其中R_x和R_y各自独立地是H或C_1-C_6烷基；并且

R_x和R_y各自独立地是H或C_1-C_6烷基。

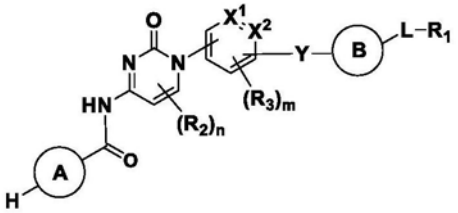
44.如权利要求43所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中环A是。

45.如权利要求43或44所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中Y_3选自由以下组成的组：、、、、以及。

46.一种化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自表7、表8和表9中所列的化合物。

47.一种化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自表10中所列的化合物。

48.一种式V的化合物：

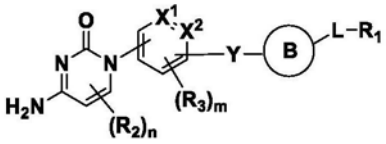


V

或其药学上可接受的盐，其中变量具有权利要求1-45中任一项所限定的定义。

49.一种化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自表11中所列的化合物。

50.一种式VI的化合物：

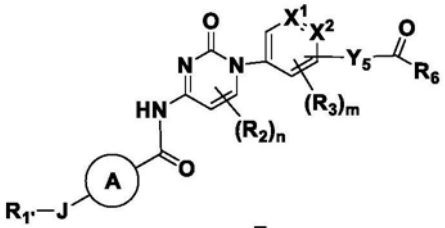


VI

或其药学上可接受的盐，其中变量具有权利要求1-45中任一项所限定的定义，并且$R_{v'}$和$R_{v''}$中的一者是H，并且$R_{v'}$和$R_{v''}$中的另一者是H或氨基保护基团。

51.一种化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自表12中所列的化合物。

52.一者式E的化合物：



E

或其药学上可接受的盐，其中环A、环B、J、X^1、X^2、$R_{1'}$、R_2、R_3、R_6、m和n具有前述段落中的相同定义；Y_5是键或直链C_1-C_7亚烷基、C_2-C_7亚烯基或C_2-C_7亚炔基，它们中的任一者任选地被OH、NH_2、CN、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、COO(C_1-C_6烷基)、COOH、$CONH_2$或C_1-C_6烷氧基取代；并且R_6是H或C_1-C_6烷基。

53.一种化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自表13中所列的化合物。

54.一种药物组合物，所述药物组合物包含权利要求1-47所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

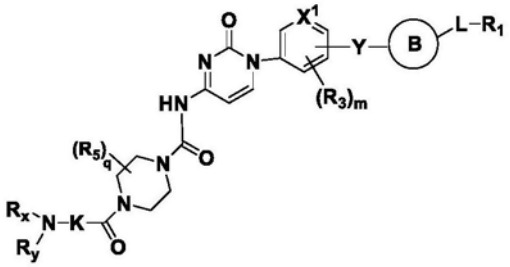
55.一种治疗需要这种治疗的患者的细菌感染的方法，所述方法包括施用权利要求1-47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，或权利要求54所述的药物组合物。

56.如权利要求55所述的方法，其中所述细菌感染由包括革兰氏阳性细菌和革兰氏阴性细菌的细菌引起。

57.如权利要求56所述的方法，其中所述细菌包括土拉弗朗西斯菌、鼻疽伯克霍尔德菌、类鼻疽伯克霍尔德菌、炭疽芽孢杆菌、鼠疫耶尔森氏菌、沙门氏菌、艰难梭菌、柠檬酸杆菌属、肠杆菌属、伯克霍尔德菌属、洋葱、分枝杆菌属、变形杆菌属、链球菌属、沙雷氏菌属、

肠杆菌科、埃希氏菌属、克雷伯氏菌属、假单胞菌属和不动杆菌属。

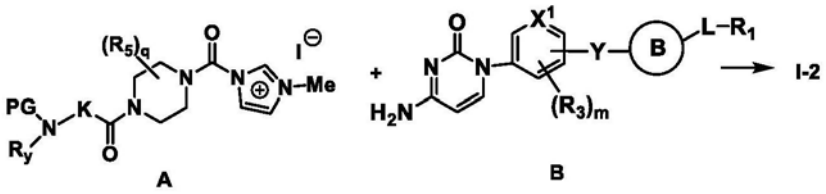
58.一种用于制备式I-2的化合物：



I-2

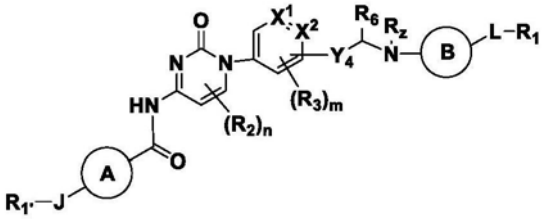
或其药学上可接受的盐的方法，所述方法包括：

使式A的化合物与式B的化合物偶联以提供式I-2的化合物：



其中环B、K、L、Y、R_1、R_x、R_y、R_5、X^1、m和q如权利要求1-45中任一项所限定，并且其中PG是氨基保护基团。

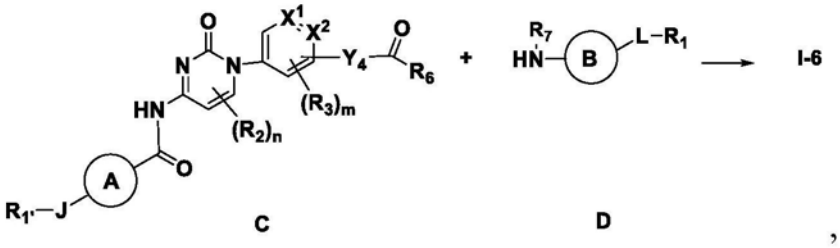
59.一种用于制备式I-6的化合物：



I-6

或其药学上可接受的盐的方法，所述方法包括：

将式C的化合物与式D的化合物在还原性胺化条件下合并以提供式I-6的化合物：



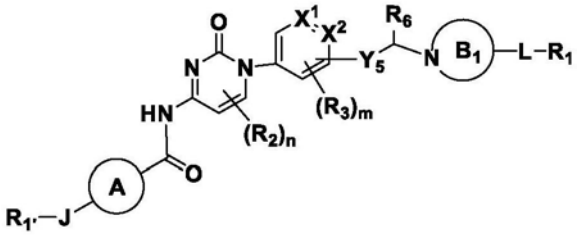
其中环A、环B、J、L、R_1、R_1'、R_2、R_3、X^1、X^2、m和n如权利要求1-45中任一项所限定；

Y_4是键或是直链C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基或C_2-C_6亚炔基，它们中的任一者任选地被OH、NH_2、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代；

R_6是H或C_1-C_6烷基；并且

R_7是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6亚烷基-C_3-C_8环烷基。

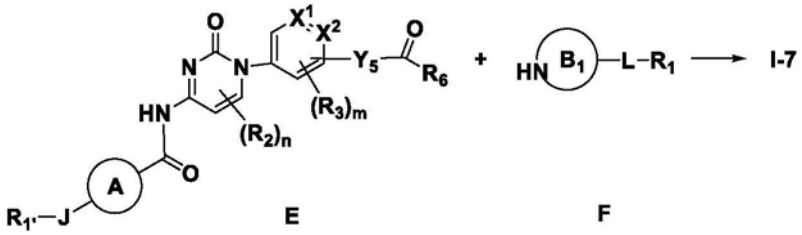
60.一种用于制备式I-7的化合物：



I-7

或其药学上可接受的盐的方法，所述方法包括：

将式E的化合物与式F的化合物在还原性胺化条件下合并以提供式I-7的化合物



其中环A、环B、J、L、R_1、$R_{1'}$、R_2、R_3、X^1、X^2、m和n如权利要求1-45中任一项所限定；

环B_1是任选地被至多三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的含氮双环杂亚环烷基：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、OH、COO(C_1-C_6烷基)、$CONH_2$和C_1-C_6羟烷基；

Y_5是键或是直链C_1-C_7亚烷基、C_2-C_7亚烯基或C_2-C_7亚炔基，它们中的任一者任选地被OH、NH_2、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代；并且

R_6是H或C_1-C_6烷基。

抗微生物化合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求美国临时申请序列号62/793,122、62/793,131和62/793,160的优先权,所述临时申请的全部内容以引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及具有抗细菌剂活性的化合物。本公开还涉及用本发明化合物治疗细菌感染的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 抗细菌耐药性是世界性问题。革兰氏阳性细菌和革兰氏阴性细菌两者对抗生素的耐药性越来越强。

[0006] 革兰氏阳性细菌如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)(MRSA)对大多数与青霉素有关的抗生素具有耐药性。MRSA菌株通常牵涉于医疗保健机构中获得的感染中,并且可在更大的社区引起感染。

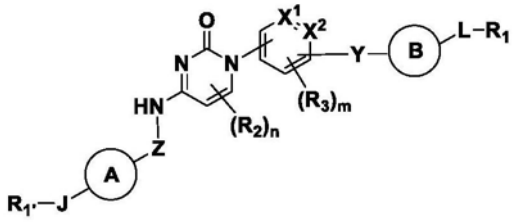
[0007] 革兰氏阴性细菌被认为比革兰氏阳性菌对抗生素的耐药性更强,因为它们的细胞壁具有不可渗透性。根据美国国立卫生研究院(NIH),革兰氏阴性细菌可引起多种类型的感染,并且以多种方式传播给人类。包括大肠杆菌(Escherichia coli)在内的几种物种是食源性疾病的常见原因。霍乱弧菌(Vibrio cholerae)是导致霍乱的细菌,是水传播病原体。革兰氏阴性细菌还可引起呼吸道感染,如某些类型的肺炎和性传播疾病,包括淋病。鼠疫耶尔森氏菌(Yersinia pestis)是导致鼠疫的革兰氏阴性细菌,通过被感染的昆虫叮咬或接触受感染的动物传播给人类。参见www.niaid.nih.gov/research/gram-negative-bacteria(上次访问时间为2020年1月7日)。

[0008] 某些类型的革兰氏阴性细菌对可用抗生素药物的耐药性越来越强。一些菌株现在对许多、大多数或所有可用的治疗具有耐药性,从而导致由细菌感染引起的疾病和死亡增加,并且导致医疗保健成本上升。已证明耐药性的革兰氏阴性细菌的实例包括:大肠杆菌,其导致大多数尿路感染;鲍氏不动杆菌(Acinetobacter baumanii),其主要在医疗保健环境中引起疾病;铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa),其引起住院患者的血流感染和肺炎,并且是患有囊性纤维化的患者的肺炎的常见原因;肺炎克雷伯氏菌(Klebsiella pneumoniae),其引起多种类型的医疗保健相关感染,包括肺炎、尿路感染和血流感染;和淋病奈瑟氏菌(Neisseria gonorrhoeae),其导致性传播疾病淋病并且是美国第二大最常报告的传染病。

[0009] 因此,需要对抗革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌感染的新药物。

发明内容

[0010] 本发明满足了这些和其他需要,本发明在一个方面中提供了一种式I的化合物:

[0011] 

I

[0012] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0013] Z是(C=O)、(C=S)、(C=NR_z)、S=O或SO_2；其中R_z是H、CN或C_1-C_6烷基；

[0014] 环A是单环杂亚环烷基或双环杂亚环烷基，其中所述单环杂亚环烷基和双环杂亚环烷基任选地被至多三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、COO(C_1-C_6烷基)、$CONH_2$和氧代基；

[0015] J不存在或者是C_1-C_6亚烷基、杂亚环烷基、C_1-C_6亚烷基-杂亚环烷基或C_1-C_6亚烷基-亚环烷基，它们中的任一者可任选地被至多三个独立地选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、NH_2、CN或OH的取代基取代；其中在C_1-C_6亚烷基的每次出现时，所述C_1-C_6亚烷基的一个或两个亚甲基单元可独立地且任选地被O、S、SO_2、C=O或替代；其中t是1、2、3、4、5或6；

[0016] X^1和X^2各自独立地是C-H或N；

[0017] Y是直链C_1-C_8亚烷基、C_2-C_8亚烯基或C_2-C_8亚炔基，它们中的任一者任选地被OH、NH_2、CN、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、COO(C_1-C_6烷基)、COOH、$CONH_2$或C_1-C_6烷氧基取代，并且其中所述C_1-C_8亚烷基、C_3-C_8亚烯基或C_3-C_8亚炔基的至多两个碳原子任选地且独立地被O、NH、N-(C_1-C_6烷基)、N-(C_1-C_6羟烷基)、N-(C_1-C_6卤代烷基)、N-(C_{1-6}亚烷基-环烷基)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)或(C=O)替代；

[0018] 环B是双环杂亚环烷基或双环亚环烷基，其中所述双环杂亚环烷基和双环亚环烷基任选地被至多三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、OH、COO(C_1-C_6烷基)、$CONH_2$和C_1-C_6羟烷基；

[0019] L不存在，或者是直链或支链C_1-C_6亚烷基，其中所述C_1-C_6亚烷基的至多两个亚甲基单元可独立地被O、NH、(C=O)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)、(C=NH)、NH(C=N)或N-(C_{1-6}烷基)替代，并且其中所述C_1-C_6亚烷基任选地被至多三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、OH、NH_2、COO(C_1-C_6烷基)、$CONH_2$、C_1-C_6氨基烷基和C_1-C_6羟烷基；

[0020] R_1是H或$NR_{x'}R_{y'}$，其中$R_{x'}$和$R_{y'}$各自独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-SO_3、CO(C_1-C_6烷基)或氨基保护基团；

[0021] $R_{1'}$是H或NR_xR_y，其中R_x和R_y各自独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-SO_3、CO(C_1-C_6烷基)或氨基保护基团；

[0022] R_2和R_3各自独立地是C_1-C_6烷基、卤基、CN、OH、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、O(C_1-C_6卤代烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、COO(C_1-C_6烷基)、$CONH_2$、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基；并且

[0023] m和n各自独立地是0、1、2或3。

[0024] 在另一个方面，本发明提供了使用式I的化合物或其药学上可接受的盐治疗细菌感染的方法。

[0025] 在另一个方面，本发明提供了包含式I的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0026] 在另一方面，本发明提供了用于制备式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法，以及在所述方法中使用的化合物中间体，如合成方案中所描绘。

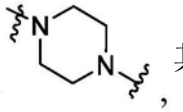
具体实施方式

[0027] 除非另外定义，否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。尽管可在本发明的实践或测试中使用与本文所述的那些方法和材料类似或等效的方法和材料，但以下描述了合适的方法和材料。此外，所述材料、方法和实例仅是说明性的而非意图具有限制性。本文提及的所有公布、专利申请、专利以及其他参考文献都以引用的方式整体并入，包括美国专利公布号2013/0090326。在冲突的情况下，以包括这些定义在内的本说明书为准。

[0028] 如本文使用的术语“一个/种(a/an)”和“所述”不仅包括具有一个成员的方面，而且包括具有多于一个成员的方面。

[0029] 如本文所用的术语“约”意指“大约”并且用于修饰数值指示围绕所述值的限定范围。如果“X”是值，则“约X”将通常指示0.95X至1.05X之间的值。对“约X”的任何提及具体指示至少值X、0.95X、0.96X、0.97X、0.98X、0.99X、1.01X、1.02X、1.03X、1.04X和1.05X。因此，“约X”旨在教导并提供例如“0.98X”的权利要求限制的书面描述支持。当数量“X”仅包括整数值(例如“X个碳”)时，“约X”指示从(X-1)至(X+1)。在这种情况下，如本文所用的“约X”具体指示至少值X、X-1和X+1。

[0030] 当“约”应用于数值范围的开始时，它适用于范围的两端。因此，“约5至20％”等同于“约5％至约20％”。当“约”应用于一组值的第一个值时，它适用于所述组中的所有值。因此，“约7、9或11％”等同于“约7％、约9％或约11％”。

[0031] 如本文所用，在结构上绘制的波浪线可用于显示结构的连接点，如，其中“〰”指示连接点。

[0032] 如本文所用的术语“酰基”包括如本文所定义的烷酰基、芳酰基、杂环酰基或杂芳酰基。芳基的实例包括但不限于乙酰基、苯甲酰基和烟酰基。

[0033] 如本文所用的术语“烷酰基”包括烷基-C(O)-基团，其中所述烷基如本文所定义。烷酰基的实例包括但不限于乙酰基和丙酰基。

[0034] 如本文所用的术语“剂”包括当添加至组合物中时倾向于对组合物的性质产生特定影响的化合物或化合物的混合物。例如，包含增稠剂的组合物可能比缺少增稠剂的其他方面相同的对比组合物更具有粘性。

[0035] 如本文所用的术语“烷基”包括可以是直链或支链的脂族烃链。所述链可含有指示数量的碳原子：例如，C_1-C_{10}指示所述基团可在其中具有1至10个(含)碳原子。如果没有另外

指示，则烷基含有1至约20个碳原子。在一些方面中，烷基具有1至约10个碳原子。在一些方面，烷基(“低级烷基”)在链中具有1至8、1至6或1至3个碳原子。实例可包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基(iPr)、1-丁基、2-丁基、异丁基(iBu)、叔丁基、戊基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基、环戊基或环己基。

[0036] 烷基可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时，烷基的一个或多个氢原子(例如，1至4个、1至2个或1个)可被独立地选自由以下组成的组的部分替代：氟、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基。在一些方面，烷基未被取代或未被任选地取代。

[0037] 如本文所用的“亚烷基”包括在两个点处被取代的烷基。一个实例是亚甲基(-CH_2-)、亚丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)等。

[0038] 如本文使用的术语“烯基”包括含有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃。所述链可含有指示数量的碳原子。例如，“C_1-C_{12}烯基”指示所述基团可具有1至12个(含)碳原子和至少一个碳-碳双键。当指示的碳原子数为1时，则C_i烯基与碳双键键合(即碳与氧代基团等效)。在某些方面，所述链包含1至12个、约2至15个、约2至12个、约2至8个或约2至6个碳原子。烯基可优选地是一种立体异构体(即，顺式，-或可替代地，反式-)。烯基的实例可包括但不限于乙烯基(etheny1)(即乙烯基(vinyl))、烯丙基、丙烯基、丁烯基、巴豆基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十二烯基、环戊烯基、环己烯基、2-异戊烯基、丙二烯基、丁二烯基、戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)和己二烯基。

[0039] 烯基可以是未被取代的或任选被取代的。当任选地被取代时，烯基的一个或多个氢原子(例如，1至4个、1至2个或1个)可被独立地选自由以下组成的组的部分替代：氟、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基，条件是碳-碳双键上没有氢原子取代基被羟基、氨基或硫代基团替代。在一些方面，烯基未被取代或未被任选地取代。

[0040] 如本文所用的“亚烯基”包括在两个点处被取代的烯基。一个实例是亚丁-2-烯(-$CH_2CH{=}CHCH_2$-)等。

[0041] 如本文所用的术语“炔基”包括含有至少一个碳-碳三键的直链、支链或环状烃。实例可包括但不限于乙炔基、炔丙基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬基、癸炔基或癸炔基。

[0042] 炔基可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时，炔基的一个或多个氢原子(例如，1至4个、1至2个或1个)可被独立地选自由以下组成的组的部分替代：氟、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基，条件是没有sp-杂化氢原子取代基被羟基、氨基或硫代基团替代。在一些方面，炔基未被取代或未被任选地取代。

[0043] 如本文所用的“亚炔基”包括在两个点处被取代的炔基。一个实例是2-亚丁炔基(-CH_2CCCH_2-)等。

[0044] 如本文所用的术语“烷氧基”包括在醚基团(例如，EtO-)中含有至少一个氧原子的直链或支链饱和或不饱和烃。所述链可含有指示数量的碳原子。例如，“C_1-C_{12}烷氧基”指示所述基团可具有1至12个(含)碳原子和至少一个氧原子。C_1-C_{12}烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基和己氧基。

[0045] 烷氧基可以是未取代的或任选取代的。当任选被取代时，烷氧基的一个或多个氢原子(例如，1至4、1至2或1个)可被独立地选自由以下组成的组的部分替代：氟、羟基、烷氧

基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基，条件是没有醚氧的α位氢原子被羟基、氨基或硫代基团替代。在一些方面，烷氧基未被取代或未被任选地取代。

[0046] 如本文所用的术语“芳基”包括含有6至18个碳的环状芳族碳环体系。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、并四苯基、联苯基和菲基。

[0047] 如本文所用的术语“环烷基”包括可含有指示数量的碳原子的非芳族饱和单环或多环环体系。例如，C_3-C_{12}指示所述基团可在其中具有3至12个(含)碳原子。如果没有另外指示，则环烷基包含约3至约20个碳原子。在一些方面，环烷基在所述基团中具有3至约12个碳原子。在一些方面，环烷基在所述基团中具有3至约7个碳原子。实例可包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、4,4-二甲基环己基和环庚基。术语“环烷基”还包括多环，如双环环烷基或三环环烷基，其可呈稠合、桥接或螺取向。

[0048] 如本文所用的术语“亚环烷基”包括在两个点处被取代的环烷基。

[0049] 术语“病症”和“疾病”在本文中可互换地用于受试者的疾患。病症是影响受试者身体的正常功能的紊乱或失序。疾病是器官、身体部分或系统的病理性疾患，其由多种原因所导致，诸如感染、基因缺陷或环境压力，其特征在于可鉴别的一组症状。病症或疾病可指生物膜相关病症或由以疾病相关的细菌生长为特征的浮游细菌表型引起的病症。

[0050] 如本文所用的术语“有效量”或“有效剂量”包括足以实现所需结果且因此将取决于成分及其所需结果的量。尽管如此，一旦鉴定了所需的效果，确定有效量就在本领域技术人员的技能范围内。

[0051] 如本文所用，“氟烷基”包括烷基，其中所述烷基包含一个或多个氟取代基。实例包括但不限于三氟甲基。

[0052] 如本文所用，“偕位(geminal)”取代包括直接连接至同一原子的两个或更多个取代基。一个实例是环己基或螺环己基环上的3,3-二甲基取代。

[0053] 如本文所用，“卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0054] 如本文所用，“杂环烷基”包括约3至约12个环原子(例如，5至约10个环原子、3至约8个环原子或3至约6个环原子)的非芳族饱和环，其中环体系中的一个或多个原子是除碳以外的一种或多种元素，例如氮、氧或硫。杂环烷基任选地包含至少一个sp^2-杂化原子(例如，合并有羰基、内环烯烃或外环烯烃的环)。在一些实施方案中，杂环烷基的氮或硫原子任选地被氧化成相应的N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。单环杂环是指含有至少一个独立地选自由O、N和S组成的组的杂原子的三元、四元、五元、六元、七元或八元环。三元或四元环含有零个或一个双键和一个选自由O、N和S组成的组的杂原子。五元环含有零个或一个双键和一个、两个或三个选自由O、N和S组成的组的杂原子。六元环含有零个、一个或两个双键和一个、两个或三个选自由O、N和S组成的组的杂原子。七元和八元环含有零个、一个、两个或三个双键和一个、两个或三个选自由O、N和S组成的组的杂原子。单环杂环烷基的代表性实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氮丙啶基、二氮杂环庚烷基、1,3-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、1,3-二硫戊环基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、吗啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、吡唑烷基、哒嗪-3(2H)-酮基、吡啶-2(1H)-酮基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉基(硫代吗啉砜)、

噻喃基和三噻烷基。

[0055] 如本文所用的术语“杂亚环烷基”包括在两个点处被取代的杂环烷基。

[0056] 术语“杂环烷基”还包括多环，如双环杂环或三环杂环，其可呈稠合、桥接或螺取向。双环杂环是与苯基稠合的单环杂环、或与单环环烷基稠合的单环杂环、或与单环环烯基稠合的单环杂环、或与单环杂环稠合的单环杂环、或桥接单环杂环环体系，其中所述环的两个不相邻的原子通过1、2、3或4个碳原子的亚烷基桥或2、3或4个碳原子的亚烯基桥连接。双环杂环的代表性实例包括但不限于3-氮杂双环[3.1.0]己烷、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷、3-氮杂双环[3.2.0]庚烷、(3aR,6aS)-六氢-1H-2λ_2-环戊[c]吡咯、(3aR,7aS)-八氢-2λ_2-异吲哚。

[0057] 三环杂环由以下各项例示：与苯基稠合的双环杂环、或与单环环烷基稠合的双环杂环、或与单环环烯基稠合的双环杂环、或与单环杂环稠合的双环杂环、或双环杂环，其中所述双环的两个不相邻原子通过1、2、3或4个碳原子的亚烷基桥或2、3或4个碳原子的亚烯基桥连接。

[0058] 杂环烷基可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时，所述基团的一个或多个氢原子(例如，1至4个、1至2个或1个)可被独立地选自由以下组成的组的部分替代：氟、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基。在一些方面，取代的杂环基可并入外环或内环烯烃中(例如，环己-2-烯-1-基)。在一些方面，杂环烷基未被取代或未被任选地取代。

[0059] 单环杂环、双环杂环和三环杂环通过环内所含的任何碳原子或任何氮原子连接至母体分子部分，并且可以是未取代的或取代的。

[0060] 如本文所用，术语“亲水性部分”或“亲水性基团”包括对水具有强亲和力的部分或官能团。实例可包括但不限于带电部分，如阳离子部分或阴离子部分，或极性不带电部分，如烷氧基或胺基。

[0061] 如本文所用，术语“羟烷基”包括其中至少一个氢取代基已被醇(-OH)基团替代的烷基。在某些方面，羟烷基具有一个醇基团。在某些方面，羟烷基具有一个或两个醇基团，每个醇基团位于不同的碳原子上。在某些方面，羟烷基具有1、2、3、4、5或6个醇基团。实例可包括但不限于羟甲基、2-羟乙基和1-羟乙基。

[0062] 当任何两个取代基或同一取代基的任何两个实例从替代物列表中“独立地选择”时，所述基团可相同或不同。例如，如果R^a和R^b独立地选自由以下组成的组：烷基、氟、氨基和羟烷基，则具有两个R^a基团和两个R^b基团的分子的所有基团都可以是烷基(例如，四个不同的烷基)。可替代地，第一个R^a可以是烷基，第二个R^a可以是氟，第一个R^b可以是羟烷基，并且第二个R^b可以是氨基(或取自所述组的任何其他取代基)。或者，R^a和第一个R^b两者均可以是氟，而第二个R^b可以是烷基(即，一些取代基对可相同，而其他对可不同)。

[0063] “氨基保护基团”是适合用于防止氨基氮处的不希望的反应的保护基团。代表性的氨基保护基团包括但不限于甲酰基；酰基，例如烷酰基，如乙酰基和三氟乙酰基；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧基羰基，如苄氧基羰基(Cbz)和9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)；芳甲基，如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)和1,1-二-(4’-甲氧基苯基)甲基；等。

[0064] “羟基保护基团”是适合用于防止羟基氧处的不希望的反应的保护基团。代表性的羟基保护基团包括但不限于酰基，例如烷酰基，如乙酰基；芳甲基，如苄基(Bn)、三苯甲基

(Tr)和1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基;甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS);等。

[0065] 如本文所用,术语"药学上可接受的盐"是指在合理医学判断的范围内,适合用于与人和低等动物的组织接触而无不适当的毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐在本领域中是熟知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐;所述文献以引用的方式并入本文。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机酸和有机酸以及碱的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸以及高氯酸)或与有机酸(如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐,或通过使用本领域中所用的其他方法(如离子交换)形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。

[0066] "药学上可接受的酸加成盐"是指保留游离碱的生物有效性并且不是在生物学或其他方面不合需要的那些盐,所述盐是与以下酸形成的:无机酸,如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;以及有机酸,如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、丁二酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、乳清酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0067] "药学上可接受的碱加成盐"包括衍生自无机碱的那些盐,诸如钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。示例性盐是铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括但不限于以下的盐:伯胺、仲胺和叔胺;取代的胺,包括天然存在的取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂,诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。示例性有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。(参见例如,S.M.Berge,等人,"Pharmaceutical Salts," J.Pharm.Sci.,1977;66:1-19,其以引用的方式并入本文)。

[0068] 如本文所用,"或"一般应非排他性地解释。例如,"包含A或B的组合物"的实施方案通常将呈现包含A和B两者的组合物的方面。然而,"或"应该被解释为排除呈现的不能毫无矛盾地组合的那些方面(例如,组合物pH介于9与10之间或介于7与8之间)。

[0069] 如本文所用,"螺双环环烷基"包括其中碳原子上的偕位取代基被替代以连接形成1,1-取代环的环烷基。例如,但不限于,对于作为较长碳链的一部分的-C(R^1)(R^2)-基团,如果R^1和R^2连接形成环丙基环,所述环丙基环并入R^1和R^2所键合的碳,则这将是螺双环环烷基(即,螺环丙基)。

[0070] 如本文所用的术语"螺双环亚环烷基"包括在两个点处被取代的螺双环环烷基。

[0071] 如本文所用，“螺双环杂环烷基”包括其中碳原子上的偕位取代基被替代以连接形成1,1-取代的环的杂环烷基。例如，但不限于，对于作为较长碳链的一部分的-C(R^1)(R^2)-基团，如果R^1和R^2连接形成吡咯烷环，所述吡咯烷环并入R^1和R^2所键合的碳，则这将是螺双环杂环烷基。

[0072] 如本文所用的术语“螺双环杂亚环烷基”包括在两个点处被取代的螺双环杂环烷基。

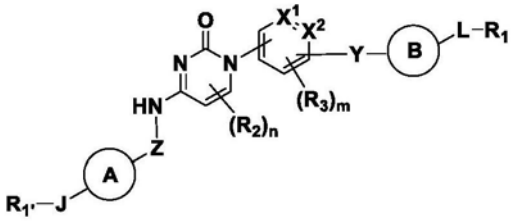
[0073] 本文公开的一些化合物的特征在于存在氨基官能团。因此，普通技术人员将理解化合物可作为盐分离，其中氨基官能团的氮被季铵化。

[0074] 如本文所用，术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括以有效改善病症或其症状、或延缓或减缓病症或其症状的进展的量、方式(例如施用时间表)和模式(例如，施用途径)施用或施加组合物(例如，本文所述的组合物)。此类改善可包括但不限于一种或多种症状或疾患减轻或改善、疾病程度减轻、疾病状态稳定(即，未恶化)、疾病进展延迟或减缓、疾病状态改善或缓和、疾病复发减少以及缓解，无论是部分的还是全部的，并且无论是可检测的还是不可检测的。

[0075] 实施方案

[0076] 化合物

[0077] 在第一方面，本公开提供了一种式I的化合物

[0078] 

I

[0079] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0080] Z是(C=O)、(C=S)、(C=NR_z)、S=O或SO_2；其中R_z是H、CN或C_1-C_6烷基；

[0081] 环A是单环杂亚环烷基或双环杂亚环烷基，其中所述单环杂亚环烷基和双环杂亚环烷基任选地被至多三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、COO(C_1-C_6烷基)、$CONH_2$和氧代基；

[0082] J不存在或者是C_1-C_6亚烷基、杂亚环烷基、C_1-C_6亚烷基-杂亚环烷基或C_1-C_6亚烷基-亚环烷基，它们中的任一者可任选地被至多三个独立地选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、NH_2、CN或OH的取代基取代；其中在C_1-C_6亚烷基的每次出现时，所述C_1-C_6亚烷基的一个或两个亚甲基单元可独立地且任选地被O、S、SO_2、C=O或替代；其中t是1、2、3、4、5或6；

[0083] X^1和X^2各自独立地是C-H或N；

[0084] Y是直链C_1-C_8亚烷基、C_2-C_8亚烯基或C_2-C_8亚炔基，它们中的任一者任选地被OH、NH_2、CN、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、COO(C_1-C_6烷基)、COOH、$CONH_2$或C_1-C_6烷氧基取代，

并且其中所述C_1-C_8亚烷基、C_3-C_8亚烯基或C_3-C_8亚炔基的至多两个碳原子任选地且独立地被O、NH、N-(C_1-C_6烷基)、N-(C_1-C_6羟烷基)、N-(C_1-C_6卤代烷基)、N-(C_{1-6}亚烷基-环烷基)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)或(C=O)替代;

[0085] 环B是双环杂亚环烷基或双环亚环烷基,其中所述双环杂亚环烷基和双环亚环烷基任选地被至多三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、OH、COO(C_1-C_6烷基)、$CONH_2$和C_1-C_6羟烷基;

[0086] L不存在,或者是直链或支链C_1-C_6亚烷基,其中所述C_1-C_6亚烷基的至多两个亚甲基单元可独立地被O、NH、(C=O)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)、(C=NH)、NH(C=N)或N-(C_{1-6}烷基)替代,并且其中所述C_1-C_6亚烷基任选地被至多三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、OH、NH_2、COO(C_1-C_6烷基)、$CONH_2$、C_1-C_6氨基烷基和C_1-C_6羟烷基;

[0087] R_1是H或$NR_{x'}R_{y'}$,其中$R_{x'}$和$R_{y'}$各自独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-SO_3、CO(C_1-C_6烷基)或氨基保护基团;

[0088] $R_{1'}$是H或NR_xR_y,其中R_x和R_y各自独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-SO_3、CO(C_1-C_6烷基)或氨基保护基团;

[0089] R_2和R_3各自独立地是C_1-C_6烷基、卤基、CN、OH、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、O(C_1-C_6卤代烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、COO(C_1-C_6烷基)、$CONH_2$、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;并且

[0090] m和n各自独立地是0、1、2或3。

[0091] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一个实施方案中,Z是(C=S)、(C=NR_z)、S=O或SO_2,其中R_z是H、CN或C_1-C_6烷基。

[0092] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,Z是C=NH、C=N(C_1-C_6烷基)或C=N-CN。

[0093] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,Z是-(C=O)-。

[0094] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,环A是4至8元单环杂亚环烷基或6至12元双环杂亚环烷基,其中所述单环杂亚环烷基和双环杂亚环烷基任选地被至多三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基。

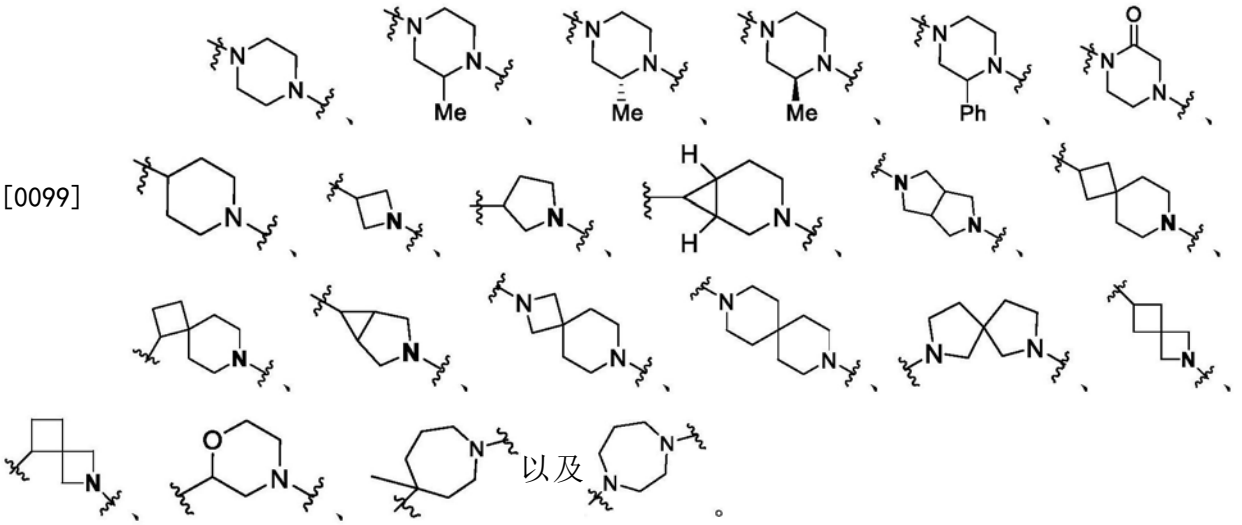
[0095] 在另一个实施方案中,环A是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的4至7元单环杂亚环烷基:C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基。在另一个实施方案中,环A是任选地被C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2或氧代基取代的4至7元单环杂亚环烷基,其中所述单环杂亚环烷基含有至多两个选自氮或氧的杂原子。在另一个实施方案中,环A是任选地被C_1-C_6烷基、苯基或氧代基取代的4至7元单环杂亚环烷基,其中所述单环杂亚环烷基含有至多两个选自氮或氧的杂原子。在另一个实施方案中,环A含有两个氮原子。在另一个实施方案中,环A是任选地被C_1-C_6烷基、苯基或氧代基取代的6元单环杂亚环烷基,其中所述单环杂亚环烷基含有两个氮原子。

[0096] 在另一个实施方案中,环A是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的6至12元双环杂亚环烷基:C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基。在另一个实施方案中,环A是任选被至多三个选自由以下组成的组的取代基

取代的6至11元双环杂亚环烷基：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基，其中所述双环杂亚环烷基含有至多两个选自氮或氧的杂原子。在另一个实施方案中，环A是6至11元双环杂亚环烷基，其中所述双环杂亚环烷基含有至多两个选自氮或氧的杂原子。在另一个实施方案中，环A是含有至多两个氮原子的6至11元双环杂亚环烷基。在另一个实施方案中，环A是含有至多两个氮原子的6至11元稠合或螺双环杂亚环烷基。

[0097] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，环A选自表1中提供的部分：

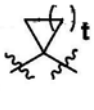
[0098] 表1

[0099] 

[0100] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，J不存在。

[0101] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，J是C_1-C_6亚烷基、杂亚环烷基、C_1-C_6亚烷基-杂亚环烷基或C_1-C_6亚烷基-亚环烷基，它们中的任一者可任选地被至多独立地选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、NH_2、CN或OH的取代基取代，其中在C_1-C_6亚烷基的每次出现时，所述C_1-C_6亚烷基的一个或两个亚甲基单元可独立地且任选地被C=O或替代，其中t是1、2或3。

[0102] 在另一个实施方案中，J是C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烷基-杂亚环烷基或C_1-C_6亚烷基-亚环烷基，其中所述C_1-C_6亚烷基的一个亚甲基单元可被-(C=O)-替代。在另一个实施方案中，J是C_1-C_6亚烷基，其中所述C_1-C_6亚烷基的一个亚甲基单元可被-(C=O)-替代。在另一个实施方案中，J是(C=O)-杂亚环烷基。在另一个实施方案中，J是(C=O)-(C_3-C_6亚环烷基)。

[0103] 在另一个实施方案中，J是任选地被卤基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、NH_2或OH取代的C_1-C_6亚烷基，其中所述C_1-C_6亚烷基的一个亚甲基单元可被-(C=O)-替代。在另一个实施方案中，J是C_1-C_6亚烷基，其中所述C_1-C_6亚烷基的一个亚甲基单元可被-(C=O)-替代，并且所述C_1-C_6亚烷基的另一个亚甲基单元可被替代，其中t是1、2、3或4。在另一个实施方案中，t是1或2。

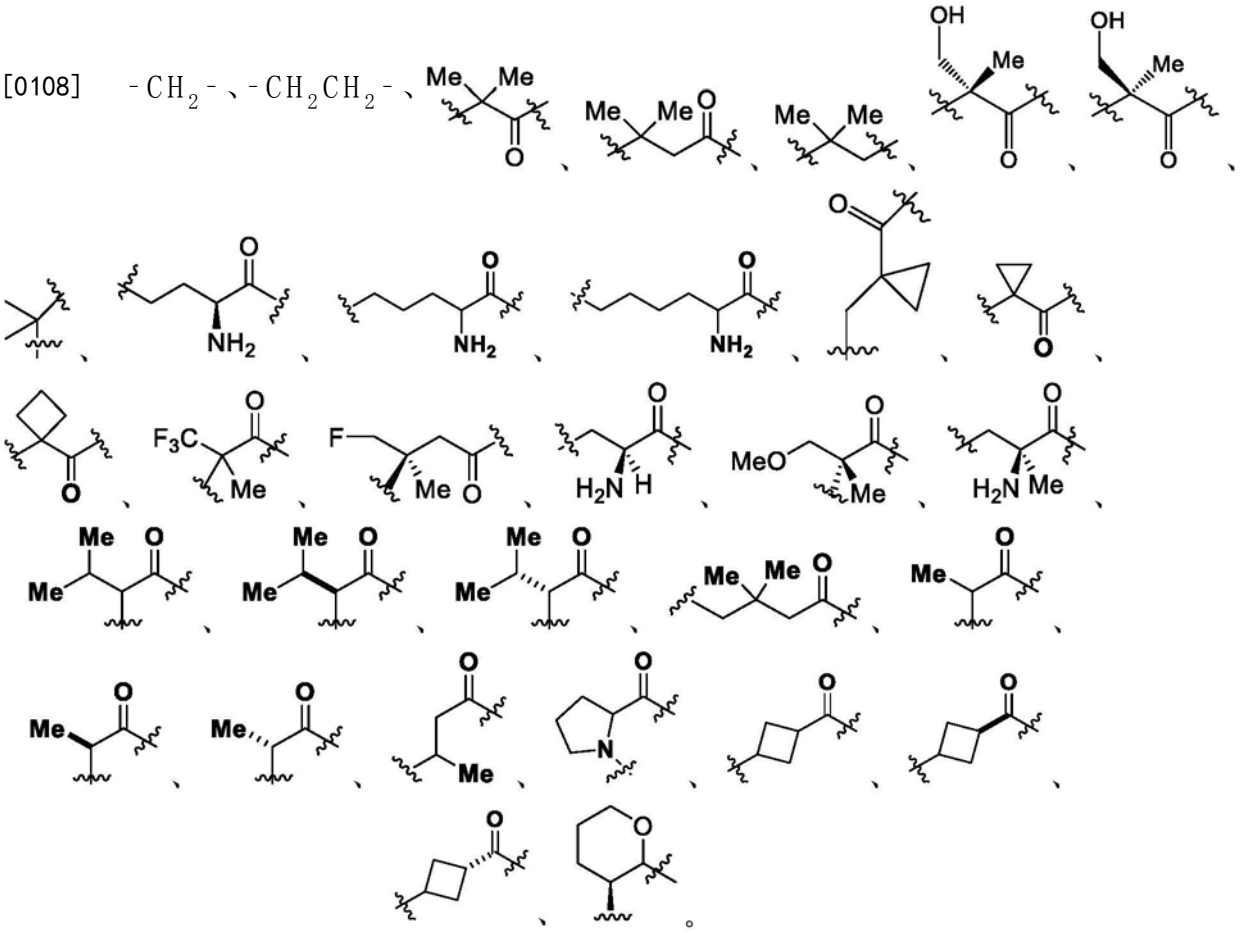
[0104] 在另一个实施方案中，J是任选地被F、CF_3、NH_2、OMe或OH取代的C_1-C_6亚烷基，其中

所述任选取代的C_1-C_6亚烷基的一个亚甲基单元可被-(C=O)-替代。

[0105] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，J是C_1-C_6亚烷基。在另一个实施方案中，J是5-6元杂亚环烷基。

[0106] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，J选自表2中提供的部分：

[0107] 表2

[0108] -CH_2-、-CH_2CH_2-、

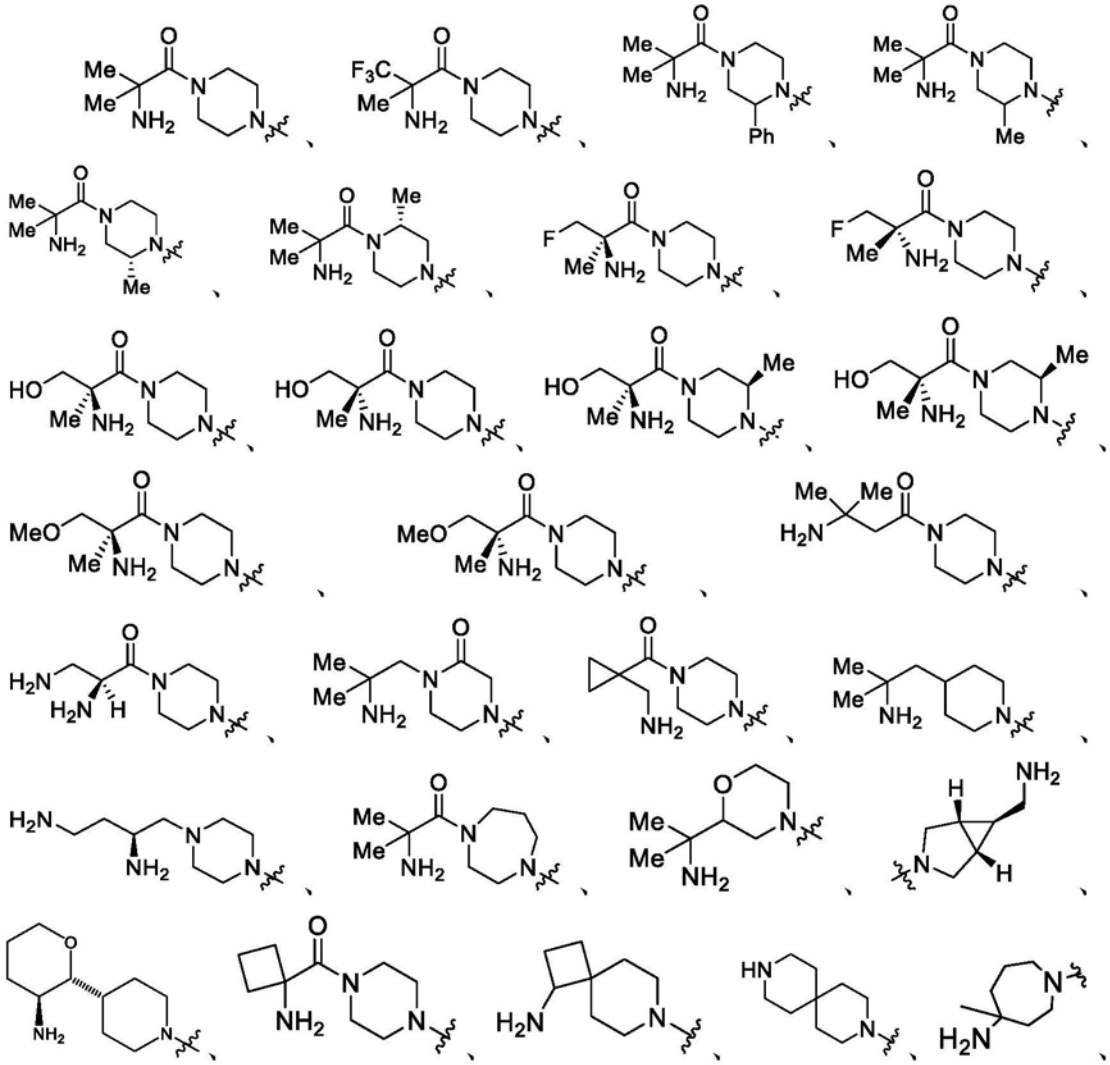
[0109] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，R_1'是H、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、NHCO(C_1-C_6烷基)、NH(C_1-C_6烷基-SO_3^-)，或氨基保护基团。在另一个实施方案中，R_1'是H、NH_2或NH(C_1-C_6烷基)。在另一个实施方案中，R_1'是H或NH_2。在另一个实施方案中，R_1'是H。在另一个实施方案中，R_1'是NH_2。

[0110] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，Z是-(C=O)-；环A是任选地被C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2或氧代基取代的4至7元单环杂亚环烷基，其中所述单环杂亚环烷基含有至多两个选自氮或氧的杂原子；J是C_1-C_6亚烷基、杂亚环烷基、C_1-C_6亚烷基-杂亚环烷基或C_1-C_6亚烷基-亚环烷基，它们中的任一者可任选地被至多两个独立地选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、NH_2、CN或OH的取代基取代，其中在C_1-C_6亚烷基的每次出现时，所述C_1-C_6亚烷基的一个或两个亚甲基单元可独立地且任选地被C=O或替代，其中t是1、2或3；并且R_1'是H、NH_2或NH(C_1-C_6烷基)。在另一个实施方案中，Z是-(C=O)-；环A是表1中提供的部分中的任一个；J是表2

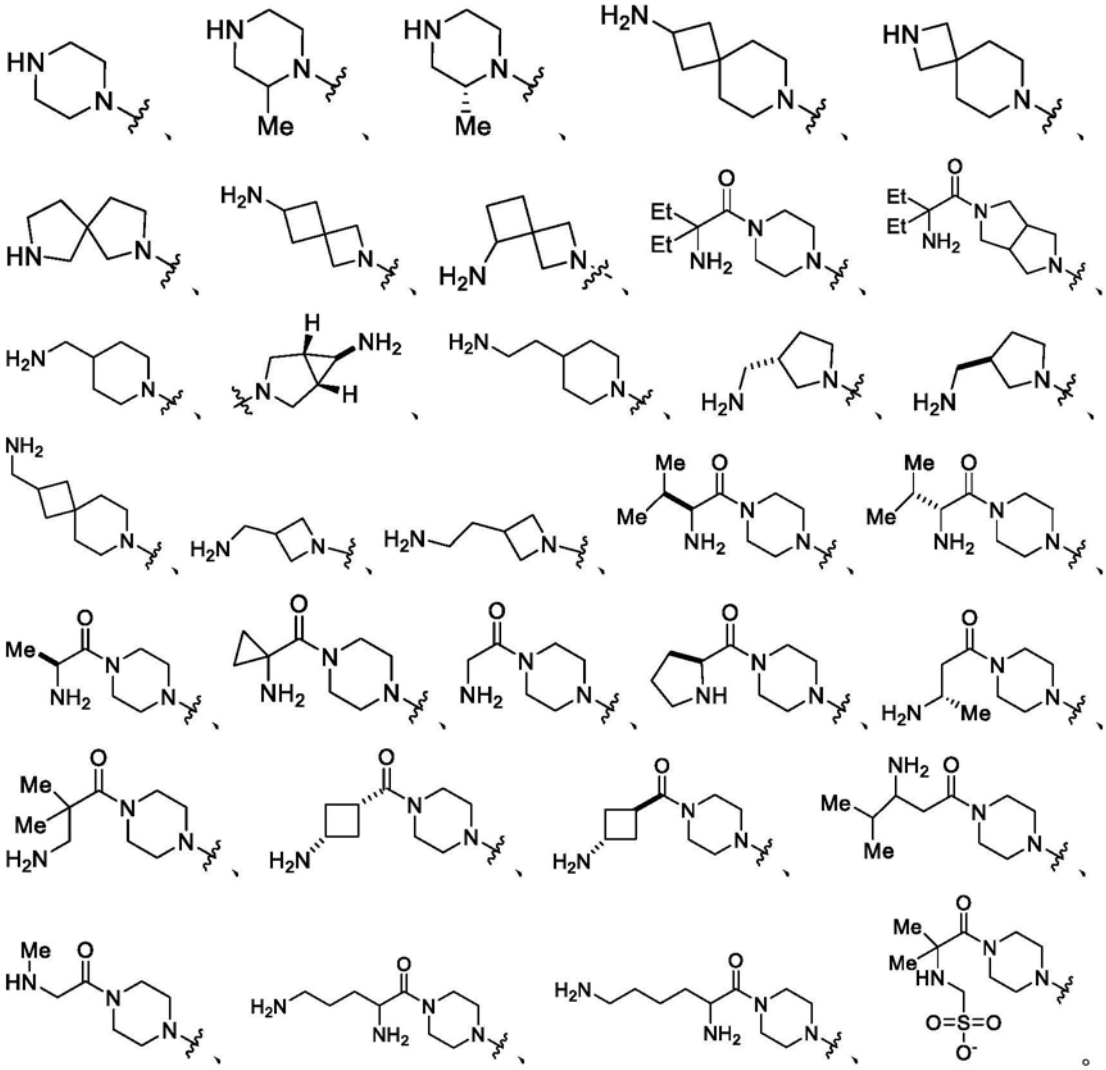
中提供的部分中的任一个;并且R_1'是H、NH_2或NH(C_1-C_6烷基)。

[0111] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,$R_{1'}$-J-A-选自表3中提供的部分:

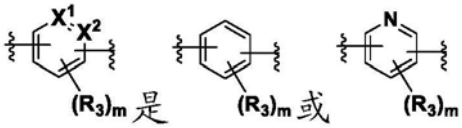
[0112] 表3

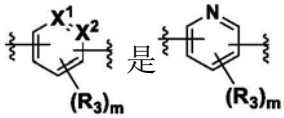


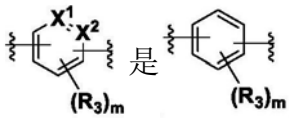
[0113]

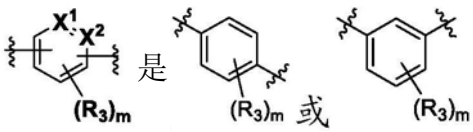
[0114] 

[0115] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，

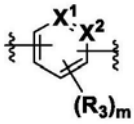
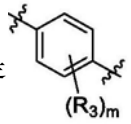

其中每个R_3独立地选自C_1-C_6烷基、卤基、CN、OH、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、O(C_1-C_6卤代烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、COO(C_1-C_6烷基)、$CONH_2$、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基，其中m是0、1、2或3。

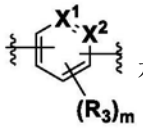
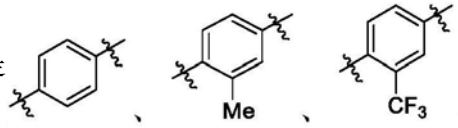
[0116] 在另一个实施方案中，。

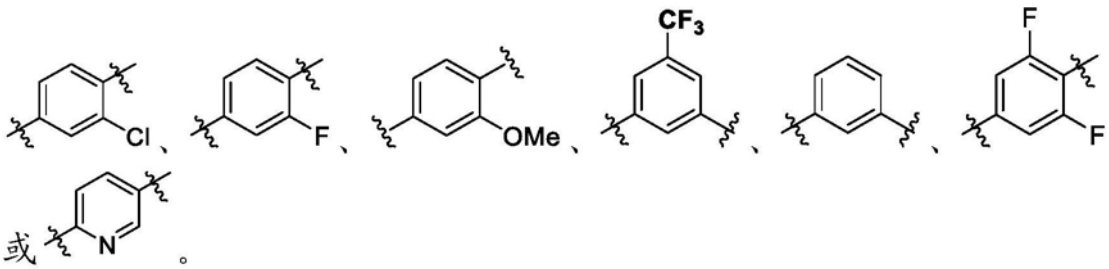
[0117] 在另一个实施方案中，。

[0118] 在另一个实施方案中，
其中每个R_3独立地是C_1-C_6烷基、卤基、CN、OH、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、O(C_1-C_6卤代烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、COO(C_1-C_6烷

基)、$CONH_2$、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基,其中m是0、1或2。在另一个实施方案中,每个R_3独立地是C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷基。

[0119] 在另一个实施方案中,是其中每个R_3独立地是C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷基,其中m是0、1或2。

[0120] 在另一个实施方案中,是

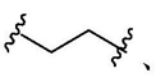


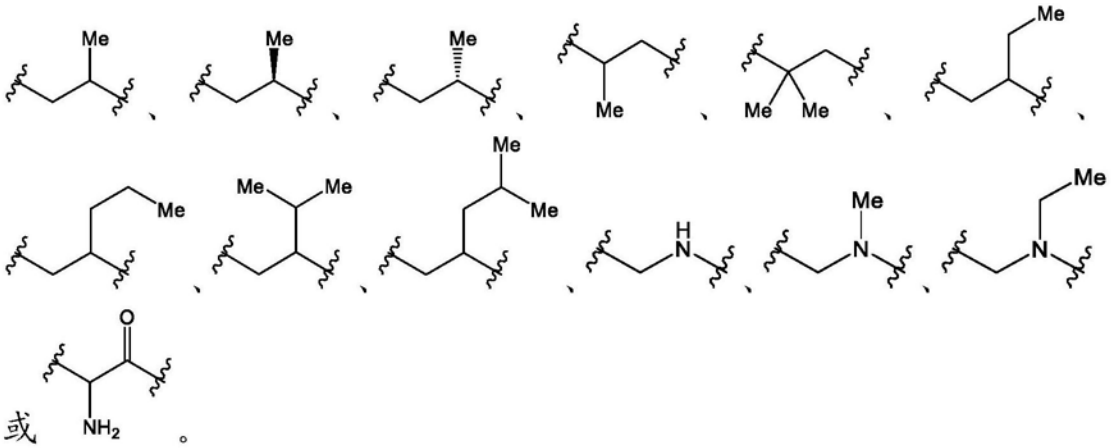
或。

[0121] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一个实施方案中,Y是任选地被OH、NH_2、CN、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、COO(C_1-C_6烷基)、COOH、$CONH_2$或C_1-C_6烷氧基取代的直链C_1-C_8亚烷基,其中所述C_1-C_8亚烷基的至多两个亚甲基单元任选地且独立地被O、NH、N-(C_1-C_6烷基)、N-(C_1-C_6羟烷基)、N-(C_1-C_6卤代烷基)、N-(C_{1-6}亚烷基-C_{3-8}环烷基)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)或(C=O)替代。在另一个实施方案中,Y是任选地被OH、NH_2、CN、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、COO(C_1-C_6烷基)、COOH、$CONH_2$或C_1-C_6烷氧基取代的直链C_1-C_6亚烷基,其中所述C_1-C_6亚烷基的至多两个亚甲基单元任选地且独立地被O、NH、N-(C_1-C_6烷基)、N-(C_1-C_6羟烷基)、N-(C_1-C_6卤代烷基)、N-(C_{1-6}亚烷基-C_{3-8}环烷基)或(C=O)替代。在另一个实施方案中,Y是任选地被NH_2、C_1-C_6烷基、COO(C_1-C_6烷基)或COOH取代的直链C_1-C_4亚烷基,其中所述C_1-C_4亚烷基的至多两个亚甲基单元任选地且独立地被O、NH、N-(C_1-C_6烷基)、N-(C_1-C_6羟烷基)、N-(C_1-C_6卤代烷基)、N-(C_{1-6}亚烷基-C_{3-8}环烷基)或(C=O)替代。

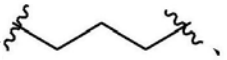
[0122] 在另一个实施方案中,Y是CR_iR_{ii},其中R_i和R_{ii}各自独立地是H、OH、NH_2、CN、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、COO(C_1-C_6烷基)、COOH、$CONH_2$或C_1-C_6烷氧基。在另一个实施方案中,R_i和R_{ii}各自独立地是H、C_1-C_6烷基、COO(C_1-C_6烷基)或COOH。在另一个实施方案中,CR_iR_{ii}是CH_2、CH(C_1-C_6烷基)、C(C_1-C_6烷基)$_2$、CHCOO(C_1-C_6烷基)和CHCOOH。在另一个实施方案中,CR_iR_{ii}是CH_2、CH(CH_3)、CH(COOEt)或CH(COOH)。在另一个实施方案中,CR_iR_{ii}是CH_2。

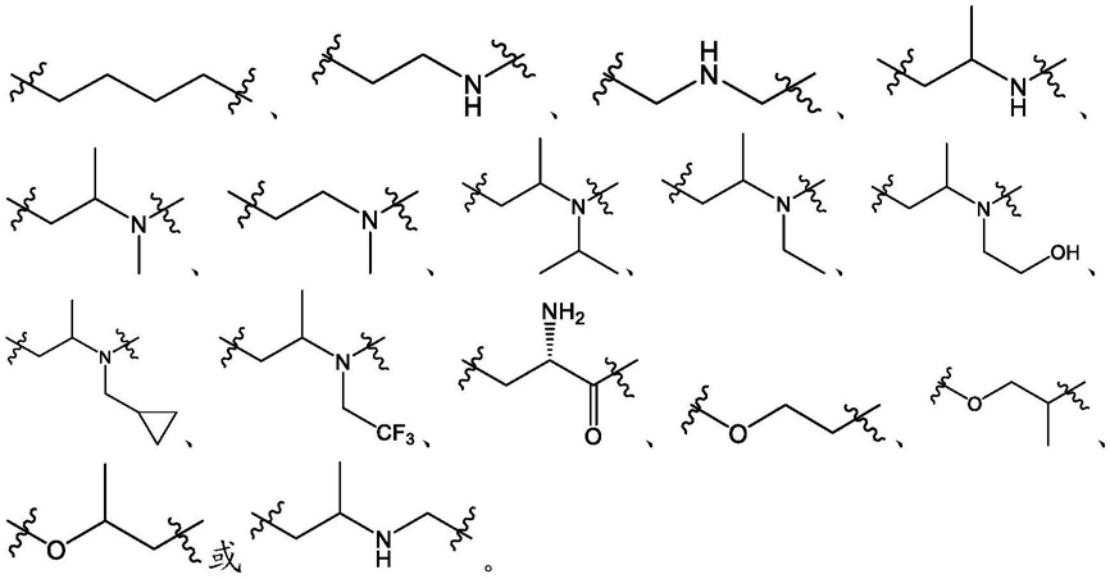
[0123] 在另一个实施方案中,Y是-C(R_iR_j)-C($R_{i'}R_{j'}$)-,其中R_i、R_j、$R_{i'}$、$R_{j'}$各自独立地是H或C_1-C_6烷基,其中C(R_iR_j)和C($R_{i'}R_{j'}$)各自独立地且任选地被NH、N-(C_{1-6}烷基)或(C=O)替代。

[0124] 在另一个实施方案中,Y是-C(R_iR_j)-C($R_{i'}R_{j'}$)-,其是。



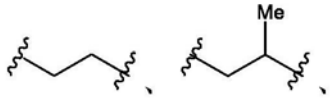
[0125] 在另一个实施方案中，Y是直链C_3-C_8亚烷基、C_3-C_8亚烯基或C_3-C_8亚炔基，它们中的任一者任选地被OH、NH_2、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代，其中所述C_3-C_8亚烷基、C_3-C_8亚烯基或C_3-C_8亚炔基的至多两个碳原子任选地且独立地被O、NH、N-(C_1-C_6烷基)、N-(C_1-C_6羟烷基)、N-(C_1-C_6卤代烷基)、N-(C_{1-6}亚烷基-环烷基)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)或(C=O)替代。在另一个实施方案中，Y是任选地被OH、NH_2、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代的C_3-C_8亚烷基，其中所述C_3-C_8亚烷基的至多两个一个亚甲基单元任选地且独立地被O、NH、N-(C_1-C_6烷基)、N-(C_1-C_6羟烷基)、N-(C_1-C_6卤代烷基)、N-(C_{1-6}亚烷基-C_{3-8}环烷基)或(C=O)替代。

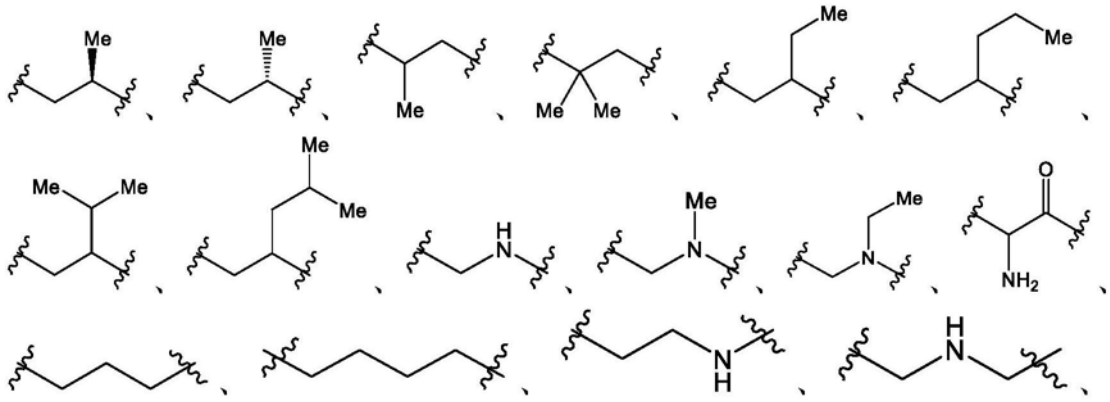
[0126] 在另一个实施方案中，Y是C_3-C_8亚烷基，其是、

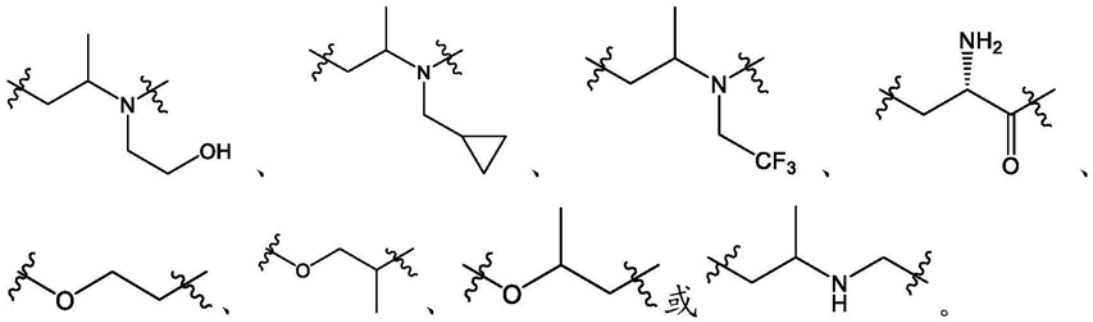
[0127] 

[0128] 在另一个实施方案中，Y选自表4中提供的任何部分：

[0129] 表4

[0130] CH_2、CH(CH_3)、CH(COOEt)CH(COOH)、

[0131] 

[0132] 

[0133] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的双环杂亚环烷基：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_6卤代烷基、OH和C_1-C_6羟烷基。

[0134] 在另一个实施方案中，环B是含有至多3个氮原子的5至12元稠合、螺或桥接双环杂亚环烷基，其中所述稠合、螺或桥接双环杂亚环烷基任选地被至多三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_6卤代烷基、OH和C_1-C_6羟烷基。

[0135] 在另一个实施方案中，环B是含有至多两个氮原子的6至12元稠合双环杂亚环烷基，其中所述稠合双环杂亚环烷基任选地被C_1-C_6烷基或C_1-C_6羟烷基取代。在另一个实施方案中，环B是含有至多两个氮原子的6至11元稠合双环杂亚环烷基，其中所述稠合双环杂亚环烷基任选地被C_1-C_6烷基或C_1-C_6羟烷基取代。在另一个实施方案中，环B是含有一个氮原子的6元稠合双环杂亚环烷基，其中所述6元稠合双环杂亚环烷基任选地被C_1-C_6烷基或C_1-C_6羟烷基取代。在另一个实施方案中，环B是含有一个氮原子的6元稠合双环杂亚环烷基。

[0136] 在另一个实施方案中，环B是含有至多两个氮原子的6至12元螺双环杂亚环烷基。在另一个实施方案中，环B是含有至多两个氮原子的6至11元螺双环杂亚环烷基。

[0137] 在另一个实施方案中，环B是含有至多两个氮原子的5至10元桥接双环杂亚环烷基。在另一个实施方案中，环B是含有至多两个氮原子的6至9元桥接双环杂亚环烷基。在另一个实施方案中，环B是含有一个氮原子的6至9元桥接双环杂亚环烷基。在另一个实施方案中，环B是含有一个氮原子的8元桥接双环杂亚环烷基。

[0138] 在另一个实施方案中，环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的环5至12元双环亚环烷基：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_6卤代烷基、OH和C_1-C_6羟烷

基。

[0139] 在另一个实施方案中，环B是任选地被至多两个选自由以下组成的组的取代基取代的5至12元稠合、螺或桥接双环亚环烷基：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_6卤代烷基、OH和C_1-C_6羟烷基。

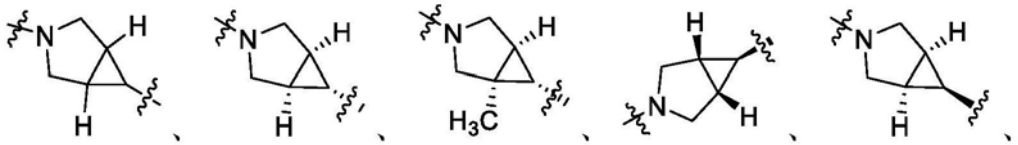
[0140] 在另一个实施方案中，环B是5至11元稠合双环亚环烷基。

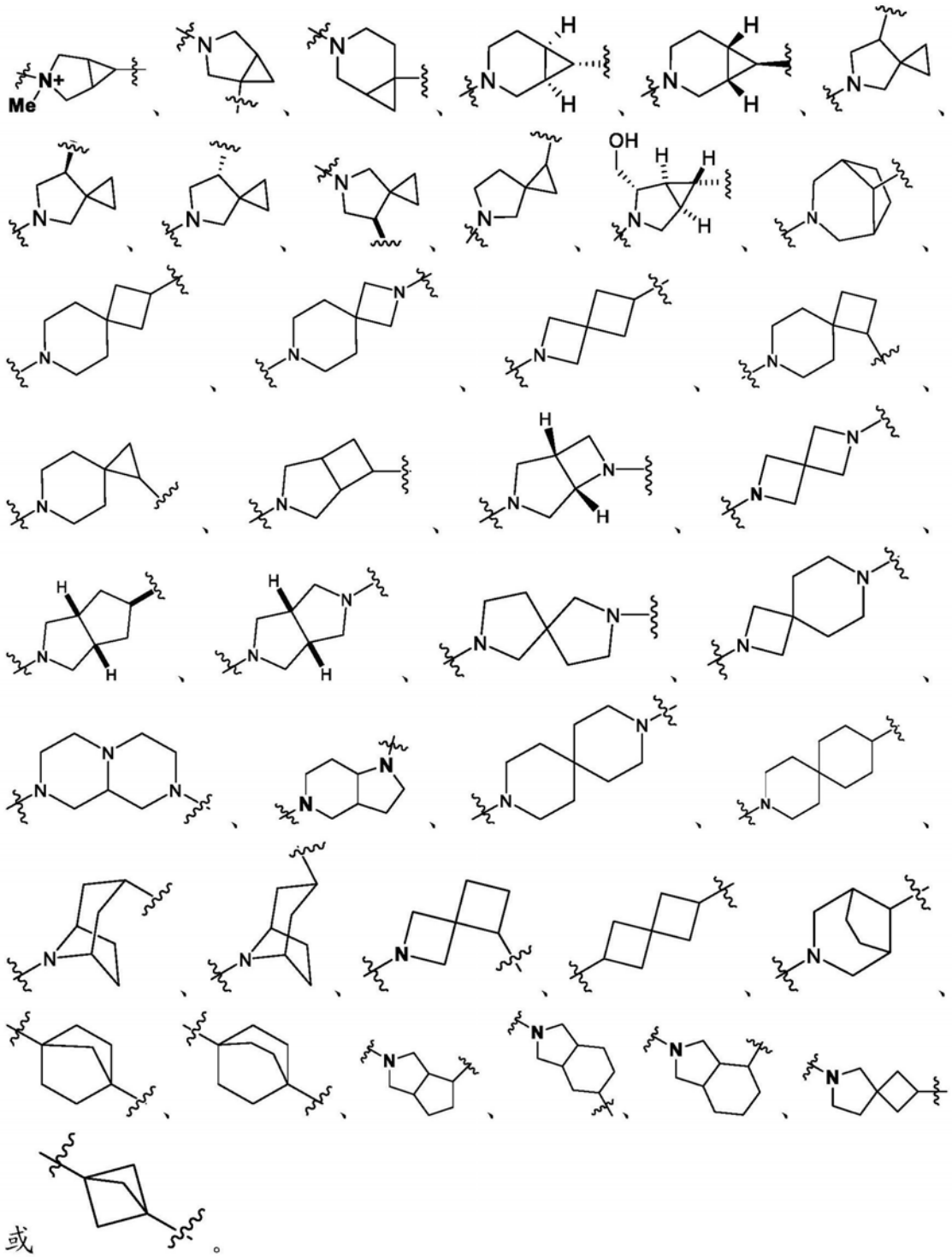
[0141] 在另一个实施方案中，环B是6至11元螺双环亚环烷基。在另一个实施方案中，环B是6至9元螺双环亚环烷基。在另一个实施方案中，环B是7或8元螺双环亚环烷基。

[0142] 在另一个实施方案中，环B是5至10元桥接双环亚环烷基。

[0143] 在另一个实施方案中，环B选自表5中提供的部分中的任一者：

[0144] 表5

[0145] 

[0146] 

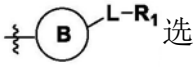
[0147] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，L不存在。

[0148] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，L是任选地被C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、OH、NH_2、COO(C_1-C_6烷基)或$CONH_2$取代的直链或支链C_1-C_6亚烷基，其中所述C_1-C_6亚烷基的一个亚甲基单元可被O、NH、(C=O)或N-(C_{1-6}烷基)替代。在另一个实施方案中，L是任选地被OH或NH_2取代的直链或支链C_1-C_6亚烷基，其中所述C_1-C_6亚烷基的一个亚甲基单元可被(C=O)替代。在另一个实施方案中，L是任选地被OH或NH_2取代的直链或支链C_1-C_4亚烷基，其中所述C_1-C_4亚烷基的一个亚甲基单元可被(C=O)替代。在另一个实施方案中，L是C_1-C_4亚烷基或(C=O)。

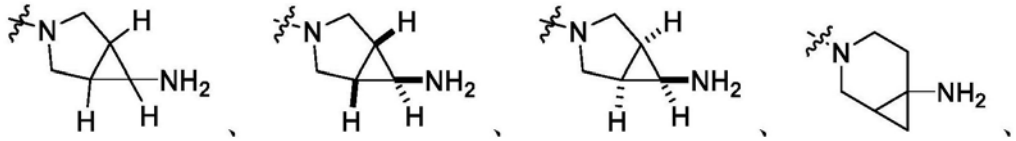
[0149] 在另一个实施方案中，L不存在或是CH_2。

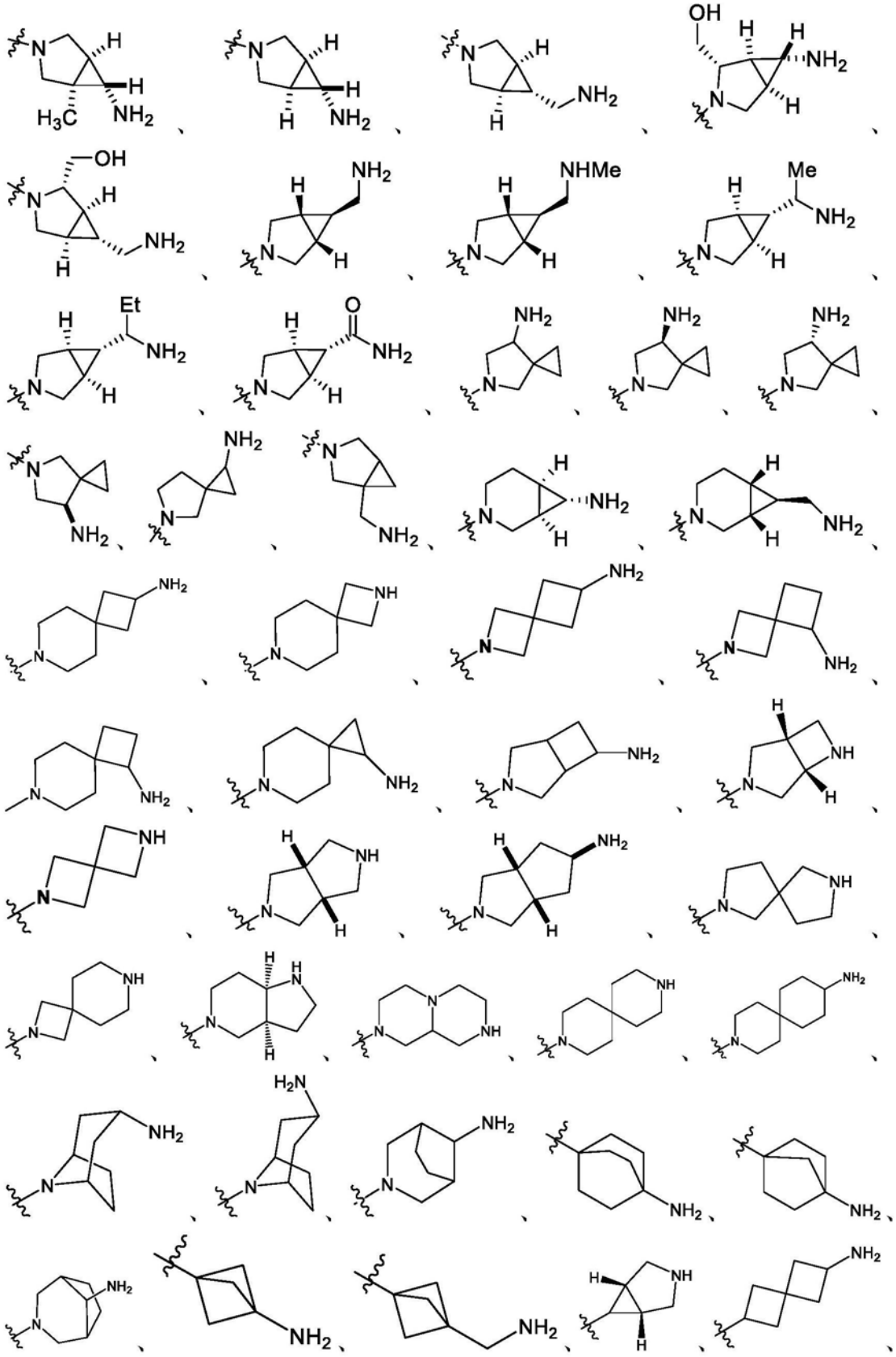
[0150] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，R_1是H或$NR_{x'}R_{y'}$，其中$R_{x'}$和$R_{y'}$各自独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-SO_3、CO(C_1-C_6烷基)或氨基保护基团。在另一个实施方案中，R_1是H、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、NHCO(C_1-C_6烷基)或NH(C_1-C_6烷基-SO_3^-)。在另一个实施方案中，R_1是H、NH_2或NH(C_1-C_6烷基)。在另一个实施方案中，R_1是H、NH_2或$NHCH_3$。在另一个实施方案中，R_1是H或NH_2。

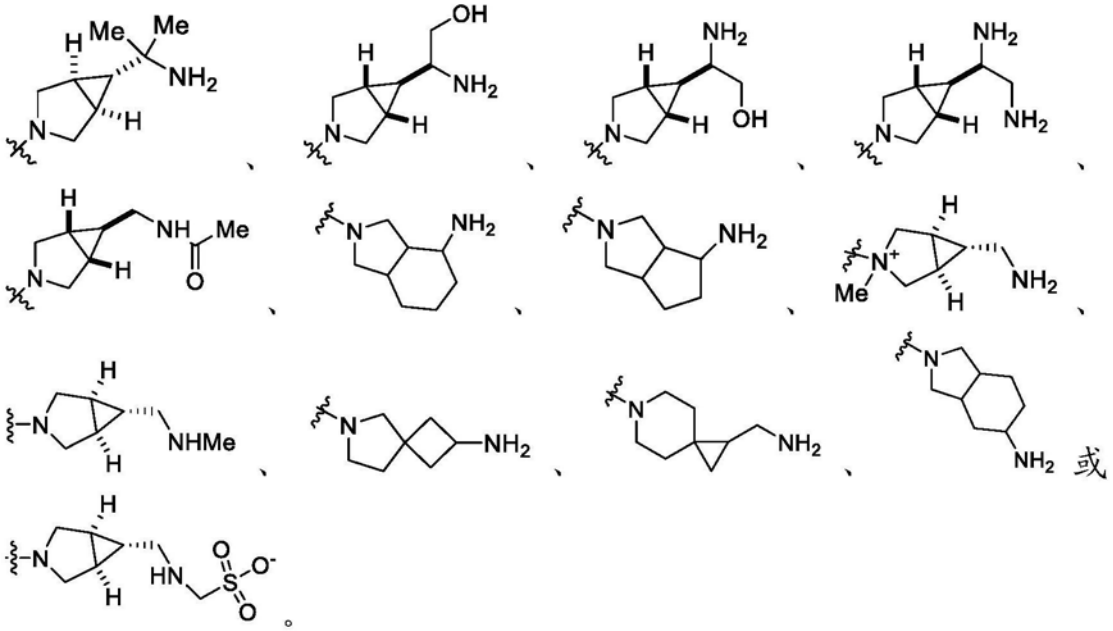
[0151] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，Y是表4中提供的部分中的任一者；环B是表5中提供的部分中的任一者；L是任选地被OH或NH_2取代的直链或支链C_1-C_4亚烷基，其中所述C_1-C_4亚烷基的一个亚甲基单元可被(C=O)替代；并且R_1是H、NH_2或NH(C_1-C_6烷基)。在另一个实施方案中，Y是表4中提供的部分中的任一者；环B选自表5中提供的部分中的任一者；L不存在或是CH_2；并且R_1是H或NH_2。

[0152] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，选自表6中提供的任何部分：

[0153] 表6

[0154] 

[0155] 

[0156] 

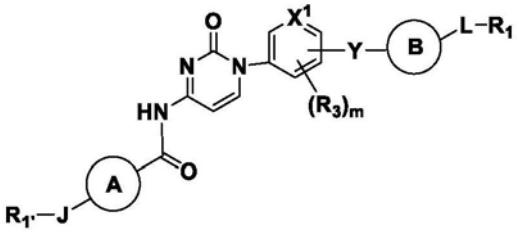
[0157] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，每个R_2和R_3独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基、O(C_1-C_6卤代烷基)和C_1-C_6烷氧基，并且m和n各自独立地是0、1或2。在另一个实施方案中，R_2和R_3各自独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基。在另一个实施方案中，每个R_3独立地是C_1-C_6烷基、卤基或C_1-C_6卤代烷基，并且m是0、1或2。

[0158] 在另一个实施方案中，R_2和R_3各自独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基，并且m和n各自独立地是0或1。

[0159] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，n是0，m是0、1或2，并且每个R_3独立地选自由以下组成的组：CH_3、Cl、F、OCH_3和CF_3。

[0160] 在另一个实施方案中，m和n各自独立地是0、1或2。在另一个实施方案中，n是0，并且m是1或2。在另一个实施方案中，m和n是0。

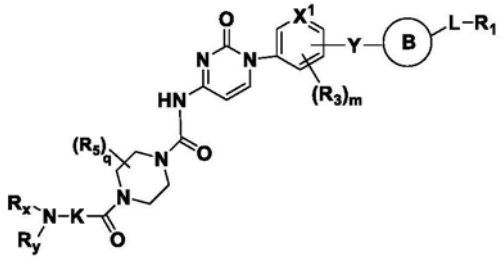
[0161] 在另一个实施方案中，式I的化合物是式I-1的化合物：

[0162] 

I-1

[0163] 或其药学上可接受的盐，其中环A、环B、J、L、Y、R_1、$R_{1'}$、R_3、X^1和m与本文所限定相同。

[0164] 在另一个实施方案中，式I或I-1的化合物是式I-2的化合物：

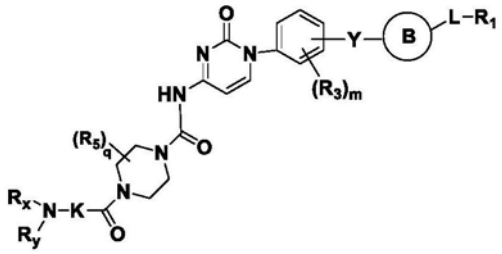
[0165] 

I-2

[0166] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、Y、R_1、R_3、R_x、R_y、X^1和m与本文所限定相同；K是C_1-C_5亚烷基、4-7元杂亚环烷基或4-6元亚环烷基，它们中的任一者可任选地被卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、NH_2、CN或OH取代，其中所述C_1-C_5亚烷基的一个亚甲基单元任选被替代，其中t是1、2、3或4；每个R_5独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2或氧代基；并且q是0、1、2或3。

[0167] 在式I-2的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，K是任选地被C_1-C_6卤代烷基、NH_2或OH取代的C_1-C_5亚烷基，其中所述C_1-C_5亚烷基的一个亚甲基单元任选地被替代，其中t是1或2；每个R_5独立地是C_1-C_6烷基、苯基或氧代基；并且q是0、1或2。

[0168] 在另一个实施方案中，式I、I-1或I-2的化合物是式I-3的化合物：

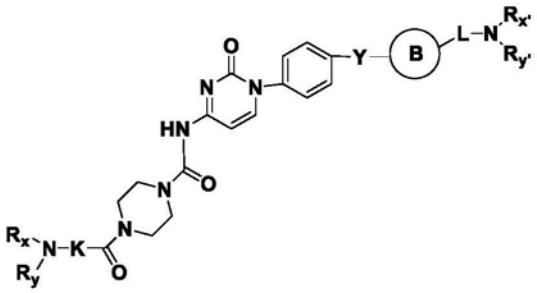
[0169] 

I-3

[0170] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、Y、K、R_1、R_3、R_5、R_x、R_y、q和m与本文所限定相同。

[0171] 在式I-3的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，K是任选地被卤基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、NH_2或OH取代的C_1-C_5亚烷基；每个R_5独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基或氧代基；q是0或1；每个R_3独立地是C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基；并且m是0、1或2。在另一个实施方案中，K是任选地被C_1-C_6卤代烷基、NH_2或OH取代的C_1-C_4亚烷基；每个R_5独立地是C_1-C_6烷基、苯基或氧代基；q是0或1；每个R_3独立地是C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基；并且m是0、1或2。

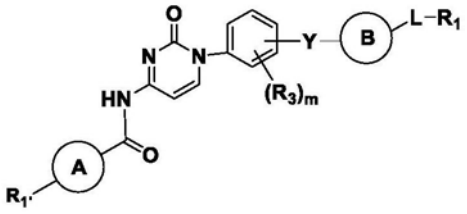
[0172] 在另一个实施方案中，式I、I-1、I-2或I-3的化合物是式I-4的化合物：

[0173] 

I-4

[0174] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、Y、K、R_x、R_y、$R_{x'}$和$R_{y'}$与本文所限定相同。

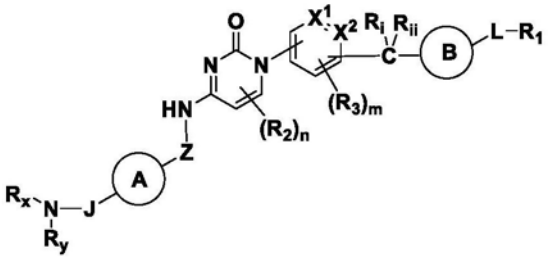
[0175] 在另一个实施方案中，式I、I-1、I-2、I-3或I-4的化合物是式I-5的化合物：

[0176] 

I-5

[0177] 或其药学上可接受的盐，其中环A、环B、L、Y、R_1、R_3和m与本文所限定相同；并且$R_{1'}$是H或NH_2。

[0178] 在另一个方面，本公开提供了一种式IIA的化合物：

[0179] 

IIA

[0180] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0181] Z是-(C=O)-；

[0182] 环A是单环杂亚环烷基或双环杂亚环烷基，其中所述单环杂亚环烷基和双环杂亚环烷基任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-COO(C_1-C_6烷基)、-$COONH_2$和氧代基；

[0183] J是C_1-C_6亚烷基、杂亚环烷基、C_1-C_6亚烷基-杂亚环烷基或C_1-C_6亚烷基-亚环烷基，它们中的任一者可任选地被卤基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、NH_2、CN或OH取代；并且其中所述任选取代的C_1-C_6亚烷基的一个或两个碳可任选地被O、S、SO_2、C=O或替代，其中t是1、2、3、4、5或6；

[0184] R_x和R_y各自独立地是H或C_1-C_6烷基；

[0185] X^1和X^2各自独立地是C-H或N；

[0186] R_i和R_{ii}各自独立地是H、OH、NH_2、CN、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、COO(C_1-C_6烷基)、COOH、$CONH_2$或C_1-C_6烷氧基；

[0187] 环B是双环杂亚环烷基或双环亚环烷基，其中所述双环杂亚环烷基和双环亚环烷基任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、OH、-COO(C_1-C_6烷基)、-$COONH_2$和C_1-C_6羟烷基；

[0188] L不存在，或者是直链或支链C_1-C_6亚烷基，其中所述C_1-C_6亚烷基的至多两个碳原子可被O、NH、(C=O)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)、(C=NH)、NH(C=N)或N-(C_{1-6}烷基)替代；

[0189] R_1是H或$NR_{x'}R_{y'}$，其中$R_{x'}$和$R_{y'}$各自独立地是H或C_1-C_6烷基；

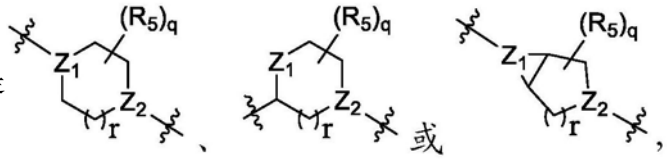
[0190] R_2和R_3各自独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、CN、OH、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-COO(C_1-C_6烷基)、-$COONH_2$、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基；并且

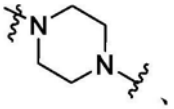
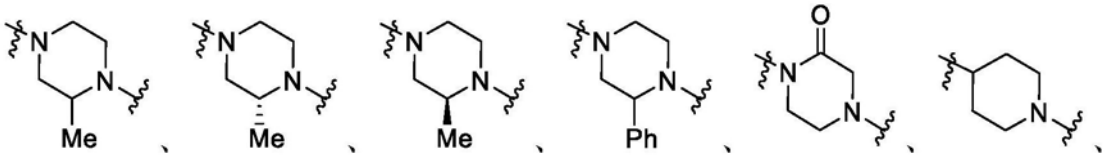
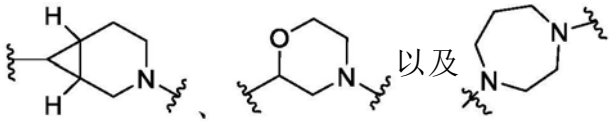
[0191] m和n各自独立地是0、1、2或3。

[0192] 在式IIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，Z是-(C=O)-。

[0193] 在式I或IIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，环A是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的单环杂亚环烷基：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基。

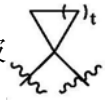
[0194] 在另一个实施方案中，环A是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的双环杂亚环烷基：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基。

[0195] 在另一个实施方案中，环A是其中Z_1和Z_2各自独立地选自由以下组成的组：CH、CH_2、N、NH和O；每个R_5独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基，并且q和r各自独立地是0、1、2或3。

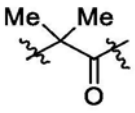
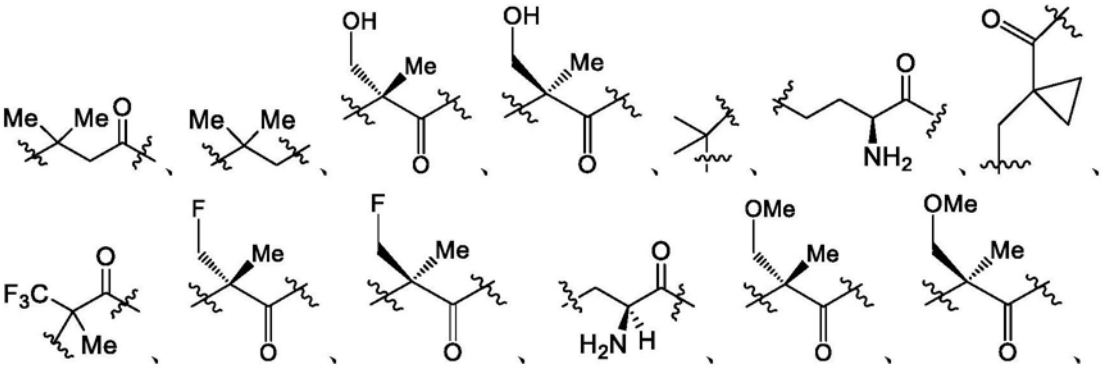
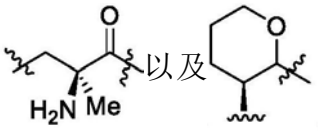
[0196] 在另一个实施方案中，环A选自由以下组成的组：、以及。

[0197] 在式I或IIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，J是C_1-C_6亚烷基。

[0198] 在另一个实施方案中，J的C_1-C_6亚烷基碳中的一者是-(C=O)-。

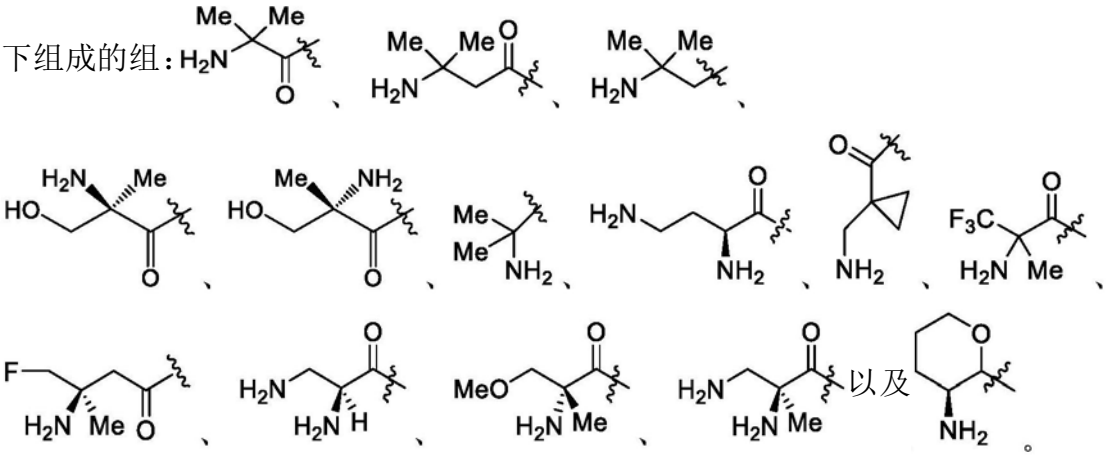
[0199] 在另一个实施方案中，J任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代：卤基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、$-NH_2$和-OH，其中所述任选取代的C_1-C_6亚烷基的至多两个碳原子可被替代，其中t是1、2、3或4。

[0200] 在另一个实施方案中，J是任选地被F、CF_3、$-NH_2$、OMe或-OH取代的C_1-C_6亚烷基，其中所述任选地取代的C_1-C_6亚烷基的一个亚甲基单元可被替代。

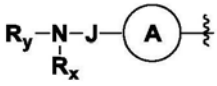
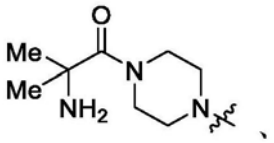
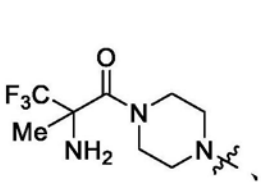
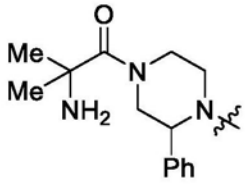
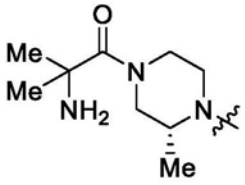
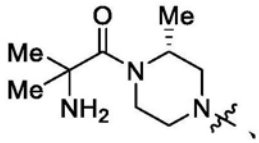
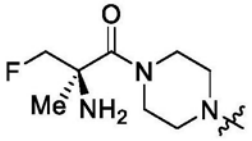
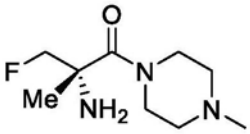
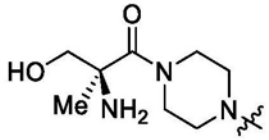
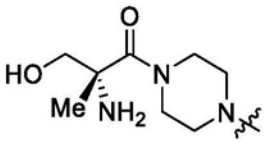
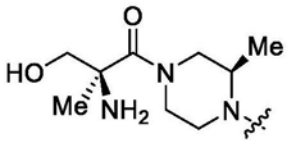
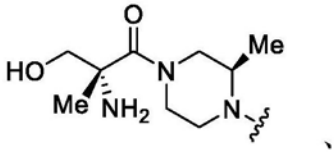
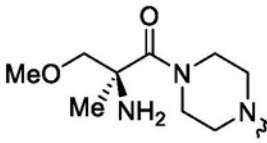
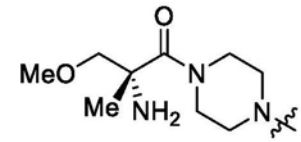
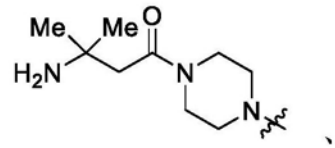
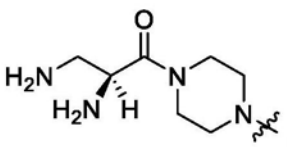
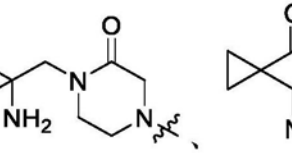
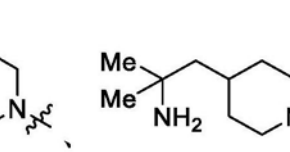
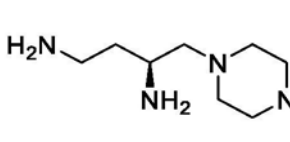
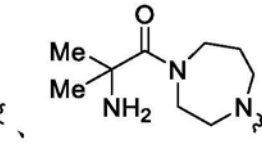
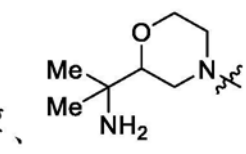
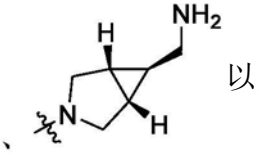
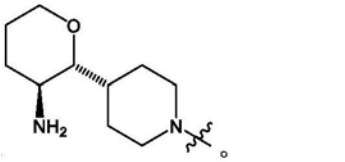
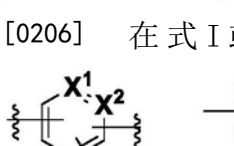
[0201] 在另一个实施方案中，J选自由以下组成的组：$-CH_2-$、、以及。

[0202] 在式I或IIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，R_x和R_y各自独立地是H或C_1-C_6烷基。

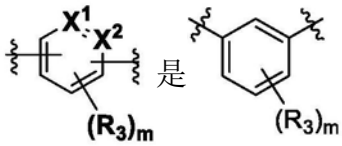
[0203] 在另一个实施方案中，R_x和R_y各自独立地是H。

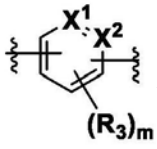
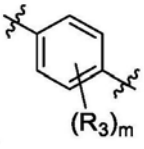
[0204] 在式IIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，R_xR_yN-J选自由以下组成的组：以及。

[0205] 在式I或IIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，

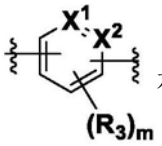
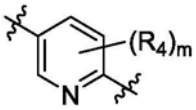
选自由以下组成的组：、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、以及。

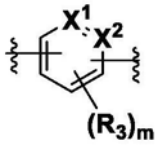
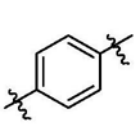
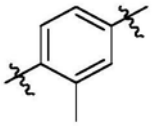
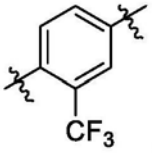
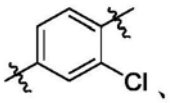
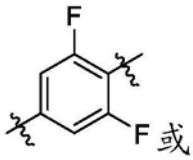
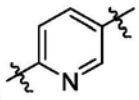
[0206] 在式I或IIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，其中每个R_3独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基，其中m是0、1或2。

[0207] 在另一个实施方案中，是。

[0208] 在另一个实施方案中， 是 。

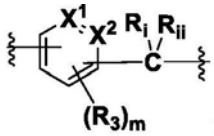
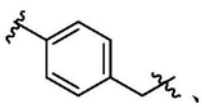
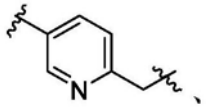
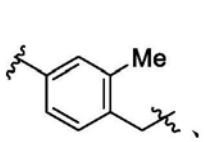
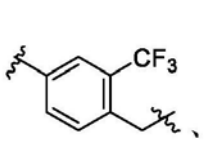
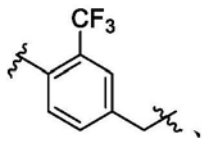
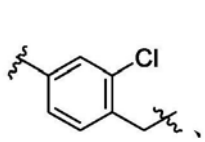
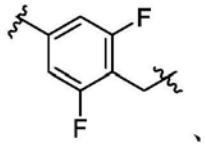
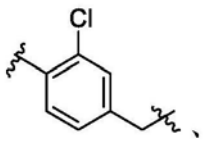
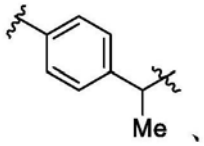
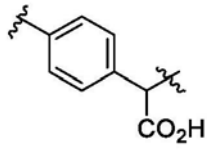
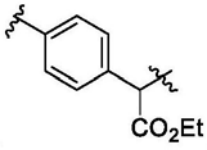
[0209] 在式IIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，每个R_3独立地选自由以下组成的组：Me、卤基和CF_3，其中m是0、1或2。

[0210] 在式I或IIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中， 是 ，其中每个R_4独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基，其中m是0、1或2。

[0211] 在另一个实施方案中， 是  、 、 、 、 或 。

[0212] 在式I或IIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，CR_iR_{ii}选自由以下组成的组：CH_2、CH(C_1-C_6烷基)、C(C_1-C_6烷基)$_2$、CH-COO(C_1-C_6烷基)和CHCOOH。

[0213] 在另一个实施方案中，CR_iR_{ii}选自由以下组成的组：CH_2、CH(CH_3)、CH(COOEt)和CH(COOH)。

[0214] 在式I或IIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中， 选自由以下组成的组： 、 、 、 、 、 、 、 、 、 以及 。

[0215] 在式I或IIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的双环杂亚环烷基：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_6卤代烷基、OH和C_1-C_6羟烷基。

[0216] 在另一个实施方案中，环B是含有至多3个氮原子的稠合、螺或桥接双环杂亚环烷

基，其中所述稠合、螺或桥接双环杂亚环烷基任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_6卤代烷基、OH和C_1-C_6羟烷基。

[0217] 在另一个实施方案中，环B是含有至多两个氮原子的稠合双环杂亚环烷基，其中所述稠合双环杂亚环烷基任选地被C_1-C_6烷基或C_1-C_6羟烷基取代。

[0218] 在另一个实施方案中，环B是含有至多两个氮原子的螺双环杂亚环烷基。

[0219] 在另一个实施方案中，环B是含有至多两个氮原子的桥接双环杂亚环烷基。

[0220] 在另一个实施方案中，环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的双环亚环烷基：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_6卤代烷基、OH和C_1-C_6羟烷基。

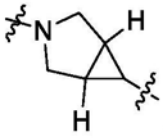
[0221] 在另一个实施方案中，环B是任选地被至多两个选自由以下组成的组的取代基取代的稠合、螺或桥接双环亚环烷基：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_6卤代烷基、OH和C_1-C_6羟烷基。

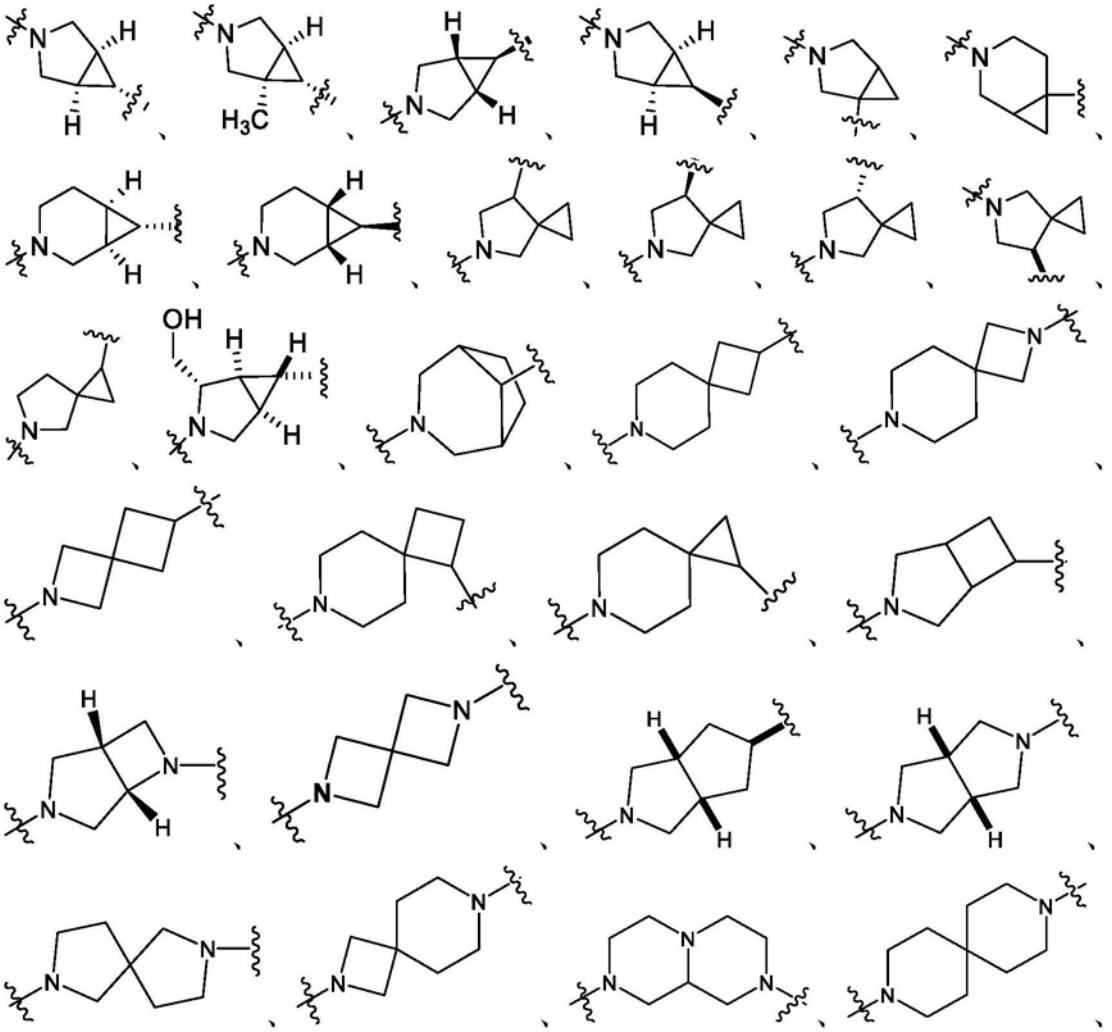
[0222] 在另一个实施方案中，环B是稠合双环亚环烷基。

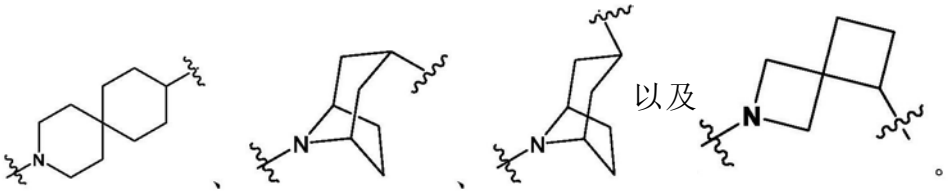
[0223] 在另一个实施方案中，环B是螺双环亚环烷基。

[0224] 在另一个实施方案中，环B是桥接双环亚环烷基。

[0225] 在另一个实施方案中，环B选自由以下组成的组：







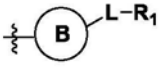
[0226] 在式I或IIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，L不存在。

[0227] 在另一个实施方案中，L是直链或支链C_1-C_6亚烷基，其中所述C_1-C_6亚烷基的一个碳原子可被O、NH、(C=O)或N-(C_{1-6}烷基)替代。

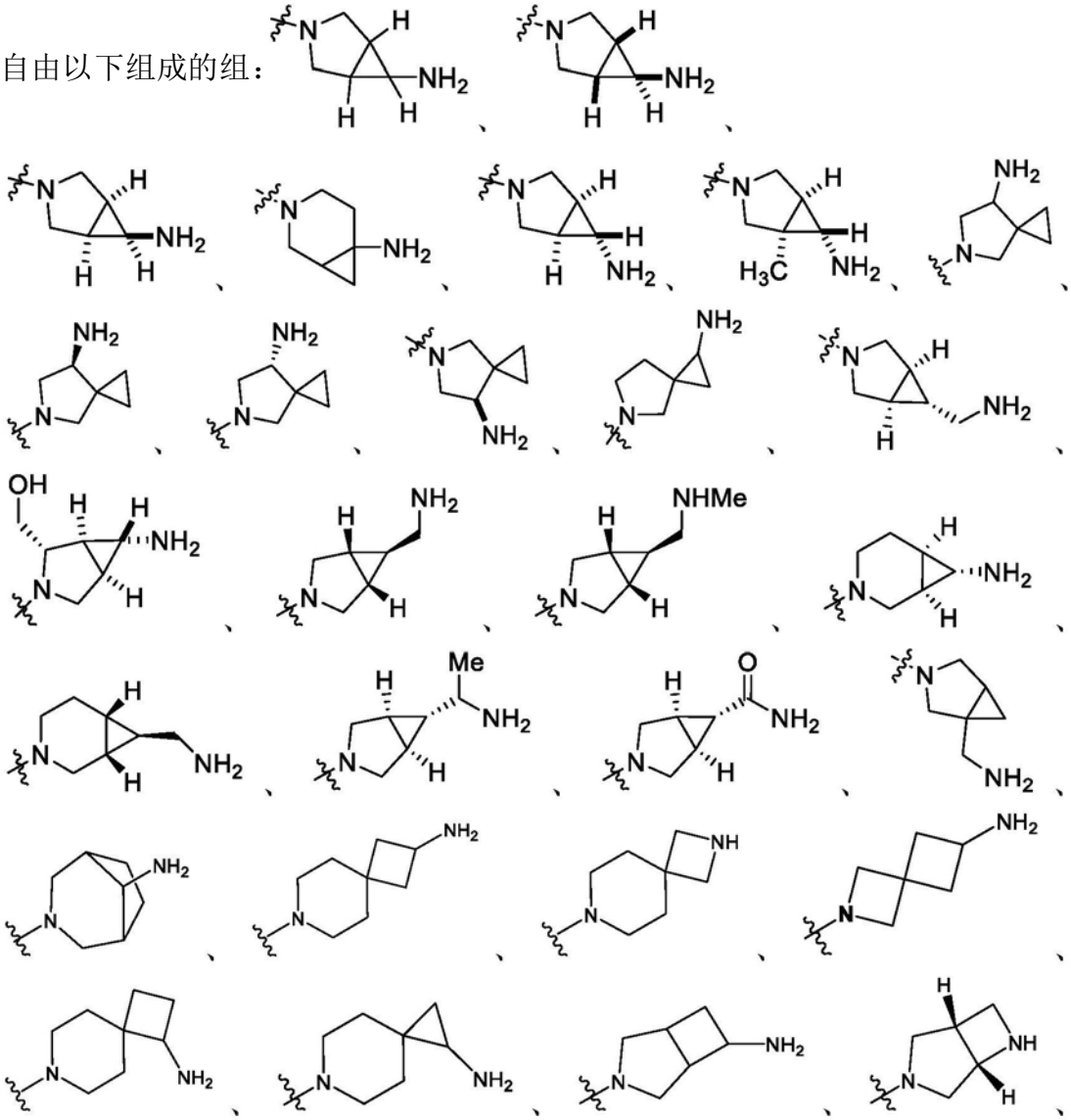
[0228] 在另一个实施方案中，L是CH_2、$CH(CH_3)$或C=O。

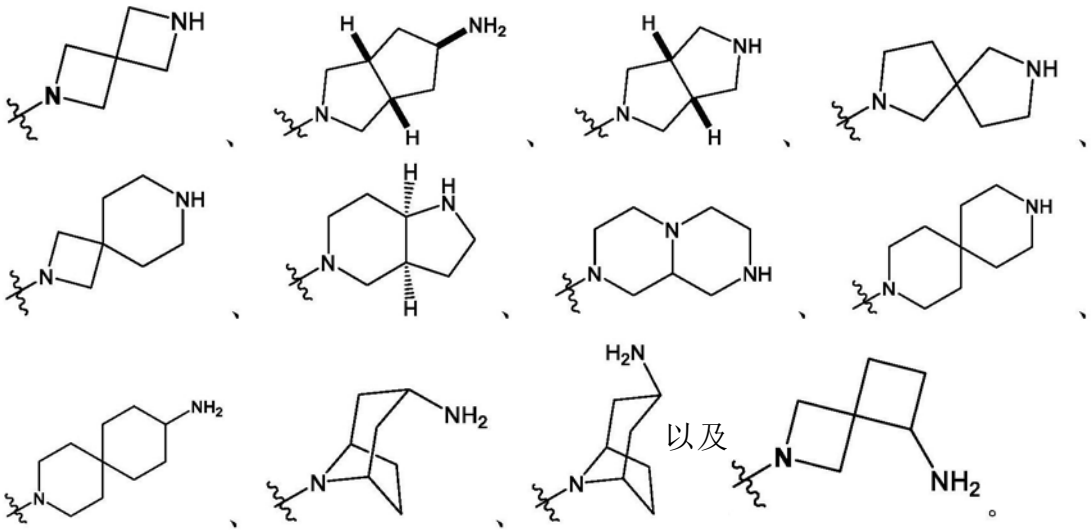
[0229] 在式I或IIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，R_1是H、NH_2或NH(C_1-C_6烷基)。

[0230] 在另一个实施方案中，R_1是H、NH_2或$NHCH_3$。

[0231] 在式I或IIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，

选自由以下组成的组：



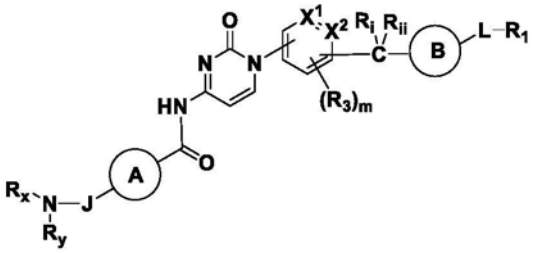


[0232] 在式I或IIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，R_2和R_3各自独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基，并且m和n各自独立地是0、1或2。

[0233] 在另一个实施方案中，R_2和R_3各自独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基，并且m和n各自独立地是0或1。

[0234] 在式I或IIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，m是1或2，并且每个R_3独立地选自由以下组成的组：CH_3、Cl、F、OCH_3、CO_2H、CO_2Et和CF_3。

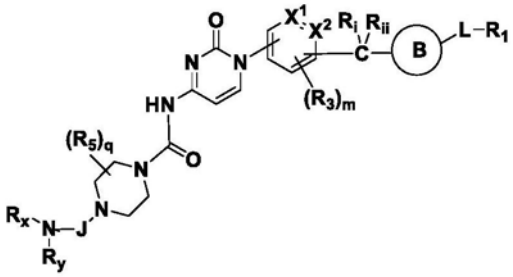
[0235] 在另一个实施方案中，式I或IIA的化合物是式IIA-1的化合物：

[0236] 

IIA-1

[0237] 或其药学上可接受的盐，其中环A、环B、L、J、X^1、X^2、R_1、R_3、R_i、R_{ii}、R_x、R_y和m与本文所限定相同。

[0238] 在另一个实施方案中，式I或IIA的化合物是式IIA-2的化合物：

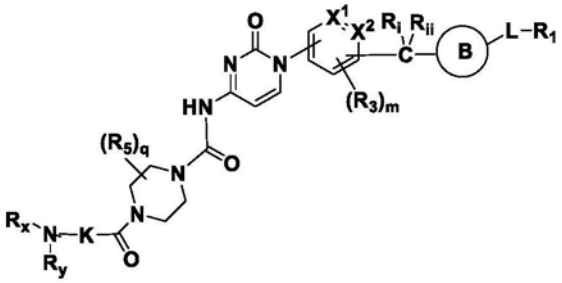
[0239] 

IIA-2

[0240] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、J、X^1、X^2、R_1、R_3、R_i、R_{ii}、R_x、R_y和m与本文所限定

相同;R_5选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基;并且q是1、2或3。

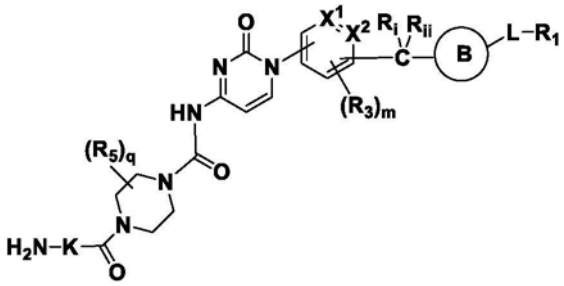
[0241] 在另一个实施方案中,式I或IIA的化合物是式IIA-3的化合物:

[0242] 

IIA-3

[0243] 或其药学上可接受的盐,其中环B、L、X^1、X^2、R_1、R_3、R_5、R_i、R_{ii}、R_x、R_y、q和m与本文所限定相同;K是任选地被卤基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、NH_2、CN或OH取代的C_1-C_4亚烷基。

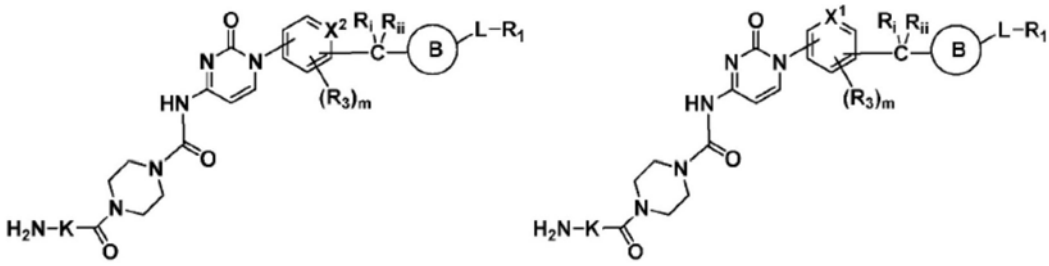
[0244] 在另一个实施方案中,式I或IIA的化合物是式IIA-4的化合物:

[0245] 

IIA-4

[0246] 或其药学上可接受的盐,其中环B、L、K、X^1、X^2、R_1、R_3、R_5、R_i、R_{ii}、q和m与本文所限定相同。

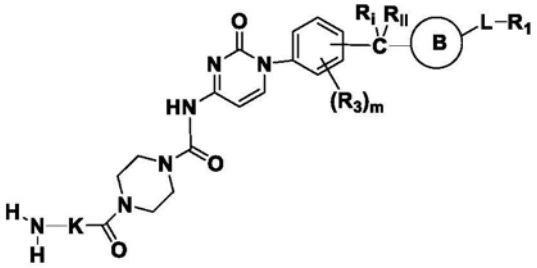
[0247] 在另一个实施方案中,式I或IIA的化合物是式IIA-4a或IA-4b的化合物:

[0248] 

IIA-4a IIA-4b

[0249] 或其药学上可接受的盐,其中环B、L、K、X^1、X^2、R_1、R_3、R_i、R_{ii}和m与本文所限定相同。

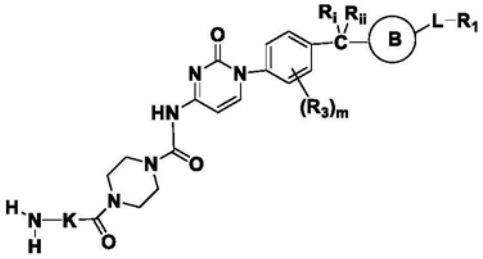
[0250] 在另一个实施方案中,式I或IIA的化合物是式IIA-5的化合物:

[0251] 

IIA-5

[0252] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、R_1、R_i、R_{ii}和m与本文所限定相同；R_3选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基、CO_2H和CO_2Et；并且m是0、1或2。

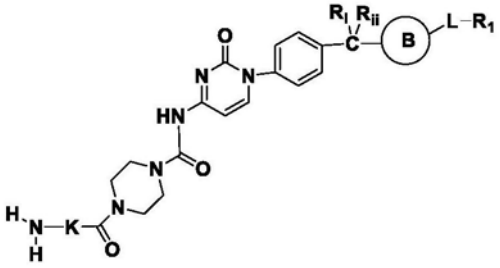
[0253] 在另一个实施方案中，式I或IIA的化合物是式IIA-6的化合物：

[0254] 

IIA-6

[0255] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、R_1、R_3、R_i、R_{ii}和m与本文所限定相同。

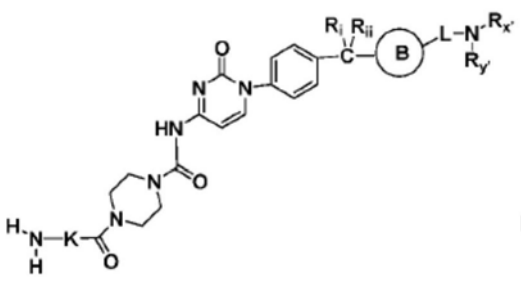
[0256] 在另一个实施方案中，式I或IIA的化合物是式IIA-7的化合物：

[0257] 

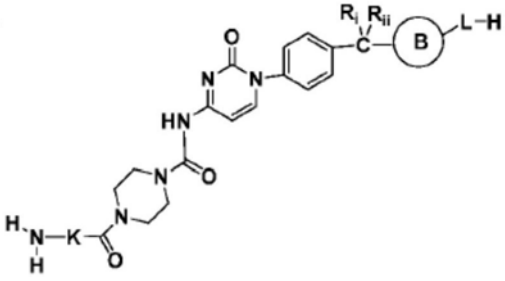
IIA-7

[0258] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、R_1、R_i和R_{ii}与本文所限定相同。

[0259] 在另一个实施方案中，式I或IIA的化合物是式IIA-8a或IIA-8b的化合物：

[0260] 

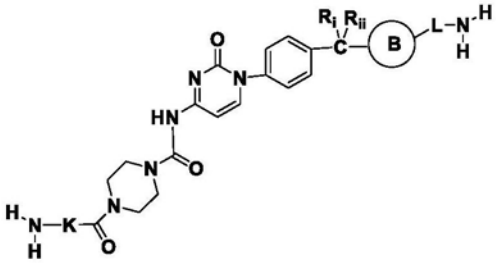
IIA-8a



IIA-8b

[0261] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、$R_{x'}$、$R_{y'}$、R_i和R_{ii}与本文所限定相同。

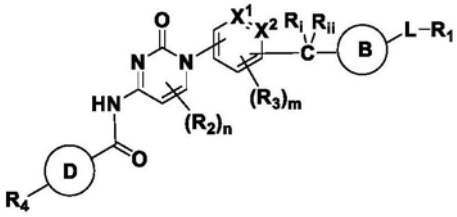
[0262] 在另一个实施方案中，式I或IIA的化合物是式IIA-9的化合物：

[0263] 

IIA-9

[0264] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、R_i和R_{ii}与本文所限定相同。

[0265] 在另一个方面，本公开提供了一种式IIB的化合物：

[0266] 

IIB

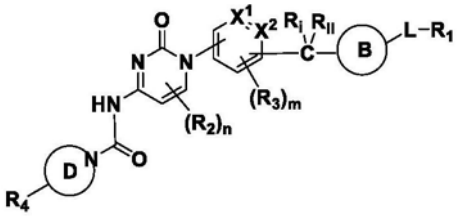
[0267] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0268] R_1、R_2、R_3、X_1、X_2、R_i、R_j、Y_1、环B、L、m和n如前述段落中所限定；并且

[0269] 环D是单环杂亚环烷基或双环杂亚环烷基，其中所述单环杂亚环烷基和双环杂亚环烷基任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、COO(C_1-C_6烷基)、$COONH_2$和氧代基；

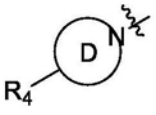
[0270] R_4是H或$NR_{x''}R_{y''}$，其中$R_{x''}$和$R_{y''}$各自独立地是H或C_1-C_6烷基。

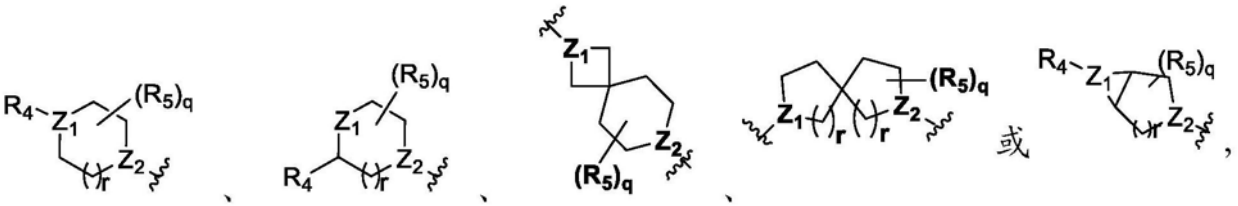
[0271] 在另一个实施方案中，式IIB的化合物是式IIB-1的化合物：

[0272] 

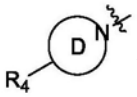
IIB-1

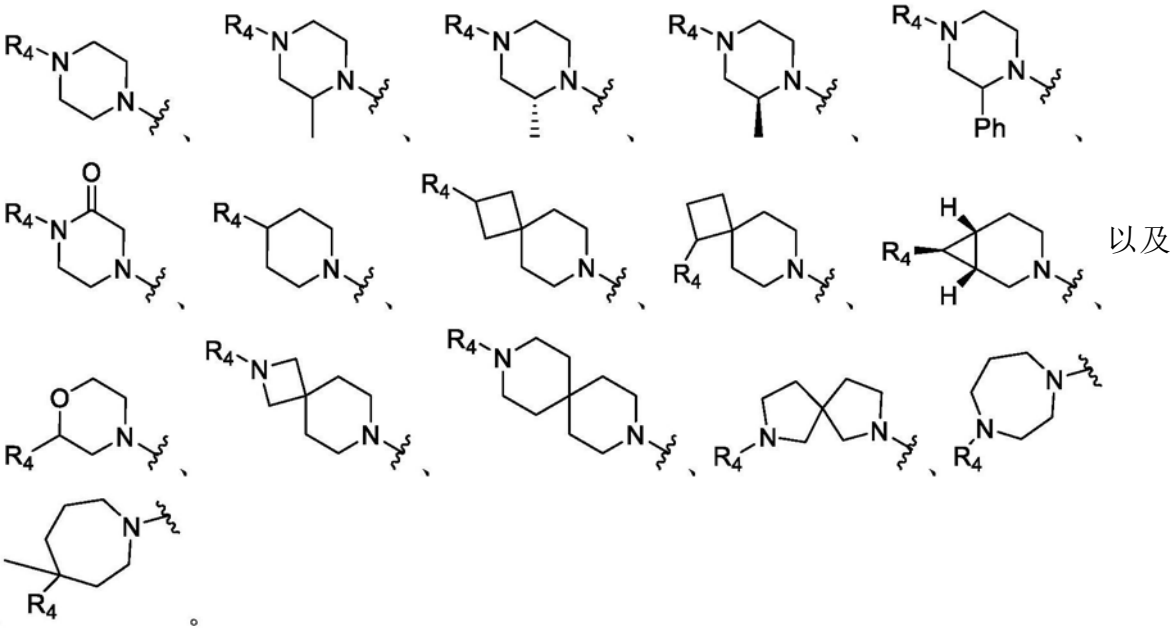
[0273] 或其药学上可接受的盐，其中环B、环D、L、X^1、X^2、R_1、R_2、R_3、R_4、R_i、R_{ii}、m和n与本文所限定相同。

[0274] 在式IIB-1的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，  是

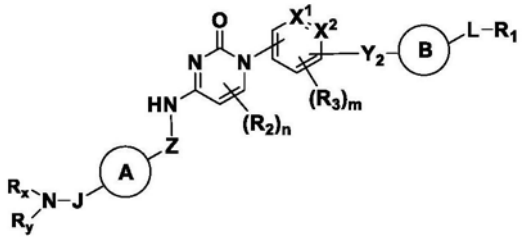


其中Z_1和Z_2各自独立地选自由以下组成的组：CH、CH_2、N、NH和O；每个R_5独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基；q是0、1、2或3；并且r是1或2。

[0275] 在另一个实施方案中，选自由以下组成的组：



[0276] 在另一个方面，本公开提供了一种式IIIA的化合物：

[0277] 

IIIA

[0278] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0279] Z是-(C=O)-；

[0280] 环A是单环杂亚环烷基或双环杂亚环烷基，其中所述单环杂亚环烷基和双环杂亚环烷基任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-COO(C_1-C_6烷基)、-$COONH_2$和氧代基；

[0281] J是C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烷基-杂亚环烷基或C_1-C_6亚烷基-亚环烷基，它们中的任

一者可任选地被卤基、羟基或烷氧基取代;并且其中所述C_1-C_6亚烷基的一个或两个碳可任选地被O、S、SO_2、C=O或替代;并且t是1、2、3或4;

[0282] R_x和R_y各自独立地是H或C_1-C_6烷基;

[0283] X^1和X^2各自独立地是C-H或N;

[0284] Y_2是直链C_2亚烷基,任选地被OH、NH_2、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代,并且其中所述C_2亚烷基的一个碳原子可被O、NH、N-(C_1-C_6烷基)、N-(C_1-C_6羟烷基)、N-(C_1-C_6卤代烷基)、N-(C_{1-6}亚烷基-环烷基)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)或(C=O)替代;

[0285] 环B是双环杂亚环烷基或双环亚环烷基,其中所述双环杂亚环烷基和双环亚环烷基任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代:C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、OH、-COO(C_1-C_6烷基)、-$COONH_2$和C_1-C_6羟烷基;

[0286] L不存在,或者是直链或支链C_1-C_6亚烷基,其中所述C_1-C_6亚烷基的至多两个碳原子可被O、NH、(C=O)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)、(C=NH)、NH(C=N)或N-(C_{1-6}烷基)替代;

[0287] R_1是H或$NR_{x'}R_{y'}$,其中$R_{x'}$和$R_{y'}$各自独立地是H或C_1-C_6烷基;

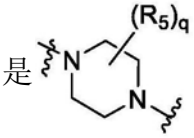
[0288] R_2和R_3各自独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、卤基、CN、OH、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-COO(C_1-C_6烷基)、-$COONH_2$、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基;并且

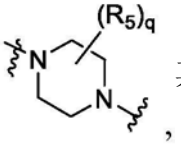
[0289] m和n各自独立地是0、1、2或3。

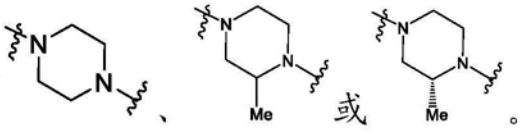
[0290] 在式IIIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,Z是-(C=O)-。

[0291] 在式I或IIIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,环A是单环杂亚环烷基或双环杂亚环烷基,其中所述单环杂亚环烷基和双环杂亚环烷基任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代:C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基。

[0292] 在另一个实施方案中,环A是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的单环杂亚环烷基:C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基。

[0293] 在另一个实施方案中,环A是,其中每个R_5独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基;并且q是0、1、2或3。

[0294] 在另一个实施方案中,环A是,其中R_5是C_1-C_6烷基,并且q是1。

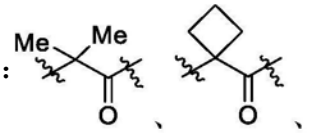
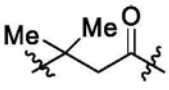
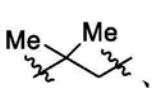
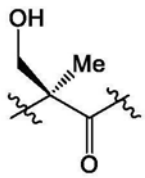
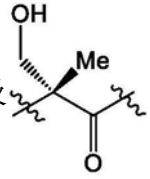
[0295] 在另一个实施方案中,环A是。

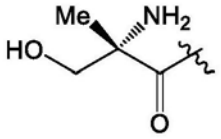
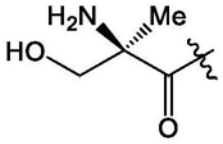
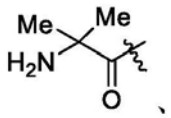
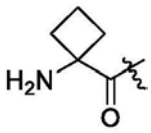
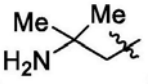
[0296] 在式I或IIIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,J是C_1-C_6亚烷

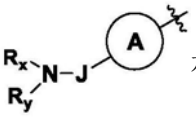
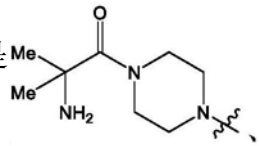
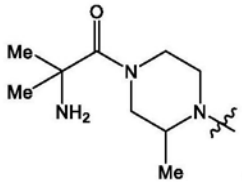
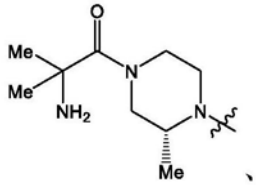
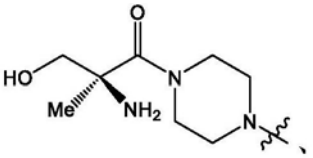
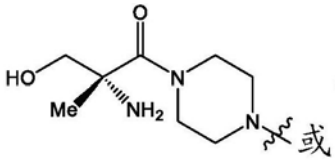
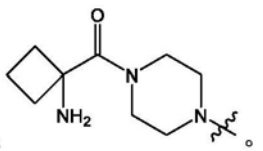
基。

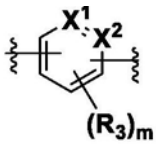
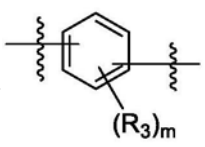
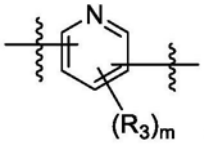
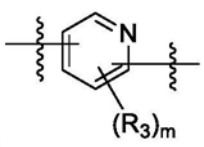
[0297] 在另一个实施方案中，J的C_1-C_6亚烷基碳中的一者是-(C=O)-。

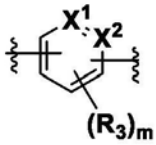
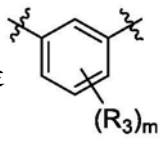
[0298] 在另一个实施方案中，J任选地被-OH取代。

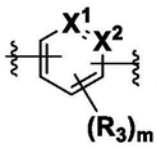
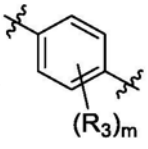
[0299] 在另一个实施方案中，J选自由以下组成的组：、、、、以及。

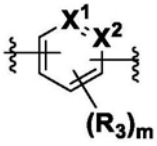
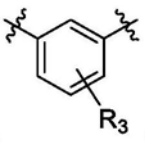
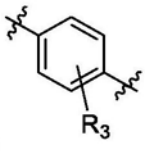
[0300] 在式I或IIIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，(R_xR_y)N-J-选自由以下组成的组：、、、以及。

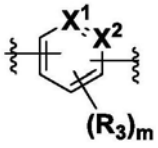
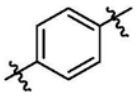
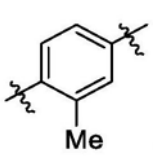
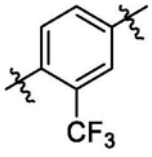
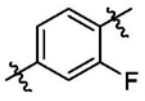
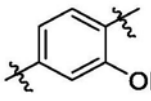
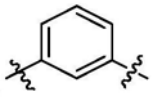
[0301] 在式I或IIIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，是、、、、或。

[0302] 在式I或IIIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，是、或，其中每个R_3独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基和C_1-C_6卤代烷基，并且m是0或1。

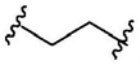
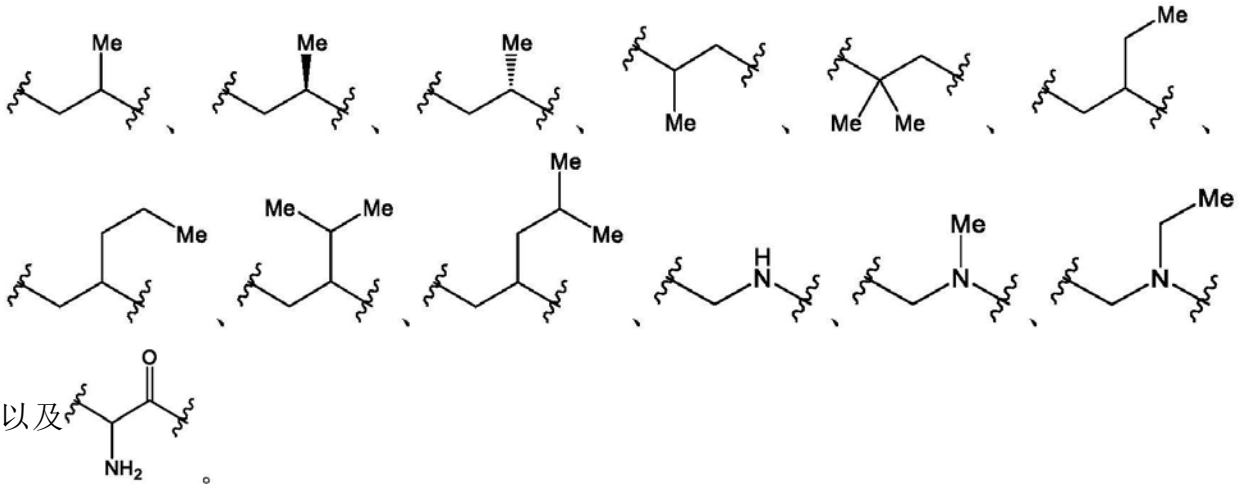
[0303] 在另一个实施方案中，是。

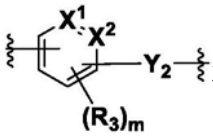
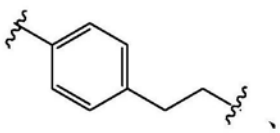
[0304] 在另一个实施方案中， 是 。

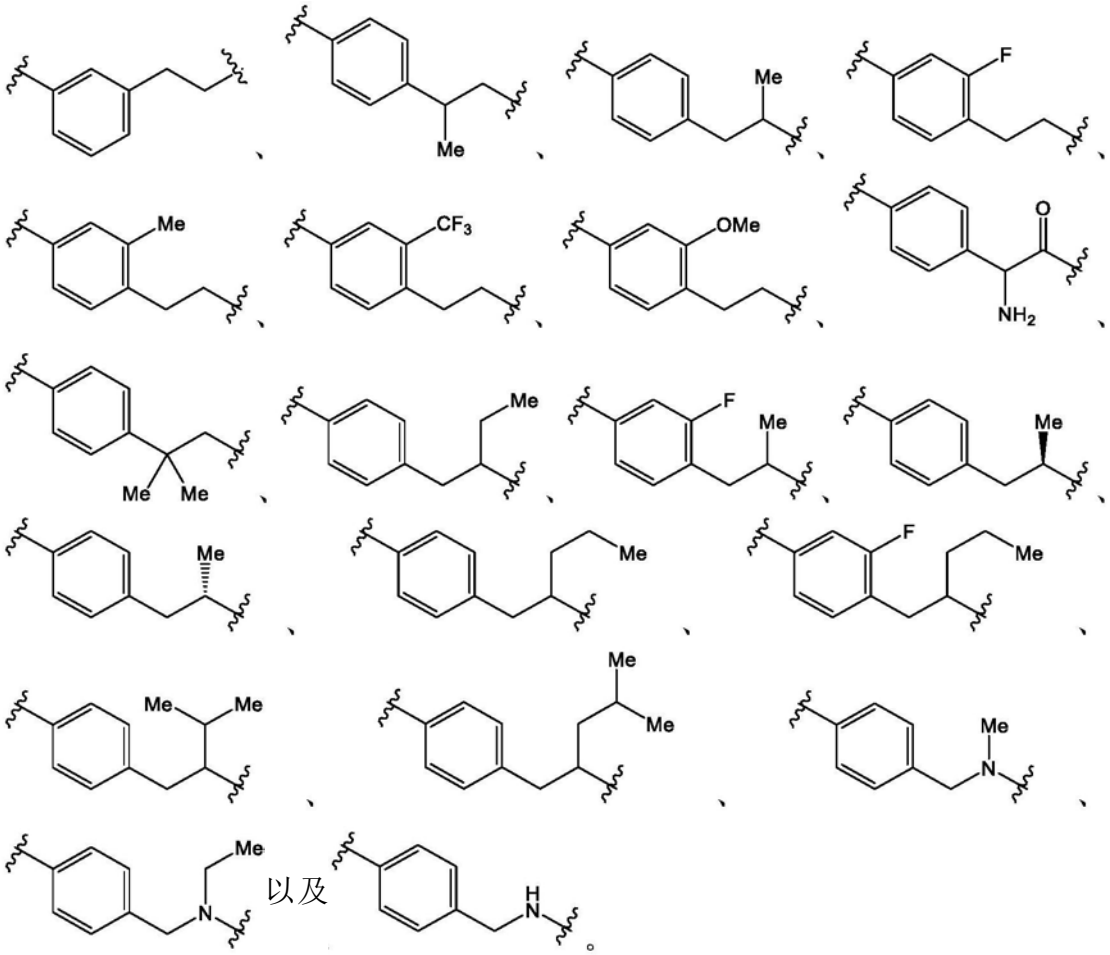
[0305] 在另一个实施方案中， 是  或 ，其中R_3选自由以下组成的组：Me、OMe、卤基和CF_3。

[0306] 在另一个实施方案中， 选自由以下组成的组：、、、、 以及 。

[0307] 在式I或IIIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，Y_2是-C(R_iR_j)-C($R_{i'}R_{j'}$)-，其中R_i、R_j、$R_{i'}$、$R_{j'}$各自独立地是H或C_1-C_6烷基，其中C(R_iR_j)或C($R_{i'}R_{j'}$)可被NH、N-(C_{1-6}烷基)或(C=O)替代。

[0308] 在另一个实施方案中，Y_2选自由以下组成的组：、以及。

[0309] 在式I或IIIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，选自由以下组成的组：、



[0310] 在式I或IIIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的双环杂亚环烷基：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_6卤代烷基、OH和C_1-C_6羟烷基。

[0311] 在另一个实施方案中，环B是含有至多3个氮原子的稠合、螺或桥接双环杂亚环烷基，其中所述稠合、螺或桥接双环杂亚环烷基任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_6卤代烷基、OH和C_1-C_6羟烷基。

[0312] 在另一个实施方案中，环B是含有至多两个氮原子的稠合双环杂亚环烷基，其中所述稠合双环杂亚环烷基任选地被C_1-C_6烷基或C_1-C_6羟烷基取代。

[0313] 在另一个实施方案中，环B是含有至多两个氮原子的螺双环杂亚环烷基。

[0314] 在另一个实施方案中，环B是含有至多两个氮原子的桥接双环杂亚环烷基。

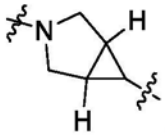
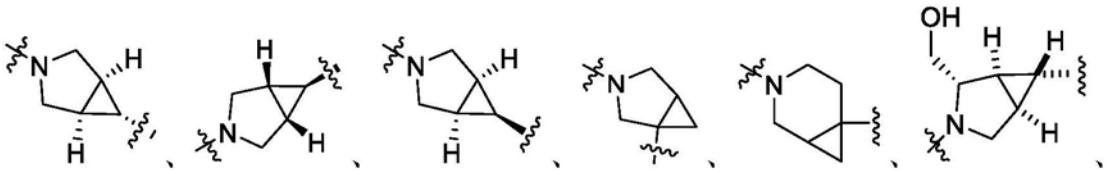
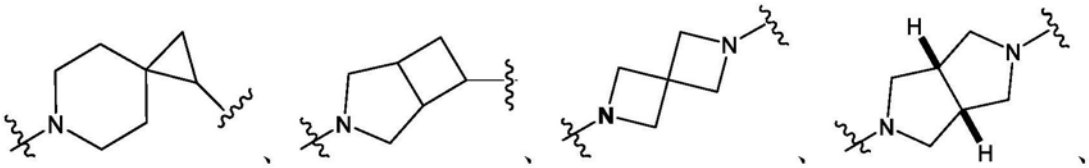
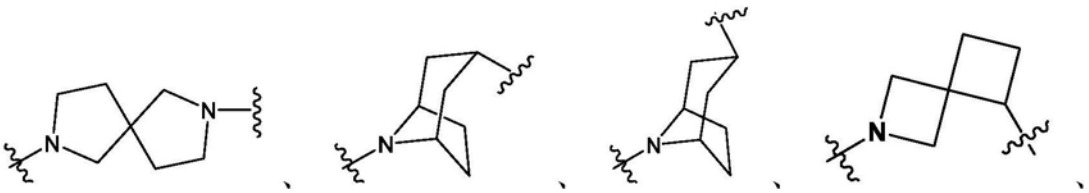
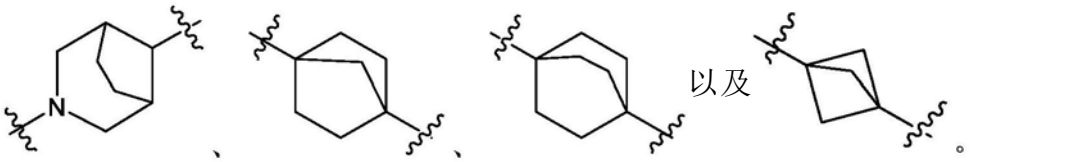
[0315] 在另一个实施方案中，环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的双环亚环烷基：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_6卤代烷基、OH和C_1-C_6羟烷基。

[0316] 在另一个实施方案中，环B是稠合、螺或桥接双环亚环烷基。

[0317] 在另一个实施方案中，环B是稠合双环亚环烷基。

[0318] 在另一个实施方案中，环B是螺双环亚环烷基。

[0319] 在另一个实施方案中，环B是桥接双环亚环烷基。

[0320] 在另一个实施方案中，环B选自由以下组成的组：、、、、、以及。

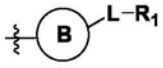
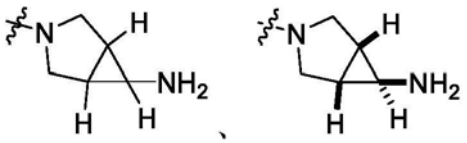
[0321] 在式I或IIIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，L不存在。

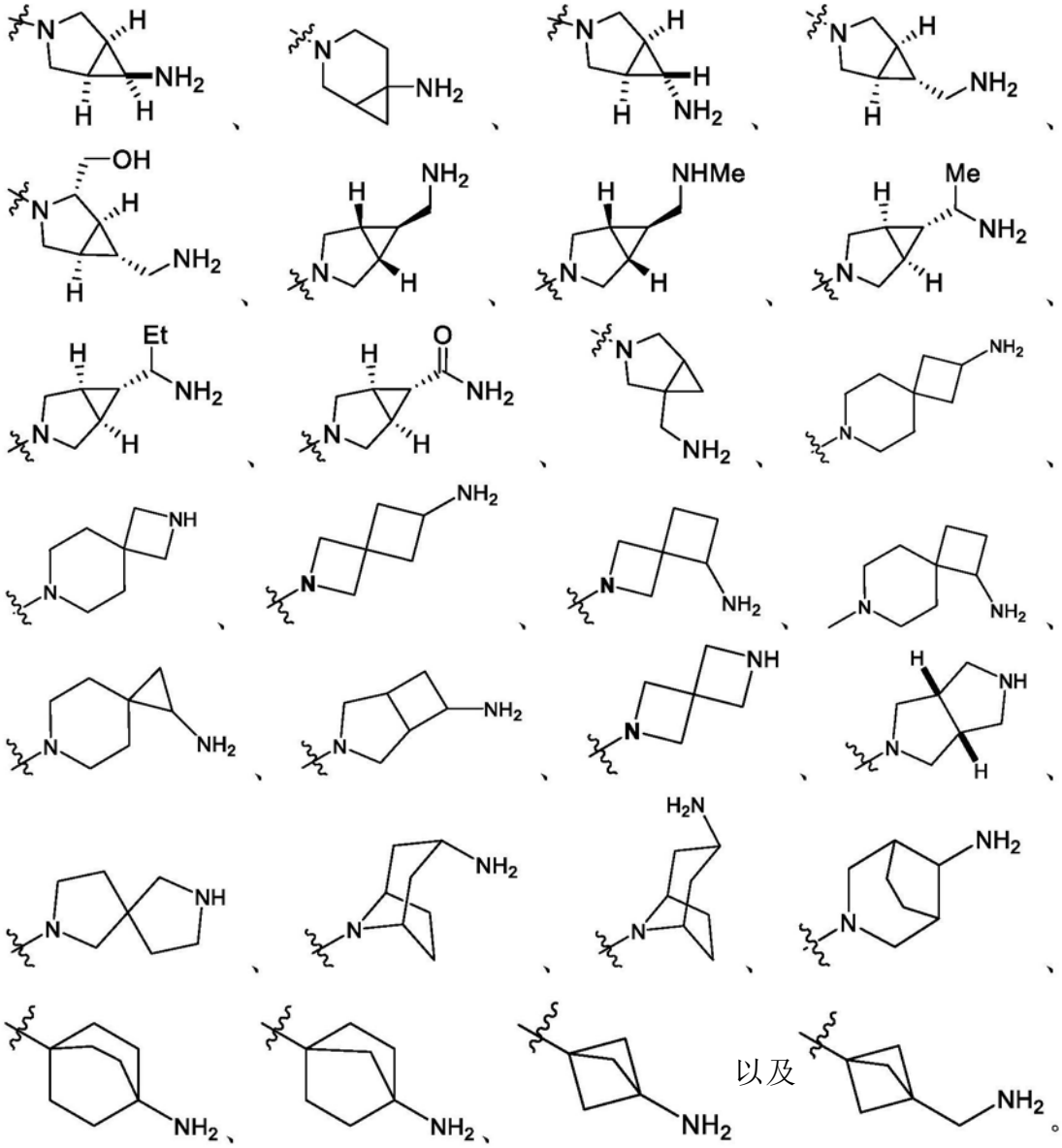
[0322] 在另一个实施方案中，L是直链或支链C_1-C_6亚烷基，其中所述C_1-C_6亚烷基的一个碳原子可被O、NH、(C=O)或N-(C_{1-6}烷基)替代。

[0323] 在另一个实施方案中，L是CH_2、$CH(CH_3)$、$CH(CH_2CH_3)$或C=O。

[0324] 在式I或IIIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，R_1是H、NH_2或NH(C_1-C_6烷基)。

[0325] 在另一个实施方案中，R_1是H、NH_2、$NHCH_3$。

[0326] 在式I或IIIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，选自由以下组成的组：。

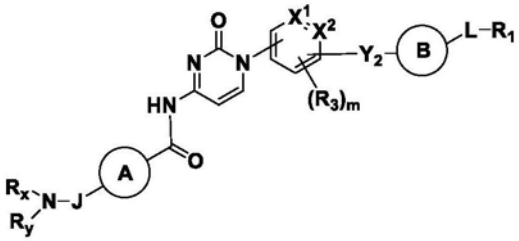


[0327] 在式I或IIIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，每个R_2和R_3独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基，并且m和n各自独立地是0、1或2。

[0328] 在另一个实施方案中，R_2和R_3各自独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6烷氧基，并且m和n各自独立地是0或1。

[0329] 在式I或IIIA的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，m和n各自是0或1，并且R_2是Me且R_3选自由以下组成的组：CH_3、F、OCH_3和CF_3。

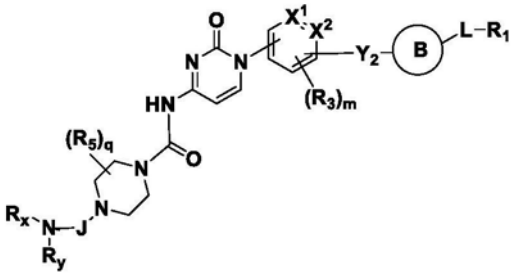
[0330] 在另一个实施方案中，式I或IIIA的化合物是式IIIA-1的化合物：

[0331] 

IIIA-1

[0332] 或其药学上可接受的盐，其中环A、环B、L、J、Y_2、X^1、X^2、R_1、R_3、R_x、R_y和m与本文所限定相同。

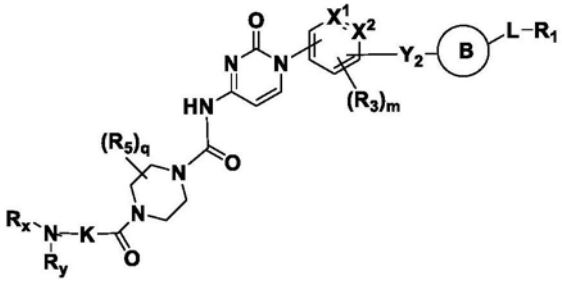
[0333] 在另一个实施方案中，式I或IIIA的化合物是式IIIA-2的化合物：

[0334] 

IIIA-2

[0335] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、J、Y_2、X^1、X^2、R_1、R_3、R_x、R_y和m与本文所限定相同；R_5选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基；并且q是0、1或2。

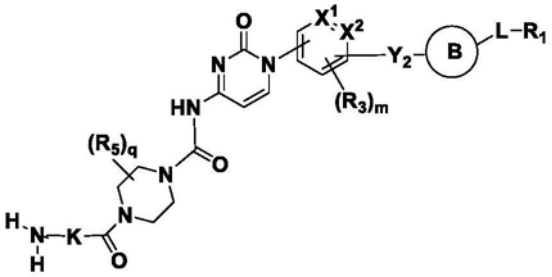
[0336] 在另一个实施方案中，式I或IIIA的化合物是式IIIA-3的化合物：

[0337] 

IIIA-3

[0338] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、Y_2、X^1、X^2、R_1、R_3、R_5、R_x、R_y、q和m与本文所限定相同；K是任选地被羟基或烷氧基取代的C_1-C_4亚烷基。

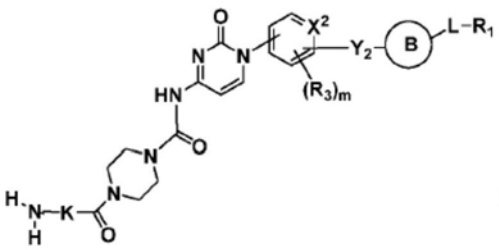
[0339] 在另一个实施方案中，式I或IIIA的化合物是式IIIA-4的化合物：

[0340] 

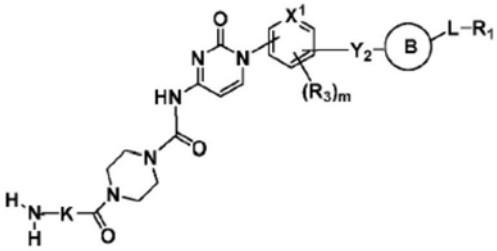
IIIA-4

[0341] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、Y_2、X^1、X^2、R_1、R_3、R_5、q和m与本文所限定相同。

[0342] 在另一个实施方案中，式I或IIIA的化合物是式IIIA-4a或IIIA-4b的化合物：

[0343] 

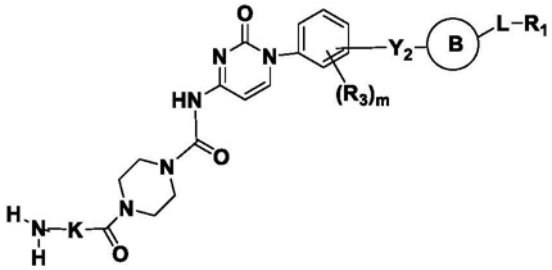
IIIA-4a



IIIA-4b

[0344] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、Y_2、X^1、X^2、R_1、R_3和m与本文所限定相同。

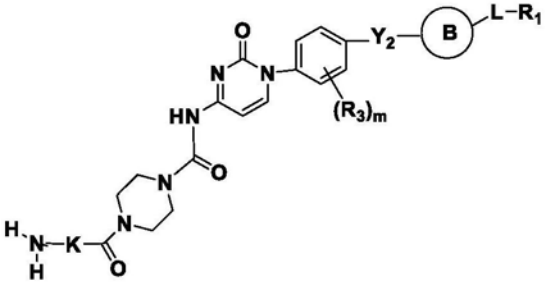
[0345] 在另一个实施方案中，式I或IIIA的化合物是式IIIA-5的化合物：

[0346] 

IIIA-5

[0347] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、Y_2和R_1与本文所限定相同；R_3选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基；并且m是0、1或2。

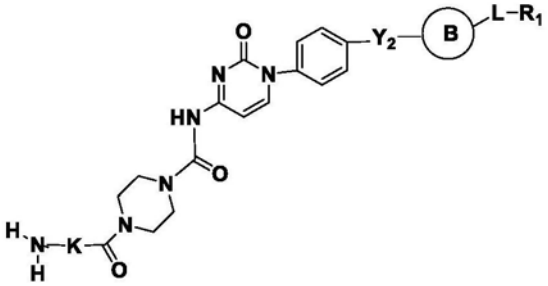
[0348] 在另一个实施方案中，式I或IIIA的化合物是式IIIA-6的化合物：

[0349] 

IIIA-6

[0350] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、Y_2、R_1、R_3和m与本文所限定相同。

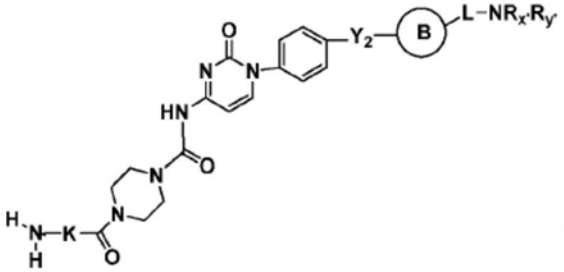
[0351] 在另一个实施方案中，式I或IIIA的化合物是式IIIA-7的化合物：

[0352] 

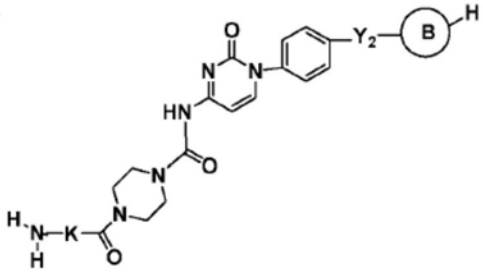
IIIA-7

[0353] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、Y_2和R_1与本文所限定相同。

[0354] 在另一个实施方案中，式I或IIIA的化合物是式IIIA-8a或IIIA-8b的化合物：

[0355] 

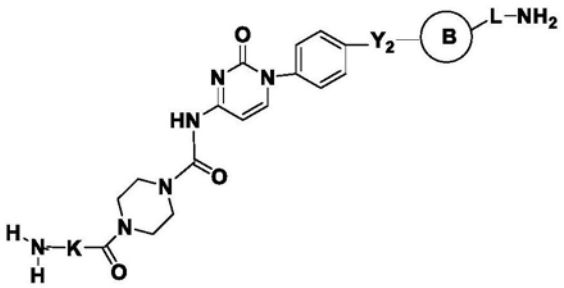
IIIA-8a



IIIA-8b

[0356] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、Y_2、R_x，和R_y，与本文所限定相同。

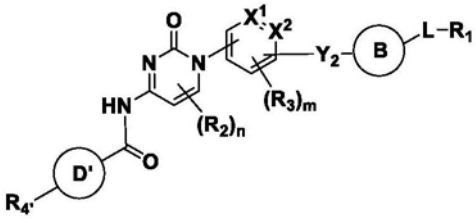
[0357] 在另一个实施方案中，式I或IIIA的化合物是式IIIA-9的化合物：

[0358] 

IIIA-9

[0359] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K和Y_2与本文所限定相同。

[0360] 在另一个方面，本公开提供了一种式IIIB的化合物：

[0361] 

IIIB

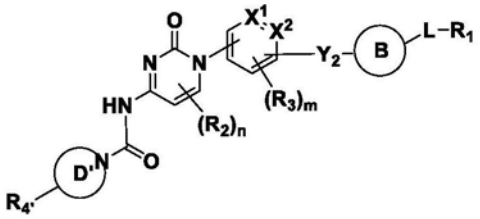
[0362] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0363] R_1、R_2、R_3、X^1、X^2、Y_2、B、L、m和n如本文所限定；并且

[0364] 环D'是单环杂亚环烷基或双环杂亚环烷基，其中所述单环杂亚环烷基和双环杂亚环烷基任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、COO(C_1-C_6烷基)、$COONH_2$和氧代基；

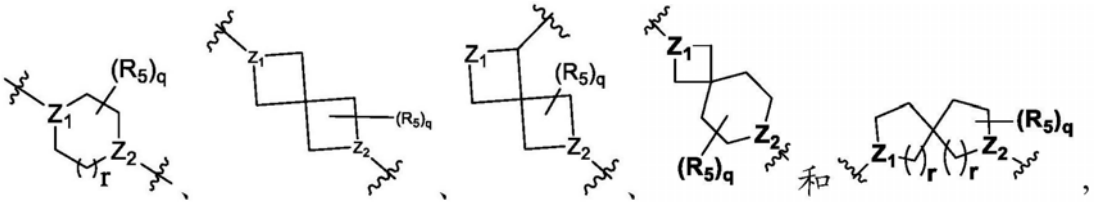
[0365] $R_{4'}$是H或$NR_{x''}R_{y''}$，其中$R_{x''}$和$R_{y''}$各自独立地是H或C_1-C_6烷基。

[0366] 在另一个实施方案中，式I或IIIB的化合物是式IIIB-1的化合物：

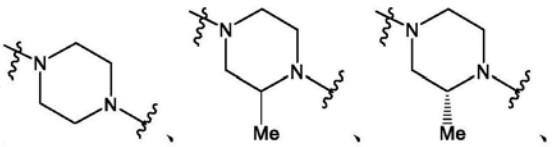
[0367] 

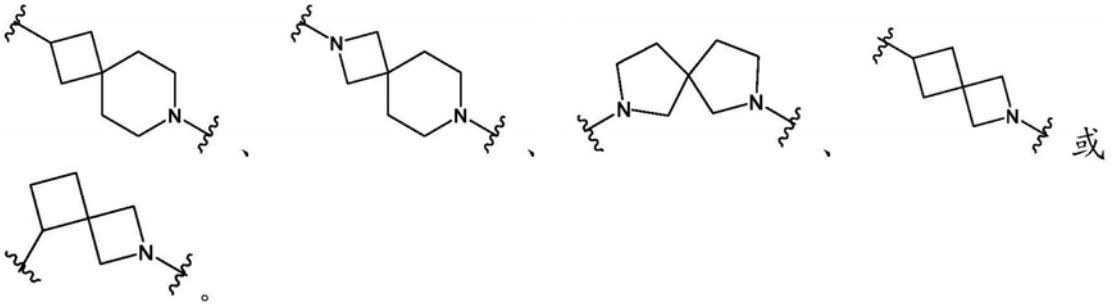
IIIB-1

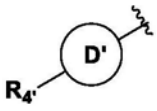
[0368] 或其药学上可接受的盐。

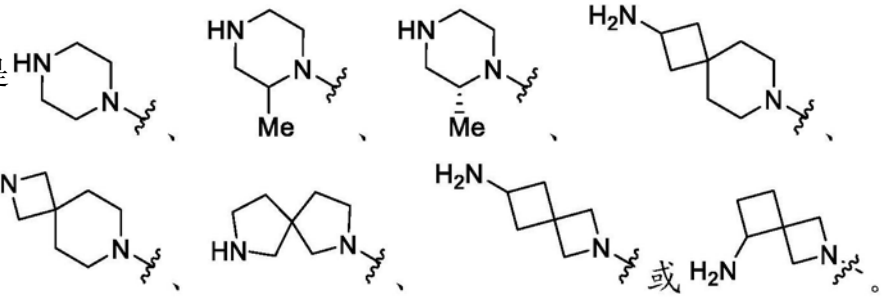
[0369] 在式IIIB的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，环D'选自由以下组成的组：

其中Z_1和Z_2各自独立地选自由以下组成的组：CH、CH_2、N、NH和O；每个R_5独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基；q是0、1、2或3；并且r是1或2。

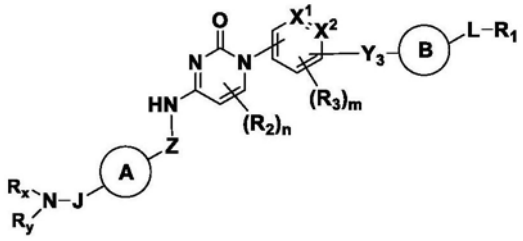
[0370] 在另一个实施方案中，环D是



[0371] 在式I或IIIB的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，

是或。

[0372] 在另一个方面，本公开提供了一种式IV的化合物：

[0373] 

IV

[0374] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0375] Z是-(C=O)-；

[0376] 环A是单环杂亚环烷基或双环杂亚环烷基，其中所述单环杂亚环烷基和双环杂亚环烷基任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-COO(C_1-C_6烷基)、-$COONH_2$和氧代基；

[0377] J是任选地被卤基、羟基或烷氧基取代的C_1-C_6亚烷基，其中所述C_1-C_6亚烷基的一个或两个碳可任选地被O、S、SO_2或C=O替代；

[0378] R_x和R_y各自独立地是H、C_1-C_6烷基或保护基团；

[0379] X_1和X_2各自独立地是C-H或N；

[0380] Y_3是直链C_3-C_8亚烷基、C_3-C_8亚烯基或C_3-C_8亚炔基，它们中的任一者任选地被OH、NH_2、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代，并且其中所述C_3-C_8亚烷基、C_3-C_8亚烯基或C_3-C_8亚炔基的至多两个碳原子可独立地被O、NH、N-(C_1-C_6烷基)、N-(C_1-C_6羟烷基)、N-(C_1-C_6卤代烷基)、N-(C_{1-6}亚烷基-环烷基)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)或(C=O)替代；

[0381] 环B是双环杂亚环烷基或双环亚环烷基，其中所述双环杂亚环烷基和双环亚环烷基任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、OH、-COO(C_1-C_6烷基)、-$COONH_2$和C_1-C_6羟烷基；

[0382] L不存在，或者是C_1-C_6亚烷基，其中所述C_1-C_6亚烷基的至多两个碳原子可被O、NH、(C=O)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)、(C=NH)、NH(C=N)或N-(C_{1-6}烷基)替代；

[0383] R_1是H或$NR_{x'}R_{y'}$，其中$R_{x'}$和$R_{y'}$各自独立地是H、C_1-C_6烷基或保护基团；

[0384] R_2和R_3各自独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、CN、OH、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-COO(C_1-C_6烷基)、-$COONH_2$、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基；并且

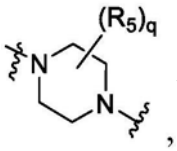
[0385] m和n各自独立地是0、1、2或3。

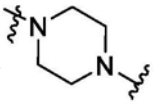
[0386] 在式IV的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，Z是-(C=O)-。

[0387] 在式I或IV的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，环A是单环杂亚环烷基或双环杂亚环烷基，其中所述单环杂亚环烷基和双环杂亚环烷基任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基。

[0388] 在另一个实施方案中，环A是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的单环杂亚环烷基：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基。

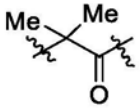
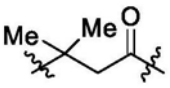
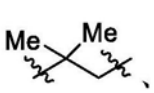
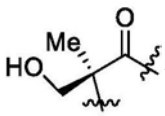
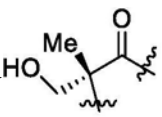
[0389] 在另一个实施方案中，环A是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的双环杂亚环烷基：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基。

[0390] 在另一个实施方案中，环A是，其中每个R_5独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基，其中q是0、1、2或3。

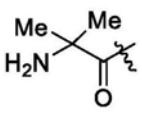
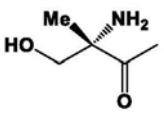
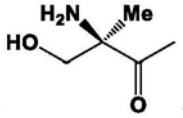
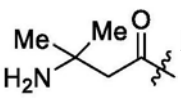
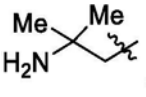
[0391] 在另一个实施方案中，环A是。

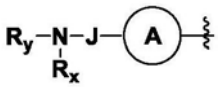
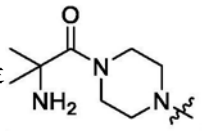
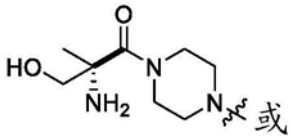
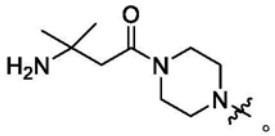
[0392] 在式I或IV的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，J的C_1-C_6亚烷基碳中的一个是-(C=O)-。

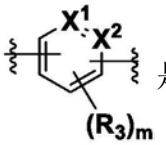
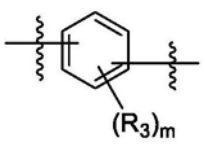
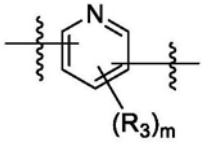
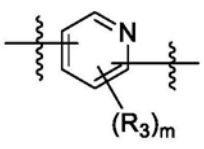
[0393] 在另一个实施方案中，J任选地被-OH取代。

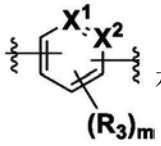
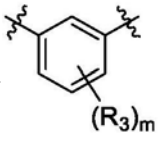
[0394] 在另一个实施方案中，J选自由以下组成的组：、、、以及。

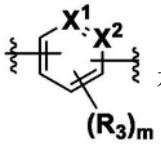
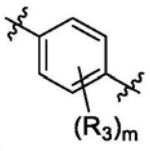
[0395] 在式I或IV的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，R_x和R_y各自独立地是H。

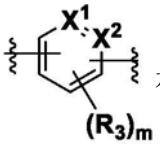
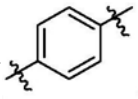
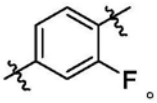
[0396] 在式I或IV的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，(R_x R_y)NJ选自由以下组成的组：、、、以及。

[0397] 在式I或IV的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，是、或。

[0398] 在式I或IV的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，是、或，其中每个R_4独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基，并且m是0、1或2。

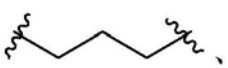
[0399] 在另一个实施方案中，是。

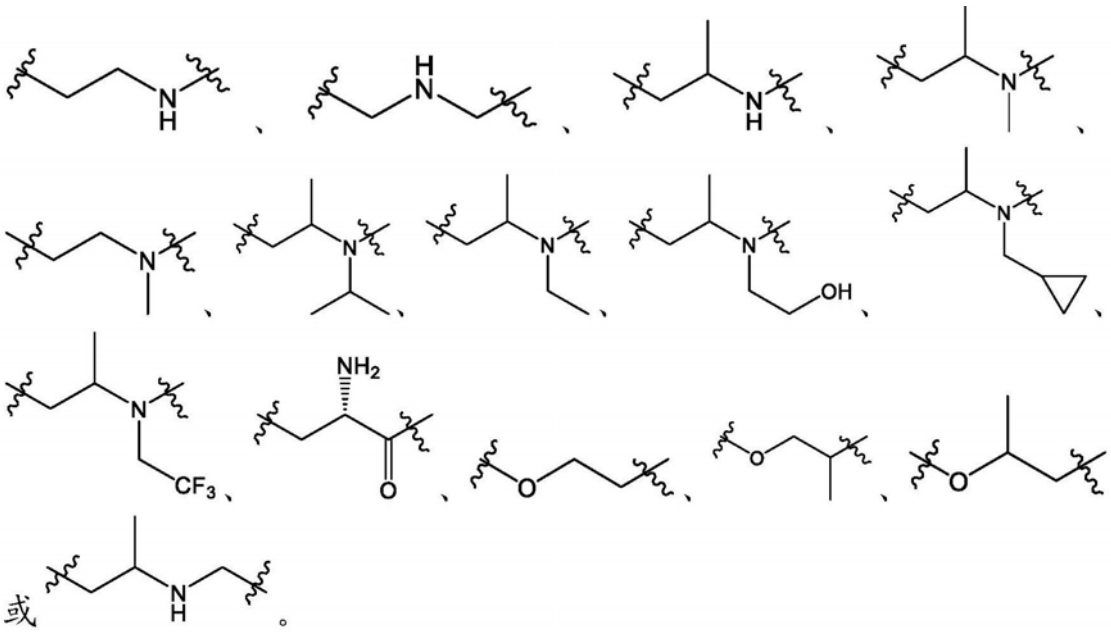
[0400] 在另一个实施方案中，是，其中每个R_3独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基，其中m是0、1或2。

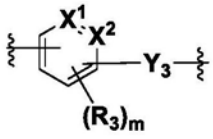
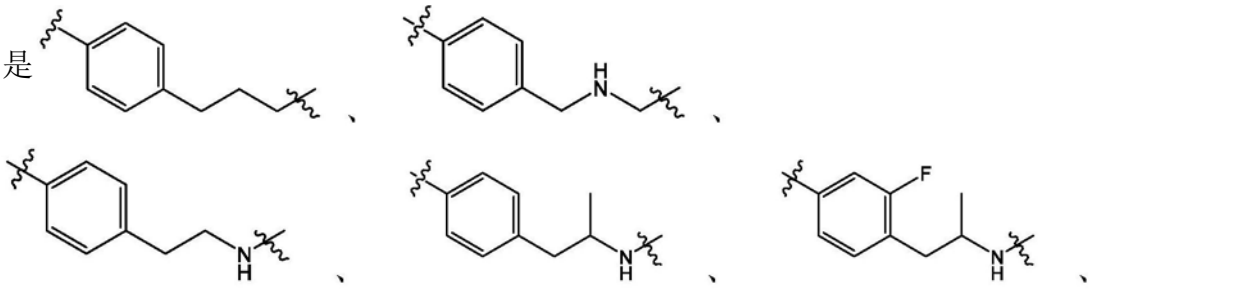
[0401] 在另一个实施方案中，是或。

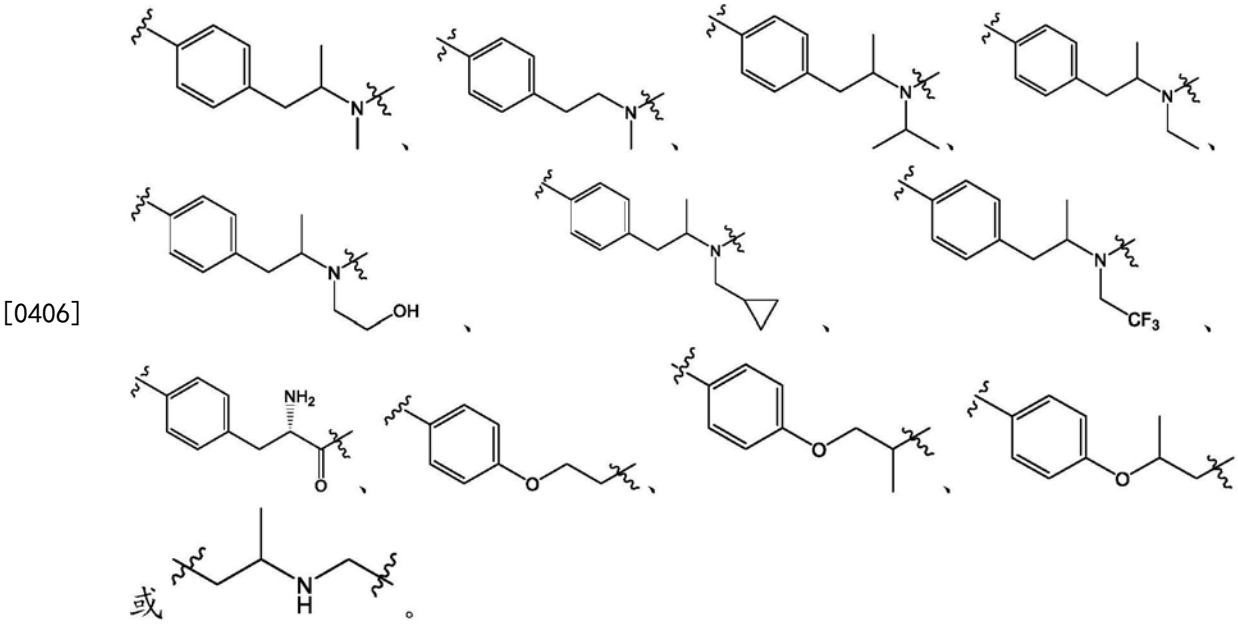
[0402] 在式I或IV的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，Y_3是直链C_3-C_8亚烷基、C_3-C_8亚烯基或C_3-C_8亚炔基，它们中的任一者任选地被OH、NH_2、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代，并且其中所述C_3-C_8亚烷基、C_3-C_8亚烯基或C_3-C_8亚炔基的一个碳原子被O、NH、N-(C_1-C_6烷基)、N-(C_1-C_6羟烷基)、N-(C_1-C_6卤代烷基)、N-(C_{1-6}亚烷基-环烷基)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)或(C=O)替代。

[0403] 在另一个实施方案中，Y_3是C_3-C_8亚烷基或C_3-C_8亚烯基，它们中的任一者任选地被OH、NH_2、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代，并且其中所述C_3-C_8亚烷基或C_3-C_8亚烯基的一个碳原子被O、NH、N-(C_1-C_6烷基)、N-(C_1-C_6羟烷基)、N-(C_1-C_6卤代烷基)、N-(C_{1-6}亚烷基-环烷基)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)或(C=O)替代。

[0404] 在另一个实施方案中，Y_3是、、



[0405] 在式I或IV的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，是

[0406] 

[0407] 在式I或IV的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的双环杂亚环烷基：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、

卤基、C_1-C_6卤代烷基、OH和C_1-C_6羟烷基。

[0408] 在另一个实施方案中，环B是含有至多3个氮原子的稠合、螺或桥接双环杂亚环烷基，其中所述稠合、螺或桥接双环杂亚环烷基任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_6卤代烷基、OH和C_1-C_6羟烷基。

[0409] 在另一个实施方案中，环B是含有至多2个氮原子的稠合双环杂亚环烷基。

[0410] 在另一个实施方案中，环B是含有至多2个氮原子的螺双环杂亚环烷基。

[0411] 在另一个实施方案中，环B是含有至多2个氮原子的桥接双环杂亚环烷基。

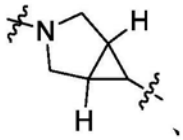
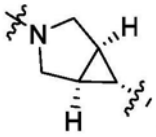
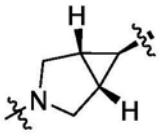
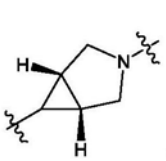
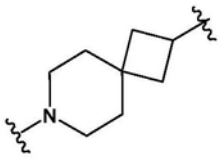
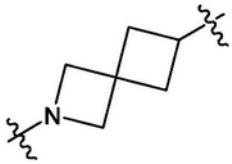
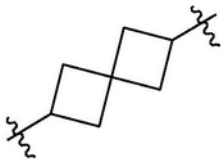
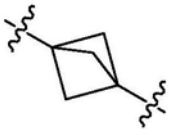
[0412] 在另一个实施方案中，环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的双环亚环烷基：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_6卤代烷基、OH和C_1-C_6羟烷基。

[0413] 在另一个实施方案中，环B是任选地被至多两个选自由以下组成的组的取代基取代的稠合、螺或桥接双环亚环烷基：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_6卤代烷基、OH和C_1-C_6羟烷基。

[0414] 在另一个实施方案中，环B是稠合双环亚环烷基。

[0415] 在另一个实施方案中，环B是螺双环亚环烷基。

[0416] 在另一个实施方案中，环B是桥接双环亚环烷基。

[0417] 在另一个实施方案中，环B是、、、、、、、或。

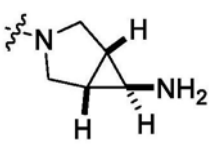
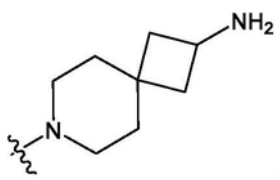
[0418] 在式I或IV的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，L不存在。

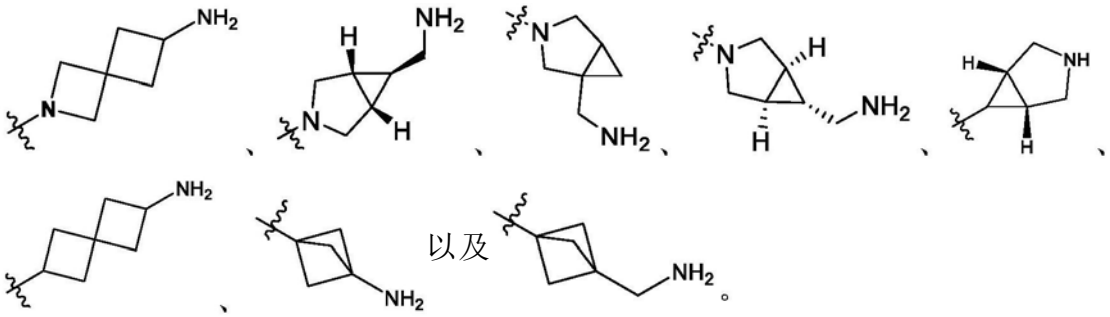
[0419] 在另一个实施方案中，L是直链或支链C_1-C_6亚烷基，其中所述C_1-C_6亚烷基的至多两个碳原子可被O、NH、(C=O)、NH(C=O)、N-(C_{1-6}烷基)(C=O)、(C=NH)、NH(C=N)或N-(C_{1-6}烷基)替代。

[0420] 在另一个实施方案中，L是-CH_2-。

[0421] 在式I或IV的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，R_1是H、NH_2或NH(C_1-C_6烷基)。

[0422] 在另一个实施方案中，R_1是H或NH_2。

[0423] 在式I或IV的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，选自由以下组成的组：、、。



以及

。

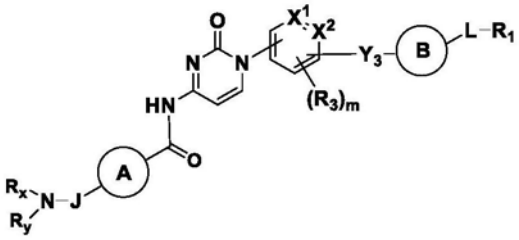
[0424] 在式I或IV的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，R_2和R_3各自独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基，并且m和n各自独立地是0、1或2。

[0425] 在另一个实施方案中，R_2和R_3各自独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6烷氧基，并且m和n各自独立地是0或1。

[0426] 在另一个实施方案中，式I或IV的化合物是式IA的化合物：

[0427] 或其药学上可接受的盐。

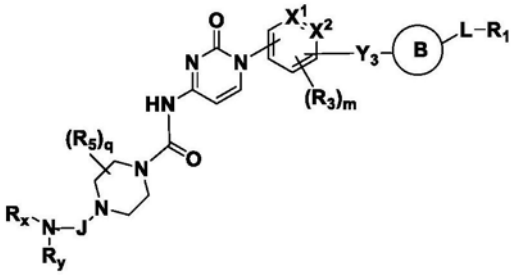
[0428] 在另一个实施方案中，式I或IV的化合物是式IV-1的化合物：

[0429] 

IV-1

[0430] 或其药学上可接受的盐，其中环A、环B、L、J、Y_3、X^1、X^2、R_1、R_3、R_x、R_y和m与本文所限定相同。

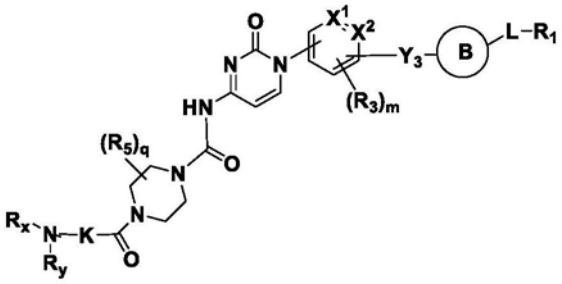
[0431] 在另一个实施方案中，式I或IV的化合物是式IV-2的化合物：

[0432] 

IV-2

[0433] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、J、Y_3、X^1、X^2、R_1、R_3、R_x、R_y和m与本文所限定相同；R_5选自由以下组成的组：H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、苯基、OH、NH_2和氧代基；并且q是0、1或2。

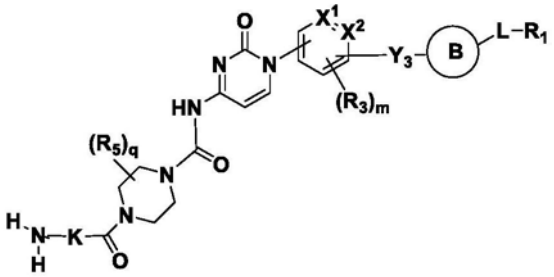
[0434] 在另一个实施方案中，式I或IV的化合物是式IV-3的化合物：

[0435] 

IV-3

[0436] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、Y_3、X^1、X^2、R_1、R_3、R_5、R_x、R_y、q和m与本文所限定相同；K是任选地被羟基或烷氧基取代的C_1-C_4亚烷基。

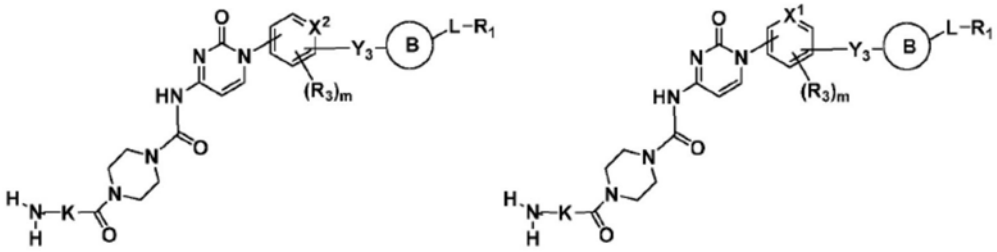
[0437] 在另一个实施方案中，式I或IV的化合物是式IV-4的化合物：

[0438] 

IV-4

[0439] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、Y_3、X^1、X^2、R_1、R_3、R_5、q和m与本文所限定相同。

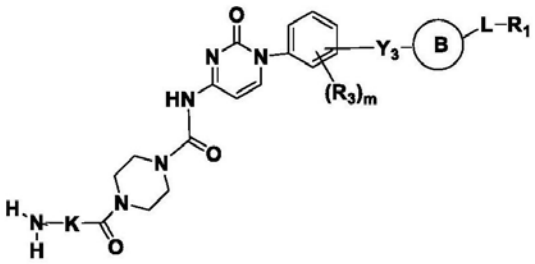
[0440] 在另一个实施方案中，式I或IV的化合物是式IV-4a或IIIA-4b的化合物：

[0441] 

IV-4a IV-4b

[0442] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、Y_3、X^1、X^2、R_1、R_3和m与本文所限定相同。

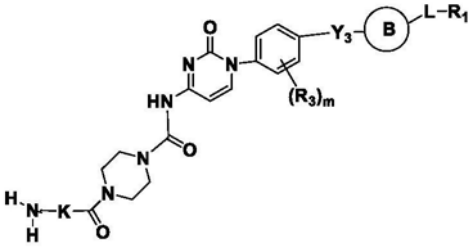
[0443] 在另一个实施方案中，式I或IV的化合物是式IV-5的化合物：

[0444] 

IV-5

[0445] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、Y_3和R_1与本文所限定相同；R_3选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、卤基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基，其中m是0、1或2。

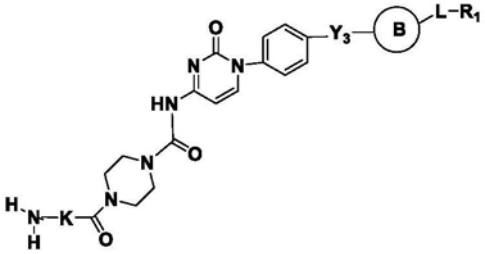
[0446] 在另一个实施方案中，式I或IV的化合物是式IV-6的化合物：

[0447] 

IV-6

[0448] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、Y_3、R_1、R_3和m与本文所限定相同。

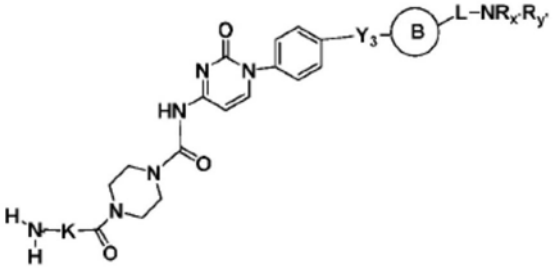
[0449] 在另一个实施方案中，式I或IV的化合物是式IV-7的化合物：

[0450] 

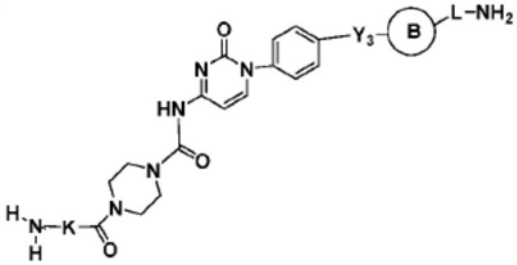
IV-7

[0451] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、Y_3和R_1与本文所限定相同。

[0452] 在另一个实施方案中，式I或IV的化合物是式IV-8或IV-9的化合物：

[0453] 

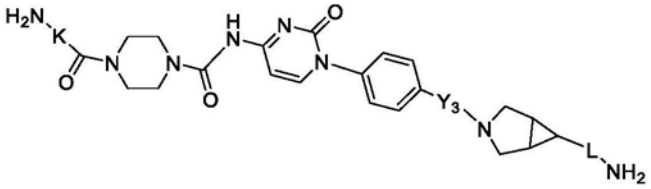
IV-8



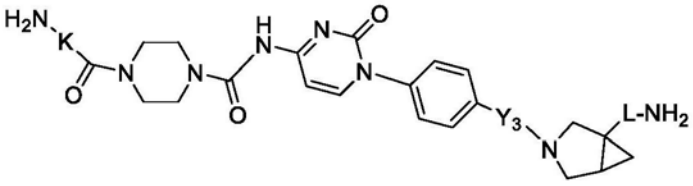
IV-9

[0454] 或其药学上可接受的盐，其中环B、L、K、Y_3、$R_{x'}$和$R_{y'}$与本文所限定相同。

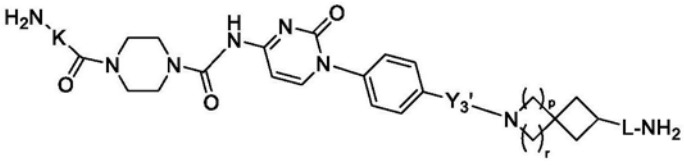
[0455] 在另一个实施方案中，式I或IV的化合物是式IV-10a、式IV-10b、式IV-10c或式IV-10d的化合物：



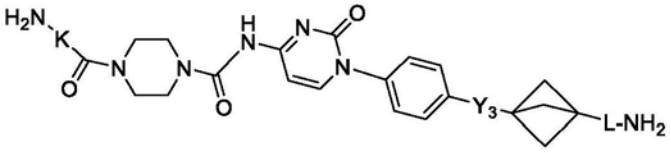
IV-10a

[0456] 

IV-10b



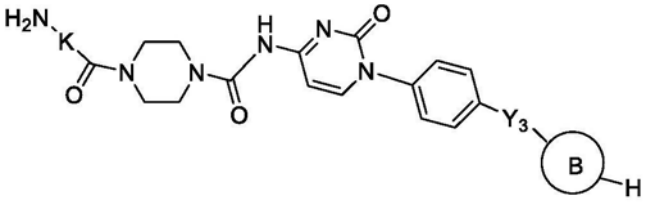
IV-10c

[0457] 

IV-10d

[0458] 或其药学上可接受的盐，其中L、K和Y_3与本文所限定相同；p和r各自独立地是1、2或3。

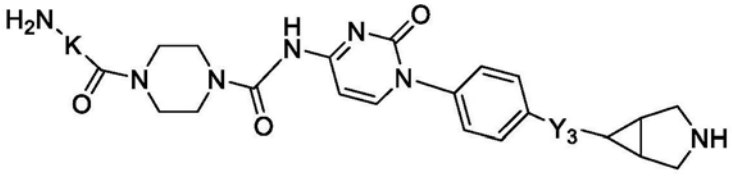
[0459] 在另一个实施方案中，式I或IV的化合物是式IV-11的化合物：

[0460] 

IV-11

[0461] 或其药学上可接受的盐，其中环B、K和Y_3与本文所限定相同。

[0462] 在另一个实施方案中，式I或IV的化合物是式IV-12的化合物：

[0463] 

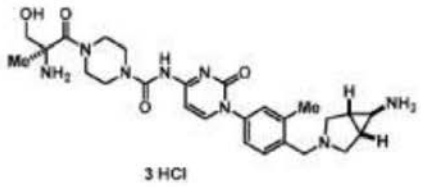
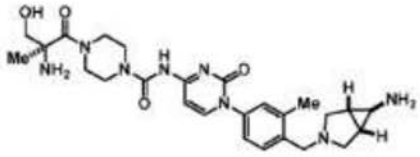
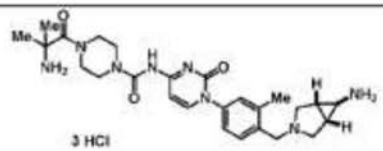
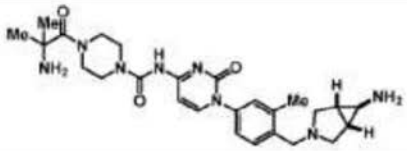
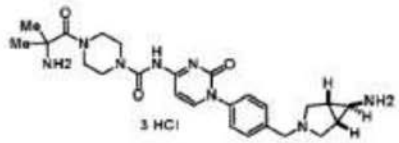
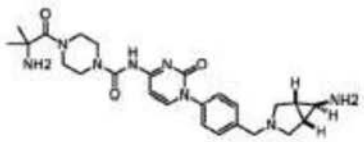
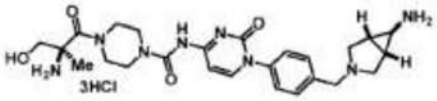
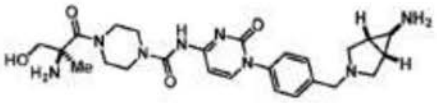
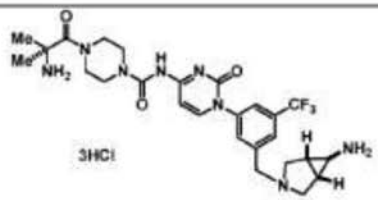
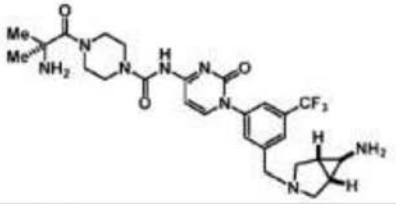
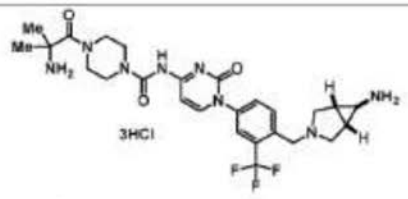
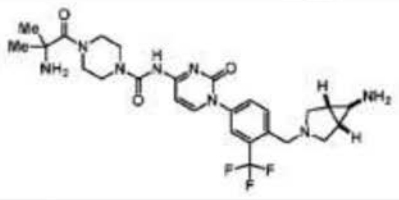
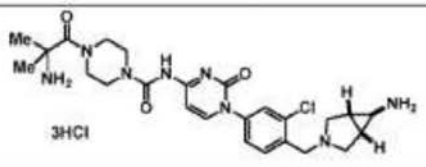
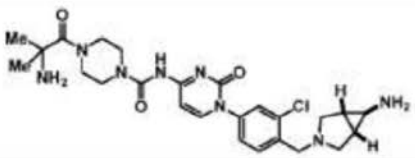
IV-12

[0464] 或其药学上可接受的盐，其中K和Y_3与本文所限定相同。

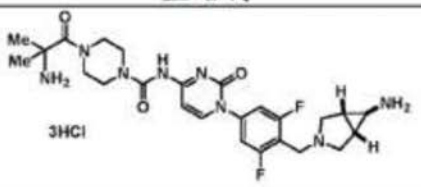
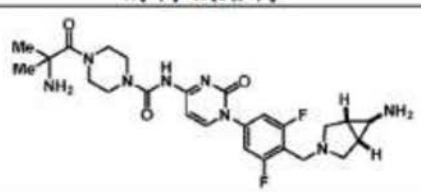
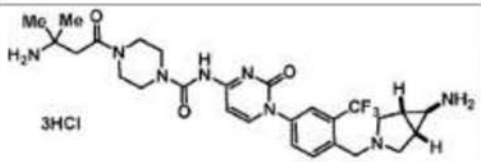
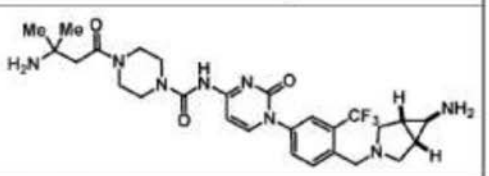
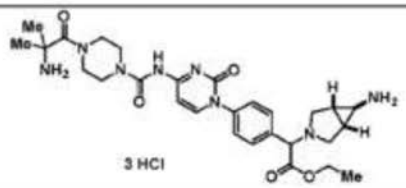
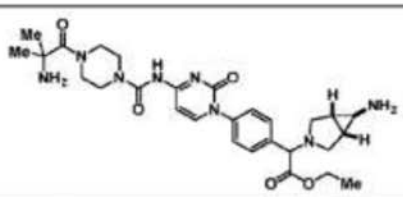
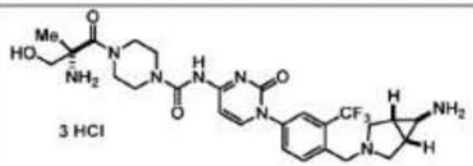
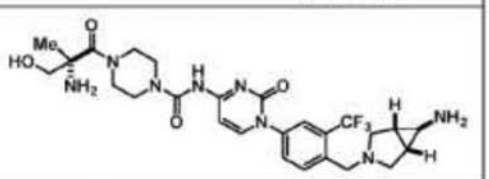
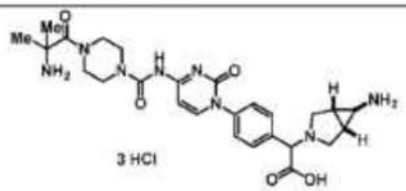
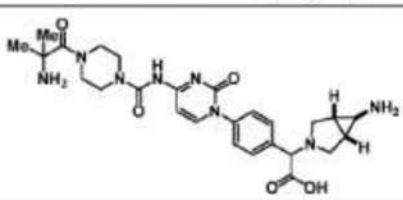
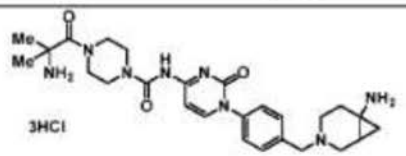
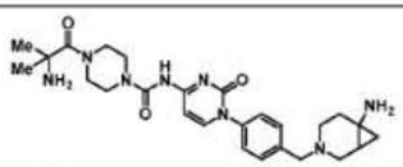
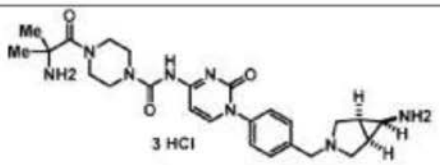
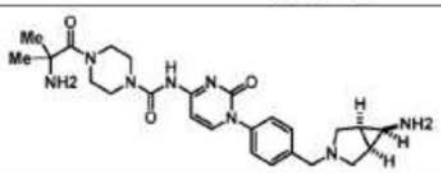
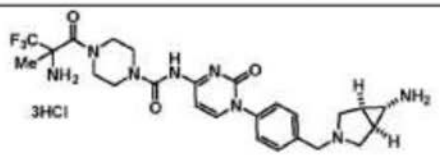
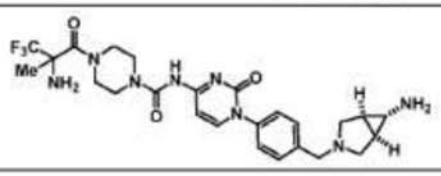
[0465] 在另一个方面，本公开提供了表7中描绘的化合物或其药学上可接受的盐。在表7中，显示了每种化合物的可能的药学上可接受的盐和游离碱。

[0466] 表7式I的化合物

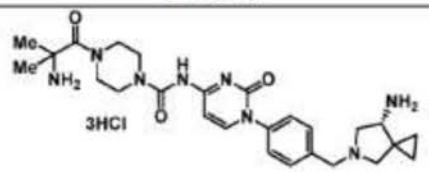
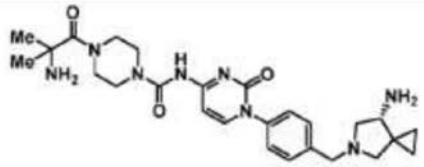
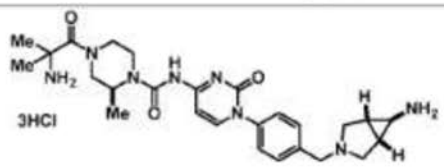
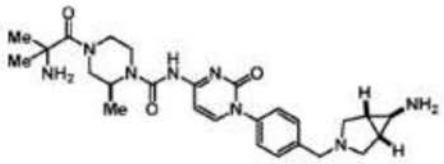
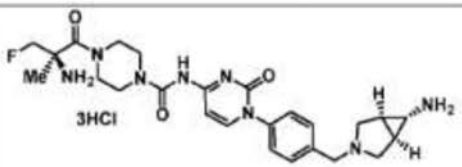
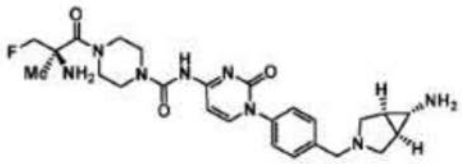
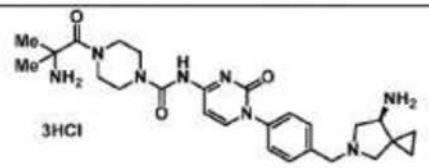
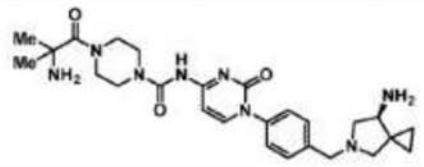
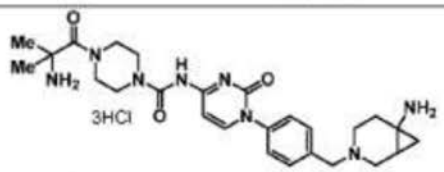
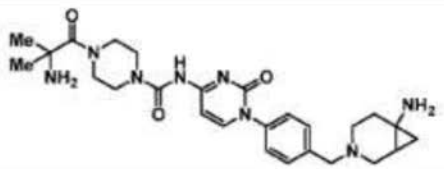
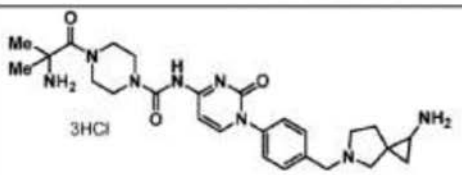
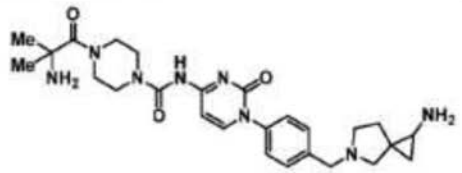
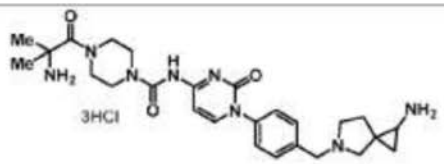
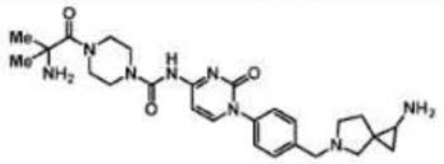
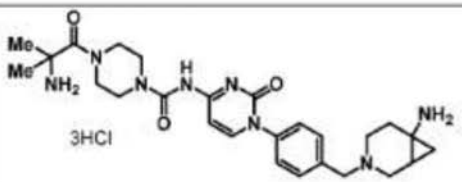
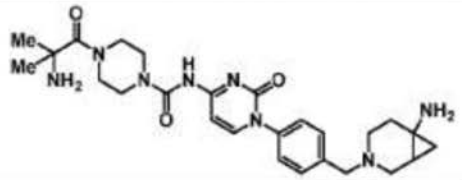
[0467]

编号	盐结构	游离碱结构
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		

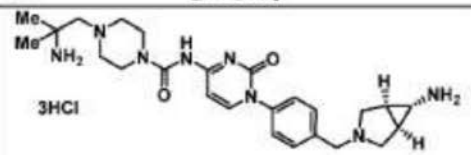
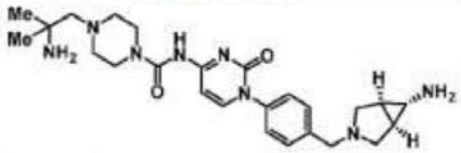
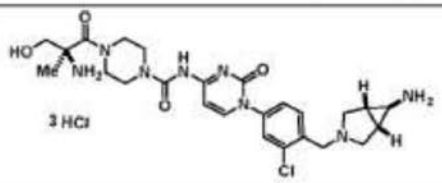
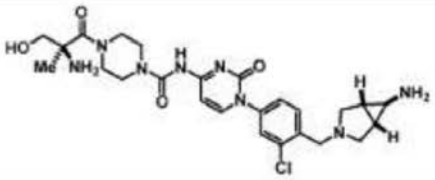
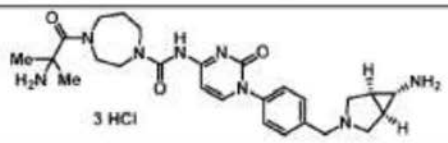
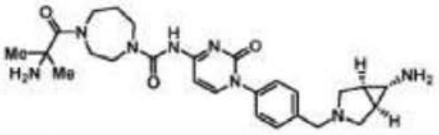
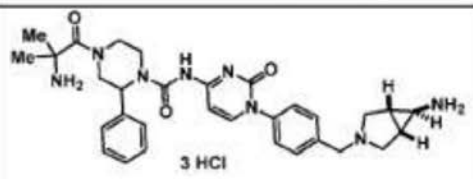
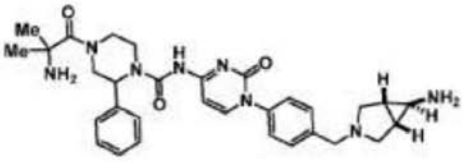
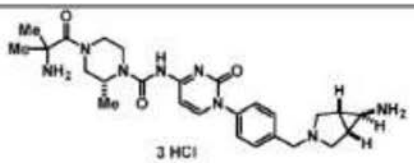
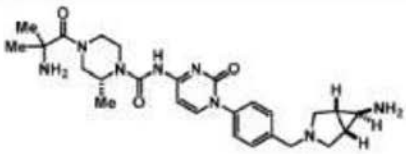
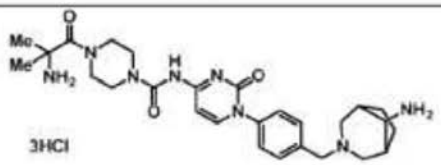
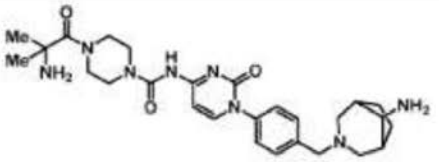
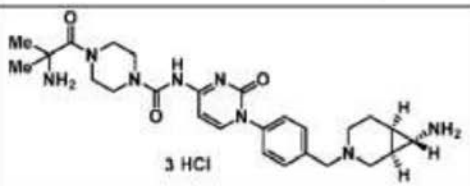
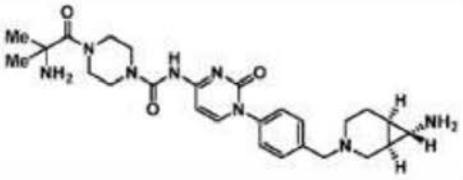
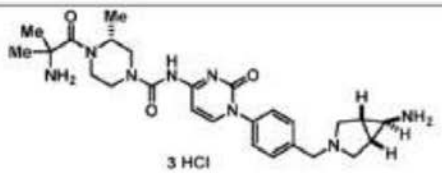
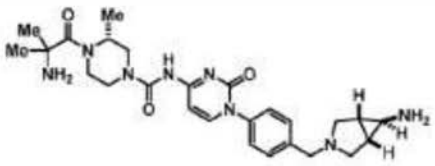
[0468]

编号	盐结构	游离碱结构
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		

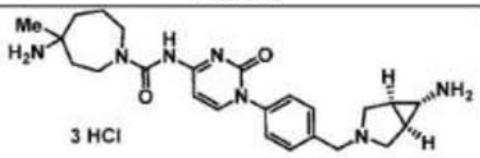
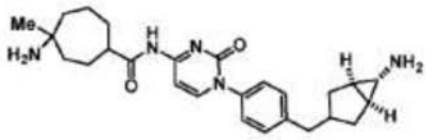
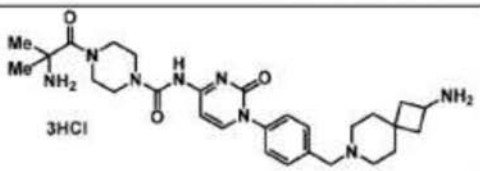
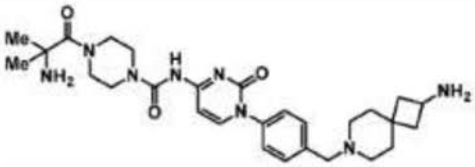
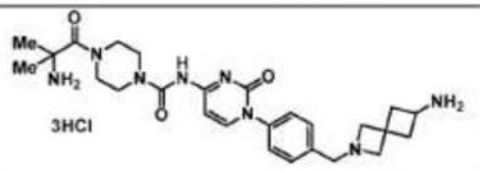
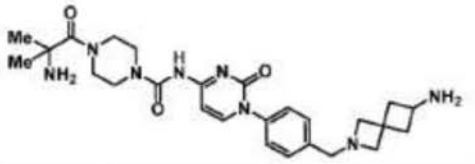
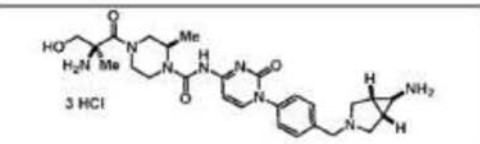
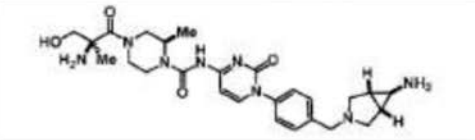
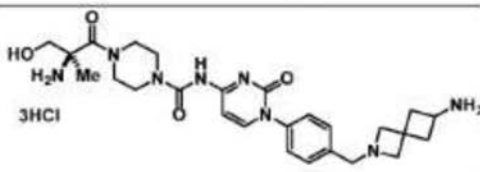
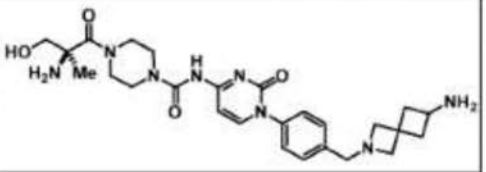
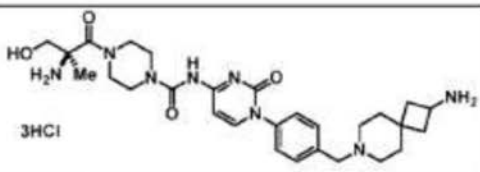
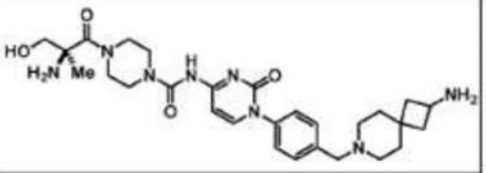
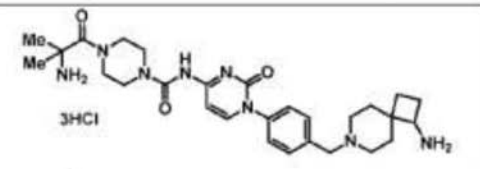
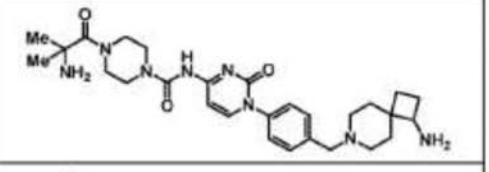
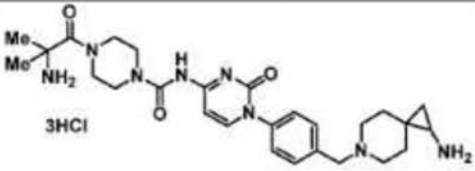
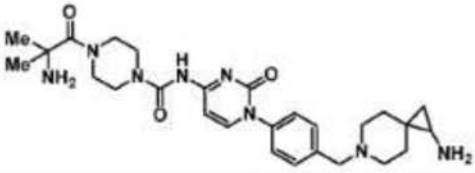
[0469]

编号	盐结构	游离碱结构
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		

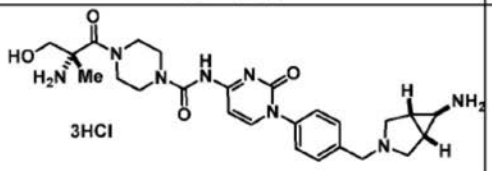
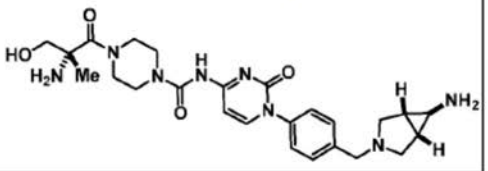
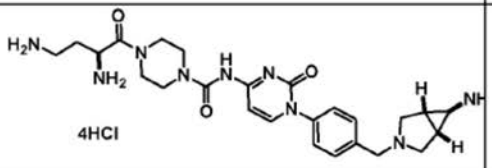
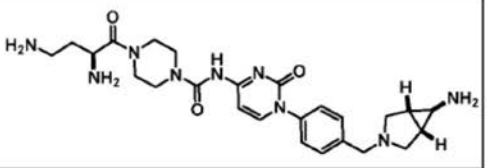
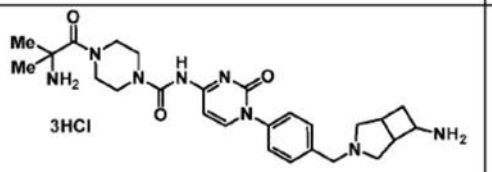
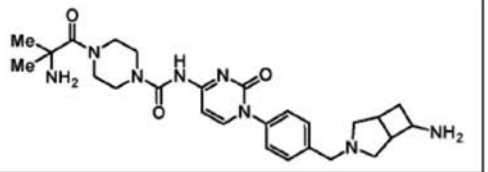
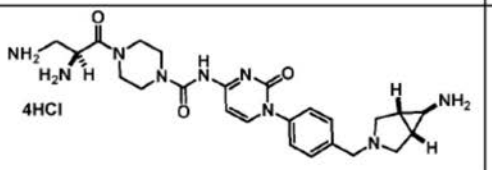
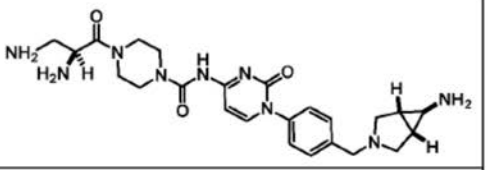
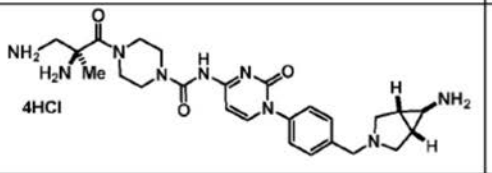
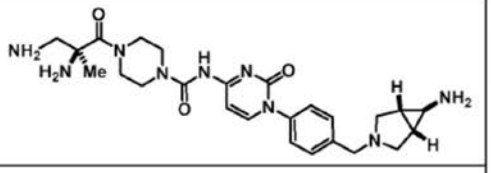
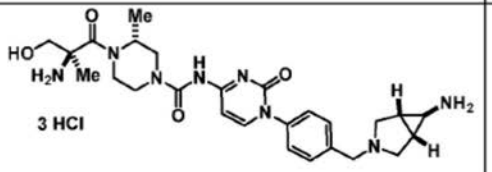
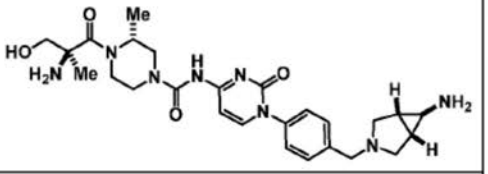
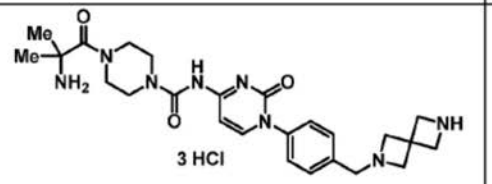
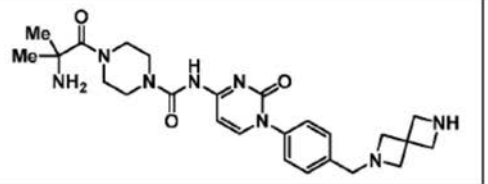
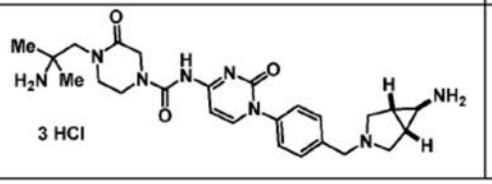
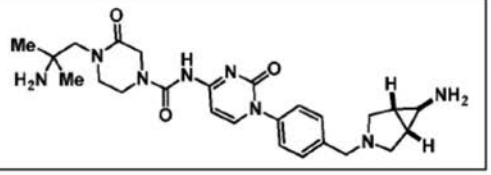
[0470]

编号	盐结构	游离碱结构
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		

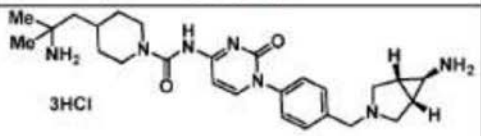
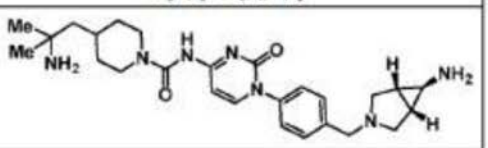
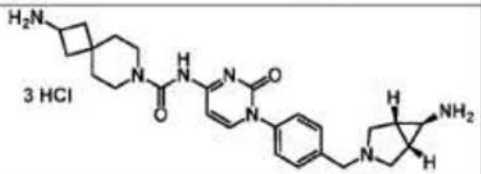
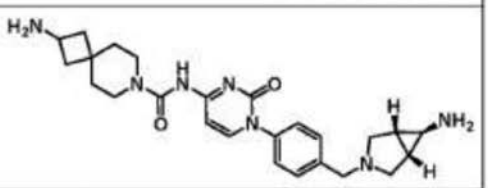
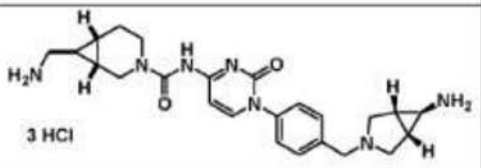
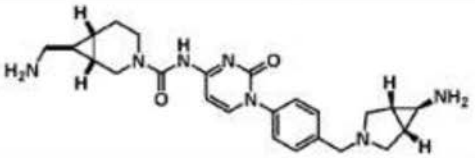
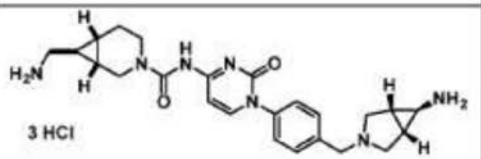
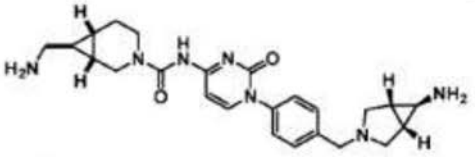
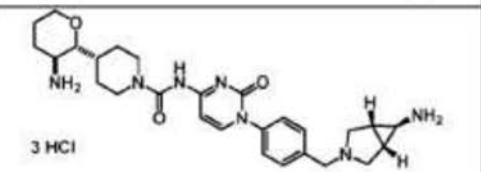
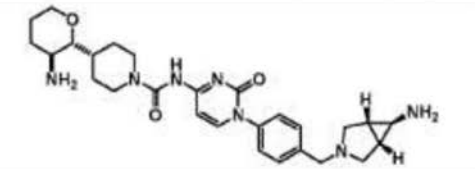
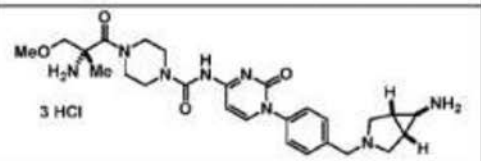
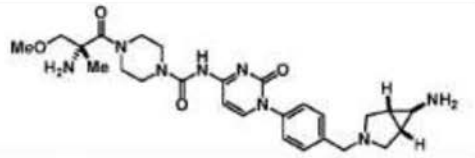
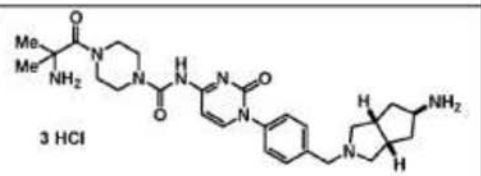
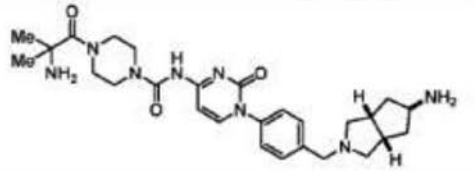
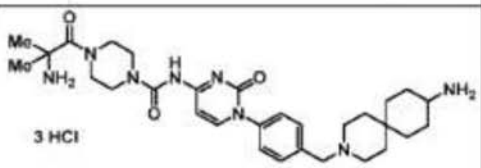
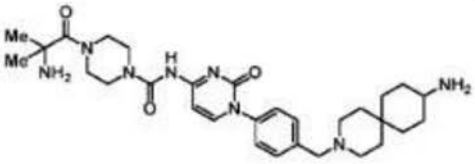
[0471]

编号	盐结构	游离碱结构
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		

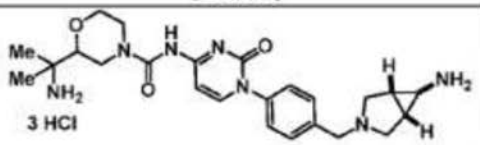
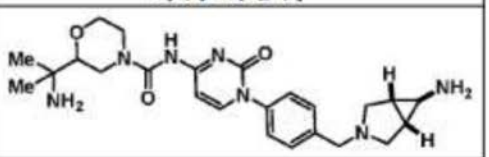
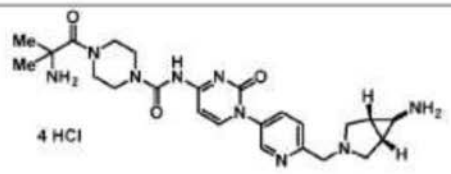
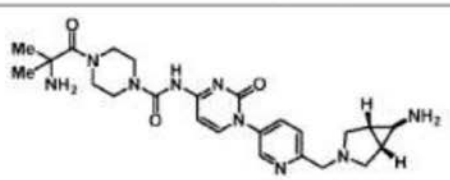
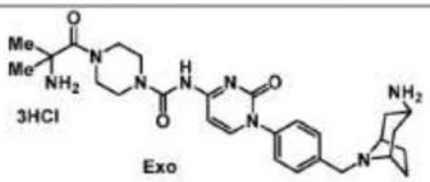
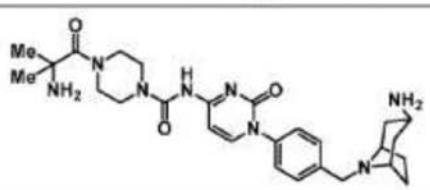
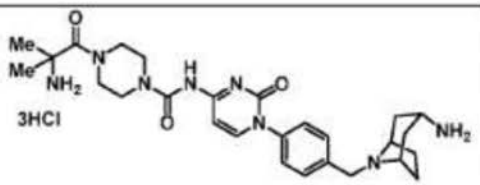
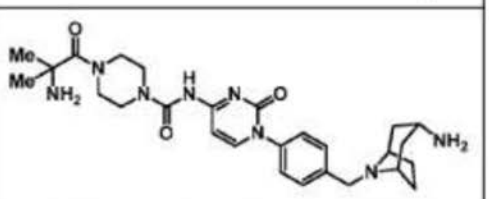
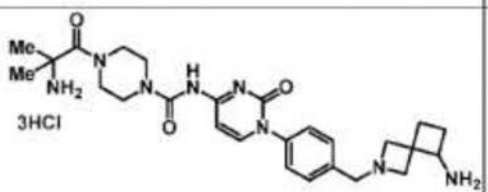
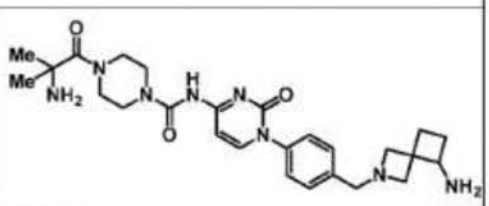
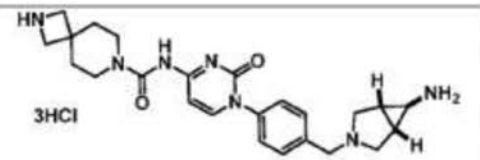
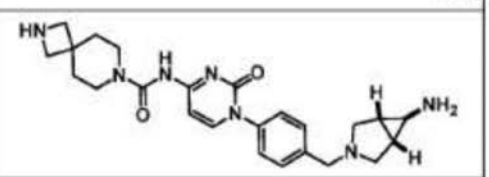
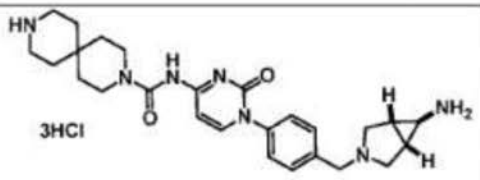
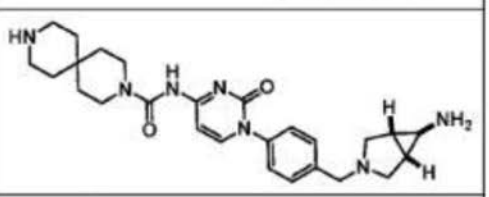
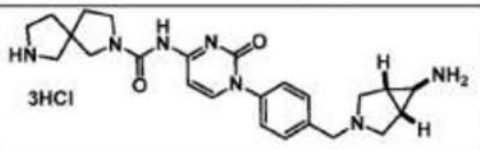
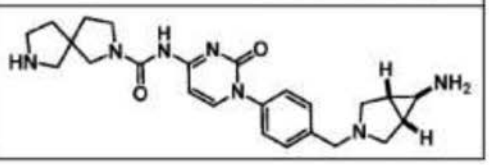
[0472]

编号	盐结构	游离碱结构
40		
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		

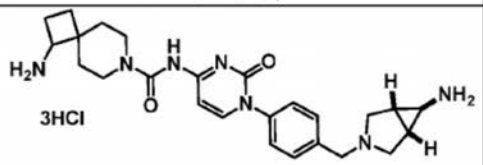
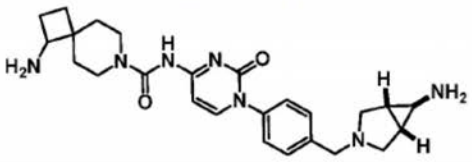
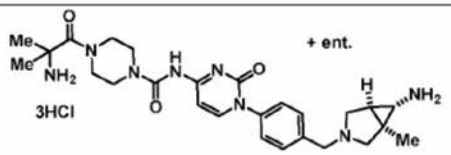
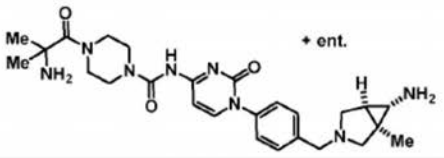
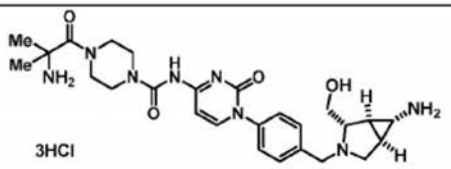
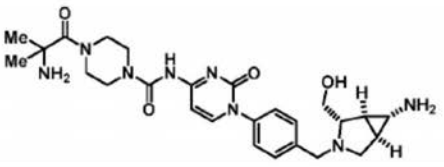
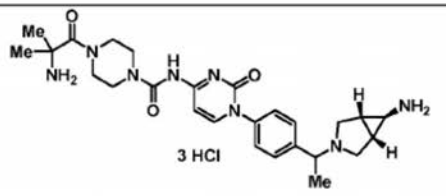
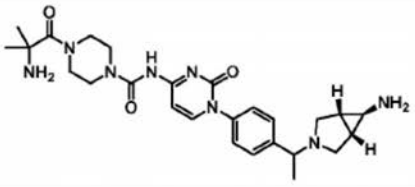
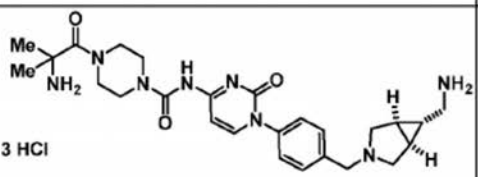
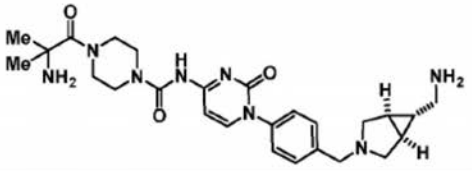
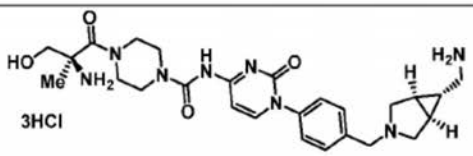
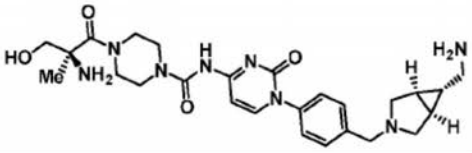
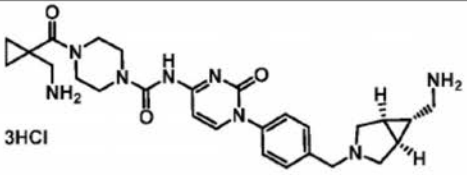
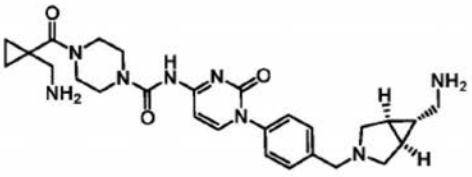
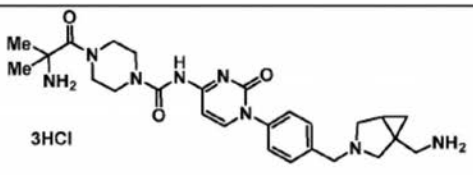
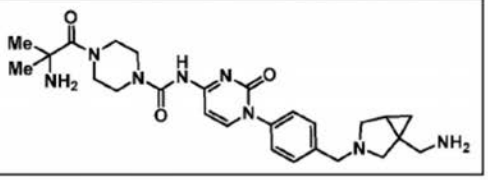
[0473]

编号	盐结构	游离碱结构
48		
49		
50		
51		
52		
53		
54		
55		

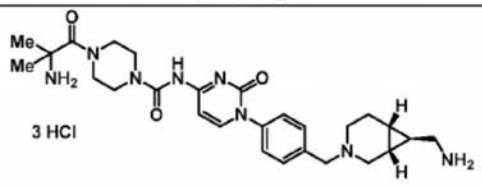
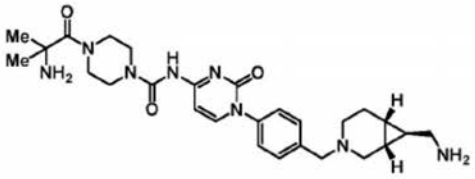
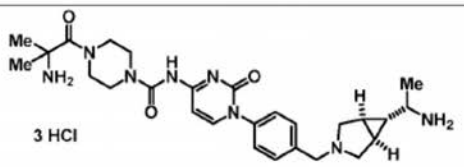
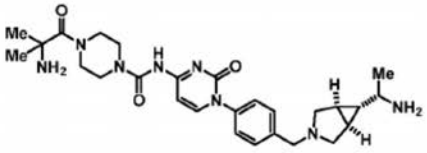
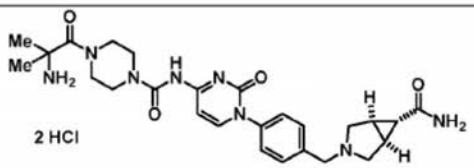
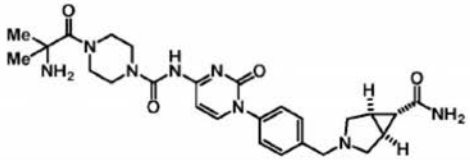
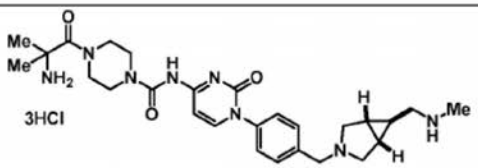
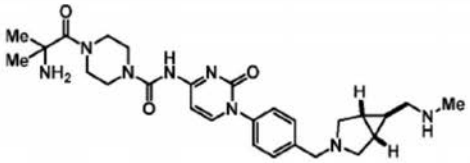
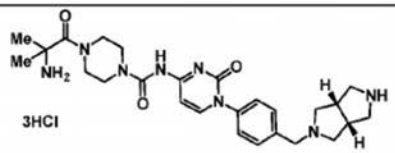
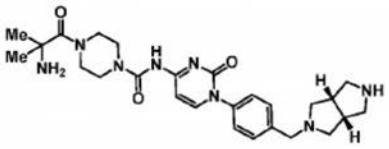
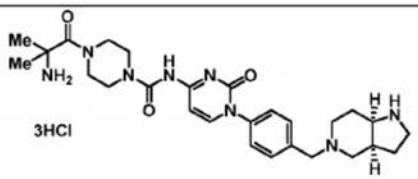
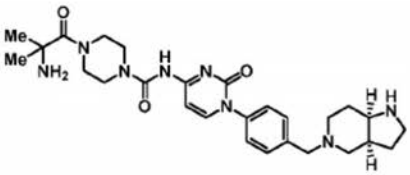
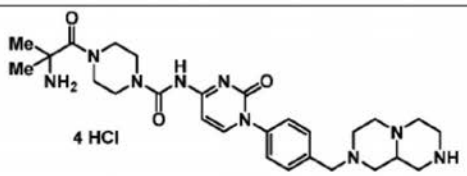
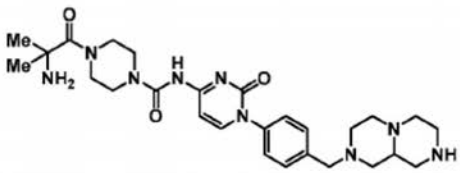
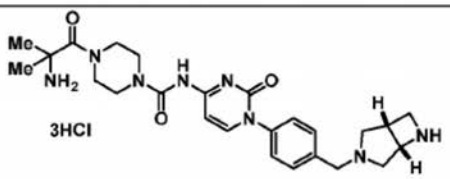
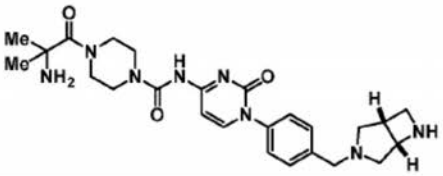
[0474]

编号	盐结构	游离碱结构
56		
57		
58		
59		
60		
61		
62		
63		

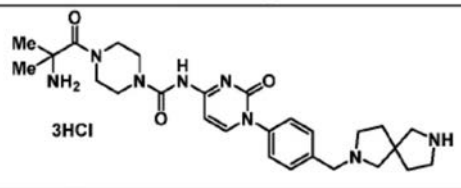
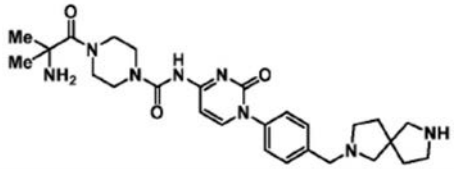
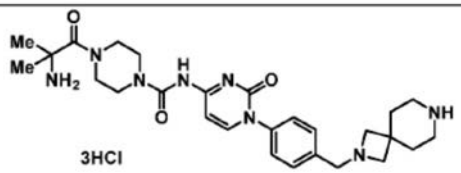
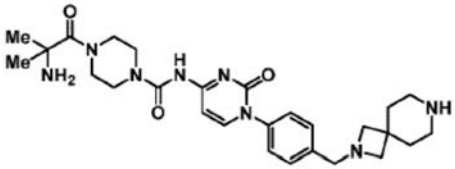
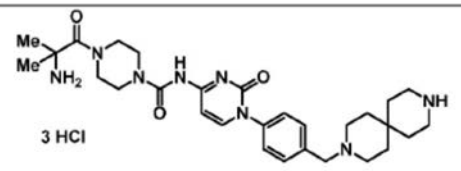
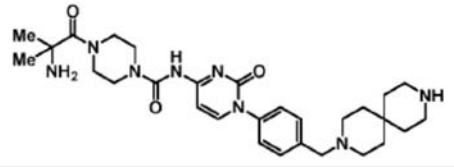
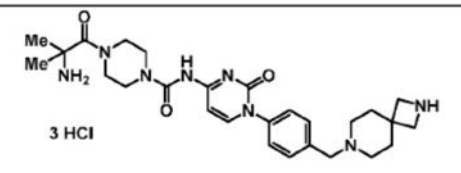
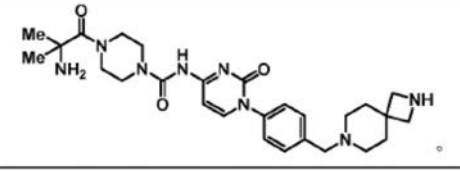
[0475]

编号	盐结构	游离碱结构
64		
65		
66		
67		
68		
69		
70		
71		

[0476]

编号	盐结构	游离碱结构
72		
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		

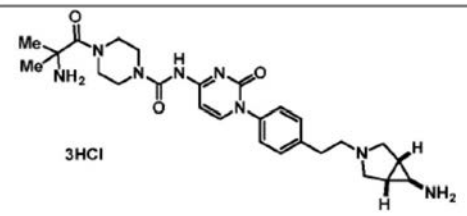
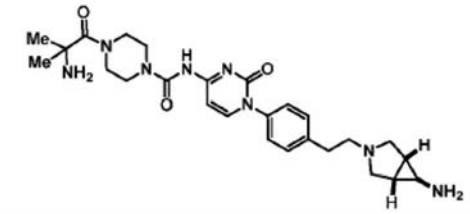
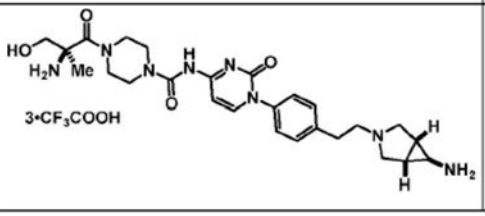
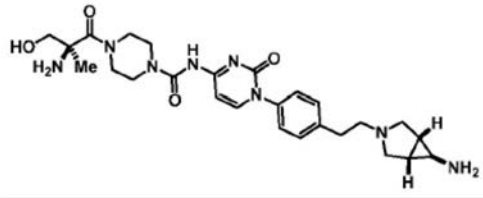
[0477]

编号	盐结构	游离碱结构
80		
81		
82		
83		

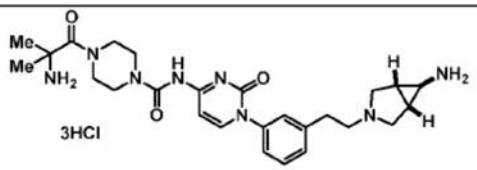
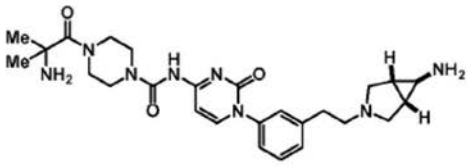
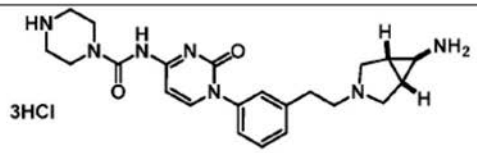
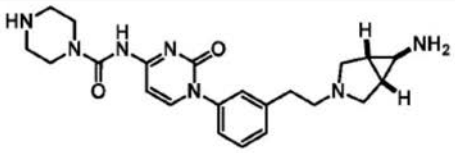
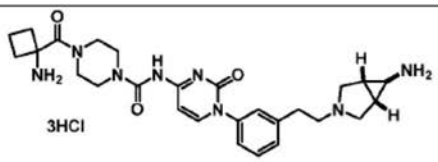
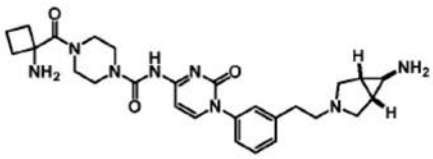
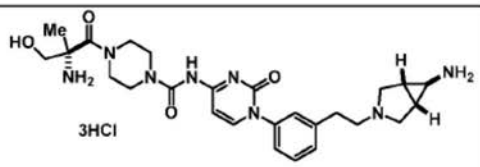
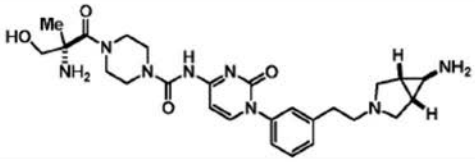
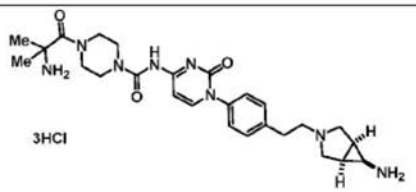
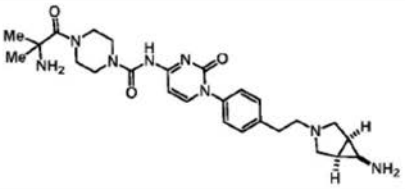
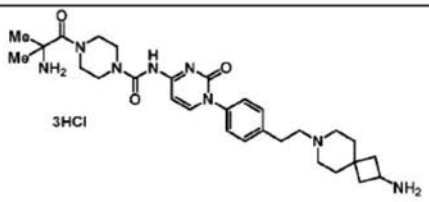
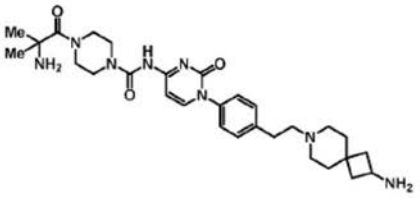
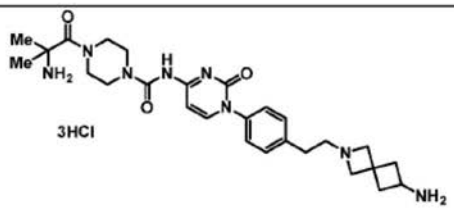
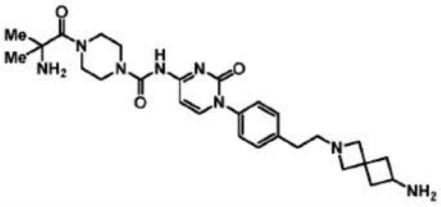
[0478] 在另一个方面，本公开提供了表8中描绘的化合物或其药学上可接受的盐。在表8中，显示了每种化合物的可能的药学上可接受的盐和游离碱。

[0479] 表8式I的化合物续

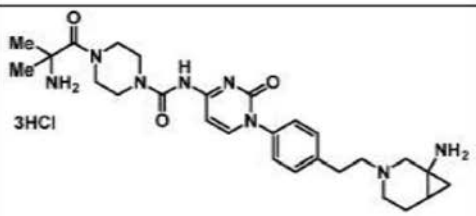
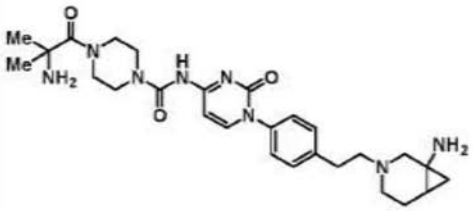
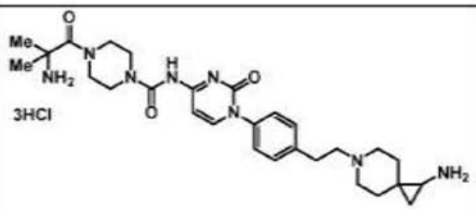
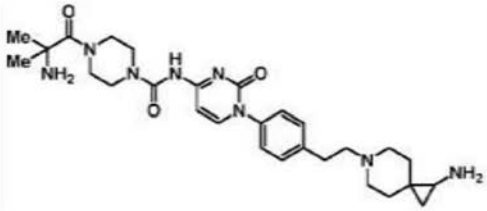
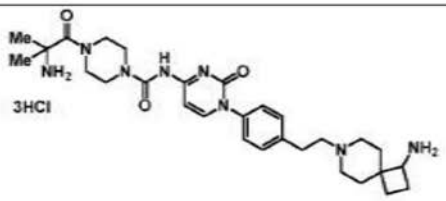
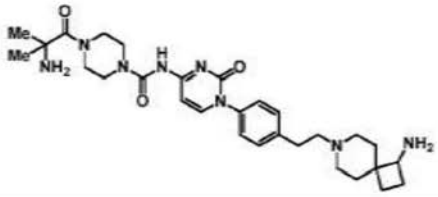
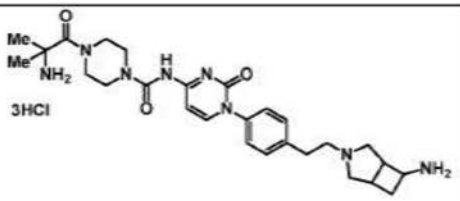
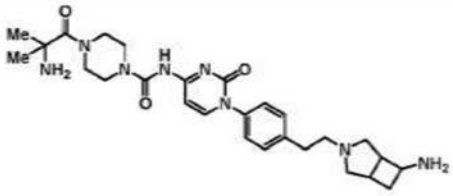
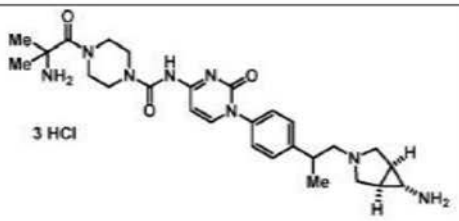
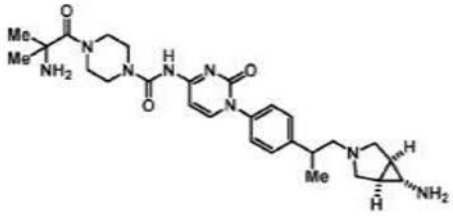
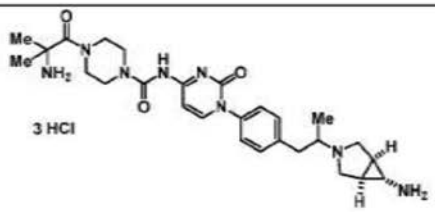
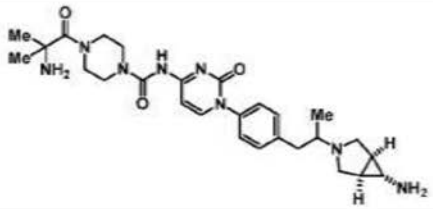
[0480]

编号	盐结构	游离碱结构
84		
85		

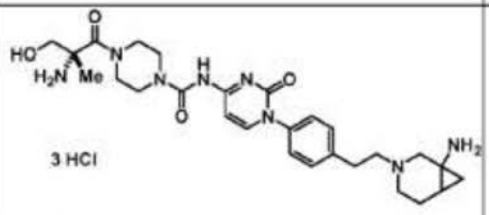
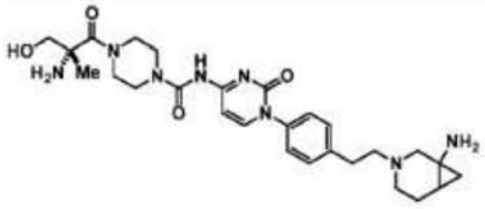
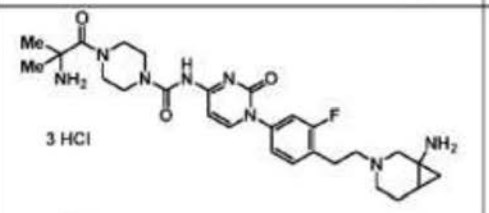
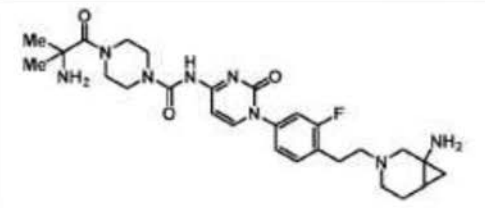
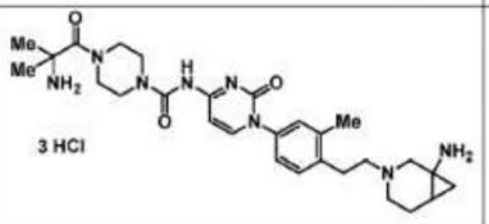
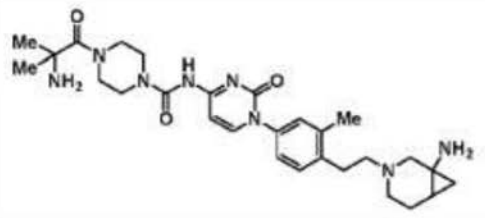
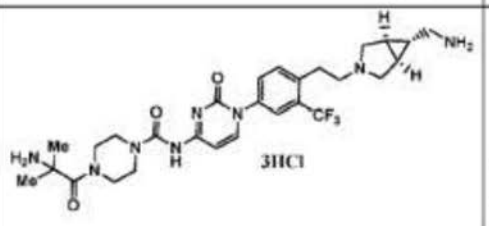
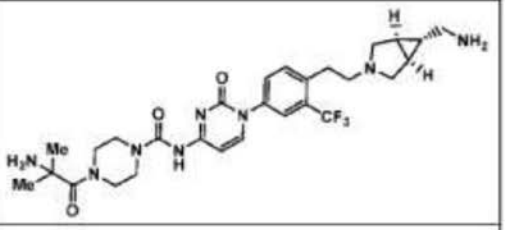
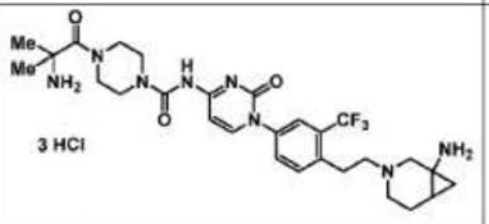
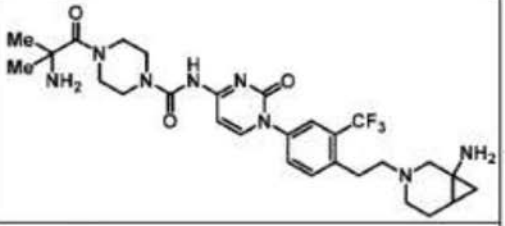
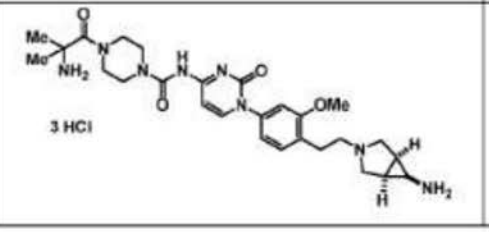
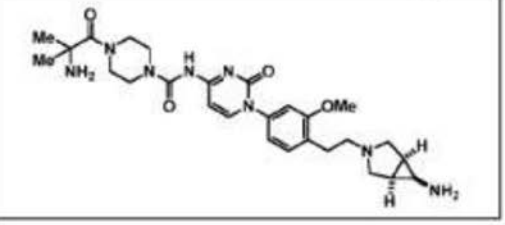
[0481]

编号	盐结构	游离碱结构
86		
87		
88		
89		
90		
91		
92		

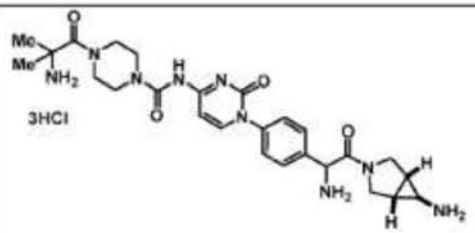
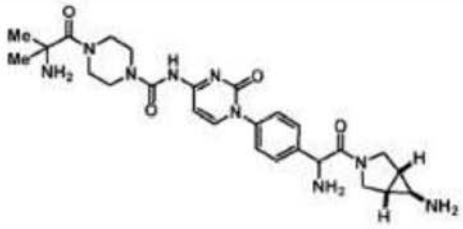
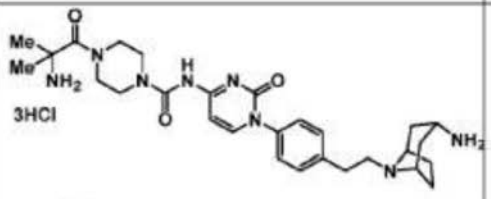
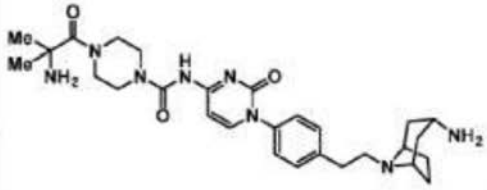
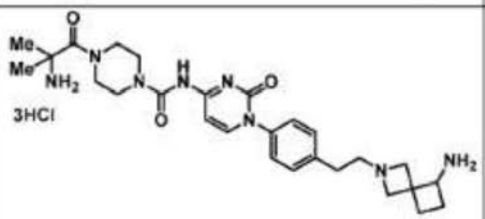
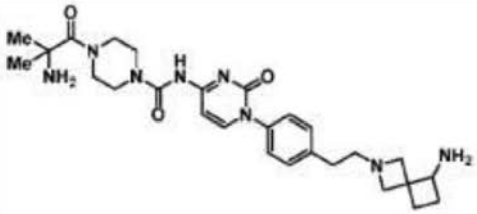
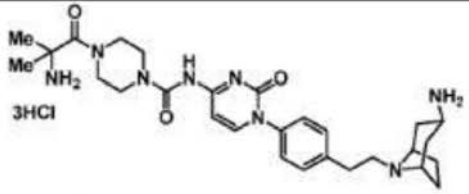
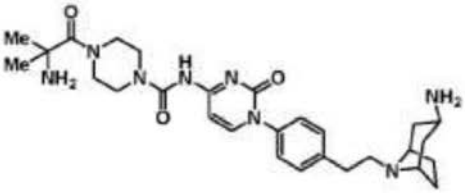
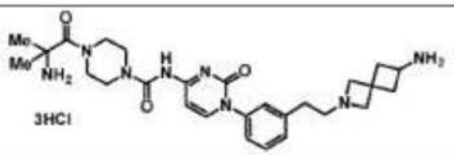
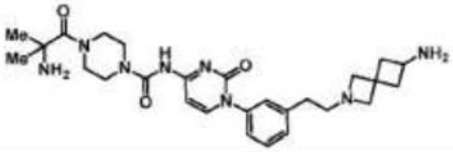
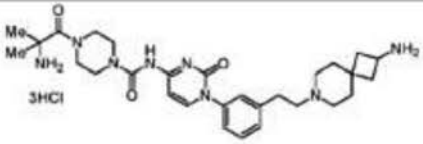
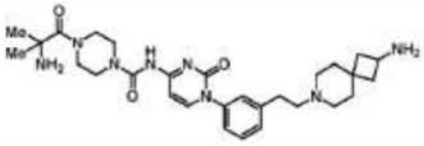
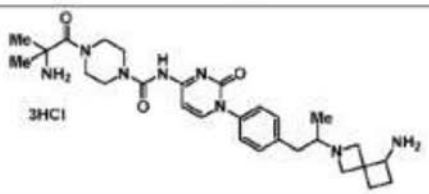
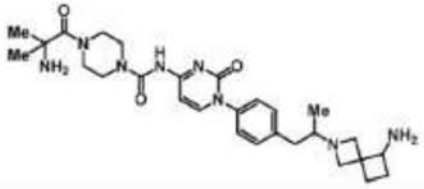
[0482]

编号	盐结构	游离碱结构
93		
94		
95		
96		
97		
98		

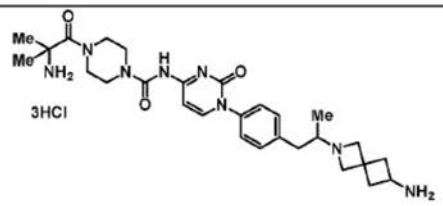
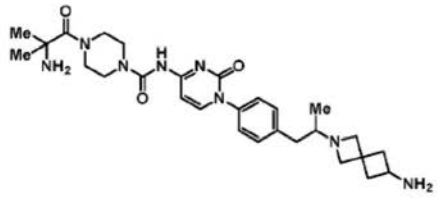
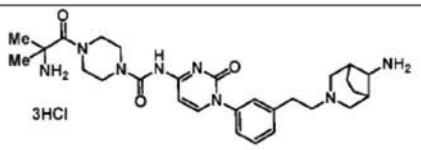
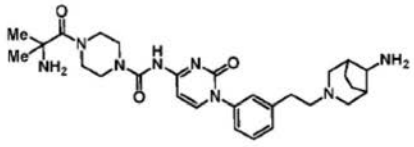
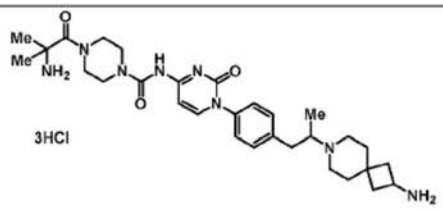
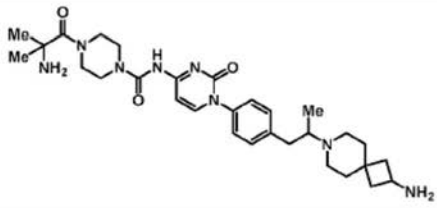
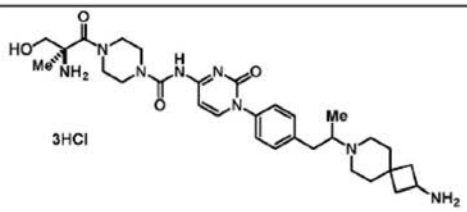
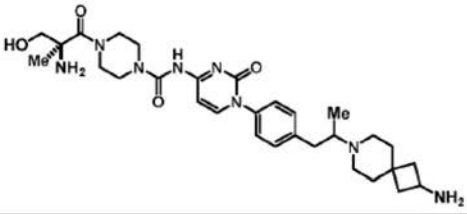
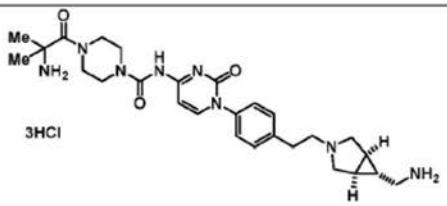
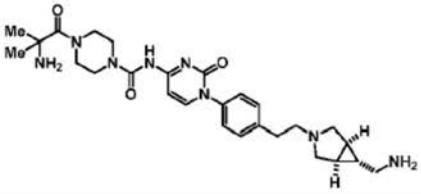
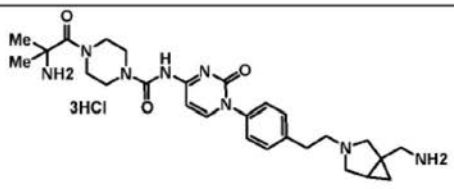
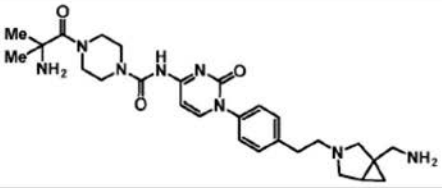
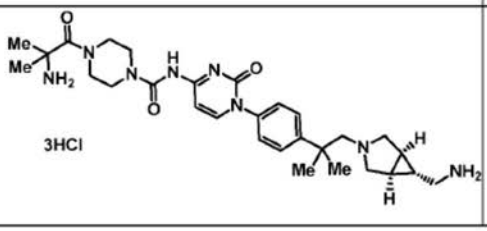
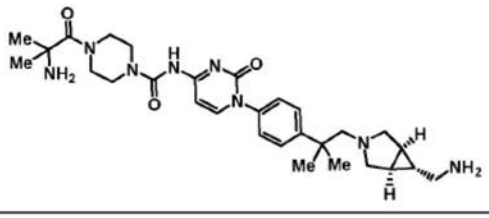
[0483]

编号	盐结构	游离碱结构
99		
100		
101		
102		
103		
104		

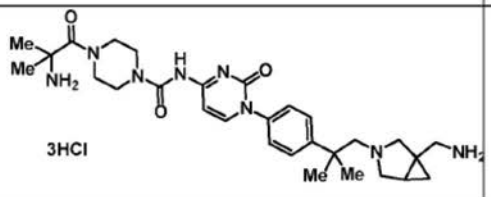
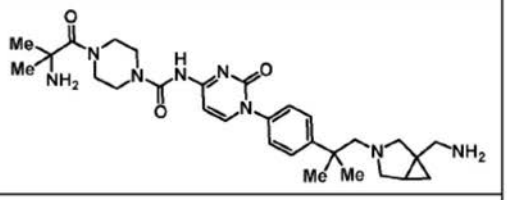
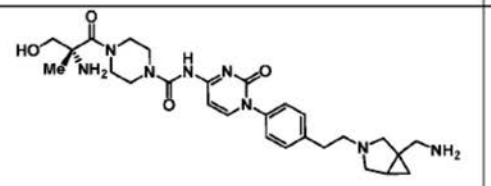
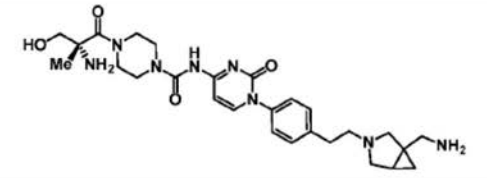
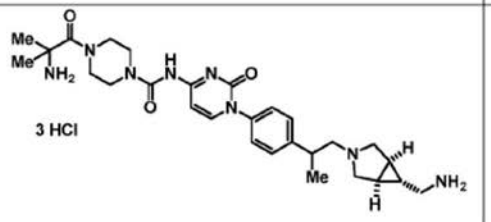
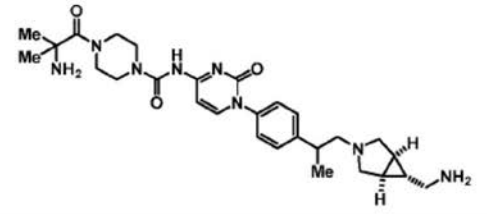
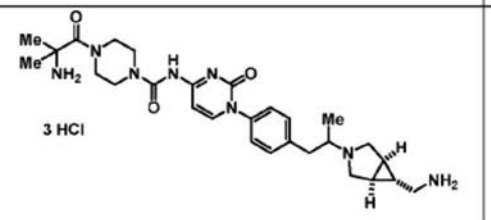
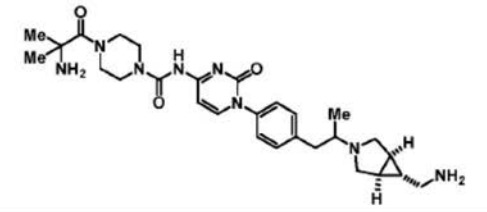
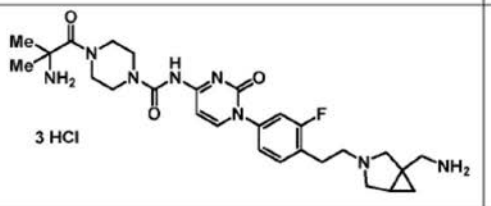
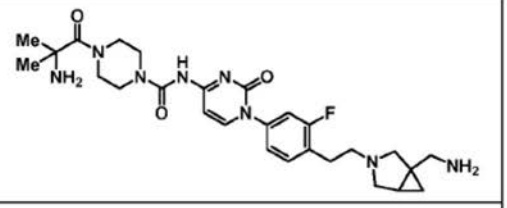
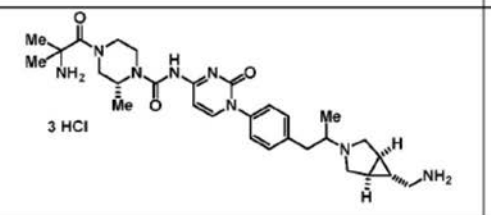
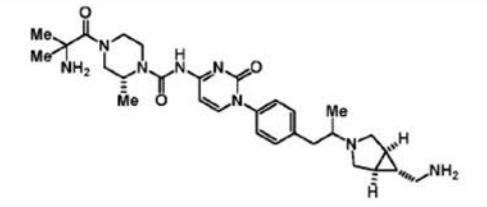
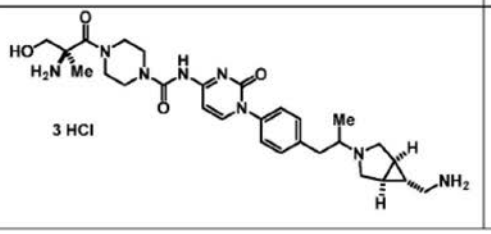
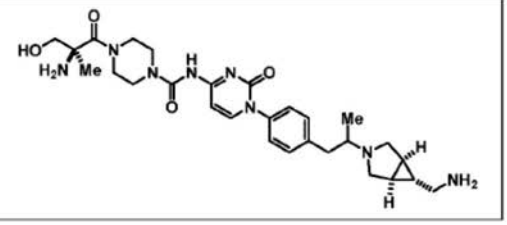
[0484]

编号	盐结构	游离碱结构
105		
106		
107		
108		
109		
110		
111		

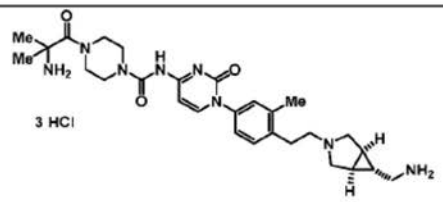
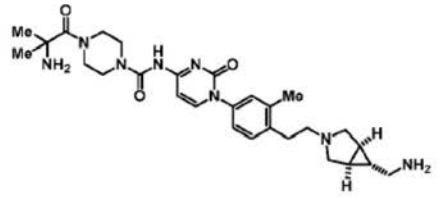
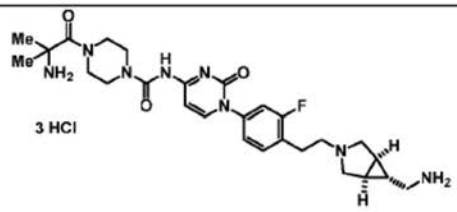
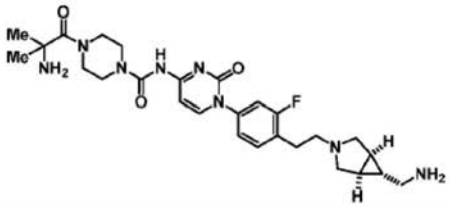
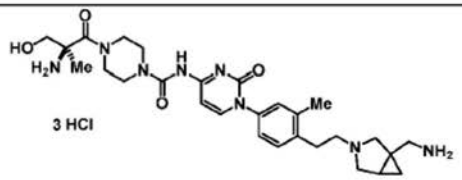
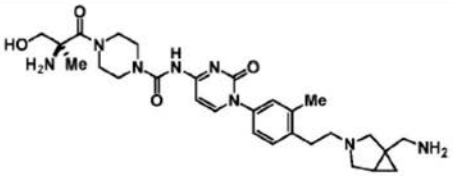
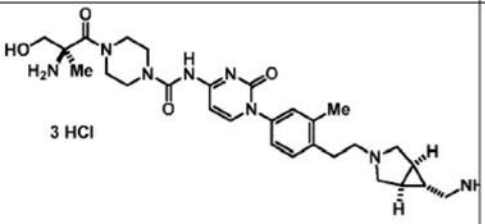
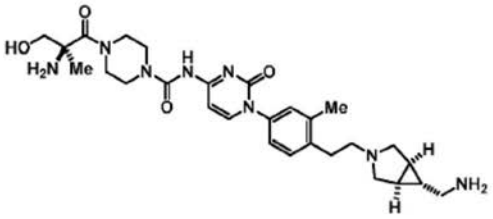
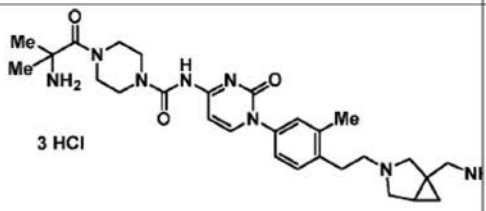
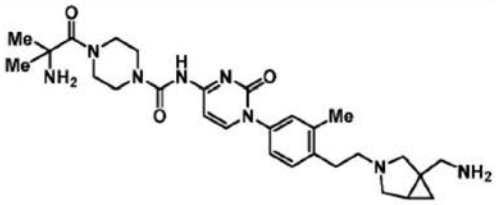
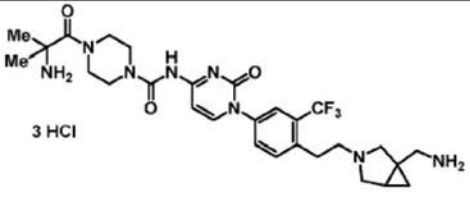
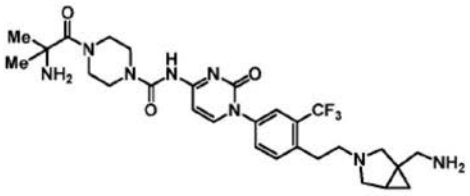
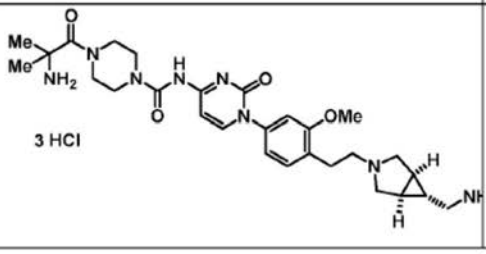
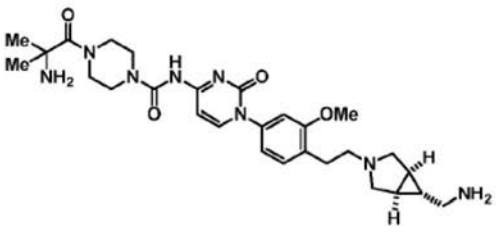
[0485]

编号	盐结构	游离碱结构
112		
113		
114		
115		
116		
117		
118		

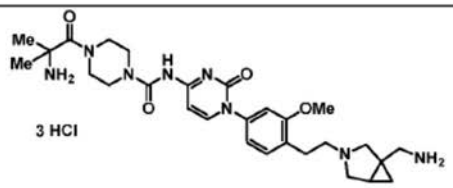
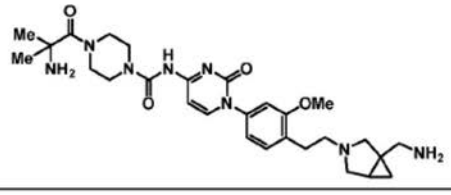
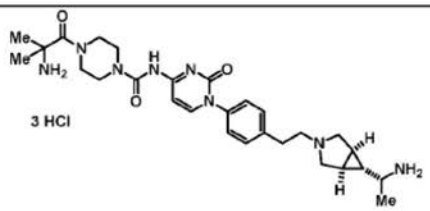
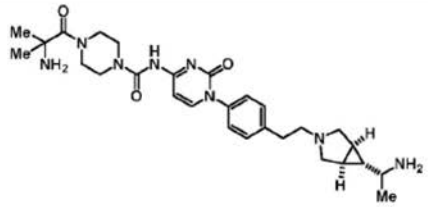
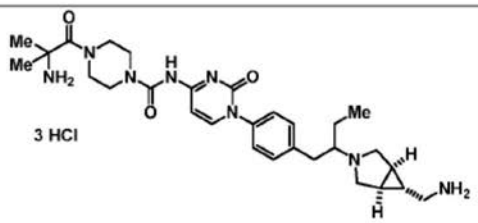
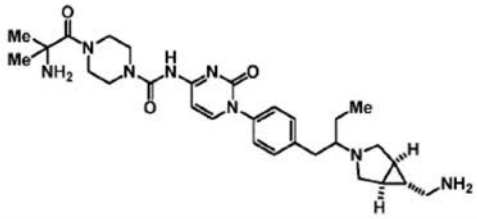
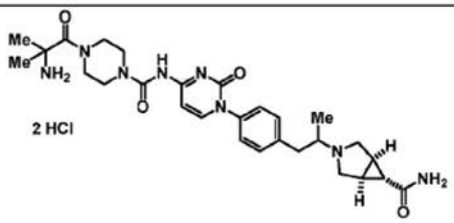
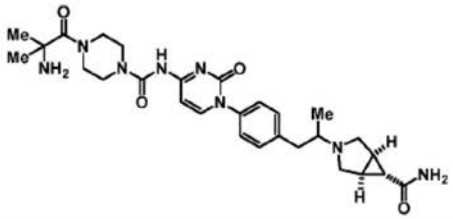
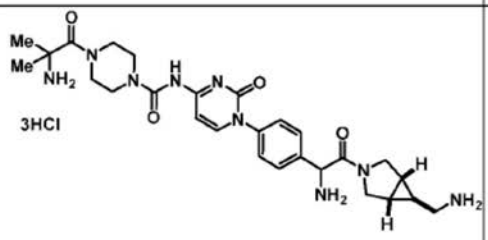
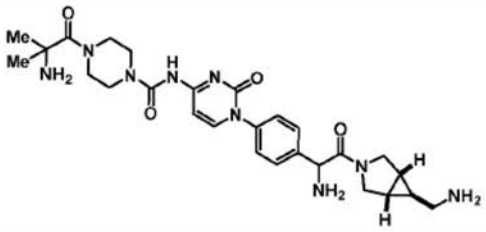
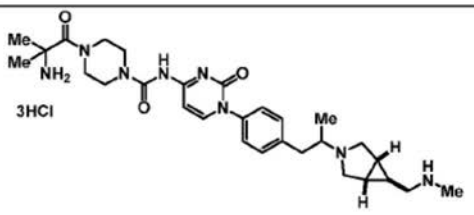
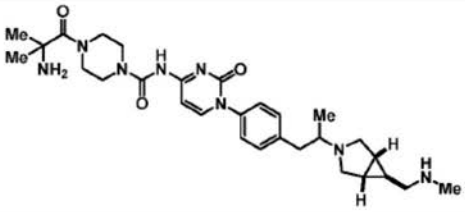
[0486]

编号	盐结构	游离碱结构
119		
120		
121		
122		
123		
124		
125		

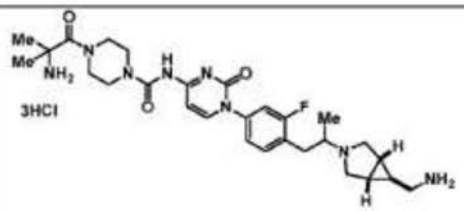
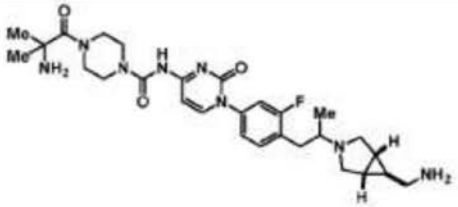
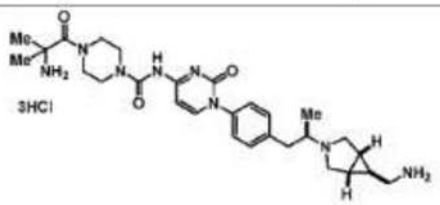
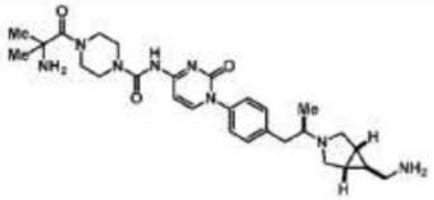
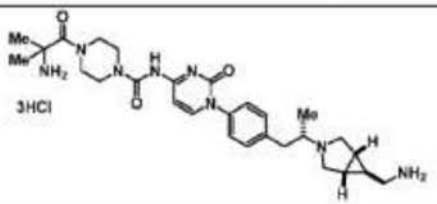
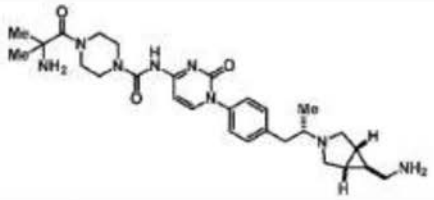
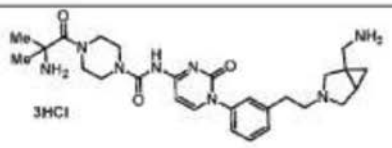
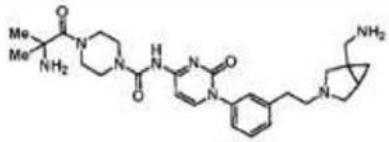
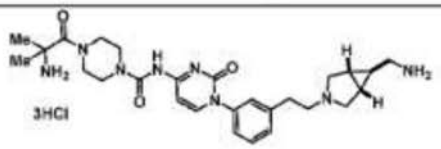
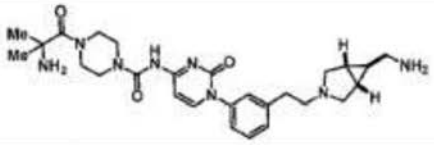
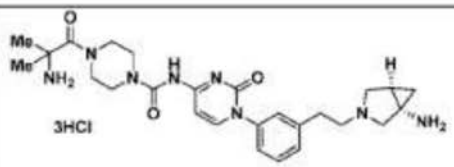
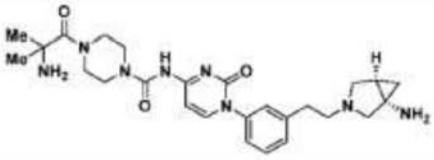
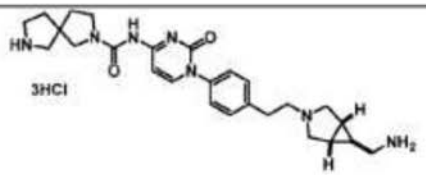
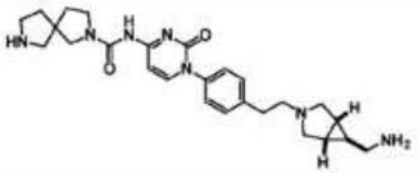
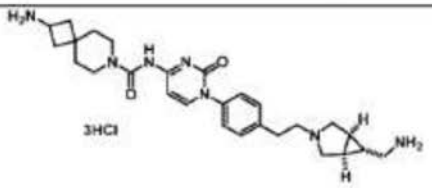
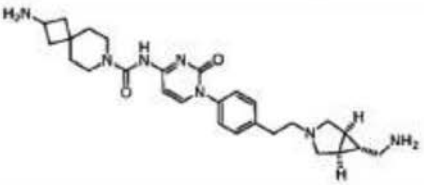
[0487]

编号	盐结构	游离碱结构
126		
127		
128		
129		
130		
131		
132		

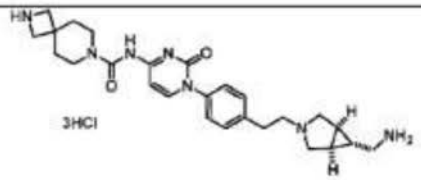
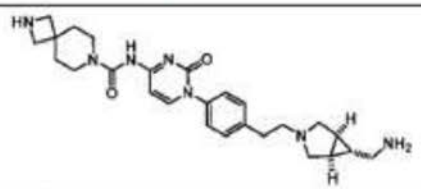
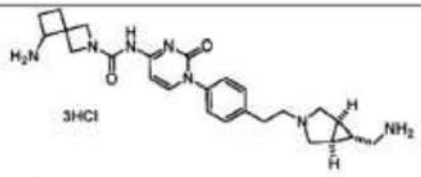
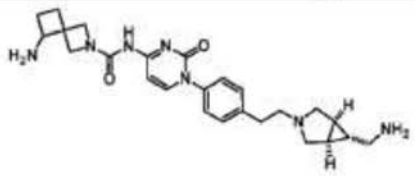
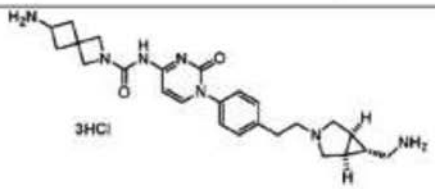
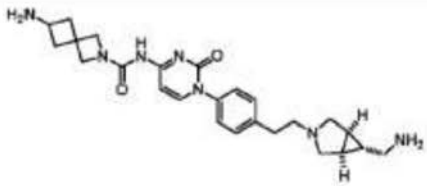
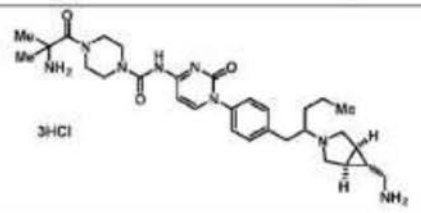
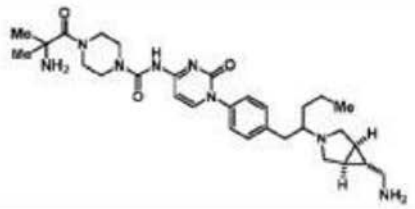
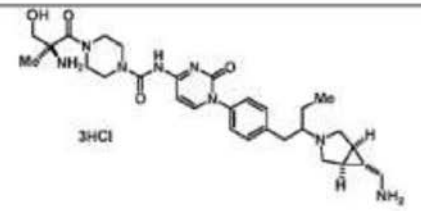
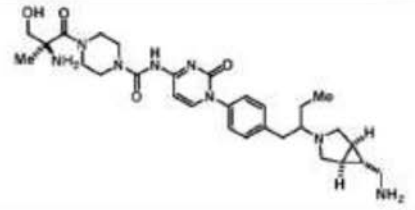
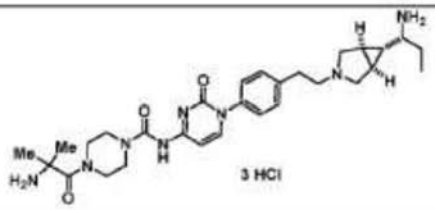
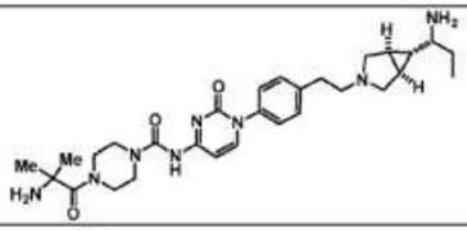
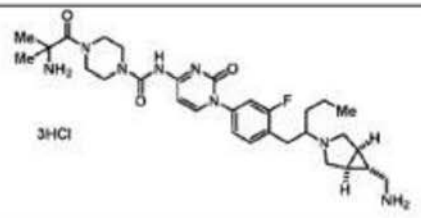
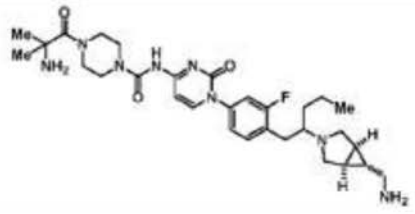
[0488]

编号	盐结构	游离碱结构
133		
134		
135		
136		
137		
138		

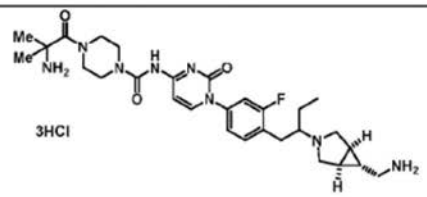
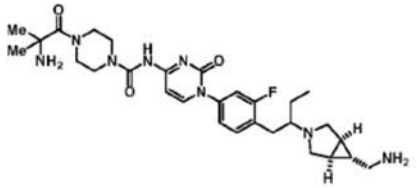
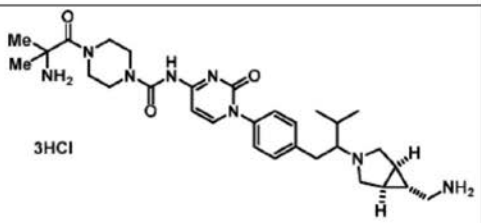
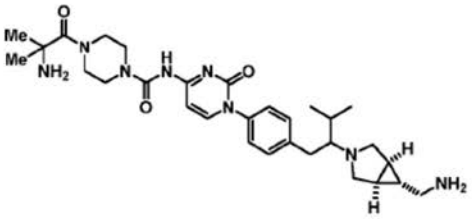
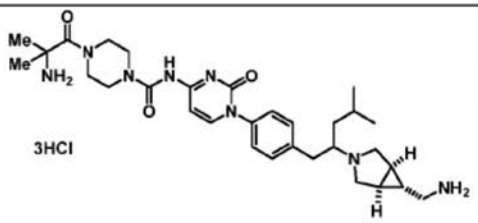
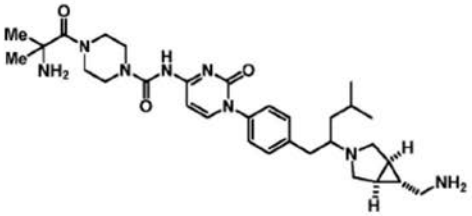
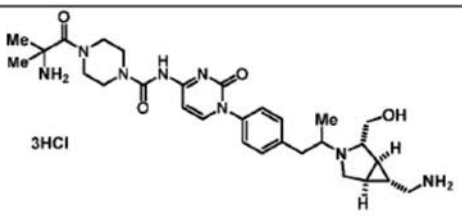
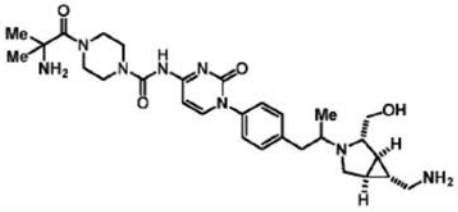
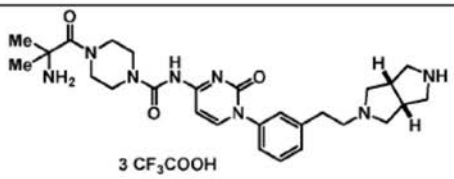
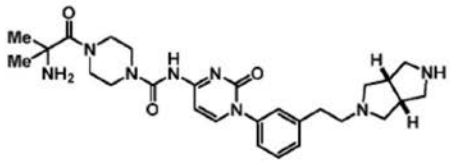
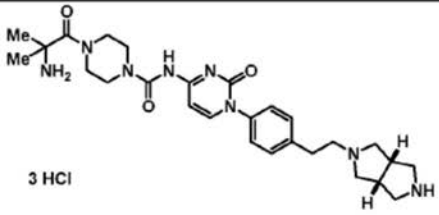
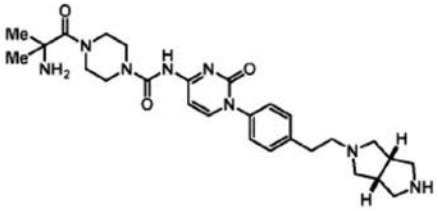
[0489]

编号	盐结构	游离碱结构
139		
140		
141		
142		
143		
144		
145		
146		

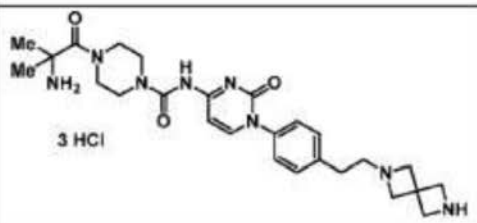
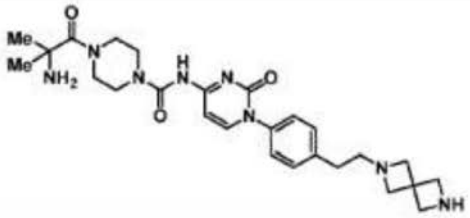
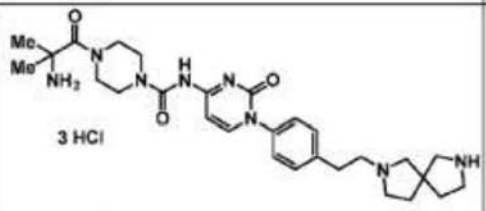
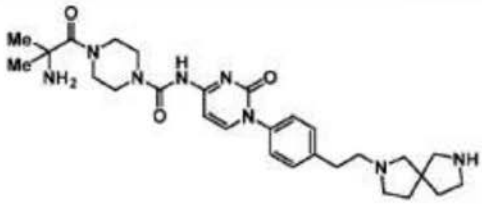
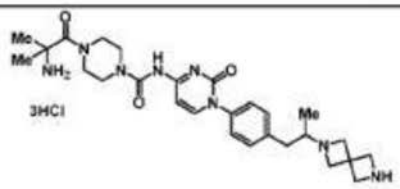
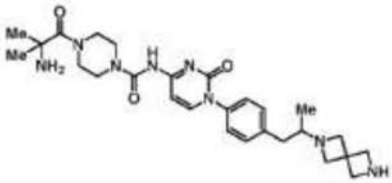
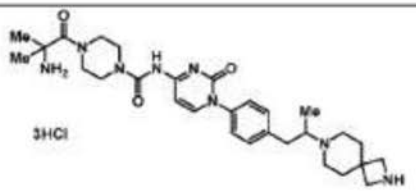
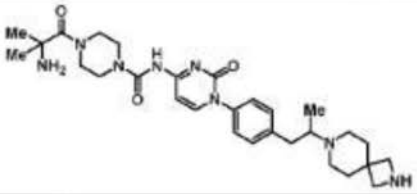
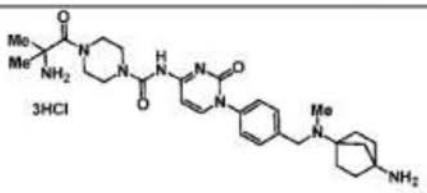
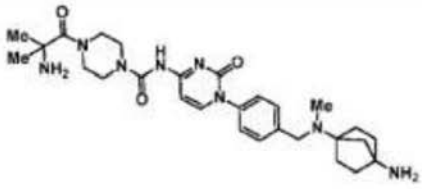
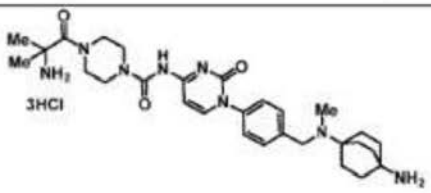
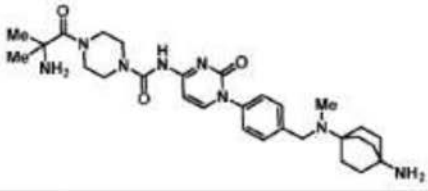
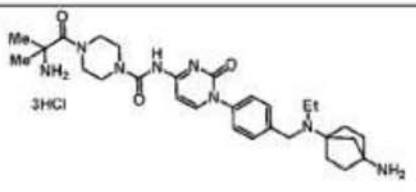
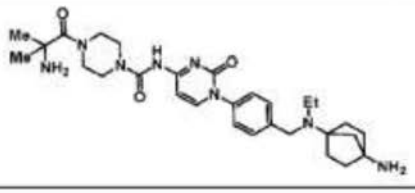
[0490]

编号	盐结构	游离碱结构
147		
148		
149		
150		
151		
152		
153		

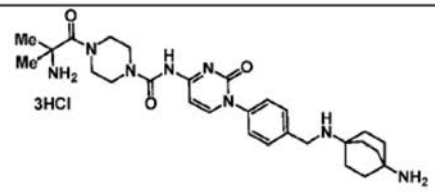
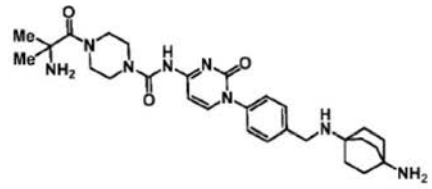
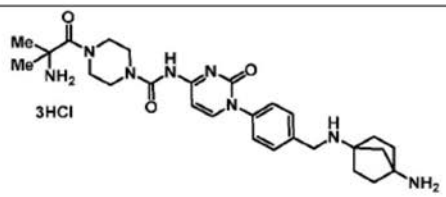
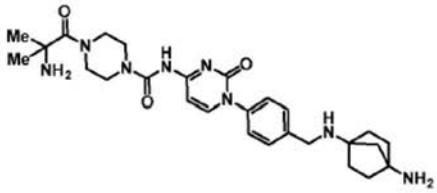
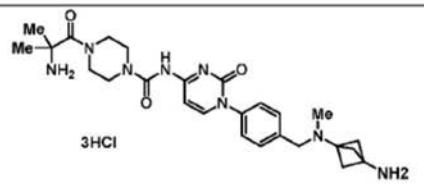
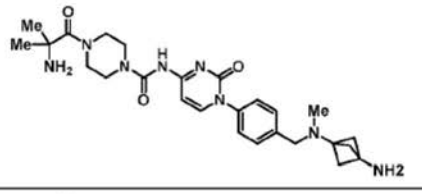
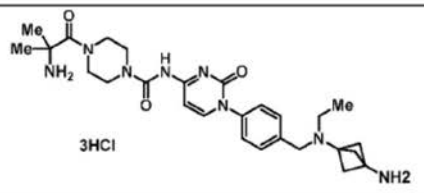
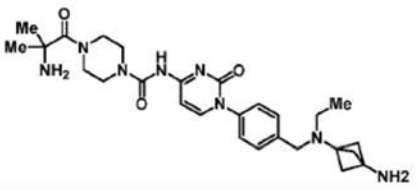
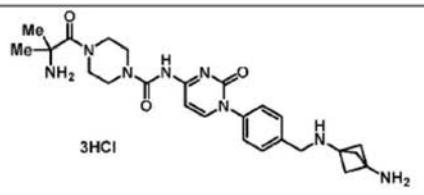
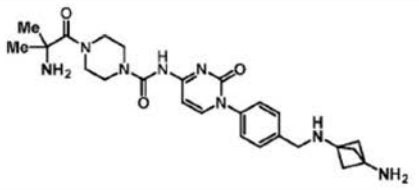
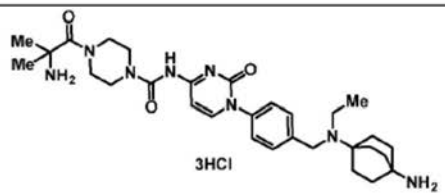
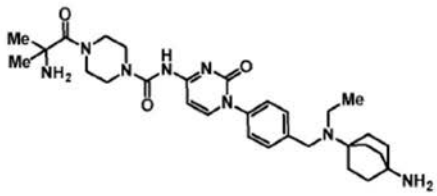
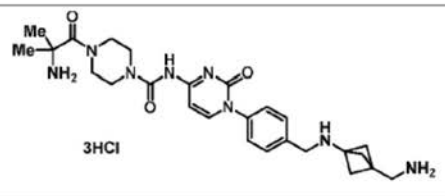
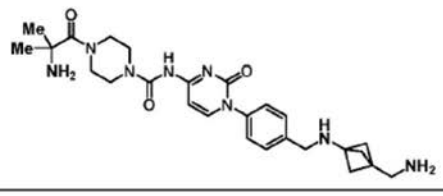
[0491]

编号	盐结构	游离碱结构
154	 3HCl	
155	 3HCl	
156	 3HCl	
157	 3HCl	
158	 3 CF_3COOH	
159	 3 HCl	

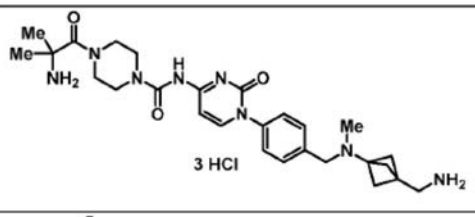
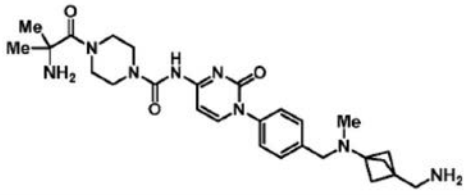
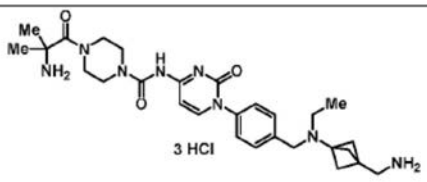
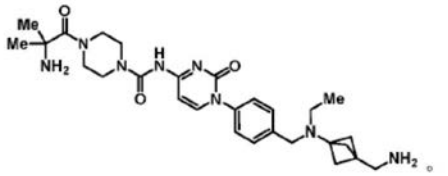
[0492]

编号	盐结构	游离碱结构
160		
161		
162		
163		
164		
165		
166		

[0493]

编号	盐结构	游离碱结构
167		
168		
169		
170		
171		
172		
173		

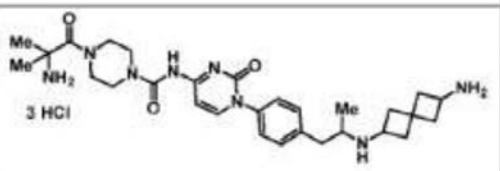
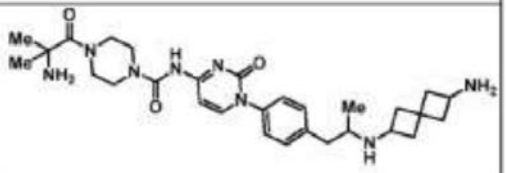
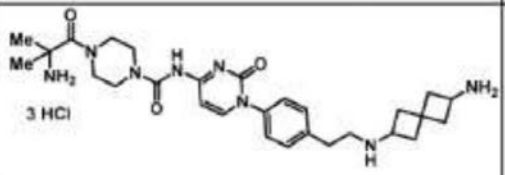
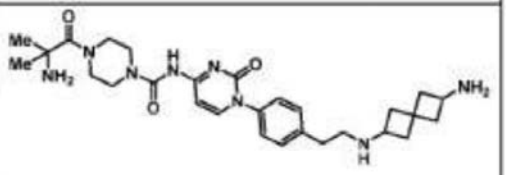
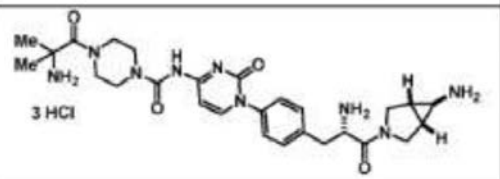
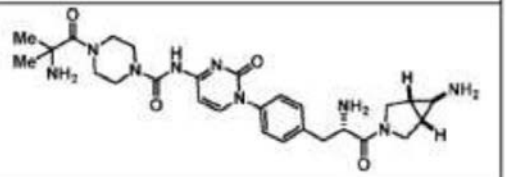
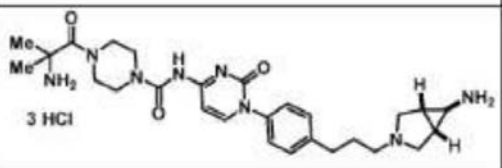
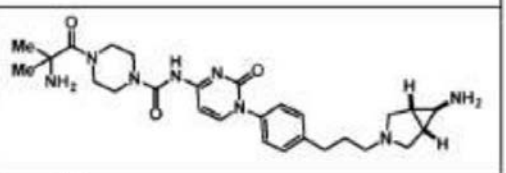
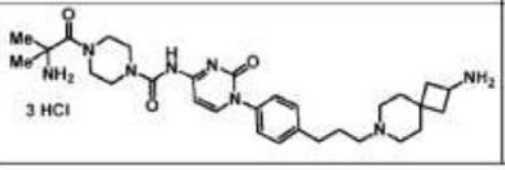
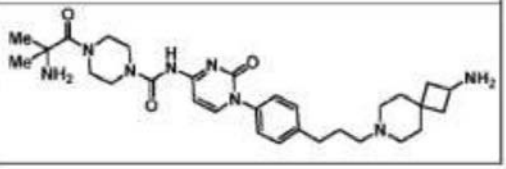
[0494]

编号	盐结构	游离碱结构
174		
175		

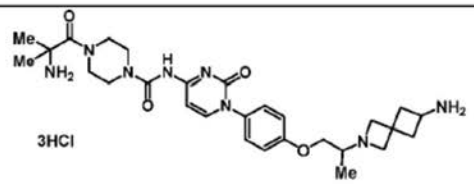
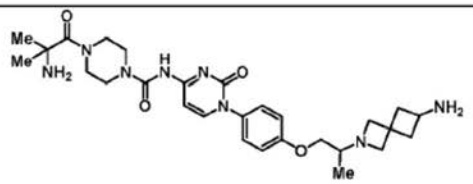
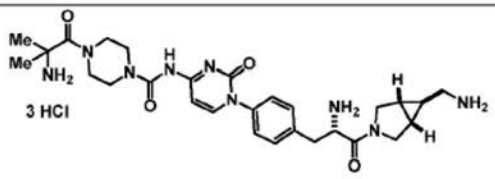
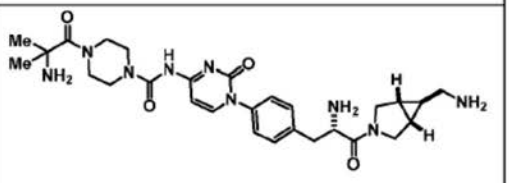
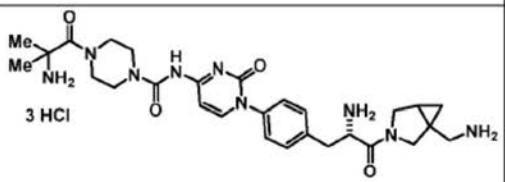
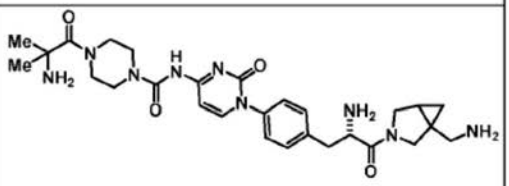
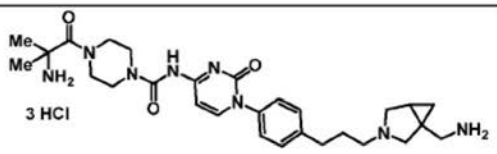
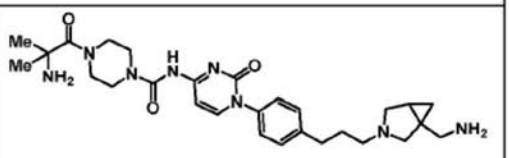
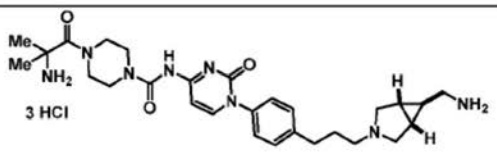
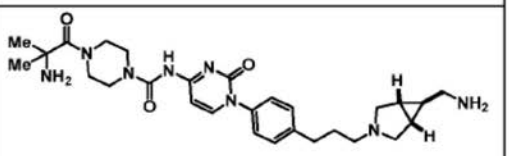
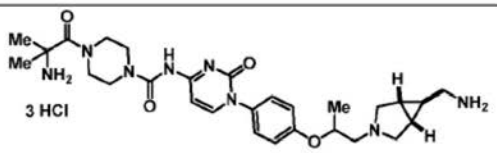
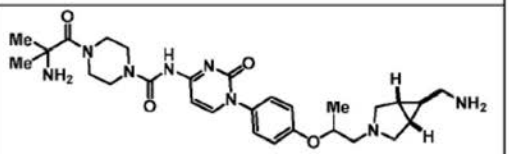
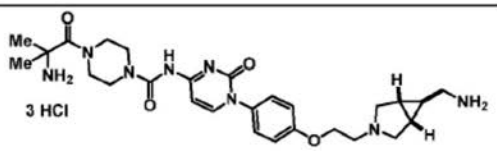
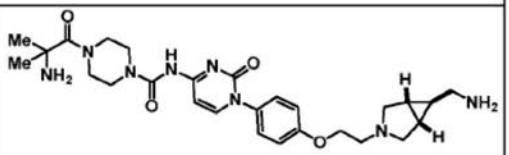
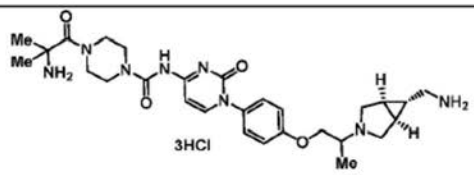
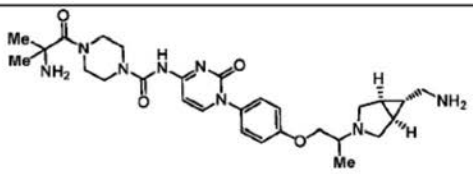
[0495] 在另一个方面，本公开提供了表9中描绘的化合物或其药学上可接受的盐。在表9中，显示了每种化合物的可能的药学上可接受的盐和游离碱。

[0496] 表9式I的化合物续

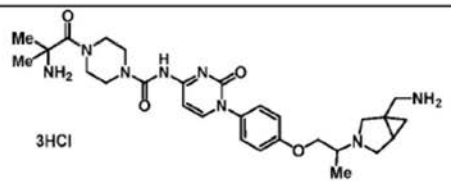
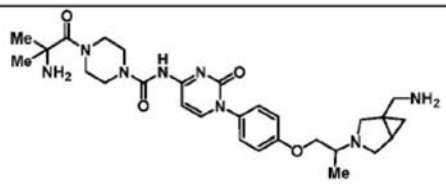
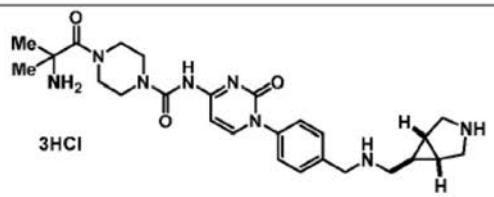
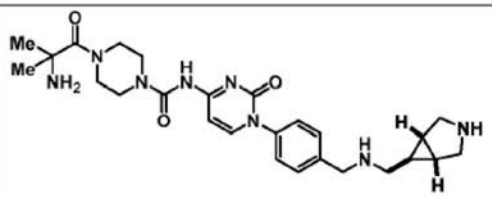
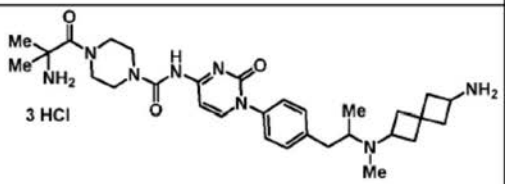
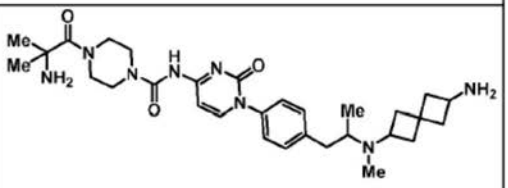
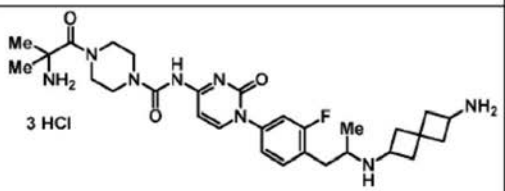
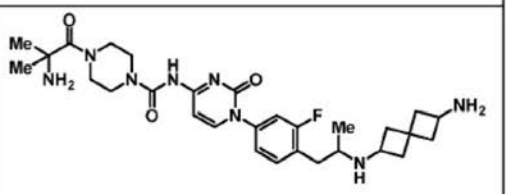
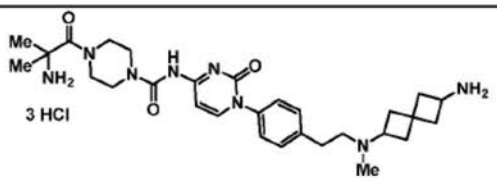
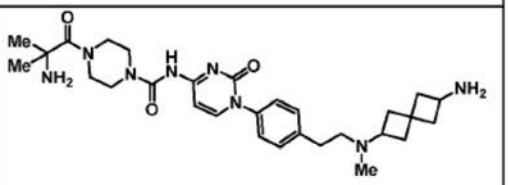
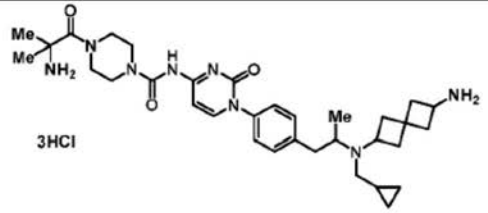
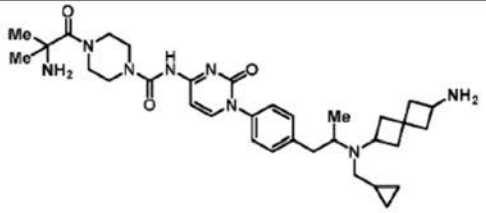
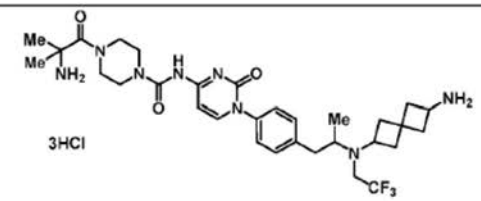
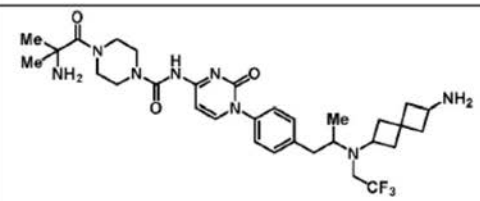
[0497]

编号	盐结构	游离碱结构
176		
177		
178		
179		
180		

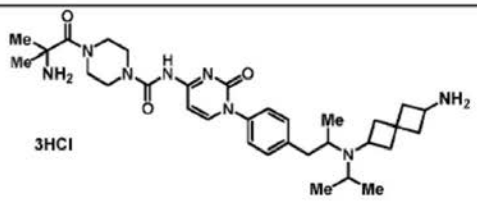
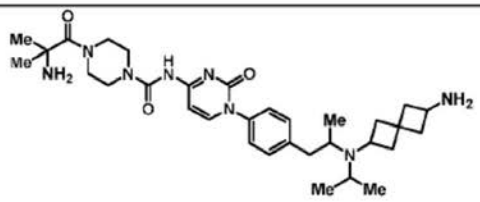
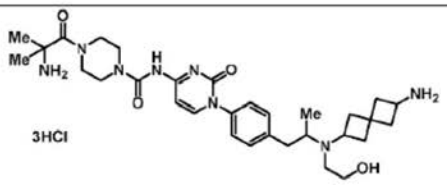
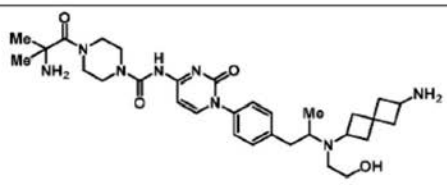
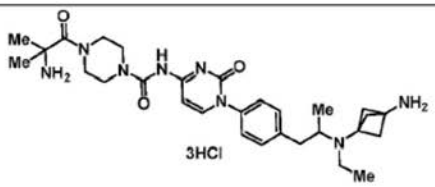
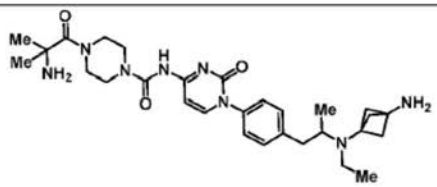
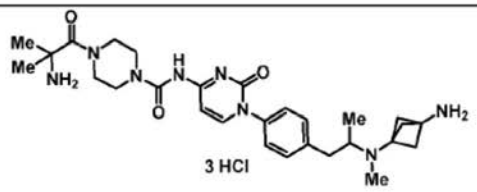
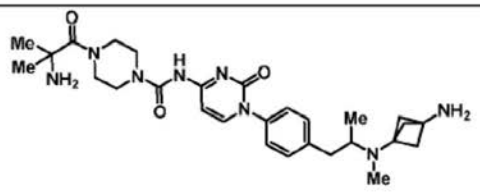
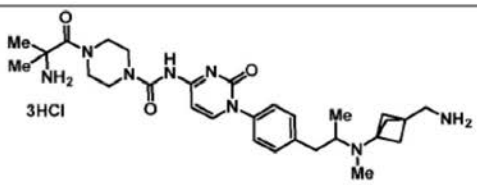
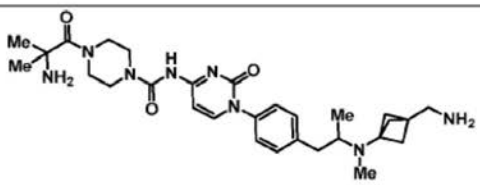
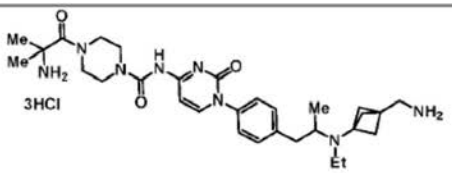
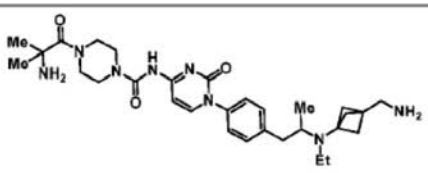
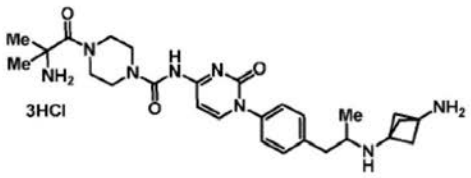
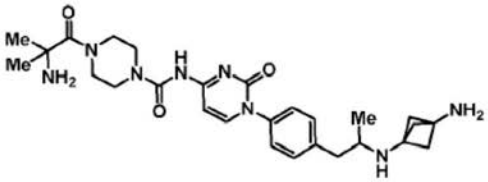
[0498]

编号	盐结构	游离碱结构
181		
182		
183		
184		
185		
186		
187		
188		

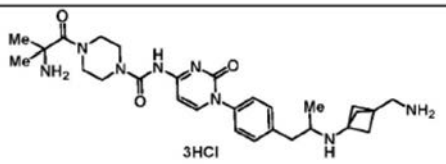
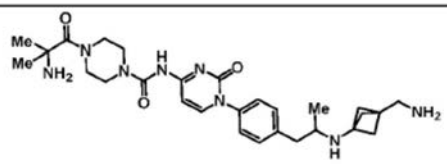
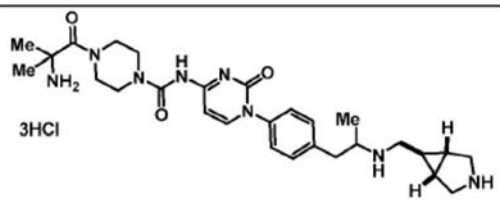
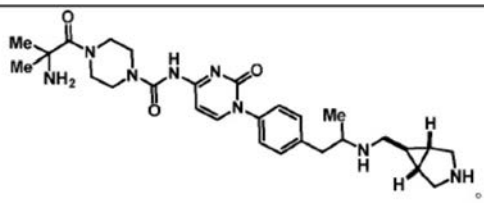
[0499]

编号	盐结构	游离碱结构
189		
190		
191		
192		
193		
194		
195		

[0500]

编号	盐结构	游离碱结构
196		
197		
198		
199		
200		
201		
202		

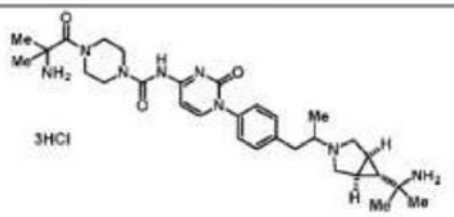
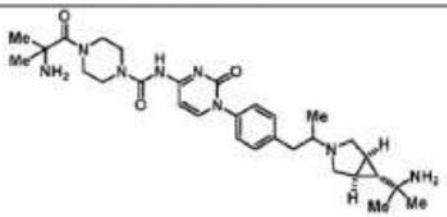
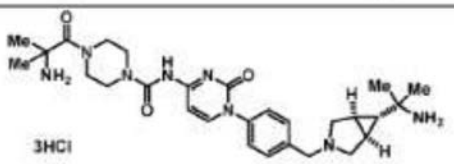
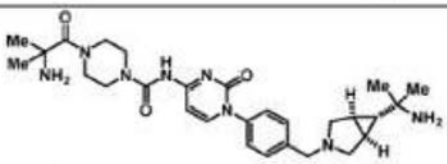
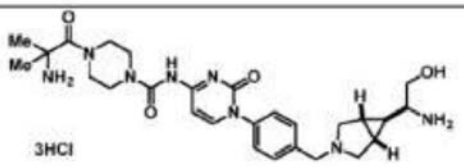
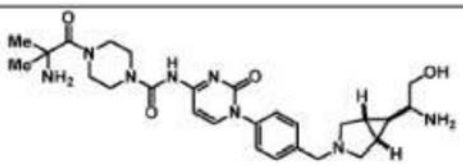
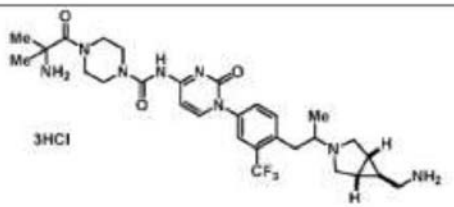
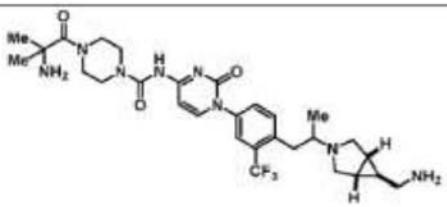
[0501]

编号	盐结构	游离碱结构
203		
204		

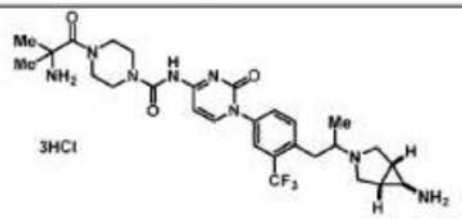
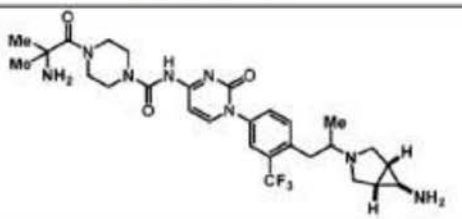
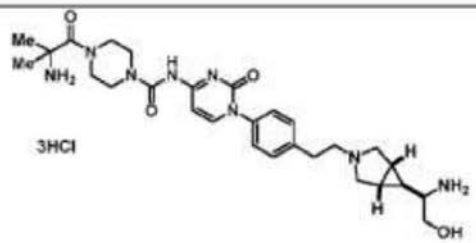
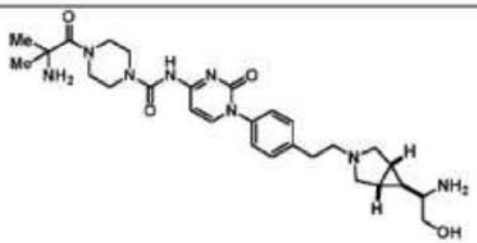
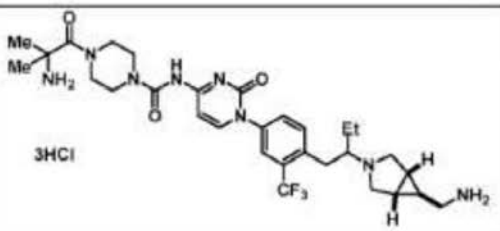
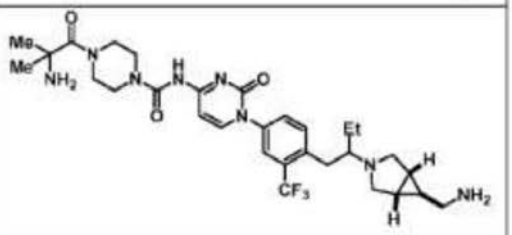
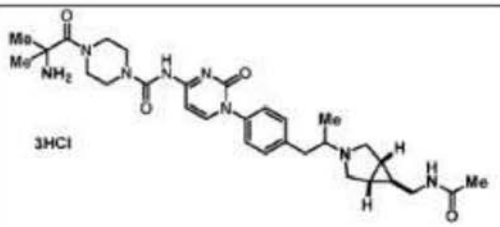
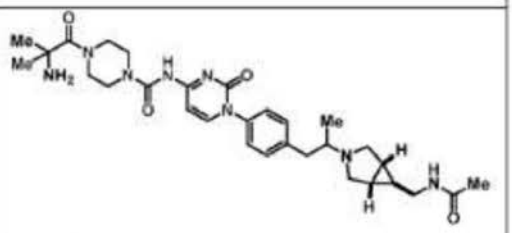
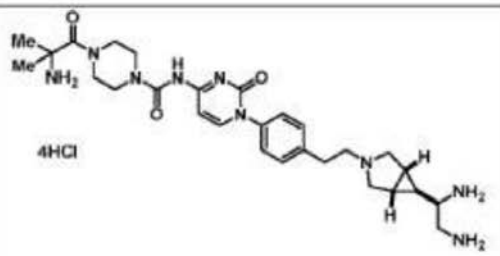
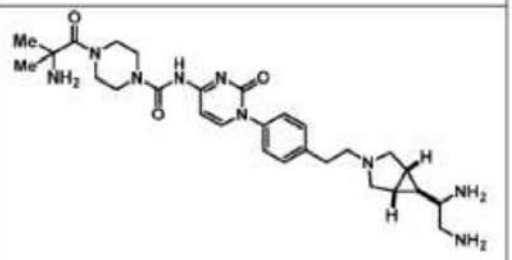
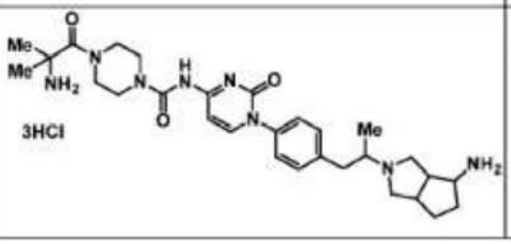
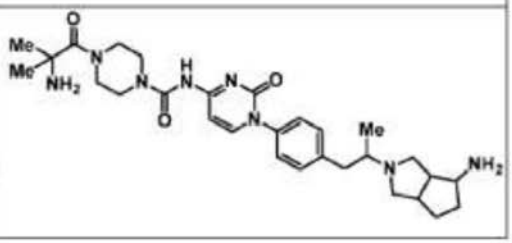
[0502] 在另一个方面，本公开提供了表10中描绘的化合物或其药学上可接受的盐。在表10中，显示了每种化合物的可能的药学上可接受的盐和游离碱。

[0503] 表10式I的化合物续

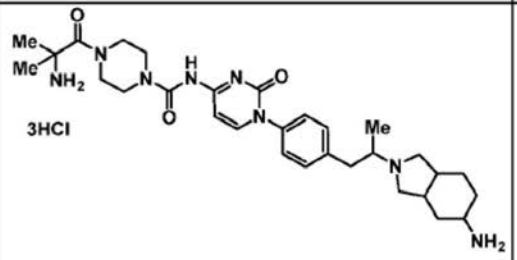
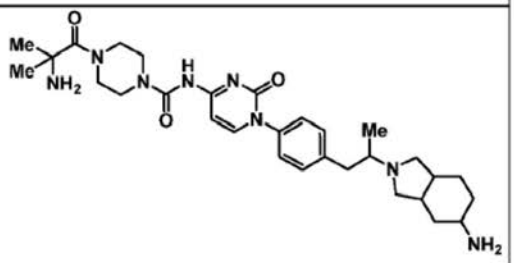
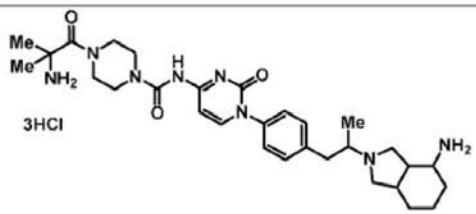
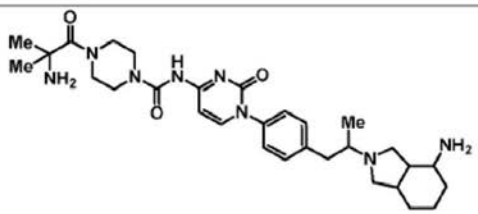
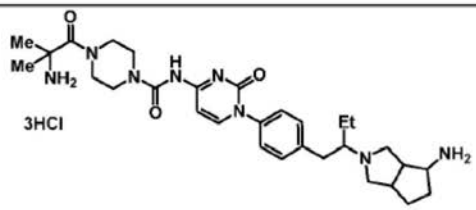
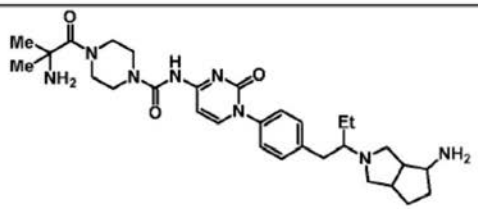
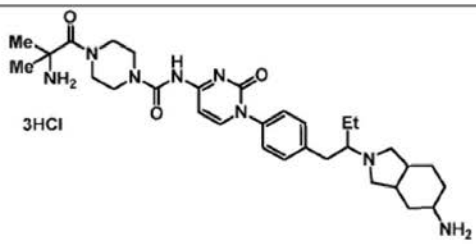
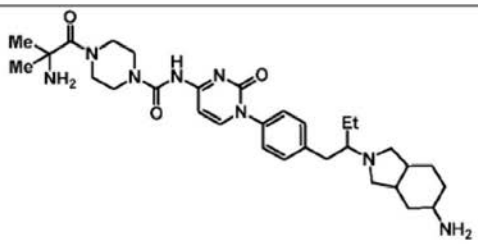
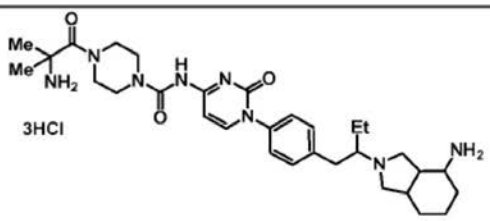
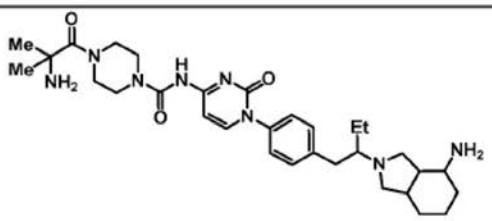
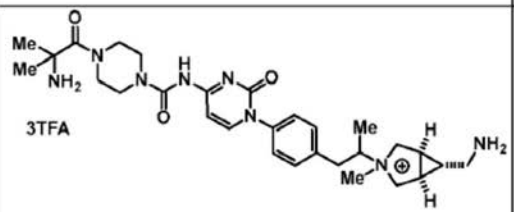
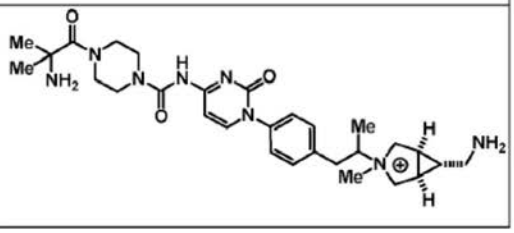
[0504]

编号	盐结构	游离碱结构
205		
206		
207		
208		

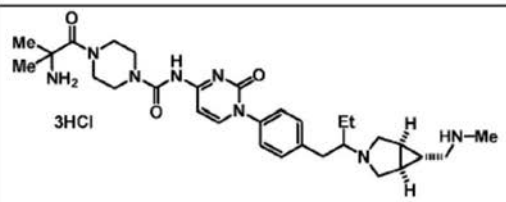
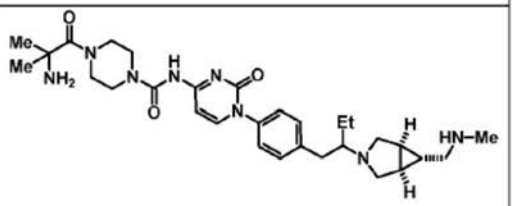
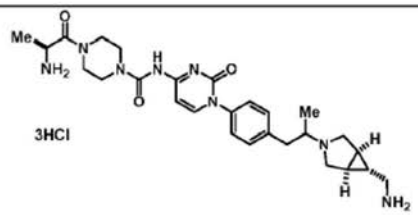
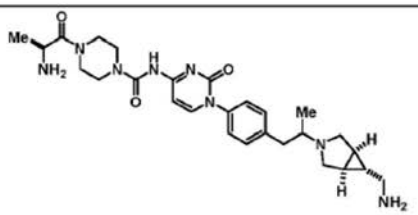
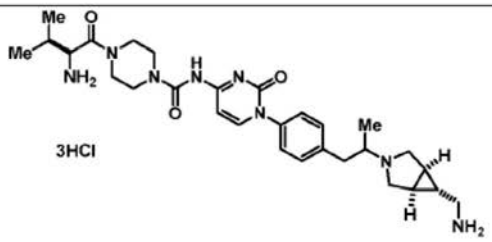
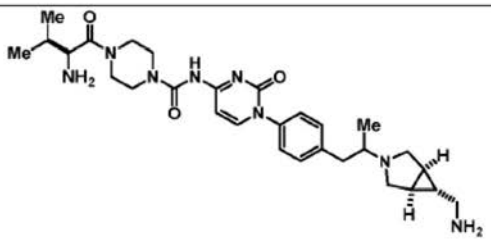
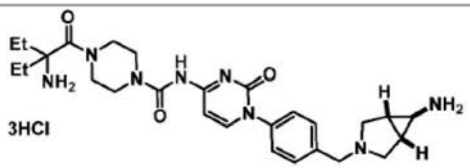
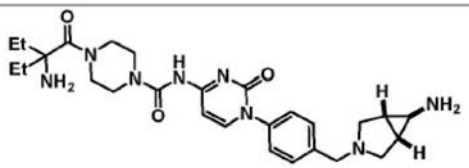
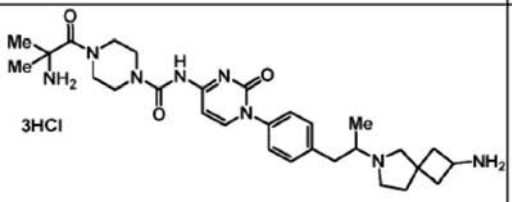
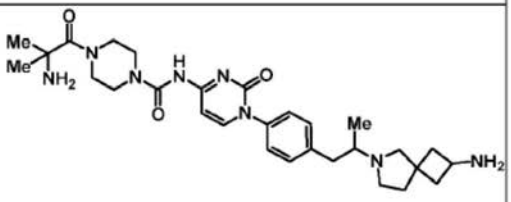
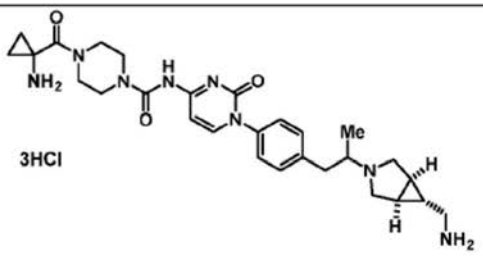
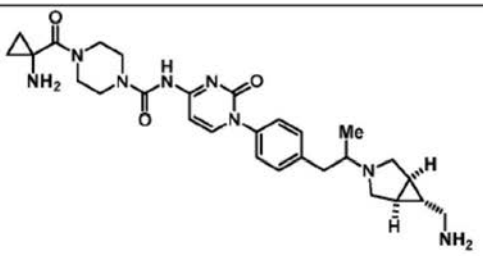
[0505]

编号	盐结构	游离碱结构
209		
210		
211		
212		
213		
214		

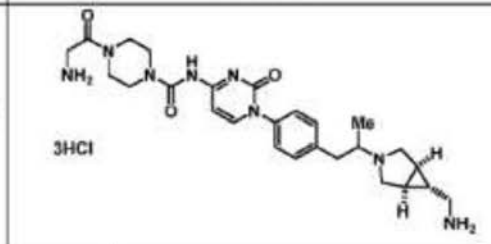
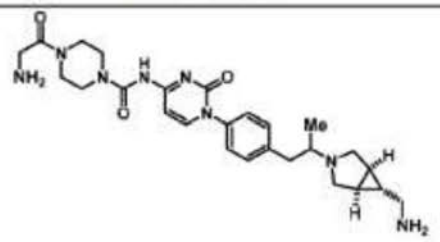
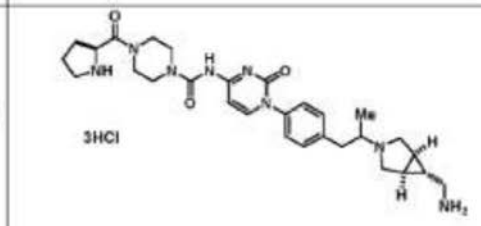
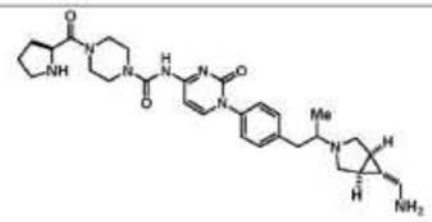
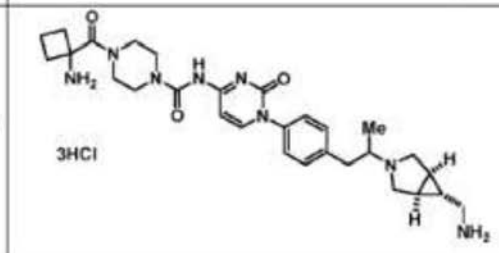
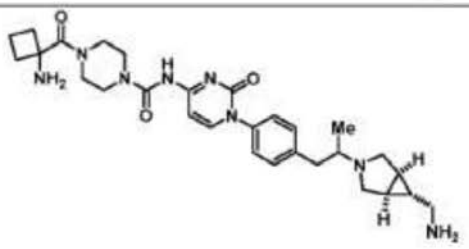
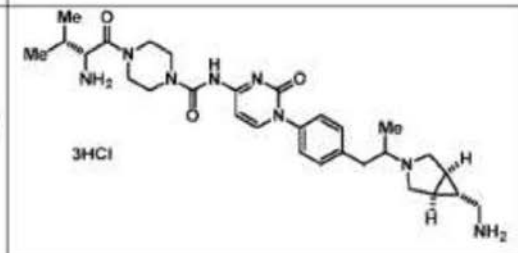
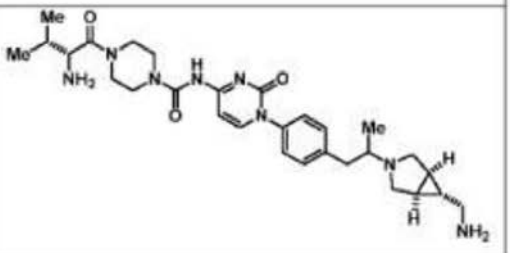
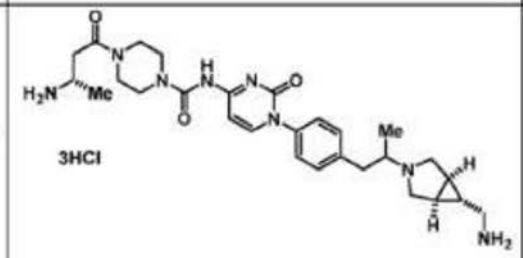
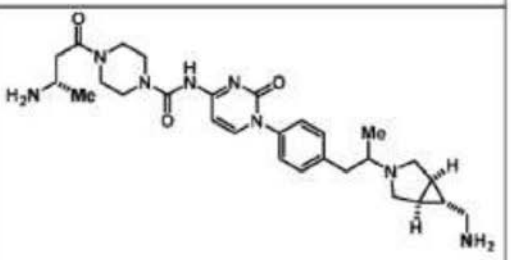
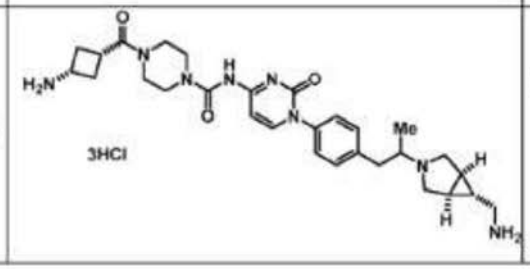
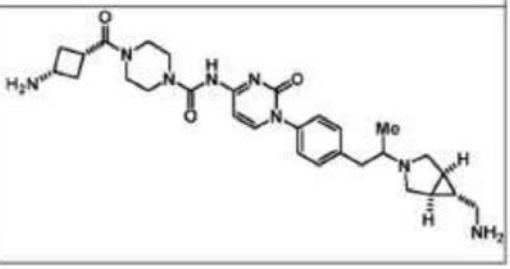
[0506]

编号	盐结构	游离碱结构
215		
216		
217		
218		
219		
220		

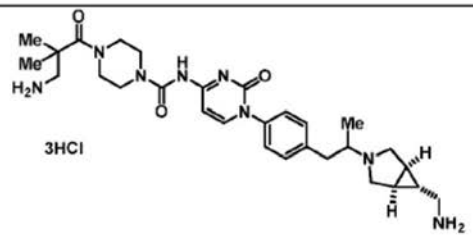
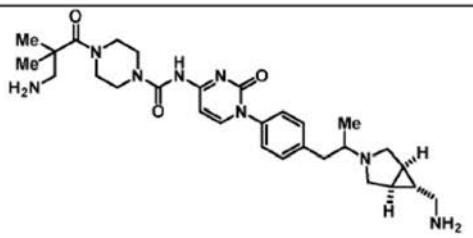
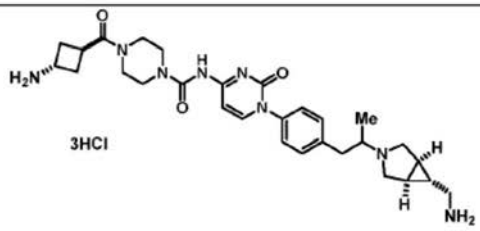
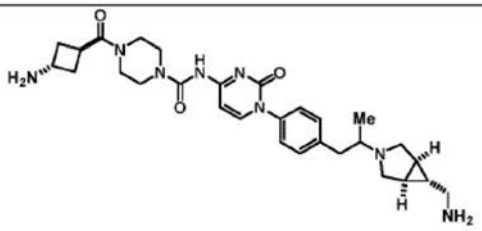
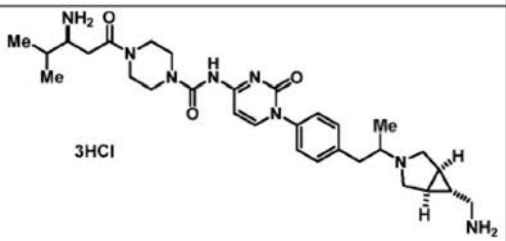
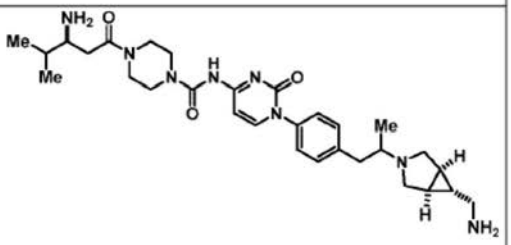
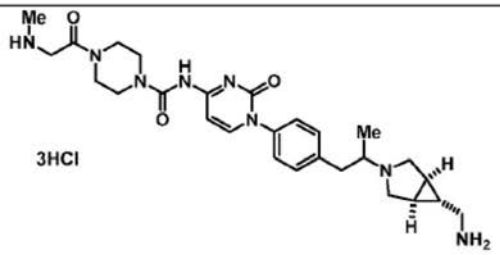
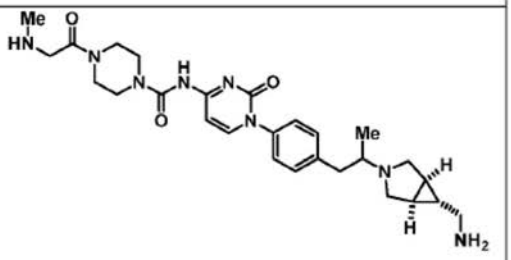
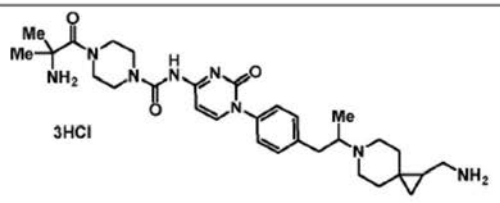
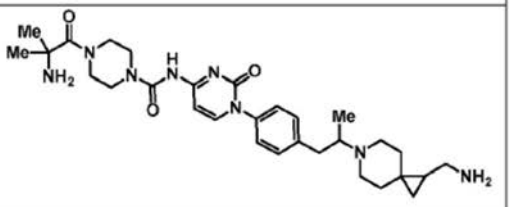
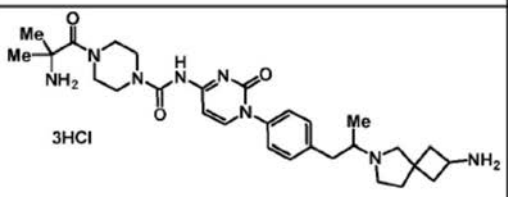
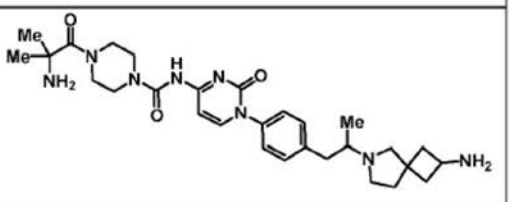
[0507]

编号	盐结构	游离碱结构
221		
222		
223		
224		
225		
226		

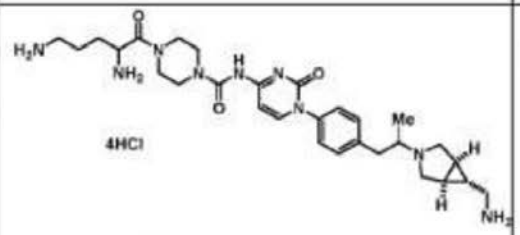
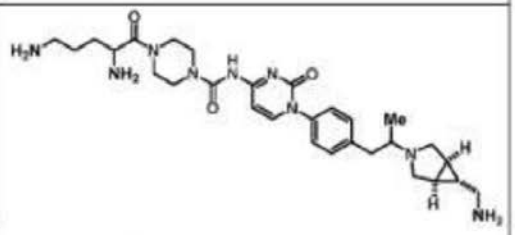
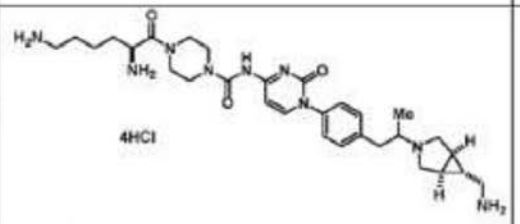
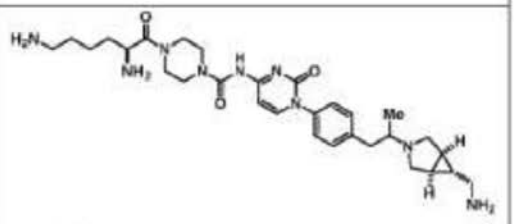
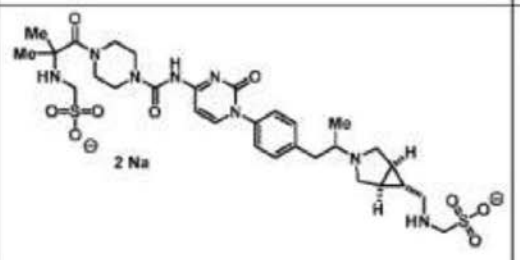
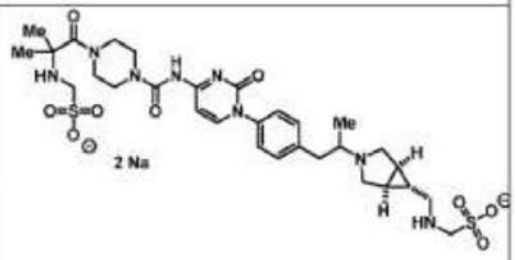
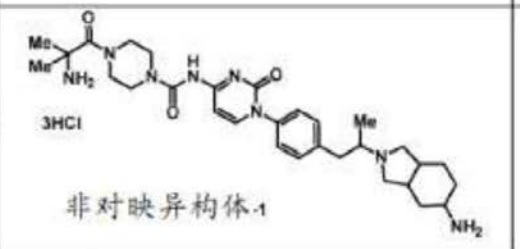
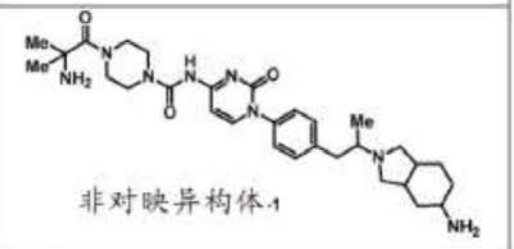
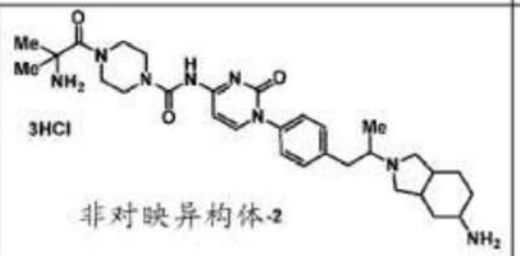
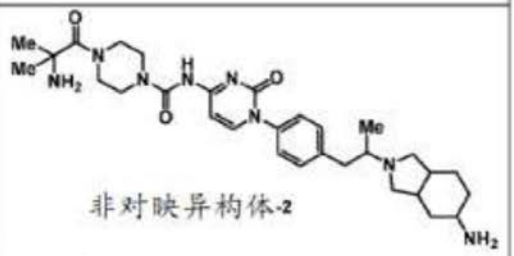
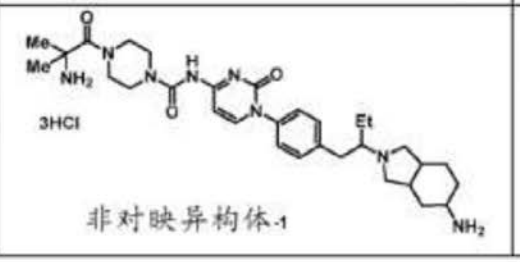
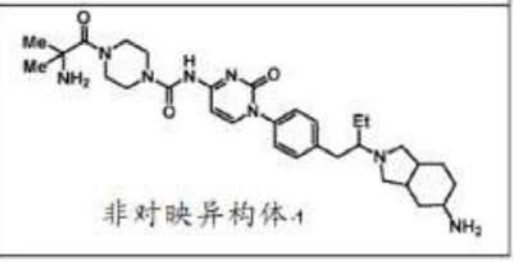
[0508]

编号	盐结构	游离碱结构
227		
228		
229		
230		
231		
232		

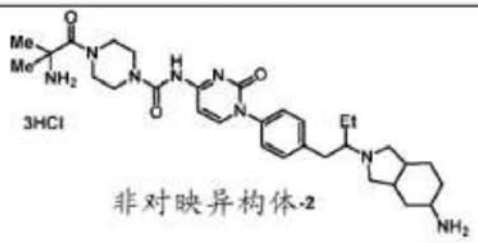
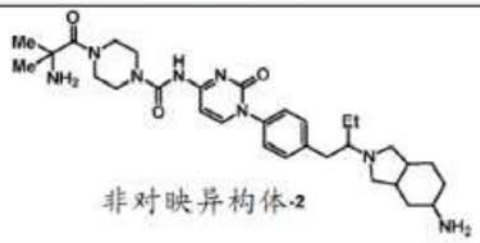
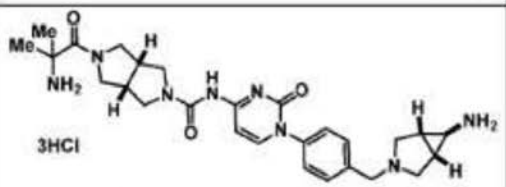
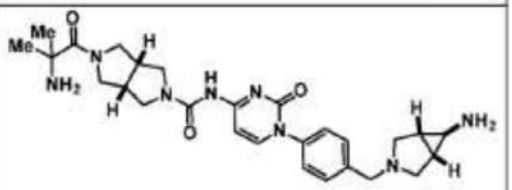
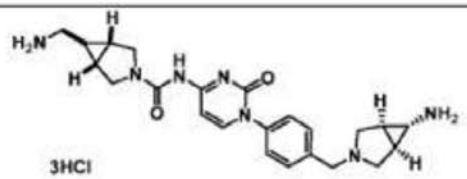
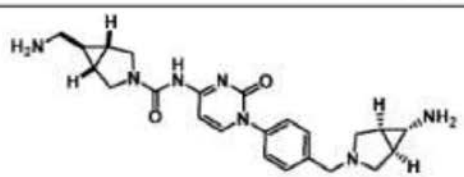
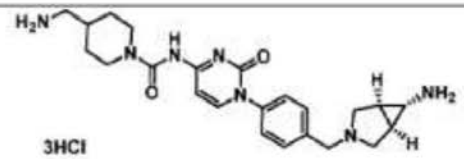
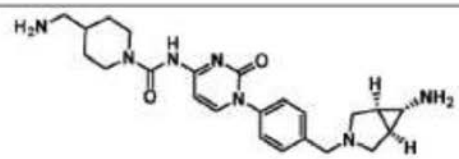
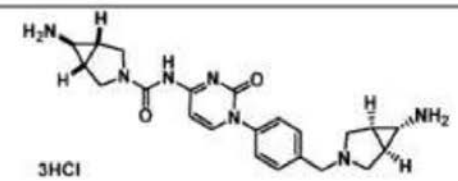
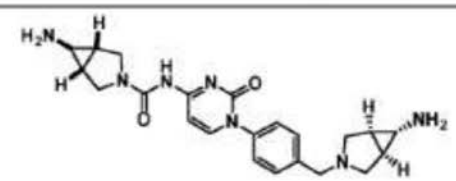
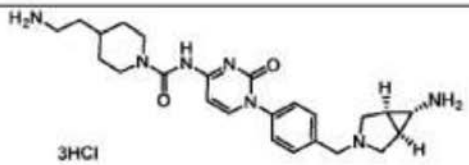
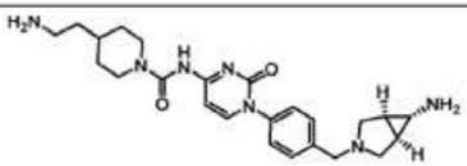
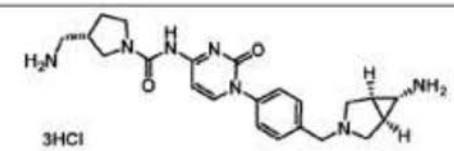
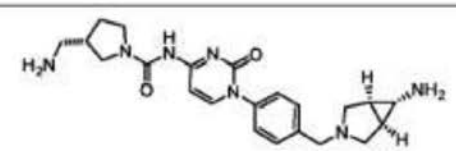
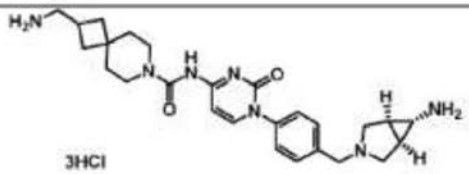
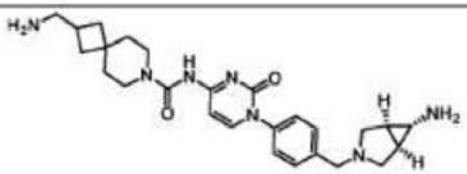
[0509]

编号	盐结构	游离碱结构
233		
234		
235		
236		
237		
238		

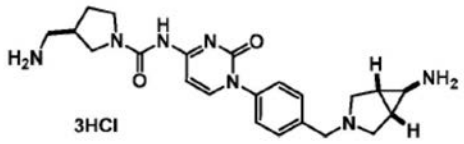
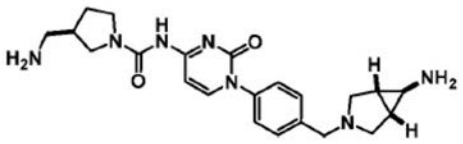
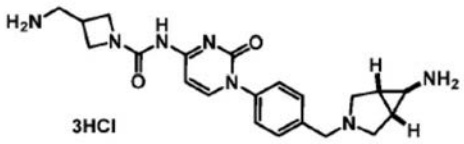
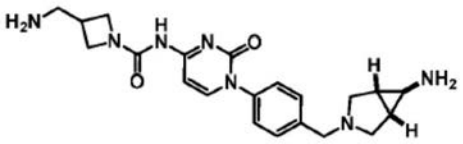
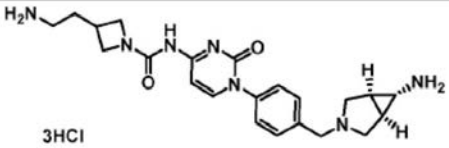
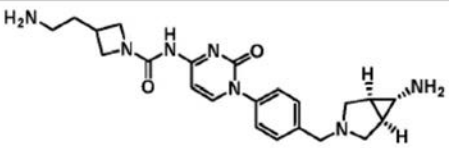
[0510]

编号	盐结构	游离碱结构
239		
240		
241		
242		
243		
244		

[0511]

编号	盐结构	游离碱结构
245		
246		
247		
248		
249		
250		
251		
252		

[0512]

编号	盐结构	游离碱结构
253		
254		
255		

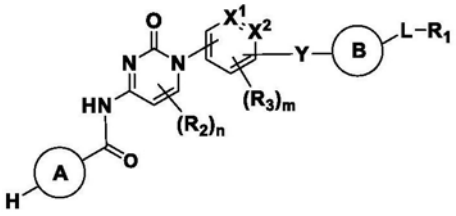
[0513] 在另一个实施方案中，式I的化合物或其药学上可接受的盐选自表7、表8、表9和表10中的任一个中所列的化合物。

[0514] 在另一个实施方案中，式IIA或IIB的化合物或其药学上可接受的盐选自表7中所列的化合物。

[0515] 在另一个实施方案中，式IIIA或IIIB的化合物或其药学上可接受的盐选自表8中所列的化合物。

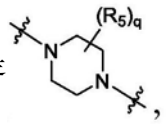
[0516] 在另一个实施方案中，式IV的化合物或其药学上可接受的盐选自表9中所列的化合物。

[0517] 在另一个方面，本公开提供了一种式V的化合物：

[0518] 

V

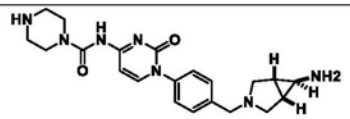
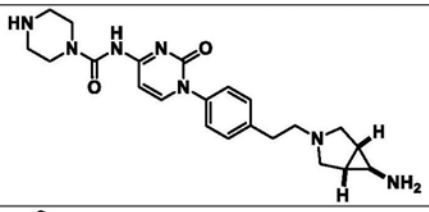
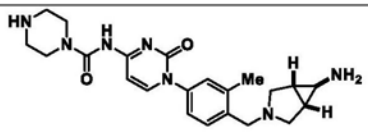
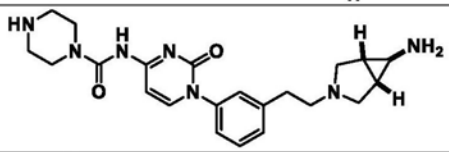
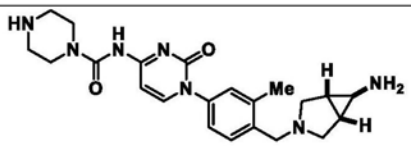
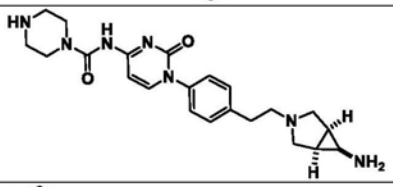
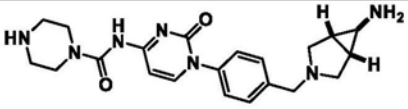
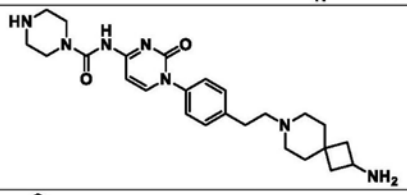
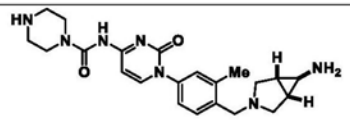
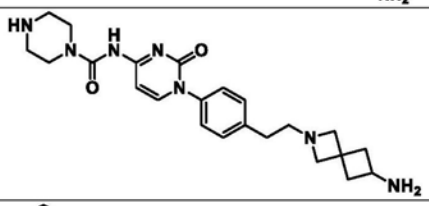
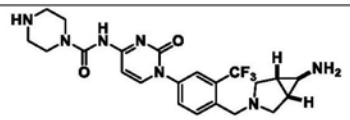
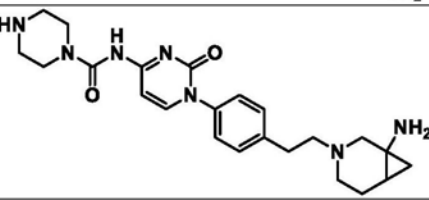
[0519] 或其药学上可接受的盐，其中环A、Z、X^1、X^2、R_1、R_2、R_3、L、环B、m和n具有如前述段落中提供的定义。

[0520] 在式V的化合物的另一个实施方案中，环A是  并且R_5和q具有如前述段落中提供的定义。

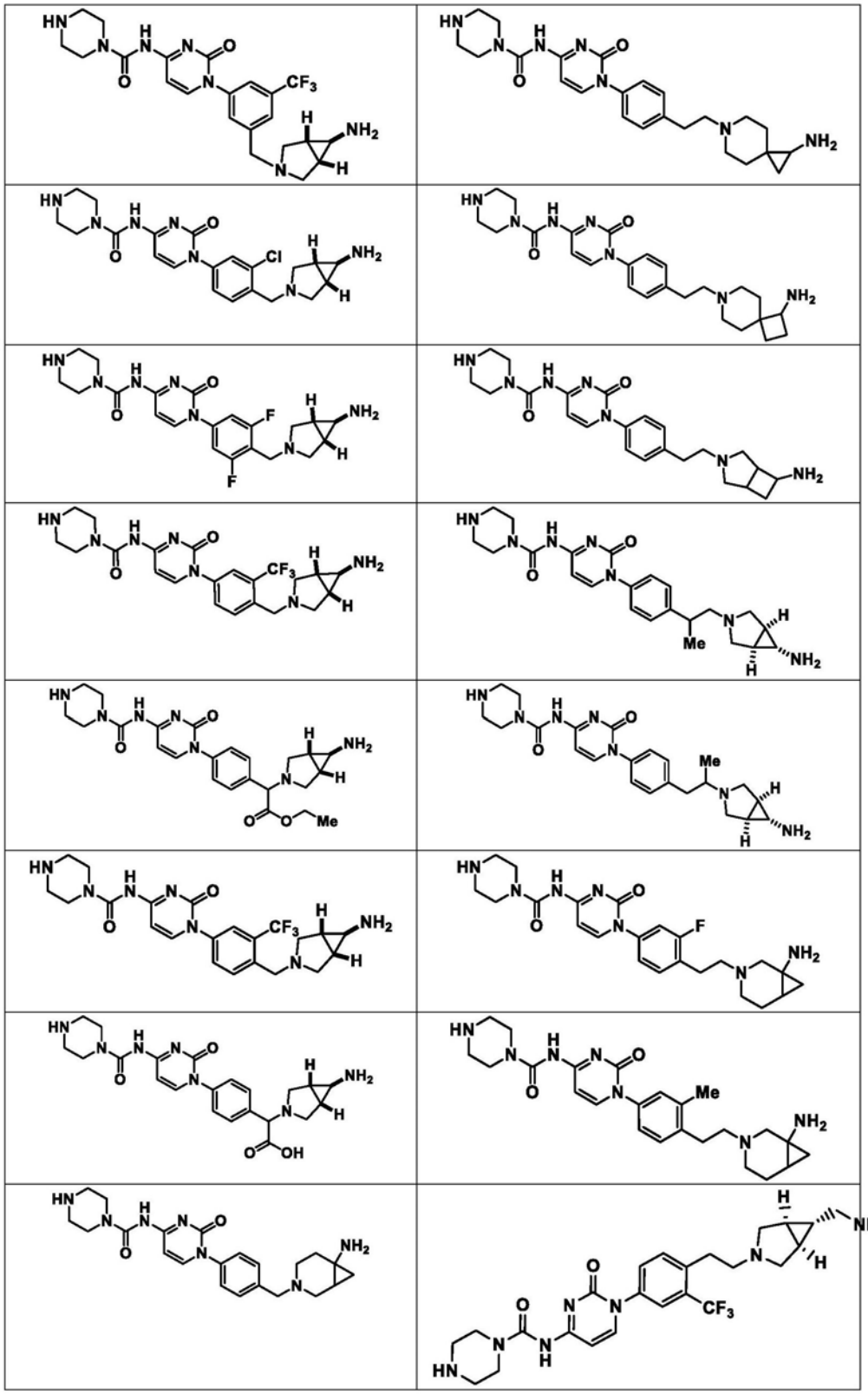
[0521] 在另一个实施方案中，式V的化合物选自如以下表11中描绘的化合物。

[0522] 表11式V的化合物

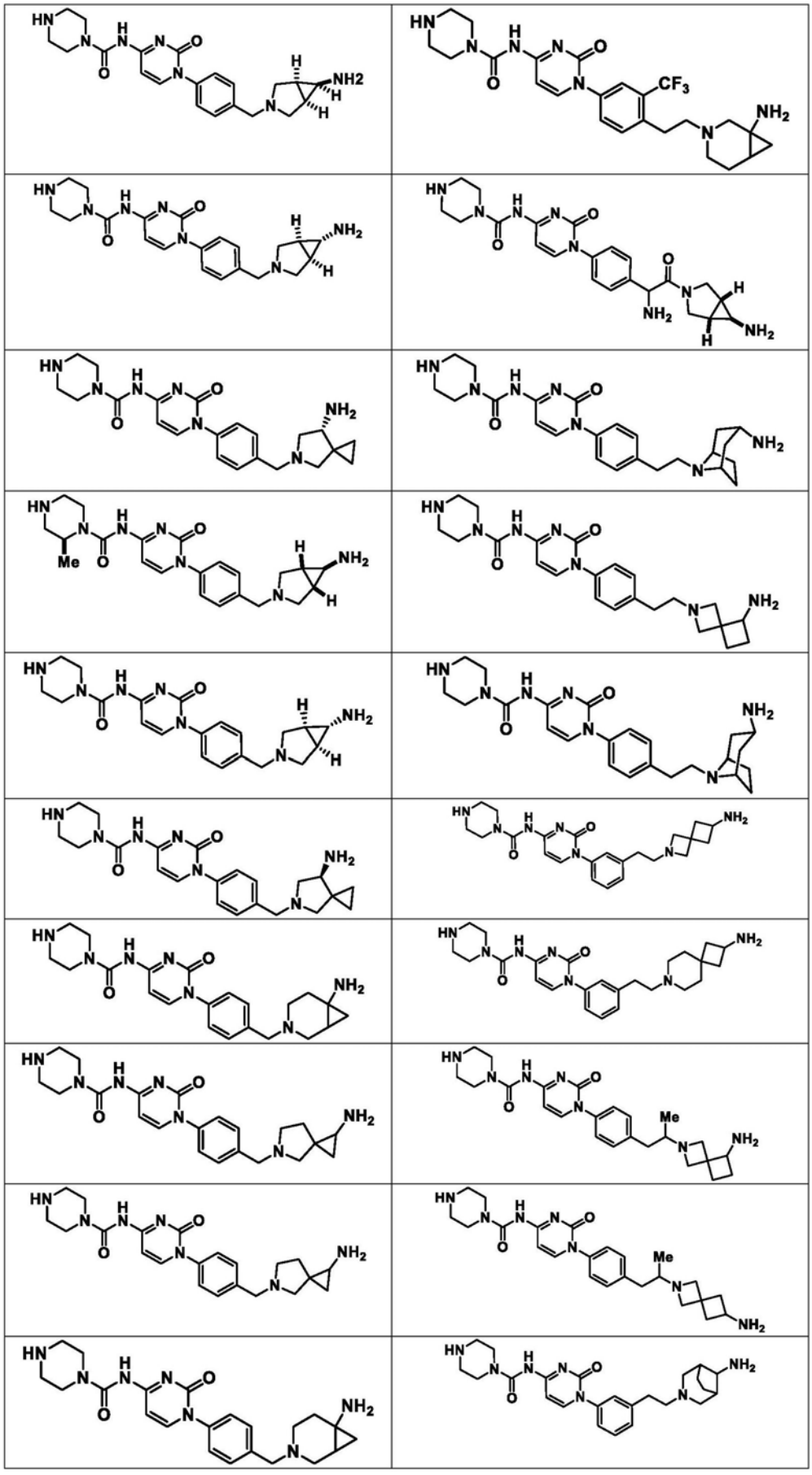
[0523]

结构	结构
	
	
	
	
	
	

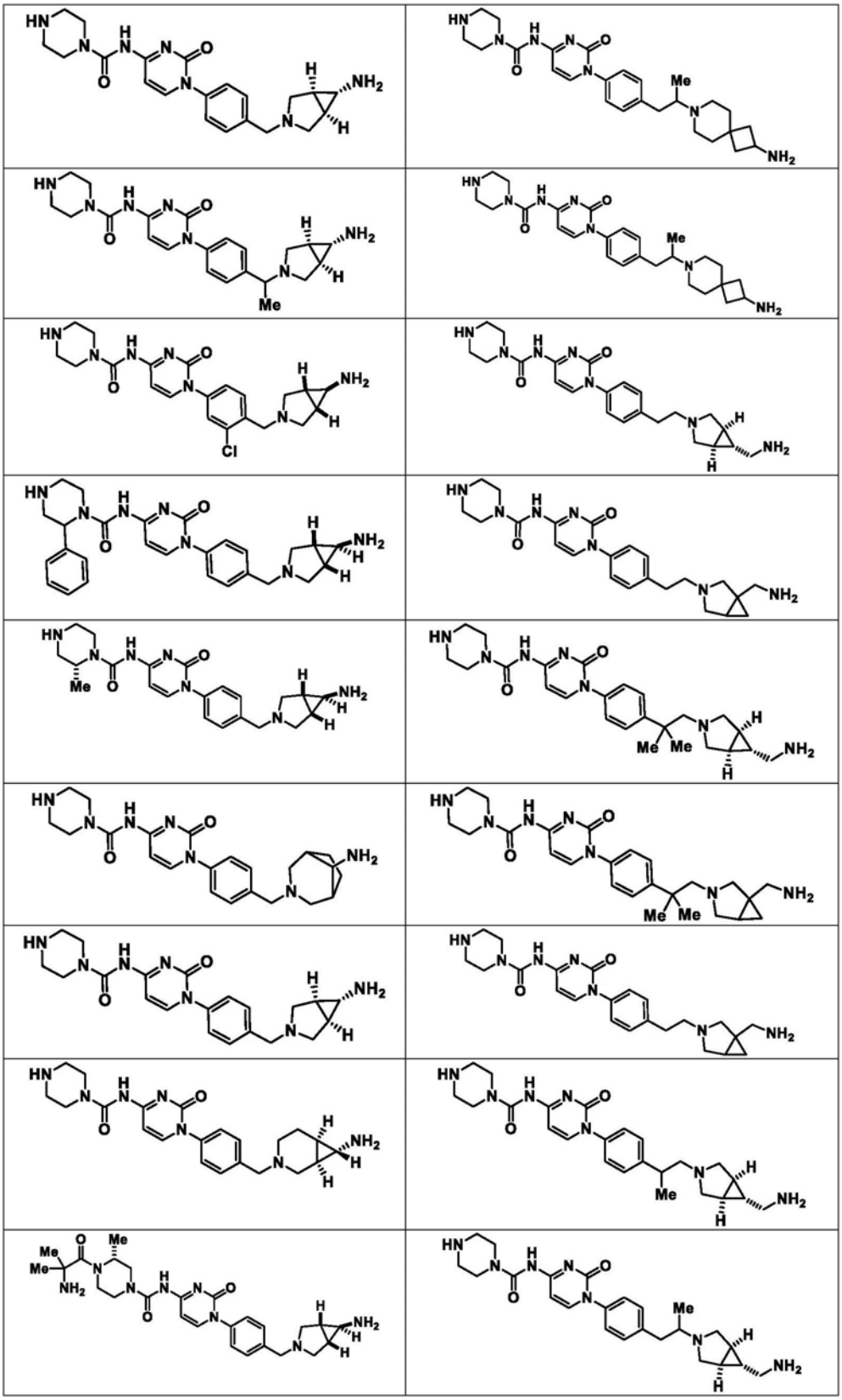
[0524]



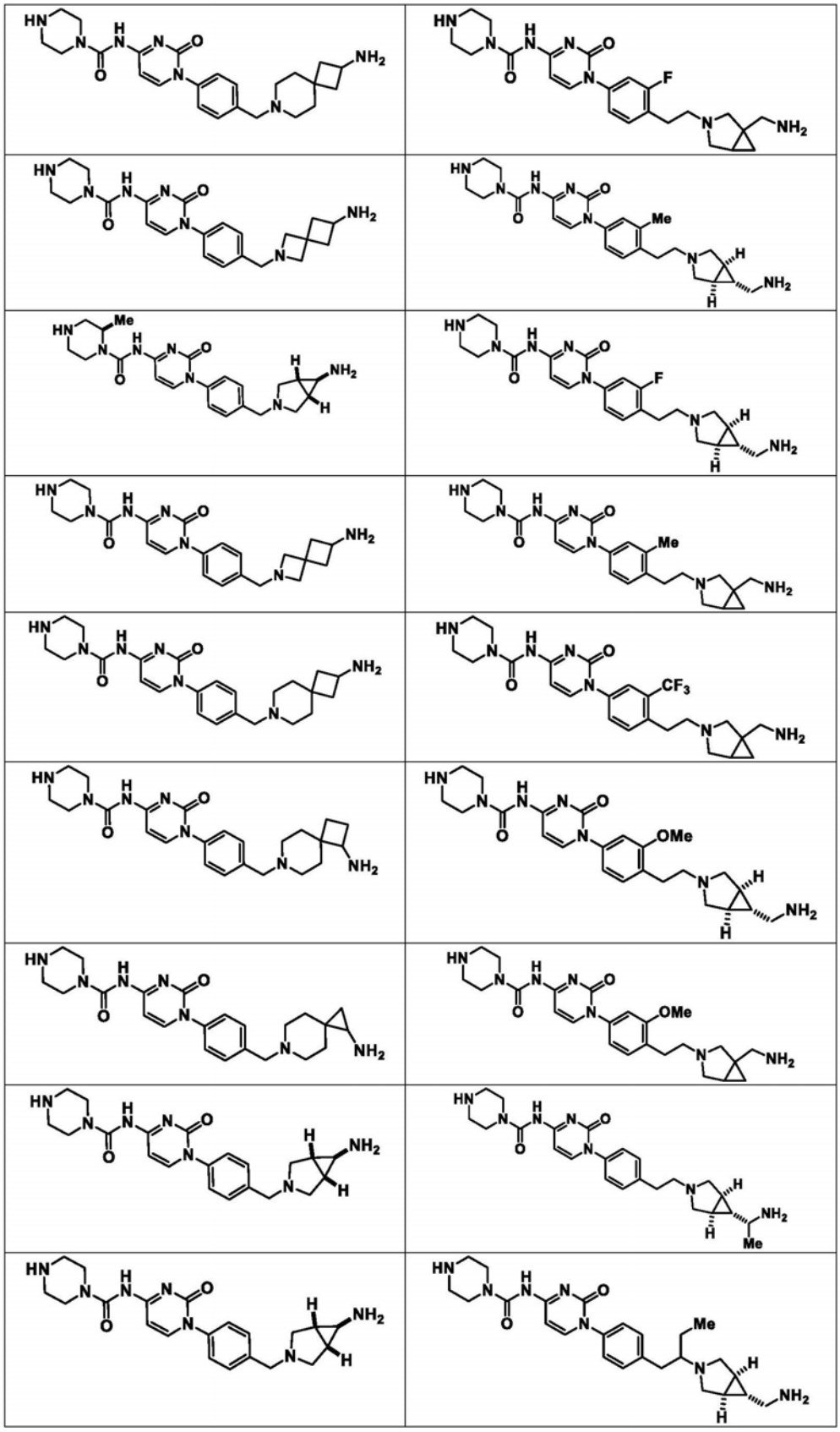
[0525]



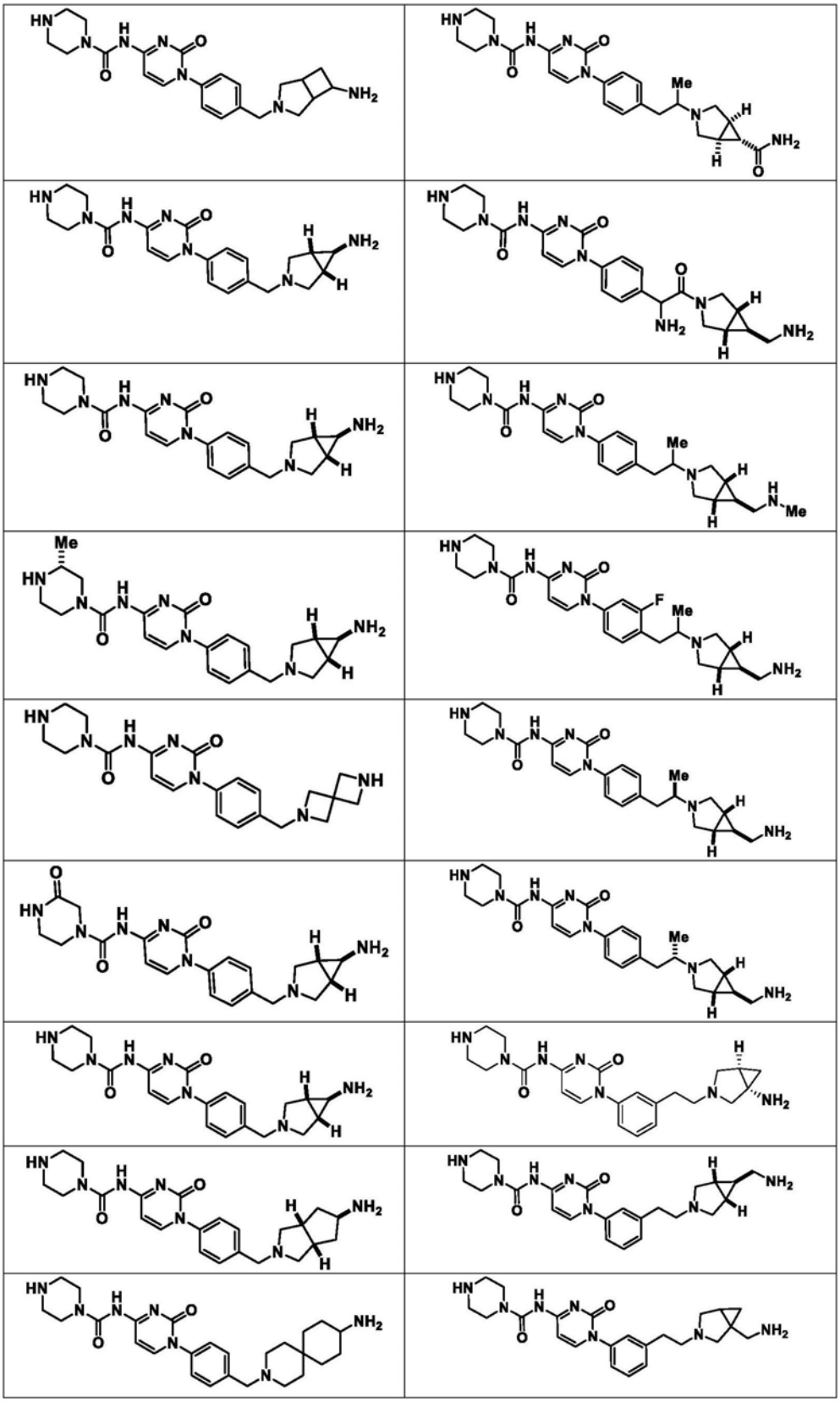
[0526]



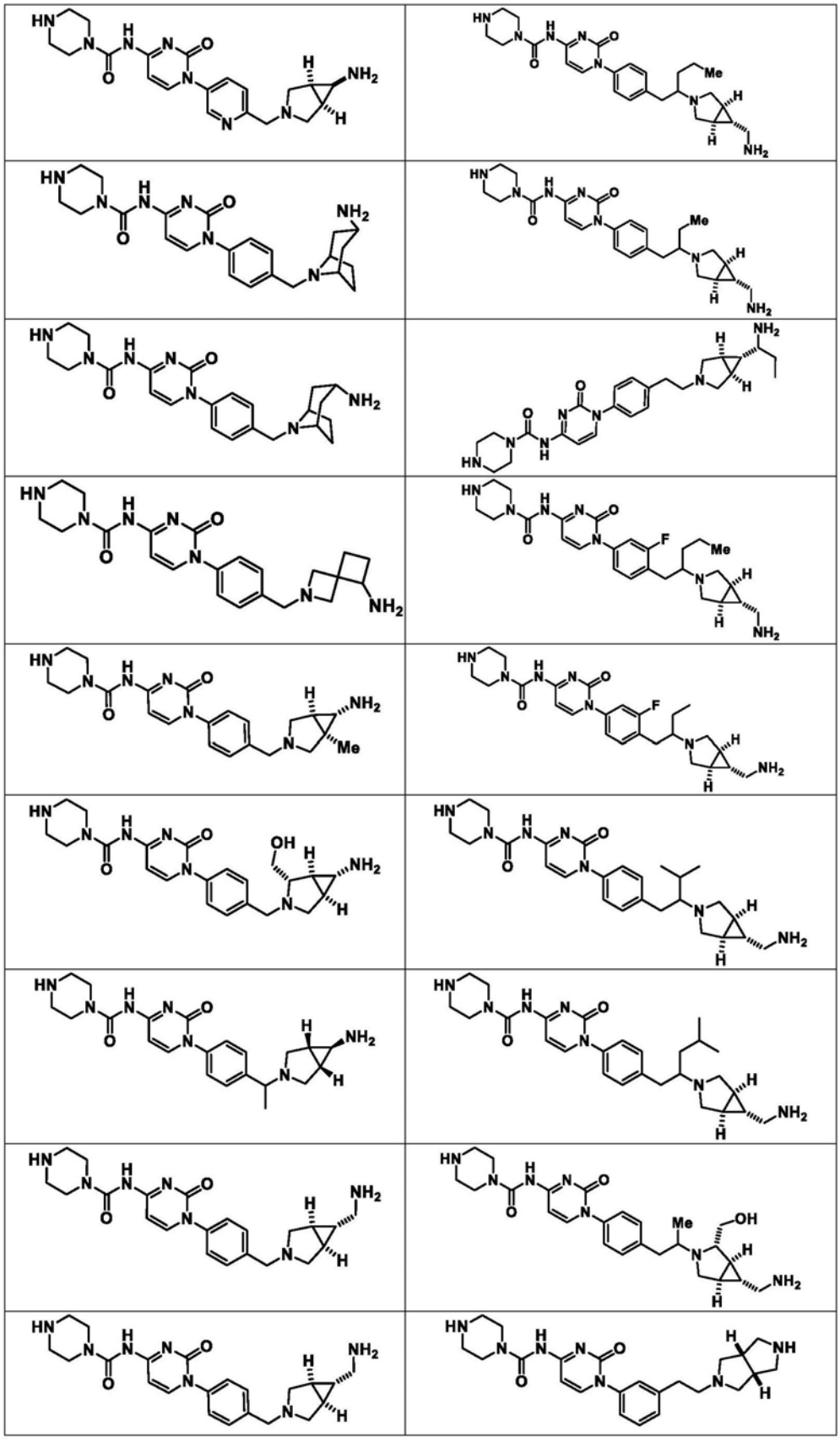
[0527]



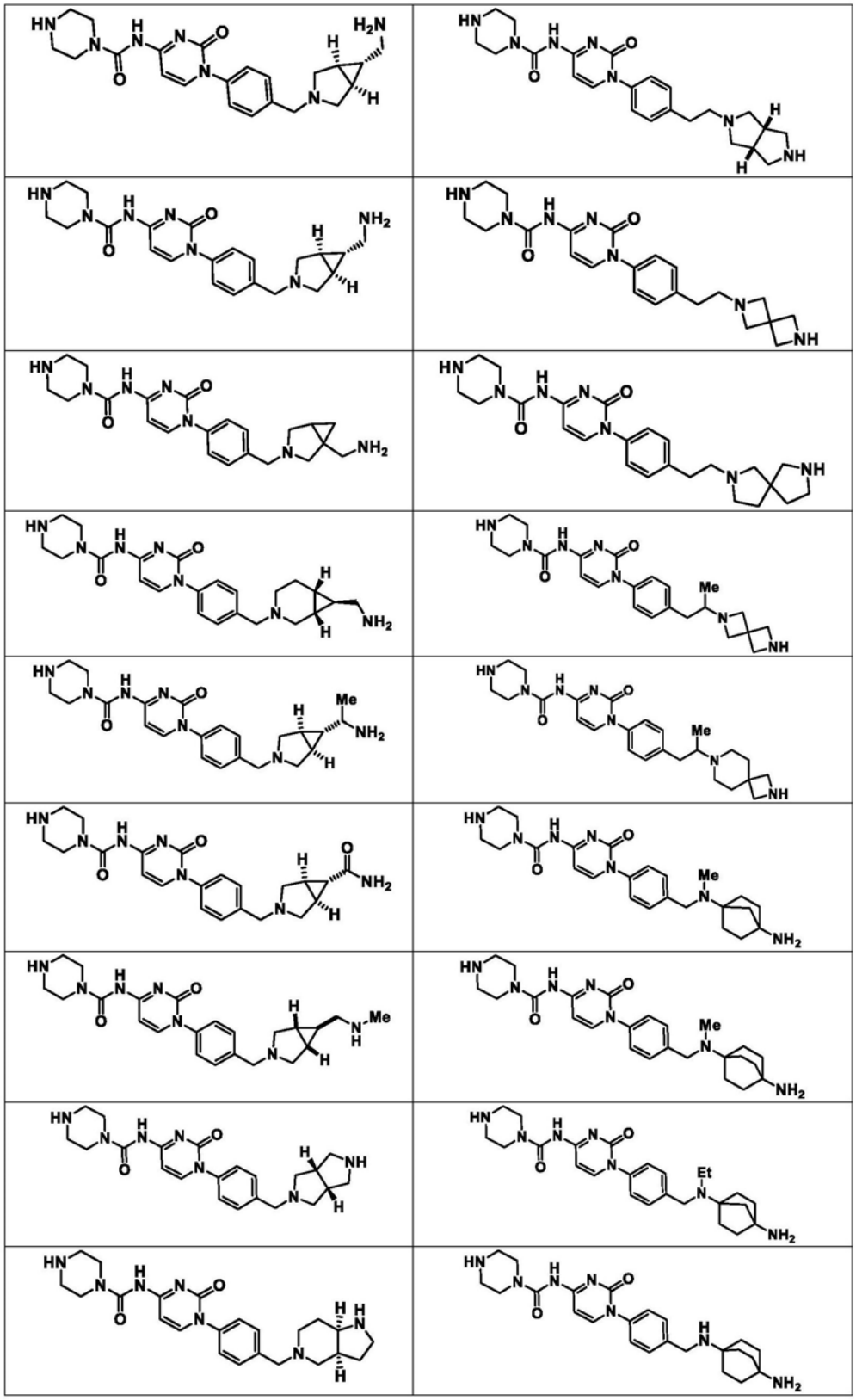
[0528]



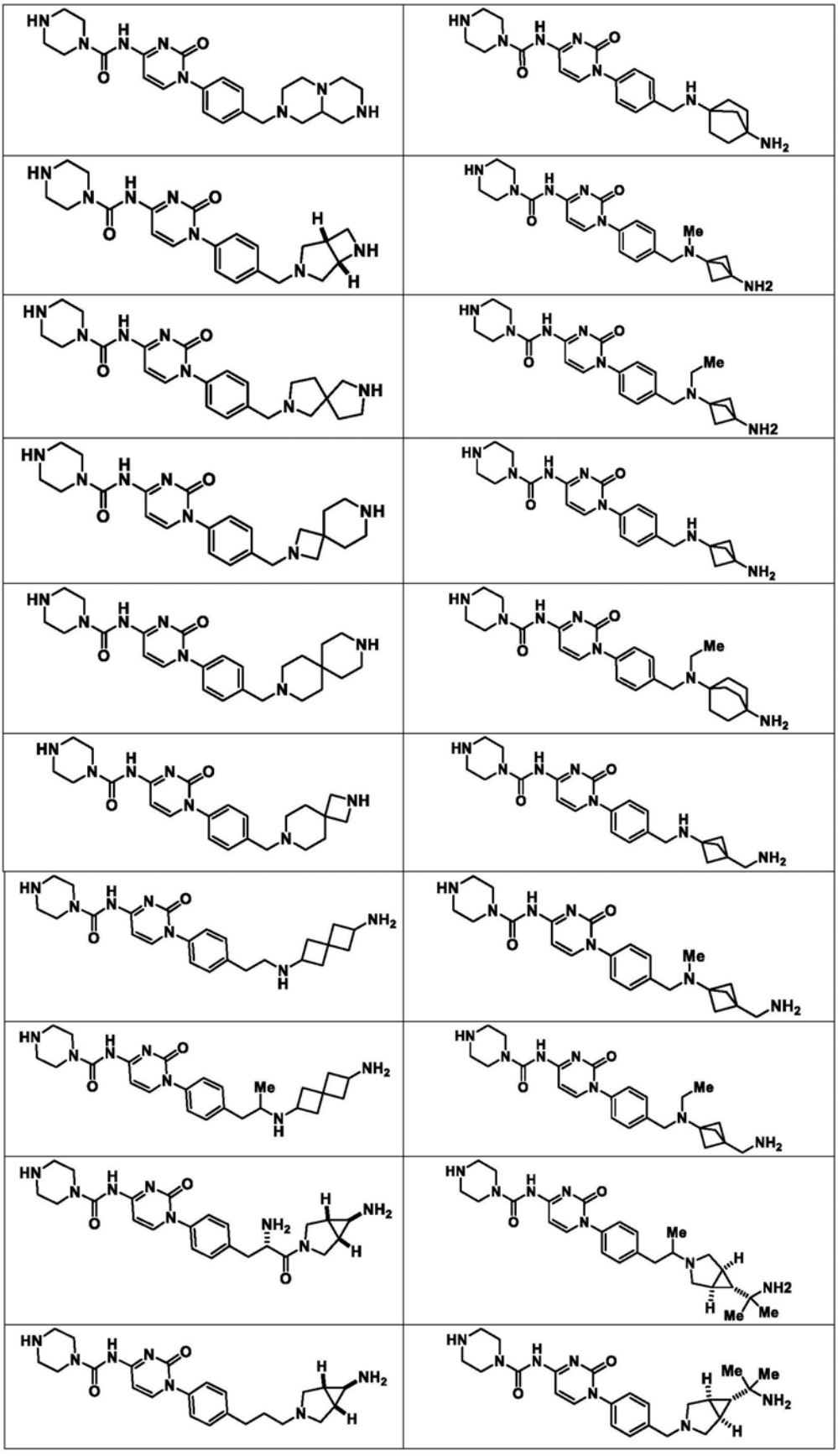
[0529]



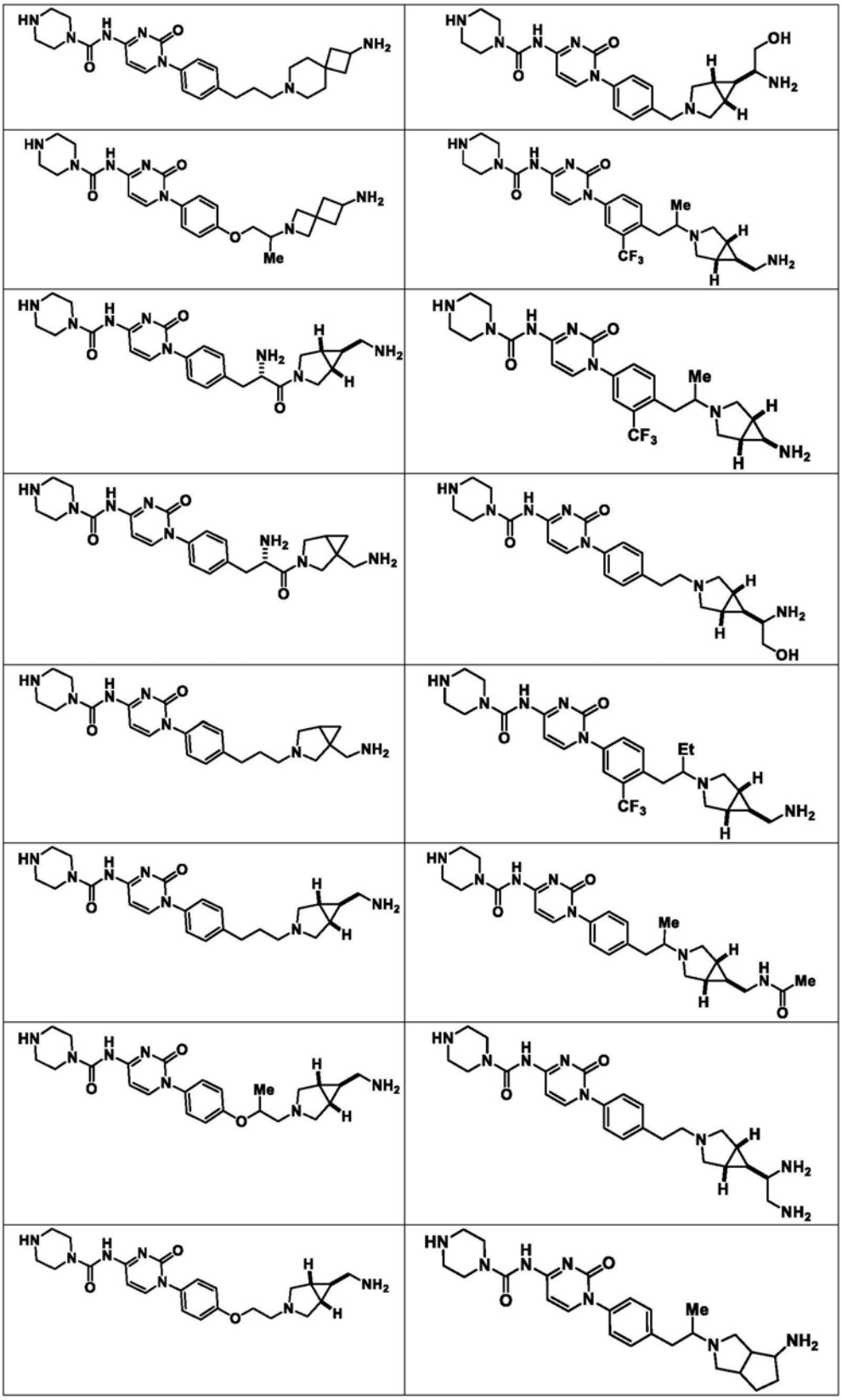
[0530]



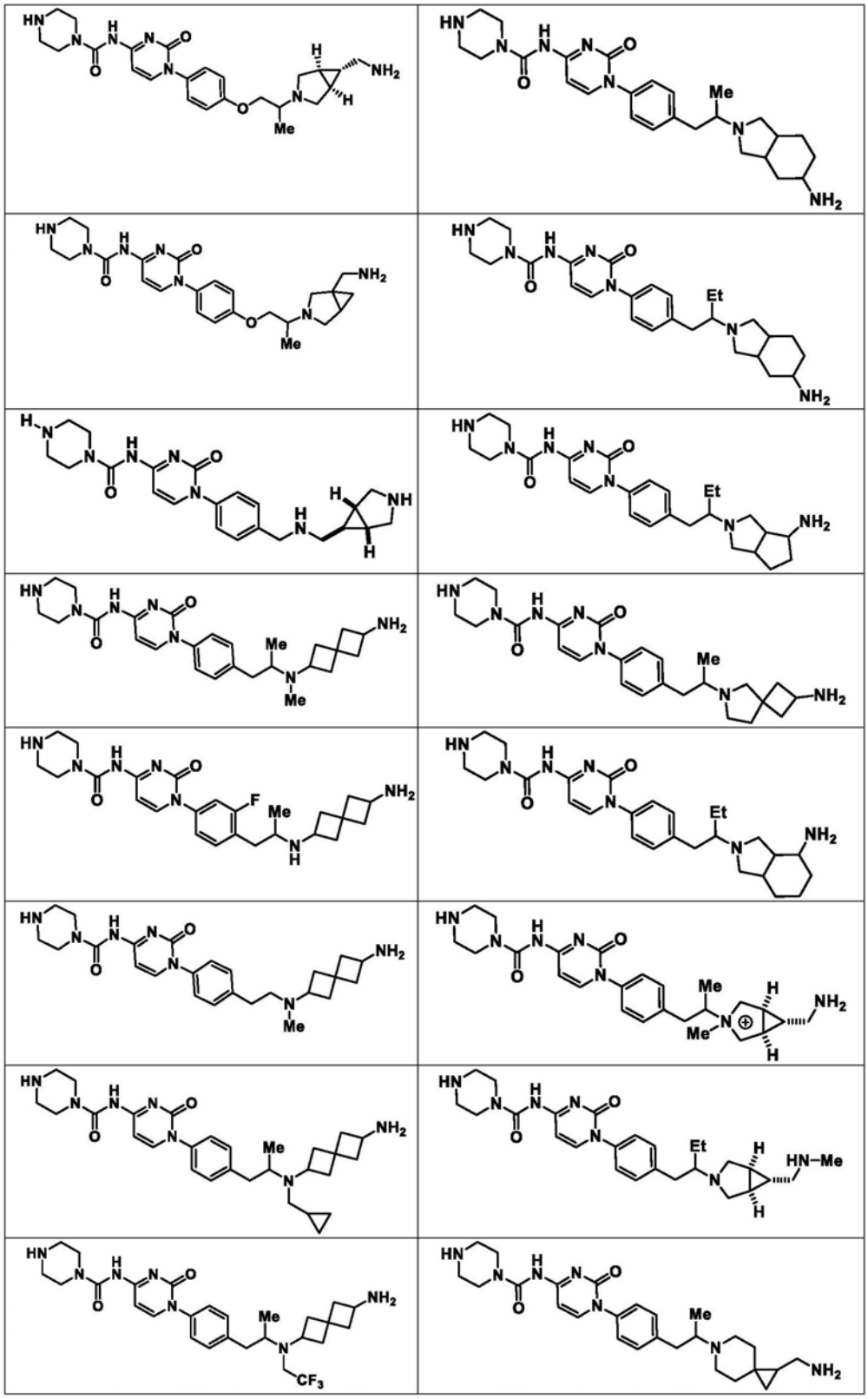
[0531]



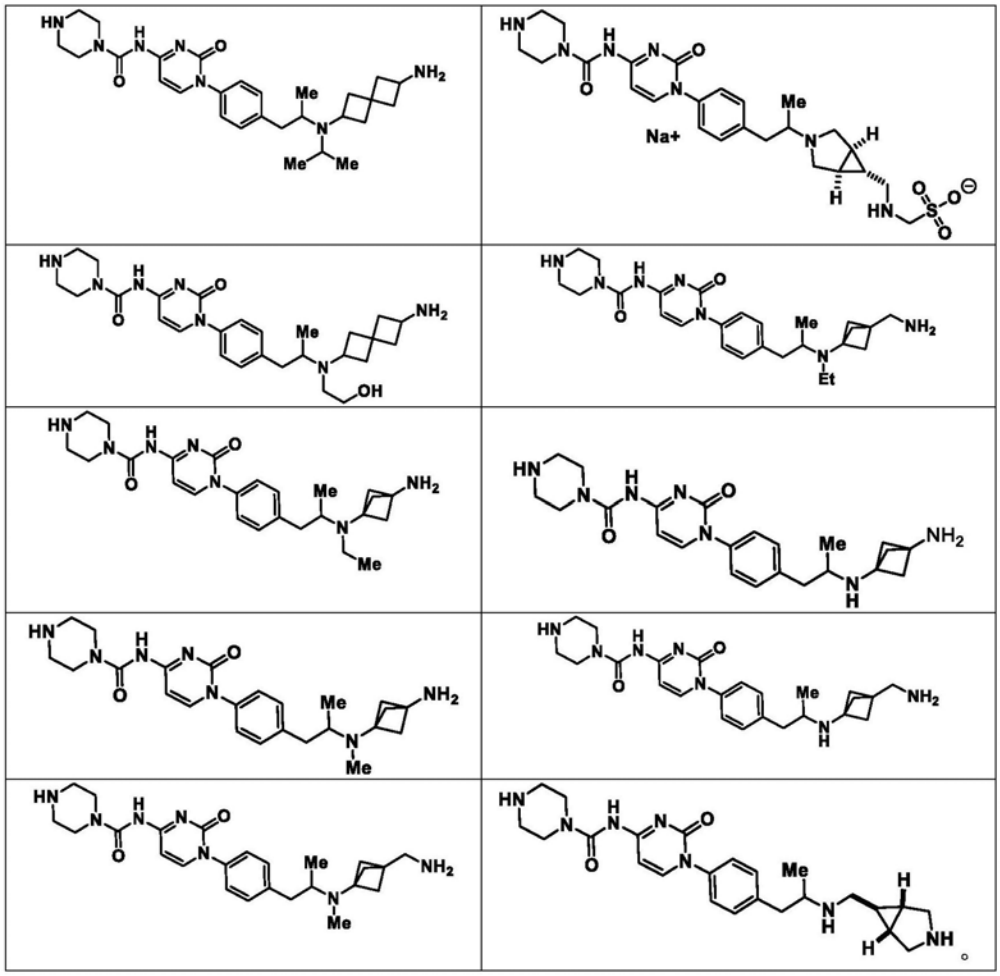
[0532]



[0533]



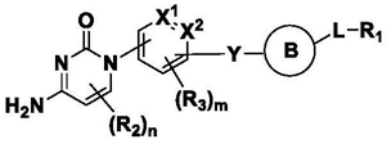
[0534]



[0535] 在另一个实施方案中，式I-5的化合物选自如表11中描绘的化合物。

[0536] 在另一个方面，本公开提供了一种式VI的化合物：

[0537]



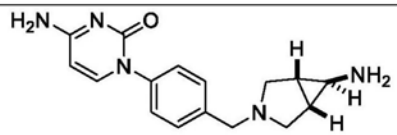
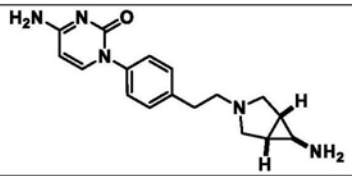
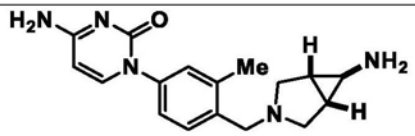
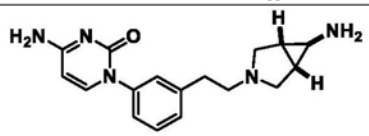
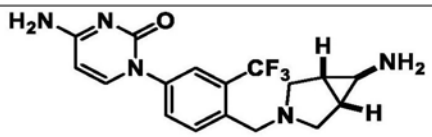
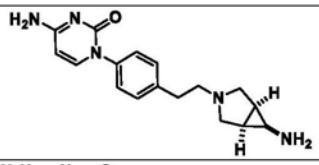
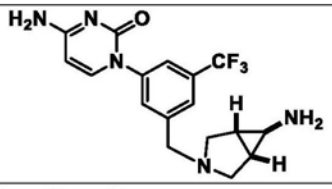
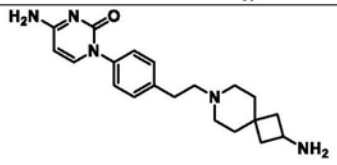
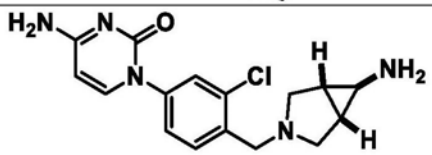
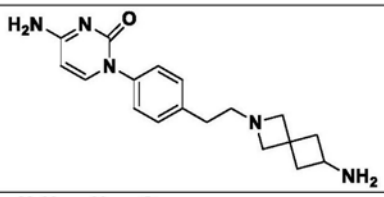
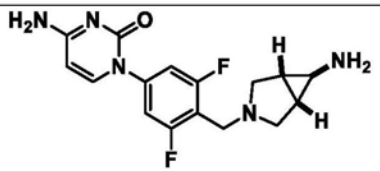
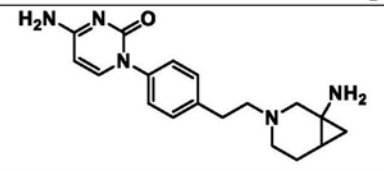
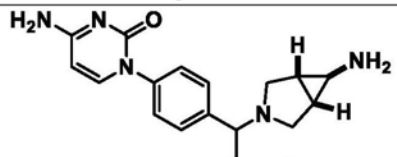
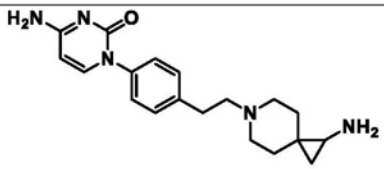
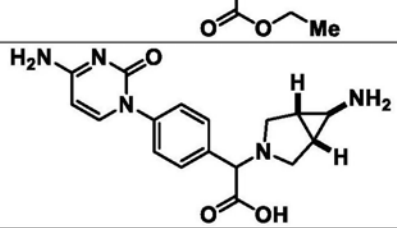
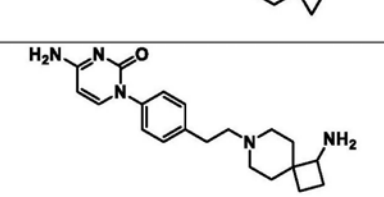
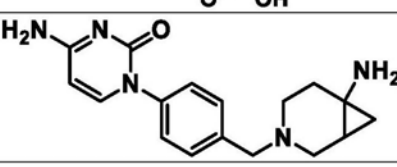
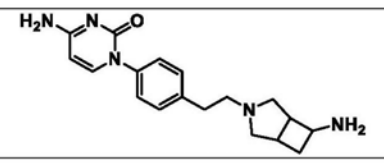
VI

[0538] 或其药学上可接受的盐，其中变量具有如本文所公开的定义。

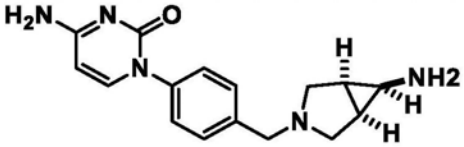
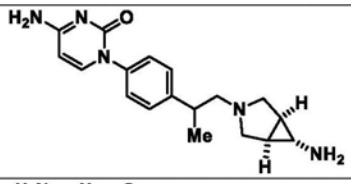
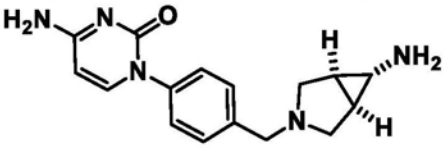
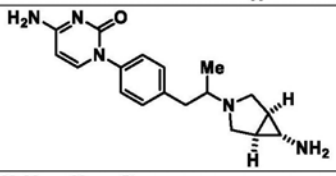
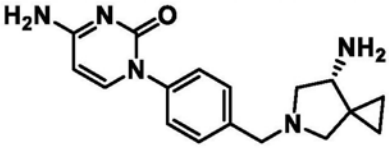
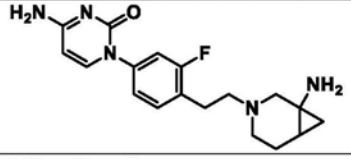
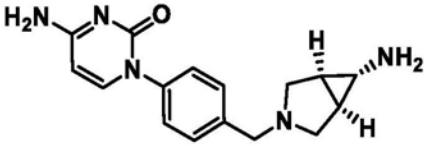
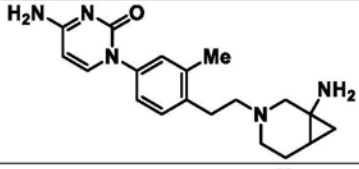
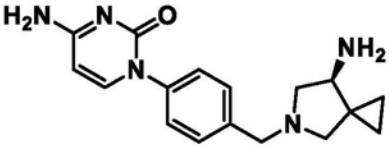
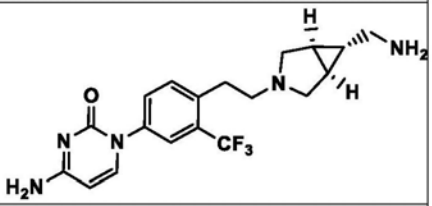
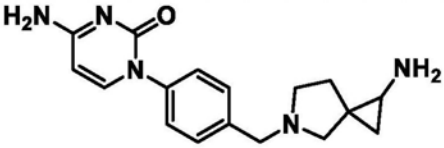
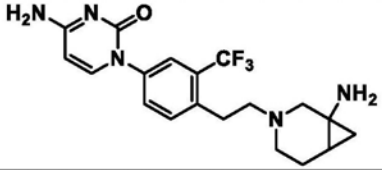
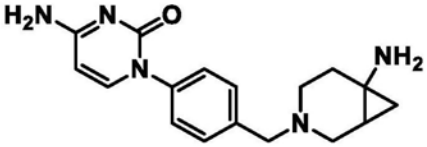
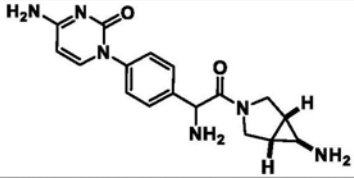
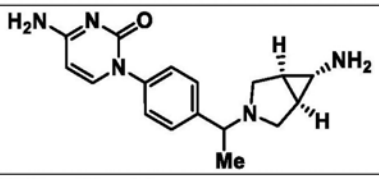
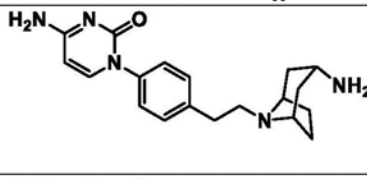
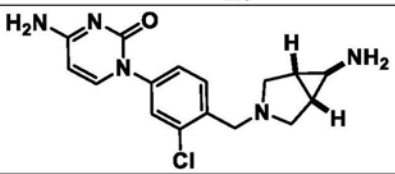
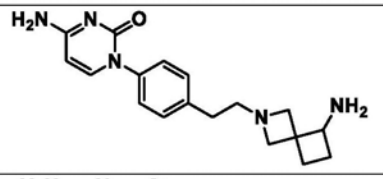
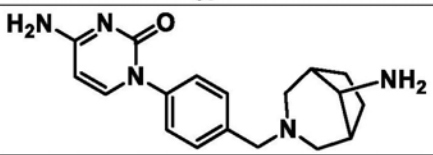
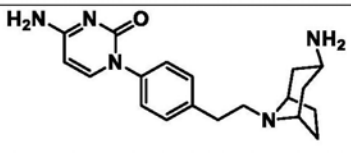
[0539] 在另一个实施方案中，式VI的化合物选自如以下表12中描绘的化合物。

[0540] 表12式VI的化合物

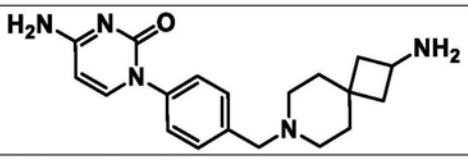
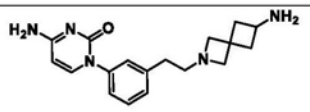
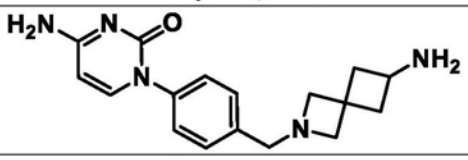
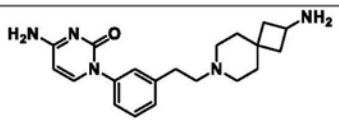
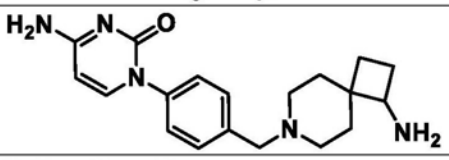
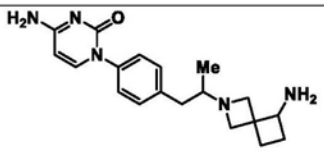
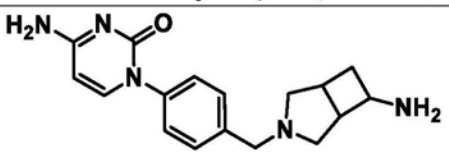
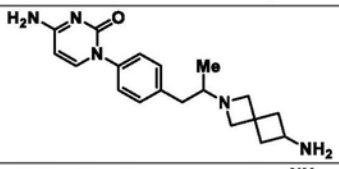
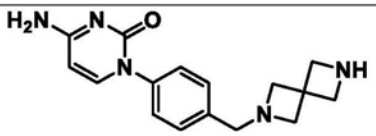
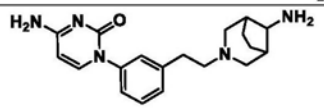
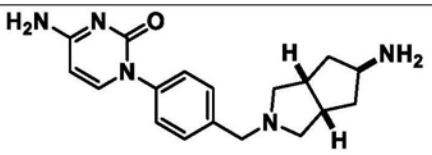
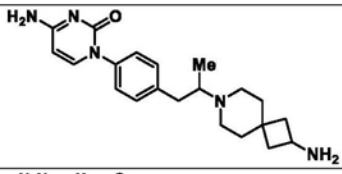
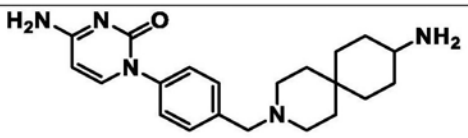
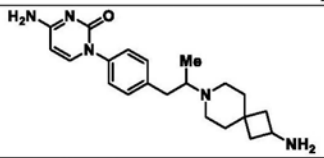
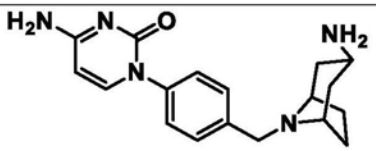
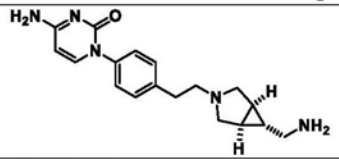
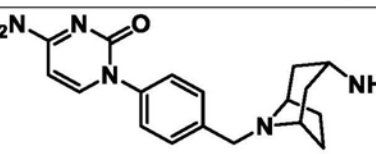
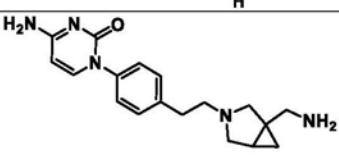
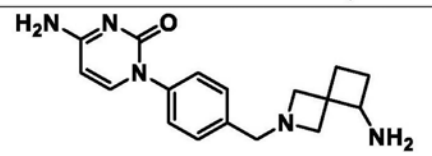
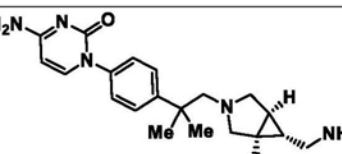
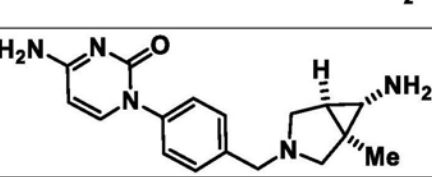
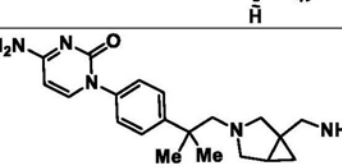
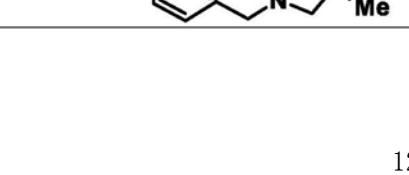
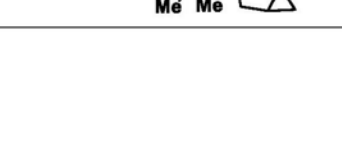
[0541]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	

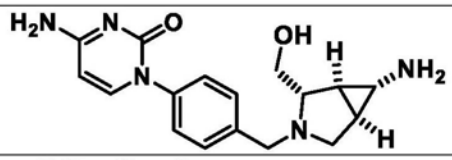
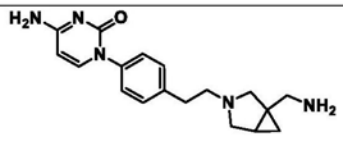
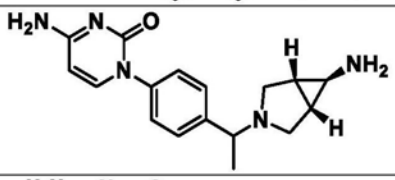
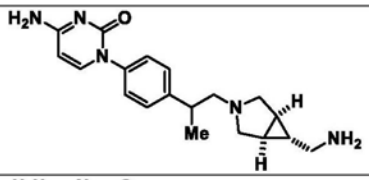
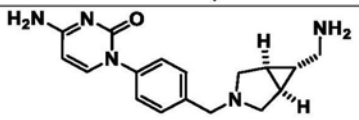
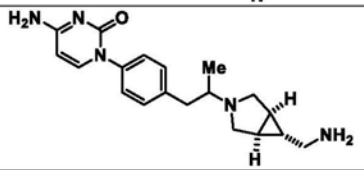
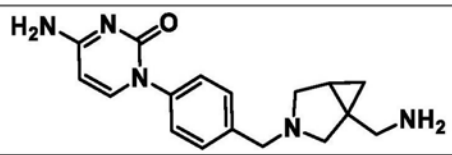
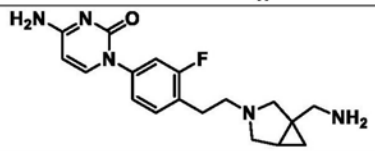
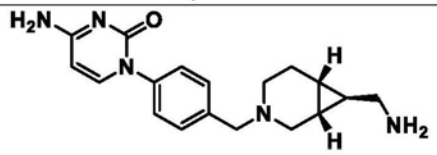
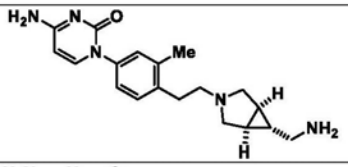
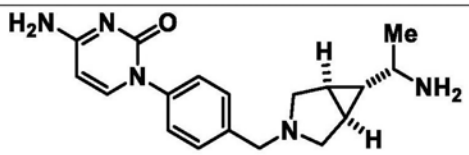
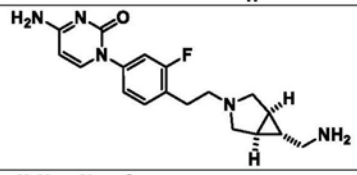
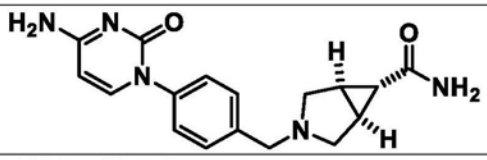
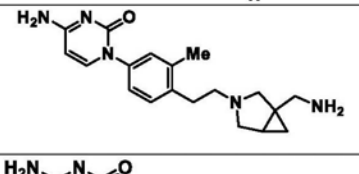
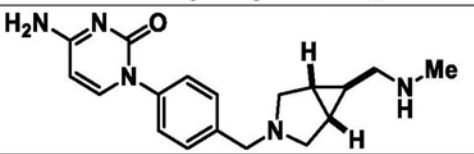
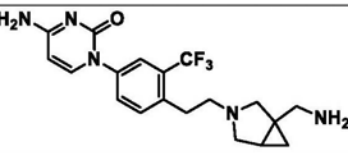
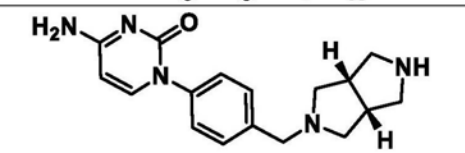
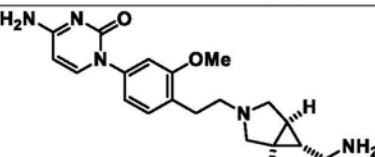
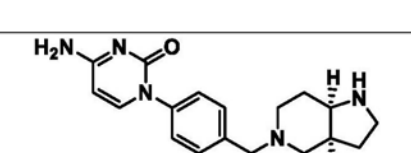
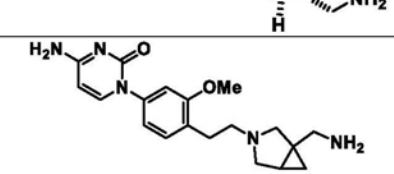
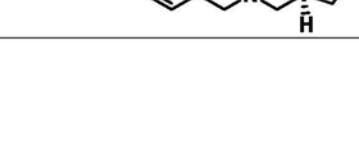
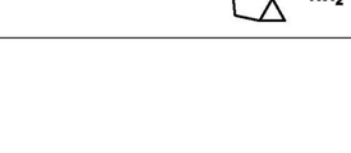
[0542]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

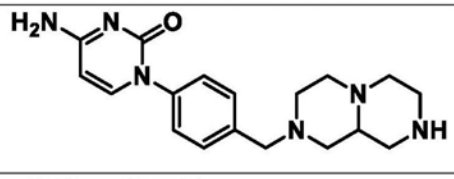
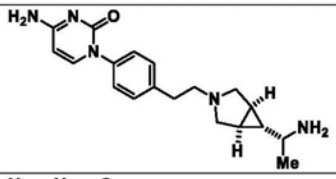
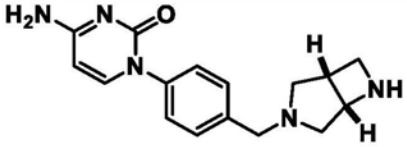
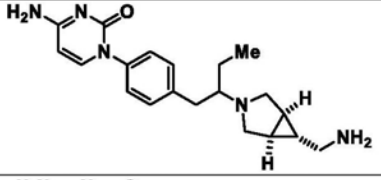
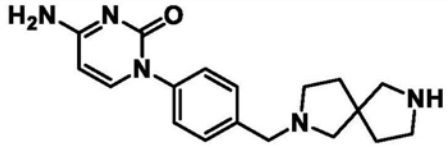
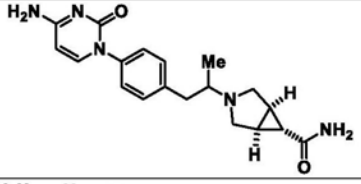
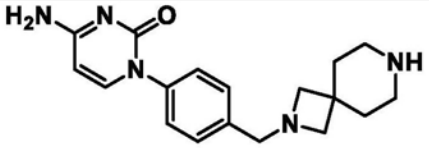
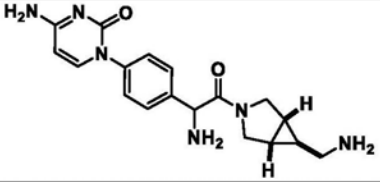
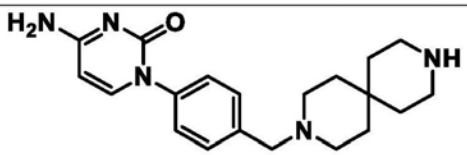
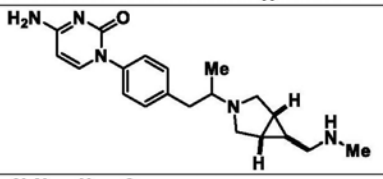
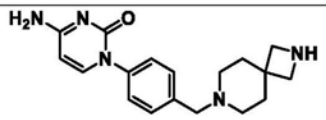
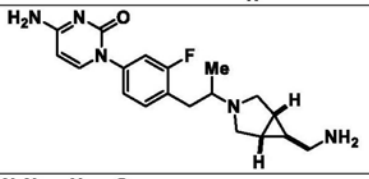
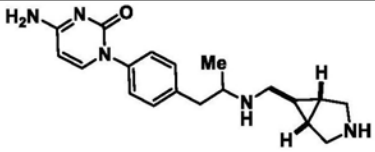
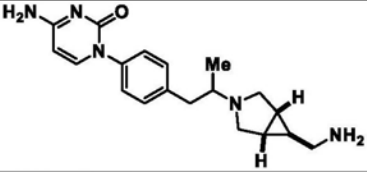
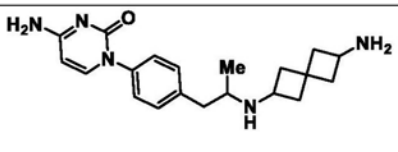
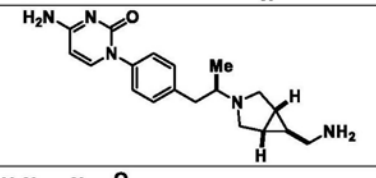
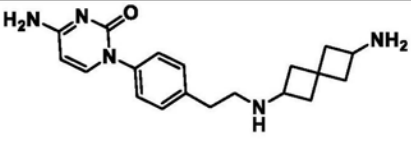
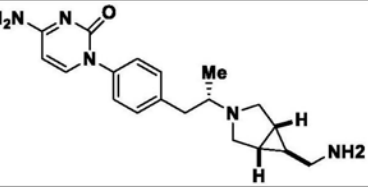
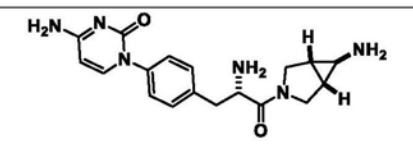
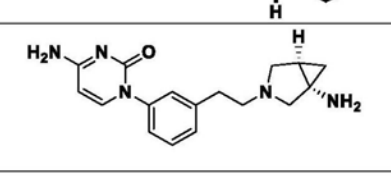
[0543]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

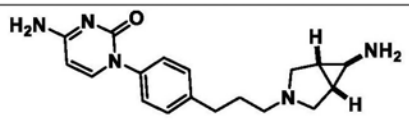
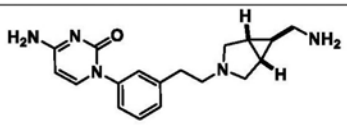
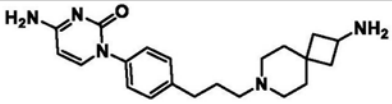
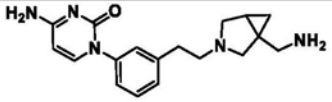
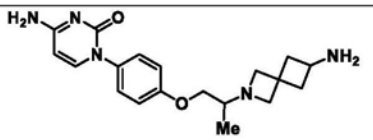
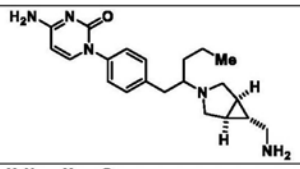
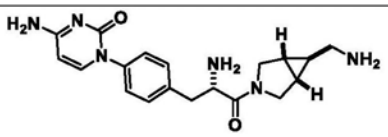
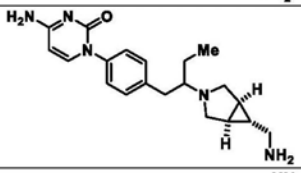
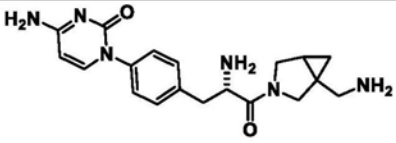
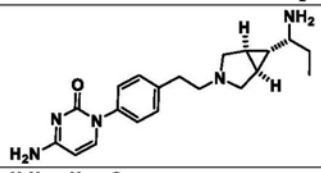
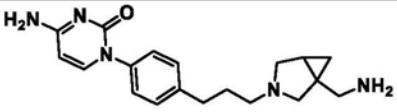
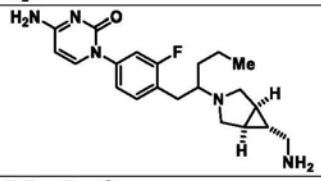
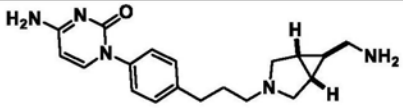
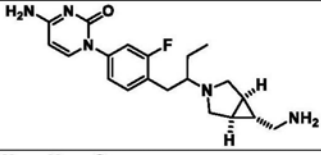
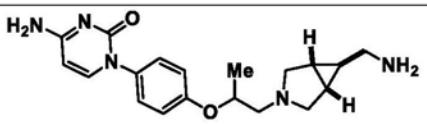
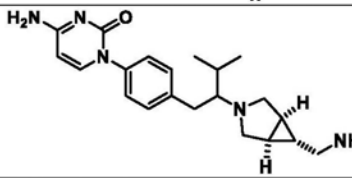
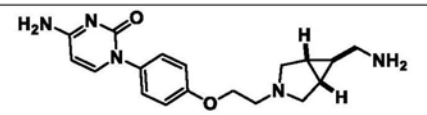
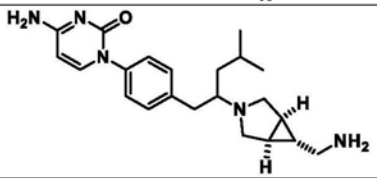
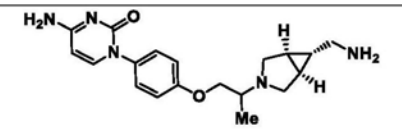
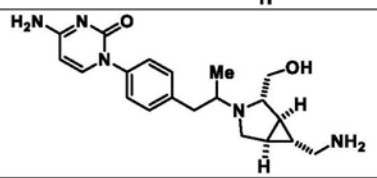
[0544]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

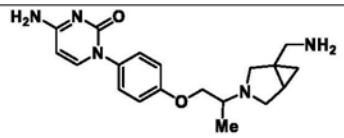
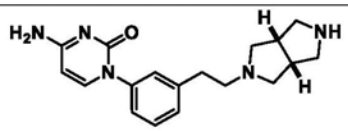
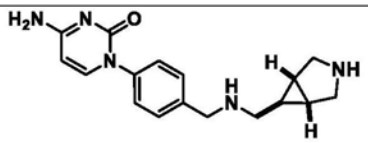
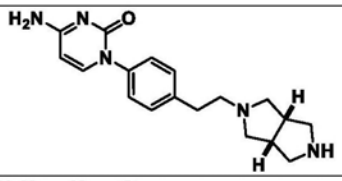
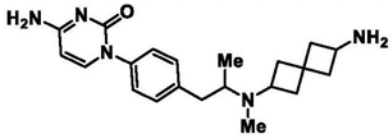
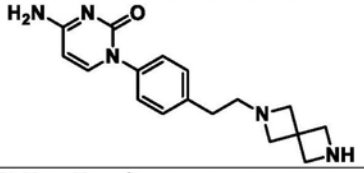
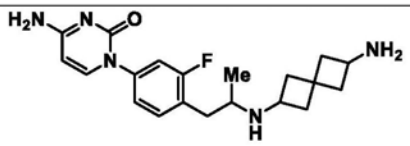
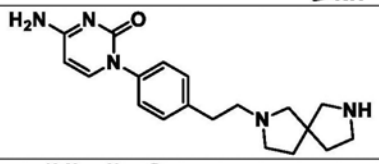
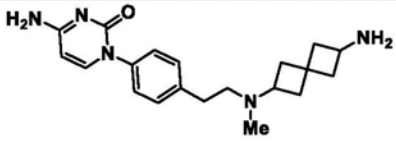
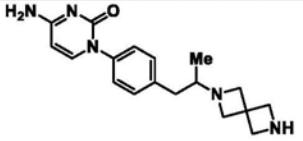
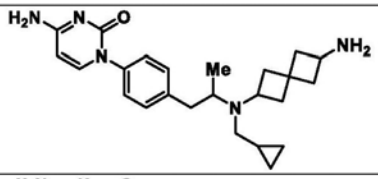
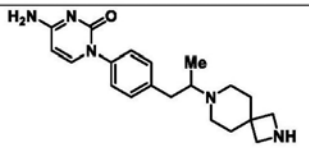
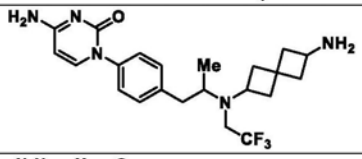
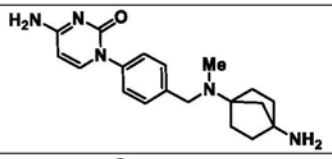
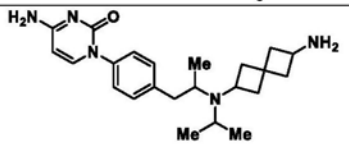
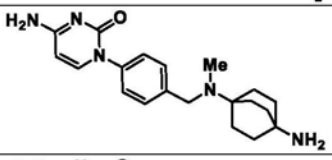
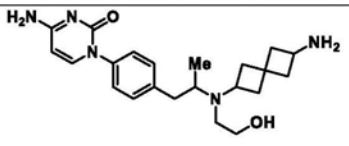
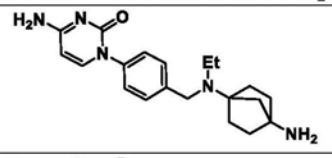
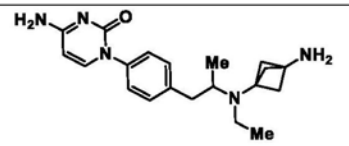
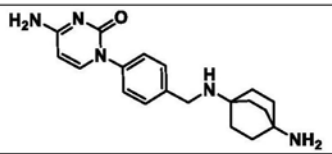
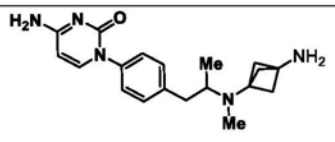
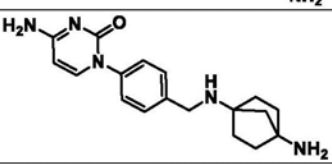
[0545]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

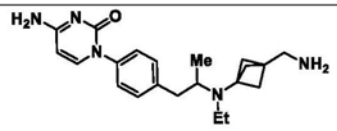
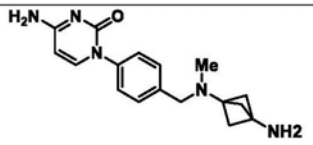
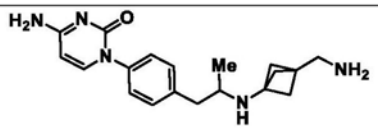
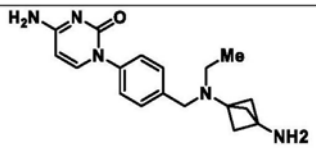
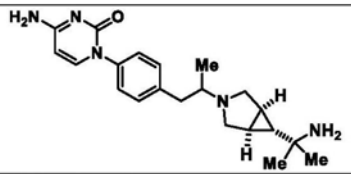
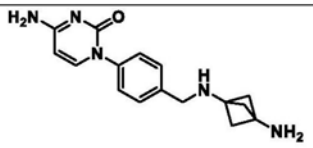
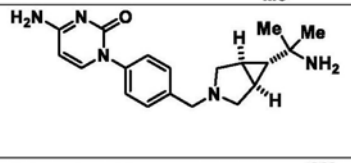
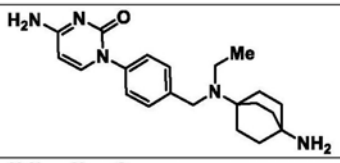
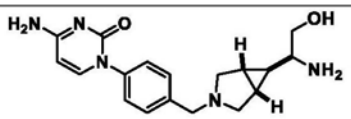
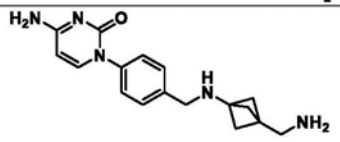
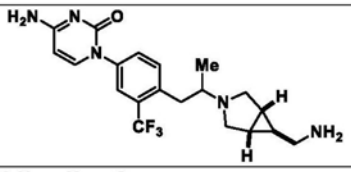
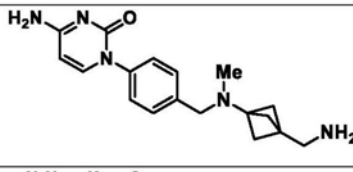
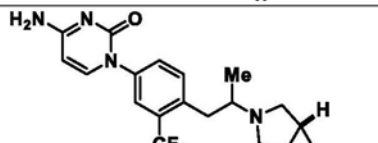
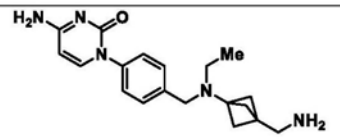
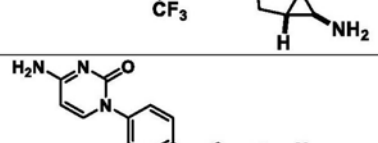
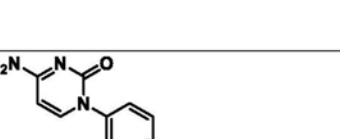
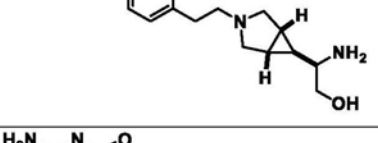
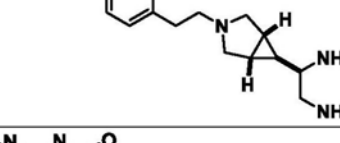
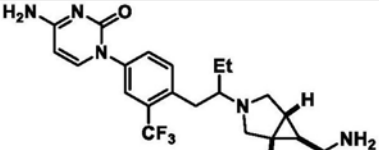
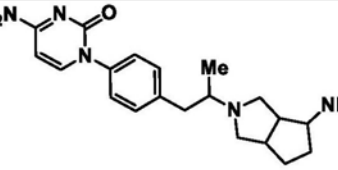
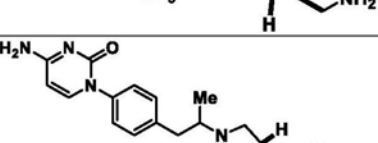
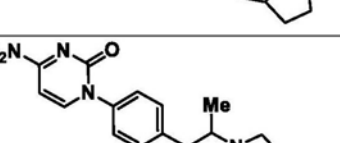
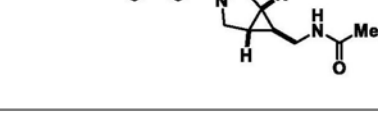
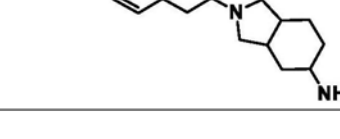
[0546]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

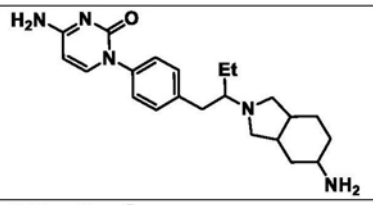
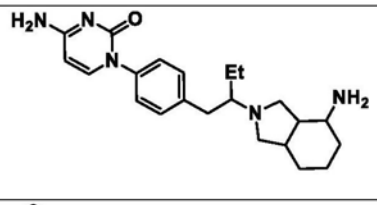
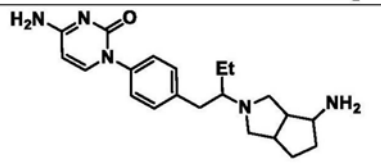
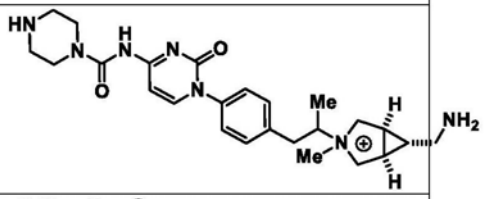
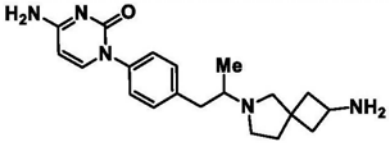
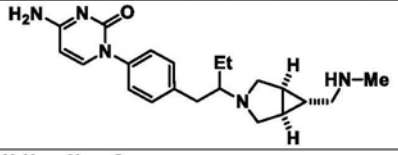
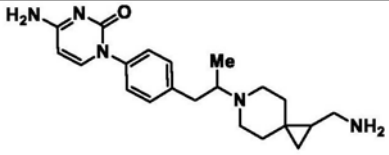
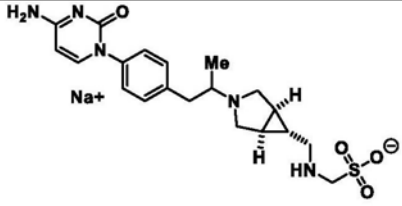
[0547]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

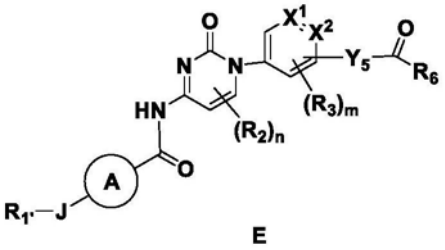
[0548]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

[0549]

结构	结构
	
	
	
	

[0550] 在另一个方面，本公开提供了一种式E的化合物：

[0551] 

E

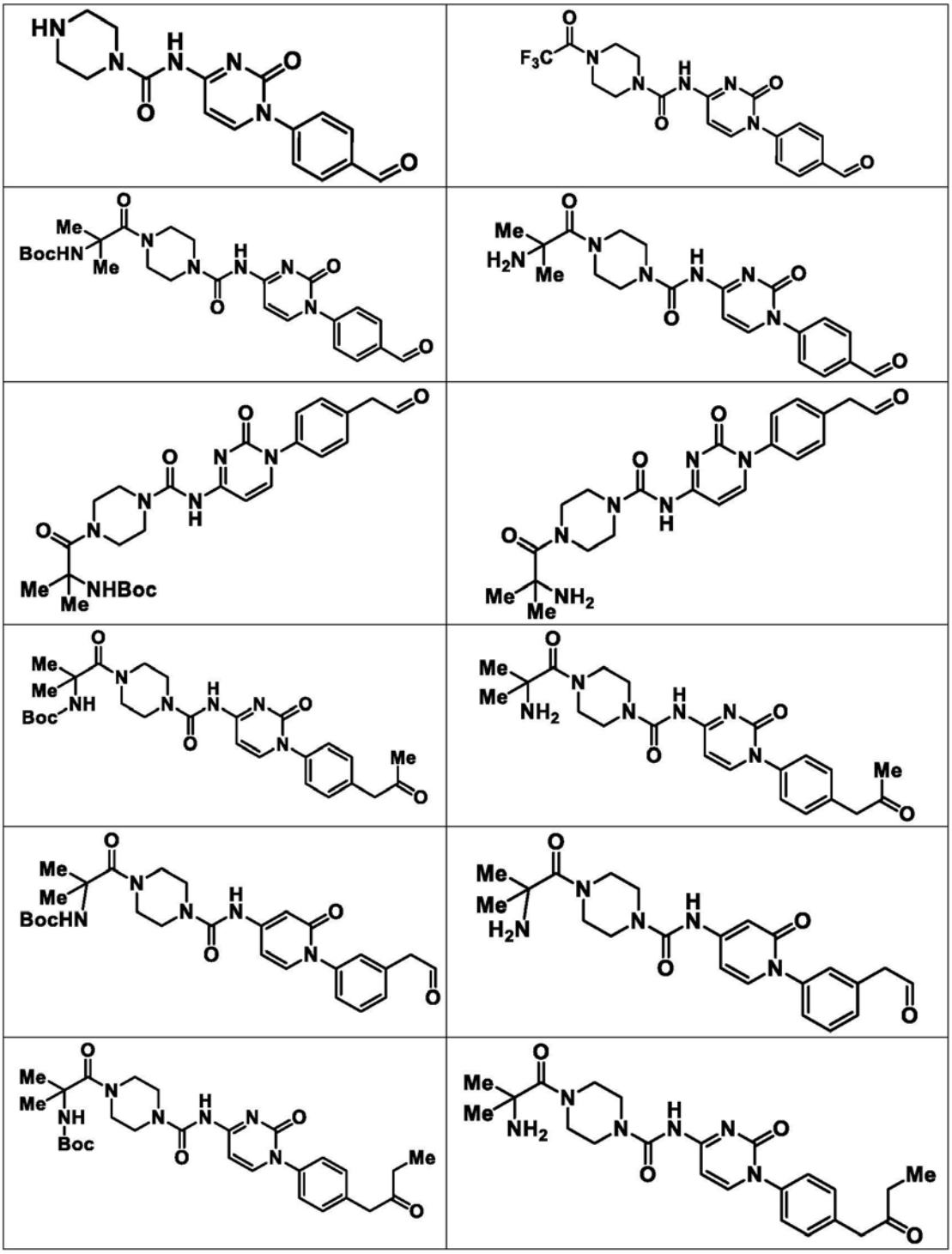
[0552] 或其药学上可接受的盐，其中环A、环B、J、X^1、X^2、R_1'、R_2、R_3、R_6、m和n具有前述段落中的相同定义；Y_5是键或直链C_1-C_7亚烷基、C_2-C_7亚烯基或C_2-C_7亚炔基，它们中的任一者任选地被OH、NH_2、CN、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、COO(C_1-C_6烷基)、COOH、$CONH_2$或C_1-C_6烷氧基取代；并且R_6是H或C_1-C_6烷基。

[0553] 在式E的化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，Y_5是键或是任选地被OH、NH_2、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代的直链C_1-C_3亚烷基。

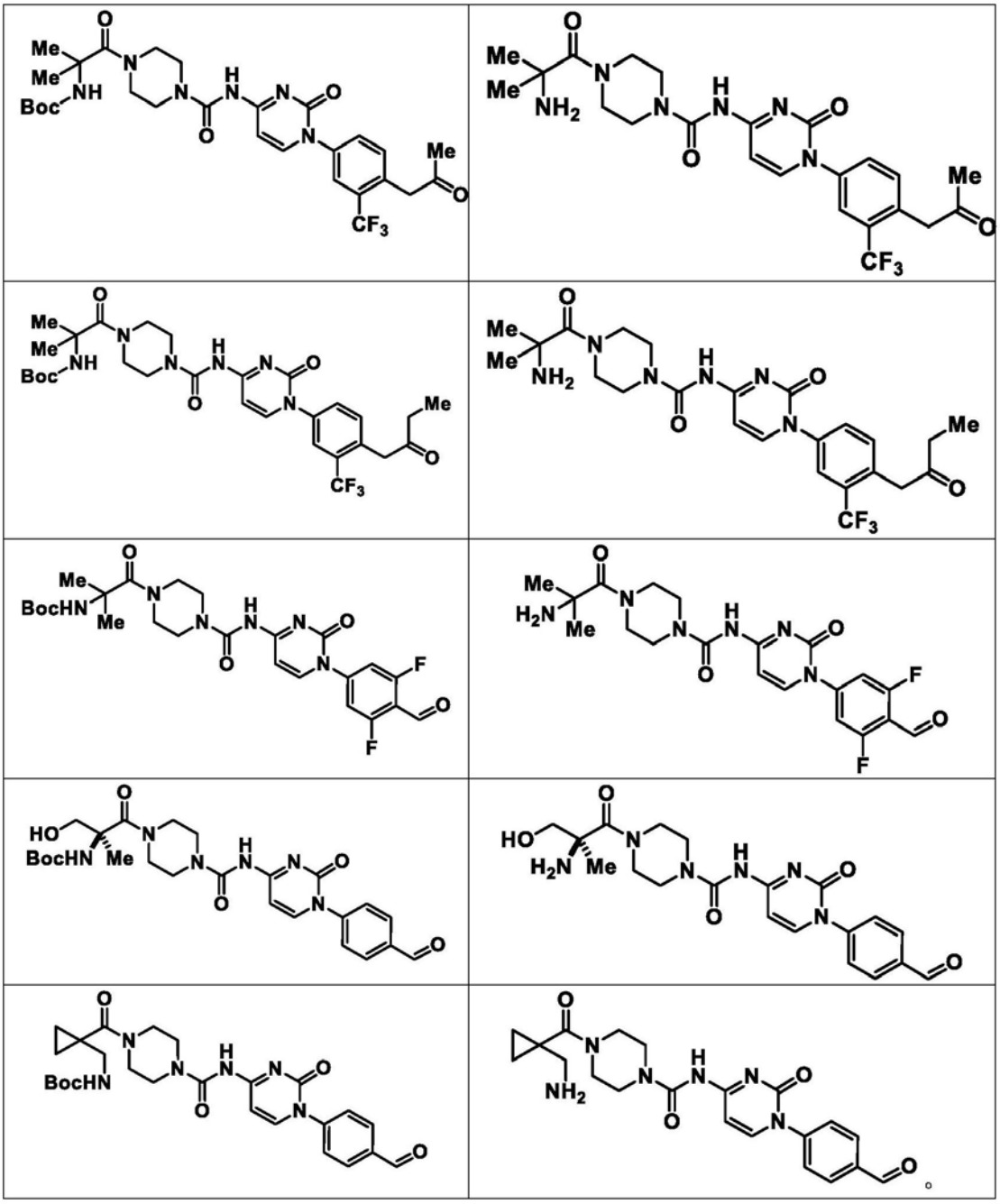
[0554] 在一个实施方案中，式E的化合物或其药学上可接受的盐选自如以下表13中描绘的化合物。

[0555] 表13式E的化合物

[0556]



[0557]



[0558] 药物组合物和施用

[0559] 本发明提供了药物组合物，所述药物组合物包含本发明的化合物和药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，本发明的化合物以有效量提供于所述药物组合物中。在某些实施方案中，有效量是治疗有效量。在某些实施方案中，有效量是预防有效量。

[0560] 当适合于所需的特定剂型时，药学上可接受的赋形剂包括任何和所有溶剂、稀释剂或其他液体媒介物、分散剂、悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。配制和/或制造药物组合物剂中的一般考虑因素可在例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第十六版,E.W.Martin(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1980),和Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版(Lippincott Williams&Wilkins,2005)中找到。

[0561] 本文描述的药物组合物可通过药理学领域中已知的任何方法来制备。通常，此类

制备方法包括以下步骤:使本发明的化合物(“活性成分”)与载体和/或一种或多种其他辅助成分缔合,然后如果必要和/或希望,使产品成形和/或包装为所需的单剂量或多剂量单位。

[0562] 药物组合物可作为单一单位剂量和/或作为多个单一单位剂量进行制备、包装和/或批量出售。如本文所用,“单位剂量”是包含预定量的活性成分的药物组合物的离散量。活性成分的量通常等于将要向受试者施用的活性成分的剂量和/或这种剂量的合宜分数,例如这种剂量的一半或三分之一。

[0563] 本发明的药物组合物中的活性成分、药学上可接受的赋形剂和/或任何另外的成分的相对量将根据所治疗受试者的身份、体型和/或疾患并且进一步根据所述组合物将被施用的途径而变化。举例来说,所述组合物可包含介于0.1%与100%(w/w)之间的活性成分。

[0564] 在制造所提供的药物组合物中使用的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散剂和/或成粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。赋形剂如可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂以及芳香剂也可存在于所述组合物中。

[0565] 示例性稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露醇、山梨醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉以及它们的混合物。

[0566] 示例性成粒剂和/或分散剂包括土豆淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、淀粉羟乙酸钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑桔渣、琼脂、膨润土、纤维素和木制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚(乙烯基-吡咯烷酮)(交聚维酮)、羧甲基淀粉钠(淀粉羟乙酸钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲纤维素)、甲基纤维素、预胶凝淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、月桂基硫酸钠、季铵化合物以及它们的混合物。

[0567] 示例性表面活性剂和/或乳化剂包括天然乳化剂(例如,阿拉伯树胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄芪胶,角叉菜属(chondrux)、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡和卵磷脂)、胶状粘土(例如膨润土[硅酸铝]和Veegum[硅酸镁铝])、长链氨基酸衍生物、高分子量醇类(例如硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、单硬脂酸三乙酸甘油酯、乙二醇二硬脂酸酯、单硬脂酸甘油酯和丙二醇单硬脂酸酯、聚乙烯醇)、卡波姆(例如羧基聚亚甲基、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧乙烯聚合物)、卡拉胶、纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素钠、粉末状纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如,聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯[Tween 20]、聚氧乙烯脱水山梨糖醇[Tween 60]、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯[Tween 80]、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯[Span 40]、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯[Span 60]、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯[Span 65]、单油酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯[Span 80])、聚氧乙烯酯(例如聚氧乙烯单硬脂酸酯[Myrj 45]、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚甲醛硬脂酸酯和Solutol)、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如Cremophor)、聚氧乙烯醚(例如聚氧乙烯月桂基醚[Brij 30])、聚(乙烯基-吡咯烷酮)、二乙二醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸钠、普郎尼克F 68、泊洛沙姆188、溴化十六烷基三甲基

铵、氯化十六烷基吡啶、苯扎氯铵、多库酯钠等和/或它们的组合。

[0568] 示例性粘合剂包括淀粉(例如玉米淀粉和淀粉糊剂)、明胶、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露醇等)、天然和合成树胶(例如阿拉伯树胶、海藻酸钠、角叉菜提取物、潘瓦尔胶(panwar gum)、印度胶(ghatti gum)、依莎贝果壳粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、聚(乙烯基-吡咯烷酮)、硅酸镁铝(Veegum)和落叶松阿拉伯半乳聚糖)、海藻酸盐、聚环氧乙烷、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇和/或它们的混合物。

[0569] 示例性防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、醇防腐剂、酸性防腐剂以及其他防腐剂。

[0570] 示例性抗氧化剂包括α-生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴香醚、丁羟甲苯、单硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和亚硫酸钠。

[0571] 示例性螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐和水合物(例如,依地酸钠、依地酸二钠、依地酸三钠、依地酸二钠钙、依地酸二钾等)、柠檬酸及其盐和水合物(例如一水柠檬酸)、富马酸及其盐和水合物、苹果酸及其盐和水合物、磷酸及其盐和水合物以及酒石酸及其盐和水合物。示例性抗微生物防腐剂包括苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、溴硝丙二醇、西曲溴铵、西吡氯铵、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶(hexetidine)、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇以及硫柳汞。

[0572] 示例性抗真菌防腐剂包括对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠以及山梨酸。

[0573] 示例性醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚类化合物、双酚、氯丁醇、羟基苯甲酸酯以及苯乙醇。

[0574] 示例性酸性防腐剂包括维生素A、维生素C、维生素E、β-胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸以及植酸。

[0575] 其他防腐剂包括生育酚、生育酚乙酸酯、甲磺酸去铁敏、西曲溴铵、丁羟茴醚(BHA)、丁羟甲苯(BHT)、乙二胺、月桂基硫酸钠(SLS)、月桂基乙醚硫酸钠(SLES)、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钾、Glydant Plus、Phenonip、对羟基苯甲酸甲酯、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon以及Euxyl。在某些实施方案中,防腐剂是抗氧化剂。在其他实施方案中,防腐剂是螯合剂。

[0576] 示例性缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡糖酸钙、D-葡糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、乙酰丙酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸三钙、羟基磷酸钙、乙酸钾、氯化钾、葡糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液、乙醇以及它们的混合物。

[0577] 示例性润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、硅酸盐、滑石、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸

钠以及它们的混合物。

[0578] 示例性天然油类包括扁桃仁油、杏仁油、鳄梨油、巴巴苏油、佛手柑油、黑加仑籽油、琉璃苣油、杜松油、甘菊油、菜籽油、葛缕子油、巴西棕榈油、蓖麻油、肉桂油、可可脂油、椰子油、鳕鱼肝油、咖啡油、玉米油、棉籽油、鹌鹑油、桉树油、月见草油、鱼油、亚麻籽油、香叶醇油、葫芦油、葡萄籽油、榛子油、牛膝草油、肉豆蔻酸异丙酯油、荷荷芭油、夏威夷果油、杂薰衣草油、薰衣草油、柠檬油、山苍子油、澳洲坚果油、锦葵油、芒果籽油、白芒花籽油、水貂油、肉豆蔻油、橄榄油、橙油、橙连鳍鲑油、棕榈油、棕榈仁油、桃仁油、花生油、罂粟籽油、南瓜籽油、油菜籽油、米糠油、迷迭香油、红花油、檀香油、山茶花油、香薄荷(savoury)油、沙棘油、芝麻油、乳木果油、硅酮油、大豆油、向日葵油、茶树油、蓟油、椿油、香根草油、胡桃油以及小麦胚芽油。示例性合成油类包括但不限于,硬脂酸丁酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油三酯、环甲硅油、癸二酸二乙酯、聚二甲基硅氧烷360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅酮油以及它们的混合物。

[0579] 用于口服和胃肠外施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性成分以外,液体剂型还可包含在本领域中通常使用的惰性稀释剂,例如像水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯以及它们的混合物。除了惰性稀释剂以外,口服组合物还可包含佐剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂以及芳香剂。在用于胃肠外施用的某些实施方案中,本发明的缀合物与增溶剂如Cremophor、醇类、油类、改性油类、二醇类、聚山梨醇酯类、环糊精、聚合物以及它们的混合物相混合。

[0580] 可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液可根据已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂可以是在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如,作为1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液(U.S.P.)以及等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。出于这一目的,可采用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸用于制备可注射制剂。可注射制剂可例如通过经由细菌滞留过滤器过滤,或通过并入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌,所述无菌固体组合物可在使用前溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中。

[0581] 可根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂(如吐温80)和悬浮剂来配制无菌可注射组合物,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂也可以是在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受媒介物和溶剂是甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质(例如,合成甘油单酯或甘油二酯)。脂肪酸类如油酸及其甘油酯衍生物适用于制备可注射剂,如天然的药学上可接受的油类如橄榄油或蓖麻油,尤其呈它们的聚氧乙基化型式。这些油溶液或悬浮液还可含有长链醇稀释剂或分散剂,或羧甲基纤维素或类似的分散剂。其他常用的表面活性剂(如Tween或Span)或其他通常用于制造药学上可接受的固体、液体或其他剂型的类似乳化剂或生物利用度增强剂也可用于配制的目的。

[0582] 为了延长药物的效果，常常希望减缓对来自皮下或肌肉内注射的药物的吸收。这可通过使用水溶性低的结晶或非晶材料的液体悬浮液来实现。药物的吸收速率取决于其溶解速率，而溶解速率又取决于晶体尺寸和结晶形式。或者，通过将药物溶解或悬浮于油媒介物中来实现胃肠外施用的药物形式的延迟吸收。

[0583] 用于直肠或阴道施用的组合物通常是可通过使本发明的缀合物与合适的非刺激性赋形剂或载体混合来制备的栓剂，所述赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡，它们在环境温度下为固体但是在体温下为液体，并且因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性成分。

[0584] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒剂。在此类固体剂型中，活性成分与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体(如柠檬酸钠或磷酸氢钙)和/或以下物质混合：a)填充剂或增充剂，如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸；b)粘合剂，例如像羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；c)湿润剂，如甘油；d)崩解剂，如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；e)溶解阻滞剂，如石蜡；f)吸收促进剂，如季铵化合物；g)润湿剂，例如像鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯；h)吸收剂，如高岭土和膨润土；和i)润滑剂，如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠，以及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型可包含缓冲剂。

[0585] 类似类型的固体组合物可使用诸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂作为软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂。片剂、糖锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可使用包衣和壳如肠溶衣和制药领域中熟知的其他包衣来制备。它们可任选地包含遮光剂并且可具有它们仅仅或优选地在肠道的某一部分中任选地以延迟的方式释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。类似类型的固体组合物可使用诸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂作为软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0586] 活性成分可以是具有如上所述的一种或多种赋形剂的微囊化形式。片剂、糖锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可使用包衣和壳如肠溶衣、释放控制包衣和制药领域中熟知的其他包衣来制备。在此类固体剂型中，活性成分可与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。按照一般的惯例，此类剂型可包含除惰性稀释剂以外的其他物质，例如，压片润滑剂和其他压片助剂，如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型可包含缓冲剂。它们可任选地包含遮光剂并且可具有它们仅仅或优选地在肠道的某一部分中任选地以延迟的方式释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。

[0587] 本发明化合物的局部和/或经皮施用的剂型可包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂和/或贴剂。一般来说，使活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体和/或任何所需的防腐剂和/或可能需要的缓冲剂混合。此外，本发明涵盖经皮贴剂的使用，所述经皮贴剂常常具有提供活性成分受控递送至身体的额外优点。此类剂型可例如通过将活性成分溶解和/或分散于适当的介质中来制备。可替代地或另外地，可通过提供速率控制膜和/或通过将活性成分分散于聚合物基质和/或凝胶中来控制速率。

[0588] 用于递送本文描述的皮内药物组合物的合适装置包括短针装置，如描述于美国专利第4,886,499号；第5,190,521号；第5,328,483号；第5,527,288号；第4,270,537号；第5,

015,235号;第5,141,496号;以第及5,417,662号中的那些短针装置。皮内组合物可通过限制针进入皮肤中的有效穿透长度的装置来施用,如描述于PCT公布WO 99/34850中的那些装置及其功能等效物。通过液体喷射注射器和/或通过穿刺角质层并产生到达真皮的射流的针将液体疫苗递送至真皮的喷射注射装置是合适的。喷射注射装置描述于例如美国专利第5,480,381号;第5,599,302号;第5,334,144号;第5,993,412号;第5,649,912号;第5,569,189号;第5,704,911号;第5,383,851号;第5,893,397号;第5,466,220号;第5,339,163号;第5,312,335号;第5,503,627号;第5,064,413号;第5,520,639号;第4,596,556号;第4,790,824号;第4,941,880号;第4,940,460号;以及PCT公布WO 97/37705和WO 97/13537中。使用压缩气体加速呈粉末形式的疫苗穿过皮肤外层到达真皮的弹道式粉末/颗粒递送装置是合适的。可替代地或另外地,常规注射器可用于皮内施用的经典芒图氏方法(mantoux method)中。

[0589] 本发明的药物组合物能可以适合用于经由颊腔进行肺部施用的制剂形式来制备、包装和/或销售。这种制剂可包含干颗粒,所述干颗粒包含活性成分并且具有在约0.5至约7纳米或约1至约6纳米范围内的直径。此类组合物合宜地呈干粉末形式,所述干粉末使用包括可指导推进剂流向其以分散粉末的干粉末储器的装置和/或使用自推进溶剂/粉末分散容器如包括溶解和/或悬浮于密封容器中的低沸点推进剂中的活性成分的装置来施用。此类粉末包含颗粒,其中至少98重量%的颗粒具有大于0.5纳米的直径并且至少95%数目的颗粒具有小于7纳米的直径。或者,至少95重量%的颗粒具有大于1纳米的直径并且至少90%数目的颗粒具有小于6纳米的直径。干粉末组合物可包含固体精细粉末稀释剂如糖并且合宜地以单位剂型提供。

[0590] 低沸点推进剂通常包括在大气压力下具有低于65℉的沸点的液体推进剂。通常,推进剂可占组合物的50%至99.9%(w/w),并且活性成分可占组合物的0.1%至20%(w/w)。推进剂还可包含另外的成分,如液体非离子型和/或固体阴离子表面活性剂和/或固体稀释剂(其可具有与包含活性成分的颗粒相同数量级的粒度)。

[0591] 被配制用于肺部递送的本发明的药物组合物可提供呈溶液和/或悬浮液的液滴形式的活性成分。此类制剂可呈任选无菌的、包含活性成分的水性和/或稀释醇溶液和/或悬浮液形式制备、包装和/或销售,并且可合宜地使用任何喷雾和/或雾化装置施用。此类制剂还可包含一种或多种另外的成分,包括但不限于调味剂如糖精钠、挥发性油、缓冲剂、表面活性剂和/或防腐剂如羟基苯甲酸甲酯。通过这种施用途径提供的液滴可具有在约0.1至约200纳米范围内的平均直径。

[0592] 本文描述为适用于肺部递送的制剂适用于本发明药物组合物的鼻内递送。适合用于鼻内施用的另一种制剂是包含活性成分且具有约0.2至500微米的平均颗粒的粗糙粉末。这种制剂通过经由鼻部通道从保持接近鼻孔的粉末容器快速吸入来施用。

[0593] 用于鼻施用的制剂可例如包含少至0.1%(w/w)并且多至100%(w/w)的活性成分,并且可包含一种或多种本文描述的额外成分。本发明的药物组合物可以用于经颊施用的制剂形式制备、包装或销售。此类制剂可例如以使用常规方法制得的片剂和/或锭剂的形式存在,并且可例如包含0.1%至20%(w/w)活性成分,其余包含经口可溶解和/或可降解的组合物和任选地本文描述的一种或多种另外成分。或者,用于经颊施用的制剂可包含含有活性成分的粉末和/或气雾化和/或雾化的溶液和/或悬浮液。此类粉状、气雾化和/或气雾化的

制剂在分散时可具有在约0.1至约200纳米范围内的平均颗粒和/或液滴大小，并且还可包含一种或多种本文描述的另外成分。

[0594] 虽然对本文提供的药物组合物的描述主要涉及适合用于向人施用的药物组合物，但熟练技术人员将理解此类组合物通常适合用于向所有种类的动物施用。改变适用于向人施用的药物组合物以便使得所述组合物适用于向各种动物施用是众所周知的，并且普通兽医药理学家可通过普通实验来设计和/或进行这种改变。

[0595] 为了容易施用和剂量的统一性，本文提供的化合物通常以剂量单位形式进行配制。然而，将理解的是，本发明的组合物的每日总用量将由主治医师在合理医学判断范围内决定。对于任何特定受试者或生物体的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素，所述因素包括所治疗的疾病、病症和疾患以及所述病症的严重程度；所采用的具体活性成分的活性；所采用的具体组合物；所述受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；施用时间、施用途径和所采用的具体活性成分的排泄速率；治疗的持续时间；与所采用的具体活性成分组合或同时使用的药物；以及医学领域中众所周知的类似因素。

[0596] 为了实施本发明的方法，上述化合物或其药物组合物可口服、胃肠外、通过吸入喷雾、局部、直肠、经鼻、经颊、阴道、直肠或经由植入的储库施用。如本文所用的术语“胃肠外”包括皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内以及颅内注射或输注技术。通常，最适当的施用途径将取决于多种因素，所述因素包括剂的性质(例如，所述剂在胃肠道环境中的稳定性)和/或受试者的情况(例如，所述受试者是否能够耐受口服施用)。

[0597] 实现有效量所需要的化合物的精确量将例如取决于受试者的物种、年龄和一般情况；副作用或病症的严重程度；特定化合物的性质；施用模式等因受试者而异。可一天三次、一天两次、一天一次、每隔一天、每三天、每周、每两周、每三周或每四周递送所需的剂量。在某些实施方案中，所需的剂量可使用多次施用进行递送(例如，两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次施用)。

[0598] 在某些实施方案中，用于向70kg成年人一天一次或多次施用的化合物的有效量可包括每单位剂型约0.0001mg至约3000mg、约0.0001mg至约2000mg、约0.0001mg至约1000mg、约0.001mg至约1000mg、约0.01mg至约1000mg、约0.1mg至约1000mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg或约100mg至约1000mg的化合物。

[0599] 在某些实施方案中，本发明的化合物可以足以每天、一天一次或多次递送约0.001mg/kg至约100mg/kg、约0.01mg/kg至约50mg/kg、优选约0.1mg/kg至约40mg/kg、优选约0.5mg/kg至约30mg/kg、约0.01mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg以及更优选约1mg/kg至约25mg/kg受试者体重来获得所续治疗作用的剂量水平口服或胃肠外施用。

[0600] 应了解，如本文描述的剂量范围为对于成人提供的药物组合物提供施用指导。待向(例如)儿童或青少年施用的量可由执业医师或本领域的普通技术人员确定，并且可比向成人施用的量更低或与其相同。

[0601] 还将了解的是，如本文描述的化合物或组合物可与一种或多种另外的治疗活性剂组合施用。所述化合物或组合物可与另外的治疗活性剂组合施用，所述另外的治疗活性剂提高它们的生物利用率、减少和/或改变它们的代谢、抑制它们的排泄和/或改变它们在体内的分布。还将了解的是，所采用的疗法可对相同病症实现所需的作用和/或它可实现不同

的作用。

[0602] 所述化合物或组合物可与一种或多种另外的治疗活性剂同时、在其之前或在其之后施用。通常，每种剂将以一定剂量和/或根据针对所述剂确定的时间表施用。将进一步了解的是，以这种组合使用的另外的治疗活性剂可在单一组合物中一起施用或在不同组合物中分开施用。在方案中采用的特定组合将考虑本发明化合物与另外的治疗活性剂的相容性和/或有待实现的所需治疗作用。通常，预期组合使用的另外的治疗活性剂将在不超过它们单独使用的水平下使用。在一些实施方案中，组合使用的水平将低于单独使用的那些水平。另外的治疗活性剂包括抗生素剂，例如可用于治疗结核病的抗生素。示例性抗生素包括但不限于异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇和链霉素。

[0603] 本发明还涵盖了药盒(例如，药物包)。所提供的药盒可包含本发明药物组合物或化合物以及容器(例如，小瓶、安瓿、瓶、注射器和/或分配器包装或其他合适的容器)。在一些实施方案中，所提供的药盒可任选地进一步包括第二容器，所述第二容器包含用于稀释或悬浮本发明药物组合物或化合物的药物赋形剂。在一些实施方案中，将提供于所述容器和所述第二容器中的本发明药物组合物或化合物组合以形成一种单位剂型。

[0604] 用途和治疗方法

[0605] 在另一个方面，本发明提供了一种治疗需要这种治疗的患者的细菌感染的方法，所述方法包括施用有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或包含式I的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。在某些实施方案中，有效量是治疗有效量。在某些其他实施方案中，有效量是预防有效量。

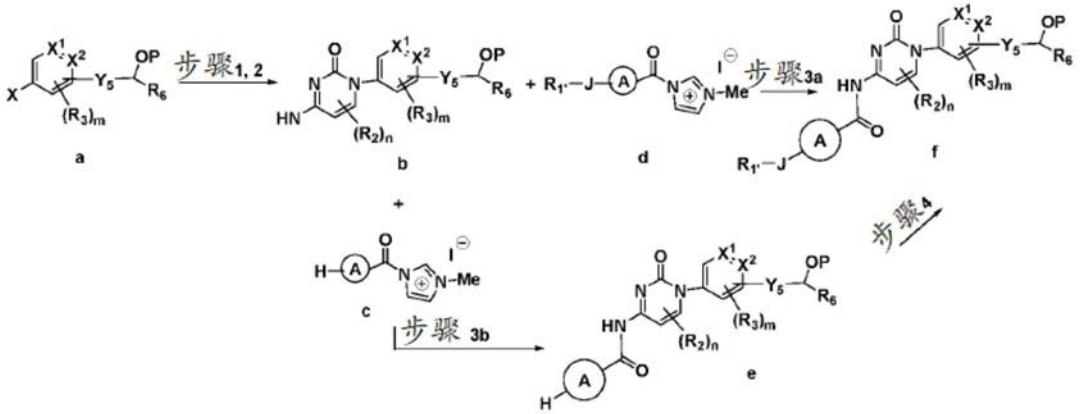
[0606] 在一些实施方案中，本发明的化合物可针对广泛范围的革兰氏阳性生物体和革兰氏阴性生物体两者具有活性。在这些和其他实施方案中，本发明的化合物可用于治疗感染和抑制微生物生长。因此，本发明的化合物可用于治疗具有广谱细菌感染的人和动物，如脓疱病、肺炎、支气管炎、咽炎、心内膜炎、尿路感染、糖尿病足溃疡、胃肠感染和菌血症。这些细菌感染可由以下细菌中的任何一种引起——金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌、β-溶血性链球菌、草绿色链球菌群、由于多重耐药性结核分枝杆菌和其他非典型分枝杆菌如胞内分枝杆菌和鸟分枝杆菌所致的芽孢杆菌分枝杆菌感染，以及新出现的革兰氏阴性病原体如脑膜脓毒性金黄杆菌、产吲哚金黄杆菌(Chryseobacterium indologense)和其他革兰氏阴性病原体如大肠杆菌、克雷伯氏菌属、变形杆菌属、沙雷氏菌属、柠檬酸杆菌属、假单胞菌属、伯克霍尔德菌属、布鲁氏菌属、耶尔森氏菌属、弗朗西斯氏菌属、柯克斯氏体属、衣原体属、沙门氏菌属、立克次氏体属、志贺氏菌属和弯曲杆菌属。

[0607] 在一个实施方案中，细菌感染是结核病。在某些实施方案中，结核病感染是结核分枝杆菌感染。在某些实施方案中，结核病感染是多重耐药性结核病(MDR-TB)感染，例如对一线TB药物利福平和/或异烟肼具有耐药性。在某些实施方案中，结核病感染是广泛耐药性结核病(XDR-TB)感染，例如也对六类二线药物中的三类或更多类具有耐药性(参见例如，疾病控制和预防中心(CDC)(2006)."Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs worldwide,2000-2004".MMWR Morb Mortal Wkly Rep 55(11):301-5)。

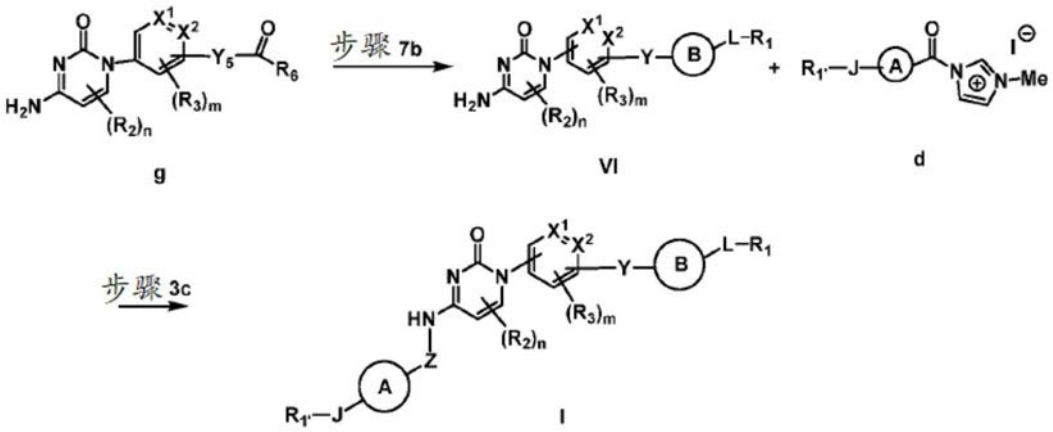
[0608] 方法

[0609] 在一些方面，本公开的化合物和中间体可根据以下一般合成方案G-1和G-2制备。在一般方案中，诸如环A、环B、X^1、X^2、Y、R_1、$R_{1'}$、R_2、R_3、R_6、m和n的变量具有前述段落中的相同定义；Y_5是键或直链C_1-C_7亚烷基、C_2-C_7亚烯基或C_2-C_7亚炔基，它们中的任一者任选地被OH、NH_2、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代；R_6是H或C_1-C_6烷基；X是卤基；并且P是羟基保护基团。

[0610] 一般合成方案G-1

[0611] 

[0612] 一般合成方案G-2

[0613] 

[0614] 在一般合成方案G-1的步骤1中，使受保护的醇(a)与硼酸如硼酸三异丙酯在碱如丁基锂存在下反应，得到硼酸酯。在步骤2中，使所述硼酸酯与胞嘧啶在碱如叔胺和铜试剂如铜(II)试剂存在下交叉偶联，得到式(b)的化合物。

[0615] 在一般合成方案G-1和G-2的步骤3a、3b和3c中，式(b)或(VI)的化合物和碘化物(c)或(d)经历酰胺偶联，得到中间体(e)或(f)，或式I的化合物。在典型的程序中，将1.1至2.0摩尔当量的式(b)或(VI)的化合物与1摩尔当量的碘化物(c)或(d)在合适的溶剂如极性非质子溶剂中合并。极性非质子溶剂包括诸如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、乙腈等的溶剂。然后使所述极性非质子溶剂中的混合物在约0℃至100℃的温度下反应足够的时间。通常，温

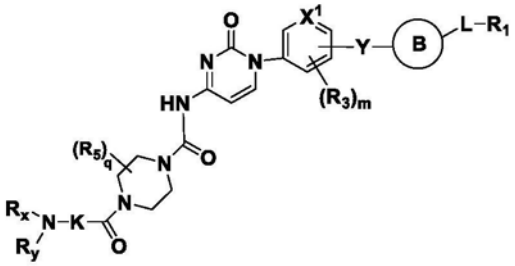
度是约25℃至95℃或约50℃至95℃，并且反应时间是约1至24小时且更通常2至20小时或约5至18小时。

[0616] 在一般合成方案G-1的步骤4中，式(e)的化合物可进行进一步偶联，得到式(f)的化合物。

[0617] 在一般合成方案G-1的步骤5和6中，使式(f)的化合物脱保护，得到游离醇，然后氧化为酮，即式E的化合物。

[0618] 在一般合成方案G-1和G-2的步骤7a和7b中，使式E(或g)的化合物与胺在还原性胺化条件下反应，得到式I(或VI)的化合物。还原性胺化可在还原剂和合适的溶剂存在下进行。合适的溶剂包括质子溶剂或非质子溶剂。质子溶剂包括但不限于水和醇，如甲醇、乙醇、丙醇等。非质子溶剂包括但不限于诸如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、乙腈等的溶剂。合适的溶剂也可以是两种或三种溶剂的组合。还原剂包括但不限于硼氢化物试剂或金属氢化物试剂。非限制性实例是硼氢化锂、硼氢化钠、氰基硼氢化钠和三乙酰氧基硼氢化钠。

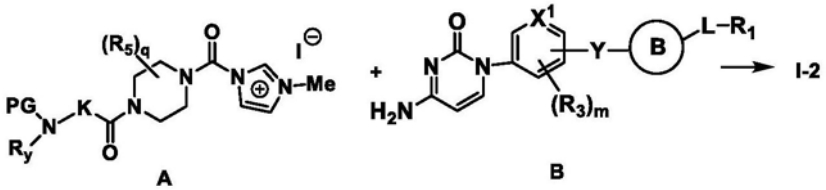
[0619] 在一个方面，本公开提供了一种用于制备式I-2的化合物：

[0620] 

I-2

[0621] 或其药学上可接受的盐的方法，所述方法包括：

[0622] 使式A的化合物与式B的化合物偶联以提供式I-2的化合物：

[0623] 

A B

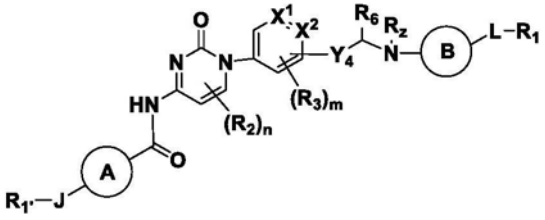
[0624] 其中环B、K、L、Y、R_1、R_x、R_y、R_5、X^1、m和q如本文所限定，并且其中PG是氨基保护基团。

[0625] 用于进行式A的化合物与式B的化合物的酰胺偶联的方法和条件如一般合成方案步骤3a、3b和3c中所述。

[0626] 在一个实施方案中，所述方法进一步包括除去氨基保护基团PG的步骤。

[0627] 在另一个实施方案中，式B的化合物选自如表12中描绘的化合物。

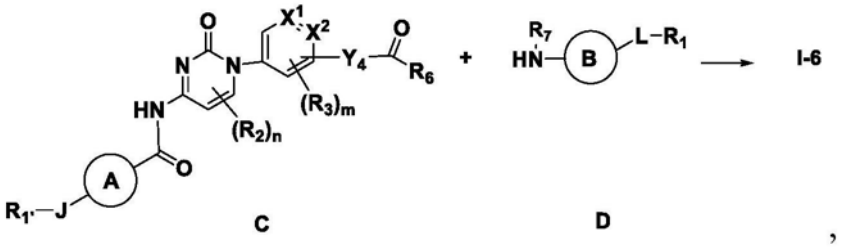
[0628] 在另一个方面，本公开提供了一种用于制备式I-6的化合物：

[0629] 

I-6

[0630] 或其药学上可接受的盐的方法，所述方法包括：

[0631] 将式C的化合物与式D的化合物在还原性胺化条件下合并以提供式I-6的化合物：

[0632] 

C D ，

[0633] 其中环A、环B、J、L、R_1、R_1'、R_2、R_3、X^1、X^2、m和n如本文所限定；

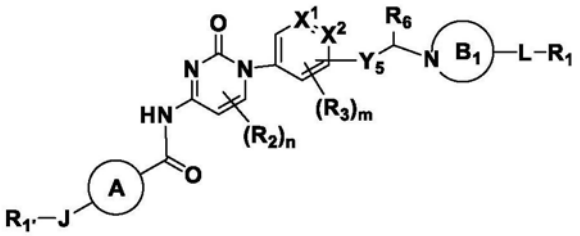
[0634] Y_4是键或是直链C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基或C_2-C_6亚炔基，它们中的任一者任选地被OH、NH_2、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代；

[0635] R_6是H或C_1-C_6烷基；并且

[0636] R_7是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6亚烷基-C_3-C_8环烷基。

[0637] 在另一个实施方案中，式C的化合物选自如表13中描绘的化合物。

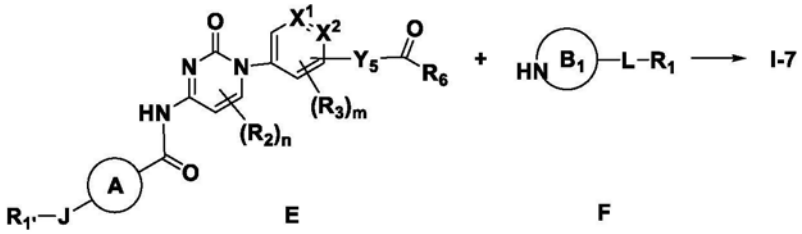
[0638] 在另一个方面，本公开提供了用于制备式I-7的化合物：

[0639] 

I-7

[0640] 或其药学上可接受的盐的方法，所述方法包括：

[0641] 将式E的化合物与式F的化合物在还原性胺化条件下合并以提供式I-7的化合物

[0642] 

E F

[0643] 其中环A、环B、J、L、R_1、R_1'、R_2、R_3、X^1、X^2、m和n如本文所限定；

[0644] 环B_1是任选地被至多三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的含氮双环杂亚环烷基：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、CN、C_1-C_6卤代烷基、OH、COO(C_1-C_6烷基)、$CONH_2$和

C_1-C_6羟烷基；

[0645] Y_5是键或是直链C_1-C_7亚烷基、C_2-C_7亚烯基或C_2-C_7亚炔基，它们中的任一者任选地被OH、NH_2、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代；并且

[0646] R_6是H或C_1-C_6烷基。

[0647] 式C的化合物与式D的化合物之间或式E的化合物与式F的化合物之间的还原性胺化如一般合成方案步骤7a和7b中所述。在典型程序中，将1.1至2.0摩尔当量的式D(或F)的化合物与1摩尔当量的式C(或E)的化合物和1.0至2.0摩尔当量的还原剂在合适的溶剂中合并。然后使混合物在约0℃至100℃的温度下反应足够的时间。通常，温度是约10℃至95℃或约10℃至50℃或在室温下，并且反应时间是约1至24小时且更通常是2至20小时或约5至18小时。根据需要进行后处理(Work-up)和纯化提供式I-6或I-7的化合物。

[0648] 在另一个实施方案中，式E的化合物选自表13中列出的化合物。

[0649] 化合物制备

[0650] 没有描述可商购的、文献中描述的或本领域技术人员可容易获得的起始材料的制备。本领域技术人员将理解，在陈述化合物以类似于早先实施例或中间体的方式制备的情况下，反应时间、试剂的当量数和温度可针对每种特定反应进行修改并且可能必要的或希望的是采用不同的后处理或纯化技术。在使用微波照射进行反应的情况下，所使用的微波炉是Biotage Initiator或是在CEM Discover System Model 908005中。所供应的实际功率在反应过程中变化，以维持恒温。

[0651] 一般方法

[0652] 所有需要无水条件的反应都是在火焰干燥的玻璃器皿中在氮气或氩气的正压下进行的。可商购的试剂按原样使用；否则，根据实验室化学品的纯化对材料进行纯化。将二氯甲烷(CH_2Cl_2)、N,N'-二甲基甲酰胺(DMF)、甲苯和四氢呋喃(THF)用氮气脱气并通过溶剂纯化系统(Innovative Technologies Pure Solv)。干燥的1,4-二噁烷购自Acros Organics，在Acros Seal™瓶中。三乙胺(Et_3N)N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)在使用前立即从CaH_2中蒸馏出来，储存在4Å分子筛上，或在使用前在4Å分子筛上蒸馏。微波反应在CEM Discover System Model 908005中进行。反应通过TLC监测并通过双短波/长波UV灯可视化，和/或用$KMnO_4$、12-磷钼酸或其他常用染色剂的乙醇溶液染色。快速色谱法在来自EM Science的Merck silica gel Kieselgel 60(230-400目)上使用所指示的HPLC级溶剂或在自动化中压柱色谱系统(Teledyne ISCO CombiFlash RF75或CombiFlash Rf+)上进行。反相HPLC在Waters HPLC Semi Prep 150B系统上进行，所述系统配备有Sunfire C18Prep柱或Atlantis T3Prep柱，在等度或梯度条件下使用H_2O(0.1％TFA)和10％H_2O:90CH_3CN(0.1％TFA)作为洗脱液

[0653] 使用Mel-Temp®毛细管熔点设备测定熔点。使用配备有Smart Orbit样品系统的Nicolet 380-FT IR光谱仪获得红外光谱。旋光度是在环境温度下在Perkin Elmer 343型旋光仪(Na D线)上使用光程长度为1分米的微池获得的。通过LCMS测定的质谱是在带有电化学检测器的Thermo Scientific™ UltiMate™ 3000UHPLC(具有在214或254nm处监测的荧光检测器)或带有光电二极管阵列检测器和QDa质量检测器的Waters Aquity UPLC H-Class系列上采集的。^{1}H NMR光谱在500MHz、400MHz和300MHz下记录，并且^{13}C在125MHz下记录。质子共振相对于氘代溶剂峰进行报告：$CDCl_3$为7.27ppm，CD_3OD为3.31ppm(中心线信号)，

D6-DMSO为2.50并且D_2O为4.79,使用以下格式:化学位移(δ(ppm))[多重性(s=单峰,br s=宽单峰,d=双峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰)]。碳共振以百万分率的化学位移(δ)报告,相对于相应溶剂峰的中心线信号:$CDCl_3$为77.23ppm,并且CD_3OD为49.15ppm。可商购的化学品购自多个供应商,包括Sigma-Aldrich、Acros、Enamine、TCI America、Combi-Blocks、Alfa-Aesar、Angene、Ark Pharma、PharmaBlock、Strem Chemicals、Frontier Scientific和AstaTech,Inc。

[0654] 液相色谱-质谱法

[0655] 液相色谱-质谱法A

[0656] 总离子流(TIC)和DAD UV色谱迹线以及与峰相关的MS和UV光谱在配备有PDA检测器并与以交替正负电喷雾电离模式运行的Waters单四极杆质谱仪耦合的UPLC/MS Acquity™系统上采集。[LC/MS-ES(+/-):使用Acquity UPLC™ CSH进行的分析,C18柱(50x2.1mm,1.7μm粒度),柱温40℃,流动相:A-水+0.1%HCOOH/B-CH_3CN+0.1%HCOOH,流速:1.0mL/min,运行时间=2.0分钟,梯度:t=0分钟3%B,t=1.5分钟99.9%B,t=1.9分钟99.9%B,t=2.0分钟3%B,停止时间2.0分钟。阳性ES 100-1000,阴性ES 100-1000,UV检测DAD 210-350nm。

[0657] 液相色谱-质谱法B

[0658] 总离子流(TIC)和DAD UV色谱迹线以及与峰相关的MS和UV光谱在配备有PDA检测器并与以交替正负电喷雾电离模式运行的Waters单四极杆质谱仪耦合的UPLC/MS Acquity™系统上采集。[LC/MS-ES(+/-):使用Acquity UPLC™ BEH进行的分析,C18柱(50x2.1mm,1.7μm粒度),柱温40℃,流动相:A-0.1%v/v氨水溶液(aq)pH 10/B-CH_3CN,流速:1.0mL/min,运行时间=2.0分钟,梯度:t=0分钟3%B,t=1.5分钟99.9%B,t=1.9分钟99.9%B,t=2.0分钟3%B,停止时间2.0分钟。阳性ES 100-1000,阴性ES 100-1000,UV检测DAD 210-350nm。

[0659] 液相色谱-质谱法C

[0660] LC/MS-ES(+/-):使用带有PDA检测器和QDA Performance的AQUITY进行的分析,C18柱(50x2.1mm,1.6μm粒度),柱温35℃,流动相:A-Milli Q水中的0.1%甲酸(pH=2.70)/B-水中的0.1%甲酸:CH_3CN(10:90),流速:0.8-1.0mL/min,运行时间=4.0分钟,梯度:t=0分钟3%B,t=2.7分钟98%B,t=3.0分钟100%B,t=3.51分钟3%B,停止时间4.0分钟。

[0661] 液相色谱-质谱法D

[0662] LC/MS-ES(+/-):使用带有PDA检测器和QDA的AQUITY H-Class进行的分析,C18柱(50x2.1mm,1.6μm粒度)、柱温35℃,流动相:A-Milli Q水中的0.1%甲酸(pH=2.70)/B-水中的0.1%甲酸:CH_3CN(10:90),流速:0.8-1.0mL/min,运行时间=4.0分钟,梯度:t=0分钟3%B,t=2.7分钟98%B,t=3.0分钟100%B,t=3.51分钟3%B,停止时间4.0分钟。

[0663] 液相色谱-质谱法E

[0664] LC/MS-ES(+/-):使用带有PDA检测器和QDA的AQUITY H-Class进行的分析,C18柱(50x2.1mm,1.6μm粒度)、柱温35℃,流动相:A-水中的0.1%甲酸(pH=2.70)/B-水中的0.1%甲酸:CH_3CN(10:90),运行时间=9.0分钟,梯度:t=0分钟1%B,t=2.5分钟50%B,t=4.5分钟97.5%B,t=6.5分钟1%B,停止时间9.0分钟。

[0665] 液相色谱-质谱法F

[0666] LC/MS-ES(+/-):使用Agilent Infinity II G6125C LCMS进行的分析,C18柱(50x4.6mm,3.5μm粒度),柱温35℃,流动相:A-Milli-Q水中的5mM碳酸氢铵(pH＝7.35)/B-MeOH,运行时间＝7.0分钟,梯度:t＝0分钟8%B,t＝3.0分钟70%B,t＝3.7分钟95%B,t＝4.2分钟100%B,t＝5.21分钟8%B,停止时间7.0分钟。

[0667] 液相色谱-质谱法G

[0668] LC/MS-ES(+/-):使用带有Micromass ZQ的Waters Alliance 2690和996PDA检测器进行的分析,C18柱(150x4.6mm,3.5μm粒度)、柱温35℃,流动相:A-水中的5mM乙酸铵+0.1%FA/B-MeOH,运行时间＝17.0分钟,梯度:t＝0分钟10%B,t＝7.0分钟90%B,t＝9.0分钟100%B,t＝14.01分钟10%B,停止时间17.0分钟。

[0669] 液相色谱-质谱法H

[0670] LC/MS-ES(+/-):使用带有PDA检测器和QDA Performance的AQUITY进行的分析,C18柱(50x2.1mm,1.6μm粒度),柱温35℃,流动相:A-Milli Q水中的0.1%甲酸(pH＝2.70)/B-水中的0.1%甲酸:CH_3CN(10:90),流速:0.9mL/min,运行时间＝3.0分钟,梯度:t＝0分钟5%B,t＝1.8分钟98%B,t＝2.0分钟100%B,t＝2.51分钟5%B,停止时间17.0分钟。

[0671] 分析方法

[0672] 1H核磁共振(NMR)光谱使用以下仪器之一进行:配备有探针DUAL 400MHz S1的Bruker Avance 400仪器、配备有探针6S1 400MHz 5mm ^{1}H-^{13}C ID的Bruker Avance 400仪器、配备有宽频BBFO 5mm直接探针的带nanobay的Bruker Avance III 400仪器、配备有ID AUTO-X PFG探针的400MHz Agilent直接驱动仪器(都在400MHz下操作)或配备有5mm三线共振的$^{1}H\{^{13}C/^{15}N\}$冷冻探针的Agilent VNMRS500直接驱动仪器(在500MHz下操作)。除非另有说明,否则光谱是在大约室温下在所陈述溶剂中获得的。在所有情况下,NMR数据与所提出的结构一致。特征性化学位移(δ)以百万分率使用用于指定主要峰的常规缩写给出:例如s,单峰;d,双峰;t,三重峰;q,四重峰;dd,双二重峰;dt,双三重峰;br,宽。

[0673] 薄层色谱法(TLC)是指使用硅胶F254(Merck)板的硅胶TLC。柱色谱法使用自动柱色谱(Biotage SP1或Isolera)系统在Biotage硅胶柱(KP-Sil或KP-NH)上进行,或者在反相色谱法的情况下在Biotage C18柱(KP-C18)上进行。

[0674] 制备型HPLC在Shimadzu LC-20AP、Waters 2545和Agilent 1260infinity上进行。纯度在Waters Alliance e2695-PDA检测器2998和Agilent 1260Infinity-II上测定。(流动相:水中的0.05%HCl/梯度洗脱方法中的MeOH)。

[0675] 表14试剂的缩写和名称

[0676]

缩写/首字母缩略词	全称/描述
AcOH	乙酸
aq.	水溶液

[0677]

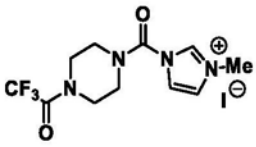
缩写/首字母缩略词	全称/描述
CH_3CN	乙腈
B_2pin_2	双(频哪醇基)二硼
Boc_2O	二碳酸二叔丁酯
$BH_3{\cdot}SMe_2$	硼烷二甲基硫醚复合物
i-BuMgBr	异丁基溴化镁
n-BuLi	正丁基锂
$B(O\text{-}iPr)_3$.	硼酸三异丙酯
CBzCl	氯甲酸苄酯
CDI	1,1'-羰基二咪唑
DAST	二乙氨基三氟化硫
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DIPEA	*N,N*-二异丙基乙胺
DMAP	*N,N*-二甲基氨基吡啶
DMF	*N,N*'-二甲基甲酰胺
DMP	戴斯-马丁高碘烷
DMSO	二甲基亚砜
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺
DPPA	叠氮磷酸二苯酯
Et_2O	二乙醚
Et_3N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
EtMgBr	溴化乙基镁
HATU	氮杂苯并三唑四甲基脲六氟磷酸盐
HPLC	高效液相色谱法
KHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基钾
LCMS	液相色谱质谱
LDA	二异丙基氨基锂
$Li(AlH)_4$	氢化铝锂
$LiAlH(Ot\text{-}Bu)_3$	三叔丁氧基氢化铝锂
LHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
MeOH	甲醇
MeI	甲基碘

[0678]

缩写/首字母缩略词	全称/描述
min.	分钟
MsCl	甲磺酰氯
NMR	核磁共振
rt	室温
$NaBH_4$	硼氢化钠
$NaBH(Oac)_3$	三乙酰氧基硼氢化钠
NaOAc	乙酸钠
$NaBH_3CN$	氰基硼氢化钠
PCC	氯铬酸吡啶鎓
$Pd(dba)_2$	双(二苯亚甲基丙酮)钯(0)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)
PPh_3	三苯基膦
sat.	饱和
TBAF	四丁基氟化铵
TBSCl/TBDMSCl	叔丁基二甲基甲硅烷基氯
Ti(O-*i*Pr)$_4$	异丙醇钛
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氢呋喃
TMEDA	*N,N,N',N'*-四甲基乙二胺
TMSCN	三甲基氰硅烷
TsOH	对甲苯磺酸

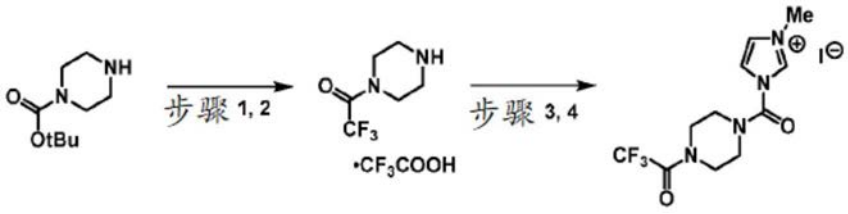
[0679] 中间体合成

[0680] 中间体1

[0681] 

[0682] 3-甲基-1-(4-(2,2,2-三氟乙酰基哌嗪-1-羰基)-1H-咪唑-3-鎓碘化物

[0683] 方案I-1

[0684] 

[0685] 试剂:a)TFAA,CH_2Cl_2,0℃至室温,16小时b)TFA,CH_2Cl_2,室温,1.5小时c)CDI,CH_2Cl_2,16小时d)MeI,CH_3CN,室温,16小时。

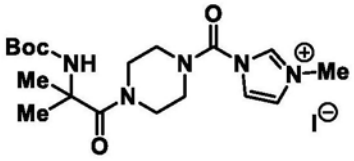
[0686] 步骤1:4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(20.0g,107mmol)于干燥CH_2Cl_2(100mL)中的溶液在N_2下冷却至0℃。在10分钟内逐滴添加TFAA(15.0ml,107mmol)。使反应温至室温并搅拌16小时。将反应混合物用CH_2Cl_2(1L)稀释,并用饱和$NaHCO_3$(1L)淬灭。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈淡橙色固体的标题化合物(29.1g,96%)。

[0687] 步骤2:2,2,2-三氟-1-(哌嗪-1-基)乙-1-酮三氟乙酸盐。向TFA于CH_2Cl_2(50mL,1:1)中的溶液添加4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(29.1g,103mmol)。将反应在室温下搅拌1.5小时。将溶剂和TFA在减压下除去。将粗反应混合物用Et_2O研磨,得到固体沉淀物。将固体过滤并用Et_2O洗涤,得到呈白色固体的标题化合物(29.5g,97%)。

[0688] 步骤3:1-(4-(1H-咪唑-1-羰基)哌嗪-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮。向2,2,2-三氟-1-(哌嗪-1-基)乙-1-酮三氟乙酸盐(26.0g,88mmol)于CH_2Cl_2(100mL)中的悬浮液添加CDI(17.1g,105mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应物在减压下浓缩,并将粗反应混合物通过柱色谱法纯化,得到呈白色固体的所需产物(18g,76%)。

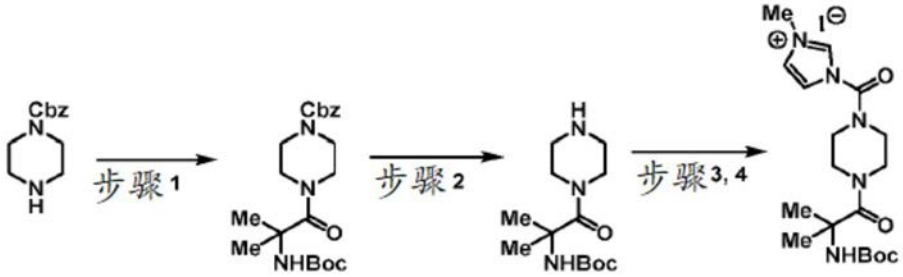
[0689] 步骤4:3-甲基-1-(4-(2,2,2-三氟乙酰基哌嗪-1-羰基)-1H-咪唑-3-鎓碘化物。向1-(4-(1H-咪唑-1-羰基)哌嗪-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(10.8g,39.1mmol)于干燥CH_3CN(80mL)中的溶液添加MeI(15.0mL,235mmol)。将反应在室温下搅拌24小时。将溶剂和过量MeI在减压下除去,得到呈浅黄色固体的标题化合物(27.6g,98%)。

[0690] 中间体2

[0691] 

[0692] 1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物

[0693] 方案I-2

[0694] 

[0695] 试剂:1)HATU,DIPEA,DMF,室温,16小时2)10%Pd/C,MeOH,室温,16小时3)CDI,CH_2Cl_2,室温,16小时4)MeI,CH_3CN,室温,16小时。

[0696] 步骤1:4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酸苄酯。在0℃下向2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸(35.5g,174.8mmol)于DMF(350mL)中的搅拌溶液添加DIPEA(51.24g,397.2mmol)和HATU(90.62g,238.3mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌45分钟。在0℃下将哌嗪-1-甲酸苄酯(35g,158.9mmol)添加至反应混合物并在室温下搅拌16

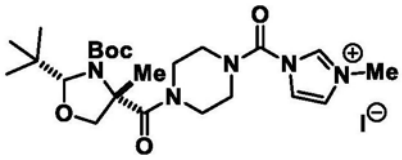
小时。将反应混合物倾入H_2O(1500mL)中并用EtOAc(3x700mL)萃取,并将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得粗物质通过柱色谱法(20%-30%己烷:EtOAc)纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(36.0g,55%)。LCMS[M+H]406。

[0697] 步骤2:(2-甲基-1-氧代基-1(哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酸苄酯(35.0g,86.4mmol)于MeOH(500mL)中的搅拌溶液添加10%Pd/C(3.5g)。将反应混合物在H_2下在室温下搅拌16小时。将反应混合物通过Celite®过滤并用MeOH(1500mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩并干燥,得到呈粘性油状物的标题化合物(25.0g,定量)。LCMS[M+H]272。

[0698] 步骤3:(1-(4-1H-咪唑-1-羰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在室温下向(2-甲基-1-氧代基-1(哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(25.0g,92.2mmol)于CH_2Cl_2(300mL)中的搅拌溶液添加CDI(17.78g,109.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩并将粗物质通过柱色谱法(4%-5%MeOH于CH_2Cl_2中)纯化,得到呈灰白色固体标题化合物(30.0g,89%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ 8.04(s,1H),7.48(s,1H),7.36(s,1H),7.03(s,1H),3.65-3.52(m,4H),3.51-3.40(m,4H),1.38(s,6H),1.30(s,9H)。LCMS[M+H]366.3。

[0699] 步骤4:1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物。在0℃下向(1-(4-1H-咪唑-1-羰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(20.0g,54.8mmol)于CH_3CN(250mL)中的搅拌溶液添加MeI(46.66g,20.8ml,328.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈淡黄色固体的标题化合物(30.0g,定量)。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ9.57 9s,1H),8.05(s,1H),7.87(t,1H),7.40(s,1H),3.93(s,3H),3.78-3.65(m,4H),3.59-3.45(m,4H),1.40(s,6H),1.32(S,9H)。LCMS[M+H]380.2(-碘化物)。

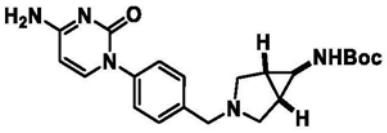
[0700] 中间体3

[0701] 

[0702] 1-(4-((2R,4S)-3-(叔丁氧基羰基)-2-(叔丁基)-4-甲基噁唑烷-4-羰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物

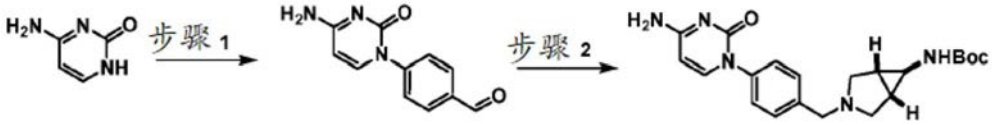
[0703] 以与方案I-2类似的方式由(2R,4S)-3-(叔丁氧基羰基)-2-(叔丁基)噁唑烷-4-甲酸和1-Cbz-哌嗪制备,得到呈黄色固体的标题化合物。

[0704] 中间体4

[0705] 

[0706] N-[外-3-{[4-(4-氨基-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯

[0707] 方案I-3

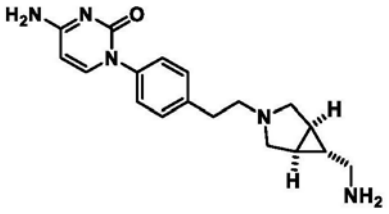
[0708] 

[0709] 试剂:步骤1)4-甲酰基苯基硼酸,TMEDA,$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$,MeOH:H_2O,室温,16小时2)(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁基酯,$NaBH(OAc)_3$,DCE:CH_3CN,室温,16小时

[0710] 步骤1)步骤1:4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯甲醛:将胞嘧啶(2.60g,24.0mmol)和4-甲酰基苯基硼酸(3.53g 24mmol)于4:1MeOH:H_2O(25ml)的混合物中的悬浮液在室温下暴露于空气搅拌。在30分钟后,添加TMEDA(6.70ml,28.0mmol)和$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$(4.70g 24.0mmol)。将反应物在室温下暴露于空气搅拌16小时。将MeOH在减压下蒸发,并将冰添加至剩余混合物并搅拌10分钟。将反应混合物过滤并将固体用H_2O洗涤,得到呈白色固体的标题化合物(3.5g,69%)。

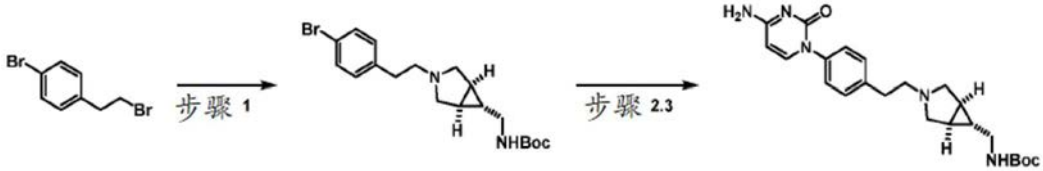
[0711] 步骤2:(外-3-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯:将N-[外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯(2.07g,10.5mmol)和AcOH(0.5mL)添加至4-(4-氨基-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯甲醛(1.5g,6.97mmol)于DCE(80mL)中的悬浮液。将反应物在室温下搅拌15分钟并添加$NaBH(OAc)_3$(3.7g,17.5mmol)。在2小时后,将反应物用CH_2Cl_2稀释并用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤。将有机部分在减压下浓缩。将粗产物用EtOAc、MeOH和环己烷的混合物研磨。将固体过滤并干燥,得到标题化合物(3.26g,85%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.62(d,1H),7.35-7.12(m,6H),6.95-6.82(m,1H),5.78(d,1H),3.61-3.54(m,2H),2.93(d,2H),2.76-2.65(m,1H),2.35(d,2H),1.44(br.s,2H),1.37(s,9H)。LCMS[M+H]398.4。

[0712] 中间体5

[0713] 

[0714] ((外-3-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0715] 方案I-4

[0716] 

[0717] 试剂:步骤1)((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯,K_2CO_3,THF,85℃,48小时2)Pd(dppf)Cl_2,KOAc,1,4-二噁烷,90℃,16小时3)TMEDA,$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$,CH_3OH:H_2O(4:1),O_2,室温,48小时。

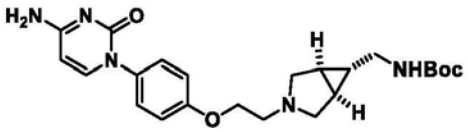
[0718] 步骤1:((外-3-(4-溴苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。将1-溴-4-(2-溴乙基)苯(0.9g,3.40mmol)、((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.7g,3.4mmol)和K_2CO_3(1.41mL,10.2mmol)于THF(10mL)中的混合物在85℃

下搅拌48小时。将其冷却，倾入H_2O(50mL)中，并用CH_2Cl_2(3x20mL)萃取。将萃取物经Na_2SO_4干燥，过滤，在减压下浓缩，并将残余物通过硅胶上柱色谱法(CH_3OH/CH_2Cl_2)纯化，得到标题化合物。LCMS[M+H]395.1。

[0719] 步骤2:((外-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。将((外-3-(4-溴苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.85g,2.15mmol)、双(频哪醇基)二硼(1.1g,4.31mmol)和KOAc(0.8g,8.62mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的混合物用N_2吹扫15分钟。添加Pd(dppf)Cl_2(0.088g,0.10mmol)并将混合物在90℃下搅拌16小时，冷却，倾入H_2O(100mL)中，并用EtOAc(2x100mL)萃取。将萃取物干燥(Na_2SO_4)，过滤，并在减压下浓缩，得到标题化合物。LCMS[M+H]443.3。

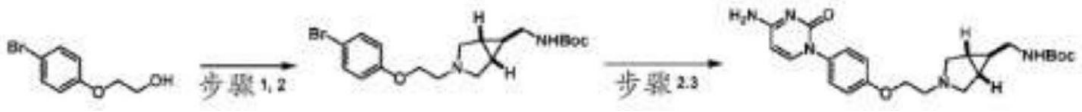
[0720] 步骤3:((外-3-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。将((外-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.9g,4.29mmol)和胞嘧啶(0.58g,5.27mmol)于CH_3OH:H_2O(4:1,50mL)中的混合物在室温下暴露于空气搅拌30分钟。添加TMEDA(0.9mL,6.33mmol)和$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$(0.98g,5.27mmol)，并将混合物在室温下暴露于空气搅拌48小时。将其倾入H_2O(150mL)中并用CH_2Cl_2(2x100mL)萃取。将萃取物干燥(Na_2SO_4)，过滤，并在减压下浓缩，并将残余物用Et_2O(10mL)研磨，得到标题化合物。LCMS[M+H]426.3。

[0721] 中间体6

[0722] 

[0723] ((外-3-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0724] 方案I-5

[0725] 

[0726] 试剂:1)MsCl,Et_3N,CH_2Cl_2,1小时2)((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯,K_2CO_3,NaI,CH_3CN,回流,4小时3)B_2pin_2,$Cl_2Pd(dppf) \cdot CH_2Cl_2$,KOAc,二噁烷,100℃,16小时4)胞嘧啶,$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$,TMEDA,MeOH,H_2O,空气,72小时。

[0727] 步骤1:甲磺酸2-(4-溴苯氧基)乙酯。将MsCl(2.2mL,28.4mmol)逐滴添加至2-(4-溴苯氧基)乙醇(5.11g,23.6mmol)和NEt_3(4.9mL,35.2mmol)于CH_2Cl_2(120mL)中的溶液。将混合物在室温下在N_2下搅拌1小时，倾入饱和$NaHCO_3$水溶液(250mL)中并用CH_2Cl_2(2x200mL)萃取。将萃取物干燥(Na_2SO_4)，过滤，并在减压下浓缩，得到标题化合物。

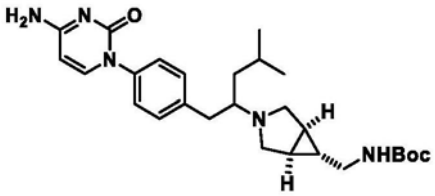
[0728] 步骤2:((外-3-(2-(4-溴苯氧基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。将甲磺酸2-(4-溴苯氧基)乙酯(2.23g,7.55mmol)、((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.76g,8.27mmol)、K_2CO_3(2.10g,15.20mmol)和NaI(1.22g,8.16mmol)于CH_3CN(50mL)中的混合物在回流下在N_2下搅拌4小时。将其冷却，用EtOAc

(250mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液(2x150mL)洗涤,随后用盐水(1x150mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩,得到标题化合物。所述产物不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0729] 步骤3:((外-3-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。将((外-3-(2-(4-溴苯氧基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(2.99g,7.26mmol)、双(频哪醇基)二硼(3.69g,14.53mmol)、$Cl_2Pd(dppf)\cdot CH_2Cl_2$(296mg,0.362mmol)和KOAc(1.45g,14.74mmol)于干燥二噁烷(35mL)中的混合物置于N_2气氛下并用N_2吹扫20分钟,然后在100℃下搅拌16小时,冷却,用EtOAc(100mL)稀释,并通过用额外的EtOAc(50mL)冲洗的Celite®过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶上柱色谱法(MeOH/EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物。

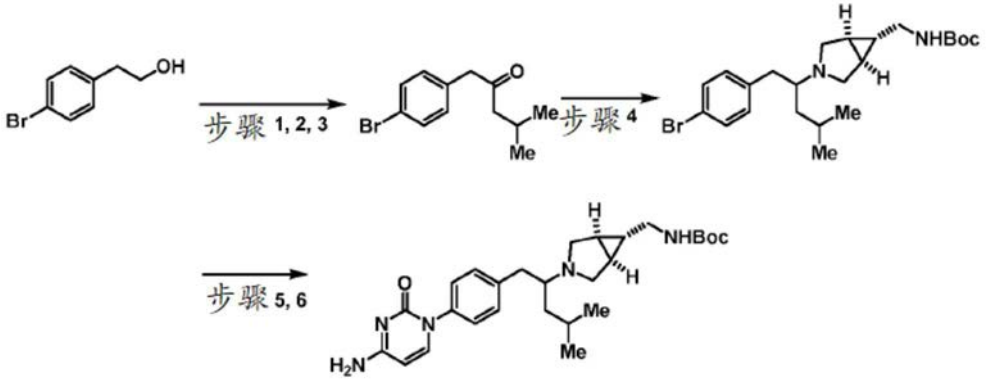
[0730] 步骤4:((外-3-(2-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。将((外-3-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(3.27g,7.13mmol)和胞嘧啶(796mg,7.16mmol)于MeOH(32mL)和H_2O(8mL)中的混合物搅拌20分钟。添加$Cu(OAc)_2\cdot H_2O$(1.42g,7.1mmol)和TMEDA(1.28mL,8.54mmol)并将混合物暴露于空气搅拌72小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去大部分MeOH。将H_2O和冰添加至残余物,并通过真空过滤收集沉淀物。将固体溶解于CH_2Cl_2和MeOH中,干式负载到Celite®上,并通过硅胶上柱色谱法(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH)纯化,得到标题化合物。

[0731] 中间体7

[0732] 

[0733] ((外-3-(1-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)-4-甲基戊-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0734] 方案I-6

[0735] 

[0736] 试剂:1)DMP,CH_2Cl_2,室温,16小时2)i-BuMgBr,THF-78℃,2小时3)DMP,CH_2Cl_2,室温,16小时4)((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯,$Ti(O\text{-}iPr)_4$,70℃至室温16小时;$NaBH_4$,MeOH,16小时5)B_2pin_2,$Cl_2Pd(dppf)\cdot CH_2Cl_2$,KOAc,二噁烷,100℃,16

小时6)胞嘧啶,$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$,TMEDA,MeOH,H_2O,空气,72小时。

[0737] 步骤1:2-(4-溴苯基)乙醛。向2-(4-溴苯基)乙-1-醇(1.3g,6.47mmol)于CH_2Cl_2(100mL)中的溶液添加DMP(4.0g,9.43mmol)。将溶液搅拌16小时。将粗反应混合物用$NaHCO_3$与$Na_2S_2O_3$的1:1混合物(3x300mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的标题化合物。

[0738] 步骤2:1-(4-溴苯基)-4-甲基戊-2-醇。将2-(4-溴苯基)乙醛(1.0g,5.02mmol)于THF(50mL)中的溶液冷却至-78℃。在30分钟的跨度内向其添加异丁基溴化镁(4.2ml,8.53mmol)。将溶液搅拌2小时并随后用1N HCl(10mL)淬灭。将粗反应混合物分配于EtOAc(100mL)与1N HCl(100mL)之间。将有机层经Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩,并通过柱色谱法(Hex:EtOAc)纯化,得到呈黄色半固体的标题化合物。

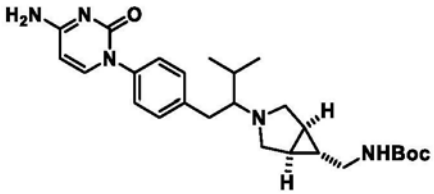
[0739] 步骤3:1-(4-溴苯基)-4-甲基戊-2-酮。向1-(4-溴苯基)-4-甲基戊-2-醇(520mg,2.02mmol)于CH_2Cl_2(50mL)中的溶液添加DMP(1.4g,3.30mmol)。将溶液搅拌16小时。将粗反应混合物用$NaHCO_3$与$Na_2S_2O_3$的1:1混合物(3x300mL)萃取。将有机层经干燥Na_2SO_4并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的标题化合物。所述产物不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0740] 步骤4:((外-3-(1-(4-溴苯基)-4-甲基戊-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。向含有1-(4-溴苯基)-4-甲基戊-2-酮(400mg,1.57mmol)和((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(489mg,2.30mmol)的烧瓶添加纯净$Ti(i-OPr)_4$(4mL)。将反应混合物加热至70℃持续3小时,冷却至室温并搅拌16小时。在30分钟内逐滴添加MeOH(50mL)中的$NaBH_4$(597mg,15.7mmol)。将反应混合物再搅拌16小时,在此时溶液变成乳白色浆液。添加1-2mL的H_2O并将浆液通过Celite®过滤,并用EtOAc冲洗,重复此步骤,因为在过滤时更多的钛盐已经析出。将合并的有机物在减压下浓缩并分配于CH_2Cl_2(100mL)与1N NaOH(100mL)之间,将水层再次用CH_2Cl_2(2x50mL)洗涤。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩,并通过柱色谱法(Hex:EtOAc)纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物。

[0741] 步骤5:((外-3-(4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)戊-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。将((外-3-(1-(4-溴苯基)-4-甲基戊-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.11mmol)、B_2pin_2(421mg,1.66mmol)、$Pd(dppf)Cl_2(CH_2Cl_2)$(27mg,0.03mmol)和KOAc(271mg,2.78mmol)于二噁烷(50mL)中的悬浮液脱气并加热至100℃持续16小时。将粗反应混合物通过Celite®过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法(EtOAc:Hex)纯化得到标题化合物。

[0742] 步骤6:((外-3-(1-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)-4-甲基戊-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。将胞嘧啶(116mg,1.05mmol)和((外-3-(4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)戊-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(524mg,1.05mmol)于4:1MeOH:H_2O(100mL)中的悬浮液在室温下暴露于空气搅拌30分钟。添加TMEDA(0.18mL,1.16mmol)和$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$(208mg,1.05mmol)并将反应物在室温下暴露于空气搅拌72小时。将反应混合物在减压下浓缩并添加H_2O(50mL)。将水相用$CHCl_3$(4x15mL)萃取,并将合并的有机物在减压下浓缩。将粗反应混合物通过柱色谱法(MeOH:$CHCl_3$)纯化,得到标题化合物。

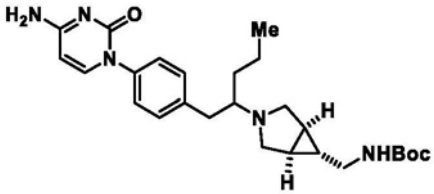
[0743] 中间体8

[0744] 

[0745] ((外-3-(1-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)-3-甲基丁-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0746] 以与方案I-6类似的方式由1-(4-溴苯基)-3-甲基丁-2-酮和((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。

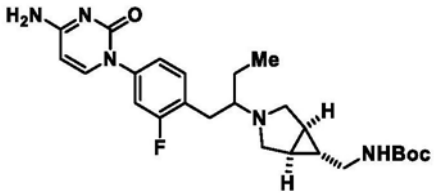
[0747] 中间体9

[0748] 

[0749] ((外-3-(1-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)戊-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

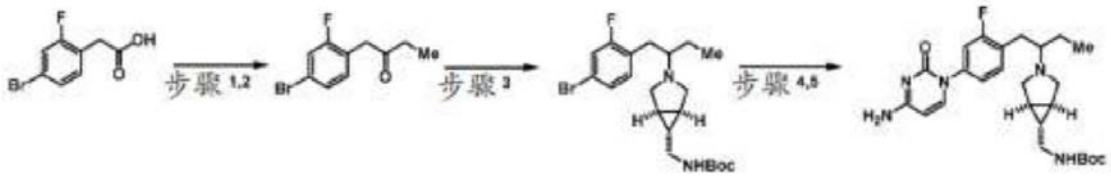
[0750] 以与方案I-6类似的方式由1-(4-溴苯基)戊-2-酮和((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[0751] 中间体10

[0752] 

[0753] ((外-3-(1-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-氟苯基)丁-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0754] 方案I-7

[0755] 

[0756] 试剂:1)N,O-二甲基羟胺,EDCI·HCl,NEt_3,DMAP,CH_2Cl_2,16小时2)EtMgBr,THF,-78℃,4小时3)((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯,$NaCNBH_3$,MeOH,16小时4)B_2pin_2,Pd(dppf)$_2$,KOAc,二噁烷,100℃,16小时5)胞嘧啶,TMEDA,Cu(OAc)$_2$·H_2O,4:1MeOH:H_2O,48小时。

[0757] 步骤1:2-(4-溴-2-氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺。向2-(4-溴-2-氟苯基)乙酸(1.51g,6.51mmol)于CH_2Cl_2(50mL)中的溶液添加N,O-二甲基羟胺(0.96g,9.76mmol)、EDCI·HCl(1.86g,9.76mmol)、NEt_3(3.60mL,26.04mmol)和DMAP(0.10g)。将溶液搅拌16小时。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(1x50mL)、2N HCl(1x50mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液

(1x50mL)和2N HCl(1x50mL)洗涤。将有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并将溶剂在减压下除去,得到标题化合物。

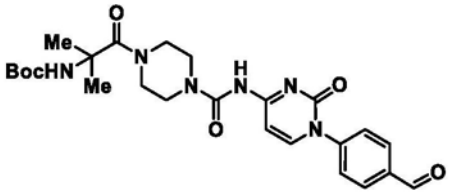
[0758] 步骤2:1-(4-溴-2-氟苯基)丁-2-酮。将2-(4-溴-2-氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(1.60g,5.80mmol)于THF(100mL)中的溶液冷却至-78℃。在25分钟的跨度内逐滴添加EtMgBr(2.51mL,7.54mmol)。将溶液再搅拌4小时。将粗反应混合物用H_2O(5mL)淬灭,并将合并的溶剂在减压下除去。将粗混合物通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[0759] 步骤3:((外-3-(1-(4-溴-2-氟苯基)丁-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。向1-(4-溴-2-氟苯基)丁-2-酮(840mg,3.44mmol)于MeOH(50mL)中的溶液添加((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(877mg,4.14mmol),随后添加$NaCNBH_3$(854mg,13.76mmol)。将溶液搅拌16小时。将过量MeOH除去,并将粗固体分配于EtOAc(100mL)与1N NaOH(100mL)之间。将水层用EtOAc(1x50mL)再洗涤一次。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并将溶剂在压力下除去。将粗混合物通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[0760] 步骤4:((外-3-(1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丁-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。将((外-3-(1-(4-溴-2-氟苯基)丁-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(380mg,0.87mmol)、B_2pin_2(329mg,1.30mmol)、KOAc(212mg,2.17mmol)和$Pd(dppf)_2$(21mg,0.03mmol)的混合物抽真空并在30分钟的过程内在N_2下加压三次。添加二噁烷(30mL)并将反应物通过鼓泡用N_2吹扫20分钟。将反应物加热至100℃并搅拌过夜。将溶剂除去,得到褐色粘性物,将其通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

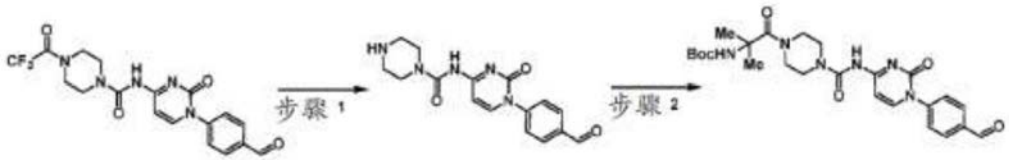
[0761] 步骤5:((外-3-(1-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-氟苯基)丁-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。将胞嘧啶(70mg,0.63mmol)和((外-3-(1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丁-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(306mg,0.63mmol)于MeOH:H_2O(4:1,36ml)中的悬浮液在室温下暴露于空气搅拌30分钟。添加TMEDA(0.10mL,0.69mmol)和$Cu(OAc)2 \cdot H_2O$(125mg,0.63mmol)并将反应物在室温下暴露于空气搅拌48小时。将反应混合物在减压下浓缩,并添加冷H_2O(100mL)。将固体过滤并用H_2O(5x50mL)、Et_2O(3x30mL)和H_2O(2x30mL)洗涤,得到标题化合物。

[0762] 中间体11

[0763] 

[0764] N-[1-(4-{[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0765] 方案I-8

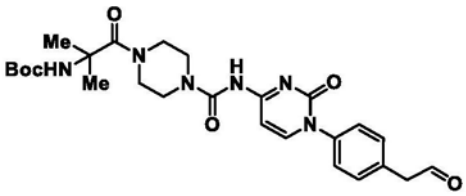
[0766] 

[0767] 试剂:1)K_2CO_3,MeOH;2)N-Boc-AIB-OH,HATU,DIPEA,CH_3CN。

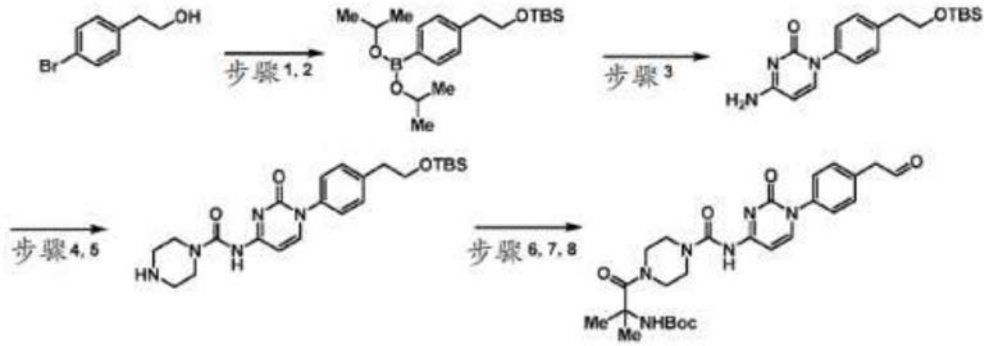
[0768] 步骤1:N-[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺。将K_2CO_3(653mg,4.72mmol)添加至N-[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]-4-(三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酰胺(1.0g,2.36mmol)于MeOH(30mL)中的悬浮液并将所得混合物搅拌在室温下2小时。将挥发物在减压下除去,得到粗产物,所述粗产物直接用于下一步骤中。LCMS(方法A):m/z=328.0$[M+H]^+$,0.30分钟。

[0769] 步骤2:N-[1-(4-{[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯。将N-Boc-α-甲基丙氨酸(576mg,2.83mmol)、HATU(1.35g,3.54mmol)和DIPEA(822μL,4.72mmol)顺序添加至N-[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺(2.36mmol理论)于CH_3CN(50mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌16小时。在减压下除去挥发物。将粗残余物溶解于H_2O,并用EtOAc(2x50mL)萃取水性部分。将合并的有机部分用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(CH_2Cl_2-MeOH,95:5)纯化,得到标题化合物(650mg,经两个步骤54%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ13.01(br.s.,1H),10.07(s,1H),8.01(d,2H),7.58(d,2H),7.31(d,1H),5.90(d,1H),4.95-4.72(m,1H),3.95-3.57(m,8H),1.52(s,6H),1.44(s,9H)。

[0770] 中间体12

[0771] 

[0772] (2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯方案I-9

[0773] 

[0774] 试剂:1)TBSCl,咪唑,DMF,室温,16小时2)n-BuLi,THF,-78℃$(iPrO)_3B$,2N HCl 4小时3)胞嘧啶,TMEDA,$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$,4:1MeOH:H_2O,室温,48小时。4)3-甲基-1-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-羰基)-1H-咪唑-3-鎓碘化物,CH_3CN,85℃,16小时5)K_2CO_3,MeOH,3小时6)Boc-氨基异丁酸,HATU,DIPEA,DMF,8小时7)TBAF,THF 0℃至室温8)DMP,100:1CH_2Cl_2:

H_2O,1小时。

[0775] 步骤1:(4-溴苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷。向2-(4-溴苯基)乙-1-醇(7.0mL,49.7mmol)于DMF(50mL)中的搅拌溶液添加咪唑(5.1g,74.6mmol)和TBSCl(9.0g,60.0mmol)。将溶液搅拌16小时。将反应混合物溶解于EtOAc(100mL)中并用LiCl水溶液(3x50mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到油性残余物,将所述残余物通过硅胶柱色谱法(已烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[0776] 步骤2:(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)硼酸双异丙酯。将(4-溴苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(9.0g,28.0mmol)于THF(100mL)中的搅拌溶液冷却至-78℃。在30分钟内逐滴添加n-BuLi(28.0mL,于己烷中1M,71.4mmol),并将温度保持在-60℃以下。在25分钟后,在30分钟内逐滴添加$(iPrO)_3B$(10.0mL,42.0mmol)。将反应混合物温至室温并搅拌15分钟。添加2N HCl(50mL)并将反应物搅拌30分钟。将混合物分离并用CH_2Cl_2(2x50mL)洗涤水层。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物。

[0777] 步骤3:4-氨基-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮。将胞嘧啶(10.5g,95mmol)和(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)硼酸二异丙酯(26.6g,95mmol)于MeOH:H_2O(4:1,600ml)中的悬浮液在室温下暴露于空气搅拌30分钟。添加TMEDA(17.0ml,114.0mmol)和$Cu(OAc)_2H_2O$(19.0g,95mmol)并将反应物在室温下暴露于空气搅拌48小时。将反应混合物在减压下浓缩,并添加冷H_2O(100mL)。将反应混合物过滤,并将固体用H_2O(5x50mL)、Et_2O(3x30mL)和H_2O(2x30mL)洗涤,得到标题化合物。LCMS[M+H]346.2。

[0778] 步骤4:N-(1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酰胺。向4-氨基-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮(2.41g,7.0mmol)于CH_3CN(50mL)中的搅拌溶液添加3-甲基-1-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-羰基)-1H-咪唑-3-鎓碘化物(3.79g,8.4mmol)。将容器用氮气冲洗并加热至85℃,并回流16小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH)纯化,得到标题化合物。LCMS[M+H]554.3。

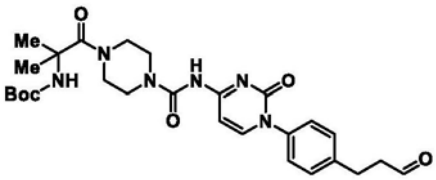
[0779] 步骤5:N-(1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺。将N-(1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酰胺(4.5g,8.1mmol)和K_2CO_3(3.36g,24.3mmol)溶解于MeOH(200mL)中,并在室温下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到固体残余物,并通过柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH)纯化,得到标题化合物。

[0780] 步骤6:(1-(4-((1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向N-(1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺(3.66g,8.1mmol)于DMF(30mL)中的搅拌溶液添加2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸(1.63g,8.1mmol),随后添加DIPEA(3.36mL,24.2mmol)。将溶液搅拌5分钟并添加HATU(5.51g,14.5mmol),并将溶液搅拌8小时。将粗反应混合物溶解于EtOAc(50mL)中并用LiCl水溶液(3x30mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩并通过柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH)纯化,得到标题化合物。LCMS[M+H]643.4。

[0781] 步骤7:(1-(4-((1-(4-(2-羟乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下在20分钟的跨度内向(1-(4-((1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,1.63mmol)于THF(30mL)中的搅拌溶液添加于THF(3.27mL)中的2M TBAF。将溶液搅拌16小时。将粗反应混合物在减压下浓缩,得到油性残余物,将所述残余物通过柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH)纯化,得到标题化合物。LCMS[M+H]529.4。

[0782] 步骤8:(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(1-(4-((1-(4-(2-羟乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.28mmol)于CH_2Cl_2:H_2O(100:1,10mL)中的搅拌溶液添加DMP(361mg,0.85mmol)。将溶液搅拌1小时。将粗反应混合物溶解于额外的CH_2Cl_2(50mL)中并用$NaHCO_3$/$Na_2S_2O_3$水溶液(1x50mL)洗涤。用CH_2Cl_2(1x10mL)萃取水层。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物。

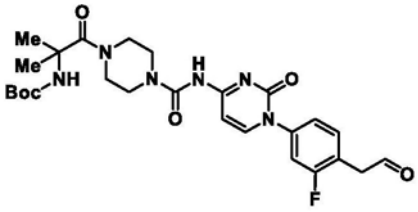
[0783] 中间体13

[0784] 

[0785] (2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(3-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0786] 以与方案I-9类似的方式由3-(4-溴苯基)丙-1-醇制备。

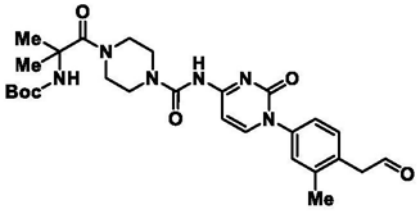
[0787] 中间体14

[0788] 

[0789] (1-(4-((1-(3-氟-4-(2-氧代乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0790] 以与方案I-9类似的方式由2-(4-溴-2-氟苯基)乙-1-醇制备。

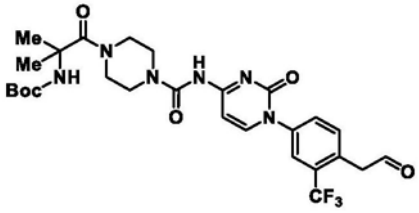
[0791] 中间体15

[0792] 

[0793] (2-甲基-1-(4-((1-(3-甲基-4-(2-氧代乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0794] 以与方案I-9类似的方式由2-(4-溴-2-甲基苯基)乙-1-醇制备。

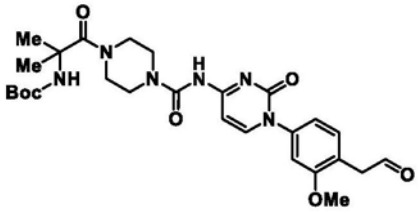
[0795] 中间体16

[0796] 

[0797] (2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0798] 以与方案I-9类似的方式由2-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇制备。

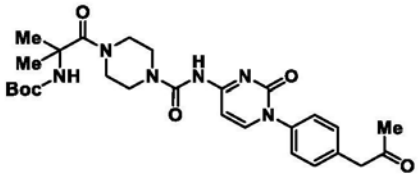
[0799] 中间体17

[0800] 

[0801] (1-(4-((1-(3-甲氧基-4-(2-氧代乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

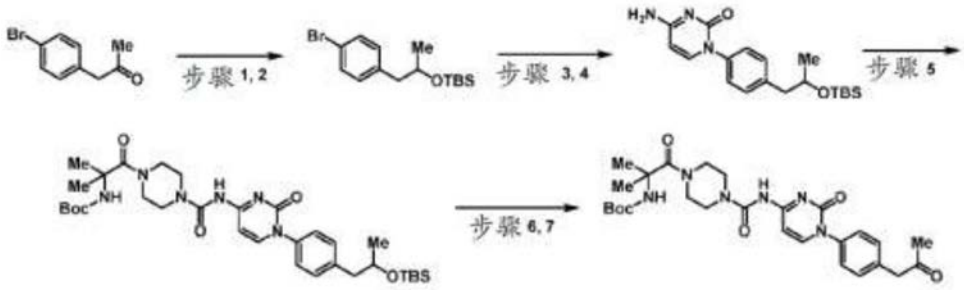
[0802] 以与方案I-9类似的方式由2-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙-1-醇制备。

[0803] 中间体18

[0804] 

[0805] (2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0806] 方案I-10

[0807] 

[0808] 试剂:1)$NaBH_4$,MeOH,室温,3小时2)TBDMSCl,咪唑,CH_2Cl_2,室温,16小时3)n-BuLi,B(OiPr)$_3$,THF,-78℃-室温,3小时4)胞嘧啶,TMEDA,Cu(OAc)$_2H_2O$,MeOH:H_2O(4:1),O_2,室温,16小时5)1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物,CH_3CN,90℃,16小时6)TBAF,THF,室温,16小时7)DMP,CH_2Cl_2,室温,3小时。

[0809] 步骤1:1-(4-溴苯基)丙-2-醇。在0℃下向1-(4-溴苯基)丙-2-酮(30.0g,140.8mmol)于MeOH(150mL)中的搅拌溶液添加$NaBH_4$(13.3g,351.9mmol)。将反应混合物在

室温下搅拌3小时。将反应混合物倾入H_2O(500mL)中并用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(29.0g,95%)。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ7.43(d,2H),7.15(d,2H),4.58(d,1H),3.82-3.73(m,1H),2.64-2.48(m,2H),1.01(d,3H)。

[0810] 步骤2:((1-(4-溴苯基)丙-2-基)氧基)(-丁基)二甲基硅烷。在0℃下向1-(4-溴苯基)丙-2-醇(29.0g,134.9mmol)于CH_2Cl_2(300mL)中的搅拌溶液添加咪唑(13.8g,202.3mmol)和TBSCl(24.4g,161.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物倾入H_2O(500mL)中并用CH_2Cl_2(3x700mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物(40.0g,90%)。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ7.43(d,2H),7.13(d,2H),3.98-3.90(m,1H),2.68-2.64(m,1H),2.56-2.48(m,1H),1.09(d,3H),0.76(s,9H),0.10(s,3H),-0.27(s,3H)。

[0811] 步骤3:(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯基)硼酸二异丙酯。在-78℃下向((1-(4溴苯基)丙-2-基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(20.0g,60.8mmol)于THF(300mL)中的搅拌溶液添加n-BuLi于THF(94mL,152.0mmol)中的1.6M溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟。在-78℃下添加$B(iPrO)_3$(21.17mL,91.2mmol)。将反应混合物温至室温并搅拌3小时。将反应混合物倾入NH_4Cl溶液(100mL)中并用EtOAc(3x300ml)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到标题化合物(20.0g,86%)。

[0812] 步骤4:4-氨基-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮。向(3-(2-((异丙基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)硼酸二异丙酯(20.0g,52.91mmol)和胞嘧啶(5.87g,52.9mmol)于MeOH:H_2O(300mL,4:1)中的溶液在室温下暴露于空气搅拌30分钟。添加TMEDA(9.58mL,63.5mmol)和$Cu(OAc)_2.H_2O$(9.6g,52.9mmol),并将反应混合物在室温下暴露于空气搅拌48小时。将反应混合物在减压下浓缩并将冷H_2O(100mL)添加至混合物中。将固体滤出并在减压下用H_2O(5x100mL)和Et_2O(2x60mL)洗涤。将所得固体干燥,得到呈白色固体的标题化合物(9.2g,48%)。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ7.52(d,1H),7.25-7.22(m,6H),5.80(bs,1H),4.00-3.99(m,1H),2.70-2.65(m,2H),1.10(d,3H),0.79(s,9H),-0.55(s,3H),-0.178(s,3H)。LCMS[M+H]360.3。

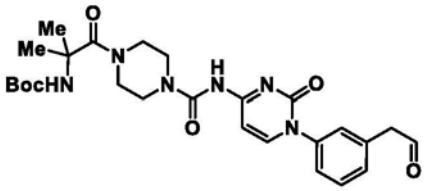
[0813] 步骤5:(1-(4-((1-(4(2-羟丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向4-氨基-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮(3.0g,8.3mmol)和1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物(6.35g,12.5mmol)于CH_3CN(45mL)中的搅拌溶液在90℃下加热16小时。将反应混合物在减压下浓缩并将粗物质通过柱色谱法(CH_3OH/CH_2Cl_2)纯化,得到标题化合物。LCMS[M+H]357.2。

[0814] 步骤6:(1-(4-((1-(4-(2-羟丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下向(1-4-(-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.1g,4.72mmol)于THF(40mL)中的搅拌溶液添加TBAF(于THF中1.0M)(18.9mL,18.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物倾入饱和$NaHCO_3$水溶液(25mL)中并用CH_2Cl_2:MeOH(9:1,3x100mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法(4%-5%于CH_2Cl_2中的MeOH)纯

化,得到呈灰白色固体的标题化合物(2.4g,93%)。LCMS[M+H]543.2。

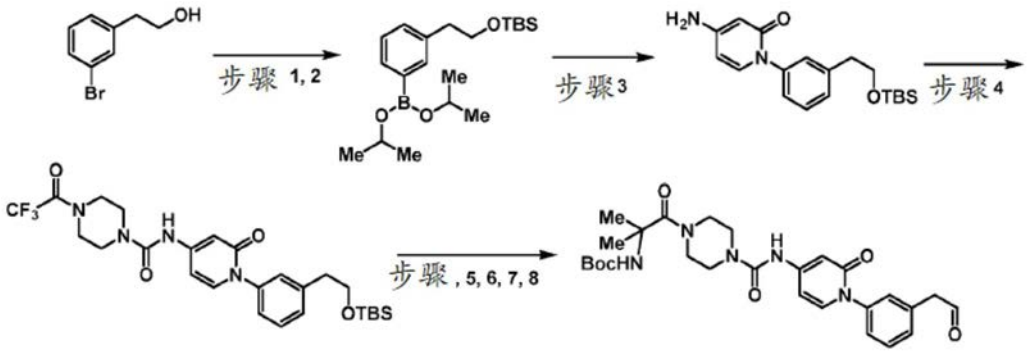
[0815] 步骤7:(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下向(1-(4-((1-(4(2-羟丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.5g,0.92mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液添加DMP(0.78g,1.84mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物倾入$NaHCO_3$溶液(20mL)中并用CH_2Cl_2(3x50mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下在低温下(30℃-35℃)浓缩,得到呈灰白色固体的标题化合物(0.7g,定量)。LCMS[M+H]541.0。

[0816] 中间体19

[0817] 

[0818] (2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(3-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0819] 方案I-11

[0820] 

[0821] 试剂:步骤:1)TBSCl,咪唑,CH_2Cl_2,室温,16小时。2)n-BuLi,$B(OiPr)_3$,THF,-78℃至室温,2小时。3)胞嘧啶,TMEDA,$Cu(OAc)_2H_2O$,MeOH:H_2O(4:1),O_2,室温,48小时。4)CH_3CN,85℃,16小时,5)K_2CO_3,MeOH,室温,3小时。6)2-((叔丁氧基羰基)氨基-2-甲基丙酸,HATU,DIPEA,DMF,室温,16小时。7)TBAF,THF,室温,16小时。8)DMP,CH_2Cl_2,室温,1小时。

[0822] 步骤1:(3-溴苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷。在室温下向2-(3-溴苯基)乙-1-醇(30.0g,149.2mmol)于DMF(150mL)中的搅拌溶液添加咪唑(15.24g,223.8mmol)和TBSCl(26.99g,179.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物通过饱和LiCl溶液(500mL)中和并用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并通过柱色谱法(5%于己烷中的EtOAc)纯化,得到呈无色油状的标题化合物(45.0g,95%)。^1H NMR(400Mz,DMSO-d_6):δ7.46-7.36(m,2H),7.25-7.21(m,2H),3.75(t,2H),2.73(t,2H),0.80(s,9H),-0.08(s,6H)。

[0823] 步骤2:(3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)硼酸二异丙酯。在-78℃下在30分钟内向(3-溴苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(10.0g,31.7mmol)于THF(100mL)中的搅拌溶液逐滴添加2.5M于己烷(31.71mL,79.3mmol)中的n-BuLi。在添加n-BuLi过程中,将反应混合物的温度维持在-60℃以下。在30分钟后,在-78℃下在30分钟内逐滴添加B

$(OiPr)_3$(9.7mL,47.6mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌1小时。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液(500mL)淬灭并用EtOAc(4x100mL)萃取,并将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(17.0g)。

[0824] 步骤3:4-氨基-1-(3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮。将(3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)硼酸二异丙酯(17.0g,46.9mmol)和胞嘧啶(5.22g,46.9mmmol)于MeOH:H_2O(375mL,4:1)中的溶液暴露于空气搅拌30分钟。添加TMEDA(7.18mL,56.3mmol)和$Cu(OAc)_2H_2O$(8.53g,46.9mmol)并将反应物在室温下暴露于空气搅拌48小时。将反应混合物在减压下浓缩并将冷H_2O(100mL)添加至混合物。将所得固体过滤并用H_2O(5x50mL)、己烷(3x30mL)洗涤,并再次用H_2O(2x30mL)洗涤,得到呈白色固体的标题化合物(9.0g,82%)。^1H NMR(400Mz,DMSO-d_6):δ7.55(d,1H),7.33(t,1H),7.21-7.15(m,5H),5.76(d,1H),3.77(t,2H),2.77(t,2H),0.82(s,9H),-0.036(s,6H)。LCMS[M+H]346.1。

[0825] 步骤4:N-(1-(3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酰胺。在室温下向4-氨基-1-(3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮(1.0g,2.9mmol)于CH_3CN(25mL)中的搅拌溶液添加3-甲基-1-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-羰基)-1H-咪唑-3-鎓碘化物(1.6g,3.7mmol)。将反应混合物在85℃下加热16小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法(2%-3%MeOH:CH_2Cl_2)纯化,得到呈褐色粘性固体的标题化合物(2.0g,62%)。LCMS[M+H]554.03。

[0826] 步骤5:N-(1-(3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺。向N-(1-(3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酰胺(2.0g,3.6mmol)于MeOH(50mL)中的搅拌溶液添加K_2CO_3(1.5g,10.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物倾入H_2O(50mL)中并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈褐色粘性固体的标题化合物(1.7g,定量)。^1H NMR(400Mz,DMSO-d_6):δ7.73(d,1H),7.38(t,1H),7.28-7.24(m,3H),6.71(bs,1H),4.05-3.99(m,2H),3.78(t,2H),3.40-3.38(m,4H),2.79(t,2H),2.66-2.62(m,4H),0.82(s,9H),-0.036(s,6H)。LCMS[M+H]458.21。

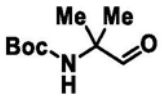
[0827] 步骤6:(1-(4-((1-(3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下向N-(1-(3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺(1.7g,3.7mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液添加2-((叔丁氧基羰基)氨基-2-甲基丙酸(0.75g,3.7mmol)和DIPEA(1.44g,11.14mL)并搅拌10分钟。添加HATU(2.8g,7.42mL)并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物倾入H_2O(50mL)中并将所得固体过滤并干燥,得到呈白色固体的标题化合物(1.7g,70%)。LCMS[M+H]643.2。

[0828] 步骤7:(1-(4-((1-(3-(2-羟乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在室温下向(1-(4-((1-(3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.7g,2.64mmol)于THF(60mL)中

的搅拌溶液添加TBAF(于THF中1M)(5.3mL,10.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液(50mL)中和并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈灰白色固体的标题化合物(1.5g,72%)。LCMS[M+H]529.1。

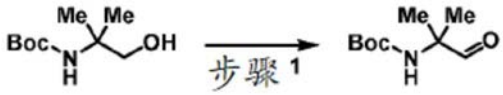
[0829] 步骤8:(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(3-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢吡啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在室温下向(1-(4-((1-(3-(2-羟乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.2g,0.37mmol)于DCE(20mL)中的搅拌溶液添加DMP(0.64g,1.51mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)中和并用DCE(2x20mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤,得到标题化合物的溶液。

[0830] 中间体20

[0831] 

[0832] N-(2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

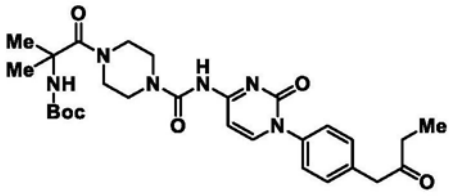
[0833] 方案I-12

[0834] 

[0835] 试剂:DMP,CH_2Cl_2,0℃至室温。1小时

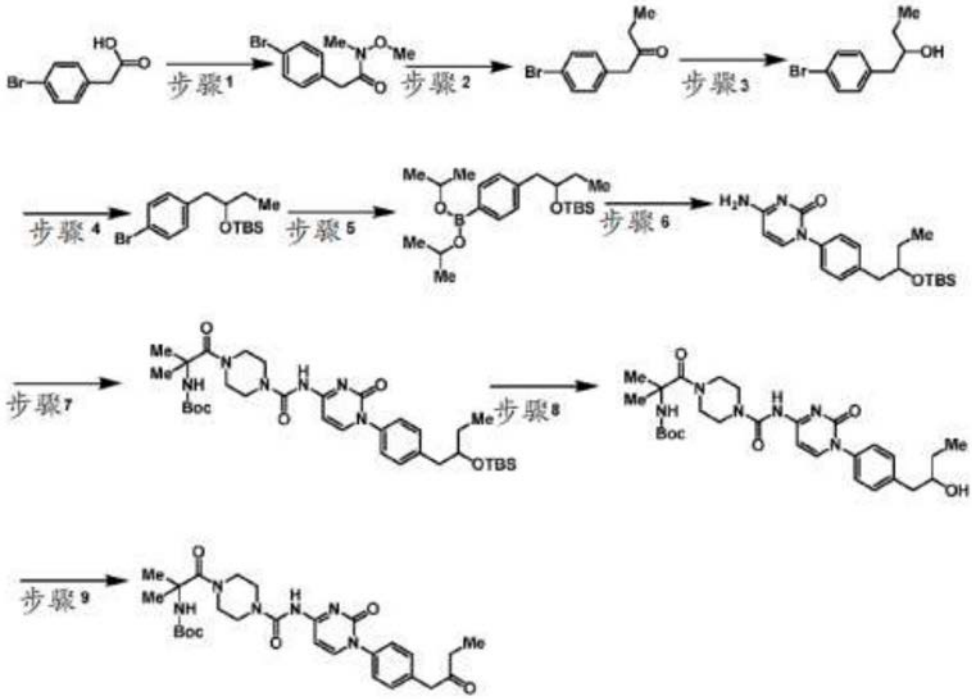
[0836] 步骤1:N-(2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下将DMP(1.68g,3.97mmol)逐滴添加至N-Boc-2-氨基-2-甲基-1-丙醇(500mg,2.64mmol)于CH_2Cl_2(16mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌10分钟,温至室温并搅拌1小时。添加饱和$Na_2S_2O_3$:$NaHCO_3$的1:1混合物并将混合物剧烈搅拌20分钟。分离各层并将有机部分用饱和水$NaHCO_3$水溶液洗涤两次,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的标题化合物(490mg)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.45(s,1H),4.99(br.s.,1H),1.46(s,9H),1.35(s,6H)。

[0837] 中间体21

[0838] 

[0839] (2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丁基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0840] 方案I-13



[0841]

[0842] 试剂:步骤1)EDCI,TEA,DMAP,N,O-二甲基羟胺HCl,CH_2Cl_2,0℃至室温,16小时2)EtMgBr,THF,-78℃至室温,3小时。3)$NaBH_4$,MeOH,0℃至室温,8小时4)TBDMSCl,咪唑,CH_2Cl_2,室温,16小时5)n-BuLi,B(OiPr)$_3$,THF,-78℃-室温,2小时6)胞嘧啶,TMEDA,Cu(OAc)$_2H_2O$,MeOH:H_2O(4:1),O_2,室温,24小时7)1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物,CH_3CN,90℃,16小时8)TBAF,THF,50℃,16小时9)DMP,CH_2Cl_2,室温,3小时。

[0843] 步骤1:2-(4-溴苯基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺。在0℃下向N,O-二甲基羟胺盐酸盐(17.1g,175.3mmol)于CH_2Cl_2(650mL)中的搅拌溶液添加TEA(23.3mL,175.3mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟。在0℃下将2-(4-溴苯基)乙酸(25g,116.9mmol)、EDCI(24.63g,128.5mmol)和DMAP(2.85g,23.4mmol)添加至反应混合物中。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法(Hex:EtOAc,1:1)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(50.0g,83%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.49(d,2H),7.19(d,2H),3.72(s,2H),3.68(s,3H),3.10(s,3H)。LCMS[M+H]257.9

[0844] 步骤2:1-(4-溴苯基)丁-2-酮。在-78℃下向2-(4-溴苯基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(6.0g,23.4mmol)于THF(150mL)中的搅拌溶液添加于Et_2O(77mL,233.5mmol)中的3M EtMgBr。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液(500mL)淬灭并用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并通过柱色谱法(Hex:EtOAc,85:15)纯化,得到呈浅黄色油状的标题化合物(2.5g,31%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.38-7.34(m,2H),7.00(d,2H),3.57(s,2H),2.43-2.38(m,2H),0.96(t,3H)。

[0845] 步骤-3:1-(4-溴苯基)丁-2-醇。在0℃下向1-(4-溴苯基)丁-2-酮(13.5g,59.8mmol)于MeOH(150mL)中的搅拌溶液添加$NaBH_4$(6.8g,179.3mmol)。将反应混合物温至室温并搅拌8小时。将反应混合物倾入H_2O(50mL)中并用CH_2Cl_2(3x30mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈灰白色固体的标题化合物(13.0g,96%)。^{1}H

NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.46-7.42(m,2H),7.16(d,2H),4.38(d,1H),3.53-3.49(m,1H),2.65-2.53(m,1H),1.40-1.24(m,2H),0.86(t,3H)。

[0846] 步骤4:((1-(4-溴苯基)丁-2-基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷。在0℃下向1-(4-溴苯基)丁-2-醇(6.0g,26.3mmol)于CH_2Cl_2(120mL)中的搅拌溶液添加咪唑(7.16g,105.3mmol)和TBSCl(15.9g,105.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物倾入H_2O(500mL)中并用CH_2Cl_2(3x300mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并通过柱色谱法(Hex:EtOAc,19:1)纯化,得到呈无色油状的标题化合物(8.3g,93%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.45(d,2H),7.14(d,2H),3.78-3.75(m,1H),2.71-2.54(m,2H),1.41-1.36(m,2H),0.86(t,3H),0.72(s,9H),-0.07(s,3H),-0.26(s,3H)。

[0847] 步骤5:(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁基)苯基)硼酸二异丙酯。在-78℃下向((1-(4-溴苯基)丁-2-基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(5.0g,14.6mmol)于THF(100mL)中的搅拌溶液添加n-BuLi于THF(30mL,73.1mmol)中的2.5M溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟。在-78℃下添加$B(OiPr)_3$(10.7mL,43.9mmol)。将反应混合物温至室温并搅拌2小时。将反应混合物倾入NH_4Cl溶液(200mL)中并用EtOAc(3x100ml)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到标题化合物(11.0g)。

[0848] 步骤6:4-氨基-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮。将(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁基)苯基)硼酸二异丙酯(11.0g,28.1mmol)和胞嘧啶(3.1g,28.1mmol)于MeOH:H_2O(100mL,4:1)中的溶液在室温下暴露于空气搅拌30分钟。添加TMEDA(4.2mL,30.9mmol)和$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$(5.09g,28.1mmol)并将反应混合物在室温下暴露于空气搅拌48小时。将反应混合物在减压下浓缩并添加冷H_2O(50mL)。将反应物过滤并将固体用H_2O(5x50mL)和己烷(2x20mL)洗涤,得到呈白色固体的标题化合物(2.3g,31%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.54(d,1H),7.26-7.20(m,6H),5.77(d,1H),3.81(t,1H),2.75-2.64(m,2H),1.42-1.33(m,2H),0.87(t,3H),0.82(s,9H),-0.02(s,3H),-0.15(s,3H)。LCMS[M+H]374.2。

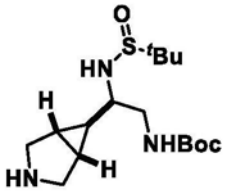
[0849] 步骤7:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺。将4-氨基-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮(1.0g,2.7mmol)和1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物(2.0g,4.0mmol)于CH_3CN(25mL)中的搅拌溶液在90℃下加热16小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过反相色谱法(CH_3CN:H_2O,80:20)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(1.2g,60%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.99(s,1H),7.61(s,1H),7.31(m,5H),6.92(s,1H),6.32(s,1H),3.95-3.8(m,1H),3.57(d,9H),2.81-2.70(m,2H),2.53(s,1H),1.61-1.44(m,3H),1.38(d,15H),0.91(t,3H),0.86(s,9H),0.01(s,3H),0.10(s,3H)。LCMS[M+H]671.2。

[0850] 步骤8:(1-(4-((1-(4-(2-羟丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下向(1-(4-((1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.87g,1.3mmol)于THF(40mL)中的搅拌溶液添加TBAF(于THF中1.0M)(1.42mL,1.4mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌16小时。将反应混合物倾入饱和$NaHCO_3$水溶液(25mL)中并用CH_2Cl_2:MeOH(9:1,3x100mL)萃取。将合

并的有机物经Na_2SO_4干燥，过滤，在减压下浓缩并通过柱色谱法(4%-5%于CH_2Cl_2中的MeOH)纯化，得到呈灰白色固体的标题化合物(1.3g，60%)。LCMS[M+H]557.3。

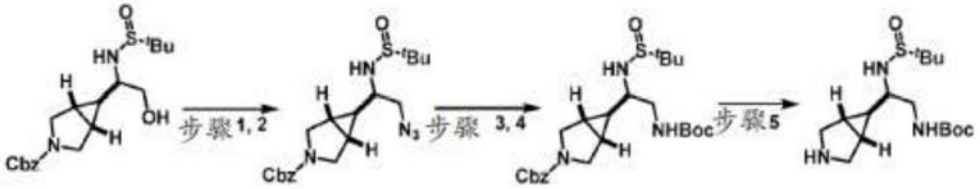
[0851] 步骤9:(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丁基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下向(1-(4-((1-(4-(2-羟丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.25g，0.6mmol)于CH_2Cl_2(15mL)中的搅拌溶液添加DMP(3.81g，0.9mmol)。将反应物在室温下搅拌3小时。将反应混合物倾入饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)中并用CH_2Cl_2(3x50mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥，过滤并在减压下在低温下(35℃)浓缩，得到呈灰白色固体的标题化合物(0.22g，88%)。LCMS[M+H]555。

[0852] 中间体22

[0853] 

[0854] ((2R)-2-(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)-2-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0855] 方案I-14

[0856] 

[0857] 试剂：步骤1)MsCl，Et_3N，CH_2Cl_2，0℃至室温，3小时2)NaN_3，DMF，50℃，16小时3)PPh_3，THF:H_2O(1:1)，60℃，16小时4)$(Boc)_2O$，TEA，CH_2Cl_2，室温，16小时5)20wt.%$Pd(OH)_2$，H_2，MeOH，室温，16小时。

[0858] 步骤1:外-6-((1R)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。在0℃下向外-6-((1R)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-羟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(0.35g，0.92mmol)和Et_3N(0.19g，1.84mmol)于CH_2Cl_2(15mL)中的溶液缓慢逐滴添加MsCl(0.16g，1.38mmol)。将反应混合物温至室温并搅拌3小时。将反应混合物用CH_2Cl_2(15mL)稀释并用饱和$NaHCO_3$水溶液、H_2O、盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤，并在减压下浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化，得到呈无色粘性固体的标题化合物(0.42g，定量)。

[0859] 步骤2:外-6-((1R)-2-叠氮基-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。在室温下向外-6-((1R)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(0.42g，0.92mmol)于CH_2Cl_2(15mL)中的溶液添加NaN_3(0.15g，2.30mmol)，并在60℃下搅拌16小时。将反应混合物用饱和LiCl淬灭，并将化合物用EtOAc(2x15mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥，过滤，并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化，得到呈无色固体的标题化合物(0.22g，60%)。

[0860] 步骤3:外-6-((1R)-2-氨基-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-3-氮杂双环

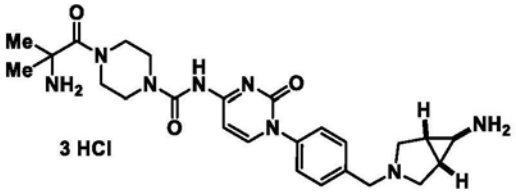
[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。在室温下向外-6-((1R)-2-叠氮基-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(0.22g,0.54mmol)于THF:H_2O(2:1,10mL)中的溶液添加PPh_3(0.22g,0.82mmol),并在60℃下搅拌16小时。将反应混合物用H_2O稀释,并将化合物用EtOAc(2x15mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到呈无色粘性固体的标题化合物(0.14g,68%)。

[0861] 步骤4:外-6-((1R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。在室温下向外-6-((1R)-2-氨基-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(0.14g,0.36mmol)和Et_3N(0.11g,1.08mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的溶液添加Boc_2O(0.12g,0.54mmol),并搅拌16小时。将反应混合物用CH_2Cl_2(15mL)稀释并用饱和$NaHCO_3$、H_2O、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,得到呈粘性固体的标题化合物(0.12g,70%)。

[0862] 步骤5:((2R)-2-(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)-2-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。向外-6-((1R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(0.12g,0.25mmol)于MeOH(15mL)中的脱气溶液添加$Pd(OH)_2/C$(0.03g,20wt.%)。将混合物在H_2气氛下搅拌16小时。将混合物通过Celite®过滤,并将滤液在真空中浓缩,得到呈粘性固体的标题化合物(0.07g,82%)。

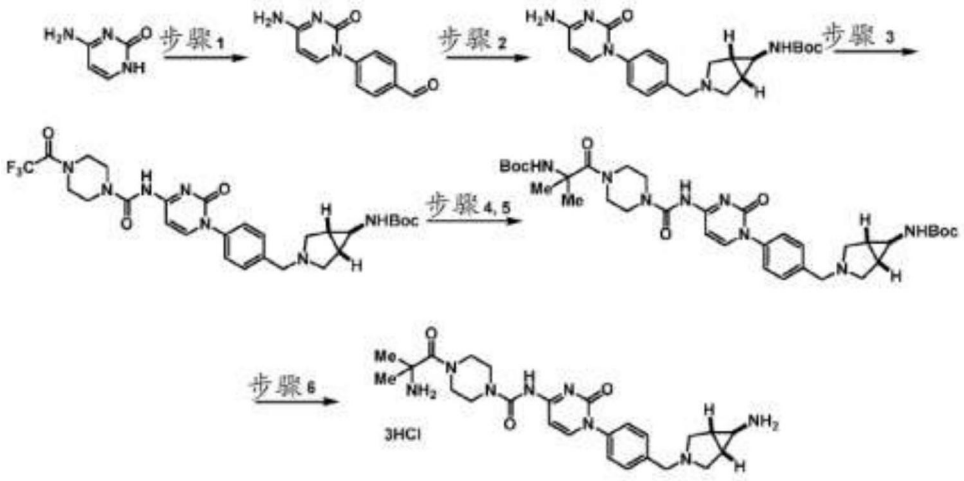
[0863] 化合物合成

[0864] 化合物3

[0865] 

[0866] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0867] 方案C-1

[0868] 

[0869] 1)4-甲酰基苯基硼酸,TMEDA,$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$,MeOH:H_2O,室温,16小时2)(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯,$NaBH(OAc)_3$,DCE:CH_3CN,室温,16小时3)3-甲基-1-(4-(2,2,2-三氟乙酰基哌嗪-1-羰基)-1H-咪唑-3-鎓碘化物,CH_3CN,70℃,16小时4)

K_2CO_3,MeOH,2小时,室温5)Boc-α-甲基丙氨酸,HATU,DIPEA,CH_2Cl_2,室温,16小时6)HCl,MeOH,室温,4小时。

[0870] 步骤1:4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯甲醛:将胞嘧啶(2.60g,24.0mmol)和4-甲酰基苯基硼酸(3.53g 24.0mmol)于MeOH:H_2O(4:1,25mL)中的悬浮液在室温下暴露于空气搅拌。在30分钟后,添加TMEDA(6.70ml,28.0mmol)和$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$(4.70g 24.0mmol)。将反应物在室温下暴露于空气搅拌16小时。将MeOH在减压下除去,并将冰添加至剩余混合物并搅拌10分钟。将反应物过滤并将固体用H_2O洗涤,得到呈白色固体的标题化合物(3.5g,69%)。

[0871] 步骤2:(外-3-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯:向4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯甲醛(1.00g 4.6mmol)和((外)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯(1.39g,7.0mmol)于DCE:CH_3CN(1:1,25mL)中的搅拌悬浮液添加DIPEA(1.61mL,9.20mmol)和$NaBH(OAc)_3$(1.97g,9.30mmol)。将反应物在室温下搅拌16小时。将溶剂在减压下蒸发,将残余物溶解于$CHCl_3$中并用10%NaOH洗涤。通过柱色谱法($CHCl_3$:MeOH)纯化得到呈白色固体的标题化合物(1.40g,76%)。

[0872] 步骤3:(外-3-(4-(2-氧代基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯:向含有3-甲基-1-(4-(2,2,2-三氟乙酰基哌嗪-1-羰基)-1H-咪唑-3-鎓碘化物(100mg,0.25mmol)和(外-3-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯(112mg,0.28mmol)的圆底烧瓶中添加干燥CH_3CN(12mL)。将反应物加热至85℃持续8小时。将溶剂在减压下除去并将粗反应混合物分配于$CHCl_3$(50mL)与H_2O(50mL)之间。将有机层分离并在减压下浓缩。通过柱色谱法($CHCl_3$:MeOH)纯化得到呈淡白色固体的标题化合物(136mg,92%)。

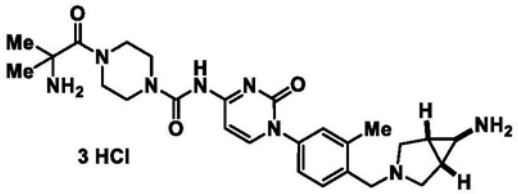
[0873] 步骤4:(外-3-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯:向(外-3-(4-(2-氧代基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯(135mg,0.23mmol)和K_2CO_3(126mg,0.91mmol)添加MeOH(5mL),并在室温下搅拌2小时。将溶剂在减压下蒸发并将残余物溶解于H_2O中。用$CHCl_3$(3x20mL)萃取水相。将有机层合并,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈淡黄色固体的标题化合物(85mg,91%)。

[0874] 步骤5:(外-3-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯:向Boc-α-甲基丙氨酸(52mg,0.26mmol)于CH_2Cl_2(2mL)中的悬浮液添加HATU(100mg,0.26mmol)、DIPEA(0.054mL,0.31mmol)。向所述悬浮液添加固体(外-3-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯(85mg,0.26mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。将溶液用CH_2Cl_2(5mL)稀释并用H_2O洗涤一次。将有机层在减压下浓缩。通过柱色谱法($CHCl_3$:MeOH)纯化得到呈白色固体的标题化合物(140mg,80%)。

[0875] 步骤6:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺:向(外-3-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄

基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.14mmol)添加MeOH中的HCl(2N,15mL)并在室温下搅拌4小时。将溶剂在减压下蒸发。通过柱色谱法($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH/8:2:0.2)纯化得到呈浅黄色固体的标题化合物(65mg,76%)。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ7.70(d,1H),7.41(d,2H),7.35(d,2H),6.62(d,1H),3.82(s,4H),3.67(s,4H),3.60(s,2H),2.96(d,2H),2.57(s,1H),2.44(d,2H),1.43(s,6H),1.41-1.40(m,2H)。LCMS[M+H]495.3。

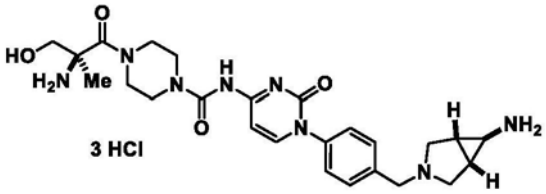
[0876] 化合物2

[0877] 

[0878] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)-3-甲基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[0879] 以与方案C-1类似的方式由N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)-3-甲基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺和2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸制备。^1H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.40(s,1H),7.92(d,2H),7.53(s,1H),7.51(t,1H),6.89(s,1H),4.60(s,2H),3.89-3.72(m,12H),2.59(s,3H),2.39(s,2H),1.74(s,6H)。LCMS[M+H]509.5。

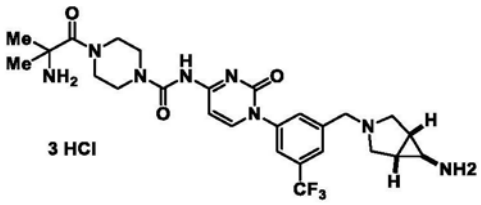
[0880] 化合物4

[0881] 

[0882] N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-((S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[0883] 以与方案C-1类似的方式由N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺和(2R,4S)-3-(叔丁氧基羰基)-2-(叔丁基)-4-甲基噁唑烷-4-甲酸制备。^1H NMR(500MHz,D_2O)δ8.06(d,1H),7.70(d,2H),7.59(d,2H),6.86(d,1H),4.95(s,2H),4.18(d,1H),3.93(d,1H),3.90-3.60(m,12H),2.95(s,1H),2.46(s,2H),1.71(s,3H)。LCMS[M+H]511.29。

[0884] 化合物5

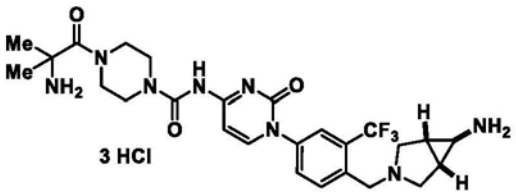
[0885] 

[0886] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(3-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[0887] 以与方案C-1类似的方式由N-(1-(3-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺和2-((叔丁氧

基羰基)氨基)-2-甲基丙酸制备。LCMS[M+H]563.29。

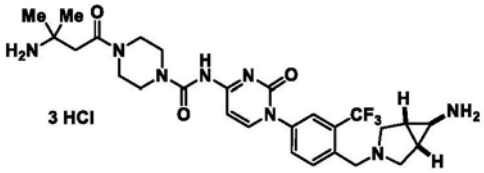
[0888] 化合物6

[0889] 

[0890] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[0891] 以与方案C-1类似的方式由(外-3-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸制备。

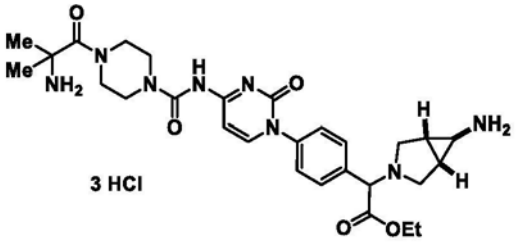
[0892] 化合物9

[0893] 

[0894] N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(3-氨基-3-甲基丁酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0895] 以与方案C-1类似的方式由(外-3-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.91-7.61(m,4H),6.71(d,1H),4.53(s,2H),3.74(br.s.,2H),3.55(br.s,8H),3.46(s,2H),2.93(s,1H),2.70(s,2H),2.33(s,2H),1.27(d,6H)。LCMS[M+H]577.31。

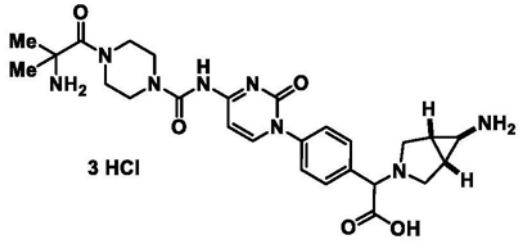
[0896] 化合物10

[0897] 

[0898] 2-(4-(4-(4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)-2-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙酸乙酯盐酸盐。

[0899] 以与方案C-1类似的方式由2-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)乙酸乙酯和2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸制备。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.18(s,1H),7.73(d,2H),7.64(d,2H),6.74(s,1H),5.45(s,1H),4.30-4.15(m,2H),3.77-3.62(m,8H),2.33(s,2H),1.65(s,6H),1.16-1.12(m,3H)。LCMS[M+H]567.4。

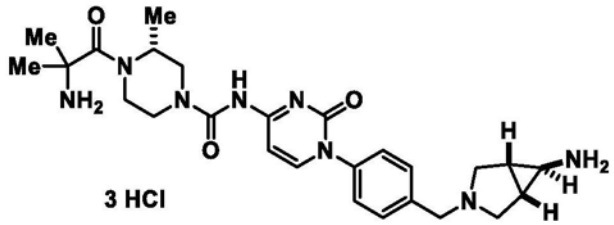
[0900] 化合物12

[0901] 

[0902] 2-(4-(4-(4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)-2-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙酸盐酸盐。

[0903] 以与方案C-1类似的方式由2-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)乙酸乙酯和2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸制备。^{1}H NMR(500MHz,CD3OD):δ8.44(s,1H),7.86(s,2H),7.74(s,2H),6.93(s,1H),5.52(s,1H),3.87-3.72(m,8H),3.34(s,5H),2.43(s,2H),1.71(s,6H)。LCMS[M+H]539.3。

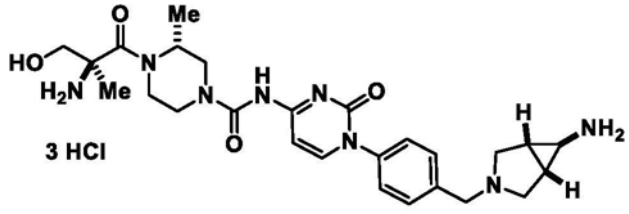
[0904] 化合物31

[0905] 

[0906] (R)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0907] 以与方案C-1类似的方式由(外-3-(4-(4-((R)-3-甲基哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.09(d,1H),7.70(d,2H),7.59(d,2H),6.81(d,1H),4.50(s,2H),4.18(s,1H),4.03(s,2H),3.74(s,4H),3.35(s,2H),2.93(s,1H),2.45(s,2H),2.00(s,1H),1.87-1.62(m,6H),1.26(s,4H)。LCMS[M+H]:509.2。

[0908] 化合物45

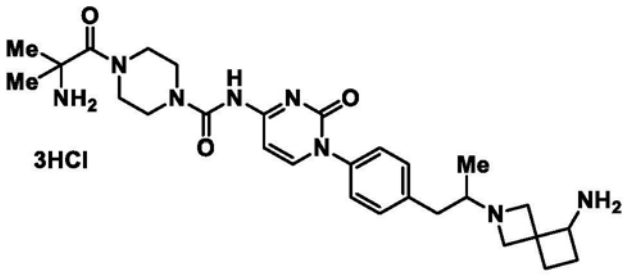
[0909] 

[0910] (R)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-((S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

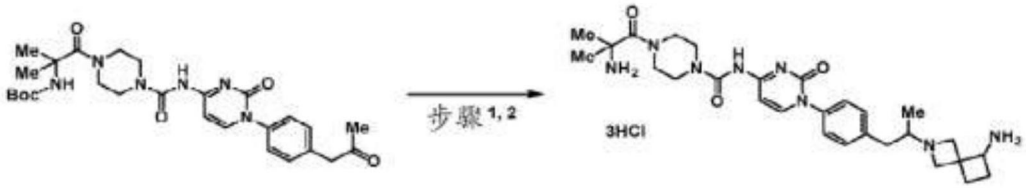
[0911] 以与方案C-1类似的方式由(外-3-(4-(4-((R)-3-甲基哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和(2R,4S)-3-(叔丁氧基羰基)-2-(叔丁基)-4-甲基噁唑烷-4-甲酸制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.94(d,1H),7.68(d,2H),7.57(d,2H),6.87(d,1H),4.48(s,2H),4.25-4.10(m,3H),4.03(s,1H),3.93(d,1H),3.73(s,4H),3.48-3.15(m,3H),2.92(s,1H),2.45(s,2H),2.09(s,1H),1.71(s,

3H),1.43-1.19(m,3H)。LCMS[M+H]525.1。

[0912] 化合物111

[0913] 

[0914] N-(1-(4-(2-(5-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐方案C-2

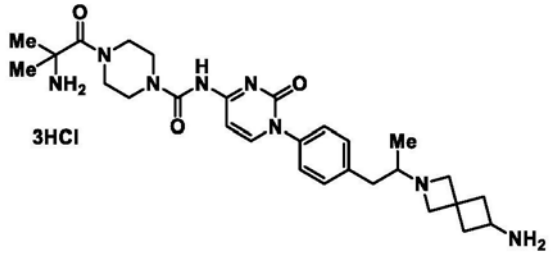
[0915] 

[0916] 试剂:1)(2-氮杂螺[3.3]庚-5-基)氨基甲酸叔丁基酯,NaH(OAc)$_3$,DIPEA,DCE,室温,4小时2)2N于MeOH中的HCl,室温,16小时。

[0917] 步骤1:(2-(1-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃气氛下向(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.23g,0.42mmol)和(2-氮杂螺[3.3]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.108g,0.51mmol)于DCE(5.0mL)中的搅拌溶液添加DIPEA(0.2mL,1.27mmol)和NaBH(OAc)$_3$(0.180g,0.85mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物倾入1N NaOH(2.0mL)中并用CH_2Cl_2(3x50mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法(5%-7%于CH_2Cl_2中的MeOH)纯化,得到呈固体的标题化合物(0.12g,38%)。或者,此反应可在MeOH与$NaBH_3CN$(1.5当量)中进行。LCMS[M+H]736.9。

[0918] 步骤2:N-(1-(4-(2-(5-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。在室温下向(2-(1-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.12g,0.16mmol)于MeOH(3.0mL)中的搅拌溶液添加4M于二噁烷(8.0mL)中的HCl。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过Et_2O(10mL)研磨。将所得固体通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(0.027g,25%)。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):旋转异构体的混合物,δ7.78-7.75(m,1H),7.36-7.29(m,4H),6.72-6.70(m,1H),4.25-3.96(m,4H),3.92-3.88(m,1H),3.80-3.73(m,1H),3.63-3.48(m,8H),2.99-2.91(m,1H),2.78-2.68(m,1H),2.28-2.12(m,3H),1.93-1.85(m,1H),1.59(s,6H),1.10-1.04(m,3H)。LCMS[(M+2H)/2]269.0。

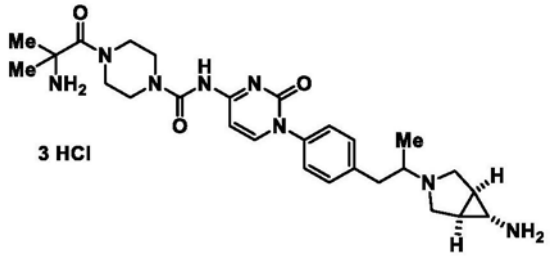
[0919] 化合物112

[0920] 

[0921] N-(1-(4-(2-(6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0922] 以与方案C-2类似的方式由N-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)氨基甲酸叔丁酯和(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):旋转异构体的混合物,δ7.82(dd,1H),7.33-7.28(m,4H),6.69(d,1H),4.19-3.93(m,5H),3.69-3.50(m,9H),2.96-2.90(m,1H),2.73-2.64(m,2H),2.54-2.25(m,3H),1.59(s,6H),1.05-1.02(m,3H)。LCMS[(M+2H)/2]269.0。

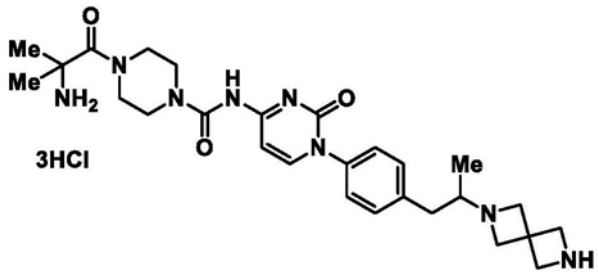
[0923] 化合物98

[0924] 

[0925] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0926] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.95(d,1H),7.44-7.37(m,4H),6.78(d,1H),3.94(d,1H),3.88(d,1H),3.78-3.59(m 10H),3.30(s,1H),2.80(t,2H),2.38(s,2H),1.68(s,7H),1.21(d,3H)。LCMS[M+H]523.3。

[0927] 化合物162

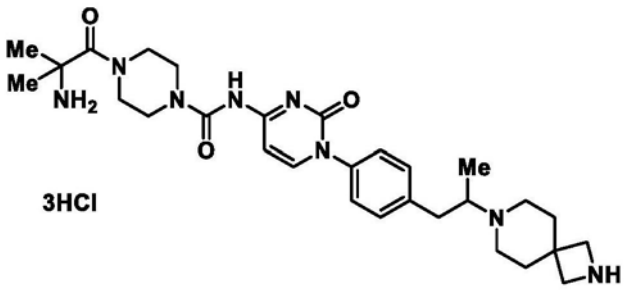
[0928] 

[0929] N-(1-(4-(2-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0930] 以与方案C-2类似的方式使用2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯盐酸盐和(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨

基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):旋转异构体的混合物,δ7.76(d,1H),7.33-7.31(m,4H),6.71(d,1H),4.63-4.34(m,2H),4.32(s,2H),4.20(s,2H),4.19(s,2H),3.63-3.57(m,8H),2.97-2.92(m,1H),2.75-2.70(m,1H),1.59(s,6H),1.06(d,3H)。LCMS[(M+2H)/2]263.3。

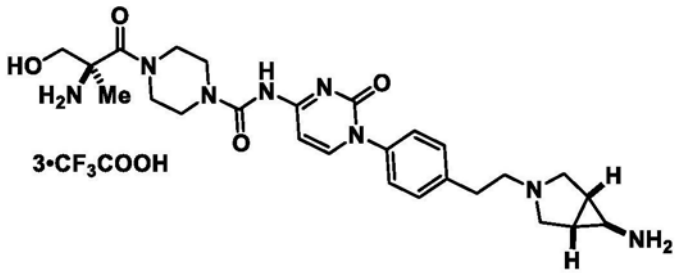
[0931] 化合物163

[0932] 

[0933] N-(1-(4-(2-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0934] 以与方案C-2类似的方式使用2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯和(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):旋转异构体的混合物,δ7.72(d,1H),7.32-7.26(m,4H),6.70(d,1H),3.94(s,2H),3.83(s,2H),3.62-3.56(m,9H),3.44(t,3H),3.19-3.15(m,2H),3.01(t,3H),2.78-2.72(m,2H),2.27(d,3H),1.96(t,3H),1.58(s,6H),1.09(d,3H)。LCMS[(M+2H)/2]276.1。

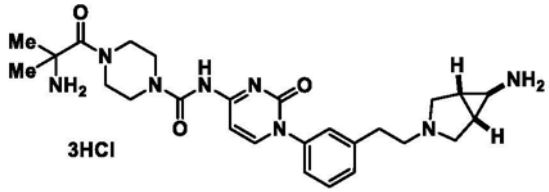
[0935] 化合物85

[0936] 

[0937] N-(1-(4-(2-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-((S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺三氟乙酸盐

[0938] 以与方案C-2类似的方式由(2S,4S)-2-(叔丁基)-4-甲基-4-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-羰基)噁唑烷-3-甲酸叔丁酯和(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备,得到标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ7.90(d,1H),7.52(d,2H),7.47(d,2H),6.89(d,1H),4.20(d,1H),4.00-3.92(m,3H),3.84-3.73(m,8H),3.65-3.55(m,4H),3.17(t,2H)2.87(s,1H),2.47(s,2H),1.73(s,3H)。LCMS[M+H]525.4。

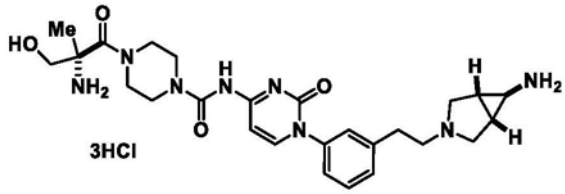
[0939] 化合物86

[0940] 

[0941] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(3-(2-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0942] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(3-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.05(d,1H),7.63(t,1H),7.52(d,1H),7.46-7.42(m,2H),6.88(d,1H),3.99-3.94(m,2H),3.86-3.75(m,8H),3.66-3.56(m,3H),3.21-3.06(m,3H),2.87(s,1H),2.46(s,2H),1.78(s,6H)。LCMS[M+H]509.4。

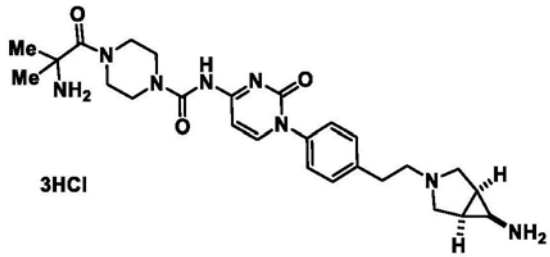
[0943] 化合物89

[0944] 

[0945] N-(1-(3-(2-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-((S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0946] 以与方案C-2类似的方式由(2S,4S)-2-(叔丁基)-4-甲基-4-(4-((2-氧代基-1-(3-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-羰基)噁唑烷-3-甲酸叔丁酯和(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ7.89(d,1H),7.59(t,1H),7.47(d,1H),7.40-7.37(m,2H),6.87(d,1H),4.17(d,1H),3.92(d,3H),3.83-3.72(m,10H),3.13(t,4H),2.82(s,1H),2.43(s,2H),1.70(s,3H)。LCMS[M+H]525.4。

[0947] 化合物90

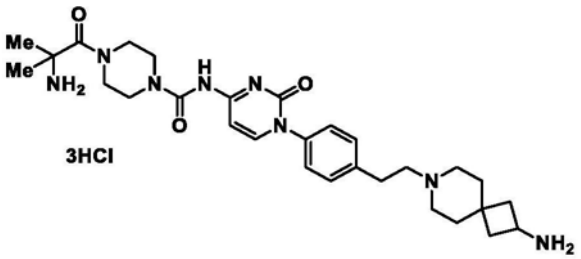
[0948] 

[0949] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(内-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0950] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(内-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.00(d,1H),7.49(d,2H),7.45(d,2H),6.83(d,1H),3.94(d,1H),3.85-3.72(m,8H),3.63-3.54(m,4H),

3.20-3.01(m,3H),2.84(s,1H),2.42(s,2H),1.75(s,6H)。LCMS[M+H]509.3。

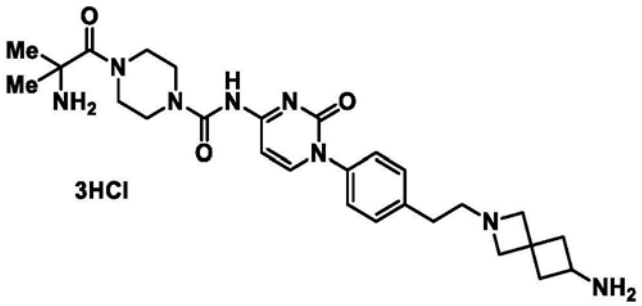
[0951] 化合物91

[0952] 

[0953] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(2-氨基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0954] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ7.94(d,1H),7.50(d,2H),7.44(d,2H),6.85(d,1H),3.92-3.86(m,1H),3.83-3.68(m,8H),3.64-3.52(m,2H),3.44(t,2H),3.18(t,2H),3.13-2.97(m,2H),2.56-2.47(m,2H),2.37-2.29(m,2H),2.15-2.00(m,2H),1.94-1.84(m,2H),1.75(s,6H)。LCMS[M+H]551.3。

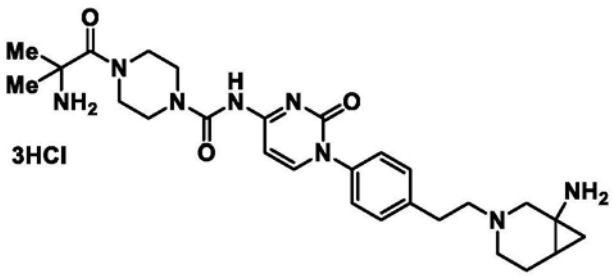
[0955] 化合物92

[0956] 

[0957] N-(1-(4-(2-(6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0958] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ7.93(d,1H),7.46(d,2H),7.42(d,2H),6.83(d,1H),4.32(d,1H),4.24-4.10(m,3H),3.82-3.69(m,8H),3.54(t,2H),3.01(t,2H),2.81-2.65(m,3H),2.53-2.42(m,2H),1.72(s,6H)LCMS[M+H]523.4。

[0959] 化合物93

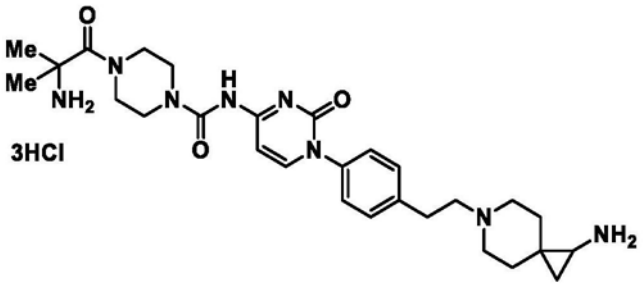
[0960] 

[0961] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(1-氨基-3-氮杂双环[4.1.0]庚-3-基)

乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0962] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(3-氮杂双环[4.1.0]庚-1-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ7.89(d,1H),7.46(d,2H),7.40(d,2H),6.81(d,1H),3.79-3.65(m,8H),3.64-3.49(m,2H),3.45-3.34(m,1H),3.19-3.08(m,2H),2.93-2.84(m,1H),2.63-2.41(m,3H),1.85-1.78(m,1H),1.71(s,6H)LCMS[M+H]523.2。

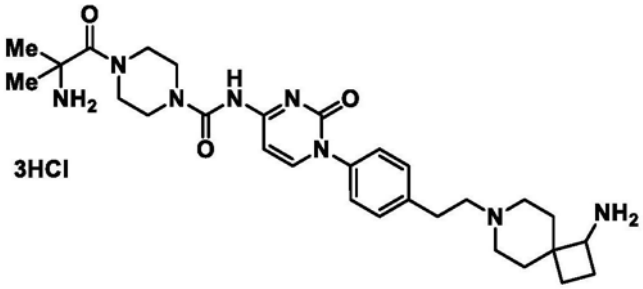
[0963] 化合物94

[0964] 

[0965] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(1-氨基-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0966] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和6-氮杂螺[2.5]辛-1-基氨基甲酸叔丁基酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.89(d,1H),7.52(d,2H),7.45(d,2H),6.86(d,1H),3.79(s,2H),3.73(s,7H),3.52(t,2H),3.31-3.15(m,4H),2.73(s,1H),2.29(d,1H),1.75(s,6H),1.35(d,4H),1.17-1.12(m,1H),0.97-0.93(m,1H)。LCMS[M+H]537.2。

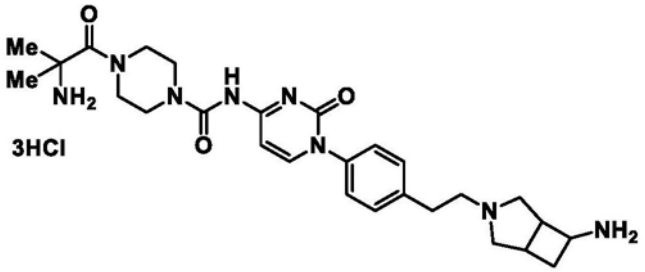
[0967] 化合物95

[0968] 

[0969] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(1-氨基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0970] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和2,2,2-三氟-N-(7-氮杂螺[3.5]壬-1-基)乙酰胺三氟乙酸盐制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.89(d,1H),7.50(d,2H),7.44(d,2H),6.86(d,1H),3.78(s,3H),3.71(d,7H),3.58(d,1H),3.50-3.42(m,2H),3.19(d,3H),3.02(s,1H),2.38(d,1H),2.25-1.83(m,7H),1.75(s,6H)。LCMS[M+H]551.2。

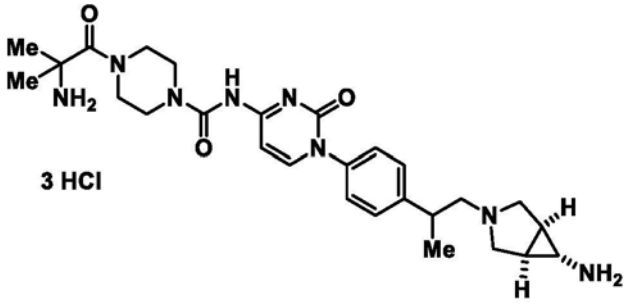
[0971] 化合物96

[0972] 

[0973] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(6-氨基-3-氮杂双环[3.2.0]庚-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0974] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和3-氮杂双环[3.2.0]庚-6-基氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.00(d,1H),7.55(d,2H),7.47(d,2H),6.84(d,1H),4.18-3.94(m,2H),3.93-3.48(m,12H),3.38-3.13(m,4H),2.73(s,1H),2.04-1.93(m,1H),1.73(s,6H),1.71(d,1H)。LCMS[M+H]523.2。

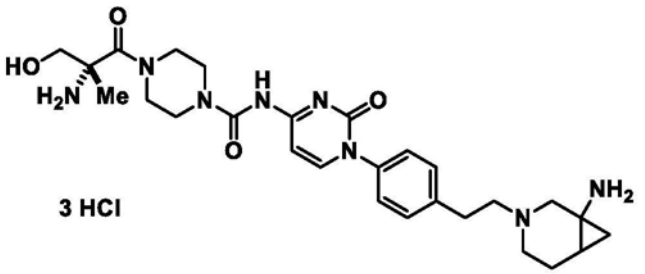
[0975] 化合物97

[0976] 

[0977] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(1-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙-2-基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0978] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(1-氧代丙-2-基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(内-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.95(d,1H),7.53(d,2H),7.46(d,2H),6.82(d,1H),3.82-3.69(m,8H),3.68-3.48(m,4H),3.44-3.23(m,2H),3.13-2.88(m,1H),2.80(s,1H),2.40-2.27(m,2H),1.72(s,6H),1.32(d,3H)。LCMS[M+H]523.3。

[0979] 化合物99

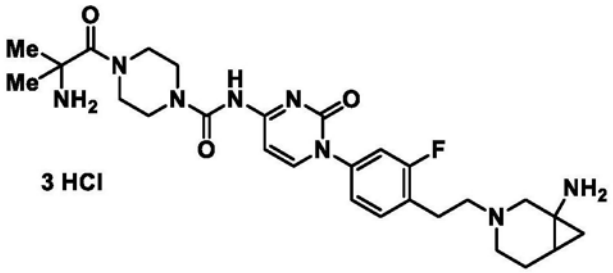
[0980] 

[0981] N-(1-(4-(2-(1-氨基-3-氮杂双环[4.1.0]庚-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-((R)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[0982] 以与方案C-2类似的方式由(2S,4R)-4-(4-((1-(4-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-

7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-羰基)-2-(叔丁基)-4-甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯和(3-氮杂双环[4.1.0]庚-1-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ7.90(d,1H),7.50(d,2H),7.44(d,2H),6.83(d,1H),4.16(d,1H),3.90(d,1H),3.82-3.67(m,8H),3.66-3.34(m,4H),3.19(t,2H),2.97-2.83(m,2H),2.67-2.45(m,3H),1.90-1.80(m,2H),1.68(s,3H)。LCMS[M+H]539.2。

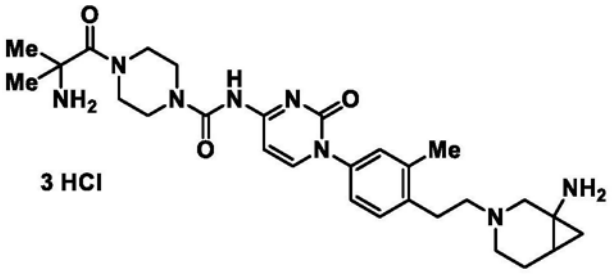
[0983] 化合物100

[0984] 

[0985] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(1-氨基-3-氮杂双环[4.1.0]庚-3-基)乙基)-3-氟苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0986] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(3-氟-4-(2-氧代乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(3-氮杂双环[4.1.0]庚-1-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR 7.88(d,1H),7.51(t,1H),7.32(d,1H),7.27(d,1H),6.84(d,1H),4.18-4.07(m,1H),3.81-3.68(m,8H),3.46-3.37(m,2H),3.20(t,2H),3.17-3.06(m,1H),2.97-2.87(m,1H),2.67-2.57(m,1H),2.54-2.45(m,1H),1.89-1.82(m,1H),1.73(s,6H),1.48(t,1H),1.32-1.20(m,1H)。LCMS[M+H]541.3。

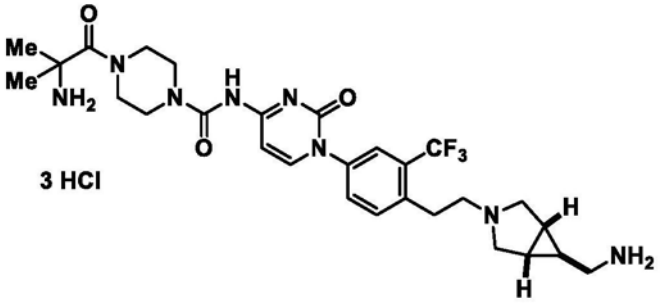
[0987] 化合物101

[0988] 

[0989] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(1-氨基-3-氮杂双环[4.1.0]庚-3-基)乙基)-3-甲基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0990] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-(4-((1-(3-甲基-4-(2-氧代乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(3-氮杂双环[4.1.0]庚-1-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.98(d,1H),7.37(d,1H),7.29(s,1H),7.24(d,1H),6.77(d,1H),4.21-4.08(m,1H),3.86-3.58(m,9H),3.44(s,1H),3.30(d,2H),3.18-3.07(m,2H),2.96-2.82(m,1H),2.60(d,1H),2.55-2.40(m,1H),2.36(s,3H),1.89-1.79(m,1H),1.70(s,6H),1.46(t,1H),1.22(t,1H)。LCMS[M+H]537.2。

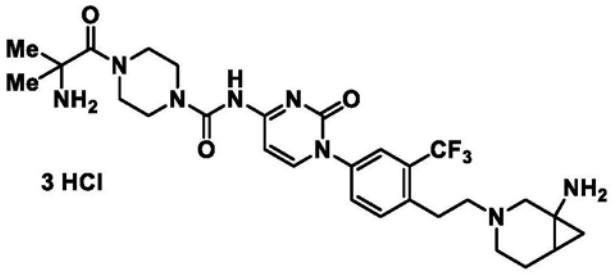
[0991] 化合物102

[0992] 

[0993] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0994] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.90(d,1H),7.84(s,1H),7.70-7.60(m,2H),6.81(d,1H),3.88(d,2H),3.74(s,2H),3.69(s,6H),3.48(t,4H),3.30-3.21(m,2H),2.96(d,2H),2.00(s,2H),1.70(s,6H),1.40-1.32(m,1H)。LCMS[M+H]591.3

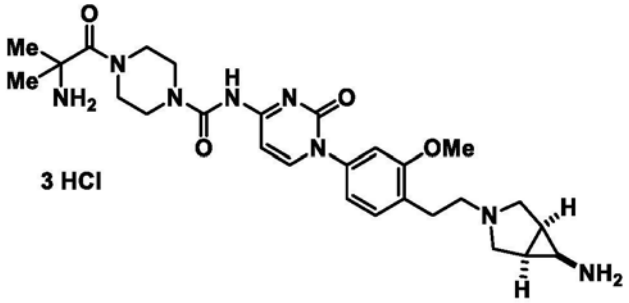
[0995] 化合物103

[0996] 

[0997] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(1-氨基-3-氮杂双环[4.1.0]庚-3-基)乙基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0998] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(3-氮杂双环[4.1.0]庚-1-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.87(d,2H),7.70-7.61(m,2H),6.83(d,1H),4.15(s,1H),3.74(s,2H),3.69(s,7H),3.32(s,3H),3.15(s,1H),2.91(s,1H),2.59(s,1H),2.49(t,2H),1.91-1.72(m,1H),1.70(s,6H),1.50-1.42(m,1H),1.21(s,1H)。LCMS[M+H]591.4

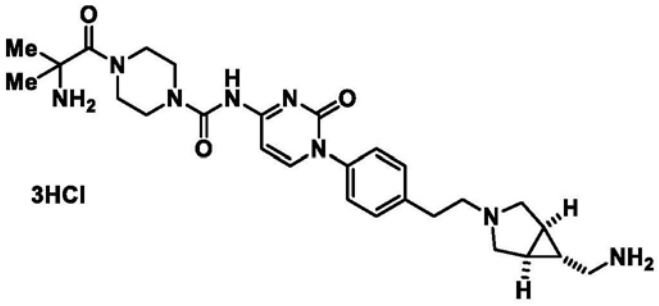
[0999] 化合物104

[1000] 

[1001] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(内-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)-3-甲氧基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1002] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(3-甲氧基-4-(2-氧代乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(内-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR 8.07(d,1H),7.37(d,1H),7.10(s,1H),7.01(d,1H),6.78(d,1H),3.91(d,1H),3.86(s,3H),3.81-3.68(m,8H),3.58-3.43(m,4H),3.10-3.00(m,3H),2.80(s,1H),2.48-2.37(m,2H),1.71(s,6H)。LCMS[M+H]539.3。

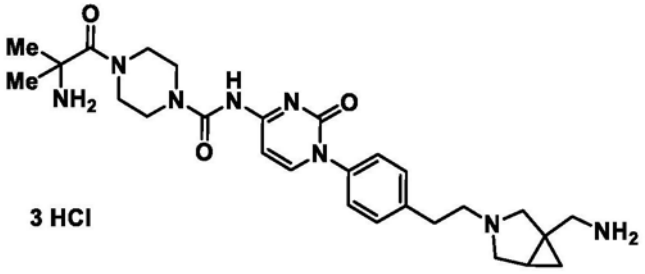
[1003] 化合物116

[1004] 

[1005] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1006] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.10(d,1H),7.53(d,2H),7.48(d,2H),6.85(d,1H),3.88(d,1H),3.82-3.77(m,8H),3.57-3.48(m,4H),3.17(t,2H),3.04-2.98(m,2H),2.05(s,2H),1.77(s,6H),1.41-1.35(m,2H)。LCMS[M+H]523.28

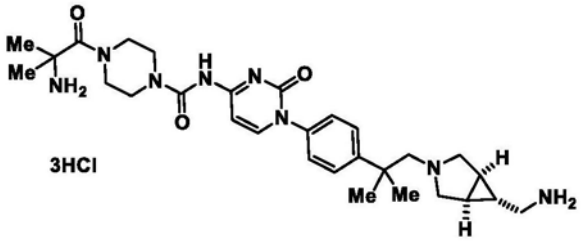
[1007] 化合物117

[1008] 

[1009] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1010] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.18(d,1H),7.56(d,2H),7.51(d,2H),6.85(d,1H),4.00(d,1H),3.88-3.75(m,8H),3.65-3.53(m,5H),3.23-3.16(m,3H),2.11-2.06(m,1H),1.79(s,6H),1.40-1.37(m,1H),1.20(t,1H),1.09(t,1H)。LCMS[M+H]523.3。

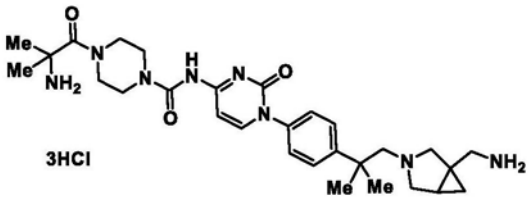
[1011] 化合物118

[1012] 

[1013] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(1-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-甲基丙-2-基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[1014] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-(4-((1-(4-(2-甲基-1-氧代丙-2-基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.11(d,1H),7.67(d,2H),7.50(d,2H),6.79(d,1H),3.82-3.71(m,8H),3.65(s,2H),3.55-3.48(m,2H),3.16(d,1H),2.85(t,2H),2.73-2.65(m,1H),1.92-1.88(m,1H),1.83-1.79(m,2H),1.71(s,6H),1.47(s,6H)LCMS[M+H]551.2。

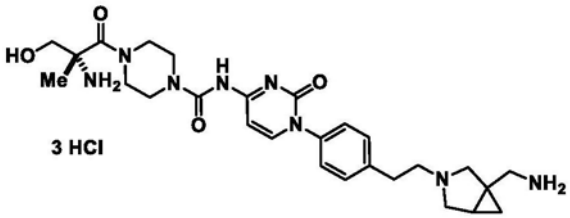
[1015] 化合物119

[1016] 

[1017] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(1-(1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-甲基丙-2-基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1018] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-(4-((1-(4-(2-甲基-1-氧代丙-2-基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.03(d,1H),7.67(d,2H),7.49(d,2H),6.82(d,1H),3.81-3.65(m,12H),3.57(s,1H),3.45(d,1H),3.21(t,1H),2.98(d,1H),1.84-1.78(m,1H),1.71(s,6H),1.48(s,6H)LCMS[M+H]551.2。

[1019] 化合物120

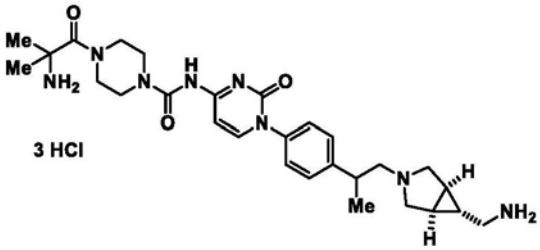
[1020] 

[1021] 4-((R)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1022] 以与方案C-2类似的方式由(2S,4R)-2-(叔丁基)-4-甲基-4-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-羰基)噁唑烷-3-甲酸叔丁酯和((3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ

8.08(d,1H),7.48(d,2H),7.44(d,2H),6.79(d,1H),4.14(d,1H),3.96-3.87(m,2H),3.82-3.70(m,8H),3.59-3.45(m,5H),3.17-3.09(m,3H),2.04-1.99(m,1H),1.67(s,3H),1.34-1.31(m,1H),1.14(t,1H),1.02(t,1H)LCMS[M+H]539.3。

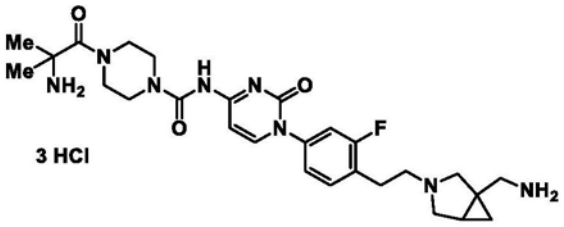
[1023] 化合物121

[1024] 

[1025] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(1-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙-2-基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1026] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(1-氧代丙-2-基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.08(d,1H),7.55(d,2H),7.48(d,2H),6.81(d,1H),3.84-3.71(m,8H),3.60-3.48(m,4H),3.34-3.26(m,2H),2.91(d,2H),2.03-1.89(m,3H),1.73(s,6H),1.35-1.26(m,4H)LCMS[M+H]537.2。

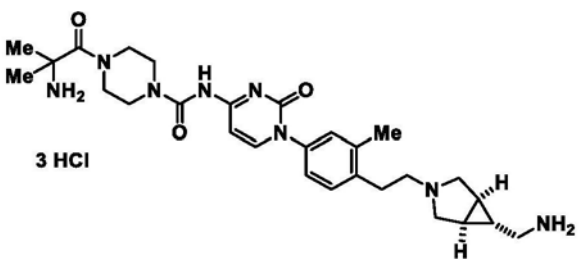
[1027] 化合物123

[1028] 

[1029] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)-3-氟苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1030] 以与方案C-2类似的方式由4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(3-氟-4-(2-氧代乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺和((3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR 7.97(d,1H),7.52(t,1H),7.33(d,1H),7.28(d,1H),6.82(d,1H),3.97(d,2H),3.83(d,2H),3.81-3.67(m,8H),3.59-3.54(m,2H),3.50(t,2H),3.23-3.10(m,2H),1.73(s,6H),1.12(t,1H),1.00(t,1H),0.89(t,1H)。LCMS[M+H]541.3。

[1031] 化合物126

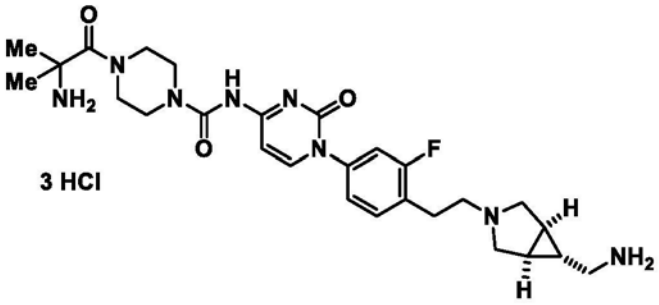
[1032] 

[1033] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]

己-3-基)乙基)-3-甲基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1034] 以与方案C-2中类似的方式由(2-甲基-1-(4-((1-(3-甲基-4-(2-氧代乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.98(d,1H),7.36(d,1H),7.29(s,1H),7.24(d,1H),6.77(d,1H),3.86(d,2H),3.75(s,2H),3.71(s,6H),3.49(d,2H),3.46-3.38(m,2H),3.12-3.05(m,2H),2.96(d,2H),2.35(s,3H),2.00(s,2H),1.70(s,6H),1.39-1.29(m,1H)。LCMS[M+H]537.4

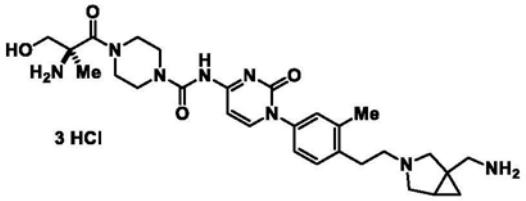
[1035] 化合物127

[1036] 

[1037] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)-3-氟苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1038] 以与方案C-2中类似的方式由4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(3-氟-4-(2-氧代乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺和((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR7.86(d,1H),7.50(t,1H),7.30(d,1H),7.26(d,1H),6.84(d,1H),3.86(d,2H),3.81-3.66(m,8H),3.54-3.48(m,4H),3.17(t,2H),3.00-2.95(m,2H),2.13-1.97(m,2H),1.73(s,6H),1.38-1.29(m,1H)。LCMS[M+H]541.3。

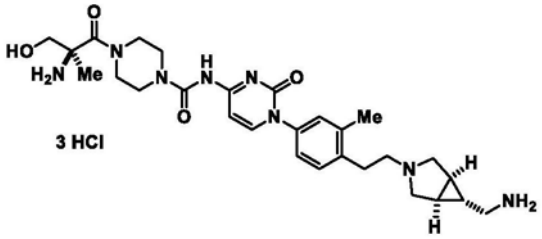
[1039] 化合物128

[1040] 

[1041] 4-((S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)-3-甲基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1042] 以与方案C-2类似的方式由4-((2R,4S)-2-(叔丁基)-4-甲基噁唑烷-4-羰基)-N-(1-(3-甲基-4-(2-氧代乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺和((3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,d_2o)δ7.89(d,1H),7.36(d,1H),7.28(s,1H),7.23(d,1H),6.79(d,1H),4.13(d,1H),3.96(d,1H),3.87(d,1H),3.83(d,1H),3.76(s,4H),3.70(s,4H),3.57-3.41(m,5H),3.15-3.06(m,3H),2.35(s,3H),2.05-1.98(m,1H),1.65(s,3H),1.18-0.99(m,2H)。LCMS[M+H]553.3。

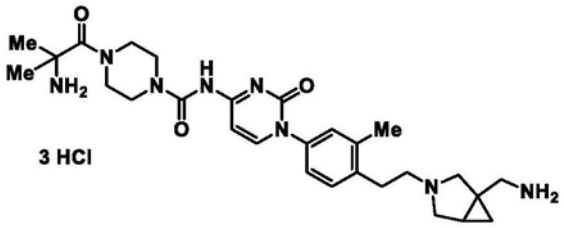
[1043] 化合物129

[1044] 

[1045] 4-((S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)-3-甲基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1046] 以与方案C-2类似的方式由4-((2R,4S)-2-(叔丁基)-4-甲基噁唑烷-4-羰基)-N-(1-(3-甲基-4-(2-氧代乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺和((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。LCMS[M+H]553.1。

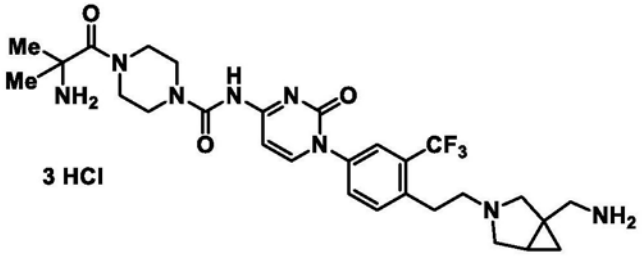
[1047] 化合物130

[1048] 

[1049] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)-3-甲基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1050] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-(4-((1-(3-甲基-4-(2-氧代乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.93(d,1H),7.36(d,1H),7.28(s,1H),7.23(d,1H),6.78(d,1H),3.96(d,1H),3.82(d,1H),3.75(s,2H),3.70(s,6H),3.57-3.41(m,5H),3.17-3.03(m,3H),2.35(s,3H),2.06-1.97(m,1H),1.69(s,6H),1.13(t,1H),1.03(d,1H)。LCMS[M+H]537.4。

[1051] 化合物131

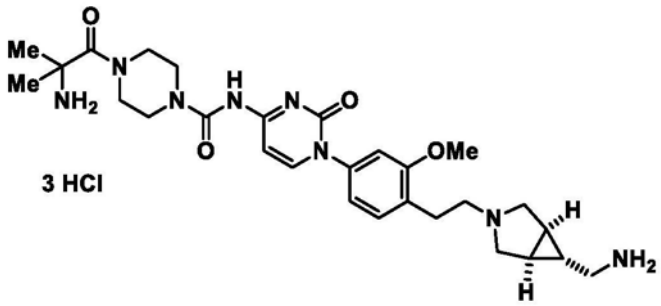
[1052] 

[1053] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1054] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.94-7.89(m,1H),7.84(s,1H),7.71-7.60(m,2H),6.81(d,1H),3.98(d,1H),3.84(d,1H),3.74(s,2H),3.69(s,6H),3.59-3.44(m,5H),3.32-3.22(m,3H),3.11(d,1H),2.01(s,

1H),1.69(s,6H),1.67(s,1H)。LCMS[M+H]591.4。

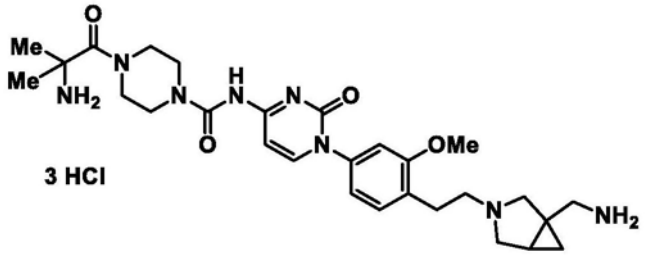
[1055] 化合物132

[1056] 

[1057] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)-3-甲氧基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1058] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(3-甲氧基-4-(2-氧代乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR 8.03(d,1H),7.38(d,1H),7.10(s,1H),7.01(d,1H),6.79(d,1H),3.86(s,3H),3.85-3.80(m,2H),3.80-3.68(m,8H),3.48-3.41(m,3H),3.07(t,2H),2.98-2.91(m,3H),2.01-1.95(m,2H),1.72(s,6H),1.35-1.29(m,1H)。LCMS[M+H]553.3。

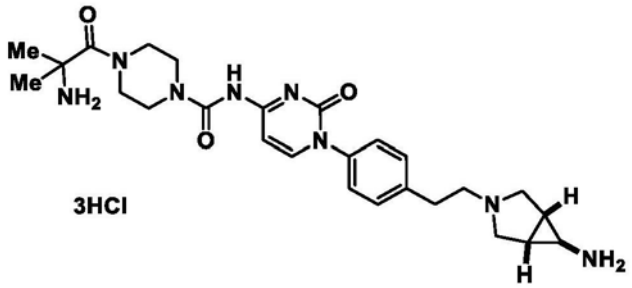
[1059] 化合物133

[1060] 

[1061] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)-3-甲氧基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1062] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(3-甲氧基-4-(2-氧代乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR 8.03(d,1H),7.39(d,1H),7.11(s,1H),7.02(d,1H),6.80(d,1H),3.94(d,1H),3.87(s,3H),3.82-3.70(m,9H),3.53-3.44(m,5H),3.12-3.05(m,3H),2.03-1.98(m,1H),1.72(s,6H),1.13(t,1H),1.01(t,1H)。LCMS[M+H]553.3。

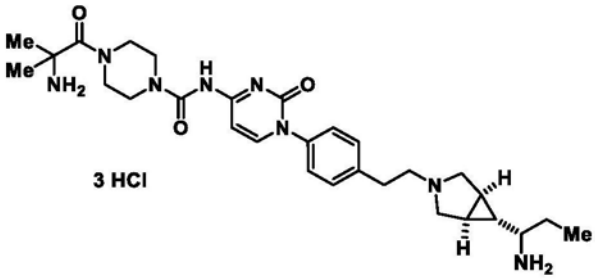
[1063] 化合物84

[1064] 

[1065] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1066] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ7.97(d,1H),7.47(d,2H),7.42(d,2H),6.81(d,1H),3.91(d,2H),3.80-3.66(m,8H),3.60-3.50(m,4H),3.14-3.10(m,2H),2.82(s,1H),2.39(s,2H),1.71(s,6H)。LCMS[M+H]509.5。

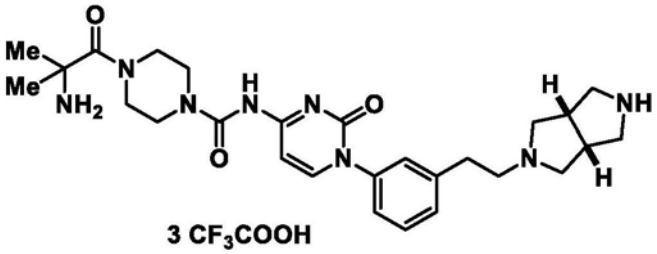
[1067] 化合物152

[1068] 

[1069] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-((S)-1-氨基丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[1070] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((S)-1-(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯制备。LCMS[M+H]551.2。

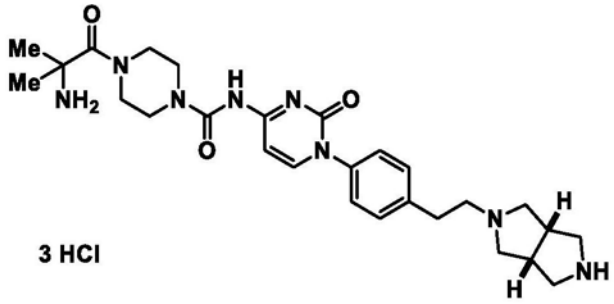
[1071] 化合物158

[1072] 

[1073] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(3-(2-((3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺三-三氟乙酸盐

[1074] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(3-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.02(d,1H),7.61(t,1H),7.51(d,1H),7.44(s,1H),7.41(d,1H),6.85(d,1H),4.14-4.02(m,1H),3.86-3.71(m,10H),3.66-3.38(m,8H),3.19(t,2H),3.09(bs,1H),1.75(s,6H)。LCMS[M+H]523.2。

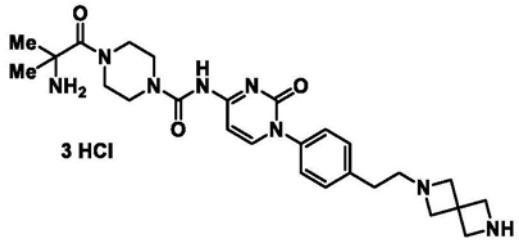
[1075] 化合物159

[1076] 

[1077] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1078] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.24(d,1H),7.54(d,2H),7.48(d,2H),6.79(d,1H),4.09-4.05(m,1H),3.83-3.73(m,10H),3.65-3.58(m 2H),3.56-3.46(m,4H),3.43-3.36(m,2H),3.25-3.16(m,2H),3.14-3.08(m,1H),1.73(s,6H)。LCMS[M+H]523.4。

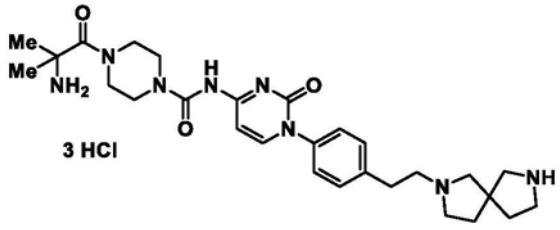
[1079] 化合物160

[1080] 

[1081] N-(1-(4-(2-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1082] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ7.95(d,1H),7.47(d,2H),7.44(d,2H),6.83(d,1H),4.52(s,1H),4.49(s,1H),4.42-4.33(m,6H),3.80-3.68(m,8H),3.57(t,2H),3.03(t,2H),1.73(s,6H)。LCMS[M+H]509.3。

[1083] 化合物161

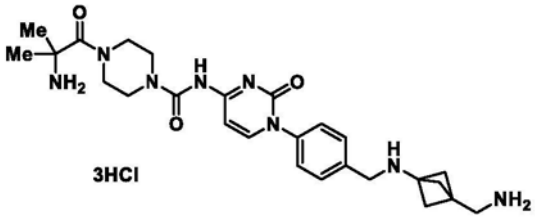
[1084] 

[1085] N-(1-(4-(2-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1086] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ7.98(d,1H),7.50(d,2H),

7.44(d,2H),6.82(d,1H),3.87-3.69(m,10H),3.64-3.57(m,3H),3.52-3.45(m,2H),3.43-3.35(m,2H),3.21-3.12(m,4H),2.37-2.12(m,3H),1.73(s,6H)。LCMS[M+H]537.4。

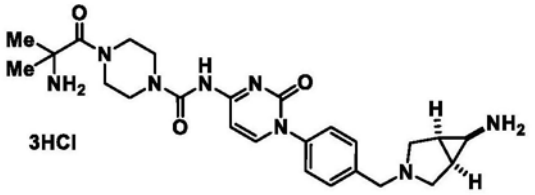
[1087] 化合物173

[1088] 

[1089] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(((3-(氨基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1090] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400Mz,D_2O):δ7.80(d,1H),7.47(d,2H),7.37(d,2H),6.68(d,2H),4.16(s,2H),3.75-3.51(m,8H),3.15(s,2H),2.08(s,6H),1.56(s,6H)。LCMS[M+H]509.2。

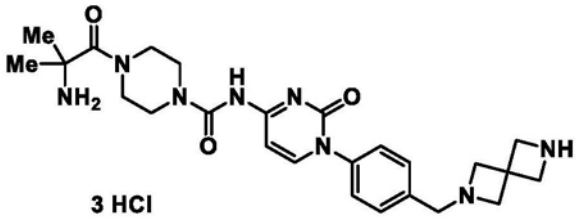
[1091] 化合物14

[1092] 

[1093] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((内-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[1094] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(内-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.35(d,1H),7.88(d,2H),7.65(d,2H),6.86(d,1H),4.52(s,2H),3.78(br.s,8H),3.75-3.63(m,3H),3.37(d,2H),2.36(s,2H),1.72(d 6H)。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ7.86(d,1H),7.55(d,2H),7.44(d,2H),6.72(d,1H),4.28-4.40(m,2H),3.42-3.84(m,12H),2.71-2.83(m,1H),2.24-2.35(m,2H),1.60(s,6H)。LCMS[M+H]495.2

[1095] 化合物46

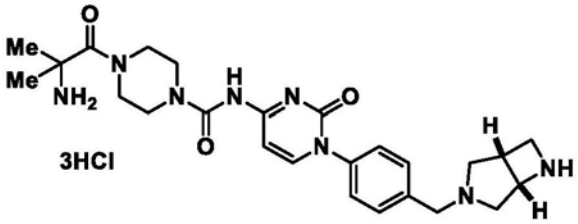
[1096] 

[1097] N-(1-(4-((2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1098] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和2,6-二氮杂

螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ7.96(d,1H),7.63(d,2H),7.56(d,2H),6.84(d,1H),4.53-4.48(m,4H),4.45(d,4H),4.37(s,2H),3.82-3.68(m,8H),1.73(s,6H)。LCMS[M+H]495.3。

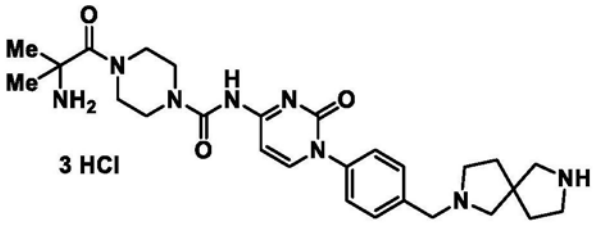
[1099] 化合物79

[1100] 

[1101] N-(1-(4-(((1S,5S)-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1102] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(1R,5S)-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.04(d,1H),7.78(d,2H),7.61(d,2H),6.85(d,1H),5.25(t,1H),4.74(d,1H),4.63(d,1H),4.37(t,1H),4.17(d,1H),4.04-3.97(m,2H),3.89-3.72(m,10H),3.65-3.55(m,1H),1.73(s,6H)。LCMS[M+H]495.3。

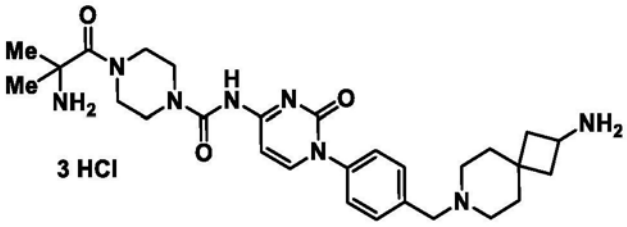
[1103] 化合物80

[1104] 

[1105] N-(1-(4-((2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[1106] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.00(d,1H),7.70(d,2H),7.57(d,2H),6.84(d,1H),4.55(s 2H),3.83-3.60(m,8H),3.58-3.35(m,6H),2.40-2.13(m,4H),1.73(s,6H)。LCMS[M+H]522.3。

[1107] 化合物33

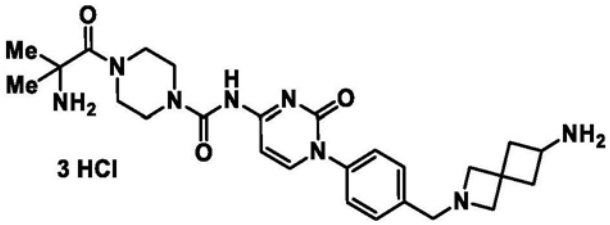
[1108] 

[1109] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((2-氨基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1110] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧

啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和7-氮杂螺[3.5]壬-2-基氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.08(d,1H),7.69(d,2H),7.59(d,2H),6.85(d,1H),4.39(s,2H),3.92-3.84(m,1H),3.80(s,2H),3.76(s,6H),3.54-3.39(m,2H),3.23-2.95(m,2H),2.41(d,2H),2.16-1.99(m,3H),1.99-1.81(m,3H),1.74(s,6H)。LCMS[M+H]537.2。

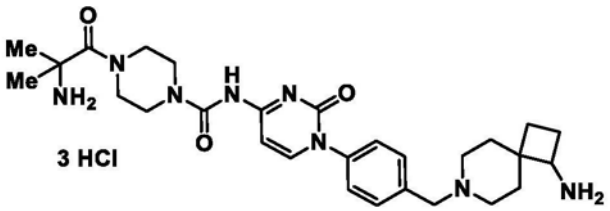
[1111] 化合物34

[1112] 

[1113] N-(1-(4-((6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1114] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和2-氮杂螺[3.3]庚-6-基氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.02(d,1H),7.64(d,2H),7.58(d,2H),6.86(d,1H),4.46(s,2H),4.32(d,4H),4.22(d,1H),3.88-3.62(m,8H),2.87-2.69(m,2H),2.58-2.47(m,2H),1.75(s,6H)。LCMS[M+H]509.1。

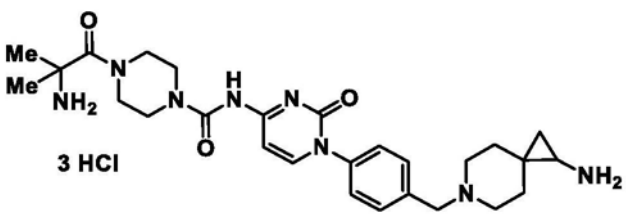
[1115] 化合物38

[1116] 

[1117] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((1-氨基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1118] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(7-氮杂螺[3.5]壬-1-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.90(d,3H),7.68(d,2H),7.57(d,2H),6.89(d,,1H),4.41(s,2H),3.78(s,2H),3.71(s,6H),3.65-3.45(m,2H),3.26-3.16(m,1H),3.11-3.01(m,1H),2.45-2.34(m,1H),2.24(s,1H),2.21-1.78(m,7H),1.74(d,6H)。LCMS[M+H]537.2。

[1119] 化合物39

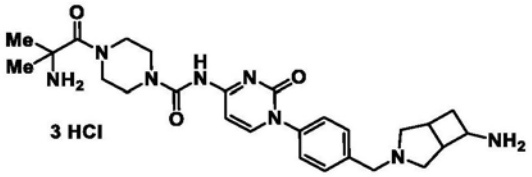
[1120] 

[1121] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((1-氨基-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)甲基)苯

基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1122] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和6-氮杂螺[2.5]辛-1-基氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.96(d,1H),7.71(d,2H),7.59(d,2H),6.86(d,1H),4.46(s,2H),3.79(s,2H),3.73(s,6H),3.59(d,1H),3.37-3.16(m,2H),2.72(d,1H),2.33-2.16(m,1H),1.74(d,6H),1.34(m,4H),1.15-1.07(m,1H),0.97-0.92(m,1H)。LCMS[M+H]523.2。

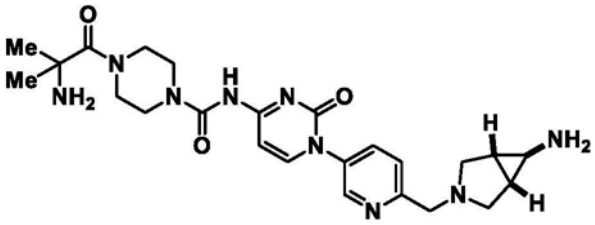
[1123] 化合物42

[1124] 

[1125] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((6-氨基-3-氮杂双环[3.2.0]庚-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1126] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和3-氮杂双环[3.2.0]庚-6-基氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.00(d,1H),7.76(d,2H),7.59(d,2H),6.85(d,1H),4.62(s,2H),4.08(q,1H),3.98-3.55(m,11H),3.40(s,1H),3.28(s,1H),2.71(s,1H),1.99(s,1H),1.73(s,6H),1.71(d,1H)。LCMS[M+H]509.3。

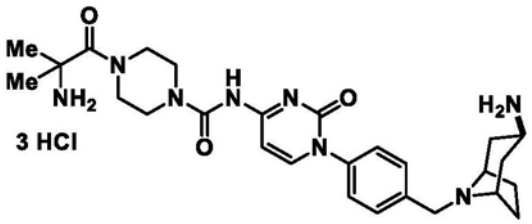
[1127] 化合物57

[1128] 

[1129] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)吡啶-3-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1130] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.54(d,1H),7.86-7.81(m,1H),7.71(d,1H),7.50(d,1H),6.70(d,1H),4.45(s,2H),3.68(s,2H),3.64-3.47(m,10H),2.80(s,1H),2.28(s,2H),1.53(s,6H)。LCMS[M+H]496.2。

[1131] 化合物58

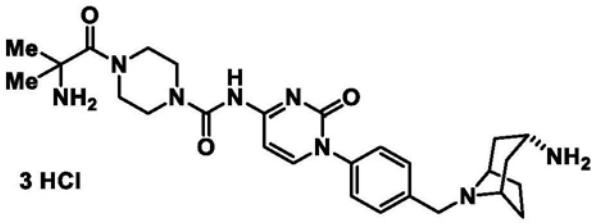
[1132] 

[1133] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)

甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1134] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(4-((外-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,$D^{2}O$)δ8.15(d,1H),7.74(d,2H),7.61(d,2H),6.85(d,1H),4.36(s,2H),4.11(br s,2H),3.82-3.75(m,11H),2.66-2.57(m,4H),2.26-2.20(m,4H),1.74(s,6H)。LCMS[M+H]523.4。

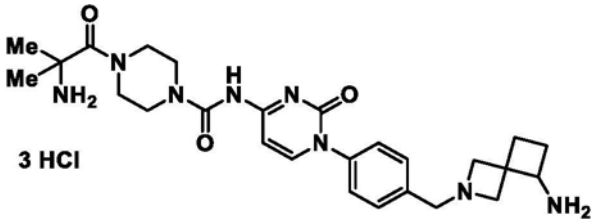
[1135] 化合物59

[1136] 

[1137] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((内-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1138] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(4-((内-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.08(d,1H),7.75(d,2H),7.61(d,2H),6.85(d,1H),4.35(s,2H),4.18(br s,2H),3.83-3.74(m,11H),2.56-2.51(m,2H),2.34-2.28(m,2H),2.17(d,2H),2.07(t,2H),1.74(s,6H)。LCMS[M+H]523.4。

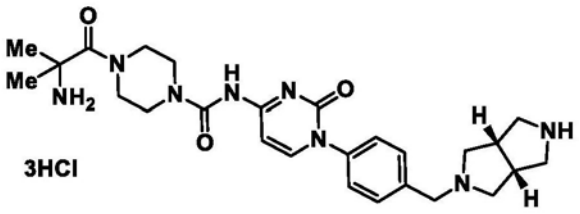
[1139] 化合物60

[1140] 

[1141] N-(1-(4-((5-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1142] 以与方案C-2类似的方式由N-[1-(4-{[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯和(2-氮杂螺[3.3]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.17(d,1H),7.67(d,2H),7.59(d,2H),6.82(d,1H),4.49(s,2H),4.38(d,2H),4.28(d,2H),4.02-4.00(m,1H),3.80-3.74(m,8H),2.45-2.37(m,1H),2.35-2.29(m,2H),2.06-2.00(m,1H),1.73(s,6H)。LCMS[M+H]509.2。

[1143] 化合物76

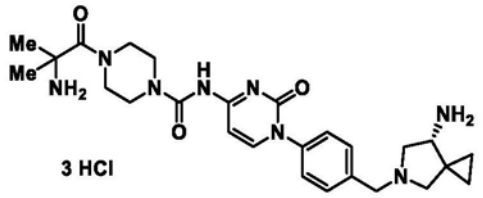
[1144] 

[1145] N-(1-{4-[(顺式)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基甲基]苯基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1146] 步骤1:(顺式)-5-{[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯。以与方案C-2类似的方式由N-[1-(4-{[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯(50.0mg,0.098mmol)和(顺式)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯(25.0mg,0.118mmol)制备,得到所需产物(52.0mg,74%)。LCMS[M+H]709.7。

[1147] 步骤2:N-(1-{4-[(顺式)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基甲基]苯基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。由(顺式)-5-{[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯(52.0mg,0.074mmol)制备,得到呈白色固体的标题化合物(38.6mg,84%)。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.84(d,1H),7.63(d,2H),7.51(d,2H),6.81(d,1H),4.47(s,2H),3.76-3.62(m,8H),3.97-2.96(m,10H),1.68(s,6H)。LCMS[M+H]509.4。

[1148] 化合物16

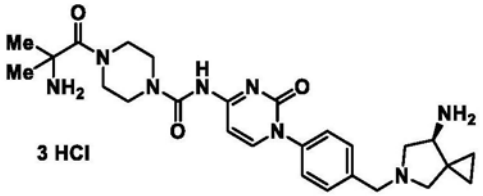
[1149] 

[1150] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-[1-(4-{[(7R)-7-氨基-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1151] 步骤1:N-[(7R)-5-{[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}-5-氮杂螺[2.4]庚-7-基]氨基甲酸叔丁酯。以与方案C-2类似的方式由N-[1-(4-{[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯(43.0mg,0.084mmol)和N-[(7R)-5-氮杂螺[2.4]庚-7-基]氨基甲酸叔丁酯(26.7mg,0.126mmol)制备,得到标题化合物。(43.0mg,72%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ12.94(br.s.,1H),7.45(d,2H),7.34-7.24(m,3H),5.84(d,1H),5.04-4.44(m,2H),3.98-3.54(m,11H),3.03-2.86(m,1H),2.71(d,2H),2.37(d,1H),1.54(s,6H),1.46(s,9H),1.45(s,9H),0.89-0.70(m,2H),0.67-0.59(m,1H),0.52-0.44(m,1H)。LCMS[M+H]709.7。

[1152] 步骤2:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-[1-(4-{[(7R)-7-氨基-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。由N-{[(7R)-1-{[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}吡咯烷-3-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯(43.0mg,0.06mmol)制备,得到呈淡黄色固体的标题化合物(30.0mg,81%)。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.86(d,1H),7.66(d,2H),7.52(d,2H),6.81(d,1H),4.61(d,1H),4.54(d,1H),4.32-4.16(m,1H),3.91-3.54(m,11H),3.32-3.19(m,1H),1.68(s,6H),1.18-1.05(m,1H),1.03-0.85(m,3H)。LCMS[M+H]509.4。

[1153] 化合物19

[1154] 

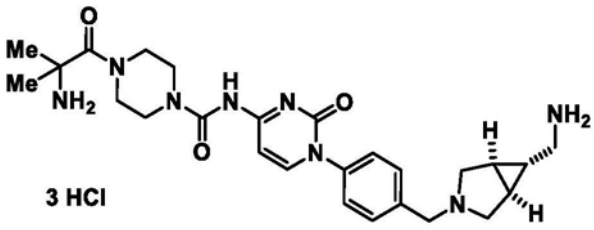
[1155] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-[1-(4-{[(7S)-7-氨基-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基]

[1156] 甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1157] 步骤1:N-[(7S)-5-{[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}-5-氮杂螺[2.4]庚-7-基]氨基甲酸叔丁酯。以与方案C-2类似的方式由N-[1-(4-{[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯(50.0mg,0.098mmol)和N-[(7S)-5-氮杂螺[2.4]庚-7-基]氨基甲酸叔丁酯(26.7mg,0.147mmol)制备,得到标题化合物(54.0mg,78%)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ12.95(br.s.,1H),7.45(d,2H),7.34-7.24(m,3H),5.84(d,1H),4.98-4.44(m,2H),4.00-3.53(m,11H),3.04-2.88(m,1H),2.76-2.54(m,2H),2.37(d,1H),1.54(s,6H),1.46(s,9H),1.45(s,9H),0.88-0.70(m,2H),0.66-0.56(m,1H),0.52-0.44(m,1H)。LCMS[M+H]709.7。

[1158] 步骤2:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-[1-(4-{[(7S)-7-氨基-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。由N-{[(7S)-1-{[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}吡咯烷-3-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯(54.0mg,0.076mmol)制备,得到呈黄色固体呈其盐酸盐的标题化合物(41.3mg,88%)。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.86(d,1H),7.65(d,2H),7.51(d,2H),6.80(d,1H),4.60(d,1H),4.53(d,1H),4.29-4.11(m,1H),3.87-3.50(m,11H),3.30-3.19(m,1H),1.67(s,6H),1.17-1.05(m,1H),1.01-0.88(m,3H)。LCMS[M+H]509.4。

[1159] 化合物68

[1160] 

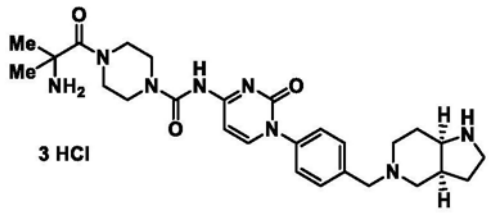
[1161] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-[1-(4-{[(外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1162] 步骤1:N-{[(外)-3-{[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯。以与方案C-2类似的方式由N-[1-(4-{[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯制备,得到标题化合物(50.0mg,0.098mmol)和N-[外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基甲基]氨基甲酸叔丁酯(31.1mg,0.147mmol)至(53.0mg,76%)制备。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ

12.94(br.s.,1H),7.38(d,2H),7.31-7.25(m,3H),5.83(d,1H),4.87(br.s.,1H),4.58(br.s.,1H),3.95-3.52(m,10H),3.05-2.94(m,4H),2.36(d,2H),1.54(s,6H),1.50-1.38(m,19H),1.33-1.25(m,2H)。LCMS[M+H]709.7。

[1163] 步骤2:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-[1-(4-{[外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。如由N-{[外-3-{[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯(53.0mg,0.075mmol)制备,得到呈淡黄色固体的标题化合物(40.4mg,87%)。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.86(d,1H),7.67-7.55(m,2H),7.50(d,2H),6.81(d,1H),4.47-4.28(m,2H),3.99-3.49(m,12H),3.06-2.87(m,2H),2.07-1.93(m,2H),1.69(s,6H),1.41-1.28(m,1H)。LCMS[M+H]509.4。

[1164] 化合物77

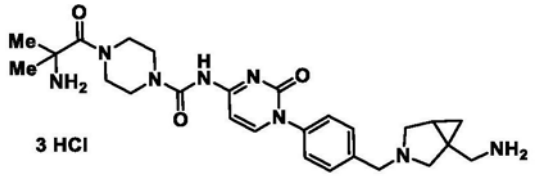
[1165] 

[1166] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(((3aS,7aR)-八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1167] 步骤1:(3aS,7aR)-rel-5-{[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}-八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯。以与方案C-2类似的方式由N-[1-(4-{[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯(50.0mg,0.098mmol)和顺式-1-N-Boc-八氢吡咯并[3,2-c]吡啶(33.1mg,0.147mmol)制备,得到标题化合物(44.0mg,62%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ12.95(br.s.,1H),7.45(d,2H),7.34-7.24(m,3H),5.84(d,1H),4.97-4.46(m,1H),4.03-3.19(m,14H),2.85-2.58(m,2H),2.45-2.15(m,3H),2.14-1.91(m,2H),1.87-1.59(m,1H),1.53(s,6H),1.47(s,9H),1.46(s,9H)。LCMS[M+H]723.8。

[1168] 步骤2:N 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(((3aS,7aR)-八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。由(3aS,7aR)-rel-5-{[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}-八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(44.0mg,0.061mmol)制备,得到呈淡黄色固体的标题化合物(33.2mg,86%)。^{1}HNMR(400MHz,D_2O)δ7.91(d,1H),7.70(d,2H),7.57(d,2H),6.87(d,1H),4.47(br.s.,2H),4.14-3.07(m,15H),2.92-2.76(m,1H),2.51-1.81(m,4H),1.73(s,6H)。LCMS[M+H]523.4。

[1169] 化合物71

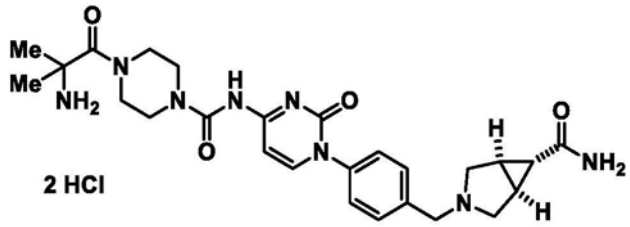
[1170] 

[1171] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-[1-(4-{[1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1172] 步骤1:(1-(4-((1-(4-((1-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。以与方案C-2类似的方式由N-[1-(4-{[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯(30.0mg,0.058mmol)和N-{3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基甲基}氨基甲酸叔丁酯(15.0mg,0.070mmol)制备,得到(9.0mg,29%)。LCMS[M+H]709.7。

[1173] 步骤2:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-[1-(4-{[1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。由(1-(4-((1-(4-((1-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(9.0mg,0.017mmol)制备,得到呈无色蜡状的标题化合物(4.2mg,40%)。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.88(d,1H),7.63(d,2H),7.51(d,2H),6.81(d,1H),4.45(br.s.,2H),3.85-3.51(m,12H),3.49-3.39(m,1H),3.15-3.00(m,1H),2.05-1.92(m,1H),1.68(s,6H),1.15-0.95(m,2H)。LCMS[M+H]509.5。

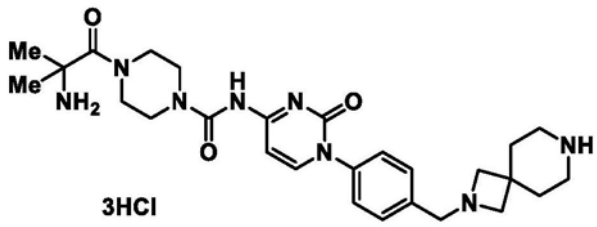
[1174] 化合物74

[1175] 

[1176] 外-3-(4-(4-(4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺盐酸盐

[1177] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和外-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.08(d,1H),7.69(d,2H),7.56(d,2H),6.81(d,1H),4.48(s,2H),3.90-3.59(m,12H),2.30(s,2H),1.90(d,1H),1.72(s,6H)。LCMS[M+H]523.2。

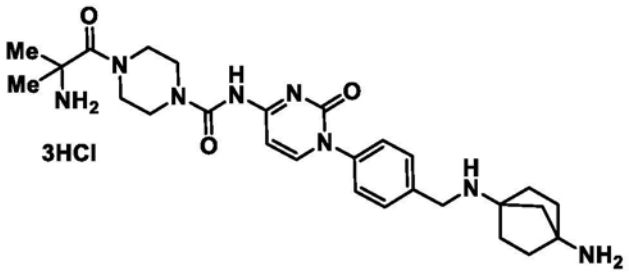
[1178] 化合物81

[1179] 

[1180] N-(1-(4-((2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1181] 以与方案C-2类似的方式由2-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.08(d,1H),7.77(d,2H),7.68(d,2H),6.95(d,1H),4.65(s,2H),4.31-4.25(m,4H),3.94-3.88(m,4H),3.87-3.80(m,4H),3.36(t,2H),3.32(t,2H),2.30-2.25(m,4H),1.85(s,6H)。LCMS[M+H]523.3。

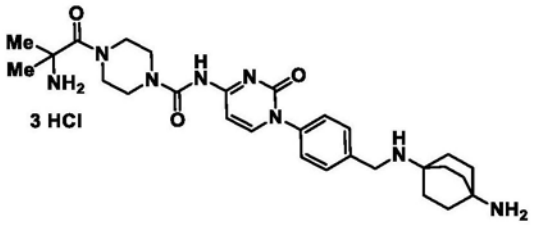
[1182] 化合物168

[1183] 

[1184] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(((4-氨基双环[2.2.1]庚-1-基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1185] 以与方案C-2类似的方式使用(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(4-氨基双环[2.2.1]庚-1-基)氨基甲酸叔丁酯制备。LCMS[(M+2H)/2]262.0。

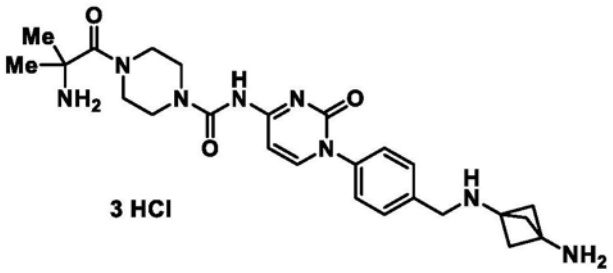
[1186] 化合物167

[1187] 

[1188] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(((4-氨基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1189] 以与方案C-2类似的方式使用(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(4-氨基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.00(d,1H),7.66(d,2H),7.56(d,2H),6.88(d,1H),4.32(s,2H),3.89-3.58(m,8H),2.25-2.05(m,12H),1.76(s,6H)。LCMS[M+H]537.2。

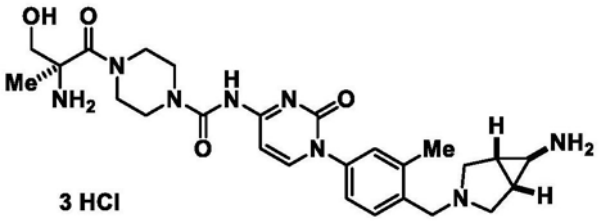
[1190] 化合物171

[1191] 

[1192] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(((3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1193] 以与方案C-2类似的方式使用(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.71(d,1H),7.44(d,2H),7.33(d,2H),6.71(m,1H),4.06(s,2H),3.68-3.55(m,8H),2.27(s,6H),1.56(s,6H)。LCMS[M+H]495.1。

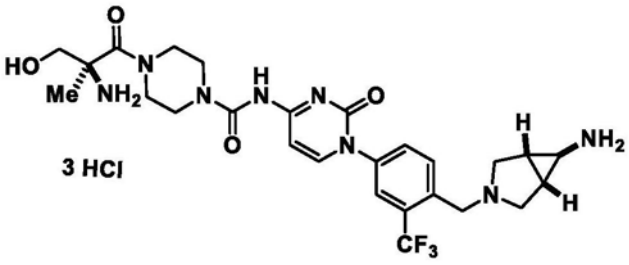
[1194] 化合物1

[1195] 

[1196] N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)-3-甲基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-((S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1197] 以与方案C-2类似的方式由(2R,4S)-2-(叔丁基)-4-(4-((1-(4-甲酰基-3-甲基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-羰基)-4-甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯和(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,CD3OD):δ7.72(d,1H),7.62(d,1H),7.38(s 1H),7.34(d,1H),6.61(s,1H),4.43(s,2H),4.07(d,1H),3.70(d,1H),3.74-3.67(m,12H),3.12(s,1H),2.49(s,3H),2.32(s,2H),1.61(s,3H)。LCMS[M+H]525.3。

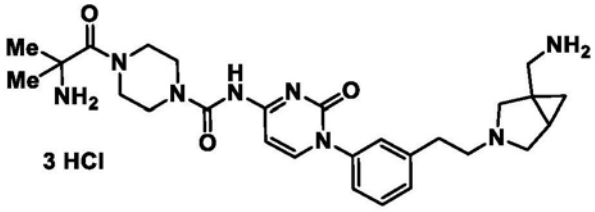
[1198] 化合物11

[1199] 

[1200] N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-((S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1201] 以与方案C-2类似的方式由4-((2S,4S)-2-(叔丁基)-4-甲基噁唑烷-4-羰基)-N-(1-(4-甲酰基-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺和外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基氨基甲酸叔丁酯制备。

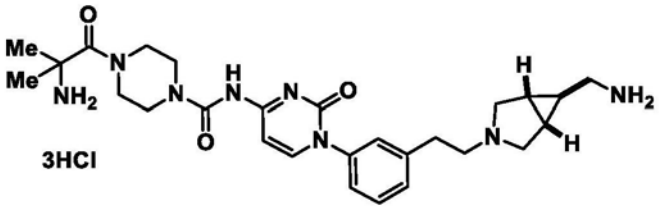
[1202] 化合物142

[1203] 

[1204] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(3-(2-(1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1205] 以与方案C-2类似的方式使用(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(3-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.82(d,1H),7.42(t,1H),7.32(d,1H),7.25-7.22(m,2H),6.69(d,1H),3.78(d,1H),3.66-3.58(m,10H),3.43-3.31(m,5H),3.00-2.95(m,2H),1.90-1.84(m,1H),1.58(s,6H),0.98(t,1H),0.87-0.84(m,1H)。LCMS[(M+2H)/2]262.1。

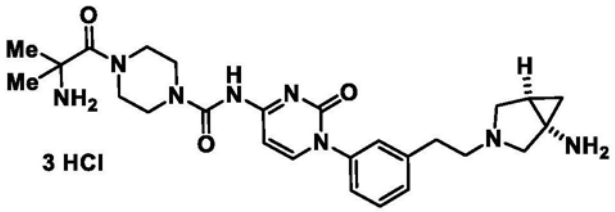
[1206] 化合物143

[1207] 

[1208] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(3-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1209] 以与方案C-2类似的方式使用(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(3-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和外-((3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O);δ7.79(d,1H),7.42(t,1H),7.31(d,1H),7.28-7.20(m,2H),6.70(d,1H),3.69-3.57(m,10H),3.39-3.32(m,4H),2.99-2.93(m,2H),2.81(d,2H),1.92-1.81(m,2H),1.58(s,6H),1.19-1.15(m,1H)。LCMS[M+H]523.0。

[1210] 化合物144

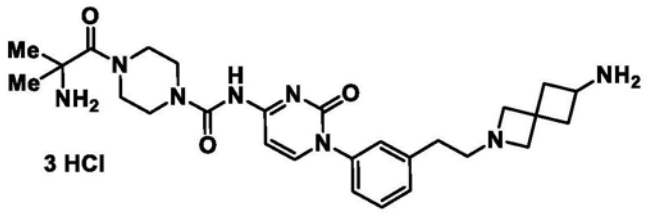
[1211] 

[1212] 顺式-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(3-(2-(1-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1213] 以与方案C-2类似的方式使用(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(3-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和顺式-(3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ7.80(d,1H),7.43(t,1H),7.39-7.31(m,1H),7.29-7.22(m,2H),6.70(d,1H),4.10-3.91(m,1H),3.63-3.48(m,13H),3.00(t,2H),2.24-2.15(m,1H),1.59(s,6H)1.45-1.35(m,1H),1.19-

1.13(s,1H)。LCMS[M+H]509.4。

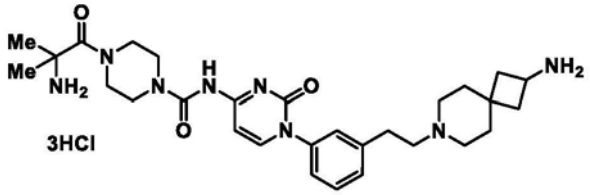
[1214] 化合物109

[1215] 

[1216] N-(1-(3-(2-(6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1217] 以与方案C-2类似的方式使用(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(3-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和叔丁基N-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ7.78(d,1H),7.43(t,1H),7.30(d,1H),7.26-7.21(m,2H),6.71(d,1H),4.29-3.95(m,4H),3.65-3.51(m,8H),3.39(t,2H),2.86(t,2H),2.65-2.60(m,1H),2.57-2.50(m,1H),2.35-2.30(m,2H),1.589(s,6H),1.18(d,1H)。LCMS[(M+2H)/2]261.2。

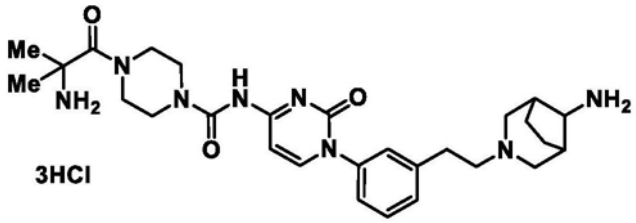
[1218] 化合物110

[1219] 

[1220] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(3-(2-(2-氨基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1221] 以与方案C-2类似的方式使用(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(3-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ7.76(d,1H),7.42(t,1H),7.32(d,1H),6.78-6.70(m,2H),6.71(d,1H),3.81-3.71(m,1H),3.62-3.57(m,8H),3.44-3.36(m,2H),3.31-3.21(m,2H),3.01(t,2H),2.99-2.85(m,2H),2.35-2.32(m,1H),2.16-2.13(m,1H),1.97-1.91(m,3H),1.88-1.71(m,3H),1.58(s,6H)。LCMS[M+H]551.1。

[1222] 化合物113

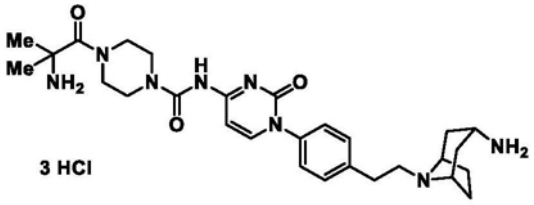
[1223] 

[1224] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(3-(2-(8-氨基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1225] 以与方案C-2类似的方式使用(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(3-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):旋转异构体的混

合物,δ7.80(d,1H),7.42(t,1H),7.31(d,1H),7.28-7.20(m,2H),6.70(d,1H),3.61-3.53(m,9H),3.30-3.26(m,2H),3.18(d,2H),3.07-2.98(m,2H),2.65-2.50(m,2H),2.01-1.98(m,2H),1.89-1.81(m,2H),1.59(s,6H),1.78(d,4H)。LCMS[M+H]537.4。

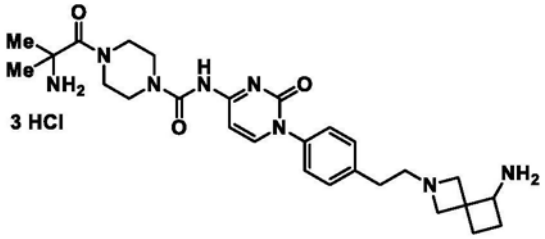
[1226] 化合物106

[1227] 

[1228] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(内-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1229] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(内-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.01(d,1H),7.51(d,2H),7.45(d,2H),6.83(d,1H),4.19(s,2H),3.80(s,4H),3.74(s,4H),3.65-3.59(m,1H),3.42-3.34(m,2H),3.24-3.16(m,2H),2.75-2.62(m,2H),2.56-2.47(m,2H),2.31-2.15(m,4H),1.74(s,6H)。LCMS[M+H]537.3

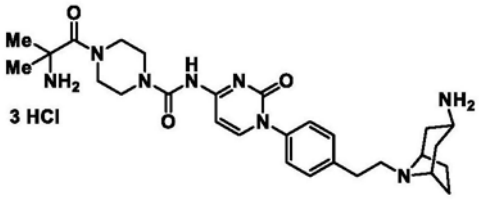
[1230] 化合物107

[1231] 

[1232] N-(1-(4-(2-(5-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1233] 以与方案C-2类似的方式使用(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(2-氮杂螺[3.3]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR 7.95(d,1H),7.48(d,2H),7.44(d,2H),6.83(d,1H),4.63-4.39(m,1H),4.32-4.10(m,3H),4.01-3.87(m,1H),3.82-3.69(m,8H),3.58(t,2H),3.03(t,2H),2.39(t,1H),2.33-2.25(m,2H),2.06-1.94(m,1H),1.73(s,6H)。LCMS[M+H]523.3。

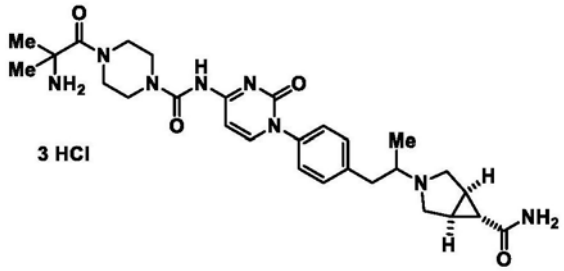
[1234] 化合物108

[1235] 

[1236] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1237] 以与方案C-2类似的方式使用(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(外-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR 7.93(d,1H),7.50-7.39(m,4H),6.82(d,1H),4.28-4.17(m,2H),3.85-3.66(m,9H),3.38-3.33(m,2H),3.23-3.17(m,2H),2.40-2.29(m,4H),2.18-2.05(m,4H),1.73(s,6H)。LCMS[M+H]537.34

[1238] 化合物136

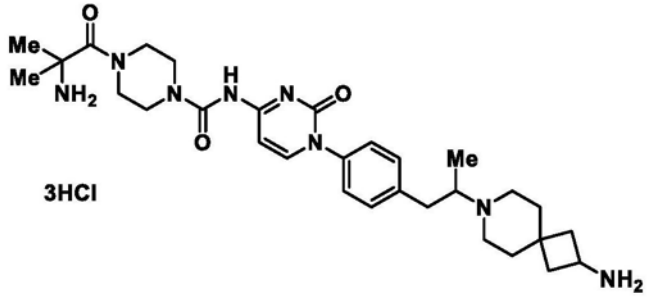
[1239] 

[1240] 外-3-(1-(4-(4-(4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶

[1241] -1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺盐酸盐

[1242] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和外-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.01(d,1H),7.51-7.40(m,4H),6.80(d,1H),3.95-3.60(m,13H),3.37(d,1H),2.90-2.78(m,1H),2.33(s,2H),1.88(s,1H),1.72(s,6H),1.25(d,3H)。LCMS[M+H]551.2。

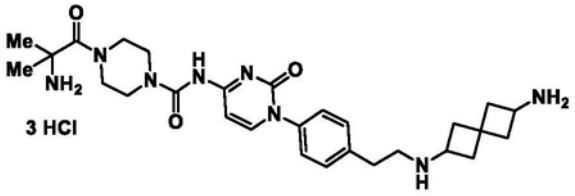
[1243] 化合物114

[1244] 

[1245] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(2-氨基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[1246] 此化合物如方案C-2中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.99-7.85(m,1H),7.49(d,2H),7.46(d,2H),6.85(d,1H),3.97-3.84(m,1H),3.79(s,3H),3.74(s,6H),3.57-3.44(m,2H),3.32(d,1H),3.25-3.06(m,2H),2.92(t,1H),2.60-2.49(m,1H),2.40-2.28(m,1H),2.22-1.88(m,6H),1.75(s,6H),1.27(d,3H)。LCMS[M+H]565.4。

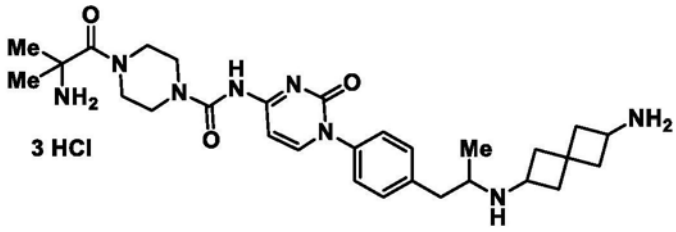
[1247] 化合物177

[1248] 

[1249] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((6-氨基螺[3.3]庚-2-基)氨基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1250] 如方案C-2中由使用(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(6-氨基螺[3.3]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.12(d,1H),7.50(d,2H),7.46(d,2H),6.81(d,1H),3.84-3.71(m,10H),3.25(t,2H),3.08(t,2H),2.59-2.53(m,2H),2.45-2.39(m,2H),2.30-2.22(m,4H),1.73(s,6H)。LCMS[M+H]537.4。

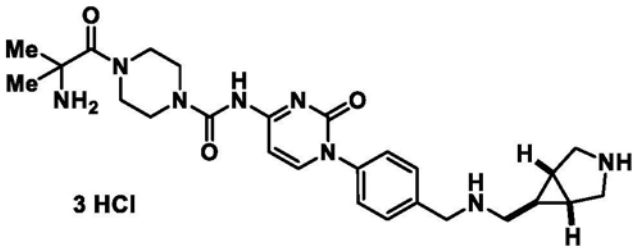
[1251] 化合物176

[1252] 

[1253] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((6-氨基螺[3.3]庚-2-基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1254] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯叔丁酯和(6-氨基螺[3.3]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.93(d,1H),7.45(s,4H),6.85(d,1H),3.92(s,1H),3.78(s,4H),3.73(s,5H),3.57(s,1H),3.19(d,1H),2.88(t,1H),2.59(s,2H),2.44(s,2H),2.38-2.22(m,4H),1.74(s,6H),1.23(d,3H)。LCMS[M+H]551.4。

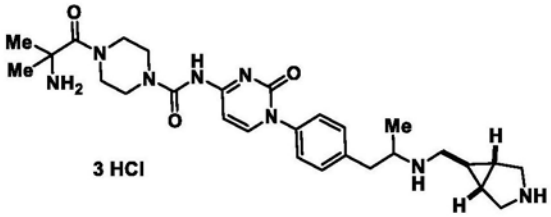
[1255] 化合物190

[1256] 

[1257] N-(1-(4-((((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1258] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.96(d,1H),7.65(d,2H),7.54(d,2H),6.85(d,1H),4.34(s,2H),3.77(s,3H),3.72(s,5H),3.50(s,4H),3.12(d,2H),1.99(s,2H),1.72(s,6H),1.21(s,1H)。LCMS[M+H]509.2。

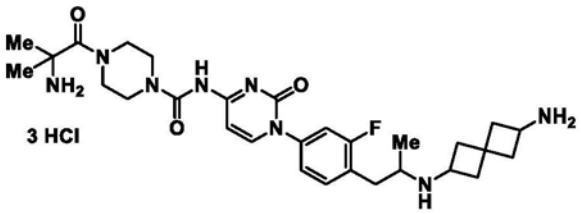
[1259] 化合物204

[1260] 

[1261] N-(1-(4-(2-(((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1262] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.97(d,1H),7.51-7.39(m,4H),6.83(d,1H),3.85-3.60(m,9H),3.50(s,4H),3.28-3.19(m,1H),3.13(d,2H),2.97-2.86(m,1H),1.99(s,2H),1.72(s,6H),1.26(d,3H),1.19(s,1H)。LCMS[M+H]537.4。

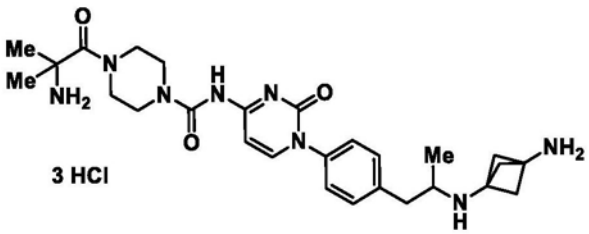
[1263] 化合物192

[1264] 

[1265] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((6-氨基螺[3.3]庚-2-基)氨基)丙基)-3-氟苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1266] 以与方案C-2类似的方式由(1-(4-((1-(3-氟-4-(2-氧代丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(6-氨基螺[3.3]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ7.95(d,1H),7.50(t,1H),7.36-7.27(m,2H),6.84(d,1H),4.01-3.89(m,1H),3.84-3.68(m,8H),3.62-3.55(m,1H),3.26-3.21(m,1H),2.91(t,2H),2.65-2.57(m,2H),2.51-2.39(m,2H),2.37-2.23(m,4H),1.73(s,6H),1.23(d,3H)。LCMS[M+H]:569.3。

[1267] 化合物202

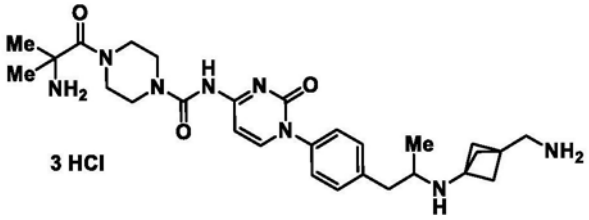
[1268] 

[1269] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1270] 以与方案C-2类似的方式使用(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(D_2O,400MHz):δ7.74(d,1H),

7.31-7.26(m,4H),6.69(d,1H),3.65-3.51(m,8H),3.13-3.01(m,1H)2.79-2.73(m,2H),2.43(s,6H),1.56(s,6H),1.13(d,3H)。LCMS[M+H]523.2。

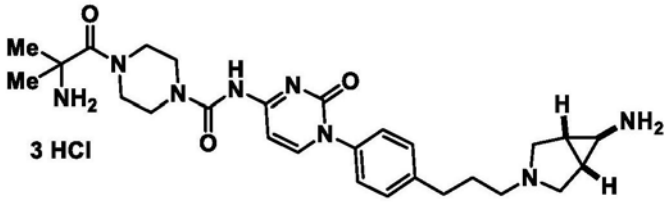
[1271] 化合物203

[1272] 

[1273] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((3-(氨基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1274] 以与方案C-2类似的方式使用(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ7.77(d,1H),7.35-7.29(m,4H),6.72(d,1H),3.69-3.58(m,9H),3.18(s,2H),3.15-3.11(m,1H),2.81-2.75(m,1H),2.16(s,6H),1.60(s,6H),1.16(d,3H)。LCMS[M+H]537.2。

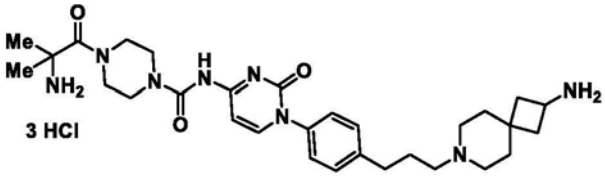
[1275] 化合物179

[1276] 

[1277] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(3-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1278] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(3-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR 8.08(d,1H),7.44(d,2H),7.40(d,2H),6.79(d,1H),3.88(d,2H),3.83-3.70(m,8),3.47(d,2H),3.24-3.18(m,2H),2.81-2.74(m,3H),2.36(s,2H),2.10-1.94(m,2H),1.72(s,6H)。[M+H]523.2。

[1279] 化合物180

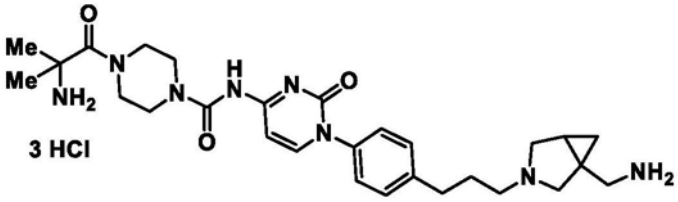
[1280] 

[1281] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(3-(2-氨基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1282] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(3-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR 8.04(d,1H),7.44(d,2H),7.39(d,2H),6.79(d,1H),3.88-3.64(m,9H),3.50-3.39(m,2H),3.11-3.05(m,2H),2.97-2.84(m,

2H),2.78(t,2H),2.48-2.42(m,1H),2.31-2.24(m,1H),2.11-1.95(m,5H),1.92-1.77(m,3H),1.71(s,6H)。[M+H]565.4。

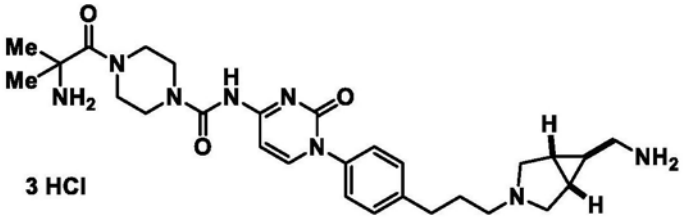
[1283] 化合物184

[1284] 

[1285] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(3-(1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1286] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(3-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR 8.14(d,1H),7.45(d,2H),7.41(d,2H),6.79(d,1H),3.88(d,1H),3.85-3.71(m,9H),3.47-3.36(m,3H),3.26-3.19(m,2H),3.11(d,1H),2.79(t,2H),2.10-1.95(m,3H),1.72(s,6H),1.12(t,1H),0.99(t,1H)。[M+H]537.4。

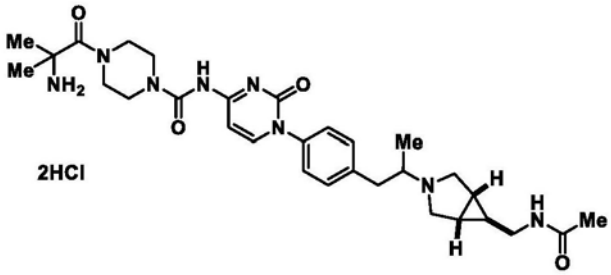
[1287] 化合物185

[1288] 

[1289] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(3-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1290] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(3-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和外-((3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR 8.15(d,1H),7.44(d,2H),7.40(d,2H),6.78(d,1H),3.82-3.70(m,10H),3.36(d,2H),3.17(t,2H),2.94(d,2H),2.78(t,2H),2.08-1.95(m,4H),1.72(s,6H),1.32-1.27(m,1H)。[M+H]537.3。

[1291] 化合物212

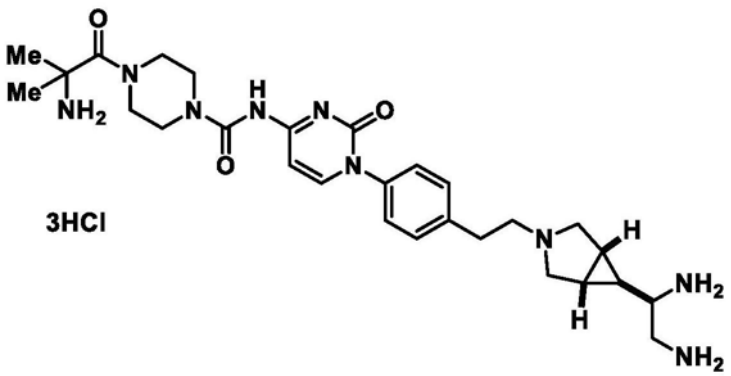
[1292] 

[1293] N-(1-(4-(2-((外)-6-(乙酰胺基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1294] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代

丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和N-((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)乙酰胺制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.05(d,1H),7.45(d,4H),6.82(d,1H),3.87-3.67(m,10H),3.67-3.56(m,1H),3.56-3.48(m,1H),3.41-3.34(m,1H),3.14(d,2H),2.88-2.76(m,1H),2.00(s,3H),1.88(d,2H),1.74(s,6H),1.28-1.15(m,4H)。LCMS[M+H]579.5

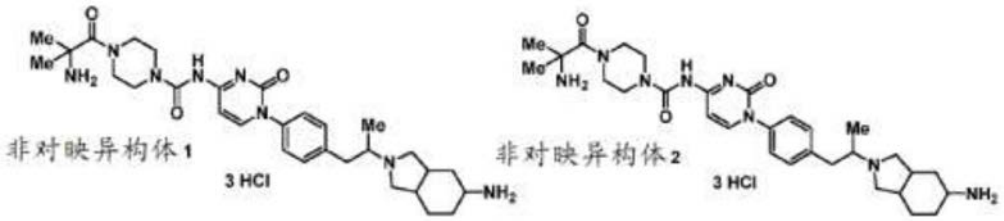
[1295] 化合物213

[1296] 

[1297] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(1,2-二氨基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[1298] 以与方案C-2类似的方式使用(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.10g,0.19mmol)和(2-(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)-2-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.07g,0.19mmol)制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O):δ8.09(d,1H),7.53(d,2H),7.48(d,2H),6.84(d,1H),3.97(d,1H),3.92(d,1H),3.83-3.75(m,8H),3.61-3.56(m,4H),3.50(d,2H),3.20-3.08(m,3H),2.35-2.23(m,2H),1.76(s,6H),1.46-1.42(m,1H)。LCMS[M+H]552.3。

[1299] 化合物242和243

[1300] 

[1301] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(5-氨基八氢-2H-异吲哚-2-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

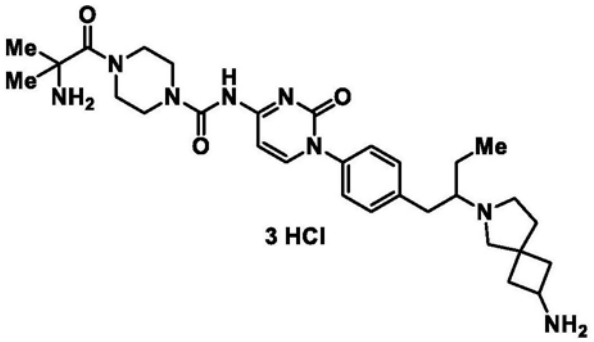
[1302] 步骤1:(2-(1-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)八氢-1H-异吲哚-5-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下在N_2气氛下向(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.2g,0.4mmol)和(八氢-1H-异吲哚-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.11g,0.4mmol)于MeOH(5.0mL)中的搅拌溶液添加$NaBH_3CN$(0.05g,0.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌48小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法(7%于DCM中的MeOH)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(0.26g,90%)。将非对映异构体的混合物通过YMC CHIRALART CELLULOSE-SC,250x20mm,5μm上的半

制备型HPLC分离,其中等度条件(A:B)=87-13,流动相(A)于甲基叔丁基醚中的0.1%二乙胺和(B)MeOH。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):旋转异构体的混合物,7.82(d,1H),7.42-7.25(m,4H),6.70(d,1H),3.49-3.40(m,9H),3.34-3.22(m,6H),2.76(bs,2H),2.35(bs,1H),2.04-2.01(m,1H),1.92(s,2H),1.78(s,1H),1.67(s,6H),1.36(s,2H),1.12(s,3H)。LCMS[M+2H/2]383.7

[1303] 步骤2:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(5-氨基八氢-2H-异吲哚-2-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。在0℃下向(2-(1-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)八氢-1H-异吲哚-5-基)氨基甲酸叔丁酯(异构体-1)(0.02g,0.02mmol)于二噁烷(2.0mL)中的搅拌溶液添加于二噁烷(2.0mL)中的4M HCl。将反应混合物在室温下搅拌5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈灰白色固体的标题化合物的非对映异构体1(0.02g,77%)。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):旋转异构体的混合物,7.82(d,1H),7.42-7.25(m,4H),6.70(d,1H),3.49-3.40(m,9H),3.34-3.22(m,6H),2.76(bs,2H),2.35(bs,1H),2.04-2.01(m,1H),1.92(s,2H),1.78(s,1H),1.67(s,6H),1.36(s,2H),1.12(s,3H)。LCMS[M+H]565.4。LCMS[M+2H/2]283.4。

[1304] 异构体-2以类似的方式制备,得到非对映异构体2。LCMS[M+2H/2]283.3。

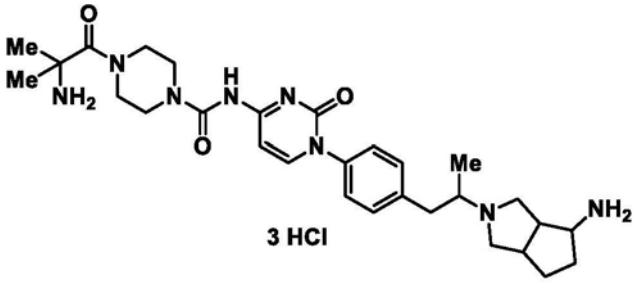
[1305] 化合物238

[1306] 

[1307] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(2-氨基-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1308] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丁基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(6-氮杂螺[3.4]辛-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ7.82(d,1H),7.38-7.34(m,4H),6.73(d,1H),3.78-3.54(m,10H),3.55-3.28(m,3H),3.11-2.98(m,3H),2.49-2.37(m,3H),2.27-2.19(m,3H),2.11-1.92(m,2H),1.62(s,6H),0.86(s,3H)。LCMS[M+H]565.5。

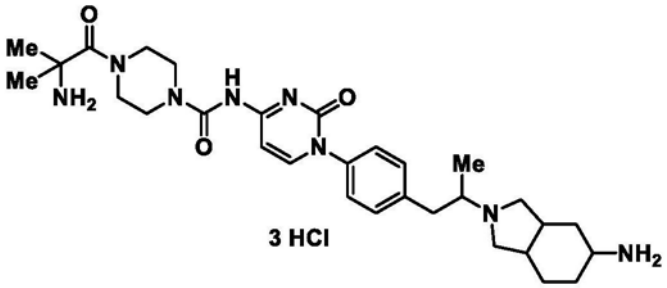
[1309] 化合物214

[1310] 

[1311] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(4-氨基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1312] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(八氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):7.87(d,1H),7.39-7.29(m,4H),6.67(d,1H),3.96-3.86(m,1H),3.75-3.71(m,1H),3.65-3.51(m,4H),3.58-3.50(m,7H),3.44-3.42(m,1H),3.27-3.25(m,2H),3.05-3.01(m,1H),2.99-2.86(m,1H),2.83-2.71(m,2H),2.09-1.99(m,1H),1.83-1.71(m,1H),1.58(s,6H),1.15(d,3H)。LCMS[M+H]551.2。

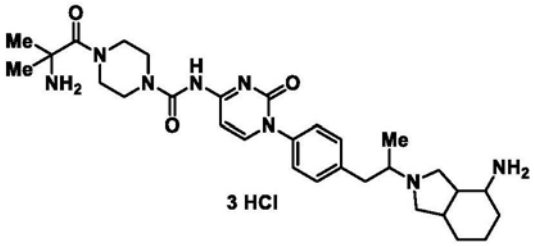
[1313] 化合物215

[1314] 

[1315] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(5-氨基八氢-2H-异吲哚-2-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1316] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(八氢-1H-异吲哚-5-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):旋转异构体的混合物,7.82(d,1H),7.42-7.25(m,4H),6.70(d,1H),3.49-3.40(m,9H),3.34-3.22(m,6H),2.76(bs,2H),2.35(bs,1H),2.04-2.01(m,1H),1.92(s,2H),1.78(s,1H),1.67(s,6H),1.36(s,2H),1.12(s,3H)。LCMS[M+H]565.4。

[1317] 化合物216

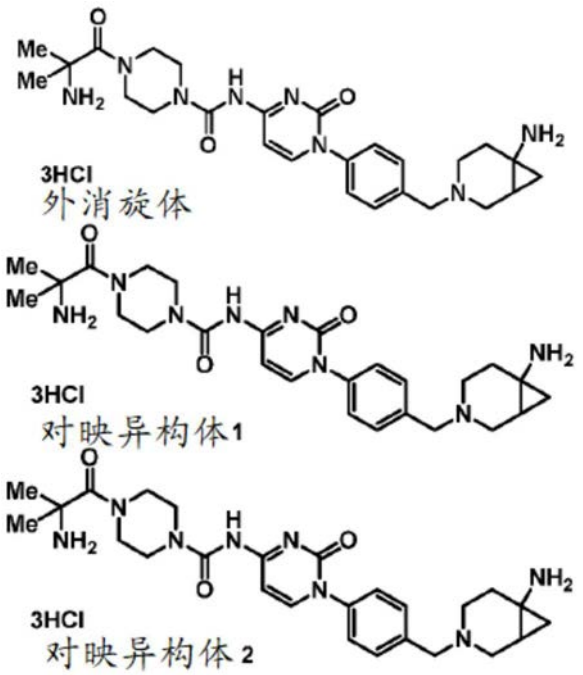
[1318] 

[1319] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(4-氨基八氢-2H-异吲哚-2-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1320] 以与方案C-2类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(八氢-1H-异吲哚-4-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(D_2O,400MHz):旋转异构体的混合物,7.82(d,1H),7.36-7.29(m,4H),6.69(d,1H),3.76-3.74(m,4H),3.63-3.59(m,6H),3.51-3.48(m,1H),3.46-3.37(m,1H),3.34-3.18(m,2H),2.80-2.67(m,2H),2.49(bs,1H),1.79-1.76(m,2H),1.59(s,6H),1.43-1.39(m,2H),1.29-1.26(m,1H),1.19-1.13(m,3H)。LCMS[M+

H]565.2。

[1321] 化合物13、20和23

[1322] 

[1323] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-{1-[4-({6-氨基-3-氮杂双环[4.1.0]庚-3-基}甲基)苯基]-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基}哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1324] 步骤1:N-(3-{[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}-3-氮杂双环[4.1.0]庚-6-基)氨基甲酸叔丁酯。以与方案C-2类似的方式由N-[1-(4-{[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯(50.0mg,0.098mmol)和N-{3-氮杂双环[4.1.0]庚-6-基}氨基甲酸叔丁酯(根据WO2015148597中报告的程序制备,31.2mg,0.147mmol)制备,得到呈白色固体的标题化合物(61.0mg,88%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ12.94(br.s.,1H),7.42(d,2H),7.32-7.24(m,3H),5.83(d,1H),5.10-4.73(m,2H),4.01-3.37(m,10H),2.88-2.65(m,2H),2.43-1.94(m,4H),1.72-1.20(m,25H),0.91-0.74(m,2H)。LCMS(方法A):m/z=709.7$[M+H]^+$,0.63分钟。

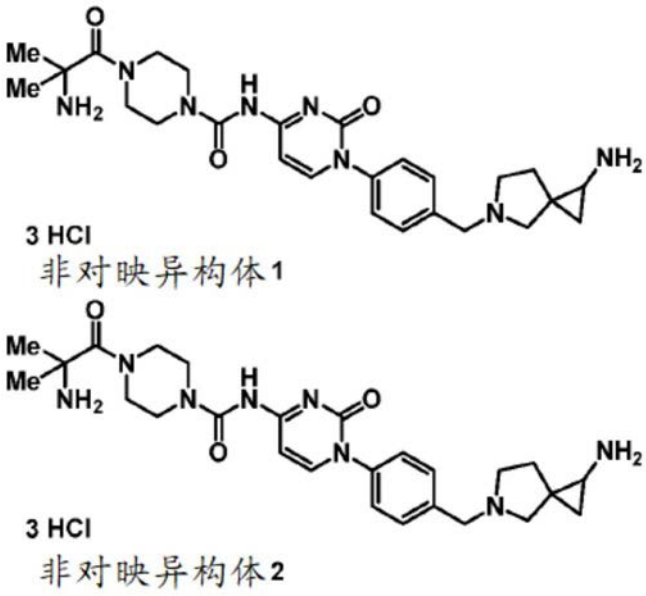
[1325] 将粗外消旋体(80.0mg,0.156mmol)通过Chiralpak AD-H(25x2.0cm),5μm柱上手性HPLC解析,使用的流动相为正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺)30/70%v/v且流速为17mL/min,得到标题化合物的两种分离的对映异构体。第一洗脱(对映异构体1):(24.1mg,22%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,2H),7.33-7.24(m,3H),5.83(d,1H),5.11-4.70(m,2H),4.00-3.58(m,8H),3.56-3.41(m,2H),2.79-2.65(m,2H),2.43-2.11(m,3H),2.10-1.95(m,1H),1.72-1.18(m,25H),0.90-0.75(m,2H)。(LCMS(方法A):m/z=709.7$[M+H]^+$,0.63分钟。第二洗脱,(对映异构体2):(21.2mg,19%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,2H),7.33-7.24(m,3H),5.83(d,,1H),5.11-4.70(m,2H),4.00-3.58(m,8H),3.56-3.41(m,2H),2.79-2.65(m,2H),2.43-2.11(m,3H),2.10-1.95(m,1H),1.72-1.18(m,25H),0.90-0.75(m,2H)。(注释:可交换脲NH未鉴定)。LCMS[M+H]709.7

[1326] 步骤2:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-{1-[4-({6-氨基-3-氮杂双环[4.1.0]庚-3-

基}甲基)苯基]-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基}哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。以与方案AD类似的方式由N-(3-{[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}-3-氮杂双环[4.1.0]庚-6-基)氨基甲酸叔丁酯(外消旋体,58.0mg,0.082mmol)制备,得到呈灰白色固体的呈其三盐酸盐形式的标题化合物(43.0mg,85%)。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.90(d,1H),7.65(d,2H),7.55(d,2H),6.84(d,1H),4.49-4.16(m,2H),4.06-2.74(m,12H),2.67-2.18(m,2H),1.86-1.62(m,7H),1.45(dd,1H),1.28-1.03(m,1H)。LCMS[M+H]$^+$509.2。

[1327] 通过根据方案AD中描述的程序对N-(3-{[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}-3-氮杂双环[4.1.0]庚-6-基)氨基甲酸叔丁酯的单一对映异构体运行Boc-脱保护来制备标题化合物的对映异构纯异构体。对映异构体1:(85%)呈黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.82(d,1H),7.59(d,2H),7.48(d,2H),6.78(d,1H),4.40-4.18(m,2H),3.93-2.72(m,12H),2.60-2.27(m,2H),1.77-1.58(m,7H),1.38(dd,7.9Hz,1H),1.20-1.04(m,1H)。LCMS[M+H]509.5对映异构体2:(74%)呈黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.80(d,1H),7.57(d,2H),7.46(d,2H),6.76(d,1H),4.40-4.18(m,2H),3.93-2.70(m,12H),2.55-2.26(m,2H),1.77-1.56(m,7H),1.36(dd,7.8Hz,1H),1.17-1.01(m,1H)。LCMS[M+H]509.5。

[1328] 化合物21和22

[1329] 

非对映异构体1

非对映异构体2

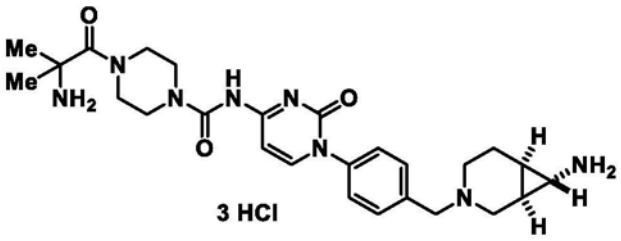
[1330] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-{1-[4-({1-氨基-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基}甲基)苯基]-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基}哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1331] 步骤1:N-{1-[4-({1-[4-({1-氨基-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基}甲基)苯基]-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基}氨基甲酰基)哌嗪-1-基]-2-甲基-1-氧代丙-2-基}氨基甲酸叔丁酯。以与方案C-2类似的方式由N-[1-(4-{[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.390mmol)和N-{5-氮杂螺[2.4]庚-1-基}氨基甲酸叔丁酯(124mg,0.585mmol)制备,得到标题化合物(174mg,63%)。通过XSelect CSH Prep.C18(30x100mm),5μm柱上的半制备型HPLC分离非对映异构体的混合物,使用流动相A:(H_2O+0.1%HCOOH)/B:CH_3CN,流速:40mL/min,运行时间=

15.0分钟,梯度:t＝0分钟3%B,t＝2分钟25%B,t＝10分钟25%B,t＝10.5分钟100%B,t＝14.5分钟100%B,t＝15分钟3%B,停止时间:16分钟,得到两种分离的异构体:第一洗脱异构体,异构体1:(30.0mg,11%)。LCMS[M+H]$^+$709.6。第二洗脱异构体,异构体2:(6.2mg,2%)。LCMS[M+H]$^+$709.6。

[1332] 步骤2:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-{1-[4-({1-氨基-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基}甲基)苯基]-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基}哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。由N-{1-[4-({1-[4-({1-氨基-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基}甲基)苯基]-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基}氨基甲酰基)哌嗪-1-基]-2-甲基-1-氧代丙-2-基}氨基甲酸叔丁酯的单一异构体制备。非对映异构体1:(86%)呈黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.83(d,1H),7.63(d,2H),7.49(d,2H),6.79(d,1H),4.51(s,2H),3.88-3.25(m,12H),2.99-2.73(m,1H),2.32-1.87(m,2H),1.65(s,6H),1.46-1.17(m,1H),1.10(br.s.,1H)。LCMS[M+H]$^+$509.6。非对映异构体2:(77%)呈黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.79(d,1H),7.57(d,2H),7.44(d,2H),6.74(d,1H),4.51-4.30(m,2H),3.88-3.13(m,12H),2.90-2.66(m,1H),2.41-1.95(m,2H),1.61(s,6H),1.38-0.88(m,2H)。LCMS[M+H]$^+$509.5。

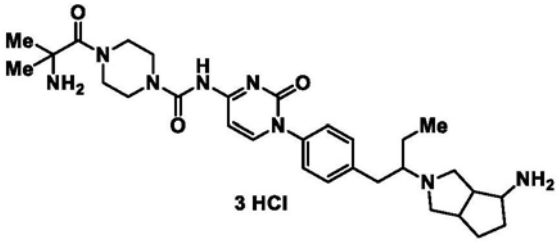
[1333] 化合物30

[1334] 

[1335] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(((1R,6R,7S)-7-氨基-3-氮杂双环[4.1.0]庚-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

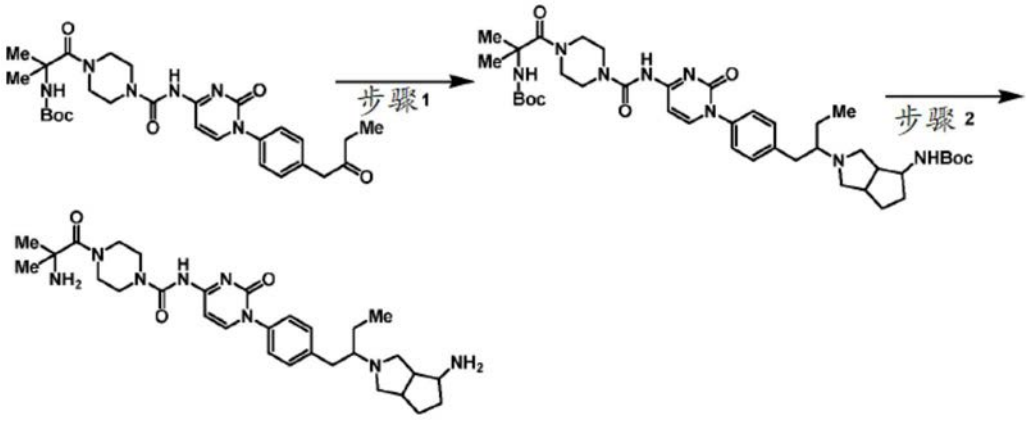
[1336] 以与方案C-2类似的方式由N-[1-(4-{[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯和((1R,6R,7S)-3-氮杂双环[4.1.0]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[1337] 化合物217

[1338] 

[1339] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(4-氨基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1340] 方案C-3

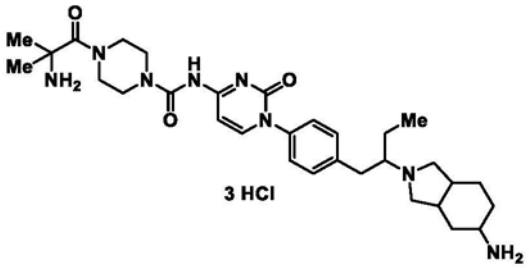
[1341] 

[1342] 试剂:1)(八氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸叔丁酯,$NaBH_3CN$,4Å MS,DCE,室温,48小时2)于二噁烷中的4M HCl,室温,4小时。

[1343] 步骤1:(2-(1-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丁-2-基)八氢-1H-异吲哚-4-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃气氛下向(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丁基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.25g,0.5mmol)和(八氢-1H-异吲哚-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.13g,0.5mmol)于DCE(5.0mL)中的搅拌溶液添加$NaBH_3CN$(0.06g,0.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌48小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法(7%于CH_2Cl_2中的MeOH)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(0.22g)。LCMS[M+H]779.5。

[1344] 步骤2:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(4-氨基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。在0℃下向(2-(1-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丁-2-基)八氢-1H-异吲哚-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.22g,0.3mmol)于二噁烷(2.0mL)中的搅拌溶液添加于二噁烷(3.0mL)中的4M HCl。将反应混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(0.03g,20%)。LCMS[M+H]565.3。

[1345] 化合物218

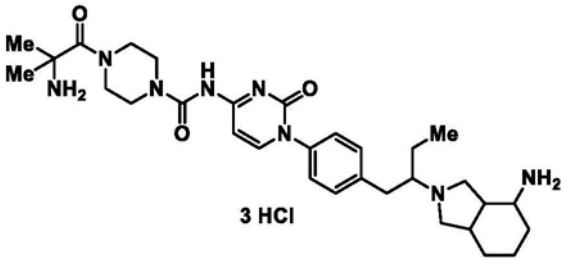
[1346] 

[1347] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(5-氨基八氢-2H-异吲哚-2-基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1348] 以与方案C-3类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丁基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(八氢-1H-异吲哚-5-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^1H NMR(400MHz,D_2O):δ7.75(d,1H),7.36(d,2H),7.29(d,2H),6.70(d,1H),3.70-3.57(m,7H),3.49-3.35(m,2H),3.29-3.20(m,2H),

3.12-3.05(m,2H),2.97-2.95(m,2H),2.80-2.74(m,1H),2.55-2.50(m,2H),2.40-2.31(m,1H),2.10-1.99(m,1H),1.90-1.85(m,1H),1.80-1.79(m,1H),1.71-1.62(m,2H),1.59(s,6H),1.40-1.31(m,2H),0.85-0.78(m,3H)。LCMS[(M+2H)/2]290.2

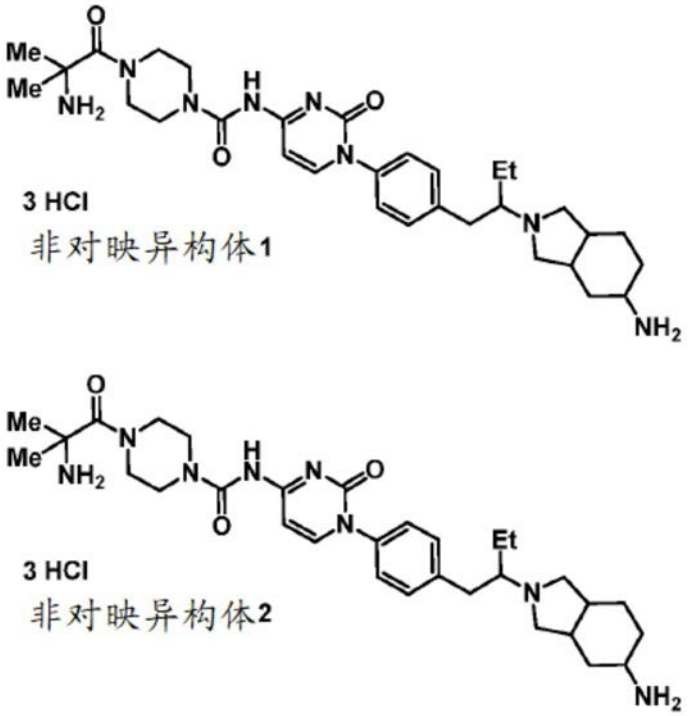
[1349] 化合物219

[1350] 

[1351] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(4-氨基八氢-2H-异吲哚-2-基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1352] 以与方案C-3类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丁基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(八氢-1H-异吲哚-4-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ7.93(d,2H),7.51-7.37(m,2H),7.32(d,2H),6.67(d,1H),3.71-3.59(m,8H),3.46-3.38(m,2H),3.21-3.14(m,2H),3.04-2.98(m,1H),2.79-2.60(m,1H),2.52-2.36(m,1H),1.85-1.74(m,2H),1.58(s,6H),1.49-1.42(m,2H),1.25-1.23(m,1H),0.85-0.76(m,3H)。LCMS[M+H]579.3。

[1353] 化合物244和245

[1354] 

[1355] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(5-氨基八氢-2H-异吲哚-2-基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

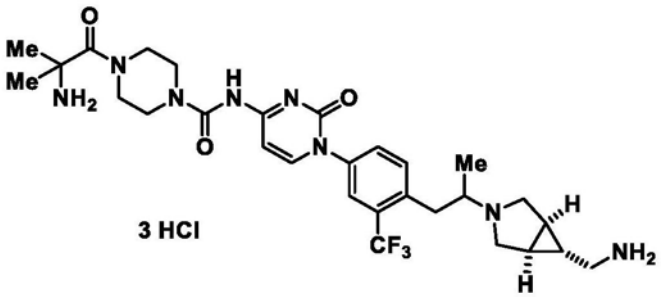
[1356] 步骤1:(2-(1-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丁-2-基)八氢-1H-异吲哚-5-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下在下N_2atm下向(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丁基)苯基)-1,2-

二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.5g,0.9mmol)和(八氢-1H-异吲哚-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.26g,1.1mmol)于DCE(10.0mL)中的搅拌溶液添加$NaBH_3CN$(0.11g,1.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时。将反应混合物倾入H_2O(70mL)中并用DCM(4x30mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩并通过柱色谱法(7%于DCM中的MeOH)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(0.35g,50%)。LCMS[M+H]779.6。将非对映异构体的混合物通过YMC CHIRALART CELLULOSE-SC,250x20mm,5μm上的半制备型HPLC分离,其中等度条件(A:B)=85-15,流动相(A)甲基叔丁基醚和(B)于MeOH中的0.1%二乙胺并且流速为20ml/min。异构体-1:90mg。异构体-2:180mg。

[1357] 步骤2:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(5-氨基八氢-2H-异吲哚-2-基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。在0℃下向(2-(1-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丁-2-基)八氢-1H-异吲哚-5-基)氨基甲酸叔丁酯(异构体-1)(0.09g,0.1mmol)于二噁烷(2.0mL)中的搅拌溶液添加4M于二噁烷(2.0mL)中的HCl。将反应混合物在室温下搅拌5小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(0.028g,35%)。异构体:1LCMS[M+H]579.6。

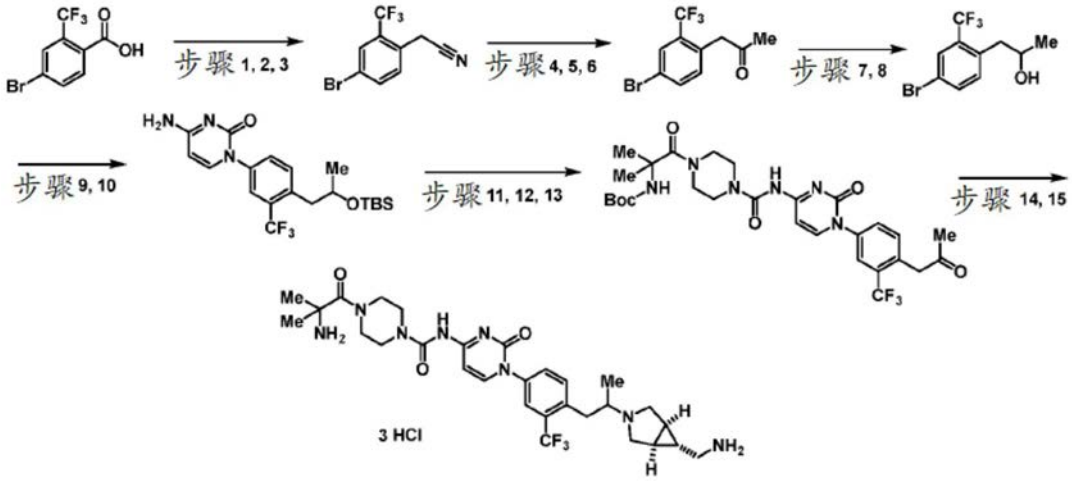
[1358] 异构体-2以类似的方式制备,得到非对映异构体2LCMS[M+H]579.6。

[1359] 化合物208

[1360] 

[1361] 外-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1362] 方案C-4

[1363] 

[1364] 试剂:步骤1)BH_3·THF,THF,80℃,3小时2)CBr_4,PPh_3,THF,室温,2小时3)TMSCN,

TBAF,室温,1小时4)LiOH,H_2O,100℃,16小时5)EDCI,TEA,N,O-二甲基羟胺,HCl,DMAP,CH_2Cl_2,室温,16小时6)MeMgBr,THF,0℃,30分钟7)$NaBH_4$,MeOH,室温,3小时8)TBSCl,咪唑,CH_2Cl_2,室温,16小时9)n-BuLi,B(OiPr)$_3$,THF,-78℃,室温,4小时10)胞嘧啶,TMEDA,Cu(OAc)$_2$•H_2O,MeOH:H_2O(4:1),O_2,室温,48小时11)1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物,CH_3CN,90℃,16小时12)TBAF,THF,室温,16小时13)DMP,CH_2Cl_2,室温,3小时14)外-((3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯,$NaBH_3CN$,MeOH,室温,5天。15)4M于二噁烷中的HCl,MeOH,室温,4小时。

[1365] 步骤1:4-溴-2-(三氟甲基)苯基)甲醇。在0℃下向4-溴-2-(三氟甲基)苯甲酸(100.0g,371.7mmol)于THF(3.0L)中的搅拌溶液添加BH_3•THF(742.0ml,742.0mmol)。将反应混合物在80℃下加热3小时。将反应混合物倾入2N HCl(3.0L)中并用EtOAc(3x1.0L)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并通过柱色谱法(25%于己烷中的EtOAc)纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(70.0g,74%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.89(d,1H),7.83(s,1H),7.77-7.68(m,1H),5.59(t,1H),4.62(d,2H)。

[1366] 步骤2:4-溴-1-(溴甲基)-2-(三氟甲基)苯。在0℃下向4-溴-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(50.0g,196.1mmol)于THF(800mL)中的搅拌溶液添加PPh_3(77.2g,294.1mmol)和CBr_4(78.0g,235.3mmol)。将反应混合物温至室温并搅拌2小时。将反应混合物倾入H_2O(500mL)中并用EtOAc(3x1000mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩并通过柱色谱法(10%于己烷中的EtOAc)纯化,得到呈黄色油状的标题化合物(56.0g,88%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):7.95-7-91(m,2H),7.69(d,1H),4.76(s,2H)。

[1367] 步骤3:2-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)乙腈。在0℃下向4-溴-1-(溴甲基)-2-(三氟甲基)苯(50.0g,157.7mmol)于CH_3CN(600mL)中的搅拌溶液。在0℃下将TBAF于THF(252mL,252.4mmol)中的1M溶液和TMSCN(32.0mL,252.4mmol)添加至反应混合物并在室温下搅拌1小时。将反应混合物倾入H_2O(500mL)中并用EtOAc(3x500mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并通过柱色谱法(15%于己烷中的EtOAc)纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(26.0g,62%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.04-7.83(m,2H),7.57(d,1H),4.14(s,2H)。

[1368] 步骤4:2-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)乙酸。向2-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)乙腈(25.0g,94.7mmol)和LiOH(40.0g,946.9mmol)于H_2O(300mL)中的溶液在100℃下搅拌16小时。将反应混合物用Et_2O(3x200mL)萃取。将水层用1N HCl(500mL)酸化并用EtOAc(3x500mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩,得到呈灰白色固体的标题化合物(18.0g,67%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.63(s,1H),7.86-7.85(m,2H),7.48-7.46(m,1H),3.77(s,2H)。

[1369] 步骤5:2-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺。在0℃下向N,O-二甲基羟胺HCl(7.75g,79.5mmol)和Et_3N(11.2ml,79.5mmol)于CH_2Cl_2(500mL)中的搅拌溶液添加EDCI(11.2g,58.3mmol)、2-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)乙酸(15.0g,53.0mmol)和DMAP(1.3g,10.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物倾入H_2O(500mL)中并用CH_2Cl_2(3x300mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩,并将粗物质通过柱色谱法(25%于己烷中的EtOAc)纯化,得到呈淡黄色油状的标题化合物(14.6g,85%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.85(d,2H),7.41(d,1H),3.95(s,2H),3.71(s,3H),3.11

(s,3H)。LCMS[M+H]326。

[1370] 步骤6:1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-酮。在0℃下向2-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(5.0g,15.4mmol)于THF(250mL)中的搅拌溶液添加MeMgBr(于THF中2.0M)(77.0mL,153.8mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液(250mL)淬灭并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并通过柱色谱法(15%于己烷中的EtOAc)纯化,得到呈黄色油状的标题化合物(2.7g,57%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.86(d,2H),7.36(d,1H),4.01(s,2H),2.19(s,3H)。

[1371] 步骤7:1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-醇。在0℃下向1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-酮(2.7g,9.6mmol)于MeOH(30mL)中的搅拌溶液添加$NaBH_4$(0.91g,24.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物倾入H_2O(100mL)中并用CH_2Cl_2(3x50mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩,得到呈灰白色固体的标题化合物(2.6g,95%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.81(d,2H),7.49(d,1H),4.74(d,1H),3.85-3.82(m,1H),2.76(d,2H),1.09(d,3H)。

[1372] 步骤8:((1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷。在0℃下向1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-醇(2.6g,9.2mmol)于CH_2Cl_2(30mL)中的搅拌溶液添加咪唑(4.6g,68.9mmol)和TBS-Cl(9.0g,59.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物倾入H_2O(200mL)中并用CH_2Cl_2(3x100mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并通过柱色谱法(于己烷中的5%EtOAc)纯化,得到呈黄色油状的标题化合物(3.1g,90%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.84-7.82(m,2H),7.45(d,1H),4.04-3.99(m,1H),2.85-2.84(m,1H),2.79-2.77(m,1H),1.18(d,3H),0.85(s,6H),0.75(s,9H)。

[1373] 步骤9:(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)苯基)硼酸二异丙酯。在-78℃下向((1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(2.6g,6.5mmol)于THF(100mL)中的搅拌溶液添加于THF中的n-BuLi(1.6M,40.93mL,65.5mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟。在-78℃下添加$B(iPrO)_3$(7.6mL,32.8mmol)。将反应混合物温至室温并搅拌4小时。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液(100mL)淬灭并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物(3.5g,92%)。

[1374] 步骤10:4-氨基-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮。将(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)苯基)硼酸二异丙酯(3.5g,7.5mmol)和胞嘧啶(0.87g,7.9mmol)于MeOH:H_2O(50mL,4:1)中的溶液在室温下暴露于空气搅拌30分钟。添加TMEDA(1.42mL,9.4mmol)和$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$(1.43g,7.9mmol)并将反应混合物在室温下暴露于空气搅拌48小时。将反应混合物在减压下浓缩并倾入H_2O(100mL)中。将反应混合物用CH_2Cl_2(3x100mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩。添加己烷(100mL)并将粗混合物过滤。将固体用己烷(2x60mL)洗涤并在减压下干燥,得到呈白色固体的标题化合物(1.2g,36%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.66(d,1H),7.61-7.51(m,3H),7.34(d,2H),5.80(d,1H),4.04-4.02(m,1H),2.90-2.80(m,2H),1.15(d,3H),0.76(s,9H),-0.10(s,3H),-0.29(s,3H)。LCMS[M+H]428.2。

[1375] 步骤11:(1-(4-((1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将4-氨基-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮(1.0g,2.4mmol)和1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物(1.8g,3.5mmol)于CH_3CN(15mL)中的溶液加热至90℃持续16小时。将反应混合物在减压下浓缩并将粗残余物通过柱色谱法(2.5%于CH_2Cl_2中的MeOH)纯化,得到呈淡黄色固体的标题化合物(1.1g,64%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,):δ10.24(bs,1H),7.79(d,1H),7.68-7.65(m,1H),7.58(d,1H),7.39(s,1H),7.06-6.93(m,1H),4.10-4.02(m,1H),3.59-3.42(m,8H),2.88-2.84(m,2H),1.37(s,6H),1.29(s,9H),1.16(d,3H),0.76(s,9H),-0.10(s,3H),-0.29(s,3H)。LCMS[M+23]747.3。

[1376] 步骤12:(1-(4-((1-(4-(2-羟丙基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下向(1-(4-((1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.1g,1.5mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液添加TBAF(于THF中1.0M)(4.5mL,4.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物倾入$NaHCO_3$水溶液(25mL)中并用CH_2Cl_2:MeOH(9:1,3x100mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并通过柱色谱法(5%于CH_2Cl_2中的MeOH)纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(0.9g,90%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.77(d,1H),7.67-7.61(m,2H),7.40(s,1H),7.09-6.95(m,1H),4.77(d,1H),3.90-3.84(m,1H),3.70-3.42(m,8H),2.81(d,2H),1.37(s,6H),1.29(s,9H),1.11(d,3H)。LCMS[M+H]611。

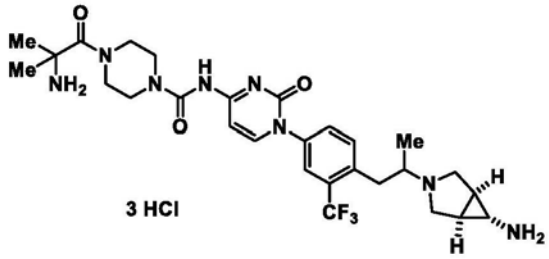
[1377] 步骤13:(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)-3-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下向(1-(4-((1-(4-(2-羟丙基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.85g,1.4mmol)于CH_2Cl_2(15mL)中的搅拌溶液添加DMP(2.4g,5.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物倾入$NaHCO_3$溶液(100mL)中并用CH_2Cl_2(3x50mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下在低温下(35℃)浓缩,得到呈灰白色固体的标题化合物(0.87g,定量)。LCMS[M+H]-100 509.2。

[1378] 步骤14:外-(1-(4-((1-(4-(2-(6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下向(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)-3-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.4g,0.7mmol)和外-((3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.348g,1.7mmol)于MeOH(5.0mL)中的搅拌溶液添加$NaBH_3CN$(0.180g,0.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5天。将反应混合物在减压下浓缩并将粗物质通过柱色谱法(7%于CH_2Cl_2中的MeOH)纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(0.7g)。LCMS[M+H]-100 705.2。

[1379] 步骤15:外-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(6-(氨基甲基)-3-氮杂双环

[3.1.0]己-3-基)丙基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。在0℃下向外-(1-(4-((1-(4-(2-(6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.6g,0.8mmol)于二噁烷(6.0mL)中的搅拌溶液添加4M于二噁烷(6.0mL)中的HCl。将反应混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩。将固体通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的呈固体的标题化合物(0.1g,21%)。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ7.75-7.71(m,2H),7.55-7.46(m,2H),6.68(m,1H),3.78-3.75(m,3H),3.70-3.55(m,8H),3.50-3.37(m,3H),2.91-2.79(m,4H),1.90-1.87(m,2H),1.56(s,6H),1.24-1.20(m,1H),1.08(d,3H)。LCMS[M+H]605.2。

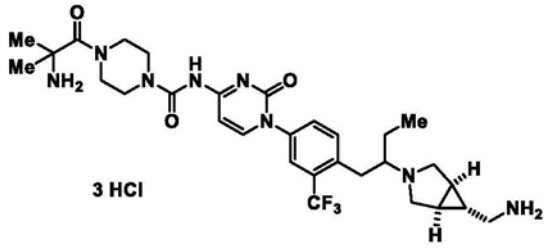
[1380] 化合物209

[1381] 

[1382] 外-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

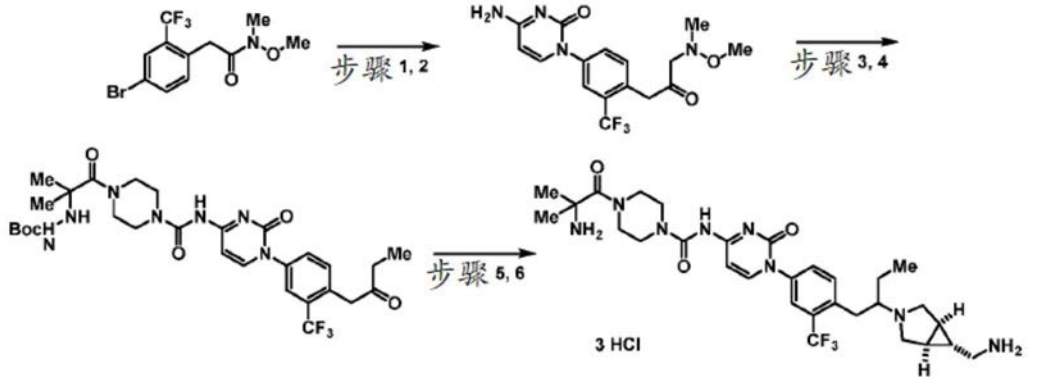
[1383] 以与方案C-4类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)-3-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和外-(3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.82(d,1H),7.74(s,1H),7.57-7.48(m,2H),6.68(d,1H),3.89-3.78(m,2H),3.61-3.57(m,9H),3.42-3.34(m,2H),2.93-2.87(m,2H),2.73(s,1H),2.29(s,2H),1.57(s,6H),1.09(d,3H)。LCMS[M+H]591.3。

[1384] 化合物211

[1385] 

[1386] 外-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丁基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1387] 方案C-5

[1388] 

[1389] 试剂:步骤1)B_2pin_2,$PdCl_2$(dppf),K_2CO_3,二噁烷,80℃,15小时2)胞嘧啶,TMEDA,Cu(OAc)$_2$·H_2O,MeOH:H_2O(4:1),O_2,室温,16小时3)1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓,CH_3CN,80℃,16小时4)EtMgBr,2-Me-THF,室温,2 5)((3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯,$NaBH_3CN$,MeOH,4 Å MS,室温,18小时6)4M于二噁烷中的HCl,MeOH,室温,4小时。

[1390] 步骤1:N-甲氧基-N-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)乙酰胺。在室温下向2-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(1.0g,3.1mmol)于二噁烷(10mL)中的搅拌溶液添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(1.17g,4.6mmol)和KOAc(0.75g,7.7mmol),并用N_2脱气15分钟。添加$PdCl_2$(dppf)(0.1g,10%)并将反应混合物在80℃下加热16小时。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(50mL)淬灭并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并通过柱色谱法(5%于CH_2Cl_2中的MeOH)纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(1.2g,定量)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.94-7.85(m,2H),7.46(d,1H),3.98(s,1H),3.69(s,2H),3.10(s,2H),2.49(t,2H),1.29(s,9H),1.14(d,3H),1.05(s,1H)。LCMS[M+H]374.1。

[1391] 步骤2:2-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)苯基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺。在室温下向(N-甲氧基-N-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)乙酰胺(12.0g,32.2mmol)于MeOH:H_2O(25:100mL)中的搅拌溶液添加胞嘧啶(3.6g,32.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。在室温下添加TMEDA(5.8ml,38.6mmol)和Cu(OAc)$_2$(5.85g,32.2mmol)。将反应混合物在室温下暴露于空气搅拌16小时。将反应混合物在减压H_2O(500mL)下浓缩。将固体过滤,得到呈灰白色固体的标题化合物(4.5g,39%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.71-7.69(m,2H),7.60(d,1H),7.50(d,1H),7.34(d,2H),5.80(d,1H),3.99(s,2H),3.73(s,3H),3.12(s,3H)。LCMS[M+H]357.0。

[1392] 步骤3:(1-(4-((1-(4-(2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将2-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)苯基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(1.0g,2.8mmol)和1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-碘-1H-咪唑-3-鎓(2.13g,4.2mmol)于CH_3CN(12mL)中的溶液在85℃下加热16小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法(于MDC中的5%MeOH)纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(1.2g,65%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.82(d,1H),7.71-7.68(m,1H),

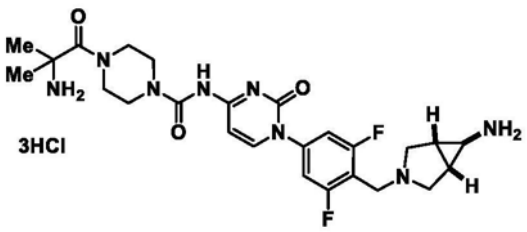
7.56(d,1H),7.37(d,1H),7.19-6.80(m,1H),5.74(s,1H),4.01(s,1H),3.73(s,3H),3.67-3.32(m,7H),3.21-3.08(m,4H),1.37(s,6H),1.29(s,9H)。LCMS[M+H]654。

[1393] 步骤4:(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丁基)-3-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在室温下向(1-(4-((1-(4-(2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g,0.2mmol)于2-甲基THF(10mL)中的溶液添加EtMgBr(0.36ml,1.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(100mL)淬灭并用EtOAc(10x40mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并通过反相柱色谱法(CH_3CN:H_2O,30:70)纯化,得到呈粘性油状物的标题化合物(0.01g,10%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.34(s,2H),8.25-8.06(m,1H),7.82(s,1H),7.69(d,1H),7.50(d,1H),7.40(s,1H),4.05(s,2H),3.85-3.33(m,8H),2.49(s,3H),1.37(s,6H),1.29(s,9H),0.95(t,3H)。LCMS[M+H]623.3。

[1394] 步骤5:((外-3-(1-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)苯基)丁-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。向4Å分子筛和(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丁基)-3-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g,0.2mmol)的悬浮液添加外-((3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.085g,0.4mmol)并将反应混合物在室温下搅拌2小时。添加$NaCNBH_3$(0.05g,0.8mmol)并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物过滤并将有机层在减压下浓缩。将粗物质用CH_2Cl_2:MeOH(30mL,1:1)研磨并将固体在减压下干燥,得到呈粘性油状物的标题化合物(0.085g,3%)。LCMS[M+H]819.3。

[1395] 步骤6:外-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丁基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。在0℃下向((外-3-(1-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)苯基)丁-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.075g,0.1mmol)于二噁烷(3mL)中的搅拌溶液添加于二噁烷(1mL)中的6N HCl。将反应混合物温至室温并搅拌5小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(0.004g,3%)。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ7.83(s,2H),7.63(s,2H),6.79(d,1H),3.80-3.60(m,14H),3.52-3.49(m,2H),3.39-3.36(m,2H),3.23-3.20(m,1H),2.91(br s,2H)1.96(br s,2H),1.67(s,9H),1.34(br s,1H),0.95-0.84(m,3H)。LCMS[M+H]619.4。

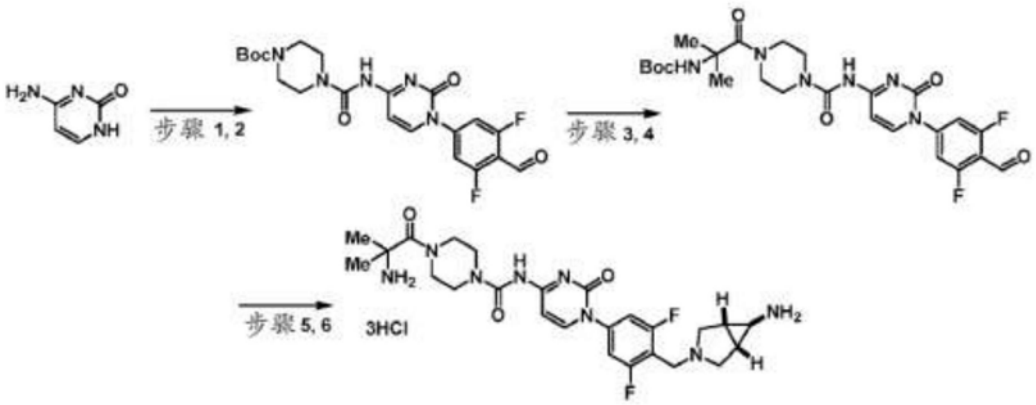
[1396] 化合物8

[1397] 

[1398] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)

甲基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1399] 方案C-6

[1400] 

[1401] 试剂:1)(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)硼酸,TMEDA,$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$,MeOH:H_2O,室温,16小时2)1-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-4-化物,CH_3CN,回流,16小时3)TFA,CH_2Cl_2,1.5小时4)2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸,HATU,DIPEA,CH_2Cl_2,室温,16小时5)(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁基酯,DIPEA,$Na(OAc)_3BH$,DCE:CH_3CN,室温,16小时6)HCl,MeOH,室温,4小时

[1402] 步骤1:4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2,6-二氟苯甲醛。将胞嘧啶(207mg,1.9mmol)和(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)硼酸(500mg 1.9mmol)于MeOH:H_2O(4:1,25ml)的混合物中的悬浮液在室温下在开放气氛中搅拌。在30分钟后,添加TMEDA(.514mL,2.2mmol)和$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$(373mg,1.9mmol)。将反应物在室温下在开放氛围中搅拌16小时。将MeOH在减压下蒸发,并将剩余混合物用H_2O(25mL)稀释并在0℃下搅拌15分钟。将混合物过滤并将固体用H_2O(1x25mL)和Et_2O(1x25mL)洗涤,得到呈白色固体的标题化合物(50%)。

[1403] 步骤2:4-((1-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将1-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物(241mg,0.59mmol)和4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2,6-二氟苯甲醛(135mg,0.53mmol)溶解于CH_3CN(12mL)中。将溶液加热至回流16小时。将溶剂在减压下除去并将粗反应混合物分配于$CHCl_3$(50mL)与H_2O(50mL)之间。将有机层浓缩并通过柱色谱法纯化,得到呈白色固体的标题化合物(85%)。

[1404] 步骤3:N-(1-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺三氟乙酸盐。将4-((1-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(205mg,0.45mmol)溶解于TFA:CH_2Cl_2(1:1,10mL)的溶液中。将反应在室温下搅拌1.5小时。将挥发物在减压下除去。将粗残余物用Et_2O研磨。将沉淀物过滤并用Et_2O(1x10mL)洗涤,得到呈白色固体的标题化合物(92%)。

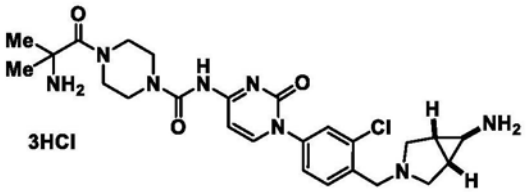
[1405] 步骤4:(1-(4-((1-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯。向2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸(63mg,0.31mmol)和HATU(118mg,0.31mmol)于CH_2Cl_2中的悬浮液添加DIPEA(0.12mL,0.68mmol)。将悬浮液搅拌10分钟。添加N-(1-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺三氟乙酸盐(124mg,0.31mmol)并将溶液在室温下搅拌16小时。将溶液用CH_2Cl_2(25mL)稀释并用H_2O(1x25mL)洗涤。将有机层浓缩并通过

柱色谱法纯化,得到呈白色固体的标题化合物(72%)。

[1406] 步骤5:(外-3-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2,6-二氟苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯。向(1-(4-((1-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.07mmol)和(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯(21.7mg,0.11mmol)于DCE:CH_3CN(1:1,25mL)中的搅拌溶液添加DIPEA(0.03mL,0.15mmol)和$Na(OAc)_3BH$(0.30g,0.15mmol)。将反应物在室温下搅拌16小时,并将溶剂在减压下除去。将粗残余物溶解于$CHCl_3$(50mL)中并用10%NaOH(50mL)洗涤。通过柱色谱法纯化得到呈白色固体的标题化合物(84%)。

[1407] 步骤6:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将(外-3-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2,6-二氟苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯(55mg,0.07)用MeOH中的HCl(2N,10mL)处理并在室温下搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩并将固体用Et_2O研磨,得到呈浅黄色固体的标题化合物。^1H NMR(500MHz,D_2O)δ7.87(br s,1H),7.23,(d,2H),6.86(br s,1H),3.92(s,2H),3.86-3.66(m,10H),3.11(d,2H),2.76(s,1H),1.93(s,2H),1.73(s,6H)。LCMS[M+H]531.33

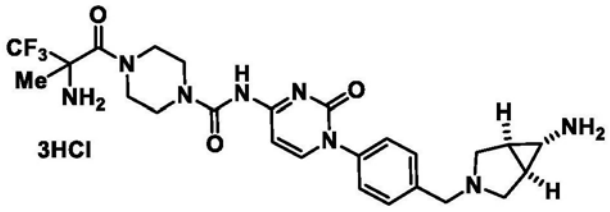
[1408] 化合物7

[1409] 

[1410] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)-3-氯苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

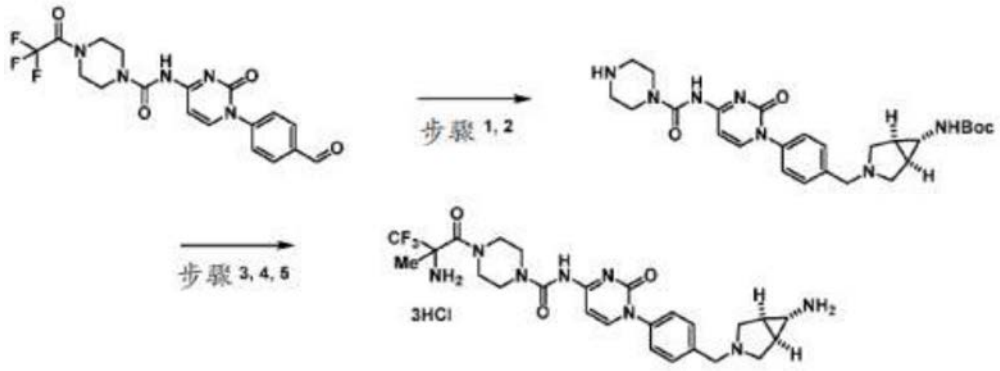
[1411] 以与方案C-6类似的方式由(1-(4-((1-(3-氯-4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ8.03(d,1H),7.87-7.72(m,2H),7.57(d,1H),6.87(d,1H),4.67(s,2H),4.15-3.57(m,12H),3.08(s,1H),2.49(s,2H),1.76(s,6H)。LCMS[M+H]529.23

[1412] 化合物15

[1413] 

[1414] 4-(2-氨基-3,3,3-三氟-2-甲基丙酰基)-N-[1-(4-{[(外)-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1415] 方案C-7

[1416] 

[1417] 试剂:1)N-[外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯,$NaBH(OAc)_3$,CH_2Cl_2室温,16小时,2)K_2CO_3,MeOH,室温,2小时3)2-{[(苄氧基)羰基]氨基}-3,3,3-三氟-2-甲基丙酸,HATU,DIPEA,CH_3CN,室温,2小时,4)H_2,Pd/C,EtOH,室温,2.5小时5)3M HCl MeOH,室温,4小时

[1418] 步骤1:N-[(外)-3-{[4-(2-氧代基-4-{[4-(三氟乙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-1,2-二氢喹啶-1-基)苯基]甲基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯。将N-[外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯(140mg,0.708mmol)添加至N-[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢喹啶-4-基]-4-(三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酰胺(200mg,0.472mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的悬浮液,并将反应混合物在室温下搅拌15分钟。添加$NaBH(OAc)_3$(250mg,1.18mmol)并将反应物搅拌16小时,用CH_2Cl_2并稀释并用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤。将有机部分干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH,95:5)纯化,得到标题化合物(260mg,80%)。LCMS[M+H]606.5

[1419] 步骤2:N-[(外)-3-[(4-{2-氧代基-4-[(哌嗪-1-羰基)氨基]-1,2-二氢喹啶-1-基}苯基)甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯。将K_2CO_3(120mg,0.860mmol)添加至N-[外-3-{[4-(2-氧代基-4-{[4-(三氟乙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-1,2-二氢喹啶-1-基)苯基]甲基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯(260mg,0.430mmol)于MeOH(10mL)中的悬浮液。将反应物在室温下搅拌2小时并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(KP-NH,EtOAc-MeOH,80:20)纯化,得到标题化合物(195mg,89%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.37(d,2H),7.30-7.19(m,3H),5.83(d,1H),4.80-4.59(m,1H),3.92-3.81(m,2H),3.68-3.52(m,4H),3.09(d,2H),2.97-2.82(m,5H),2.42(d,2H),1.53(br.s.,2H),1.46(s,9H)。LCMS[M+H]510.6

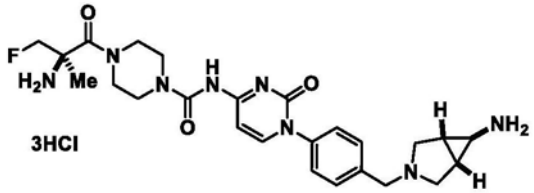
[1420] 步骤3:N-[3-(4-{[1-(4-{[外-6-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢喹啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-1,1,1-三氟-2-甲基-3-氧代丙-2-基]氨基甲酸苄酯。将N-2-{[(苄氧基)羰基]氨基}-3,3,3-三氟-2-甲基丙酸(69.3mg,0.238mmol)、HATU(113mg,0.297mmol)和DIPEA(69μL,0.396mmol)顺序添加至N-[外-3-[(4-{2-氧代基-4-[(哌嗪-1-羰基)氨基]-1,2-二氢喹啶-1-基}苯基)甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯(101mg,0.198mmol)于CH_3CN(5mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌2小时,用H_2O稀释并用EtOAc萃取两次。将合并的有机物用H_2O洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH,90:10)纯化,得到标题化合物(96.0mg,59%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ12.95(s,1H),7.41-7.35(m,6H),7.30-7.26(s,4H),5.83(d,1H),5.30-5.20(m,1H),5.15(s,2H),4.67-4.55(m,1H),3.91-

3.35(m,10H),3.10(d,2H),2.95-2.87(m,1H),2.43(d,2H),1.75(s,3H),1.54(br.s.,2H),1.46(s,9H)。LCMS[M+H]783.7

[1421] 步骤4:N-[外-3-{[4-(4-{[4-(2-氨基-3,3,3-三氟-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯。将Pd/C(10%wt,Degussa型,3mg)添加至N-[3-(4-{[1-(4-{[外-6-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-1,1,1-三氟-2-甲基-3-氧代丙-2-基]氨基甲酸苄酯(20.0mg,0.026mmol)于EtOH(3mL)中的溶液,并将反应物在H_2气氛下搅拌3.5小时。将反应物从催化剂中滤出并在减压下浓缩有机部分。将粗产物通过柱色谱法(KP-NH,EtOAc-MeOH,95:5)纯化,得到标题化合物(10.0mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ12.93(s,1H),7.38(d,2H),7.31-7.24(m,3H),5.84(d,1H),4.70-4.52(m,1H),4.05-3.56(m,10H),3.10(d,2H),2.91(br.s.,1H),2.42(d,2H),1.82(s,2H),1.61(s,3H),1.53(br.s.,2H),1.46(s,9H)。LCMS[M+H]649.6

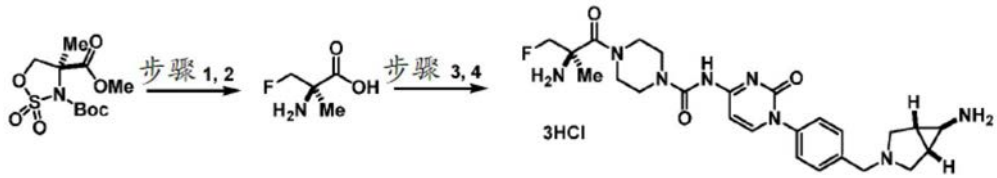
[1422] 步骤5:4-(2-氨基-3,3,3-三氟-2-甲基丙酰基)-N-[1-(4-{[(外)-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺。将N-[外-3-{[4-(4-{[4-(2-氨基-3,3,3-三氟-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基溶液}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯(9.0mg,0.013mmol)在于MeOH中的3M HCl(1mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。在减压下除去挥发物。将残余物溶解于MeOH中并用Et_2O沉淀。将固体过滤并干燥,得到呈白色固体的呈其三盐酸盐形式的标题化合物(4.7mg,55%)。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.82(d,1H),7.61(d,2H),7.52-7.47(m,2H),6.81(d,1H),4.41(br.s.,2H),4.00-3.51(m,12H),3.01-2.78(m,1H),2.38(br.s.,2H),1.90(s,3H)。LCMS[M+H]549.4

[1423] 化合物18

[1424] 

[1425] N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-((R)-2-氨基-3-氟-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1426] 方案C-8

[1427] 

[1428] 试剂:1)TBAF,CH_3CN,室温,16小时,2)LiOH•H_2O,THF:H_2O;3)(外-3-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯,HATU,DIPEA,CH_3CN,室温,2小时4)3M HCl-MeOH,4小时,室温

[1429] 步骤1:(2R)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-氟-2-甲基丙酸甲酯。将氟化四丁基

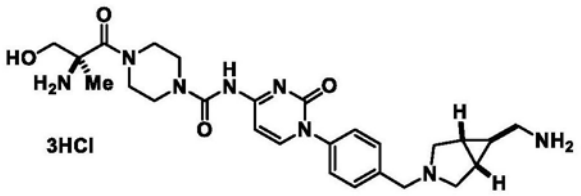
铵(于THF中的1M溶液,2.8mL,2.8mmol)添加至(4S)-4-甲基-2,2-二氧代-1,2λ⁶,3-噁噻唑烷-3,4-二甲酸3-叔丁酯4-甲酯(根据J.Med.Chem.2010,53,876-886中报告的程序制备,275mg,0.93mmol)于CH_3CN(10mL)中的溶液。将反应物在室温下搅拌16小时并在减压下浓缩。将粗产物溶解于H_2O中,并用EtOAc萃取水性部分。将有机部分经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到标题化合物(185mg,85%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.29(br.s.,1H),4.78(dd,8.4Hz,1H),4.70(dd,7.5Hz,1H),3.81(s,3H),1.53(d,3H),1.47(s,9H)。LCMS[M+H]236.2

[1430] 步骤2:(2R)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-氟-2-甲基丙酸。将LiOH·H_2O(32.1mg,0.765mmol)添加至(2R)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-氟-2-甲基丙酸甲酯(60.0mg,0.255mmol)于THF:H_2O(3:1,4mL)中的溶液。将反应物在室温下搅拌3小时并在减压下浓缩。将粗产物溶解于H_2O中。将水性部分用1M HCl酸化并用EtOAc萃取。将有机部分经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物(53mg)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.32(br.s.,1H),4.80(br.s.,1H),4.69(br.s.,1H),1.59(d,3H),1.48(s,9H)。LCMS[+H]222.1

[1431] 步骤3:N-[(2R)-1-(4-{[1-(4-{[(外)-6-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-3-氟-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯。将(2R)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-氟-2-甲基丙酸(52.9mg,0.239mmol)、HATU(105mg,0.276mmol)和DIPEA(64μL,0.368mmol)顺序添加至N-[(外)-3-[(4-{2-氧代基-4-[(哌嗪-1-羰基)氨基]-1,2-二氢嘧啶-1-基}苯基)甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯(94mg,0.184mmol)于CH_3CN(5mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌2小时。在减压下除去挥发物。将残余物溶解于EtOAc中,并将有机部分用H_2O洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH,95:5梯度至85:15)纯化,得到标题化合物(55mg,42%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ12.92(br.s.,1H),7.37(d,2H),7.28-7.25(m,3H),5.84(d,1H),5.03-4.78(m,2H),4.72-4.51(m,2H),3.60(s,2H),4.04-3.48(m,8H),3.10(d,2H),2.91(br.s.,1H),2.42(d,2H),1.53(br.s.,5H),1.49-1.43(m,18H)。LCMS[M+H]713.8

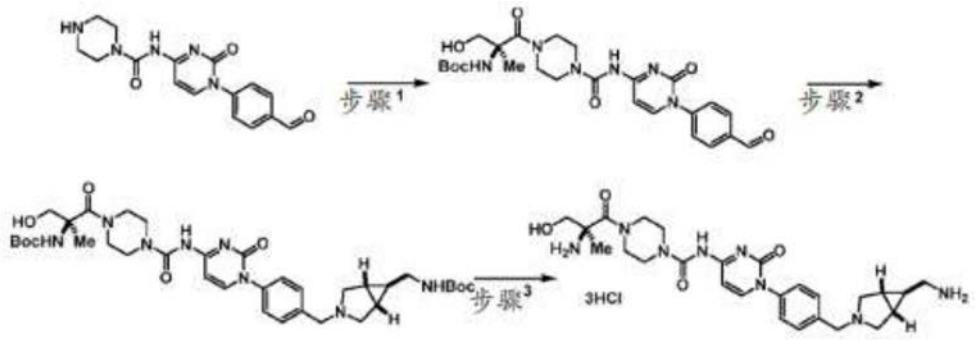
[1432] 步骤4:N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-((R)-2-氨基-3-氟-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将N-[(2R)-1-(4-{[1-(4-{[外-6-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-3-氟-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯(55.0mg,0.077mmol)在于MeOH(5mL)中的3M HCl中的溶液在室温下搅拌8小时。在减压下除去挥发物。将残余物溶解于MeOH中并用Et_2O沉淀。将固体过滤并干燥,得到呈淡黄色固体的呈其三盐酸盐形式的标题化合物(41.3mg,86%)。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ7.89(d,1H),7.64(d,2H),7.53(d,2H),6.83(d,1H),5.12-4.80(m,2H),4.45(br.s.,2H),3.94-3.64(m,12H),2.89(br.s.,1H),2.41(br.s.,2H),1.73(s,3H)。LCMS[M+H]513.5

[1433] 化合物69

[1434] 

[1435] 4-[(2S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基]-N-[1-(4-{[(外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1436] 方案C-9

[1437] 

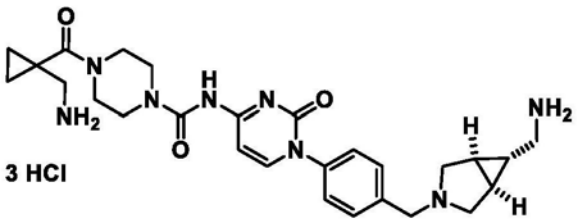
[1438] 试剂:1)(2S)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-羟基-2-甲基丙酸,HATU,DIPEA,CH_3CN,室温,16小时2)N-[外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基甲基]氨基甲酸叔丁酯,$NaBH(OAc)_3$,CH_2Cl_2,室温,16小时3)于MeOH中的3M HCl,室温,4小时

[1439] 步骤1:N-[(2S)-1-(4-{[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-3-羟基-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯。将(2S)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-羟基-2-甲基丙酸(62.0mg,0.283mmol)、HATU(135mg,0.354mmol)和DIPEA(82μL,0.472mmol)顺序添加至N-[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺(0.236mmol)于CH_3CN(7mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌16小时。在减压下除去挥发物。将残余物溶解于EtOAc中并将有机部分用饱和NaCl水溶液洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH,95:5)纯化,得到标题化合物(20.0mg,16%)。LCMS[M+H]529.5

[1440] 步骤2:N-{[外-3-({4-[4-({4-[(2S)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-羟基-2-甲基丙酰基]哌嗪-1-羰基}氨基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基]苯基}甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯。将N-[外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基甲基]氨基甲酸叔丁酯(12.1mg,0.057mmol)添加至N-[(2S)-1-(4-{[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-3-羟基-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯(20.0mg,0.038mmol)于CH_2Cl_2(3mL)中的混合物,并将反应混合物在室温下搅拌10分钟。添加$NaBH(OAc)_3$(16.1mg,0.076mmol)并将反应物在室温下搅拌16小时,并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(EtOAc:MeOH,90:10)纯化,得到标题化合物(15.0mg,55%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ12.93(br.s.,1H),7.39(d,2H),7.32-7.24(m,3H),5.84(d,1H),4.78(br.s.,1H),4.59(br.s.,1H),4.19(d,1H),4.02-3.50(m,10H),3.43-3.32(m,1H),3.08-2.90(m,4H),2.44-2.30(m,2H),1.55(s,3H),1.52-1.37(m,19H),1.30(br.s.,2H)。LCMS[M+H]725.7

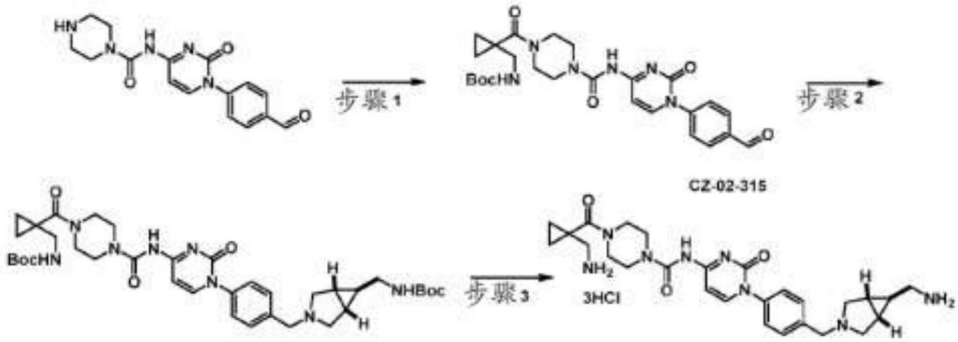
[1441] 步骤3:4-[(2S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基]-N-[1-(4-{[(外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将N-{[外-3-({4-[4-({4-[(2S)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-羟基-2-甲基丙酰基]哌嗪-1-羰基}氨基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基]苯基}甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯(15.0mg,0.021mmol)在于MeOH(3mL)中的3M HCl中的溶液在室温下搅拌8小时。在减压下除去挥发物。将残余物溶解于MeOH中并用Et_2O沉淀。将固体过滤并干燥,得到呈无色蜡状的呈其三盐酸盐形式的标题化合物(6.6mg,49%)。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ7.83(d,1H),7.65-7.55(m,2H),7.49(d,2H),6.80(d,1H),4.41(s,2H),4.10(d,1H),3.84(d,1H),3.79-3.19(m,12H),2.89(d,2H),2.05-1.91(m,2H),1.63(s,3H),1.38-1.29(m,1H)。LCMS[M+H]525.5

[1442] 化合物70

[1443] 

[1444] N-[1-(4-{[(外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]-4-[1-(氨基甲基)环丙烷羰基]哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1445] 方案C-10

[1446] 

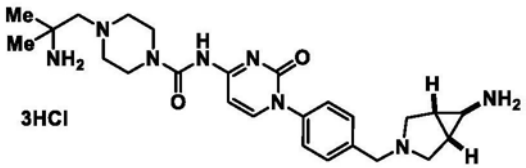
[1447] 试剂:1)1-({[(叔丁氧基)羰基]氨基}甲基)环丙烷-1-甲酸,HATU,DIPEA,CH_3CN,室温,4小时2)N-[外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基甲基]氨基甲酸叔丁酯,$NaBH(OAc)_3$,CH_2Cl_2,室温,16小时3)于MeOH中的3M HCl,室温,8小时

[1448] 步骤1:N-{[1-(4-{[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-羰基)环丙基]甲基}氨基甲酸叔丁酯。将1-({[(叔丁氧基)羰基]氨基}甲基)环丙烷-1-甲酸(61mg,0.283mmol)、HATU(135mg,0.354mmol)和DIPEA(82μL,0.472mmol)顺序添加至N-[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺(0.236mmol)于CH_3CN(7mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌4小时。在减压下除去挥发物。将粗产物通过柱色谱法(EtOAc:MeOH,80:20)纯化,得到标题化合物(87mg,70%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,)δ13.02(br.s.,1H),10.09(s,1H),8.03(d,2H),7.60(d,2H),7.32(d,1H),5.92(d,1H),4.96-4.83(m,1H),4.01-3.88(m,2H),3.70(br.s.,6H),3.29(d,2H),1.45(s,9H),1.03-0.97(m,2H),0.82-0.76(m,2H)。LCMS(方法A):m/z=525.4$[M+H]^+$。

[1449] 步骤2:N-{[(外)-3-({4-[4-({4-[1-({[(叔丁氧基)羰基]氨基}甲基)环丙烷羰基]哌嗪-1-羰基}氨基)-2-氧代基-1,2-二氢喹啶-1-基]苯基}甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯。将N-[外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基甲基]氨基甲酸叔丁酯(52.9mg,0.249mmol)添加至N-{[1-(4-{[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢喹啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-羰基)环丙基]甲基}氨基甲酸叔丁酯(87.0mg,0.166mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的混合物中,并将混合物在室温下搅拌10分钟。添加$NaBH(OAc)_3$(88.0mg,0.415mmol);将反应物在室温下搅拌16小时,用CH_2Cl_2稀释并用饱和$NaHCO_3$洗涤。将有机部分干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(EtOAc:MeOH,90:10)纯化,得到标题化合物(105mg,88%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ12.94(br.s.,1H),7.39(d,2H),7.33-7.24(m,3H),5.83(d,1H),4.90(br.s.,1H),4.59(br.s.,1H),4.02-3.85(m,2H),3.76-3.56(m,8H),3.29(d,2H),3.05-2.95(m,4H),2.43-2.32(m,2H),1.52-1.37(m,19H),1.30(br.s.,2H),1.02-0.96(m,2H),0.82-0.75(m,2H)。LCMS[M+H]721.8

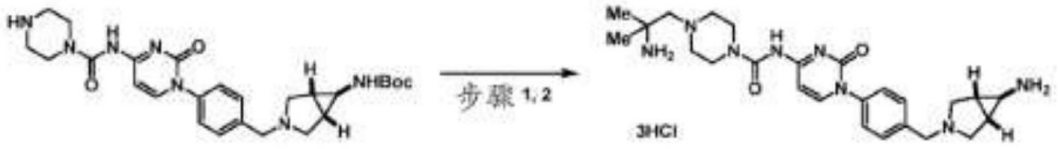
[1450] 步骤3:N-[1-(4-{[(外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢喹啶-4-基]-4-[1-(氨基甲基)环丙烷羰基]哌嗪-1-甲酰胺。将N-{[(外)-3-({4-[4-({4-[1-({[(叔丁氧基)羰基]氨基}甲基)环丙烷羰基]哌嗪-1-羰基}氨基)-2-氧代基-1,2-二氢喹啶-1-基]苯基}甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯(50.0mg,0.069mmol)在于MeOH(6mL)中的3M HCl中的溶液在室温下搅拌8小时。在减压下除去挥发物。将残余物溶解于MeOH中并用Et_2O沉淀。将固体过滤并干燥,得到呈淡黄色固体的呈其三盐酸盐形式的标题化合物(39.8mg,91%)。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ7.87(d,1H),7.70-7.54(m,2H),7.49(d,2H),6.80(d,1H),4.41(s,2H),3.99-3.44(m,12H),3.12(s,2H),2.89(d,2H),2.06-1.91(m,2H),1.34(br.s.,1H),1.21-1.09(m,2H),1.05-0.97(m,2H)。LCMS[M+H]521.5

[1451] 化合物24

[1452] 

[1453] 4-(2-氨基-2-甲基丙基)-N-(1-(4-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢喹啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1454] 方案C-11

[1455] 

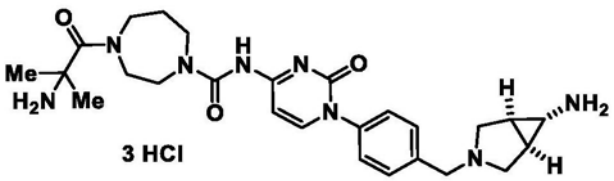
[1456] 试剂:1)$NaBH_3CN$,N-(2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯,MeOH;$NaBH(OAc)_3$,CH_3CN,室温,32小时2)3M HCl-MeOH,室温,16小时

[1457] 步骤1:N-[(外)-3-{[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢喹啶-1-基)苯基]甲基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯。将N-[(外)-3-[(4-{2-氧代基-4-[(哌嗪-1-羰基)氨基]-1,2-二氢喹啶-1-基}苯基)甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯(34.0mg,0.066mmol)和N-

(2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(25.0mg,0.133mmol)于MeOH(3mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。添加$NaBH_3CN$(8.0mg,0.133mmol);将反应物在室温下搅拌1小时,并在减压下浓缩。将残余物溶解于CH_3CN中,并添加N-(2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(60.0mg,0.319mmol)。在16小时后,在室温下添加$NaBH(OAc)_3$(40.0mg)并将反应物再搅拌16小时。在减压下除去挥发物。将含有标题化合物的粗残余物与从在相似条件下进行的另外两个制备运行中获得的含有标题化合物的粗物质和级分合并在一起。将混合物通过柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH,90:10)纯化,随后通过反相色谱法(H_2O:CH_3CN,梯度100:0至0:100)纯化,得到标题化合物(3.5mg)。LCMS[M+H]681.6

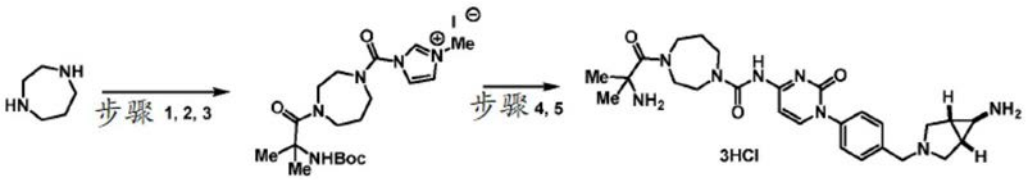
[1458] 步骤2:4-(2-氨基-2-甲基丙基)-N-[1-(4-{[(外)-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-1]哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将N-[(外)-3-{[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯(3.5mg,0.0047mmol)在于MeOH(3mL)中的3M HCl中的溶液在室温下搅拌过夜。在减压下除去挥发物。将残余物溶解于MeOH中并用Et_2O沉淀。将固体过滤并干燥,得到呈无色蜡状的标题化合物(3.1mg,97%)。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ7.82(d,1H),7.61(d,2H),7.50(d,2H),6.80(d,1H),4.46-4.34(m,2H),3.79-3.57(m,8H),2.96-2.83(m,5H),2.81-2.76(m,2H),2.40-2.36(m,2H),1.35(s,6H)。LCMS[M+H]481.4

[1459] 化合物26

[1460] 

[1461] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺盐酸盐

[1462] 方案C-12

[1463] 

[1464] 试剂:1)N-Boc-α-甲基丙氨酸,HATU,DIPEA,CH_2Cl_2,室温,1小时2)CDI,DIPEA,THF,回流,2小时3)MeI,CH_3CN,80℃,22小时4)N-[外-3-{[4-(4-氨基-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-1)苯基]甲基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯,CH_3CN,回流,6小时,5)3M HCl-MeOH,室温,6小时。

[1465] 步骤1:N-[1-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯。将1,4-二氮杂环庚烷(200mg,2.0mmol)添加至2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酸(203mg,1.0mmol)、HATU(456mg,1.2mmol)和DIPEA(350μL,2.0mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的溶液,其已搅拌20分钟。将反应物在室温下搅拌1小时,用CH_2Cl_2稀释并用H_2O洗涤两次。将有机部分干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩,得到粗物质N-[1-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯(390mg)。LCMS[M+H]286.3

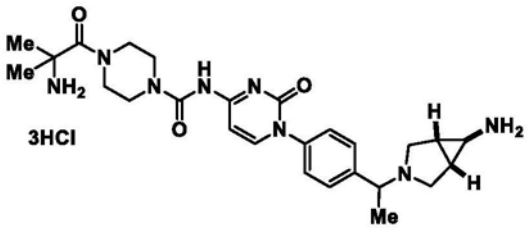
[1466] 步骤2:N-{1-[4-(1H-咪唑-1-羰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-2-甲基-1-氧代丙-2-基}氨基甲酸叔丁酯。将CDI(443mg,2.73mmol)和DIPEA(480μL,2.76mmol)添加至N-[1-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯(390mg)于THF(15mL)中的溶液。将反应物加热至回流并搅拌2小时。添加EtOAc并将有机部分用H_2O洗涤两次,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过反相色谱法(H_2O:CH_3CN,梯度100:0至0:100)纯化,得到标题化合物(200mg,52%经两个步骤)。LCMS[M+H]380.4

[1467] 步骤3:1-[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基]-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物。将碘甲烷(200μL,3.21mmol)添加至N-{1-[4-(1H-咪唑-1-羰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-2-甲基-1-氧代丙-2-基}氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.526mmol)于CH_3CN(20mL)中的溶液并将反应物加热至80℃持续6小时。添加额外的碘甲烷(200μL,3.21mmol)并将反应物在75℃下搅拌16小时。将挥发物在减压下除去,得到粗物质1-[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基]-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物。LCMS$[M]^+$394.4

[1468] 步骤4:N-[外-3-{[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯。将N-[外-3-{[4-(4-氨基-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.756mmol)和1-[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基]-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物于CH_3CN(20mL)中的混合物回流6小时。将挥发物在减压下除去,并将粗产物首先通过柱色谱法(EtOAc:MeOH,梯度100:0至80:20)纯化,然后通过反相色谱法(H_2O:CH_3CN,梯度100:0至0:100)纯化,得到呈无色蜡状的标题化合物(13.4mg,4%经两个步骤)。LCMS[M+H]709.7

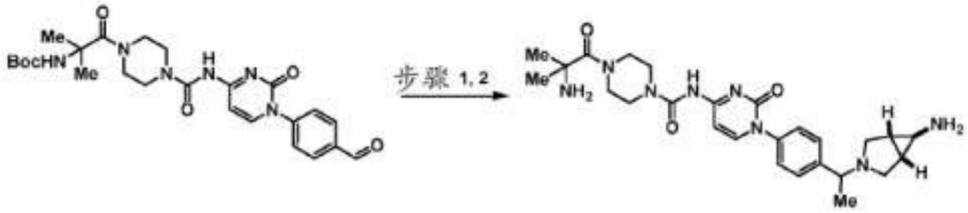
[1469] 步骤5:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-[1-(4-{[外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]甲基}苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺盐酸盐。将N-[外-3-{[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]甲基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯(8.0mg,0.011mmol)溶解在HCl于MeOH(3mL)中的3M溶液中,并将反应物在室温下搅拌6小时。在减压下除去挥发物。将粗产物用Et_2O洗涤,溶解于H_2O中并在减压下浓缩,得到呈无色蜡状的标题化合物(6.0mg,86%)。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ7.83(d,1H),7.61(d,2H),7.52-7.46(m,2H),6.90-6.80(m,1H),4.41(br.s.,2H),3.94-3.46(m,13H),2.48-2.31(m,2H),1.95-1.82(m,2H),1.65(s,6H)。LCMS[M+H]509.5

[1470] 化合物67

[1471] 

[1472] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(1-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1473] 方案C-13

[1474] 

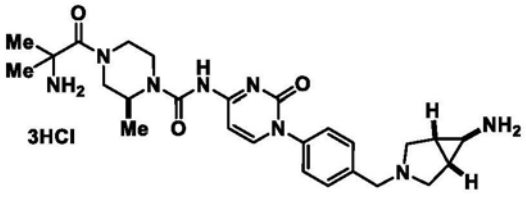
[1475] 试剂:a)3-氮杂双环(3.1.0)己-6-基氨基甲酸叔丁酯,CH_2Cl_2,室温,16小时;MeMgBr 0℃至室温,2小时b)3M HCl-MeOH。

[1476] 步骤1:N-[外-3-{1-[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]乙基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯。将3-氮杂双环(3.1.0)己-6-基氨基甲酸叔丁酯(23.0mg,0.117mmol)添加至N-[1-(4-{[1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基]氨基甲酰基}哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯(40.0mg,0.078mmol)于CH_2Cl_2中的溶液,并将反应物在室温下搅拌16小时。将溶液冷却至0℃,并添加MeMgBr(于THF中的3M溶液,52μL,0.156mmol)。在1小时后,在室温下,添加额外的MeMgBr(于THF中的3M溶液,78μL,0.234mmol),将反应物搅拌1小时。将反应物用CH_2Cl_2稀释并用H_2O洗涤。将有机部分经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化(EtOAc:MeOH,100:0至80:20),得到标题化合物(4.0mg,7%)。LCMS[M+H]709.7

[1477] 步骤2:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(1-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺。由N-[外-3-{1-[4-(4-{[4-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基]氨基}-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-1-基)苯基]乙基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯(4.0mg,0.0056mmol)制备,得到呈无色蜡状的呈其三盐酸盐形式的标题化合物(0.5mg,14%)。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ7.81(d,1H),7.60(d,2H),7.50(d,2H),6.81(d,1H),4.07-3.19(m,13H),2.96-2.73(m,1H),2.48-2.15(m,2H),1.68(s,9H)。LCMS[M+H]509.7

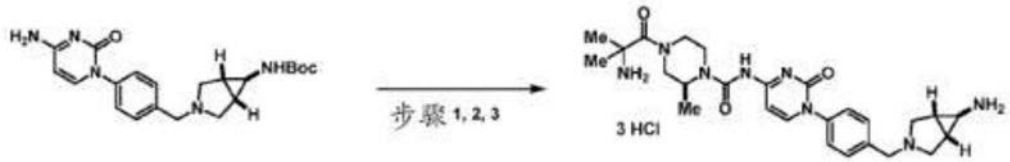
[1478] 或者,此化合物可由1-(4-溴苯基)乙-1-醇和(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^1H NMR(500MHz,D_2O)δ7.96-8.02(m,1H),7.62-7.72(m,2H),7.56(d,2H),6.79-6.85(m,1H),4.43-4.54(m,1H),3.98-4.10(m,1H),3.63-3.84(m,8H),3.45-3.56(m,1H),3.36-3.41(m,1H),3.29-3.35(m,1H),2.86-2.95(m,1H),2.35-2.45(m,1H),2.25-2.35(m,1H),1.66-1.77(m,9H)。LCMS[M+H]509.4。

[1479] 化合物17

[1480] 

[1481] (S)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[1482] 方案C-14

[1483] 

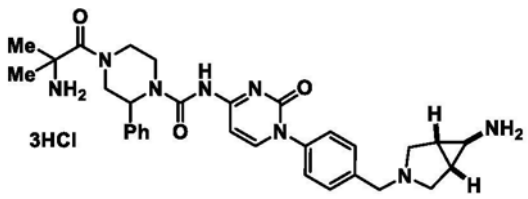
[1484] 试剂:1)CDI,CH_2Cl_2,室温,16小时2)CH_3CN,(S)-(2-甲基-1-(3-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯,85℃2小时。3)HCl,MeOH,室温,4小时。

[1485] 步骤1:(外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯。将(外-3-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯(2.50g,6.90mmol)和CDI(1.63g,9.72mmol)于CH_2Cl_2中的悬浮液在室温下搅拌16小时。将溶剂在减压下除去,并将固体用EtOAc研磨,得到标题化合物。

[1486] 步骤2:(1-((S)-4-((1-(4-((外-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯于CH_3CN(10mL)中的溶液添加(S)-(2-甲基-1-(3-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将反应物加热至85℃持续2小时。将反应混合物在减压下浓缩,溶解于EtOAc(50mL)中,并用H_2O(3x50mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并通过柱色谱法(MeOH:CH_2Cl_2)纯化,得到所需化合物。

[1487] 步骤3:(S)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将(1-((S)-4-((1-(4-((外-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯溶解在HCl于MeOH中的溶液(2N,5mL)中并搅拌4小时。将挥发物在减压下除去,并将粗固体通过反相HPLC(H_2O:CH_3CN:TFA)纯化并在减压下浓缩。MeOH中的HCl(2N,2N,3x15mL)的添加和在减压下的蒸发得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ 8.35(d,1H),7.88(d,2H),7.65(d,2H),6.89(d,1H),4.66(s,1H),4.52(s,2H),4.36-4.18(m,3H),3.72(q,3H),3.49-3.20(m,5H),2.36(s,2H),1.75(s,3H),1.73(s,3H),1.31(d,3H)。LCMS[M+H]509.3

[1488] 化合物27

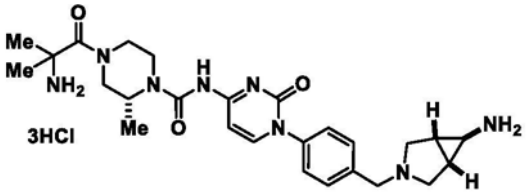
[1489] 

[1490] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-2-苯基哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1491] 以与方案C-14中类似的方式由(外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和(2-甲基-1-氧代基-1-(3-苯基哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.82(s,1H),

7.67(d,2H),7.53(d,2H),7.50-7.34(m,5H),6.68(s,1H),4.48(s,2H),4.19(s,2H),4.03(s,1H),3.74(s,5H),3.36(s,1H),3.21(q,1H),2.92(s,1H),2.43(d,2H),1.81-1.43(m,6H),1.29(t,1H)。

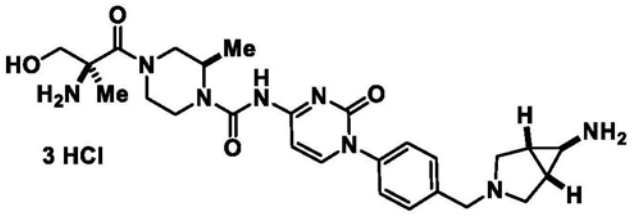
[1492] 化合物28

[1493] 

[1494] (R)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1495] 以与方案C-14类似的方式由(外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和(R)-(2-甲基-1-(3-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.00(d,1H),7.55(d,2H),7.44(d,2H),6.68(d,1H),4.38(d,2H),4.07(d,1H),3.94(d,1H),3.61(s,4H),3.35(s,2H),2.77(s,1H),2.29(s,2H),1.84(s,1H),1.59(t,6H),1.13(s,3H)。LC-MS[M+H]509.2。

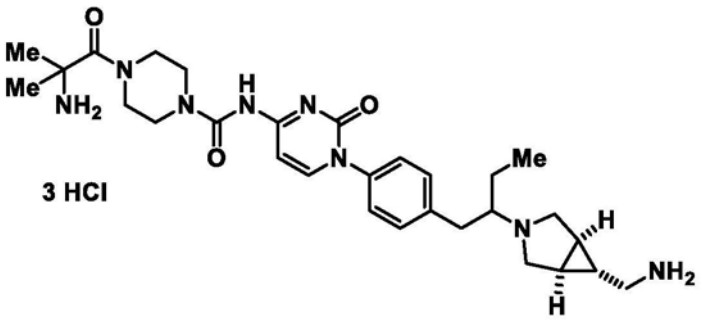
[1496] 化合物35

[1497] 

[1498] (R)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-((S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

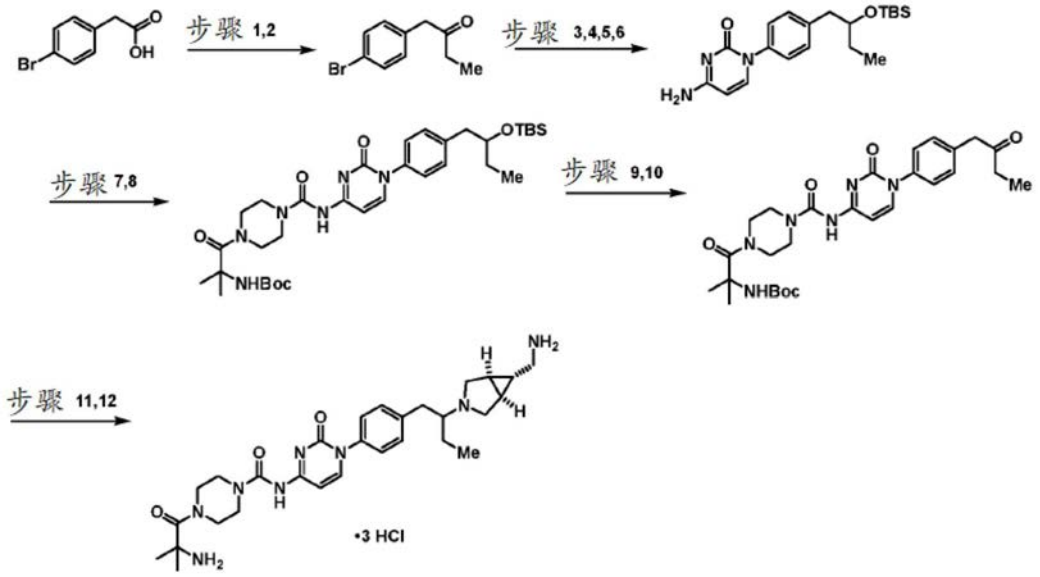
[1499] 以与方案C-14类似的方式由(外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和(2R,4S)-2-(叔丁基)-4-甲基-4-((R)-3-甲基哌嗪-1-羰基)噁唑烷-3-甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.92(d,1H),7.68(d,2H),7.57(d,2H),6.84(d,1H),4.57(s,1H),4.48(s,2H),4.22(d,1H),4.18(d,1H),4.09(d,1H),3.92(d,1H),3.75(s,3H),3.53-3.30(m,3H),2.92(s,1H),2.45(s,2H),1.70(d,3H),1.28(d,3H)。LCMS[M+H]525.4。

[1500] 化合物135

[1501] 

[1502] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1503] 方案C-15

[1504] 

[1505] 试剂:1)HN(OMe)Me·HCl,EDCI·HCl,NEt_3,DMAP,CH_2Cl_2,室温,16小时,2)EtMgBr,THF,-78℃至室温,16小时,3)$NaBH_4$,MeOH,0℃,8小时,4)TBSCl,咪唑,CH_2Cl_2,16小时,5)BuLi,THF,-78℃$(iPrO)_3B$,2N HCl,4小时,6)胞嘧啶,TMEDA,$Cu(OAc)_2\cdot H_2O$,4:1MeOH:H_2O,48小时,7)CDI,CH_2Cl_2,48小时,8)(2-甲基-1-氧代基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯,CH_3CN,80℃,2小时,9)TsOH,MeOH,1小时,10)DMP,CH_2Cl_2,2小时11)((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯,$NaCNBH_3$,MeOH,16天12)于MeOH中的HCl,4-8小时。H

[1506] 步骤1:2-(4-溴苯基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺。向2-(4-溴苯基)乙酸(15.0g,64.67mmol)酸于CH_2Cl_2(750mL)中的溶液添加N,O-二甲基羟胺盐酸盐(9.5g,97.0mmol),随后添加EDCI HCl(18.6g,97.0mmol)。向此溶液添加催化量的DMAP和Et_3N(36.0mL)。将溶液搅拌16小时。将粗反应混合物用2N HCl(1x500mL)萃取,随后用$NaHCO_3$(1x500mL)萃取,且再次用2N HCl(1x500mL)和$NaHCO_3$(1x500mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩,得到呈白色固体的标题化合物。

[1507] 步骤2:1-(4-溴苯基)丁-2-酮。在-78℃下向2-(4-溴苯基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(18.0g,69.8mmol)于THF(500mL)中的溶液添加EtMgBr(30.0mL,90.7mmol),并将溶液缓慢温至室温并搅拌16小时。添加2N HCl(1x200mL),并将溶液分配于H_2O(500mL)与EtOAc(1000mL)之间。将有机层经Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩,并通过柱色谱法(Hex:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1508] 步骤3:1-(4-溴苯基)丁-2-醇。将1-(4-溴苯基)丁-2-酮(6.0g,26.4mmol)于MeOH(100mL)中的溶液冷却至0℃。在30分钟的跨度内向此逐份添加$NaBH_4$(4.0g,105.2mmol)。将溶液温热并搅拌8小时。将反应混合物浓缩并分配于EtOAc(500mL)与1N NaOH(500mL)之间。收集有机层并用EtOAc(1x500mL)再次洗涤水层。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩,得到呈白色固体的标题化合物。所述产物不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1509] 步骤4:((1-(4-溴苯基)丁-2-基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷。向溶液1-(4-溴苯

基)丁-2-醇(26.4mmol)于CH_2Cl_2(200mL)中的溶液添加咪唑(3.5g,51.5mmol)和TBSCl(5.5g,36.6mmol)。将反应物搅拌16小时。将粗反应混合物在减压下浓缩,得到油性残余物,将所述残余物通过柱色谱法(已烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1510] 步骤5:叔丁基二甲基((1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丁-2-基)氧基)硅烷。将((1-(4-溴苯基)丁-2-基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(9.0g,26.2mmol)于THF(300mL)中的搅拌溶液冷却至-78℃。在30分钟内逐滴添加己烷中的n-BuLi(1.0M,26.0mL,65.5mmol),将温度维持在-60℃以下。在25分钟后,在30分钟内逐滴添加B$(iPrO)_3$(9.0mL,39.3mmol)。将反应混合物温至室温并搅拌15分钟。添加2N HCl(200mL)并将反应物搅拌30分钟。将双相混合物分离并用CH_2Cl_2(2xx500mL)萃取水层。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1511] 步骤6:4-氨基-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮。将胞嘧啶(2.9g,26.2mmol)和叔丁基二甲基((1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丁-2-基)氧基)硅烷(26.2mmol)于MeOH:H_2O(4:1,300mL)中的悬浮液在室温下暴露于空气搅拌30分钟。添加TMEDA(4.7ml,31.4mmol)和$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$(5.21g,26.2mmol)并将反应物在室温下暴露于空气搅拌48小时。将反应混合物在减压下浓缩,并添加冷H_2O(150mL)。将固体过滤并用H_2O(5x50mL)、Et_2O(3x30mL)和H_2O(2x30mL)洗涤,得到呈灰白色固体的标题化合物。

[1512] 步骤7:N-(1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺。将4-氨基-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮(5.3mg,14.2mmol)和CDI(3.9g 24.1)于CH_2Cl_2(250mL)中的悬浮液在室温下搅拌48小时。将溶剂在减压下除去,得到标题化合物。

[1513] 步骤8:(1-(4-((1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将N-(1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺(14.2mmol)和如方案2中制备的(2-甲基-1-氧代基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(4.4g,16.2mmol)溶解于CH_3CN(300mL)中,并加热至回流2小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法(已烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1514] 步骤9:(1-(4-((1-(4-(2-羟丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(1-(4-((1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g,3.0mmol)于MeOH(150mL)中的溶液添加对甲苯磺酸(1.0g,3.0mmol)并搅拌60分钟。将反应混合物在减压下浓缩并分配于CH_2Cl_2(250mL)与饱和$NaHCO_3$水溶液(250mL)之间。收集有机层,并用CH_2Cl_2(1x250mL)萃取水层。将有机层合并,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到呈灰白色固体的标题化合物。

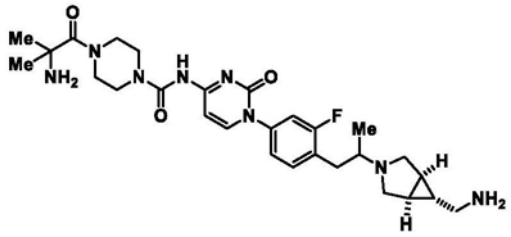
[1515] 步骤10:(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丁基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(1-(4-((1-(4-(2-羟丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,3.0mmol)于CH_2Cl_2(250mL)中的搅拌溶液添加DMP(1.9g,4.5mmol)。将溶液搅拌2.5小时。将粗反应混合物用CH_2Cl_2(250mL)稀释并用$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$

水溶液(1x500mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将粗固体通过柱色谱法(MeOH:$CHCl_3$)纯化,得到标题化合物。

[1516] 步骤11:(1-(4-((1-(4-(2-(外-6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丁基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸酯(1.2g,2.1mmol)的搅拌溶液添加((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(530mg,2.4mmol),随后添加$NaCNBH_3$(260mg,4.2mmol)和4 Å分子筛(5g)。将反应物搅拌16天。将反应混合物过滤并在减压下浓缩。将固体分配于$CHCl_3$(125mL)与$NaHCO_3$水溶液(125mL)之间。将各层分离,并用$CHCl_3$(1x125mL)萃取水层。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1517] 步骤12:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将(1-(4-((1-(4-(2-(外-6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,1.3mmol)溶解在HCl于MeOH中的溶液(2N,150mL)中并搅拌4小时。将HCl/MeOH蒸发并将粗固体通过柱色谱法(NH_4OH:MeOH:$CHCl_3$)纯化。MeOH中的HCl(2N,2x50mL)的添加和蒸发得到所需化合物。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ8.00(d,1H),7.51(d,2H),7.46(d,2H),6.84(d,1H),3.86(d,1H),3.83(d,1H),3.79(s,3H),3.75(s,5H),3.68-3.56(m,3H),3.29-3.22(m,1H),3.16-3.03(m,1H),2.99(d,2H),2.07(s 2H),1.83-1.67(m,8H),1.40(s,1H),0.95(t,3H)。LCMS[M+H]551.2。

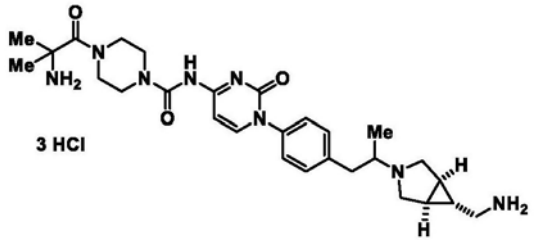
[1518] 化合物139

[1519] 

[1520] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)-3-氟苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

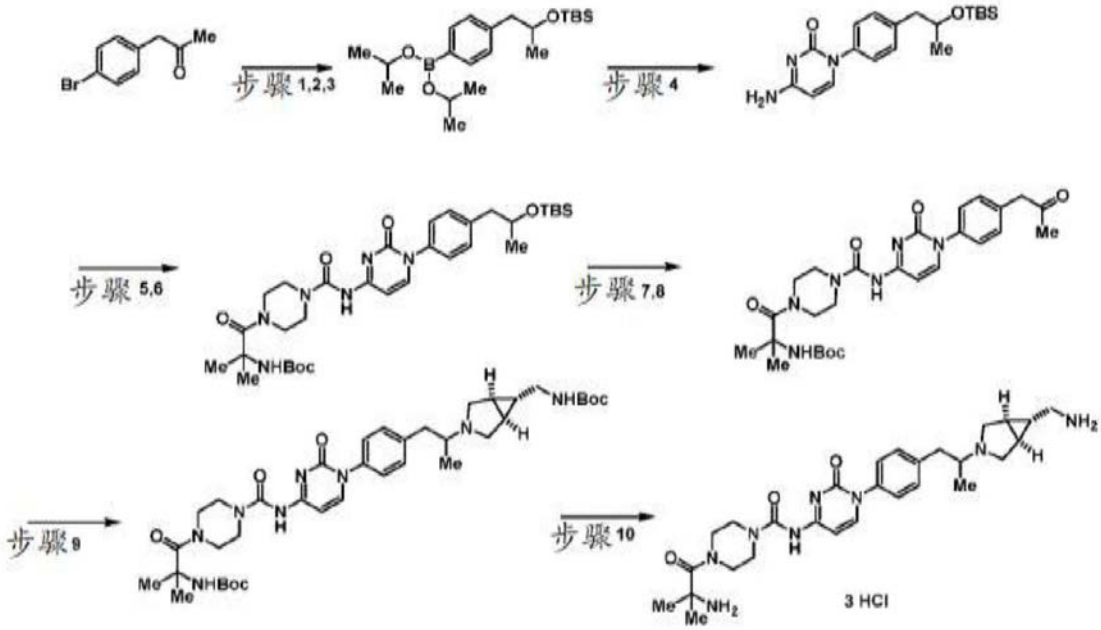
[1521] 以与方案C-15中类似的方式由(1-(4-((1-(3-氟-4-(2-氧代丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^1H NMR(500MHz,D_2O)δ7.99(d,1H),7.50(t,1H),7.35-7.27(m,2H),6.82(d,1H),3.94(d,1H),3.85-3.69(m,9H),3.68-3.64(m,2H),3.60-3.56(m,1H),3.40-3.35(m,1H),3.01-2.95(m,2H),2.94-2.87(m,1H),2.07-2.01(m,2H),1.73(s,6H),1.39-1.34(m,1H),1.27(d,3H)。LCMS[M+H]:555.3。

[1522] 化合物122

[1523] 

[1524] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1525] 方案C-16

[1526] 

[1527] 试剂:1)$NaBH_4$,MeOH,0℃至室温,16小时2)TBSCl,咪唑,CH_2Cl_2,16小时3)n-BuLi,THF,-78℃(iPrO)$_3$B,2N HCl 4)胞嘧啶,TMEDA,Cu(OAc)$_2$•H_2O,4:1MeOH:H_2O室温48小时5)CDI,CH_2Cl_2,室温4小时6)(2-甲基-1-氧代基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯,CH_3CN,85℃,3小时7)TBAF,THF 0℃至室温,16小时8)DMP,CH_2Cl_2,15分钟9)((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯,$NaBH_3CN$,MeOH,室温,16小时10)MeOH中的HCl,室温,4小时

[1528] 步骤1:1-(4-溴苯基)丙-2-醇。在0℃搅拌下向1-(4-溴苯基)丙-2-酮(10.0g,47.0mmol)于MeOH(250mL)的溶液添加$NaBH_4$(1.78g,47.0mmol)。将溶液温至室温并搅拌6小时。将反应混合物在减压下浓缩,溶解于$CHCl_3$(500mL)中并用10%NaOH水溶液(1x500mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1529] 步骤2:((1-(4-溴苯基)丙-2-基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷。向1-(4-溴苯基)丙-2-醇(10g,46.5mmol)于CH_2Cl_2(150mL)中的溶液添加咪唑(4.79g,70.5mmol)和TBSCl(10.57g,70.5mmol)。将溶液在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物溶解于EtOAc(250mL)中并用H_2O(1x250mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩并通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1530] 步骤3:(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯基)硼酸二异丙酯。在-78℃下在30分钟内向((1-(4-溴苯基)丙-2-基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(15.1g,46.0mmol)

于THF(150mL)中的溶液逐滴添加己烷中的n-buLi(2.5M,58.5mL,146mmol),将温度维持在-60℃以下。将反应物再搅拌25分钟,之后在30分钟内逐滴添加B(iPrO)$_3$(16.9mL,73.0mmol)。将反应混合物温至室温并搅拌15分钟。添加2N HCl(250mL)并将反应物搅拌30分钟。将双相混合物分离并用CH_2Cl_2(2x50mL)萃取水层。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到所需产物。

[1531] 步骤4:4-氨基-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮。将胞嘧啶(5.20g,46.0mmol)和(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯基)硼酸二异丙酯(2.3g,460.0mmol)于MeOH:H_2O(4:1,500mL)中的悬浮液在室温下暴露于空气搅拌30分钟。添加TMEDA(13.1mL,13.1mmol)和$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$(1.33g,6.67mmol)并将反应物在室温下暴露于空气搅拌48小时。将反应混合物在减压下浓缩并添加冷H_2O(350mL)。将沉淀物过滤并用H_2O(2x50mL)和Et_2O(3x50mL)洗涤,得到标题化合物。

[1532] 步骤5:N-(1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺。将4-氨基-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮(2.50g,6.90mmol)和CDI(1.63g,9.72mmol)于CH_2Cl_2中的悬浮液在室温下搅拌16小时。将溶剂在减压下除去并将固体用EtOAc研磨,得到标题化合物。

[1533] 步骤6:(1-(4-((1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将N-(1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺(2.49g,5.50mmol)和(2-甲基-1-氧代基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.5mg,5.50mmol)溶解于CH_3CN(60mL)中并加热至回流2小时。将反应混合物在减压下浓缩,溶解于EtOAc(100mL)中并用H_2O(3x100mL)洗涤。将粗物质通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1534] 步骤7:(1-(4-((1-(4-(2-羟丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下在5分钟的跨度内向(1-(4-((1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.75g,4.19mmol)于THF(50mL)中的溶液逐滴添加THF中的TBAF(1M,8.40mL,8.40mL)。将溶液温至室温并搅拌16小时。将粗反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法(MeOH:$CHCl_3$)纯化,得到标题化合物。

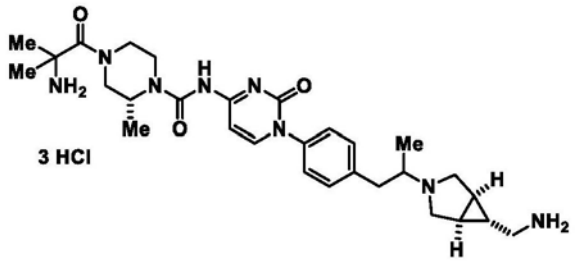
[1535] 步骤8:(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(1-(4-((1-(4-(2-羟丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,1.84mmol)于CH_2Cl_2:H_2O(1000:1,50mL)中的搅拌溶液添加DMP(1.52g,3.69mmol)。将溶液搅拌1小时。将粗反应混合物溶解于额外的CH_2Cl_2(50mL)中并用$NaHCO_3$/$Na_2S_2O_3$水溶液(1x100mL)洗涤。用CH_2Cl_2(1x50mL)萃取水层。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1536] 步骤9:(1-(4-((1-(4-(2-(外-6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-

氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,0.942mmol)于MeOH中的搅拌溶液添加((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(275mg,1.38mmol)和$NaBH_3CN$(116mg,1.84mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,溶解于$CHCl_3$(100mL)中并用10%NaOH水溶液(1x100mL)洗涤。将粗反应混合物通过柱色谱法(MeOH:$CHCl_3$)纯化,得到标题化合物。

[1537] 步骤10:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将(1-(4-((1-(4-(2-(外-6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯溶解在HCl于MeOH的溶液(2N,2N,10mL)中并搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩并将粗固体通过柱色谱法(NH_4OH:MeOH:$CHCl_3$)纯化,并在减压下浓缩。HCl/MeOH的添加和在减压下的蒸发得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ7.97(d,1H),7.48-7.32(m,4H),6.78(d,1H),3.88-3.65(m,10H),3.65-3.49(m,3H),3.45(s,1H),2.95-2.89(m,2H),2.84-2.72(m,1H),2.04-1.96(m,2H),1.69(s,6H),1.37-1.30(m,1H),1.24(d,3H)。LCMS[M+H]537.3。

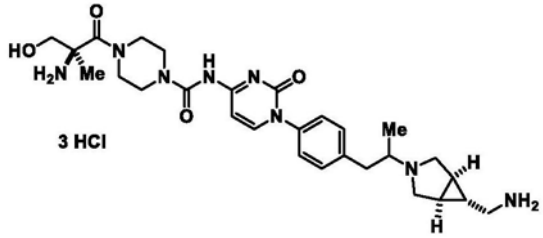
[1538] 化合物124

[1539] 

[1540] (2R)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1541] 以与方案C-16类似的方式由(R)-(2-甲基-1-(3-甲基-4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ8.01(d,1H),7.47-7.40(m,4H),6.78(d,1H),4.53(s,1H),4.23-4.00(m,2H),3.89-3.75(m,2H),3.74-3.13(m,8H),3.01-2.75(m,3H),1.98(d,2H),1.70(s,6H),1.31(d,3H),1.24-1.19(m,4H)。LCMS[M+H]551.4。

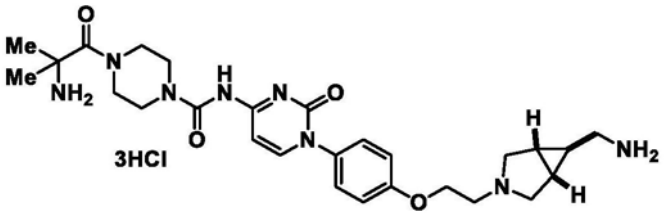
[1542] 化合物125

[1543] 

[1544] 4-((S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

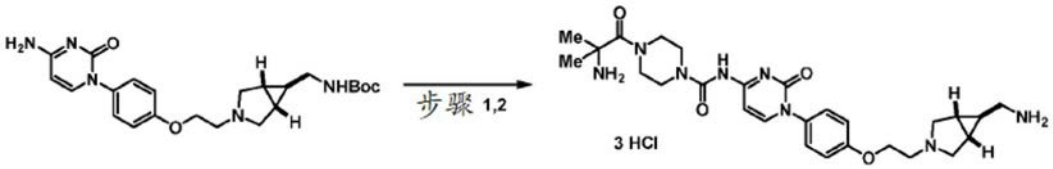
[1545] 以与方案C-16类似的方式由(2R,4S)-2-(叔丁基)-4-甲基-4-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-羰基)噁唑烷-3-甲酸叔丁酯和(((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.98(d,1H),7.42(s,4H),6.79(d,1H),4.13(d,1H),3.87(d,1H),3.84-3.52(m,11H),3.35(d,1H),2.96(d,2H),2.87-2.76(m,1H),2.01(s,2H),1.65(s,6H),1.41-1.13(m,4H)。LCMS[M+H]553.3

[1546] 化合物187

[1547] 

[1548] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1549] 方案C-17

[1550] 

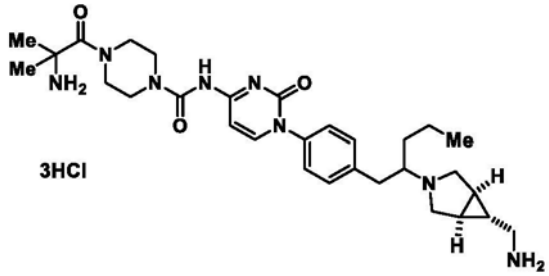
[1551] 试剂:1)1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物,CH_3CN,回流,22小时2)HCl,MeOH,21小时

[1552] 步骤1:((外-3-(2-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。将((外-3-(2-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(944mg,2.14mmol)和1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物(1.639g,2.58mmol)于CH_3CN中的混合物在回流下搅拌22小时。将反应混合物冷却并在减压下浓缩。将残余物溶解于CH_2Cl_2中,倾入饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)中并用CH_2Cl_2(2x100mL)萃取。将合并的萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶上柱色谱法(MeOH/EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物。

[1553] 步骤2:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将((外-3-(2-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.219g,1.485mmol)和2.0M HCl于MeOH(45mL,90.0mmol)中的混合物在室温下搅拌21小时,然后浓缩至干。将残余物溶解于MeOH中,用NH_4OH(2mL)使其变为碱性,干式负载到Celite®上并通过硅胶上柱色谱法(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH)纯化。将纯级分合并,在减压下浓缩,用于MeOH中的2.0M HCl转化为HCl盐,浓缩,溶解于H_2O中,并冻干,得到目标化合物。^{1}H NMR(500MHz,D_2O+K_2CO_3)δ7.68(d,1H),7.22(d,2H),6.97(d,2H),6.66(d,1H),4.05-4.14(m,

2H),3.44-3.71(m,8H),3.17(d,2H),2.96-3.05(m,2H),2.85(d,2H),2.75(d,2H),1.57-1.63(m,2H),1.54(s,6H),1.15-1.24(m,1H)。LCMS[M+H]539.0。

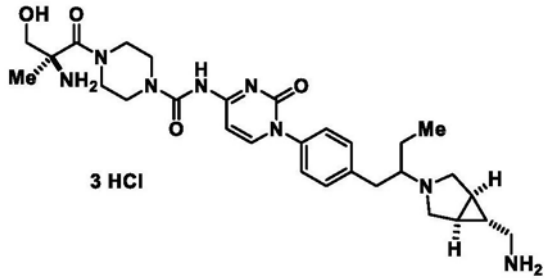
[1554] 化合物150

[1555] 

[1556] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)戊基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

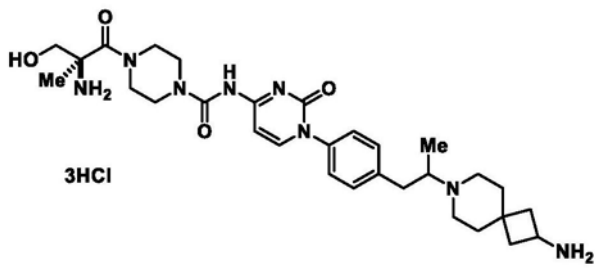
[1557] 以与方案C-17类似的方式由((外-3-(1-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)戊-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和(2-甲基-1-氧代基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.05(d,1H),7.51(d,2H),7.46(d,2H),6.83(d,1H),3.86-3.70(m,9H),3.70-3.56(m,3H),3.29-3.23(m,1H),3.13-3.04(m,2H),3.01-2.91(m,2H),2.12-2.00(m,2H),1.75(s,6H),1.72-1.57(m,2H),1.43-1.20(m,3H),0.84(t,3H)。LCMS[M+H]:565.4

[1558] 化合物151

[1559] 

[1560] 4-((S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

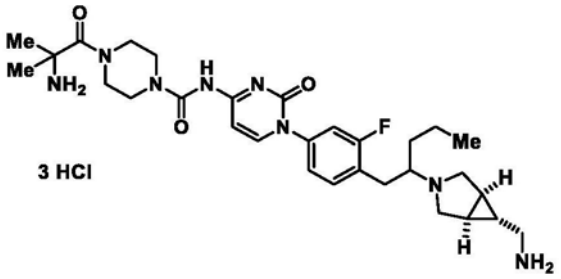
[1561] 以与方案C-17类似的方式由1-(4-((2R,4S)-3-(叔丁氧基羰基)-2-(叔丁基)-4-甲基噁唑烷-4-羰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物和((外-3-(1-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丁-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.03(d,1H),7.51(d,2H),7.46(d,2H),6.83(d,1H),4.26-4.09(m,2H),3.92(d,1H),3.88-3.70(m,8H),3.69-3.57(m,4H),3.29-3.23(m,2H),3.17-2.94(m,4H),2.24(s,1H),2.13-2.00(m,2H),1.82-1.58(m,8H),1.44-1.37(m,1H)0.96(t,3H)。LCMS[M+H]:567.3化合物115

[1562] 

[1563] 4-((S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(2-氨基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[1564] 以与方案C-17类似的方式由1-(4-((2R,4S)-3-(叔丁氧基羰基)-2-(叔丁基)-4-甲基噁唑烷-4-羰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物和(7-(1-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.95(d,1H),7.49(d,2H),7.45(d,2H),6.85(d,1H),4.17(d,1H),3.92(d,1H),3.83-3.64(m,12H),3.60-3.43(m,2H),3.34(d,1H),3.24-3.07(m,2H),2.98-2.88(m,1H),2.59-2.49(m,1H),2.40-2.29(m,1H),2.21-1.88(m,4H),1.70(s,3H),1.27(d,3H)。LCMS[M+H]581.2。

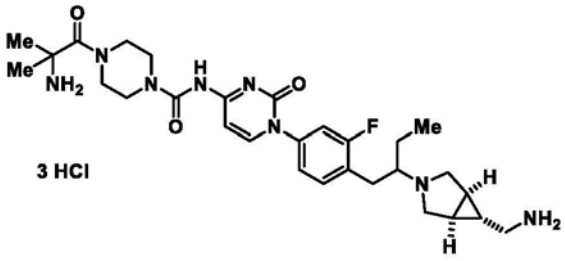
[1565] 化合物153

[1566] 

[1567] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)戊基)-3-氟苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[1568] 以与方案C-17类似的方式由((外-3-(1-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-氟苯基)戊-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和(2-甲基-1-氧代基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ7.99(d,1H),7.55(t,1H),7.37-7.28(m,2H),6.83(d,1H),3.86(t,2H),3.82-3.71(m,8H),3.70-3.59(m,2H),3.32-3.26(m,2H),3.16-3.06(m,2H),3.01-2.95(m,2H),2.04(s,2H),1.75(s,6H),1.44-1.36(m,2H),1.33-1.19(m,2H),0.85(t,3H)。LCMS[M+H]:583.3

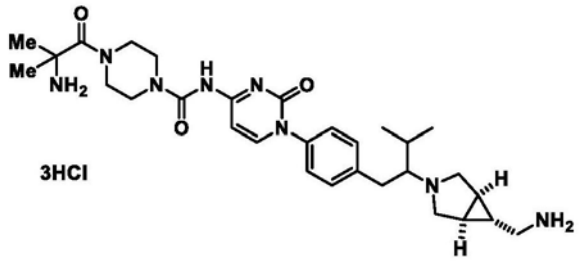
[1569] 化合物154

[1570] 

[1571] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丁基)-3-氟苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[1572] 以与方案C-17类似的方式由((外-3-(1-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-氟苯基)丁-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和(2-甲基-1-氧代基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.05(d,1H),7.55(t,1H),7.39-7.29(m,2H),6.82(d,1H),3.91-3.82(m,2H),3.82-3.71(m,8H),3.70-3.59(m,3H),3.31-3.06(m,2H),3.01-2.96(m,2H),2.04(s,2H),1.84-1.75(m,1H),1.74(s,6H),1.45-1.38(m,2H),0.96(t,3H)。LCMS[M+H]:569.3

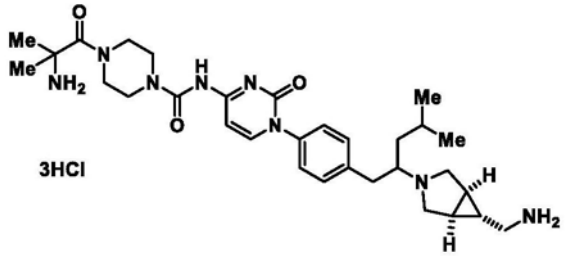
[1573] 化合物155

[1574] 

[1575] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-3-甲基丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[1576] 以与方案C-17类似的方式由1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物和((外-3-(1-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.04-7.96(m,1H),7.55-7.43(m,4H),6.91-6.80(m,1H),3.95-3.58(m,12H),3.38-3.25(m,2H),3.25-3.15(m,1H),3.09-2.84(m,2H),2.44-2.25(m,1H),2.09-1.92(m,1H),1.92-1.83(m,1H),1.74(d,6H),1.51-1.37(m,1H),1.15-0.99(m,6H)。LCMS[M+H]565.4

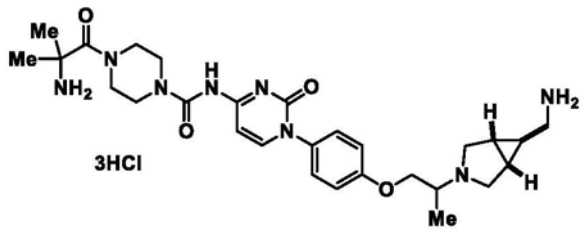
[1577] 化合物156

[1578] 

[1579] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-4-甲基戊基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

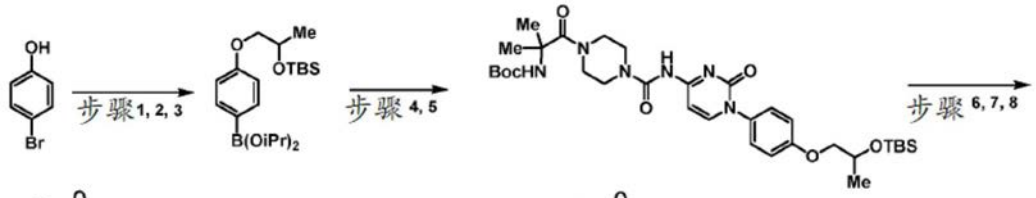
[1580] 以与方案C-17类似的方式由1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物和((外-3-(1-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)-4-甲基戊-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.20(d,1H),7.54(d,2H),7.48(d,2H),6.80(d,1H),3.85-3.71(m,9H),3.70-3.53(m,3H),3.31-3.25(m,2H),3.12-2.94(m,3H),2.08-1.99(m,2H),1.74(s,6H),1.72-1.54(m,2H),1.40-1.32(m,2H),0.83(d,3H),0.73(d,3H)。LCMS[M+H]:579.4

[1581] 化合物188

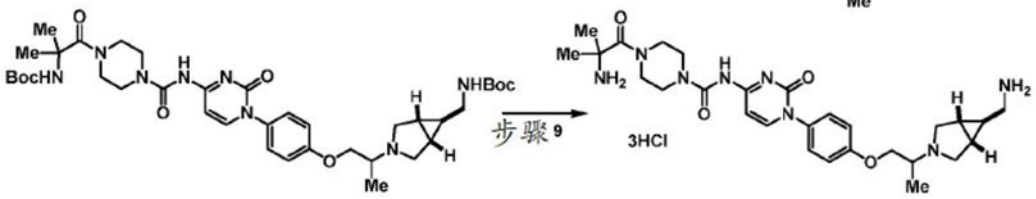
[1582] 

[1583] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1584] 方案C-18



[1585]



[1586] 试剂:步骤1)K_2CO_3,碳酸二乙酯,110℃,8天2)TBDMSCl,咪唑,CH_2Cl_2,室温,16小时3)nBuLi,B(OiPr)$_3$,THF,-78℃至室温,3小时4)胞嘧啶,TMEDA,Cu(OAc)$_2$•H_2O,CH_3OH:H_2O(4:1),O_2,室温,16小时5)CH_3CN,90℃,16小时6)TBAF,THF,室温,16小时7)DMP,CH_2Cl_2,室温,3小时8)$NaBH_3CN$,4 ÅMS,MeOH,室温,16小时9)4.0M于二噁烷中的HCl,二噁烷,室温,4小时。

[1587] 步骤1:1-(4-溴苯氧基)丙-2-醇。将4-溴苯酚(25.0g,144.5mmol)、丙烷-1,2-二醇(32.94g,433.5mmol)和K_2CO_3(2.0g,14.45mmol)于碳酸二乙酯(25.0mL,202.3mmol)中的混合物在110℃下搅拌8天。将反应混合物倾入1N NaOH(200mL)中并用EtOAc(3x200mL)萃取。将萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下浓缩,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.44-7.39(m,2H),6.91-6.87(m,2H),4.89(d,1H),3.95-3.90(m,1H),3.81-3.73(m,2H),1.14(d,3H)。

[1588] 步骤2:((1-(4-溴苯氧基)丙-2-基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷。在0℃下向1-(4-溴苯氧基)丙-2-醇(18.0g,77.9mmol)于CH_2Cl_2(200mL)中的搅拌溶液添加咪唑(7.94g,116.9mmol)和TBSCl(14.11g,93.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后倾入H_2O(200mL)中并用CH_2Cl_2(3x200mL)萃取。将萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下浓缩,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.44-7.40(m,2H),6.89-6.86(m,2H),4.13-4.08(m,1H),3.86-3.66(m,2H),1.14(d,3H),0.84(s,9H),0.059(s,3H),0.022(s,3H)。

[1589] 步骤3:(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)苯基)硼酸二异丙酯。在-78℃下在N_2下向((1-(4-溴苯氧基)丙-2-基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(5.0g,14.5mmol)于THF(300mL)中的搅拌溶液逐滴添加n-BuLi(于THF中1.6M,22.64mL,36.2mmol)。将反应混合物在所述温度下搅拌30分钟并逐滴添加B(iPrO)$_3$(5.04mL,21.7mmol)。将反应混合物温至室温并搅拌3小时。将反应混合物倾入饱和NH_4Cl水溶液(400mL)中并用EtOAc(3x1000mL)萃取。将合并的有机相干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1590] 步骤4:4-氨基-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮。将(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)苯基)硼酸二异丙酯(6.5g,16.5mmol)和胞嘧啶(1.8g,16.5mmol)于CH_3OH:H_2O(50mL;4:1)中的混合物在室温下暴露于空气搅拌30分钟。添加TMEDA(2.3mL,19.8mmol)和Cu(OAc)$_2$•H_2O(2.3g,16.5mmol)并将混合物在室温下暴露于空气搅拌48小时。将其在减压下浓缩以除去CH_3OH,并添加冷H_2O(100mL)。通过过滤收集沉淀物,用H_2O(5x50mL)和Et_2O(2x20mL)洗涤,并干燥,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.57(d,1H),7.21(d,2H),6.94(d,2H),5.73(d,1H),4.13-4.08(m,1H),3.87-3.86(m,1H),3.81-3.80(m,1H),1.17(d,3H),0.86(s,9H),0.09(s,3H),0.05(s,

3H)。LCMS[M+H]376.1。

[1591] 步骤5:(1-(4-((1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将4-氨基-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮(0.5g,1.33mmol)和1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物(1.01g,2.0mmol)于CH_3CN(15mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物通过硅胶上柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH)纯化,得到标题化合物。LCMS[M+H]673.1。

[1592] 步骤6:(1-(4-((1-(4-(2-羟基丙氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下向(1-(4-((1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.4g,0.59mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液添加TBAF(于THF中1.0M,2.4mL,2.38mmol)。将反应混合物温至室温并搅拌16小时。将反应混合物倾入饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)中并用CH_2Cl_2:MeOH(9:1,3x50mL)萃取。将萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下浓缩,并将残余物通过硅胶上柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH)纯化,得到标题化合物。LCMS[M+H]559.1。

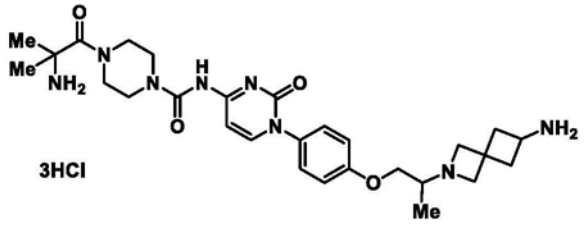
[1593] 步骤7:(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙氧基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下向(1-(4-((1-(4-(2-羟基丙氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.3g,0.53mmol)于CH_2Cl_2(5.0mL)中的搅拌溶液添加DMP(1.36g,3.22mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时,然后倾入饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)中并用CH_2Cl_2(3x50mL)萃取。将萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下在<35℃下浓缩,得到标题化合物。LCMS[M+H]557.1。

[1594] 步骤8:((外-3-(1-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下向(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙氧基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.3g,0.53mmol)和((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.137g,0.64mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液添加活化的4 Å分子筛,随后添加$NaBH_3CN$(0.67g,1.07mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶上柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH)纯化,得到标题化合物。LCMS[M+H]753.3。

[1595] 步骤9:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。向((外-3-(1-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.2g,0.26mmol)于二噁烷(3mL)中的搅拌溶液添加于二噁烷(5mL,20mmol)中的4MHCl。将混合物在室温下搅拌3小时,在减压下浓缩,并用Et_2O(10mL)研磨。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,D_2O,80℃)旋转异构体的混合物,δ8.40(d,1H),7.99(d,2H),7.74(d,2H),7.31(d,1H),4.97-4.90(m,1H),4.85-4.81(m,1H),4.51-4.45(m,

1H),4.40-4.29(m,14H),3.57(d,2H),2.65(s,2H),2.31(s,6H),2.10-2.0(m,4H)。LCMS[M+H]553.3。

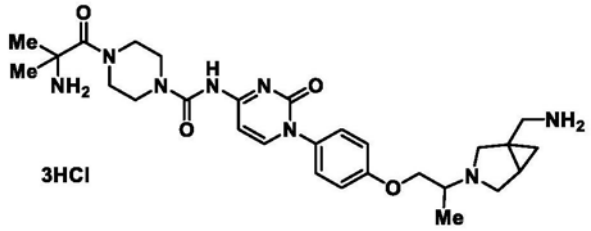
[1596] 化合物181

[1597] 

[1598] N-(1-(4-(2-(6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1599] 以与方案C-18类似的方式使用:(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙氧基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和N-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)旋转异构体的混合物,δ7.83(d,1H),7.28(d,2H),7.01(d,2H),6.60(d,1H),4.42-4.15(m,4H),4.14-4.01(m,2H),3.71-3.55(m,10H),2.76-2.66(m,1H),2.61-2.51(m,1H),2.48-2.31(m,2H),1.60(s,6H),1.21(d,3H)。LCMS[M+H]553.2。

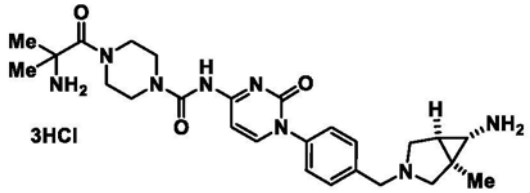
[1600] 化合物189

[1601] 

[1602] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

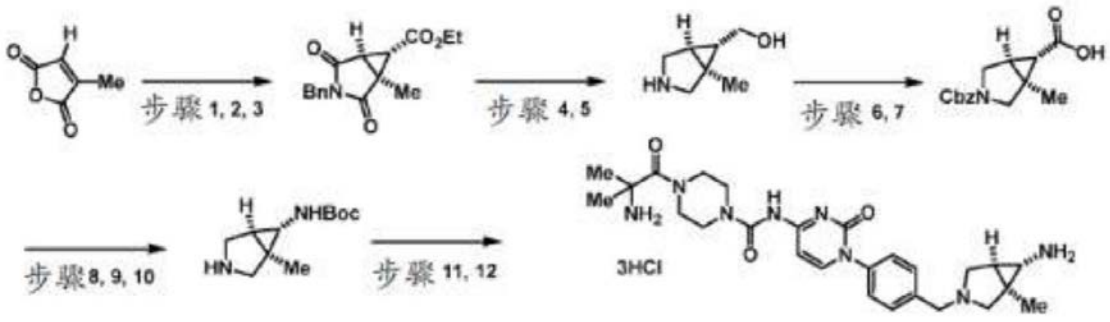
[1603] 以与方案C-18类似的方式使用:(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙氧基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)旋转异构体的混合物,δ7.75(d,1H),7.27(d,2H),7.02(d,2H),6.70(d,1H),4.32-4.14(m,2H),3.85-3.50(m,11H),3.42-3.35(m,1H),3.05-2.95(m,1H),1.98-1.90(m,1H),1.60(s,6H),1.45-1.35(m,3H),1.06-0.93(m,2H)。LCMS[M+H]553.2。

[1604] 化合物65

[1605] 

[1606] N-(1-(4-((外-6-氨基-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1607] 方案C-19

[1608] 

[1609] 试剂:1)苄胺,纯净,120℃,16小时。2)重氮乙酸乙酯,THF,66℃,24小时。3)加热,170℃3小时。4)$Li(AlH_4)$,THF,66℃,16小时。5)$Pd(OH)_2/C$,H_2,MeOH,室温16小时。6)CbzCl,NEt_3,CH_2Cl_2,0℃至室温,16小时。7)CrO_3,H_2SO_4,0℃,2小时。8)氯甲酸乙酯,NaN_3,丙酮,H_2O,0℃,2.5小时。9)$^{t-}$BuOH,PPTS,甲苯,100℃,16小时。10)$Pd(OH)_2/C$,H_2,MeOH,室温16小时。11)(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯,$Na(OAc)_3BH$,DIPEA,DCE,16小时。12)HCl/MeOH,室温,4小时。

[1610] 步骤1:1-苄基-3-甲基-1H-吡咯-2,5-二酮。在0℃下向3-甲基呋喃-2,5-二酮(6.0mL,55mmol)逐滴添加苄胺(6.0mL,55mmol),并将混合物加热至120℃持续16小时。将反应物冷却至室温并通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1611] 步骤2:5-苄基-6a-甲基-4,6-二氧代-1,3a,4,5,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-甲酸乙酯。在室温下向1-苄基-3-甲基-1H-吡咯-2,5-二酮(5.0g,25mmol)于THF(120mL)中的搅拌溶液添加重氮乙酸乙酯(3.9mL,28mmol)。将溶液加热至66℃持续24小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1612] 步骤3:外-3-苄基-1-甲基-2,4-二氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯。将5-苄基-6a-甲基-4,6-二氧代-1,3a,4,5,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-甲酸乙酯(3.5g,11mmol)加热至170℃持续3小时。将粗反应混合物冷却并通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1613] 步骤4:外-(3-苄基-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲醇。在0℃下向$LiAlH_4$(280mg,7.0mmol)于THF(50mL)中的搅拌悬浮液逐滴添加外-3-苄基-1-甲基-2,4-二氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(500mg,1.79mmol)于THF(10mL)中的溶液。将反应物加热至66℃持续16小时。将反应物冷却至0℃并在逐滴添加饱和NH_4Cl水溶液(1.0mL)后淬灭。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,添加Na_2SO_4(2.0g)并将悬浮液在室温下搅拌1小时。将粗反应混合物通过Celite®过滤并在减压下浓缩。将粗固体通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1614] 步骤5:外-(1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲醇。向外-(3-苄基-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲醇(275mg,1.3mmol)于MeOH(15mL)中的搅拌溶液添加$Pd(OH)_2/C$(28mg,0.20mmol)。将悬浮液在H_2气氛(1atm)下搅拌16小时。将反应混合物通过Celite®过滤并在减压下浓缩,得到粗标题化合物。

[1615] 步骤6:外-6-(羟基甲基)-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。在0℃下向外-(1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲醇(160mg,1.25mmol)和NEt_3(0.35mL,2.5mmol)于CH_2Cl_2(15mL)中的溶液添加氯甲酸苄酯(0.36mL,2.5mmol)。将溶液温至室温并

搅拌16小时。将反应物用CH_2Cl_2(50mL)稀释并用饱和$NaHCO_3$水溶液(1x50mL)洗涤。将有机层在减压下浓缩并通过柱色谱法(已烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1616] 步骤7:外-3-((苄氧基)羰基)-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸。向CrO_3(275mg,2.8mmol)于H_2O(0.5mL)中的溶液逐滴添加H_2SO_4(0.15mL)并搅拌10分钟。在0℃下将此溶液逐滴添加至丙酮(15mL)中的外-6-(羟基甲基)-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯并搅拌2小时。在添加iPrOH(2mL)后将反应淬灭,并用H_2O稀释。用Et_2O(2x50mL)萃取水层,并将合并的有机物用饱和NaCl水溶液(1x 75mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到粗标题化合物。

[1617] 步骤8:外-6-(叠氮基羰基)-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。在0℃下向外-3-((苄氧基)羰基)-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸(55mg,0.20mmol)和NEt_3(0.03mL,0.25mmol)于丙酮(10mL)中的溶液逐滴添加氯甲酸乙酯(0.024mL,0.25mmol)。将溶液在0℃下搅拌30分钟,之后逐滴添加叠氮化钠(130mg,2.0mmol)于H_2O(1mL)中的溶液。将溶液温至室温并搅拌2.5小时。将反应混合物用H_2O(15mL)稀释并用Et_2O(1x 30mL)萃取。将有机层用饱和NaCl水溶液(1x15mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到标题化合物。

[1618] 步骤9:外-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。向外-6-(叠氮基羰基)-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(60mg,0.19mmol)于甲苯中的溶液添加叔丁醇(1.05mL)和甲苯磺酸吡啶鎓(1.0mg 0.004mmol)。将反应混合物加热至100℃持续12小时。将粗反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法(EtOAc:Hex)纯化,得到标题化合物。

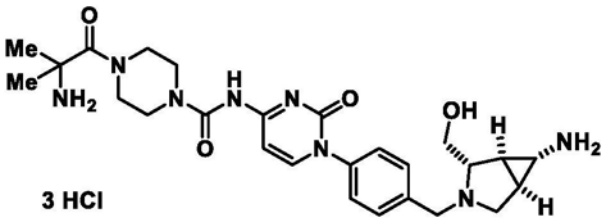
[1619] 步骤10:外-(1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯。向外-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(40mg,0.15mmol)于MeOH(15mL)中的溶液添加$Pd(OH)_2/C$(4mg,0.03mmol)。将悬浮液在H_2气氛(1atm)下搅拌16小时。将反应混合物通过Celite®过滤并在减压下浓缩,得到标题化合物。所述产物不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1620] 步骤11:(1-(4-((1-(4-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向如方案1中制备的(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.10mmol)于DCE(10mL)中的搅拌溶液添加外-(1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯(31mg,0.15mmol)、$Na(OAc)_3BH$(42mg,0.20mmol)和DIPEA(0.035mL,0.20mmol),并在室温下搅拌16小时。将反应混合物用10%NaOH(10mL)处理,并用CH_2Cl_2(2x10mL)萃取水层。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到粗标题化合物。

[1621] 步骤12:N-(1-(4-((6-氨基-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将(1-(4-((1-(4-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯溶解于HCl于MeOH的溶液(2N,5mL)中并搅拌4小时。将挥发物在减压下除去并通过反相HPLC(含0.1%TFA的H_2O:CH_3CN)纯化。MeOH中的HCl(2N,3x15mL)的添加和在减压下的蒸发

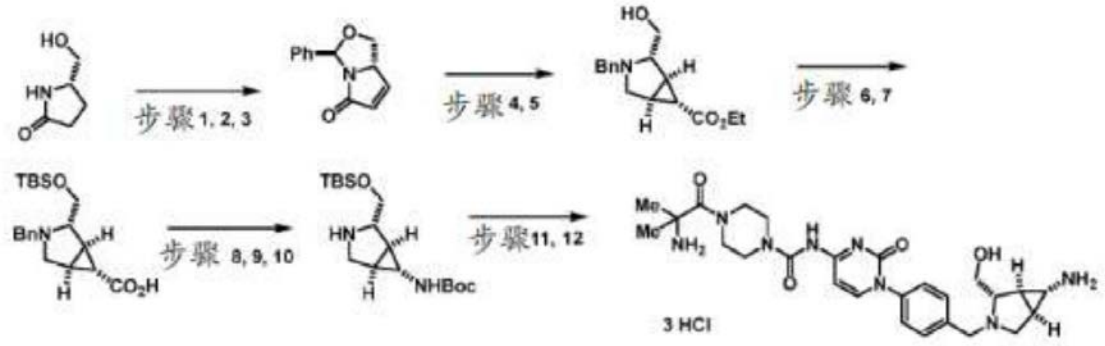
得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.03(d,1H),7.70(d,2H),7.58(d,2H),6.86(d,1H),4.49(s,2H),3.79(s,5H),3.75(s,6H),3.61(s,1H),2.91(s,1H),2.14(s,1H),1.75(s,6H),1.47(s,3H)。LCMS[M+H]509.3。

[1622] 化合物66

[1623] 

[1624] N-(1-(4-(((1R,2S,5R,6R)-6-氨基-2-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1625] 方案C-20

[1626] 

[1627] 试剂:1)苯甲醛,TsOH,PhMe 120℃,16小时。2)KHMDS,TMSCl,PhSeCl,-78℃至室温,16小时。3)H_2O_2,EtOAc,0℃,30分钟。4)(二甲基硫叶立德)乙酸乙酯,DMSO,室温,24小时5)BH_3·THF,THF,66℃,2小时。6)TBSCl,咪唑CH_2Cl_2,室温,16小时。7)Li(OH),THF:H_2O,室温,72小时。8)氯甲酸乙酯,NaN_3,丙酮,H_2O,0℃,2.5小时。9)t-BuOH,甲苯磺酸吡啶鎓,甲苯,100℃,16小时。10)$Pd(OH)_2/C$,H_2,MeOH,室温16小时。11)(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯,$NaBH_3CN$,MeOH,16小时。12)HCl/MeOH,室温,4小时。

[1628] 步骤1:(3R,7aS)-3-苯基四氢-3H,5H-吡咯并[1,2-c]噁唑-5-酮。在室温下向(S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮(5.0g,4.3mmol)于甲苯(100mL)中的悬浮液添加苯甲醛(5.3mL,5.2mmol)和TsOH(35mg,0.24mmol)。将悬浮液用迪安-斯达克分水器(Dean-Stark trap)加热至回流持续16小时。将反应混合物冷却至室温并在添加饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)之后淬灭。分离各层,并用EtOAc(2x100mL)萃取水相。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过柱色谱法(已烷:EtOAc)纯化得到标题化合物。

[1629] 步骤2:(3R,7aS)-3-苯基-6-(苯基硒基)四氢-3H,5H-吡咯并[1,2-c]噁唑-5-酮。在-78℃下在30分钟的跨度内向0.5M KHMDS(36mL,18mmol)于THF中的溶液逐滴添加THF(60mL)中的(3R,7aS)-3-苯基四氢-3H,5H-吡咯并[1,2-c]噁唑-5-酮(3.6g,17mmol)。将反应保持在-78℃下30分钟。逐滴添加THF(15mL)中的TMSCl(2.2mL,18mmol)。将反应在1小时内温至0℃并在0℃下保持3小时。在0℃下逐滴添加PhSeCl(3.2g,17mmol)于THF中的溶液。

将溶液温至室温并搅拌16小时。将反应混合物在添加饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)之后淬灭。分离各层,并用EtOAc(2x100mL)萃取水相。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1630] 步骤3:(3R,7aS)-3-苯基-1,7a-二氢-3H,5H-吡咯并[1,2-c]噁唑-5-酮。在0℃下向(3R,7aS)-3-苯基-6-(苯基硒基)四氢-3H,5H-吡咯并[1,2-c]噁唑-5-酮(14mmol)于EtOAc(30mL)中的溶液添加30%H_2O_2水溶液(7.5mL),并在0℃下搅拌30分钟。将反应物分配于H_2O(100mL)与EtOAc(80mL)之间。将有机层用饱和NaCl水溶液(1x100mL)洗涤并在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化得到标题化合物。

[1631] 步骤4:(3R,5aS,6S,6aR,6bS)-5-氧代基-3-苯基六氢-3H-环丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-6-甲酸乙酯。向(3R,7aS)-3-苯基-1,7a-二氢-3H,5H-吡咯并[1,2-c]噁唑-5-酮(980mg,4.8mmol)于DMSO(2.5mL)中的溶液添加2-(二甲基-14-硫叶立德)乙酸乙酯(2.1g,14mmol),将反应混合物搅拌24小时。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用Et_2O(2x50mL)萃取。将合并的有机物用饱和NaCl水溶液(1x50mL)洗涤并在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化得到标题化合物。

[1632] 步骤5:(1R,2S,5S,6R)-3-苄基-2-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯。在0℃下向(3R,5aS,6S,6aR,6bS)-5-氧代基-3-苯基六氢-3H-环丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-6-甲酸乙酯(820mg,3.0mmol)于THF(12mL)中的溶液逐滴添加1.0M BH_3·THF(4.8mL,4.8mmol)。将溶液加热至66℃持续1小时。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将粗固体溶解于于MeOH中的2N HCl中并加热至回流2小时。将反应物冷却至室温并在减压下浓缩。将粗固体溶解于$CHCl_3$(50mL)中并用20%K_2CO_3(1x50mL)洗涤。用$CHCl_3$(2x50mL)萃取水层并将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化得到标题化合物。

[1633] 步骤6:(1R,2S,5S,6R)-3-苄基-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯。向(1R,2S,5S,6R)-3-苄基-2-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(340mg,1.3mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的溶液添加咪唑(130mg,2.0mmol)和TBSCl(230mg,1.6mmol),将反应混合物搅拌16小时。将粗混合物在减压下浓缩并将固体溶解于EtOAc(50mL)中并用H_2O(1x50mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化得到标题化合物。

[1634] 步骤7:(1R,2S,5S,6R)-3-苄基-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸。在室温下向(1R,2S,5S,6R)-3-苄基-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(420mg,1.1mmol)于THF/H_2O(8mL/4mL)中的悬浮液添加Li(OH)(270mg,11mmol)并搅拌72小时。将反应混合物在减压下浓缩并用H_2O(25mL)稀释。将水层用Et_2O(1x25mL)洗涤并用2N HCl酸化至pH 2。用CH_2Cl_2(3x25mL)萃取水层。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1635] 步骤8:(1R,2S,5S,6R)-3-苄基-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羰基叠氮化物。在0℃下向(1R,2S,5S,6R)-3-苄基-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸(130mg,0.36mmol)和NEt_3(0.06mL,0.43mmol)于丙酮(10mL)中的溶液逐滴添加氯甲酸乙酯(0.04mL,0.43mmol)。将溶液在0℃下搅拌30分钟,并逐滴添加叠氮化钠(230mg,3.6mmol)于H_2O(1.5mL)中的溶液。将

溶液温至室温并搅拌2.5小时。将反应混合物用H_2O(25mL)稀释并用Et_2O(1x30mL)萃取。将有机层用饱和NaCl水溶液洗涤,经Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到粗标题化合物。

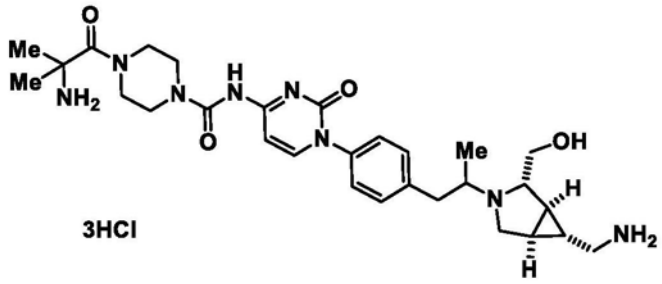
[1636] 步骤9:((1R,2S,5R,6R)-3-苄基-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯。向(1R,2S,5S,6R)-3-苄基-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羰基叠氮化物(125mg,0.34mmol)于甲苯中的溶液添加叔丁醇(1.5mL)和甲苯磺酸吡啶鎓(2.0mg 0.008mmol)。将反应混合物加热至100℃持续12小时。将粗反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法(EtOAc/Hex)纯化,得到标题化合物。

[1637] 步骤10:((1R,2S,5R,6R)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯。向((1R,2S,5R,6R)-3-苄基-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯(44mg,0.15mmol)于MeOH(15mL)中的溶液添加$Pd(OH)_2/C$(4mg,0.03mmol)。将悬浮液在H_2气氛(1atm)下搅拌16小时。将反应混合物通过Celite®过滤并在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1638] 步骤11:(1-(4-((1-(4-(((1R,2S,5R,6R)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(44mg,0.09mmol)于MeOH(10mL)中的溶液添加((1R,2S,5R,6R)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯(37mg,0.10mmol)、$NaBH_3CN$(11mg,0.17mmol)。将溶液在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩并溶解于$CHCl_3$(10mL)中。将溶液用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)洗涤并用CH_2Cl_2(2x10mL)萃取水层。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到粗标题化合物。

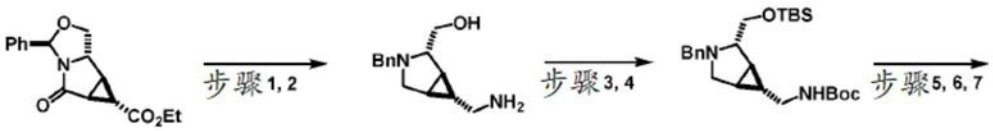
[1639] 步骤12:N-(1-(4-(((1R,2S,5R,6R)-6-氨基-2-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将(1-(4-((1-(4-(((1R,2S,5R,6R)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯溶解在HCl于MeOH中的溶液(2N,5mL)中并搅拌4小时。将挥发物在减压下除去,并将粗固体通过反相HPLC(H_2O:CH_3CN:TFA)纯化并在减压下浓缩。MeOH中的HCl(2N,3x15mL)的添加和在减压下的蒸发得到标题化合物。^1H NMR(500MHz,D_2O)δ7.97(d,1H),7.72(d,2H),7.62(d,2H),6.92(d,1H),4.69-4.61(m,1H),4.45(s,1H),4.14(s,2H),4.07-3.94(m,1H),3.83(br s,4H),3.78(br s,5H),3.40-3.35(m,1H),3.20(s,1H),2.53-2.41(m,2H),1.80(s,6H)。LCMS[M+H]525.3。

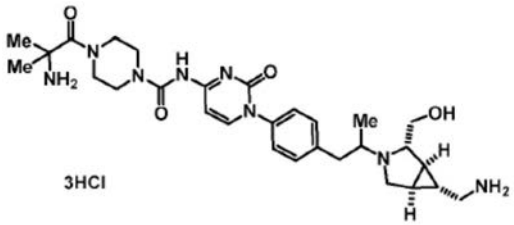
[1640] 化合物157

[1641] 

[1642] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((1S,2S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-2-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1643] 方案C-21



[1644] 

[1645] 试剂:1)NH_3,MeOH,室温,24小时。2)$LiAlH_4$,THF,66℃,16小时。3)Boc_2O,Et_3N,CH_2Cl_2,室温,16小时。4)TBSCl,咪唑,CH_2Cl_2,室温,16小时。5)$Pd(OH)_2/C$,H_2,MeOH,室温6)$NaBH_3CN$,MeOH,16小时。7)HCl/MeOH,室温,4小时。

[1646] 步骤1:(3R,5aS,6S,6aS,6bS)-5-氧代基-3-苯基六氢-3H-环丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-6-甲酰胺。在室温下向(3R,5aS,6S,6aR,6bS)-5-氧代基-3-苯基六氢-3H-环丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-6-甲酸乙酯(100mg,0.36mmol)于MeOH(10mL)中的溶液添加7N NH_3(5mL)。将溶液在室温下搅拌24小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法(EtOAc:MeOH)纯化,得到标题化合物。

[1647] 步骤2:((1S,2S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-苄基-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-基)甲醇。在0℃下向$LiAlH_4$(50mg,1.2mmol)于THF(10mL)中的搅拌悬浮液逐滴添加(3R,5aS,6S,6aS,6bS)-5-氧代基-3-苯基六氢-3H-环丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-6-甲酰胺(80mg,0.33mmol)于THF(2mL)中的溶液。将反应物加热至66℃持续16小时。将反应混合物冷却至0℃,并在添加饱和Na_2SO_4水溶液(0.5mL)后淬灭。将悬浮液用EtOAc(50mL)稀释并通过Celite®过滤。将滤液在减压下浓缩并通过快速色谱法($CHCl_3$:MeOH)纯化,得到标题化合物。

[1648] 步骤3:(((1S,2S,5R,6R)-3-苄基-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。在室温下向((1S,2S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-苄基-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-基)甲醇(45mg,0.19mmol)于CH_2Cl_2中的溶液添加Et_3N(0.04mL 0.29mmol)和二碳酸二叔丁酯(50mg,0.23mmol)。将反应混合物搅拌2小时并在减压下浓缩。将固体溶解于EtOAc(30mL)中并用饱和$NaHCO_3$(1x30mL)洗涤。将有机层在减压下浓缩并通过快速色谱

法(Hex:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

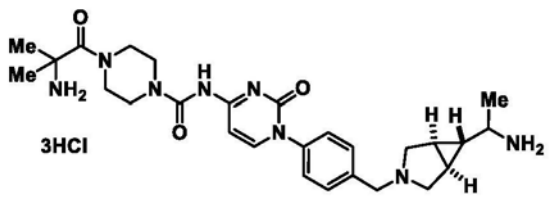
[1649] 步骤4:(((1S,2S,5R,6R)-3-苄基-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。在室温下向(((1S,2S,5R,6R)-3-苄基-2-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,0.18mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的溶液添加咪唑(20mg,0.30mmol)和TBSCl(45mg,0.30mmol),并将溶液在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,溶解于EtOAc(50mL)中并用H_2O(1x50mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过快速色谱法(己烷:EtOAc)纯化得到标题化合物。

[1650] 步骤5:(((1R,2S,5R,6R)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。向(((1S,2S,5R,6R)-3-苄基-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.13mmol)于MeOH(15mL)中的溶液添加$Pd(OH)_2/C$(5mg,0.04mmol)。将悬浮液在H_2气氛(1atm)下搅拌16小时。将反应混合物通过Celite®过滤并在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1651] 步骤6:(1-(4-((1-(4-(2-((1S,2S,5R,6R)-6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(48mg,0.09mmol)于MeOH(10mL)中的溶液添加(((1R,2S,5R,6R)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(41mg,0.12mmol)、$NaBH_3CN$(11mg,0.18mmol)。将溶液在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,溶解于$CHCl_3$中,用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)洗涤,并用CH_2Cl_2(2×10mL)萃取水层。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1652] 步骤7:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((1S,2S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将(1-(4-((1-(4-(2-((1S,2S,5R,6R)-6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯溶解于HCl于MeOH(5mL)中的2N溶液中并搅拌4小时。将挥发物在减压下除去,并将粗固体通过反相HPLC(H_2O:CH_3CN:TFA)纯化并在减压下浓缩。MeOH中的HCl(2N,3x15mL)的添加和在减压下的蒸发得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ7.97-7.92(m,1H),7.53-7.42(m,4H),6.85(d,1H),4.30(s,1H),4.17-3.96(m,3H),3.89-3.68(m,10H),3.39-3.32(m,1H),3.08-2.76(m,3H),2.18-2.05(m,1H),2.05-1.95(m,1H),1.75(s,6H),1.72-1.56(m,1H),1.34-1.20(m,3H)。LCMS[M+H]:567.3。

[1653] 化合物73

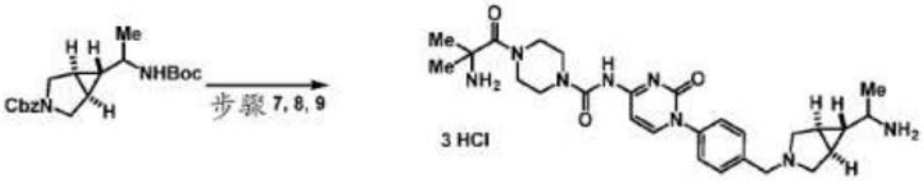
[1654] 

[1655] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-(1-氨基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1656] 方案C-22



[1657]



[1658] 试剂:)DMP,CH_2Cl_2室温,4小时2)MeMgCl,THF,-78℃至室温,16小时3)MsCl,NEt_3,CH_2Cl_2,0℃,4小时4)NaN_3,DMF,80℃5)PPh_3,THF,H_2O,45℃16小时6)Boc_2O,CH_2Cl_2室温,16小时7)H_2,$Pd(OH)_2$,MeOH室温,16小时8)(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯,CH_3CN,$NaBH(OAc)_3$,室温16小时9)HCl/MeOH,室温4小时。

[1659] 步骤1.外-6-甲酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。向外-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(500mg,2.02mmol)于CH_2Cl_2(100mL)中的溶液添加DMP(1.37g,3.23mmol)。将溶液搅拌4小时。将反应混合物用$NaHCO_3$:$Na_2S_2O_3$(1x100mL)溶液洗涤,并将有机层经Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩,并通过柱色谱法(Hex:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1660] 步骤2:外-6-(1-羟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。在-78℃下在30分钟的跨度内向外-6-甲酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(370mg,1.5mmol)于THF(15mL)中的溶液逐滴添加3MMeMgCl(1.00mL,3.0mmol)。将溶液温至室温并搅拌16小时。将有机层用饱和柠檬酸水溶液(1x15mL)洗涤,并将有机层经Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩,得到粗标题化合物。

[1661] 步骤3:外-6-(1-((甲基磺酰基)氧基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。在0℃下在5分钟的跨度内向外-6-(1-羟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(260mg,1.0mmol)于Et_3N(0.4mL,3.0mmol)和CH_2Cl_2(10mL)中的溶液逐滴添加MsCl(0.14mL,2.0mmol)。将溶液搅拌4小时,然后用$NaHCO_3$(1x20mL)洗涤。用CH_2Cl_2(1x20mL)萃取水层。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其直接用于下一步骤中。

[1662] 步骤4:外-6-(1-叠氮基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。向外-6-(1-((甲基磺酰基)氧基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(假定1.0mmol)于DMF(12mL)中的溶液添加NaN_3(325mg,5.0mmol)。将溶液温至80℃并搅拌16小时。添加EtOAc(50mL)并将溶液用饱和LiCl水溶液(4x20mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,并通过柱色谱法(Hex:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1663] 步骤5:外-6-(1-氨基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。向外-6-(1-叠氮基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(220mg,0.8mmol)于THF:H_2O(15:2mL)中的溶液添加PPh_3(403mg,1.60mmol)。将溶液温至45℃并搅拌16小时。将溶液在减压下浓缩

并通过柱色谱法(Hex:EtOAc,然后EtOAc:MeOH:NH_4OH)纯化,得到标题化合物。

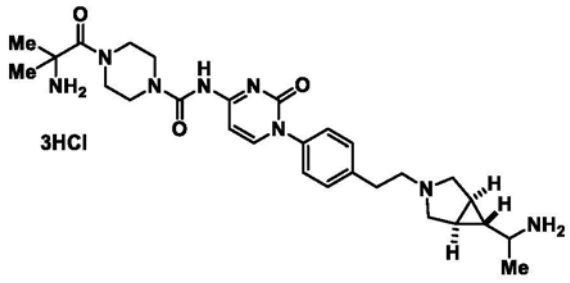
[1664] 步骤6:外-6-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)苄基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸酯。向外-6-(1-氨基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(37mg,0.14mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的溶液添加Boc_2O(37mg,0.17mmol)和NEt_3(0.04mL,0.3mmol)。将溶液搅拌16小时。将溶液在减压下浓缩并通过柱色谱法(Hex:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1665] 步骤7:(1-(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。向外-6-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(42mg,0.11mmol)于MeOH(10mL)中的脱气溶液添加$Pd(OH)_2$(4mg,0.04mmol)。将反应物在室温下在H_2气氛下搅拌16小时。将反应混合物通过Celite®垫过滤并用MeOH(5x20mL)洗涤。将合并的有机物在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1666] 步骤8:(1-(外-3-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。向(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(20mg,0.05mmol)于MeOH(10mL)中的溶液添加(1-(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(21mg,0.05mmol)、$NaBH_3CN$(5mg,0.10mmol)。将溶液在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗固体溶解于$CHCl_3$中。将溶液用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)洗涤并用CH_2Cl_2(2x10mL)萃取水层。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1667] 步骤9:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-(1-氨基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将(1-(外-3-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯盐溶解于HCl于MeOH(5mL)中的2N溶液中并搅拌4小时。将挥发物在减压下除去,并通过反相HPLC(H_2O:CH_3CN:TFA)纯化。MeOH中的HCl(2N,3x15mL)的添加和在减压下的蒸发得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ7.92(d,1H),7.64(d,2H),7.52(d,2H),6.82(d,1H),4.44(s,2H),3.81-3.54(m,12H),2.83(s,1H),2.11-1.97(m,2H),1.70(s,6H),1.32(d,3H),1.29-1.22(m,1H)。LCMS[M+H]:523.3。

[1668] 化合物134

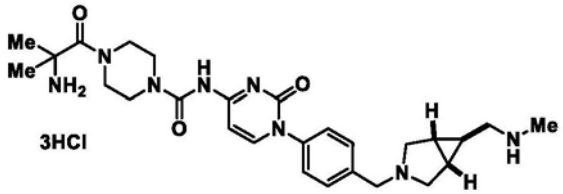
[1669] 

[1670] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-(1-氨基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1671] 以与方案C-22类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备并且得到(1-(3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ

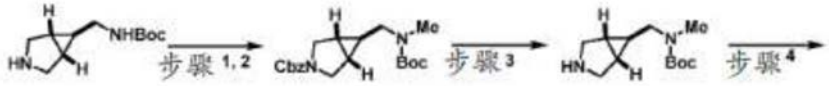
7.85(d,1H),7.44(d,2H),7.39(d,2H),6.82(d,1H),3.83-3.64(m,10H),3.57-3.42(m,4H),3.09(d,2H),2.86(s,1H),2.08-1.94(m,2H),1.70(s,6H),1.35(d,3H),1.22-1.16(m,1H)。LCMS[M+H]537.5。

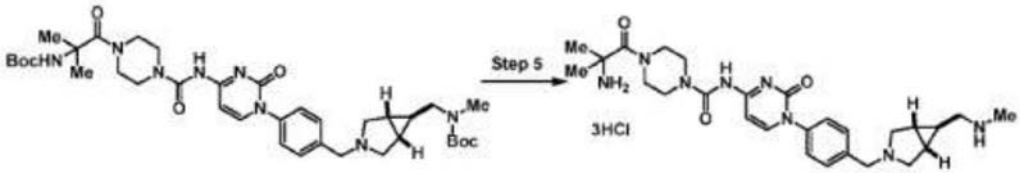
[1672] 化合物75

[1673] 

[1674] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-((甲基氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1675] 方案C-23



[1676] 

[1677] 试剂:1)CbzCl,Et_3N,CH_2Cl_2,0℃至室温,16小时2)NaH,MeI,THF,0℃,3小时3)H_2,Pd/C,MeOH,室温,16小时4)$NaBH(OAc)_3$;4)(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。MeCN。$NaBH(OAc)_3$,室温。16小时5)HCl/MeOH,室温4小时。

[1678] 步骤1:外-6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。在0℃下向((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(212mg,1.00mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的溶液添加Et_3N(0.21mL,1.5mmol)和氯甲酸苄酯(0.17mL,1.2mmol)。将反应物温至室温并搅拌16小时。将反应混合物用CH_2Cl_2(50mL)稀释,用H_2O(1x50mL)洗涤,并将有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物

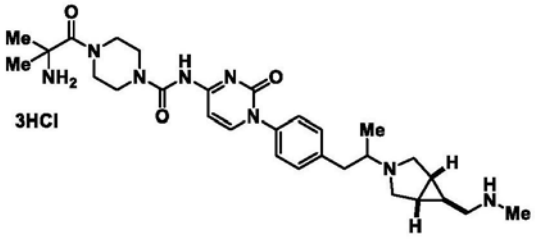
[1679] 步骤2:外-6-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。在0℃下向外-6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(290mg,0.85mmol)于THF(10mL)中的溶液添加矿物油(44mg 1.1mmol)中的NaH分散液。将反应物在0℃下搅拌1小时,之后添加MeI(0.11mL,1.7mmol)。将反应混合物在室温下再搅拌3小时。将饱和NH_4Cl水溶液(10mL)添加至反应物,并分离双相反应物。将水层用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到所需化合物。

[1680] 步骤3:((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯。向外-6-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(250mg,0.70mmol)的溶液添加a Pd/C(25mg,0.24mmol)。将气氛抽真空并用H_2替代。将反应混合物在室温下在1atm H_2下搅拌16小时。将反应混合物通过Celite®过滤并浓缩,得到标题化合物。

[1681] 步骤4:((1R,5S,6s)-3-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯。向(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(18mg,0.05mmol)于MeOH(10mL)中的溶液添加((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(20mg,0.05mmol)和$NaBH_3CN$(4mg,0.08mmol)。将溶液在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩并溶解于$CHCl_3$中。将溶液用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)洗涤并用CH_2Cl_2(2x10mL)萃取水层。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到标题化合物。

[1682] 步骤5:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-((甲基氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。溶解于HCl于MeOH(5mL)中的2N溶液中并搅拌4小时。将挥发物在减压下除去,并将粗固体通过反相HPLC(H_2O:CH_3CN:TFA)纯化并在减压下浓缩。MeOH中的HCl(2N,3x15mL)的添加和在减压下的蒸发得到标题化合物A。LCMS[M+H]523.2。

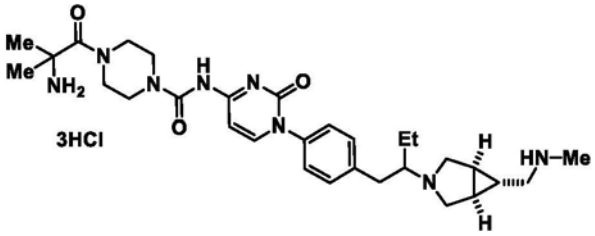
[1683] 化合物138

[1684] 

[1685] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(外-6-((甲基氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1686] 以与方案C-23类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ8.04(s,1H),7.46(d,4H),6.83(d,1H),3.96-3.63(m,12H),3.62-3.37(m,2H),3.06(d,2H),2.86(t,1H),2.75(s,3H),2.08(s,2H),1.75(s,6H),1.45-1.21(m,4H)。LCMS[M+H]551.4。

[1687] 化合物221

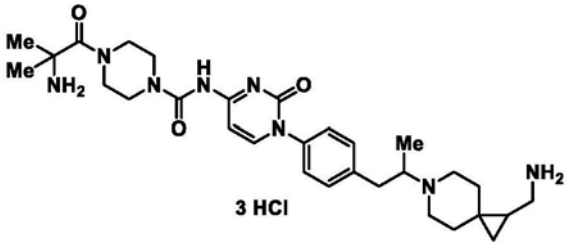
[1688] 

[1689] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((外)-6-((甲基氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丁基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

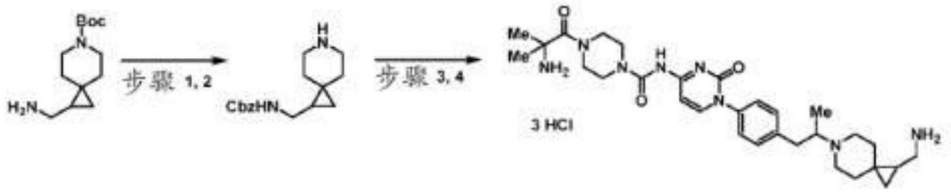
[1690] 以与方案C-23类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丁基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^1H NMR(400MHz,D_2O)

δ7.95(d,1H),7.50(d,2H),7.45(d,2H),6.85(d,1H),3.89-3.70(m,10H),3.69-3.57(m,3H),3.29-3.21(m,1H),3.17-3.07(m,1H),3.04(d,2H),2.74(s,3H),2.05(s,2H),1.83-1.70(m,2H),1.75(s,6H),1.41(s,1H),0.96(t,3H)。LCMS[M+H]565.4。

[1691] 化合物237

[1692] 

[1693] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(1-(氨基甲基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐方案C-24

[1694] 

[1695] 试剂:步骤:1)CBzCl,TEA,CH_2Cl_2,室温,16小时2)4M于二噁烷中的HCl,室温,3小时。3)(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)-3-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯,$NaBH_3CN$,MeOH,室温,36天4)浓HCl,室温,3小时。

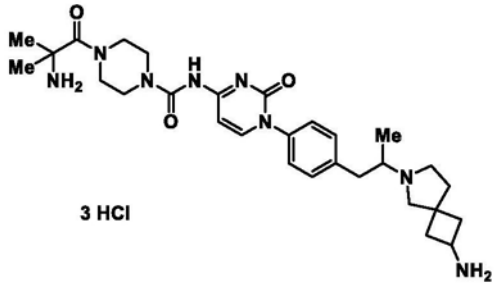
[1696] 步骤1:1-((((苄氧基)羰基)氨基)甲基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯。在0℃下向1-(氨基甲基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(0.25g,1.1mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液添加TEA(0.3mL,2.1mmol)和CBzCl(0.6mL,4.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物倾入H_2O(100mL)中并用CH_2Cl_2(3x30mL)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩并通过柱色谱法(己烷:EtOAc 85:15)纯化,得到标题化合物(0.2g,64%)。LCMS[M+H]-100 275.1。

[1697] 步骤2:((6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)甲基)氨基甲酸苄酯。在0℃下向1-((((苄氧基)羰基)氨基)甲基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(0.2g,0.5mmol)于二噁烷(5mL)中的搅拌溶液添加4M于二噁烷(5mL)中的HCl。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过反相色谱法(H_2O:CH_3CN,70:30)纯化,得到标题化合物(0.18g,定量)。LCMS[M+H]275.2。

[1698] 步骤3:(1-(4-((1-(4-(2-(1-((((苄氧基)羰基)氨基)甲基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下向(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.25g,0.5mmol)和((6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)甲基)氨基甲酸苄酯(0.15g,0.6mmol)于MeOH(5.0mL)中的搅拌溶液添加活化的4 Å分子筛(1.5g)和$NaBH_3CN$(0.06g,0.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌36天。将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH,93:7)纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(0.2g,定量)。LCMS[M+H]799.8。

[1699] 步骤4:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(1-(氨基甲基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。在0℃下将浓HCl(5mL)添加至(1-(4-((1-(4-(2-(1-((((苄氧基)羰基)氨基)甲基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.2g,0.3mmol)中。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(0.02g,10%)。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):旋转异构体的混合物,δ7.82(d,1H),7.32.7.27(m,4H),6.67(d,1H),3.71-3.50(m,8H),3.49-3.39(m,3H),3.21-3.07(m,4H),2.78-2.76(m,2H),2.19-2.12(m,2H),1.57(s,6H),1.40(d,1H),1.12(d,3H),1.25-1.03(m,1H),0.74-0.73(m,1H),0.50-0.38(m,1H)。LCMS[M+H]565.5。

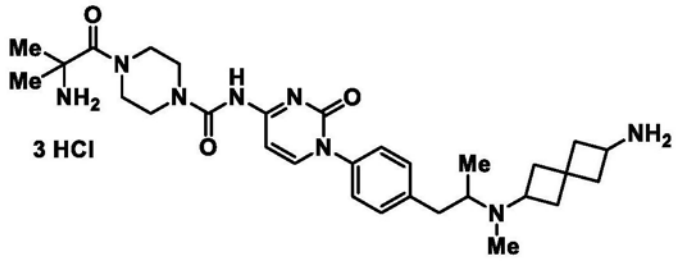
[1700] 化合物225

[1701] 

[1702] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(2-氨基-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1703] 以与方案C-24类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和2-氨基-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.87(d,1H),7.32-7.27(m,4H),6.65(d,1H),3.78-3.70(m,2H),3.67-3.57(m,11H),3.30-3.14(m,4H),2.71(t,1H),2.46-2.44(m,1H),2.35-2.32(m,2H),2.26-2.14(m,3H),2.04-2.02(m,1H),1.56(s,6H),1.09(d,3H)。LCMS[M+H]591.3。

[1704] 化合物191

[1705] 

[1706] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((6-氨基螺[3.3]庚-2-基)(甲基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐方案C-25

[1707] 

[1708] 试剂:步骤1)福尔马林,$NaBH_3CN$,4Å分子筛,MeOH,16小时,室温。2)MeOH中的HCl,

4小时室温。

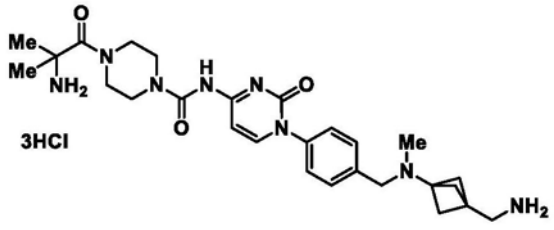
[1709] 步骤1:(1-(4-((1-(4-(2-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)(甲基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(1-(4-((1-(4-(2-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.04mmol)于MeOH(5mL)中的溶液添加福尔马林(0.04mL,0.4mmol)、4Å 分子筛(200mg)和$NaBH_3CN$(5mg,0.08mmol)。将反应物在室温下搅拌16小时。将反应混合物通过Celite®过滤并在减压下浓缩,溶解于$CHCl_3$(10mL)中并用10%NaOH水溶液(1x15mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1710] 或者,此化合物可由相应的烷基卤制备

[1711] 步骤1:(1-(4-((1-(4-(2-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)(甲基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在室温下向(1-(4-((1-(4-(2-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.04mmol)和K_2CO_3(11mg,0.08mmol)于DMF(0.2mL)中的悬浮液添加2-溴丙烷(0.010mL,0.08mmol)。将反应物在85℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(10mL)稀释并用饱和LiCl水溶液(2x10mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1712] 步骤2:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((6-氨基螺[3.3]庚-2-基)(甲基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将(1-(4-((1-(4-(2-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)(甲基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯溶解在HCl于MeOH中的溶液(2N,5mL)中并在室温下搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗固体通过反相HPLC(H_2O:CH_3CN:TFA)纯化。HCl/MeOH的添加和在减压下的蒸发得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ8.10(d,1H),7.53-7.42(m,4H),6.81(d,1H),4.03-3.87(m,1H),3.79(s,4H),3.75(s,6H),3.29-3.13(m,1H),2.99(t,1H),2.77-2.69(m,3H),2.69-2.53(m,2H),2.53-2.24(m,6H),1.74(s,6H),1.30-1.14(m,3H)。LCMS[M+H]565.4。

[1713] 化合物174

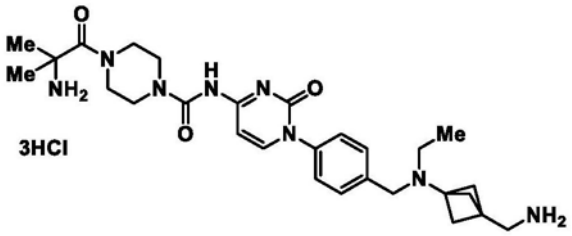
[1714] 

[1715] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(((3-(氨基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)(甲基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1716] 以与方案C-25类似的方式由(1-(4-((1-(4-(((3-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和甲醛制备。^1H NMR(400Mz,D_2O):旋转

异构体的混合物,δ7.83(d,1H),7.56(d,2H),7.46(d,2H),6.65(d,1H),4.41-4.21(m,2H),3.61(m,8H),3.24(s,2H),2.62(s,3H),2.17(s,6H),1.62(s,6H)。LCMS[M+H]523.4。

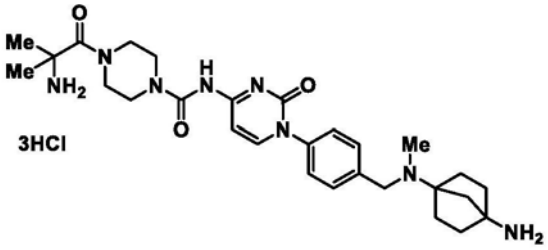
[1717] 化合物175

[1718] 

[1719] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(((3-(氨基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)(乙基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1720] 以与方案C-25类似的方式由(1-(4-((1-(4-(((3-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和乙醛制备。^{1}H NMR(400Mz,D_2O):旋转异构体的混合物,δ7.79(d,1H),7.56(d,2H),7.44(d,2H),6.75(d,1H),4.40-4.30(m,2H),3.69-3.55(m,8H),3.25-3.14(m,4H),2.17(s,6H),1.60(s,6H),1.18(t,3H)。LCMS[M+23]559.3。

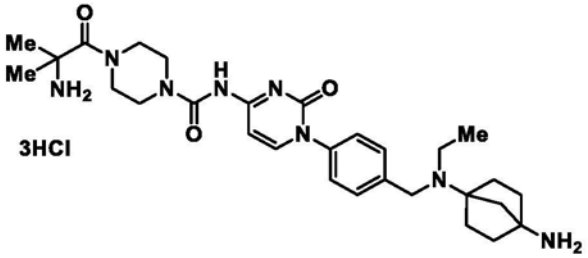
[1721] 化合物164

[1722] 

[1723] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(((4-氨基双环[2.2.1]庚-1-基)(甲基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1724] 以与方案C_25类似的方式使用(1-(4-((1-(4-(((4-((叔丁氧基羰基)氨基)双环[2.2.1]庚-1-基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):旋转异构体的混合物,δ7.72(d,1H),7.46(d,2H),7.35(d,2H),6.63(d,1H),4.45(m,1H),4.05-3.95(m,1H),3.65-3.45(m,8H),2.56(s,3H),2.20-1.80(m,10H),1.50(s,6H)。LCMS[(M+2H)/2]269.11。

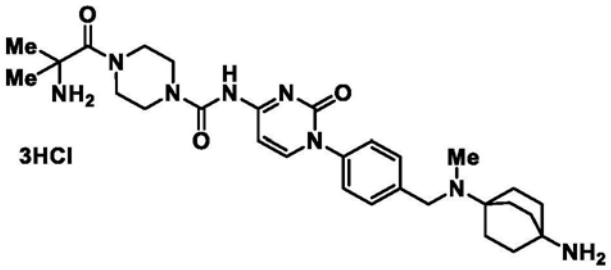
[1725] 化合物166

[1726] 

[1727] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(((4-氨基双环[2.2.1]庚-1-基)(乙基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1728] 以与方案C-25类似的方式使用(1-(4-((1-(4-(((4-((叔丁氧基羰基)氨基)双环[2.2.1]庚-1-基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和乙醛制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)旋转异构体的混合物,δ7.77(d,1H),7.56(d,2H),7.41(d,2H),6.70(d,1H),4.55-4.45(m,1H),4.29-4.21(m,1H),3.70-3.50(m,8H),3.38-3.20(m,2H),2.20-1.85(m,10H),1.56(s,6H),0.98(t,3H)。LCMS[M+H]551.2。

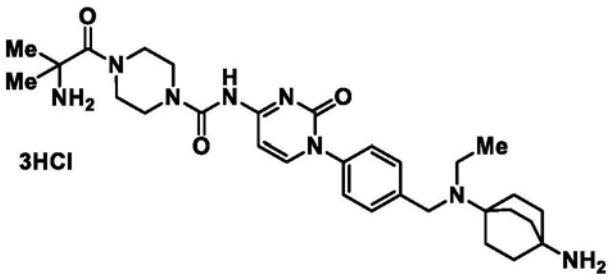
[1729] 化合物165

[1730] 

[1731] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(((4-氨基双环[2.2.2]辛-1-基)(甲基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1732] 以与方案C-25类似的方式使用(1-(4-((1-(4-(((4-((叔丁氧基羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和甲醛制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)旋转异构体的混合物,δ7.86(d,1H),7.50(d,2H),7.41(d,2H),6.68(d,1H),4.67(m,1H),3.90-3.80(m,1H),3.70-3.55(m,8H),2.53(s,3H),2.15-2.02(m,6H)1.95-1.89(m,6H),1.56(s,6H)。LCMS[M+H]551.35

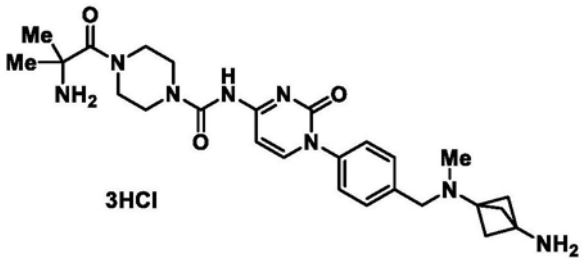
[1733] 化合物172

[1734] 

[1735] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(((4-氨基双环[2.2.2]辛-1-基)(乙基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1736] 以与方案C-25类似的方式使用(1-(4-((1-(4-(((4-((叔丁氧基羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和乙醛制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)旋转异构体的混合物,δ8.39(d,1H),8.26(d,2H),8.12(d,2H),7.33(d,1H),4.63-4.58(m,1H),4.15-4.05(m,1H),3.68-3.55(m,8H),3.45-3.35(m,1H),3.12-3.07(m,1H),2.21-2.05(m,6H),2.00-1.85(m,6H),1.57(s,6H),0.88(t,3H)。LCMS[(M+2H)/2]283.3。

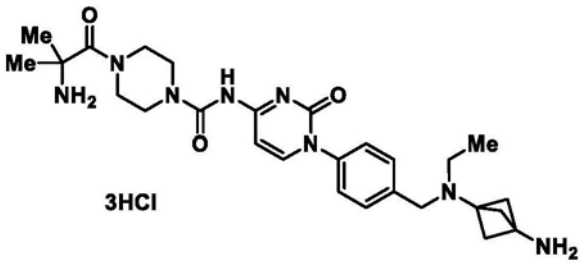
[1737] 化合物169

[1738] 

[1739] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(((3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)(甲基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1740] 以与方案C-25类似的方式使用(1-(4-((1-(4-(((3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和甲醛制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)旋转异构体的混合物,δ7.76(d,1H),7.52(d,2H),7.42(d,2H),6.71(d,1H),4.31(s,2H),3.68-3.57(m,8H),2.64(s,3H),2.45(s,6H),1.57(s,6H)。LCMS[M+H]509.2。

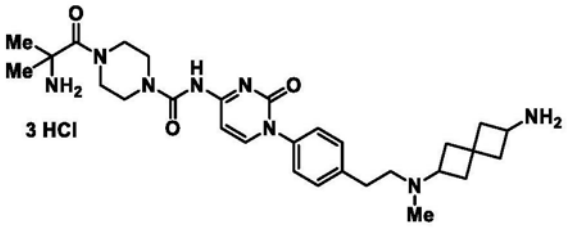
[1741] 化合物170

[1742] 

[1743] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(((3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)(乙基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1744] 以与方案C-25类似的方式使用(1-(4-((1-(4-(((3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和乙醛制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)旋转异构体的混合物,δ7.73(d,1H),7.52(d,2H),7.40(d,2H),6.71(d,1H),4.35(s,2H),3.68-3.55(m,8H),3.18-3.14(m,2H),3.44(s,6H),1.57(s,6H),1.15(t,3H)。LCMS[M+H]523.2。

[1745] 化合物193

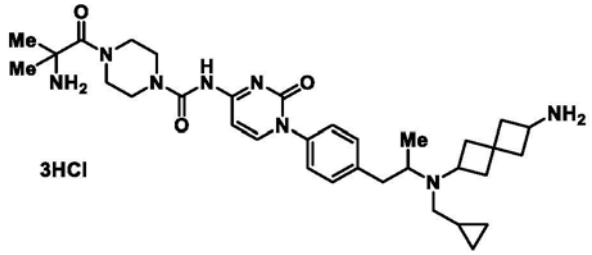
[1746] 

[1747] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((6-氨基螺[3.3]庚-2-基)(甲基)氨基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[1748] 以与方案C-25类似的方式由(1-(4-((1-(4-(2-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)氨基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和甲醛制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ7.99(d,1H),7.49(d,2H),7.44(d,2H),6.83(d,1H),3.84-3.70(m,8H),3.50-3.40(m,1H),3.29-

3.15(m,2H),3.13-3.03(m,1H),2.81(d,3H),2.65-2.52(m,2H),2.50-2.38(m,2H),2.33-2.24(m,4H),1.73(s,6H)。LCMS[M+H]:551.3。

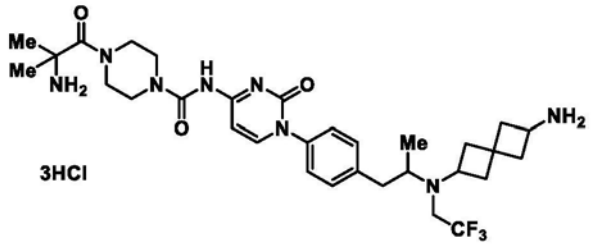
[1749] 化合物194

[1750] 

[1751] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((6-氨基螺[3.3]庚-2-基)(环丙基甲基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[1752] 以与方案C-25类似的方式由(1-(4-((1-(4-(2-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和环丙烷甲醛制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.93(d,1H),7.47(d,2H),7.45(d,2H),6.85(d,1H),4.10-3.95(m,1H),3.91-3.68(m,10H),3.33-3.22(m,1H),3.21-3.02(m,2H),3.02-2.81(m,1H),2.77-2.65(m,1H),2.62-2.41(m,4H),2.36-2.27(m,2H),1.75(s,6H),1.34-1.24(m,2H),1.24-1.19(m,2H),1.19-1.08(m,1H),0.88-0.73(m,2H),0.51-0.35(m,2H)。LCMS[M+H]605.4。

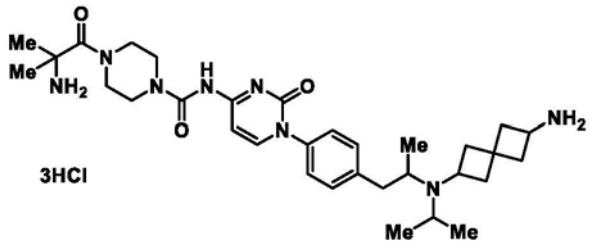
[1753] 化合物195

[1754] 

[1755] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((6-氨基螺[3.3]庚-2-基)(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[1756] 以与方案C-25类似的方式由(1-(4-((1-(4-(2-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.47-7.31(m,5H),6.13(d,1H),4.95-4.87(m,2H),3.87-3.56(m,8H),3.43-3.26(m,2H),3.04-2.93(m,1H),2.84-2.75(m,1H),2.70-2.61(m,1H),2.45-2.28(m,2H),2.28-2.07(m,3H),1.95-1.70(m,2H),1.70-1.61(m,1H),1.43(s,6H),1.00(d,3H)。LCMS[M+H]633.4。

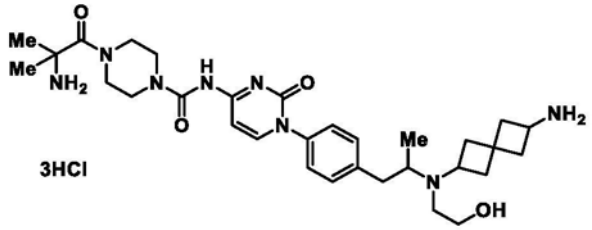
[1757] 化合物196

[1758] 

[1759] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((6-氨基螺[3.3]庚-2-基)(异丙基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[1760] 以与方案C-25类似的方式由(1-(4-((1-(4-(2-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和2-溴丙烷制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.44(d,2H),7.39(d,2H),7.34(d,1H),6.02(d,1H),5.35-5.25(m,1H),3.98-3.87(m,1H),3.87-3.62(m,9H),3.62-3.52(m,1H),3.24-3.16(m,1H),2.91-2.82(m,1H),2.59(s,2H),2.53-2.40(m,2H),2.39-2.23(m,4H),1.74(s,6H),1.49(d,6H),1.23(d,3H)。LCMS[M+H]593.5。

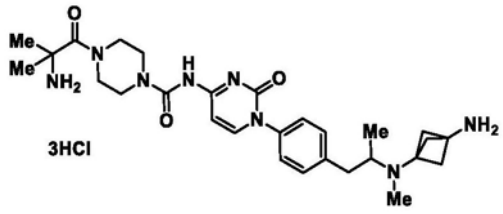
[1761] 化合物197

[1762] 

[1763] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((6-氨基螺[3.3]庚-2-基)(2-羟乙基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[1764] 以与方案C-25类似的方式由(1-(4-((1-(4-(2-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙醛制备。LCMS[M+H]:595.3。

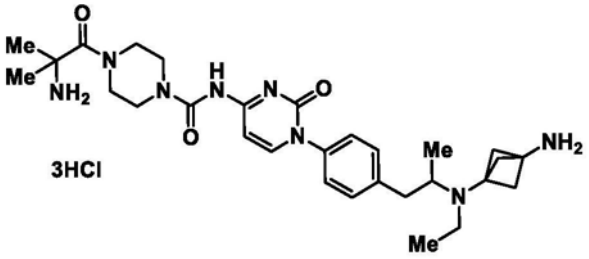
[1765] 化合物199

[1766] 

[1767] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)(甲基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[1768] 以与方案C-25类似的方式使用(1-(4-((1-(4-(2-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和甲醛制备。NMR(D_2O,400MHz):δ7.88(d,1H),7.37-7.31(m,4H),6.70(d,1H),3.83-3.80(m,1H),3.65-3.60(m,8H),3.18-3.11(m,1H),2.90-2.82(m,1H),2.78(s,3H),2.54(s,6H),1.60(s,6H),1.14(d,3H)。LCMS[(M+2H)/2]269.5。

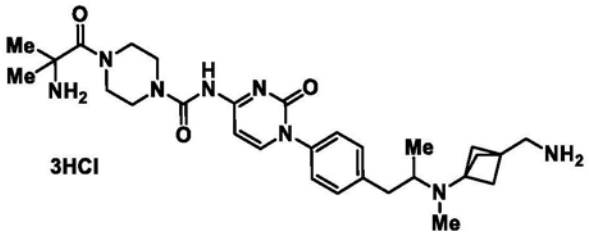
[1769] 化合物198

[1770] 

[1771] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)(乙基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1772] 以与方案C-25类似的方式使用(1-(4-((1-(4-(2-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和乙醛制备。^{1}H NMR(D_2O,400MHz):δ7.79(d,1H),7.34-7.27(m,4H),6.68(d,1H),3.82-3.75(m,1H),3.52-3.68(m,8H),3.35-3.22(m,2H),3.20-3.10(m,1H),2.86(t,1H),2.58(s,6H),1.57(s,6H),1.25(t,3H),1.14(d,3H)。LCMS[M+H]551.0。

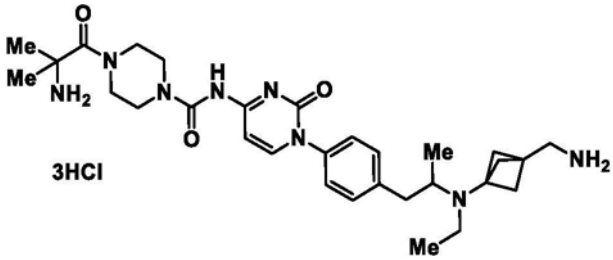
[1773] 化合物200

[1774] 

[1775] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((3-(氨基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)(甲基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1776] 以与方案C-25类似的方式使用(1-(4-((1-(4-(2-((3-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和甲醛制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):旋转异构体的混合物,δ7.81(d,1H),7.35-7.28(m,4H),6.68(d,1H),3.86-3.76(m,1H),3.63-3.58(m,8H),3.20(s,2H),3.18-3.08(m,1H),2.88-2.75(m,1H),2.71(s,3H),2.20(s,6H),1.58(s,6H),1.11(d,3H)。LCMS[(M+2H)/2]276.2。

[1777] 化合物201

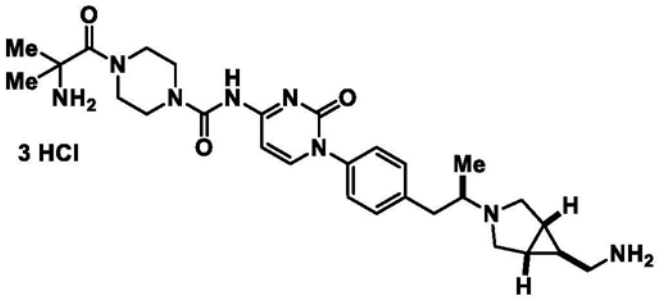
[1778] 

[1779] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((3-(氨基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)(乙基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1780] 以与方案C-25类似的方式使用(1-(4-((1-(4-(2-((3-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲

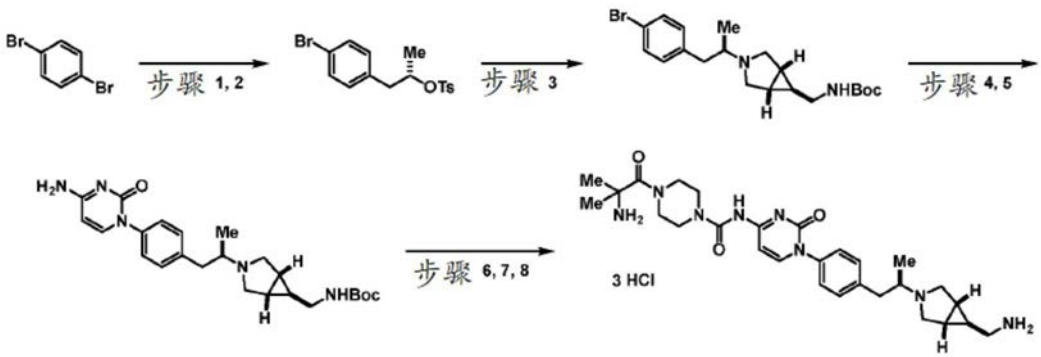
基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和乙醛制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):旋转异构体的混合物,δ7.87(d,1H),7.35-7.28(m,4H),6.66(d,1H),3.79-3.71(m,1H),3.74-3.58(m,8H),3.45-3.12(m,5H),2.92-2.81(m,1H),2.40-2.20(m,6H),1.57(s,6H),1.24(t,3H),1.19-1.09(m,3H)。LCMS[M+H]565.2。

[1781] 化合物140

[1782] 

[1783] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((R)-2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1784] 方案C-26

[1785] 

[1786] 试剂:1)BuLi,(S)-环氧丙烷,$BF_3 \cdot OEt_2$,THF,-78℃,5小时。2)TsCl,DMAP NEt_3,CH_2Cl_2,室温,24小时。3)((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯,NEt_3,DMA,85℃,24小时。4)B_2pin_2,Pd(dppf)$Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$,KOAc,二噁烷,100℃,16小时。5)胞嘧啶,TMEDA,Cu(OAc)$_2 \cdot H_2O$,4:1MeOH:H_2O,室温,16小时。6)CDI,CH_2Cl_2,室温,4小时。7)(2-甲基-1-氧代基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯CH_3CN,85℃,3小时。8)HCl/MeOH,室温,4小时。

[1787] 步骤1:(S)-1-(4-溴苯基)丙-2-醇。在-78℃下在30分钟的跨度内向1,4-二溴苯(2.4g,10mmol)于THF(120mL)中的溶液逐滴添加2.5M于己烷(3.6mL,9.0mmol)中的BuLi溶液。将反应物在-78℃下搅拌30分钟,之后在30分钟的跨度内同时添加(S)-环氧丙烷(0.78mL,12mmol)和$BF_3 \cdot OEt_2$(1.5mL,12mmol)。将溶液在-78℃下再搅拌4小时。将反应在添加2N HCl(50mL)后淬灭并温至室温。将反应混合物用EtOAc(250mL)稀释并用H_2O(2x250mL)洗涤。将有机层在减压下浓缩并通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1788] 步骤2:4-甲基苯磺酸(S)-1-(4-溴苯基)丙-2-基酯。向(S)-1-(4-溴苯基)丙-2-醇(1.6g,7.6mmol)于CH_2Cl_2(100mL)中的溶液添加TsCl(1.3g,6.8mmol)、DMAP(37mg,0.30mmol)和NEt_3(1.3mL,9.1mmol)。将溶液在室温下搅拌24小时。将反应物用CH_2Cl_2(100mL)稀释并用饱和$NaHCO_3$水溶液(1x200mL)洗涤。将有机层在减压下浓缩并通过柱色谱

法(已烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1789] 步骤3:((外-3-((R)-1-(4-溴苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。向4-甲基苯磺酸(S)-1-(4-溴苯基)丙-2-基酯(880mg,2.3mmol)于DMA(12mL)中的溶液添加((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(580mg,2.7mmol)和NEt_3(0.36mL,4.6mmol)。将反应物在85℃下加热24小时,并通过蒸馏除去DMA。将粗反应混合物溶解于EtOAc(100mL)中并用饱和LiCl水溶液(2x100mL)洗涤。将有机层在减压下浓缩并通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1790] 步骤4:((外-3-((R)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。将((外-3-((R)-1-(4-溴苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.37mmol)、B_2pin_2(110mg,0.44mmol)、Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(8mg,0.01mmol)和KOAc(100mg,1.1mmol)于二噁烷中的悬浮液脱气并加热至100℃持续16小时。将粗反应混合物通过Celite®过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法纯化(己烷:EtOAc)得到标题化合物。

[1791] 步骤5:((外-3-((R)-1-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。将胞嘧啶(11mg,0.10mmol)和((外-3-((R)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(45mg,0.10mmol)于MeOH:H_2O(4:1,100mL)中的悬浮液在室温下暴露于空气搅拌30分钟。添加TMEDA(0.012mL,0.12mmol)和Cu(OAc)$_2$·H_2O(20mg,0.10mmol)并将反应物在室温下暴露于空气搅拌24小时。将反应混合物在减压下浓缩并添加H_2O(10mL)。将水相用$CHCl_3$(3x15mL)萃取,并将合并的有机物在减压下浓缩。将粗反应混合物通过柱色谱法(MeOH:$CHCl_3$)纯化,得到标题化合物。

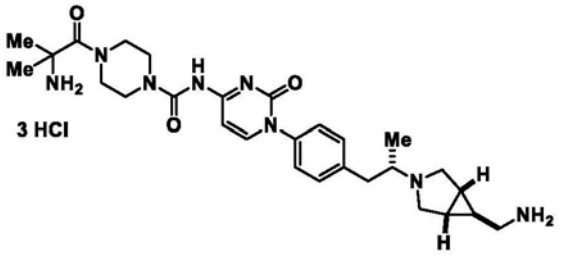
[1792] 步骤6:((外-3-((R)-1-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。将((外-3-((R)-1-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(99mg,0.23mmol)和CDI(57mg,0.34mmol)于CH_2Cl_2(12mL)中的悬浮液在室温下搅拌16小时。将溶剂在减压下除去,并将固体用EtOAc(10mL)研磨。收集固体,得到粗标题化合物。

[1793] 步骤7:(1-(4-((1-(4-((R)-2-(外-6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将((外-3-((R)-1-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.23mmol)和(2-甲基-1-氧代基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(91mg,0.34mmol)溶解于CH_3CN(5mL)中并加热至回流2小时。将反应混合物在减压下浓缩并将粗反应混合物溶解于EtOAc(25mL)中并用H_2O(3x20mL)洗涤。将反应混合物通过柱色谱法(MeOH:$CHCl_3$)纯化,得到标题化合物。

[1794] 步骤8:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((R)-2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将(1-(4-((1-(4-((R)-2-(外-6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代

丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯溶解于HCl于MeOH中的溶液(2N,5mL)中并在室温下搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗固体通过反相HPLC(H_2O:CH_3CN:TFA)纯化并在减压下浓缩。MeOH中的HCl(2N,3x10mL)的添加和在减压下的蒸发得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.96-7.93(m,1H),7.50-7.40(m,4H),6.84(d,1H),3.92-3.70(m,10H),3.70-3.55(m,3H),3.38(d,1H),3.00(d,2H),2.85(t,1H),2.05(s,2H),1.75(s,6H),1.36(s,1H),1.26(d,3H)。LCMS[M+H]537.2。

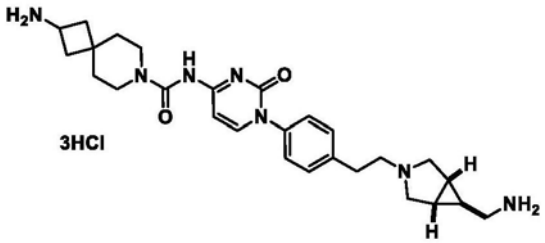
[1795] 化合物141

[1796] 

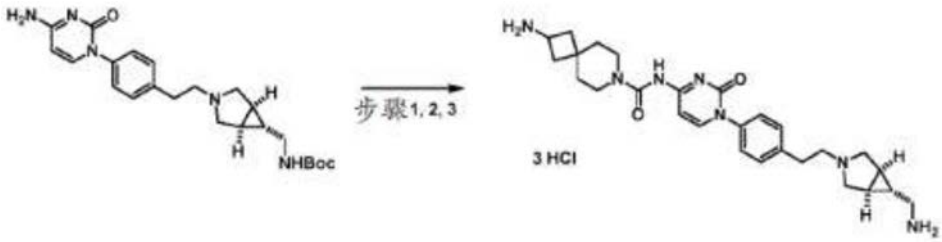
[1797] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((S)-2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[1798] 以与方案C-26类似的方式使用(S)-环氧丙烷和1,4-二溴苯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.91(d,1H),7.49-7.39(m,4H),6.85(d,1H),3.93-3.70(m,10H),3.70-3.55(m,3H),3.39(d,1H),3.00(d,2H),2.85(t,1H),2.05(s,2H),1.75(s,6H),1.41-1.34(m,1H),1.27(d,3H)。LCMS[M+H]537.3

[1799] 化合物146

[1800] 

[1801] 2-氨基-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酰胺盐酸盐方案C-27

[1802] 

[1803] 试剂:1)CDI,CH_2Cl_2,室温,6小时2)CH_3CN,85℃,16小时3)4M于二噁烷中的HCl,1,4-二噁烷,室温,16小时。

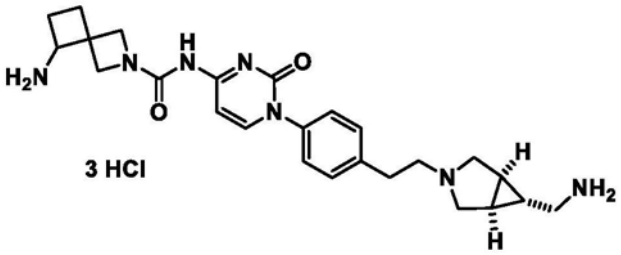
[1804] 步骤1:((外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。向((外-3-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.2g,0.47mmol)于CH_2Cl_2(50mL)中的搅拌溶液添加CDI(0.46g,2.82mmol),并将混合物在室温下搅拌6小时。将

反应混合物在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1805] 步骤2:((外-3-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。将((外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.2g,0.38mmol)和(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.2g,0.77mmol)于CH_3CN(7mL)中的混合物在85℃下搅拌16小时并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶上柱色谱法(CH_3OH/CH_2Cl_2)纯化,得到标题化合物。LCMS[M+H]692.1。

[1806] 步骤3:2-氨基-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酰胺盐酸盐。((外-3-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.4g,0.57mmol)和于二噁烷(2mL,8.0mmol)中的4M HCl于二噁烷(2.0mL)中的混合物在室温下搅拌16小时并在减压下浓缩。将残余物通过HPLC纯化,得到标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,D_2O)δ7.83(d,1H),7.34-7.27(m,4H),6.66(d,1H),3.76-3.68(m,3H),3.45-3.30(m,8H),2.96(t,2H),2.93(d,2H),2.24(t,2H),1.93-1.81(m,4H),1.61-1.54(m,4H),1.19-1.18(m,1H)。LCMS[M+H]491.9。

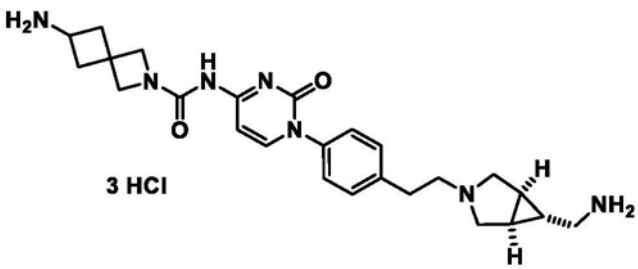
[1807] 化合物148

[1808] 

[1809] 5-氨基-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酰胺盐酸盐

[1810] 以与方案C-27类似的方式使用((外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和(2-氮杂螺[3.3]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.95(d,1H),7.38-7.28(m,4H),6.90(d,1H),4.41-4.30(m,1H),4.21-4.01(m,2H),3.82(t,1H),3.71(d,2H),3.42-3.36(m,4H),3.10(t,2H),2.85(d,2H),2.21-2.10(m,3H),1.88-1.85(m,3H),1.23-1.21(m,1H)。LCMS[M+H]464.1。

[1811] 化合物149

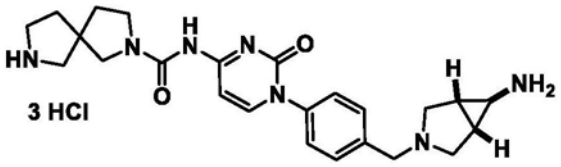
[1812] 

[1813] 6-氨基-N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯

基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酰胺盐酸盐

[1814] 以与方案DA类似的方式使用((外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和N-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。LCMS[(M+2H)/2]232.6。

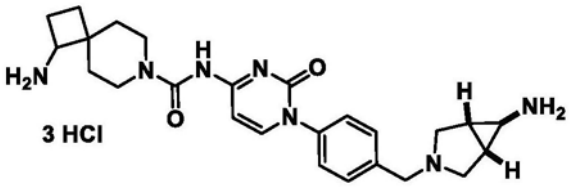
[1815] 化合物63

[1816] 

[1817] N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酰胺盐酸盐

[1818] 以与方案C-27类似的方式由(外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.09(d,1H),7.63(d,2H),7.52(d,2H),7.00(d,1H),4.43(s,2H),3.78-3.53(m,6H),2.48-2.38(m,3H),2.36-2.23(m,3H),2.83-3.77(m,1H),2.37(br s,2H),2.18-1.96(m,4H)。LCMS[M+H]450.3。

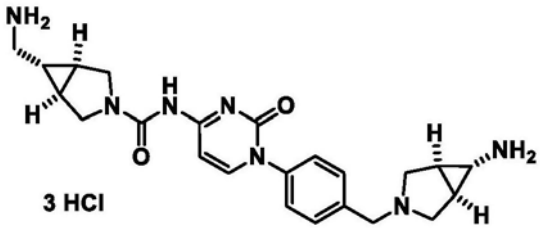
[1819] 化合物64

[1820] 

[1821] 1-氨基-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酰胺盐酸盐

[1822] 以与方案C-27类似的方式由(外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和(7-氮杂螺[3.5]壬-1-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.11(d,1H),7.68(d,2H),7.59(d,2H),6.81(d,1H),4.43(s,2H),4.21-3.97(m,2H),3.60-3.52(m,4H),3.21-2.96(m,3H),2.83-2.77(m,1H),2.44(br s,2H),2.43-2.33(m,2H),2.18-2.02(m,2H),1.86-1.72(m,4H)。LCMS[M+H]464.3。

[1823] 化合物247

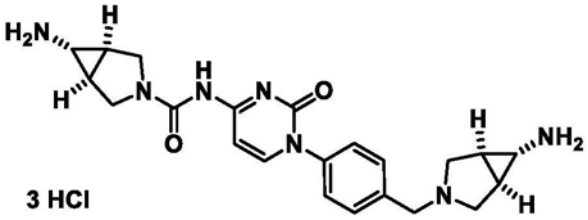
[1824] 

[1825] 外-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺盐酸盐

[1826] 以与方案C-27类似的方式由(外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和外-6-(boc-氨基甲基)-3-

氮杂双环[3.1.0]己烷制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ7.91(d,1H),7.52(d,2H),7.40(d,2H),6.84(d,1H),4.32(bs,1H)3.52-3.51(m,7H),2.85-2.74(m,4H),2.266(s,2H),1.70(d,2H),0.88-0.843(m,1H)。LCMS[M+H]436.0。

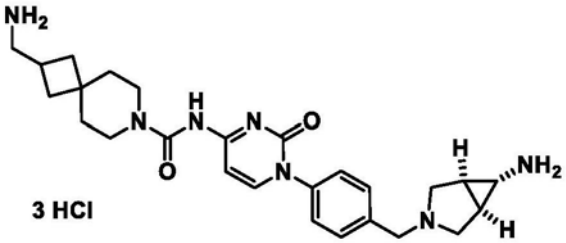
[1827] 化合物249

[1828] 

[1829] 外-6-氨基-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺盐酸盐

[1830] 以与方案C-27类似的方式由(外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和外消旋-(3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ7.91(d,1H),7.52(d,2H),7.42(d,2H),6.819(d,1H),4.33(bs,2H),3.94(s,1H),3.72(d,2H),3.60-3.51(m,6H),3.02(bs,1H),2.76(bs,1H),2.40(d,1H),2.28(s,2H),2.07(s,2H)。LCMS[M+H]422.6。

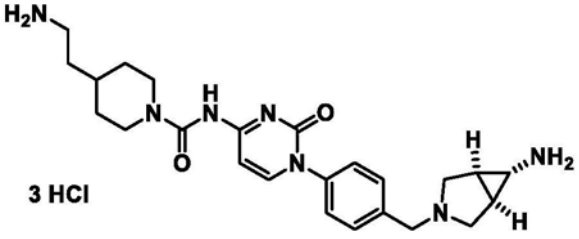
[1831] 化合物252

[1832] 

[1833] N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-2-(氨基甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酰胺盐酸盐

[1834] 以与方案C-27类似的方式由(外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和((7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲基)氨基甲酸苄酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ7.81(d,1H),7.518(d,2H),7.419(d,2H),6.61(d,1H),4.328(s,1H),3.88(bs,1H),3.59(bs,3H),3.41(s,2H),3.32(s,2H),2.92(d,2H),2.74(s,1H),2.48-2.42(m,1H),2.27(s,2H),1.95(t,3H),1.59(s,2H),1.44(t,4H)。LCMS[M+H]478.3。

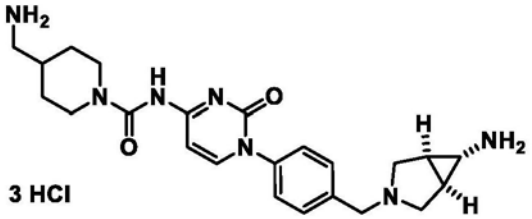
[1835] 化合物250

[1836] 

[1837] N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基乙基)哌啶-1-甲酰胺盐酸盐

[1838] 以与方案C-27类似的方式由(外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和4-(2-boc-氨基乙基)哌啶制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ7.81(d,1H),7.51(d,2H),7.41(d,2H),6.61(d,1H),4.34(s,2H),4.02(s,2H),3.60(bs,3H),2.93(s,4H),2.29(s,2H),1.70(d,2H),1.58-1.51(m,3H),1.17-1.09(m,2H)。LCMS[M+H]452.3。

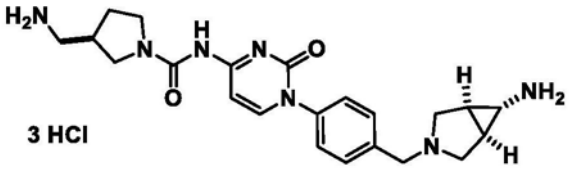
[1839] 化合物248

[1840] 

[1841] N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(氨基甲基)哌啶-1-甲酰胺盐酸盐

[1842] 以与方案C-27类似的方式由(外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和4-(Boc-氨基甲基)哌啶制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ7.97(d,1H),7.53(s,2H),7.42(d,2H),6.65(d,1H),4.33(s,2H),4.07(s,2H),3.58(d,2H),2.92(d,2H),2.81-2.75(m,3H),2.27(s,2H),1.89-1.84(m,1H),1.74(d,2H),1.22-1.14(m,2H)。LCMS[M+H]438.2。

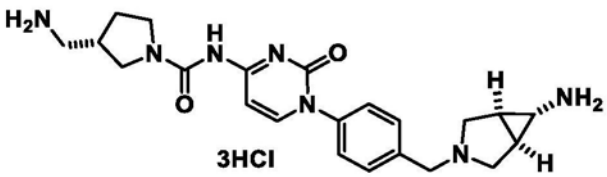
[1843] 化合物253

[1844] 

[1845] (R)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-甲酰胺盐酸盐

[1846] 以与方案C-27类似的方式由(外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和(S)-3-N-boc-氨基甲基吡咯烷制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ7.97(d,1H),7.55(d,2H),7.44(d,2H),6.92(d,1H),4.35(s,2H),3.76-3.52(m,5H),3.41(s,1H),3.15(t,1H),2.98(d,3H),2.77(s,1H),2.52(bs,1H),2.30(s,2H),2.16(bs,1H),1.74-1.72(m,1H)。LCMS[M+H]424.6。

[1847] 化合物251

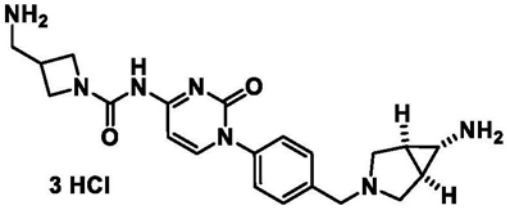
[1848] 

[1849] (S)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-甲酰胺盐酸盐

[1850] 以与方案C-27类似的方式由(外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和(R)-3-N-boc-氨基甲基吡

咯烷制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ7.98(d,1H),7.54(d,2H),7.43(d,2H),6.87(d,1H),4.34(s,2H),3.75-3.49(m,7H),3.40-3.43(m,1H),2.97(t,3H),2.76(s,1H),2.52-2.51(m,1H),2.28(s,2H),2.15(s,1H),1.78-1.73(m,1H)。LCMS[M+H]424.6。

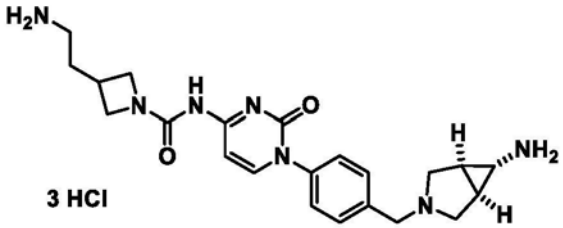
[1851] 化合物254

[1852] 

[1853] N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺盐酸盐

[1854] 以与方案C-27类似的方式由(外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和3-Boc-氨基甲基氮杂环丁烷制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ7.89(d,1H),7.51(d,2H),7.39(d,2H),6.95(d,1H),4.32(s,4H),3.87(bs,3H),3.59(bs,3H),3.19(d,2H),2.95-2.91(m,1H),2.74(s,1H),2.26(s,2H)。LCMS[M+H]410.6。

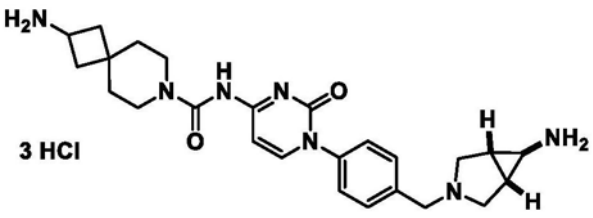
[1855] 化合物255

[1856] 

[1857] N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-3-(2-氨基乙基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺盐酸盐

[1858] 以与方案C-27类似的方式由(外-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和3-(2-N-boc-氨基乙基)氮杂环丁烷;盐酸盐制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ7.94(d,1H),7.56(d,2H),7.45(d,2H),6.98(d,1H),4.36(s,3H),3.84(bs,1H),3.64-3.62(m,4H),3.02(bs,1H),2.89(t,2H),2.80(s,1H),2.72-2.68(t,1H),2.32(s,2H),1.94(dd,2H)。LCMS[M+H]424.6。

[1859] 化合物49

[1860] 

[1861] 2-氨基-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酰胺盐酸盐。

[1862] 方案C-28

[1863] 

[1864] 试剂:1)CDI,CH_2Cl_2,2小时2)CH_3CN,MeI,室温,16小时3)(外-3-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯,CH_3CN,回流,16小时4)HCl,MeOH室温,4小时。

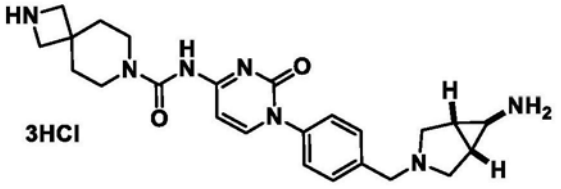
[1865] 步骤1:(7-(1H-咪唑-1-羰基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.24g,1.0mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的溶液添加CDI(0.18g,1.1mmol)并将溶液在室温下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物溶解于EtOAc(15mL)中,并用H_2O(3x10mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的标题化合物(0.32g,96%)。

[1866] 步骤2:1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物。向(7-(1H-咪唑-1-羰基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.32g,0.96mmol)于CH_3CN中的溶液添加MeI(0.18mL,2.9mmol)。将反应物在室温下搅拌16小时,在减压下浓缩,得到呈黄色固体的标题化合物(0.45g,99%)。

[1867] 步骤3:(7-((1-(4-((外-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将(外-3-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯(0.20g,0.5mmol)和1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物(0.24g,0.5mmol)于CH_3CN中的悬浮液回流16小时。将反应物在减压下浓缩,并将残余物通过快速柱色谱法纯化(梯度己烷至EtOAc:MeOH 80:20),得到呈白色固体的标题化合物(0.3g,90%)。

[1868] 步骤4:2-氨基-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酰胺盐酸盐。将(7-((1-(4-((外-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.3g,0.45mmol)溶解于MeOH·HCl溶液中并在室温下搅拌4小时。将溶剂蒸发并将残余物溶解于CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH(8:1.8:0.2)中,通过柱色谱法使用(梯度,CH_2Cl_2至CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH,8:1.8:0.2)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(0.16g,75%)。^1H NMR(500MHz,D_2O)δ8.02(d,1H),7.67(d,2H),7.55(d,2H),6.80(d,1H),4.47(s,2H),3.87(p,1H),3.81-3.65(m,2H),3.56(t,2H),3.50(t,2H),2.93-2.83(m,1H),2.42(br s,2H),2.40--2.34(m,2H),2.02-1.97(m,2H),1.74(t,2H),1.70(t,2H)。LCMS[M+H]464.3。

[1869] 化合物61

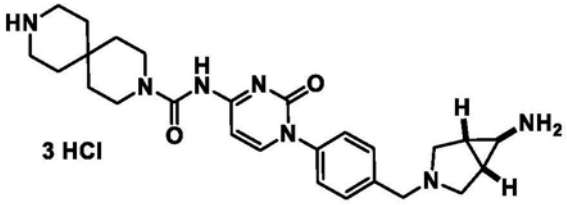
[1870] 

[1871] N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-

二氢嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酰胺盐酸盐

[1872] 以与方案C-28类似的方式由1-(2-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物和((外-3-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.02(d,1H),7.62(d,2H),7.50(d,2H),6.77(d,1H),4.42(s,2H),3.92(s,2H),3.87(s,2H),3.76-3.58(m,4H),3.52(s,4H),2.83-2.78(m,1H),2.36(br s,2H),1.91(br s,4H)。LCMS[M+H]450.3。

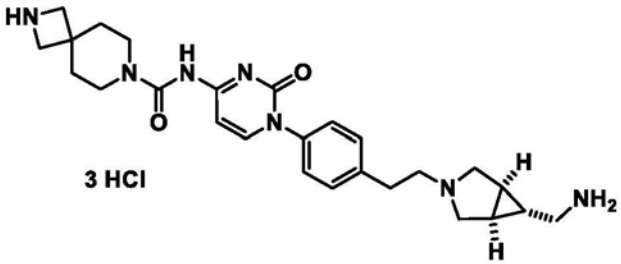
[1873] 化合物62

[1874] 

[1875] N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酰胺盐酸盐

[1876] 以与方案C-28类似的方式由1-(9-(叔丁氧基羰基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物和((外-3-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.05(d,1H),7.61(d,2H),7.50(d,2H),6.78(d,1H),4.41(s,2H),3.76-3.58(m,4H),3.55(br s,4H),3.16(br s,4H),2.83-2.78(m,1H),2.35(br s,2H),1.73(br s,4H),1.61(br s,4H)。LCMS[M+H]478.3。

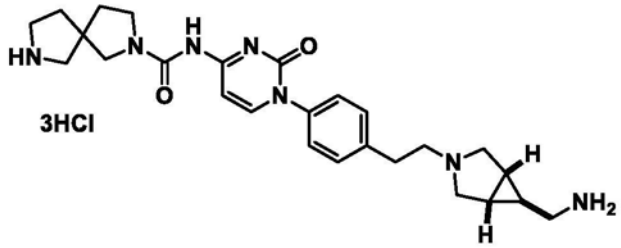
[1877] 化合物147

[1878] 

[1879] N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酰胺盐酸盐

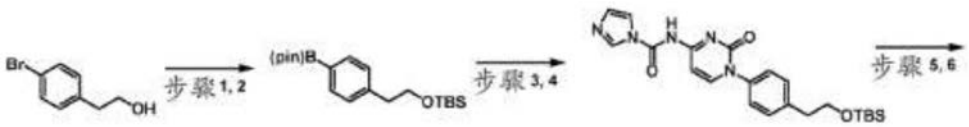
[1880] 以与方案C-28类似的方式由1-(2-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓和((外-3-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.78(d,1H),7.33(d,2H),7.28(d,2H),6.67(d,1H),3.84(s,4小时),3.70(d,2H),3.48-3.3.34(m,8H),2.99(t,2H),2.83(d,2H),1.87-1.80(m,6H),1.21-1.19(m,1H)。LCMS[M+H]478.2。

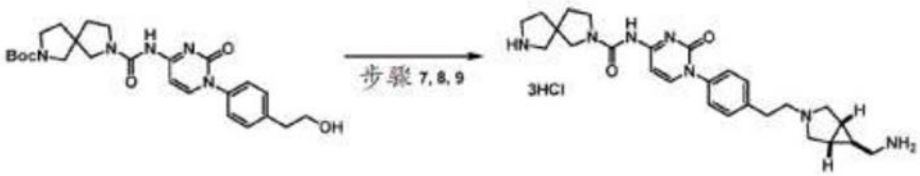
[1881] 化合物145

[1882] 

[1883] N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酰胺盐酸盐

[1884] 方案C-29



[1885] 

[1886] 试剂:步骤1)TBDMSCl,咪唑,DMF,室温,12小时2)n-BuLi,异丙氧基硼酸频哪醇酯,THF,-78℃至室温,3小时3)胞嘧啶,TMEDA,$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$,$CH_3OH:H_2O$(4:1),O_2,室温,16小时4)CDI,CH_2Cl_2,室温,12小时5)2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯,CH_3CN,90℃,16小时6)TBAF,THF,室温,16小时7)DMP,CH_2Cl_2,室温,3小时8)$NaBH(OAc)_3$,DIPEA,DCE,室温,16小时9)4.0M于二噁烷中的HCl,二噁烷,室温,4小时。

[1887] 步骤1:(4-溴苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷。向2-(4-溴苯基)乙-1-醇(5.0g,2.5mmol)于DMF(40mL)中的搅拌溶液添加咪唑(2.5g,3.7mmol)和TBSCl(4.5g,3.0mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,倾入H_2O(150mL)中并用EtOAc(3x100mL)萃取。将萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下浓缩,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ7.46-7.43(m,2H),7.17(d,2H),3.74(t,2H),2.70(t,2H),0.81(s,9H),-0.06(s,6H)。

[1888] 步骤2:叔丁基二甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯乙氧基)硅烷。在-78℃下向(4-溴苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(5.0g,15.9mmol)于THF(50mL)中的搅拌溶液逐滴添加n-BuLi(于己烷中2.5M,15.9mL,39.8mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟,并添加异丙氧基硼酸频哪醇酯(4.44g,21.8mmol)。将反应混合物温至室温并搅拌3小时。将反应混合物倾入饱和NH_4Cl溶液(50mL)中并用EtOAc(3x50mL)萃取。将萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1889] 步骤3:4-氨基-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮。将叔丁基二甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯乙氧基)硅烷(8.5g,2.52mmol)和胞嘧啶(2.81g,2.52mmol)于$CH_3OH:H_2O$(4:1,150mL)中的混合物在室温下暴露于空气搅拌30分钟。添加TMEDA(3.23g,4.2mL,2.78mmol)和$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$(4.6g,2.53mmol)并将混合物在室温下暴露于空气搅拌48小时。将反应混合物在减压下浓缩,并添加冷H_2O(100mL)。通过真空过滤收集沉淀物,用H_2O(2x100mL)、己烷(2x70mL)洗涤,并干燥,得到标题化合物。^1H NMR(400Mz,DMSO-d_6)δ7.56(d,1H),7.29-7.21(m,6H),5.76(d,

1H),3.77(t,2H),2.77(t,2H),0.84(s,9H),0.00(s,6H)。LCMS[M+H]346.1。

[1890] 步骤4:N-(1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺。向4-氨基-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮(0.2g,0.57mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的搅拌溶液添加CDI(0.75g,4.63mmol)。将混合物在室温下搅拌12小时并在减压下浓缩,得到标题化合物,其直接用于下一步骤中。

[1891] 步骤5:7-((1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯。将N-(1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺(0.19g,0.43mmol)和2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(0.98g,0.43mmol)于CH_3CN(10mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩并将残余物通过柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH)纯化,得到标题化合物。LCMS[M+H]598.2。

[1892] 步骤6:7-((1-(4-(2-羟乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯。在0℃下向7-((1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(0.15g,0.25mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液添加TBAF(于THF中1.0M,1.00mL,1.00mmol)。将混合物温至室温并搅拌2小时。将反应混合物倾入饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)中并用CH_2Cl_2(3x10mL)萃取。将萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,在减压下浓缩,并将残余物通过硅胶上柱色谱法(CH_3OH/CH_2Cl_2)纯化,得到标题化合物。LCMS[M+H]484.1。

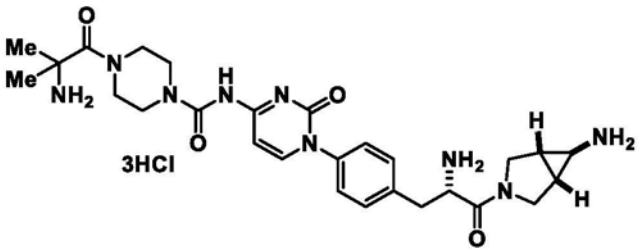
[1893] 步骤7:7-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯。在0℃下向7-((1-(4-(2-羟乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(0.13g,0.26mmol)于DCE(5mL)中的搅拌溶液添加DMP(0.34g,0.80mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时,倾入饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)中,并用DCE(3x10mL)萃取。将萃取物干燥(Na_2SO_4)并过滤,并将滤液直接用于下一步骤中。

[1894] 步骤8:7-((1-(4-(2-(外-6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯。在0℃下在N_2下向来自前一步骤的滤液、((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.069g,0.32mmol)和DIPEA(0.07ml,0.40mmol)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(0.057g,0.54mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,然后在减压下浓缩,并将残余物通过柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH)纯化,得到标题化合物。LCMS[M-Boc+H]578.9。

[1895] 步骤9:N-(1-(4-(2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酰胺盐酸盐。向7-((1-(4-(2-(外-6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(0.145g,0.26mmol)于CH_3OH(3mL)中的溶液添加于二噁烷(10mL,40.0mmol)中的4.0MHCl。将混合物在室温下搅拌3小时,在减压下浓缩,并用二乙醚(10mL)研磨。将残余物通过HPLC纯化,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,D_2O)旋转异构体的混合物,δ7.78(d,1H),7.32(d,2H),7.26(d,2H),7.00(m,1H),3.68(d,2H),3.60-3.10(m,13H),2.97(t,2H),2.81(d,2H),

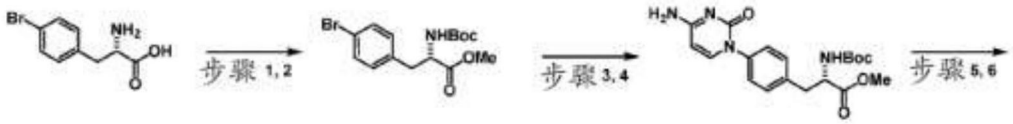
2.05-1.80(m,7H),1.20-1.15(m,1H)。LCMS[M+H]478.3。

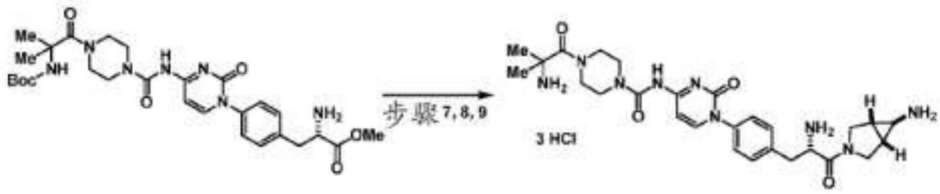
[1896] 化合物178

[1897] 

[1898] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((S)-2-氨基-3-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-3-氧代丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1899] 方案C-30



[1900] 

[1901] 试剂:1)HCl,MeOH 2)Boc_2O,NEt_3,CH_2Cl_2 3)$Pd(dppf)_2$,KOAc,B_2pin_2二噁烷,100℃ 4)胞嘧啶,$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$,TMEDA,MeOH,H_2O 5)CDI,CH_2Cl_2 6)(2-甲基-1-氧代基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯,CH_3CN,80℃7)LiOH,THF,H_2O 8)(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯,HATU,DIPEA,DMF 9)HCl,MeOH。

[1902] 步骤1:(S)-2-氨基-3-(4-溴苯基)丙酸甲酯。将(S)-2-氨基-3-(4-溴苯基)丙酸(2.5g,10.20mmol)添加至HCl于MeOH(100mL)中的溶液并将反应物搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1903] 步骤2:(S)-3-(4-溴苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸甲酯。向(S)-2-氨基-3-(4-溴苯基)丙酸酯(1.10g,3.74mmol)于CH_2Cl_2(100mL)中的溶液添加NEt_3(2.0mL,14.96mmol),随后添加Boc_2O(1.05g,4.86mmol)。将反应混合物搅拌16小时并在减压下浓缩,并通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1904] 步骤3:(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸甲酯。将(S)-3-(4-溴苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸酯(0.68g,1.90mmol)、B_2Pin_2(0.96g,3.80mmol)、$Pd(dppf)_2$(0.07g,5mol%)和KOAc(0.46g,4.76mmol)的混合物抽真空并用N_2回填3次。向此添加二噁烷(30mL)并使粗混合物经受3个冷冻解冻泵循环。将混合物置于N_2下并加热至100℃持续16小时。将反应混合物搅拌16小时,然后在减压下浓缩并通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化,得到所需化合物。

[1905] 步骤4:(S)-3-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸甲酯。将胞嘧啶(0.14g,1.3mmol)和(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸甲酯(0.50g,1.3mmol)于MeOH:H_2O

(4:1,60ml)中的悬浮液在室温下暴露于空气搅拌30分钟。添加TMEDA(0.2ml,1.6mmol)和Cu(OAc)$_2$•H$_2$O(0.3g,1.3mmol)并将反应物在室温下暴露于空气搅拌48小时。将反应混合物在减压下浓缩,并添加冷H$_2$O(50mL)。将沉淀物过滤并用H$_2$O(5x50mL)、Et$_2$O(3x30mL)和H$_2$O(2x30mL)洗涤,得到标题化合物。

[1906] 步骤5:(S)-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸甲酯。将(S)-3-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸甲酯(100mg,0.25mmol)和CDI(70mg,0.42mmol)于CH$_2$Cl$_2$(20mL)中的悬浮液在室温下搅拌16小时。将溶剂在减压下除去,得到标题化合物。

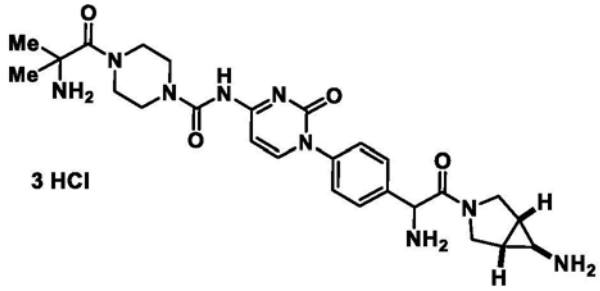
[1907] 步骤6:(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙酸甲酯。将(S)-3-(4-(4-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸甲酯(0.25mmol,假定100%产率)和(2-甲基-1-氧代基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(115mg,0.42mmol)溶解于CH$_3$CN(20mL)中并加热至回流2小时。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗固体溶解于EtOAc(25mL)中,并用H$_2$O(3x20mL)洗涤。将反应混合物通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1908] 步骤7:(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙酸。向(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙酸甲酯(50mg,0.07mmol)于THF:H$_2$O(1:1,10mL)中的溶液添加LiOH(10mg,0.44mmol)并将反应物搅拌2小时。将反应混合物酸化至pH2并用EtOAc(3x20mL)萃取,得到标题化合物。

[1909] 步骤8:(外-3-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯。向(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙酸(10mg,0.02mmol)于DMF(0.5mL)中的悬浮液添加HATU(6mg,0.02mmol)、DIPEA(0.003mL,0.02mmol)。向所述悬浮液添加固体(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯(4mg,0.02mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。将溶液用EtOAc(5mL)稀释并用饱和LiCl水溶液(3x5mL)洗涤一次。将有机层在减压下浓缩,得到粗标题化合物。

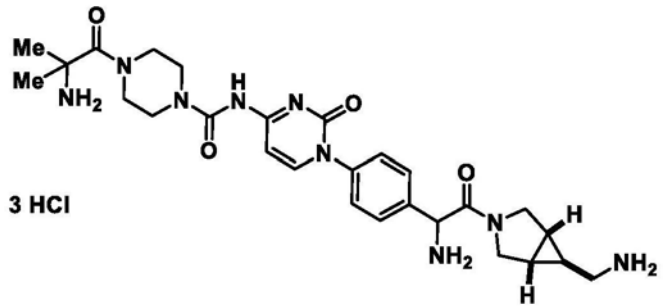
[1910] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((S)-2-氨基-3-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-3-氧代丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将(外-3-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯溶解在HCl于MeOH中的溶液(2N,5mL)中并搅拌4小时。将挥发物在减压下除去,并将粗固体通过反相HPLC(H$_2$O:CH$_3$CN:TFA)纯化并在减压下浓缩。MeOH中的HCl(2N,3x15mL)的添加和在减压下的蒸发得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,D$_2$O)δ 8.08(d,1H),7.60-7.42(m,4H),6.85-6.79(m,1H),4.56-4.48(m,1H),3.96-3.54(m,11H),3.51-3.36(m,1H),3.31-3.23(m,1H),3.16(d,1H),2.11(s,1H),2.04(d,1H),1.75(s,6H),1.52(s,1H)。LCMS[M+H]552.4。

[1911] 化合物105

[1912] 

[1913] N-(1-(4-(1-氨基-2-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-氧代乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

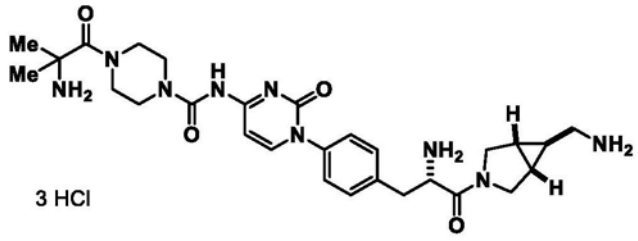
[1914] 以与方案C-30类似的方式由2-氨基-2-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)乙酸和(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.04(d,1H),7.74-7.59(m,4H),6.86(d,1H),5.40(d,1H),3.95-3.65(m,9H),3.58(d,1H),3.26-3.16(m,1H),3.14-3.06(m,1H),2.55(s,1H),2.18-2.06(m,2H),1.75(s,6H)。LCMS[M+H]538.34化合物137

[1915] 

[1916] N-(1-(4-(1-氨基-2-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-氧代乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1917] 以与方案C-30类似的方式由2-氨基-2-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)乙酸和((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.08(d,1H),7.73-7.58(m,4H),6.88-6.79(m,1H),5.38(d,1H),3.92-3.67(m,12H),3.66-3.45(m,1H),3.10-2.75(m,3H),1.73(s,6H),0.72(d,1H)。LCMS[M+H]552.3。

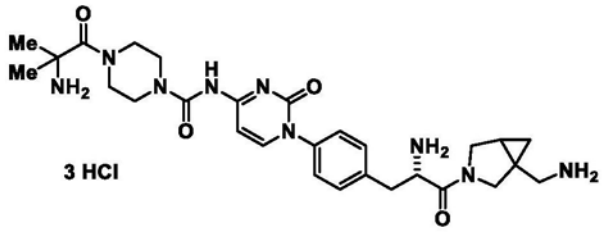
[1918] 化合物182

[1919] 

[1920] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((S)-2-氨基-3-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-3-氧代丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐：

[1921] 以与方案C-30类似的方式由(S)-2-氨基-3-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙酸和((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.11-8.03(m,1H),7.55-7.44(m,4H),6.85-6.78(m,1H),4.51(t,1H),3.90-3.66(m,10H),3.57(s,1H),3.45-3.10(m,2H),3.04-2.87(m,2H),2.79-2.69(m,1H),1.75(s,8H),0.62(d,1H)。LCMS[M+H]566.3。

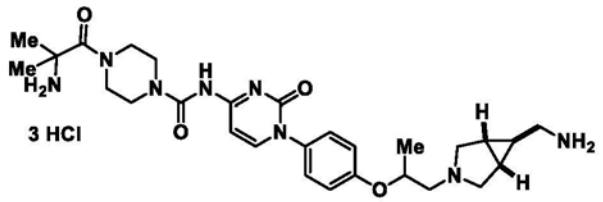
[1922] 化合物183

[1923] 

[1924] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((2S)-2-氨基-3-(1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-3-氧代丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

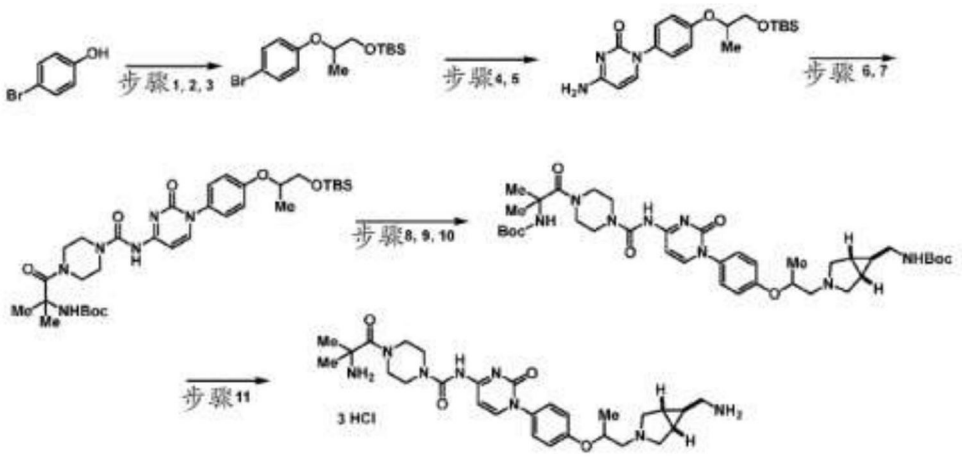
[1925] 以与方案C-30类似的方式由(S)-2-氨基-3-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙酸和((3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.09-7.99(m,1H),7.55-7.40(m,4H),6.83(d,1H),4.53(s,1H),4.03-3.48(m,12H),3.46-3.13(m,4H),3.09-2.98(m,2H),1.75(s,6H),1.04-0.83(m,1H)。LCMS[M+H]566.2。

[1926] 化合物186

[1927] 

[1928] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((1-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙-2-基)氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1929] 方案C-31

[1930] 

[1931] 试剂:1)2-羟基丙酸甲酯,DIAD,PPh_3 0℃至室温,16小时2)$NaBH_4$,EtOH,0℃至室温,16小时3)TBSCl,咪唑,CH_2Cl_2,16小时4)n-BuLi,THF,-78℃B(iPrO)$_3$,2N HCl 5)胞嘧啶,TMEDA,Cu(OAc)$_2$•H_2O,4:1MeOH:H_2O室温48小时6)CDI,CH_2Cl_2,室温4小时7)(2-甲基-1-氧代基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯CH_3CN,85℃,3小时8)TBAF,THF 0℃至室温,16小时9)DMP,CH_2Cl_2,室温,15分钟10)((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯,$NaBH_3CN$,MeOH,16小时11)MeOH中的HCl,室温,4小时。

[1932] 步骤1:2-(4-溴苯氧基)丙酸甲酯。在0℃下在15分钟内向搅拌溶液4-溴苯酚(2.50g,14.4mmol)、2-羟基丙酸甲酯(1.50g,14.4mmol)和PPh_3(3.77g 14.4mmol)的搅拌溶液逐滴添加DIAD(2.91mL,1.4mmol)。将反应物温至室温并搅拌16小时。将挥发物在减压下除去并将粗反应混合物通过柱色谱法纯化,得到标题化合物。

[1933] 步骤2:2-(4-溴苯氧基)丙-1-醇。向在0℃下搅拌的2-(4-溴苯氧基)丙酸甲酯(1.20g,4.59mmol)于EtOH(40mL)中的溶液添加$NaBH_4$(521mg,13.8mmol)。将溶液温至室温并搅拌36小时。将反应混合物在减压下浓缩,溶解于$CHCl_3$(100mL)中并用10%NaOH水溶液(1x100mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1934] 步骤3:(2-(4-溴苯氧基)丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷。向2-(4-溴苯氧基)丙-1-醇(1.07g,4.59mmol)于CH_2Cl_2(50mL)中的溶液添加咪唑(468mg,6.89mmol)和TBSCl(1.03g,6.89mmol)。将溶液在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,并将固体溶解于EtOAc(100mL)中并用H_2O(1x100mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,并通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1935] 步骤4:(4-((1-(羟基-t)丙-2-基)氧基)苯基)硼酸二异丙酯。将(2-(4-溴苯氧基)丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(350mg,3.21mmol)于THF(50mL)中的溶液冷却至-78℃。在30分钟内逐滴添加于己烷(3.80mL,9.63mmol)中的2.5M n-BuLi,将温度保持在-60℃以下。将反应物再搅拌25分钟,之后在30分钟内逐滴添加B(iPrO)$_3$(1.12mL,4.82mmol)。将反应混合物温至室温并搅拌15分钟。添加2N HCl(50mL)并将反应物搅拌30分钟。将双相混合物分离并用CH_2Cl_2(2x50mL)萃取水层。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1936] 步骤5:4-氨基-1-(4-((1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-2-基)氧基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮。将胞嘧啶(355mg,3.20mmol)和(4-((1-(羟基-t)丙-2-基)氧基)苯基)硼酸二异丙酯(992mg,3.20mmol)于MeOH:H_2O(4:1,100mL)中的悬浮液在室温下暴露于空气搅拌

30分钟。添加TMEDA(0.87mL,3.8mmol)和$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$(640mg,3,2mmol)并将反应物在室温下暴露于空气搅拌48小时。将反应混合物在减压下浓缩并添加冷H_2O(100mL)。将沉淀物过滤并用H_2O(2x20mL)和Et_2O(3x20mL)洗涤,得到标题化合物。

[1937] 步骤6:N-(1-(4-((1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-2-基)氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺。将4-氨基-1-(4-((1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-2-基)氧基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮(100mg,0.267mmol)和CDI(68mg,0.37mmol)于CH_2Cl_2(12mL)中的悬浮液在室温下搅拌16小时。将溶剂在减压下除去,并将残余物用EtOAc研磨。收集固体,得到标题化合物。

[1938] 步骤7:(1-(4-((1-(4-((1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-2-基)氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将N-(1-(4-((1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-2-基)氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺(122mg,0.260mmol)和(2-甲基-1-氧代基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(72mg,0.26mmol)溶解于CH_3CN(10mL)中并加热至回流2小时。将反应混合物在减压下浓缩并将粗反应混合物溶解于EtOAc(25mL)中并用H_2O(3x20mL)洗涤。将反应混合物通过柱色谱法(己烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物。

[1939] 步骤8:(1-(4-((1-(4-((1-羟基丙-2-基)氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下在5分钟的跨度内向(1-(4-((1-(4-((1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-2-基)氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.22mmol)于THF(50mL)中的溶液逐滴添加于THF(0.45mL,0.45mmol)中的1.0M TBAF。将溶液温至室温并搅拌16小时。将粗反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法纯化,得到标题化合物。

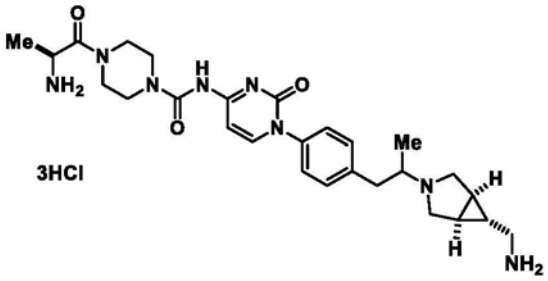
[1940] 步骤9:(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-((1-氧代丙-2-基)氧基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(1-(4-((1-(4-((1-羟基丙-2-基)氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.072mmol)于CH_2Cl_2:H_2O(1000:1,10mL)中的搅拌溶液添加DMP(44mg,0.010mmol)。将溶液搅拌1小时。将粗反应混合物溶解于额外的CH_2Cl_2(15mL)中并用$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$水溶液(1x15mL)洗涤。用CH_2Cl_2(1x15mL)萃取水层。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物。

[1941] 步骤10:(1-(4-((1-(4-((1-(外-6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙-2-基)氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-((1-氧代丙-2-基)氧基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(20mg,0.035mmol)于MeOH中的搅拌溶液添加((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(11mg,0.053mmol)和$NaBH_3CN$(4.0mg,0.053mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,溶解于$CHCl_3$(15mL)中并用10%NaOH水溶液(1x15mL)洗涤。将有机层在减压下浓缩,得到标题化合物。

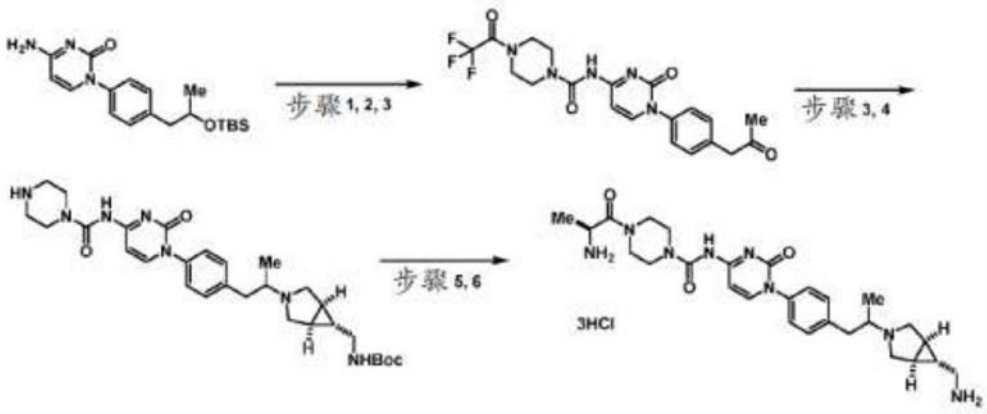
[1942] 步骤11:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((1-(外-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙-2-基)氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

盐酸盐。将(1-(4-((1-(4-((1-(外-6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙-2-基)氧基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯溶解在HCl于MeOH中的溶液(2N,5mL)中并搅拌4小时。将反应混合物浓缩,并将粗固体通过反相HPLC(H_2O:CH_3CN:TFA)纯化,并在减压下浓缩。HCl/MeOH的添加和在在减压下的蒸发得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ8.01(d,1H),7.44(d,2H),7.20(d,2H),6.82(d,1H),4.93(s,1H),3.91-3.47(m,14H),2.96(d,2H),2.03(s,2H),1.75(s,6H),1.36(d,4H)。LCMS[M+H]553.3。

[1943] 化合物222

[1944] 

[1945] 4-(L-丙氨酰基)-N-(1-(4-(2-((外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐方案C-32

[1946] 

[1947] 试剂:1)3-甲基-1-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-羰基)-1H-咪唑-3-鎓碘化物,CH_3CN,85℃,16小时2)MeOH,TsOH,30分钟,室温3)DMP,CH_2Cl_2,室温,1小时4)((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯,$NaBH_3CN$,MeOH,室温,16小时5)

[1948] K_2CO_3,MeOH,室温,3小时5)Boc-氨基异丁酸,HATU,DIPEA,DMF 16小时6)MeOH中的HCl,室温,4小时。

[1949] 步骤1:N-(1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酰胺。向(2.5g,7.0mmol)于CH_3CN(250mL)中的搅拌溶液添加3-甲基-1-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-羰基)-1H-咪唑-3-鎓碘化物(7.1g,13.2mmol)并将反应物加热至85℃,并回流16小时。将反应混合物在减压下浓缩,将其通过硅胶柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH)纯化,得到呈黄色固体的所需化合物(85%)。

[1950] 步骤2:N-(1-(4-(2-羟丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酰胺。向N-(1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酰胺(280mg,0.50mmol)于MeOH(20mL)中的溶液添加TsOH(180mg,1.0mmol)。将反应物在室温下搅拌1小时。将反应混

合物在减压下浓缩，溶解于CH_2Cl_2(50mL)中并用饱和$NaHCO_3$水溶液(1x50mL)洗涤。将有机层在减压下浓缩并通过柱色谱法纯化，得到呈白色固体的所需化合物(80％)。

[1951] 步骤3:N-(2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酰胺。向N-(1-(4-(2-羟丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酰胺(200mg,0.44mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的搅拌溶液添加DMP(254.0mg,0.61mmol)。将溶液搅拌1小时。将粗反应混合物溶解于额外的CH_2Cl_2(50mL)中并用$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$水溶液(1x50mL)洗涤。用CH_2Cl_2(1x10mL)萃取水层。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩，得到标题化合物，其直接用于下一步骤中。

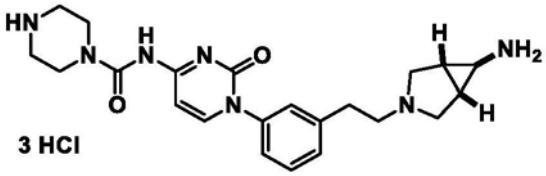
[1952] 步骤4:((外-3-(1-(4-(2-氧代基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。向N-(2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酰胺(190mg,0.42mmol)于MeOH中的搅拌溶液添加((外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(107mg,0.50mmol)和$NaBH_3CN$(52mg,0.84mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩，溶解于$CHCl_3$(100mL)中并用10％NaOH水溶液(1x100mL)洗涤。将粗反应混合物通过柱色谱法(MeOH:$CHCl_3$)纯化，得到标题化合物。

[1953] 步骤5:((外-3-(1-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。将((外-3-(1-(4-(2-氧代基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(245mg,0.38mmol)和K_2CO_3(138mg,1.0mmol)溶解于MeOH(20mL)中，并在室温下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩，并将粗固体通过柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH)纯化，得到标题化合物。

[1954] 步骤6:((2S)-1-(4-((1-(4-(2-(外-6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向((外-3-(1-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(21mg,0.04mmol)于DMF(0.5mL)中的搅拌溶液添加(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸(7mg,0.04mmol)，随后添加DIPEA(80μL,0.05mmol)。将溶液搅拌5分钟并添加HATU(15mg,0.05mmol)，并将溶液搅拌8小时。将粗反应混合物溶解于EtOAc(5mL)中并用LiCl水溶液(2x5mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥，在减压下浓缩，得到粗产物。

[1955] 步骤7:4-(L-丙氨酰胺基)-N-(1-(4-(2-((外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将((2S)-1-(4-((1-(4-(2-(外-6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯溶解在HCl于MeOH中的溶液(2N,5mL)中并搅拌4小时。将挥发物在减压下除去，并将粗固体通过反相HPLC(H_2O:CH_3CN:TFA)纯化并在减压下浓缩。MeOH中的HCl(2N,3x15mL)的添加和在减压下的蒸发得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ7.89(d,1H),7.45(d,4H),6.85(d,1H),4.56(q,1H),3.90(d,1H),3.83(d,1H),3.77-3.64(m,10H),3.63-3.56(m,1H),3.42-3.35(m,1H),3.00(d,2H),2.90-2.80(m,1H),2.14-2.03(m,2H),1.53(d,3H),1.42-1.32(m,1H),1.27(d,3H)。LCMS[M+H]523.3。

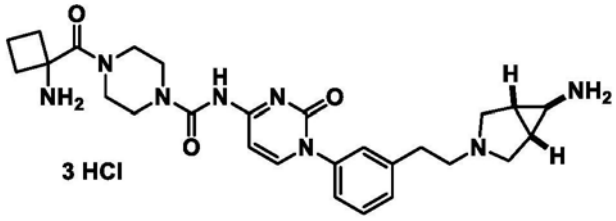
[1956] 化合物87

[1957] 

[1958] N-(1-(3-(2-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1959] 以与方案C-32类似的方式由(外-3-(3-(2-氧代基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ7.91(d,1H),7.62(t,1H),7.51(d,1H),7.44-7.41(m,2H),6.84(d,1H),3.94(t,4H),3.66-3.55(m,4H),3.41(t,4H),3.19-3.13(m,4H),2.71(s,1H),2.46(s,2H)。LCMS[M+H]424.2。

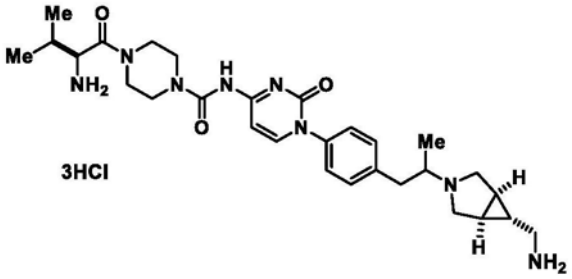
[1960] 化合物88

[1961] 

[1962] N-(1-(3-(2-(外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(1-氨基环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[1963] 以与方案C-32类似的方式由(外-3-(3-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁烷-1-甲酸制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.00(d,1H),7.64(t,1H),7.53(d,1H),7.47-7.42(m,2H),6.90(d,1H),4.00-3.93(m,2H),3.84-3.78(m,8H),3.68-3.59(m,4H),3.18(s,2H),2.98-2.87(m,3H),2.54-2.46(m,4H),2.41-2.34(m,1H),2.22-2.12(m,1H)。LCMS[M+H]521.4。

[1964] 化合物223

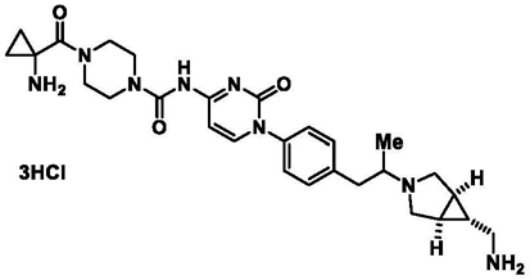
[1965] 

[1966] 4-(L-缬氨酰基)-N-(1-(4-(2-((外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1967] 以与方案C-32类似的方式由(((外)-3-(1-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和(叔丁氧基羰基)-L-缬氨酸制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.99(d,1H),7.52-7.41(m,4H),6.83(d,1H),4.45(d,1H),3.90(d,,1H),3.84(d,1H),3.81-3.63(m,10H),3.63-3.55(m,1H),3.43-

3.36(m,1H),3.01(d,2H),2.89-2.81(m,1H),2.35-2.25(m,1H),2.16-2.00(m,2H),1.41-1.34(m,1H),1.27(d,3H),1.11(d,3H),1.02(d,3H)。LCMS[M+H]551.3。

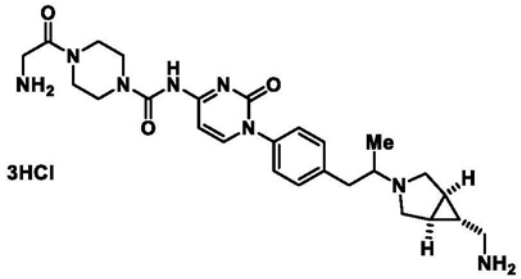
[1968] 化合物226

[1969] 

[1970] 4-(1-氨基环丙烷-1-羰基)-N-(1-(4-(2-((外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1971] 以与方案C-32类似的方式由(((外)-3-(1-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙烷-1-甲酸制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.99(d,1H),7.50-7.41(m,4H),6.83(d,1H),3.90(d,1H),3.86-3.79(m,5H),3.78-3.71(m,4H),3.70-3.63(m,1H),3.62-3.57(m,1H),3.42-3.35(m,1H),3.00(d,2H),2.89-2.82(m,1H),2.14-2.03(m,2H),1.45(s,4H),1.42-1.34(m,1H),1.26(d,3H)。LCMS[M+H]535.2

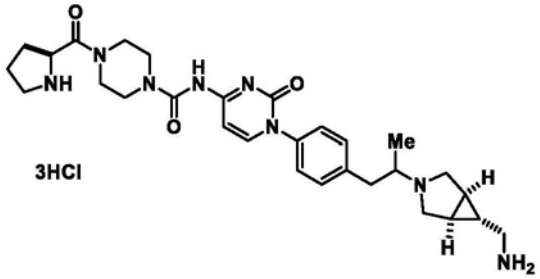
[1972] 化合物227

[1973] 

[1974] N-(1-(4-(2-((外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-甘氨酰基哌嗪-1-甲酰胺

[1975] 以与方案C-32类似的方式由(((外)-3-(1-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和(叔丁氧基羰基)-甘氨酸制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.93(d,1H),7.49-7.35(m,4H),6.83(d,1H),4.09(s,2H),3.89(d,1H),3.82(d,1H),3.75-3.53(m,10H),3.41-3.30(m,1H),2.99(d,2H),2.90-2.79(m,1H),2.14-1.98(m,2H),1.41-1.30(m,1H),1.25(d,3H)。LCMS[M+H]509.4。

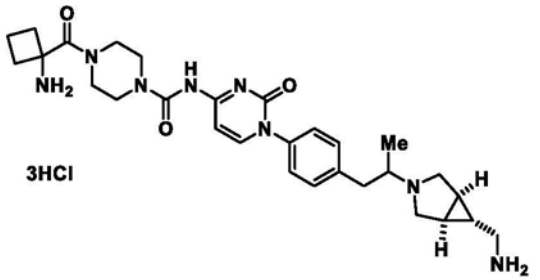
[1976] 化合物228

[1977] 

[1978] 4-(L-脯氨酰基)-N-(1-(4-(2-((外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1979] 以与方案C-32类似的方式由((外)-3-(1-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和(叔丁氧基羰基)-L-脯氨酸制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.03(d,1H),7.53-7.41(m,4H),6.84(d,1H),3.91(d,1H),3.84(d,1H),3.80-3.63(m,10H),3.63-3.57(m,1H),3.54-3.36(m,3H),3.01(d,2H),2.90-2.81(m,1H),2.64-2.52(m,1H),2.20-1.99(m,5H),1.44-1.32(m,1H),1.27(d,3H)。LCMS[M+H]549.3。

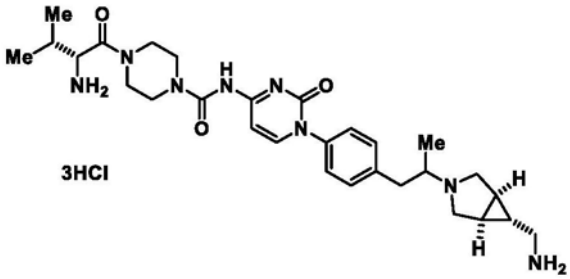
[1980] 化合物229

[1981] 

[1982] 4-(1-氨基环丁烷-1-羰基)-N-(1-(4-(2-((外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1983] 以与方案C-32类似的方式由((外)-3-(1-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁烷-1-甲酸制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.94(d,1H),7.51-7.42(m,4H),6.85(d,1H),3.90(d,1H),3.84(d,1H),3.77(s,8H),3.71-3.64(m,2H),3.63-3.56(m,1H),3.46-3.36(m,1H),3.01(d,2H),2.96-2.81(m,3H),2.53-2.42(m,2H),2.41-2.28(m,1H),2.19-2.02(m,3H),1.41-1.33(m,1H),1.27(d,3H)。LCMS[M+H]549.3。

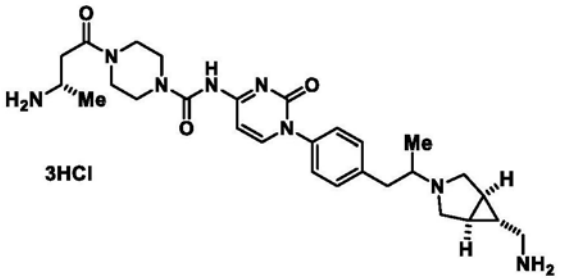
[1984] 化合物230

[1985] 

[1986] 4-(D-缬氨酰基)-N-(1-(4-(2-((外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1987] 以与方案C-32类似的方式由(((外)-3-(1-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和(叔丁氧基羰基)-D-缬氨酸制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.08(d,1H),7.50-7.43(m,4H),6.82(d,1H),4.44(d,1H),3.90(d,1H),3.84(d,1H),3.82-3.63(m,9H),3.62-3.55(m,1H),3.43-3.36(m,1H),2.99(d,2H),2.90-2.84(m,1H),2.35-2.22(m,1H),2.15-2.01(m,2H),1.41-1.34(m,1H),1.24(d,6.5Hz,3H),1.11(d,3H),1.02(d,3H)。LCMS[M+H]551.4。

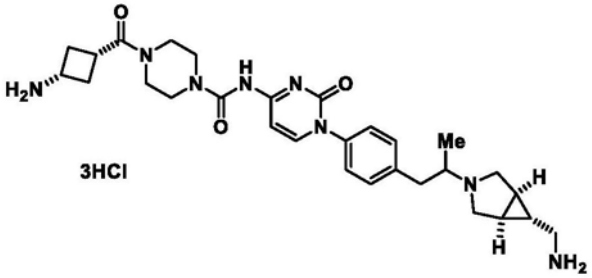
[1988] 化合物231

[1989] 

[1990] 4-((S)-3-氨基丁酰基)-N-(1-(4-(2-((外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1991] 以与方案C-32类似的方式由(((外)-3-(1-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.09(d,2H),7.56-7.38(m,4H),6.82(d,1H),3.97-3.79(m,3H),3.76-3.54(m,10H),3.46-3.32(m,2H),3.00(d,2H),2.92-2.82(m,1H),2.74-2.59(m,2H),2.45-2.33(m,2H),2.16-2.01(m,2H),1.42-1.33(m,1H),1.26(d,3H)。LCMS[M+H]537.4

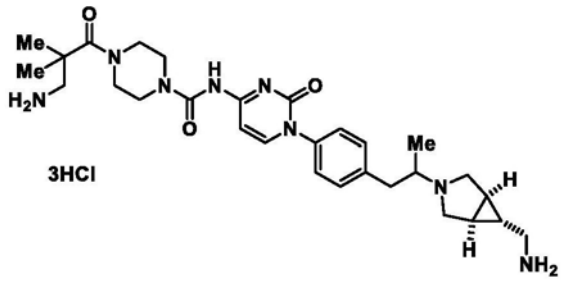
[1992] 化合物232

[1993] 

[1994] 4-((顺式)-3-氨基环丁烷-1-羰基)-N-(1-(4-(2-((外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1995] 以与方案C-32类似的方式由(((外)-3-(1-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和(顺式)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁烷-1-甲酸制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.06(d,1H),7.53-7.42(m,4H),6.83(d,1H),3.90(d,1H),3.87-3.56(m,11H),3.43-3.37(m,1H),3.02(d,2H),2.98-2.91(m,1H),2.90-2.74(m,2H),2.15-2.01(m,2H),1.44-1.34(m,4H),1.26(d,3H)。LCMS[M+H]549.2。

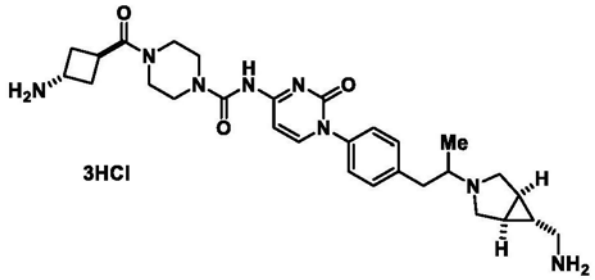
[1996] 化合物233

[1997] 

[1998] 4-(3-氨基-2,2-二甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1999] 以与方案C-32类似的方式由((外)-3-(1-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,2-二甲基丙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.05(d,1H),7.53-7.41(m,4H),6.82(d,1H),3.91(d,1H),3.86-3.63(m,10H),3.63-3.56(m,1H),3.44-3.37(m,1H),3.14(s,2H),3.04-2.96(m,2H),2.92-2.81(m,1H),2.15-2.02(m,2H),1.46(s,6H),1.42-1.35(m,1H),1.26(t,3H)。LCMS[M+H]551.4。

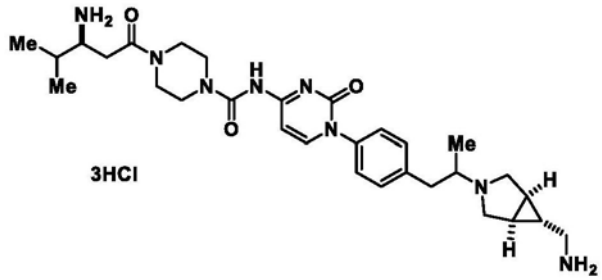
[2000] 化合物234

[2001] 

[2002] 4-((反式)-3-氨基环丁烷-1-羰基)-N-(1-(4-(2-((外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[2003] 以与方案C-32类似的方式由((外)-3-(1-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和(反式)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁烷-1-甲酸制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.99(d,1H),7.52-7.41(m,4H),6.84(d,1H),3.99-3.78(m,3H),3.73-3.55(m,11H),3.44-3.37(m,1H),3.01(d,2H),2.92-2.80(m,1H),2.73-2.63(m,2H),2.58-2.48(m,2H),2.15-2.00(m,2H),1.37(d,1H),1.27(d,3H)。LCMS[M+H]549.2。

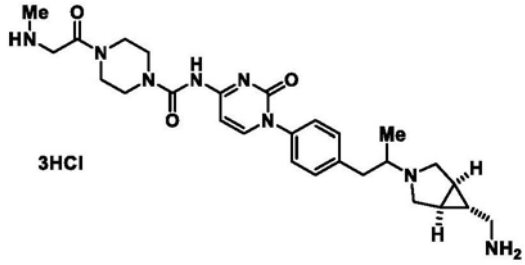
[2004] 化合物235

[2005] 

[2006] 4-((S)-3-氨基-4-甲基戊酰基)-N-(1-(4-(2-((外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[2007] 以与方案C-32类似的方式由(((外)-3-(1-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基戊酸制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.06(d,1H),7.51-7.42(m,4H),6.82(d,1H),3.90(d,1H),3.83(d,1H),3.78-3.50(m,12H),3.44-3.36(m,1H),3.04-2.94(m,3H),2.89-2.66(m,2H),2.18-1.98(m,2H),1.39-1.32(m,1H),1.26(d,3H),1.11-0.97(m,6H)。LCMS[M+H]565.3。

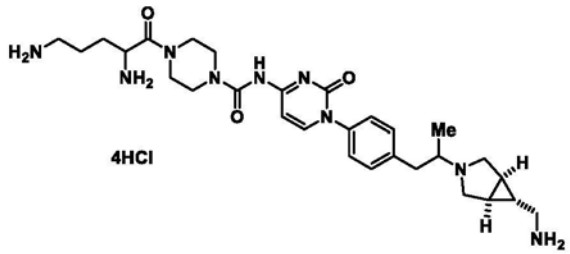
[2008] 化合物236

[2009] 

[2010] N-(1-(4-(2-((外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(甲基甘氨酰基)哌嗪-1-甲酰胺

[2011] 以与方案C-32类似的方式由(((外)-3-(1-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基甘氨酸制备。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.02(d,1H),7.50-7.42(m,4H),6.83(d,1H),4.19(s,2H),3.90(d,1H),3.84(d,1H),3.79-3.63(m,7H),3.63-3.56(m,3H),3.42-3.37(m,1H),3.00(d,2H),2.88-2.82(m,1H),2.81(s,3H),2.16-2.01(m,2H),1.41-1.33(m,1H),1.26(d,3H)。LCMS[M+H]523.3。

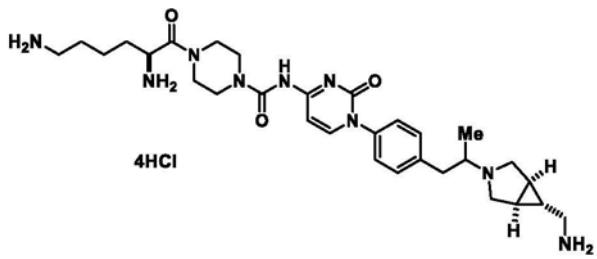
[2012] 化合物239

[2013] 

[2014] N-(1-(4-(2-((外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2,5-二氨基戊酰基)哌嗪-1-甲酰胺

[2015] 以与方案C-32类似的方式由(((外)-3-(1-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和2,5-双((叔丁氧基羰基)氨基)戊酸制备。LCMS[M+H]566.4。

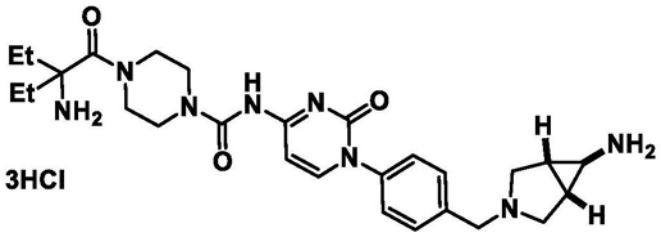
[2016] 化合物240

[2017] 

[2018] 4-(L-赖氨酰基)-N-(1-(4-(2-((外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[2019] 以与方案C-32类似的方式由(((外)-3-(1-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和N^2,N^6-双(叔丁氧基羰基)-L-赖氨酸制备。^{1}HNMR(400MHz,D_2O)δ7.94(d,1H),7.55-7.41(m,4H),6.85(d,1H),4.59(t,1H),3.90(d,1H),3.87-3.63(m,10H),3.63-3.57(m,1H),3.43-3.33(m,2H),3.08-2.94(m,3H),2.92-2.78(m,1H),2.17-2.03(m,2H),2.01-1.89(m,2H),1.80-1.65(m,2H),1.59-1.44(m,2H),1.41-1.32(m,1H),1.26(d,3H)。LCMS[M+H]580.2。

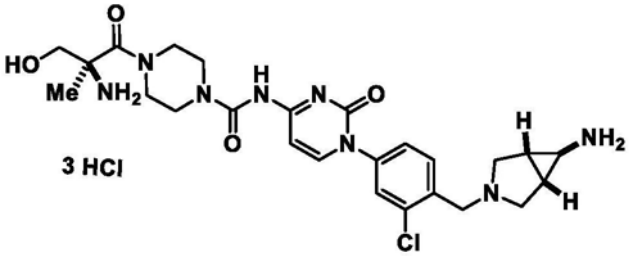
[2020] 化合物224

[2021] 

[2022] 4-(2-氨基-2-乙基丁酰基)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[2023] 以与方案C-32类似的方式使用((外-3-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯(0.10g,0.20mmol)和2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-乙基丁酸(0.05g,0.20mmol)制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O):δ7.96(d,1H),7.66(d,2H),7.54(d,2H),6.83(d,1H),4.46(s,2H),3.89-3.63(m,12H),2.90-2.84(m,1H),2.41(s,2H),2.22-2.14(m,2H),2.05-1.97(m,2H),0.99(t,6H)。LCMS[M+H]523.4。

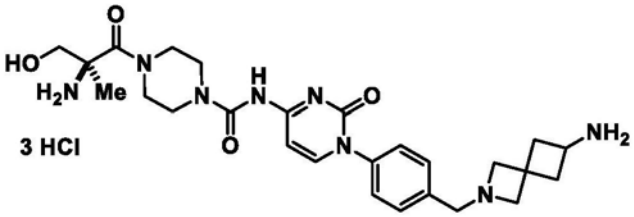
[2024] 化合物25

[2025] 

[2026] N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)-3-氯苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-((S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[2027] 以与方案C-32类似的方式由(外-3-(2-氯-4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和(2R,4S)-3-(叔丁氧基羰基)-2-(叔丁基)-4-甲基噁唑烷-4-甲酸制备。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.68(s,1H),7.52(d,2H),7.34(d,1H),6.54(s 1H),4.05(d,1H),3.70-3.79(m,11H),3.10(d,2H),2.84(s,1H),2.54(d,2H),1.80(s,2H),1.60(s,3H)。LCMS[M+H]545.1。

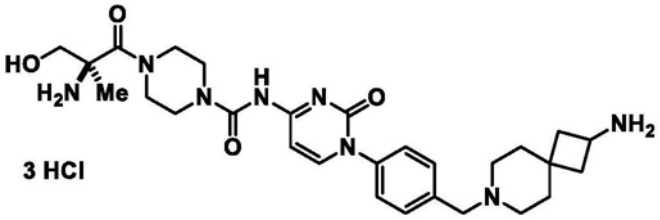
[2028] 化合物36

[2029] 

[2030] (S)-N-(1-(4-((6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[2031] 以与方案C-32类似的方式由(2-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苄基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)氨基甲酸叔丁酯和(2R,4S)-3-(叔丁氧基羰基)-2-(叔丁基)-4-甲基噁唑烷-4-甲酸制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.19(d,1H),7.63(d,2H),7.57(d,2H),6.80(d,1H),4.44(s,2H),4.34-4.27(m,3H),4.20-4.13(m,2H),3.88(d,1H),3.82-3.72(m,8H),3.38(t,1H),2.82-2.76(m,1H),2.73-2.66(m,1H),2.54-2.45(m,2H),1.67(s,3H)。LCMS[M+H]525.1。

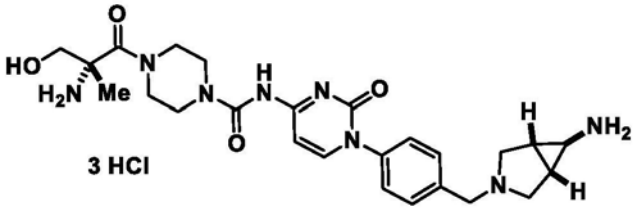
[2032] 化合物37

[2033] 

[2034] (S)-N-(1-(4-((6-氨基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[2035] 以与方案C-32类似的方式由(7-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苄基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(2R,4S)-3-(叔丁氧基羰基)-2-(叔丁基)-4-甲基噁唑烷-4-甲酸制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.12(d,1H),7.68(d,2H),7.58(d,2H),6.83(d,1H),4.38(s,2H),4.16(d,1H),3.90(d,1H),3.88-3.74(m,8H),3.50-3.39(m,3H),3.13-3.00(m,2H),2.50(t,1H),2.29(t,1H),2.11-2.00(m,3H),1.99-1.80(m,3H),1.68(s,3H)。LCMS[M+H]553.2。

[2036] 化合物40

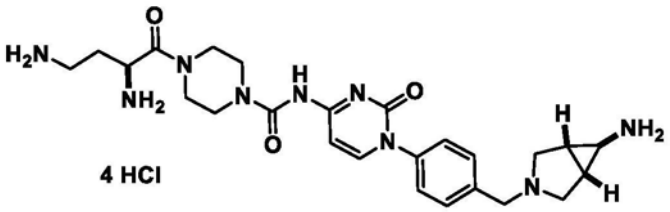
[2037] 

[2038] N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-((R)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[2039] 以与方案C-32类似的方式由(外-3-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和(2S,4R)-3-(叔丁氧基羰基)-2-(叔丁基)-4-甲基噁唑烷-4-甲酸制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ8.02(d,1H),7.67(d,2H),7.56(d,2H),6.14(d,1H),4.48(s,2H),4.16(d,1H),3.90(d,1H),3.85-3.63(m,12H),

2.92-2.80(m,1H),2.43(s,2H),1.68(s,3H)。LCMS[M+H]511.3。

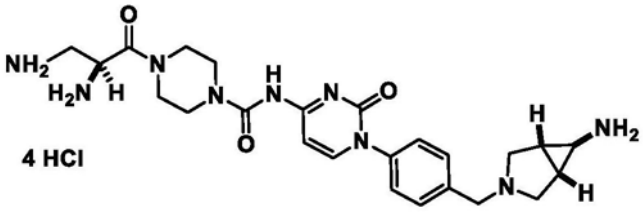
[2040] 化合物41

[2041] 

[2042] N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-((S)-2,4-二氨基丁酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[2043] 以与方案C-32类似的方式由(外-3-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和(S)-2,4-双((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ7.90(d,1H),7.65(d,2H),7.54(d,2H),6.84(d,1H),4.46(s,2H),3.90-3.52(m,12H),3.22-3.08(m,3H),2.92-2.80(m,1H),2.41(s,2H),2.30-2.26(m,2H)。LCMS[M+H]510.2。

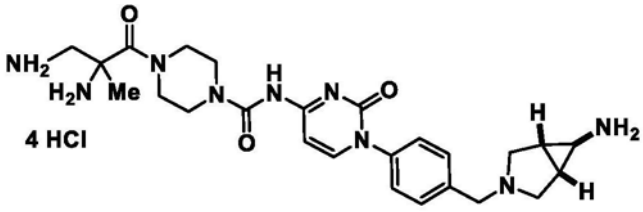
[2044] 化合物43

[2045] 

[2046] N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-((S)-2,3-二氨基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[2047] 以与方案C-32类似的方式由(外-3-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和(S)-2,3-双((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ7.88(d,1H),7.76(d,2H),7.55(d,2H),6.86(d,1H),4.94(t,1H),4.47(s,2H),3.92-3.51(m,14H),2.92-2.80(m,1H),2.43(s,2H)。LCMS[M+H]496.2。

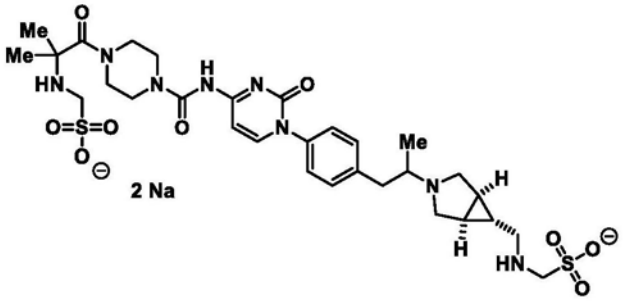
[2048] 化合物44

[2049] 

[2050] N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2,3-二氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

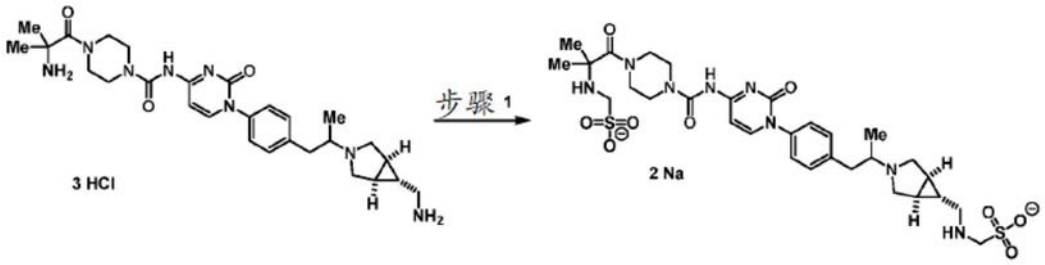
[2051] 以与方案C-32类似的方式由(外-3-(4-(2-氧代基-4-(哌嗪-1-甲酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯和2,3-双((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ7.91(d,1H),7.67(d,2H),7.55(d,2H),6.86(d,1H),4.47(s,2H),3.95-3.50(m,14H),2.92-2.80(m,1H),2.43(s,2H),1.86(s,3H)。LCMS[M+H]510.2。

[2052] 化合物241

[2053] 

[2054] ((2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-((外)-6-(((磺酸基甲基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基)甲磺酸钠盐

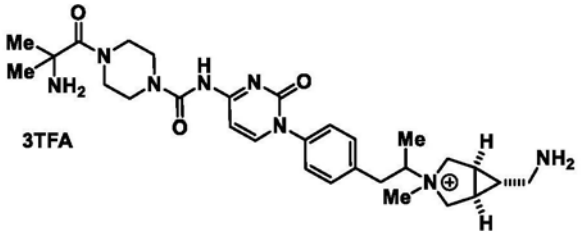
[2055] 方案C-33

[2056] 

[2057] 试剂:步骤1:MeOH,碳酸四烷基铵,福尔马林,$NaHSO_3$,H_2O,3小时室温

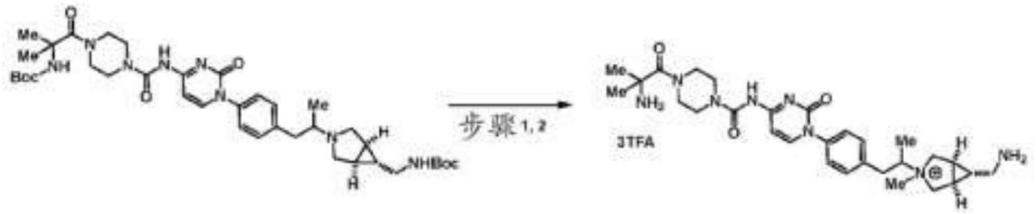
[2058] 步骤1:((2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-((外)-6-(((磺酸基甲基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基)甲磺酸钠盐。向4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-((外)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(50mg,0.07mmol)的溶液添加聚合物结合的碳酸四烷基铵(mg 5,0.40mmol)。将悬浮液振荡30分钟,并将固体通过过滤除去,在减压下浓缩并溶解于H_2O(3mL)中。添加固体$NaHSO_3$(0.08mmol)和福尔马林(0.10mmol),并将反应混合物搅拌30分钟并过滤。将滤液在减压下浓缩,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ8.07(d,1H),7.23(s,4H),6.53(d,1H),4.57(s,2H),4.45(s,2H),3.66-3.47(m,9H),3.44-3.29(m,3H),3.16-3.09(m,1H),2.82(d,2H),2.67-2.53(m,1H),1.81(s,2H),1.50(s,6H),1.26-1.08(m,1H),0.98(d,3H)。

[2059] 化合物220

[2060] 

[2061] (外)-3-(1-(4-(4-(4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-6-(氨基甲基)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-鎓三氟乙酸盐

[2062] 方案C-34

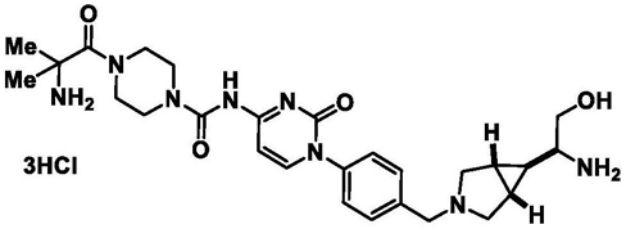
[2063] 

[2064] 试剂:1)MeI,CH_3CN,室温,30分钟2)TFA,CH_2Cl_2,室温1小时

[2065] 步骤1:外-3-(1-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-鎓碘化物。向((外-3-(1-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(30mg 0.04mmol)于CH_3CN(0.25mL)中的溶液添加MeI(0.03mL 0.4mmol)。将反应物过滤并收集呈白色固体的标题化合物。

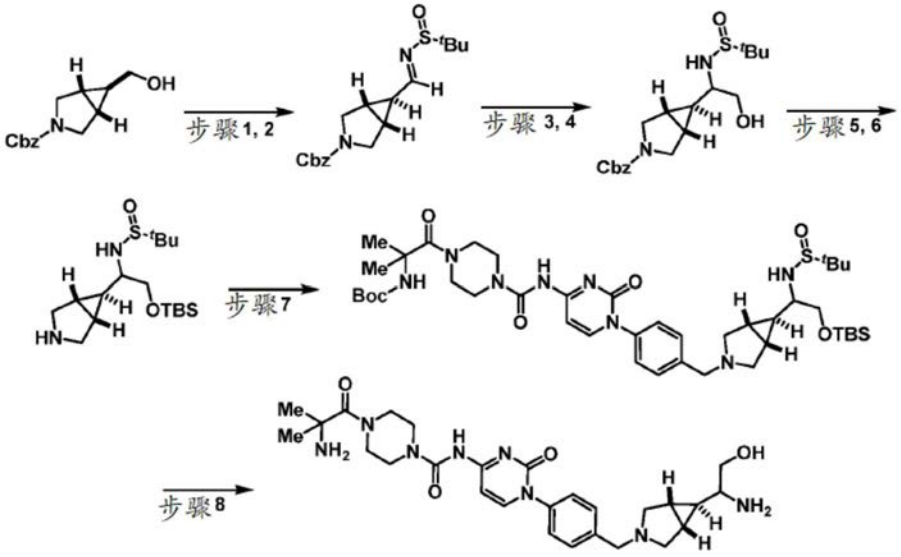
[2066] 步骤2:(外-3-(1-(4-(4-(4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-6-(氨基甲基)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-鎓三氟乙酸盐。将外-3-(1-(4-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-基)-6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-鎓碘化物溶解于CH_2Cl_2:TFA(1:1,0.25mL)中并搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩并将固体用Et_2O研磨,得到呈黄色固体的所需化合物。LCMS[M+H]551.3。

[2067] 化合物207

[2068] 

[2069] N-(1-(4-((外-6-((S)-1-氨基-2-羟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[2070] 方案C-35

[2071] 

[2072] 试剂:步骤1)草酰氯,DMSO,Et_3N,CH_2Cl_2,-78℃室温,2小时2)(S)-(-)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,Ti(OPr)$_4$,THF,回流,16小时3)(异丙氧基二甲基甲硅烷基)氯化镁,THF,-20℃至室温,16小时4)$KHCO_3$,KF,H_2O_2,THF:MeOH,室温至50℃,2小时5)咪唑,TBS-Cl,CH_2Cl_2,室温,16小时6)Pd(OH)$_2$,MeOH,H_2(g)atm,室温,16小时7)(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯,NaBH(OAc)$_3$,DIPEA,DCE:ACN,室温,16小时8)2M于MeOH中的HCl,室温,4小时。

[2073] 步骤1:外-6-甲酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。在-78℃下向草酰氯(4.6g,36mmol)于CH_2Cl_2(50mL)中的溶液逐滴添加DMSO(5.9g,75mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的溶液。在15分钟后,缓慢逐滴添加外-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸酯(7.41g,30mmol)于CH_2Cl_2(30mL)中的溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟,随后逐滴添加Et_3N(15.2g,150mmol)。将反应物在-78℃下搅拌30分钟并缓慢温至室温。将反应混合物用CH_2Cl_2(200mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液和饱和NaCl水溶液洗涤。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,得到呈无色固体的标题化合物(5.12g,69%)。

[2074] 步骤2:外-6-((E)-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。在室温下向外-6-甲酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(1g,4.08mmol)于THF中的溶液添加(S)-(-)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.45g,3.71mmol)和Ti(OPr)$_4$(1.16g,4.08mmol)。将反应混合物回流16小时。将溶剂THF蒸发并将残余物溶解于CH_2Cl_2(30mL)中,并且倾入饱和$NaHCO_3$和Celite ®(3g)中并搅拌0.5小时。将混合物过滤,并将有机层分离。将有机层用饱和NaCl水溶液洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的标题化合物(1.2g,86%)。

[2075] 步骤3:外-6-(1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-(异丙氧基二甲基甲硅烷基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。在-20℃下向外-6-((E)-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(3.1g,8.90mmol)于干燥THF(80mL)中的溶液逐滴添加(异丙氧基二甲基甲硅烷基)氯化镁(0.5M溶液,18mL,8.90mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,倾入H_2O(200mL)中,并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(2.56g,61%)。

[2076] 步骤4:外-6-(1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-羟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。在0℃下向溶解于MeOH:THF(1:1)的混合溶液中的外-6-(1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-(异丙氧基二甲基甲硅烷基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(1.35g,2.81mmol)的溶液添加$KHCO_3$(0.3g,2.81mmol)、KF(0.16g,5.62mmol)和H_2O_2(1mL)。将反应混合物在50℃下搅拌2小时,倾入H_2O(200mL)中,并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,得到呈黄色粘性固体的所需化合物(0.7g,66%)。

[2077] 步骤5:外-6-(-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯。在室温下在N_2下向外-6-(1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-羟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(0.5g,1.32mmol)于CH_2Cl_2(20mL)中的溶液添加TBS-Cl(0.3g,2.0mmol)和咪唑(0.14g,2.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,用CH_2Cl_2(15mL)稀释,用H_2O、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓

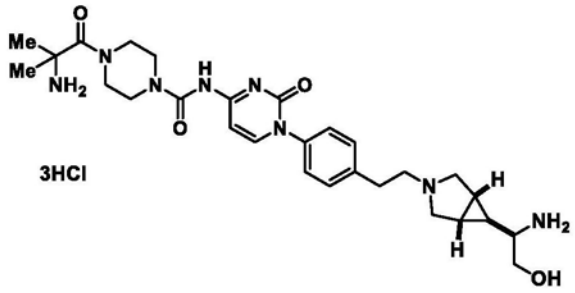
缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化，得到呈无色粘性固体的标题化合物(0.58g，90％)。

[2078] 步骤6:N-(1-(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。将外-6-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(0.58g，1.17mmol)溶解于MeOH(15mL)中。将溶液脱气，并添加$Pd(OH)_2/C$(20％wt，0.12g)。将反应混合物在室温下在H_2气氛下搅拌16小时。将混合物通过Celite®过滤并在减压下浓缩，得到呈无色半固体的标题化合物(0.4g，95％)。

[2079] 步骤7:(1-(4-((1-(4-((外-6-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在室温下向N-(1-(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.05g，0.14mmol)和(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.07g，0.14mmol)于DCE:CH_3CN(4:1)的溶液中的溶液添加$NaBH(OAc)_3$(0.06g，0.28mmol)和DIPEA(0.06g，0.42mmol)，并将反应物搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于EtOAc(15mL)中，用饱和$NaHCO_3$、盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化，得到呈黄色固体的(0.06g，50％)。

[2080] 步骤8:N-(1-(4-((外-6-(1-氨基-2-羟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将(1-(4-((1-(4-((外-6-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.06g，0.07mmol)溶解于MeOH(10mL)中的HCl中并在室温下搅拌4小时。将溶剂蒸发并将残余物通过制备型HPLC纯化，得到呈黄色固体的标题化合物(20mg，52％)。^1H NMR(500MHz，D_2O):δ8.03(d，1H)，7.74(d，2H)，7.62(d，2H)，6.91(d，1H)，4.53(s，2H)，3.92-3.89(m，2H)，3.84-3.73(m，10H)，3.69-3.66(m，2H)，2.90-2.84(m，1H)，2.20-2.13(m，2H)，1.79(s，6H)，1.42(d，1H)。LCMS[M+H]539.2。

[2081] 化合物210

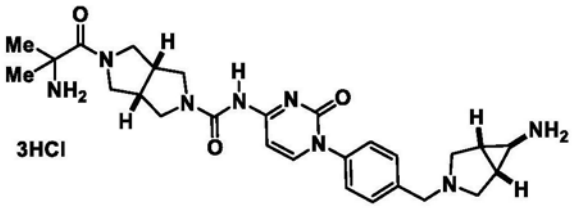
[2082] 

[2083] N-(1-(4-(2-(外-6-((R)-1-氨基-2-羟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)乙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[2084] 以与方案C-35类似的方式使用(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代乙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

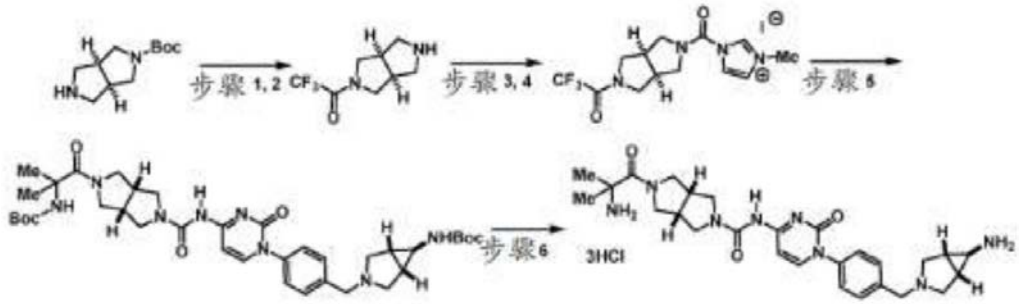
(0.10g,0.19mmol)和N-((R)-1-(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.07g,0.19mmol)制备。^{1}H NMR(500MHz,D_2O):δ 7.96(d,1H),7.46(d,2H),7.42(d,2H),6.81(d,1H),3.87-3.81(m,4H),3.77-3.80(m,8H),3.41-3.55(m,4H),3.12(t,2H),2.83-2.79(m,1H),2.13-2.06(m,2H),1.72(s,6H),1.42(dt,1H)。LCMS[M+H]553.3。

[2085] 化合物246

[2086] 

[2087] (顺式)-5-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺盐酸盐。

[2088] 方案C-36

[2089] 

[2090] 试剂:步骤1)三氟乙酸酐,TEA,CH_2Cl_2,0℃至室温,16小时2)2M于MeOH中的HCl,室温,4小时3)CDI,CH_2Cl_2,室温,4小时4)MeI,CH_3CN,室温,16小时5)(外-3-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯,CH_3CN,回流,16小时6)MeOH中的HCl,室温,4小时。

[2091] 步骤1:(外)-5-(2,2,2-三氟乙酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯。在0℃下向(顺式)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(1.0g,4.72mmol)于CH_2Cl_2(30mL)中的搅拌溶液添加三氟乙酸酐(1.49g,7.08mmol)和Et_3N(1.43g,14.2mmol)。将反应混合物温至室温并搅拌16小时。将反应混合物用CH_2Cl_2(30mL)稀释并用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的标题化合物(1.45g,定量)。

[2092] 步骤2:2,2,2-三氟-1-((顺式)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙-1-酮盐酸盐。将(顺式)-5-(2,2,2-三氟乙酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(1.45g,4.72mmol)溶解在于MeOH中的2N HCl(50mL)中并在室温下搅拌4小时。将溶剂蒸发并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的标题化合物(1.15g,定量)。

[2093] 步骤3:1-((顺式)-5-(1H-咪唑-1-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮。在室温下向2,2,2-三氟-1-((顺式)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙-1-酮盐酸盐(1.15g,4.72mmol)于CH_2Cl_2(20mL)中的搅拌悬浮液添加CDI(1.14g,

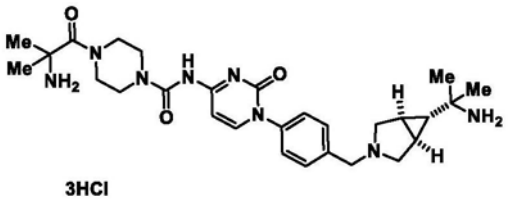
7.07mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(1.07g,75%)。

[2094] 步骤4:3-甲基-1-((顺式)-5-(2,2,2-三氟乙酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-1H-咪唑-3-鎓碘化物。向1-((顺式)-5-(1H-咪唑-1-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(1.07g,3.54mmol)于CH_3CN(25mL)中的溶液添加MeI(5.39g,35.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈淡黄色固体的标题化合物(1.61g,定量)。

[2095] 步骤5:(外-3-(4-(4-((顺式)-5-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯。在室温下向3-甲基-1-((顺式)-5-(2,2,2-三氟乙酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-1H-咪唑-3-鎓碘化物(0.16g,0.34mmol)于CH_3CN(25mL)中的搅拌悬浮液添加(外-3-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯(0.14g,0.34mmol)。将反应混合物回流16小时,将溶剂蒸发并使用快速柱色谱法纯化,得到呈褐色固体的标题化合物(0.15g,60%)。

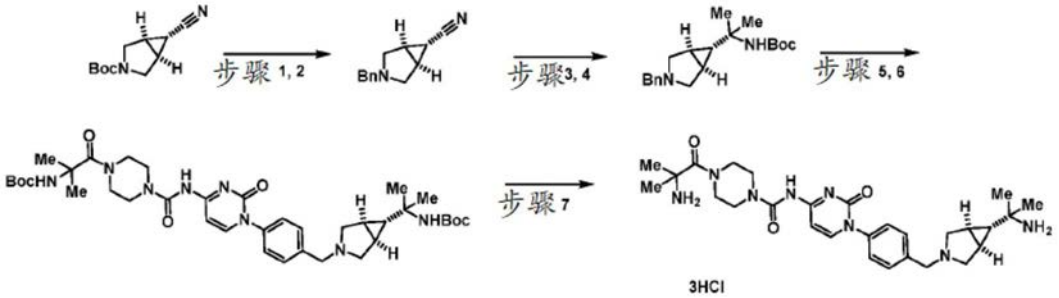
[2096] 步骤6:(顺式)-5-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酰胺盐酸盐。将化合物(外-3-(4-(4-((顺式)-5-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯(0.15g,0.21mmol)溶解在于MeOH中的2N HCl(15mL)中并在室温下搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物通过HPLC纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(35mg,45%)。^{1}HNMR(500MHz,CD_3OD:δ7.94(d,1H),7.67(d,2H),7.56(d,2H),7.08(d,1H),4.45(s,2H),3.97-3.56(m,10H),3.54-3.43(m,4小时),3.19-3.15(m,1H),3.04-2.98(m,2H),2.35(s,2H),1.66(s,6H)。LCMS[M+H]521.3。

[2097] 化合物206

[2098] 

[2099] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-(2-氨基丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。

[2100] 方案C-37

[2101] 

[2102] 试剂:1)TFA,CH_2Cl_2,室温,1小时。2)苄基溴,DIPEA,CH_2Cl_2,室温,16小时。3)MeLi,

$CeCl_3$,-78℃至0℃,3.5小时。4)Boc_2O,Et_3N,CH_2Cl_2,室温,72小时。5)$Pd(OH)_2/C$,H_2,MeOH,室温16小时。6)ALDEHYDE,$NaBH_3CN$,MeOH,室温,16小时。7)HCl/MeOH,室温,4小时。

[2103] 步骤1:外-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲腈三氟乙酸酯。在室温下向外-6-氰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(500mg,2.4mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的溶液添加TFA(5mL),并将反应物在室温下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗固体用Et_2O研磨,得到所需产物。

[2104] 步骤2:外-3-苄基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲腈。在室温下向外-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲腈三氟乙酸酯(400mg,1.8mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌悬浮液添加DIPEA(0.62mL,3.6mmol)和苄基溴(0.26mL,2.2mmol)。将反应物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗固体溶解于EtOAc(50mL)中并用H_2O(1x50mL)洗涤。将有机层在减压下浓缩并通过快速色谱法(己烷:EtOAc)纯化,得到所需产物。

[2105] 步骤3:2-(外-3-苄基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)丙-2-胺。在-78℃下向外-3-苄基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲腈(200mg,1.0mmol)和无水$CeCl_3$(250mg,1.0mmol)于THF(12mL)中的搅拌悬浮液逐滴添加于Et_2O中的1.4M MeLi溶液(2.5mL,3.5mmol)。将反应在-78℃下保持1小时。将反应物在1小时内缓慢温至0℃并保持在0℃下另外1.5小时。反应物在添加H_2O(1mL)后淬灭。将反应混合物在减压下浓缩并分配于H_2O(25mL)与$CHCl_3$(25mL)之间。分离各层并用$CHCl_3$(2x25mL)萃取水层。将合并的有机物浓缩并通过柱色谱法(NH_4OH:MeOH:$CHCl_3$)纯化,得到所需产物。

[2106] 步骤4:(2-(外-3-苄基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在室温下向2-(外-3-苄基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)丙-2-胺(68mg,0.29mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的溶液添加Et_3N(80μL,0.60mmol)和二碳酸二叔丁酯(77mg,0.35mmol),并将反应物在室温下搅拌72小时。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗固体溶解于EtOAc(30mL)中并用H_2O(1x30mL)洗涤。将有机层在减压下浓缩并通过快速色谱法(己烷:EtOAc)纯化,得到所需产物。

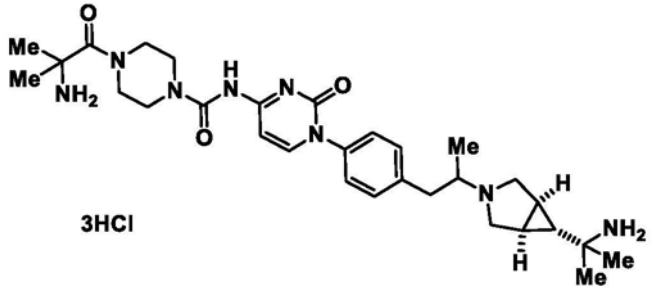
[2107] 步骤5:(2-(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(2-(外-3-苄基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.13mmol)于MeOH(5mL)中的脱气溶液添加$Pd(OH)_2/C$(4mg,0.03mmol)。将悬浮液在H_2气氛下搅拌16小时。将反应混合物通过Celite®过滤并将滤液在减压下浓缩,得到标题化合物。

[2108] 步骤6:(1-(4-((1-(4-((外-6-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(1-(4-((1-(4-甲酰基苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(25mg,0.05mmol)于MeOH(10mL)中的溶液添加(2-(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.06mmol)、$NaBH_3CN$(6mg,0.1mmol)。将溶液在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩并溶解于CH_2Cl_2中。将溶液用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)洗涤并用CH_2Cl_2(2×10mL)萃取水层。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到粗标题化合物。

[2109] 步骤7:4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-((外-6-(2-氨基丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将

(1-(4-((1-(4-((外-6-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯溶解在HCl于MeOH的2N溶液(2N,5mL)中并搅拌4小时。将挥发物在减压下除去,并将粗固体通过反相HPLC(H_2O:CH_3CN:TFA)纯化并在减压下浓缩。于MeOH中的2N HCl(3x15mL)的添加和在减压下的蒸发得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ8.10(d,1H),7.72(d,2H),7.59(d,2H),6.85(d,2H),4.50(s,2H),3.80(s,4H),3.76(s,4H),3.74-3.61(m,4H),2.16(s,2H),1.75(s,6H),1.38(s,1H),1.28(s,6H)。LCMS[M+H]537.3。

[2110] 化合物205

[2111] 

[2112] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(4-(2-(6-(2-氨基丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙基)苯基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[2113] 如方案C-37中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(4-(2-氧代丙基)苯基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(2-(外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ8.03(d,1H),7.51-7.42(m,4H),6.83(d,1H),3.89(d,1H),3.83(d,1H),3.81(s,3H),3.75(s,5H),3.69(d,2H),3.62(d,1H),3.44-3.36(m,1H),2.90-2.81(m,1H),2.27-2.13(m,2H),1.75(s,6H),1.31(s,6H),1.30-1.22(m,4H)。LCMS[M+H]:565.3。

[2114] 生物实施例

[2115] 标准微生物活性:

[2116] 使用经过认证的BSL-2实验室进行测试。使用由临床和实验室标准化研究所(Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI)在针对金黄色葡萄球菌(Sa)、大肠杆菌(Ec)、肺炎克雷伯氏菌(Kp)、鲍氏不动杆菌(Ab)、粪肠球菌(Ef)和铜绿假单胞菌(Pa)的M26-A指南中定义的肉汤微量稀释最小抑制浓度(MIC)和最低杀菌浓度(MBC)测定来评估化合物。

[2117] 大肠杆菌S30提取物:使用大肠杆菌S30环状DNA提取系统(Promega目录号#L-2010)和荧光素酶测定试剂(Promega目录号#E1500),对公开的方案稍作修改测定对细菌蛋白质合成的抑制。Fyfe,C.,Sutcliffe,J.A.和Grossman,T.H.(2012)"Development and characterization of a Pseudomonas aeruginosa in vitro coupled transcription-translation assay system for evaluation of translation inhibitors" J.Microbiol.Methods 90(3),256-261。

[2118] 通过将50μL从最高浓度混合并转移至50μL水中、将50μL这种2倍稀释液混合并转移至50μL水中来在0.5mL微量离心管中连续稀释化合物。重复这种混合和转移,以使得总共有8个管,其中化合物的连续稀释液为所需筛选浓度的10倍,最终通过添加S30荧光素酶合成混合物稀释至1倍。将连续稀释的化合物(2μL)添加至黑色圆底96孔板的孔中。水(2μL)以

4孔/板用作“无抑制剂”对照。没有DNA对照反应混合物(20μL;参见下文)以4孔/板用作背景发光的对照。将S30荧光素酶合成混合物(18μL;参见下文)添加至含有化合物或水混合物的孔中,并在37℃下孵育1小时。通过转移至4℃冰箱5分钟来终止反应,然后添加25μL荧光素酶活性混合物。使用BioTek Synergy HTX酶标仪测量发光。抑制%是相对于无抑制剂对照确定的。

[2119] S30荧光素酶合成混合物:

[2120] 445μL S30提取物,圆形

[2121] 712μL S30预混物,不含氨基酸

[2122] 4.45μL pBESTluc™ DNA(1μg/μL)

[2123] 78μL完全氨基酸混合物

[2124] 267μL水

[2125] 无DNA对照:

[2126] 20μL S30提取物,圆形

[2127] 32μL S30预混物,不含氨基酸

[2128] 7μL完全氨基酸混合物

[2129] 21μL水

[2130] 兔网织红细胞裂解液

[2131] 使用来自Promega的核酸酶处理的兔网织红细胞裂解系统(目录号#L-4960),对制造商的方案稍作修改,测定对真核蛋白质合成的抑制。通过将50μL从最高浓度混合并转移至50μL水中、将50μL这种2倍稀释液混合并转移至50μL水中来在0.5mL微量离心管中连续稀释化合物。重复这种混合和转移,以使得总共有8个管,其中化合物的连续稀释液为所需筛选浓度的10倍,最终通过添加兔网织红细胞荧光素酶合成混合物稀释至1倍。将连续稀释的化合物(2.5μL)添加至黑色圆底96孔板的孔中。水(2.5μL)以4孔/板用作“无抑制剂”对照。没有RNA对照反应混合物(2μL;参见下文)以4孔/板用作背景发光的对照。将兔网织红细胞荧光素酶合成混合物(22.5μL;参见下文)添加至含有化合物或水混合物的孔中,并在30℃下孵育90分钟。添加荧光素酶测定试剂(25μL),使用BioTek Synergy HTX酶标仪测量发光。抑制%是相对于无抑制剂对照确定的。

[2132] 兔网织红细胞荧光素酶合成混合物:

[2133] 1,000μL兔网织红细胞裂解液

[2134] 5.7μL荧光素酶对照RNA(1μg/μL)

[2135] 26μL完全氨基酸混合物

[2136] 395μL水

[2137] 无RNA对照

[2138] 70μL兔网织红细胞裂解液

[2139] 2μL完全氨基酸混合物

[2140] 28μL水

[2141] 最小抑制浓度(MIC)

[2142] MIC是使用临床和实验室标准化研究所(CLSI)肉汤微量稀释方法稍加修改确定的。Clinical and Laboratory Standards Institute(2012)."Methods for dilution

antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard,第9版M07-A9.Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne,PA."在无菌透明圆底96孔板中制备化合物的连续两倍稀释液。

[2143] 为了准备微量稀释托盘,在生长培养基中制备抗菌剂的两倍稀释液:阳离子调节的米勒-辛顿肉汤(CAMHB)或补充有碳酸氢钠的CAMHB(6.25或25mM最终浓度,由1.0M储备溶液制备)或补充有热灭活人血清的CAMHB(Fisher目录#BP2657100)0%-50%,方式为在A行中添加200μL待测最高浓度(例如64μg/mL),将A行中的100μL混合并转移至B行中的100μL生长培养基中,然后通过96孔板的H行重复混合和转移,丢弃过量的剩余100μL。对CLSI方案的这种略微修改使得能够评估每块板3种化合物的MIC,一式三份,尽管只有8种化合物稀释液(CLSI方案允许2种化合物一式三份,10次稀释)。通过为每种评估的细菌添加5μL 1:10稀释的0.5McFarland悬浮液(1×10^8CFU/mL),将细菌悬浮液添加至5×10^4CFU//孔的最终浓度。使用CLSI所描述的生长方法制备细菌悬浮液。使用无菌环选择分离良好的菌落(来自琼脂板的3-5个)并用于接种含有4mL CAMHB的管。将培养物在35℃±2℃下孵育,直至达到或超过0.5McFarland标准的浊度,这通过测量A_{600nm}确定(通常2至6小时)。当生长超过0.5McFarland标准时,用肉汤将浊度调整为相当于0.5McFarland标准。

[2144] 将化合物的数据提供于表15中。IC_{50}值(μM)为1μM或更大(在1μM时抑制%≤50%)用"+"表示。IC_{50}值为0.5μM或更大且小于1μM(在1μM时抑制%>50%且≤90%)用"++"表示。IC_{50}值小于0.5μM(在1μM时抑制%>90%)用"+++"表示。32μg/mL或更高的MIC(μg/mL)值用"+"表示。8μg/mL或更大且小于32μg/mL的MIC值(μg/mL)用"++"表示。小于8μg/mL的MIC值(μg/mL)用"+++"表示。"NA"表示不可获得。

[2145] 表15.式I的化合物或其药学上可接受的盐的生物活性

[2146]

编号	Sa + bicarb MIC	大肠杆菌 + bicarb MIC	Kp (1705) + bicearb MIC	Kp (060) + bicarb MIC	Pa MIC + bicarb	Ab + bicarb MIC	Ef + bicarb MIC	S30 IC_{50} (μM/抑制%)	兔网织红细胞 IC_{50} (μM/抑制%)
1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	+
2	NA	+++	+	NA	NA	NA	NA	+++	+
3	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+
4	NA	+++	++	+++	+	+	+++	+++	+
5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
7	NA	+++	NA	++	+	NA	NA	+++	+
8	NA	+	NA	NA	NA	NA	NA	+	NA
9	NA	+	NA	NA	NA	NA	NA	+	NA
10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
11	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
13	+++	+++	+	+	+	+	+++	++	+
14	+++	+++	++	+++	+	+	+++	+++	+
15	NA	+	+	NA	NA	NA	NA	+	NA
16	NA	++	+	NA	NA	NA	NA	+	+

[2147]

编号	Sa + bicarb MIC	大肠杆菌 + bicarb MIC	Kp (1705) + bicearb MIC	Kp (060) + bicarb MIC	Pa MIC + bicarb	Ab + bicarb MIC	Ef + bicarb MIC	S30 IC_{50} (μM/抑制%)	兔网织红细胞 IC_{50} (μM/抑制%)
17	NA	+++	NA	++	+	NA	NA	+++	+
18	NA	+++	+	NA	NA	NA	NA	+++	+
19	NA	+++	+	NA	NA	NA	NA	++	+
20	+++	+++	+	+	+	+	++	+	+
21	NA	+++	+	NA	NA	NA	NA	+++	+
22	NA	+++	+	NA	NA	NA	NA	+++	+
23	+++	+++	++	++	+	+	+++	+++	+
24	NA	+++	+	NA	NA	NA	NA	++	+
25	+++	+++	+	+	+	+	+	+++	+
26	NA	+++	+	NA	NA	NA	NA	+	NA
27	++	+++	+	NA	+	NA	NA	+++	+
28	+++	+++	+	+++	+	+	+++	+++	+
29	+++	+++	+	+	+	+	++	++	+
30	+++	+++	++	++	++	++	+++	+++	+
31	NA	+++	NA	++	+	NA	NA	+++	+
33	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+
34	+++	+++	++	++	+	+	++	+++	+
35	NA	NA	NA	+	NA	+	++	+++	+
36	NA	+++	NA	+++	+	+	+	+++	+
37	NA	+++	NA	++	++	NA	NA	+++	+
38	NA	NA	NA	++	NA	+	++	+++	+
39	NA	+++	NA	NA	NA	NA	NA	+++	+
40	+++	+++	+	++	+	+	+++	+++	+
41	+	+	+	++	+	+	+	+	+
42	++	+++	+	+	+	+	++	+++	+
43	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
44	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
45	+++	+++	+++	++	++	+	+++	+++	+
46	++	+++	+	+	+	NA	+	+++	+
47	NA	++	+	NA	NA	NA	NA	++	+
48	+++	+++	+	++	+	+	++	++	+
49	+++	+++	++	++	+	+	++	+++	+
50	NA	+++	+	NA	NA	NA	NA	+	+
51	NA	+	+	NA	NA	NA	NA	+	+
52	NA	+++	+	NA	NA	NA	NA	+	+
53	+++	+++	+	+	+	+	+++	++	+
54	+++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+
55	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	+
56	+	++	+	+	+	+	+	+	+
57	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
58	+++	+++	++	++	+	+	++	+++	+
59	+++	+++	++	++	+	+	+++	+++	+
60	+++	+++	+	+	+	+	+	+++	+
61	+	++	+	+	+	+	+	+	+
62	+++	+++	+	++	+	+	++	+	+

[2148]

编号	Sa + bicarb MIC	大肠杆菌 + bicarb MIC	Kp (1705) + bicearb MIC	Kp (060) + bicarb MIC	Pa MIC + bicarb	Ab + bicarb MIC	Ef + bicarb MIC	S30 IC_{50} (μM/抑制%)	兔网织红细胞 IC_{50} (μM/抑制%)
63	+	+	+	+	+	+	+	+	+
64	++	++	+	++	+	+	++	+	+
65	+++	+++	++	++	+	++	+++	+++	+
66	++	+++	+	+	+	+	+	++	+
67	+++	+++	+	++	+	+	+++	+++	+
68	+++	+++	++	++	+	+	+	+++	+
69	NA	+++	+	NA	NA	NA	NA	+++	+
70	NA	+++	+	NA	NA	NA	NA	+	NA
71	NA	+++	+	NA	NA	NA	NA	+++	+
72	NA	+++	+++	NA	NA	NA	NA	+++	+
73	+++	+++	++	++	+	+	++	+++	+
74	++	++	+	+	+	+	+	+	+
75	+++	+++	++	++	+	+	++	+++	+
76	NA	+++	+	NA	NA	NA	NA	+++	+
77	NA	+++	+	NA	NA	NA	NA	+++	+
78	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
79	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
80	+++	+++	+	+	+	+	+	+++	+
81	++	+++	++	+	+	+	NA	+++	+
82	NA	+++	+	NA	NA	NA	NA	+++	+
83	+++	+++	+	+	+	+	+	++	+
84	NA	+	NA	NA	NA	NA	NA	+	NA
85	NA	+	NA	NA	NA	NA	NA	+	NA
86	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
87	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
88	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
89	+	++	+	NA	+	NA	NA	+	NA
90	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
91	NA	+++	NA	+++	+++	NA	NA	+++	+
92	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	+
93	NA	+++	++	++	+++	+	+++	+++	+
94	+++	+++	++	++	++	+	++	+++	+
95	+++	+++	++	+	+	+	+	+++	+
96	+++	+++	++	+	++	+	+++	+++	+
97	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
98	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
99	+++	+++	++	++	+	+	++	++	+
100	+++	+++	++	+	+	++	+++	+++	+
101	+++	+++	+	+	+	++	+++	+++	+
102	+++	+++	+	+	++	+	++	+++	+
103	++	++	+	+	+	+	++	++	+
104	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
105	+	+	+	+	+	+	+	+	+
106	+++	+++	++	+++	+	+	++	+	+
107	+++	+++	++	++	+	+	++	+	+

[2149]

编号	Sa + bicarb MIC	大肠杆菌 + bicarb MIC	Kp (1705) + bicearb MIC	Kp (060) + bicarb MIC	Pa MIC + bicarb	Ab + bicarb MIC	Ef + bicarb MIC	S30 IC_{50} (μM/抑制%)	兔网织红细胞 IC_{50} (μM/抑制%)
108	+++	+++	++	+++	+	+	+	+	+
109	+++	+++	+	+	+	+	+	+++	+
110	+++	+++	++	++	+	+	++	++	+
111	+++	+++	+	+	+	+	++	+	+
112	+++	+++	++	+++	+	+	++	++	+
113	+	+++	++	+	+	+	+	+	+
114	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+
115	+++	+++	+++	+++	+	+	+++	+++	+
116	+++	+++	+++	+++	++	+++	++	+++	+
117	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+
118	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
119	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
120	+++	+++	+++	+++	++	+	++	+++	+
121	+++	+++	+++	++	++	+	++	++	+
122	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+
123	+++	+++	++	++	+	+	+++	+++	+
124	+++	+++	++	+	++	+	+++	+++	+
125	+++	+++	++	++	++	+	+++	+++	+
126	+++	+++	++	++	++	++	++	+++	+
127	++	+++	++	+	++	+	++	+++	+
128	+++	+++	++	++	+	+	++	+++	+
129	+++	+++	++	+	++	+	++	+++	+
130	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+
131	+++	+++	+	+	+	++	+++	+++	+
132	++	+++	++	++	++	+	++	+++	+
133	++	+++	++	++	+	+	++	+++	+
134	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+
135	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+
136	+	+	+	+	+	+	+	+	+
137	+	+	+	+	+	+	+	++	+
138	+++	+++	+	++	+	+	++	++	+
139	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+
140	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+
141	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+
142	++	+++	+	+	+	+	++	++	+
143	++	+++	+	+	+	+	++	++	+
144	+	++	++	+	+	+	+	+	+
145	++	+++	++	++	+	+	+	+	+
146	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+	+
147	+++	+++	+	++	+	+	+	+	+
148	+	+	+	+	+	+	+	+	+
149	++	++	+	+	+	+	+	+	+
150	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+
151	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+
152	+	++	+	+	+	+	+	+	+

[2150]

编号	Sa + bicarb MIC	大肠杆菌 + bicarb MIC	Kp (1705) + bicearb MIC	Kp (060) + bicarb MIC	Pa MIC + bicarb	Ab + bicarb MIC	Ef + bicarb MIC	S30 IC_{50} (μM/抑制%)	兔网织红细胞 IC_{50} (μM/抑制%)
153	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+
154	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+
155	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+
156	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+
157	+++	+++	+	+	+	+	++	+++	+
158	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	NA
159	NA	NA	NA	+++	NA	NA	NA	+	+
160	+	+++	+	+	+	+	+	+	+
161	+++	+++	+++	++	+	+	++	+++	+
162	++	++	+	+	+	+	+	+	+
163	+++	+++	+	+	+	+	+	+	+
164	+++	+++	++	++	+	++	+++	+++	+
165	+++	+++	+++	+++	+	++	+++	++	+
166	+++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+
167	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+
168	+++	+++	+++	+++	+	+	+++	+++	+
169	+	++	+	+	+	+	+	+	+
170	+	+++	+	+	+	+	+	+++	+
171	+	++	+	+	+	+	+	+	+
172	+++	+++	++	+++	+	++	+++	+++	+
173	+	+++	+	+	+	+	+	+	+
174	+++	+++	+	+	+	+	++	+	+
175	+++	+++	+	+	+	+	+++	+	+
176	+++	+++	++	+++	+	+	++	+	+
177	+++	+++	++	+++	+	+	++	+	+
178	+	+	+	+	+	+	+	+	+
179	+++	++	+	+	+	+	+	+	+
180	++	+++	++	+++	+	+	+	+	+
181	+++	+++	+	++	+	+	+++	++	+
182	+	+	+	+	+	+	+	+	+
183	+	+	+	+	+	+	+	+	+
184	+++	+++	++	++	+	+	++	+	+
185	+++	+++	+++	+++	+	+	++	+	+
186	+++	+++	++	+++	+	++	+++	+++	+
187	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+
188	+++	+++	++	++	++	++	+++	+++	+
189	+++	+++	++	++	+	+	+++	+++	+
190	+++	+++	++	++	+	+	++	+++	+
191	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+	+
192	+++	+++	+++	+++	+	+	+++	+	+
193	+++	+++	++	++	+	+	++	+	+
194	+++	+++	+++	+++	+	++	+++	++	+
195	++	+	+	+	+	+	+	+	+
196	+	+	+	+	+	+	+	+	+
197	+++	+++	+	++	+	+	++	+	+

[2151]

编号	Sa + bicarb MIC	大肠杆菌 + bicarb MIC	Kp (1705) + bicearb MIC	Kp (060) + bicarb MIC	Pa MIC + bicarb	Ab + bicarb MIC	Ef + bicarb MIC	S30 IC_{50} (μM/抑制%)	兔网织红细胞 IC_{50} (μM/抑制%)
198	++	++	+	+	+	+	+	+	+
199	++	++	+	+	+	+	+	+	+
200	+++	+++	+	+	+	+	+	+	+
201	+++	+++	++	++	+	+	+++	+++	+
202	+	+	+	+	+	++	+	+	+
203	++	++	+	+	+	+	+	+	+
204	+++	+++	+	++	+	+	+	+	+
205	++	++	+	++	+	+	+	+	+
206	+++	+++	+	++	+	+	++	+++	+
207	+++	+++	+	++	+	+	++	+++	+
208	+++	+++	+	++	+	++	+++	+++	+
209	+	+	+	+	+	+	+	+	+
210	+++	+++	++	++	+	+	++	++	+
211	+++	+++	+	+	+	++	+++	++	+
212	+	+	+	+	+	+	+	+	+
213	+	+++	+	+	+	+	+	+	+
214	+++	+++	+	++	+	+	+++	+++	+
215	+++	+++	++	+++	+	+	++	+++	+
216	+++	+++	+	++	+	+	+++	+++	+
217	+++	+++	+	++	+	+	+++	+++	+
218	+++	+++	+++	+++	+	+	+++	+++	+
219	+++	+++	++	++	+	+	+++	+++	+
220	+++	+++	++	++	+	+	++	+++	+
221	+++	+++	++	+++	+	+++	+++	+	+
222	+++	+++	+	++	+	+	++	++	+
223	+++	+++	+	++	+	+	+++	+++	+
224	+++	+++	+	+	+	+	+++	+++	+
225	+++	+++	+++	+++	+	+	+++	++	+
226	+	+	+	+	+	+	+	+	+
227	+++	+++	++	++	+	+	+++	++	+
228	+++	+++	++	++	+	+	++	+	+
229	+	++	+	+	+	+	+	+	+
230	++	+++	+	+	+	+	+	+	+
231	+++	+++	+	+	+	+	+	+	+
232	+++	+++	+	++	+	+	+	+	+
233	+++	+++	++	+++	+	+	++	+	+
234	+++	+++	++	+++	+	+	+	+	+
235	+++	+++	+	+	+	+	+	+	+
236	++	+++	+	+	+	+	+	+	+
237	+	+++	+	+	+	+	+	+	+
238	++	+++	+	+	+	+	+	++	+
239	++	+++	+	+	+	+	+	+++	+
240	++	+++	+	+	+	+	+	+++	+
241	+++	+++	+	++	+	+	++	+++	+
242	++	+++	+	+	+	+	+	++	+

[2152]

编号	Sa + bicarb MIC	大肠杆菌 + bicarb MIC	Kp (1705) + bicearb MIC	Kp (060) + bicarb MIC	Pa MIC + bicarb	Ab + bicarb MIC	Ef + bicarb MIC	S30 IC_{50} (μM/抑制%)	兔网织红细胞 IC_{50} (μM/抑制%)
243	++	+++	+	+	+	+	+	++	+
244	+++	+++	+	+	+	+	++	++	+
245	++	+++	+	+	+	+	+	++	+
246	+	+	+	+	+	+	+	+	+
247	+	+	+	+	+	+	+	+	+
248	+	+	+	+	+	+	+	+	+
249	+	++	+	+	+	+	+	+	+
250	+	+	+	+	+	+	+	+	+
251	+	+	+	+	+	+	+	+	+
252	+++	+++	+	+	+	+	+	++	+
253	+	+	+	+	+	+	+	+	+
254	+	++	+	+	+	+	+	++	+
255	+	++	+	+	+	+	+	++	+