(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119343345 A
(43)申请公布日 2025.01.21

(21)申请号 202380046254.4

(22)申请日 2023.05.04

(30)优先权数据
63/339,253 2022.05.06 US
63/398,783 2022.08.17 US
63/429,862 2022.12.02 US
63/449,756 2023.03.03 US
63/454,545 2023.03.24 US
63/457,997 2023.04.07 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/021010 2023.05.04

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/215482 EN 2023.11.09

(71)申请人 树线生物科学公司
地址 美国

(72)发明人 埃文·J·霍恩 约书亚·D·汉森 马修·D·亚历山大 黄飞 马克·A·纳吉

(74)专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事务所(普通合伙) 11277
专利代理师 李茂家 闫俊萍

(51)Int.Cl.
C07D 417/14(2006.01)
C07D 451/06(2006.01)
C07D 487/08(2006.01)
A61K 31/4725(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 47/50(2006.01)

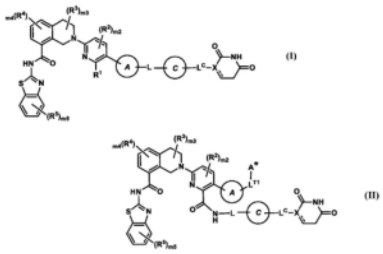
权利要求书22页 说明书1086页

(54)发明名称

四氢异喹啉异双官能BCL-X_L降解剂

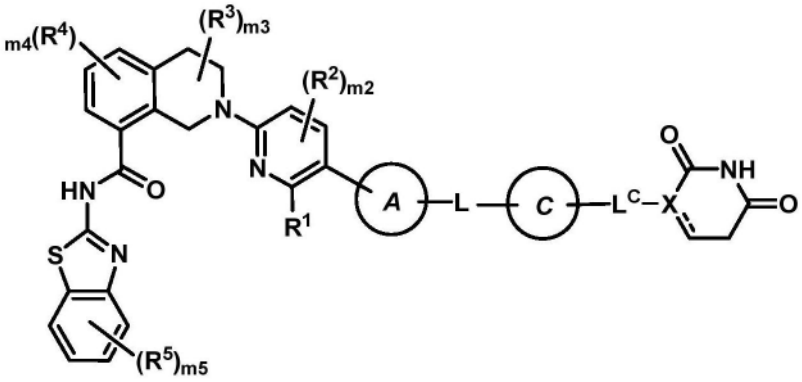
(57)摘要

本公开提供了诱导BCL-X_L蛋白质降解的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐。这些化合物可用于例如治疗受试者(例如,人)中的癌症。本公开还提供了含有本文提供的化合物的组合物以及使用和制备该组合物的方法。



CN 119343345 A

1.一种式(I)的化合物:



式(I)

或其药学上可接受的盐,其中:

环A选自:

(a)C_{3-15}亚环烷基或3至15元亚杂环基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;以及

(b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;

R^1选自:

(a)C(O)OH,

(b)$C(O)NR^dR^e$,和

(c)$C(O)OC_{1-6}$烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被1至3个R^c取代;

每个R^2、R^3、R^4和R^5独立地选自:卤代基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、OH和NR^dR^e;

m2是0、1或2;

m3和m4独立地是0、1、2或3;

m5是0、1、2、3或4;

L是$-(L^A)_{n1}-$,其中L^A和n1根据(AA)或(BB)定义:

(AA)

n1是3至15的整数;并且

每个L^A独立地选自:L^{A1}、L^{A3}和L^{A4},条件是1至3次出现的L^A是L^{A4};

(BB)

n1是0至20的整数;并且

每个L^A独立地选自:L^{A1}和L^{A3};

每个L^{A1}独立地选自:$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$;

每个L^{A3}独立地选自:$-N(R^d)-$、$-N(R^b)-$、-O-、$-S(O)_{0-2}-$和C(=O);

每个L^{A4}独立地选自:

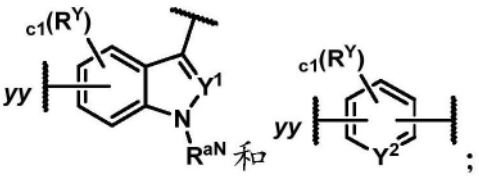
(a)C_{3-15}亚环烷基或3至15元亚杂环基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;以及

(b)C_{6-15}亚芳基或5至15元亚杂芳基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代

基取代:R^a和R^b;

条件是L不含任何N-O、O-O、N-N、N-S(O)$_0$或O-S(O)$_{0-2}$键;

其中每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;-R^b;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

环C选自: 

;

c1是0、1、2或3;

每个R^Y独立地选自:R^a和R^b;

R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

Y^1和Y^2独立地是N、CH或CR^Y;

yy表示与L的附接点;

X是CH、C或N;

是单键或双键;

L^C选自:键、-CH_2-、-CHR^a-、-C(R^a)$_2$-、-N(R^d)-和O,条件是当X为N时,则L^C不是O;

每个R^a独立地选自:

(a)卤代基;

(b)氰基;

(c)-OH;

(d)氧代基;

(e)-C_{1-6}烷氧基;

(f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

(g)-NR^dR^e;

(h)C(=O)C_{1-6}烷基;

(i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

(j)C(=O)OH;

(k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

(l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

(m)C(=O)N(R^f)$_2$;

(n)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

(o)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

(p)S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;和

(q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

每个R^b独立地选自:-(L^b)$_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

每个b独立地是1、2或3;

每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-S(O)$_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;并且

每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自

任选地被1至3个R^g取代;

每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;

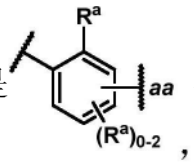
每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

每个R^g独立地选自:R^h;C_{1-3}烷基;和C_{1-3}卤代烷基;并且

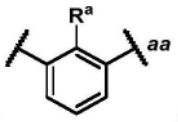
每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中环A是任选地被1至3个R^a取代的亚苯基。

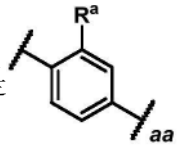
3.根据权利要求1或2所述的化合物,其中环A是 

其中aa表示与L的附接点;

或者

环A是 

其中aa表示与L的附接点;或者

环A是 

其中aa表示与L的附接点。

4.根据权利要求1所述的化合物,其中环A是任选地被1至3个R^a取代的5至6元亚杂芳基。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中存在于环A上的一个R^a是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;或者

存在于环A上的一个R^a是甲基或CF_3。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中R^1是C(O)OH。

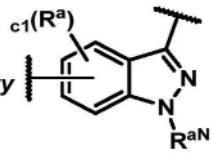
7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中m2是0。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中m3是0。

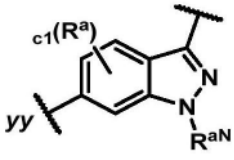
9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中m4是0。

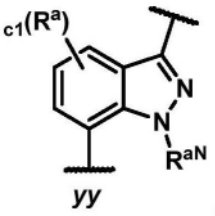
10.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中m5是0。

11.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中m2是0;m3是0;m4是0;并且m5是0。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,环C是 

或者;

环C是  或者



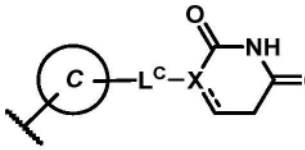
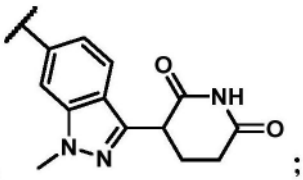
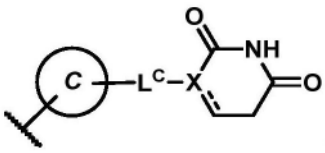
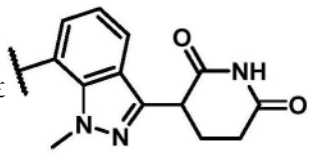
环C是。

13.根据权利要求12所述的化合物,其中c1是0。

14.根据权利要求12或13中任一项所述的化合物,其中R^{aN}是C_{1-3}烷基;或者R^{aN}是甲基。

15.根据权利要求12至14中任一项所述的化合物,其中L^{C}是键。

16.根据权利要求12至15中任一项所述的化合物,其中X是CH。

17.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物,其中  部分是  ;或者  部分是  。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的化合物,其中L是-$(L^{A})_{n1}$-;L^{A}和n1根据(AA)定义。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物,其中n1是3至5的整数;或n1是5至9的整数;或n1是6、7或8;或n1是9至12的整数。

20.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中1至2次出现的L^{A}是L^{A4};或一次出现的L^{A}是L^{A4};或两次出现的L^{A}是L^{A4}。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中每个L^{A4}独立地选自:

a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^{a}取代;以及

b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^{a}取代。

22.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物,其中1至4次出现的L^{A}是L^{A3};或1至3次出现的L^{A}是L^{A3}。

23.根据权利要求1至22中任一项所述的化合物,其中0至1次出现的L^{A3}是C(=O);每次剩余出现的L^{A3}独立地选自:-O-;-N(H)-;和-N(C_{1-3}烷基)-。

24.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物,其中2至7次出现的L^{A}是L^{A1};或2至5次出现的L^{A}是L^{A1}。

25.根据权利要求1至24中任一项所述的化合物,其中0至2次出现的L^{A1}是-CHR^{L}-或-$C(R^{L})_{2}$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_{2}-。

26.根据权利要求1至25中任一项所述的化合物,其中每次出现的L^{A1}是-CH_{2}-;或者一次出现的L^{A1}是-CHR^{L}-或-$C(R^{L})_{2}$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_{2}-。

27.根据权利要求1至26中任一项所述的化合物,其中每个R^L独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基。

28.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物,其中L是-$(L^A)_{n1}$-,并且L^A和n1根据(AA)定义:

n1是5至9的整数;

1至2次出现的L^A是L^{A4};

2至7次出现的L^A是L^{A1};并且

1至3次出现的L^A是L^{A3}。

29.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物,其中L选自:

(i)-$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{1-2}$-bb;

(ii)-$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-bb;

(iii)-$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A3}-L^{A4}-bb;以及

(iv)-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{2-3}$-L^{A3}-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{1-2}$-bb;

条件是L含有1至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

30.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物,其中L是:

-$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{2-9}$-$(L^{A3})_{0-1}$-L^{A4}-bb,

其中bb表示与环C的附接点。

31.根据权利要求28至30所述的化合物,其中每个L^{A4}独立地选自:

a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

32.根据权利要求28至31中任一项所述的化合物,其中0至1次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。

33.根据权利要求28至32中任一项所述的化合物,其中0至1次出现的L^{A3}是C(=O);每次剩余出现的L^{A3}独立地选自:-O-;-N(H)-;和-N(C$_{1-3}$烷基)-。

34.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物,其中L是:

-$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{1-2}$-bb;

条件是L含有1至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

35.根据权利要求1至18或34中任一项所述的化合物,其中L是:

-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{2}$-bb;

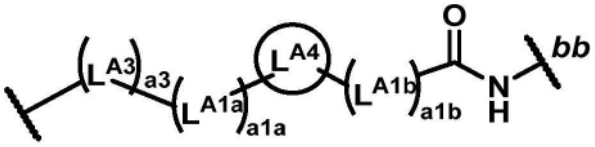
条件是L含有1至5个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

36.根据权利要求1至18或34至35中任一项所述的化合物,其中L是:

-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-C(=O)-N(R^d)-bb;

条件是L含有1至5个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

37.根据权利要求34至36中任一项所述的化合物,其中L是式(L-1)的二价基团:



式(L-1)

其中:

a3是0或1;

L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5;

L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;

L^{A4}选自:

a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;并且

bb表示与环C的附接点。

38.根据权利要求37所述的化合物,其中a3是1。

39.根据权利要求37或38所述的化合物,其中L^{A3}是-O-。

40.根据权利要求37所述的化合物,其中a3是0。

41.根据权利要求37至40中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是3或4;或者a1a+a1b是2或5。

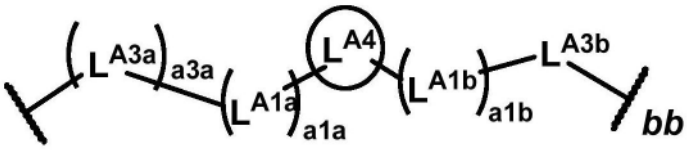
42.根据权利要求38至40中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是2至5。

43.根据权利要求1至18或34中任一项所述的化合物,其中L是:

-(L^{A3})$_{0-1}$-(L^{A1})$_{0-5}$-L^{A4}-(L^{A1})$_{0-5}$-L^{A3}-$_{bb}$;

条件是L含有2至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

44.根据权利要求34或43所述的化合物,其中L是式(L-2)的二价基团:



式(L-2)

其中:

a3a是0或1;

L^{A3a}和L^{A3b}独立地选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至7;

L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;

L^{A4}选自:

a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;并且

bb表示与环C的附接点。

45.根据权利要求44所述的化合物,其中a3a是1。

46.根据权利要求44或45所述的化合物,其中L^{A3a}是-O-。

47.根据权利要求44至46中任一项所述的化合物,其中L^{A3b}是-N(H)-或-N(C_{1-3}烷基)-。

48.根据权利要求44至46中任一项所述的化合物,其中L^{A3b}是-O-。

49.根据权利要求44至48中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是2、3或4。

50.根据权利要求44至48中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是5或6。

51.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物,其中L是:

-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$_{bb}$;或者

-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A3}-L^{A4}-$_{bb}$;

条件是L含有2至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

52.根据权利要求51中所述的化合物,其中L是:

-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-(亚哌嗪基)-$_{bb}$;

-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-(亚哌啶基)-$_{bb}$;或者

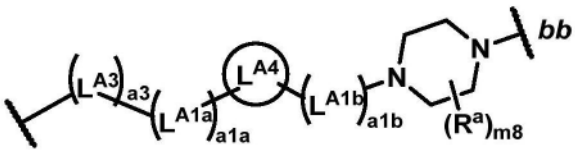
-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-C(=O)-(亚哌嗪基)-$_{bb}$;

条件是L含有2至5个L^{A1};

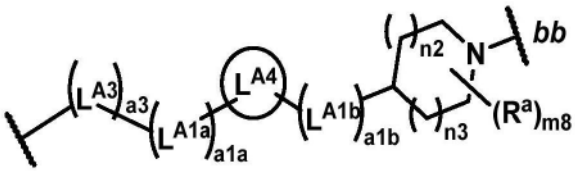
其中所述亚哌嗪基和所述亚哌啶基各自任选地被1至3个R^a取代,并且

其中bb表示与环C的附接点。

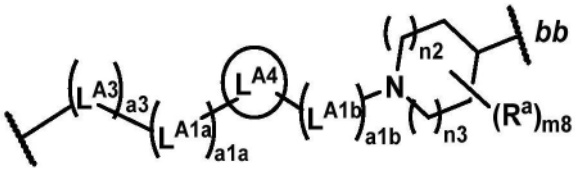
53.根据权利要求51所述的化合物,其中L是式(L-3)、(L-3a)、(L-3b)或(L-4)的二价基团:



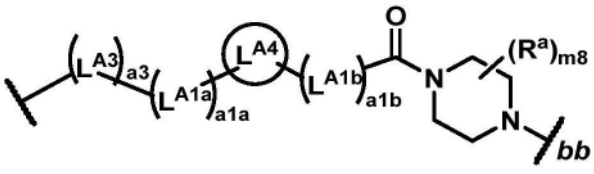
式(L-3)



式(L-3a)



式(L-3b)



式(L-4)

其中:

a3是0或1;

L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

L^{A4}选自：

a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；以及

b)亚苯基或5至6元亚杂芳基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；

n2和n3独立地是0、1或2；

m8是0、1或2；

L^{A4b}是任选地被1至3个R^a取代的7至10元双环含氮亚杂环基；并且

bb表示与环C的附接点。

54.根据权利要求53所述的化合物，其中a3是1。

55.根据权利要求53或54所述的化合物，其中L^{A3}是-O-。

56.根据权利要求53至55中任一项所述的化合物，其中a1a+a1b是3或4。

57.根据权利要求53至55中任一项所述的化合物，其中a1a+a1b是2。

58.根据权利要求37至42、44至50或53至57中任一项所述的化合物，其中每次出现的L^{A1a}和L^{A1b}是$-CH_2-$。

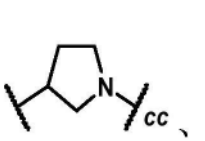
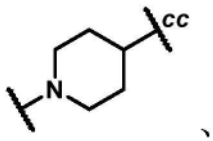
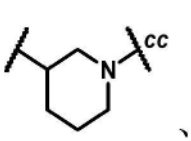
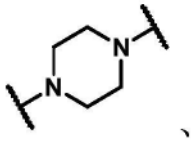
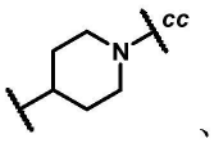
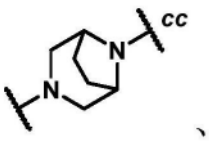
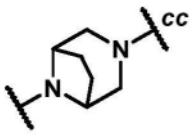
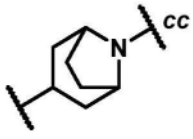
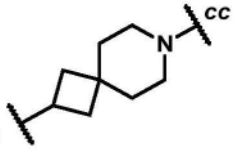
59.根据权利要求37至42、44至50或53至57中任一项所述的化合物，其中一次出现的L^{A1a}是$-CHR^L-$或$-C(R^L)_2-$；每次剩余出现的L^{A1a}是$-CH_2-$；并且每次出现的L^{A1b}是$-CH_2-$。

60.根据权利要求37至42、44至50或53至57中任一项所述的化合物，其中一次出现的L^{A1b}是$-CHR^L-$或$-C(R^L)_2-$；每次剩余出现的L^{A1b}是$-CH_2-$；并且每次出现的L^{A1a}是$-CH_2-$。

61.根据权利要求34至60中任一项所述的化合物，其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。

62.根据权利要求34至60中任一项所述的化合物，其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元含氮亚杂环基。

63.根据权利要求34至62中任一项所述的化合物，其中L^{A4}选自：


、

、

、

、

、

、

、

和

，它们各自任选地在一个或多个环碳原子处被1至3个R^a取代，其中cc表示与L^{A1b}的附接点。

64.根据权利要求62或63的化合物，其中存在于L^{A4}上的每个R^a独立地是F或任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

65.根据权利要求34至61中任一项所述的化合物，其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基。

66.根据权利要求34至61或65中任一项所述的化合物，其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的1,4-亚环已基。

67.根据权利要求34至60中任一项所述的化合物，其中L^{A4}是亚苯基或5至6元亚杂芳基，它们各自任选地被1至3个R^a取代。

68.根据权利要求35至60或67中任一项所述的化合物，其中L^{A4}是：

(a)任选地被1至3个R^a取代的亚苯基;

(b)任选地被1至3个R^a取代的1,2-亚苯基;或者

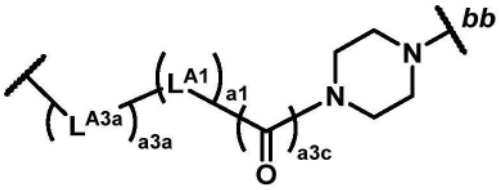
(c)任选地被1至3个R^a取代的1,4-亚苯基。

69.根据权利要求1至18或30中任一项所述的化合物,其中L是:

$-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{2-9}-(L^{A3})_{0-1}-$(亚哌嗪基)$-_{bb}$,

其中bb表示与环C的附接点。

70.根据权利要求69所述的化合物,其中L是式(L-6)的二价基团:



式(L-6)

其中:

L^{A3a}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

a3a是0或1;

a1是2至11的整数;

a3c是0或1;并且

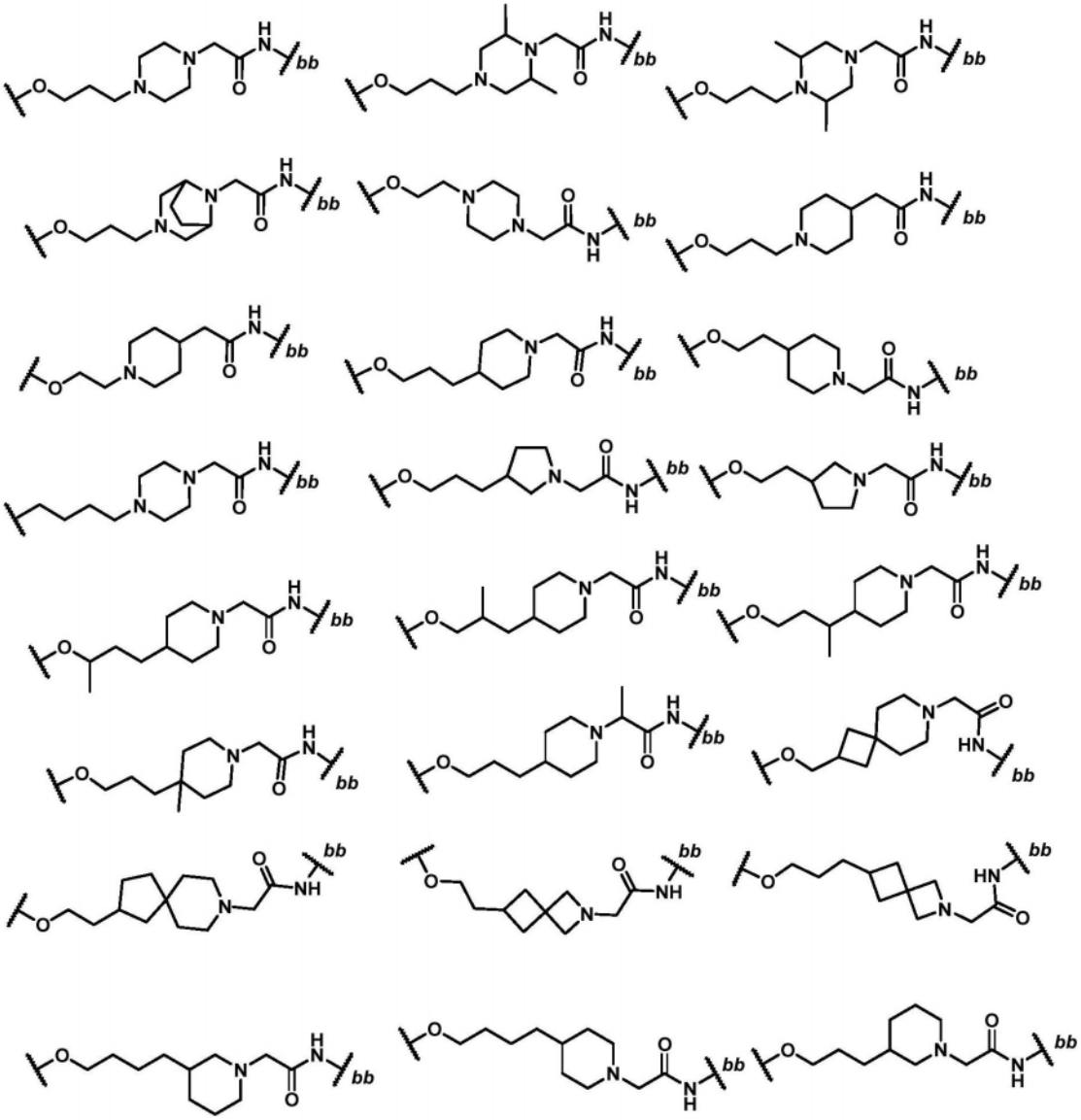
bb表示与环C的附接点。

71.根据权利要求70所述的化合物,其中a3a是1。

72.根据权利要求70或71所述的化合物,其中L^{A3a}是-O-。

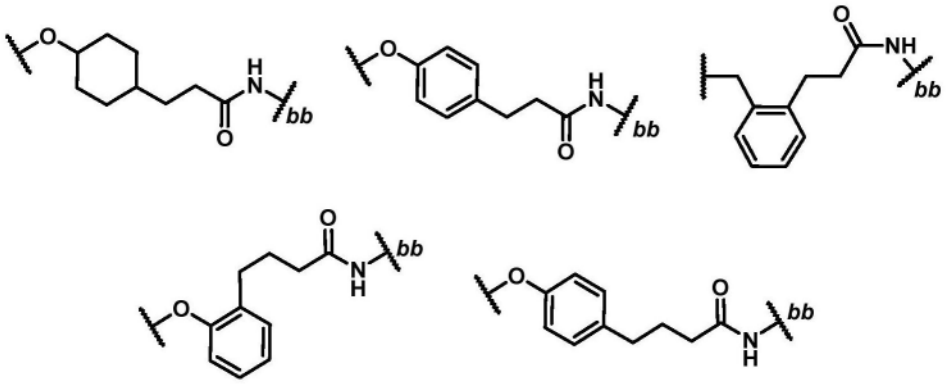
73.根据权利要求70至72中任一项所述的化合物,其中0至1次出现的L^{A1}是$-CHR^L-$或$-C(R^L)_2-$;并且每次剩余出现的L^{A1}是$-CH_2-$。

74.根据权利要求1至18或34至37中任一项所述的化合物,其中L选自:



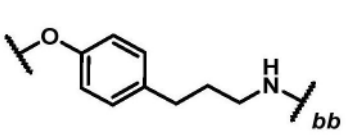
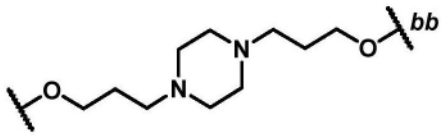
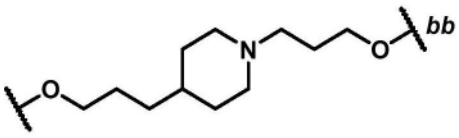
其中bb表示与环C的附接点。

75.根据权利要求1至18或34至37中任一项所述的化合物,其中L选自:



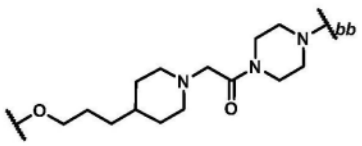
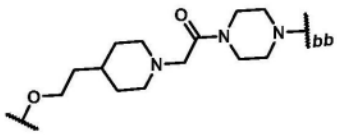
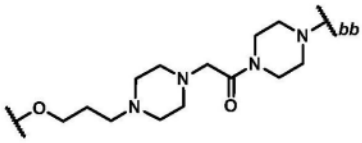
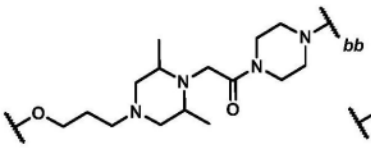
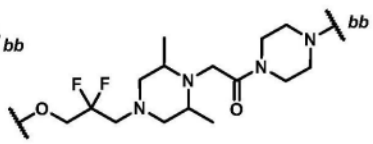
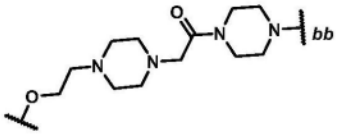
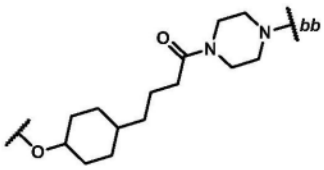
其中bb表示与环C的附接点。

76.根据权利要求1至18、34或43至44中任一项所述的化合物,其中L是


、

或

，

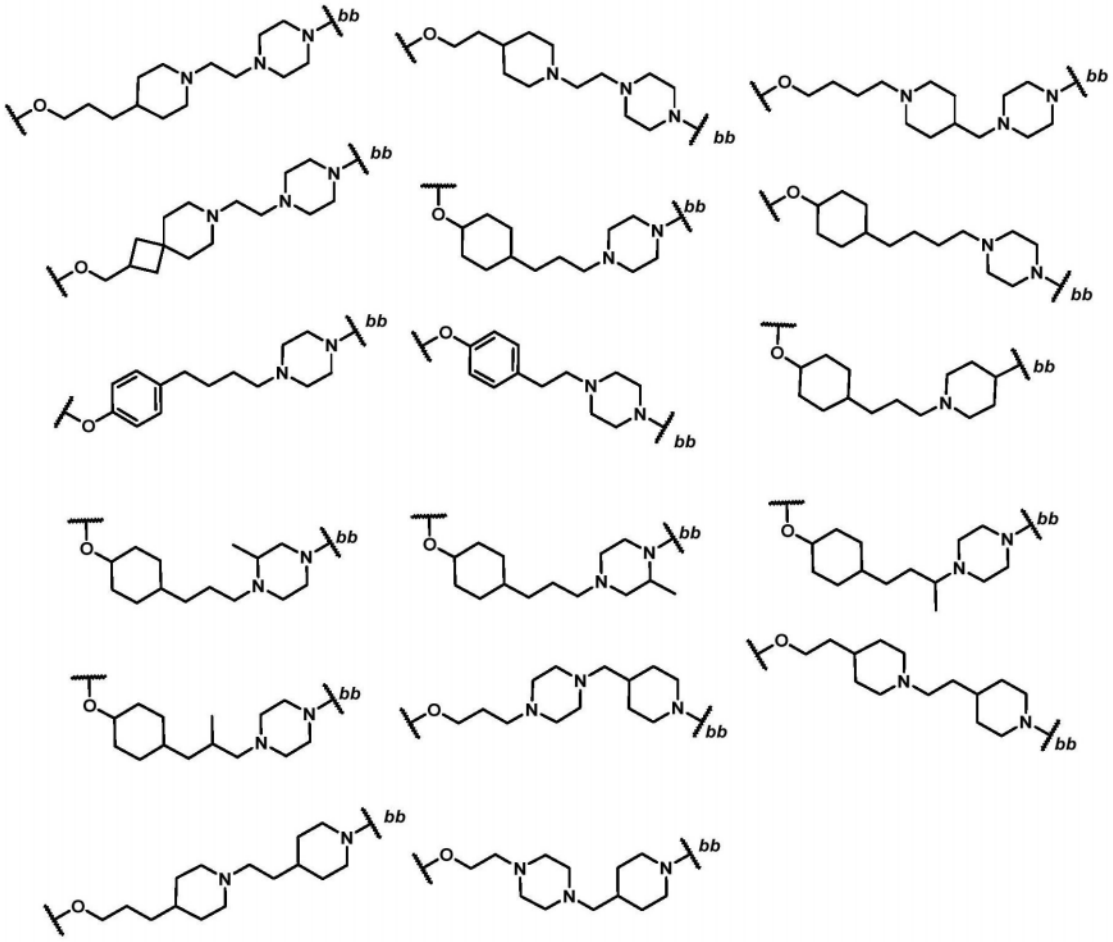
其中bb表示与环C的附接点。

77.根据权利要求1至18或51至53中任一项所述的化合物，其中L选自：

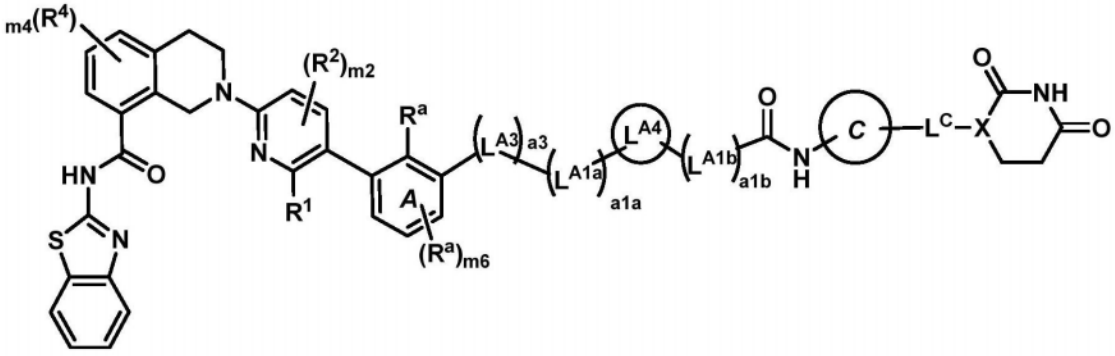
其中bb表示与环C的附接点。

78.根据权利要求1至18或51至53中任一项所述的化合物，其中L选自：



其中bb表示与环C的附接点。

79.根据权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-A)的化合物:



式(I-A)

或其药学上可接受的盐,其中:

m6是0或1;

a3是0或1;

L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

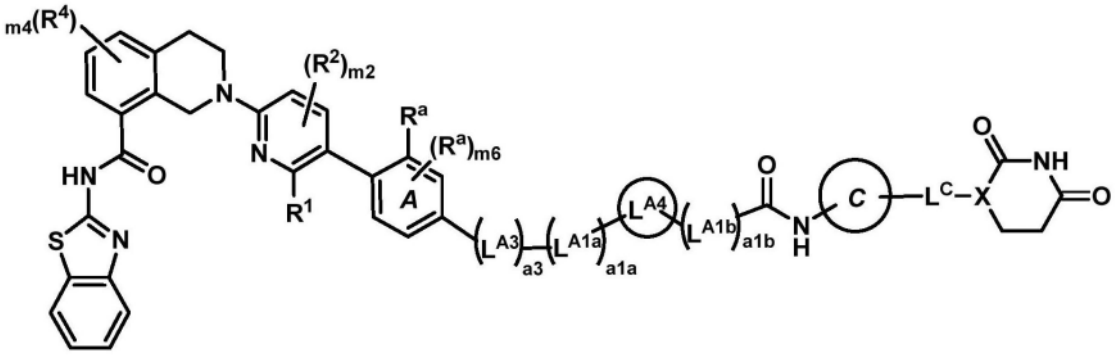
a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5;L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;并且

L^{A4}选自:

a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;或者

所述式(I)的化合物是式(I-B)的化合物:



式(I-B)

或其药学上可接受的盐,其中:

m6是0或1;

a3是0或1;

L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5;

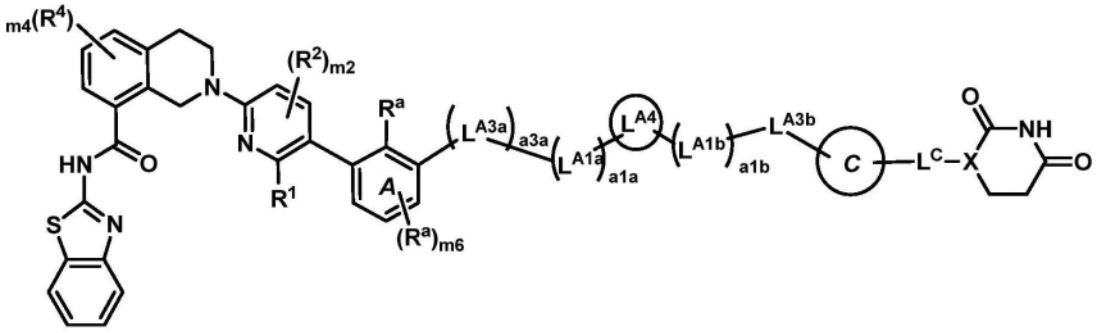
L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;并且

L^{A4}选自:

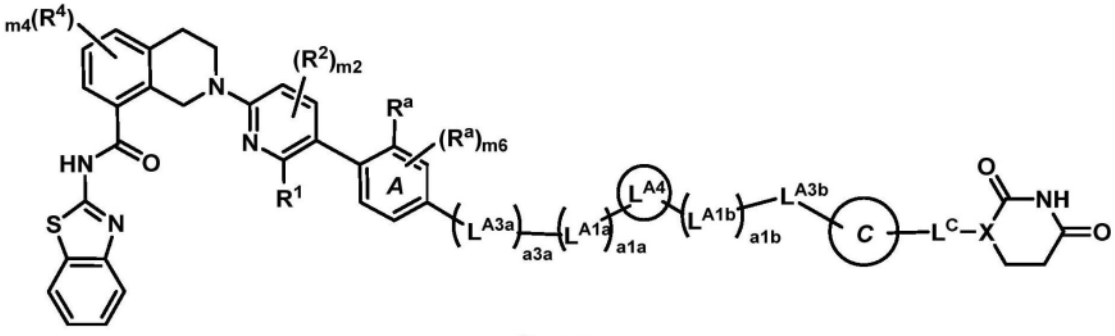
a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;或者

所述式(I)的化合物是式(I-C)或(I-D)的化合物:



式(I-C)



式(I-D)

或其药学上可接受的盐,其中:

m6是0或1;

a3a是0或1;

L^{A3a}和L^{A3b}独立地选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至7;

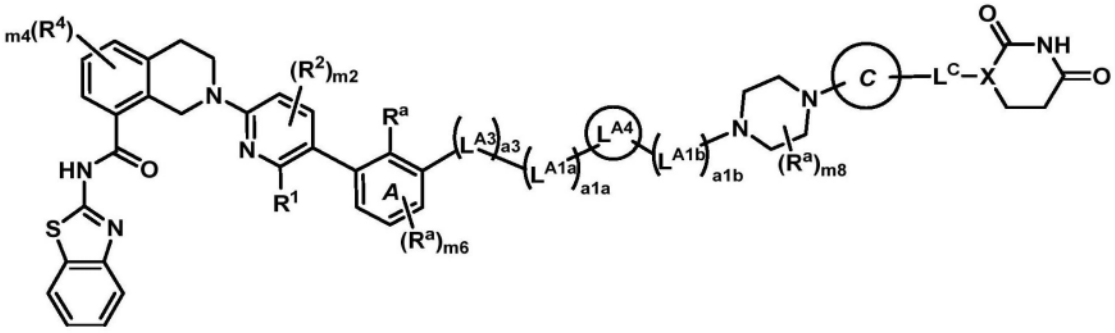
L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;并且

L^{A4}选自:

a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;或者

所述式(I)的化合物是式(I-E)的化合物:



式(I-E)

或其药学上可接受的盐,其中:

m6是0或1;

a3是0或1;

L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;并且

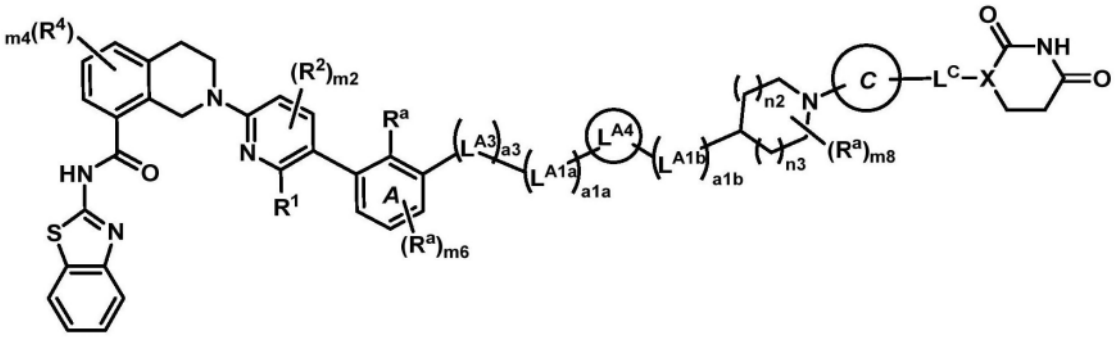
L^{A4}选自:

a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;并且

m8是0、1或2;或者

所述式(I)的化合物是式(I-Ea)的化合物:



式(I-Ea)

或其药学上可接受的盐,其中:

m6是0或1;

a3是0或1;

L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;并且

L^{A4}选自:

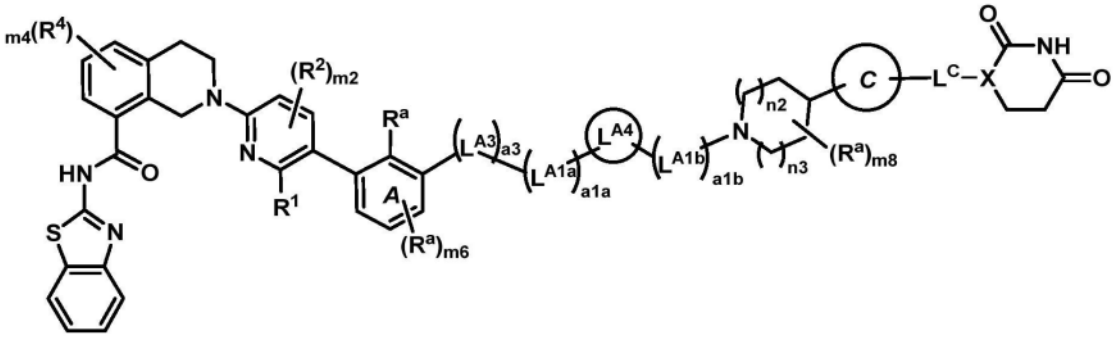
a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

n2和n3独立地是0、1或2;并且

m8是0、1或2;或者

所述式(I)的化合物是式(I-Eb)的化合物:



式(I-Eb)

或其药学上可接受的盐,其中:

m6是0或1;

a3是0或1;

L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;并且

L^{A4}选自:

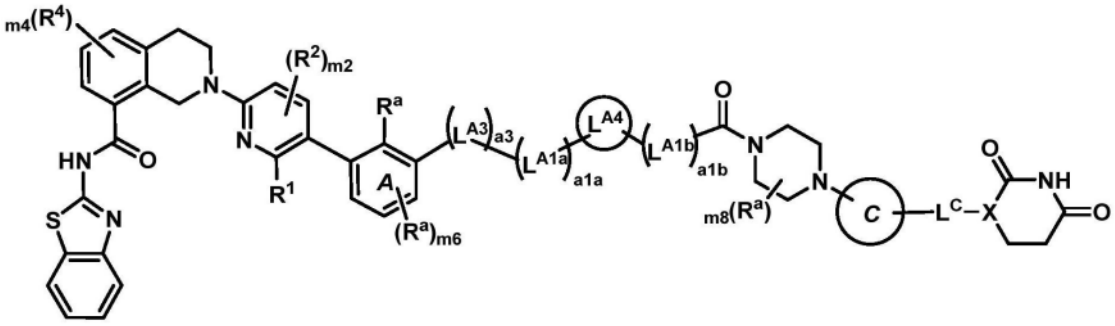
a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

n2和n3独立地是0、1或2;并且

m8是0、1或2;或者

所述式(I)的化合物是式(I-F)的化合物:



式(I-F)

或其药学上可接受的盐,其中:

m6是0或1;

a3是0或1;

L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;并且

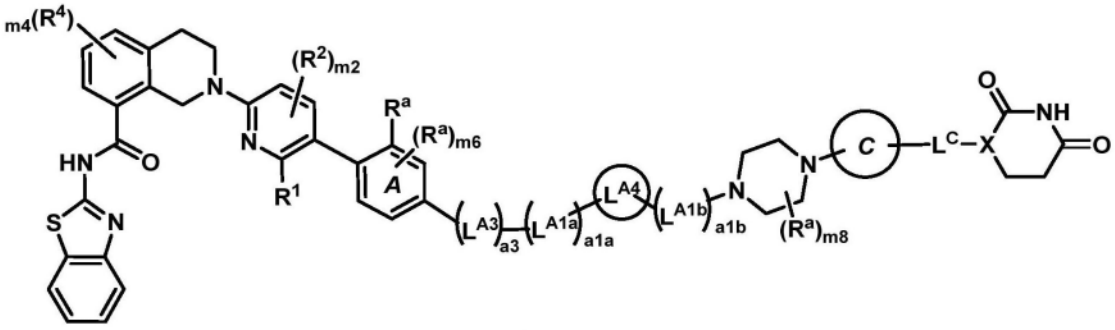
L^{A4}选自:

a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;并且

m8是0、1或2;或者

所述式(I)的化合物是式(I-G)的化合物:



式(I-G)

或其药学上可接受的盐,其中:

m6是0或1;

a3是0或1;

L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;并且

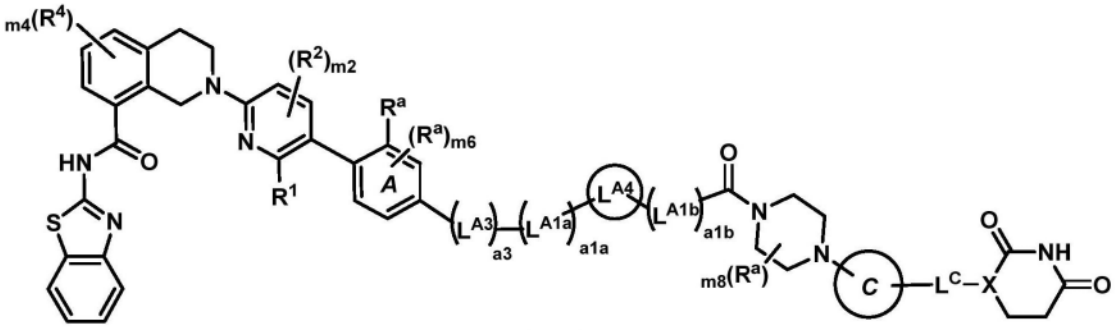
L^{A4}选自:

a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;并且

m8是0、1或2;或者

所述式(I)的化合物是式(I-H)的化合物:



式(I-H)

或其药学上可接受的盐,其中:

m6是0或1;

a3是0或1;

L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;并且

L^{A4}选自:

a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;并且

m8是0、1或2。

80.一种化合物,所述化合物选自表C1中的化合物或其药学上可接受的盐。

81.根据权利要求80所述的化合物,其中所述化合物在实施例B1中所述的条件下未表现出Y_{min}(6h)≥70%和/或Y_{min}(24h)≥70%。

82.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至81中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

83.一种用于治疗有需要的受试者中的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至81中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求82所述的药物组合物。

84.根据权利要求83所述的方法,其中所述方法包括施用另外的疗法或治疗剂。

85.根据权利要求84所述的方法,其中所述另外的疗法或治疗剂是ALK抑制剂、BCL-2抑制剂、BCR-Abl抑制剂、BRaf抑制剂、CDK2抑制剂、CDK 4/6抑制剂、CDK7抑制剂、CDK9抑制剂、EGFR抑制剂、抗EGFR抗体或抗EGFR抗体-药物缀合物、ERK抑制剂、FGFR1抑制剂、FGFR2抑制剂、FGFR3抑制剂、FGFR4抑制剂、HER2抑制剂、抗HER2抗体或抗HER2抗体-药物缀合物、JAK抑制剂、KRas抑制剂、MEK抑制剂、MET抑制剂、PARP抑制剂、LSD1抑制剂、BET抑制剂、端粒酶抑制剂、TORC1/2抑制剂、化学疗法、放射疗法或它们的组合。

86.根据权利要求85所述的方法,其中所述另外的疗法或治疗剂是JAK抑制剂。

87.根据权利要求86所述的方法,其中所述JAK抑制剂是菲卓替尼(例如,菲卓替尼二盐酸盐一水合物)、莫洛替尼(例如,莫洛替尼二盐酸盐)、帕克替尼(例如,帕克替尼柠檬酸盐)、鲁索替尼(例如,鲁索替尼磷酸盐)或它们的组合。

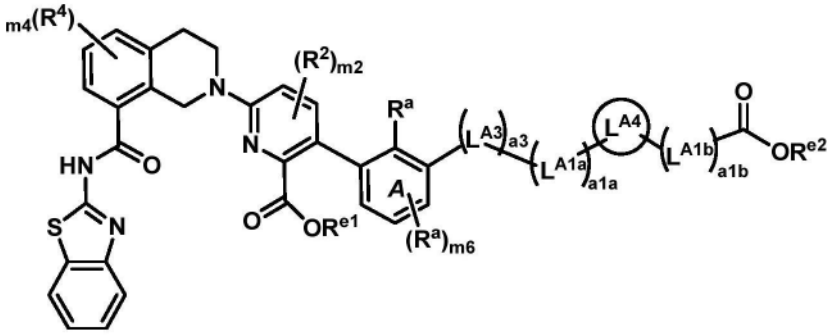
88.根据权利要求85至87中任一项所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌、结直肠癌、胆管癌、结直肠癌、胃肠道间质瘤、胰腺癌、膀胱癌、肾癌、宫颈癌、卵巢癌、子宫癌、头颈癌、血液学癌症、肺癌、皮肤癌或它们的组合。

89.根据权利要求88所述的方法,其中所述血液学癌症是急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓系白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化或它们的组合。

90.根据权利要求89所述的方法,其中所述血液学癌症是原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化或它们的组合。

91.根据权利要求89至90中任一项所述的方法,其中所述血液学癌症具有JAK2突变(例如,JAK2 V617F)。

92.一种式(SI-A)的化合物:



式(SI-A)

或其盐,其中:

每个R^2和R^4独立地选自:卤代基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、OH和NR^dR^e;

m2是0、1或2;

m4是0、1、2或3;

m6是0或1;

R^{e1}是H或任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基;

R^{e2}是H或任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基;

a3是0或1;

L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

L^{A4}选自:

a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5;

每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;-R^b;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

每个R^a独立地选自:

(a)卤代基;

(b)氰基;

(c)-OH;

(d)氧代基;

(e)-C_{1-6}烷氧基;

(f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

(g)-NR^dR^e;

(h)C(=O)C_{1-6}烷基;

(i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

(j)C(=O)OH;

(k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

(l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

(m)C(=O)N(R^f)$_2$;

(n)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

(o)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

(p)S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;和

(q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

每个R^b独立地选自:-(L^b)$_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

每个b独立地是1、2或3;

每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-S(O)$_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;并且

每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^g取代;

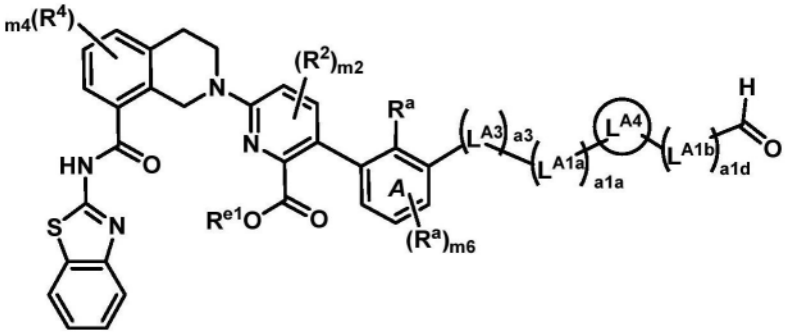
每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;

每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;并且

每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

93.一种式(I-E)的化合物:



式(SI-E)

或其盐,其中:

每个R^2和R^4独立地选自:H、C_{1-3}烷基和卤代基;

a3是0或1;

m2是0、1或2;

m4是0、1、2或3;

m6是0或1;

R^{e1}是H或任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基;

L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;

L^{A4}选自:

a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

a1a是0至5的整数;

a1d是0至4的整数,条件是a1a+a1d是1至4;

每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)$N(R^f)_2$;$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基);$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$卤代烷基);$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;-R^b;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

每个R^a独立地选自:

(a)卤代基;

(b)氰基;

(c)-OH;

(d)氧代基;

(e)-C_{1-6}烷氧基;

(f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

(g)-NR^dR^e;

(h)C(=O)C_{1-6}烷基;

(i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

(j)C(=O)OH;

(k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

(l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

(m)C(=O)$N(R^f)_2$;

(n)$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基);

(o)$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$卤代烷基);

(p)$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;和

(q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

每个R^b独立地选自:-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

每个b独立地是1、2或3;

每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-$S(O)_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;

每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^g取代;

每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)$N(R^f)_2$;$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基);$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$卤代烷基);和$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;

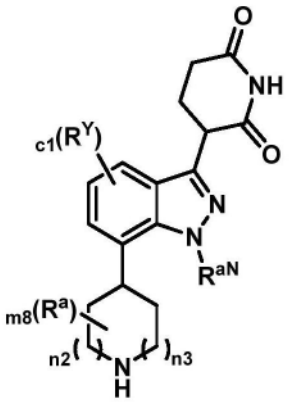
每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)$N(R^f)_2$;$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$烷基);$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$卤代烷基);$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

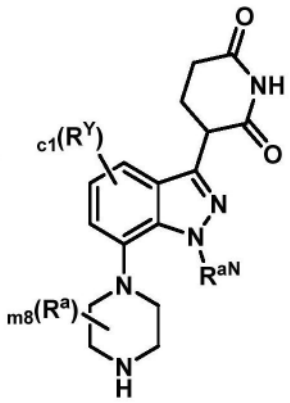
每个R^g独立地选自:R^h;C_{1-3}烷基;和C_{1-3}卤代烷基;并且

每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

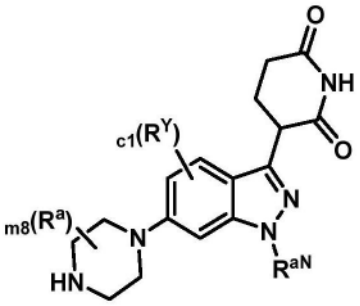
94.一种式(I-Ind-1)、(I-Ind-2)或(I-Ind-3)中的任一者的化合物：



(I-Ind-1)



(I-Ind-2)



(I-Ind-3)

或其盐,其中：

每个R^Y独立地选自:R^a和R^b;

c1是0、1、2或3;

n2和n3独立地是0、1或2;

R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

m8是0至4;

每个R^a独立地选自：

(a)卤代基;

(b)氰基;

(c)-OH;

(d)氧代基;

(e)-C_{1-6}烷氧基;

(f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

(g)-NR^dR^e;

(h)C(=O)C_{1-6}烷基;

(i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

(j)C(=O)OH;

(k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

(l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

(m)C(=O)N$(R^f)_2$;

(n)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

(o)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

(p)S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和

(q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

每个R^b独立地选自:-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中：

每个b独立地是1、2或3;

每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-S(O)$_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;

每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自

任选地被1至3个R^g取代；

每个R^c独立地选自：卤代基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}卤代烷氧基；-NR^dR^e；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}卤代烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}卤代烷基；C(=O)OH；C(=O)N$(R^f)_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基)；和S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$；

每个R^d和R^e独立地选自：H；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}卤代烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}卤代烷基；C(=O)N$(R^f)_2$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基)；S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$；和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基；

每个R^f独立地选自：H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基；

每个R^g独立地选自：R^h；C_{1-3}烷基；和C_{1-3}卤代烷基；并且

每个R^h独立地选自：卤代基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}卤代烷氧基；-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基)；和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

95.如本文所提供的化合物、组合物、组合、药物组合物、方法、用途或过程中的任一者。

四氢异喹啉异双官能BCL-X_L降解剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求2023年4月7日提交的美国临时申请序列第63/457997号;2023年3月24日提交的美国临时申请序列第63/454545号;2023年3月3日提交的美国临时申请序列第63/449756号;2023年12月2日提交的美国临时申请序列第63/429862号;2022年8月17日提交的美国临时申请序列第63/398783号;和2022年5月6日提交的美国临时申请序列第63/339253号的优先权,这些美国临时申请全文各自以引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开提供了诱导BCL-X_L蛋白质的降解的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物,或其药学上可接受的盐。这些化合物可用于例如治疗受试者(例如,人)中的癌症。本公开还提供了含有本文提供的化合物的组合物以及使用和制备所述组合物的方法。

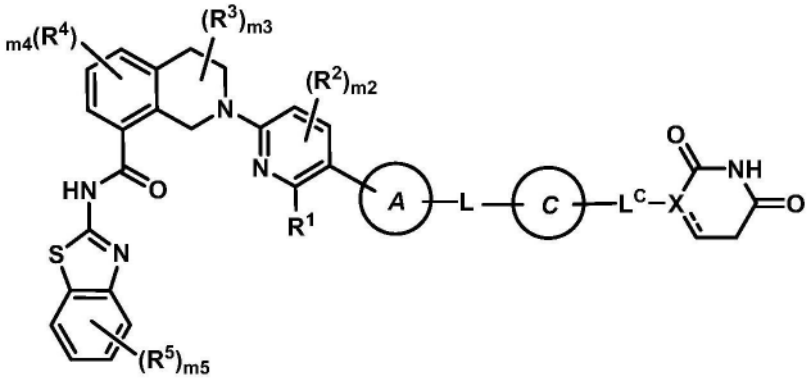
背景技术

[0004] BCL-2蛋白质家族参与细胞凋亡的调节,并且包括促凋亡蛋白质、促存活蛋白质和唯BH3蛋白质。在高水平处,唯BH3蛋白质与BCL-2家族的促凋亡成员和促存活成员的结合平衡可以确定细胞是否将经历凋亡。蛋白质BCL-X_L(由BCL2L1基因编码)是BCL-2家族的促存活成员。在许多癌症中,可能期望启动肿瘤细胞的凋亡,这可以通过减少可用于竞争唯BH3蛋白质结合的促存活蛋白质(例如,BCL-X_L)的量来实现。

发明内容

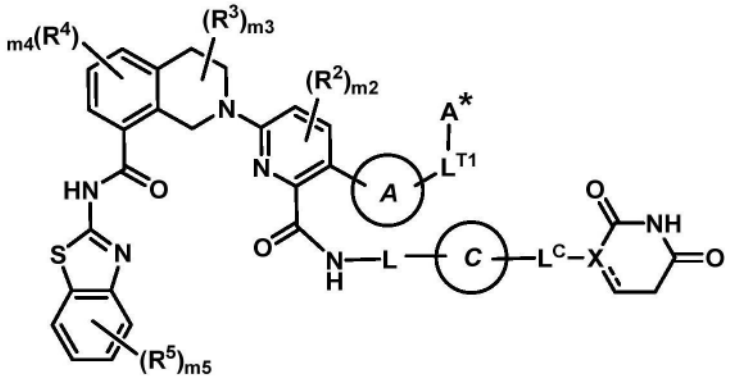
[0005] 本公开提供了诱导BCL-X_L蛋白质的降解的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物,或其药学上可接受的盐。这些化合物可用于例如治疗受试者(例如,人)的癌症。本公开还提供了含有本文提供的化合物的组合物以及使用和制备所述组合物的方法。

[0006] 本文提供了式(I)或(II)的化合物:



式(I)

[0007]



式(II)

[0008] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0009] 环A选自:

[0010] (a)C_{3-15}亚环烷基或3至15元亚杂环基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;以及

[0011] (b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;

[0012] L^{T1}是键或C_{1-3}亚烷基,其任选地被1至3个独立地选自氧代基和R^c的取代基取代,其中所述C_{1-3}亚烷基的一个CH_2单元任选地被-O-或-N(R^d)-替代;

[0013] A*选自:

[0014] (a)C_{3-15}环烷基或3至15元杂环基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;

[0015] (b)C_{6-15}芳基或5至15元杂芳基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;以及

[0016] (c)H;

[0017] R^1选自:

[0018] (a)C(O)OH,

[0019] (b)C(O)NR^dR^e,和

[0020] (c)C(O)OC_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被1至3个R^c取代;

[0021] 每个R^2、R^3、R^4和R^5独立地选自:卤代基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、OH和NR^dR^e;

[0022] m2是0、1或2;

[0023] m3和m4独立地是0、1、2或3;

[0024] m5是0、1、2、3或4;

[0025] L是-$(L^A)_{n1}$-,其中L^A和n1根据(AA)或(BB)定义:

[0026] (AA)

[0027] n1是3至15的整数;并且

[0028] 每个L^A独立地选自:L^{A1}、L^{A3}和L^{A4},条件是1至3次出现的L^A是L^{A4};

[0029] (BB)

[0030] n1是0至20的整数;并且

[0031] 每个L^A独立地选自:L^{A1}和L^{A3};

[0032] 每个L^{A1}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

[0033] 每个L^{A3}独立地选自:-$N(R^d)$-、-$N(R^b)$-、-O-、-$S(O)_{0-2}$-和C(=O);

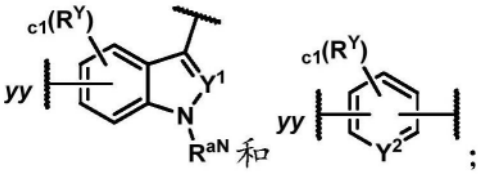
[0034] 每个L^{A4}独立地选自:

[0035] (a)C_{3-15}亚环烷基或3至15元亚杂环基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;以及

[0036] (b)C_{6-15}亚芳基或5至15元亚杂芳基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;

[0037] 条件是L不含任何N-O、O-O、N-N、N-$S(O)_0$或O-$S(O)_{0-2}$键;

[0038] 其中每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)$N(R^f)_2$;$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}烷基);$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;-R^b;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

[0039] 环C选自: 

;

[0040] c1是0、1、2或3;

[0041] 每个R^Y独立地选自:R^a和R^b;

[0042] R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[0043] Y^1和Y^2独立地是N、CH或CR^Y;

[0044] yy表示与L的附接点;

[0045] X是CH、C或N;

[0046] 是单键或双键;

[0047] L^C选自:键、-CH_2-、-CHR^a-、-$C(R^a)_2$-、-$N(R^d)$-和O,条件是当X为N时,则L^C不是O;

[0048] 每个R^a独立地选自:

[0049] (a)卤代基;

[0050] (b)氰基;

[0051] (c)-OH;

[0052] (d)氧代基;

[0053] (e)-C_{1-6}烷氧基;

[0054] (f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

[0055] (g)-NR^dR^e;

[0056] (h)C(=O)C_{1-6}烷基;

[0057] (i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

[0058] (j)C(=O)OH;

[0059] (k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

[0060] (l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

[0061] (m)C(=O)N$(R^f)_2$;

[0062] (n)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

[0063] (o)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

[0064] (p)S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和

[0065] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

[0066] 每个R^b独立地选自:-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[0067] 每个b独立地是1、2或3;

[0068] 每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-S(O)$_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;以及

[0069] 每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^g取代;

[0070] 每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;

[0071] 每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[0072] 每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[0073] 每个R^g独立地选自:R^h;C_{1-3}烷基;和C_{1-3}卤代烷基;以及

[0074] 每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

[0075] 本文还提供了一种药物组合物,其包含式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载剂。

[0076] 本文提供了一种用于治疗有需要的受试者中的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如本文所提供的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如

(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或者药物组合物。

[0077] 本文还提供了一种BCL-X_L蛋白质,其与式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐非共价结合。

[0078] 本文还提供了一种三元复合物,其包含BCL-X_L蛋白质、式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,以及CRBN蛋白质或其部分。

[0079] 为了便于理解本文阐述的公开内容,提供了许多另外的术语。通常,本文使用的命名法以及所描述的有机化学、药物化学和药理学中的实验室程序是本领域熟知和常用的那些。除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语通常都具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。在整个说明书和所附的附录中提及的专利、专利申请、公布的申请和其他公布中的每一件均以引用的方式整体并入本文。

[0080] 本发明一个或多个实施方案的细节在以下附图和描述中阐述。从这些描述和附图以及权利要求书可以理解本发明的其他特征和优点。

具体实施方式

[0081] 本公开提供了诱导BCL-X_L(本文也称为Bcl-xL)蛋白质的降解的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3))或式(II)(例如(II-a))的化合物,或其药学上可接受的盐。这些化合物可用于例如治疗癌症。本公开还提供了含有本文提供的化合物的组合物以及使用和制备所述组合物的方法。

[0082] 不受任何特定理论的束缚,据信,在健康的细胞中,促凋亡效应物(诸如BAX和BAK)可以在胞质溶胶和线粒体外膜(MOM)之间移动,在线粒体外膜上电压依赖性阴离子通道2(VDAC2)可以作为受体。促存活BCL-2家族成员(例如,BCL-2、BCL-X_L和MCL-1)可以将BAX反转运回细胞溶胶。唯BH3蛋白质(例如,BIM)可以接合促凋亡效应物(例如,BAX或BAK)上的后部位点,并且释放效应物的C-末端跨膜结构域(α9),使得能够结合至MOM。BIM与BAX或BAK的经典BH3结合槽的结合释放了BAX或BAK的N-末端和α1,随后“闩锁”结构域的解折叠将BIM从BH3结合槽释放出来。如果促存活BCL-2家族成员随后结合至BAX或BAK,则细胞凋亡信号传导通常被停止。然而,如果允许BAX或BAK发生二聚化,然后发生寡聚化,则MOM可以被透化,从而引起细胞凋亡。

[0083] 大量促存活BCL-2家族成员有时被认为会(例如,通过细胞毒性疗法,包括BH3模拟物)“引发”细胞死亡。据信,致癌突变和应激可能引起唯BH3蛋白质的上调,因此对癌细胞产生了上调促存活BCL-2家族蛋白质的选择压力。因此,据信,周围的唯BH3蛋白质越多,细胞对BCL-2家族平衡的进一步操纵就越灵敏。参见,例如,Adams and Cory,Cell Death& Differentiation 25.1(2018):27-36。

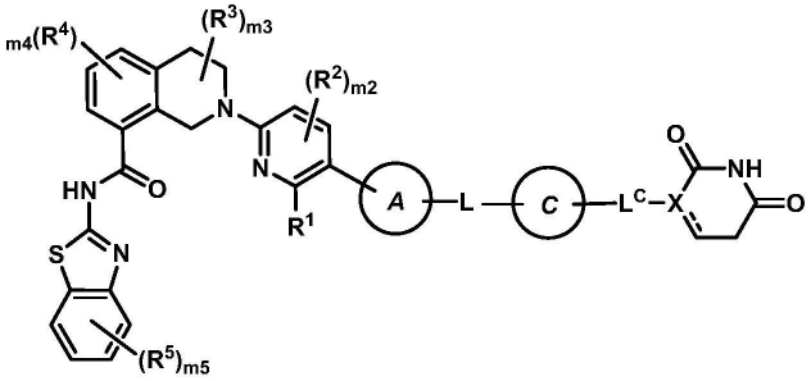
[0084] 诱导靶蛋白质的降解的化合物有时被称为异双官能化合物、PROTAC或降解剂。此类化合物通常包含结合至靶蛋白质的部分和结合至泛素E3连接酶(有时称为E3连接酶或简称为E3)的部分,这两个部分任选地被接头分开。据信,为了诱导降解,异双官能化合物诱导靶蛋白质、化合物和E3连接酶之间形成三元复合物。三元复合物的形成之后是靶蛋白质的泛素化以及经泛素化的靶蛋白质被蛋白酶体降解。几种E3连接酶已经被用作异双官能降解剂的配偶体E3连接酶。在本文中,使用cereblon(CRBN)E3连接酶(在本文中也称为CRBN蛋白)。

[0085] 与例如靶蛋白质的小分子抑制相比,靶蛋白质的降解方法可以具有潜在的优点。一个潜在的优点是异双官能化合物的作用持续时间通常基于靶蛋白质的再合成速率。另一个潜在的优点是,据信,许多异双官能化合物从经泛素化的靶蛋白质-E3连接酶复合物中释放出来,并且可用于形成另外的三元复合物;这有时被称为异双官能化合物的“催化”转换。在一些情况下,靶蛋白质的降解也可以比小分子抑制更有利,因为降解可以减弱靶蛋白质的支架功能,而小分子则不能减弱该功能。通常还认为,对于三元复合物的形成,并不总是需要对靶蛋白质的高亲和力。

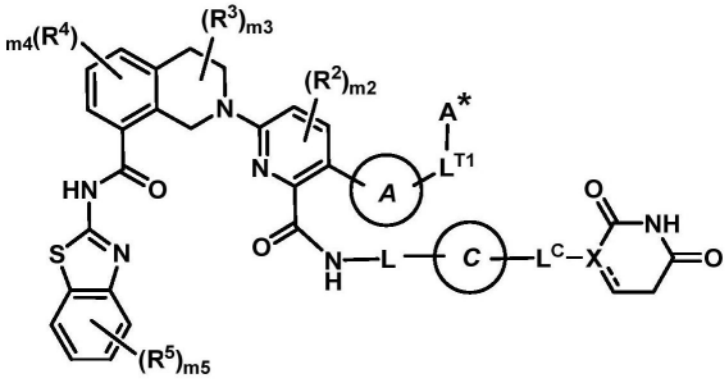
[0086] 异双官能化合物在例如国际公布WO 2017/184995;WO 2019/144117;WO 2020/163823;WO 2021/078301;WO 2021/146536;WO 2021/007307;WO 2021/222114;WO 2022/169780;WO 2023/044046;Chamberlai和Hamann,Nature Chemical Biology 15.10(2019):937-944;Li和Song,Journal of Hematology&Oncology 13(2020):1-14;Wu等人Nature Structural&Molecular Biology 27.7(2020):605-614;Dong等人,Journal of Medicinal Chemistry 64.15(2021):10606-10620;Yang等人,Targeted Oncology 16.1(2021):1-12;Lv等人,Nature Communications 12.1(2021):6896中有进一步描述。

[0087] 化合物实施方案

[0088] 本文提供式(I)或(II)的化合物:

[0089] 

式(I)

[0090] 

式(II)

[0091] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0092] 环A选自:

[0093] (a)C_{3-15}亚环烷基或3至15元亚杂环基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;以及

[0094] (b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;

[0095] L^{T1}是键或C_{1-3}亚烷基,其任选地被1至3个独立地选自氧代基和R^c的取代基取代,其中所述C_{1-3}亚烷基的一个CH_2单元任选地被-O-或-N(R^d)-替代;

[0096] A*选自:

[0097] (a)C_{3-15}环烷基或3至15元杂环基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;

[0098] (b)C_{6-15}芳基或5至15元杂芳基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;以及

[0099] (c)H;

[0100] R^1选自:

[0101] (a)C(O)OH,

[0102] (b)C(O)NR^dR^e,和

[0103] (c)C(O)OC_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被1至3个R^c取代;

[0104] 每个R^2、R^3、R^4和R^5独立地选自:卤代基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、OH和NR^dR^e;

[0105] m2是0、1或2;

[0106] m3和m4独立地是0、1、2或3;

[0107] m5是0、1、2、3或4;

[0108] L是-$(L^A)_{n1}$-,其中L^A和n1根据(AA)或(BB)定义:

[0109] (AA)

[0110] n1是3至15的整数;并且

[0111] 每个L^A独立地选自:L^{A1}、L^{A3}和L^{A4},条件是1至3次出现的L^A是L^{A4};

[0112] (BB)

[0113] n1是0至20的整数;并且

[0114] 每个L^A独立地选自:L^{A1}和L^{A3};

[0115] 每个L^{A1}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

[0116] 每个L^{A3}独立地选自:-$N(R^d)$-、-$N(R^b)$-、-O-、-$S(O)_{0-2}$-和C(=O);

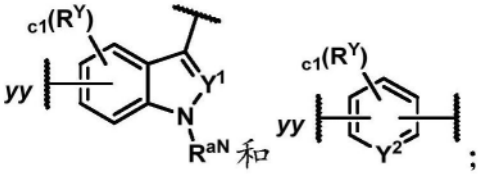
[0117] 每个L^{A4}独立地选自:

[0118] (a)C_{3-15}亚环烷基或3至15元亚杂环基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;以及

[0119] (b)C_{6-15}亚芳基或5至15元亚杂芳基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;

[0120] 条件是L不含任何N-O、O-O、N-N、N-$S(O)_0$或O-$S(O)_{0-2}$键;

[0121] 其中每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;$C(=O)N(R^f)_2$;$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}烷基);$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;-R^b;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

[0122] 环C选自: 

;

[0123] c1是0、1、2或3;

[0124] 每个R^Y独立地选自:R^a和R^b;

[0125] R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[0126] Y^1和Y^2独立地是N、CH或CR^Y;

[0127] yy表示与L的附接点;

[0128] X是CH、C或N;

[0129] 是单键或双键;

[0130] L^C选自:键、-CH_2-、-CHR^a-、-$C(R^a)_2$-、-$N(R^d)$-和O,条件是当X为N时,则L^C不是O;

[0131] 每个R^a独立地选自:

[0132] (a)卤代基;

[0133] (b)氰基;

[0134] (c)-OH;

[0135] (d)氧代基;

[0136] (e)-C_{1-6}烷氧基;

[0137] (f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

[0138] (g)-NR^dR^e;

[0139] (h)C(=O)C_{1-6}烷基;

[0140] (i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

[0141] (j)C(=O)OH;

[0142] (k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

[0143] (l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

[0144] (m)C(=O)$N(R^f)_2$;

[0145] (n)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

[0146] (o)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

[0147] (p)S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;和

[0148] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

[0149] 每个R^b独立地选自:-(L^b)$_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[0150] 每个b独立地是1、2或3;

[0151] 每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-S(O)$_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;以及

[0152] 每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^g取代;

[0153] 每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;

[0154] 每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[0155] 每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[0156] 每个R^g独立地选自:R^h;C_{1-3}烷基;和C_{1-3}卤代烷基;以及

[0157] 每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

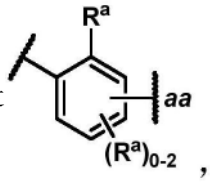
[0158] 在一些实施方案中,化合物是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0159] 在一些实施方案中,化合物是式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

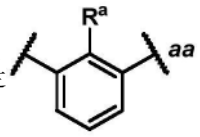
[0160] 在一些实施方案中,环A是亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b。

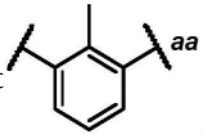
[0161] 在一些实施方案中,环A是任选地被1至3个选自下列的取代基取代的亚苯基:R^a和R^b。在一些实施方案中,环A是任选地被1至3个R^a取代的亚苯基。

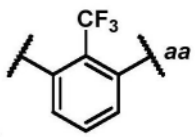
[0162] 在一些实施方案中,环A是亚苯基(例如,1,3-亚苯基或1,4-亚苯基)。

[0163] 在一些实施方案中,环A是 

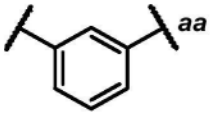
其中aa表示与L或L^{T1}的附接点。,

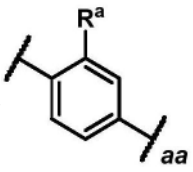
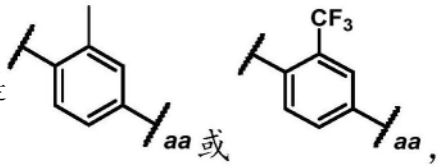
[0164] 在一些实施方案中,环A是 

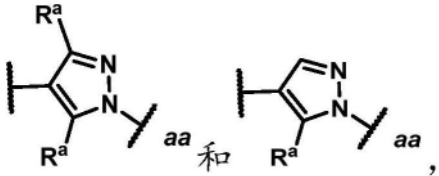
其中aa表示与L或L^{T1}的附接点。例如,环A可以是 

或 

其中aa表示与L或L^{T1}的附接点。,

[0165] 在一些实施方案中,环A是  其中aa表示与L或L^{T1}的附接点。

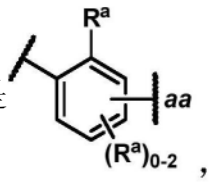
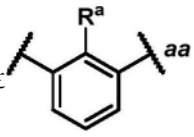
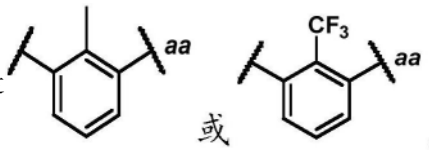
[0166] 在一些实施方案中,环A是  其中aa表示与L或L^{T1}的附接点。例如,环A可以是  其中aa表示与L或L^{T1}的附接点。

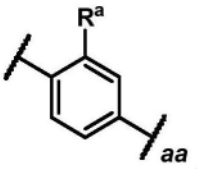
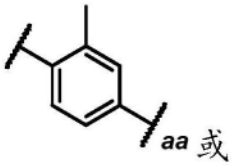
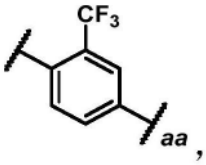
[0167] 在一些实施方案中,环A是任选地被1至3个R^a取代的5至6元亚杂芳基。在一些实施方案中,环A是任选地被1至2个R^a取代的5至6元亚杂芳基。在一些实施方案中,环A是任选地被1至2个R^a取代的5元亚杂芳基。在一些实施方案中,环A是任选地被1至2个R^a取代的亚吡唑基。例如,环A可选自:  其中aa表示与L或L^{T1}的附接点。

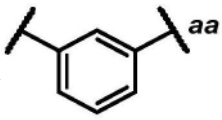
[0168] 在一些实施方案中,环A是任选地被1至6个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基。在一些实施方案中,环A是任选地被1至3个R^a取代的C_{4-6}亚环烷基。在一些实施方案中,环A是任选地被1至3个R^a取代的亚环己基。例如,环A可以是1,4-亚环己基。

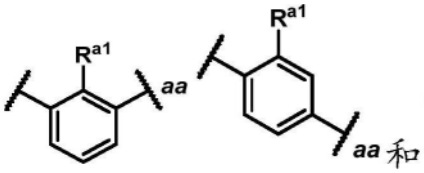
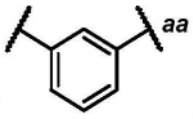
[0169] 在一些实施方案中,环A上存在的一个R^a是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,环A上存在的一个R^a是甲基或CF_3。

[0170] 在一些实施方案中,R^1是C(O)OH。在一些实施方案中,R^1是$C(O)OC_{1-6}$烷基。在一些实施方案中,R^1是$C(O)NHR^e$。

[0171] 在一些实施方案中,R^1是C(O)OH;并且环A是  其中aa表示与L或L^{T1}的附接点。在一些实施方案中,环A是  其中aa表示与L或L^{T1}的附接点。例如,环A可以是  其中aa表示与L或L^{T1}的附接点。在一些实施方案中,

环A是  ，其中aa表示与L或L^{T1}的附接点。例如，环A可以是  或  ，其中aa表示与L或L^{T1}的附接点。

[0172] 在一些实施方案中，R^1是C(O)OH；并且环A是  ，其中aa表示与L或L^{T1}的附接点。

[0173] 在一些实施方案中，R^1是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基；并且环A选自：  和  ，其中R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基；并且aa表示与L或L^{T1}的附接点。

[0174] 在一些实施方案中，L^{T1}是C_{1-3}亚烷基。例如，L^{T1}可以是$-CH_2-$。

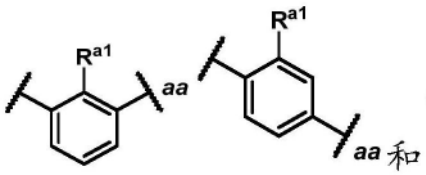
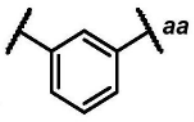
[0175] 在一些实施方案中，A*是H。在一些实施方案中，A*是C_{3-15}环烷基或3至15元杂环基，它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代：R^a和R^b。在一些实施方案中，A*是任选地被1至3个R^a取代的C_{3-15}环烷基。例如，A*可以是任选地被1至3个R^a取代的金刚烷基。

[0176] 在一些实施方案中，m2是0。在一些实施方案中，m3是0。在一些实施方案中，m4是0。在一些实施方案中，m5是0。

[0177] 在一些实施方案中，m2是0；m3是0；m4是0；并且m5是0。

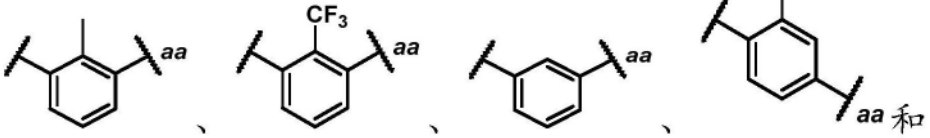
[0178] 在一些实施方案中，m2是0；m3是0；m4是0；并且m5是0；

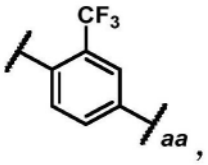
[0179] R^1是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基；以及

[0180] 环A选自：  和  ，其中R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基；并且aa表示与L或L^{T1}的附接点。

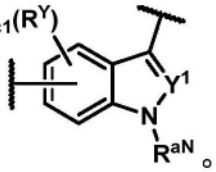
[0181] 在一些实施方案中，m2是0；m3是0；m4是0；并且m5是0；

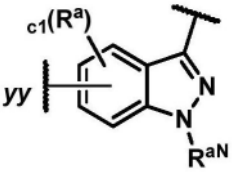
[0182] R^1是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基；以及

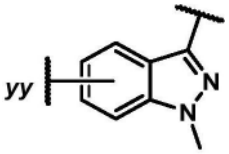
[0183] 环A选自：  和

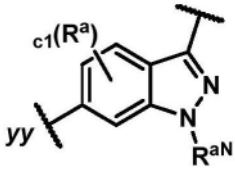


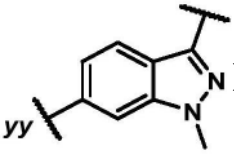
其中aa表示与L或L^{T1}的附接点。

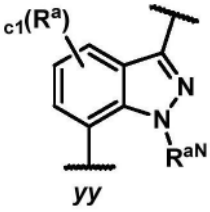
[0184] 在一些实施方案中，环C是 

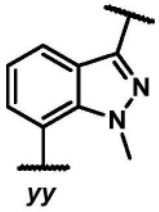
。在一些实施方案中，环C是 

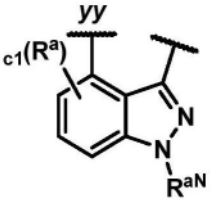
（例如 

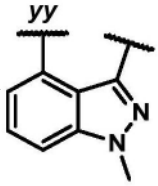
）。例如，环C可以是 

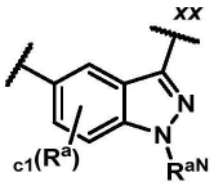
（例如 

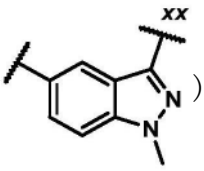
）。例如，环C可以是 

（例如 

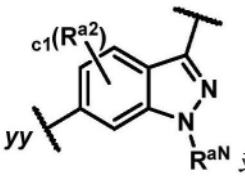
）。例如，环C可以是 

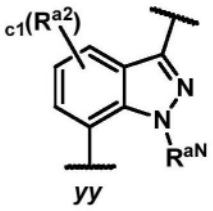
（例如 

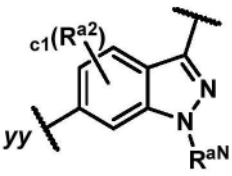
或 

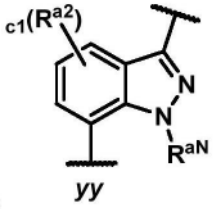
（例如 

）。

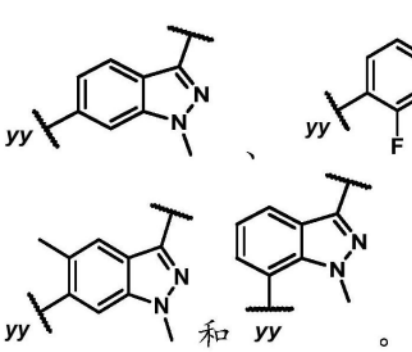
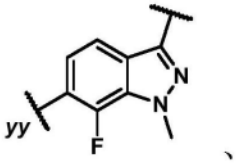
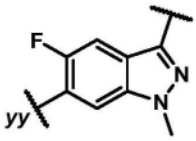
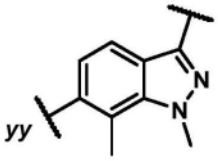
[0185] 在一些实施方案中，环C是 

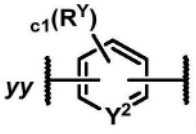
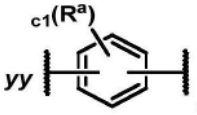
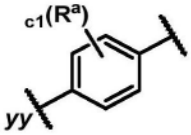
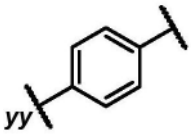
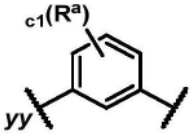
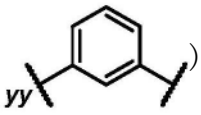
或 

，其中c1是0或1；并且R^{a2}选自：卤代基（例如-F）和任选地被1至3个-F取代的C_{1-3}烷基。在一些实施方案中，环C是 

或 

，其中R^{aN}是C_{1-3}烷基（例如，甲基）；c1是0或1；并且R^{a2}选自：卤代基（例如-F）和任选地被1至3个-F取代的C_{1-3}烷基。在一些实施方案中，环C选自：

[0186]  、  、  、  、和。

[0187] 在一些实施方案中，环C是  。在一些实施方案中，环C是  。例如，环C可以是  （例如  ）。例如，环C可以是  （例如  ）。

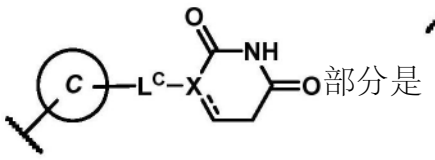
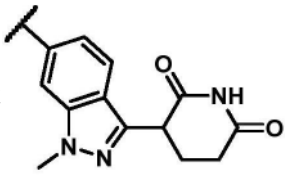
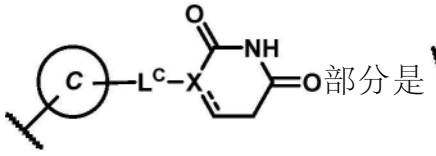
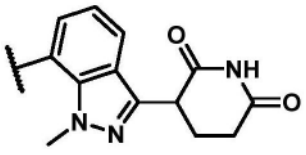
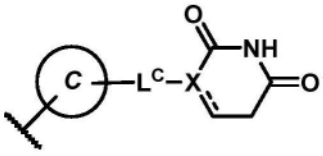
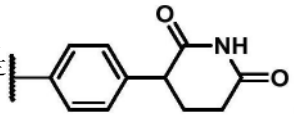
[0188] 在一些实施方案中，c1是0。

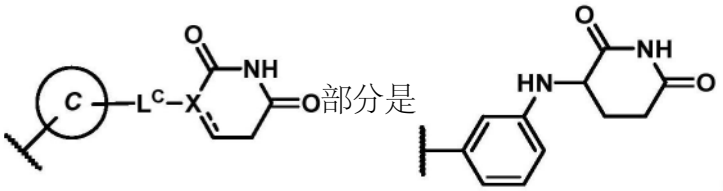
[0189] 在一些实施方案中，c1是1。在一些实施方案中，c1是1；并且R^Y是R^a。在一些实施方案中，R^Y是-F、C_{1-3}烷基或任选地被1至3个-F取代的C_{1-3}烷基。

[0190] 在一些实施方案中，R^{aN}是C_{1-3}烷基。例如，R^{aN}可以是甲基。

[0191] 在一些实施方案中，L^C是键或-N(R^d)-。在一些实施方案中，L^C是键或-N(H)-。例如，L^C可以是键。例如，L^C可以是-NH-。

[0192] 在一些实施方案中，X是CH。

[0193] 在一些实施方案中，  部分是  。在一些实施方案中，  部分是  。在一些实施方案中，  部分是  。在一些实施方案中，



部分是 。

[0194] 在一些实施方案中,L是-$(L^A)_{n1}$-;L^A和n1根据(AA)定义。在一些实施方案中,n1是3至5的整数。在一些实施方案中,n1是5至9的整数。在一些实施方案中,n1是6、7或8。在一些实施方案中,n1是9至12的整数。

[0195] 在一些实施方案中,L^A和n1根据(AA)定义;并且1至2次出现的L^A是L^{A4}。在一些实施方案中,一次出现的L^A是L^{A4}。在一些实施方案中,两次出现的L^A是L^{A4}。在一些实施方案中,每个L^{A4}独立地选自:

[0196] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个

[0197] R^a取代;以及

[0198] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[0199] 在一些实施方案中,L^A和n1根据(AA)定义;并且1至4次出现的L^A是L^{A3}。在一些实施方案中,1至3(例如,1至2或2至3)次出现的L^A是L^{A3}。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A3}是C(=O);每次剩余出现的L^{A3}独立地选自:-O-;-N(H)-;和-N(C_{1-3}烷基)-。

[0200] 在一些实施方案中,L^A和n1根据(AA)定义;并且2至7次出现的L^A是L^{A1}。在一些实施方案中,2至5次出现的L^A是L^{A1}。在一些实施方案中,0至2(例如,0至1)次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。在一些实施方案中,每次出现的L^{A1}是-CH_2-。在一些实施方案中,一次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。在一些实施方案中,每个R^L独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基(例如,CH_3或CF_3)。

[0201] 在一些实施方案中,L是-$(L^A)_{n1}$-,并且L^A和n1根据(AA)定义,其中n1是5至9的整数;1至2次出现的L^A是L^{A4};2至7次出现的L^A是L^{A1};并且1至3次出现的L^A是L^{A3}。在一些实施方案中,每个L^{A4}独立地选自:C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;和亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A3}是C(=O);每次剩余出现的L^{A3}独立地选自:-O-;-N(H)-;和-N(C_{1-3}烷基)-。

[0202] 在一些实施方案中,L选自:

[0203] (i)-$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{1-2-bb}$;

[0204] (ii)-$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$_{bb}$;

[0205] (iii)-$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A3}-L^{A4}-$_{bb}$;以及

[0206] (iv)-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{2-3}$-L^{A3}-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{1-2-bb}$;

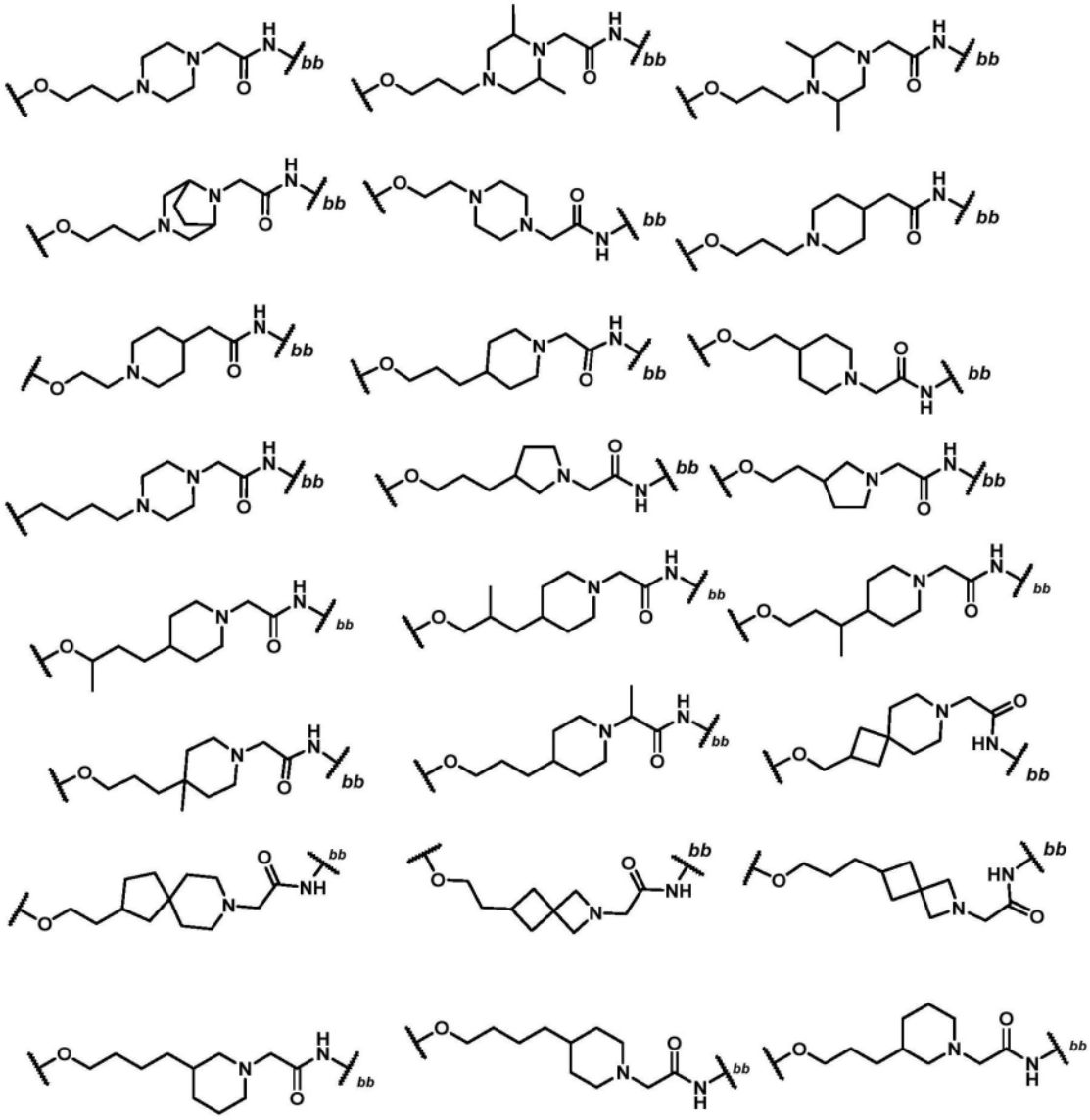
[0207] 条件是L含有2至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,每个L^{A4}独立地选自:C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;和亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A3}是C(=O);每次剩余出现的L^{A3}独立地选自:-O-;-N(H)-;和-N(C_{1-3}烷基)-。

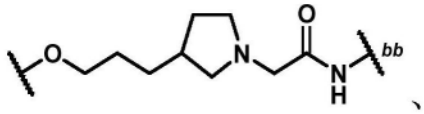
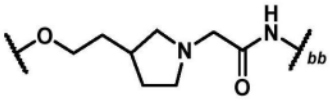
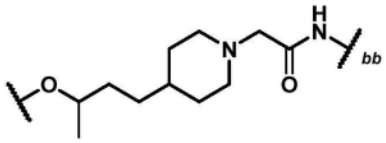
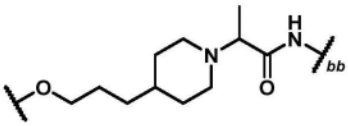
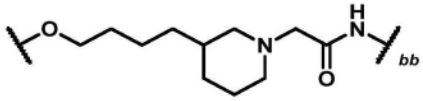
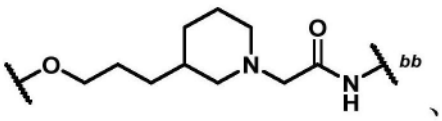
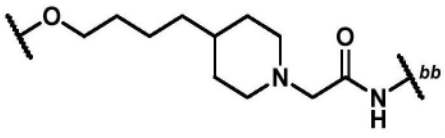
[0208] 在一些实施方案中,L是-$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{2-9}$-$(L^{A3})_{0-1}$-L^{A4}-$_{bb}$,其中bb表示与环C的附

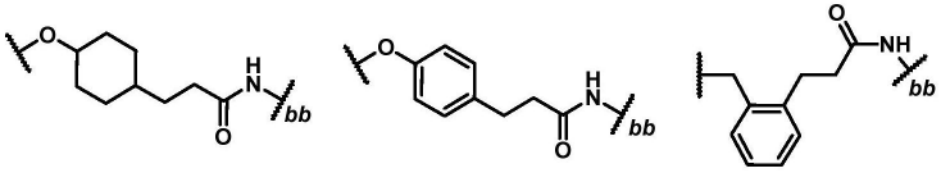
接点。在一些实施方案中,L^{A4}选自:C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;和亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。在一些实施方案中,L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基(例如5至6元亚杂环基(例如6-元亚杂环基(例如亚哌嗪基)))。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A3}是C(=O);每次剩余出现的L^{A3}独立地选自:-O-;-N(H)-;和-N(C_{1-3}烷基)-。

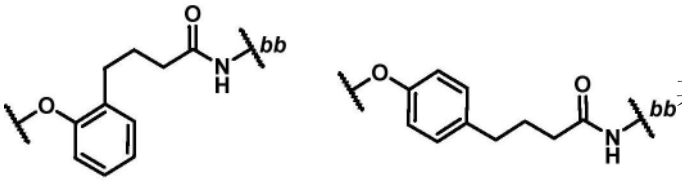
[0209] 在一些实施方案中,L是:-$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{1-2-bb}$;条件是L含有1至7个(例如2至7)个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L是:-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{2-bb}$;条件是L含有1至5个(例如2至5)个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L^{A4}选自:C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;和亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A3}是C(=O);每次剩余出现的L^{A3}独立地选自:-O-;-N(H)-;和-N(C_{1-3}烷基)-。

[0210] 在一些实施方案中,L是:-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-C(=O)-$N(R^d)$-$_{bb}$;条件是L含有1至5个(例如2至5)个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L^{A4}选自:C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;和亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。例如,L^{A4}可以是任选地被1至3个R^a取代的4至10元(例如含氮)亚杂环基。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。例如,L可选自:

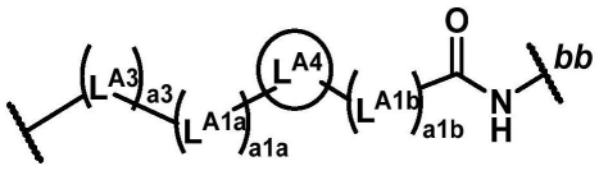
[0211] 

其中bb表示与环C的附接点。例如，L可选自：  、  、  、  、  和  、  ，其中bb表示与环C的附

接点。例如,L可选自: 

[0212]  其中bb表示与环C的附接点。

[0213] 在一些实施方案中,L是式(L-1)的二价基团:

[0214] 

式(L-1)

[0215] 其中:

[0216] a3是0或1;

[0217] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0218] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5(例如2至5);

[0219] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;

[0220] L^{A4}选自:

[0221] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0222] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0223] bb表示与环C的附接点。

[0224] 在(L-1)的一些实施方案中,a3是1。在一些实施方案中,L^{A3}是-O-。在(L-1)的一些实施方案中,a3是1;并且L^{A3}是-O-。在(L-1)的一些实施方案中,a3是0。

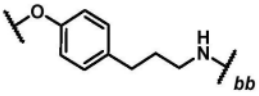
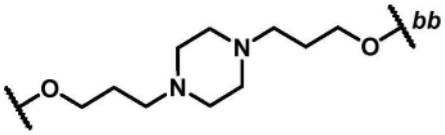
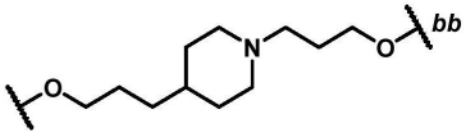
[0225] 在(L-1)的一些实施方案中,a1a+a1b是3或4。例如,a1a+a1b可以是3。例如,a1a+a1b可以是4。

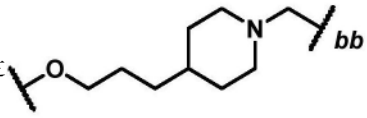
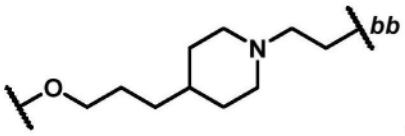
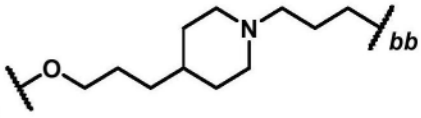
[0226] 在(L-1)的一些实施方案中,a1a+a1b是2或5。例如,a1a+a1b可以是5。例如,a1a+a1b可以是2。

[0227] 在(L-1)的一些实施方案中,a1a+a1b是1。

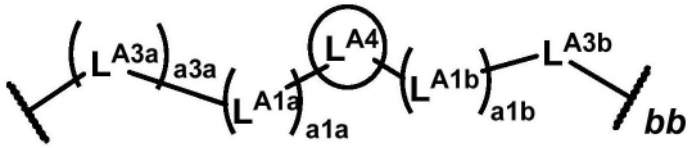
[0228] 在(L-1)的一些实施方案中,每次出现的L^{A1a}和L^{A1b}是-CH_2-。在(L-1)的一些实施方案中,一次出现的L^{A1a}是-CHR^L-或-C(R^L)$_2$-;每次剩余出现的L^{A1a}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1b}是-CH_2-。在(L-1)的一些实施方案中,一次出现的L^{A1b}是-CHR^L-或-C(R^L)$_2$-;每次剩余出现的L^{A1b}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1a}是-CH_2-。

[0229] 在一些实施方案中,L是:-(L^{A3})$_{0-1}$-(L^{A1})$_{0-5}$-L^{A4}-(L^{A1})$_{0-5}$-L^{A3}-$_{bb}$;条件是L含有2至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L是:-(L^{A3})$_{0-1}$-(L^{A1})$_{0-5}$-L^{A4}-(L^{A1})$_{0-5}$-O-$_{bb}$、-(L^{A3})$_{0-1}$-(L^{A1})$_{0-5}$-L^{A4}-(L^{A1})$_{0-5}$-N(H)-$_{bb}$或-(L^{A3})$_{0-1}$-(L^{A1})$_{0-5}$-L^{A4}-(L^{A1})$_{0-5}$-N(C_{1-3}烷基)-$_{bb}$;条件是L含有2至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L^{A4}选自:C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;和亚苯基

或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。例如,L可以是  、  或  ,其中bb表示与环C的附接点。

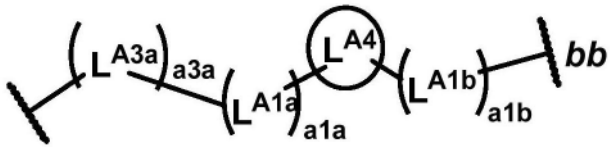
[0230] 在一些实施方案中,L是:-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5-bb}$;条件是L含有2至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L^{A4}选自:(a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;和(b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。例如,L可以是  、  或  ,其中bb表示与环C的附接点。

[0231] 在一些实施方案中,L是式(L-2)或(L-2a)的二价基团:



式(L-2)

[0232]



式(L-2a)

[0233] 其中:

[0234] a3a是0或1;

[0235] L^{A3a}和L^{A3b}独立地选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0236] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至7;

[0237] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

[0238] L^{A4}选自:

[0239] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0240] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0241] bb表示与环C的附接点。

[0242] 在(L-2)或(L-2a)的一些实施方案中,a3a是1。在一些实施方案中,L^{A3a}是-O-。在

(L-2)或(L-2a)的一些实施方案中,a3a是1并且L^{A3a}是-O-。

[0243] 在(L-2)的一些实施方案中,L^{A3b}是-N(H)-或-N(C_{1-3}烷基)-。在(L-2)的一些实施方案中,L^{A3b}是-O-。

[0244] 在(L-2)或(L-2a)的一些实施方案中,a1a+a1b是2、3或4。例如,a1a+a1b可以是3。例如,a1a+a1b可以是4。在一些实施方案中,a1a是3。

[0245] 在(L-2)或(L-2a)的一些实施方案中,a1a+a1b是5或6。

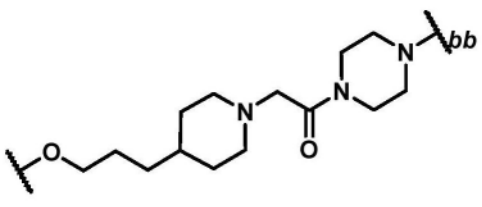
[0246] 在(L-2)或(L-2a)的一些实施方案中,每次出现的L^{A1a}和L^{A1b}是-CH_2-。在(L-2)或(L-2a)的一些实施方案中,一次出现的L^{A1a}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;每次剩余出现的L^{A1a}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1b}是-CH_2-。在(L-2)或(L-2a)的一些实施方案中,一次出现的L^{A1b}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;每次剩余出现的L^{A1b}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1a}是-CH_2-。

[0247] 在一些实施方案中,L是:-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$_{bb}$;-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A3}-L^{A4}-$_{bb}$;或-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$,条件是L含有2至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L是:-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-(4至10(例如6)元亚杂环基)-$_{bb}$;-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A3}-(4至10(例如6)元亚杂环基)-$_{bb}$;或-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A3}-(4至10(例如6)元亚杂环基)-L^{A3}-$_{bb}$,条件是L含有2至7个L^{A1},其中4至10(例如6)元亚杂环基任选地被1至3个R^a取代;并且其中bb表示与环C的附接点。

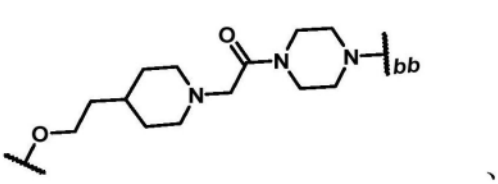
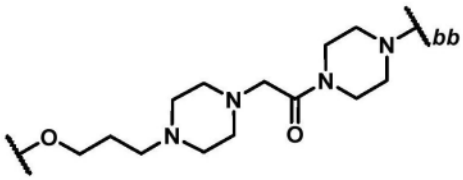
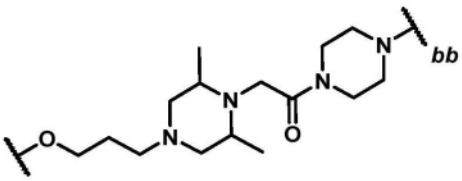
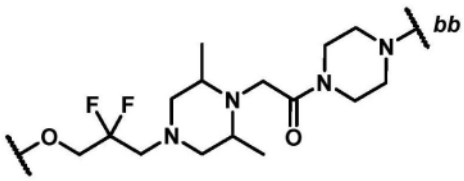
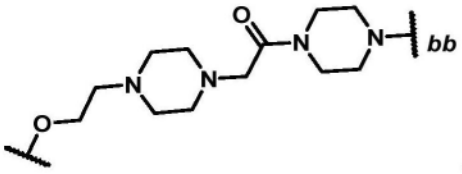
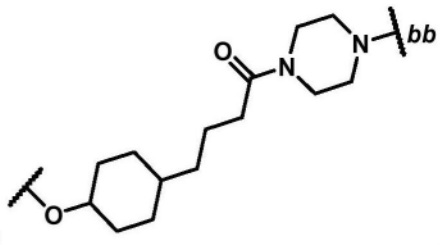
[0248] 在一些实施方案中,L是:-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-(亚哌嗪基)-$_{bb}$;-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-(亚哌啶基)-$_{bb}$;-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-(亚吡咯烷基)-$_{bb}$;-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-C(=O)-(亚哌嗪基)-$_{bb}$;-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-C(=O)-(亚哌啶基)-$_{bb}$;或-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-(亚哌啶基)-O-$_{bb}$,条件是L含有2至5个L^{A1};其中所述亚哌嗪基、亚哌啶基和亚吡咯烷基各自任选地被1至3个R^a取代,并且其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。

[0249] 在一些实施方案中,L是:-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-(4至10元亚杂环基)-$_{bb}$;或-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A3}-(4至10元亚杂环基)-$_{bb}$;条件是L含有2至7个L^{A1},进一步地,条件是所述4至10元亚杂环基含有两个环氮原子并且没有另外的环杂原子,其中所述4至10元亚杂环基任选地被1至3个R^a取代;并且其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L是:-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-(亚哌嗪基)-$_{bb}$;或-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-C(=O)-(亚哌嗪基)-$_{bb}$;条件是L含有2至5个L^{A1};其中亚哌嗪基任选地被1至3个R^a取代;并且bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L是:-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-(亚哌嗪基)-$_{bb}$;或-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-C(=O)-(亚哌嗪基)-$_{bb}$;条件是L含有2至5个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。

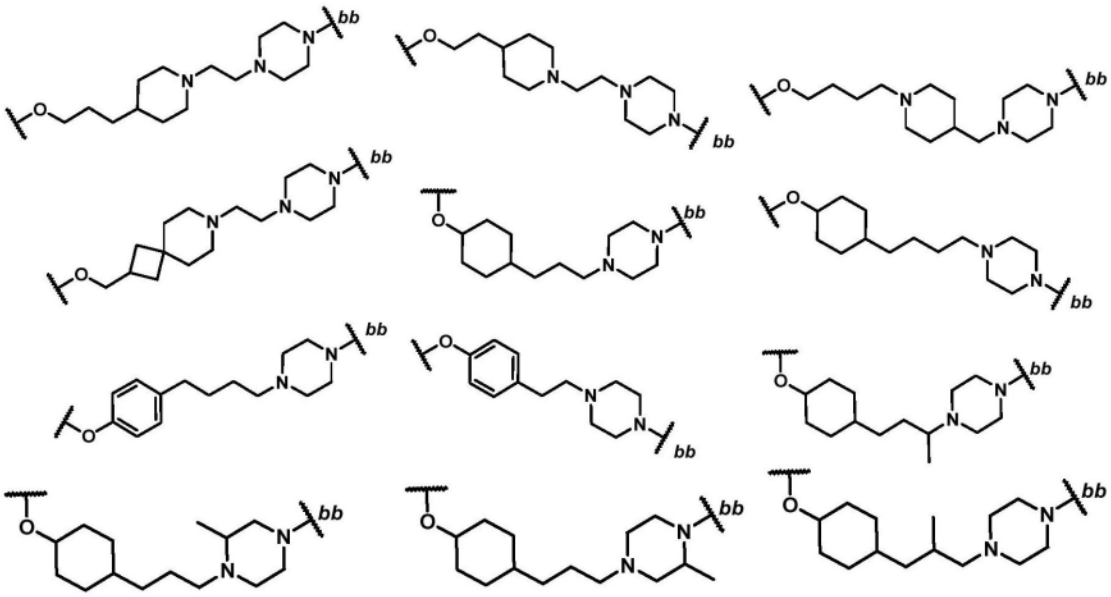
[0250] 例如,L可选自:



、

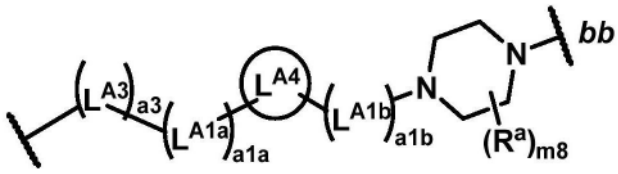

、

、

、

、

或

，其中bb表示与环C的附接点。

[0251] 例如,L可选自:

[0252]


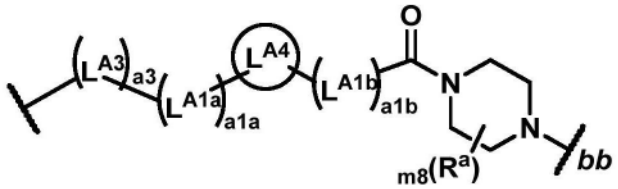
[0253] 其中bb表示与环C的附接点。

[0254] 在一些实施方案中,L是式(L-3)或(L-4)的二价基团:



式(L-3)

[0255]



式(L-4)

[0256] 其中:

[0257] a3是0或1;

[0258] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0259] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5(例如2至5);

[0260] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;

[0261] L^{A4}选自:

[0262] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0263] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[0264] m8是0、1或2;并且

[0265] bb表示与环C的附接点。

[0266] 在(L-3)或(L-4)的一些实施方案中,m8是0。在(L-3)或(L-4)的一些实施方案中,m8是1。在(L-3)或(L-4)的一些实施方案中,m8是2。

[0267] 在(L-3)或(L-4)的一些实施方案中,a3是1。在一些实施方案中,L^{A3}是0。在(L-3)或(L-4)的一些实施方案中,a3是1;并且L^{A3}是-O-。

[0268] 在(L-3)或(L-4)的一些实施方案中,a1a+a1b是3或4。例如,a1a+a1b可以是3。例如,a1a+a1b可以是4。

[0269] 在(L-3)或(L-4)的一些实施方案中,a1a+a1b是5。

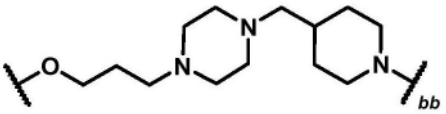
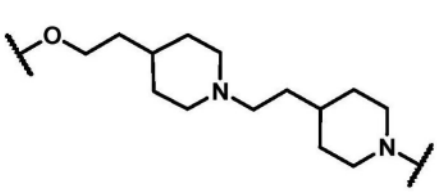
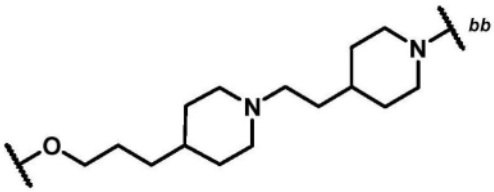
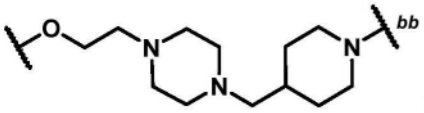
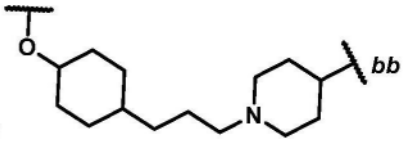
[0270] 在(L-3)或(L-4)的一些实施方案中,a1a+a1b是2。

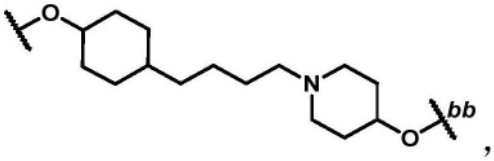
[0271] 在(L-3)或(L-4)的一些实施方案中,a1a+a1b是2至5。

[0272] 在(L-3)或(L-4)的一些实施方案中,每次出现的L^{A1a}和L^{A1b}是-CH_2-。在(L-3)或(L-4)的一些实施方案中,一次出现的L^{A1a}是-CHR^L-或-C(R^L)$_2$-;每次剩余出现的L^{A1a}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1b}是-CH_2-。在(L-3)或(L-4)的一些实施方案中,一次出现的L^{A1b}是-CHR^L-或-C(R^L)$_2$-;每次剩余出现的L^{A1b}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1a}是-CH_2-。

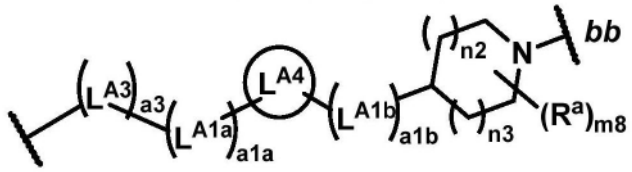
[0273] 在一些实施方案中,L是:-(L^{A3})$_{0-1}$-(L^{A1})$_{0-5}$-L^{A4}-(L^{A1})$_{0-5}$-(4至10(例如6)元亚杂环基)-$_{bb}$;-(L^{A3})$_{0-1}$-(L^{A1})$_{0-5}$-L^{A4}-(L^{A1})$_{0-5}$-L^{A3}-(4至10(例如6)元亚杂环基)-$_{bb}$;或-(L^{A3})$_{0-1}$-(L^{A1})$_{0-5}$-L^{A4}-(L^{A1})$_{0-5}$-(4至10(例如6)元亚杂环基)-L^{A3}-$_{bb}$;条件是L含有2至7个L^{A1},进一步地,条件是4至10(例如6)元亚杂环基含有一个环氮原子且不含另外的环杂原子,其中所述4至10元亚杂环基任选地被1至3个R^a取代;并且其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L是:-(L^{A3})$_{0-1}$-(L^{A1})$_{0-5}$-L^{A4}-(L^{A1})$_{0-5}$-(亚哌啶基)-$_{bb}$;-(L^{A3})$_{0-1}$-(L^{A1})$_{0-5}$-L^{A4}-(L^{A1})$_{0-5}$-C(=

O)-(亚哌啶基)-$_{bb}$;或-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-(亚哌啶基)-O-$_{bb}$;条件是L含有2至5个L^{A1};其中所述亚哌啶基任选地被1至3个R^a取代;并且bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L是:-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-(亚哌啶基)-$_{bb}$;条件是L含有2至5个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。

[0274] 例如,L可选自:  、  、  、  和  ,其中bb表示与环C的附接点。

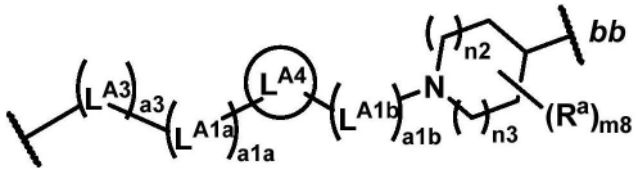
[0275] 在一些实施方案中,L是:-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$;条件是L含有2至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L是:-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-(4至10(例如6)元亚杂环基)-O-$_{bb}$,条件是L含有2至7个L^{A1},其中4至10(例如6)元亚杂环基任选地被1至3个R^a取代;并且其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。例如,L可以是  ,其中bb表示与环C的附接点。

[0276] 在一些实施方案中,L是式(L-3a)或(L-3b)的二价基团:



式(L-3a)

[0277]



式(L-3b)

[0278] 其中:

[0279] a3是0或1;

[0280] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0281] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[0282] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

[0283] L^{A4}选自:

[0284] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

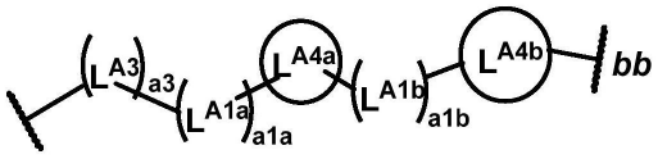
[0285] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[0286] n2和n3独立地是0、1或2;

[0287] m8是0、1或2;并且

[0288] bb表示与环C的附接点。

[0289] 在一些实施方案中,L是式(L-3c)的二价基团:

[0290] 

式(L-3c)

[0291] 其中:

[0292] a3是0或1;

[0293] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0294] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[0295] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

[0296] L^{A4a}选自:

[0297] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0298] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[0299] n2和n3独立地是0、1或2;

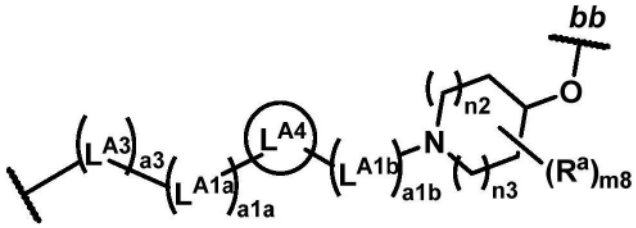
[0300] m8是0、1或2;

[0301] L^{A4b}是任选地被1至3个R^a取代的7至10元双环含氮亚杂环基;以及bb表示与环C的附接点。

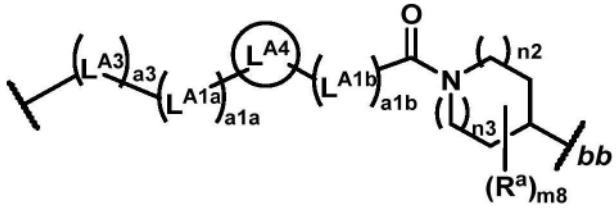
[0302] 在式(L-3c)的一些实施方案中,L^{A4b}是任选地被1至3个R^a取代的7至10元螺环含氮亚杂环基。例如,L^{A4b}可以是

。在式(L-3c)的一些实施方案中,L^{A4a}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。

[0303] 在一些实施方案中,L是式(L-3d)或(L-4a)的二价基团:

[0304] 

式(L-3d)



式(L-4a)

[0305] 其中:

[0306] a3是0或1;

[0307] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0308] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[0309] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;

[0310] L^{A4}选自:

[0311] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0312] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[0313] n2和n3独立地是0、1或2;

[0314] m8是0、1或2;并且

[0315] bb表示与环C的附接点。

[0316] 在(L-3a)、(L-3b)、(L-3c)、(L-3d)或(L-4a)的一些实施方案中,a3是1。在一些实施方案中,L^{A3}是0。在(L-3a)的一些实施方案中,a3是1;并且L^{A3}是-O-。

[0317] 在(L-3a)、(L-3b)、(L-3c)、(L-3d)或(L-4a)的一些实施方案中,a1a+a1b是3或4。例如,a1a+a1b可以是3。例如,a1a+a1b可以是4。

[0318] 在(L-3a)、(L-3b)、(L-3c)、(L-3d)或(L-4a)的一些实施方案中,a1a+a1b是5。

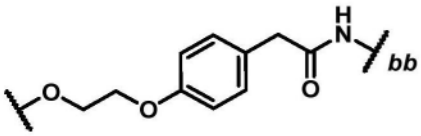
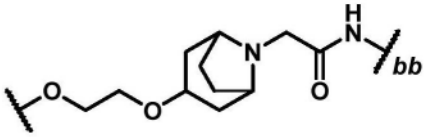
[0319] 在(L-3a)、(L-3b)、(L-3c)、(L-3d)或(L-4a)的一些实施方案中,a1a+a1b是2。

[0320] 在(L-3a)、(L-3b)、(L-3c)、(L-3d)或(L-4a)的一些实施方案中,每次出现的L^{A1a}和L^{A1b}是-CH_2-。在(L-3a)、(L-3b)、(L-3c)、(L-3d)或(L-4a)的一些实施方案中,一次出现的L^{A1a}是-CHR^L-或-C(R^L)$_2$-;每次剩余出现的L^{A1a}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1b}是-CH_2-。在(L-3a)、(L-3b)、(L-3c)、(L-3d)或(L-4a)的一些实施方案中,一次出现的L^{A1b}是-CHR^L-或-C(R^L)$_2$-;每次剩余出现的L^{A1b}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1a}是-CH_2-。

[0321] 在(L-3a)、(L-3b)或(L-4a)的一些实施方案中,m8是0。在(L-3a)、(L-3b)、(L-3c)或(L-4a)的一些实施方案中,m8是1。在(L-3a)、(L-3b)、(L-3c)或(L-4a)的一些实施方案中,m8是2。

[0322] 在(L-3a)、(L-3b)、(L-3d)、或(L-4a)的一些实施方案中,n2是1;n3是1。在(L-3a)、(L-3b)、(L-3d)、或(L-4a)的一些实施方案中,n2是0;n3是1。

[0323] 在一些实施方案中,L是:-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{2-3}$-L^{A3}-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{1-2-bb}$;条件是L含有2至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L是:-$(L^{A3})_{0-1}$-CH_2CH_2-O-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{1-2-bb}$;其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L^{A4}选自:C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;和亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。例如,L可以是


或

,其中bb表示与环C的附接点。

[0324] 在一些实施方案中,L是式(L-5)的二价基团:

[0325]

式(L-5)

[0326] 其中:

[0327] a1是0至3的整数;

[0328] L^{A4}选自:

[0329] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

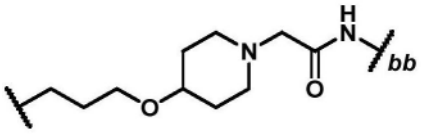
[0330] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0331] bb表示与环C的附接点。

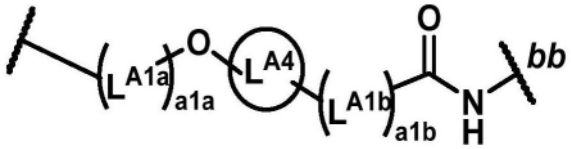
[0332] 在(L-5)的一些实施方案中,a1是1。

[0333] 在(L-5)的一些实施方案中,0至1次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。

[0334] 在一些实施方案中,L是:-$(L^{A1})_{1-5}$-L^{A3}-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{1-2-bb}$;条件是L含有2至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L是:-$(L^{A1})_{2-3}$-O-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-C(=O)$N(R^d)$-$_{bb}$;条件是L含有2至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元含氮亚杂环基。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。例如,L可以是


,其中bb表示与环C的附接点。

[0335] 在一些实施方案中,L是式(L-5a)的二价基团:

[0336] 

式(L-5a)

[0337] 其中:

[0338] a1a和a1b独立地是1、2或3；

[0339] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自：$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$；

[0340] L^{A4}选自：

[0341] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；以及

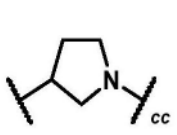
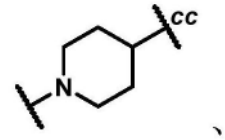
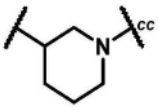
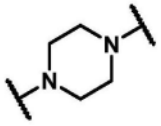
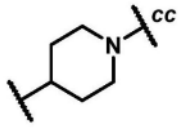
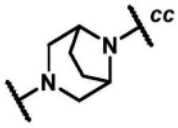
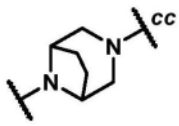
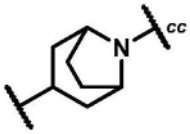
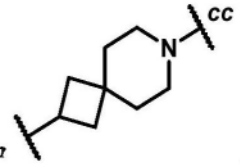
[0342] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；以及

[0343] bb表示与环C的附接点。

[0344] 在式(L-5a)的一些实施方案中，a1a是3。在式(L-5a)的一些实施方案中，a1b是1。

[0345] 在式(L-5a)的一些实施方案中，每次出现的L^{A1a}和L^{A1b}是$-CH_2-$。在式(L-5a)的一些实施方案中，一次出现的L^{A1a}是$-CHR^L-$或$-C(R^L)_2-$；每次剩余出现的L^{A1a}是$-CH_2-$；并且每次出现的L^{A1b}是$-CH_2-$。在式(L-5a)的一些实施方案中，一次出现的L^{A1b}是$-CHR^L-$或$-C(R^L)_2-$；每次剩余出现的L^{A1b}是$-CH_2-$；并且每次出现的L^{A1a}是$-CH_2-$。

[0346] 在(L-1)、(L-2)、(L-2a)、(L-3)、(L-3a)、(L-3b)、(L-3d)、(L-4)、(L-4a)、(L-5)或(L-5a)的一些实施方案中，L^{A4}任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。在一些实施方案中，L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元含氮亚杂环基。

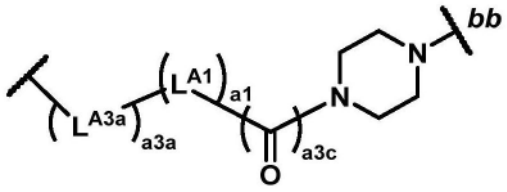
[0347] 在(L-1)、(L-2)、(L-2a)、(L-3)、(L-3a)、(L-3b)、(L-3d)、(L-4)、(L-4a)、(L-5)或(L-5a)的一些实施方案中，L^{A4}选自  、  、  、  、  、  、  、  和  ，它们各自任选地在一个或多个环碳原子处被1至3个R^a取代，其中cc表示与L^{A1b}或L^{A1}的附接点。在一些实施方案中，存在于L^{A4}上的每个R^a独立地是F或任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0348] 在(L-1)、(L-2)、(L-2a)、(L-3)、(L-3a)、(L-3b)、(L-3d)、(L-4)、(L-4a)、(L-5)或(L-5a)的一些实施方案中，L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基。例如，L^{A4}可以是任选地被1至3个R^a取代的1,4-亚环已基。

[0349] 在(L-1)、(L-2)、(L-2a)、(L-3)、(L-3a)、(L-3b)、(L-3d)、(L-4)、(L-4a)、(L-5)或(L-5a)的一些实施方案中，L^{A4}亚苯基或5至6元亚杂芳基，它们各自任选地被1至3个R^a取代。在一些实施方案中，L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的亚苯基。在一些实施方案中，L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的1,2-亚苯基。在一些实施方案中，L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的1,4-亚苯基。在一些实施方案中，L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的1,3-亚苯基。

[0350] 在一些实施方案中，L是$-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{2-9}-(L^{A3})_{0-1}-$(亚哌嗪基)$-_{bb}$，其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中，0至1次出现的L^{A1}是$-CHR^L-$或$-C(R^L)_2-$；并且每次剩余出现的L^{A1}是$-CH_2-$。

[0351] 在一些实施方案中，L是式(L-6)的二价基团：

[0352] 

式(L-6)

[0353] 其中:

[0354] L^{A3a}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0355] a3a是0或1;

[0356] a1是2至11的整数;

[0357] a3c是0或1;并且

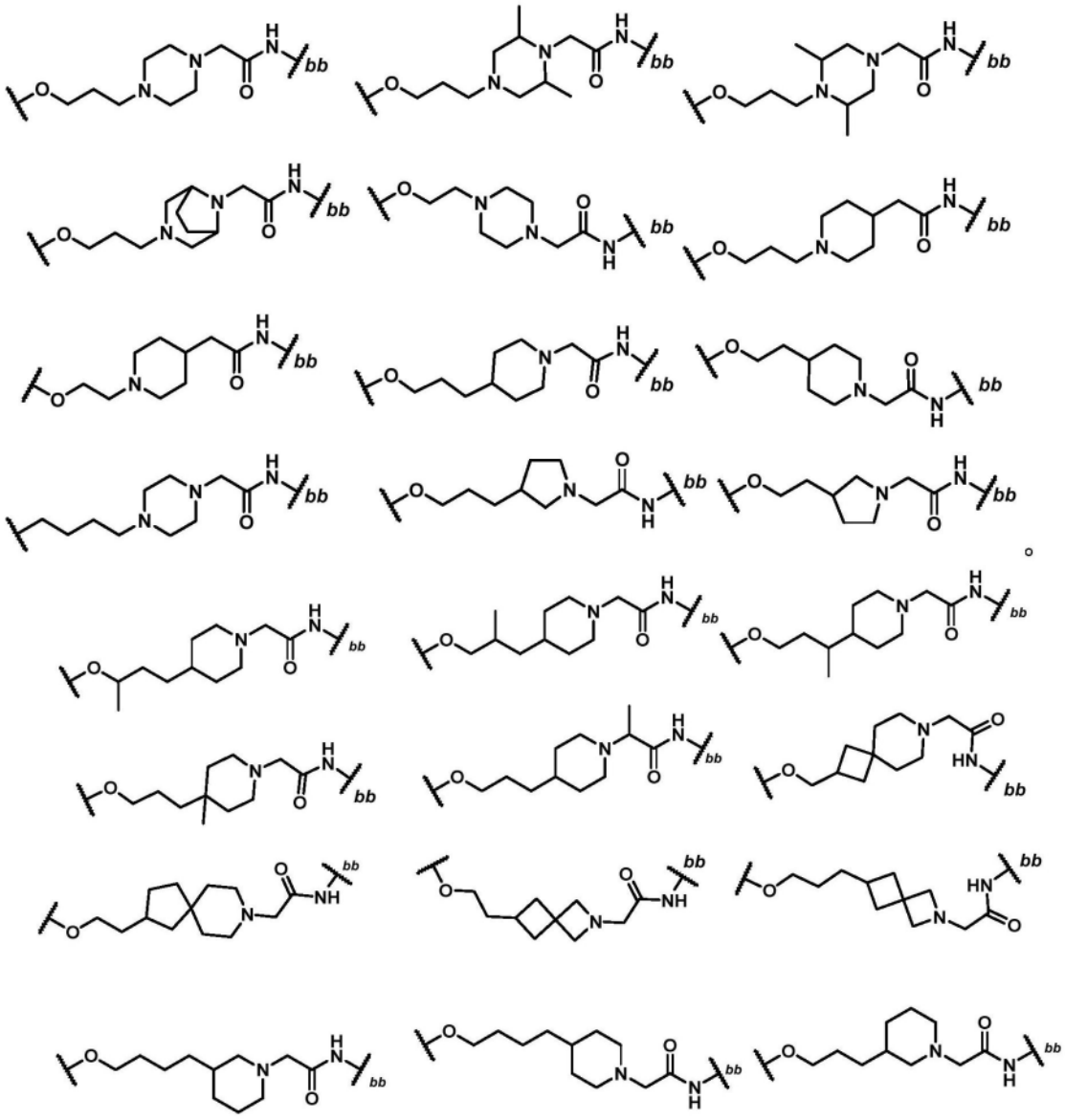
[0358] bb表示与环C的附接点。

[0359] 在(L-6)的一些实施方案中,a3a是1。在一些实施方案中,L^{A3a}是-O-。在(L-6)的一些实施方案中,a3a是1并且L^{A3a}是-O-。

[0360] 在(L-6)的一些实施方案中,0至1次出现的L^{A1}是-CHR^{L}-或-$C(R^{L})_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。

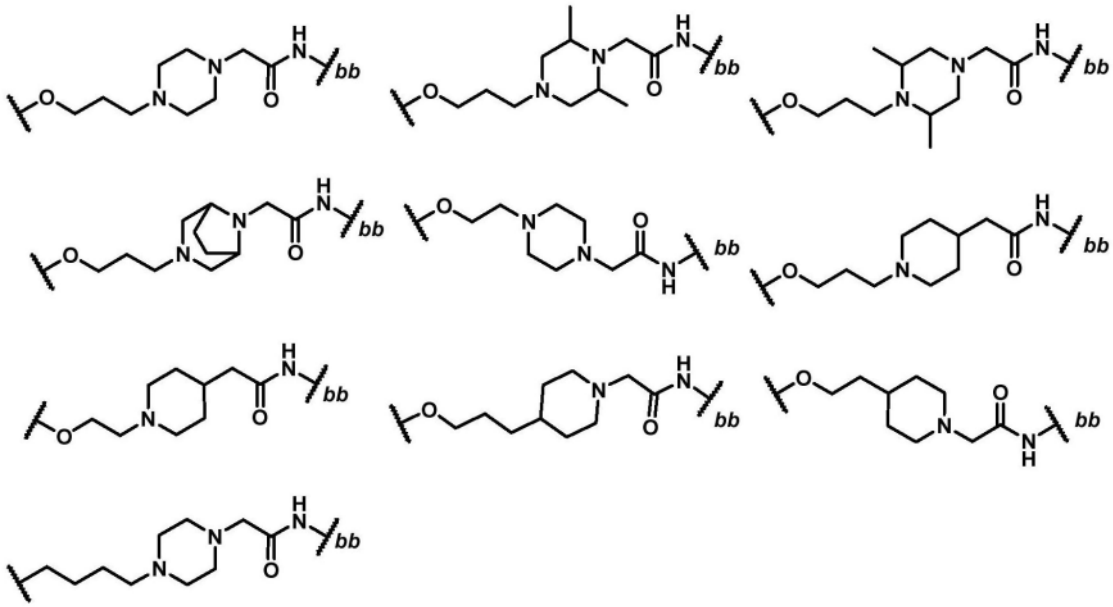
[0361] 在(L-6)的一些实施方案中,a1是2至5的整数。在(L-6)的一些实施方案中,a1是5至7的整数(例如,6)。在(L-6)的一些实施方案中,a1是7至9的整数(例如,8)。在(L-6)的一些实施方案中,a1是9至11的整数。

[0362] 在一些实施方案中,L选自:

[0363] 

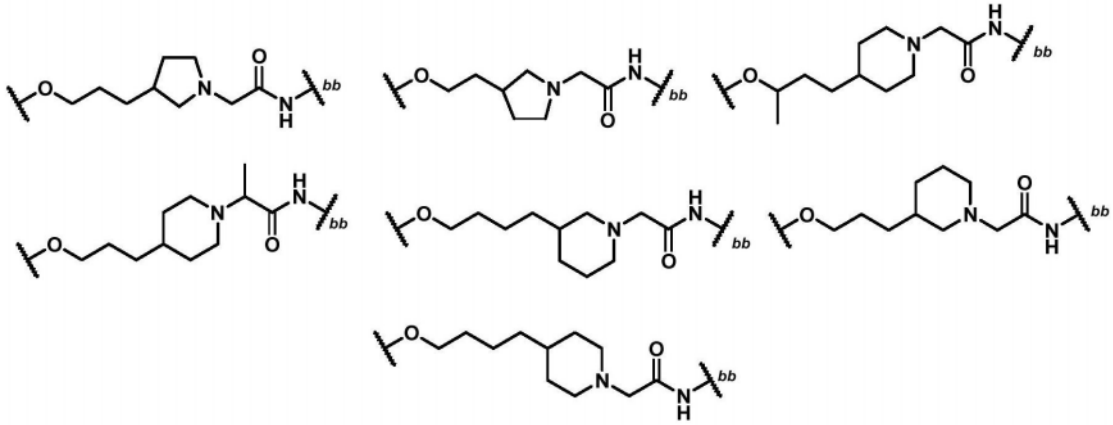
[0364] 其中bb表示与环C的附接点。

[0365] 在一些实施方案中,L选自:

[0366] 

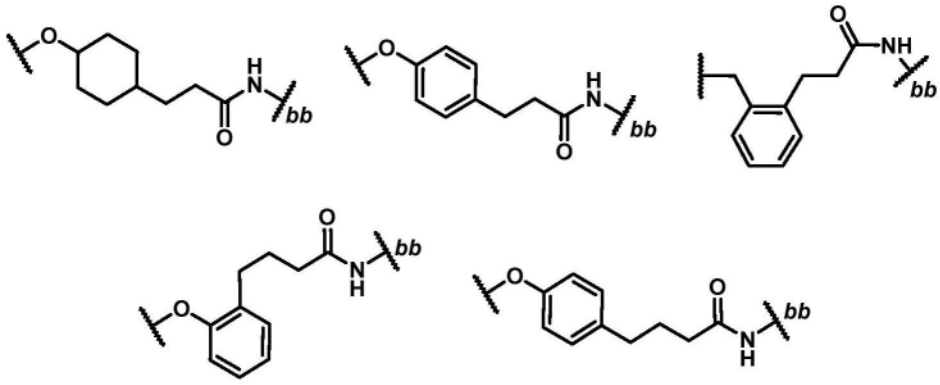
[0367] 其中bb表示与环C的附接点。

[0368] 在一些实施方案中,L选自:

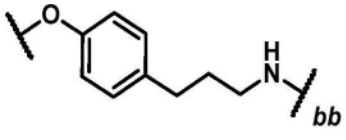
[0369] 

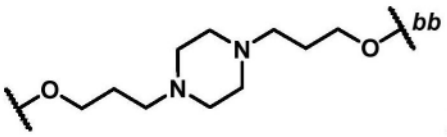
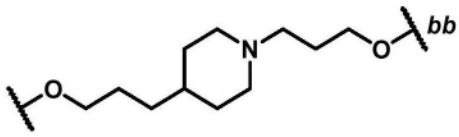
[0370] 其中bb表示与环C的附接点。

[0371] 在一些实施方案中,L选自:

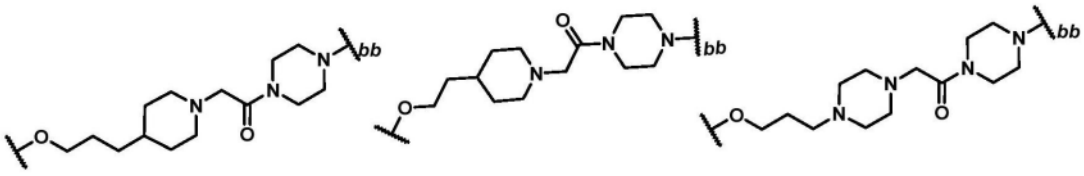
[0372] 

[0373] 其中bb表示与环C的附接点。

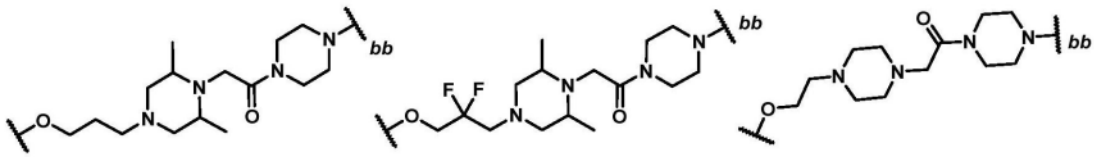
[0374] 在一些实施方案中,L是 

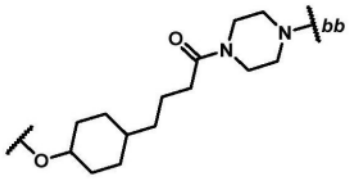

或

，其中bb表示与环C的附接点。

[0375] 在一些实施方案中,L选自:



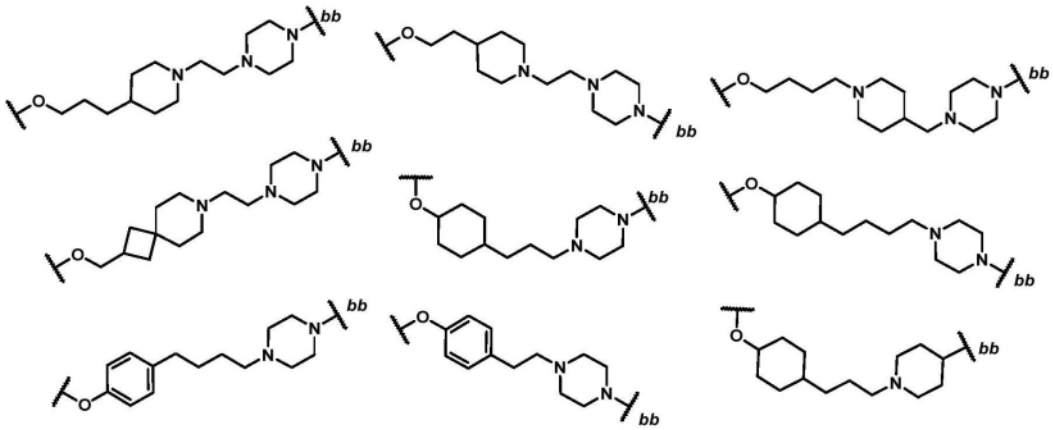
[0376]



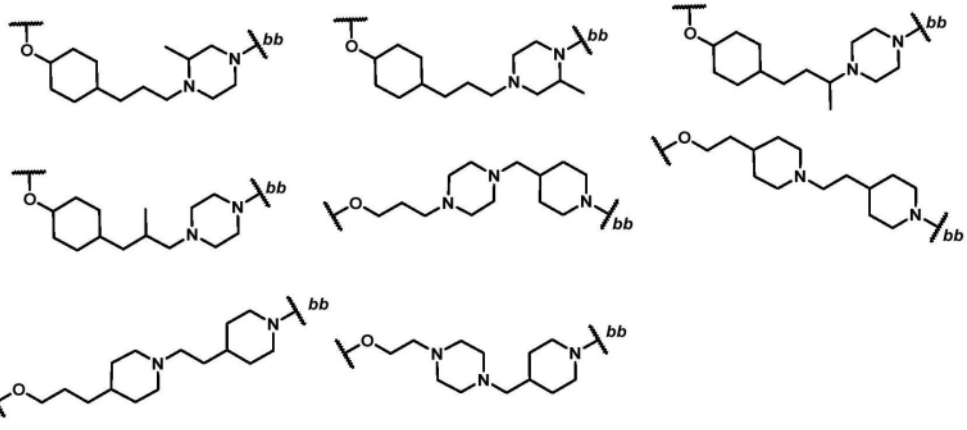


[0377] 其中bb表示与环C的附接点。

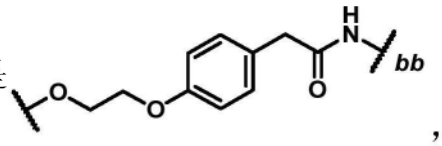
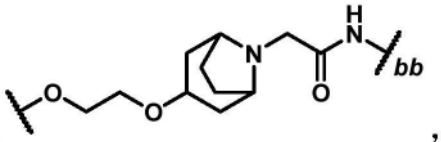
[0378] 在一些实施方案中,L选自:



[0379]



[0380] 其中bb表示与环C的附接点。

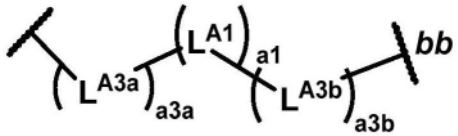
[0381] 在一些实施方案中,L是  ,其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L是  ,其中bb表示与环C的附接点。

[0382] 在一些实施方案中,L是-$(L^{A})_{n1}$-;L^{A}和n1根据(BB)定义。在一些实施方案中,n1是3至5的整数。在一些实施方案中,n1是5至9的整数。在一些实施方案中,n1是9至15的整数。在一些实施方案中,1至4次出现的L^{A}是L^{A3}。在一些实施方案中,1至3次出现的L^{A}是L^{A3}。在一些实施方案中,2至3次出现的L^{A}是L^{A3}。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A3}是C(=O);每次剩余出现的L^{A3}独立地选自:-O-;-N(H)-;和-N(C_{1-3}烷基)-。在一些实施方案中,0至2次出现的L^{A1}是-CHR^{L}-或-$C(R^{L})_{2}$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_{2}-。

[0383] 在一些实施方案中,L^{A}和n1根据(BB)定义;并且n1是3至5的整数。在一些实施方案中,L^{A}和n1根据(BB)定义;并且n1是9至15的整数。

[0384] 在一些实施方案中,L^{A}和n1根据(BB)定义;并且L是-$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{1-15}$-$(L^{A3})_{0-2-bb}$,其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L是-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{1-15}$-$(L^{A3})_{1-2-bb}$,其中bb表示与环C的附接点。在一些实施方案中,L含有2或3个L^{A3}。在一些实施方案中,0至1次出现的L^{A3}是C(=O);每次剩余出现的L^{A3}独立地选自:-O-;-N(H)-;和-N(C_{1-3}烷基)-。在一些实施方案中,0至2次出现的L^{A1}是-CHR^{L}-或-$C(R^{L})_{2}$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_{2}-。在一些实施方案中,每次出现的L^{A1}是-CH_{2}-。在一些实施方案中,一次出现的L^{A1}是-CHR^{L}-或-$C(R^{L})_{2}$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_{2}-。在一些实施方案中,每个R^{L}独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基。

[0385] 在一些实施方案中,L是式(L-7)的二价基团:

[0386] 

式(L-7)

[0387] 其中:

[0388] L^{A3a}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

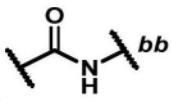
[0389] a3a是0或1;

[0390] a1是1至15的整数;

[0391] 每个L^{A3b}独立地选自:C(=O)、-O-、N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

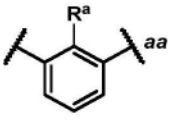
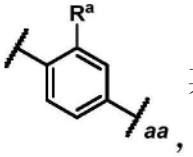
[0392] a3b是1或2;并且

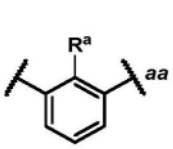
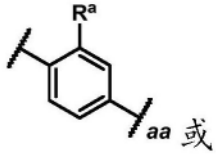
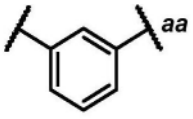
[0393] bb表示与环C的附接点。

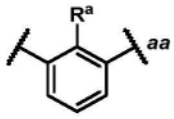
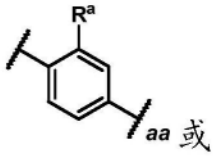
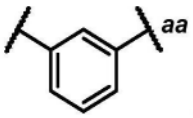
[0394] 在(L-7)的一些实施方案中,-$(L^{A3b})_{a3b}$-是  。

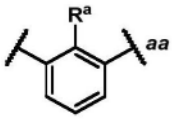
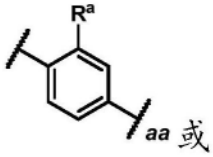
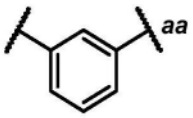
[0395] 在(L-7)的一些实施方案中,-$(L^{A3b})_{a3b}$-是-N(H)-或-$N(C_{1-3}$烷基)-。

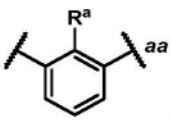
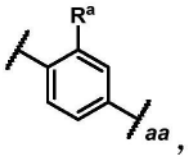
[0396] 在(L-7)的一些实施方案中,0至2次出现的L^{A1}是-CHR^{L}-或-$C(R^{L})_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。在一些实施方案中,每次出现的L^{A1}是-CH_2-。

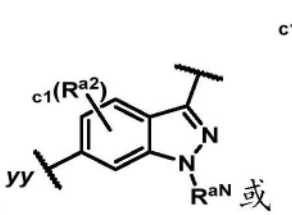
[0397] 在一些实施方案中,L是(L-1);环A是  或  ,其中aa表示与L的附接点,其中存在于环A上的R^a是甲基或CF_3;R^1是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基。

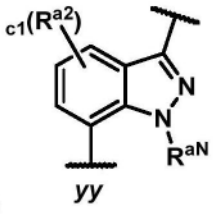
[0398] 在一些实施方案中,L是(L-3);环A是  、  或  ,其中aa表示与L的附接点,其中存在于环A上的R^a是甲基或CF_3;R^1是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基。

[0399] 在一些实施方案中,L是(L-3a);环A是  、  或  ,其中aa表示与L的附接点,其中存在于环A上的R^a是甲基或CF_3;R^1是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基。

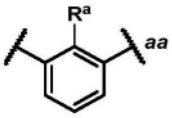
[0400] 在一些实施方案中,L是(L-3b);环A是  、  或  ,其中aa表示与L的附接点,其中存在于环A上的R^a是甲基或CF_3;R^1是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基。

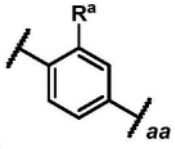
[0401] 在一些实施方案中,环A是  或  ,其中aa表示与L的附接点,其中存在于环A上的R^a是甲基或CF_3;R^1是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基;并且环C是

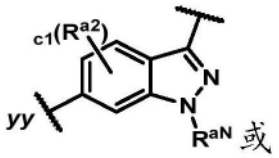


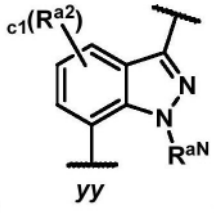
或


，其中R^{aN}是C_{1-3}烷基(例如,甲基);c1是0或1;并且R^{a2}选自卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

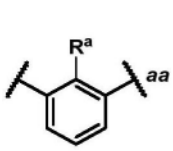
[0402] 在式(I)的一些实施方案中,L是(L-1);环A是 

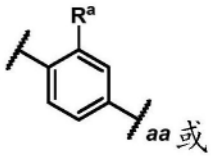
或 

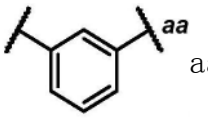
aa表示与L的附接点,其中存在于环A上的R^a是甲基或CF_3;R^1是C(O)OH或C(O)OC_{1-6}烷基;并且环C是 

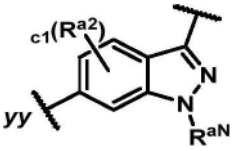
或


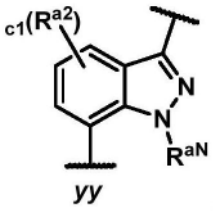
，其中R^{aN}是C_{1-3}烷基(例如,甲基);c1是0或1;并且R^{a2}选自卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0403] 在式(I)的一些实施方案中,L是(L-3);环A是 

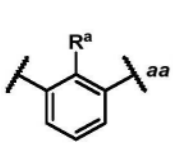


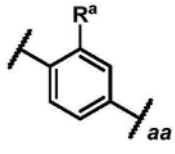
或 

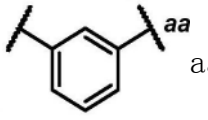
aa表示与L的附接点,其中存在于环A上的R^a是甲基或CF_3;R^1是C(O)OH或C(O)OC_{1-6}烷基;并且环C是 

或


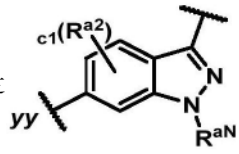
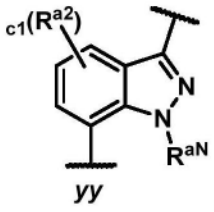
，其中R^{aN}是C_{1-3}烷基(例如,甲基);c1是0或1;并且R^{a2}选自卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

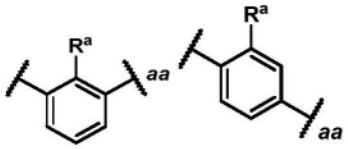
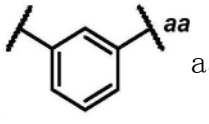
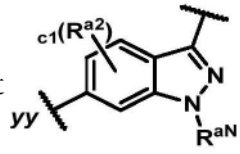
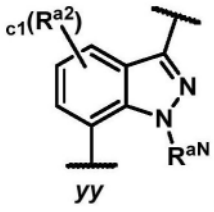
[0404] 在式(I)的一些实施方案中,L是(L-3a);环A是 



或 

aa表示与L的附接点,其中存在于环A上的R^a是甲基或CF_3;R^1是C(O)OH或C

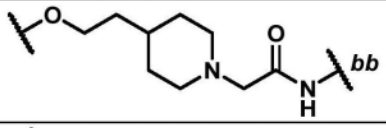
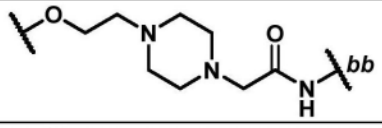
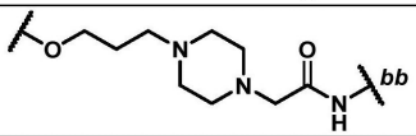
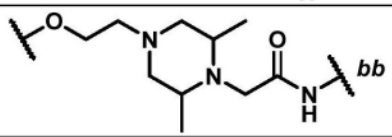
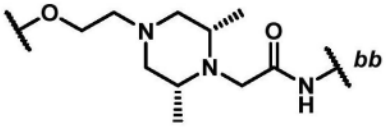
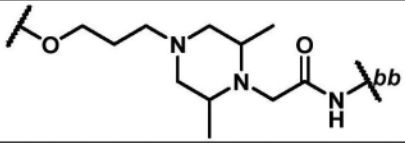
(O)OC$_{1-6}$烷基;并且环C是  或  ,其中R^{aN}是C_{1-3}烷基(例如,甲基);c1是0或1;并且R^{a2}选自卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0405] 在式(I)的一些实施方案中,L是(L-3b);环A是  或  aa表示与L的附接点,其中存在于环A上的R^a是甲基或CF_3;R^1是C(O)OH或C(O)OC$_{1-6}$烷基;并且环C是  或  ,其中R^{aN}是C_{1-3}烷基(例如,甲基);c1是0或1;并且R^{a2}选自卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

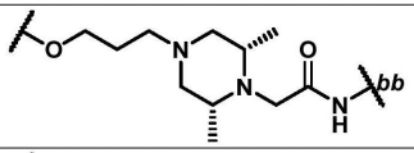
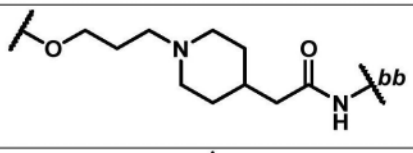
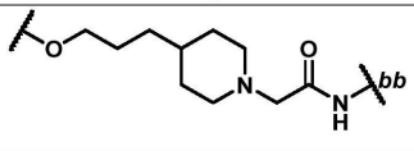
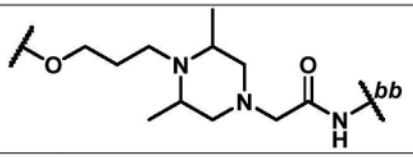
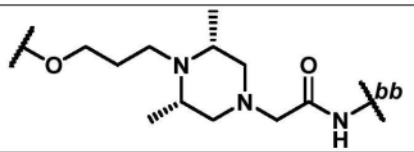
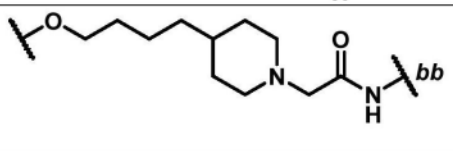
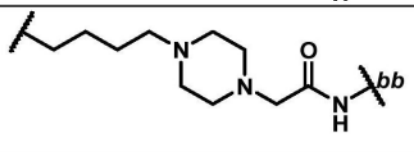
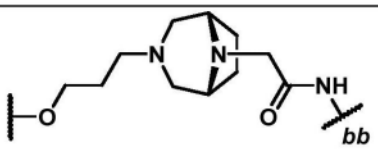
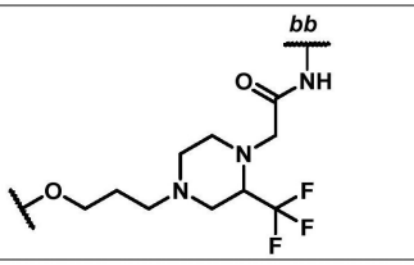
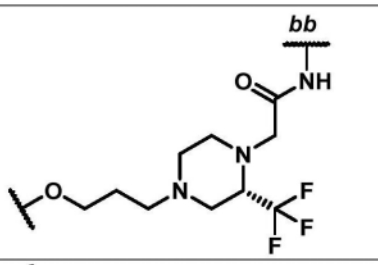
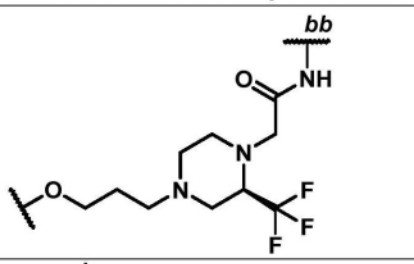
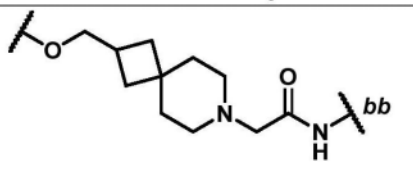
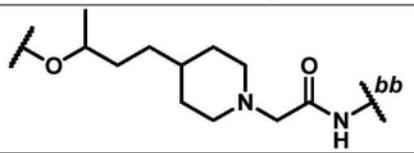
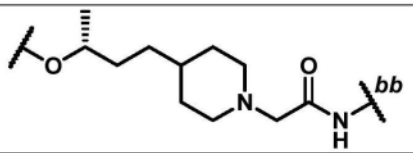
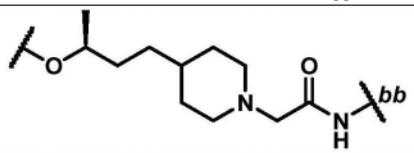
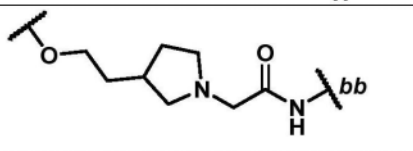
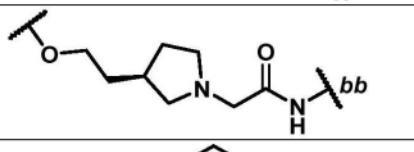
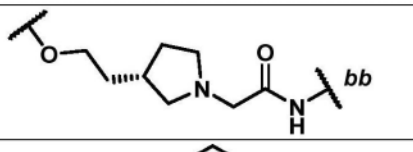
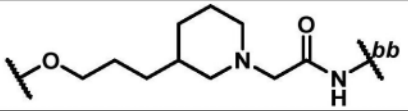
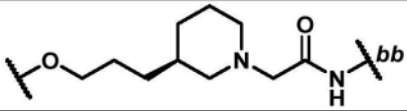
[0406] 在一些实施方案中,L选自表(L)中描述的部分,其中bb表示与环C的附接点:

[0407] 表(L)

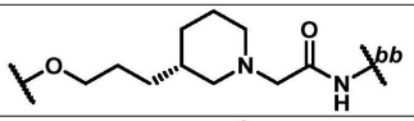
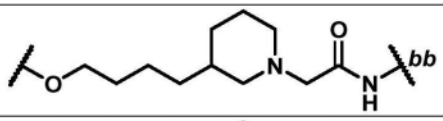
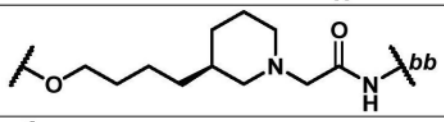
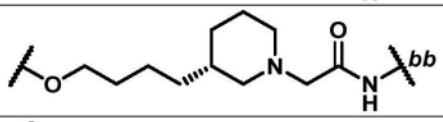
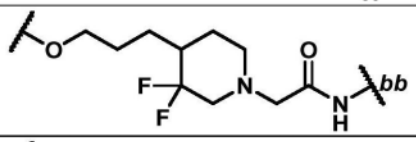
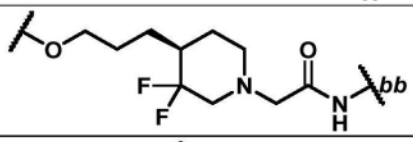
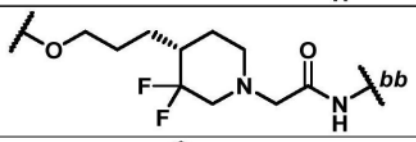
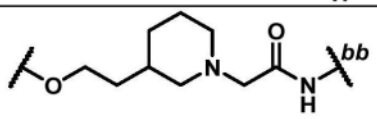
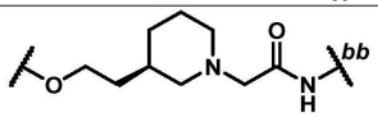
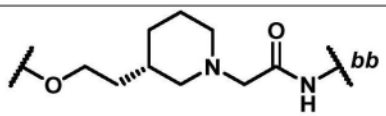
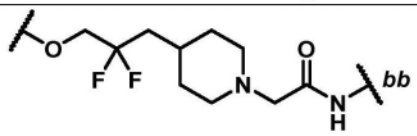
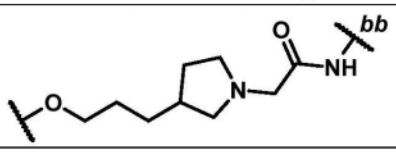
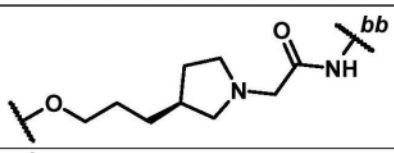
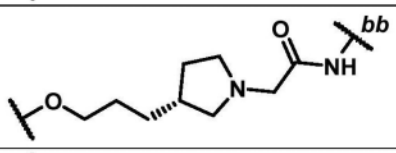
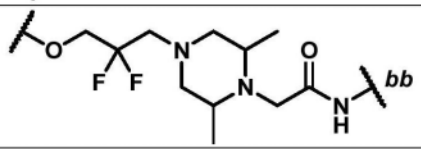
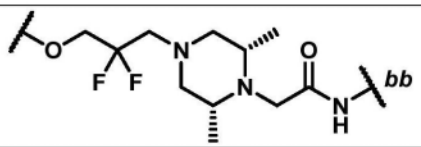
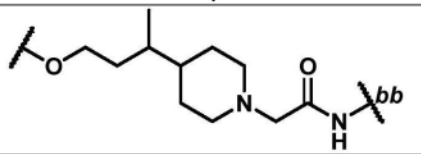
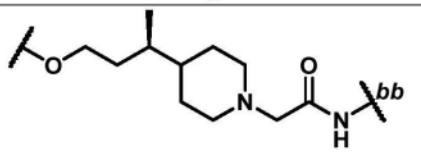
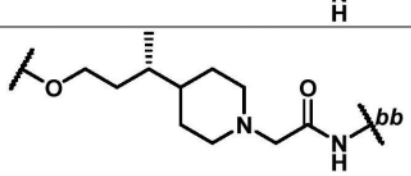
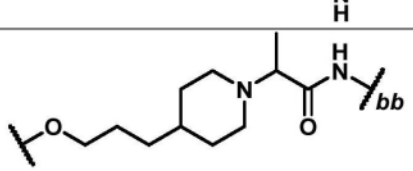
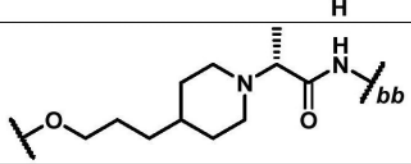
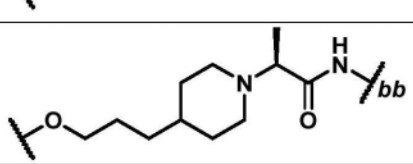
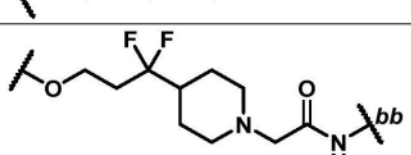
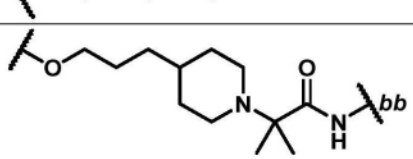
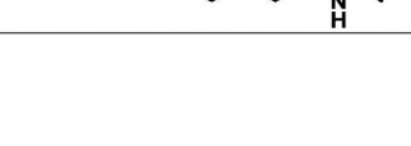
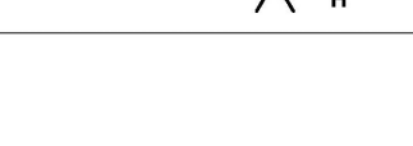
[0408]

当L是(L-1)时的示例	
	
	
	

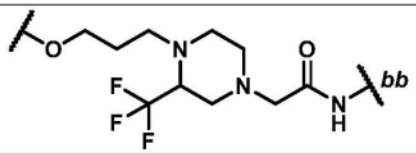
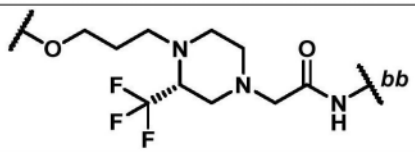
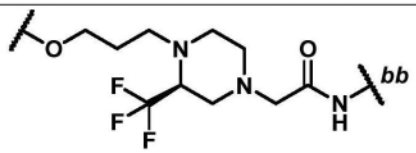
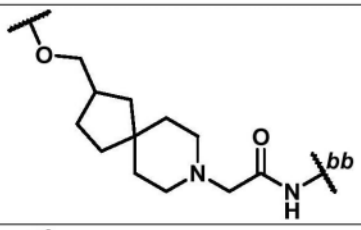
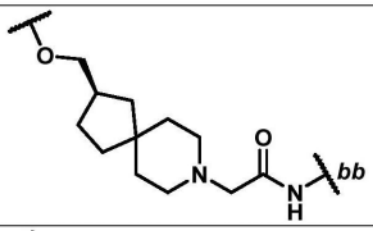
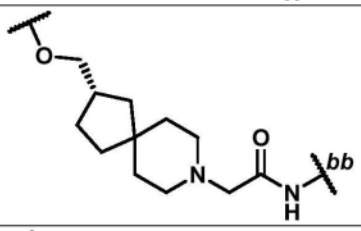
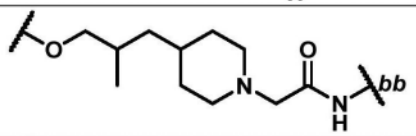
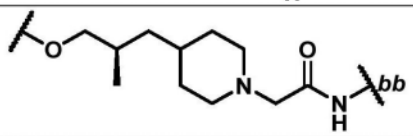
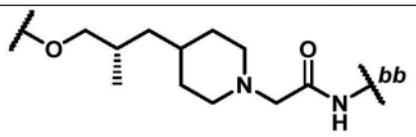
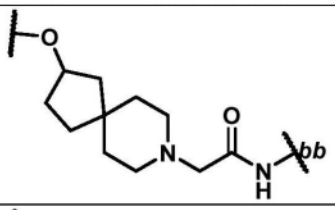
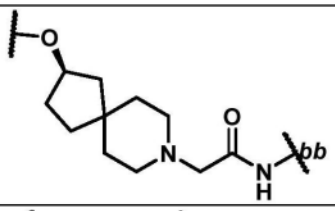
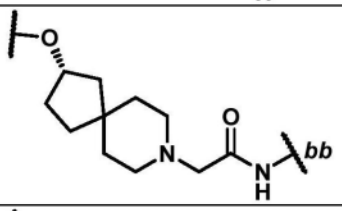
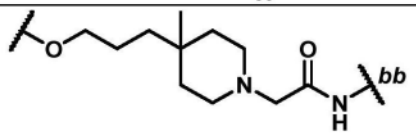
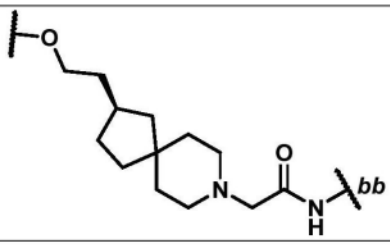
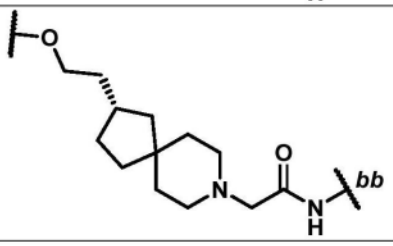
[0409]

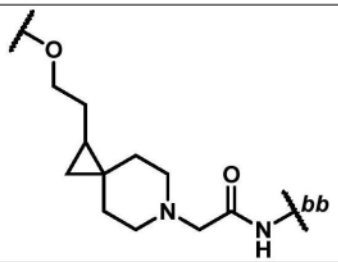
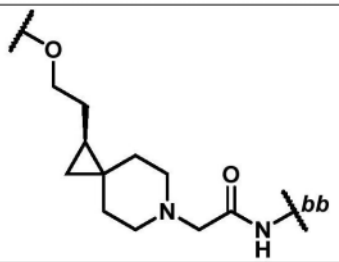
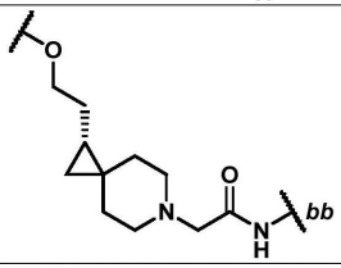
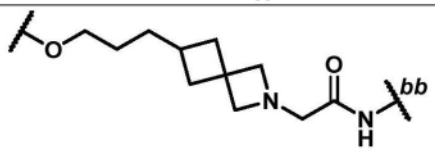
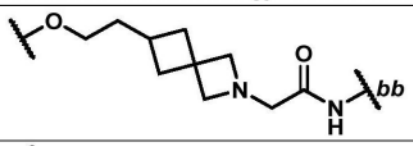
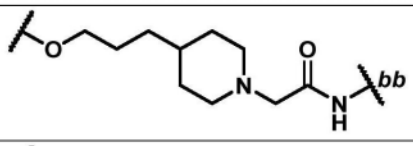
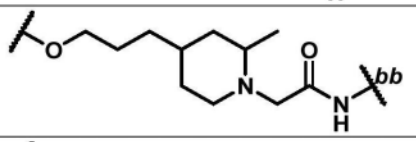
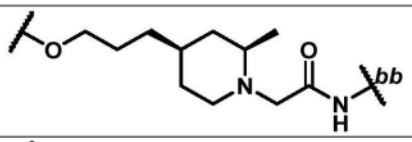
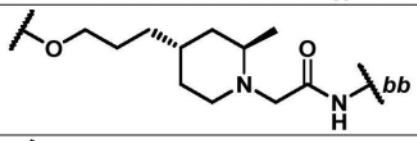
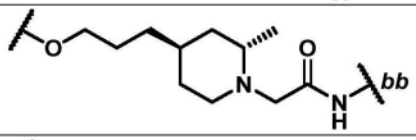
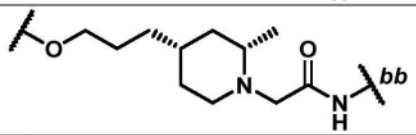
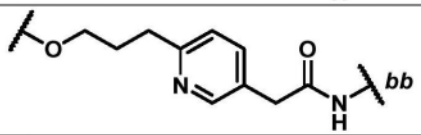
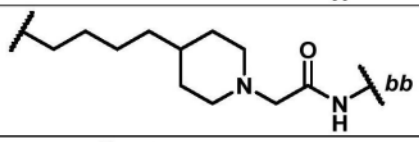
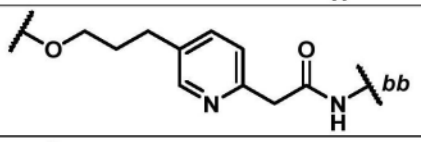
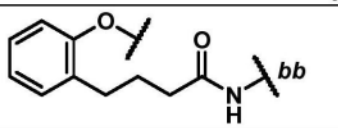
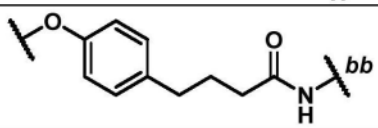
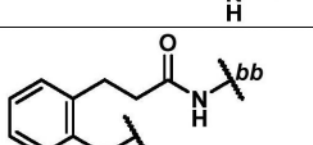
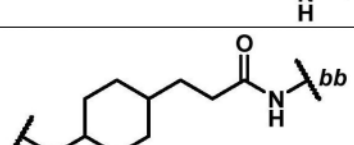
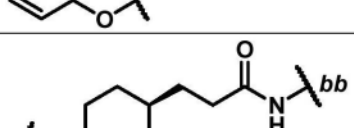
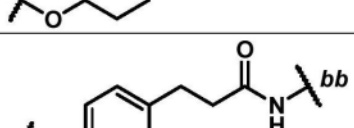
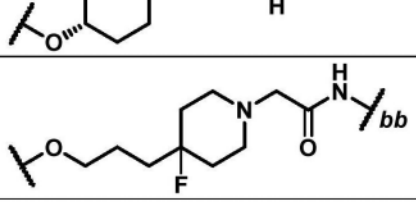
[0410]

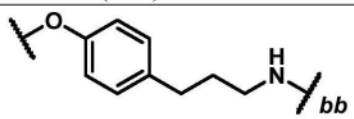
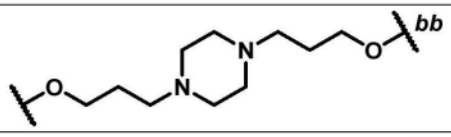
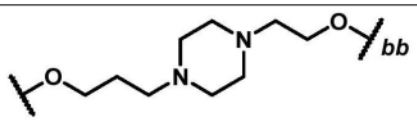
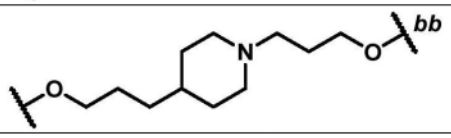
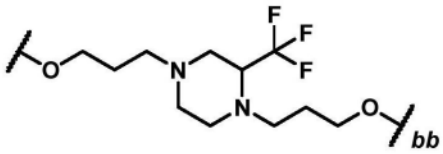
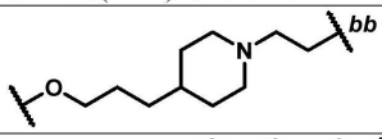
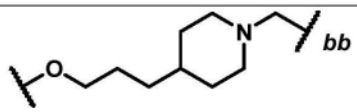
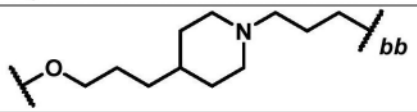
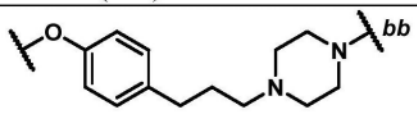
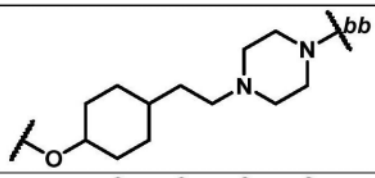
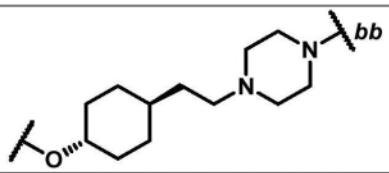
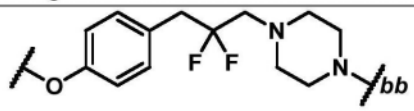
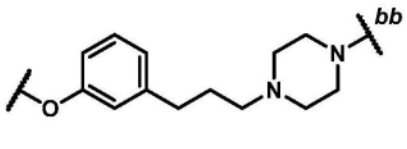
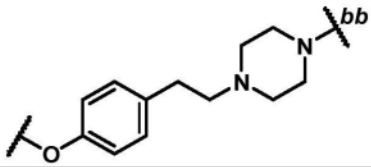
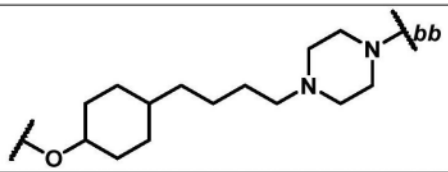
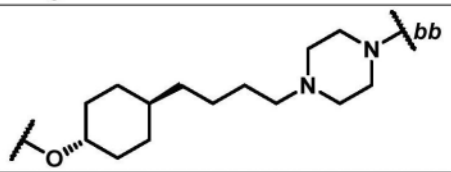
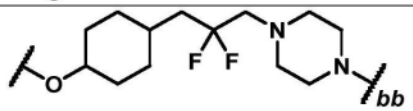
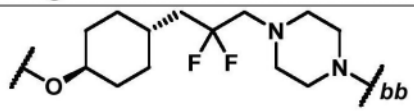
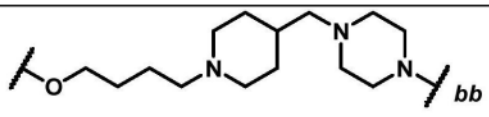
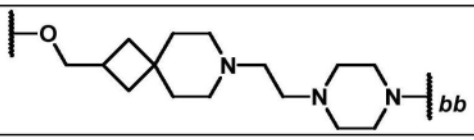
[0411]

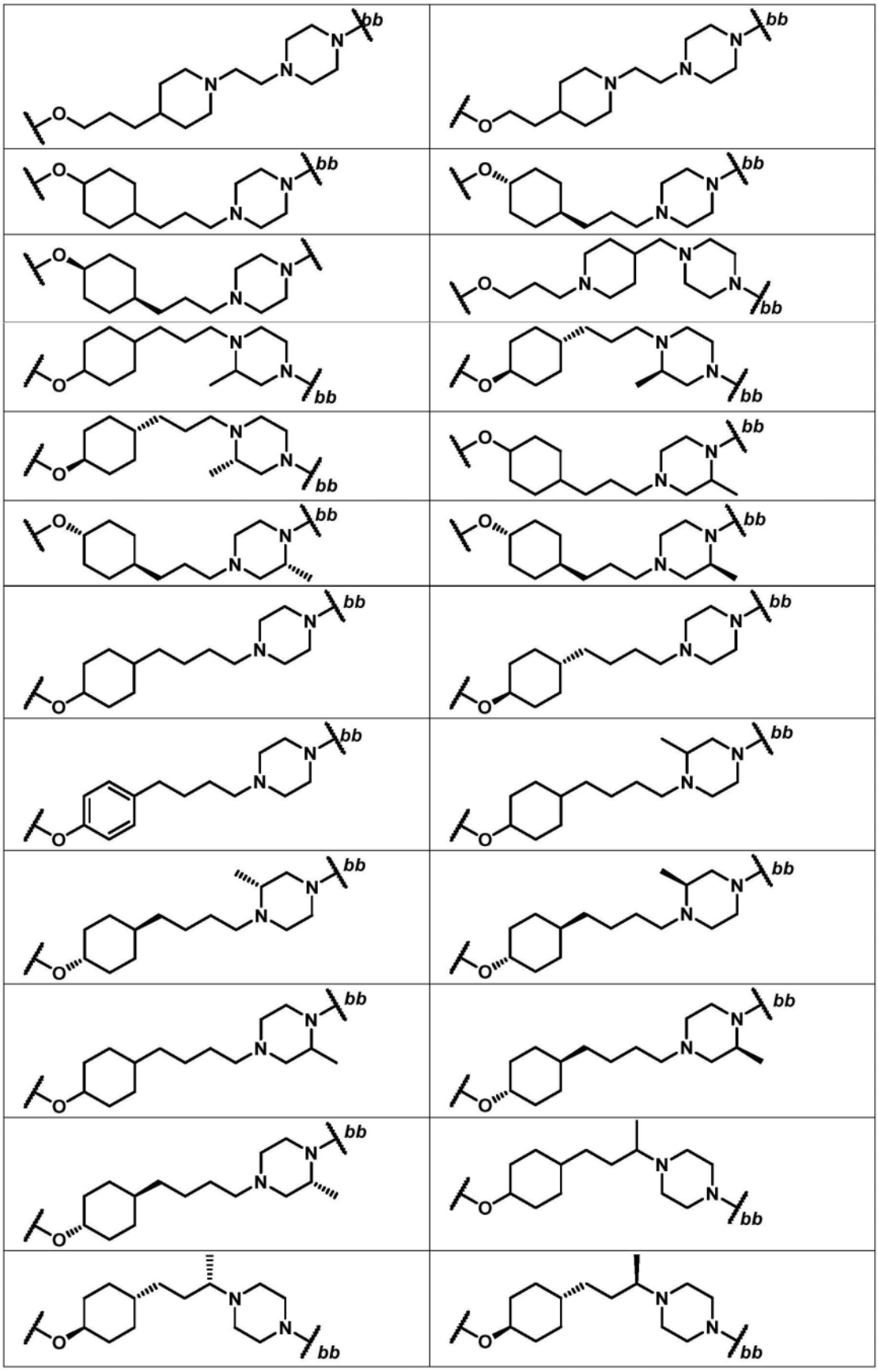
[0412]

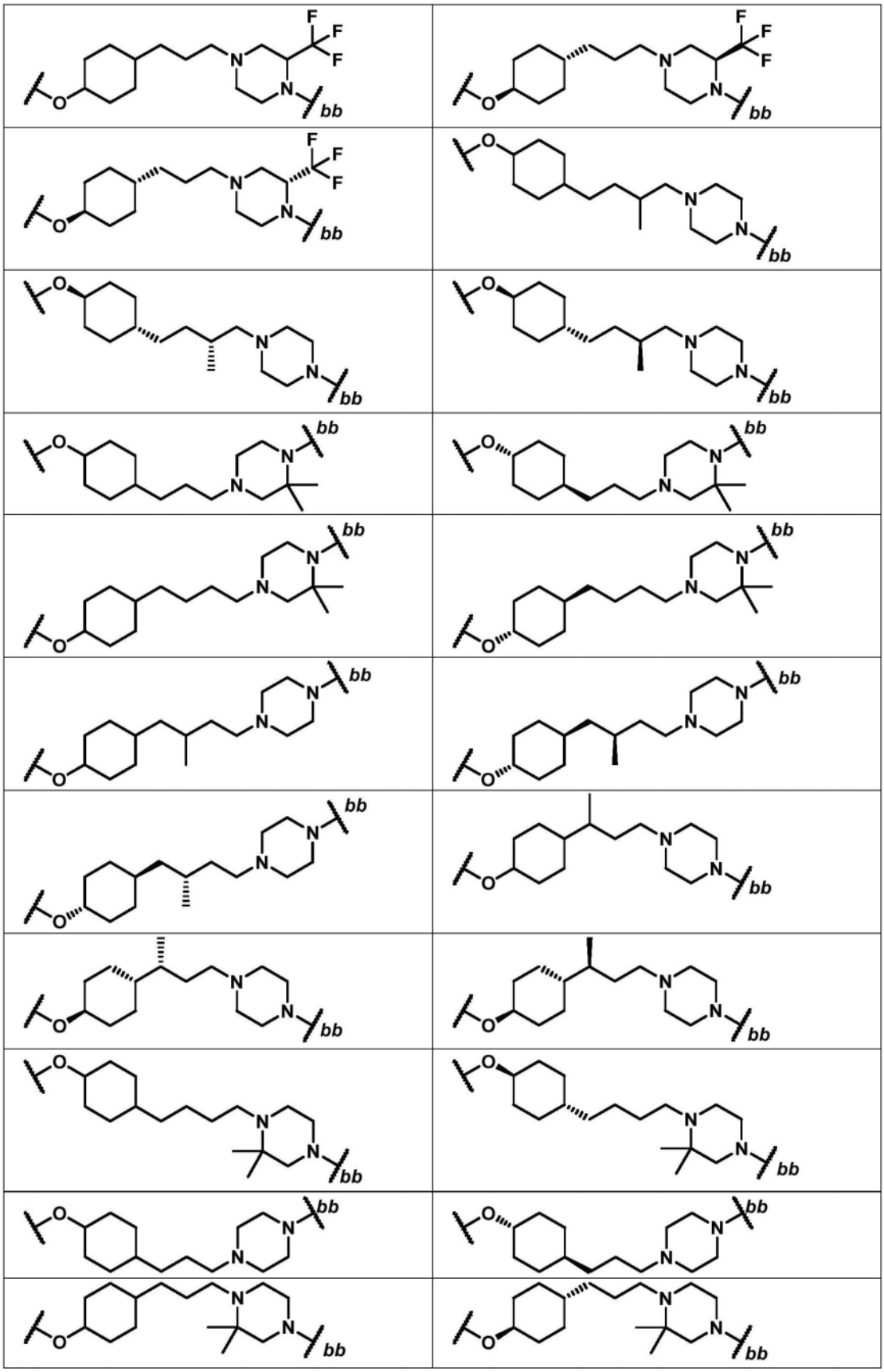
[0413]

当 L 是(L-2)时的示例	
	
	
	
当 L 是(L-2a)时的示例	
	
	
当 L 是(L-3)时的示例	
	
	
	
	
	
	

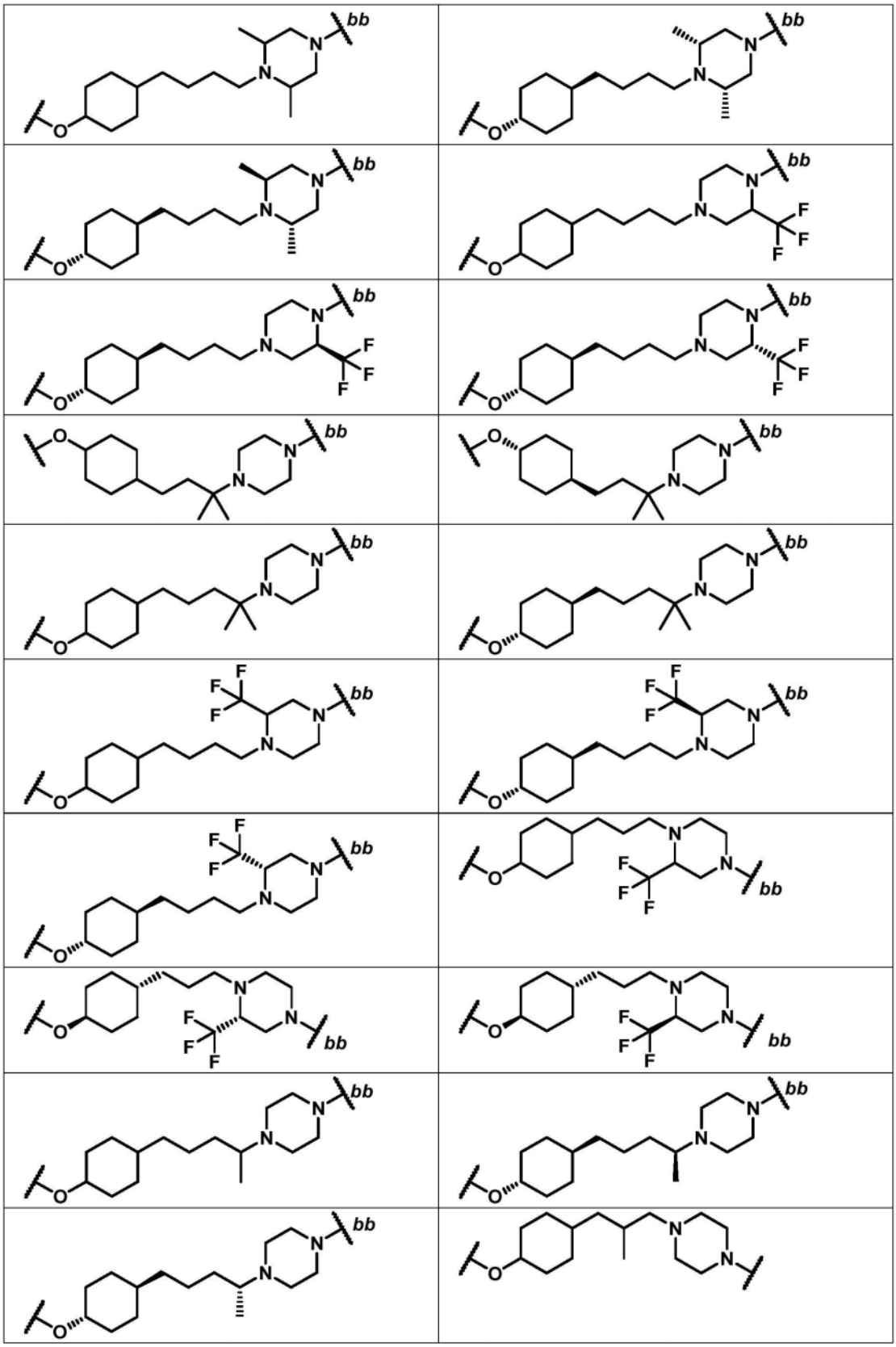
[0414]



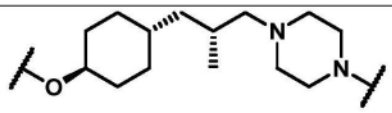
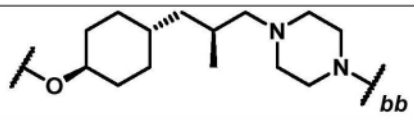
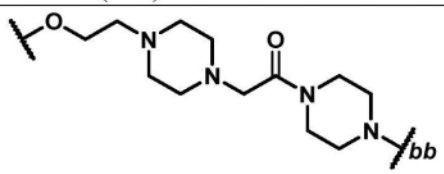
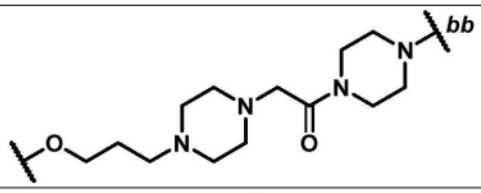
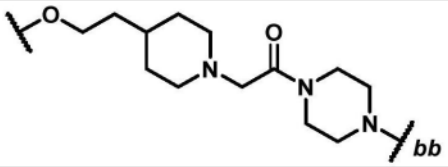
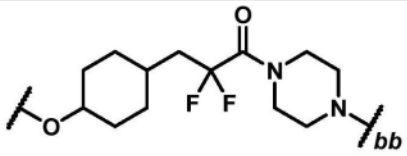
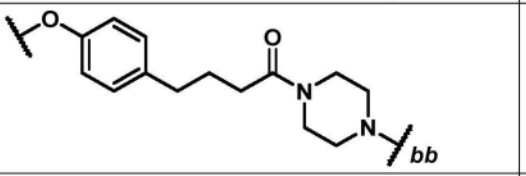
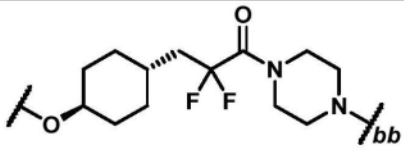
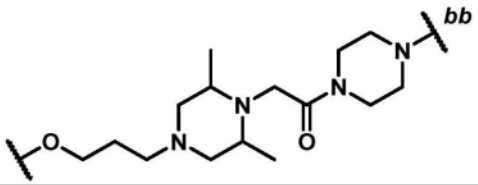
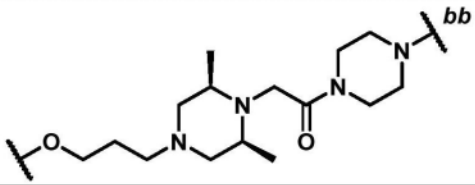
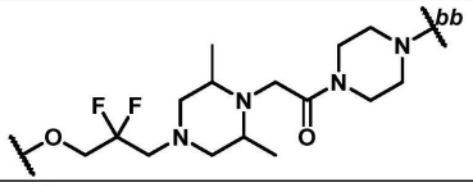
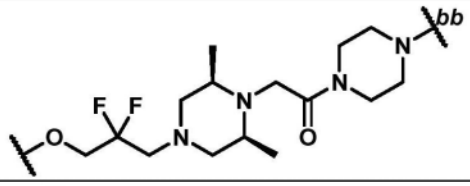
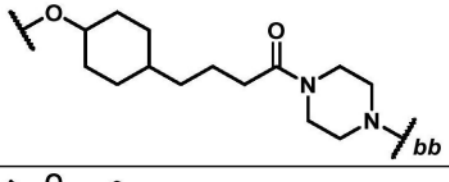
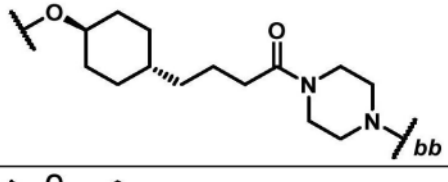
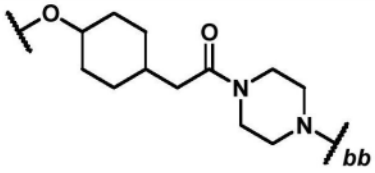
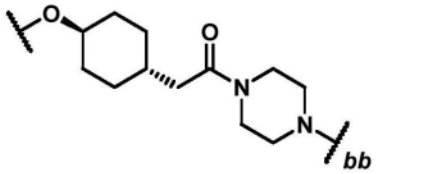
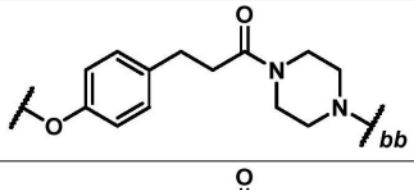
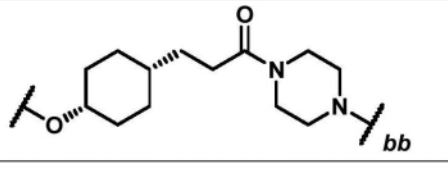
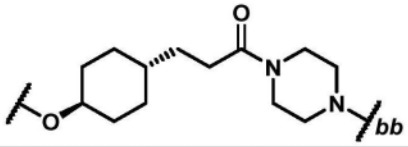
[0415]



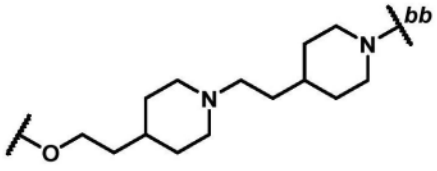
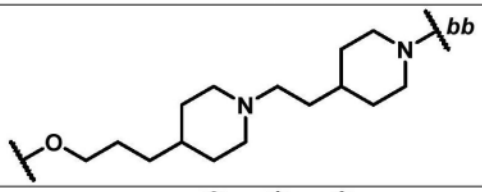
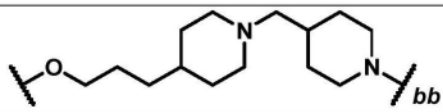
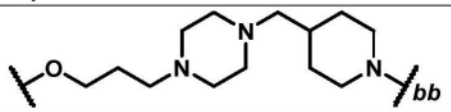
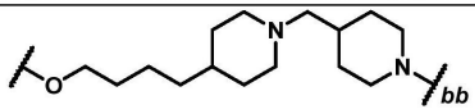
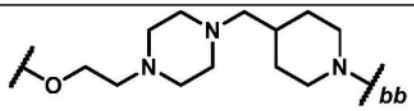
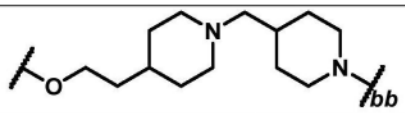
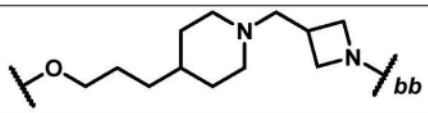
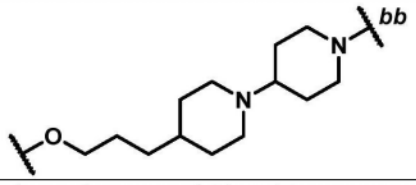
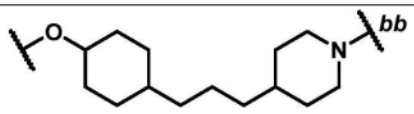
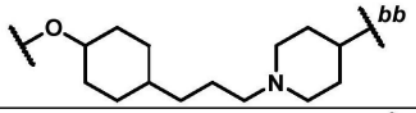
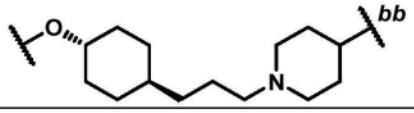
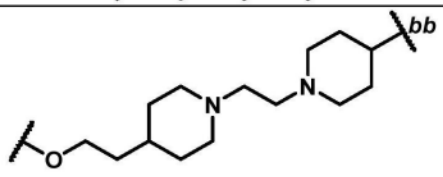
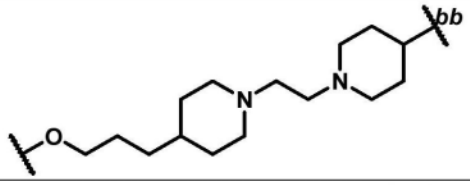
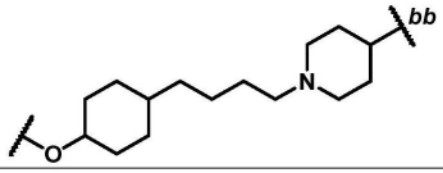
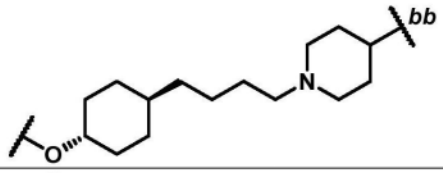
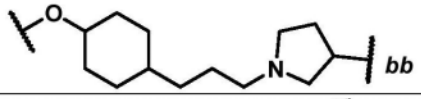
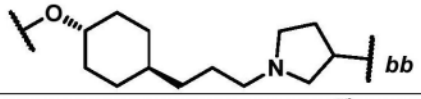
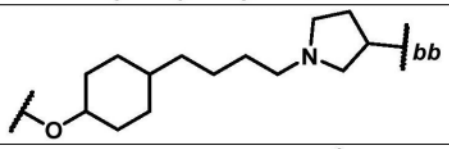
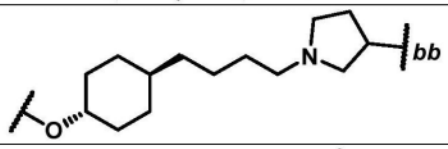
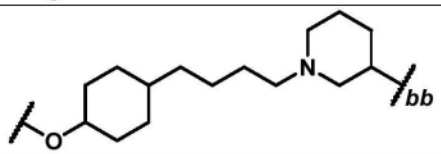
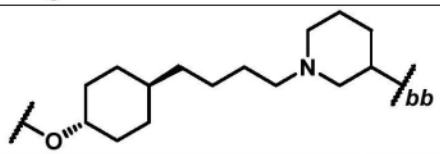
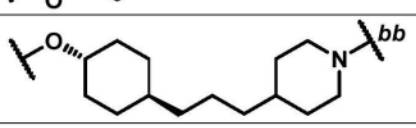
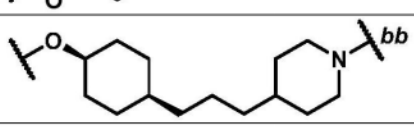
[0416]



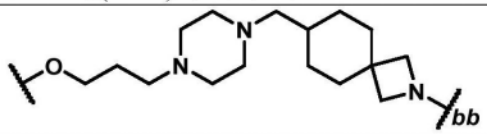
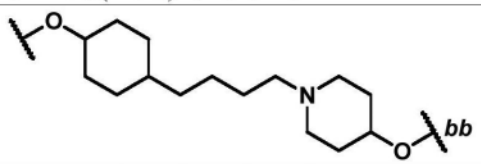
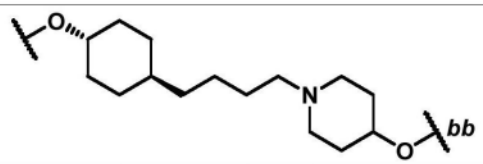
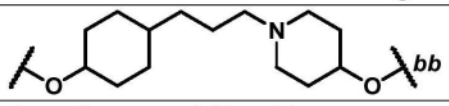
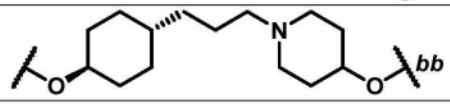
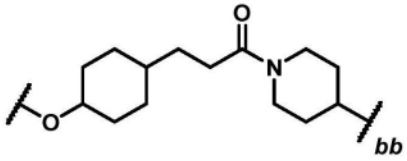
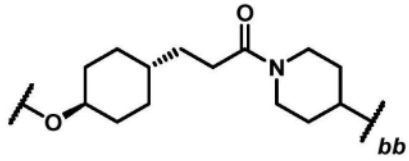
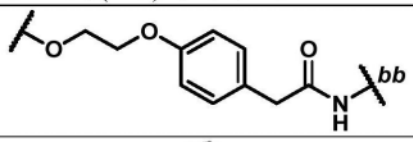
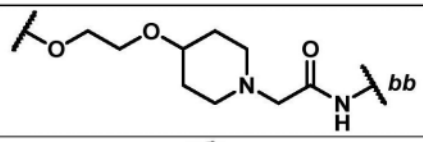
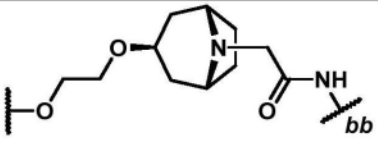
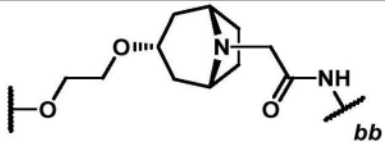
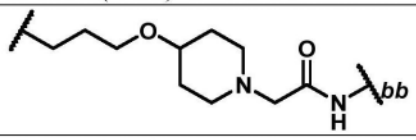
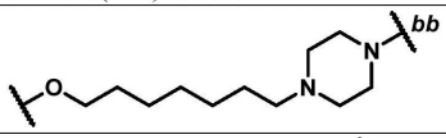
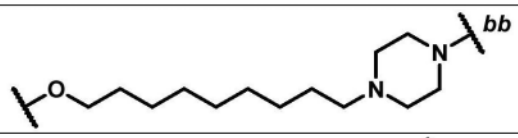
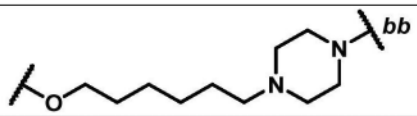
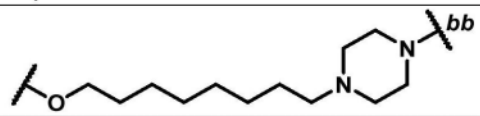
[0417]

	
当 L 是(L-4)时的示例	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

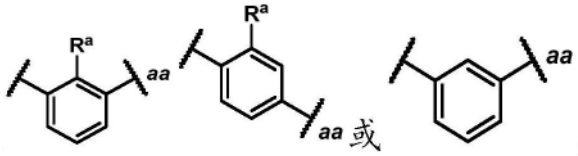
[0418]

当 L 是(L-3a)时的示例	
	
	
	
	
	
当 L 是(L-3b)时的示例	
	
	
	
	
	
	
	

[0419]

当 L 是(L-3c)时的示例	
	
当 L 是(L-3d)时的示例	
	
	
当 L 是(L-4a)时的示例	
	
当 L 是(L-5)时的示例	
	
	
当 L 是(L-5a)时的示例	
	
当 L 是(L-6)时的示例	
	
	

[0420] 在式(I)的一些实施方案中,L选自表(L)中描述的部分;以及

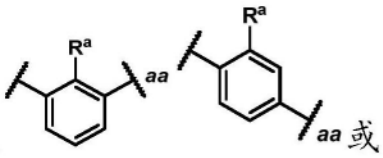
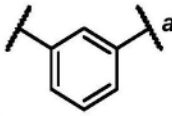
[0421] 环A是  其中aa表示与L的附接点,其中存在于环A上的R^a是甲基或CF_3;R^1是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基。

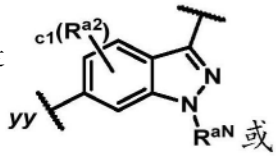
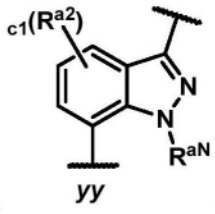
[0422] 在式(I)的一些实施方案中,L选自表(L)中描述的部分;

[0423] R^{aN}是C_{1-3}烷基(例如甲基);c1是0或1;并且R^{a2}选自卤代基(例如-F)和任选地被1至

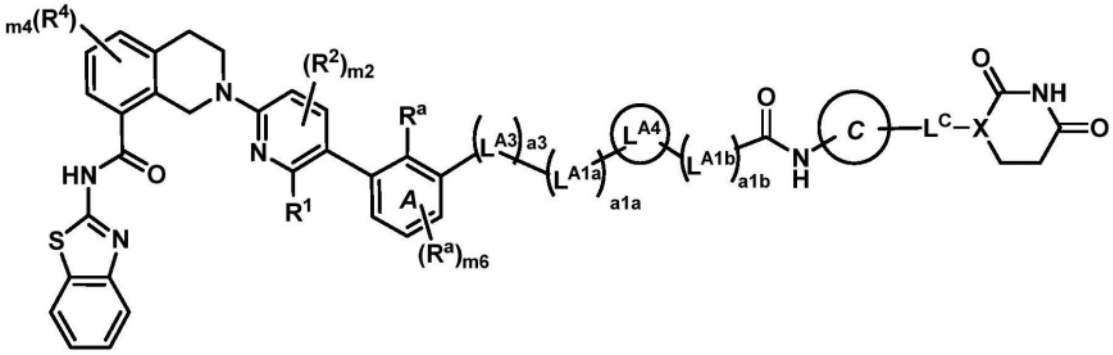
3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0424] 在式(I)的一些实施方案中,L选自表(L)中描述的部分;

[0425] 环A是  或  aa表示与L的附接点,其中存在于环A上的R^a是甲基或CF_3;R^1是C(O)OH或C(O)OC_{1-6}烷基;以及

[0426] 环C是  或  ,其中R^{aN}是C_{1-3}烷基(例如,甲基);c1是0或1;并且R^{a2}选自卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0427] 在一些实施方案中,L是(L-1);并且式(I)的化合物是式(I-A)的化合物:

[0428] 

式(I-A)

[0429] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0430] m6是0或1;

[0431] a3是0或1;

[0432] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0433] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5(例如2至5);

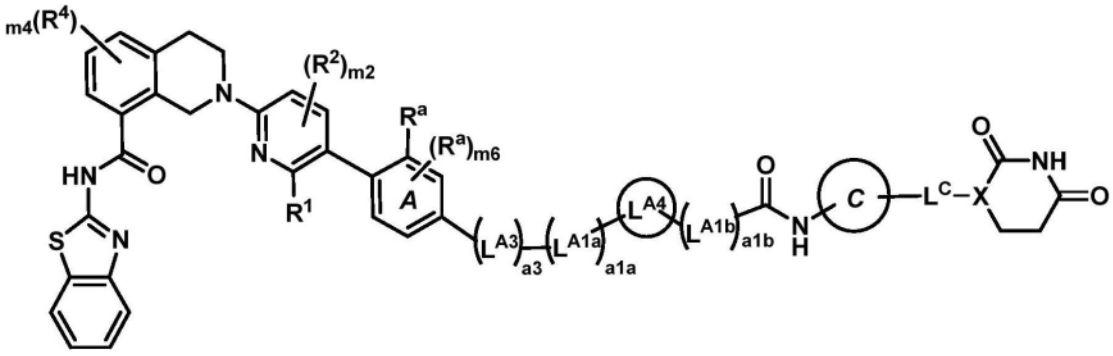
[0434] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;以及

[0435] L^{A4}选自:

[0436] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0437] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[0438] 在一些实施方案中,L是(L-1);并且式(I)的化合物是式(I-B)的化合物:

[0439] 

式(I-B)

[0440] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0441] m6是0或1;

[0442] a3是0或1;

[0443] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0444] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5(例如2至5);

[0445] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C$(R^L)_2$-;以及

[0446] L^{A4}选自:

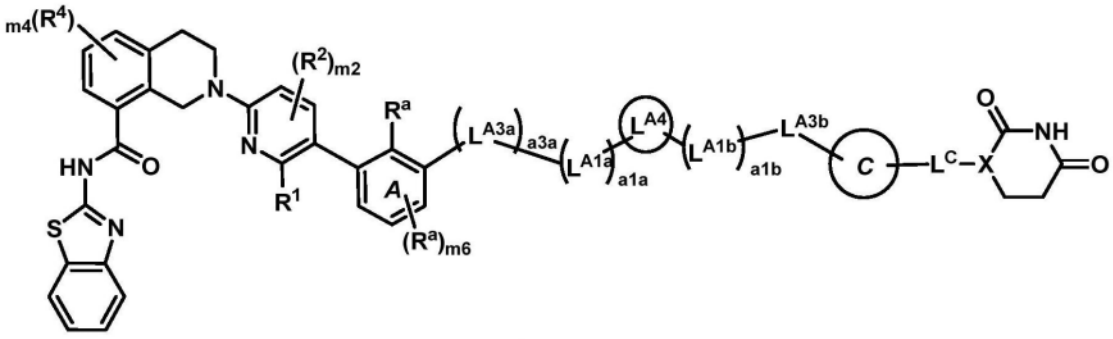
[0447] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0448] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[0449] 在式(I-A)或(I-B)的一些实施方案中,a3是1。在一些实施方案中,L^{A3}是-O-。在式(I-A)或(I-B)的一些实施方案中,a3是1;并且L^{A3}是-O-。

[0450] 在式(I-A)或(I-B)的一些实施方案中,a3是0。

[0451] 在一些实施方案中,L是(L-2);并且式(I)的化合物是式(I-C)的化合物:

[0452] 

式(I-C)

[0453] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0454] m6是0或1;

[0455] a3a是0或1;

[0456] L^{A3a}和L^{A3b}独立地选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0457] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至7;

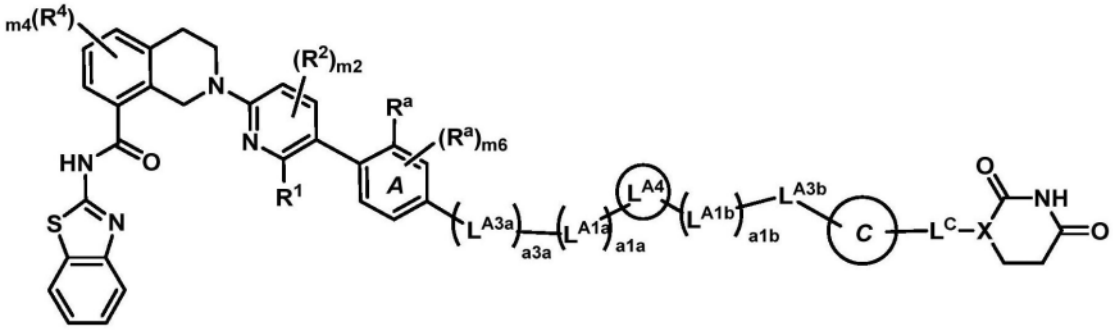
[0458] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C$(R^L)_2$-;以及

[0459] L^{A4}选自:

[0460] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0461] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[0462] 在一些实施方案中,L是(L-2);并且式(I)的化合物是式(I-D)的化合物:

[0463] 

式(I-D)

[0464] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0465] m6是0或1;

[0466] a3a是0或1;

[0467] L^{A3a}和L^{A3b}独立地选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0468] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至7;

[0469] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C$(R^L)_2$-;以及

[0470] L^{A4}选自:

[0471] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

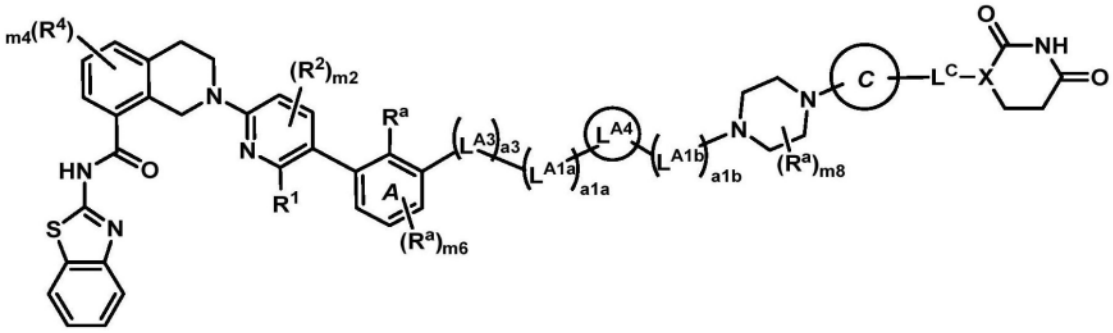
[0472] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[0473] 在式(I-C)或(I-D)的一些实施方案中,L^{A3b}是-N(H)-或-N(C_{1-3}烷基)-。

[0474] 在式(I-C)或(I-D)的一些实施方案中,a3a是1。在一些实施方案中,L^{A3a}是-O-。

[0475] 在式(I-C)或(I-D)的一些实施方案中,a3a是0。

[0476] 在一些实施方案中,L是(L-3);并且式(I)的化合物是式(I-E)的化合物:

[0477] 

式(I-E)

[0478] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0479] m6是0或1;

[0480] a3是0或1;

[0481] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0482] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[0483] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C$(R^L)_2$-;以及

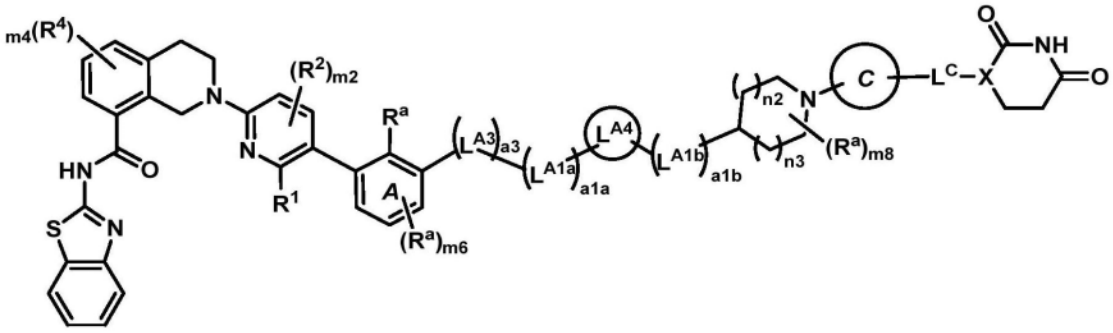
[0484] L^{A4}选自:

[0485] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0486] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0487] m8是0、1或2。

[0488] 在一些实施方案中,L是(L-3a);并且式(I)的化合物是式(I-Ea)的化合物:

[0489] 

式(I-Ea)

[0490] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0491] m6是0或1;

[0492] a3是0或1;

[0493] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0494] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[0495] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;以及

[0496] L^{A4}选自:

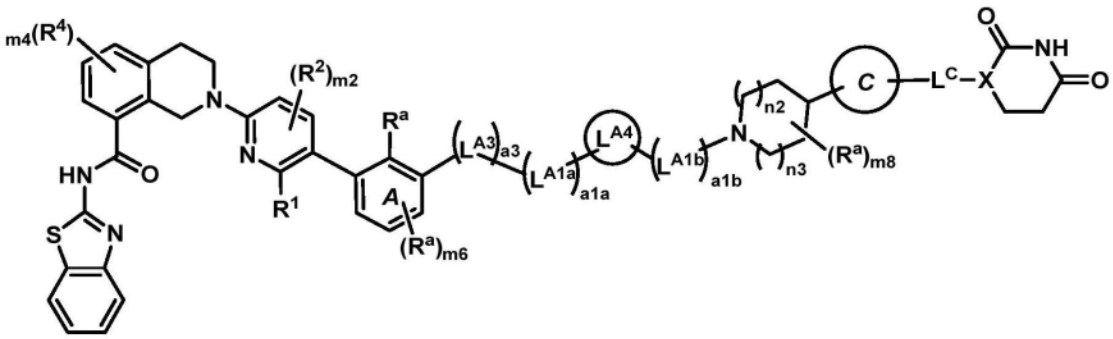
[0497] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0498] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[0499] n2和n3独立地是0、1或2;并且

[0500] m8是0、1或2。

[0501] 在一些实施方案中,L是(L-3b);并且式(I)的化合物是式(I-Eb)的化合物:

[0502] 

式(I-Eb)

[0503] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0504] m6是0或1;

[0505] a3是0或1;

[0506] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0507] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[0508] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;以及

[0509] L^{A4}选自:

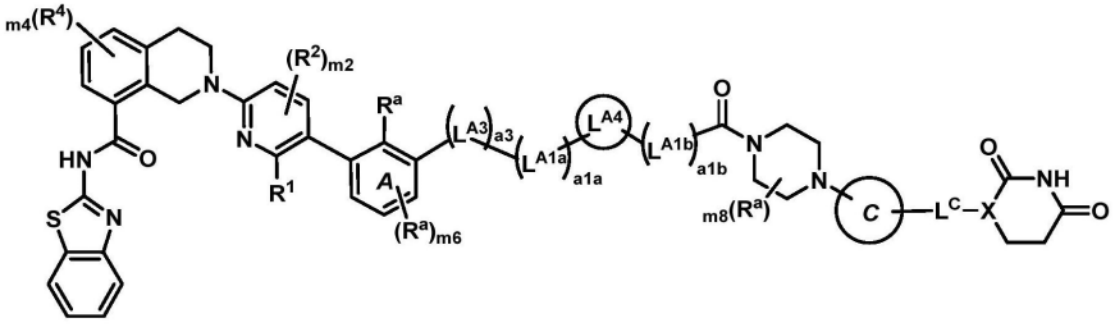
[0510] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0511] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[0512] n2和n3独立地是0、1或2;并且

[0513] m8是0、1或2。

[0514] 在一些实施方案中,L是(L-4);并且式(I)的化合物是式(I-F)的化合物:

[0515] 

式(I-F)

[0516] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0517] m6是0或1;

[0518] a3是0或1;

[0519] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0520] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[0521] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;以及

[0522] L^{A4}选自:

[0523] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0524] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

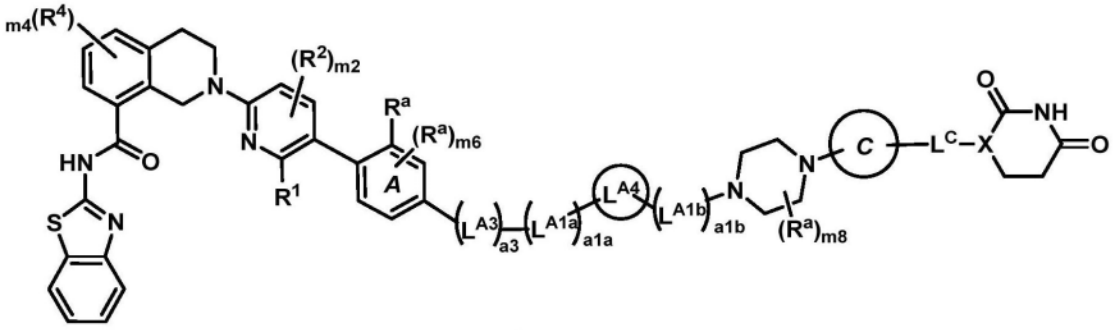
[0525] m8是0、1或2。

[0526] 在式(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)或(I-F)的一些实施方案中,m8是0。在式(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)或(I-F)的一些实施方案中,m8是1。在式(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)或(I-F)的一些实施方案中,m8是2。

[0527] 在式(I-Ea)或(I-Eb)的一些实施方案中,n2是1;并且n3是1。在式(I-Ea)或(I-Eb)的一些实施方案中,n2是0;并且n3是1。

[0528] 在一些实施方案中,L是(L-3)或(L-4);并且式(I)的化合物是式(I-E)或(I-F)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物是式(I-E)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物是式(I-F)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物是式(I-Ea)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物是式(I-Eb)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0529] 在一些实施方案中,L是(L-3);并且式(I)的化合物是式(I-G)的化合物:

[0530] 

式(I-G)

[0531] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0532] m6是0或1;

[0533] a3是0或1;

[0534] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0535] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[0536] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;以及

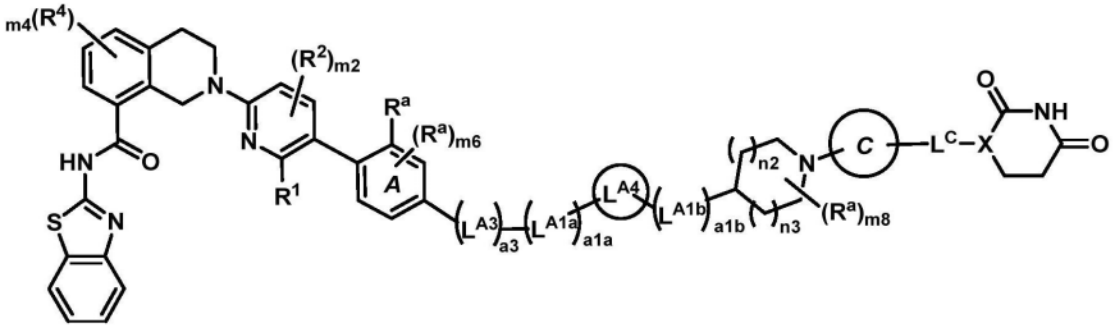
[0537] L^{A4}选自:

[0538] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0539] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0540] m8是0、1或2。

[0541] 在一些实施方案中,L是(L-3a);并且式(I)的化合物是式(I-Ga)的化合物:

[0542] 

式(I-Ga)

[0543] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0544] m6是0或1;

[0545] a3是0或1;

[0546] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0547] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[0548] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;以及

[0549] L^{A4}选自:

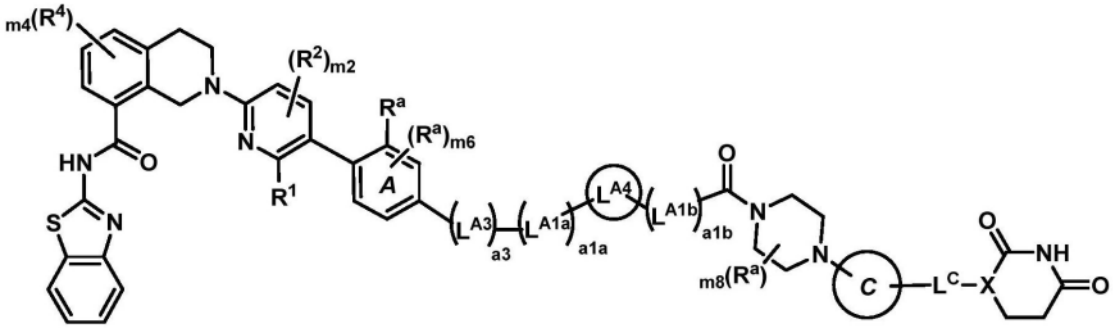
[0550] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0551] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[0552] n2和n3独立地是0、1或2;并且

[0553] m8是0、1或2。

[0554] 在一些实施方案中,L是(L-4);并且式(I)的化合物是式(I-H)的化合物:

[0555] 

式(I-H)

[0556] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0557] m6是0或1;

[0558] a3是0或1;

[0559] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0560] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[0561] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;以及

[0562] L^{A4}选自:

[0563] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0564] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0565] m8是0、1或2。

[0566] 在一些实施方案中,L是(L-3)或(L-4);并且式(I)的化合物是式(I-G)或(I-H)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物是式(I-G)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物是式(I-H)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物是式(I-Ga)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0567] 在式(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)或(I-H)的一些实施方案中,a3是1。在一些实施方案中,L^{A3}是-O-。在式(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)或(I-H)的一些实施方案中,a3是1;并且L^{A3}是-O-。

[0568] 在式(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)或(I-H)的一些实施方案中,a3是0。

[0569] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)或(I-H)的一些实施方案中,a1a+a1b是3。

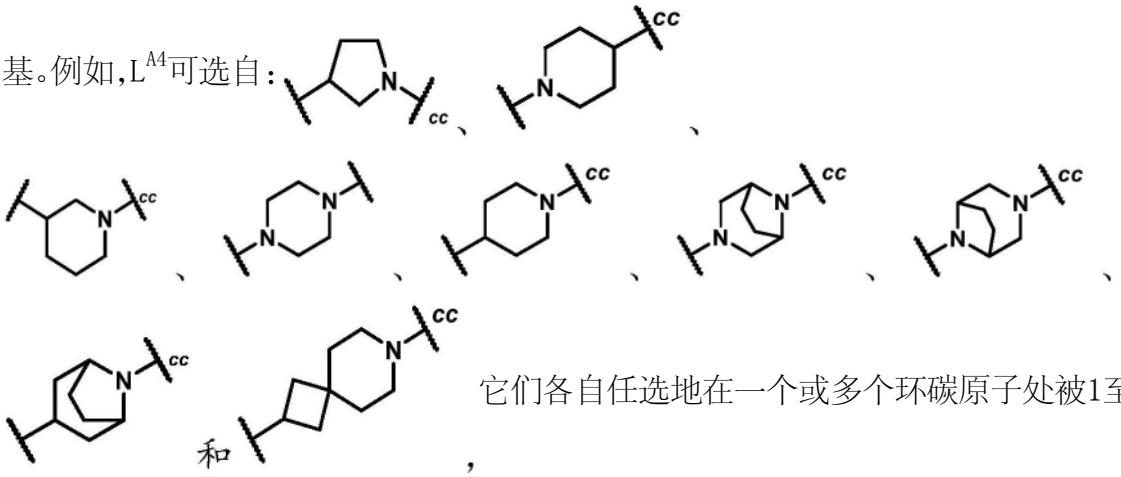
[0570] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)或(I-H)的一些实施方案中,a1a+a1b是4。

[0571] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)或(I-H)的一些实施方案中,a1a+a1b是2或5。例如,a1a+a1b可以是5。

[0572] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)(I-F)、(I-G)、(I-Ga)或(I-H)的一些实施方案中,每次出现的L^{A1a}和L^{A1b}是-CH_2-。

[0573] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)(I-F)、(I-G)、(I-Ga)或(I-H)的一些实施方案中,一次出现的L^{A1a}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;每次剩余出现的L^{A1a}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1b}是-CH_2-。

[0574] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)(I-F)、(I-G)、(I-Ga)或(I-H)的一些实施方案中,一次出现的L^{A1b}是-CHR^{L}-或-$C(R^{L})_2$-;每次剩余出现的L^{A1b}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1a}是-CH_2-。

[0575] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)或(I-H)的一些实施方案中,L^{A4}任选地被1至3个R^{a}取代的4至10元(例如单环或双环)亚杂环基。例如,L^{A4}可选自:  和,它们各自任选地在一个或多个环碳原子处被1至3个R^{a}取代,其中cc表示与L^{A1b}的附接点。

[0576] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)(I-F)、(I-G)、(I-Ga)或(I-H)的一些实施方案中,每个R^{a}独立地选自:卤代基、-OH、C_{1-3}烷氧基,C_{1-3}卤代烷氧基和任选地被1至3个R^{c}取代的C_{1-3}烷基。

[0577] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)或(I-H)的一些实施方案中,存在于L^{A4}上的每个R^{a}独立地是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0578] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)或(I-H)的一些实施方案中,L^{A4}是任选地被1至3个R^{a}取代的C_{3-10}亚环烷基。例如,L^{A4}可以是任选地被1至3个R^{a}取代的1,4-亚环己基。

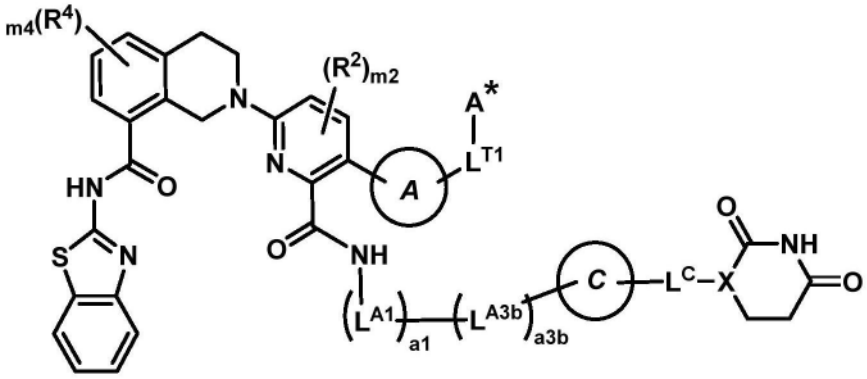
[0579] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)或(I-H)的一些实施方案中,L^{A4}是亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^{a}取代。例如,L^{A4}可以是任选地被1至3个R^{a}取代的1,4-亚苯基。例如,L^{A4}可以是1,2-亚苯基或1,3-亚苯基,它们各自任选地被1至3个R^{a}取代。

[0580] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)(I-F)、(I-G)、(I-Ga)或(I-H)的一些实施方案中,m6是0。

[0581] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)或(I-H)的一些实施方案中,存在于环A上的R^{a}是任选地被1至3个-F取代的C_{1-3}烷基。

[0582] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)或(I-H)的一些实施方案中,R^{1}是C(O)OH。在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)或(I-H)的一些实施方案中,R^{1}是$C(O)OC_{1-6}$烷基。

[0583] 在一些实施方案中,L是(L-7),其中a3a是0;并且式(I)的化合物是式(II-A)的化合物:

[0584] 

式(II-A)

[0585] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0586] 环A是亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

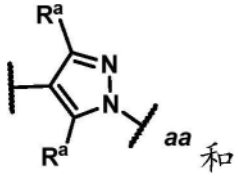
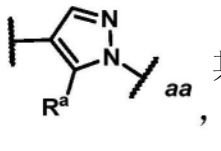
[0587] L^{T1}是键或CH_2;

[0588] A^*是H或任选地被1至3个R^a取代的C_{3-15}环烷基;

[0589] L^{A3b}选自:C(=O)、-O-、N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0590] a3b是1或2;并且

[0591] a1是1至15的整数。

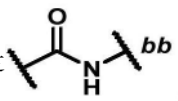
[0592] 在式(II-A)的一些实施方案中,环A是任选地被1至2个R^a取代的5元亚杂芳基。在式(II-A)的一些实施方案中,环A选自:  和  ,其中aa表示与L^{T1}的附接点。

[0593] 在式(II-A)的一些实施方案中,L^{T1}是CH_2。

[0594] 在式(II-A)的一些实施方案中,A*是H。

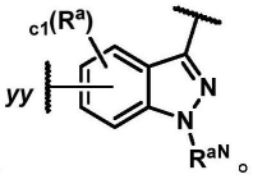
[0595] 在式(II-A)的一些实施方案中,A*是任选地被1至3个R^a取代的C_{3-15}环烷基。例如,A*可以是任选地被1至3个R^a取代的金刚烷基。

[0596] 在式(II-A)的一些实施方案中,a1是1至3的整数。在式(II-A)的一些实施方案中,a1是4至6的整数。在式(II-A)的一些实施方案中,a1是7至9的整数。在式(II-A)的一些实施方案中,a1是10至15的整数。

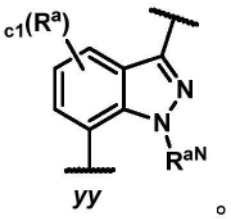
[0597] 在式(II-A)的一些实施方案中,$-(L^{A3b})_{a3b}-$是  ,其中bb表示与环C的附接点。

[0598] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)或(II-A)的一些实施方案中,m2是0。在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)或(II-A)的一些实施方案中,m4是0。

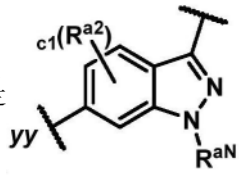
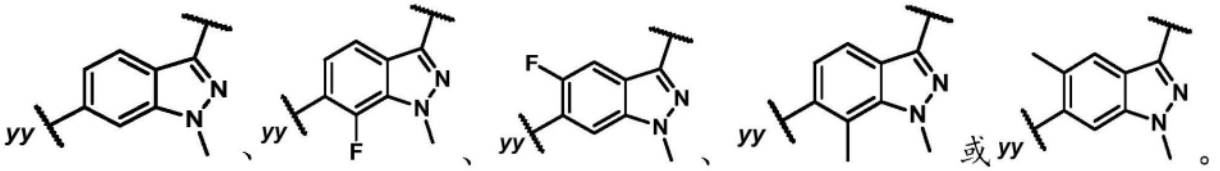
[0599] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)、

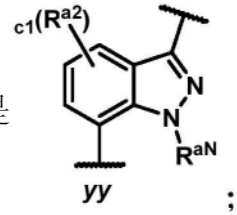
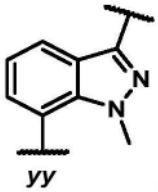
(I-H)或(II-A)的一些实施方案中,环C是  。

[0600] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)或(II-A)的一些实施方案中,环C是 。

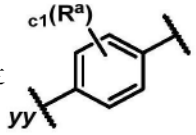
[0601] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)或(II-A)的一些实施方案中,环C是  。

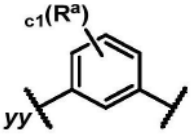
[0602] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)或(II-A)的一些实施方案中,R^{aN}是C_{1-3}烷基。例如,R^{aN}可以是甲基。

[0603] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)或(II-A)的一些实施方案中,环C是  R^{aN}是C_{1-3}烷基(例如甲基);c1是0或1;并且R^{a2}选自:卤素(例如,-F)和任选地被1至3个-F取代的C_{1-3}烷基。例如,环C可以是  。

[0604] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)或(II-A)的一些实施方案中,环C是  R^{aN}是C_{1-3}烷基(例如甲基);c1是0或1;并且R^{a2}选自:卤素(例如,-F)和任选地被1至3个-F取代的C_{1-3}烷基。例如,环C可以是  。

[0605] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)、

(I-H)或(II-A)的一些实施方案中,环C是 

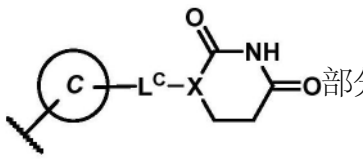
。在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)或(II-A)的一些实施方案中,环C是 

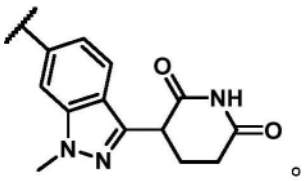
。

[0606] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)或(II-A)的一些实施方案中,c1是0。

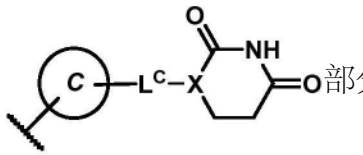
[0607] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)或(II-A)的一些实施方案中,L^C是键。在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)或(II-A)的一些实施方案中,L^C是-NH-。

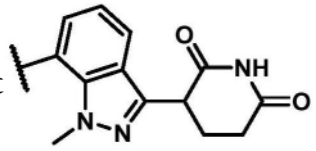
[0608] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)或(II-A)的一些实施方案中,X是CH。

[0609] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)或(II-A)的一些实施方案中, 

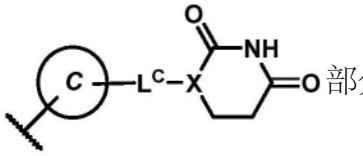
部分是 

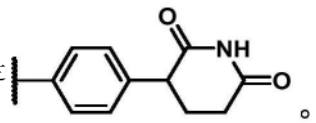
。

[0610] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)或(II-A)的一些实施方案中, 

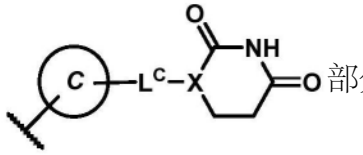
部分是 

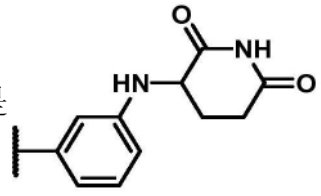
。

[0611] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)或(II-A)的一些实施方案中, 

部分是 

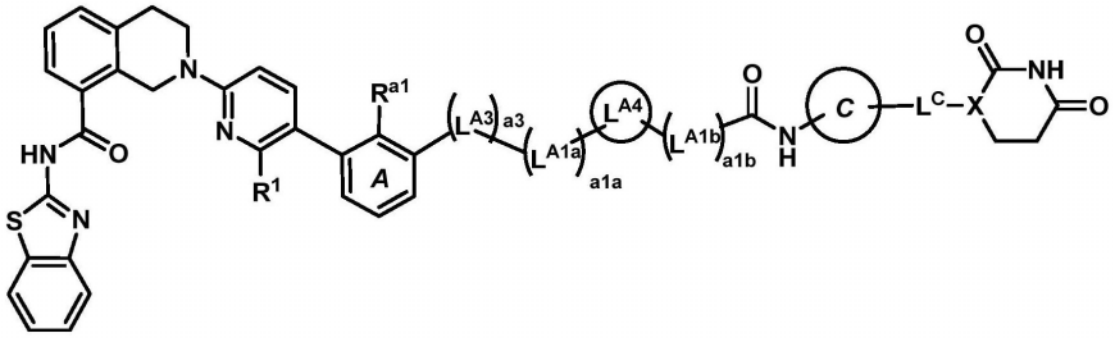
。

[0612] 在式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-Ea)、(I-Eb)、(I-F)、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)或(II-A)的一些实施方案中, 

部分是 

。

[0613] 在一些实施方案中,式(I-A)的化合物是式(I-A-1)的化合物:

[0614] 

式(I-A-1)

[0615] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0616] R^1是C(O)OH或C(O)OC_{1-6}烷基;

[0617] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[0618] a3是0或1;

[0619] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0620] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5(例如2至5);

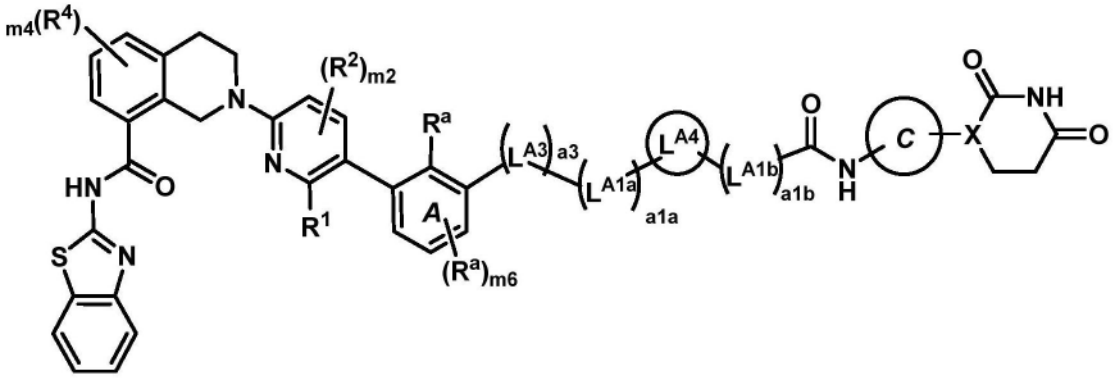
[0621] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C$(R^L)_2$-;以及

[0622] L^{A4}选自:

[0623] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0624] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[0625] 在一些实施方案中,式(I-A)的化合物是式(I-A-2)的化合物:

[0626] 

式(I-A-2)

[0627] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0628] m6是0或1;

[0629] a3是0或1;

[0630] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

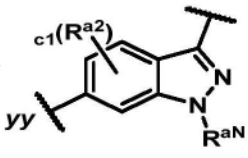
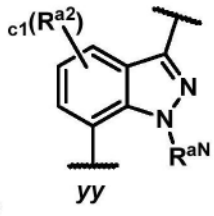
[0631] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5(例如2至5);

[0632] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C$(R^L)_2$-;

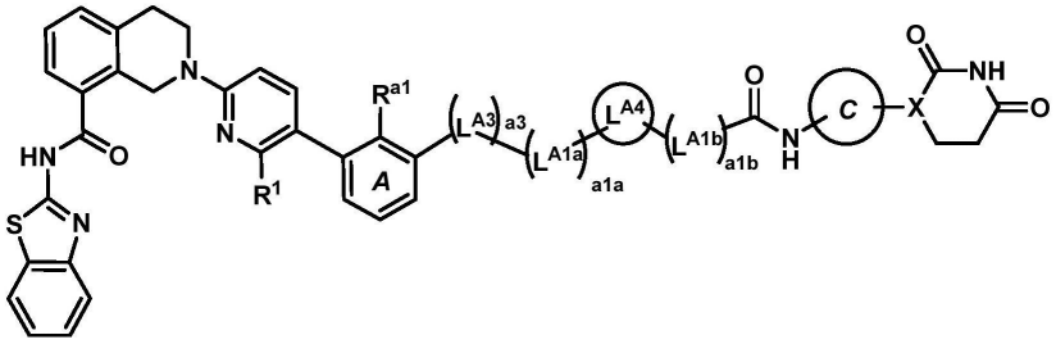
[0633] L^{A4}选自:

[0634] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0635] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0636] 环C是  或  ，其中c1是0或1；R^{a2}选自：卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基；并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[0637] 在一些实施方案中，式(I-A)的化合物是式(I-A-3)的化合物：

[0638] 

式(I-A-3)

[0639] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0640] R^1是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基；

[0641] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基；

[0642] a3是0或1；

[0643] L^{A3}选自：-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-；

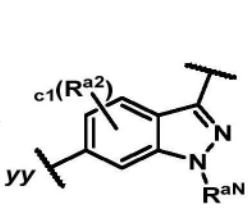
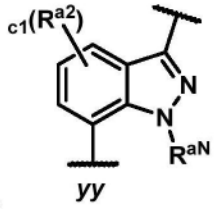
[0644] a1a和a1b独立地是0至5的整数，条件是a1a+a1b是1至5(例如2至5)；

[0645] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自：$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$；

[0646] L^{A4}选自：

[0647] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；以及

[0648] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；以及

[0649] 环C是  或  ，其中c1是0或1；R^{a2}选自：卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基；并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[0650] 在式(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3)的一些实施方案中：

[0651] a3是1；

[0652] L^{A3}是-O-；

[0653] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自：$-CH_2-$、-CH(Me)-和$-CF_2-$；以及

[0654] L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元(例如含氮)亚杂环基。

[0655] 在式(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3)的一些实施方案中：

[0656] a3是1；

[0657] L^{A3}是-O-；

[0658] a1b是1;

[0659] L^{A1b}是-CH_2-;

[0660] 每个L^{A1a}独立地选自:-CH_2-和-CH(Me)-,条件是0至1个L^{A1a}是-CH(Me)-;并且

[0661] L^{A4}是任选地被1至2个独立地选自下列的取代基取代的4至10元含氮亚杂环基:-F和任选地被1至3个-F取代的C_{1-3}烷基。

[0662] 在式(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3)的一些实施方案中:

[0663] a3是1;

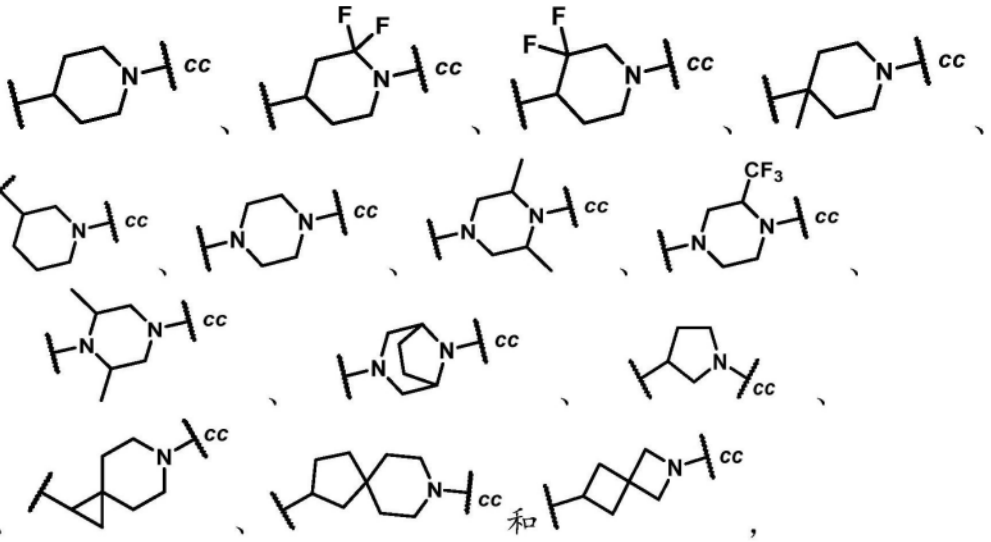
[0664] L^{A3}是-O-;

[0665] a1b是1;

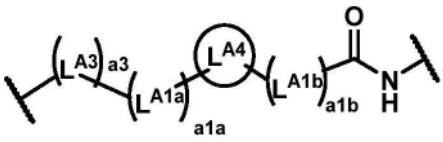
[0666] L^{A1b}是-CH_2-;

[0667] a1a是1、2或3;

[0668] 每个L^{A1a}独立地选自:-CH_2-和-CH(Me)-,条件是0至1个L^{A1a}是-CH(Me)-;并且

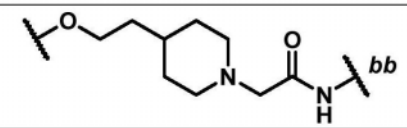
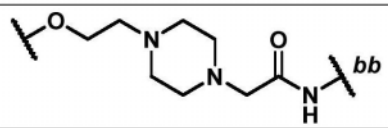
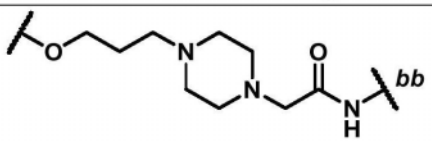
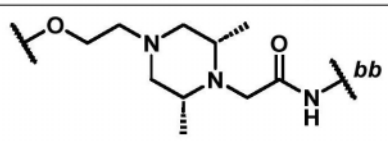
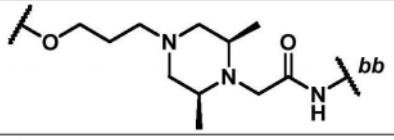
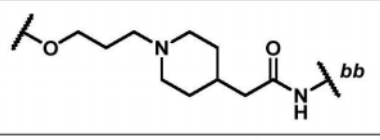
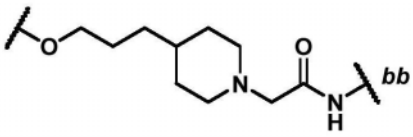
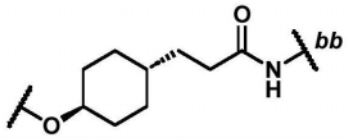
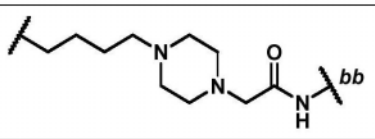
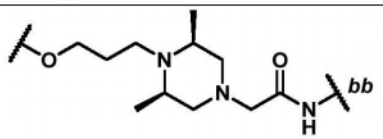
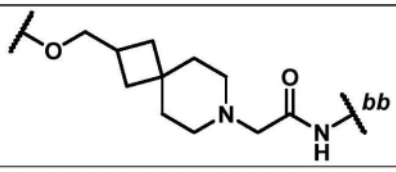
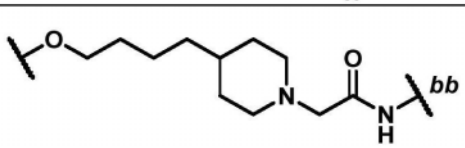
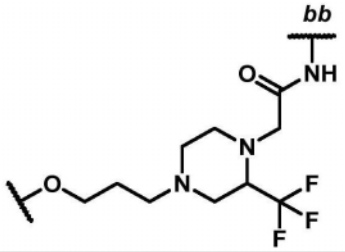
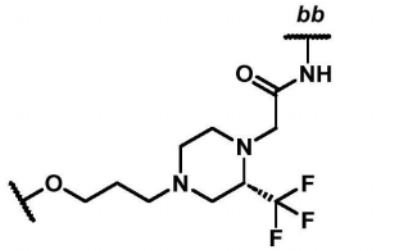
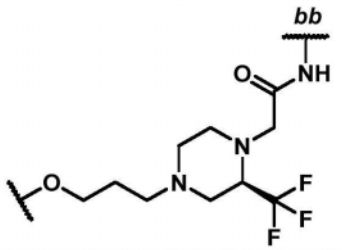
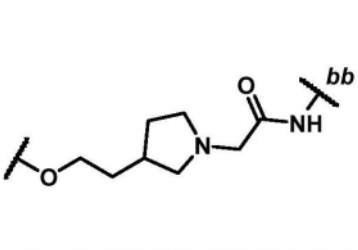
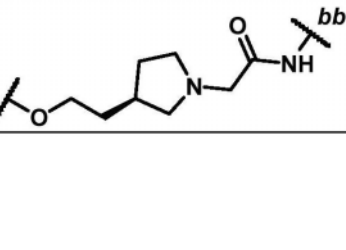
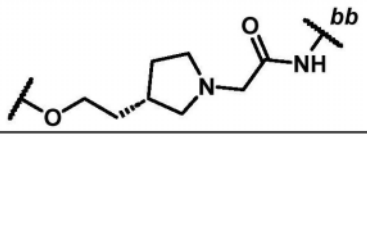
[0669] L^{A4}选自: 

[0670] 其中cc表示与L^{A1b}的附接点。

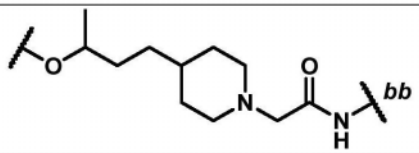
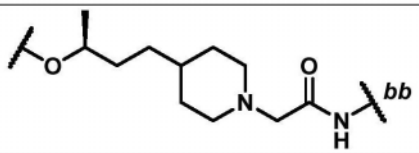
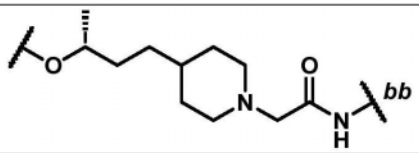
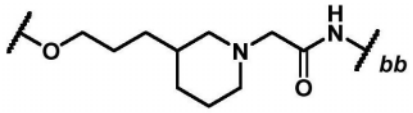
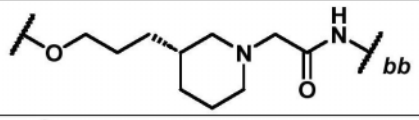
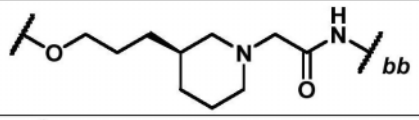
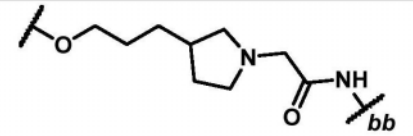
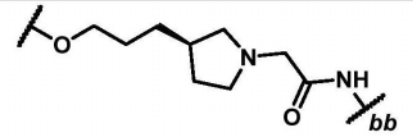
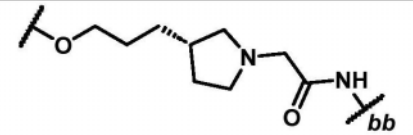
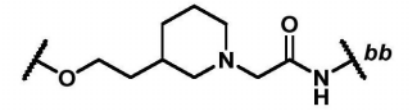
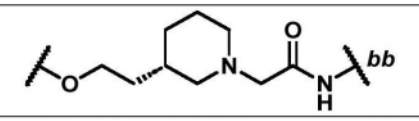
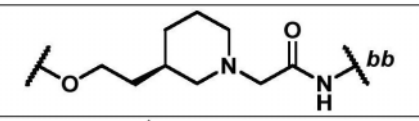
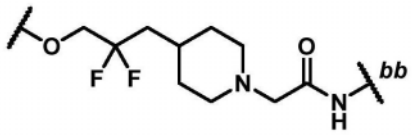
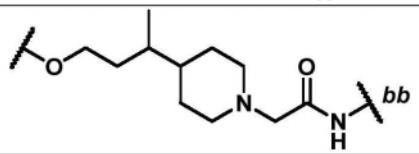
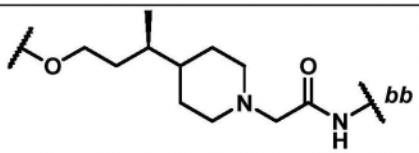
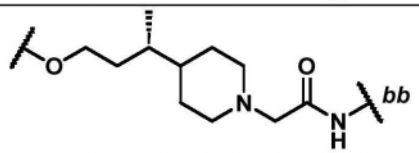
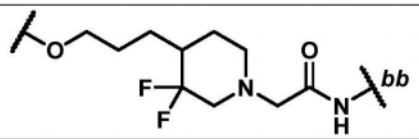
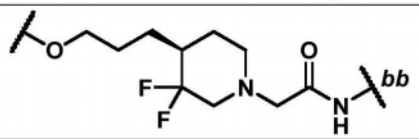
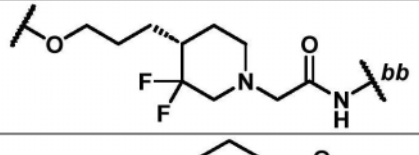
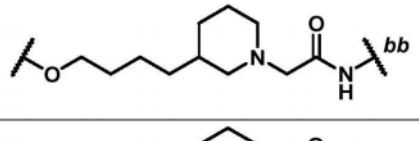
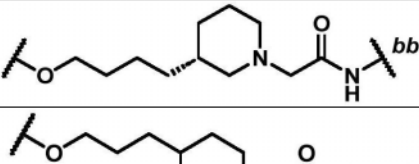
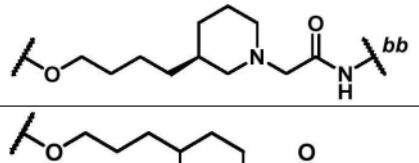
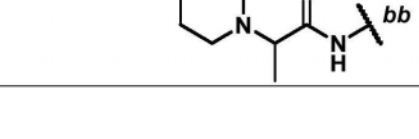
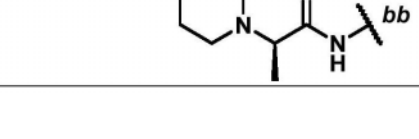
[0671] 在式(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3)的一些实施方案中,  部分选自表(L-I-A)中描述的基团:

[0672] 表(L-I-A)

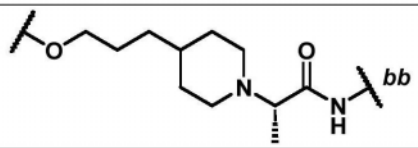
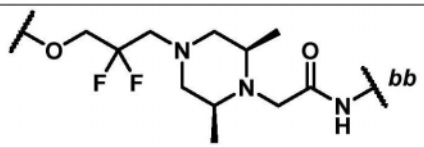
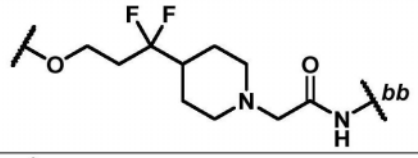
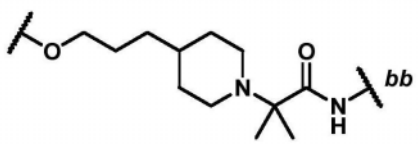
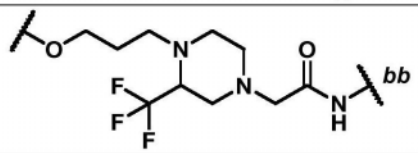
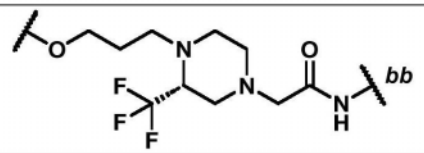
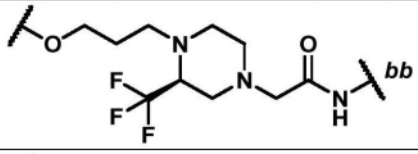
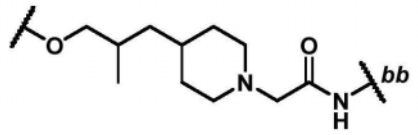
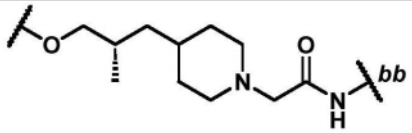
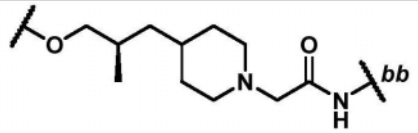
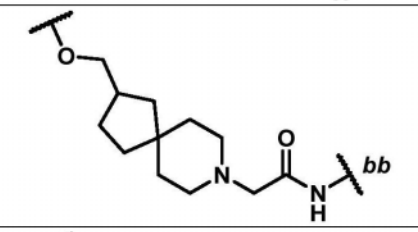
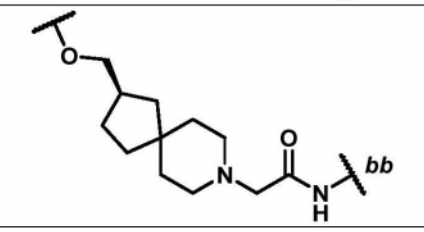
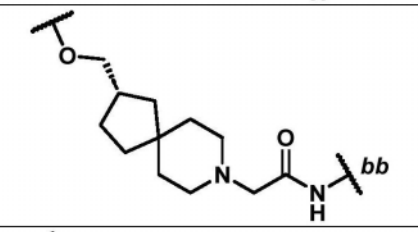
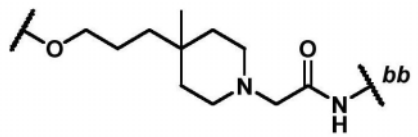
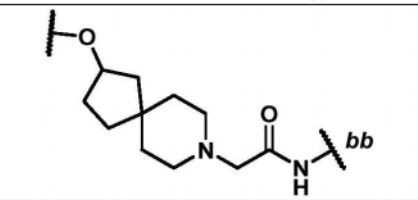
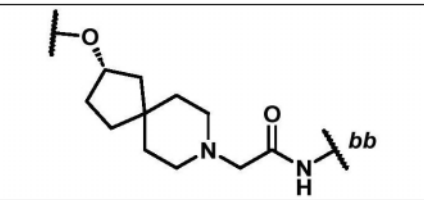
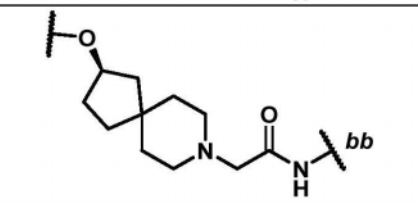
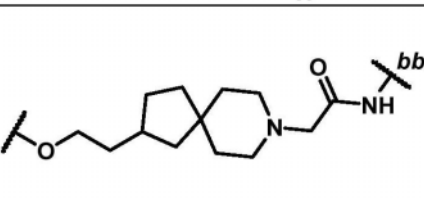
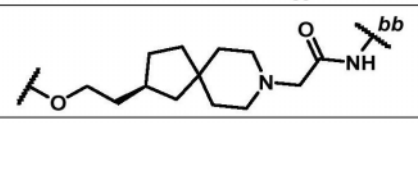
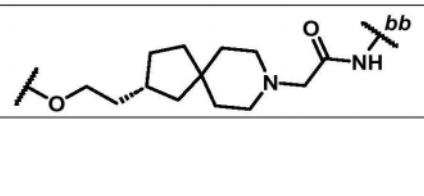
[0673]

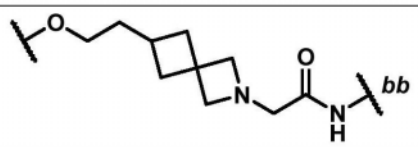
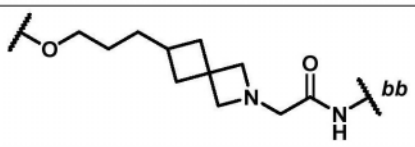
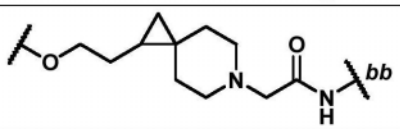
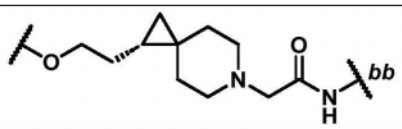
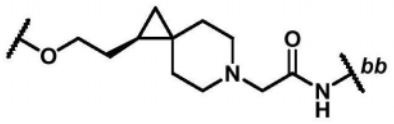
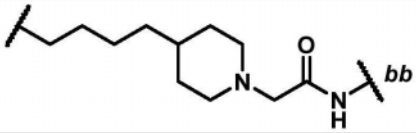
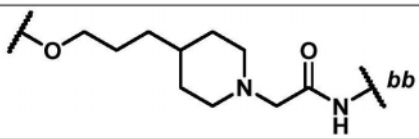
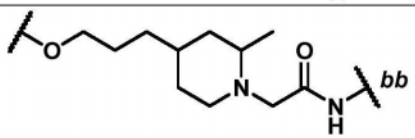
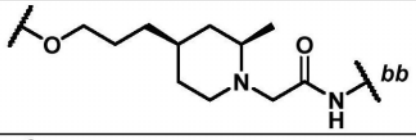
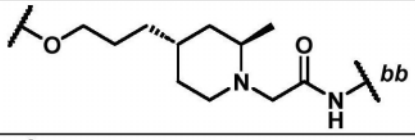
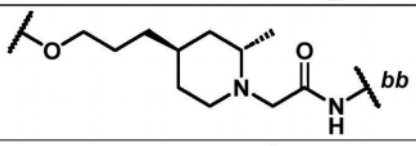
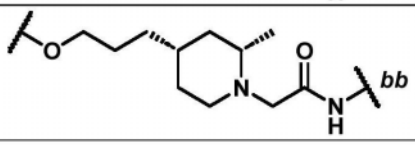
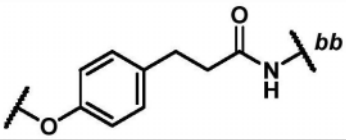
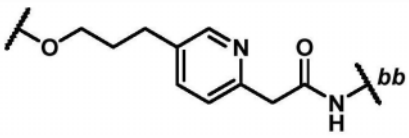
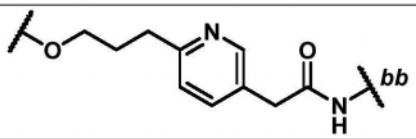
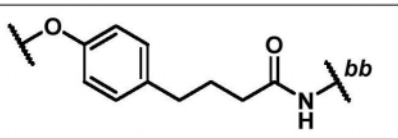
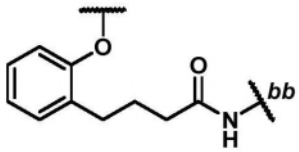
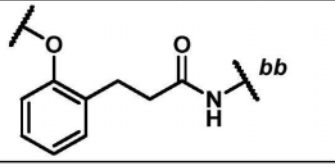
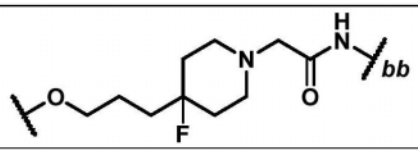
[0674]

[0675]

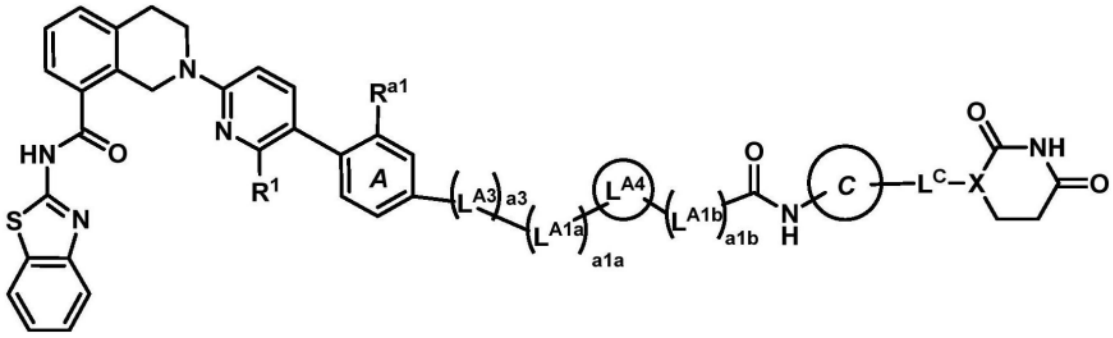
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

[0676]

[0677] 其中bb表示与环C的附接点。

[0678] 在一些实施方案中,式(I-B)的化合物是式(I-B-1)的化合物:

[0679] 

式(I-B-1)

[0680] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0681] R^1是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基;

[0682] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[0683] a3是0或1;

[0684] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0685] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5(例如2至5);

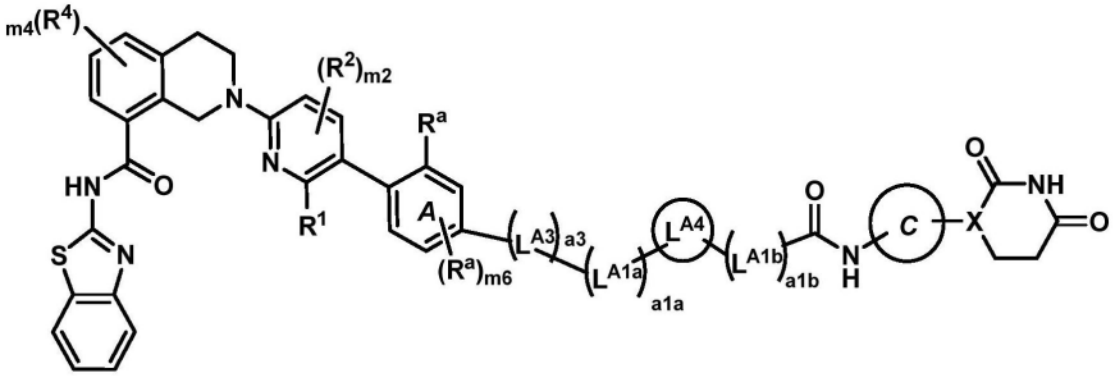
[0686] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$;以及

[0687] L^{A4}选自:

[0688] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0689] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[0690] 在一些实施方案中,式(I-B)的化合物是式(I-B-2)的化合物:

[0691] 

式(I-B-2)

[0692] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0693] m6是0或1;

[0694] a3是0或1;

[0695] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

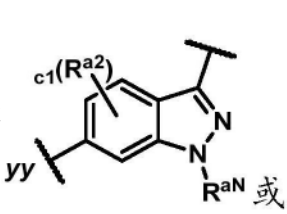
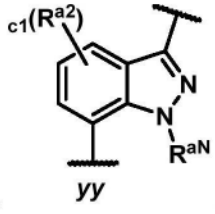
[0696] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5(例如2至5);

[0697] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$;

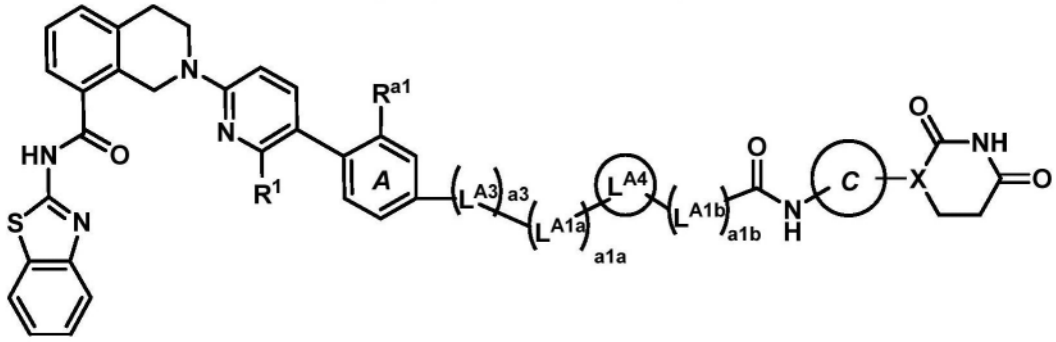
[0698] L^{A4}选自:

[0699] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0700] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0701] 环C是  或  ，其中c1是0或1；R^{a2}选自：卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基；并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[0702] 在一些实施方案中，式(I-B)的化合物是式(I-B-3)的化合物：

[0703] 

式(I-B-3)

[0704] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0705] R^1是C(O)OH或C(O)OC_{1-6}烷基；

[0706] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基；

[0707] a3是0或1；

[0708] L^{A3}选自：-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-；

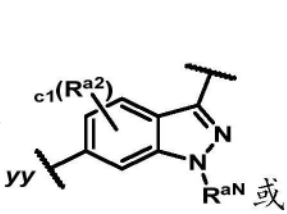
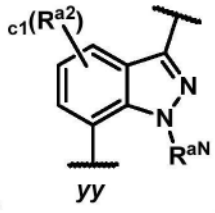
[0709] a1a和a1b独立地是0至5的整数，条件是a1a+a1b是1至5(例如2至5)；

[0710] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自：-CH_2-、-CHR^L-和-C$(R^L)_2$-；

[0711] L^{A4}选自：

[0712] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；以及

[0713] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；以及

[0714] 环C是  或  ，其中c1是0或1；R^{a2}选自：卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基；并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[0715] 在式(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3)的一些实施方案中：

[0716] a3是1；

[0717] L^{A3}是-O-；

[0718] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自：-CH_2-、-CH(Me)-和-CF_2-；以及

[0719] L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元(例如含氮)亚杂环基。

[0720] 在式(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3)的一些实施方案中：

[0721] a3是1；

[0722] L^{A3}是-O-；

[0723] a1b是1;

[0724] L^{A1b}是-CH_2-;

[0725] 每个L^{A1a}独立地选自:-CH_2-和-CH(Me)-,条件是0至1个L^{A1a}是-CH(Me)-;并且

[0726] L^{A4}是任选地被1至2个独立地选自下列的取代基取代的4至10元含氮亚杂环基:-F和任选地被1至3个-F取代的C_{1-3}烷基。

[0727] 在式(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3)的一些实施方案中:

[0728] a3是1;

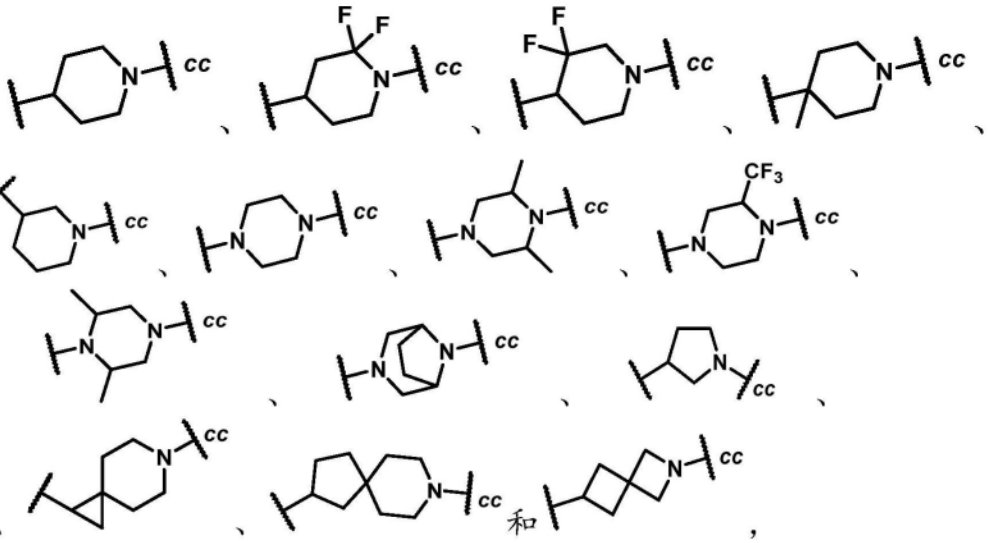
[0729] L^{A3}是-O-;

[0730] a1b是1;

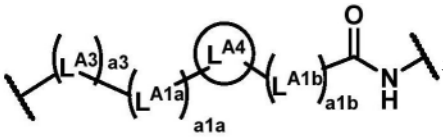
[0731] L^{A1b}是-CH_2-;

[0732] a1a是1、2或3;

[0733] 每个L^{A1a}独立地选自:-CH_2-和-CH(Me)-,条件是0至1个L^{A1a}是-CH(Me)-;并且

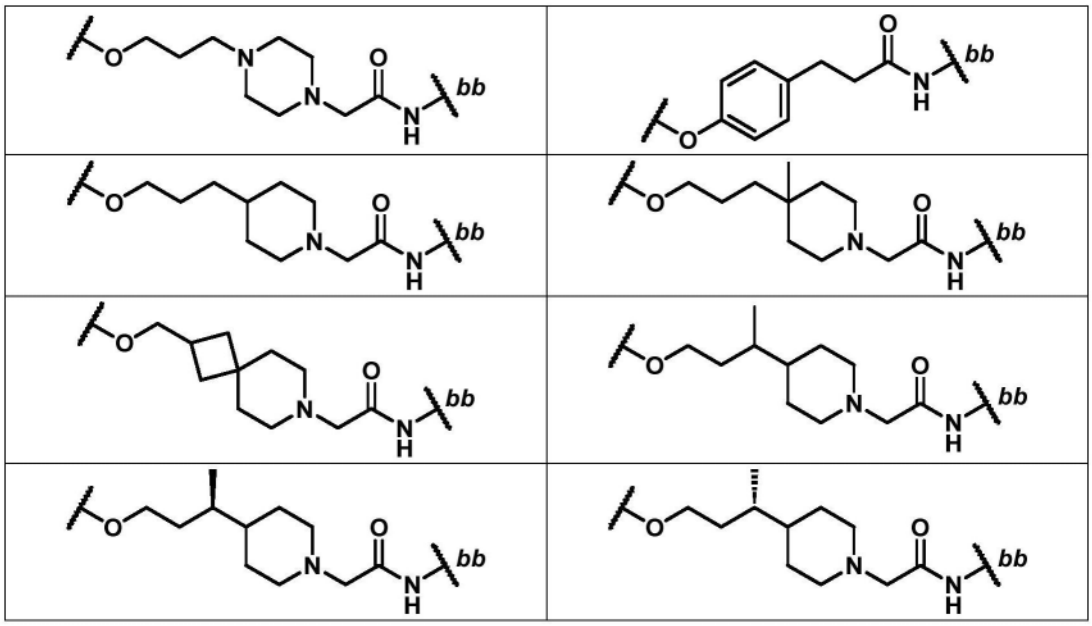
[0734] L^{A4}选自: 

[0735] 其中cc表示与L^{A1b}的附接点。

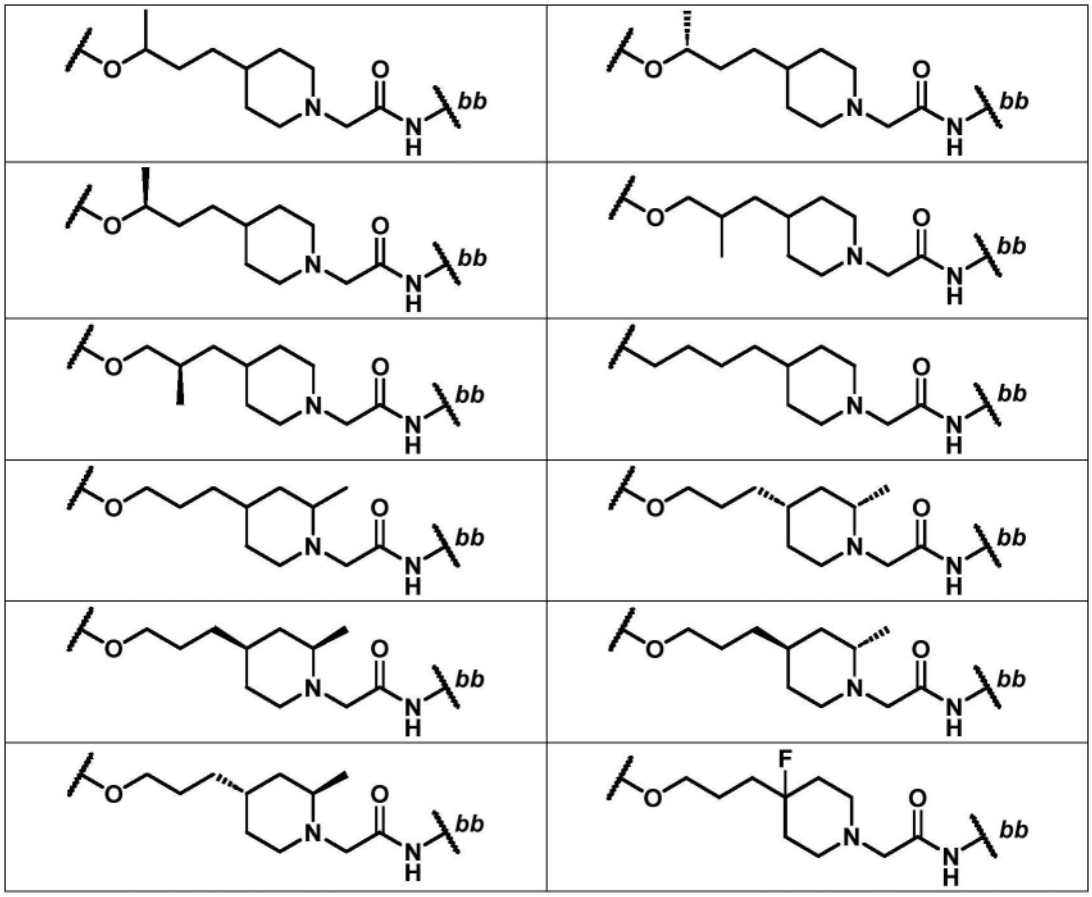
[0736] 在式(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3)的一些实施方案中,  部分选自表(L-I-B)中描述的基团:

[0737] 表(L-I-B)

[0738]

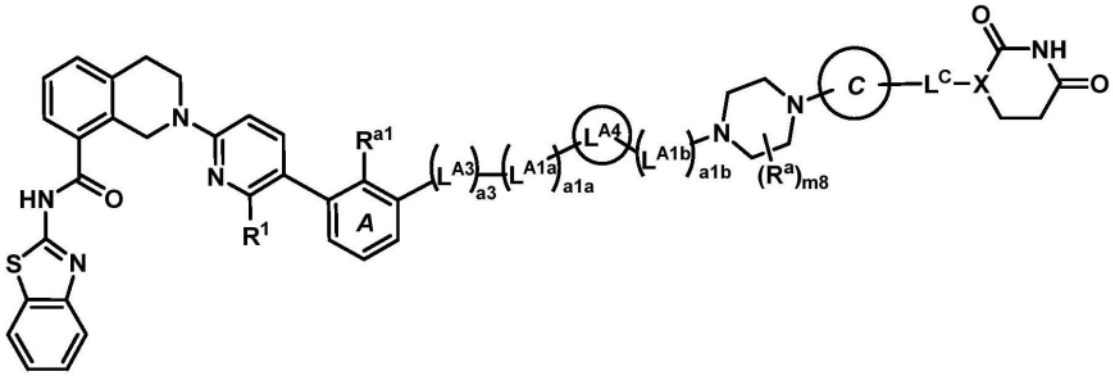


[0739]



[0740] 其中bb表示与环C的附接点。

[0741] 在一些实施方案中,式(I-E)的化合物是式(I-E-1)的化合物:

[0742] 

式(I-E-1)

[0743] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0744] R^1是C(O)OH或C(O)OC_{1-6}烷基;

[0745] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[0746] a3是0或1;

[0747] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0748] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[0749] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;以及

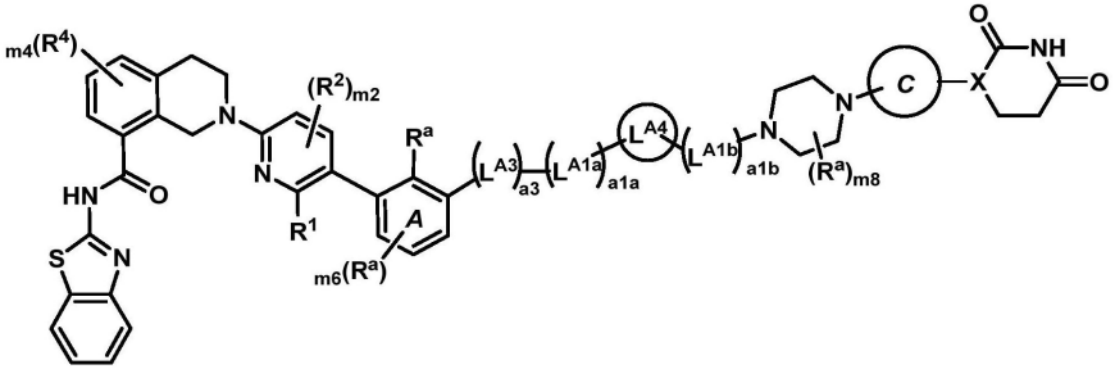
[0750] L^{A4}选自:

[0751] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0752] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;并且

[0753] m8是0、1或2。

[0754] 在一些实施方案中,式(I-E)的化合物是式(I-E-2)的化合物:

[0755] 

式(I-E-2)

[0756] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0757] m6是0或1;

[0758] a3是0或1;

[0759] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0760] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

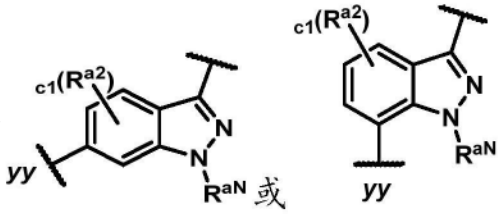
[0761] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;

[0762] L^{A4}选自:

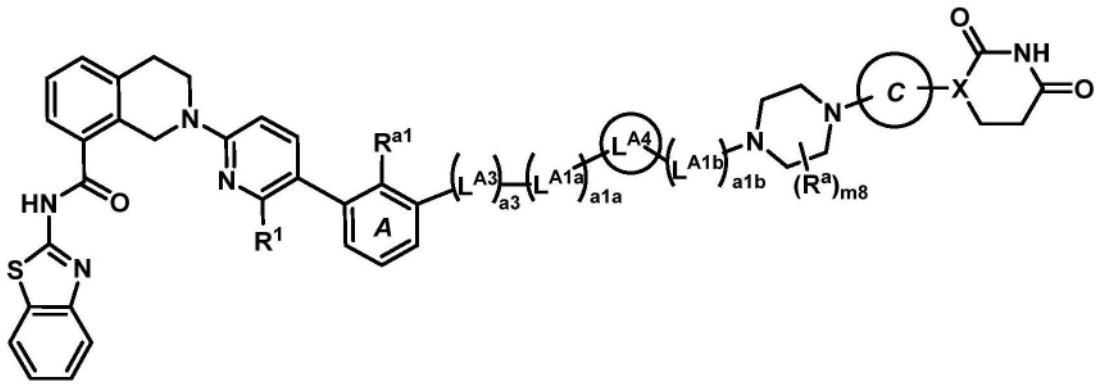
[0763] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;并且

[0764] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[0765] m8是0、1或2;并且

[0766] 环C是  其中c1是0或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[0767] 在一些实施方案中,式(I-E)的化合物是式(I-E-3)的化合物:

[0768] 

式(I-E-3)

[0769] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0770] R^1是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基;

[0771] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[0772] a3是0或1;

[0773] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0774] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

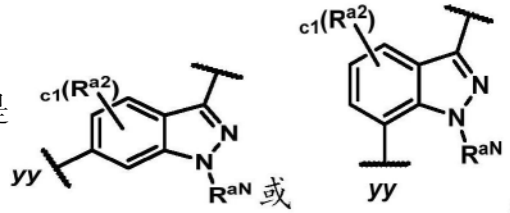
[0775] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$;

[0776] L^{A4}选自:

[0777] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0778] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[0779] m8是0、1或2;并且

[0780] 环C是  其中c1是0或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[0781] 在式(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3)的一些实施方案中:

[0782] a3是1;

[0783] L^{A3}是-O-;

[0784] a1a是0;并且

[0785] L^{A4}选自:

[0786] 任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基;以及

[0787] 任选地被1至3个R^a取代的亚苯基。

[0788] 在式(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3)的一些实施方案中:

[0789] a3是1;

[0790] L^{A3}是-O-;

[0791] a1a是0;

[0792] a1b是3或4;

[0793] 每个L^{A1b}独立地选自:-CH_2-和-CH(Me)-,条件是0至1个L^{A1b}是-CH(Me)-;并且

[0794] L^{A4}选自: (例如)和 。

[0795] 在式(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3)的一些实施方案中:

[0796] a3是1;

[0797] L^{A3}是-O-;

[0798] a1a是2、3或4;并且

[0799] L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。

[0800] 在式(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3)的一些实施方案中:

[0801] a3是1;

[0802] L^{A3}是-O-;

[0803] a1a是2、3或4;

[0804] 每个L^{A1a}是CH_2;

[0805] a1b是0、1或2;

[0806] 每个L^{A1b}是CH_2;并且

[0807] L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至8元含氮亚杂环基。

[0808] 在式(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3)的一些实施方案中:

[0809] a3是1;

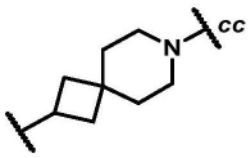
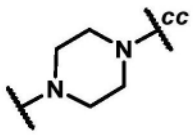
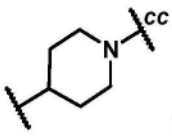
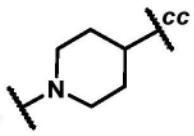
[0810] L^{A3}是-O-;

[0811] a1a是2、3或4;

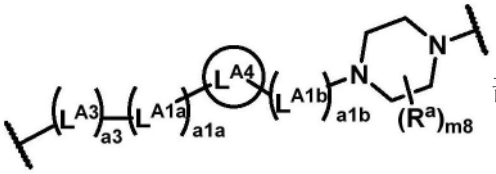
[0812] 每个L^{A1a}是CH_2;

[0813] a1b是0、1或2;

[0814] 每个L^{A1b}是CH_2;并且

[0815] L^{A4}选自:  、  、  和  ,其中cc表示与L^{A1b}的附接点。

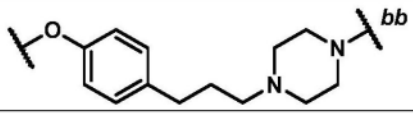
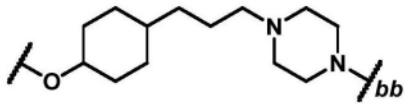
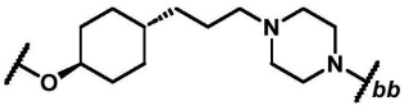
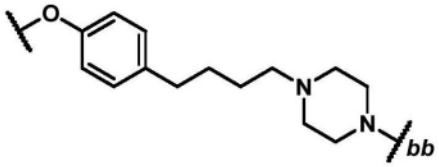
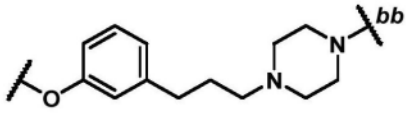
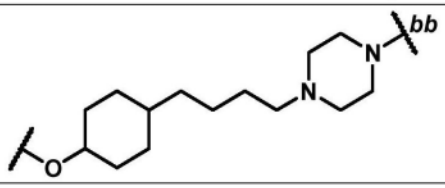
[0816] 在式(I-E)、(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3)的一些实施方案中,



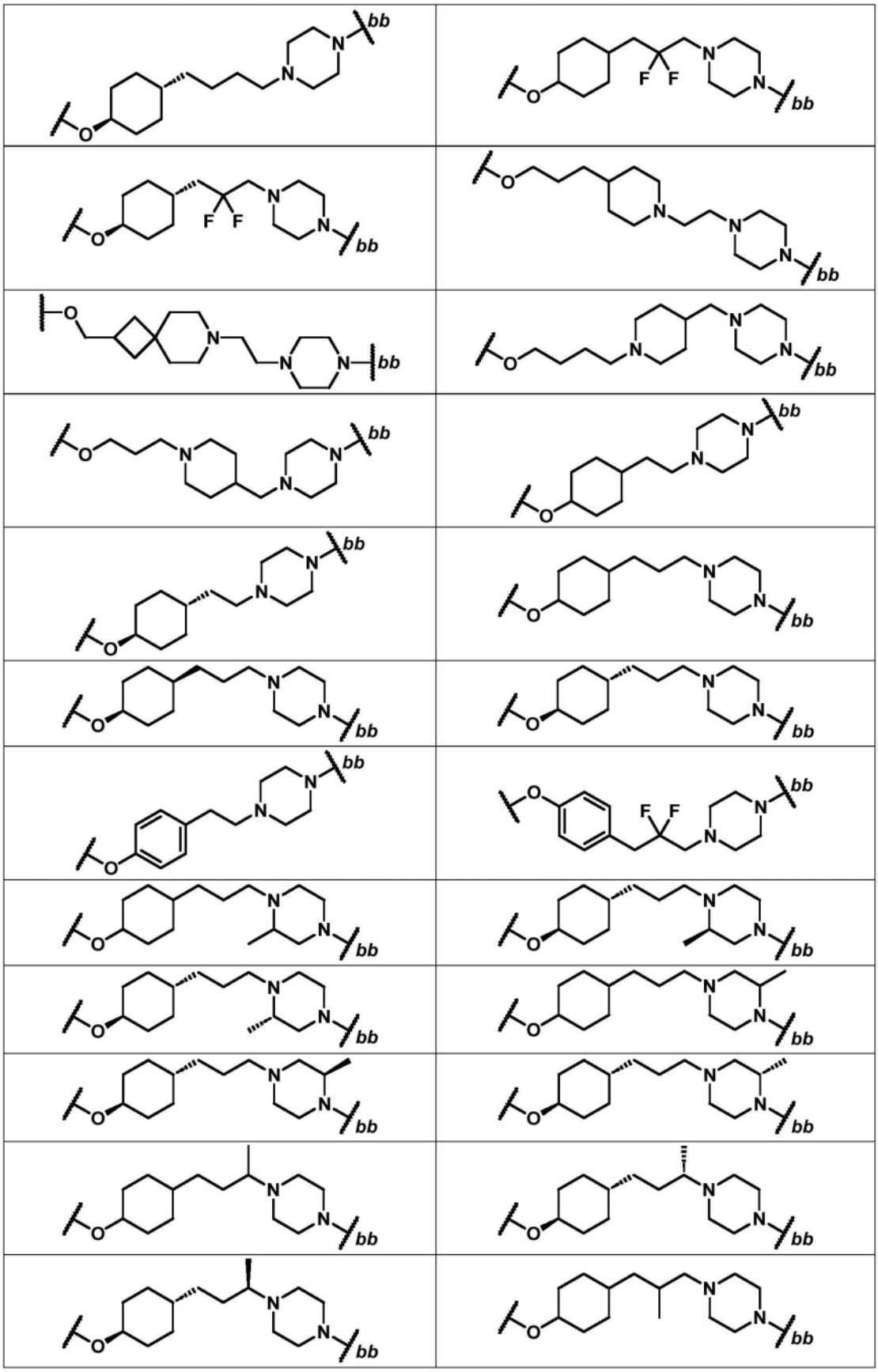
部分选自表中描述的基团(L-I-E)：

[0817] 表(L-I-E)

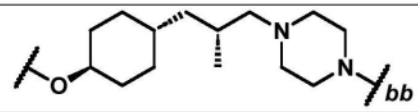
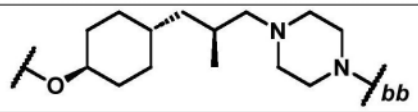
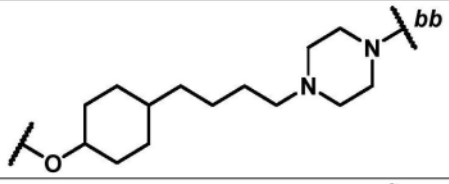
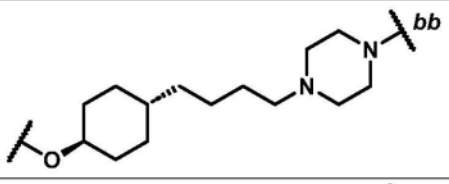
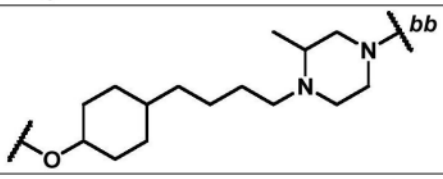
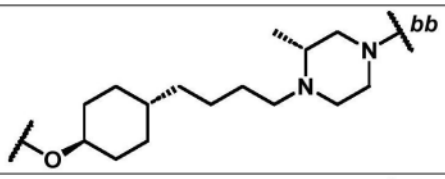
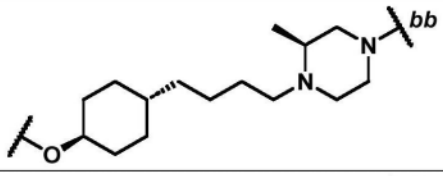
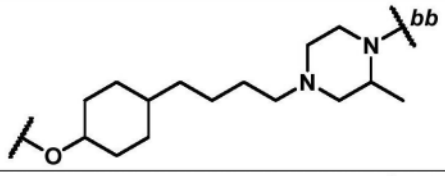
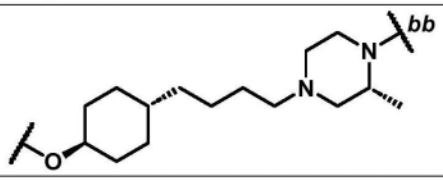
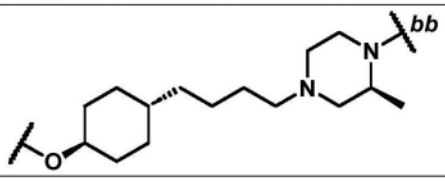
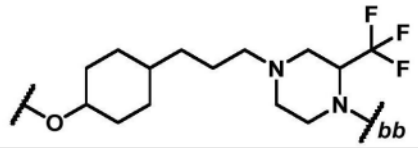
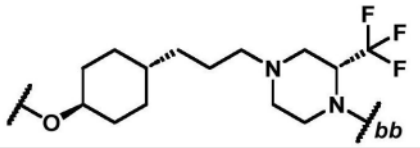
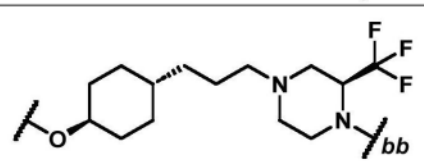
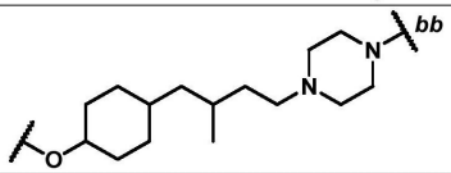
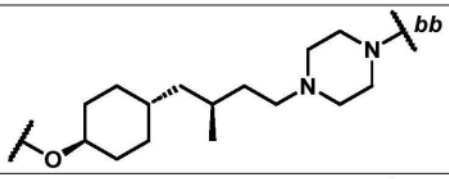
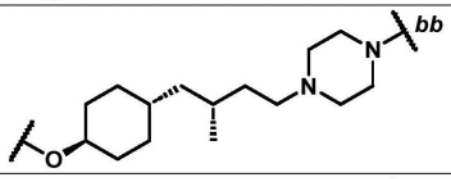
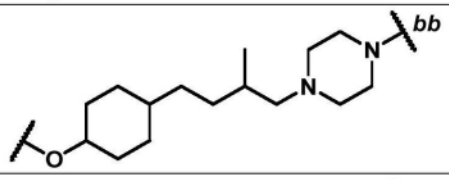
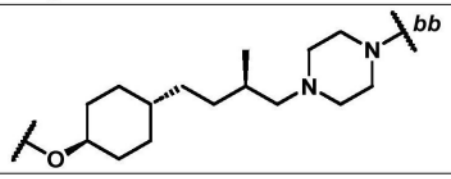
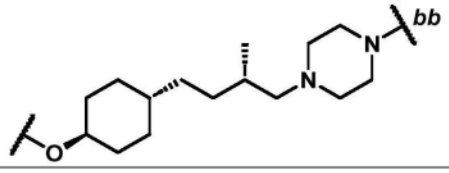
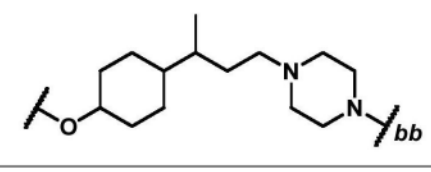
[0818]

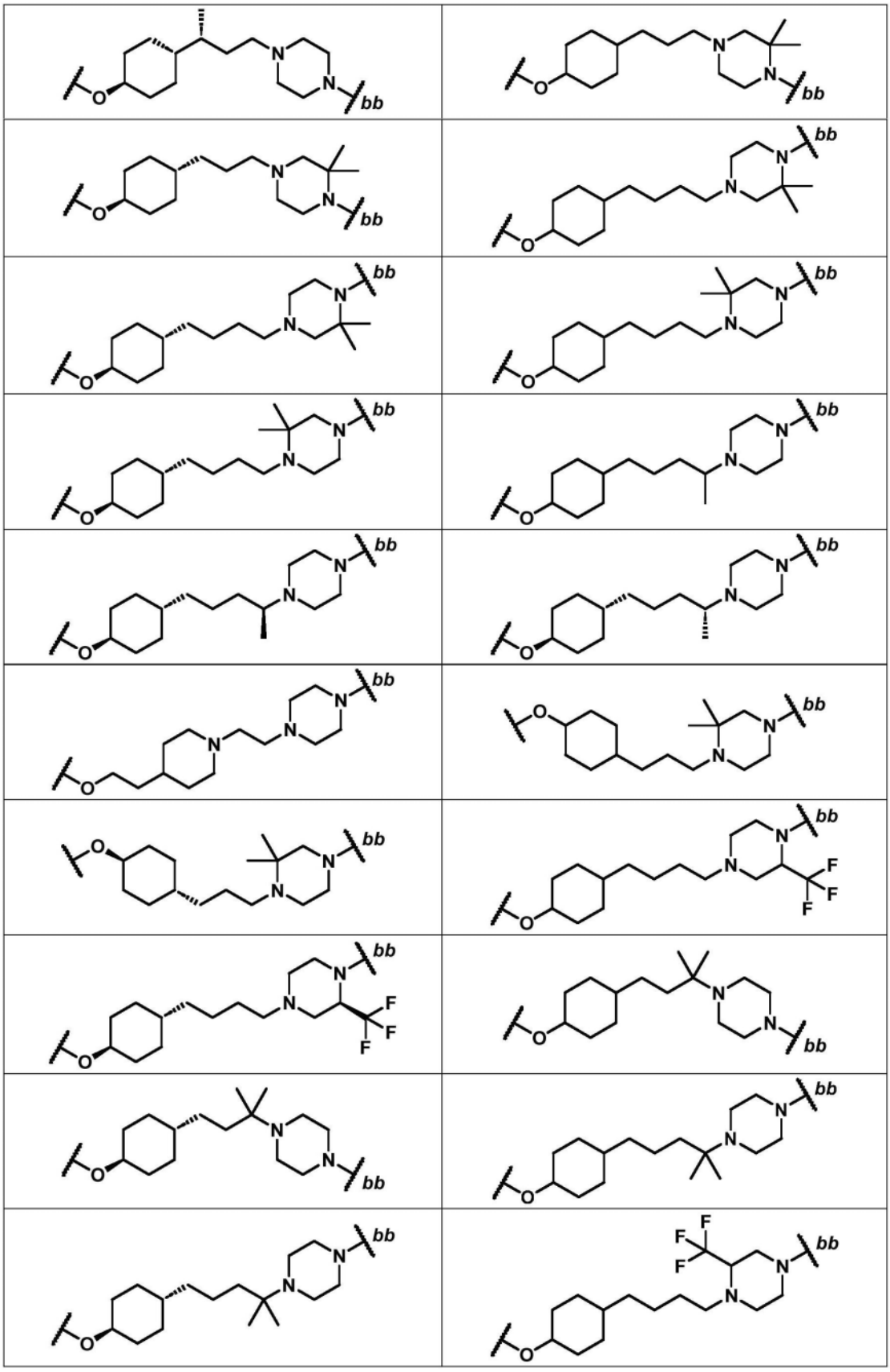
[0819]

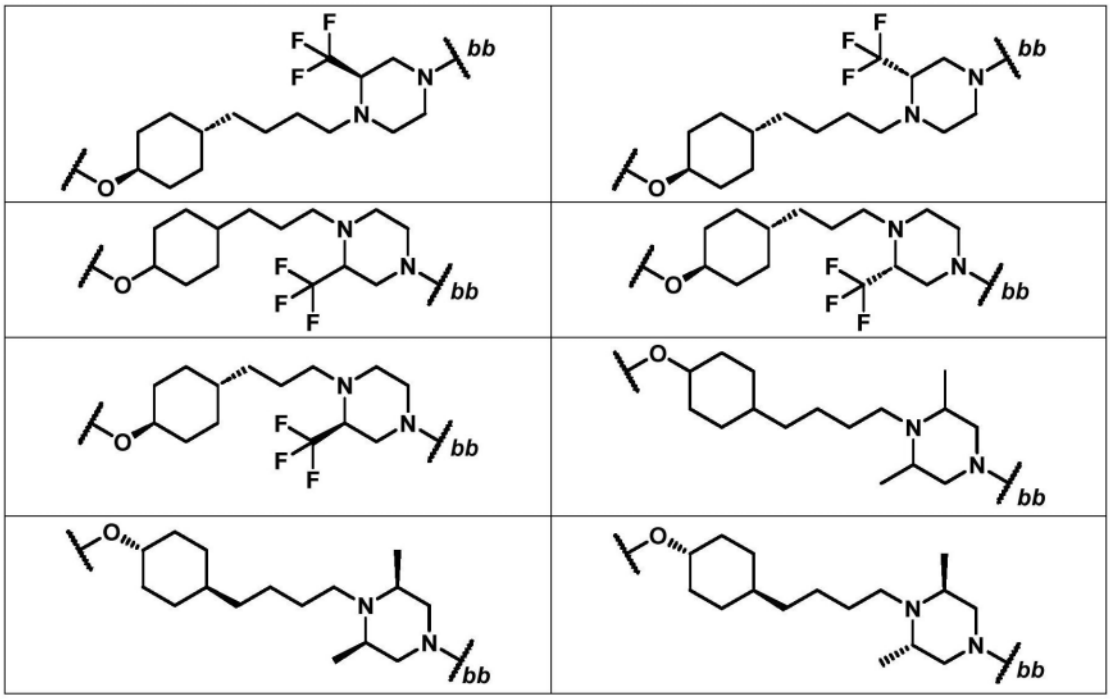


[0820]

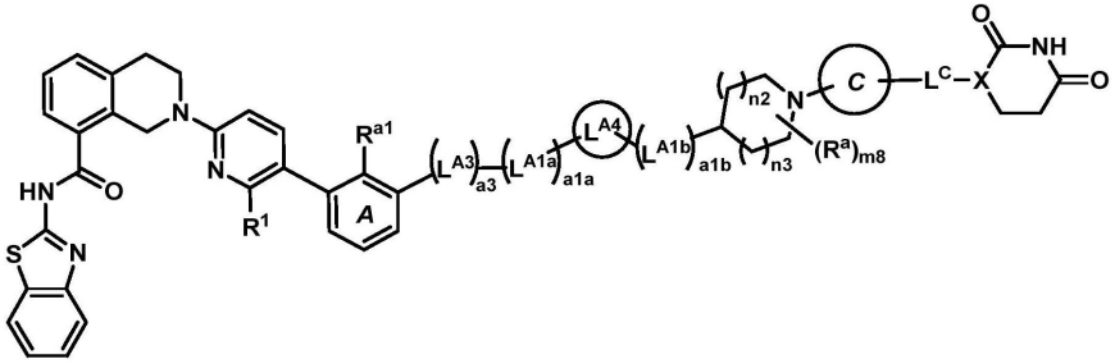
[0821]



[0822] 

[0823] 其中bb表示与环C的附接点。

[0824] 在一些实施方案中,式(I-Ea)的化合物是式(I-Ea-1)的化合物:

[0825] 

式(I-Ea-1)

[0826] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0827] R^1是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基;

[0828] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[0829] a3是0或1;

[0830] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和$-N(C_{1-3}烷基)-$;

[0831] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[0832] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$;以及

[0833] L^{A4}选自:

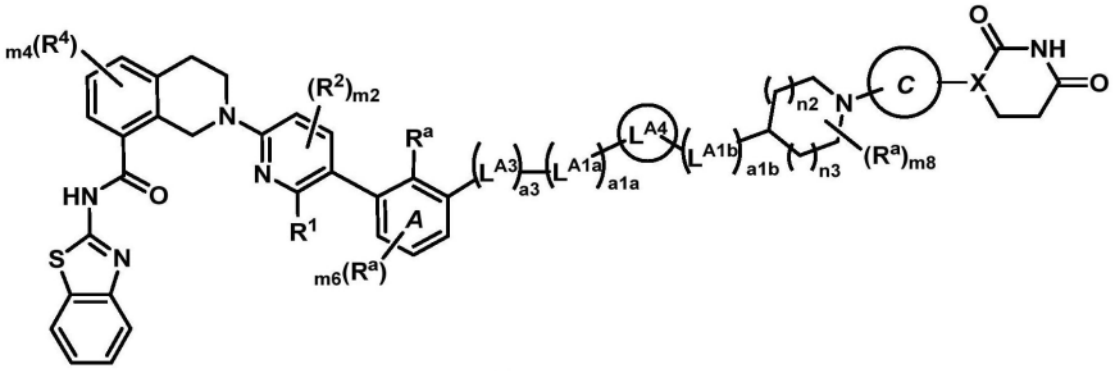
[0834] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0835] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[0836] n2和n3独立地是0、1或2;并且

[0837] m8是0、1或2。

[0838] 在一些实施方案中,式(I-Ea)的化合物是式(I-Ea-2)的化合物:

[0839] 

式(I-Ea-2)

[0840] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0841] m6是0或1;

[0842] a3是0或1;

[0843] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0844] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[0845] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

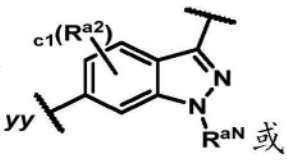
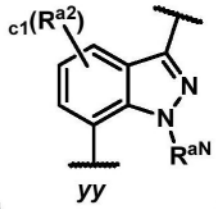
[0846] L^{A4}选自:

[0847] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

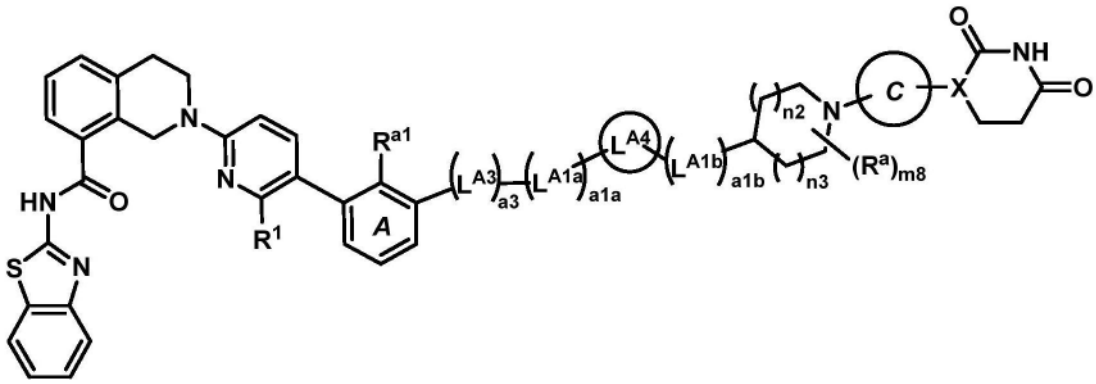
[0848] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[0849] n2和n3独立地是0、1或2;

[0850] m8是0、1或2;并且

[0851] 环C是  或  ,其中c1是0或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[0852] 在一些实施方案中,式(I-Ea)的化合物是式(I-Ea-3)的化合物:

[0853] 

式(I-Ea-3)

[0854] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0855] R^1是C(O)OH或C(O)OC_{1-6}烷基;

[0856] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[0857] a3是0或1;

[0858] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[0859] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[0860] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

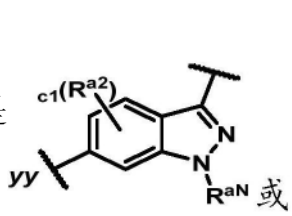
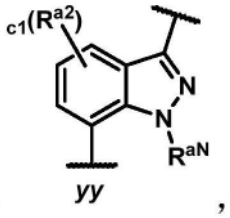
[0861] L^{A4}选自:

[0862] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0863] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[0864] m8是0、1或2;

[0865] n2和n3独立地是0、1或2;并且

[0866] 环C是  或  , 其中c1是0或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[0867] 在式(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3)的一些实施方案中:

[0868] a3是1;

[0869] L^{A3}是-O-;

[0870] a1a是0;并且

[0871] L^{A4}选自:

[0872] 任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基;以及

[0873] 任选地被1至3个R^a取代的亚苯基。

[0874] 在式(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3)的一些实施方案中:

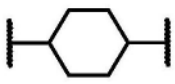
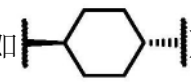
[0875] a3是1;

[0876] L^{A3}是-O-;

[0877] a1a是0;

[0878] a1b是3或4;

[0879] 每个L^{A1b}独立地选自:-CH_2-和-CH(Me)-,条件是0至1个L^{A1b}是-CH(Me)-;并且

[0880] L^{A4}选自:  (例如 )和 。

[0881] 在式(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3)的一些实施方案中:

[0882] a3是1;

[0883] L^{A3}是-O-;

[0884] a1a是2、3或4;并且

[0885] L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。

[0886] 在式(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3)的一些实施方案中:

[0887] a3是1;

[0888] L^{A3}是-O-;

[0889] a1a是2、3或4;

[0890] 每个L^{A1a}是CH_2;

[0891] a1b是0、1或2;

[0892] 每个L^{A1b}是CH_2;并且

[0893] L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至8元含氮亚杂环基。

[0894] 在式(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3)的一些实施方案中:

[0895] a3是1;

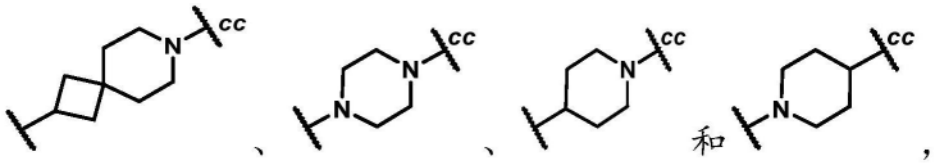
[0896] L^{A3}是-O-;

[0897] a1a是2、3或4;

[0898] 每个L^{A1a}是CH_2;

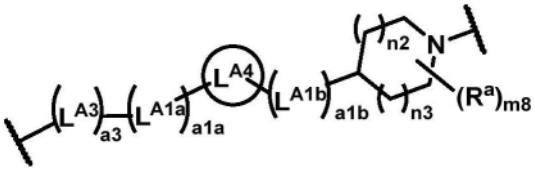
[0899] a1b是0、1或2;

[0900] 每个L^{A1b}是CH_2;并且

[0901] L^{A4}选自: 

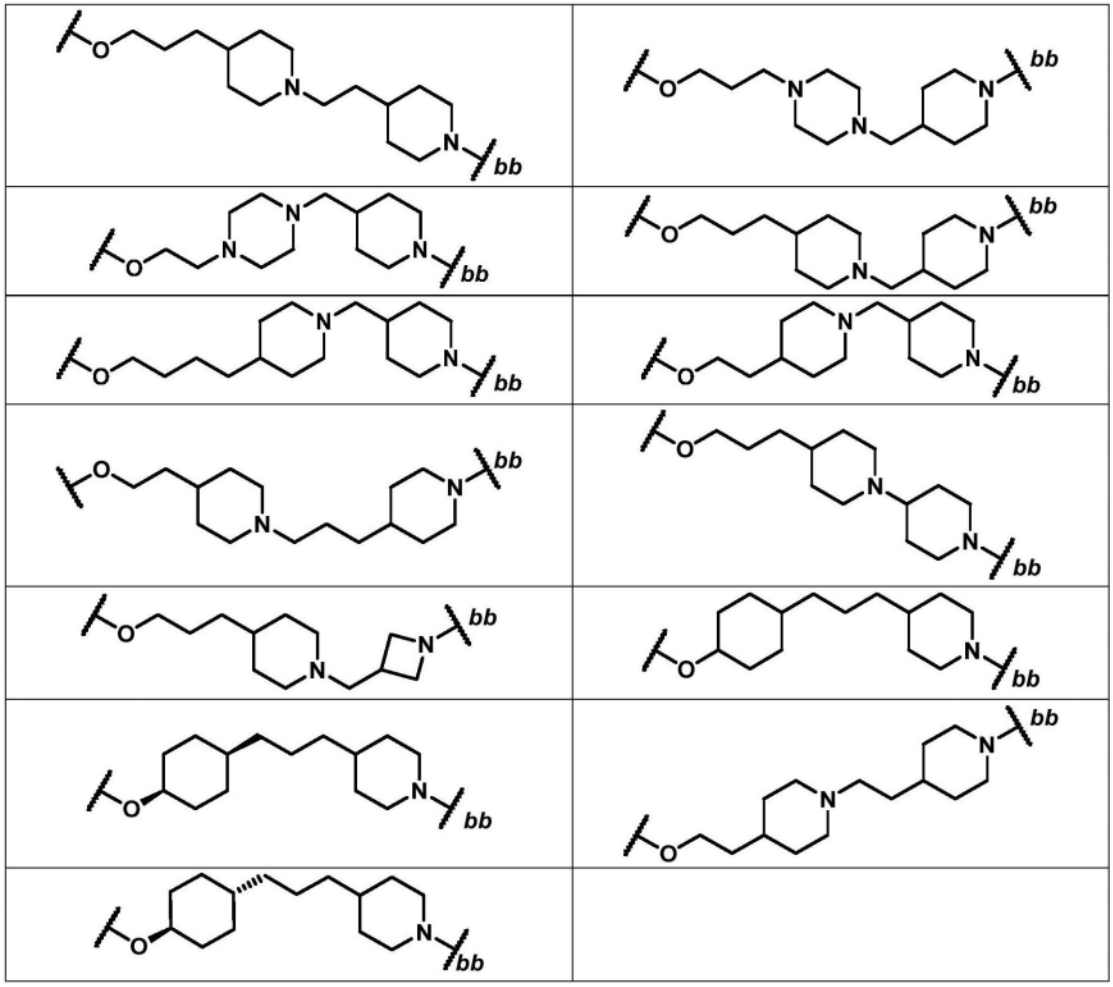
[0902] 其中cc表示与L^{A1b}的附接点。

[0903] 在式(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3)的一些实施方案中,n2是1;并且n3是1。

[0904] 在式(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3)的一些实施方案中,  部分选自表(L-I-Ea)中描述的基团:

[0905] 表(L-I-Ea)

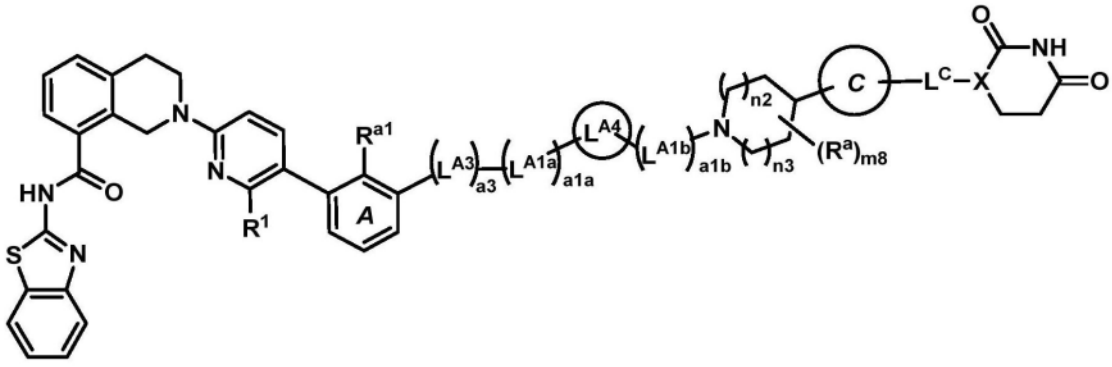
[0906]



[0907] 其中bb表示与环C的附接点。

[0908] 在一些实施方案中,式(I-Eb)的化合物是式(I-Eb-1)的化合物:

[0909]



式(I-Eb-1)

[0910] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0911] R^1是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基;

[0912] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[0913] a3是0或1;

[0914] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和$-N(C_{1-3}$烷基)-;

[0915] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[0916] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$;以及

[0917] L^{A4}选自：

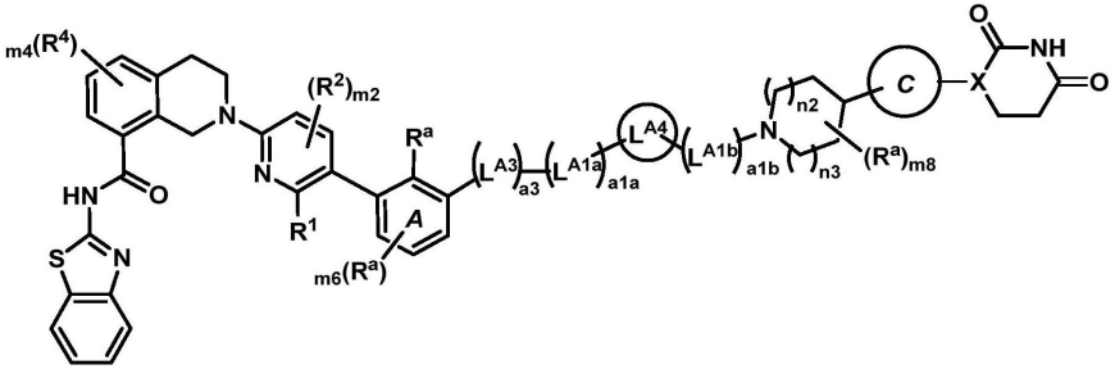
[0918] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；以及

[0919] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；

[0920] n2和n3独立地是0、1或2；并且

[0921] m8是0、1或2。

[0922] 在一些实施方案中，式(I-Eb)的化合物是式(I-Eb-2)的化合物：

[0923] 

式(I-Eb-2)

[0924] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0925] m6是0或1；

[0926] a3是0或1；

[0927] L^{A3}选自：-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-；

[0928] a1a和a1b独立地是0至5的整数，条件是a1a+a1b是2至5；

[0929] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自：-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-；

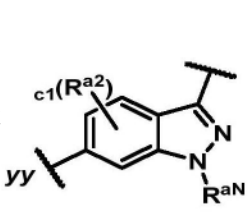
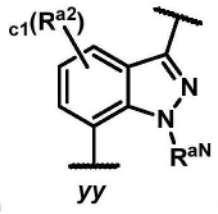
[0930] L^{A4}选自：

[0931] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；以及

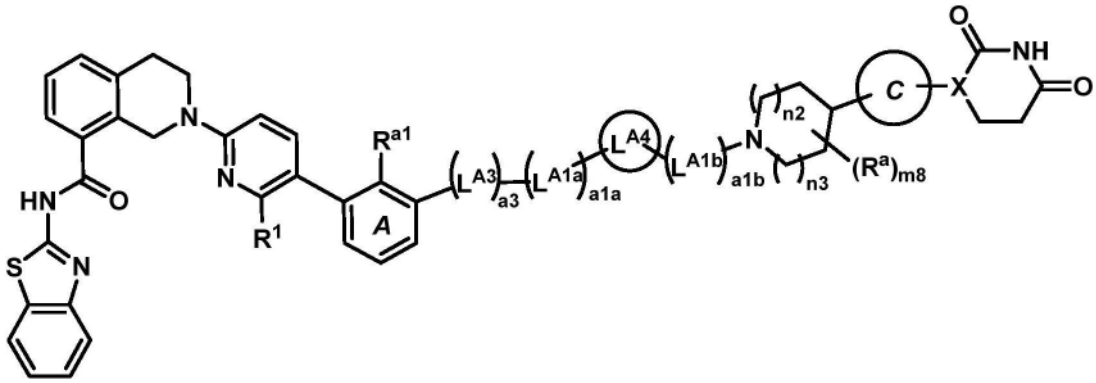
[0932] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；

[0933] m8是0、1或2；

[0934] n2和n3独立地是0、1或2；并且

[0935] 环C是  或  ，其中c1是0或1；R^{a2}选自：卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基；并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[0936] 在一些实施方案中，式(I-Eb)的化合物是式(I-Eb-3)的化合物：

[0937] 

式(I-Eb-3)

[0938] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0939] R^1是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基;

[0940] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[0941] a3是0或1;

[0942] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和$-N(C_{1-3}烷基)-$;

[0943] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[0944] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$;

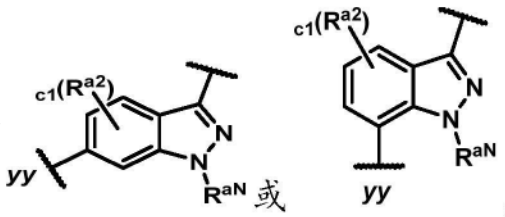
[0945] L^{A4}选自:

[0946] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[0947] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[0948] m8是0、1或2;

[0949] n2和n3独立地是0、1或2;并且

[0950] 环C是  其中c1是0或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[0951] 在式(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3)的一些实施方案中:

[0952] a3是1;

[0953] L^{A3}是-O-;

[0954] a1a是0;并且

[0955] L^{A4}选自:

[0956] 任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基;以及

[0957] 任选地被1至3个R^a取代的亚苯基。

[0958] 在式(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3)的一些实施方案中:

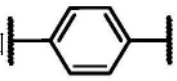
[0959] a3是1;

[0960] L^{A3}是-O-;

[0961] a1a是0;

[0962] a1b是3或4;

[0963] 每个L^{A1b}独立地选自:-CH_2-和-CH(Me)-,条件是0至1个L^{A1b}是-CH(Me)-;并且

[0964] L^{A4}选自: (例如)和  。

[0965] 在式(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3)的一些实施方案中:

[0966] a3是1;

[0967] L^{A3}是-O-;

[0968] a1a是2、3或4;并且

[0969] L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。

[0970] 在式(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3)的一些实施方案中:

[0971] a3是1;

[0972] L^{A3}是-O-;

[0973] a1a是2、3或4;

[0974] 每个L^{A1a}是CH_2;

[0975] a1b是0、1或2;

[0976] 每个L^{A1b}是CH_2;并且

[0977] L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至8元含氮亚杂环基。

[0978] 在式(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3)的一些实施方案中:

[0979] a3是1;

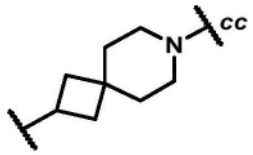
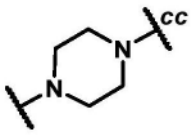
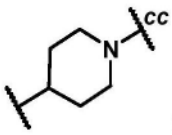
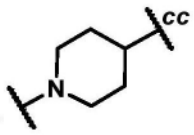
[0980] L^{A3}是-O-;

[0981] a1a是2、3或4;

[0982] 每个L^{A1a}是CH_2;

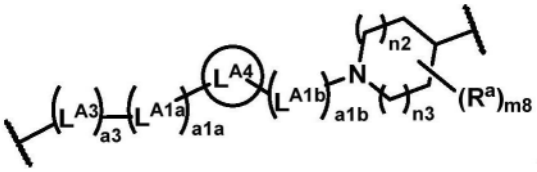
[0983] a1b是0、1或2;

[0984] 每个L^{A1b}是CH_2;并且

[0985] L^{A4}选自:  、  、  和  ,

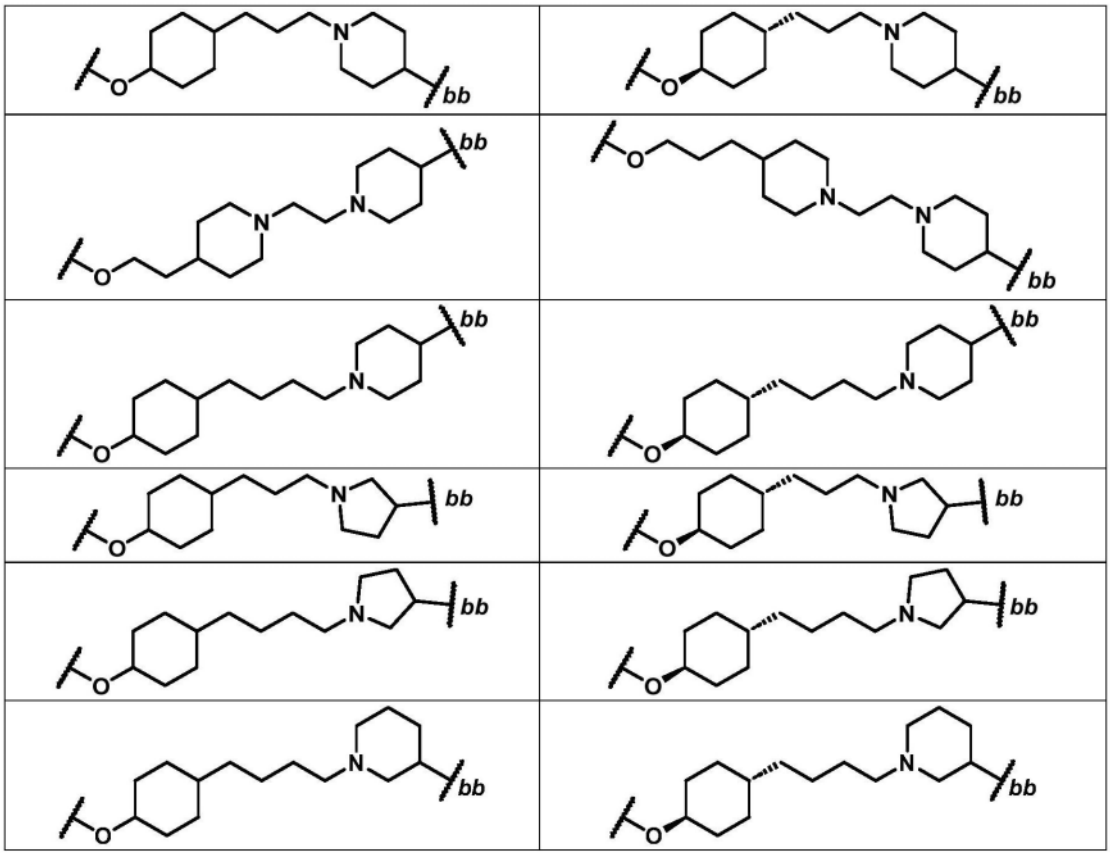
[0986] 其中cc表示与L^{A1b}的附接点。

[0987] 在式(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3)的一些实施方案中,n2是1;并且n3是1。

[0988] 在式(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3)的一些实施方案中,  部分选自表(L-I-Eb)中描述的基团:

[0989] 表(L-I-Eb):

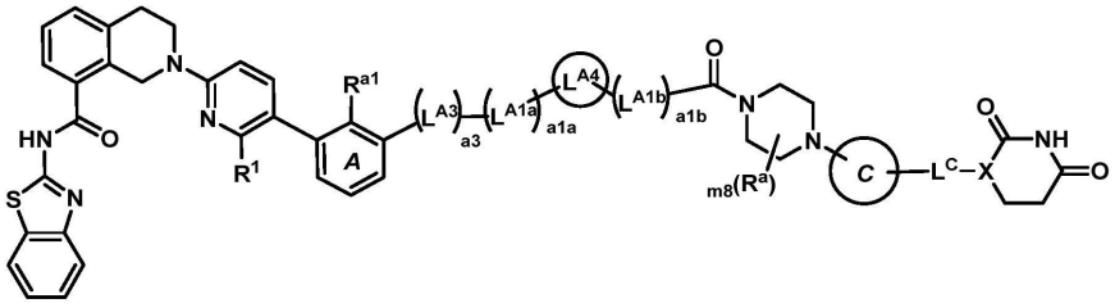
[0990]



[0991] 其中bb表示与环C的附接点。

[0992] 在一些实施方案中,式(I-F)的化合物是式(I-F-1)的化合物:

[0993]



式(I-F-1)

[0994] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0995] R^1是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基;

[0996] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[0997] a3是0或1;

[0998] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和$-N(C_{1-3}烷基)-$;

[0999] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[1000] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$;以及

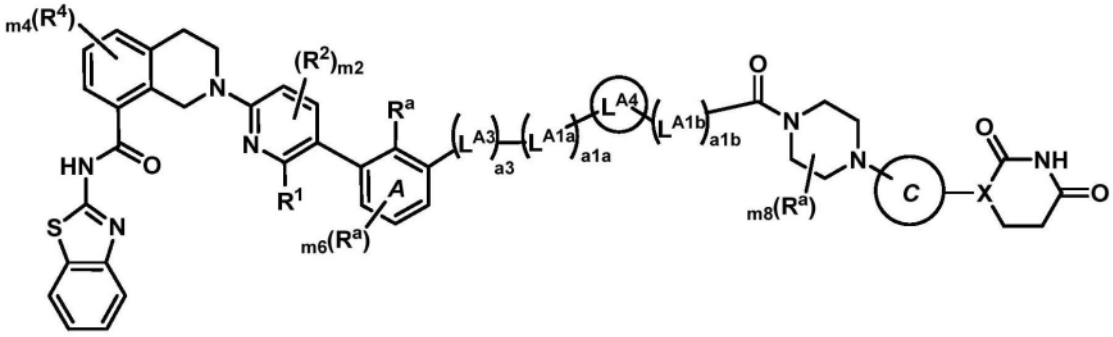
[1001] L^{A4}选自:

[1002] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[1003] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[1004] m8是0、1或2。

[1005] 在一些实施方案中,式(I-F)的化合物是式(I-F-2)的化合物:

[1006] 

式(I-F-2)

[1007] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1008] m6是0或1;

[1009] a3是0或1;

[1010] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[1011] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

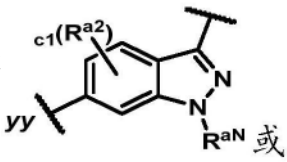
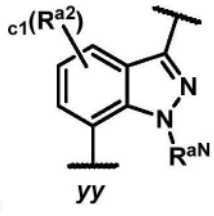
[1012] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;

[1013] L^{A4}选自:

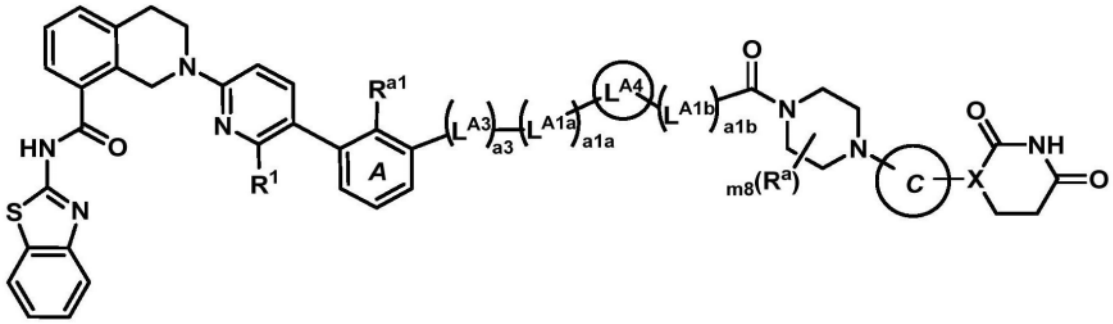
[1014] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[1015] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[1016] m8是0、1或2;并且

[1017] 环C是  或  ,其中c1是0或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[1018] 在一些实施方案中,式(I-F)的化合物是式(I-F-3)的化合物:

[1019] 

式(I-F-3)

[1020] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1021] R^1是C(O)OH或C(O)OC_{1-6}烷基;

[1022] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[1023] a3是0或1;

[1024] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[1025] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

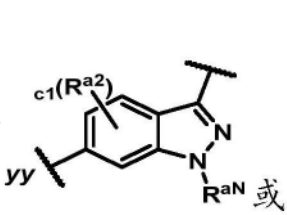
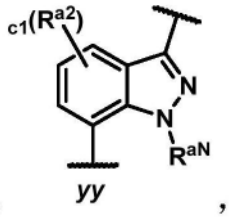
[1026] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

[1027] L^{A4}选自:

[1028] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[1029] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[1030] m8是0、1或2;并且

[1031] 环C是  或  ,其中c1是0或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[1032] 在式(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3)的一些实施方案中:

[1033] a3是1;

[1034] L^{A3}是-O-;

[1035] a1a是0;并且

[1036] L^{A4}选自:

[1037] 任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基;以及

[1038] 任选地被1至3个R^a取代的亚苯基。

[1039] 在式(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3)的一些实施方案中:

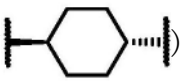
[1040] a3是1;

[1041] L^{A3}是-O-;

[1042] a1a是0;

[1043] a1b是3或4;

[1044] 每个L^{A1b}独立地选自:-CH_2-和-CH(Me)-,条件是0至1个L^{A1b}是-CH(Me)-;并且

[1045] L^{A4}选自: (例如 )和 。

[1046] 在式(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3)的一些实施方案中:

[1047] a3是1;

[1048] L^{A3}是-O-;

[1049] a1a是2、3或4;并且

[1050] L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。

[1051] 在式(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3)的一些实施方案中:

[1052] a3是1;

[1053] L^{A3}是-O-;

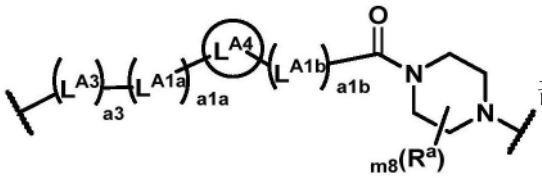
[1054] a1a是2、3或4;

[1055] 每个L^{A1a}是CH_2;

[1056] a1b是0、1或2;

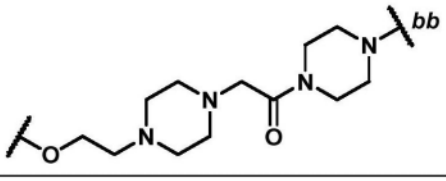
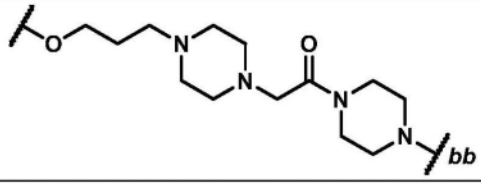
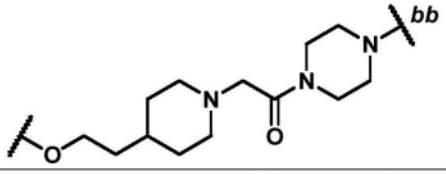
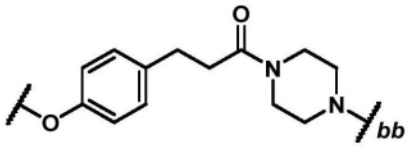
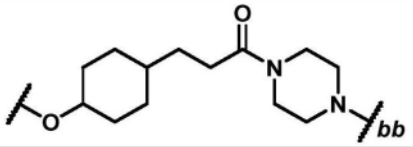
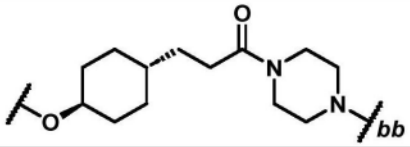
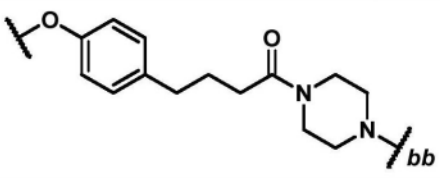
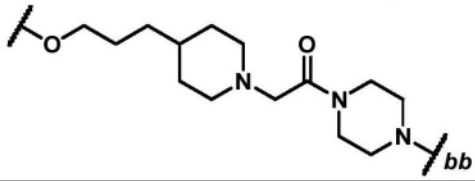
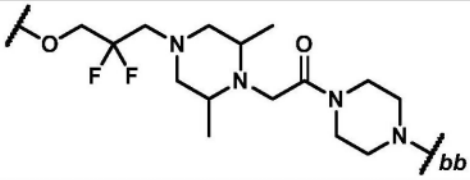
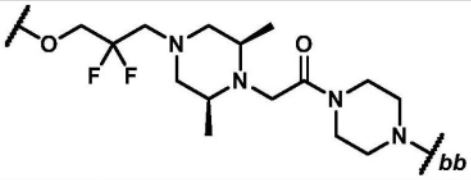
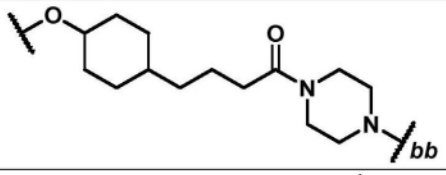
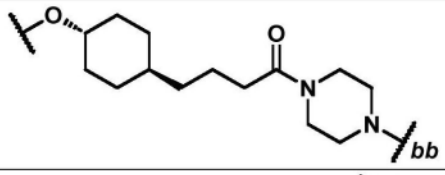
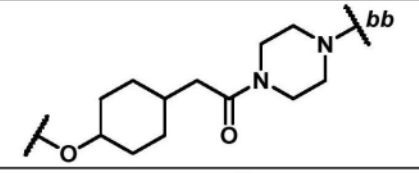
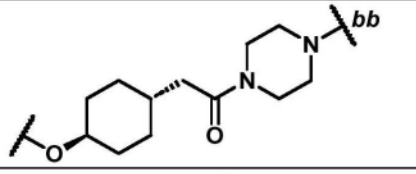
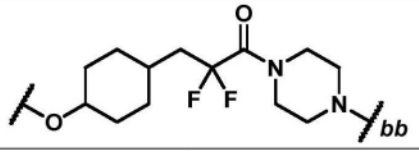
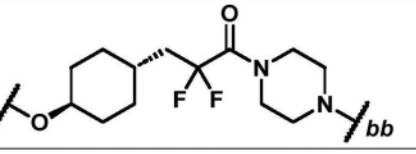
[1057] 每个L^{A1b}是CH_2;并且

[1058] L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至8元含氮亚杂环基。

[1059] 在式(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3)的一些实施方案中，  部分选自表(L-I-F)中描述的基团：

[1060] 表(L-I-F)

[1061]

[1062]

[1063] 其中bb表示与环C的附接点。

[1064] 在式(I-G)的一些实施方案中：

[1065] a3是1；

[1066] L^{A3}是-O-；

[1067] a1a是0；并且

[1068] L^{A4}选自：

[1069] 任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基；以及

[1070] 任选地被1至3个R^a取代的亚苯基。

[1071] 在式(I-G)的一些实施方案中：

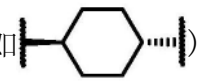
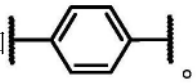
[1072] a3是1；

[1073] L^{A3}是-O-；

[1074] a1a是0；

[1075] a1b是3或4；

[1076] 每个L^{A1b}独立地选自：$-CH_2-$和-CH(Me)-，条件是0至1个L^{A1b}是-CH(Me)-；并且

[1077] L^{A4}选自： (例如 )和  。

[1078] 在式(I-G)的一些实施方案中：

[1079] a3是1；

[1080] L^{A3}是-O-；

[1081] a1a是2、3或4；并且

[1082] L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。

[1083] 在式(I-G-1)的一些实施方案中：

[1084] a3是1；

[1085] L^{A3}是-O-；

[1086] a1a是2、3或4；

[1087] 每个L^{A1a}是CH_2；

[1088] a1b是0、1或2；

[1089] 每个L^{A1b}是CH_2；并且

[1090] L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至8元含氮亚杂环基。

[1091] 在式(I-G)的一些实施方案中：

[1092] a3是1；

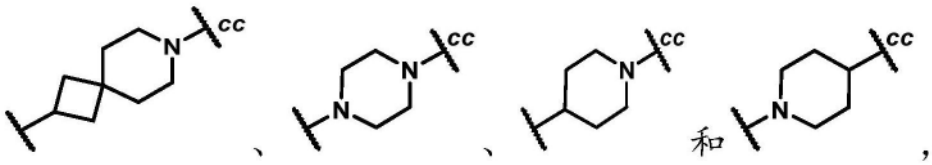
[1093] L^{A3}是-O-；

[1094] a1a是2、3或4；

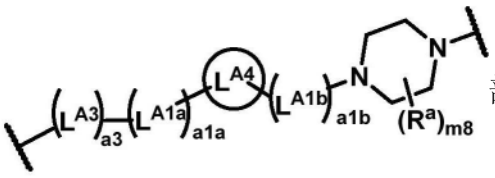
[1095] 每个L^{A1a}是CH_2；

[1096] a1b是0、1或2；

[1097] 每个L^{A1b}是CH_2;并且

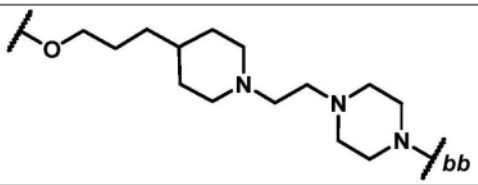
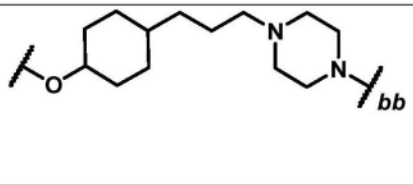
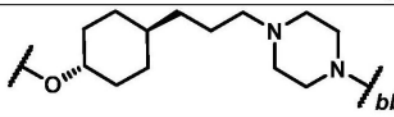
[1098] L^{A4}选自: 

[1099] 其中cc表示与L^{A1b}的附接点。

[1100] 在式(I-G)的一些实施方案中,  部分选自表(L-I-G)中描述的基团:

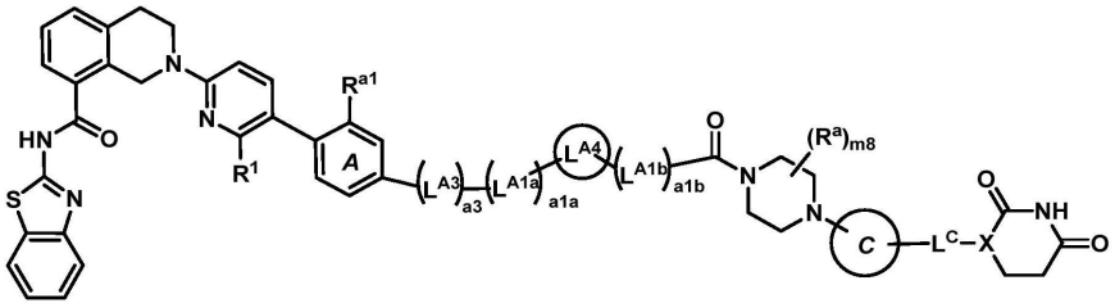
[1101] 表(L-I-G)

[1102]

[1103] 其中bb表示与环C的附接点。

[1104] 在一些实施方案中,式(I-H)的化合物是式(I-H-1)的化合物:

[1105] 

式(I-H-1)

[1106] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1107] R^1是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基;

[1108] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[1109] a3是0或1;

[1110] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[1111] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[1112] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;以及

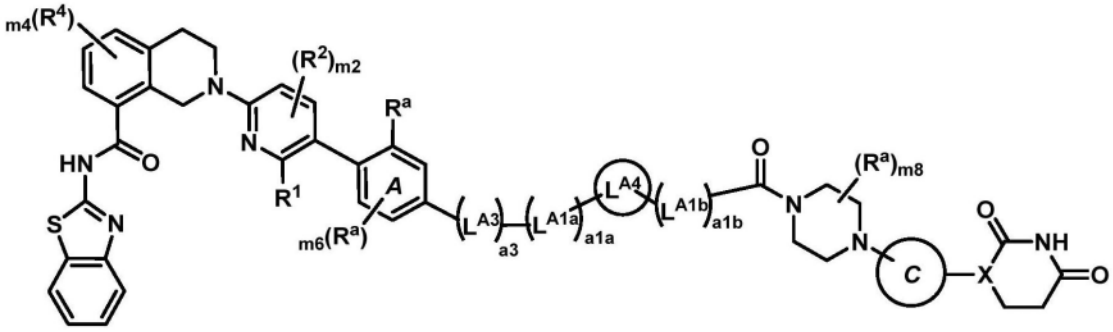
[1113] L^{A4}选自:

[1114] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[1115] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[1116] m8是0、1或2。

[1117] 在一些实施方案中,L是(L-4);并且式(I)的化合物是式(I-H-2)的化合物:

[1118] 

式(I-H-2)

[1119] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1120] m6是0或1;

[1121] a3是0或1;

[1122] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[1123] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

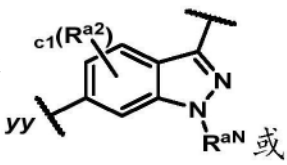
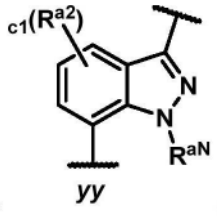
[1124] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;

[1125] L^{A4}选自:

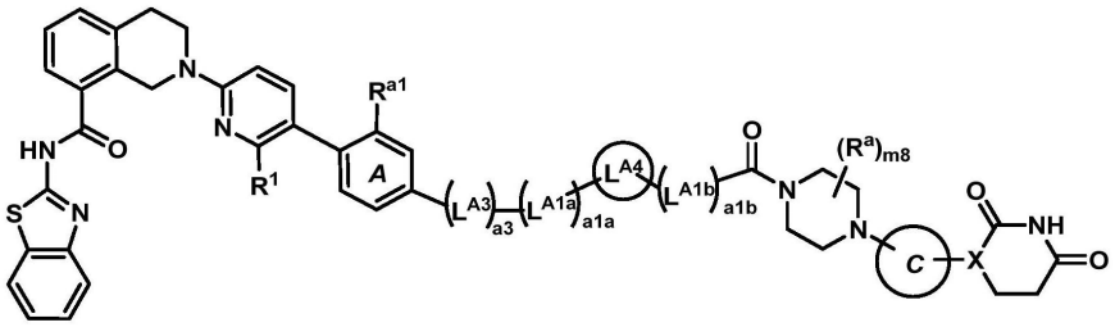
[1126] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[1127] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[1128] m8是0、1或2;并且

[1129] 环C是  或  ,其中c1是0或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[1130] 在一些实施方案中,L是(L-4);并且式(I)的化合物是式(I-H-3)的化合物:

[1131] 

式(I-H-3)

[1132] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1133] R^1是C(O)OH或C(O)OC_{1-6}烷基;

[1134] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[1135] a3是0或1;

[1136] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[1137] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

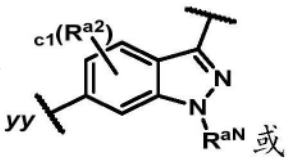
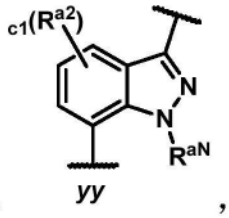
[1138] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

[1139] L^{A4}选自:

[1140] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[1141] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[1142] m8是0、1或2;并且

[1143] 环C是  或  ,其中c1是0或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[1144] 在式(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)的一些实施方案中:

[1145] a3是1;

[1146] L^{A3}是-O-;

[1147] a1a是0;并且

[1148] L^{A4}选自:

[1149] 任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基;以及

[1150] 任选地被1至3个R^a取代的亚苯基。

[1151] 在式(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)的一些实施方案中:

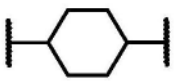
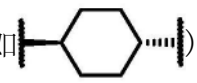
[1152] a3是1;

[1153] L^{A3}是-O-;

[1154] a1a是0;

[1155] a1b是3或4;

[1156] 每个L^{A1b}独立地选自:-CH_2-和-CH(Me)-,条件是0至1个L^{A1b}是-CH(Me)-;并且

[1157] L^{A4}选自:  (例如 )和 。

[1158] 在式(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)的一些实施方案中:

[1159] a3是1;

[1160] L^{A3}是-O-;

[1161] a1a是2、3或4;并且

[1162] L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。

[1163] 在式(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)的一些实施方案中:

[1164] a3是1;

[1165] L^{A3}是-O-;

[1166] a1a是2、3或4;

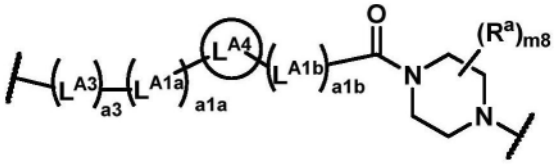
[1167] 每个L^{A1a}是CH_2;

[1168] a1b是0、1或2;

[1169] 每个L^{A1b}是CH_2;并且

[1170] L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至8元含氮亚杂环基。

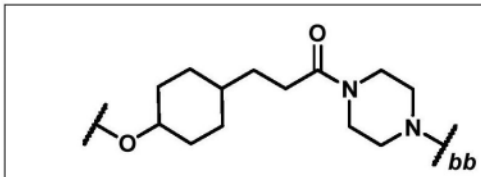
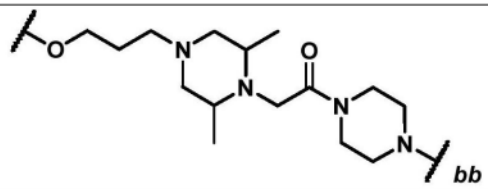
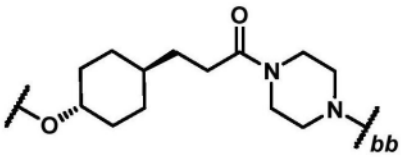
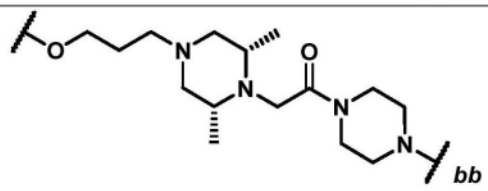
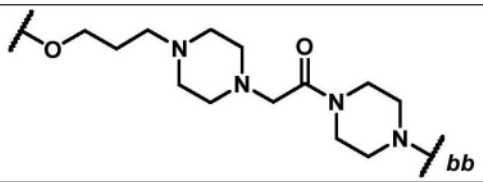
[1171] 在式(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)的一些实施方案中，



部分选自表(L-I-H)中描述的基团：

[1172] 表(L-I-H)

[1173]

[1174] 其中bb表示与环C的附接点。

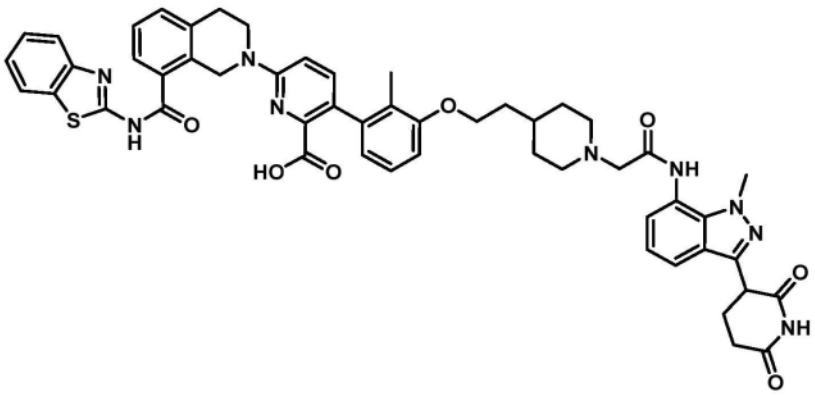
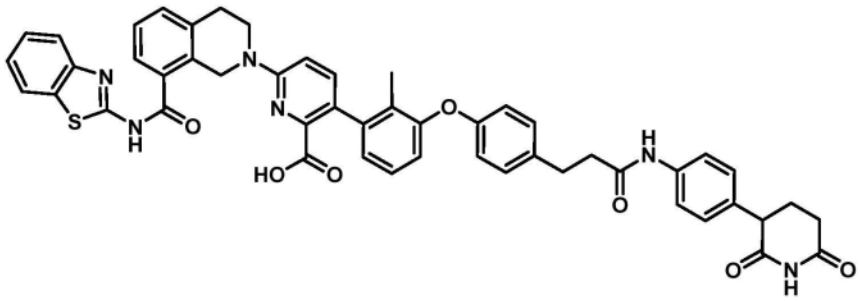
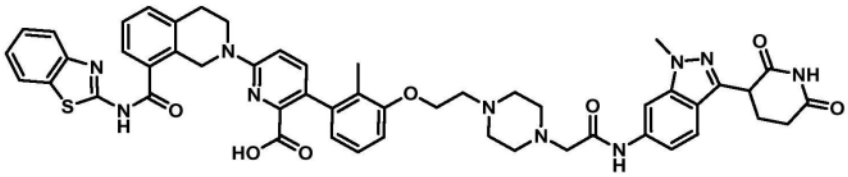
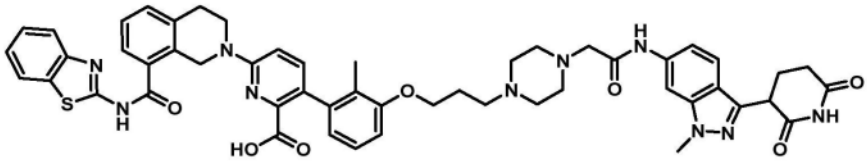
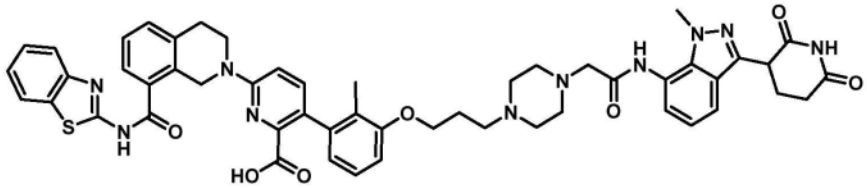
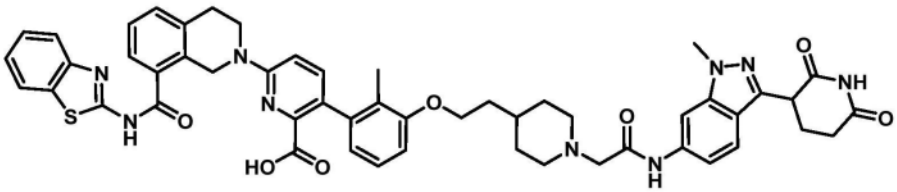
[1175] 在一些实施方案中,化合物选自表C1中的化合物,或其药学上可接受的盐。

[1176] 表C1

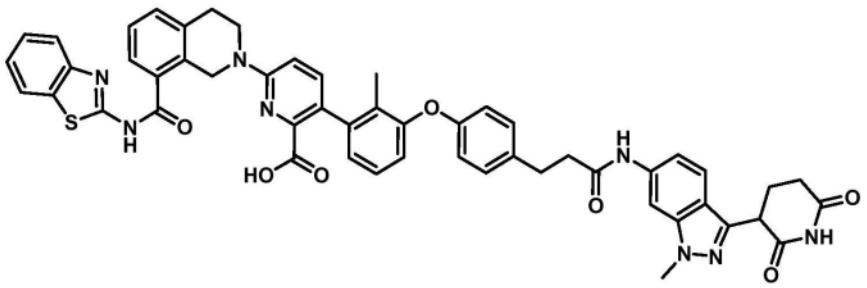
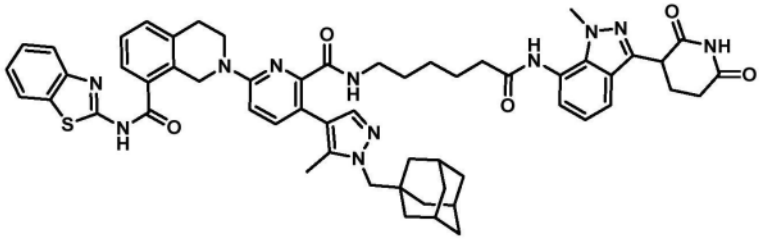
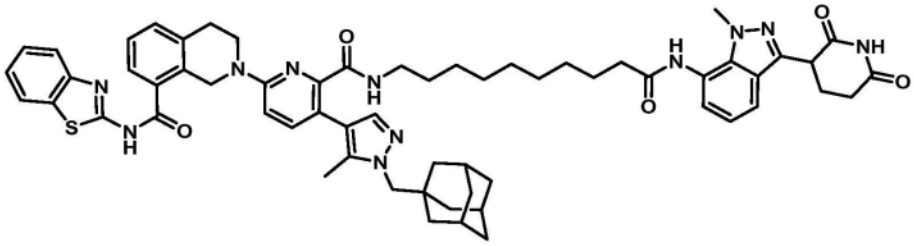
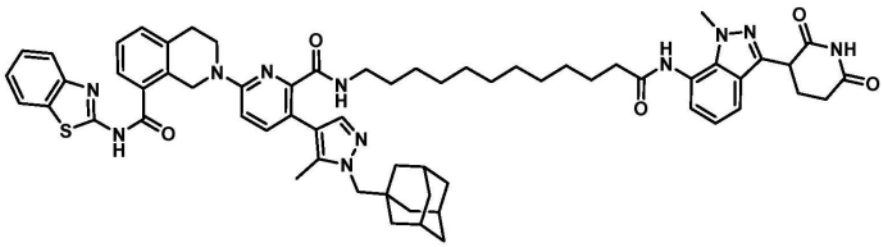
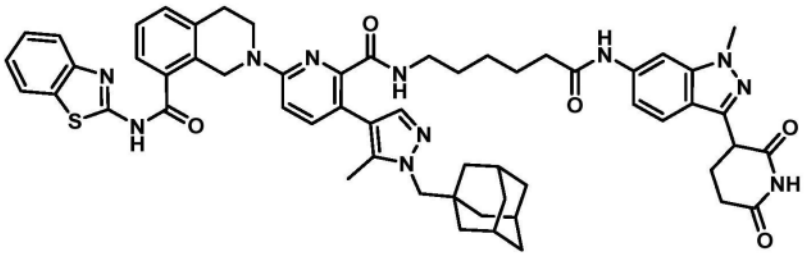
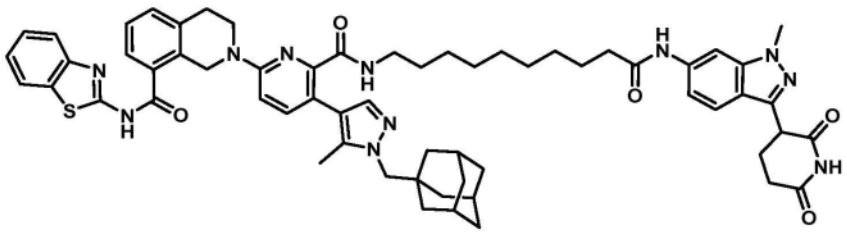
[1177]

编号	化合物结构

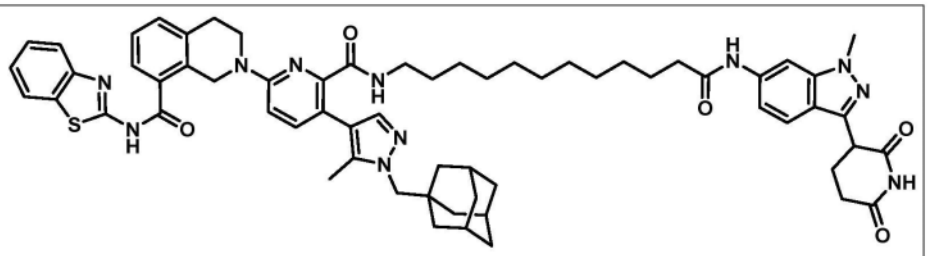
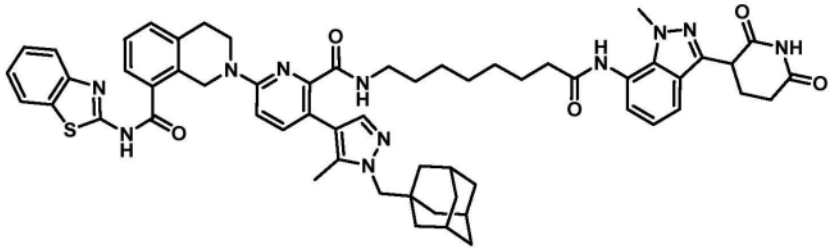
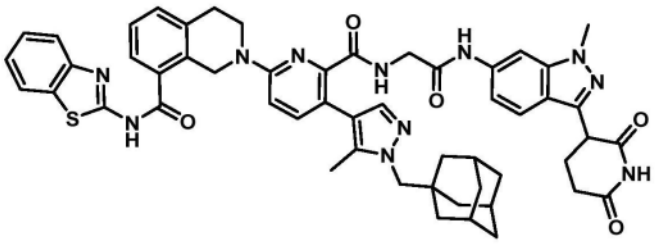
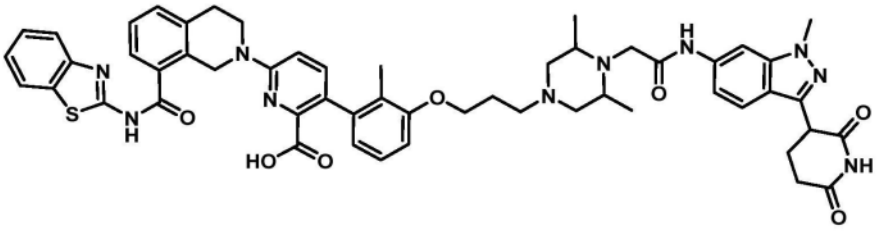
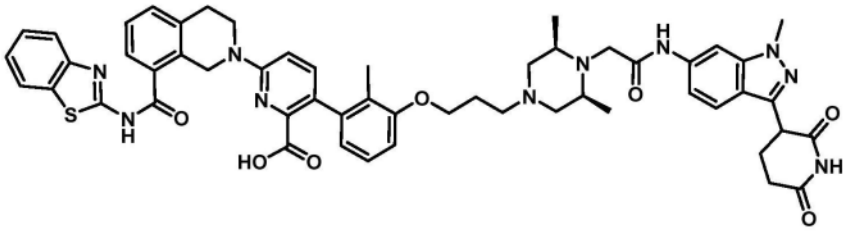
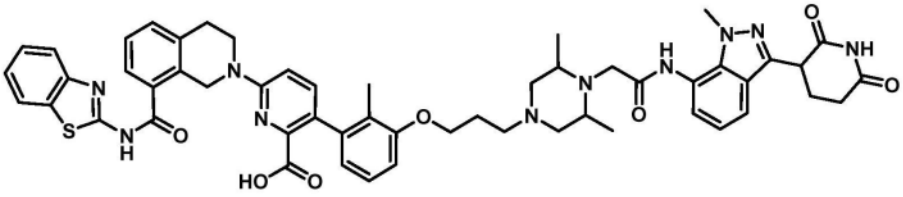
[1178]

101	
102	
103	
104	
105	
106	

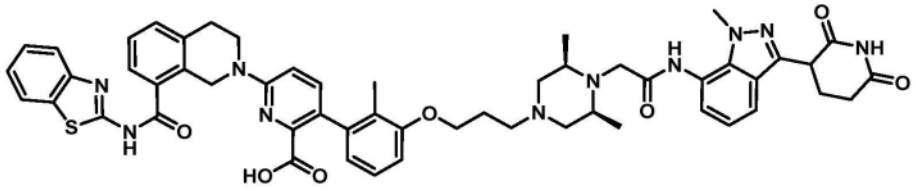
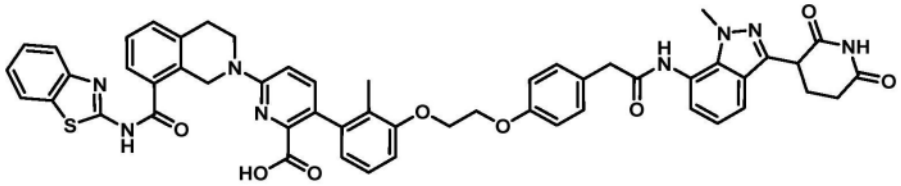
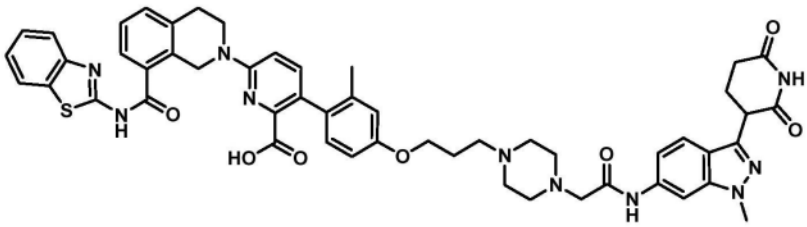
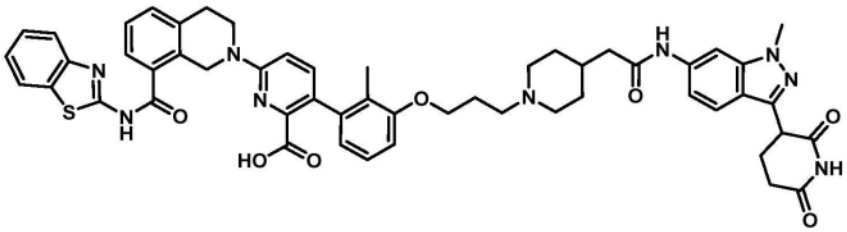
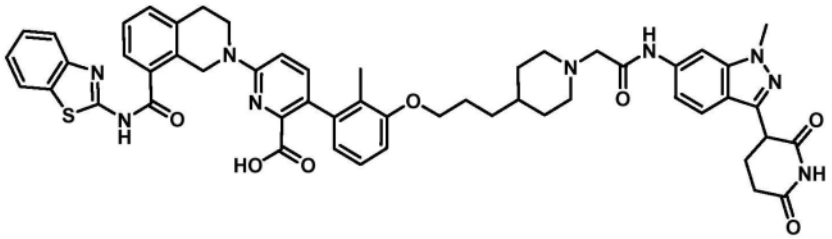
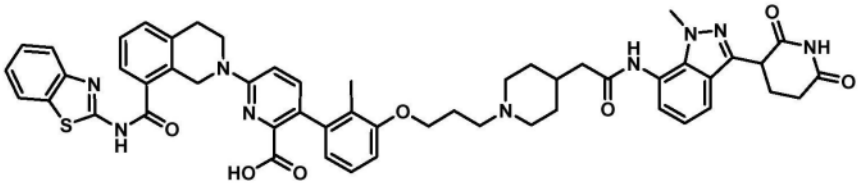
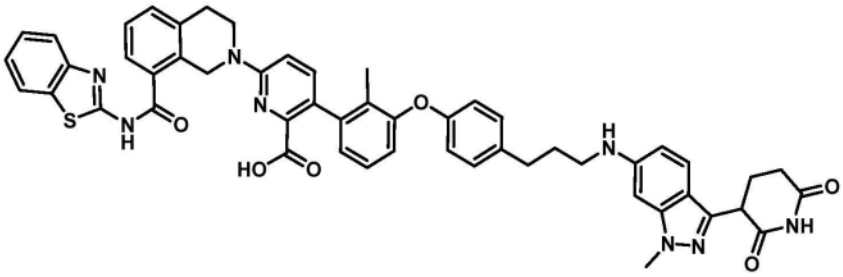
[1179]

107	
108	
109	
110	
111	
112	

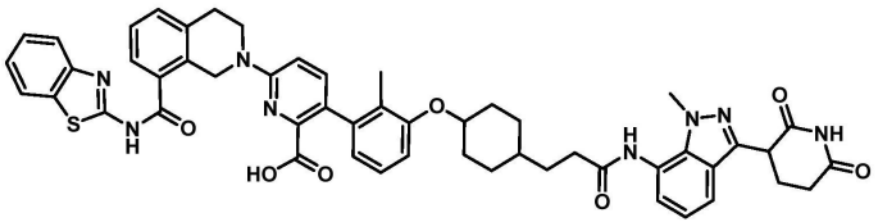
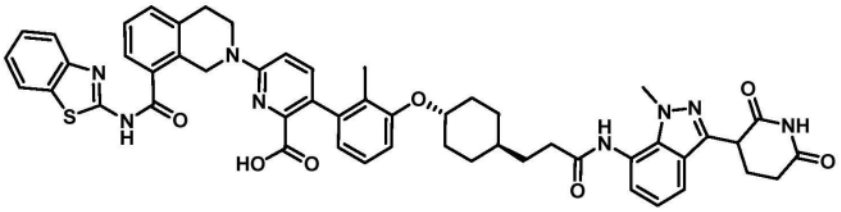
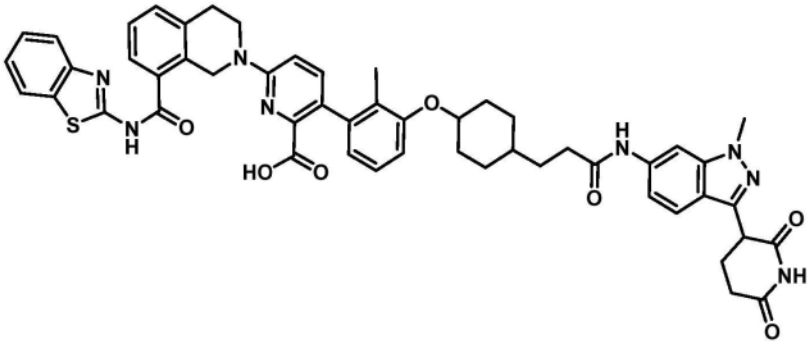
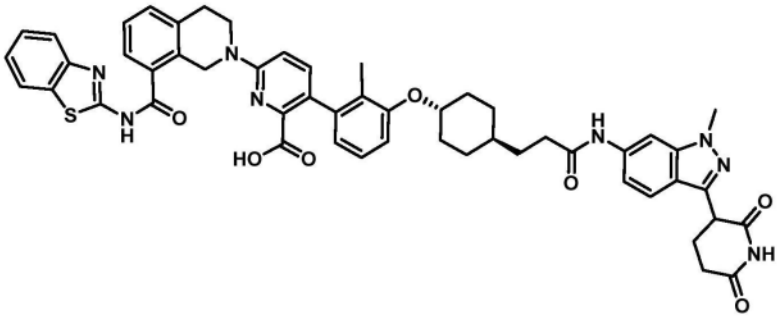
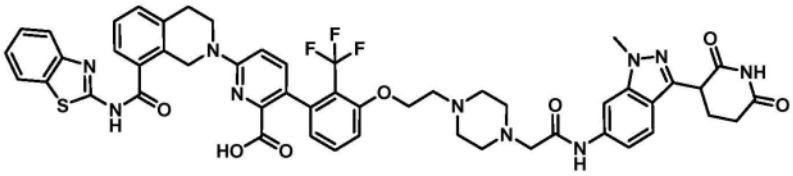
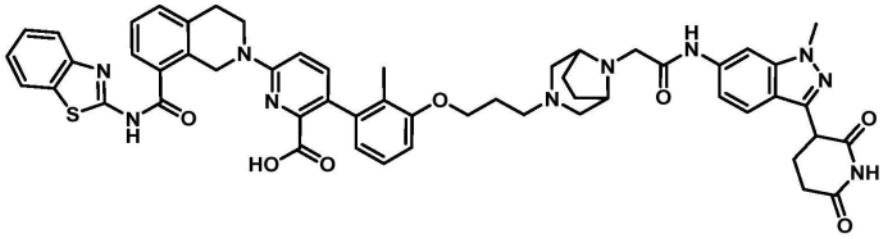
[1180]

113	
114	
115	
116	
116a	
117	

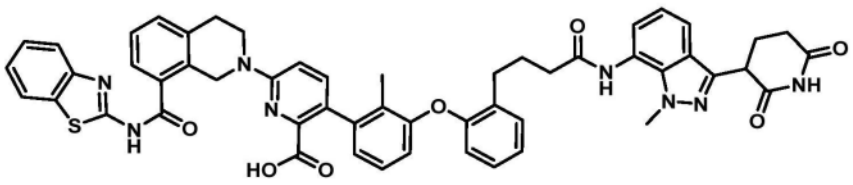
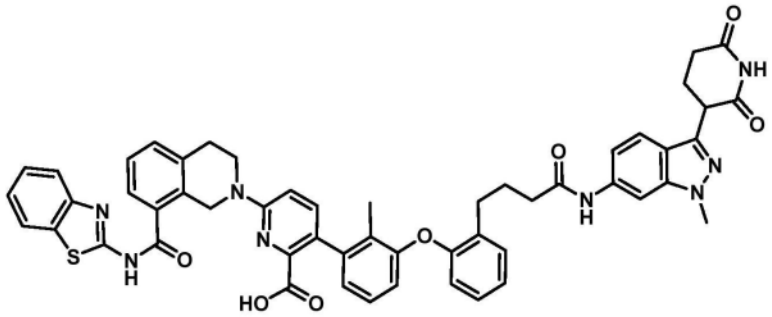
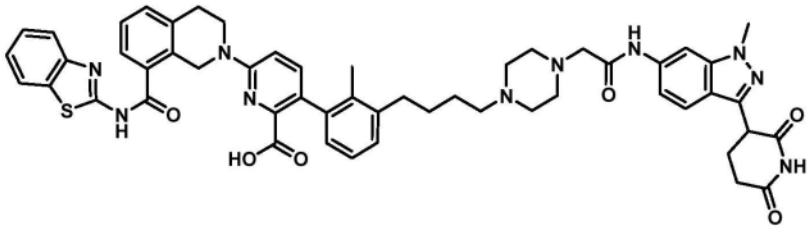
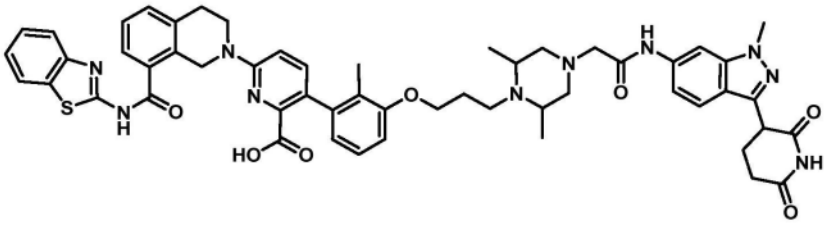
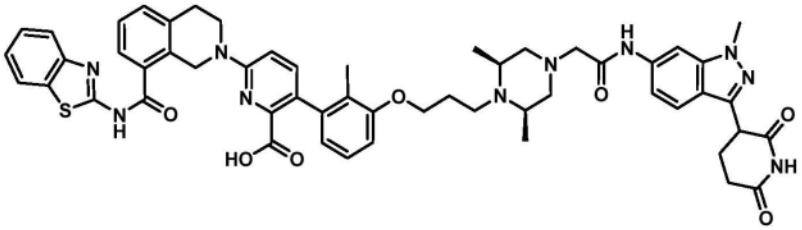
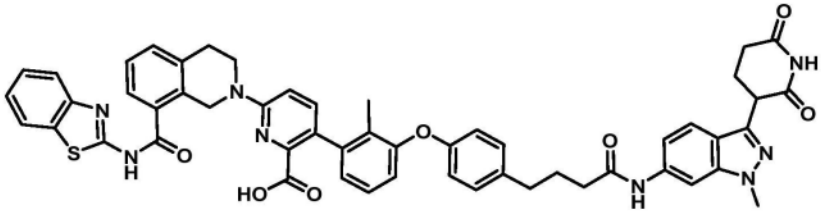
[1181]

117a	
118	
119	
120	
121	
122	
123	

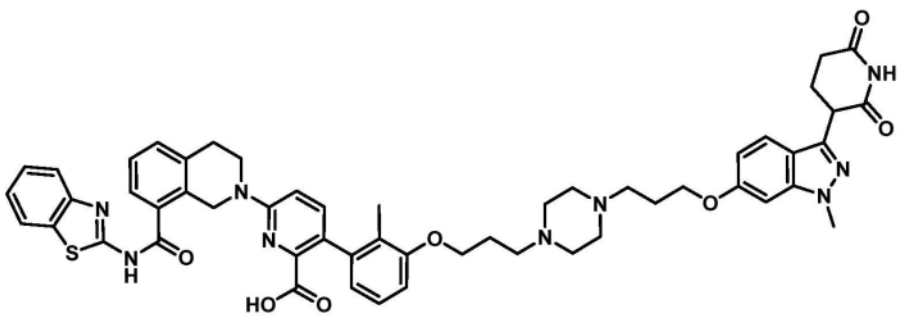
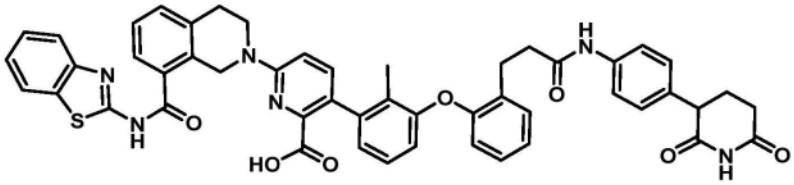
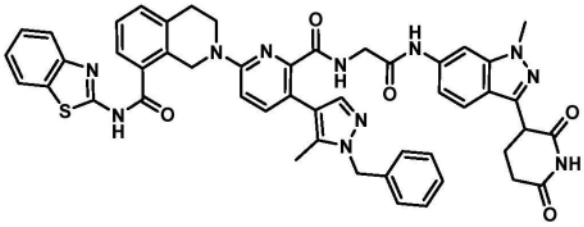
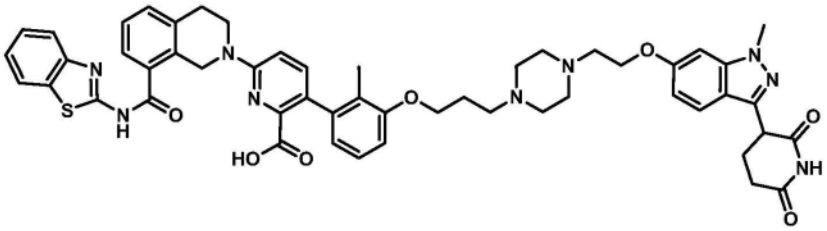
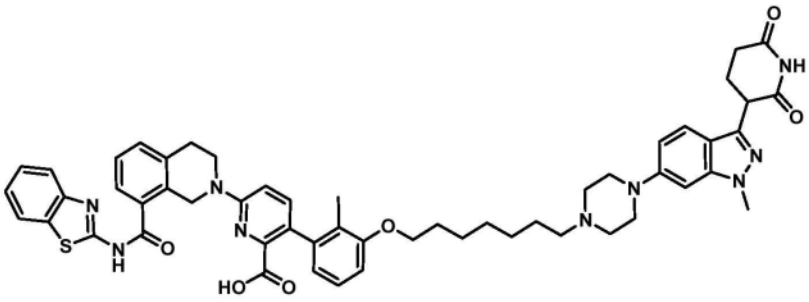
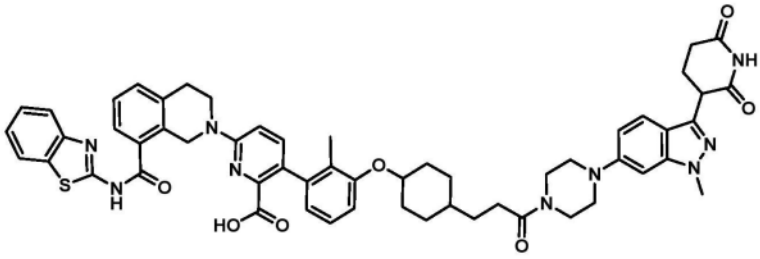
[1182]

124	
124a	
125	
125a	
126	
127	

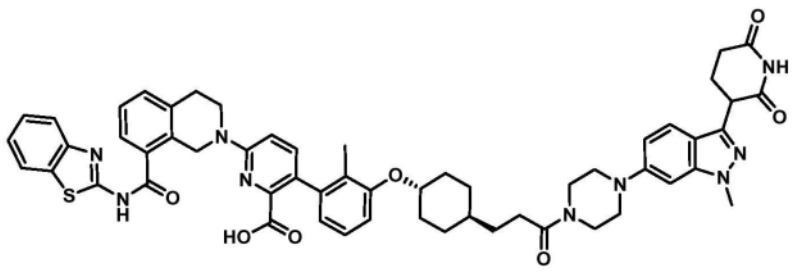
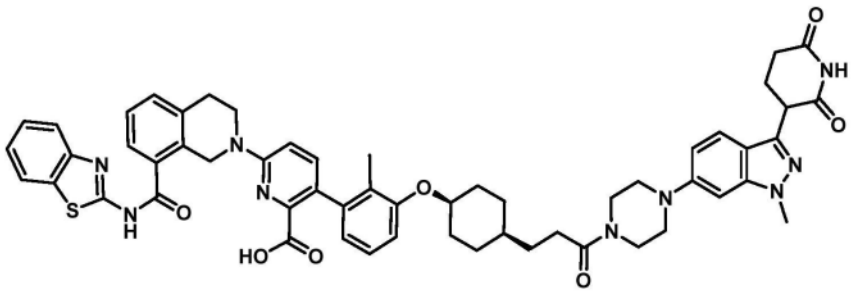
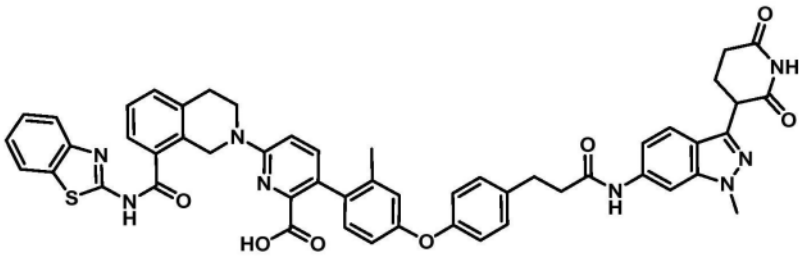
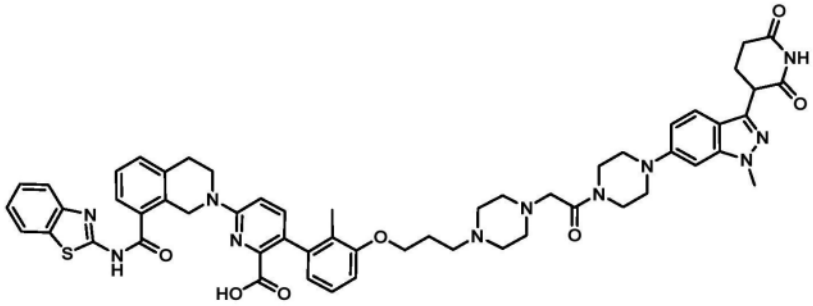
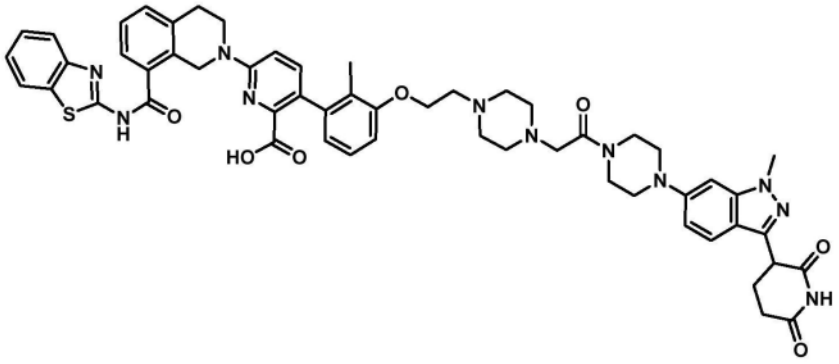
[1183]

128	
129	
130	
131	
131a	
132	

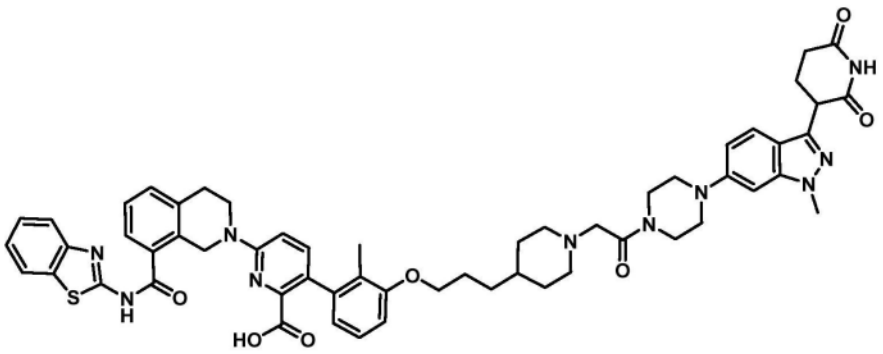
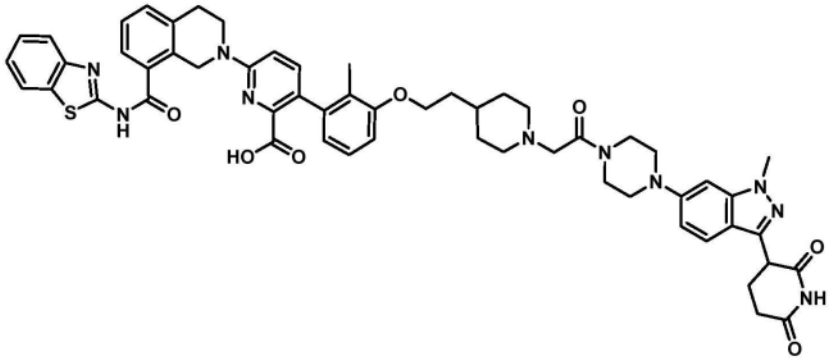
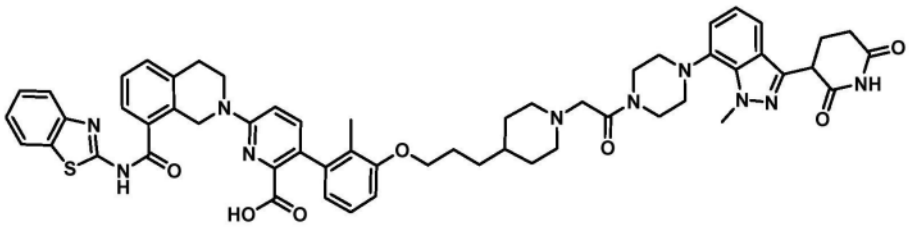
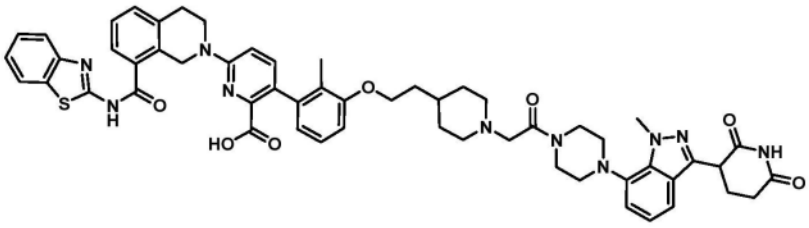
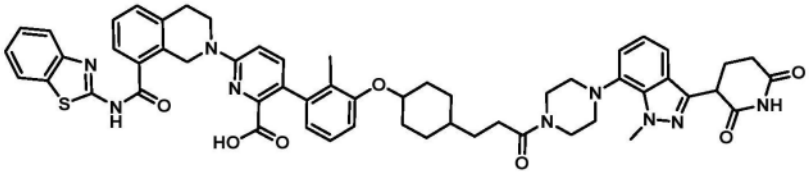
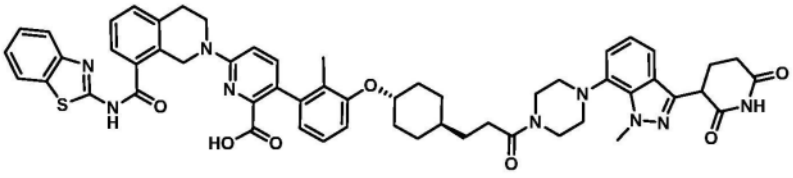
[1184]

133	
134	
135	
136	
137	
138	

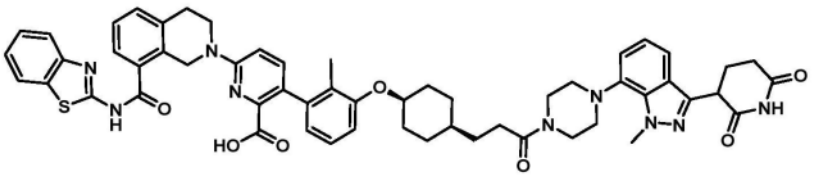
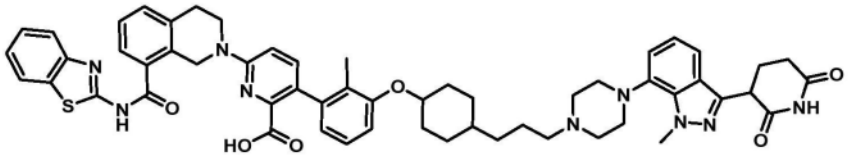
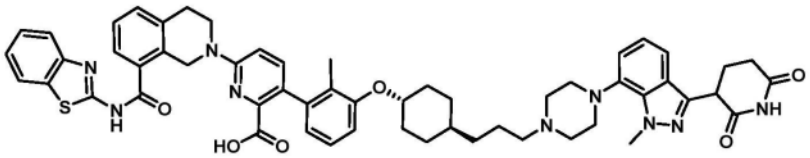
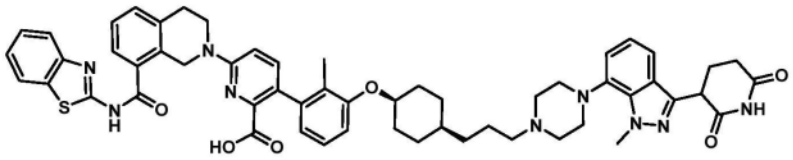
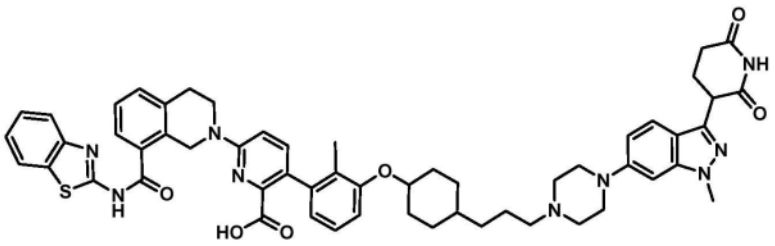
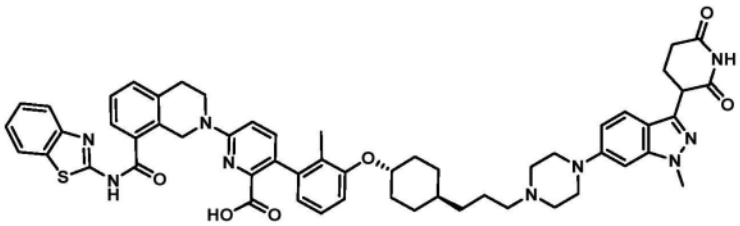
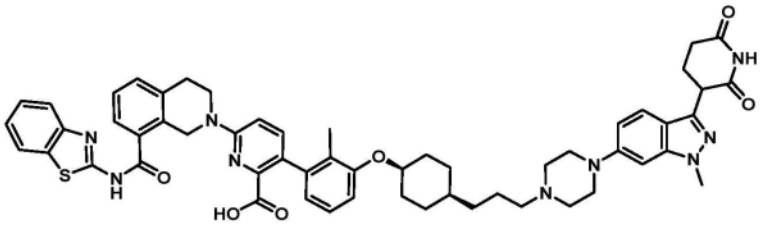
[1185]

138a	
138b	
139	
140	
141	

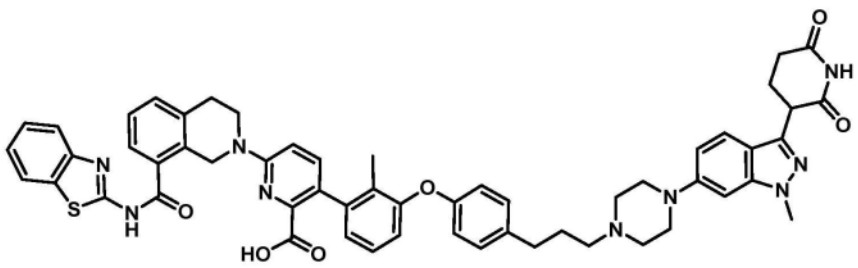
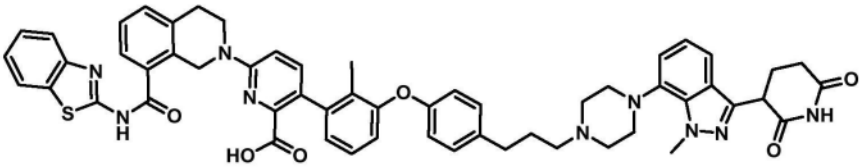
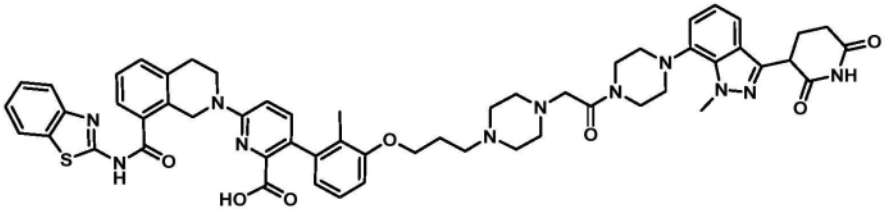
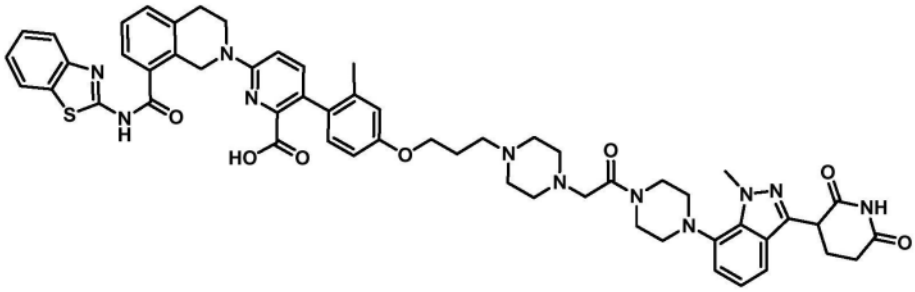
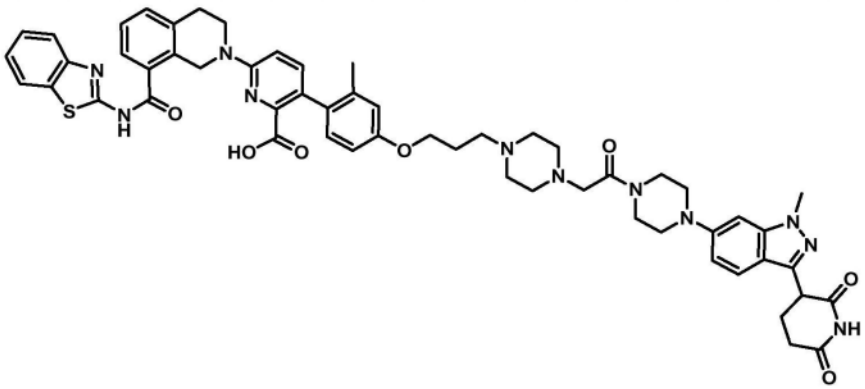
[1186]

142	
143	
144	
145	
146	
146a	

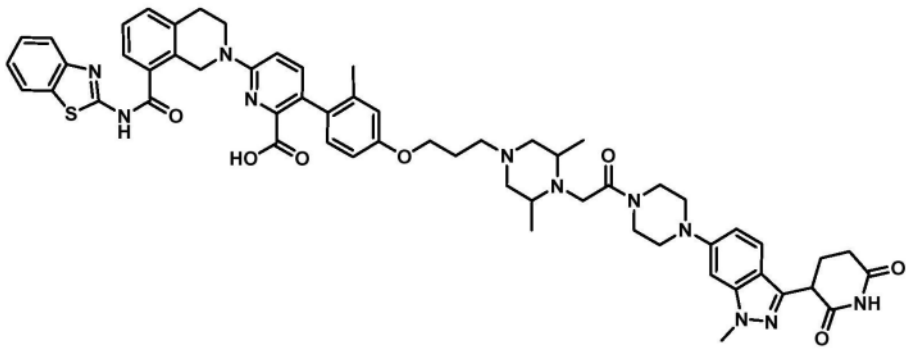
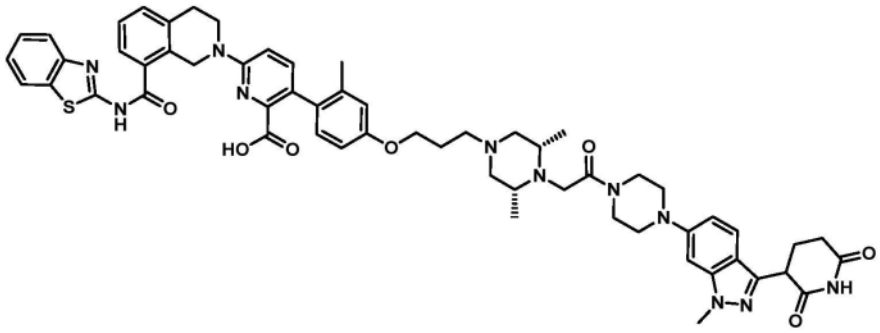
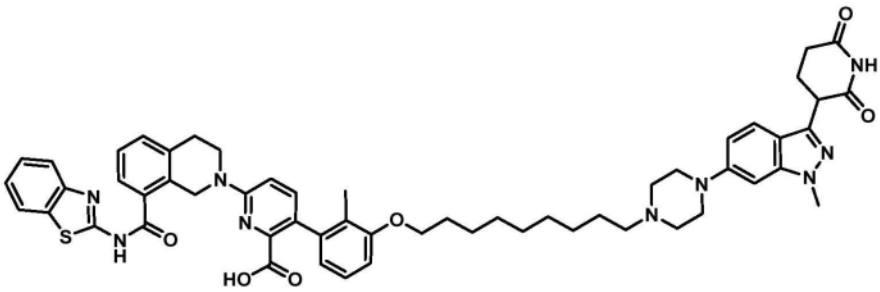
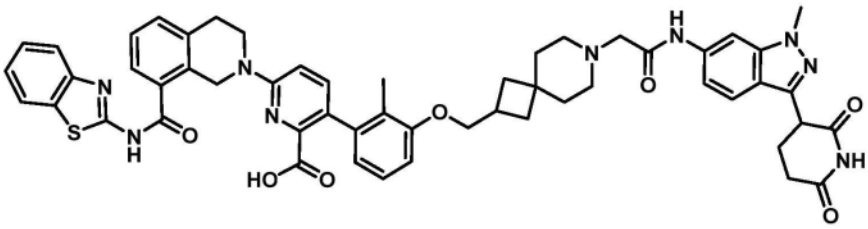
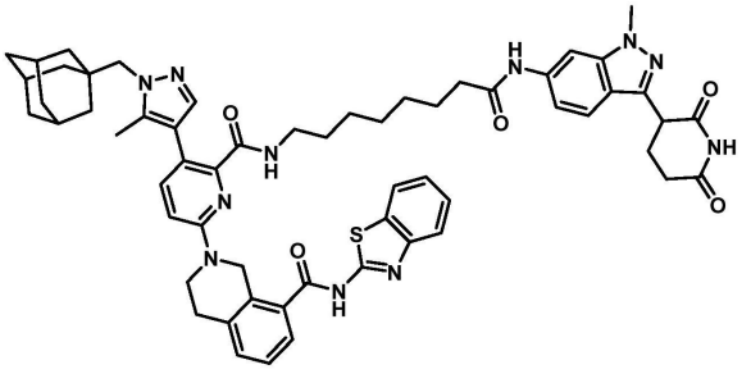
[1187]

146b	
147	
147a	
147b	
148	
148a	
148b	

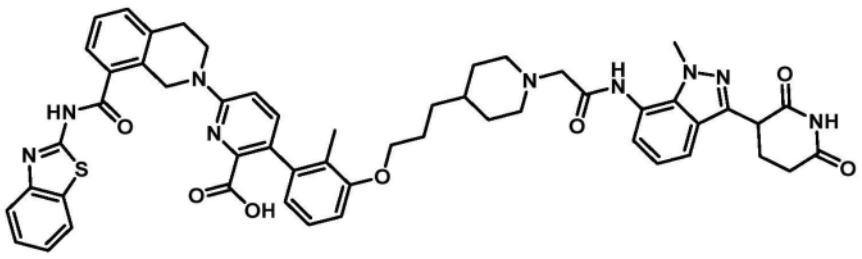
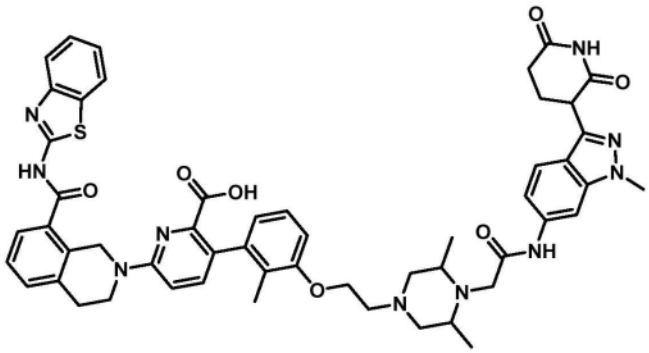
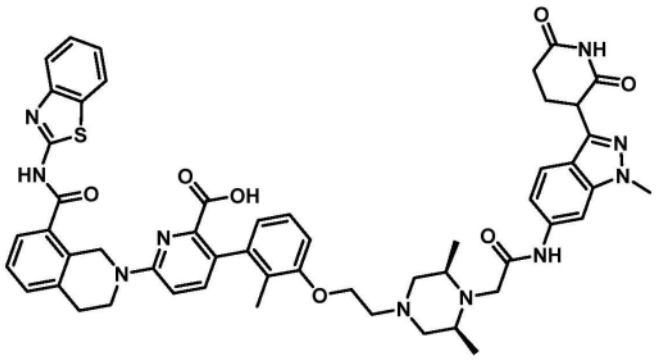
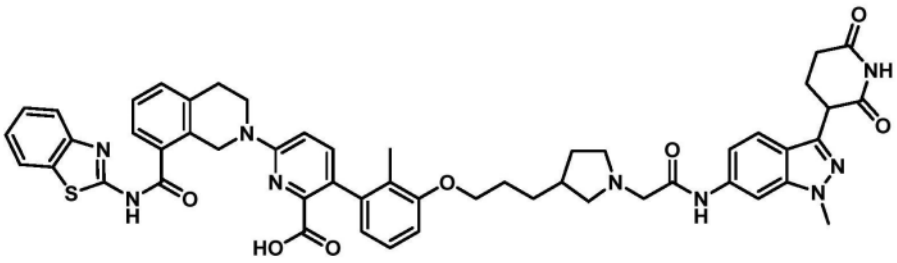
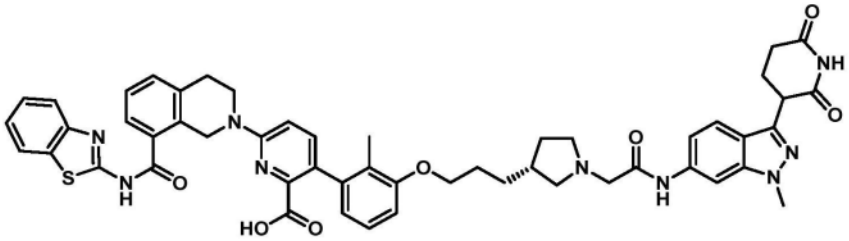
[1188]

149	
150	
151	
152	
153	

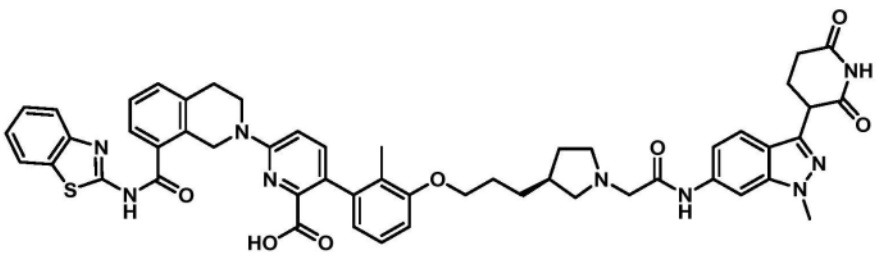
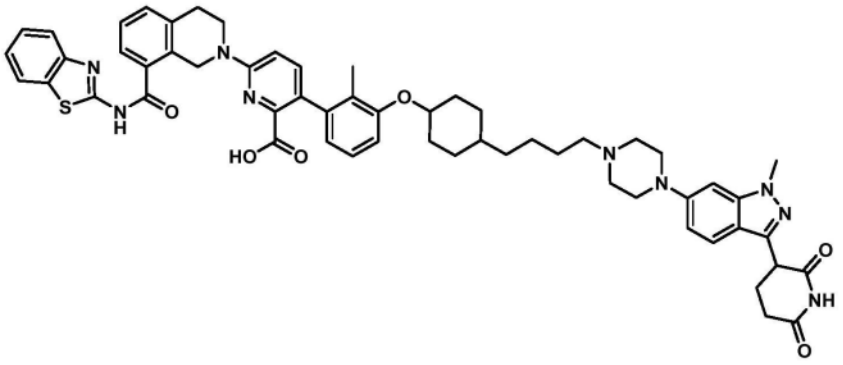
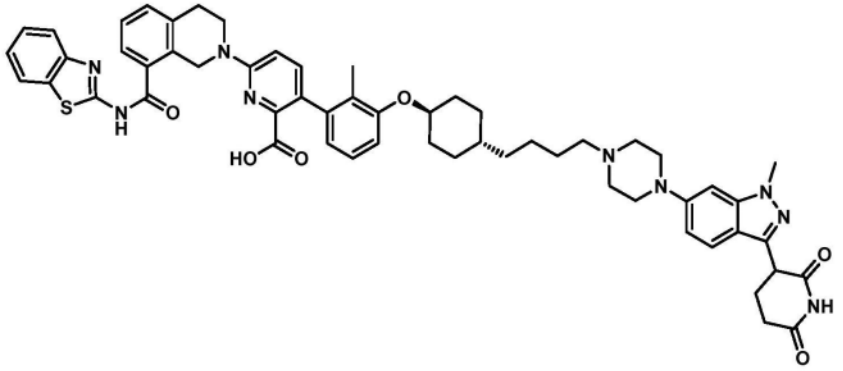
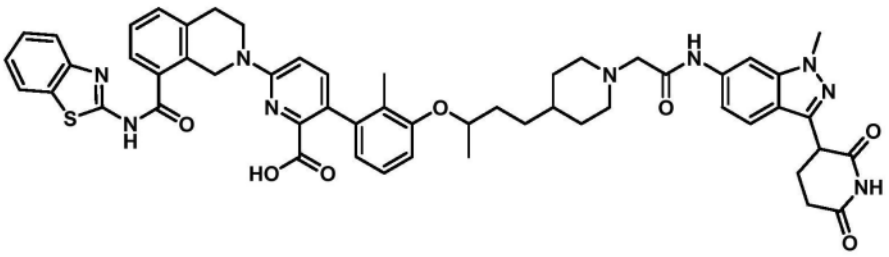
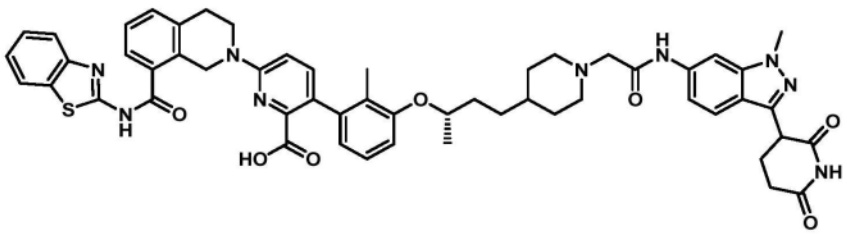
[1189]

154	
154a	
155	
156	
157	

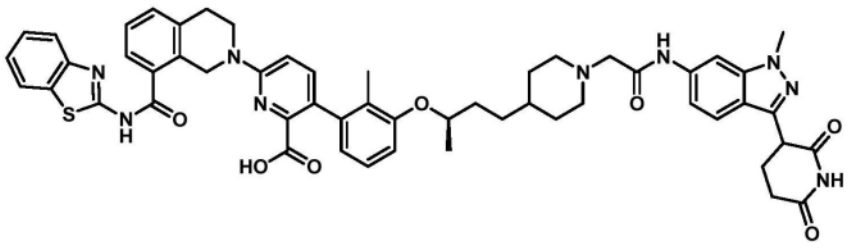
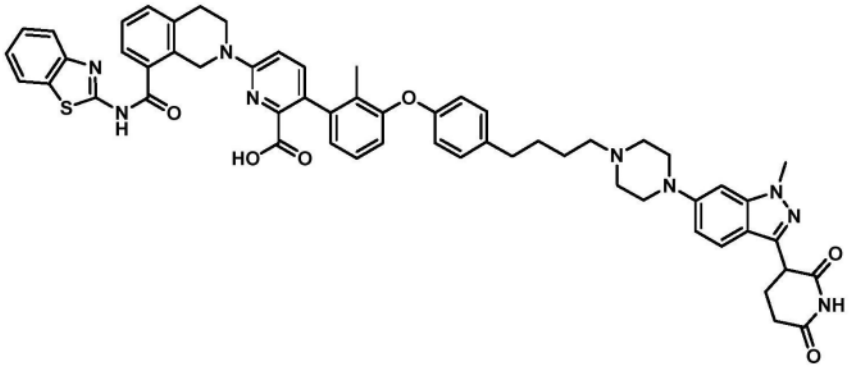
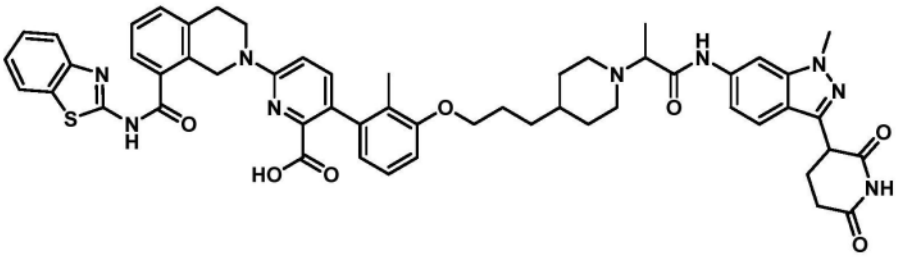
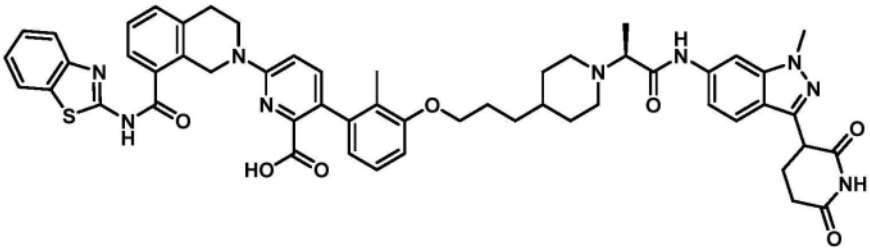
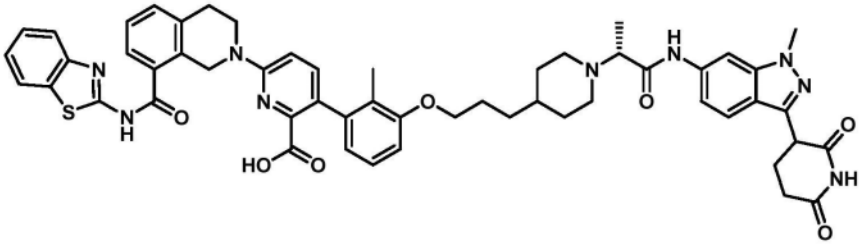
[1190]

158	
159	
159a	
160	
160a	

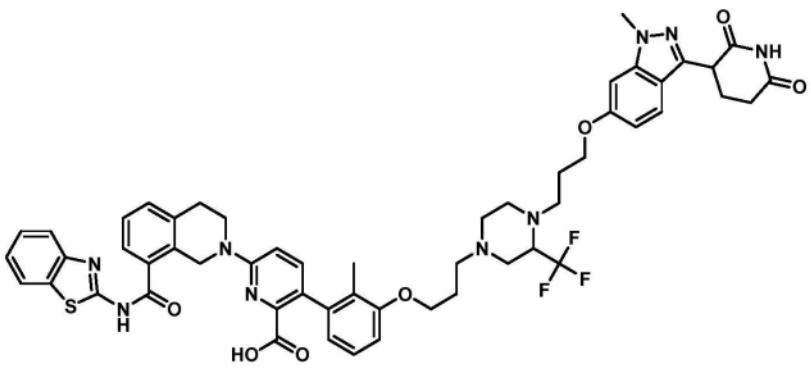
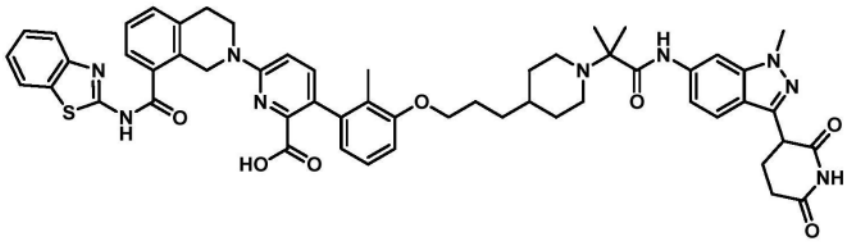
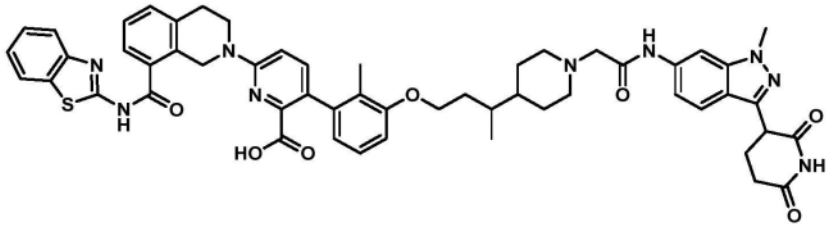
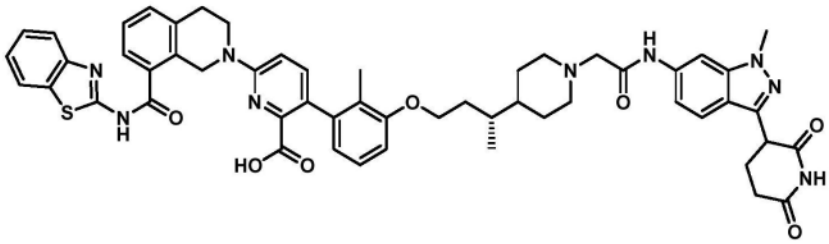
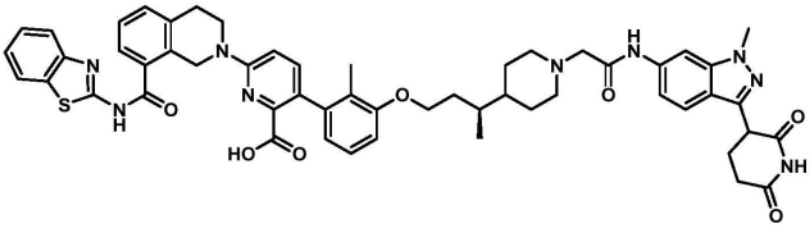
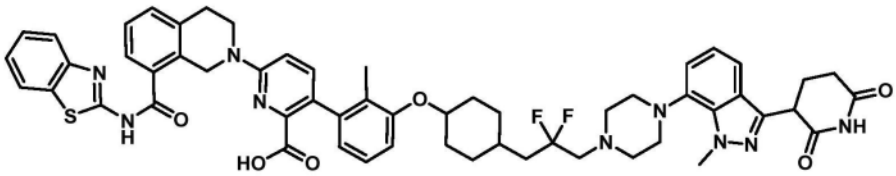
[1191]

160b	
161	
161a	
162	
162a	

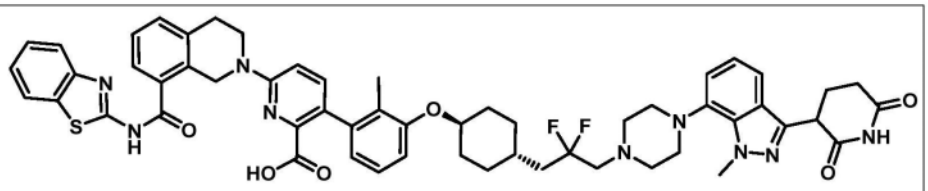
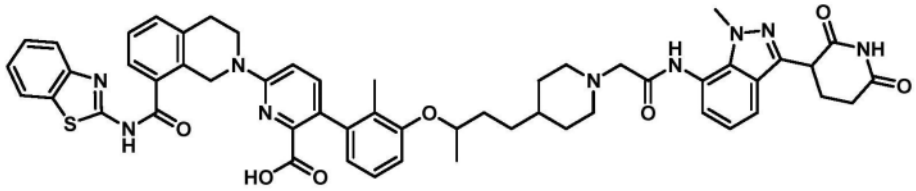
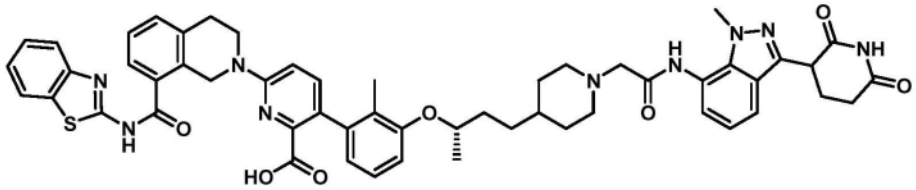
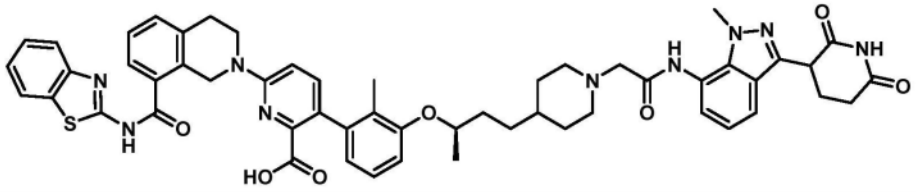
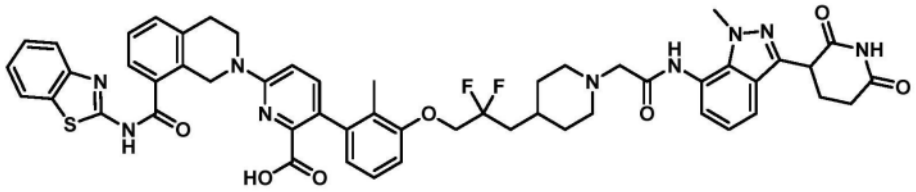
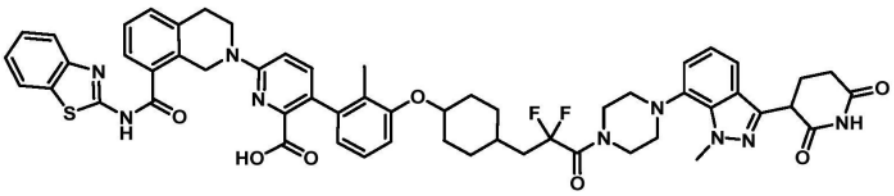
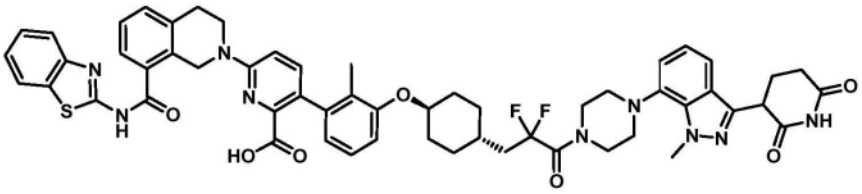
[1192]

162b	
163	
164	
164a	
164b	

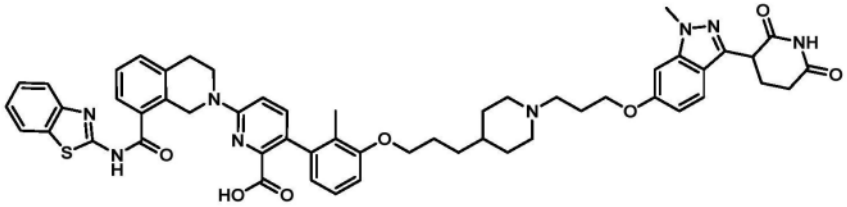
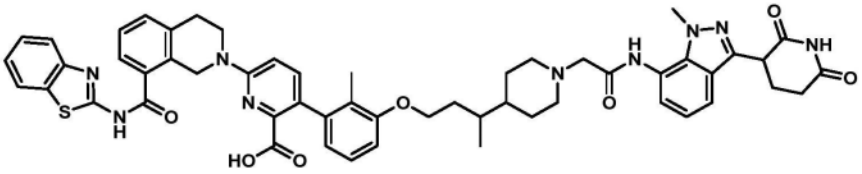
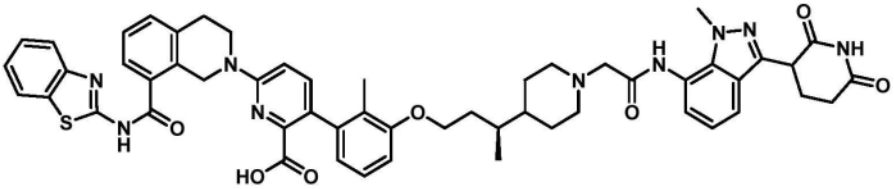
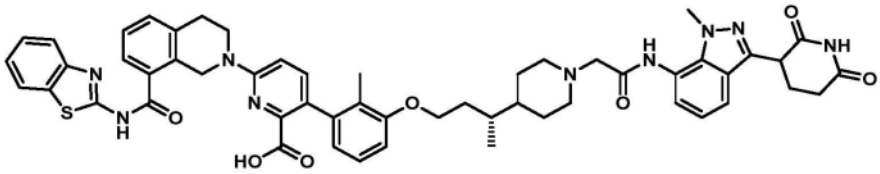
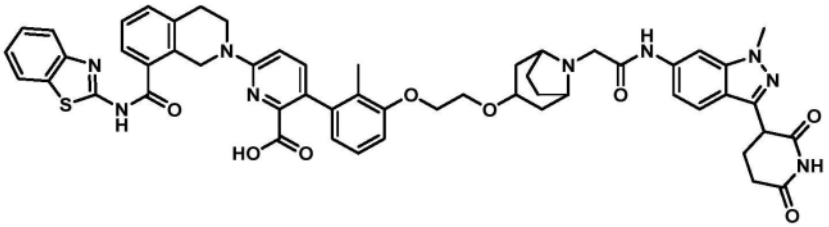
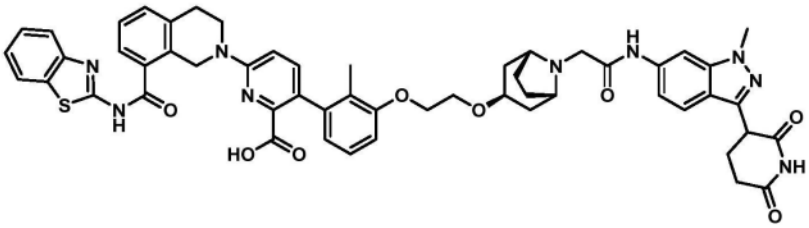
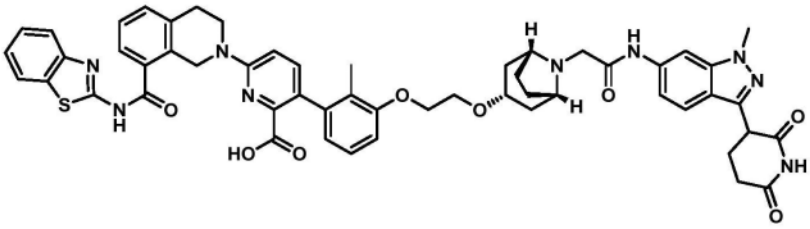
[1193]

165	
166	
167	
167a	
167b	
168	

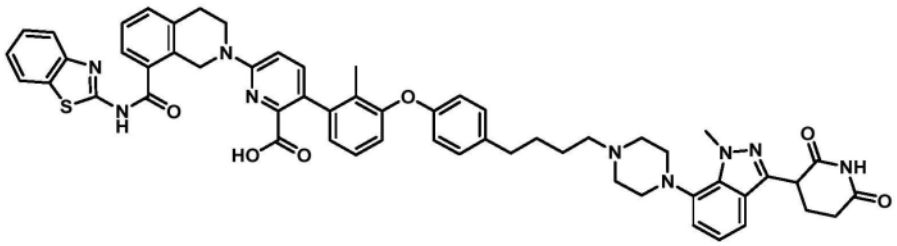
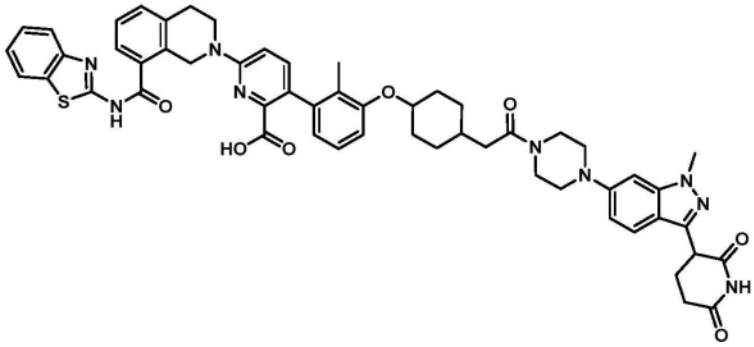
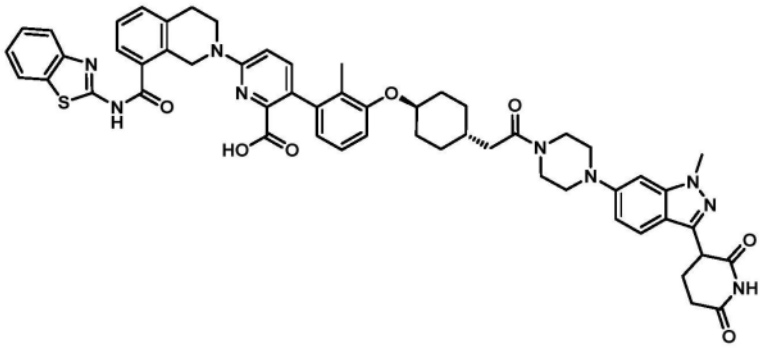
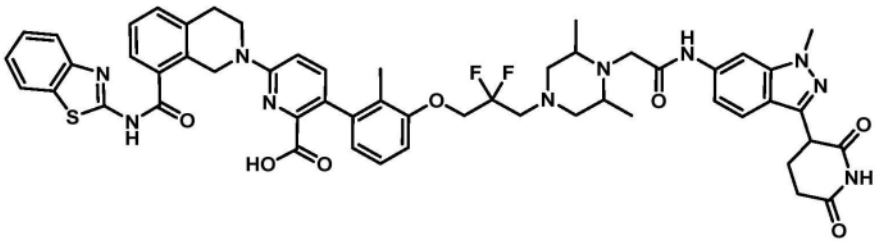
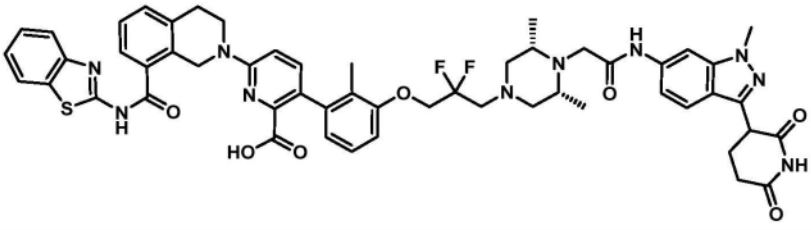
[1194]

168a	
169	
169a	
169b	
170	
171	
171a	

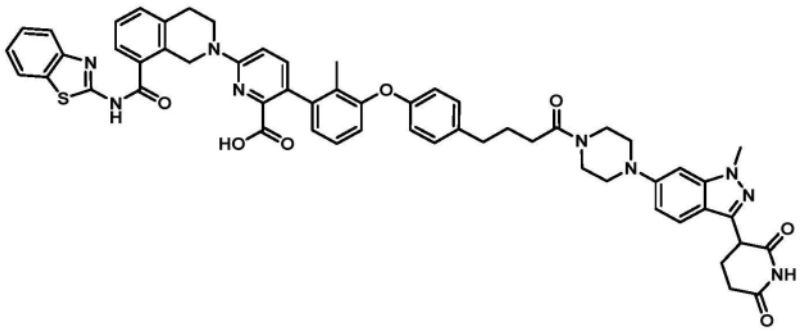
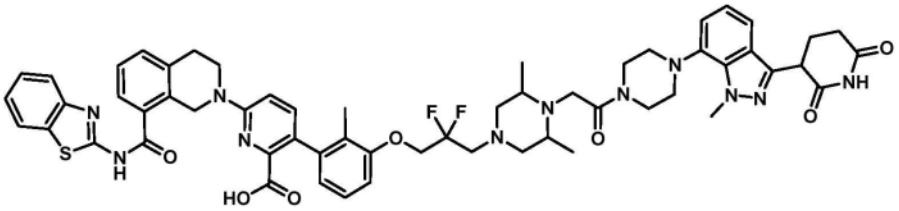
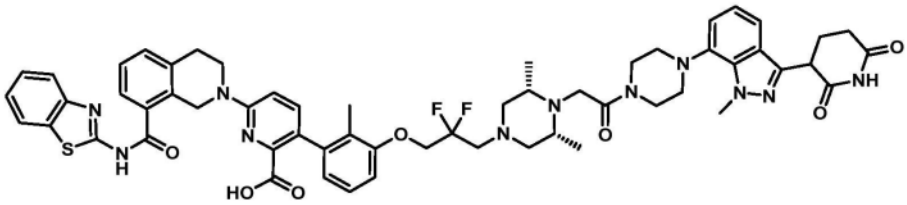
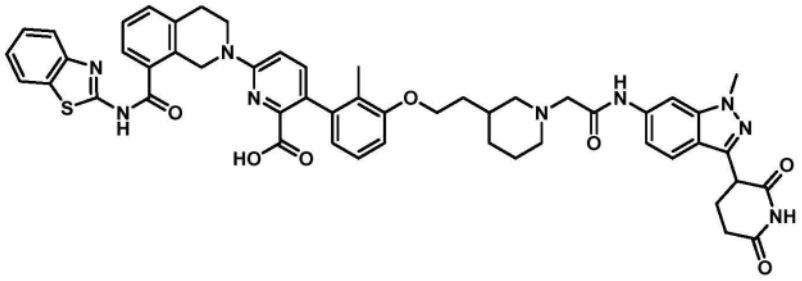
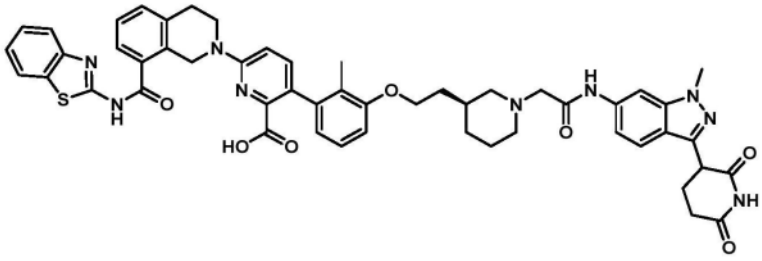
[1195]

172	
173	
173a	
173b	
174	
174a	
174b	

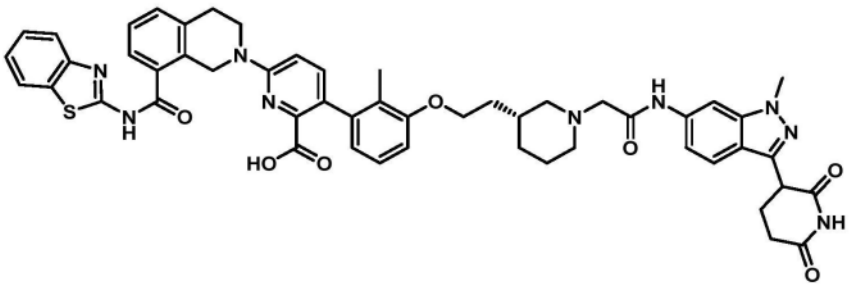
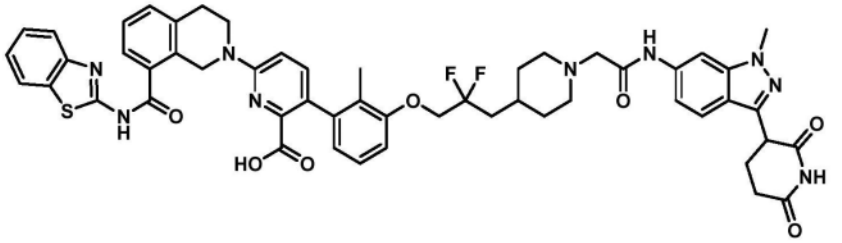
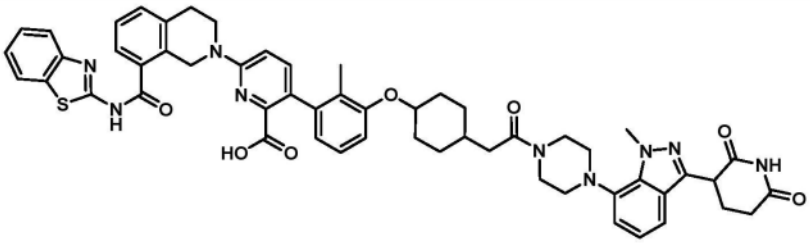
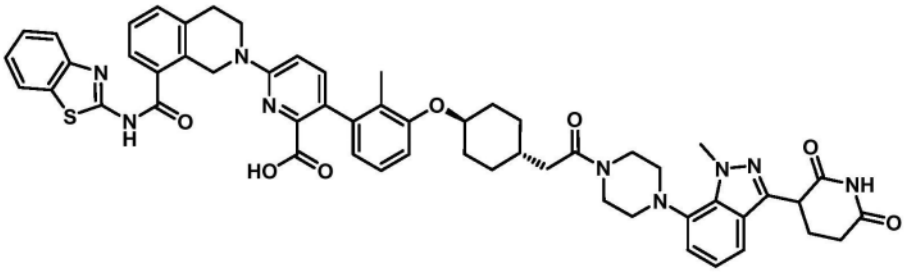
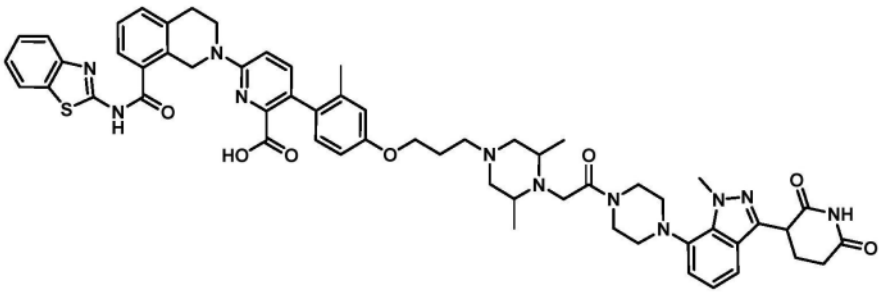
[1196]

175	
176	
176a	
177	
177a	

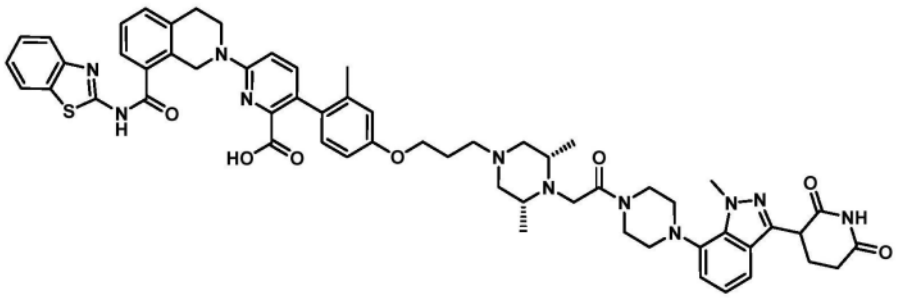
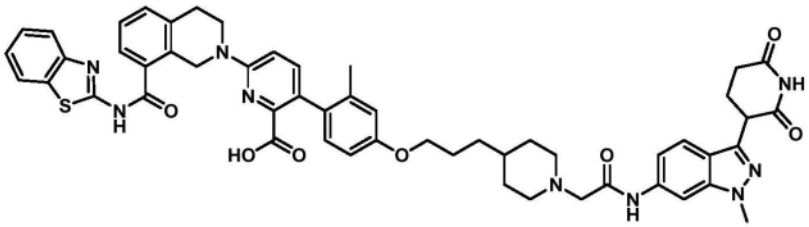
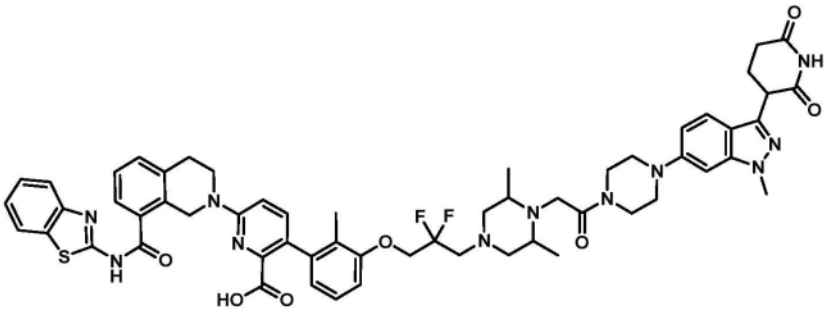
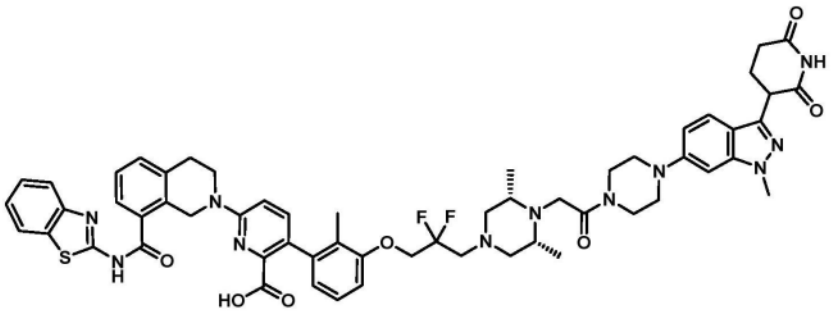
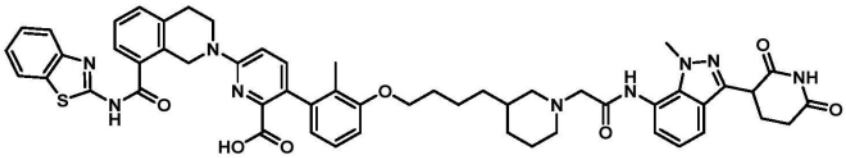
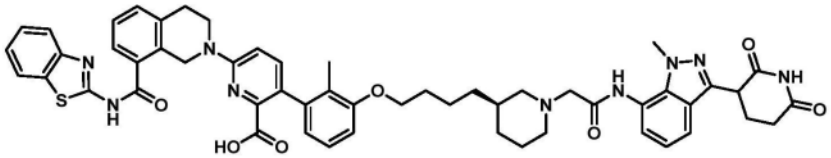
[1197]

178	
179	
179a	
180	
180a	

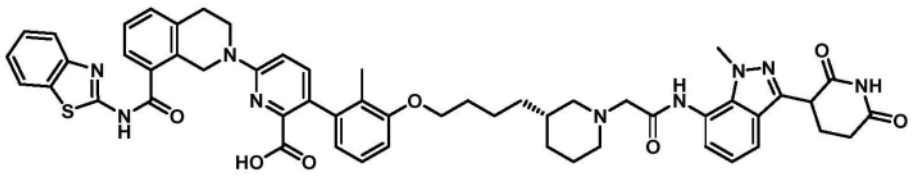
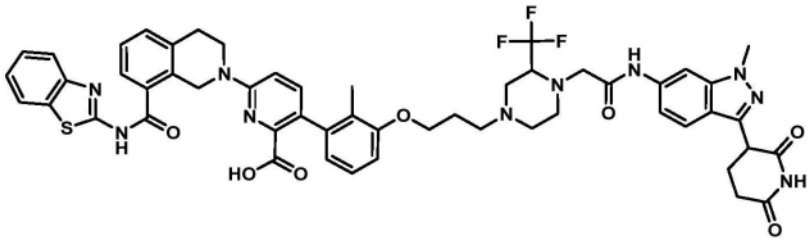
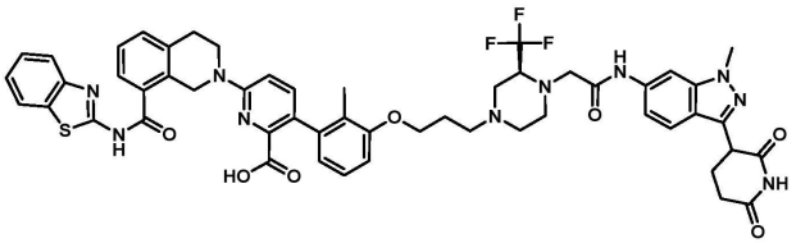
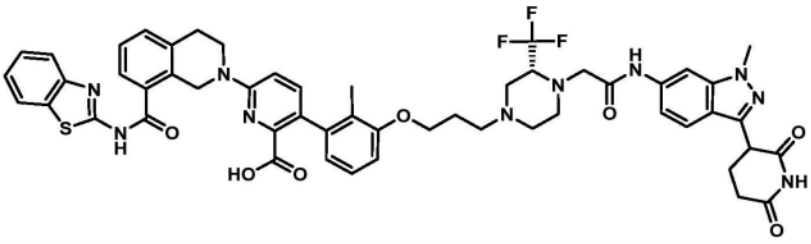
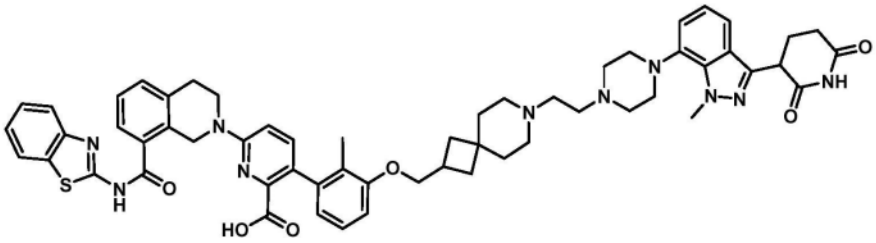
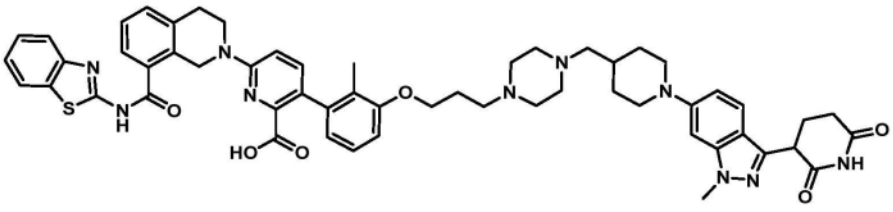
[1198]

180b	
181	
182	
182a	
183	

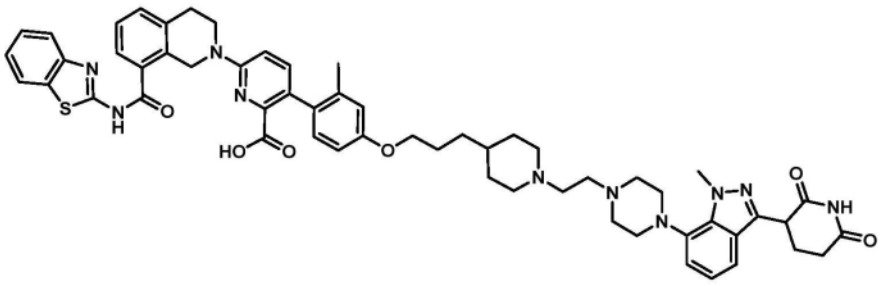
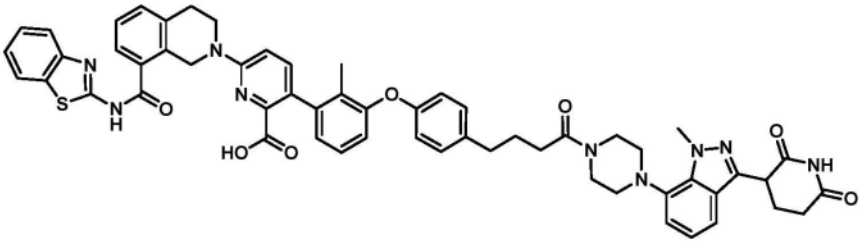
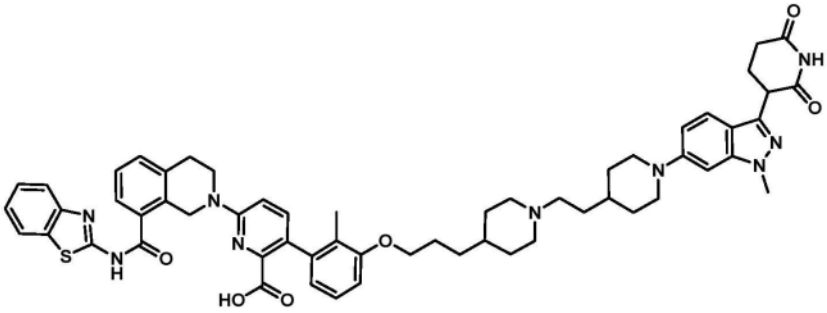
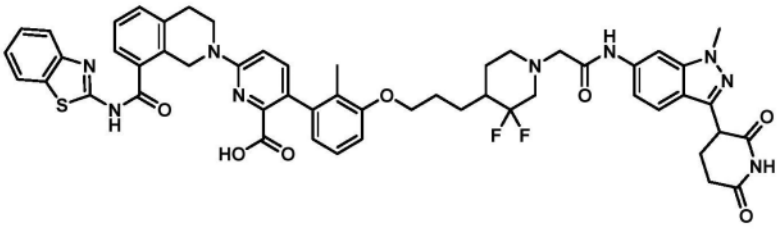
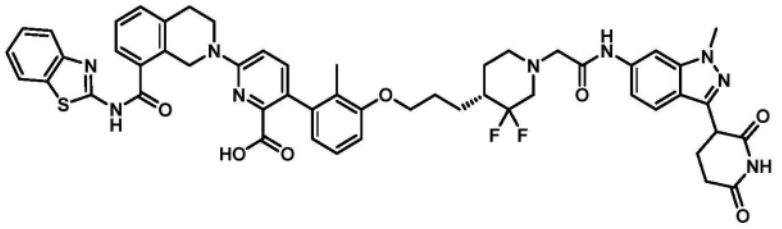
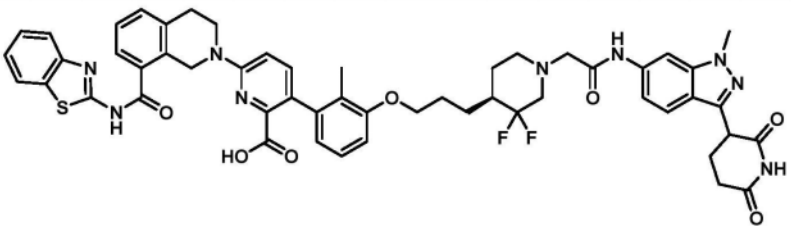
[1199]

183a	
184	
185	
185a	
186	
186a	

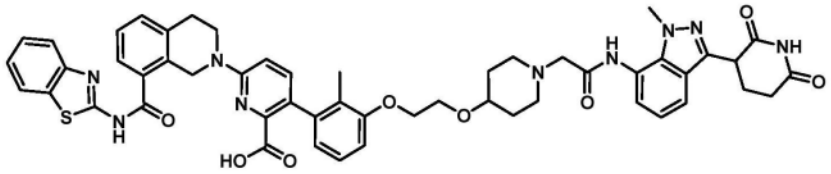
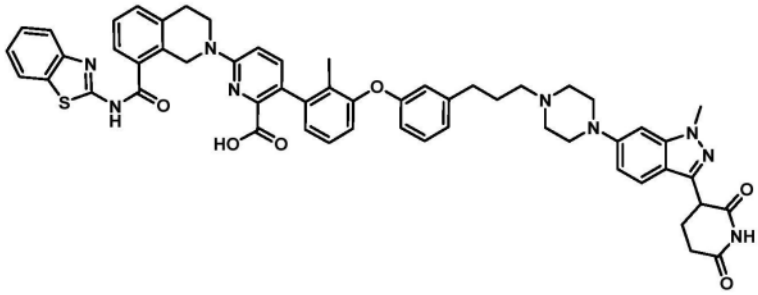
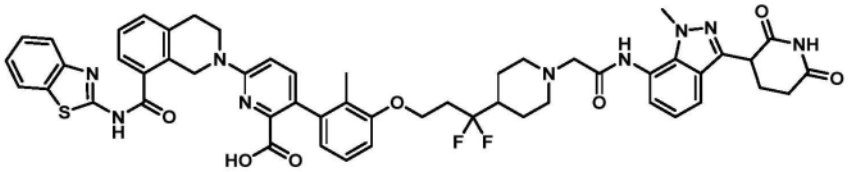
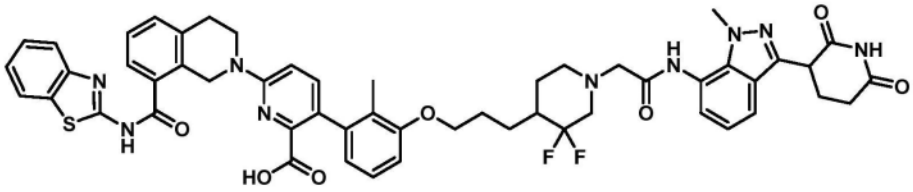
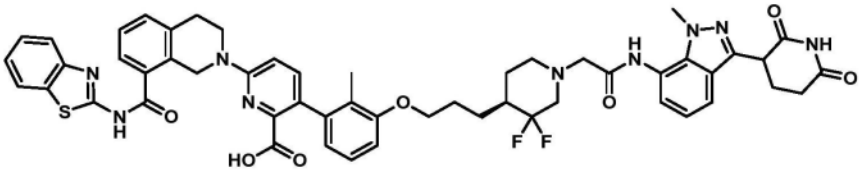
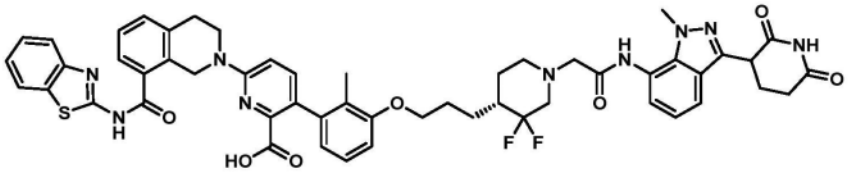
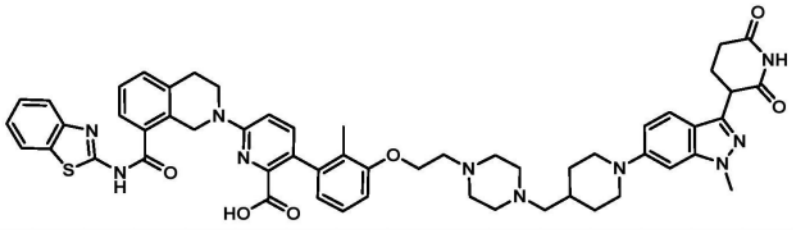
[1200]

186b	
187	
187a	
187b	
188	
189	

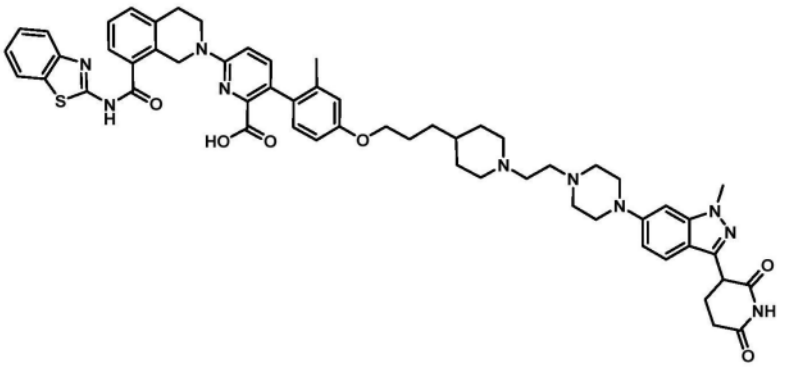
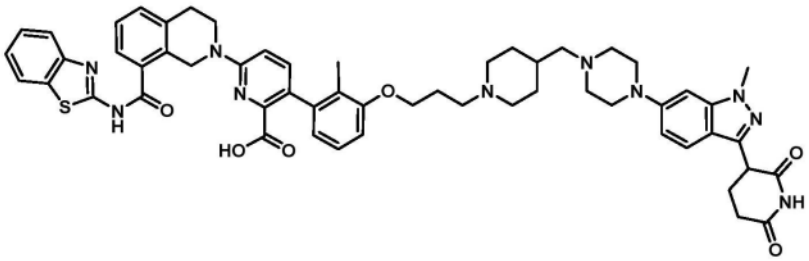
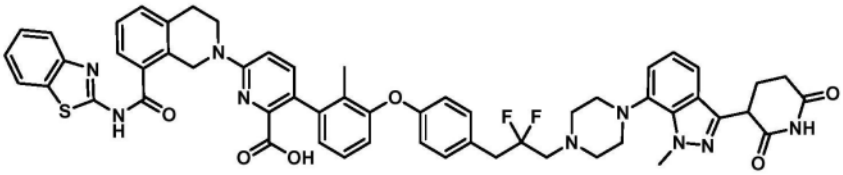
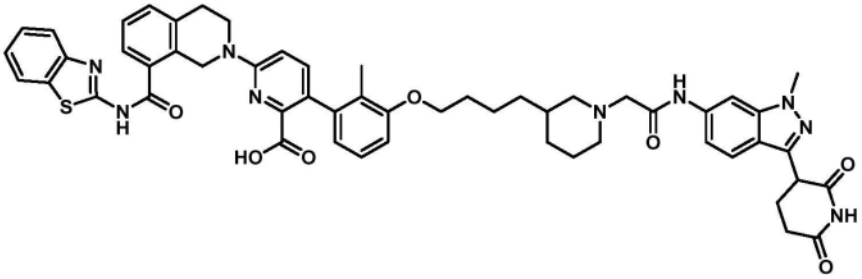
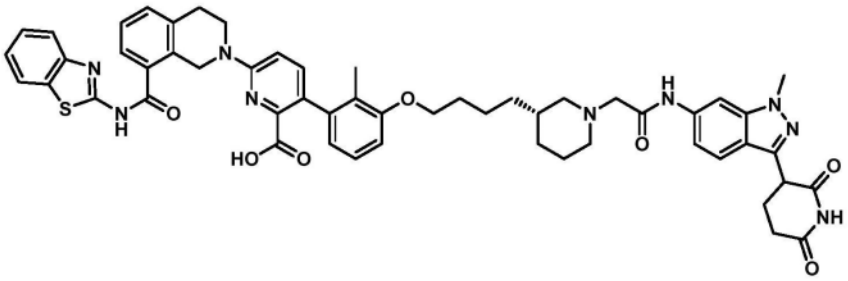
[1201]

190	
191	
192	
193	
193a	
193b	

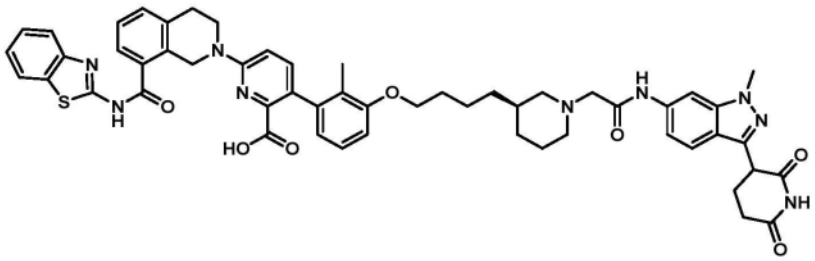
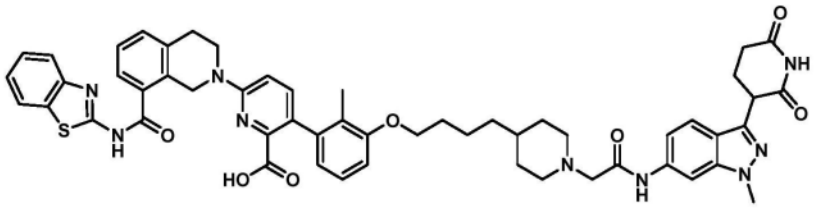
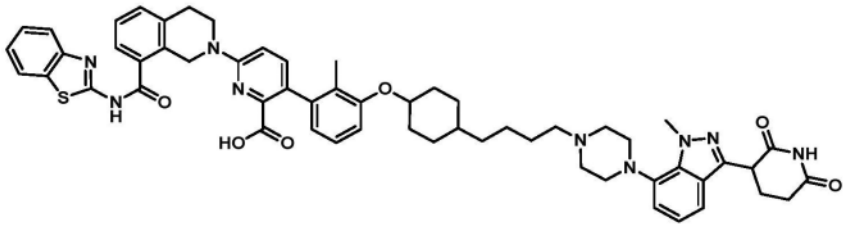
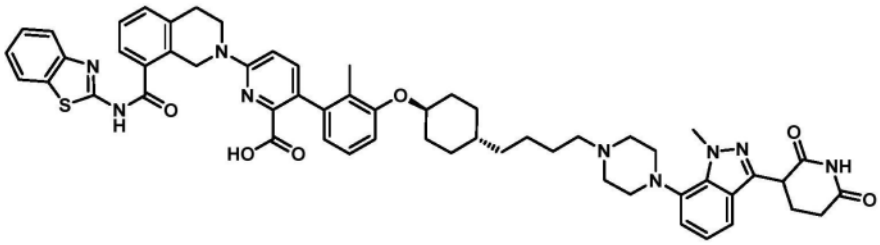
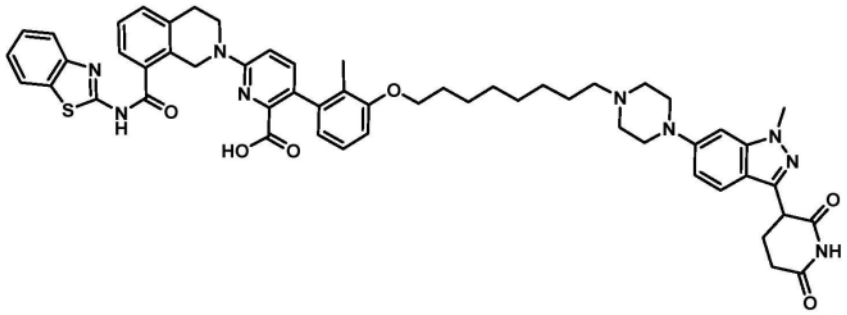
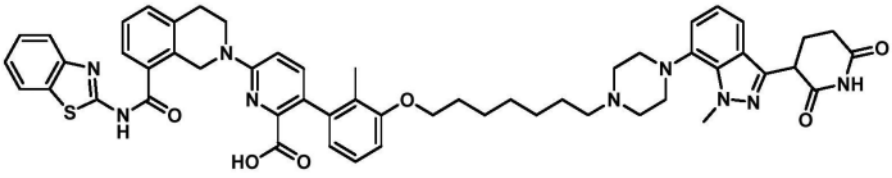
[1202]

194	
195	
196	
197	
197a	
197b	
198	

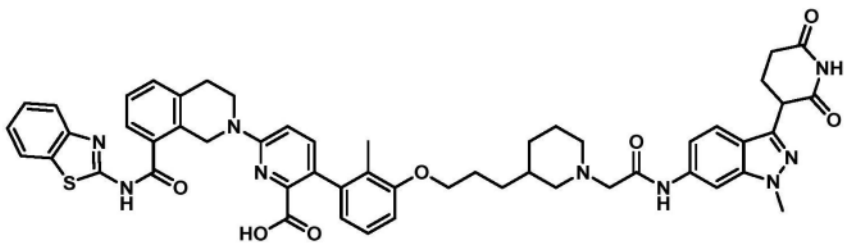
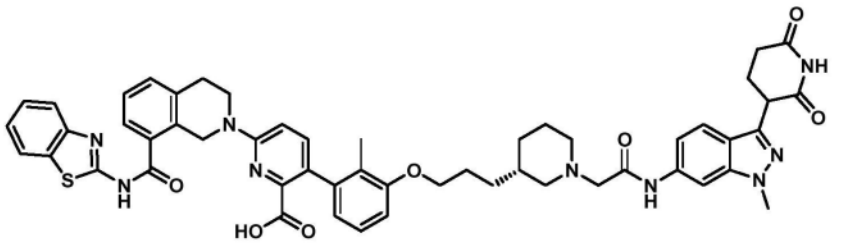
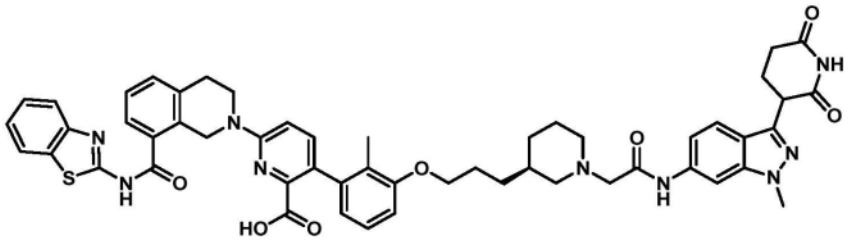
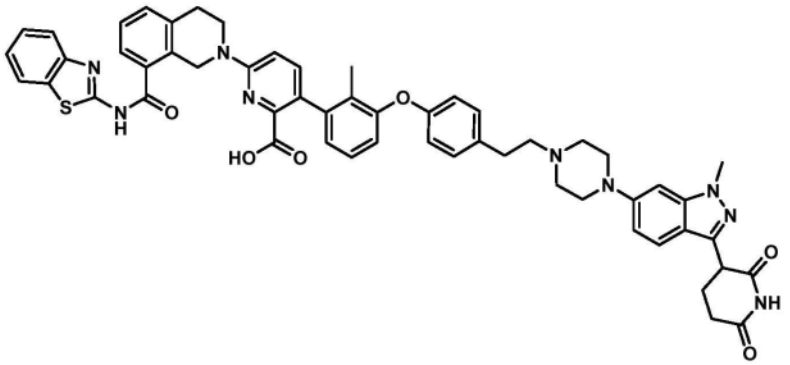
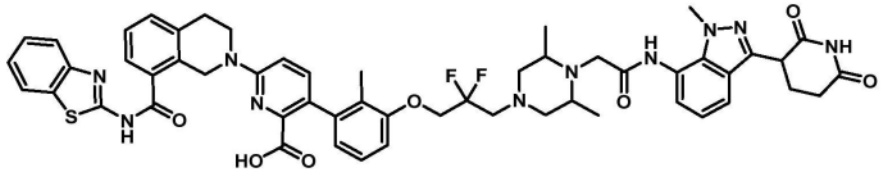
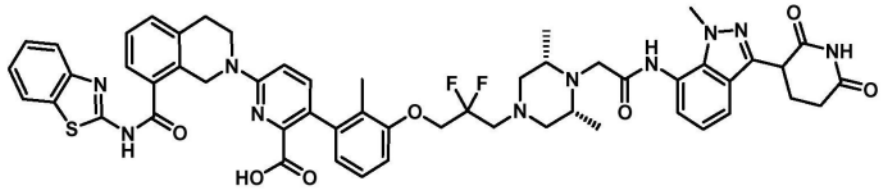
[1203]

199	
200	
201	
202	
202a	

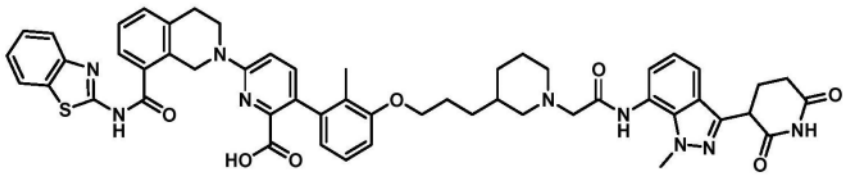
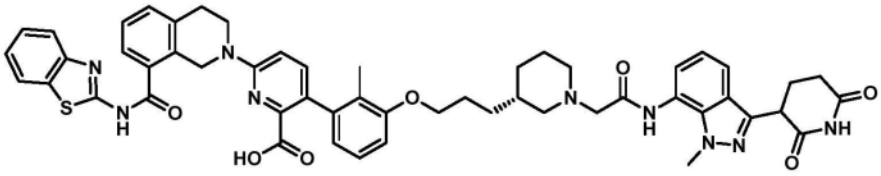
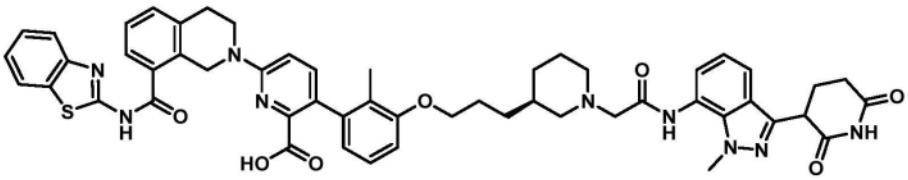
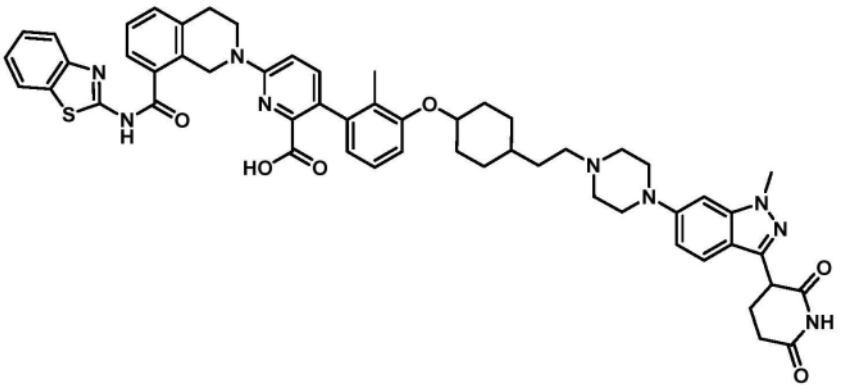
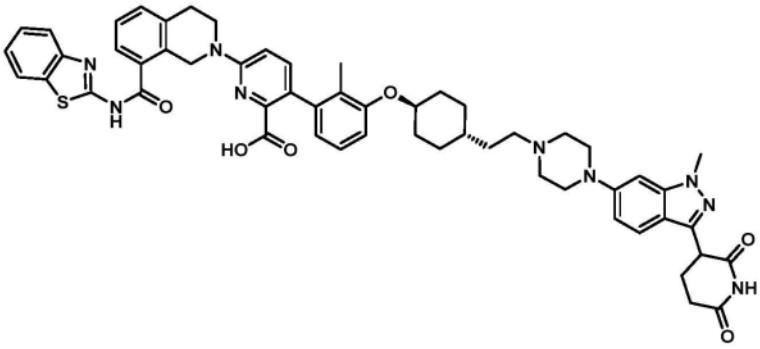
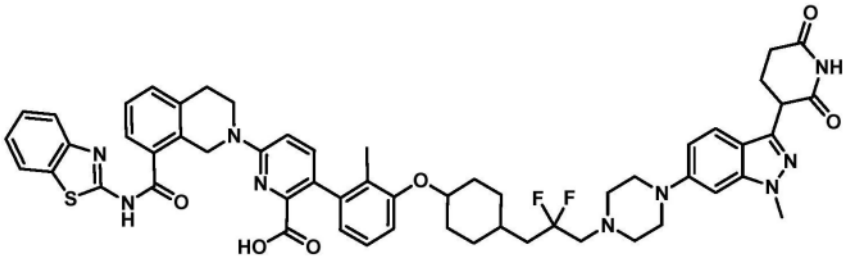
[1204]

202b	
203	
204	
204a	
205	
206	

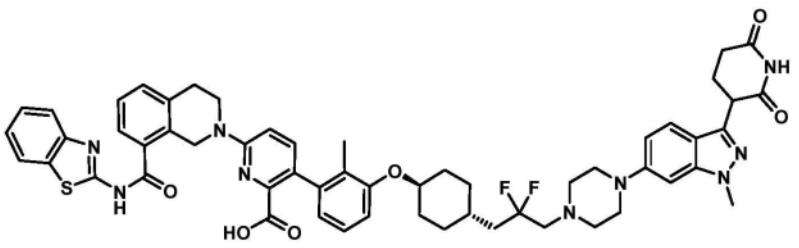
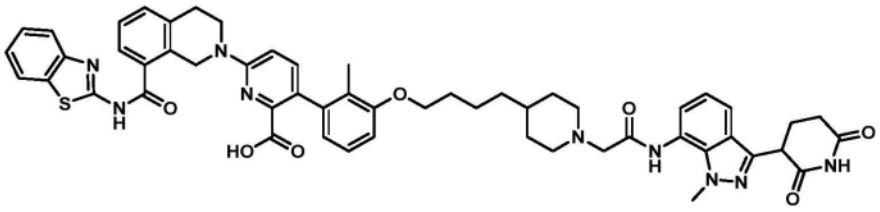
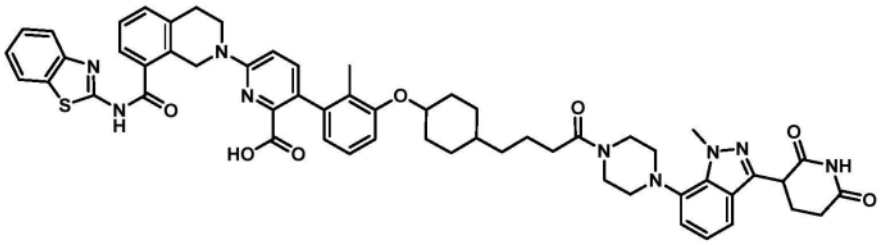
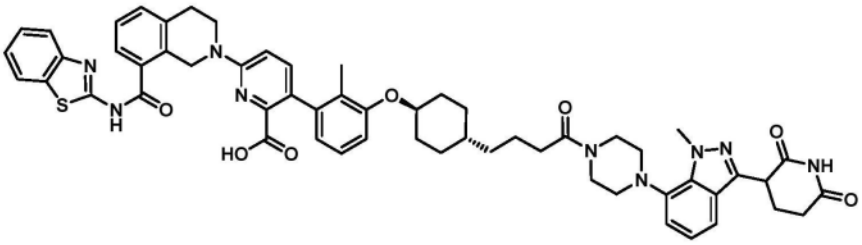
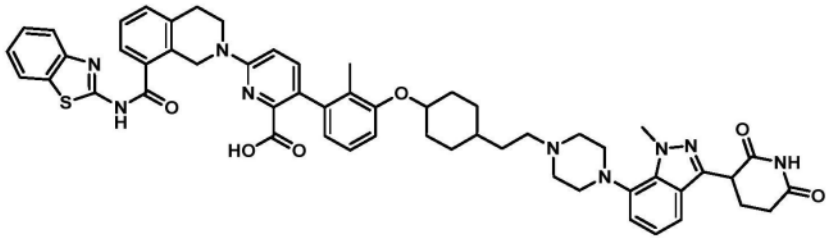
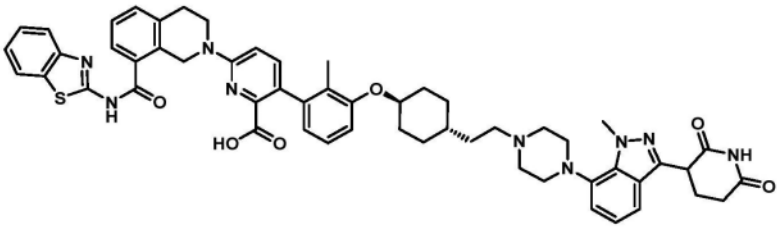
[1205]

207	
207a	
207b	
208	
209	
209a	

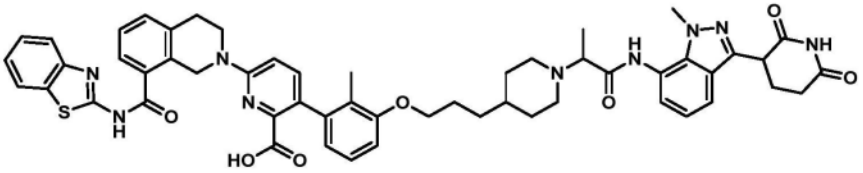
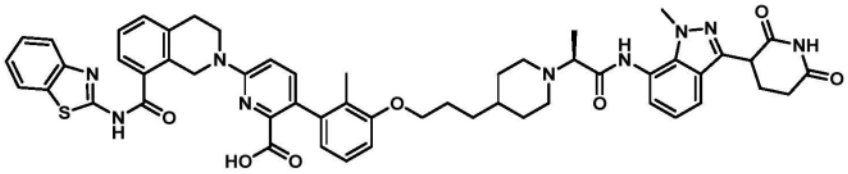
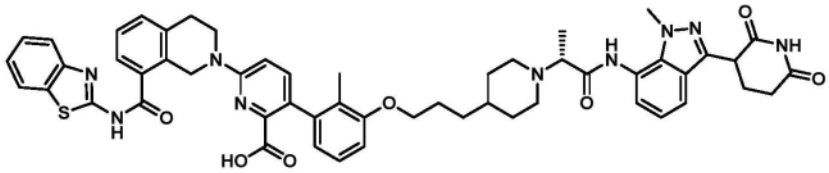
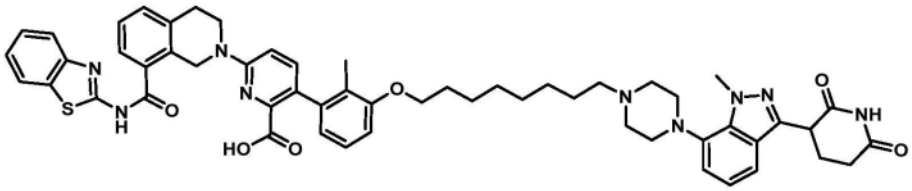
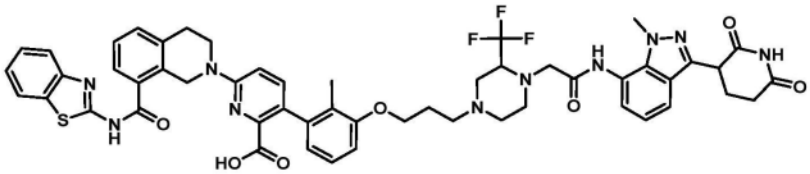
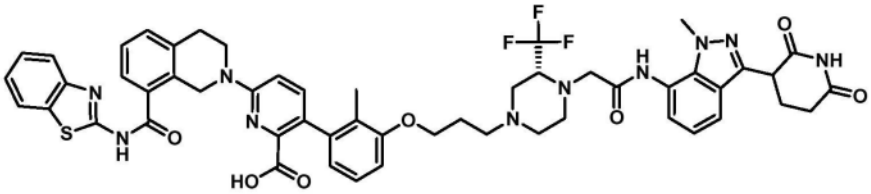
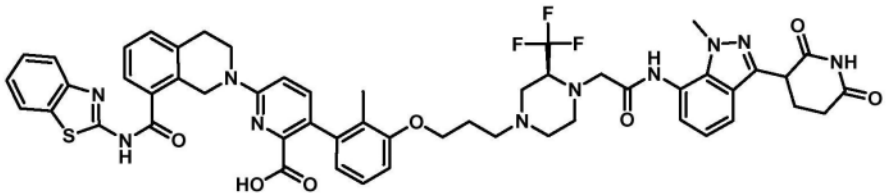
[1206]

210	
210a	
210b	
211	
211a	
212	

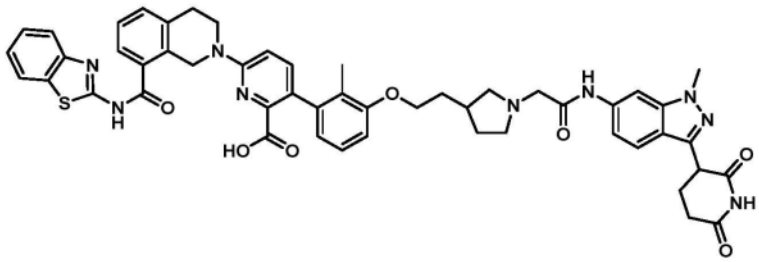
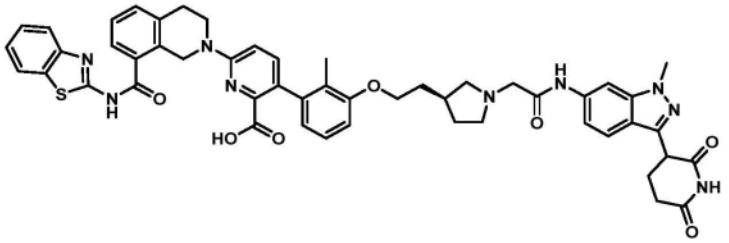
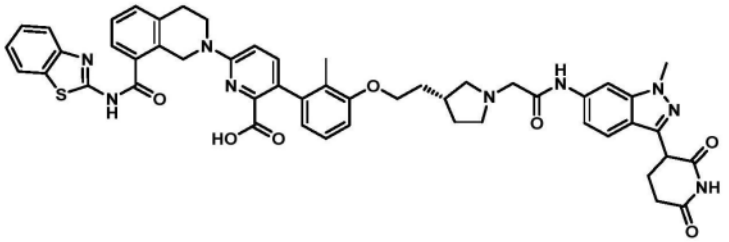
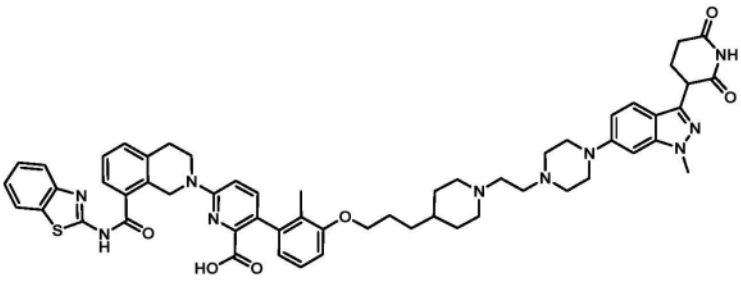
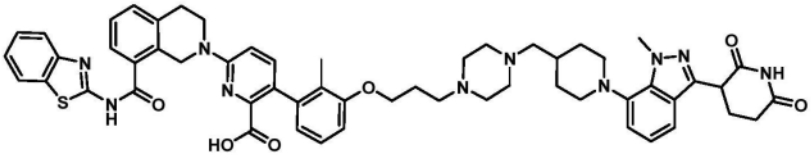
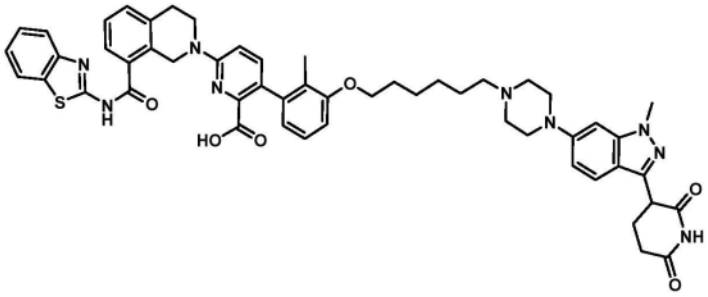
[1207]

212a	
213	
214	
214a	
215	
215a	

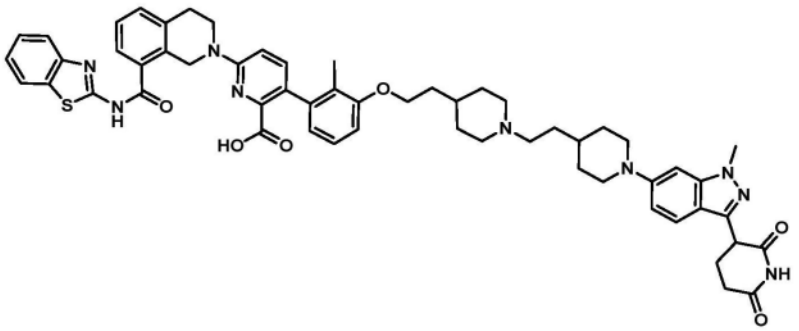
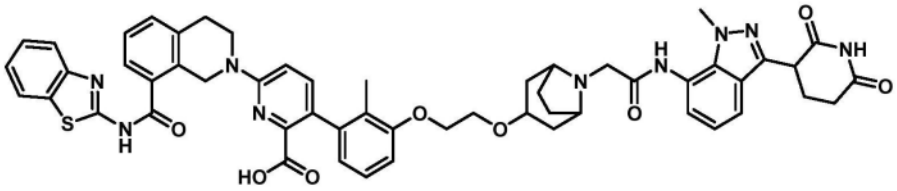
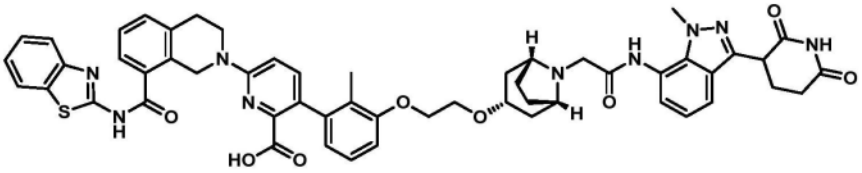
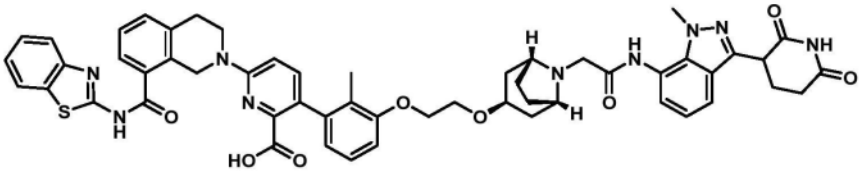
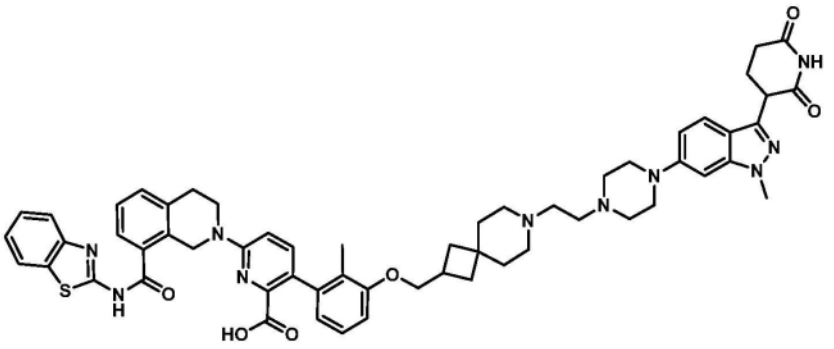
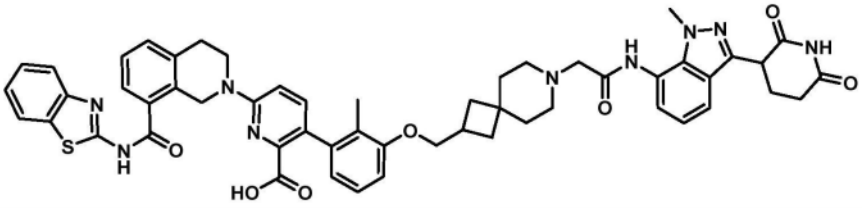
[1208]

216	
216a	
216b	
217	
218	
218a	
218b	

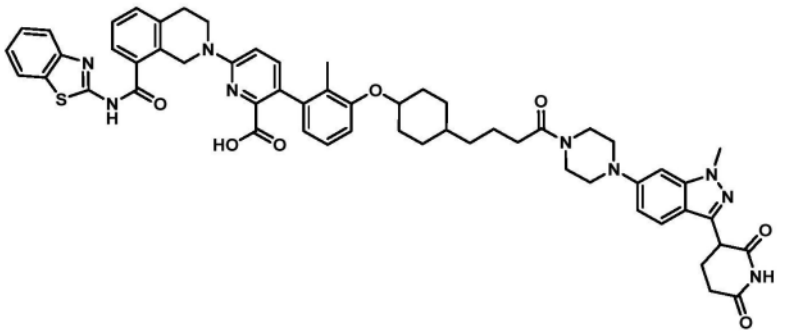
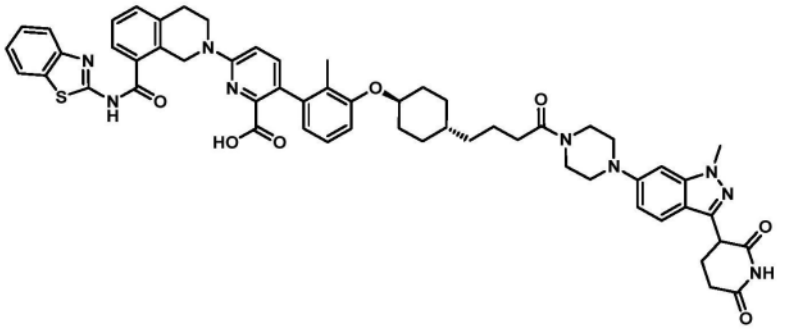
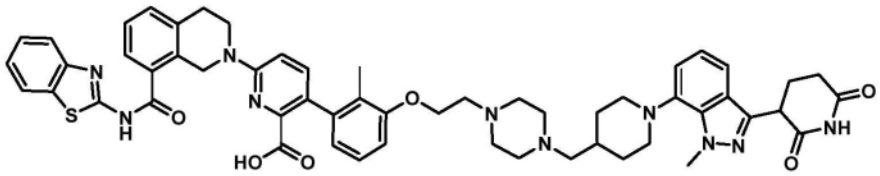
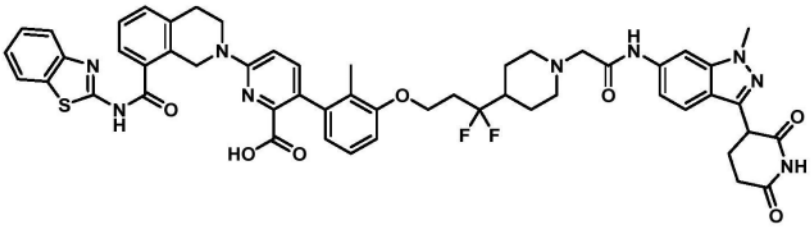
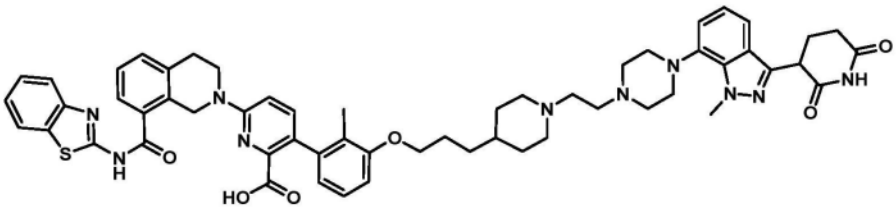
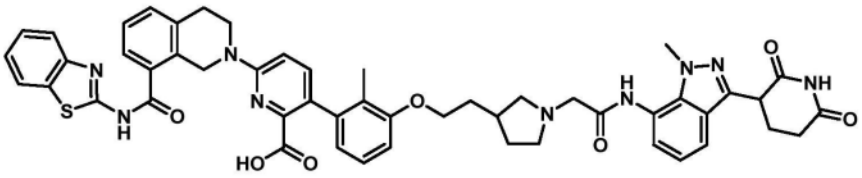
[1209]

219	
219a	
219b	
220	
221	
222	

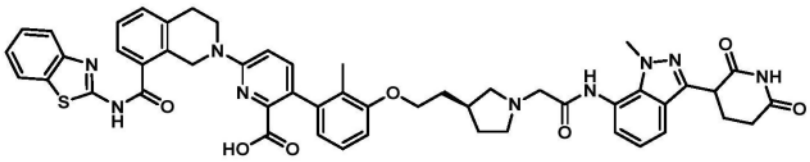
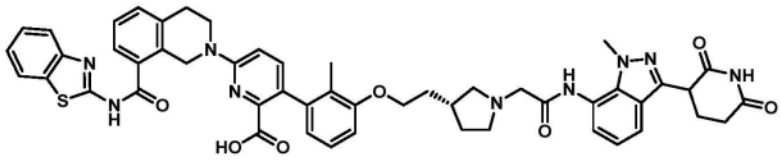
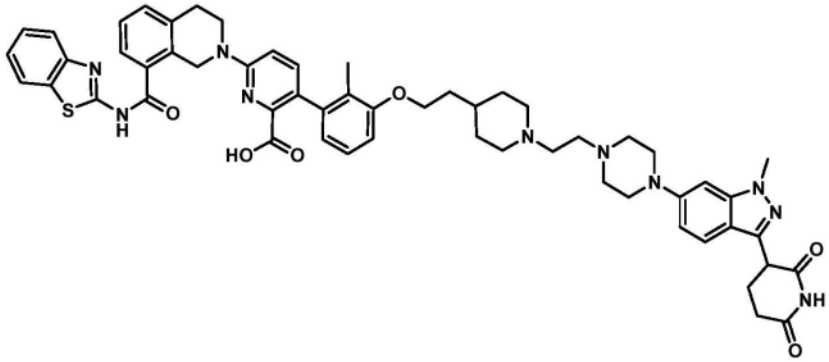
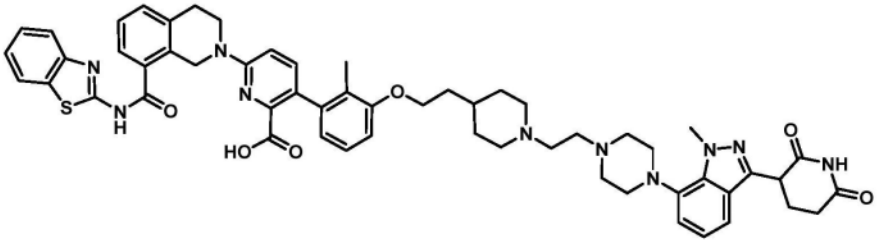
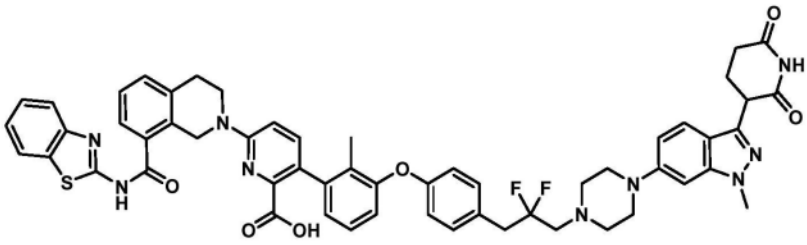
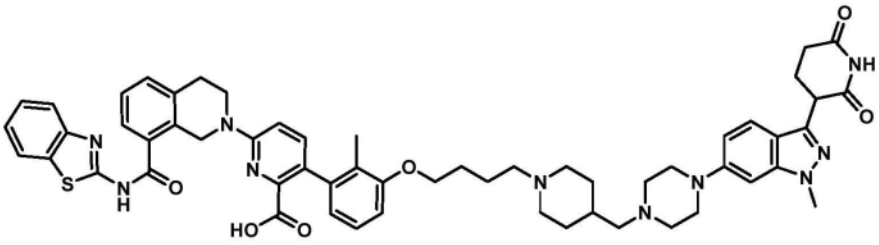
[1210]

223	
224	
224a	
224b	
225	
226	

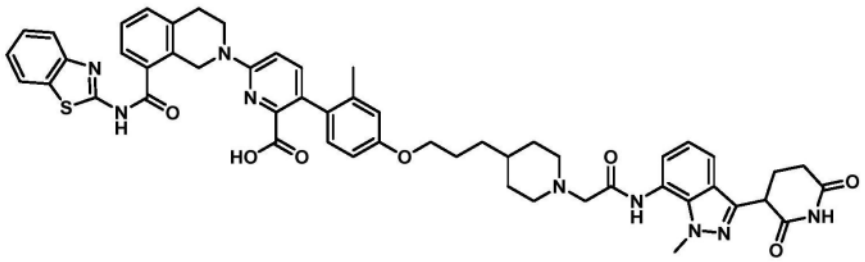
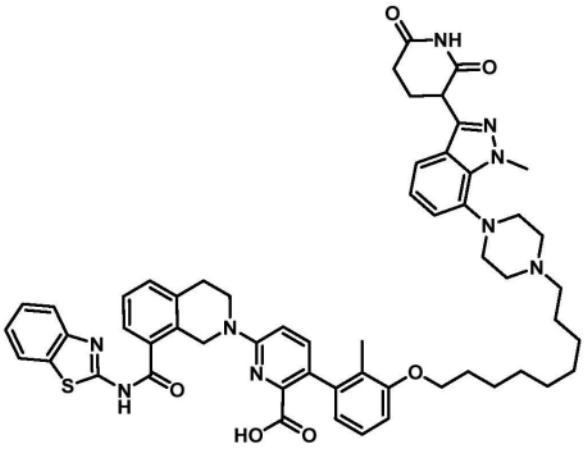
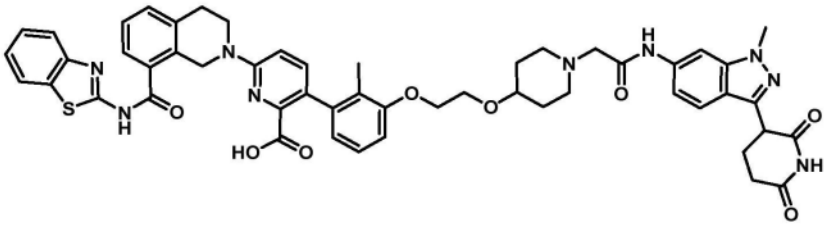
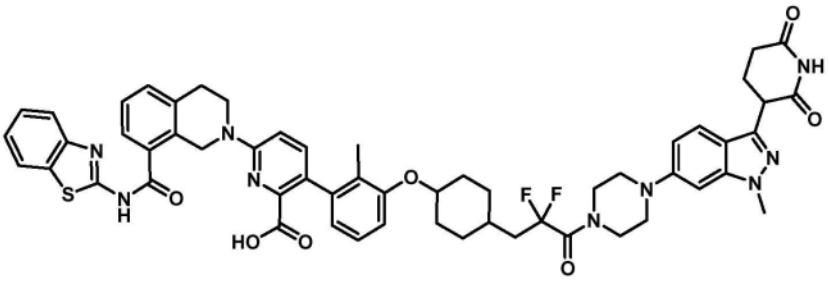
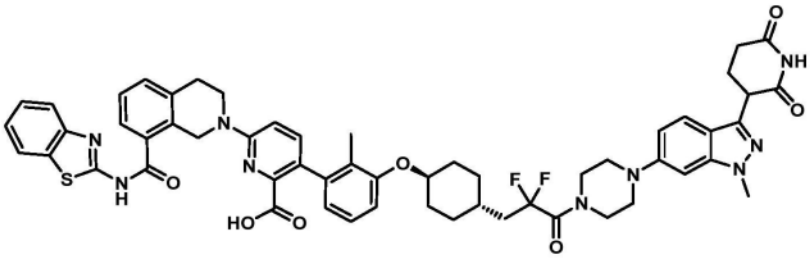
[1211]

227	
227a	
228	
229	
230	
231	

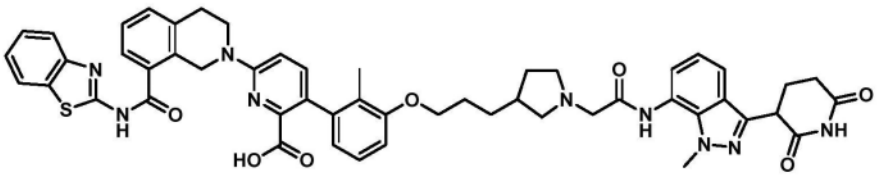
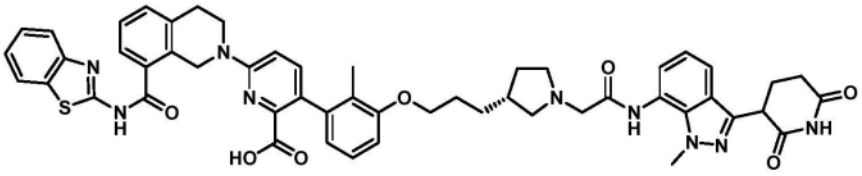
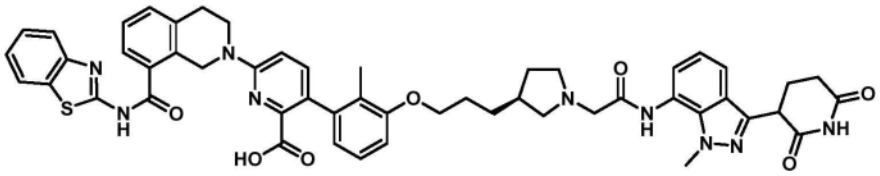
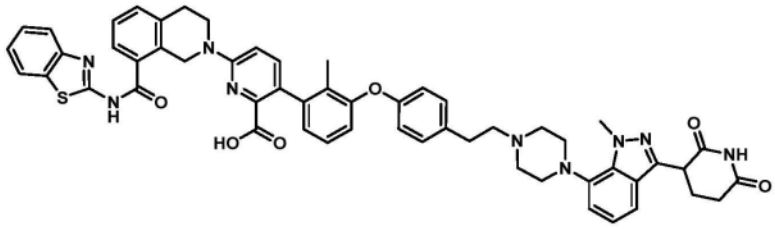
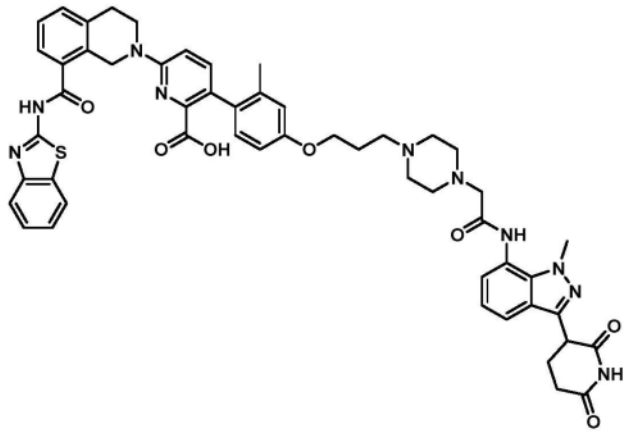
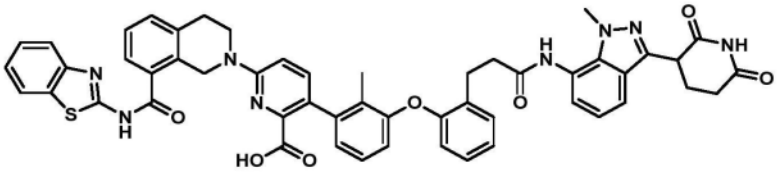
[1212]

231a	
231b	
232	
233	
234	
235	

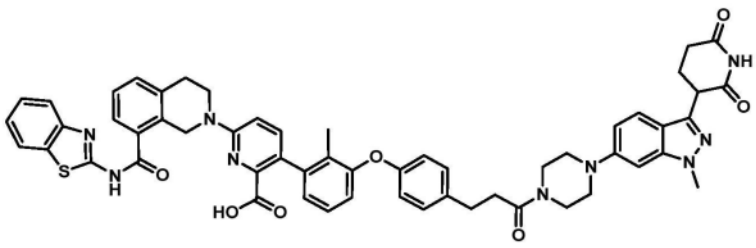
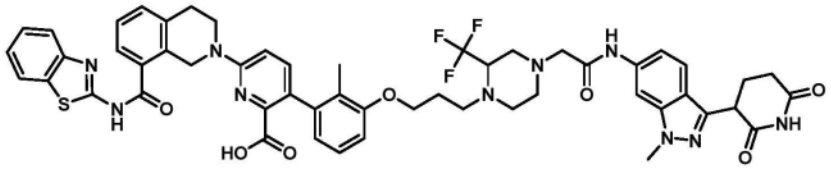
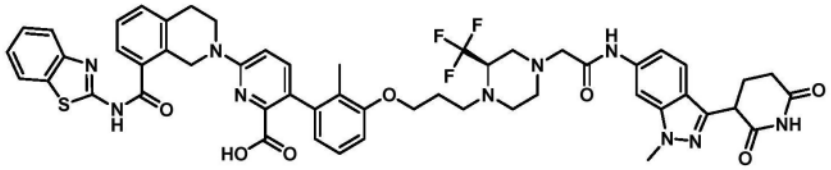
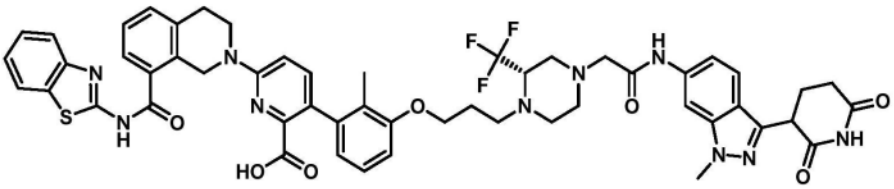
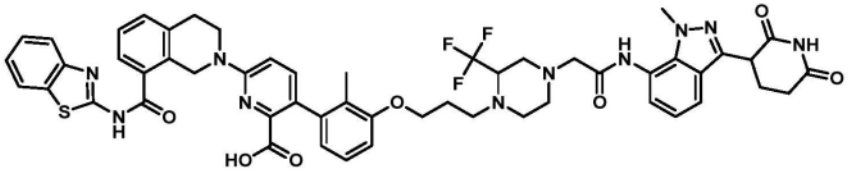
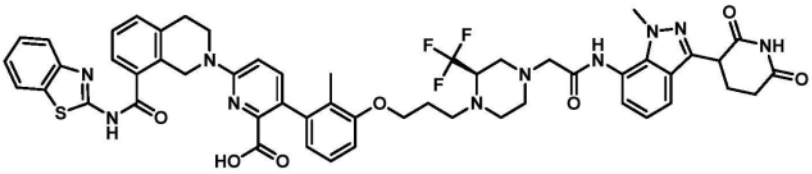
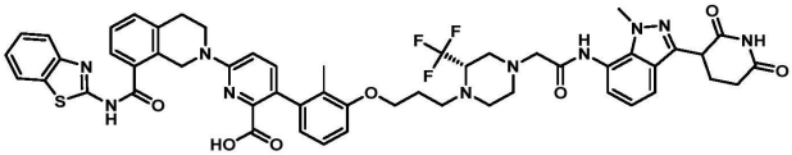
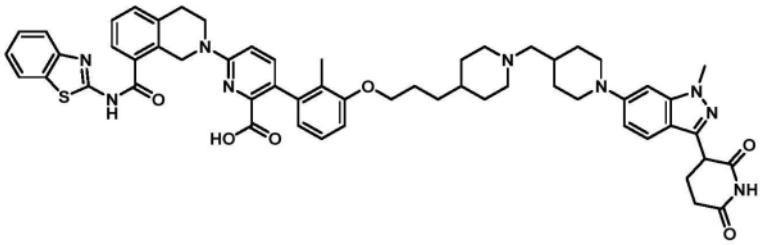
[1213]

236	
237	
238	
239	
239a	

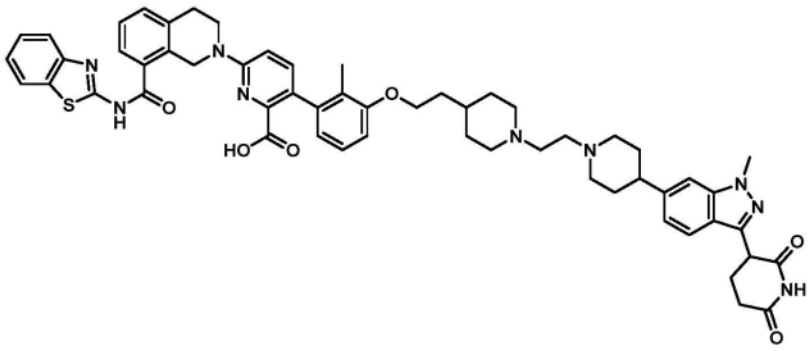
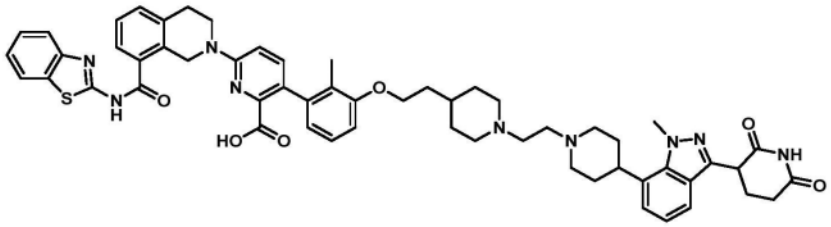
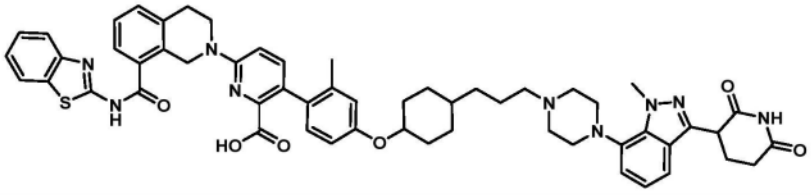
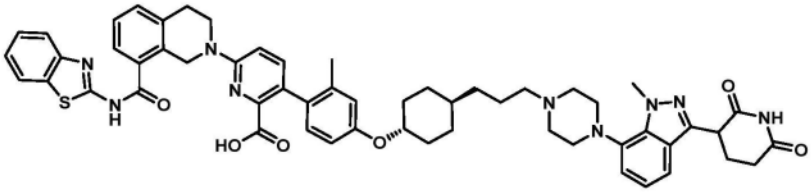
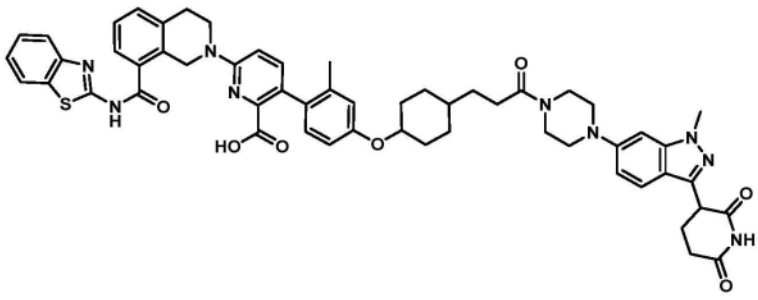
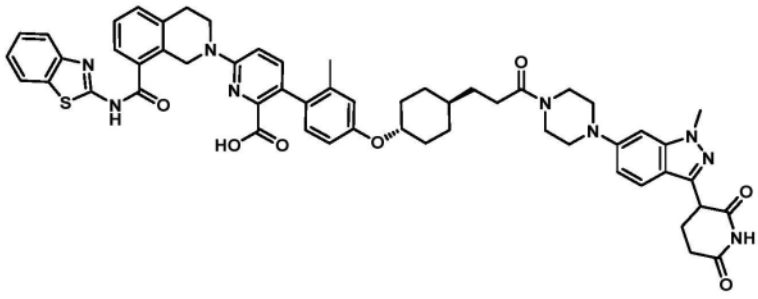
[1214]

240	
240a	
240b	
241	
242	
243	

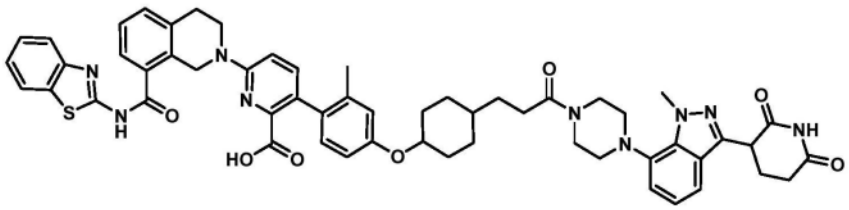
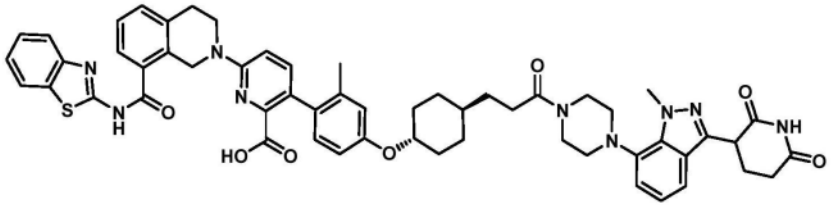
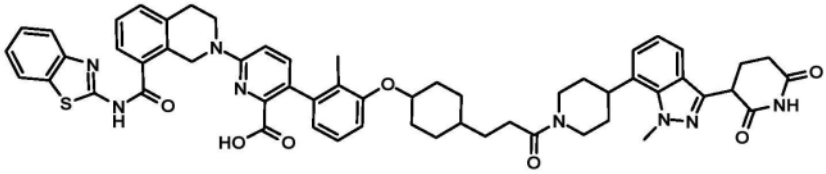
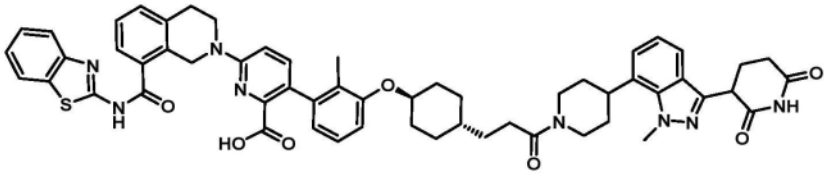
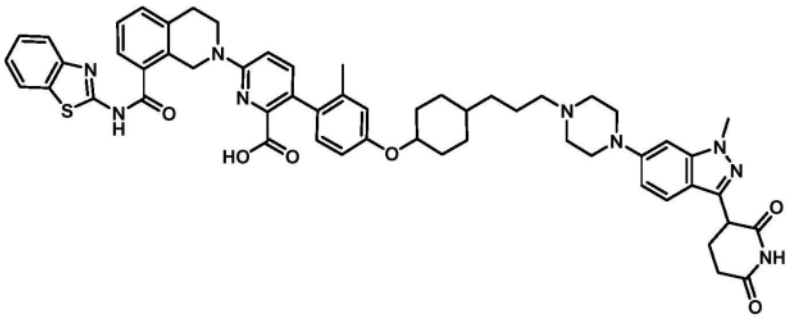
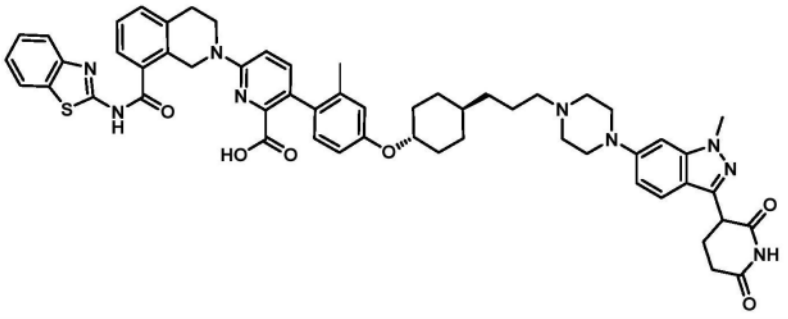
[1215]

244	
245	
245a	
245b	
246	
246a	
246b	
247	

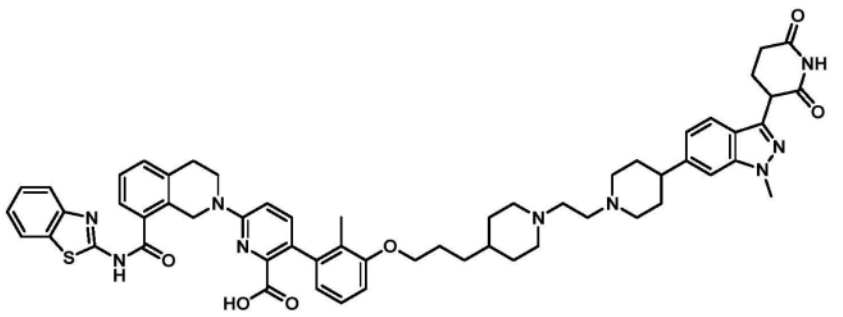
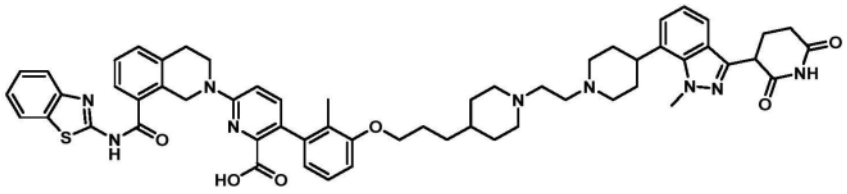
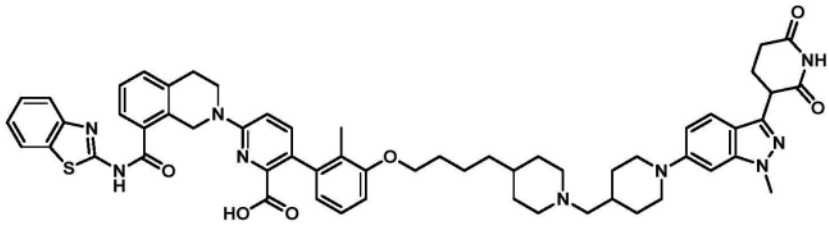
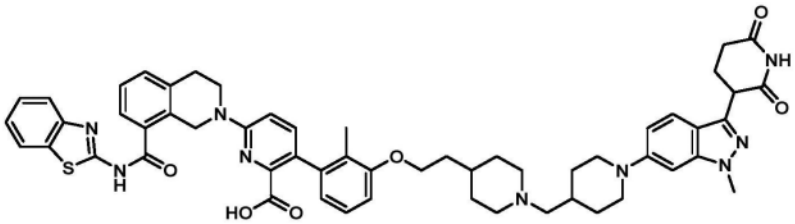
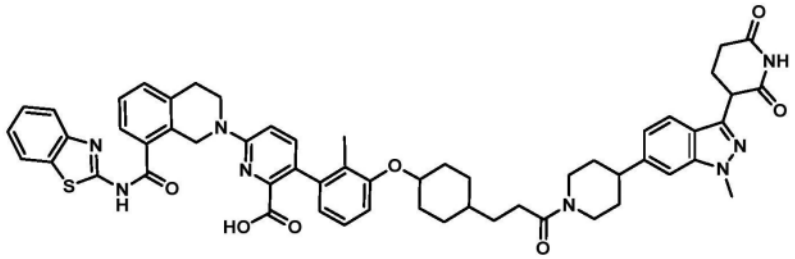
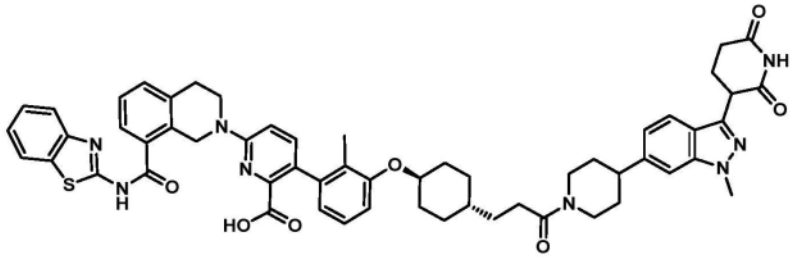
[1216]

248	
249	
250	
250a	
251	
251a	

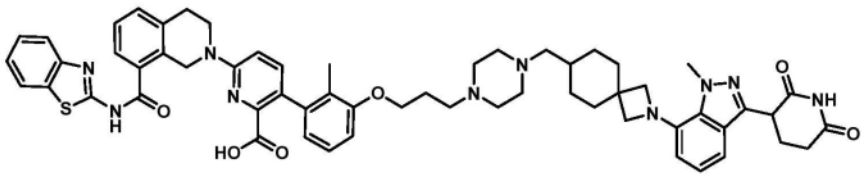
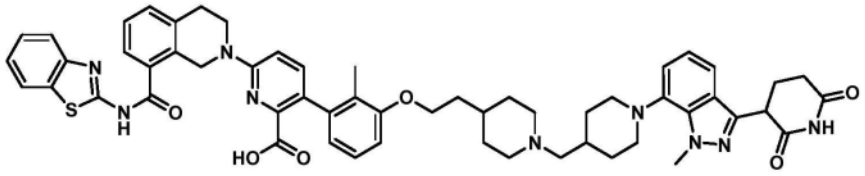
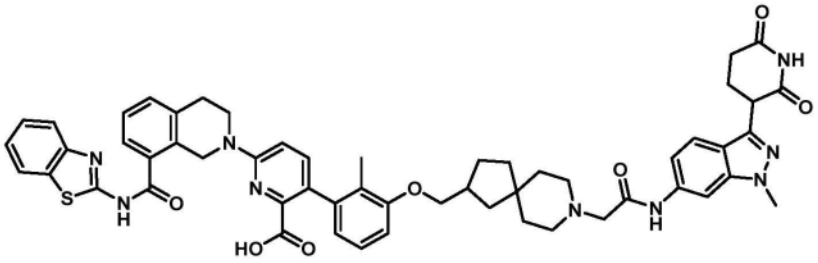
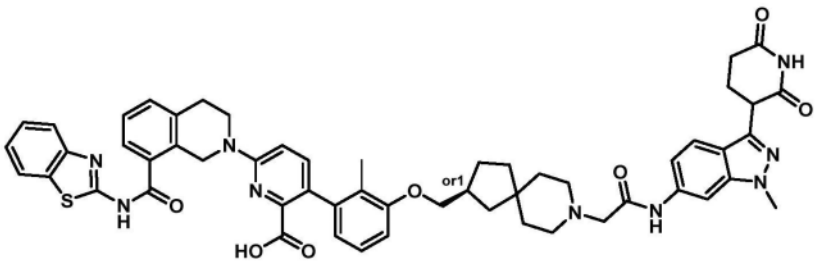
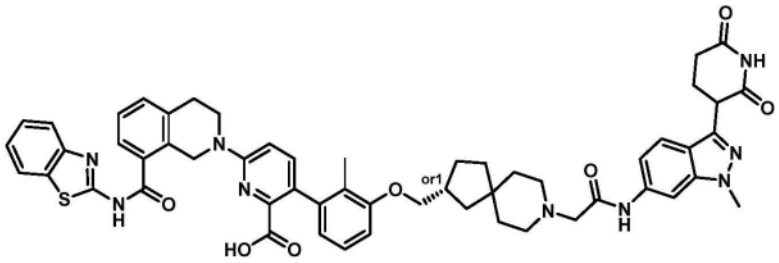
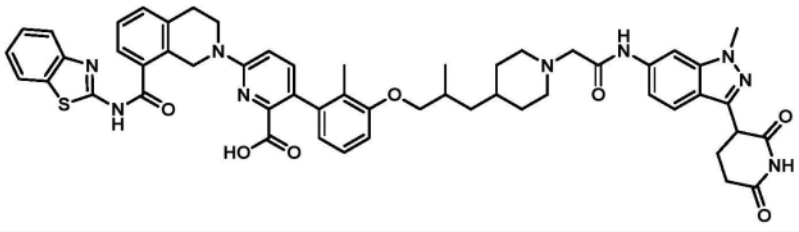
[1217]

252	
252a	
253	
253a	
254	
254a	

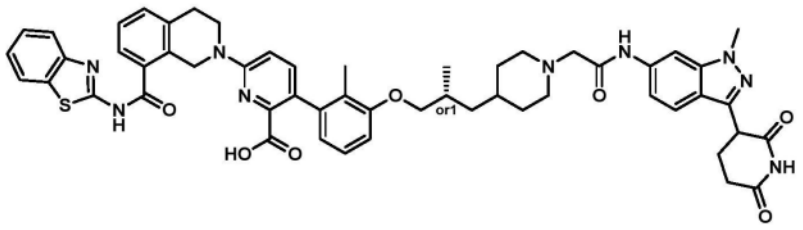
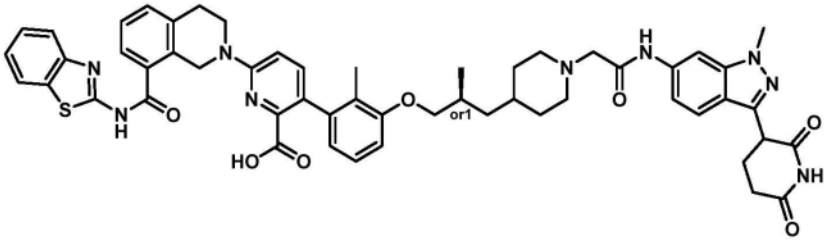
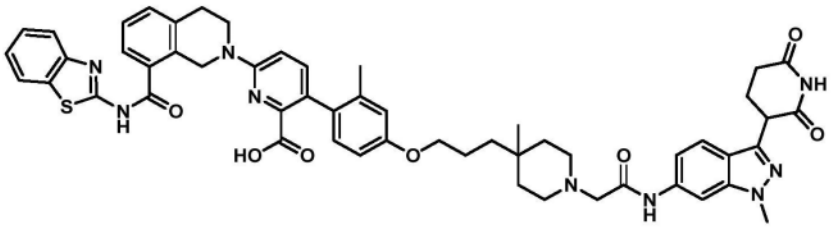
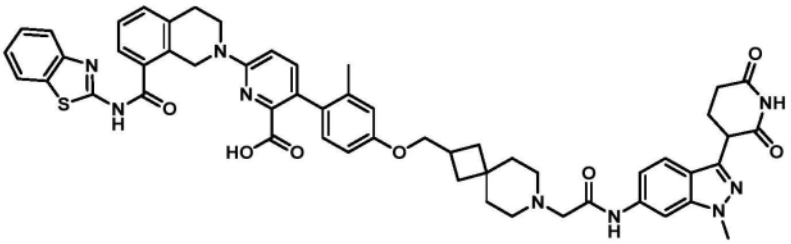
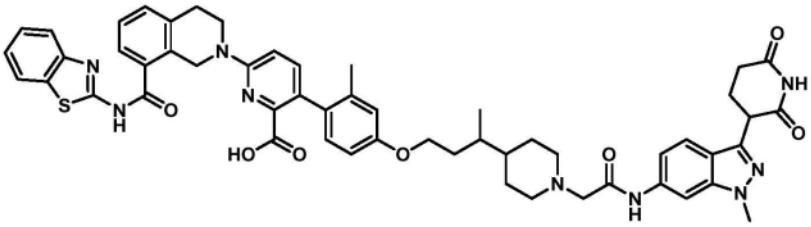
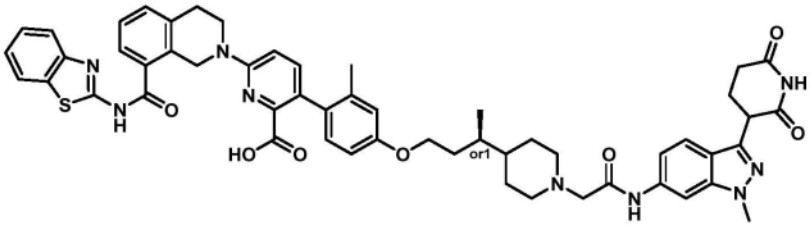
[1218]

255	
256	
257	
258	
259	
259a	

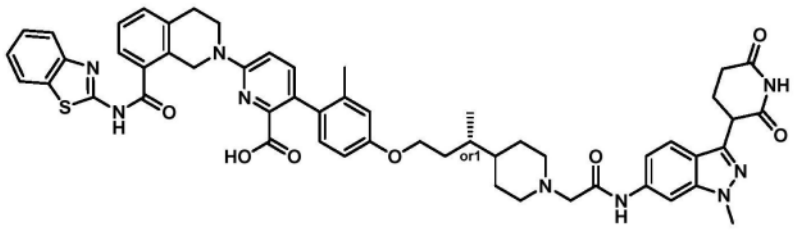
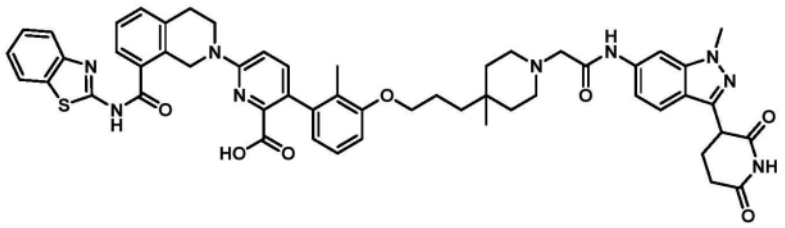
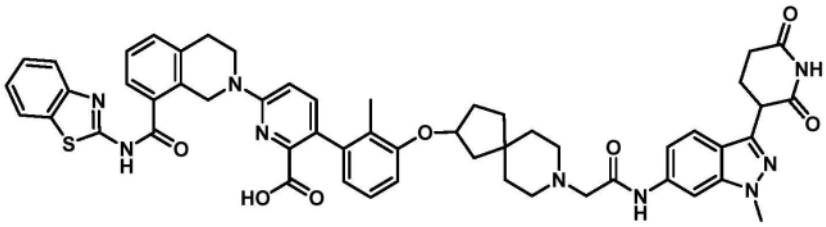
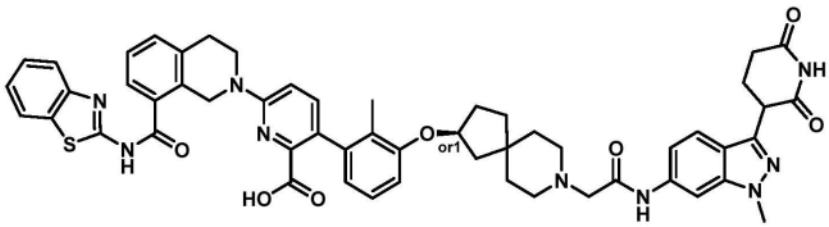
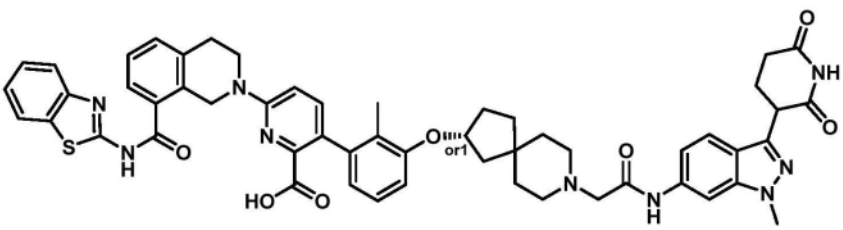
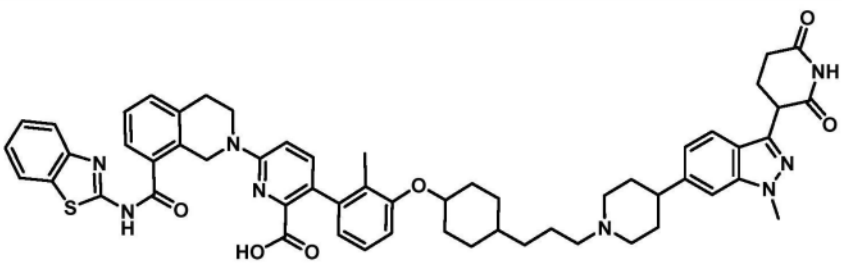
[1219]

260	
261	
262	
262a	
262b	
263	

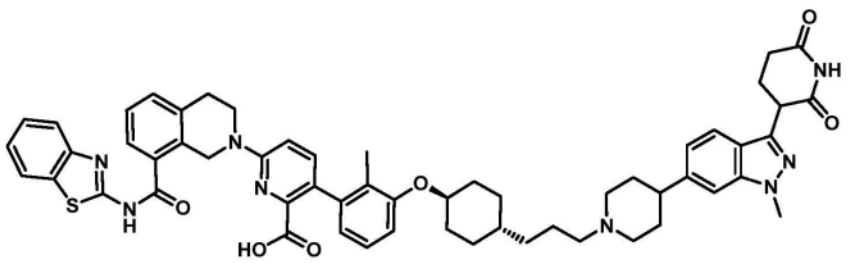
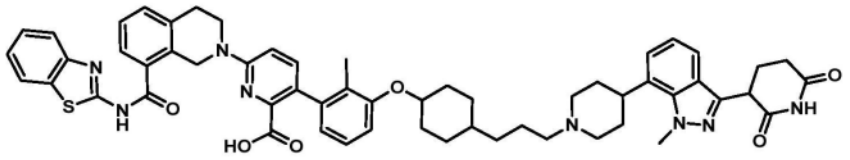
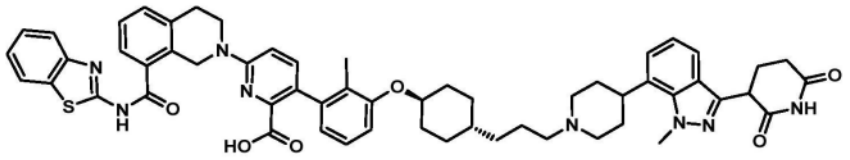
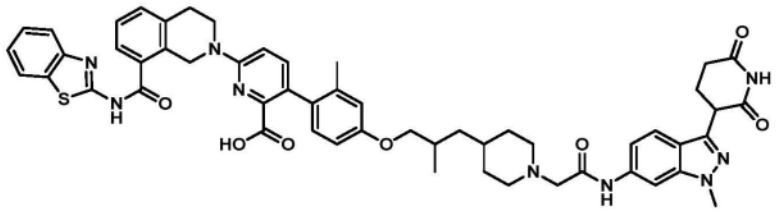
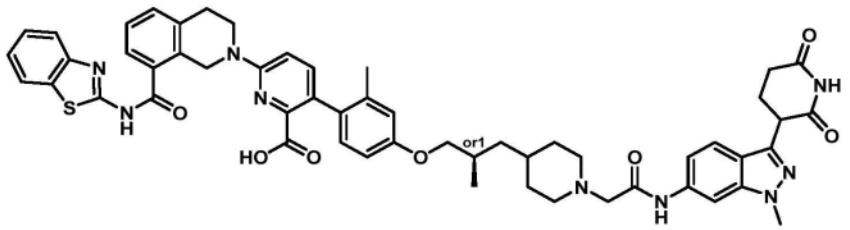
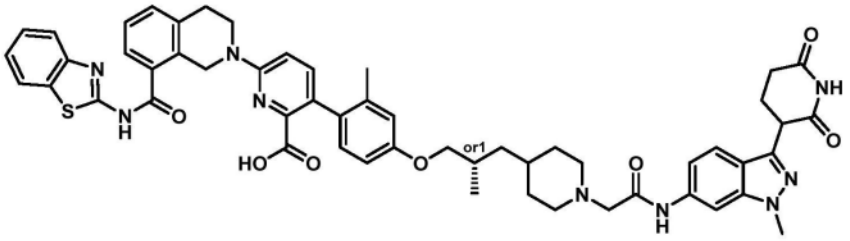
[1220]

263a	
263b	
264	
265	
266	
266a	

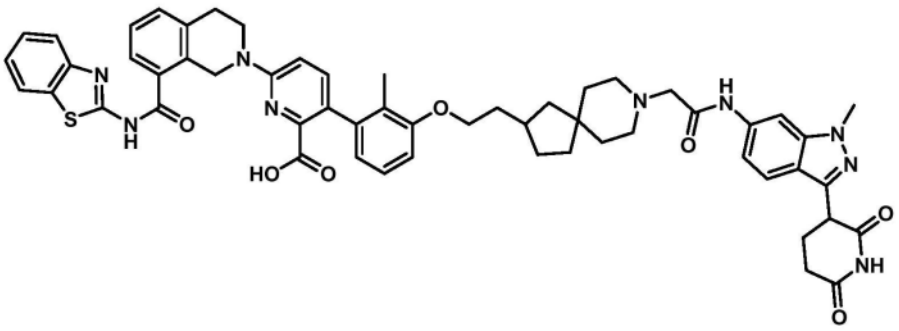
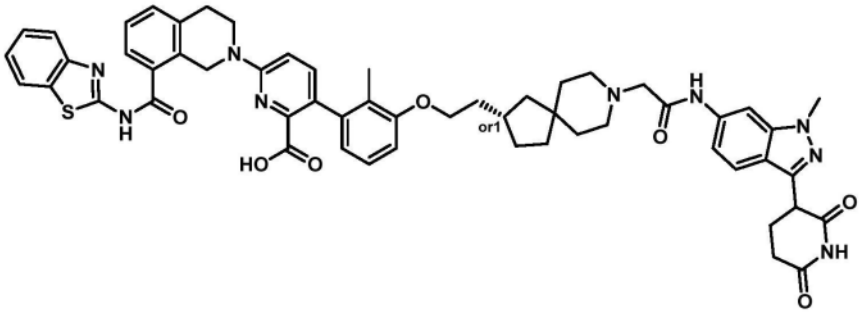
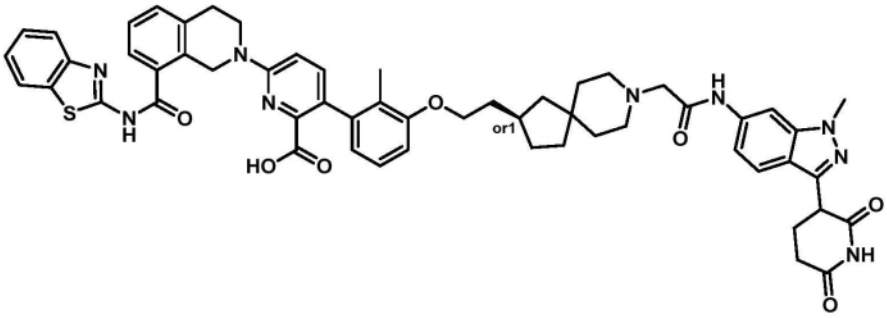
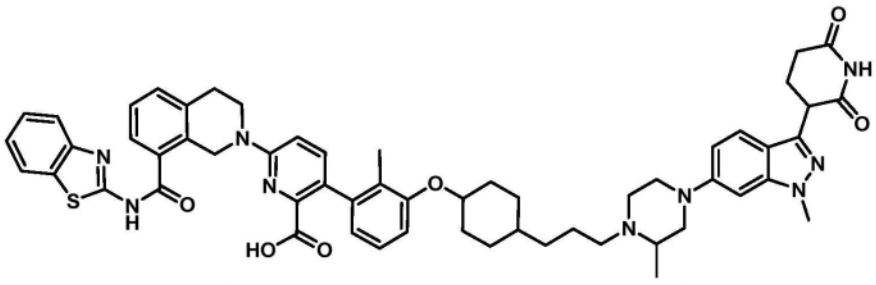
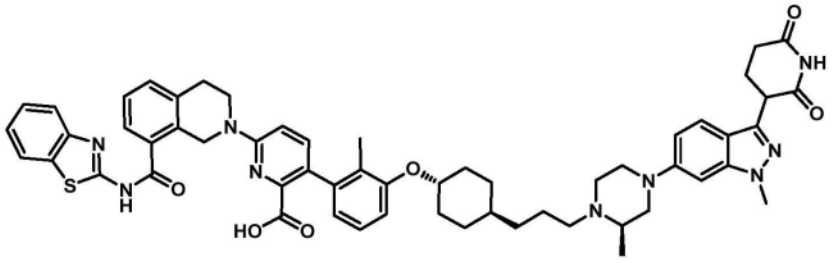
[1221]

266b	
267	
268	
268a	
268b	
269	

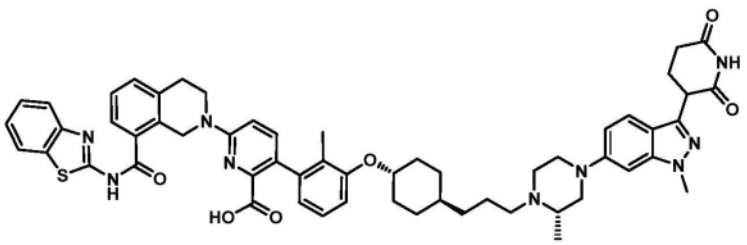
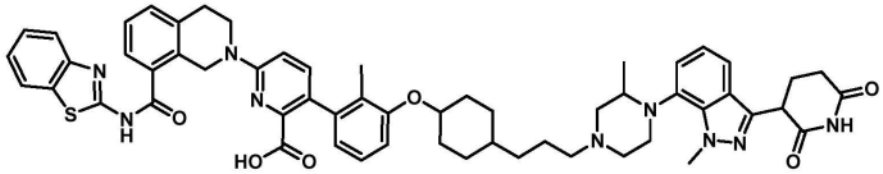
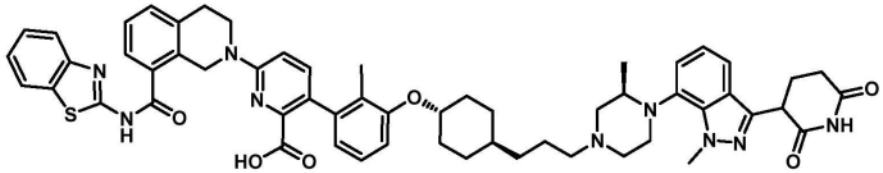
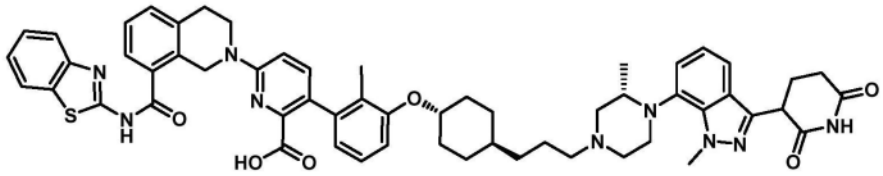
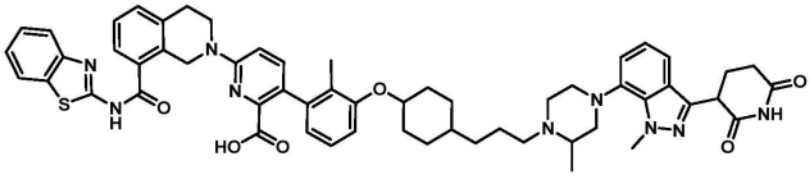
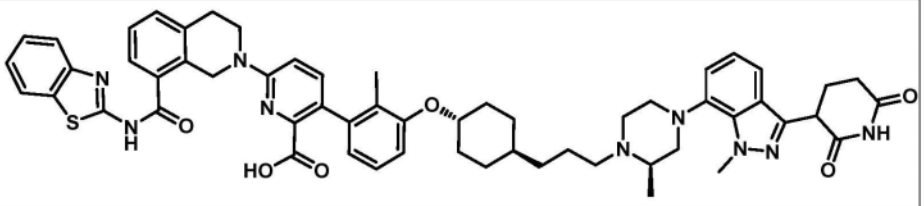
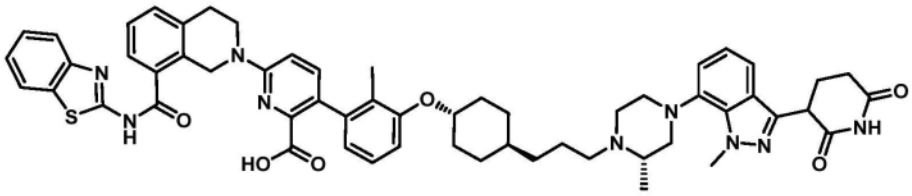
[1222]

269a	
270	
270a	
271	
271a	
271b	

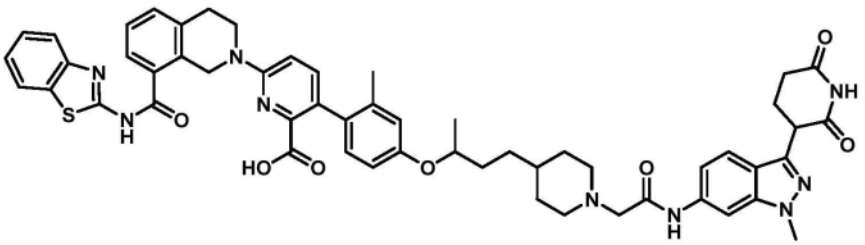
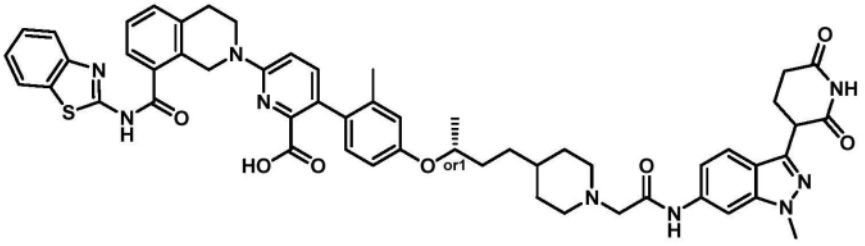
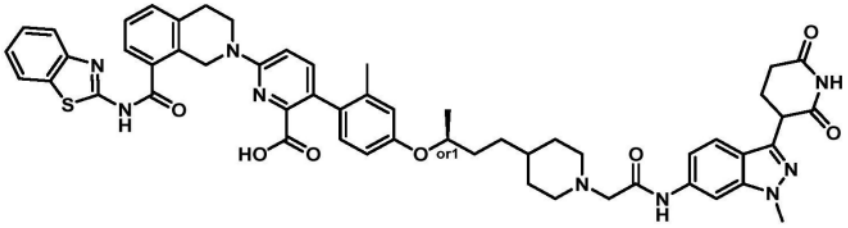
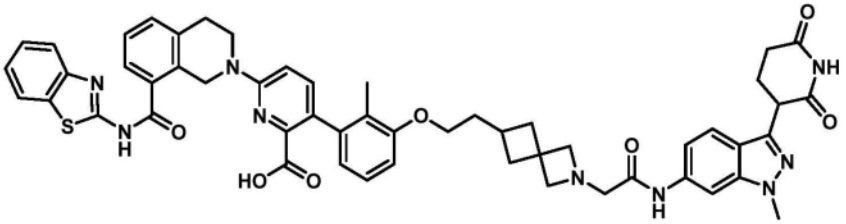
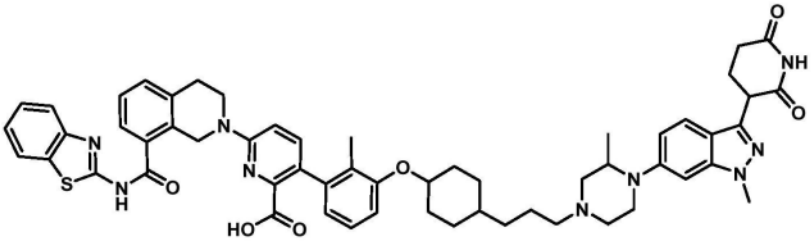
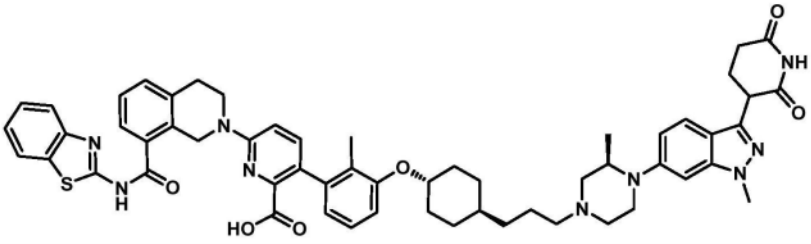
[1223]

272	
272a	
272b	
273	
273a	

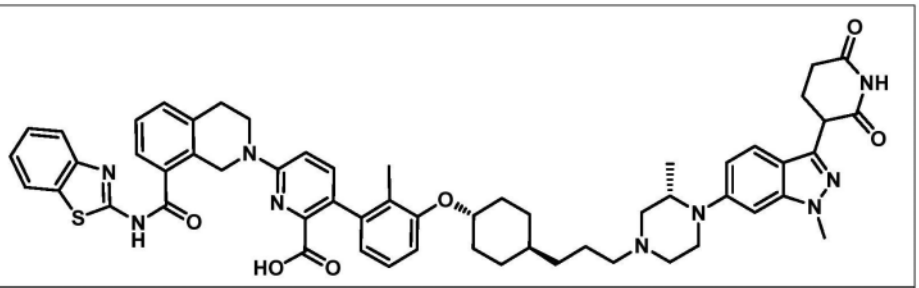
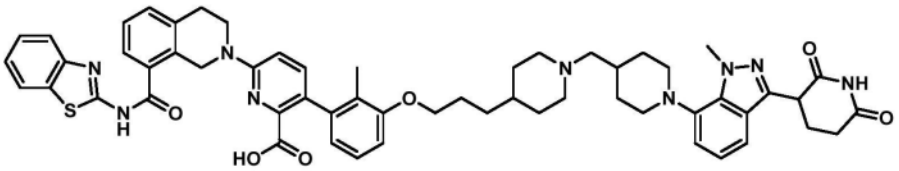
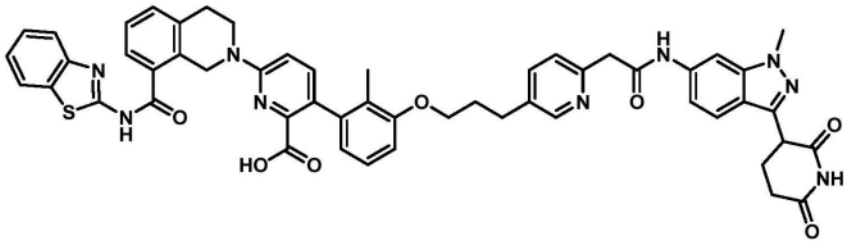
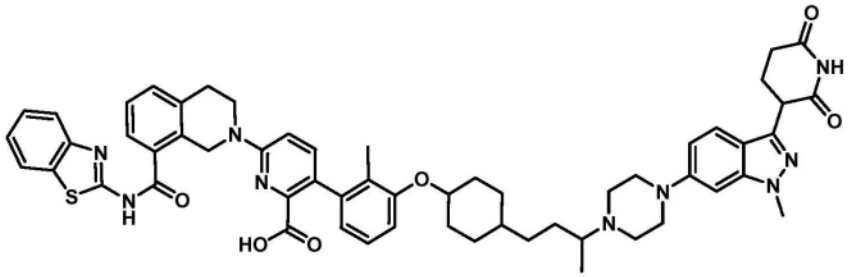
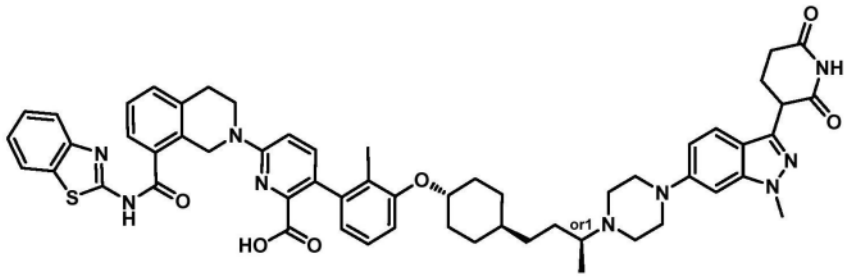
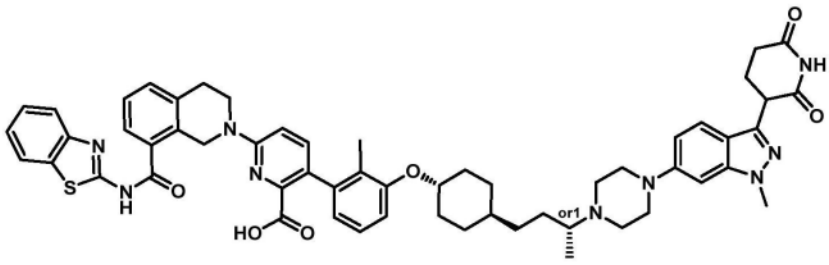
[1224]

273b	
274	
274a	
274b	
275	
275a	
275b	

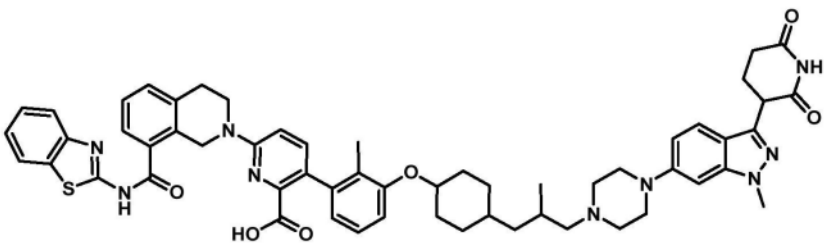
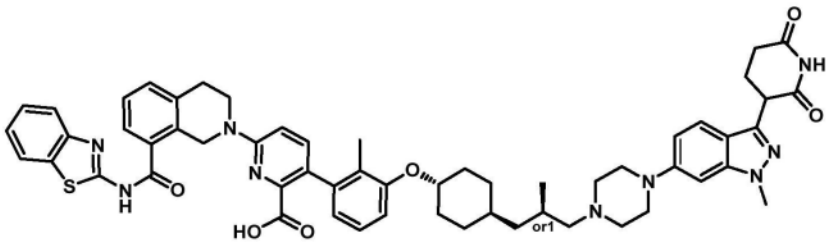
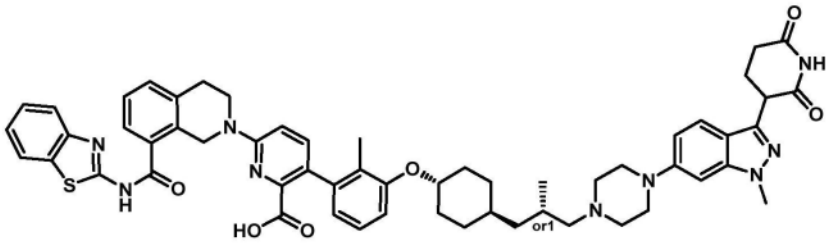
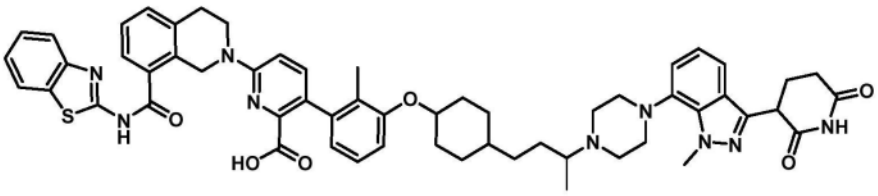
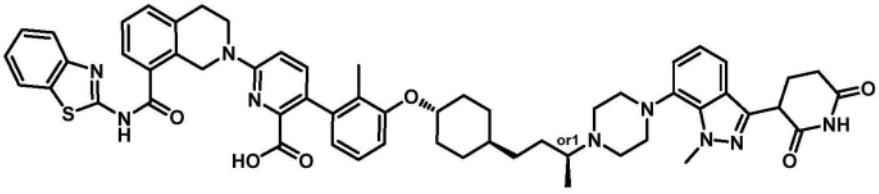
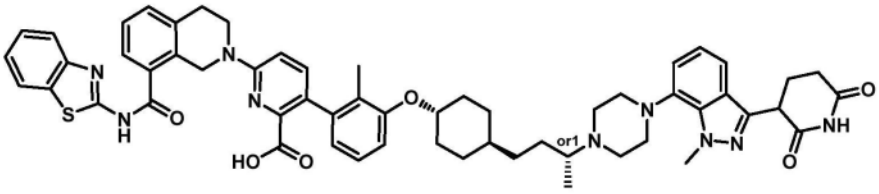
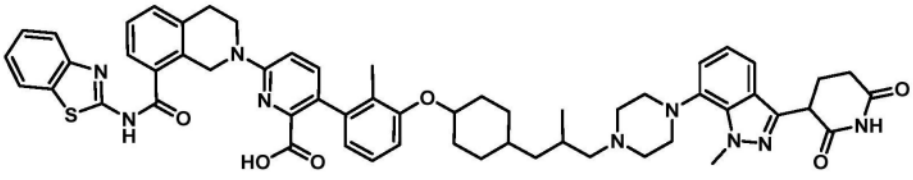
[1225]

276	
276a	
276b	
277	
278	
278a	

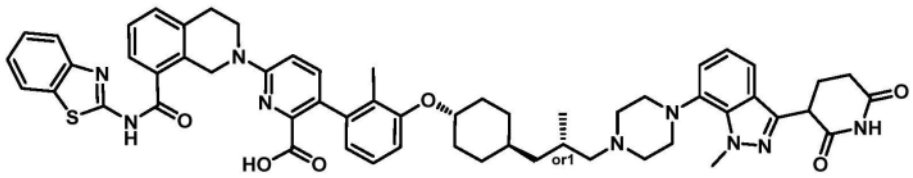
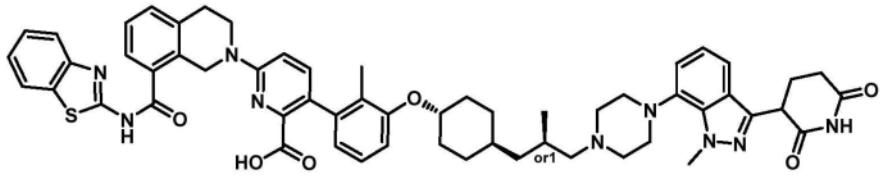
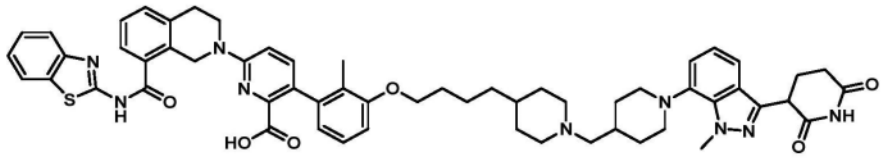
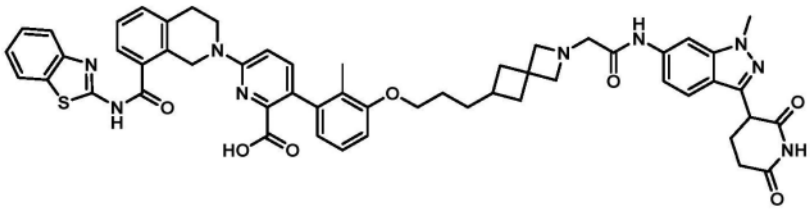
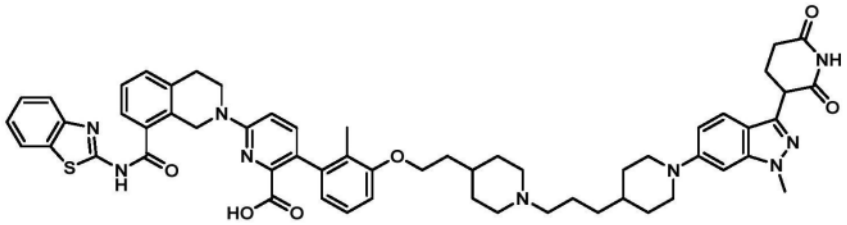
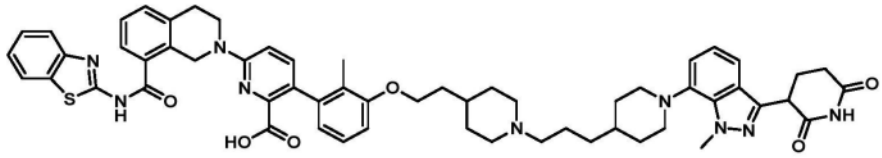
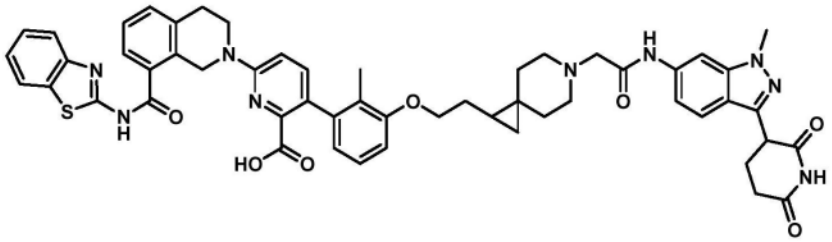
[1226]

278b	
279	
280	
281	
281a	
281b	

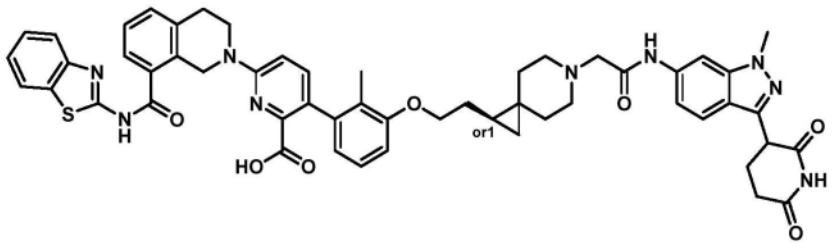
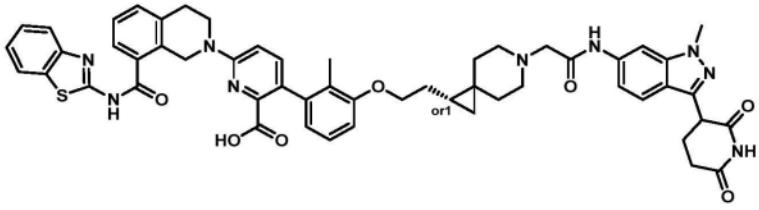
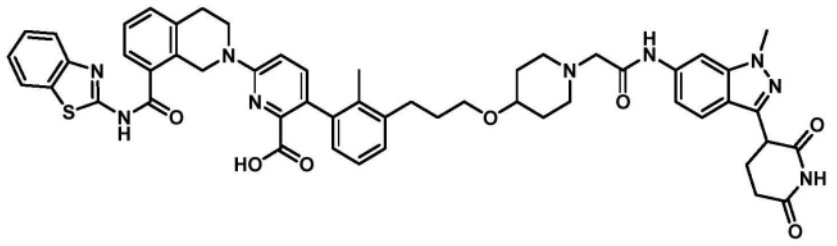
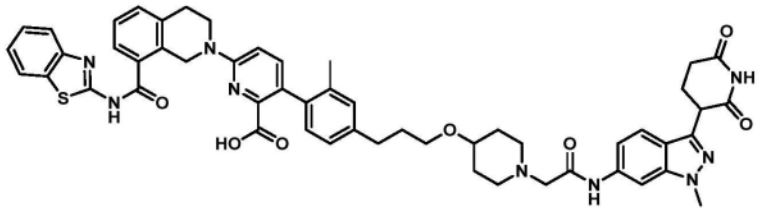
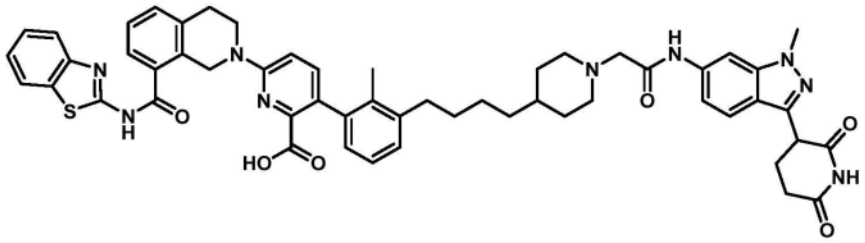
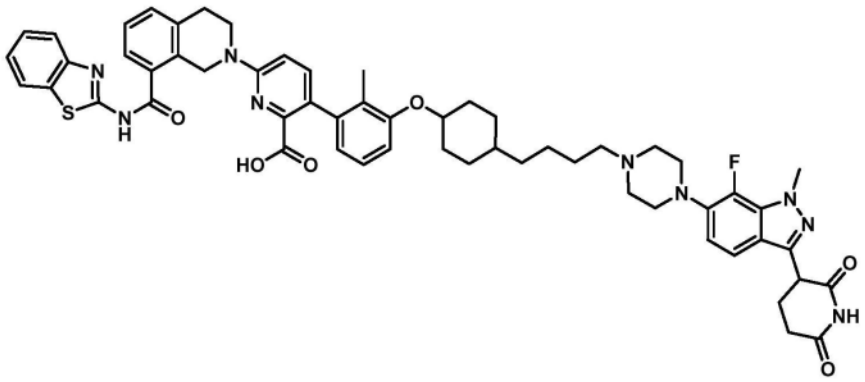
[1227]

282	
282a	
282b	
283	
283a	
283b	
284	

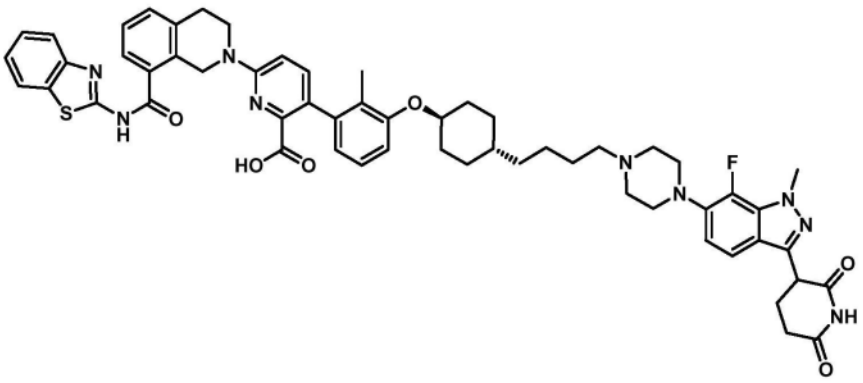
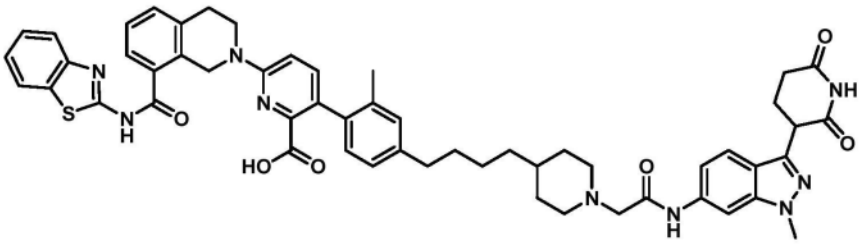
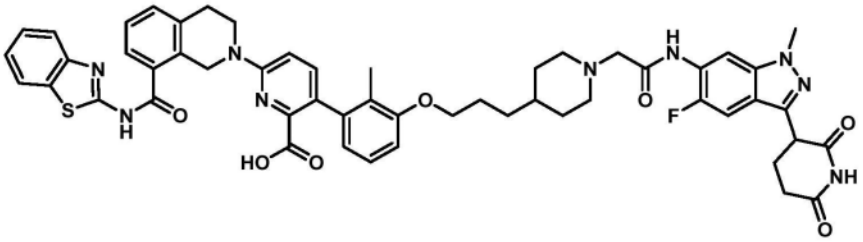
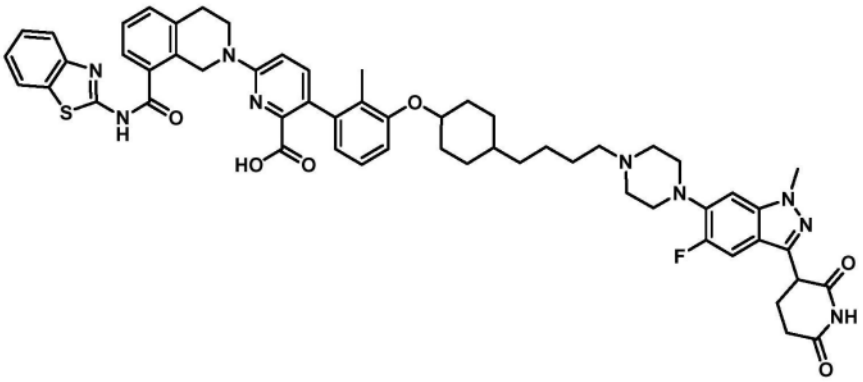
[1228]

284a	
284b	
285	
286	
287	
288	
289	

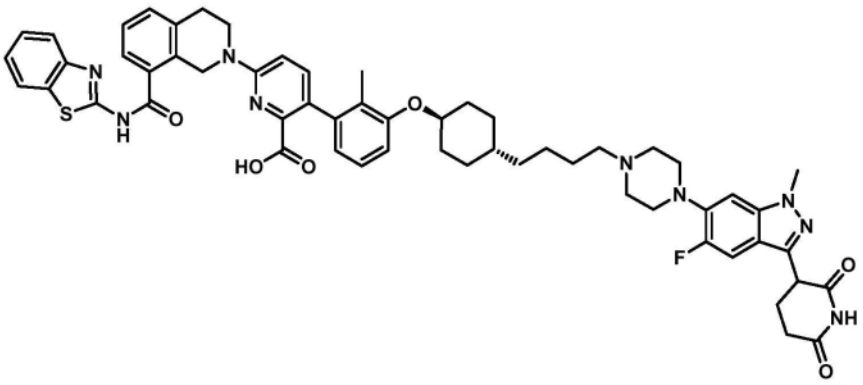
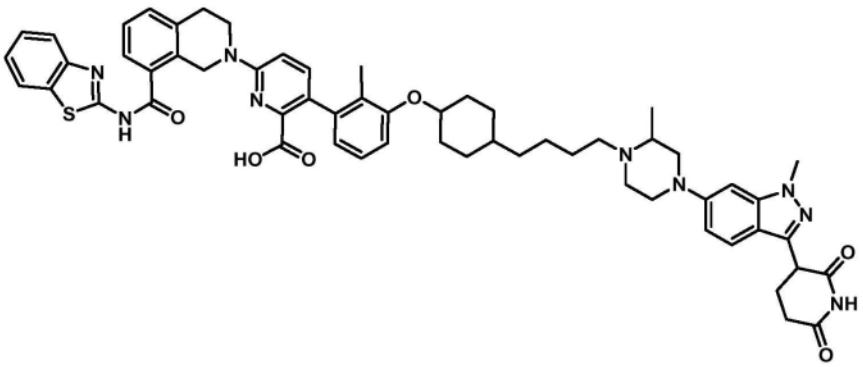
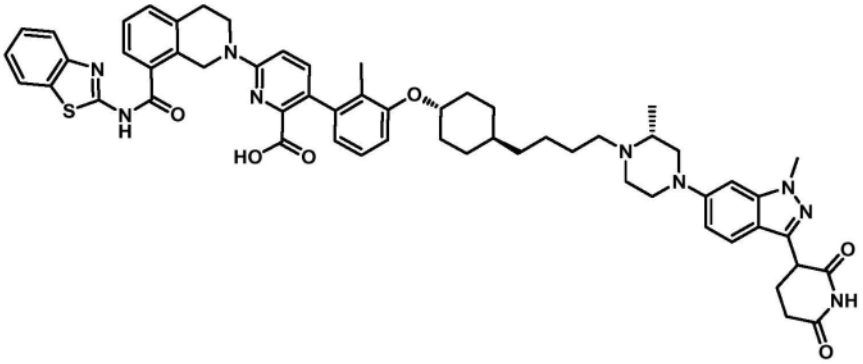
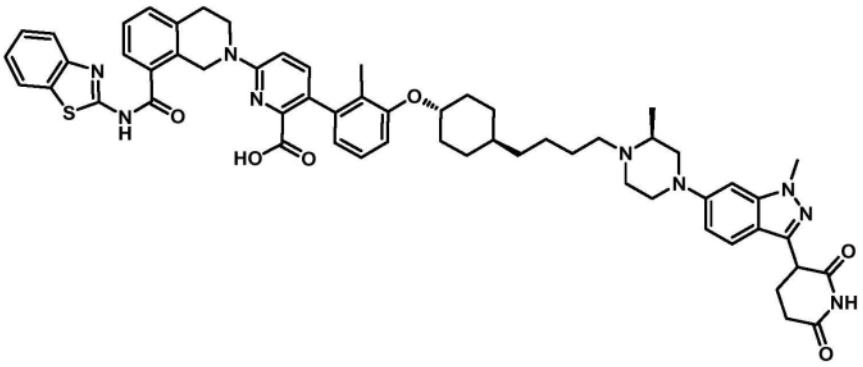
[1229]

289a	
289b	
290	
291	
292	
293	

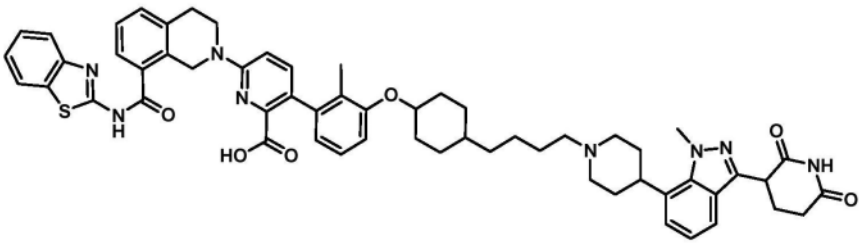
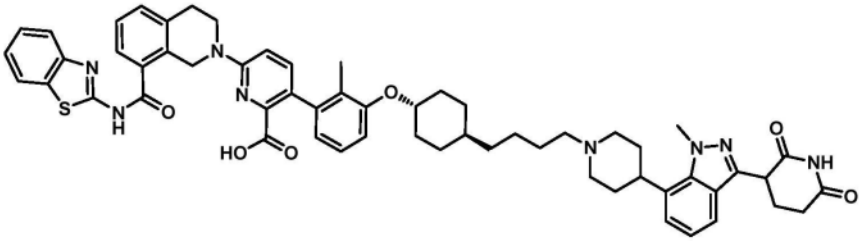
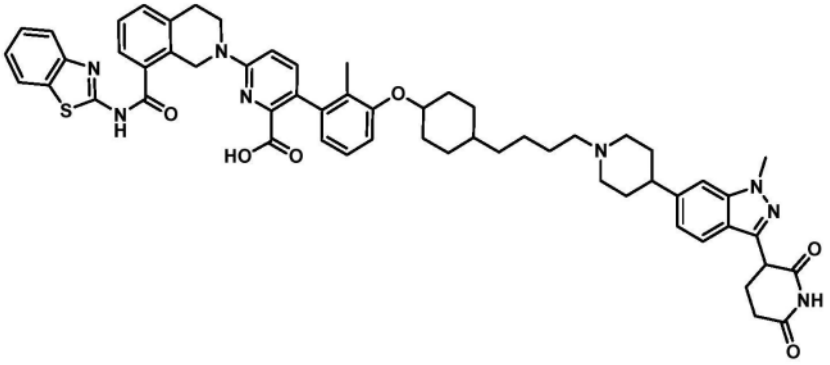
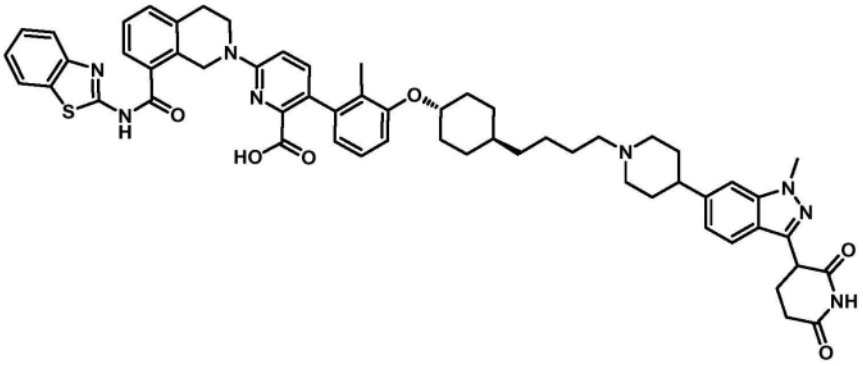
[1230]

293a	
294	
295	
296	

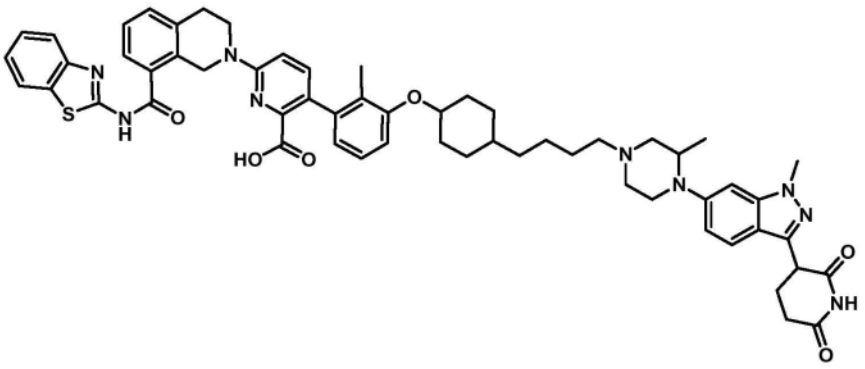
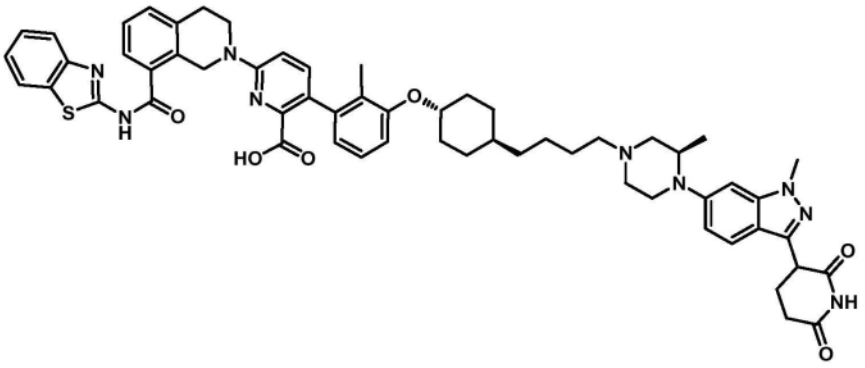
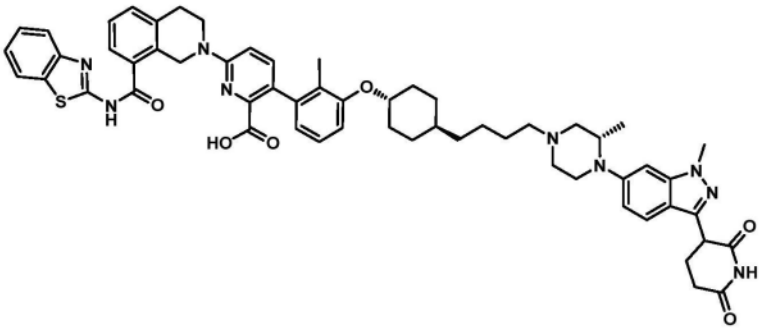
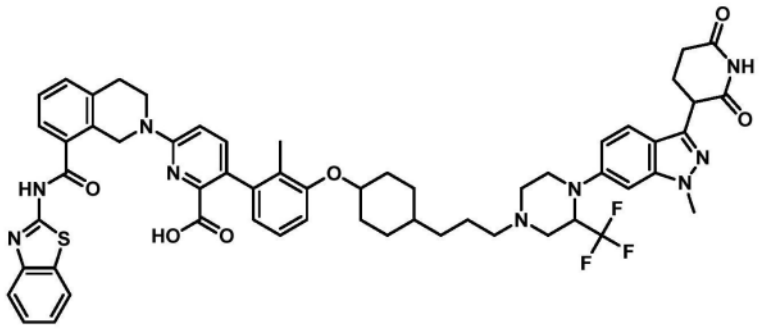
[1231]

296a	
297	
297a	
297b	

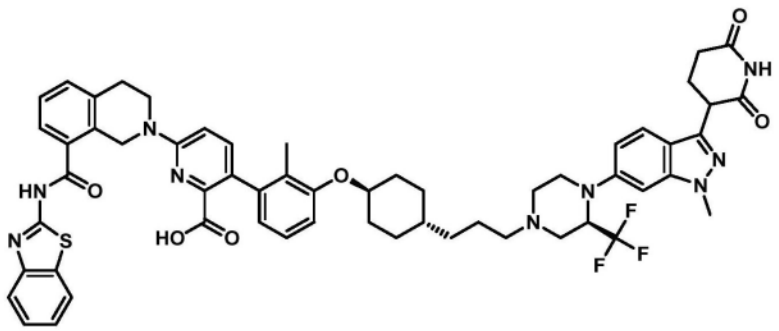
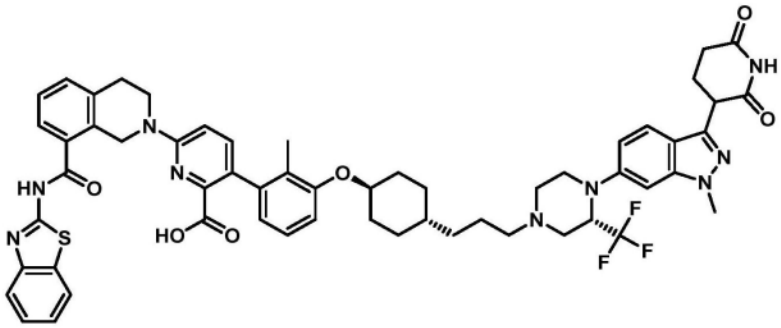
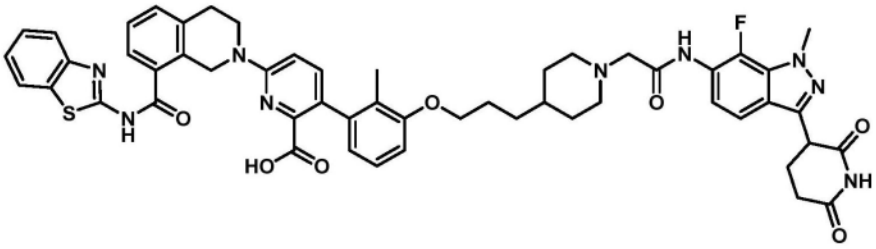
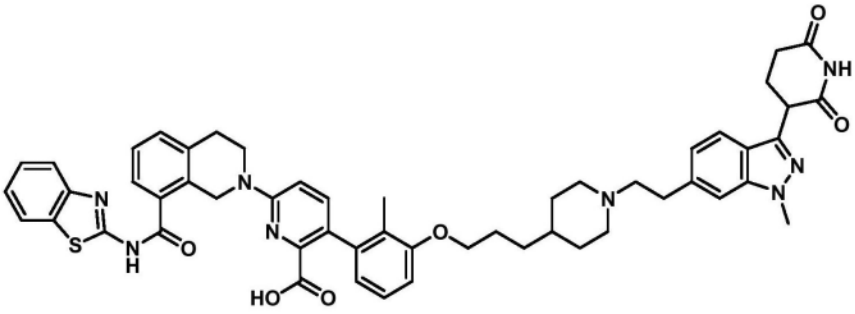
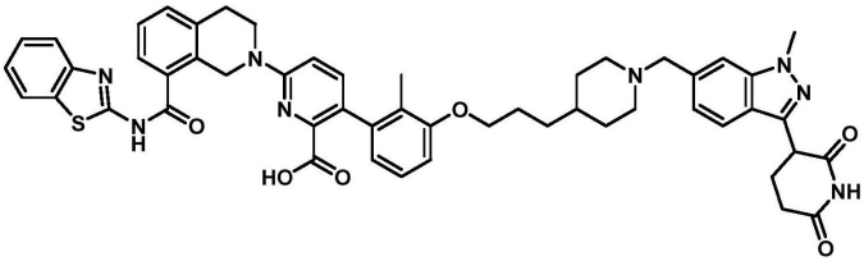
[1232]

298	
298a	
299	
299a	

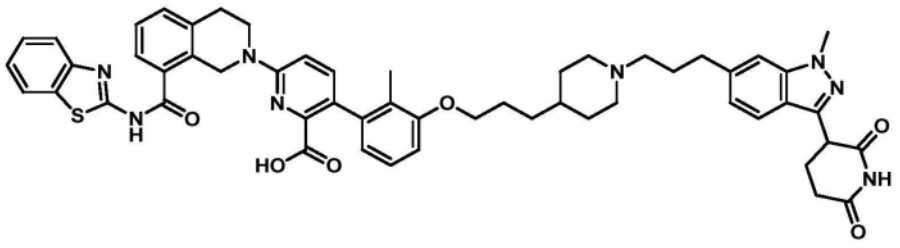
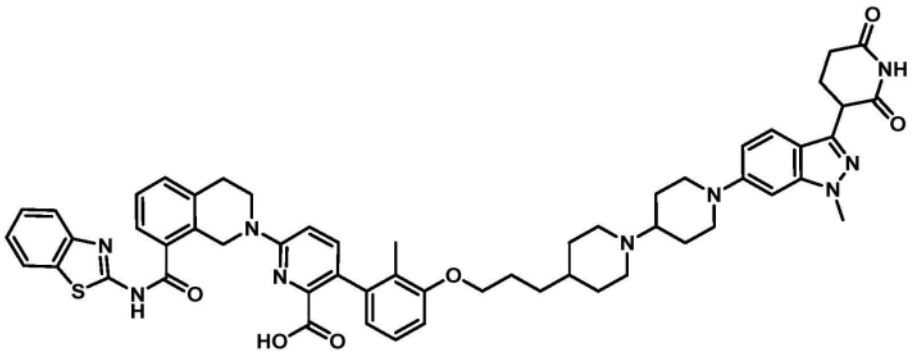
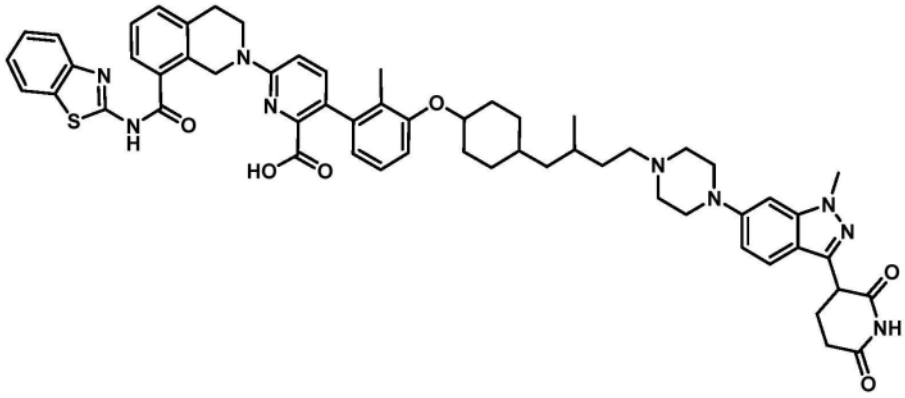
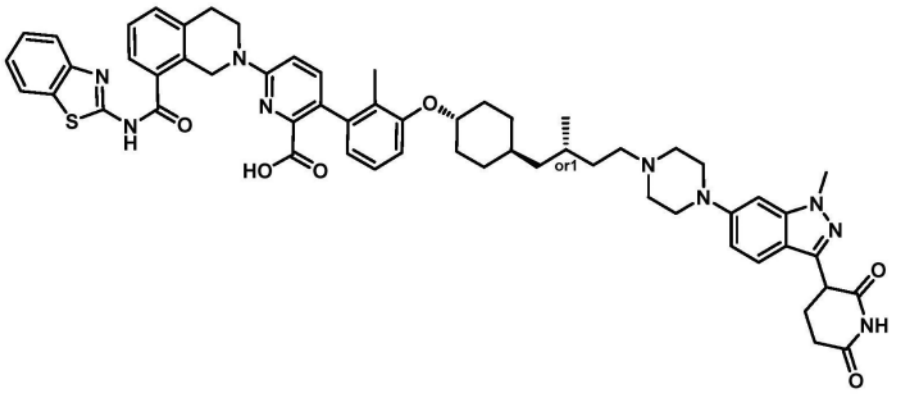
[1233]

300	
300a	
300b	
301	

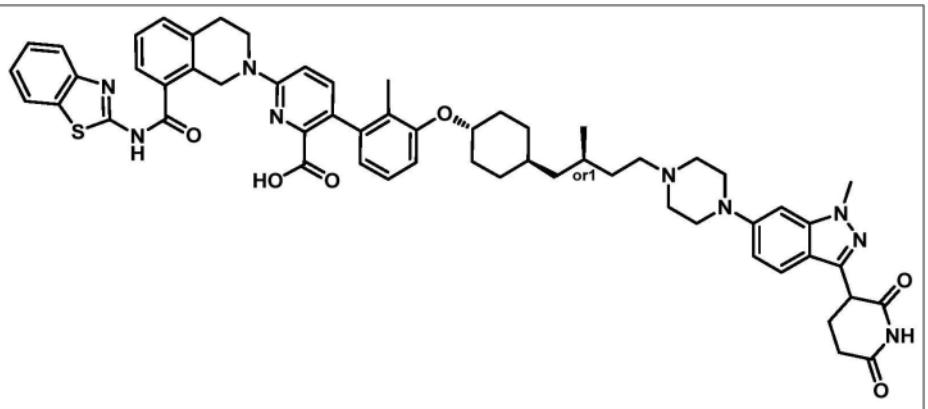
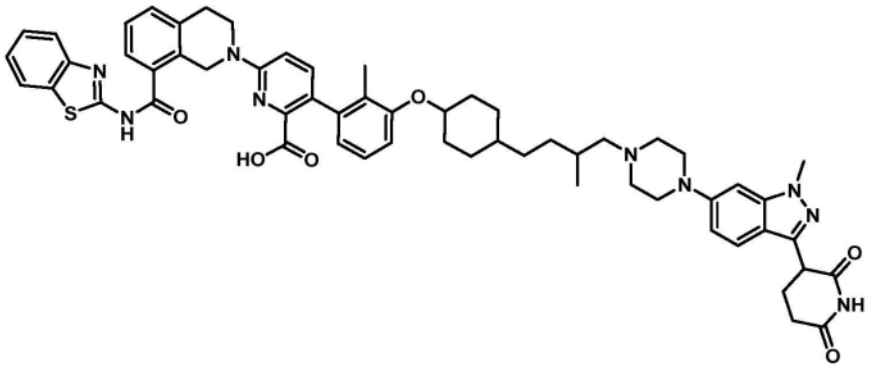
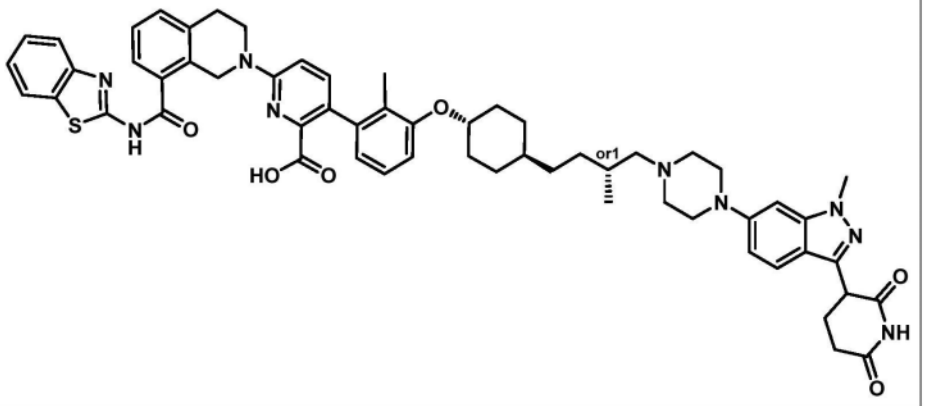
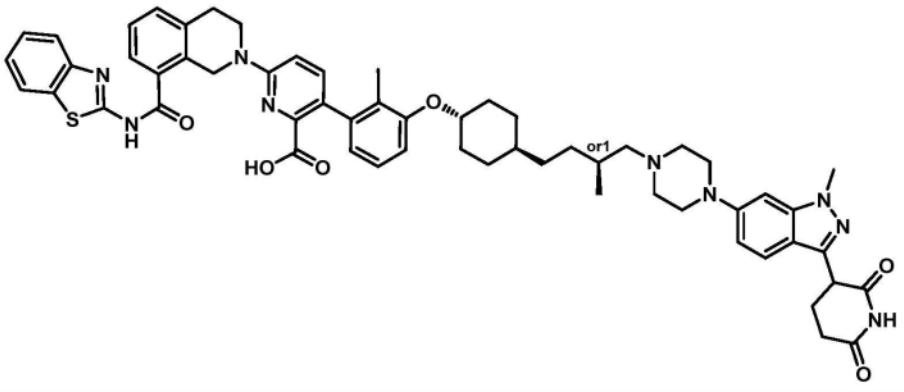
[1234]

301a	
301b	
302	
303	
304	

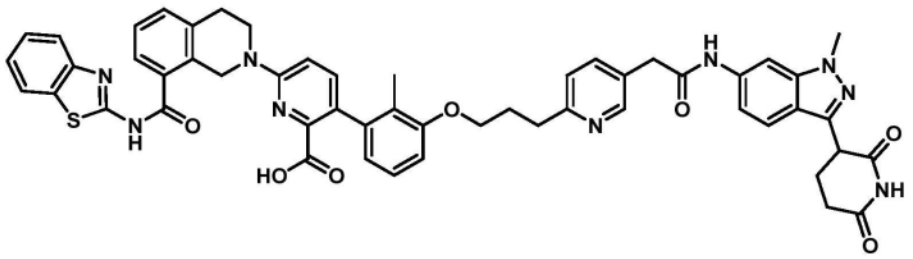
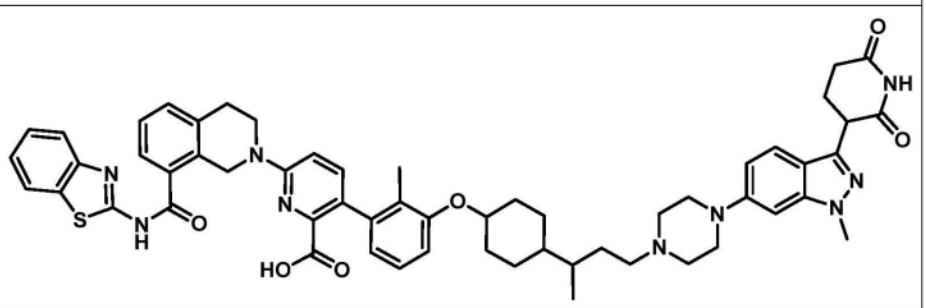
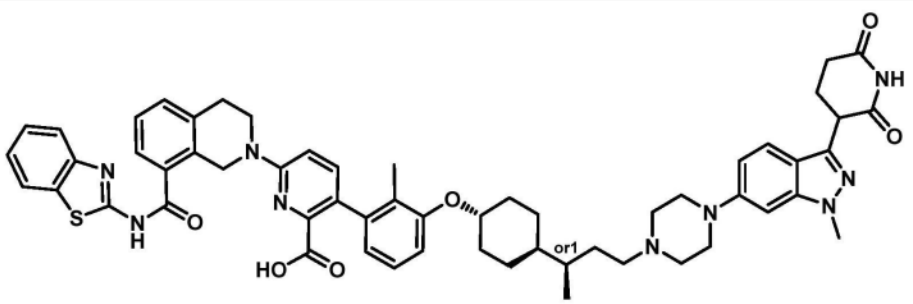
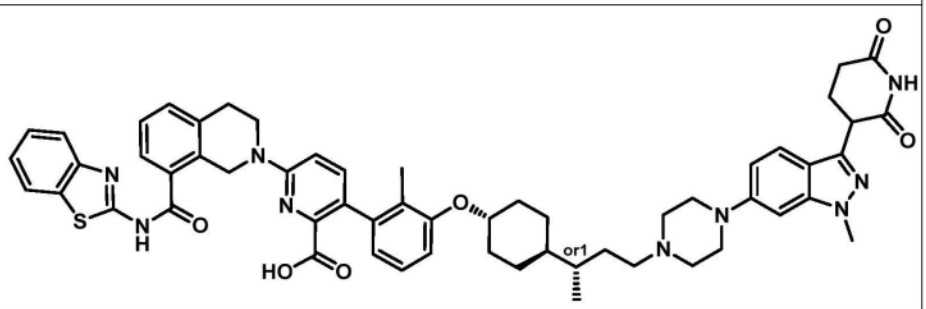
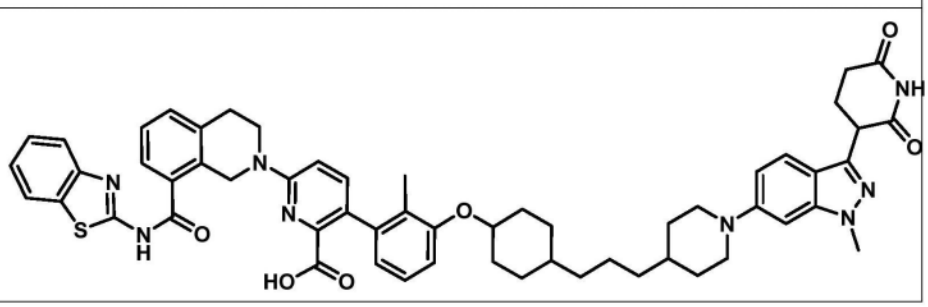
[1235]

305	
306	
307	
307a	

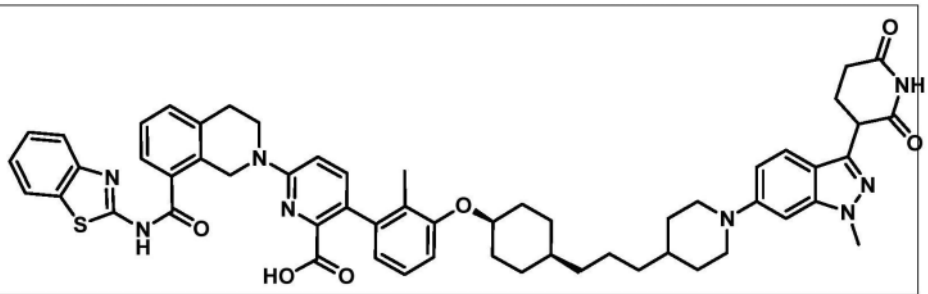
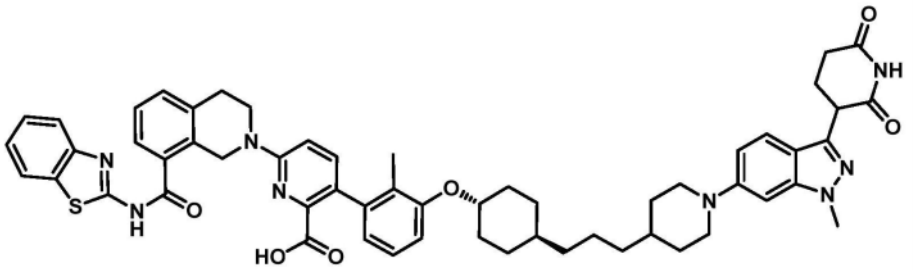
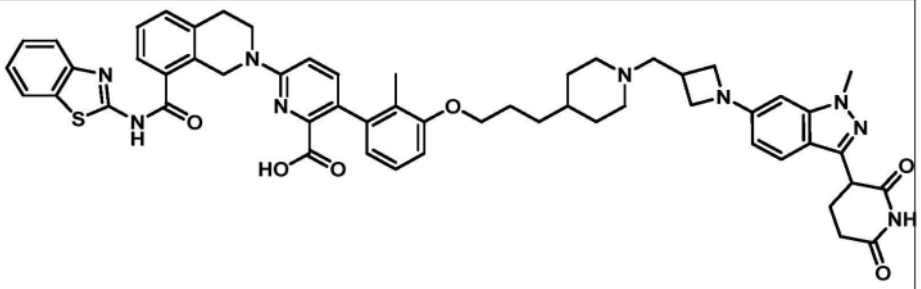
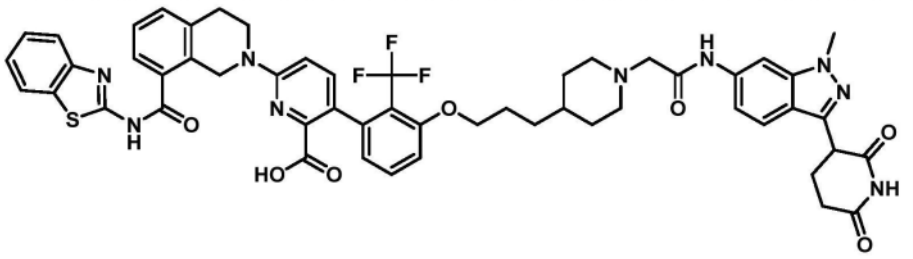
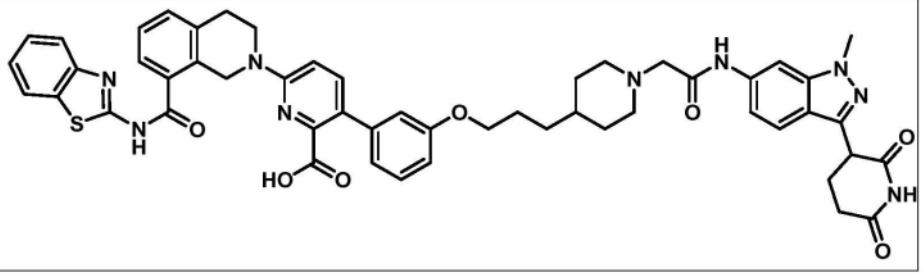
[1236]

307b	
308	
308a	
308b	

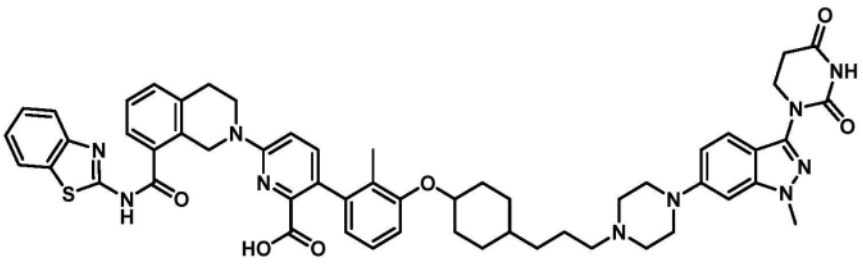
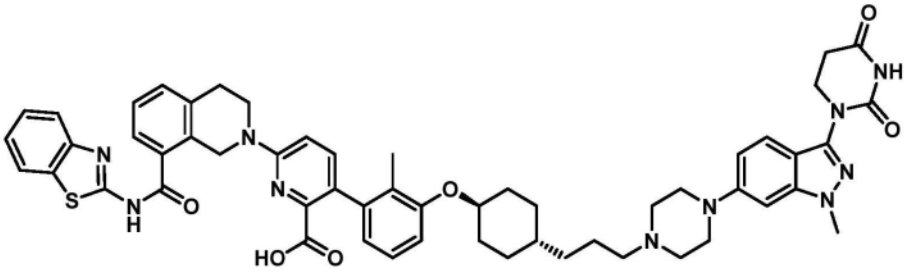
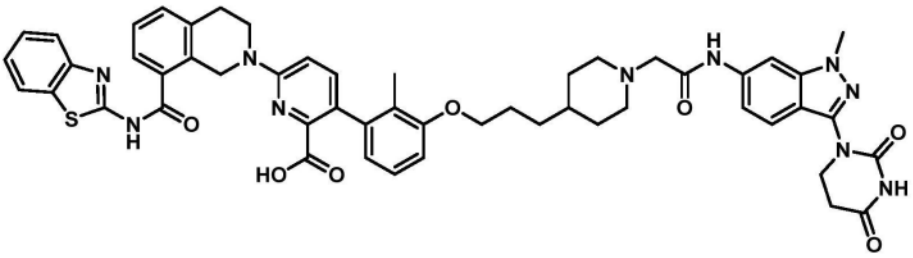
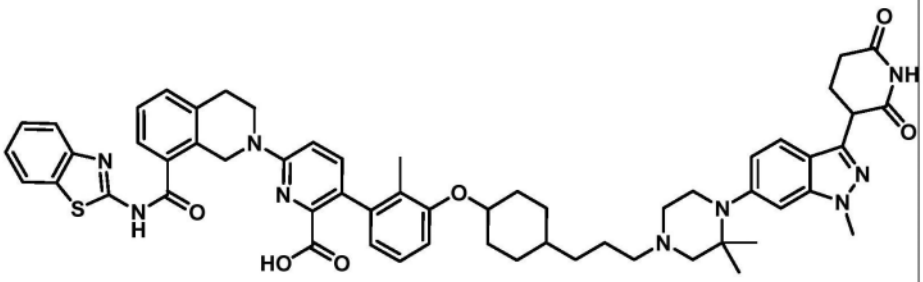
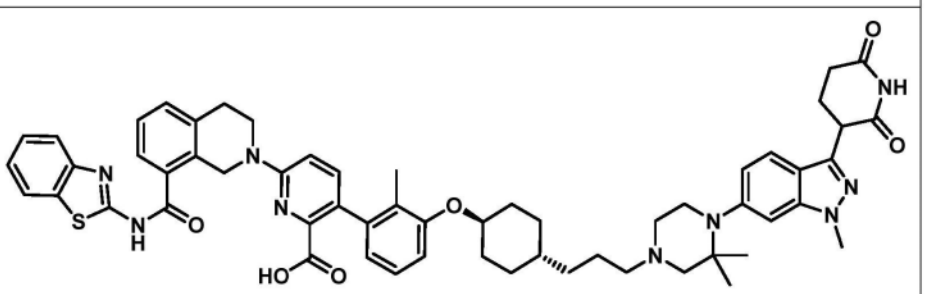
[1237]

309	
310	
310a	
310b	
311	

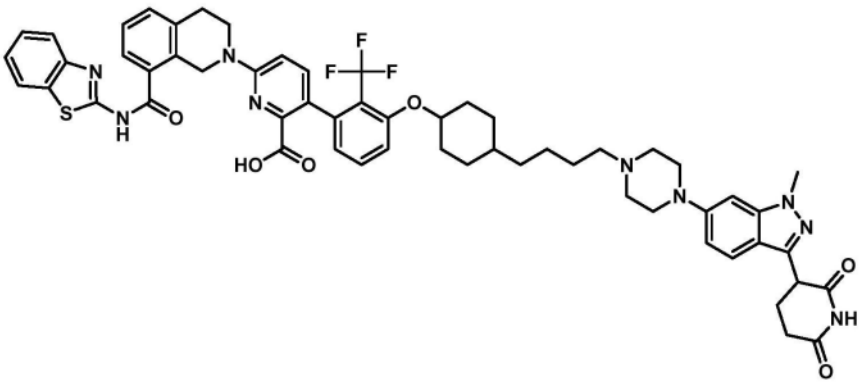
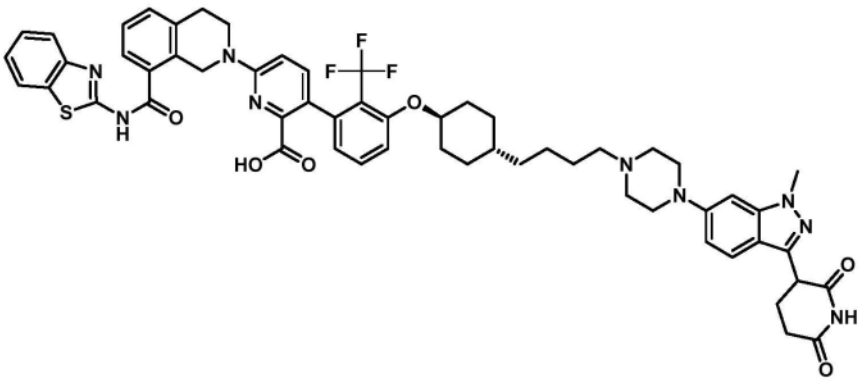
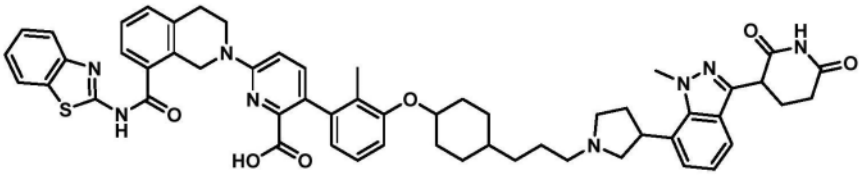
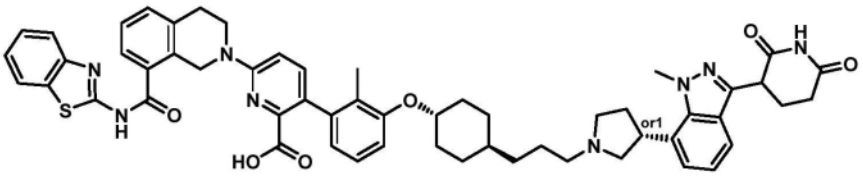
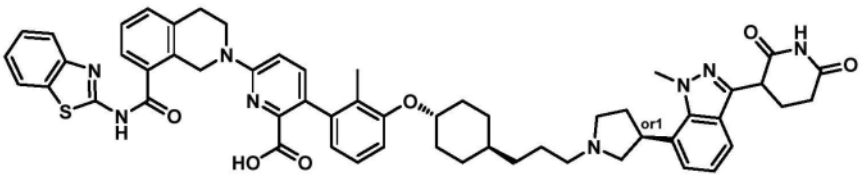
[1238]

311a	
311b	
312	
313	
314	

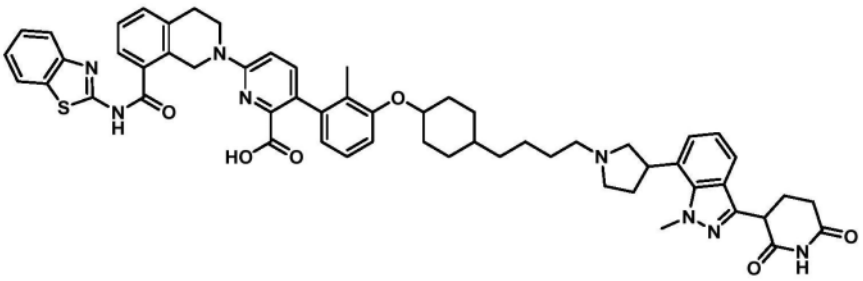
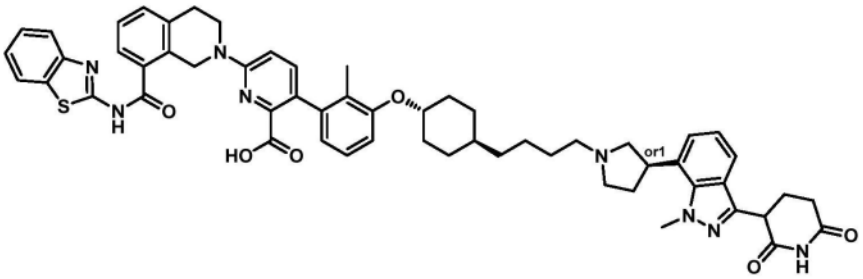
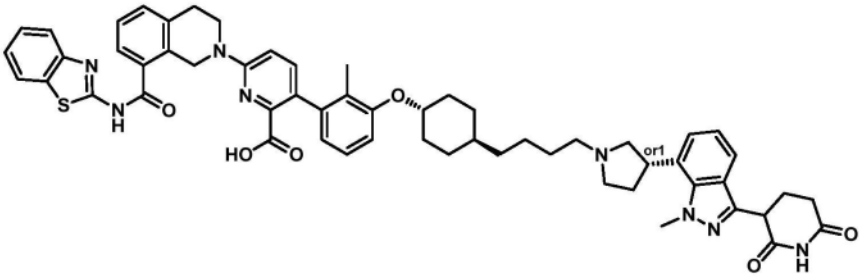
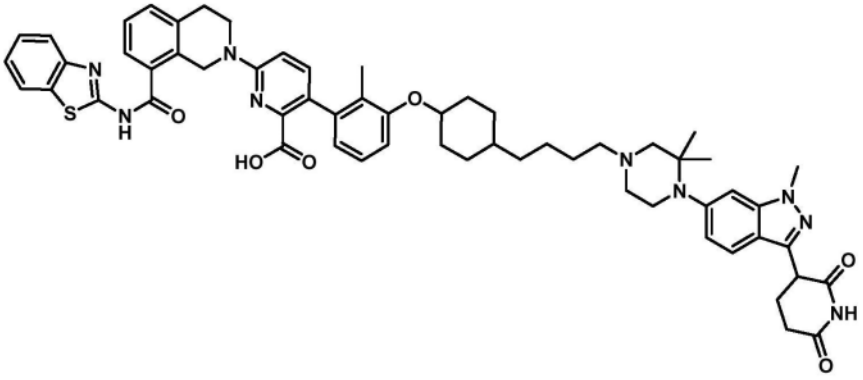
[1239]

316	
316a	
317	
318	
318a	

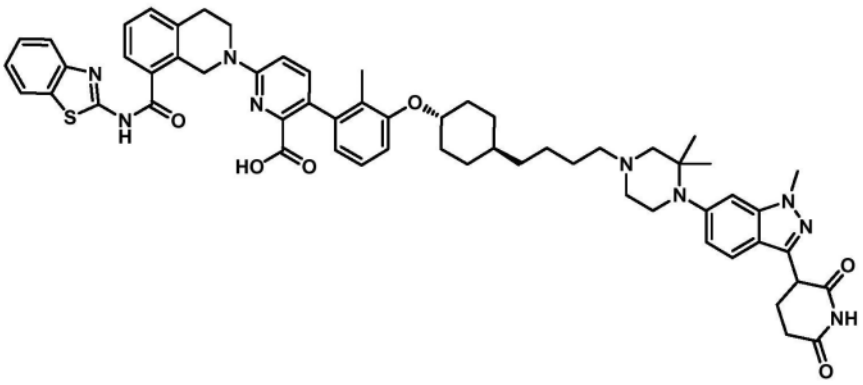
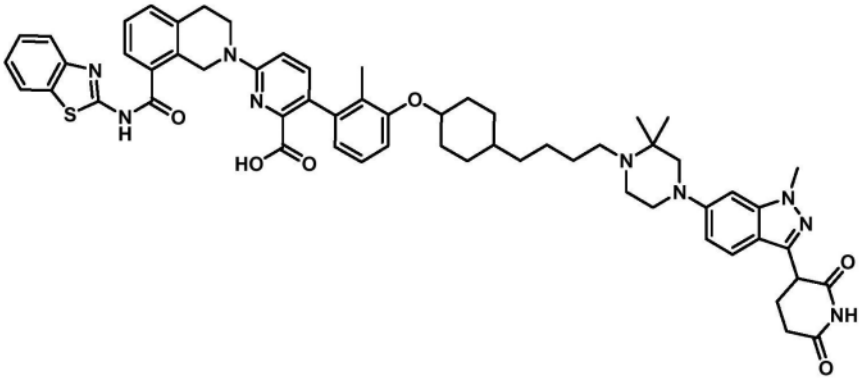
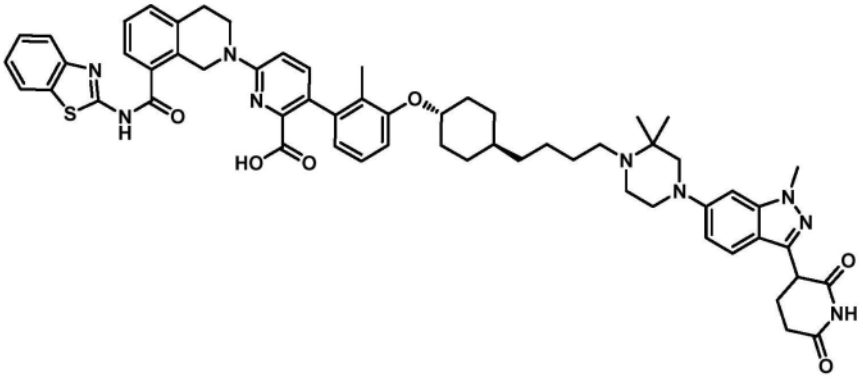
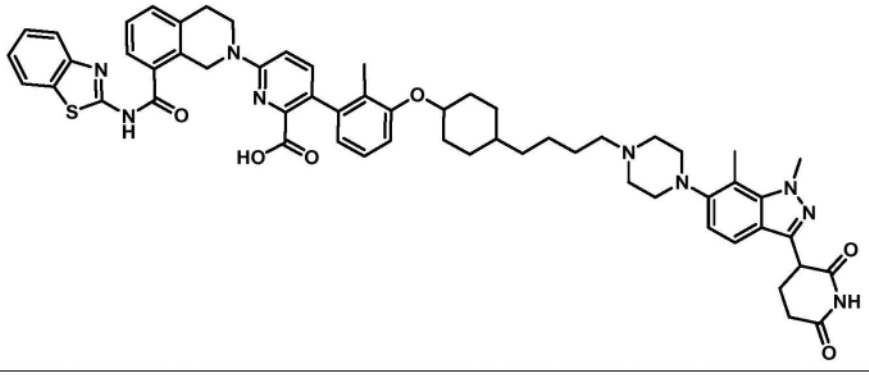
[1240]

319	
319a	
320	
320a	
320b	

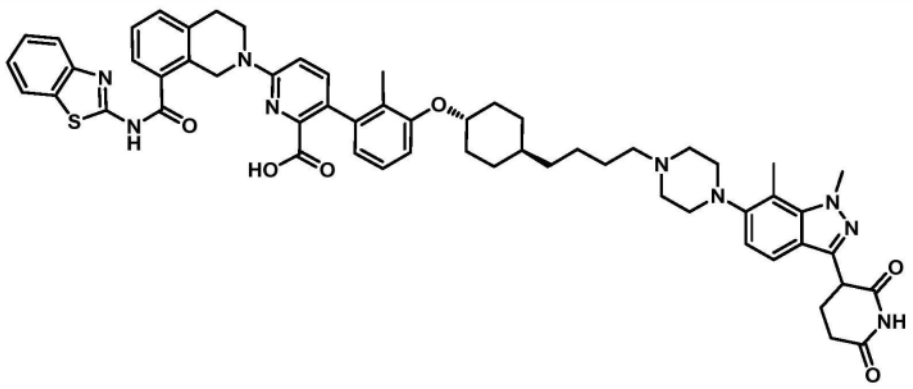
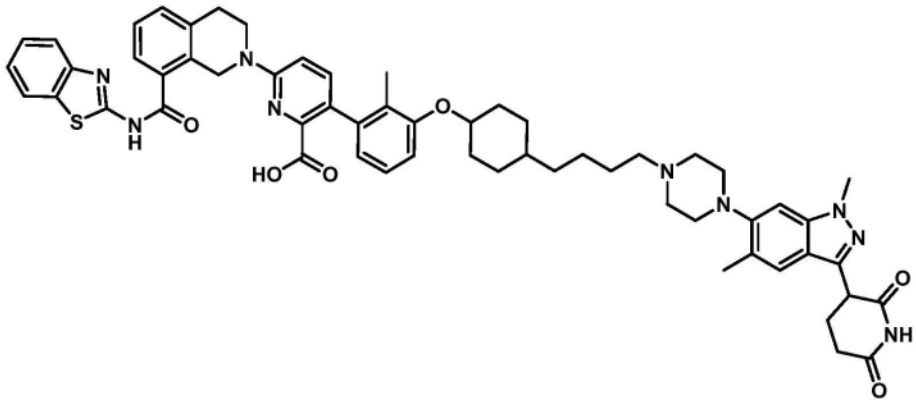
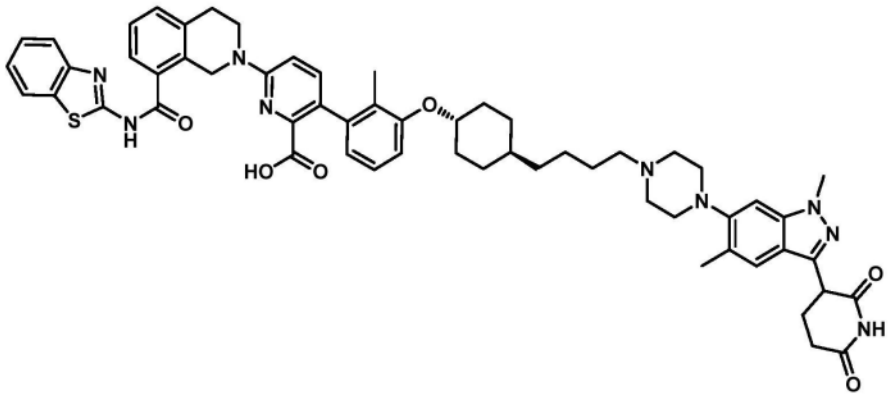
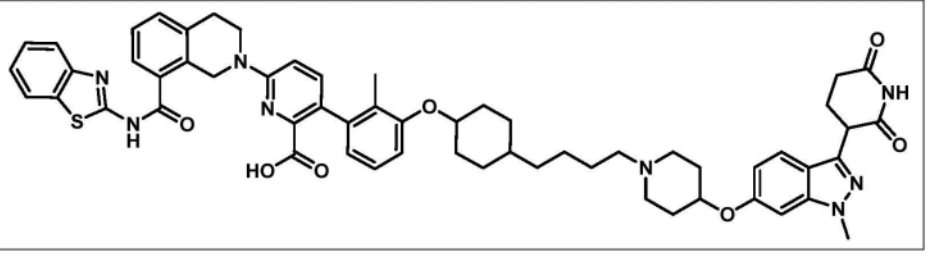
[1241]

321	
321a	
321b	
322	

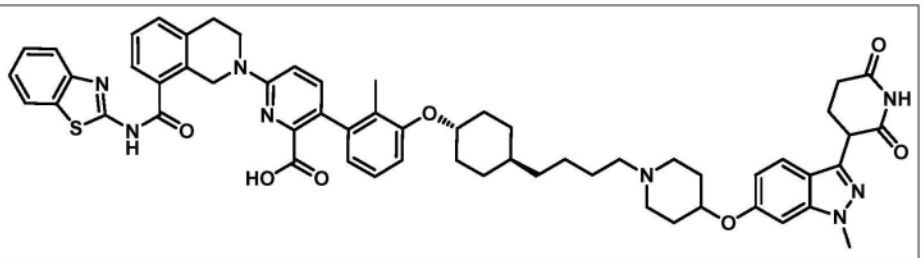
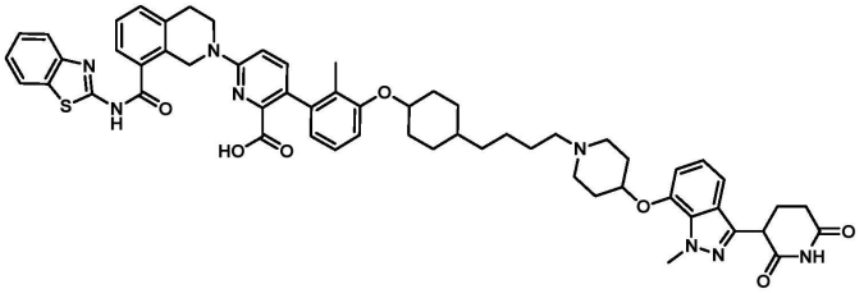
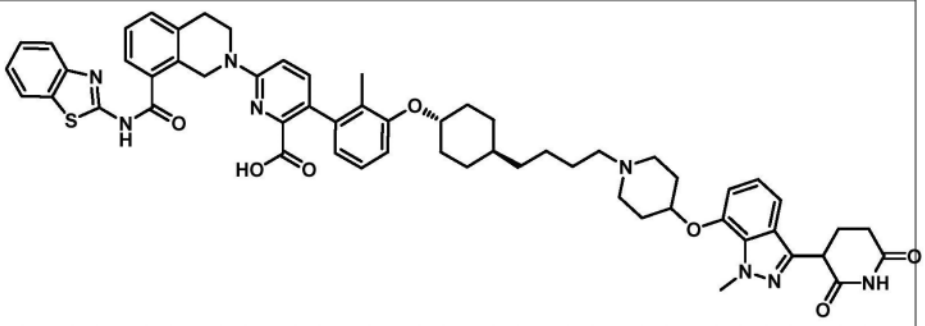
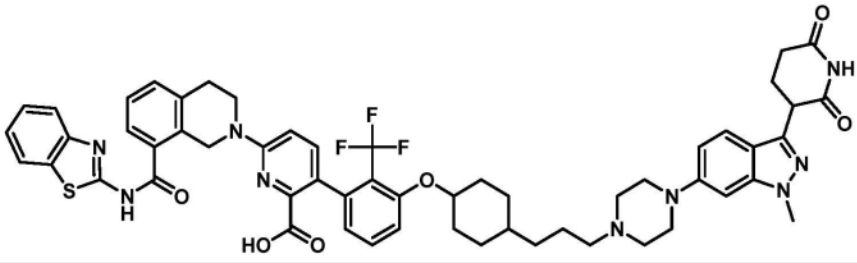
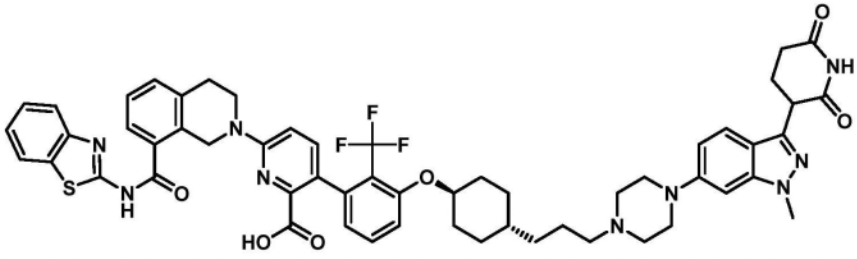
[1242]

322a	
323	
323a	
324	

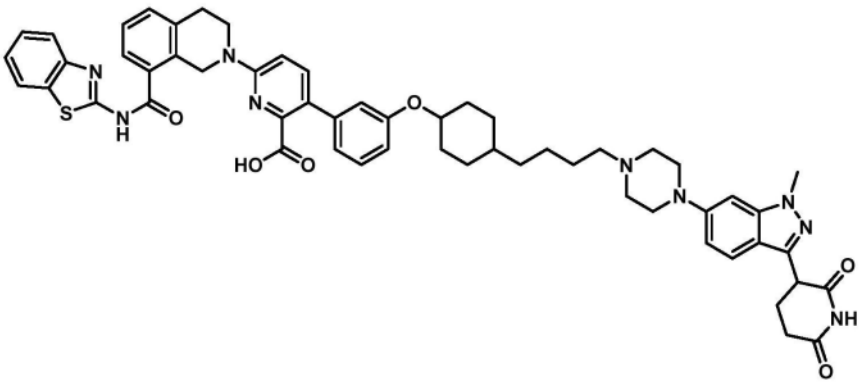
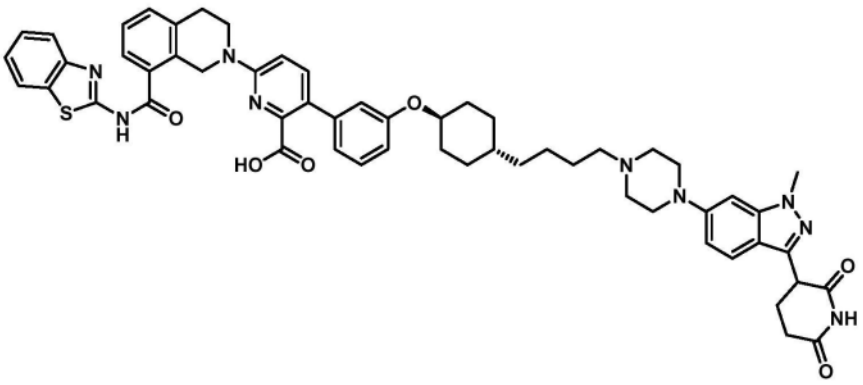
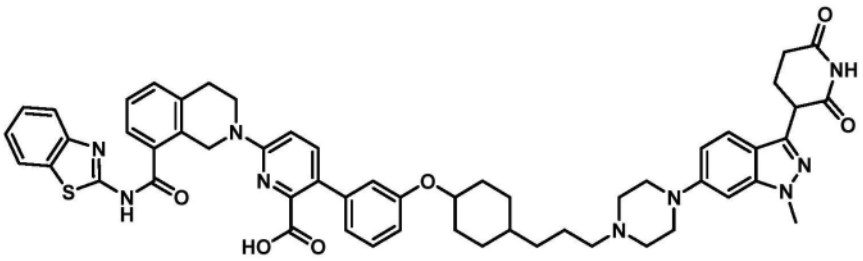
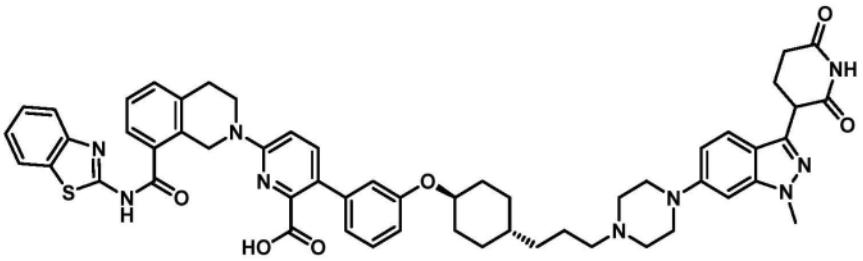
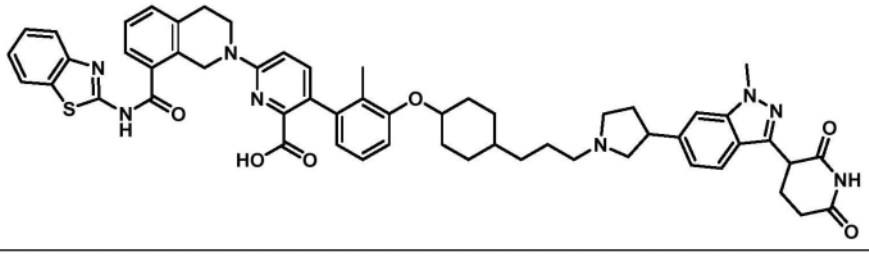
[1243]

324a	
325	
325a	
326	

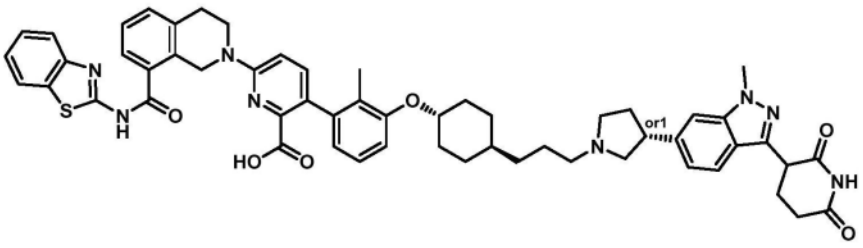
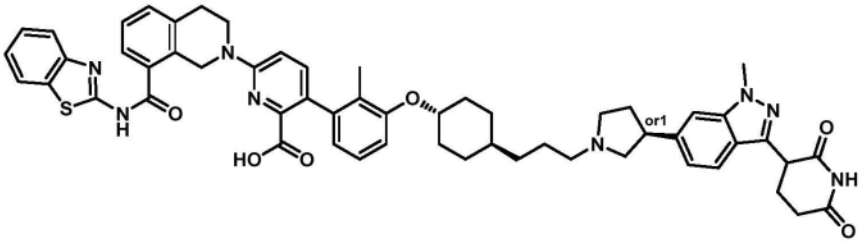
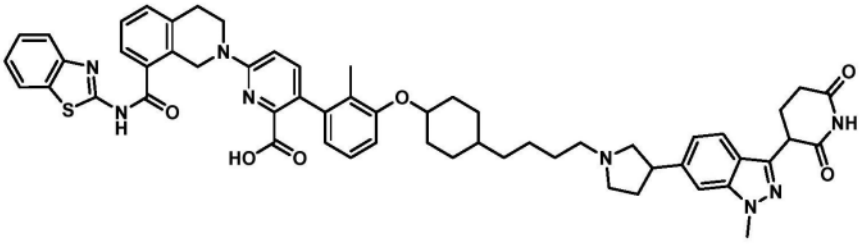
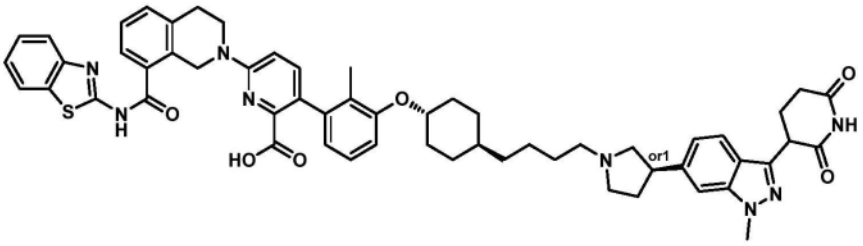
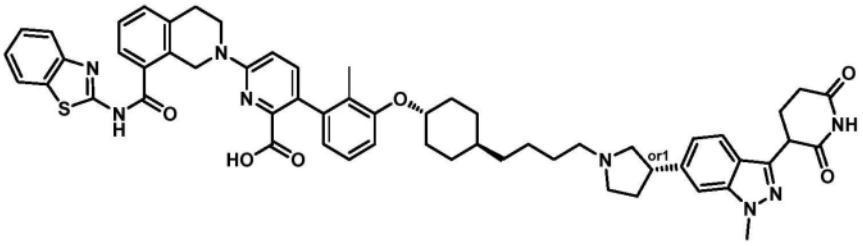
[1244]

326a	
327	
327a	
328	
328a	

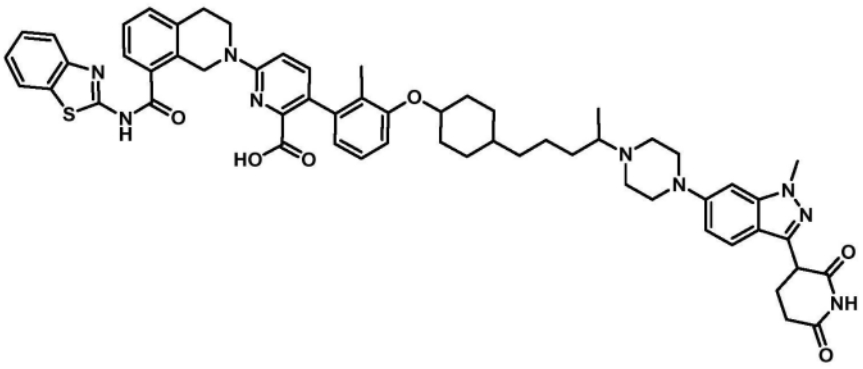
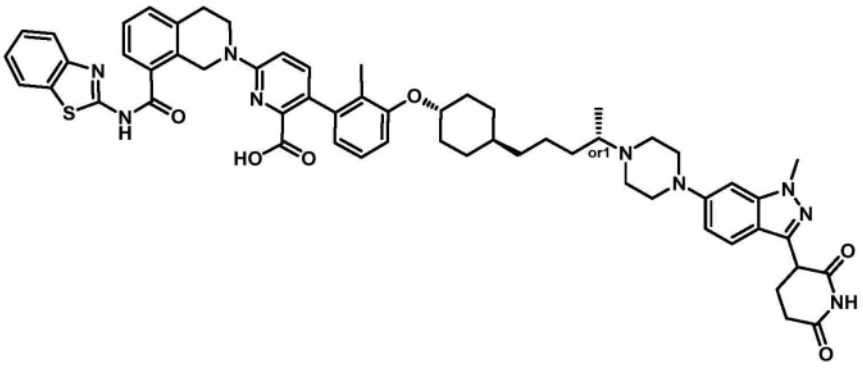
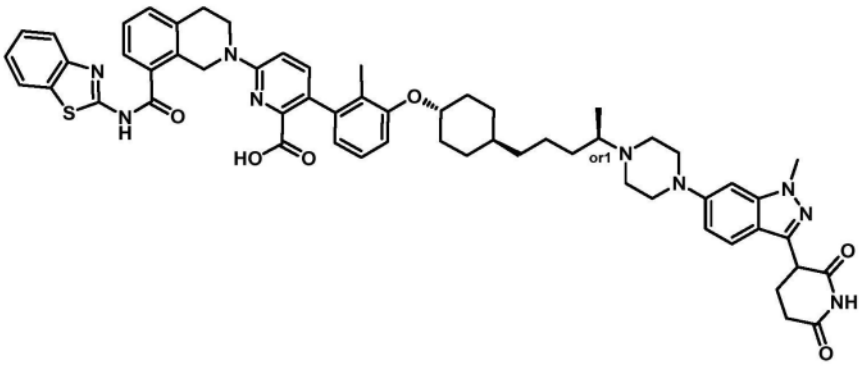
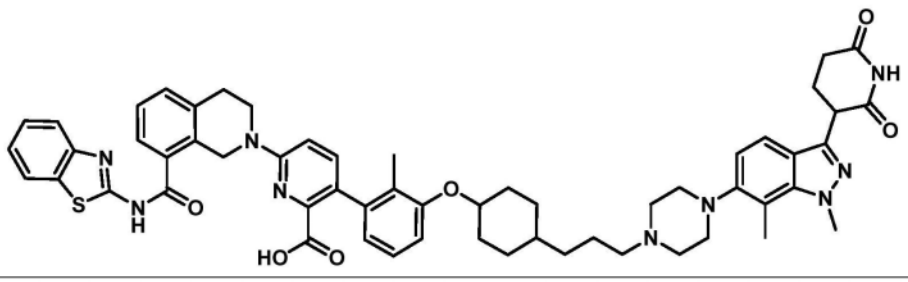
[1245]

329	
329a	
330	
330a	
331	

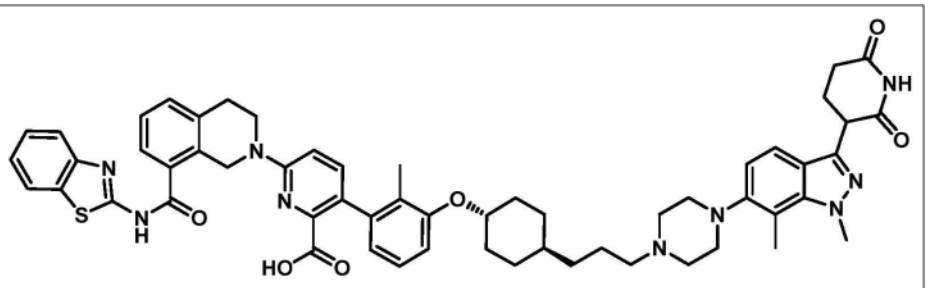
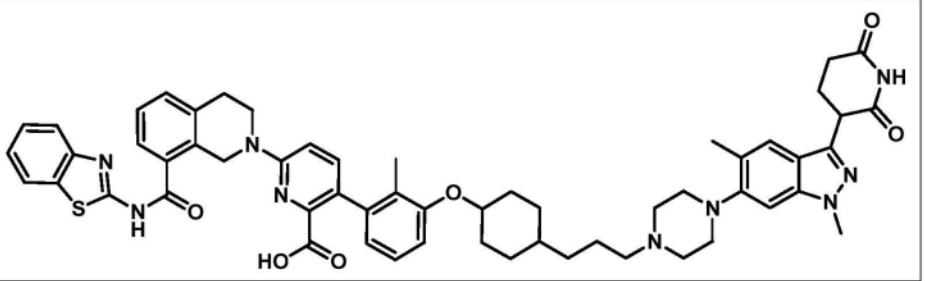
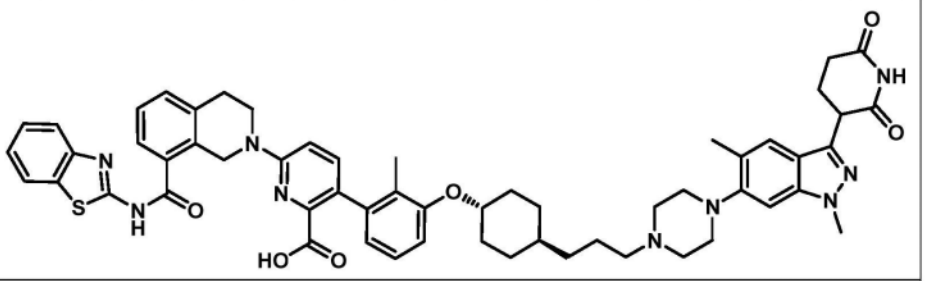
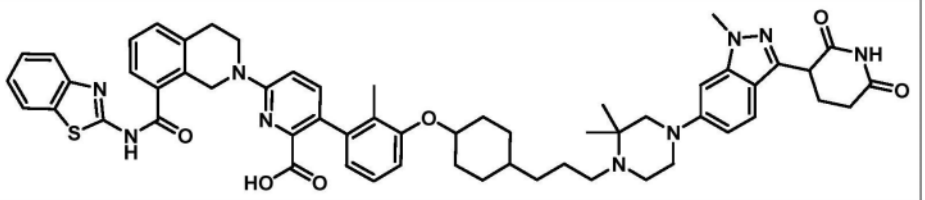
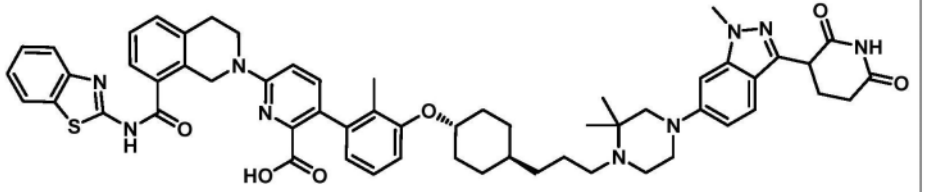
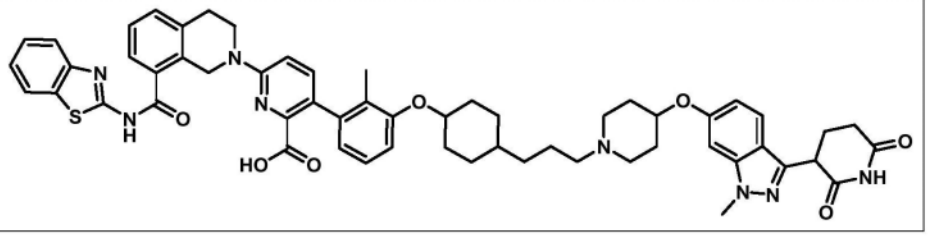
[1246]

331a	
331b	
332	
332a	
332b	

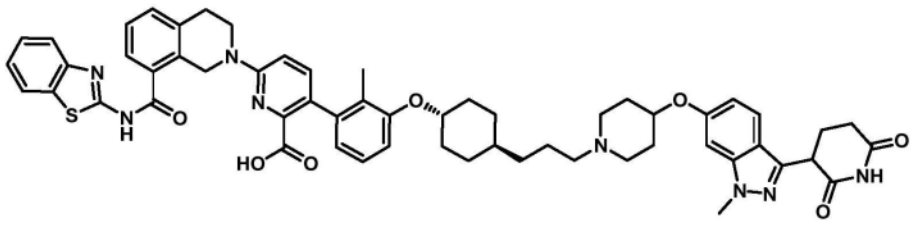
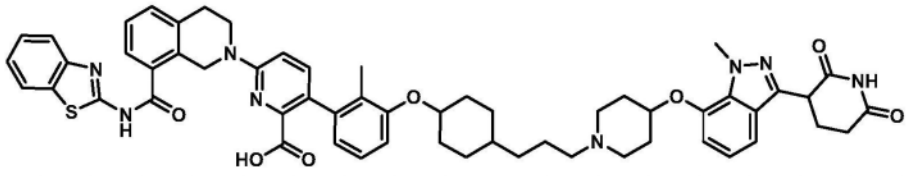
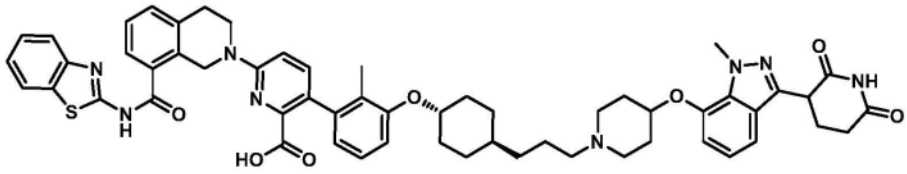
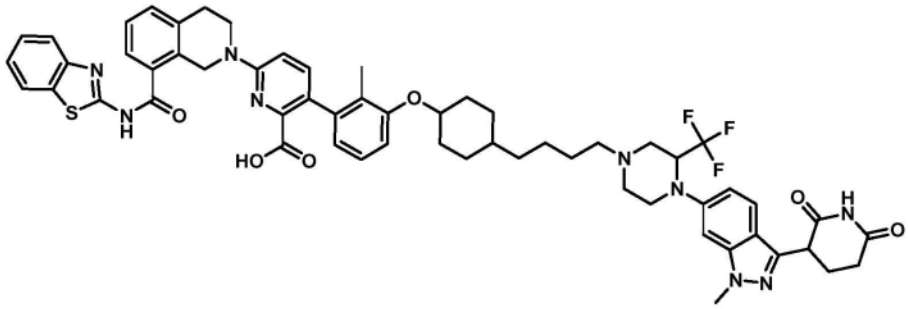
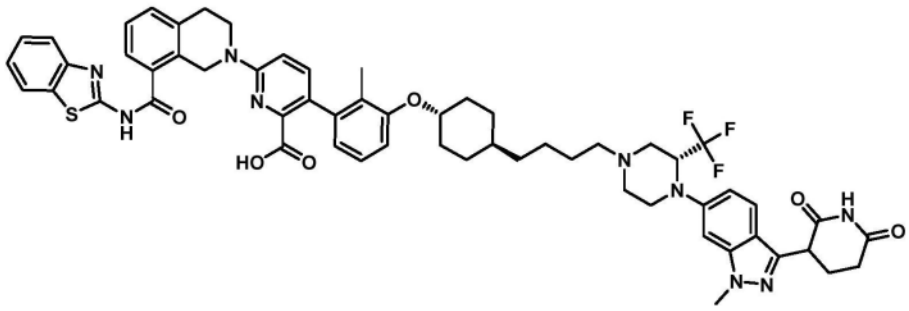
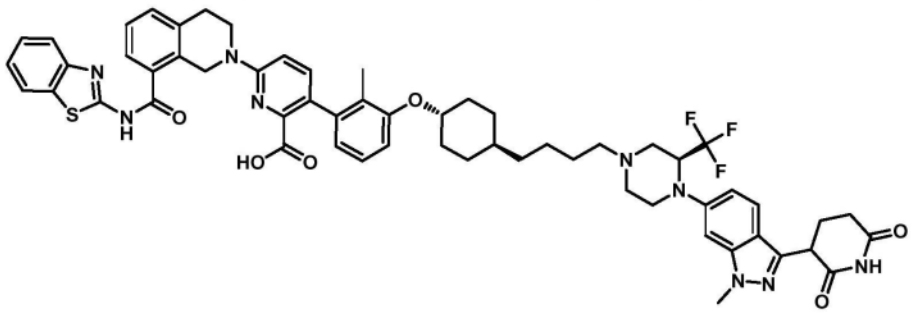
[1247]

333	
333a	
333b	
334	

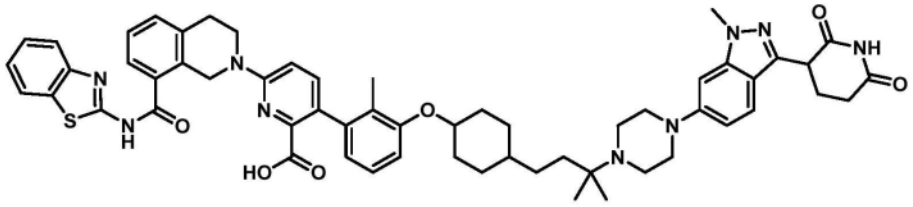
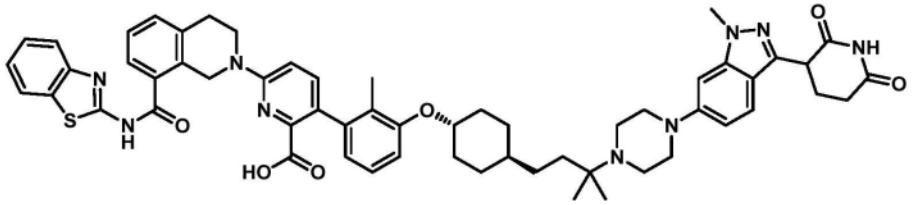
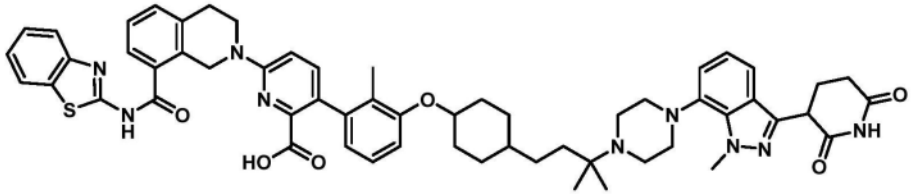
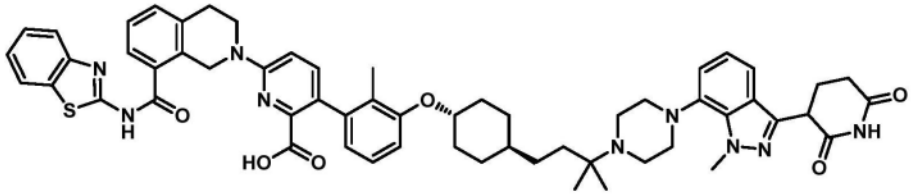
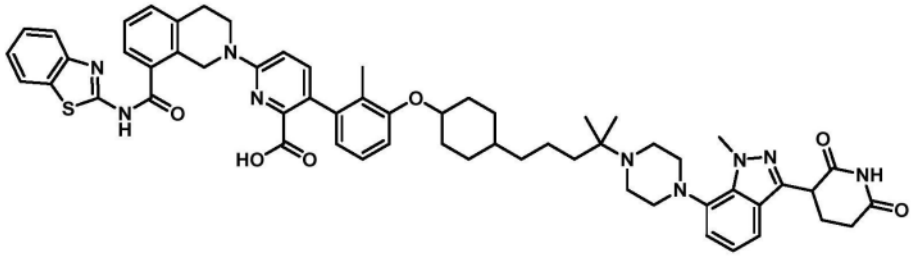
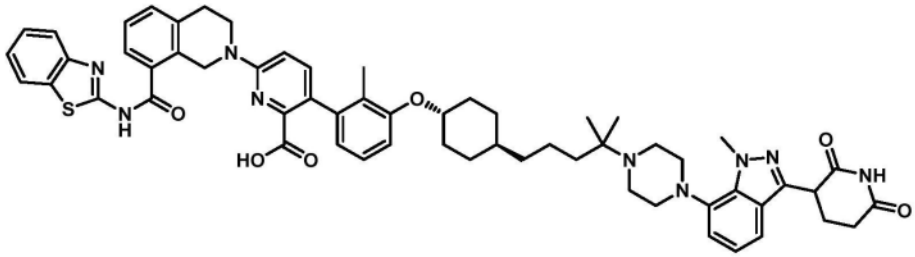
[1248]

334a	
335	
335a	
336	
336a	
337	

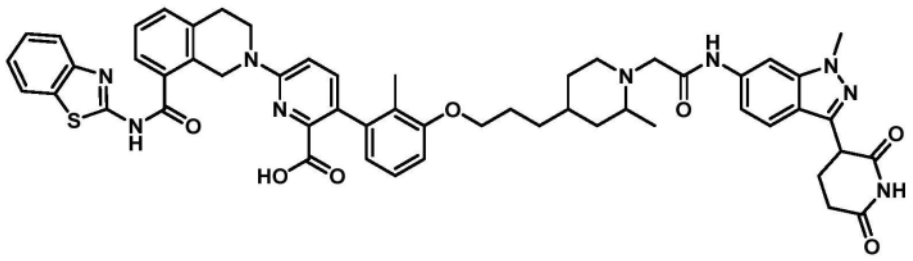
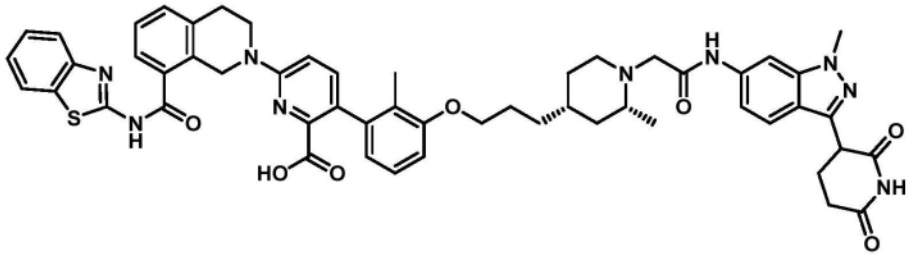
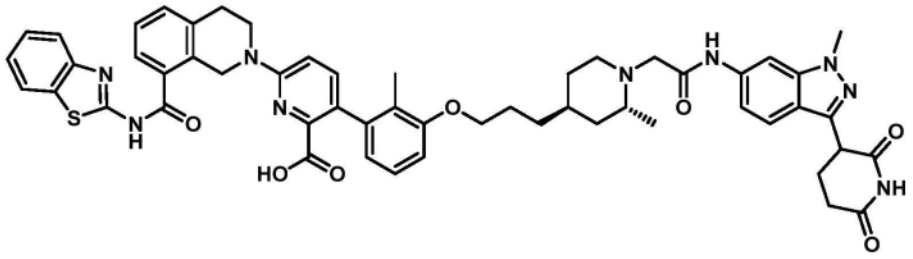
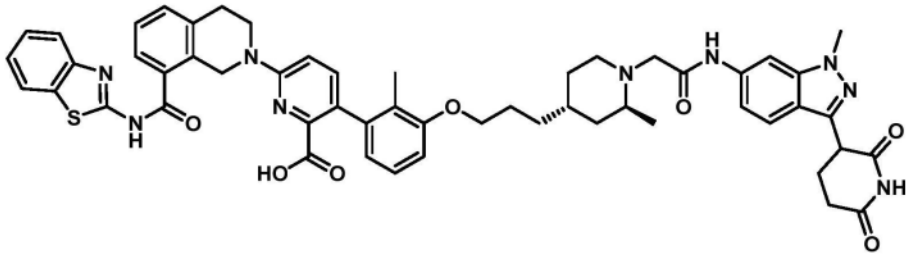
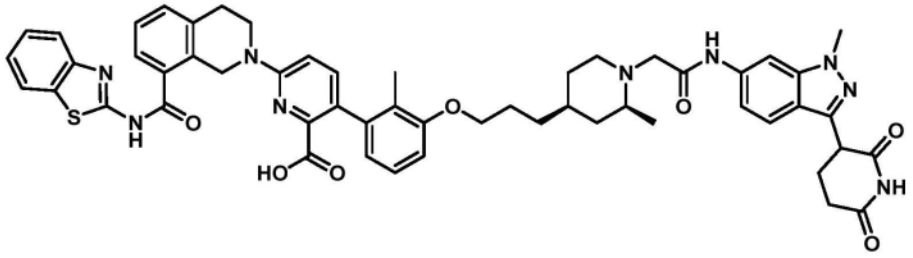
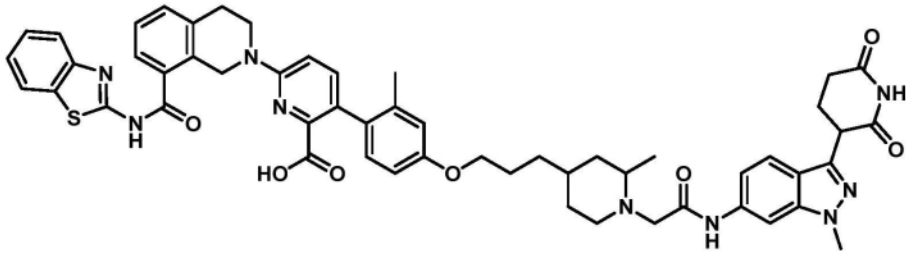
[1249]

337a	
338	
338a	
339	
339a	
339b	

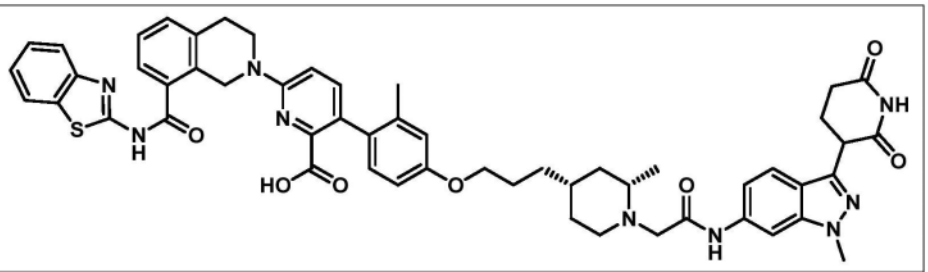
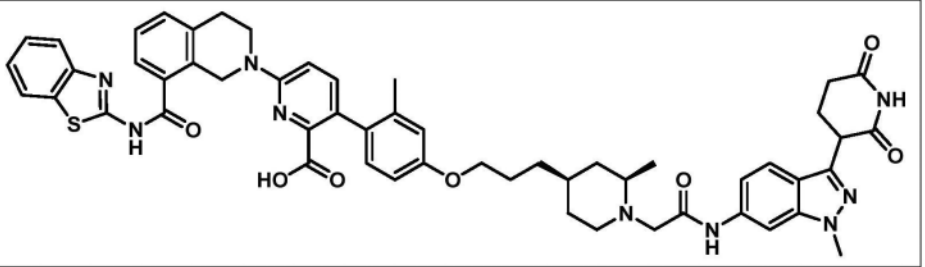
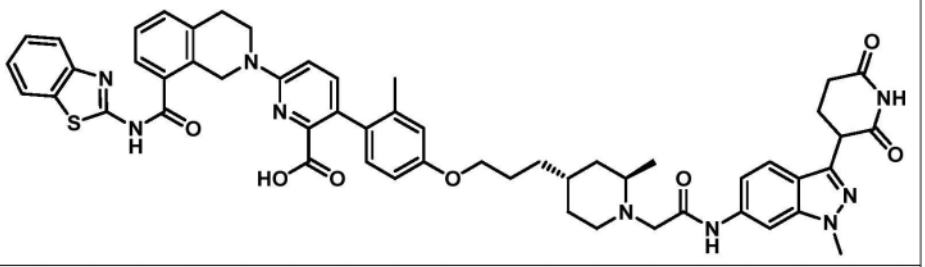
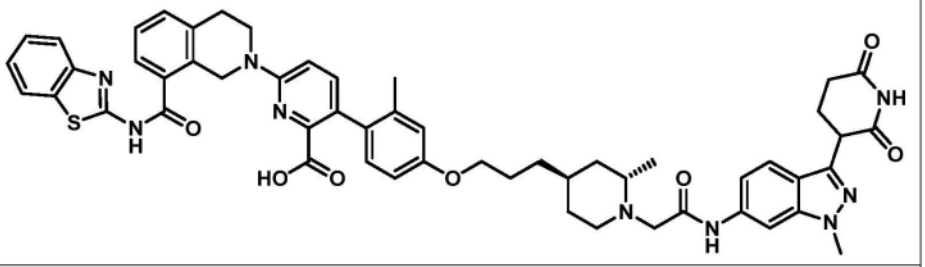
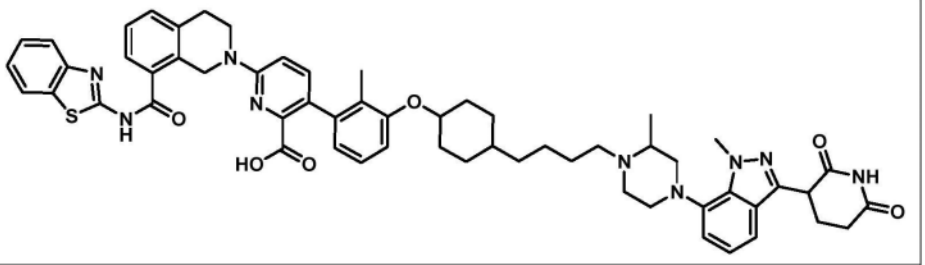
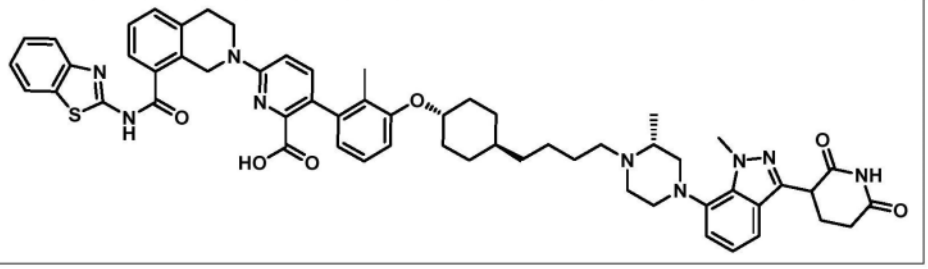
[1250]

340	
340a	
341	
341a	
342	
342a	

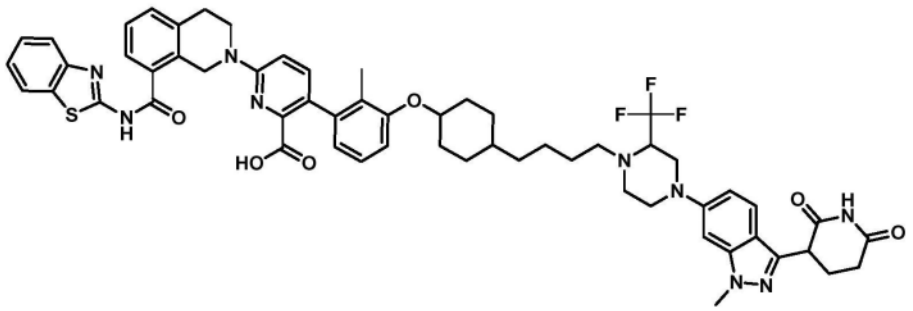
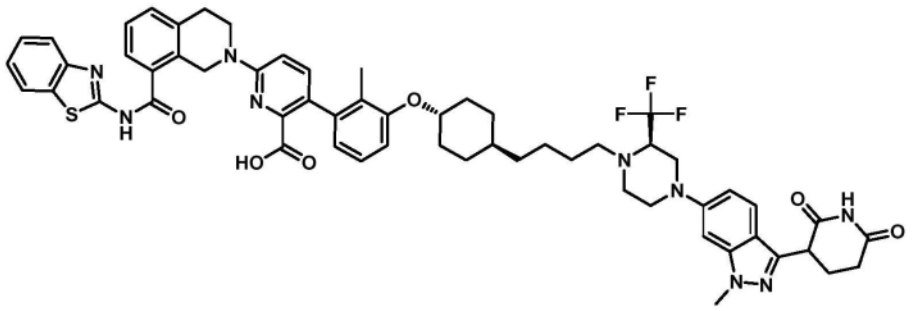
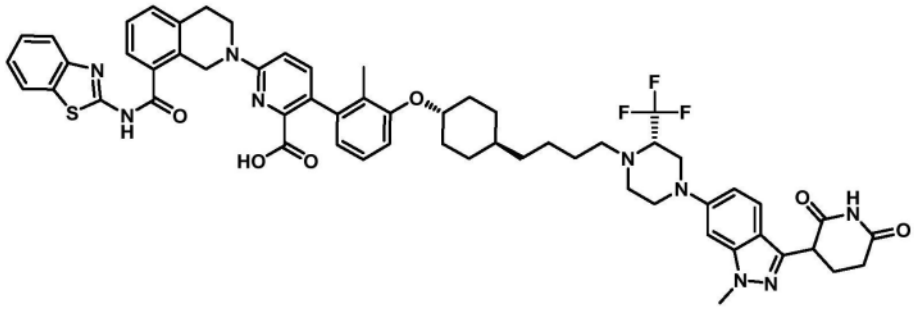
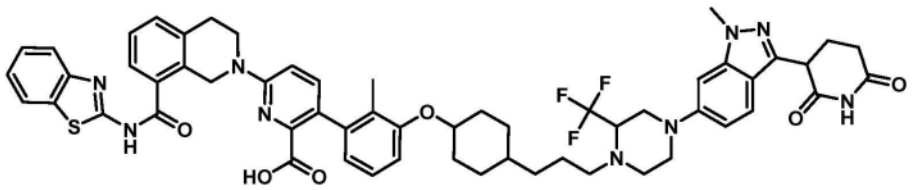
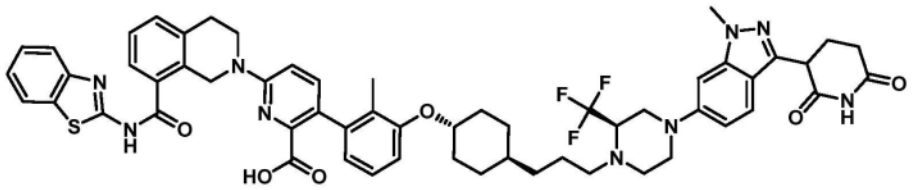
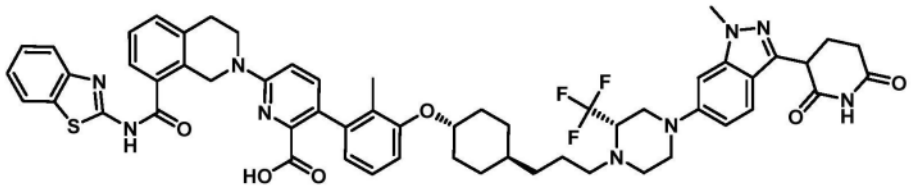
[1251]

343	
343a	
343b	
343c	
343d	
344	

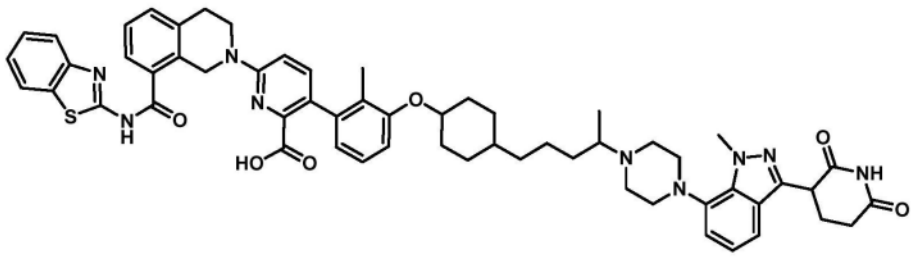
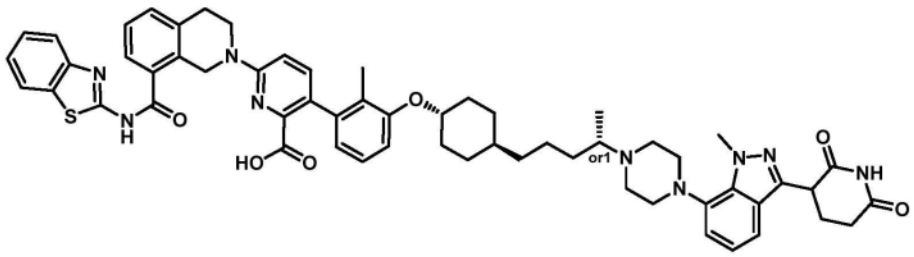
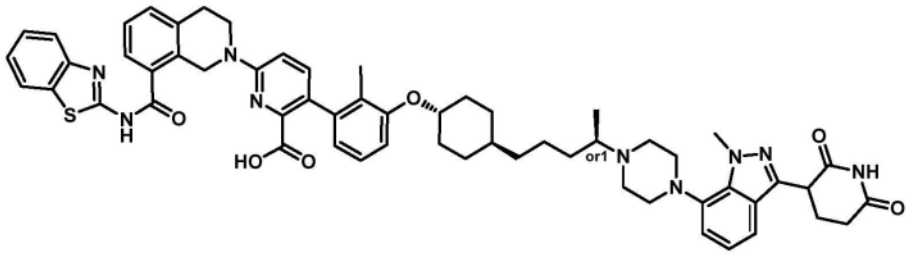
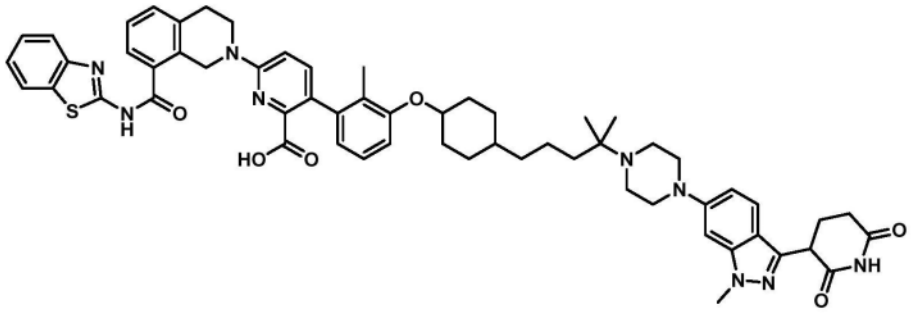
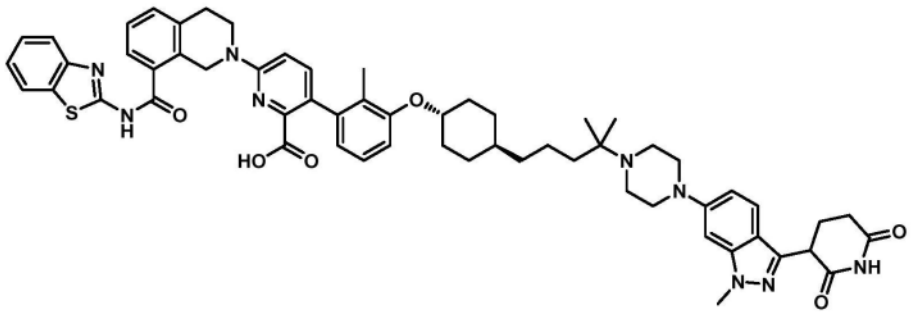
[1252]

344a	
344b	
344c	
344d	
345	
345a	

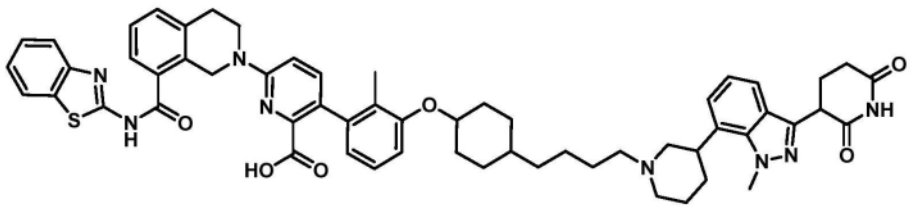
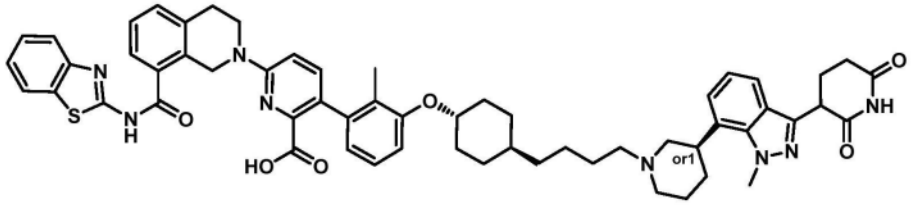
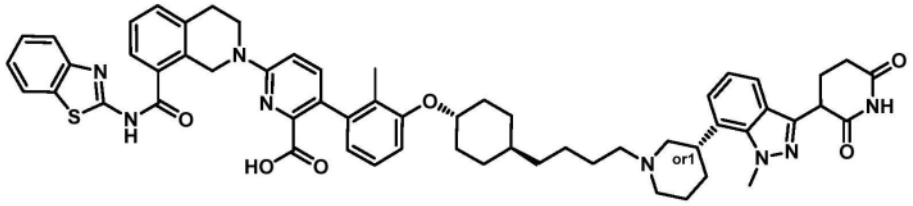
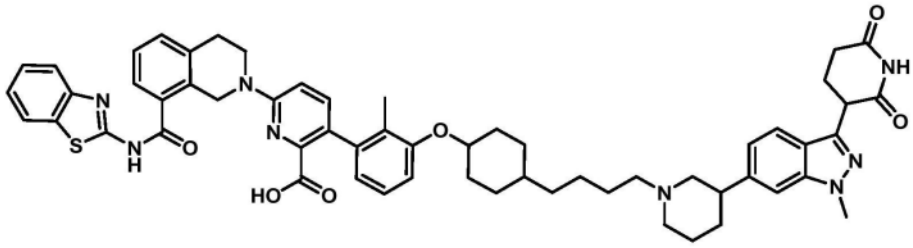
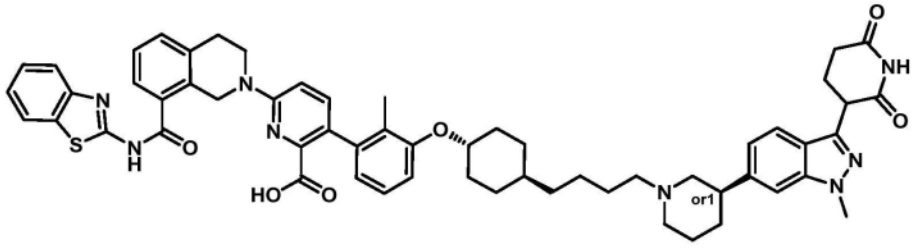
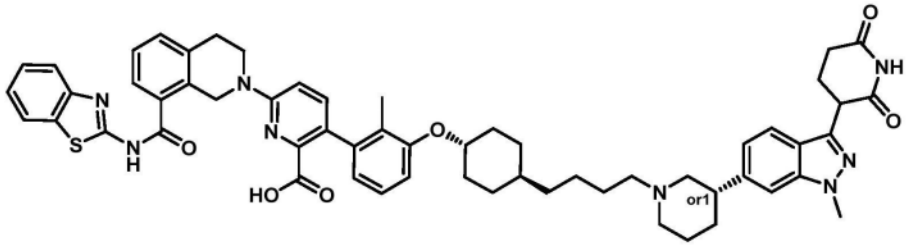
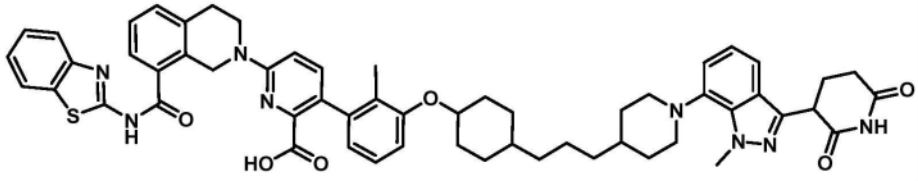
[1253]

346	
346a	
346b	
347	
347a	
347b	

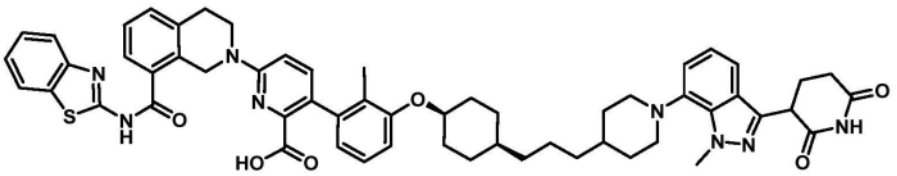
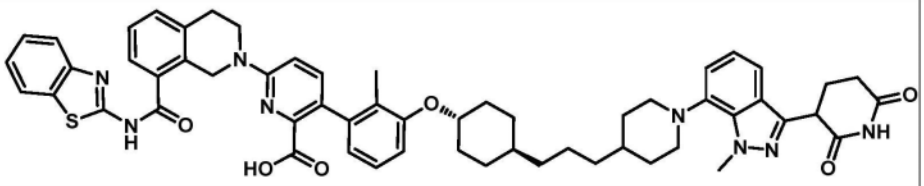
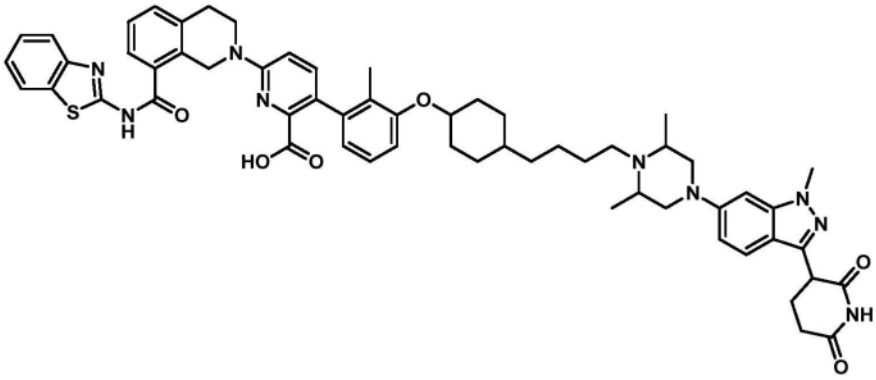
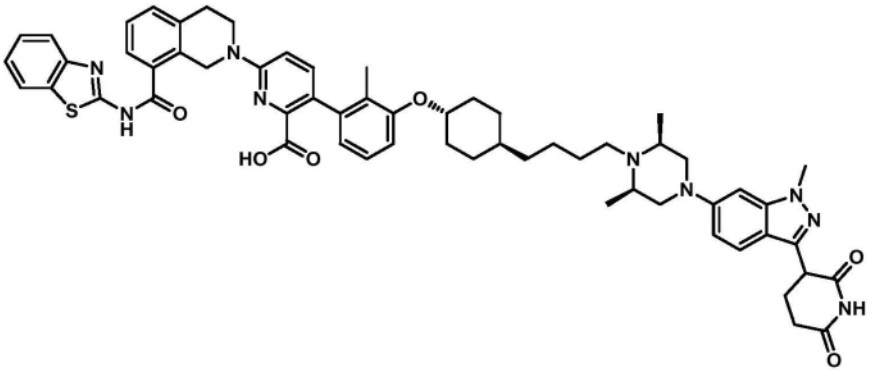
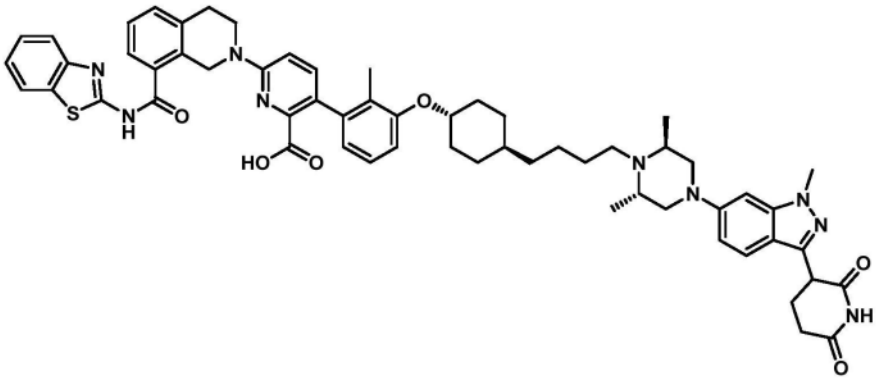
[1254]

349	
349a	
349b	
350	
350a	

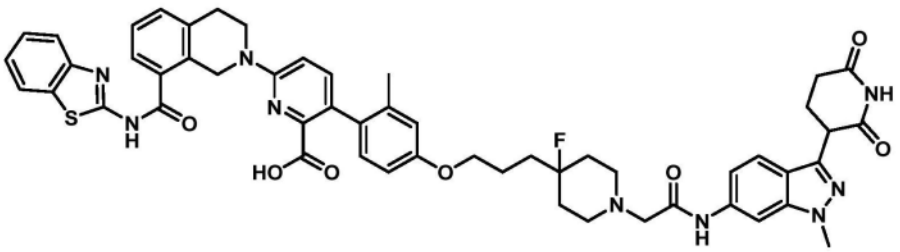
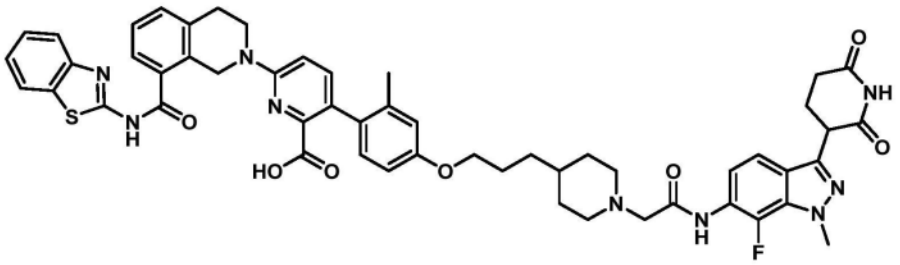
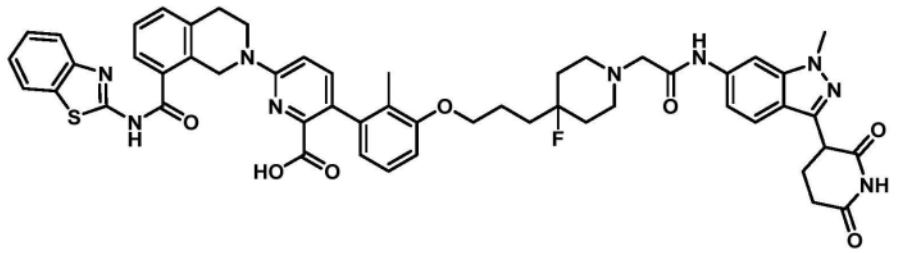
[1255]

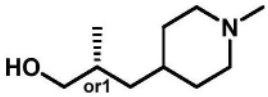
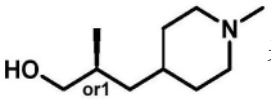
351	
351a	
351b	
352	
352a	
352b	
353	

[1256]

353a	
353b	
354	
354a	
354b	

[1257]

355	
356	
357	

[1258] 注:对于表C1中的化合物,当在结构式中以“or1”表示立体异构源中心时,立体异构源中心是已拆分的,但是立体异构源中心处的构型尚未确定。例如,结构  表示(R)-2-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙-1-醇或(S)-2-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙-1-醇。例如,结构  表示(R)-2-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙-1-醇或(S)-2-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙-1-醇。

[1259] 示例性的式(I)或(II)的化合物还包括2023年4月7日提交的美国临时申请序列第63/457,997号的表C1;2023年3月24日提交的美国临时申请序列第63/454,545号的表C1;2023年3月3日提交的美国临时申请序列第63/449,756号的表C1;2022年12月2日提交的美国临时申请序列第63/429,862号的表C1;2022年8月17日提交的美国临时申请序列第63/398,783号的表C1;以及2022年5月6日提交的美国临时申请序列第63/339,253号的表C1中描述的那些;或其药学上可接受的盐,其中每个表C1以引用的方式整体并入本文。

[1260] 示例性的式(I-A)(例如,式(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))的化合物包括表C1中描述的化合物101、102、103、104、105、106、107、116、116a、117、117a、120、121、122、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、134、156、158、159、159a、160、160a、160b、162、162a、162b、164、164a、164b、166、167、167a、167b、169、169a、169b、170、173、173a、173b、177、177a、180、180a、180b、181、186、186a、186b、187、187a、187b、193、193a、193b、196、197、197a、197b、202、202a、202b、203、207、207a、207b、209、209a、210、210a、210b、213、216、216a、216b、218、218a、218b、219、219a、219b、226、229、231、231a、231b、240、240a、240b、243、245、245a、245b、246、246a、246b、262、262a、262b、263、263a、263b、267、268、

268a、268b、272、272a、272b、277、280、286、289、289a、289b、292、295、302、309、313、317、343、343a、343b、343c、343d和357,或其药学上可接受的盐。

[1261] 示例性的式(I-B)(例如,式(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))的化合物包括表C1中描述的化合物119、139、184、236、242、264、265、266、266a、266b、271、271a、276、276a、276b、294、344、344a、344b、344c、344d、355和356,或其药学上可接受的盐。

[1262] 示例性的式(I-C)的化合物包括表C1中描述的化合物123、133、136、165和172,或其药学上可接受的盐。

[1263] 示例性的式(I-E)(例如,式(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))的化合物包括表C1中描述的化合物147、147a、147b、148、148a、148b、149、150、161、161a、163、168、168a、175、188、195、200、201、204、204a、208、211、211a、212、212a、215、215a、220、225、230、232、233、234、235、241、273、273a、273b、274、274a、274b、275、275a、275b、278、278a、278b、281、281a、281b、282、282a、282b、283、283a、283b、284、284a、284b、293、293a、296、296a、297、297a、297b、300、300a、300b、301、301a、301b、307、307a、307b、308、308a、308b、310、310a、316、316a、318、318a、319、319a、322、322a、323、323a、324、324a、325、325a、328、328a、333、333a、334、334a、335、335a、336、336a、339、339a、339b、340、340a、341、341a、342、342a、345、345a、346、346a、346b、347、347a、347b、349、349a、349b、350、350a、354、354a和354b,或其药学上可接受的盐。

[1264] 示例性的式(I-Ea)(例如,式(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))的化合物包括表C1中描述的化合物189、192、198、221、223、228、247、257、258、261、279、285、287、288、306、311、311a、311b、312、353、353a和353b,或其药学上可接受的盐。

[1265] 示例性的式(I-Eb)(例如,式(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))的化合物包括表C1中描述的化合物248、249、255、256、269、269a、270、270a、298、298a、299、299a、320、320a、320b、321、321a、321b、331、331a、331b、332、332a、332b、351、351a、351b、352、352a和352b,或其药学上可接受的盐。

[1266] 示例性的式(I-F)(例如,式(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))的化合物包括表C1中描述的化合物138、138a、138b、140、141、142、143、144、145、146、146a、146b、151、171、171a、176、176a、178、179、179a、182、182a、185、185a、191、214、214a、227、227a、239、239a和244,或其药学上可接受的盐。

[1267] 示例性的式(I-G)的化合物包括表C1中描述的化合物190、199、250、250a、254和254a,或其药学上可接受的盐。

[1268] 示例性的式(I-H)(例如,式(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3))的化合物包括表C1中描述的化合物152、153、154、154a、183、183a、251、251a、252和252a,或其药学上可接受的盐。

[1269] 在一些实施方案中,式(I)或(II)选自表C2中的化合物,或其药学上可接受的盐。

[1270] 表C2

[1271]

编号	化合物名称
101	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
102	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-二氧代-3-哌啶基)苯胺基]-3-氧代-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
103	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
104	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
105	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
106	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
107	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-3-氧代-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
108	2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-6-氧代己基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺
109	2-(5-(1-((3R, 5R, 7R) -金刚烷-1-基甲基) -5-甲基-1H-吡唑-4-基) -6-((10-((3-(2, 6-二氧代哌啶-3-基) -1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基) -10-氧代癸基)氨基甲酰基)吡啶-2-基) -N-(苯并[d]噻唑-2-基) -1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-8-甲酰胺

[1272]

编号	化合物名称
110	2-(5-(1-((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((12-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-12-氧代十二烷基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺
111	2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-6-氧代己基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺
112	2-[5-[1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[[10-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-10-氧代-癸基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]-N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-8-甲酰胺
113	2-(5-(1-((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((12-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-12-氧代十二烷基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺
114	2-[5-[1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[[8-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-8-氧代-辛基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]-N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-8-甲酰胺
115	2-(5-(1-((1R,3S)-金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺
116	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
116a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-

[1273]

编号	化合物名称
	[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
117	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
117a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
118	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]苯氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
119	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
120	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
121	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
122	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
123	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
124	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
124a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
125	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
125a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
126	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸
127	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-

[1274]

编号	化合物名称
	((1R,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
128	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
129	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
130	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
131	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
131a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,6S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
132	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
133	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
134	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
135	N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[5-(1-苄基-5-甲基-吡唑-4-基)-6-[[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-8-甲酰胺
136	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
137	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)庚基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
138	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
138a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
138b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-

[1275]

编号	化合物名称
	(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
139	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
140	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
141	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
142	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
143	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
144	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
145	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
146	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
146a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
146b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
147	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
147a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
147b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
148	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-

[1276]

编号	化合物名称
	[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
148a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
148b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
149	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
150	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
151	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
152	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
153	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
154	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
154a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
155	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
156	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
157	2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((8-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-8-氧代辛基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺
158	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
159	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-

编号	化合物名称
	[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
159a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R,5S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
160	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
160a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
160b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
161	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
161a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
162	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
162a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
162b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
163	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
164	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
164a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
164b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
165	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-

[1277]

[1278]

编号	化合物名称
	((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
166	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-1,1-二甲基-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
167	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
167a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
167b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
168	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
168a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
169	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
169a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
169b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
170	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
171	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
171a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
172	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
173	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-

编号	化合物名称
	[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
173a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
173b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
174	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
174a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
174b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
175	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
176	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
176a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
177	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
177a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
178	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
179	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
179a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
180	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-

[1279]

[1280]

编号	化合物名称
	[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
180a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
180b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
181	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
182	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
182a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
183	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
183a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(3S,5R)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
184	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
185	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
185a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
186	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
186a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
186b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
187	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-

[1281]

编号	化合物名称
	[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
187a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
187b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
188	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[7-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
189	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
190	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
191	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
192	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
193	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,3-二氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
193a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
193b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
194	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
195	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
196	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
197	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-

编号	化合物名称
	[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,3-二氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
197a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
197b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
198	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
199	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
200	6-[8-(1, 3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基) -3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-(2, 6-二氧代-3-哌啶基) -1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
201	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
202	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
202a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
202b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
203	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
204	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
204a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
205	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
206	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[7-[4-

[1282]

[1283]

编号	化合物名称
	[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]庚氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
207	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
207a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
207b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
208	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
209	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
209a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
210	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
210a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
210b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
211	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
211a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
212	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
212a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
213	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-

[1284]

编号	化合物名称
	((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
214	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-4-氧代-丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
214a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
215	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
215a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
216	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
216a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
216b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
217	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
218	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
218a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
218b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
219	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
219a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
219b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-

[1285]

编号	化合物名称
	[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
220	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
221	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
222	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
223	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
224	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
224a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
224b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
225	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
226	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[7-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
227	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-4-氧代-丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
227a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
228	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
229	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
230	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-

[1286]

编号	化合物名称
	(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
231	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
231a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
231b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
232	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
233	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
234	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
235	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
236	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
237	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
238	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
239	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
239a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
240	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
240a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-

编号	化合物名称
	[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
240b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
241	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
242	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
243	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
244	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
245	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
[1287] 245a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
245b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
246	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
246a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
246b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
247	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
248	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
249	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-

编号	化合物名称
	[2-[4-[3-(2, 6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
250	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
250a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
251	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
251a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
252	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
252a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
253	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
253a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
254	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
254a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
255	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
256	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
257	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
258	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-

[1288]

[1289]

编号	化合物名称
	[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
259	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
259a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
260	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
261	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
262	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
262a	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
262b	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
263	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
263a	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
263b	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
264	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
265	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3, 4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
266	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
266a	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-

编号	化合物名称
	((3R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
266b	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
267	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
268	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
268a	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
268b	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
269	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
[1290] 269a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
270	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
270a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
271	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
271a	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
271b	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
272	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
272a	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-

[1291]

编号	化合物名称
	((2S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
272b	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
273	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
273a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
273b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
274	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
274a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
274b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
275	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
275a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
275b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
276	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
276a	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((2R)-4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
276b	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((2S)-4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
277	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(2-(2-

[1292]

编号	化合物名称
	((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
278	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
278a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
278b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
279	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
280	6-[8-(1, 3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基) -3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-[2-[[3-(2, 6-二氧代-3-哌啶基) -1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
281	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
281a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
281b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
282	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-甲基-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
282a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
282b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
283	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
283a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
283b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-

[1293]

编号	化合物名称
	(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
284	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-甲基-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
284a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
284b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
285	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
286	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
287	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]丙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
288	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]丙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
289	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[6-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-6-氮杂螺[2.5]辛-2-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
289a	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
289b	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
290	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
291	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
292	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
293	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-

[1294]

编号	化合物名称
	[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
293a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
294	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
295	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
296	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
296a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
297	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
297a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
297b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
298	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
298a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
299	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
299a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
300	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
300a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-

编号	化合物名称
	4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
300b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
301	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
301a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
301b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
302	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
303	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
304	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
305	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
306	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
307	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-甲基-丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
307a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
307b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
308	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-3-甲基-丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
308a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-

[1295]

编号	化合物名称
	(((1S,4r)-4-((3R*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
308b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
309	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
310	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-1-甲基-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
310a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
310b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
311	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
[1296] 311a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
311b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
312	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
313	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸
314	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸
316	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,4-二氧代六氢嘧啶-1-基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
316a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
317	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-

[1297]

编号	化合物名称
	((3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
318	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3,3-二甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
318a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
319	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸
319a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸
320	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[3-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
320a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
320b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
321	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[3-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
321a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
321b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
322	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3,3-二甲基-哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
322a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
323	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2,2-二甲基-哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
323a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-

编号	化合物名称
	4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
324	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,7-二甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
324a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
325	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,5-二甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
325a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
326	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-1-哌啶基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
326a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
327	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氧基-1-哌啶基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
327a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
328	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸
328a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸
329	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸
329a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸
330	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸
330a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-

[1298]

编号	化合物名称
	4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸
331	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[3-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
331a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
331b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
332	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[3-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
332a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
332b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
[1299] 333	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]戊基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
333a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
333b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((4R*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
334	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,7-二甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
334a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
335	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,5-二甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
335a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
336	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-

编号	化合物名称
	[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2,2-二甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
336a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
337	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-1-哌啶基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
337a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
338	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氧基-1-哌啶基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
338a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
339	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
339a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
339b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
340	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-3-甲基-丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
340a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
341	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-3-甲基-丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
341a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
342	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-4-甲基-戊基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
342a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-

[1300]

编号	化合物名称
	4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
343	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
343a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
343b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
343c	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
343d	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
344	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
[1301] 344a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
344b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
344c	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
344d	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
345	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
345a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
346	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
346a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-

[1302]

编号	化合物名称
	4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
346b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
347	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
347a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
347b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
349	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]戊基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
349a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
349b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((4R*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
350	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-4-甲基-戊基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
350a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
351	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[3-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
351a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
351b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
352	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[3-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
352a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-

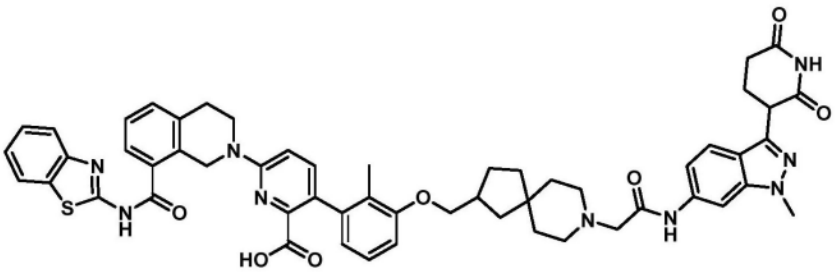
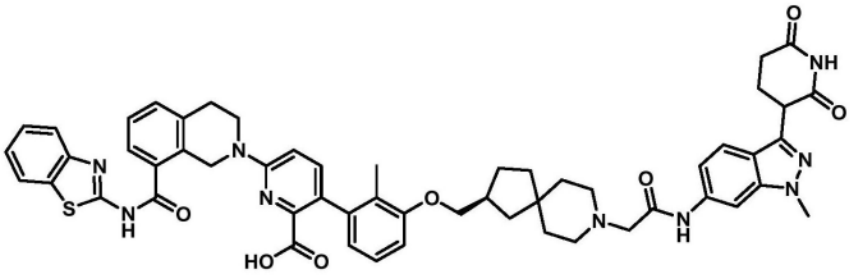
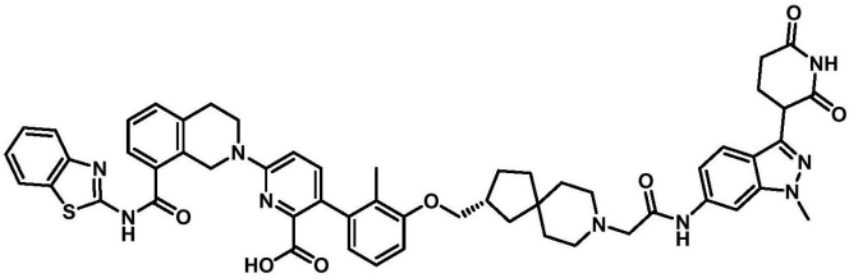
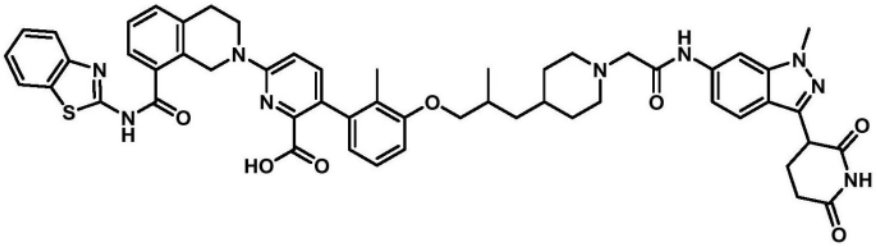
编号	化合物名称
	(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
352b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
353	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((4-(3-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
353a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
353b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
354	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
354a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
354b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
355	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
356	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
357	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[1303]

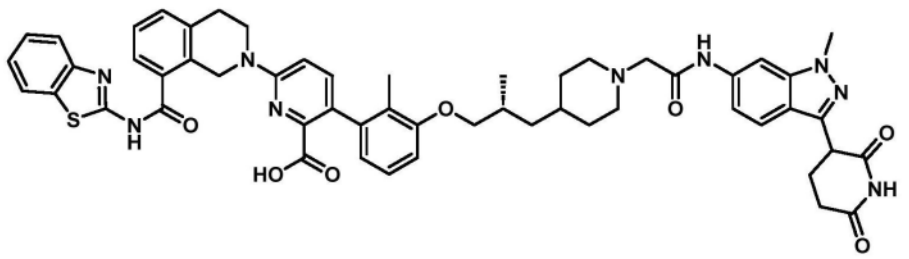
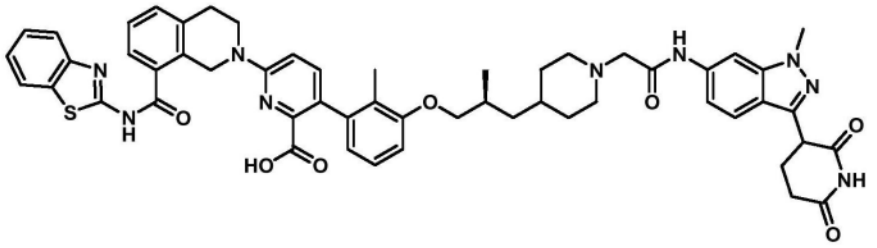
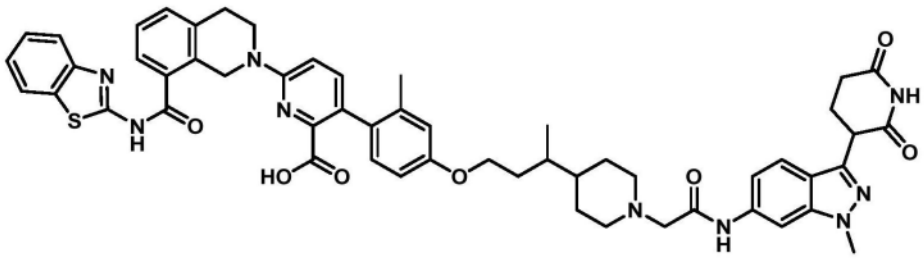
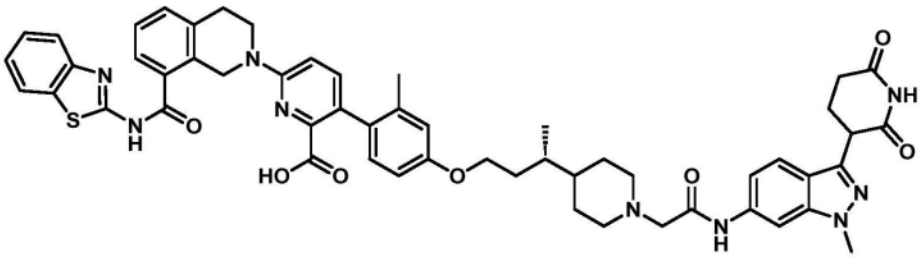
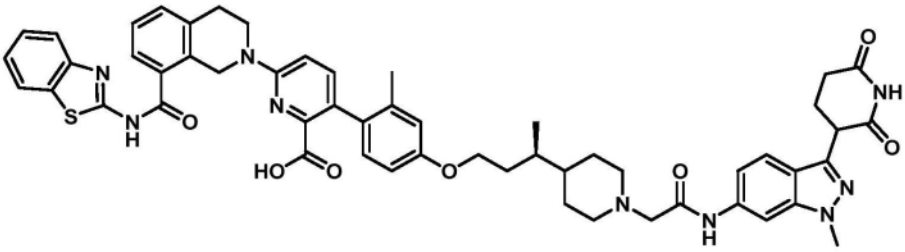
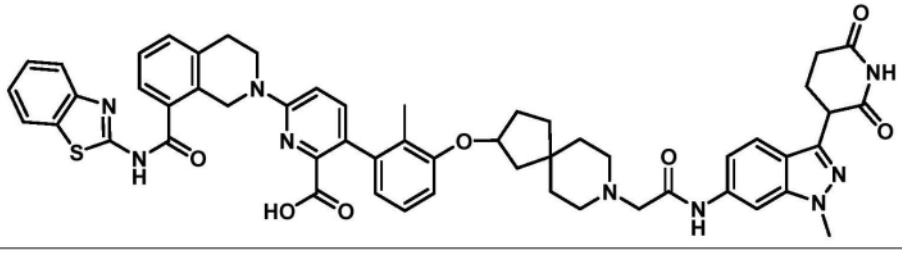
[1304] 式(I)或(II)化合物的某些示例使用涉及立体异构混合物的拆分(例如,立体异构体的SFC分离)的方法来合成。在表C1中,这些化合物中的拆分的立体异构源中心用“or1”或“or2”增强的立体化学符号进行标记。在一些情况下,立体异构拆分在合成的最后一步期间进行,从而提供式(I)或(II)化合物的单个立体异构体。或者,在一些其他情况下,对中间体或起始物质进行拆分,其中中间体或起始物质的组成的立体异构体中的每一种可以分别进行后续合成步骤,以提供作为单独的立体异构体的相应的式(I)或式(II)化合物。拆分的方法以及拆分的中间体与式I或(II)化合物之间的相关性在本文的实施例和表P1中有所公开。本领域普通技术人员将理解,在用于立体异构拆分的任一方法下,提供在拆分的立体异构源中心处具有(R)-构型和(S)-构型两者的立体异构体。参见表C3,其中立体异构体含有or1符号的表C1化合物以非立体异构源形式提供,随后提供具有(R)-构型和(S)-构型的相应的立体异构体。

[1305] 表C3

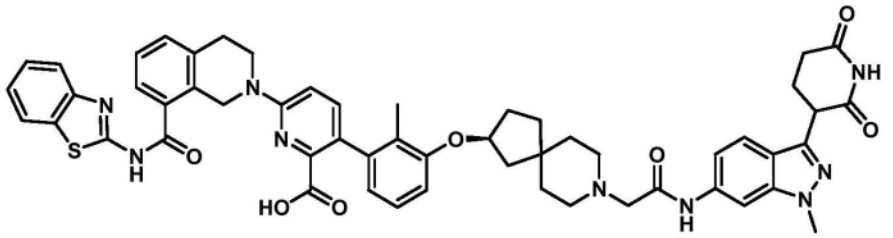
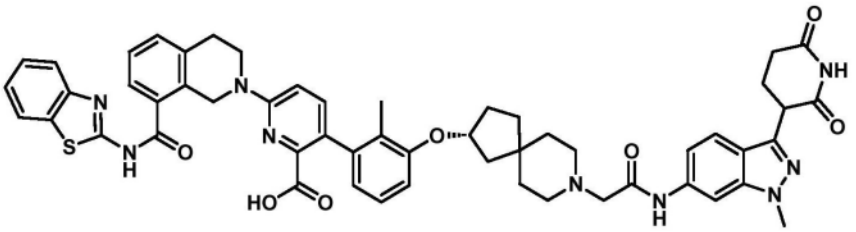
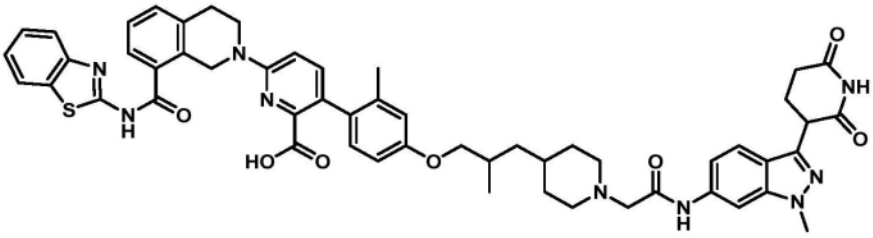
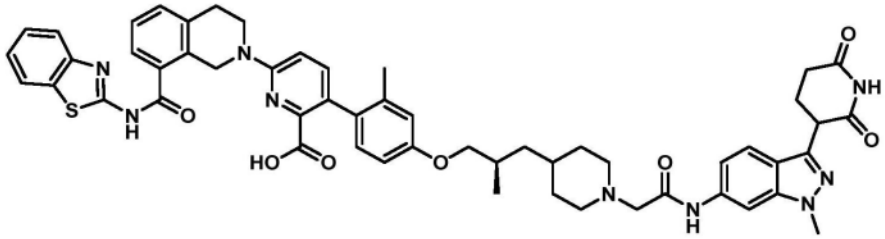
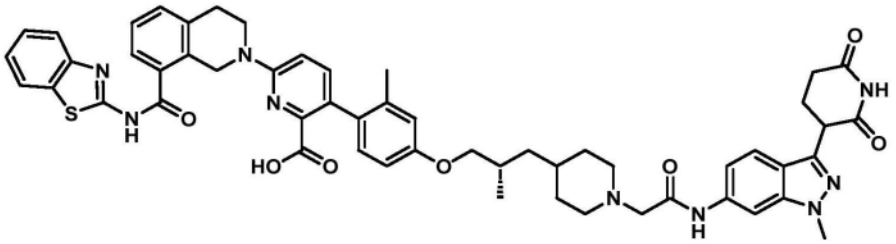
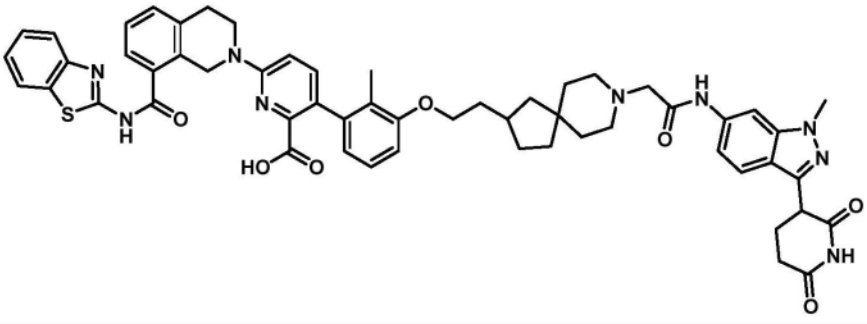
[1306]

编号	化合物结构
262	
	
	
263	

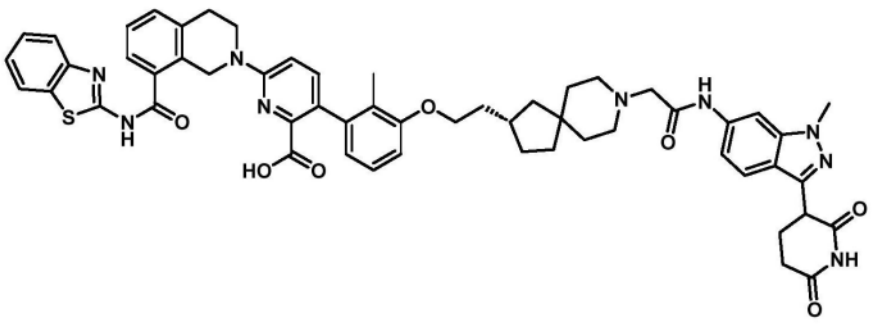
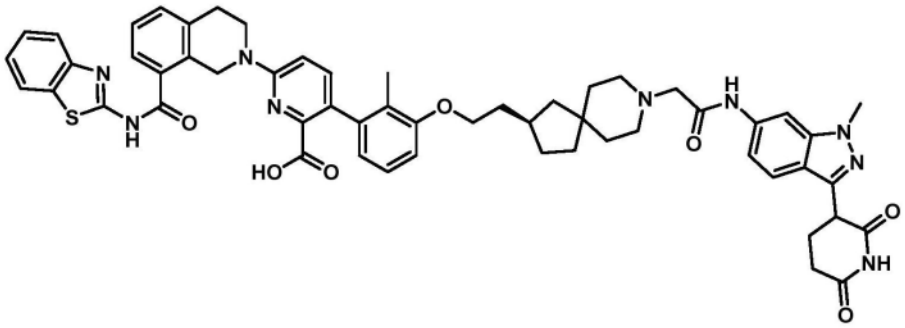
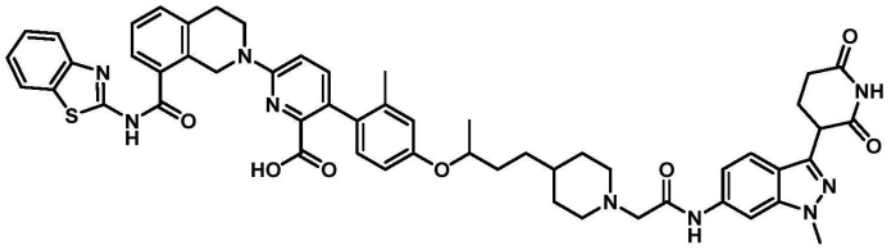
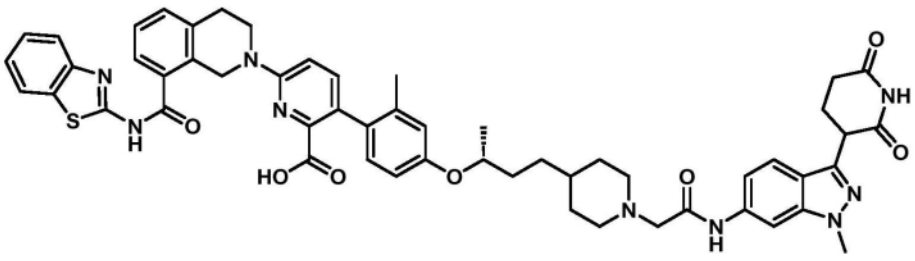
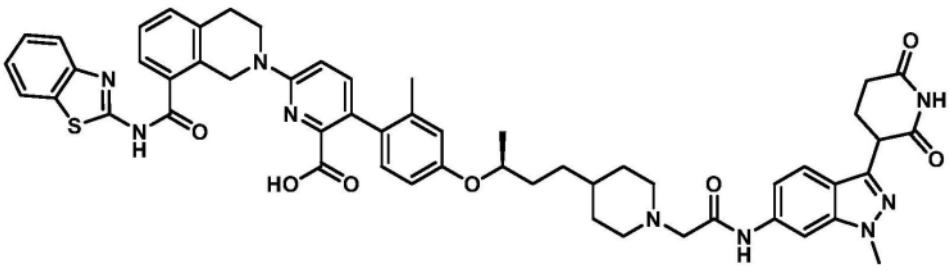
[1307]

	
	
266	
	
	
268	

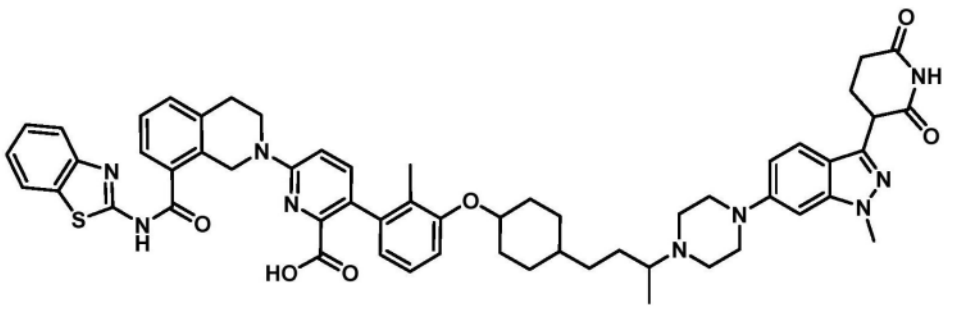
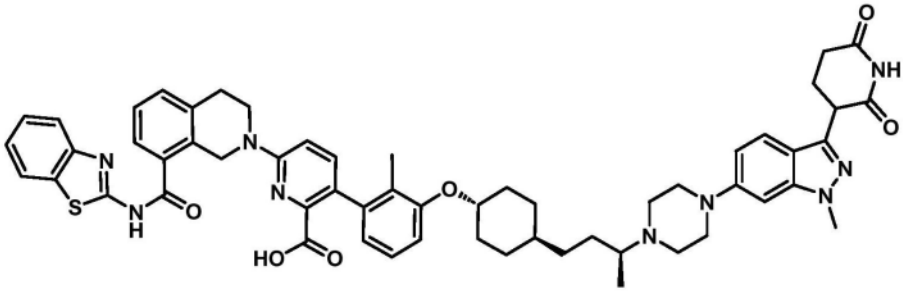
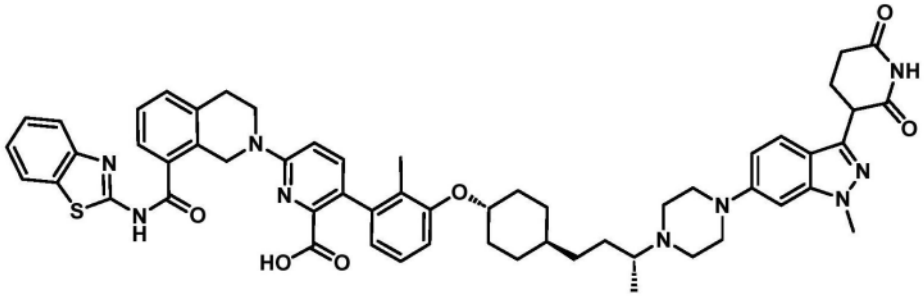
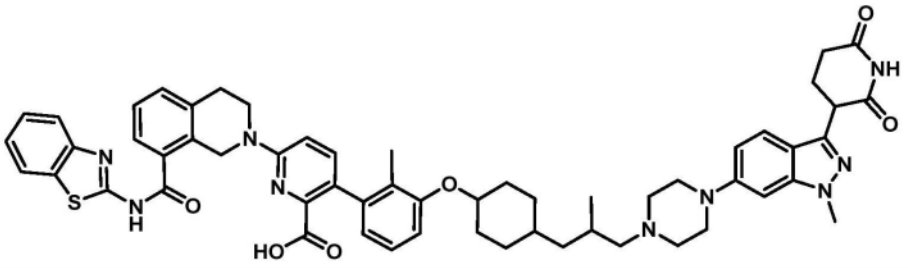
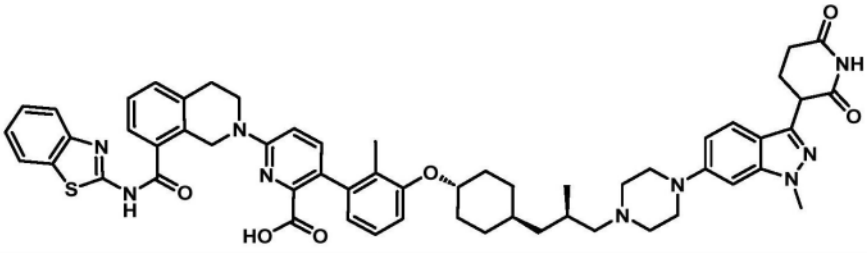
[1308]

	
	
271	
	
	
272	

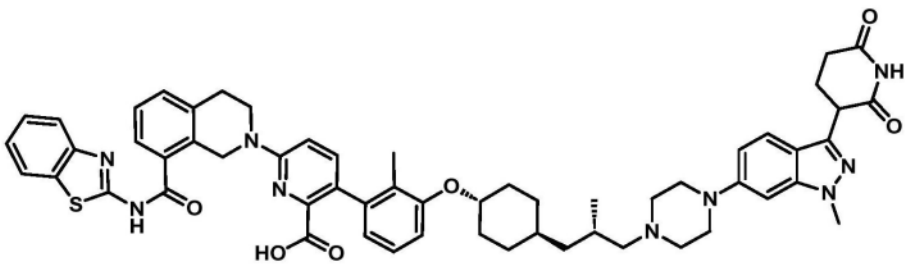
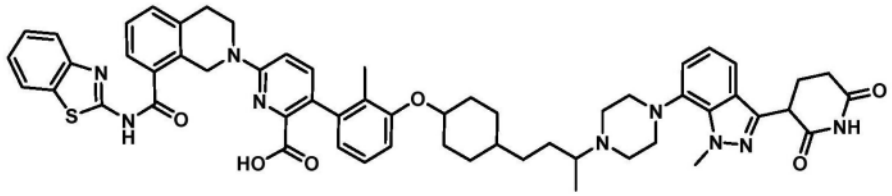
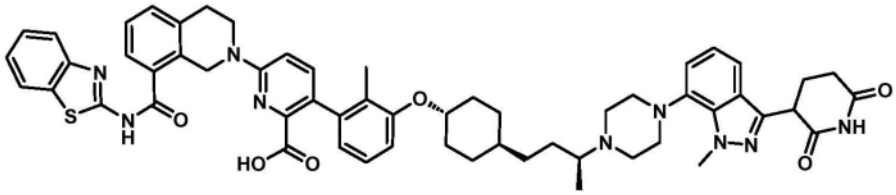
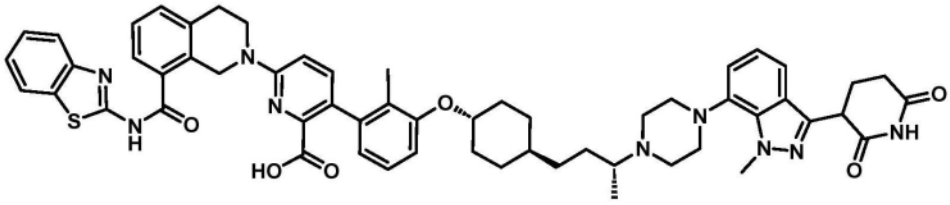
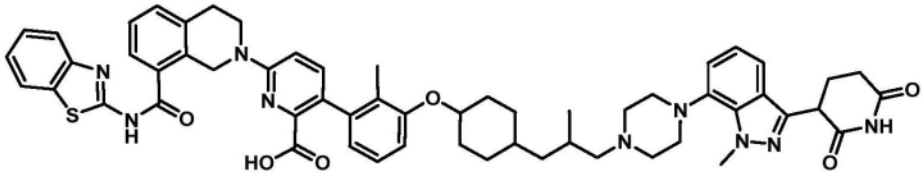
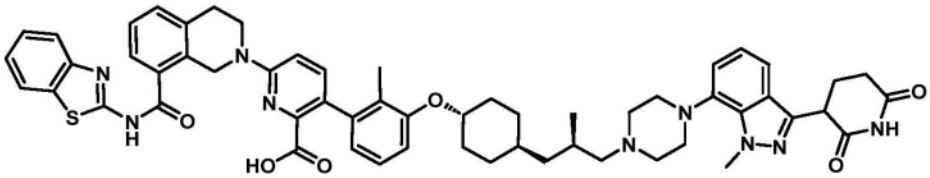
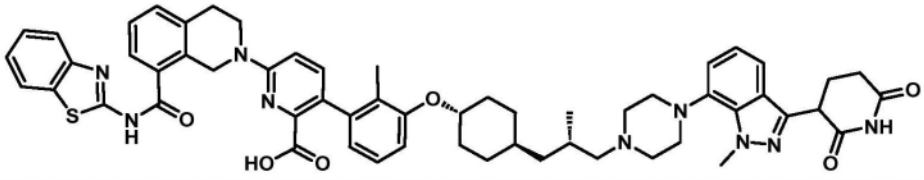
[1309]

	
	
276	
	
	

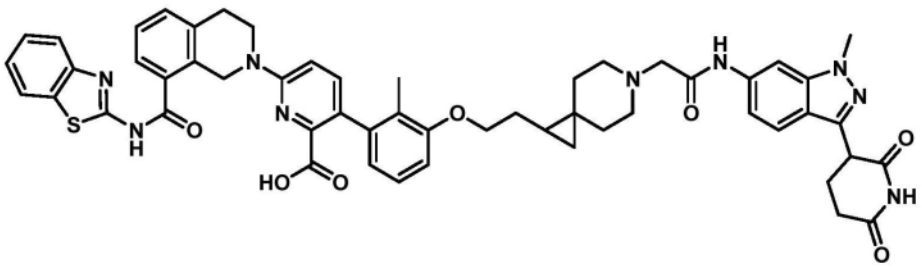
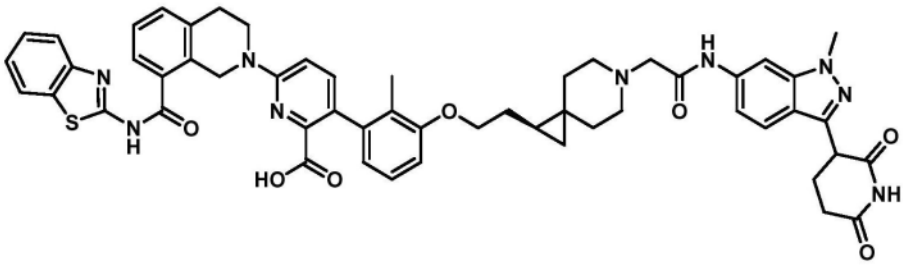
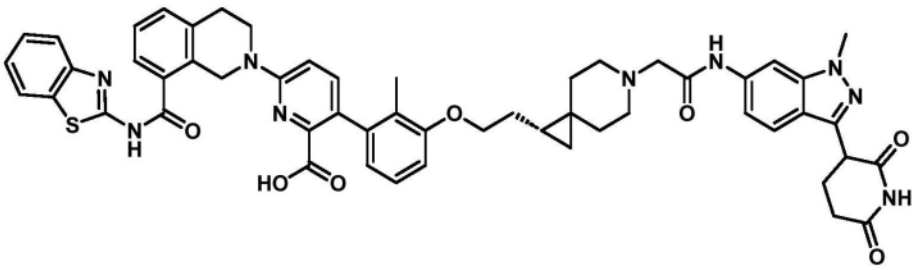
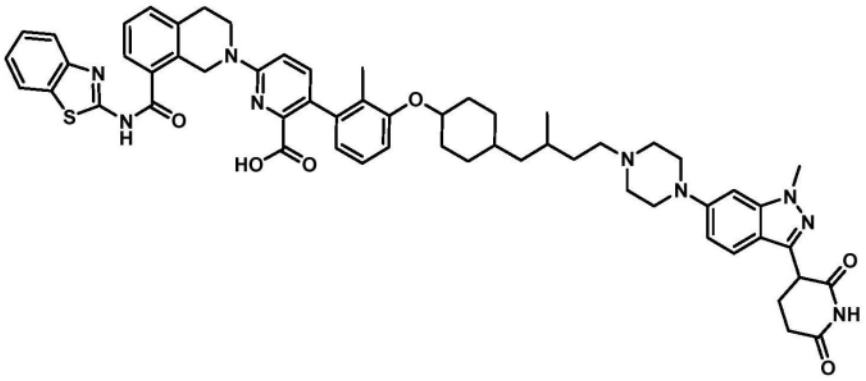
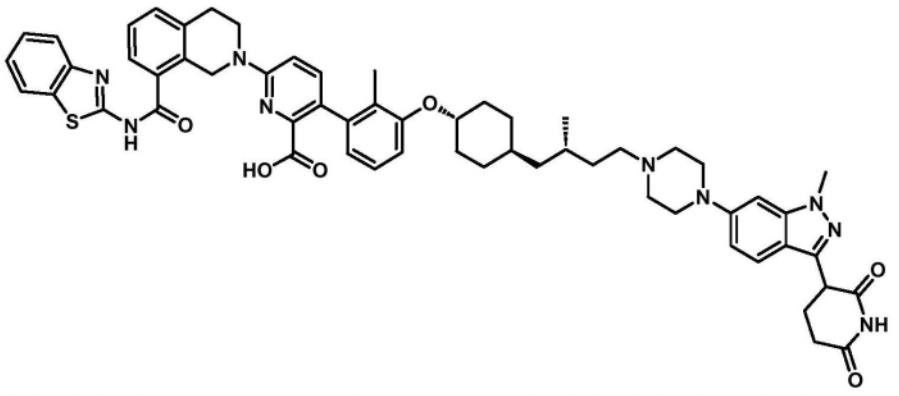
[1310]

281	
	
	
282	
	

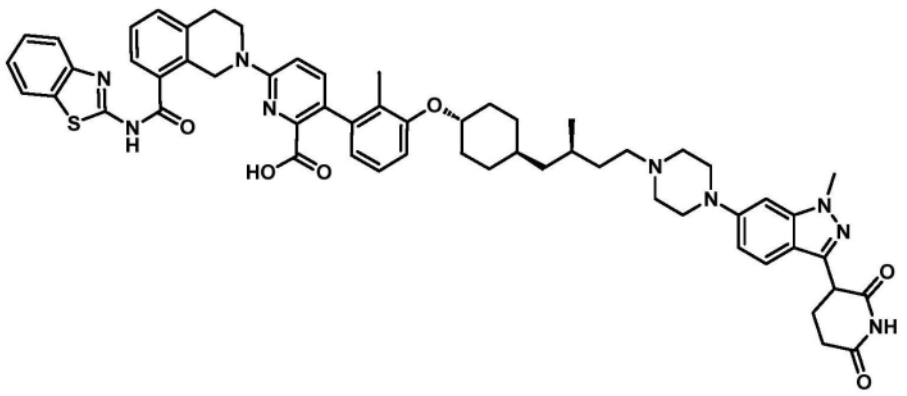
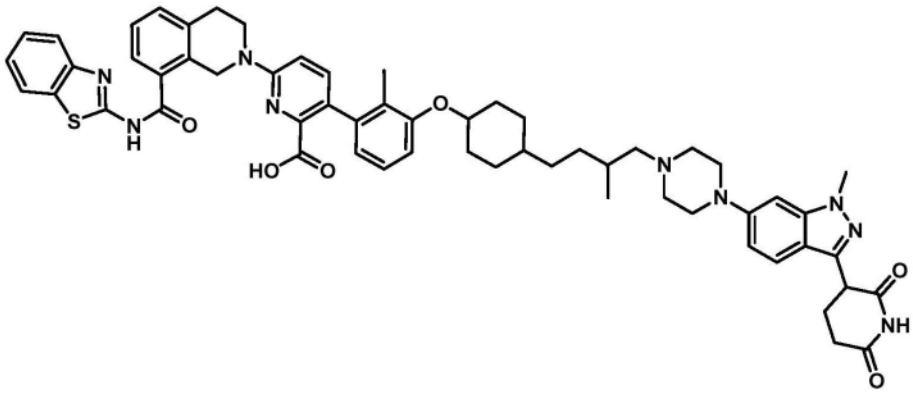
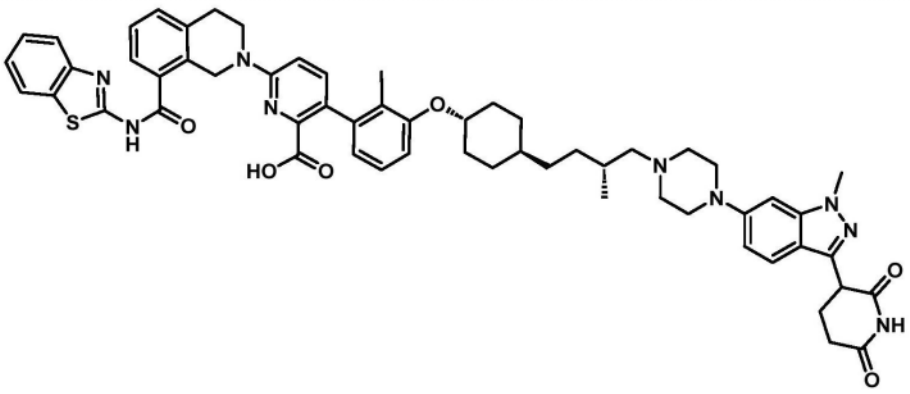
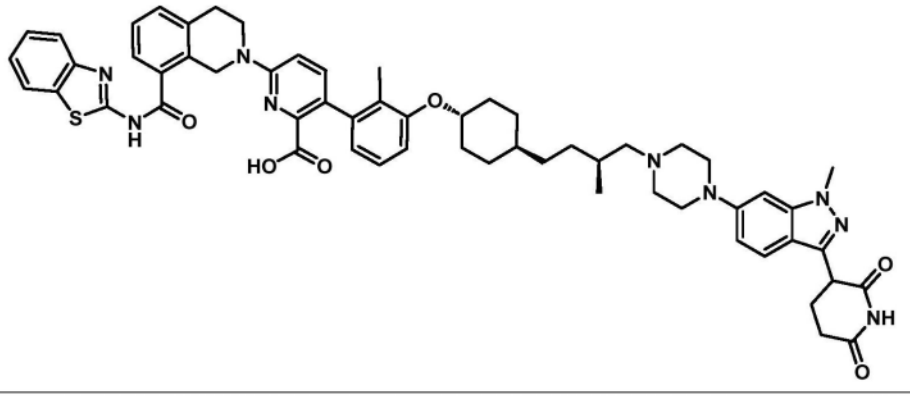
[1311]

	
283	
	
	
284	
	
	

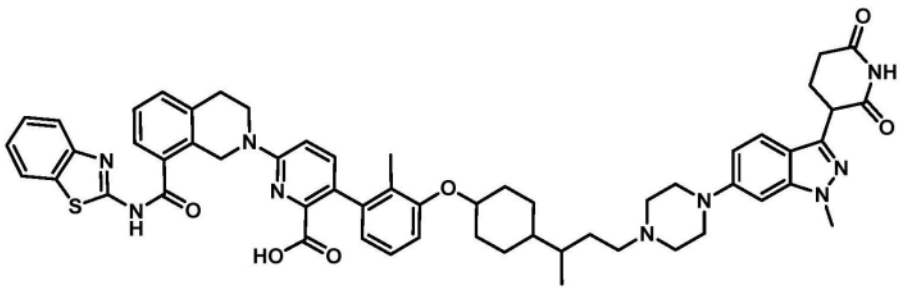
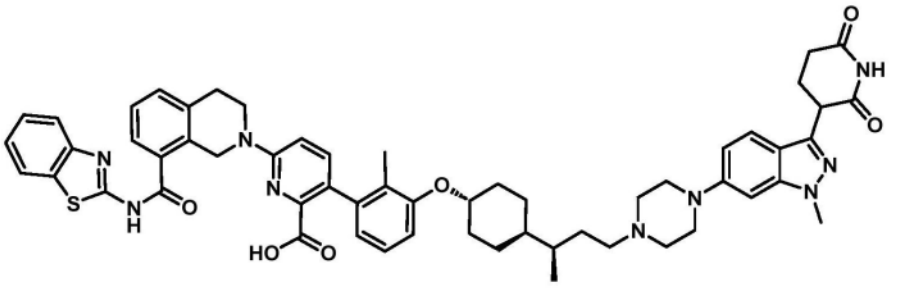
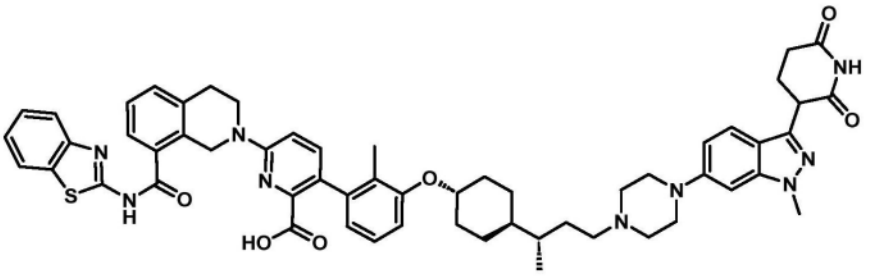
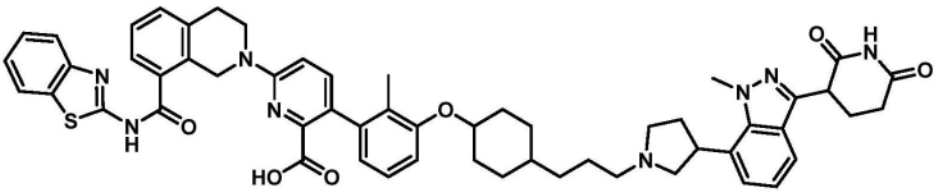
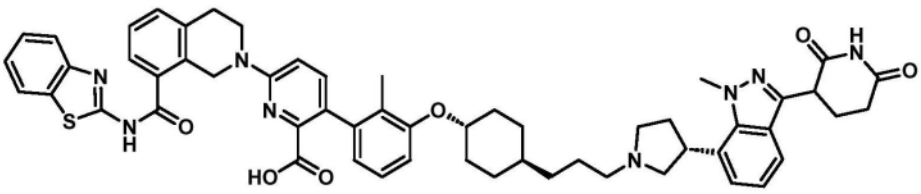
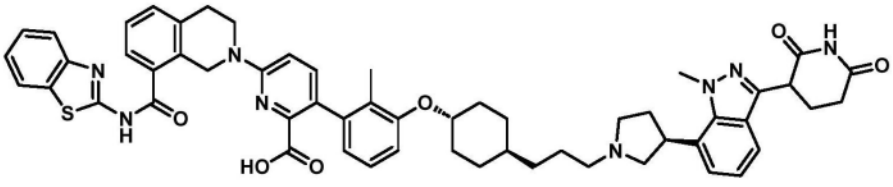
[1312]

289	
	
	
307	
	

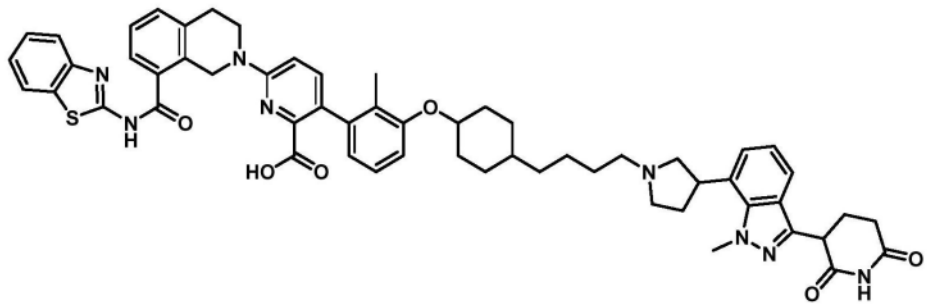
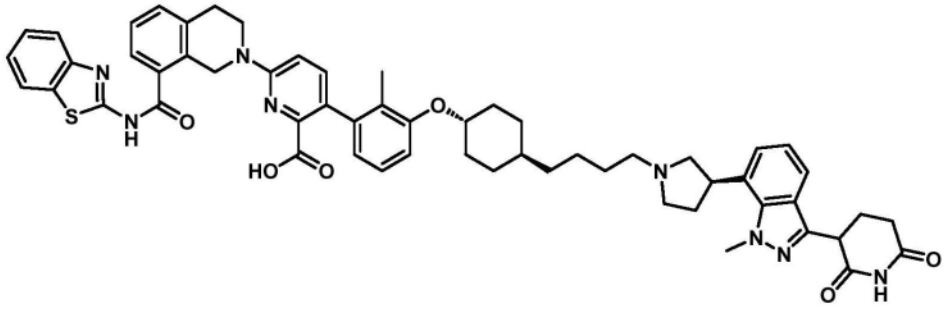
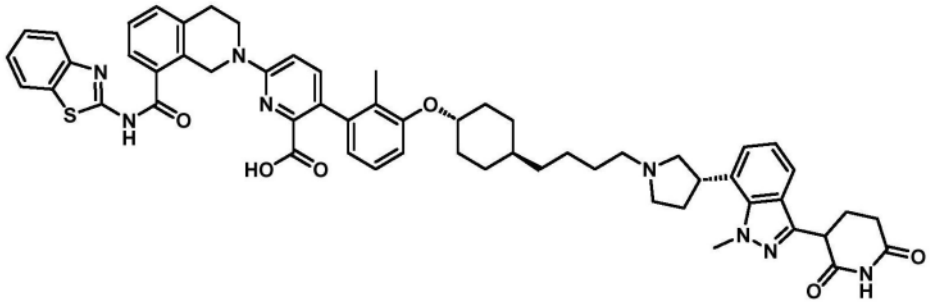
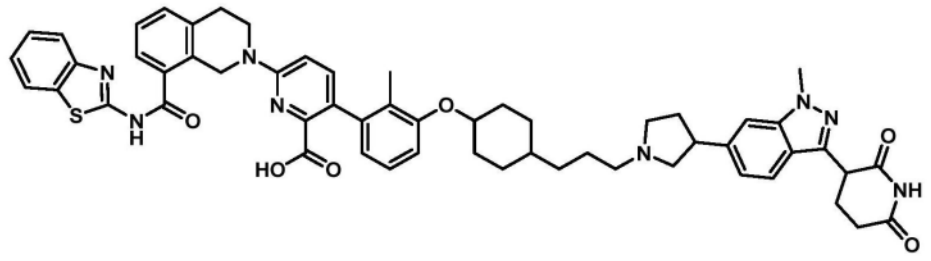
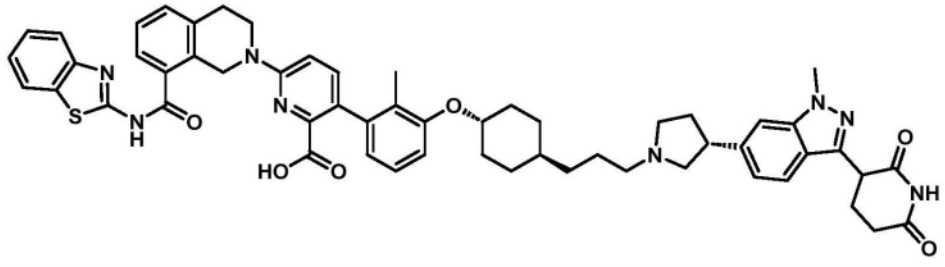
[1313]

	
308	
	
	

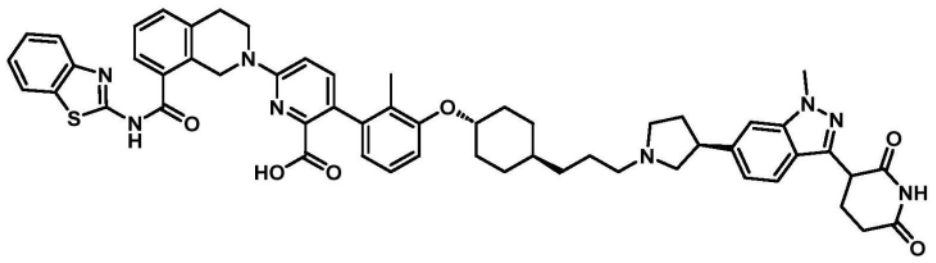
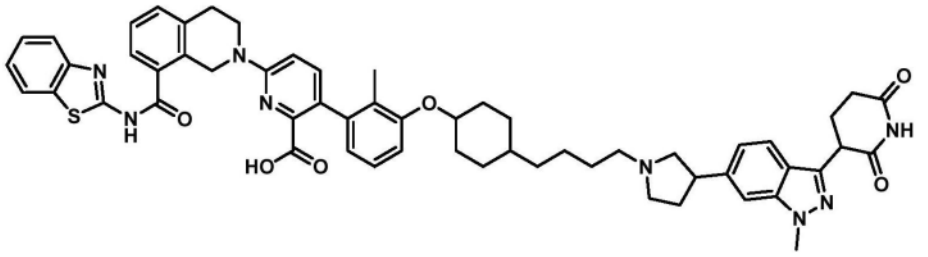
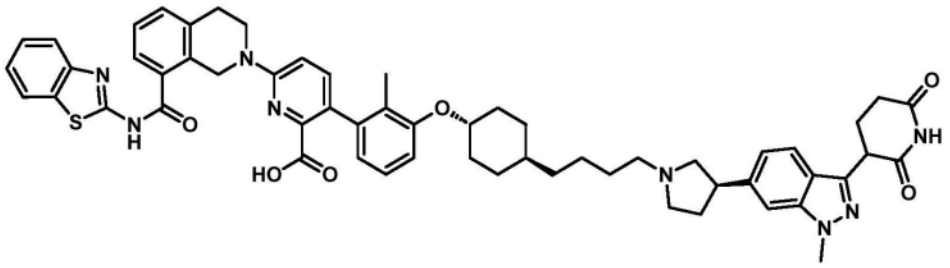
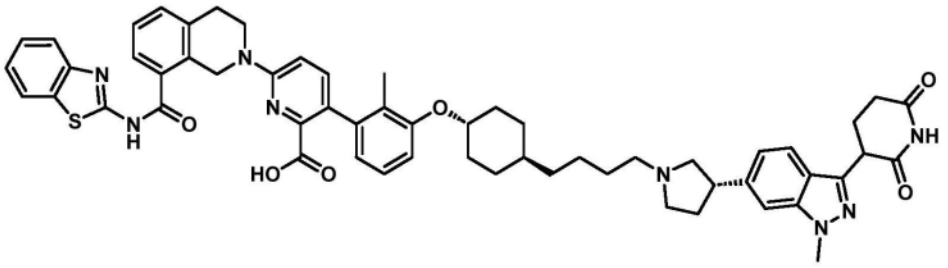
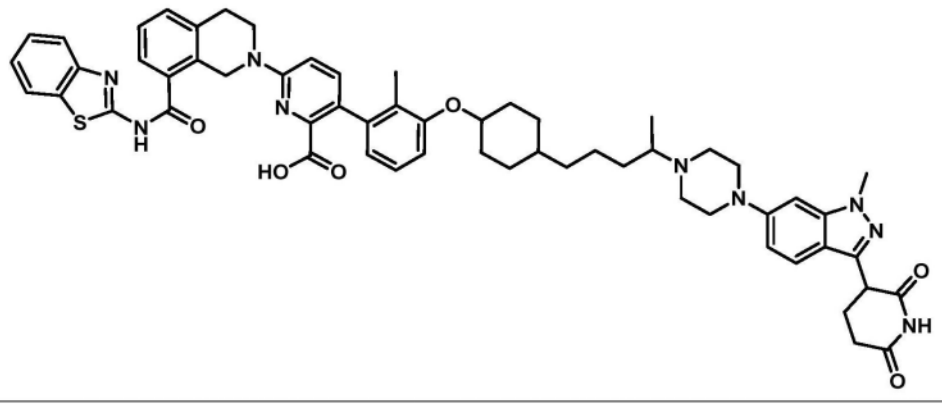
[1314]

310	
	
	
320	
	
	

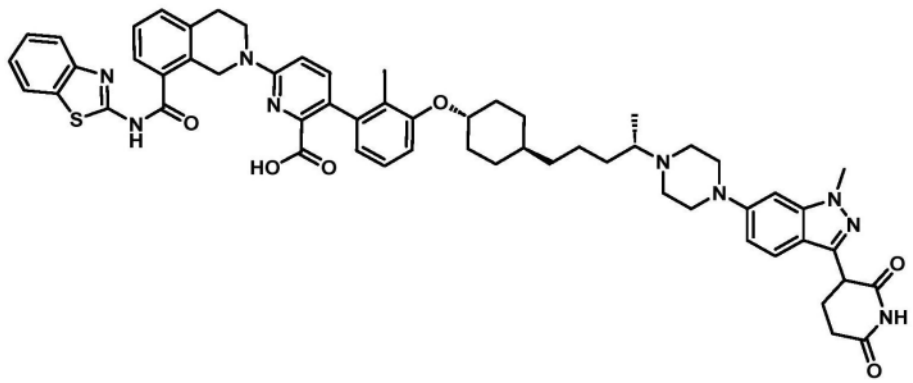
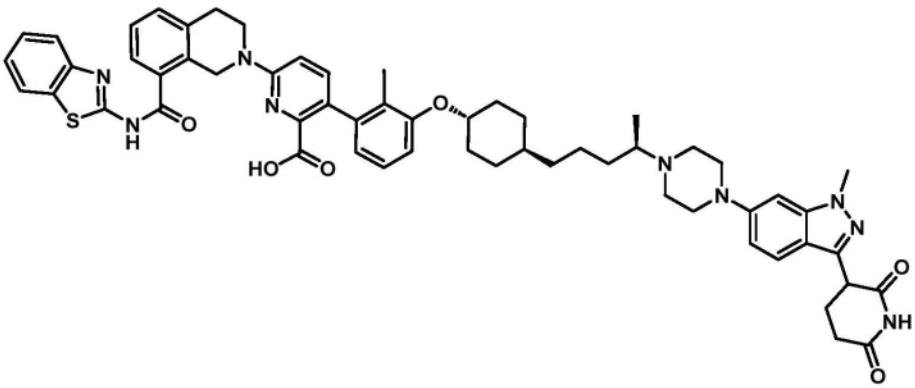
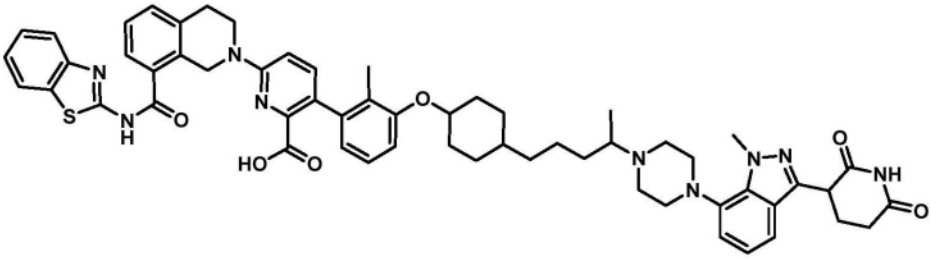
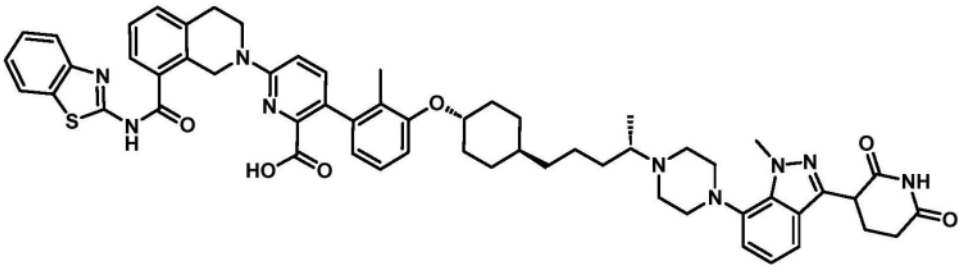
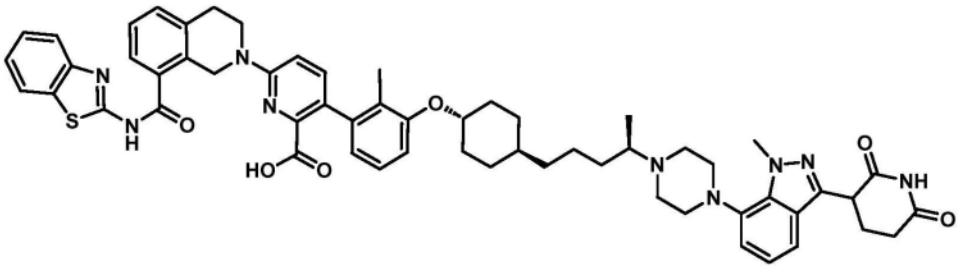
[1315]

321	
	
	
331	
	

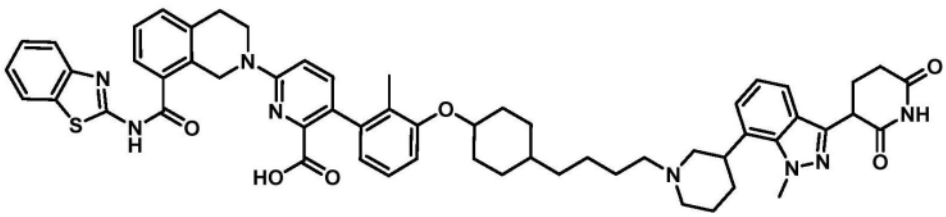
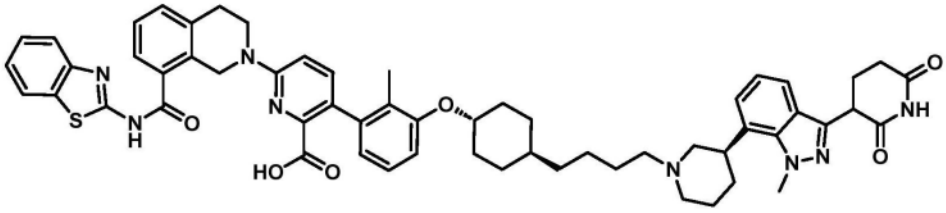
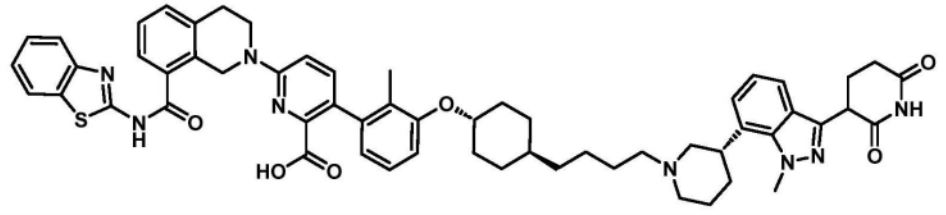
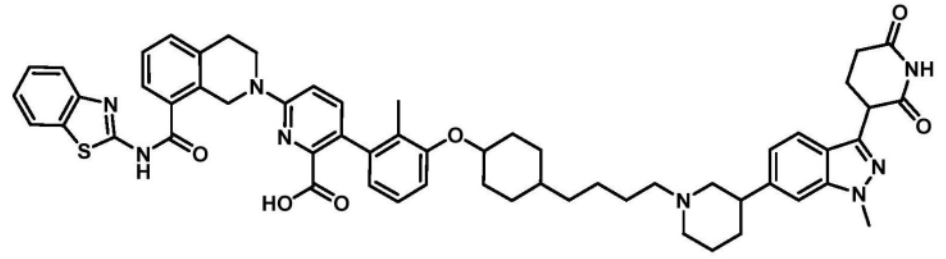
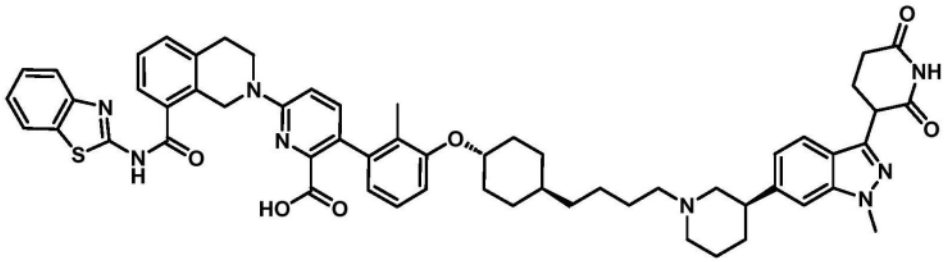
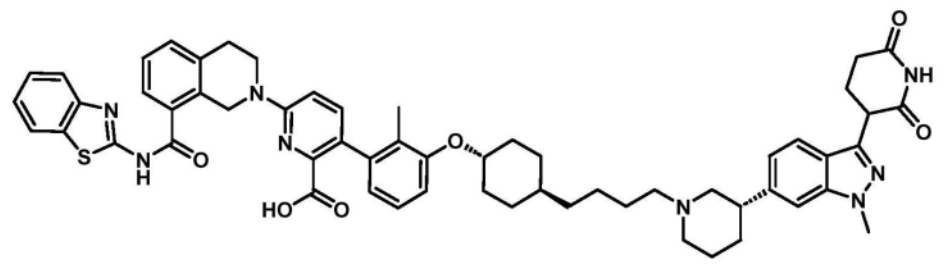
[1316]

	
332	
	
	
333	

[1317]

	
	
349	
	
	

[1318]

351	
	
	
352	
	
	

[1319] 在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐在表达BCL-X_L蛋白质的细胞系中以小于1μM(例如小于750nM、小于500nM或小于200nM)的EC_{50}降低细胞活力。在一些实施方案中,化合物以小于200nM(例如,小于150nM、小于200nM、小于100nM、小于

10nM、小于1nM)的EC_{50}降低表达BCL-X_L蛋白质的细胞系中的细胞活力。例如,化合物可以以0.1nM至100nM、0.1nM至50nM、1nM至50nM、1nM至20nM或0.1nM至1nM的EC_{50}降低表达BCL-X_L蛋白质的细胞系中的细胞活力。

[1320] 在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐以小于1μM(例如小于750nM、小于500nM或小于200nM)的DC_{50}诱导BCL-X_L蛋白质在表达BCL-X_L蛋白质的细胞系中的降解。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐以小于200nM(例如小于150nM、小于200nM、小于100nM、小于10nM、小于1nM)的DC_{50}诱导BCL-X_L蛋白质在表达BCL-X_L蛋白质的细胞系中的降解。例如,化合物可以以0.1nM至100nM、0.1nM至50nM、1nM至50nM、1nM至20nM或0.1nM至1nM的DC_{50}诱导表达BCL-X_L蛋白质的细胞系中的BCL-X_L蛋白质的降解。

[1321] 在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐以小于70%(例如小于50%、小于30%、小于20%或小于10%)的Y_{min}诱导BCL-X_L蛋白质在表达BCL-X_L蛋白质的细胞系中的降解。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐诱导以小于50%(例如小于40%、小于30%、小于20%、小于10%或小于5%)的Y_{min}诱导BCL-X_L蛋白质在表达BCL-X_L蛋白质的细胞系中的降解。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐诱导以小于30%(例如小于25%、小于20%、小于15%、小于10%或小于5%)的Y_{min}诱导BCL-X_L蛋白质在表达BCL-X_L蛋白质的细胞系中的降解。例如,化合物可以以约1%至约70%(例如,约5%至约50%或约10%至约30%)的Y_{min}诱导表达BCL-X_L蛋白质的细胞系中的BCL-X_L蛋白质的降解。

[1322] 本文还提供了一种BCL-X_L蛋白质,其与式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐非共价结合。

[1323] 本文还提供了一种三元复合物,其包含BCL-X_L蛋白质、式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,以及CRBN蛋白质或其部分。

[1324] 化学定义

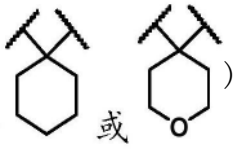
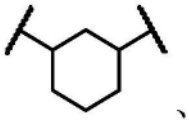
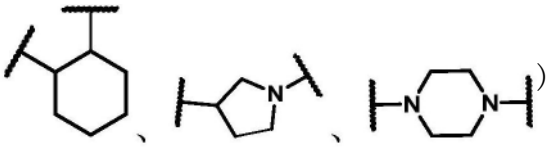
[1325] 术语“卤代基”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[1326] 术语“氧代基”是指二价双键合的氧原子(即,“=O”)。如本文所用,氧代基团被附接至碳原子以形成羰基。

[1327] 术语“烷基”是指可以为直链或支链,含有指定数目的碳原子的饱和无环烃基。例如,C_{1-10}表示该基团中可以具有1个至10个(包括端值在内)碳原子。烷基基团可以是未取代的或者被一个或多个取代基取代。非限制性示例包括甲基、乙基、异丙基、叔丁基、正己基。如本上下文中所用,术语“饱和的”意指组成的碳原子之间仅存在单键,并且其他可用的价键被氢和/或本文定义的其他取代基占据。

[1328] 术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被独立选择的卤代基替代的烷基(例如,-CF_3、-CHF_2或-CH_2F)。

[1329] 术语“烷氧基”是指-O-烷基基团(例如-OCH_3)。

[1330] 术语“亚烷基”是指二价烷基(例如,-CH_2-)。类似地,诸如“亚环烷基”和“亚杂环基”的术语分别是指二价环烷基和杂环基。为了避免疑问,在“亚环烷基”和“亚杂环基”中,两个基团可以在同一个环碳原子上(例如,偕二基,诸如 )或者在不同的环原子上(例如,环碳和/或氮原子(例如,邻位环碳和/或氮原子))(例如,  、 )。

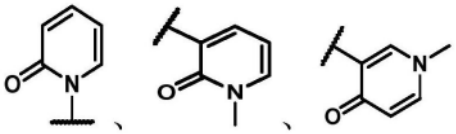
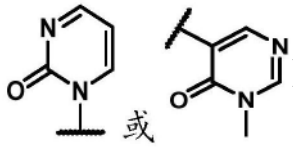
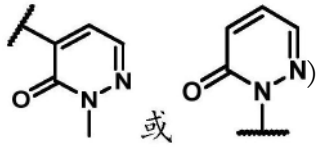
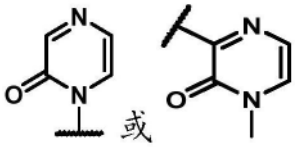
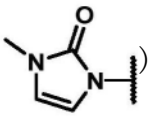
[1331] 术语“烯基”是指可以为具有一个或多个碳-碳双键的直链或支链的无环烃链。烯基部分含有指定数目的碳原子。例如,C_{2-6}表示该基团中可以具有2个至6个(包括端值在内)碳原子。烯基基团可以是未取代的或者被一个或多个取代基取代。

[1332] 术语“炔基”是指可以为具有一个或多个碳-碳三键的直链或支链的无环烃链。炔基部分含有指定数目的碳原子。例如，C_{2-6}表示该基团中可以具有2个至6个(包括端值在内)碳原子。炔基基团可以是未取代的或者被一个或多个取代基取代。

[1333] 术语“芳基”是指6个至20个碳的单环基团、双环基团、三环基团或多环基团，其中系统中的至少一个环是芳族的(例如，6个碳的单环芳族环系、10个碳的双环芳族环系或14个碳的三环芳族环系)；并且其中每个环的0个、1个、2个、3个或4个原子可以被取代基取代。芳基基团的示例包括苯基、萘基、四氢萘基等等。

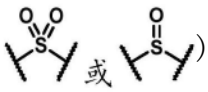
[1334] 如本文所用，术语“环烷基”是指具有例如3个至20个环碳，优选地3个至15个环碳以及更优选地3个至12个环碳或3个至10个环碳或3个至6个环碳的单环、双环、三环或多环(例如，稠合、桥联或螺环双环、三环或多环)饱和或部分不饱和烃基团，其中所述环烷基基团可以是任选地取代的。如本上下文中所用，术语“饱和的”意指组成的碳原子之间仅存在单键。饱和的环烷基基团的示例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。部分不饱和环烷基可以具有任何不饱和度，前提条件是一个或多个双键存在于环烷基中，环系中的环都不是芳族的，并且部分不饱和环烷基基团总体上是不完全饱和的。部分不饱和环烷基的示例包括但不限于环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。稠合/桥联环烷基的非限制性示例包括：双环[1.1.0]丁基、双环[2.1.0]戊基、双环[1.1.1]戊基、双环[3.1.0]己基、双环[2.1.1]己基、双环[3.2.0]庚基、双环[4.1.0]庚基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.1.1]庚基、双环[4.2.0]辛基、双环[3.2.1]辛基、双环[2.2.2]辛基等等。螺环环烷基的非限制性示例包括螺[2.2]戊基、螺[2.5]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.5]壬基、螺[3.5]壬基、螺[4.4]壬基、螺[2.6]壬基、螺[4.5]癸基、螺[3.6]癸基、螺[5.5]十一烷基等等。

[1335] 如本文所用，术语“杂芳基”意指具有5个至20个环原子，或者5个、6个、9个、10个或15个环原子的单环、双环、三环或多环基团；其中系统中的至少一个环含有一个或多个杂原子，所述一个或多个杂原子独立地选自由以下各项组成的组：N、O、S(包括氧化形式，诸如：)和P(包括氧化形式，诸如：)(例如，N、O和S(包括氧化形式，诸如：))，并且系统中的至少一个环是芳族的(但不必是含有杂原子的环，例如四氢异喹啉基，例如，四氢喹啉基)。在一些实施方案中，杂芳基基团含有1个至4个(例如1个、2个或3个)环杂原子，所述环杂原子各自独立地选自由以下各项组成的组：N、O和S(包括氧化形式，诸如：)。杂芳基基团可以是未取代的或者被一个或多个取代基取代。杂芳基的示例包括噻吩基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、硫二唑基、吡唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡喃基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻唑基苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、四唑基、苯并二氢吡喃基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊基、2,3-二氢苯并呋喃基、四氢

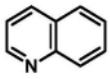
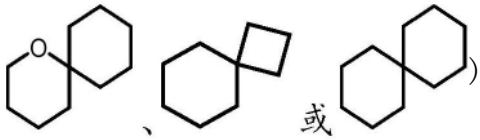
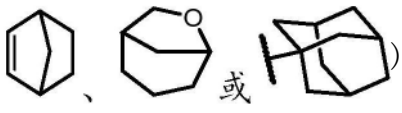
喹啉基、2,3-二氢苯并[b][1,4]氧硫杂环己二烯基(oxathiinyl)、异吲哚啉基等等。在一些实施方案中,杂芳基选自噻吩基、吡啶基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、异吲哚啉基、吡喃基、吡嗪基和嘧啶基。为清晰起见,杂芳基还包括芳族内酰胺、芳族环脲或它们的插烯类似物,其中与羰基相邻的每个环氮是三级氮(即,全部三个价键被非氢取代基占据),诸如吡啶酮(例如, )、嘧啶酮(例如, )、哒嗪酮(例如, )、吡嗪酮(例如, )和咪唑酮(例如, )中的一者或多者,其中与羰基相邻的每个环氮是三级氮(即,本文中的氧代基基团(即,“=O”)是杂芳基环的组成部分)。

[1336] 术语“杂环基”是指具有3个至15个环原子的单环、双环、三环或多环(例如,稠合、桥联或螺环双环、三环或多环)饱和或部分不饱和环系(例如,5元至8元单环、8元至12元双环或11元至15元三环环系),如果是单环环系,则具有1个至3个杂原子,如果是双环环系,则具有1个至6个杂原子,或者如果是三环或多环环系,则具有1个至9个杂原子,所述杂原子选自O、N、S(包括氧化形式,诸如:)和P(包括氧化形式,诸如:)(例如,O、N和S(包括氧化形式,诸如:))(例如,碳原子以及如果分别是单环、双环或三环环系,则具有的1个至3个、1个至6个或1个至9个杂原子(N、O、S或P)),其中每个环的0个、1个、2个或3个原子可以被取代基取代。在一些实施方案中,杂环基基团含有1个至4个(例如1个、2个或3个)环杂原子,所述环杂原子各自独立地选自由以下各项组成的组:N、O和S(包括氧化形式,诸如:)。如本上下文中所用,术语“饱和”意指组成的环原子之间仅存在单键,并且其他可用的价键被氢和/或本文定义的其他取代基占据。饱和杂环基基团的示例包括哌嗪基、吡咯烷基、二噁烷基、吗啉基、四氢呋喃基等等。部分不饱和杂环基基团可以具有任何不饱和度,前提条件是一个或多个双键存在于杂环基中,环系中的环都不是芳族的,并且部分不饱和杂环基基团总体上是不完全饱和的。部分不饱和杂环基基团的示例包括但不限于四氢吡啶基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢吡咯基、二氢呋喃基、二氢噻吩基。稠合/桥联杂环基的非限制性示例包括:2-氮杂双环[1.1.0]丁基、2-氮杂双环[2.1.0]戊基、2-氮杂双环[1.1.1]戊基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、5-氮杂双环[2.1.1]己基、3-氮杂双环[3.2.0]庚基、八氢环戊并[c]吡咯、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、7-氮杂双环[2.2.1]庚基、6-氮杂双环[3.1.1]庚基、7-氮杂双环[4.2.0]辛基、2-氮杂双环[2.2.2]辛基、3-氮杂双环[3.2.1]辛基、2-氧杂双环[1.1.0]丁基、2-氧杂双环[2.1.0]戊基、2-氧杂双

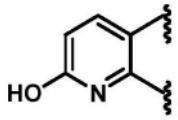
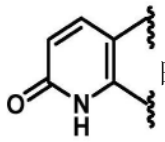
环[1.1.1]戊基、3-氧杂双环[3.1.0]己基、5-氧杂双环[2.1.1]己基、3-氧杂双环[3.2.0]庚基、3-氧杂双环[4.1.0]庚基、7-氧杂双环[2.2.1]庚基、6-氧杂双环[3.1.1]庚基、7-氧杂双环[4.2.0]辛基、2-氧杂双环[2.2.2]辛基、3-氧杂双环[3.2.1]辛基等等。螺环杂环基的非限制性示例包括2-氮杂螺[2.2]戊基、4-氮杂螺[2.5]辛基、1-氮杂螺[3.5]壬基、2-氮杂螺[3.5]壬基、7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氮杂螺[4.4]壬基、6-氮杂螺[2.6]壬基、1,7-二氮杂螺[4.5]癸基、7-氮杂螺[4.5]癸基、2,5-二氮杂螺[3.6]癸基、3-氮杂螺[5.5]十一烷基、2-氧杂螺[2.2]戊基、4-氧杂螺[2.5]辛基、1-氧杂螺[3.5]壬基、2-氧杂螺[3.5]壬基、7-氧杂螺[3.5]壬基、2-氧杂螺[4.4]壬基、6-氧杂螺[2.6]壬基、1,7-二氧杂螺[4.5]癸基、2,5-二氧杂螺[3.6]癸基、1-氧杂螺[5.5]十一烷基、3-氧杂螺[5.5]十一烷基、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷基等等。

[1337] 如本文所用的含氮杂环基是指具有1个至2个环氮原子和0个至2个环杂原子的杂环基,所述环杂原子选自由以下各项组成的组:O和S(包括氧化形式,诸如: )。含氮杂环基可以是如本文别处所定义的单环、双环或多环含氮杂环基。单环含氮杂环基的示例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基等等。双环含氮杂环基的示例包括7-氮杂螺[3.5]壬基、1,7-二氮杂螺[4.5]癸基、3-氧杂-7,9-二氮杂双环[3.3.1]壬烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基等等。

[1338] 如本文所用,当环被描述为"部分不饱和"时,其意指所述环具有一个或多个另外的不饱和度(除了归因于环本身的不饱和度之外;例如,在组成的环原子之间的一个或多个双键或三键),前提条件是环不是芳族的。此类环的示例包括:环戊烯、环己烯、环庚烯、二氢吡啶、四氢吡啶、二氢吡咯、二氢呋喃、二氢噻吩等等。

[1339] 为了避免疑惑,除非另有说明,否则对于含有足够数目的环原子以形成双环或更高级环系(例如,三环、多环环系)的环和环状基团(例如,本文所述的芳基、杂芳基、杂环基、杂环烯基、环烯基、环烷基等等),应理解此类环和环状基团涵盖具有稠环的那些,包括其中稠合点定位于以下位置的那些:(i)相邻环原子上(例如,[x.x.0]环系,其中0表示零原子桥(例如, ));(ii)单环原子(螺稠合环系)(例如, ),或者(iii)环原子的连续阵列(所有桥长度>0的桥联环系)(例如, )。

[1340] 此外,构成本实施方案的化合物的原子旨在包括这些原子的所有同位素形式。如本文所用,同位素包括原子序数相同但质量数不同的那些原子。作为一般示例而非限制,氢的同位素包括氚和氘,并且碳的同位素包括^{13}C和^{14}C。

[1341] 此外,本文一般或具体公开的化合物旨在包括所有互变异构形式。因此,例如,含有部分:  的化合物涵盖含有部分:  的互变异构形式。类似地,被描述

为任选地被羟基取代的吡啶基或嘧啶基部分包括吡啶酮或嘧啶酮的互变异构形式。

[1342] 本文提供的化合物可以涵盖各种立体化学形式。该化合物还涵盖非对映异构体以及旋光异构体(例如,对映异构体的混合物,包括外消旋混合物)以及单独的对映异构体和非对映异构体,它们由于某些化合物的结构不对称性而产生。除非另外指明,否则当所公开的化合物通过不指定立体化学的结构来命名或描述并且具有一个或多个手性中心时,应当理解为表示该化合物的所有可能的立体异构体。

[1343] 治疗方法

[1344] 适应症

[1345] 本文提供了用于诱导BCL-X_L蛋白质的降解的方法。例如,本文提供了可用于治疗或预防癌症的能够诱导BCL-X_L蛋白质的降解的化合物。参见例如,Guo等人Aging(Albany NY)13.15(2021):19750;Park等人Proceedings of the National Academy of Sciences 112.40(2015):12492-12497;Zhang等人Molecular Cancer 14.1(2015):1-9;Beroukhim等人Nature463.7283(2010):899-905。评价化合物与BCL-X_L蛋白质的结合或BCL-X_L蛋白质的抑制的其他方法在例如美国专利公布2007/027135;2010/305122和2013/096120中有所描述。

[1346] 应当理解,蛋白质降解的效果通常随时间推移增加,但是降解的发生(例如,由与对照相比的降解百分比或参数Y_{min}、DC_{50}和/或D_{max}表示)受到蛋白质的再合成速率的影响。在本领域中常见的是在指定时间段(诸如6小时、12小时、18小时、1天、2天、3天或更长时间)之后检查降解。例如,降解可以表示为在24小时后的降解百分比。

[1347] 用于验证如本文所提供的化合物的降解诱导机制的示例性测定是本领域已知的并且在例如国际公布WO 2019/144117和Wu等人Nature Structural&Molecular Biology 27.7(2020):605-614中有所描述。

[1348] 降解测定可以用于定量化合物(诸如本文提供的那些化合物)的在靶和脱靶降解诱导作用。示例性测定包括定量免疫印迹、其他免疫测定(例如,MesoScale Discovery(MSD)免疫测定)、均相时间分辨荧光(HTRF)和HiBiT。在一些实施方案中,可将细胞与式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐接触,孵育,然后可以制备裂解物以用于凝胶电泳(例如SDS-PAGE),随后与对照(例如DMSO处理的对照)相比进行免疫印迹和定量。作为另一个示例,可将细胞系工程化以表达HiBiT标记的BCL-X_L蛋白质,并且当加入互补LgBiT肽时观察到的荧光的量可在用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐处理的细胞与对照(例如DMSO处理的对照)之间进行比较。参见,例如,实施例B1和实施例B2。另外参见,例如,国际公布WO 2020/163823和WO 2019/144117。在一些实施方案中,可以评估蛋白质真核肽链释放

因子GTP结合亚基ERF3A(GSPT1)、Ikaros(IKZF1)、Helios(IKZF2)、Aiolos(IKZF3)和/或酪蛋白激酶I同种型α(CK1α)的脱靶降解诱导作用。

[1349] 另外参见国际公布WO 2023/044046;WO 2022/169780;WO 2021/222114;WO 2021/146536;WO 2021/078301;WO 2021/007307;WO 2020/163823;WO 2019/144117;WO 2017/184995和Khan等人Nature Medicine 25.12(2019):1938-1947;Balachander等人Clinical Cancer Research 26.24(2020):6535-6549中描述的测定。

[1350] 如本文所提供的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐与BCL-X_L的结合亲和力可以通过例如结合IC_{50}或K_i值(例如使用竞争测定)或通过K_D值(例如使用生物物理测定)来确定。如在基本上类似的条件下所测定,具有较低结合IC_{50}值的化合物相对于具有较高结合IC_{50}值的化合物是更有效的结合物。如在基本上类似的条件下所测定,具有较低结合K_i值的化合物相对于具有较高结合K_i值的化合物是更有效的结合物。类似地,如在基本上类似的条件下所测定,具有较低K_D值的化合物相对于具有较高K_D值的化合物是更有效的结合物。例如,结合IC_{50}值可以在荧光偏振测定中使用荧光标记的唯BH3肽(例如,BAD或BAX)作为竞争剂来确定。作为另一个示例,结合Ki值可以使用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)测定来确定,该测定使用荧光标记的仅BH3肽(例如BAK)和结合BCL-X_L的荧光标记抗体,其中荧光团是FRET对,并且使用如本文所提供的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐作为仅BH3肽的竞争物。参见,例如,美国专利公布2007/0027135、2010/305122和2013/096120。

[1351] 如本文所提供的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐抑制BCL-X_L的能力可以使用IC_{50}值来确定。如在基本上类似的条件下所测定,具有较低IC_{50}值的化合物相对于具有较高IC_{50}值的化合物是更有效的抑制剂。可以测量BCL-X_L的抑制的一种方式是测量BCL-X_L与唯BH3肽(例如,BIM)形成复合物的过程的中断。例如,可以使用基于电化学发光的夹心ELISA测定(例如,Meso Scale Discovery(MSD)-ELISA测定)。参见,例如,Phillips,D.C.等人Blood Cancer Journal 5.11(2015):e368-e368和Xiao,Yu等人Molecular Cancer Therapeutics 14.8(2015):1837-1847。在这些测定中,表达BCL-X_L的细胞可以与式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-

Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物一起孵育一段时间,裂解,然后在测定中评价。可以将标签标记的抗BCL-X_L抗体(例如,生物素标记的抗BCL-X_L抗体)固定在测定板(例如,链霉亲和素测定板)上,然后可以将裂解物施加于沉降BCL-X_L。可以引入抗BIM抗体(例如,兔抗BIM抗体),然后添加检测抗体(例如,磺基标记的山羊抗兔抗体)并对检测抗体进行测量。作为另一个示例,BCL-X_L与唯BH3肽(例如,BIM)形成复合物的过程的中断可以使用哺乳动物双杂交测定来测量。在此类测定中,可以将编码"诱饵"和"捕获物"融合蛋白(例如,与BCL-X_L融合的GAL4的DNA结合结构域和与BIM融合的VP16的转录激活结构域)的质粒引入稳定表达GAL4-萤光素酶报告基因的细胞(例如,HeLa细胞)中。可以将式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物加入培养的细胞中,孵育,并可以测量萤光素酶活性参见,例如,Souers,Andrew J.等人Nature Medicine 19.2(2013):202-208。

[1352] 如本文所提供的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐所产生的降解效力可以通过DC_{50}来确定。如本文所用,DC_{50}是指和细胞与式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物接触之前的蛋白质浓度相比,或和细胞未与式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物接触时的蛋白质浓度相比,导致细胞中的蛋白质(例如BCL-X_L蛋白质)的浓度降低50%的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物的浓度。如在基本上类似的条件下所测定,具有较低DC_{50}值的化合物相对于具有较高DC_{50}值的化合物是更有效的降解诱导物。在一些实施方案中,DC_{50}值可以在体外或体内(例如,在表达BCL-X_L蛋白质的肿瘤细胞(例如,诸如MOLT4、RS4;11、NCI-H146、EJM、HEK293T、HT1080和/或H929的细胞系)

中)确定(例如,使用HiBiT检测)。

[1353] 如本文所提供的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐所产生的降解效力可以通过EC_{50}来确定。如本文所用,EC_{50}是指和细胞与式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物接触之前的蛋白质浓度相比,或和细胞未与式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物接触时的蛋白质浓度相比,导致细胞中的蛋白质(例如BCL-X_L蛋白质)的浓度相对于蛋白质的谷浓度降低50%的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物的浓度。如在基本上类似的条件下所测定,具有较低EC_{50}值的化合物相对于具有较高EC_{50}值的化合物是更有效的化合物。在一些实施方案中,EC_{50}值可以在体外或体内(例如,在表达BCL-X_L蛋白质的肿瘤细胞(例如,诸如MOLT4、RS4;11、NCI-H146、EJM、HEK293T、HT1080和/或H929的细胞系)中)确定(例如,使用HiBiT检测)。

[1354] 如本文所提供的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐所产生的降解效力可以通过Y_{min}来确定。如本文所用,Y_{min}是指细胞中的蛋白质(例如BCL-X_L蛋白质)的谷浓度和细胞与式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物接触之前的蛋白质浓度相比,或和细胞未与式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-

F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物接触时的蛋白质浓度相比的比率,该比率以百分数表示。如本文所用,D_{max}是1-Y_{min}。Y_{min}可以通过如实施例B1中所述的HiBiT测定来测量。如在基本上类似的条件下所测定,具有较低Y_{min}值的化合物相对于具有较高Y_{min}值的化合物是更有效的降解诱导物。如在基本上类似的条件下所测定,具有较低Y_{min}值的化合物相对于具有较高Y_{min}值的化合物是更有效的化合物。在一些实施方案中,Y_{min}值可以在体外或体内(例如,在表达BCL-X_L蛋白质的肿瘤细胞(例如,诸如MOLT4、RS4;11、NCI-H146、EJM、HEK293T、HT1080和/或H929的细胞系)中)确定(例如,使用HiBiT检测)。

[1355] 用于确定式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的效力的示例性测定包括测量式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐对细胞增殖和/或活力的影响。细胞增殖测定可以以多种形式(包括2D和3D)进行。类似地,细胞增殖测定可以用任何合适的细胞系(包括,例如,MOLT4、RS4;11、NCI-H146、EJM、HEK293T、HT1080和/或H929)来进行。作为说明性示例,3D细胞增殖测定可包括使细胞在3D培养基中生长,使细胞与式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐接触,使用适当试剂(例如CELLTITERGLO® 3D)测量细胞增殖,然后将来自使用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的实验的信号与来自对照实验(例如缺少式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐)的信号进行比较。作为另一个说明性示例,2D细胞增殖测定可以包括将细胞铺种到生长表面上,任选地使细胞生长一段时间,使细胞与式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)

(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐接触,使用适当的试剂(例如CELLTITERGLO®)测量细胞增殖,然后将来自使用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的实验的信号与来自对照实验(例如缺少式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐)的信号进行比较。其他细胞活力测定包括MTT测定(基于四唑鎓染料MTT(3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓溴化物)还原为不溶性紫色甲臜的比色测定)以及基于相关四唑鎓盐的其他类似的测定。参见,例如,实施例B3和实施例B4。

[1356] 细胞活力测定可用于测量式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐对细胞死亡的影响。例如,表达BCL-X_L蛋白质(例如MOLT-4细胞)可以与各种浓度的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐一起孵育,然后暴露于检测试剂(例如CELLTITER-GLO®细胞活力测定试剂盒)以确定细胞活力。用于评价式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的亲和力的示例性测定包括使用与重组BCL-X_L蛋白质的竞争测定。例如,纯化的重组亲和标记的(例如His标记的)BCL-X_L蛋白质可以与各种浓度的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学

上可接受的盐和固定浓度的亲和标记的(例如生物素标记的)BAD蛋白质一起孵育。在孵育一段时间后,可以将具有互补亲和标签的FRET受体珠(例如,His-受体珠)和FRET供体珠(例如,链霉亲和素-标记的供体珠)加入混合物中,并且FRET反应可以用于确定式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))或其药学上可接受的盐的抑制常数。例如,可以进行AlphaLISA竞争性测定。参见,例如,国际公布WO 2019/144117。

[1357] 使用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐确定细胞死亡机制的示例性测定包括测量式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐对细胞死亡(例如,细胞凋亡)机制的一种或多种标志物的作用。细胞凋亡的示例性标志物包括半胱天冬酶诱导(例如,半胱天冬酶3/7诱导)和膜联蛋白V染色。此类测定也可以用作细胞活力的决定因素。例如,表达BCL-X_L蛋白质(例如MOLT-4细胞)可以与各种浓度的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐一起孵育,并且相对半胱天冬酶活性可以使用被半胱天冬酶3/7激活的萤光素酶底物(例如使用CASPASE-GLO® 3/7测定)来评估。作为另一个示例,表达BCL-X_L蛋白质的细胞(例如MOLT-4细胞)可以与各种浓度的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐一起孵育,并且可以使用与活化的半胱天冬酶基序偶联的染料(例如INCUCYTE®半胱天冬酶3/7绿色凋亡测定试剂)评估相对半胱天冬酶活性,然后使用用于活细胞成像的平台(例如INCUCYTE® SX5活细胞分析仪器)进行分析。作为另一个示例,表达BCL-X_L蛋白质(例如MOLT-4细胞)可以与各种浓度的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-

3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐一起孵育,并且膜联蛋白质V阳性可以使用磷脂酰丝氨酸染料(例如膜联蛋白质V染料)评估,随后使用用于活细胞成像的平台(例如INCUCYTE® SX5活细胞分析仪器)进行分析。参见,例如,实施例B5。

[1358] 作为另一个示例,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的效力和/或功效可以在动物模型中评价,例如,异种移植物模型(例如,使用已建立的癌细胞系如MOLT4、HEL、TF1、F36P、OCI-M1、OCI-M2、SET-2、CMK、MO7E或UKE-1,或患者来源的异种移植物(PDX)模型)。例如,PDX模型可以在免疫缺陷型小鼠(例如,无胸腺裸鼠、远系杂交纯合(例如,Crl:NU(NCr)-Foxn1^{nu})或Fox Chase SCID(CB17/Icr-Prkdc^{scid}/IcrIcoCrl)小鼠)中运行。小鼠可以是在肿瘤移植时为6周龄至12周龄的雌性小鼠,并且可以随意获取食物和水。可以在每只小鼠的右侧皮下移植大约70mg肿瘤。在移植后,可以每周测量肿瘤,一旦肿瘤体积达到150mm^{3}至300mm^3,即可将小鼠随机分成治疗组和对照组。在一些实施方案中,可以增加一个或多个实验组以评价药代动力学和/或药效动力学。可以用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐(例如,通过IP或PO(口服)施用)和任选的另外的疗法或治疗剂(例如,本文所述的任何另外的疗法或治疗剂)来治疗小鼠。在整个研究中,可以每周记录小鼠的健康状况、体重和肿瘤体积。可以在28天或当肿瘤达到1cm^{3}时对小鼠实施安乐死,并且可以对肿瘤进行评价(例如,通过肿瘤重量、通过肿瘤体积进行评价)。在每次研究结束时,可以计算每个治疗实验组的最佳反应。最佳反应被定义为t≥10天的Δ体积$_t$的最小值。可以比较对照实验组和治疗实验组之间的最佳反应,以确定治疗实验组是否比对照实验组更好。在一些实施方案中,还可以在每次研究结束时收集肿瘤样品,并且可以测量相关的蛋白质(例如,BCL-X$_L$、BCL-2、MCL-1、BIM、BAX和/或BAK)以确定与对照实验组相比治疗实验组是否可能具有更好的蛋白质调节谱。在一些实施方案中,还可以在每次研究结束时收集肿瘤样品,并且分析信号传导途径活性(例如,通过磷酸ERK水平进行分析)。对于药代动力学和药效动力学研究,可以在与功效研究相同或不同的时间点从小鼠获得肿瘤和/或血液样品。例如,对于药代动力学和药效动力学研究,可以在投用后第5天、6小时从小鼠获得肿瘤和/或血液样品,并且可以在肿瘤样品中测量相关的蛋白质,并且可以对血液样品或其部分(例如,血浆)进行药代动力学研究。

[1359] 在一些实施方案中,PDX是骨髓增生性赘生物(MPN)(例如,CEL、CML、CNL、原发性血小板增多症(例如,JAK2突变型(例如,JAK2V617F突变型)原发性血小板增多症或JAK2野生

型原发性血小板增多症)、真性红细胞增多症(例如,JAK2突变型(例如,JAK2 V617F突变型)真性红细胞增多症或JAK2野生型真性红细胞增多症)或骨髓纤维化(例如,原发性骨髓纤维化(例如,JAK2突变型(例如,JAK2 V617F突变型)原发性骨髓纤维化或JAK2野生型原发性骨髓纤维化)、原发性血小板增多症后骨髓纤维化(例如,JAK2突变型(例如,JAK2 V617F突变型)原发性血小板增多症后骨髓纤维化或JAK2野生型原发性血小板增多症后骨髓纤维化)或真性红细胞增多症后骨髓纤维化(例如,JAK2突变型(例如,JAK2 V617F突变型)真性红细胞增多症后骨髓纤维化或JAK2野生型真性红细胞增多症后骨髓纤维化)))、CRC(例如,BRaf突变型CRC(例如,Braf V600E CRC)或KRas突变型CRC(例如,KRas G12C突变型CRC或KRas G12D CRC))、SCLC(例如,ASCL1亚型SCLC或NEUROD1亚型SCLC)、NSCLC(例如,BRaf突变型NSCLC(例如,Braf V600E NSCLC)、EGFR突变型NSCLC(例如,EGFR L858R NSCLC或EGFR外显子19缺失NSCLC)、MET突变型NSCLC(例如,MET外显子14缺失NSCLC、MET扩增的NSCLC)、KRas突变型NSCLC(例如,KRas G12C NSCLC))、肺鳞状细胞癌、恶性胸膜间皮瘤(例如,BAP1突变型恶性胸膜间皮瘤)、黑素瘤(例如,Braf突变型黑素瘤(例如,Braf V600E黑素瘤))、乳腺癌(例如,HER2+乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2+乳腺癌、不具有ER表达的HER2+乳腺癌)、HER2阴性乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2阴性乳腺癌、不具有ER表达的HER2阴性乳腺癌)、三阴性乳腺癌或HER2低乳腺癌)、淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤(例如,间变性大T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤或外周T细胞淋巴瘤)或非霍奇金淋巴瘤(例如,DLBCL、间变性大T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤或外周T细胞淋巴瘤))白血病(例如,T细胞白血病(例如,T-ALL(例如,复发性/难治性T-ALL))、MPN后白血病、M6-AML、M7-AML)、头颈癌、胰腺癌、膀胱癌、卵巢癌(例如,BRCA1突变型卵巢癌或BRCA2突变型卵巢癌、HGSOC(例如,BRCA1突变型HGSOC或BRCA2突变型HGSOC))、宫颈癌、肝内胆管癌或间充质癌症(例如,间充质乳腺癌或间充质肾癌)的模型。

[1360] 参见,例如,Khan等人Nature Medicine 25.12(2019):1938-1947;Balachander等人Clinical Cancer Research 26.24(2020):6535-6549。

[1361] 式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的药代动力学参数可以在动物模型,例如,小鼠模型、大鼠模型、狗模型或非人灵长类动物(例如,食蟹猴)模型中评价。示例性测定包括以下测定。例如,药代动力学(PK)研究可以通过以下两种递送途径对动物(例如,雄性或雌性CD-1小鼠、Sprague Dawley大鼠、比格犬或食蟹猴)进行:静脉(IV)注射和经口管饲(PO)。IV组和PO组(例如,n=3)中的动物均可自由获取食物和水。式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐可以配制成用于IV途径的溶液和用于PO途径的溶液或悬浮液。在实验当天,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)

或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐可以经由静脉注射(例如以1mg/kg)用于IV途径或经由经口管饲(例如以5mg/kg至10mg/kg)用于PO途径施用。在一些情况下,可以在投用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐之前(例如,之前16小时)向动物经口预先投用细胞色素P450抑制剂(例如,1-氨基苯并三唑)。可以通过连续采血来收集血液样品(例如,在给药后0.83小时至24小时的8个时间点)。在每个时间点,可以通过静脉(例如,隐静脉)采血将血液收集(例如,大约30μL血液/时间点)于K_2EDTA管中。可以将血液样品放置于湿冰上并离心(例如,以4600RPM离心4分钟)以获得血浆样品。可以对血浆样品进行稀释(例如,用等体积的pH 3.0磷酸盐缓冲液稀释)并且提交至LC-MS/MS进行样品分析。可以使用非房室模型来计算药代动力学参数,这些药代动力学参数包括清除率(IV或PO,取决于投用模式)、曲线下面积(AUC)和口服生物利用率(%F)。

[1362] 在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的%F为至少4%。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的%F为至少10%。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的%F为至少20%。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的%F为至少30%。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-

Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的%F为至少40%。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的%F为约4%至约80%(例如约4%至约60%、约4%至约40%、约4%至约20%、约4%至约10%、约20%至约40%或约20%至约30%)。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的%F为约4%至约20%。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的%F为约20%至约40%。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的%F为约40%至约60%。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的%F为约60%至约80%。

[1363] 在一些实施方案中,在大鼠中以10mg/kg PO投用的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的清除率小于10mL/min/kg(例如小于5mL/min/kg、小于3mL/min/kg或小于1mL/min/kg)。在一些实施方案中,在大鼠中以10mg/kg PO投用的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-

Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的清除率为约0.05mL/min/kg至约5mL/min/kg(例如约0.05mL/min/kg至约3mL/min/kg、约0.05mL/min/kg至约1mL/min/kg或约0.05mL/min/kg至约0.5mL/min/kg)。

[1364] 在一些实施方案中,在大鼠中以10mg/kg PO投用的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的AUC为约10μM·h至约150μM·h(例如约10μM·h至约100μM·h、约10μM·h至约50μM·h或约30μM·h至约80μM·h)。

[1365] 在一些情况下,异双官能降解剂可以诱导脱靶蛋白质的降解。对于利用CRBN的异双官能降解剂,可以被降解的常见脱靶蛋白质包括GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3和/或CK1α。通常认为这种降解是由于异双官能降解剂的E3结合部分促进脱靶蛋白质和CRBN之间形成三元复合物。GSPT1是翻译终止因子,并且CK1α是参与许多关键细胞过程(包括细胞周期进程和染色体分离)的激酶;这些基因都是常见的必需基因,因此它们中的任一者或两者的不期望的降解可能会导致非特异性细胞毒性。IKZF蛋白是参与造血过程中的细胞命运的锌指转录因子,并且这些蛋白质的降解与血液毒性有关。参见,例如,Moreau,Kevin等人British Journal of Pharmacology 177.8(2020):1709-1718。

[1366] 在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐可表现出对BCL-X_L蛋白质降解的有效且选择性的诱导。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐可以选择性地靶向BCL-X_L蛋白质以便相对于脱靶蛋白质降解,该脱靶蛋白质为例如另一种BCL-2家族成员(例如BCL-2和/或MCL-1)或非BCL-2家族成员靶(例如GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3和/或CK1α)。

[1367] 如本文所用,“选择性”或“选择性地”当在蛋白质降解测定中涉及式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐时,表示在蛋白质降解测定中,相对于测定中的比较蛋白质,

至少5倍(例如至少10倍、至少25倍、至少50倍或至少100倍)优于特定蛋白质的性能。在一些实施方案中,特定蛋白质是BCL-X_L蛋白,并且比较蛋白质是BCL-2蛋白。例如,如果通过降解测定确定式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐"选择性地"诱导BCL-X_L蛋白质的降解超过BCL-2蛋白质,则当通过降解测定测量时,BCL-2蛋白质的DC_{50}是BCL-X_L蛋白质的至少5倍(例如至少10倍、至少25倍、至少50倍或至少100倍)。

[1368] 在一些实施方案中,本文提供的化合物可以表现出针对BCL-X_L蛋白质的效力(例如,纳摩尔效力),并且针对BCL-2家族成员(例如,BCL-2或MCL-1蛋白)的活性最小(例如,微摩尔效力)。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出BCL-X_L蛋白质的有效降解,并在降解脱靶蛋白质(例如BCL-2家族成员(例如BCL-2和/或MCL-1)、GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3和/或CK1α)中具有最低效力(例如通过Y_{min}、DC_{50}和/或D_{max}值测量)。在一些实施方案中,相对于对脱靶蛋白质(例如BCL-2家族成员(例如BCL-2和/或MCL-1)、GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3和/或CK1α)的降解的诱导,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐可以对BCL-X_L蛋白质的降解表现出更大的诱导(例如通过Y_{min}、DC_{50}和/或D_{max}值测量)。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出的对BCL-X_L蛋白质降解的诱导为对脱靶蛋白质降解的诱导的至少2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出的对BCL-X_L蛋白质降解的诱导为对脱靶蛋白质降解的诱导的至多1000倍。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-

Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出的对BCL-X_L蛋白质降解的诱导为对脱靶蛋白质(例如GSPT1、IKZF1、IKZF2和/或IKZF3和/或CK1α)降解的诱导的约2倍至约10倍(例如通过Y_{min}、DC_{50}和/或D_{max}值测量)。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出的对BCL-X_L蛋白质降解的诱导为对脱靶蛋白质降解的诱导的约10倍至约100倍。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出的对BCL-X_L蛋白质降解的诱导为对脱靶蛋白质降解的诱导的约100倍至约1000倍。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出的对BCL-X_L蛋白质降解的诱导为对脱靶蛋白质降解的诱导的约1000倍至约10000倍。

[1369] 抑制或诱导BCL-X_L降解的某些药剂已经显示出血小板毒性,它们在临床中产生剂量限制性毒性(例如,血小板减少症)。参见,例如,Adams和Cory,Cell Death& Differentiation 25.1(2018):27-36;Campbell和Tait.Open Biology 8.5(2018):180002;Pullark等人,Cancer Discovery(2021)10.1158/2159-8290.CD-20-1465;Negi和Voisin-Chiret.ChemBioChem(2022)(doi:10.1002/cbic.202100689)。血小板的活力可以用任何合适的测定,例如本文所述的那些测定来监测。参见,例如,实施例B6。

[1370] 在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐在向受试者施用时显示出至少约30%的血小板活力(例如,至少约50%的血小板活力,或至少约80%的血小板活力)。在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学

上可接受的盐在向受试者施用时显示出约30％至约100％的血小板活力(例如,约50％至约100％的血小板活力,或约80％至约100％的血小板活力)。

[1371] 在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐在向受试者施用时显示出至少约30％的血小板活力(例如,至少约50％的血小板活力,或至少约80％的血小板活力),并且具有约50％至约70％的Y_{min}值。在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐在向受试者施用时显示出至少约30％的血小板活力(例如,至少约50％的血小板活力,或至少约80％的血小板活力),并且具有小于约50％的Y_{min}值。在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐在向受试者施用时显示出至少约30％的血小板活力(例如,至少约50％的血小板活力,或至少约80％的血小板活力),并且具有约0％至约50％的Y_{min}值。

[1372] 在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐在向受试者施用时显示出约30％至100％的血小板活力(例如,约50％至约100％的血小板活力,或约80％至约100％的血小板活力),并且具有约50％至约70％的Y_{min}值。在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐在向受试者施用时显示出约30％至100％的血小板活力(例如,约50％至约100％的血小板活力,或约80％至约100％的血小板活力),并且具有小于约50％的Y_{min}值。在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或

(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐在向受试者施用时显示出约30%至100%的血小板活力(例如,约50%至约100%的血小板活力,或约80%至约100%的血小板活力),并且具有约0%至约50%的Y_{min}值。

[1373] 在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐在向受试者施用时显示出至少约50%的血小板活力(例如,至少约80%的血小板活力),并且具有约50%至约70%的Y_{min}值。在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐在向受试者施用时显示出至少约50%的血小板活力(例如至少约80%的血小板活力),并且具有小于约50%的Y_{min}值。在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐在向受试者施用时显示出至少约50%的血小板活力(例如至少约80%的血小板活力),并且具有约0%至约50%的Y_{min}值。

[1374] 在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐在向受试者施用时显示出约50%至100%的血小板活力(例如,约80%至约100%的血小板活力),并且具有约50%至约70%的Y_{min}值。在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐在向受试者施用时显示出约50%至100%的血小板活力(例如,约80%至约100%的血小板活力),并且具有小于约50%的Y_{min}值。在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如

(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐在向受试者施用时显示出约50%至100%的血小板活力(例如,约80%至约100%的血小板活力),并且具有约0%至约50%的Y_{min}值。

[1375] 在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐当在实施例B6中的测定中以约0.25μM至约3μM的浓度测试时,显示出至少约30%的血小板活力(例如至少约50%的血小板活力,或至少约80%的血小板活力)。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐当在实施例B6中的测定中以约0.25μM至约3μM的浓度测试时,显示出约30%至约100%的血小板活力(例如约50%至约100%的血小板活力或约80%至约100%的血小板活力)。

[1376] 在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐当在实施例B6中的测定中以约0.25μM至约3μM的浓度测试时,显示出至少约30%的血小板活力(例如至少约50%的血小板活力,或至少约80%的血小板活力),并在实施例B1中所述的测定中具有约50%至约70%的Y_{min}值。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐当在实施例B6中的测定中以约0.25μM至约3μM的浓度测试时,显示出至少约30%的血小板活力(例如至少约50%的血小板活力,或至少约80%的血小板活力),并在实施例B1中所述的测定中具有小于约50%的Y_{min}值。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐当在实施例B6中的测定中以约0.25μM至约3μM的浓度测试时,显示出至少约30%的血小板活力(例如至少约50%的血小板活力,或至少约80%的血小板活力),并在实施例

B1中所述的测定中具有约0％至约50％的Y_{min}值。

[1377] 在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐当在实施例B6中的测定中以约0.25μM至约3μM的浓度测试时,显示出约30％至100％的血小板活力(例如约50％至约100％的血小板活力或约80％至约100％的血小板活力),并在实施例B1中所述的测定中具有约50％至约70％的Y_{min}值。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐当在实施例B6中的测定中以约0.25μM至约3μM的浓度测试时,显示出约30％至100％的血小板活力(例如约50％至约100％的血小板活力或约80％至约100％的血小板活力),并在实施例B1中所述的测定中具有小于约50％的Y_{min}值。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐当在实施例B6中的测定中以约0.25μM至约3μM的浓度测试时,显示出约30％至100％的血小板活力(例如约50％至约100％的血小板活力或约80％至约100％的血小板活力),并在实施例B1中所述的测定中具有约0％至约50％的Y_{min}值。

[1378] 在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐当在实施例B6中的测定中以约0.25μM至约3μM的浓度测试时,显示出至少约50％的血小板活力(例如至少约80％的血小板活力),并在实施例B1中所述的测定中具有约50％至约70％的Y_{min}值。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐当在实施例B6中的测定中以约0.25μM至约3μM的浓度测试时,显示出至少约50％的血小板活力(例如至少约80％的血小板活力),并在实施例B1中所述的测定中具有小于约50％的Y_{min}值。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、

(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐当在实施例B6中的测定中以约0.25μM至约3μM的浓度测试时,显示出至少约50%的血小板活力(例如至少约80%的血小板活力),并在实施例B1中所述的测定中具有约0%至约50%的Y_{min}值。

[1379] 在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐当在实施例B6中的测定中以约0.25μM至约3μM的浓度测试时,显示出约50%至100%的血小板活力(例如约80%至约100%的血小板活力),并在实施例B1中所述的测定中具有约50%至约70%的Y_{min}值。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐当在实施例B6中的测定中以约0.25μM至约3μM的浓度测试时,显示出约50%至100%的血小板活力(例如约80%至约100%的血小板活力),并在实施例B1中所述的测定中具有Y_{min}值小于约50%的。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐当在实施例B6中的测定中以约0.25μM至约3μM的浓度测试时,显示出约50%至100%的血小板活力(例如约80%至约100%的血小板活力),并在实施例B1中所述的测定中具有约0%至约50%的Y_{min}值。

[1380] 本文提供了一种治疗需要这种治疗的受试者中的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。在一些实施方案中,受试者未接受关于癌症的治疗。在一些实施方案中,受试者已接受癌症的一线或多线先前治疗。

[1381] 本文还提供了一种治疗有需要的受试者中的癌症的方法,所述方法包括作为单一疗法向所述受试者施用治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-

2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。在一些实施方案中,受试者未接受关于癌症的治疗。在一些实施方案中,受试者已接受癌症的一线或多线先前治疗。

[1382] 本文提供了一种治疗需要这种治疗的受试者中的癌症的,所述方法包括:

[1383] (a)检测与癌症相关的生物标志物(例如,生物标志物的突变、扩增、拷贝数增加和/或表达(任选地包括表达水平));以及

[1384] (b)作为单一疗法或与另外的疗法或治疗剂联合向所述受试者施用治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

[1385] 本文还提供了一种治疗受试者的癌症的方法,其中所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)具有与所述癌症相关的生物标志物(例如,生物标志物的突变、扩增、拷贝数增加和/或表达(任选地包括表达水平)),所述方法包括作为单一疗法或与另外的疗法或治疗剂联合向所述受试者施用治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

[1386] 本文提供了一种治疗需要这种治疗的受试者中的癌症的,所述方法包括:

[1387] (a)检测与癌症相关的生物标志物(例如,对特定试剂敏感的标志物的突变、扩增、拷贝数增加和/或表达(任选地包括表达水平)(例如,HER2表达、ER表达、PR表达、叶酸受体表达));以及

[1388] (b)作为单一疗法或与另外的疗法或治疗剂联合向所述受试者施用治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

[1389] 本文还提供了一种治疗受试者的癌症的方法,其中所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、

(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)具有与所述癌症相关的生物标志物(例如,突变、扩增、拷贝数增加和/或对特定药剂的易感性标志物的表达(任选地包括表达水平)(例如,HER2表达、ER表达、PR表达、叶酸受体表达)),所述方法包括作为单一疗法或与另外的疗法或治疗剂联合向所述受试者施用治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

[1390] 本文提供了式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物用于治疗癌症例如本文所提供的任何癌症的用途。

[1391] 本文提供了式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物作为用于治疗癌症例如本文所提供的任何癌症的药物的用途。

[1392] 本文提供了式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症例如本文所提供的任何癌症的药物的用途。

[1393] 本文提供了式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物,其用作药物。本文还提供了式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物,其用作

用于治疗癌症例如本文所提供的任何癌症的药物。

[1394] 本文提供了式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物,其用于治疗癌症例如如本文所提供的任何癌症。

[1395] 如本文所用,"单一疗法"当涉及式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐时,意指式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐是在治疗周期期间向受试者施用的唯一治疗剂或疗法(例如抗癌剂或疗法)(例如,在治疗周期期间不向受试者施用另外的靶向治疗剂、抗癌剂、化疗剂或检查点抑制剂)。如本领域的普通技术人员所理解,单一疗法不排除用于治疗与癌症或治疗相关的副作用或一般症状的药物的共施用,所述副作用或一般症状诸如疼痛、皮疹、水肿、光过敏、瘙痒、皮肤变色、毛发变脆、脱发、指甲变脆、指甲破裂、指甲变色、表皮肿胀、疲劳、体重减轻、全身不适、呼吸急促、感染、贫血或胃肠道症状(包括恶心、腹泻和食欲不振)。

[1396] 如本文所用,"受试者先前接受过一种或多种癌症治疗剂或疗法"是指在前一治疗周期期间,受试者先前已被施用过不同于式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的一种或多种癌症治疗剂或疗法(例如,抗癌剂或疗法)。在一些实施方案中,受试者不能耐受先前施用的针对癌症的一种或多种治疗剂或疗法。在一些实施方案中,受试者对先前施用的针对癌症的一种或多种治疗剂或疗法无反应。在一些实施方案中,受试者对先前施用的针对癌症的一种或多种治疗剂或疗法的反应不充分。在一些实施方案中,受试者对先前施用的针对癌症的一种或多种治疗剂或疗法的反应已停止。在一些实施方案中,可以通过客观标准(例如,肿瘤体积,或通过诸如RECIST 1.1的标准)来确定无反应、反应不充分或反应停止。在一些实施方案中,可以由受试者的医生来确定无反应、反应不充分或反应停止。

[1397] 如本文所用,"受试者未接受关于癌症的治疗"意指受试者先前未接受针对癌症的一种或多种治疗剂或疗法的施用。

[1398] 对于本文所述的实体瘤中的任一种,实体瘤可以是原发性肿瘤或转移性(或继发

性)肿瘤。如本文所用,“原发性”肿瘤是定位于肿瘤开始生长的部位(即,肿瘤起源的部位)的那些肿瘤。如本文所用,“转移性”(或“继发性”)肿瘤是已经从原始肿瘤部位扩散至身体的其他部分的那些肿瘤。在一些实施方案中,转移性或继发性肿瘤是与原发性肿瘤类型相同的癌症。在一些实施方案中,转移性或继发性肿瘤与原发性肿瘤在遗传上不具同一性。

[1399] 在本文所述的方法或用途中的任一种的一些实施方案中,癌症是乳腺癌(例如,乳腺浸润性癌、乳腺浸润性导管癌)、中枢神经系统或周围神经系统组织癌症(例如,脑癌(例如,星形细胞瘤、胶质母细胞瘤、胶质瘤、少突星形细胞瘤))、内分泌或神经内分泌癌症(例如,肾上腺癌(例如,肾上腺皮质癌、神经母细胞瘤、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤)、I型和II型多发性神经内分泌肿瘤、甲状旁腺癌、垂体瘤、甲状腺癌(例如,乳头状甲状腺癌))、眼癌(例如,葡萄膜癌症(例如,葡萄膜黑素瘤))、胃肠道癌症(例如,肛门癌、胆管癌症(例如,胆管癌(例如,肝内胆管癌))、结直肠癌(例如,结肠腺癌、直肠腺癌、粘液腺癌、粘液癌)、食管癌(例如,食管腺癌)、胆囊癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、肝癌(例如,肝细胞癌、肝内胆管癌)、胰腺癌(例如,胰腺腺癌、胰腺胰岛细胞癌症)、小肠癌症或胃部癌症(例如,胃腺癌、胃印戒细胞癌))、泌尿生殖道癌症(例如,膀胱癌(例如,膀胱尿路上皮癌)、肾癌(例如,肾透明细胞癌、肾乳头状细胞癌、肾嫌色细胞)、前列腺癌(例如,前列腺腺癌)、睾丸癌症(例如,睾丸生殖细胞肿瘤)、或输尿管癌症)、妇科癌症(例如,宫颈癌(例如,宫颈鳞状细胞癌、宫颈腺癌、粘液癌)、卵巢癌(例如,浆液性卵巢癌、卵巢浆液性囊腺癌)、子宫癌症(例如,子宫癌肉瘤、子宫内膜样癌、子宫浆液性癌、子宫乳头状浆液性癌、子宫体子宫内膜癌)或外阴癌)、头颈癌(例如,耳部癌症(例如,中耳癌症)、头颈部鳞状细胞癌、鼻腔癌症、口腔癌症、咽部癌症(例如,下咽癌症、鼻咽癌症、口咽癌症)、血液学癌症(例如,白血病(例如,慢性嗜酸性粒细胞白血病(CEL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)(例如,费城染色体阳性ALL或T细胞ALL(T-ALL))、急性髓系白血病(AML)(例如,急性早幼粒细胞白血病(APL)、MPN后AML、骨髓增生异常综合征后(MDS后)AML、M6-AML(也称为纯红系白血病(PEL))、或M7-AML(也称为急性原巨核细胞白血病(AKML)))、慢性骨髓性白血病(CML))、淋巴瘤(例如,霍奇金淋巴瘤(例如,结节性淋巴细胞优势型霍奇金淋巴瘤(NLPHL))或非霍奇金淋巴瘤(例如,伯基特淋巴瘤(BL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、弥漫性组织细胞淋巴瘤(DHL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、血管内大B细胞淋巴瘤(IVLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、T细胞淋巴瘤(例如,间变性大T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤或外周T细胞淋巴瘤)))、原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化(例如,原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症后骨髓纤维化或真性红细胞增多症后骨髓纤维化)、骨髓增生异常综合征(MDS)(例如,M6MDS或M7 MDS)或骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤))、李-法美尼(Li-Fraumeni)肿瘤、肠系膜癌症(例如,网膜癌症、腹膜癌症)、胸膜癌症、呼吸道癌症(例如,喉部癌症、肺癌(例如,肺鳞状细胞癌、肺腺癌、恶性胸膜间皮瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌)、气管癌症)、肉瘤(例如,骨癌(例如,骨肉瘤、软骨肉瘤)或软组织肉瘤(尤因(Ewing)肉瘤、平滑肌肉瘤、粘液纤维肉瘤、横纹肌肉瘤))、皮肤癌(例如,黑素瘤或梅克尔(Merkel)细胞癌)、胸腺癌(例如,胸腺瘤)或它们的组合。

[1400] 在一些实施方案中,癌症是乳腺癌、胃肠道癌症(例如,胆管癌症(例如,胆管癌(例如,肝内胆管癌))、结直肠癌(CRC)、胃肠道间质瘤、或胰腺癌)、泌尿生殖道癌症(例如,膀胱癌(例如,膀胱尿路上皮癌)或肾癌)、妇科癌症(例如,宫颈癌、卵巢癌(例如,高分化浆液性

卵巢癌(HGSOC)、低分化浆液性卵巢癌(LGSOC))或子宫癌)、头颈癌(例如,头颈部鳞状细胞癌)、血液学癌症(例如,白血病(例如,急性淋巴细胞白血病(ALL)(例如,T-ALL)、急性髓系白血病(AML)(例如,APL、MPN后AML、MDS后AML、M6-AML或M7-AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL))、淋巴瘤(例如,滤泡性淋巴瘤(FL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、T细胞淋巴瘤(例如,间变性大T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤或外周T细胞淋巴瘤))或弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL))、原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化(例如,原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症后骨髓纤维化或真性红细胞增多症后骨髓纤维化)、或骨髓增生异常综合征(MDS)(例如,M6MDS或M7 MDS))、肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC)、肺鳞状细胞癌、或恶性胸膜间皮瘤(MPM))、神经母细胞瘤、肉瘤(例如,骨癌(例如,骨肉瘤、软骨肉瘤)或软组织肉瘤(尤因(Ewing)肉瘤、平滑肌肉瘤、粘液纤维肉瘤、横纹肌肉瘤))、或皮肤癌(例如,黑素瘤或梅克尔细胞癌)。

[1401] 在一些实施方案中,癌症是骨髓增生性赘生物(MPN)。在一些实施方案中,骨髓增生性赘生物是CEL、CML、CNL、原发性血小板增多症、真性红细胞增多症或骨髓纤维化(例如,原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症后骨髓纤维化或真性红细胞增多症后骨髓纤维化)。在一些实施方案中,MPN具有JAK2突变(例如,JAK2 V617F突变)。在一些实施方案中,MPN不具有JAK2突变。在一些实施方案中,癌症是低风险骨髓纤维化。在一些实施方案中,癌症是中风险(例如,中风险-1和/或中风险-2)或高风险骨髓纤维化(例如,原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症后骨髓纤维化或真性红细胞增多症后骨髓纤维化)。在一些实施方案中,癌症是具有JAK2突变(例如,JAK2 V617F突变)的中风险或高风险骨髓纤维化(例如,原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症后骨髓纤维化或真性红细胞增多症后骨髓纤维化)。在一些实施方案中,癌症是不具有JAK2V617F突变的中风险或高风险骨髓纤维化(例如,原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症后骨髓纤维化或真性红细胞增多症后骨髓纤维化)。在一些实施方案中,受试者的血小板计数小于50×10^9个/L。

[1402] 在一些实施方案中,癌症是真性红细胞增多症。在一些实施方案中,癌症是真性红细胞增多症,并且受试者对羟基脲的反应不充分或不耐受羟基脲。

[1403] 在一些实施方案中,癌症是MDS。在一些实施方案中,癌症是M6MDS。在一些实施方案中,癌症是M7 MDS。

[1404] 在一些实施方案中,癌症是T-ALL。在一些实施方案中,癌症是复发性/难治性T-ALL。

[1405] 在一些实施方案中,癌症是CRC(例如,Braf突变型CRC(例如,Braf V600E CRC)或KRas突变型CRC(例如,KRas G12C CRC或KRas G12D CRC))。

[1406] 在一些实施方案中,癌症是SCLC(例如,ASCL1亚型SCLC或NEUROD1亚型SCLC)。

[1407] 在一些实施方案中,癌症是NSCLC(例如,Braf突变型NSCLC(例如,Braf V600E NSCLC)、EGFR突变型NSCLC(例如,EGFR L858R NSCLC或EGFR外显子19缺失NSCLC)、MET突变型NSCLC(例如,MET外显子14缺失NSCLC、MET扩增的NSCLC)、KRas突变型NSCLC(例如,KRas G12C NSCLC))。

[1408] 在一些实施方案中,癌症是肺鳞状细胞癌。

[1409] 在一些实施方案中,癌症是恶性胸膜间皮瘤(例如,BAP1突变型恶性胸膜间皮瘤)。在一些实施方案中,癌症是恶性胸膜间皮瘤,并且式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)

或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法施用。

[1410] 在一些实施方案中,癌症是黑素瘤(例如,Braf突变型黑素瘤(例如,Braf V600E黑素瘤))。

[1411] 在一些实施方案中,癌症是乳腺癌(例如,HER2+乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2+乳腺癌、不具有ER表达的HER2+乳腺癌)、HER2阴性乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2阴性乳腺癌、不具有ER表达的HER2阴性乳腺癌)、HER2低乳腺癌、三阴性乳腺癌、激素受体阳性乳腺癌(ER+和/或PR+,HER2呈阳性或不呈阳性))。

[1412] 在一些实施方案中,癌症是淋巴瘤。在一些实施方案中,淋巴瘤是T细胞淋巴瘤(例如,间变性大T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤或外周T细胞淋巴瘤)。在一些实施方案中,淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤(例如,DLBCL、间变性大T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤或外周T细胞淋巴瘤)。在一些实施方案中,淋巴瘤是外周T细胞淋巴瘤。

[1413] 在一些实施方案中,癌症是白血病。在一些实施方案中,白血病是T细胞白血病(例如,T细胞ALL)。在一些实施方案中,癌症是MPN后白血病。在一些实施方案中,癌症是T细胞白血病(例如,T细胞ALL),并且式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法施用。

[1414] 在一些实施方案中,癌症是M6-AML。在一些实施方案中,M6-AML是MPN后AML。在一些实施方案中,M6-AML是骨髓增生异常综合征(MDS)后AML。在一些实施方案中,癌症是M6-AML,并且式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法施用。

[1415] 在一些实施方案中,癌症是M7-AML。在一些实施方案中,M7-AML是MPN后AML。在一些实施方案中,M7-AML是MDS后AML。在一些实施方案中,癌症是M7-AML,并且式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法施用。

[1416] 在一些实施方案中,癌症是头颈癌。

[1417] 在一些实施方案中,癌症是原发性血小板增多症。

[1418] 在一些实施方案中,癌症是真性红细胞增多症。

[1419] 在一些实施方案中,癌症是骨髓纤维化。在一些实施方案中,癌症是原发性骨髓纤维化。在一些实施方案中,癌症是原发性血小板增多症后骨髓纤维化。在一些实施方案中,癌症是真性红细胞增多症后骨髓纤维化。

[1420] 在一些实施方案中,癌症是MDS。在一些实施方案中,MDS是M6MDS。在一些实施方案中,MDS是M7 MDS。在一些实施方案中,癌症是MDS,并且式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法施用。

[1421] 在一些实施方案中,癌症是胰腺癌。

[1422] 在一些实施方案中,癌症是膀胱癌(例如,膀胱尿路上皮癌)。

[1423] 在一些实施方案中,癌症是卵巢癌(例如,BRCA1突变型卵巢癌或BRCA2突变型卵巢癌)。在一些实施方案中,癌症是HGSOC(例如,BRCA1突变型HGSOC或BRCA2突变型HGSOC)。

[1424] 在一些实施方案中,癌症是宫颈癌。

[1425] 在一些实施方案中,癌症是结直肠癌。

[1426] 在一些实施方案中,癌症是皮肤癌。在一些实施方案中,皮肤癌是黑素瘤。在一些实施方案中,癌症是梅克尔细胞癌。在一些实施方案中,癌症是梅克尔细胞癌,并且式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法施用。

[1427] 在一些实施方案中,癌症是神经母细胞瘤。

[1428] 在一些实施方案中,癌症是肝内胆管癌。

[1429] 在一些实施方案中,癌症是间充质癌症。在一些实施方案中,间充质癌症是间充质乳腺癌或间充质肾癌。

[1430] 在一些实施方案中,BCL-X_L拷贝数增加或BCL-X_L扩增可以在来自受试者的样品中检测(例如,检测来自受试者的样品中的BCL2L1基因的三个或更多个拷贝)。在一些实施方案中,所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物合物之前)患有具有BCL-X_L拷贝数增加或BCL-X_L扩增的癌症。

[1431] 在一些实施方案中,癌症具有BCL-X_L拷贝数增加。

[1432] 在一些实施方案中,癌症具有BCL-X_L扩增。

[1433] BCL-X_L与癌症的关系的非限制性示例可见于:Wilson,Wyndham H.等人The

Lancet Oncology 11.12(2010):1149-1159;Keitel,Ulrike等人Oncotarget 5.23(2014):11778;Chonghaile,Triona Ni等人Cancer Discovery4.9(2014):1074-1087;Zaanan,Aziz等人Journal of Biological Chemistry290.39(2015):23838-23849;Zhang,Haichao等人Molecular Cancer 14.1(2015):1-9;Soderquist,Ryan S.等人Nature Communications 9.1(2018):1-13;Stover,Elizabeth H.等人Molecular Cancer Research 17.11(2019):2281-2293;Concoran,R.B.等人Annals of Oncology(2019)30(suppl_5):v159-v193;Lakhani,Nehal J.等人Journal of Clinical Oncology(2020):3509-3509doi:10.1200/JCO.2020.38;He,Yonghan等人Journal of Hematology&Oncology13.1(2020):1-13;Grubb,Treg等人Clinical Cancer Research(2022)doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-0669;Joly,Florence等人Gynecologic Oncology165.1(2022):30-39;和Nanjo,Shigeki等人The Journal of Clinical Investigation(2022)doi:10.1172/JCI145099。

[1434] 在一些实施方案中,受试者先前已用另一种抗癌剂、化学治疗剂、放射疗法、手术、多激酶抑制剂或它们的组合治疗。

[1435] 本文提供了一种治疗需要这种治疗的受试者中的眼部疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者(例如,玻璃体内或局部)施用治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。在一些实施方案中,眼部疾病或病症是糖尿病性黄斑水肿。在一些实施方案中,眼部疾病或病症是年龄相关性黄斑变性。在一些实施方案中,眼部疾病或病症是糖尿病性视网膜病。参见,例如,Crespo-Garcia,Sergio等人Cell Metabolism 33.4(2021):818-832;Hassan,Jannah Waled和Ashay D.Bhatwadekar,Frontiers in Pharmacology 13(2022):896907。

[1436] 本文提供了式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物用于治疗眼部疾病或病症例如本文所提供的任何眼部疾病或病症的用途。

[1437] 本文提供了式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物作为用于治疗眼部疾病或病症例如本文所提供的任何眼部疾病或病症的药物的用途。

[1438] 本文提供了式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-

F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗眼部疾病或病症例如本文所提供的任何眼部疾病或病症的药物中的用途。

[1439] 本文还提供了式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物,其用作用于治疗眼部疾病或病症例如本文所提供的任何眼部疾病或病症的药物。

[1440] 本文提供了式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物,其用于治疗眼部疾病或病症例如本文所提供的任何眼部疾病或病症。

[1441] 本文还提供了一种治疗需要这种治疗的受试者中的纤维化疾病或病症和/或与衰老细胞相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。纤维化疾病或病症和/或与衰老细胞相关的疾病或病症的非限制性示例包括肺纤维化(例如,特发性肺纤维化、全身纤维化相关的肺部疾病、放射疗法相关的肺纤维化)、放射疗法相关的皮肤纤维化、肝纤维化、原发性硬化性胆管炎、糖尿病性黄斑水肿、年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病、地图样萎缩、缺血和再灌注损伤、心力衰竭、从急性心肌梗塞的恢复、肺动脉高压、炎性肠病、结肠炎、克罗恩(Crohn)病、糖尿病、老化性皮肤(包括光老化相关的色素沉着)、供体器官移植物存活和功能、干细胞移植物存活和功能、骨关节炎、从脊髓损伤的恢复、阿尔茨海默(Alzheimer)病、τ蛋白病、进行性核上性麻痹和年龄相关性神经衰退(例如,与神经血管耦合损伤相关)。参见,例如,Zhu,Y.I.等人Aging Cell 14.4(2015):644-658;Zhu,Y.I.等人Aging Cell 15.3(2016):428-435;Chang,Jianhui等人Nature Medicine 22.1(2016):78-83;Zhu,Yi等人Aging(Albany NY)9.3(2017):955;Lagares,David等人Science Translational Medicine 9.420(2017):eaal3765;Pan,Jin等人International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 99.2(2017):353-361;Bussian,Tyler J.等人Nature 562.7728(2018):578-582;Moncsek,Anja等人Hepatology 67.1(2018):247-259;van Willigenburg,Hester,Peter LJ de Keizer和Ron WF de Bruin.Pharmacological Research 130(2018):322-330;Walaszczyk,Anna等人Aging Cell 18.3(2019):e12945;Aguayo-Mazzucato,Cristina等人Cell Metabolism 30.1(2019):129-142;Sessions,Garrett A.等人The FASEB Journal 33.11(2019):12364;Gerdes,Erin O.Wissler等人

International Review of Neurobiology 155(2020):203-234;Sasaki,Motoko,Yasunori Sato和Yasuni Nakanuma.Journal of Autoimmunity 107(2020):102377;Yabluchanskiy,Andriy等人Geroscience 42(2020):409-428;Dookun,Emily等人Aging Cell 19.10(2020):e13249;Jia,Kangni等人Journal of Cardiovascular Pharmacology 76.4(2020):452-460;Sierra-Ramirez,Arantzazu等人Aging(Albany NY)12.12(2020):11337;Yang,Hao等人Aging(Albany NY)12.13(2020):12750;Lawrie,Allan和Sheila E.Francis.The Journal of Clinical Investigation 131.11(2021):e149721;Paramos-de-Carvalho,Diogo等人Cell Reports 36.1(2021):109334;Tarantini,Stefano等人GeroScience 43.5(2021):2427-2440;Park,Ji Hee等人The British Journal of Dermatology(2021);Fielder,Edward等人ELife 11(2022):e75492;Suzuki,Keiji等人Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis 876(2022):503448;He,An等人American Journal of Transplantation 22.11(2022):2529-2547;Johnson,Laura A.等人Inflammatory Bowel Diseases 28.2(2022):161-175;Miura,Yugo等人Stem Cell Research&Therapy 13.1(2022):222;Cooley,Joseph C.等人JCI Insight 8.3(2023):e163762.Watanabe,Yusuke等人Hepatology Research 53(2023):460-472;和Takaya,Kento等人,Rejuvenation Research 26.1(2023):9-20。

[1442] 本文提供了式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物用于治疗纤维化疾病或病症和/或与衰老细胞相关的疾病或病症例如本文所提供的任何纤维化疾病或病症和/或与衰老细胞相关的疾病或病症的用途。

[1443] 本文提供了式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物作为用于治疗纤维化疾病或病症和/或与衰老细胞相关的疾病或病症例如本文所提供的任何纤维化疾病或病症和/或与衰老细胞相关的疾病或病症的药物的用途。

[1444] 本文提供了式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗纤维化疾病或病症和/或与衰老细胞相关的疾病或病症例如本文所提供的任何纤维化疾病或病症和/或与衰老细胞相关的疾病或病症的药物中的用途。

[1445] 本文还提供了式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-

Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物,其用作用于治疗纤维化疾病或病症和/或与衰老细胞相关的疾病或病症例如本文所提供的任何纤维化疾病或病症和/或与衰老细胞相关的疾病或病症的药物。

[1446] 本文提供了式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物,其用于治疗纤维化疾病或病症和/或与衰老细胞相关的疾病或病症例如本文所提供的任何纤维化疾病或病症和/或与衰老细胞相关的疾病或病症。

[1447] 还提供了调节(例如降低)细胞中的BCL-X_L蛋白质活性的方法,所述方法包括使细胞与有效的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐接触。在一些实施方案中,接触是体外的。在一些实施方案中,接触是体内的。在一些实施方案中,接触在体内进行,其中所述方法包括向受试者施用有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,细胞是癌细胞。在一些实施方案中,细胞是哺乳动物细胞。在一些实施方案中,细胞是哺乳动物癌细胞。在一些实施方案中,癌细胞是如本文所述的任何癌症。

[1448] 如本文所用,术语“接触”是指使体外系统或体内系统中的指示部分在一起。例如,使细胞与本文提供的化合物“接触”包括将本文提供的化合物在体外或体内施用于细胞,包括例如将本文提供的化合物引入含有细胞(例如,在培养物中生长或来源于患者)、类器官或生物体(例如,动物(例如,荷瘤动物)或人)的样品中。

[1449] 还提供了调节(例如降低)细胞中的BCL-X_L蛋白质水平的方法,所述方法包括使细胞与式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐接触。在一些实施方案中,与没有接触式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、

(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的细胞相比,BCL-X_L蛋白质水平降低至少30%(例如至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%)。在一些实施方案中,接触是体外的。在一些实施方案中,接触是体内的。在一些实施方案中,接触在体内进行,其中所述方法包括对具有BCL-X_L蛋白质的受试者施用有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,细胞是癌细胞。在一些实施方案中,细胞是哺乳动物细胞。在一些实施方案中,细胞是哺乳动物癌细胞。在一些实施方案中,癌细胞是如本文所述的任何癌症。

[1450] 还提供了一种诱导细胞中的BCL-X_L蛋白质蛋白质遍在蛋白质化的方法,所述方法包括使细胞与式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐接触。在一些实施方案中,接触是体外的。在一些实施方案中,接触是体内的。在一些实施方案中,接触在体内进行,其中所述方法包括对具有BCL-X_L蛋白质的受试者施用有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,细胞是癌细胞。在一些实施方案中,细胞是哺乳动物细胞。在一些实施方案中,细胞是哺乳动物癌细胞。在一些实施方案中,癌细胞是如本文所述的任何癌症。

[1451] 还提供了一种在细胞中形成三元复合物的方法,所述三元复合物包含BCL-X_L蛋白质、式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,以及CRBN蛋白质或其片段,所述方法包括使细胞与式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐接触。在一些实施方案中,接触是体外的。在一些实施方案中,接触是体内的。在一些实施方案中,接触在体内进行,其中所述

方法包括对具有BCL-X_L蛋白质的受试者施用有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,细胞是癌细胞。在一些实施方案中,细胞是哺乳动物细胞。在一些实施方案中,细胞是哺乳动物癌细胞。在一些实施方案中,癌细胞是如本文所述的任何癌症。

[1452] 本文还提供了一种体外或体内抑制细胞增殖的方法,所述方法包括使细胞与有效量的本文所定义的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[1453] 本文还提供了一种体外或体内增加细胞死亡的方法,所述方法包括使细胞与有效量的本文所定义的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物接触。本文还提供了一种增加受试者中的肿瘤细胞死亡的方法。所述方法包括以能够有效增加肿瘤细胞死亡的量向所述受试者施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐。

[1454] 当用作药物时,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的盐可以本文所述的药物组合物的形式施用。

[1455] 本文还提供了一种在哺乳动物细胞中诱导BCL-X_L蛋白质降解的方法,所述方法包括使哺乳动物细胞与有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[1456] 本文还提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

[1457] 将治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法或与第一抗癌剂联合向已被施用过一个或多个剂量的所述第一抗癌剂一段时间的受试者施用。

[1458] 本文还提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

[1459] (a)将一个或多个剂量的第一抗癌剂施用于受试者一段时间;以及

[1460] (b)在(a)之后,将治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法或与第一抗癌剂联合向受试者施用。

[1461] 本文还提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

[1462] (a)将一个或多个剂量的第一抗癌剂施用于受试者一段时间;以及

[1463] (b)在(a)之后,将治疗有效量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法或与第二抗癌剂联合向受试者施用。

[1464] 组合

[1465] 在本文所述的任何适应症中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐可以用作单一疗法。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐可以在施用另外的治疗剂或另外的疗法之前使用。例如,可以向有需要的受试者施用一个或多个剂量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐一段时间,然后进行至少部分切除肿瘤。在

一些实施方案中,在至少部分切除肿瘤之前,用一个或多个剂量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐进行治疗减小了肿瘤的大小(例如肿瘤负荷)。

[1466] 在一些实施方案中,可以在一轮或多轮放射治疗的情况下向有需要的受试者施用一个或多个剂量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐一段时间。在一些实施方案中,在一轮或多轮放射治疗之前,用一个或多个剂量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐进行治疗减小了肿瘤的大小(例如肿瘤负荷)。

[1467] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐与治疗有效量的至少一种选自一种或多种另外的疗法或治疗(例如,化学治疗)剂的另外的治疗剂联合施用。

[1468] 另外的疗法和治疗剂的非限制性示例包括:RAS途径靶向治疗剂(例如,Ras/RAF/MEK/PI3K途径抑制剂、(例如,Ras抑制剂(例如,KRas抑制剂)、KRas靶向治疗剂、SOS1抑制剂、SOS1/Ras蛋白质-蛋白质相互作用抑制剂、SHP2抑制剂、PI3K-AKT-mTOR途径抑制剂))、激酶靶向治疗剂(例如,MEK抑制剂、ERK抑制剂、Raf抑制剂(例如,BRaf抑制剂)、PI3K抑制剂、Abl抑制剂(例如,BCR-Abl抑制剂)、ALK抑制剂、AKT抑制剂、AURKA抑制剂、mTOR抑制剂、CDK2抑制剂、CDK4/5抑制剂、CDK4/6抑制剂、CDK7抑制剂、CDK9抑制剂、MET(也称为cMET)抑制剂、FAK抑制剂、FGFR1抑制剂、FGFR2抑制剂、FGFR3抑制剂、FGFR4抑制剂、ErbB家族抑制剂(例如,EGFR抑制剂、抗EGFR抗体或抗EGFR抗体-药物缀合物、HER2抑制剂、抗HER2抗体或利用抗HER2抗体的生物制剂)、JAK抑制剂(例如,具有针对JAK1、JAK2和/或JAK1/2的活性的JAK抑制剂)、Src抑制剂、VEGFR抑制剂)、LSD1抑制剂、EZH2抑制剂、BET抑制剂、STING激动剂、端粒酶抑制剂、mTORC1抑制剂、YAP抑制剂、蛋白酶体抑制剂、法呢基转移酶抑制剂、Hif2α抑制剂、HSP90抑制剂、PTEN抑制剂、PARP抑制剂、信号转导途径抑制剂、检查点抑制剂、细胞凋亡途径的调节剂(例如,BCL-2抑制剂)、化学治疗剂、血管发生靶向疗法、免疫靶向剂(包括免疫调节性酰亚胺药物(有时称为“IMiD”或“CELMoD”))和免疫疗法(例如,抗PD1疗法

或抗PD-L1疗法)和放射疗法。

[1469] 如本文所用,生物类似物抗体是指与参考抗体相比具有相同一级氨基酸序列并且任选地与参考抗体(例如,不同的糖型)相比在翻译后修饰(例如,糖基化和/或磷酸化)方面可具有可检测的差异的抗体或抗原结合片段。

[1470] 在一些实施方案中,另外的疗法或治疗剂是Abl抑制剂(例如,BCR-Abl抑制剂)、ALK抑制剂、AURKA抑制剂、BCL-2抑制剂、Braf抑制剂、CDK2抑制剂、CDK4/6抑制剂、CDK7抑制剂、CDK9抑制剂、EGFR抑制剂、抗EGFR抗体或抗EGFR抗体-药物缀合物、ERK抑制剂、EZH2抑制剂、FGFR1抑制剂、FGFR2抑制剂、FGFR3抑制剂、FGFR4抑制剂、HER2抑制剂、抗HER2抗体或抗HER2抗体-药物缀合物、JAK抑制剂、KRas抑制剂、MEK抑制剂、MET抑制剂、Hif2α抑制剂、PARP抑制剂、VEGFR抑制剂、LSD1抑制剂、BET抑制剂、STING激动剂、端粒酶抑制剂、TORC1/2抑制剂、免疫调节性酰亚胺药物、免疫疗法(例如,PD-1抑制剂(例如,抗PD1疗法)、PD-L1抑制剂(例如,抗PD-L1疗法))、化学疗法、放射疗法或它们的组合。

[1471] 在一些实施方案中,另外的疗法或治疗剂是Abl降解剂(例如,BCR-Abl降解剂)、ALK降解剂、AURKA降解剂、BCL-2降解剂、BRaf降解剂、CDK2降解剂、CDK4/6降解剂、CDK7降解剂、CDK9降解剂、EGFR降解剂、ERK降解剂、EZH2降解剂、FGFR1降解剂、FGFR2降解剂、FGFR3降解剂、FGFR4降解剂、HER2降解剂、JAK2降解剂、KRas降解剂、MEK降解剂、MET降解剂、Hif2α降解剂、PARP降解剂、VEGFR降解剂、LSD1降解剂、BET降解剂、端粒酶降解剂、TORC1/2降解剂、免疫调节性酰亚胺药物、免疫疗法(例如,抗PD1疗法或抗PD-L1疗法)、化学疗法、放射疗法或它们的组合。

[1472] 在一些实施方案中,Abl抑制剂(例如,BCR-Abl抑制剂)是阿西米尼(asciminib)(例如,盐酸阿西米尼)、巴非替尼(bafetinib)、博舒替尼(bosutinib)(例如,博舒替尼一水合物)、达鲁舍替(danusertib)、达沙替尼(dasatinib)(例如,达沙替尼一水合物)、氟马替尼(flumatinib)(例如,甲磺酸氟马替尼)、伊马替尼(imatinib)(例如,甲磺酸伊马替尼)、尼洛替尼(nilotinib)(例如,一氯化尼洛替尼一水合物)、奥雷巴替尼(olverembatinib)(例如,甲磺酸奥雷巴替尼)、普纳替尼(ponatinib)(例如,盐酸普纳替尼)、拉多替尼(radotinib)(例如,二盐酸拉多替尼)、罗塞替尼(ruserontinib)、凡德他尼(vandetanib)、AN-019、AT-9283、IkT-148009、NPB-001-056或它们的组合。

[1473] 在一些实施方案中,ALK抑制剂是阿来替尼(alectinib)(例如,盐酸阿雷替尼)、布格替尼(brigatinib)、色瑞替尼(ceritinib)、克唑替尼(crizotinib)、恩沙替尼(ensartinib)(例如,盐酸恩沙替尼)、恩曲替尼(entrectinib)、菲瑞色替(fidrisertib)、劳拉替尼(lorlatinib)、TQ-B-3101、TQ-B-3139或它们的组合。在一些实施方案中,ALK抑制剂是阿来替尼(alectinib)(例如,盐酸阿雷替尼)、布格替尼(brigatinib)、色瑞替尼(ceritinib)、克唑替尼(crizotinib)、恩沙替尼(ensartinib)(例如,盐酸恩沙替尼)、菲瑞色替(fidrisertib)、劳拉替尼(lorlatinib)、TQ-B-3101、TQ-B-3139或它们的组合。

[1474] 在一些实施方案中,AURKA抑制剂是阿立塞替(alisertib)、达鲁舍替(danusertib)、伊洛色替(ilorasertib)、替能格替尼(tinengotinib)、AT-9283、BI-811283、ENMD-2076或它们的组合。

[1475] 在一些实施方案中,BCL-2抑制剂是lisaftoclax、那维托克(navitoclax)、obatoclax、维奈妥拉(venetoclax)、奥利默森(oblimersen)(例如,奥利默森钠)、贝克拉诺

森(beclanorsen)、AZD-0466、BGB-11417、UBX-1325(或其磷酸盐前药)、UBX-1967(或其磷酸盐前药)、ZN-d5或它们的组合。

[1476] 在一些实施方案中,癌症是肺癌(例如,SCLC),并且另外的疗法或治疗剂是BCL-2抑制剂(例如,lisaftoclax、那维托克、obatoclax、维奈妥拉、奥利默森(例如,奥利默森钠)、贝克拉诺森、AZD-0466、BGB-11417、UBX-1325(或其磷酸盐前药)、UBX-1967(或其磷酸盐前药)或ZN-d5)。在一些实施方案中,癌症是肺癌(例如,SCLC),并且另外的疗法或治疗剂是维奈妥拉。

[1477] 在一些实施方案中,癌症是非霍奇金淋巴瘤,并且另外的疗法或治疗剂是BCL-2抑制剂(例如,lisaftoclax、那维托克、obatoclax、维奈妥拉、奥利默森(例如,奥利默森钠)、贝克拉诺森、AZD-0466、BGB-11417、UBX-1325(或其磷酸盐前药)、UBX-1967(或其磷酸盐前药)或ZN-d5)。在一些实施方案中,癌症是非霍奇金淋巴瘤,并且另外的疗法或治疗剂是维奈妥拉。

[1478] 在一些实施方案中,BRaf抑制剂是阿伏托美替尼(avutometinib)(RO5126766)、达拉非尼(dabrafenib)(例如,甲磺酸达拉非尼、GSK2118436)、康奈非尼(encorafenib)(例如,BRAFTOVI™、LGX818)、那波拉非尼(naporafenib)(LXH254)、索拉非尼(sorafenib)(例如,甲苯磺酸索拉非尼)、威罗非尼(vemurafenib)(例如,ZELBORAF®、RO5185426)、ARQ-736、AZ304、BMS-908662(XL281)、C17071479-F、CHIR-265(RAF265)、FORE-8394(PLX-8394)、GDC-0879、GDC-5573(HM95573)、HLX-208、PLX-3603、PLX-4720或它们的组合。

[1479] 在一些实施方案中,BRaf V600E突变可以在来自受试者的样品中检测(例如,检测具有对应于BRaf蛋白中的V600E突变的突变的BRAF基因和/或检测具有V600E突变的BRaf蛋白)。在一些实施方案中,所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)患有具有BRaf V600E突变的癌症。

[1480] 在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型CRC(例如,BRaf V600E突变型CRC),并且另外的疗法或治疗剂是BRaf抑制剂(例如,阿伏托美替尼(RO5126766)、达拉非尼(例如,甲磺酸达拉非尼、GSK2118436)、康奈非尼(例如,BRAFTOVI™、LGX818)、那波拉非尼(LXH254)、索拉非尼(例如,甲苯磺酸索拉非尼)、威罗非尼(例如,ZELBORAF®、RO5185426)、ARQ-736、AZ304、BMS-908662(XL281)、C17071479-F、CHIR-265(RAF265)、FORE-8394(PLX-8394)、GDC-0879、GDC-5573(HM95573)、HLX-208、PLX-3603或PLX-4720)。在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型CRC(例如,BRaf V600E突变型CRC),并且另外的疗法或治疗剂是BRaf抑制剂(例如,阿伏托美替尼(RO5126766)、达拉非尼(例如,甲磺酸达拉非尼、GSK2118436)、康奈非尼(例如,BRAFTOVI™、LGX818)、那波拉非尼(LXH254)、索拉非尼(例如,甲苯磺酸索拉非尼)、威罗非尼(例如,ZELBORAF®、RO5185426)、ARQ-736、AZ304、BMS-908662(XL281)、C17071479-F、CHIR-265(RAF265)、FORE-8394(PLX-8394)、GDC-0879、GDC-5573(HM95573)、HLX-208、PLX-3603或PLX-4720)以及抗EGFR抗体或抗EGFR抗体-药物缀合物(例如,埃万妥

单抗(amivantamab)(例如,amivantamab-vmjw或其生物类似物)、西妥昔单抗(例如,ERBITUX®(西妥昔单抗)或其生物类似物(例如,CMAB-009、CPGJ-602或KL-140))、沙西妥昔单抗(cetuximab sarotalocan)(AKALUX®(沙西妥昔单抗)或其生物类似物)、德帕妥珠单抗(depatuxizumab)、度戈妥珠单抗(duligotuzumab)、伏妥昔单抗(futuximab)、英加妥珠单抗(imgatuzumab)、扎妥昔单抗(modotuximab)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)(例如,PORTRAZZA®(耐昔妥珠单抗)或其生物类似物)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)(例如,BIOMAb EGFR®(尼妥珠单抗)或其生物类似物)、帕尼单抗(panitumumab)(例如,VECTIBIX®(帕尼单抗)或其生物类似物)、托木妥昔单抗(tomuzotuximab)、扎芦木单抗(zalutumumab)、EMD-55900、EMD-82633、GC-1118、HLX-07、ICR-62、SCT-200、SI-B-001、TAS-0313或它们的生物类似物)。在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型CRC(例如,BRaf V600E突变型CRC),并且另外的疗法或治疗剂是BRaf抑制剂(例如,阿伏托美替尼(RO5126766)、达拉非尼(例如,甲磺酸达拉非尼、GSK2118436)、康奈非尼(例如,BRAFTOVI™、LGX818)、那波拉非尼(LXH254)、索拉非尼(例如,甲苯磺酸索拉非尼)、威罗非尼(例如,ZELBORAF®、RO5185426)、ARQ-736、AZ304、BMS-908662(XL281)、C17071479-F、CHIR-265(RAF265)、FORE-8394(PLX-8394)、GDC-0879、GDC-5573(HM95573)、HLX-208、PLX-3603或PLX-4720)和西妥昔单抗(例如,ERBITUX®(西妥昔单抗)或其生物类似物(例如,CMAB-009、CPGJ-602或KL-140))。在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型CRC(例如,BRaf V600E突变型CRC),并且另外的疗法或治疗剂是BRaf抑制剂(例如,阿伏托美替尼(RO5126766)、达拉非尼(例如,甲磺酸达拉非尼、GSK2118436)、康奈非尼(例如,BRAFTOVI™、LGX818)、那波拉非尼(LXH254)、索拉非尼(例如,甲苯磺酸索拉非尼)、威罗非尼(例如,ZELBORAF®、RO5185426)、ARQ-736、AZ304、BMS-908662(XL281)、C17071479-F、CHIR-265(RAF265)、FORE-8394(PLX-8394)、GDC-0879、GDC-5573(HM95573)、HLX-208、PLX-3603或PLX-4720)和帕尼单抗(例如,VECTIBIX®(帕尼单抗)或其生物类似物)。在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型CRC(例如,BRaf V600E突变型CRC),并且另外的疗法或治疗剂是达拉菲尼(例如,甲磺酸达拉菲尼、GSK2118436)、康奈非尼(例如,BRAFTOVI™、LGX818)或威罗非尼(例如,ZELBORAF®、RO5185426)和西妥昔单抗(例如,ERBITUX®(西妥昔单抗)或其生物类似物(例如,CMAB-009、CPGJ-602或KL-140))。在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型CRC(例如,BRaf V600E突变型CRC),并且另外的疗法或治疗剂是达拉菲尼(例如,甲磺酸达拉菲尼、GSK2118436)、康奈非尼(例如,BRAFTOVI™、LGX818)或威罗非尼(例如,ZELBORAF®、RO5185426)和帕尼单抗(例如,VECTIBIX®(帕尼单抗)或其生物类似物)。在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型CRC(例如,BRaf V600E突变型CRC),并且另外的疗法或治疗剂是达拉菲尼(例如,甲磺酸达拉菲尼、GSK2118436)和西妥昔单抗(例如,ERBITUX®(西妥昔单抗)或其生物类似物(例如,CMAB-009、CPGJ-602或KL-140))。在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型CRC(例如,BRaf V600E突变型CRC),并且另外的疗法或治疗剂是达拉菲尼(例如,甲磺酸达拉菲尼、GSK2118436)和帕尼单抗(例如,VECTIBIX®(帕尼单抗)或其生物类似物)。

[1481] 在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型NSCLC(例如,BRaf V600E突变型NSCLC),并且另外的疗法或治疗剂是BRaf抑制剂(例如,阿伏托美替尼(RO5126766)、达拉非尼(例如,甲磺酸达拉非尼、GSK2118436)、康奈非尼(例如,BRAFTOVI™、LGX818)、那波拉非尼(LXH254)、索拉非尼(例如,甲苯磺酸索拉非尼)、威罗非尼(例如,ZELBORAF®、RO5185426)、ARQ-736、AZ304、BMS-908662(XL281)、C17071479-F、CHIR-265(RAF265)、FORE-8394(PLX-8394)、GDC-0879、GDC-5573(HM95573)、HLX-208、PLX-3603或PLX-4720)和MEK抑制剂(例如,阿伏托美替尼、比美替尼(binimetinib)、考比替尼(cobimetinib)(例如,延胡索酸考比替尼)、米达美替尼(mirdametinib)、匹马赛替(pimasertib)、瑞法替尼(refametinib)、司美替尼(selumetinib)(例如,硫酸司美替尼)、曲美替尼(trametinib)(例如,曲美替尼二甲基亚砜)、扎普诺美替尼(zapnometinib)、FCN-159、GSK-1120212、NFX-179或TAK-733)。在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型NSCLC(例如,BRaf V600E突变型NSCLC),并且另外的疗法或治疗剂是达拉菲尼(例如,甲磺酸达拉菲尼、GSK2118436)、康奈非尼(例如,BRAFTOVI™、LGX818)或威罗非尼(例如,ZELBORAF®、RO5185426)和比美替尼、考比替尼(例如,延胡索酸考比替尼)、司美替尼(例如,硫酸司美替尼)或曲美替尼(例如,曲美替尼二甲基亚砜)。在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型NSCLC(例如,BRaf V600E突变型NSCLC),并且另外的疗法或治疗剂是达拉菲尼(例如,甲磺酸达拉菲尼、GSK2118436)和曲美替尼(例如,曲美替尼二甲基亚砜)。在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型NSCLC(例如,BRaf V600E突变型NSCLC),并且另外的疗法或治疗剂是威罗非尼(例如,ZELBORAF®、RO5185426)和考比替尼(例如,延胡索酸考比替尼)。在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型NSCLC(例如,BRaf V600E突变型NSCLC),并且另外的疗法或治疗剂是康奈非尼(例如,BRAFTOVI™、LGX818)和比美替尼。

[1482] 在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型黑素瘤(例如,BRaf V600E突变型黑素瘤),并且另外的疗法或治疗剂是BRaf抑制剂(例如,阿伏托美替尼(RO5126766)、达拉非尼(例如,甲磺酸达拉非尼、GSK2118436)、康奈非尼(例如,BRAFTOVI™、LGX818)、那波拉非尼(LXH254)、索拉非尼(例如,甲苯磺酸索拉非尼)、威罗非尼(例如,ZELBORAF®、RO5185426)、ARQ-736、AZ304、BMS-908662(XL281)、C17071479-F、CHIR-265(RAF265)、FORE-8394(PLX-8394)、GDC-0879、GDC-5573(HM95573)、HLX-208、PLX-3603或PLX-4720)。在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型黑素瘤(例如,BRaf V600E突变型黑素瘤),并且另外的疗法或治疗剂是BRaf抑制剂(例如,阿伏托美替尼(RO5126766)、达拉非尼(例如,甲磺酸达拉非尼、GSK2118436)、康奈非尼(例如,BRAFTOVI™、LGX818)、那波拉非尼(LXH254)、索拉非尼(例如,甲苯磺酸索拉非尼)、威罗非尼(例如,ZELBORAF®、RO5185426)、ARQ-736、AZ304、BMS-908662(XL281)、C17071479-F、CHIR-265(RAF265)、FORE-8394(PLX-8394)、GDC-0879、GDC-5573(HM95573)、HLX-208、PLX-3603或PLX-4720)和MEK抑制剂(例如,阿伏托美替尼、比美替尼(binimetinib)、考比替尼(cobimetinib)(例如,延胡索酸考比替尼)、米达美替尼(mirdametinib)、匹马赛替(pimasertib)、瑞法替尼(refametinib)、司美替尼(selumetinib)(例如,硫酸司美替尼)、曲美替尼(trametinib)(例如,曲美替尼二甲基亚砜)、扎普诺美替尼(zapnometinib)、FCN-159、GSK-1120212、NFX-179或TAK-733)。在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型黑素瘤(例如,BRaf V600E突变型黑素瘤),并且另外的疗法或

治疗剂是达拉菲尼(例如,甲磺酸达拉菲尼、GSK2118436)、康奈非尼(例如,BRAFTOVI™、LGX818)或威罗非尼(例如,ZELBORAF®、RO5185426)和比美替尼、考比替尼(例如,延胡索酸考比替尼)、司美替尼(例如,硫酸司美替尼)或曲美替尼(例如,曲美替尼二甲基亚砜)。在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型黑素瘤(例如,BRaf V600E突变型黑素瘤),并且另外的疗法或治疗剂是达拉菲尼(例如,甲磺酸达拉菲尼、GSK2118436)和曲美替尼(例如,曲美替尼二甲基亚砜)。在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型黑素瘤(例如,BRaf V600E突变型黑素瘤),并且另外的疗法或治疗剂是威罗非尼(例如,ZELBORAF®、RO5185426)和考比替尼(例如,延胡索酸考比替尼)。在一些实施方案中,癌症是BRaf突变型黑素瘤(例如,BRaf V600E突变型黑素瘤),并且另外的疗法或治疗剂是康奈非尼(例如,BRAFTOVI™、LGX818)和比美替尼。在一些此类实施方案中,受试者先前用免疫疗法治疗。

[1483] 在一些实施方案中,CDK2抑制剂是ebvaciclib、fadraciclib、米尔西利(milciclib)、帕立替尼(pacritinib)(例如,帕立替尼柠檬酸盐)、roniciclib、roscovitine、BLU-222、NUV-422、PF-07104091、TQB-3616或它们的组合。

[1484] 在一些实施方案中,CDK4/6抑制剂是阿贝西利(abemaciclib)、吡罗西尼(birociclib)、达尔西利(dalpiciclib)、来罗西利(lerociclib)、米尔西利(milciclib)、帕布昔利布(palbociclib)、瑞博西利(ribociclib)(例如,琥珀酸瑞博西利)、里维西利(riviciclib)、roniciclib、曲拉西利(trilaciclib)(例如,二盐酸曲拉西利)、FCN-437、TQB-3616或它们的组合。

[1485] 在一些实施方案中,CDK7抑制剂是米尔西利、roscovitine、samuraciclib或它们的组合。

[1486] 在一些实施方案中,CDK9抑制剂是fadraciclib、里维西利、roniciclib、roscovitine、佐替拉昔利(zotiraciclib)、AZD-4573、KB-0742或它们的组合。

[1487] 在一些实施方案中,EGFR抑制剂是艾维替尼(abivertinib)、阿法替尼(afatinib)(例如,二马来酸阿法替尼)、艾氟替尼(alflutinib)(例如,甲磺酸艾氟替尼)、阿美替尼(almonertinib)(例如,甲磺酸阿美替尼)、贝福替尼(befotertinib)、布格替尼(brigatinib)、卡奈替尼(canertinib)、达克替尼(dacomitinib)(例如,达克替尼一水合物)、多韦替尼(dovitinib)、厄洛替尼(erlotinib)(例如,盐酸厄洛替尼)、吉非替尼(gefitinib)、埃克替尼(icotinib)、拉帕替尼(lapatinib)(例如,二甲苯磺酸拉帕替尼一水合物)、拉罗替尼(larotinib)、拉泽替尼(lazertinib)、利莫替尼(limertinib)、莫博赛替尼(mobocertinib)(例如,琥珀酸莫博赛替尼)、那扎替尼(nazartinib)、来那替尼(neratinib)(例如,马来酸来那替尼)、奥莫替尼(olmutinib)、奥希替尼(osimertinib)(例如,甲磺酸奥希替尼)、培利替尼(pelitinib)、波奇替尼(poziotinib)、吡咯替尼(pyrotinib)(例如,马来酸吡咯替尼)、罗塞替尼(ruserontinib)(SKLB-1028)、沙普替尼(sapitinib)、舒沃替尼(sunvozertinib)、特伐替尼(tesevatinib)、凡德他尼(vandetanib)、瓦尼替尼(varlitinib)、佐利替尼(zorifertinib)、BIBW-2948、BPI-7711、HA-121-28、SH-1028、抗EGFR抗体或抗EGFR抗体-药物缀合物或它们的组合。

[1488] 在一些实施方案中,抗EGFR抗体或抗EGFR抗体-药物缀合物是埃万妥单抗(例如,amivantamab-vmjw或其生物类似物)、西妥昔单抗(例如,ERBITUX®(西妥昔单抗)或其

生物类似物(例如,CMAB-009、CPGJ-602或KL-140))、沙西妥昔单抗(AKALUX® (沙西妥昔单抗)或其生物类似物)、德帕妥珠单抗、度戈妥珠单抗、伏妥昔单抗、英加妥珠单抗、扎妥昔单抗、耐昔妥珠单抗(例如,PORTRAZZA® (耐昔妥珠单抗)或其生物类似物)、尼妥珠单抗(例如,BIOMAb EGFR® (尼妥珠单抗)或其生物类似物)、帕尼单抗(例如,VECTIBIX® (帕尼单抗)或其生物类似物)、托木妥昔单抗、扎芦木单抗、EMD-55900、EMD-82633、GC-1118、HLX-07、ICR-62、SCT-200、SI-B-001、TAS-0313、它们的生物类似物或它们的组合。在一些实施方案中,抗EGFR抗体或抗EGFR抗体-药物缀合物是埃万妥单抗(例如,amivantamab-vmjw或其生物类似物)、西妥昔单抗(例如,ERBITUX® (西妥昔单抗)或其生物类似物(例如,CMAB-009、CPGJ-602或KL-140))、沙西妥昔单抗(AKALUX® (沙西妥昔单抗)或其生物类似物)、德帕妥珠单抗、度戈妥珠单抗、伏妥昔单抗、英加妥珠单抗、扎妥昔单抗、耐昔妥珠单抗(例如,PORTRAZZA® (耐昔妥珠单抗)或其生物类似物)、尼妥珠单抗(例如,BIOMAb EGFR® (尼妥珠单抗)或其生物类似物)、帕尼单抗(例如,VECTIBIX® (帕尼单抗)或其生物类似物)、托木妥昔单抗、扎芦木单抗、EMD-55900、EMD-82633、GC-1118、HLX-07、ICR-62、SCT-200、SI-B-001、它们的生物类似物或它们的组合。

[1489] 在一些实施方案中,EGFR突变(例如,EGFR外显子19缺失或EGFR L858R突变(有或没有EGFR T790M突变))可以在来自受试者的样品中检测(例如,检测具有突变的EGFR基因(例如,对应于EGFR蛋白中的EGFR外显子19缺失或EGFR L858R突变(有或没有EGFR T790M突变)的突变)和/或检测具有突变的EGFR蛋白(例如,EGFR外显子19缺失或EGFR L858R突变(有或没有EGFR T790M突变)))。在一些实施方案中,所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)患有具有EGFR突变(例如,EGFR外显子19缺失或EGFR L858R突变(有或没有EGFR T790M突变))的癌症。

[1490] 在一些实施方案中,癌症是EGFR突变型NSCLC(例如,EGFR外显子19缺失NSCLC或EGFR L858R(有或没有T790M)突变型NCLC),并且另外的疗法或治疗剂是EGFR抑制剂(例如,艾维替尼、阿法替尼(例如,二马来酸阿法替尼)、艾氟替尼(例如,甲磺酸艾氟替尼)、阿美替尼(例如,甲磺酸阿美替尼)、贝福替尼、布格替尼、卡奈替尼、达克替尼(例如,达克替尼一水合物)、多韦替尼、厄洛替尼(例如,盐酸厄洛替尼)、吉非替尼、埃克替尼、拉帕替尼(例如,二甲苯磺酸拉帕替尼一水合物)、拉罗替尼、拉泽替尼、利莫替尼、莫博赛替尼(例如,琥珀酸莫博赛替尼)、那扎替尼、来那替尼(例如,马来酸来那替尼)、奥莫替尼、奥希替尼(例如,甲磺酸奥希替尼)、培利替尼、波奇替尼、吡咯替尼(例如,马来酸吡咯替尼)、罗塞替尼(SKLB-1028)、沙普替尼、舒沃替尼、特伐替尼、凡德他尼、瓦尼替尼、佐利替尼、BIBW-2948、BPI-7711、HA-121-28、SH-1028或者抗EGFR抗体或抗EGFR抗体-药物缀合物)。在一些实施方案中,癌症是EGFR突变型NSCLC(例如,EGFR外显子19缺失NSCLC或EGFR L858R(有或没有T790M)突变型NCLC),并且另外的疗法或治疗剂是奥希替尼(例如,甲磺酸奥希替尼)。

[1491] 在一些实施方案中,ERK抑制剂是rineterkib、temuterkib、优立替尼、ASN-0007、ASTX-029、ATG-017、BPI-27336、HH-2710、JSI-1187、MK-8353或它们的组合。

[1492] 在一些实施方案中,EZH2抑制剂是lirametostat、他泽司他(tazemetostat)(例如,氢溴酸他泽司他)、伐美妥司他(valemetostat)(例如,甲苯磺酸伐美妥司他)、tulmimetostat(CPI-0209)、EBI-2511、HH-2853、HM-97662、PF-6821497、SHR-2554、XNW-5004或它们的其组合。在一些实施方案中,EZH2抑制剂还抑制EZH1(也称为EZH1/2抑制剂)。

[1493] 在一些实施方案中,癌症是外周T细胞淋巴瘤,并且另外的疗法或治疗剂是EZH2抑制剂(例如,lirametostat、他泽司他(例如,氢溴酸他泽司他)、伐美妥司他(例如,甲苯磺酸伐美妥司他)、tulmimetostat(CPI-0209)、EBI-2511、HH-2853、HM-97662、PF-6821497、SHR-2554或XNW-5004)。

[1494] 在一些实施方案中,FGFR1抑制剂是达鲁舍替、多韦替尼、厄达替尼(erdafitinib)、福巴替尼(futibatinib)、英菲格拉替尼(infigratinib)(例如,磷酸英菲格拉替尼)、乐伐替尼(lenvatinib)(例如,甲磺酸乐伐替尼)、德立替尼(lucitanib)、尼达尼布(nintedanib)(例如,乙磺酸尼达尼布)、培米替尼(pemigatinib)、索凡替尼(surufatinib)、塔舒格替尼(tasurgratinib)、替能格替尼(tinengotinib)、唑来替尼(zoligratinib)、FH-2001、HMPL-453、LY-2874455或它们的组合。

[1495] 在一些实施方案中,FGFR2抑制剂是厄达替尼、福巴替尼、英菲格拉替尼(例如,磷酸英菲格拉替尼)、德立替尼、培米替尼、塔舒格替尼、唑来替尼、贝马妥珠单抗(或它们的生物类似物)、FH-2001、HMPL-453、LY-2874455或它们的组合。

[1496] 在一些实施方案中,FGFR3抑制剂是多韦替尼、厄达替尼、福巴替尼、英菲格拉替尼(例如,磷酸英菲格拉替尼)、德立替尼、马赛替尼(masitinib)、尼达尼布、培米替尼、塔舒格替尼、唑来替尼、沃凡妥单抗(vofatamab)(或它们的生物类似物)、EXEL-0999、FH-2001、HMPL-453、LY-2874455或它们的组合。

[1497] 在一些实施方案中,FGFR4抑制剂是阿昔替尼(axitinib)、厄达替尼、福巴替尼、英菲格拉替尼(例如,磷酸英菲格拉替尼)、依帕戈替尼(irpagratinib)、尼达尼布、培米替尼、FH-2001、H3B-6527、LY-2874455或它们的组合。

[1498] 在一些实施方案中,HER2抑制剂是阿法替尼(例如,二马来酸阿法替尼)、达克替尼(例如,达克替尼一水合物)、拉帕替尼(例如,二甲苯磺酸拉帕替尼一水合物)、莫博赛替尼(例如,琥珀酸莫博赛替尼)、来那替尼(例如,马来酸来那替尼)、波奇替尼、吡咯替尼(例如,马来酸吡咯替尼)、舒沃替尼、特伐替尼、图卡替尼(tucatinib)、瓦尼替尼、抗HER2抗体或抗HER2抗体-药物缀合物或它们的组合。

[1499] 在一些实施方案中,抗HER2抗体或抗HER2抗体-药物缀合物是anbenitamab、cinrebafusp alfa、库洛妥单抗(coprelotamab)、维迪西妥单抗(disitamab vedotin)、厄妥索单抗(ertumaxomab)、甘妥单抗(gancotamab)、伊尼妥单抗(inetetamab)、玛格妥昔单抗(margetuximab)(例如,margetuximab-cmkb或其生物类似物)、帕妥珠单抗(例如,PERJETA®(帕妥珠单抗)或其生物类似物(例如,HLX-11))、曲妥珠单抗(例如,HERCEPTIN®(曲妥珠单抗)或其生物类似物(例如,FACEPTOR®(曲妥珠单抗)、HERTICAD®(曲妥珠单抗)、TUZNUE®(曲妥珠单抗)、ZERCEPAC®(曲妥珠单抗)、

trastuzumab-anns、trastuzumab-dkst、trastuzumab-dttb、trastuzumab-pkrb、trastuzumab-qyyp、EG-12014或TX-05))、德曲妥珠单抗(例如,fam-trastuzumab deruxtecan-nxki或其生物类似物)、trastuzumab duocarmazine、恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine)(例如,KADCYLA®(恩美曲妥珠单抗)或其生物类似物(例如,UJVIRA®(恩美曲妥珠单抗)))、曲妥珠单抗透明质酸酶(例如,trastuzumab hyaluronidase-oysk或其生物类似物)、泽尼达妥单抗(zanidatamab)、泽妥珠单抗(zenocutuzumab)、AVX-901、IDM-1、TPIV-100、TAA-013、SHR-A1811、BAT-8001、MDX-210、Alpha-Her2-pAF1-AS-269、MRG-002、DF-1001、AC-101、MM-111、它们的生物类似物或它们的组合。在一些实施方案中,抗HER2抗体或抗HER2抗体-药物缀合物是anbenitamab、cinrebafusp alfa、库洛妥单抗(coprelotamab)、维迪西妥单抗(disitamab vedotin)、厄妥索单抗(ertumaxomab)、甘妥单抗(gancotamab)、伊尼妥单抗(inetetamab)、玛格妥昔单抗(margetuximab)(例如,margetuximab-cmkb或其生物类似物)、帕妥珠单抗(例如,PERJETA®(帕妥珠单抗)或其生物类似物(例如,HLX-11))、曲妥珠单抗(例如,HERCEPTIN®(曲妥珠单抗)或其生物类似物(例如,FACEPTOR®(曲妥珠单抗)、HERTICAD®(曲妥珠单抗)、TUZNUE®(曲妥珠单抗)、ZERCEPAC®(曲妥珠单抗)、trastuzumab-anns、trastuzumab-dkst、trastuzumab-dttb、trastuzumab-pkrb、trastuzumab-qyyp、EG-12014或TX-05))、德曲妥珠单抗(例如,fam-trastuzumab deruxtecan-nxki或其生物类似物)、trastuzumab duocarmazine、恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine)(例如,KADCYLA®(恩美曲妥珠单抗)或其生物类似物(例如,UJVIRA®(恩美曲妥珠单抗)))、曲妥珠单抗透明质酸酶(例如,trastuzumab hyaluronidase-oysk或其生物类似物)、泽尼达妥单抗(zanidatamab)、泽妥珠单抗(zenocutuzumab)、TAA-013、SHR-A1811、BAT-8001、MDX-210、Alpha-Her2-pAF1-AS-269、MRG-002、DF-1001、AC-101、MM-111、它们的生物类似物或它们的组合。

[1500] 在一些实施方案中,HER2+状态可以在来自受试者的样品中检测(例如,通过免疫组织化学(IHC)和/或荧光原位杂交(FISH)检测)。在一些实施方案中,所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)患有具有HER2+状态的癌症。

[1501] 在一些实施方案中,HER2低状态可以在来自受试者的样品中检测(例如,通过IHC和/或FISH检测)。在一些实施方案中,所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)患有具有HER2低状态的癌症。

[1502] 在一些实施方案中,HER2-状态可以在来自受试者的样品中检测(例如,通过IHC和/或FISH检测)。在一些实施方案中,所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)患有具有HER2-状态的癌症。

[1503] 在一些实施方案中,ER表达状态可以在来自受试者的样品中检测(例如,通过IHC和/或FISH检测)。在一些实施方案中,所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)患有具有ER表达的癌症。在一些实施方案中,所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)患有无ER表达的癌症。

[1504] 在一些实施方案中,PR表达状态可以在来自受试者的样品中检测(例如,通过IHC和/或FISH检测)。在一些实施方案中,所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)患有具有PR表达的癌症。在一些实施方案中,所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)患有无PR表达的癌症。

[1505] 在一些实施方案中,癌症是HER2+乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2+乳腺癌、不具有ER表达的HER2+乳腺癌),并且另外的疗法是HER2抑制剂(例如,阿法替尼(例如,二马来酸阿法替尼)、达克替尼(例如,达克替尼一水合物)、拉帕替尼(例如,二甲苯磺酸拉帕替尼一水合物)、莫博赛替尼(例如,琥珀酸莫博赛替尼)、来那替尼(例如,马来酸来那替尼)、波奇替尼、吡咯替尼(例如,马来酸吡咯替尼)、舒沃替尼、特伐替尼、图卡替尼、瓦尼替尼或者抗HER2抗体或抗HER2抗体-药物缀合物)。在一些实施方案中,癌症是HER2+乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2+乳腺癌、不具有ER表达的HER2+乳腺癌),并且另外的疗法是图卡替尼。在一些实施方案中,癌症是HER2+乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2+乳腺癌、不具有ER表达的

HER2+乳腺癌),并且另外的疗法是抗HER2抗体或抗HER2抗体-药物缀合物(例如,anbenitamab、cinrebafusp alfa、库洛妥单抗、维迪西妥单抗、厄妥索单抗、甘妥单抗、伊尼妥单抗、玛格妥昔单抗(例如,margetuximab-cmkb或其生物类似物)、帕妥珠单抗(例如,PERJETA®(帕妥珠单抗)或其生物类似物(例如,HLX-11))、曲妥珠单抗(例如,HERCEPTIN®(曲妥珠单抗)或其生物类似物(例如,FACEPTOR®(曲妥珠单抗)、HERTICAD®(曲妥珠单抗)、TUZNUE®(曲妥珠单抗)、ZERCEPAC®(曲妥珠单抗)、trastuzumab-anns、trastuzumab-dkst、trastuzumab-dttb、trastuzumab-pkrb、trastuzumab-qyyp、EG-12014或TX-05))、德曲妥珠单抗(例如,fam-trastuzumab deruxtecan-nxki或其生物类似物)、trastuzumab duocarmazine、恩美曲妥珠单抗(例如,KADCYLA®(恩美曲妥珠单抗)或其生物类似物(例如,UJVIRA®(恩美曲妥珠单抗)))、曲妥珠单抗透明质酸酶(例如,trastuzumab hyaluronidase-oysk或其生物类似物)、泽尼达妥单抗、泽妥珠单抗、AVX-901、IDM-1、TPIV-100、TAA-013、SHR-A1811、BAT-8001、MDX-210、Alpha-Her2-pAF1-AS-269、MRG-002、DF-1001、AC-101、MM-111或它们的生物类似物)。在一些实施方案中,癌症是HER2+乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2+乳腺癌、不具有ER表达的HER2+乳腺癌),并且另外的疗法是曲妥珠单抗(例如,HERCEPTIN®(曲妥珠单抗)或其生物类似物(例如,FACEPTOR®(曲妥珠单抗)、HERTICAD®(曲妥珠单抗)、TUZNUE®(曲妥珠单抗)、ZERCEPAC®(曲妥珠单抗)、trastuzumab-anns、trastuzumab-dkst、trastuzumab-dttb、trastuzumab-pkrb、trastuzumab-qyyp、EG-12014或TX-05))。在一些实施方案中,癌症是HER2+乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2+乳腺癌、不具有ER表达的HER2+乳腺癌),并且另外的疗法是德曲妥珠单抗(例如,fam-trastuzumab deruxtecan-nxki或其生物类似物)。在一些实施方案中,癌症是HER2+乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2+乳腺癌、不具有ER表达的HER2+乳腺癌),并且另外的疗法是恩美曲妥珠单抗或其生物类似物。在一些实施方案中,癌症是HER2低乳腺癌,并且另外的疗法是抗HER2抗体或抗HER2抗体-药物缀合物。在一些实施方案中,癌症是HER2低乳腺癌,并且另外的疗法是德曲妥珠单抗(例如,fam-trastuzumab deruxtecan-nxki或其生物类似物)。

[1506] 在一些实施方案中,JAK抑制剂是adelatinib、巴瑞替尼(baricitinib)、布雷西替尼(brepocitinib)、德鲁索利替尼(deuruxolitinib)、非达替尼(fedratinib)(例如,非达替尼二盐酸盐一水合物)、非戈替尼(filgotinib)(例如,非戈替尼马来酸盐)、gandotinib、谷沙替尼(gusacitinib)、ilginatinib、izencitinib、杰克替尼(jaktinib)、莫美洛替尼(momelotinib)(例如,莫美洛替尼二盐酸盐)、奈珠西替尼(nezulcitinib)、帕立替尼(pacritinib)(例如,帕立替尼柠檬酸盐)、吡西替尼(peficitinib)(例如,吡西替尼氢溴酸盐)、ropsacitinib、鲁索利替尼(ruxolitinib)(例如,鲁索利替尼磷酸盐)、tasocitinib(例如,托法替尼柠檬酸盐)、AT-9283、TQ-05105或它们的组合。在一些实施方案中,JAK抑制剂是非达替尼(例如,非达替尼二盐酸盐一水合物)、莫美洛替尼(例如,莫美洛替尼二盐酸盐)、帕立替尼(例如,帕立替尼柠檬酸盐)、鲁索利替尼(例如,鲁索利替尼磷酸盐)或它们的组合。在一些实施方案中,JAK抑制剂是非达替尼(例如,非达替尼二盐酸盐一水合物)。在一些实施方案中,JAK抑制剂是莫美洛替尼(例如,莫美洛替尼二盐酸盐)。在一些实施方案中,

JAK抑制剂是帕立替尼(例如,帕立替尼柠檬酸盐)。在一些实施方案中,JAK抑制剂是鲁索利替尼(例如,鲁索利替尼磷酸盐)。

[1507] 在一些实施方案中,JAK V617F突变可以在来自受试者的样品中检测(例如,检测具有对应于JAK2蛋白中的V617F突变的突变的JAK2基因和/或检测具有V617F突变的JAK2蛋白)。在一些实施方案中,所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)患有具有JAK2 V617F突变的癌症。在一些实施方案中,所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)患有缺乏JAK2 V617F突变的癌症。

[1508] 在一些实施方案中,癌症是MPN后AML、M6-AML或M7-AML,并且另外的疗法或治疗剂是JAK抑制剂(例如,鲁索利替尼(例如,鲁索利替尼磷酸盐)、非达替尼(例如,非达替尼二盐酸盐一水合物)、莫美洛替尼(例如,莫美洛替尼二盐酸盐)或帕立替尼(例如,帕立替尼柠檬酸盐))。在一些实施方案中,患者已接受包含JAK抑制剂的先前治疗线。在一些实施方案中,患者未接受包含JAK抑制剂的先前治疗线。

[1509] 在一些实施方案中,癌症是中风险(例如,中风险-1和/或中风险-2)或高风险骨髓纤维化(例如,原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症后骨髓纤维化或真性红细胞增多症后骨髓纤维化),并且另外的疗法或治疗剂是JAK抑制剂(例如,鲁索利替尼(例如,鲁索利替尼磷酸盐)、非达替尼(例如,非达替尼二盐酸盐一水合物)、莫美洛替尼(例如,莫美洛替尼二盐酸盐)或帕立替尼(例如,帕立替尼柠檬酸盐))。在一些实施方案中,癌症是中风险(例如,中风险-1和/或中风险-2)或高风险骨髓纤维化(例如,原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症后骨髓纤维化或真性红细胞增多症后骨髓纤维化),并且另外的疗法或治疗剂是JAK抑制剂(例如,鲁索利替尼(例如,鲁索利替尼磷酸盐)、非达替尼(例如,非达替尼二盐酸盐一水合物)、莫美洛替尼(例如,莫美洛替尼二盐酸盐)或帕立替尼(例如,帕立替尼柠檬酸盐))和BET抑制剂(例如,阿罗布塞、阿帕他隆、米维布塞、pelabresib、trotabresib、ABBV-744、BI-2536、BMS-986158、INCB-057643、JAB-8263、ODM-207、PLX-2853或ZEN-003694)。在一些实施方案中,癌症是具有JAK2突变(例如,JAK2V617F突变)的中风险(例如,中风险-1和/或中风险-2)或高风险骨髓纤维化(例如,原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症后骨髓纤维化或真性红细胞增多症后骨髓纤维化),并且另外的疗法或治疗剂是JAK抑制剂(例如,鲁索利替尼(例如,鲁索利替尼磷酸盐)、非达替尼(例如,非达替尼二盐酸盐一水合物)、莫美洛替尼(例如,莫美洛替尼二盐酸盐)或帕立替尼(例如,帕立替尼柠檬酸盐))。在一些实施方案中,癌症是具有JAK2突变(例如,JAK2 V617F突变)的中风险(例如,中风险-1和/或中风险-2)或高风险骨髓纤维化(例如,原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症后骨髓纤维化或真性红细胞增多症后骨髓纤维化),并且另外的疗法或治疗剂是JAK抑制剂(例如,鲁

索利替尼(例如,鲁索利替尼磷酸盐)、非达替尼(例如,非达替尼二盐酸盐一水合物)、莫美洛替尼(例如,莫美洛替尼二盐酸盐)或帕立替尼(例如,帕立替尼柠檬酸盐))和BET抑制剂(例如,阿罗布塞、阿帕他隆、米维布塞、pelabresib、trotabresib、ABBV-744、BI-2536、BMS-986158、INCB-057643、JAB-8263、ODM-207、PLX-2853或ZEN-003694)。在一些实施方案中,JAK抑制剂是非达替尼(例如,非达替尼二盐酸盐一水合物)。在一些实施方案中,JAK抑制剂是莫美洛替尼(例如,莫美洛替尼二盐酸盐)。在一些实施方案中,JAK抑制剂是帕立替尼(例如,帕立替尼柠檬酸盐)。在一些实施方案中,JAK抑制剂是鲁索利替尼(例如,鲁索利替尼磷酸盐)。在一些实施方案中,患者已接受包含JAK抑制剂的先前治疗线。在一些实施方案中,患者未接受包含JAK抑制剂的先前治疗线。在一些实施方案中,治疗效果可以通过以下指标来测量:脾体积减少(例如,脾体积减少大于或等于35%(SVR_{35}),例如,通过MRI或CT来测量)、总症状评分(例如,总症状评分减少大于或等于50%(TSS_{50}),例如,通过骨髓纤维化症状评估表格(MFSAF)4.0版来测量)或它们两者,例如在治疗开始后24周测量;参见,例如,Harrison,Claire等人,New England Journal of Medicine366.9(2012):787-798;和Verstovsek,Srdan等人New England Journal of Medicine 366.9(2012):799-807。在一些实施方案中,治疗效果可以通过以下指标来测量(例如,作为SVR_{35}和/或TSS_{50}的补充或替代):贫血反应(例如,通过当前国际工作组-骨髓增生性赘生物研究和欧洲LeukemiaNet(IWG-MRT/ELN)标准来测量)、骨髓纤维化(例如,根据欧洲共识分级系统通过骨髓活检来测量,例如在治疗开始后24周或96周测量)、变体等位基因分数(例如,JAK2 V617F变体等位基因分数)、输血独立性、总体存活率、无白血病存活率、身体机能的变化(例如,通过欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)的身体机能域生活质量问卷(QLQ)-C30或死亡来测量)、疲劳的变化(例如,使用患者报告结局测量信息系统(PROMIS)疲劳SF 7a来评估)或它们的组合。

[1510] 在一些实施方案中,KRas抑制剂是阿达格拉西布(adagrasib)、divarasib(GDC-6036)、索托拉西布、ARS-1620、ARS-3248、ARS-853、ASP-3082、ATG-012、BI-1701963、BI-1823911、BPI-421286、D-1553、ERAS-3490、GFH-925、JAB-21822、JDQ-443、LY-3537982、MRTX-1133、MRTX-1257、RMC-6236、RMC-6291、RSC-1255或它们的组合。

[1511] 在一些实施方案中,KRas突变(例如,KRas G12C突变或KRas G12D突变)可以在来自受试者的样品中检测(例如,检测具有对应于KRas蛋白中的G12C突变或G12D突变的突变的KRAS基因和/或检测具有G12C突变或G12D突变的KRas蛋白)。在一些实施方案中,所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)患有具有KRas G12C突变的癌症。在一些实施方案中,所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)患有具有KRas G12D突变的癌症。

[1512] 在一些实施方案中,癌症是KRas突变型肺癌(例如,KRas突变型NSCLC)、KRas突变型CRC或KRas突变型胰腺癌,并且另外的疗法或治疗剂是KRas抑制剂(例如,阿达格拉西布(adagrasib)、divarasib(GDC-6036)、索托拉西布(sotorasib)、ARS-1620、ARS-3248、ARS-853、ASP-3082、ATG-012、BI-1701963、BI-1823911、BPI-421286、D-1553、ERAS-3490、GFH-925、JAB-21822、JDQ-443、LY-3537982、MRTX-1133、MRTX-1257、RMC-6236、RMC-6291或RSC-1255)。在一些实施方案中,癌症是KRas突变型肺癌(例如,KRas突变型NSCLC(例如,KRas G12C突变型NSCLC))、KRas突变型CRC(例如,KRas G12C突变型CRC)或KRas突变型胰腺癌(例如,KRas G12C突变型胰腺癌),并且另外的疗法或治疗剂是阿达格拉西布。在一些实施方案中,癌症是KRas突变型肺癌(例如,KRas突变型NSCLC(例如,KRas G12C突变型NSCLC))、KRas突变型CRC(例如,KRas G12C突变型CRC)或KRas突变型胰腺癌(例如,KRas G12C突变型胰腺癌),并且另外的疗法或治疗剂是divarasib。在一些实施方案中,癌症是KRas突变型肺癌(例如,KRas突变型NSCLC(例如,KRas G12C突变型NSCLC))、KRas突变型CRC(例如,KRas G12C突变型CRC)或KRas突变型胰腺癌(例如,KRas G12C突变型胰腺癌),并且另外的疗法或治疗剂是索托拉西布。在一些实施方案中,癌症是KRas突变型肺癌(例如,KRas突变型NSCLC(例如,KRas G12D突变型NSCLC))、KRas突变型CRC(例如,KRas G12D突变型CRC)或KRas突变型胰腺癌(例如,KRas G12D突变型胰腺癌),并且另外的疗法或治疗剂是MRTX1133。

[1513] 在一些实施方案中,MEK抑制剂是阿伏托美替尼、比美替尼、考比替尼(例如,延胡索酸考比替尼)、米达美替尼、匹马赛替、瑞法替尼、司美替尼(例如,硫酸司美替尼)、曲美替尼(例如,曲美替尼二甲基亚砜)、扎普诺美替尼、FCN-159、GSK-1120212、NFX-179、TAK-733或它们的组合。

[1514] 在一些实施方案中,BRCA1突变可以在来自受试者的样品中检测(例如,检测具有突变的BRCA1基因和/或检测具有突变的BRCA1蛋白)。在一些实施方案中,所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)患有具有BRCA1突变的癌症。

[1515] 在一些实施方案中,BRCA2突变可以在来自受试者的样品中检测(例如,检测具有突变的BRCA2基因和/或检测具有突变的BRCA2蛋白)。在一些实施方案中,所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)患有具有BRCA2突变的癌症。

[1516] 在一些实施方案中,癌症是卵巢癌(例如,BRCA1突变型卵巢癌或BRCA2突变型卵巢癌、HGSOC(例如,BRCA1突变型HGSOC或BRCA2突变型HGSOC)或LGSOC),并且另外的疗法或治疗剂是MEK抑制剂(例如,比美替尼、考比替尼、司美替尼或曲美替尼)。在一些实施方案中,癌症是BRCA1突变型卵巢癌,并且另外的疗法或治疗剂是MEK抑制剂(例如,比美替尼、考比替尼、司美替尼或曲美替尼)。在一些实施方案中,癌症是BRCA2突变型卵巢癌,并且另外的

疗法或治疗剂是MEK抑制剂(例如,比美替尼、考比替尼、司美替尼或曲美替尼)。在一些实施方案中,癌症是HGSOC(例如,BRCA1突变型HGSOC或BRCA2突变型HGSOC),并且另外的疗法或治疗剂是MEK抑制剂(例如,比美替尼、考比替尼、司美替尼或曲美替尼)。在一些实施方案中,癌症是LGSOC(例如,BRCA1突变型HGSOC或BRCA2突变型HGSOC),并且另外的疗法或治疗剂是MEK抑制剂(例如,比美替尼、考比替尼、司美替尼或曲美替尼)。

[1517] 在一些实施方案中,癌症是KRas突变型CRC(例如,KRas G12C突变型NSCLC),并且另外的疗法或治疗剂是MEK抑制剂(例如,比美替尼、考比替尼、司美替尼或曲美替尼)。

[1518] 在一些实施方案中,MET抑制剂是卡博替尼(cabozantinib)(例如,S-苹果酸卡博替尼)、卡马替尼(capmatinib)(例如,盐酸卡马替尼)、克唑替尼(crizotinib)、复瑞替尼(foritinib)、格来替尼(glesatinib)、谷美替尼(gumarontinib)、梅沙替尼(merestinib)、派非替尼(pamufetinib)、赛沃替尼(savolitinib)、西曲替尼(sitravatinib)、特泊替尼(tepotinib)(例如,盐酸特泊替尼水合物)、维瑞替尼(vebreltinib)、赞扎林替尼(zanzalintinib)(XL-092)、埃万妥单抗(例如,amivantamab-vmjw或其生物类似物)、依玛妥珠单抗(或其生物类似物)、RC-108、telisotuzumab vedotin(或其生物类似物)、ABBV-400、ABN-401、AL-2846、AMG-337、SAR-125844、TQ-B-3139或它们的组合。

[1519] 在一些实施方案中,MET改变可以在来自受试者的样品中检测(例如,检测具有改变的MET基因(例如,基因扩增或外显子14跳跃)和/或检测具有突变的MET蛋白(例如,外显子14跳跃))。在一些实施方案中,所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)患有具有MET改变的癌症。

[1520] 在一些实施方案中,癌症是MET改变的NCLC(例如,MET扩增的NSCLC或MET外显子14跳跃NSCLC),并且另外的疗法或治疗剂是MET抑制剂(例如,卡博替尼(例如,S-苹果酸卡博替尼)、卡马替尼(例如,盐酸卡马替尼)、克唑替尼、复瑞替尼、格来替尼、谷美替尼、梅沙替尼、派非替尼、赛沃替尼、西曲替尼、特泊替尼(例如,盐酸特泊替尼水合物)、维瑞替尼、赞扎林替尼(XL-092)、埃万妥单抗(例如,amivantamab-vmjw或其生物类似物)、依玛妥珠单抗(或其生物类似物)、RC-108、telisotuzumab vedotin(或其生物类似物)、ABBV-400、ABN-401、AL-2846、AMG-337、SAR-125844或TQ-B-3139)。在一些实施方案中,癌症是MET改变的NCLC(例如,MET扩增的NSCLC或MET外显子14跳跃NSCLC),并且另外的疗法或治疗剂是卡马替尼(例如,盐酸卡马替尼)或特泊替尼(例如,盐酸特泊替尼水合物)。在一些实施方案中,癌症是MET改变的NCLC(例如,MET扩增的NSCLC或MET外显子14跳跃NSCLC),并且另外的疗法或治疗剂是telisotuzumab vedotin(或其生物类似物)。

[1521] 在一些实施方案中,Hif2α抑制剂是贝组替凡(belzutifan)、AB-521、DFF-332、NKT-2152、PT-2399或它们的组合。

[1522] 在一些实施方案中,PARP抑制剂是fuzuloparib(氟唑帕利(fluzoparib))、尼拉帕尼(niraparib)(例如,甲苯磺酸尼拉帕尼一水合物)、奥拉帕尼(olaparib)、帕米帕利(pamiparib)、鲁卡帕尼(rucaparib)(例如,樟脑磺酸鲁卡帕尼)、saruparib(AZD5305)、塞

纳帕利(senaparib)、stenoparib、他拉唑帕尼(talazoparib)(例如,甲苯磺酸他拉唑帕尼)、维利帕尼(veliparib)、CEP-9722、JPI-289、NMS-03305293或它们的组合。在一些实施方案中,PARP抑制剂是PARP1抑制剂。在一些实施方案中,PARP1抑制剂是saruparib(AZD5305)、NMS-03305293或它们的组合。

[1523] 在一些实施方案中,癌症是BRCA1突变型乳腺癌或BRCA2突变型乳腺癌,并且另外的疗法或治疗剂是PARP抑制剂(例如,fuzuloparib(氟唑帕利)、尼拉帕尼(例如,甲苯磺酸尼拉帕尼一水合物)、奥拉帕尼、帕米帕利、鲁卡帕利(例如,樟脑磺酸鲁卡帕利)、saruparib(AZD5305)、塞纳帕利、stenoparib、他拉唑帕尼(例如,甲苯磺酸他拉唑帕尼)、维利帕尼、CEP-9722、JPI-289或NMS-03305293)。在一些实施方案中,癌症是BRCA1突变型乳腺癌或BRCA2突变型乳腺癌,并且另外的疗法或治疗剂是saruparib。

[1524] 在一些实施方案中,癌症是三阴性乳腺癌,并且另外的疗法或治疗剂是PARP抑制剂(例如,fuzuloparib(氟唑帕利)、尼拉帕尼(例如,甲苯磺酸尼拉帕尼一水合物)、奥拉帕尼、帕米帕利、鲁卡帕利(例如,樟脑磺酸鲁卡帕利)、saruparib(AZD5305)、塞纳帕利、stenoparib、他拉唑帕尼(例如,甲苯磺酸他拉唑帕尼)、维利帕尼、CEP-9722、JPI-289或NMS-03305293)。在一些实施方案中,癌症是三阴性乳腺癌,并且另外的疗法或治疗剂是saruparib。

[1525] 在一些实施方案中,癌症是HGSOC(例如,BRCA1突变型HGSOC或BRCA2突变型HGSOC),并且另外的疗法或治疗剂是PARP抑制剂(例如,fuzuloparib(氟唑帕利)、尼拉帕尼(例如,甲苯磺酸尼拉帕尼一水合物)、奥拉帕尼、帕米帕利、鲁卡帕利(例如,樟脑磺酸鲁卡帕利)、saruparib(AZD5305)、塞纳帕利、stenoparib、他拉唑帕尼(例如,甲苯磺酸他拉唑帕尼)、维利帕尼、CEP-9722、JPI-289或NMS-03305293)。在一些实施方案中,癌症是HGSOC(例如,BRCA1突变型HGSOC或BRCA2突变型HGSOC),并且另外的疗法或治疗剂是saruparib。

[1526] 在一些实施方案中,LSD1抑制剂是泊美德司他(bomedemstat)、亚达司他(iadademstat)、pulrodemstat、塞克利德司他(seclidemstat)(HCI-2577)、伐地司他(vafidemstat)、GSK-2879552、INCB-059872、JBI-802或它们的组合。

[1527] 在一些实施方案中,BET抑制剂是阿罗布塞、阿帕他隆、米维布塞、pelabresib、trotabresib、ABBV-744、BI-2536、BMS-986158、INCB-057643、JAB-8263、ODM-207、PLX-2853、ZEN-003694或它们的组合。

[1528] 在一些实施方案中,癌症是骨髓纤维化(例如,原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症后骨髓纤维化或真性红细胞增多症后骨髓纤维化),并且另外的疗法或治疗剂是BET抑制剂(例如,阿罗布塞、阿帕他隆、米维布塞、pelabresib、trotabresib、ABBV-744、BI-2536、BMS-986158、INCB-057643、JAB-8263、ODM-207、PLX-2853或ZEN-003694)。

[1529] 在一些实施方案中,STING激动剂是ulevostinag、ADU-S100或它们的组合。

[1530] 在一些实施方案中,端粒酶抑制剂是伊美司他(imetelstat)(例如,伊美司他钠)。

[1531] 在一些实施方案中,TORC1/2抑制剂是阿皮托利西布(apitolisib)、比米拉里西布(bimiralisib)、达托里西布(dactolisib)、地磷莫司(deforolimus)、依维莫司(everolimus)、fosciclopirox(例如,fosciclopirox sodium)、gedatolisib、onatasertib、paxalisib、萨帕尼替尼(sapanisertib)、西罗莫司(sirolimus)、2-羟基亚油酸钠、替西罗莫司(temsirolimus)、乌米莫司(umirolimus)、vistusertib、zandelisib、佐

他莫司(zotarolimus)、BI-860585、CC-115、CLL-442、PF-04691502或它们的组合。

[1532] 在一些实施方案中,VEGFR抑制剂是阿帕替尼、阿昔替尼、卡博替尼(例如,S-苹果酸卡博替尼)、卡奎替尼(alontinib)、西地尼布、多韦替尼、法米替尼、呋喹替尼、格来替尼、伊卡色替、伊洛色替、乐伐替尼(例如,甲磺酸乐伐替尼)、德立替尼、尼达尼布(例如,乙磺酸尼达尼布)、派非替尼、帕唑帕尼(例如,盐酸帕唑帕尼)、瑞戈非尼(例如,瑞戈非尼一水合物)、西曲替尼、索拉非尼(例如,甲苯磺酸索拉非尼)、舒尼替尼(例如,苹果酸舒尼替尼)、索凡替尼(sulfatinib)、替拉替尼、替能格替尼、替沃扎尼(例如,盐酸替沃扎尼一水合物)、凡德他尼、伏罗尼布、赞扎林替尼、奥伐西单抗(或其生物类似物)、雷莫芦单抗(或其生物类似物)、CEP-11981、ENMD-2076、ODM-203或它们的组合。

[1533] 在一些实施方案中,化学疗法是铂复合物、微管抑制剂(例如,微管去稳定剂或微管稳定剂)、拓扑异构酶抑制剂、低甲基化剂或抗体-药物缀合物,包括它们中的任一者。在一些实施方案中,铂络合物是卡铂(carboplatin)、顺铂(cisplatin)、洛铂(lobaplatin)、米铂(miriplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)或它们的组合。在一些实施方案中,微管抑制剂是卡巴他赛(cabazitaxel)、秋水仙素、脱氧埃博霉素B、多西他赛(docetaxel)、艾日布林(eribulin)、伊沙匹隆(ixabepilone)、nab-紫杉醇、紫杉醇、普那布林(plinabulin)、沙比沙布林(sabizabulin)、替尼布林(tirbanibulin)、长春花碱(vinblastine)、长春氟宁(vinflunine)、长春瑞滨(vinorelbine)或它们的组合。在一些实施方案中,微管抑制剂是卡巴他赛、多西他赛、nab-紫杉醇、紫杉醇或它们的组合。在一些实施方案中,拓扑异构酶抑制剂是阿柔比星(aclarubicin)、安吖啶(amsacrine)、贝洛替康(belotecan)、喜树碱(camptothecin)、柔红霉素(daunorubicin)、右雷佐生(dexrazoxane)、依利醋铵(elliptinium)、表柔比星(epirubicin)、依托泊苷(etoposide)、gepotidacin、伊达比星(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、奈诺沙星(nemonoxacin)、吡柔比星(pirarubicin)、匹杉琼(pixantrone)、雷佐生(razoxane)、鲁比替康(rubitecan)、索布佐生(sobuzoxane)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、托泊替康(topotecan)、SN-38或它们的组合。在一些实施方案中,低甲基化剂是阿扎胞苷、地西他滨或它们的组合。在一些实施方案中,化学疗法是铂络合物和拓扑异构酶抑制剂(例如,顺铂和依托泊苷)。在一些实施方案中,包含微管抑制剂的抗体-药物缀合物是belantamab mafodotin、维布妥昔单抗(brentuximab vedotin)、cofetuzumab pelidotin、维迪西妥单抗(disitamab vedotin)、维恩妥尤单抗(enfortumab vedotin)(例如,enfortumab vedotin-ejfv或其生物类似物)、索米妥昔单抗(mirvetuximab soravtansine)(例如,mirvetuximab soravtansine-gynx或其生物类似物)、维泊妥珠单抗(polatuzumab vedotin)、telisotuzumab vedotin、tisotumab vedotin、恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine)(例如,ado-trastuzumab emtansine或其生物类似物)、tusamitamab ravtansine、瑞索尤匹菲妥单抗(upifitamab rilsodotin)、纬泽罗妥单抗(zilovertamab vedotin)、Alpha-Her2-pAF1-AS-269、BAT-8001、TAA-013、它们的生物类似物或它们的组合。在一些实施方案中,包含微管抑制剂的抗体-药物缀合物是维恩妥尤单抗(例如,enfortumab vedotin-ejfv或其生物类似物)。在一些实施方案中,包含微管抑制剂的抗体-药物缀合物是索米妥昔单抗(例如,mirvetuximab soravtansine-gynx或其生物类似物)。在一些实施方案中,包含微管抑制剂的抗体-药物缀合物是恩美曲妥珠单抗(例如,ado-

trastuzumab emtansine或其生物类似物)。在一些实施方案中,包含拓扑异构酶抑制剂的抗体-药物缀合物是datopotamab deruxtecan、德帕瑞妥单抗(patritumab deruxtecan)、戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan)(例如,sacituzumab govitecan-hziy或其生物类似物)、德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan)(fam-trastuzumab deruxtecan-nxki或其生物类似物)或它们的组合。在一些实施方案中,包含拓扑异构酶抑制剂的抗体-药物缀合物是戈沙妥珠单抗(例如,sacituzumab govitecan-hziy或其生物类似物)。在一些实施方案中,包含拓扑异构酶抑制剂的抗体-药物缀合物是德曲妥珠单抗(例如,fam-trastuzumab deruxtecan-nxki或其生物类似物)。

[1534] 在一些实施方案中,癌症是肺癌(例如,NSCLC(例如,鳞状细胞癌)),并且另外的疗法或治疗剂是微管抑制剂(例如,卡巴他赛、多西他赛、nab-紫杉醇或紫杉醇)。在一些实施方案中,癌症是肺癌(例如,NSCLC(例如,鳞状细胞癌)),并且另外的疗法或治疗剂是多西他赛。

[1535] 在一些实施方案中,癌症是NSCLC(例如,具有MET扩增的NSCLC),并且另外的疗法或治疗剂是telisotuzumab vedotin。

[1536] 在一些实施方案中,癌症是肺癌(例如,NSCLC),并且另外的疗法或治疗剂是铂络合物(例如,卡铂、顺铂、洛铂、米铂或奥沙利铂)和抗PD1疗法。

[1537] 在一些实施方案中,癌症是肺癌(例如,NSCLC),并且另外的疗法或治疗剂是铂络合物(例如,卡铂、顺铂、洛铂、米铂或奥沙利铂)和抗PD-L1疗法。

[1538] 在一些实施方案中,癌症是肺癌(例如,NSCLC),并且另外的疗法或治疗剂是培美曲塞(pemetrexed)和抗PD1疗法。

[1539] 在一些实施方案中,癌症是肺癌(例如,NSCLC),并且另外的疗法或治疗剂是培美曲塞(pemetrexed)和抗PD-L1疗法。

[1540] 在一些实施方案中,癌症是肺癌(例如,SCLC),并且另外的疗法或治疗剂是铂络合物(例如,卡铂、顺铂、洛铂、米铂或奥沙利铂)和拓扑异构酶抑制剂(例如,阿柔比星、安吖啶、贝洛替康、喜树碱、柔红霉素、右雷佐生、依利醋铵、表柔比星、依托泊苷、gepotidacin、伊达比星、米托蒽醌、奈诺沙星、吡柔比星、匹杉琼、雷佐生、鲁比替康、索布佐生、替莫唑胺、替尼泊苷、托泊替康或SN-38)。在一些实施方案中,癌症是肺癌(例如,SCLC),并且另外的疗法或治疗剂是卡铂和依托泊苷。在一些实施方案中,癌症是肺癌(例如,SCLC),并且另外的疗法或治疗剂是顺铂和依托泊苷。

[1541] 在一些实施方案中,癌症是乳腺癌(例如,HER2+乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2+乳腺癌、不具有ER表达的HER2+乳腺癌)、HER2阴性乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2阴性乳腺癌、不具有ER表达的HER2阴性乳腺癌)、三阴性乳腺癌或HER2低乳腺癌),并且另外的疗法或治疗剂是微管抑制剂(例如,卡巴他赛、多西他赛、nab-紫杉醇或紫杉醇)。在一些实施方案中,癌症是三阴性乳腺癌,并且另外的疗法或治疗剂是微管抑制剂(例如,卡巴他赛、多西他赛、nab-紫杉醇或紫杉醇)。在一些实施方案中,癌症是三阴性乳腺癌,并且另外的疗法或治疗剂是nab-紫杉醇或紫杉醇。

[1542] 在一些实施方案中,癌症是乳腺癌(例如,HER2+乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2+乳腺癌、不具有ER表达的HER2+乳腺癌)、HER2阴性乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2阴性乳腺癌、不具有ER表达的HER2阴性乳腺癌)、三阴性乳腺癌或HER2低乳腺癌),并且另外的疗法

或治疗剂是微管抑制剂(例如,卡巴他赛、多西他赛、nab-紫杉醇或紫杉醇)和抗PD1疗法。

[1543] 在一些实施方案中,癌症是乳腺癌(例如,HER2+乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2+乳腺癌、不具有ER表达的HER2+乳腺癌)、HER2阴性乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2阴性乳腺癌、不具有ER表达的HER2阴性乳腺癌)、三阴性乳腺癌或HER2低乳腺癌),并且另外的疗法或治疗剂是微管抑制剂(例如,卡巴他赛、多西他赛、nab-紫杉醇或紫杉醇)和抗PD-L1疗法。

[1544] 在一些实施方案中,癌症是乳腺癌(例如,HER2+乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2+乳腺癌、不具有ER表达的HER2+乳腺癌)、HER2阴性乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2阴性乳腺癌、不具有ER表达的HER2阴性乳腺癌)、三阴性乳腺癌或HER2低乳腺癌),并且另外的疗法或治疗剂是卡培他滨。

[1545] 在一些实施方案中,癌症是乳腺癌(例如,HER2+乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2+乳腺癌、不具有ER表达的HER2+乳腺癌)、HER2阴性乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2阴性乳腺癌、不具有ER表达的HER2阴性乳腺癌)、三阴性乳腺癌或HER2低乳腺癌),并且另外的疗法或治疗剂是戈沙妥珠单抗(例如,sacituzumab govitecan-hziy或其生物类似物)。

[1546] 在一些实施方案中,癌症是乳腺癌(例如,HER2+乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2+乳腺癌、不具有ER表达的HER2+乳腺癌)、HER2阴性乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2阴性乳腺癌、不具有ER表达的HER2阴性乳腺癌)、三阴性乳腺癌或HER2低乳腺癌),并且另外的疗法或治疗剂是德曲妥珠单抗(例如,fam-trastuzumab deruxtecan-nxki或其生物类似物)。

[1547] 在一些实施方案中,癌症是乳腺癌(例如,HER2+乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2+乳腺癌、不具有ER表达的HER2+乳腺癌)、HER2阴性乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2阴性乳腺癌、不具有ER表达的HER2阴性乳腺癌)、三阴性乳腺癌或HER2低乳腺癌),并且另外的疗法或治疗剂是曲妥珠单抗(例如,HERCEPTIN® (曲妥珠单抗)或其生物类似物(例如,FACEPTOR® (曲妥珠单抗)、HERTICAD® (曲妥珠单抗)、TUZNUE® (曲妥珠单抗)、ZERCEPAC® (曲妥珠单抗)、trastuzumab-anns、trastuzumab-dkst、trastuzumab-dttb、trastuzumab-pkrb、trastuzumab-qyyp、EG-12014或TX-05))。

[1548] 在一些实施方案中,癌症是激素受体阳性乳腺癌,并且另外的疗法或治疗剂是激素疗法(例如,他莫昔芬、托瑞米芬(toremifene)或它们的组合)。

[1549] 在一些实施方案中,癌症是激素受体阳性乳腺癌,并且另外的疗法或治疗剂是选择性雌激素受体降解剂(SERD)(例如,氟维司群(fulvestrant)、艾拉司群(elacestrant)或它们的组合)。

[1550] 在一些实施方案中,癌症是HER2+乳腺癌(例如,具有ER表达的HER2+乳腺癌、不具有ER表达的HER2+乳腺癌),并且另外的疗法或治疗剂是德曲妥珠单抗(例如,fam-trastuzumab deruxtecan-nxki或其生物类似物)或恩美曲妥珠单抗(例如,KADCYLA® (恩美曲妥珠单抗)或其生物类似物(例如,UJVIRA® (恩美曲妥珠单抗)))。

[1551] 在一些实施方案中,癌症是HER2低乳腺癌,并且另外的疗法或治疗剂是德曲妥珠单抗(例如,fam-trastuzumab deruxtecan-nxki或其生物类似物)。

[1552] 在一些实施方案中,癌症是头颈癌,并且另外的疗法或治疗剂是微管抑制剂(例如,卡巴他赛、多西他赛、nab-紫杉醇或紫杉醇)。在一些实施方案中,癌症是头颈癌,并且另外的疗法或治疗剂是多西他赛。

[1553] 在一些实施方案中,癌症是宫颈癌,并且另外的疗法或治疗剂是微管抑制剂(例如,卡巴他赛、多西他赛、nab-紫杉醇或紫杉醇)。

[1554] 在一些实施方案中,癌症是子宫内膜癌,并且另外的疗法或治疗剂是微管抑制剂(例如,卡巴他赛、多西他赛、nab-紫杉醇或紫杉醇)。

[1555] 在一些实施方案中,癌症是前列腺癌,并且另外的疗法或治疗剂是微管抑制剂(例如,卡巴他赛、多西他赛、nab-紫杉醇或紫杉醇)。

[1556] 在一些实施方案中,癌症是卵巢癌(例如,HGSOC),并且另外的疗法或治疗剂是微管抑制剂(例如,卡巴他赛、多西他赛、nab-紫杉醇或紫杉醇)。在一些实施方案中,癌症是卵巢癌(例如,HGSOC),并且另外的疗法或治疗剂是微管抑制剂(例如,卡巴他赛、多西他赛、nab-紫杉醇或紫杉醇)和铂络合物(例如,卡铂、顺铂、洛铂、米铂或奥沙利铂)。在一些实施方案中,癌症是卵巢癌(例如,HGSOC),并且另外的疗法或治疗剂是nab-紫杉醇或紫杉醇和卡铂。

[1557] 在一些实施方案中,癌症是胰腺癌,并且另外的疗法或治疗剂是微管抑制剂(例如,卡巴他赛、多西他赛、nab-紫杉醇或紫杉醇)。在一些实施方案中,癌症是胰腺癌,并且另外的疗法或治疗剂是微管抑制剂(例如,卡巴他赛、多西他赛、nab-紫杉醇或紫杉醇)和吉西他滨(gemcitabine)。

[1558] 在一些实施方案中,癌症是膀胱癌(例如,膀胱尿路上皮癌),并且另外的疗法或治疗剂是维恩妥尤单抗(例如,enfortumab vedotin-ejfv或其生物类似物)。

[1559] 在一些实施方案中,癌症是膀胱癌(例如,膀胱尿路上皮癌),并且另外的疗法或治疗剂是戈沙妥珠单抗(例如,sacituzumab govitecan-hziy或其生物类似物)。

[1560] 在一些实施方案中,癌症是三阴性乳腺癌,并且另外的疗法或治疗剂是戈沙妥珠单抗(例如,sacituzumab govitecan-hziy或其生物类似物)。

[1561] 在一些实施方案中,叶酸受体阳性状态可以在来自受试者的样品中检测(例如,通过免疫组织化学(IHC)和/或荧光原位杂交(FISH)检测)。在一些实施方案中,所述受试者已被确定(例如在施用式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物之前)患有叶酸受体阳性的癌症。

[1562] 在一些实施方案中,癌症是叶酸受体阳性卵巢癌(例如,叶酸受体阳性HGSOC),并且另外的疗法或治疗剂是索米妥昔单抗(例如,mirvetuximab soravtansine-gynx或其生物类似物)。

[1563] 在一些实施方案中,免疫调节性酰亚胺药物是沙利度胺、来那度胺、泊马度胺(pomalidomide)、伊贝多胺(iberdomide)、avadomide、CC-99282或它们的组合。

[1564] 在一些实施方案中,抗PD1疗法是巴替利单抗(balstilimab)、布格利单抗(budigalimab)、卡度尼利单抗(cadonilimab)、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)、西米普利单抗(cemiplimab)(例如,cemiplimab-rwlc或其生物类似物)、西利单抗(cetrelimab)、多塔利单抗(dostarlimab)(例如,dostarlimab-gxly或其生物类似物)、埃本利单抗(ezabenlimab)、杰洛利单抗(geptanolimab)、依沃西单抗(ivonescimab)、纳武单抗(例如,

OPDIVO® (纳武单抗)或其生物类似物)、nofazinlimab、帕博利珠单抗(例如,KEYTRUDA® (帕博利珠单抗)或其生物类似物)、派安普利单抗(penpulimab)、匹地利珠单抗(pidilizumab)、pimivalimab、prolgolimab、普特利单抗(pucotenlimab)、瑞弗利单抗(retifanlimab)(例如,retifanlimab-dlwr或其生物类似物)、rilvegostomig、rosnilimab、洛奈利单抗(rulonilimab)、萨善利单抗(sasanlimab)、斯鲁利单抗(serplulimab)、信迪利单抗(sintilimab)(例如,TYVYT® (信迪利单抗)或其生物类似物)、斯巴达珠单抗(spartalizumab)、特泊利单抗(tebotelimab)、替雷利珠单抗(tislelizumab)、特瑞普利单抗(toripalimab)、volrustomig、沃达利单抗(vudalimab)、赛帕利单抗(zimberelimab)、QL-1604、HX-009、INCB-086550、RG-6139、BAT-1306、SG-001、它们的生物类似物或它们的组合。

[1565] 在一些实施方案中,PD-L1抑制剂是INCB-086550。

[1566] 在一些实施方案中,抗PD-L1疗法是阿得贝利单抗(adebrelimab)、阿特珠单抗(atezolizumab)(例如,TECENTRIQ® (阿特珠单抗)或其生物类似物)、阿维鲁单抗(avelumab)(例如,BAVENCIO® (阿维鲁单抗)或其生物类似物)、bintrafusp alfa、柯希利单抗(cosibelimab)、danburstotug、德瓦鲁单抗(例如,IMFINZI® (德瓦鲁单抗)或其生物类似物)、恩沃利单抗(envafolimab)(例如,ENWEIDA® (恩沃利单抗)或其生物类似物)、依瑞利单抗(erfonrilimab)、帕克米利单抗(pacmilimab)、索卡佐利单抗(socazolimab)、舒格利单抗(sugemalimab)(例如,CEJEMLY® (舒格利单抗)或其生物类似物)、A-167、APL-502、AUPM-170、BNT-311、SHR-1701、它们的生物类似物或它们的组合。

[1567] 在一些实施例中,另外的疗法是放射疗法。

[1568] 在一些实施方案中,癌症是头颈癌(例如,头颈部鳞状细胞癌),并且另外的疗法是放射疗法。

[1569] 在一些实施方案中,另外的疗法包括BRaf抑制剂和MEK抑制剂。例如,另外的疗法可以包括达拉非尼和曲美替尼、威罗非尼和考比替尼、或康奈非尼和比美替尼。

[1570] 与BCL-2家族抑制剂组合的药剂的示例性描述可见于:Hikita,Hayato等人Hepatology 52.4(2010):1310-1321;Chen,Jun等人Molecular Cancer Therapeutics 10.12(2011):2340-2349;Inuzuka,Hiroyuki等人Nature471.7336(2011):104-109;Wertz,Ingrid E.等人Nature 471.7336(2011):110-114;Tan,Nguyen等人Clinical Cancer Research 17.6(2011):1394-1404;Wong,Maureen等人Molecular Cancer Therapeutics 11.4(2012):1026-1035;Corcoran,Ryan B.等人Cancer Cell 23.1(2013):121-128;Waibel,Michaela等人Cell Reports 5.4(2013):1047-1059;Frederick,Dennie T.等人PloS One 9.7(2014):e101286;Vlahovic,Gordana等人Investigational New Drugs 32.5(2014):976-984;Faber,Anthony C.等人Cancer Discovery 4.1(2014):42-52;Leverson,Joel D.等人Science Translational Medicine 7.279(2015):279ra40-279ra40;Guo,Jun等人PLoS One 10.3(2015):e0114363;Lheureux,Stéphanie等人International Journal of Cancer 136.5(2015):E340-E350;Zoeller,Jason J.等人Cancer Research 76.14_Supplement(2016):4358-4358;Weeden,Clare E.等人Oncogene 37.32(2018):4475-4488;

Lucantoni,Federico等人Cell Death&Disease 9.2(2018):1-13;Iavarone,Claudia等人Molecular Cancer Therapeutics 18.3(2019):642-655;Fleury,Hubert等人Nature Communications 10.1(2019):1-15;Lohard,Steven等人Nature Communications 11.1(2020):1-16;Bertino,Erin M.等人Clinical Cancer Research 27.6(2021):1604-1611;Guo,Ting等人Aging 13.15(2021):19750;Puglisi,Martina等人Future Oncology 17.21(2021):2747-2758;Harrison,Claire N.等人Journal of Clinical Oncology 40.15(2022):1671;Köhler,Jens等人Molecular Cancer Therapeutics 20.4(2021):641-654;Jaaks,Patricia等人Nature 603.7899(2022):166-173;Sobol,Benjamin等人International Journal of Molecular Sciences 23.14(2022):7850;Passamonti,J Clin Oncol 40,(2022)(suppl 16;abstr 7015);Qin,J Clin Oncol 40,(2022)(suppl 16;abstr e20612);Potter,Danielle S.等人Cancer Research 82.12_Supplement(2022):3691-3691;和Shebl,Bassem等人Cancer Research 82.12_Supplement(2022):3888-3888。

[1571] 本文还提供了一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用(a)式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,和(b)另外的治疗剂,用于同时、分开或按顺序用于治疗癌症,其中式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐以及另外的治疗剂的量一起能够有效治疗癌症。在一些实施方案中,所述方法包括施用(c)至少一种药学上可接受的载剂。

[1572] 这些另外的治疗剂可以与一个或多个剂量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐一起,作为同一剂型或分开的剂型的一部分,根据本领域技术人员已知的标准药学实践,通过相同或不同的施用途径和/或以相同或不同的施用方案施用。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐和另外的治疗剂作为分开的剂量同时施用。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例

如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐和另外的治疗剂以联合治疗有效量,例如以日剂量或间隔剂量,以分开的剂量按任何顺序依次施用。在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐和另外的治疗剂作为组合剂量同时施用。

[1573] 本文还提供了(i)用于治疗有需要的受试者的癌症的药物组合,其包含(a)式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,和(b)至少一种另外的治疗剂(例如,本文所述或本领域已知的任何示例性另外的治疗剂),用于同时、分开或按顺序用于治疗癌症,其中式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐以及另外的治疗剂的量一起能够有效治疗癌症;(ii)包含这种组合的药物组合物;(iii)这种组合用于制备用于治疗癌症的药物的用途;以及(iv)包含作为用于同时、分开或按顺序使用的组合制备物的这种组合的商业包装或产品;以及治疗有需要的受试者的癌症的方法。在一些实施方案中,药物组合包含(c)至少一种药学上可接受的载剂。

[1574] 如本文所用,术语“治疗(treat或treatment)”是指治疗性或减缓性措施。有益或期望的临床结果包括但不限于完全或部分地缓解与疾病或病状或病症相关的症状、减轻疾病程度、稳定疾病状态(即,不恶化)、延迟或减慢疾病的进展、改善或减轻疾病状态(例如,一种或多种疾病症状)以及缓解(无论是部分还是全部),无论是可检测的还是不可检测的。“治疗”还可意指与未接受治疗的预期生存期相比延长生存期。

[1575] 如本文所用,术语“受试者”、“个体”或“患者”可互换使用,是指任何动物,包含哺乳动物诸如小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马、灵长类动物和人类。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者已经经历和/或表现出待治疗和/或预防的疾病、病状或病症的至少一种症状。

[1576] 在一些实施方案中,受试者是儿科受试者。

[1577] 如本文所用,术语“儿科受试者”是指在诊断或治疗时未满21岁的受试者。术语“儿科”可以进一步分成各种亚群,包括:新生儿(从出生到生命的第一个月);婴儿(1个月直到

两岁);儿童(两岁直到12岁);和青少年(12岁到21岁(最大岁数,但不包括二十二岁生日))。Berhman RE,Kliegman R,Arvin AM,Nelson WE.Nelson Textbook of Pediatrics,第15版Philadelphia:W.B.Saunders Company,1996;Rudolph AM等人Rudolph's Pediatrics,第21版New York:McGraw-Hill,2002;和Avery MD,First LR.Pediatric Medicine,第2版Baltimore:Williams&Wilkins;1994。在一些实施方案中,儿科受试者的年龄为从出生到生命的前28天、从29天到两岁以下、从两岁到12岁以下或从12岁到21岁(最大岁数,但不包括二十二岁生日)。在一些实施方案中,儿科受试者的年龄为从出生到生命的前28天、从29天到1岁以下、从一个月到四个月以下、从三个月到七个月以下、从六个月到1岁以下、从1岁到2岁以下、从2岁到3岁以下、从2岁到七岁以下、从3岁到5岁以下、从5岁到10岁以下、从6岁到13岁以下、从10岁到15岁以下或从15岁到22岁以下。

[1578] 如本文所用,术语"预防"是指完全或部分地延迟本文所述的疾病或病症的发作、复发或扩散或其症状。

[1579] 术语"监管机构"是指对药物制剂在国家内的医疗用途进行审批的国家机构。例如,监管机构的非限制性示例是美国食品药品监督管理局(FDA)。

[1580] 短语"治疗有效量"是指当施用于有需要的受试者时足以(i)治疗疾病、病状或病症,(ii)减轻、改善或消除特定疾病、病状或病症的一种或多种症状,或者(iii)延迟本文所述的特定疾病、病状或病症的一种或多种症状的发作的化合物的量。将对应于这种量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐将根据诸如具体化合物、病况及其严重性、需要治疗的受试者的特征(例如体重)的因素而变化,但是仍然可以由本领域技术人员常规地确定。

[1581] 式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物的短语"有效量"意指当在体外或体内施用细胞时,足以减少细胞增殖或杀死细胞的化合物的量。将对应于这种量的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐的量将根据诸如特定化合物和待治疗细胞的遗传等因素而变化,但是仍然可以由本领域技术人员常规地确定。

[1582] 药物组合物和施用

[1583] 概述

[1584] 在一些实施方案中,式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)

(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐作为药物组合物施用,所述药物组合物包含所述化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,以及任选的一种或多种如本文所述的另外的治疗剂。

[1585] 在一些实施方案中,化合物可以与一种或多种常规药物赋形剂组合施用。药学上可接受的赋形剂包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统(SEDDS)(诸如D-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、用于药物剂型的表面活性剂(诸如吐温、泊洛沙姆或其他类似的聚合物递送基质)、血清蛋白(诸如人血清白蛋白)、缓冲物质(诸如磷酸盐、Tris、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(诸如鱼精蛋白硫酸盐、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物和羊毛脂)。环糊精,例如α-环糊精、β-环糊精和γ-环糊精,或经化学修饰的衍生物(诸如羟烷基环糊精,包括2-羟丙基-β-环糊精和3-羟丙基-β-环糊精),或其他增溶的衍生物也可以用于增强本文所述的化合物的递送。可以制备含有0.005%至100%范围内的如本文所述的化合物以及由无毒赋形剂构成的余量的剂型或组合物。预期的组合物可以含有0.001%至100%的本文提供的化合物,在一个实施方案中,0.1%至95%的本文提供的化合物,在另一个实施方案中,75%至85%的本文提供的化合物,在又一个实施方案中,20%至80%的本文提供的化合物。制备此类剂型的实际方法是本领域的技术人员已知或明白的;例如,参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,22nd Edition (Pharmaceutical Press,London,UK.2012)。

[1586] 施用途径和组合物组分

[1587] 在一些实施方案中,如本文所述的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物可以通过任何可接受的施用途径向有需要的受试者施用。可接受的施用途径包括但不限于颊、皮肤、宫颈内、鼻窦、气管内、肠内、硬膜外、间质、腹腔内、动脉内、支气管内、法氏囊内、脑内、脑池内、冠状内、皮内、导管内、十二指肠内、硬膜内、表皮内、食管内、胃内、牙龈内、回肠内、淋巴管内、髓内、脑膜内、肌肉内、卵巢内、腹膜内、前列腺内、肺内、窦道内、脊髓内、滑膜内、睾丸内、鞘内、管内、瘤内、子宫内、血管内、静脉内、玻璃体内、鼻内、鼻胃内、口服、肠道外、经皮、硬膜外、直肠、呼吸(吸入)、皮下、舌下、粘膜下、局部、经皮、经粘膜、经气管、输尿管、尿道和阴道。在某些实施方案中,优选的施用途径是肠道外(例如,瘤内)。

[1588] 在一些实施方案中,本文所述的式(I)(例如(I-A)(例如(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如(I-Eb-1)、(I-Eb-

2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如(II-a))的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物可以经口向有需要的受试者施用。不受任何特定理论束缚,据信,出于方便、功效感知目的和/或过去的经验,患者可以优选口服投用(例如,相对于静脉内投用)。

[1589] 组合物可以配制为用于肠胃外施用,例如,配制为用于经由静脉内、肌肉内、皮下或甚至腹膜内途径注射。典型地,此类组合物可以制备为可注射的液体溶液或悬浮液;也可以制备为适用于在注射前添加液体以制备溶液或悬浮液的固体形式;并且制备物也可以是乳化的。根据本公开,此类制剂的制备将是本领域的技术人员已知的。

[1590] 适合于注射使用的药物形式包括无菌水溶液或分散液;包含芝麻油、花生油或水性丙二醇的制剂;以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。在所有情况下,形式必须是无菌的,并且必须是达到可容易注射程度的流体。还应在制造和存储条件下保持稳定,并且必须在免受微生物诸如细菌和真菌的污染作用的情况下保存。

[1591] 载剂还可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等等)、它们的合适的混合物以及植物油的溶剂或分散介质。可以例如通过使用如卵磷脂等包衣,通过在分散液的情况下保持所需粒径以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂(例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等等)来防止微生物的作用。在许多情况下,包含等渗剂(例如糖或氯化钠)将是优选的。通过在组合物中使用延迟吸收的药剂(例如单硬脂酸铝和明胶)可以实现可注射组合物的延长吸收。

[1592] 通过将所需量的活性化合物根据需要与上文枚举的各种其他成分一起掺入适当的溶剂中,随后过滤灭菌来制备无菌可注射溶液。通常,通过将各种灭菌活性成分掺入无菌媒介物中来制备分散液,所述无菌媒介物含有基础分散介质和来自以上列举的那些的其他所需成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,所述方法从其先前经过无菌过滤的溶液中产生活性成分加上任何另外所期望的成分的粉末。

[1593] 瘤内注射例如在Lammers等人,“Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMACopolymer-Based Drug Delivery Systems”Neoplasia.2006,10,788-795中讨论。

[1594] 可在直肠组合物中用作凝胶剂、霜剂、灌肠剂或直肠栓剂的药理学上可接受的赋形剂包括但不限于以下中的任一者或多者:可可油甘油酯、合成聚合物(诸如聚乙烯吡咯烷酮)、PEG(如PEG软膏)、甘油、甘油明胶、氢化植物油、泊洛沙姆、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇脂肪酸酯的混合物:凡士林、无水羊毛脂、鲨鱼肝油、糖精酸钠、薄荷醇、甜杏仁油、山梨糖醇、苯甲酸钠、anoxid SBN、香草精油、气雾剂、在苯氧乙醇中的对羟基苯甲酸酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯钠、二乙胺、卡波姆、卡波普、羟基苯甲酸甲酯、聚乙二醇鲸蜡硬脂基醚、椰油酰辛癸酸酯、异丙醇、丙二醇、液体石蜡、黄原胶、羧基偏亚硫酸氢盐、乙二胺四乙酸钠、苯甲酸钠、偏亚硫酸氢钾、葡萄柚种子提取物、甲基磺酰基甲烷(MSM)、乳酸、甘氨酸、维生素(诸如维生素A和维生素E)和乙酸钾。

[1595] 在某些实施方案中,栓剂可以通过将本文所述的化合物与合适的非刺激性赋形剂或载剂(诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)混合来制备,所述赋形剂或载剂在环境温度处是

固体但是在体温处是液体,因此在直肠中熔化并释放活性化合物。在其他实施方案中,用于直肠施用的组合物是灌肠剂的形式。

[1596] 在其他实施方案中,本文所述的化合物或其药物组合物适合于通过口服施用方式(例如,固体或液体剂型)局部递送至消化道或胃肠道。

[1597] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉末剂和颗粒剂。在此类固体剂型中,化合物与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合,所述赋形剂诸如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或:a)填充剂或膨胀剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸,b)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c)保湿剂,诸如甘油,d)崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e)溶液缓凝剂,诸如石蜡,f)吸收促进剂,诸如季铵化合物,g)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,h)吸收剂,诸如高岭土和膨润土,以及i)润滑剂,诸如滑石、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。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。类似类型的固体组合物也可以用作使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等作为赋形剂的软填充明胶胶囊剂和硬填充明胶胶囊剂中的填充剂。

[1598] 在一个实施方案中,组合物将采取单位剂型的形式(诸如丸剂或片剂),因此组合物可以含有如本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐以及稀释剂(诸如乳糖、蔗糖、磷酸二钙等等);润滑剂(诸如硬脂酸镁等等);以及粘合剂(诸如淀粉、阿拉伯胶、聚乙烯吡咯烷、明胶、纤维素、纤维素衍生物等等)。在另一种固体剂型中,将粉末、糊状物、溶液或悬浮液(例如,在碳酸丙烯酯、植物油、PEG、泊洛沙姆124或甘油三酯中)包封于胶囊(明胶基胶囊或纤维素基胶囊)中。还考虑了其中本文提供的一种或多种化合物或另外的活性剂是物理分离的单位剂型;例如,含有每种药物的颗粒的胶囊剂(或在胶囊中的片剂);双层片剂;还考虑了两室凝胶盖等肠溶包衣或延迟释放口服剂型。

[1599] 其他生理学上可接受的化合物包括润湿剂、乳化剂、分散剂或防腐剂,它们对于防止微生物的生长或作用特别有用。各种防腐剂是熟知的,并且包括例如苯酚和抗坏血酸。

[1600] 在某些实施方案中,赋形剂是无菌的并且通常不含不期望的物质。这些组合物可通过常规的熟知的灭菌技术来灭菌。对于各种口服剂型,不要求赋形剂(诸如片剂和胶囊剂)是无菌的。USP/NF标准通常是足够的。

[1601] 在某些实施方案中,固体口服剂型还可以包含一种或多种组分,所述组分在化学上和/或结构上使组合物倾向于将化合物递送至胃或下胃肠道;例如,升结肠和/或横结肠和/或末端结肠和/或小肠。示例性配制技术在例如Filipski,K.J.等人,Current Topics in Medicinal Chemistry,2013,13,776-802中有所描述。

[1602] 示例包括上胃肠道靶向技术,例如,Accordion Pill(Instec Pharma)、漂浮胶囊和能够粘附至粘膜壁的材料。

[1603] 其他示例包括下胃肠道靶向技术。对于靶向肠道中的不同区域,可以使用若干肠溶/pH响应性包衣和赋形剂。这些材料通常是被设计为在特定pH范围处溶解或腐蚀的聚合物,所述pH范围是基于期望药物释放的胃肠道区域来选择的。在活性成分可以刺激上胃肠道的情况下,这些材料的另外功能是保护酸不稳定性药物不受胃液影响或限制暴露的影响(例如,羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯系列、Coateric(聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯)、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、Eudragit系列(甲基丙烯酸-甲基丙

烯酸甲酯共聚物)和Marcoat)。其他技术包括响应于胃肠道中的局部菌群的剂型、压力控制的结肠递送胶囊和Pulsincap。

[1604] 眼用组合物可以包含但不限于以下任一者中的一者或多者:黏稠元(viscogen)(例如,羧甲基纤维素、甘油、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇);稳定剂(例如,Pluronic(三嵌段共聚物)、环糊精);防腐剂(例如,苯扎氯铵、ETDA、SofZia(硼酸、丙二醇、山梨糖醇和氯化锌;Alcon Laboratories,Inc.)、Purite(稳定的氧氯络合物;Allergan,Inc.))。

[1605] 局部组合物可以包括软膏剂和霜剂。软膏剂是通常基于矿脂或其他石油衍生物的半固体制备物。含有所选的活性剂的霜剂通常是粘性液体或半固体乳剂,通常是水包油或油包水乳剂。霜剂基质通常是可水洗的,并且含有油相、乳化剂和水相。油相(有时也称为"内"相)通常由矿脂和脂肪醇(诸如鲸蜡醇或硬脂醇)组成;水相的体积通常(虽然不是必须的)超过油相,并且通常含有保湿剂。霜剂制剂中的乳化剂通常是非离子表面活性剂、阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂或两性表面活性剂。与其他载剂或媒介物一样,软膏剂基质应为惰性的、稳定的、非刺激性的和非致敏的。

[1606] 在前述实施方案中的任一个中,本文所述的药物组合物可以包含以下中的一者或多者一者或多者:脂质、双层间交联的多层囊泡、基于可生物降解的聚(D,L-乳酸-共聚-乙醇酸)[PLGA]或基于聚酸酐的纳米颗粒或微粒、以及纳米多孔颗粒负载的脂质双层。

[1607] 剂量

[1608] 剂量可以根据患者的需要、所治疗病症的严重性和所使用的具体化合物而变化。针对特定情况的合适剂量的确定可以由医学领域的技术人员确定。总每日剂量可以是分开的,并且在全天内分份施用或者通过提供连续递送的方式施用。

[1609] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以约0.001mg/kg至约500mg/kg(例如,约0.001mg/kg至约200mg/kg;约0.01mg/kg至约200mg/kg;约0.01mg/kg至约150mg/kg;约0.01mg/kg至约100mg/kg;约0.01mg/kg至约50mg/kg;约0.01mg/kg至约10mg/kg;约0.01mg/kg至约5mg/kg;约0.01mg/kg至约1mg/kg;约0.01mg/kg至约0.5mg/kg;约0.01mg/kg至约0.1mg/kg;约0.1mg/kg至约200mg/kg;约0.1mg/kg至约150mg/kg;约0.1mg/kg至约100mg/kg;约0.1mg/kg至约50mg/kg;约0.1mg/kg至约10mg/kg;约0.1mg/kg至约5mg/kg;约0.1mg/kg至约1mg/kg;约0.1mg/kg至约0.5mg/kg)的剂量施用。

[1610] 方案

[1611] 前述剂量可以每天一次(例如,作为单剂量或两次或更多次分剂量)或非每天(例如,每隔一天,每两天,每三天,每周一次,每周两次,每两周一次或每月一次)施用。

[1612] 在一些实施方案中,本文所述的化合物的施用期为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在另一个实施方案中,停止施用期为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在一个实施方案中,将治疗化合物施用于个体一段时间,然后是一段时间的分离期。在另一个实施方案中,治疗化合物在第一期和第一期后的第二期内施用,在第二期内停止施用,然后是开始施用治疗化合物的第三期,然后是第三期后停止施用的第四期。在该实施方案的一个方面,在确定的或不确定的时间期

内重复治疗化合物的施用期和随后的停止施用期。在另一个实施方案中,施用期为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在另一个实施方案中,停止施用期为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。

[1613] 如本文所用,关于制剂、组合物或成分的术语“可接受的”是指对所治疗的受试者的总体健康没有持续的有害作用。

[1614] “API”是指活性药物成分。

[1615] 术语“赋形剂”或“药学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,例如液体或固体填充剂、稀释剂、载剂、溶剂或包封材料。在一个实施方案中,每种组分在与药物制剂的其他成分相容的意义上是“药学上可接受的”,并且适用于与人和动物的组织或器官接触且无过度毒性、刺激性、过敏反应、免疫原性或者其他问题或并发症,与合理的获益/风险比相称。参见,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版;Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients,第6版;Rowe等人,编;The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2009;Handbook of Pharmaceutical Additives,第3版;Ash和Ash编;Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation,第2版;Gibson编;CRC Press LLC:Boca Raton,FL,2009。

[1616] 术语“药学上可接受的盐”是指不对所施用的生物体产生显著的刺激并且不消除化合物的生物活性和性质的化合物的制剂。在某些情况下,药学上可接受的盐通过使本文所述的化合物与酸(诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等等)反应来获得。在一些情况下,药学上可接受的盐通过使本文所述的具有酸性基团的化合物与碱反应以形成盐(诸如铵盐、碱金属盐(诸如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(诸如钙盐或镁盐)、有机碱(诸如二环己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟甲基)甲胺)的盐以及与氨基酸(诸如精氨酸、赖氨酸)形成的盐等等)或者通过此前确定的其他方法来获得。术语“药学上可接受的盐”无特别限制,只要可以用于药物即可。本文所述的化合物与碱形成的盐的示例包括:与无机碱(诸如钠、钾、镁、钙和铝)形成的盐;与有机碱(诸如甲胺、乙胺和乙醇胺)形成的盐;与碱性氨基酸(诸如赖氨酸和鸟氨酸)形成的盐;以及铵盐。盐可以是酸加成盐,其具体示例为与以下酸形成的酸加成盐:无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸和磷酸;有机酸,诸如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸和乙磺酸;酸性氨基酸,诸如天冬氨酸和谷氨酸。

[1617] 术语“药物组合物”是指本文所述的化合物与其他化学组分(本文统称为“赋形剂”)的混合物,所述化学组分诸如载剂、稳定剂、稀释剂、分散剂、助悬剂和/或增稠剂。药物组合物有助于将化合物施用于受试者。本领域存在施用化合物的多种技术,所述施用包括但不限于:直肠、口服、静脉内、气雾剂、肠胃外、眼部、肺部和局部施用。

[1618] 化合物制备

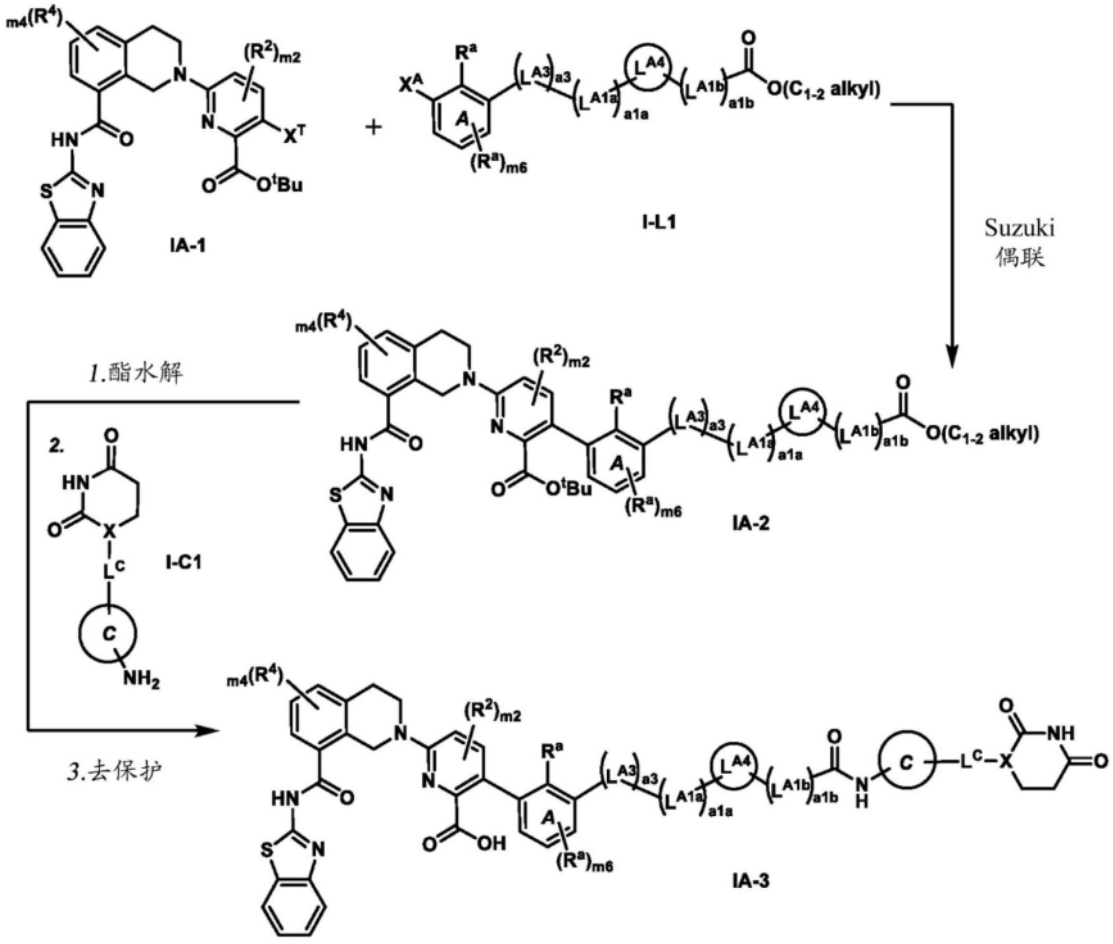
[1619] 本文公开的化合物可以使用商购获得的起始物质、文献中已知的化合物,或从容

易制备的中间体,采用本领域的技术人员已知的标准合成方法和程序,或根据本文的教导,以多种方式制备。

[1620] 用于制备有机分子以及官能团转化和操纵的标准合成方法和程序可以从相关科学文献或从本领域的标准教科书获得。虽然不限于任何一个或若干来源,经典教科书诸如R.Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers(1989);L.Fieser and M.Fieser,Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1994);Smith,M.B.,March,J.,March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,5th edition,John Wiley&Sons:New York,2001;和Greene,T.W.,Wuts,P.G.M.,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley&Sons:New York,1999是本领域的技术人员已知的有用的和公认的有机合成参考教科书。设计了以下合成方法的描述,以展示用于制备本公开的化合物的一般程序,但不对所述程序进行限制。

[1621] 本文公开的合成过程可以耐受多种官能团;因此,可以使用各种取代的起始物质。所述过程通常在整个过程结束时或接近结束时提供所需的最终化合物,但是在某些情况下可能需要将化合物进一步转化为其药学上可接受的盐。

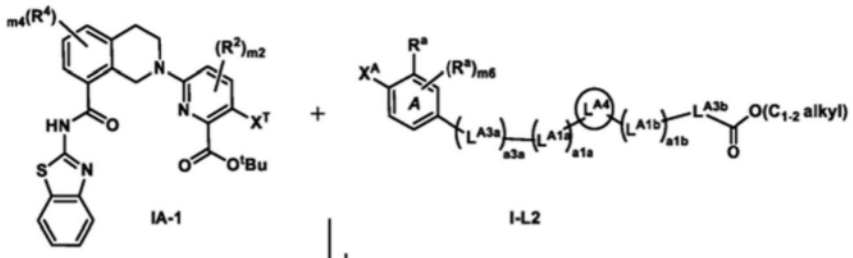
[1622] 方案1

[1623] 

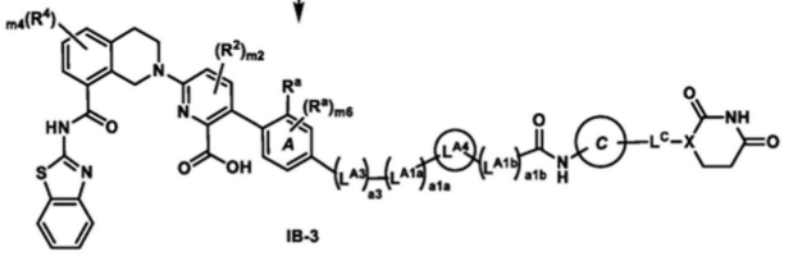
[1624] 方案1描述了化合物IA-3的合成,该化合物是式(I-A)的化合物,其中R^1是C(O)OH;并且其余各变量根据式(I-A)来定义。使化合物IA-1与化合物I-L1在Suzuki偶联的标准条件下反应,以生成化合物IA-2,其中X^A和X^T中的一者是$B(OH)_2$或Bpin;X^A和X^T中的另一者是-

Br;并且IA-1和I-L1中的其余各变量根据式(I-A)来定义。IA-2中的C_{1-2}烷基酯的水解提供了相应的羧酸,然后使该羧酸与I-C1在酰胺键形成的标准条件下反应,其中I-C1中的每个变量根据式(I-A)来定义。然后在脱保护的标准条件下去除叔丁基基团,以生成化合物IA-3。

[1625] 方案2

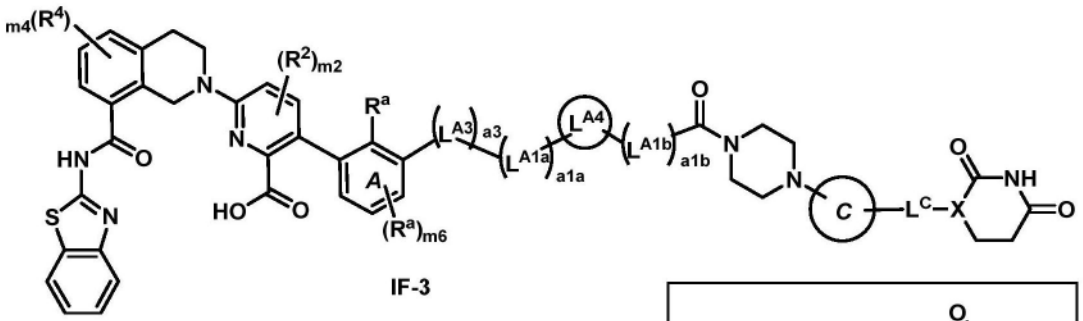


[1626]

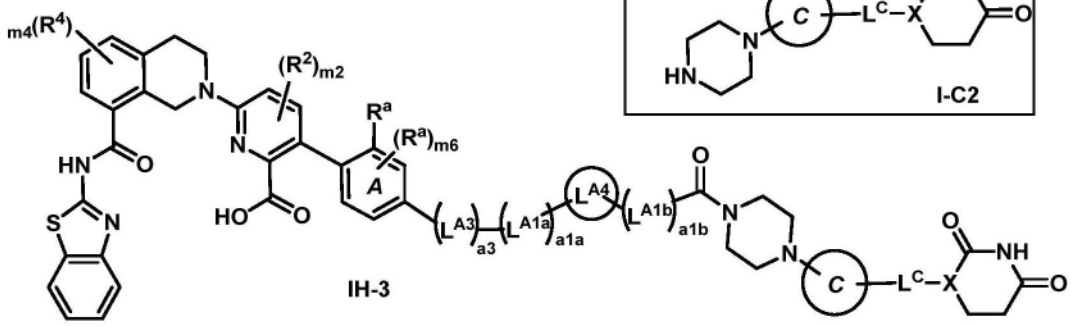


[1627] 化合物IB-3(该化合物是式(I-B)的化合物)(其中R^1是C(O)OH);并且其余各变量根据式(I-B)来定义)使用上文方案1中针对化合物IA-3描述的方法从IA-1和I-L2制备。X^A和X^T中的一者是$B(OH)_2$或Bpin;X^A和X^T中的另一者是-Br;并且IA-1和I-L2中的其余各变量根据式(I-B)来定义。

[1628] 方案3



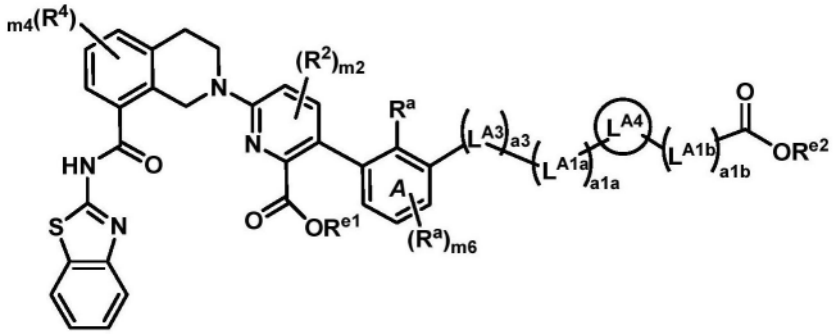
[1629]



[1630] 类似地,如方案3中所示,化合物IF-3(式(I-F)的化合物,其中R^1是C(O)OH;并且其

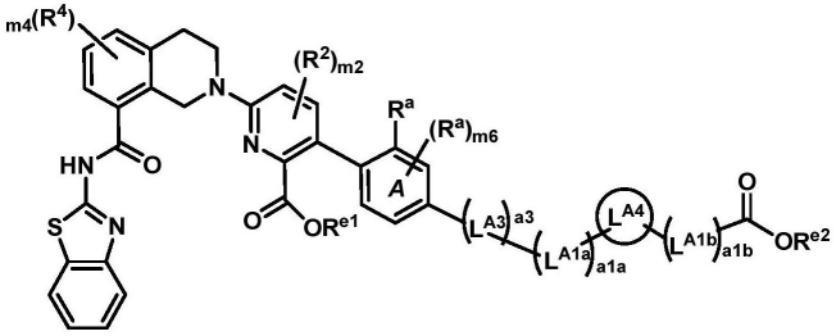
余各变量根据式(I-F)来定义)和化合物IH-3(式(I-H)的化合物,其中R^1是C(O)OH;并且其余各变量根据式(I-H)来定义)使用类似于方案1和方案2中描述的那些方法(使用I-C2(其中每个变量根据式(I-F)或(I-H)来定义)代替I-C1)来制备。

[1631] 本文还提供了式(SI-A)和式(SI-B)的化合物:



式(SI-A)

[1632]



式(SI-B)

[1633] 或其盐,其中:

[1634] 每个R^2和R^4独立地选自:卤代基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、OH和NR^dR^e;

[1635] m2是0、1或2;

[1636] m4是0、1、2或3;

[1637] m6是0或1;

[1638] R^{e1}是H或任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基;

[1639] R^{e2}是H或任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基;

[1640] a3是0或1;

[1641] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[1642] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;

[1643] L^{A4}选自:

[1644] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[1645] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[1646] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5;

[1647] 每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;-R^b;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

[1648] 每个R^a独立地选自:

[1649] (a)卤代基;

[1650] (b)氰基;

[1651] (c)-OH;

[1652] (d)氧代基;

[1653] (e)-C_{1-6}烷氧基;

[1654] (f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

[1655] (g)-NR^dR^e;

[1656] (h)C(=O)C_{1-6}烷基;

[1657] (i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

[1658] (j)C(=O)OH;

[1659] (k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

[1660] (l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

[1661] (m)C(=O)N$(R^f)_2$;

[1662] (n)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

[1663] (o)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

[1664] (p)S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和

[1665] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

[1666] 每个R^b独立地选自:-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[1667] 每个b独立地是1、2或3;

[1668] 每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-S(O)$_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;以及

[1669] 每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^g取代;

[1670] 每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;

[1671] 每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[1672] 每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;以及

[1673] 每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

[1674] 在式(SI-A)和式(SI-B)的一些实施方案中,m2是0;m4是0;并且m6是0。

[1675] 在式(SI-A)和式(SI-B)的一些实施方案中,每个R^a独立地是任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基(例如,CH_3或CF_3)。

[1676] 在式(SI-A)和式(SI-B)的一些实施方案中,m2是0;m4是0;并且m6是0;并且R^a是任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基(例如,CH_3或CF_3)。

[1677] 在式(SI-A)和式(SI-B)的一些实施方案中,a3是1。在式(SI-A)和式(SI-B)的一些

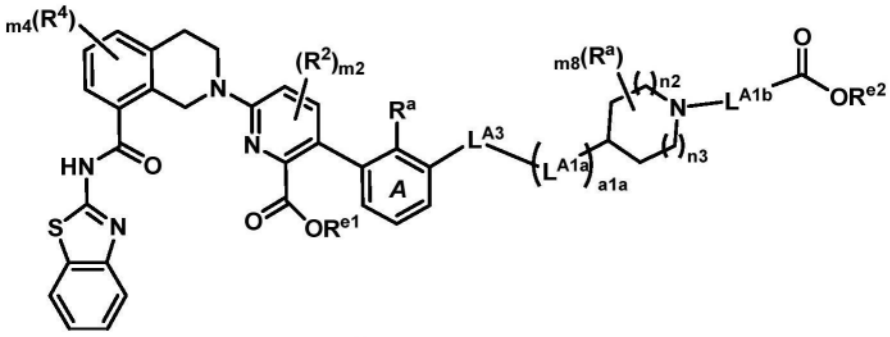
实施方案中,L^{A3}是-O-。在式(SI-A)和式(SI-B)的一些实施方案中,a3是1;并且L^{A3}是-O-。

[1678] 在式(SI-A)和式(SI-B)的一些实施方案中,a1a+a1b是3或4。例如,a1a+a1b可以是3。例如,a1a+a1b可以是4。

[1679] 在式(SI-A)和式(SI-B)的一些实施方案中,a1a+a1b是2或5。例如,a1a+a1b可以是5。

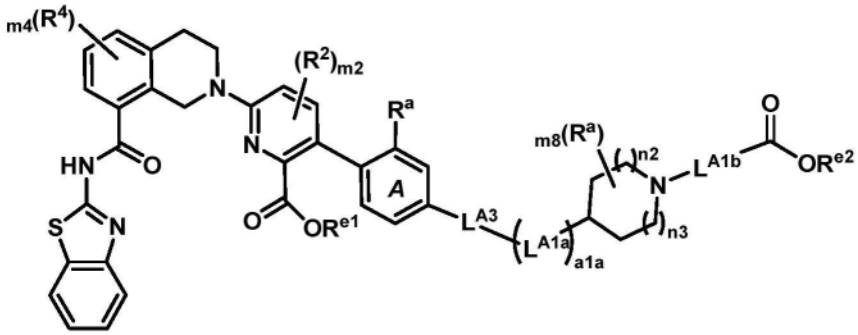
[1680] 在式(SI-A)和式(SI-B)的一些实施方案中,每次出现的L^{A1a}和L^{A1b}是-CH_2-。在式(SI-A)和式(SI-B)的一些实施方案中,一次出现的L^{A1a}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;每次剩余出现的L^{A1a}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1b}是-CH_2-。在式(SI-A)和式(SI-B)的一些实施方案中,一次出现的L^{A1b}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;每次剩余出现的L^{A1b}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1a}是-CH_2-。在式(SI-A)和式(SI-B)的一些实施方案中,每个R^L独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基(例如,CH_3或CF_3)。

[1681] 在一些实施方案中,式(SI-A)和式(SI-B)的化合物分别是式(SI-A-1)和式(SI-B-1)的化合物:



式(SI-A-1)

[1682]



式(SI-B-1)

[1683] 或其盐,其中:

[1684] 每个R^2和R^4独立地选自:卤代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基;

[1685] m2是0或1;

[1686] m4是0或1;

[1687] a1a是0、1、2或3;

[1688] n2是0或1;

[1689] n3是0或1;

[1690] m8是0、1或2;

[1691] 每个R^a独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基(例如,CH_3或CF_3);

[1692] R^{e1}是H或任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基;

[1693] R^{e2}是H或任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基;

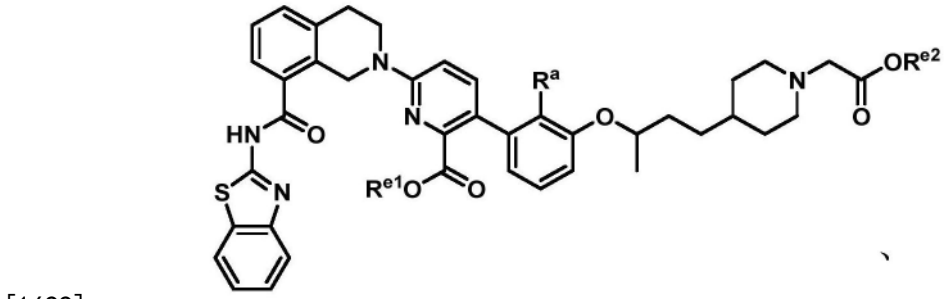
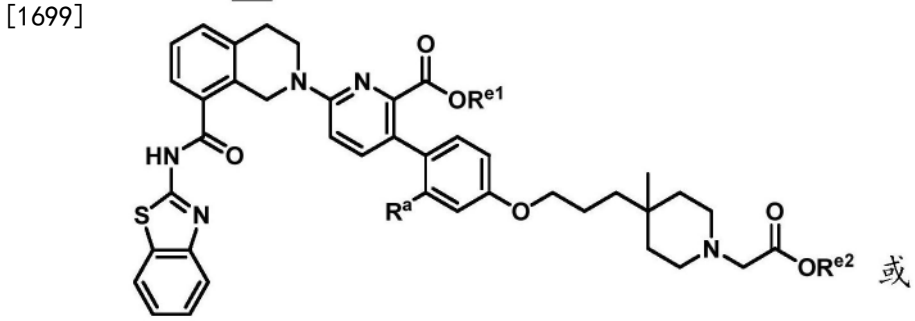
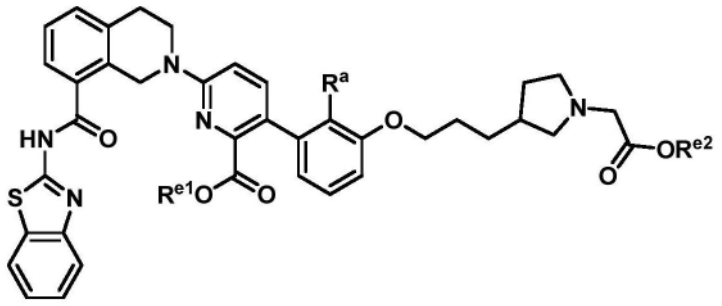
[1694] L^{A3}选自:-O-和-N(H)-;

[1695] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

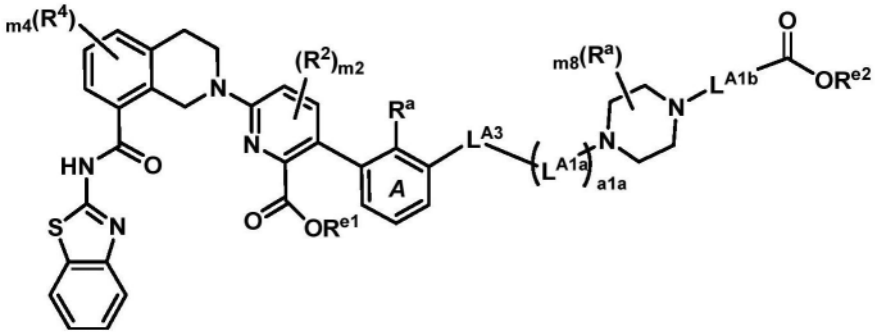
[1696] a1a是0至3的整数;并且

[1697] 每个R^L独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基(例如,CH_3或CF_3)。

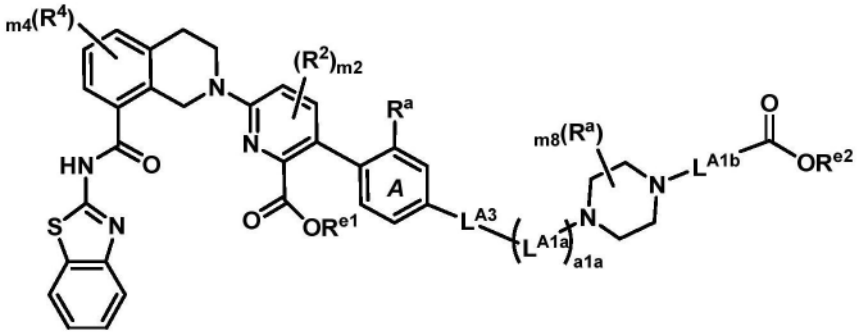
[1698] 在式(SI-A-1)和(SI-B-1)的一些实施方案中,m2是0;m4是0;0至1次出现的L^{A1a}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;每次剩余出现的L^{A1a}是-CH_2-;$L^{A3是}$-O-;L^{A1b}为-CH_2-。例如,式(SI-A-1)和式(SI-B-1)的化合物可以是:

[1699]  、  或  或其盐。,

[1700] 在一些实施方案中,式(SI-A)和式(SI-B)的化合物分别是式(SI-A-2)或式(SI-B-2)的化合物:

[1701] 

式（SI-A-2）

[1702] 

式（SI-B-2）

[1703] 或其盐,其中:

[1704] 每个R^2和R^4独立地选自:卤代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基;

[1705] m2是0或1;

[1706] m4是0或1;

[1707] a1a是0、1、2或3;

[1708] m8是0、1或2;

[1709] 每个R^a独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基(例如,CH_3或CF_3);

[1710] R^{e1}是H或任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基;

[1711] R^{e2}是H或任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基;

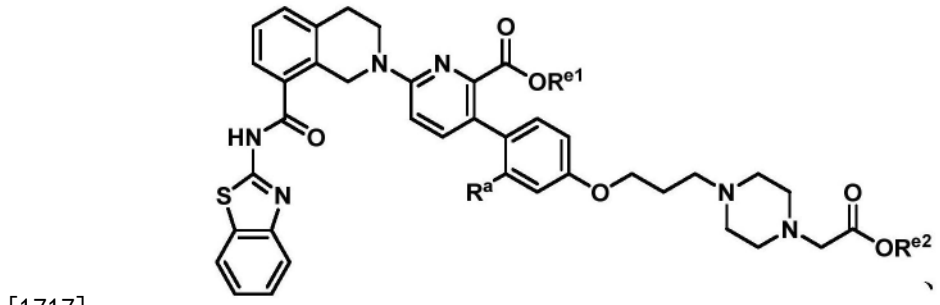
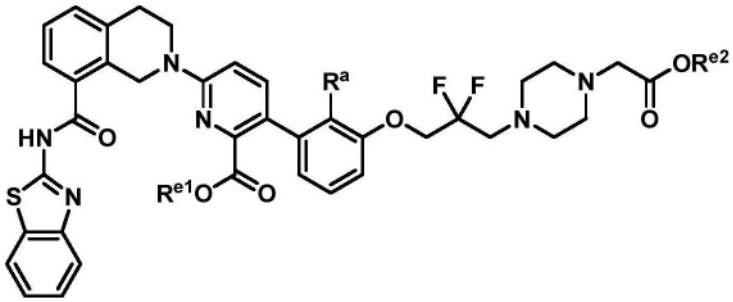
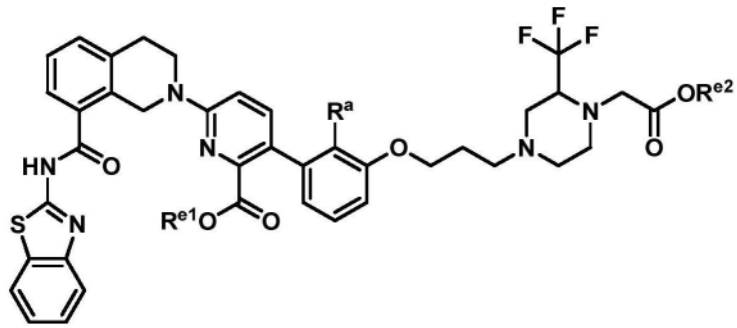
[1712] L^{A3}选自:-O-和-N(H)-;

[1713] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

[1714] a1a是0至3的整数;并且

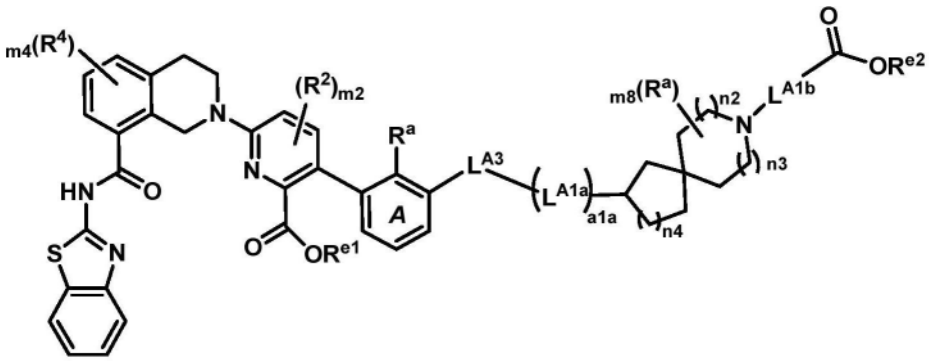
[1715] 每个R^L独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基(例如,CH_3或CF_3)。

[1716] 在式(SI-A-2)和式(SI-B-2)的一些实施方案中,m2是0;m4是0;0至1次出现的L^{A1a}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;每次剩余出现的L^{A1a}是-CH_2-;L^{A3}是-O-;L^{A1b}为-CH_2-。例如,式(SI-A-2)和式(SI-B-2)的化合物可以是:

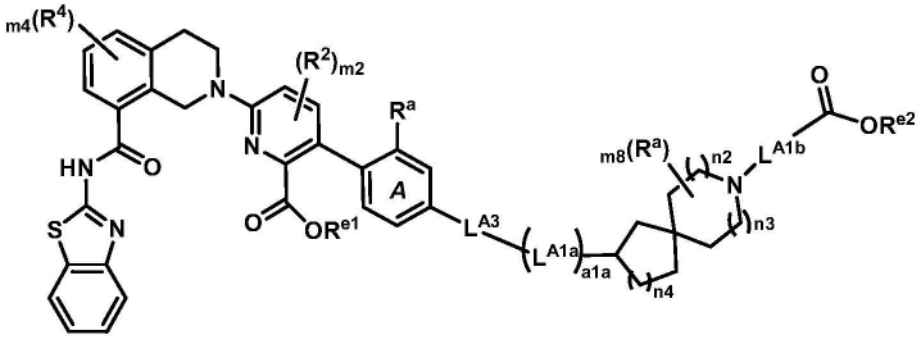
[1717] 
、

或

或其盐。

，

[1718] 在一些实施方案中，式(SI-A)或式(SI-B)的化合物分别是式(SI-A-3)或式(SI-B-3)的化合物：

[1719] 

式（SI-A-3）

[1720] 

式（SI-B-3）

[1721] 或其盐,其中:

[1722] 每个R^2和R^4独立地选自:卤代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基;

[1723] m2是0或1;

[1724] m4是0或1;

[1725] a1a是0、1、2或3;

[1726] n2是0或1;

[1727] n3是0或1;

[1728] n4是0、1或2;

[1729] m8是0、1或2;

[1730] R^a独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基(例如,CH_3或CF_3);

[1731] R^{e1}是H或任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基;

[1732] R^{e2}是H或任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基;

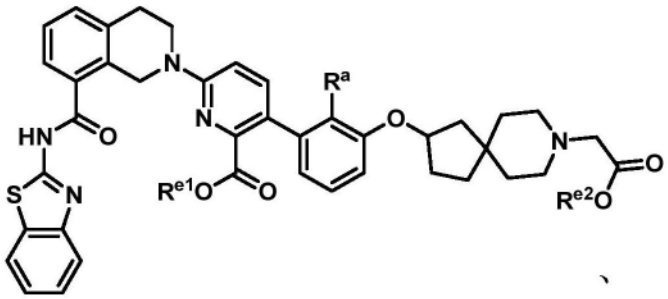
[1733] L^{A3}选自:-O-和-N(H)-;

[1734] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

[1735] a1a是0至3的整数;并且

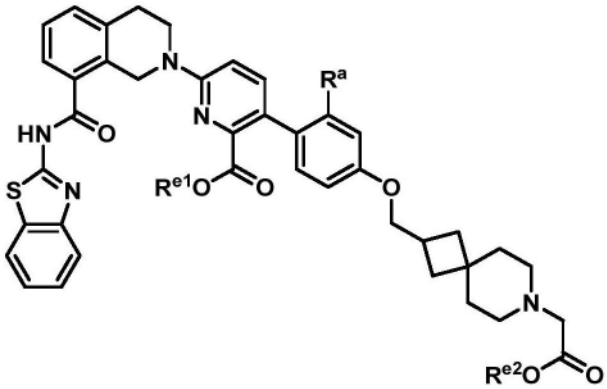
[1736] 每个R^L独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基(例如,CH_3或CF_3)。

[1737] 在式(SI-A-3)和式(SI-B-3),m2是0;m4是0;m8是0;0至2次出现的L^{A1a}是-CH_2-;L^{A3}是-O-;L^{A1b}为-CH_2-。例如,式(SI-A-3)和式(SI-B-3)的化合物可以是:

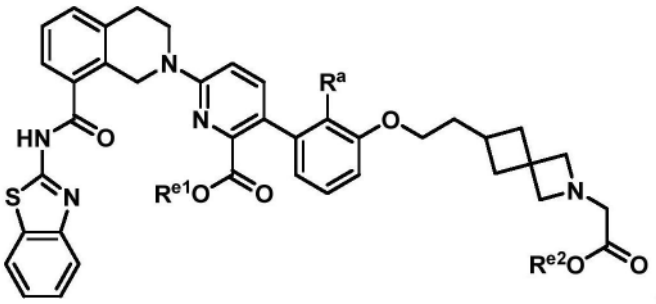


、

[1738]



或

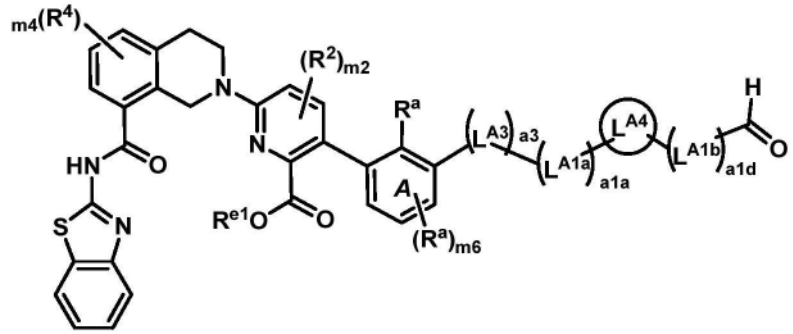


或其盐。

，

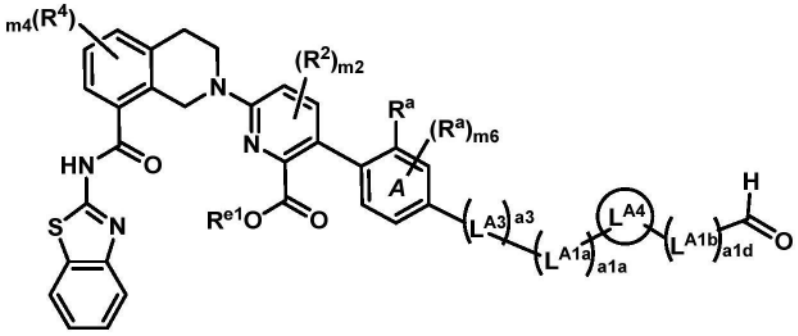
[1739] 式(SI-A)、式(SI-B)、式(SI-A-1)、式(SI-B-1)、式(SI-A-2)、式(SI-B-2)、式(SI-A-3)和式(SI-B-3)中的一者或多者的化合物的示例性实施方案包括实施例1、3、4、6、7、9、10、11、12、13、14、15、17、18、19、20、21、22、25、26、27、31、32、33、35、36、38、39、40、41、42、43、45、46、47、48、50、52、54、55、56、57、60、62、63、64、67、68、69、70、71、72、77、78、80、81、84、85、86、88、89、91、92、93、94、96、97、99、100、102、103、106、107、109、110、116、117、118、119、120、121、122、131、132、133、134、135、136、138、140、141、142、143、144、147、148、149、150、151、152、153、160、161、163、168、174、175、177、181、183、187、189、190、192、193、194、199、200、201、202、203、204、205、206、215、216、223、224和229中描述的某些化合物。

[1740] 本文还提供了式(SI-E)和式(SI-G)的化合物：



式(SI-E)

[1741]



式(SI-G)

[1742] 或其盐,其中:

[1743] 每个R^2和R^4独立地选自:H、C_{1-3}烷基和卤代基;

[1744] a3是0或1;

[1745] m2是0、1或2;

[1746] m4是0、1、2或3;

[1747] m6是0或1;

[1748] R^{e1}是H或任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基;

[1749] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[1750] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

[1751] L^{A4}选自:

[1752] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[1753] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[1754] a1a是0至5的整数;

[1755] a1d是0至4的整数,条件是a1a+a1d是1至4;

[1756] 每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)$N(R^f)_2$;$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}烷基);$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;-R^b;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

[1757] 每个R^a独立地选自:

[1758] (a)卤代基;

[1759] (b)氰基;

[1760] (c)-OH;

[1761] (d)氧代基;

[1762] (e)-C_{1-6}烷氧基;

[1763] (f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

[1764] (g)-NR^dR^e;

[1765] (h)C(=O)C_{1-6}烷基;

[1766] (i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

[1767] (j)C(=O)OH;

[1768] (k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

[1769] (l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

[1770] (m)C(=O)N$(R^f)_2$;

[1771] (n)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

[1772] (o)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

[1773] (p)S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和

[1774] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

[1775] 每个R^b独立地选自:-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[1776] 每个b独立地是1、2或3;

[1777] 每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-S(O)$_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;

[1778] 每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^g取代;

[1779] 每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;

[1780] 每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[1781] 每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[1782] 每个R^g独立地选自:R^h;C_{1-3}烷基;和C_{1-3}卤代烷基;以及

[1783] 每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

[1784] 在式(SI-E)和式(SI-G)的一些实施方案中,m2是0;m4是0;并且m6是0。

[1785] 在式(SI-E)和式(SI-G)的一些实施方案中,R^a是任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基(例如,CH_3或CF_3)。

[1786] 在式(SI-E)和式(SI-G)的一些实施方案中,m2是0;m4是0;并且m6是0;并且R^a是任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基(例如,CH_3或CF_3)。

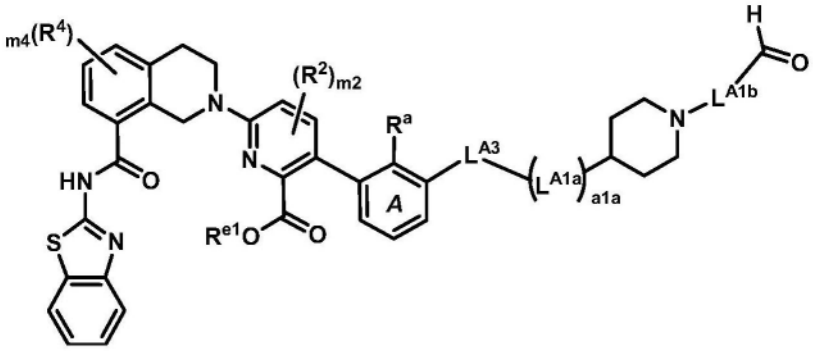
[1787] 在式(SI-E)和式(SI-G)的一些实施方案中,a3是1。在一些实施方案中,L^{A3}是-O-。在式(SI-E)和式(SI-G)的一些实施方案中,a3是1;并且L^{A3}是-O-。

[1788] 在式(SI-E)和式(SI-G)的一些实施方案中,a1a+a1d是2或5。例如,a1a+a1b可以是5。在一些此类实施方案中,每次出现的L^{A1a}和L^{A1b}是-CH_2-。

[1789] 在式(SI-E)和式(SI-G)的一些实施方案中,a1a是0;并且a1d是1、2或3。

[1790] 在式(SI-E)和式(SI-G)的一些实施方案中,a1a是0;并且每次出现的L^{A1b}是-CH_2-。在式(SI-E)和式(SI-G)的一些实施方案中,a1a是0;一次出现的L^{A1b}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1b}是-CH_2-。在式(SI-E)和式(SI-G)的一些实施方案中,每个R^L独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基(例如,CH_3或CF_3)。

[1791] 在一些实施方案中,式(SI-E)的化合物是式(SI-E-1)的化合物:

[1792] 

式(SI-E-1)

[1793] 或其盐,其中:

[1794] 每个R^2和R^4独立地选自:卤代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基;

[1795] m2是0或1;

[1796] m4是0或1;

[1797] a1a是1、2或3;

[1798] R^a独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基(例如,CH_3或CF_3);

[1799] R^{e1}是H或任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基;

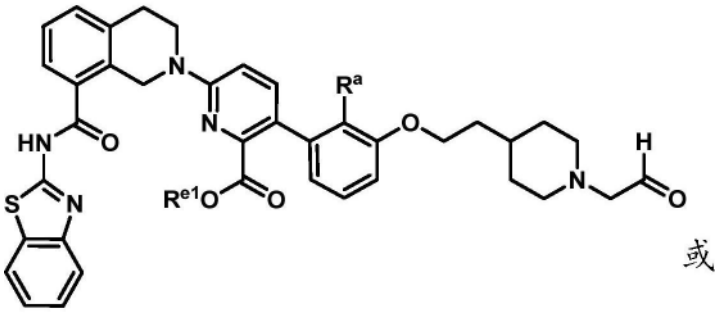
[1800] L^{A3}选自:-O-和-N(H)-;

[1801] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

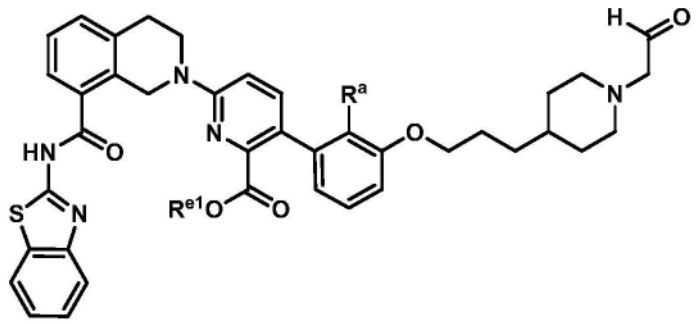
[1802] a1a是0至3的整数;并且

[1803] 每个R^L独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基(例如,CH_3或CF_3)。

[1804] 在式(SI-E-1)的一些实施方案中,m2是0;m4是0;1至3次出现的L^{A1a}是-CH_2-;L^{A3}是-O-;L^{A1b}为-CH_2-。例如,式(SI-E-1)的化合物:可以是:

[1805] 

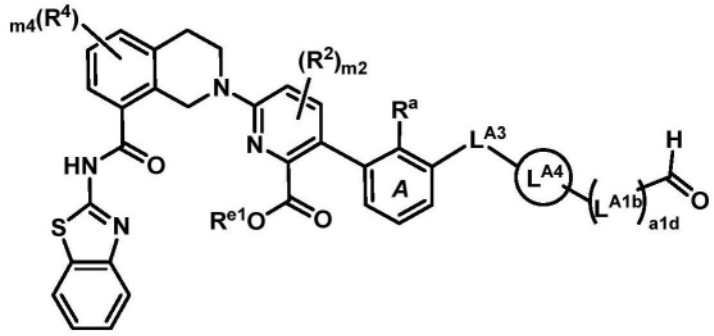
或



或其盐。

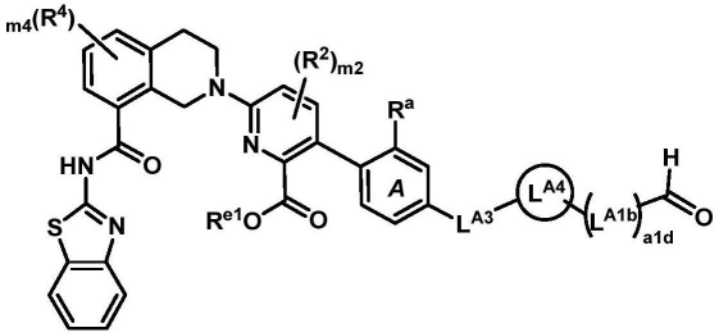
,

[1806] 在一些实施方案中,式(SI-E)和式(SI-G)的化合物分别是式(SI-E-2)和式(SI-G-2)的化合物:



式(SI-E-2)

[1807]



式(SI-G-2)

[1808] 或其盐,其中:

[1809] 每个R^2和R^4独立地选自:卤代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基;

[1810] m2是0或1;

[1811] m4是0或1;

[1812] a1d是1、2或3;

[1813] L^{A4}是亚环己基或亚苯基(例如1,4-亚环己基或1,4-亚苯基);

[1814] R^a独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基(例如,CH_3或CF_3);

[1815] R^{e1}是H或任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基;

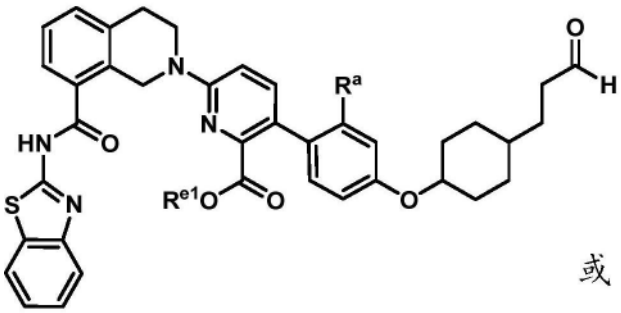
[1816] L^{A3}选自:-O-和-N(H)-;

[1817] L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;以及

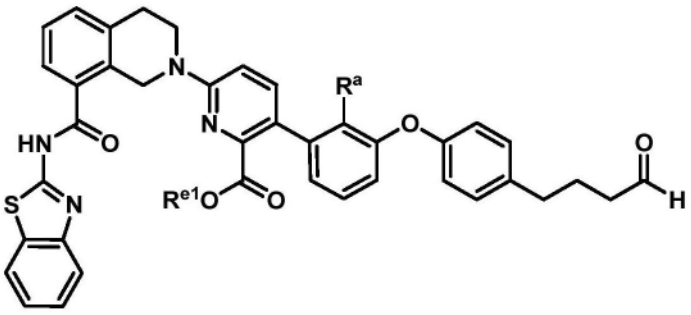
[1818] 每个R^L独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基(例如,CH_3或CF_3)。

[1819] 在式(SI-E-2)和(SI-G-2)的一些实施方案中,m2是0;m4是0;L^{A3}是-O-;并且每次出

现的L^{A1b}是-CH_2-。例如,式(SI-E-2)和式(SI-G-2)的化合物可以是:

[1820] 

或

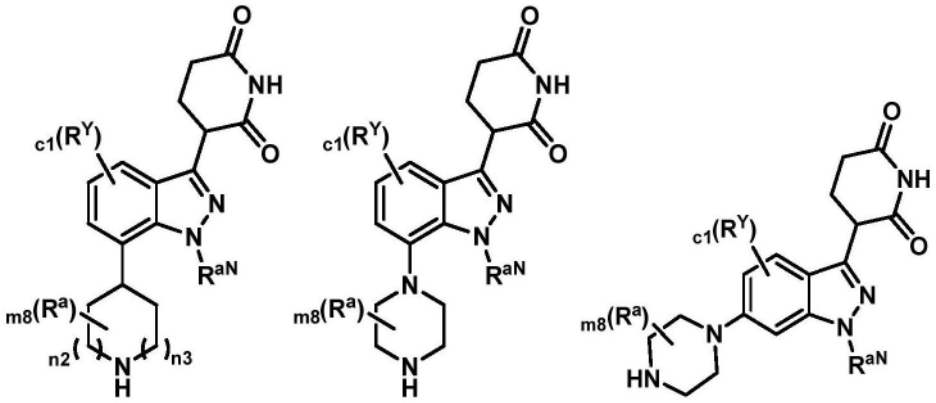


或其盐。

,

[1821] 式(SI-E)、式(SI-G)、式(SI-E-1)、式(SI-E-2)和式(SI-G-2)中的一者或多者的化合物的示例性实施方案包括实施例8、16、28、29、34、44、53、65、66、73、74、75、76、87、95、98、111、137、154、156、158、162、164、167、169、170、171、178、182、191、195、196、197、198、212、213和214中描述的某些化合物。

[1822] 本文还提供了式(I-Ind-1)、式(I-Ind-2)和式(I-Ind-3)的化合物:

[1823] 

(I-Ind-1) (I-Ind-2) (I-Ind-3)

[1824] 或其盐,其中:

[1825] 每个R^Y独立地选自:R^a和R^b;

[1826] c1是0、1、2或3;

[1827] n2和n3独立地是0、1或2;

[1828] R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[1829] m8是0至4;

[1830] 每个R^a独立地选自:

[1831] (a)卤代基;

[1832] (b)氰基;

[1833] (c)-OH;

[1834] (d)氧代基;

[1835] (e)-C_{1-6}烷氧基;

[1836] (f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

[1837] (g)-NR^dR^e;

[1838] (h)C(=O)C_{1-6}烷基;

[1839] (i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

[1840] (j)C(=O)OH;

[1841] (k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

[1842] (l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

[1843] (m)C(=O)N$(R^f)_2$;

[1844] (n)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

[1845] (o)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

[1846] (p)S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和

[1847] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

[1848] 每个R^b独立地选自:-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[1849] 每个b独立地是1、2或3;

[1850] 每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-S(O)$_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;

[1851] 每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^g取代;

[1852] 每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;

[1853] 每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[1854] 每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[1855] 每个R^g独立地选自:R^h;C_{1-3}烷基;和C_{1-3}卤代烷基;以及

[1856] 每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

[1857] 在式(I-Ind-1)、(I-Ind-2)和(I-Ind-3)的一些实施方案中,c1是0。

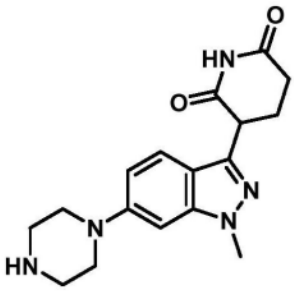
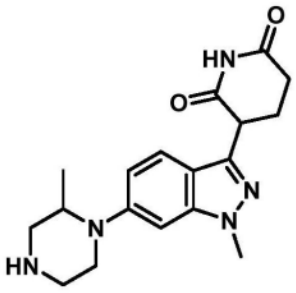
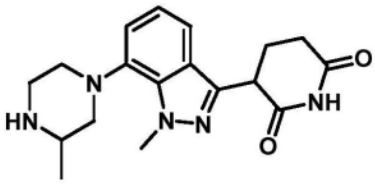
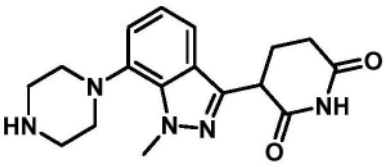
[1858] 在式(I-Ind-1)的一些实施方案中,n2和n3独立地是1。

[1859] 在式(I-Ind-1)、(I-Ind-2)和(I-Ind-3)的一些实施方案中,R^{aN}是任选地被1至3R^c取代的C_{1-6}烷基。

[1860] 在式(I-Ind-1)、(I-Ind-2)和(I-Ind-3)的一些实施方案中,c1是0;并且R^{aN}是任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基。

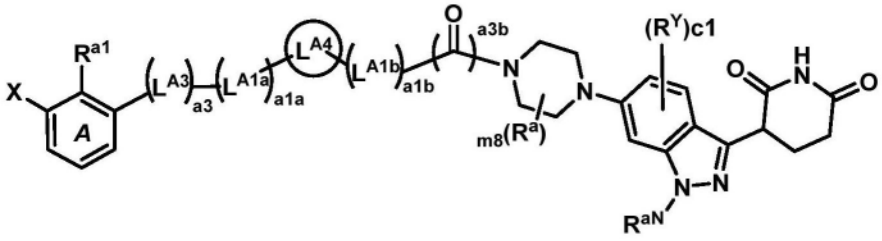
[1861] 在式(I-Ind-2)和式(I-Ind-3)的一些实施方案中,c1是0;R^{aN}是-CH_3;并且R^a选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基(例如,CH_3或CF_3)。例如,式(I-Ind-2)和式(I-

Ind-3)的化合物可以是：

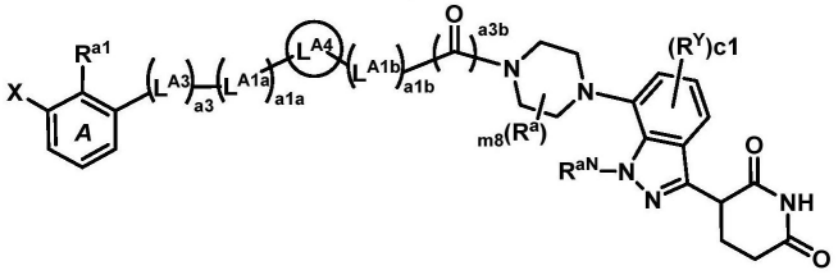
[1862]  、  、  或  或其盐。

[1863] 式(I-Ind-1)、式(I-Ind-2)和式(I-Ind-3)中的一者或多者的化合物的示例性实施方案包括实施例6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、25、26、27、28、29、34、38、44、49、53、58、59、61、66、67、73、74、75、76、85、86、87、90、95、96、98、101、113、137、145、147、149、150、151、152、154、156、157、158、162、163、164、167、168、169、170、171、172、175、177、178、182、184、185、191、195、196、197、207、208、209、210、211、212、213和214中描述的某些化合物。

[1864] 本文还提供式(SI-J)和式(SI-K)的化合物：



式(SI-J)

[1865] 

式(SI-K)

[1866] 或其盐，其中：

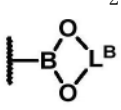
[1867] X选自：

[1868] 卤代基；

[1869] $-B(OH)_2$；

[1870] $-BF_3^-$；

[1871] $-B(OR^T)_2$，其中每个R^T独立地是任选地被1至3个R^c取代的C_{1-3}烷基；以及

[1872]  其中L^B是任选地被1至4个R^a取代的C_{2-6}亚烷基；

[1873] R^{a1}是H或任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[1874] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[1875] a3是0或1;

[1876] a3b是0或1;

[1877] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

[1878] L^{A4}选自:

[1879] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[1880] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[1881] a1a是0至5的整数;

[1882] a1b是0至4的整数,条件是a1a+a1b是1至4;

[1883] 每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;-R^b;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

[1884] 每个R^Y独立地选自:R^a和R^b;

[1885] c1是0、1、2或3;

[1886] R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[1887] m8是0、1或2。

[1888] 每个R^a独立地选自:

[1889] (a)卤代基;

[1890] (b)氰基;

[1891] (c)-OH;

[1892] (d)氧代基;

[1893] (e)-C_{1-6}烷氧基;

[1894] (f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

[1895] (g)-NR^dR^e;

[1896] (h)C(=O)C_{1-6}烷基;

[1897] (i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

[1898] (j)C(=O)OH;

[1899] (k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

[1900] (l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

[1901] (m)C(=O)N(R^f)$_2$;

[1902] (n)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

[1903] (o)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

[1904] (p)S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;和

[1905] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

[1906] 每个R^b独立地选自:-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[1907] 每个b独立地是1、2或3;

[1908] 每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-S(O)$_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;

[1909] 每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^{g}取代;

[1910] 每个R^{c}独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-$NR^{d}R^{e}$;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)$N(R^{f})_{2}$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和S(O)$_{1-2}N(R^{f})_{2}$;

[1911] 每个R^{d}和R^{e}独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)$N(R^{f})_{2}$;S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}N(R^{f})_{2}$;和任选地被1至3个R^{h}取代的C_{1-6}烷基;

[1912] 每个R^{f}独立地选自:H和任选地被1至3个R^{h}取代的C_{1-6}烷基;

[1913] 每个R^{g}独立地选自:R^{h};C_{1-3}烷基;和C_{1-3}卤代烷基;以及

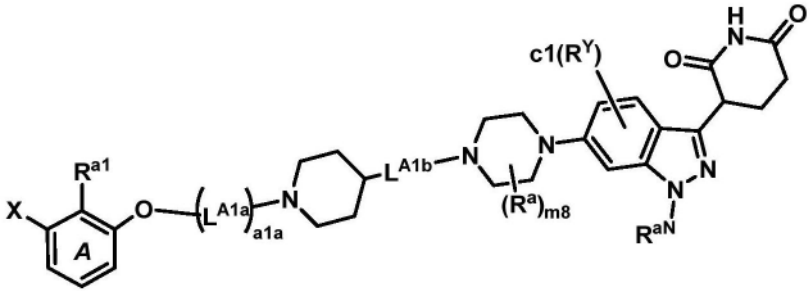
[1914] 每个R^{h}独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_{2}、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_{2}$。

[1915] 在式(SI-J)和式(SI-K)的一些实施方案中,a3是1。在式(SI-J)和式(SI-K)的一些实施方案中,L^{A3}是-O-。在式(SI-J)和式(SI-K)的一些实施方案中,a3是1;并且L^{A3}是-O-。

[1916] 在式(SI-J)和式(SI-K)的一些实施方案中,a1a+a1b是2或5。例如,a1a+a1b可以是5。

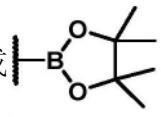
[1917] 在式(SI-J)和式(SI-K)的一些实施方案中,a1a是0;a3b是0或1;并且每次出现的L^{A1b}是-CH_{2}-。在式(SI-J)和式(SI-K)的一些实施方案中,a1a是0;a3b是0或1;一次出现的L^{A1b}是-CHR^{L}-或-C(R^{L})$_{2}$-;并且每次剩余出现的L^{A1b}是-CH_{2}-。在式(SI-J)和式(SI-K)的一些实施方案中,每个R^{L}独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基(例如,CH_{3}或CF_{3})。

[1918] 在一些实施方案中,式(SI-J)的化合物是式(SI-J-1)的化合物:

[1919] 

式(SI-J-1)

[1920] 或其盐,其中:

[1921] X是Br、Cl或  ;

[1922] m8是0或1;

[1923] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[1924] R^{a}独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基(例如,CH_{3}或CF_{3});

[1925] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_{2}-、-CHR^{L}-和-C(R^{L})$_{2}$-;

[1926] a1a是1至4的整数;

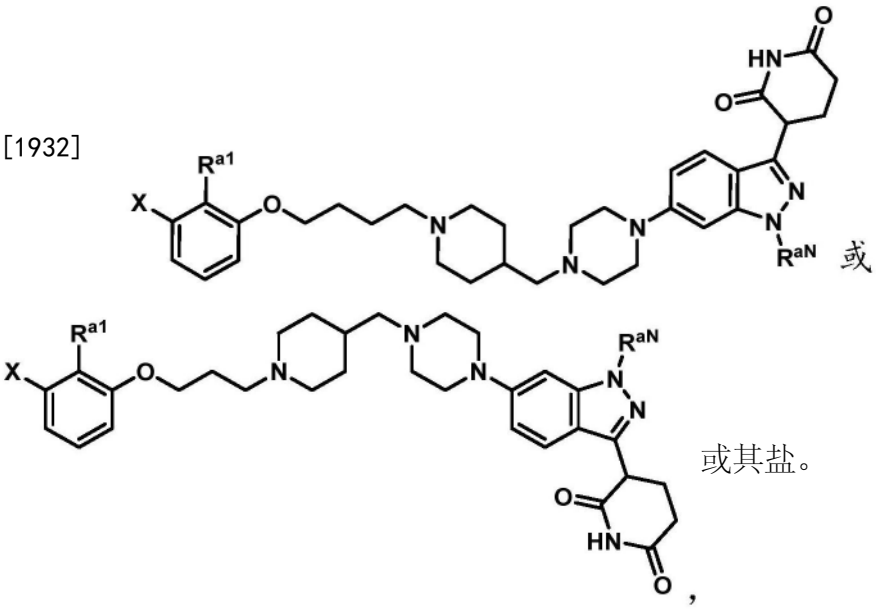
[1927] 每个R^{L}独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基(例如,CH_{3}或CF_{3});

[1928] 每个R^{Y}是H或任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[1929] c1是0或1;并且

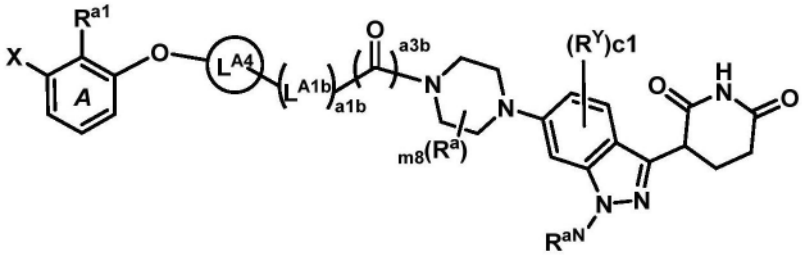
[1930] R^{aN}是任选地被1至3个F取代的C_{1-6}烷基。

[1931] 在式(SI-J-1)的一些实施方案中,c1是0;m8是0;每次出现的L^{A1a}是-CH_2-;L^{A1b}为-CH_2-。例如,式(SI-J-1)的化合物可以是:

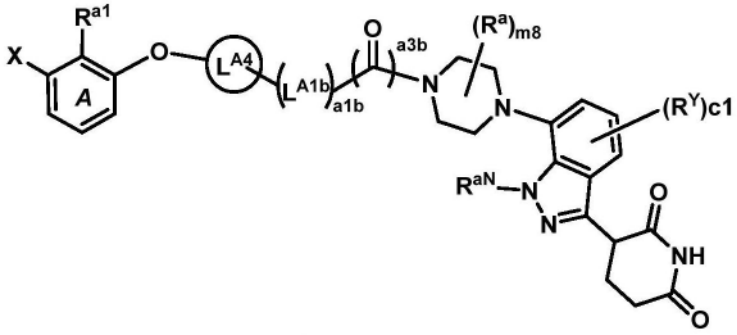
[1932] 
或

或其盐。

[1933] 在一些实施方案中,式(SI-J)或式(SI-K)的化合物分别是式(SI-J-2)或式(SI-K-2)的化合物:

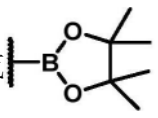


式(SI-J-2)

[1934] 

式(SI-K-2)

[1935] 或其盐,其中:

[1936] X是Br、Cl或  ;

[1937] m8是0或1;

[1938] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[1939] L^{A4}是亚环已基或亚苯基(例如1,4-亚环已基或1,4-亚苯基);

[1940] L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

[1941] a1b是1至4的整数;

[1942] a3b是0或1;

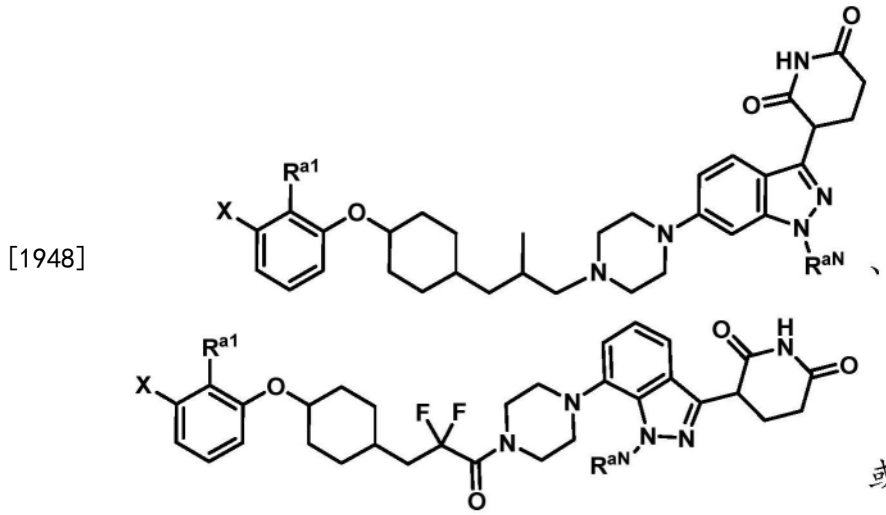
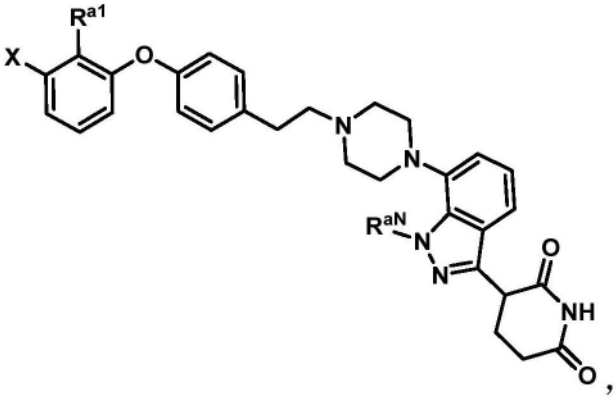
[1943] 每个R^L独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基(例如,CH_3或CF_3);

[1944] 每个R^Y是H或任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

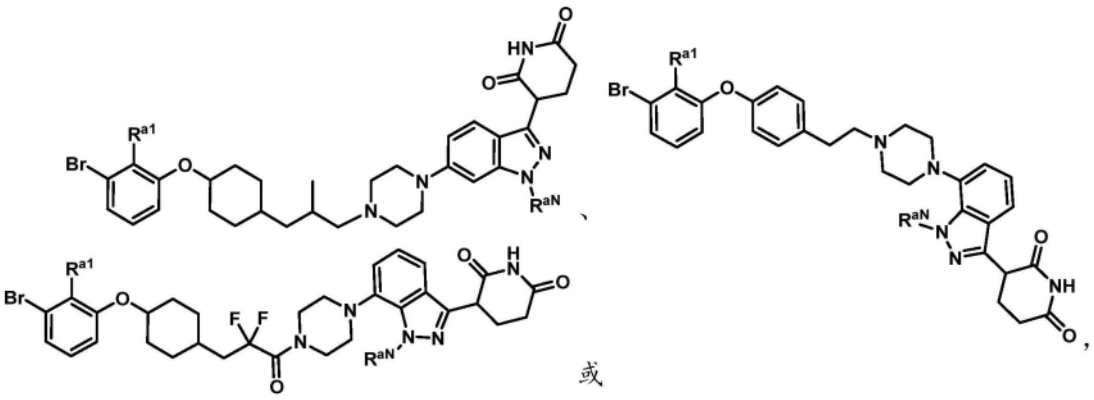
[1945] c1是0或1;并且

[1946] R^{aN}是任选地被1至3个F取代的C_{1-6}烷基。

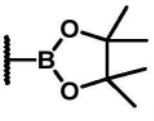
[1947] 在式(SI-J-2)和式(SI-K-2)的一些实施方案中,c1是0;m8是0;0至1次出现的L^{A1b}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1b}是-CH_2-。例如,式(SI-J-2)和式(SI-K-2)的化合物可以是:

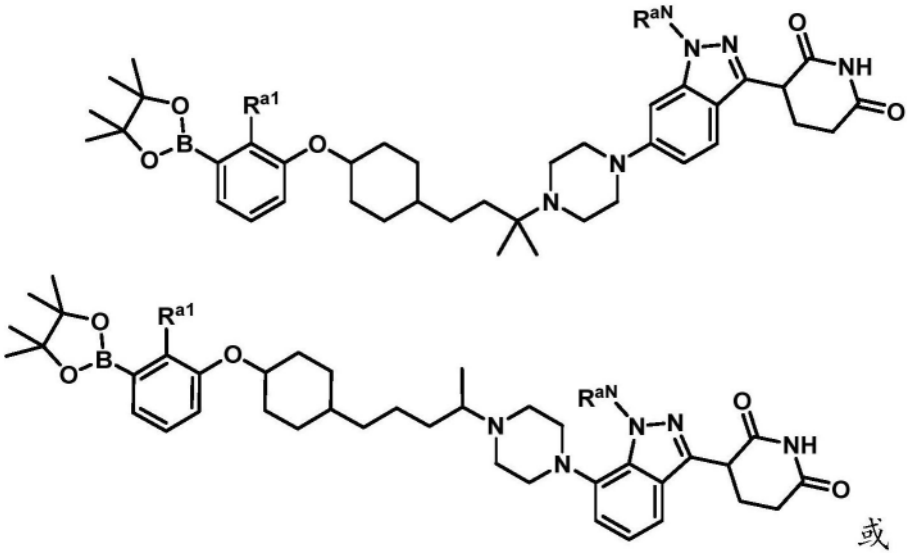
[1948]  、或  或其盐。

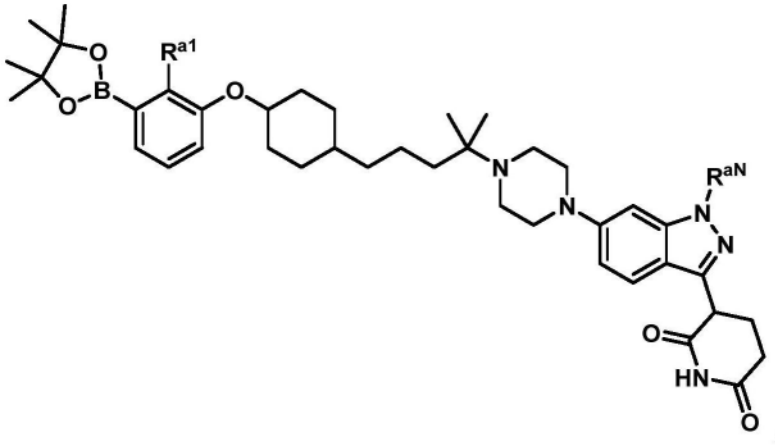
[1949] 例如,式(SI-J-2)和式(SI-K-2)的化合物可以是:

[1950] 

或其盐。

[1951] 在式(SI-J-2)和式(SI-K-2)的一些实施方案中,X是  ,c1是0;m8是0;0至1次出现的L^{A1b}是-CHR^{L}-或-$C(R^{L})_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1b}是-CH_2-。例如,式(SI-J-2)和式(SI-K-2)的化合物可以是:

[1952] 

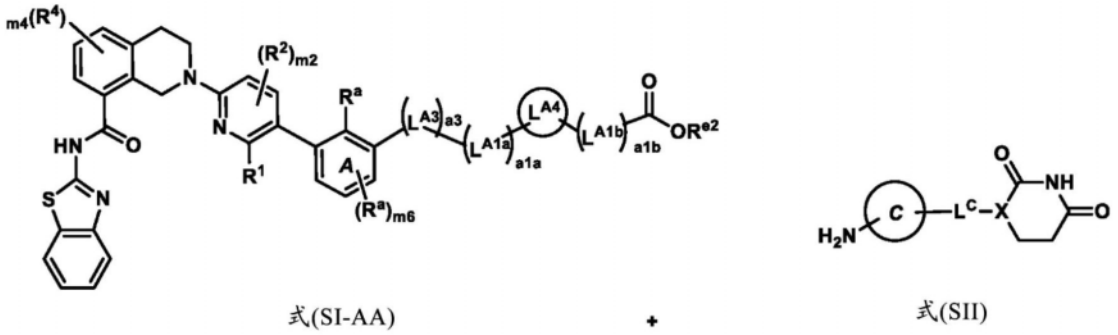
[1953] 

或其盐。

[1954] 式(SI-J)、式(SI-K)、式(SI-J-1)和式(SI-J-2)以及式(SI-K-2)中的一者或多者的化合物的示例性实施方案包括实施例49、58、59、61、90、101、113、145、157、172、184、185、207、208、209、210和211中描述的某些化合物。

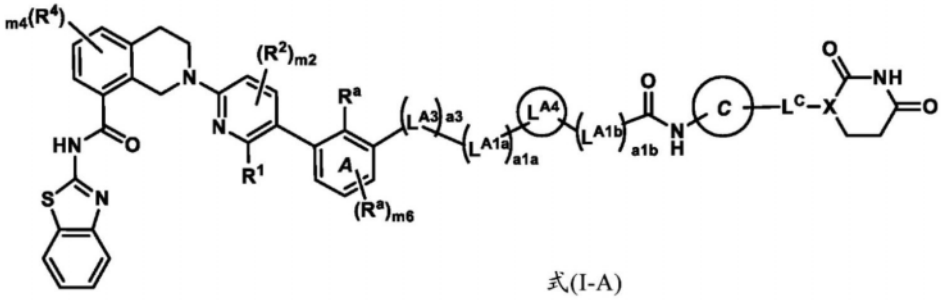
[1955] 本文还提供了如方案A中描述的制备式(I-A)的化合物的方法,所述方法包括使式(SI-AA)的化合物与式(SII)的化合物反应,以生成式(I-A)的化合物:

[1956] 方案A



式(SI-AA) + 式(SII)

[1957]



式(I-A)

[1958] 其中:

[1959] m4是0、1、2或3(例如,0);

[1960] m2是0、1或2(例如,0);

[1961] 每个R^2和R^4独立地选自:卤代基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、OH和NR^dR^e;

[1962] m6是0或1;

[1963] R^1选自:

[1964] (a)C(O)OH,

[1965] (b)$C(O)NR^dR^e$,和

[1966] (c)$C(O)OC_{1-6}$烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被1至3个R^c取代;

[1967] a3是0或1;

[1968] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[1969] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5;

[1970] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$;以及

[1971] L^{A4}选自:

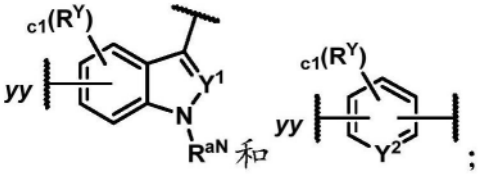
[1972] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[1973] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[1974] 每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;$-C_{1-6}$烷氧基;$-C_{1-6}$卤代烷氧基;$-NR^dR^e$;C(=

O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;-R^b;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

[1975] R^{e2}是H或任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基;

[1976] 环C选自:  ;

[1977] c1是0、1、2或3;

[1978] 每个R^Y独立地选自:R^a和R^b;

[1979] R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[1980] Y^1和Y^2独立地是N、CH或CR^Y;

[1981] yy表示与-C(O)NH-部分的附接点;

[1982] X是CH或N;

[1983] L^C选自:键、-CH_2-、-CHR^a-、-C(R^a)$_2$-、-N(R^d)-和O,条件是当X为N时,则L^C不是O;

[1984] 每个R^a独立地选自:

[1985] (a)卤代基;

[1986] (b)氰基;

[1987] (c)-OH;

[1988] (d)氧代基;

[1989] (e)-C_{1-6}烷氧基;

[1990] (f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

[1991] (g)-N$R^d$$R^e$;

[1992] (h)C(=O)C_{1-6}烷基;

[1993] (i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

[1994] (j)C(=O)OH;

[1995] (k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

[1996] (l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

[1997] (m)C(=O)N(R^f)$_2$;

[1998] (n)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

[1999] (o)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

[2000] (p)S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;和

[2001] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

[2002] 每个R^b独立地选自:-(L^b)$_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[2003] 每个b独立地是1、2或3;

[2004] 每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-S(O)$_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;以及

[2005] 每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^g取代;

[2006] 每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-N$R^d$$R^e$;C(=

O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;

[2007] 每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

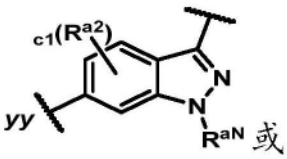
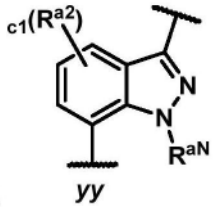
[2008] 每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[2009] 每个R^g独立地选自:R^h;C_{1-3}烷基;和C_{1-3}卤代烷基;以及

[2010] 每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

[2011] 在如方案A中描述的制备式(I-A)的化合物的方法中,变量m4、R^4、m2、R^2、R^1、R^a、m6、L^{A3}、a3、L^{A1a}、a1a、L^{A4}、L^{A1b}、a1b、环C、L^C和X可以如本文针对式(I-A)所定义。在所述方法的一些实施方案中,式(I-A)的化合物是式(I-A-1)的化合物。在所述方法的一些实施方案中,式(I-A)的化合物是式(I-A-2)的化合物。在所述方法的一些实施方案中,式(I-A)的化合物是式(I-A-3)的化合物。

[2012] 在用于制备式(I-A)的化合物的方法的一些实施方案中,式(SI-AA)的化合物是式(SI-A)的化合物。在用于制备式(I-A)的化合物的方法的一些实施方案中,式(SI-AA)的化合物是式(SI-A-1)的化合物。在用于制备式(I-A)的化合物的方法的一些实施方案中,式(SI-AA)的化合物是式(SI-A-2)的化合物。在用于制备式(I-A)的化合物的方法的一些实施方案中,式(SI-AA)的化合物是式(SI-A-3)的化合物。

[2013] 在所述方法的一些实施方案中,环C是  或  c1是0或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[2014] 在所述方法的一些实施方案中,a3是1;

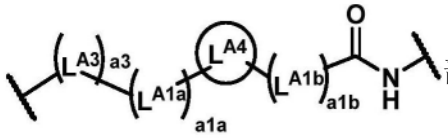
[2015] L^{A3}是-O-;

[2016] a1b是1;

[2017] L^{A1b}是-CH_2-;

[2018] 每个L^{A1a}独立地选自:-CH_2-和-CH(Me)-,条件是0至1个L^{A1a}是-CH(Me)-;并且

[2019] L^{A4}是任选地被1至2个独立地选自下列的取代基取代的4至10元含氮亚杂环基:-F和任选地被1至3个-F取代的C_{1-3}烷基。

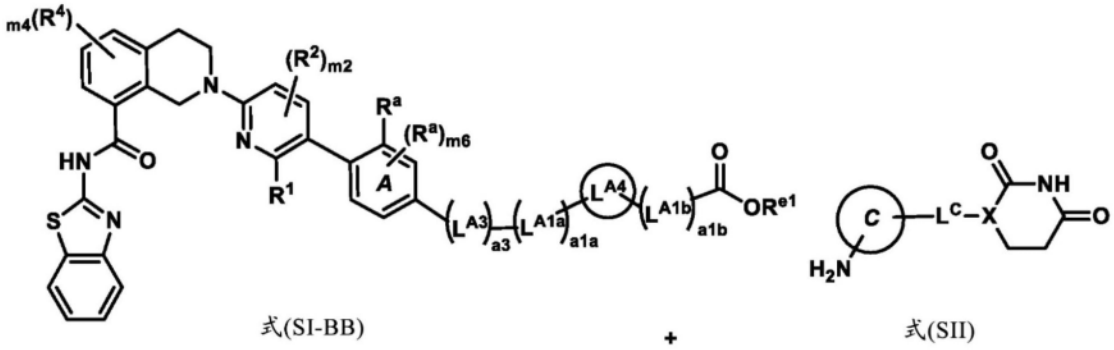
[2020] 在所述方法的一些实施方案中,  部分选自表中描述(L-I-A)的基团。

[2021] 在所述方法的一些实施方案中,R^{e2}是H;并且所述方法包括在酰胺键形成的标准条件下使式(SI-AA)的化合物与式(SII)的化合物反应,以生成式(I-A)的化合物。酰胺键形成的标准条件的示例包括Chem.Soc.Rev.,2009,38,606-631中描述的那些,该文献以引用的

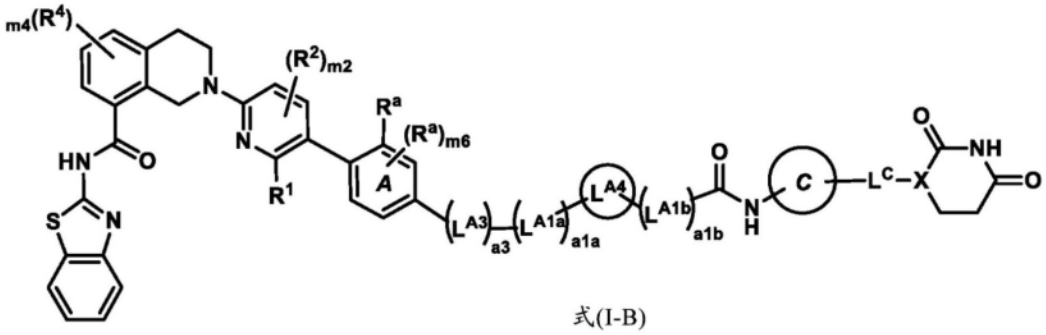
方式整体并入本文。在一些实施方案中,所述方法包括在存在羧基活化剂(例如,HATU、HOBT、EDCI、DCC、DIC等)和任选的碱(例如,三乙胺或二异丙基乙胺)情况的下,使式(SI-AA)的化合物与式(SII)的化合物反应,以生成式(I-A)的化合物。

[2022] 本文还提供了如方案B中描述的制备式(I-B)的化合物的方法,所述方法包括使式(SI-BB)的化合物与式(SII)的化合物反应,以生成式(I-B)的化合物:

[2023] 方案B



[2024]



[2025] 其中:

[2026] m4是0、1、2或3(例如,0);

[2027] m2是0、1或2(例如,0);

[2028] 每个R^2和R^4独立地选自:卤代基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、OH和NR^dR^e;

[2029] m6是0或1;

[2030] R^1选自:

[2031] (a)C(O)OH,

[2032] (b)$C(O)NR^dR^e$,和

[2033] (c)$C(O)OC_{1-6}$烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被1至3个R^c取代;

[2034] a3是0或1;

[2035] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[2036] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5;

[2037] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;以及

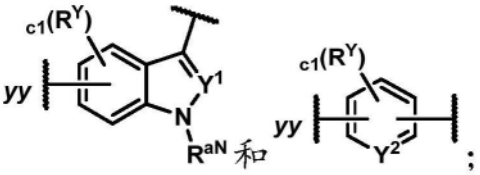
[2038] L^{A4}选自:

[2039] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[2040] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[2041] 每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)$N(R^f)_2$;$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}烷基);$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;-R^b;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

[2042] R^{e2}是H或任选地被1至3个-F取代的C_{1-6}烷基;

[2043] 环C选自: 

;

[2044] c1是0、1、2或3;

[2045] 每个R^Y独立地选自:R^a和R^b;

[2046] R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[2047] Y^1和Y^2独立地是N、CH或CR^Y;

[2048] yy表示与-C(O)NH-部分的附接点;

[2049] X是CH或N;

[2050] L^C选自:键、-CH_2-、-CHR^a-、-$C(R^a)_2$-、-$N(R^d)$-和O,条件是当X为N时,则L^C不是O;

[2051] 每个R^a独立地选自:

[2052] (a)卤代基;

[2053] (b)氰基;

[2054] (c)-OH;

[2055] (d)氧代基;

[2056] (e)-C_{1-6}烷氧基;

[2057] (f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

[2058] (g)-NR^dR^e;

[2059] (h)C(=O)C_{1-6}烷基;

[2060] (i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

[2061] (j)C(=O)OH;

[2062] (k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

[2063] (l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

[2064] (m)C(=O)$N(R^f)_2$;

[2065] (n)$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

[2066] (o)$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

[2067] (p)$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;和

[2068] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

[2069] 每个R^b独立地选自:-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[2070] 每个b独立地是1、2或3;

[2071] 每个-L^b-独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-S(O)$_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;以及

[2072] 每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^g取代;

[2073] 每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;

[2074] 每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

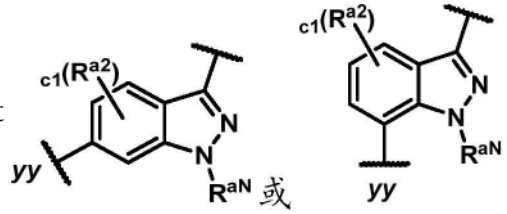
[2075] 每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[2076] 每个R^g独立地选自:R^h;C_{1-3}烷基;和C_{1-3}卤代烷基;以及

[2077] 每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

[2078] 在如方案B中描述的制备式(I-B)的化合物的方法中,变量m4、R^4、m2、R^2、R^1、R^a、m6、L^{A3}、a3、L^{A1a}、a1a、L^{A4}、L^{A1b}、a1b、环C、L^C和X可以如本文针对式(I-B)所定义。在所述方法的一些实施方案中,式(I-B)的化合物是式(I-B-1)的化合物。在所述方法的一些实施方案中,式(I-B)的化合物是式(I-B-2)的化合物。在所述方法的一些实施方案中,式(I-B)的化合物是式(I-B-3)的化合物。

[2079] 在用于制备式(I-B)的化合物的方法的一些实施方案中,式(SI-BB)的化合物是式(SI-B)的化合物。在用于制备式(I-B)的化合物的方法的一些实施方案中,式(SI-BB)的化合物是式(SI-B-1)的化合物。在用于制备式(I-B)的化合物的方法的一些实施方案中,式(SI-BB)的化合物是式(SI-B-2)的化合物。在用于制备式(I-B)的化合物的方法的一些实施方案中,式(SI-BB)的化合物是式(SI-B-3)的化合物。

[2080] 在所述方法的一些实施方案中,环C是 

c1是0或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[2081] 在所述方法的一些实施方案中,a3是1;

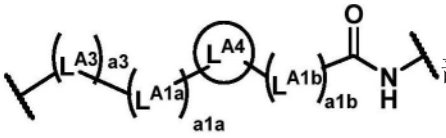
[2082] L^{A3}是-O-;

[2083] a1b是1;

[2084] L^{A1b}是-CH_2-;

[2085] 每个L^{A1a}独立地选自:-CH_2-和-CH(Me)-,条件是0至1个L^{A1a}是-CH(Me)-;并且

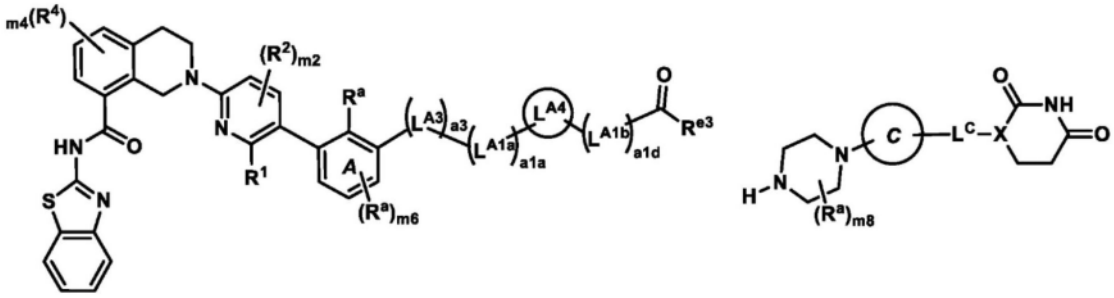
[2086] L^{A4}是任选地被1至2个独立地选自下列的取代基取代的4至10元含氮亚杂环基:-F和任选地被1至3个-F取代的C_{1-3}烷基。

[2087] 在所述方法的一些实施方案中，  部分选自表(L-I-B)中描述的基团。

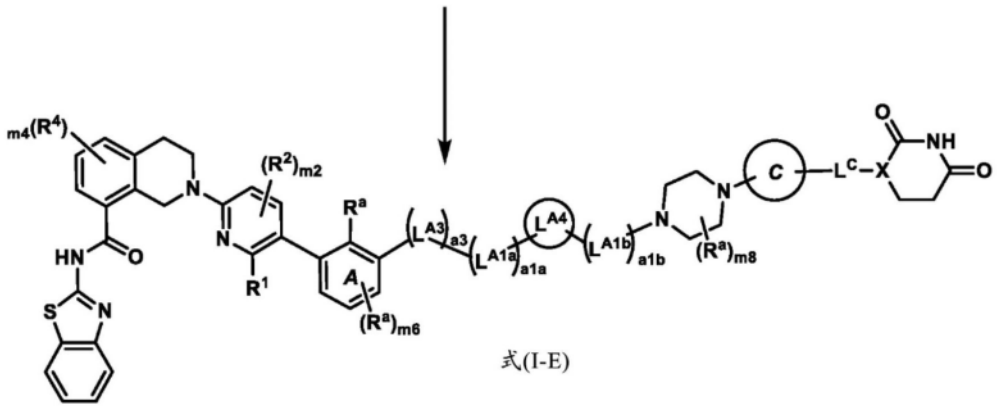
[2088] 在所述方法的一些实施方案中，R^{e2}是H；并且所述方法包括在酰胺键形成的标准条件下使式(SI-BB)的化合物与式(SII)的化合物反应，以生成式(I-A)的化合物。酰胺键形成的标准条件的示例包括Chem.Soc.Rev.，2009，38，606-631中描述的那些，该文献以引用的方式整体并入本文。在一些实施方案中，所述方法包括在存在羧基活化剂(例如，HATU、HOBT、EDCI、DCC、DIC等)和任选的碱(例如，三乙胺或二异丙基乙胺)情况的下，使式(SI-BB)的化合物与式(SII)的化合物反应，以生成式(I-A)的化合物。

[2089] 本文还提供了如方案E中描述的制备式(I-E)的化合物的方法，所述方法包括使式(SI-EE)的化合物与式(SIII)的化合物反应，以生成式(I-E)的化合物：

[2090] 方案E



[2091]



[2092] 其中：

[2093] m4是0、1、2或3(例如，0)；

[2094] m2是0、1或2(例如，0)；

[2095] 每个R^2和R^4独立地选自：卤代基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、OH和NR^dR^e；

[2096] m6是0或1；

[2097] R^1选自：

[2098] (a)C(O)OH，

[2099] (b)C(O)NR^dR^e，和

[2100] (c)C(O)OC_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被1至3个R^c取代;

[2101] a3是0或1;

[2102] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[2103] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;

[2104] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[2105] a1d是0至4的整数,条件是a1a+a1d是1至4;

[2106] L^{A4}选自:

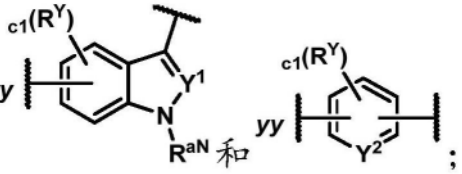
[2107] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[2108] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[2109] 每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;-R^b;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

[2110] R^{e3}是H或R^L;

[2111] m8是0、1或2;

[2112] 环C选自: 

;

[2113] c1是0、1、2或3;

[2114] 每个R^Y独立地选自:R^a和R^b;

[2115] R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[2116] Y^1和Y^2独立地是N、CH或CR^Y;

[2117] yy表示与-C(O)NH-部分的附接点;

[2118] X是CH或N;

[2119] L^C选自:键、-CH_2-、-CHR^a-、-C(R^a)$_2$-、-N(R^d)-和O,条件是当X为N时,则L^C不是O;

[2120] 每个R^a独立地选自:

[2121] (a)卤代基;

[2122] (b)氰基;

[2123] (c)-OH;

[2124] (d)氧代基;

[2125] (e)-C_{1-6}烷氧基;

[2126] (f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

[2127] (g)-NR^dR^e;

[2128] (h)C(=O)C_{1-6}烷基;

[2129] (i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

[2130] (j)C(=O)OH;

[2131] (k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

[2132] (l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

[2133] (m)C(=O)N(R^f)$_2$;

[2134] (n)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

[2135] (o)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

[2136] (p)S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;和

[2137] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

[2138] 每个R^b独立地选自:-(L^b)$_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[2139] 每个b独立地是1、2或3;

[2140] 每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-S(O)$_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;以及

[2141] 每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^g取代;

[2142] 每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;

[2143] 每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[2144] 每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

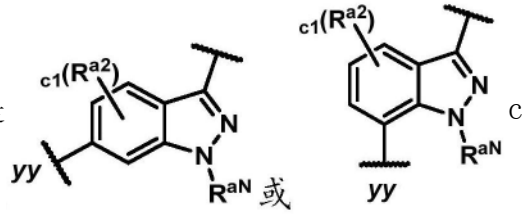
[2145] 每个R^g独立地选自:R^h;C_{1-3}烷基;和C_{1-3}卤代烷基;以及

[2146] 每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

[2147] 在如方案E中描述的制备式(I-E)的化合物的方法中,变量m4、R^4、m2、R^2、R^1、R^a、m6、L^{A3}、a3、L^{A1a}、a1a、L^{A4}、L^{A1b}、a1b、m8、环C、L^C和X可以如本文针对式(I-E)所定义。在所述方法的一些实施方案中,式(I-E)的化合物是式(I-E-1)的化合物。在所述方法的一些实施方案中,式(I-E)的化合物是式(I-E-2)的化合物。在所述方法的一些实施方案中,式(I-E)的化合物是式(I-E-3)的化合物。

[2148] 在用于制备式(I-E)化合物的方法的一些实施方案中,式(SI-EE)化合物是式(SI-E)化合物。在一些实施方案中,式(SI-EE)的化合物是式(SI-E-1)的化合物。在一些实施方案中,式(SI-EE)的化合物是式(SI-E-2)的化合物。

[2149] 在用于制备式(I-E)的化合物的方法的一些实施方案中,式(SIII)的化合物是式(I-Ind-2)或式(I-Ind-3)的化合物。

[2150] 在所述方法的一些实施方案中,环C是 

c1是0或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

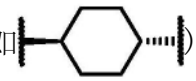
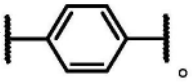
[2151] 在所述方法的一些实施方案中,a3是1;L^{A3}是-O-;a1a是0;并且L^{A4}选自:

[2152] 任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基;以及

[2153] 任选地被1至3个R^a取代的亚苯基。

[2154] 在所述方法的一些实施方案中,a3是1;L^{A3}是-O-;a1a是0;a1b是3或4;

[2155] 每个L^{A1b}独立地选自:-CH_2-和-CH(Me)-,条件是0至1个L^{A1b}是-CH(Me)-;并且

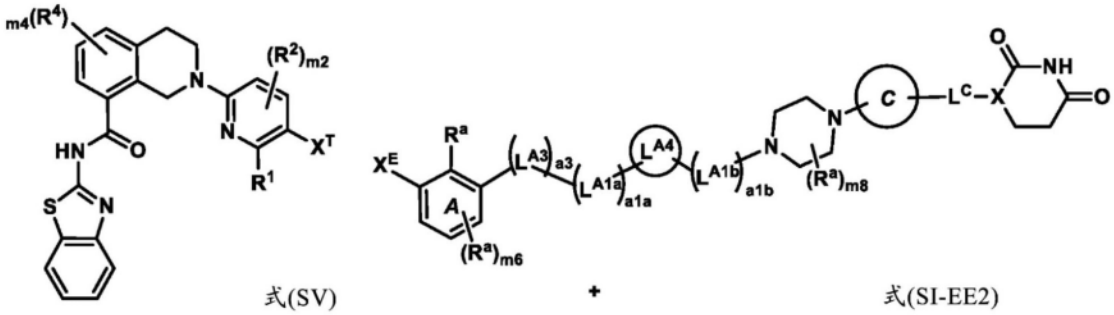
[2156] L^{A4}选自: (例如 )和  。

[2157] 在所述方法的一些实施方案中,a3是1;L^{A3}是-O-;a1a是2、3或4;并且L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。

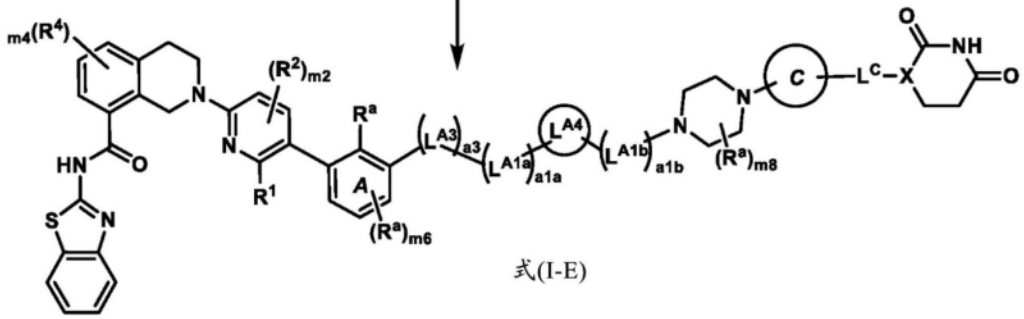
[2158] 在所述方法的一些实施方案中,R^{e3}是H;并且所述方法包括在还原胺化的标准条件下使式(SII-EE)的化合物与式(SIII)的化合物反应。在一些实施方案中,所述方法包括在存在还原剂(例如,三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠或硼氢化钠)的条件下,任选地在存在酸(例如,乙酸)的条件下使式(SII-EE)的化合物与式(SIII)的化合物反应。

[2159] 本文还提供了如方案E2中描述的制备式(I-E)的化合物的方法,所述方法包括使式(SV)的化合物与式(SI-EE2)的化合物反应,以生成式(I-E)的化合物:

[2160] 方案E2



[2161]



[2162] 其中:

[2163] m4是0、1、2或3(例如,0);

[2164] m2是0、1或2(例如,0);

[2165] 每个R^2和R^4独立地选自:卤代基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、OH和NR^dR^e;

[2166] R^1选自:

[2167] (a)C(O)OH,

[2168] (b)$C(O)NR^dR^e$,和

[2169] (c)$C(O)OC_{1-6}$烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被1至3个R^c取代;

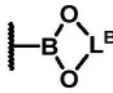
[2170] X^T和X^E中的一者是卤代基,并且

[2171] X^T和X^E中的另一者选自:

[2172] $-B(OH)_2$;

[2173] $-BF_3^-$;

[2174] $-B(OR^T)_2$,其中每个R^T独立地是任选地被1至3个R^c取代的C_{1-3}烷基;以及

[2175]  L^B是任选地被1至4个个R^a取代的C_{2-6}亚烷基;

[2176] m6是0或1;

[2177] a3是0或1;

[2178] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[2179] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$;

[2180] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

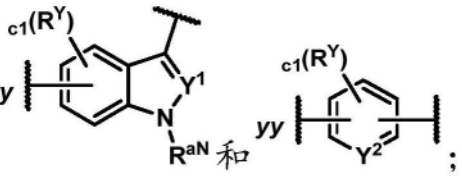
[2181] L^{A4}选自:

[2182] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[2183] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[2184] 每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;$-C_{1-6}$烷氧基;$-C_{1-6}$卤代烷氧基;$-NR^dR^e$;C(=O)$N(R^f)_2$;$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}烷基);$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;$-R^b$;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

[2185] m8是0、1或2;

[2186] 环C选自:  ;

[2187] c1是0、1、2或3;

[2188] 每个R^Y独立地选自:R^a和R^b;

[2189] R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[2190] Y^1和Y^2独立地是N、CH或CR^Y;

[2191] yy表示与-C(O)NH-部分的附接点;

[2192] X是CH或N;

[2193] L^C选自:键、$-CH_2-$、$-CHR^a-$、$-C(R^a)_2-$、$-N(R^d)-$和O,条件是当X为N时,则L^C不是O;

[2194] 每个R^a独立地选自:

[2195] (a)卤代基;

[2196] (b)氰基;

[2197] (c)-OH;

[2198] (d)氧代基;

[2199] (e)$-C_{1-6}$烷氧基;

[2200] (f)$-C_{1-6}$卤代烷氧基;

[2201] (g)$-NR^dR^e$;

[2202] (h)C(=O)C_{1-6}烷基;

[2203] (i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

[2204] (j)C(=O)OH;

[2205] (k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

[2206] (l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

[2207] (m)C(=O)N$(R^f)_2$;

[2208] (n)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

[2209] (o)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

[2210] (p)S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和

[2211] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

[2212] 每个R^b独立地选自:-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[2213] 每个b独立地是1、2或3;

[2214] 每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-S(O)$_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;以及

[2215] 每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^g取代;

[2216] 每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;

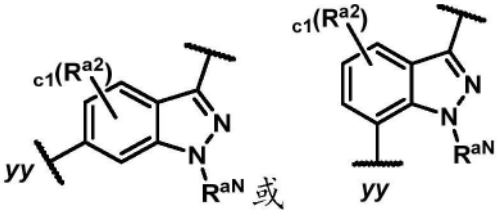
[2217] 每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[2218] 每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[2219] 每个R^g独立地选自:R^h;C_{1-3}烷基;和C_{1-3}卤代烷基;以及

[2220] 每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

[2221] 在如方案E2中描述的制备式(I-E)的化合物的方法中,变量m4、R^4、m2、R^2、R^1、R^a、m6、L^{A3}、a3、L^{A1a}、a1a、L^{A4}、L^{A1b}、a1b、m8、环C、L^C和X可以如本文针对式(I-E)所定义。在所述方法的一些实施方案中,式(I-E)的化合物是式(I-E-1)的化合物。在所述方法的一些实施方案中,式(I-E)的化合物是式(I-E-2)的化合物。在所述方法的一些实施方案中,式(I-E)的化合物是式(I-E-3)的化合物。

[2222] 在所述方法的一些实施方案中,环C是  或 c1是0或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

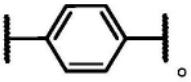
[2223] 在所述方法的一些实施方案中,a3是1;L^{A3}是-O-;a1a是0;并且L^{A4}选自:

[2224] 任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基;以及

[2225] 任选地被1至3个R^a取代的亚苯基。

[2226] 在所述方法的一些实施方案中,a3是1;L^{A3}是-O-;a1a是0;a1b是3或4;

[2227] 每个L^{A1b}独立地选自:-CH_2-和-CH(Me)-,条件是0至1个L^{A1b}是-CH(Me)-;并且

[2228] L^{A4}选自: (例如)和  。

[2229] 在所述方法的一些实施方案中,a3是1;L^{A3}是-O-;a1a是2、3或4;并且L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。

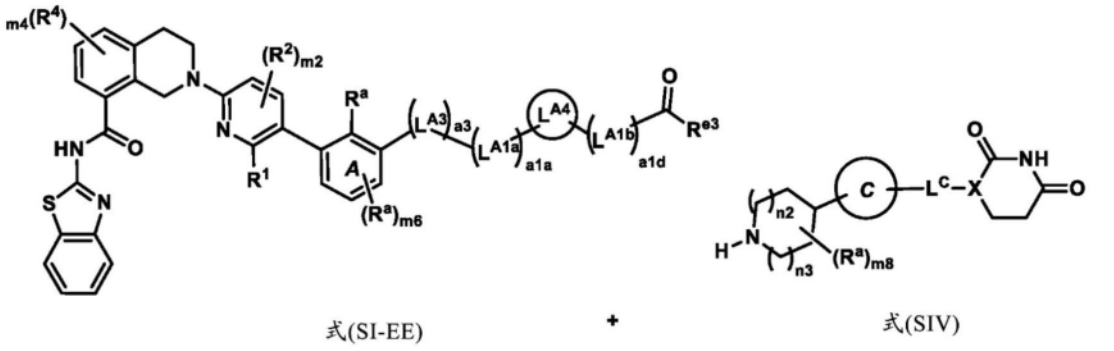
[2230] 在所述方法的一些实施方案中,X^T是-B(OH)$_2$或-Bpin;并且X^E是卤代基。

[2231] 在所述方法的一些实施方案中,X^T是卤代基;并且X^E是-B(OH)$_2$或-Bpin。

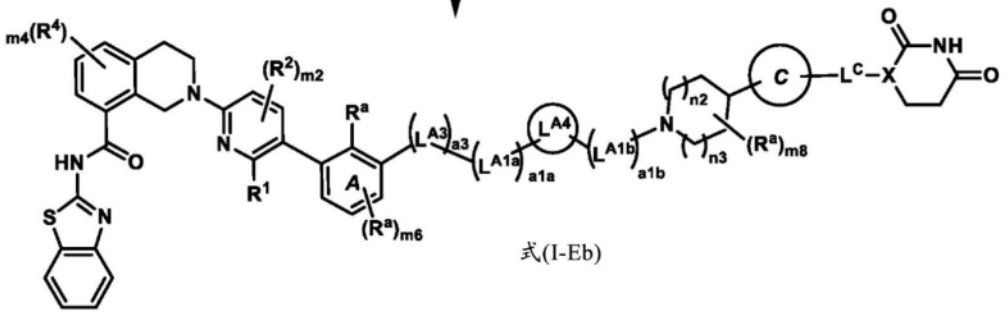
[2232] 在所述方法的一些实施方案中,R^{e3}是H;并且所述方法包括在Suzuki偶联的标准条件下使式(SII-EE2)的化合物与式(SV)的化合物反应。在一些实施方案中,所述方法包括在存在钯催化剂(例如,CataCXium A Pd G3)的情况下使式(SII-EE2)的化合物与式(SV)的化合物反应。

[2233] 本文还提供了如方案Eb中描述的制备式(I-Eb)的化合物的方法,所述方法包括使式(SI-EE)的化合物与式(SIV)的化合物反应,以生成式(I-E)的化合物:

[2234] 方案Eb



[2235]



[2236] 其中:

[2237] m4是0、1、2或3(例如,0);

[2238] m2是0、1或2(例如,0);

[2239] 每个R^2和R^4独立地选自:卤代基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、OH和NR^dR^e;

[2240] m6是0或1;

[2241] R^1选自:

[2242] (a)C(O)OH,

[2243] (b)C(O)NR^dR^e,和

[2244] (c)C(O)OC_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被1至3个R^c取代;

[2245] a3是0或1;

[2246] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[2247] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

[2248] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[2249] a1d是0至4的整数,条件是a1a+a1d是1至4;

[2250] L^{A4}选自:

[2251] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

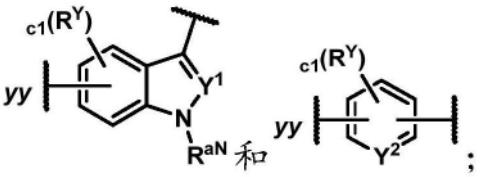
[2252] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[2253] 每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;-R^b;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

[2254] R^{e3}是H或R^L;

[2255] n2和n3独立地是0、1或2;

[2256] m8是0、1或2;

[2257] 环C选自: 

;

[2258] c1是0、1、2或3;

[2259] 每个R^Y独立地选自:R^a和R^b;

[2260] R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[2261] Y^1和Y^2独立地是N、CH或CR^Y;

[2262] yy表示与-C(O)NH-部分的附接点;

[2263] X是CH或N;

[2264] L^C选自:键、-CH_2-、-CHR^a-、-$C(R^a)_2$-、-$N(R^d)$-和O,条件是当X为N时,则L^C不是O;

[2265] 每个R^a独立地选自:

[2266] (a)卤代基;

[2267] (b)氰基;

[2268] (c)-OH;

[2269] (d)氧代基;

[2270] (e)-C_{1-6}烷氧基;

[2271] (f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

[2272] (g)-NR^dR^e;

[2273] (h)C(=O)C_{1-6}烷基;

[2274] (i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

[2275] (j)C(=O)OH;

[2276] (k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

[2277] (l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

[2278] (m)C(=O)N$(R^f)_2$;

[2279] (n)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

[2280] (o)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

[2281] (p)S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和

[2282] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

[2283] 每个R^b独立地选自:-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[2284] 每个b独立地是1、2或3;

[2285] 每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-S(O)$_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;以及

[2286] 每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^g取代;

[2287] 每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;

[2288] 每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[2289] 每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

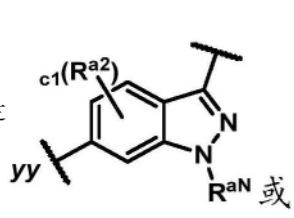
[2290] 每个R^g独立地选自:R^h;C_{1-3}烷基;和C_{1-3}卤代烷基;以及

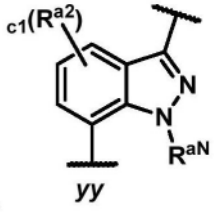
[2291] 每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

[2292] 在如方案Eb中描述的制备式(I-Eb)的化合物的方法中,变量m4、R^4、m2、R^2、R^1、R^a、m6、L^{A3}、a3、L^{A1a}、a1a、L^{A4}、L^{A1b}、a1b、n2、n3、m8、环C、L^C和X可以如本文针对式(I-Eb)所定义。在所述方法的一些实施方案中,式(I-Eb)的化合物是式(I-Eb-1)的化合物。在所述方法的一些实施方案中,式(I-Eb)的化合物是式(I-Eb-2)的化合物。在所述方法的一些实施方案中,式(I-Eb)的化合物是式(I-Eb-3)的化合物。

[2293] 在用于制备式(I-Eb)的化合物的方法的一些实施方案中,式(SI-EE)的化合物是式(SI-E)的化合物。在一些实施方案中,式(SI-EE)的化合物是式(SI-E-1)的化合物。在一些实施方案中,式(SI-EE)的化合物是式(SI-E-2)的化合物。

[2294] 在用于制备式(I-Eb)的化合物的方法的一些实施方案中,式(SIV)的化合物是式(I-Ind-1)的化合物。

[2295] 在所述方法的一些实施方案中,环C是 

或 

c1是0

或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

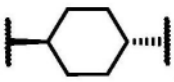
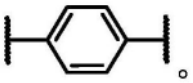
[2296] 在所述方法的一些实施方案中,a3是1;L^{A3}是-O-;a1a是0;并且L^{A4}选自:

[2297] 任选地被1至3个R^{a}取代的C_{3-10}亚环烷基;以及

[2298] 任选地被1至3个R^{a}取代的亚苯基。

[2299] 在所述方法的一些实施方案中,a3是1;L^{A3}是-O-;a1a是0;a1b是3或4;

[2300] 每个L^{A1b}独立地选自:-CH_2-和-CH(Me)-,条件是0至1个L^{A1b}是-CH(Me)-;并且

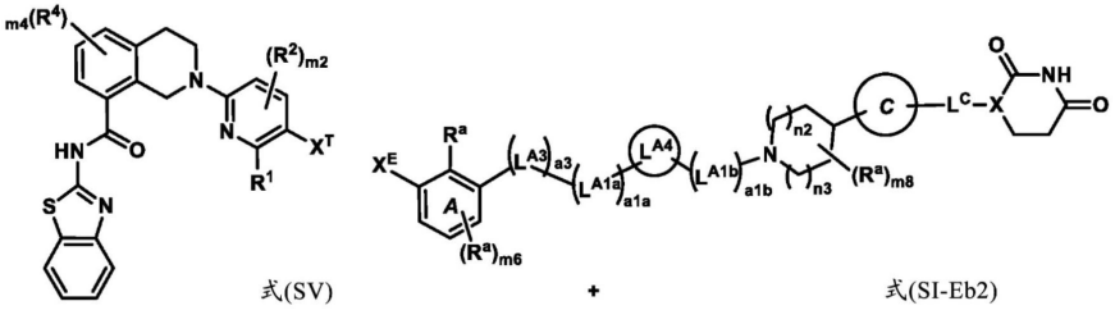
[2301] L^{A4}选自: (例如 )和  。

[2302] 在所述方法的一些实施方案中,a3是1;L^{A3}是-O-;a1a是2、3或4;并且L^{A4}是任选地被1至3个R^{a}取代的4至10元亚杂环基。

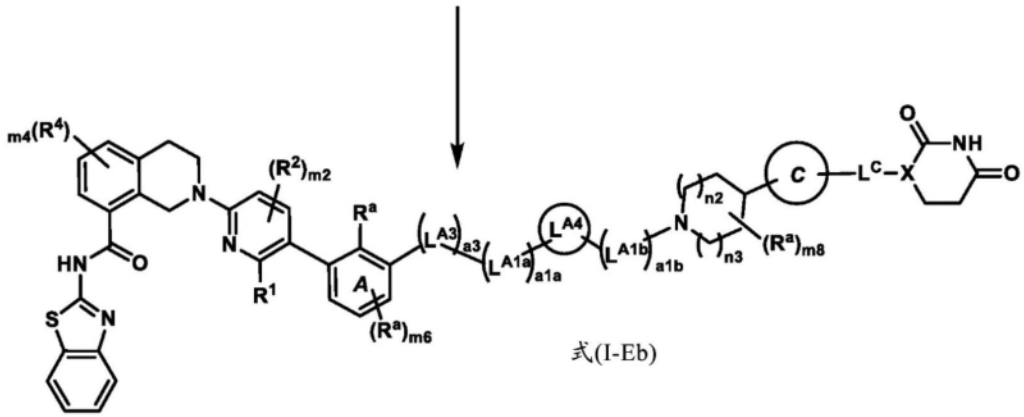
[2303] 在所述方法的一些实施方案中,R^{e3}是H;并且所述方法包括在还原胺化的标准条件下使式(SII-EE)的化合物与式(SIV)的化合物反应。在一些实施方案中,所述方法包括在存在还原剂(例如,三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠或硼氢化钠)的条件下,任选地在存在酸(例如,乙酸)的条件下使式(SII-EE)的化合物与式(SIV)的化合物反应。

[2304] 本文还提供了制备式(I-Eb)的化合物的方法,所述方法包括使式(SV)的化合物与式(SI-Eb2)的化合物反应,以生成式(I-Eb)的化合物,如方案Eb2中描述:

[2305] 方案Eb2



[2306]



[2307] 其中:

[2308] m4是0、1、2或3(例如,0);

[2309] m2是0、1或2(例如,0);

[2310] 每个R^2和R^4独立地选自:卤代基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、OH和NR^dR^e;

[2311] R^1选自:

[2312] (a)C(O)OH,

[2313] (b)$C(O)NR^dR^e$,和

[2314] (c)$C(O)OC_{1-6}$烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被1至3个R^c取代;

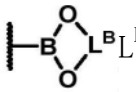
[2315] X^T和X^E中的一者是卤代基,并且

[2316] X^T和X^E中的另一者选自:

[2317] $-B(OH)_2$;

[2318] $-BF_3^-$;

[2319] $-B(OR^T)_2$,其中每个R^T独立地是任选地被1至3个R^c取代的C_{1-3}烷基;以及

[2320]  L^B是任选地被1至4个个R^a取代的C_{2-6}亚烷基;

[2321] m6是0或1;

[2322] a3是0或1;

[2323] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和$-N(C_{1-3}$烷基)-;

[2324] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$;

[2325] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

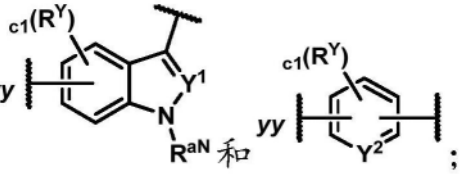
[2326] L^{A4}选自:

[2327] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[2328] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[2329] 每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;$-C_{1-6}$烷氧基;$-C_{1-6}$卤代烷氧基;$-NR^dR^e$;$C(=O)N(R^f)_2$;$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基);$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$卤代烷基);$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;$-R^b$;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

[2330] m8是0、1或2;

[2331] 环C选自:  ;

[2332] c1是0、1、2或3;

[2333] 每个R^Y独立地选自:R^a和R^b;

[2334] R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[2335] Y^1和Y^2独立地是N、CH或CR^Y;

[2336] yy表示与-C(O)NH-部分的附接点;

[2337] X是CH或N;

[2338] L^C选自:键、$-CH_2-$、$-CHR^a-$、$-C(R^a)_2-$、$-N(R^d)-$和O,条件是当X为N时,则L^C不是O;

[2339] 每个R^a独立地选自:

[2340] (a)卤代基;

[2341] (b)氰基;

[2342] (c)-OH;

[2343] (d)氧代基;

[2344] (e)$-C_{1-6}$烷氧基;

[2345] (f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

[2346] (g)-NR^dR^e;

[2347] (h)C(=O)C_{1-6}烷基;

[2348] (i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

[2349] (j)C(=O)OH;

[2350] (k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

[2351] (l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

[2352] (m)C(=O)$N(R^f)_2$;

[2353] (n)$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

[2354] (o)$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

[2355] (p)$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;和

[2356] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

[2357] 每个R^b独立地选自:-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[2358] 每个b独立地是1、2或3;

[2359] 每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-$S(O)_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;以及

[2360] 每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^g取代;

[2361] 每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)$N(R^f)_2$;$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}烷基);$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;

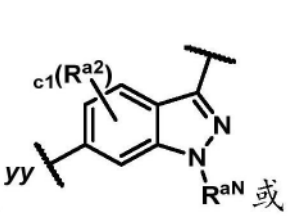
[2362] 每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)$N(R^f)_2$;$S(O)_{1-2}$(C_{1-6}烷基);$S(O)_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

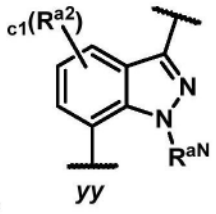
[2363] 每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[2364] 每个R^g独立地选自:R^h;C_{1-3}烷基;和C_{1-3}卤代烷基;以及

[2365] 每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

[2366] 在制备式(I-Eb)的化合物的方法(如方案Eb2中描述)中,变量m4、R^4、m2、R^2、R^1、R^a、m6、L^{A3}、a3、L^{A1a}、a1a、L^{A4}、L^{A1b}、a1b、n2、n3、m8、环C、L^C和X可以如本文针对式(I-Eb)所定义。在所述方法的一些实施方案中,式(I-Eb)的化合物是式(I-Eb-1)的化合物。在所述方法的一些实施方案中,式(I-Eb)的化合物是式(I-Eb-2)的化合物。在所述方法的一些实施方案中,式(I-Eb)的化合物是式(I-Eb-3)的化合物。

[2367] 在所述方法的一些实施方案中,环C是 

或 

c1是0或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

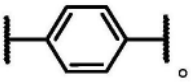
[2368] 在所述方法的一些实施方案中,a3是1;L^{A3}是-O-;a1a是0;并且L^{A4}选自:

[2369] 任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基;以及

[2370] 任选地被1至3个R^a取代的亚苯基。

[2371] 在所述方法的一些实施方案中,a3是1;L^{A3}是-O-;a1a是0;a1b是3或4;

[2372] 每个L^{A1b}独立地选自:-CH_2-和-CH(Me)-,条件是0至1个L^{A1b}是-CH(Me)-;并且

[2373] L^{A4}选自: (例如)和  。

[2374] 在所述方法的一些实施方案中,a3是1;L^{A3}是-O-;a1a是2、3或4;并且L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。

[2375] 在所述方法的一些实施方案中,X^T是-B(OH)$_2$或-Bpin;并且X^E是卤代基。

[2376] 在所述方法的一些实施方案中,X^T是卤代基;并且X^E是-B(OH)$_2$或-Bpin。

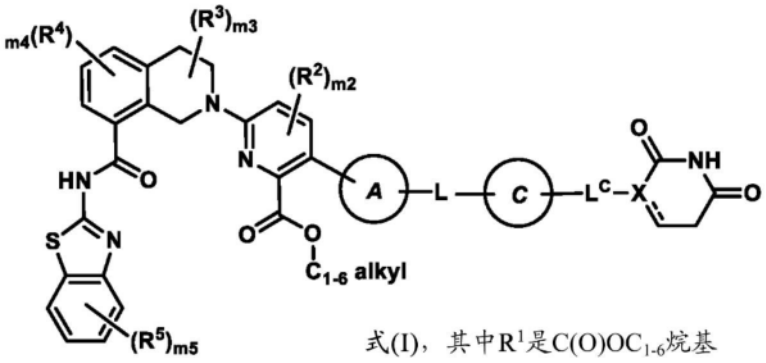
[2377] 在所述方法的一些实施方案中,R^{e3}是H;并且所述方法包括在Suzuki偶联的标准条件下使式(SII-Eb2)的化合物与式(SV)的化合物反应。在一些实施方案中,所述方法包括在存在钯催化剂(例如,CataCXium A Pd G3)的情况下使式(SII-Eb2)的化合物与式(SV)的化合物反应。

[2378] 本文还提供了如方案I中描述的制备式(I)(其中R^1是C(O)OH)的化合物的方法,

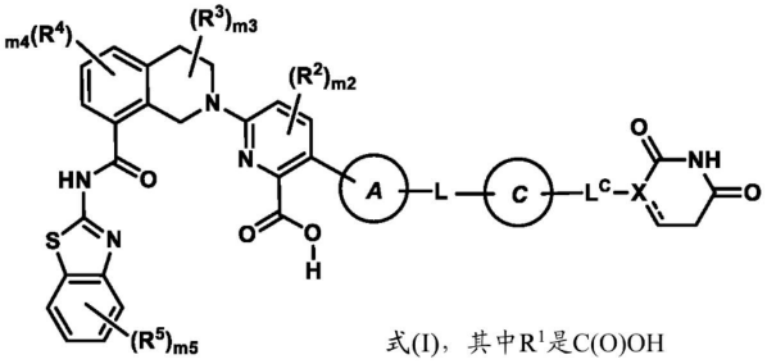
[2379] 所述方法包括:

[2380] 使式(I)(其中R^1是C(O)OC_{1-6}烷基)的化合物与酸或碱反应,以生成式(I)(其中R^1是C(O)OH)的化合物:

[2381] 方案I

[2382] 

式(I),其中R^1是C(O)OC_{1-6}烷基



式(I),其中R^1是C(O)OH

[2383] 其中：

[2384] 环A选自：

[2385] (a)C_{3-15}亚环烷基或3至15元亚杂环基，它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代：R^a和R^b；以及

[2386] (b)亚苯基或5至6元亚杂芳基，它们各自任选地被1至3个独立地选自下列的取代基取代：R^a和R^b；

[2387] 每个R^2、R^3、R^4和R^5独立地选自：卤代基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、OH和NR^dR^e；

[2388] m2是0、1或2；

[2389] m3和m4独立地是0、1、2或3；

[2390] m5是0、1、2、3或4；

[2391] L是$-(L^A)_{n1}-$，其中L^A和n1根据(AA)或(BB)定义：

[2392] (AA)

[2393] n1是3至15的整数；并且

[2394] 每个L^A独立地选自：L^{A1}、L^{A3}和L^{A4}，条件是1至3次出现的L^A是L^{A4}；

[2395] (BB)

[2396] n1是0至20的整数；并且

[2397] 每个L^A独立地选自：L^{A1}和L^{A3}；

[2398] 每个L^{A1}独立地选自：$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$；

[2399] 每个L^{A3}独立地选自：$-N(R^d)-$、$-N(R^b)-$、-O-、$-S(O)_{0-2}-$和C(=O)；

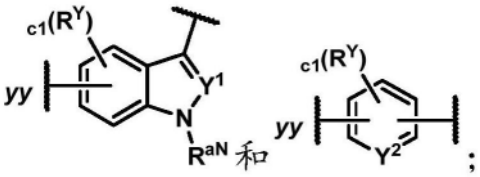
[2400] 每个L^{A4}独立地选自：

[2401] (a)C_{3-15}亚环烷基或3至15元亚杂环基，它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代：R^a和R^b；以及

[2402] (b)C_{6-15}亚芳基或5至15元亚杂芳基，它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代：R^a和R^b；

[2403] 条件是L不含任何N-O、O-O、N-N、N-S(O)$_0$或O-S(O)$_{0-2}$键；

[2404] 其中每个R^L独立地选自：卤代基；氰基；-OH；$-C_{1-6}$烷氧基；$-C_{1-6}$卤代烷氧基；$-NR^dR^e$；$C(=O)N(R^f)_2$；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$卤代烷基)；$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$；$-R^b$；和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基；

[2405] 环C选自： 

；

[2406] c1是0、1、2或3；

[2407] 每个R^Y独立地选自：R^a和R^b；

[2408] R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基；

[2409] Y^1和Y^2独立地是N、CH或CR^Y；

[2410] yy表示与L的附接点；

[2411] X是CH、C或N；

[2412] ⫽是单键或双键；

[2413] L^C选自：键、-CH_2-、-CHR^a-、-$C(R^a)_2$-、-$N(R^d)$-和O，条件是当X为N时，则L^C不是O；

[2414] 每个R^a独立地选自：

[2415] (a)卤代基；

[2416] (b)氰基；

[2417] (c)-OH；

[2418] (d)氧代基；

[2419] (e)-C_{1-6}烷氧基；

[2420] (f)-C_{1-6}卤代烷氧基；

[2421] (g)-NR^dR^e；

[2422] (h)C(=O)C_{1-6}烷基；

[2423] (i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基；

[2424] (j)C(=O)OH；

[2425] (k)C(=O)OC_{1-6}烷基；

[2426] (l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基；

[2427] (m)C(=O)N$(R^f)_2$；

[2428] (n)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；

[2429] (o)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基)；

[2430] (p)S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$；和

[2431] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自任选地被1至6个R^c取代；

[2432] 每个R^b独立地选自：-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1}，其中：

[2433] 每个b独立地是1、2或3；

[2434] 每个-L^b独立地选自：-O-；-N(H)-；-N(C_{1-3}烷基)-；-S(O)$_{0-2}$-；C(=O)；和C_{1-3}亚烷基；以及

[2435] 每个R^{b1}独立地选自：C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基，它们各自任选地被1至3个R^g取代；

[2436] 每个R^c独立地选自：卤代基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}卤代烷氧基；-NR^dR^e；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}卤代烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}卤代烷基；C(=O)OH；C(=O)N$(R^f)_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基)；和S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$；

[2437] 每个R^d和R^e独立地选自：H；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}卤代烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}卤代烷基；C(=O)N$(R^f)_2$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基)；S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$；和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基；

[2438] 每个R^f独立地选自：H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基；

[2439] 每个R^g独立地选自：R^h；C_{1-3}烷基；和C_{1-3}卤代烷基；以及

[2440] 每个R^h独立地选自：卤代基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}卤代烷氧基；-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基)；和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

[2441] 在如方案I中描述的制备式(I)的化合物(其中R^1是C(O)OH)的方法中，m5、R^5、m4、R^4、m3、R^3、m2、R^2、环A、L、环C、L^C和X可以如本文针对式(I)所定义。在所述方法的一些实施方案中，L是(L-1)。在所述方法的一些实施方案中，L是(L-2)。在所述方法的一些实施方案中，

L是(L-3)。在所述方法的一些实施方案中,L是(L-3a)。在所述方法的一些实施方案中,L是(L-3b)。在所述方法的一些实施方案中,L是(L-3c)。在所述方法的一些实施方案中,L是(L-3d)。在所述方法的一些实施方案中,L是(L-4)。

[2442] 在一些实施方案中,所述方法提供了式(I-A)的化合物,其中R^1是C(O)OH。在一些实施方案中,所述方法提供了式(I-B)的化合物,其中R^1是C(O)OH。在一些实施方案中,所述方法提供了式(I-C)的化合物,其中R^1是C(O)OH。在一些实施方案中,所述方法提供了式(I-D)的化合物,其中R^1是C(O)OH。在一些实施方案中,所述方法提供了式(I-E)的化合物,其中R^1是C(O)OH。在一些实施方案中,所述方法提供了式(I-Ea)的化合物,其中R^1是C(O)OH。在一些实施方案中,所述方法提供了式(I-Eb)的化合物,其中R^1是C(O)OH。在一些实施方案中,所述方法提供了式(I-F)的化合物,其中R^1是C(O)OH。在一些实施方案中,所述方法提供了式(I-G)的化合物,其中R^1是C(O)OH。

[2443] 在一些实施方案中,所述方法包括使式(I)(其中R^1是C(O)O^{t}Bu)的化合物与酸(例如,TFA或HCl)反应,以生成式(I)(其中R^1是C(O)OH)的化合物。

[2444] 实施例

[2445] 在本文公开的一些示例中,所述化学反应序列的最终产物在结构上被描绘为在一个立体中心处具有增强的立体化学or1符号。在一些此类示例中,在相同化合物的化学名中,基于结构式的楔形/虚线表示法,该立体异构源中心被指定为推测构型(例如,(R)-或(S)-)。然而,该立体异构源中心应被理解为具有与or1符号一致的构型。具体而言,该立体异构源中心已被拆分,但是其特定构型尚未确定。因此,除非另外指明,否则产生该化合物的起始物质和中间体在立体异构源中心处引入了or1符号,尽管在它们的化学名中进行了临时分配。

[2446] 例如,实施例116中的化合物289a是选自以下的单一立体异构体:

[2447] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸;和

[2448] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸。

[2449] 同一实施例的步骤A中提供的中间产物引入了or1符号。因此,它是选自以下的单一立体异构体:

[2450] (S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(6-(2-乙氧基-2-氧乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯;和

[2451] (R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(6-(2-乙氧基-2-氧乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯。

[2452] 为了进一步说明,为在一个立体异构源中心处具有增强的立体化学or1符号的最终产物提供了将or1符号计入在内的化学名。该化学名包含在括号(即,“[]”)中。在这些化学名中,前缀“rel”是指化学名中所示的立体化学构型是相对的。举例来说,当化合物含有

一个立体异构源中心且其化学名以前缀“rel”开始时,则该立体异构源中心是已拆分的,但是其绝对构型是(R)-或(S)-。因此,在其对应的结构中应该用or1增强的立体化学符号进行标记。

[2453] 例如,化合物289a的考虑or1符号的化学名为:

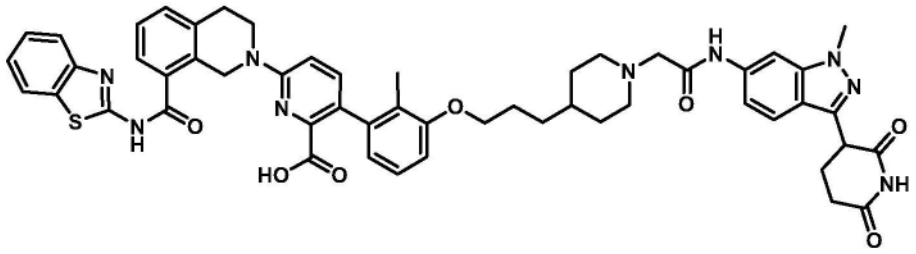
[2454] [rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸],如实施例116中所包括的。

[2455] 当在具有多于一个立体异构源中心的化合物的化学名中用星号(“*”)来标记立体异构源中心时,用星号标记的立体异构源中心是已拆分的,但是其绝对构型是(R)-或(S)-。因此,在其中一个立体异构源中心用星号标记的化学名中,该立体中心应在其对应的结构中用or1增强的立体化学符号进行标记。

[2456] 例如,化合物282b的含有星号的化学名为:

[2457] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸],如实施例185中所包括的。

[2458] 实施例1.化合物121的制备:

[2459] 

[2460] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2461] 方法1

[2462] 步骤A.4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2463] 将3-溴-2-甲基苯酚(1当量)、4-(3-溴丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1当量)和碳酸钾(3当量)在DMF中合并,并在50℃处加热16小时。将反应混合物用乙酸乙酯和盐水稀释。分离各层,将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩至油状物,将该油状物通过硅胶色谱法(庚烷/乙酸乙酯梯度)纯化。将含产物的级分合并并浓缩,得到呈油状物的4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(假定理论产率),其不经进一步纯化即使用。MS(ESI)m/z:412.2[M+H]$^+$.

[2464] 步骤B.4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶,HCl

[2465] 将4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1当量)和4M HCl的二噁烷(10当量)溶液在DCM中合并,并在环境温度处混合40小时。将混合物浓缩至干,将残余物用乙醚和己烷研磨,再蒸发,并且将所得固体在真空下干燥过夜,得到4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶,HCl。MS(ESI)m/z:312.2[M+H]$^+$.

[2466] 步骤C.2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸甲酯

[2467] 将4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶,HCl(1当量)、2-溴乙酸甲酯(1当量)和碳酸钾(4当量)在DMF中合并,并在50℃处加热过夜16小时。将反应混合物用乙酸乙酯和盐水稀释。分离各层,将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩至油状物,将该油状物通过硅胶色谱法(庚烷/乙酸乙酯(含10%7N NH_3溶液的甲醇溶液))纯化。将含产物的级分合并并浓缩,得到2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸甲酯。MS(ESI)m/z:384.2 $[M+H]^+$.

[2468] 步骤D.2-(4-(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸甲酯

[2469] 将2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸甲酯(1当量)、双(频哪醇)二硼(1.7当量)和$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.1当量)在1,4-二噁烷中合并。然后添加乙酸钾(3当量),并且将混合物在80℃处搅拌16小时。将反应混合物用乙酸乙酯、水和盐水稀释。分离各层并用另外的盐水洗涤有机层。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。在硅胶(庚烷/乙酸乙酯梯度)上纯化残余物。将含产物的级分合并,浓缩并在真空下干燥,得到2-(4-(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸甲酯,其不经进一步纯化即使用。MS(ESI)m/z:432.4$[M+H]^+$.

[2470] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2471] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸叔丁酯和2-(4-(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸甲酯在1,4-二噁烷中合并。添加磷酸钾(4当量)和CataCxium Pd G3(0.05当量)。在微波加热下将混合物在100℃处搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯、水和盐水稀释。分离各层并用另外的盐水洗涤有机层。经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(假定理论产率),其不经进一步纯化即使用。MS(ESI)m/z:790.4$[M+H]^+$.

[2472] 步骤F.2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸

[2473] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(1当量)溶解在THF、甲醇和水的混合物中。添加氢氧化锂(10当量)并将混合物在环境温度处搅拌16小时。将pH用甲酸调节至约5-6,并在减压下去除挥发物。将残余物在水中研磨,得到固体,将该固体过滤,用水冲洗并在真空下干燥,得到2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸,其不经进一步纯化即使用。MS(ESI)m/z:776.4$[M+H]^+$.

[2474] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2475] 将2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(1当量)溶解在

DMF和DIEA的混合物(5当量)中。将HATU(1.2当量)添加到溶液中,并在环境温度处混合5分钟。将3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(1当量)添加到溶液中,并且将混合物在环境温度处搅拌16小时。将另外量的DIEA和HATU(最初使用的1/3量)添加到反应混合物中并搅拌5分钟。将150mg另外的3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(1当量)添加到溶液中,并在环境温度处继续混合1小时。将反应混合物用乙酸乙酯和盐水稀释。分离各层,将有机物经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩至油状物,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(假定理论产率),其不经进一步纯化即使用。MS(ESI)m/z:1016.4[M+H]$^+$.

[2476] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2477] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(1当量)溶解在DCM和三氟乙酸(50当量)的混合物中。将反应物在环境温度处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩至干,并通过制备型RP-HPLC(水/乙腈,各含0.1%甲酸)纯化。将含级分的纯产物合并并冻干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸。MS(ESI)m/z:960.4[M+H]$^+$;H NMR(500MHz,DMSO)δ12.87(s,1H),10.88(s,1H),9.97-9.63(m,1H),8.05-8.00(m,2H),7.81-7.76(m,1H),7.65-7.59(m,2H),7.50-7.42(m,3H),7.41-7.31(m,2H),7.24-7.15(m,1H),7.13-7.06(m,1H),7.00-6.94(m,1H),6.91-6.85(m,1H),6.65-6.60(m,1H),4.98(s,2H),4.36-4.29(m,1H),3.99-3.94(m,2H),3.92(s,5H),3.14-3.11(m,2H),3.06-3.00(m,2H),2.90-2.87(m,2H),2.68-2.56(m,1H),2.40-2.07(m,1H),1.90(s,3H),1.82-1.60(m,5H),1.48-1.02(m,8H)。

[2478] 方法2:

[2479] 步骤A.4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2480] 将3-溴-2-甲基-苯酚(2g,10.69mmol,1当量)、K_2CO_3(4.43g,32.08mmol,3当量)、4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.27g,10.69mmol,1当量)在MeCN(20mL)中的混合物脱气,并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~7%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.8g,4.37mmol,40.82%产率)。

[2481] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.09-7.07(m,1H),6.91(t,J=8.0Hz,1H),6.68(s,1H),3.86(t,J=6.4Hz,2H),2.63(t,J=12.0Hz,2H),2.23(s,3H),1.79-1.69(m,2H),1.69-1.50(m,4H),1.39(s,9H),1.38-1.30(m,3H),1.11-0.98(m,2H)

[2482] 步骤B.4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶

[2483] 将4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.8g,4.37mmol,1当量)在HCl/EtOAc(20mL)中的混合物在20℃处搅拌1小时..将反应混合物在减压下浓缩,得到呈

白色固体的4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(1.5g,粗品)。

[2484] MS(ESI)m/z:313.9[M+3]$^+$.

[2485] 步骤C.2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯

[2486] 将4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(1g,3.20mmol,1当量)、2-溴乙酸乙酯(534.84mg,3.20mmol,354.20uL,1当量)和K_2CO_3(885.24mg,6.41mmol,2当量)在MeCN(15mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～45%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(0.5g,1.26mmol,39.19%产率)。

[2487] MS(ESI)m/z:399.9[M+3]$^+$.

[2488] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.98(t,J=8.0Hz,1H),6.75(d,J=8.0Hz,1H),4.19(q,J=7.2Hz,2H),3.93(t,J=6.4Hz,2H),3.23-3.18(m,2H),2.95(d,J=11.6Hz,2H),2.31(s,3H),2.18-2.11(m,2H),1.84-1.79(m,2H),1.72-1.64(m,4H),1.59-1.53(m,2H),1.46-1.40(m,4H),1.35(dd,J=3.2,10.8Hz,2H),1.28(t,J=7.2Hz,3H)

[2489] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2490] 将2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(500mg,1.26mmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(768.89mg,1.26mmol,1当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(91.41mg,125.52umol,0.1当量)和K_3PO_4(1.5M,2.51mL,3当量)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(800mg,696.51umol,55.49%产率,70%纯度)。

[2491] MS(ESI)m/z:804.5[M+H]$^+$.

[2492] 步骤E.2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸

[2493] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(342.86mg,298.51umol,70%纯度,1当量)在THF(3mL)的溶液中添加LiOH(1M,895.52uL,3当量)。将混合物在20℃处搅拌1小时。将反应混合物的pH调节至5,过滤,并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(150mg,193.31umol,64.76%产率)。

[2494] MS(ESI)m/z:776.6[M+H]$^+$.

[2495] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌

啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2496] 将2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(70mg,90.21umol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(23.30mg,90.21umol,1当量)、HATU(37.73mg,99.23umol,1.1当量)和TEA(27.39mg,270.64umol,37.67uL,3当量)在DMF(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌12小时。将溶液倒入水(2mL)中,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,59.04umol,65.45%产率)。

[2497] MS(ESI)m/z:508.9[M/2+H]$^+$.

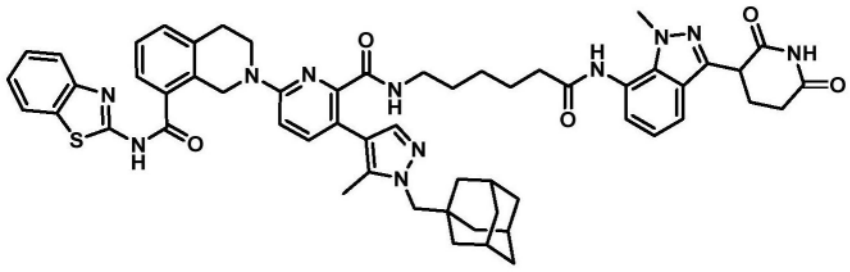
[2498] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2499] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,59.04umol,1当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加TFA(0.5mL)。将混合物在20℃处搅拌0.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(甲酸)-MeCN];B%:27%-57%,15分钟)纯化,得到呈灰白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(35.4mg,35.93umol,60.86%产率,97.45%纯度)。

[2500] MS(ESI)m/z:960.6[M+H]$^+$.

[2501] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.99-12.69(m,1H),10.86(s,1H),10.11-9.72(m,1H),8.07-7.98(m,2H),7.82-7.76(m,1H),7.67-7.59(m,2H),7.55-7.25(m,6H),7.24-7.17(m,1H),7.13-7.06(m,1H),7.00-6.93(m,1H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),6.63(d,J=8.0Hz,1H),5.03-4.94(m,2H),4.32(dd,J=5.2,9.2Hz,1H),4.00-3.94(m,2H),3.92(s,5H),3.05-3.01(m,4H),2.69-2.60(m,3H),2.23-2.12(m,3H),1.90(s,3H),1.83-1.67(m,5H),1.46-1.25(m,6H)

[2502] 实施例2.化合物108的制备:

[2503] 

[2504] 2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-6-氧代己基)氨基甲酰基)吡

啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺

[2505] 步骤A.6-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)己酸甲酯

[2506] 将3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸(1g,1.52mmol,1当量)和6-氨基己酸甲酯(551.48mg,3.04mmol,2当量,HCl)在DMF(10mL)中合并。向该混合物中添加HATU(692.58mg,1.82mmol,1.2当量)和DIEA(588.53mg,4.55mmol,793.17mL,3当量)。将反应混合物在25℃处搅拌1小时,然后滴加到水30(mL)中,短暂搅拌,并过滤,得到固体,将该固体通过硅胶色谱法(庚烷/乙酸乙酯梯度)纯化。将含产物的级分合并并浓缩,得到6-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)己酸甲酯(690mg,816.42mmol,53.79%产率)。

[2507] MS(ESI)m/z:786.9$[M+H]^+$.

[2508] 步骤B.6-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)己酸

[2509] 向6-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶酰胺基)己酸甲酯(670mg,852.42mmol,1当量)在THF(7mL)的溶液中添加LiOH·H2O水溶液(1M,2.56mL,3当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。使用HCl水溶液(1M)将反应混合物的pH调节至6。将所得固体短暂搅拌,过滤,得到粗产物,将该粗产物用MeCN(5mL)在25℃处研磨0.5小时,然后过滤,得到6-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶酰胺基)己酸(552.07mg,642.20mmol,75.34%产率)。

[2510] MS(ESI)m/z:772.1$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.10(t,J=5.2Hz,1H),7.90(d,J=7.6Hz,1H),7.66(t,J=6.8Hz,2H),7.45(d,J=8.8Hz,1H),7.41-7.26(m,4H),7.26-7.21(m,2H),6.93(d,J=8.8Hz,1H),5.05(s,2H),3.89(t,J=5.6Hz,2H),3.04-2.98(m,4H),2.10(t,J=7.2Hz,2H),2.05(s,3H),1.92(s,3H),1.68-1.61(m,4H),1.58-1.51(m,10H),1.41-1.36(m,2H),1.33-1.27(m,2H),1.15-1.08(m,2H)。

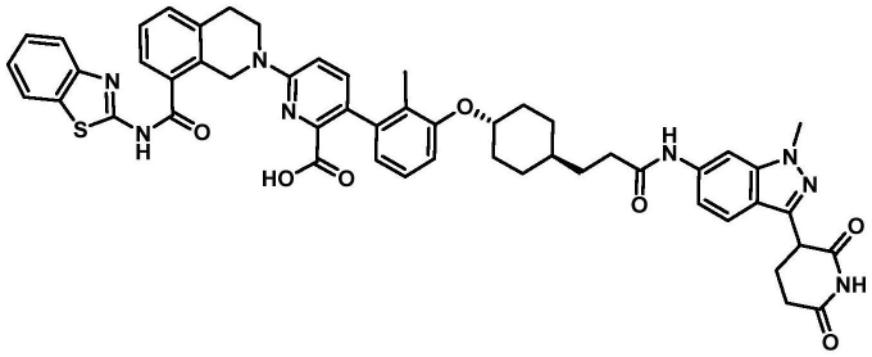
[2511] 步骤C.2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-6-氧代己基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺

[2512] 向6-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶酰胺基)己酸(80mg,103.63mmol,1当量)和HATU(47.28mg,124.36mmol,1.2当量)在DMF(1mL)的溶液中添加DIEA(40.18mg,310.89mmol,54.15mL,3当量)和3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(29.44mg,113.99mmol,1.1当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时,用DMF(1.5mL)稀释,然后通过制备型RP HPLC(水/ACN,均含有0.1% FA改性剂)纯化,得到2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-6-氧代己基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺(24.94mg,23.73mmol,22.90%产率,96.3%纯度)。

[2513] MS(ESI)m/z:1013.2$[M+H]^+$;

[2514] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.94-12.76(m,1H),10.89(s,1H),9.78(s,1H),8.10(t,J=5.6Hz,1H),8.02(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=7.6Hz,1H),7.59(d,J=7.6Hz,2H),7.50-7.43(m,2H),7.42-7.38(m,1H),7.37-7.30(m,2H),7.25(s,1H),7.11-7.02(m,2H),6.95(d,J=8.8Hz,1H),4.99(s,2H),4.44-4.30(m,1H),4.00(s,3H),3.89(t,J=5.2Hz,2H),3.68(s,2H),3.09-2.97(m,4H),2.65-2.61(m,1H),2.32-2.30(m,1H),2.20-2.15(m,1H),2.06(s,3H),1.91(s,4H),1.68-1.58(m,4H),1.58-1.48(m,12H),1.40-1.34(m,2H),1.22(d,J=9.2Hz,2H)。

[2515] 实施例3.化合物125a的制备

[2516] 

[2517] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2518] 步骤A.(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲酸乙酯

[2519] 在0℃处,向4-羟基环己烷甲酸乙酯(10g,58.06mmol,1当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(11.95g,63.87mmol,1.1当量)、PPh_3(24.37g,92.90mmol,1.6当量)在THF(100mL)的溶液中添加DIAD(18.79g,92.90mmol,18.06mL,1.6当量)。然后将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/石油醚梯度)纯化,得到(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲酸乙酯(3.6g,10.55mmol,18.17%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),6.80(d,J=8.0Hz,1H),4.20-4.11(m,3H),2.39-2.35(m,2H),2.30(s,3H),2.19-2.14(m,2H),2.09-2.04(m,2H),1.62-1.52(m,5H),1.26(t,J=6.8Hz,3H)。

[2520] 步骤B.((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)甲醇

[2521] 在0℃处,向4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲酸乙酯(3.6g,10.55mmol,1当量)在THF(15mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(480.49mg,12.66mmol,1.2当量)。然后将所得混合物在25℃处搅拌1.5小时。将反应物通过添加饱和硫酸钠水溶液(10mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)甲醇(2.96g,粗品),其不经进一步纯化即使用。

[2522] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.13(d,J=8.0Hz,1H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),6.81(d,J=8.4Hz,1H),4.13-4.08(m,1H),3.50(d,J=6.4Hz,2H),2.30(s,3H),2.20-2.14(m,2H),1.95-1.86(m,2H),1.53-1.45(m,3H),1.14-1.04(m,2H)。

[2523] 步骤C.(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲醛

[2524] 在-70℃处在氮气气氛下,向DMSO(3.09g,39.57mmol,3.09mL,4当量)在DCM(10mL)

的溶液滴加草酰氯(2.51g,19.79mmol,1.73mL,2当量)在DCM(2mL)中的溶液。将混合物在-70℃处搅拌1小时。然后在-70℃处滴加((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)甲醇(2.96g,9.89mmol,1当量)的DCM(10mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌1小时。添加TEA(6.01g,59.36mmol,8.26mL,6当量),并且将混合物在氮气气氛下在-70℃处搅拌0.5小时。将反应混合物通过添加水(10mL)来淬灭,用DCM(10mL)稀释,并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用水(5mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲醛(3g,粗品),其不经进一步纯化即使用。

[2525] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.62-9.59(m,1H),7.16-7.01(m,3H),4.36-4.23(m,1H),2.39-2.31(m,1H),2.25-2.18(m,3H),2.03-1.92(m,4H),1.50-1.38(m,4H)。

[2526] 步骤D.(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯

[2527] 在0℃处,向NaH(56.52mg,1.41mmol,60%纯度,2.1当量)在THF(3mL)的溶液中添加2-二乙氧基磷酰基乙酸乙酯(301.75mg,1.35mmol,267.04mL,2当量)。然后添加(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲醛(200mg,672.98mmol,1当量),并且将混合物在25℃处搅拌6小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和氯化铵水溶液(5mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层用水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/石油醚梯度)纯化,得到标题化合物(140mg,362.12mmol,53.81%产率)。

[2528] ^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ7.14(d,J=8.0Hz,1H),7.01-6.87(m,2H),6.80(d,J=8.4Hz,1H),5.82(dd,J=1.2,15.6Hz,1H),4.21-4.15(m,2H),4.16-4.07(m,1H),2.30(s,3H),2.26-2.16(m,3H),1.97-1.89(m,2H),1.58-1.48(m,2H),1.33-1.26(m,5H)。

[2529] 步骤E.3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯

[2530] 将(E)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-2-烯酸乙酯(1.6g,4.36mmol,1当量)和PtO_2(98.92mg,435.64mmol,0.1当量)在EtOH(15mL)中的混合物脱气并用氢气吹扫三次。将混合物在25℃处在氢气气氛(气球,约15psi)下搅拌3小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物通过制备型RP-HPLC(水/乙腈,各含0.1%甲酸)纯化。将含纯产物的级分合并并冻干,得到3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯(1.4g,3.79mmol,87.02%产率)。

[2531] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.17-7.10(m,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),7.03-6.99(m,1H),4.27-4.17(m,1H),4.11-4.04(m,2H),2.33-2.26(m,2H),2.20(s,3H),2.03(d,J=10.0Hz,2H),1.75(d,J=12.0Hz,2H),1.55-1.42(m,2H),1.39-1.21(m,3H),1.17(t,J=7.2Hz,3H),1.11-0.97(m,2H)。

[2532] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2533] 将3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯(200mg,541.58mmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(546.40mg,758.21mmol,1.4当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(78.88mg,108.32mmol,0.2当量)和碳酸钾水溶液(1.5M,541.58mL,1.5当量)在二噁烷(2.5mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次。将混合物在微波加热下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物

过滤并在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/石油醚梯度)纯化,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(440mg,粗品)。

[2534] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.02(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.60(d,J=7.5Hz,1H),7.50-7.40(m,3H),7.40-7.30(m,2H),7.12-7.03(m,1H),6.99-6.89(m,2H),6.59-6.49(m,1H),5.03-4.90(m,2H),4.27-4.14(m,1H),4.03(d,J=6.8Hz,2H),3.87(t,J=5.6Hz,2H),3.29(s,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.29(t,J=7.6Hz,2H),2.05(d,J=11.2Hz,1H),1.84(s,3H),1.79-1.70(m,2H),1.50-1.42(m,2H),1.23(d,J=8.4Hz,2H),1.19-1.17(m,3H),1.07(s,2H),1.00(s,9H)。

[2535] 步骤G.3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸

[2536] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(440mg,567.77mmol,1当量)和LiOH一水合物(71.47mg,1.70mmol,3当量)在THF(1.2mL)和水(0.4mL)中的混合物在25℃处搅拌1.5小时。将混合物浓缩并再溶解在水(20mL)中,并添加1M HCl水溶液以将pH调节至2。将所得固体过滤并在减压下干燥,得到3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸(380mg,508.76mmol,89.61%产率)。

[2537] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2538] 将3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸(120mg,160.66μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(45.64mg,176.73μmol,1.1当量)、HATU(73.31mg,192.79μmol,1.2当量)和N,N-二异丙基乙胺(62.29mg,481.98μmol,83.95uL,3当量)在DMF(0.5mL)中的混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物用水(1mL)稀释并用乙酸乙酯(1mL×3)萃取。将合并的有机层用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,得到呈白色固体的粗品6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg),其不经进一步纯化即继续使用。

[2539] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

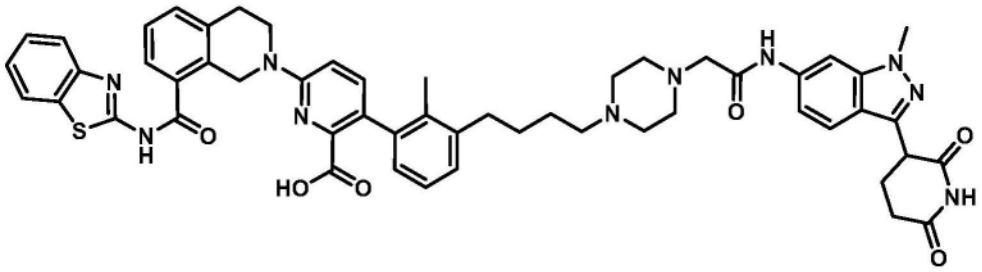
[2540] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,121.56μmol,1当量)的三氟乙酸(0.5mL)和DCM(0.5mL)溶液在40℃处搅拌10小时。将反应混合物在减压下浓缩。将所得粗材

料通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(1%甲酸)-乙腈];B%:56%-86%,10分钟)纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(35.76mg,37.68μmol,31%产率,98.1%纯度)。

[2541] MS(ESI)m/z:932.3$[M+H]^+$.

[2542] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.94-12.74(m,1H),10.89-10.80(m,1H),10.05(s,1H),8.09-8.00(m,2H),7.82-7.75(m,1H),7.65-7.59(m,2H),7.53-7.31(m,6H),7.12-7.05(m,2H),7.00-6.90(m,2H),6.61(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.34-4.28(m,1H),4.26-4.17(m,1H),3.91(d,J=2.0Hz,5H),3.03(s,2H),2.67-2.61(m,2H),2.42-2.30(m,5H),2.20-2.07(m,4H),1.89-1.80(m,5H),1.57(d,J=6.0Hz,2H),1.39-1.32(m,2H)。

[2543] 实施例4.化合物130的制备:

[2544] 

[2545] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[2546] 步骤A.4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁-3-炔-1-醇

[2547] 将1-溴-3-碘-2-甲基-苯(5g,16.84mmol,1当量)、丁-3-炔-1-醇(1.77g,25.26mmol,1.91mL,1.5当量)、$Pd(PPh_3)_4$(778.34mg,673.56μmol,0.04当量)、CuI(128.28mg,673.56μmol,0.04当量)在TEA(40mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,然后将混合物在氮气气氛下在90℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,得到残余物,将该残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5/1至4/1)纯化,得到4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁-3-炔-1-醇(3.6g,15.06mmol,89.4%产率)。

[2548] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.26(d,J=7.6Hz,1H),6.88(t,J=7.6Hz,1H),3.76(t,J=6.4Hz,2H),2.66(t,J=6.4Hz,2H),2.45(s,3H),1.79(s,1H)。

[2549] 步骤B.4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁-1-醇

[2550] 将4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁-3-炔-1-醇(3.5g,14.64mmol,1当量)、PtO_2(332.39mg,1.46mmol,0.1当量)在EtOH(5mL)中的混合物脱气并用氢气吹扫三次,然后将混合物在氢气气氛下在30℃处搅拌5小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁-1-醇,假定理论产率(4g,粗品),其不经进一步纯化即使用。

[2551] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.32(d,J=8.0Hz,1H),6.99(d,J=7.6Hz,1H),6.91-6.85(m,1H),3.67-3.57(m,3H),2.64-2.58(m,2H),2.31(s,3H),1.29(s,2H),1.16(t,J=7.2Hz,2H)。

[2552] 步骤C.1-溴-3-(4-溴丁基)-2-甲基-苯

[2553] 向4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁-1-醇(2.0g,8.23mmol,1当量)在DCM(10mL)的溶液中添加PPh_3(2.37g,9.05mmol,1.1当量)和CBr_4(4.09g,12.34mmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,得到残余物,将该残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化,得到1-溴-3-(4-溴丁基)-2-甲基-苯(1.6g,5.23mmol,63.6%产率)。

[2554] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.34(d,J=8.0Hz,1H),6.99(d,J=7.6Hz,1H),6.92-6.86(m,1H),3.36(t,J=6.8Hz,2H),2.64-2.58(m,2H),2.32(s,3H),1.90-1.81(m,2H),1.69-1.59(m,2H)。

[2555] 步骤D.2-[4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯

[2556] 向1-溴-3-(4-溴丁基)-2-甲基-苯(1.6g,5.23mmol,1当量)在MeCN(20mL)的溶液中添加2-哌嗪-1-基乙酸乙酯(900.41mg,5.23mmol,1当量)和K_2CO_3(2.17g,15.68mmol,3当量)。将混合物在60℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以去除溶剂,得到残余物,将该残余物通过硅胶色谱法(DCM:MeOH=1/0至10:1)纯化,得到2-[4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(1.6g,4.03mmol,77.0%产率)。

[2557] MS(ESI)m/z:398.9$[M+H]^+$.

[2558] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯

[2559] 将2-[4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(300mg,0.755mmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(462.47mg,0.755mmol,1当量)、K_2CO_3(313.04mg,2.27mmol,3当量)和$Ad_2{}^nBuP$ Pd G3(cataCXium® A Pd G3)(54.98mg,0.076mmol,0.1当量)在二噁烷(5mL)和H_2O(2mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次。将混合物在氮气气氛下在100℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物通过硅胶色谱法(DCM:MeOH=1/0至10:1)纯化,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(280mg,0.035mmol,46.2%产率)。

[2560] MS(ESI)m/z:803.5$[M+H]^+$.

[2561] 步骤F.2-[4-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯基]丁基]哌嗪-1-基]乙酸

[2562] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(250mg,0.31mmol,1当量)在THF(3mL)和H_2O(1mL)的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(78.39mg,1.87mmol,6.0当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物用水(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到2-[4-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯基]丁基]哌嗪-1-基]乙酸(200mg,0.26mmol,82.9%产率),其不经进一步纯化即使用。

[2563] MS(ESI)m/z:775.5$[M+H]^+$.

[2564] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-

[3-[4-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯

[2565] 向2-[4-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯基]丁基]哌嗪-1-基]乙酸(78mg,0.10mmol,1当量)在DMF(2mL)的溶液中添加HATU(38.27mg,0.10mmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(26.00mg,0.10mmol,1当量)和DIEA(39mg,0.30mmol,1当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时,然后用水(10mL)稀释,过滤并在减压下浓缩,得到6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,0.098mmol,97.9%产率),其不经进一步纯化即使用。

[2566] MS(ESI)m/z:507.5[M+2H]/2^{+}.

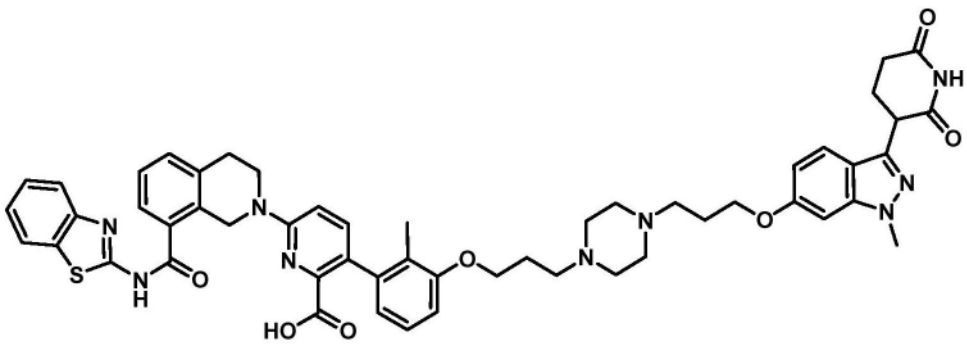
[2567] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[2568] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(70mg,0.069mmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的溶液在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,并且将所得残余物通过制备型RP HPLC(水/MeCN,均含有0.1%甲酸改性剂)纯化,得到6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(12.87mg,0.013mmol,19.3%产率,99.4%纯度)。

[2569] MS(ESI)m/z:959.5[M+H]$^{+}$;

[2570] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.87(s,1H),9.85(s,1H),8.24(s,1H),8.07-7.97(m,2H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.63(d,J=9.2Hz,2H),7.46-7.41(m,2H),7.39-7.33(m,2H),7.20(d,J=8.8Hz,1H),7.10-7.02(m,2H),6.90(t,J=9.2Hz,2H),4.99(s,2H),4.33(dd,J=4.8,9.4Hz,1H),3.93(s,5H),3.15(s,3H),3.02(d,J=5.6Hz,2H),2.69-2.58(m,6H),2.41-2.39(m,2H),2.34(s,4H),2.24(s,1H),2.02(s,3H),1.56-1.46(m,4H)。

[2571] 实施例5.化合物133的制备:

[2572] 

[2573] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2574] 步骤A.(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷

[2575] 将3-溴-2-甲基苯酚(2.00g,1当量,10.7mmol)、(3-溴丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(3.39g,1.25当量,13.4mmol)和碳酸钾(2.22g,1.50当量,16.0mmol)在DMF中合并,并在50℃处加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)和盐水(25mL)稀释。分离各层,将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩至油状物,将该油状物通过硅胶色谱法(庚烷/乙酸乙酯梯度)纯化。将含产物的级分合并并浓缩,得到返回的(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(3.49g,9.71mmol,90.8%产率)。

[2576] MS(ESI)m/z:359.2$[M+H]^+$.

[2577] 步骤B.叔丁基二甲基(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)丙氧基)硅烷

[2578] 将(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(1.00g,1当量,2.78mmol)、双(频哪醇)二硼(1.20g,1.7当量,4.73mmol)和$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(227mg,0.1当量,278μmol)在1,4-二噁烷(15mL)中合并。添加乙酸钾(819mg,3当量,8.35mmol),并且将混合物在90℃处搅拌过夜。将反应混合物用125mL乙酸乙酯、25mL水和25mL盐水稀释。分离各层并且将有机层用另外50mL盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱法(庚烷/乙酸乙酯梯度)纯化。将含产物的级分合并并浓缩,得到叔丁基二甲基(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)丙氧基)硅烷(0.862g,2.12mmol,76.2%产率)。

[2579] MS(ESI)m/z:407.$[M+H]^+$.

[2580] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2581] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸叔丁酯(662mg,1当量,1.17mmol)和叔丁基二甲基(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)丙氧基)硅烷(571mg,1.2当量,1.40mmol)溶解在1,4-二噁烷(8.0mL)中。添加磷酸钾(745mg,2.34mL,1.5摩尔,3当量,3.51mmol)和CataCxium Pd G3(42.6mg,0.05当量,58.5μmol)。在微波加热下将混合物在100℃处搅拌40分钟。将反应混合物用125mL乙酸乙酯、25mL水和25mL盐水稀释。分离各层并且将有机层用另外50mL盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱法(庚烷/乙酸乙酯梯度)纯化。将含产物的级分合并并浓缩,得到返回的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(530mg,693μmol,59.2%产率)。

[2582] MS(ESI)m/z:765.3$[M+H]^+$.

[2583] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-羟基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2584] 将呈在THF中的1N溶液形式的TBAF(217mg,831μL,1.0摩尔,1.2当量,831μmol)和6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(530mg,1当量,693μmol)在THF(10.0mL)中合并,并在环境温度处混合过夜。添加另一份TBAF(217mg,831μL,1.0摩尔,1.2当量,831μmol),并在环境温度处再次混合过夜。将反应混合物用125mL乙酸乙酯、25mL水和

25mL盐水稀释。分离各层并且将有机层用另外50mL盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱法(庚烷/乙酸乙酯梯度)纯化。将含产物的级分合并并浓缩,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-羟基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(322mg,495μmol,71.4%产率)。

[2585] MS(ESI)m/z:651.2[M+H]$^+$.

[2586] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2587] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-羟基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(322mg,1当量,495μmol)溶解在DCM(10mL)中。添加亚硫酰氯(118mg,72.2μL,2当量,990μmol)并将反应物在环境温度处搅拌过夜。将反应混合物用另外的DCM和饱和碳酸氢钠水溶液稀释。分离各层,将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱法(庚烷/乙酸乙酯梯度)纯化。将含产物的级分合并并浓缩,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(163mg,244μmol,49.2%产率)。

[2588] MS(ESI)m/z:669.1[M+H]$^+$.

[2589] 步骤F.4-(3-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[2590] 4-(3-羟丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(195mg,2当量,799μmol)和3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(200mg,1当量,400μmol)的二噁烷(5mL)溶液。添加tBuBrettPhos Pd G3(17.1mg,0.05当量,20.0μmol),随后添加叔丁醇钾(53.8mg,480μL,1.0摩尔,1.2当量,480μmol),并在环境温度处混合48小时。将反应混合物用125mL乙酸乙酯、25mL水和25mL盐水稀释。分离各层并且将有机层用另外50mL盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱法(庚烷/乙酸乙酯,含10%7N NH_3的MeOH溶液)纯化。浓缩含产物的级分,得到4-(3-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(170mg,256μmol,64.1%产率)。

[2591] MS(ESI)m/z:664.3[M+H]$^+$.

[2592] 步骤G.4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[2593] 将4-(3-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(170mg,1当量,256μmol)溶解在乙酸乙酯(10mL)中。添加钯/碳(545mg,5%wt,1当量,256μmol)并将反应物在真空下脱气。在环境温度处在氢气气氛下混合48小时。将反应物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯冲洗硅藻土,并浓缩反应物,得到4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(79.6mg,164μmol,64.0%产率)。

[2594] MS(ESI)m/z:486.3[M+H]$^+$.

[2595] 步骤H.3-(1-甲基-6-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,2HCl

[2596] 将4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(79.6mg,1当量,164μmol)溶解在DCM(10mL)中。添加HCl的二噁烷溶液

(239mg,1.64mL,4摩尔,40.0当量,6.56mmol),并在环境温度处混合过夜。浓缩材料,得到3-(1-甲基-6-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,2HCl(85mg,0.19mmol)。

[2597] MS(ESI)m/z:386.3[M+H]$^+$.

[2598] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2599] 将3-(1-甲基-6-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,2.8当量,0.21mmol)和6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(50mg,1当量,75μmol)溶解在DMF(0.5mL)中。添加DIEA(48mg,65μL,5当量,0.37mmol)。在50℃处混合过夜。添加另外量的DIEA(与最初使用的量相同)。在60℃处继续混合过夜。将反应混合物通过RP HPLC(水/MeCN,均含有0.1%甲酸改性剂)纯化,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(12mg,12μmol,16%产率)。

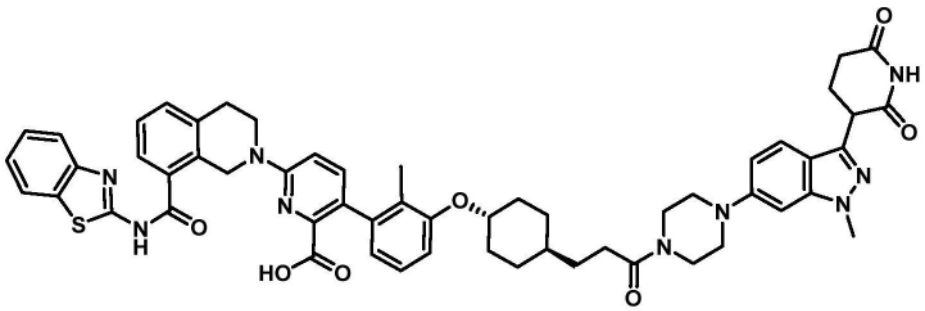
[2600] MS(ESI)m/z:1018.2[M+H]$^+$.

[2601] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2602] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(12mg,1当量,12μmol)溶解在DCM(30mL)和HCl的二噁烷溶液(0.21g,1.5mL,4.0摩尔,500当量,5.9mmol)的混合物中。将反应物在环境温度处搅拌72小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(16.5mg,13.9μmol)。

[2603] MS(ESI)m/z:962.2[M+H]$^+$.

[2604] 实施例6.化合物138a的制备

[2605] 

[2606] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2607] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2608] 向3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸(50mg,66.94μmol,1当量)、3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(26.30mg,80.34μmol,1.2当量)和EDCI(16.04mg,83.68μmol,1.2当量)在吡啶(2mL)的溶液中,在25℃处搅拌3小时。然后将混合物用水(2mL)稀释并用乙酸乙酯(1mL×3)萃取。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,粗品),其不经进一步纯化即继续使用。

[2609] MS(ESI)m/z:1056.47$[M+H]^+$.

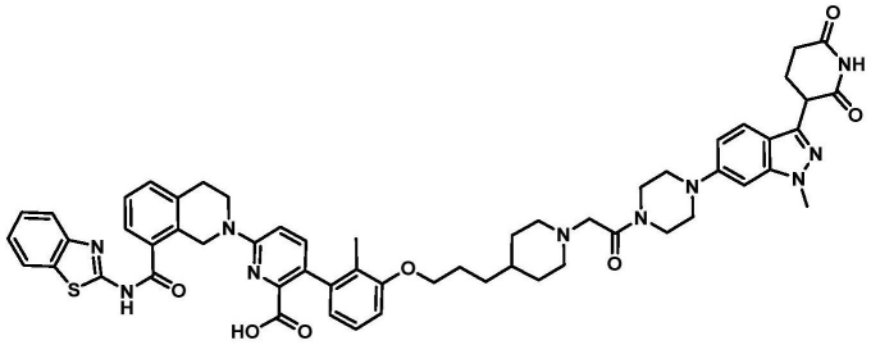
[2610] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2611] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(50mg,47.34μmol,1当量)的三氟乙酸(0.8mL)和二氯甲烷(0.8mL)溶液在40℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μmol;流动相:[水(1%甲酸)-乙腈];B%:55%-85%,10分钟)纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(20.2mg,19.3μmol,40.7%产率,95.2%纯度)。

[2612] MS(ESI)m/z:1000.4$[M+H]^+$;

[2613] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.86-12.84(m,2H),10.85(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.54-7.44(m,4H),7.39-7.32(m,2H),7.09-7.05(m,1H),6.97-6.89(m,4H),6.61(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.28-4.18(m,2H),3.93-3.90(m,5H),3.65-3.60(m,4H),3.24-3.18(m,4H),3.04-2.99(m,2H),2.67-2.61(m,2H),2.39(t,J=7.6Hz,2H),2.33-2.28(m,1H),2.10-2.07(m,2H),1.87-1.80(m,5H),1.49-1.44(m,2H),1.35-1.31(m,4H),1.13-1.04(m,2H)。

[2614] 实施例7.化合物142的制备:

[2615] 

[2616] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2617] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2618] 向2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸(70mg,90.21μmol,1当量)在DMF(2mL)的溶液中添加HATU(34.30mg,90.21μmol,1当量)、3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(29.53mg,90.21μmol,1当量)和DIEA(11.66mg,90.21μmol,15.71uL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(10×3mL)萃取。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(75mg,69.10μmol,76%产率),其不经进一步纯化即继续使用。

[2619] MS(ESI)m/z 543.4[M/2+H]$^+$.

[2620] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

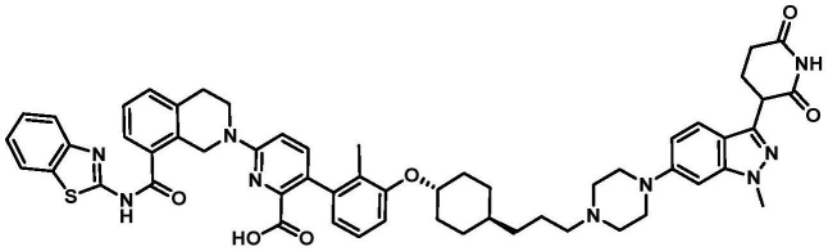
[2621] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(70mg,64.50μmol,1当量)在三氟乙酸(1mL)和二氯甲烷(2mL)的溶液中。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(1%甲酸)-乙腈];B%:30%-60%,10分钟)纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(25.64mg,23.93μmol,37%产率,96%纯度)。

[2622] MS(ESI)m/z:(1029.7[M+H]$^+$;

[2623] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.82-7.72(m,2H),7.54(d,J=7.6Hz,1H),7.45(dd,J=

2.8,8.8Hz,1H),7.37-7.29(m,3H),7.27-7.21(m,2H),7.09-7.02(m,1H),6.94-6.88(m,1H),6.82-6.77(m,1H),6.75-6.70(m,1H),6.64-6.59(m,1H),6.54(s,1H),5.02(s,1H),4.18(t,J=6.0Hz,1H),3.97-3.84(m,4H),3.83(d,J=2.0Hz,3H),3.78-3.74(m,2H),3.14(d,J=7.6Hz,4H),3.03(d,J=4.0Hz,2H),2.97-2.83(m,2H),2.80(d,J=100Hz,2H),2.67-2.49(m,2H),2.47-2.35(m,2H),2.30(dd,J=4.4,8.8Hz,2H),2.06-1.98(m,4H),1.83(s,3H),1.73-1.68(m,2H),1.62(d,J=12.4Hz,2H),1.36-1.31(m,2H),1.18(s,2H)。

[2624] 实施例8.化合物148a的制备

[2625] 

[2626] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2627] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2628] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(80mg,109.45μmol,1当量)、3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(43.00mg,131.34μmol,1.2当量)、4A分子筛(109.45μmol,1当量)和$NaBH(OAc)_3$(69.59mg,328.35μmol,3当量)在DCM(6mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在25℃处在氮气气氛下搅拌1.5小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,95.94μmol,87%产率)。

[2629] MS(ESI)m/z:549.0$[M/2+H]^+$.

[2630] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

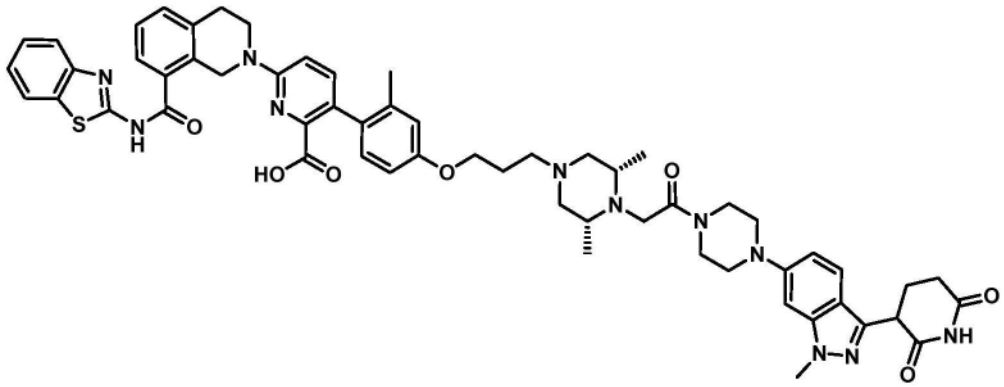
[2631] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(80mg,76.75μmol,1当量)在二氯甲烷(1mL)和三氟乙酸(1mL)中的溶液在40℃处搅拌。3小时后,将反应溶液浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(1%甲酸)-乙腈];B%:30%-60%,0分钟)纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-

吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(70.56mg,66.37μmol,86%产率,92.7%纯度)。

[2632] MS(ESI)m/z:986.2[M+H]$^+$;

[2633] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.95-12.79(m,1H),10.86(s,1H),8.14(s,1H),8.04(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.53-7.50(m,1H),7.48-7.45(m,3H),7.40-7.34(m,2H),7.10-7.06(m,1H),6.98-6.89(m,5H),6.62(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.29-4.21(m,2H),3.94-3.88(m,6H),3.03(t,J=5.2Hz,3H),2.90-2.79(m,2H),2.68-2.57(m,5H),2.35-2.26(m,2H),2.20-2.08(m,4H),1.88(s,3H),1.83-1.79(m,2H),1.59-1.54(m,2H),1.25(d,J=6.8Hz,6H),1.12-1.04(m,2H)。

[2634] 实施例9.化合物154a的制备

[2635] 

[2636] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2637] 步骤A.(3R,5S)-4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[2638] 将2-溴乙酸甲酯(9.35g,56.00mmol,6.19mL,1.5当量)、(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(8g,37.33mmol,1当量)和K_2CO_3(15.48g,111.99mmol,3当量)在MeCN(100mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后在60℃处搅拌。3小时后,将反应混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(120mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(120mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得粗材料通过快速硅胶色谱法(0-25%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(3R,5S)-4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10g,33.3mmol,89.2%产率)。

[2639] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.10-4.05(m,2H),3.67(s,2H),3.50(s,2H),2.78-2.69(m,2H),2.49-2.32(m,2H),1.39(s,9H),1.20-1.16(m,3H),0.97(d,J=6.4Hz,6H)。

[2640] 步骤B.2-((2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸酯盐酸盐

[2641] 将(3R,5S)-4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10g,33.29mmol,1当量)和4M HCl的二噁烷溶液(83.22mL,10当量)在二氯甲烷(80mL)中的混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-((2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸甲酯盐酸盐(12.25g,粗品),其不经进一步纯化即继续使用。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=4.44(s,2H),4.36(q,J=7.2Hz,2H),4.29-4.21(m,2H),3.74-3.67(m,2H),3.58-3.50(m,2H),1.49(d,J=6.4Hz,6H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)。

[2642] 步骤C.1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯

[2643] 将4-溴-3-甲基苯酚(3g,16.04mmol,1当量)、1,3-二溴丙烷(16.19g,80.20mmol,8.18mL,5当量)和K_2CO_3(6.65g,48.12mmol,3当量)在MeCN(30mL)中的混合物在N_2气氛下在70℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,并通过快速硅胶色谱法(0-5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(2.5g,8.12mmol,50.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.44(d,J=8.8Hz,1H),6.98(d,J=2.8Hz,1H),6.74(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),4.08-4.02(m,2H),3.65(t,J=6.4Hz,2H),2.30(s,3H),2.26-2.19(m,2H)。

[2644] 步骤D.2-((2R,6S)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸乙酯

[2645] 将1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(2.34g,7.60mmol,1.2当量)、2-((2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸甲酯盐酸盐(1.5g,6.34mmol,1当量)和N,N-二异丙基乙胺(4.09g,31.68mmol,5.52mL,5当量)在二甲基甲酰胺(40mL)中的混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌16小时。将反应混合物用水(100mL)稀释并用二氯甲烷(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×6)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得粗材料通过快速硅胶色谱法(0~7%二氯甲烷/MeOH)纯化,得到呈橙色油状物的2-((2R,6S)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸乙酯(1.3g,3.04mmol,48%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.37(d,J=8.8Hz,1H),6.86(d,J=3.0Hz,1H),6.66(dd,J=8.8,3.2Hz,1H),4.16(q,J=7.2Hz,2H),3.98(t,J=6.0Hz,2H),3.55(s,2H),3.04-2.98(m,2H),2.86-2.84(m,1H),2.82(s,1H),2.54-2.46(m,2H),2.33(s,3H),2.00-1.92(m,2H),1.92-1.85(m,2H),1.27(t,J=7.2Hz,3H),1.08(d,J=6.4Hz,6H)。

[2646] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2647] 将2-((2R,6S)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸乙酯(400mg,935.95μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(687.97mg,1.12mmol,1.2当量)、cataCXium® A Pd G3(68.16mg,93.59μmol,0.1当量)和KF(1.5M,1.87mL,3当量)溶于微波管中的1,4-二噁烷(11mL)中。将密封管在微波反应器中在100℃处加热60分钟。将反应混合物在减压下浓缩并通过反相HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(410mg,477.46umol,51%产率,97%纯度)。MS(ESI)m/z:833.4$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.12-12.55(m,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.48-7.41(m,3H),7.39-7.31(m,2H),6.92(d,J=8.8Hz,1H),6.85(d,J=8.4Hz,1H),6.81(s,1H),6.75-6.69(m,1H),4.96(s,2H),4.06(q,J=7.2Hz,2H),3.98(t,J=6.0Hz,2H),3.86(t,J=6.0Hz,2H),3.45(s,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.87-2.80(m,2H),2.72(d,J=10.4Hz,2H),2.34(t,J=6.8Hz,2H),2.00(s,3H),1.87 -1.78(m,2H),1.66(t,J=10.4Hz,2H),1.17(t,J=7.2Hz,3H),1.03(s,9H),0.95(d,J=6.4Hz,6H)。

[2648] 步骤F.2-((2R,6S)-4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢

异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸

[2649] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(400mg,480.17umol,1当量)和LiOH·H_2O(100.75mg,2.40mmol,5当量)在THF(4mL)和H_2O(1mL)中的混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌。7小时后,将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-((2R,6S)-4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸(400mg,粗品),其不经进一步纯化即继续使用。MS(ESI)m/z:805.7$[M+H]^+$.

[2650] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

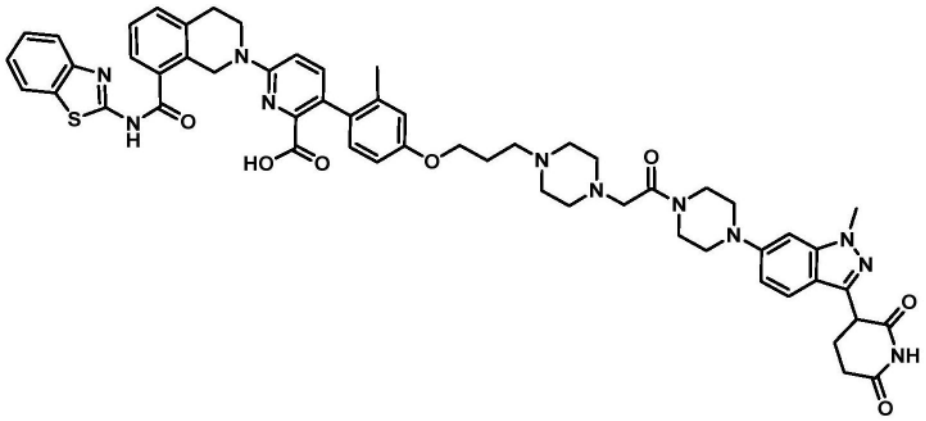
[2651] 将2-((2R,6S)-4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸(100mg,124.22μmol,1当量)、3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(54.24mg,149.07μmol,1.2当量)和N,N-二异丙基-N-二乙胺(48.17mg,372.67μmol,64.91μL,3当量)的DMF(1.5mL)溶液在25℃处搅拌。5分钟后,添加HATU(56.68mg,149.07umol,1.2当量),并且将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈棕色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(130mg,116.7μmol,93.9%产率)。MS(ESI)m/z:1114.5$[M+H]^+$.

[2652] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2653] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,107.69μmol,1当量)在三氟乙酸(0.6mL)和二氯甲烷(0.6mL)中的混合物在25℃处搅拌。16小时后,将反应混合物在减压下浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(1%甲酸)-乙腈];B%:25%-55%,10分钟)纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-yl)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(80.4mg,73.8μmol,68.5%产率,97.1%纯度)。MS(ESI)m/z:1058.8$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.38-12.38(m,1H),10.85(s,1H),8.14(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.52(d,J=8.8Hz,1H),7.50-7.31(m,6H),6.96-6.88(m,4H),6.78(s,1H),6.73-6.68(m,1H),4.97(s,2H),4.29-4.24(m,1H),3.98(t,J=6.0Hz,2H),3.90(s,3H),3.69(s,3H),3.61(s,6H),3.23(s,2H),3.19(s,2H),3.13(d,J=2.0Hz,2H),3.02(t,J=5.2Hz,3H),

2.79(d,J＝10.0Hz,2H),2.65-2.59(m,2H),2.45(s,2H),2.34-2.26(m,1H),2.20-2.13(m,1H),2.03(s,3H),1.90-1.85(m,2H),0.97(d,J＝6.0Hz,6H)。

[2654] 实施例10.化合物153的制备:

[2655] 

[2656] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2657] 步骤A.1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯

[2658] 将4-溴-3-甲基苯酚(2g,10.69mmol,1当量)、1,3-二溴丙烷(10.79g,53.47mmol,5.45mL,5当量)和K_2CO_3(4.43g,32.08mmol,3当量)在MeCN(20mL)中的混合物在70℃处搅拌。12小时后,将反应混合物过滤并在减压下浓缩。将所得粗材料通过快速硅胶色谱法(0-5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(1.55g,5.03mmol,47.1%产率)。

[2659] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.44(d,J＝8.8Hz,1H),6.97(d,J＝2.8Hz,1H),6.74(dd,J＝3.2,8.8Hz,1H),4.05(t,J＝6.0Hz,2H),3.65(t,J＝6.4Hz,2H),2.30(s,3H),2.22(m,J＝6.4Hz,2H)。

[2660] 步骤B.2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯

[2661] 将1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(1.5g,4.87mmol,1当量)、2-(哌嗪-1-基)乙酸乙酯(838.73mg,4.87mmol,1当量)和K_2CO_3(3.37g,24.35mmol,5当量)在MeCN(15mL)中的混合物在60℃处搅拌。14小时后,将反应混合物过滤并在减压下浓缩。将所得粗材料通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(1.44g,3.28mmol,67.4%产率,91.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.53(d,J＝8.8Hz,1H),7.05(d,J＝2.8Hz,1H),6.82(dd,J＝3.2,8.8Hz,1H),4.19(q,J＝7.2Hz,2H),4.07(t,J＝6.4Hz,2H),3.29(s,2H),2.62(dd,J＝2.0,3.6Hz,4H),2.56-2.45(m,6H),2.41(s,3H),1.99-1.91(m,2H),1.30(t,J＝7.2Hz,3H)。

[2662] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2663] 向2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(400mg,1.00mmol,1当量)、6-(8-((3H-吲哚-2-基)氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(612.55mg,1.00mmol,1当量)和K_2CO_3(1.5M,1.00mL,1.5当量)在二噁烷(4mL)的混合物中添加cataCXium® A Pd G3(145.65mg,

200.00μmol,0.2当量)。将反应混合物用N_2吹扫三次,并且将反应混合物在80℃处搅拌。2小时后,将反应溶液在H_2O(10mL)和乙酸乙酯(10mL)之间分配。将有机相分离,用NaCl水溶液(3mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶色谱法(0-90%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(692mg,733.27μmol,73.3%产率,85.3%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.01-12.64(m,1H),8.02(d,J=7.6Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.46-7.41(m,3H),7.39-7.31(m,2H),6.94(d,J=2.4Hz,1H),6.86(d,J=8.4Hz,1H),6.81(d,J=2.4Hz,1H),6.73(d,J=2.0Hz,1H),4.96(s,2H),4.04(s,2H),4.02-4.00(m,2H),3.86(t,J=5.6Hz,2H),3.17(s,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.39(d,J=5.6Hz,8H),2.33-2.25(m,3H),2.00(s,2H),1.83(t,J=6.8Hz,2H),1.18(d,J=1.2Hz,3H),1.03(s,9H)。

[2664] 步骤D.2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸

[2665] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(380mg,472.05μmol,1当量)和LiOH·H_2O(1M,1.42mL,3当量)的THF(4mL)和H_2O(1mL)溶液在25℃处搅拌。13小时后,将反应溶液浓缩,用水(4mL)稀释,并通过添加1M HCl将pH调节至3。将所得浆料过滤,并且将滤饼干燥,得到呈黄色固体的2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸(333mg,粗品),其不经进一步纯化即继续使用。MS(ESI)m/z:777.5[M+H]$^+$.

[2666] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

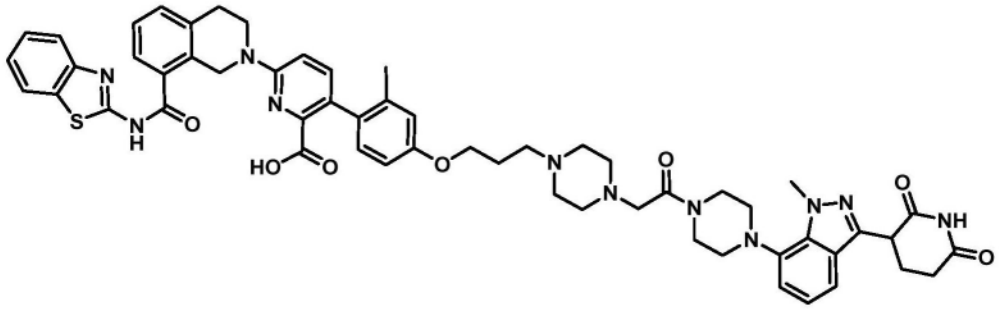
[2667] 向2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸(120mg,154.45μmol,1当量)、HATU(64.60mg,169.90μmol,1.1当量)、N,N-二异丙基-N-乙胺(59.9mg,463.4μmol,80.7μL,3当量)在DMF(1.2mL)的混合物中添加3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(50.6mg,154.5μmol,1当量)。将反应溶液在25℃处搅拌。2小时后,将反应溶液用水(2mL)稀释并过滤。将滤饼溶解在二氯甲烷和甲醇中并浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(215mg,粗品),其不经进一步纯化即继续使用。MS(ESI)m/z:543.9[M/2+H]$^+$.

[2668] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2669] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-

(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(215mg,197.92μmol,1当量)在三氟乙酸(1mL)和CH_2Cl_2(3mL)中的混合物在25℃处搅拌。70小时后,将反应混合物在减压下浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(1%甲酸)-MeCN];B%:20%-50%,0分钟)纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(22.5mg,21.3μmol,10.8%产率,97.4%纯度)。MS(ESI)m/z:1030.7$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.85(s,1H),8.14(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.52(d,J=8.8Hz,1H),7.49-7.42(m,3H),7.36(q,J=8.0Hz,2H),6.97-6.88(m,4H),6.78(d,J=2.0Hz,1H),6.72-6.67(m,1H),4.97(s,2H),4.26(dd,J=5.2,9.3Hz,1H),3.97(t,J=6.4Hz,2H),3.92(s,6H),3.77-3.69(m,3H),3.62(s,4H),3.18(d,J=4.0Hz,6H),3.08-2.96(m,4H),2.70-2.57(m,4H),2.36-2.26(m,2H),2.09(d,J=18.0Hz,2H),2.02(s,3H),1.89-1.82(m,2H)。

[2670] 实施例11.化合物152的制备:

[2671] 

[2672] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2673] 步骤A.1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯

[2674] 将4-溴-3-甲基苯酚(2g,10.69mmol,1当量)、1,3-二溴丙烷(10.79g,53.47mmol,5.45mL,5当量)和K_2CO_3(4.43g,32.08mmol,3当量)在MeCN(20mL)中的混合物在70℃处搅拌。12小时后,将反应混合物过滤并在减压下浓缩。将所得粗材料通过快速硅胶色谱法(0-5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(1.55g,5.03mmol,47.1%产率)。

[2675] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.44(d,J=8.8Hz,1H),6.97(d,J=2.8Hz,1H),6.74(dd,J=3.2,8.8Hz,1H),4.05(t,J=6.0Hz,2H),3.65(t,J=6.4Hz,2H),2.30(s,3H),2.22(m,J=6.4Hz,2H)。

[2676] 步骤B.2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯

[2677] 将1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(1.5g,4.87mmol,1当量)、2-(哌嗪-1-基)乙酸乙酯(838.73mg,4.87mmol,1当量)和K_2CO_3(3.37g,24.35mmol,5当量)在MeCN(15mL)中的混合物在60℃处搅拌。14小时后,将反应混合物过滤并在减压下浓缩。将所得粗材料通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧

基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(1.44g,3.28mmol,67.4%产率,91.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.53(d,J=8.8Hz,1H),7.05(d,J=2.8Hz,1H),6.82(dd,J=3.2,8.8Hz,1H),4.19(q,J=7.2Hz,2H),4.07(t,J=6.4Hz,2H),3.29(s,2H),2.62(dd,J=2.0,3.6Hz,4H),2.56-2.45(m,6H),2.41(s,3H),1.99-1.91(m,2H),1.30(t,J=7.2Hz,3H)。

[2678] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2679] 向2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(400mg,1.00mmol,1当量)、6-(8-((3H-吲哚-2-基)氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(612.55mg,1.00mmol,1当量)和K_2CO_3(1.5M,1.00mL,1.5当量)在二噁烷(4mL)的混合物中添加cataCXium® A Pd G3(145.65mg,200.00μmol,0.2当量)。将反应混合物用N_2吹扫三次。将反应混合物在80℃处搅拌。2小时后,将反应溶液在H_2O(10mL)和乙酸乙酯(10mL)之间分配。将有机相分离,用NaCl水溶液(3mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶色谱法(0-90%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(692mg,733.27μmol,73.3%产率,85.3%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.01-12.64(m,1H),8.02(d,J=7.6Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.46-7.41(m,3H),7.39-7.31(m,2H),6.94(d,J=2.4Hz,1H),6.86(d,J=8.4Hz,1H),6.81(d,J=2.4Hz,1H),6.73(d,J=2.0Hz,1H),4.96(s,2H),4.04(s,2H),4.02-4.00(m,2H),3.86(t,J=5.6Hz,2H),3.17(s,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.39(d,J=5.6Hz,8H),2.33-2.25(m,3H),2.00(s,2H),1.83(t,J=6.8Hz,2H),1.18(d,J=1.2Hz,3H),1.03(s,9H)。

[2680] 步骤D.2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸

[2681] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(380mg,472.05umol,1当量)和LiOH·H_2O(1M,1.42mL,3当量)的THF(4mL)和H_2O(1ml)溶液在25℃处搅拌。13小时后,将反应溶液浓缩,用水(4mL)稀释,并通过添加1M HCl将pH调节至3。将所得浆料过滤,并且将滤饼干燥,得到呈黄色固体的2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸(333mg,粗品),其不经进一步纯化即继续使用。MS(ESI)m/z:777.5[M+H]$^+$.

[2682] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

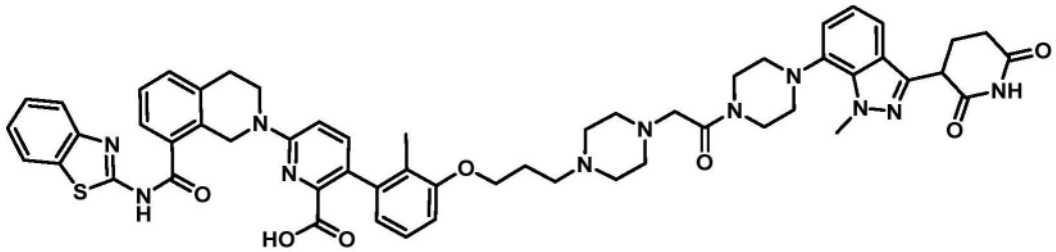
[2683] 向2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸(170mg,218.81μmol,1当量)、HATU(91.52mg,240.69umol,1.1当量)和N,N-二异丙基-N-乙胺(84.84mg,656.42μmol,114.34μL,3当量)在DMF(2mL)的混合物中添加3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-

吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(71.63mg,218.81μmol,1当量),并且将混合物在25℃处搅拌。12小时后,将反应溶液用水(5mL)稀释并过滤。将滤饼用二氯甲烷(4mL)和MeOH洗涤,并且将滤液浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(213mg,粗品),其不经进一步纯化即继续使用。MS(ESI)m/z:1086.8[M+H]$^+$.

[2684] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2685] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(200mg,184.11μmol,1当量)在CH_2Cl_2(3mL)和三氟乙酸(1mL)中的混合物在40℃处搅拌。18小时后,将反应溶液浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(1%甲酸)-MeCN];B%:25%-55%,10分钟)纯化,得到呈绿色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(64.5mg,55.16μmol,30.0%产率,88.1%纯度)。MS(ESI)m/z:1030.7[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.96-10.83(m,1H),8.13(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.50-7.41(m,5H),7.40-7.34(m,2H),7.06-7.02(m,2H),6.94(t,J=9.2Hz,2H),6.79(s,1H),6.72(d,J=9.2Hz,1H),4.97(s,2H),4.57-4.37(m,2H),4.35(dd,J=5.2,9.2Hz,1H),4.27(s,3H),4.01(s,4H),3.91(t,J=5.2Hz,2H),3.02(t,J=5.2Hz,4H),2.98-2.92(m,2H),2.87-2.75(m,4H),2.73-2.65(m,4H),2.64-2.56(m,4H),2.38-2.27(m,2H),2.24-2.09(m,2H),2.03(s,5H)。

[2686] 实施例12.化合物151的制备:

[2687] 

[2688] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2689] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

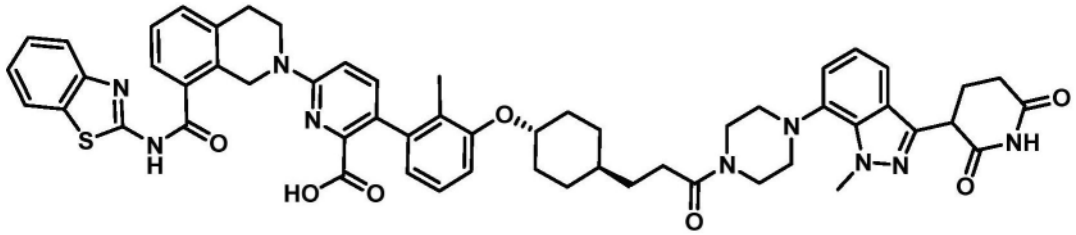
[2690] 向3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(50.56mg,139.0μmol,1.20当量)在DMF(1mL)的溶液中添加N,N-二异丙基-N-乙胺(44.9mg,347.5μ

mol,60.53μL,3.00当量)、HOBt(20.4mg,150.6μmol,1.30当量)、EDCI(28.9mg,150.6μmol,1.30当量)和2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸(90mg,115.8μmol,1.00当量)。将反应溶液在25℃处搅拌。12小时后,将反应混合物在减压下浓缩并通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=20:1)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(110mg,101.3μmol,87.4%产率)。MS(ESI)m/z:1086.8$[M+H]^+$.

[2691] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2692] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(110mg,101.3μmol,1.00当量)在二氯甲烷(1mL)和三氟乙酸(1mL)中的溶液在40℃处搅拌。12小时后,将反应混合物浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(1%甲酸)-MeCN];B%:25%-55%,10分钟)纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(22.8mg,21.1μmol,20.8%产率,99.3%纯度)。MS(ESI)m/z:1030.7$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ=10.89(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.49-7.33(m,7H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),7.02(d,J=4.8Hz,2H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.88(d,J=8.0Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.47-4.40(m,1H),4.34(d,J=9.6Hz,1H),4.27(s,3H),4.22-4.15(m,1H),3.99(t,J=5.6Hz,2H),3.91(t,J=5.6Hz,2H),3.18(s,8H),3.02(t,J=5.6Hz,3H),2.95-2.89(m,2H),2.80-2.74(m,2H),2.62(d,J=5.2Hz,2H),2.54(s,4H),2.36-2.29(m,2H),2.16(d,J=13.2Hz,1H),1.92(d,J=5.6Hz,2H),1.89(s,3H)。

[2693] 实施例13.化合物146a的制备

[2694] 

[2695] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2696] 步骤A.(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲酸乙酯

[2697] 在0℃处,向4-羟基环己烷甲酸乙酯(10g,58.06mmol,1当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(11.95g,63.87mmol,1.1当量)和PPh_3(24.37g,92.90mmol,1.6当量)在THF(100mL)的溶液

中添加DIAD(18.79g,92.90mmol,18.06mL,1.6当量)。然后将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/石油醚梯度)纯化,得到标题化合物(3.6g,10.55mmol,18.17%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),6.80(d,J=8.0Hz,1H),4.20-4.11(m,3H),2.39-2.35(m,2H),2.30(s,3H),2.19-2.14(m,2H),2.09-2.04(m,2H),1.62-1.52(m,5H),1.26(t,J=6.8Hz,3H)。

[2698] 步骤B.((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)甲醇

[2699] 在0℃处,向4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲酸乙酯(3.6g,10.55mmol,1当量)在THF(15mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(480.49mg,12.66mmol,1.2当量)。然后将所得混合物在25℃处搅拌1.5小时。将反应物通过添加饱和硫酸钠水溶液(10mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到标题化合物(2.96g,粗品),其不经进一步纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.13(d,J=8.0Hz,1H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),6.81(d,J=8.4Hz,1H),4.13-4.08(m,1H),3.50(d,J=6.4Hz,2H),2.30(s,3H),2.20-2.14(m,2H),1.95-1.86(m,2H),1.53-1.45(m,3H),1.14-1.04(m,2H)。

[2700] 步骤C.(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲醛

[2701] 在-70℃处在氮气气氛下,向DMSO(3.09g,39.57mmol,3.09mL,4当量)在DCM(10mL)的溶液滴加草酰氯(2.51g,19.79mmol,1.73mL,2当量)在DCM(2mL)中的溶液。将混合物在-70℃处搅拌1小时。然后在-70℃处滴加[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]甲醇(2.96g,9.89mmol,1当量)的DCM(10mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌1小时。添加TEA(6.01g,59.36mmol,8.26mL,6当量),并且将混合物在氮气气氛下在-70℃处搅拌0.5小时。将反应混合物通过添加水(10mL)来淬灭,用DCM(10mL)稀释,并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用水(5mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲醛(3g,粗品),其不经进一步纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.62-9.59(m,1H),7.16-7.01(m,3H),4.36-4.23(m,1H),2.39-2.31(m,1H),2.25-2.18(m,3H),2.03-1.92(m,4H),1.50-1.38(m,4H)。

[2702] 步骤D.(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯

[2703] 在0℃处,向NaH(56.52mg,1.41mmol,60%纯度,2.1当量)在THF(3mL)的溶液中添加2-二乙氧基磷酰基乙酸乙酯(301.75mg,1.35mmol,267.04mL,2当量)。然后添加(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲醛(200mg,672.98mmol,1当量),并且将混合物在25℃处搅拌6小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和氯化铵水溶液(5mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层用水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/石油醚梯度)纯化,得到(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯(140mg,362.12mmol,53.81%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ7.14(d,J=8.0Hz,1H),7.01-6.87(m,2H),6.80(d,J=8.4Hz,1H),5.82(dd,J=1.2,15.6Hz,1H),4.21-4.15(m,2H),4.16-4.07(m,1H),2.30(s,3H),2.26-2.16(m,3H),1.97-1.89(m,2H),1.58-1.48(m,2H),1.33-1.26(m,5H)。

[2704] 步骤E.3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯

[2705] 将(E)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-2-烯酸乙酯(1.6g,4.36mmol,1当

量)、PtO_2(98.92mg,435.64mmol,0.1当量)在EtOH(15mL)中的混合物脱气并用氢气吹扫三次。将混合物在25℃处在氢气气氛(气球,约15psi)下搅拌3小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物通过制备型RP-HPLC(水/乙腈,各含0.1%甲酸)纯化。将含纯产物的级分合并并冻干,得到3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯(1.4g,3.79mmol,87.02%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.17-7.10(m,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),7.03-6.99(m,1H),4.27-4.17(m,1H),4.11-4.04(m,2H),2.33-2.26(m,2H),2.20(s,3H),2.03(d,J=10.0Hz,2H),1.75(d,J=12.0Hz,2H),1.55-1.42(m,2H),1.39-1.21(m,3H),1.17(t,J=7.2Hz,3H),1.11-0.97(m,2H)。

[2706] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2707] 将3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙酸乙酯(200mg,541.58mmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(546.40mg,758.21mmol,1.4当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(78.88mg,108.32mmol,0.2当量)和碳酸钾水溶液(1.5M,541.58mL,1.5当量)在二噁烷(2.5mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次。将混合物在微波加热下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/石油醚梯度)纯化,得到标题化合物(440mg,粗品)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.02(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.60(d,J=7.5Hz,1H),7.50-7.40(m,3H),7.40-7.30(m,2H),7.12-7.03(m,1H),6.99-6.89(m,2H),6.59-6.49(m,1H),5.03-4.90(m,2H),4.27-4.14(m,1H),4.03(d,J=6.8Hz,2H),3.87(t,J=5.6Hz,2H),3.29(s,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.29(t,J=7.6Hz,2H),2.05(d,J=11.2Hz,1H),1.84(s,3H),1.79-1.70(m,2H),1.50-1.42(m,2H),1.23(d,J=8.4Hz,2H),1.19-1.17(m,3H),1.07(s,2H),1.00(s,9H)。

[2708] 步骤G.3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸

[2709] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(440mg,567.77mmol,1当量)和LiOH一水合物(71.47mg,1.70mmol,3当量)在THF(1.2mL)和水(0.4mL)中的混合物在25℃处搅拌1.5小时。将混合物浓缩并再溶解在水(20mL)中,并添加1M HCl水溶液以将pH调节至2。将所得固体过滤并在减压下干燥,得到标题化合物(380mg,508.76mmol,89.61%产率)。

[2710] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2711] 将3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸(100mg,133.88umol,1当量)、3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(48.21mg,147.27umol,1.1当量)和EDCI(32.08mg,167.35μmol,1.25当量)在吡啶(1mL)中的混合物在25℃处搅拌12小时。将混合物用水(2mL)稀释并用乙酸乙酯(1mL×3)萃取。将合并的有机层

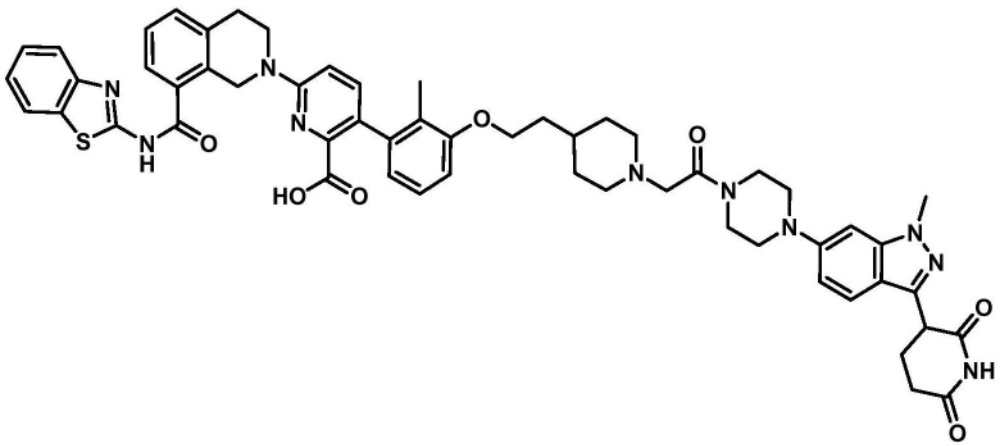
过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,粗品),其不经进一步纯化即继续使用。

[2712] MS(ESI)m/z:1056.7[M+H]$^+$.

[2713] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2714] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,94.67umol,1当量)的三氟乙酸(0.5mL)和二氯甲烷(0.5mL)溶液在40℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将所得残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(1%甲酸)-MeCN];63%-93%,15分钟)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(31.1mg,28.2umol,29.8%产率)。MS(ESI)m/z:1000.6[M+H]$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.95-12.80(m,1H),12.75-12.42(m,1H),10.94-10.85(m,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.66-7.59(m,1H),7.48-7.34(m,6H),7.11-7.01(m,3H),6.94(dd,J=8.4,15.6Hz,2H),6.61(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.37-4.31(m,1H),4.27(s,3H),4.23-4.14(m,1H),4.07-3.81(m,3H),3.25-3.14(m,2H),3.10-3.00(m,2H),2.96-2.84(m,1H),2.84-2.73(m,1H),2.70-2.60(m,3H),2.41-2.31(m,3H),2.21-2.02(m,4H),1.89-1.79(m,5H),1.50-1.43(m,2H),1.42-1.25(m,4H),1.14-1.03(m,2H).

[2715] 实施例14.化合物143的制备:

[2716] 

[2717] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2718] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2719] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(300mg,489.8μmol,1.00当量)、2-(4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(207.0mg,538.7μmol,1.10当量)、cataCXium Pd G3(35.7mg,49.0μmol,0.10当量)和KF(85.37mg,1.47mmol,34.4μL,3.00当量)在二噁烷(4mL)和水(1mL)中的混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌。1小时后,将反应溶液浓缩并通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1:1,Rf=0.12)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(360mg,455.7μmol,93.1%产率)。MS(ESI)m/z:790.7$[M+H]^+$.

[2720] 步骤B.2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸

[2721] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(360mg,455.7μmol,1.00当量)在THF(4mL)和H_2O(1mL)的溶液中添加$LiOH.H_2O$(57.4mg,1.37mmol,3.00当量)。将混合物在25℃处搅拌。12小时后,用1M HCl将反应溶液酸化至pH=5,并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤(30mL×1),经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色固体的2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸(300mg,393.74umol,86.4%产率),其不经进一步纯化即继续使用。MS(ESI)m/z:762.6$[M+H]^+$.

[2722] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

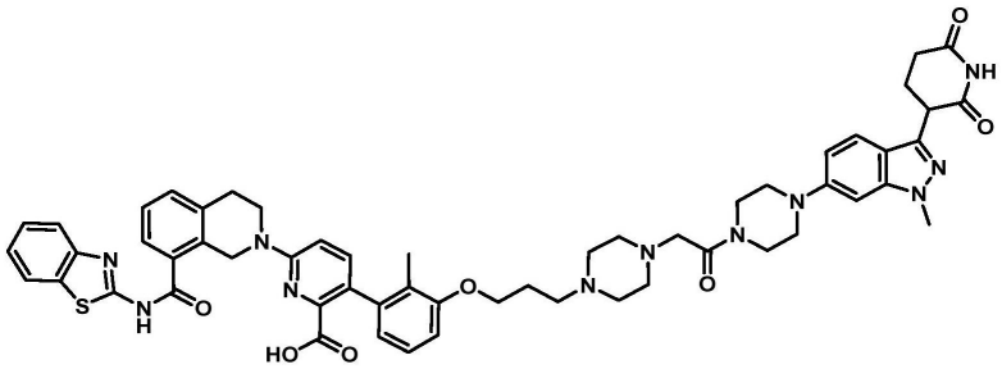
[2723] 向2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸(100mg,131.3μmol,1.00当量)在DMF(1mL)的溶液中添加N,N-二异丙基-N-乙胺(50.9mg,393.7μmol,68.6μL,3.00当量)、HATU(59.9mg,157.5μmol,1.20当量)和3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(52.5mg,144.4μmol,1.10当量)。将反应溶液在25℃处搅拌。1小时后,将反应溶液用水(20mL)稀释并用二氯甲烷(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,112.01umol,85.35%产率),其不经进一步纯化即继续使用。MS(ESI)m/z:1071.8$[M+H]^+$.

[2724] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2725] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,112.01μmol,1.00当量)在DCM

(1mL)的溶液中添加三氟乙酸(1.54g,13.51mmol,1mL,120.6当量)。将反应混合物在40℃处搅拌。1小时后,将反应溶液浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C^{18} 150×25mm×10um;流动相:[水(1%甲酸)-乙腈];B%:25%-55%,10分钟)纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(23.1mg,22.2μmol,19.8%产率,97.8%纯度)。MS(ESI)m/z:1015.8$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.86(s,1H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=7.6Hz,1H),7.63(d,J=7.2Hz,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),7.50-7.32(m,6H),7.12-7.05(m,1H),6.95(d,J=8.8Hz,2H),6.91-6.86(m,2H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.29-4.25(m,1H),4.02-3.98(m,2H),3.92(s,2H),3.90(s,3H),3.75(s,2H),3.63(s,2H),3.26-3.25(m,2H),3.18(s,4H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.84(d,J=11.6Hz,2H),2.63-2.59(m,2H),2.33-2.25(m,1H),2.21-2.13(m,1H),2.05-1.97(m,2H),1.89(s,3H),1.74-1.74(m,1H),1.74-1.66(m,4H),1.54-1.47(m,1H),1.28-1.20(m,2H)

[2726] 实施例15.化合物140的制备:

[2727] 

[2728] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2729] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2730] 向2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(201.5mg,504.6μmol,1.00当量)在1,4-二噁烷(6mL)和H_2O(0.6mL)的溶液中添加cataCXium Pd G3(36.75mg,50.5μmol,0.10当量)、KF(87.95mg,1.51mmol,35.46μL,3.00当量)和6-(8-((3H-吲哚-2-基)氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(300mg,504.62μmol,1当量)。将混合物在氮气气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物浓缩并通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=20:1,Rf=0.4)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(220mg,273.29μmol,54.2%产率)。MS(ESI)m/z:805.4$[M+H]^+$.

[2731] 步骤B.2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸

[2732] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-

(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(220mg,273.29μmol,1.00当量)在THF(4mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(19.6mg,819.88μmol,3.00当量)和H_2O(1mL)。将反应混合物在25℃处搅拌。12小时后,将反应溶液用柠檬酸水溶液酸化至pH=3,过滤并浓缩,得到呈黄色固体的2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸(175mg,225.2μmol,82.4%产率),其不经进一步纯化即继续使用。MS(ESI)m/z:777.6$[M+H]^+$.

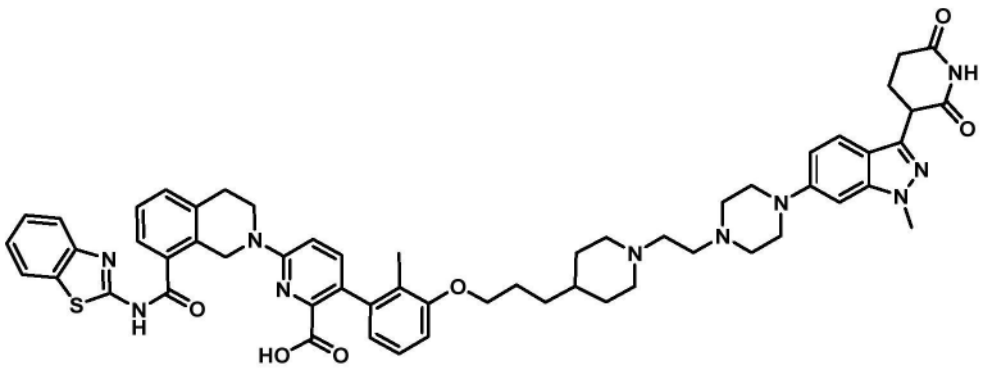
[2733] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[2734] 向3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(41.21mg,113.27μmol,1.10当量)和2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸(80mg,102.97umol,1.00当量)在DMF(1mL)的溶液中添加N,N-二异丙基-N-乙胺(39.9mg,308.9μmol,53.80μL,3.00当量)和HATU(58.7mg,154.5μmol,1.50当量)。将反应溶液在25℃处搅拌。1小时后,将反应溶液在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(110mg,101.26μmol,98.3%产率),其不经进一步纯化即继续使用。MS(ESI)m/z:1086.7$[M+H]^+$.

[2735] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2736] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(110mg,101.3μmol,1.00当量)在DCM(1mL)的溶液中添加三氟乙酸(1.99g,17.48mmol,1.00mL,172.61当量)。将反应溶液在40℃处搅拌。1小时后,将反应混合物浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(1%甲酸)-ACN];B%:22%-52%,10分钟)纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(22.1mg,20.0μmol,19.7%产率,97.3%纯度)。MS(ESI)m/z:1030.7$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.84(s,1H),8.16(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.63(m,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),7.49-7.33(m,6H),7.11-7.07(m,1H),6.95(d,J=8.8Hz,2H),6.90-6.86(m,2H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.27(d,J=9.2Hz,1H),3.98(t,J=5.6Hz,2H),3.94-3.90(m,2H),3.90(s,3H),3.75-3.73(m,2H),3.63-3.61(m,2H),3.28-3.26(m,4H),3.20-3.18(m,4H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.62(t,J=5.6Hz,2H),2.48-2.44(m,8H),2.34-2.30(m,1H),2.16(d,J=13.2Hz,1H),1.89(s,3H),1.88-1.86(m,2H)。

[2737] 实施例16.化合物220的制备:

[2738] 

[2739] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[2740] 步骤A.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2741] 向3-溴-2-甲基-苯酚(1g,5.35mmol,1当量)和4-(3-溴丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.64g,5.35mmol,1当量)在MeCN(4mL)的溶液中添加K_2CO_3(2.22g,16.04mmol,3当量)。将混合物在60℃处搅拌。2小时后,将反应溶液在减压下浓缩,通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化,得到呈无色油状物的4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g,5.34mmol,99.8%产率)。MS(ESI)m/z:312.4$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=8.4Hz,1H),4.14-4.06(m,2H),3.94(t,J=6.4Hz,2H),2.69(t,J=2.4,12.8Hz,2H),2.32(s,3H),1.88-1.79(m,2H),1.70(d,J=12.8Hz,2H),1.48-1.43(m,12H),1.18-1.08(m,2H)

[2742] 步骤B.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶

[2743] 向4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g,5.34mmol,1当量)在4M HCl的EtOAc溶液(10mL)的溶液中,在25℃处搅拌。1小时后,将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶(1.6g,5.12mmol,96.05%产率),其不经进一步纯化即继续使用。MS(ESI)m/z:314.4$[M+H]^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=8.4Hz,1H),4.14-4.06(m,2H),3.94(t,J=6.4Hz,2H),2.69(t,J=2.4,12.8Hz,2H),2.32(s,3H),1.88-1.79(m,2H),1.70(d,J=12.8Hz,2H),1.48-1.43(m,12H),1.18-1.08(m,2H).

[2744] 步骤C.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶

[2745] 向4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶(1.5g,4.80mmol,1当量)和2-溴-1,1-二乙氧基-乙烷(946.71mg,4.80mmol,722.68uL,1当量)在MeCN(5mL)的溶液中添加K_2CO_3(1.99g,14.41mmol,3当量)和碘化钾(797.46mg,4.80mmol,1当量)。将混合物在80℃处搅拌8小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,乙酸乙酯/MeOH=1/0至20/1)纯化,得到呈黄色油状物的4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶(1.7g,3.97mmol,82.6%产率)。MS(ESI)m/z:430.5$[M+H]^+$.

[2746] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2,2-二乙氧基乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯

[2747] 将4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶(800mg,

1.87mmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.14g,1.87mmol,1当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(136.00mg,186.74umol,0.1当量)和KF(1.5M,3.73mL,3当量)在二噁烷(5mL)和H_2O(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫重复三次。然后将反应混合物在微波反应器中在100℃处搅拌。1小时后,将反应溶液在减压下浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,乙酸乙酯/MeOH=1/0至10/1)纯化,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2,2-二乙氧基乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.5g,1.72mmol,91.99%产率,95.52%纯度),其不经进一步纯化即继续使用。MS(ESI)m/z:834.8$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.59(dd,J=7.2,15.6Hz,2H),7.40-7.30(m,5H),7.14-7.06(m,1H),6.90(d,J=8.8Hz,1H),6.80(d,J=8.4Hz,1H),6.69(d,J=7.6Hz,1H),5.12-4.95(m,2H),4.81-4.60(m,1H),4.12-4.08(m,2H),3.97(t,J=6.4Hz,2H),3.72-3.68(m,2H),3.61-3.54(m,2H),3.07(t,J=5.2Hz,4H),2.64-2.52(m,2H),2.05(s,3H),1.84-1.80(m,2H),1.69-1.55(m,9H),1.24-1.20(m,6H),1.15(s,9H)。

[2748] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-[1-(2-氧代乙基)-4-哌啶基]丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸

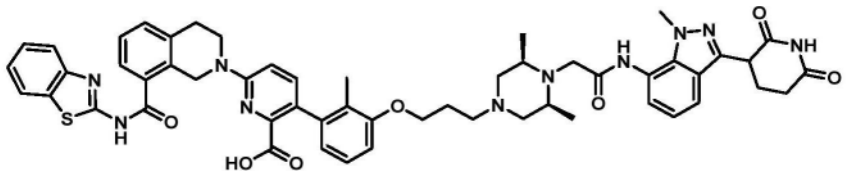
[2749] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2,2-二乙氧基乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,119.89umol,1当量)在甲酸(2mL)的溶液中,在90℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈深绿色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-[1-(2-氧代乙基)-4-哌啶基]丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸盐酸盐(70mg,99.5umol,83%产率),其不经进一步纯化即继续使用。MS(ESI)m/z:722.5$[M+H]^+$.

[2750] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[2751] 在0℃处,向3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(83.72mg,255.74umol,0.9当量)和$NaBH(OAc)_3$(180.67mg,852.46umol,3.0当量)在异丙醇(1.5mL)和DCM(1.5mL)的溶液中缓慢添加6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-[1-(2-氧代乙基)-4-哌啶基]丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(200mg,284.15umol,1.0当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时,然后将混合物温热至25℃并在25℃处搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩,用N,N-二甲基甲酰胺(2mL)稀释并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(1%甲酸)-乙腈];B%:20%-50%,8分钟)纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(34.9mg,32.8umol,11.5%产率,99.6%纯度)。MS(ESI)m/z:1016.8$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.85(s,1H),8.01(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.64-7.59(m,1H),7.54-7.26(m,6H),7.10-7.03(m,1H),6.93-6.89(m,1H),6.88-6.78(m,3H),6.66(d,J=7.6Hz,1H),4.96

(s,2H),4.25(dd,J＝5.2,9.2Hz,1H),3.95(s,4H),3.91-3.87(m,5H),3.19(s,4H),3.03-3.95(m,4H),2.65-2.58(m,4H),2.58-2.54(m,4H),2.34-2.26(m,1H),2.22-2.10(m,3H),1.90(s,3H),1.77-1.66(m,2H),1.65-1.52(m,2H),1.37-1.22(m,3H),1.21-0.94(m,2H)。

[2752] 实施例17.化合物117a的制备

[2753] 

[2754] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[2755] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[2756] 2-[(2S,6R)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(100mg,124.22μmol,1当量)、3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(32.08mg,124.22μmol,1当量)、HATU(47.23mg,124.22μmol,1当量)、DIEA(16.06mg,124.22μmol,21.64μL,1当量)在DMF(2mL)中的混合物,然后将混合物在60℃处搅拌12小时。然后将H_2O(20mL)滴加到反应混合物中,将该反应混合物过滤,得到呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(90mg,86.1μmol,69.3%产率)。

[2757] MS(ESI)m/z:523.4$[M/2+H]^+$

[2758] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

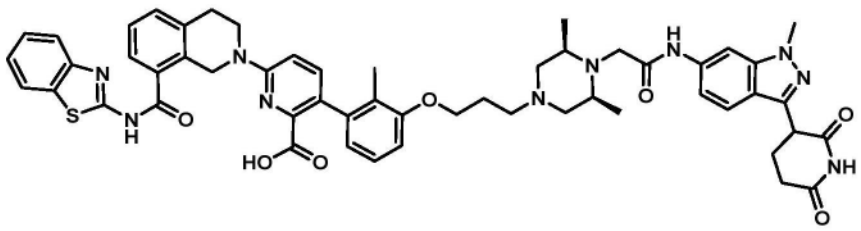
[2759] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(90mg,86.10μmol,1当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的混合物在40℃处搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(20mg,17.8μmol,20.6%产率,88%纯度)。

[2760] MS(ESI)m/z:989.3$[M+H]^+$

[2761] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝10.96(s,1H),9.87(s,1H),8.21(s,1H),8.09(d,J＝8.0Hz,1H),7.85(d,J＝8.0Hz,1H),7.68(d,J＝8.4Hz,1H),7.63(d,J＝8.0Hz,1H),7.58-7.34(m,7H),7.20-7.09(m,2H),7.02(d,J＝8.8Hz,1H),6.94(d,J＝8.4Hz,1H),6.70(d,J＝

7.6Hz,1H),5.04(s,2H),4.44(dd,J=5.2,10.0Hz,1H),4.18(s,3H),4.06(t,J=5.6Hz,2H),3.98(t,J=5.6Hz,2H),3.65(s,1H),3.09(t,J=5.6Hz,2H),2.87(d,J=10.Hz,2H),2.81-2.69(m,4H),2.53-2.36(m,4H),2.22(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),2.00-1.90(m,7H),1.15(d,J=6.0Hz,6H)。

[2762] 实施例18.化合物116a的制备

[2763] 

[2764] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[2765] 步骤A.1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯的制备程序

[2766] 向3-溴-2-甲基-苯酚(2g,10.69mmol,1当量)在丙酮(30mL)的溶液中添加1,3-二溴丙烷(5.18g,25.66mmol,2.62mL,2.4当量)和K_2CO_3(4.43g,32.08mmol,3当量),将混合物在60℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的化合物1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯(1.6g,5.2mmol,48.6%产率)。

[2767] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.09(d,J=8.0Hz,1H),6.93(t,J=8.0Hz,1H),6.71(d,J=8.4Hz,1H),4.02(t,J=5.6Hz,2H),3.54(t,J=6.4Hz,2H),2.27(t,J=6.0Hz,2H),2.24(s,3H)

[2768] 步骤B.(3S,5R)-1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3,5-二甲基-哌嗪的制备程序

[2769] 将1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯(1.6g,5.19mmol,1当量)、(2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪(593.17mg,5.19mmol,1当量)、K_2CO_3(1.44g,10.39mmol,2当量)在CH_3CN(20mL)中的混合物在60℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的化合物(3S,5R)-1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3,5-二甲基-哌嗪(1.75g,5.1mmol,98.7%产率)。

[2770] MS(ESI)m/z:341.1$[M+H]^+$

[2771] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.06(d,J=7.6Hz,1H),6.91(t,J=8.0Hz,1H),6.70(d,J=8.0Hz,1H),3.93(t,J=6.4Hz,2H),2.86-2.84(m,2H),2.74(dd,J=2.4,11.6Hz,2H),2.47-2.42(m,2H),2.24(s,3H),1.95-1.90(m,2H),1.53(t,J=10.8Hz,2H),0.99(d,J=6.4Hz,6H)。

[2772] 步骤C.2-[(2S,6R)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯的制备程序

[2773] 将(3S,5R)-1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3,5-二甲基-哌嗪(1.75g,5.13mmol,1当量)、2-溴乙酸乙酯(856.33mg,5.13mmol,567.10μL,1当量)、K_2CO_3(1.42g,10.26mmol,2.0当量)、KI(851.20mg,5.13mmol,1当量)在CH_3CN(20mL)中的混合物在50℃处

搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(DCM:MeOH=1/0至10/1)纯化,得到呈黄色油状物的化合物2-[(2S,6R)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯(2.0g,4.7mmol,91.3%产率)。

[2774] MS(ESI)m/z:429.0[M+H]$^+$

[2775] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[2776] 将2-[(2S,6R)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯(200mg,467.97μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(286.66mg,467.97μmol,1当量)、K_2CO_3(129.36mg,935.95μmol,2.0当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(34.08mg,46.80μmol,0.1当量)溶于微波管中的二噁烷(5mL)和H_2O(5mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热2小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC纯化,得到呈黄色油状物的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(172mg,206.4μmol,44.1%产率)。

[2777] MS(ESI)m/z:833.5[M+H]$^+$

[2778] 步骤E.2-[(2S,6R)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸的制备程序

[2779] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(270mg,324.11μmol,1当量)、LiOH·H_2O(81.61mg,1.94mmol,6.0当量)在THF(5mL)和H_2O(5mL)中的混合物在20℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除THF。将混合物的pH调节至2-3,然后用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到呈黄色固体的化合物2-[(2S,6R)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(260mg,322.9μmol,99.6%产率)。

[2780] MS(ESI)m/z:805.4[M+H]$^+$

[2781] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[2782] 2-[(2S,6R)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(100mg,124.22μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(32.08mg,124.22μmol,1当量)、HATU(47.23mg,124.22μmol,1当量)、DIEA(16.06mg,124.22μmol,21.64μL,1.0当量)在DMF(3mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将H_2O(20mL)滴加到反应混合物中。然后将混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈粉红色固体的化合物6-[8-(1,

3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(110mg,105.2μmol,84.7%产率)。

[2783] MS(ESI)m/z:523.3.3[M/2+H]$^+$

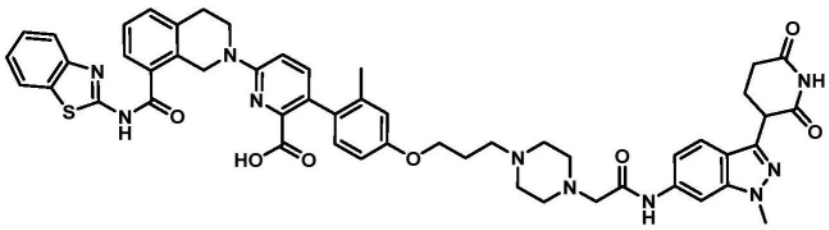
[2784] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[2785] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(110mg,105.24μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的混合物,将混合物在40℃处搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(50.3mg,49.2μmol,46.8%产率,96.8%纯度)。

[2786] MS(ESI)m/z:989.3[M+H]$^+$

[2787] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89(s,1H),9.78(s,1H),8.15(s,1H),8.05-8.02(m,2H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.67-7.60(m,2H),7.48-7.34(m,5H),7.24(d,J=8.8Hz,1H),7.14-7.06(m,1H),6.98(d,J=8.8Hz,1H),6.89(d,J=8.4Hz,1H),6.65(d,J=7.6Hz,1H),4.99(s,2H),4.34(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.01(t,J=5.2Hz,2H),3.98-3.85(m,6H),3.03(t,J=5.2Hz,2H),2.85-2.75(m,4H),2.70-2.56(m,3H),2.40-2.29(m,1H),2.21-2.13(m,1H),2.42-2.12(m,1H),1.95-1.87(m,7H),1.02(d,J=5.6Hz,6H)。

[2788] 实施例19.化合物119的制备:

[2789] 

[2790] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[2791] 步骤A.4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[2792] 将4-溴-3-甲基-苯酚(382.75mg,2.05mmol,1当量)、4-(3-羟丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,2.05mmol,1当量)、PPh_3(697.77mg,2.66mmol,1.3当量)在THF(9mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后在0℃处滴加DIAD(496.56mg,2.46mmol,477.46μL,1.2当量)。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(5mL×3)稀释并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~47%乙酸乙酯/石油醚)纯化,

得到呈黄色油状物的化合物4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(450mg,870.9μmol,42.5%产率,80%纯度)。

[2793] MS(ESI)m/z:414.9[M+H]$^+$.

[2794] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.38(d,J=8.4Hz,1H),6.85(d,J=3.2Hz,1H),6.66(dd,J=3.2,3.2Hz,1H),4.00(t,J=6.4Hz,2H),3.43(d,J=4.4Hz,4H),2.55(t,J=7.2Hz,2H),2.48-2.40(m,4H),2.33(s,3H),2.00-1.92(m,2H),1.46(s,9H)。

[2795] 步骤B.1-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪的制备程序

[2796] 向4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(450mg,1.09mmol,1当量)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,4.50mL,16.53当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的化合物1-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪(400mg,粗品)。

[2797] MS(ESI)m/z:315.0[M+H]$^+$.

[2798] 步骤C.2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯的制备程序

[2799] 向1-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪(350mg,1.00mmol,1当量,HCl)在CH_3CN(3mL)的溶液中添加K_2CO_3(414.98mg,3.00mmol,3当量)和2-溴乙酸乙酯(167.15mg,1.00mmol,110.69μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到粗产物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=30:1)纯化,得到呈黄色油状物的化合物2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(230mg,518.3μmol,51.7%产率,90%纯度)。

[2800] MS(ESI)m/z:401.1[M+H]$^+$

[2801] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[2802] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(260mg,424.46μmol,1当量)、2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(225.99mg,509.35μmol,90%纯度,1.2当量)在二噁烷(3mL)的混合物中添加KF(1.5M,848.92μL,3当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(30.91mg,42.45μmol,0.1当量)。添加后,将混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌2小时。将反应混合物用H_2O 6mL稀释并用乙酸乙酯(5mL×4)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~9%二氯甲烷/甲醇)纯化,得到呈黄色油状物的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(220mg,218.6μmol,51.5%产率,80%纯度)。

[2803] MS(ESI)m/z:805.3[M+H]$^+$

[2804] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.85(d,J=7.6Hz,1H),7.56(dd,J=5.2,4.0Hz,2H),7.38-7.34(m,3H),7.32-7.29(m,1H),6.96(d,J=8.4Hz,1H),6.88(d,J=8.8Hz,1H),6.78(d,J=2.8Hz,1H),6.70(dd,J=2.4,2.4Hz,1H),6.61(dd,J=3.2,2.8Hz,1H),4.11-4.07(m,2H),4.03-3.98(m,2H),3.23(s,3H),3.06(t,J=5.6Hz,2H),2.72-2.57(m,12H),2.36

(s,2H),2.09(s,3H),1.69-1.54(m,4H),1.18(s,9H)

[2805] 步骤E.2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]哌嗪-1-基]乙酸的制备程序

[2806] 在25℃处,向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(220mg,218.64μmol,80%纯度,1当量)在THF(2mL)的溶液中添加LiOH(15.71mg,655.91μmol,3当量)和H_2O(0.5mL)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除THF。用1M HCl将水相调节至pH=4~5。将反应混合物过滤。将固体在乙酸乙酯中稀释。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的化合物2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]哌嗪-1-基]乙酸(160mg,粗品)。

[2807] MS(ESI)m/z:777.2$[M+H]^+$

[2808] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[2809] 向2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]哌嗪-1-基]乙酸(80mg,102.97μmol,1当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(46.98mg,123.56μmol,1.2当量)、DIPEA(39.92mg,308.90μmol,53.80μL,3当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(31.91mg,123.56μmol,1.2当量)。将混合物在25℃处搅拌3小时。将反应混合物通过添加H_2O(2mL)来淬灭。将反应混合物过滤并用水(5mL)洗涤。将固体用DCM(10mL)稀释。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(90mg,粗品)。

[2810] MS(ESI)m/z:1017.4$[M+H]^+$

[2811] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

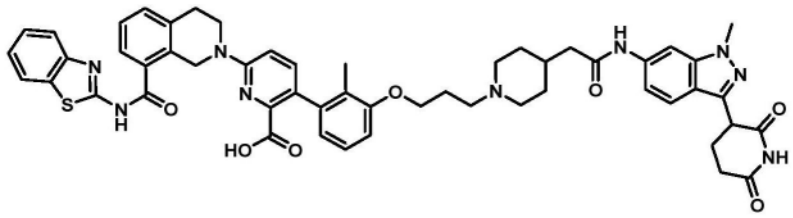
[2812] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(90mg,88.48μmol,1当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加TFA(770.00mg,6.75mmol,500.00μL,76.32当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(12.5mg,12.2μmol,13.8%产率,94.3%纯度)。

[2813] MS(ESI)m/z:961.1$[M+H]^+$

[2814] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.86(s,1H),9.85(s,1H),8.05-8.01(m,2H),7.79

(d,J＝9.2Hz,1H),7.63(d,J＝8.8Hz,2H),7.50-7.33(m,6H),7.22-7.18(m,1H),6.93(d,J＝8.4Hz,2H),6.78(s,1H),6.73-6.68(m,1H),4.97(s,2H),4.36-4.29(m,1H),3.98(s,2H),3.92-3.91(m,5H),3.61-3.56(m,2H),3.16(s,3H),3.05-2.99(m,4H),2.97-2.94(m,1H),2.61(d,J＝6.4Hz,4H),2.18(s,3H),2.03(s,4H),1.89-1.84(m,2H)。

[2815] 实施例20.化合物120的制备:

[2816] 

[2817] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[2818] 步骤A.2-[1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[2819] 1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯(800mg,2.60mmol,1当量)、2-(4-哌啶基)乙酸乙酯(444.76mg,2.60mmol,1当量)、K_2CO_3(717.93mg,5.19mmol,2.0当量)在ACN(20mL)中的混合物,然后将混合物在50℃处搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除CH_3CN,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,DCM:MeOH＝1/0至10/1)纯化,得到呈无色油状物的化合物2-[1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-哌啶基]乙酸乙酯(650mg,1.6mmol,62.8%产率)。

[2820] MS(ESI)m/z:398.0$[M+H]^+$

[2821] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.16(d,J＝8.0Hz,1H),7.00(t,J＝8.0Hz,1H),6.79(d,J＝8.4Hz,1H),4.15(q,J＝7.2Hz,2H),4.01(t,J＝6.0Hz,2H),2.95(d,J＝11.6Hz,2H),2.54(t,J＝7.2Hz,2H),2.32(s,3H),2.25(d,J＝7.2Hz,2H),2.05-1.99(m,4H),1.87-1.80(m,1H),1.75(d,J＝14.0Hz,2H),1.41-1.32(m,2H),1.28(t,J＝7.2Hz,3H)。

[2822] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[2823] 将2-[1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-哌啶基]乙酸乙酯(400mg,1.00mmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(430.58mg,702.93μmol,0.7当量)、K_2CO_3(277.57mg,2.01mmol,2.0当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(73.13mg,100.42μmol,0.1当量)溶于微波管中的二噁烷(5mL)和H_2O(2mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(中性条件)纯化,得到呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(300mg,373.1μmol,37.1%产率)。

[2824] MS(ESI)m/z:804.7$[M+H]^+$

[2825] 步骤C.2-[1-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹

啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-哌啶基]乙酸的制备程序

[2826] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(300mg,373.1μmol,1当量)、LiOH·H_2O(93.94mg,2.24mmol,6当量)在THF(6mL)和H_2O(3mL)中的混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除THF,然后用HCl(3M)将pH调节至2～3。然后将混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的化合物2-[1-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-哌啶基]乙酸(280mg,360.8μmol,96.7%产率)。

[2827] MS(ESI)m/z:776.2$[M+H]^+$

[2828] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[2829] 将2-[1-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-哌啶基]乙酸(100mg,128.87μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(33.28mg,128.87μmol,1当量)、HATU(49.00mg,128.87μmol,1当量)、DIEA(16.66mg,128.87μmol,22.45μL,1当量)在DMF(5mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物用水10mL稀释,过滤,得到呈黄色固体的粗产物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,98.4μmol,76.4%产率)。

[2830] MS(ESI)m/z:960.3$[M-56+H]^+$

[2831] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

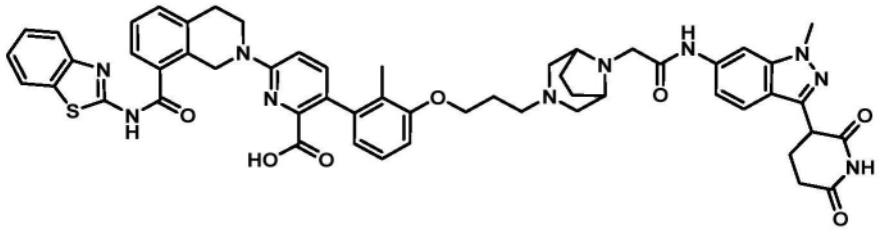
[2832] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,98.40μmol,1当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的混合物在40℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(35.1mg,34.8μmol,35.3%产率,95%纯度)。

[2833] MS(ESI)m/z:960.3$[M+H]^+$

[2834] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.86(s,1H),10.08(s,1H),8.18(s,1H),8.09(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.67-7.59(m,2H),7.46-7.34(m,5H),7.14-7.05(m,2H),6.94(d,J=8.4Hz,1H),6.87(d,J=8.4Hz,1H),6.65(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.31(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.99(t,J=5.6Hz,3H),3.95-3.88(m,6H),3.04(d,J=5.6Hz,2H),2.93(d,J=8.4Hz,3H),2.71-2.56(m,4H),2.35-2.32(m,1H),2.29(d,J=6.4Hz,2H),2.18(dd,J=5.2,13.6Hz,1H),2.06(t,J=11.2Hz,2H),1.91(s,3H),1.69(d,

J＝12.4Hz,2H),1.36-1.23(m,2H)。

[2835] 实施例21.化合物127的制备:

[2836] 

[2837] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2838] 步骤A.(1R,5S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备程序

[2839] 向1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(1g,3.25mmol,1当量)和(1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.38g,6.49mmol,2当量)在CH_3CN(10mL)的溶液中添加DIPEA(1.26g,9.74mmol,1.70mL,3当量)。将混合物在60℃处搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～16%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的化合物(1R,5S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.5g,3.4mmol,50.0%产率)。

[2840] MS(ESI)m/z:441.1$[M+H]^+$.

[2841] 步骤B.(1R,5S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷的制备程序

[2842] 将(1R,5S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.5g,3.41mmol,1当量)、HCl/1,4-二噁烷(4M,10mL,11.72当量)在DCM(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的化合物(1R,5S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷(2g,粗品)。

[2843] MS(ESI)m/z:340.8$[M+H]^+$.

[2844] 步骤C.2-((1R,5S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酸乙酯的制备程序

[2845] 将(1R,5S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷(1g,2.95mmol,1当量)、2-溴乙酸乙酯(984.47mg,5.90mmol,651.97μL,2当量)和DIEA(1.14g,8.84mmol,1.54mL,3当量)在CH_3CN(30mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌16小时。将反应混合物用水50mL稀释并用EtOAc50mL×3萃取。将合并的有机层用盐水50mL×3洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC(用0.1%HCOOH)纯化,得到呈黄色油状物的化合物2-((1R,5S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酸乙酯(800mg,1.84mmol,62.5%产率,98%纯度)。

[2846] MS(ESI)m/z:426.9$[M+H]^+$.

[2847] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-

(3-(3-((1R,5S)-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[2848] 将2-((1R,5S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酸乙酯(150mg,352.64μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(216.01mg,352.64μmol,1当量)、KF(1.5M,705.29μL,3当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(25.68mg,35.26μmol,0.1当量)溶于微波管中的1,4-二噁烷(3.5mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热60分钟。将反应混合物用水20mL稀释并用DCM 25mL×3萃取。将合并的有机层用盐水15mL×3洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色油状物的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(190mg,225.84μmol,64.04%产率,98.78%纯度)。

[2849] MS(ESI)m/z:831.7$[M+H]^+$.

[2850] 步骤E.2-((1R,5S)-3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-yl)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酸的制备程序

[2851] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(190mg,228.63μmol,1当量)和$LiOH \cdot H_2O$(28.78mg,685.89μmol,3当量)在THF(1.5mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的化合物2-((1R,5S)-3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酸(150mg,186.8μmol,81.7%产率)。

[2852] MS(ESI)m/z:803.5$[M+H]^+$.

[2853] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[2854] 向2-((1R,5S)-3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酸(100mg,124.54μmol,1当量)在DMF(2mL)的溶液中添加DIEA(48.29mg,373.61μmol,65.07uL,3当量)和HATU(56.82mg,149.44μmol,1.2当量)、3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35.38mg,136.99μmol,1.1当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应物用水(30mL)稀释并用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1,R_f=0.5)纯化,得到呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌

啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,115.0μmol,92.3%产率)。

[2855] MS(ESI)m/z:1043.1[M+H]$^+$.

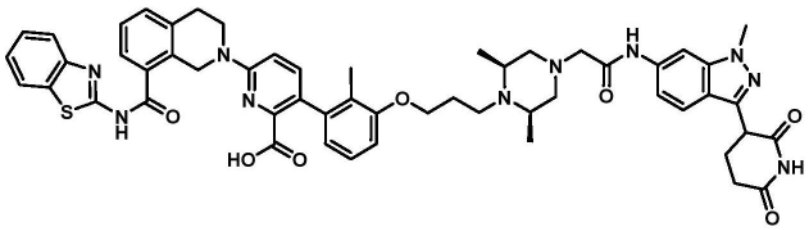
[2856] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[2857] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,95.86μmol,1当量)在TFA(0.5mL)和DCM(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(28.6mg,28.9μmol,30.1%产率,99.5%纯度)。

[2858] MS(ESI)m/z:494.3[M/2+H]$^+$.

[2859] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.86(s,1H),9.93(s,1H),8.07-8.00(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.67-7.59(m,2H),7.49-7.42(m,3H),7.39-7.32(m,2H),7.20(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.14-7.07(m,1H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),6.89(d,J=8.0Hz,1H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.33(q,J=4.8Hz,1H),4.02(t,J=6.0Hz,2H),3.94-3.91(m,4H),3.20(s,4H),3.12(s,3H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.68-2.61(m,4H),2.42-2.23(m,4H),2.21-2.14(m,1H),1.90(s,3H),1.87(d,J=6.4Hz,1H),1.85-1.79(m,2H),1.75-1.68(m,2H)。

[2860] 实施例22.化合物131a的制备

[2861] 

[2862] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,6S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[2863] 步骤A.(3R,5S)-4-(3-碘丙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[2864] 向(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.0g,9.33mmol,1当量)在CH_3CN(5mL)的溶液中添加1,3-二碘丙烷(2.76g,9.33mmol,1.08mL,1当量)和K_2CO_3(1.29g,9.33mmol,1当量)。将混合物在60℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色油状物的化合物(3R,5S)-4-(3-碘丙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.0g,2.62mmol,28.0%产率)。

[2865] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝5.23-5.07(m,1H),3.96-3.58(m,2H),3.39(s,1H),3.05(t,J＝6.8Hz,1H),2.81-2.71(m,1H),2.64-2.28(m,4H),1.88-1.78(m,1H),1.52(d,J＝14.8Hz,1H),1.39(s,9H),1.02(d,J＝5.2Hz,6H)。

[2866] 步骤B.(3R,5S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[2867] 向(3R,5S)-4-(3-碘丙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g,2.62mmol,1当量)在CH_3CN(15mL)的溶液中添加K_2CO_3(1.08g,7.85mmol,3当量)和3-溴-2-甲基-苯酚(489.26mg,2.62mmol,1当量)。将混合物在60℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,DCM:MeOH＝1/0至10/1)纯化,得到呈黄色油状物的化合物(3R,5S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(540mg,1.22mmol,46.7%产率)。

[2868] MS(ESI)m/z:443.3$[M+H]^+$

[2869] 步骤C.(2R,6S)-1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2,6-二甲基-哌嗪的制备程序

[2870] 向(3R,5S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.13mmol,1当量)在EtOAc(5mL)的溶液中添加HCl/EtOAc(3M,1.13mL,3当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除EtOAc,得到呈白色固体的粗产物(2R,6S)-1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2,6-二甲基-哌嗪(420mg,1.11mmol,98.1%产率)。

[2871] MS(ESI)m/z:342.8$[M+H]^+$

[2872] 步骤D.2-[(3R,5S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯的制备程序

[2873] 向(2R,6S)-1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2,6-二甲基-哌嗪(420mg,1.23mmol,1当量)在CH_3CN(10mL)的溶液中添加K_2CO_3(510.25mg,3.69mmol,3当量)和2-溴乙酸乙酯(205.52mg,1.23mmol,136.10μL,1当量)。将混合物在60℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤,用EtOAc(10mL)洗涤,并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,DCM:MeOH＝1/0至10/1)纯化,得到呈粉红色固体的化合物2-[(3R,5S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯(350mg,818.9μmol,66.5%产率)。

[2874] MS(ESI)m/z:429.3$[M+H]^+$

[2875] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,6S)-4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[2876] 向2-[(3R,5S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯(250mg,584.97μmol,1当量)溶于微波管中的二噁烷(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液中添加6-[8-(3H-吲哚-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(347.77mg,584.97μmol,1当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(42.60mg,58.50μmol,0.1当量)和K_2CO_3(242.54mg,1.75mmol,3当量)。将反应混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混

合物在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC纯化,得到呈黄色油状物的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,6S)-4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,120.04μmol,20.52%产率)。

[2877] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.23(s,2H),7.78(d,J=7.6Hz,1H),7.62-7.56(m,2H),7.41-7.24(m,6H),7.21-7.16(m,2H),7.04(t,J=8.0Hz,1H),6.83-6.78(m,1H),6.73-6.64(m,2H),5.04-4.89(m,2H),4.12(q,J=7.2Hz,2H),4.06-3.90(m,4H),3.40-3.20(m,4H),3.19-3.16(m,2H),3.03-2.96(m,2H),2.87(d,J=11.2Hz,2H),2.69-2.60(m,2H),2.08-1.97(m,2H),1.92-1.88(m,3H),1.30(s,6H),1.23-1.18(m,3H),1.09(s,9H)。

[2878] 步骤F.2-[(3R,5S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸的制备程序

[2879] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,6S)-4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,120.04μmol,1当量)在THF(3mL)和H_2O(1mL)的溶液中添加$LiOH.H_2O$(50.4mg,12.00μmol,10当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将所得残余物用H_2O(10mL)稀释并调节至pH=3~4。然后将混合物用EtOAc 10mL(10mL×3)萃取,并且将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的粗产物2-[(3R,5S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(84mg,104.3μmol,86.9%产率,100%纯度)。

[2880] MS(ESI)m/z:805.2$[M+H]^+$

[2881] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,6S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[2882] 向2-[(3R,5S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(84mg,104.35μmol,1当量)在DMF(1mL)的溶液中添加3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(26.95mg,104.35μmol,1当量)、HATU(39.68mg,104.35μmol,1当量)和DIEA(13.49mg,104.35μmol,18.18μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL)萃取。将合并的萃取物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的粗产物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,6S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(80mg,67.3μmol,64.5%产率,88%纯度)。

[2883] MS(ESI)m/z:523.2$[M/2+H]^+$

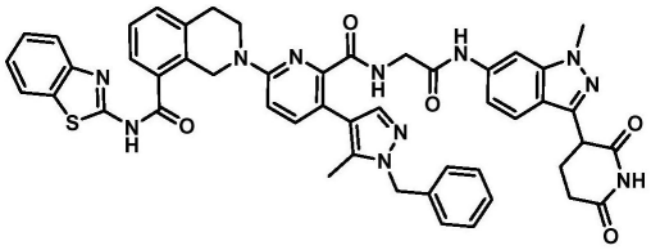
[2884] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,6S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[2885] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,6S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(70mg,66.97μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的溶液在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,6S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(41.2mg,39.6μmol,59.2%产率,94.9%纯度)。

[2886] MS(ESI)m/z:989.7$[M+H]^+$.

[2887] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.90(s,1H),9.90-9.85(m,1H),8.16-8.14(m,1H),8.08-8.01(m,2H),7.82-7.77(m,1H),7.63(d,J=8.8Hz,2H),7.50-7.42(m,3H),7.41-7.33(m,2H),7.22-7.17(m,1H),7.14-7.07(m,1H),7.00-6.94(m,1H),6.92-6.84(m,1H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),5.02-4.95(m,2H),4.36-4.30(m,1H),4.03-3.96(m,2H),3.95-3.89(m,5H),3.12(s,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.96-2.88(m,2H),2.78(d,J=9.2Hz,4H),2.64(dt,J=5.6,10.4Hz,2H),2.41-2.30(m,1H),2.22-2.13(m,1H),2.07-1.97(m,2H),1.94-1.90(m,3H),1.90-1.80(m,2H),1.07-0.99(m,6H)。

[2888] 实施例23.化合物135的制备:

[2889] 

[2890] N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[5-(1-苄基-5-甲基-吡唑-4-基)-6-[[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-8-甲酰胺

[2891] 步骤A.1-苄基-4-碘-吡唑的制备程序

[2892] 向溴甲基苯(13.6g,79.6mmol,9.45mL,1.05当量)和4-碘-1H-吡唑(14.7g,75.8mmol,1当量)在丙酮(200mL)的溶液中添加K_2CO_3(26.2g,189mmol,2.5当量)。将混合物在70℃处搅拌4小时。完成后,将反应物过滤并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈灰白色固体的1-苄基-4-碘-吡唑(20.4g,68.2mmol,90.0%产率,95%纯度)。

[2893] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3Cl)δ=7.46(s,1H),7.31(s,1H),7.22-7.28(m,3H),7.14(dd,J=8.0,1.75Hz,2H),5.21(s,2H)

[2894] 步骤B.1-苄基-4-碘-5-甲基-吡唑的制备程序

[2895] 在-70℃处,向1-苄基-4-碘-吡唑(10.0g,35.2mmol,1当量)在THF(100mL)的溶液中添加LDA(2M,21.1mL,1.2当量),然后将混合物在-70℃处搅拌30分钟。在-70℃处滴加MeI(5.50g,38.7mmol,2.41mL,1.1当量)。然后将混合物在25℃处搅拌5小时。完成后,将反应物用饱和NH_4Cl溶液(50ml)淬灭并用乙酸乙酯(70ml×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈白色固体的1-苄基-4-碘-5-甲基-吡唑(9.6g,粗品)。

[2896] MS(ESI)m/z:298.7[M+H]$^+$.

[2897] 步骤C.1-苄基-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑的制备程序

[2898] 向1-苄基-4-碘-5-甲基-吡唑(8.50g,28.5mmol,1当量)和4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(14.6g,114mmol,16.6mL,4当量)在CH_3CN(100mL)的溶液中添加TEA(11.5g,114mmol,15.9mL,4当量)和环戊基(二苯基)膦;二氯甲烷;二氯钯;铁(2.33g,2.85mmol,0.1当量)。将混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌4小时。将反应混合物在水(100mL)和乙酸乙酯(200mL)之间分配。将有机相分离,用乙酸乙酯(200mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的1-苄基-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑(7.00g,21.1mmol,74.1%产率,90%纯度)。

[2899] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.67(s,1H),7.13-7.27(m,3H),7.02(d,J=7.2Hz,2H),5.22(s,2H),2.30(s,3H),1.15-1.23(m,12H)

[2900] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(1-苄基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[2901] 向1-苄基-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑(571mg,1.92mmol,1.3当量)和6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-溴-吡啶-2-甲酸叔丁酯(833mg,1.47mmol,1当量)在二噁烷(10mL)和H_2O(3mL)的溶液中添加[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(215mg,295μmol,0.2当量)和K_2CO_3(611mg,4.42mmol,3当量)。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在水(30mL)和乙酸乙酯(30mL)之间分配。将有机相分离,用乙酸乙酯(30mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%甲醇/二氯甲烷醚)纯化。获得呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(1-苄基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(0.9g,1.23mmol,83.7%产率,90%纯度),将其直接用于下一步骤。

[2902] MS(ESI)m/z:657.4[M+H]$^+$.

[2903] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(1-苄基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸的制备程序

[2904] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(1-苄基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(0.9g,1.37mmol,1当量)在DCM(10mL)的溶液中添加TFA(7.70g,67.5mmol,5mL,49.3当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(1-苄基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸(867mg,粗品),将其直接用于下一步骤。

[2905] 步骤F.2-[[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(1-苄基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-羰基]氨基]乙酸甲酯的制备程序

[2906] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(1-苄基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸(260mg,433μmol,1当量)在DMF(5mL)的溶液中添加HATU(197mg,519μmol,1.2当量)和DIEA(168mg,1.30mmol,226μL,3当量)。将混合物在25℃

处搅拌30分钟。将2-氨基乙酸甲酯(65.2mg,519μmol,1.2当量,HCl)添加到混合物中并在25℃处搅拌1小时。向反应混合物中添加水(50mL),然后将混合物过滤,得到粗产物。获得呈黄色固体的2-[[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(1-苄基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-羰基]氨基]乙酸甲酯(0.2g,粗品),将其直接用于下一步骤。

[2907] MS(ESI)m/z:672.5$[M+H]^+$.

[2908] 步骤G.2-[[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(1-苄基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-羰基]氨基]乙酸的制备程序

[2909] 向2-[[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(1-苄基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-羰基]氨基]乙酸甲酯(180mg,268μmol,1当量)在THF(3mL)的溶液中添加LiOH.H_2O(0.5M,1mL,1.87当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用HCl水溶液(1M)酸化直到pH=3,然后将混合物过滤,得到呈白色固体的2-[[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(1-苄基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-羰基]氨基]乙酸(100mg,粗品),将其直接用于下一步骤。

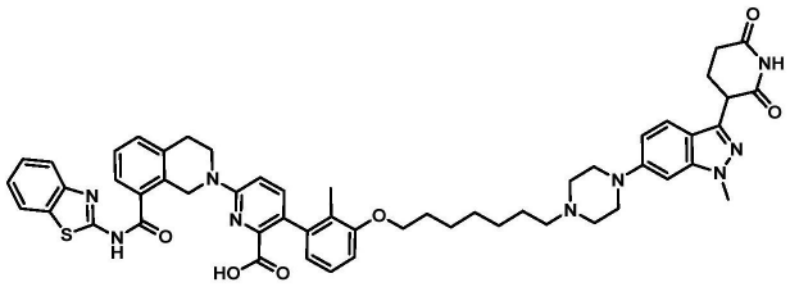
[2910] MS(ESI)m/z:658.1$[M+H]^+$.

[2911] 步骤H.N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[5-(1-苄基-5-甲基-吡唑-4-基)-6-[[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-8-甲酰胺的制备程序

[2912] 向3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(47.1mg,182μmol,1.2当量)在DMF(3mL)的溶液中添加HATU(63.6mg,167.24μmol,1.1当量)和DIEA(58.9mg,456μmol,79.4μL,3当量),然后将混合物在25℃处搅拌30分钟。将2-[[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(1-苄基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-羰基]氨基]乙酸(100mg,152μmol,1当量)添加到混合物中并在25℃处搅拌30分钟。将反应混合物过滤。将滤液通过制备型HPLC进行纯化。获得呈黄色固体的N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[5-(1-苄基-5-甲基-吡唑-4-基)-6-[[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-8-甲酰胺(10.6mg,10.9μmol,7.20%产率,93%纯度)。

[2913] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm=10.88(s,1H),10.16(s,1H),8.71(t,J=5.6Hz,1H),7.95(s,1H),7.78(d,J=7.2Hz,1H),7.69(m,1H),7.57-7.64(m,2H),7.51(d,J=8.8Hz,1H),7.24-7.41(m,7H),7.17-7.24(m,2H),7.02-7.13(m,4H),5.27(s,2H),5.05(s,2H),4.32(m,1H),4.07(m,2H),3.98(s,2H),3.87(s,3H),2.96-3.07(m,3H),2.62-2.67(m,1H),2.27-2.35(m,1H),2.16(s,1H),2.03(s,3H)

[2914] 实施例24.化合物137的制备:

[2915] 

[2916] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)庚基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2917] 步骤A.4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[2918] 向6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(5g,9.99mmol,1.00当量)在二噁烷(60mL)的溶液中添加RuPhos(932.55mg,2.00mmol,0.20当量)、Cs_2CO_3(9.77g,29.98mmol,3.00当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.58g,29.98mmol,3.00当量)和$Pd(dba)_2$(574.56mg,999.23μmol,0.10当量)。将混合物在100℃处搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,然后用H_2O(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(100mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至3/1)纯化,得到呈黄色油状物的4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.6g,9.25mmol,92.52%产率)。

[2919] MS(ESI)m/z:606.5$[M+H]^+$.

[2920] 步骤B.4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[2921] 在N_2气氛下,向4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.6g,9.25mmol,1.00当量)在THF(40mL)和EtOH(30mL)的溶液中添加$Pd(OH)_2$(2.86g,4.07mmol,20%纯度,0.30当量)和Pd/C(2.85g,2.72mmol,10%纯度,0.20当量)、AcOH(2.45g,40.73mmol,2.33mL,3.00当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(50Psi)下在50℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.6g,6.08mmol)。

[2922] MS(ESI)m/z:428.5$[M+H]^+$.

[2923] 步骤C.3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[2924] 向4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.4g,5.61mmol,1.00当量)在DCM(25mL)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,1.40mL,1.00当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(1g,2.75mmol,48.9%产率)。

[2925] ^1H NMR(400MHz,DMSO)δ=10.87(s,1H),9.20(s,2H),7.57(d,J=8.8Hz,1H),7.00-6.90(m,2H),4.32-4.24(m,1H),3.94-3.89(m,3H),3.50-3.42(m,4H),3.26(s,4H),2.68-2.59(m,2H),2.32-2.13(m,2H)

[2926] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)庚基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[2927] 在25℃处,在4小时内,向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-((7-氧代庚基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,141.87μmol,1.00当量)在DCM(1.5mL)的溶液中添加NMM(14.35mg,141.87μmol,15.60μL,1.00当量)

和3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(56.78mg,156.06μmol,1.10当量,HCl)。将$NaBH_3CN$(26.75mg,425.61μmol,3.00当量)添加到混合物中并在25℃处搅拌1小时。将反应物用水(20mL)稀释并用DCM 30mL(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水20mL(20mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)庚基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,95.6μmol,67.4%产率,97.2%纯度)。

[2928] MS(ESI)m/z:960.7$[M+H]^+$.

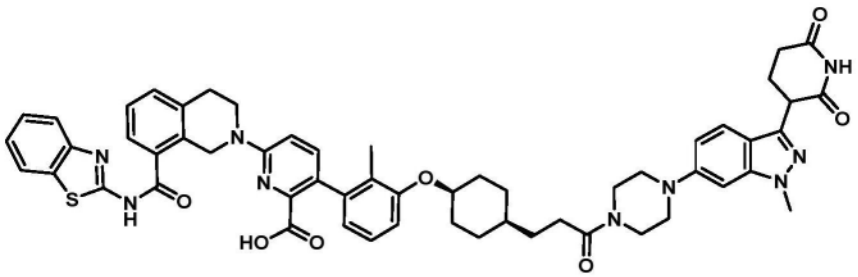
[2929] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)庚基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[2930] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)庚基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,98.40μmol,1.00当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,137.26当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)庚基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(35.9mg,34.6μmol,35.2%产率,97.1%纯度,FA)。

[2931] MS(ESI)m/z:960.1$[M+H]^+$.

[2932] ^1H NMR(400MHz,DMSO)δ=13.05-12.70(m,1H),10.86(s,1H),8.14(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=7.2Hz,1H),7.57-7.40(m,5H),7.40-7.33(m,2H),7.10(t,J=7.6Hz,1H),6.97-6.87(m,4H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.31-4.24(m,1H),3.98(t,J=6.0Hz,2H),3.92(s,2H),3.90(s,3H),3.59-3.53(m,2H),3.01(t,J=5.6Hz,2H),2.88-2.75(m,4H),2.65-2.57(m,6H),2.32-2.26(m,1H),2.20-2.14(m,1H),1.91(s,3H),1.78-1.72(m,2H),1.55(s,2H),1.49-1.44(m,2H),1.41-1.32(m,4H)

[2933] 实施例25.化合物138b的制备

[2934] 

[2935] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2936] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基]

环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[2937] 向3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]环己基]丙酸(150mg,200.83μmol,1当量)、3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(87.68mg,240.99μmol,1.2当量,HCl)在DMF(2mL)的溶液中添加HATU(91.63mg,240.99μmol,1.2当量)和DIEA(77.87mg,602.48μmol,104.94μL,3当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并过滤,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(170mg,粗品)。

[2938] MS(ESI)m/z:529.0[1/2M+H]$^+$.

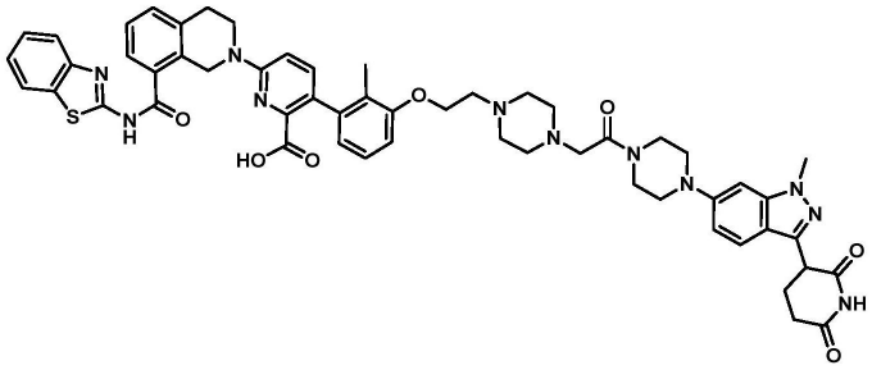
[2939] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[2940] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(170mg,160.94μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,83.92当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(21.1mg,20.1μmol,12.5%产率,95.1%纯度)。

[2941] MS(ESI)m/z:500.9[1/2M+H]$^+$.

[2942] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=13.12-12.29(m,2H),10.85(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=6.8Hz,1H),7.52(d,J=9.2Hz,1H),7.49-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.10-7.04(m,1H),6.98-6.91(m,2H),6.91-6.86(m,2H),6.60(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.61(s,1H),4.26(dd,J=5.0,9.2Hz,1H),3.93-3.90(m,2H),3.89(s,3H),3.61(d,J=4.8Hz,4H),3.24-3.16(m,4H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.65-2.56(m,2H),2.41-2.36(m,2H),2.33-2.27(m,1H),2.19-2.12(m,1H),1.93(s,3H),1.91-1.86(m,1H),1.55(d,J=1.6Hz,4H),1.50-1.44(m,2H),1.41-1.20(m,4H)

[2943] 实施例26.化合物141的制备:

[2944] 

[2945] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-

(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2946] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[2947] 向2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸(100g,131.08μmol,1当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(64.79mg,170.40μmol,1.3当量)、DIEA(50.82mg,393.23μmol,68.49μL,3当量)和3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52.46mg,144.18μmol,1.1当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化。获得呈白色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(70mg,65.28μmol,49.80%产率)。

[2948] MS(ESI)m/z:1072.6$[M+H]^+$.

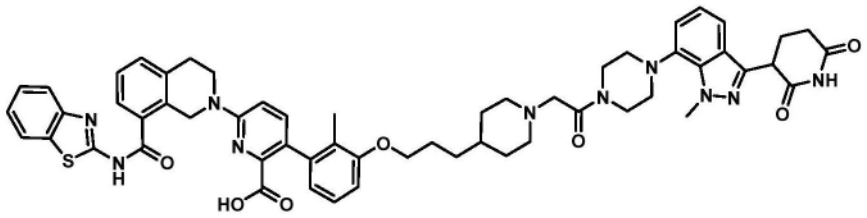
[2949] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[2950] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(70mg,65.28μmol,1当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加TFA(770.00mg,6.75mmol,0.5mL,103.44当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(18.5mg,16.8μmol,25.7%产率,96.5%纯度)。

[2951] MS(ESI)m/z:1016.7$[M+H]^+$.

[2952] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.86(s,1H),8.17(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.56-7.32(m,7H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),6.95(d,J=8.8Hz,2H),6.92-6.87(m,2H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.30-4.25(m,1H),4.08-4.04(m,2H),3.92(s,2H),3.90(s,3H),3.74(s,2H),3.62(d,J=2.0Hz,2H),3.28-3.25(m,4H),3.19(s,4H),3.04(d,J=5.2Hz,2H),2.72(t,J=5.6Hz,2H),2.63-2.56(m,6H),2.46(s,2H),2.32-2.25(m,1H),2.19-2.12(m,1H),1.89(s,3H)

[2953] 实施例27.化合物144的制备:

[2954] 

[2955] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[2956] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[2957] 向2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸(70mg,90.21μmol,1当量)在DMF(1mL)的溶液中添加3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(29.53mg,90.21μmol,1当量)、HATU(34.30mg,90.21μmol,1当量)和DIEA(11.66mg,90.21μmol,15.71μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的粗产物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(70mg,38.05μmol,42.18%产率,59%纯度)。

[2958] MS(ESI)m/z:543.4[M/2+H]$^+$

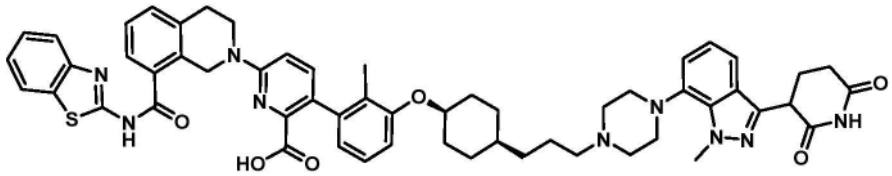
[2959] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[2960] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(70mg,64.50μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(2mL)的溶液中。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(15.9mg,14.6μmol,22.6%产率,94.1%纯度)。

[2961] MS(ESI)m/z:1029.1[M+H]$^+$.

[2962] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.84-7.65(m,2H),7.56(s,1H),7.41-7.28(m,4H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),6.99-6.84(m,3H),6.73(d,J=8.4Hz,1H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),5.15(d,J=5.2Hz,2H),4.59(d,J=10.8Hz,1H),4.23(s,3H),3.97-3.86(m,3H),3.83-3.72(m,1H),3.37-3.21(m,2H),3.13(s,3H),3.03(d,J=4.4Hz,2H),2.87-2.72(m,4H),2.64-2.55(m,1H),2.48-2.24(m,4H),2.15-1.98(m,4H),1.84(s,3H),1.75-1.62(m,5H),1.38-1.31(m,2H),1.18(s,2H),0.93-0.63(m,1H)。

[2963] 实施例28.化合物147b的制备

[2964] 

[2965] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2966] 步骤A.4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲酸甲酯的制备程序

[2967] 在25℃处,向3-溴-2-甲基-苯酚(5.91g,31.61mmol,1当量)在甲苯(50mL)的溶液中添加4-羟基环己烷甲酸甲酯(5g,31.61mmol,1当量)和2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(9.15g,37.93mmol,1.2当量)。将反应混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化。获得呈无色油状物的化合物4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲酸甲酯(22.8g,43.9mmol,69.6%产率,62.9%纯度)。

[2968] 步骤B.[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]甲醇的制备程序

[2969] 在N_2下,在0℃处,向4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲酸甲酯(7.61g,14.65mmol,62.98%纯度,1当量)在THF(70mL)的溶液中滴加$LiAlH_4$(555.86mg,14.65mmol,1当量)。将反应混合物在N_2下在0℃处搅拌2小时。将反应混合物用$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(100mg)淬灭并缓慢温热至20℃。将混合物过滤并用DCM(50mL)洗涤。然后将有机层在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至20/1)纯化。获得呈黄色油状物的化合物[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]甲醇(8.4g,27.7mmol,63.0%产率,98.7%纯度)。

[2970] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.12(d,J=8.0Hz,1H),6.98(t,J=8.0Hz,1H),6.78(d,J=8.4Hz,1H),4.61-4.54(m,1H),3.52(d,J=6.0Hz,2H),2.34(s,3H),2.11-2.05(m,2H),1.66-1.61(m,3H),1.59-1.53(m,2H),1.49-1.40(m,2H)

[2971] 步骤C.4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲醛的制备程序

[2972] 在N_2气氛下,在-70℃处,向DMSO(4.39g,56.15mmol,4.39mL,4当量)在DCM(80mL)的溶液中滴加草酰氯(3.56g,28.07mmol,2.46mL,2当量)在DCM(5mL)中的溶液。将混合物在-70℃处搅拌30分钟。之后,在-70℃处滴加[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]甲醇(4.2g,14.04mmol,1当量)的DCM(5mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌30分钟。然后将TEA(8.52g,84.22mmol,11.72mL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用水20mL稀释并用DCM 60mL(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈黄色油状物的化合物4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲醛(9.33g,粗品)。

[2973] 步骤D.(E)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-2-烯酸乙酯的制备程序

[2974] 在0℃处,向NaH(282.62mg,7.07mmol,60%纯度,2.1当量)在THF(10mL)的溶液中添加2-二乙氧基磷酰基乙酸乙酯(1.51g,6.73mmol,1.34mL,2当量)。将混合物在0℃处搅拌4小时。然后添加4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲醛(1g,3.36mmol,1当量)并将混合物在

25℃处搅拌12小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和NH_4Cl(10mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯60mL(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0-10%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色油状物的化合物(E)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-2-烯酸乙酯(1.2g,2.3mmol,68.8%产率,74%纯度)。

[2975] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),7.01-6.92(m,2H),6.78(d,J=8.4Hz,1H),5.86-5.79(m,1H),4.60-4.52(m,1H),4.24-4.19(m,2H),2.37-2.32(m,3H),2.31-2.22(m,1H),2.14-2.05(m,2H),1.66-1.62(m,4H),1.36-1.28(m,5H)

[2976] 步骤E.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙酸乙酯的制备程序

[2977] 在N_2气氛下,向(E)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-2-烯酸乙酯(1.14g,3.11mmol,1当量)在EtOH(10mL)的溶液中添加PtO_2(141.43mg,622.81μmol,0.2当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃处搅拌40小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈黄色油状物的化合物3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙酸乙酯(890mg,粗品)。

[2978] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.13(d,J=8.0Hz,1H),6.98(t,J=8.0Hz,1H),6.78(d,J=8.0Hz,1H),4.59-4.53(m,1H),4.16(m,J=7.2Hz,2H),2.39-2.32(m,5H),2.08-1.99(m,2H),1.65-1.54(m,5H),1.44-1.33(m,4H),1.28(t,J=7.2Hz,3H)

[2979] SFC(EC2592-447-P1):柱:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.,3um流动相:A相为CO_2,并且B相为MeOH(0.05% DEA);梯度洗脱:MeOH(0.05% DEA)/CO_2,5%至40%,流速:3mL/min;检测器:PDA;柱温:35℃;背压:100巴″

[2980] 步骤F.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-1-醇的制备程序

[2981] 在N_2下,在0℃处,向3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙酸乙酯(280mg,758.21μmol,1当量)在THF(3mL)的溶液中滴加$LiAlH_4$(34.53mg,909.85μmol,1.2当量)。将反应混合物在N_2下在0℃处搅拌2小时。将反应混合物用$Na_2SO_4\cdot 10H_2O$(10mg)淬灭并缓慢温热至20℃。将混合物过滤并用DCM(10mL)洗涤。然后将有机层在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至20/1)纯化。获得呈无色油状物的化合物3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-1-醇(160mg,433.67μmol,57.20%产率,88.7%纯度)。

[2982] 步骤G.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙醛的制备程序

[2983] 在N_2气氛下,在-70℃处,将DMSO(135.53mg,1.73mmol,135.53μL,4当量)在DCM(2mL)中的溶液滴加到草酰氯(110.09mg,867.33μmol,75.92μL,2当量)在DCM(1mL)的溶液中。将混合物在-70℃处搅拌30分钟。之后,在-70℃处滴加3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-1-醇(160mg,433.67μmol,88.7%纯度,1当量)的DCM(1mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌30分钟。然后将TEA(263.30mg,2.60mmol,362.17μL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈黄色油状物的化合物3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙醛(215mg,粗品)。

[2984] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[2985] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(327.33mg,534.37μmol,1.1当量)、3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙醛(200mg,485.80μmol,79%纯度,1当量)、KF(84.67mg,1.46mmol,34.14μL,3当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(70.76mg,97.16μmol,0.2当量)溶于微波管中的二噁烷(4mL)和H_2O(0.4mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热60分钟。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～30%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(240mg,292.9μmol,60.3%产率,89.2%纯度)。

[2986] MS(ESI)m/z:731.5$[M+H]^+$.

[2987] 步骤I.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的程序

[2988] 在25℃处,向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(140mg,191.54μmol,1当量)在DCM(2mL)的溶液中添加3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(69.69mg,191.54μmol,1当量,HCl)。将混合物在25℃处搅拌16小时。在25℃处,将$NaBH(OAc)_3$(121.79mg,574.62μmol,3当量)添加到混合物中。将反应混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=20:1)纯化。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(240mg,148.06μmol,77.3%产率,64.3%纯度)。

[2989] MS(ESI)m/z:1042.5$[M+H]^+$.

[2990] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

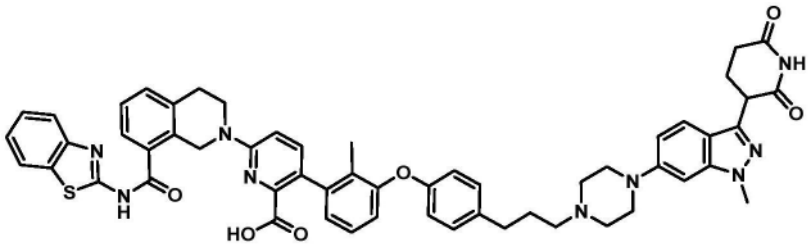
[2991] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(240mg,148.06μmol,64.3%纯度,1当量)在DCM(1.5mL)和TFA(1.5mL)的溶液中,在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(28.9mg,28.5μmol,19.2%产率,96.9%纯度)。

[2992] MS(ESI)m/z:986.5$[M+H]^+$.

[2993] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.88(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.49-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,3H),7.06(d,J=

8.0Hz,1H),7.03-7.00(m,2H),6.96-6.84(m,2H),6.61(d,J＝7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.60(s,1H),4.33(dd,J＝5.2,9.6Hz,1H),4.22(s,3H),3.91(t,J＝5.6Hz,2H),3.02(t,J＝5.6Hz,2H),2.95-2.85(m,3H),2.69-2.58(m,3H),2.43-2.25(m,5H),2.18(d,J＝5.6Hz,1H),1.97-1.86(m,5H),1.62-1.46(m,6H),1.43-1.10(m,6H)。

[2994] 实施例29.化合物149的制备:

[2995] 

[2996] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[2997] 步骤A.3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸甲酯的制备程序

[2998] 将3-(4-羟苯基)丙酸甲酯(4.64g,25.74mmol,1.0当量)、1,3-二溴-2-甲基-苯(12.87g,51.49mmol,2.0当量)、Cs_2CO_3(12.58g,38.61mmol,1.5当量)和2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(1.19g,6.44mmol,1.33mL,0.25当量)在NMP(50mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后在N_2气氛下,在120℃处,在12小时内,向混合物中添加CuI(980.56mg,5.15mmol,0.2当量)。将反应混合物通过在25℃处添加水30mL来淬灭,并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将合并的有机层用$NaHCO_3$(50mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～5%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色油状物的化合物3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸甲酯(8.5g,24.3mmol,94.5%产率)。

[2999] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.24(d,J＝8.0Hz,1H),7.05(d,J＝8.4Hz,2H),6.91(t,J＝8.0Hz,1H),6.78-6.70(m,3H),3.58(s,3H),2.83(t,J＝7.6Hz,2H),2.53(t,J＝7.6Hz,2H),2.24(s,3H)

[3000] 步骤B.3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙-1-醇的制备程序

[3001] 在0℃处,向3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙酸甲酯(4.00g,11.45mmol,1当量)在THF(50mL)的混合物中缓慢添加$LiAlH_4$(521.62mg,13.74mmol,1.2当量),然后将混合物在25℃处搅拌2小时。将混合物缓慢倒入冰水(60mL)中,酸化至pH＝4-5,用乙酸乙酯120mL(40mL×3)萃取,用盐水40mL(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。获得呈黄色油状物的化合物3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙-1-醇(3.3g,10.3mmol,89.7%产率)。

[3002] 步骤C.3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙醛的制备程序

[3003] 在-70℃处,向草酰氯(395.16mg,3.11mmol,272.53μL,2.0当量)在DCM(10mL)的溶液中添加DMSO的混合物(486.48mg,6.23mmol,486.48μL,4.0当量)并搅拌0.5小时。将3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙-1-醇(0.5g,1.56mmol,1.0当量)的DCM(10mL)溶液添加到混合物中并搅拌0.5小时。将TEA(945.09mg,9.34mmol,1.30mL,6当量)添加到混合物中并在-70℃处搅拌1小时。将反应混合物用柠檬酸20mL稀释并用DCM 45mL(15mL×3)萃取。将合

并的有机层用$NaHCO_3$(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～15%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色油状物的化合物3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙醛(250mg,783.2μmol,50.3%产率)。

[3004] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.71(s,1H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.24-7.18(m,2H),7.15(t,J=8.0Hz,1H),6.88-6.81(m,3H),2.82(d,J=6.4Hz,2H),2.79-2.71(m,2H),2.26(s,3H)

[3005] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(4-(3-氧代丙基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3006] 将3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙醛(250mg,783.23μmol,1.0当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(479.76mg,783.23μmol,1.0当量)、K_2CO_3(1.5M,1.57mL,3.0当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(114.08mg,156.65μmol,0.2当量)在1,4-二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0-30%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色油状物的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(4-(3-氧代丙基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(200mg,219.1μmol,27.9%产率,79.4%纯度)。

[3007] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3008] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(4-(3-氧代丙基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,108.99μmol,79.4%纯度,1.0当量)、3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(42.82mg,130.78μmol,1.2当量)、HCOOH(5.24mg,108.99μmol,1当量)和$NaBH(OAc)_3$(34.65mg,163.48μmol,1.5当量)在DCM(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。获得呈黄色油状物的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(150mg,粗品)。

[3009] MS(ESI)m/z:1036.7$[M+H]^+$.

[3010] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

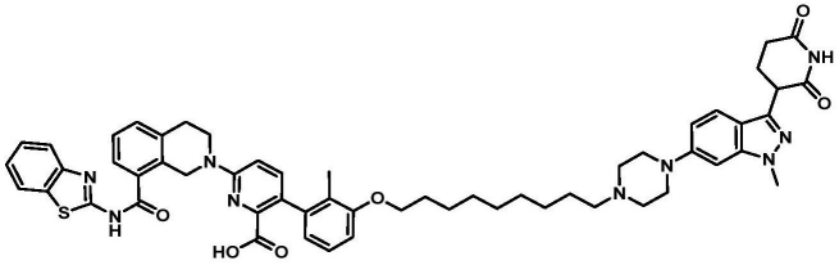
[3011] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(150mg,144.75μmol,1.0当量)、TFA(16.50mg,144.75μmol,10.72μL,1.0当量)在DCM(2mL)中的混合物在25℃处搅拌21小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-

基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(20.9mg,20.1μmol,13.9%产率,94.4%纯度)。

[3012] MS(ESI)m/z:981.2[M+H]$^+$.

[3013] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.05-12.66(m,1H),10.85(s,1H),8.13(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.59-7.50(m,2H),7.50-7.42(m,3H),7.40-7.33(m,2H),7.22-7.15(m,3H),7.01(d,J=8.8Hz,1H),6.90(dd,J=8.4,15.2Hz,2H),6.86-6.80(m,4H),4.99(s,2H),4.25(dd,J=4.8,8.8Hz,1H),3.93(s,2H),3.89(s,3H),3.03(t,J=4.8Hz,2H),2.67(s,2H),2.64-2.56(m,10H),2.33(s,2H),2.17(d,J=5.2Hz,2H),1.90(s,3H),1.83-1.74(m,2H)

[3014] 实施例30.化合物155的制备:

[3015] 

[3016] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[3017] 步骤A.9-(3-溴-2-甲基-苯氧基)壬酸乙酯的制备程序

[3018] 向3-溴-2-甲基-苯酚(2.0g,10.69mmol,1当量)在CH_3CN(50mL)的溶液中添加K_2CO_3(4.43g,32.07mmol,3当量)和9-溴壬酸乙酯(2.83g,10.69mmol,1当量)。将混合物在60℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化,得到呈黄色油状物的化合物9-(3-溴-2-甲基-苯氧基)壬酸乙酯(3.2g,8.6mmol,80.6%产率)。

[3019] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.15(d,J=8.0Hz,1H),7.00(t,J=8.0Hz,1H),6.78(d,J=8.0Hz,1H),4.15(q,J=7.2Hz,2H),3.96(t,J=6.4Hz,2H),3.43(t,J=6.8Hz,1H),2.36-2.28(m,5H),1.85-1.77(m,2H),1.65(t,J=7.2Hz,2H),1.53-1.44(m,2H),1.44-1.31(m,8H),1.28(t,J=7.2Hz,3H)。

[3020] 步骤B.9-(3-溴-2-甲基-苯氧基)壬-1-醇的制备程序

[3021] 将$LiAlH_4$(204.44mg,5.39mmol,1当量)在THF(25mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,并且在0℃处添加9-(3-溴-2-甲基-苯氧基)壬酸乙酯(2.0g,5.39mmol,1当量),然后将混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌2小时。将混合物在0℃处用水(0.6mL)淬灭,然后用15%氢氧化钠水溶液(0.6mL)和水(0.6mL)淬灭,添加无水硫酸钠(2.0g)。将混合物在25℃处搅拌30分钟,过滤并溶解在二氯甲烷/甲醇(4/1,10mL)中。将混合物在25℃处搅拌1小时,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至4/1)纯化,得到呈黄色油状物的化合物9-(3-溴-2-甲基-苯氧基)壬-1-醇(1.5g,4.5mmol,84.6%产率)。

[3022] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.06(d,J=8.0Hz,1H),6.91(t,J=8.0Hz,1H),6.68(d,J=8.0Hz,1H),3.87(t,J=6.4Hz,2H),3.57(t,J=6.8Hz,2H),2.24(s,3H),1.75-1.68(m,

2H),1.52-1.47(m,2H),1.42-1.34(m,4H),1.27(s,6H)。

[3023] 步骤C.9-(3-溴-2-甲基-苯氧基)壬醛的制备程序

[3024] 在-70℃处,在10分钟内,向DMSO(759.33mg,9.72mmol,759.33μL,4当量)在DCM(20mL)的溶液中滴加$(COCl)_2$(616.76mg,4.86mmol,425.35μL,2当量)。添加后,将混合物在该温度处搅拌1小时,然后在N_2气氛下,在70℃处,在2小时内,滴加9-(3-溴-2-甲基-苯氧基)壬-1-醇(800mg,2.43mmol,1当量)。在N_2下,在70℃处,在0.5小时内,滴加TEA(1.48g,14.58mmol,2.03mL,6当量)。将混合物在-70℃处搅拌1小时。将反应混合物用DCM(10ml)萃取并在减压下浓缩以去除溶剂,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1)纯化,得到呈无色油状物的化合物9-(3-溴-2-甲基-苯氧基)壬醛(360mg,1.1mmol,45.3%产率)。

[3025] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.70(t,J=1.6Hz,1H),7.06(d,J=8.0Hz,1H),6.91(t,J=8.0Hz,1H),6.68(d,J=8.0Hz,1H),3.90-3.84(m,2H),2.39-2.32(m,2H),2.24(s,3H),1.78-1.67(m,2H),1.57(m,J=7.2Hz,2H),1.42-1.36(m,2H),1.28(s,7H),0.85-0.74(m,1H)

[3026] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-((9-氧代壬基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3027] 将9-(3-溴-2-甲基-苯氧基)壬醛(300mg,916.71μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(561.53mg,916.71μmol,1当量)、K_2CO_3(380.09mg,2.75mmol,3当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(66.76mg,91.67μmol,0.1当量)溶于微波管中的1,4-二噁烷(5mL)和H_2O(1mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶液,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1)纯化,得到呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-((9-氧代壬基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(200mg,272.9μmol,29.8%产率)。

[3028] MS(ESI)m/z:733.5$[M+H]^+$

[3029] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3030] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-((9-氧代壬基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,136.44μmol,1当量)在EtOH(2mL)的溶液中添加3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(44.67mg,136.44μmol,1当量)、TFA(15.56mg,136.44μmol,10.10μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌0.5小时,然后将$NaBH(OAc)_3$(86.75mg,409.32μmol,3当量)添加到混合物中,并将最终混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,DCM:MeOH=1/0至20/1)纯化,得到呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(15mg,14.4μmol,10.5%产率)。

[3031] MS(ESI)m/z:523.0[M/2+H]$^+$

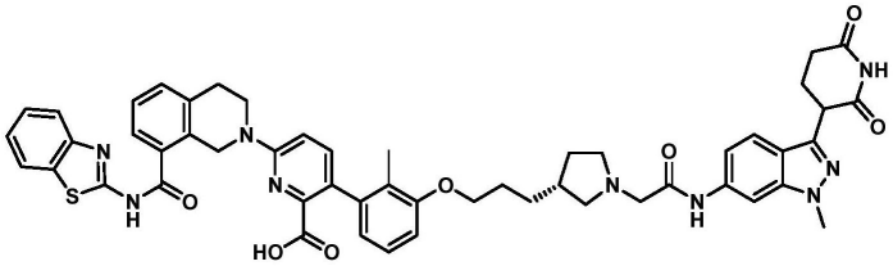
[3032] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[3033] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(80mg,76.61μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的溶液在40℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(50.2mg,47.0μmol,61.3%产率,92.4%纯度)。

[3034] MS(ESI)m/z:988.7[M+H]$^+$.

[3035] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.29-12.43(m,1H),10.86(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.52(d,J=8.8Hz,1H),7.49-7.40(m,3H),7.39-7.32(m,2H),7.12-7.06(m,1H),6.98-6.84(m,4H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.26(dd,J=4.8,9.2Hz,1H),3.96(t,J=6.4Hz,2H),3.89(s,5H),3.65-3.50(m,4H),3.00(t,J=5.6Hz,2H),2.97-2.81(m,4H),2.72-2.58(m,4H),2.34-2.26(m,1H),2.20-2.10(m,1H),1.90(s,3H),1.79-1.68(m,2H),1.55(d,J=2.0Hz,2H),1.45(d,J=6.8Hz,2H),1.31(s,8H)。

[3036] 实施例31.化合物160a的制备

[3037] 

[3038] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[3039] 步骤A.(3S)-3-[(E)-3-乙氧基-3-氧代-丙-1-烯基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3040] 向(3R)-3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4g,20.08mmol,1当量)在THF(60mL)的溶液中添加NaH(1.20g,30.11mmol,60%纯度,1.5当量),在N_2气氛下在0℃处搅拌10分钟,然后添加2-二乙氧基磷酸基乙酸乙酯(9.00g,40.15mmol,7.97mL,2当量),将混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌2小时。将反应混合物通过在0℃处缓慢添加水(30mL)来淬灭。然后将所得混合物用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层用水(30mL×3)洗涤,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~28%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的(3S)-3-[(E)-3-乙氧基-3-氧代-丙-1-烯基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.5g,16.7mmol,83.2%产率)。

[3041] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝6.88-6.82(m,1H),5.95-5.91(m,1H),5.77-5.74(m,1H),4.14-4.09(m,2H),3.48-3.43(m,1H),3.38-3.29(m,2H),3.25-3.16(m,1H),3.08-2.94(m,2H),1.80-1.70(m,1H),1.39(s,9H),1.22-1.19(t,J＝7.1Hz,3H)。

[3042] 步骤B.(3R)-3-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3043] 在H_2气氛(15Psi)下,向(3S)-3-[(E)-3-乙氧基-3-氧代-丙-1-烯基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.5g,16.71mmol,1当量)在EtOH(60mL)的溶液中添加PtO_2(1.14g,5.01mmol,0.3当量)的EtOH 5mL溶液。将混合物在25℃处搅拌12小时。将混合物过滤并用EtOH 15mL(5mL×3)洗涤,在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物(3R)-3-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.8g,粗品)。

[3044] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝4.08-4.03(m,2H),3.47-3.38(m,2H),3.30-3.29(m,1H),3.18-3.08(m,1H),2.80-2.74(m,1H),2.34-2.30(m,2H),2.11-2.00(m,1H),1.95-1.90(m,1H),1.66-1.53(m,2H),1.39(s,9H),1.24-1.16(m,3H)。

[3045] 步骤C.(3R)-3-(3-羟丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3046] 向(3R)-3-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.5g,12.90mmol,1当量)在THF(40mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(489.55mg,12.90mmol,1当量)。将混合物在0℃处搅拌2小时。将反应混合物通过在0℃处添加水(0.49mL)和15% NaOH(0.49mL)来淬灭,然后用水(5mL)稀释,并用乙酸乙酯(15mL×3)萃取。将合并的有机层用水(15mL×3)洗涤,在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～40%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的(3R)-3-(3-羟丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.6g,11.34mmol,87.9%产率)。

[3047] MS(ESI)m/z:130.5[M+H-100]$^+$

[3048] 步骤D.(3R)-3-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3049] 将(3R)-3-(3-羟丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.6g,11.34mmol,1当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(2.54g,13.61mmol,1.2当量)、2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(3.28g,13.61mmol,1.2当量)在甲苯(30mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～17%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的(3R)-3-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.4g,8.0mmol,70.7%产率,94%纯度)。

[3050] MS(ESI)m/z:300.2[M+H-100]$^+$

[3051] 步骤E.(3R)-3-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]吡咯烷的制备程序

[3052] 向(3R)-3-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.4g,8.54mmol,1当量)在HCl/二噁烷(4M)(10mL)的溶液中。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物(3R)-3-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]吡咯烷(2.8g,粗品)。

[3053] 步骤F.2-[(3R)-3-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]吡咯烷-1-基]乙酸乙酯的制备程序

[3054] 将(3R)-3-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]吡咯烷(2.8g,8.37mmol,1当量,HCl)、2-溴乙酸乙酯(1.12g,6.69mmol,740.22μL,0.8当量)、K_2CO_3(3.47g,25.10mmol,3当量)在

CH_3CN(40mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～17%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到粗品。将粗品通过制备型SFC纯化,得到呈白色固体的2-[(3R)-3-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]吡咯烷-1-基]乙酸乙酯(2g,4.8mmol,57.8%产率,93%纯度)。

[3055] MS(ESI)m/z:384.2$[M+H]^+$

[3056] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)吡咯烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3057] 将2-[(3R)-3-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]吡咯烷-1-基]乙酸乙酯(300mg,780.63μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(525.99mg,858.69μmol,1.1当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(113.70mg,156.13μmol,0.2当量)和K_2CO_3(1.5M,780.63μL,1.5当量)溶于微波管中的1,4-二噁烷(4mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～55%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)吡咯烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(450mg,569.6μmol,72.9%产率)。

[3058] MS(ESI)m/z:790.4$[M+H]^+$

[3059] 步骤H.2-[(3R)-3-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]吡咯烷-1-基]乙酸的制备程序

[3060] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)吡咯烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(450mg,569.64μmol,1当量)、$LiOH \cdot H_2O$(71.71mg,1.71mmol,3当量)在THF(8mL)和H_2O(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除THF,然后添加HCl(1mol/L)并将pH调节至5。将混合物过滤,并不经纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物2-[(3R)-3-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]吡咯烷-1-基]乙酸(360mg,粗品)。

[3061] MS(ESI)m/z:762.8$[M+H]^+$

[3062] 步骤I.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3063] 将2-[(3R)-3-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]吡咯烷-1-基]乙酸(120mg,157.50μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(48.81mg,188.99μmol,1.2当量)、DIPEA(61.07mg,472.49μmol,82.30μL,3当量)、HATU(59.88mg,

157.50μmol,1.5当量)在DMF(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌3小时。将反应混合物通过在0℃处缓慢添加水30mL来淬灭,然后用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层用水(30mL×3)洗涤,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(150mg,粗品)。

[3064] MS(ESI)m/z:1002.6$[M+H]^+$

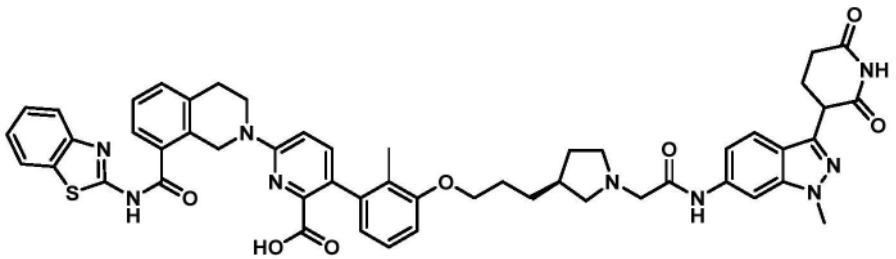
[3065] 步骤J.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[3066] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,149.67μmol,1当量)在TFA(3mL)和DCM(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(54.2mg,56.2μmol,37.5%产率,98.0%纯度)。

[3067] MS(ESI)m/z:946.7$[M+H]^+$.

[3068] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.36-12.29(m,1H),10.88(s,1H),10.00(s,1H),8.14(s,1H),8.06-8.00(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=8.4Hz,2H),7.49-7.42(m,3H),7.39-7.32(m,2H),7.19(d,J=9.2Hz,1H),7.12-7.05(m,1H),6.95(d,J=9.2Hz,1H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),6.62(d,J=7.2Hz,1H),4.99-4.96(m,2H),4.33-4.30(m,9.8Hz,1H),4.02-3.93(m,3H),3.92 -3.90(m,4H),3.05-2.95(m,5H),2.84-2.79(m,2H),2.66-2.62(m,2H),2.35-2.32(m,2H),2.24-2.15(m,2H),2.05-1.98(m,1H),1.90(s,3H),1.77-1.69(m,2H),1.57-1.51(m,2H),1.47-1.40(m,1H)。

[3069] 实施例32.化合物160b的制备

[3070] 

[3071] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3072] 步骤A.(R,E)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

程序

[3073] 将NaH(1.69g,42.16mmol,60％纯度,2.1当量)在THF(40mL)中的混合物用N_2吹扫三次。在0℃处,向混合物中缓慢添加2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(9.00g,40.15mmol,7.97mL,2当量),然后将混合物在N_2气氛下搅拌0.5小时。在0℃处,向所得溶液中添加(S)-3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4g,20.08mmol,1当量)。将溶液温热至25℃并在N_2气氛下搅拌16小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和NH_4Cl(40mL)来淬灭。将混合物用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色油状物的(R,E)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.4g,9.0mmol,45.1％产率)。

[3074] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝6.85(dd,J＝7.6,15.6Hz,1H),5.93(dd,J＝0.8,15.6Hz,1H),4.11(q,J＝7.2Hz,2H),3.45(dd,J＝7.2,10.0Hz,1H),3.39-3.31(m,3H),3.26-3.15(m,1H),2.07-1.96(m,1H),1.82-1.67(m,1H),1.39(s,9H),1.24-1.17(m,3H)

[3075] 步骤B.(S)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3076] 将(R,E)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.44g,9.06mmol,1当量)PtO_2(1.44g,6.34mmol,0.7当量)在EtOH(25mL)中的混合物脱气并用H_2吹扫三次,然后将混合物在H_2(15Psi)气氛下在25℃处搅拌15小时。将混合物用EtOH(30mL)过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到呈黑色油状物的(S)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.41g,粗品)(将滤饼浸入EtOH中)。

[3077] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝4.05(q,J＝7.2Hz,2H),3.44-3.28(m,4H),2.34-2.27(m,2H),2.11-1.99(m,1H),1.97-1.86(m,1H),1.59(dq,J＝3.2,7.6Hz,2H),1.49-1.41(m,1H),1.38(s,9H),1.18(t,J＝7.2Hz,3H)

[3078] 步骤C.(S)-3-(3-羟丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3079] 在0℃处,向(S)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.41g,5.20mmol,1当量)在THF(25mL)的混合物中缓慢添加$LiAlH_4$(197.20mg,5.20mmol,1当量),然后将混合物在25℃处搅拌5小时。将混合物用6.5g $Na_2SO_4.10\ H_2O$淬灭。将溶液缓慢倒在冰水(30mL)上,并用1M HCl酸化至pH＝4-5。将所得混合物用EtOAc 60mL(20mL×3)萃取,用盐水40mL(20mL×2)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色油状物的(S)-3-(3-羟丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.08g,4.07mmol,78.31％产率,86.4％纯度)。

[3080] 步骤D.(S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3081] 将(S)-3-(3-羟丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.08g,4.71mmol,1当量)、3-溴-2-甲基苯酚(1.06g,5.65mmol,1.2当量)、2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(1.36g,5.65mmol,1.2当量)在甲苯(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌18小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～7％乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.05g,2.48mmol,52.61％产率,94.0％纯度)。

[3082] 步骤E.(S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯烷的制备程序

[3083] 将(S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(905mg,2.27mmol,1当量)在HCl/EtOAc(10mL)中的混合物在25℃处搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩,得到呈无色油状物的(S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯烷(685mg,2.2mmol,

99.2%产率,98.2%纯度)。

[3084] MS(ESI)m/z:300.1[M+H]$^+$

[3085] 步骤F.(S)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯烷-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[3086] 将(S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯烷(685mg,2.30mmol,1当量)、2-溴乙酸乙酯(383.60mg,2.30mmol,254.04μL,1当量)、K_2CO_3(952.40mg,6.89mmol,3当量)在CH_3CN(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌6小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~75%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈蓝色油状物的(S)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯烷-1-基)乙酸乙酯(903mg,2.30mmol,99.94%产率,97.7%纯度)。

[3087] MS(ESI)m/z:384.1[M+H]$^+$

[3088] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16-7.12(m,1H),7.11-7.06(m,1H),6.95(d,J=8.0Hz,1H),4.10(q,J=7.2Hz,2H),3.96(t,J=6.4Hz,2H),3.47(d,J=4.4Hz,2H),2.96(t,J=8.4Hz,1H),2.81(q,J=7.6Hz,1H),2.73-2.66(m,1H),2.40-2.31(m,1H),2.23(s,3H),2.20-2.11(m,1H),2.01-1.91(m,1H),1.77-1.65(m,2H),1.54-1.45(m,2H),1.44-1.34(m,1H),1.19(t,J=7.2Hz,3H)

[3089] 步骤H.(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3090] 将(S)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯烷-1-基)乙酸乙酯(314mg,817.06μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(550.53mg,898.76μmol,1.1当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(119.01mg,163.41μmol,0.2当量)、KF(1.5M,817.06μL,1.5当量)的二噁烷(10mL)溶液溶于微波管中的二噁烷(10mL)中,将密封管在微波下在100℃处加热2小时。将反应混合物在H_2O(15mL)和乙酸乙酯60mL(20mL×3)之间分配。将有机相分离,用NaCl水溶液45mL(15mL×3)洗涤,经(Na_2SO_4)干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~74%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(368mg,465.83μmol,57.01%产率)。

[3091] MS(ESI)m/z:790.3[M+H]$^+$

[3092] 步骤I.(S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯烷-1-基)乙酸的制备程序

[3093] 将(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(368mg,465.83μmol,1当量)、$LiOH.H_2O$(1M,1.40mL,3当量)在THF(6mL)中的混合物在25℃处搅拌6小时。将混合物浓缩并用H_2O(2mL)稀释,然后用1M HCl将混合物的pH调节至3。然后将混合物过滤并浓缩,得到呈白色固体的(S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基

甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯烷-1-基)乙酸(313mg,390.67μmol,83.86%产率,95.1%纯度)。

[3094] MS(ESI)m/z:762.6[M+H]$^+$

[3095] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3096] 向(S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯烷-1-基)乙酸(93mg,122.06μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(37.83mg,146.47μmol,1.2当量)在吡啶(2mL)的混合物中添加EDCI(35.10mg,183.09μmol,1.5当量)。将所得混合物在25℃处搅拌15小时。将反应混合物在H_2O(10mL)和DCM(10mL×3)之间分配。将有机相分离,用NaCl水溶液(10mL×2)洗涤,经(Na_2SO_4)干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈红色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(113mg,粗品)。

[3097] MS(ESI)m/z:1002.4[M+H]$^+$

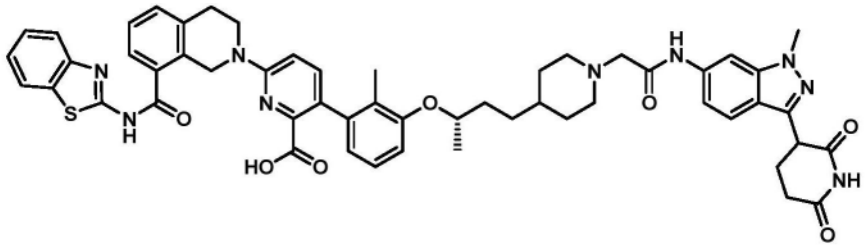
[3098] 步骤K.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[3099] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(113mg,112.75μmol,1当量)在DCM(3mL)和TFA(1mL)中的混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌69小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(57.2mg,55.8μmol,49.5%产率,92.4%纯度)。

[3100] MS(ESI)m/z:946.7[M+H]$^+$

[3101] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.92-12.81(m,1H),10.89(s,1H),10.12(d,J=8.0Hz,1H),8.05-8.01(m,1H),7.98(s,1H),7.79(d,J=7.6Hz,1H),7.69(d,J=8.8Hz,1H),7.63(d,J=6.4Hz,1H),7.49-7.42(m,3H),7.40-7.33(m,2H),7.14-7.08(m,2H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.89(d,J=8.4Hz,1H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.33(dd,J=5.2,10.0Hz,1H),4.27(dd,J=3.2,4.4Hz,2H),3.98(t,J=6.0Hz,2H),3.93(s,3H),3.92-3.88(m,2H),3.76-3.57(m,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.74-2.59(m,4H),2.36-2.30(m,2H),2.27-2.00(m,3H),1.91(s,3H),1.81-1.74(m,2H),1.66-1.59(m,2H)

[3102] 实施例33.化合物162a的制备

[3103] 

[3104] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[3105] 步骤A.4-[3-[甲氧基(甲基)氨基]-3-氧代-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3106] 向3-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)丙酸(4g,15.54mmol,1当量)和N-甲氧基甲胺(2.27g,23.32mmol,1.5当量,HCl)在DMF(10mL)的溶液中添加DIEA(6.03g,46.63mmol,8.12mL,3当量)和HATU(8.87g,23.32mmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物通过添加H_2O(30mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化,得到呈黄色油状物的化合物4-[3-[甲氧基(甲基)氨基]-3-氧代-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.5g,14.9mmol,96.3%产率)。

[3107] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,)δ=3.69(s,3H),3.18(s,3H),2.68(t,J=12.0Hz,2H),2.45(t,J=8.0Hz,2H),1.69(s,1H),1.66(s,2H),1.63-1.56(m,2H),1.45(s,11H),1.18-1.05(m,2H)。

[3108] 步骤B.4-(3-氧代丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3109] 将4-[3-[甲氧基(甲基)氨基]-3-氧代-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.5g,14.98mmol,1当量)在THF(50mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将MeMgBr(3M,29.96mL,6当量)滴加到混合物中并在N_2气氛下在0℃处搅拌4小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和氯化铵(50mL)来淬灭,然后用水(50mL)稀释并用CH_2Cl_2(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的化合物4-(3-氧代丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.23g,12.65mmol,84.44%产率)。

[3110] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ=3.90(d,J=11.2Hz,2H),2.64-2.63(m,2H),2.44(t,J=7.2Hz,2H),2.07(s,3H),1.59(d,J=12.4Hz,2H),1.41-1.35(m,12H),0.98-0.86(m,2H)。

[3111] 步骤C.4-(3-羟丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3112] 向4-(3-氧代丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2g,7.83mmol,1当量)在EtOH(20mL)的溶液中添加$NaBH_4$(296.32mg,7.83mmol,1当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除EtOH,然后用EtOAc 10mL和饱和氯化铵溶液10ml稀释,并用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的化合物4-(3-羟丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.8g,6.99mmol,89.30%产率)。

[3113] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ=4.31(d,J=4.4Hz,1H),3.90(d,J=12.4Hz,2H),3.58-3.48(m,1H),2.73-2.61(m,2H),1.61(d,J=12.4Hz,2H),1.38(s,12H),1.33-1.22(m,4H),1.02(d,J=6.0Hz,3H)。

[3114] 步骤D.4-[(3R)-3-羟丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3115] 该页用于纯化。将该4-(3-羟丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3g,11.66mmol,1当量)通过SFC分离,得到呈无色油状物的4-[(3S)-3-羟丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.2g,4.66mmol,40.00%产率)和呈粉红色油状物的4-[(3R)-3-羟丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.08g,4.20mmol,36.00%产率)。

[3116] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ=4.29(d,J=4.4Hz,1H),3.90(d,J=12.4Hz,2H),3.61-3.46(m,1H),2.66-2.65(m,2H),1.61(d,J=12.8Hz,2H),1.38(s,9H),1.35-1.23(m,4H),1.21-1.11(m,1H),1.02(d,J=6.0Hz,3H),0.99-0.85(m,2H)。

[3117] 步骤E.4-[(3S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3118] 向4-[(3R)-3-羟丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.1g,4.27mmol,1当量)和3-溴-2-甲基-苯酚(959.27mg,5.13mmol,1.2当量)在甲苯(10mL)的溶液中添加2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(1.55g,6.41mmol,1.5当量)。将混合物在120℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0/1至10/1)纯化,得到呈无色油状物的化合物4-[(3S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.86g,粗品)。

[3119] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,)δ=7.13(d,J=8.0Hz,1H),6.98(t,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=8.4Hz,1H),4.08(d,J=12.4Hz,2H),2.68(t,J=11.2Hz,2H),2.30(s,3H),1.70-1.58(m,4H),1.46(s,9H),1.29(d,J=6.4Hz,5H),1.15-1.07(m,2H),0.94-0.81(m,2H)。

[3120] 步骤F.4-[(3S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶的制备程序

[3121] 将4-[(3S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.86g,4.36mmol,1当量)在HCl/EtOAc(4M,10mL,9.17当量)中的溶液在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1至DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈淡黄色油状物的化合物4-[(3S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(1.55g,粗品)。

[3122] 步骤G.2-[4-[(3S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[3123] 向4-[(3S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(0.8g,2.45mmol,1当量)和2-溴乙酸乙酯(409.48mg,2.45mmol,271.18μL,1当量)在CH_3CN(10mL)的溶液中添加K_2CO_3(1.02g,7.36mmol,3当量)。将混合物在60℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0/1至DCM:MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色油状物的化合物2-[4-[(3S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(575mg,1.3mmol,56.8%产率)。

[3124] MS(ESI)m/z:414.1$[M+H]^+$

[3125] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,)δ=7.13(d,J=8.0Hz,1H),6.98(t,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=8.0Hz,1H),4.35-4.27(m,1H),4.24-4.15(m,2H),3.21(s,2H),2.94(d,J=10.8Hz,2H),2.30(s,3H),2.18-2.15(m,2H),1.75-1.62(m,4H),1.40-1.25(m,11H)。

[3126] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3127] 将2-[4-[(3S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(575mg,1.39mmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(854.14mg,1.39mmol,1当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(203.10mg,278.88μmol,0.2当量)和KF(1.5M,2.79mL,3当量)溶于微波管中的二噁烷(5mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热60分钟。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0/1至1/1)纯化,得到呈黄色油状物的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(0.616g,753.03μmol,54.00%产率)。

[3128] MS(ESI)m/z:818.6$[M+H]^+$

[3129] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ=12.86(s,1H),8.02(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.49-7.42(m,3H),7.41-7.31(m,2H),7.13-7.04(m,1H),6.97-6.88(m,2H),6.54(d,J=7.2Hz,1H),4.97(s,2H),4.42-4.41(m,1H),4.07-4.01(m,4H),3.87(t,J=5.2Hz,2H),3.30(s,4H),3.13(s,2H),3.03(t,J=6.0Hz,3H),2.77(d,J=9.2Hz,2H),2.12-2.04(m,2H),1.99(s,4H),1.85(s,3H),1.65-1.53(m,4H),1.00(s,9H)。

[3130] 步骤I.2-[4-[(3S)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[3131] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(0.616g,753.03μmol,1当量)在THF(3mL)和H_2O(3mL)的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(158.00mg,3.77mmol,5当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物通过添加水10mL来淬灭,然后过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的化合物2-[4-[(3S)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(640mg,粗品)。

[3132] MS(ESI)m/z:790.4$[M+H]^+$

[3133] 步骤J.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3134] 向2-[4-[(3S)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(60mg,75.95μmol,1当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(23.54mg,91.14μmol,1.2当量)在DMF(1.0mL)的溶液中添加HATU(43.32mg,113.93μmol,1.5当量)和DIEA(49.08mg,379.76μmol,66.15μL,5当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物通过添加水(10mL)来淬灭,过滤并在减压下浓缩,得到呈粉红色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(120mg,粗品)。

[3135] MS(ESI)m/z:1030.9[M+H]$^+$

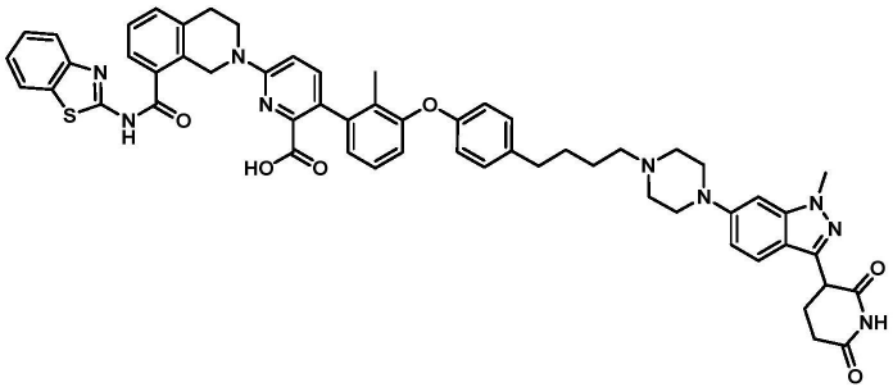
[3136] 步骤K.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[3137] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(120mg,116.48μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(13.28mg,116.48μmol,8.62μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(24.5mg,24.0μmol,20.6%产率,95.2%纯度)。

[3138] MS(ESI)m/z:974.4[M+H]$^+$

[3139] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ=10.89(s,1H),9.84(s,1H),8.06-7.99(m,2H),7.78(d,J=7.6Hz,1H),7.62(d,J=8.4Hz,2H),7.49-7.41(m,3H),7.40-7.31(m,2H),7.23-7.18(m,1H),7.11-7.04(m,1H),6.97-6.85(m,2H),6.61(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.46-4.37(m,1H),4.35-4.28(m,1H),3.91(s,5H),3.12(s,2H),3.02(br t,J=5.6Hz,2H),2.86(d,J=11.2Hz,2H),2.69-2.59(m,2H),2.38-2.27(m,2H),2.19-2.12(m,2H),1.88(s,3H),1.72-1.59(m,4H),1.26-1.23(m,8H)。

[3140] 实施例34.化合物163的制备:

[3141] 

[3142] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3143] 步骤A.4-(4-羟苯基)丁酸乙酯的制备程序

[3144] 将4-(4-羟苯基)丁酸(900mg,4.99mmol,1当量)、$SOCl_2$(891.28mg,7.49mmol,543.47μL,1.5当量)在EtOH(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在90℃处搅拌10小时。将混合物在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的粗化合物4-(4-羟苯基)丁酸乙酯(1.24g,粗品)。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。

[3145] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.15(s,1H),6.96(d,J=8.4Hz,2H),6.67(d,J=8.4Hz,2H),4.04(q,J=7.2Hz,2H),2.46(t,J=7.6Hz,2H),2.25(t,J=7.6Hz,2H),1.76

(quin,J＝7.6Hz,2H),1.17(t,J＝7.2Hz,3H)

[3146] 步骤B.4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸乙酯的制备程序

[3147] 将1,3-二溴-2-甲基-苯(4.18g,16.71mmol,3当量)、4-(4-羟苯基)丁酸乙酯(1.16g,5.57mmol,1当量)、CuI(530.42mg,2.79mmol,0.5当量)、Cs_2CO_3(2.18g,6.68mmol,1.2当量)和2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(256.62mg,1.39mmol,286.72μL,0.25当量)在NMP(12.4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌16小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用乙酸乙酯(5mL×3)萃取。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸乙酯(1.6g,4.2mmol,76.1%产率)。

[3148] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.41(d,J＝8.0Hz,1H),7.20-7.12(m,3H),6.89-6.83(m,3H),4.04(q,J＝7.2Hz,2H),2.56(t,J＝7.6Hz,2H),2.31-2.27(m,2H),2.26(s,3H),1.80(m,J＝7.6Hz,2H),1.17(t,J＝7.2Hz,3H)

[3149] 步骤C.4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁-1-醇的制备程序

[3150] 在N_2气氛下,在0℃处,向4-[4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基]丁酸乙酯(600mg,1.59mmol,1当量)在THF(6mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(54.33mg,1.43mmol,0.9当量),将混合物在0℃处搅拌2小时。将反应混合物通过在0℃和N_2气氛下添加Na_2SO_4·$10H_2O$(1g)来淬灭,然后过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈黄色油状物的化合物4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁-1-醇(861mg,粗品)。

[3151] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.43(d,J＝7.8Hz,1H),7.21-7.15(m,3H),6.89-6.86(m,3H),4.40(t,J＝5.2Hz,1H),3.45-3.40(m,2H),2.57(t,J＝7.6Hz,2H),2.29(s,3H),1.63-1.56(m,2H),1.48-1.41(m,2H)

[3152] 步骤D.4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁醛的制备程序

[3153] 在N_2气氛下,在-70℃处,向DMSO(802.70mg,10.27mmol,802.70μL,4当量)在DCM(8mL)的溶液中滴加$(COCl)_2$(651.98mg,5.14mmol,449.64μL,2当量)在DCM(4mL)中的溶液。将混合物在-70℃处搅拌1小时。之后,在-70℃处滴加4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁-1-醇(861mg,2.57mmol,1当量)的DCM(2mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌1小时。然后将TEA(1.56g,15.41mmol,2.14mL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在-70℃处搅拌0.5小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用DCM(5mL×3)萃取。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的粗化合物4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁醛(624mg,1.8mmol,72.9%产率),并且其不经其他纯化即用于下一步骤。

[3154] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝9.68(s,1H),7.42(d,J＝8.0Hz,1H),7.22-7.15(m,3H),6.90-6.84(m,3H),2.59-2.54(m,2H),2.44(t,J＝7.2Hz,2H),2.27(s,3H),1.82(m,J＝7.5Hz,2H)

[3155] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(4-(4-氧代丁基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3156] 将4-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丁醛(400mg,1.20mmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯)(1.03g,1.68mmol,1.4当量)、[2-(2-氨基苯基)

苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(174.84mg,240.08μmol,0.2当量)、K_2CO_3(1.5M,1.20mL,1.5当量)在二噁烷(4mL)和H_2O(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波下在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为10~36%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(4-(4-氧代丁基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(500mg,676.6μmol,56.3%产率)。

[3157] MS(ESI)m/z:739.5[M+H]+

[3158] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3159] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(4-(4-氧代丁基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(75mg,101.50μmol,1当量)、3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.88mg,121.80μmol,1.2当量)、4A MS(10mg,101.50μmol,1.00当量)和HCOOH(97.53μg,2.03μmol,0.02当量)在EtOH(2.4mL)和THF(2.4mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。然后将$NaBH_3CN$(19.14mg,304.51μmol,3当量)添加到混合物中,并且将所得混合物在25℃处搅拌14小时。将混合物用H_2O(2mL×2)稀释,并用乙酸乙酯(2mL×3)萃取。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的粗化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品),其不经其他纯化即用于下一步骤。

[3160] MS(ESI)m/z:1050.3[M+H]+

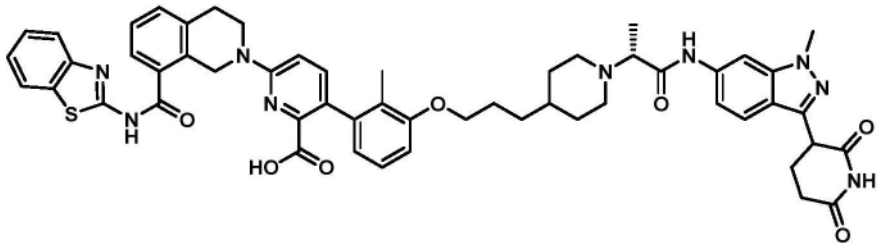
[3161] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[3162] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(80mg,76.17μmol,1当量)在TFA(0.8mL)和DCM(0.8mL)中的溶液在40℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(27.5mg,26.9μmol,35.3%产率,97.0%纯度)。

[3163] MS(ESI)m/z:994.7[M+H]+.

[3164] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.38-12.52(m,1H),10.86(s,1H),8.14(s,1H),8.04(d,J=7.6Hz,1H),7.80(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=7.2Hz,1H),7.56-7.50(m,2H),7.50-7.45(m,2H),7.41-7.34(m,2H),7.21-7.16(m,3H),7.01(d,J=8.8Hz,1H),6.95-6.82(m,6H),5.00(s,2H),4.31-4.23(m,1H),3.95-3.88(m,5H),3.62-3.47(m,4H),3.24-3.15(m,4H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.70-2.58(m,6H),2.33-2.26(m,1H),2.21-2.12(m,1H),1.91(s,3H),1.66-1.50(m,4H)

[3165] 实施例35.化合物164b的制备

[3166] 

[3167] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3168] 步骤A.4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3169] 将3-溴-2-甲基苯酚(1g,5.35mmol,1当量)、4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.30g,5.35mmol,1当量)和2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(1.55g,6.42mmol,1.2当量)在甲苯(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～6%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g,4.8mmol,89.8%产率,90%纯度)。

[3170] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ=7.18-7.12(m,1H),7.12-7.06(m,1H),6.96(d,J=8.0Hz,1H),4.02-3.86(m,4H),2.67(s,2H),2.23(s,3H),1.81-1.71(m,2H),1.65(d,J=12.4Hz,2H),1.49-1.32(m,11H),1.05-0.89(m,2H)。

[3171] 步骤B.4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶的制备程序

[3172] 向4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.7g,3.71mmol,90%纯度,1当量)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,14.17mL,15.27当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(1.5g,粗品,HCl)。

[3173] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,)δ=9.94-9.02(m,2H),7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.74(d,J=8.0Hz,1H),3.93(t,J=6.4Hz,2H),3.50(d,J=12.4Hz,2H),2.87(q,J=11.6Hz,2H),2.30(s,3H),1.94(d,J=13.6Hz,2H),1.86-1.78(m,2H),1.75-1.62(m,2H),1.56-1.49(m,2H)。

[3174] 步骤C.2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸乙酯的制备程序

[3175] 向4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(1.3g,3.73mmol,1当量,HCl)在CH_3CN(25mL)的溶液中添加K_2CO_3(1.55g,11.18mmol,3当量)和2-溴丙酸乙酯(1.01g,5.59mmol,728.29μL,1.5当量)。将混合物在80℃处搅拌5小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～25%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸乙酯(1.2g,2.8mmol,76.4%产率,97.8%纯度)。

[3176] MS(ESI)m/z:413.9$[M+H]^+$.

[3177] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.75(d,J=8.0Hz,1H),4.21-4.15(m,2H),3.93(t,J=6.4Hz,2H),3.28(q,J=6.8Hz,1H),2.93(d,J=10.8Hz,2H),2.34-2.17(m,5H),1.86-1.77(m,2H),1.73(d,J=9.2Hz,2H),1.46-1.38(m,2H),1.35-1.26(m,9H)。

[3178] 步骤D.(R)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸乙酯的制备程序

[3179] 将2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸乙酯残余物通过SFC进一步分离,得到呈黄色油状物的(R)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸乙酯(250mg,597.78μmol,20.54%产率,98.6%纯度)和呈黄色油状物的(S)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸乙酯(250mg,555.0μmol,19.0%产率,91.5%纯度)。

[3180] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.75(d,J=8.4Hz,1H),4.31-4.10(m,2H),3.93(t,J=6.4Hz,2H),3.33-3.32(m,1H),3.04-2.95(m,2H),2.39-2.15(m,5H),1.87-1.79(m,2H),1.74(d,J=9.2Hz,2H),1.45-1.39(m,2H),1.37-1.26(m,9H)。

[3181] 步骤E.(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(1-乙氧基-1-氧代丙烷-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3182] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(408.50mg,666.89μmol,1.1当量)和(R)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸乙酯(250mg,606.27μmol,1当量)在二噁烷(5mL)的混合物中添加Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(44.15mg,60.63μmol,0.1当量)和KF(1.5M,1.21mL,3当量)。添加后,将混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~60%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(1-乙氧基-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(320mg,361.1μmol,59.5%产率,92.3%纯度)。

[3183] MS(ESI)m/z:818.8$[M+H]^{+\cdot}$

[3184] 步骤F.(R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸的制备程序

[3185] 向(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(1-乙氧基-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(320mg,391.18μmol,1当量)在THF(3mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(49.25mg,1.17mmol,3当量)和H_2O(0.6mL)。将混合物在40℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除THF。用1M HCl将水相调节至pH=4~5。将反应混合物过滤并在乙酸乙酯中稀释。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的(R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-yl)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸(350mg,粗品)。

[3186] MS(ESI)m/z:790.7$[M+H]^+$

[3187] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3188] 向(R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸(100mg,112.93μmol,89.21%纯度,1当量)和3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35.00mg,135.52μmol,1.2当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加EDCI(32.47mg,169.39μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌3小时。将反应混合物通过添加H_2O(2mL)来淬灭。将反应混合物过滤,用5mL水洗涤,并在DCM(10mL)中稀释。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈红色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[3189] MS(ESI)m/z:1030.8$[M+H]^+$.

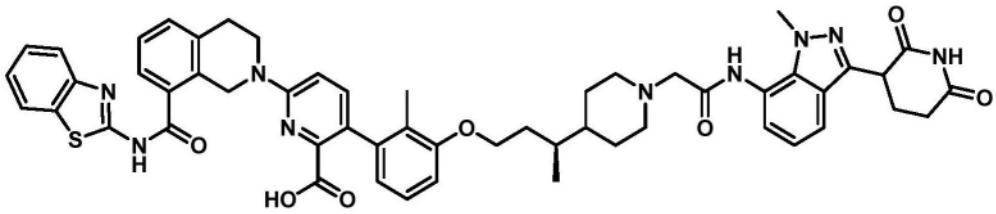
[3190] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[3191] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,97.06μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,139.14当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(63.5mg,64.6μmol,66.5%产率,99.15%纯度)。

[3192] MS(ESI)m/z:975.0$[M+H]^+$.

[3193] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ=10.88(s,1H),9.91(s,1H),8.15(s,1H),8.07(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=8.8Hz,2H),7.51-7.40(m,3H),7.40-7.30(m,2H),7.19(dd,J=1.2,7.6Hz,1H),7.13-7.03(m,1H),6.95(d,J=8.8Hz,1H),6.87(d,J=8.4Hz,1H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.33-4.29(m,1H),3.98-3.88(m,7H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.88-2.77(m,2H),2.68-2.59(m,2H),2.40-2.26(m,2H),2.22-2.10(m,2H),1.89(s,3H),1.82-1.63(m,4H),1.40-1.30(m,2H),1.34-1.09(m,7H)。

[3194] 实施例36.化合物173a的制备

[3195] 

[3196] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3197] 步骤A.(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-

3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3198] 将(S)-2-(4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)丁-2-基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(90mg,218.26μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(133.69mg,218.26μmol,1当量)、KF(38.04mg,654.77μmol,15.34μL,3当量)和d_2nBuP Pd G_3(15.89mg,21.83μmol,0.1当量)溶于微波管中的二噁烷(1mL)和H_2O(0.1mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(96mg,117.3μmol,53.8%产率)。

[3199] MS(ESI)m/z:818.4$[M+H]^+$.

[3200] 步骤B.(S)-2-(4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丁-2-基)哌啶-1-基)乙酸的制备程序

[3201] 向(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90.00mg,110.02μmol,1当量)在THF(1mL)和H_2O(0.5mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(1M,330.06μL,3当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在DCM 15(5mL×3)mL和H_2O(6mL)之间分配。将有机相分离,用盐水9mL(3mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的(S)-2-(4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丁-2-基)哌啶-1-基)乙酸(80.00mg,粗品)。

[3202] MS(ESI)m/z:818.4$[M+H]^+$.

[3203] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3204] 在25℃处,向(S)-2-(4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丁-2-基)哌啶-1-基)乙酸(80mg,101.27μmol,1当量)在吡啶(2mL)的溶液中滴加EDCI(19.41mg,101.27μmol,1当量)。添加后,将混合物在该温度处搅拌15分钟,然后添加3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(31.39mg,121.52μmol,1.2当量)。将所得混合物在40℃处搅拌12小时。将反应混合物在DCM(8mL×3)和H_2O(15mL)之间分配。将有机相分离,用盐水(5mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,87.4μmol,86.3%产率)。

[3205] MS(ESI)m/z:804.7$[M+H]^+$

[3206] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-

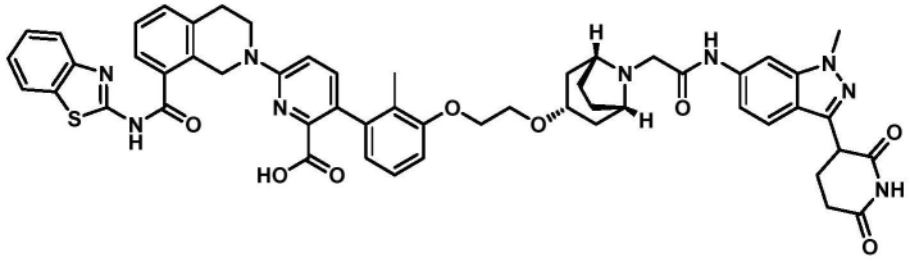
(3-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[3207] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(80mg,77.65μmol,1当量)在DCM(0.6mL)和TFA(0.5mL)中的混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(52.8mg,53.2μmol,68.6%产率,98.2%纯度)。

[3208] MS(ESI)m/z:974.5$[M+H]^+$

[3209] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.82(s,1H),12.71-12.39(m,1H),10.98-10.86(m,1H),10.57-10.47(m,1H),8.06-8.00(m,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.50-7.42(m,3H),7.40-7.33(m,2H),7.22-7.18(m,1H),7.16-7.07(m,2H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.91(d,J=8.4Hz,1H),6.66-6.61(m,1H),5.02-4.94(m,2H),4.46-4.35(m,1H),4.31-4.17(m,2H),4.09-4.02(m,3H),3.92(t,J=6.0Hz,2H),3.77(s,1H),3.63-3.52(m,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.73-2.61(m,2H),2.33(d,J=2.0Hz,2H),2.25-2.11(m,2H),1.89(d,J=2.4Hz,3H),1.85-1.79(m,2H),1.70-1.49(m,6H),1.26-1.20(m,1H),0.96-0.88(m,3H)

[3210] 实施例37.化合物174b的制备

[3211] 

[3212] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3213] 步骤A.(1R,3s,5S)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备程序

[3214] 向(1R,3s,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1g,4.40mmol,1当量)在DCM(20mL)的溶液中添加乙酸铑(II)二聚体(97.23mg,219.97μmol,0.05当量)。在0℃处添加2-重氮乙酸乙酯(652.59mg,5.72mmol,598.71μL,1.3当量)。将混合物在25℃处搅拌3小时,然后在0℃处添加2-重氮乙酸乙酯(251.00mg,2.20mmol,230.27μL,0.5当量)。将混合物在25℃处搅拌3小时。添加DCM(50mL)和水(50mL),并且分离各层。将水相用DCM(30mL×2)萃取。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~22%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的化合物(1R,3s,5S)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(830mg,

2.6mmol,60.2%产率)。

[3215] MS(ESI)m/z:314.0[M+H]$^+$

[3216] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.16-4.00(m,6H),3.90-3.78(m,1H),2.02-1.77(m,4H),1.58(d,J=5.2Hz,2H),1.46-1.37(m,9H),1.35(s,2H),1.23-1.16(m,3H)

[3217] 步骤B.(1R,3s,5S)-3-(2-羟基乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备程序

[3218] 在0℃处,向$LiAlH_4$(80.42mg,2.12mmol,0.8当量)在THF(20mL)的溶液中添加(1R,3s,5S)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(830mg,2.65mmol,1当量)的THF(5mL)溶液。将混合物在0℃处搅拌2小时。将反应混合物通过添加水(0.1mL)和15% NaOH(0.1mL)和水(0.3mL)来淬灭。将合并的混合物用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的化合物(1R,3s,5S)-3-(2-羟基乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(600mg,2.21mmol,83.5%产率)。

[3219] MS(ESI)m/z:294.2[M+23]$^+$

[3220] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.53(s,1H),4.06(s,2H),3.82-3.70(m,1H),3.48-3.37(m,4H),2.03-1.75(m,5H),1.68-1.55(m,2H),1.41(s,9H),1.34(s,1H)

[3221] 步骤C.(1R,3s,5S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备程序

[3222] 向(1R,3s,5S)-3-(2-羟基乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(500mg,1.84mmol,1当量)在甲苯(10mL)的溶液中添加2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(667.09mg,2.76mmol,1.5当量)和3-溴-2-甲基苯酚(689.27mg,3.69mmol,2当量)。将混合物在120℃处搅拌12小时。添加DCM(50mL)和水(50mL)并分离各层。将水相用DCM(30mL×2)萃取。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~22%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的化合物(1R,3s,5S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(620mg,1.4mmol,76.4%产率)。

[3223] MS(ESI)m/z:385.8[M+H]$^+$

[3224] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ=7.18-7.14(m,1H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),6.98(d,J=7.6Hz,1H),4.13-4.00(m,5H),3.91-3.81(m,1H),3.76-3.71(m,2H),2.23(s,3H),2.06-1.71(m,5H),1.62(d,J=5.2Hz,2H),1.40(s,9H)

[3225] 步骤D.(1R,3s,5S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷的制备程序

[3226] 向(1R,3s,5S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(320mg,726.66μmol,1当量)在DCM(4mL)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,1.60mL,8.81当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,得到呈粉红色固体的化合物(1R,3S,5S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(260mg,690.2μmol,94.9%产率)。

[3227] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.11-8.71(m,2H),7.19-7.15(m,1H),7.10(t,J=8.0Hz,1H),6.98(d,J=8.4Hz,1H),4.08(t,J=4.4Hz,2H),3.98(s,2H),3.57(s,2H),2.24(s,3H),2.09(d,J=13.2Hz,2H),1.98-1.81(m,4H),1.72-1.56(m,2H)

[3228] 步骤E.2-((1R,3S,5S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酸乙酯的制备程序

[3229] 向(1R,3s,5S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(300mg,796.36μmol,1当量,HCl)在CH_3CN(3mL)的溶液中添加K_2CO_3(550.32mg,3.98mmol,5当量)和2-溴乙酸乙酯(159.59mg,955.63μmol,105.69μL,1.2当量)。将混合物在60℃处搅拌2小时。添加DCM(30mL)和水(30mL),并且分离各层。将水相用DCM(15mL×2)萃取。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至0/1)纯化,得到呈黄色油状物的化合物2-((1R,3s,5S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酸乙酯(320mg,750.5μmol,94.2%产率)。

[3230] MS(ESI)m/z:428.1$[M+H]^+$

[3231] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3S,5S)-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3232] 向2-((1R,3s,5S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酸乙酯(320mg,750.57μmol,1当量)在二噁烷(4mL)的溶液中添加6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(459.76mg,750.57μmol,1当量)、K_3PO_4(477.96mg,2.25mmol,3当量)、H_2O(0.4mL)和Ad_2nBup-Pd-G_3(54.66mg,75.06μmol,0.1当量)。将混合物在100℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~76%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3S,5S)-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(400mg,480.8μmol,64.0%产率)。

[3233] MS(ESI)m/z:832.5$[M+H]^+$

[3234] 步骤G.2-((1R,3s,5S)-3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酸的制备程序

[3235] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(350mg,420.67μmol,1当量)在THF(4mL)和H_2O(1mL)的溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(52.96mg,1.26mmol,3当量)。将混合物在25℃处搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。向残余物中添加5mL H_2O。用10%柠檬酸将混合物的pH调节至4。然后将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的化合物2-((1R,3sS,5S)-3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酸(320mg,398.0μmol,94.6%产率)。

[3236] MS(ESI)m/z:804.3$[M+H]^+$

[3237] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.02-12.73(m,1H),8.01(d,J=7.6Hz,1H),7.77(d,

J＝8.0Hz,1H),7.60(d,J＝7.6Hz,1H),7.47-7.41(m,3H),7.39-7.31(m,2H),7.13-7.06(m,1H),6.97-6.91(m,2H),6.59(d,J＝7.6Hz,1H),5.75(s,1H),4.97(s,2H),3.87(t,J＝5.6Hz,2H),3.17(s,2H),3.03(t,J＝5.6Hz,3H),2.24(s,1H),2.06-1.96(m,6H),1.88(s,3H),1.78-1.68(m,6H),1.01(s,9H)

[3238] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3239] 向2-((1R,3s,5S)-3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酸(110mg,136.82μmol,1当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(62.43mg,164.19μmol,1.2当量)和DIEA(53.05mg,410.47μmol,71.50μL,3当量)。然后将3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.87mg,150.50μmol,1.1当量)添加到混合物中并在25℃处搅拌12小时。添加DCM(20mL)和水(20mL)并分离各层。将水相用DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈棕色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,114.9μmol,83.9%产率)。

[3240] MS(ESI)m/z:1044.5$[M+H]^+$

[3241] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

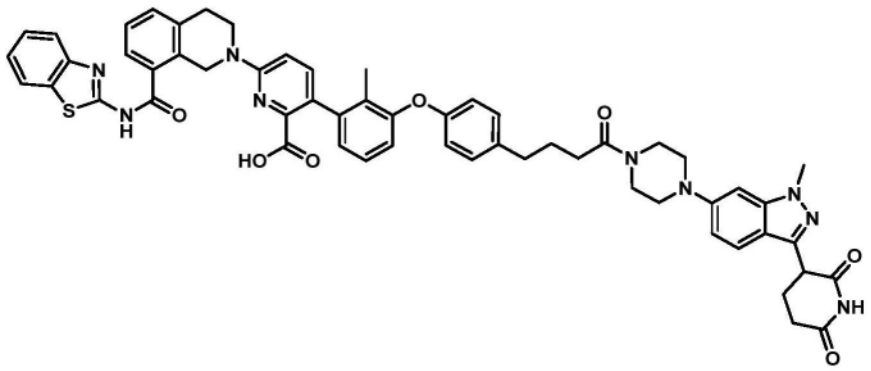
[3242] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,114.92μmol,1当量)在DCM(2mL)的溶液中添加TFA(3.08g,27.01mmol,2mL,235.06当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(35.7mg,33.2μmol,28.9%产率,96.1%纯度)。

[3243] MS(ESI)m/z:494.9$[(M+2)/2]^+$

[3244] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝10.87(s,1H),9.91(s,1H),8.15(s,1H),8.05-8.00(m,2H),7.78(d,J＝8.0Hz,1H),7.65-7.60(m,2H),7.49-7.41(m,3H),7.39-7.31(m,2H),7.26-7.21(m,1H),7.14-7.05(m,1H),6.98-6.87(m,2H),6.65(d,J＝7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.37-4.28(m,1H),4.07(t,J＝4.4Hz,2H),3.94-3.88(m,5H),3.77-3.74(m,2H),3.73-3.65(m,2H),3.17(s,2H),3.02(t,J＝5.6Hz,2H),2.68-2.62(m,2H),2.38-2.29(m,2H),

2.20-2.14(m,1H),1.91(s,7H),1.66-1.56(m,4H)

[3245] 实施例38.化合物178的制备:

[3246] 

[3247] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3248] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-乙氧基-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3249] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(779.34mg,1.27mmol,1.2当量)4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸乙酯(400mg,1.06mmol,1当量)、K_2CO_3(1.5M,1.06mL,3当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基膦;甲磺酸盐(154.43mg,212.05μmol,0.2当量)溶于微波管中的二噁烷(4mL)和H_2O(0.5mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热60分钟。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-乙氧基-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(730mg,粗品)。

[3250] MS(ESI)m/z:783.4$[M+H]^+$.

[3251] 步骤B.4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸的制备程序

[3252] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-乙氧基-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(243mg,310.37μmol,1当量)、$LiOH \cdot H_2O$(78.14mg,1.86mmol,5当量)在THF(1.8mL)和H_2O(0.6mL)中的混合物在25℃处搅拌16小时。将混合物浓缩以去除THF。然后用1M HCl(5mL)将其酸化至pH=2～3。将白色固体从混合物中沉淀出,通过过滤收集该白色固体,得到呈白色固体的4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸(212mg,粗品)。

[3253] MS(ESI)m/z:755.4$[M+H]^+$.

[3254] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3255] 向4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-

基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸(150mg,198.70μmol,1当量)在DMF(1.5mL)的溶液中添加HATU(113.33mg,298.06μmol,1.5当量)和DIEA(77.04mg,596.11μmol,103.83μL,3当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。然后添加3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(78.06mg,238.45μmol,1.2当量)。将混合物在25℃处搅拌15小时。将混合物用饱和Na_2CO_3溶液(10mL)稀释。将溶液过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(209mg粗品)。

[3256] MS(ESI)m/z:1064.5$[M+H]^+$

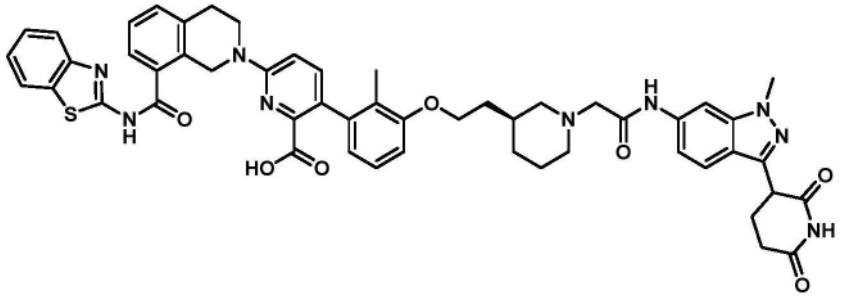
[3257] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[3258] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(200mg,187.92μmol,1当量)在DCM(1.5mL)的溶液中添加TFA(1.5mL)。将混合物在25℃处搅拌48小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(26.3mg,24.6μmol,13.1%产率,94.4%纯度)。

[3259] MS(ESI)m/z:1008.5$[M+H]^+$.

[3260] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.02-12.55(m,2H),10.86(s,1H),8.06-8.02(m,1H),7.83-7.76(m,1H),7.67-7.59(m,1H),7.55-7.50(m,2H),7.50-7.43(m,2H),7.40-7.33(m,2H),7.21-7.14(m,3H),7.00(d,J=8.8Hz,1H),6.94(d,J=9.2Hz,1H),6.90-6.80(m,5H),4.99(s,2H),4.22(s,1H),3.95-3.88(m,5H),3.61(d,J=15.6Hz,4H),3.19(d,J=15.6Hz,4H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.62-2.56(m,4H),2.38(t,J=7.2Hz,2H),2.33-2.27(m,1H),2.19-2.11(m,1H),1.90(s,3H),1.81(m,J=7.2Hz,2H)。

[3261] 实施例39.化合物180a的制备

[3262] 

[3263] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3264] 步骤A.(S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3265] 向3-溴-2-甲基苯酚(815.62mg,4.36mmol,1当量)在甲苯(10mL)的溶液中添加2-

(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(1.58g,6.54mmol,1.5当量)和(S)-3-(2-羟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,4.36mmol,1当量)。将混合物在N_2下在120℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.6g,4.0mmol,92.1%产率)。

[3266] MS(ESI)m/z:314.0$[M+H]^+$

[3267] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.17-7.13(m,1H),7.12-7.06(m,1H),6.98(d,J=8.0Hz,1H),4.03(t,J=6.0Hz,2H),3.91-3.69(m,2H),2.23(s,3H),1.80(d,J=11.8Hz,1H),1.71-1.53(m,5H),1.47-1.24(m,12H)

[3268] 步骤B.(S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶的制备程序

[3269] 向(S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.6g,4.02mmol,1当量)在HCl/二噁烷(20mL)的溶液中。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,然后将其过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的化合物(S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶(1.03g,3.1mmol,76.6%产率)。

[3270] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.06-8.78(m,2H),7.18-7.14(m,1H),7.12-7.06(m,1H),6.98(d,J=8.0Hz,1H),4.07-3.98(m,2H),3.29-3.21(m,1H),3.18(d,J=12.0Hz,1H),2.80-2.68(m,1H),2.60(t,J=12.0Hz,1H),2.24(s,3H),2.04-1.93(m,1H),1.85-1.60(m,5H),1.29-1.14(m,1H)

[3271] 步骤C.(S)-2-(3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[3272] 向(S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶(500mg,1.49mmol,1当量,HCl)在CH_3CN(5mL)的溶液中添加K_2CO_3(1.03g,7.47mmol,5当量)、KI(24.80mg,149.40μmol,0.1当量)和2-溴乙酸乙酯(249.49mg,1.49mmol,165.23μL,1当量)。将混合物在60℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～100%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(S)-2-(3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(360mg,936.7μmol,62.7%产率)。

[3273] MS(ESI)m/z:386.0$[M+H]^+$

[3274] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.17-7.13(m,1H),7.11-7.06(m,1H),6.97(d,J=8.0Hz,1H),4.09-4.03(m,2H),4.03-3.97(m,2H),3.16(s,2H),2.80(d,J=10.4Hz,1H),2.71(d,J=10.8Hz,1H),2.22(s,3H),2.18-2.10(m,1H),1.95(t,J=10.0Hz,1H),1.77-1.69(m,2H),1.67-1.59(m,2H),1.59-1.54(m,1H),1.51-1.37(m,1H),1.16(t,J=7.2Hz,3H),0.99-0.88(m,1H)

[3275] 步骤D.(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3276] 向(S)-2-(3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(300mg,780.63μmol,1当量)在二噁烷(3mL)的溶液中添加6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(573.80mg,936.75μmol,1.2当量)、KF(1.5M,1.56mL,3当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1

+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(56.85mg,78.06μmol,0.1当量)。将混合物在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～40%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(450mg,541.1μmol,69.3%产率,95%纯度)。

[3277] MS(ESI)m/z:790.5[M+H]$^+$

[3278] 步骤E.(S)-2-(3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸的制备程序

[3279] 向(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(450mg,569.64μmol,1当量)在THF(5mL)和H_2O(1.25mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(71.71mg,1.71mmol,3当量)。将混合物在40℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,向残余物中添加5mL H_2O。用1M HCl将混合物的pH调节至4。然后将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的(S)-2-(3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸(430mg,564.3μmol,99.1%产率)。

[3280] MS(ESI)m/z:762.5[M+H]$^+$

[3281] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3282] 向(S)-2-(3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸(130mg,170.62μmol,1当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(84.34mg,221.81μmol,1.3当量)和DIEA(66.15mg,511.86μmol,89.16μL,3当量)。向混合物中添加3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52.88mg,204.74μmol,1.2当量)并在25℃处搅拌12小时。将反应混合物添加到水(5mL)中,然后过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(130mg,129.7μmol,76.0%产率)。

[3283] MS(ESI)m/z:1003.7[M+H]$^+$

[3284] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

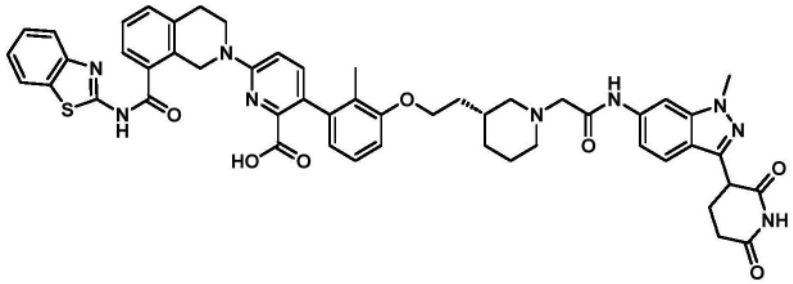
[3285] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(130mg,129.72μmol,1当量)在DCM(1.5mL)的溶液中添加TFA(14.79mg,129.72μmol,9.60μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固

体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(53.6mg,53.4μmol,41.2%产率,98.8%纯度)。

[3286] MS(ESI)m/z:946.4[M+H]$^+$

[3287] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.20-12.63(m,1H),10.87(s,1H),9.93-9.83(m,1H),8.15-8.12(m,1H),8.07-7.99(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.67-7.57(m,2H),7.52-7.42(m,2H),7.41-7.32(m,3H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),6.92(d,J=8.4Hz,1H),6.86(d,J=8.4Hz,1H),6.65-6.57(m,1H),4.98(s,2H),4.37-4.26(m,1H),4.06-3.97(m,2H),3.95-3.85(m,5H),3.21-3.09(m,3H),3.04-2.98(m,2H),2.95-2.86(m,1H),2.84-2.75(m,1H),2.68-2.60(m,2H),2.35-2.28(m,1H),2.24-2.11(m,2H),2.07-1.98(m,1H),1.88(s,3H),1.86-1.50(m,6H)

[3288] 实施例40.化合物180b的制备

[3289] 

[3290] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3291] 步骤A.(R)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3292] 将3-溴-2-甲基苯酚(0.91g,4.87mmol,1当量)、(R)-3-(2-羟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.00g,4.38mmol,0.9当量)、2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(1.76g,7.30mmol,1.5当量)在甲苯(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(R)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.64g,粗品)。

[3293] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.15(d,J=8.0Hz,1H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),6.97(d,J=8.0Hz,1H),4.03(t,J=5.6Hz,2H),3.84-3.71(m,2H),2.83-2.64(m,2H),2.23(s,3H),1.81-1.58(m,5H),1.33(s,9H),1.27-1.17(m,2H)

[3294] 步骤B.(R)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶的制备程序

[3295] 将(R)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.64g,4.12mmol,1当量)在TFA(15mL)和DCM(15mL)中的溶液在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10% MeOH/DCM梯度)纯化,得到呈黄色油状物的(R)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶(1.34g,粗品)。

[3296] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.66(s,1H),7.19-7.14(m,1H),7.10(t,J=8.0Hz,1H),6.98(d,J=7.6Hz,1H),4.08-4.03(m,2H),3.31-3.20(m,2H),2.81-2.60(m,2H),2.24(s,3H),1.97-1.89(m,1H),1.87-1.53(m,6H)

[3297] 步骤C.(R)-2-(3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[3298] 将(R)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶(600mg,1.41mmol,70%纯度,1当量)、2-溴乙酸乙酯(235.20mg,1.41mmol,155.76μL,1当量)、K_2CO_3(973.22mg,7.04mmol,5当量)、KI(23.38mg,140.84μmol,0.1当量)在CH_3CN(5mL)中的混合物在60℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~100%乙酸乙酯/石油醚梯度)纯化,得到呈白色油状物的(R)-2-(3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(420mg,1.1mmol,77.6%产率,100%纯度)。

[3299] MS(ESI)m/z:385.9$[M+H]^+$.

[3300] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.15(d,J=8.0Hz,1H),7.09(t,J=8.0Hz 1H),6.97(d,J=8.0Hz,1H),4.09-4.05(m,2H),4.03-3.99(m,2H),3.17(s,2H),2.82-2.70(m,1H),2.73-2.70(m,1H),2.23(s,3H),2.18-1.92(m,1H),1.77-1.57(m,5H),1.50-1.42(m,1H),1.17(t,J=7.2Hz,3H),0.99-0.92(m,1H)

[3301] 步骤D.(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3302] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(621.62mg,1.01mmol,1.3当量)、(R)-2-(3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(300mg,780.63μmol,1当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1^+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(113.70mg,156.13μmol,0.2当量)、KF(1.5M,780.63μL,1.5当量)在二噁烷(3mL)中的混合物在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(573mg,725.3μmol,92.9%产率)。

[3303] MS(ESI)m/z:790.4$[M+H]^+$.

[3304] 步骤E.(R)-2-(3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸的制备程序

[3305] 将(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(523mg,662.04μmol,1当量)、$LiOH \cdot H_2O$(138.91mg,3.31mmol,5当量)在THF(4mL)和H_2O(2mL)中的混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物用H_2O(2mL)稀释并浓缩为浑浊液体。然后用1N HCl(2mL)将浑浊液体的pH调节至3。在研磨后获得残余物并过滤。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈黄色固体的化合物(R)-2-(3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸(458mg,601.1μmol,90.8%产率)。

[3306] MS(EIS)m/z:762.6$[M+H]^+$.

[3307] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-

(3-(2-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3308] 将(R)-2-(3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸(80mg,105.00μmol,1当量)、HATU(59.88mg,157.50μmol,1.5当量)、DIPEA(40.71mg,314.99μmol,54.87μL,3当量)在DMF(0.8mL)中的混合物在25℃处搅拌0.25小时。然后添加3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(32.5mg,126μmol,1.2当量)并将混合物在40℃处搅拌2小时。将反应混合物通过在25℃处添加盐水5mL来淬灭,然后用乙酸乙酯(10mL)稀释并萃取,在减压下浓缩,得到棕色油状物。油不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈棕色油状物的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[3309] MS(ESI)m/z:1002.6[M+H]$^+$.

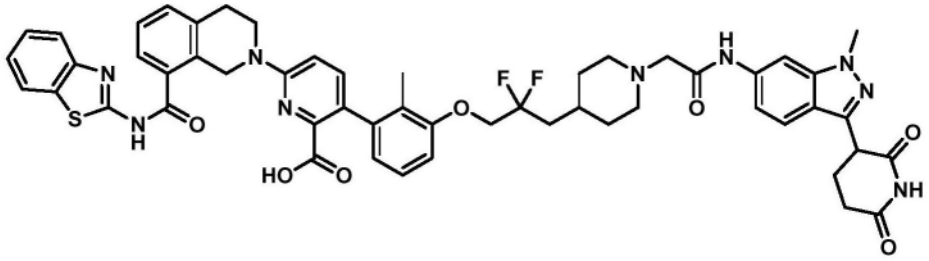
[3310] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[3311] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(80mg,79.83μmol,1当量)在DCM(0.5mL)和TFA(0.5mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(46.1mg,47.2μmol,59.1%产率,96.8%纯度)。

[3312] MS(ESI)m/z:946.7[M+H]$^+$.

[3313] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.98-12.83(m,2H),10.89(s,1H),10.19-9.64(m,1H),8.04-8.01(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.68-7.63(m,2H),7.50-7.45(m,2H),7.40-7.33(m,3H),7.16-7.07(m,2H),6.97-6.88(m,2H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.99(s,2H),4.33(dd,J=4.4,9.6Hz,1H),4.05-4.00(m,2H),3.94-3.91(m,5H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.68-2.55(m,5H),2.38-2.31(m,2H),2.21-2.13(m,2H),1.91(s,3H),1.86-1.57(m,6H),1.32-0.99(m,2H)

[3314] 实施例41.化合物181的制备:

[3315] 

[3316] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-

[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[3317] 步骤A.4-(3-乙氧基-2,2-二氟-1-羟基-3-氧代-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3318] 将Zn(5.21g,79.71mmol,2当量)在THF(100mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次并且滴加1,2-二溴乙烷(748.72mg,3.99mmol,300.69μL,0.1当量),然后将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌0.5小时。然后将4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.5g,39.86mmol,1当量)和2-溴-2,2-二氟-乙酸乙酯(11.33g,55.80mmol,7.17mL,1.4当量)在THF(100mL)中的溶液滴加到上述溶液中,并且将所得溶液在60℃处搅拌3小时。将混合物冷却至20℃,然后通过1N HCl(200mL)淬灭,然后用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的化合物4-(3-乙氧基-2,2-二氟-1-羟基-3-氧代-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(19.6g,粗品)。

[3319] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ=4.35-4.21(m,2H),3.94(s,2H),3.80-3.64(m,1H),3.18-3.16(m,1H),2.67(s,2H),1.82-1.68(m,2H),1.59(d,J=12.4Hz,1H),1.39(s,9H),1.34-1.12(m,5H)。

[3320] 步骤B.4-(3-乙氧基-2,2-二氟-1-甲硫基羰硫基氧基-3-氧代-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3321] 向4-(3-乙氧基-2,2-二氟-1-羟基-3-氧代-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(10g,29.64mmol,1当量)在DMF(100mL)的溶液中添加DBU(18.05g,118.57mmol,17.87mL,4当量)和CS_2(22.57g,296.42mmol,17.91mL,10当量)。将混合物在20℃处搅拌1小时。然后将MeI(42.07g,296.42mmol,18.45mL,10当量)添加到混合物中,并且将混合物在20℃处搅拌12小时。将混合物用水(200mL)稀释并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~8%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的化合物4-(3-乙氧基-2,2-二氟-1-甲硫基羰硫基氧基-3-氧代-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(11g,25.7mmol,86.8%产率)。

[3322] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=6.40-6.15(m,1H),4.29(q,J=7.2Hz,,2H),4.18-4.10(m,2H),2.80-2.62(m,2H),2.59(s,3H),2.30-2.15(m,1H),1.78(t,J=11.2Hz,2H),1.45(s,10H),1.33(t,J=7.2Hz,3H)。

[3323] 步骤C.4-(3-乙氧基-2,2-二氟-3-氧代-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3324] 将4-(3-乙氧基-2,2-二氟-1-甲硫基羰硫基氧基-3-氧代-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(10.5g,24.56mmol,1当量)、2-叔丁基过氧-2-甲基-丙烷(3.95g,27.02mmol,4.98mL,1.1当量)、苯基膦氧基苯(5.96g,29.47mmol,1.2当量)在二噁烷(100mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌24小时。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水50mL(25mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~16%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的化合物4-(3-乙氧基-2,2-二氟-3-氧代-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.1g,15.8mmol,64.6%产率)。

[3325] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=4.37-4.31(m,2H),4.07(d,J=12.8Hz,2H),2.71(t,J=12.8Hz,2H),2.12-1.93(m,2H),1.81-1.71(m,3H),1.46(s,9H),1.37(t,J=7.2Hz,3H),1.28-1.15(m,2H)。

[3326] 步骤D.4-(2,2-二氟-3-羟基-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3327] 向4-(3-乙氧基-2,2-二氟-3-氧代-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.1g,15.87mmol,1当量)在THF(60mL)的混合物中添加$LiAlH_4$(602.27mg,15.87mmol,1当量),然后将混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌1小时。将反应混合物通过在0℃处添加H_2O(0.7mL)来淬灭。用1M HCl将水相酸化至pH=4~5。将反应混合物过滤。将滤饼在乙酸乙酯中稀释。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~18%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的化合物4-(2,2-二氟-3-羟基-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.5g,11.3mmol,71.1%产率,90%纯度)。

[3328] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=5.47(t,J=6.0Hz,1H),3.89(d,J=12.4Hz,2H),3.61-3.49(m,2H),2.71(s,2H),1.90-1.73(m,3H),1.68(d,J=13.6Hz,2H),1.38(s,9H),1.14-1.00(m,2H)。

[3329] 步骤E.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3330] 将4-(2,2-二氟-3-羟基-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.79mmol,1当量)、1,3-二溴-2-甲基-苯(894.77mg,3.58mmol,2当量)、2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(82.47mg,447.51μmol,92.14μL,0.25当量)、CuI(170.46mg,895.02μmol,0.5当量)和Cs_2CO_3(699.88mg,2.15mmol,1.2当量)在NMP(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌12小时。将反应混合物通过添加水50mL来淬灭,然后用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1/0至4/1)纯化,得到呈黄色油状物的化合物4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.78g,粗品)。

[3331] MS(ESI)m/z:394.2$[M-56+H]^+$

[3332] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.24(d,J=8.0Hz,1H),7.13(t,J=8.4Hz,1H),7.05(d,J=8.0Hz,1H),4.40-4.25(m,2H),3.89(d,J=12.0Hz,2H),2.83-2.61(m,2H),1.99(s,3H),1.90-1.78(m,1H),1.76-1.64(m,2H),1.38(s,9H),1.16-1.01(m,4H)。

[3333] 步骤F.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]哌啶的制备程序

[3334] 将4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.78g,3.97mmol,1当量)在HCl/EtOAc(4M,15mL,15.11当量)中的溶液在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]哌啶(2g,粗品)。

[3335] MS(ESI)m/z:348.2$[M+H]^+$

[3336] 步骤G.2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[3337] 向4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]哌啶(500mg,1.44mmol,1当量)和2-溴乙酸乙酯(239.79mg,1.44mmol,158.80μL,1当量)在CH_3CN(5mL)的溶液中添加K_2CO_3

(595.33mg,4.31mmol,3当量)。将混合物在60℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1/0至1/1)纯化,得到呈黄色油状物的化合物2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(380mg,874.9μmol,60.9%产率)。

[3338] MS(ESI)m/z:436.0$[M+H]^+$

[3339] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.23(d,J=8.0Hz,1H),7.12(t,J=8.0Hz,1H),7.05(d,J=7.6Hz,1H),4.38-4.25(m,2H),4.06(q,J=7.2Hz,2H),3.15(s,2H),2.78(d,J=10.8Hz,2H),2.25(s,2H),2.14(t,J=11.2Hz,2H),2.06-1.91(m,2H),1.72-1.63(m,2H),1.34-1.21(m,2H),1.21-1.14(m,5H)。

[3340] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3341] 将2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(380mg,874.94μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(535.94mg,874.94μmol,1当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(63.71mg,874.94μmol,0.1当量)和KF(1.5M,1.75mL,3当量)溶于微波管中的二噁烷(2mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热60分钟。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10/1至1/1)纯化,得到呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(512mg,609.5μmol,69.6%产率)。

[3342] MS(ESI)m/z:840.5$[M+H]^+$

[3343] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ=12.92-12.81(m,1H),8.02(d,J=8.4Hz,1H),7.77(d,J=8.4Hz,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.45(d,J=8.8Hz,3H),7.40-7.31(m,3H),7.14(t,J=8.0Hz,1H),7.00(d,J=8.4Hz,1H),6.95(d,J=8.4Hz,1H),6.65(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.35-4.21(m,2H),4.06-4.03(m,2H),3.87(t,J=5.6Hz,2H),3.14(s,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.76(d,J=11.2Hz,2H),2.12(t,J=10.8Hz,2H),1.99(s,3H),1.89(s,3H),1.71-1.58(m,3H),1.17(d,J=2.0Hz,3H),1.00(s,9H)。

[3344] 步骤I.2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[3345] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(512mg,609.53μmol,1当量)在H_2O(2.5mL)和THF(2.5mL)的溶液中添加LiOH(72.99mg,3.05mmol,5当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物通过添加HCl(1M,10mL)来淬灭,然后用CH_2Cl_2(20mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的化合物2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-

二氟-丙基]-1-哌啶基]乙酸(600mg,粗品)。

[3346] 步骤J.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3347] 向2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-1-哌啶基]乙酸(60mg,73.90μmol,1当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(20.99mg,81.29μmol,1.1当量)在DMF(1mL)的溶液中添加DIEA(28.65mg,221.69μmol,38.61μL,3当量)和HATU(42.15mg,110.85μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物通过添加水10mL来淬灭,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(120mg,粗品)。

[3348] MS(ESI)m/z:1052.5$[M+H]^+$

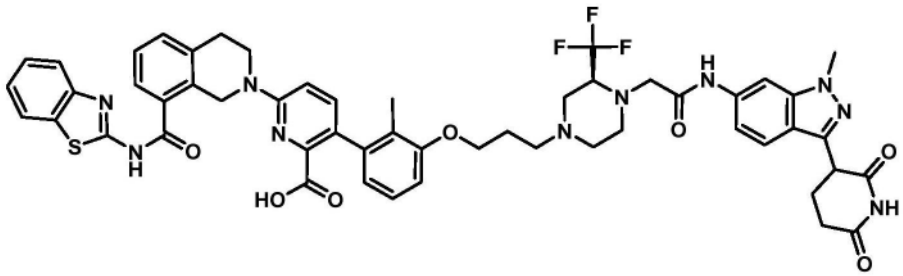
[3349] 步骤K.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[3350] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(120mg,114.05μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(13.00mg,114.05μmol,8.44μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(35.7mg,34.8μmol,30.5%产率,97.1%纯度)。

[3351] MS(ESI)m/z:996.8$[M+H]^+$

[3352] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ=10.88(s,1H),9.82(s,1H),8.06-8.00(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=8.8Hz,2H),7.49-7.42(m,3H),7.40-7.31(m,2H),7.24-7.18(m,1H),7.12(t,J=8.0Hz,1H),7.00-6.92(m,2H),6.71(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.35-4.24(m,3H),3.95-3.88(m,5H),3.12(s,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.86(d,J=11.2Hz,2H),2.68-2.59(m,2H),2.39-2.28(m,2H),2.23-2.14(m,3H),2.11-1.97(m,2H),1.93(s,3H),1.78-1.71(m,2H),1.49-1.35(m,2H)。

[3353] 实施例42.化合物187a的制备

[3354] 

[3355] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3356] 步骤A.(S)-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3357] 将(S)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg,1.18mmol,1当量)、2-溴乙酸乙酯(1.18g,7.08mmol,782.99μL,6当量)和DIEA(762.48mg,5.90mmol,1.03mL,5当量)在THF(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌3小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的(S)-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(140mg,411.36μmol,34.86%产率)。

[3358] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3Cl)δ=4.20-4.11(m,2H),4.01-3.79(m,1H),3.76-3.61(m,2H),3.60-3.50(m,1H),3.49-3.40(m,2H),3.39 -3.24(m,1H),3.04-2.77(m,2H),1.43(s,9H),1.25(t,J=7.2Hz,3H)。

[3359] 步骤B.(S)-2-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[3360] 将(S)-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(140mg,411.36μmol,1当量)在HCl/二噁烷(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的(S)-2-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(150mg,粗品)。

[3361] 步骤C.1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯的制备程序

[3362] 将1,3-二溴丙烷(16.19g,80.20mmol,8.18mL,5当量)、3-溴-2-甲基苯酚(3g,16.04mmol,1当量)和K_2CO_3(6.65g,48.12mmol,3当量)在CH_3CN(30mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在70℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的化合物1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(3.6g,11.69mmol,72.87%产率)。

[3363] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.20-7.15(m,1H),7.10(t,J=8.0Hz,1H),6.99(d,J=8.0Hz,1H),4.09(t,J=6.0Hz,2H),3.69(t,J=6.4Hz,2H),3.61(t,J=6.4Hz,1H),2.30-2.26(m,2H),2.24(s,3H)。

[3364] 步骤D.(S)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[3365] 将(S)-2-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(150mg,542.14μmol,1当量,HCl)、1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(200.38mg,650.56μmol,1.2当量)和K_2CO_3(449.56mg,

3.25mmol,6当量)在CH_3CN(4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的化合物(S)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(100mg,205.1μmol,37.5%产率,95.8%纯度)。

[3366] MS(ESI)m/z:469.0$[M+H]^+$

[3367] 步骤E.(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3368] 将(S)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(100mg,213.99μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(157.29mg,256.78μmol,1.2当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(15.58mg,21.40μmol,0.1当量)和KF(1.5M,427.97uL,3当量)溶于微波管中的二噁烷(2.5mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化,得到呈黄色油状物的(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(150mg,171.82μmol,80.30%产率)。

[3369] MS(ESI)m/z:873.3$[M+H]^+$

[3370] 步骤F.(S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸的制备程序

[3371] 将(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(155mg,177.55μmol,1当量)和$LiOH \cdot H_2O$(22.35mg,532.65μmol,3当量)在THF(2mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的化合物(S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(150mg,粗品)。

[3372] MS(ESI)m/z:845.3$[M+H]^+$

[3373] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.06-12.60(m,1H),10.73-10.30(m,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.49-7.41(m,3H),7.40-7.31(m,2H),7.12(t,J=8.0Hz,1H),6.98-6.90(m,2H),6.61(d,J=7.6Hz,1H),4.98(d,J=4.0Hz,2H),4.38-4.13(m,1H),3.87(t,J=5.6Hz,2H),3.64-3.47(m,4H),3.09-2.97(m,4H),2.28-2.10(m,2H),1.99(s,3H),1.90(s,2H),1.17(t,J=7.2Hz,4H),1.02(s,9H)。

[3374] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3375] 将(S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(75mg,88.76μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(25.22mg,97.64μmol,1.1当量)和DIEA(34.42mg,266.29μmol,46.38μL,3当量)在DMF(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。然后将混合物在25℃处搅拌5分钟。5分钟后,添加HATU(40.50mg,106.52μmol,1.2当量),并且将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将所得反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×6)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈棕色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[3376] MS(ESI)m/z:1085.4$[M+H]^+$

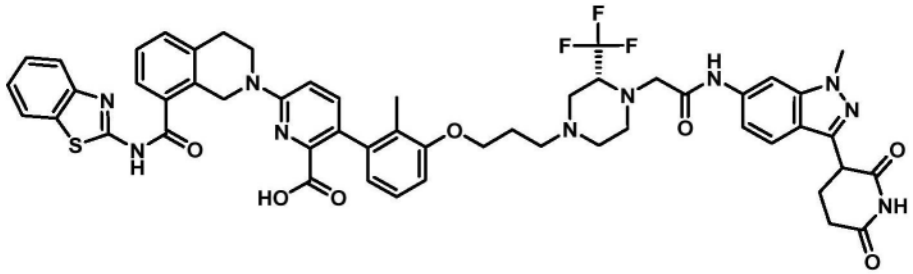
[3377] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[3378] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,92.15μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(32.1mg,30.7μmol,33.4%产率,98.4%纯度)。

[3379] MS(ESI)m/z:1029.4$[M+H]^+$

[3380] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.03-12.32(m,2H),10.90(s,1H),9.79(s,1H),8.14(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.57(m,2H),7.50-7.41(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.25-7.19(m,1H),7.13-7.04(m,2H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),6.86(d,J=8.0Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.41-4.34(m,1H),4.08(s,3H),4.01(t,J=5.6Hz,2H),3.91(t,J=5.6Hz,2H),3.79-3.67(m,2H),3.48(d,J=16.8Hz,1H),3.06 -2.97(t,J=5.2Hz,3H),2.87-2.75(m,2H),2.75-2.62(m,2H),2.61-2.53(m,3H),2.48-2.41(m,2H),2.40-2.31(m,1H),2.21-2.12(m,1H),1.96-1.85(m,5H)。

[3381] 实施例43.化合物187b的制备

[3382] 

[3383] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3384] 步骤A.(R)-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3385] 向(R)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(700mg,2.75mmol,1当量)在THF(5mL)的溶液中添加DIEA(711.65mg,5.51mmol,959.10μL,2.0当量)和2-溴乙酸乙酯(597.73mg,3.58mmol,395.84μL,1.3当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至4/1)纯化,得到呈白色油状物的化合物(R)-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg,537.7μmol,45.7%产率,61%纯度)。

[3386] MS(ESI)m/z:240.5[M-100+1]$^+$

[3387] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.14-4.01(m,2H),3.70-3.52(m,3H),3.32(s,3H),1.38(s,9H),1.23-1.11(m,4H),0.94(d,J=6.4Hz,2H)

[3388] 步骤B.(R)-2-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[3389] 向(R)-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(250mg,734.56μmol,1当量)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,183.64μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,得到呈白色固体的(R)-2-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(240mg,粗品,HCl)。

[3390] 步骤C.(R)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[3391] 向1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(307.72mg,999.08μmol,1.2当量)在CH_3CN(10mL)的溶液中添加K_2CO_3(345.20mg,2.50mmol,3当量)和(R)-2-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(200mg,832.56μmol,1当量)。将混合物在60℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将所得残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至4/1)纯化,得到呈白色油状物的(R)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(200mg,425.53μmol,51.11%产率,99.43%纯度)。

[3392] MS(ESI)m/z:469.3[M+H]$^+$

[3393] 步骤D.(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3394] 向(R)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(180mg,385.18μmol,1当量)在二噁烷(5mL)的溶液中添加K_2CO_3(1.5M,385.18μL,1.5当量)、

[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(56.10mg,77.04μmol,0.2当量)和6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(283.13mg,462.22μmol,1.2当量)。将混合物在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至2/1)纯化,得到呈无色油状物的(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(160mg,174.1μmol,45.2%产率,95%纯度)。

[3395] MS(ESI)m/z:873.7$[M+H]^+$

[3396] 步骤E.(R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸的制备程序

[3397] 向(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(150mg,171.82μmol,1当量)在THF(4mL)的溶液中添加LiOH(12.34mg,515.47μmol,3当量)和H_2O(1mL)。将混合物在25℃处搅拌2小时。用1M HCl将pH调节至6。将残余物用H_2O(10mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水水溶液(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的化合物(R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(130mg,粗品)。

[3398] MS(ESI)m/z:845.5$[M+H]^+$

[3399] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3400] 向(R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(65mg,76.93μmol,1当量)在DMF(2mL)的溶液中添加HATU(35.10mg,92.31μmol,1.2当量)、3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(23.84mg,92.31μmol,1.2当量)和DIEA(29.83mg,230.79μmol,40.20μL,3当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将残余物用H_2O(5mL)稀释并用DCM(5mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水水溶液(5mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈棕色油状物的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[3401] MS(ESI)m/z:543.1$[(M+H)/2]^+$

[3402] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

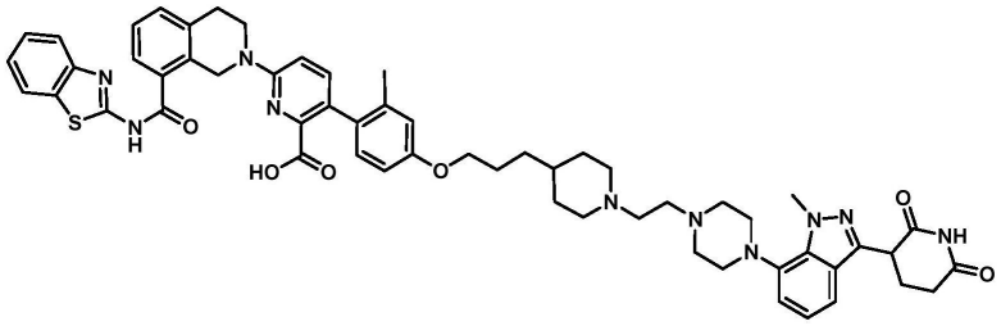
[3403] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-

((3R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,92.15μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(10.51mg,92.15μmol,6.82μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色胶状物的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(37.52mg,35.6μmol,38.8%产率,97.7%纯度)。

[3404] MS(ESI)m/z:1029.8$[M+H]^+$

[3405] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.87(d,J=2.0Hz,1H),12.73-12.39(m,1H),10.88(s,1H),9.90(s,1H),8.10-8.00(m,2H),7.79(d,J=7.6Hz,1H),7.67-7.59(m,2H),7.49-7.31(m,5H),7.16-7.06(m,2H),6.98(d,J=8.8Hz,1H),6.88(d,J=8.0Hz,1H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.35-4.28(m,1H),4.02(t,J=5.6Hz,2H),3.96-3.89(m,5H),3.76-3.61(m,2H),3.49(m,2H),3.08-2.88(m,4H),2.86-2.71(m,2H),2.69-2.56(m,4H),2.34-2.31(m,2H),2.20-2.13(m,1H),1.96-1.85(m,5H)

[3406] 实施例44.化合物190的制备:

[3407] 

[3408] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3409] 步骤A.4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3410] 向4-(3-溴丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.0g,6.53mmol,1.0当量)在CH_3CN(20mL)的溶液中添加K_2CO_3(2.71g,19.59mmol,3.0当量)和4-溴-3-甲基-苯酚(1.83g,9.80mmol,1.5当量)。将混合物在60℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.5g,粗品)。

[3411] MS(ESI)m/z:313.8$[M-100+H]^+$.

[3412] 步骤B.4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌啶的制备程序

[3413] 向4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.5g,6.06mmol,1.0当量)在HCl/EtOAc(15mL)的溶液中。将混合物在25℃处搅拌1小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈灰白色固体的化合物4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌啶(1.2g,3.4mmol,56.7%产率)。

[3414] 步骤C.4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶的制备程序

[3415] 向4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌啶(500mg,1.43mmol,1.0当量,HCl)在CH_3CN(5mL)的溶液中添加K_2CO_3(594.51mg,4.30mmol,3.0当量)和2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(282.57mg,1.43mmol,215.70μL,1.0当量)。将混合物在80℃处搅拌5小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～5% DCM/MeOH)纯化,得到呈白色固体的4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶(400mg,924.3μmol,64.4%产率,99%纯度)。

[3416] MS(ESI)m/z:430.0$[M+H]^+$.

[3417] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42(d,J=8.8Hz,1H),6.94(d,J=2.8Hz,1H),6.73-6.68(m,1H),4.55(t,J=5.2Hz,1H),3.91(t,J=6.4Hz,2H),3.62-3.52(m,2H),3.50-3.39(m,3H),2.85(d,J=11.2Hz,2H),2.36(d,J=5.2Hz,2H),2.29(s,3H),1.95(t,J=11.2Hz,2H),1.73-1.64(m,2H),1.60(d,J=11.6Hz,2H),1.36-1.25(m,2H),1.10(t,J=7.2Hz,8H)

[3418] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3419] 将4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶(300mg,700.28μmol,1.0当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(514.74mg,840.33μmol,1.2当量)和KF(1.5M,1.40mL,3.0当量)在二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;磺酸盐(51.00mg,70.03μmol,0.1当量)添加到混合物中。将所得混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～100%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(400mg,479.5μmol,68.4%产率)。

[3420] MS(ESI)m/z:834.2$[M+H]^+$.

[3421] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-4-(3-(1-(2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸的制备程序

[3422] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(200mg,239.79μmol,1当量)在HCOOH(1.5mL)中的溶液在105℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-4-(3-(1-(2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸(150mg,粗品)。

[3423] MS(ESI)m/z:704.4$[M+H]^+$

[3424] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

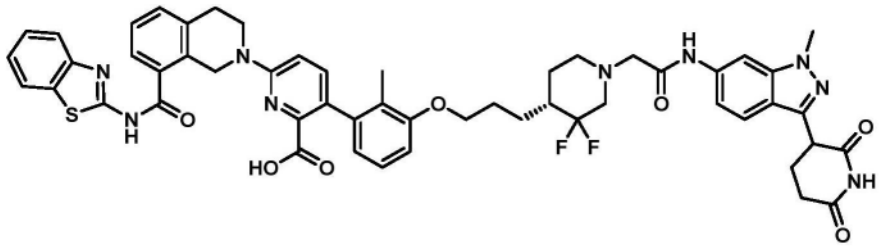
[3425] 在0℃处,向3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(93.05mg,255.74μmol,1.2当量,HCl)在DCM(3mL)的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(135.50mg,639.34μmol,3.0当量)和6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲

基-4-(3-(1-(2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸(150mg,213.11μmol,1.0当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时。然后将混合物在25℃处搅拌11小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(22.6mg,21.8μmol,10.2%产率,97.7%纯度)。

[3426] MS(ESI)m/z:1015.7$[M+H]^+$

[3427] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.88(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.61(d,J=7.2Hz,1H),7.48-7.30(m,6H),7.01(d,J=4.4Hz,2H),6.94(d,J=8.4Hz,1H),6.88(d,J=9.2Hz,1H),6.77(s,1H),6.71-6.66(m,1H),4.95(s,2H),4.36-4.30(m,1H),4.23(s,3H),3.94(s,2H),3.90-3.86(m,2H),2.99(s,6H),2.93-2.77(m,4H),2.70-2.53(m,8H),2.36-2.26(m,2H),2.17-2.10(m,2H),2.04(s,3H),1.69(d,J=6.8Hz,2H),1.66-1.56(m,2H),1.30(s,2H),1.25-1.20(m,1H),1.18-1.06(m,2H)

[3428] 实施例45.化合物193a的制备

[3429] 

[3430] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3431] 步骤A.(R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶的制备程序

[3432] 向(R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(500.00mg,1.12mmol,1当量)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,278.81μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。获得呈白色固体的化合物(R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶(350mg,粗品,HCl)。

[3433] 步骤B.(R)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[3434] 向(R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶(700.00mg,2.01mmol,1当量)在CH_3CN(10mL)的溶液中添加K_2CO_3(833.46mg,6.03mmol,3当量)和2-溴乙酸乙酯(302.13mg,1.81mmol,200.09μL,0.9当量)。将混合物在60℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1/0至2/1)纯化。获得呈白色固体的化合物(R)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸乙酯(600mg,1.3mmol,68.7%产率,100%纯度)。

[3435] MS(ESI)m/z:436.0$[M+H]^+$

[3436] 步骤C.(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3437] 向(R)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸乙酯(400mg,920.99μmol,1当量)在二噁烷(10mL)的溶液中添加[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(67.07mg,92.10μmol,0.2当量)、K_2CO_3(1M,2.76mL,3当量)和6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(564.15mg,920.99μmol,1当量)。将混合物在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至2/1)纯化。获得呈黄色固体的化合物(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(600mg,707.1μmol,76.8%产率,99%纯度)。

[3438] MS(ESI)m/z:840.3$[M+H]^+$

[3439] 步骤D.(R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸的制备程序

[3440] 向(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(600mg,714.30μmol,1当量)在THF(10mL)和H_2O(4mL)的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(51.32mg,2.14mmol,3当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。用1M HCl将pH调节至6。将残余物用H_2O(10mL)稀释并用(10mL×3)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈黄色固体的化合物(R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸(500mg,粗品)。

[3441] MS(ESI)m/z:812.8$[M+H]^+$

[3442] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3443] 向(R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸(100.00mg,123.16μmol,1当量)在DMF(2mL)的溶液中添加HATU(56.20mg,147.79μmol,1.2当量)、DIEA(47.75mg,369.48μmol,64.36μL,3当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.17mg,147.79μmol,1.2当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈棕色油状物的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,粗品)。

[3444] MS(ESI)m/z:527.2$[(M+2)/2]^+$

[3445] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙

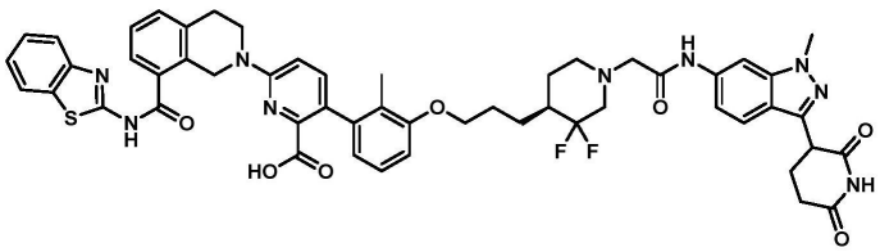
基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[3446] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120.00mg,114.05μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,118.42当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(28.9mg,28.3μmol,24.8%产率,97.7%纯度)。

[3447] MS(ESI)m/z:996.7$[M+H]^+$

[3448] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.87(d,J=5.2Hz,1H),12.74-12.23(m,1H),10.88(s,1H),10.04-9.85(m,1H),8.08-8.00(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.66-7.59(m,2H),7.50-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.14-7.06(m,2H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.89(d,J=8.4Hz,1H),6.64(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.32(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.99(s,2H),3.94-3.89(m,5H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.74-2.54(m,4H),2.33(d,J=2.0Hz,2H),2.26-2.06(m,2H),1.94(s,1H),1.92-1.66(m,9H),1.51-1.35(m,2H)

[3449] 实施例46.化合物193b的制备

[3450] 

[3451] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3452] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3453] 向(S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸(100mg,123.16μmol,1当量)在DMF(2mL)的溶液中添加HATU(56.20mg,147.79μmol,1.2当量)、DIEA(47.75mg,369.48μmol,64.36μL,3当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.17mg,147.79μmol,1.2当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将残余物用H_2O(10mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈黄色油状物的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧

基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,粗品)。

[3454] MS(ESI)m/z:527.1[(M+2)/2]$^+$

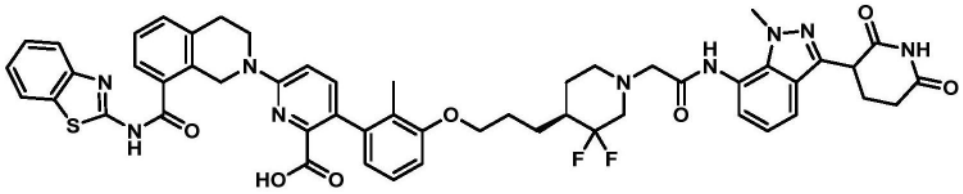
[3455] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[3456] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120.00mg,114.05μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,118.42当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(23.5mg,22.7μmol,19.8%产率,95.8%纯度)。

[3457] MS(ESI)m/z:996.7[M+H]$^+$

[3458] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.01-12.76(m,1H),12.69-12.32(m,1H),10.88(s,1H),10.04(d,J=12.0Hz,1H),8.06-8.00(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.67-7.59(m,2H),7.48-7.42(m,3H),7.40-7.31(m,2H),7.14-7.06(m,2H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.89(d,J=8.0Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.32(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.99(s,2H),3.92(s,5H),3.03(s,2H),2.67-2.60(m,4H),2.33(s,2H),2.23-2.10(m,2H),2.06-1.98(m,1H),1.90(s,9H),1.52-1.35(m,2H)

[3459] 实施例47.化合物197a的制备

[3460] 

[3461] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3462] 步骤A.(4E)-4-(3-苄氧基亚丙基)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3463] 在N_2气氛下,在-70℃处,向3,3-二氟-4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯(8g,34.01mmol,1当量)在THF(100mL)的混合物中添加NaHMDS(1M,44.21mL,1.3当量)。然后在N_2气氛下,在-70℃处,将3-苄氧基丙基(三苯基)鏻;溴化物(25.07g,51.01mmol,1.5当量)添加到混合物中。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌20小时。将反应混合物通过在0℃处添加NH_4Cl 100mL来淬灭。然后用H_2O 100mL稀释并用乙酸乙酯300mL(100mL×3)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液300mL(100mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化。获得呈白色油状物的化合物(4E)-4-(3-苄氧基亚丙基)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.6g,11.9mmol,35.0%产率,95.2%纯度)。

[3464] MS(ESI)m/z:268.3[M-100]$^+$

[3465] 步骤B.3,3-二氟-4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3466] 在N_2气氛下,向(4E)-4-(3-苄氧基亚丙基)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.6g,9.80mmol,1当量)在MeOH(50mL)的溶液中添加Pd/C(2g,19.60mmol,10%纯度,0.5当量)和$Pd(OH)_2$(2g,2.85mmol,20%纯度,0.5当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃处搅拌5小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以去除溶剂。获得呈白色油状物的化合物3,3-二氟-4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.1g,粗品)。

[3467] MS(ESI)m/z:180.4[M+H-100]$^+$

[3468] 步骤C.4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3469] 向3-溴-2-甲基-苯酚(1.41g,7.52mmol,1当量)在甲苯(50mL)的溶液中添加2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(2.72g,11.28mmol,1.5当量)和3,3-二氟-4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.1g,7.52mmol,1当量)。将悬浮液脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2下在120℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化。获得呈白色固体的化合物4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.1g,4.4mmol,58.5%产率,94%纯度)。

[3470] 步骤D.(S)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3471] 将4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈白色油状物的化合物(S)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,2.2mmol,47.1%产率,99%纯度)。

[3472] MS(ESI)m/z:348.3[M+H-100]$^+$

[3473] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.18-7.13(m,1H),7.09(t,J=2.4,8.0Hz,1H),6.97(d,J=8.0Hz,1H),4.13-3.95(m,4H),3.90(d,J=11.2Hz,1H),3.16-2.69(m,2H),2.23(d,J=2.4Hz,3H),1.99(d,J=3.2Hz,1H),1.85(d,J=8.4Hz,5H),1.39(d,J=2.4Hz,9H)

[3474] 步骤E.(S)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶的制备程序

[3475] 向(S)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,2.23mmol,1当量)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,557.61μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。获得呈白色固体的化合物(S)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶(700mg,粗品)。

[3476] 步骤F.(S)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[3477] 向(S)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶(700mg,2.01mmol,1当量)在CH_3CN(10mL)的溶液中添加K_2CO_3(833.46mg,6.03mmol,3当量)和2-溴乙酸乙酯(302.13mg,1.81mmol,200.09μL,0.9当量)。将混合物在60℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯,1/0至2/1)纯化。获得呈白色固体的化合物(S)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸乙酯(600mg,1.4mmol,68.7%产率)。

[3478] MS(ESI)m/z:436.0[M+H]$^+$

[3479] 步骤G.(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3480] 向(S)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸乙酯(400mg,920.99μmol,1当量)在二噁烷(10mL)的溶液中添加[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(67.07mg,92.10μmol,0.1当量)、K_2CO_3(1.5M,3760μL,3当量)和6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(564.15mg,920.99μmol,1当量)。将混合物在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯,10/1至2/1)纯化。获得呈黄色固体的化合物(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(670mg,789.6μmol,85.7%产率,99%纯度)。

[3481] MS(ESI)m/z:840.4$[M+H]^+$

[3482] 步骤H.(S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸的制备程序

[3483] 向(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(580mg,690.49μmol,1当量)在THF(10mL)和H_2O(4mL)的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(49.61mg,2.07mmol,3当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。用1M HCl将pH调节至6。将残余物用H_2O(10mL)稀释并用(10mL×3)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈黄色固体的化合物(S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸(430mg,粗品)。

[3484] MS(ESI)m/z:812.5$[M+H]^+$

[3485] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3486] 向(S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸(100mg,123.16μmol,1当量)在DMF(2mL)的溶液中添加HATU(56.20mg,147.80μmol,1.2当量)、DIEA(47.75mg,369.49μmol,64.36μL,3当量)和3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.17mg,147.80μmol,1.2当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将残余物用H_2O(10mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈棕色油状物的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,粗品)。

[3487] MS(ESI)m/z:527.0[M/2+H]$^+$

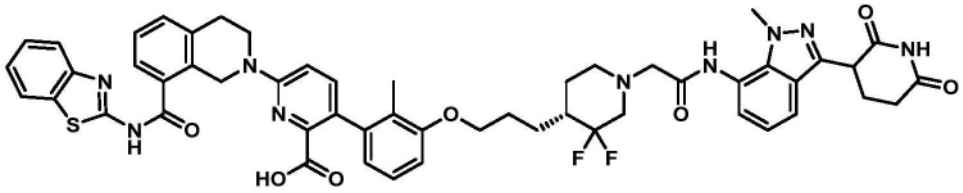
[3488] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[3489] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120.00mg,114.05μmol,1当量)在DCM(1.5mL)的溶液中添加TFA(2.31g,20.26mmol,1.5mL,177.64当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(29.1mg,28.9μmol,25.3%产率,99.0%纯度)。

[3490] MS(ESI)m/z:996.7[M+H]$^+$

[3491] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.90-12.80(m,1H),12.71-12.47(m,1H),10.90(s,1H),9.89-9.81(m,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=7.6Hz,1H),7.64-7.56(m,2H),7.49-7.43(m,3H),7.40-7.33(m,2H),7.28(d,J=7.2Hz,1H),7.09(q,J=7.6Hz,2H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.89(d,J=8.0Hz,1H),6.63(d,J=8.0Hz,1H),4.98(s,2H),4.37(dd,J=4.8,10.0Hz,1H),4.08(s,3H),3.99(s,2H),3.92(s,2H),3.03(s,2H),2.67(s,4H),2.33(d,J=2.0Hz,2H),2.23-2.08(m,2H),2.06-1.96(m,1H),1.96-1.75(m,9H),1.53-1.36(m,2H)

[3492] 实施例48.化合物197b的制备

[3493] 

[3494] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3495] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3496] 向(R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸(100.00mg,123.16μmol,1当量)在DMF(2mL)的溶液中添加HATU(56.20mg,147.80μmol,1.2当量)、DIEA(47.75mg,369.49μmol,64.36μL,3当量)和3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.17mg,147.80μmol,1.2当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将残余物用H_2O(10mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈棕色油状物的化合物6-(8-(苯并[d]

噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,粗品)。

[3497] MS(ESI)m/z:527.2[(M+2)/2]$^+$

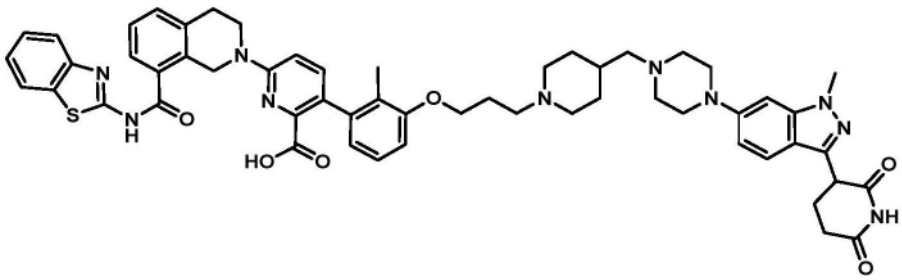
[3498] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[3499] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120.00mg,114.05μmol,1当量)在DCM(1.5mL)的溶液中添加TFA(2.31g,20.26mmol,1.5mL,177.64当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(27.7mg,27.2μmol,23.8%产率,97.8%纯度)。

[3500] MS(ESI)m/z:996.7[M+H]$^+$

[3501] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.87(d,J=5.2Hz,1H),12.74-12.23(m,1H),10.88(s,1H),10.04-9.85(m,1H),8.08-8.00(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.66-7.59(m,2H),7.50-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.14-7.06(m,2H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.89(d,J=8.4Hz,1H),6.64(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.32(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.99(s,2H),3.94-3.89(m,5H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.74-2.54(m,4H),2.33(d,J=2.0Hz,2H),2.26-2.06(m,2H),1.94(s,1H),1.92-1.66(m,9H),1.51-1.35(m,2H)

[3502] 实施例49.化合物200的制备:

[3503] 

[3504] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-

[3505] [[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[3506] 步骤A.哌啶-4-甲酸甲酯的制备程序

[3507] 将哌啶-1,4-二甲酸1-(叔丁)酯4-甲酯(10g,41.10mmol,1当量)在DCM(10mL)和HCl/二噁烷(4M,10mL,9.73e-1当量)中的溶液在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈白色固体的化合物哌啶-4-甲酸甲酯(7.7g,粗品)。

[3508] 步骤B.1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯的制备程序

[3509] 将3-溴-2-甲基-苯酚(2g,10.69mmol,1当量)、1,3-二溴丙烷(10.79g,53.47mmol,5.45mL,5当量)、Cs_2CO_3(10.45g,32.08mmol,3当量)和KI(177.51mg,1.07mmol,0.1当量)在CH_3CN(15mL)中的混合物在25℃处搅拌5小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～20%乙酸乙酯/石油)纯化。获得呈无色油状物的化合物1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯(2.2g,7.1mmol,66.8%产率)。

[3510] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.19-7.15(m,1H),7.10(t,J=8.0Hz,1H),6.99(d,J=8.0Hz,1H),4.09(t,J=5.6Hz,2H),3.69(t,J=6.4Hz,2H),2.34-2.18(m,6H)

[3511] 步骤C.1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-4-甲酸甲酯的制备程序

[3512] 在25℃处,向1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯(1.82g,5.91mmol,1当量)在CH_3CN(20mL)的溶液中添加哌啶-4-甲酸甲酯(1.17g,6.50mmol,1.1当量HCl)、K_2CO_3(2.45g,17.73mmol,3当量)和KI(98.09mg,590.89μmol,0.1当量)。将反应混合物在60℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～100%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈无色油状物的化合物1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-4-甲酸甲酯(1.9g,5.0mmol,85.1%产率,98%纯度)。

[3513] MS(ESI)m/z:370.2$[M+H]^+$.

[3514] 步骤D.[1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-哌啶基]甲醇的制备程序

[3515] 在0℃处,向1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-4-甲酸甲酯(1.9g,5.13mmol,1当量)在THF(20mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(214.23mg,5.64mmol,1.1当量)。将反应混合物在0℃处搅拌1小时。将反应混合物用$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(20mg)淬灭并缓慢温热至20℃。将混合物过滤并用DCM(50mL)洗涤。然后将有机层在减压下浓缩,得到呈无色油状物的[1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-哌啶基]甲醇(1.55g,粗品)。

[3516] MS(ESI)m/z:342.2$[M+H]^+$.

[3517] 步骤E.1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-4-甲醛的制备程序

[3518] 在N_2气氛下,在-70℃处,将DMSO(1.23g,15.78mmol,1.23mL,4当量)在DCM(10mL)中的溶液滴加到草酰氯(1.00g,7.89mmol,690.54μL,2当量)在DCM(1mL)的溶液中。将混合物在-70℃处搅拌30分钟。之后,在-70℃处滴加[1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-哌啶基]甲醇(1.35g,3.94mmol,1当量)的DCM(1mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌30分钟。然后将TEA(2.39g,23.67mmol,3.29mL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化。获得呈黄色油状物的化合物1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-4-甲醛(1.4g,粗品)。

[3519] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=9.68-9.63(m,1H),7.13(d,J=8.0Hz,1H),6.98(t,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=8.0Hz,1H),4.01-3.97(m,2H),2.91-2.81(m,2H),2.56-2.51(m,2H),2.30(s,3H),2.28-2.22(m,1H),2.17-2.09(m,2H),2.03-1.95(m,2H),1.94-1.87(m,2H),1.76-1.64(m,2H)

[3520] 步骤F.3-[6-[4-[[1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[3521] 在25℃处,向1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-4-甲醛(200mg,587.80μ

mol,1当量)在DCM(2mL)的溶液中添加3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(106.93mg,293.90μmol,0.5当量,HCl)和AcOH(3.53mg,58.78μmol,0.1当量)。将混合物在25℃处搅拌18小时。在25℃处,将$NaBH(OAc)_3$(373.73mg,1.76mmol,3当量)添加到混合物中。将反应混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=20:1)纯化。获得呈黄色油状物的化合物3-[6-[4-[[1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(100mg,135.0μmol,22.9%产率,88%纯度)。

[3522] MS(ESI)m/z:653.0$[M+H]^+$.

[3523] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3524] 将3-[6-[4-[[1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(100mg,153.46μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(122.20mg,199.50μmol,1.3当量)、KF(26.75mg,460.38μmol,10.79μL,3当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(11.18mg,15.35μmol,0.1当量)溶于微波管中的二噁烷(1mL)和H_2O(0.1mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化。获得呈黄色油状物的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(40mg,34.5μmol,22.5%产率,91.2%纯度)。

[3525] MS(ESI)m/z:1057.4$[M+H]^+$.

[3526] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

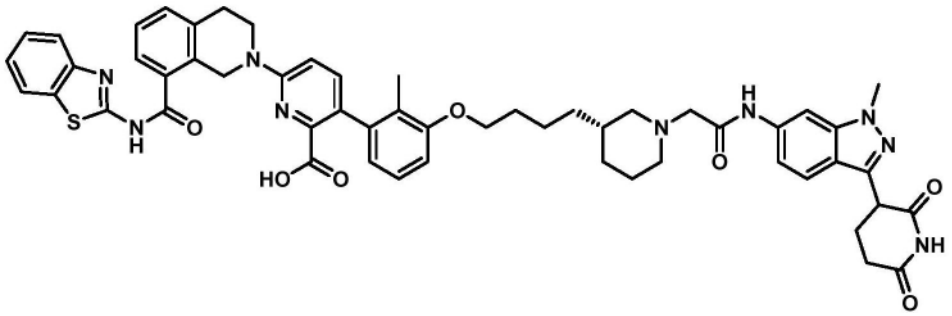
[3527] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(40mg,37.83μmol,1当量)在DCM(0.5mL)和TFA(0.5mL)中的溶液在25℃处搅拌18小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈粉红色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(21.1mg,20.9μmol,55.4%产率,99.3%纯度)。

[3528] MS(ESI)m/z:1001.4$[M+H]^+$.

[3529] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.85(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=8.0Hz,1H),7.52-7.31(m,6H),7.14-7.06(m,1H),6.96(d,J=8.4Hz,1H),6.93-6.86(m,2H),6.83(s,1H),6.65(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.25(dd,J=4.8,8.8Hz,1H),4.04-3.99(m,2H),3.93-3.86(m,5H),3.22-3.20(m,4H),3.04-2.99(m,

4H),2.90-2.81(m,4H),2.67(s,1H),2.63-2.58(m,2H),2.33-2.28(m,2H),2.23-2.19(m,2H),2.18-2.11(m,2H),2.06-1.97(m,3H),1.91(s,3H),1.80(d,J＝12.8Hz,2H),1.69(d,J＝3.2Hz,1H),1.29-1.17(m,2H)

[3530] 实施例50.化合物202a的制备

[3531] 

[3532] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[3533] 步骤A.(3S)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3534] 将(3S)-3-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4g,18.58mmol,1当量)和DMP(8.67g,20.44mmol,6.33mL,1.1当量)在DCM(50mL)中的混合物在N_2气氛下在20℃处搅拌1小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝50/1至3/1)纯化,得到呈无色油状物的(3S)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3g,14.0mmol,75.7%产率)。

[3535] ^{1}H NMR ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝9.59(s,1H),3.72(d,J＝8.0Hz,1H),3.43(s,1H),3.14-3.01(m,1H),2.49-2.41(m,1H),1.89-1.80(m,1H),1.65-1.48(m,2H),1.39(s,11H)

[3536] 步骤B.(3R)-3-[(E)-4-苄氧基丁-1-烯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3537] 将3-苄氧基丙基(三苯基)鏻;溴化物(3.46g,7.03mmol,1当量)在THF(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,并冷却至-70℃。在-70℃处滴加LiHMDS(1M,10.55mL,1.5当量)。在-70℃处搅拌1小时后,在-70℃处滴加(3S)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.5g,7.03mmol,1当量)的THF(3mL)溶液。将混合物在-70℃处搅拌1小时,并通过在0℃处滴加饱和NH_4Cl溶液20mL来淬灭。将所得混合物用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯200/1至10/1)纯化,得到呈无色油状物的(3R)-3-[(E)-4-苄氧基丁-1-烯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.8g,4.6mmol,65.9%产率,89%纯度)。

[3538] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.39-7.18(m,5H),5.48-5.36(m,1H),5.28-5.18(m,1H),4.46(s,2H),3.84-3.64(m,2H),3.44(t,J＝6.8Hz,2H),2.72(s,1H),2.63-2.51(m,1H),2.41-2.25(m,3H),1.66(d,J＝12.4Hz,1H),1.60-1.51(m,1H),1.38(s,10H),1.28-1.17(m,1H)

[3539] 步骤C.(3S)-3-(4-羟丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3540] 将(3R)-3-[(E)-4-苄氧基丁-1-烯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.8g,5.21mmol,1当量)、Pd/C(0.1g,521.02μmol,10%纯度,0.1当量)和$Pd(OH)_2$(0.1g,71.21μmol、10%纯度,

0.01.37当量)在MeOH(200mL)中的混合物脱气并用H_2(15Psi)吹扫三次,然后将混合物在H_2(15Psi)气氛下在20℃处搅拌16小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈灰色油状物的粗品(3S)-3-(4-羟丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.3g,4.0mmol,77.5%产率,80%纯度)。

[3541] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=3.72(s,2H),3.38(q,J=6.0Hz,1H),2.84-2.70(m,1H),2.50(s,1H),1.74(d,J=10.4Hz,1H),1.62-1.50(m,1H),1.38(s,11H),1.34-1.11(m,7H),1.08(d,J=7.6Hz,1H),0.87(t,J=6.4Hz,1H)

[3542] 步骤D.(3S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3543] 将3-溴-2-甲基-苯酚(399.69mg,2.14mmol,1.1当量)、(3S)-3-(4-羟丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.5g,1.94mmol,1当量)在甲苯(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后滴加2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(515.78mg,2.14mmol,2.14mL,1.1当量)。将混合物在N_2气氛下在110℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~25%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的(3S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.5g,1.1mmol,55.5%产率,92%纯度)。

[3544] MS(ESI)m/z:326.2[M-100+H]$^+$

[3545] 步骤E.(3S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶的制备程序

[3546] 向(3S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.5g,1.17mmol,1当量)在HCl/二噁烷(5mL)的溶液中,在20℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将粗产物在20℃处用石油醚/乙酸乙酯=5:1(2mL)研磨30分钟,得到呈白色固体的(3S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(0.3g,919.4μmol,78.4%产率)。

[3547] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.81-8.58(m,1H),8.52-8.30(m,1H),7.19-7.14(m,1H),7.13-7.07(m,1H),6.97(d,J=7.6Hz,1H),3.99(br t,J=6.4Hz,2H),2.83-2.68(m,2H),2.24(s,3H),1.82-1.71(m,4H),1.63-1.55(m,1H),1.50-1.41(m,2H),1.35-1.22(m,5H),1.18-1.05(m,1H)

[3548] 步骤F.2-[(3S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[3549] 向2-溴乙酸乙酯(91.16mg,545.86μmol,60.37μL,0.9当量)和(3S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(220mg,606.51μmol,1当量,HCl)在CH_3CN(2mL)的溶液中添加K_2CO_3(251.47mg,1.82mmol,3当量)。将混合物在60℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~25%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈淡黄色油状物的2-[(3S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(0.18g,436.5μmol,71.9%产率)。

[3550] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.06(d,J=8.0Hz,1H),6.91(t,J=8.0Hz,1H),6.68(d,J=8.0Hz,1H),4.11(q,J=7.2Hz,2H),3.86(t,J=6.4Hz,2H),3.12(s,2H),2.85-2.77(m,2H),2.23(s,3H),2.08-1.99(m,1H),1.73-1.67(m,3H),1.63-1.55(m,3H),1.48-1.36(m,2H),1.23-1.18(m,5H),0.84-0.75(m,2H)

[3551] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3552] 将2-[(3S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(0.18g,

436.51μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(267.38mg,436.51μmol,1当量)、K_3PO_4(1.5M,873.02μL,3当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(31.79mg,43.65μmol,0.1当量)在二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-3-哌啶基]丁氧]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(0.24g,228.8μmol,52.4%产率,78%纯度)。

[3553] MS(ESI)m/z:381.7[(M-56)/2+H]$^+$

[3554] 步骤H.2-[(3S)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[3555] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(0.24g,228.84μmol,78%纯度,1当量)。在THF(1mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(1.5M,762.81μL,5当量)。将混合物在20℃处搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩,调节至pH<7,并过滤,得到呈棕色固体的粗品2-[(3S)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(0.16g,202.5μmol,88.5%产率)。

[3556] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.32-12.25(m,1H),8.01(d,J=7.6Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.49-7.40(m,3H),7.40-7.31(m,2H),7.14-7.06(m,1H),6.93(dd,J=8.4,12.4Hz,2H),6.57(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),3.97(t,J=6.0Hz,2H),3.87(t,J=6.0Hz,2H),3.18(s,2H),3.15(d,J=2.0Hz,2H),3.03(t,J=6.0Hz,2H),2.24(t,J=11.2Hz,1H),1.87(s,3H),1.76-1.56(m,7H),1.50-1.37(m,2H),1.29-1.18(m,3H),1.00(s,9H),0.95-0.88(m,1H)

[3557] 步骤I.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3558] 向2-[(3S)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(0.05g,63.29μmol,1当量)在DMF(0.5mL)的溶液中添加HATU(28.88mg,75.95μmol,1.2当量)、TEA(19.21mg,189.88μmol,26.43μL,3当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(16.35mg,63.29μmol,1当量)。将混合物在40℃处搅拌0.5小时。将溶液倒入水(2mL)中,然后过滤,得到呈白色固体的粗品6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(60mg,58.4μmol,92.0%产率)。

[3559] MS(ESI)m/z:516.1[M/2+H]$^+$

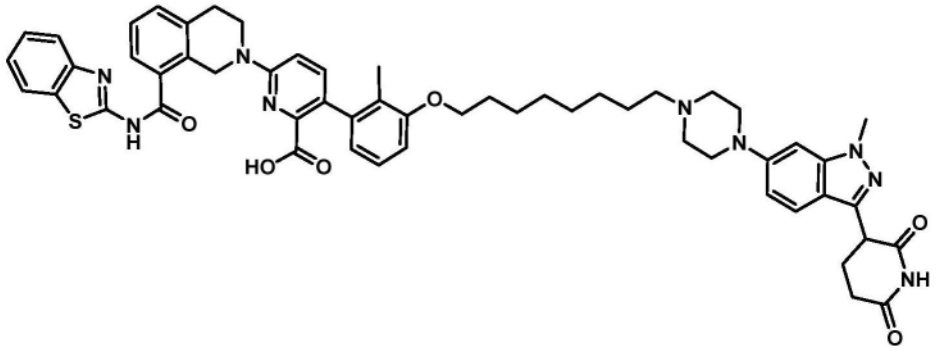
[3560] 步骤J.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[3561] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(0.06g,58.24μmol,1当量)在TFA(0.3mL)的溶液中添加DCM(0.5mL)。将混合物在20℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(21.5mg,21.4μmol,36.8%产率,96.9%纯度)。

[3562] MS(ESI)m/z:975.0$[M+H]^+$

[3563] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.09-12.58(m,1H),10.88(s,1H),10.03-9.69(m,1H),8.07-8.00(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.67-7.57(m,2H),7.50-7.32(m,5H),7.23-7.17(m,1H),7.07(t,J=8.0Hz,1H),6.99-6.93(m,1H),6.85(d,J=8.4Hz,1H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.32(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.00-3.85(m,7H),3.19-3.12(m,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.90-2.77(m,2H),2.67-2.59(m,2H),2.38-2.30(m,1H),2.21-2.07(m,2H),1.95-1.83(m,4H),1.78-1.68(m,3H),1.67-1.56(m,3H),1.52-1.42(m,2H),1.32-1.20(m,2H),0.96-0.82(m,1H)

[3564] 实施例51.化合物205的制备:

[3565] 

[3566] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[3567] 步骤A.8-(3-溴-2-甲基-苯氧基)辛酸乙酯的制备程序

[3568] 将3-溴-2-甲基-苯酚(2g,10.69mmol,1当量)、8-溴辛酸乙酯(3.22g,12.83mmol,1.2当量)、K_2CO_3(2.96g,21.39mmol,2当量)在CH_3CN(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~8%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色物的8-(3-溴-2-甲基-苯氧基)辛酸乙酯(3.5g,9.8mmol,91.6%产率)。

[3569] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.13-7.06(m,2H),6.95-6.93(m,1H),4.06-4.01(m,2H),3.96(s,2H),2.23(s,3H),1.71(s,2H),1.52(s,2H),1.41(s,2H),1.37-1.21(m,6H),

1.18-1.15(m,3H)。

[3570] 步骤B.8-(3-溴-2-甲基-苯氧基)辛-1-醇的制备程序

[3571] 向8-(3-溴-2-甲基-苯氧基)辛酸乙酯(3.5g,9.80mmol,1当量)在THF(30mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(557.71mg,14.69mmol,1.5当量)。将混合物在0℃处搅拌2小时。将反应混合物通过添加H_2O(0.64mL)、15% NaOH(0.64mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯30mL(10mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的化合物8-(3-溴-2-甲基-苯氧基)辛-1-醇(2.8g,粗品)。

[3572] 步骤C.8-(3-溴-2-甲基-苯氧基)辛醛的制备程序

[3573] 在N_2气氛下,在-70℃处,向DMSO(2.78g,35.53mmol,2.78mL,4当量)的DCM(60mL)溶液中添加$(COCl)_2$(2.25g,17.76mmol,1.55mL,2当量)在DCM(60mL)中的溶液。将混合物在-70℃处搅拌1小时。之后,在-70℃处滴加8-(3-溴-2-甲基-苯氧基)辛-1-醇(2.8g,8.88mmol,1当量)的DCM(60mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌1小时。然后将TEA(5.39g,53.29mmol,7.42mL,6当量)添加溶液中。将溶液在N_2气氛下在-70℃处搅拌1.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的8-(3-溴-2-甲基-苯氧基)辛醛(2.3g,7.3mmol,82.6%产率)。

[3574] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.66(d,J=1.6Hz,1H),7.16-7.07(m,2H),6.96(d,J=8.0Hz,1H),3.99-3.94(m,2H),2.51(d,J=1.6Hz,2H),2.23(s,3H),1.46-1.16(m,12H)。

[3575] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-yl]-3-[2-甲基-3-(8-氧代辛氧基)苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3576] 将8-(3-溴-2-甲基-苯氧基)辛醛(200mg,638.51μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(391.12mg,638.51μmol,1当量)、Ad2nBuP Pd G3(cataCXium® A Pd G3)(93.00mg,127.70μmol,0.2当量)、K_2CO_3(1.5M,638.51μL,1.5当量)在1,4-二噁烷(6mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-(8-氧代辛氧基)苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(65mg,90.4μmol,14.1%产率)。

[3577] MS(ESI)m/z:719.8$[M+H]^+$

[3578] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3579] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-(8-氧代辛氧基)苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(65mg,90.42μmol,1当量)、3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35.52mg,108.50μmol,1.2当量)、$NaBH(OAc)_3$(57.49mg,271.25μmol,3当量)、4A MS(10mg,1.00当量)和AcOH(5.43mg,90.42μmol,5.18μL,1当量)在DCM(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲

基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(80mg,粗品)。

[3580] MS(ESI)m/z:1030.9[M+H]$^+$

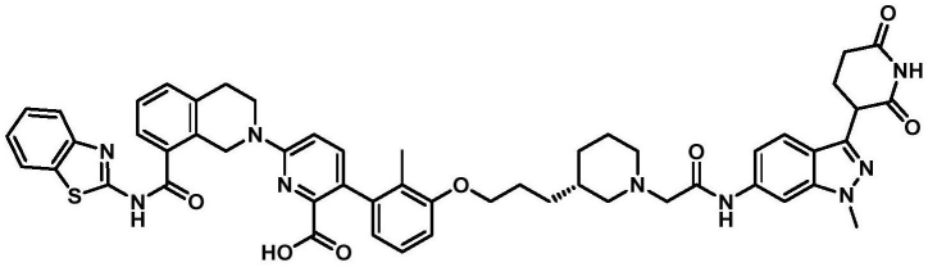
[3581] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[3582] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(80mg,77.65μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)的溶液中。将混合物在40℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(27.8mg,27.3μmol,35.2%产率,95.8%纯度)。

[3583] MS(ESI)m/z:974.5[M+H]$^+$

[3584] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.85(s,1H),8.14(s,1H),8.04(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=6.8Hz,1H),7.50-7.48(m,2H),7.44-7.41(m,2H),7.36(d,J=8.4Hz,2H),7.11-7.07(m,1H),6.95-6.83(m,5H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98-4.96(m,2H),4.27-4.24(m,1H),3.98-3.95(m,2H),3.90-3.88(m,5H),3.24-3.21(m,6H),3.01-2.98(m,2H),2.62-2.59(m,6H),2.31-2.26(m,1H),2.19-2.13(m,1H),1.90(s,3H),1.77-1.73(m,2H),1.48-1.44(m,4H),1.36-1.29(m,6H)。

[3585] 实施例52.化合物207a的制备

[3586] 

[3587] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3588] 步骤A.(R)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3589] 在0℃处,向(3R)-3-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(10g,46.45mmol,1当量)在DCM(10mL)的溶液中添加DMP(19.70g,46.45mmol,14.38mL,1当量)。将反应混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌2小时。将反应混合物用$Na_2S_2O_3$(10mL)稀释并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的(R)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(9.29g,粗品)。

[3590] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.59(s,1H),3.82-3.65(m,1H),3.55-3.35(m,2H),3.12-3.02(m,1H),2.49-2.41(m,1H),1.89-1.81(m,1H),1.64-1.51(m,2H),1.39(s,10H)

[3591] 步骤B.(S,E)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备步骤

[3592] 在N_2下,在0℃处,向2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(19.53g,87.12mmol,17.28mL,2当量)在THF(100mL)的溶液中分批添加NaH(2.30g,57.50mmol,60%纯度,1.32当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时。将(R)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(9.29g,43.56mmol,1当量)添加到混合物中,然后将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物通过在0℃处添加NH_4Cl(50mL)来淬灭,并用乙酸乙酯(150mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水100mL(100mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1/0至20/1)纯化,得到呈无色油状物的(S,E)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.7g,22.1mmol,50.8%产率,93.7%纯度)。

[3593] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=6.85(dd,J=6.8,16.0Hz,1H),5.87(d,J=16.0Hz,1H),4.20(q,J=7.2Hz,2H),3.95-3.86(m,1H),2.96-2.61(m,2H),2.46-2.28(m,1H),1.93-1.85(m,1H),1.74-1.57(m,2H),1.56-1.49(m,1H),1.47(s,9H),1.44-1.34(m,1H),1.30(t,J=7.2Hz,3H)

[3594] 步骤C.(S)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序在N_2下,向(S,E)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯)(2g,7.06mmol,1当量)在EtOH(20mL)的溶液中添加PtO_2(160.27mg,705.81μmol,0.1当量)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃处搅拌24小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的(S)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.8g,粗品)。

[3595] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=4.18-4.09(m,2H),3.96-3.88(m,1H),2.85-2.74(m,1H),2.51(t,J=11.6Hz,1H),2.34(t,J=7.6Hz,2H),1.87-1.78(m,1H),1.67-1.59(m,2H),1.59-1.49(m,2H),1.46(s,9H),1.45-1.38(m,1H),1.26(t,J=7.1Hz,3H),1.15-1.04(m,1H)。

[3596] SFC:柱:Chiralpak IC-3 50×4.6mm I.D,3um,流动相:A相为CO_2,并且B相为MeOH(0.05% DEA);梯度洗脱:B/A,5%至40%,流速:3mL/min;检测器:PDA;柱温:35℃;背压:100巴

[3597] 步骤D.(S)-3-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3598] 在N_2下,在0℃处,向(S)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.8g,9.81mmol,1当量)在THF(30mL)的溶液中滴加$LiAlH_4$(372.39mg,9.81mmol,1当量)。将反应混合物在N_2下在0℃处搅拌2小时。将反应混合物用$Na_2SO_4\cdot 10H_2O$(100mg)淬灭并缓慢温热至20℃。将混合物过滤,并且将滤饼用DCM(50mL)洗涤。然后将有机层在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的(S)-3-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g,7.5mmol,76.8%产率,83.4%纯度)。

[3599] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.51-4.23(m,1H),3.86-3.63(m,2H),3.46-3.34(m,3H),2.80-2.71(m,1H),1.78-1.70(m,1H),1.60-1.52(m,1H),1.46-1.40(m,2H),1.38(s,9H),1.35-1.24(m,2H),1.22-1.12(m,2H),1.08-0.99(m,1H)

[3600] 步骤E.(S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3601] 在25℃处,向(S)-3-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g,9.04mmol,1当量)在甲

苯(25mL)的溶液中添加3-溴-2-甲基苯酚(1.69g,9.04mmol,1当量)和2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(2.62g,10.85mmol,1.2当量)。将反应混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌16小时。将混合物过滤,并且将滤饼用DCM(50mL)洗涤。然后将有机层在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1/0至20/1)纯化,得到呈无色油状物的(S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.1g,6.1mmol,68.0%产率,80%纯度)。

[3602] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.75(d,J=8.0Hz,1H),4.03-3.89(m,4H),2.83-2.75(m,1H),2.55-2.45(m,1H),2.31(s,3H),1.92-1.80(m,3H),1.70-1.62(m,1H),1.55-1.48(m,1H),1.47(s,9H),1.45-1.32(m,3H),1.17-1.05(m,1H)

[3603] 步骤F.(S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶的制备程序

[3604] 在25℃处,向(S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.17g,6.15mmol,80%纯度,1当量)在DCM(10mL)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,15mL,9.76当量)。将反应混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤,得到呈黄色固体的(S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(2.24g,粗品)。

[3605] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.14-7.10(m,1H),7.03(t,J=8.0Hz,1H),6.89(d,J=8.0Hz,1H),4.00(t,J=6.4Hz,2H),3.41-3.32(m,2H),2.95-2.86(m,1H),2.66(t,J=12.0Hz,1H),2.29(s,3H),2.04-1.67(m,6H),1.57-1.46(m,2H),1.33-1.19(m,1H)

[3606] 步骤G.(S)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[3607] 在25℃处,向(S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(2.2g,6.31mmol,1当量,HCl)在CH_3CN(20mL)的溶液中添加2-溴乙酸乙酯(948.26mg,5.68mmol,627.98μL,0.9当量)和K_2CO_3(2.62g,18.93mmol,3当量)。将反应混合物在60℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～2% MeOH/DCM)纯化,得到呈无色油状物的(S)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(1.9g,4.7mmol,75.6%产率)。

[3608] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.75(d,J=8.0Hz,1H),4.19(q,J=7.2Hz,2H),3.93(t,J=6.4Hz,2H),3.21(s,2H),2.95-2.86(m,2H),2.31(s,3H),2.18-2.08(m,1H),1.90-1.76(m,4H),1.75-1.65(m,3H),1.44-1.32(m,2H),1.31-1.26(m,3H),0.98-0.84(m,1H)

[3609] 步骤H.(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3610] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(600mg,979.52μmol,1当量)、(S)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(390.18mg,979.52μmol,1当量)、KF(1.5M,1.96mL,3当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸(71.34mg,97.95μmol,0.1当量)溶于微波管中的二噁烷(6mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热60分钟。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通

过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(476mg,558.2μmol,57.0%产率,94.3%纯度)。

[3611] MS(ESI)m/z:804.8[M+H]$^+$.

[3612] 步骤I.(S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸的制备程序

[3613] 在25℃处,向(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(476mg,592.04μmol,1当量)在THF(5mL)和H_2O(0.5mL)的溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(74.53mg,1.78mmol,3当量)。将反应混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的(S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(580mg,粗品)。

[3614] MS(ESI)m/z:776.8[M+H]$^+$.

[3615] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3616] 在25℃处,向(S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(150mg,193.31μmol,1当量)在DMF(1.5mL)的溶液中添加3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(49.93mg,193.31μmol,1当量)、HATU(80.85mg,212.64μmol,1.1当量)和DIPEA(74.95mg,579.93μmol,101.01μL,3当量)。将反应混合物在25℃处搅拌16小时。将混合物用水研磨并过滤,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(140mg,112.3μmol,58.0%产率,81.5%纯度)。

[3617] MS(ESI)m/z:1016.8[M+H]$^+$.

[3618] 步骤K.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

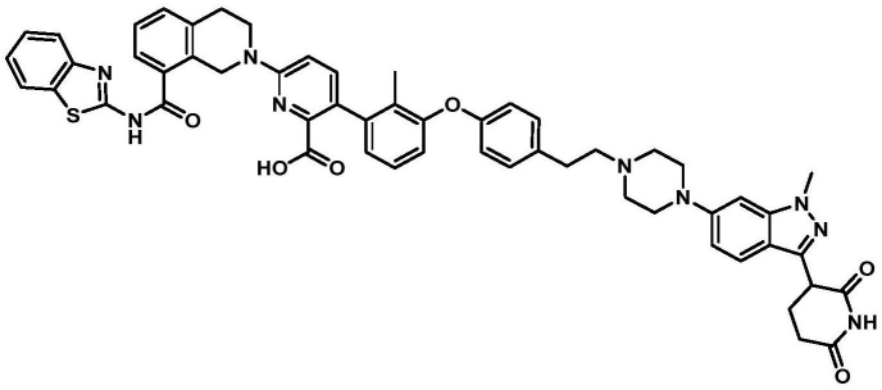
[3619] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(140mg,112.28μmol,81.5%纯度,1当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡

啶甲酸(41.0mg,41.5μmol,37.0%产率,97.1%纯度)。

[3620] MS(ESI)m/z:960.7[M+H]$^+$.

[3621] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),9.85(s,1H),8.06-8.00(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.58(m,2H),7.49-7.32(m,5H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),7.09-7.04(m,1H),6.94(d,J=8.8Hz,1H),6.85(d,J=8.4Hz,1H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.31(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.97-3.91(m,3H),3.90(s,4H),3.20-3.06(m,4H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.90-2.77(m,2H),2.69-2.59(m,2H),2.38-2.28(m,1H),2.20-2.09(m,2H),1.90(s,1H),1.88(s,3H),1.81-1.72(m,3H),1.66-1.58(m,2H),1.37(d,J=6.4Hz,2H)

[3622] 实施例53.化合物208的制备:

[3623] 

[3624] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[3625] 步骤A.2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]乙酸甲酯的制备程序

[3626] 将2-(4-羟苯基)乙酸甲酯(1.7g,10.23mmol,1当量)、1,3-二溴-2-甲基-苯(7.67g,30.69mmol,3当量)、CuI(974.18mg,5.12mmol,0.5当量)、碳酸铯(4.00g,12.28mmol,1.2当量)和2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(471.30mg,2.56mmol,526.59μL,0.25当量)在NMP(20mL)中的混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~3%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]乙酸甲酯(3g,8.9mmol,87.4%产率)。

[3627] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.44(d,J=8.0Hz,1H),7.26(d,J=8.8Hz,2H),7.17(t,J=8.0Hz,1H),6.91(d,J=8.4Hz,1H),6.88(d,J=8.4Hz,2H),3.65(s,2H),3.61(s,3H),2.26(s,3H)

[3628] 步骤B.2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]乙醇的制备程序

[3629] 向2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]乙酸甲酯(1g,2.98mmol,1当量)在THF(10mL)中的溶液用N_2吹扫三次,并在N_2下在0℃处分批添加$LiAlH_4$(90.59mg,2.39mmol,0.8当量)。将混合物在N_2下在0℃处搅拌0.5小时。将反应混合物用$Na_2SO_4\cdot 10H_2O$(100mg)淬灭并缓慢温热至20℃。将混合物过滤并用DCM(10mL)洗涤。然后将有机层在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色油状物的2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]乙醇(760mg,2.4mmol,82.9%产率)。

[3630] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.41(dd,J=0.8,8.0Hz,1H),7.22-7.19(m,2H),

7.17-7.12(m,1H),6.87-6.82(m,3H),4.64-4.61(m,1H),3.61-3.57(m,2H),2.72-2.67(m,2H),2.26(s,3H)

[3631] 步骤C.2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]乙醛的制备程序

[3632] 在冰浴中,向2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]乙醇(760mg,2.47mmol,1当量)在DCM(7.6mL)的溶液中添加DMP(1.26g,2.97mmol,919.16μL,1.2当量)。将混合物在0℃处搅拌2小时。将反应混合物通过在0℃处添加$Na_2S_2O_3$(5mL)来淬灭,并用DCM(5mL)萃取,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]乙醛(700mg,粗品)。

[3633] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.69-9.66(m,1H),7.98(dd,J=1.2,8.0Hz,1H),7.70(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.44(dd,J=0.8,8.0Hz,1H),7.25-7.22(m,2H),6.92-6.89(m,2H),3.77-3.71(m,2H),1.91(s,3H)

[3634] 步骤D.2-[[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]甲基]-1,3-二氧戊环的制备程序

[3635] 向2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]乙醛(600mg,1.97mmol,1当量)和乙二醇(1.85g,29.81mmol,1.67mL,15.16当量)在甲苯(50mL)的溶液中添加TsOH(67.71mg,393.23μmol,0.2当量)。将混合物在140℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物2-[[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]甲基]-1,3-二氧戊环(680mg,粗品)。

[3636] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42(dd,J=0.8,8.0Hz,1H),7.26-7.22(m,2H),7.15(t,J=8.0Hz,1H),6.90-6.85(m,2H),6.85-6.83(m,1H),4.96-4.92(m,1H),3.89-3.85(m,2H),3.77-3.73(m,2H),2.84(d,J=5.2Hz,2H),2.26(s,3H)

[3637] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-(1,3-二氧戊环-2-基甲基)苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3638] 将2-[[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]甲基]-1,3-二氧戊环(680mg,1.95mmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.19g,1.95mmol,1当量)、KF(1.5M,3.89mL,3当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸(283.62mg,389.44μmol,0.2当量)溶于微波管中的二噁烷(6.8mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-(1,3-二氧戊环-2-基甲基)苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(650mg,800.8μmol,41.1%产率,93%纯度)。

[3639] MS(ESI)m/z:755.5$[M+H]^+$.

[3640] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.86(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.52(d,J=8.8Hz,1H),7.49-7.43(m,2H),7.36(d,J=7.6,12.4Hz,2H),7.24-7.16(m,3H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.89-6.79(m,4H),4.99(s,2H),4.93(t,J=5.2Hz,1H),3.90-3.84(m,4H),3.80-3.72(m,2H),3.04(t,J=6.0Hz,2H),2.83(d,J=4.8Hz,2H),1.90(s,3H),1.06(d,J=2.0Hz,9H)

[3641] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(2-氧代乙基)苯氧基]苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[3642] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-

[4-(1,3-二氧戊环-2-基甲基)苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200mg,264.94μmol,1当量)在HCOOH(3mL)中的溶液在100℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(2-氧代乙基)苯氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(180mg,237.5μmol,89.6%产率,86.4%纯度)。

[3643] MS(ESI)m/z:655.5[M+H]$^+$.

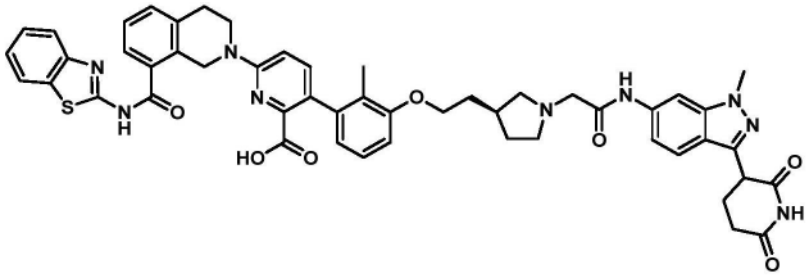
[3644] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[3645] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(2-氧代乙基)苯氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(50mg,76.37μmol,1当量)和3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(75.00mg,229.10μmol,3当量)在EtOH(1mL)和THF(1mL)的溶液中添加AcOH(458.58μg,7.64μmol,4.37e-1μL,0.1当量)。将混合物在25℃处搅拌15.5小时。然后添加$NaBH_3CN$(14.40mg,229.10μmol,3当量)。将混合物在25℃处搅拌0.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(14.4mg,14.0μmol,36.6%产率,93.7%纯度)。

[3646] MS(ESI)m/z:967.1[M+H]$^+$.

[3647] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.85(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.53-7.48(m,2H),7.48-7.43(m,2H),7.39-7.33(m,2H),7.22(d,J=8.4Hz,2H),7.17(t,J=7.6Hz,1H),7.00(d,J=8.8Hz,1H),6.94-6.91(m,1H),6.89(d,J=7.2Hz,2H),6.85-6.81(m,3H),5.00(s,2H),4.26(dd,J=5.2,9.2Hz,1H),3.92(t,J=6.0Hz,2H),3.89(s,3H),3.24(s,4H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.79-2.74(m,2H),2.66(s,4H),2.63-2.58(m,4H),2.35-2.25(m,1H),2.20-2.11(m,1H),1.90(s,3H)

[3648] 实施例54.化合物219a的制备

[3649] 

[3650] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[3651] 步骤A.(3S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3652] 将3-溴-2-甲基-苯酚(1.30g,6.97mmol,1当量)、(3S)-3-(2-羟乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g,6.97mmol,1当量)、2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(2.52g,10.45mmol,1.5当

量)在甲苯(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌6小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(3S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.3g,6.1mmol,88.8%产率)。

[3653] 步骤B.(3S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯烷的制备程序

[3654] 将(3S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.38g,6.19mmol,1当量)在HCl/EtOAc(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。获得呈白色固体的化合物(3S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯烷(1.6g,4.9mmol,80.5%产率)。

[3655] 步骤C.2-[(3S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯烷-1-基]乙酸乙酯的制备程序

[3656] 将(3S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯烷(1.6g,5.63mmol,1当量)、2-溴乙酸乙酯(940.22mg,5.63mmol,622.66μL,1当量)、K_2CO_3(3.89g,28.15mmol,5当量)在CH_3CN(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～23%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-[(3S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯烷-1-基]乙酸乙酯(1.1g,2.9mmol,51.6%产率,97.9%纯度)。

[3657] MS(ESI)m/z:372.3$[M+2]^+$

[3658] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3659] 将2-[(3S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯烷-1-基]乙酸乙酯(300mg,810.20μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(496.28mg,810.20μmol,1当量)、K_2CO_3(1.5M,810.20μL,1.5当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(118.01mg,162.04μmol,0.2当量)在二噁烷(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波中在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～100%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(430mg,554.1μmol,68.4%产率)。

[3660] MS(ESI)m/z:776.9$[M+H]^+$.

[3661] 步骤E.2-[(3S)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]吡咯烷-1-基]乙酸的制备程序

[3662] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(105mg,135.32μmol,1当量)、LiOH(1M,405.95μL,3当量)在THF(1mL)中的混合物脱气并用N2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下

浓缩,得到残余物。将残余物溶于HCl 0.5mL中并过滤。将固体溶解在DCM中并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈白色固体的化合物2-[(3S)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]吡咯烷-1-基]乙酸(98mg,131.0μmol,96.8%产率)。

[3663] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3664] 将2-[(3S)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]吡咯烷-1-基]乙酸(80mg,106.97μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27.63mg,106.97μmol,1当量)、EDCI(30.76mg,160.45μmol,1.5当量)在吡啶(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。然后将反应混合物用水5mL稀释并用乙酸乙酯30mL(15mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水20mL(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈红色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,74.8μmol,69.9%产率,49.3%纯度)。

[3665] MS(ESI)m/z:989.4$[M+H]^+$.

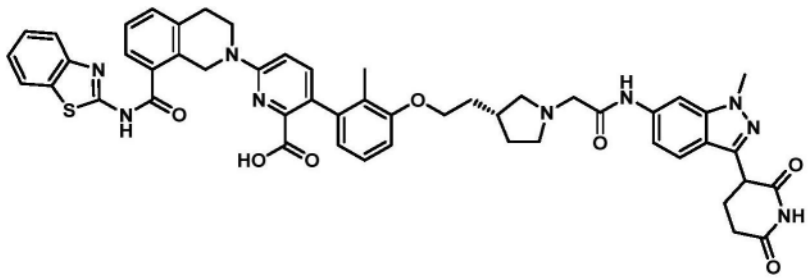
[3666] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[3667] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,151.80μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌12小时。将反应混合物用水5mL稀释并用乙酸乙酯10mL(5mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水10mL(5mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈紫色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(28.7mg,29.8μmol,19.6%产率,96.7%纯度)。

[3668] MS(ESI)m/z:933.6$[M+H]^+$.

[3669] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.01-12.71(m,1H),10.88(s,1H),10.49-9.89(m,1H),8.14(s,1H),8.06-8.00(m,2H),7.81-7.76(m,1H),7.66-7.61(m,2H),7.48-7.43(m,2H),7.40(d,J=4.8Hz,1H),7.39-7.32(m,2H),7.16(d,J=9.2Hz,1H),7.12(s,1H),6.93(dd,J=8.4,18.4Hz,2H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.32(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.01(s,2H),3.93(d,J=1.6Hz,2H),3.91(s,3H),3.03(t,J=6.0Hz,4H),2.71-2.57(m,4H),2.46(s,2H),2.37-2.27(m,2H),2.20-2.11(m,2H),1.91(s,5H),1.68-1.58(m,1H)

[3670] 实施例55.化合物219b的制备

[3671] 

[3672] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[3673] 步骤A.(3R)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3674] 向3-溴-2-甲基-苯酚(764.51mg,4.09mmol,1.1当量)在THF(32mL)的溶液中添加(3R)-3-(2-羟乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(800mg,3.72mmol,1当量)、DIAD(1.20g,5.95mmol,1.16mL,1.6当量)和PPh3(1.56g,5.95mmol,1.6当量)。将混合物在25℃处搅拌8小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～37%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的(3R)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,822.2μmol,22.1%产率,79%纯度)。

[3675] MS(ESI)m/z:329.7[M-56+1]$^+$

[3676] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ＝7.14-7.12(m,1H),7.06-7.00(m,1H),6.90-6.88(m,1H),4.08-3.99(m,2H),3.65-3.57(m,1H),3.49-3.44(m,1H),3.38-3.35(s,1H),3.03-2.96(m,1H),2.31(s,3H),2.15-2.06(m,1H),1.94-1.87(m,2H),1.69-1.56(m,1H),1.47(s,9H),1.32-1.24(m,1H)。

[3677] 步骤B.(3R)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯烷的制备程序

[3678] 向(3R)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg,208.17μmol,1当量)在HCl/EtOAc(10mL)的溶液中。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物(3R)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯烷(180mg,561.3μmol,71.9%产率)。

[3679] MS(ESI)m/z:285.8[M+H]$^+$

[3680] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.18-7.17(m,1H),7.11(t,J＝8.0Hz,1H),7.02-6.97(m,1H),4.05-4.02(m,2H),3.28-3.18(m,1H),2.83-2.75(m,1H),2.42-2.34(m,1H),2.25(s,3H),2.13-2.09(m,1H),2.00-1.98(s,1H),1.92-1.86(m,2H),1.64-1.54(m,1H),1.25-1.13(m,2H)。

[3681] 步骤C.2-[(3R)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯烷-1-基]乙酸乙酯的制备程序

[3682] 将(3R)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯烷(160mg,479.02μmol,96%纯度,1当量,HCl)、2-溴乙酸乙酯(80.00mg,479.02μmol,52.98μL,1当量)和K_2CO_3(198.61mg,1.44mmol,3当量)在CH_3CN(4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～37%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的2-[(3R)-3-[2-(3-溴-

2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯烷-1-基]乙酸乙酯(150mg,405.1μmol,84.5%产率)。

[3683] MS(ESI)m/z:371.9[M+H]$^+$

[3684] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3685] 将2-[(3R)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯烷-1-基]乙酸乙酯(80mg,216.05μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(158.81mg,259.26μmol,1.2当量)、Ad_2nBuP Pd G3(cataCXium® A Pd G3)(31.47mg,43.21μmol,0.2当量)和K_2CO_3(1.5M,216.05μL,1.5当量)在1,4-二噁烷(4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~37%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(80mg,103.1μmol,47.7%产率)。

[3686] MS(ESI)m/z:776.7[M+H]$^+$

[3687] 步骤E.2-[(3R)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]吡咯烷-1-基]乙酸的制备程序

[3688] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(80mg,103.10μmol,1当量)在THF(2mL)的溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(12.98mg,309.30μmol,3当量)和H_2O(0.5mL)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物2-[(3R)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]吡咯烷-1-基]乙酸(80mg,粗品)。

[3689] MS(ESI)m/z:748.7[M+H]$^+$

[3690] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3691] 将2-[(3R)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]吡咯烷-1-基]乙酸(80mg,106.97μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(33.15mg,128.36μmol,1.2当量)、HATU(40.67mg,106.97μmol,1当量)、DIPEA(41.47mg,320.90μmol,55.89μL,3当量)在DMF(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物用水(6mL)稀释并用乙酸乙酯(3mL×3)萃取。将合并的有机层用水(3mL×3)洗涤,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡

咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(70mg,70.8μmol,66.2%产率)。

[3692] MS(ESI)m/z:721.5[M+H]$^+$

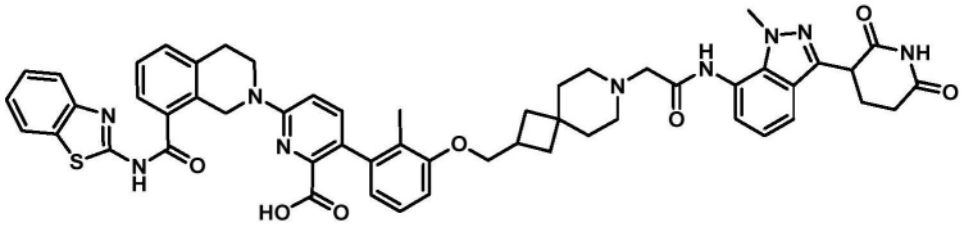
[3693] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[3694] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(70mg,70.84μmol,1当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的溶液在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(32.4mg,34.5μmol,48.8%产率,99.4%纯度)。

[3695] MS(ESI)m/z:932.8[M+H]$^+$

[3696] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),9.89(s,1H),8.14(s,1H),8.04-8.02(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.63-7.59(m,2H),7.48-7.33(m,5H),7.21-7.18(m,1H),7.11-7.06(m,1H),6.97-6.84(m,2H),6.62(d,J=7.2Hz,1H),5.04-4.95(m,2H),4.33-4.29(m,1H),4.00-3.90(m,7H),3.04-3.02(m,2H),2.98-2.94(m,1H),2.81-2.77(m,1H),2.70-2.60(m,4H),2.40-2.27(m,4H),2.18-2.14(m,1H),2.08-1.98(m,1H),1.93-1.85(m,5H),1.55-1.50(m,1H)。

[3697] 实施例56.化合物226的制备:

[3698] 

[3699] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[7-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[3700] 步骤A.2-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯的制备程序

[3701] 将3-溴-2-甲基-苯酚(1g,5.35mmol,1当量)、2-(羟甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(1.50g,5.88mmol,1.1当量)和2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(1.55g,6.42mmol,1.2当量)在甲苯(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯=0/1至10/1)纯化,得到呈绿色油状物的化合物2-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(2.35g,粗品)。

[3702] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.15(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=8.4Hz,1H),3.91(d,J=6.0Hz,2H),3.42-3.35(m,2H),3.34-3.26(m,2H),2.83-2.67(m,

1H),2.33(s,3H),2.03-1.94(m,2H),1.78-1.69(m,2H),1.66-1.60(m,2H),1.52-1.49(m,2H),1.46(s,9H)。

[3703] 步骤B.2-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷的制备程序

[3704] 向2-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(1.85,4.36mmol,1当量)在DCM(10mL)的溶液中添加HCl/1,4-二噁烷(4M,10mL,9.18当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,DCM:MeOH=0/1至10/1)纯化,得到呈白色固体的化合物2-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷(1.4g,4.32mmol,99.04%产率)。

[3705] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.18-7.14(m,1H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),6.96(d,J=8.0Hz,1H),3.96(d,J=6.0Hz,2H),3.02-2.97(m,2H),2.93-2.88(m,2H),2.74-2.66(m,1H),2.24(s,3H),2.01-1.92(m,2H),1.81-1.76(m,2H),1.75-1.70(m,2H),1.70-1.67(m,2H)。

[3706] 步骤C.2-[2-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]乙酸乙酯的制备程序

[3707] 向2-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷(500mg,1.54mmol,1当量)和2-溴乙酸乙酯(257.51mg,1.54mmol,170.54μL,1当量)在CH_3CN(5mL)的溶液中添加K_2CO_3(1.07g,7.71mmol,5当量)。将混合物在60℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈无色油状物的化合物2-[2-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]乙酸乙酯(240mg,584.8μmol,37.9%产率)。

[3708] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.15(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=8.4Hz,1H),4.25-4.15(m,2H),3.90(d,J=6.4Hz,2H),3.20(s,2H),2.80-2.66(m,1H),2.62-2.39(m,4H),2.32(s,3H),2.04-1.90(m,2H),1.76(t,J=4.4Hz,2H),1.58(s,4H),1.28(t,J=7.2Hz,3H)。

[3709] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[7-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3710] 将2-[2-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]乙酸乙酯(240mg,584.87μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(358.26mg,584.87μmol,1当量)、K_2CO_3(1.5M,1.17mL,3当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(85.19mg,116.97μmol,0.2当量)溶于微波管中的1,4-二噁烷(3mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0/1至1/1)纯化,得到呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[7-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(240mg,294.1μmol,50.2%产率)。

[3711] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.86(d,J=7.6Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.57(d,J=7.2Hz,1H),7.47-7.41(m,1H),7.38(d,J=8.4Hz,2H),7.35-7.30(m,2H),7.14-7.06(m,

1H),6.90(d,J＝8.8Hz,1H),6.80(d,J＝8.0Hz,1H),6.70(d,J＝7.6Hz,1H),5.16-4.90(m,2H),4.23-4.16(m,2H),4.11(t,J＝6.0Hz,2H),3.94(d,J＝6.0Hz,2H),3.32-3.14(m,2H),3.07(t,J＝5.6Hz,2H),2.77-2.68(m,1H),2.64-2.36(m,4H),2.00(s,3H),1.95(d,J＝9.6Hz,2H),1.82-1.66(m,6H),1.28(s,3H),1.15(s,9H)。

[3712] 步骤E.2-[2-[[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]乙酸的制备程序

[3713] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[7-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(240mg,294.11μmol,1当量)在THF(0.5mL)和H_2O(0.5mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(61.71mg,1.47mmol,5当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除THF,并用HCl(1M)将pH调节至5。然后将混合物过滤,在减压下浓缩,得到呈黄色固体的化合物2-[2-[[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]乙酸(270mg,粗品)。

[3714] MS(ESI)m/z:788.9$[M+H]^+$

[3715] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[7-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3716] 向2-[2-[[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]乙酸(80mg,101.53μmol,1当量)和3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(31.47mg,121.83μmol,1.2当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加EDCI(29.19mg,152.29μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物通过添加水2mL来淬灭,然后用EtOAc 2mL稀释并用EtOAc(2mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(2mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈棕色油状物的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[7-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[3717] MS(ESI)m/z:1028.8$[M+H]^+$

[3718] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[7-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

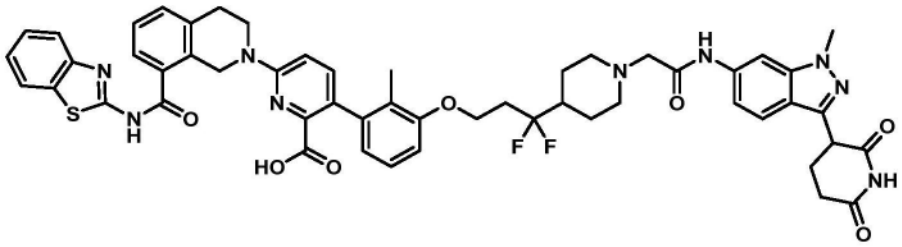
[3719] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[7-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,97.26μmol,1当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1.0mL,138.87当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-

基]-3-[3-[[7-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(26.7mg,27.3μmol,28.1%产率,99.3%纯度)。

[3720] MS(ESI)m/z:972.7$[M+H]^+$

[3721] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89(s,1H),9.84(s,1H),8.06-7.98(m,1H),7.82-7.74(m,1H),7.62(d,J=6.4Hz,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.50-7.40(m,3H),7.39-7.29(m,3H),7.07(t,J=8.0Hz,2H),6.98-6.82(m,2H),6.64(d,J=8.0Hz,1H),4.98(s,2H),4.43-4.31(m,1H),4.11(s,3H),3.93(d,J=5.6Hz,4H),3.13(s,2H),3.02(s,2H),2.82-2.67(m,2H),2.65-2.60(m,1H),2.46-2.34(m,4H),2.23-2.11(m,2H),1.96-1.87(m,5H),1.75-1.65(m,4H),1.61(d,J=4.8Hz,2H)。

[3722] 实施例57.化合物229的制备:

[3723] 

[3724] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3725] 步骤A.4-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3726] 将1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(50.0g,218mmol,1.0当量)、N,O-二甲基羟胺(27.7g,283mmol,1.3当量)、EDCI(100g,523mmol,2.4当量)、NMM(33.1g,327mmol,36.0mL,1.5当量)和HOBt(14.7g,109mmol,0.50当量)在CH_2Cl_2(500mL)中的混合物在20℃处搅拌5小时。完成后,将反应混合物用H_2O(500mL)稀释并用CH_2Cl_2(400mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,二氯甲烷/甲醇=100/1至20/1)纯化,得到呈黄色油状物的化合物4-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(52.3g,192mmol,88.1%产率)。

[3727] ^{1}H NMR(400MHz)δ=4.30-4.00(m,2H),3.71(s,3H),3.18(s,3H),2.90-2.67(m,3H),1.75-1.62(m,4H),1.45(s,9H)。

[3728] 步骤B.4-(丁-3-烯酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3729] 在0℃处,向4-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(15.0g,55.1mmol,1.0当量)在THF(200mL)的溶液中滴加烯丙基溴化镁(1M,66.1mL,1.2当量)。添加后,将混合物在20℃处搅拌3小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和NH_4Cl水溶液(200mL)来淬灭,然后用CH_2Cl_2(200mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,二氯甲烷/甲醇=100/1至10/1)纯化,得到呈棕色油状物的4-(丁-3-烯酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(14.0g,49.7mmol,90.3%产率,90%纯度)。

[3730] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=5.99-5.81(m,1H),5.22-5.06(m,2H),4.11(d,J=7.2Hz,2H),3.22(d,J=6.8Hz,2H),2.77(t,J=12.0Hz,2H),2.58-2.47(m,1H),1.84-1.75(m,2H),1.58-1.48(m,2H),1.44(s,9H)。

[3731] 步骤C.4-(1,1-二氟丁-3-烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3732] 在0℃处,向4-(丁-3-烯酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(14.0g,55.3mmol,1.0当量)在CH_2Cl_2(200mL)的溶液中滴加DAST(44.5g,276mmol,36.5mL,5.0当量)。之后,将混合物在20℃处搅拌5小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和$NaHCO_3$水溶液(200mL)了淬灭,然后用CH_2Cl_2(200mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至5/1)纯化,得到呈无色油状物的4-(1,1-二氟丁-3-烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.40g,16.0mmol,28.9%产率)。

[3733] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=5.90 -5.70(m,1H),5.35-5.01(m,2H),4.32-4.14(m,2H),2.80-2.49(m,4H),1.96-1.85(m,1H),1.76(d,J=12.8Hz,2H),1.46(s,9H),1.44-1.37(m,2H)。

[3734] 步骤D.4-(1,1-二氟-3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3735] 在-78℃处,在1小时内,将臭氧鼓泡到4-(1,1-二氟丁-3-烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.40g,16.0mmol,1.0当量)在CH_2Cl_2(30.0mL)和乙醇(10.0mL)的溶液中,直到溶液变为蓝色。将过量的臭氧脱气并通过氮气吹扫后,在0℃处分批添加$NaBH_4$(1.81g,47.9mmol,3.0当量),并且将反应物在0℃处搅拌1小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和氯化铵水溶液(80mL)来淬灭,然后用CH_2Cl_2(40mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=40/1至1/1)纯化,得到呈黄色油状物的化合物4-(1,1-二氟-3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.50g,11.3mmol,70.6%产率,90.0%纯度)。

[3736] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=4.25-4.04(m,2H),3.90-3.77(m,2H),2.71-2.48(m,2H),2.10-1.96(m,2H),1.92-1.82(m,1H),1.71(d,J=13.2Hz,2H),1.39(s,9H),1.37-1.27(m,2H)。

[3737] 步骤E.4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3738] 向4-(1,1-二氟-3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.50g,12.5mmol,1.0当量)在甲苯(40.0mL)的溶液中添加3-溴-2-甲基苯酚(2.58g,13.8mmol,1.1当量)和CMPB(6.05g,25.1mmol,2.0当量)。将反应在120℃处搅拌2小时。完成后,将混合物在减压下浓缩并且将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=30/1至3/1)纯化,得到呈黄色油状物的4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.4g,3.5mmol,28.3%产率,63.6%纯度)。

[3739] MS(ESI)m/z:448.3$[M+H]^+$

[3740] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.10(d,J=8.0Hz,1H),6.94(t,J=8.4Hz,1H),6.71(d,J=8.4Hz,1H),4.19-4.06(m,4H),2.64-2.54(m,2H),2.38-2.27(m,2H),2.23(s,3H),1.97-1.89(m,1H),1.76(d,J=13.2Hz,2H),1.40-1.39(m,11H)。

[3741] 步骤F.4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶的制备程序

[3742] 将4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.26g,5.04mmol,1.0当量)在HCl/1,4-二噁烷(20.0mL)中的混合物在25℃处搅拌1小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶(1.76g,粗品)。

[3743] MS(ESI)m/z:347.8[M+H]$^+$

[3744] 步骤G.2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[3745] 向4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶(1.76g,5.05mmol,1.0当量)和2-溴乙酸乙酯(802mg,4.80mmol,531μL,0.95当量)在CH_3CN(20mL)的溶液中添加K_2CO_3(1.40g,10.1mmol,2.0当量)。将混合物在60℃处搅拌2小时。完成后,将反应混合物用H_2O(30mL)稀释并用CH_2Cl_2(30mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=30/1至3/1)纯化,得到呈黄色油状物的2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(1.10g,2.45mmol,48.5%产率,96.8%纯度)。

[3746] MS(ESI)m/z:435.9[M+H]$^+$

[3747] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.10(d,J=8.0Hz,1H),6.94(t,J=8.0Hz,1H),6.71(d,J=8.0Hz,1H),4.18-4.05(m,4H),3.15(s,2H),2.97(d,J=11.2Hz,2H),2.38-2.25(m,2H),2.23(s,3H),2.11(t,J=11.2Hz,2H),1.85-1.72(m,3H),1.69-1.58(m,2H),1.21(t,J=7.2Hz,3H)。

[3748] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3749] 将2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(313mg,684μmol,95%纯度,1.0当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(440mg,718μmol,1.05当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(99.6mg,137μmol,0.20当量)、K_3PO_4(436mg,2.05mmol,3.0当量)和H_2O(0.30mL)在1,4-二噁烷(3.00mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,然后将混合物在氮气气氛下在90℃处搅拌2小时。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用CH_2Cl_2(10mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=30/1至1/1)纯化,得到呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(357mg,372μmol,54.4%产率,87.6%纯度)。

[3750] MS(ESI)m/z:840.7[M+H]$^+$

[3751] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.86(d,J=7.6Hz,1H),7.66(d,J=8.0Hz,1H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.44-7.28(m,5H),7.12(t,J=8.0Hz,1H),6.90(d,J=8.8Hz,1H),6.83(d,J=8.0Hz,1H),6.73(d,J=8.0Hz,1H),5.16-4.93(m,2H),4.26-4.14(m,4H),4.13-4.08(m,2H),3.24(s,2H),3.11-3.01(m,4H),2.45-2.33(m,2H),2.29-2.12(m,2H),1.98(s,3H),1.89-1.83(m,2H),1.79-1.70(m,2H),1.28-1.25(m,4H),1.15(s,9H)。

[3752] 步骤I.2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-基)乙酸的制备程序

[3753] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-

(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(307mg,365μmol,1.0当量)在THF(2.00mL)和H_2O(2.00mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(43.8mg,1.83mmol,5.0当量)。将混合物在20℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的化合物2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-基)乙酸(190mg,粗品)。

[3754] MS(ESI)m/z:812.4$[M+H]^+$

[3755] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3756] 向2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-基)乙酸(100mg,123μmol,1.0当量)在DMF(1.00mL)的溶液中添加3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35.0mg,135μmol,1.1当量)、HATU(56.2mg,148μmol,1.2当量)和DIEA(47.8mg,369μmol,64.4μL,3.0当量)。将混合物在20℃处搅拌1小时。完成后,将反应混合物用水(3mL)稀释,然后用CH_2Cl_2(3mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(3mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈棕色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[3757] MS(ESI)m/z:1052.8$[M+H]^+$

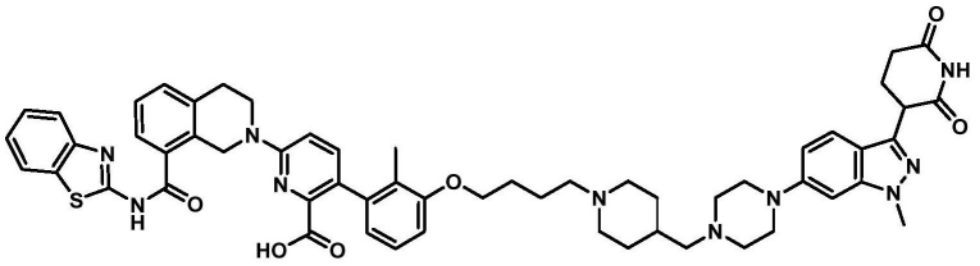
[3758] 步骤K.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[3759] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,95.0μmol,1.0当量)在CH_2Cl_2(1.00mL)的溶液中添加TFA(3.08g,27.0mmol,2mL,284当量)。将混合物在20℃处搅拌6小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩并且将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(23.9mg,23.8μmol,25.0%产率,98.7%纯度)。

[3760] MS(ESI)m/z:996.3$[M+H]^+$

[3761] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ=13.11-12.55(m,1H),10.88(s,1H),10.08-9.67(m,1H),8.03(d,J=6.4Hz,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.67-7.57(m,2H),7.52-7.41(m,3H),7.41-7.31(m,2H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),7.16-7.07(m,1H),7.01-6.89(m,2H),6.66(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.38-4.27(m,1H),4.16(t,J=6.0Hz,2H),3.92(s,5H),3.21-3.10(m,2H),3.07-2.90(m,4H),2.66-2.56(m,2H),2.48-2.33(m,3H),2.27-2.06(m,3H),2.04-1.94(m,1H),1.90(s,3H),1.88-1.73(m,2H),1.70-1.50(m,2H)。

[3762] 实施例58.化合物235的制备:

[3763] 

[3764] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[3765] 步骤A.1-溴-3-(4-溴丁氧基)-2-甲基-苯的制备程序

[3766] 将3-溴-2-甲基-苯酚(3.0g,16.04mmol,1.0当量)、1,4-二溴丁烷(10.39g,48.12mmol,5.80mL,3.0当量)、Cs_2CO_3(15.68g,48.12mmol,3.0当量)和KI(7.99g,48.12mmol,3.0当量)在CH_3CN(30mL)中的混合物在25℃处搅拌5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈无色油状物的1-溴-3-(4-溴丁氧基)-2-甲基-苯(3.3g,10.2mmol,63.9%产率)。

[3767] 步骤B.[1-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲醇的制备程序

[3768] 将1-溴-3-(4-溴丁氧基)-2-甲基-苯(1.0g,3.11mmol,1.0当量)、4-哌啶基甲醇(565.03mg,3.73mmol,1.2当量,HCl)、K_2CO_3(1.29g,9.32mmol,3.0当量)和KI(257.74mg,1.55mmol,0.5当量)在CH_3CN(30mL)中的混合物在60℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC(0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到呈淡黄色固体的[1-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲醇(666mg,1.8mmol,58.3%产率,97%纯度)。

[3769] MS(ESI)m/z:357.9$[M+H]^+$.

[3770] 步骤C.1-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-4-甲醛的制备程序

[3771] 在N_2气氛下,在-70℃处,将DMSO(350.87mg,4.49mmol,350.87μL,4.0当量)在DCM(4mL)中的溶剂滴加到草酰氯(284.99mg,2.25mmol,196.54μL,2.0当量)在DCM(0.5mL)的溶液中。将混合物在-70℃处搅拌30分钟。之后,在-70℃处滴加[1-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲醇(400mg,1.12mmol,1.0当量)的DCM(0.5mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌30分钟。然后将TEA(681.61mg,6.74mmol,937.56μL,6.0当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用DCM 60(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈棕色固体的1-[4-(3-溴-2-甲基苯氧基)丁基]哌啶-4-甲醛(300mg,846.7μmol,75.4%产率)。

[3772] MS(ESI)m/z:355.1$[M+H]^+$.

[3773] 步骤D.3-[6-[4-[[1-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[3774] 向1-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-4-甲醛(100mg,282.26μmol,1当量)、3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(110.89mg,338.71μmol,1.2当量)和CH_3COOH(169.50ug,2.82μmol,0.161μL,0.01当量)在DCM(1mL)和t-BuOH(1.0mL)的溶剂的

混合物中添加$NaBH(OAc)_3$(179.47mg,846.79μmol,3.0当量)。然后将混合物在25℃处搅拌2.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈白色固体的3-[6-[4-[[1-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(80mg,81.5μmol,28.8%产率,67.8%纯度)。

[3775] MS(ESI)m/z:667.2$[M+H]^+$.

[3776] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3777] 将3-[6-[4-[[1-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(80mg,120.18μmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(95.70mg,156.24μmol,1.3当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(8.75mg,12.02μmol,0.1当量)和KF(34.91mg,600.91μmol,14.08μL,5.0当量)在二噁烷溶剂(2.0mL)中的混合物在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈棕色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(40mg,27.3μmol,22.7%产率,73.3%纯度)。

[3778] MS(ESI)m/z:1071.6$[M+H]^+$.

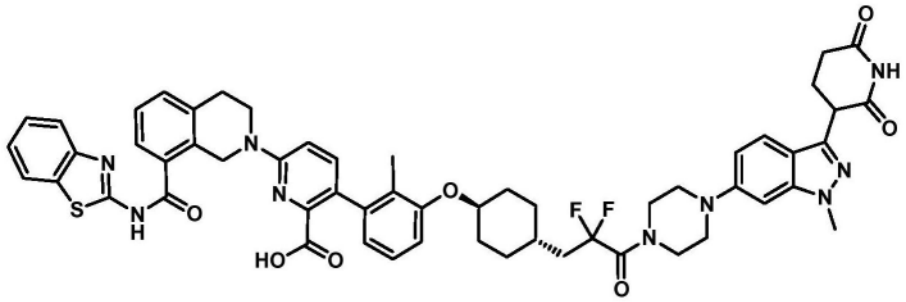
[3779] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[3780] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(30mg,28.00μmol,1.0当量)在TFA(0.8mL)和DCM(0.8mL)中的混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物通过反相HPLC纯化,得到呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(22.9mg,21.4μmol,76.5%产率,99.1%纯度,FA)。

[3781] MS(ESI)m/z:1015.6$[M+H]^+$.

[3782] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.84(s,1H),8.14(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.51-7.48(m,1H),7.47-7.40(m,3H),7.39-7.30(m,2H),7.13-7.07(m,1H),6.96-6.87(m,3H),6.83(s,1H),6.65(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.28-4.22(m,1H),4.02(s,2H),3.94-3.90(m,2H),3.88(s,3H),3.21(d,J=0.8Hz,4H),3.04-3.00(m,3H),2.77-2.70(m,2H),2.65-2.57(m,4H),2.54(s,2H),2.31-2.26(m,1H),2.23-2.11(m,4H),1.92(s,3H),1.86-1.61(m,9H),1.30-1.19(m,2H)。

[3783] 实施例59.化合物239a的制备

[3784] 

[3785] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3786] 步骤A.4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲酸甲酯的制备程序

[3787] 在25℃处,向3-溴-2-甲基-苯酚(30g,160.40mmol,1当量)在甲苯(300mL)的溶液中添加4-羟基环己烷甲酸甲酯(27.91g,176.44mmol,1.1当量)和2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(46.46g,192.48mmol,1.2当量)。将反应混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化,得到呈无色油状物的4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲酸甲酯(49g,80.5mmol,50.2%产率,53.8%纯度)。

[3788] 步骤B.[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]甲醇的制备程序

[3789] 在N_2下,在0℃处,向4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲酸甲酯(49g,80.57mmol,53.8%纯度,1当量)在THF(500mL)的溶液中滴加$LiAlH_4$(3.97g,104.73mmol,1.3当量)。将反应混合物在N_2下在0℃处搅拌2小时。将反应混合物用$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(2g)淬灭并缓慢温热至20℃。将混合物过滤并用DCM(500mL)洗涤。然后将有机层在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1)纯化,得到呈黄色油状物的[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]甲醇(15.7g,52.4mmol,65.1%产率)。

[3790] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.98(t,J=8.0Hz,1H),6.82(d,J=8.4Hz,1H),4.12-4.07(m,1H),3.51(d,J=6.4Hz,2H),2.31(s,3H),2.23-2.14(m,2H),1.96-1.88(m,2H),1.63-1.54(m,1H),1.50-1.46(m,2H),1.16-1.05(m,2H)

[3791] 步骤C.4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲醛的制备程序

[3792] 在N_2气氛下,在-70℃处,将DMSO(16.40g,209.89mmol,16.40mL,4当量)在DCM(10mL)中的溶液滴加到草酰氯(13.32g,104.95mmol,9.19mL,2当量)在DCM(130mL)的溶液中。将混合物在-70℃处搅拌30分钟。之后,在-70℃处滴加[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]甲醇(15.7g,52.47mmol,1当量)的DCM(10mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌30分钟。然后将TEA(31.86g,314.84mmol,43.82mL,6当量)添加溶液中。将溶液在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲醛(22g,粗品)。

[3793] 步骤D.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-3-羟基-丙酸乙酯的制备程序

[3794] 在60℃处,向Zn(2.50g,38.28mmol,2.5当量)在THF(5mL)的混合物中添加1,2-二溴乙烷(287.62mg,1.53mmol,115.51μL,0.1当量)、2-溴-2,2-二氟-乙酸乙酯(4.35g,21.43mmol,2.75mL,1.4当量)。将反应混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌0.5小时。然后在60℃处滴加4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲醛(1.5g,5.05mmol,0.33当量)在THF(1mL)中的溶液。将混合物在60℃处搅拌16小时。将混合物冷却至20℃,然后过滤。将滤液用1N HCl(100mL)淬灭,然后用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水饱和的$NaHCO_3$(300mL)和盐水(100mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-3-羟基-丙酸乙酯(670mg,1.5mmol,10.3%产率)。

[3795] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.15(d,J=8.0Hz,1H),6.98(t,J=8.0Hz,1H),6.81(d,J=8.0Hz,1H),4.38(q,J=7.2Hz,2H),4.15-4.07(m,1H),3.95-3.85(m,1H),2.30(s,3H),2.25-2.17(m,2H),2.13-2.05(m,2H),1.94-1.87(m,1H),1.82-1.73(m,1H),1.52-1.43(m,3H),1.39(t,J=7.2Hz,3H)

[3796] 步骤E.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-3-甲硫基羰硫基氧基-丙酸乙酯的制备程序

[3797] 在20℃处,向3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-3-羟基-丙酸乙酯(670mg,1.59mmol,1当量)在DMF(8.5mL)的溶液中添加DBU(968.50mg,6.36mmol,958.91μL,4当量)和CS_2(1.21g,15.90mmol,961.07μL,10当量)。将混合物在N_2气氛下在20℃处搅拌1小时。然后在20℃处滴加MeI(2.26g,15.90mmol,990.11μL,10当量)并将混合物在N_2气氛下在20℃处搅拌1小时。将混合物用水10mL稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-3-甲硫基羰硫基氧基-丙酸乙酯(764mg,1.4mmol,93.9%产率)。

[3798] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),6.79(d,J=8.4Hz,1H),6.31-6.22(m,1H),4.30(q,J=7.2Hz,2H),4.15-4.04(m,1H),2.63-2.56(m,3H),2.29(s,3H),2.23-2.17(m,2H),2.16-2.08(m,1H),2.04-1.95(m,2H),1.52-1.37(m,4H),1.34(t,J=7.2Hz,3H)

[3799] 步骤F.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-丙酸乙酯的制备程序

[3800] 将3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-3-甲硫基羰硫基氧基-丙酸乙酯(764mg,1.49mmol,1当量)、2-叔丁基过氧-2-甲基-丙烷(240.28mg,1.64mmol,302.62μL,1.1当量)和苯基膦氧基苯(664.48mg,3.29mmol,2.2当量)在二噁烷(8mL)中的溶液脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌24小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-丙酸乙酯(580mg,1.4mmol,95.8%产率)。

[3801] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),6.80(d,J=8.0Hz,1H),4.34(q,J=7.2Hz,2H),4.14-4.05(m,1H),2.30(s,3H),2.18-2.10(m,

2H),2.08-1.98(m,2H),1.95(d,J=12.8Hz,2H),1.77-1.64(m,1H),1.54-1.45(m,2H),1.37(t,J=7.2Hz,3H),1.23-1.10(m,2H)

[3802] 步骤G.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-丙酸的制备程序

[3803] 向3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-丙酸乙酯(550mg,1.36mmol,1当量)在THF(5mL)和H_2O(0.5mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(170.85mg,4.07mmol,3当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物用水(4mL)处理。通过逐渐添加稀HCl将pH调节至约3。将混合物过滤,得到呈白色固体的3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-丙酸(510mg,1.30mmol,95.94%产率,96.3%纯度)。

[3804] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.09(d,J=8.0Hz,1H),6.86(t,J=8.0Hz,1H),6.68(d,J=8.4Hz,1H),4.02-3.90(m,1H),2.22(s,3H),2.05-1.98(m,2H),1.96-1.91(m,2H),1.87-1.84(m,2H),1.71-1.60(m,1H),1.43-1.34(m,2H),1.10-0.96(m,2H)

[3805] 步骤H.3-[6-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-丙酰基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[3806] 在25℃处,向3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-丙酸(80mg,212.08μmol,1当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(104.83mg,275.70μmol,1.3当量)、DIPEA(82.23mg,636.23μmol,110.82μL,3当量)和3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(90.26mg,248.07μmol,1.17当量,HCl)。将反应混合物在40℃处搅拌16小时。将反应混合物用水(5mL)稀释。将混合物在25℃处用水(5mL)研磨10分钟。将混合物过滤,得到呈黄色固体的3-[6-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-丙酰基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(110mg,155.2μmol,73.2%产率,96.9%纯度)。

[3807] MS(ESI)m/z:688.6$[M+H]^+$.

[3808] 步骤I.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3809] 将3-[6-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-丙酰基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(110mg,160.21μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(127.58mg,208.28μmol,1.3当量)、KF(27.92mg,480.64μmol,11.26μL,3当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(23.34mg,32.04μmol,0.2当量)溶于微波管中的二噁烷(1mL)和H_2O(0.1mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热60分钟。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(95mg,75.8μmol,47.1%产率,86.9%纯度)。

[3810] MS(ESI)m/z:1092.9$[M+H]^+$.

[3811] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-

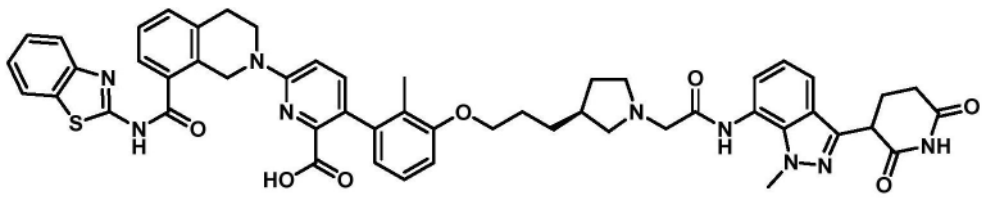
2,2-二氟-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[3812] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(95mg,86.98μmol,1当量)在DCM(0.5mL)和TFA(0.5mL)中的溶液在25℃处搅拌40小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(37.8mg,35.6μmol,40.9%产率,97.4%纯度)。

[3813] MS(ESI)m/z:1036.9$[M+H]^+$.

[3814] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.95-12.29(m,2H),10.85(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.54(d,J=8.8Hz,1H),7.49-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.10-7.04(m,1H),6.98-6.89(m,4H),6.61(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.27(dd,J=5.2,9.2Hz,1H),4.23-4.14(m,1H),3.90(s,5H),3.85-3.79(m,2H),3.76-3.69(m,2H),3.28-3.28(m,2H),3.02(t,J=5.2Hz,2H),2.68-2.58(m,2H),2.35-2.27(m,2H),2.21-1.99(m,6H),1.86(s,5H),1.73-1.64(m,1H),1.46-1.33(m,2H),1.30-1.20(m,2H)

[3815] 实施例60.化合物240b的制备

[3816] 

[3817] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3818] 步骤A.(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3819] 将(S)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯烷-1-基)乙酸乙酯(126mg,327.86μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(220.91mg,360.65μmol,1.1当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(47.75mg,65.57μmol,0.2当量)和K_2CO_3(1.5M,327.86μL,1.5当量)的二噁烷(3mL)溶液溶于微波管中的二噁烷(3mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热2小时。将反应混合物在H_2O(15mL)和乙酸乙酯(20mL×3)之间分配。将有机相分离,用NaCl水溶液(15mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=0:1)纯化,得到呈黄色固体的(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(220mg,238.1μmol,72.6%产率,85.5%纯度)。

[3820] MS(ESI)m/z:790.5[M+H]$^+$.

[3821] 步骤B.(S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯烷-1-基)乙酸的制备程序

[3822] 将(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(220mg,278.49μmol,1当量)和LiOH.H_2O(1M,835.46μL,3当量)在THF(6mL)中的混合物在25℃处搅拌15小时。将混合物浓缩并用H_2O(2mL)稀释,然后用1M HCl将混合物的pH调节至3。然后将混合物过滤并浓缩,得到呈白色固体的(S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯烷-1-基)乙酸(130mg,162.2μmol,58.2%产率,95.1%纯度)。

[3823] MS(ESI)m/z:762.1[M+H]$^+$.

[3824] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3825] 向(S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯烷-1-基)乙酸(130mg,170.62μmol,1当量)、3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52.88mg,204.74μmol,1.2当量)在吡啶(2mL)的混合物中添加EDCI(49.06mg,255.93μmol,1.5当量),然后将混合物在25℃处搅拌3小时。将反应混合物在H_2O(10mL)和DCM(10mL×3)之间分配。将有机相分离,用NaCl水溶液(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(130mg,粗品)。

[3826] MS(ESI)m/z:1002.4[M+H]$^+$.

[3827] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

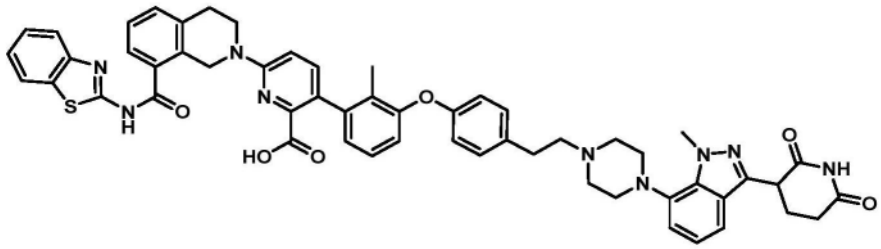
[3828] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(126.15mg,125.88μmol,1当量)在DCM(3mL)和TFA(1mL)中的混合物在40℃处搅拌39小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(24.9mg,25.3μmol,20.1%产率,96.1%纯度)。

[3829] MS(ESI)m/z:946.6[M+H]$^+$.

[3830] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89(s,1H),9.88(s,1H),8.16(s,1H),8.02(d,J=7.2Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=8.0Hz,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.49-

7.41(m,3H),7.39-7.32(m,2H),7.28(d,J＝7.2Hz,1H),7.07(q,J＝8.0Hz,2H),6.96-6.92(m,1H),6.88(d,J＝8.0Hz,1H),6.63(d,J＝7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.36(dd,J＝5.2,10Hz,1H),4.08(s,3H),3.98(s,2H),3.91(t,J＝5.6Hz,2H),3.02(s,2H),2.99-2.93(m,2H),2.86-2.76(m,2H),2.62-2.58(m,2H),2.26-2.11(m,3H),2.01(dd,J＝1.6,5.6Hz,2H),1.90(s,3H),1.78-1.71(m,2H),1.55 -1.40(m,4H)

[3831] 实施例61.化合物241的制备:

[3832] 

[3833] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[3834] 步骤A.1-溴-3-(4-(2-氯乙基)苯氧基)-2-甲基苯的制备程序

[3835] 向2-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)乙-1-醇(100mg,325.54μmol,1当量)在$SOCl_2$(3mL)的溶液中。将混合物在80℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的产物1-溴-3-(4-(2-氯乙基)苯氧基)-2-甲基苯(100mg,粗品)。

[3836] 步骤B.3-(7-(4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[3837] 向1-溴-3-(4-(2-氯乙基)苯氧基)-2-甲基苯(100mg,307.10μmol,1当量)、3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(100.54mg,307.10μmol,1当量)在NMP(1mL)的溶液中添加KI)50.98mg,307.10μmol,1当量)和DIEA(198.45mg,1.54mmol,267.46μL,5当量)。将混合物在60℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2),通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH＝20:1)纯化,得到呈黄色油状物的3-(7-(4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(65mg,82.2μmol,26.8%产率,78%纯度)。

[3838] MS(ESI)m/z:618.1$[M+H]^+$。

[3839] 步骤C.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3840] 将3-(7-(4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(60mg,97.32μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(65.57mg,107.05μmol,1.1当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(7.09mg,9.73μmol,0.1当量)和KF(16.96mg,291.95μmol,6.84μL,3当量)溶于微波管中的二噁烷(2mL)和H_20(0.2mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2),通过制备型

TLC(SiO_2,DCM:MeOH＝20:1)纯化,得到呈白色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(55mg,45.5μmol,46.7%产率,84.6%纯度)。

[3841] MS(ESI)m/z:1022.3$[M+H]^+$.

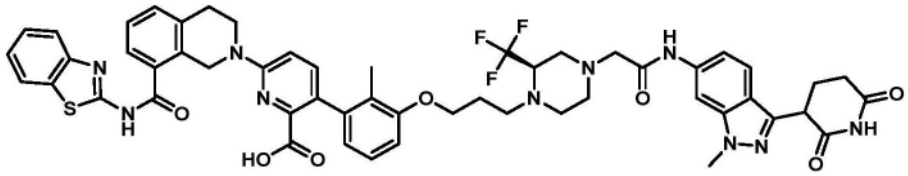
[3842] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[3843] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(50mg,48.91μmol,1当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加TFA(770.00mg,6.75mmol,0.5mL,138.06当量)。将混合物在25℃处搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(4.1mg,4.1μmol,8.4%产率,95%纯度)。

[3844] MS(ESI)m/z:966.6$[M+H]^+$.

[3845] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝10.94-10.82(m,1H),8.29(s,1H),8.00(d,J＝7.6Hz,1H),7.76(d,J＝8.0Hz,1H),7.64(d,J＝6.8Hz,1H),7.43(d,J＝6.4Hz,2H),7.39-7.36(m,1H),7.36-7.29(m,2H),7.22(d,J＝8.4Hz,2H),7.16-7.10(m,1H),7.06-7.00(m,2H),6.94(d,J＝8.0Hz,1H),6.87-6.78(m,4H),4.99(s,2H),4.34(dd,J＝5.2,9.6Hz,1H),4.25(s,3H),3.91(t,J＝5.6Hz,2H),3.04-2.99(m,4H),2.78-2.74(m,2H),2.67(d,J＝1.6Hz,1H),2.63-2.57(m,4H),2.52(s,2H),2.43(s,1H),2.36-2.30(m,2H),2.20-2.14(m,1H),1.94(s,3H)

[3846] 实施例62.化合物245a的制备

[3847] 

[3848] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3849] 步骤A.(R)-4-烯丙基-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3850] 向(R)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.97mmol,1.0当量)在CH_3CN(7mL)的溶液中添加K_2CO_3(815.38mg,5.90mmol,3.0当量)、KI(32.65mg,196.66μmol,0.1当量)和3-溴丙-1-烯(237.91mg,1.97mmol,1.0当量)。将混合物在80℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝1/0至50/1)纯化,得到呈黄色油状物的(R)-4-烯丙基-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(400mg,粗品)。

[3851] ^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ＝5.95-5.64(m,1H),5.41-5.07(m,2H),4.23-3.55(m,2H),3.50-3.28(m,3H),3.24-3.08(m,2H),2.91(t,J＝10.8Hz,1H),2.65(d,J＝10.8Hz,1H),1.46(s,9H)。

[3852] 步骤B.(R)-4-(3-羟丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3853] 向(R)-4-烯丙基-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(400mg,1.36mmol,1当量)在THF(5mL)的混合物中添加BH_3·THF(1M,4.08mL,3.0当量)。将混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在0℃处搅拌2小时。然后,缓慢添加NaOH(2M,1.36mL,2.0当量),并且将反应物在N_2气氛下搅拌2小时。然后在0℃处将H_2O_2(924.58mg,8.15mmol,783.55μL,30％纯度,6.0当量)添加到混合物中,并且将混合物在25℃处搅拌3小时。将反应混合物通过在25℃处添加Na_2SO_3(饱和溶液,80mL)来淬灭,并且将溶液的pH调节至5-7。将所得混合物用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,然后并在减压下(低于30℃处)浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1/0至2/1)纯化,得到呈无色油状物的(R)-4-(3-羟丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(180mg,粗品)。

[3854] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝4.25-3.88(m,2H),3.78(t,J＝5.6Hz,2H),3.34(s,1H),3.26-3.05(m,2H),3.01-2.93(m,3H),2.77-2.64(m,1H),1.80-1.74(m,2H),1.46(s,9H)。

[3855] 步骤C.(R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3856] 将(R)-4-(3-羟丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(180mg,576.32μmol,1.0当量)、3-溴-2-甲基苯酚(107.79mg,576.32μmol,1.0当量)和2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(166.92mg,691.58μmol,1.2当量)在甲苯(4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌4小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色油状物的(R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(110mg,粗品)。

[3857] MS(ESI)m/z:481.1$[M+H]^+$.

[3858] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.16(d,J＝8.0Hz,1H),7.00(t,J＝8.0Hz,1H),6.77(d,J＝8.0Hz,1H),4.13-3.91(m,3H),3.43-3.23(m,1H),3.17-3.04(m,2H),3.02-2.90(m,3H),2.66(d,J＝10.8Hz,1H),2.31(s,3H),2.03-1.93(m,2H),1.58(s,1H),1.46(s,9H)。

[3859] 步骤D.(R)-1-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪的制备程序将(R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(110mg,228.53μmol,1.0当量)在HCl/二噁烷(4M,1mL,17.50当量)中的溶液在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的(R)-1-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪(110mg,粗品)。

[3860] MS(ESI)m/z:381.0$[M+H]^+$.

[3861] 步骤E.(R)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[3862] 向(R)-1-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪(110mg,288.54μmol,1.0当量)在CH_3CN(2mL)的溶液中添加K_2CO_3(199.40mg,1.44mmol,5.0当量)、KI(4.79mg,28.85μmol,0.1当量)和2-溴乙酸乙酯(48.19mg,288.54μmol,31.91μL,1.0当量)。将混合物在60℃处搅拌4小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物

通过制备型HPLC纯化,得到呈黑棕色油状物的(R)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(120mg,粗品)。

[3863] MS(ESI)m/z:467.0[M+H]$^+$

[3864] 步骤F.(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3865] 向6-(8-((3H-吲哚-2-基)氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(157.29mg,256.78μmol,1.0当量)和(R)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(120mg,256.78μmol,1.0当量)在二噁烷(3mL)的混合物中添加KF(1.5M,513.57μL,3.0当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(18.70mg,25.68μmol,0.1当量)。添加后,将混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~40%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的化合物(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(200mg,粗品)。

[3866] MS(ESI)m/z:873.6[M+H]$^+$.

[3867] 步骤G.(R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸的制备程序

[3868] 向(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(200mg,229.10μmol,1.0当量)在THF(2mL)的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(28.84mg,687.29μmol,3.0当量)和H_2O(0.6mL)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除THF。用1M HCl将水相调节至pH=4~5。将反应混合物过滤并用乙酸乙酯稀释。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的(R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(180mg,粗品)。

[3869] MS(ESI)m/z:845.6[M+H]$^+$.

[3870] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3871] 向(R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(90mg,106.52μmol,1.0当量)、3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27.51mg,106.52μmol,1.0当量)在吡啶(1.5mL)的溶液中添加EDCI(30.63mg,159.77μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物用水(2mL)稀释并用乙酸乙酯(2mL×5)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL×2)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6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-

(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[3872] MS(ESI)m/z:1085.4[M+H]$^+$.

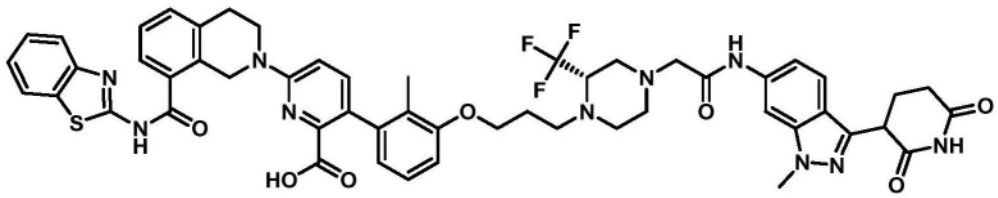
[3873] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[3874] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,92.15μmol,1.0当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(770.00mg,6.75mmol,0.5mL,73.28当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(56.5mg,54.5μmol,59.1%产率,99.3%纯度)。

[3875] MS(ESI)m/z:1029.3[M+H]$^+$.

[3876] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.98-12.33(m,2H),10.88(s,1H),9.96-9.63(m,1H),8.13(s,1H),8.08-7.99(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.69-7.59(m,2H),7.51-7.41(m,3H),7.40-7.30(m,2H),7.14-7.01(m,2H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.32(dd,J=5.2,4.8Hz,1H),4.01(t,J=6.0Hz,2H),3.95-3.86(m,5H),3.60-3.46(m,2H),3.23-3.15(m,1H),3.03(t,J=5.6Hz,3H),2.94-2.83(m,3H),2.77-2.57(m,6H),2.40-2.28(m,1H),2.23-2.10(m,1H),1.99-1.82(m,5H)。

[3877] 实施例63.化合物245b的制备

[3878] 

[3879] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3880] 步骤A.(S)-4-烯丙基-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3881] 将(S)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(400mg,1.57mmol,1当量)、3-溴丙-1-烯(209.36mg,1.73mmol,1.10当量)、KI(26.12mg,157.33μmol,0.10当量)和K_2CO_3(652.30mg,4.72mmol,3.00当量)在CH_3CN(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌6小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯300/1至10/1)纯化,得到呈无色油状物的(S)-4-烯丙基-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(280mg,951.3μmol,60.4%产率)。

[3882] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=5.91-5.68(m,1H),5.32-5.16(m,2H),4.17-3.84(m,

2H),3.44-3.30(m,3H),3.26-3.05(m,2H),2.98-2.86(m,1H),2.68-2.57(m,1H),1.46(s,9H)

[3883] 步骤B.(S)-4-(3-羟丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3884] 向(S)-4-烯丙基-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150mg,509.66μmol,1.00当量)在THF(1mL)的混合物中添加BH_3•THF(1M,1.53mL,3.00当量)。将混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌1.5小时。然后缓慢添加NaOH(2M,509.66μL,2.00当量),并且将混合物在N_2气氛下搅拌2小时。搅拌后,将H_2O_2(346.72mg,3.06mmol,293.83μL,30%纯度,6.00当量)缓慢添加到混合物中。将混合物在25℃处搅拌3小时。将反应混合物通过在25℃处添加Na_2SO_3(饱和溶液,50mL)来淬灭。将溶液的pH调节至5-7,然后用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,然后并在减压下(低于30℃处)浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到呈无色油状物的(S)-4-(3-羟丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(40mg,128.0μmol,25.1%产率)。

[3885] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=4.31-4.04(m,1H),3.87-3.75(m,1H),3.75-3.30(m,1H),3.32-3.18(m,1H),3.18-3.01(m,2H),3.00-2.78(m,2H),2.73-2.53(m,2H),2.52-2.38(m,1H),1.44(s,9H),1.13(t,J=6.4Hz,3H)

[3886] 步骤C.(S)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3887] 将(S)-4-(3-羟丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(40mg,128.07μmol,1.00当量)、3-溴-2-甲基苯酚(35.93mg,192.11μmol,1.50当量)、和2-(三丁基亚正膦基)乙腈(46.37mg,192.11μmol,1.50当量)在甲苯(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的(S)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(40mg,83.0μmol,64.9%产率)。

[3888] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.17-7.13(m,1H),7.11-7.04(m,2H),4.64-4.55(m,1H),4.07-3.93(m,2H),3.78-3.45(m,3H),3.06-2.87(m,4H),2.84-2.71(m,2H),2.24(d,J=3.2Hz,1H),2.22(d,J=5.2Hz,3H),1.37(d,J=2.8Hz,9H)

[3889] 步骤D.(S)-1-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪的制备程序将(S)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(40mg,83.10μmol,1当量)在HCl/EtOAc(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的(S)-1-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪(40mg,粗品)。

[3890] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.69(d,J=2.4Hz,1H),8.72-8.54(m,1H),7.20-7.13(m,1H),7.13-7.06(m,1H),7.06-6.99(m,1H),4.65-4.50(m,1H),3.95-3.82(m,1H),3.56(s,2H),3.15-2.90(m,6H),2.25(d,J=7.2Hz,1H),2.21(d,J=3.6Hz,2H),1.23-1.17(m,3H)

[3891] 步骤E.(S)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[3892] 将2-溴乙酸乙酯(15.99mg,95.76μmol,10.59μL,1.00当量)、(S)-1-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪(40.00mg,95.76μmol,1.00当量,HCl)、K_2CO_3(66.18mg,478.82μmol,5.00当量)、KI(1.59mg,9.58μmol,0.10当量)在CH_3CN(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将粗产物通过反相HPLC纯化,得到呈无色油状物的(S)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(30mg,64.2μmol,67.0%产率)。

[3893] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.14(d,J=7.2Hz,1H),7.11-7.03(m,2H),4.65-4.51(m,1H),4.08-4.04(m,2H),3.54-3.41(m,1H),3.01-2.93(m,2H),2.87-2.78(m,2H),2.24(d,J=4.0Hz,2H),2.21(d,J=3.2Hz,3H),1.24-1.21(m,4H),1.20-1.13(m,6H)

[3894] 步骤F.(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3895] 将(S)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(30mg,64.20μmol,1.00当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(39.32mg,64.20μmol,1.00当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(4.68mg,6.42μmol,0.10当量)和KF(1.5M,128.39μL,3.00当量)溶于微波管中的二噁烷(1.5mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化,得到呈棕色油状物的化合物(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(45mg,51.5μmol,80.3%产率)。

[3896] MS(ESI)m/z:437.6$[M/2+H]^+$

[3897] 步骤G.(S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸的制备程序

[3898] 将(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(45mg,51.55μmol,1.00当量)和$LiOH\cdot H_2O$(6.49mg,154.64μmol,3.00当量)在THF(1.5mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌3小时。缓慢滴加HCl(1M)以调节pH至3-4,并且沉淀出白色固体。白色固体是化合物(S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(50mg,粗品)。

[3899] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.99-12.68(m,1H),8.05-7.99(m,1H),7.81-7.75(m,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.50-7.42(m,3H),7.42-7.27(m,3H),7.15-7.05(m,1H),7.04-6.90(m,2H),6.63-6.53(m,1H),5.03-4.95(m,2H),4.61(s,1H),3.87(t,J=5.6Hz,3H),3.20-3.10(m,2H),3.09-2.99(m,4H),2.99-2.88(m,2H),1.92-1.87(m,1H),1.85(s,

2H),1.36(s,2H),1.25-1.15(m,4H),1.05-0.97(m,9H)

[3900] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3901] 将(S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(50mg,59.18μmol,1.00当量)、3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(16.81mg,65.09μmol,1.10当量)和DIEA(22.94mg,177.53μmol,30.92μL,3.00当量)在DMF(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在25℃处搅拌5分钟。5分钟后,添加HATU(27.00mg,71.01μmol,1.20当量),并且将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物缓慢滴加到水(10mL)中,并且沉淀出粉红色固体。粉红色固体是6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,粗品)。

[3902] MS(ESI)m/z:543.5[M/2+H]$^+$

[3903] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

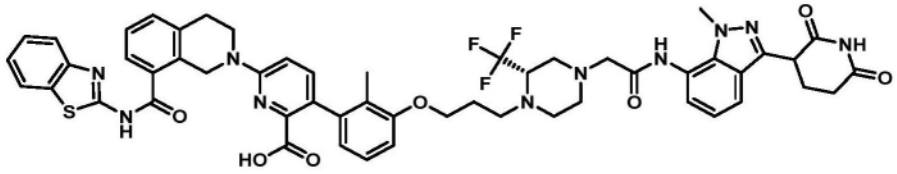
[3904] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,55.29μmol,1.00当量)在DCM(1mL)和TFA(0.3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌6小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(30.5mg,29.3μmol,53.1%产率,99.1%纯度)。

[3905] MS(ESI)m/z:1029.3[M+H]$^+$

[3906] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.96-10.75(m,1H),8.31(s,1H),8.07(s,1H),7.98(d,J=8.0Hz,1H),7.78-7.72(m,1H),7.64(d,J=8.0Hz,2H),7.47-7.38(m,2H),7.37-7.29(m,3H),7.08-7.00(m,2H),6.92-6.77(m,2H),6.71(d,J=7.2Hz,1H),4.97(s,2H),4.62-4.48(m,1H),4.35-4.29(m,1H),3.92-3.87(m,5H),3.24(s,2H),3.11(d,J=4.4Hz,2H),3.00(s,2H),2.90-2.83(m,2H),2.67-2.61(m,2H),2.41-2.27(m,4H),2.22-2.10(m,2H),1.96-1.89(m,3H),1.26-1.18(m,4H)

[3907] ^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6,)δ=-63.93(s,1F),-73.42(s,1F)

[3908] 实施例64.化合物246b的制备

[3909] 

[3910] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3911] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3912] 将3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(37.60mg,145.57μmol,1.5当量)、(S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(100mg,97.05μmol,82%纯度,1当量)和DIEA(50.17mg,388.19μmol,67.62μL,4当量)在DMF(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在25℃处搅拌5分钟。5分钟后,添加HATU(50mg,131.50μmol,1.35当量),并且将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。滴加水,并且沉淀出黄色固体。将黄色固体通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=12:1)纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(70mg,64.5μmol,66.4%产率)。

[3913] MS(ESI)m/z:543.5$[M/2+H]^+$

[3914] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[3915] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(70mg,64.50μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(34.5mg,33.4μmol,51.8%产率,99.4%纯度)。

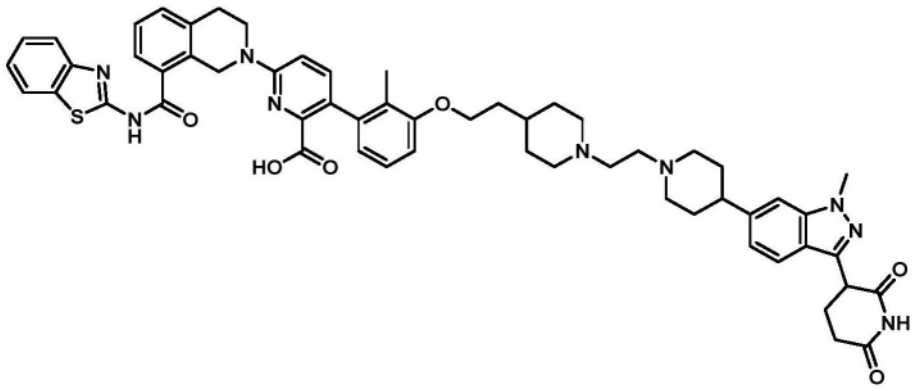
[3916] MS(ESI)m/z:1029.4$[M+H]^+$

[3917] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.85(s,2H),10.90(s,1H),9.81-9.57(m,1H),8.13(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.56(m,2H),7.49-7.43(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.23-7.18(m,1H),7.12-7.05(m,2H),6.99-6.91(m,2H),6.66-6.61(m,1H),4.98(s,2H),4.65-4.50(m,1H),4.42-4.34(m,1H),4.07-4.02(m,3H),3.92(t,J=

5.6Hz,2H),3.83(s,2H),3.21-3.09(m,2H),3.03(t,J＝5.4Hz,2H),2.95-2.83(m,2H),2.74-2.61(m,4H),2.43-2.28(m,2H),2.27-2.25(m,1H),2.26-2.00(m,1H),1.93-1.86(m,3H),1.24(d,J＝3.2Hz,4H)

[3918] ^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ＝-64.19--65.16(m,1F),-73.55(s,1F)

[3919] 实施例65.化合物248的制备:

[3920] 

[3921] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[3922] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-[1-(2-氧代乙基)-4-哌啶基]乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[3923] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(200mg,243.89μmol,1.0当量)在HCOOH(1.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在85℃处搅拌2小时。将反应混合物用氮气吹扫直到其干燥,得到呈白色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-[1-(2-氧代乙基)-4-哌啶基]乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(168.2mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[3924] MS(ESI)m/z:708.1[M+H_2O+H]$^+$

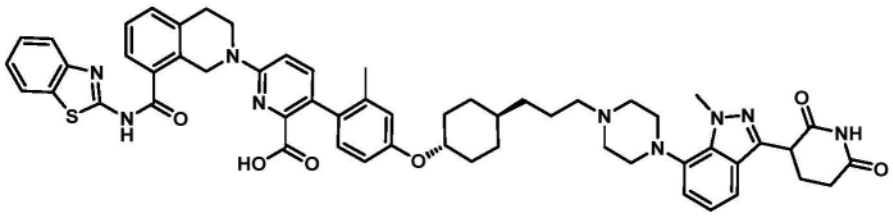
[3925] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[3926] 在0℃处,向3-[1-甲基-6-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(79.58mg,243.83μmol,1当量)、$NaBH(OAc)_3$(155.03mg,731.49μmol,3.0当量)在DCM(5mL)和IPA(5mL)的溶液中添加6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-[1-(2-氧代乙基)-4-哌啶基]乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(168.2mg,243.83μmol,1.0当量)的DCM(5mL)溶液。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物通过添加H_2O(20mL)来淬灭,并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯]吡啶-2-甲酸(19.2mg,18.9μmol,7.7%产率,98.7%纯度)。

[3927] MS(ESI)m/z:1000.7[M+H]$^+$

[3928] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝10.87(s,1H),8.20(s,1H),8.02(d,J＝7.6Hz,1H),7.78(d,J＝8.4Hz,1H),7.64-7.57(m,2H),7.48-7.31(m,6H),7.11-6.99(m,2H),6.91-6.85(m,2H),6.66(d,J＝7.6Hz,1H),4.96(s,2H),4.32(dd,J＝5.2,9.6Hz,1H),3.98(t,J＝4.8Hz,2H),3.95(s,3H),3.90(t,J＝5.6Hz,2H),3.06-2.98(m,6H),2.96-2.93(m,2H),2.67-2.60(m,3H),2.20-2.02(m,6H),1.90(s,3H),1.81-1.73(m,4H),1.72-1.63(m,4H),1.58-1.44(m,2H),1.27-1.19(m,2H)

[3929] 实施例66.化合物250a的制备

[3930] 

[3931] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3932] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3933] 向3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(56.34mg,154.85μmol,1.2当量)在DCM(2mL)的溶液中添加NaBH(OAc)$_3$(82.05mg,387.12μmol,3当量)。然后在0℃处将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-4-(((1r,4r)-4-(3-氧代丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(94.32mg,129.04μmol,1当量)添加到混合物中。将混合物在25℃处搅拌1小时。添加DCM(20mL)和水(20mL)并分离各层。将水相用DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,115.1μmol,89.2%产率)。

[3934] MS(ESI)m/z:522.0[M/2+H]$^+$

[3935] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

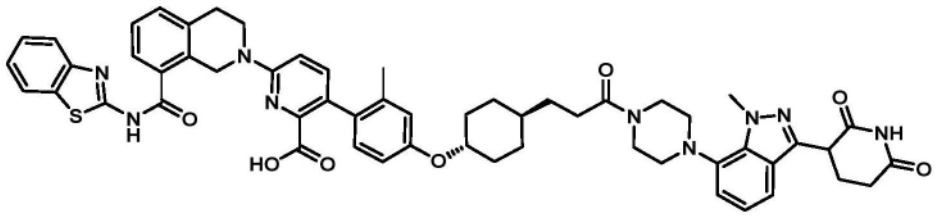
[3936] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120.00mg,115.13μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,117.31当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)环己

基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(41.7mg,41.9μmol,36.5%产率,99.2%纯度)。

[3937] MS(ESI)m/z:986.3[M+H]$^+$

[3938] ^{1}H NMR(400MHz)δ=12.88(s,1H),12.65-12.52(m,1H),10.90(s,1H),9.57-9.44(m,1H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),7.80(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=7.2Hz,1H),7.49(d,J=7.6Hz,1H),7.47-7.43(m,2H),7.40-7.33(m,2H),7.13-7.05(m,2H),6.98-6.89(m,2H),6.79(d,J=2.4Hz,1H),6.74-6.69(m,1H),4.98(s,2H),4.39-4.34(m,1H),4.27(s,3H),4.22(s,1H),3.92(t,J=5.6Hz,2H),3.62(d,J=11.2Hz,2H),3.44-3.40(m,2H),3.23-3.17(m,2H),3.13-3.06(m,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.71-2.62(m,2H),2.55(s,2H),2.36-2.31(m,1H),2.21-2.14(m,1H),2.13-2.07(m,2H),2.03(s,3H),1.86-1.80(m,2H),1.72(d,J=6.4Hz,2H),1.38-1.23(m,5H),1.16-1.05(m,2H)

[3939] 实施例67.化合物252a的制备

[3940] 

[3941] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3942] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3943] 向3-[4-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]环己基]丙酸(100mg,133.88μmol,1当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加EDCI(33.37mg,174.05μmol,1.3当量)和3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(58.46mg,160.66μmol,1.2当量,HCl)。将混合物在40℃处搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=4/1至0/1,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(140mg,132.5μmol,99.0%产率)。

[3944] MS(ESI)m/z:1056.3[M+H]$^+$

[3945] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

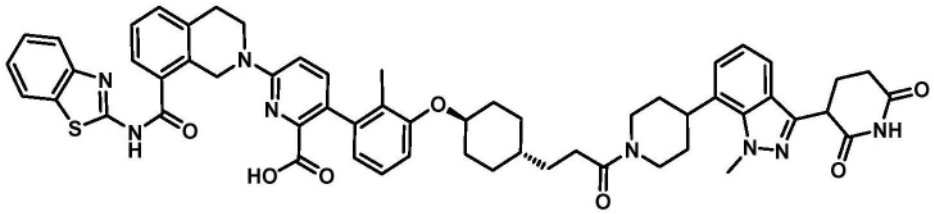
[3946] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(140mg,132.54μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,101.90当量)。将混合物在25℃处搅拌12小

时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(26.3mg,23.9μmol,18.0%产率,90.8%纯度)。

[3947] MS(ESI)m/z:1000.3[M+H]$^+$

[3948] ^{1}H NMR(400MHz)δ=12.86(s,1H),12.69-12.47(m,1H),10.89(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.49-7.42(m,4H),7.39-7.33(m,2H),7.06-7.00(m,2H),6.96-6.88(m,2H),6.78(d,J=2.0Hz,1H),6.73-6.68(m,1H),4.97(s,2H),4.37-4.32(m,1H),4.27(s,3H),3.90(t,J=5.6Hz,2H),3.59-3.53(m,2H),3.23-3.13(m,2H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.68-2.61(m,5H),2.43-2.37(m,2H),2.35-2.31(m,1H),2.24-2.13(m,2H),2.09-2.04(m,2H),2.02(s,3H),1.86-1.77(m,2H),1.47(d,J=6.4Hz,2H),1.36-1.25(m,4H),1.15-1.05(m,2H)

[3949] 实施例68.化合物253a的制备

[3950] 

[3951] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3952] 步骤A.3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸的制备程序

[3953] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(75mg,96.78μmol,1当量)在THF(0.75mL)和H_2O(0.25mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(20.31mg,483.89μmol,5当量)。将混合物在25℃处搅拌10小时。将反应混合物用EtOAc(5mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到呈白色固体的粗产物3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸(60mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[3954] MS(ESI)m/z:747.4[M+H]$^+$.

[3955] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[3956] 向3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸(55mg,73.64μmol,1当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加3-[1-甲基-7-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(36.05mg,110.45μmol,1.5当量)和EDCI(42.35mg,220.91μmol,3当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物通过在25℃处添加1M HCl 10(mL)来淬灭,然后用H_2O 10(mL)稀

释并用DCM(10mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到呈黑色固体的粗产物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(70mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[3957] MS(ESI)m/z:1055.7[M+H]$^+$

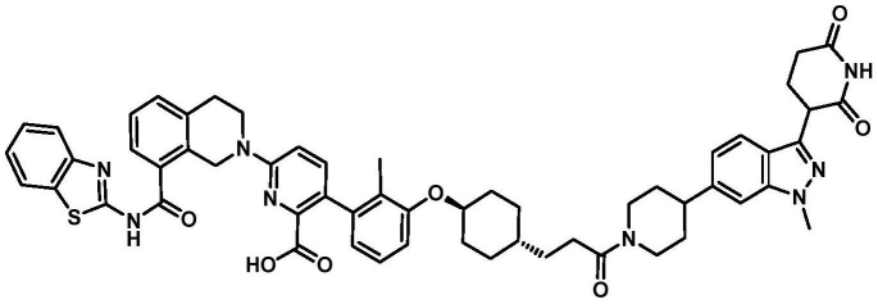
[3958] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[3959] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,56.86μmol,1当量)在TFA(0.5mL)和DCM(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈白色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(18.8mg,18.74μmol,32.9%产率,99.5%纯度)。

[3960] MS(ESI)m/z:999.6[M+H]$^+$.

[3961] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.86(d,J=1.2Hz,1H),12.70-12.42(m,1H),10.88(s,1H),8.06-8.01(m,1H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.62(d,J=6.4Hz,1H),7.55(d,J=8.0Hz,1H),7.49-7.43(m,3H),7.39-7.32(m,2H),7.23(d,J=7.2Hz,1H),7.10-7.04(m,2H),6.94(dd,J=8.4,15.6Hz,2H),6.61(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.67-4.53(m,1H),4.35(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.24(s,3H),4.22-4.16(m,1H),4.08-3.99(m,1H),3.92(t,J=5.7Hz,2H),3.67-3.57(m,1H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.74-2.61(m,3H),2.41-2.36(m,3H),2.33(td,J=1.8,3.6Hz,1H),2.16(dd,J=5.6,13.6Hz,1H),2.11-2.06(m,2H),1.98-1.90(m,2H),1.87(s,3H),1.82(d,J=12.4Hz,2H),1.72-1.65(m,1H),1.60-1.52(m,1H),1.50-1.44(m,2H),1.39-1.28(m,3H),1.15-1.06(m,2H)

[3962] 实施例69.化合物259a的制备

[3963] 

[3964] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[3965] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-

[3-[4-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3966] 将3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙酸乙酯(500mg,1.35mmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(912.29mg,1.49mmol,1.1当量)、KF(1.5M,1.35mL,1.5当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(295.81mg,406.18μmol,0.3当量)在二噁烷(15mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～38%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(700mg,496.8μmol,36.6%产率,55%纯度)。

[3967] MS(ESI)m/z:775.5$[M+H]^+$

[3968] 步骤B.3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]环己基]丙酸的制备程序

[3969] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(470mg,606.48μmol,1当量)在THF(5mL)的溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(152.70mg,3.64mmol,6当量)和H_2O(1mL)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～78%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]环己基]丙酸(400mg,535.5μmol,88.3%产率)。

[3970] MS(ESI)m/z:747.4$[M+H]^+$

[3971] 步骤C.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[3972] 将3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]环己基]丙酸(299.60mg,401.12μmol,1当量)、EDCI(115.34mg,601.68μmol,1.5当量)在吡啶(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌1小时。添加3-[1-甲基-6-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(196.39mg,601.68μmol,1.5当量),并且将混合物在60℃处搅拌5小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～67%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,142.1μmol,35.4%产率)。

[3973] MS(ESI)m/z:528.7$[^1/_2M+H]^+$.

[3974] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

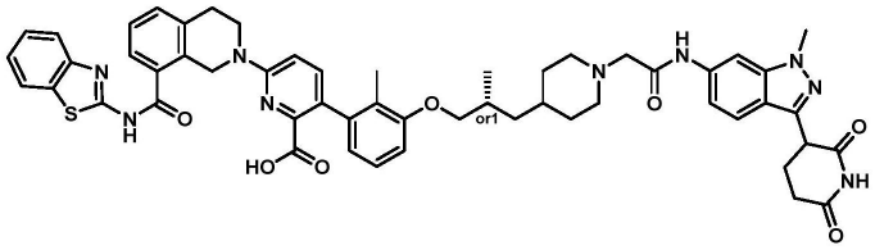
[3975] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-

[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,142.14μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(3mL)中的溶液在40℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(28.6mg,25.2μmol,17.7%产率,88.0%纯度)。

[3976] MS(ESI)m/z:999.0$[M+H]^+$

[3977] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89-10.84(m,1H),8.02(d,J=6.8Hz,1H),7.78(d,J=7.6Hz,1H),7.64-7.59(m,2H),7.46-7.42(m,3H),7.40-7.31(m,2H),7.13-6.99(m,3H),6.92(t,J=7.6Hz,2H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.60-4.56(m,1H),4.34-4.30(m,1H),4.22-4.17(m,1H),4.05-4.03(m,1H),3.96(s,3H),3.92-3.89(m,2H),3.18-3.08(m,2H),3.03-3.00(m,2H),2.95-2.84(m,1H),2.68-2.58(m,4H),2.40-2.32(m,4H),2.11-2.05(m,2H),1.87(s,3H),1.85-1.81(m,2H),1.63-1.51(m,2H),1.48-1.45(m,2H),1.38-1.30(m,3H),1.12-1.06(m,2H)。

[3978] 实施例70.化合物263a的制备

[3979] 

[3980] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(2R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[3981] [rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[3982] 步骤A.4-[(E)-3-乙氧基-2-甲基-3-氧代-丙-1-烯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3983] 将2-二乙氧基磷酰基丙酸乙酯(8.38g,35.17mmol,7.69mL,1.50当量)在THF(50mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后在N_2气氛下在0℃处向混合物中滴加LiHMDS(1M,46.89mL,2.00当量)。在0℃处搅拌1小时后,在0℃处滴加4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(5g,23.44mmol,1.00当量)的THF(20mL)溶液。将混合物在25℃处搅拌15小时。完成后,将溶液冷却至0℃,然后缓慢添加到饱和NH_4Cl溶液(100mL)中。将溶液用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~25%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的4-[(E)-3-乙氧基-2-甲基-3-氧代-丙-1-烯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.3g,14.4mmol,61.6%产率)。

[3984] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=6.44-6.36(m,1H),5.78-5.66(m,1H),4.14-3.97(m,2H),3.92-3.78(m,2H),2.65(s,2H),1.79-1.71(m,3H),1.54-1.45(m,2H),1.36-1.25(m,10H),1.19-1.12(m,3H),1.08-1.02(m,1H)

[3985] 步骤B.4-(3-乙氧基-2-甲基-3-氧代-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3986] 将4-[(E)-3-乙氧基-2-甲基-3-氧代-丙-1-烯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.3g,14.46mmol,1.00当量)、Pd/C(2g,1.45mmol,10%纯度,0.10当量)、Pd(OH)$_2$(2.03g,1.45mmol,10%纯度,0.10当量)在EtOH(40mL)中的混合物脱气并用H_2(15Psi)吹扫三次,然后将混合物在H_2(15Psi)气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黑色油状物的粗品4-(3-乙氧基-2-甲基-3-氧代-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.5g,11.6mmol,80.8%产率)。

[3987] 步骤C.4-(3-羟基-2-甲基-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3988] 将4-(3-乙氧基-2-甲基-3-氧代-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.5g,11.69mmol,1.00当量)在THF(50mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后分批添加$LiAlH_4$(665.52mg,17.53mmol,1.50当量)并在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。在0℃处,向反应混合物中添加H_2O(0.7mL),然后过滤并浓缩,得到粗产物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的4-(3-羟基-2-甲基-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.6g,10.1mmol,86.4%产率)。

[3989] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.38(t,J=5.2Hz,1H),3.97-3.85(m,2H),3.29-3.21(m,1H),3.20-3.12(m,1H),2.78-2.56(m,2H),1.65-1.54(m,3H),1.51-1.43(m,1H),1.39(s,9H),1.28-1.21(m,1H),1.00-0.85(m,3H),0.82(d,J=6.8Hz,3H)

[3990] 步骤D.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[3991] 将4-(3-羟基-2-甲基-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.6g,10.10mmol,1.00当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(1.89g,10.10mmol,1.00当量)、2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(2.93g,12.12mmol,1.20当量)在甲苯(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在110℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.2g,7.1mmol,70.5%产率,95%纯度)。

[3992] MS(ESI)m/z:448.2[M+23]$^+$.

[3993] 步骤E.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]哌啶的制备程序

[3994] 向4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(3g,7.04mmol,1.00当量)在HCl/EtOAc(1mL)的溶液中,在25℃处搅拌0.5小时。将反应混合物过滤,得到呈白色固体的粗品4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]哌啶(2g,5.5mmol,78.3%产率,HCl)。

[3995] 步骤F.2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[3996] 向4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]哌啶(2g,5.51mmol,1当量,HCl)在CH_3CN(20mL)的溶液中添加K_2CO_3(2.29g,16.54mmol,3当量)和2-溴乙酸乙酯(920.80mg,5.51mmol,609.80μL,1当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下

浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(2.2g,5.3mmol,96.7%产率)。

[3997] MS(ESI)m/z:412.2[M+H]$^+$.

[3998] 步骤F.2-[4-[(2R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[3999] 将2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(1g,2.43mmol,1.00当量)通过SFC分离,得到呈无色油状物的2-[4-[(2R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(0.29g,703.2μmol,29.0%产率)。

[4000] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(2R)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4001] 将2-[4-[(2R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(150mg,363.76μmol,1.00当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(222.82mg,363.76μmol,1.00当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(264.92mg,363.76μmol,1.00当量)和K_3PO_4(231.64mg,1.09mmol,3.00mmol当量)在二噁烷(2mL)和H_2O(0.2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在75℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(2R)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,183.3μmol,50.4%产率)。

[4002] MS(ESI)m/z:818.5[M+H]$^+$.

[4003] 步骤I.2-[4-[(2R)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[4004] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(2R)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(140mg,171.14μmol,1.00当量)在THF(2mL)的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(21.55mg,513.43μmol,3.00当量)和H_2O(0.5mL)。将混合物在25℃处搅拌3分钟。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的粗品2-[4-[(2R)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(100mg,126.5μmol,73.9%产率)。

[4005] MS(ESI)m/z:790.5[M+H]$^+$.

[4006] 步骤J.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(2R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4007] 向2-[4-[(2R)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸

(80mg,101.27μmol,1.00当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(28.77mg,111.40μmol,1.10当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(46.21mg,121.52μmol,1.20当量)和TEA(30.74mg,303.81μmol,42.29μL,3.00当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将溶液倒入水(2mL)中并过滤,得到呈粉红色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(2R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(80mg,77.6μmol,76.6%产率)。

[4008] MS(ESI)m/z:1030.5[M+H]$^+$.

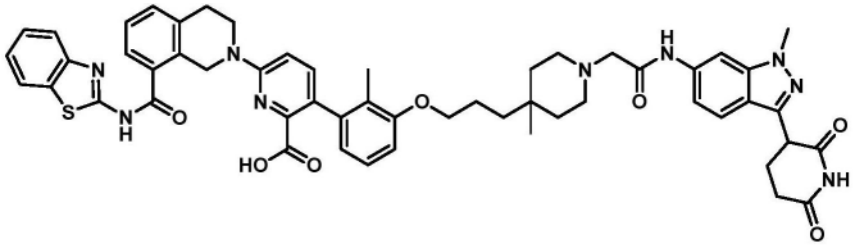
[4009] 步骤K.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(2R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[4010] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(2R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(80mg,77.65μmol,1.00当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(616.00mg,5.40mmol,400.00μL,69.57当量)。将混合物在40℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(2R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](28.5mg,27.7μmol,35.7%产率,99.1%纯度)。

[4011] MS(ESI)m/z:488.0[M/2+H]$^+$.

[4012] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.36-11.83(m,1H),10.88(s,1H),9.83(s,1H),8.16(s,1H),8.08-7.97(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=8.4Hz,2H),7.49-7.41(m,3H),7.40-7.31(m,2H),7.21(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.12-7.05(m,1H),6.95(d,J=8.8Hz,1H),6.87(d,J=8.4Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.32(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.95-3.86(m,5H),3.83-3.73(m,2H),3.13(s,2H),3.02(t,J=5.2Hz,2H),2.91-2.83(m,2H),2.67-2.59(m,2H),2.20-2.14(m,2H),2.02(s,1H),1.95-1.87(m,3H),1.74-1.61(m,2H),1.49-1.37(m,2H),1.36-1.09(m,4H),1.04-0.97(m,3H)

[4013] 实施例71.化合物267的制备:

[4014] 

[4015] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4016] 步骤A.4-[(E)-3-乙氧基-3-氧代-丙-1-烯基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4017] 在0℃处,向2-二乙氧基磷酰基乙酸乙酯(1.97g,8.80mmol,1.75mL,2.0当量)在THF(10mL)的溶液中添加LiHMDS(1M,13.20mL,3.0当量),然后将反应混合物在0℃处搅拌1小时。之后,将4-甲酰基-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,4.40mmol,1.0当量)添加到上述混合物中,并且将所得混合物在25℃处搅拌11小时。将反应混合物通过在25℃处添加饱和氯化铵溶液(10mL)来淬灭。然后将其用EtOAc(10mL)稀释并用EtOAc 30mL(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的4-[(E)-3-乙氧基-3-氧代-丙-1-烯基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.08g,粗品)。

[4018] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=6.85(d,J=16.0Hz,1H),5.83(d,J=16.0Hz,1H),4.15-4.08(m,2H),3.37(d,J=4.0Hz,2H),3.26-3.19(m,2H),1.62-1.53(m,2H),1.38(s,9H),1.36-1.32(m,2H),1.21(t,J=7.2Hz,3H),1.05(s,3H)。

[4019] 步骤B.4-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4020] 将4-[(E)-3-乙氧基-3-氧代-丙-1-烯基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.08g,3.63mmol,1.0当量)Pd/C(500mg,10%纯度,1.0当量)在MeOH(10mL)中的混合物脱气并用H_2吹扫三次,然后将混合物在H_2气氛下在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的4-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.06g,3.5mmol,97.4%产率)。

[4021] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=4.18-4.09(m,2H),3.58(d,J=12.8Hz,3H),3.25-3.15(m,3H),2.41(s,1H),2.32-2.23(m,2H),1.66-1.60(m,3H),1.46(s,9H),1.27(t,J=7.2Hz,3H),0.93(s,3H)。

[4022] 步骤C.4-(3-羟丙基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4023] 向4-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,3.34mmol,1.0当量)在THF(10mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(152.12mg,4.01mmol,1.2当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时。将反应混合物在0℃处用饱和硫酸钠溶液(0.456mL)淬灭,过滤并浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10/1至2/1)纯化,得到呈无色油状物的4-(3-羟丙基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.9mmol,58.1%产率)。

[4024] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.36(t,J=5.2Hz,1H),3.45-3.39(m,2H),3.36(d,J=5.6Hz,2H),3.13(d,J=5.6Hz,2H),1.38(s,9H),1.36-1.31(m,2H),1.26-1.20(m,6H),0.88-0.86(m,3H)。

[4025] 步骤D.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4026] 向4-(3-羟丙基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,971.37μmol,1.0当量)和3-溴-2-甲基-苯酚(218.01mg,1.17mmol,1.2当量)在甲苯(3mL)的溶液中添加2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(351.67mg,1.46mmol,1.5当量)。将混合物在120℃处搅拌12小时。将反应混合

物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1/0至20/1)纯化,得到呈黄色油状物的4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,469.0μmol,48.2%产率)。

[4027] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16-7.13(m,1H),7.12-7.06(m,1H),6.95(d,J=8.0Hz,1H),3.96(t,J=6.4Hz,2H),3.45-3.40(m,2H),3.22-3.12(m,2H),2.23(s,3H),1.74-1.64(m,2H),1.41-1.36(m,11H),1.31-1.24(m,4H),0.92(s,3H)。

[4028] 步骤E.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶的制备程序

[4029] 将4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,469.06μmol,1.0当量)在HCl/二噁烷(2mL)中的溶液在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的化合物4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶(240mg,粗品)。

[4030] 步骤F.2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[4031] 向4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶(240mg,735.59μmol,1.0当量)和2-溴乙酸乙酯(98.27mg,588.47μmol,65.08μL,1.0当量)在CH_3CN(2mL)的溶液中添加K_2CO_3(304.99mg,2.21mmol,3.0当量)。将混合物在60℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(300mg,727.5μmol,98.9%产率)。

[4032] MS(ESI)m/z:412.2$[M+H]^+$

[4033] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.17-7.13(m,1H),7.12-7.06(m,1H),6.95(d,J=7.6Hz,1H),4.11-4.04(m,2H),3.96(t,J=6.4Hz,2H),3.18(s,2H),2.53(s,1H),2.48-2.47(m,1H),2.46-2.39(m,2H),2.24(s,3H),1.75-1.60(m,2H),1.40-1.29(m,6H),1.20-1.16(m,3H),0.88(s,3H)。

[4034] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4035] 将2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(300mg,727.52μmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(534.77mg,873.02μmol,1.2当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(52.98mg,72.75μmol,0.1当量)和KF(1.5M,1.46mL,3当量)溶于微波管中的二噁烷(3mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10/1至1/1)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(320mg,391.1μmol,53.7%产率)。

[4036] MS(ESI)m/z:818.5$[M+H]^+$

[4037] 步骤H.2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸的

制备程序

[4038] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(120mg,146.69μmol,1.0当量)在THF(1mL)和H_2O(1mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(13mg,1.47mmol,10当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。用HCl(1M)将反应混合物调节至pH=约4并用DCM(2mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到呈白色固体的2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸(100mg,126.5μmol,86.2%产率)。

[4039] 步骤I.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4040] 向2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸(120mg,151.90μmol,1.0当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(47.08mg,182.28μmol,1.2当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加EDCI(43.68mg,227.85μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物通过添加水(5mL)来淬灭,然后过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,97.0μmol,63.9%产率)。

[4041] MS(ESI)m/z:1030.4$[M+H]^+$

[4042] 步骤J.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

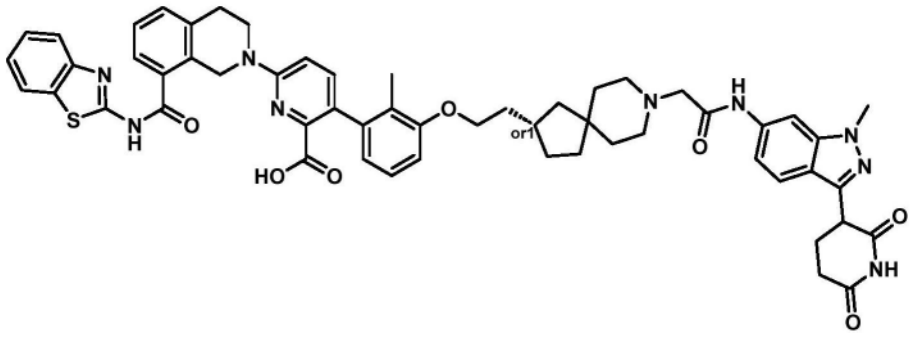
[4043] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,97.06μmol,1.0当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)的溶液中。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(48.9mg,49.5μmol,51.0%产率,98.6%纯度)。

[4044] MS(ESI)m/z:974.4$[M+H]^+$

[4045] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.96-12.74(m,1H),10.87(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.70-7.59(m,2H),7.50-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.19-7.14(m,1H),7.10(t,J=8.0Hz,1H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.89(d,J=8.4Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.38-4.28(m,1H),3.97(d,J=5.2Hz,2H),3.95-3.88(m,5H),3.23-3.13(m,2H),3.03(t,J=6.0Hz,2H),2.72-2.55(m,5H),2.37-2.30(m,

1H),2.23-2.12(m,1H),1.92(s,3H),1.82-1.37(m,9H),0.97(s,3H)。

[4046] 实施例72.化合物272a的制备

[4047] 

[4048] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4049] [rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[4050] 步骤A.(E)-2-(2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备程序

[4051] 在N_2气氛下,在0℃处,在15分钟内,向NaH(331.54mg,8.29mmol,60%纯度,2.1当量)在THF(10mL)的溶液中滴加2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(1.77g,7.89mmol,1.57mL,2当量)的THF(5mL)溶液。然后在N_2气氛下,在0℃处,添加2-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1g,3.95mmol,1当量)并且将混合物搅拌2小时。将反应混合物通过在0℃处添加NH_4Cl(15mL)来淬灭,然后用H_2O(10mL)稀释并用乙酸乙酯30mL(10mL×3)萃取。将合并的有机层用$NaHCO_3$ 30mL(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的(E)-2-(2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(0.8g,2.4mmol,62.6%产率)。

[4052] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=5.76(s,1H),4.05(q,J=7.2Hz,2H),3.32-3.15(m,5H),2.76-2.72(m,1H),2.64-2.51(m,1H),2.37(s,1H),1.74-1.52(m,2H),1.42-1.29(m,13H),1.22-1.14(m,3H)

[4053] 步骤B.2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备程序

[4054] 将(E)-2-(2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(0.8g,2.47mmol,1当量)、Pd/C(0.2g,10%纯度)在EtOH(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2(15Psi)气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈无色油状物的化合物2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(800mg,2.1mmol,88.5%产率,89%纯度)。

[4055] MS(ESI)m/z:348.2$[M+22]^+$。

[4056] 步骤C.2-(2-羟乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备程序

[4057] 在0℃处,向2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(800mg,2.46mmol,1当量)在THF(10mL)的溶液中添加LAH(111.96mg,2.95mmol,1.2当量)。将混合物在0℃处搅拌2小时。将反应混合物通过在0℃和N_2气氛下添加$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(300mg)来淬灭,然后过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈无色油状物的化合物2-(2-羟乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(800mg,2.1mmol,86.2%产率,75%纯度)。

[4058] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.33(d,J=3.2Hz,1H),3.37(t,J=6.8Hz,2H),3.28-3.23(m,3H),1.98-1.90(m,1H),1.78-1.67(m,2H),1.59-1.39(m,4H),1.38(s,9H),1.36-1.26(m,5H),1.20-1.12(m,1H),0.91(dd,J=10.0,12.8Hz,1H)

[4059] 步骤D.2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备程序

[4060] 将2-(2-羟乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(750.06mg,2.65mmol,1.1当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(450mg,2.41mmol,1当量)、2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(871.04mg,3.61mmol,1.5当量)在甲苯(8mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌10小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(800mg,1.3mmol,55.1%产率,75%纯度)。

[4061] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.17-7.12(m,1H),7.11-7.05(m,1H),6.99-6.95(m,1H),3.98(t,J=6.4Hz,2H),3.26(d,J=4.4Hz,4H),2.23(s,3H),2.14-2.02(m,1H),1.83-1.72(m,4H),1.43-1.28(m,16H),1.10-0.99(m,1H)

[4062] 步骤E.2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷的制备程序

[4063] 将2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(800mg,1.33mmol,75%纯度,1当量)在HCl/二噁烷(4M,8mL)中的溶液在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷(300mg,771.7μmol,58.1%产率,HCl)。

[4064] MS(ESI)m/z:352.0$[M+H]^+$.

[4065] 步骤F.2-[3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯的制备程序

[4066] 将2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷(300mg,851.53μmol,1当量)、2-溴乙酸乙酯(142.21mg,851.53μmol,94.18μL,1当量)、K_2CO_3(353.06mg,2.55mmol,3当量)、KI(70.68mg,425.76μmol,0.5当量)在CH_3CN(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈无色油状物的化合物2-[3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯(200mg,452.8μmol,53.1%产率,99.2%纯度)。

[4067] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16-7.11(m,1H),7.11-7.04(m,1H),6.95(d,J=8.0Hz,1H),4.06(q,J=7.2Hz,2H),3.96(t,J=6.4Hz,2H),3.19-3.15(m,2H),2.47-2.37

(m,4H),2.22(s,3H),2.10-2.01(m,1H),1.82-1.69(m,4H),1.46-1.33(m,6H),1.27-1.21(m,1H),1.17(t,J=7.2Hz,3H),0.98(dd,J=10.2,12.4Hz,1H)

[4068] 步骤G.(S)-2-(2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯的制备程序

[4069] 将化合物2-[3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯(200mg,452.88μmol,53.18%产率,99.27%纯度)通过SFC纯化,得到呈无色油状物的(R)-2-(2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯(50mg,114.05μmol,25.00%产率)和呈无色油状物的(S)-2-(2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯(66mg,150.5μmol,33.0%产率)。

[4070] 步骤H.(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4071] 将(S)-2-(2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯(66mg,150.55μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(129.10mg,210.77μmol,1.4当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1^+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(21.93mg,30.11μmol,0.2当量)、K_2CO_3(1.5M,150.55μL,1.5当量)在二噁烷(0.7mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在M.W下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,142.1μmol,94.4%产率)。

[4072] MS(ESI)m/z:844.4$[M+H]^+$.

[4073] 步骤I.(S)-2-(2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸的制备程序

[4074] 将(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,142.17μmol,1当量)LiOH·H2O(17.90mg,426.51μmol,3当量)在THF(3mL)和H_2O(1mL)中的混合物在25℃处搅拌10小时。将混合物浓缩,并且将pH调节至3,然后研磨并过滤,得到残余物。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物(S)-2-(2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸(100mg,122.5μmol,86.2%产率)。

[4075] MS(ESI)m/z:816.4$[M+H]^+$.

[4076] 步骤J.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4077] 将(S)-2-(2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2

(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸(100mg,122.55μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(37.98mg,147.06μmol,1.2当量)、EDCI(35.24mg,183.82μmol,1.5当量)在吡啶(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈无色油状物的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,94.7μmol,77.2%产率)。

[4078] MS(ESI)m/z:1056.4[M+H]$^+$.

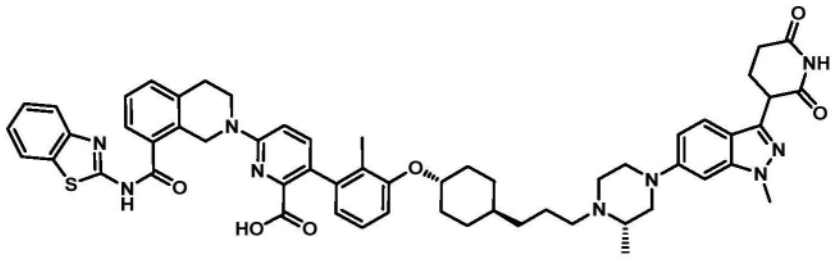
[4079] 步骤K.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[4080] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,94.67μmol,1当量)在TFA(0.5mL)和DCM(0.5mL)中的溶液在25℃处搅拌10小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](14.8mg,14.5μmol,15.3%产率,97.9%纯度)。

[4081] MS(ESI)m/z:1000.4[M+H]$^+$.

[4082] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.98-12.71(m,1H),10.87(s,1H),9.95-9.69(m,1H),8.06-8.00(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.66-7.59(m,2H),7.49-7.21(m,5H),7.22(s,1H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),6.96(d,J=9.2Hz,1H),6.89(d,J=8.0Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.35-4.28(m,1H),4.00-3.88(m,8H),3.17-2.99(m,4H),2.67-2.60(m,4H),2.39-2.29(m,2H),2.21-2.08(m,2H),1.89(s,3H),1.85-1.75(m,4H),1.60-1.43(m,6H),1.39-1.20(m,2H)

[4083] 实施例73.化合物273b的制备

[4084] 

[4085] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4086] 步骤A.(2S)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4087] 将6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.5g,3.00mmol,1.0当量)、(2S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.80g,9.00mmol,3.0当量)、RuPhos(279.77mg,600.00μmol,0.2当量)、Cs2CO3(2.93g,9.00mmol,3.0当量)和$Pd_2(dba)_3$(274.50mg,300.00μmol,0.1当量)在甲苯(15mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在110℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除甲苯。将所得残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为16%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈棕色油状物的(2S)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.2g,1.8mmol,61.1%产率,94.7%纯度)。

[4088] MS(ESI)m/z:620.6$[M+H]^+$.

[4089] 步骤B.(2S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4090] 将(2S)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.20g,1.94mmol,1当量)、Pd/C(300mg,1.94mmol,10%纯度,1.00当量)、$Pd(OH)_2$(300mg,2.14mmol,1.10当量)和AcOH(116.28mg,1.94mmol,110.74uL,1.0当量)在THF(10mL)和EtOH(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2(15Psi)气氛下在25℃处搅拌16小时。将混合物过滤,并且将滤饼用THF(20mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,得到呈棕色油状物的(2S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(900mg,1.4mmol,74.5%产率,70.8%纯度)。

[4091] MS(ESI)m/z:442.2$[M+H]^+$.

[4092] 步骤C.3-[1-甲基-6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[4093] 将(2S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(900.00mg,2.04mmol,1当量)在DCM(5mL)和HCl/二噁烷(10mL)的溶剂中的混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc(20mL)处理,然后过滤。将滤液在减压下浓缩,得到呈灰绿色固体的3-[1-甲基-6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(600mg,1.7mmol,86.2%产率)。

[4094] MS(ESI)m/z:342.1$[M+H]^+$.

[4095] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-

[3-[4-[3-[(2S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4096] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,205.22μmol,1.0当量)和3-[1-甲基-6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(84.08mg,246.27μmol,1.2当量)、$NaBH(OAc)_3$(130.49mg,615.67μmol,3.0当量)在DCM(3mL)中的混合物,然后将混合物在25℃处搅拌3.5小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈棕色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(2S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(60mg,55.8μmol,27.2%产率,98.3%纯度)。

[4097] MS(ESI)m/z:1057.6$[M+H]^+$.

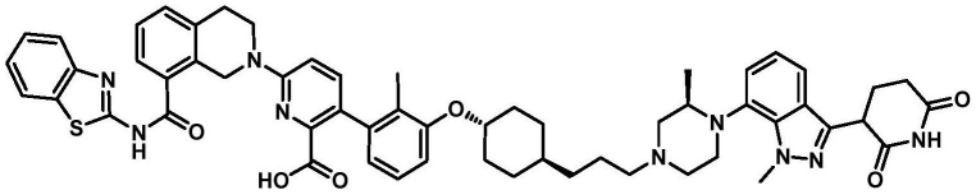
[4098] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[4099] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(2S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(50mg,47.33μmol,1.0当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1mL)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除DCM和TFA,得到残余物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到呈棕色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(31.1mg,27.9μmol,58.9%产率,89.5%纯度)。

[4100] MS(ESI)m/z:1000.5$[M+H]^+$

[4101] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.95-12.79(m,1H),10.90(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=7.2Hz,1H),7.62(d,J=6.0Hz,1H),7.51-7.42(m,4H),7.40-7.29(m,2H),7.12-7.04(m,3H),6.95(dd,J=8.4,13.8Hz,2H),6.66-6.58(m,1H),4.98(s,2H),4.36(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.26(s,4H),3.94-3.88(m,2H),3.74-3.56(m,2H),3.03(t,J=5.6Hz,4H),2.93-2.84(m,1H),2.68-2.61(m,2H),2.54(s,6H),2.37-2.29(m,2H),2.19-2.05(m,4H),1.91-1.79(m,6H),1.38-1.26(m,6H),1.15-1.06(m,2H)。

[4102] 实施例74.化合物274a的制备

[4103] 

[4104] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4105] 步骤A.(3R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4106] 将7-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.5g,3.00mmol,1当量)、(3R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(900.55mg,4.50mmol,1.5当量)、Cs_2CO_3(2.93g,8.99mmol,3当量)和1,3-双[2,6-双(1-丙基丁基)苯基]-4,5-二氯-2H-咪唑-1-鎓-2-化物;3-氯吡啶;二氯钯(145.80mg,149.88μmol,0.05当量)在2-甲基-2-丁醇(15mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈淡黄色油状物的(3R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(260mg,385.9μmol,12.8%产率,92%纯度)。

[4107] MS(ESI)m/z:620.4$[M+H]^+$.

[4108] 步骤B.(3R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4109] 在N_2气氛下,向(3R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg,484.07μmol,1当量)在THF(5mL)和EtOH(5mL)的溶液中添加Pd/C(100mg,484.07μmol,10%纯度)、$Pd(OH)_2$(100mg,71.20μmol,10%纯度)和AcOH(87.21mg,1.45mmol,83.05μL,3当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并用THF(30mL)洗涤。将滤液浓缩,得到呈黑棕色油状物的(3R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[4110] 步骤C.3-[1-甲基-7-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[4111] 向(3R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg,679.47μmol,1当量)在二噁烷(5mL)的溶液中添加HCl/EtOAc(4M,169.87μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤,得到呈淡黄色固体的3-[1-甲基-7-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(150mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[4112] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4113] 向3-[1-甲基-7-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(77.07mg,225.75μmol,1.1当量)在DCM(2mL)的溶液中添加6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,205.22μmol,1当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时,然后用$NaBH(OAc)_3$(130.49mg,615.67μmol,3当量)处理。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO2,DCM:MeOH=15:1)纯化,得到呈淡黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己

氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(140mg,107.3μmol,52.3%产率,81%纯度)。

[4114] MS(ESI)m/z:529.1[M/2+H]$^+$.

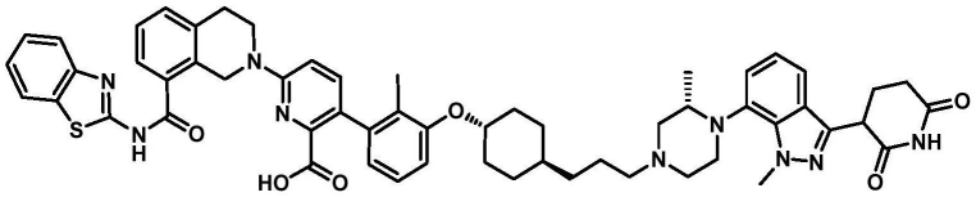
[4115] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[4116] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(140mg,132.54μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,101.91当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(42.9mg,38.9μmol,29.3%产率,90.6%纯度)。

[4117] MS(ESI)m/z:501.1[M/2+H]$^+$

[4118] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.88(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.50-7.42(m,4H),7.39-7.32(m,2H),7.27-7.20(m,1H),7.11-7.04(m,2H),6.98-6.90(m,2H),6.61(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.36-4.32(m,1H),4.27(s,3H),4.23-4.16(m,1H),3.94-3.81(m,2H),3.05-3.00(m,3H),2.90-2.84(m,1H),2.82-2.73(m,2H),2.68-2.61(m,3H),2.39-2.28(m,4H),2.21-2.15(m,1H),2.11-2.05(m,2H),1.95-1.90(m,1H),1.87(s,3H),1.84-1.77(m,2H),1.53-1.46(m,2H),1.41-1.33(m,2H),1.29-1.20(m,3H),1.12-1.02(m,2H),0.87-0.77(m,3H)

[4119] 实施例75.化合物274b的制备

[4120] 

[4121] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4122] 步骤A.(3S)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4123] 将7-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.7g,3.40mmol,1.0当量)、(3S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.02g,5.10mmol,1.5当量)、Cs_2CO_3(3.32g,10.19mmol,3.0当量)和1,3-双[2,6-双(1-丙基丁基)苯基]-4,5-二氯-2H-咪唑-1-鎓-2-化物;3-氯吡啶;二氯钯(165.24mg,169.87μmol,0.05当量)在2-甲基-2-丁醇(15mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物用H_2O(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色油状物的(3S)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-

1-甲酸叔丁酯(300mg,371.8μmol,10.9%产率,76.8%纯度)。

[4124] MS(ESI)m/z:620.4[M+H]$^+$

[4125] 步骤B.(3S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4126] 在N_2下,向(3S)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg,484.07μmol,1.0当量)在MeOH(10mL)溶液中添加Pd/C(50mg,48.41μmol,10%纯度,0.1当量)和$Pd(OH)_2$(67.98mg,48.41μmol,10%纯度,0.1当量)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃处搅拌16小时。在反应完成之后,将反应溶液在温和的N_2气氛下通过硅藻土过滤并浓缩,得到呈黄色固体的(3S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(132mg,298.9μmol,61.7%产率)。

[4127] MS(ESI)m/z:442.3[M+H]$^+$

[4128] 步骤C.3-[1-甲基-7-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[4129] 向(3S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,452.98μmol,1.0当量)在HCl/二噁烷(10mL)和二噁烷(10mL)的溶液中。将混合物在25℃处搅拌2小时。将混合物过滤,得到呈黄色油状物的3-[1-甲基-7-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(132mg,349.4μmol,77.1%产率,90.3%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[4130] MS(ESI)m/z:342.2[M+H]$^+$

[4131] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4132] 在25℃处,向3-[1-甲基-7-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(90mg,263.62μmol,1.0当量)在DCM(5mL)的溶液中滴加$NaBH(OAc)_3$(167.61mg,790.85μmol,3.0当量)。添加后,将混合物在该温度处搅拌0.5小时,然后在0℃处滴加6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(192.68mg,263.62μmol,1.0当量)。将所得混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物用H_2O(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈棕色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(128mg,119.9μmol,45.5%产率,99%纯度)。

[4133] MS(ESI)m/z:529.1[M/2+H]$^+$

[4134] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

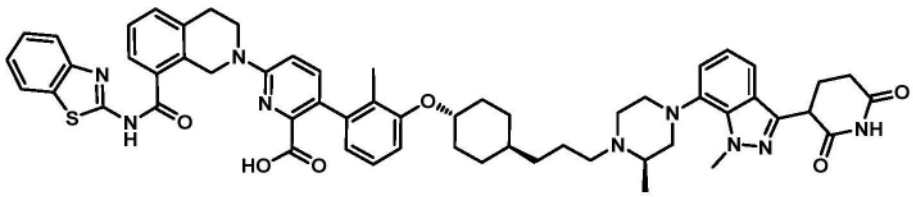
[4135] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙

基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(95mg,89.93μmol,1.0当量)在TFA(3mL)和DCM(6mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(56.45mg,56.44μmol,62.75%产率)。

[4136] MS(ESI)m/z:1001.3[M+H]$^+$

[4137] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.88(s,1H),8.15(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.49-7.42(m,4H),7.39-7.33(m,2H),7.24(d,J=5.6Hz,1H),7.07(t,J=7.6Hz,2H),6.94(dd,J=8.8,12.8Hz,2H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.34(dd,J=5.2,10.6Hz,1H),4.27(s,3H),4.23-4.17(m,1H),3.91(t,J=6.0Hz,2H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.88-2.84(m,1H),2.81-2.73(m,2H),2.70-2.61(m,4H),2.33(d,J=1.6Hz,3H),2.29-2.23(m,1H),2.17(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),2.11-2.05(m,2H),1.94-1.85(m,4H),1.80(d,J=10.4Hz,2H),1.53-1.46(m,2H),1.40-1.33(m,2H),1.29-1.21(m,3H),1.13-1.04(m,2H),0.86-0.77(m,3H)。

[4138] 实施例76.化合物275a的制备

[4139] 

[4140] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4141] 步骤A.(2R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4142] 将7-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.5g,3.00mmol,1当量)、(2R)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.80g,8.99mmol,3当量)、RuPhos(279.77mg,599.54μmol,0.2当量)、Cs2CO3(2.93g,8.99mmol,3当量)和$Pd_2(dba)_3$(274.50mg,299.77μmol,0.1当量)在甲苯(15mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在110℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~15%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(2R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g,1.4mmol,49.5%产率,92%纯度)。

[4143] MS(ESI)m/z:620.4[M+H]$^+$.

[4144] 步骤B.(2R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4145] 在N_2气氛下,向(2R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.14g,1.84mmol,1当量)在THF(10mL)和EtOH(10mL)的溶液中添加Pd/C(300mg,1.84mmol,10%纯度,1.00当量)、$Pd(OH)_2$(300mg,213.61μmol,10%纯度,

1.16e-1当量)和AcOH(110.46mg,1.84mmol,105.20μL,1当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤,并且将滤饼用THF(50mL)洗涤。将滤液浓缩,得到呈黑棕色油状物的(2R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(900mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[4146] 步骤C.3-[1-甲基-7-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[4147] 向(2R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(900mg,2.04mmol,1当量)在二噁烷(10mL)的溶液中添加HCl/EtOAc(4M,509.60uL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤,得到呈淡黄色固体的3-[1-甲基-7-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(550mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[4148] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(2R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4149] 向3-[1-甲基-7-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(84.08mg,246.27μmol,1.2当量)在DCM(2mL)的溶液中添加6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,205.22μmol,1当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时,然后用$NaBH(OAc)_3$(130.49mg,615.67μmol,3当量)处理。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO2,DCM:MeOH=15:1)纯化,得到呈淡黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(2R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(30mg,24.4μmol,11.9%产率,86%纯度)。

[4150] MS(ESI)m/z:1056.5$[M+H]^+$.

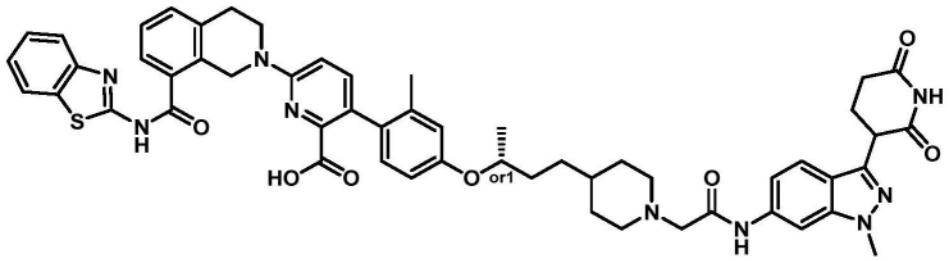
[4151] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[4152] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(2R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(30mg,28.40μmol,1当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加TFA(770.00mg,6.75mmol,0.5mL,237.78当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(18.9mg,18.8μmol,66.3%产率,99.6%纯度)。

[4153] MS(ESI)m/z:1000.5$[M+H]^+$.

[4154] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.88(s,1H),8.02(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=12.6Hz,1H),7.61(d,J=7.2Hz,1H),7.51-7.30(m,6H),7.10-6.98(m,3H),6.97-6.87(m,2H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.37-4.30(m,1H),4.24(s,3H),4.21-4.13(m,1H),3.96-3.85(m,2H),3.16-3.07(m,2H),3.06-2.98(m,3H),2.97-2.90(m,1H),2.88-2.73(m,2H),2.70-2.60(m,3H),2.36-2.28(m,2H),2.20-2.13(m,1H),2.11-2.04(m,2H),1.87(s,3H),1.80(d,J=11.6Hz,2H),1.54-1.16(m,8H),1.13-1.02(m,5H)

[4155] 实施例77.化合物276a的制备

[4156] 

[4157] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4158] [rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((2R)-4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[4159] 步骤A.4-[3-[甲氧基(甲基)氨基]-3-氧代-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4160] 向3-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)丙酸(2g,7.77mmol,1当量)在DMF(25mL)的溶液中添加HATU(4.43g,11.66mmol,1.5当量)、DIPEA(5.02g,38.86mmol,6.77mL,5当量)和N-甲氧基甲胺(1.14g,11.66mmol,1.5当量,HCl)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色油状物的化合物4-[3-[甲氧基(甲基)氨基]-3-氧代-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.7g,5.6mmol,72.8%产率)。

[4161] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=4.08(d,J=13.2Hz,2H),3.69(s,3H),3.19(s,3H),2.77-2.62(m,2H),2.45(t,J=7.6Hz,2H),1.68(d,J=12.4Hz,2H),1.64-1.56(m,2H),1.46(s,10H),1.18-1.05(m,2H)。

[4162] 步骤B.4-(3-氧代丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4163] 将4-[3-[甲氧基(甲基)氨基]-3-氧代-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.7g,5.66mmol,1当量)在THF(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将MeMgBr(3M,11.32mL,6当量)滴加到混合物中并在N_2气氛下在0℃处搅拌1小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和氯化铵(10mL)来淬灭,然后用水(10mL)稀释并用CH_2Cl_2(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的化合物4-(3-氧代丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.3g,5.0mmol,89.9%产率)。

[4164] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=3.90(d,J=12.0Hz,2H),2.69-2.59(m,2H),2.44(t,J=7.2Hz,2H),2.07(s,3H),1.59(d,J=12.4Hz,3H),1.38(s,9H),1.35-1.31(m,1H),0.97-0.87(m,2H)。

[4165] 步骤C.4-(3-羟丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4166] 向4-(3-氧代丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.3g,5.09mmol,1当量)在EtOH(10mL)的溶液中添加$NaBH_4$(231.13mg,6.11mmol,1.2当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除EtOH,然后用EtOAc(10mL)和NH_4Cl(10ml)稀释并用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的化合物4-(3-羟丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.3g,4.5mmol,89.3%产率,90%纯度)。

[4167] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=4.19-3.96(m,2H),3.85-3.71(m,1H),2.68(t,J=12.4Hz,2H),1.66(d,J=12.8Hz,2H),1.53-1.48(m,1H),1.46(s,9H),1.42-1.23(m,4H),1.23-1.17(m,3H),1.17-1.03(m,2H)。

[4168] 步骤D.4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4169] 将4-溴-3-甲基-苯酚(1.05g,5.60mmol,1.2当量)、4-(3-羟丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.2g,4.66mmol,1当量)和2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(1.35g,5.60mmol,1.2当量)在甲苯(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌4小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色油状物的化合物4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,2.3mmol,49.4%产率,98.3%纯度)。

[4170] MS(ESI)m/z:369.9$[M-56+H]^+$

[4171] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.38(d,J=8.8Hz,1H),6.77(d,J=2.4Hz,1H),6.63-6.55(m,1H),4.33-4.22(m,1H),4.08(d,J=13.2Hz,2H),2.67(t,J=11.6Hz,2H),2.36(s,3H),1.70-1.60(m,3H),1.46(s,9H),1.43-1.19(m,7H),1.15-1.03(m,2H)。

[4172] 步骤E.4-[(3R)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4173] 将4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯通过SFC进一步分离,得到呈黄色油状物的4-[(3R)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg,920.7μmol,39.2%产率,98.1%纯度)和呈黄色油状物的4-[(3S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(350mg,820.4μmol,34.9%产率,99.9%纯度)。

[4174] 步骤F.4-[(3R)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶的制备程序

[4175] 向4-[(3R)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg,938.12μmol,1当量)的溶液中添加HCl/EtOAc(4M,234.53μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的4-[(3R)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(400mg,粗品)。

[4176] 步骤G.2-[4-[(3R)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[4177] 向4-[(3R)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(400mg,1.23mmol,1当量)、2-溴乙酸乙酯(204.74mg,1.23mmol,135.59μL,1当量)在CH_3CN(5mL)的溶液中添加K_2CO_3(508.31mg,3.68mmol,3当量)。将混合物在60℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的2-[4-[(3R)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(350mg,粗品)。

[4178] MS(ESI)m/z:412.9$[M+H]^+$

[4179] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(1R)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4180] 向2-[4-[(3R)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(150mg,363.76μmol,1当量)和6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(222.82mg,363.76μmol,1当量)在二噁烷(3mL)的混合物中添加KF(1.5M,727.52μL,3当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(26.49mg,36.38μmol,0.1当量)。添加后,将混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~45%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(1R)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,171.0μmol,47.0%产率,93.2%纯度)。

[4181] MS(ESI)m/z:818.3$[M+H]^+$

[4182] 步骤I.2-[4-[(3R)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[4183] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(1R)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,183.37μmol,1当量)在THF(1mL)和H_2O(1mL)的溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(21.96mg,916.83μmol,5当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用HCl(1M,5mL)淬灭,然后过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的2-[4-[(3R)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(140mg,177.2μmol,96.6%产率)。

[4184] MS(ESI)m/z:790.4$[M+H]^+$

[4185] 步骤J.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4186] 向2-[4-[(3R)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(140mg,177.22μmol,1当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(54.93mg,212.66μmol,1.2当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加EDCI(50.96mg,265.83μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物通过添加水(10mL)来淬灭,然后过滤并在减压下浓缩,得到呈红色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,145.6μmol,82.1%产率)。

[4187] MS(ESI)m/z:1030.4$[M+H]^+$

[4188] 步骤K.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-

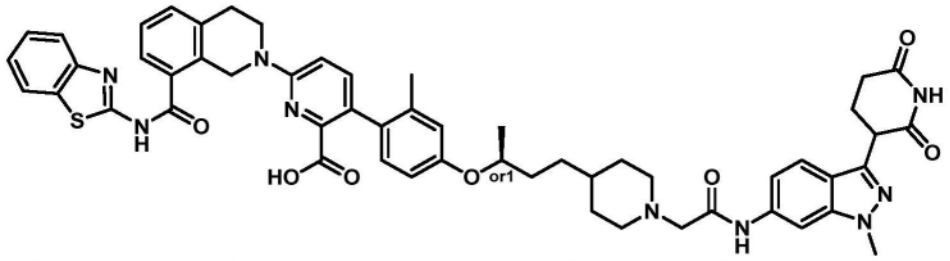
[4-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((2R)-4-(1-(2-((3-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[4189] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,145.60μmol,1当量)在DCM(2mL)的溶液中添加TFA(1.15g,10.13mmol,750.00μL,69.57当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((2R)-4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](91.9mg,93.μmol,64.2%产率,99.1%纯度)。

[4190] MS(ESI)m/z:974.3$[M+H]^+$

[4191] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),9.82(s,1H),8.15(s,1H),8.09-7.99(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=8.8Hz,2H),7.50-7.42(m,3H),7.40-7.31(m,2H),7.25-7.19(m,1H),6.92(t,J=9.2Hz,2H),6.76(d,J=2.0Hz,1H),6.73-6.64(m,1H),4.97(s,2H),4.43-4.36(m,1H),4.35-4.29(m,1H),3.97-3.87(m,5H),3.13(s,2H),3.02(t,J=5.2Hz,2H),2.87(d,J=10.4Hz,2H),2.67-2.59(m,2H),2.37-2.29(m,1H),2.21-2.09(m,3H),2.02(s,3H),1.72-1.62(m,3H),1.61-1.51(m,1H),1.43-1.34(m,1H),1.33-1.20(m,7H)。

[4192] 实施例78.化合物276b的制备

[4193] 

[4194] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4195] [rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((2S)-4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[4196] 步骤A.4-[(3S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶的制备程序

[4197] 将4-[(3S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(350.00mg,

820.85μmol,1当量)在HCl/EtOAc(4mL)中的溶液在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的4-[(3S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(350mg,粗品)。

[4198] MS(ESI)m/z:326.0[M+H]$^+$

[4199] 步骤B.2-[4-[(3S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[4200] 向4-[(3S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(350mg,1.07mmol,1当量)、2-溴乙酸乙酯(179.15mg,1.07mmol,118.64μL,1当量)在CH_3CN(4mL)的溶液中添加K_2CO_3(444.79mg,3.22mmol,3当量)。将混合物在60℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的2-[4-[(3S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(340mg,粗品)。

[4201] MS(ESI)m/z:412.0[M+H]$^+$

[4202] 步骤C.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(1S)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4203] 向2-[4-[(3S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(150.00mg,363.76μmol,1当量)和6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(222.82mg,363.76μmol,1当量)在二噁烷(3mL)的混合物中添加KF(1.5M,727.52μL,3当量)和Ad_2nBuP Pd G_3($cataCXium^®$A Pd G_3)(26.49mg,36.38μmol,0.1当量)。添加后,将混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~40%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(1S)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(180mg,210.7μmol,57.9%产率,95.7%纯度)。

[4204] MS(ESI)m/z:818.8[M+H]$^+$

[4205] 步骤D.2-[4-[(3S)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[4206] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(1S)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,183.37μmol,1当量)在THF(1mL)和H_2O(1mL)的溶液中添加LiOH(21.96mg,916.83μmol,5当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用HCl 1M(5mL)淬灭,然后过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的2-[4-[(3S)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(130mg,164.5μmol,89.7%产率)。

[4207] MS(ESI)m/z:790.3[M+H]$^+$

[4208] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙

基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4209] 向2-[4-[(3S)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(130.00mg,164.56μmol,1当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(51.00mg,197.47μmol,1.2当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加EDCI(47.32mg,246.84μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物通过添加水(10mL)来淬灭,然后过滤并在减压下浓缩,得到呈红色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,145.6μmol,88.4%产率)。

[4210] MS(ESI)m/z:1030.4[M+H]$^+$

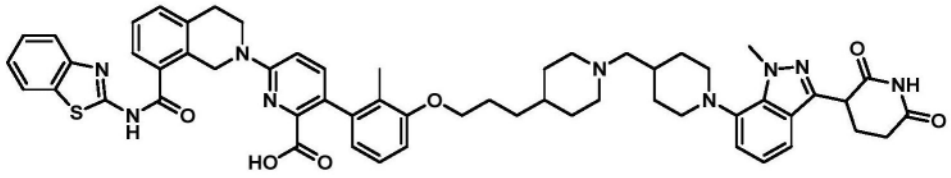
[4211] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((2S)-4-(1-(2-((3-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[4212] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150.00mg,145.60μmol,1当量)在DCM(2mL)的溶液中添加TFA(1.15g,10.13mmol,750.00μL,69.57当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((2S)-4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](70.2mg,71.2μmol,48.9%产率,98.8%纯度)。

[4213] MS(ESI)m/z:974.4[M+H]$^+$

[4214] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),9.82(s,1H),8.15(s,1H),8.07-8.00(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=8.4Hz,2H),7.50-7.41(m,3H),7.40-7.31(m,2H),7.25-7.18(m,1H),6.96-6.88(m,2H),6.76(d,J=2.0Hz,1H),6.72-6.65(m,1H),4.97(s,2H),4.43-4.36(m,1H),4.35-4.29(m,1H),3.95-3.87(m,5H),3.13(s,2H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.87(d,J=10.4Hz,2H),2.68-2.60(m,2H),2.37-2.30(m,1H),2.20-2.10(m,3H),2.02(s,3H),1.66(d,J=8.0Hz,3H),1.61-1.52(m,1H),1.43-1.35(m,1H),1.32-1.21(m,7H)。

[4215] 实施例79.化合物279的制备:

[4216] 

[4217] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4218] 步骤A.3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-7-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑的制备程序

[4219] 将7-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1g,2.00mmol,1当量)、4-(二甲氧基甲基)哌啶(477.31mg,3.00mmol,1.5当量)、1,3-双[2,6-双(1-丙基丁基)苯基]-4,5-二氯-2H-咪唑-1-鎓-2-化物;3-氯吡啶;二氯钯(194.40mg,199.85μmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(1.95g,6.00mmol,3当量)在2-甲基-2-丁醇(15mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在110℃处搅拌3小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～20%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色固体的化合物3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-7-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑(360mg,622.0μmol,31.1%产率)。

[4220] MS(ESI)m/z:579.5$[M+H]^+$.

[4221] 步骤B.3-[7-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[4222] 将3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-7-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑(360mg,622.08μmol,1当量)、Pd/C(150mg,622.08μmol,10%纯度,1当量)、$Pd(OH)_2$(150mg,106.81μmol,10%纯度,0.172当量)和AcOH(112.07mg,1.87mmol,106.74μL,3当量)在EtOH(2.5mL)和THF(2.5mL)中的混合物脱气并用H_2吹扫三次,然后将混合物在H_2(15Psi)气氛下在25℃处搅拌12小时。将混合物用THF(30mL)过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到呈黑色固体的3-[7-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(330mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[4223] MS(ESI)m/z:401.3$[M+H]^+$.

[4224] 步骤C.1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌啶-4-甲醛的制备程序

[4225] 将3-[7-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(330mg,824.03μmol,1当量)在HCOOH(3.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈棕色固体的1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌啶-4-甲醛(220mg,粗品)。

[4226] MS(ESI)m/z:355.2$[M+H]^+$.

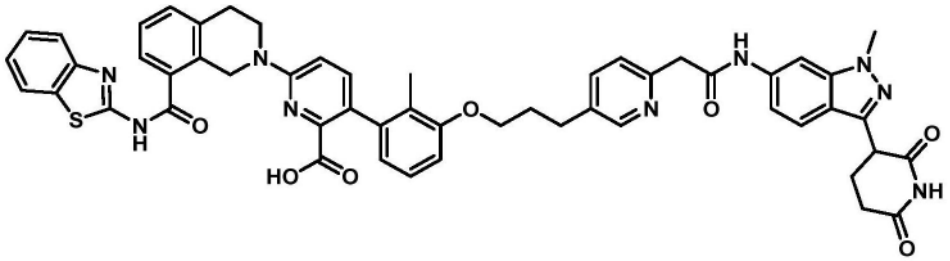
[4227] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4228] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲

基-3-[3-(4-哌啶基)丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(150mg,226.65μmol,1当量)和1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌啶-4-甲醛(240.98mg,679.95μmol,3当量)在DCM(15mL)中的溶液在25℃处搅拌11小时。然后向混合物中添加$NaBH(OAc)_3$(144.11mg,679.95μmol,3当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物通过添加H_2O(30mL)来淬灭,并用DCM(30mL×2)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈灰白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(23.9mg,21.6μmol,9.5%产率,90.5%纯度)。

[4229] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),8.01(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.48-7.40(m,3H),7.39-7.31(m,3H),7.11-7.05(m,1H),7.03-6.98(m,2H),6.95-6.90(m,1H),6.87(d,J=7.6Hz,1H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.32(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.23(s,3H),3.97-3.89(m,4H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.90-2.83(m,3H),2.65-2.62(m,2H),2.30-2.12(m,5H),1.92-1.82(m,7H),1.78-1.62(m,6H),1.38-1.23(m,6H),1.20-1.10(m,2H)

[4230] 实施例80.化合物280的制备:

[4231] 

[4232] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4233] 步骤A.2-(5-溴-2-吡啶基)乙酸甲酯的制备程序

[4234] 在0℃处,向2-(5-溴-2-吡啶基)乙酸(2.00g,9.26mmol,1当量)在MeOH(20mL)的溶液中添加$SOCl_2$(2.20g,18.52mmol,1.34mL,2当量)。将混合物在25℃处搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除MeOH。将残余物用水(20mL)稀释并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层用$NaHCO_3$(30mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈棕色油状物的2-(5-溴-2-吡啶基)乙酸甲酯(2.1g,粗品)。

[4235] ^1H NMR(400MHz,$CCDCl_3$-d)δ=8.62(d,J=2.4Hz,1H),7.80(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),7.22(d,J=8.4Hz,1H),3.83(s,2H),3.73(s,3H)

[4236] 步骤B.2-[5-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧丙基]-2-吡啶基]乙酸甲酯的制备程序

[4237] 向配备有搅拌棒的15mL小瓶中添加2-(5-溴-2-吡啶基)乙酸甲酯(950mg,4.13mmol,1当量)、3-溴丙氧基-叔丁基-二甲基-硅烷(1.36g,5.37mmol,1.3当量)、双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]铱(1+);4-叔丁基-2-(4-叔丁基-2-吡啶基)吡啶;六氟磷酸盐(46.33mg,41.29μmol,0.01当量)、$NiCl_2$.Dtbbpy(24.65mg,61.94μmol,0.015当

量)、TTMSS(1.03g,4.13mmol,1.27mL,1当量)和Na_2CO_3(875.34mg,8.26mmol,2当量)的DME(10mL)溶液。将小瓶密封并放置在添加的氮气下。将反应物搅拌并用10W蓝色LED灯(3cm远)照射,用冷却水将反应温度保持在25℃处并持续14小时。将反应混合物浓缩,并且将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～10%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色油状物的化合物2-[5-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基丙基]-2-吡啶基]乙酸甲酯(730mg,2.1mmol,51.3%产率,94%纯度)。

[4238] MS(ESI)m/z:324.2$[M+H]^+$.

[4239] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=8.40(d,J=2.0Hz,1H),7.50(dd,J=2.4,8.0Hz,1H),7.22(d,J=8.0Hz,1H),3.83(s,2H),3.73(s,3H),3.64(t,J=6.0Hz,2H),2.73-2.65(m,2H),1.84-1.79(m,2H),0.91(s,8H),0.08-0.02(m,6H)

[4240] 步骤C.2-[5-(3-羟丙基)-2-吡啶基]乙酸甲酯的制备程序

[4241] 在25℃处,向2-[5-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基丙基]-2-吡啶基]乙酸甲酯(370mg,1.14mmol,1当量)在THF(1.5mL)的溶液中添加吡啶;氟化氢(1.65g,11.65mmol,1.5mL,70%纯度,10.19当量)。将反应混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(5mL)稀释并用EtOAc(10mL×5)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈黄色油状物的化合物2-[5-(3-羟丙基)-2-吡啶基]乙酸甲酯(200mg,粗品)。

[4242] 步骤D.2-[5-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-吡啶基]乙酸甲酯的制备程序

[4243] 在25℃处,向3-溴-2-甲基-苯酚(196.65mg,1.05mmol,1.1当量)在甲苯(4mL)的溶液中添加2-[5-(3-羟丙基)-2-吡啶基]乙酸甲酯(200mg,955.84μmol,1当量)和2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(299.90mg,1.24mmol,1.3当量)。将反应混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～50%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色油状物的化合物2-[5-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-吡啶基]乙酸甲酯(190mg,497.2μmol,52.0%产率,99%纯度)。

[4244] MS(ESI)m/z:377.9$[M+H]^+$.

[4245] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=8.43(d,J=1.6Hz,1H),7.52(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),7.24(d,J=8.0Hz,1H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.73(d,J=8.4Hz,1H),3.97(t,J=6.0Hz,2H),3.84(s,2H),3.73(s,3H),2.84(t,J=7.6Hz,2H),2.34(s,3H),2.18-2.09(m,2H)

[4246] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4247] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(267.38mg,436.50μmol,1.1当量)、2-[5-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-吡啶基]乙酸甲酯(190mg,396.82μmol,79%纯度,1当量)、KF(69.17mg,1.19mmol,27.89μL,3当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(57.80mg,79.36μmol,0.2当量)溶于微波管中的二噁烷(2mL)和H_2O(0.2mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～30%乙酸乙

酯/石油醚)纯化。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(130mg,97.8μmol,24.6%产率,59%纯度)。

[4248] MS(ESI)m/z:784.5[M+H]$^+$.

[4249] 步骤F.2-[5-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-吡啶基]乙酸的制备程序

[4250] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(130mg,97.84μmol,59%纯度,1当量)在THF(1mL)和H_2O(0.1mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(12.32mg,293.52μmol,3当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物用水(4mL)处理。通过逐渐添加稀HCl将pH调节至约3。将混合物过滤并浓缩,得到残余物。获得呈黄色固体的化合物2-[5-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-吡啶基]乙酸(168mg,粗品)。

[4251] MS(ESI)m/z:770.5[M+H]$^+$。

[4252] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4253] 在25℃处,向2-[5-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-吡啶基]乙酸(160mg,207.82μmol,1当量)在吡啶(0.5mL)的溶液中添加EDCI(47.81mg,249.38μmol,1.2当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(64.41mg,249.38μmol,1.2当量)。将反应混合物在25℃处搅拌16小时。将混合物在25℃处用水(5mL)研磨10分钟。将混合物过滤,得到呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(80mg,38.9μmol,18.7%产率,49.2%纯度)。

[4254] MS(ESI)m/z:1010.3[M+H]$^+$.

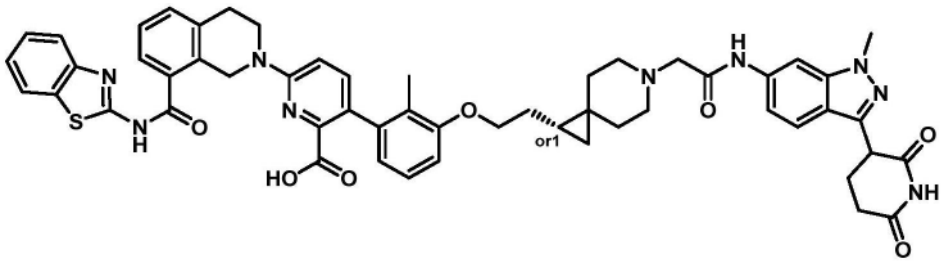
[4255] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4256] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(80mg,50.92μmol,64.3%纯度,1当量)在DCM(0.5mL)和TFA(0.5mL)的溶液中,在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(21.3mg,20.9μmol,41.2%产率,93.7%纯度)。

[4257] MS(ESI)m/z:954.3[M+H]$^+$.

[4258] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝10.86(s,1H),10.43(s,1H),8.39(d,J＝2.0Hz,1H),8.07(s,1H),8.02(d,J＝8.0Hz,1H),7.78(d,J＝7.6Hz,1H),7.67-7.60(m,3H),7.49-7.42(m,3H),7.39-7.32(m,3H),7.14-7.05(m,2H),6.95(d,J＝8.8Hz,1H),6.86(d,J＝8.0Hz,1H),6.64(d,J＝7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.31(dd,J＝5.2,9.6Hz,1H),4.00-3.96(m,2H),3.94-3.90(m,2H),3.89(s,3H),3.85(s,2H),3.02(t,J＝5.6Hz,2H),2.78(t,J＝7.2Hz,2H),2.67-2.62(m,2H),2.37-2.29(m,1H),2.21-2.13(m,1H),2.10-2.02(m,2H),1.92(s,3H)

[4259] 实施例81.化合物289b的制备

[4260] 

[4261] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4262] [rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[4263] 步骤A.6-氮杂螺[2.5]辛烷-1,6-二甲酸6-(叔丁)酯1-甲酯的制备程序

[4264] 6-(叔丁氧基羰基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲酸(5g,19.58mmol,1当量)、Cs_2CO_3(7.66g,23.50mmol,1.2当量)在DMF(50mL)中的混合物,然后将MeI(3.34g,23.50mmol,1.46mL,1.2当量)添加到混合物中,将混合物在25℃处搅拌2小时,将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc15mL(5mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的化合物6-氮杂螺[2.5]辛烷-1,6-二甲酸6-(叔丁)酯1-甲酯(5g,粗品)。

[4265] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝3.60(s,3H),3.41-3.26(m,4H),3.17-3.09(m,1H),1.72-1.43(m,4H),1.39(s,9H),0.99(d,J＝6.8Hz,2H)

[4266] 步骤B.1-(羟甲基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯的制备程序

[4267] 在0℃处,向6-氮杂螺[2.5]辛烷-1,6-二甲酸6-(叔丁)酯1-甲酯(5g,粗品)在THF(100mL)的溶液中添加LAH(1.69g,44.55mmol,1.2当量)。然后将混合物在20℃处搅拌2小时。将反应混合物通过在0℃和N_2气氛下添加Na_2SO_4·$10H_2O$(1g)来淬灭,然后过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈黄色油状物的化合物1-(羟甲基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(8.4g,34.8mmol,93.8%产率)。

[4268] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝5.75(s,1H),4.40(t,J＝5.2Hz,1H),3.56-3.43(m,2H),3.38-3.33(m,1H),3.30-3.21(m,3H),1.39(s,9H),1.36-1.25(m,2H),1.22-1.15(m,1H),0.87-0.77(m,1H),0.43(dd,J＝4.4,8.8Hz,1H),0.14(t,J＝4.8Hz,1H)

[4269] 步骤C.1-甲酰基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯的制备程序

[4270] 在N_2气氛下,在-70℃处,将DMSO(8.29g,106.08mmol,8.29mL,4当量溶)在DCM(65mL)中的混合物滴加到$(COCl)_2$(6.73g,53.04mmol,4.64mL,2当量)在DCM(10mL)的溶液中,将混合物在-70℃处搅拌1小时,在-70℃处滴加1-(羟甲基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(6.4g,26.52mmol,1当量)的DCM(10mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌1小时。然后将TEA(16.10g,159.12mmol,22.15mL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在-70℃处搅拌0.5小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用DCM 15mL(5mL×3)萃取。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的1-甲酰基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(4.7g,19.6mmol,74.1%产率)。

[4271] 步骤D.(E)-1-(2-甲氧基乙烯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯的制备程序

[4272] 在N_2气氛下,在0℃处,在1小时内,向甲氧基甲基(三苯基)鏻;溴化物(9.71g,25.07mmol,2当量)在THF(25mL)的混合物中添加LiHMDS(1M,25.07mL,2当量),然后在0℃处滴加1-甲酰基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(3g,12.54mmol,1当量)的THF(5mL)溶液,将所得混合物在N_2气氛下在20℃处搅拌1小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和NH_4Cl(5mL)来淬灭,然后用EtOAc(1mL)稀释并用3mL(1mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(3mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~8%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(E)-1-(2-甲氧基乙烯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(4g,粗品)。

[4273] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=5.97(dd,J=0.8,6.4Hz,1H),4.07(dd,J=6.4,9.2Hz,1H),3.62(s,3H),1.46-1.45(m,12H),1.40-1.32(m,4H),1.28-1.15(m,1H),0.75(dd,J=4.4,8.4Hz,1H),0.35-0.29(m,2H)

[4274] 步骤E.1-(2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯的制备程序

[4275] 将(E)-1-(2-甲氧基乙烯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(3g,11.22mmol,1当量)、TFA(3.84g,33.66mmol,2.49mL,3当量)在H_2O(30mL)和CH_3CN(120mL)中的混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物通过添加$NaHCO_3$(5mL)来淬灭,然后用H_2O(20mL)稀释并用DCM 90mL(30mL×3)萃取。然后将合并的有机层过滤并浓缩。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈黄色油状物的化合物1-(2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(3g,粗品)。

[4276] 步骤F.1-(2-羟乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯的制备程序

[4277] 在0℃处,向1-(2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(3g,11.84mmol,1当量)在MeOH(30mL)的溶液中添加$NaBH_4$(537.58mg,14.21mmol,1.2当量),将混合物在20℃处搅拌1小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和NH_4Cl(5mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯(1mL)稀释并用3mL(1mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O 3mL洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的1-(2-羟乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(1.8g,7.0mmol,59.5%产率)。

[4278] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=3.75-3.69(m,2H),3.67-3.56(m,2H),3.26-3.20(m,2H),1.82-1.74(m,1H),1.64-1.58(m,2H),1.46(s,9H),1.44-1.37(m,1H),1.36-1.27(m,

1H),1.17-1.09(m,1H),0.68-0.61(m,1H),0.53-0.50(m,1H),0.07(t,J=4.8Hz,1H)

[4279] 步骤G.1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯的制备程序

[4280] 将1-(2-羟乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(1g,3.92mmol,1.2当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(610.38mg,3.26mmol,1当量)、2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(1.18g,4.90mmol,1.5当量)在甲苯(10mL)中的混合物在120℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(1.3g,3.1mmol,93.9%产率)。

[4281] MS(ESI)m/z:368.1[M+H]$^+$.

[4282] 步骤H.1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的制备程序

[4283] 将1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(1.3g,3.06mmol,1当量)在TFA(3mL)和DCM(9mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷(1.3g,粗品,TFA)。

[4284] MS(ESI)m/z:323.9[M+H]$^+$.

[4285] 步骤I.2-(1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)乙酸乙酯的制备程序

[4286] 将1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷(1.3g,2.97mmol,1当量,TFA)、2-溴乙酸乙酯(544.89mg,3.26mmol,360.85μL,1.1当量)、TEA(1.50g,14.83mmol,2.06mL,5当量)在CH_3CN(10mL)中的混合物在25℃处搅拌1小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物,将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的2-(1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)乙酸乙酯(1g,2.4mmol,80.6%产率,98.0%纯度)。

[4287] MS(ESI)m/z:410.0[M+H]$^+$.

[4288] 步骤J.(R)-2-(1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)乙酸乙酯的制备程序

[4289] 将2-(1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)乙酸乙酯残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈无色油状物的(S)-2-(1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)乙酸乙酯(450mg,1.10mmol,45.00%产率)和呈无色油状物的(R)-2-(1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)乙酸乙酯(390mg,950.4μmol,39.00%产率)。

[4290] 步骤K.(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(6-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4291] 将(R)-2-(1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)乙酸乙酯(100.00mg,243.70μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(179.13mg,292.44μmol,1.2当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1^+);双(1-金刚烷基)-丁基-

膦;甲磺酸盐(35.50mg,48.74μmol,0.2当量)、K_2CO_3(1.5M,487.40μL,3当量)在二噁烷(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在MW下在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~60%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(6-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(130mg,159.3μmol,65.4%产率)。

[4292] MS(ESI)m/z:816.3$[M+H]^+$.

[4293] 步骤L.(R)-2-(1-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)乙酸的制备程序

[4294] 将(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(6-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(130mg,159.31μmol,1当量)、$LiOH\cdot H_2O$(20.06mg,477.93μmol,3当量)在THF(0.8mL)和H_2O(0.4mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释并浓缩为浑浊液体。然后用1N HCl(5mL)将浑浊液体的pH调节至3,将残余物用DCM/MeOH(20:1)萃取,将合并的有机层过滤并浓缩。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈黄色固体的化合物(R)-2-(1-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)乙酸(100mg,126.9μmol,79.7%产率)。

[4295] MS(ESI)m/z:788.4$[M+H]^+$.

[4296] 步骤M.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4297] 将(R)-2-(1-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)乙酸(90mg,114.22μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35.40mg,137.06μmol,1.2当量)、EDCI(32.84mg,171.33μmol,1.5当量)在吡啶(0.5mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将混合物用H_2O mL(10mL×3)稀释并用乙酸乙酯24mL(8mL×3)萃取。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,粗品)。

[4298] MS(ESI)m/z:1028.5$[M+H]^+$.

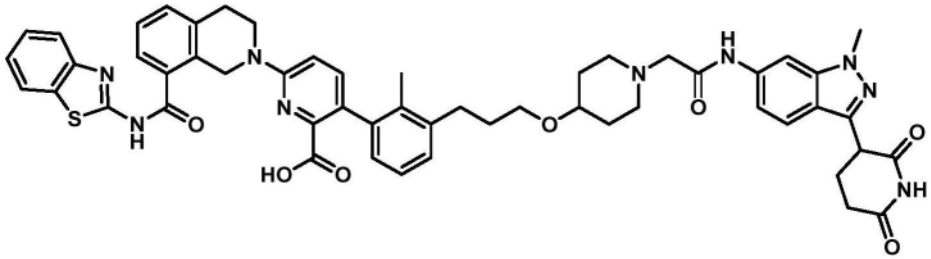
[4299] 步骤N.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[4300] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,87.53μmol,1当量)在TFA(0.8mL)和DCM(0.8mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时,将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](98.7%纯度)。

[4301] MS(ESI)m/z:972.3$[M+H]^+$.

[4302] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.98-12.77(m,1H),10.88(s,1H),10.44-9.44(m,1H),8.07-8.01(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.69-7.59(m,2H),7.49-7.32(m,5H),7.23-7.15(m,1H),7.10(t,J=7.6Hz,1H),6.99-6.88(m,2H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.33(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.13-4.02(m,2H),3.94-3.89(m,5H),3.47-3.35(m,6H),3.02(t,J=5.2Hz,2H),2.69-2.53(m,4H),2.37-2.31(m,1H),2.21-2.13(m,1H),1.92(s,3H),1.76-1.57(m,2H),1.47-1.01(m,2H),0.92-0.68(m,1H),0.61-0.35(m,1H),0.23-0.00(m,1H)

[4303] 实施例82.化合物290的制备

[4304] 

[4305] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4306] 步骤A.4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4307] 将4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(10g,49.69mmol,1.0当量)在无水THF(50mL)中的溶液冷却至0℃。随后,在N_2气氛下,添加NaH(2.38g,59.62mmol,60%纯度,1.2当量)。将反应混合物在0℃处搅拌0.5小时。然后,添加3-溴丙-1-炔(7.39g,49.69mmol,5.35mL,1.0当量)。将所得反应混合物在25℃处搅拌15.5小时。一旦完成,将反应混合物用水(1mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(100mL)稀释。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在真空中浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.1g,29.9mmol,60.1%产率,88%纯度)。

[4308] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.17(d,J=2.4Hz,2H),3.69-3.56(m,3H),3.41-3.36

(m,1H),3.03(t,J＝9.6Hz,2H),1.83-1.75(m,2H),1.45-1.37(m,9H),1.36-1.30(m,2H)

[4309] 步骤B.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸叔丁基的制备程序

[4310] 将4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.1g,8.78mmol,1.0当量)、1-溴-3-碘-2-甲基-苯(2.61g,8.78mmol,1.0当量)、TEA(2.66g,26.33mmol,3.66mL,3.0当量)、CuI(334.25mg,1.76mmol,0.2当量)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(615.93mg,877.52μmol,0.1当量)在DMF(30mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌2小时。将反应混合物在乙酸乙酯(150mL)和H_2O(150mL)之间分配。将有机相分离,用NaCl(水溶液)(100mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～8%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.6g,6.3mmol,71.5%产率,99%纯度)。

[4311] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.63(dd,J＝0.8,8.0Hz,1H),7.49-7.43(m,1H),7.15(t,J＝8.0Hz,1H),4.49(s,2H),3.78-3.69(m,1H),3.68-3.61(m,2H),3.05(s,2H),2.48(s,3H),1.94-1.78(m,2H),1.40(s,11H)。

[4312] 步骤C.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4313] 向4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.5g,3.67mmol,1.0当量)在EtOAc(10mL)的溶液中添加Rh/Al_2O_3(75.61mg,734.70μmol,0.2当量)。将混合物在25℃处搅拌6小时。然后将反应混合物过滤,得到呈黄色油状物的粗产物4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.4g,3.5mmol,95.7%产率)。

[4314] MS(ESI)m/z:356.1$[M-56+H]^+$

[4315] 步骤D.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙氧基]哌啶的制备程序

[4316] 向4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.4g,3.40mmol,1.0当量)在HCl/EtOAc(50mL)和EtOAc(10mL)的溶液中。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除HCl/EtOAc(50mL)和EtOAc(10mL),得到呈黄色油状物的粗产物4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙氧基]哌啶(1.01g,3.2mmol,95.3%产率)。

[4317] MS(ESI)m/z:312.2$[M+H]^+$

[4318] 步骤E.2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙氧基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[4319] 向2-溴乙酸乙酯(420.10mg,2.52mmol,278.40μL,1.1当量)和4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙氧基]哌啶(800mg,2.29mmol,1.0当量,HCl)和KI(380.84mg,2.29mmol,1.0当量)在CH_3CN(5mL)的溶液中添加TEA(696.44mg,6.88mmol,957.97μL,3.0当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用H_2O(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用NaCl(水溶液)(50mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为30%～50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙氧基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(785mg,1.54mmol,67.00%产率,78%纯度)。

[4320] MS(ESI)m/z:399.2$[M+H]^+$

[4321] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4322] 将2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙氧基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(400mg,1.00mmol,

1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(615.11mg,1.00mmol,1.0当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(73.13mg,100.42μmol,0.1当量)、K_2CO_3(416.35mg,3.01mmol,3.0当量)在二噁烷(8mL)和H_2O(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波下在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除二噁烷(8mL)。将残余物用H_2O(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为50%~80%乙酸乙酯/石油醚纯化),得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(353mg,424.8μmol,42.3%产率,96.8%纯度)。

[4323] MS(ESI)m/z:804.6$[M+H]^+$

[4324] 步骤G.2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯基]丙氧基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[4325] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(333mg,414.18μmol,1.0当量)在THF(10mL)的溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(69.52mg,1.66mmol,4.0当量)和H_2O(10mL)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除THF。然后将H_2O(30mL)添加到混合物中,并且用HCl(1N)将其pH调节至3~4。将混合物过滤,得到呈黄色固体的2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯基]丙氧基]-1-哌啶基]乙酸(253mg,326.0μmol,78.7%产率)。

[4326] MS(ESI)m/z:776.5$[M+H]^+$

[4327] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4328] 向2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯基]丙氧基]-1-哌啶基]乙酸(200mg,257.75μmol,1.0当量)在吡啶(8mL)的溶液中添加EDCI(74.12mg,386.62μmol,1.5当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(66.57mg,257.75μmol,1.0当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。获得呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(215mg,粗品)。

[4329] MS(ESI)m/z:1016.5$[M+H]^+$

[4330] 步骤I.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

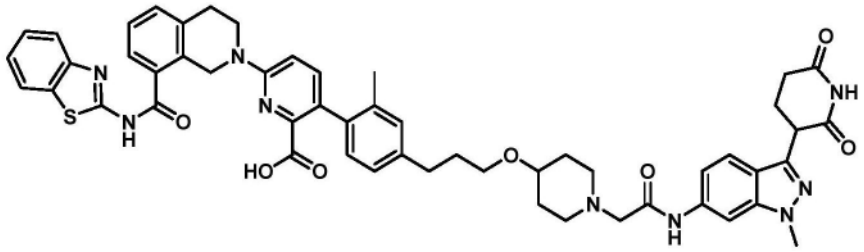
[4331] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-

[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,147.61μmol,1当量)在TFA(10mL)和DCM(10mL)中的溶液在30℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(90.0mg,93.3μmol,63.2%产率,99.5%纯度)。

[4332] MS(ESI)m/z:960.5[M+H]$^+$

[4333] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.07-12.64(m,1H),10.89(s,1H),9.88(s,1H),8.14(s,1H),8.09-7.96(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=8.4Hz,2H),7.52-7.43(m,3H),7.37(d,J=7.6,12.0Hz,2H),7.24(d,J=8.4Hz,1H),7.14-7.04(m,2H),6.98(d,J=8.8Hz,1H),6.87(d,J=6.8Hz,1H),4.99(s,2H),4.33(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.92(s,5H),3.44(t,J=6.0Hz,2H),3.16(s,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.83-2.75(m,2H),2.70-2.61(m,4H),2.38-2.29(m,3H),2.22-2.14(m,1H),2.01(s,3H),1.88(d,J=9.6Hz,2H),1.80-1.70(m,2H),1.64-1.53(m,2H)

[4334] 实施例83.化合物291的制备:

[4335] 

[4336] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4337] 步骤A.4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4338] 向4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2g,9.94mmol,1当量)在THF(20mL)的溶液中,冷却至0℃。在0℃处,将NaH(476.94mg,11.92mmol,60%纯度,1.2当量)添加到混合物中。将反应混合物在0℃处搅拌0.5小时。然后将3-溴丙-1-炔(1.18g,9.94mmol,856.62μL,1当量)添加到混合物中。将反应混合物在25℃处搅拌12小时。一旦完成,将反应混合物用水(20mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~8%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.4g,8.8mmol,88.8%产率,88%纯度)。

[4339] MS(ESI)m/z:184.2[M-56+H]$^+$

[4340] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.17(d,J=2.4Hz,2H),3.67-3.56(m,3H),3.38(t,J=2.4Hz,1H),3.02(t,J=9.6Hz,2H),1.82-1.74(m,2H),1.41-1.37(m,9H),1.35-1.27(m,2H)

[4341] 步骤B.4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸叔丁基的制备程序

[4342] 将4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2g,8.36mmol,1当量)、1-溴-4-碘-2-甲基-苯(2.48g,8.36mmol,1当量)、TEA(2.54g,25.07mmol,3.49mL,3当量)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(586.60mg,835.74μmol,0.1当量)和CuI(318.33mg,1.67mmol,0.2当量)在DMF(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌3小时。将反应混合物通过添加H_2O(50mL)来淬灭,并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和盐溶液(50mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.4g,4.8mmol,57.0%产率,81%纯度)。

[4343] MS(ESI)m/z:308.1[M-100+H]$^+$

[4344] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.58(d,J=8.0Hz,1H),7.45(d,J=1.6Hz,1H),7.20(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),4.41(s,2H),3.76-3.56(m,3H),3.05(t,J=10.0Hz,2H),2.33(s,3H),1.90-1.77(m,2H),1.39(s,9H),1.38-1.32(m,2H)

[4345] 步骤C.4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4346] 在N_2气氛下,向4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g,5.39mmol,1当量)在EtOAc(20mL)的溶液中添加Rh/Al_2O_3(1.11g,538.78μmol,5%纯度,0.1当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃处搅拌2小时。将反应溶液过滤,得到呈棕色油状物的4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g,4.8mmol,90.8%产率,91.7%纯度)。

[4347] MS(ESI)m/z:356.2[M-56+H]$^+$

[4348] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.06(s,1H),6.91-6.85(m,1H),3.81-3.72(m,2H),3.46-3.38(m,3H),3.13-3.03(m,2H),2.63(t,J=7.6Hz,2H),2.37(s,3H),1.90-1.78(m,4H),1.55-1.48(m,2H),1.47(s,9H)

[4349] 步骤D.4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙氧基]哌啶的制备程序

[4350] 将4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2g,4.85mmol,1当量)在HCl/EtOAc(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈棕色固体的4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙氧基]哌啶(2g,粗品)。

[4351] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.43(d,J=8.0Hz,1H),7.05(d,J=1.6Hz,1H),6.86(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),3.61(s,1H),3.40(t,J=6.2Hz,2H),3.35-3.14(m,4H),2.66-2.57(m,2H),2.38(s,3H),2.13(s,1H),2.10-2.06(m,2H),1.99-1.91(m,2H),1.90-1.81(m,2H)

[4352] 步骤E.2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙氧基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[4353] 将4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙氧基]哌啶(2g,5.74mmol,1当量,HCl)、2-溴乙酸乙酯(862.05mg,5.16mmol,571.27μL,0.9当量)和K_2CO_3(2.38g,17.21mmol,3当量)在CH_3CN(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌4小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~28%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙氧基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(1.8g,4.3mmol,74.8%产率,94.9%纯度)。

[4354] MS(ESI)m/z:398.2[M+H]$^+$

[4355] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.07(d,J=1.6Hz,1H),6.88

(dd,J＝2.0,8.0Hz,1H),4.19(q,J＝7.2Hz,2H),3.41(t,J＝6.4Hz,2H),3.33-3.26(m,1H),3.22(s,2H),2.87-2.77(m,2H),2.62(t,J＝7.6Hz,2H),2.41-2.32(m,4H),1.98-1.81(m,4H),1.71-1.65(m,2H),1.28(t,J＝7.2Hz,3H)

[4356] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4357] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-溴-吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.5g,2.65mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.70g,13.26mmol,1.92mL,5当量)、N,N-二乙基乙胺(805.25mg,7.96mmol,1.11mL,3当量)和环戊基(二苯基)膦;二氯钯;铁(194.09mg,265.26umol,0.1当量)在THF(3mL)和CH_3CN(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波中在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应物过滤,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(2g,3.2mmol,41.0%产率)。

[4358] MS(ESI)m/z:613.3$[M+H]^+$

[4359] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4360] 将2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙氧基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(400mg,1.00mmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(738.13mg,1.21mmol,1.2当量)、,Ad_2nBuP Pd G_3(73.13mg,100.42μmol,0.1当量)和K_2CO_3(416.35mg,3.01mmol,3当量)在二噁烷(5mL)和H_2O(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波中在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～51%乙酸乙酯/石油醚纯化),得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(500mg,590.8μmol,58.8%产率,95%纯度)。

[4361] MS(ESI)m/z:403.0$[M/2+H]^+$

[4362] 步骤H.2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯基]丙氧基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[4363] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200mg,248.75μmol,1当量)、$LiOH \cdot H_2O$(41.75mg,995.02μmol,4当量)在THF(8mL)和H_2O(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除THF。将残余物用H_2O(5mL)稀释并用HCl调节至pH＝4～5。然后将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和盐溶液(50mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯基]丙氧基]-1-哌啶基]乙酸(260mg,粗品)。

[4364] MS(ESI)m/z:776.6[M+H]$^+$

[4365] 步骤I.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4366] 将2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯基]丙氧基]-1-哌啶基]乙酸(200.0mg,257.75μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(79.88mg,309.30μmol,1.2当量)、EDCI(74.12mg,386.62μmol,1.5当量)在吡啶(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物通过添加H_2O(20mL)来淬灭,并用EtOAc(20mL×5)萃取。将合并的有机层用饱和盐溶液(20mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈棕色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(500mg,粗品)。

[4367] MS(ESI)m/z:1016.6[M+H]$^+$

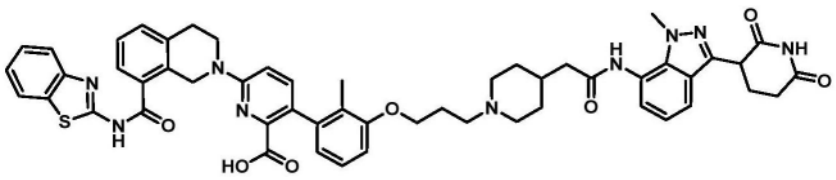
[4368] 步骤J.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4369] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,147.61μmol,1当量)在TFA(2mL)和DCM(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(46.3mg,47.3μmol,32.0%产率,98.9%纯度)。

[4370] MS(ESI)m/z:960.7[M+H]$^+$

[4371] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.88(s,1H),9.87(s,1H),8.07-8.00(m,2H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.63(d,J=8.8Hz,2H),7.51-7.42(m,3H),7.40-7.31(m,2H),7.23(d,J=8.8Hz,1H),7.05(s,1H),7.01-6.89(m,3H),4.97(s,2H),4.32(dd,J=4.8,9.2Hz,1H),3.92(s,3H),3.43(t,J=6.4Hz,4H),3.15(s,2H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.78(dd,J=4.4,6.4Hz,2H),2.67(s,1H),2.62-2.57(m,5H),2.32(d,J=5.2Hz,2H),2.21-2.13(m,1H),2.04(s,3H),1.87(d,J=9.6Hz,2H),1.76(s,2H),1.63-1.51(m,2H)

[4372] 实施例84.化合物122的制备:

[4373] 

[4374] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-

[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4375] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4376] 将2-[1-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-哌啶基]乙酸(107.79mg,138.92μmol,1当量)、3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(71.76mg,277.84μmol,2.0当量)、HATU(105.64mg,277.84μmol,2.0当量)和DIEA(17.95mg,138.92μmol,24.20μL,1当量)在DMF(2mL)中的混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物用水(10mL)稀释,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的粗产物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(90mg,88.5μmol,63.7%产率)。

[4377] MS(ESI)m/z:508.8[M/2+H]$^+$

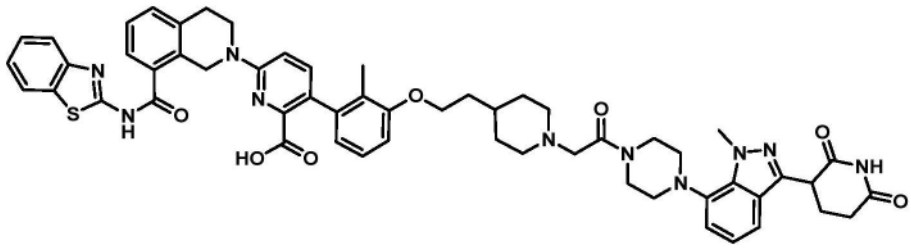
[4378] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4379] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(90mg,88.56μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的混合物在40℃处搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(25mg,24.4μmol,27.6%产率,93.9%纯度)。

[4380] MS(ESI)m/z:960.3[M+H]$^+$

[4381] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.91(s,1H),9.86(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.61(dd,J=7.6,13.2Hz,2H),7.45-7.35(m,6H),7.11-7.06(m,3H),6.94-6.87(m,2H),6.65(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.36(dd,J=5.2,10.4Hz,1H),4.05(s,3H),3.94-3.90(m,5H),3.05-2.94(m,6H),2.73-2.58(m,3H),2.36-2.32(m,3H),2.22-2.00(m,4H),1.91(s,3H),1.74(d,J=12.4Hz,2H),1.33-1.29(m,2H)

[4382] 实施例85.化合物145的制备:

[4383] 

[4384] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-

(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4385] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4386] 向2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸(100mg,131.25μmol,1.00当量)在DMF(1mL)的溶液中添加DIEA(50.89mg,393.74μmol,68.58μL,3.00当量)、HATU(59.88mg,157.50μmol,1.20当量)和3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52.53mg,144.37μmol,1.10当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应物用水(20mL)稀释并用DCM(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(130mg,119.8μmol,91.3%产率)。

[4387] MS(ESI)m/z:1071.8$[M+H]^+$.

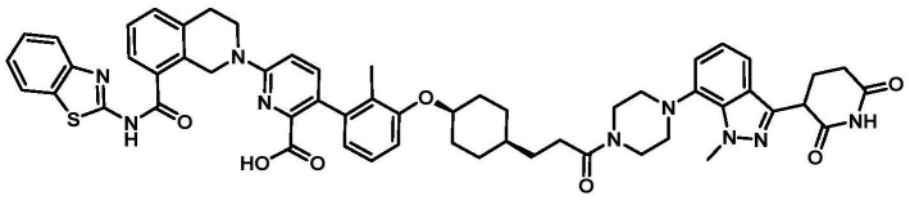
[4388] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[4389] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(130mg,121.35μmol,1.00当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.67g,14.63mmol,1.0mL,120.57当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(20.6mg,18.4μmol,15.1%产率,95.6%纯度)。

[4390] MS(ESI)m/z:1015.6$[M+H]^+$.

[4391] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89(s,1H),8.06-7.99(m,1H),7.78(d,J=8.8Hz,1H),7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.52-7.28(m,7H),7.10-7.00(m,3H),6.94-6.85(m,2H),6.65(d,J=7.2Hz,1H),5.02-4.96(m,2H),4.37-4.33(m,1H),4.28(s,3H),4.00(t,J=6.0Hz,2H),3.94-3.90(m,2H),3.06-3.00(m,4H),2.87-2.80(m,4H),2.64-2.59(m,6H),2.21-2.13(m,2H),1.98(d,J=10.4Hz,2H),1.89(s,3H),1.74-1.67(m,4H),1.52-1.47(m,1H),1.28-1.20(m,4H)

[4392] 实施例86.化合物146b的制备

[4393] 

[4394] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4395] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4396] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(737.46mg,1.20mmol,1.3当量)、3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙酸乙酯(400mg,926.10μmol,85.5%纯度,1当量)、KF(161.42mg,2.78mmol,65.09μL,3当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(134.89mg,185.22μmol,0.2当量)溶于微波管中的二噁烷(4mL)和H_2O(0.4mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热60分钟。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～50%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(630mg,734.1μmol,79.3%产率,90.3%纯度)。

[4397] MS(ESI)m/z:775.6$[M+H]^+$.

[4398] 步骤B.3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]环己基]丙酸的制备程序

[4399] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(600mg,774.23μmol,1当量)在THF(6mL)和H_2O(0.6mL)的溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(97.47mg,2.32mmol,3当量)。将混合物在25℃处搅拌40小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物用水(4mL)处理。通过逐渐添加稀HCl将混合物的pH调节至约3。将混合物过滤,得到呈黄色固体的3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]环己基]丙酸(557mg,618.96μmol,79.95%产率,83%纯度)。

[4400] MS(ESI)m/z:747.6$[M+H]^+$.

[4401] 步骤C.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4402] 在25℃处,向3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]环己基]丙酸(200mg,267.77μmol,1当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(152.72mg,401.65μmol,1.5当量)、DIPEA(103.82mg,803.31μmol,139.92μL,3当量)和3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(131.49mg,401.65μmol,1.5当量)。将反应混合物在25℃处搅拌16小时。将混合物用水(5mL)研磨并过滤,得到残余物。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(270mg,180.9μmol,67.5%产率,70.8%纯度)。

[4403] MS(ESI)m/z:1056.4[M+H]$^+$.

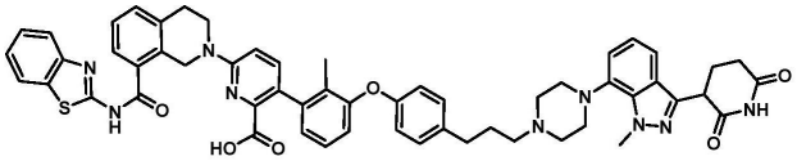
[4404] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[4405] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(240mg,227.21μmol,1当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈白色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(67.2mg,66.5μmol,29.2%产率,98.9%纯度)。

[4406] MS(ESI)m/z:1000.4[M+H]$^+$.

[4407] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.99-12.23(m,2H),10.89(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.52-7.31(m,6H),7.06(d,J=8.0Hz,1H),7.04-6.99(m,2H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),6.89(d,J=8.4Hz,1H),6.60(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.61(s,1H),4.53-4.40(m,1H),4.34(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.26(s,3H),3.91(t,J=5.6Hz,3H),3.25-3.10(m,2H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.72-2.52(m,4H),2.47-2.26(m,4H),2.18(d,J=5.4Hz,1H),2.01-1.84(m,5H),1.67-1.18(m,10H)

[4408] 实施例87.化合物150的制备:

[4409] 

[4410] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4411] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4412] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(4-(3-氧代丙基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,137.96μmol,1.0当量)、3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(54.20mg,165.55μmol,1.2当量)、HCOOH(6.63mg,137.96μmol,1.0当量)和$NaBH(OAc)_3$(43.86mg,206.94μmol,1.5当量)在DCM(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌15小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。获得呈黄色油状物的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,粗品)。

[4413] MS(ESI)m/z:1036.7[M+H]$^+$.

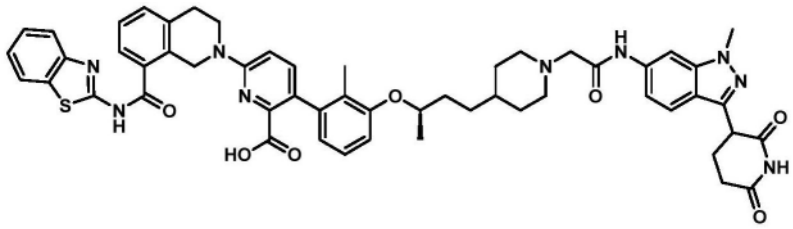
[4414] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4415] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,144.75μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌21小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(30.1mg,29.9μmol,20.6%产率,97.4%纯度)。

[4416] MS(ESI)m/z:981.0[M+H]$^+$.

[4417] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89(s,1H),8.15(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),7.50-7.31(m,6H),7.21-7.15(m,3H),7.05-6.98(m,3H),6.89(d,J=7.6Hz,1H),6.86-6.80(m,3H),5.00(s,2H),4.34(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.23(s,3H),3.93(t,J=6.0Hz,2H),3.04(d,J=5.6Hz,2H),2.98-2.84(m,4H),2.71-2.55(m,7H),2.40(t,J=6.8Hz,2H),2.36-2.28(m,2H),2.21-2.13(m,1H),1.91(s,3H),1.81-1.74(m,2H)

[4418] 实施例88.化合物162b的制备

[4419] 

[4420] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4421] 步骤A.4-[(3R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4422] 将4-[(3S)-3-羟丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.08g,4.20mmol,1当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(784.85mg,4.20mmol,1当量)和2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(1.22g,5.04mmol,1.2当量)在甲苯(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化,得到呈无色油状物的4-[(3R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.3g,3.0mmol,72.6%产率)。

[4423] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,)δ=7.13(t,J=8.4Hz,1H),6.98(t,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=8.4Hz,1H),4.36-4.25(m,1H),4.16-4.01(m,2H),2.68(t,J=12.4Hz,2H),2.30(s,3H),1.80-1.58(m,5H),1.47(s,9H),1.44-1.35(m,2H),1.29(d,J=6.0Hz,3H),1.16-1.05(m,2H)。

[4424] 步骤B.4-[(3R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶的制备程序

[4425] 将4-[(3R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.3g,3.05mmol,1当量)在HCl/EtOAc(1mL)中的溶液在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化,得到呈无色油状物的4-[(3R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(650mg,1.9mmol,65.3%产率)。

[4426] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,)δ=9.59(s,1H),7.13(d,J=8.0Hz,1H),6.98(t,J=8.0Hz,1H),6.74(d,J=8.4Hz,1H),4.39-4.20(m,1H),3.48(d,J=12.4Hz,2H),2.84(m,J=12.0Hz,2H),2.28(s,3H),1.90(d,J=13.6Hz,2H),1.71-1.37(m,7H),1.28(d,J=6.0Hz,3H)。

[4427] 步骤C.2-[4-[(3R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[4428] 向4-[(3R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(650mg,1.99mmol,1当量)和2-溴乙酸乙酯(332.70mg,1.99mmol,220.33μL,1当量)在CH_3CN(3mL)的溶液中添加K_2CO_3(275.34mg,1.99mmol,1当量)。将混合物在60℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至2/1)纯化,得到呈黄色油状物的2-[4-[(3R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(600mg,1.46mmol,73.04%产率)。

[4429] MS(ESI)m/z:414.2$[M+H]^+$

[4430] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,)δ=7.13(d,J=8.0Hz,1H),6.98(t,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=8.4Hz,1H),4.35-4.26(m,1H),4.19(q,J=7.2Hz,2H),3.19(s,2H),2.93(d,J=11.2Hz,2H),2.30(s,3H),2.13(t,J=11.2Hz,2H),1.80-1.56(m,6H),1.36-1.26(m,9H)。

[4431] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4432] 将2-[4-[(3R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(700mg,1.70mmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.04g,1.70mmol,1当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(123.63mg,169.75μmol,0.1当量)、KF(1.5M,3.40mL,3当量)在二噁烷(5mL)和水(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至2/1)纯化,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(850mg,1.0mmol,61.21%产率)。

[4433] MS(ESI)m/z:818.7$[M+H]^+$

[4434] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,)δ=7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=8.0Hz,1H),7.57(d,J=7.2Hz,1H),7.43-7.28(m,5H),7.08(t,J=8.0Hz,1H),6.90(d,J=8.8Hz,1H),6.80(d,J=8.0Hz,1H),6.67(d,J=7.6Hz,1H),5.23-4.85(m,2H),4.42-4.29(m,1H),4.14-4.10(m,4H),3.22(s,2H),3.07(t,J=6.4Hz,2H),3.01-2.88(m,2H),2.25-2.09(m,2H),2.05(s,

5H),1.68(s,4H),1.50-1.41(m,2H),1.32(d,J＝5.6Hz,3H),1.26(d,J＝3.2Hz,4H),1.14(s,9H)。

[4435] 步骤E.2-[4-[(3R)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[4436] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200mg,244.49μmol,1当量)在THF(0.5mL)、H_2O(0.5mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(51.30mg,1.22mmol,5当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。用1M HCl将pH调节至6。将残余物用DCM(2mL×3)萃取。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝10/1至3/1)纯化,得到呈黄色固体的2-[4-[(3R)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(160mg,202.54μmol,82.84%产率)。

[4437] MS(ESI)m/z:790.7$[M+H]^+$

[4438] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4439] 向2-[4-[(3R)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(80mg,101.27μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(28.77mg,111.40μmol,1.1当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(57.76mg,151.90μmol,1.5当量)和DIEA(39.26mg,303.81μmol,52.92μL,3当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。当沉淀发生时,通过在25℃处添加水(2mL)来淬灭混合物。然后将混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,97.0μmol,95.8%产率)。

[4440] MS(ESI)m/z:1030.8[M+H]

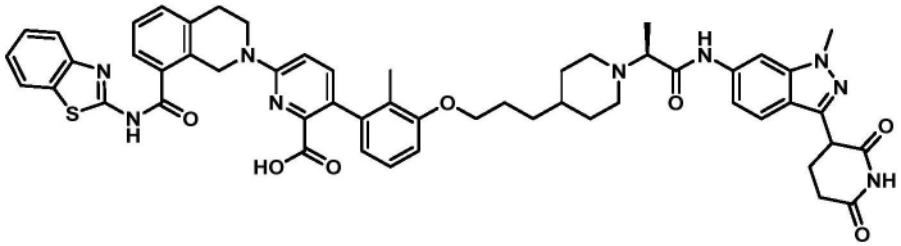
[4441] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4442] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,97.06μmol,1当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的溶液在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(31.6mg,31.2μmol,32.1%产率,95.9%纯度)。

[4443] MS(ESI)m/z:974.7[M+H]

[4444] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ=13.07-12.65(s,1H),10.87(s,1H),9.99-9.72(s,1H),8.13(s,1H),8.08-7.97(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.66-7.59(m,2H),7.50-7.41(m,3H),7.40-7.31(m,2H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),7.12-7.04(m,1H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),6.89(d,J=8.8Hz,1H),6.61(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.45-4.37(m,1H),4.32(dd,J=4.8,9.6Hz,1H),3.92(s,5H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.94-2.85(m,2H),2.70-2.59(m,4H),2.38-2.28(m,2H),2.21-2.13(m,2H),1.88(s,3H),1.71-1.63(m,3H),1.45-1.21(m,9H)。

[4445] 实施例89.化合物164a的制备

[4446] 

[4447] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4448] 步骤A.(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(1-乙氧基-1-氧代丙烷-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4449] 向(S)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸乙酯(450mg,1.09mmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(735.30mg,1.20mmol,1.1当量)在二噁烷(10mL)的混合物中添加KF(1.5M,2.18mL,3当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium®A Pd G_3)(79.47mg,109.13μmol,0.1当量)。添加后,将混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~45%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(1-乙氧基-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(600mg,690.7μmol,63.2%产率,94.1%纯度)。

[4450] MS(ESI)m/z:818.5$[M+H]^+$

[4451] 步骤B.(S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸的制备程序

[4452] 向(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(1-乙氧基-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(600mg,733.47μmol,1当量)在THF(6mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(92.34mg,2.20mmol,3当量)和H_2O(1.5mL)。将混合物在40℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除THF。

用1M HCl将水相调节至pH＝4～5。将反应混合物过滤并在乙酸乙酯中稀释。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并在减压下浓缩，得到呈黄色固体的(S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-yl)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸(600mg，粗品)。

[4453] MS(ESI)m/z:790.8$[M+H]^+$

[4454] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4455] 向(S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸(100mg，126.59μmol，1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.23mg，151.90μmol，1.2当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加EDCI(36.40mg，189.88μmol，1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌3小时。将反应混合物通过添加H_20 2mL来淬灭。将反应混合物过滤并用5mL水洗涤。添加后，将滤饼在DCM 10mL中稀释。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并在减压下浓缩，得到呈红色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg，粗品)。

[4456] MS(ESI)m/z:1030.8$[M+H]^+$

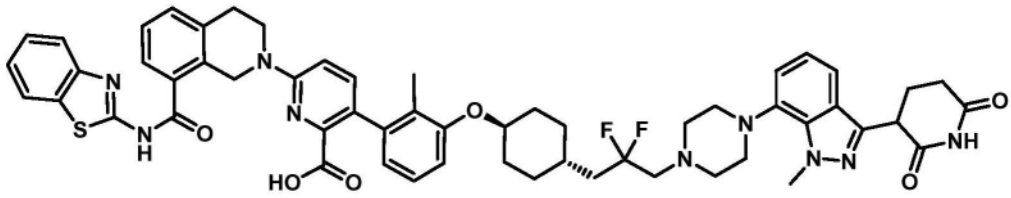
[4457] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[4458] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg，89.71μmol，92.42％纯度，1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g，13.51mmol，1mL，150.56当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩，得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化，得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(63.4mg，64.2μmol，71.6％产率，98.6％纯度)。

[4459] MS(ESI)m/z:974.7$[M+H]^+$.

[4460] ^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ＝13.22-12.35(m,1H)，10.88(s,1H)，9.92(s,1H)，8.14(s,1H)，8.08(s,1H)，8.03(d,J＝7.6Hz,1H)，7.79(d,J＝8.0Hz,1H)，7.62(d,J＝8.6Hz,2H)，7.51-7.41(m,3H)，7.41-7.30(m,2H)，7.19(dd,J＝1.6,7.2Hz,1H)，7.14-7.03(m,1H)，6.96(d,J＝8.8Hz,1H)，6.87(d,J＝8.4Hz,1H)，6.62(d,J＝8.4Hz,1H)，4.98(s,2H)，4.33-4.29(m,1H)，3.97-3.88(m,7H)，3.02(t,J＝5.6Hz,2H)，2.87-2.79(m,2H)，2.67-2.59(m,2H)，2.38-2.27(m,2H)，2.21-2.11(m,2H)，1.89(s,3H)，1.81-1.65(m,4H)，1.43-1.34(m,2H)，1.33-1.12(m,7H)。

[4461] 实施例90.化合物168a的制备

[4462] 

[4463] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4464] 步骤A.3-[7-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[4465] 将3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯(270mg,545.13μmol,1当量)、3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(151.70mg,463.36μmol,0.85当量)和K_2CO_3(188.35mg,1.36mmol,2.5当量)在CH_3CN(1.5mL)中的混合物在50℃处搅拌10小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的3-[7-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(150mg,223.0μmol,40.9%产率)。

[4466] MS(ESI)m/z:673.6$[M+H]^+$.

[4467] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4468] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(191.25mg,312.22μmol,1.4当量)、3-[7-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(150mg,223.01μmol,1当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1^+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(32.48mg,44.60μmol,0.2当量)和KF(1.5M,223.01uL,1.5当量)在二噁烷(0.4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈浅黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200mg,185.5umol,83.2%产率)。

[4469] MS(ESI)m/z:1079.7$[M+H]^+$.

[4470] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[4471] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200mg,185.48μmol,1当量)在TFA(0.5mL)和DCM(0.5mL)中的溶液在25℃处搅拌10小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残

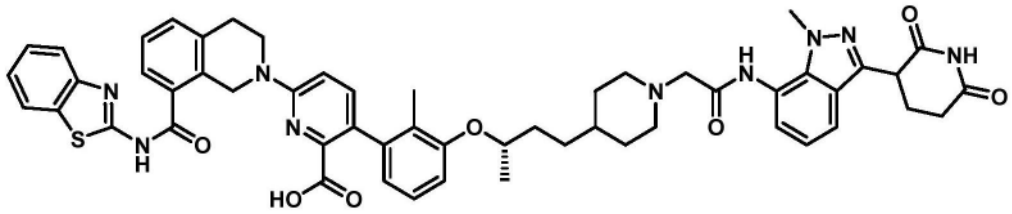
余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(97.3mg,91.9μmol,49.6%产率,96.6%纯度)。

[4472] MS(ESI)m/z:1023.7[M+H]$^+$.

[4473] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.97-12.44(m,2H),10.88(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=6.8Hz,1H),7.49-7.33(m,6H),7.13-6.91(m,5H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),5.05-4.94(m,2H),4.36-4.30(m,1H),4.24(s,3H),3.92(t,J=5.2Hz,2H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.95-2.77(m,4H),2.95-2.58(m,5H),2.39-2.26(m,2H),2.21-1.84(m,12H),1.75-1.67(m,1H),1.46-1.35(m,2H),1.27-1.18(m,2H)。

[4474] F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=-73.67,-94.95。

[4475] 实施例91.化合物169a的制备

[4476] 

[4477] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4478] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4479] 向2-[4-[(3S)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(100mg,126.59μmol,1当量)和3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.23mg,151.90μmol,1.2当量)在DMF(0.5mL)的溶液中添加HATU(72.20mg,189.9μmol,1.5当量)和DIEA(81.80mg,632.93μmol,110.24μL,5当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物通过添加水(10mL)来淬灭,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(120mg,116.5μmol,92.0%产率)。

[4480] MS(ESI)m/z:1030.9[M+H]$^+$

[4481] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

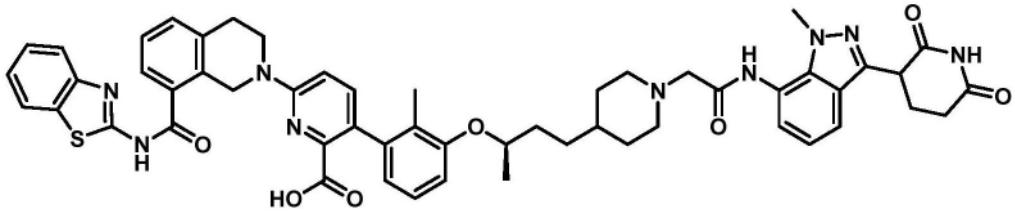
[4482] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(120mg,116.48μmol,1当

量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(13.28mg,116.48μmol,8.62μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(20.7mg,19.5μmol,16.8%产率,91.9%纯度)。

[4483] MS(ESI)m/z:974.5[M+H]$^+$

[4484] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ=10.91(s,1H),9.86(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),7.50-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.30(d,J=7.2Hz,1H),7.11-7.03(m,2H),6.95(d,J=8.8Hz,1H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),6.61(d,J=7.2Hz,1H),4.97(s,2H),4.49-4.33(m,2H),4.10(s,3H),3.91(t,J=5.6Hz,2H),3.16(br s,2H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.93(d,J=10.4Hz,2H),2.69-2.59(m,2H),2.39-2.31(m,1H),2.23-2.11(m,3H),1.88(s,3H),1.74-1.56(m,4H),1.38-1.18(m,8H)。

[4485] 实施例92.化合物169b的制备

[4486] 

[4487] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4488] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4489] 向2-[4-[(3R)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(80mg,101.27μmol,1当量)和3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(28.77mg,111.40μmol,1.1当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(57.76mg,151.91μmol,1.5当量)和DIEA(39.26mg,303.81μmol,52.92μL,3当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将混合物在25℃处用水(2mL)淬灭,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,97.1μmol,95.9%产率)。

[4490] MS(ESI)m/z:1030.8[M+H]$^+$

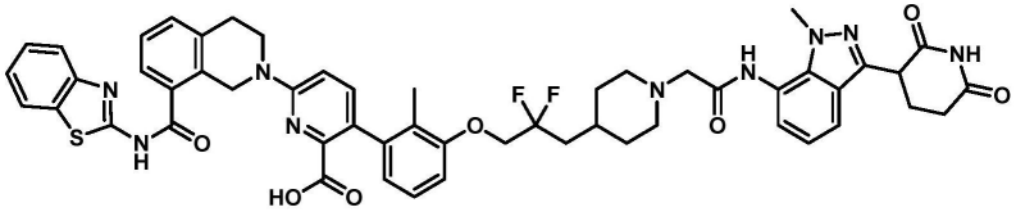
[4491] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4492] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,97.06μmol,1当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的溶液在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(31.9mg,32.3μmol,33.3%产率,98.8%纯度)。

[4493] MS(ESI)m/z:974.7$[M+H]^+$

[4494] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.95-12.78(m,1H),12.73-12.38(m,1H),10.91(s,1H),10.04-9.46(m,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=6.8Hz,2H),7.50-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.29-7.18(m,1H),7.08(t,J=8.0Hz,2H),6.96(d,J=8.4Hz,1H),6.89(d,J=8.0Hz,1H),6.61(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.46-4.34(m,2H),4.08(s,3H),3.91(t,J=5.6Hz,2H),3.65-3.38(m,2H),3.02(t,J=5.6Hz,4H),2.71-2.61(m,2H),2.42-2.30(m,2H),2.23-2.09(m,2H),1.88(s,3H),1.73-1.56(m,3H),1.53-1.19(m,9H)。

[4495] 实施例93.化合物170的制备:

[4496] 

[4497] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4498] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4499] 向2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-1-哌啶基]乙酸(100mg,123.16μmol,1当量)和3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.17mg,147.80μmol,1.2当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(56.20mg,147.80μmol,1.2当量)和DIEA(47.75mg,369.49μmol,64.36μL,3当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物添加到水(5mL)中并过滤,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(110mg,粗品)。

[4500] MS(ESI)m/z:1052.5$[M+H]^+$

[4501] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-

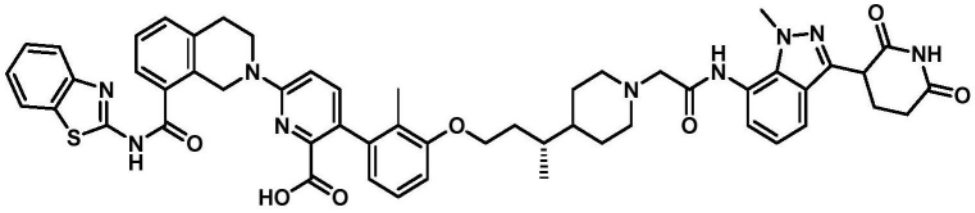
[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4502] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(110mg,104.54μmol,1当量)在DCM(1.1mL)的溶液中添加TFA(1.69g,14.86mmol,1.1mL,142.11当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(35.5mg,35.4μmol,33.9%产率,99.1%纯度,FA)。

[4503] MS(ESI)m/z:996.6$[M+H]^+$

[4504] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.27-11.99(m,1H),10.90(s,1H),9.85(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.50-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.29(d,J=7.2Hz,1H),7.16-7.10(m,1H),7.07(t,J=7.6Hz,1H),7.00-6.92(m,2H),6.71(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.41-4.34(m,1H),4.29(t,J=12Hz,2H),4.10(s,3H),3.92(t,J=6.0Hz,2H),3.15(s,2H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.95-2.88(m,2H),2.71-2.57(m,2H),2.39-2.32(m,1H),2.26-2.12(m,3H),2.09-1.97(m,2H),1.92(s,3H),1.80-1.65(m,3H),1.50-1.37(m,2H)

[4505] 实施例94.化合物173b的制备

[4506] 

[4507] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4508] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4509] 向2-[4-[(1R)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(100mg,126.59μmol,1当量)和HATU(72.20mg,189.89μmol,1.5当量)在DMF(1mL)的溶液中添加DIEA(49.08mg,379.77μmol,66.15μL,3当量)和3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.23mg,151.91μmol,1.2当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将混合物添加到H_2O(5mL)中并过滤,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(105mg,粗

品)。

[4510] MS(ESI)m/z:1030.8[M+H]$^+$

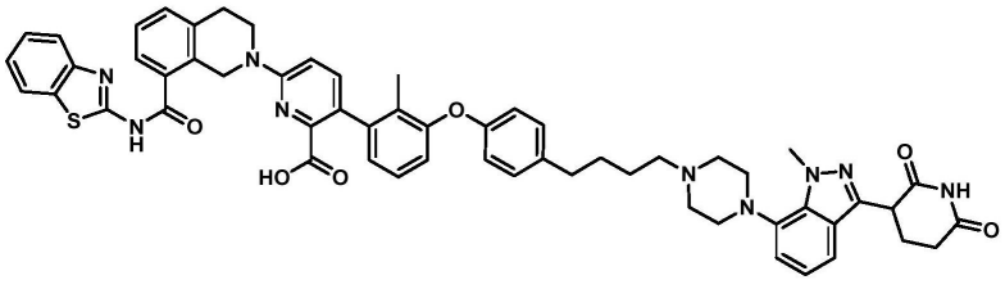
[4511] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4512] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(105mg,101.92μmol,1当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加TFA(770.00mg,6.75mmol,0.5mL,66.26当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩以去除DCM。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(22.3mg,22.2μmol,21.8%产率,96.9%纯度)。

[4513] MS(ESI)m/z:974.6[M+H]$^+$

[4514] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.37-11.91(m,1H),10.90(s,1H),9.87(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=8.0Hz,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.49-7.40(m,3H),7.40-7.29(m,3H),7.08(q,J=7.6Hz,2H),6.96-6.87(m,2H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.40-4.34(m,1H),4.11(s,3H),4.06-3.95(m,2H),3.91(t,J=5.2Hz,2H),3.15(s,2H),3.04-2.97(m,4H),2.70-2.60(m,2H),2.41-2.29(m,2H),2.18-2.13(m,2H),1.89(s,3H),1.66-1.52(m,4H),1.49-1.38(m,2H),1.32-1.15(m,2H),0.92(d,J=6.8Hz,3H)

[4515] 实施例95.化合物175的制备:

[4516] 

[4517] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4518] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4519] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(4-(4-氧代丁基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(75.00mg,101.50μmol,1当量)、3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.88mg,121.80μmol,1.2当量)、4A MS(10mg,101.50μmol,1.00当量)和HCOOH(97.52ug,2.03μmol,0.02当量)在EtOH(2.4mL)和THF(2.4mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将$NaBH_3CN$(19.14mg,304.51μmol,3当量)添加

到混合物中,并且将混合物在25℃处搅拌14小时。将混合物用H_2O(2mL×2)稀释,并用乙酸乙酯(2mL×3)萃取。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。其不经其他纯化即用于下一步骤。

[4520] MS(ESI)m/z:1050.6$[M+H]^+$.

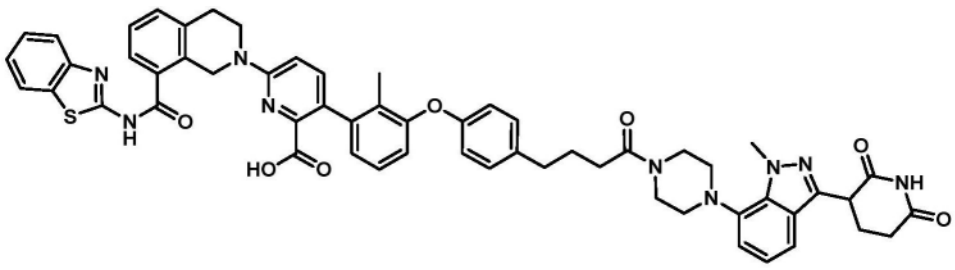
[4521] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[4522] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(80mg,75.73μmol,1当量)在TFA(0.8mL)和DCM(0.8mL)中的混合物在40℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(28.2mg,27.9μmol,36.9%产率,98.3%纯度)。

[4523] MS(ESI)m/z:994.8$[M+H]^+$.

[4524] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),8.18(s,1H),8.02(d,J=7.2Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.61(d,J=7.2Hz,1H),7.50-7.43(m,3H),7.39-7.32(m,3H),7.19-7.13(m,3H),7.02-6.94(m,3H),6.89(d,J=7.2Hz,1H),6.81(d,J=8.0Hz,3H),4.98(s,2H),4.33(dd,J=5.2,9.2Hz,1H),4.22(s,3H),3.91(t,J=5.6Hz,2H),3.05-3.00(m,4H),2.91-2.87(m,2H),2.69-2.58(m,6H),2.39(t,J=7.2Hz,2H),2.35-2.28(m,2H),2.23-2.10(m,2H),1.91(s,3H),1.64-1.56(m,2H),1.50-1.48(m,2H)

[4525] 实施例96.化合物191的制备:

[4526] 

[4527] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4528] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4529] 将4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸(100mg,132.47μmol,1当量)、HATU(75.55mg,198.70μmol,1.5当量)和DIEA(51.36mg,397.41μmol,69.22μL,3当量)

在DMAC(2mL)中的混合物在25℃处搅拌0.25小时。将3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52.04mg,158.96μmol,1.2当量)添加到混合物中并在25℃处搅拌16小时。将混合物用H_2O(2mL×2)稀释并用乙酸乙酯(2mL×3)萃取。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的粗化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品),其不经其他纯化即用于下一步骤。

[4530] MS(ESI)m/z:1064.8$[M+H]^+$.

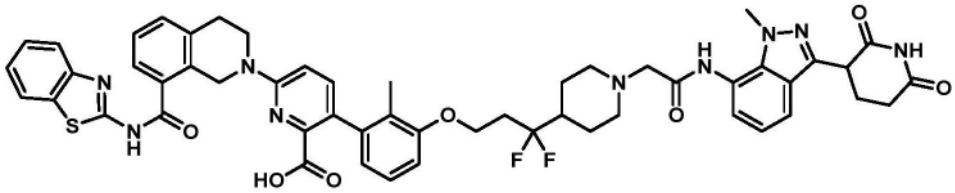
[4531] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[4532] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,93.96μmol,1当量)在DCM(0.8mL)和TFA(0.8mL)中的溶液在40℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(33.1mg,30.5μmol,32.5%产率,93.1%纯度)。

[4533] MS(ESI)m/z:1008.8$[M+H]^+$.

[4534] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.20-12.33(m,1H),10.88(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.54-7.36(m,6H),7.20-7.14(m,3H),7.05-6.97(m,3H),6.90-6.81(m,4H),4.99(s,2H),4.56-4.42(m,1H),4.34(dd,J=4.8,9.6Hz,1H),4.26(s,3H),4.00-3.81(m,4H),3.05-3.01(m,2H),2.69-2.55(m,6H),2.43-2.24(m,6H),2.21-2.12(m,1H),1.90(s,3H),1.85-1.79(m,2H)

[4535] 实施例97.化合物196的制备:

[4536] 

[4537] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4538] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4539] 向2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-基)乙酸(50.0mg,61.6μmol,1.0当量)在DMF(0.50mL)的溶液中添加3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-

基)哌啶-2,6-二酮(17.5mg,67.7μmol,1.1当量)、HATU(28.1mg,73.9μmol,1.2当量)和DIEA(23.9mg,185μmol,32.2μL,3.0当量)。将混合物在20℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(30.0mg,28.5μmol,46.3%产率)。

[4540] MS(ESI)m/z:1052.5[M+H]$^+$

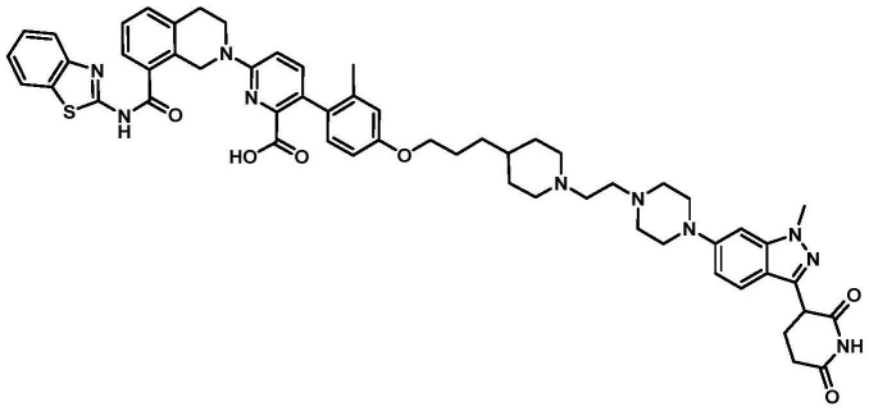
[4541] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[4542] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(30.0mg,28.5μmol,1.0当量)在CH_2Cl_2(1.00mL)的溶液中添加TFA(924mg,8.10mmol,600μL,284当量)。将混合物在20℃处搅拌6小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩并且将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(10.64mg,10.6μmol,37.1%产率,99.0%纯度)。

[4543] MS(ESI)m/z:996.7[M+H]$^+$

[4544] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.01-12.74(m,1H),12.71-12.41(m,1H),10.90(s,1H),9.86(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=7.6Hz,1H),7.68-7.52(m,2H),7.51-7.41(m,3H),7.41-7.31(m,2H),7.27(d,J=7.2Hz,1H),7.16-7.03(m,2H),7.01-6.89(m,2H),6.66(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.43-4.32(m,1H),4.16(t,J=5.6Hz,2H),4.09(s,3H),3.95-3.89(m,2H),3.17(s,2H),3.03(t,J=5.6Hz,4H),2.66-2.54(m,2H),2.46-2.36(m,3H),2.23-2.12(m,3H),2.04-1.94(m,1H),1.90(s,3H),1.86-1.75(m,2H),1.70-1.56(m,2H)。

[4545] 实施例98.化合物199的制备:

[4546] 

[4547] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

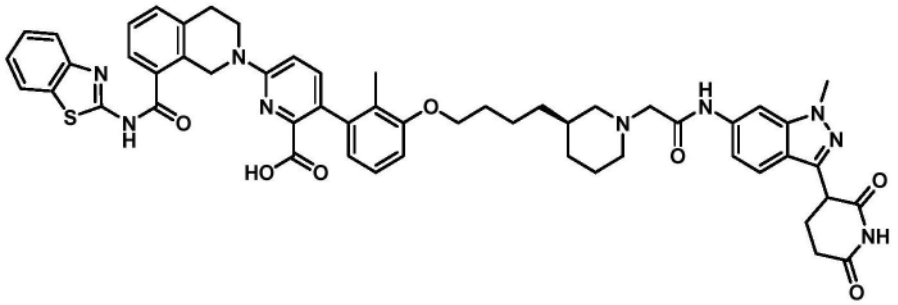
[4548] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4549] 在0℃处,向3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(83.72mg,255.74μmol,0.9当量)和$NaBH(OAc)_3$(180.67mg,852.46μmol,3.0当量)在IPA(2mL)和DCM(2mL)的溶液中缓慢添加6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-4-[3-[1-(2-氧代乙基)-4-哌啶基]丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(200mg,284.15μmol,1.0当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时,然后将混合物温热至25℃并在25℃处搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩以去除DCM和IPA。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(21.17mg,20.8μmol,7.3%产率,99.8%纯度)。

[4550] MS(ESI)m/z:1016.0$[M+H]^+$

[4551] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.84(s,1H),8.02(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.52-7.28(m,6H),6.98-6.80(m,4H),6.79-6.75(m,1H),6.72-6.65(m,1H),4.95(s,2H),4.27-4.23(m,1H),3.94-3.89(m,4H),3.88(s,3H),3.23-3.17(m,6H),3.03-3.97(m,4H),2.62-2.55(m,7H),2.35-2.23(m,2H),2.19-2.08(m,3H),2.04(s,3H),1.74-1.66(m,2H),1.66-1.59(m,2H),1.33-1.23(m,3H),1.18-1.06(m,2H)

[4552] 实施例99.化合物202b的制备

[4553] 

[4554] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4555] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4556] 将2-[(3R)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(91mg,115.19μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35.70mg,138.23μmol,1.2当量)、HATU(52.56mg,138.23μmol,1.2当量)和DIEA(44.66mg,345.58μmol,60.19μL,3当量)在DMF(3mL)中的混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物通过添加水(3mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯(3mL×3)萃取。将有机层合并并在减压下浓缩,得到呈紫色油状物的

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[4557] MS(ESI)m/z:1030.6[M+H]$^+$.

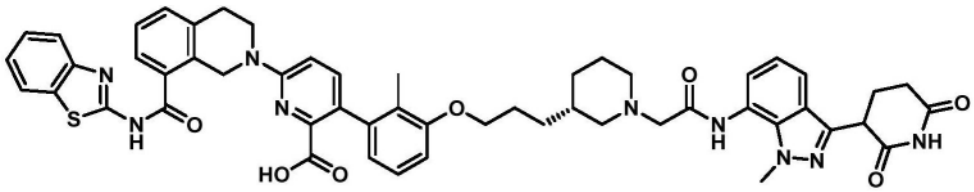
[4558] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4559] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,97.06μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(24.2mg,24.6μmol,25.3%产率,98.8%纯度)。

[4560] MS(ESI)m/z:974.9[M+H]$^+$.

[4561] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ=10.87(s,1H),9.84(s,1H),8.15(s,1H),8.05-7.99(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.64-7.59(m,2H),7.48-7.32(m,5H),7.10-7.30(m,1H),7.10-7.03(m,1H),6.94(d,J=8.8Hz,1H),6.83(d,J=8.0Hz,1H),6.61(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.31(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.94-3.88(m,7H),3.12(d,J=11.2Hz,2H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.85-2.85(m,1H),2.85-2.77(m,2H),2.67-2.58(m,2H),2.37-2.27(m,1H),2.19-2.10(m,2H),1.87(s,4H),1.77-1.40(m,9H),1.30-1.23(m,2H)。

[4562] 实施例100.化合物210a的制备

[4563] 

[4564] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4565] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4566] 在25℃处,向(S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(150mg,193.31μmol,1当量)在DMF(1.5mL)的溶液中添加3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(49.93mg,193.31μmol,1当量)、HATU(80.85mg,212.64μmol,1.1当量)和DIPEA(74.95mg,579.93μmol,101.01μL,3当量)。将反应混合物在25℃处搅拌2小时。将混合物用水(5mL)研磨并过滤,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-

二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(132mg,105.2μmol,54.4%产率,81%纯度)。

[4567] MS(ESI)m/z:1016.7[M+H]$^+$.

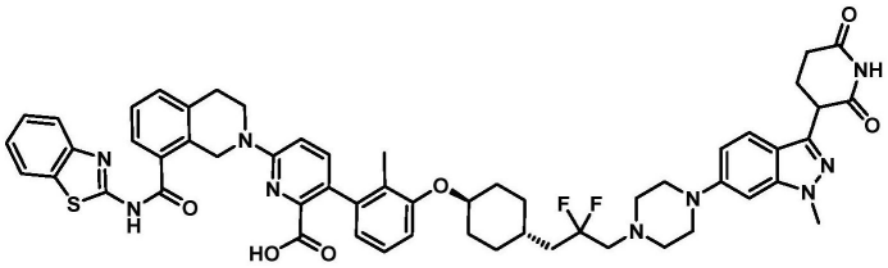
[4568] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[4569] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(132mg,105.86μmol,81.5%纯度,1当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(54.61mg,55.0μmol,51.9%产率,96.7%纯度)。

[4570] MS(ESI)m/z:960.6[M+H]$^+$.

[4571] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.01-12.36(m,2H),10.92(s,1H),10.55(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.73-7.57(m,2H),7.52-7.41(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.21(d,J=7.2Hz,1H),7.17-7.07(m,2H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.44-4.36(m,1H),4.27(s,2H),4.07(s,3H),3.99-3.90(m,4H),3.76(s,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.89-2.77(m,1H),2.75-2.55(m,4H),2.43-2.31(m,1H),2.22-2.11(m,1H),2.01-1.94(m,1H),1.90(s,3H),1.89-1.83(m,2H),1.82-1.72(m,3H),1.48-1.36(m,2H)

[4572] 实施例101.化合物212a的制备

[4573] 

[4574] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4575] 步骤A.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-丙-1-醇的制备程序

[4576] 将3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2,2-二氟丙酸乙酯(200mg,493.49μmol,1当量)、$LiAlH_4$(15.92mg,419.47μmol,0.85当量)在THF(2mL)中的混合物在0℃处搅拌2小时。将反应混合物通过在0℃和N_2气氛下添加$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(100mg)来淬灭,然后过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-

2,2-二氟丙-1-醇(130mg,357.9μmol,72.5%产率)。

[4577] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.17-7.11(m,1H),7.09-7.00(m,2H),5.46(s,1H),4.28-4.17(m,1H),3.55(t,J=13.6Hz,2H),2.21(s,3H),2.06-1.97(m,2H),1.85-1.57(m,5H),1.44-1.34(m,2H),1.21-1.11(m,2H)。

[4578] F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=-103.576

[4579] 步骤B.3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯的制备程序

[4580] 向3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2,2-二氟丙-1-醇(200mg,550.61μmol,1当量)和吡啶(65.33mg,825.91μmol,66.66μL,1.5当量)在CH_3CN(1.5mL)的溶液中添加三氟甲磺酸酐(trifluoromethylsulfonyl trifluoromethanesulfonate)(170.88mg,605.67μmol,99.93μL,1.1当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时。将反应混合物用H_2O(2mL)稀释并用DCM(10mL)萃取。将合并的有机层用1N柠檬酸(2mL)和1N $NaHCO_3$(2mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈无色油状物的化合物3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯(270mg,545.13μmol,99.00%产率)。

[4581] 步骤C.3-(6-(4-(3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2,2-二氟丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[4582] 将3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯(270mg,545.13μmol,1当量)、3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(151.70mg,463.36μmol,0.85当量)、K_2CO_3(188.35mg,1.36mmol,2.5当量)在CH_3CN(1.5mL)中的混合物在50℃处搅拌10小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的3-(6-(4-(3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2,2-二氟丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(120mg,178.4μmol,32.7%产率)。

[4583] MS(ESI)m/z:673.5$[M+H]^+$.

[4584] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4585] 将3-(6-(4-(3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2,2-二氟丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(153.00mg,249.78μmol,1.4当量)、3-[6-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(120mg,178.41μmol,1当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1^+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(25.99mg,35.68μmol,0.2当量)和KF(1.5M,178.41μL,1.5当量)在二噁烷(0.4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈浅黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,92.7μmol,51.9%产率)。

[4586] MS(ESI)m/z:1080.4[M+H]$^+$.

[4587] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

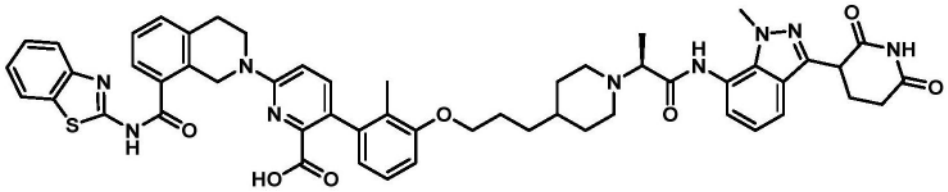
[4588] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,92.74μmol,1当量)在TFA(0.5mL)和DCM(0.5mL)中的溶液在25℃处搅拌10小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(37.0mg,35.5μmol,38.3%产率,98.1%纯度)。

[4589] MS(ESI)m/z:1022.6[M+H]$^+$.

[4590] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.54-11.96(m,2H),10.85(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.59(m,1H),7.53-7.43(m,4H),7.41-7.32(m,2H),7.10-7.05(m,1H),6.98-6.86(m,4H),6.61(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.28-4.19(m,2H),3.93-3.88(m,5H),3.22(s,2H),3.05-2.99(m,2H),2.80-2.59(m,8H),2.34-2.05(m,6H),1.98-1.86(m,7H),1.73-1.66(m,1H),1.44-1.37(m,2H),1.24-1.18(m,2H)。

[4591] F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=-73.56,-94.83。

[4592] 实施例102.化合物216a的制备

[4593] 

[4594] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4595] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4596] 向(S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸(100mg,126.59μmol,1当量)和3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.23mg,151.91μmol,1.2当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加EDCI(36.40mg,189.89μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物通过添加H_2O(2mL)来淬灭。将反应混合物过滤,并且将固体在DCM(10mL)中稀释。将混合物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[4597] MS(ESI)m/z:1030.8[M+H]$^+$

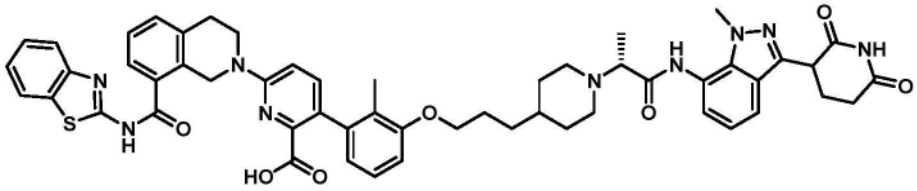
[4598] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[4599] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,87.33μmol,89.97%纯度,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,154.66当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(51.4mg,52.5μmol,60.1%产率,99.3%纯度)。

[4600] MS(ESI)m/z:975.0[M+H]$^+$.

[4601] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.16-12.54(m,1H),10.90(s,1H),10.05-9.73(m,1H),8.14(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.66-7.54(m,2H),7.50-7.41(m,3H),7.41-7.32(m,2H),7.25(d,J=7.2Hz,1H),7.08(q,J=8.0Hz,2H),6.96(d,J=9.2Hz,1H),6.91-6.84(m,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.39-4.35(m,1H),4.10(s,3H),3.97-3.89(m,4H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.98-2.85(m,2H),2.70-2.59(m,2H),2.44-2.30(m,2H),2.28-2.11(m,2H),1.89(s,3H),1.83-1.65(m,4H),1.50-1.09(m,9H)。

[4602] 实施例103.化合物216b的制备

[4603] 

[4604] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4605] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4606] 向(R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸(100mg,112.93μmol,89.21%纯度,1当量)和3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35.00mg,135.51μmol,1.2当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加EDCI(32.47mg,169.39μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌3小时。将反应混合物通过添加H_2O(2mL)来淬灭。将反应混合物过滤并且将滤饼用水(5mL)洗涤。然后将滤饼在DCM(10mL)中稀释。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈棕色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-

1H-吲唑-7-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[4607] MS(ESI)m/z:1030.8[M+H]$^+$

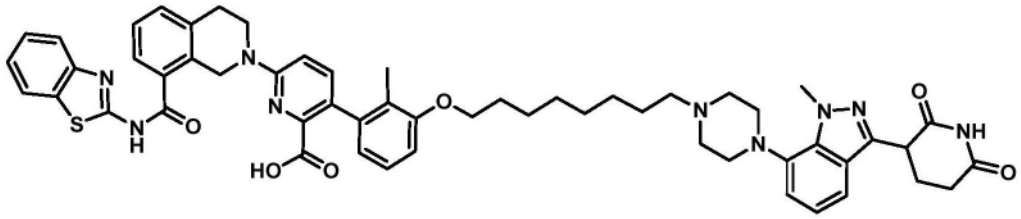
[4608] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[4609] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,97.06μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,139.14当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(55.0mg,55.0μmol,56.7%产率,97.5%纯度)。

[4610] MS(ESI)m/z:975.0[M+H]$^+$.

[4611] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89(s,1H),9.86(s,1H),8.15(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.51-7.41(m,3H),7.40-7.31(m,2H),7.25(d,J=7.2Hz,1H),7.08(q,J=8.0Hz,2H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),6.87(d,J=8.4Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.38-4.34(m,1H),4.10(s,3H),3.97-3.89(m,4H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.91-2.84(m,2H),2.68-2.60(m,2H),2.39-2.30(m,2H),2.24-2.12(m,2H),1.89(s,3H),1.81-1.68(m,4H),1.41-1.40(m,2H),1.35-1.17(m,7H)。

[4612] 实施例104.化合物217的制备:

[4613] 

[4614] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4615] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4616] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-(8-氧代辛氧基)苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,139.10μmol,1当量)、3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(54.65mg,166.92μmol,1.2当量)、$NaBH(OAc)_3$(88.44mg,417.30μmol,3当量)和AcOH(8.35mg,139.10μmol,7.96μL,1当量)在DCM(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌3小时。将反应混合

物在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[4617] MS(ESI)m/z:1030.8[M+H]$^+$

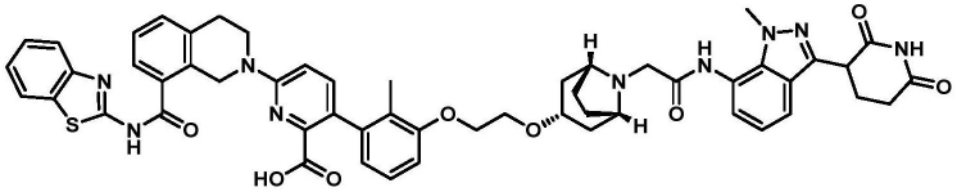
[4618] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4619] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(90.00mg,87.35μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的溶液。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(21.5mg,20.4μmol,23.4%产率,96.9%纯度,FA)。

[4620] MS(ESI)m/z:975.1[M+H]$^+$

[4621] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.90-12.82(m,1H),10.89(s,1H),8.14(s,1H),8.01(d,J=7.6Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.42-7.39(m,7H),7.11-7.01(m,3H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),6.63(d,J=7.2Hz,1H),5.00-4.95(m,2H),4.36-4.33(m,1H),4.25-4.22(m,3H),3.99-3.89(m,5H),3.08-2.96(m,6H),2.92-2.85(m,3H),2.70-2.56(m,3H),2.34-2.30(m,1H),2.18-2.14(m,1H),1.90(s,3H),1.78-1.72(m,2H),1.64-1.55(m,2H),1.49-1.44(m,2H),1.41-1.25(m,7H)。

[4622] 实施例105.化合物224a的制备

[4623] 

[4624] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4625] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4626] 向2-((1R,3s,5S)-3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酸(110mg,136.82μmol,1当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(62.43mg,164.19μmol,1.2当量)和DIEA(53.05mg,410.47μmol,71.49μL,3当量)。然后将3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.87mg,150.50μmol,1.1当量)添加到混

合物中并在25℃处搅拌12小时。添加DCM 20mL和水20mL,并且分离各层。将水层用DCM 20mL(10mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,95.7μmol,69.9%产率)。

[4627] MS(ESI)m/z:1044.9[M+H]$^+$

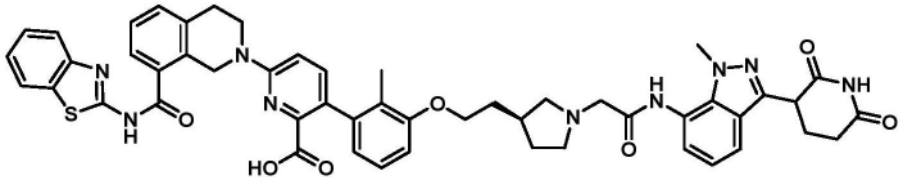
[4628] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[4629] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,95.76μmol,1当量)在DCM(2mL)的溶液中添加TFA(3.08g,27.01mmol,2mL,282.07当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(20.7mg,18.8μmol,19.7%产率,94.0%纯度,FA)。

[4630] MS(ESI)m/z:988.8[M+H]$^+$

[4631] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89(s,1H),9.99(s,1H),8.15(s,1H),8.02(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.49-7.40(m,3H),7.39-7.29(m,3H),7.12-7.03(m,2H),6.95(d,J=8.8Hz,1H),6.89(d,J=8.0Hz,1H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.41-4.31(m,1H),4.12(s,3H),4.08-4.03(m,2H),3.93-3.89(m,2H),3.76-3.73(m,2H),3.72-3.65(m,2H),3.21(s,2H),3.02(t,J=5.2Hz,2H),2.66(d,J=4.0Hz,2H),2.33(d,J=1.6Hz,1H),2.23-2.10(m,2H),1.94-1.84(m,7H),1.66(t,J=10.8Hz,2H),1.59(d,J=7.6Hz,2H)

[4632] 实施例106.化合物231a的制备

[4633] 

[4634] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4635] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4636] 将2-[(3S)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]吡咯烷-1-基]乙酸(110mg,147.08μmol,1当量)、3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(37.99mg,147.08μmol,1当量)和EDCI(42.29mg,220.62μmol,1.5当量)在吡啶(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌4小时。将反应混合物用水5mL稀释并用乙酸乙酯10mL(5mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈红色油状物的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(186mg,粗品)。

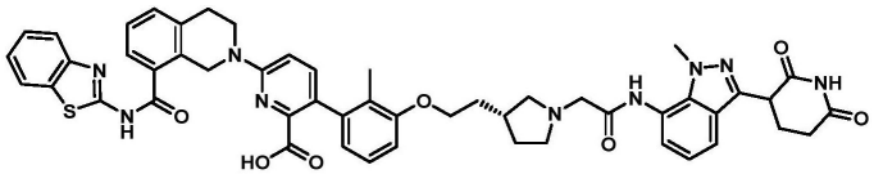
[4637] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4638] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,101.20μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌24小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(48.5mg,51.3μmol,50.7%产率,98.6%纯度)。

[4639] MS(ESI)m/z:933.0$[M+H]^+$.

[4640] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.89-12.83(m,1H),12.67-12.45(m,1H),10.91(s,1H),10.45(d,J=8.8Hz,1H),10.29-10.07(m,1H),8.02(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=7.6Hz,1H),7.71-7.56(m,2H),7.50-7.30(m,5H),7.25-7.06(m,3H),7.01-6.87(m,2H),6.65(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.43-4.37(m,2H),4.05(s,5H),3.91(t,J=6.0Hz,2H),3.71-3.62(m,1H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.74-2.60(m,3H),2.43-2.26(m,6H),2.23-2.09(m,2H),1.99-1.85(m,5H)

[4641] 实施例107.化合物231b的制备

[4642] 

[4643] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4644] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙

基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4645] 将2-[(3R)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]吡咯烷-1-基]乙酸(65mg,86.91μmol,1当量)、3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(26.94mg,104.29μmol,1.2当量)、HATU(33.05mg,86.91μmol,1当量)和DIPEA(33.70mg,260.73μmol,45.41μL,3当量)在DMF(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌4小时。将反应混合物添加到水(3mL)中,然后过滤。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经纯化即用于下一步骤。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(70mg,粗品)。

[4646] MS(ESI)m/z:988.8$[M+H]^+$

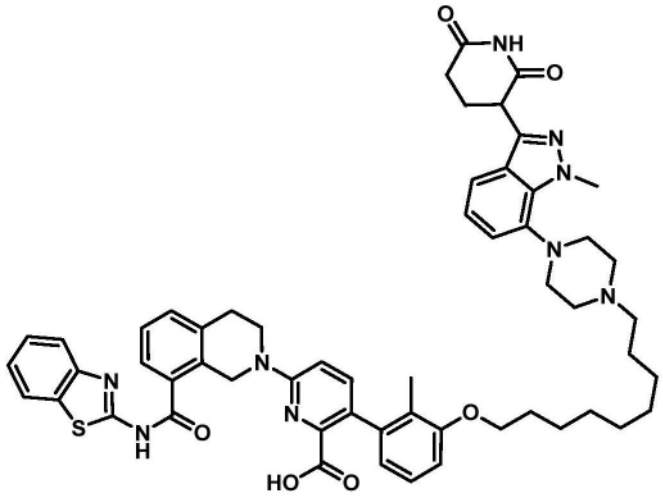
[4647] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4648] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(70mg,70.84μmol,1当量)在TFA(2mL)和DCM(2mL)中的溶液在40℃处搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除DCM和TFA。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(24.2mg,25.8μmol,36.5%产率,99.3%纯度)。

[4649] MS(ESI)m/z:932.0$[M+H]^+$

[4650] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.55-12.12(m,1H),10.90(s,1H),9.90(s,1H),8.14(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.49-7.42(m,3H),7.39-7.32(m,2H),7.26(d,J=7.2Hz,1H),7.11-7.04(m,2H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),6.90(d,J=8.0Hz,1H),6.63(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.39-4.35(m,1H),4.07(s,3H),4.01-3.98(m,2H),3.93-3.90(m,2H),3.05-3.00(m,4H),2.89-2.80(m,2H),2.71-2.61(m,4H),2.40-2.36(m,1H),2.18-2.13(m,1H),2.10-2.05(m,2H),1.92-1.85(m,5H),1.59-1.52(m,1H)。

[4651] 实施例108.化合物237的制备:

[4652] 

[4653] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4654] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4655] 向3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(44.67mg,136.44μmol,1当量)在DCM(5mL)的溶液中添加6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-(9-氧代壬氧基)苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,136.44μmol,1当量)和AcOH(8.19mg,136.44μmol,7.80μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时,然后添加$NaBH(OAc)_3$(28.92mg,136.44μmol,1当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,得到呈黄色固体的粗产物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,95.7μmol,70.1%产率)。

[4656] MS(ESI)m/z:523.1$[M/2+H]^+$

[4657] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

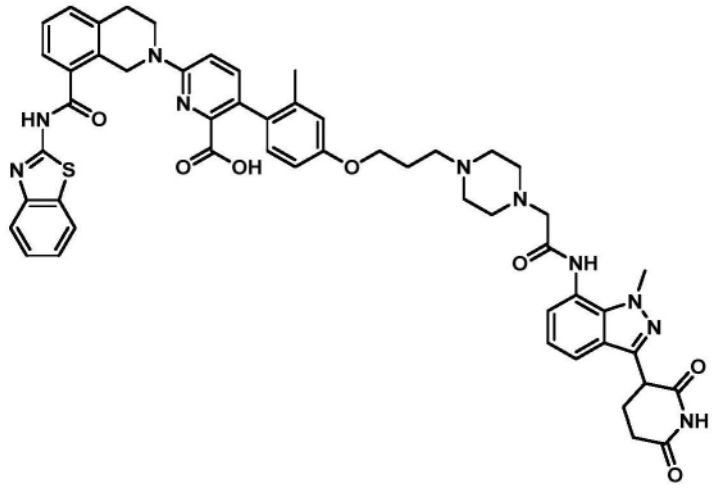
[4658] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,95.76μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)的溶液中。将混合物在40℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(35.9mg,35.3μmol,36.9%产率,97.1%纯度)。

[4659] MS(ESI)m/z:988.7$[M+H]^+$.

[4660] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.38-12.40(m,1H),10.92(s,1H),8.20(s,1H),8.09

(d,J＝8.0Hz,1H),7.85(d,J＝8.0Hz,1H),7.68(d,J＝7.6Hz,1H),7.58-7.47(m,4H),7.38(s,2H),7.17-7.12(m,1H),7.03-6.90(m,4H),6.69(d,J＝7.6Hz,1H),5.03(s,2H),4.32(dd,J＝5.2,9.2Hz,1H),4.02(t,J＝6.0Hz,2H),3.98-3.93(m,5H),3.44-3.42(m,5H),3.05(t,J＝5.6Hz,2H),2.75-2.64(m,6H),2.41-2.29(m,2H),2.26-2.18(m,1H),1.96(s,3H),1.82-1.75(m,2H),1.57-1.48(m,4H),1.36(s,8H)。

[4661] 实施例109.化合物242的制备:

[4662] 

[4663] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4664] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4665] 向2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]哌嗪-1-基]乙酸(80mg,102.97μmol,1当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(78.30mg,205.94μmol,2当量)、DIPEA(39.92mg,308.90μmol,53.81μL,3当量)和3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(53.19mg,205.94μmol,2当量)。将混合物在25℃处搅拌3小时。将反应混合物通过添加H_2O(2mL)来淬灭。将反应混合物过滤并用水(5mL)洗涤。然后将混合物用DCM(10mL)稀释。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[4666] MS(ESI)m/z:1017.5$[M+H]^+$.

[4667] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

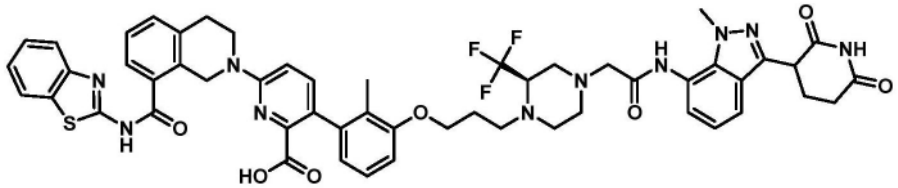
[4668] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-

基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,98.31μmol,1当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加TFA(770.00mg,6.75mmol,500.00μL,68.69当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(13.2mg,12.3μmol,12.5%产率,89.4%纯度)。

[4669] MS(ESI)m/z:961.7$[M+H]^+$

[4670] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.88(s,1H),9.83(s,1H),8.14(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.62(d,J=6.4Hz,1H),7.57(d,J=7.6Hz,1H),7.51-7.41(m,3H),7.40-7.29(m,3H),7.08(t,J=7.6Hz,1H),6.98-6.89(m,2H),6.79(d,J=1.6Hz,1H),6.73-6.69(m,1H),4.97(s,2H),4.32-4.33(m,1H),4.12(s,2H),4.07-3.95(m,3H),3.91(t,J=5.2Hz,2H),3.64-3.56(m,2H),3.20(s,3H),3.03(t,J=5.6Hz,4H),2.96(s,1H),2.64-2.58(m,4H),2.25-2.13(m,3H),2.07-1.99(m,4H),1.91-1.83(m,2H)。

[4671] 实施例110.化合物246a的制备

[4672] 

[4673] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4674] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4675] 向(R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(90mg,106.52μmol,1.0当量)和3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27.51mg,106.52μmol,1.0当量)在吡啶(1.5mL)的溶液中添加EDCI(30.63mg,159.77μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物用水(2mL)稀释并用乙酸乙酯(2mL×5)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL×2)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6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[4676] MS(ESI)m/z:1085.4$[M+H]^+$.

[4677] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

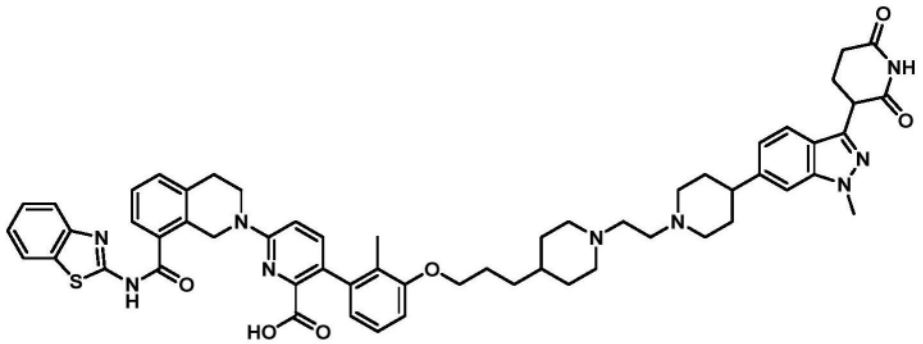
[4678] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-

(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,92.15μmol,1.0当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(770.00mg,6.75mmol,0.5mL,73.28当量),在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(72.0mg,69.5μmol,75.4%产率,99.3%纯度)。

[4679] MS(ESI)m/z:1029.4[M+H]$^+$.

[4680] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.13-12.14(m,2H),10.90(s,1H),9.90-9.62(m,1H),8.13(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.61(t,J=6.4Hz,2H),7.51-7.41(m,3H),7.41-7.31(m,2H),7.21(d,J=7.2Hz,1H),7.13-7.05(m,2H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.38(dd,J=4.8,5.2Hz,1H),4.07(s,3H),4.00(t,J=5.6Hz,2H),3.92(t,J=5.6Hz,2H),3.65-3.46(m,2H),3.03(t,J=5.6Hz,3H),2.95-2.80(m,4H),2.78-2.54(m,6H),2.43-2.31(m,1H),2.23-2.11(m,1H),1.97-1.86(m,5H)。

[4681] 实施例111.化合物255的制备:

[4682] 

[4683] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4684] 步骤A.4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4685] 将6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(3.2g,6.40mmol,1.00当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(2g,6.47mmol,1.01当量)、K_3PO_4(4.07g,19.19mmol,3.00当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(465.73mg,639.51μmol,0.10当量)和H_2O(3.20g,177.63mmol,3.20mL,27.78当量)在二噁烷(25mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(3.5g,5.8mmol,90.8%产率)。

[4686] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.92(d,J=8.0Hz,1H),7.64(d,J=8.8Hz,1H),7.59(s,1H),7.51-7.45(m,2H),7.42-7.28(m,8H),7.17(dd,J=1.2,8.4Hz,1H),6.59(d,J=

8.0Hz,1H),6.26(s,1H),5.46(s,2H),5.43(s,2H),4.08-4.06(m,3H),4.05-4.03(m,2H),3.59(t,J=5.6Hz,2H),2.62-2.55(m,2H),1.45(s,9H)

[4687] 步骤B.4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4688] 将4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(3.5g,5.81mmol,1.00当量)、Pd/C(3g,5.81mmol,10%纯度,1.00当量)和EtOH(15mL)在THF(15mL)中的混合物脱气并用H_2(15Psi)吹扫三次,然后将混合物在H_2(15Psi)气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黑色固体的粗品4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.5g,粗品)。

[4689] MS(ESI)m/z 427.3$[M+H]^+$.

[4690] 步骤C.3-[1-甲基-6-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序向4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.5g,5.86mmol,1.00当量)在HCl/二噁烷(20mL)中的溶液在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤,得到呈白色固体的粗品3-[1-甲基-6-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(1.5g,4.6mmol,78.4%产率)。

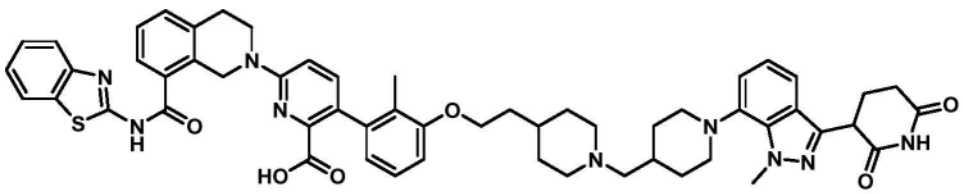
[4691] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4692] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-[1-(2-氧代乙基)-4-哌啶基]丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(80mg,113.66μmol,1.00当量)和3-[1-甲基-6-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(37.10mg,113.66μmol,1.00当量)在DCM(1mL)和IPA(0.1mL)中的溶液在25℃处搅拌15小时。然后将$NaBH(OAc)_3$(72.27mg,340.98μmol,3当量)添加到溶液中。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(14.0mg,11.9μmol,10.5%产率,90.5%纯度)。

[4693] MS(ESI)m/z 1014.5$[M+H]^+$.

[4694] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),8.23(s,2H),8.01(d,J=7.6Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.64-7.56(m,2H),7.49-7.43(m,1H),7.42-7.38(m,2H),7.37-7.30(m,3H),7.09-6.99(m,2H),6.89-6.81(m,2H),6.66(d,J=7.6Hz,1H),4.94(s,2H),4.31(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.00-3.95(m,2H),3.95(s,3H),3.87(t,J=5.2Hz,2H),3.04-2.94(m,8H),2.63-2.59(m,2H),2.18-2.03(m,6H),1.90(s,3H),1.82-1.65(m,8H),1.62-1.51(m,2H),1.40-1.24(m,4H),1.16-0.99(m,2H)

[4695] 实施例112.化合物261的制备:

[4696] 

[4697] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

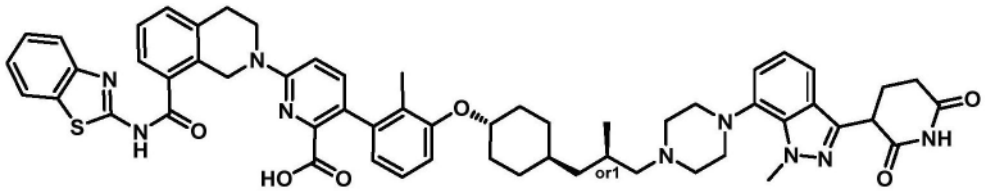
[4698] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4699] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-(4-哌啶基)乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(130mg,189.99μmol,1.0当量,HCl)和1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌啶-4-甲醛(74.07mg,208.99μmol,1.1当量)在DCM(1mL)和IPA(0.1mL)的溶液中,在25℃处搅拌12小时。然后在0℃处添加$NaBH(OAc)_3$(120.80mg,569.97μmol,3.0当量)。添加后,将混合物在25℃处搅拌0.5小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈粉红色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(36.1mg,33.8μmol,17.8%产率,96.5%纯度)。

[4700] MS(ESI)m/z:986.5$[M+H]^+$

[4701] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),8.02(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.49-7.30(m,6H),7.08(t,J=8.0Hz,1H),7.03-6.97(m,2H),6.95-6.86(m,2H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.32(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.23(s,3H),4.02-3.96(m,2H),3.91(t,J=5.6Hz,2H),3.25-3.21(m,4H),3.04-3.00(m,2H),2.86(d,J=9.6Hz,2H),2.70-2.60(m,4H),2.25-2.12(m,3H),1.95-1.81(m,7H),1.72-1.65(m,4H),1.54-1.45(m,1H),1.41-1.29(m,2H),1.28-1.19(m,2H)

[4702] 实施例113.化合物284b的制备

[4703] 

[4704] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4705] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[4706] 步骤A.3-(7-(4-((R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[4707] 向3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(128.69mg,353.70μmol,1.2当量,HCl)在DCM(2mL)的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(187.41mg,884.26μmol,3当量)。然后将(R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丙醛(100mg,294.75μmol,1当量)添加到混合物中并在0℃处搅拌1小时。然后将混合物在25℃处搅拌15小时。添

加DCM(30mL)和水(30mL),并且分离各层。将水相用DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=4/1至DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的3-(7-(4-((R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,122.95μmol,41.71%产率)。

[4708] MS(ESI)m/z:652.1$[M+H]^+$(^{80}Br)

[4709] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4710] 将3-(7-(4-((R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80.00mg,122.95μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(90.38mg,147.55μmol,1.2当量)、KF(21.43mg,368.86μmol,8.64μL,3当量)、H_2O(0.1mL)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(8.95mg,12.30μmol,0.1当量)在二噁烷(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯3/1,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,85.2μmol,69.3%产率)。

[4711] MS(ESI)m/z:1056.4$[M+H]^+$

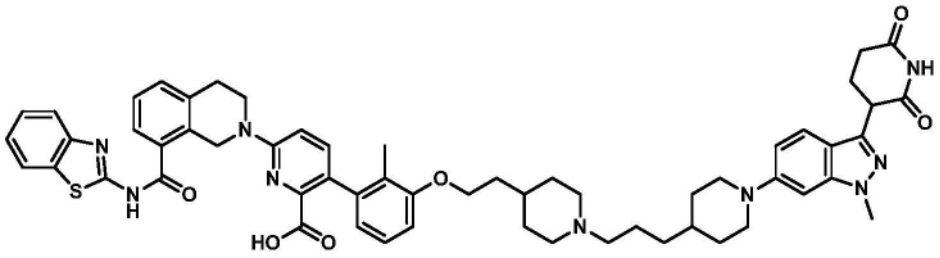
[4712] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[4713] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,85.20μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(2.31g,20.26mmol,1.50mL,237.78当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](40.4mg,39.5μmol,46.3%产率,97.7%纯度)。

[4714] MS(ESI)m/z:1000.5[M+H]$^+$.

[4715] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ＝12.87(s,1H),12.68-12.47(m,1H),10.90(s,1H),8.03(d,J＝8.0Hz,1H),7.79(d,J＝8.0Hz,1H),7.62(d,J＝8.4Hz,1H),7.50-7.42(m,4H),7.40-7.32(m,2H),7.12-7.03(m,3H),6.99-6.91(m,2H),6.62(d,J＝7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.39-4.33(m,1H),4.26(s,3H),4.23-4.16(m,1H),3.91(t,J＝6.0Hz,2H),3.70-3.50(m,2H),3.22-3.11(m,6H),3.02(t,J＝5.6Hz,2H),2.63-2.52(m,4H),2.18(d,J＝5.6Hz,1H),2.16-2.02(m,4H),1.87(s,3H),1.83-1.72(m,2H),1.52-1.28(m,4H),1.27-1.21(m,1H),1.18-1.09(m,2H),1.00(d,J＝6.0Hz,3H)

[4716] 实施例114.化合物287的制备:

[4717] 

[4718] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]丙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4719] 步骤A.3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-6-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑的制备程序

[4720] 将6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(200.00mg,399.69μmol,1.0当量)、4-(3,3-二甲氧基丙基)哌啶(97.31mg,519.60μmol,1.3当量)、Cs_2CO_3(390.68mg,1.20mmol,3.0当量)和1,3-双[2,6-双(1-丙基丁基)苯基]-4,5-二氯-2H-咪唑-1-鎓-2-化物;3-氯吡啶;二氯钯(38.88mg,39.97μmol,0.1当量)在2-甲基-2-丁醇(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌16小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈绿色油状物的3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-6-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑(150mg,236.6μmol,59.2%产率,95.7%纯度)。

[4721] MS(ESI)m/z:607.5[M+H]$^+$

[4722] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.88(d,J＝8.0Hz,1H),7.50-7.44(m,3H),7.42-7.24(m,8H),6.83-6.77(m,2H),6.56(d,J＝8.0Hz,1H),5.44(s,2H),5.41(s,2H),4.33(t,J＝5.6Hz,1H),3.95(s,3H),3.79-3.72(m,2H),3.22(s,6H),2.73-2.64(m,2H),1.80-1.72(m,2H),1.60-1.52(m,2H),1.47-1.38(m,1H),1.30-1.22(m,4H)

[4723] 步骤B.3-[6-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[4724] 在N_2下,向3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-6-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑(150mg,247.22μmol,1.0当量)在THF(2mL)和EtOH(2mL)的溶液中添加$Pd(OH)_2$(100mg,712.05μmol,2.88当量)和Pd/C(100mg,10%纯度)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15Psi)下在20℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓

缩,得到呈黄色油状物的3-[6-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(90mg,粗品)。

[4725] MS(ESI)m/z:429.2[M+H]$^+$

[4726] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.84(s,1H),7.47(d,J=9.2Hz,1H),6.91-6.87(m,1H),6.83-6.80(m,1H),4.37-4.30(m,2H),4.27-4.22(m,1H),3.88(s,3H),3.79-3.73(m,2H),3.46-3.42(m,1H),3.22(s,6H),2.72-2.58(m,4H),1.80-1.72(m,2H),1.59-1.53(m,2H),1.38(s,1H),1.28-1.21(m,4H)

[4727] 步骤C.3-[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]丙醛的制备程序

[4728] 将3-[6-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(90mg,210.02μmol,1.0当量)和HCOOH(10.09mg,210.02μmol,1mL,1.0当量)的混合物在90℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈粉红色油的3-[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]丙醛(75mg,粗品)。

[4729] MS(ESI)m/z:383.3[M+H]$^+$

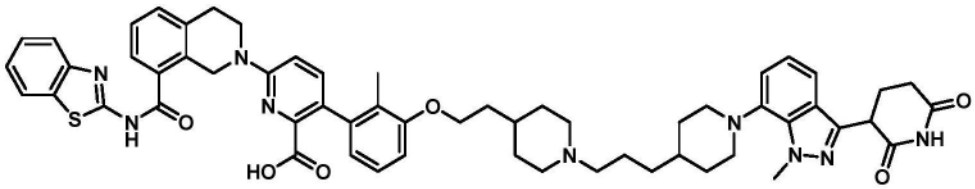
[4730] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]丙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4731] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-(4-哌啶基)乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(100mg,146.15μmol,1.0当量,HCl)和3-[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]丙醛(72.66mg,189.99μmol,1.3当量)在DCM(3mL)和t-BuOH(1mL)的溶液中,在20℃处搅拌3小时。在0℃处添加NaBH(OAc)$_3$(278.77mg,1.32mmol,9.0当量)。然后将混合物温热至20℃并在20℃处搅拌0.5小时。将混合物在减压下浓缩以去除DCM和t-BuOH。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]丙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯]吡啶-2-甲酸(58.69mg,57.38μmol,39.26%产率,99.16%纯度)。

[4732] MS(ESI)m/z:1015.0[M+H]$^+$

[4733] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.85(s,1H),8.01(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=6.4Hz,1H),7.50-7.39(m,3H),7.39-7.27(m,3H),7.10-7.04(m,1H),6.92-6.82(m,3H),6.81(s,1H),6.66(d,J=7.6Hz,1H),4.96(s,2H),4.26-4.22(m,1H),3.98-3.94(m,2H),3.92-3.89(m,2H),3.87(s,3H),3.80-3.71(m,4H),3.00(t,J=5.6Hz,2H),2.98-2.92(m,2H),2.70-2.64(m,2H),2.64-2.58(m,2H),2.48-2.41(m,2H),2.18-2.12(m,2H),1.90(s,3H),1.74(d,J=11.6Hz,2H),1.70-1.58(m,4H),1.52(s,3H),1.43-1.32(m,1H),1.31-1.11(m,6H)

[4734] 实施例115.化合物288的制备:

[4735] 

[4736] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]丙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4737] 步骤A.4-(3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸苄酯的制备程序

[4738] 在N_2气氛下,在-70℃处,向$(COCl)_2$(1.83g,14.42mmol,1.26mL,2.0当量)在DCM(20mL)的溶液中缓慢滴加DMSO(2.25g,28.84mmol,2.25mL,4.0当量),然后将混合物在-70℃处搅拌1小时。在-70℃处,向混合物中缓慢滴加4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸苄酯(2g,7.21mmol,1.0当量),并将混合物搅拌1小时。然后在-70℃处缓慢滴加TEA(4.38g,43.27mmol,6.02mL,6.0当量),然后将混合物在N_2气氛下在20℃处搅拌0.5小时。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(50mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的残余物4-(3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸苄酯(1.97g,粗品)。

[4739] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.69-9.63(m,1H),7.48-7.20(m,5H),5.05(s,2H),4.04-3.93(m,2H),2.83-2.66(m,2H),2.48-2.42(m,2H),1.68-1.57(m,2H),1.50-1.42(m,2H),1.42-1.33(m,1H),1.04-0.91(m,2H)

[4740] 步骤B.4-(3,3-二甲氧基丙基)哌啶-1-甲酸苄酯的制备程序

[4741] 向4-(3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸苄酯(1.97g,7.15mmol,1当量)在MeOH(20mL)的溶液中添加TsOH(1.48g,8.59mmol,1.2当量)和4A MS(3g,7.15mmol,1.0当量)。将混合物在80℃处搅拌24小时。将混合物过滤,得到滤液,将该滤液用饱和$NaHCO_3$溶液处理至pH=8并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物用H_2O(50mL)稀释并用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的4-(3,3-二甲氧基丙基)哌啶-1-甲酸苄酯(1.9g,粗品)。

[4742] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.40-7.28(m,5H),5.05(s,2H),4.30(t,J=5.6Hz,1H),4.01 -3.94(m,2H),3.20(s,6H),2.84-2.66(m,2H),1.67-1.60(m,2H),1.54-1.47(m,2H),1.43-1.33(m,1H),1.23-1.16(m,2H),1.02-0.91(m,2H)

[4743] 步骤C.4-(3,3-二甲氧基丙基)哌啶的制备程序

[4744] 在N_2下,向4-(3,3-二甲氧基丙基)哌啶-1-甲酸苄酯(1.9g,5.91mmol,1.0当量)在THF(50mL)的溶液中添加Pd/C(500mg,10%纯度)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(50Psi)下在50℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~100%甲醇/二氯甲烷)纯化,得到呈黄色油状物的4-(3,3-二甲氧基丙基)哌啶(655mg,3.1mmol,53.2%产率,90.0%纯度)。

[4745] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.29(t,J=5.6Hz,1H),3.19(s,6H),2.97-2.88(m,2H),2.8-2.40(m,2H),1.61-1.53(m,2H),1.53-1.46(m,2H),1.30-1.20(m,1H),1.20-1.13(m,2H),1.04-0.92(m,2H)

[4746] 步骤D.3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-7-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑的制备程序

[4747] 将7-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(200mg,399.69μmol,1.0当量)、4-(3,3-二甲氧基丙基)哌啶(97.31mg,519.60μmol,1.3当量)、Cs_2CO_3(390.68mg,

1.20mmol,3.0当量)和1,3-双[2,6-双(1-丙基丁基)苯基]-4,5-二氯-2H-咪唑-1-鎓-2-化物;3-氯吡啶;二氯钯(38.88mg,39.97μmol,0.1当量)在2-甲基-2-丁醇(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌16小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～15%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-7-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑(100mg,148.3μmol,37.1%产率,90.0%纯度)。

[4748] MS(ESI)m/z:607.4$[M+H]^+$

[4749] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.50-7.44(m,2H),7.42-7.33(m,5H),7.32-7.26(m,4H),7.01-6.96(m,1H),6.95-6.89(m,1H),6.58(d,J=8.0Hz,1H),5.42(d,J=5.6Hz,4H),4.35(t,J=5.6Hz,1H),4.31(s,3H),3.23(s,8H),2.71-2.63(m,2H),1.85-1.76(m,2H),1.61-1.55(m,2H),1.44-1.36(m,3H),1.34-1.29(m,2H)

[4750] 步骤E.3-[7-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[4751] 在N_2下,向3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-7-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑(100mg,164.81μmol,1.0当量)在THF(1mL)和EtOH(1mL)的溶液中添加$Pd(OH)_2$(23.15mg,164.81μmol,1.0当量)和Pd/C(50mg,10%纯度)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15Psi)下在20℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-[7-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(65mg,粗品)。

[4752] MS(ESI)m/z:429.1$[M+H]^+$

[4753] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.39-7.32(m,1H),7.03-6.95(m,2H),4.37-4.30(m,2H),4.23(s,3H),3.23(s,6H),3.21-3.18(m,2H),2.74-2.58(m,4H),2.38-2.25(m,2H),1.84-1.76(m,2H),1.61-1.54(m,2H),1.42-1.37(m,2H),1.35-1.26(m,3H)

[4754] 步骤F.3-[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]丙醛的制备程序

[4755] 将3-[7-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(60mg,140.02μmol,1.0当量)和HCOOH(6.73mg,140.02μmol,1mL,1.0当量)的混合物在90℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈粉红色油的3-[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]丙醛(60mg,粗品)。

[4756] MS(ESI)m/z:383.2$[M+H]^+$

[4757] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]丙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

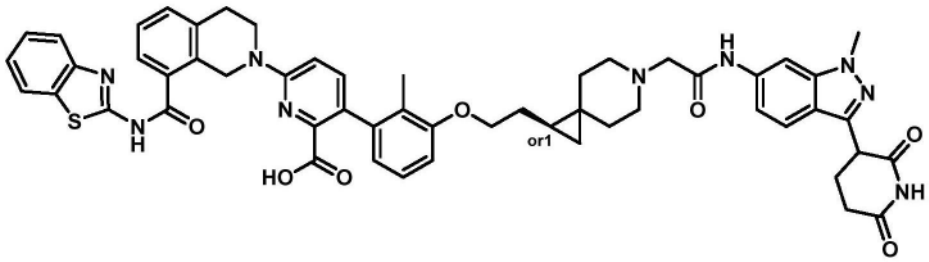
[4758] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-(4-哌啶基)乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(80mg,123.50μmol,1.0当量)和$NaBH(OAc)_3$(235.57mg,1.11mmol,9.0当量)在DCM(2mL)和t-BuOH(0.5mL)的溶液中,然后在0℃处滴加3-[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]丙醛(56.68mg,148.20μmol,1.2当量)。添加后,将混合物温热至20℃并在20℃处搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩以去除DCM和t-BuOH。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-

(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]丙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯]吡啶-2-甲酸(46.3mg,41.8μmol,33.8%产率,95.6%纯度,FA)。

[4759] MS(ESI)m/z:1015.5[M+H]$^+$

[4760] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.61(d,J=7.6Hz,1H),7.48-7.42(m,1H),7.42-7.29(m,5H),7.10-7.04(m,1H),7.03-6.96(m,2H),6.89-6.82(m,2H),6.66(d,J=7.6Hz,1H),4.95(s,2H),4.35-4.31(m,1H),4.22(s,3H),3.98-3.94(m,2H),3.90(t,J=5.6Hz,2H),3.24-3.15(m,4H),3.0-2.95(m,4H),2.69-2.59(m,4H),2.35-2.28(m,1H),2.25-2.10(m,3H),1.90(s,3H),1.82-1.74(m,2H),1.71-1.60(m,4H),1.54(s,3H),1.36(s,3H),1.29-1.14(m,4H)

[4761] 实施例116.化合物289a的制备

[4762] 

[4763] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[4764] [rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[4765] 步骤A.(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(6-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4766] 将(S)-2-(1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)乙酸乙酯(100mg,243.70μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(179.13mg,292.44μmol,1.2当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1$^+$);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(35.50mg,48.74μmol,0.2当量)和K_2CO_3(1.5M,487.40μL,3当量)在二噁烷(1mL)和H_2O(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波下在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~60%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(6-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(140mg,171.6μmol,70.4%产率)。

[4767] MS(ESI)m/z:816.4[M+H]$^+$.

[4768] 步骤B.(S)-2-(1-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹

啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)乙酸的制备程序

[4769] 将(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(6-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(140mg,171.57μmol,1当量)和LiOH·H_2O(21.60mg,514.70μmol,3当量)在THF(0.8mL)和H_2O(0.4mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释并浓缩为浑浊液体。然后用1N HCl(5mL)将浑浊液体的pH调节至3,并且将混合物用DCM/MeOH(20:1)萃取,将合并的有机层过滤并浓缩,得到呈黄色固体的(S)-2-(1-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)乙酸(120mg,152.3μmol,88.8%产率)。

[4770] MS(ESI)m/z:788.3$[M+H]^+$

[4771] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[4772] 将(S)-2-(1-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)乙酸(110mg,139.60μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(43.27mg,167.52μmol,1.2当量)和EDCI(40.14mg,209.40μmol,1.5当量)在吡啶(1.2mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将混合物用H_2O(10mL×3)稀释并用乙酸乙酯(8mL×3)萃取。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[4773] MS(ESI)m/z:1028.6$[M+H]^+$

[4774] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

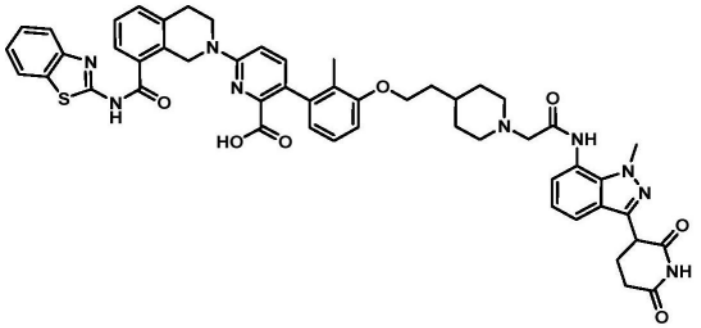
[4775] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,97.26μmol,1当量)在TFA(0.1mL)和DCM(0.1mL)中的混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨

基)-2-氧代乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](98.4%纯度)。

[4776] MS(ESI)m/z:972.4$[M+H]^+$

[4777] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.94-12.80(m,1H),10.93-10.82(m,1H),10.19-9.74(m,1H),8.06-7.99(m,2H),7.81-7.76(m,1H),7.67-7.60(m,2H),7.47-7.34(m,5H),7.21-7.07(m,2H),6.98-6.89(m,2H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.33(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.11-4.03(m,2H),3.94-3.90(m,5H),3.50-3.39(m,4H),3.02(t,J=5.2Hz,2H),2.68-2.54(m,6H),2.36-2.29(m,1H),2.21-2.14(m,1H),1.92(s,3H),1.73-1.54(m,2H),1.47-0.98(m,2H),0.94-0.72(m,1H),0.66-0.41(m,1H),0.36-0.17(m,1H)

[4778] 实施例117.化合物101的制备:

[4779] 

[4780] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4781] 步骤A.3,4-二氢异喹啉-2,8(1H)-二甲酸2-(叔丁)酯8-甲酯的制备程序[SMILE:O=C(N1CC2=C(C(OC)=O)C=CC=C2CC1)OC(C)(C)C]

[4782] 向2-叔丁氧基羰基-3,4-二氢-1H-异喹啉-8-甲酸(62g,223.57mmol,1当量)在DMF(600mL)的溶液中添加MeI(38.08g,268.29mmol,16.70mL,1.2当量)和K_2CO_3(61.80g,447.15mmol,2当量)。将混合物在50℃处搅拌2小时。将混合物倒入冰水(800mL)(pH>8)中,用EtOAc(300mL×3)萃取。将有机层合并,并用盐水(300mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并真空浓缩,得到产物。呈棕色油状物的粗产物3,4-二氢异喹啉-2,8(1H)-二甲酸2-(叔丁)酯8-甲酯(66g,粗品)不经进一步纯化即用于下一步骤。

[4783] 步骤B.8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4784] 在0℃处,向1,3-苯并噻唑-2-胺(35.73g,237.87mmol,1.05当量)在2-MeTHF(350mL)的溶液中添加LiHMDS(1M,453.08mL,2当量),并且将溶液在0℃处搅拌30分钟。然后在0℃处将3,4-二氢异喹啉-2,8(1H)-二甲酸2-(叔丁)酯8-甲酯(66.87g,226.54mmol,98.7%纯度,1当量)在2-MeTHF(350mL)中的溶液添加到上述溶液中,并再次搅拌30分钟。将所得混合物温热至60℃并搅拌17小时。将反应混合物倒入饱和NH_4Cl(1L)中,用EtOAc(500mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗产物。将粗产物通过在25℃处从EtOAc(500mL)中再结晶来纯化。将滤液真空浓缩,得到残余物。将残余物溶解在EtOAc(300mL)中,将溶液用10%柠檬酸(100mL×3)和盐水(150mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过在25℃处从乙酸乙酯/石油醚=1/1

(600ml)中再结晶来纯化。将第二再结晶的母液真空浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～40%DCM/石油醚)纯化,得到标题产物(5g)。将三批产物合并,得到呈淡黄色固体的8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(66.7g,162.88mmol,两步产率为72.85%)。

[4785] MS(ESI)m/z:410.0$[M+H]^+$.

[4786] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.87-7.79(m,1H),7.51(d,J=7.4Hz,1H),7.33-7.26(m,3H),7.22(d,J=7.4Hz,1H),7.17-7.10(m,1H),4.91(s,2H),3.64(s,2H),2.88(s,2H),1.57-1.34(m,9H)

[4787] 步骤C.N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺的制备程序向8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(61.7g,150.67mmol,1当量)在DCM(1000mL)的混合物中添加HCl/二噁烷(600mL)。将混合物在25℃处搅拌6小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1,R_f=0)显示反应完成。将反应混合物真空浓缩,得到呈白色固体的N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺(59g,粗品,2HCl)。固体不经进一步纯化即用于下一步骤。

[4788] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.63(br s,2H),8.02(d,J=7.8Hz,1H),7.87-7.61(m,2H),7.55-7.22(m,4H),4.47-4.36(m,2H),3.56(s,3H),3.43-3.28(m,2H),3.11(t,J=5.8Hz,2H)

[4789] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-溴-吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4790] 向N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺(30g,73.76mmol,94%纯度,1当量,2HCl)在DMA(300mL)的混合物中添加Cs_2CO_3(120.17g,368.81mmol,5当量)和3-溴-6-氯-吡啶-2-甲酸叔丁酯(21.80g,74.50mmol,1.01当量)。将混合物在120℃处搅拌12小时。然后将3-溴-6-氯-吡啶-2-甲酸叔丁酯(5.8g,19.83mmol,$2.69e^{-1}$当量)添加到反应混合物中,并且将所得混合物在120℃处搅拌7小时。将反应混合物冷却至室温,并倒在冰水(1L)上。将混合物搅拌10分钟并过滤。将滤饼用EtOH洗涤并收集。将滤饼在25℃处用EtOH(200mL)研磨30分钟,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-溴-吡啶-2-甲酸叔丁酯(24.6g,43.50mmol,58.98%产率)。

[4791] MS(ESI)m/z:565.0$[M+H]^+$

[4792] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.70(brs,1H),8.01(d,J=7.8Hz,1H),7.77(dd,J=2.8,8.4Hz,2H),7.58(d,J=7.4Hz,1H),7.50-7.39(m,2H),7.39-7.30(m,2H),6.86(d,J=9.2Hz,1H),4.93(s,2H),3.77(t,J=6.0Hz,2H),3.00(t,J=5.8Hz,2H),1.34(s,9H)

[4793] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4794] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-溴-吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.5g,2.65mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(746.84mg,5.84mmol,846.76μL,2.2当量)、TEA(836.05mg,8.26mmol,1.15mL,3.11当量)和Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(108.31mg,132.63μmol,0.05当量)溶于微波管中的CH_3CN(15mL)和THF(5mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热30分钟。将反应混合物倒入水(200mL)中并用乙酸乙酯(150mL×2)萃取。将合并的有机相真空浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法

(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝6/1至1/2)纯化,得到标题产物。获得呈白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(9.2g,14.27mmol,55.0％产率,95％纯度)。

[4795] MS(ESI)m/z:613.7$[M+H]^+$.

[4796] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝12.84(s,1H),8.03(d,J＝7.6Hz,1H),7.78(d,J＝8.2Hz,1H),7.68(d,J＝8.6Hz,1H),7.56(d,J＝7.2Hz,1H),7.50-7.39(m,2H),7.38-7.30(m,2H),6.86(d,J＝8.8Hz,1H),5.01(s,2H),3.82(t,J＝5.8Hz,2H),3.00(t,J＝5.8Hz,2H),1.28(s,9H),1.22(s,12H)

[4797] 步骤F.4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[4798] 将4-(2-羟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5g,21.80mmol,1当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(4.08g,21.80mmol,1当量)和PPh_3(7.43g,28.35mmol,1.3当量)在THF(40mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后在0℃处滴加DIAD(5.29g,26.16mmol,5.09mL,1.2当量)。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌12小时。将混合物溶液用H_2O(100mL)稀释并用EtOAc 180mL(60mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O 180mL(60mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝100/1至5/1)纯化。获得呈棕色油状物的化合物4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.2g,18.5mmol,84.9％产率,90％纯度)。

[4799] MS(ESI)m/z:344.0$[M-56]^+$

[4800] 步骤G.4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌啶的制备程序

[4801] 向4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.2g,20.59mmol,1当量)的溶液中添加HCl/二噁烷(100mL)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。获得呈白色固体的化合物4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌啶(6g,粗品)。

[4802] 步骤H.2-[4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[4803] 向4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌啶(3g,10.06mmol,1当量)在CH_3CN(30mL)的溶液中添加2-溴乙酸乙酯(2.02g,12.07mmol,1.34mL,1.2当量)和TEA(3.05g,30.18mmol,4.20mL,3当量)。将混合物在20℃处搅拌12小时。将混合物溶液用H_2O(30mL)稀释并用乙酸乙酯(60mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝100/1至5/1)纯化。获得呈白色液体的化合物2-[4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(3g,7.7mmol,76.8％产率,99％纯度)。

[4804] MS(ESI)m/z:385.8$[M+H]^+$(^{80}Br)

[4805] 步骤I.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4806] 向2-[4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(700mg,1.82mmol,1当量)在1,4-二噁烷(8mL)的溶液中添加二叔丁基(环戊基)膦;二氯钯;铁(237.43mg,364.29μmol,0.2当量)、KF(1.5M,1.82mL,1.5当量)和6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡

啶-2-甲酸叔丁酯(1.23g,2.00mmol,1.1当量)。添加后,将混合物在90℃处搅拌2小时。将混合物溶液用H_2O(30mL)稀释并用乙酸乙酯(60mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化,得到呈棕色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(600mg,721.5μmol,39.6%产率,95%纯度)。

[4807] MS(ESI)m/z:790.5$[M+H]^+$

[4808] 步骤J.2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[4809] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(600mg,759.51μmol,1当量)在THF(3mL)的溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(95.62mg,2.28mmol,3当量)和H_2O(1mL)。将混合物在20℃处搅拌1小时。用柠檬酸将pH调整至5。将混合物溶液用H_2O(10mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈黄色固体的化合物2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]-1-哌啶基]乙酸(410mg,粗品)。

[4810] MS(ESI)m/z:762.3$[M+H]^+$

[4811] 步骤K.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4812] 向2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]-1-哌啶基]乙酸(110mg,144.37μmol,1当量)和3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(48.47mg,187.68μmol,1.3当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(71.36mg,187.68μmol,1.3当量)和DIEA(55.98mg,433.11μmol,75.44μL,3当量)。将混合物在40℃处搅拌2小时。将反应混合物用H_2O(10mL)处理,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈白色固体的粗品6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(120mg,粗品)。

[4813] MS(ESI)m/z:1002.7[M+H]+

[4814] 步骤L.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

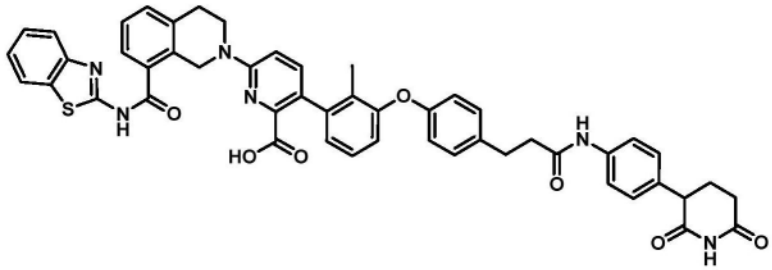
[4815] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(70mg,69.85μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,193.37当量)。将混合物在20℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体

的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(23.1mg,24.4μmol,35%产率,99%纯度)。

[4816] MS(ESI)m/z:946.5[M+H]$^+$

[4817] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.9(s,1H),9.88(s,1H),8.08-8.00(m,1H),7.84-7.76(m,1H),7.64-7.56(m,2H),7.52-7.28(m,7H),7.12-7.04(m,2H),6.96-6.88(m,2H),6.60(d,J=1.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.40-4.32(m,1H),4.12-4.08(m,3H),4.04-3.96(m,2H),3.92-3.88(m,2H),3.16-3.08(m,2H),3.04-3.00(m,2H),2.96-2.92(m,2H),2.72-2.60(m,1H),2.36-2.32(m,1H),2.24-2.12(m,4H),1.92(s,3H),1.76-1.68(m,4H),1.56-1.48(m,1H),1.44-1.36(m,2H)

[4818] 实施例118.化合物102的制备:

[4819] 

[4820] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-二氧代-3-哌啶基)苯胺基]-3-氧代-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸步骤A.2,6-二苄氧基-3-(4-硝基苯基)吡啶的制备程序

[4821] 向(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)硼酸(4g,11.93mmol,1当量)、1-溴-4-硝基-苯(2.65g,13.13mmol,1.1当量)在1,4-二噁烷(40mL)和H_2O(4mL)的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(873.26mg,1.19mmol,0.1当量)和Na_2CO_3(3.79g,35.80mmol,3当量)。将混合物在100℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至50/1)纯化,得到呈黄色固体的2,6-二苄氧基-3-(4-硝基苯基)吡啶(4.6g,11.1mmol,93.4%产率)。

[4822] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.15(d,J=8.8Hz,2H),7.65(d,J=8.8Hz,2H),7.58(d,J=8.0Hz,1H),7.39-7.21(m,10H),6.46(d,J=8.0Hz,1H),5.37(s,2H),5.33(s,2H)

[4823] 步骤B.3-(4-氨基苯基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[4824] 在N_2气氛下,向2,6-二苄氧基-3-(4-硝基苯基)吡啶(4.6g,11.15mmol,1当量)在THF(40mL)和EtOH(30mL)的溶液中添加Pd(OH)$_2$(1.57g,1.12mmol,10%纯度,0.1当量)和Pd/C(1.17g,1.12mmol,10%纯度,0.1当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(50Psi或atm.)下在50℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,二氯甲烷:甲醇=100/1至20/1)纯化,得到呈白色固体的3-(4-氨基苯基)哌啶-2,6-二酮(900mg,4.4mmol,39.5%产率)。

[4825] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.79-10.68(m,1H),6.92-6.78(m,2H),6.59-6.45(m,2H),4.98(b s,2H),3.66-3.52(m,1H),2.65-2.55(m,2H),2.12-1.94(m,2H)

[4826] 步骤C.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙酸甲酯的制备程序

[4827] 在25℃处,向3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯(1g,5.55mmol,1当量)在NMP(10mL)的溶液

中添加1,3-二溴-2-甲基-苯(4.16g,16.65mmol,3当量)、CuI(528.44mg,2.77mmol,0.5当量)、Cs_2CO_3(2.17g,6.66mmol,1.2当量)和二新戊酰甲烷(255.65mg,1.39mmol,285.65μL,0.25当量)。将反应混合物在N_2下在120℃处搅拌16小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～10%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色油状物的化合物3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙酸甲酯(1.68g,4.33mmol,78.02%产率,90%纯度)。

[4828] MS(ESI)m/z:350.7$[M+H]^+$

[4829] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.35(d,J=7.6Hz,1H),7.21-7.16(m,2H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),6.85-6.77(m,3H),3.67-3.61(m,3H),2.89(t,J=7.6Hz,2H),2.65-2.59(m,2H),2.30(s,3H)

[4830] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-(3-甲氧基-3-氧代-丙基)苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4831] 在25℃处,向3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙酸甲酯(1g,2.86mmol,1当量)在二噁烷(10mL)的溶液中添加6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.93g,3.15mmol,1.1当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(417.09mg,572.71μmol,0.2当量)和K_3PO_4(1.5M,5.73mL,3当量)。将反应混合物用N_2吹扫3次,并在N_2下在80℃处搅拌16小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～50%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-(3-甲氧基-3-氧代-丙基)苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(1g,1.30mmol,45.34%产率,98%纯度)。

[4832] MS(ESI)m/z:755.3$[M+H]^+$.

[4833] 步骤E.3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]苯基]丙酸的制备程序

[4834] 在25℃处,向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-(3-甲氧基-3-氧代-丙基)苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(500mg,662.35μmol,1当量)在THF(5mL)的溶液中添加$LiOH.H_2O$(1M,1.99mL,3当量)。将反应混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物用1N HCl酸化至pH=6,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈白色固体的化合物3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]苯基]丙酸(616mg,粗品)。

[4835] MS(ESI)m/z:741.3$[M+H]^+$.

[4836] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-二氧代-3-哌啶基)苯胺基]-3-氧代-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4837] 向3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]苯基]丙酸(150mg,202.47μmol,1当量)

在DMF(1mL)的溶液中添加DIEA(78.50mg,607.40μmol,105.80μL,3当量)、HATU(92.38mg,242.96μmol,1.2当量)和3-(4-氨基苯基)哌啶-2,6-二酮(45.48mg,222.71μmol,1.1当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物缓慢添加到水(10mL)中。将所得混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-二氧代-3-哌啶基)苯胺基]-3-氧代-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,107.9μmol,53.3%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[4838] MS(ESI)m/z:927.4$[M+H]^+$.

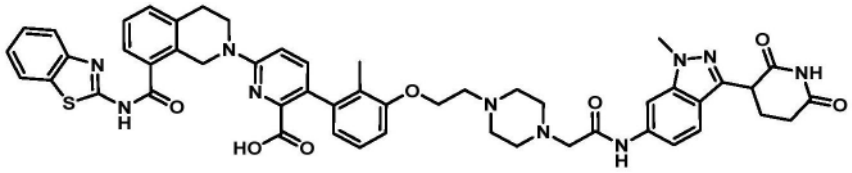
[4839] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-二氧代-3-哌啶基)苯胺基]-3-氧代-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4840] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-二氧代-3-哌啶基)苯胺基]-3-氧代-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(90mg,97.08μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,139.13当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-二氧代-3-哌啶基)苯胺基]-3-氧代-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(29.2mg,31.7μmol,32.6%产率,94.4%纯度)。

[4841] MS(ESI)m/z:871.3$[M+H]^+$.

[4842] ^1H NMR(400MHz,DMSO)δ=12.92-12.77(m,1H),10.84-10.77(m,1H),9.89(s,1H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),7.83-7.76(m,1H),7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.55-7.50(m,3H),7.48-7.44(m,2H),7.40-7.33(m,2H),7.25-7.09(m,6H),7.03-6.99(m,1H),6.88(d,J=7.6Hz,1H),6.85-6.79(m,3H),5.00(s,2H),3.94(t,J=5.6Hz,2H),3.81-3.77(m,1H),3.04(t,J=5.6Hz,2H),2.87(d,J=7.6Hz,2H),2.60(s,2H),2.21-2.09(m,2H),2.06-1.96(m,2H),1.90(s,3H)

[4843] 实施例119.化合物103的制备:

[4844] 

[4845] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4846] 步骤A.1-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-甲基-苯的制备程序

[4847] 向1,2-二溴乙烷(36.16g,192.48mmol,14.52mL,8当量)在CH_3CN(40mL)的溶液中添加Cs_2CO_3(15.68g,48.12mmol,2当量)和3-溴-2-甲基-苯酚(4.5g,24.06mmol,1当量)。将混合物在80℃处搅拌15小时。将溶液过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至20/1)纯化,得到呈黄色油状物的1-溴-3-(2-溴乙氧

基)-2-甲基-苯(4.5g,15.3mmol,63.6%产率)。

[4848] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.20(d,J=8.0Hz,1H),7.01(t,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=8.0Hz,1H),4.29(t,J=6.0Hz,2H),3.67(t,J=6.0Hz,2H),2.36(s,3H)。

[4849] 步骤B.2-[4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯的制备程序

[4850] 向2-哌嗪-1-基乙酸乙酯(585.83mg,3.40mmol,1.00当量)在DMF(10mL)的溶液中添加DIPEA(1.54g,11.91mmol,2.07mL,3.5当量)和1-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-甲基-苯(1g,3.40mmol,1当量)。将混合物在60℃处搅拌15小时。将反应混合物在水(10mL)和乙酸乙酯(30mL)之间分配。将有机相分离并用盐水(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/100)纯化。获得呈黄色油状物的化合物2-[4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(2.6g,6.49mmol,95.42%产率,96.2%纯度)。

[4851] MS(ESI)m/z:385.1$[M+H]^+$

[4852] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.15(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=8.4Hz,1H),4.19(q,J=7.2Hz,2H),4.12-4.08(m,2H),3.21(s,2H),2.86(t,J=5.6Hz,2H),2.72-2.61(m,8H),2.30(s,3H),1.29-1.26(m,3H)。

[4853] 步骤C.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4854] 将2-[4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(1g,2.60mmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.27g,2.08mmol,0.8当量)、K_2CO_3(1.5M,2.60mL,1.5当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(378.03mg,519.08μmol,0.2当量)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。然后将混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌6小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,DCM/MeOH=8:1)纯化。获得呈黄色油状物的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.3g,1.6mmol,63.3%产率)。

[4855] MS(ESI)m/z:791.3$[M+H]^+$

[4856] 步骤D.2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]乙酸的制备程序

[4857] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.3g,1.64mmol,1当量)在THF(2mL)的溶液中添加$LiOH.H_2O$(1M,4.93mL,3当量)。然后,将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC纯化。获得呈白色固体的化合物2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]乙酸(250mg,327.6μmol,19.9%产率)。

[4858] MS(ESI)m/z:763.3$[M+H]^+$

[4859] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-

[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4860] 向2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]乙酸(140mg,183.51umol,1当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(56.87mg,220.21umol,1.2当量)在DMF(0.1mL)的溶液中添加DIPEA(71.15mg,550.52μmol,95.89μL,3当量)和HATU(83.73mg,220.21umol,1.2当量)。然后,将混合物在25℃处搅拌15小时。将反应混合物缓慢添加到水(2mL)中,并且沉淀出灰色固体。将合并的溶液过滤,溶解在DCM(10mL)中,并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈棕色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(220mg,粗品)。

[4861] MS(ESI)m/z:1003.5$[M+H]^+$

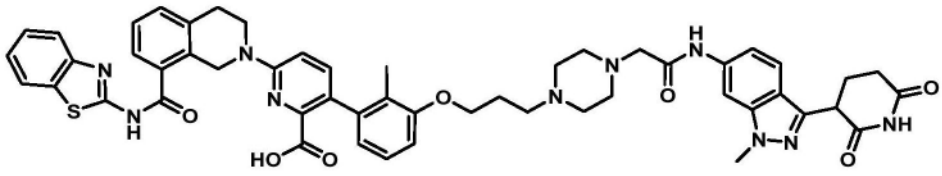
[4862] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4863] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(113.46mg,113.10umol,1当量)和TFA(12.90mg,113.10umol,8.37μL,1当量)在DCM(1mL)中的混合物在25℃处搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(53mg,56.0μmol,49.5%产率)。

[4864] MS(ESI)m/z:947.3$[M+H]^+$

[4865] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.99-12.68(m,1H),10.81(s,1H),9.85-9.73(m,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=7.2Hz,1H),7.55(d,J=8.4Hz,2H),7.49-7.39(m,4H),7.38-7.33(m,2H),7.16(d,J=7.6Hz,3H),6.98(d,J=8.88.9Hz,2H),6.69(d,J=5.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.44-4.23(m,2H),3.92(t,J=6.0Hz,2H),3.80(dd,J=4.4,11.2Hz,1H),3.62-3.54(m,2H),3.28(s,2H),3.04-3.02(m,2H),2.72-2.61(m,4H),2.54(s,4H),2.24-2.10(m,2H),2.09-1.96(m,2H),1.94(s,3H)

[4866] 实施例120.化合物104的制备:

[4867] 

[4868] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4869] 步骤A.1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯的制备程序

[4870] 将3-溴-2-甲基-苯酚(2g,10.69mmol,1当量)、1,3-二溴丙烷(10.79g,53.47mmol,5.45mL,5当量)和Cs_2CO_3(10.45g,32.08mmol,3当量)在CH_3CN(25mL)中的混合物在25℃处搅拌5小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～1%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈白色固体的化合物1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯(2.4g,7.0mmol,65.8%产率,90%纯度)。

[4871] 步骤B.2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯的制备程序

[4872] 将1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯(2.15g,6.97mmol,1当量)、2-哌嗪-1-基乙酸乙酯(1.2g,6.97mmol,1当量)和DIPEA(3.60g,27.87mmol,4.85mL,4当量)在DMF(25mL)中的混合物在60℃处搅拌3小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(1.3g,3.1mmol,46.0%产率,95%纯度)。

[4873] MS(ESI)m/z:401.1$[M+H]^+$(^{80}Br)。

[4874] 步骤C.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4875] 将2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(380mg,951.61μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(816.07mg,1.33mmol,1.4当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(138.61mg,190.32μmol,0.2当量)和K_2CO_3(1.5M,951.61μL,1.5当量)在二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～10% DCM/MeOH)纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(546mg,610.44μmol,64.15%产率,90%纯度)。

[4876] MS(ESI)m/z:805.5$[M+H]^+$.

[4877] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.90(d,J=8.0Hz,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),7.58(d,J=7.6Hz,1H),7.42(d,J=8.4Hz,1H),7.37-7.34(m,1H),7.14-7.06(m,2H),7.02(t,J=8.0Hz,1H),6.94(d,J=8.8Hz,1H),6.89(dd,J=4.4,8.0Hz,2H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),5.02(s,2H),4.17(dq,J=2.8,7.2Hz,4H),3.98(t,J=6.0Hz,2H),3.25(d,J=3.6Hz,3H),3.08(t,J=6.0Hz,2H),2.67-2.63(m,10H),2.28(s,2H),1.93(s,3H),1.80(s,2H),1.08(s,9H)

[4878] 步骤D.2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]哌嗪-1-基]乙酸的制备程序

[4879] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(230mg,285.72μmol,1当量)和LiOH·H2O(35.97mg,857.15μmol,3当量)在THF(1.2mL)和

H_2O(0.4mL)中的混合物在25℃处搅拌1.5小时。将反应混合物浓缩并用H_2O(2mL)再溶解,然后添加1M HCl以调节pH至2,将残余物过滤并干燥。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]哌嗪-1-基]乙酸(206mg,225.3μmol,78.8%产率)。

[4880] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4881] 将2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]哌嗪-1-基]乙酸(150mg,193.06μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(59.84mg,231.68μmol,1.2当量)、HATU(73.41mg,193.06μmol,1当量)和DIPEA(74.86mg,579.19μmol,100.88μL,3当量)在DMF(2mL)中的混合物在25℃处搅拌10小时。将反应混合物通过添加H_2O(2mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯6mL(2mL*3)萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠(3mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。反应混合物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,125.3μmol,64.9%产率)。

[4882] MS(ESI)m/z:1017.6$[M+H]^+$.

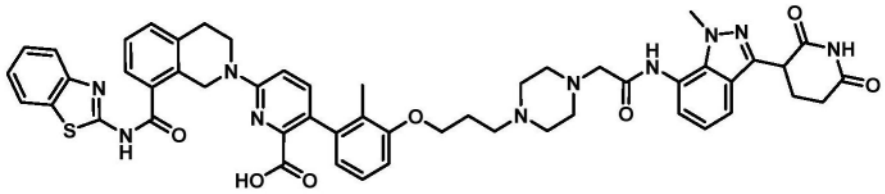
[4883] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[4884] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(120mg,117.97μmol,1当量)和TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,114.49当量)在DCM(1mL)中的混合物在40℃处搅拌3小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(42.32mg,43.3μmol,36.7%产率,98.3%纯度)。

[4885] MS(ESI)m/z:961.2$[M+H]^+$.

[4886] ^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δ=10.88(s,1H),9.85(s,1H),8.15(s,1H),8.07-8.00(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=8.8Hz,2H),7.50-7.41(m,3H),7.40-7.31(m,2H),7.20(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),7.13-7.06(m,1H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.32(dd,J=9.6,5.2Hz,1H),4.00(t,J=6.0Hz,2H),3.92(s,5H),3.16(s,3H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.65-2.52(m,10H),2.41-2.28(m,2H),2.21-2.14(m,1H),1.95-1.88(m,5H)。

[4887] 实施例121.化合物105的制备:

[4888] 

[4889] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4890] 步骤A.7-溴-3-碘-1-甲基-1H-吲唑的制备程序

[4891] 在0℃处,向化合物7-溴-3-碘-1H-吲唑(298g,849mmol,1.00当量)在DMF(1.79L)的溶液中添加Cs_2CO_3(415g,1.27mol,1.50当量),然后将悬浮液在0℃处搅拌1小时。然后在0℃处将CH_3I(181g,1.27mol,79mL,1.50当量)滴加到反应物中,添加后,将悬浮液在25℃处搅拌2小时。将反应悬浮液倒入水(8.4L)中并搅拌10分钟。将水相用乙酸乙酯(800mL,400mL)萃取。将合并的有机相用盐水(400mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至0/1)纯化,得到呈灰白色固体的化合物7-溴-3-碘-1-甲基-1H-吲唑(160g,52.3%产率)。

[4892] MS(ESI)m/z:336.8$[M+H]^+$

[4893] ^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ7.73(d,J=6.4Hz,1H),7.46(d,J=8.0Hz,1H),7.12(t,J=8.0Hz,1H),4.34(s,1H)。

[4894] 步骤B.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑的制备程序

[4895] 向化合物7-溴-3-碘-1-甲基-1H-吲唑(140g,415mmol,1.00当量)在二噁烷(980mL)和H_2O(490mL)的溶液中添加化合物(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)硼酸(139g,415mmol,1.00当量)、K_3PO_4(220g,1.04mol,2.50当量)和$Pd(PPh_3)_4$(14.4g,12.5mmol,0.03当量)。然后将悬浮液用N_2吹扫三次并在90℃处搅拌24小时。将反应物冷却至20℃并通过硅藻土垫过滤。将滤液倒入水(900mL)中,并且将水相用乙酸乙酯(900mL,450mL)萃取。将合并的有机相用盐水(400mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至0/1)纯化,得到呈灰白色固体的化合物3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(120g,240mmol,57.7%产率)。

[4896] MS(ESI)m/z:500.1$[M+H]^+$

[4897] ^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.46-7.59(m,,2H),7.35-7.39(m,9H),7.27-7.33(m,7H),6.93(t,J=8.0Hz,1H),6.60(d,J=8.0Hz,1H),5.43(d,J=1.2Hz,4H),4.35(s,3H)。

[4898] 步骤C.N-苄基-3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-胺的制备程序

[4899] 向化合物3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(120g,240mmol,1.00当量)、苯甲胺(38.6g,360mmol,39.2mL,1.50当量)、Cs_2CO_3(156g,479mmol,2.00当量)、BINAP(10.5g,16.8mmol,0.07当量)和$Pd_2(dba)_3$(4.39g,4.80mmol,0.02当量)在二噁烷(1.2L)的溶液中脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在110℃处搅拌16小时。将反应悬浮液用硅藻土垫过滤,并且将滤饼用THF(300mL)洗涤。将滤液在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至0/1)纯化。将粗品在20℃处用EtOH

(250mL)研磨1小时。通过过滤收集固体并在真空下干燥,得到呈黄色固体的化合物N-苄基-3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-胺(110g,209mmol,87.1%产率)。

[4900] MS(ESI)m/z:527.2[M+H]$^+$

[4901] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.34-7.46(m,4H),7.26-7.33(m,12H),6.89(d,J=8.0Hz,1H)),6.74(t,J=7.2Hz,1H),6.57(d,J=8.0Hz,1H),6.30(d,J=7.2Hz,1H),6.09(t,J=8.0Hz,1H),5.40(s,4H),4.40(s,5H)。

[4902] 步骤D.3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[4903] 向N-苄基-3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-胺(60g,114mmol,1.00当量)和AcOH(6.84g,114mmol,6.52mL,1.00当量)在THF(300mL)和EtOH(300mL)的溶液中添加Pd/C(15.0g,10%纯度)和Pd(OH)$_2$(15.0g,21.4mmol,20%纯度),然后将悬浮液在50psi(H_2)下在50℃处搅拌12小时。将两种反应物合并进行后处理。将混合物过滤,并且将滤饼用THF(4.0L)洗涤。将滤液在减压下浓缩,得到残余物。将粗产物在25℃处用EtOAc/MTBE=1/1(150mL)研磨5小时。通过过滤收集固体并在真空下干燥,得到呈灰白色固体的3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(51.0g,83.9%产率)。

[4904] MS(ESI)m/z:259.2[M+H]$^+$

[4905] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ10.85(s,1H),6.91(d,J=8.0Hz,1H),6.80(t,J=7.6Hz,1H),6.55(dd,J=7.2Hz,1H),5.18(s,2H),4.24(dd,J=4.4,5.2Hz,1H),4.20(s,3H),3.58-3.61(m,1H),2.58-2.64(m,2H),2.26-2.29(m,1H),2.15-2.16(m,1H)

[4906] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4907] 将2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]哌嗪-1-基]乙酸(200mg,257.42μmol,1当量)、3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(73.13mg,283.16μmol,1.1当量)、HATU(97.88mg,257.42μmol,1当量)和DIPEA(99.81mg,772.26μmol,134.51μL,3当量)在DMF(2mL)中的混合物在25℃处搅拌10小时。将反应混合物通过添加H_2O(2mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯6mL(2mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠(3mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(130mg,108.6μmol,42.2%产率,85%纯度)。

[4908] MS(ESI)m/z:1017.6[M+H]$^+$.

[4909] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

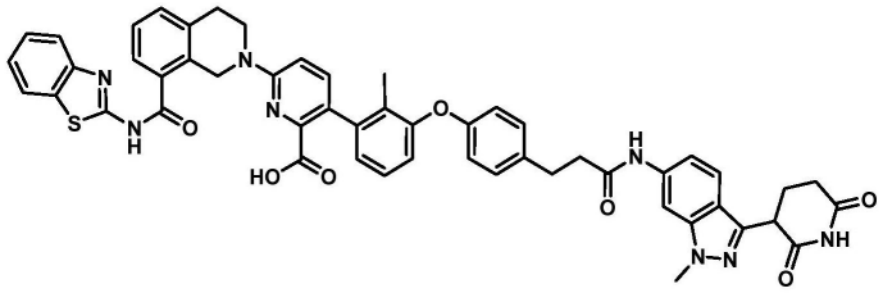
[4910] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(130mg,127.80μmol,1当量)和TFA

(14.57mg,127.80μmol,9.46μL,1当量)在DCM(2mL)中的混合物在40℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(18.8mg,18.6μmol,14.6%产率,95.5%纯度)。

[4911] MS(ESI)m/z:961.2$[M+H]^+$.

[4912] ^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δ=12.28-11.84(m,1H),10.95-10.80(m,2H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.64(dd,J=14.0,7.6Hz,2H),7.49-7.25(m,6H),7.21(d,J=7.2Hz,1H),7.12(t,J=7.6Hz,2H),6.99(d,J=8.8Hz,1H),6.91(d,J=8.4Hz,1H),6.66(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.50-4.35(m,2H),4.16-4.03(m,6H),3.92(t,J=5.6Hz,2H),3.79-3.65(m,4H),3.56-3.25(m,5H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.71-2.60(m,2H),2.44-2.10(m,5H),1.93(s,3H)。

[4913] 实施例122.化合物107的制备:

[4914] 

[4915] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-3-氧代-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[4916] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-3-氧代-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[4917] 在25℃处,向3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]苯基]丙酸(200mg,269.95μmol,1.1当量)在DMF(2mL)的溶液中添加3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(63.38mg,245.41μmol,1当量)、HATU(102.64mg,269.95μmol,1.1当量)和DIPEA(95.15mg,736.24μmol,128.24μL,3当量)。将反应混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并过滤,得到残余物。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-3-氧代-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(240mg,粗品)。

[4918] MS(ESI)m/z:981.5$[M+H]^+$.

[4919] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-3-氧代-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

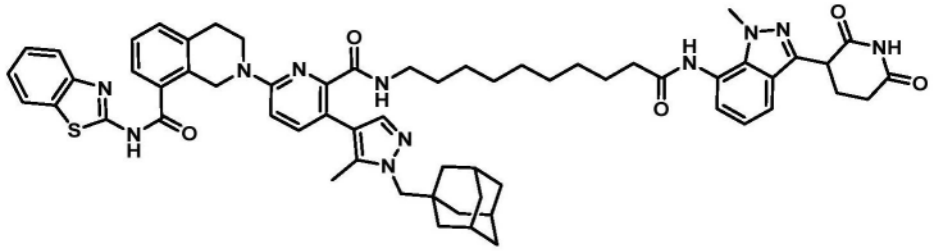
[4920] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-

[4-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-3-氧代-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(240mg,244.62μmol,1当量)在DCM(1mL)和TFA(1.5mL)中的溶液在40℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-3-氧代-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(40.5mg,41.4μmol,16.9%产率,99.2%纯度)。

[4921] MS(ESI)m/z:925.6$[M+H]^+$.

[4922] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),10.09(s,1H),8.08-8.00(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.66-7.31(m,8H),7.23(d,J=8.4Hz,2H),7.16(t,J=7.6Hz,1H),7.08-7.04(m,1H),7.00(d,J=8.8Hz,1H),6.88(d,J=7.2Hz,1H),6.82(d,J=8.4Hz,3H),4.99(s,2H),4.31(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.95-3.91(m,2H),3.91(s,3H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.94-2.87(m,2H),2.69-2.61(m,4H),2.38-2.28(m,1H),2.20-2.17(m,1H),1.89(s,3H)

[4923] 实施例123.化合物109的制备:

[4924] 

[4925] 2-(5-(1-((3R,5R,7R)-金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((10-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-10-氧代癸基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺

[4926] 步骤A.10-氨基癸酸甲酯的制备程序

[4927] 在25℃处,向10-氨基癸酸(1g,5.34mmol,1当量)在MeOH(10mL)的溶液中添加$SOCl_2$(952.89mg,8.01mmol,581.03μL,1.5当量)。将反应混合物在70℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈灰白色固体的10-氨基癸酸甲酯(1.22g,粗品)。

[4928] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=3.64(s,3H),2.91(t,J=7.6Hz,2H),2.32(t,J=7.6Hz,2H),1.58-1.68(m,4H),1.40-1.32(m,10H)。

[4929] 步骤B.10-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)癸酸甲酯的制备程序

[4930] 在25℃处,向3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸(1g,1.52mmol,1当量)在DMF(10mL)的溶液中添加10-氨基癸酸甲酯(360.90mg,1.52mmol,1当量,HCl)、HATU(577.15mg,1.52mmol,1当量)和DIPEA(588.53mg,4.55mmol,793.17μL,3当量)。将反应混合物在25℃处搅拌1.5小时。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用$NaHCO_3$(10mL×3)、盐水(10mL×3)洗涤,经无水Na2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~8% MeOH/DCM)纯化,得到呈黄色油状物

的10-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)癸酸甲酯(861mg,989.7μmol,65.2%产率,96.8%纯度)。

[4931] MS(ESI)m/z:842.9[M+H]$^+$.

[4932] 步骤C.10-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)癸酸的制备程序

[4933] 在25℃处,向10-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)癸酸甲酯(831mg,986.82μmol,1当量)在THF(1mL)和H_2O(0.1mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(124.23mg,2.96mmol,3当量)。将反应混合物在40℃处搅拌20小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物用水(4mL)处理。通过逐渐添加1M HCl将pH调节至约3。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的10-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)癸酸(670mg,778.6μmol,78.9%产率,96.2%纯度)。

[4934] MS(ESI)m/z:828.8[M+H]$^+$.

[4935] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.92(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.58(dd,J=1.2,7.6Hz,1H),7.49-7.44(m,2H),7.42-7.39(m,1H),7.39-7.37(m,1H),7.36(d,J=2.4Hz,1H),7.33(s,1H),7.03(d,J=8.8Hz,1H),5.14(s,2H),3.93(t,J=6.0Hz,2H),3.74(s,2H),3.16(t,J=7.2Hz,2H),3.08(t,J=6.0Hz,2H),2.23(t,J=7.2Hz,2H),2.10(s,3H),1.97(s,3H),1.77-1.65(m,6H),1.61(d,J=2.0Hz,6H),1.57-1.51(m,2H),1.42(s,2H),1.33-1.23(m,4H),1.16(d,J=3.2Hz,6H)

[4936] 步骤D.2-(5-(1-((3R,5R,7R)-金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((10-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-10-氧代癸基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺的制备程序

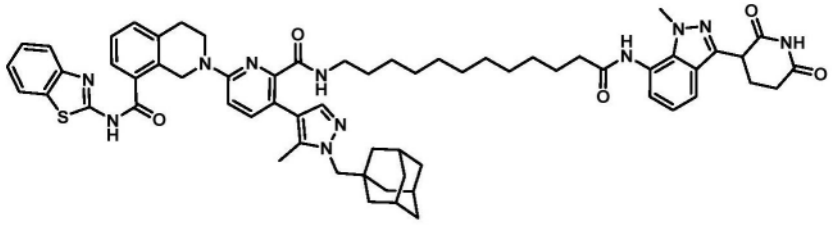
[4937] 在25℃处,向10-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)癸酸(100.00mg,120.76μmol,1当量)在DMF(1mL)的溶液中添加3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(31.19mg,120.76μmol,1当量)、HATU(45.92mg,120.76μmol,1当量)和DIPEA(46.82mg,362.29μmol,63.10μL,3当量)。将反应混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物通过在25℃处添加1mL水来淬灭,并过滤,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的化合物。2-(5-(1-((3R,5R,7R)-金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((10-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-10-氧代癸基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺(29.2mg,25.6μmol,21.2%产率,93.5%纯度)。

[4938] MS(ESI)m/z:1068.3[M+H]$^+$

[4939] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.85-12.80(m,1H),10.91(s,1H),9.82(s,1H),8.06(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62-7.57(m,2H),7.49-7.43(m,2H),7.43-7.39(m,1H),7.37-7.32(m,2H),7.23(s,1H),7.11-7.04(m,2H),6.95(d,J=8.8Hz,1H),5.00(s,2H),4.37(dd,J=5.2,10.0Hz,1H),4.03(s,3H),3.88(t,J=6.0Hz,

2H),3.67(s,2H),3.01(d,J＝4.4Hz,4H),2.69-2.56(m,2H),2.40-2.32(m,3H),2.20-2.13(m,1H),1.91(s,4H),1.66-1.59(m,5H),1.56(s,2H),1.51(s,7H),1.33-1.20(m,7H),1.20-1.07(m,7H)

[4940] 实施例124.化合物110的制备:

[4941] 

[4942] 2-(5-(1-((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((12-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-12-氧代十二烷基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺

[4943] 步骤A.12-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)十二烷酸甲酯的制备程序

[4944] 在25℃处,向3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸(1g,1.52mmol,1当量)在DMF(10mL)的溶液中添加12-氨基十二烷酸甲酯;盐酸盐(403.48mg,1.52mmol,1当量)、DIPEA(588.53mg,4.55mmol,793.17μL,3当量)和HATU(577.15mg,1.52mmol,1当量)。将反应混合物在25℃处搅拌1.5小时。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用$NaHCO_3$(10mL×3)、盐水(10mL×3)洗涤,经$Na2SO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～8% MeOH/DCM)纯化,得到呈黄色油状物的12-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)十二烷酸甲酯(1g,1.1mmol,74.0%产率,97.8%纯度)。

[4945] MS(ESI)m/z:871.0$[M+H]^+$.

[4946] 步骤B.12-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)十二烷酸的制备程序

[4947] 在25℃处,向12-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)十二烷酸甲酯(970mg,1.11mmol,1当量)在THF(1mL)和H_2O(0.1mL)的溶液中添加$LiOH•H_2O$(140.34mg,3.34mmol,3当量)。将反应混合物在40℃处搅拌20小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物用水(4mL)处理。通过逐渐添加1M HCl将pH调节至约3。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的12-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)十二烷酸(658mg,732.3μmol,65.6%产率,95.2%纯度)。

[4948] MS(ESI)m/z:856.9$[M+H]^+$.

[4949] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝8.06(s,1H),7.97(d,J＝8.0Hz,1H),7.74(d,J＝8.0Hz,1H),7.62(d,J＝7.2Hz,1H),7.46-7.41(m,2H),7.38-7.31(m,2H),7.23(s,1H),6.94

(d,J＝8.8Hz,1H),5.02(s,2H),3.88(t,J＝6.0Hz,2H),3.67(s,2H),3.04-2.97(m,4H),2.17(t,J＝7.2Hz,2H),2.04(s,3H),1.92(s,3H),1.67-1.55(m,6H),1.52(s,7H),1.49-1.44(m,2H),1.30-1.25(m,2H),1.24-1.17(m,7H),1.11(d,J＝11.6Hz,6H)

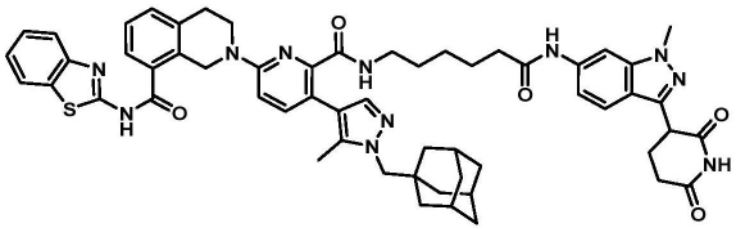
[4950] 步骤C.2-(5-(1-((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((12-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-12-氧代十二烷基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺的制备程序

[4951] 将12-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)十二烷酸(80.00mg,93.44μmol,1当量)、3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(26.55mg,102.79μmol,1.10当量)、HATU(39.08mg,102.79μmol,1.10当量)、TEA(47.28mg,467.22μmol,65.03μL,5.00当量)在DMF(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在20℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的2-(5-(1-((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((12-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-12-氧代十二烷基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺(16.3mg,14.3μmol,15.3%产率,96.3%纯度)。

[4952] MS(ESI)m/z:1096.3$[M+1]^+$.

[4953] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ＝7.91(d,J＝8.0Hz,1H),7.79(d,J＝8.0Hz,1H),7.68-7.63(m,1H),7.56(d,J＝6.8Hz,1H),7.49-7.43(m,2H),7.42-7.38(m,1H),7.37-7.31(m,3H),7.17-7.09(m,2H),7.01(d,J＝8.8Hz,1H),5.13(s,2H),4.41-4.33(m,1H),4.09(s,3H),3.92(t,J＝6.0Hz,2H),3.73(s,2H),3.17(t,J＝7.2Hz,2H),3.07(t,J＝5.6Hz,2H),2.84-2.65(m,2H),2.52-2.39(m,3H),2.37-2.26(m,1H),2.10(s,3H),1.97(s,3H),1.78-1.69(m,5H),1.69-1.64(m,3H),1.61(d,J＝1.6Hz,6H),1.47-1.38(m,4H),1.36-1.27(m,5H),1.23-1.16(s,7H)

[4954] 实施例125.化合物111的制备:

[4955] 

[4956] 2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-6-氧代己基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺

[4957] 步骤A.6-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)己酸甲酯的制备程序

[4958] 向3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸(1g,1.52mmol,1当量)在DMF(10mL)和6-氨基己酸甲酯(551.48mg,3.04mmol,2当量,HCl)的溶液中添加HATU(692.58mg,1.82mmol,1.2当量)和DIEA(588.53mg,4.55mmol,793.17μL,3当量)。将混合物在25℃处搅

拌1小时。将混合物用水逐滴处理,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～60%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)己酸甲酯(690mg,816.4μmol,53.7%产率,93%纯度)。

[4959] MS(ESI)m/z:786.9[M+H]$^+$

[4960] 步骤B.6-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)己酸的制备程序

[4961] 向6-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)己酸甲酯(670mg,852.42μmol,1当量)在THF(7mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(1M,2.56mL,3当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。向反应混合物中添加HCl(1M)至pH=6,过滤,得到滤饼。将粗产物在25℃处用CH_3CN(5mL)研磨0.5小时,得到呈黄色固体的6-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)己酸(552.07mg,642.20μmol,75.3%产率,89.8%纯度)。

[4962] MS(ESI)m/z:772.1[M+H]$^+$

[4963] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.10(t,J=5.2Hz,1H),7.90(d,J=7.6Hz,1H),7.66(t,J=6.8Hz,2H),7.45(d,J=8.8Hz,1H),7.41-7.26(m,4H),7.26-7.21(m,2H),6.93(d,J=8.8Hz,1H),5.05(s,2H),3.89(t,J=5.6Hz,2H),3.04-2.98(m,4H),2.10(t,J=7.2Hz,2H),2.05(s,3H),1.92(s,3H),1.68-1.61(m,4H),1.58-1.51(m,10H),1.41-1.36(m,2H),1.33-1.27(m,2H),1.15-1.08(m,2H)。

[4964] 步骤C.2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-6-氧代己基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺的制备程序

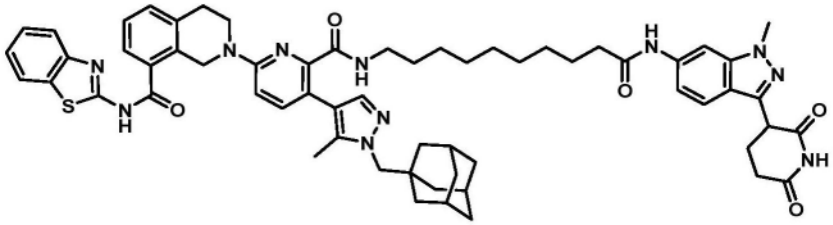
[4965] 向6-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)己酸(80mg,103.63μmol,1当量)和3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(29.44mg,113.99μmol,1.1当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(47.28mg,124.36μmol,1.2当量)和DIEA(40.18mg,310.89μmol,54.15μL,3当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-6-氧代己基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺(68.6mg,62.5μmol,60.3%产率,92.1%纯度)。

[4966] MS(ESI)m/z:1012.4[M+H]$^+$

[4967] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.92-12.80(m,1H),10.88(s,1H),10.03(s,1H),8.12-8.05(m,2H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.63-7.57(m,2H),7.47-7.42(m,2H),7.42-7.38(m,1H),7.37-7.29(m,2H),7.24(s,1H),7.07(dd,J=1.2,8.8Hz,1H),6.94(d,J=8.8Hz,1H),4.98(s,2H),4.34-4.28(m,1H),3.91-3.85(m,5H),3.66(s,2H),3.07-2.97(m,4H),2.64-2.61(m,1H),2.27(t,J=7.2Hz,2H),2.22-2.13(m,2H),2.04(s,3H),1.89(s,3H),1.64-1.58(m,3H),1.56-1.46(m,12H),1.38-1.32(m,2H),1.22-1.14

(m,2H)。

[4968] 实施例126.化合物112的制备:

[4969] 

[4970] 2-[5-[1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[[10-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-10-氧代-癸基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]-N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-8-甲酰胺

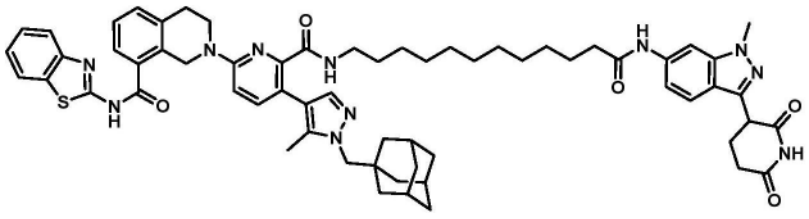
[4971] 步骤A.2-[5-[1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[[10-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-10-氧代-癸基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]-N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-8-甲酰胺的制备程序

[4972] 向10-[[3-[1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]吡啶-2-羰基]氨基]癸酸(80mg,96.61μmol,1当量)、HATU(36.73mg,96.61μmol,1当量)和DIPEA(37.46mg,289.83μmol,50.48μL,3当量)在DMF(1mL)的溶液中添加3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27.45mg,106.27μmol,1.1当量)。将混合物在25℃处搅拌6小时。将混合物浓缩为残余物。将残余物通过制备型TLC(乙酸乙酯:MeOH=30:1)纯化,得到呈白色固体的2-[5-[1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[[10-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-10-氧代-癸基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]-N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-8-甲酰胺(25.6mg,22.5μmol,23.3%产率,93.6%纯度)。

[4973] MS(ESI)m/z:535.1[M+2H]$^{+}$.

[4974] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=8.06(d,J=1.2Hz,1H),7.90(d,J=7.6Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.61(d,J=8.8Hz,1H),7.55(dd,J=1.2,7.2Hz,1H),7.47-7.42(m,2H),7.38-7.30(m,4H),7.08(dt,J=1.6,4.2Hz,1H),7.00(d,J=8.8Hz,1H),5.14-5.10(m,2H),4.34-4.30(m,1H),3.97(s,1H),3.94(s,3H),3.93-3.90(m,2H),3.71(s,2H),3.66-3.53(m,2H),3.16(t,J=7.3Hz,2H),3.05(t,J=6.0Hz,2H),2.80-2.69(m,3H),2.46-2.29(m,5H),2.23-2.16(m,2H),2.09(s,3H),2.05-1.94(m,4H),1.70-1.65(m,5H),1.61-1.56(m,3H),1.32-1.26(m,6H),1.20-1.18(m,4H)。

[4975] 实施例127.化合物113的制备:

[4976] 

[4977] 2-(5-(1-((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((12-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-12-氧代十二烷基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺

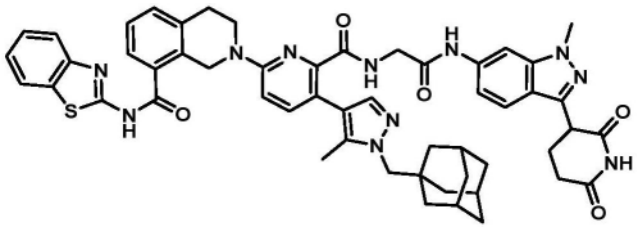
[4978] 步骤A.2-(5-(1-((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((12-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-12-氧代十二烷基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺的制备程序

[4979] 将12-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)十二烷酸(60.00mg,70.08μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(18.10mg,70.08μmol,1.00当量)、TEA(21.27mg,210.24μmol,29.26μL,3.00当量)、HATU(29.31mg,77.09μmol,1.10当量)在DMF(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在20℃处搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的2-(5-(1-((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((12-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-12-氧代十二烷基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺(18.6mg,16.1μmol,23.0%产率,95.3%纯度)。

[4980] MS(ESI)m/z:1096.5$[M+1]^+$.

[4981] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=8.52(s,1H),8.06(s,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),7.77(d,J=8.1Hz,1H),7.62(d,J=8.8Hz,1H),7.56(d,J=6.4Hz,1H),7.49-7.42(m,2H),7.41-7.30(m,4H),7.07(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.00(d,J=8.4Hz,1H),5.12(s,2H),4.32(dd,J=5.2,8.8Hz,1H),3.95(s,3H),3.91(t,J=6.0Hz,2H),3.72(s,2H),3.15(t,J=7.2Hz,2H),3.06(t,J=5.6Hz,2H),2.83-2.65(m,2H),2.49-2.36(m,3H),2.34-2.25(m,1H),2.09(s,3H),1.95(s,3H),1.76-1.68(m,5H),1.66(s,3H),1.60(s,6H),1.42-1.27(m,9H),1.20-1.14(s,7H)

[4982] 实施例128.化合物115的制备:

[4983] 

[4984] 2-(5-(1-((1R,3S)-金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺

[4985] 步骤A.1-(1-金刚烷基甲基)吡唑的制备程序

[4986] 向1H-吡唑(13.50g,198.30mmol,1.00当量)在DMF(200mL)的溶液中添加Cs_2CO_3(129.22g,396.61mmol,2.00当量)和1-(溴甲基)金刚烷(45.44g,198.30mmol,1.00当量)。将混合物在80℃处搅拌12小时。将反应物用水(600mL)稀释并用乙酸乙酯(300mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至50/1)纯化,得到呈白色固体的1-(1-金刚烷基甲基)吡唑(42g,194.1mmol,97.9%产率)。

[4987] MS(ESI)m/z:217.3$[M+H]^+$.

[4988] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.51(d,J=0.8Hz,1H),7.33(d,J=2.0Hz,1H),6.26(t,

J＝2.0Hz,1H),3.83(s,2H),2.00(s,2H),1.70(s,2H),1.64-1.57(m,4H),1.53(s,6H)

[4989] 步骤B.1-(1-金刚烷基甲基)-4-碘-吡唑的制备程序

[4990] 向1-(1-金刚烷基甲基)吡唑(38.00g,175.66mmol,1.00当量)在DMF(400mL)的溶液中添加NIS(51.38g,228.36mmol,1.30当量)。将混合物在40℃处搅拌10小时。将反应物用水(1.5L)稀释并用乙酸乙酯(1L×2)萃取。将合并的有机层用盐水(1500mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈红色固体的1-(1-金刚烷基甲基)-4-碘-吡唑(60.00g,175.3mmol,99.8%产率)。

[4991] MS(ESI)m/z:342.9$[M+H]^+$.

[4992] 步骤C.1-(1-金刚烷基甲基)-4-碘-5-甲基-吡唑的制备程序

[4993] 在-75℃处,向1-(1-金刚烷基甲基)-4-碘-吡唑(30.00g,87.66mmol,1.00当量)在THF(300mL)的溶液中滴加LDA(2M,78.90mL,1.80当量)。将反应物搅拌2小时,在此期间温度升至-20℃。滴加MeI(16.18g,113.96mmol,7.09mL,1.30当量)。将反应物在25℃处搅拌10小时。将反应物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(200mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,二氯甲烷:甲醇＝100/1至20/1)纯化,得到残余物。将粗产物在25℃处用石油醚＝100mL研磨30分钟,得到呈红色固体的1-(1-金刚烷基甲基)-4-碘-5-甲基-吡唑(26g,72.9mmol,83.2%产率)。

[4994] MS(ESI)m/z:356.9$[M+H]^+$.

[4995] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.37(s,1H),3.70(s,2H),2.22(s,3H),1.91(s,3H),1.61(s,2H),1.58-1.49(m,4H),1.47(d,J＝2.4Hz,6H)

[4996] 步骤D.1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑的制备程序

[4997] 向1-(1-金刚烷基甲基)-4-碘-5-甲基-吡唑(15.00g,42.11mmol,1当量)在二噁烷(150mL)的溶液中添加TEA(12.78g,126.32mmol,17.58mL,3.00当量)、Pd(dppf)$Cl_2.CH_2Cl_2$(3.44g,4.21mmol,0.10当量)和4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(10.78g,84.21mmol,12.22mL,2.00当量)。将混合物在100℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝100/1至10/1)纯化,得到呈白色固体的1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑(12g,33.6mmol,79.9%产率)。

[4998] MS(ESI)m/z:357.1$[M+H]^+$.

[4999] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.71(s,1H),3.74(s,2H),2.44(s,3H),1.99(s,3H),1.73-1.68(m,3H),1.64(s,3H),1.60(d,J＝2.4Hz,6H),1.33(s,12H)。

[5000] 步骤E.3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5001] 将1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑(4.10g,11.49mmol,1.30当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸叔丁酯(5.00g,8.84mmol,1.00当量)、Ad2nBup-Pd-G3(643.94mg,884.20μmol,0.10当量)、K_2CO_3(3.67g,26.53mmol,3.00当量)在二噁烷(50mL)和H_2O(15mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌2小

时。将反应物用水(120mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1)纯化,得到呈黄色固体的3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸叔丁酯(6.00g,6.6mmol,74.9%产率,79%纯度)。

[5002] MS(ESI)m/z:715.1$[M+H]^+$.

[5003] 步骤F.3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸的制备程序

[5004] 向3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸叔丁酯(12.00g,16.79mmol,1.00当量)在DCM(100mL)的溶液中添加TFA(123.20g,1.08mol,80mL,64.37当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应物用DCM(300mL)稀释并用水(800mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL×1)洗涤,经Na_2SO4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将粗产物在25℃处用MeCN(100mL)研磨12小时,得到呈黄色固体的3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸(11g,16.70mmol,99.47%产率)。

[5005] MS(ESI)m/z:659.1$[M+H]^+$.

[5006] ^1H NMR(400MHz,DMSO)δ=12.96-12.77(m,1H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),7.80(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.54-7.32(m,6H),7.27(s,1H),6.95(d,J=8.8Hz,1H),4.96(s,2H),3.92-3.85(m,2H),3.71(s,2H),3.02(t,J=5.2Hz,2H),2.10(s,3H),1.93(s,3H),1.67-1.62(m,3H),1.58-1.50(m,9H)。

[5007] 步骤G.2-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)乙酸甲酯的制备程序

[5008] 向3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸(940.00mg,1.43mmol,1.00当量)在DMF(10mL)的溶液中添加HATU(651.02mg,1.71mmol,1.20当量)、DIEA(553.22mg,4.28mmol,745.58uL,3.00当量)和2-氨基乙酸甲酯(214.97mg,1.71mmol,1.20当量,HCl)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应物用水(80mL)稀释并用乙酸乙酯50mL(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水60mL(60mL×1)洗涤,经Na_2SO4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1)纯化,得到呈黄色固体的2-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)乙酸甲酯(900mg,1.1mmol,82.1%产率,95%纯度)。

[5009] MS(ESI)m/z:730.1$[M+H]^+$.

[5010] 步骤H.2-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)乙酸的制备程序

[5011] 向2-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)乙酸甲酯(900.00mg,1.23mmol,1.00当量)在THF(10mL)和H_2O(3mL)的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(155.23mg,

3.70mmol,3.00当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物用1M HCl酸化至pH＝5并用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将粗产物在25℃处用石油醚:乙酸乙酯＝1:1(10mL)研磨30分钟,得到呈黄色固体的2-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)乙酸(500.3mg,698.8μmol,56.6%产率)。

[5012] MS(ESI)m/z:716.2$[M+H]^+$.

[5013] ^1H NMR(400MHz,DMSO)δ＝12.67-12.39(m,1H),8.63-8.54(m,1H),8.03(d,J＝7.8Hz,1H),7.80(d,J＝8.0Hz,1H),7.60(d,J＝6.8Hz,1H),7.52-7.32(m,6H),7.29(s,1H),7.04-6.98(m,1H),5.00(s,2H),3.97(t,J＝5.6Hz,2H),3.86(d,J＝5.6Hz,2H),3.68(s,2H),3.02(t,J＝5.6Hz,2H),2.05(s,3H),1.93(s,3H),1.68-1.63(m,3H),1.59-1.52(m,9H)

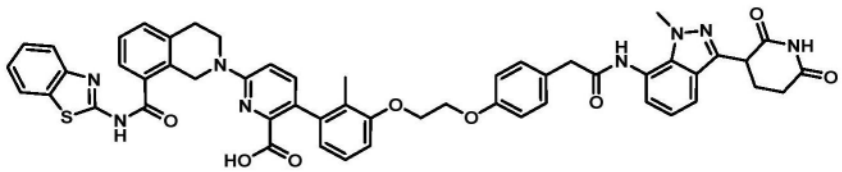
[5014] 步骤I.2-(5-(1-((1R,3S)-金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺的制备程序

[5015] 将2-(3-(1-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酰胺基)乙酸(60mg,83.82μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(21.65mg,83.82μmol,1当量)、HATU(31.87mg,83.82μmol,1当量)和DIPEA(32.50mg,251.45μmol,43.80μL,3当量)在DMF(0.6mL)中的混合物在25℃处搅拌1小时,然后在25℃处将2-[[3-[1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]吡啶-2-羰基]氨基]乙酸(60mg,83.82μmol,1当量)添加到混合物中,然后在25℃处搅拌14小时。将混合物过滤,并且将滤液通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的2-(5-(1-((1R,3S)-金刚烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺(13.9mg,12.8μmol,15.3%产率,97.5%纯度)。

[5016] MS(ESI)m/z:965.5$[M+H]^+$.

[5017] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ＝8.28(s,1H),7.95(s,1H),7.53-7.62(m,4H),7.36-7.42(m,3H),7.26(t,J＝7.6Hz,1H),7.15(d,J＝8.8Hz,1H),7.08(t,J＝7.6Hz,1H),6.98(d,J＝7.6Hz,1H),5.24(s,2H),4.35(dd,J＝9.2,5.2Hz,1H),4.21(s,2H),4.00(t,J＝6.0Hz,2H),3.89(s,3H),3.72(s,2H),3.11(t,J＝6.0Hz,2H),2.74-2.84(m,2H),2.44-2.52(m,1H),2.34(dd,J＝13.2,6.0Hz,1H),2.11(s,2H),1.92(s,3H),1.68-1.71(m,2H),1.57-1.63(m,10H)。

[5018] 实施例129.化合物118的制备:

[5019] 

[5020] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]苯氧基]乙

氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5021] 步骤A.1-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-甲基苯的制备程序

[5022] 将3-溴-2-甲基苯酚(2g,10.69mmol,1当量)、1,2-二溴乙烷(10.00g,53.23mmol,4.02mL,5.00当量)和K_2CO_3(4.41g,31.94mmol,3当量)在CH_3CN(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在80℃处搅拌12小时。将反应混合物浓缩并用水30mL稀释,并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的1-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-甲基苯(1.8g,6.1mmol,57.5%产率)。

[5023] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.19-7.15(m,1H),7.04(t,J=8.0Hz,1H),6.88(d,J=8.0Hz,1H),4.33-4.28(m,2H),3.73(t,J=5.6Hz,2H),2.34(s,3H)

[5024] 步骤B.2-(4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)苯基)乙酸甲酯的制备程序

[5025] 将1-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-甲基苯(200mg,680.31μmol,1当量)、2-(4-羟苯基)乙酸甲酯(135.66mg,816.37μmol,1.2当量)和K_2CO_3(282.07mg,2.04mmol,3当量)在CH_3CN(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=8:1)纯化,得到呈无色油状物的2-(4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)苯基)乙酸甲酯(150mg,395.5μmol,58.1%产率)。

[5026] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.23-7.16(m,3H),7.07(t,J=8.0Hz,1H),6.99-6.93(m,3H),4.36-4.33(m,4H),3.69(s,3H),3.60(s,2H),2.29(s,3H)

[5027] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)苯氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5028] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(218.05mg,355.97μmol,0.9当量)、2-(4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)苯基)乙酸甲酯(150mg,395.52μmol,1当量)、KF(1.5M,791.05μL)和Ad_2nBup-Pd-G_3(28.80mg,39.55μmol,0.1当量)溶于微波管中的1,4-二噁烷(4mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热2小时。将反应混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1.5:1)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)苯氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(220mg,280.2μmol,70.8%产率)。

[5029] MS(ESI)m/z:785.4$[M+H]^+$

[5030] 步骤D.2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙氧基)苯基)乙酸的制备程序

[5031] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)苯氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(220mg,280.28μmol,1当量)和$LiOH\cdot H_2O$(35.29mg,840.85μmol,3当量)在THF(1.6mL)和H_2O(0.4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(30mL)稀释并

用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙氧基)苯基)乙酸(380mg,粗品)。

[5032] MS(ESI)m/z:771.6[M+H]$^+$

[5033] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]苯氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5034] 将2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙氧基]苯基]乙酸(180mg,233.50μmol,1当量)、3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(60.31mg,233.50μmol,1当量)、DIEA(90.53mg,700.50μmol,122.01μL,3当量)在DMF(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在25℃处搅拌5分钟。5分钟后,添加HATU(106.54mg,280.20μmol,1.2当量),将混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经纯化即用于下一步骤。获得呈黄色油状物的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]苯氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200mg,粗品)。

[5035] MS(ESI)m/z:1011.3[M+H]$^+$.

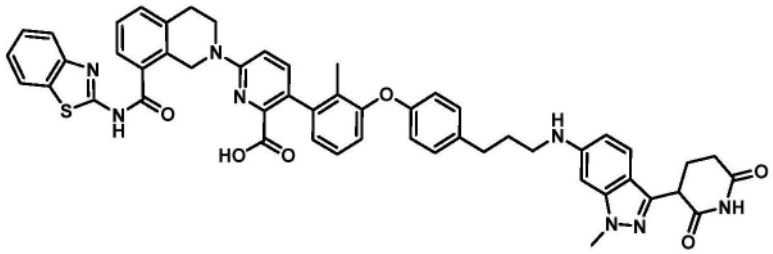
[5036] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]苯氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[5037] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]苯氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200mg,197.79μmol,1当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在40℃处搅拌3小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]苯氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(25.65mg,26.6μmol,13.4%产率,99.2%纯度)。

[5038] MS(ESI)m/z:956.2[M+H]$^+$

[5039] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.88-12.80(m,1H),10.87(s,1H),9.99(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.64-7.55(m,2H),7.49-7.42(m,3H),7.42-7.24(m,5H),7.14-7.04(m,3H),7.00-6.94(m,4H),6.67(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.37-4.30(m,5H),3.91(t,J=5.6Hz,2H),3.87(s,3H),3.65(s,2H),3.02(s,2H),2.70-2.64(m,2H),2.19-2.09(m,2H),1.89(s,3H)

[5040] 实施例130.化合物123的制备:

[5041] 

[5042] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5043] 步骤A.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙酸乙酯的制备程序

[5044] 将3-(4-羟苯基)丙酸乙酯(5g,25.74mmol,1当量)、1,3-二溴-2-甲基-苯(12.87g,51.49mmol,2当量)、Cs_2CO_3(10.07g,30.89mmol,1.2当量)和2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(1.19g,6.44mmol,1.33mL,0.25当量)在NMP(50mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,然后将CuI(2.45g,12.87mmol,0.5当量)添加到混合物中并且将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤,并且将滤液用水30mL稀释并用乙酸乙酯(40mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~30%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈无色油状物的化合物3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙酸乙酯(7.6g,20.9mmol,81.2%产率)。

[5045] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.35(d,J=8.0Hz,1H),7.15(d,J=8.4Hz,2H),7.01(t,J=8.0Hz,1H),6.86-6.80(m,3H),4.14(q,J=7.2Hz,2H),2.93(t,J=8.0Hz,2H),2.61(t,J=8.0Hz,2H),2.34(s,3H),1.25(t,J=7.2Hz,3H)

[5046] 步骤B.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙-1-醇的制备程序

[5047] 在0℃处,向3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙酸乙酯(7.6g,20.92mmol,1当量)在THF(70mL)的混合物中缓慢添加$LiAlH_4$(794.01mg,20.92mmol,1当量),然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将混合物缓慢倒入冰水(150mL)中并且将pH酸化至pH 4-5,用EtOAc(60mL×3)萃取,用盐水(30mL×2)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。获得呈黄色油状物的化合物3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙-1-醇(6g,18.6mmol,89.2%产率)。

[5048] ^1H NMR(HNMR,400MHz,$CDCl_3$)δ=7.32(d,J=8.0Hz,1H),7.13(d,J=8.4Hz,2H),6.98(t,J=8.0Hz,1H),6.85-6.79(m,3H),3.67(t,J=6.4Hz,2H),2.70-2.66(m,2H),2.33(s,3H),1.91-1.83(m,2H)

[5049] 步骤C.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙醛的制备程序

[5050] 在-70℃处,向草酰氯(2.37g,18.68mmol,1.64mL,2当量)在DCM(5mL)的溶液中添加DMSO(2.92g,37.36mmol,2.92mL,4当量)在DCM(5mL)中的混合物,并搅拌0.5小时。并且将3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙-1-醇(3g,9.34mmol,1当量)的DCM(5mL)溶液搅拌10分钟并在20分钟内添加到混合物中。将TEA(5.67g,56.04mmol,7.80mL,6当量)添加到混合物中并在-70℃处搅拌2小时。将反应混合物通过在0℃处添加水60mL来淬灭,然后用DCM 90mL(30mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水40mL(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~15%乙酸乙酯/石油

醚)纯化。获得呈黄色油状物的化合物3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙醛(2.6g,8.1mmol,87.21%产率)。

[5051] ^{1}H NMR(HNMR,400MHz,$CDCl_3$)δ=9.84(s,1H),7.35(d,J=8.0Hz,1H),7.15(d,J=8.4Hz,2H),7.02(t,J=8.0Hz,1H),6.86-6.81(m,3H),2.97-2.91(m,2H),2.82-2.76(m,2H),2.34(s,3H)

[5052] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)苯氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5053] 将3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙醛(100mg,313.29μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(153.52mg,250.63μmol,0.8当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)

[5054] (45.63mg,62.66μmol,0.2当量)、K_2CO_3(1.5M,313.29μL,1.5当量)在1,4-二噁烷(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在80℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化。获得呈黄色油状物的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)苯氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,107.3μmol,11.4%产率,77.7%纯度)。

[5055] MS(ESI)m/z:725.2$[M+H]^+$

[5056] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5057] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)苯氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,137.96μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35.63mg,137.96μmol,1当量)、HCOOH(6.63mg,137.96μmol,1当量)和$NaBH(OAc)_3$(43.86mg,206.94μmol,1.5当量)在DCM(1mL)中的混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌15小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。获得呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(120mg,粗品),并且不经进一步纯化即用于下一步骤。

[5058] MS(ESI)m/z:969.4$[M+H]^+$.

[5059] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

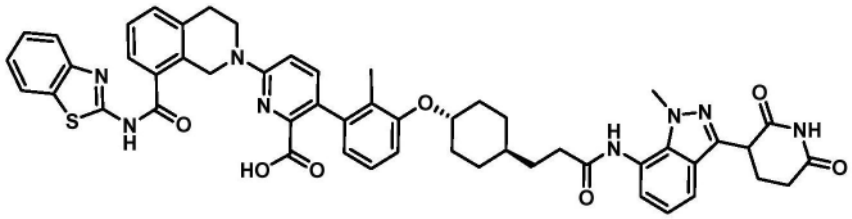
[5060] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(120mg,124.08μmol,1当量)、TFA(42.44mg,372.23μmol,27.56μL,3当量)在DCM(1mL)中的混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌44小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶

基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(29.69mg,22.8μmol,18.4%产率,69.9%纯度)。

[5061] MS(ESI)m/z:911.4[M+H]$^+$

[5062] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.86(s,1H),8.08(d,J=8.0Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.68(d,J=7.6Hz,1H),7.57(d,J=8.8Hz,1H),7.55-7.48(m,2H),7.45-7.37(m,3H),7.34-7.15(m,4H),7.04(d,J=8.4Hz,1H),6.94(d,J=7.6Hz,1H),6.89(d,J=8.0Hz,3H),6.59(d,J=8.4Hz,1H),6.32(s,1H),6.00(s,1H),5.05(s,2H),4.23(dd,J=5.2,8.4Hz,1H),3.98(t,J=5.6Hz,2H),3.84(s,3H),3.17-3.12(m,2H),3.09(t,J=5.2Hz,2H),2.76-2.72(m,2H),2.66(t,J=6.4Hz,2H),2.36-2.25(m,2H),2.24-2.10(m,2H),1.96(s,3H)

[5063] 实施例131.化合物124a的制备

[5064] 

[5065] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5066] 步骤A.4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲酸乙酯的制备程序

[5067] 在0℃处,向4-羟基环己烷甲酸乙酯(10g,58.06mmol,1当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(11.95g,63.87mmol,1.1当量)和PPh_3(24.37g,92.90mmol,1.6当量)在THF(100mL)的溶液中添加DIAD(18.79g,92.90mmol,18.06mL,1.6当量)。然后将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲酸乙酯(3.6g,10.55mmol,18.17%产率)。

[5068] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),6.80(d,J=8.0Hz,1H),4.20-4.11(m,3H),2.39-2.35(m,2H),2.30(s,3H),2.19-2.14(m,2H),2.09-2.04(m,2H),1.62-1.52(m,5H),1.26(t,J=6.8Hz,3H)。

[5069] 步骤B.[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]甲醇的制备程序

[5070] 在0℃处,向4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲酸乙酯(3.6g,10.55mmol,1当量)在THF(15mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(480.49mg,12.66mmol,1.2当量)。然后将混合物在25℃处搅拌1.5小时。将反应混合物通过添加$Na_2SO_4\cdot 10H_2O$(1g)来淬灭,然后用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈白色固体的化合物[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]甲醇(2.96g,粗品)。

[5071] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.13(d,J=8.0Hz,1H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),6.81(d,J=8.4Hz,1H),4.13-4.08(m,1H),3.50(d,J=6.4Hz,2H),2.30(s,3H),2.20-2.14(m,2H),1.95-1.86(m,2H),1.53-1.45(m,3H),1.14-1.04(m,2H)。

[5072] 步骤C.4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲醛的制备程序

[5073] 在N_2气氛下,在-70℃处,向DMSO(3.09g,39.57mmol,3.09mL,4当量)在DCM(10mL)的溶液中滴加$(COCl)_2$(2.51g,19.79mmol,1.73mL,2当量)在DCM(2mL)中的溶液。将混合物在-70℃处搅拌1小时。之后,在-70℃处滴加[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]甲醇(2.96g,9.89mmol,1当量)的DCM(10mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌1小时。然后将TEA(6.01g,59.36mmol,8.26mL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在-70℃处搅拌0.5小时。将反应混合物通过添加H_2O(10mL)来淬灭,然后用DCM(10mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O 5mL×3洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的化合物4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲醛(3g,粗品)。

[5074] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.62-9.59(m,1H),7.16-7.01(m,3H),4.36-4.23(m,1H),2.39-2.31(m,1H),2.25-2.18(m,3H),2.03-1.92(m,4H),1.50-1.38(m,4H)。

[5075] 步骤D.(E)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-2-烯酸乙酯的制备程序

[5076] 在0℃处,向NaH(56.52mg,1.41mmol,60%纯度,2.1当量)在THF(3mL)的溶液中添加2-二乙氧基磷酰基乙酸乙酯(301.75mg,1.35mmol,267.04μL,2当量)。然后添加4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲醛(200mg,672.98μmol,1当量)并将混合物在25℃处搅拌6小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和NH_4Cl(5mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯(5mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的(E)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-2-烯酸乙酯(140mg,362.1μmol,53.8%产率,95%纯度)。

[5077] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),7.01-6.87(m,2H),6.80(d,J=8.4Hz,1H),5.82(dd,J=1.2,15.6Hz,1H),4.21-4.15(m,2H),4.16-4.07(m,1H),2.30(s,3H),2.26-2.16(m,3H),1.97-1.89(m,2H),1.58-1.48(m,2H),1.33-1.26(m,5H)。

[5078] 步骤E.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙酸乙酯的制备程序

[5079] 将(E)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-2-烯酸乙酯(1.6g,4.36mmol,1当量)和PtO_2(98.92mg,435.64μmol,0.1当量)在EtOH(15mL)中的混合物脱气并用H_2吹扫三次,然后将混合物在H_2(15Psi)气氛下在25℃处搅拌3小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙酸乙酯(1.4g,3.7mmol,87.0%产率)。

[5080] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.17-7.10(m,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),7.03-6.99(m,1H),4.27-4.17(m,1H),4.11-4.04(m,2H),2.33-2.26(m,2H),2.20(s,3H),2.03(d,J=10.0Hz,2H),1.75(d,J=12.0Hz,2H),1.55-1.42(m,2H),1.39-1.21(m,3H),1.17(t,J=7.2Hz,3H),1.11-0.97(m,2H)。

[5081] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5082] 将3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙酸乙酯(200mg,541.58μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(546.40mg,758.21μmol,85%纯度,1.4当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1^+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(78.88mg,

108.32μmol,0.2当量)和K_2CO_3(1.5M,541.58μL,1.5当量)在二噁烷(2.5mL)中的混合物脱气并且用N_2吹扫,并在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将混合物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(440mg,粗品)。

[5083] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.02(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.60(d,J=7.5Hz,1H),7.50-7.40(m,3H),7.40-7.30(m,2H),7.12-7.03(m,1H),6.99-6.89(m,2H),6.59-6.49(m,1H),5.03-4.90(m,2H),4.27-4.14(m,1H),4.03(d,J=6.8Hz,2H),3.87(t,J=5.6Hz,2H),3.29(s,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.29(t,J=7.6Hz,2H),2.05(d,J=11.2Hz,1H),1.84(s,3H),1.79-1.70(m,2H),1.50-1.42(m,2H),1.23(d,J=8.4Hz,2H),1.19-1.17(m,3H),1.07(s,2H),1.00(s,9H)。

[5084] 步骤G.3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸的制备程序

[5085] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(440mg,567.77μmol,1当量)、LiOH·H_2O(71.47mg,1.70mmol,3当量)在THF(1.2mL)和H_2O(0.4mL)中的混合物在25℃处搅拌1.5小时。将混合物浓缩并用H_2O(2mL)再溶解,然后添加1M HCl以调节pH至2。将残余物过滤并干燥,得到呈灰色固体的3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸(380mg,508.7μmol,89.6%产率)。

[5086] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5087] 将3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸(150mg,200.83μmol,1当量)、3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(57.06mg,220.91μmol,1.1当量)、HATU(76.36mg,200.83μmol,1当量)和DIPEA(77.86mg,602.48μmol,104.94μL,3当量)在DMF(0.5mL)中的混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(1mL)稀释并用乙酸乙酯(1mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(1mL×3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(130mg,粗品)。

[5088] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

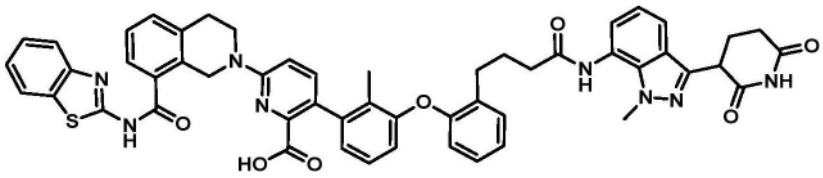
[5089] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(130mg,131.69μmol,1当量)的TFA(0.5mL)

和DCM(0.5mL)溶液在40℃处搅拌6小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(47.2mg,50.2μmol,38.1%产率,99.03%纯度)。

[5090] MS(ESI)m/z:931.7$[M+H]^+$.

[5091] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.88(s,1H),9.88(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.61(dd,J=7.6,12.0Hz,2H),7.52-7.30(m,6H),7.16-7.02(m,3H),6.96(dd,J=8.8,13.2Hz,2H),6.62(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.37(dd,J=4.4,8.8Hz,1H),4.27-4.16(m,2H),4.05(s,3H),3.91(s,2H),3.03(s,2H),2.74-2.60(m,2H),2.47-2.32(m,4H),2.20-2.06(m,3H),1.88(s,3H),1.59(d,J=6.4Hz,2H),1.45-1.30(m,3H),1.21-1.13(m,2H)。

[5092] 实施例132.化合物128的制备:

[5093] 

[5094] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5095] 步骤A.4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸乙酯的制备程序

[5096] 将4-(2-羟苯基)丁酸乙酯(1.8g,8.64mmol,1当量)、1,3-二溴-2-甲基苯(4.32g,17.29mmol,2当量)、2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(398.19mg,2.16mmol,444.90μL,0.25当量)、CuI(823.06mg,4.32mmol,0.5当量)和Cs_2CO_3(3.38g,10.37mmol,1.2当量)在NMP(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并且将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩(3g,粗品),得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~1%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈墨绿色油状物的4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸乙酯(1.9g,5.0mmol,63.3%产率)。

[5097] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.37(d,J=8.0Hz,1H),7.31(d,J=7.2Hz,1H),7.23-7.16(m,1H),7.14-7.06(m,2H),6.74-6.66(m,2H),3.99(q,J=7.2Hz,2H),2.60(t,J=7.6Hz,2H),2.33-2.26(m,5H),1.88 -1.78(m,2H),1.12(t,J=7.2Hz,3H)

[5098] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-乙氧基-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5099] 将4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸乙酯(190.93mg,506.09μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(310mg,506.09μmol,1当量)、K_2CO_3(209.83mg,1.52mmol,3当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(36.86mg,50.61μmol,0.1当量)溶于微波管中的二噁烷(5mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热120分钟。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc 25mL×3萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经无水

硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化,得到呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-乙氧基-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(250mg,319.31μmol,63.09%产率)。

[5100] MS(ESI)m/z:783.2$[M+H]^+$.

[5101] 步骤C.4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸的制备程序

[5102] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-乙氧基-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(250mg,319.31μmol,1当量)和$LiOH \cdot H_2O$(40.20mg,957.92μmol,3当量)在THF(2mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸(150mg,粗品)。

[5103] MS(ESI)m/z:755.5$[M+H]^+$

[5104] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5105] 将4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸(90mg,119.22μmol,1当量)、3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(33.87mg,131.14μmol,1.1当量)、DIEA(46.23mg,357.67μmol,62.30uL,3当量)和HATU(54.40mg,143.07μmol,1.2当量)在DMF(1.2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉--2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,100.5μmol,84.3%产率)。

[5106] MS(ESI)m/z:995.2$[M+H]^+$.

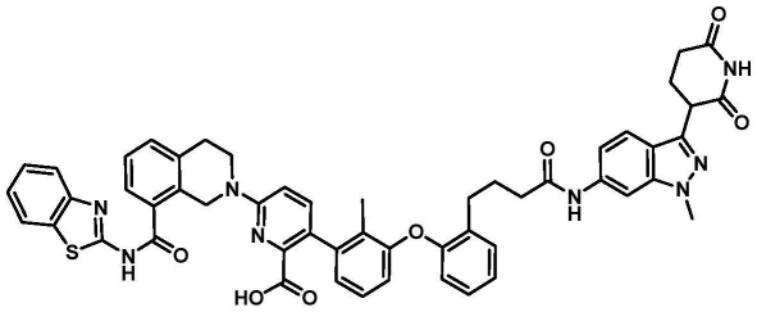
[5107] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5108] 将叔丁基6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,100.49μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在35℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(24.52mg,25.9μmol,25.8%产率,99.4%纯度)。

[5109] MS(ESI)m/z:939.4$[M+H]^+$

[5110] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.86-12.68(m,1H),10.89(s,1H),9.86(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=7.6Hz,1H),7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.57(d,J=6.4Hz,1H),7.55-7.27(m,7H),7.20-7.14(m,2H),7.09-7.02(m,3H),6.98(d,J=8.4Hz,1H),6.88(d,J=7.2Hz,1H),6.77(d,J=8.0Hz,1H),6.63(d,J=8.0Hz,1H),5.00(s,2H),4.39 -4.32(m,1H),3.98(s,3H),3.93(t,J=5.6Hz,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.75(t,J=7.6Hz,2H),2.66 -2.59(m,2H),2.45(t,J=7.2Hz,2H),2.38-2.31(m,1H),2.19-2.12(m,1H),2.04-1.94(m,5H)。

[5111] 实施例133.化合物129的制备:

[5112] 

[5113] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5114] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5115] 将4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸(100mg,105.98μmol,80%纯度,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.32mg,148.37μmol,1.4当量)、DIEA(41.09mg,317.93μmol,55.38μL,3当量)和HATU(48.35mg,127.17μmol,1.2当量)在DMF(1.4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用DCM(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物是呈棕色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[5116] MS(ESI)m/z:995.4$[M+H]^+$.

[5117] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

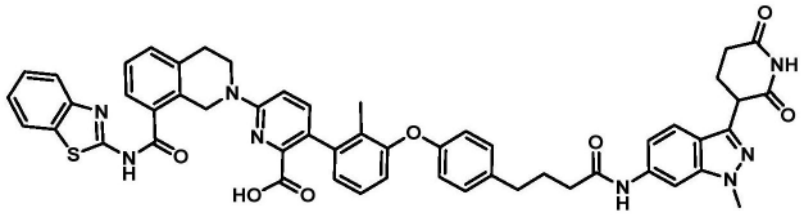
[5118] 将叔丁基6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,100.49μmol,1当量)在TFA(0.5mL)和DCM(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在40℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减

压下浓缩,得到残余物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(20.0mg,20.4μmol,20.3%产率,95.7%纯度)。

[5119] MS(ESI)m/z:939.5$[M+H]^+$

[5120] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.85-12.58(m,2H),10.84(s,1H),10.06(s,1H),8.08-8.00(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.56(m,2H),7.51-7.42(m,3H),7.40-7.30(m,3H),7.18-7.12(m,2H),7.09-7.02(m,2H),7.00-6.95(m,1H),6.86(d,J=7.6Hz,1H),6.77(d,J=8.0Hz,1H),6.65-6.59(m,1H),5.00(s,2H),4.34-4.25(m,1H),3.96-3.90(m,2H),3.88(s,2H),3.04(t,J=5.6Hz,2H),2.75-2.57(m,4H),2.41(t,J=7.6Hz,3H),2.33-2.14(m,3H),1.99-1.93(m,4H)

[5121] 实施例134.化合物132的制备:

[5122] 

[5123] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5124] 步骤A.4-(4-羟苯基)丁酸甲酯的制备程序

[5125] 向4-(4-羟苯基)丁酸(2g,11.10mmol,1当量)在MeOH(25mL)的溶液中添加H_2SO_4(23.55g,240.13mmol,12.8mL,21.64当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的4-(4-羟苯基)丁酸甲酯(1.7g,7.8mmol,70.9%产率,90%纯度)。

[5126] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.04(d,J=6.8Hz,2H),6.78-6.75(m,2H),3.69-3.67(m,3H),2.58(t,J=7.2Hz,2H),2.33(dt,J=1.6,6.0Hz,2H),1.98-1.91(m,2H)。

[5127] 步骤B.4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸甲酯的制备程序

[5128] 将4-(4-羟苯基)丁酸甲酯(500mg,2.57mmol,1当量)、1,3-二溴-2-甲基苯(1.93g,7.72mmol,3当量)、CuI(245.14mg,1.29mmol,0.5当量)、Cs_2CO_3(1.01g,3.09mmol,1.2当量)和2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(118.60mg,643.58μmol,132.51uL,0.25当量)在NMP(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在120℃处搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×4)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~7%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸甲酯(900mg,2.2mmol,86.6%产率,90%纯度)。

[5129] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.36-7.32(m,1H),7.13(d,J=8.4Hz,2H),7.01(t,J=

8.4Hz,1H),6.88-6.82(m,3H),3.68(s,3H),2.63(t,J=7.6Hz,2H),2.38-2.33(m,5H),1.95(q,J=7.6Hz,2H)。

[5130] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-甲氧基-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5131] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(850mg,1.39mmol,1当量)和4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸甲酯(672.08mg,1.67mmol,90%纯度,1.2当量)在1,4-二噁烷(10mL)的混合物中添加Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(101.06mg,138.77μmol,0.1当量)和KF(1.5M,2.78mL,3当量)。添加后,将混合物脱气并用N_2吹扫,并在微波下在100℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~30%二氯甲烷/甲醇)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-甲氧基-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(520mg,635.7μmol,45.8%产率,94%纯度)。

[5132] MS(ESI)m/z:769.9$[M+H]^+$.

[5133] 步骤D.4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸的制备程序

[5134] 在25℃处,向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-甲氧基-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(520mg,635.70μmol,94%纯度,1当量)在THF(5mL)的溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(80.03mg,1.91mmol,3当量)和H_2O(1.25mL)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除THF。用1M HCl将水相调节至pH=4~5。将反应混合物过滤并在乙酸乙酯中稀释。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸(500mg,粗品)。

[5135] MS(ESI)m/z:755.5$[M+H]^+$.

[5136] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5137] 向4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸(100mg,132.47μmol,1当量)、HATU(55.41mg,145.72μmol,1.1当量)和DIEA(51.36mg,397.41μmol,69.22μL,3当量)在DMF(1mL)的混合物中添加3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(34.21mg,132.47μmol,1当量),然后将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物用水(2mL)处理,过滤,用CH_2Cl_2(10mL)洗涤,并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(103mg,83.8μmol,63.3%产率,81%纯度)。

[5138] MS(ESI)m/z:995.5$[M+H]^+$.

[5139] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-

(3-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-4-氧代丁基)

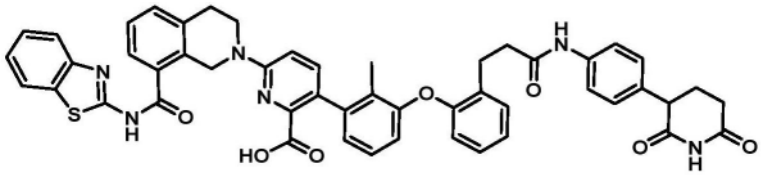
[5140] 苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5141] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,100.49μmol,1当量)的CH_2Cl_2(1.5mL)和TFA(0.5mL)溶液在40℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-4-氧代丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(28.7mg,29.9μmol,29.7%产率,97.7%纯度)。

[5142] MS(ESI)m/z:939.7$[M+H]^+$.

[5143] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.88(s,1H),10.08(s,1H),8.08(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.64-7.58(m,2H),7.52(d,J=8.6Hz,1H),7.49-7.44(m,2H),7.39-7.33(m,2H),7.24-7.11(m,4H),7.07(d,J=8.8Hz,1H),6.99(d,J=8.4Hz,1H),6.89(d,J=7.6Hz,1H),6.83(d,J=8.4Hz,3H),4.99(s,2H),4.30(dd,J=4.8,9.6Hz,1H),3.96-3.92(m,2H),3.90(s,3H),3.03(t,J=5.4Hz,2H),2.70-2.64(m,2H),2.40-2.35(m,2H),2.35(s,2H),2.24-2.08(m,2H),1.93-1.88(m,5H)

[5144] 实施例135.化合物134的制备:

[5145] 

[5146] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步骤A.3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸乙酯的制备程序

[5147] 将3-(2-羟苯基)丙酸乙酯(2g,10.30mmol,1当量)、1,3-二溴-2-甲基苯(5.15g,20.59mmol,2当量)、CuI(980.56mg,5.15mmol,0.5当量)、Cs_2CO_3(4.03g,12.36mmol,1.2当量)和2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(474.38mg,2.57mmol,530.04uL,0.25当量)在NMP(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在120℃处搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$溶液(100mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈绿色油状物的3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸乙酯(1.7g,粗品)。

[5148] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.37-7.27(m,2H),7.22-7.13(m,1H),7.10-7.01(m,2H),6.75-6.63(m,2H),4.11-4.04(m,2H),2.96(t,J=7.6Hz,2H),2.68-2.60(m,2H),2.41-2.34(m,3H),1.21-1.17(m,3H)。

[5149] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-乙氧基-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5150] 将3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸乙酯(400mg,1.10mmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,

2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(674.53mg,1.10mmol,1当量)、二叔丁基(环戊基)膦;二氯钯;铁(71.77mg,110.12μmol,0.1当量)和K_2CO_3(1.5M,2.20mL,3当量)在二噁烷(5.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在80℃处搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用溶剂(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~35%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-乙氧基-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(520mg,517.8μmol,47.0%产率,76.5%纯度)。

[5151] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.34(d,J=8.0Hz,1H),7.17-7.13(m,2H),7.01(t,J=8.0Hz,1H),6.86-6.81(m,3H),3.69(t,J=6.4Hz,2H),2.72-2.68(m,2H),2.36(s,3H),1.92-1.87(m,2H)

[5152] 步骤C.3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸的制备程序

[5153] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-乙氧基-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(520mg,517.89μmol,76.58%纯度,1当量)在THF(3mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(1M,2.5mL,4.83当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩以去除THF,用HCl(1M)处理至pH=6,并过滤,得到呈黄色固体的3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸(380mg,粗品)。

[5154] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.87-9.80(m,1H),7.38-7.31(m,1H),7.16-7.13(m,2H),7.05 -6.97(m,1H),6.86-6.81(m,3H),2.98-2.92(m,2H),2.81-2.76(m,2H),2.34(s,3H)

[5155] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5156] 向3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸(90mg,121.48μmol,1当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(69.29mg,182.22μmol,1.5当量)、DIEA(47.10mg,364.44μmol,63.48μL,3当量)和3-(4-氨基苯基)哌啶-2,6-二酮(37.21mg,182.22μmol,1.5当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应物添加到H_2O(5mL)中并过滤,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[5157] MS(ESI)m/z:927.7$[M+H]^+$

[5158] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

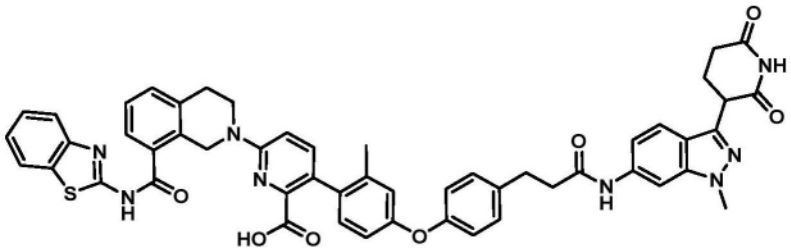
[5159] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

叔丁酯(100mg,107.87μmol,1当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加TFA(770.00mg,6.75mmol,0.5mL,62.61当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩以去除DCM。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(23.9mg,26.7μmol,24.8%产率,97.58%纯度)。

[5160] MS(ESI)m/z:871.4$[M+H]^+$

[5161] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.91-12.82(m,1H),12.80-12.58(m,1H),10.80(s,1H),9.94-9.89(m,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.82-7.76(m,1H),7.64-7.60(m,1H),7.55-7.50(m,3H),7.48-7.43(m,2H),7.40-7.31(m,3H),7.20-7.11(m,4H),7.04-6.99(m,2H),6.88(d,J=6.8Hz,1H),6.81(d,J=7.6Hz,1H),6.58(d,J=8.0Hz,1H),5.00(s,2H),3.95-3.91(m,2H),3.80-3.77(m,1H),3.07-3.01(m,4H),3.01-2.95(m,4H),2.70-2.69(m,1H),2.17-2.12(m,1H),1.95(s,3H)

[5162] 实施例136.化合物139的制备:

[5163] 

[5164] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5165] 步骤A.3-(4-(4-溴-3-甲基苯氧基)苯基)丙酸甲酯的制备程序

[5166] 在25℃处,向(4-溴-3-甲基苯基)硼酸(2.00g,9.31mmol,1当量)在DCM(20mL)的溶液中添加3-(4-羟苯基)丙酸甲酯(2.01g,11.17mmol,1.2当量)、TEA(941.94mg,9.31mmol,1.30mL,1当量)、4A MS(20mg,465.44umol)和Cu(OAc)2(1.69g,9.31mmol,1当量)。将反应混合物用O_2吹扫并在O_2(15Psi)下在25℃处搅拌40小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈无色油状物的3-(4-(4-溴-3-甲基苯氧基)苯基)丙酸甲酯(360mg,1.0mmol,11.0%产率)。

[5167] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.45(d,J=8.8Hz,1H),7.17(d,J=8.4Hz,2H),6.95-6.90(m,2H),6.89(d,J=2.8Hz,1H),6.70(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),3.69(s,3H),2.95(t,J=8.0Hz,2H),2.68-2.60(m,2H),2.36(s,3H)

[5168] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(4-(3-甲氧基-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5169] 将3-(4-(4-溴-3-甲基苯氧基)苯基)丙酸甲酯(330mg,944.97μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(578.84mg,944.97μmol,1当量)、KF(1.5M,1.89mL,3当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐

(137.64mg,188.99μmol,0.2当量)溶于微波管中的二噁烷(3.3mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～20%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(4-(3-甲氧基-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(328mg,427.9μmol,45.2%产率,98.5%纯度)。

[5170] MS(ESI)m/z:755.5$[M+H]^+$。

[5171] 步骤C.3-(4-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)苯基)丙酸的制备程序

[5172] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(4-(3-甲氧基-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(298mg,394.76μmol,1当量)、LiOH.H2O(82.83mg,1.97mmol,5当量)和H_2O(1mL)的混合物中添加THF(3mL)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物用水(4mL)处理。通过逐渐添加稀HCl将pH调节至约3。将混合物过滤,得到残余物。获得呈黄色固体的3-(4-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)苯基)丙酸(278mg,339.2μmol,85.9%产率,90.4%纯度)。

[5173] MS(ESI)m/z:741.4$[M+H]^+$.

[5174] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5175] 将3-(4-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)苯基)丙酸(119mg,160.62μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(49.78mg,192.75μmol,1.2当量)在吡啶(2mL)的混合物中添加EDCI(46.19mg,240.93μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物添加到H_2O(5mL)中,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈黄色油状物的粗产物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(180mg,粗品),并且不经进一步纯化即用于下一步骤。

[5176] MS(ESI)m/z:982.5$[M+H]^+$.

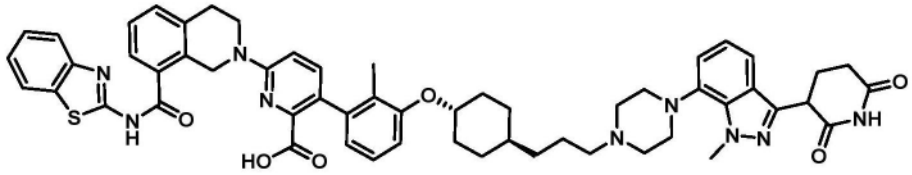
[5177] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5178] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(160mg,163.08μmol,1当量)在CH_2Cl_2(1.5mL)的溶液中添加TFA(2.05g,18.01mmol,1.33mL,110.43当量)。将混合物在40℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(76.1mg,80.0μmol,49.1%产率,97.4%纯度)。

[5179] MS(ESI)m/z:925.5[M+H]$^+$.

[5180] ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.02-12.46(m,2H),10.90-10.84(m,1H),10.11(s,1H),8.10-8.00(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.58(m,2H),7.50-7.43(m,3H),7.40-7.33(m,2H),7.29(d,J=8.4Hz,2H),7.07(dd,J=1.2,8.8Hz,1H),7.01-6.93(m,4H),6.84(d,J=2.4Hz,1H),6.73(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),4.98(s,2H),4.30(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.95-3.87(m,5H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.93(t,J=7.6Hz,2H),2.71-2.61(m,4H),2.36-2.30(m,1H),2.20-2.14(m,1H),2.01(s,3H)

[5181] 实施例137.化合物147a的制备

[5182] 

[5183] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5184] 步骤A.3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-1-醇的制备程序

[5185] 在0℃处,向3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯(300mg,812.36μmol,1当量)在THF(5mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(37.00mg,974.84μmol,1.2当量)。然后将混合物在25℃处搅拌1.5小时。将反应混合物通过添加H_2O 0.5mL、15% NaOH 0.5mL、H_2O 1.5mL来淬灭,然后用EtOAc 3mL(1mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-1-醇(277mg,粗品)。

[5186] 步骤B.3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙醛的制备程序

[5187] 在N_2气氛下,在-70℃处,向DMSO(264.53mg,3.39mmol,264.53μL,4当量)在DCM(2mL)的溶液中滴加$(COCl)_2$(214.88mg,1.69mmol,148.19μL,2当量)在DCM(2mL)中的溶液。将混合物在-70℃处搅拌1小时。之后,在-70℃处,滴加3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-1-醇(277mg,846.43μmol,1当量)的DCM(2mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌1小时。然后将TEA(513.90mg,5.08mmol,706.88μL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在-70℃处搅拌0.5小时。将反应混合物通过添加H_2O(10mL)来淬灭,然后用DCM(10mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(5mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到黄色残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯//石油醚)纯化,得到呈黄色固体的3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙醛(220mg,676.42μmol,79.91%产率)。

[5188] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3氧代丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5189] 将3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙醛(220mg,676.42μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(497.21mg,811.71μmol,1.2当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1$^+$);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(98.52mg,135.28μ

mol,0.2当量)和K_2CO_3(1.5M,676.42μL,1.5当量)在二噁烷(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3氧代丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(280mg,383.08μmol,56.63%产率)。

[5190] MS(ESI)m/z:731.5$[M+H]^+$.

[5191] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.86-12.82(m,1H),9.94(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.69-7.64(m,1H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.50-7.44(m,2H),7.41-7.32(m,4H),7.20(d,J=7.2Hz,1H),7.06(d,J=8.4Hz,1H),5.07-4.89(m,3H),2.98(t,J=6.0Hz,2H),1.99(s,3H),1.36(s,2H),1.33(s,4H),1.24(s,9H),1.16(s,9H)。

[5192] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5193] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3氧代丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(80mg,109.45μmol,1当量)、3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(43.00mg,131.34μmol,1.2当量)和$NaBH(OAc)_3$(69.59mg,328.36μmol,3当量)在DCM(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌1.5小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,95.9μmol,87.6%产率)。

[5194] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

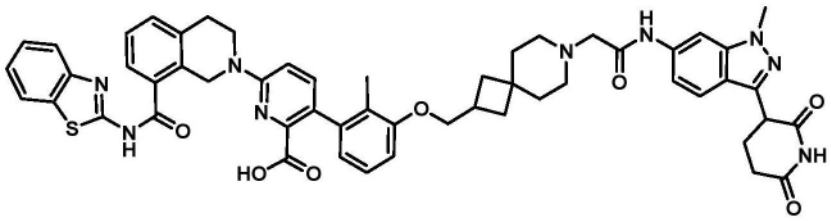
[5195] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(80mg,76.75μmol,1当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)的溶液中。将混合物在40℃处搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(45.5mg,44.3μmol,57.7%产率,95.9%纯度)。

[5196] MS(ESI)m/z:986.6$[M+H]^+$.

[5197] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.91-12.83(m,1H),10.89(s,1H),8.14(s,1H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=8.0Hz,1H),7.51-7.34(m,7H),7.08-7.03(m,3H),6.95(d,J=15.6Hz,2H),6.62(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.34(d,J=9.6Hz,1H),4.25(s,3H),3.93(t,J=5.6Hz,2H),3.03(t,J=5.6Hz,4H),2.95-2.81(m,3H),2.70-2.61(m,4H),2.36-2.32(m,3H),2.20-2.16(m,1H),2.10-2.08(m,2H),1.88(s,3H),

1.81(d,J＝11.2Hz,2H),1.53(d,J＝8.0Hz,2H),1.39-1.24(m,6H),1.17-1.06(m,3H)。

[5198] 实施例138.化合物156的制备:

[5199] 

[5200] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5201] 步骤A.2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯的制备程序

[5202] 将2-(羟甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(1g,3.92mmol,1.2当量)、3-溴-2-甲基苯酚(610.38mg,3.26mmol,1当量)和2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(1.18g,4.90mmol,1.5当量)在甲苯(10mL)中的混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌2小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～8%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(1.34g,3.16mmol,96.76%产率)。

[5203] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.16(d,J＝8.0Hz,1H),7.09(t,J＝8.0Hz,1H),6.96(d,J＝8.0Hz,1H),3.95(d,J＝6.2Hz,2H),3.29-3.25(m,2H),3.22-3.15(m,2H),2.77-2.64(m,1H),2.24(s,3H),1.94-1.86(m,2H),1.69-1.62(m,2H),1.56-1.50(m,2H),1.44-1.40(m,2H),1.38(s,9H)

[5204] 步骤B.2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷的制备程序

[5205] 将2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(1.34g,3.16mmol,1当量)在HCl/二噁烷(15mL)中的混合物在25℃处搅拌1小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷(1.32g,粗品)。

[5206] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝9.0-8.75(m,2H),7.15(d,J＝7.2Hz,1H),7.09(t,J＝8.0Hz,1H),6.96(d,J＝8.0Hz,1H),3.95(d,J＝6.2Hz,2H),3.02-2.93(m,2H),2.93-2.84(m,2H),2.74-2.63(m,1H),2.23(s,3H),2.00-1.92(m,2H),1.82-1.77(m,2H),1.74-1.66(m,4H)

[5207] 步骤C.2-(2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙酸乙酯的制备程序

[5208] 将2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷(1.5g,4.63mmol,1.0当量)、2-溴乙酸乙酯(772.54mg,4.63mmol,511.62μL,1.0当量)、KI(383.96mg,2.31mmol,0.5当量)和K_2CO_3(1.92g,13.88mmol,3.0当量)在CH_3CN(15mL)中的混合物在60℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将混合物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～18%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-(2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙酸乙酯(1.8g,4.4mmol,94.8%产率)。

[5209] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.14(d,J=7.6Hz,1H),7.07(t,J=8.0Hz,1H),6.94(d,J=7.6Hz,1H),4.06(q,J=7.2Hz,2H),3.92(d,J=6.0Hz,2H),3.14(s,2H),2.70-2.61(m,1H),2.45-2.40(m,2H),2.36-2.31(m,2H),2.23(s,3H),1.89-1.83(m,2H),1.64-1.57(m,4H),1.50-1.47(m,2H),1.18(t,J=7.2Hz,3H)

[5210] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5211] 将2-(2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙酸乙酯(750mg,1.83mmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.34g,2.19mmol,1.2当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1$^+$);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(133.11mg,182.77μmol,0.1当量)和K_2CO_3(1.5M,1.83mL,1.5当量)在二噁烷(7.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波下在100℃处搅拌1小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将混合物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为48%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(2.5g,3.0mmol,83.8%产率)。

[5212] MS(ESI)m/z:816.4[M+H]$^+$.

[5213] 步骤E.2-(2-((3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙酸的制备程序

[5214] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(1.9g,2.33mmol,1.0当量)和LiOH·H_2O(488.50mg,11.64mmol,5当量)在H_2O(7mL)和THF(14mL)中的混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释并浓缩为浑浊液体。然后用1N HCl(5mL)将浑浊液体的pH调节至3,将残余物用DCM/MeOH(20:1)萃取。将合并的有机层过滤并浓缩,得到呈黄色固体的2-(2-((3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙酸(2.1g,粗品)。

[5215] MS(ESI)m/z:788.3[M+H]$^+$.

[5216] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5217] 向2-(2-((3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙酸(80mg,101.53μmol,1当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(31.47mg,121.83umol,1.2当量)在吡啶(0.5mL)的溶液中添加EDCI(29.19mg,152.29μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。通过添加水(1mL)来淬灭反应混合物。将有机相分离,用乙酸乙酯(1mL×3)萃取,并在减压下浓缩,得到残余物,得到呈棕色油状物的6-(8-(苯并[d]噻

唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(150mg,粗品)。

[5218] MS(ESI)m/z:1028.7[M+H]$^+$

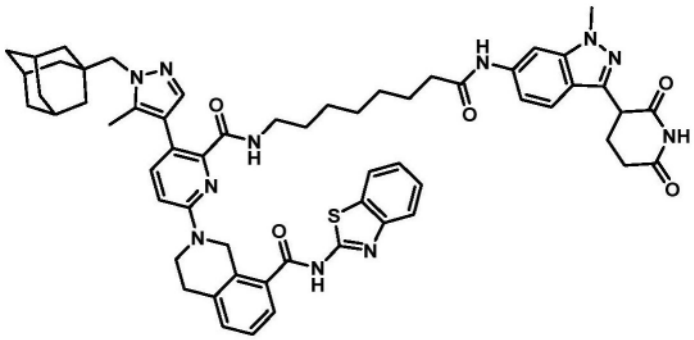
[5219] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5220] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(80mg,77.80umol,1当量)在DCM(1mL)和TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,173.59当量)中的溶液在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(34.54mg,35.14μmol,45.16%产率,98.9%纯度)。

[5221] MS(ESI)m/z:972.7[M+H]$^+$.

[5222] ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.88(s,1H),9.83(s,1H),8.15(s,1H),8.04-8.01(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=8.4Hz,2H),7.49-7.40(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.24-7.05(m,2H),6.95(d,J=8.8Hz,1H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,1H),4.32(dd,J=5.6,9.6Hz,1H),3.95-3.88(m,7H),3.10(s,2H),3.02(t,J=5.5Hz,2H),2.70-2.60(m,4H),2.39-2.30(m,4H),2.21-2.13(m,1H),1.94-1.86(m,5H),1.73-1.64(m,4H),1.60(s,2H)。

[5223] 实施例139.化合物157的制备:

[5224] 

[5225] 2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((8-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-8-氧代辛基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺

[5226] 步骤A.2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((8-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-8-氧代辛基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺的制备程序

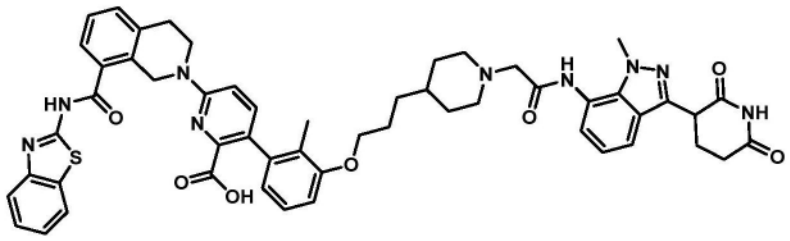
[5227] 将8-[[3-[1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]吡啶-2-羰基]氨基]辛酸(110mg,137.50μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(42.61mg,165.00μmol,1.2当量)和

HATU(62.74mg,165.00μmol,1.2当量)在DMF(1.4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在25℃处搅拌5分钟。5分钟后,向混合物中添加DIPEA(53.31mg,412.49μmol,71.85μL,3当量)。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用DCM(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈黄色固体的化合物2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((8-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-8-氧代辛基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酰胺(139.8mg,128.6μmol,93.5%产率,95.7%纯度)。

[5228] MS(ESI)m/z:520.9$[M+H]^+$

[5229] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=8.33(t,J=6.4Hz,1H),8.05(s,1H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),7.79-7.76(m,1H),7.60(d,J=8.8Hz,1H),7.60 -7.53(m,1H),7.47-7.43(m,2H),7.33(t,J=4.0Hz,3H),7.05(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),6.99(d,J=8.8Hz,1H),5.09(s,2H),4.33(q,J=5.2Hz,1H),3.93(s,3H),3.90(t,J=6.4Hz,2H),3.72(s,2H),3.21-3.11(m,3H),3.04(t,J=6.0Hz,2H),2.81-2.70(m,2H),2.37(t,J=7.6Hz,2H),2.09(s,3H),1.98-1.92(m,4H),1.74-1.69(m,4H),1.65(s,4H),1.62 -1.61(m,2H),1.60 -1.57(m,6H),1.47-1.43(m,2H),1.31-1.28(m,4H)

[5230] 实施例140.化合物158的制备:

[5231] 

[5232] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5233] 步骤A.4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[5234] 将3-溴-2-甲基-苯酚(2g,10.69mmol,1当量)、K_2CO_3(4.43g,32.08mmol,3当量)和4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.27g,10.69mmol,1当量)在CH_3CN(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在60℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~7%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.8g,4.3mmol,40.8%产率)。

[5235] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.09-7.07(m,1H),6.91(t,J=8.0Hz,1H),6.68(s,1H),3.86(t,J=6.4Hz,2H),2.63(t,J=12.0Hz,2H),2.23(s,3H),1.79-1.69(m,2H),1.69-1.50(m,4H),1.39(s,9H),1.38-1.30(m,3H),1.11-0.98(m,2H)

[5236] 步骤B.4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶的制备程序

[5237] 将4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.8g,4.37mmol,1当量)在HCl/EtOAc(20mL)中的混合物在20℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(1.5g,粗品)。

[5238] MS(ESI)m/z:313.9[M+3]$^+$.

[5239] 步骤C.2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[5240] 将4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(1g,3.20mmol,1当量)、2-溴乙酸乙酯(534.84mg,3.20mmol,354.20μL,1当量)和K_2CO_3(885.24mg,6.41mmol,2当量)在CH_3CN(15mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在60℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～45%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(0.5g,1.2mmol,39.1%产率)。

[5241] MS(ESI)m/z:399.9[M+3]$^+$.

[5242] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.98(t,J=8.0Hz,1H),6.75(d,J=8.0Hz,1H),4.19(q,J=7.2Hz,2H),3.93(t,J=6.4Hz,2H),3.23-3.18(m,2H),2.95(d,J=11.6Hz,2H),2.31(s,3H),2.18-2.11(m,2H),1.84-1.79(m,2H),1.72-1.64(m,4H),1.59-1.53(m,2H),1.46-1.40(m,4H),1.35(dd,J=3.2,10.8Hz,2H),1.28(t,J=7.2Hz,3H)

[5243] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5244] 将2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(500mg,1.26mmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(768.89mg,1.26mmol,1当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(91.41mg,125.52μmol,0.1当量)和K_3PO_4(1.5M,2.51mL,3当量)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在80℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(800mg,696.5μmol,55.4%产率,70%纯度)。

[5245] MS(ESI)m/z:804.5[M+H]$^+$.

[5246] 步骤E.2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸的制备程序

[5247] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(342.86mg,298.51μmol,70%纯度,1当量)在THF(3mL)的溶液中添加LiOH(1M,895.52μL,3当量)。将混合物在20℃处搅拌1小时。将反应混合物调节至pH=5,过滤,并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(150mg,193.3μmol,64.7%产率)。

[5248] MS(ESI)m/z:776.6[M+H]$^+$

[5249] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-

(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5250] 将2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(70mg,μmol90.21,1当量)、3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(23.30mg,90.21μmol,1当量)、HATU(37.73mg,99.23μmol,1.1当量)和TEA(27.39mg,270.64μmol,37.67μL,3当量)在DMF(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在40℃处搅拌12小时。将溶液倒入水(2mL)中并过滤,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,59.0μmol,65.4%产率)。

[5251] MA(ESI)m/z:508.9$[M/2+H]^+$

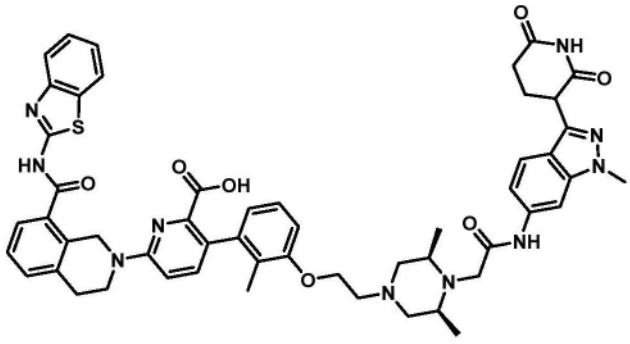
[5252] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5253] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,59.04μmol,1当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加TFA(0.5mL)。将混合物在40℃处搅拌0.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(29.1mg,29.4μmol,49.8%产率,96.8%纯度)。

[5254] MS(ESI)m/z:960.6$[M+1]^+$.

[5255] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.15-12.41(m,1H),10.94-10.81(m,1H),9.92-9.73(m,1H),8.03(d,J=7.2Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=6.4Hz,1H),7.60-7.54(m,1H),7.52-7.20(m,7H),7.13-7.05(m,2H),7.01-6.93(m,1H),6.88(d,J=8.0Hz,1H),6.64(d,J=7.2Hz,1H),4.99(s,2H),4.38(dd,J=4.8,9.2Hz,1H),4.12(s,3H),4.03-3.85(m,4H),3.03(s,4H),2.98-2.94(m,2H),2.69-2.62(m,2H),2.22-2.17(m,2H),1.90(s,3H),1.83-1.67(m,5H),1.46-1.26(m,6H)

[5256] 实施例141.化合物159a的制备

[5257] 

[5258] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-

((3R,5S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5259] 步骤A.2-[(2R,6S)-4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯的制备程序

[5260] 将(3R,5S)-1-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-3,5-二甲基-哌嗪(2.7g,8.25mmol,1当量)、2-溴乙酸乙酯(3.44g,20.63mmol,2.28mL,2.5当量)和Et_3N(3.34g,33.00mmol,4.59mL,4当量)在DMF(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在50℃处搅拌4小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,二氯甲烷:甲醇=1/0至5/1)纯化。获得呈白色固体的化合物2-[(2R,6S)-4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯(1.2g,2.9mmol,35.1%产率)。

[5261] MS(ESI)m/z:414.9$[M+H]^+$.

[5262] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.20(d,J=8.0Hz,1H),7.02(t,J=8.0Hz,1H),6.79(d,J=8.0Hz,1H),4.38(s,2H),4.20(q,J=6.8Hz,,2H),3.56(s,2H),3.42-3.40(m,2H),3.24-3.18(m,4H),2.53-2.46(m,2H),2.30(s,3H),1.31(t,J=7.2Hz,3H),1.14(d,J=6.0Hz,6H)。

[5263] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S,5R)-4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5264] 向2-[(2R,6S)-4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯(1.2g,2.90mmol,1当量)和6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.96g,3.19mmol,1.1当量)在1,4-二噁烷(8mL)的溶液中添加KF(1.5M,5.81mL,3当量)和二叔丁基(环戊基)膦;二氯钯;铁(189.21mg,290.31μmol,0.1当量)。将混合物在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S,5R)-4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(2g,2.4mmol,84.1%产率)。

[5265] MS(ESI)m/z:819.3$[M+H]^+$.

[5266] 步骤C.2-((2R,6S)-4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸的制备程序

[5267] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S,5R)-4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(2g,2.44mmol,1当量)在THF(10mL)的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(1M,7.33mL,3当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除THF,然后用HCl(1M)酸化,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈棕色固体的化合物2-[(2S,6R)-4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔

丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(1.9g,2.4mmol,98.3%产率)。

[5268] MS(ESI)m/z:791.5[M+H]$^+$

[5269] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R,5S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5270] 将2-((2R,6S)-4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸(160mg,202.28μmol,1.00当量)、3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(62.69mg,242.74μmol,1.20当量)和DIPEA(78.43mg,606.85μmol,105.70μL,3.00当量)在DMF(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,将混合物在25℃处搅拌5分钟。5分钟后,向混合物中添加HATU(92.30mg,242.74μmol,1.20当量),并将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物用水(30mL)稀释并用DCM(30mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈棕色固体的粗品6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R,5S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(280mg,粗品)。

[5271] MS(ESI)m/z:1031.6[M+H]$^+$

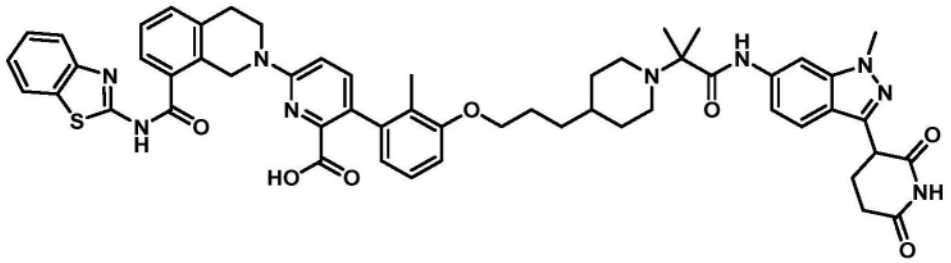
[5272] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R,5S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5273] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R,5S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(280mg,271.52μmol,1.00当量)在DCM(1.4mL)和TFA(1.4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈粉红色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R,5S)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(81.8mg,78.0μmol,28.7%产率,92.4%纯度)。

[5274] MS(ESI)m/z:957.7[M+H]$^+$

[5275] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.02-12.70(m,1H),10.88(s,1H),9.80(s,1H),8.17-8.11(m,1H),8.02(s,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.68-7.58(m,2H),7.50-7.30(m,6H),7.22(d,J=7.2Hz,1H),7.16-7.08(m,1H),7.01-6.89(m,2H),6.66(d,J=6.8Hz,1H),4.98(s,2H),4.37-4.29(m,1H),4.23-4.06(m,2H),3.92(s,4H),3.21-2.77(m,9H),2.74-2.58(m,4H),2.44-2.27(m,2H),2.26-2.07(m,2H),1.91(s,3H),1.02(s,6H)

[5276] 实施例142.化合物166的制备:

[5277] 

[5278] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-1,1-二甲基-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5279] 步骤A.2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-哌啶基]-2-甲基-丙酸甲酯的制备程序

[5280] 向4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶(500mg,1.60mmol,1当量)和2-溴-2-甲基-丙酸甲酯(347.86mg,1.92mmol,248.47μL,1.2当量)在CH_3CN(2mL)的溶液中添加K_2CO_3(663.95mg,4.80mmol,3当量)和KI(132.91mg,800.65μmol,0.5当量)。将混合物在80℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0/1至1/1)纯化,得到呈黄色油状物的2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-哌啶基]-2-甲基-丙酸甲酯(340mg,824.5μmol,51.4%产率)。

[5281] MS(ESI)m/z:412.2$[M+H]^+$

[5282] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5283] 将2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-哌啶基]-2-甲基-丙酸甲酯(340mg,824.52μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(505.06mg,824.52μmol,1当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(60.05mg,82.45μmol,0.1当量)和KF(1.5M,549.68uL,1当量)在二噁烷(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)纯化,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(370mg,452.3μmol,54.8%产率)。

[5284] MS(ESI)m/z:818.7$[M+H]^+$

[5285] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=11.11-10.17(m,1H),7.87-7.82(m,1H),7.56(d,J=7.6Hz,1H),7.48(d,J=7.2Hz,1H),7.38(d,J=8.4Hz,1H),7.35-7.31(m,2H),7.31-7.27(m,1H),7.25-7.22(m,1H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),6.90(d,J=8.8Hz,1H),6.80(d,J=8.4Hz,1H),6.68(d,J=7.2Hz,1H),5.12-4.95(m,2H),4.11-4.08(m,2H),3.96(t,J=6.4Hz,2H),3.71(s,3H),3.06(t,J=6.0Hz,2H),2.91(d,J=10.0Hz,2H),2.16-2.08(m,2H),1.98(s,3H),1.85-1.77(m,2H),1.73(d,J=8.0Hz,2H),1.45-1.38(m,2H),1.35-1.28(m,9H),1.15(s,9H)。

[5286] 步骤C.2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]-2-甲基-丙酸的制备程序

[5287] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(370mg,452.30μmol,1当量)在H_2O(1mL)、MeOH(1mL)和THF(1mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(189.80mg,4.52mmol,10当量)。将混合物在50℃处搅拌2小时。用1M HCl将pH调节至6。将混合物用DCM(2mL×3)萃取。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色油状物的化合物2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]-2-甲基-丙酸(166mg,206.4μmol,45.6%产率)。

[5288] MS(ESI)m/z:804.7$[M+H]^+$

[5289] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-1,1-二甲基-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5290] 向2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]-2-甲基-丙酸(100mg,124.38μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(48.19mg,186.57μmol,1.5当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(118.23mg,310.94μmol,2.5当量)和DIEA(48.22mg,373.13μmol,64.99μL,3当量)。将混合物在40℃处搅拌4小时。将反应混合物在25℃处用水(2mL)淬灭,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将通过制备型TLC(SiO_2,乙酸乙酯)纯化,得到呈无色油状物的叔丁基6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-1,1-二甲基-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(50mg,47.8μmol,38.5%产率)。

[5291] MS(ESI)m/z:1044.9$[M+H]^+$

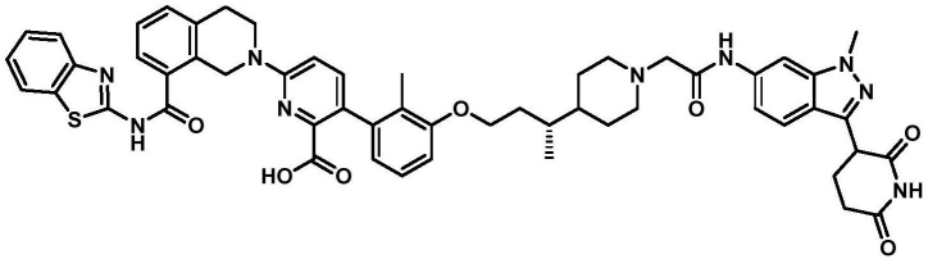
[5292] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-1,1-二甲基-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[5293] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-1,1-二甲基-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(50mg,47.88μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1mL)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-1,1-二甲基-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(27.5mg,27.8μmol,58.1%产率,99.9%纯度)。

[5294] MS(ESI)m/z:988.8$[M+H]^+$

[5295] ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ＝13.49-11.83(m,1H),10.88(s,1H),9.74(s,1H),8.16(s,1H),8.08-7.99(m,2H),7.78(d,J＝8.0Hz,1H),7.62(d,J＝8.4Hz,2H),7.49-7.41(m,3H),7.39-7.32(m,2H),7.23(d,J＝8.8Hz,1H),7.11-7.06(m,1H),6.95(d,J＝8.8Hz,1H),6.87(d,J＝8.0Hz,1H),6.63(d,J＝7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.32(dd,J＝5.2,9.6Hz,1H),3.95(t,J＝6.4Hz,2H),3.92(s,5H),3.18-3.17(m,1H),3.17(s,2H),3.02(t,J＝5.6Hz,2H),2.74(d,J＝10.0Hz,2H),2.67-2.59(m,2H),2.15(d,J＝5.6Hz,2H),1.90(s,3H),1.81-1.70(m,4H),1.45-1.39(m,2H),1.32(s,3H),1.19(s,6H)。

[5296] 实施例143.化合物167a的制备

[5297] 

[5298] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5299] 步骤A.4-[(E)-3-乙氧基-1-甲基-3-氧代-丙-1-烯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[5300] 在0℃处,向NaH(2.51g,62.69mmol,60％纯度,1.5当量)在THF(100mL)的溶液中缓慢添加2-二乙氧基磷酰基乙酸乙酯(11.24g,50.15mmol,9.95mL,1.2当量)。将反应混合物在0℃处搅拌1小时,之后在0℃处缓慢添加4-乙酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(9.5g,41.80mmol,1当量)。将混合物温热至25℃,然后在25℃处搅拌12小时。将反应混合物冷却至0℃,并且滴加饱和NH_4Cl溶液。然后将混合物用H_2O(100mL)稀释并用EtOAc(200mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝20/1至10/1)纯化,得到呈黄色油状物的4-[(E)-3-乙氧基-1-甲基-3-氧代-丙-1-烯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.7g,15.4mmol,36.9％产率,80.6％纯度)。

[5301] MS(ESI)m/z:198.0[M-100+H]$^+$

[5302] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝5.68-5.60(m,1H),4.09-4.03(m,2H),4.03-3.90(m,2H),2.80-2.59(m,2H),2.25-2.15(m,1H),2.08(s,3H),1.69-1.59(m,2H),1.39(s,9H),1.32-1.21(m,2H),1.19(t,J＝7.2Hz,3H)

[5303] 步骤B.4-(3-乙氧基-1-甲基-3-氧代-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[5304] 在N_2下,向4-[(E)-3-乙氧基-1-甲基-3-氧代-丙-1-烯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.7g,19.17mmol,1当量)在EtOH(60mL)的溶液中添加PtO_2(870.47mg,3.83mmol,0.2当量)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到呈无色油状物的4-(3-乙氧基-1-甲基-3-氧代-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.7g,粗品)。

[5305] MS(ESI)m/z:200.2[M-100+H]$^+$

[5306] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.09-4.02(m,2H),3.97(d,J=11.6Hz,2H),2.60(s,2H),2.36(dd,J=5.2,14.8Hz,1H),2.10-2.00(m,1H),1.82-1.71(m,1H),1.55(d,J=12.0Hz,2H),1.38(s,9H),1.35-1.26(m,1H),1.17(t,J=7.2Hz,3H),1.10-0.96(m,2H),0.84(d,J=6.8Hz,3H)

[5307] 步骤C.4-(3-羟基-1-甲基-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[5308] 在0℃处,向4-(3-乙氧基-1-甲基-3-氧代-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.7g,19.04mmol,1当量)在THF(60mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(722.57mg,19.04mmol,1当量)。然后将混合物脱气并用N_2吹扫,并在0℃处搅拌2小时。将反应混合物通过在0℃处添加$Na_2SO_4\cdot 10H_2O$(2g)来淬灭,并过滤,得到滤液。将滤液用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL×2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的4-(3-羟基-1-甲基-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.2g,15.6mmol,81.7%产率,95.6%纯度)。

[5309] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.30(t,J=5.2Hz,1H),4.02-3.92(m,2H),3.49-3.41(m,1H),3.41-3.34(m,1H),2.73-2.55(m,2H),1.56-1.52(m,1H),1.52-1.47(m,2H),1.38(s,9H),1.34-1.28(m,1H),1.28-1.10(m,2H),1.10-0.95(m,2H),0.78(d,J=6.8Hz,3H)

[5310] 步骤D.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[5311] 将4-(3-羟基-1-甲基-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2g,7.77mmol,1当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(1.45g,7.77mmol,1当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(1.45g,7.77mmol,1当量)和2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(2.25g,9.33mmol,1.2当量)在甲苯(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在120℃处搅拌4小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC(含0.1% HCOOH)纯化,得到呈棕色油状物的4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.5g,5.8mmol,75.0%产率,99.5%纯度)。

[5312] MS(ESI)m/z:328.3[M-100+3]$^+$(^{80}Br)。

[5313] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.17-7.12(m,1H),7.12-7.06(m,1H),6.98(d,J=7.6Hz,1H),4.08-3.93(m,4H),2.71-2.54(m,2H),2.22(s,3H),1.88-1.80(m,1H),1.60-1.48(m,4H),1.39(s,10H),1.16-1.00(m,2H),0.87(d,J=6.4Hz,3H)

[5314] 步骤E.4-[(1R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[5315] 将化合物4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.5g,5.86mmol,1当量)通过制备型HPLC纯化,得到呈棕色油状物的4-[(1R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.9g,2.0mmol,35.2%产率,97.7%纯度)和呈棕色油状物的4-[(1S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.7g,1.4mmol,25.0%产率,89.3%纯度)。

[5316] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.17-7.12(m,1H),7.12-7.06(m,1H),6.98(d,J=7.6Hz,1H),4.08-3.90(m,4H),2.77-2.54(m,2H),2.22(s,3H),1.90-1.79(m,1H),1.61-1.47(m,4H),1.38(s,10H),1.17-1.05(m,2H),0.87(d,J=6.8Hz,3H)

[5317] 步骤F.4-[(1R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶的制备程序

[5318] 将4-[(1R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.9g,

2.11mmol,1当量)和HCl/二噁烷(4M,527.69μL,1当量)的混合物在25℃处搅拌2小时。将混合物过滤,得到滤饼。将粗产物在25℃处用EtOAc 5mL研磨10分钟,得到呈白色固体的4-[(1R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶(620mg,1.6mmol,78.9%产率,97.4%纯度)。

[5319] MS(ESI)m/z:326.0$[M+H]^+$

[5320] SFC方法细节:柱:Chiralpak IH-3 50×4.6mm I.D.,3um;流动相:A相为己烷(0.05%IPAm),并且B相为IPA(0.05%IPAm);梯度洗脱:10%B/A;流速:1mL/min;检测器:PDA;柱温:35℃;

[5321] 步骤F.2-[4-[(1R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[5322] 向4-[(1R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶(620mg,1.71mmol,1当量,HCl)和2-溴乙酸乙酯(256.90mg,1.54mmol,170.13uL,0.9当量)在MeCN(7mL)的溶液中添加K_2CO_3(708.71mg,5.13mmol,3当量)。将混合物在60℃处搅拌2小时。将混合物过滤,得到滤液,将该滤液在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%甲醇/二氯甲烷)纯化,得到呈黄色油状物的2-[4-[(1R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(530mg,1.2mmol,74.5%产率,99.1%纯度)。

[5323] MS(ESI)m/z:414.0$[M+3]^+$(^{80}Br)。

[5324] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.17-7.13(m,1H),7.12-7.06(m,1H),6.98(d,J=7.6Hz,1H),4.09-4.04(m,2H),4.04-3.91(m,2H),3.14(s,2H),2.84(d,J=11.2Hz,2H),2.22(s,3H),2.13-2.04(m,2H),1.90-1.80(m,1H),1.60-1.46(m,4H),1.33-1.20(m,2H),1.20-1.10(m,4H),0.88(d,J=6.4Hz,3H)

[5325] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5326] 将2-[4-[(1R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(400mg,970.03μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(594.19mg,970.03μmol,1当量)、KF(169.07mg,2.91mmol,68.17μL,3当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(70.64mg,97.00μmol,0.1当量)溶于微波管中的二噁烷(4mL)和H_2O(0.4mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(470mg,529.1μmol,54.5%产率,92.1%纯度)。

[5327] MS(ESI)m/z:818.8$[M+H]^+$

[5328] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.86(s,1H),8.01(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.50-7.39(m,3H),7.39-7.31(m,2H),7.12-7.06(m,1H),6.96-6.88(m,2H),6.57(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.09-4.03(m,2H),4.02-3.92(m,2H),3.87(t,J=5.6Hz,2H),3.14(s,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.83(d,J=10.0Hz,

2H),2.13-2.03(m,2H),1.86(s,3H),1.84-1.76(m,1H),1.61-1.44(m,4H),1.33-1.21(m,2H),1.18-1.14(m,4H),1.03-0.97(m,9H),0.86(d,J＝5.6Hz,3H)

[5329] 步骤I.2-[4-[(1R)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[5330] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(470mg,574.55μmol,1当量)在THF(4mL)的溶液中添加LiOH(1M,1.72mL,3当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩以去除THF,添加HCl(1M)至pH＝6,并过滤,得到呈黄色固体的2-[4-[(1R)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(370mg,粗品)。

[5331] MS(ESI)m/z:713.2$[M+H]^+$

[5332] 步骤J.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5333] 向2-[4-[(1R)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(100mg,126.59μmol,1当量)和HATU(72.20mg,189.88μmol,1.5当量)在DMF(1mL)的溶液中添加DIEA(49.08mg,379.76μmol,66.15μL,3当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.23mg,151.90μmol,1.2当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将混合物添加到H_2O(5mL)中,过滤,得到呈粉红色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(110mg,粗品)。

[5334] MS(ESI)m/z:1030.7$[M+H]^+$

[5335] 步骤K.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

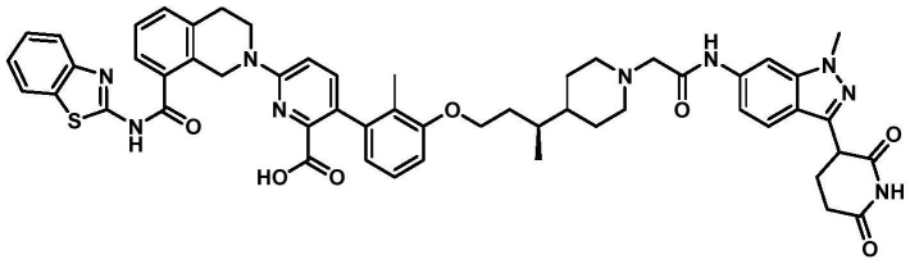
[5336] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(110mg,106.77μmol,1当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加TFA(770.00mg,6.75mmol,0.5mL,63.25当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩以去除DCM。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(34.3mg,33.6μmol,31.5%产率,95.4%纯度)。

[5337] MS(ESI)m/z:974.5$[M+H]^+$

[5338] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝13.16-11.97(m,2H),10.88(s,1H),9.87(s,1H),8.14

(s,1H),8.07-8.00(m,2H),7.79(d,J＝8.0Hz,1H),7.63(d,J＝8.8Hz,2H),7.49-7.43(m,3H),7.39-7.32(m,2H),7.21(dd,J＝1.2,8.8Hz,1H),7.10(t,J＝8.0Hz,1H),6.96(d,J＝8.8Hz,1H),6.90(d,J＝8.4Hz,1H),6.63(d,J＝7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.32(dd,J＝5.2,9.6Hz,1H),4.04-3.97(m,2H),3.94-3.89(m,5H),3.17(s,2H),3.02(t,J＝5.6Hz,2H),2.99-2.93(m,2H),2.66-2.60(m,2H),2.42-2.24(m,2H),2.19-2.14(m,2H),1.89(s,3H),1.65-1.54(m,4H),1.46-1.35(m,2H),1.30-1.18(m,2H),0.93(d,J＝6.4Hz,3H)

[5339] 实施例144.化合物167b的制备

[5340] 

[5341] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5342] 步骤A.4-[(1S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶的制备程序

[5343] 将4-[(1S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(700mg,1.64mmol,1当量)和HCl/EtOAc(4M,7.00mL,17.06当量)的混合物在25℃处搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物在25℃处用EtOAc(3mL)研磨10分钟,得到呈黄色固体的4-[(1S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶(550mg,1.5mmol,91.4%产率,98.9%纯度,HCl)。

[5344] MS(ESI)m/z:327.8[M+3]$^{+}$(^{80}Br)。

[5345] 步骤B.2-[4-[(1S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[5346] 向4-[(1S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶(550mg,1.52mmol,1当量,HCl)和2-溴乙酸乙酯(227.90mg,1.36mmol,150.93μL,0.9当量)在CH_3CN(6mL)的溶液中添加K_2CO_3(628.67mg,4.55mmol,3当量)。将混合物在60℃处搅拌1小时。将混合物过滤,得到滤液,将该滤液在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%甲醇/二氯甲烷)纯化,得到呈黄色油状物的2-[4-[(1S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(480mg,1.2mmol,76.3%产率,99.5%纯度)。

[5347] MS(ESI)m/z:414.0[M+3]$^{+}$(^{80}Br)。

[5348] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.17-7.12(m,1H),7.12-7.06(m,1H),6.98(d,J＝8.0Hz,1H),4.10-4.04(m,2H),4.04-3.92(m,2H),3.14(s,2H),2.84(d,J＝11.2Hz,2H),2.22(s,3H),2.14-2.03(m,2H),1.90-1.80(m,1H),1.60-1.46(m,4H),1.34-1.20(m,1H),1.18(t,J＝7.2Hz,4H),0.88(d,J＝6.4Hz,3H)

[5349] 步骤C.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3S)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5350] 将2-[4-[(1S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(400mg,970.03μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(594.19mg,970.03μmol,1当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(70.64mg,97.00μmol,0.1当量)和KF(169.07mg,2.91mmol,68.17μL,3当量)溶于微波管中的二噁烷(4mL)和H_2O(0.4mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3S)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(530mg,595.7μmol,61.4%产率,91.9%纯度)。

[5351] MS(ESI)m/z:818.7$[M+H]^+$

[5352] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.85(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.50-7.39(m,3H),7.38-7.31(m,2H),7.13-7.06(m,1H),6.96-6.89(m,2H),6.57(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.08-4.03(m,2H),4.02-3.92(m,2H),3.87(t,J=5.6Hz,2H),3.13(s,2H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.83(d,J=10.0Hz,2H),2.06(t,J=10.4Hz,2H),1.86(s,3H),1.84-1.75(m,1H),1.60-1.44(m,4H),1.34-1.20(m,2H),1.18-1.14(m,4H),1.03-0.98(m,9H),0.88-0.82(m,3H)

[5353] 步骤D.2-[4-[(1S)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[5354] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3S)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(530mg,647.90μmol,1当量)在THF(4mL)的溶液中添加LiOH(1M,1.94mL,3当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩以去除THF,用HCl(1M)处理至pH=6,并过滤,得到呈黄色固体的2-[4-[(1S)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(500mg,粗品)。

[5355] MS(ESI)m/z:790.3$[M+H]^+$

[5356] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5357] 向2-[4-[(1S)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(150mg,189.88μmol,1当量)和HATU(86.64mg,227.85μmol,1.2当量)在DMF(1.5mL)的溶液中添加DIEA(73.62mg,569.64μmol,99.22μL,3当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(68.66mg,265.83μmol,1.4当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将混合物添加到H_2O(5mL)中并过滤,得到滤饼,将该滤饼在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶

基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,95.0μmol,50.1%产率,97.9%纯度)。

[5358] MS(ESI)m/z:1030.6[M+H]$^+$

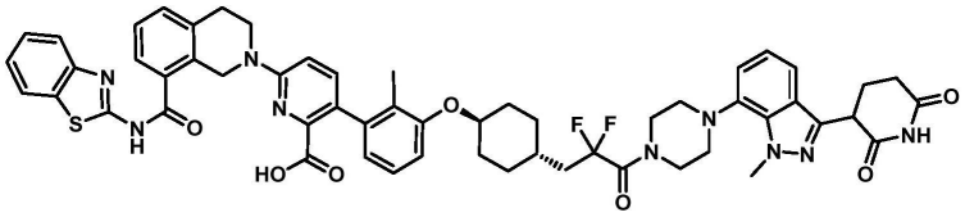
[5359] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[5360] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,97.06μmol,1当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加TFA(770.00mg,6.75mmol,0.5mL,69.57当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩以去除DCM。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(33.4mg,31.4μmol,32.4%产率,96.1%纯度)。

[5361] MS(ESI)m/z:974.5[M+H]$^+$

[5362] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.01-12.69(m,1H),10.89(s,1H),8.07-7.97(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.69-7.58(m,2H),7.50-7.41(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.17(d,J=8.8Hz,1H),7.13-7.07(m,1H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.91(d,J=8.4Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.36-4.30(m,1H),4.06-3.97(m,2H),3.93(s,5H),3.11-2.92(m,4H),2.69-2.60(m,2H),2.40-2.27(m,2H),2.25 -2.04(m,2H),1.90(s,5H),1.78-1.21(m,8H),0.93(d,J=6.4Hz,3H)

[5363] 实施例145.化合物171a的制备

[5364] 

[5365] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5366] 步骤A.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-丙酸的制备程序

[5367] 将3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-丙酸乙酯(800mg,1.97mmol,1当量)、LiOH·H_2O(248.51mg,5.92mmol,3当量)在THF(6mL)和H_2O(2mL)中的混合物在40℃处搅拌16小时。将反应混合物用H_2O(2mL)稀释并浓缩为浑浊液体。然后用1N HCl(0.5mL)将浑浊液体的pH调节至3,并且将残余物用DCM(10mL)萃取,将合并的有机层过滤并浓缩。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈黄色油状物的化合物3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-丙酸(800mg,粗品)。

[5368] 步骤B.3-(7-(4-(3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2,2-二氟丙酰

基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[5369] 将3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2,2-二氟-丙酸(100mg,265.10μmol,1当量)、HATU(251.99mg,662.74μmol,2.5当量)和DIEA(102.79mg,795.29μmol,138.53uL,3当量)在DMF(1mL)中的混合物在40℃处搅拌0.25小时。然后将3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(104.15mg,318.12μmol,1.2当量)添加到混合物中,并且将混合物在40℃处搅拌15.75小时。将反应混合物用H_2O(4mL×3)稀释并用乙酸乙酯(8mL×3)萃取。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将混合物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～70%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的3-(7-(4-(3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2,2-二氟丙酰基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(125mg,182.1μmol,68.7%产率)。

[5370] MS(ESI)m/z:686.2$[M+H]^+$.

[5371] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5372] 将3-(7-(4-(3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2,2-二氟丙酰基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(125mg,182.06μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(133.82mg,218.47μmol,1.2当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1^+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(26.52mg,36.41μmol,0.2当量)和KF(1.5M,182.06μL,1.5当量)在二噁烷(1.5mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波下在100℃处搅拌1小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将混合物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～70%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(170mg,155.6μmol,85.5%产率)。

[5373] MS(ESI)m/z:1092.4$[M+H]^+$.

[5374] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

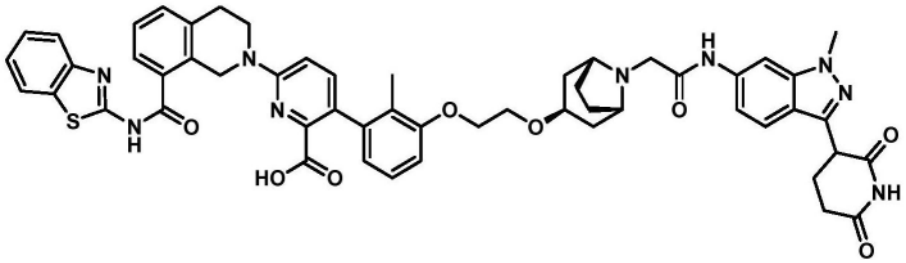
[5375] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(170mg,155.64μmol,1当量)在DCM(0.8mL)和TFA(0.8mL)中的溶液在40℃处搅拌4小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(34.9mg,32.4μmol,20.8%产率,96.1%纯度)。

[5376] MS(ESI)m/z:1036.3$[M+H]^+$.

[5377] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝13.25-12.24(m,2H),10.88(s,1H),8.03(d,J＝8.0Hz,1H),7.79(d,J＝8.0Hz,1H),7.62(d,J＝7.2Hz,1H),7.49-7.43(m,4H),7.39-7.33(m,2H),7.09-7.01(m,3H),6.97-6.91(m,2H),6.62(d,J＝7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.35(dd,J＝4.8,9.6Hz,1H),4.28(s,3H),4.25-4.13(m,2H),3.93-3.90(m,2H),3.64-3.49(m,1H),3.29-3.09(m,4H),3.04-3.01(m,2H),2.90-2.71(m,2H),2.68-2.62(m,2H),2.36-2.31(m,1H),2.21-2.06(m,5H),1.92-1.85(m,5H),1.74-1.65(m,1H),1.45-1.34(m,2H),1.31-1.23(m,2H)

[5378] ^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝-95.763ppm。

[5379] 实施例146.化合物174a的制备

[5380] 

[5381] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5382] 步骤A.(1R,5S)-3-(2-乙氧基-2-氧代-乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备程序

[5383] 将(1R,3r,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(2.0g,8.80mmol,1.0当量)、乙酸铑(II)二聚体(194.45mg,439.95μmol,0.05当量)在DCM(30mL)、2-重氮乙酸乙酯(1.71g,14.96mmol,1.57mL,1.7当量)中的混合物在N_2下在20℃处搅拌2小时,然后用另外的2-重氮乙酸乙酯(1.51g,13.20mmol,1.38mL,1.5当量)处理。将混合物在N_2下在20℃处再搅拌2小时,并且向混合物中添加2-重氮乙酸乙酯(501.99mg,4.40mmol,460.54μL,0.5当量)。将混合物在N_2下在20℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下过滤,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～15%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的(1R,5S)-3-(2-乙氧基-2-氧代-乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(2.46g,7.85mmol,89.18%产率)。

[5384] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝4.12-4.06(m,4H),3.99(s,2H),3.63(s,1H),2.03(d,J＝6.4Hz,2H),1.88-1.78(m,5H),1.39(s,8H),1.24-1.14(m,5H)

[5385] 步骤B.(1R,5S)-3-(2-羟基乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备程序

[5386] 向(1R,5S)-3-(2-乙氧基-2-氧代-乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(800mg,2.55mmol,1.0当量)在THF(8mL)中的溶液用N_2吹扫,并在0℃处分批添加$LiAlH_4$(96.89mg,2.55mmol,1.0当量)。将混合物在N_2下在0℃处搅拌2小时。将反应混合物用Na_2SO_4·$10H_2O$淬灭并缓慢温热至20℃。将混合物过滤,并且将滤饼用DCM(8mL)洗涤。然后将有机层在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的(1R,5S)-3-(2-羟基乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(553mg,粗品)。

[5387] 步骤C.(1R,5S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备程序

[5388] 向(1R,5S)-3-(2-羟基乙氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.40g,5.16mmol,1.0当量)和3-溴-2-甲基-苯酚(1.93g,10.32mmol,2.0当量)在甲苯(20mL)的溶液中添加2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(1.87g,7.74mmol,1.5当量)。将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈淡黄色油状物的化合物(1R,5S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.80g,3.9mmol,76.2%产率,96.2%纯度)。

[5389] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.18-7.15(m,1H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),7.00(d,J=8.0Hz,1H),4.14-4.09(m,2H),3.99(s,2H),3.71-3.67(m,3H),2.24(s,3H),2.04-1.98(m,2H),1.86-1.73(m,6H),1.39(s,9H)

[5390] 步骤D.2-[(1R,5S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]乙酸乙酯的制备程序

[5391] 向(1R,5S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.80g,4.09mmol,1.0当量)的溶液中添加HCl/EtOAc(15mL)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的(1R,5S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(1.19g,粗品,HCl)。

[5392] MS(ESI)m/z:342.0$[M+H]^+$.

[5393] 步骤E.2-[(1R,5S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]乙酸乙酯的制备程序

[5394] 向(1R,5S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(1.19g,3.16mmol,1.0当量HCl)和2-溴乙酸乙酯(474.78mg,2.84mmol,314.43μL,0.9当量)在CH_3CN(20mL)的溶液中添加K_2CO_3(2.18g,15.79mmol,5.0当量)。将混合物在60℃处搅拌2小时。将反应混合物通过在10℃处添加H_2O(30mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯(30mL)稀释并用乙酸乙酯(25mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为30%～60%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的2-[(1R,5S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]乙酸乙酯(912mg,2.1mmol,67.0%产率,98.9%纯度)。

[5395] MS(ESI)m/z:428.0$[M+H]^+$.

[5396] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[(1R,5S)-8-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5397] 将2-[(1R,5S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]乙酸乙酯(250mg,606.33μmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(408.54mg,666.96μmol,1.1当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(44.16mg,60.63μmol,0.1当量)和K_3PO_4(386.11mg,1.82mmol,3.0当量)溶于微波管中的H_2O(1mL)和二噁烷(10mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热2小时。

将反应混合物在减压下过滤,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～5%乙酸乙酯/甲醇)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[(1R,5S)-8-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(212.5mg,201.7μmol,33.2%产率,77.6%纯度)。

[5398] MS(ESI)m/z:832.5$[M+H]^+$.

[5399] 步骤G.2-[(1R,5S)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]乙酸的制备程序

[5400] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[(1R,5S)-8-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.4g,1.68mmol,1.0当量)在MeOH(10mL)和H_2O(5mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(353.05mg,8.41mmol,5.0当量)。将反应混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物用H_2O(5ml)处理并用1M HCl调节至pH=4～5。然后将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。获得呈黄色固体的化合物2-[(1R,5S)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]乙酸(767mg,粗品)。

[5401] MS(ESI)m/z:804.2$[M+H]^+$.

[5402] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[(1R,5S)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5403] 向2-[(1R,5S)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]乙酸(120mg,149.26μmol,1.0当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(46.26mg,179.11μmol,1.2当量)在吡啶(2mL)的溶液中添加EDCI(42.92mg,223.89μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物添加到H_2O(5mL)中。将混合物在25℃处用水(5mL)研磨30分钟并过滤,得到呈棕色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[(1R,5S)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(137mg,112.9μmol,75.6%产率,86.4%纯度)。

[5404] MS(ESI)m/z:1044.9$[M+H]^+$

[5405] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

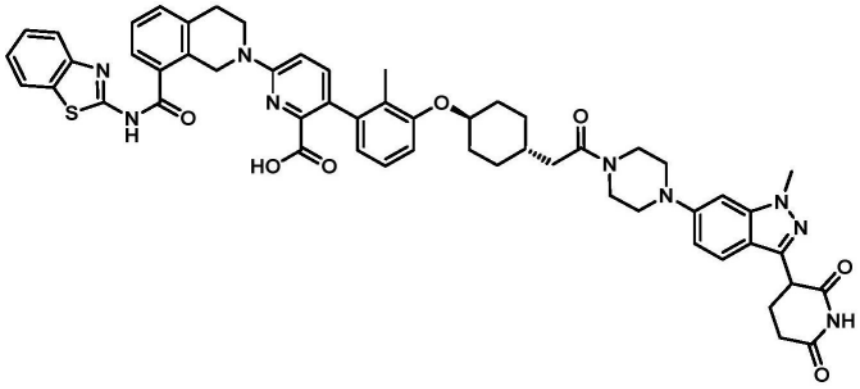
[5406] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[(1R,5S)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯

(137mg,131.20μmol,1.0当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)的溶液中,将混合物在25℃处搅拌16小时。将混合物浓缩以去除DCM。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(32.8mg,32.2μmol,24.5%产率,96.9%纯度)。

[5407] MS(ESI)m/z:988.6$[M+H]^+$

[5408] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.86(s,1H),9.92(s,1H),8.16(s,1H),8.05-7.98(m,2H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.60(m,2H),7.47-7.41(m,3H),7.38-7.31(m,2H),7.24(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),6.96-6.88(m,2H),6.65(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.32(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.08(s,2H),3.93-3.89(m,5H),3.69(d,J=4.4Hz,2H),3.62(s,2H),3.08(s,2H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.70-2.60(m,2H),2.35-2.30(m,1H),2.20-2.10(m,1H),2.07-1.99(m,5H),1.91(s,3H),1.83(d,J=14.0Hz,4H)。

[5409] 实施例147.化合物176a的制备

[5410] 

[5411] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5412] 步骤A.2-(4-羟基环己基)乙酸甲酯的制备程序

[5413] 向2-(4-羟基环己基)乙酸(2g,12.64mmol,1.0当量)在MeOH(20mL)的溶液中添加H_2SO_4(124.00mg,1.26mmol,67.39μL,0.1当量)。将混合物在N_2气氛下在70℃处搅拌3小时。将反应物用水(20mL)稀释并用DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。其不经进一步纯化即用于下一步骤,得到呈白色油状物的2-(4-羟基环己基)乙酸甲酯(2g,11.6mmol,91.8%产率)。

[5414] 步骤B.2-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙酸甲酯的制备程序

[5415] 向2-(4-羟基环己基)乙酸甲酯(2g,11.61mmol,1.0当量)在甲苯(20mL)的溶液中添加2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(4.20g,17.42mmol,1.5当量)和3-溴-2-甲基苯酚(2.61g,13.94mmol,1.2当量)。将混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在120℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~15%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色油状物的2-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙酸甲酯(3.8g,10.9mmol,94.0%产率,98.0%纯度)。

[5416] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.08-7.03(m,1H),6.89(t,J=8.0Hz,1H),6.75-6.66

(m,1H),4.47(s,1H),3.61(s,3H),2.28-2.15(m,5H),2.09-1.93(m,2H),1.83-1.77(m,1H),1.51(d,J＝13.2Hz,4H),1.44-1.32(m,2H)

[5417] 步骤C.2-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙酸甲酯的制备程序

[5418] 将2-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙酸甲酯残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色油状物的2-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙酸甲酯(200mg,586.10μmol,11.11%产率)。

[5419] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ＝7.06(d,J＝8.0Hz,1H),6.89(t,J＝8.0Hz,1H),6.72(d,J＝8.0Hz,1H),4.02(tt,J＝4.4,10.6Hz,1H),3.61(s,3H),2.22(s,3H),2.17(d,J＝6.4Hz,2H),2.11-2.01(m,2H),1.82-1.77(m,2H),1.54(s,1H),1.48-1.37(m,2H),1.10-0.99(m,2H)

[5420] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5421] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(195.82mg,319.69μmol,1.0当量)在二噁烷(2mL)的溶液中添加Ad2nBuP Pd G_3(23.28mg,31.97μmol,0.1当量)、KF(1.5M,639.38μL,3.0当量)和2-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙酸甲酯(120mg,351.66μmol,1.1当量)。将混合物在100℃处搅拌1小时。将反应物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(200mg,267.7μmol,83.7%产率)。

[5422] MS(ESI)m/z:747.8$[M+H]^+$.

[5423] 步骤E.2-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)乙酸的制备程序

[5424] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(190mg,254.38μmol,1.0当量)在THF(2mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(32.02mg,763.14μmol,3.0当量)和H_2O(0.5mL)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物用柠檬酸酸化至pH＝5-6,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。提供呈黄色固体的2-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)乙酸(150mg,204.67μmol,80.46%产率)。其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[5425] MS(ESI)m/z:733.4$[M+H]^+$.

[5426] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5427] 向2-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)乙酸(40mg,54.58μmol,

1.0当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(62.26mg,163.74μmol,3.0当量)、DIEA(10.58mg,81.87μmol,14.26μL,1.5当量)和3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(19.65mg,60.04μmol,1.1当量)。将混合物在50℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0/1)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(55mg,52.8μmol,96.7%产率)。

[5428] MS(ESI)m/z:1043.5$[M+H]^+$.

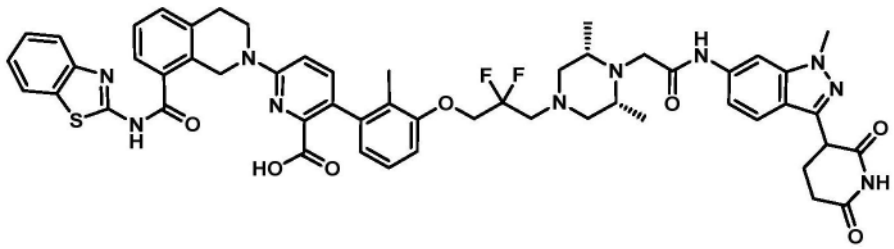
[5429] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5430] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(70mg,67.16μmol,1.0当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(7.66mg,67.16μmol,4.97μL,1.0当量)。将混合物在40℃处搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(25.0mg,24.8μmol,36.9%产率,97.7%纯度)。

[5431] MS(ESI)m/z:986.4$[M+H]^+$.

[5432] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.92-12.81(m,1H),12.76-12.31(m,1H),10.86(s,1H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),7.80(d,J=8.0Hz,1H),7.69-7.59(m,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),7.50-7.43(m,3H),7.41-7.33(m,2H),7.12-7.04(m,1H),6.99-6.88(m,4H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.27(dd,J=5.2,9.2Hz,1H),4.24-4.15(m,1H),3.92(s,2H),3.90(s,3H),3.65(s,4H),3.24(d,J=4.0Hz,2H),3.19(d,J=1.6Hz,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.61(t,J=6.0Hz,2H),2.40-2.22(m,4H),2.16(dd,J=5.6,12.7Hz,1H),2.12-2.05(m,2H),1.88(s,3H),1.82(d,J=13.2Hz,2H),1.44-1.34(m,2H),1.22-1.12(m,2H)

[5433] 实施例148.化合物177a的制备

[5434] 

[5435] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-

[5436] [(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5437] 步骤A.3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙-1-醇的制备程序

[5438] 在N_2下,在0℃处,向2,2-二氟丙烷-1,3-二醇(12.0g,107.07mmol,1.0当量)在THF(120mL)的溶液中分批添加NaH(4.71g,117.78mmol,60%纯度,1.1当量)。将反应混合物脱

气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将叔丁基-氯-二苯基-硅烷(32.37g,117.78mmol,30.25mL,1.1当量)添加到混合物中,然后将混合物在N_2下在25℃处搅拌15小时。将反应混合物通过在0℃处添加NH_4Cl(200mL)来淬灭,并用乙酸乙酯(300mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~15%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙-1-醇(42.0g,粗品)。

[5439] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.68(d,J=6.4Hz,4H),7.50-7.38(m,6H),4.00-3.86(m,4H),1.88-1.76(m,1H),1.08(s,9H)。

[5440] 步骤B.[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷的制备程序

[5441] 将3-溴-2-甲基-苯酚(10.0g,53.47mmol,1.0当量)、3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-丙-1-醇(22.49g,64.16mmol,1.2当量)、2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(15.49g,64.16mmol,1.2当量)在甲苯(200mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在120℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(19.0g,36.5mmol,68.4%产率)。

[5442] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.57(d,J=7.2Hz,4H),7.50-7.45(m,2H),7.42-7.37(m,4H),7.25(d,J=7.2Hz,1H),7.15-7.08(m,2H),4.44(t,J=12.0Hz,2H),4.02(t,J=12.8Hz,2H),2.11(s,3H),0.97(s,9H)。

[5443] 步骤C.3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙-1-醇的制备程序

[5444] 将[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(19.0g,36.57mmol,1.0当量)和TBAF(1M,73.15mL,2.0当量)在THF(150mL)中的混合物,然后将混合物在25℃处搅拌3小时。将反应混合物通过在25℃处添加H_2O(200mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯(200mL)稀释并用乙酸乙酯(200mL×1)萃取。将合并的有机层用H_2O(200mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~12%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈淡黄色油状物的3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙-1-醇(7.2g,25.6mmol,70.0%产率)。

[5445] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.23(d,J=8.0Hz,1H),7.13(t,J=8.0Hz,1H),7.08-7.04(m,1H),5.67(t,J=6.4Hz,1H),4.33(t,J=12.8Hz,2H),3.79(dt,J=6.0,13.6Hz,2H),3.17(s,1H),2.25(s,3H)。

[5446] 步骤D.3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙醛的制备程序

[5447] 在-70℃处,向$(COCl)_2$(4.52g,35.58mmol,3.11mL,2.0当量)在DCM(100mL)的溶液中添加DMSO(5.56g,71.15mmol,5.56mL,4.0当量)的DCM(20mL)溶液。将溶液搅拌1小时。将3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙-1-醇)(5.0g,17.79mmol,1.0当量)的DCM(20mL)溶液添加到混合物中并搅拌1小时。将TEA(10.80g,106.73mmol,14.85mL,6.0当量)的DCM(10mL)溶液添加到混合物中并在-70℃处搅拌2小时。将反应混合物通过在0℃处添加H_2O(100mL)来淬灭,然后用DCM(200mL)稀释并用DCM(100mL×2)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙醛(5.0g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[5448] 步骤E.2-[(2R,6S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯的制备程序

[5449] 向3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙醛(5.0g,17.92mmol,粗纯度,1.0当量)、2-[(2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-基]乙酸乙酯(5.09g,21.50mmol,1.2当量,HCl)、4A MS(2.0g)在DCM(150mL)的溶液中。将混合物在25℃处搅拌1小时,添加三乙酰氧基硼氢化钠(15.19g,71.66mmol,4.0当量)。将混合物在25℃处搅拌19小时。将反应混合物通过在25℃处添加水(200mL)来淬灭,然后用DCM(100mL)稀释并用DCM 200mL(200mL×1)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈淡棕色油状物的2-[(2R,6S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯(0.9g,1.8mmol,10.3%产率,95%纯度)。

[5450] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.22(d,J=7.6Hz,1H),7.03(t,J=8.0Hz,1H),6.82(d,J=8.0Hz,1H),4.25(t,J=11.6Hz,2H),4.16(q,J=7.2Hz,2H),3.54(s,2H),2.97(s,2H),2.85(t,J=13.6Hz,2H),2.74(d,J=10.8Hz,2H),2.33(s,3H),2.16(t,J=10.8Hz,2H),1.27(t,J=7.2Hz,3H),1.04(d,J=6.4Hz,6H)

[5451] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5452] 将2-[(2R,6S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯(900mg,1.94mmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.25g,2.04mmol,1.05当量)、K_3PO_4(1.24g,5.83mmol,3.0当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(282.91mg,388.47μmol,0.2当量)溶于微波管中的二噁烷(8mL)和H_2O(0.5mL)。将密封管在微波下在100℃处加热2小时。将粗反应混合物真空浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～45%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.1g,1.2mmol,63.3%产率,97.1%纯度)。

[5453] MS(ESI)m/z:869.4$[M+H]^+$。

[5454] 步骤G.2-[(2R,6S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸的制备程序

[5455] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.0g,1.15mmol,1.0当量)在H_2O(1mL)和MeOH(5mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(241.44mg,5.75mmol,5.0当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除MeOH。将残余物用H_2O(5mL)稀释并用柠檬酸调节pH=4,用DCM(100mL×2)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-[(2R,6S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-

2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(870mg,1.0mmol,89.9%产率)。

[5456] MS(ESI)m/z:841.4[M+H]$^+$.

[5457] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5458] 向2-[(2R,6S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(130mg,154.58μmol,1.0当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(51.90mg,200.96μmol,1.3当量)在DMF(2mL)的溶液中添加HATU(88.17mg,231.87μmol,1.5当量)和DIEA(99.89mg,772.91μmol,134.62μL,5.0当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将混合物添加到H_2O(5.0ml)中并过滤,得到呈棕色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(166mg,153.5μmol,99.3%产率)。

[5459] MS(ESI)m/z:1081.7[M+H]$^+$.

[5460] 步骤I.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

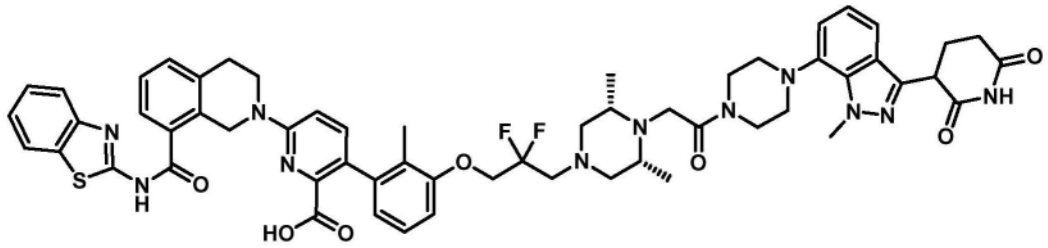
[5461] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(166mg,153.53μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)的溶液中。将混合物在25℃处搅拌16小时。将混合物浓缩以去除DCM。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(53.6mg,48.9μmol,31.8%产率,93.5%纯度)。

[5462] MS(ESI)m/z:513.4[M/2+H]$^+$.

[5463] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.94-12.12(m,1H),10.88(s,1H),9.77(s,1H),8.14(s,1H),8.02(d,2H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.63(t,J=8.0Hz,2H),7.54-7.47(m,3H),7.37-7.34(m,2H),7.21(d,J=1.2,8.8Hz,1H),7.16-7.11(m,1H),7.00(t,J=8.4Hz,2H),6.72(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.35-4.32(m,3H),3.92-3.90(m,5H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),3.00-2.91(m,3H),2.83-2.71(m,4H),2.70-2.61(m,2H),2.38-2.32(m,1H),2.20-2.14(m,3H),1.93(s,3H),0.95(d,J=6.0Hz,6H)

[5464] ^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=106.40

[5465] 实施例149.化合物179a的制备

[5466] 

[5467] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5468] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5469] 向2-[(2R,6S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(120mg,142.69μmol,1.0当量)和3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(51.39mg,156.96μmol,1.1当量)在DMF(2mL)的溶液中添加HATU(81.38mg,214.04μmol,1.5当量)和DIEA(92.21mg,713.46μmol,124.27μL,5.0当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将混合物添加到H_2O(5.0ml)中并过滤,得到呈棕色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(145mg,126.0μmol,88.3%产率)。

[5470] MS(ESI)m/z:1150.7$[M+H]^+$.

[5471] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[5472] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(145mg,126.05μmol,1.0当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)的溶液中。将混合物在25℃处搅拌16小时。将混合物浓缩以去除DCM。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(49.2mg,43.4μmol,34.4%产率,96.6%纯度)。

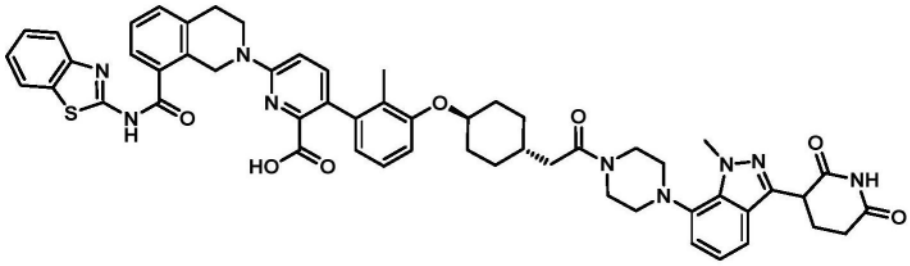
[5473] MS(ESI)m/z:548.0$[M/2+H]^+$.

[5474] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.89(d,J=9.6Hz,1H),10.88(s,1H),8.13(s,1H),

8.03(d,J＝7.6Hz,1H),7.78(d,J＝8.0Hz,1H),7.62(d,J＝7.6Hz,1H),7.49-7.31(m,6H),7.17-7.10(m,1H),7.05-6.95(m,4H),6.71(d,J＝8.0Hz,1H),4.98(s,2H),4.38-4.29(m,3H),4.26(s,3H),3.92(t,J＝5.6Hz,2H),3.10(s,4H),3.03(t,J＝5.6Hz,4H),2.86(t,J＝13.6Hz,4H),2.75-2.57(m,7H),2.33(s,2H),2.16(dd,J＝5.2,12.8Hz,1H),2.07(s,2H),1.92(s,3H),0.92(d,J＝4.8Hz,6H)。

[5475] ^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝106.40。

[5476] 实施例150.化合物182a的制备

[5477] 

[5478] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5479] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5480] 向2-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)乙酸(30mg,40.93μmol,1.0当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加EDCI(10.20mg,53.21μmol,1.3当量)和3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(13.40mg,40.93μmol,1.0当量)。将混合物在60℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝0/1)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(30mg,28.8μmol,70.3%产率)。

[5481] MS(ESI)m/z:1042.5$[M+H]^+$.

[5482] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

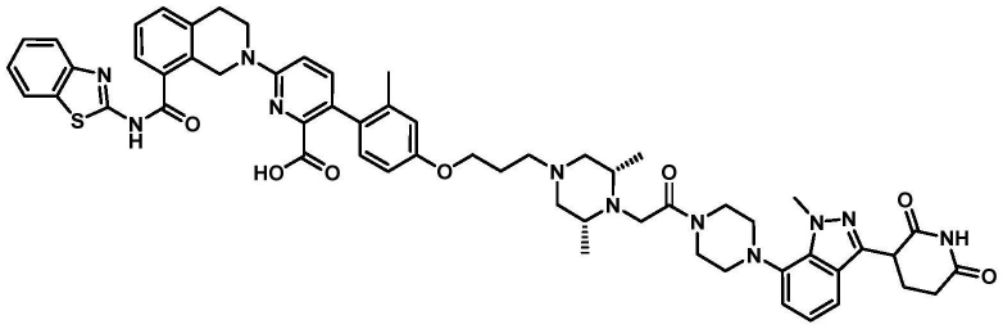
[5483] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(50mg,47.97μmol,1.0当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(5.47mg,47.97μmol,3.55μL,1.0当量)。将混合物在40℃处搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙

基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(16.7mg,15.8μmol,33.0%产率,93.5%纯度)。

[5484] MS(ESI)m/z:986.5[M+H]$^+$.

[5485] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.10-12.26(m,2H),10.89(s,1H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),7.84-7.75(m,1H),7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.52-7.41(m,4H),7.40-7.32(m,2H),7.12-7.00(m,3H),6.95(dd,J=8.4,14.8Hz,2H),6.62(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.35(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.27(s,3H),4.20(t,J=9.2Hz,1H),3.92(s,2H),3.29-3.14(m,4H),3.04(d,J=5.2Hz,2H),2.94-2.72(m,2H),2.71-2.52(m,6H),2.32(d,J=4.4Hz,2H),2.17(dd,J=5.6,13.2Hz,1H),2.12-2.03(m,2H),1.88(s,3H),1.83(d,J=12.0Hz,2H),1.45-1.33(m,2H),1.22-1.11(m,2H)

[5486] 实施例151.化合物183a的制备

[5487] 

[5488] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(3S,5R)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5489] 步骤A.(3R,5S)-4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[5490] 将2-溴乙酸甲酯(9.35g,56.00mmol,6.19mL,1.5当量)、(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(8g,37.33mmol,1当量)和K_2CO_3(15.48g,111.99mmol,3当量)在CH_3CN(100mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在60℃处搅拌3小时。将反应混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(120mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(120mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~25%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油的(3R,5S)-4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10g,33.2mmol,89.1%产率)。

[5491] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.10-4.05(m,2H),3.67(s,2H),3.50(s,2H),2.78-2.69(m,2H),2.49-2.32(m,2H),1.39(s,9H),1.20-1.16(m,3H),0.97(d,J=6.4Hz,6H)

[5492] 步骤B.2-((2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸甲酯的制备程序

[5493] 将(3R,5S)-4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10g,33.29mmol,1当量)和HCl/1,4-二噁烷(4M,83.22mL,10当量)在DCM(80mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-((2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸甲酯(12.25g,粗品,HCl)。

[5494] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=4.44(s,2H),4.36(q,J=7.2Hz,2H),4.29-4.21(m,2H),3.74-3.67(m,2H),3.58-3.50(m,2H),1.49(d,J=6.4Hz,6H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)

[5495] 步骤C.1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯的制备程序

[5496] 将4-溴-3-甲基苯酚(3g,16.04mmol,1当量)、1,3-二溴丙烷(16.19g,80.20mmol,8.18mL,5当量)和K_2CO_3(6.65g,48.12mmol,3当量)在CH_3CN(30mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在70℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的化合物1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(2.5g,8.1mmol,50.6%产率)。

[5497] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.44(d,J=8.8Hz,1H),6.98(d,J=2.8Hz,1H),6.74(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),4.08-4.02(m,2H),3.65(t,J=6.4Hz,2H),2.30(s,3H),2.26-2.19(m,2H)

[5498] 步骤D.2-((2R,6S)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[5499] 将1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(2.34g,7.60mmol,1.2当量)、2-((2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸甲酯(1.5g,6.34mmol,1当量,HCl)和DIEA(4.09g,31.68mmol,5.52mL,5当量)在DMF(40mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在60℃处搅拌16小时。将反应混合物用水(100mL)稀释并用DCM(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×6)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～7% DCM/MeOH)纯化,得到呈橙色油状物的化合物2-((2R,6S)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸乙酯(1.3g,3.0mmol,48.0%产率)。

[5500] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.37(d,J=8.8Hz,1H),6.86(d,J=3.0Hz,1H),6.66(dd,J=8.8,3.2Hz,1H),4.16(q,J=7.2Hz,2H),3.98(t,J=6.0Hz,2H),3.55(s,2H),3.04-2.98(m,2H),2.86-2.84(m,1H),2.82(s,1H),2.54-2.46(m,2H),2.33(s,3H),2.00-1.92(m,2H),1.92-1.85(m,2H),1.27(t,J=7.2Hz,3H),1.08(d,J=6.4Hz,6H)

[5501] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5502] 将2-((2R,6S)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸乙酯(400mg,935.95μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(687.97mg,1.12mmol,1.2当量)、Ad2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(68.16mg,93.59μmol,0.1当量)和KF(1.5M,1.87mL,3当量)溶于微波管中的1,4-二噁烷(11mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热60分钟。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC(含0.1% HCOOH)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(410mg,477.4μmol,51.0%产率,97.0%纯度)。

[5503] MS(ESI)m/z:833.4$[M+H]^+$

[5504] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.12-12.55(m,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.48-7.41(m,3H),7.39-7.31(m,2H),6.92(d,J=8.8Hz,1H),6.85(d,J=8.4Hz,1H),6.81(s,1H),6.75-6.69(m,1H),4.96(s,2H),4.06(q,J=7.2Hz,2H),3.98(t,J=6.0Hz,2H),3.86(t,J=6.0Hz,2H),3.45(s,2H),3.03(t,J=

5.6Hz,2H),2.87-2.80(m,2H),2.72(d,J＝10.4Hz,2H),2.34(t,J＝6.8Hz,2H),2.00(s,3H),1.87 -1.78(m,2H),1.66(t,J＝10.4Hz,2H),1.17(t,J＝7.2Hz,3H),1.03(s,9H),0.95(d,J＝6.4Hz,6H)

[5505] 步骤F.2-((2R,6S)-4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸的制备程序

[5506] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(400mg,480.17μmol,1当量)和LiOH·H_2O(100.75mg,2.40mmol,5当量)在THF(4mL)和H_2O(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在40℃处搅拌7小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到黄色固体状的2-((2R,6S)-4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸(400mg,粗品)。

[5507] MS(ESI)m/z:805.7$[M+H]^+$

[5508] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(3S,5R)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5509] 向2-((2R,6S)-4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸(80mg,99.38μmol,1当量)、3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.04mg,119.26μmol,1.2当量)在DMF(1mL)的溶液中添加DIEA(51.38mg,397.52μmol,69.24μL,4当量)和HATU(56.68mg,149.07μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在25℃处用水(2mL)淬灭并在水中沉淀,得到呈白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(3S,5R)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(180mg,粗品)。

[5510] MS(ESI)m/z:1114.9$[M+H]^+$

[5511] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(3S,5R)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

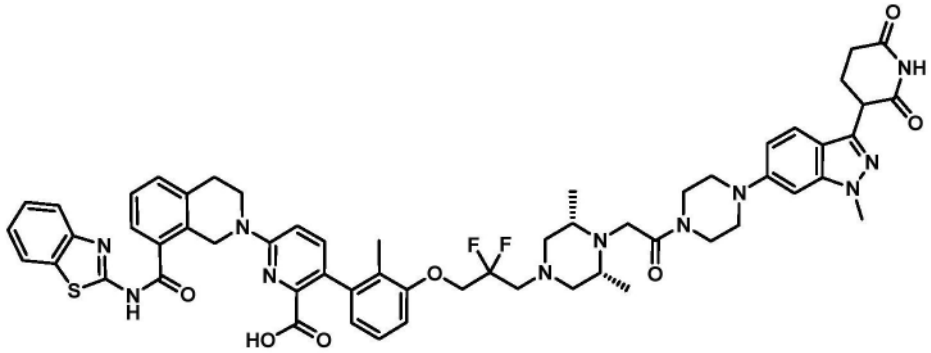
[5512] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(3S,5R)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(180mg,161.53μmol,1当量)在DCM(2mL)的溶液中添加TFA(18.42mg,161.53μmol,11.96μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(3S,5R)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲

酸。

[5513] MS(ESI)m/z:1058.8[M+H]$^+$.

[5514] ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝13.22-12.27(m,2H),10.90(s,1H),8.13(s,1H),8.03(d,J＝7.6Hz,1H),7.79(d,J＝7.6Hz,1H),7.62(d,J＝8.0Hz,1H),7.49-7.42(m,4H),7.40-7.32(m,2H),7.06-7.02(m,2H),6.94(dd,J＝8.8,10.8Hz,2H),6.79(d,J＝2.0Hz,1H),6.72(dd,J＝2.4,8.4Hz,1H),4.97(s,2H),4.35(dd,J＝5.2,9.6Hz,1H),4.27(s,3H),4.03-3.99(m,2H),3.91(t,J＝6.0Hz,2H),3.78-3.57(m,2H),3.29-3.15(m,8H),3.02(t,J＝5.2Hz,4H),2.71-2.60(m,4H),2.37-2.30(m,2H),2.19-2.13(m,2H),2.09-1.84(m,7H),1.02(s,6H)。

[5515] 实施例152.化合物185a的制备

[5516] 

[5517] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5518] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5519] 向2-[(2R,6S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(100mg,118.91μmol,1.0当量)和3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(58.39mg,178.36μmol,1.5当量)在DMF(3mL)的溶液中添加HATU(54.26mg,142.69μmol,1.2当量)和DIEA(46.10mg,356.73μmol,62.14μL,3.0当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物添加到H_2O(5mL)中。将混合物在25℃处用水(5mL)研磨30分钟并过滤,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(135mg,117.4μmol,98.7%产率)。

[5520] MS(ESI)m/z:1150.6[M+H]$^+$.

[5521] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的

制备程序

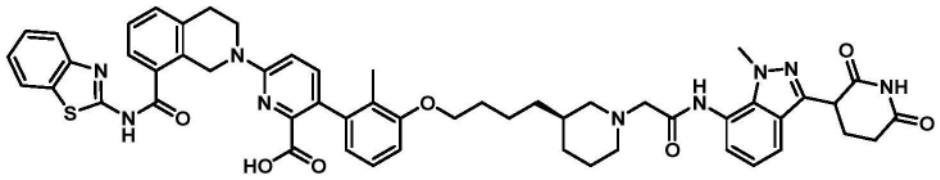
[5522] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(135mg,117.36μmol,1.0当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将混合物浓缩以去除DCM。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(68.0mg,59.6μmol,50.8%产率,95.8%纯度)。

[5523] MS(ESI)m/z:1094.4[M+H]$^+$.

[5524] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.90-12.43(m,2H),10.85(s,1H),8.13(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),7.50-7.43(m,3H),7.41-7.302(m,2H),7.18-7.13(m,1H),7.04-6.85(m,4H),6.71(d,J=7.6Hz,1H),4.99(s,2H),4.41-4.22(m,3H),3.97-3.85(m,5H),3.68-3.50(m,6H),3.22(d,J=2.4Hz,4H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.93-2.80(m,2H),2.68-2.50(m,6H),2.37-2.10(m,3H),2.09-1.98(m,1H),1.92(s,3H),1.17-0.78(m,6H)

[5525] ^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=106.40。

[5526] 实施例153.化合物186a的制备

[5527] 

[5528] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5529] 步骤A.(3R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[5530] 将(3R)-3-(4-羟丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.3g,5.05mmol,1当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(755.79mg,4.04mmol,0.8当量)和2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(1.46g,6.06mmol,1.2当量)在甲苯(30mL)中的混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为10%乙酸乙酯/石油醚)纯化。然后将残余物通过SFC进一步分离,得到呈黄色油状物的(3R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.1g,2.5mmol,50.7%产率,99.3%纯度)。

[5531] MS(ESI)m/z:328.0[M-100+H]$^+$.

[5532] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.17-7.13(m,1H),7.12-7.06(m,1H),6.97(d,J=8.0Hz,1H),3.98(t,J=6.4Hz,2H),3.85-3.68(m,2H),2.80-2.73(m,1H),2.49-2.26(m,1H),2.23(s,3H),1.78-1.69(m,3H),1.60-1.53(m,1H),1.49-1.43(m,2H),1.38(s,9H),1.36-1.27(m,2H),1.27-1.20(m,2H),1.14-1.01(m,1H)。

[5533] 步骤B.(3R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶的制备程序

[5534] 将(3R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg,938.12μmol,1当量)在DCM(2.5mL)和HCl/二噁烷(12mL)中的混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的(3R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(349mg,粗品)。

[5535] MS(ESI)m/z:328.1$[M+H]^+$.

[5536] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.17-7.13(m,1H),7.12-7.06(m,1H),6.96(d,J=8.0Hz,1H),3.98(t,J=6.4Hz,2H),3.18(d,J=12.0Hz,2H),2.78-2.67(m,1H),2.48-2.45(m,1H),2.23(s,3H),1.83-1.52(m,7H),1.48-1.39(m,2H),1.32-1.22(m,2H),1.16-1.04(m,1H)。

[5537] 步骤C.2-[(3R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[5538] 将(3R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(349mg,1.07mmol,1当量)、2-溴乙酸乙酯(142.91mg,855.73μmol,94.64μL,0.8当量)和K_2CO_3(443.50mg,3.21mmol,3当量)在DMF(10mL)中的混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将粗产物通过反相HPLC(含0.1% HCOOH)纯化,得到呈黄色油状物的2-[(3R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(374mg,896.9μmol,83.8%产率,98.9%纯度)。

[5539] MS(ESI)m/z:414.0$[M+H]^+$.

[5540] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.14(s,1H),7.16-7.12(m,1H),7.11-7.05(m,1H),6.95(d,J=7.6Hz,1H),4.12(q,J=7.2Hz,2H),3.97(t,J=6.4Hz,2H),3.51(s,2H),3.05-2.92(m,2H),2.44-2.33(m,1H),2.22(s,3H),2.13(t,J=10.8Hz,1H),1.73-1.69(m,2H),1.66-1.58(m,2H),1.43(td,J=7.6,14.8Hz,2H),1.33-1.09(m,6H),0.84-0.95(m,1H)。

[5541] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5542] 将2-[(3R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(421mg,1.02mmol,1.05当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(596.69mg,974.12μmol,1当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(70.94mg,97.41μmol,0.1当量)和KF(1.5M,1.95mL,3当量)溶于微波管中的1,4-二噁烷(10mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热60分钟。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(511mg,593.5μmol,60.9%产率,95.0%纯度)。

[5543] MS(ESI)m/z:818.4$[M+H]^+$.

[5544] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.80(d,J=7.6Hz,1H),7.59(dd,J=7.6,15.2Hz,2H),7.41-7.35(m,1H),7.34-7.29(m,3H),7.27(d,J=7.6Hz,1H),7.03(t,J=8.0Hz,1H),6.82(d,J=8.8Hz,1H),6.73(d,J=8.0Hz,1H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),5.24(s,1H),5.05-4.91(m,2H),4.18(q,J=7.2Hz,2H),4.03(t,J=5.6Hz,2H),3.90(t,J=6.0Hz,3H),3.81(s,

2H),3.01(t,J＝5.6Hz,3H),2.04-1.95(m,2H),1.91(s,5H),1.76-1.71(m,2H),1.54-1.38(m,3H),1.27-1.22(m,4H),1.20(d,J＝6.0Hz,3H),1.08(s,9H)。

[5545] 步骤E.2-[(3R)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[5546] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(112mg,136.91μmol,1当量)和LiOH·H_2O(17.24mg,410.74μmol,3当量)在THF(2mL)和H_2O(1mL)中的混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物用水(5mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将有机层合并并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的2-[(3R)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(105mg,粗品)。

[5547] MS(ESI)m/z:790.4$[M+H]^+$.

[5548] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5549] 将2-[(3R)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(95mg,120.26μmol,1当量)、3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(37.27mg,144.31μmol,1.2当量)、HATU(54.87mg,144.31μmol,1.2当量)和DIEA(46.63mg,360.78μmol,62.84μL,3当量)在DMF(4mL)中的混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物用水(5mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将有机层合并并在减压下浓缩,得到呈紫色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[5550] MS(ESI)m/z:1030.7$[M+H]^+$.

[5551] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

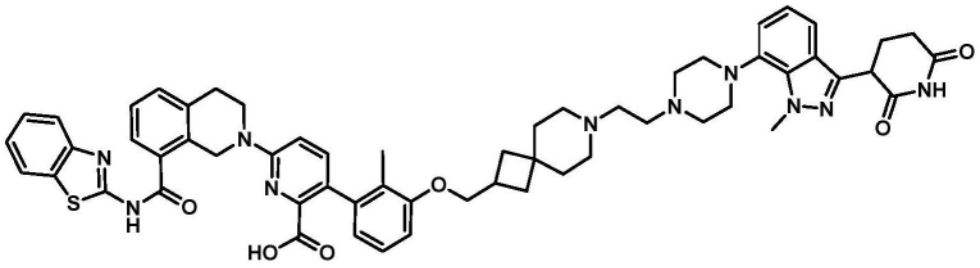
[5552] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,97.06μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(27.9mg,27.4μmol,28.2%产率,95.8%纯度)。

[5553] MS(ESI)m/z:974.6$[M+H]^+$.

[5554] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ＝10.89(s,1H),9.83(s,1H),8.13(s,1H),8.02(d,J＝

8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.61(d,J=7.2Hz,1H),7.55(d,J=8.0Hz,1H),7.50-7.33(m,5H),7.29(d,J=7.2Hz,1H),7.00-7.10(m,2H),6.95(d,J=8.8Hz,1H),6.86(d,J=8.0Hz,1H),6.61(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.35(dd,J=5.2,10.0Hz,1H),4.10(s,3H),3.80-4.00(m,4H),3.16(s,2H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.95-2.84(m,2H),2.67-2.57(m,2H),2.38-2.28(m,1H),2.21-2.07(m,2H),1.87(s,4H),1.77-1.40(m,9H),1.32-1.20(m,2H)。

[5555] 实施例154.化合物188的制备:

[5556] 

[5557] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[7-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5558] 步骤A.2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯的制备程序

[5559] 将2-(羟甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(1g,3.92mmol,1.2当量)、3-溴-2-甲基苯酚(610.38mg,3.26mmol,1当量)和2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(1.18g,4.90mmol,1.5当量)在甲苯(10mL)中的混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌2小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~8%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(1.3g,3.1mmol,96.7%产率)。

[5560] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16(d,J=8.0Hz,1H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),6.96(d,J=8.0Hz,1H),3.95(d,J=6.2Hz,2H),3.29-3.25(m,2H),3.22-3.15(m,2H),2.77-2.64(m,1H),2.24(s,3H),1.94-1.86(m,2H),1.69-1.62(m,2H),1.56-1.50(m,2H),1.44-1.40(m,2H),1.38(s,9H)

[5561] 步骤B.2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷的制备程序

[5562] 将2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(1.34g,3.16mmol,1当量)在HCl/二噁烷(15mL)中的混合物在25℃处搅拌1小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷(1.32g,粗品,HCl)。

[5563] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.0-8.75(m,2H),7.15(d,J=7.2Hz,1H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),6.96(d,J=8.0Hz,1H),3.95(d,J=6.2Hz,2H),3.02-2.93(m,2H),2.93-2.84(m,2H),2.74-2.63(m,1H),2.23(s,3H),2.00-1.92(m,2H),1.82-1.77(m,2H),1.74-1.66(m,4H)

[5564] 步骤C.2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-(2,2-二乙氧基乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷的制备程序

[5565] 将2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷(1.22g,3.38mmol,1当量,HCl)、2-溴-1,1-二乙氧基-乙烷(666.52mg,3.38mmol,508.80μL,1当量)、K_2CO_3(2.34g,16.91mmol,5当量)和KI(280.72mg,1.69mmol,0.5当量)在CH_3CN(10mL)中的混合物在80℃处搅拌16小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将混合物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～100%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-(2,2-二乙氧基乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷(1.3g,2.9mmol,87.2%产率)。

[5566] MS(ESI)m/z:442.4$[M+H]^+$.

[5567] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-乙氧基-2-甲氧基乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5568] 将2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-(2,2-二乙氧基乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷(400mg,908.24μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(723.24mg,1.18mmol,1.3当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1^+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(132.29mg,181.65μmol,0.2当量)和K_2CO_3(1.5M,1.98mL,3当量)在二噁烷(4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将混合物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为50%～60%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-乙氧基-2-甲氧基乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(595mg,703.2μmol,77.4%产率)。

[5569] MS(ESI)m/z:846.7$[M+H]^+$.

[5570] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[[7-(2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[5571] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-乙氧基-2-甲氧基乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(245mg,289.57μmol,1当量)在HCOOH(3mL)中的混合物在90℃处搅拌1.5小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经其他纯化即用于下一步骤。获得呈黄色油状物的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-((7-(2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)苯基)吡啶甲酸(200mg,粗品)。

[5572] MS(ESI)m/z:716.6$[M+H]^+$.

[5573] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[7-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

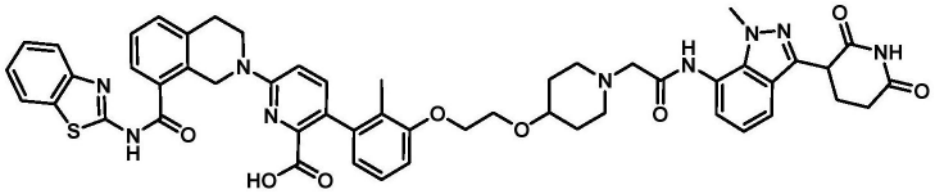
[5574] 将3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27.44mg,83.82μmol,1.2当量)、$NaBH(OAc)_3$(44.41mg,209.54μmol,3.0当量)和NMM(7.06mg,69.85μmol,7.68μL,1.0当量)在DCM(1mL)和异丙酮(1mL)中的混合物在0℃处搅拌5分钟。然后向混合物中添加6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[[7-(2-

氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(50mg,69.85μmol,1.0当量)。将混合物在0℃处搅拌30分钟。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[7-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(22.3mg,21.6μmol,15.5%产率,99.5%纯度)。

[5575] MS(ESI)m/z:1027.4$[M+H]^+$

[5576] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),8.05-7.97(m,1H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.65-7.59(m,1H),7.48-7.31(m,6H),7.10-6.98(m,3H),6.94-6.83(m,2H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.33(dd,J=4.8,9.2Hz,1H),4.23(s,3H),3.94-3.87(m,4H),3.58-3.50(m,4H),3.04-2.97(m,4H),2.93-2.77(m,4H),2.70-2.59(m,4H),2.41-2.26(m,6H),2.19-2.14(m,1H),1.93-1.84(m,5H),1.68-1.56(m,4H),1.52-1.45(m,2H)

[5577] 实施例155.化合物194的制备:

[5578] 

[5579] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]

[5580] 氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5581] 步骤A.4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[5582] 将3-溴-2-甲基苯酚(655.68mg,3.51mmol,1当量)、4-(2-羟基乙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(860mg,3.51mmol,1当量)和2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(1.02g,4.21mmol,1.2当量)在甲苯(20mL)中的混合物脱气,用N_2吹扫,并在N_2气氛下在120℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~23%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(800mg,1.7mmol,49.5%产率,90%纯度)。

[5583] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.17(d,J=8.0Hz,1H),7.00(t,J=8.0Hz,1H),6.79(d,J=8.4Hz,1H),4.12-4.09(m,2H),3.85-3.83(m,2H),3.79-3.71(m,2H),3.60-3.51(m,1H),3.16-3.09(m,2H),2.33(s,3H),1.86-1.83(m,2H),1.60-1.54(m,2H),1.47(s,9H)。

[5584] 步骤B.4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶的制备程序

[5585] 向4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(800mg,1.93mmol,1当量)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,965.41μL,2当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶(800mg,粗品)。

[5586] 步骤C.2-(4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[5587] 向4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶(400mg,1.14mmol,1当量,HCl)在CH_3CN(4mL)的溶液中添加K_2CO_3(472.95mg,3.42mmol,3当量)和2-溴乙酸乙酯(190.49mg,

1.14mmol,126.15μL,1当量)。将混合物在60℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～70%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-(4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(420mg,944.28μmol,82.7%产率,90%纯度)。

[5588] MS(ESI)m/z:402.0[M+H]$^+$.

[5589] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.17(d,J=8.0Hz,1H),7.01(t,J=8.2Hz,1H),6.80(d,J=8.0Hz,1H),4.22(q,J=6.8Hz,2H),4.12(t,J=4.4Hz,2H),3.87-3.80(m,2H),3.62(s,1H),3.48(t,J=6.0Hz,2H),3.05(s,2H),2.93-2.59(m,2H),2.32(s,3H),2.14-2.02(m,2H),1.87(s,2H),1.29(t,J=6.8Hz,3H)。

[5590] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5591] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(679.40mg,998.24μmol,90%纯度,1.2当量)和2-(4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(370mg,831.86μmol,90%纯度,1当量)在二噁烷(6mL)的混合物中添加KF(1.5M,1.66mL,3当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(60.58mg,83.19μmol,0.1当量)。添加后,将混合物脱气并用N_2吹扫,并在微波下在100℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～65%二氯甲烷/甲醇)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(600mg,669.9μmol,80.5%产率,90%纯度)。

[5592] MS(ESI)m/z:806.5[(M-56)/2+375.6]$^+$.

[5593] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.47-9.88(m,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.62-7.55(m,2H),7.38-7.28(m,5H),7.10(t,J=8.0Hz,1H),6.90(d,J=8.8Hz,1H),6.84(d,J=8.0Hz,1H),6.72(d,J=7.2Hz,1H),5.15-4.90(m,2H),4.18(q,J=7.2Hz,2H),4.12-4.09(m,4H),3.84(t,J=5.2Hz,2H),3.51-3.46(m,1H),3.20(s,2H),3.07(t,J=5.6Hz,2H),2.81(s,2H),2.40-2.29(m,2H),2.00(s,3H),1.96-1.90(m,2H),1.77-1.70(m,2H),1.27(t,J=7.2Hz,3H),1.15(s,9H)。

[5594] 步骤E.2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙氧基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[5595] 在25℃处,向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(600mg,699.77μmol,94%纯度,1当量)在THF(6mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(88.09mg,2.10mmol,3当量)和H_2O(1.5mL)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除THF。用1M HCl将水相调节至pH=4～5。将反应混合物过滤。过滤后,将滤饼在乙酸乙酯中稀释。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-

基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙氧基]-1-哌啶基]乙酸(800mg,粗品)。

[5596] MS(ESI)m/z:778.4[M+H]$^+$

[5597] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5598] 向2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙氧基]-1-哌啶基]乙酸(100mg,128.55μmol,1当量)和3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(33.20mg,128.55μmol,1当量)在吡啶(2mL)的溶液中添加EDCI(36.96mg,192.82μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,98.2μmol,76.4%产率)。

[5599] MS(ESI)m/z:1018.7[M+H]$^+$

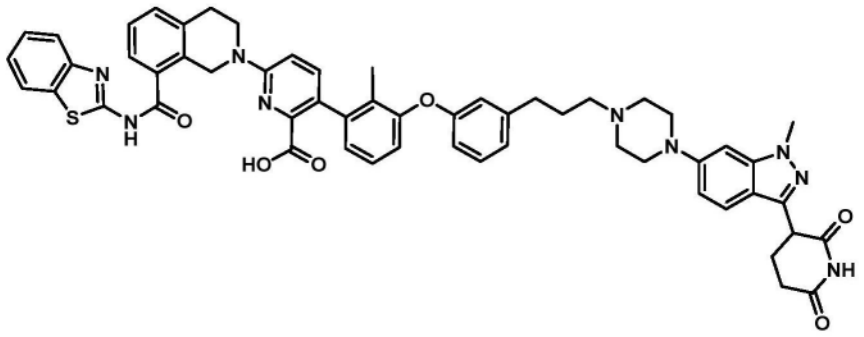
[5600] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[5601] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,98.21μmol,1当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加TFA(641.67mg,5.63mmol,416.67μL,57.30当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(41.4mg,43.0μmol,43.8%产率,97.6%纯度)。

[5602] MS(ESI)m/z:962.6[M+H]$^+$.

[5603] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.03-12.38(m,2H),10.89(s,1H),9.87(s,1H),8.14(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.50-7.42(m,3H),7.38-7.32(m,2H),7.29(d,J=7.2Hz,1H),7.12-7.04(m,2H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.91(d,J=8.0Hz,1H),6.65(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.37(dd,J=5.2,10.4Hz,1H),4.12-4.05(m,5H),3.92(t,J=6.0Hz,2H),3.81-3.75(m,2H),3.48-3.43(m,2H),3.17(s,2H),3.02(t,J=5.2Hz,2H),2.86-2.79(m,2H),2.68-2.60(m,2H),2.38-2.32(m,2H),2.19-2.13(m,1H),1.91(s,5H),1.67-1.56(m,2H)。

[5604] 实施例156.化合物195的制备:

[5605] 

[5606] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5607] 步骤A.3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸乙酯的制备程序

[5608] 向3-(3-羟苯基)丙酸乙酯(1g,5.15mmol,1当量)、1,3-二溴-2-甲基苯(2.57g,10.30mmol,2当量)、2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(237.19mg,1.29mmol,265.02μL,0.25当量)和Cs_2CO_3(2.52g,7.72mmol,1.5当量)在NMP(10mL)的混合物中添加CuI(490.28mg,2.57mmol,0.5当量)。将反应混合物用N_2吹扫并在N_2气氛下在120℃处搅拌15小时。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$(10mL×2)洗涤,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~12%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸乙酯(650mg,1.7mmol,34.7%产率)。

[5609] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.29-7.21(m,1H),7.15(t,J=8.0Hz,1H),6.97(d,J=7.6Hz,1H),6.88(d,J=8.0Hz,1H),6.82-6.77(m,1H),6.75-6.69(m,1H),4.00(q,J=7.2Hz,2H),2.85-2.78(m,2H),2.58(t,J=7.6Hz,2H),2.24(s,3H),1.12(t,J=7.2Hz,3H)

[5610] 步骤B.3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙-1-醇的制备程序

[5611] 在0℃处,向3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸乙酯(650mg,1.79mmol,1当量)在THF(7mL)的混合物中缓慢添加$LiAlH_4$(54.33mg,1.43mmol,0.8当量),然后将混合物在25℃处搅拌4小时。将混合物通过Na_2SO_4(2g)来淬灭。将溶液缓慢倒入冰水(15mL)中,并且用1M HCl将pH调节至4-5。将所得混合物用EtOAc(15mL×3)萃取,用盐水(10mL×2)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙-1-醇(556mg,1.5mmol,84.2%产率,87.1%纯度)。

[5612] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.29-7.22(m,1H),7.16(t,J=8.0Hz,1H),6.96(d,J=7.6Hz,1H),6.92-6.86(m,1H),6.78(s,1H),6.73-6.67(m,1H),4.45(t,J=5.2Hz,1H),3.42-3.36(m,2H),2.61-2.55(m,2H),2.26(s,3H),1.72-1.63(m,2H)

[5613] 步骤C.3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙醛的制备程序

[5614] 在-78℃处,向$(COCl)_2$(439.41mg,3.46mmol,303.04μL,2当量)在DCM(8mL)的混合物中添加DMSO(540.98mg,6.92mmol,540.98μL,4当量)并搅拌0.5小时。向溶液中添加3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙-1-醇(556mg,1.73mmol,1当量)的DCM(4mL)溶液并在-70℃处搅拌1小时。然后向混合物中添加TEA(1.05g,10.39mmol,1.45mL,6当量),温热至25℃,并

在N_2气氛下搅拌0.5小时。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl(10mL×2)洗涤,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙醛(293mg,728.8μmol,42.1%产率,79.4%纯度)。

[5615] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.69(s,1H),7.43(d,J=8.0Hz,1H),7.30-7.22(m,1H),7.16(t,J=8.0Hz,1H),7.01-6.94(m,1H),6.91-6.83(m,2H),6.74-6.67(m,1H),2.87-2.80(m,2H),2.79-2.72(m,2H),2.26(s,3H)

[5616] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(3-氧代丙基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5617] 将3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙醛(210mg,525.67μmol,79.9%纯度,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(354.20mg,578.24μmol,1.1当量)、K_2CO_3(217.95mg,1.58mmol,1.13mL,3当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(76.57mg,105.13μmol,0.2当量)溶于微波管中的二噁烷(2.4mL)和H_2O(0.8mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物在H_2O(10mL)和乙酸乙酯(8mL×3)之间分配。将有机相分离,用NaCl水溶液(5mL×3)洗涤,经(Na_2SO_4)干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~26%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(3-氧代丙基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,132.7μmol,25.2%产率,80.2%纯度)。

[5618] MS(ESI)m/z:725.3$[M+H]^+$.

[5619] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5620] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(3-氧代丙基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(70mg,96.57μmol,1当量)和3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(31.62mg,96.57μmol,1当量)在DCM(3mL)的溶液中添加AcOH(5.80mg,96.57μmol,5.52μL,1当量),并且将混合物在25℃处搅拌1小时。然后将$NaBH(OAc)_3$(61.40mg,289.71μmol,3当量)添加到混合物中。将所得混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈绿色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(80mg,粗品)。

[5621] MS(ESI)m/z:519.1$[M/2+H]^+$.

[5622] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

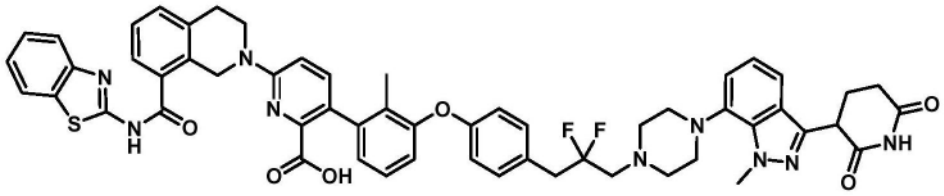
[5623] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(80mg,77.20μmol,1当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,得到残余物。将残余物通过

制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(20.4mg,20.5μmol,26.5%产率,98.1%纯度)。

[5624] MS(ESI)m/z:980.9$[M+H]^+$.

[5625] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.16-12.60(m,1H),10.85(s,1H),8.13(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.61(d,J=7.2Hz,1H),7.54-7.43(m,3H),7.41-7.30(m,3H),7.27-7.17(m,2H),7.02-6.81(m,7H),6.74(d,J=8.4Hz,1H),6.68(s,1H),4.95(s,2H),4.26(d,J=5.2,8.8Hz,1H),3.88(s,6H),2.91(s,4H),2.72(d,J=1.6Hz,2H),2.64-2.55(m,6H),2.38-2.23(m,2H),2.19-2.12(m,1H),1.96-1.75(m,6H)。

[5626] 实施例157.化合物201的制备:

[5627] 

[5628] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5629] 步骤A.3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙-1-醇的制备程序

[5630] 向3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙酸乙酯(1g,2.50mmol,1当量)在THF(10mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(95.07mg,2.50mmol,1当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物通过添加H_2O(1.8mL)、15% NaOH(1.8mL)和H_2O 5.4mL来淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙-1-醇(530mg,1.1mmol,47.3%产率,80%纯度)。

[5631] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.44(d,J=8.0Hz,1H),7.27(d,J=8.4Hz,2H),7.17(t,J=8.1Hz,1H),6.93-6.87(m,3H),5.61-5.57(m,1H),3.56-3.50(m,2H),3.24-3.17(m,2H),2.26(s,3H)

[5632] F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=-105.73。

[5633] 步骤B.3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯的制备程序

[5634] 向3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯)-2,2-二氟丙-1-醇(100mg,279.96μmol,1当量)、Na_2SO_4(71.58mg,503.93μmol,51.13μL,1.8当量)和吡啶(33.22mg,419.95μmol,33.90μL,1.5当量)在DCM(5mL)的溶液中添加三氟甲磺酸酐(118.48mg,419.95μmol,69.29μL,1.5当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时。将反应混合物用H_2O(2mL)稀释并用DCM(10mL)萃取。将合并的有机层用1N柠檬酸(2mL)和1N $NaHCO_3$(2mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤。获得呈无色油状物的化合物3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯(130mg,粗品)。

[5635] 步骤C.3-[7-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]-2,2-二氟-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[5636] 将[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]-2,2-二氟-丙基]三氟甲磺酸酯(120mg,245.27μmol,1当量)、3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(64.24mg,196.22μmol,0.8当量)、K_2CO_3(84.75mg,613.18μmol,2.5当量)和KI(20.36mg,122.64μmol,0.5当量)在CH_3CN(1.5mL)中的混合物在50℃处搅拌10小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的3-[7-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]-2,2-二氟-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(40mg,60.0μmol,24.4%产率)。

[5637] MS(ESI)m/z:668.3$[M+H]^+$。

[5638] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5639] 将3-[7-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]-2,2-二氟-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(40.00mg,60.01μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(51.46mg,84.01μmol,1.4当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(8.74mg,12.00μmol,0.2当量)和KF(1.5M,60.01μL,1.5当量)在二噁烷(0.4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～100%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(60mg,55.9μmol,93.2%产率)。

[5640] MS(ESI)m/z:1072.6$[M+H]^+$.

[5641] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[5642] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(60mg,55.96μmol,1当量)的TFA(0.5mL)和DCM(0.5mL)溶液在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(29.9mg,28.2μmol,50.4%产率,95.9%纯度)。

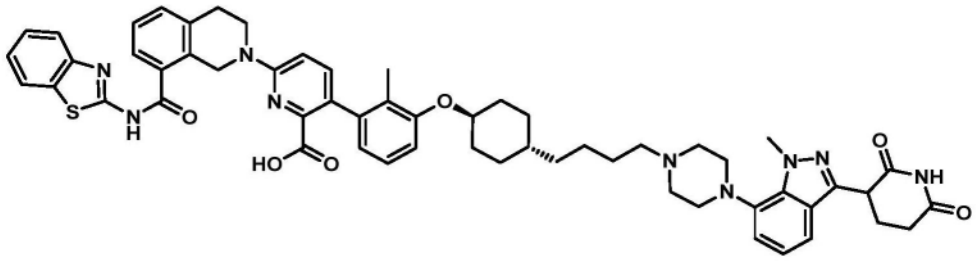
[5643] MS(ESI)m/z:1016.9$[M+H]^+$.

[5644] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.97-12.50(m,2H),10.89(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.54(d,J=8.8Hz,1H),7.49-

7.44(m,2H),7.41-7.33(m,3H),7.28(d,J=8.4Hz,2H),7.20(t,J=7.6Hz,1H),7.08-6.99(m,3H),6.96-6.79(m,4H),4.99(s,2H),4.34(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.23(s,3H),3.93(t,J=5.6Hz,2H),3.29-3.24(m,2H),3.15-2.85(m,8H),2.80-2.60(m,6H),2.35-2.12(m,2H),1.89(s,3H)。

[5645] F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=-96.31

[5646] 实施例158.化合物204a的制备

[5647] 

[5648] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5649] 步骤A.1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(苄氧基)丁-1-烯-1-基)环己基)氧基)-3-溴-2-甲基苯的制备程序

[5650] 在N_2气氛下,在-70℃处,在1小时内,向3-苄氧基丙基(三苯基)鏻;溴化物(5.56g,11.31mmol,1.2当量)在THF(30mL)的混合物中添加LiHMDS(1M,12.25mL,1.3当量)。然后在N_2气氛下,在-70℃处,将4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲醛(2.8g,9.42mmol,1当量)添加到混合物中。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌11小时。将反应混合物通过在0℃处添加NH_4Cl(100mL)来淬灭,用H_2O(80mL)稀释,并用乙酸乙酯(80mL×3)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液(100mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=30/1至10/1)纯化,得到呈黄色油状物的1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(苄氧基)丁-1-烯-1-基)环己基)氧基)-3-溴-2-甲基苯(3g,6.9mmol,74.1%产率)。

[5651] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.21-7.12(m,5H),6.98(d,J=8.0Hz,1H),6.81(t,J=8.0Hz,1H),6.65(d,J=8.0Hz,1H),5.25-5.06(m,2H),4.42-4.33(m,2H),4.00-3.87(m,1H),3.33(t,J=6.8Hz,2H),2.29-2.21(m,2H),2.14(s,3H),1.97(d,J=10.4Hz,2H),1.66-1.50(m,2H),1.41-1.26(m,3H),1.10-0.97(m,2H)

[5652] 步骤B.4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-醇的制备程序

[5653] 在N_2气氛下,向1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(苄氧基)丁-1-烯-1-基)环己基)氧基)-3-溴-2-甲基苯(2.6g,6.06mmol,1当量)在EtOAc(20mL)的溶液中添加PtO_2(1.37g,6.06mmol,1.0当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫。将混合物在H_2(15Psi)下在40℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色油状物的4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-醇(1g,2.9mmol,48.3%产率)。

[5654] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.06(d,J=7.6Hz,1H),6.89(t,J=8.0Hz,1H),6.76-6.69(m,1H),4.06-3.97(m,1H),3.58(t,J=6.8Hz,2H),2.22(s,3H),2.08-2.01(m,2H),

1.80-1.74(m,2H),1.51-1.47(m,2H),1.39-1.28(m,4H),1.23-1.14(m,3H),1.00-0.88(m,2H)

[5655] 步骤C.4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛的制备程序

[5656] 在N_2气氛下,在-70℃处,向草酰氯(371.92mg,2.93mmol,256.50uL,2当量)在DCM(5mL)的溶液中滴加DMSO(457.86mg,5.86mmol,457.86uL,4当量)在DCM(5mL)中的溶液。将混合物在-70℃处搅拌30分钟。之后,在-70℃处滴加4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-醇(500mg,1.47mmol,1当量)的DCM(5mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌30分钟。然后将TEA(889.50mg,8.79mmol,1.22mL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在-70℃处搅拌2小时。将反应物用水(50mL)稀释并用DCM(80mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至15/1)纯化,得到呈黄色油状物的4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛(400mg,1.1mmol,80.4%产率)。

[5657] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5658] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(400mg,653.01μmol,1当量)、4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛(243.70mg,718.31μmol,1.1当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(47.56mg,65.30μmol,0.1当量)和K_2CO_3(270.75mg,1.96mmol,3当量)在二噁烷(4mL)和H_2O(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至2/1)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,161.0μmol,24.6%产率)。

[5659] MS(ESI)m/z:745.5$[M+H]^+$.

[5660] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5661] 在0℃处,向3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52.74mg,161.09μmol,1.2当量)在DCM(1mL)的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(85.35mg,402.72μmol,3当量)、AcOH(16.12mg,268.48μmol,15.35μL,2当量)和6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,134.24μmol,1当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应物用水(20mL)稀释并用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,113.6μmol,84.6%产率)。

[5662] MS(ESI)m/z:1056.9$[M+H]^+$.

[5663] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-

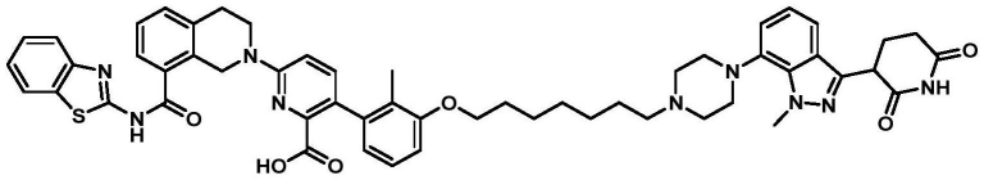
(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5664] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,113.60μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,118.89当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(52.3mg,48.2μmol,42.4%产率,96.4%纯度,FA)。

[5665] MS(ESI)m/z:1000.9$[M+H]^+$.

[5666] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.01-12.71(m,1H),10.88(s,1H),8.13(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.49-7.41(m,4H),7.40-7.31(m,2H),7.10-7.01(m,3H),6.98-6.89(m,2H),6.61(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.37-4.30(m,1H),4.24(s,3H),4.19(s,1H),3.91(t,J=5.6Hz,2H),3.26-3.18(m,4H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.68-2.61(m,2H),2.57-2.51(m,4H),2.36-2.29(m,1H),2.20-2.09(m,2H),2.07(s,2H),1.87(s,3H),1.83-1.74(m,2H),1.62-1.50(m,2H),1.45-1.19(m,8H),1.12-1.00(m,2H)

[5667] 实施例159.化合物206的制备:

[5668] 

[5669] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[7-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]庚氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5670] 步骤A.4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[5671] 向7-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(5g,9.99mmol,1当量)在二噁烷(100mL)的溶液中添加Pd2(dba)3(915.01mg,999.23μmol,0.1当量)、RuPhos(932.56mg,2.00mmol,0.2当量)和Cs_2CO_3(9.77g,29.98mmol,3当量),然后在混合物中添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.58g,29.98mmol,3当量)。将悬浮液脱气并用N_2吹扫,并在N_2下在100℃处搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。然后用H_2O 100mL稀释并用乙酸乙酯300mL(100mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O300mL(100mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至4/1)纯化。获得呈黄色油状物的化合物4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.6g,8.6mmol,86.9%产率,94%纯度)。

[5672] MS(ESI)m/z:606.5$[M+H]^+$.

[5673] 步骤B.4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的

制备程序

[5674] 在N_2气氛下,向4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.6g,9.25mmol,1当量)在EtOH(50mL)和THF(50mL)的溶液中添加AcOH(555.17mg,9.25mmol,528.73μL,1当量)、$Pd(OH)_2$(5g,7.12mmol,20%纯度,0.77当量)和Pd/C(5g,4.63mmol,10%纯度,0.5当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(50Psi)下在50℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以去除溶剂。获得呈白色固体的化合物4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.3g,粗品)。

[5675] MS(ESI)m/z:428.3$[M+H]^+$.

[5676] 步骤C.3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[5677] 向4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g,2.34mmol,1当量)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,584.80μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。获得呈灰色固体的化合物3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(500mg,粗品,HCl)。

[5678] 步骤D.7-(3-溴-2-甲基-苯氧基)庚醛的制备程序

[5679] 在-70℃处,在1小时内,向DMSO(830.02mg,10.62mmol,830.02uL,4当量)在DCM(10mL)的溶液中添加$(COCl)_2$(674.22mg,5.31mmol,464.98μL,2当量),添加后,在-70℃处添加7-(3-溴-2-甲基-苯氧基)庚-1-醇(800mg,2.66mmol,1当量)。将反应混合物在-70℃处搅拌1小时,在-70℃处添加Et_3N(1.61g,15.94mmol,2.22mL,6当量),将反应混合物在-70℃处搅拌1小时。将混合物溶液用H_2O 10mL稀释并用DCM 30mL(10mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O 30mL(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至10/1)纯化。获得呈黄色油状物的化合物7-(3-溴-2-甲基-苯氧基)庚醛(640mg,1.9mmol,72.4%产率,90%纯度)。

[5680] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-(7-氧代庚氧基)苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5681] 向7-(3-溴-2-甲基-苯氧基)庚醛(203.52mg,680.22μmol,1当量)在二噁烷(5mL)的溶液中添加K_2CO_3(141.02mg,1.02mmol,1.5当量)、二叔丁基-丁基(环戊基)膦;二氯钯;铁(88.67mg,136.04μmol,0.2当量)和6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(500mg,816.27μmol,1.2当量)。将混合物在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-(7-氧代庚氧基)苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(250mg,329.1μmol,48.3%产率,92.8%纯度)。

[5682] MS(ESI)m/z:705.4$[M+H]^+$

[5683] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[7-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]庚氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5684] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲

基-3-(7-氧代庚氧基)苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,141.87μmol,1当量)在DCM(2mL)的溶液中添加3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(55.73mg,170.24μmol,1.2当量)和NMM(43.05mg,425.61μmol,46.79μL,3当量)。将悬浮液脱气并用N_2吹扫,并在N_2下在20℃处搅拌3小时。然后将$NaBH_3CN$(26.75mg,425.61μmol,3当量)添加到混合物中。将混合物在N_2下在20℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。获得呈黄色油状物的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[7-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]庚氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[5685] MS(ESI)m/z:1016.8$[M+H]^+$

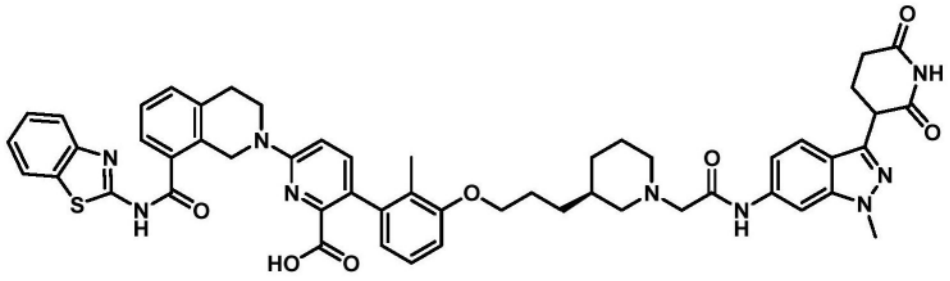
[5686] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[7-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]庚氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[5687] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[7-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]庚氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(80mg,78.72μmol,1当量)在DCM(1.5mL)的溶液中添加TFA(8.98mg,78.72μmol,5.83μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物用DMF(1.5mL)稀释。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈粉红色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[7-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]庚氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(22.8mg,21.0μmol,26.7%产率,92.7%纯度,FA)。

[5688] MS(ESI)m/z:960.5$[M+H]^+$.

[5689] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89(s,1H),8.14(s,1H),8.02(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.50-7.41(m,4H),7.41-7.34(m,3H),7.13-7.06(m,1H),7.05-6.98(m,2H),6.95(d,J=8.8Hz,1H),6.89(d,J=8.4Hz,1H),6.63(d,J=8.0Hz,1H),4.98(s,2H),4.36-4.30(m,1H),4.23(s,3H),3.98(d,J=5.6Hz,2H),3.93-3.89(m,2H),3.08-2.98(m,7H),2.67(d,J=2.0Hz,2H),2.60(s,1H),2.33(d,J=2.0Hz,3H),2.16(d,J=7.2Hz,2H),1.91(s,3H),1.74(d,J=6.8Hz,3H),1.52-1.45(m,4H),1.40-1.33(m,4H)

[5690] 实施例160.化合物207b的制备

[5691] 

[5692] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5693] 步骤A.(S)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[5694] 将(S)-3-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.00g,23.22mmol,1当量)和DMP(10.84g,25.55mmol,7.91mL,1.1当量)在DCM(50mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在0℃处搅拌3小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(70mL)稀释并用DCM(70mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(70mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的(S)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(4g,粗品)。

[5695] 步骤B.(R,E)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备步骤

[5696] 在0℃处,向(S)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.00g,18.76mmol,1当量)在THF(100mL)的混合物中添加NaH(0.99g,24.75mmol,60%纯度,1.32当量),并且将混合物在0℃处搅拌60分钟。将2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(8.41g,37.51mmol,7.44mL,2当量)添加到混合物中,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌48小时。将反应混合物通过在0℃处添加水(150mL)来淬灭并用EtOAc(200mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~18%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的(R,E)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.1g,11.0mmol,59.1%产率,99.1%纯度)。

[5697] MS(ESI)m/z:184.1$[M-100+H]^+$

[5698] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3Cl)δ=6.84(dd,J=16.0,6.8Hz,1H),5.86(d,J=16.0Hz,1H),4.19(q,J=7.2Hz,2H),3.93-3.88(m,1H),2.88-2.57(m,2H),2.38-2.26(m,1H),1.92-1.83(m,1H),1.77-1.62(m,2H),1.54-1.48(m,1H),1.46(s,9H),1.42-1.33(m,1H),1.29(t,J=7.2Hz,3H)。

[5699] 步骤C.(R)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[5700] 在N_2下,向(R,E)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.16g,11.15mmol,1当量)在EtOH(30mL)的溶液中添加PtO_2(253.13mg,1.11mmol,0.1当量)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15psi)气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的(R)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.1g,7.6mmol,68.5%产率)。

[5701] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3Cl)δ=4.09(q,J=7.2Hz,2H),3.88-3.80(m,1H),2.84-2.69(m,1H),2.61-2.37(m,1H),2.30(t,J=8.0Hz,2H),1.83-1.75(m,1H),1.66-1.45(m,4H),1.42(s,9H),1.41-1.32(m,2H),1.22(t,J=7.2Hz,3H),1.14-1.02(m,1H)

[5702] 步骤D.(R)-3-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[5703] 在0℃处,向(R)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,3.50mmol,1当量)在THF(20mL)的混合物中添加$LiAlH_4$(106.40mg,2.80mmol,0.8当量)。将混合物在0℃处搅拌10分钟,然后将混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌18小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和碳酸钠溶液(0.3mL)来淬灭,然后用EtOAc(20mL)稀释。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~30%乙酸乙酯/石油醚)和制备型HPLC纯化,得到呈无色油状物的(R)-3-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(370mg,1.4mmol,42.2%产率,97.4%纯度)。

[5704] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3Cl)δ=4.01-3.83(m,2H),3.65(t,J=6.4Hz,2H),2.85-2.74(m,1H),2.55-2.43(m,1H),1.90-1.79(m,1H),1.66-1.58(m,3H),1.46(s,9H),1.45-1.36

(m,2H),1.36-1.20(m,2H),1.15-1.03(m,1H)。

[5705] SFC柱:Chiralpak IC-3 50×4.6mm I.D.,3μm;流动相:A相为CO_2,并且B相为MeOH(0.05%DEA);梯度洗脱:B/A,5%至40%;流速:3mL/min;检测器:PDA;柱温:35℃;背压:100巴。

[5706] 步骤E.(R)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[5707] 将(R)-3-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(320mg,1.32mmol,1当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(270.55mg,1.45mmol,1.1当量)和2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(380.86mg,1.58mmol,1.2当量)在甲苯(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在120℃处搅拌16小时。将反应混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC(含0.1% HCOOH)纯化,得到呈黄色油状物的(R)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,727.5μmol,55.3%产率,100%纯度)。

[5708] MS(ESI)m/z:313.8[M-100+H]$^+$

[5709] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16-7.12(m,1H),7.11-7.05(m,1H),6.95(d,J=7.6Hz,1H),3.96(t,J=6.4Hz,2H),3.84-3.62(m,2H),2.84-2.75(m,1H),2.23(s,3H),1.80-1.70(m,3H),1.62-1.52(m,1H),1.37(s,9H),1.35-1.04(m,6H)。

[5710] 步骤F.(R)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶的制备程序

[5711] 将(R)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(270mg,654.77μmol,1当量)在HCl/二噁烷(5mL)和DCM(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的(R)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(260mg,粗品,HCl)。

[5712] MS(ESI)m/z:311.9[M+H]$^+$

[5713] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.17-7.13(m,1H),7.12-7.06(m,1H),6.96(d,J=8.0Hz,1H),3.97(t,J=6.0Hz,2H),3.39(s,3H),3.24-3.12(m,2H),2.78-2.66(m,1H),2.23(s,3H),1.80-1.72(m,4H),1.46-1.31(m,2H),1.26-1.02(m,2H)

[5714] 步骤G.(R)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[5715] 将(R)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(250mg,716.94μmol,1当量,HCl)、2-溴乙酸乙酯(143.68mg,860.33μmol,95.15μL,1.2当量)和K_2CO_3(495.43mg,3.58mmol,5当量)在CH_3CN(4mL)和DMF(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在70℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC(含0.1% HCOOH)纯化,得到呈黄色油状物的(R)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(130mg,283.1μmol,39.4%产率,96.9%纯度,FA)。

[5716] MS(ESI)m/z:398.0[M+H]$^+$

[5717] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ=8.13(s,2H),7.17-7.13(m,1H),7.11-7.06(m,1H),6.95(d,J=8.0Hz,1H),4.13-4.06(m,2H),3.96(t,J=6.0Hz,2H),3.34(s,2H),2.93-2.81(m,2H),2.23(s,3H),2.04-1.97(m,1H),1.77-1.69(m,3H),1.67-1.42(m,4H),1.37-1.29(m,2H),1.19(t,J=7.2Hz,3H),0.93-0.82(m,1H)

[5718] 步骤H.(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-

3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5719] 将(R)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(120mg,301.26μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(221.44mg,361.51μmol,1.2当量)、KF(1.5M,602.51μL,3当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(21.94mg,30.13μmol,0.1当量)溶于微波管中的二噁烷(3mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化,得到呈黄色油状物的(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(200mg,233.3μmol,77.4%产率,93.8%纯度)。

[5720] MS(ESI)m/z:804.8$[M+H]^+$

[5721] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.99-12.72(m,1H),8.05-7.98(m,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.48-7.41(m,3H),7.39-7.31(m,2H),7.12-7.06(m,1H),6.96-6.88(m,2H),6.57(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.10-3.99(m,4H),3.93(s,6H),3.15(s,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.80-2.67(m,2H),1.99(s,2H),1.86(s,3H),1.77-1.65(m,4H),1.18-1.15(m,4H),1.00(s,9H)

[5722] 步骤I.(R)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸的制备程序

[5723] 将(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(190mg,236.32μmol,1当量)和LiOH·H_2O(49.58mg,1.18mmol,5当量)在THF(4mL)和H_2O(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在25℃处搅拌36小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的(R)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(100mg,128.8μmol,54.5%产率)。

[5724] MS(ESI)m/z:776.3$[M+H]^+$

[5725] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ=13.24-12.50(m,1H),8.73-8.37(m,1H),8.09-7.99(m,1H),7.82-7.72(m,1H),7.64-7.57(m,1H),7.53-7.29(m,4H),7.20-7.05(m,1H),7.04-6.83(m,2H),6.50(d,J=5.2Hz,1H),5.27-4.82(m,4H),4.11-3.94(m,6H),3.91-3.83(s,3H),3.44 -3.36(m,2H),3.08-3.00(m,2H),1.99(s,2H),1.91-1.87(m,4H),1.81-1.76(m,4H),1.07(s,9H)。

[5726] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5727] 将(R)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(90mg,

115.99μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(32.95mg,127.59μmol,1.1当量)和DIEA(44.97mg,347.97μmol,60.61μL,3当量)在DMF(1.2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在25℃处搅拌5分钟。5分钟后,添加HATU(52.92mg,139.19μmol,1.2当量),并且将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×6)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈粉红色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(110mg,粗品)。

[5728] MS(ESI)m/z:508.9[M/2+H]$^+$

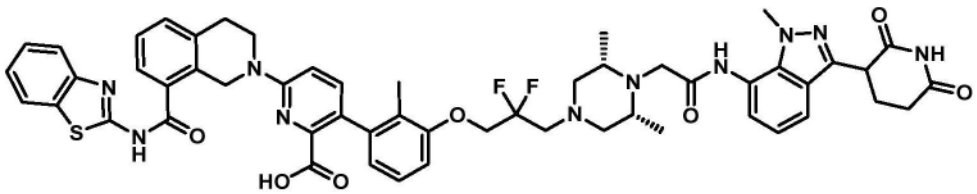
[5729] 步骤K.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5730] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸酯(100mg,98.40μmol,1当量)在DCM(0.5mL)和TFA(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(19.0mg,19.8μmol,20.1%产率,100%纯度)。

[5731] MS(ESI)m/z:960.6[M+H]$^+$

[5732] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,)δ=13.11-12.36(m,1H),10.92-10.84(m,1H),9.85(s,1H),8.15(s,1H),8.06-7.99(m,2H),7.81-7.75(m,1H),7.65-7.58(m,2H),7.50-7.31(m,5H),7.23-7.17(m,1H),7.10-7.03(m,1H),6.97-6.91(m,1H),6.88-6.82(m,1H),6.64-6.59(m,1H),4.97(s,2H),4.34-4.27(m,1H),4.00-3.91(m,3H),3.90(s,3H),3.21-3.08(m,4H),3.05-2.99(m,2H),2.89-2.78(m,2H),2.67-2.58(m,2H),2.37-2.28(m,2H),2.20-2.11(m,2H),1.88(s,3H),1.82-1.67(m,4H),1.66-1.58(m,2H),1.41-1.32(m,2H)。

[5733] 实施例161.化合物209a的制备

[5734] 

[5735] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5736] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5737] 将2-[(2R,6S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(100mg,118.91μmol,1.0当量)、3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(46.07mg,178.36μmol,1.5当量)和EDCI(34.19mg,178.36μmol,1.5当量)在吡啶(1.0mL)中的溶液在25℃处搅拌5小时。将混合物用水(10mL)淬灭并过滤。将滤饼在真空下浓缩,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(135mg,粗品)。

[5738] MS(ESI)m/z:1082.8[M+H]$^+$.

[5739] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

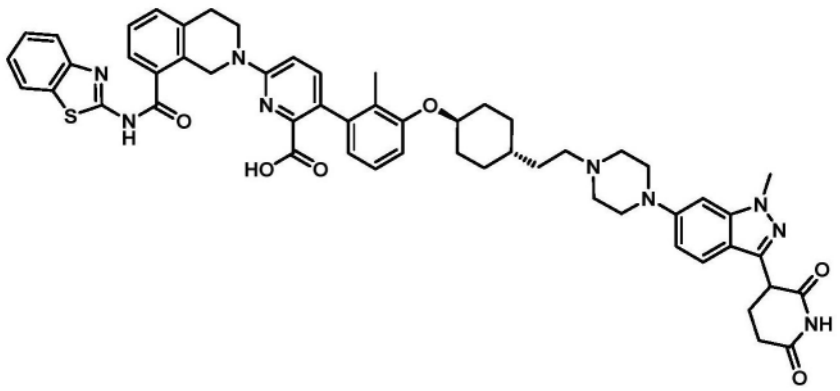
[5740] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(130mg,120.23μmol,1.0当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将混合物浓缩以去除DCM。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(61.9mg,58.1μmol,48.3%产率,96.1%纯度)。

[5741] MS(ESI)m/z:513.0[M/2+H]$^+$.

[5742] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.87(s,1H),10.90(s,1H),9.79(s,1H),8.14(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.49-7.42(m,3H),7.39-7.32(m,2H),7.30(d,J=7.2Hz,1H),7.16-7.11(m,1H),7.07(t,J=8.0Hz,1H),6.98(dd,J=6.0,8.4Hz,2H),6.71(d,J=7.6Hz,1H),5.06-4.93(m,2H),4.40-4.31(m,3H),4.10(s,3H),3.92(t,J=6.0Hz,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.94(s,1H),2.92-2.85(m,2H),2.78(s,1H),2.75(d,J=10.8Hz,2H),2.70-2.66(m,2H),2.62(t,J=5.2Hz,1H),2.39-2.32(m,1H),2.24-2.15(m,3H),1.95(s,1H),1.93(s,3H),1.04(d,J=6.0Hz,6H)。

[5743] ^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=106.40。

[5744] 实施例162.化合物211a的制备

[5745] 

[5746] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5747] 步骤A.4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲酸甲酯的制备程序

[5748] 向4-羟基环己烷甲酸甲酯(16g,101.14mmol,1.0当量)和3-溴-2-甲基-苯酚(20.81g,111.26mmol,1.1当量)在甲苯(500mL)的溶液中添加2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(29.29g,121.37mmol,1.2当量)。将混合物在120℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黑色油状物的化合物4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲酸甲酯(125g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[5749] 步骤B.[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]甲醇的制备程序

[5750] 在0℃处,向4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲酸甲酯(28g,34.23mmol,40%纯度,1.0当量)在THF(300mL)的混合物中缓慢添加LAH(1.36g,35.94mmol,1.05当量),然后将混合物在0℃处搅拌1小时。将混合物通过2.5g Na_2SO_4.10 H_2O来淬灭。将溶液缓慢倒入冰水(250mL)中,并且用1M HCl将pH调节至pH 4-5,用EtOAc 600mL(200mL×3)萃取,用盐水300mL(150mL×2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~18%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈棕色油状物的化合物[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]甲醇(10g,32.3mmol,47.2%产率,96.7%纯度)。

[5751] 步骤C.4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲醛的制备程序

[5752] 在-78℃处,向DMSO(5.22g,66.84mmol,5.22mL,4当量)在DCM(200mL)的溶液中添加$(COCl)_2$的混合物(4.24g,33.42mmol,2.93mL,2当量)并搅拌1小时。并且将[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]甲醇(5g,16.71mmol,1.0当量)添加到混合物中并搅拌1小时。将TEA(10.15g,100.27mmol,13.96mL,6.0当量)添加到混合物中并在-70℃处搅拌1小时。将反应混合物用H_2O(200mL)稀释并用DCM 60mL(30mL×2)萃取。经[Na_2SO_4]干燥并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲醛(17g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[5753] 步骤D.1-溴-3-[4-[(E)-2-甲氧基乙烯基]环己氧基]-2-甲基-苯的制备程序

[5754] 将甲氧基甲基(三苯基)鏻;溴物化(1.69g,4.37mmol,1.30当量)在THF(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫。在0℃处,向混合物中缓慢添加LiHMDS(1M,4.37mL,1.30当量)并搅拌2小时。然后,将4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲醛(1g,3.36mmol,1.00当量)添加到混合物中并在N_2气氛下在25℃处搅拌13小时。将反应混合物通过添加饱和NH_4Cl(50mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯(40mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水90mL(30mL×3)洗涤,经Na_2SO_4

干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化,得到呈白色固体的1-溴-3-[4-[(E)-2-甲氧基乙烯基]环己氧基]-2-甲基-苯丙酮(0.6g,1.8mmol,54.8%产率)。

[5755] 步骤E.2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙醛的制备程序

[5756] 将1-溴-3-[4-[(E)-2-甲氧基乙烯基]环己氧基]-2-甲基-苯(0.6g,1.84mmol,1当量)、HCl(2M,2.77mL,3当量)在THF(2mL)中的混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌12小时。将反应混合物用水10mL稀释并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水30mL(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化,得到呈无色油状物的2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙醛(0.3g,889.7μmol,48.3%产率,92.3%纯度)。

[5757] 步骤F.2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙醇的制备程序

[5758] 将2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-环己基]乙醛(200.00mg,642.65μmol,1.00当量)、$LiAlH_4$(24.39mg,642.65μmol,1.00当量)在THF(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在0℃处搅拌1小时。将反应混合物通过添加水5mL来淬灭,然后用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水20mL(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过SFC进一步分离。获得呈白色固体的化合物2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙醇(60mg,191.5μmol,29.8%产率)。

[5759] ^1H NMR(400MHz,CH_3OD)δ=7.05(d,J=8.0Hz,1H),6.95(t,J=8.0Hz,1H),6.85(d,J=8.0Hz,1H),4.20-4.06(m,1H),3.62-3.52(m,2H),2.21(s,3H),2.08(d,J=12.4Hz,2H),1.81(d,J=13.2Hz,2H),1.46-1.33(m,5H),1.12-0.99(m,2H)。

[5760] 步骤G.2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙醛的制备程序

[5761] 在-70℃处,向草酰氯(50.91mg,401.07μmol,35.11μL,2当量)在DCM(3mL)的溶液中添加DMSO的混合物(62.67μm,802.13μmol,62.67μL,4当量)并搅拌1小时。并且将2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙醇(62.81mg,200.53μmol,1当量)添加到混合物中并搅拌1小时。将TEA(121.75mg,1.20mmol,167.47μL,6当量)添加到混合物中并在-70℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物用乙酸乙酯(200mL)稀释并用H_2O(30mL×2)萃取。经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈无色油状物的化合物2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙醛(50mg,160.66μmol,80.1%产率)。

[5762] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(2-氧代乙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5763] 将2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙醛(50mg,160.66μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(108.25mg,176.73μmol,1.1当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(11.70mg,16.07μmol,0.1当量)、KF(1.5M,321.32μL,3当量)在二噁烷(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波中在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(2-氧代乙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(130mg,117.6μmol,73.2%产率,64.9%纯度)。

[5764] MS(ESI)m/z:717.5[M+H]$^+$.

[5765] 步骤I.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5766] 在0℃处,向3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27.40mg,83.70μmol,1当量)、$NaBH(OAc)_3$(26.61mg,125.54μmol,1.5当量)、AcOH(1.01mg,16.74μmol,9.57e-1μL,0.2当量)在DCM(2mL)的混合物中缓慢添加6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(2-氧代乙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(60mg,83.70μmol,1当量),将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(65mg,粗品)。

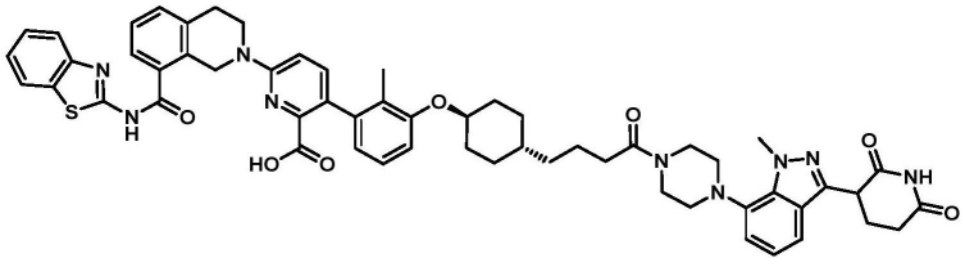
[5767] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5768] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(62mg,60.30μmol,1当量)在TFA(0.5mL)和DCM(0.5mL)中的混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(24.1mg,23.8μmol,39.5%产率,95.9%纯度)。

[5769] MS(ESI)m/z:972.7[M+H]$^+$.

[5770] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.87(d,J=4.8Hz,1H),12.76-12.28(m,1H),10.86(s,1H),8.04(d,J=7.2Hz,1H),7.80(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=7.2Hz,1H),7.57(d,J=9.2Hz,1H),7.45(d,J=8.4Hz,3H),7.37(d,J=10.0Hz,2H),7.09(s,1H),6.99(s,4H),6.63(d,J=7.2Hz,1H),4.99(s,2H),4.29(dd,J=5.2,9.2Hz,1H),4.24(s,1H),3.93(s,3H),3.66-3.60(m,2H),3.24-3.16(m,4H),3.04(d,J=6.0Hz,4H),2.62(s,2H),2.34(s,2H),2.21-2.06(m,4H),1.88(s,3H),1.85-1.79(m,2H),1.66-1.59(m,2H),1.38(d,J=1.6Hz,4H),1.24(s,1H),1.17(s,2H)

[5771] 实施例163.化合物214a的制备

[5772] 

[5773] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5774] 步骤A.4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁酸的制备程序

[5775] 将4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛(500mg,1.47mmol,1当量)、NaH_2PO4(529.11mg,4.41mmol,3当量)、亚氯酸钠(398.85mg,4.41mmol,3当量)和2-甲基丁-2-烯(618.55mg,8.82mmol,934.36μL,6当量)在t-BuOH(6mL)、THF(2mL)和H_2O(1mL)中的混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌12小时。将反应物用水(50mL)稀释并用DCM(80mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至8/1)纯化,得到呈白色固体的4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁酸(400mg,1.1mmol,76.5%产率)。

[5776] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=11.98(s,1H),7.17-7.11(m,1H),7.10-6.99(m,2H),4.30-4.16(m,1H),2.21(s,3H),2.20-2.17(m,1H),2.04(d,J=11.6Hz,2H),1.76(d,J=11.6Hz,2H),1.56-1.47(m,2H),1.42-1.33(m,2H),1.31-1.15(m,4H),1.09-0.98(m,2H)

[5777] 步骤B.4-((1r,4s)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)丁酸的制备程序

[5778] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(600mg,979.52μmol,1当量)、4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁酸(382.79mg,1.08mmol,1.1当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(71.34mg,97.95μmol,0.1当量)和KF(170.73mg,2.94mmol,68.84μL,3当量)在二噁烷(6mL)和H_2O(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在100℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,二氯甲烷:甲醇=20/1至10/1)纯化,得到呈黄色固体的4-((1r,4s)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)丁酸(400mg,525.6μmol,53.6%产率)。

[5779] MS(ESI)m/z:761.8$[M+H]^+$.

[5780] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5781] 向4-((1r,4s)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)丁酸(100mg,131.42μmol,1当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加EDCI(32.75mg,170.84μmol,1.3当量)和3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(51.63mg,157.70μmol,1.2当量)。将混合物在60℃处搅拌12小时。将反应物用水(20mL)稀释并用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,56.0μmol,

42.6%产率)。

[5782] MS(ESI)m/z:1170.8[M+H]$^+$.

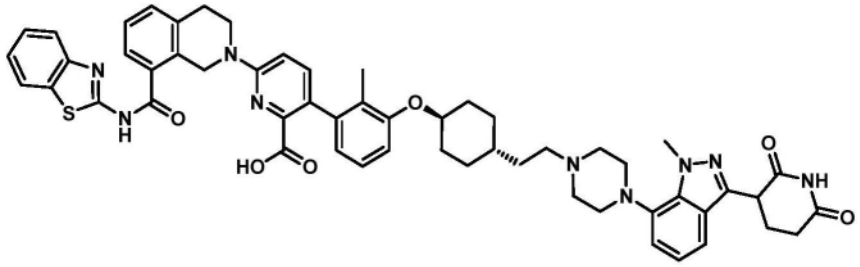
[5783] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5784] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,56.06μmol,1当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加TFA(770.00mg,6.75mmol,0.5mL,120.47当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(15.3mg,14.8μmol,26.5%产率,97.8%纯度)。

[5785] MS(ESI)m/z:1014.9[M+H]$^+$.

[5786] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.87(s,1H),12.72-12.45(m,1H),10.89(s,1H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),7.80(d,J=8.4Hz,1H),7.63(d,J=7.2Hz,1H),7.48-7.42(m,4H),7.40-7.33(m,2H),7.08-7.02(m,3H),6.98-6.92(m,2H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.53-4.43(m,1H),4.37-4.33(m,1H),4.28(s,3H),4.24-4.17(m,1H),3.92(t,J=5.6Hz,2H),3.24-3.17(m,2H),3.03(t,J=5.2Hz,2H),2.68-2.61(m,4H),2.40-2.30(m,4H),2.24-2.12(m,2H),2.11-2.05(m,2H),2.00-1.99(m,1H),1.88(s,3H),1.80(d,J=12.8Hz,2H),1.59-1.53(m,2H),1.41-1.34(m,2H),1.30-1.20(m,4H),1.12-1.02(m,2H)

[5787] 实施例164.化合物215a的制备

[5788] 

[5789] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5790] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5791] 在0℃处,向3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27.40mg,83.70μmol,1当量)、$NaBH(OAc)_3$(26.61mg,125.54μmol,1.5当量)和AcOH(5.03mg,83.70μmol,4.79μL,0.1当量)在DCM(2mL)的混合物中添加6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(2-氧代乙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁

酯(60mg,83.70μmol,1当量)。将混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(62mg,粗品)。

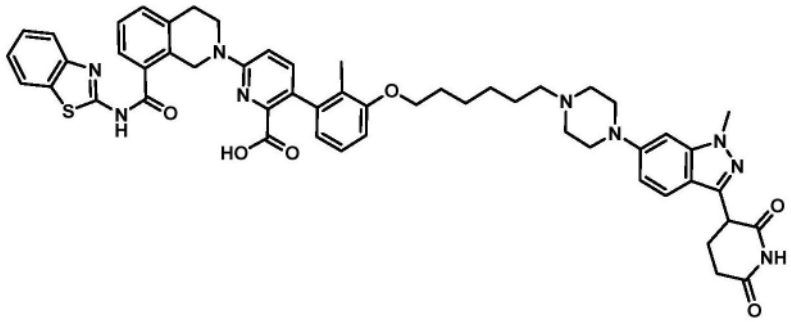
[5792] MS(ESI)m/z:514.9[M+2H/2]$^+$

[5793] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5794] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(60mg,58.35μmol,1当量)在TFA(0.5mL)和DCM(1.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在25℃处搅拌25小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(23.2mg,22.7μmol,38.9%产率,95.0%纯度)。

[5795] MS(ESI)m/z:972.6[M+H]$^+$

[5796] 实施例165.化合物222的制备:

[5797] 

[5798] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5799] 步骤A.6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己酸甲酯的制备程序

[5800] 向6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己-1-醇(2g,10.69mmol,1当量)在CH_3CN(20mL)的溶液中添加K_2CO_3(4.43g,32.08mmol,3当量)和6-溴己酸甲酯(2.46g,11.76mmol,1.1当量)。将混合物在60℃处搅拌2小时。冷却至室温后,添加乙酸乙酯(50mL)和水(50mL),并且分离各层。将水相用有机层萃取,并用乙酸乙酯(30mL×2)洗涤。将合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~2%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己酸甲酯(3g,9.5mmol,89.0%产率)。

[5801] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.75(d,J=8.4Hz,1H),3.95(t,J=6.4Hz,2H),3.68(s,3H),2.36(t,J=7.6Hz,2H),2.31(s,3H),1.85-1.80(m,2H),1.75-1.69(m,2H),1.55-1.50(m,2H)

[5802] 步骤B.6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己-1-醇的制备程序

[5803] 在0℃处,向6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己酸甲酯(1.5g,4.76mmol,1当量)在THF(15mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(180.60mg,4.76mmol,1当量)。将混合物在0℃处搅拌2小时。将反应混合物通过添加水(0.2mL)和15% NaOH(0.2mL)和水(0.6mL)来淬灭。将合并的混合物用Na_2SO_4处理,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己-1-醇(1.2g,4.1mmol,87.8%产率)。将6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己-1-醇残余物通过制备型HPLC进一步纯化,得到呈黄色油状物的6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己-1-醇(501.28mg,1.7mmol,66.2%产率,99.3%纯度)。

[5804] MS(ESI)m/z:288.8$[M+H]^+$

[5805] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16-7.13(m,1H),7.11-7.06(m,1H),6.96(d,J=8.0Hz,1H),4.33(t,J=5.2Hz,1H),3.97(t,J=6.4Hz,2H),3.43-3.36(m,2H),2.23(s,3H),1.79-1.67(m,2H),1.46-1.40(m,4H),1.39-1.30(m,2H)

[5806] 步骤D.6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己醛的制备程序

[5807] 在N_2气氛下,在-70℃处,向草酰氯(1.06g,8.36mmol,731.51uL,2当量)在DCM(2mL)的溶液中滴加DMSO(1.31g,16.71mmol,1.31mL,4当量)在DCM(2mL)中的溶液。将混合物在-70℃处搅拌1小时。然后在-70℃处滴加6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己-1-醇(1.2g,4.18mmol,1当量)的DCM(10mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌1小时。然后将TEA(2.54g,25.07mmol,3.49mL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在-70℃处搅拌0.5小时。添加水(50mL),并且分离各层。将水相用DCM 60mL(30mL×2)萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到呈黄色油状物的6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己醛(1.0g,3.5mmol,83.9%产率)。

[5808] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.72-9.61(m,1H),7.17-7.12(m,1H),7.11-7.06(m,1H),6.96(d,J=8.0Hz,1H),3.97(t,J=6.4Hz,2H),2.47-2.43(m,2H),2.23(s,3H),1.79-1.68(m,2H),1.62-1.55(m,2H),1.47-1.38(m,2H)

[5809] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-((6-氧代己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5810] 向6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己醛(446.94mg,1.57mmol,1.2当量)在1,4-二噁烷(8mL)的溶液中添加KF(1.5M,2.61mL,3当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(95.11mg,130.60μmol,0.1当量)和6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(800mg,1.31mmol,1当量)。将混合物在N_2下在100℃处搅拌1小时。添加水(50mL),并且将混合物用DCM 60(30mL×2)萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-((6-氧代己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(220mg,287.8μmol,22.0%产率,90.3%纯度)。

[5811] MS(ESI)m/z:691.4$[M+H]^+$

[5812] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5813] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-((6-氧代己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,130.27μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加NMM(13.18mg,130.27μmol,14.32μL,1当量)和3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(46.91mg,143.30μmol,1.1当量)。将混合物在25℃处搅拌15小时。然后将$NaBH_3CN$(24.56mg,390.82μmol,3当量)添加到混合物中并在25℃处搅拌1小时。添加水(50mL),并且分离各层。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(125mg,124.7μmol,95.7%产率)。

[5814] MS(ESI)m/z:1002.5$[M+H]^+$

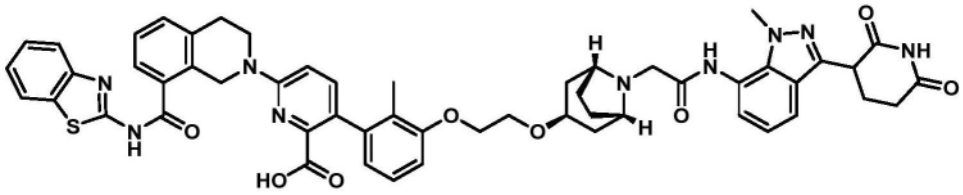
[5815] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5816] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(125mg,124.72μmol,1当量)在DCM(2mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.47mmol,1mL,114.3当量)。将混合物在40℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(37.0mg,38.0μmol,30.5%产率,97.1%纯度)。

[5817] MS(ESI)m/z:947.1$[M+H]^+$

[5818] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.02-12.73(m,1H),10.85(s,1H),9.58-9.35(m,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.56(d,J=8.8Hz,1H),7.49-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.10(t,J=8.0Hz,1H),6.99-6.94(m,3H),6.89(d,J=8.4Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.30-4.25(m,1H),3.98(t,J=6.0Hz,2H),3.91(s,3H),3.60(d,J=10.4Hz,6H),3.18(d,J=10.0Hz,4H),3.07-2.99(m,4H),2.65-2.58(m,2H),2.35-2.28(m,1H),2.19-2.15(m,1H),1.90(s,3H),1.80-1.69(m,4H),1.55-1.46(m,2H),1.44-1.34(m,2H)

[5819] 实施例166.化合物224b的制备

[5820] 

[5821] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5822] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-

[3-[2-[[(1R,5S)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5823] 向2-[(1R,5S)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]乙酸(170mg,211.45μmol,1.0当量)和3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(60.07mg,232.60μmol,1.1当量)在DMF(2mL)的溶液中添加HATU(104.52mg,274.89μmol,1.3当量)和DIPEA(81.98mg,634.36μmol,110.49μL,3.0当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物添加到H_2O(5.0ml)。将混合物在25℃处用H_2O(5.0mL)研磨30分钟并过滤,得到呈棕色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[(1R,5S)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200mg,191.5μmol,90.5%产率)。

[5824] MS(ESI)m/z:1044.6$[M+H]^+$.

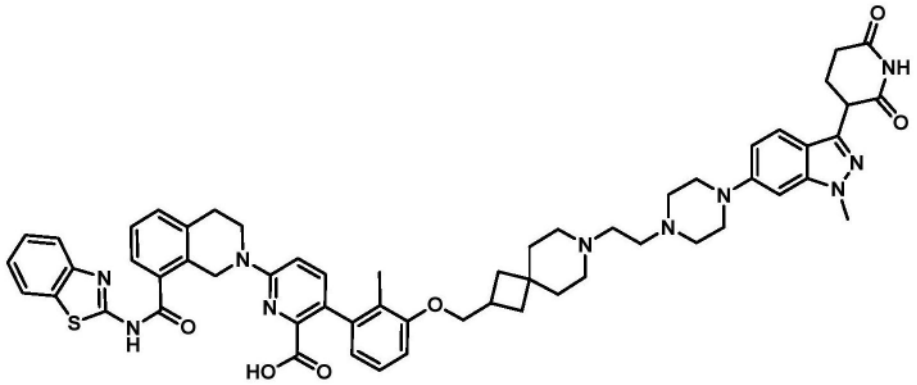
[5825] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5826] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[(1R,5S)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200mg,191.53μmol,1.0当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除DCM。将所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(31.4mg,29.1μmol,15.1%产率,91.3%纯度)。

[5827] MS(ESI)m/z:988.4$[M+H]^+$.

[5828] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.01-12.74(m,1H),12.69-12.21(m,1H),10.90(s,1H),10.06(d,J=8.4Hz,1H),8.13(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.60(dd,J=7.6,14.0Hz,2H),7.49-7.43(m,3H),7.40-7.29(m,3H),7.13-7.06(m,2H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.92(d,J=8.4Hz,1H),6.65(d,J=8.0Hz,1H),4.98(s,2H),4.38(dd,J=4.8,10.4Hz,1H),4.13-4.07(m,5H),3.92(t,J=6.0Hz,2H),3.71(s,2H),3.64-3.60(m,1H),3.44-3.40(m,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.65-2.55(m,5H),2.37(s,1H),2.20-2.04(m,6H),1.92(s,3H),1.89-1.82(m,2H)。

[5829] 实施例167.化合物225的制备:

[5830] 

[5831] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

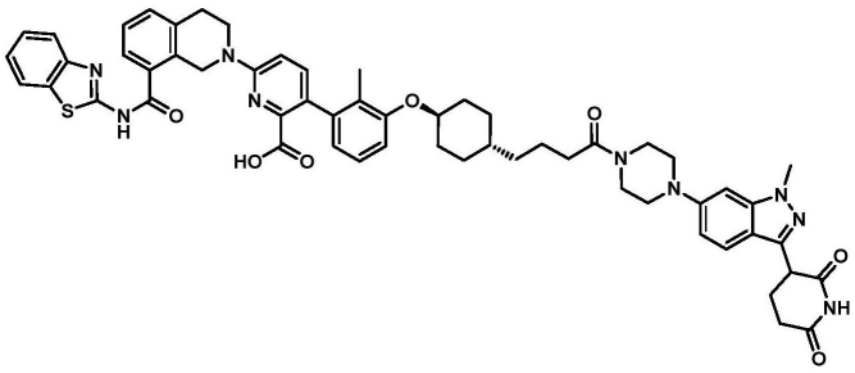
[5832] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5833] 将3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27.44mg,83.82μmol,1.2当量)、$NaBH(OAc)_3$(44.41mg,209.54μmol,3.0当量)、NMM(7.06mg,69.85μmol,7.68μL,1.0当量)在DCM(0.5mL)和异丙醇(0.5mL)中的混合物在0℃处搅拌5分钟。然后将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[[7-(2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(50mg,69.85μmol,1.0当量)添加到混合物中,将其在0℃处搅拌30分钟。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(21.1mg,19.9μmol,9.5%产率,96.8%纯度)。

[5834] MS(ESI)m/z:1027.4$[M+H]^+$

[5835] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.84(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.50-7.33(m,6H),7.07(t,J=8.0Hz,1H),6.93-6.81(m,4H),6.65(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.25(dd,J=5.2,9.2Hz,1H),3.92-3.87(m,7H),3.21-3.17(m,6H),3.02-3.0(m,4H),2.65-2.54(m,8H),2.38-2.24(m,4H),2.19-2.12(m,1H),1.92-1.84(m,5H),1.67-1.57(m,4H),1.50-1.45(m,2H)

[5836] 实施例168.化合物227a的制备

[5837] 

[5838] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5839] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5840] 向4-((1r,4s)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)环己基)丁酸(100mg,131.42μmol,1当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加EDCI(32.75mg,170.84μmol,1.3当量)和3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(51.63mg,157.70μmol,1.2当量)。将混合物在60℃处搅拌12小时。将反应物用水(20mL)稀释并用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,93.4μmol,71.1%产率)。

[5841] MS(ESI)m/z:1170.8$[M+H]^+$.

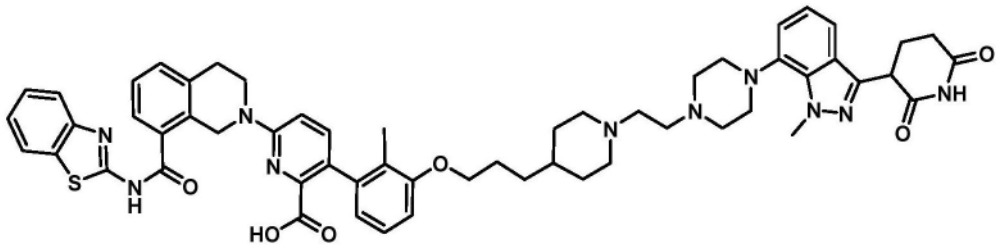
[5842] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5843] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,93.43μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,144.56当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(28.6mg,27.2μmol,29.1%产率,96.4%纯度)。

[5844] MS(ESI)m/z:1015.0$[M+H]^+$.

[5845] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.87(s,1H),12.69-12.43(m,1H),10.86(s,1H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),7.80(d,J=7.6Hz,1H),7.63(d,J=6.4Hz,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),7.50-7.43(m,3H),7.40-7.33(m,2H),7.11-7.05(m,1H),6.98-6.88(m,4H),6.61(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.30-4.25(m,1H),4.23-4.17(m,1H),3.92(s,2H),3.90(s,3H),3.63(s,4H),3.24(s,2H),3.18(d,J=1.2Hz,2H),3.05-3.01(m,2H),2.63-2.59(m,2H),2.38-2.33(m,2H),2.19-2.13(m,1H),2.11-2.05(m,2H),1.87(s,3H),1.82-1.75(m,2H),1.59-1.52(m,2H),1.40-1.21(m,6H),1.11-1.01(m,2H)

[5846] 实施例169.化合物230的制备:

[5847] 

[5848] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5849] 步骤A.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[5850] 向3-溴-2-甲基-苯酚(1g,5.35mmol,1当量)和4-(3-溴丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.64g,5.35mmol,1当量)在CH_3CN(4mL)的溶液中添加K_2CO_3(2.22g,16.04mmol,3当量)。将混合物在60℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化,得到呈无色油状物的4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g,5.3mmol,99.7%产率)。

[5851] MS(ESI)m/z:312.4$[M+H]^+$

[5852] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=8.4Hz,1H),4.14-4.06(m,2H),3.94(t,J=6.4Hz,2H),2.69(t,J=2.4,12.8Hz,2H),2.32(s,3H),1.88-1.79(m,2H),1.70(d,J=12.8Hz,2H),1.48-1.43(m,12H),1.18-1.08(m,2H)

[5853] 步骤B.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶的制备程序

[5854] 向4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g,5.34mmol,1当量)在HCl/EtOAc(10mL)的溶液中。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物,得到呈白色固体的4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶(1.6g,5.1mmol,96.0%产率)。

[5855] MS(ESI)m/z:314.4$[M+H]^+$

[5856] ^1HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=8.4Hz,1H),4.14-4.06(m,2H),3.94(t,J=6.4Hz,2H),2.69(t,J=2.4,12.8Hz,2H),2.32(s,3H),1.88-1.79(m,2H),1.70(d,J=12.8Hz,2H),1.48-1.43(m,12H),1.18-1.08(m,2H)

[5857] 步骤C.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶的制备程序

[5858] 向4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶(1.5g,4.80mmol,1当量)2-溴-1,1-二乙氧基-乙烷(946.71mg,4.80mmol,722.68μL,1当量)在CH_3CN(5mL)的溶液中添加K_2CO_3(1.99g,14.41mmol,3当量)和KI(797.46mg,4.80mmol,1当量)。将混合物在80℃处搅拌8小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,乙酸乙酯/MeOH=1/0至20/1)纯化,得到呈黄色油状物的4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶(1.7g,3.9mmol,82.6%产率)。

[5859] MS(ESI)m/z:430.5$[M+H]^+$

[5860] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备

程序

[5861] 将4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶(800mg,1.87mmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.14g,1.87mmol,1当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(136.00mg,186.74μmol,0.1当量)和KF(1.5M,3.73mL,3当量)在二噁烷(5mL)和H_2O(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,乙酸乙酯/MeOH=1/0至10/1)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(1.5g,1.7mmol,91.9%产率,95.5%纯度)。

[5862] MS(ESI)m/z:834.8$[M+H]^+$

[5863] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.59(dd,J=7.2,15.6Hz,2H),7.40-7.30(m,5H),7.14-7.06(m,1H),6.90(d,J=8.8Hz,1H),6.80(d,J=8.4Hz,1H),6.69(d,J=7.6Hz,1H),5.12-4.95(m,2H),4.81-4.60(m,1H),4.12-4.08(m,2H),3.97(t,J=6.4Hz,2H),3.72-3.68(m,2H),3.61-3.54(m,2H),3.07(t,J=5.2Hz,4H),2.64-2.52(m,2H),2.05(s,3H),1.84-1.80(m,2H),1.69-1.55(m,9H),1.24-1.20(m,6H),1.15(s,9H)。

[5864] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(1-(2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5865] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(200mg,239.79μmol,1.0当量)的溶液中添加HCOOH(11.52mg,239.79μmol,2mL,1.0当量)。将混合物在90℃处搅拌1.5小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黑色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(1-(2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸(100mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[5866] MS(ESI)m/z:704.3$[M+H]^+$.

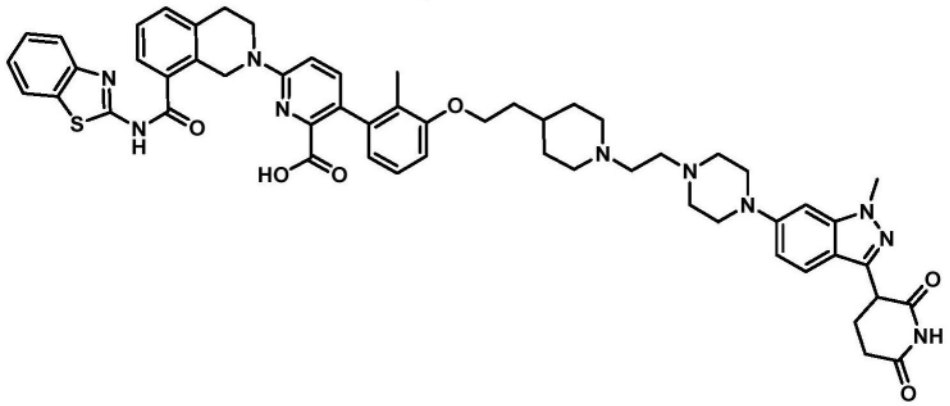
[5867] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5868] 在0℃处,向3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(46.51mg,142.08μmol,1.0当量)和$NaBH(OAc)_3$(90.34mg,426.23μmol,3.0当量)在DCM(1mL)和IPA(1mL)的溶液中添加6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(1-(2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸(100mg,142.08μmol,1.0当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(19.3mg,16.8μmol,11.8%产率,88.2%纯度)。

[5869] MS(ESI)m/z:1015.4$[M+H]^+$.

[5870] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝10.87(s,1H),8.00(d,J＝7.6Hz,1H),7.76(d,J＝8.0Hz,1H),7.62(d,J＝7.2Hz,1H),7.46-7.29(m,6H),7.10-6.99(m,3H),6.85(d,J＝8.0Hz,2H),6.65(d,J＝7.6Hz,1H),4.96(s,2H),4.34-4.31(m,1H),4.20(s,3H),3.99-3.93(m,2H),3.88-3.87(m,2H),2.99-2.91(m,6H),2.69-2.59(m,4H),2.53(s,4H),2.34-2.28(m,2H),2.21-2.10(m,2H),2.10-1.95(m,3H),1.90(s,3H),1.78-1.66(m,3H),1.65-1.54(m,2H),1.37-1.21(m,5H)。

[5871] 实施例170.化合物232的制备:

[5872] 

[5873] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

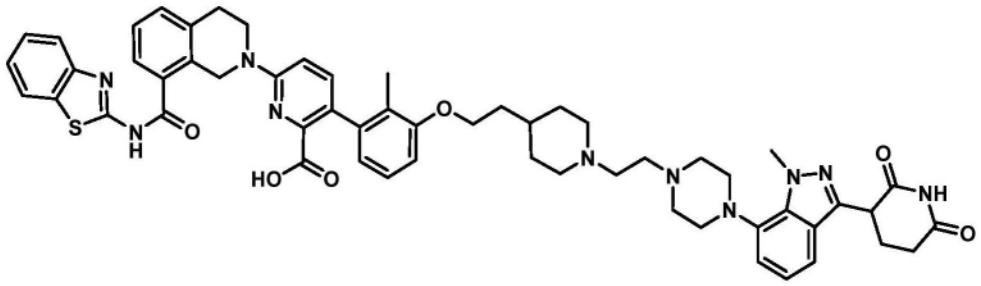
[5874] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[5875] 在0℃处,向3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(72.61mg,221.80μmol,0.9当量)和$NaBH(OAc)_3$(156.69mg,739.32μmol,3.0当量)在DCM(1.5mL)和IPA(1.5mL)的溶液中缓慢添加6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-[1-(2-氧代乙基)-4-哌啶基]乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(170mg,246.44μmol,1.0当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时。然后将混合物温热至25℃并在25℃处搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩以去除DCM和IPA并用DMF(3mL)稀释。将所得混合物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(19.3mg,17.4μmol,7.0%产率,94.2%纯度)。

[5876] MS(ESI)m/z:1001.5$[M+H]^+$

[5877] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝10.84(s,1H),8.02(d,J＝8.0Hz,1H),7.78(d,J＝8.0Hz,1H),7.62(d,J＝7.6Hz,1H),7.52-7.29(m,6H),7.11-7.04(m,1H),6.95-6.85(m,3H),6.82(s,1H),6.64(d,J＝7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.28-4.22(m,1H),3.98(d,J＝5.2Hz,2H),3.93-3.86(m,5H),3.22-2.17(m,4H),3.01(t,J＝5.6Hz,2H),2.96(d,J＝10.0Hz,2H),2.65-2.59(m,2H),2.59-2.52(m,7H),2.35-2.24(m,2H),2.18-2.12(m,1H),2.12-2.04(m,2H),1.90(s,3H),1.72-1.63(m,4H),1.55-1.47(m,1H),1.27-1.17(m,2H)

[5878] 实施例171.化合物233的制备:

[5879] 

[5880] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

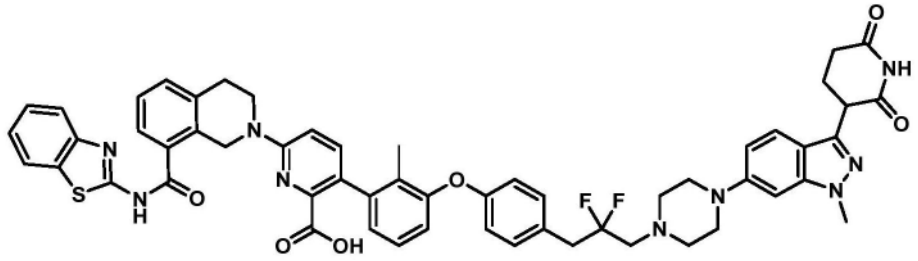
[5881] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[5882] 在0℃处,向3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(46.98mg,143.52μmol,1.1当量)和$NaBH(OAc)_3$(82.95mg,391.41μmol,3当量)在DCM(1.5mL)和IPA(1.5mL)的溶液中缓慢添加6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-[1-(2-氧代乙基)-4-哌啶基]乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(90mg,130.47μmol,1当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时。然后将混合物温热至25℃并在25℃处搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩以去除DCM和IPA并用DMF(2mL)稀释。将所得混合物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(12.5mg,11.8μmol,9.0%产率,98.3%纯度)。

[5883] MS(ESI)m/z:1001.7$[M+H]^+$

[5884] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.48-7.40(m,3H),7.40-7.32(m,3H),7.11-7.06(m,1H),7.04-6.99(m,2H),6.96-6.86(m,2H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.36-4.31(m,1H),4.23(s,3H),3.99(d,J=5.2Hz,2H),3.91(t,J=6.0Hz,2H),3.15-3.07(m,5H),3.03-3.00(m,2H),2.76-2.57(m,10H),2.38-2.28(m,4H),2.20-2.13(m,1H),1.90(s,3H),1.78-1.66(m,4H),1.63-1.55(m,1H),1.36-1.25(m,2H)

[5885] 实施例172.化合物234的制备:

[5886] 

[5887] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧

基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5888] 步骤A.3-(6-(4-(3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[5889] 将3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯(120mg,245.27μmol,1当量)、3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(64.24mg,196.22μmol,0.8当量)和K_2CO_3(84.75mg,613.18μmol,2.5当量)在CH_3CN(1.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在50℃处搅拌10小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～50%乙酸乙酯:石油醚)纯化,得到呈无色油状物的3-(6-(4-(3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,120.0μmol,48.9%产率)。

[5890] MS(ESI)m/z:668.2$[M+H]^+$。

[5891] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5892] 将3-(6-(4-(3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,120.02μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(102.92mg,168.03μmol,1.4当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1$^+$);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(17.48mg,24.00μmol,0.2当量)和KF(1.5M,120.02μL,1.5当量)在二噁烷(0.1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(110mg,102.5μmol,85.4%产率)。

[5893] MS(ESI)m/z:1072.8$[M+H]^+$。

[5894] 步骤C.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[5895] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(110mg,102.59μmol,1当量)的TFA(0.5mL)和DCM(0.5mL)溶液在25℃处搅拌10小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(39.5mg,37.8μmol,36.9%产率,97.4%纯度)。

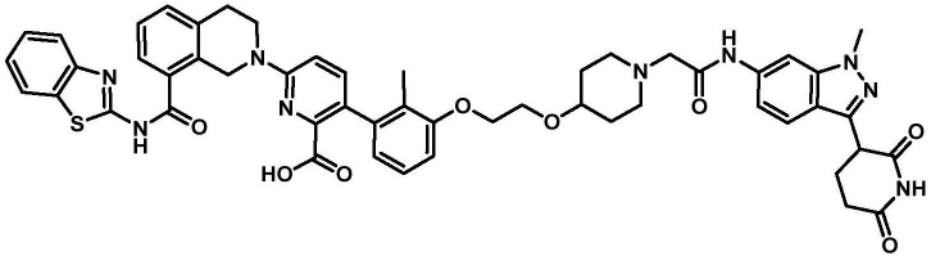
[5896] MS(ESI)m/z:1016.5$[M+H]^+$.

[5897] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.98-12.47(m,2H),10.85(s,1H),8.03(d,J=

8.0Hz,1H),7.79(d,J＝8.0Hz,1H),7.63(d,J＝7.6Hz,1H),7.55-7.43(m,4H),7.36(td,J＝7.6,11.6Hz,2H),7.27(d,J＝8.4Hz,2H),7.22-7.16(m,1H),7.01(d,J＝8.8Hz,1H),6.95-6.82(m,6H),5.00(s,2H),4.26(dd,J＝5.2,9.2Hz,1H),3.96-3.90(m,2H),3.89(s,3H),3.30-3.19(m,6H),3.10-3.00(m,2H),2.77-2.54(m,8H),2.32-2.13(m,2H),1.89(s,3H)

[5898] F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝-96.27

[5899] 实施例173.化合物238的制备:

[5900] 

[5901] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5902] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5903] 向2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶-1-基)乙酸(110mg,141.40μmol,1当量)和3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(43.82mg,169.68μmol,1.2当量)在吡啶(1.1mL)的混合物中添加EDCI(40.66mg,212.10μmol,1.5当量),然后将混合物在25℃处搅拌20小时。将反应混合物在H_2O(3mL)和乙酸乙酯(8mL)之间分配。将有机相分离,用饱和NaCl水溶液(2mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈红色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(163mg,粗品)。

[5904] MS(ESI)m/z:1018.7$[M+H]^+$.

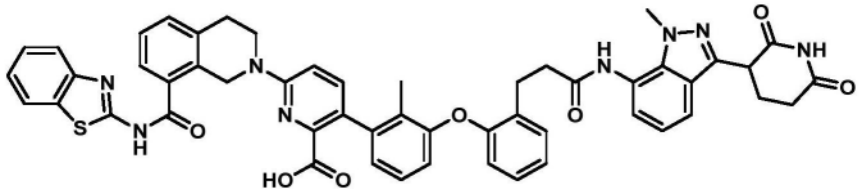
[5905] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5906] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(150mg,147.32μmol,1当量)在TFA(0.5mL)和DCM(1.5mL)中的混合物在25℃处搅拌18小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈粉红色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(54.21mg,55.5μmol,37.7%产率,98.5%纯度)。

[5907] MS(ESI)m/z:963.8[M+H]$^+$.

[5908] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝13.12-12.53(m,2H),10.88(s,1H),10.13-9.65(m,1H),8.13(s,1H),8.02(d,J＝4.0Hz,2H),7.81-7.76(m,1H),7.62(t,J＝7.6Hz,2H),7.49-7.43(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.20(d,J＝8.4Hz,1H),7.10(t,J＝8.0Hz 1H),6.97(d,J＝8.4Hz,1H),6.91(d,J＝8.0Hz,1H),6.65(d,J＝7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.32(dd,J＝4.8,9.6Hz,1H),4.09(s,J＝3.2Hz,2H),3.92(s,5H),3.79(t,J＝4.0Hz,2H),3.63-3.43(m,3H),3.03(t,J＝5.6Hz,2H),2.85-2.72(m,2H),2.67-2.60(m,3H),2.36-2.28(m,2H),2.19-2.13(m,1H),1.91(s,5H),1.74-1.54(m,2H)

[5909] 实施例174.化合物243的制备:

[5910] 

[5911] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5912] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5913] 向3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸(90mg,121.48μmol,1当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(78.52mg,206.52μmol,1.7当量)、DIEA(47.10mg,364.44μmol,63.48μL,3当量)和3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(34.51mg,133.63μmol,1.1当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应物添加到H_2O(5mL)中并过滤,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基1H-吲唑-7-基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(103mg,粗品)。

[5914] MS(ESI)m/z:981.9[M+H]$^+$

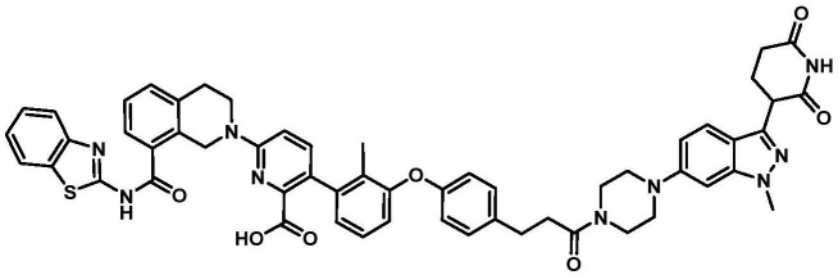
[5915] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5916] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(103mg,104.98μmol,1当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加TFA(770.00mg,6.75mmol,0.5mL,64.33当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩以去除DCM并用DMF(2mL)稀释。将所得混合物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(26.4mg,27.6μmol,26.3%产率,96.7%纯度)。

[5917] MS(ESI)m/z:925.8[M+H]$^+$

[5918] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.87(s,1H),12.79-12.56(m,1H),10.89(s,1H),9.89(s,1H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=7.6Hz,1H),7.62(d,J=6.8Hz,1H),7.58(d,J=7.6Hz,1H),7.54(d,J=8.8Hz,1H),7.49-7.43(m,2H),7.40-7.33(m,3H),7.21-7.15(m,2H),7.09-7.00(m,4H),6.89(d,J=7.6Hz,1H),6.83(d,J=8.0Hz,1H),6.61(d,J=8.0Hz,1H),5.00(s,2H),4.39-4.32(m,1H),3.94(t,J=5.2Hz,2H),3.86(s,3H),3.06-3.00(m,4H),3.06-3.00(m,2H),2.61(d,J=5.2Hz,2H),2.57(s,1H),2.19-2.12(m,1H),2.00-1.94(m,3H)

[5919] 实施例175.化合物244的制备:

[5920] 

[5921] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5922] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-甲氧基-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5923] 向3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸甲酯(300mg,859.06μmol,1当量)和6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(631.46mg,1.03mmol,1.2当量)、K_2CO_3(1.5M,859.06μL,1.5当量)在二噁烷(3mL)的混合物中添加Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(125.13mg,171.81μmol,0.2当量)。将混合物用N_2吹扫并在N_2气氛下在80℃处搅拌3小时。将反应混合物在H_2O(4mL)和乙酸乙酯(4mL)之间分配。将有机相分离,用NaCl水溶液(1mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~29%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-甲氧基-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(377mg,464.4μmol,54.0%产率,93%纯度)。

[5924] MS(ESI)m/z:755.4[M+H]$^+$.

[5925] 步骤B.3-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸的制备程序

[5926] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-甲氧基-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(377mg,499.41μmol,1当量)和LiOH·H_2O(1M,1.50mL,3当量)在THF(4mL)和H_2O(1ml)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将混合物浓缩并用H_2O(4mL)稀释,然后用1M HCl将混合物的pH调节至3。然后将混合物过滤,并且将滤液浓缩,得到呈黄色固体的3-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丙

酸(333mg,粗品)。

[5927] MS(ESI)m/z:741.5[M+H]$^+$.

[5928] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5929] 向3-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸(90mg,121.48μmol,1当量)、HATU(69.29mg,182.22μmol,1.5当量)和DIEA(62.80mg,485.92μmol,84.64μL,4当量)在DMF(1.5mL)的混合物中添加3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2-酮(47.72mg,145.78μmol,1.2当量)。然后将混合物在25℃处搅拌2小时。向反应混合物中添加水(5mL),并且将所得混合物过滤。将滤饼用CH_2Cl_2(5mL)和CH_3OH(5mL)洗涤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[5930] MS(ESI)m/z:1050.7[M+H]$^+$.

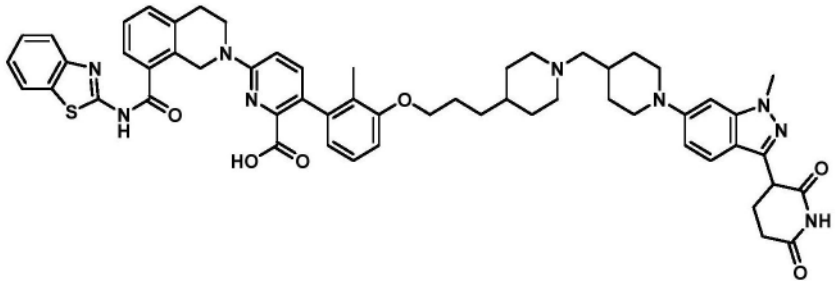
[5931] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5932] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,95.22μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的混合物在40℃处搅拌67小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(39.5mg,38.7μmol,40.6%产率,97.2%纯度)。

[5933] MS(ESI)m/z:994.6[M+H]$^+$.

[5934] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.86(s,1H),12.74-12.57(m,1H),10.84(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.52(d,J=8.8Hz,2H),7.48-7.42(m,2H),7.36(td,J=7.6,10.8Hz,2H),7.22(d,J=8.8Hz,2H),7.11(t,J=7.6Hz,1H),7.00(d,J=8.8Hz,1H),6.92(d,J=9.2Hz,1H),6.88-6.84(m,2H),6.82-6.75(m,3H),5.00(s,2H),4.25(dd,J=5.2,9.2Hz,1H),3.93(t,J=5.6Hz,2H),3.88(s,3H),3.61(d,J=17.6Hz,4H),3.14(d,J=4.0Hz,4H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.85-2.78(m,2H),2.69-2.65(m,2H),2.60(d,J=5.6Hz,2H),2.32-2.23(m,1H),2.15(s,1H),1.86(s,3H)

[5935] 实施例176.化合物247的制备:

[5936] 

[5937] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5938] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-(4-哌啶基)丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[5939] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2,2-二乙氧基乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(1g,1.20mmol,1.0当量)在HCOOH(10mL)中的溶液在100℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-(4-哌啶基)丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(1g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[5940] MS(ESI)m/z:662.5$[M+H]^+$.

[5941] 步骤B.3-[6-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[5942] 将3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-7-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑(800mg,1.38mmol,1.0当量)、Pd/C(500mg,138.24μmol,10%纯度,0.1当量)、$Pd(OH)_2$(500mg,3.56mmol,2.58当量)在THF(5mL)和EtOH(5mL)中的混合物脱气,用H_2(50Psi)吹扫,并在H_2(50Psi)气氛下在25℃处搅拌12小时。将所得混合物过滤,并且将滤饼用EtOAc(30ml)浸没。将滤液在减压下浓缩,得到呈棕色固体的3-[6-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(380mg,677.1μmol,48.9%产率,71.3%纯度)。

[5943] MS(ESI)m/z:401.1$[M+H]^+$.

[5944] 步骤C.1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-4-甲醛的制备程序

[5945] 将3-[6-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(100mg,249.71μmol,1.0当量)在HCOOH(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在90℃处搅拌2小时。将残余物浓缩,得到呈棕色油状物的1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-4-甲醛(50mg,粗品)。

[5946] MS(ESI)m/z:387.1$[M+H]^+$.

[5947] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

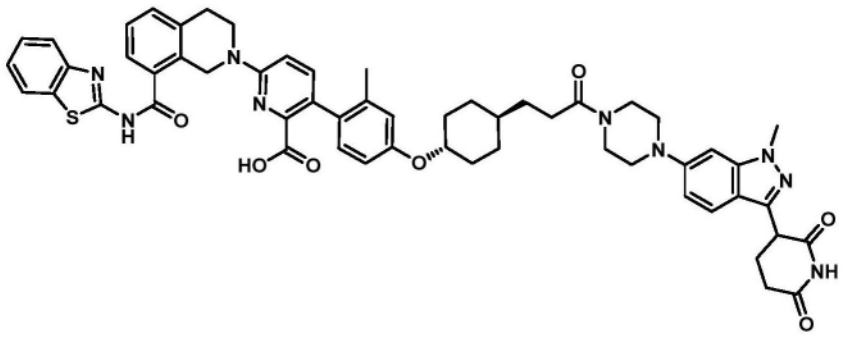
[5948] 在25℃处,在16小时内,向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-(4-哌啶基)丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(100mg,151.10μ

mol,1.0当量)在DCM(2mL)和IPA(2mL)的溶液中添加1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-4-甲醛(64.26mg,181.32μmol,1.2当量)。添加后,将混合物在该温度处搅拌,然后在0℃处添加$NaBH(OAc)_3$(96.07mg,453.30μmol,3.0当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时,之后将其浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(21.7mg,21.1μmol,14.0%产率,97.2%纯度)。

[5949] MS(ESI)m/z:500.9$[M/2+H]^+$.

[5950] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.84(s,1H),8.18(s,1H),8.01-8.01(m,1H),8.01(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=8.0Hz,1H),7.47-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,3H),7.10-7.05(m,1H),6.93-6.85(m,3H),6.81(s,1H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.24(dd,J=5.2,9.2Hz,1H),3.92(d,J=5.6Hz,2H),3.87(s,3H),3.78-3.74(m,2H),3.02(t,J=5.2Hz,2H),2.92-2.80(m,4H),2.74-2.69(m,2H),2.68-2.64(m,1H),2.63-2.55(m,2H),2.30-2.23(m,2H),2.19-2.12(m,4H),1.90(s,3H),1.79-1.73(m,4H),1.70-1.59(m,3H),1.39-1.34(m,2H),1.29-1.19(m,4H)

[5951] 实施例177.化合物251a的制备

[5952] 

[5953] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[5954] 步骤A.(1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己烷甲酸甲酯的制备程序向(1r,4r)-4-羟基环己烷甲酸甲酯(2.0g,12.64mmol,1.1当量)在甲苯(20mL)的溶液中添加2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(3.33g,13.79mmol,1.2当量)和4-溴-3-甲基苯酚(2.15g,11.49mmol,1.0当量)。将混合物在120℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0)纯化,得到呈黄色油状物的(1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己烷甲酸甲酯(2.4g,粗品)。

[5955] 步骤B.((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)甲醇的制备程序

[5956] 向(1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己烷甲酸甲酯(2.4g,7.33mmol,1当量)在THF(25mL)的溶液中添加LAH(278.38mg,7.33mmol,1当量)。将混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌1小时。将反应混合物通过添加H_2O 0.3mL、15% NaOH 0.3mL和H_2O 0.9mL来淬灭,将合并的混合物与Na_2SO_4混合,然后过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的化合物((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)甲醇(1.3g,4.3mmol,59.2%产率)。

[5957] ^{1}H NMR(400MHz)δ＝7.40(d,J＝8.8Hz,1H),6.94(d,J＝2.8Hz,1H),6.75-6.67(m,1H),4.43(t,J＝5.6Hz,1H),4.26-4.15(m,1H),3.23(t,J＝5.6Hz,2H),2.28(s,3H),2.08-2.00(m,2H),1.77(d,J＝11.6Hz,2H),1.43-1.33(m,1H),1.33-1.22(m,2H),1.11-0.98(m,2H)

[5958] 步骤C.(1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己烷甲醛的制备程序

[5959] 在N_2气氛下,在-70℃处,向草酰氯(1.10g,8.69mmol,760.68μL,2当量)在DCM(20mL)的溶液中滴加DMSO(1.36g,17.38mmol,1.36mL,4当量)在DCM(2mL)中的溶液。将混合物在-70℃处搅拌1小时。之后,在-70℃处滴加((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)甲醇(1.3g,4.34mmol,1当量)的DCM(2mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌1小时。然后将TEA(2.64g,26.07mmol,3.63mL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在-70℃处搅拌0.5小时。添加DCM(50mL)和水(50mL),并且分离各层。将水层用DCM(30mL×2)萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到呈黄色油状物的(1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己烷甲醛(1.2g,4.04mmol,92.9%产率)。

[5960] 步骤D.(E)-3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯的制备程序

[5961] 向2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(1.81g,8.08mmol,1.60mL,2.0当量)在THF(15mL)的溶液中添加NaH(339.15mg,8.48mmol,60%纯度,2.1当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时。然后将(1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己烷甲醛(1.2g,4.04mmol,1当量)添加到混合物中,将其在N_2下在25℃处搅拌0.5小时。将反应混合物通过在0℃处添加水(10mL)来淬灭,然后用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层用水(10mL×3)洗涤,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝0/1至10/1)纯化,得到呈白色固体的(E)-3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯(1g,2.7mmol,67.4%产率)。

[5962] ^{1}H NMR(400MHz)δ＝7.41(d,J＝8.8Hz,1H),6.96(d,J＝2.8Hz,1H),6.76-6.70(m,1H),6.16-6.07(m,1H),5.74(d,J＝11.6Hz,1H),4.32-4.22(m,1H),4.14-4.06(m,2H),3.25-3.15(m,1H),2.29(s,3H),2.12-2.02(m,2H),1.77-1.65(m,2H),1.39-1.28(m,4H),1.21(t,J＝7.2Hz,3H)

[5963] 步骤E.3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯的制备程序

[5964] 在H_2气氛(15psi)下,向(E)-3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯(1g,2.72mmol,1当量)在EtOH(10mL)的溶液中添加PtO_2(61.83mg,272.27μmol,0.1当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到滤饼,将该滤饼用少量EtOH冲洗。收集滤液并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝20/1至10/1)纯化,得到呈无色油状物的3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯(700mg,1.8mmol,65.2%产率,93.7%纯度)。

[5965] ^{1}H NMR(400MHz)δ＝7.40(d,J＝8.4Hz,1H),6.94(d,J＝2.8Hz,1H),6.74-6.67(m,1H),4.28-4.16(m,1H),4.09-4.00(m,2H),2.34-2.22(m,5H),2.02(d,J＝10.0Hz,2H),1.74(d,J＝12.0Hz,2H),1.51-1.40(m,2H),1.34-1.22(m,3H),1.21-1.15(m,3H),1.11-0.98(m,2H)

[5966] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的

制备程序

[5967] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(331.74mg,487.42μmol,90%纯度,1.2当量)在二噁烷(3mL)的溶液中添加3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯(150mg,406.18μmol,1.0当量)、KF(1.5M,812.36μL,3.0当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(29.58mg,40.62μmol,0.1当量)。将混合物在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(360mg,371.6μmol,91.4%产率,80%纯度)。

[5968] MS(ESI)m/z:775.5$[M+H]^+$

[5969] 步骤G.3-((1r,4r)-4-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)环己基)丙酸的制备程序

[5970] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(360mg,371.63μmol,80%纯度,1.0当量)在THF(4mL)和H_2O(1.3mL)的溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(46.78mg,1.11mmol,3.0当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,向残余物中添加H_2O(5mL)。用1M HCl将混合物的pH调节至4。然后将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的3-((1r,4r)-4-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)环己基)丙酸(300mg,313.2μmol,84.3%产率,78%纯度)。

[5971] MS(ESI)m/z:747.2$[M+H]^+$

[5972] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[5973] 向3-((1r,4r)-4-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)环己基)丙酸(100mg,133.88μmol,1.0当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加EDCI(33.37mg,174.05μmol,1.3当量)和3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(58.46mg,160.66μmol,1.2当量)。将混合物在40℃处搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=4/1至0/1,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,85.2μmol,63.6%产率)。

[5974] MS(ESI)m/z:1056.4$[M+H]^+$

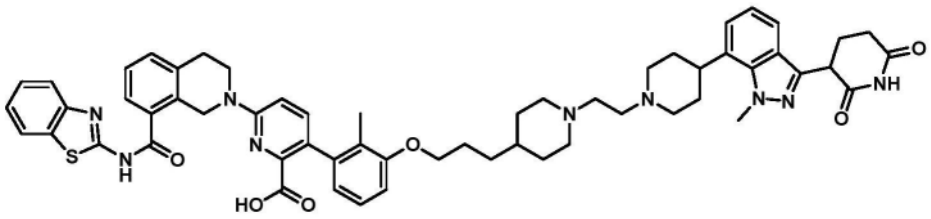
[5975] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[5976] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,85.20μmol,1.0当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,158.51当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(20.34mg,18.6μmol,21.8%产率,91.6%纯度)。

[5977] MS(ESI)m/z:1000.4$[M+H]^+$

[5978] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.86(s,1H),12.70-12.48(m,1H),10.85(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=7.6Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),7.49-7.42(m,3H),7.39-7.32(m,2H),6.95(d,J=8.8Hz,2H),6.91-6.86(m,2H),6.78(d,J=2.0Hz,1H),6.73-6.68(m,1H),4.97(s,2H),4.29-4.25(m,1H),4.24-4.17(m,1H),3.93-3.86(m,5H),3.63(s,2H),3.23(s,2H),3.18(s,2H),3.02(t,J=6.0Hz,2H),2.67-2.57(m,2H),2.41-2.37(m,2H),2.34-2.23(m,2H),2.21-2.13(m,1H),2.10-2.03(m,2H),2.01(s,3H),1.86-1.78(m,2H),1.49-1.41(m,2H),1.35-1.22(m,4H),1.15-1.04(m,2H)

[5979] 实施例178.化合物256的制备:

[5980] 

[5981] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5982] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-[1-(2-氧代乙基)-4-哌啶基]丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[5983] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2,2-二乙氧基乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200mg,239.79μmol,1.0当量)在HCOOH(2mL)中的溶液在100℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黑色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-[1-(2-氧代乙基)-4-哌啶基]丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(200mg,粗品)。

[5984] MS(ESI)m/z:772.2$[M+H]^+$

[5985] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

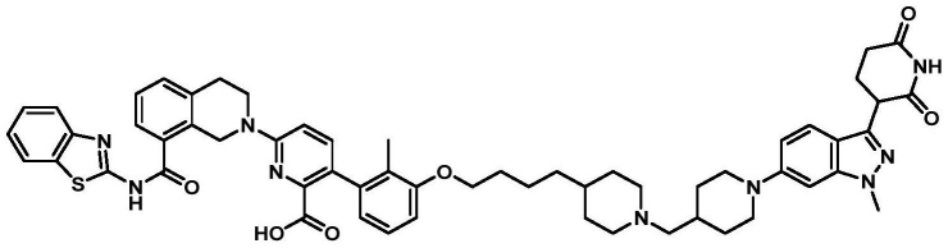
[5986] 在0℃处,向$NaBH(OAc)_3$(73.74mg,347.92μmol,3.0当量)和3-[1-甲基-7-(4-哌啶

基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(37.85mg,115.97μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中滴加6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-[1-(2-氧代乙基)-4-哌啶基]丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(81.63mg,115.97μmol,1.0当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(17.1mg,18.8μmol,16.2%产率,95.3%纯度)。

[5987] MS(ESI)m/z:1014.6$[M+H]^+$

[5988] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89(s,1H),8.15(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=6.4Hz,1H),7.54(d,J=8.0Hz,1H),7.49-7.30(m,5H),7.23(d,J=7.2Hz,1H),7.12-7.03(m,2H),6.94-6.84(m,2H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.96(s,2H),4.42-4.31(m,1H),4.20(s,2H),3.98(s,3H),3.89(s,2H),3.20-3.09(m,6H),2.99(s,2H),2.84-2.73(m,3H),2.71-2.62(m,4H),2.44(s,2H),2.38-2.29(m,4H),2.20-2.13(m,1H),1.93-1.83(m,5H),1.77-1.65(m,4H),1.37(s,3H),1.23(s,1H)。

[5989] 实施例179.化合物257的制备:

[5990] 

[5991] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[5992] 步骤A.4-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[5993] 将3-溴-2-甲基-苯酚(650mg,3.48mmol,1.0当量)、4-(4-羟丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.07g,4.17mmol,1.2当量)和2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(1.26g,5.21mmol,1.5当量)在甲苯(8mL)中的混合物脱气,用N_2吹扫,并在N_2气氛下在120℃处搅拌2小时。将残余物浓缩,并且将粗产物通过反相HPLC纯化,得到呈棕色油状物的4-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.1g,2.5mmol,74.2%产率)。

[5994] MS(ESI)m/z:335.1$[M+H]^+$.

[5995] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=7.17-7.12(m,1H),7.11-7.05(m,1H),6.95(d,J=8.0Hz,1H),3.97(t,J=6.4Hz,2H),3.91(d,J=12.0Hz,2H),2.66(d,J=2.0Hz,2H),2.22(s,3H),1.75-1.67(m,2H),1.62(d,J=12.0Hz,2H),1.48-1.40(m,3H),1.38(s,9H),1.28-1.22(m,2H),1.02-0.88(m,2H)。

[5996] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[5997] 将4-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.17mmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(718.30mg,1.17mmol,1.0当量)以及Ad_2nBuP Pd G_3(85.40mg,117.26μmol,0.1当量)和K_2CO_3(486.20mg,3.52mmol,3.0当量)溶于微波管中的二噁烷(6mL)和H_2O(2mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将混合物浓缩,并且将所得残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为33%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈棕色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(700mg,841.2μmol,71.7%产率)。

[5998] MS(ESI)m/z:832.1$[M+H]^+$.

[5999] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.86(s,1H),8.02(d,J=7.6Hz,1H),7.80-7.75(m,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.48-7.42(m,3H),7.39-7.34(m,2H),7.12-7.07(m,1H),6.93(d,J=8.4,14.1Hz,2H),6.57(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.03(d,J=7.2Hz,3H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),1.99(s,4H),1.87(s,2H),1.37-1.36(m,9H),1.18(t,J=7.2Hz,5H),1.07(s,8H),1.00(s,9H)。

[6000] 步骤C.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(4-哌啶基)丁氧基]苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[6001] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(130mg,156.24μmol,1.0当量)在HCOOH(2mL)中的溶液在90℃处搅拌2小时。将混合物浓缩,得到呈棕色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(4-哌啶基)丁氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(81mg,119.8μmol,76.7%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[6002] MS(ESI)m/z:676.2$[M+H]^+$.

[6003] 步骤D.1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-4-甲醛的制备程序

[6004] 将3-[6-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(100mg,249.71μmol,1当量)在HCOOH(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。然后将混合物在N_2气氛下在90℃处搅拌2小时。然后将反应混合物浓缩,得到呈棕色油状物的1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-4-甲醛(74mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[6005] MS(ESI)m/z:373.1$[M+H]^+$.

[6006] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

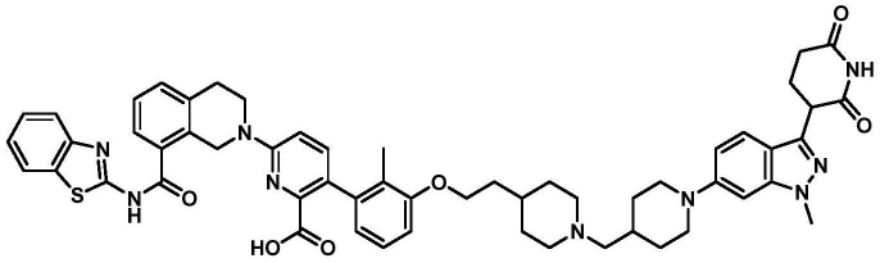
[6007] 在25℃处,在11小时内,向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(4-哌啶基)丁氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(103.29mg,152.84μmol,1当量)在DCM(0.5mL)和IPA(0.5mL)的溶液中添加1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-4-甲醛(65mg,183.41μmol,1.2当量)。将混合物在该温度处搅拌,然

后在0℃处添加$NaBH(OAc)_3$(97.18mg,458.52μmol,3当量)。将所得混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物浓缩并通过反相HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(37.1mg,35.7μmol,23.3%产率,97.4%纯度)。

[6008] MS(ESI)m/z:507.9$[M/2+H]^+$.

[6009] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.84(s,1H),8.18(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.50-7.30(m,6H),7.12-7.04(m,1H),6.94-6.84(m,3H),6.80(s,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.96(s,2H),4.24(dd,J=4.8,8.8Hz,1H),3.99-3.95(m,2H),3.91(t,J=5.2Hz,2H),3.87(s,3H),3.79-3.70(m,2H),3.56(s,2H),3.00(t,J=5.6Hz,2H),2.87(d,J=10.0Hz,2H),2.74-2.66(m,2H),2.64-2.57(m,2H),2.35-2.24(m,2H),2.20(d,J=6.4Hz,2H),1.97-1.86(m,5H),1.82-1.77(m,2H),1.74-1.69(m,2H),1.61(d,J=11.2Hz,2H),1.44(d,J=4.8Hz,2H),1.31-1.16(m,6H)

[6010] 实施例180.化合物258的制备:

[6011] 

[6012] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[6013] 步骤A.4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6014] 向4-(2-溴乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,3.42mmol,1.0当量)和3-溴-2-甲基-苯酚(704.07mg,3.76mmol,1.1当量)在CH_3CN(10mL)的溶液中添加K_2CO_3(1.42g,10.27mmol,3.0当量)。将混合物在60℃处搅拌16小时。将混合物过滤,得到滤液,将该滤液在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~4%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.2g,2.9mmol,86.9%产率,98.8%纯度)。

[6015] MS(ESI)m/z:298.2$[M-100+H]^+$

[6016] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.13-7.09(m,1H),7.02(t,J=8.0Hz,1H),6.89(d,J=8.0Hz,1H),4.10-4.07(m,1H),4.07-4.03(m,3H),2.84-2.69(m,2H),2.28(s,3H),1.79-1.73(m,5H),1.45(s,9H),1.22-1.11(m,2H)

[6017] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6018] 将4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.18g,2.96mmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-

四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.81g,2.96mmol,1.0当量)、KF(516.31mg,8.89mmol,208.19μL,3.0当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(215.74mg,296.23μmol,0.1当量)溶于微波管中的二噁烷(10mL)和H_2O(1mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热2小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.7g,2.0mmol,69.2%产率,96.9%纯度)。

[6019] MS(ESI)m/z:804.5$[M+H]^+$

[6020] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.86(s,1H),8.01(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.49-7.41(m,3H),7.39-7.31(m,2H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),6.97-6.89(m,2H),6.57(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.04-3.97(m,2H),3.96-3.83(m,4H),3.07-2.99(m,2H),2.76-2.57(m,2H),1.87(s,3H),1.66(s,5H),1.37(s,9H),1.11-1.03(m,2H),1.00(s,9H)

[6021] 步骤C.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-(4-哌啶基)乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[6022] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(1.7g,2.11mmol,1.0当量)和HCl/二噁烷(4M,17mL,32.2当量)的混合物在25℃处搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-(4-哌啶基)乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(1.5g,1.8mmol,88.5%产率,85.4%纯度)。

[6023] MS(ESI)m/z:648.4$[M+H]^+$

[6024] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

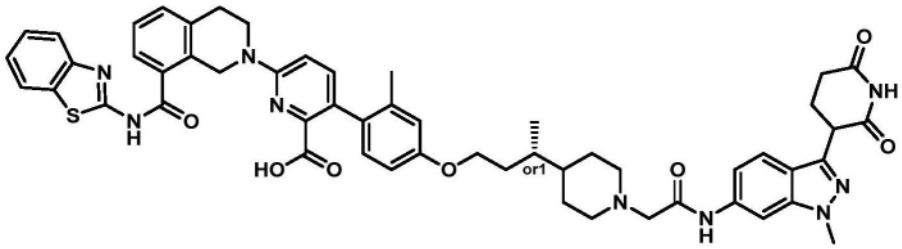
[6025] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-(4-哌啶基)乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(150mg,231.56μmol,1.0当量)和1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-4-甲醛(82.06mg,231.56μmol,1.0当量)在DCM(5mL)和IPA(0.5mL)的溶液在25℃处搅拌12小时。然后在0℃处添加$NaBH(OAc)_3$(147.23mg,694.68μmol,3.0当量)。添加后,将混合物在25℃处搅拌0.5小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物用DMF(2mL)稀释并通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(40mg,37.6μmol,16.2%产率,97.0%纯度)。

[6026] MS(ESI)m/z:986.5$[M+H]^+$

[6027] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.85(s,1H),8.02(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.50-7.41(m,4H),7.39-7.31(m,2H),7.11-7.05(m,1H),6.97-6.86(m,3H),6.82-6.76(m,1H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.26-4.22(m,1H),3.99(t,J=6.0Hz,2H),3.91(t,J=5.6Hz,2H),3.89-3.86(m,3H),3.78-3.74(m,

2H),3.57-3.55(m,2H),3.02(t,J=6.4Hz,2H),2.88-2.83(m,2H),2.74-2.68(m,2H),2.63-2.58(m,2H),2.19-2.15(m,2H),1.95-1.84(m,5H),1.82-1.75(m,2H),1.74-1.64(m,5H),1.55-1.44(m,1H),1.29-1.18(m,4H)

[6028] 实施例181.化合物266b的制备

[6029] 

[6030] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[6031] 步骤A.4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6032] 向4-(3-羟基-1-甲基-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g,8.55mmol,1.0当量)和4-溴-3-甲基-苯酚(1.76g,9.40mmol,1.1当量)在甲苯(20mL)的溶液中添加2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(2.48g,10.26mmol,1.2当量)。将混合物在120℃处搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC(含0.1% HCOOH)纯化,得到呈棕色油状物的4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.7g,6.1mmol,72.1%产率,97.4%纯度)。

[6033] MS(ESI)m/z:448.2[M+23]$^+$

[6034] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42(d,J=8.8Hz,1H),6.95(d,J=2.8Hz,1H),6.71(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),4.06-3.89(m,4H),2.72-2.54(m,2H),2.29(s,3H),1.84-1.74(m,1H),1.58-1.45(m,4H),1.38(s,10H),1.15-0.97(m,2H),0.85(d,J=6.4Hz,3H)

[6035] 步骤B.4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6036] 将化合物4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.4g,3.28mmol,1.0当量)通过制备型HPLC纯化,得到呈棕色油状物的4-[(1R)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(430mg,1.00mmol,30.51%产率,99.32%纯度)和呈棕色油状物的4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(380mg,865.7μmol,26.3%产率,97.1%纯度)。

[6037] MS(ESI)m/z:448.2[M+23]$^+$

[6038] 步骤C.4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶的制备程序

[6039] 将4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(380mg,891.21μmol,1.0当量)和HCl/EtOAc(4M,4.5mL,20.2当量)的混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶(320mg,粗品)。

[6040] MS(ESI)m/z:326.0[M+H]$^+$(^{80}Br)。

[6041] 步骤D.2-[4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[6042] 向4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶(320mg,882.19μmol,1.0当量,HCl)和2-溴乙酸乙酯(132.59mg,793.97μmol,87.81μL,0.9当量)在CH_3CN(3.5mL)的溶液中添加K_2CO_3(365.77mg,2.65mmol,3.0当量)。将混合物在60℃处搅拌2.5小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到油状物。将油状物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯4/1至4/1)纯化,得到呈无色油状物的2-[4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(228mg,519.5μmol,58.9%产率,93.9%纯度)。

[6043] MS(ESI)m/z:412.2[M+H]$^+$.

[6044] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42(d,J=8.8Hz,1H),6.95(d,J=2.4Hz,1H),6.71(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),4.07(q,J=7.2Hz,2H),4.02-3.89(m,2H),3.14(s,2H),2.84(d,J=10.0Hz,2H),2.29(s,3H),2.08(t,J=11.2Hz,2H),1.85-1.75(m,1H),1.58-1.43(m,4H),1.32-1.21(m,2H),1.21-1.15(m,4H),0.86(d,J=6.4Hz,3H)

[6045] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(3S)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6046] 将2-[4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(150mg,363.76μmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(222.82mg,363.76μmol,1.0当量)、KF(63.40mg,1.09mmol,25.56μL,3当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(26.49mg,36.38μmol,0.1当量)溶于微波管中的二噁烷(2mL)和H_2O(0.2mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3/1至1/1)纯化,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(3S)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(160mg,180.6μmol,49.6%产率,92.4%纯度)。

[6047] MS(ESI)m/z:410.0[M/2+H]$^+$

[6048] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.85(s,1H),8.02(d,J=7.6Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.49-7.41(m,3H),7.39-7.32(m,2H),6.92(d,J=8.8Hz,1H),6.85(d,J=8.4Hz,1H),6.82(d,J=2.4Hz,1H),6.72(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),4.96(s,2H),4.07-3.92(m,5H),3.86(t,J=6.0Hz,2H),3.14(s,2H),3.03(t,J=6.0Hz,2H),2.84(d,J=9.2Hz,2H),2.08(t,J=11.2Hz,2H),1.99(s,3H),1.84-1.75(m,1H),1.51(d,J=12.4Hz,4H),1.31-1.22(m,3H),1.19-1.17(m,3H),1.03(s,9H),0.86(d,J=6.8Hz,3H)

[6049] 步骤F.2-[4-[(1S)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[6050] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-

[(3S)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(160mg,195.59μmol,1.0当量)在THF(1.5mL)和H_2O(0.5mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(14.05mg,586.77μmol,3当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除THF。将所得残余物用H_2O(10mL)稀释,用HCl(1M)处理直至pH=2,并过滤,得到滤饼,干燥得到呈黄色固体的2-[4-[(1S)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(65mg,74.4μmol,38.0%产率,90.5%纯度)。

[6051] MS(ESI)m/z:790.5$[M+H]^+$

[6052] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.96-12.76(m,1H),8.02(d,J=7.2Hz,1H),7.77(d,J=7.2Hz,1H),7.59(d,J=6.8Hz,1H),7.49-7.30(m,5H),6.92(d,J=8.4Hz,1H),6.86(d,J=8.4Hz,1H),6.82(d,J=2.0Hz,1H),6.73(d,J=2.4Hz,1H),4.96(s,2H),4.08-3.91(m,2H),3.86(t,J=5.6Hz,2H),3.05-3.02(m,2H),3.03(t,J=6.8Hz,2H),2.62-2.54(m,5H),2.00(s,3H),1.83-1.76(m,1H),1.67-1.60(m,2H),1.58-1.41(m,4H),1.38-1.32(m,1H),1.23(s,2H),1.06-0.99(m,9H),0.87(d,J=6.4Hz,3H)

[6053] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6054] 向2-[4-[(1S)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(60mg,75.95μmol,1.0当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(34.65mg,91.14μmol,1.2当量)和DIEA(29.45mg,227.85μmol,39.69μL,3.0当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将混合物添加到H_2O(10mL)中,并且将所得混合物过滤,得到滤饼,将该滤饼干燥,得到呈灰白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(106mg,102.9μmol,135.4%产率)。

[6055] MS(ESI)m/z:1030.5$[M+H]^+$

[6056] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.85(s,1H),10.88(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.70-7.62(m,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.48-7.41(m,3H),7.36(dd,J=7.2,13.6Hz,2H),7.23-7.14(m,1H),6.92(d,J=8.8Hz,1H),6.86(d,J=8.4Hz,1H),6.83(d,J=2.4Hz,1H),6.73(J=2.8,8.4Hz,1H),4.96(s,2H),4.33(dd,J=5.2,10.0Hz,1H),4.05-3.96(m,2H),3.93(s,3H),3.86(t,J=5.6Hz,2H),3.03(t,J=6.0Hz,2H),2.63(dd,J=4.8,9.6Hz,2H),2.60-2.54(m,4H),2.24-2.11(m,2H),2.01(s,3H),1.91-1.75(m,2H),1.69-1.43(m,6H),1.23(s,2H),1.03(s,9H),0.90(d,J=6.4Hz,3H)

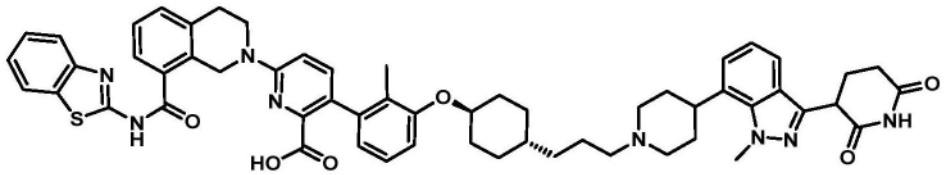
[6057] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[6058] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,97.06μmol,1.0当量)在DCM(0.5mL)和TFA(0.5mL)中的溶液在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除DCM。将所得残余物用DMF(1.5mL)稀释并通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](22.6mg,89.8%纯度)。

[6059] MS(ESI)m/z:974.5$[M+H]^+$

[6060] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.04-12.67(m,1H),10.88(s,1H),9.99-9.75(m,1H),8.03(d,J=9.2Hz,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.66-7.59(m,2H),7.49-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.21(dd,J=1.2,8.8Hz,1H),6.93(dd,J=8.4,14.0Hz,2H),6.80(d,J=2.4Hz,1H),6.71(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),4.97(s,2H),4.32(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.02-3.95(m,2H),3.94-3.88(m,5H),3.21-3.15(m,2H),3.02(t,J=5.2Hz,2H),3.00-2.92(m,2H),2.64-2.60(m,2H),2.40-2.27(m,2H),2.20-2.13(m,2H),2.03(s,3H),1.89-1.82(m,1H),1.65-1.52(m,4H),1.46-1.35(m,2H),1.23(s,1H),0.91(d,J=6.4Hz,3H)

[6061] 实施例182.化合物270a的制备

[6062] 

[6063] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6064] 步骤A.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-1-醇的制备程序

[6065] 在0℃处,向3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙酸乙酯(600mg,1.62mmol,1当量)在THF(10mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(55.50mg,1.46mmol,0.9当量)。将混合物在0℃处搅拌1.5小时。将反应混合物通过添加H_2O(0.05mL)、15% NaOH(0.05mL)和H_2O(15mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-1-醇(500mg,1.5mmol,94.0%产率)。

[6066] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.14-7.02(m,3H),4.23-4.21(m,1H),3.37-3.36(m,3H),3.34 -3.35(m,1H),2.26-2.24(m,1H),2.21 -2.19(m,2H),2.06-2.04(m,2H),1.76-1.72(m,2H),1.41-1.42(m,2H),1.40-1.39(m,2H),1.38-1.36(m,2H),1.20-1.15(m,3H),1.03-0.99(m,2H)。

[6067] 步骤B.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙醛的制备程序

[6068] 在N_2气氛下,在-70℃处,向$(COCl)_2$(167.23mg,1.41mmol,101.97μL,2当量)在DCM

(30mL)的溶液中滴加DMSO(219.65mg,2.81mmol,219.65μL,4当量)在DCM(30mL)中的溶液。将混合物在-70℃处搅拌1小时。之后,在-70℃处滴加3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-1-醇(230mg,702.81μmol,1当量)的DCM(30mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌1小时。然后将TEA(426.70mg,4.22mmol,586.94μL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在-70℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～43%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙醛(200mg,467.3μmol,66.5%产率,76%纯度)。

[6069] 步骤C.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6070] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(414.34mg,676.42μmol,1.1当量)、3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙醛(200mg,614.93μmol,1当量)、KF(1.5M,614.93uL,1.5当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(134.35mg,184.48μmol,0.3当量)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～37%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色油状物的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(300mg,410.4μmol,66.7%产率)。

[6071] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6072] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(50mg,68.41μmol,1当量)、3-[1-甲基-7-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(33.49mg,102.61μmol,1.5当量)在DCM(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌10小时。然后将$NaBH(OAc)_3$(29.00mg,136.82μmol,2当量)添加到混合物中,将其在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(60mg,57.6μmol,84.2%产率)。

[6073] MS(ESI)m/z:1042.3$[M+H]^+$

[6074] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

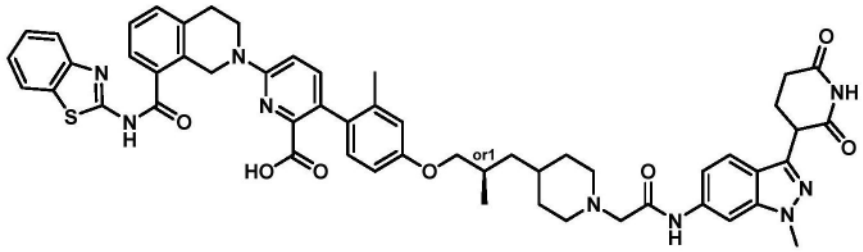
[6075] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(50.00mg,48.02μmol,1当量)在DCM(0.2mL)的溶液中添加TFA(5.47mg,48.02μmol,3.56μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌0.5小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-

(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(21.9mg,21.9μmol,45.6%产率,98.4%纯度)。

[6076] MS(ESI)m/z:493.9[M/2+H]$^+$

[6077] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.94-10.82(m,1H),8.17(s,1H),8.03(d,J=8.4Hz,1H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.62(d,J=7.8Hz,1H),7.49-7.41(m,3H),7.37(J=7.2Hz,3H),7.07-7.00(m,3H),6.96-6.88(m,2H),6.63-6.61(m,1H),4.97(s,2H),4.35-4.31(m,1H),4.24(s,3H),4.21-4.16(m,1H),3.92-3.89(m,2H),3.03-3.01(m,4H),2.68-2.60(m,3H),2.37-2.34(m,4H),2.22-2.14(m,3H),2.12-2.02(m,3H),1.88(s,3H),1.82-1.78(m,2H),1.52-1.46(m,2H),1.39-1.32(m,2H),1.30-1.19(m,4H),1.10-1.02(m,2H)。

[6078] 实施例183.化合物271a的制备

[6079] 

[6080] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6081] [rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[6082] 步骤A.4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6083] 将4-(3-羟基-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g,8.55mmol,1当量)、4-溴-3-甲基-苯酚(1.92g,10.26mmol,1.2当量)和2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(2.48g,10.26mmol,1.2当量)在甲苯(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在120℃处搅拌4小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(含HCOOH)纯化,得到呈黄色油状物的4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.6g,6.0mmol,70.8%产率,99.2%纯度)。

[6084] MS(ESI)m/z:370.7[M+H]$^+$.

[6085] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.39(d,J=8.8Hz,1H),6.78(d,J=2.8Hz,1H),6.60(dd,J=2.8,5.6Hz,1H),4.09(d,J=13.2Hz,2H),3.78-3.66(m,2H),2.73-2.66(m,2H),2.36(s,3H),2.06-2.01(m,1H),1.71-1.64(m,2H),1.46(s,9H),1.44-1.37(m,1H),1.22-1.03(m,4H),1.01(d,J=6.4Hz,3H)。

[6086] 步骤B.(R)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6087] 将由前一步骤获得的4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯通过SFC拆分,得到呈黄色油状物的(S)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-

1-甲酸叔丁酯(1g,2.28mmol,40.58%产率,97.39%纯度)和呈黄色油状物的(R)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.9g,2.1mmol,37.2%产率,99.4%纯度)。

[6088] 步骤C.(R)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶的制备程序向(R)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(900mg,2.11mmol,1当量)的溶液中添加HCl/EtOAc(4M,527.69μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的(R)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶(700mg,粗品)。

[6089] MS(ESI)m/z:326.7$[M+H]^+$.

[6090] 步骤D.(R)-2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[6091] 向2-溴乙酸乙酯(153.55mg,919.48μmol,101.69μL,1当量)和(R)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶(300.00mg,919.48μmol,1当量)在CH_3CN(4mL)的溶液中添加K_2CO_3(381.23mg,2.76mmol,3当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的(R)-2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(300mg,粗品)。

[6092] MS(ESI)m/z:412.0$[M+H]^+$.

[6093] 步骤E.(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6094] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(222.82mg,363.76μmol,1当量)、(R)-2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(150.00mg,363.76μmol,1当量)在二噁烷(3mL)的混合物中添加KF(1.5M,727.52μL,3当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium®A Pd G_3)(26.49mg,36.38μmol,0.1当量)。添加后,将混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~38%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的化合物(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(170mg,182.3μmol,50.1%产率,87.7%纯度)。

[6095] MS(ESI)m/z:819.6$[M+H]^+$.

[6096] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.84(d,J=7.6Hz,1H),7.56(t,J=7.2Hz,2H),7.41-7.28(m,5H),7.00-6.84(m,2H),6.77(d,J=2.4Hz,1H),6.69(dd,J=2.8,5.6Hz,1H),5.04(s,2H),4.22(q,J=7.2Hz,2H),4.13-4.04(m,2H),3.83-3.69(m,2H),3.38(S,2H),3.18-2.95(m,4H),2.13-1.99(m,5H),1.55-1.43(m,4H),1.34-1.24(m,5H),1.19(s,9H),1.15-1.07(m,2H),1.06-0.98(m,3H)。

[6097] 步骤F.(R)-2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸的制备程序

[6098] 向(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(170.00mg,207.82μmol,1当量)在THF(2mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(26.16mg,623.45μmol,3当量)和H_2O(0.5mL)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除THF。用1M HCl将水相调节至pH=4~5。将反应混合物过滤。添加后,将滤饼在乙酸乙酯中稀释。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的残留化合物(R)-2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸(160mg,粗品)。

[6099] MS(ESI)m/z:790.4$[M+H]^+$.

[6100] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6101] 向(R)-2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸(160.00mg,202.54μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52.31mg,202.54μmol,1当量)在吡啶(2mL)的溶液中添加EDCI(58.24mg,303.81μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物通过添加H_2O(2mL)来淬灭。将反应混合物过滤,并且将滤饼用水(5mL)洗涤。然后,将滤饼用DCM(10mL)洗涤。将合并的有机层经Na2SO4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(160mg,粗品)。

[6102] MS(ESI)m/z:1030.4$[M+H]^+$.

[6103] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

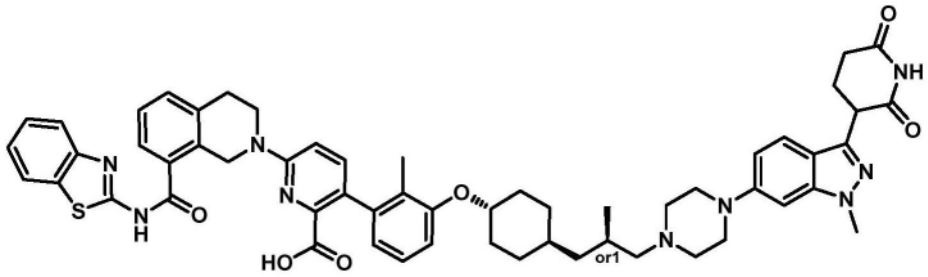
[6104] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(160.00mg,155.30μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,86.97当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈棕色油状物的残余物(100mg,粗品),将该残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2R)-

3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](74.6mg,70.3μmol,68.5%产率,91.8%纯度)。

[6105] MS(ESI)m/z:974.4$[M+H]^+$

[6106] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.11-12.52(m,1H),10.89(s,1H),10.49-9.96(m,1H),8.14(s,1H),8.07-7.99(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.64(dd,J=8.8,8.0Hz,2H),7.50-7.41(m,3H),7.41-7.32(m,2H),7.18(d,J=8.8Hz,1H),6.94(dd,J=8.8,4.8Hz,2H),6.79(s,1H),6.76-6.65(m,1H),4.97(s,2H),4.33(dd,J=5.2,4.4Hz,1H),3.98-3.89(m,5H),3.88-3.65(m,4H),3.02(t,J=5.2Hz,2H),2.75-2.54(m,4H),2.35-2.33(m,1H),2.23-2.11(m,1H),2.08-1.91(m,5H),1.78(d,J=11.6Hz,2H),1.62-1.49(m,1H),1.48-1.30(m,3H),1.23-1.13(m,2H),1.04-0.94(m,3H)。

[6107] 实施例184.化合物282a的制备

[6108] 

[6109] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6110] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[6111] 步骤A.((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)甲醇的制备程序

[6112] 在0℃处,向(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲酸甲酯(40g,48.90mmol,40%纯度,1当量)在THF(350mL)的混合物中缓慢添加$LiAlH_4$(1.95g,51.34mmol,1.05当量),然后将混合物在25℃处搅拌2小时。将混合物通过Na_2SO_4.10 H_2O(3g)来淬灭。将所得溶液缓慢倒在冰-水(300mL)上。用1M HCl将所得混合物的pH调节至pH 4~5。然后将混合物用EtOAc(300mL×3)萃取,用盐水(400mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~12%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)甲醇(20.05g,67.0mmol,45.6%产率)。

[6113] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.15-7.11(m,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),7.03-6.99(m,1H),4.26-4.17(m,1H),2.21(s,3H),2.06(dd,J=2.4,11.6Hz,2H),1.98(s,1H),1.78(d,J=11.6Hz,2H),1.58(d,J=4.8Hz,2H),1.40-1.34(m,5H)

[6114] 步骤B.(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲醛的制备程序

[6115] 在-78℃处,向$(COCl)_2$(8.48g,66.84mmol,5.85mL,2当量)在DCM(80mL)的混合物中添加DMSO(10.45g,133.69mmol,10.45mL,4当量)。将混合物搅拌0.5小时,然后用((1r,

4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)甲醇(10g,33.42mmol,1当量)的DCM(200mL)溶液处理并在-78℃处搅拌1小时。然后将混合物用TEA(20.29g,200.53mmol,27.91mL,6当量)处理并温热至25℃,随后在N_2气氛下搅拌0.5小时。将反应混合物用H_2O(150mL)稀释并用DCM(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲醛(33.2g,粗品)。

[6116] MS(ESI)m/z:296.9$[M+H]^+$.

[6117] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.61(s,1H),7.16-7.13(m,1H),7.10-7.05(m,1H),7.04-7.01(m,1H),4.34-4.27(m,1H),2.39-2.33(m,1H),2.25-2.20(m,3H),2.03-1.93(m,4H),1.60-1.55(m,2H),1.46(d,J=9.6Hz,2H)

[6118] 步骤C.(R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丙-1-醇的制备程序

[6119] 将NaH(1.13g,28.27mmol,60%纯度,2.1当量)在THF(100mL)中的混合物用N_2吹扫三次。在0℃处,向混合物中缓慢添加2-二乙氧基磷酰基丙酸乙酯(6.41g,26.92mmol,5.88mL,2当量)。将混合物在N_2气氛下搅拌2小时,在0℃处用(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲醛(4.00g,13.46mmol,1当量)处理,并温热至25℃,随后在N_2气氛下搅拌3小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和NH_4Cl(100mL)来淬灭。将混合物用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的(R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丙-1-醇(1.1g,2.88mmol,21.43%产率)。

[6120] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.18-7.00(m,3H),6.53-6.46(m,1H),4.34-4.24(m,1H),4.16-4.06(m,2H),2.43-2.37(m,1H),2.22(s,3H),2.10-2.03(m,2H),1.81(s,3H),1.72-1.64(m,2H),1.52-1.42(m,2H),1.38-1.30(m,2H),1.21(br t,J=7.2Hz,3H)

[6121] 步骤D.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2-甲基-丙酸乙酯的制备程序

[6122] 在H_2气氛(15psi)下,向(E)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2-甲基-丙-2-烯酸乙酯(1g,2.62mmol,1当量)在THF(15mL)的溶液中添加PtO_2(119.11mg,524.52μmol,0.2当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到少量滤饼,将该滤饼用EtOH冲洗。收集滤液并将其在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯0/1至80/1)纯化,得到呈黄色油状物的3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2-甲基-丙酸乙酯(950mg,2.48mmol,94.50%产率)。

[6123] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),6.87-6.76(m,1H),4.20-4.03(m,3H),2.58-2.47(m,1H),2.36-2.20(m,3H),2.18-2.08(m,2H),1.94-1.86(m,1H),1.84-1.76(m,1H),1.69-1.61(m,1H),1.50-1.38(m,2H),1.36-1.24(m,5H),1.15(d,J=6.8Hz,3H),1.08-0.96(m,2H)

[6124] 步骤E.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2-甲基-丙-1-醇的制备程序

[6125] 向3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2-甲基-丙酸乙酯(950mg,2.48mmol,1当量)在THF(15mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(94.05mg,2.48mmol,1当量)。将混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌2小时。将反应混合物通过添加H_2O(0.1mL)、15% NaOH(0.1mL)和H_2O(0.3mL)来淬灭,将合并的混合物与Na_2SO_4混合,然后过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制

备型HPLC纯化,得到呈黄色油状物的3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2-甲基-丙-1-醇(280mg,814.4μmol,32.8%产率,99.2%纯度)。

[6126] MS(ESI)m/z:342.2[M+H]$^+$.

[6127] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.13(d,J=8.0Hz,1H),6.96(t,J=8.0Hz,1H),6.80(d,J=8.0Hz,1H),4.10-4.04(m,1H),3.55-3.48(m,1H),3.46-3.39(m,1H),2.29(s,3H),2.16-2.09(m,2H),1.90-1.77(m,3H),1.77-1.68(m,1H),1.48-1.36(m,4H),1.08-0.96(m,3H),0.92(d,J=6.4Hz,3H)

[6128] 步骤F.(2R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2-甲基-丙-1-醇的制备程序

[6129] 将3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2-甲基-丙-1-醇残余物通过制备型HPLC分离,得到呈黄色油状物的(R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环已基)-2-甲基-丙-1-醇(100mg,293.01μmol,35.71%产率)和(2S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环已基]-2-甲基-丙-1-醇(100mg,293.01μmol,35.71%产率)。

[6130] 步骤G.(R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环已基)-2-甲基丙醛的制备程序

[6131] 在N_2气氛下,在-70℃处,将草酰氯(74.38mg,586.03μmol,51.30μL,2当量)在DCM(5mL)中的溶液滴加到DMSO(91.57mg,1.17mmol,91.57μL,4当量)在DCM(2mL)的溶液中。将混合物在-70℃处搅拌30分钟。之后,在-70℃处滴加(2R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环已基]-2-甲基-丙-1-醇(100mg,293.01μmol,1当量)的DCM(2mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌30分钟。然后将TEA(177.90mg,1.76mmol,244.70μL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在-70℃处搅拌2小时。将反应物用水(60mL)稀释并用DCM(40mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的(R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环已基)-2-甲基丙醛(90mg,265.28μmol,90.53%产率)。

[6132] 步骤H.3-[6-[4-[(2R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环已基]-2-甲基-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[6133] 在0℃处,向3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(84.92mg,259.38μmol,1.1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(149.93mg,707.41μmol,3当量)、AcOH(28.32mg,471.61μmol,26.97μL,2当量)和(2R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环已基]-2-甲基-丙醛(80mg,235.80μmol,1当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应物用水(40mL)稀释并用DCM(25mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=20:1)纯化,得到呈白色固体的3-[6-[4-[(2R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环已基]-2-甲基-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(65mg,99.90μmol,42.37%产率)。

[6134] MS(ESI)m/z:650.4[M+H]$^+$.

[6135] 步骤I.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(2R)-3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-甲基-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6136] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(60mg,97.95μmol,1当量)

在二噁烷(2mL)和H_2O(0.5mL)的溶液中添加[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(7.13mg,9.80μmol,0.1当量)、3-[6-[4-[(2R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2-甲基-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(63.73mg,97.95μmol,1当量)和KF(17.07mg,293.86μmol,6.88μL,3当量)。将混合物在100℃处搅拌1小时。将反应物用水(20mL)稀释并用DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,二氯甲烷:甲醇=50/1至20/1)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(2R)-3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-甲基-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(50mg,47.33μmol,48.32%产率)。

[6137] MS(ESI)m/z:1056.4[M+H]$^+$.

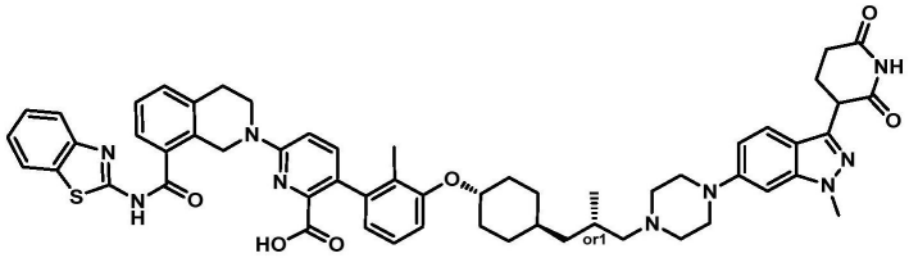
[6138] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[6139] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(2R)-3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-甲基-丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(50mg,47.33μmol,1当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加TFA(770.00mg,6.75mmol,0.5mL,142.67当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](15.2mg,14.9μmol,31.6%产率,98.6%纯度)。

[6140] MS(ESI)m/z:1000.4[M+H]$^+$.

[6141] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.91-12.80(m,1H),10.85(s,1H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),7.80(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.53-7.49(m,1H),7.49-7.43(m,3H),7.41-7.33(m,2H),7.11-7.05(m,1H),6.99-6.86(m,4H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.29-4.18(m,2H),3.92(s,2H),3.90(s,3H),3.23(d,J=5.2Hz,4H),3.03(t,J=5.2Hz,2H),2.66-2.55(m,8H),2.35-2.30(m,1H),2.18(d,J=6.0Hz,1H),2.11-2.06(m,2H),1.87(s,3H),1.83-1.73(m,2H),1.48-1.27(m,5H),1.10(d,J=11.2Hz,1H),1.05-0.97(m,2H),0.94-0.86(m,3H)

[6142] 实施例185.化合物282b的制备

[6143] 

[6144] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6145] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[6146] 步骤A.(S)-3-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丙醛的制备程序

[6147] 在N_2气氛下,在-70℃处,向草酰氯(74.38mg,586.03μmol,51.30μL,2当量)在DCM(5mL)的溶液中滴加DMSO(91.58mg,1.17mmol,91.58μL,4当量)在DCM(2mL)中的溶液。将混合物在-70℃处搅拌1小时。之后,在-70℃处滴加(2S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2-甲基-丙-1-醇(100mg,293.01μmol,1当量)的DCM(2mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌1小时。然后将TEA(177.90mg,1.76mmol,244.70μL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在-70℃处搅拌0.5小时,之后添加水(30mL),并且将反应物用EtOAc(10mL×2)萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到呈黄色油状物的(S)-3-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丙醛(80mg,粗品)。

[6148] 步骤B.3-(6-(4-((S)-3-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[6149] 向3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(90.08mg,247.59μmol,1.2当量,HCl)在DCM(2mL)的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(131.19mg,618.98μmol,3当量)。然后将(S)-3-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丙醛(70mg,206.33μmol,1当量)添加到混合物中,将其在0℃处搅拌1小时。然后将混合物在25℃处搅拌15小时。将混合物过滤并在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=4/1至DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的3-(6-(4-((S)-3-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(70mg,107.59μmol,52.14%产率)。

[6150] MS(ESI)m/z:650.1$[M+H]^+$

[6151] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6152] 将3-(6-(4-((S)-3-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(70mg,107.59μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧

杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(79.08mg,129.10μmol,1.2当量)、H_2O(0.1mL)、KF(18.75mg,322.76μmol,7.56μL,3当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(7.84mg,10.76μmol,0.1当量)在二噁烷(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～25%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,56.80μmol,52.80%产率)。

[6153] MS(ESI)m/z:1056.7$[M+H]^+$

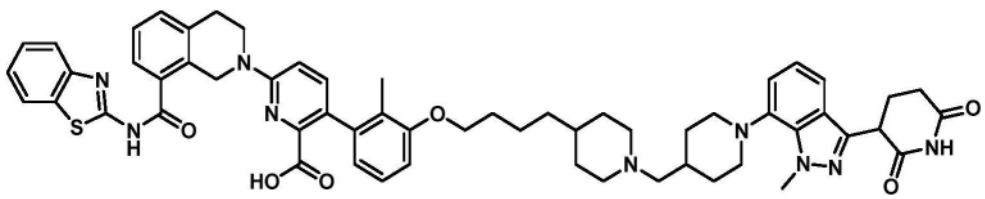
[6154] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[6155] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60.00mg,56.80μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1.00mL,237.78当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](19.87mg,18.78μmol,33.07%产率,98.90%纯度,FA)。

[6156] MS(ESI)m/z:1000.3$[M+H]^+$

[6157] ^1H NMR(400MHz,DMSO)δ=13.04-12.72(m,1H),12.69-12.33(m,1H),10.86(s,1H),8.14(s,1H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=6.8Hz,1H),7.51-7.44(m,4H),7.40-7.34(m,2H),7.10-7.04(m,1H),6.99-6.90(m,3H),6.85(s,1H),6.61(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.29-4.17(m,2H),3.96-3.90(m,2H),3.89(s,3H),3.23(s,4H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.65-2.59(m,2H),2.55-2.53(m,2H),2.36-2.24(m,2H),2.21-2.05(m,6H),1.87(s,3H),1.86-1.70(m,4H),1.44-1.32(m,4H),1.04-0.96(m,2H),0.88(d,J=6.4Hz,3H)

[6158] 实施例186.化合物285的制备:

[6159] 

[6160] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

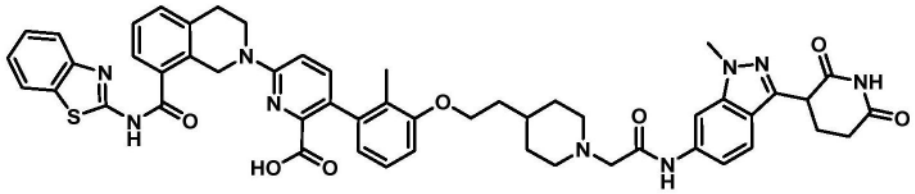
[6161] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[6162] 在25℃处,在11小时内,向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(4-哌啶基)丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(158.28mg,234.20μmol,1当量)在DCM(1mL)和IPA(1mL)的溶液中添加1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌啶-4-甲醛(83mg,234.20μmol,1当量)。将混合物在该温度处搅拌,然后在0℃处添加$NaBH(OAc)_3$(148.91mg,702.59μmol,3当量)。将所得混合物在25℃处搅拌1小时。将混合物浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(27.7mg,26.2μmol,11.2%产率,96.0%纯度)。

[6163] MS(ESI)m/z:508.1$[M/2+H]^+$.

[6164] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),8.18(s,1H),8.01(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.62(d,J=6.8Hz,1H),7.49-7.29(m,6H),7.10-7.04(m,1H),7.02-6.96(m,2H),6.94-6.83(m,2H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.96(s,2H),4.33(d,J=5.2,9.6Hz,1H),4.23(s,3H),3.97(t,J=6.0Hz,2H),3.90(t,J=5.6Hz,2H),3.21-3.19(m,2H),3.00(t,J=5.6Hz,2H),2.87(dd,J=2.0,8.4Hz,2H),2.68-2.61(m,4H),2.33(s,1H),2.23(d,J=3.6Hz,2H),2.20-2.13(m,1H),1.96-1.88(m,5H),1.84(d,J=11.6Hz,2H),1.76-1.66(m,3H),1.65-1.59(m,2H),1.48-1.40(m,2H),1.38-1.21(m,5H),1.19-1.07(m,2H)。

[6165] 实施例187.化合物106的制备:

[6166] 

[6167] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[6168] 步骤A.3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-6-硝基-吲唑的制备程序

[6169] 向(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)硼酸(4.5g,13.43mmol,1当量)和3-碘-1-甲基-6-硝基-吲唑(4.48g,14.77mmol,1.1当量)在二噁烷(45mL)和H_2O(4.5mL)的溶液中添加Na_2CO_3(4.27g,40.28mmol,3当量)和$Pd(dppf)Cl_2$(982.42mg,1.34mmol,0.1当量)。将混合物在100℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1)纯化。获得呈黄色固体的化合物3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-6-硝基-吲唑(3.8g,8.1mmol,60.6%产率)。

[6170] MS(ESI)m/z:467.1$[M+H]^+$.

[6171] 步骤B.3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-胺的制备程序

[6172] 将3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-6-硝基-吲唑(3.8g,8.15mmol,1当量)、Pd/C(900mg,10％纯度)、$Pd(OH)_2$(900mg,20％纯度)在EtOH(40mL)和THF(40mL)中的混合物脱气并用H_2吹扫,并在H_2气氛(50psi)下在50℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝10/1至1/1)纯化。获得呈粉红色固体的化合物3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-胺(1.7g,3.8mmol,47.8％产率)。

[6173] MS(ESI)m/z:437.1$[M+H]^+$.

[6174] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.86(d,J＝8.4Hz,1H),7.48-7.45(m,2H),7.42-7.37(m,4H),7.36-7.34(m,1H),7.34-7.29(m,4H),6.55(d,J＝8.0Hz,1H),6.42-6.37(m,2H),5.42(d,J＝10.4Hz,4H),5.32(s,2H),3.84(s,3H)。

[6175] 步骤C.3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[6176] 向3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-胺(1.7g,3.89mmol,1当量)在THF(15mL)和EtOH(15mL)的溶液中添加Pd/C(500mg,10％纯度)、$Pd(OH)_2$(500mg,20％纯度)和乙酸(233.88mg,3.89mmol,222.74μL,1当量)。将混合物在50℃处搅拌24小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,二氯甲烷:甲醇＝100/1至10/1)纯化。获得呈粉红色固体的化合物3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(600mg,2.3mmol,59.6％产率)。

[6177] MS(ESI)m/z:259.1$[M+H]^+$

[6178] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.93(s,1H),7.45(d,J＝8.8Hz,1H),6.58(d,J＝8.8Hz,1H),6.50(s,1H),4.24(t,J＝6.0Hz,1H),3.89(s,3H),3.03-2.95(m,1H),2.70-2.62(m,1H),2.54-2.45(m,1H),2.40-2.31(m,1H)。

[6179] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6180] 向2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]-1-哌啶基]乙酸(100mg,131.25μmol,1当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(40.68mg,157.50μmol,1.2当量)在DMF(1mL)的溶液中添加DIEA(50.89mg,393.74μmol,68.58μL,3当量)和HATU(64.87mg,170.62μmol,1.3当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。向反应混合物中添加H_2O(10mL),然后将反应混合物过滤。将残余物用DCM(10mL)溶解,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200mg,粗品)。

[6181] MS(ESI)m/z:501.8$[M+H]^+/2$

[6182] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

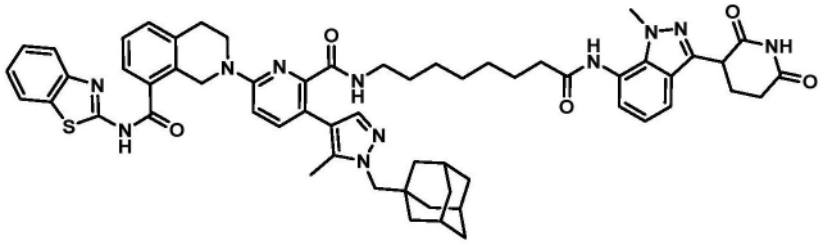
[6183] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-

[2-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(105.70mg,105.47μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,128.06当量)。将混合物在40℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(26mg,26.1μmol,24.7%产率,95%纯度)。

[6184] MS(ESI)m/z:946.4$[M+H]^+$

[6185] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.85(s,1H),9.96-9.68(m,1H),8.08-7.92(m,2H),7.76(d,J=7.2Hz,1H),7.80-7.64(m,2H),7.68-7.32(m,6H),7.24-7.16(m,1H),7.12-7.04(m,1H),6.96(d,J=8.4Hz,1H),6.92(d,J=8.0Hz,1H),6.60(d,J=7.2Hz,1H),4.96(s,2H),4.32(dd,J=9.2,5.2Hz,1H),4.04(s,2H),3.92(s,5H),3.24-3.08(m,1H),3.06-3.01(m,3H),2.65-2.57(m,2H),2.28-2.12(m,4H),2.08-1.96(m,1H),1.92(s,3H),1.76-1.68(m,4H),1.60-1.52(m,1H),1.48-1.29(m,3H)。

[6186] 实施例188.化合物114的制备:

[6187] 

[6188] 2-[5-[1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[[8-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-8-氧代-辛基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]-N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-8-甲酰胺

[6189] 步骤A.8-[[3-[1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]吡啶-2-羰基]氨基]辛酸甲酯的制备程序

[6190] 将3-[1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]吡啶-2-甲酸(1g,1.52mmol,1当量)、8-氨基辛酸甲酯(636.64mg,3.04mmol,2当量,HCl)和HATU(692.58mg,1.82mmol,1.2当量)在DMF(16mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,并将混合物在25℃处搅拌5分钟。5分钟后,添加DIEA(588.53mg,4.55mmol,793.17μL,3当量),并且将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(40mL)稀释并用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL×4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1.5)纯化。获得呈黄色固体的化合物8-[[3-[1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]吡啶-2-羰基]氨基]辛酸甲酯(710mg,846.0μmol,55.7%产率,97%纯度)。

[6191] MS(ESI)m/z:814.3$[M+H]^+$

[6192] 步骤B.8-[[3-[1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]吡啶-2-羰基]氨基]辛酸的制备程序

[6193] 将8-[[3-[1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基

氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]吡啶-2-羰基]氨基]辛酸甲酯(710mg,872.19μmol,1当量)和LiOH·H_2O(109.80mg,2.62mmol,3当量)在THF(9.0mL)和H_2O(3.0mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在40℃处搅拌6小时。将粗产物在25℃处用石油醚研磨1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。获得呈黄色固体的化合物8-[[3-[1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]吡啶-2-羰基]氨基]辛酸(500mg,593.7μmol,68.1%产率,95%纯度)。

[6194] MS(ESI)m/z:800.4$[M+H]^+$

[6195] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.01-11.96(m,1H),8.06(t,J=5.6Hz,1H),7.96(d,J=7=8.0Hz,1H),7.74(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=6.4Hz,1H),7.47-7.27(m,6H),7.23(s,1H),6.94(d,J=8.8Hz,1H),5.02(s,2H),3.88(t,J=6.0Hz,2H),3.02-2.98(m,4H),2.14(t,J=7.2Hz,2H),2.05(s,3H),1.91(s,J=5.2Hz,3H),1.69-1.60(m,4H),1.58-1.50(m,10H),1.44-1.39(m,2H),1.30-1.25(m,2H),1.16-1.06(m,6H)

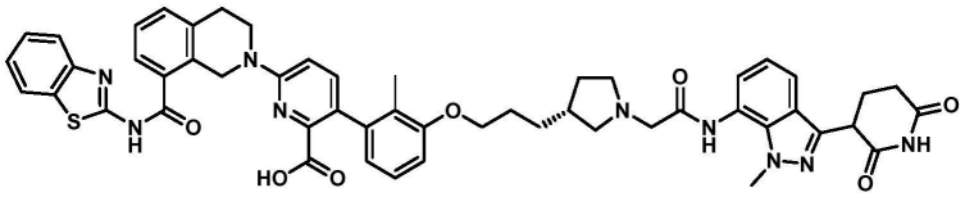
[6196] 步骤C.2-[5-[1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[[8-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-8-氧代-辛基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]-N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-8-甲酰胺的制备程序

[6197] 将8-[[3-[1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]吡啶-2-羰基]氨基]辛酸(40mg,50.00μmol,1当量)、3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(15.50mg,60.00μmol,1.2当量)和DIPEA(26mg,201.17μmol,35.04μL,4.02当量)在DMF(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在25℃处搅拌5分钟。5分钟后,将HATU(22.81mg,60.00μmol,1.2当量)添加到混合物中,并且将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将粗产物通过反相HPLC纯化。获得呈白色固体的化合物2-[5-[1-(1-金刚烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[[8-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-8-氧代-辛基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]-N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-8-甲酰胺(26.2mg,25.2μmol,50.4%产率,100%纯度)。

[6198] MS(ESI)m/z:1040.6$[M+H]^+$

[6199] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.97-12.69(m,1H),10.89(s,1H),9.80(s,1H),8.09-8.03(m,1H),8.03-7.97(m,1H),7.77(d,J=7.6Hz,1H),7.59(t,J=7.2Hz,2H),7.49-7.42(m,2H),7.41-7.37(m,1H),7.37-7.30(m,2H),7.23(s,1H),7.12-7.03(m,2H),6.94(d,J=8.4Hz,1H),5.00(s,2H),4.40-4.34(m,1H),4.02(s,3H),3.88(t,J=5.6Hz,2H),3.67(s,2H),3.04-2.97(m,4H),2.69-2.64(m,2H),2.37-2.33(m,4H),2.20-2.15(m,1H),2.05(s,3H),1.91(s,3H),1.68-1.60(m,4H),1.56(s,4H),1.51(s,3H),1.33-1.06(m,10H)

[6200] 实施例189.化合物240a的制备

[6201] 

[6202] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯

烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[6203] 步骤A.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6204] 将2-[(3R)-3-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]吡咯烷-1-基]乙酸(120mg,157.50μmol,1当量)、3-(7-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(48.81mg,188.99μmol,1.2当量)、DIPEA(61.06mg,472.49μmol,82.30μL,3当量)和HATU(59.88mg,157.50μmol,1.5当量)在DMF(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在40℃处搅拌6小时。将反应混合物用水(3mL)处理,然后过滤,得到残余物,将该残余物在减压下干燥。残余物不经纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(150mg,粗品)。

[6205] MS(ESI)m/z:1002.7$[M+H]^+$

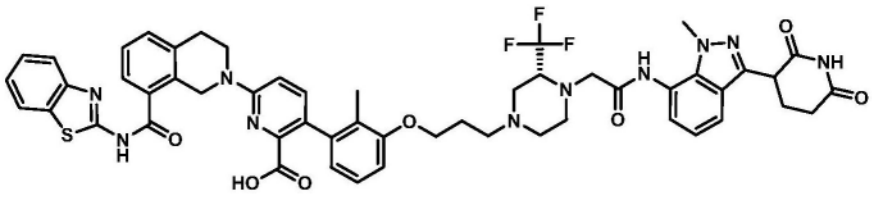
[6206] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[6207] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150.00mg,149.67μmol,1当量)在TFA(3mL)和DCM(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在25℃处搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(30.8mg,31.8μmol,21.2%产率,97.8%纯度),

[6208] MS(ESI)m/z:946.4$[M+H]^+$

[6209] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.90-12.82(m,1H),10.90(s,1H),10.02-9.94(m,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.61(d,J=16.8Hz,2H),7.49-7.42(m,3H),7.40-7.33(m,2H),7.27(d,J=7.6Hz,1H),7.11-7.06(m,2H),6.97-6.95(m,1H),6.89(d,J=8.4Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.39-4.36(m,1H),4.08(s,3H),4.01-3.96(m,2H),3.93-3.91(m,2H),3.61-3.41(m,4H),3.04-3.02(m,2H),2.96-2.90(m,1H),2.69-2.60(m,2H),2.42-2.31(m,2H),2.28-2.14(m,2H),2.08-2.00(m,1H),1.90(s,3H),1.76-1.74(m,2H),1.60-1.52(m,2H),1.51-1.42(m,1H)。

[6210] 实施例190.化合物218a的制备

[6211] 

[6212] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6213] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6214] 将(R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(75mg,88.76μmol,1当量)、3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27.51mg,106.52μmol,1.2当量)和DIEA(34.42mg,266.29μmol,46.38μL,3当量)在DMF(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在25℃处搅拌5分钟。5分钟后,添加HATU(40.50mg,106.52μmol,1.2当量),并且将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×6)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈棕色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[6215] MS(ESI)m/z:1085.8$[M+H]^+$

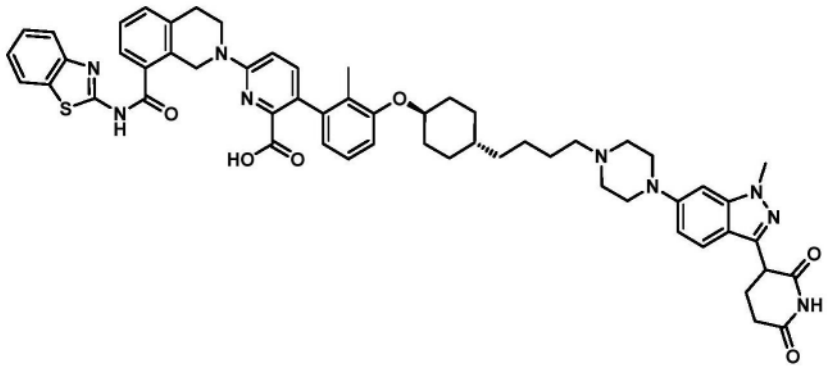
[6216] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[6217] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,92.15μmol,1当量)在TFA(0.5mL)和DCM(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,并在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(29.2mg,26.6μmol,28.9%产率,93.9%纯度)。

[6218] MS(ESI)m/z:1029.4$[M+H]^+$

[6219] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.03-12.32(m,2H),10.90(s,1H),9.79(s,1H),8.14(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.57(m,2H),7.50-7.41(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.25-7.19(m,1H),7.12-7.04(m,2H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),6.86(d,J=8.0Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.38(dd,J=10.0,5.2Hz,1H),4.08(s,3H),4.01(t,J=5.6Hz,2H),3.91(t,J=5.6Hz,2H),3.79-3.67(m,2H),3.51 -3.44(m,1H),3.02(t,J=5.6Hz,3H),2.87-2.75(m,2H),2.75-2.62(m,2H),2.61-2.53(m,3H),2.48-2.41(m,2H),2.40-2.31(m,1H),2.21-2.12(m,1H),1.96-1.85(m,5H)。

[6220] 实施例191.化合物161a的制备

[6221] 

[6222] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6223] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6224] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(4-氧代丁基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(80mg,116.14μmol,1当量)、3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.02mg,116.14μmol,1当量)和AcOH(6.97mg,116.14μmol,6.65μL,1当量)在DCM(1mL)中的混合物在25℃处搅拌1小时。添加$NaBH(OAc)_3$(73.84mg,348.42μmol,3当量),然后将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的叔丁基6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[6225] MS(ESI)m/z:529.0$[M+H]^+$.

[6226] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

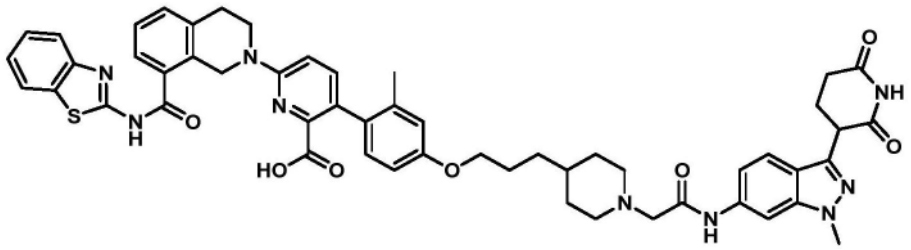
[6227] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,94.67μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的溶液在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(27.8mg,26.0μmol,27.5%产率,93.6%纯度)。

[6228] MS(ESI)m/z:1000.6$[M+H]^+$.

[6229] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.94(s,1H),8.27(s,1H),8.11(d,J=7.8Hz,1H),7.87(d,J=8.0Hz,1H),7.71(d,J=7.2Hz,1H),7.60-7.40(m,6H),7.18-7.11(m,1H),7.05-6.97(m,3H),6.92(s,1H),6.71(d,J=7.6Hz,1H),5.06(s,2H),4.37-4.24(m,2H),3.97(s,

3H),3.30(s,6H),3.11(t,J=5.4Hz,3H),2.72-2.66(m,2H),2.48-2.32(m,4H),2.29-2.05(m,4H),1.96(s,3H),1.86(d,J=11.4Hz,2H),1.56-1.29(m,10H),1.20-1.07(m,2H)

[6230] 实施例192.化合物184的制备:

[6231] 

[6232] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[6233] 步骤A.4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6234] 将4-(3-溴丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.00g,13.06mmol,1当量)、4-溴-3-甲基苯酚(3.66g,19.59mmol,1.5当量)和K_2CO_3(5.42g,39.19mmol,3.0当量)在CH_3CN(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌12小时。将反应物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.7g,粗品)。

[6235] MS(ESI)m/z:312.2[M+H-100]$^+$.

[6236] 步骤B.4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌啶的制备程序

[6237] 将4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.7g,16.25mmol,1.0当量)在HCl/二噁烷(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~4%二氯甲烷:甲醇醚)纯化,得到呈白色固体的4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌啶(2.5g,8.0mmol,49.2%产率)。

[6238] 步骤C.2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[6239] 将4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌啶(2.5g,7.17mmol,1.0当量,HCl)、2-溴乙酸乙酯(1.20g,7.17mmol,792.91μL,1当量)、K_2CO_3(990.88mg,7.17mmol,1.0当量)和KI(238.02mg,1.43mmol,0.2当量)在CH_3CN(60mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~18%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(2.3g,5.7mmol,79.9%产率,99.3%纯度)。

[6240] MS(ESI)m/z:398.2[M+H]$^+$.

[6241] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-(2-乙氧基2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6242] 将2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(2.3g,5.77mmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-

四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(3.18g,5.20mmol,0.9当量)、K_2CO_3(1.5M,11.55mL,3.0当量)和Ad2nBuP Pd G3(841.01mg,1.15mmol,0.2当量)在二噁烷(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。然后将混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～59%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-(2-乙氧基2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(3.2g,3.9mmol,68.9%产率)。

[6243] MS(ESI)m/z:804.5$[M+H]^+$.

[6244] 步骤E.2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[6245] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-(2-乙氧基2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(3.2g,3.98mmol,1.0当量)和$LiOH \cdot H_2O$(1M,11.94mL,3.0当量)在THF(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。然后将HCl(1M)添加到残余物中以将pH调节至4-5。形成白色沉淀,并且通过过滤收集固体并干燥,得到呈白色固体的2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸(2.6g,3.2mmol,82.7%产率,98.3%纯度)。

[6246] MS(ESI)m/z:776.5$[M+H]^+$.

[6247] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6248] 将2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸(50mg,64μmol,1当量)溶解在DCM(5mL)中。向混合物中添加HATU(27mg,71μmol,1.1当量),随后添加3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(20mg,77μmol,1.2当量)和DIEA(25mg,34μL,0.19mmol,3当量)。然后将混合物在25℃处搅拌过夜。去除溶剂。所得残余物不经进一步纯化即用于下一步骤。

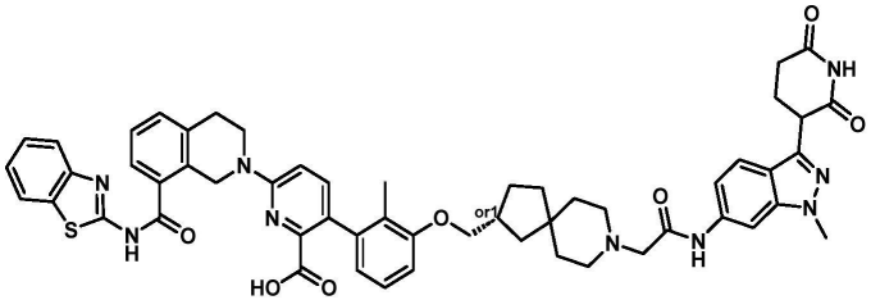
[6249] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[6250] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(65mg,64μmol,1当量)在DCM(4mL)的溶液中添加TFA(1mL)。将反应混合物在25℃处搅拌过夜。然后去除溶剂,并且将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(32mg,33μmol,52%产率)。

[6251] MS(ESI)m/z:960$[M+H]^+$.

[6252] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝12.45-12.85(m,2H),10.88(s,1H),8.03(d,J＝6.4Hz,2H),7.79(d,J＝8.0Hz,1H),7.66-7.59(m,2H),7.50-7.41(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.20(d,J＝8.8Hz,1H),6.97-6.80(m,2H),6.78(s,1H),6.75-6.70(m,1H),4.97(s,2H),4.32(dd,J＝5.2,9.6Hz,1H),3.97-3.89(m,7H),3.02(t,J＝6.4Hz,2H),2.65-2.63(m,2H),2.51-2.48(m,4H),2.38-2.29(m,2H),2.20-2.12(m,1H),2.03(s,3H),1.76-1.73(m,4H),1.39(s,5H)

[6253] 实施例193.化合物262b的制备

[6254] 

[6255] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6256] [rel--6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[6257] 步骤A.3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备程序

[6258] 将3-(羟甲基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1g,3.71mmol,1.2当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(578.60mg,3.09mmol,1当量)和2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(1.49g,6.19mmol,2当量)在甲苯(5mL)中的混合物在N_2下在120℃处搅拌12小时。将混合物浓缩以去除甲苯。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1.1g,2.3mmol,74.6%产率,92%纯度)。

[6259] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ＝7.13(d,J＝8.0Hz,1H),6.98(t,J＝8.0Hz,1H),6.74(d,J＝8.0Hz,1H),3.85(d,J＝6.4Hz,2H),3.43-3.33(m,4H),2.55-2.45(m,1H),2.34-2.30(m,3H),1.95-1.78(m,2H),1.62-1.50(m,6H),1.46(s,9H),1.30-1.19(m,2H)

[6260] 步骤B.(3R)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备程序

[6261] 将3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的立体异构体通过SFC分离,得到呈白色油状物的(3S)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(峰1)(400mg,912.41μmol,36.36%产率)、(3R)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(峰2)(300mg,684.3μmol,27.2%产率)。

[6262] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.17-7.12(m,1H),7.11-7.05(m,1H),6.95(d,J＝

8.0Hz,1H),3.88(d,J=6.4Hz,2H),3.28(d,J=5.2Hz,4H),2.47-2.41(m,1H),2.23(s,3H),1.84(d,J=8.0Hz,1H),1.76(dd,J=8.0,12.8Hz,1H),1.53-1.45(m,3H),1.38(s,13H),1.19(dd,J=9.6,12.4Hz,1H)

[6263] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.18-7.12(m,1H),7.11-7.04(m,1H),6.96(d,J=8.0Hz,1H),3.88(d,J=6.4Hz,2H),3.31-3.26(m,4H),2.47-2.41(m,1H),1.89-1.81(m,1H),1.80-1.72(m,1H),1.54-1.46(m,3H),1.41-1.34(m,13H),1.19(dd,J=9.2,12.8Hz,1H)

[6264] 步骤C.(3R)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷的制备程序将(3R)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(300mg,684.31μmol,1当量)在HCl/二噁烷(1.5mL)和DCM(1.5mL)中的溶液在25℃处搅拌0.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的(3R)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷(260mg,粗品)。

[6265] MS(ESI)m/z:337.8[M+H]$^+$.

[6266] 步骤D.2-[(3R)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯的制备程序

[6267] 将(3R)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷(260mg,693.81μmol,1当量HCl)、2-溴乙酸乙酯(104.28mg,624.43μmol,69.06uL,0.9当量)、KI(11.52mg,69.38μmol,0.1当量)和K_2CO_3(287.67mg,2.08mmol,3当量)在CH_3CN(2.6mL)中的混合物在60℃处搅拌0.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~22%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的2-[(3R)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯(220mg,508.0μmol,73.2%产率,98%纯度)。

[6268] MS(ESI)m/z:424.2[M+H]$^+$.

[6269] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.75(d,J=8.0Hz,1H),4.20(q,J=7.2Hz,2H),3.89-3.81(m,2H),3.25(s,2H),2.58(d,J=1.6Hz,4H),2.49(s,1H),2.32(s,3H),1.91(d,J=6.0Hz,1H),1.82(dd,J=8.0,12.8Hz,1H),1.60-1.45(m,7H),1.29(t,J=7.2Hz,3H),1.23(dd,J=9.6,13.2Hz,1H)

[6270] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3R)-8-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6271] 将2-[(3R)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯(120mg,282.77μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(207.85mg,339.33μmol,1.2当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(20.59mg,28.28μmol,0.1当量)和KF(49.29mg,848.32μmol,19.87uL,3当量)溶于微波管中的1,4-二噁烷(2.3mL)和H_2O(0.2mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~13%二氯甲烷:甲醇)纯化,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3R)-8-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-8-氮杂螺

[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(260mg,粗品)。

[6272] 步骤F.2-[(3R)-3-[[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]乙酸的制备程序

[6273] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3R)-8-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(260mg,313.24μmol,1当量)在THF(3mL)和H_2O(1mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(65.72mg,1.57mmol,5当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物用水(6mL)处理,并且通过逐渐添加稀HCl(1M)将其pH调节至3。将所得混合物过滤,得到呈白色固体的2-[(3R)-3-[[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]乙酸(170mg,165.1μmol,52.7%产率,77.9%纯度)。

[6274] MS(ESI)m/z:802.3$[M+H]^+$.

[6275] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3R)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6276] 向2-[(3R)-3-[[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]乙酸(170mg,211.97μmol,1当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(65.70mg,254.37μmol,1.2当量)在DMF(1.7mL)的溶液中添加HATU(120.90mg,317.96μmol,1.5当量)和DIEA(82.19mg,635.92μmol,110.76μL,3当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并过滤,得到6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3R)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(170mg,117.4μmol,55.4%产率,72%纯度)。

[6277] MS(ESI)m/z:521.9$[1/2M+H]^+$

[6278] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

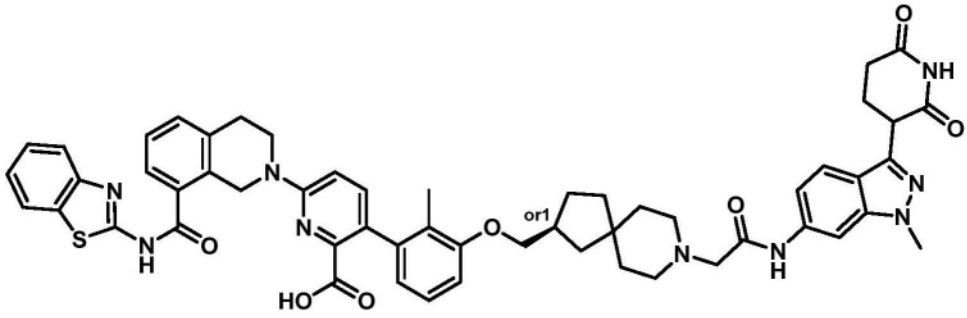
[6279] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3R)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(170.00mg,163.11μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(2mL)中的溶液在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲

基苯基)吡啶甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](36.2mg,34.4μmol,21.1%产率,93.9%纯度)。

[6280] MS(ESI)m/z:986.4$[M+H]^+$.

[6281] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),9.87-9.80(m,1H),8.16(s,1H),8.06-8.00(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=8.4Hz,2H),7.49-7.41(m,3H),7.36(d,J=7.6,10.2Hz,2H),7.22(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.11-7.05(m,1H),6.95(d,J=8.8Hz,1H),6.87(d,J=8.4Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.32(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.92(s,4H),3.91-3.83(m,3H),3.13(s,4H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.74-2.57(m,3H),2.56(s,2H),2.38-2.30(m,1H),2.21-2.12(m,1H),1.90(s,3H),1.87-1.72(m,2H),1.60-1.46(m,7H),1.26-1.20(m,1H)

[6282] 实施例194.化合物262a的制备

[6283] 

[6284] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[6285] [rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[6286] 步骤A.(3S)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷的制备程序将(3S)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(400mg,912.41μmol,1当量)在HCl/二噁烷(2mL)和DCM(2mL)中的溶液在25℃处搅拌0.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的(3S)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷(320mg,粗品)。

[6287] MS(ESI)m/z:338.0$[M+H]^+$.

[6288] 步骤B.2-[(3S)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯的制备程序

[6289] 将(3S)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷(320mg,853.92μmol,1当量HCl)、2-溴乙酸乙酯(128.34mg,768.53μmol,85.00μL,0.9当量)、KI(14.18mg,85.39μmol,0.1当量)和K_2CO_3(354.05mg,2.56mmol,3当量)在CH_3CN(3.2mL)中的混合物在60℃处搅拌2.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~22%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的2-[(3S)-3-[(3-溴-2-

甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯(230mg,536.6μmol,62.8%产率,99%纯度)。

[6290] MS(ESI)m/z:426.2[M+H]$^+$.

[6291] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16-7.12(m,1H),7.11-7.05(m,1H),6.95(d,J=8.0Hz,1H),4.10-4.03(m,2H),3.92-3.83(m,2H),3.16(s,2H),2.43(d,J=5.2,10.4Hz,4H),2.23(s,3H),1.84-1.77(m,1H),1.72(dd,J=8.0,12.8Hz,1H),1.50-1.38(m,7H),1.20-1.14(m,4H)

[6292] 步骤C.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3S)-8-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6293] 将2-[(3S)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯(230mg,541.98μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(398.38mg,650.37μmol,1.2当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(39.47mg,54.20μmol,0.1当量)和KF(94.46mg,1.63mmol,38.09μL,3当量)溶于微波管中的1,4-二噁烷(2.3mL)和H_2O(0.2mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~13%二氯甲烷:甲醇)纯化,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3S)-8-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(480mg,414.6μmol,76.5%产率,71.7%纯度)。

[6294] MS(ESI)m/z:426.0[M+H]$^+$.

[6295] 步骤D.2-[(3S)-3-[[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]乙酸的制备程序

[6296] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3S)-8-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200.00mg,240.95μmol,1当量)在THF(1mL)和H_2O(0.3mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(50.56mg,1.20mmol,5当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物用水(6mL)处理。通过逐渐添加稀HCl将pH调节至约3。将混合物过滤,得到呈白色固体的2-[(3S)-3-[[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]乙酸(100mg,89.8μmol,37.2%产率,72%纯度)。

[6297] MS(ESI)m/z:802.6[M+H]$^+$.

[6298] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6299] 向3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.65mg,149.63μmol,1.2当量)、2-[(3S)-3-[[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-

基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]乙酸(100.00mg,124.69μmol,1当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(71.12mg,187.04μmol,1.5当量)和DIEA(48.35mg,374.08μmol,65.16μL,3当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并过滤,得到6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(160mg,89.3μmol,71.6%产率,58.2%纯度)。

[6300] MS(ESI)m/z:521.9[1/2M+H]$^+$

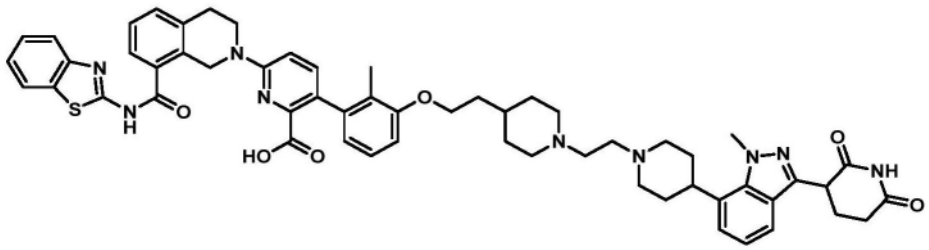
[6301] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[6302] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(160.00mg,153.51μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(2mL)的溶液中。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](20.9mg,20.5μmol,13.3%产率,96.8%纯度)。

[6303] MS(ESI)m/z:493.9[1/2M+H]$^+$.

[6304] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),9.87(s,1H),8.05-8.00(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.59(m,2H),7.50-7.41(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.21(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.11-7.05(m,1H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),6.87(d,J=8.4Hz,1H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.32(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.92(s,4H),3.91-3.84(m,3H),3.17(s,4H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.71-2.60(m,3H),2.55-2.53(m,2H),2.37-2.30(m,1H),2.22-2.12(m,1H),1.90(s,3H),1.87-1.75(m,2H),1.60-1.45(m,7H),1.23(t,J=11.2Hz,1H)

[6305] 实施例195.化合物249的制备:

[6306] 

[6307] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[6308] 步骤A.4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6309] 将7-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(3.0g,6.00mmol,1.0当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(1.85g,6.00mmol,1.0当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(436.63mg,599.54μmol,0.1当量)和K_3PO_4(3.82g,17.99mmol,3.0当量)在二噁烷(30mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌16小时。将反应物用H_2O(120mL)淬灭并用乙酸乙酯(150mL×2)萃取。将有机相用盐水(100mL×2)洗涤,用Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0%30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(2.4g,3.8mmol,63.6%产率,95.0%纯度)。

[6310] MS(ESI)m/z:603.4$[M+H]^+$

[6311] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.88(d,J=8.4Hz,1H),7.57(dd,J=0.8,8.4Hz,1H),7.50-7.46(m,2H),7.43-7.29(m,8H),7.09(dd,J=0.8,6.8Hz,1H),7.00(d,J=8.4Hz,1H),6.60(d,J=8.4Hz,1H),5.79(s,1H),5.44(d,J=4.8Hz,2H),4.11-4.02(m,7H),3.63(t,J=5.2Hz,2H),1.45(s,9H)。

[6312] 步骤B.4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6313] 将4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(2.4g,3.98mmol,1.0当量)、Pd/C(2g,10%纯度,1.0当量)、$Pd(OH)_2$(2.0g,2.85mmol,20%纯度)和AcOH(717.37mg,11.95mmol,683.21μL,3.0当量)在THF(15mL)和EtOH(15mL)中的混合物脱气并用H_2吹扫三次,然后将混合物在H_2(15Psi)气氛下在25℃处搅拌16小时。将混合物溶液过滤并在减压下浓缩,得到呈紫色固体的4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.6g,粗品)。

[6314] MS(ESI)m/z:427.3$[M+H]^+$

[6315] 步骤C.3-[1-甲基-7-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序向4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.6g,3.75mmol,1.0当量)在HCl/二噁烷(10mL)的溶液中。将混合物在25℃处搅拌1小时。将混合物过滤,得到呈白色固体的3-[1-甲基-7-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(1.1g,粗品)。

[6316] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-

[2-甲基-3-[2-[1-(2-氧代乙基)-4-哌啶基]乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[6317] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-(2,2-二乙氧基乙基)-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(60mg,73.17μmol,1.0当量)在HCOOH(1mL)中的溶液在85℃处搅拌1.5小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除HCOOH。将残余物用H_2O(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。然后将混合物干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-[1-(2-氧代乙基)-4-哌啶基]乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(45mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[6318] MS(ESI)m/z:708.4$[M+H_2O+H]^+$

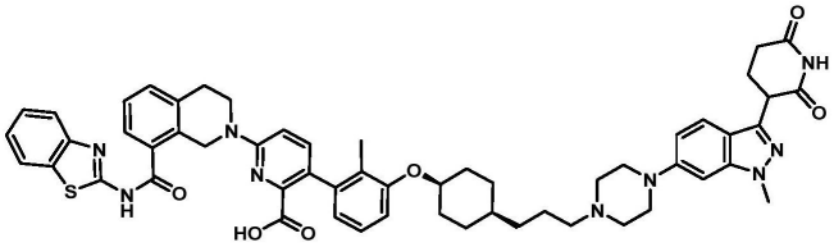
[6319] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[6320] 将3-[1-甲基-7-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(14.19mg,43.49μmol,1.0当量)和$NaBH(OAc)_3$(27.65mg,130.47μmol,3.0当量)在DCM(0.5mL)和IPA(0.5mL)中的溶液在0℃处搅拌。在0℃处缓慢滴加6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-[1-(2-氧代乙基)-4-哌啶基]乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(30mg,43.49μmol,1.0当量)。添加后,将混合物在0℃处搅拌1小时,温热至25℃,并搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除DCM(0.5mL)。将残余物用H_2O(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。然后将反应混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯]吡啶-2-甲酸(7.3mg,7.2μmol,16.7%产率,99.2%纯度)。

[6321] MS(ESI)m/z:500.5$[M/2+H]^+$

[6322] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.92-10.86(m,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.53(d,J=8.0Hz,1H),7.50-7.28(m,3H),7.39-7.32(m,2H),7.24(d,J=7.2Hz,1H),7.10-7.05(m,2H),6.94-6.87(m,2H),6.66(d,J=6.8Hz,1H),4.98(s,2H),4.39-4.33(m,1H),4.20(s,2H),4.02-3.97(m,3H),3.91(t,J=5.2Hz,2H),3.08-3.01(m,6H),2.98-2.85(m,2H),2.75-2.61(m,5H),2.23-2.14(m,3H),2.09-1.95(m,3H),1.91(s,3H),1.87-1.81(m,2H),1.79-1.76(m,1H),1.75-1.60(m,5H),1.55-1.41(m,1H),1.29-1.21(m,2H)

[6323] 实施例196.化合物148b的制备

[6324] 

[6325] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙

基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6326] 步骤A.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙醛的制备程序

[6327] 在N_2气氛下,在-70℃处,将DMSO(95.50mg,1.22mmol,95.50μL,4当量)在DCM(5mL)中的溶液滴加到草酰氯(77.57mg,611.14μmol,53.50μL,2当量)在DCM(1mL)的溶液中。将混合物在-70℃处搅拌30分钟。之后,在-70℃处滴加3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-1-醇(100mg,305.57μmol,1当量)的DCM(1mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌30分钟。然后将TEA(185.52mg,1.83mmol,255.19μL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物通过在25℃处添加H_2O(15mL)来淬灭,然后用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙醛(100mg,粗品)。

[6328] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6329] 将3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙醛(100mg,307.47μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(188.34mg,307.47μmol,1当量)、KF(53.59mg,922.40μmol,21.61μL,3当量)和Ad2nBuP Pd G3(cataCXium® A Pd G3)(22.39mg,30.75μmol,0.1当量)溶于微波管中的二噁烷(1mL)和H_2O(0.1mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热60分钟。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~8%二氯甲烷/甲醇醚),得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(110mg,138.3μmol,44.9%产率,91.9%纯度)。

[6330] MS(ESI)m/z:731.6$[M+H]^+$.

[6331] 步骤C.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6332] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(110mg,150.50μmol,1当量)和3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(60.23mg,165.55μmol,1.1当量HCl)在DCM(1.1mL)的溶液中添加AcOH(903.76ug,15.05μmol,0.861μL,0.1当量)。将混合物在25℃处搅拌15.5小时。然后添加$NaBH(OAc)_3$(95.69mg,451.49μmol,3当量)。将混合物在25℃处搅拌0.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%二氯甲烷/甲醇)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(110mg,77.5μmol,51.5%产率,73.5%纯度)。

[6333] MS(ESI)m/z:521.9$[1/2M+H]^+$.

[6334] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)

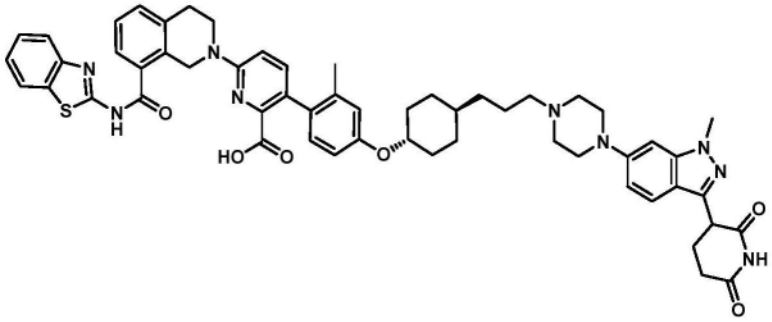
丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[6335] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(110mg,105.54μmol,1当量)在TFA(0.6mL)的溶液中添加DCM(0.6mL)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(23.2mg,23.0μmol,21.8%产率,97.8%纯度)。

[6336] MS(ESI)m/z:986.4$[M+H]^+$.

[6337] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.85(s,1H),8.15(s,1H),8.07-7.98(m,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.59(m,1H),7.51-7.42(m,4H),7.40-7.31(m,2H),7.07(t,J=8.0Hz,1H),6.98-6.90(m,2H),6.90-6.87(m,1H),6.83(s,1H),6.60(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.61(s,1H),4.25(dd,J=5.2,9.2Hz,1H),3.93-3.86(m,5H),3.21(s,4H),3.02(t,J=5.2Hz,2H),2.62-2.58(m,2H),2.54(s,4H),2.35-2.31(m,2H),2.20-2.12(m,1H),1.93(s,5H),1.61-1.46(m,6H),1.40-1.17(m,6H)

[6338] 实施例197.化合物254a的制备

[6339] 

[6340] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6341] 步骤A.(1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己烷甲酸甲酯的制备程序

[6342] 向(1s,4s)-4-羟基环己烷甲酸甲酯(2.0g,12.64mmol,1.1当量)在甲苯(20mL)的溶液中添加2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(3.33g,13.79mmol,1.2当量)和4-溴-3-甲基苯酚(2.15g,11.49mmol,1.0当量)。将混合物在120℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0)纯化,得到呈黄色油状物的(1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己烷甲酸甲酯(2.4g,粗品)。

[6343] 步骤B.((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)甲醇的制备程序

[6344] 向(1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己烷甲酸甲酯(2.4g,7.33mmol,1当量)在THF(25mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(278.38mg,7.33mmol,1当量)。将混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌1小时。将反应混合物通过添加H_2O(0.3mL)、15% NaOH(0.3mL)和H_2O(0.9mL)来淬灭。将合并的混合物与Na_2SO_4混合,然后过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的化合物((1r,

4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)甲醇(1.3g,4.3mmol,59.2%产率)。

[6345] ^{1}H NMR(400MHz)δ=7.40(d,J=8.8Hz,1H),6.94(d,J=2.8Hz,1H),6.75-6.67(m,1H),4.43(t,J=5.6Hz,1H),4.26-4.15(m,1H),3.23(t,J=5.6Hz,2H),2.28(s,3H),2.08-2.00(m,2H),1.77(d,J=11.6Hz,2H),1.43-1.33(m,1H),1.33-1.22(m,2H),1.11-0.98(m,2H)

[6346] 步骤C.(1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己烷甲醛的制备程序

[6347] 在N_2气氛下,在-70℃处,将草酰氯(1.10g,8.69mmol,760.68μL,2当量)在DCM(20mL)中的溶液滴加到DMSO(1.36g,17.38mmol,1.36mL,4当量)在DCM(2mL)的溶液中。将混合物在-70℃处搅拌1小时。之后,在-70℃处滴加((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)甲醇(1.3g,4.34mmol,1当量)的DCM(2mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌1小时。然后将TEA(2.64g,26.07mmol,3.63mL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在-70℃处搅拌0.5小时。添加DCM(50mL)和水(50mL),并且分离各层。将水相用DCM(30mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到呈黄色油状物的(1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己烷甲醛(1.2g,4.0mmol,92.9%产率)。

[6348] 步骤D.(E)-3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯的制备程序

[6349] 向2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(1.81g,8.08mmol,1.60mL,2.0当量)在THF(15mL)的溶液中添加NaH(339.15mg,8.48mmol,60%纯度,2.1当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时。然后将(1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己烷甲醛(1.2g,4.04mmol,1当量)添加到混合物中并在N_2下在25℃处搅拌0.5小时。将反应混合物通过在0℃处添加水(10mL)来淬灭,并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层用水(10mL×3)洗涤,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0/1至10/1)纯化,得到呈白色固体的(E)-3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯(1g,2.7mmol,67.4%产率)。

[6350] ^{1}H NMR(400MHz)δ=7.41(d,J=8.8Hz,1H),6.96(d,J=2.8Hz,1H),6.76-6.70(m,1H),6.16-6.07(m,1H),5.74(d,J=11.6Hz,1H),4.32-4.22(m,1H),4.14-4.06(m,2H),3.25-3.15(m,1H),2.29(s,3H),2.12-2.02(m,2H),1.77-1.65(m,2H),1.39-1.28(m,4H),1.21(t,J=7.2Hz,3H)

[6351] 步骤E.3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯的制备程序

[6352] 在H_2气氛(15psi)下,向(E)-3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯(1g,2.72mmol,1当量)在EtOH(10mL)的溶液中添加PtO_2(61.83mg,272.27μmol,0.1当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到滤饼,用EtOH冲洗。将滤饼在减压下干燥,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化,得到呈无色油状物的3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯(700mg,1.7mmol,65.2%产率,93.7%纯度)。

[6353] ^{1}H NMR(400MHz)δ=7.40(d,J=8.4Hz,1H),6.94(d,J=2.8Hz,1H),6.74-6.67(m,1H),4.28-4.16(m,1H),4.09-4.00(m,2H),2.34-2.22(m,5H),2.02(d,J=10.0Hz,2H),1.74(d,J=12.0Hz,2H),1.51-1.40(m,2H),1.34-1.22(m,3H),1.21-1.15(m,3H),1.11-0.98(m,2H)

[6354] 步骤F.3-((1r,4s)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)丙-1-醇的制备程序

[6355] 向3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯(500mg,1.35mmol,1当量)在THF(10mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(51.38mg,1.35mmol,1当量),将混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌1小时。将反应混合物通过添加H_2O(0.1mL)、15% NaOH(0.1mL)和H_2O(0.3mL)来淬灭。将合并的混合物与Na_2SO_4混合,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的3-((1r,4s)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)丙-1-醇(400mg,1.2mmol,90.2%产率)。

[6356] ^1H NMR(400MHz,)δ=7.40(d,J=8.8Hz,1H),6.94(d,J=2.8Hz,1H),6.74-6.69(m,1H),4.34(t,J=5.2Hz,1H),4.26-4.17(m,1H),3.39-3.33(m,2H),2.28(s,3H),2.02(d,J=10.0Hz,2H),1.79-1.72(m,2H),1.47-1.38(m,2H),1.34-1.25(m,2H),1.24-1.16(m,3H),1.10-0.96(m,2H)

[6357] 步骤G.3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)丙醛的制备程序

[6358] 在N_2气氛下,在-70℃处,将草酰氯(310.29mg,2.44mmol,213.99μL,2.0当量)在DCM(20mL)中的溶液滴加到DMSO(381.99mg,4.89mmol,381.99μL,4.0当量)在DCM(2mL)的溶液中。将混合物在-70℃处搅拌1小时。之后,在-70℃处滴加3-((1r,4s)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)丙-1-醇(400mg,1.22mmol,1当量)的DCM(2mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌1小时。然后将TEA(742.10mg,7.33mmol,1.02mL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在-70℃处搅拌0.5小时。添加DCM(50mL)和水(50mL),并且分离各层。将水层用DCM(30mL×2)萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)丙醛(270mg,830.1μmol,67.9%产率)。

[6359] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-4-(((1r,4r)-4-(3-氧代丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6360] 向3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)环己基)丙醛(270mg,830.16μmol,1.0当量)在二噁烷(5mL)的溶液中添加KF(1.5M,1.66mL,3.0当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(508.51mg,830.16μmol,1.0当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(60.46mg,83.02μmol,0.1当量)。将混合物在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-4-(((1r,4r)-4-(3-氧代丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(230mg,314.6μmol,37.9%产率)。

[6361] MS(ESI)m/z:731.5$[M+H]^+$

[6362] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6363] 向3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(59.73mg,164.18μmol,1.2当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(86.99mg,410.45μmol,3.0当量)。然后在0℃处将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-4-(((1r,4r)-4-(3-氧代丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,136.82μmol,1.0当量)添加到混合物中。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓

缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,115.1μmol,84.1%产率)。

[6364] MS(ESI)m/z:1042.4[M+H]$^+$

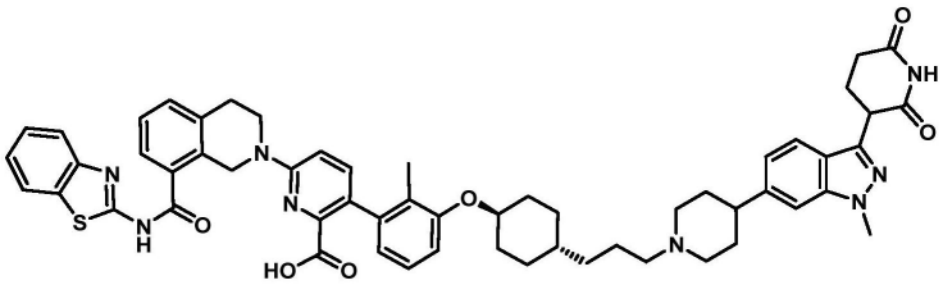
[6365] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[6366] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,115.13μmol,1.0当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,117.31当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(43.4mg,43.7μmol,37.9%产率,99.2%纯度)。

[6367] MS(ESI)m/z:986.4[M+H]$^+$

[6368] ^{1}H NMR(400MHz)δ=12.92-12.82(m,1H),12.67-12.46(m,1H),10.87(s,1H),9.55-9.43(m,1H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),7.80(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.55(m,2H),7.49-7.44(m,2H),7.41-7.33(m,2H),7.01-6.94(m,3H),6.91(d,J=8.4Hz,1H),6.78(d,J=2.3Hz,1H),6.74-6.69(m,1H),4.98(s,2H),4.32-4.21(m,2H),3.93(s,3H),3.92-3.89(m,2H),3.62(d,J=10.4Hz,2H),3.21-3.13(m,4H),3.09-3.01(m,4H),2.69-2.60(m,2H),2.55-2.52(m,2H),2.34-2.31(m,1H),2.20-2.14(m,1H),2.09(d,J=11.6Hz,2H),2.03(s,3H),1.86-1.79(m,2H),1.72(d,J=4.0Hz,2H),1.38-1.22(m,5H),1.16-1.04(m,2H)

[6369] 实施例198.化合物269a的制备

[6370] 

[6371] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6372] 步骤A.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-1-醇的制备程序

[6373] 在0℃处,向3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙酸乙酯(600mg,1.62mmol,1当量)在THF(10mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(55.50mg,1.46mmol,0.9当量)。将混合物在0℃处搅拌1.5小时。将反应混合物通过添加H_2O(0.05mL)、15% NaOH(0.05mL)、H_2O(15mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯30mL(10mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物3-[4-(3-溴-2-甲

基-苯氧基)环己基]丙-1-醇(500mg,1.5mmol,94.0%产率)。

[6374] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.14-7.02(m,3H),4.23-4.21(m,1H),3.37-3.36(m,3H),3.34 -3.35(m,1H),2.26-2.24(m,1H),2.21 -2.19(m,2H),2.06-2.04(m,2H),1.76-1.72(m,2H),1.41-1.42(m,2H),1.40-1.39(m,2H),1.38-1.36(m,2H),1.20-1.15(m,3H),1.03-0.99(m,2H)。

[6375] 步骤B.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙醛的制备程序

[6376] 在N_2气氛下,在-70℃处,将$(COCl)_2$(167.23mg,1.41mmol,101.97μL,2当量)在DCM(30mL)中的溶液滴加到DMSO(219.65mg,2.81mmol,219.65μL,4当量)在DCM(30mL)的溶液中。将混合物在-70℃处搅拌1小时。之后,在-70℃处滴加3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-1-醇(230mg,702.81μmol,1当量)的DCM(30mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌1小时。然后将TEA(426.70mg,4.22mmol,586.94μL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在-70℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~43%乙酸乙酯/石油醚梯度)纯化,得到呈白色固体的3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基梯度)环己基]丙醛(200mg,467.3μmol,66.5%产率,76%纯度)。

[6377] 步骤C.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6378] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(414.34mg,676.42μmol,1.1当量)、3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙醛(200mg,614.93μmol,1当量)、KF(1.5M,614.93μL,1.5当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(134.35mg,184.48μmol,0.3当量)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。然后将混合物在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~37%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色油状物的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(300mg,410.4μmol,66.7%产率)。

[6379] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6380] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(50mg,68.41μmol,1当量)和3-[1-甲基-6-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(33.49mg,102.61μmol,1.5当量)在DCM(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌10小时。然后将$NaBH(OAc)_3$(29.00mg,136.82μmol,2当量)添加到混合物中,将其在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈白色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(60mg,57.6μmol,84.2%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[6381] MS(ESI)m/z:986.4$[M+H-56]^+$

[6382] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-

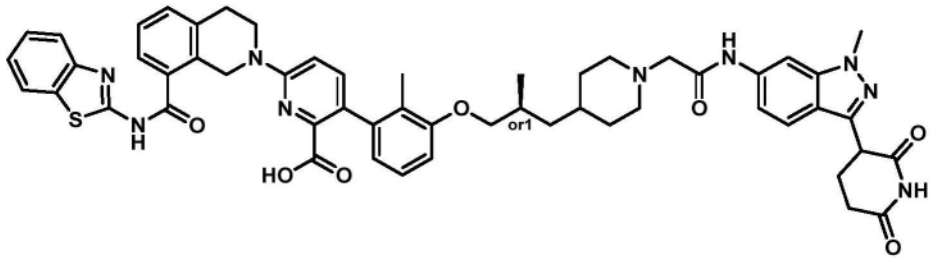
(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[6383] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(50mg,48.02μmol,1当量)在DCM(0.2mL)的溶液中添加TFA(769.98mg,6.75mmol,499.99μL,140.64当量)。将混合物在25℃处搅拌0.5小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈棕色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(16.6mg,16.2μmol,33.7%产率,95.9%纯度)。

[6384] MS(ESI)m/z:986.4$[M+H-56]^+$

[6385] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.91-10.74(m,1H),8.30(s,2H),7.99(d,J=6.1Hz,1H),7.76(d,J=7.2Hz,1H),7.63(d,J=7.2Hz,1H),7.49(d,J=8.8Hz,1H),7.45-7.38(m,2H),7.34(d,J=5.6Hz,2H),7.07-6.98(m,1H),6.91(d,J=9.2Hz,1H),6.85-6.81(m,2H),6.69-6.67(m,1H),5.04-4.91(m,2H),4.26-4.24(m,1H),3.91-3.89(m,5H),3.22-3.20(m,4H),3.02-3.00(m,4H),2.64-2.58(m,2H),2.35-2.29(m,4H),2.21-2.12(m,2H),2.09-2.07(m,3H),1.89(s,3H),1.82-1.80(m,2H),1.49-1.47(m,2H),1.39-1.33(m,2H),1.27-1.16(m,4H),1.10-1.03(m,2H)。

[6386] 实施例199.化合物263b的制备

[6387] 

[6388] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(2S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[6389] 步骤A.2-[4-[(2S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[6390] 将2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(1g,2.43mmol,1.00当量)的立体异构体通过SFC分离,得到呈无色油状物的2-[4-[(2S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(0.3g,727.5μmol,30.0%产率)。

[6391] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(2S)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6392] 将2-[4-[(2S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(150.00mg,363.76μmol,1.00当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(222.82mg,363.76μmol,1.00当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(26.49mg,36.38μmol,0.10当量)和K_3PO_4(231.64mg,1.09mmol,3.00当量)在二噁烷(2mL)和H_2O(0.2mL)中的混合物脱气并用N_2冲洗三次。然后将混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(2S)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(140mg,171.1μmol,47.0%产率)。

[6393] MS(ESI)m/z:409.9[M/2+H]$^+$.

[6394] 步骤C.2-[4-[(2S)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[6395] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(2S)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(140mg,171.14μmol,1.00当量)在THF(2mL)和H_2O(0.5mL)的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(21.55mg,513.43μmol,3.00当量)。将混合物在25℃处搅拌3分钟。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的粗品2-[4-[(2S)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(100mg,126.5μmol,73.9%产率)。

[6396] MS(ESI)m/z 790.4[M+H]$^+$.

[6397] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(2S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6398] 向2-[4-[(2S)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(80mg,101.27μmol,1.00当量)3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(28.77mg,111.40μmol,1.10当量)在DMF(1mL)的溶液中添加HATU(46.21mg,121.52μmol,1.20当量)和TEA(30.74mg,303.81μmol,42.29μL,3.00当量)。将混合物在40℃处搅拌16小时。然后将溶液倒入水(2mL)中并过滤,得到呈粉红色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(2S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(80mg,77.6μmol,76.6%产率)。

[6399] MS(ESI)m/z:516.0[M/2+H]$^+$.

[6400] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(2S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧哌啶-

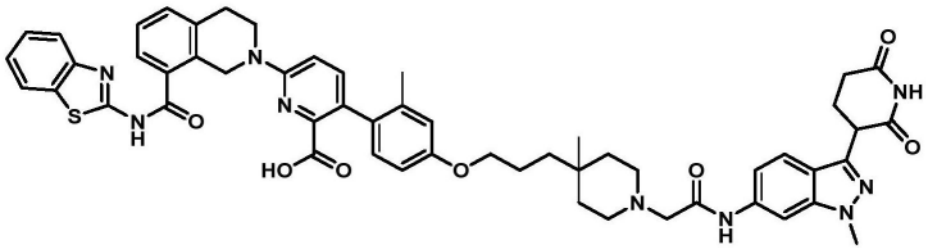
3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[6401] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(2S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(80mg,77.65μmol,1.00当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(616.00mg,5.40mmol,400.00μL,69.57当量)。将混合物在40℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[(2S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](18.8mg,17.8μmol,22.9%产率,96.4%纯度)。

[6402] MS(ESI)m/z:488.0[M/2+H]$^+$

[6403] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.88(s,1H),9.90-9.75(m,1H),8.19(s,1H),8.08-7.97(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=8.4Hz,2H),7.48-7.40(m,3H),7.39-7.31(m,2H),7.21(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.11-7.04(m,1H),6.92(d,J=8.4Hz,1H),6.86(d,J=8.4Hz,1H),6.64(d,J=7.5Hz,1H),5.01-4.94(m,2H),4.32(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.93-3.88(m,5H),3.83-3.74(m,2H),3.12(s,2H),3.02(t,J=5.2Hz,2H),2.90-2.83(m,2H),2.66-2.60(m,2H),2.19-2.14(m,2H),2.03(s,2H),1.94-1.89(m,3H),1.71-1.63(m,2H),1.49-1.39(m,2H),1.32-1.13(m,4H),1.03-0.98(m,3H)

[6404] 实施例200.化合物264的制备

[6405] 

[6406] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[6407] 步骤A.4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6408] 向4-(3-羟丙基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,971.37μmol,1.0当量)在甲苯(3mL)和4-溴-3-甲基-苯酚(218.01mg,1.17mmol,1.2当量)的溶液中添加2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(351.67mg,1.46mmol,1.5当量)。将混合物在120℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化,得到呈黄色油状物的4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,703.5μmol,72.4%产率)。

[6409] 步骤B.4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶的制备程序

[6410] 将4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,703.59μmol,1.0当量)在HCl/二噁烷(3mL)中的溶液在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶(180mg,551.6μmol,78.4%产率)。

[6411] 步骤C.2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[6412] 向4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶(180mg,551.69μmol,1.0当量)和2-溴乙酸乙酯(92.13mg,551.69μmol,61.01μL,1.0当量)在CH_3CN(2mL)的溶液中添加K_2CO_3(228.74mg,1.66mmol,3.0当量)。将混合物在60℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(190mg,460.7μmol,83.5%产率)。

[6413] MS(ESI)m/z:412.0$[M+H]^+$

[6414] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42(d,J=8.4Hz,1H),6.94(d,J=2.8Hz,1H),6.74-6.68(m,1H),4.11-4.04(m,2H),3.92(t,J=6.4Hz,2H),3.18(s,2H),2.46-2.37(m,3H),2.29(s,3H),1.69-1.58(m,2H),1.41-1.25(m,7H),1.20-1.16(m,3H),0.86(s,3H)。

[6415] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6416] 将2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(190mg,460.76μmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(338.69mg,552.92μmol,1.2当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(33.56mg,46.08μmol,0.1当量)和KF(1.5M,921.53μL,3.0当量)溶于微波管中的二噁烷(3mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(230mg,281.1μmol,61.0%产率)。

[6417] MS(ESI)m/z:818.4$[M+H]^+$

[6418] 步骤E.2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[6419] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(230mg,281.16μmol,1.0当量)在THF(1mL)和H_2O(1mL)的溶液中添加$LiOH.H_2O$(67.34mg,2.81mmol,10.0当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。用HCl(1M)将反应混合物的pH调节至3~4,并用DCM(2mL×3)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到呈白色固体的2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔

丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸(200mg,253.1μmol,90.0%产率)。

[6420] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6421] 向2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸(100mg,126.59μmol,1.0当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.23mg,151.90μmol,1.2当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加EDCI(36.40mg,189.88μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物通过添加水(5mL)来淬灭,然后过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,97.0μmol,76.6%产率)。

[6422] MS(ESI)m/z:516.0$[M/2+H]^+$

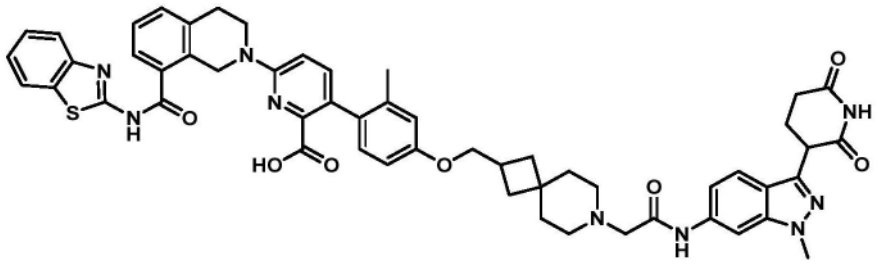
[6423] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[6424] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,97.06μmol,1.0当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)的溶液中。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(37.8mg,37.4μmol,38.6%产率,96.6%纯度)。

[6425] MS(ESI)m/z:974.4$[M+H]^+$

[6426] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.86(s,1H),9.82(s,1H),8.17(s,1H),8.07-7.99(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=8.8Hz,2H),7.49-7.40(m,3H),7.39-7.31(m,2H),7.25-7.19(m,1H),6.92(d,J=8.4Hz,2H),6.79(d,J=1.6Hz,1H),6.74-6.66(m,1H),4.97(s,2H),4.37-4.27(m,1H),3.97-3.88(m,7H),3.17-3.15(m,2H),3.05-3.00(m,2H),2.66-2.55(m,6H),2.35-2.31(m,1H),2.21-2.14(m,1H),2.03(s,3H),1.74-1.64(m,2H),1.55-1.46(m,2H),1.44-1.35(m,4H),0.92(s,3H)。

[6427] 实施例201.化合物265的制备

[6428] 

[6429] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6430] 步骤A.2-((4-溴-3-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯的制备程序

[6431] 将2-(羟甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(600mg,2.35mmol,1当量)、4-溴-3-甲基-苯酚(571.31mg,3.06mmol,1.3当量)和2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(850.66mg,3.53mmol,1.5当量)在甲苯(12mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌5小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化,得到呈黄色油状物的2-((4-溴-3-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(693mg,1.6mmol,69.4%产率)。

[6432] 步骤B.2-[(4-溴-3-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷的制备程序

[6433] 将2-((4-溴-3-甲基苯氧基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(693mg,1.63mmol,1当量)在HCl/二噁烷(6mL)和DCM(6mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的2-[(4-溴-3-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷(1.54g,粗品)。

[6434] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.42-9.36(m,1H),7.40(d,J=8.4Hz,1H),6.78(d,J=2.8Hz,1H),6.59(dd,J=8.4,2.8Hz,1H),3.88(d,J=5.6Hz,2H),3.18-3.12(m,2H),3.12-3.05(m,2H),2.76-2.69(m,1H),2.36(s,3H),2.09-2.02(m,2H),2.02-1.99(m,2H),1.94-1.88(m,2H),1.81-1.75(m,2H)

[6435] 步骤C.2-[2-[(4-溴-3-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]乙酸乙酯的制备程序

[6436] 将2-[(4-溴-3-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷(1.54g,4.27mmol,1当量,HCl)、2-溴乙酸乙酯(712.97mg,4.27mmol,472.17μL,1当量)和K_2CO_3(1.77g,12.81mmol,3当量)在DMF(23mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。然后将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌2小时。将反应混合物用水(25mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化,得到呈无色油状物的2-[2-[(4-溴-3-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]乙酸乙酯(252mg,614.1μmol,14.3%产率)。

[6437] MS(ESI)m/z:410.2$[M+H]^+$

[6438] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.39(d,J=8.8Hz,1H),6.78(d,J=2.8Hz,1H),6.60(dd,

J＝8.8,3.2Hz,1H),4.25-4.15(m,2H),3.88(d,J＝6.4Hz,2H),3.58-3.41(m,1H),3.35-3.10(m,2H),2.76-2.61(m,2H),2.36(s,3H),2.01-1.95(m,2H),1.83-1.74(m,2H),1.74-1.67(m,2H),1.67-1.64(m,2H),1.64-1.60(m,2H),1.36-1.34(m,1H),1.35(s,1H),1.29(t,J＝7.2Hz,3H)

[6439] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((7-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6440] 将2-[2-[(4-溴-3-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]乙酸乙酯(100mg,243.70μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(149.28mg,243.70μmol,1当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(17.75mg,24.37μmol,0.1当量)和KF(1.5M,487.40μL,3当量)溶于微波管中的二噁烷(1mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物用水(25mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯＝1:1)纯化,得到呈淡黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((7-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(147mg,180.1μmol,73.9%产率)。

[6441] MS(ESI)m/z:816.3$[M+H]^+$

[6442] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.86(d,J＝7.6Hz,1H),7.76(d,J＝8.4Hz,1H),7.58(d,J＝11.2Hz,1H),7.48-7.42(m,1H),7.40(d,J＝8.8Hz,1H),7.36(d,J＝5.2Hz,1H),7.35(s,1H),7.30(d,J＝6.0Hz,1H),7.00-6.96(m,1H),6.88(d,J＝8.8Hz,1H),6.77(d,J＝2.8Hz,1H),6.71-6.67(m,1H),5.07-4.98(m,2H),4.28-4.14(m,2H),4.11-4.08(m,2H),3.93(d,J＝6Hz,1H),3.10-3.05(m,2H),2.78-2.69(m,1H),2.10(s,3H),2.02-1.94(m,1H),1.94-1.84(m,2H),1.76(d,J＝3.6Hz,2H),1.74-1.68(m,2H),1.32-1.29(m,1H),1.32-1.29(m,1H),1.28-1.26(m,2H),1.25(s,2H),1.19(s,9H),1.09(s,2H)

[6443] 步骤E.2-[2-[[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]乙酸的制备程序

[6444] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((7-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(147mg,180.14μmol,1当量)和$LiOH\cdot H_2O$(37.80mg,900.72μmol,5当量)在THF(1.5mL)和H_2O(1.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。向该残余物中缓慢滴加HCl(1M,1mL)直到pH＝3～4,此时沉淀出黄色固体并通过过滤收集。将黄色固体溶解在DCM(10mL)中并在减压下浓缩,得到2-[2-[[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]乙酸(101mg,粗品)。

[6445] ^{1}HNMR(400MHz,DMSO)δ＝13.18-12.53(m,1H),8.01(d,J＝8.0Hz,1H),7.77(d,J＝

8.0Hz,1H),7.59(d,J＝7.6Hz,1H),7.49-7.45(m,1H),7.43(d,J＝2.8Hz,1H),7.39(d,J＝7.2Hz,1H),7.37-7.34(m,1H),7.34-7.31(m,1H),6.97-6.90(m,1H),6.856(d,J＝8.4Hz,1H),6.81(d,J＝1.6Hz,1H),6.71(d,J＝8.0Hz,1H),4.96(s,2H),3.92(d,J＝6Hz,2H),3.87-3.82(m,2H),3.24(s,2H),3.06-2.99(m,2H),2.93(s,2H),2.85(s,2H),2.67-2.61(m,1H),2.00(s,3H),1.94-1.89(m,2H),1.75(s,2H),1.67(s,2H),1.64-1.55(m,2H),1.06-0.99(m,9H)

[6446] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6447] 将2-[2-[[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]乙酸(101mg,128.18μmol,1当量)、3-(6-氨基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.73mg,153.81μmol,1.2当量)和DIEA(49.70mg,384.54μmol,66.98μL,3当量)在DMF(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在25℃处搅拌5分钟。5分钟后,添加HATU(73.11mg,192.27μmol,1.5当量),并且将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。向混合物中滴加水(2mL),并且沉淀出粉红色固体并通过过滤收集。将粉红色固体溶解在DCM(10mL)中并在减压下浓缩,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(116mg,粗品)。

[6448] MS(ESI)m/z:1028.6$[M+H]^+$

[6449] ^{1}HNMR(400MHz,DMSO)δ＝12.90-12.79(m,1H),10.89(s,1H),10.53-10.18(m,1H),8.02(d,J＝4.0Hz,1H),8.01(s,1H),7.78(d,J＝8.0Hz,1H),7.67(d,J＝8.4Hz,1H),,7.60(d,J＝7.6Hz,1H),7.47(d,J＝8.4Hz,1H),7.44-7.43(m,1H),7.40(d,J＝7.6Hz,1H),7.36(d,J＝5.6Hz,1H),7.33(d,J＝7.6Hz,1H),7.17(d,J＝8.8Hz,1H),6.92(d,J＝9.2Hz,1H),6.86(d,J＝8.4Hz,1H),6.82(s,1H),6.73(d,J＝8.4Hz,1H),4.97(s,2H),4.33(dd,J＝9.6,5.2Hz,1H),3.87-3.84(m,2H),3.05-3.02(m,2H),2.66(dd,J＝9.6,4.8Hz,2H),2.39-2.33(m,1H),2.25-2.11(m,2H),2.01(s,3H),1.94(d,J＝10.4Hz,2H),1.89(s,2H),1.81(s,2H),1.73(s,2H),1.68(s,2H),1.66-1.59(m,2H),1.23(s,2H),1.20-1.14(m,2H),1.04(s,9H)

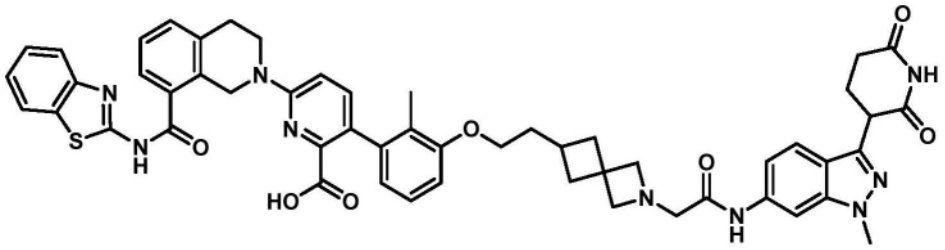
[6450] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[6451] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(116mg,112.82μmol,1当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(31.3mg,32.2μmol,28.5%产率)。

[6452] MS(ESI)m/z:487.1[M/2+H]$^+$

[6453] ^{1}HNMR(400MHz,DMSO)δ＝10.87(s,1H),9.83(s,1H),8.20-8.14(m,1H),8.024(d,J＝8.8Hz,1H),7.78(d,J＝8Hz,1H),7.63(d,J＝4.4Hz,1H),7.61(d,J＝2.8Hz,1H),7.47(d,J＝7.6Hz,1H),7.45(s,1H),7.43(s,1H),7.39(d,J＝6.8Hz,1H),7.36(s,1H),7.33(d,J＝6.8Hz,1H),7.23(d,J＝10Hz,1H),6.93(d,J＝4.0Hz,1H),6.91(d,J＝3.6Hz,1H),6.78(s,1H),6.69(d,J＝8.8Hz,1H),4.96(s,2H),4.32(dd,J＝9.6,4.8Hz,1H),3.95-3.87(m,8H),3.01(t,J＝9.6Hz,2H),2.68-2.64(m,2H),2.64-2.60(m,2H),2.43-2.37(m,2H),2.33(s,2H),2.24-2.11(m,2H),2.02(s,3H),1.92(t,J＝9.6Hz,2H),1.66-1.72(m,2H),1.63-1.57(m,4H)

[6454] 实施例202.化合物277的制备

[6455] 

[6456] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(2-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6457] 步骤A.6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6458] 向2-(2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙酸(500mg,1.96mmol,1当量)和Cs_2CO_3(765.71mg,2.35mmol,1.2当量)在DMF(1mL)的混合物中添加MeI(333.57mg,2.35mmol,146.30uL,1.2当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时,用水(10mL)稀释并用EtOAc(5mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～36%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(400mg,1.4mmol,75.8%产率)。

[6459] MS(ESI)m/z:214.2[M+H]$^+$.

[6460] 步骤B.6-(2-羟乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6461] 将6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(400mg,1.49mmol,1当量)、$LiAlH_4$(67.63mg,1.78mmol,1.2当量)在THF(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌1小时。将反应混合物通过添加H_2O(0.135mL)、15% NaOH(0.405mL)和H_2O 0.135mL)来淬灭。然后将所得混合物用水(3mL)稀释并用乙酸乙酯(2mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～8%DCM/MeOH)纯化,得到呈白色固体的6-(2-羟乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(350mg,1.4mmol,97.6%产率)。

[6462] MS(ESI)m/z:186.3[M+H]$^+$.

[6463] 步骤C.6-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6464] 向6-(2-羟乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(350mg,1.45mmol,1当量)和3-溴-2-甲基-苯酚(325.51mg,1.74mmol,1.2当量)在甲苯(15mL)的溶液中添加2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(700.08mg,2.90mmol,2当量)。将混合物在120℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～18%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的6-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(300mg,731.0μmol,50.4%产率)。

[6465] MS(ESI)m/z:354.9$[M+H]^+$。

[6466] 步骤D.6-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷的制备程序

[6467] 将6-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(200mg,487.40μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(3mL)中的溶液在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～68%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色油状物的6-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷(250mg,粗品)。

[6468] MS(ESI)m/z:310.0$[M+H]^+$。

[6469] 步骤E.2-(6-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙酸乙酯的制备程序

[6470] 将6-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷(250mg,805.86μmol,1当量)和2-氧代乙酸乙酯(98.72mg,967.03μmol,1.2当量)在DCM(4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌8小时。将$NaBH(OAc)_3$(170.79mg,805.86μmol,1当量)添加到混合物中,将该混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～67%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色油状物的2-(6-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙酸乙酯(250mg,630.8μmol,78.2%产率)。

[6471] MS(ESI)m/z:396.2$[M+H]^+$.

[6472] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6473] 将2-(6-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙酸乙酯(210mg,529.88μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(421.95mg,688.84μmol,1.3当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1^+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(38.59mg,52.99μmol,0.1当量)和K_2CO_3(1.5M,529.88μL,1.5当量)在二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在微波下在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～65%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(200mg,249.3μmol,47.0%产率)。

[6474] MS(ESI)m/z:802.3$[M+H]^+$.

[6475] 步骤G.2-(6-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2

(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙酸的制备程序

[6476] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(200mg,249.38μmol,1当量)和LiOH·H_2O(52.32mg,1.25mmol,5当量)在THF(2mL)和H_2O(1mL)中的混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释并浓缩为浑浊液体。然后用1N HCl(5mL)将浑浊液体的pH调节至3,并且将残余物用DCM/MEOH(20:1)萃取,将合并的有机层过滤并浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤。获得呈黄色固体的化合物2-(6-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙酸(196mg,粗品)。

[6477] MS(ESI)m/z:774.3$[M+H]^+$.

[6478] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(2-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6479] 将2-(6-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙酸(176mg,227.41μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(70.48mg,272.89μmol,1.2当量)和EDCI(65.39mg,341.11μmol,1.5当量)在吡啶(1mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物用H_2O(10mL×3)稀释并用乙酸乙酯(8mL×3)萃取。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤。获得呈黄色油状物的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(2-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(150mg,147.9μmol,65.0%产率)。

[6480] MS(ESI)m/z:1014.3$[M+H]^+$.

[6481] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(2-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

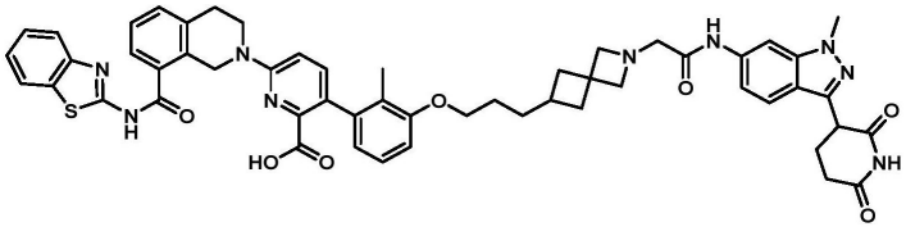
[6482] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(2-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(150mg,147.90μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(2-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(11.8mg,12.3μmol,8.3%产率,99.6%纯度)。

[6483] MS(ESI)m/z:958.3$[M+H]^+$.

[6484] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),9.84(s,1H),8.04-7.99(m,2H),7.80-

7.75(m,1H),7.64-7.59(m,2H),7.47-7.32(m,5H),7.19-7.15(m,1H),7.10-7.04(m,1H),6.92-6.82(m,2H),6.69-6.59(m,1H),5.04-4.93(m,2H),4.31(dd,J＝4.8,9.6Hz,1H),3.92-3.89(m,6H),3.23-3.21(m,4H),3.04-3.00(m,2H),2.69-2.62(m,4H),2.34-2.27(m,4H),2.23-2.10(m,2H),1.89(s,3H),1.85-1.78(m,4H)

[6485] 实施例203.化合物286的制备

[6486] 

[6487] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[6488] 步骤A.6-[(E)-3-乙氧基-3-氧代-丙-1-烯基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6489] 在N_2气氛下,在-78℃处,在0.5小时内,向6-甲酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(300mg,1.33mmol,1当量)在THF(1mL)的混合物中添加LiHMDS(1M,1.60mL,1.2当量),然后在-78℃处滴加2-二乙氧基磷酰基乙酸乙酯(358.25mg,1.60mmol,317.04μL,1.2当量)在THF(0.5mL)中的混合物。将所得混合物在N_2气氛下在20℃处搅拌1.5小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和NH_4Cl(5mL)来淬灭,用EtOAc(1mL)稀释并用(1mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(3mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的6-[(E)-3-乙氧基-3-氧代-丙-1-烯基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(230mg,778.6μmol,58.4%产率)。

[6490] MS(ESI)m/z:240.1$[M-56+H]^+$.

[6491] 步骤B.6-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6492] 将6-[(E)-3-乙氧基-3-氧代-丙-1-烯基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(230mg,778.68μmol,1当量)、Pd/C(50mg,80%纯度)在MeOH(2mL)中的混合物在H_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的6-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(300mg,粗品)。

[6493] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝4.03(q,J＝7.2Hz,2H),3.85-3.66(m,4H),2.22-2.14(m,4H),2.03(d,J＝7.6,15.4Hz,1H),1.76-1.69(m,2H),1.60-1.52(m,2H),1.35(s,9H),1.17(t,J＝7.2Hz,3H)。

[6494] 步骤C.6-(3-羟丙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6495] 向6-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(300mg,1.01mmol,1当量)在THF(3mL)的混合物中添加$LiAlH_4$(32.54mg,857.46μmol,0.85当量)。将反应混合物在0℃处搅拌2小时并通过在0℃和N_2气氛下添加$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(1g)来淬灭。将所得混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到残余物。然后将残余物通过快速硅胶色谱

法(洗脱液为0～40%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的6-(3-羟丙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(210mg,822.3μmol,81.5%产率)。

[6496] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.31(t,J=5.2Hz,1H),3.85-3.68(m,4H),3.37-3.32(m,2H),2.24-2.16(m,2H),2.07-1.98(m,1H),1.74-1.65(m,2H),1.35(s,9H),1.33-1.28(m,4H)

[6497] 步骤D.6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6498] 将6-(3-羟丙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(210.00mg,822.3μmol,1.2当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(128.18mg,685.33μmol,1当量)和2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(248.11mg,1.03mmol,1.5当量)在甲苯(1mL)中的混合物在120℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将混合物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(290mg,683.3μmol,99.7%产率)。

[6499] MS(ESI)m/z:446.0[M+23]$^{+\cdot}$

[6500] 步骤E.6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷的制备程序

[6501] 将6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(290mg,683.36μmol,1当量)在TFA(0.5mL)和DCM(1.5mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷(200mg,616.8μmol,90.2%产率,粗品)。

[6502] MS(ESI)m/z:325.0[M+H]$^{+}$(^{80}Br).

[6503] 步骤F.2-[6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]乙酸乙酯的制备程序

[6504] 将6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷(180mg,555.12μmol,1当量)和2-氧代乙酸乙酯(136.01mg,666.14μmol,50%纯度,1.2当量)在DCM(2mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。向混合物中添加NaBH(OAc)$_3$(352.96mg,1.67mmol,3当量)。然后将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的2-[6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]乙酸乙酯(200mg,粗品)。

[6505] MS(ESI)m/z:411.0[M+H]$^{+}$.(^{80}Br)

[6506] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6507] 将2-[6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]乙酸乙酯(35mg,85.29μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(73.76mg,102.35μmol,1.2当量)、KF(14.87mg,255.88μmol,5.99μL,3当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(12.42mg,17.06μmol,0.2当量)溶于微波管中的二噁烷(0.3mL)和H_2O(0.03mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO2,石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化。获得呈黄色油状物的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异

喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(50mg,53.8μmol,63.1%产率,87.9%纯度)。

[6508] MS(ESI)m/z:816.3[M+H]$^+$.

[6509] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.88-7.82(m,1H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.47-7.40(m,1H),7.38-7.33(m,3H),7.08(t,J=8.0Hz,1H),6.91-6.88(m,1H),6.78(d,J=7.6Hz,1H),6.69(d,J=6.4Hz,1H),5.30(s,1H),4.18(d,J=6.4Hz,1H),4.12-4.07(m,2H),3.94(t,J=6.0Hz,2H),3.10-3.00(m,2H),2.39-2.25(m,2H),2.21-2.11(m,1H),2.08-2.00(m,1H),1.98(s,3H),1.84-1.74(m,2H),1.73-1.67(m,3H),1.29-1.24(m,6H),1.14(s,9H),0.93-0.79(m,2H),0.07(s,6H)

[6510] 步骤H.2-[6-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]乙酸的制备程序

[6511] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(50mg,61.27μmol,1当量)在THF(1mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(12.86mg,306.37μmol,5当量)和H_2O(0.3mL)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物用水(6mL)处理。通过逐渐添加稀HCl(1M)将所得混合物的pH调节至约3。将混合物过滤,得到呈黄色固体的2-[6-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]乙酸(25mg,30.6μmol,50.0%产率,96.7%纯度)。

[6512] MS(ESI)m/z:788.6[M+H]$^+$.

[6513] 步骤I.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6514] 向2-[6-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]乙酸(20mg,25.38μmol,1当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(7.87mg,30.46μmol,1.2当量)在吡啶(0.3mL)的溶液中添加EDCI(5.84mg,30.46μmol,1.2当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物用水(10mL)稀释并过滤,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(20mg,17.0μmol,67.1%产率,87.6%纯度)。

[6515] MS(ESI)m/z:514.9[1/2M+H]$^{+\cdot}$

[6516] 步骤J.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

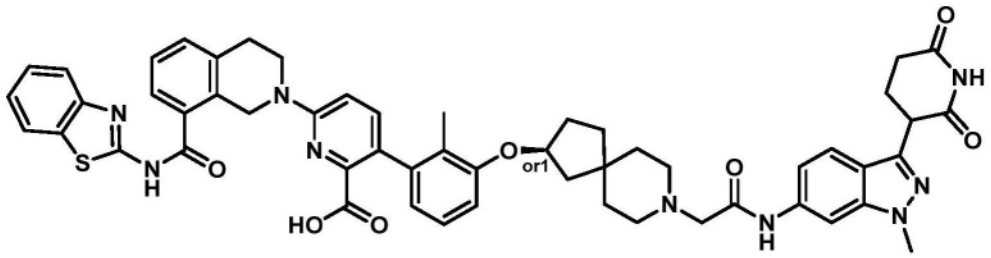
[6517] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-氮杂

螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(20mg,19.45μmol,1当量)在TFA(0.2mL)和DCM(1mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(7.9mg,7.7μmol,39.5%产率,94.4%纯度)。

[6518] MS(ESI)m/z:486.8[M/2+H]$^{+}$.

[6519] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.95-10.80(m,1H),9.89-9.77(m,1H),8.30(s,1H),8.05-7.95(m,2H),7.76(d,J=8.0Hz,1H),7.66-7.55(m,2H),7.48-7.38(m,2H),7.38-7.29(m,3H),7.17(dd,J=1.2,8.8Hz,1H),7.08-7.00(m,1H),6.82(dd,J=4.0,8.4Hz,2H),6.67(d,J=7.6Hz,1H),4.96(s,2H),4.31(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.90(s,3H),3.34(s,2H),3.22(d,J=10.4Hz,4H),3.00(t,J=5.2Hz,3H),2.70-2.55(m,3H),2.38-2.27(m,2H),2.26-2.13(m,4H),2.13-2.07(m,1H),1.91(s,3H),1.75-1.68(m,2H),1.67-1.60(m,2H),1.54-1.46(m,2H)

[6520] 实施例204.化合物268a的制备

[6521] 

[6522] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[6523] [rel--6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[6524] 步骤A.3-羟基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备程序

[6525] 在0℃处,向3-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1g,3.95mmol,1当量)在EtOH(10mL)的溶液中添加$NaBH_4$(179.20mg,4.74mmol,1.2当量)。将混合物在20℃处搅拌2小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和NH_4Cl(5mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯(1mL)稀释并用3mL(1mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(3mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤。获得呈白色油状物的化合物3-羟基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1g,粗品)。

[6526] 步骤B.3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备程序

[6527] 将3-溴-2-甲基-苯酚(610.38mg,3.26mmol,1当量)、3-羟基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1g,3.92mmol,1.2当量)和2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(1.18g,4.89mmol,1.5当量)在甲苯(10mL)中的混合物在120℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到

呈黄色油状物的3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(600mg,1.3mmol,39.9%产率,92%纯度)。

[6528] MS(ESI)m/z:367.9[M-56+H]$^+$.

[6529] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.15-7.11(m,1H),7.10-7.05(m,1H),6.93(d,J=7.6Hz,1H),4.88-4.84(m,1H),3.30-3.24(m,4H),2.20(s,3H),2.16-2.02(m,2H),1.94-1.88(m,1H),1.80-1.73(m,1H),1.69-1.63(m,2H),1.58-1.49(m,2H),1.48-1.45(m,2H),1.38(s,9H)

[6530] 步骤C.(S)-2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备程序

[6531] 将3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈无色油状物的(R)-2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(200mg,471.29μmol,33.33%产率)和(S)-2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(220mg,518.4μmol,36.7%产率)。

[6532] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.14-7.11(m,1H),7.10-7.05(m,1H),6.93(d,J=8.0Hz,1H),4.88-4.84(m,1H),3.31-3.23(m,4H),2.20(s,3H),2.12-2.01(m,1H),1.93-1.88(m,1H),1.81-1.74(m,1H),1.69-1.63(m,2H),1.58-1.44(m,4H),1.38(s,10H)

[6533] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.14-7.11(m,1H),7.10-7.05(m,1H),6.93(d,J=8.0Hz,1H),4.88-4.84(m,1H),3.30-3.24(m,4H),2.20(s,3H),2.10-2.04(m,1H),1.93-1.88(m,1H),1.82-1.73(m,1H),1.69-1.63(m,2H),1.58-1.46(m,4H),1.38(s,10H)

[6534] 步骤D.(S)-2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷的制备程序

[6535] 将(S)-2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(200mg,471.29μmol,1当量)在HCl/二噁烷(2mL)中的溶液在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤。获得呈无色油状物的化合物(S)-2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷(150mg,粗品)。

[6536] MS(ESI)m/z:324.1[M+H]$^+$

[6537] 步骤E.(S)-2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯的制备程序

[6538] 将(S)-2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷(140mg,431.76μmol,1当量)、2-溴乙酸乙酯(72.10mg,431.76μmol,47.75μL,1当量)、K_2CO_3(179.01mg,1.30mmol,3当量)和KI(35.84mg,215.88μmol,0.5当量)在CH_3CN(2mL)中的混合物在60℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~40%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(S)-2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯(110mg,268.0μmol,62.0%产率)。

[6539] MS(ESI)m/z:410.0[M+H]$^+$^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.14-7.11(m,1H),7.10-7.05(m,1H),6.93(d,J=8.0Hz,1H),4.87-4.82(m,1H),4.09-4.04(m,2H),3.16(s,2H),2.48-2.35(m,4H),2.19(s,3H),2.10-2.00(m,1H),1.88-1.83(m,1H),1.81-1.71(m,1H),1.65-1.51(m,5H),1.45-1.43(m,2H),1.17(t,J=7.2Hz,3H)

[6540] 步骤F.(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

叔丁酯的制备程序

[6541] 将(S)-2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯(100mg,243.70μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(179.13mg,292.44μmol,1.2当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(35.50mg,48.74μmol,0.2当量)和K_2CO_3(1.5M,487.40uL,3当量)在二噁烷(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波下在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将混合物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～52%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(152mg,186.2μmol,76.4%产率)。

[6542] MS(ESI)m/z:816.3$[M+H]^+$

[6543] 步骤G.(S)-2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸的制备程序

[6544] 将(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(142mg,174.02μmol,1当量)和$LiOH \cdot H_2O$(36.51mg,870.08μmol,5当量)在THF(2mL)和H_2O(1mL)中的混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释并浓缩为浑浊液体。然后用1N HCl(5mL)将浑浊液体的pH调节至3,并且将残余物用DCM/MeOH(20:1)萃取。将合并的有机层过滤并浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤。获得呈黄色固体的化合物(S)-2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸(140mg,粗品)。

[6545] MS(ESI)m/z:788.3$[M+H]^+$

[6546] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6547] 将(S)-2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸(100mg,126.91μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.33mg,152.29μmol,1.2当量)和EDCI(36.49mg,190.36μmol,1.5当量)在吡啶(1mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将混合物用H_2O mL(10mL×3)稀释并用乙酸乙酯24mL(8mL×3)萃取。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤。获得呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,97.2μmol,76.6%产率)。

[6548] MS(ESI)m/z:1028.4$[M+H]^+$.

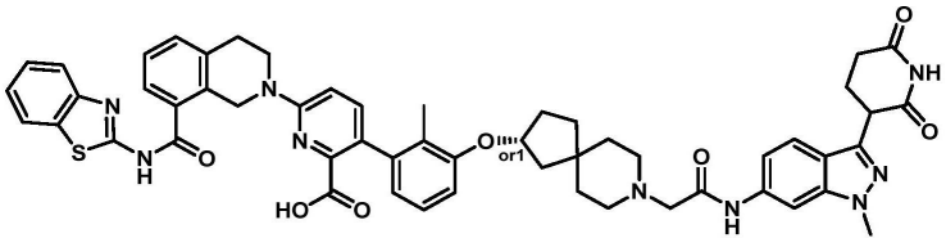
[6549] 步骤I.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[6550] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,87.53μmol,1当量)在TFA(0.8mL)和DCM(0.8mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](24.2mg,24.1μmol,27.5%产率,96.0%纯度)。

[6551] MS(ESI)m/z:972.3$[M+H]^+$

[6552] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.95-10.82(m,1H),9.89-9.79(m,1H),8.07-7.99(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=8.8Hz,2H),7.50-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.22(d,J=8.8Hz,1H),7.08(t,J=8.0Hz,1H),6.94(d,J=8.4Hz,1H),6.85(d,J=8.4Hz,1H),6.61(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.79-4.70(m,1H),4.32(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.95-3.88(m,5H),3.13(s,2H),3.06-2.99(m,2H),2.69-2.59(m,4H),2.54(s,2H),2.39-2.27(m,2H),2.21-2.14(m,1H),2.11-2.03(m,2H),1.96-1.90(m,1H),1.86(s,3H),1.71-1.63(m,4H),1.55(d,J=5.2Hz,2H)

[6553] 实施例205.化合物268b的制备

[6554] 

[6555] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基-氨基甲酰基)-3,4二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6556] [rel--6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[6557] 步骤A.(3R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷的制备程序

[6558] 将(3R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(200mg,

471.29μmol,1当量)在HCl/二噁烷(2mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物(3R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷(150mg,粗品)。

[6559] MS(ESI)m/z:325.9$[M+H]^+$

[6560] 步骤B.(R)-2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯的制备程序

[6561] 将(3R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷(150mg,462.60μmol,1当量)、2-溴乙酸乙酯(77.25mg,462.60μmol,51.16μL,1当量)、K_2CO_3(191.80mg,1.39mmol,3当量)和KI(38.40mg,231.30μmol,0.5当量)在CH_3CN(2mL)中的溶液在60℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。然后将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~40%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(R)-2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯(150mg,365.5μmol,79.0%产率)。

[6562] MS(ESI)m/z:411.9$[M+H]^+$

[6563] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.14-7.04(m,2H),6.93(d,J=8.0Hz,1H),4.84(dd,J=2.8,6.0Hz,1H),4.06(d,J=7.2Hz,2H),3.16(s,2H),2.46-2.39(m,4H),2.21-2.16(m,1H),2.19(s,3H),2.06-2.00(m,1H),1.88-1.82(m,1H),1.65-1.59(m,2H),1.58-1.49(m,4H),1.47-1.42(m,2H),1.19-1.15(m,3H)

[6564] 步骤C.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3R)-8-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6565] 将(R)-2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯(150mg,365.55μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(268.70mg,438.66μmol,1.2当量)、K_2CO_3(1.5M,731.09μL,3当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(53.24mg,73.11μmol,0.2当量)在二噁烷(1.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波下在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~52%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3R)-8-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200mg,242.6μmol,66.3%产率,99%纯度)。

[6566] MS(ESI)m/z:816.7$[M+H]^+$.

[6567] 步骤D.(R)-2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸的制备程序

[6568] 将得到的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[[(3R)-8-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基]氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(140mg,171.57μmol,1当量)、$LiOH\cdot H_2O$(36.00mg,857.83μmol,5当量)在THF(2mL)和H_2O(1mL)中的混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释并浓缩为浑浊液体。然后用1N HCl(5mL)将浑浊液体的pH调节至3,将残余物用DCM/MeOH(20:

1)萃取,将合并的有机层过滤并浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤。获得呈黄色固体的化合物(R)-2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸(200mg,粗品)。

[6569] MS(ESI)m/z:788.4[M+H]$^+$.

[6570] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1h)-基)-3-(3-(((2r)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1h-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6571] 将(R)-2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸(120mg,152.29μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(47.20mg,182.75μmol,1.2当量)和EDCI(43.79mg,228.44μmol,1.5当量)在吡啶(1.2mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤。获得呈黄色油状物的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1h)-基)-3-(3-(((2r)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1h-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。

[6572] MS(ESI)m/z:1028.4[M+H]$^+$.

[6573] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基-氨基甲酰基)-3,4二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

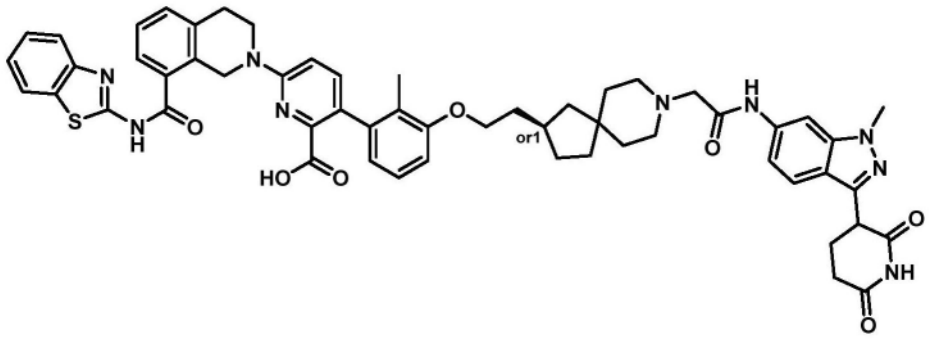
[6574] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1h)-基)-3-(3-(((2r)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1h-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,87.53μmol,1当量)在DCM(0.8mL)和TFA(0.8mL)中的混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基-氨基甲酰基)-3,4二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]。

[6575] MS(ESI)m/z:972.5[M+H]$^+$.

[6576] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.90-10.84(m,1H),9.82(s,1H),8.16(s,1H),8.06-8.01(m,2H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.62(d,J=8.8Hz,2H),7.48-7.42(m,1H),7.35(td,J=8.0,10.4Hz,2H),7.24-7.20(m,1H),7.11-7.05(m,1H),6.94(J=8.4Hz,1H),6.87-6.83(m,1H),6.64-6.60(m,1H),5.01-4.95(m,2H),4.86-4.80(m,1H),4.32(dd,J=5.2,10.0Hz,

1H),3.92(s,5H),3.29-3.23(m,4H),3.13(s,2H),3.05-3.00(m,2H),2.68-2.63(m,2H),2.40-2.28(m,2H),2.21-2.14(m,1H),2.12-2.02(m,2H),1.86(s,3H),1.75-1.63(m,4H),1.65-1.47(m,4H)

[6577] 实施例206.化合物272b的制备

[6578] 

[6579] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-异喹啉-2(1h)-基)-3-(3-(2-((2r)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1h-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6580] [rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[6581] 步骤A.(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6582] 将(R)-2-(2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯(97.81mg,159.67μmol,1.4当量)、2-[(3R)-3-[2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯(50mg,114.05μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(16.61mg,22.81μmol,0.2当量)和K_2CO_3(1.5M,114.05μL,1.5当量)在二噁烷(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~50%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈无色油状物的(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(95mg,112.5μmol,98.6%产率)。

[6583] MS(ESI)m/z:844.4$[M+H]^+$

[6584] 步骤B.(r)-2-(2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1h)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸的制备程序

[6585] 将(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(95mg,112.55μmol,1当量)和LiOH·H_2O(14.17mg,337.65μmol,3当量)在THF(3mL)和H_2O(1mL)中的混合物在25℃处搅拌10小时。将混合物浓缩并且将pH调节至3,然后研磨并过滤,得到残余物。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤。获得呈白色固体的化合

物(r)-2-(2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1h)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸(80mg,98.0μmol,87.1%产率)。

[6586] MS(ESI)m/z:816.4[M+H]$^+$

[6587] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6588] 将(r)-2-(2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1h)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酸(80.00mg,98.04μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(30.38mg,117.64μmol,1.2当量)和EDCI(28.19mg,147.06μmol,1.5当量)在吡啶(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤。获得呈无色油状物的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(80mg,75.7μmol,77.2%产率)。

[6589] MS(ESI)m/z:1056.4[M+H]$^+$

[6590] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-异喹啉-2(1h)-基)-3-(3-(2-((2r)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1h-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

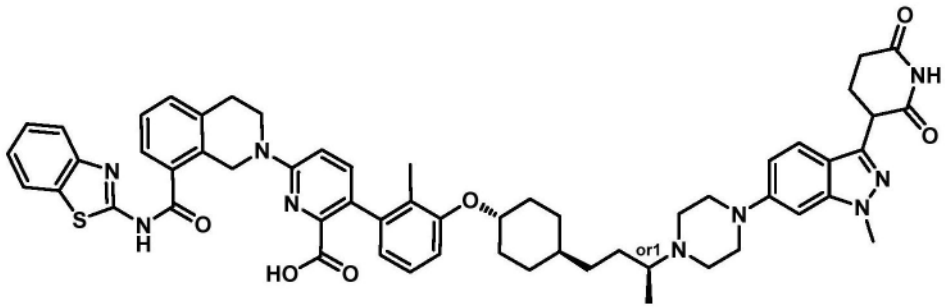
[6591] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(80mg,75.74μmol,1当量)在DCM(0.8mL)和TFA(0.8mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-异喹啉-2(1h)-基)-3-(3-(2-((2r)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1h-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](22.69mg,22.5μmol,29.7%产率,99.1%纯度)。

[6592] MS(ESI)m/z:1000.4[M+H]$^+$.

[6593] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.91-12.81(m,1H),10.88(s,1H),9.89-9.75(m,1H),8.02(d,J=7.2Hz,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.66-7.60(m,2H),7.49-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.24-7.17(m,1H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),6.97(d,J=9.2Hz,1H),6.89

(d,J＝8.0Hz,1H),6.63(d,J＝8.0Hz,1H),4.98(s,2H),4.32(dd,J＝5.2,9.6Hz,1H),3.99-3.89(m,7H),3.30-3.28(m,4H),3.05-3.00(m,2H),2.67-2.58(m,4H),2.37-2.31(m,2H),1.91-1.76(m,7H),1.42-1.42(m,1H),1.64-1.42(m,5H),1.35-1.19(m,1H),1.19-1.18(m,1H),1.10-1.03(m,1H)

[6594] 实施例207.化合物281a的制备

[6595] 

[6596] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6597] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[6598] 步骤A.((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)甲醇的制备程序

[6599] 在0℃处,向(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲酸甲酯(40g,48.90mmol,40%纯度,1当量)在THF(350mL)的混合物中缓慢添加LAH(1.95g,51.34mmol,1.05当量),然后将混合物在25℃处搅拌2小时。将混合物通过Na_2SO_4.10 H_2O(3g)来淬灭。将溶液缓慢倒入冰水(300mL)中并且用1M HCl将pH酸化至pH 4～5,用EtOAc 900mL(300mL×3)萃取,用盐水(400mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～12%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)甲醇(20.5g,67.0mmol,45.6%产率)。

[6600] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.15-7.11(m,1H),7.06(t,J＝8.0Hz,1H),7.03-6.99(m,1H),4.26-4.17(m,1H),2.21(s,3H),2.06(dd,J＝2.4,11.6Hz,2H),1.98(s,1H),1.78(d,J＝11.6Hz,2H),1.58(d,J＝4.8Hz,2H),1.40-1.34(m,5H)

[6601] 步骤B.(1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲醛的制备程序

[6602] 在-78℃处,向$(COCl)_2$(8.48g,66.84mmol,5.85mL,2当量)在DCM(80mL)的混合物中添加DMSO(10.45g,133.69mmol,10.45mL,4当量)并且将混合物搅拌0.5小时。向溶液中添加((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)甲醇(10g,33.42mmol,1当量)的DCM(200mL)溶液并且将混合物在-78℃处搅拌1小时。然后向混合物中添加TEA(20.29g,200.53mmol,27.91mL,6当量),并且将混合物温热至25℃并在N_2气氛下搅拌0.5小时。将反应混合物用H_2O(150mL)稀释并用DCM 300mL(100mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl(200mL)洗涤,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的(1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲醛(33.2g,粗品)。

[6603] MS(ESI)m/z:296.9$[M+H]^+$.

[6604] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.61(s,1H),7.16-7.13(m,1H),7.10-7.05(m,1H),7.04-7.01(m,1H),4.34-4.27(m,1H),2.39-2.33(m,1H),2.25-2.20(m,3H),2.03-1.93(m,4H),1.60-1.55(m,2H),1.46(d,J=9.6Hz,2H)

[6605] 步骤C.(E)-3-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯的制备程序

[6606] 将NaH(4.95g,123.83mmol,60%纯度,1.6当量)在THF(200mL)中的混合物用N_2吹扫三次,并且在0℃处缓慢添加2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(24.29g,108.35mmol,21.50mL,1.4当量),并且将混合物在N_2气氛下搅拌1.5小时。在0℃处,向溶液中添加(1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲醛(23g,77.39mmol,1当量),将混合物温热至25℃,并在N_2气氛下搅拌1.5小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和NH_4Cl(150mL)来淬灭。将混合物用DCM 300mL(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水200mL(100mL×2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~13%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的(E)-3-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯(11.3g,30.7mmol,39.7%产率)。

[6607] 步骤D.3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯的制备程序

[6608] 将(E)-3-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯(11g,29.95mmol,1当量)和PtO_2(3.40g,14.98mmol,0.5当量)在EtOH(200mL)中的混合物脱气并用H_2吹扫三次,然后将混合物在H_2气氛下在20℃处搅拌23小时。将混合物通过EtOH(50mL)过滤并在减压下浓缩,得到呈灰色油状物的3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯(9.1g,20.1mmol,67.3%产率,81.8%纯度)。

[6609] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.15-7.11(m,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),7.02-6.99(m,1H),4.26-4.17(m,1H),4.05(q,J=7.2Hz,2H),2.29(t,J=7.6Hz,2H),2.20(s,3H),2.03(dd,J=2.8,12.4Hz,2H),1.78-1.71(m,2H),1.46(q,J=7.2Hz,2H),1.38-1.29(m,2H),1.27-1.20(m,1H),1.17(t,J=7.2Hz,3H),1.10-0.99(m,2H)

[6610] 步骤E.3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸的制备程序

[6611] 将3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯(3g,8.12mmol,1当量)和$LiOH\cdot H_2O$(1M,8.12mL,1当量)在THF(30mL)中的混合物在25℃处搅拌18小时。将混合物浓缩并用H_2O(20mL)稀释,然后用1M HCl将混合物的pH调节至3。然后将混合物过滤并浓缩,得到呈无色油状物的3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸(2.5g,6.8mmol,83.6%产率,92.4%纯度)。

[6612] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.27-11.77(m,1H),7.15-7.11(m,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),7.02-6.99(m,1H),4.26-4.17(m,1H),2.25-2.21(m,2H),2.20(s,3H),2.07-2.00(m,2H),1.75(d,J=11.6Hz,2H),1.43(q,J=7.2Hz,2H),1.38-1.30(m,2H),1.25(td,J=3.6,7.2Hz,1H),1.09-0.98(m,2H)

[6613] 步骤F.3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-N-甲氧基-N-甲基丙酰胺的制备程序

[6614] 向3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸(2.4g,7.03mmol,1当量)和N,O-二甲基羟胺(1.29g,21.10mmol,3当量)在THF(24mL)的混合物中添加HATU(8.02g,21.10mmol,3当量)和TEA(2.14g,21.10mmol,2.94mL,3当量)并在25℃处搅拌18小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~

26%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-N-甲氧基-N-甲基丙酰胺(2.5g,6.4mmol,91.8%产率,99.2%纯度)。

[6615] MS(ESI)m/z:384.0[M+H]$^+$

[6616] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.15-7.12(m,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),7.03-7.00(m,1H),4.22(t,J=4.0Hz,1H),3.65(s,3H),3.07(s,3H),2.38(t,J=7.6Hz,2H),2.20(s,3H),2.08-2.00(m,2H),1.77(d,J=11.6Hz,2H),1.46-1.39(m,2H),1.39-1.30(m,2H),1.30-1.25(m,1H),1.11-0.99(m,2H)

[6617] 步骤G.4-((1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丁-2-酮的制备程序

[6618] 在-78℃处,向3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-N-甲氧基-N-甲基丙酰胺(2.3g,5.98mmol,1当量)在THF(23mL)的溶液中添加溴(甲基)镁(3M,3.99mL,2当量)。将混合物在25℃处搅拌18小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和NH_4Cl(25mL)来淬灭。将混合物用DCM 90mL(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水60mL(30mL×2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的4-((1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丁-2-酮(2.05g,粗品)。

[6619] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16-7.12(m,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),7.03-7.00(m,1H),4.27-4.17(m,1H),2.44(t,J=7.6Hz,2H),2.20(s,3H),2.08(s,3H),2.03(d,J=9.6Hz,2H),1.77-1.71(m,2H),1.41-1.36(m,2H),1.35-1.27(m,2H),1.22-1.15(m,1H),1.09-0.99(m,2H)

[6620] 步骤H.4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-醇的制备程序

[6621] 在0℃处,向4-((1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丁-2-酮(1.97g,5.81mmol,1当量)在THF(20mL)的混合物中缓慢添加LAH(220.50mg,5.81mmol,1当量),然后将混合物在25℃处搅拌2小时。将混合物通过3g Na_2SO_4.10 H_2O来淬灭。将溶液缓慢倒入冰水(50mL)中,并且用1M HCl将pH酸化至pH 4-5,用EtOAc 150mL(50mL×3)萃取,用盐水80mL洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-醇(1.7g,粗品)。

[6622] 步骤I.(R)-4-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-醇的制备程序

[6623] 将4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-醇通过制备型HPLC纯化,得到(S)-4-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-醇和(R)-4-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-醇。

[6624] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16-7.11(m,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),7.03-6.99(m,1H),4.33(s,1H),4.26-4.18(m,1H),3.56-3.50(m,1H),2.20(s,3H),2.03(d,J=10.8Hz,2H),1.75(d,J=12.4Hz,2H),1.41-1.25(m,6H),1.21-1.16(m,1H),1.08-0.98(m,5H)

[6625] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.14-7.11(m,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),7.02-6.98(m,1H),4.35(d,J=4.8Hz,1H),4.26-4.16(m,1H),3.53(td,J=5.5,11.1Hz,1H),2.20(s,3H),2.03(d,J=10.0Hz,2H),1.75(d,J=12.4Hz,2H),1.39-1.23(m,6H),1.19-1.15(m,1H),1.06-0.98(m,5H)

[6626] 步骤J.(R)-4-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-基4-甲基苯磺酸酯的制备程序

[6627] 在0℃处,向(R)-4-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-醇(360mg,1.05mmol,1当量)、TEA(320.22mg,3.16mmol,440.46μL,3当量)和DMAP(19.33mg,158.23μmol,0.15当量)在DCM(5mL)的混合物中添加TsCl(301.65mg,1.58mmol,1.5当量),然后将混合物在40℃处搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~17%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的(R)-4-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-基4-甲基苯磺酸酯(488mg,984.9μmol,93.3%产率)。

[6628] 步骤K.3-(6-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[6629] 向(R)-4-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-基4-甲基苯磺酸酯(200mg,403.66μmol,1当量)在ACN(4mL)的溶液中添加K_2CO_3(167.36mg,1.21mmol,3当量)、KI(67.01mg,403.66μmol,1当量)和3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(161.55mg,444.02μmol,1.1当量,HCl)。将混合物在60℃处搅拌10小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=10/1至0/1)纯化,得到呈黄色油状物的3-(6-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(120mg,184.4μmol,45.6%产率)。

[6630] MS(ESI)m/z:682.4$[M+H]^+$.

[6631] 步骤L.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6632] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,163.25μmol,1当量)、3-(6-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(106.22mg,163.25μmol,1当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(11.89mg,16.33μmol,0.1当量)和KF(28.46mg,489.76μmol,11.47μL,3当量)在二噁烷(4mL)和H_2O(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,二氯甲烷:甲醇=100/1至30/1)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(110mg,104.1μmol,63.7%产率)。

[6633] MS(ESI)m/z:1056.5$[M+H]^+$.

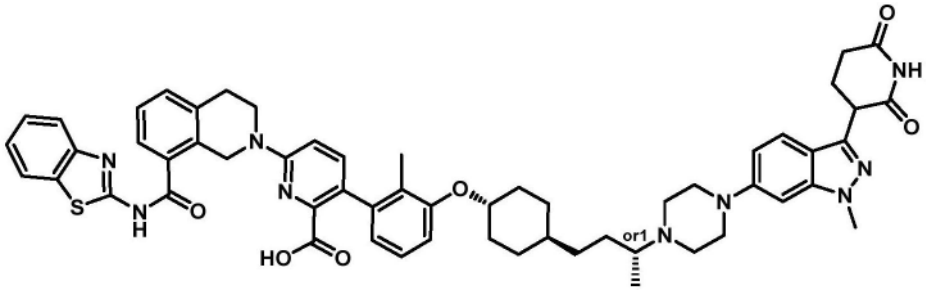
[6634] 步骤M.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[6635] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100.09mg,94.76μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,142.54当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](16.5mg,15.1μmol,16.0%产率,95.6%纯度)。

[6636] MS(ESI)m/z:1000.4$[M+H]^+$.

[6637] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.85(s,1H),8.15(s,1H),8.04(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=7.2Hz,1H),7.52-7.43(m,4H),7.41-7.32(m,2H),7.10-7.04(m,1H),6.98-6.90(m,3H),6.84(s,1H),6.62(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.28-4.24(m,1H),4.20(t,J=10.8Hz,1H),3.92(s,2H),3.89(s,3H),3.21(s,4H),3.03(t,J=5.2Hz,2H),2.68(s,2H),2.63-2.57(m,5H),2.32-2.25(m,1H),2.20-2.13(m,1H),2.11-2.05(m,2H),1.87(s,3H),1.83-1.77(m,2H),1.58-1.50(m,1H),1.40-1.33(m,2H),1.31-1.22(m,4H),1.12-1.04(m,2H),0.98(d,J=6.4Hz,3H)

[6638] 实施例208.化合物281b的制备

[6639] 

[6640] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6641] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[6642] 步骤A.[(1S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-1-甲基-丙基]4-甲基苯磺酸酯的制备程序

[6643] 在25℃处,向(2S)-4-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丁-2-醇(300mg,879.04μmol,1当量)在DCM(3mL)的溶液中添加4-甲基苯磺酰氯(184.34mg,966.94μmol,1.1当量)、TEA(444.75mg,4.40mmol,611.76μL,5当量)和DMAP(10.74mg,87.90μmol,0.1当量)。将反应混合物在60℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~30%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色油状物的化合物

[(1S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-1-甲基-丙基]-4-甲基苯磺酸酯(167mg,322.2μmol,36.6%产率,95.6%纯度)。

[6644] MS(ESI)m/z:517.1[M+Na]$^+$.

[6645] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.81(d,J=8.4Hz,2H),7.35(d,J=8.0Hz,2H),7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),6.79(d,J=8.0Hz,1H),4.65-4.56(m,1H),4.10-3.99(m,1H),2.46(s,3H),2.29(s,3H),2.09(dd,J=2.8,12.4Hz,2H),1.78-1.67(m,2H),1.66-1.60(m,1H),1.55-1.49(m,1H),1.45-1.33(m,2H),1.26(d,J=6.3Hz,3H),1.22-1.10(m,3H),1.00-0.87(m,2H)

[6646] 步骤B.3-(6-(4-((R)-4-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[6647] 在25℃处,向[(1S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-1-甲基-丙基]4-甲基苯磺酸酯(80mg,161.46μmol,1当量)在CH_3CN(1mL)的溶液中添加3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(63.43mg,193.76μmol,1.2当量)、K_2CO_3(66.95mg,484.39μmol,3当量)和KI(26.80mg,161.46μmol,1当量)。将反应物在60℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色油状物的化合物3-(6-(4-((R)-4-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(36mg,51.8μmol,32.1%产率,93.7%纯度)。

[6648] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6649] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(37.28mg,60.86μmol,1.1当量)、3-(6-(4-((R)-4-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(36mg,55.33μmol,1当量)、KF(9.64mg,165.99μmol,3.89μL,3当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(8.06mg,11.07μmol,0.2当量)溶于微波管中的二噁烷(2mL)和H_2O(0.2mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~50%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(69mg,29.4μmol,53.1%产率,45%纯度)。

[6650] MS(ESI)m/z:1156.4[M+H]$^+$.

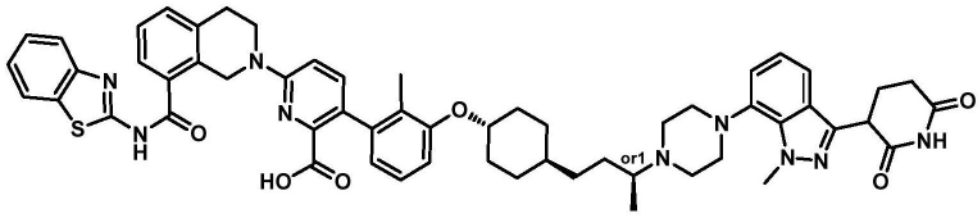
[6651] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[6652] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(69mg,29.42μmol,45%纯度,1当量)在DCM(0.5mL)和TFA(0.5mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈黄色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](13.0mg,12.2μmol,41.5%产率,93.6%纯度)。

[6653] MS(ESI)m/z:1000.4$[M+H]^+$.

[6654] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.95-12.39(m,2H),10.85(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.65-7.60(m,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.49-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.08(t,J=8.0Hz,1H),7.00-6.90(m,4H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.30-4.17(m,2H),3.91(s,6H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.69-2.56(m,5H),2.36-2.26(m,2H),2.22-2.04(m,4H),1.87(s,3H),1.85-1.78(m,2H),1.59-1.00(m,14H)

[6655] 实施例209.化合物283a的制备

[6656] 

[6657] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6658] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[6659] 步骤A.3-(7-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[6660] 向[(1R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-1-甲基-丙基]4-甲基苯磺酸酯(200mg,403.66μmol,1当量)在CH_3CN(4mL)的溶液中添加K_2CO_3(167.36mg,1.21mmol,3当量)、KI(67.01mg,403.66μmol,1当量)和3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(161.55mg,444.03μmol,1.1当量,HCl)。将混合物在60℃处搅拌10小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=10/1至0/1)纯化,得到呈黄色油状物的3-(7-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(120mg,184.4μmol,45.6%产

率)。

[6661] MS(ESI)m/z:650.3[M+H]$^+$.

[6662] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6663] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(110mg,179.58μmol,1当量)、3-(7-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(116.84mg,179.58μmol,1当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(13.08mg,17.96μmol,0.1当量)和KF(31.30mg,538.74μmol,12.62μL,3当量)在二噁烷(4mL)和H_2O(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,二氯甲烷:甲醇=100/1至30/1)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,94.6μmol,52.7%产率)。

[6664] MS(ESI)m/z:1056.5[M+H]$^+$.

[6665] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

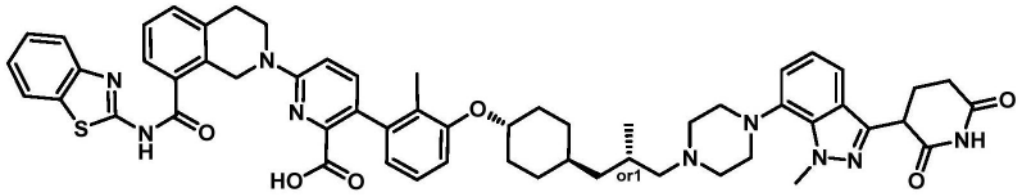
[6666] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,94.67μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,142.67当量)并在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](58.3mg,55.0μmol,58.1%产率,98.7%纯度)。

[6667] MS(ESI)m/z:1000.4[M+H]$^+$.

[6668] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.05-12.61(m,1H),10.89(s,1H),8.14(s,1H),8.04(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=7.2Hz,1H),7.50-7.43(m,3H),7.42-7.33(m,3H),7.11-7.00(m,3H),6.98-6.90(m,2H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.37-4.32(m,1H),4.25(s,3H),4.21(s,1H),3.92(t,J=5.2Hz,2H),3.27-3.23(m,4H),

3.03(t,J＝5.2Hz,2H),2.95-2.82(m,4H),2.66-2.54(m,3H),2.34-2.27(m,1H),2.20-2.14(m,1H),2.09(d,J＝9.6Hz,2H),1.88(s,3H),1.85-1.79(m,2H),1.68-1.58(m,1H),1.36(d,J＝2.4Hz,2H),1.33-1.22(m,4H),1.17-1.08(m,2H),1.07(s,3H)

[6669] 实施例210.化合物284a的制备

[6670] 

[6671] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6672] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[6673] 步骤A.(S)-3-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丙醛的制备程序

[6674] 在N_2气氛下,在-70℃处,向草酰二氯(74.38mg,586.03μmol,51.30μL,2当量)在DCM(5mL)的溶液中滴加DMSO(91.58mg,1.17mmol,91.58μL,4当量)在DCM(2mL)中的溶液。将混合物在-70℃处搅拌1小时。之后,在-70℃处滴加(2S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2-甲基-丙-1-醇(100mg,293.01μmol,1当量)的DCM(2mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌1小时。然后将TEA(177.90mg,1.76mmol,244.70μL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在-70℃处搅拌0.5小时。然后添加水(30mL)并用EtOAc 20mL(10mL×2)萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到呈黄色油状物的(S)-3-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丙醛(80mg,粗品)。

[6675] 步骤B.3-(7-(4-((S)-3-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[6676] 向3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(102.95mg,282.96μmol,1.2当量,HCl)在DCM(1mL)的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(149.93mg,707.41μmol,3当量),然后将(S)-3-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丙醛(80mg,235.80μmol,1当量)添加到混合物中并在0℃处搅拌1小时。然后将混合物在25℃处搅拌15小时。将混合物过滤并在真空下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝4/1至DCM:MeOH＝10:1)纯化,得到呈黄色油状物的3-(7-(4-((S)-3-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(40mg,61.4μmol,26.0%产率)。

[6677] MS(ESI)m/z:650.2$[M+H]^+$.

[6678] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6679] 将3-(7-(4-((S)-3-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丙基)哌

嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(40mg,61.48μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(45.19mg,73.77μmol,1.2当量)、KF(10.71mg,184.43μmol,4.32μL,3当量)、H_2O(0.1mL)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(4.48mg,6.15μmol,0.1当量)在二噁烷(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3/1,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(30mg,28.4μmol,46.2%产率)。

[6680] MS(ESI)m/z:1056.4$[M+H]^+$.

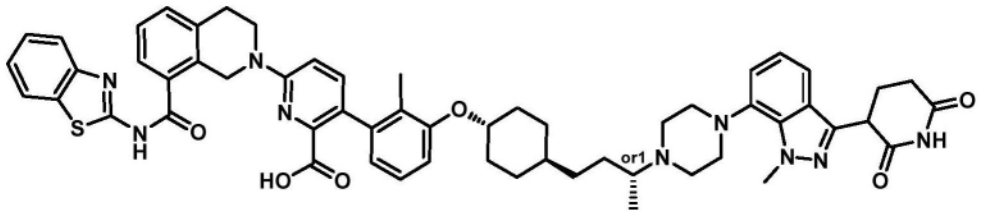
[6681] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[6682] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(30mg,28.40μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(770.00mg,6.75mmol,0.5mL,237.78当量)。将混合物在25℃处搅拌8小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂并得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](15.4mg,14.4μmol,50.7%产率,97.6%纯度)。

[6683] MS(ESI)m/z:1000.5$[M+H]^+$

[6684] ^1H NMR(400MHz,DMSO)δ=10.87(s,1H),8.22(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,1H),7.80-7.74(m,1H),7.63(d,J=6.8Hz,1H),7.48-7.32(m,6H),7.07-6.98(m,3H),6.94-6.85(m,2H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),5.75(s,1H),5.01-4.94(m,2H),4.36-4.31(m,1H),4.24(s,3H),4.22-4.15(m,1H),3.93-3.88(m,2H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.64-2.54(m,8H),2.21-2.04(m,6H),1.88(s,3H),1.84-1.72(m,3H),1.49-1.24(m,5H),1.14-1.07(m,1H),1.03-0.96(m,2H),0.91-0.85(m,3H)

[6685] 实施例211.化合物283b的制备

[6686] 

[6687] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6688] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[6689] 步骤A.3-[7-[4-[(1R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-1-甲基-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[6690] 在25℃处,向[(1S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-1-甲基-丙基]4-甲基苯磺酸酯(80mg,161.46μmol,1当量)在CH_3CN(1mL)的溶液中添加3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(63.43mg,193.75μmol,1.2当量)、K_2CO_3(66.95mg,484.38μmol,3当量)和KI(26.80mg,161.46μmol,1当量)。将反应物在60℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色油状物的化合物3-[7-[4-[(1R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-1-甲基-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(68mg,101.1μmol,62.6%产率,96.8%纯度)。

[6691] MS(ESI)m/z:650.2$[M+H]^+$.

[6692] 步骤B.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6693] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(70.42mg,114.96μmol,1.1当量)、3-[7-[4-[(1R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-1-甲基-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(68mg,104.51μmol,1当量)、KF(18.22mg,313.53μmol,7.35μL,3当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(15.22mg,20.90μmol,0.2当量)溶于微波管中的二噁烷(2mL)和H_2O(0.2mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热60分钟。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~30%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,53.9μmol,51.6%产率,57%纯度)。

[6694] MS(ESI)m/z:1056.4$[M+H]^+$.

[6695] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-

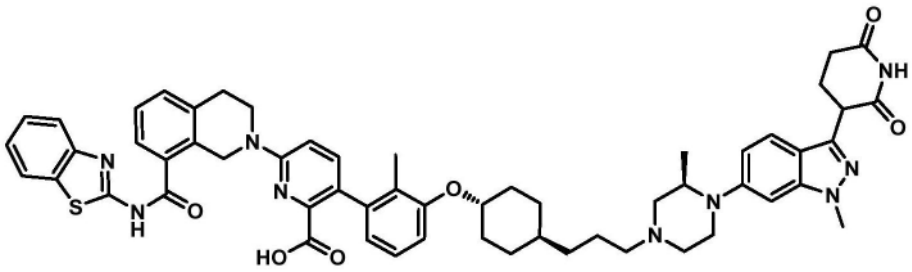
1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[6696] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-3-[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丁基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,53.96μmol,57%纯度,1当量)在DCM(0.5mL)和TFA(0.5mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](17.5mg,15.9μmol,29.5%产率,90.7%纯度)。

[6697] MS(ESI)m/z:1000.4$[M+H]^+$.

[6698] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.50-7.43(m,4H),7.40-7.32(m,2H),7.10-7.02(m,3H),6.94(dd,J=8.4,15.6Hz,2H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.35(dd,J=5.2,9.2Hz,1H),4.30-4.19(m,4H),3.91(t,J=5.2Hz,2H),3.02(t,J=5.2Hz,3H),2.75-2.52(m,5H),2.44-2.23(m,2H),2.23-2.04(m,4H),1.87(s,3H),1.83(s,2H),1.65-0.86(m,15H)

[6699] 实施例212.化合物278a的制备

[6700] 

[6701] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6702] 步骤A.4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲酸甲酯的制备程序

[6703] 向4-羟基环己烷甲酸甲酯(16g,101.14mmol,1.0当量)和3-溴-2-甲基-苯酚(20.81g,111.26mmol,1.1当量)在甲苯(500mL)的溶液中添加2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(29.29g,121.37mmol,1.2当量)。将混合物在120℃处搅拌12小时。然后将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黑色油状物的化合物4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲酸甲酯(125g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[6704] 步骤B.[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]甲醇的制备程序

[6705] 在0℃处,向4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲酸甲酯(28g,34.23mmol,40%纯度,1.0当量)在THF(300mL)的混合物中缓慢添加LAH(1.36g,35.94mmol,1.05当量)。然后将

混合物在0℃处搅拌1小时。将混合物通过2.5g Na_2SO_4.10 H_2O来淬灭。将溶液缓慢倒入冰水(250mL)中并且用1M HCl将pH调节至pH 4-5,用EtOAc 600mL(200mL×3)萃取,用盐水300mL(150mL×2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～18%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈棕色油状物的化合物[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]甲醇(10g,32.3mmol,47.2%产率,96.7%纯度)。

[6706] 步骤C.4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲醛的制备程序

[6707] 在-78℃处,向DMSO(5.22g,66.84mmol,5.22mL,4当量)在DCM(200mL)的溶液中添加$(COCl)_2$(4.24g,33.42mmol,2.93mL,2当量)和DCM的混合物并搅拌1小时。然后将[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]甲醇(5g,16.71mmol,1.0当量)添加到混合物中并搅拌1小时。然后将TEA(10.15g,100.27mmol,13.96mL,6.0当量)添加到混合物中并在-70℃处搅拌1小时。将反应混合物用H_2O(200mL)稀释并用DCM 60mL(30mL×2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲醛(17g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[6708] 步骤D.(E)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-2-烯酸乙酯的制备程序

[6709] 将4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己烷甲醛(17g,57.20mmol,1.0当量)、2-二乙氧基磷酰基乙酸乙酯(17.95g,80.08mmol,15.89mL,1.4当量)和NaH(3.66g,91.52mmol,60%纯度,1.6当量)在THF(200mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌2小时。将反应混合物通过在25℃处添加NH_4Cl(50mL)来淬灭,然后用NH_4Cl(50mL)稀释并用乙酸乙酯300mL(100mL×3)萃取。然后将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0～5%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈白色固体的化合物(E)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-2-烯酸乙酯(8g,21.78mmol,38.0%产率)。

[6710] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.17-7.13(m,1H),7.11-7.05(m,1H),7.05-7.00(m,1H),6.85(dd,J=6.8,15.8Hz,1H),5.83(dd,J=1.2,15.8Hz,1H),4.31-4.20(m,1H),4.11(q,J=7.2Hz,2H),2.23(m,1H),2.21(s,3H),2.12-2.04(m,2H),1.82(d,J=11.2Hz,2H),1.49-1.39(m,2H),1.37-1.26(m,2H),1.21(t,J=7.2Hz,3H)

[6711] 步骤E.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙酸乙酯的制备程序

[6712] 将(E)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-2-烯酸乙酯(8g,21.78mmol,1当量)和PtO_2(4.95g,21.78mmol,1.0当量)在EtOH(100mL)中的混合物脱气并用H_2吹扫三次,然后将混合物在H_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。获得呈棕色油状物的化合物3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙酸乙酯(8g,粗品)。

[6713] 步骤F.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-1-醇的制备程序

[6714] 在0℃处,向3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙酸乙酯(8g,21.66mmol,1.0当量)在THF(100mL)的混合物中缓慢添加LAH(986.65mg,26.00mmol,1.2当量),然后将混合物在0℃处搅拌1.5小时。将混合物通过2.0g Na_2SO_4.10 H_2O来淬灭。将溶液缓慢倒入冰水(80mL)中并且用1M HCl将pH酸化至pH 4～5。将混合物用EtOAc 180mL(60mL×3)萃取,用盐水100mL(50mL×2)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的化合物3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-1-醇(5g,粗品)。

[6715] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.15-7.11(m,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),7.02-6.99

(m,1H),4.36(t,J=5.2Hz,1H),4.21(m,J=4.4,10.6Hz,1H),3.39-3.37(m,2H),2.20(s,3H),2.07-2.01(m,2H),1.78-1.72(m,2H),1.41(dd,J=7.2,14.7Hz,3H),1.37-1.29(m,2H),1.22-1.18(m,2H),1.07-0.97(m,2H)

[6716] 步骤G.3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙醛的制备程序

[6717] 在-78℃处,向DMSO(2.39g,30.56mmol,2.39mL,4.0当量)在DCM(40mL)的溶液中添加$(COCl)_2$(1.94g,15.28mmol,1.34mL,2.0当量)并搅拌1小时。然后将3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙-1-醇(2.5g,7.64mmol,1.0当量)添加到混合物中并搅拌1小时。然后将TEA(4.64g,45.84mmol,6.38mL,6.0当量)添加到混合物中并在-70℃处搅拌1小时。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释,用DCM 30mL(15mL×2)萃取,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的化合物3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙醛(2.5g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[6718] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.67(t,J=1.6Hz,1H),7.16-7.11(m,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),7.03-6.99(m,1H),4.27-4.17(m,1H),2.45(m,J=1.6,7.6Hz,2H),2.20(s,3H),2.08-2.00(m,2H),1.80-1.71(m,2H),1.45(q,J=7.2Hz,2H),1.40-1.30(m,2H),1.30-1.23(m,1H),1.10-0.97(m,2H)

[6719] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6720] 将3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]丙醛(500mg,1.54mmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(847.51mg,1.38mmol,0.9当量)、K_2CO_3(318.70mg,2.31mmol,1.5当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(75mg,102.98μmol,0.2当量)在二噁烷(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~35%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(700mg,957.7μmol,31.1%产率)。

[6721] MS(ESI)m/z:731.4$[M+H]^+$

[6722] 步骤I.(3R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6723] 将6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.5g,3.00mmol,1.0当量)、(3R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.20g,6.00mmol,2.0当量)、1,3-双[2,6-双(1-丙基丁基)苯基]-4,5-二氯-2H-咪唑-1-鎓-2-化物;3-氯吡啶;二氯钯(291.61mg,299.77μmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(2.93g,8.99mmol,3当量)在2-甲基-2-丁醇(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~35%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色油状物的化合物(3R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(580mg,935.8μmol,31.2%产率)。

[6724] MS(ESI)m/z:620.4$[M+H]^+$

[6725] 步骤J.(3R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-

1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6726] 将(3R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(580mg,935.86μmol,1.0当量)、Pd/C(200mg,10%纯度,1.0当量)、$Pd(OH)_2$(200mg,1.42mmol,1.52当量)和AcOH(168.60mg,2.81mmol,160.57μL,3.0当量)在EtOH(5mL)和THF(5mL)中的混合物脱气并用H_2吹扫三次,然后将混合物在H_2气氛下在25℃处搅拌12小时。将混合物过滤,用THF(30mL)洗涤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的化合物(3R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(480mg,粗品)。

[6727] MS(ESI)m/z:442.3$[M+H]^+$

[6728] 步骤K.3-[1-甲基-6-[(3S)-3-甲基-4-哌啶基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[6729] 将(3R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(480mg,858.85μmol,79%纯度,1.0当量)在HCl/EtOAc(7mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。得到呈棕色固体的化合物3-[1-甲基-6-[(3S)-3-甲基-4-哌啶基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(470mg,粗品)。

[6730] MS(ESI)m/z:342.2$[M+H]^+$

[6731] 步骤L.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6732] 在25℃处,向3-[1-甲基-6-[(3S)-3-甲基-4-哌啶基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(100mg,293.76μmol,1当量)在DCM(3mL)的溶液中添加6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150.30mg,205.63μmol,0.7当量)和乙酸的混合物。将混合物搅拌11小时。将$NaBH(OAc)_3$(186.78mg,881.27μmol,3.0当量)添加到混合物中并搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~87%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色固体的化合物6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(140mg,132.5μmol,45.1%产率)。

[6733] MS(ESI)m/z:529.1$[M/2+H]^+$

[6734] 步骤M.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

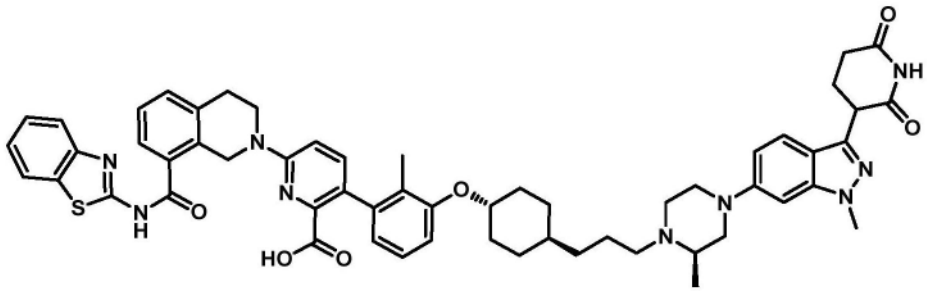
[6735] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(140mg,132.54μmol,1.0当量)在DCM(1.5mL)和TFA(1.5mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈棕色固体的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基

氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(20.2mg,19.0μmol,14.3%产率,94.2%纯度)。

[6736] MS(ESI)m/z:501.1[M/2+H]$^+$

[6737] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.86(s,1H),10.90-10.84(m,1H),9.16(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.56(d,J=8.8Hz,1H),7.50-7.41(m,3H),7.37(m,2H),7.08(t,J=7.8Hz,1H),6.99-6.89(m,4H),6.62(d,J=8.0Hz,1H),4.98(s,2H),4.49(d,J=2.0Hz,1H),4.25(s,2H),3.97(s,1H),3.94-3.89(m,4H),3.73-3.49(m,3H),3.19-3.12(m,3H),3.03(t,J=5.2Hz,3H),2.68-2.61(m,2H),2.54(s,4H),2.33(s,1H),2.19-2.09(m,3H),1.89-1.80(m,5H),1.45-1.31(m,3H),1.24(d,J=4.6Hz,2H),1.09(d,J=7.0Hz,3H),0.96(d,J=6.8Hz,1H)

[6738] 实施例213.化合物273a的制备

[6739] 

[6740] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6741] 步骤A.(2R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6742] 将6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.5g,3.00mmol,1当量)、(2R)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.80g,8.99mmol,3当量)、RuPhos(279.77mg,599.54μmol,0.2当量)、$Pd_2(dba)_3$(274.50mg,299.77μmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(2.93g,8.99mmol,3当量)在甲苯(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在110℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(2R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(900mg,1.2mmol,42.6%产率,88%纯度)。

[6743] MS(ESI)m/z:620.5[M+H]$^+$.

[6744] 步骤B.(2R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6745] 在N_2气氛下,向(2R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.05g,1.69mmol,1当量)在EtOH(10mL)和THF(10mL)的溶液中添加Pd/C(300mg,1.69mmol,10%纯度,1.00当量)、$Pd(OH)_2$(300mg,213.62μmol,10%纯度,1.26e-1当量)和AcOH(101.74mg,1.69mmol,96.90μL,1当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。然后将混合物在H_2(15Psi)下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并用THF(50mL)

洗涤。将滤液浓缩,得到呈黑棕色油状物的(2R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲哚-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(630mg,粗品),并且不经进一步纯化即用于下一步骤。

[6746] 步骤C.3-[1-甲基-6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]吲哚-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[6747] 向(2R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲哚-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(630mg,1.43mmol,1当量)在二噁烷(8mL)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,8mL,22.43当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤,得到呈黑棕色固体的3-[1-甲基-6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]吲哚-3-基]哌啶-2,6-二酮(400mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[6748] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(2R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲哚-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6749] 向3-[1-甲基-6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]吲哚-3-基]哌啶-2,6-二酮(84.08mg,246.27μmol,1.2当量)在DCM(2mL)的溶液中添加6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,205.22μmol,1当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时,然后添加$NaBH(OAc)_3$(130.49mg,615.67μmol,3当量),并且将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在真空下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~10%甲醇/二氯甲烷)纯化,得到呈淡黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(2R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲哚-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(80mg,72.7μmol,35.4%产率,96%纯度)。

[6750] MS(ESI)m/z:1056.5$[M+H]^+$.

[6751] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

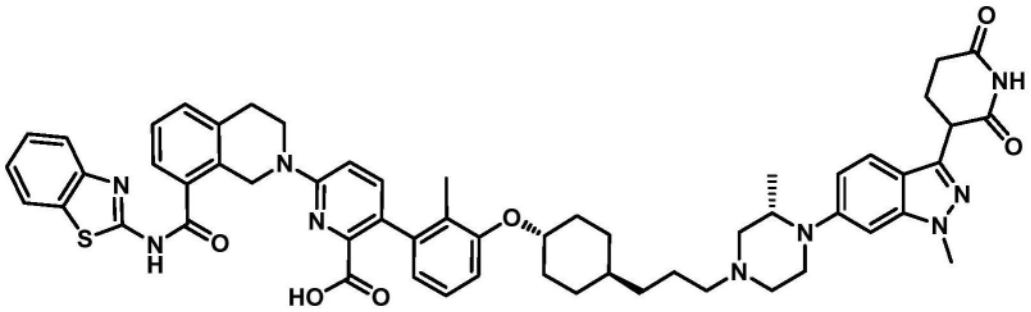
[6752] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(2R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲哚-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(70mg,66.27μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,203.82当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(27.8mg,27.6μmol,41.6%产率,99.1%纯度)。

[6753] MS(ESI)m/z:500.9$[M/2+H]^+$.

[6754] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.84(s,1H),8.02(d,J=7.2Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.59(m,1H),7.51-7.42(m,4H),7.40-7.32(m,2H),7.10-7.03(m,1H),6.97-6.89(m,3H),6.82(s,1H),6.65-6.58(m,1H),4.98(s,2H),4.29-4.15(m,1H),3.95-

3.86(m,5H),3.56-3.49(m,2H),3.05-3.00(m,2H),2.93-2.84(m,2H),2.67(s,1H),2.62-2.59(m,2H),2.33-2.31(m,3H),2.10-2.07(m,2H),1.87(s,3H),1.81-1.78(m,2H),1.46-1.20(m,10H),1.13-1.05(m,5H)

[6755] 实施例214.化合物278b的制备

[6756] 

[6757] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6758] 步骤A.(3S)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6759] 将6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.2g,2.40mmol,1.0当量)、(3S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.92g,9.59mmol,4.0当量)、Cs_2CO_3(2.34g,7.19mmol,3.0当量)和1,3-双[2,6-双(1-丙基丁基)苯基]-4,5-二氯-2H-咪唑-1-鎓-2-化物;3-氯吡啶;二氯钯(200.00mg,205.60μmol,0.085当量)在2-甲基-2-丁醇(30mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌16小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱液为0~30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(3S)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.2g,1.8mmol,76.8%产率,95.2%纯度)。

[6760] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.89(d,J=8.0Hz,1H),7.52(d,J=9.2Hz,1H),7.49-7.44(m,2H),7.43-7.33(m,5H),7.32-7.25(m,3H),6.85-6.78(m,2H),6.57(d,J=8.0Hz,1H),5.44(s,2H),5.41(s,2H),4.11-4.05(m,1H),3.96(s,3H),3.84-3.65(m,2H),3.30(d,J=12.0Hz,2H),3.10-2.98(m,2H),1.43(s,9H),0.90(d,J=6.4Hz,3H)

[6761] 步骤B.(3S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6762] 在N_2气氛下,向(3S)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.2g,1.94mmol,1.0当量)在THF(5mL)和EtOH(5mL)的溶液中添加Pd/C(300mg,10%纯度)、$Pd(OH)_2$(300mg,2.14mmol,1.10当量)和AcOH(11.63mg,193.63μmol,11.07μL,0.1当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。然后将混合物在H_2(15Psi)下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并用THF(50mL)洗涤。将滤液浓缩,得到呈黑棕色固体的(3S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(930mg,1.90mmol,97.9%产率,90%纯度)。

[6763] 步骤C.3-[1-甲基-6-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[6764] 向(3S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(927.88mg,2.10mmol,1.0当量)在DCM(5mL)的混合物中添加HCl/二噁烷(4M,9.98mL,18.99当量)。将反应物在25℃处搅拌2小时。然后将反应物过滤,得到呈白色固体的3-[1-甲基-6-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(600mg,1.4mmol,70.1%产率,92.8%纯度)。

[6765] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6766] 将3-[1-甲基-6-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(270mg,714.54μmol,3.48当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-氧代丙基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,205.22μmol,1.0当量)和$NaBH(OAc)_3$(260.97mg,1.23mmol,6.0当量)在DCM(2mL)中的混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=15:1)纯化,得到呈棕色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(60mg,55.2μmol,26.9%产率,97.3%纯度)。

[6767] MS(ESI)m/z:529.1$[M+H]^+$.

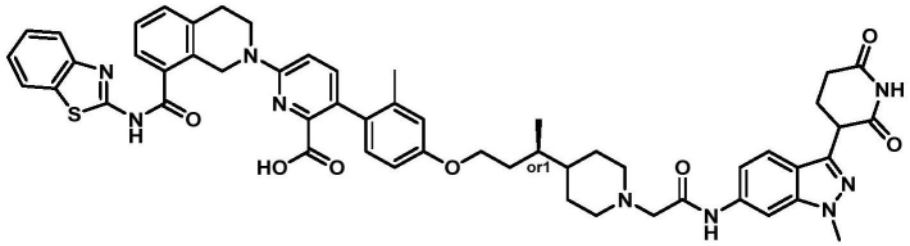
[6768] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[6769] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]环己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(60mg,56.80μmol,1当量)在TFA(2mL)和DCM(2mL)的溶液中。将混合物在25℃处搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(16.5mg,14.9μmol,26.2%产率,89.0%纯度)。

[6770] MS(ESI)m/z:500.8$[M/2+H]^+$.

[6771] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.84(s,1H),8.17(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.51-7.41(m,4H),7.39-7.31(m,2H),7.11-7.03(m,1H),6.96-6.86(m,3H),6.77(s,1H),6.62(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.29-4.18(m,2H),4.14-4.07(m,1H),3.94-3.86(m,5H),3.02(m,3H),2.87(d,J=10.4Hz,1H),2.72(d,J=10.0Hz,1H),2.64-2.59(m,2H),2.34-2.23(m,4H),2.19-2.06(m,4H),1.87(s,3H),1.84-1.75(m,2H),1.52-1.44(m,2H),1.41-1.22(m,6H),1.15-1.05(m,2H),1.01(d,J=6.4Hz,3H)

[6772] 实施例215.化合物266a的制备

[6773] 

[6774] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[6775] [rel--6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((3R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[6776] 步骤A.4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6777] 向4-(3-羟基-1-甲基-丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g,8.55mmol,1.0当量)和4-溴-3-甲基-苯酚(1.76g,9.40mmol,1.1当量)在甲苯(20mL)的溶液中添加2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(2.48g,10.26mmol,1.2当量)。将混合物在120℃处搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈棕色油状物的4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.7g,6.1mmol,72.1%产率,97.4%纯度)。

[6778] MS(ESI)m/z:448.2[M+23]$^+$

[6779] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42(d,J=8.8Hz,1H),6.95(d,J=2.8Hz,1H),6.71(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),4.06-3.89(m,4H),2.72-2.54(m,2H),2.29(s,3H),1.84-1.74(m,1H),1.58-1.45(m,4H),1.38(s,10H),1.15-0.97(m,2H),0.85(d,J=6.4Hz,3H)

[6780] 步骤B.4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6781] 将化合物4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.4g,3.28mmol,1.0当量)通过制备型HPLC纯化,得到呈棕色油状物的4-[(1R)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(430mg,1.00mmol,30.51%产率,99.32%纯度)和呈棕色油状物的4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(380mg,865.7μmol,26.3%产率,97.1%纯度)。

[6782] MS(ESI)m/z:448.2[M+23]$^+$

[6783] MS(ESI)m/z:448.2[M+23]$^+$

[6784] 步骤C.4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶的制备程序

[6785] 将4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(430mg,1.01mmol,1.0当量)和HCl/EtOAc(4M,5mL,19.83当量)的混合物在25℃处搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩,得到呈棕色固体的4-[(1R)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶(380mg,粗品)。

[6786] MS(ESI)m/z:328.2[M+H]$^+$(^{80}Br).

[6787] 步骤D.2-[4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙

酯的制备程序

[6788] 向4-[(1R)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶(380mg,1.05mmol,1.0当量,HCl)和2-溴乙酸乙酯(157.46mg,942.85μmol,104.28μL,0.9当量)的CH_3CN溶液(4mL)在DMF(0.5mL)的溶液中添加K_2CO_3(434.36mg,3.14mmol,3.0当量)。将混合物在60℃处搅拌1小时。然后将混合物过滤,得到滤液,将该滤液在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至4/1)纯化,得到呈淡黄色油状物的2-[4-[(1R)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(370mg,892.1μmol,85.1%产率,99.4%纯度)。

[6789] MS(ESI)m/z:414.2$[M+2+H]^+$(^{80}Br).

[6790] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42(d,J=8.8Hz,1H),6.95(d,J=2.8Hz,1H),6.71(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),4.07(q,J=7.2Hz,2H),4.03-3.90(m,2H),3.14(s,2H),2.88-2.80(m,2H),2.29(s,3H),2.13-2.04(m,2H),1.84-1.75(m,1H),1.56-1.43(m,4H),1.33-1.21(m,2H),1.21-1.15(m,4H),0.86(d,J=6.4Hz,3H)

[6791] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(3R)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6792] 将2-[4-[(1R)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(150mg,363.76μmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(222.82mg,363.76μmol,1.0当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(26.49mg,36.38μmol,0.1当量)和KF(63.40mg,1.09mmol,25.56μL,3.0当量)溶于微波管中的二噁烷(2mL)和H_2O(0.2mL)中。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3/1至2/1)纯化,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(3R)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(170mg,179.1μmol,49.2%产率,86.1%纯度)。

[6793] MS(ESI)m/z:818.5$[M+H]^+$

[6794] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.98-12.70(m,1H),8.01(d,J=7.6Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.59(d,J=7.6Hz,1H),7.50-7.28(m,5H),6.92(d,J=8.8Hz,1H),6.85(d,J=8.4Hz,1H),6.83-6.80(m,1H),6.72(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),4.96(s,2H),4.06(q,J=6.8Hz,2H),4.03-3.91(m,2H),3.86(t,J=6.0Hz,2H),3.14(s,2H),3.03(t,J=6.0Hz,2H),2.87-2.80(m,2H),2.12-2.03(m,2H),2.02-1.97(m,3H),1.82-1.75(m,1H),1.56-1.45(m,4H),1.26-1.22(m,2H),1.20-1.15(m,4H),1.07-0.99(m,9H),0.86(d,J=6.4Hz,3H)

[6795] 步骤F.2-[4-[(1R)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[6796] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(3R)-3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(170mg,207.82μmol,1.0当量)在THF(1.5mL)和H_2O(0.5mL)的溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$

(26.16mg,623.45μmol,3.0当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩以去除THF,用H_2O(5mL)稀释,添加HCl(1M)至pH=2,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-[4-[(1R)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(160mg,粗品)。

[6797] MS(ESI)m/z:790.5$[M+H]^+$

[6798] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.15-12.50(m,1H),8.08-7.96(m,1H),7.86-7.70(m,1H),7.66-7.54(m,1H),7.53-7.24(m,5H),6.95-6.89(m,1H),6.86(d,J=8.0Hz,1H),6.84-6.79(m,1H),6.76-6.69(m,1H),4.96(s,2H),4.06-3.93(m,3H),3.88-3.84(m,2H),3.39-3.34(m,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.80-2.70(m,2H),2.02-1.98(m,3H),1.84-1.77(m,1H),1.72-1.67(m,2H),1.58-1.47(m,4H),1.23(s,2H),1.03(s,9H),0.87(d,J=6.0Hz,3H)

[6799] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[6800] 向2-[4-[(1R)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(160mg,202.54μmol,1.0当量)和HATU(92.41mg,243.04μmol,1.2当量)在DMF(1.5mL)的溶液中添加DIEA(78.53mg,607.61μmol,105.83μL,3.0当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(62.77mg,243.04μmol,1.2当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将混合物添加到H_2O(10mL)中,过滤并在减压下浓缩,得到呈粉红色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(140mg,粗品)。

[6801] MS(ESI)m/z:1030.6$[M+H]^+$

[6802] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.13-12.25(m,1H),10.88(s,1H),9.82(s,1H),8.09-8.04(m,1H),7.99(d,J=8.0Hz,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),7.66-7.56(m,2H),7.48-7.40(m,3H),7.38-7.29(m,2H),7.25-7.18(m,1H),6.92(d,J=8.8Hz,1H),6.86(d,J=8.4Hz,1H),6.84-6.80(m,1H),6.76-6.70(m,1H),4.97(s,2H),4.36-4.28(m,1H),4.08-3.89(m,5H),3.86(t,J=5.6Hz,2H),3.12(s,2H),3.04-3.01(m,2H),2.97-2.89(m,2H),2.17-2.08(m,2H),2.01(s,3H),1.92-1.80(m,2H),1.65-1.44(m,6H),1.41-1.33(m,2H),1.17(s,2H),1.03(s,9H),0.90(d,J=6.8Hz,3H)

[6803] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((3R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

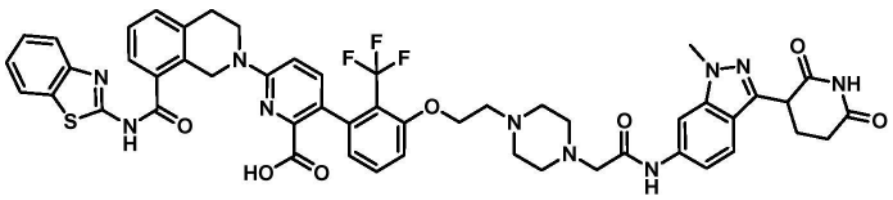
[6804] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-

[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(140mg,135.89μmol,1.0当量)在DCM(0.7mL)的溶液中添加TFA(1.08g,9.45mmol,0.7mL,69.57当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩以去除DCM。将混合物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((3R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](26.1mg,24.8μmol,18.3%产率,92.5%纯度)。

[6805] MS(ESI)m/z:974.5[M+H]$^+$

[6806] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.99-12.74(m,1H),10.89(s,1H),8.10-7.94(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.69-7.59(m,2H),7.50-7.41(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.20-7.14(m,1H),6.99-6.88(m,2H),6.82-6.78(m,1H),6.75-6.68(m,1H),4.97(s,2H),4.37-4.29(m,1H),4.02-3.95(m,2H),3.95-3.86(m,5H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.66-2.62(m,2H),2.61-2.55(m,4H),2.20-2.15(m,1H),2.03(s,3H),1.91-1.77(m,2H),1.74-1.41(m,7H),1.31-1.11(m,2H),0.91(d,J=6.4Hz,3H)

[6807] 实施例216.化合物126的制备

[6808] 

[6809] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸

[6810] 步骤A.1-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-(三氟甲基)苯的制备程序

[6811] 将3-溴-2-(三氟甲基)苯酚(601mg,1当量2.49mmol)、1,2-二溴乙烷(4.68g,2.15mL,10当量,24.9mmol)和碳酸钾(431mg,1.25当量,3.12mmol)在DMF(10mL)中合并,并在50℃处加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)和盐水(25mL)稀释。分离各层,并且将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到油状物,将该油状物通过硅胶色谱法(庚烷/乙酸乙酯梯度)纯化。合并且浓缩的含产物的级分得到1-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-(三氟甲基)苯(602mg,1.73mmol,69.4%产率)。

[6812] MS(ESI)m/z:429.0[M+H_2Br]+.

[6813] 步骤B.2-(哌嗪-1-基)乙酸甲酯盐酸盐的制备程序

[6814] 将4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.0g,1当量,3.9mmol)和HCl(0.71g,4.8mL,4摩尔,5当量,19mmol)(呈在二噁烷中的溶液的形式)在DCM(20mL)中合并。将反应物在环境温度处搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩至干,将固体在乙醚和己烷的混合物中研磨并再浓缩,得到2-(哌嗪-1-基)乙酸甲酯盐酸盐(0.733g,3.77mmol,97%产率)。

[6815] MS(ESI)m/z:159.1[M+H]+.

[6816] 步骤C.2-(4-(2-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯的制备程序

[6817] 将2-(哌嗪-1-基)乙酸甲酯盐酸盐(281mg,1当量,1.44mmol)、1-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-(三氟甲基)苯(602mg,1.2当量,1.73mmol)和碳酸钾(598mg,3当量,4.33mmol)在DMF(8mL)中合并,并在50℃处加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)和盐水(25mL)稀释。分离各层,并且将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到油状物,将该油状物通过硅胶色谱法(二氯甲烷/甲醇梯度)纯化。合并且浓缩的含产物的级分得到2-(4-(2-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(398mg,936μmol,64.9%产率)。

[6818] MS(ESI)m/z:426.9[M+H]+.

[6819] 步骤D.2-(4-(2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯的制备程序

[6820] 将2-(4-(2-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(398mg,1当量,936μmol)、双(频哪醇)二硼(404mg,1.7当量,1.59mmol)和$PdCl_2$(dppf)(76.4mg,0.1当量,93.6μmol)在1,4-二噁烷(5mL)中合并。添加乙酸钾(276mg,3当量,2.81mmol),并且将反应混合物在90℃处搅拌过夜。然后将反应混合物用125mL乙酸乙酯、25mL水和25mL盐水稀释。分离各层,并且将有机层用另外50mL盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩至干。将残余物在硅胶上用己烷/乙酸乙酯纯化。将含产物的级分合并,浓缩并在真空下干燥,得到2-(4-(2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(328mg,694μmol,74.2%产率)。

[6821] MS(ESI)m/z:473.2$[M+H]^+$.

[6822] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6823] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸叔丁酯(327mg,1.0当量,579μmol)和2-(4-(2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(328mg,1.2当量,694μmol)在1,4-二噁烷(4.0mL)中合并。添加磷酸三钾(369mg,1.16mL,1.5摩尔,3当量,1.74mmol)和cataCXium® Pd G3(21.1mg,0.05当量,28.9μmol)的水溶液。使用微波加热将反应物在100℃处搅拌45分钟,然后冷却至环境温度。将反应混合物用125mL乙酸乙酯、25mL水和25mL盐水稀释。分离各层,并且将有机层用另外50mL盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化。将含产物的级分合并并浓缩,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(82mg,99μmol,17%产率)。

[6824] MS(ESI)m/z:831.3[M+H]+.

[6825] 步骤F.2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸的制备程序

[6826] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-

(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯溶解在THF(12mL)、甲醇(3mL)和水(3mL)的混合物中。添加氢氧化锂(24mg,10当量,0.99mmol),并且将反应物在环境温度处搅拌过夜。用1N HCl水溶液将反应物的pH调节至约9-10,并且将挥发物在减压下去除。将残余物通过反相HPLC(ACN/水,含0.1%甲酸)纯化。将合并的含产物的级分冻干过夜,得到2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸(50mg,61μmol,62%产率)。

[6827] MS(ESI)m/z:817.1[M+H]+.

[6828] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6829] 将2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸(50mg,1当量,61μmol)溶解在DMF(5mL)和DIEA(40mg,53μL,5当量,0.31mmol)的混合物中。添加HATU(28mg,1.2当量,73μmol),并且将反应物在环境温度处搅拌几分钟。然后添加3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(16mg,1当量,61μmol),并且将反应物在环境温度处搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(125mL)和盐水(30mL)稀释。分离各层,并且将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(65mg,61μmol,假定定量产率)。

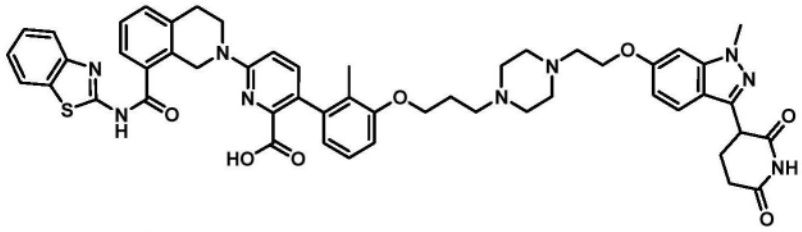
[6830] MS(ESI)m/z:1057.0$[M+H]^+$.

[6831] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸的制备程序

[6832] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(65mg,1当量,61μmol)溶解在DCM(10mL)和三氟乙酸(3.5g,2.4mL,500当量,31mmol)的混合物中。将反应物在环境温度处搅拌约60小时。将挥发物在减压下去除并通过反相HPLC纯化该材料。将含产物的级分冻干过夜,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸(40mg,40μmol,两步产率65%)。^{1}H NMR与结构一致。

[6833] MS(ESI)m/z:501.2$[M+2H/2]^+$

[6834] 实施例217.化合物136的制备

[6835] 

[6836] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6837] 步骤A.(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷的制备程序

[6838] 将3-溴-2-甲基苯酚(2.00g,1当量,10.7mmol)、(3-溴丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(3.39g,1.25当量,13.4mmol)和碳酸钾(2.22g,1.50当量,16.0mmol)在DMF中合并,并在50℃处加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)和盐水(25mL)稀释。分离各层,并且将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到油状物,将该油状物通过硅胶色谱法(庚烷/乙酸乙酯梯度)纯化。合并且浓缩的含产物的级分得到(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(3.49g,9.71mmol,90.8%产率)。^{1}H NMR与结构一致。

[6839] 步骤B.叔丁基二甲基(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)丙氧基)硅烷的制备程序

[6840] 将(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(1.00g,1当量,2.78mmol)、双(频哪醇)二硼(1.20g,1.7当量,4.73mmol)和$PdCl_2$(dppf)(227mg,0.1当量,278μmol)在1,4-二噁烷(15mL)中合并。添加乙酸钾(819mg,3当量,8.35mmol),并且将混合物在90℃处搅拌过夜。将反应混合物用125mL乙酸乙酯、25mL水和25mL盐水稀释。分离各层,并且将有机层用另外50mL盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化。将含产物的级分合并,浓缩并在减压下干燥,得到叔丁基二甲基(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)丙氧基)硅烷(0.862g,2.12mmol,76.2%产率)。^{1}H NMR与结构一致。

[6841] MS(ESI)m/z:407.4[M+H]+.

[6842] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6843] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸叔丁酯(662mg,1当量,1.17mmol)和叔丁基二甲基(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)丙氧基)硅烷(571mg,1.2当量,1.40mmol)在1,4-二噁烷(8.0mL)中合并。将磷酸钾(745mg,2.34mL,1.5摩尔,3当量,3.51mmol)和cataCXium® Pd G3(42.6mg,0.05当量,58.5μmol)添加到混合物中。将反应物在微波中在100℃处搅拌40分钟,然后冷却至环境温度过夜。然后将反应混合物用125mL乙酸乙酯、25mL水和25mL盐水稀释。分离各层,并且将有机层用另外50mL盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化。将含产物的级分合并,浓缩并在减压下干燥,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(530mg,693

μmol,59.2%产率)。

[6844] MS(ESI)m/z:765.3[M+H]+.

[6845] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-羟基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6846] 将呈1N溶液形式的TBAF(217mg,831μL,1.0摩尔,1.2当量,831μmol)在THF中与溶解在THF(10.0mL)中的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(530mg,1当量,693μmol)合并。将反应混合物在环境温度处搅拌过夜。添加另一份TBAF(217mg,831μL,1.0摩尔,1.2当量,831μmol),并且将反应物在环境温度处再次搅拌过夜。然后将反应混合物用125mL乙酸乙酯、25mL水和25mL盐水稀释。分离各层,并且将有机层用另外50mL盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩至干。将残余物通过硅胶(已烷/乙酸乙酯)纯化。将含产物的级分合并,浓缩,用乙醚和已烷的混合物研磨并再浓缩,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-羟基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(322mg,495μmol,71.4%产率)。

[6847] MS(ESI)m/z:651.2[M+H]+.

[6848] 步骤E.4-(2-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6849] 将4-(2-羟乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(920.5mg,2当量,3.997mmol)和3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1000mg,1当量,1.998mmol)溶解在二噁烷(15mL)中。向该溶液中添加tBuBrettPhos Pd G3(85.38mg,0.05当量,99.92μmol),随后添加叔丁醇钾(269.1mg,2.398mL,1.0摩尔的THF溶液,1.2当量,2.398mmol)。然后将反应物在环境温度处搅拌约60小时。将反应混合物用125mL乙酸乙酯、25mL水和25mL盐水稀释。分离各层,并且将有机层用另外50mL盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱法(庚烷/乙酸乙酯,含有10%7N NH_3的MeOH溶液)纯化。浓缩的含产物的级分得到4-(2-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(821mg,1.26mmol,63.2%产率)。

[6850] MS(ESI)m/z:650.3[M+H]+.

[6851] 步骤F.4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6852] 将4-(2-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(821mg,1当量,1.26mmol)溶解在乙酸乙酯(10mL)中。添加碳载钯(672mg,10重量%,0.25当量,316μmol),并且将反应物在真空下脱气,然后在H_2气氛下在环境温度处搅拌过夜。将反应物通过预润湿的硅藻土垫过滤,在减压下浓缩成油状物,并再溶解在乙酸乙酯中。然后添加碳载钯(672mg,10重量%,0.25当量,316μmol),并且将反应物再次脱气并在氢气气氛下在环境温度处搅拌约60小时。将反应物通过预润湿的硅藻土垫过滤,并在减压下浓缩成油状物,得到4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(596mg,1.26mmol,假定定量产率)。

[6853] MS(ESI)m/z:472.3[M+H]+.

[6854] 步骤G.3-(1-甲基-6-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐

酸盐的制备程序

[6855] 将4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(594mg,1当量,914μmol)溶解在DCM(50mL)中,并且添加4N HCl的二噁烷(667mg,4.57mL,4.0摩尔,20当量,18.3mmol)溶液。将反应混合物在环境温度处搅拌过夜。然后将反应物在减压下浓缩,并在乙醚和己烷的混合物中研磨。再浓缩的材料得到3-(1-甲基-6-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(306mg,750μmol,82.1%产率)。

[6856] MS(ESI)m/z:372.3[M+H]+.

[6857] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6858] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-羟基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(322mg,1当量,495μmol)溶解在DCM(10mL)中。添加亚硫酰氯(118mg,72.2μL,2当量,990μmol),并且将反应混合物在环境温度处搅拌过夜。将反应混合物用另外的DCM和饱和碳酸氢钠水溶液稀释。分离各层,并且将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩至干。将残余物用己烷/乙酸乙酯通过硅胶色谱法纯化。将含产物的级分合并,浓缩,用乙醚和己烷的混合物研磨并再浓缩,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(163mg,244μmol,49.2%产率)。

[6859] MS(ESI)m/z:669.1[M+H]+.

[6860] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6861] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(75mg,1当量,0.11mmol)和3-(1-甲基-6-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(62mg,1.5当量,0.17mmol)溶解在DMF(0.5mL)中。添加DIEA(72mg,98μL,5当量,0.56mmol),并且将反应物在60℃处搅拌过夜。添加另外的量的DIEA(72mg,98μL,5当量,0.56mmol),并且将反应物在60℃处再次搅拌过夜。将反应物通过反相HPLC(ACN/水,含0.1%甲酸)纯化。浓缩的含产物的级分得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(110mg,0.11mmol,假定定量产率)。

[6862] MS(ESI)m/z:1004.2[M+H]+.

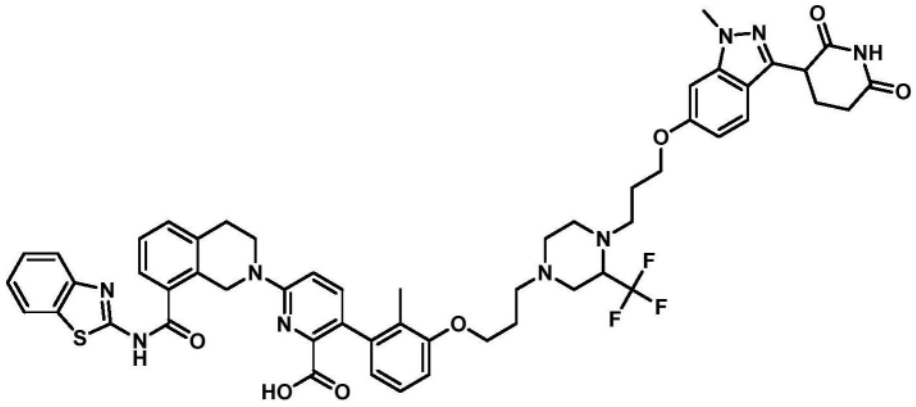
[6863] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[6864] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(110mg,1当量,110μmol)溶解在DCM(30mL)和HCl的二噁烷溶液(2.00g,13.7mL,4.0摩尔,500当量,54.8mmol)的混合物中。将反应物浓缩至干并且

将残余物再溶解在DMSO中。将该材料通过反相HPLC(ACN/水,含0.1%甲酸)纯化。将含产物的级分合并并冻干过夜,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(10.2mg,10.4μmol,两步产率9.46%)。^{1}H NMR与结构一致。

[6865] MS(ESI)m/z:948.2[M+H]+.

[6866] 实施例218.化合物165的制备

[6867] 

[6868] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6869] 步骤A.4-烯丙基-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6870] 将3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,1当量,1.97mmol)、烯丙基溴(1.19g,851μL,5当量,9.83mmol)和DIEA(2.54g,3.43mL,10当量,19.7mmol)在乙腈(8mL)中合并,并在60℃处加热过夜。添加最初使用的1/2量的溴化物和DIEA,并在60℃处再继续加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)和盐水(25mL)稀释。分离各层,并且将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到油状物,将该油状物通过硅胶色谱法(庚烷/乙酸乙酯梯度)纯化。合并且浓缩的含产物的级分得到4-烯丙基-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(533mg,1.81mmol,92.1%产率)。

[6871] MS(ESI)m/z:948.2[M+H]+.

[6872] 步骤B.4-(3-羟丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6873] 将4-烯丙基-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(400mg,1当量,1.36mmol)和9-硼杂双环[3.3.1]壬烷(199mg,3.26mL,0.5摩尔,1.2当量,1.63mmol)在THF(10mL)中合并,并在环境温度处搅拌过夜。将水(10mL)添加到反应物中,随后添加过硼酸钠四水合物(627mg,3当量,4.08mmol),并且将两相混合物在环境温度处搅拌数小时。然后将反应混合物用乙酸乙酯(125mL)、水(30mL)和盐水(30mL)稀释。分离各层,并且将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化。合并且浓缩的含产物的级分得到4-(3-羟丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(371mg,1.19mmol,87.4%产率)。

[6874] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ4.37(t,J=5.2Hz,1H),3.97(s,1H),3.82-3.52(m,2H),3.49-3.36(m,2H),3.24(s,1H),3.05(d,J=65.8Hz,1H),2.85-2.60(m,4H),1.57(p,J=6.6Hz,2H),1.38(s,9H)。

[6875] 步骤C.4-(3-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6876] 将4-(3-羟丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(370mg,2当量,1.43mmol)和3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(358mg,1当量,716μmol)溶解在二噁烷(10mL)中。向该混合物中添加tBuBrettPhos Pd G3(30.6mg,0.05当量,35.8μmol),随后添加叔丁醇钾(96.4mg,859μL,1.0摩尔,1.2当量,859μmol),并且将反应物在环境温度处搅拌过夜。然后将反应物用乙酸乙酯和盐水稀释。分离各层,并且将水层用另外的乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/庚烷)纯化。将合并的含产物的级分在周末在真空下干燥,得到4-(3-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(524mg,假定定量产率)。

[6877] MS(ESI)m/z:338.8[M+2H/2]+.

[6878] 步骤D.4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6879] 将4-(3-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(433mg,1当量,639μmol)溶解在EtOAc(15mL)中。向该溶液中添加Pd/C(340mg,10重量%,0.5当量,319μmol)。将所得混合物抽真空并用氢气球(3×)回填。将混合物在氢气球下在环境温度处搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤,并且将滤饼用乙酸乙酯冲洗。将该材料在减压下浓缩至干,并且将残余物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化,得到4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(120mg,217μmol,33.9%产率)。

[6880] MS(ESI)m/z:554.3[M+H]+.

[6881] 步骤E.3-(1-甲基-6-(3-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的制备程序

[6882] 将4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(120mg,1当量,217μmol)溶解在DCM(10mL)中。向该溶液中添加HCl的二噁烷(158mg,1.08mL,4.0摩尔,20当量,4.34mmol)溶液,并且将反应物在环境温度处搅拌过夜。将反应物在减压下浓缩成固体,将该固体用乙醚/己烷研磨,再浓缩并在真空下干燥过夜,得到3-(1-甲基-6-(3-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(136mg,假定定量产率)。

[6883] MS(ESI)m/z:454.1[M+H]+.

[6884] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6885] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量,149μmol)和3-(1-甲基-6-(3-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(68mg,1.0当量,0.15mmol)溶解在NMP(1.0mL)中。添加DIEA(97mg,0.13mL,5当量,0.75mmol)和碘化钠(22mg,1当量,0.15mmol),并且将反应物在60℃处搅拌过夜。将反应物通过反相HPLC(ACN/

水,含0.1%甲酸)纯化。将含产物的级分冻干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(16mg,15μmol,9.8%产率)。

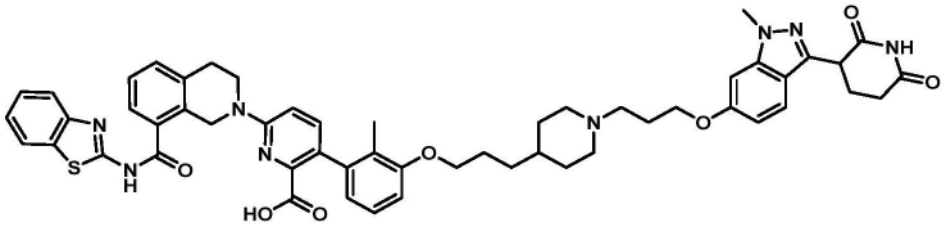
[6886] MS(ESI)m/z:544.0[M+2H/2]+.

[6887] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[6888] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(16mg,1当量,15μmol)溶解在DCM(5.0mL)中。添加三氟乙酸(1.7g,1.1mL,1000当量,15mmol),并且将反应物在环境温度处搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩至干,并且将所得残余物通过反相HPLC(ACN/水,含0.1%甲酸)纯化。将含产物的级分合并并冻干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(16.8mg,14.7μmol,100%产率)。^{1}H NMR与结构一致。

[6889] MS(ESI)m/z:1030.4[M+H]+.

[6890] 实施例219.化合物172的制备

[6891] 

[6892] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6893] 步骤A.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑的制备程序

[6894] 将3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-1-醇(100mg,2当量,525μmol)和3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(131mg,1当量,263μmol)溶解在二噁烷(4mL)中。向该混合物中添加tBuBrettPhos Pd G3(11.2mg,0.05当量,13.1μmol),随后添加叔丁醇钾(35.4mg,315μL,1.0M的THF溶液,1.2当量,315μmol),并且使反应物在环境温度处混合过夜。将反应混合物用乙酸乙酯和盐水稀释。分离各层,并且将萃取的水层用另外的乙酸乙酯洗涤。将合并的有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/庚烷)纯化。将含产物的级分合并,得到3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑(160mg,假定定量产率)。MS(ESI)m/z:610.4[M+H]+.

[6895] 步骤B.3-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-

基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[6896] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑(30mg,1当量,49μmol)溶解在乙酸乙酯(10mL)中。添加碳载钯(52mg,10重量%,1当量,49μmol),并且将反应混合物抽真空并用氢气(气球)回填。将该过程重复两次,将混合物在氢气气氛下在环境温度处搅拌过夜。然后将反应混合物通过硅藻土床过滤并浓缩,得到3-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(21mg,假定定量产率),其不经进一步纯化即使用。MS(ESI)m/z:432.3[M+H]+.

[6897] 步骤C.3-(6-(3-羟基丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[6898] 将3-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(363mg,1当量,841μmol)溶解在THF(10mL)中。添加TBAF(264mg,1.01mL,1.0M的THF溶液,1.2当量,1.01mmol),并且将反应物在环境温度处搅拌过夜。然后将反应混合物在减压下浓缩至干并通过反相HPLC(ACN/水,含0.1%甲酸)纯化。将含纯产物的级分合并并在减压下浓缩,得到3-(6-(3-羟基丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(115mg,0.36mmol,43.1%产率)。MS(ESI)m/z:318.0[M+H]+.

[6899] 步骤D.3-(6-(3-氯丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[6900] 将3-(6-(3-羟基丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(143mg,1当量,451μmol)溶解在DCM(10mL)中。添加亚硫酰氯(107mg,65.8μL,2当量,901μmol)并将反应物在环境温度处搅拌过夜。添加另一当量的亚硫酰氯,并且将反应物在环境温度处搅拌过夜。将反应混合物用另外的DCM和饱和碳酸氢钠水溶液稀释。分离各层,并且将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩至干,得到3-(6-(3-氯丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(143mg,451μmol,39.7%产率)。MS(ESI)m/z:336.1[M+H]+.

[6901] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

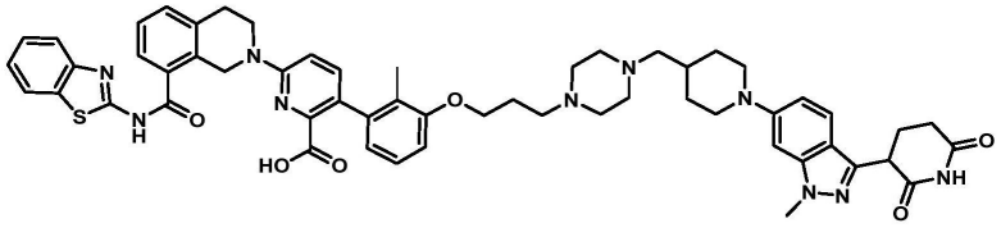
[6902] 将3-(6-(3-氯丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,1当量,89μmol)和6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(64mg,1当量,89μmol)溶解在NMP(1mL)中。将DIEA(58mg,78μL,5当量,0.45mmol)和碘化钠(13mg,1当量,89μmol)添加到反应混合物中,并且将反应物在60℃处搅拌过夜。将反应混合物通过反相HPLC(ACN/水,含0.1%甲酸)纯化。合并且浓缩的含产物的级分得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(91mg,假定定量产率)。MS(ESI)m/z:1017.5[M+H]+.

[6903] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[6904] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)丙氧

基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,1当量,88μmol)溶解在DCM(20mL)中。添加4.0M盐酸的二噁烷溶液(0.16g,1.1mL,4.0摩尔,50当量,4.4mmol)并将反应物在环境温度处搅拌过夜。将反应物在减压下浓缩至干,再溶解在ACN和水的混合物中,并将材料冻干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(10.6mg,10.7μmol,12%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.87(s,1H),10.87(s,1H),9.49(s,1H),8.04(d,J=7.8Hz,1H),7.80(d,J=7.9Hz,1H),7.61(dd,J=17.5,8.1Hz,2H),7.52-7.42(m,4H),7.41-7.32(m,2H),7.19-7.05(m,2H),6.98(d,J=8.8Hz,1H),6.89(d,J=8.2Hz,1H),6.82-6.70(m,1H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.99(s,2H),4.31(dd,J=9.3,5.0Hz,1H),4.23-4.08(m,2H),4.03-3.86(m,7H),3.22(s,2H),2.94(t,J=11.6Hz,2H),2.77-2.58(m,2H),2.26(d,J=55.2Hz,4H),1.83(d,J=58.1Hz,10H),1.57(s,1H),1.54-1.29(m,5H),1.24(d,J=4.6Hz,3H)。MS(ESI)m/z:961.4[M+H]+.

[6905] 实施例220.化合物189的制备

[6906] 

[6907] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6908] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

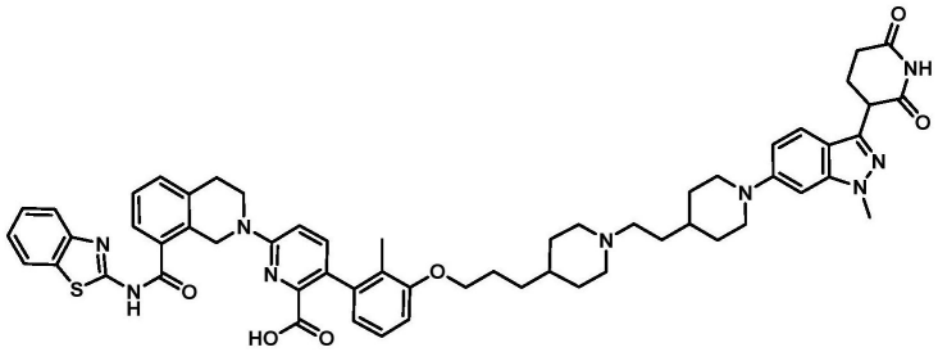
[6909] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(83mg,1当量,0.12mmol)溶解在NMP(1mL)中。向混合物中添加3-(1-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(57mg,1当量,0.12mmol)和碘化钠(19mg,1当量,0.12mmol),随后添加DIEA(80mg,0.11mL,5当量,0.62mmol)。然后将混合物在60℃处加热过夜。将反应混合物通过反相HPLC(ACN/水,含0.1%甲酸)纯化。将含产物的级分合并并冻干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(40mg,0.038mmol,31%产率)。MS(ESI)m/z:529.5[M+2H/2]+.

[6910] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[6911] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(40mg,1当量,38μmol)溶解在DCM(2.4mL)中。向混合

物中添加0.6mL TFA,然后将反应混合物在环境温度处搅拌两夜。将反应混合物在减压下浓缩,并且将残余物再悬浮于ACN/水中并冻干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸二三氟乙酸盐(51mg,41μmol,定量产率)。^{1}H NMR与结构一致。MS(ESI)m/z:1000.7[M+H]+.

[6912] 实施例221.化合物192的制备

[6913] 

[6914] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6915] 步骤A.6-(4-(2-(苄氧基)乙基)哌啶-1-基)-3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑的制备程序

[6916] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0g,1当量,2.0mmol)悬浮于1,4-二噁烷(15mL)中。向混合物中添加4-(2-(苄氧基)乙基)哌啶盐酸盐(0.61g,1.2当量,2.4mmol),随后添加(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(RuPhos Pd G3,0.17g,0.1当量,0.20mmol)和2-甲基丙-2-醇钠(0.58g,3.0mL,2.0M的THF溶液,3当量,6.0mmol)。然后将混合物用N_2吹扫并在100℃处加热2小时。将混合物冷却,然后用乙酸乙酯和水稀释。将有机层分离,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩至干。将残余物通过RP-HPLC纯化。将期望的级分合并并在减压下浓缩,得到6-(4-(2-(苄氧基)乙基)哌啶-1-基)-3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑(0.65g,1.0mmol,51%产率)。MS(ESI)m/z:661.5[M+Na]+.

[6917] 步骤B.3-(6-(4-(2-羟乙基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[6918] 将6-(4-(2-(苄氧基)乙基)哌啶-1-基)-3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑(650mg,1当量,1.02mmol)溶解在乙酸乙酯(15mL)中。向混合物中添加Pd/C(541mg,10重量%,0.5当量,509μmol)。将混合物抽真空并用H_2(3×)回填。然后将混合物在H_2气氛(气球压力)下在环境温度处搅拌。将反应混合物过滤并且将滤饼用乙酸乙酯洗涤。将滤液在减压下浓缩,然后将所得粗材料通过反相HPLC(ACN/水,含0.1%甲酸)纯化,得到3-(6-(4-(2-羟乙基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(101mg,273μmol,26.8%)。^{1}H NMR与结构一致。MS(ESI)m/z:371.3[M+H]+.

[6919] 步骤C.2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙醛的制备程序

[6920] 将3-(6-(4-(2-羟乙基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(40mg,1当量,0.11mmol)溶解在DCM(4mL)中。向混合物中添加戴斯-马丁过碘烷(50mg,37μL,1.1当量,0.12mmol)。然后将混合物在环境温度处搅拌约1小时。将几滴甲醇添加到反应混合物中,然后将其在减压下浓缩,得到呈粗材料的2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙醛(40mg,假定定量产率),其不经进一步纯化即使用。MS(ESI)m/z:369.3[M+H]+.

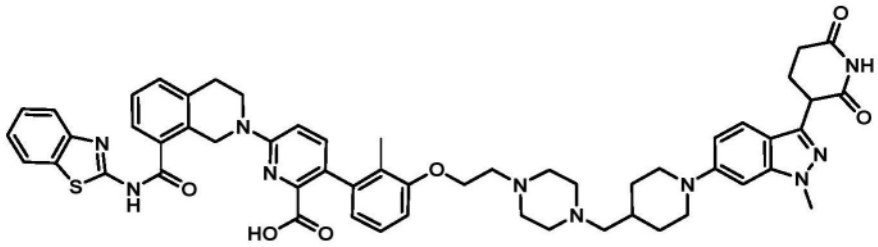
[6921] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6922] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,84μmol)和2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙醛(40mg,1.3当量,0.11mmol)悬浮于乙醇(8mL)中。向混合物中添加氰基硼氢化钠(26mg,5当量,0.42mmol),随后添加乙酸(15mg,14μL,3当量,0.25mmol)。然后将混合物在环境温度处搅拌过夜。将混合物在减压下蒸发,然后将残余物通过反相HPLC(ACN/水,含0.1%甲酸)纯化,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(51mg,48μmol,57%产率)。MS(ESI)m/z:536.0[M+2H/2]+.

[6923] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[6924] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(30mg,1当量,28μmol)溶解在DCM(2.4mL)中。向混合物中添加0.6mL TFA。然后将混合物在环境温度处搅拌两夜。将溶剂在减压下去除,并且将残余物通过反相HPLC(ACN/水,含0.1%甲酸)纯化。将期望的级分合并并在减压下浓缩,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(24mg,24μmol,84%产率)。^{1}H NMR与结构一致。MS(ESI)m/z:1014.8[M+H]+.

[6925] 实施例222.化合物198的制备

[6926] 

[6927] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

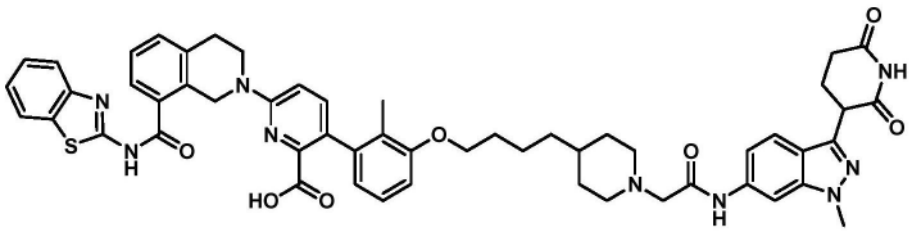
[6928] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6929] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-氯乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,1当量,153μmol)、3-(1-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(70.4mg,1当量,153μmol)和碘化钠(27.5mg,1.2当量,183μmol)合并。向该混合物中添加DIEA(98.6mg,133μL,5当量,763μmol)。将所得混合物在60℃处加热过夜,冷却,然后通过反相HPLC(ACN/水,含0.1%甲酸)直接纯化,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(33mg,32μmol,21%产率)。MS(ESI)m/z:522.5[M+2H/2]+.

[6930] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[6931] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(33mg,1当量,32μmol)溶解在DCM(2.4mL)中。向混合物中添加0.6mL TFA。然后将混合物在环境温度处搅拌两夜。将反应物在减压下浓缩,再悬浮于ACN/水中并冻干过夜,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸二氟乙酸盐(40mg,33μmol,定量产率)。^{1}H NMR与结构一致。MS(ESI)m/z:987.6[M+H]+.

[6932] 实施例223.化合物203的制备

[6933] 

[6934] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6935] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

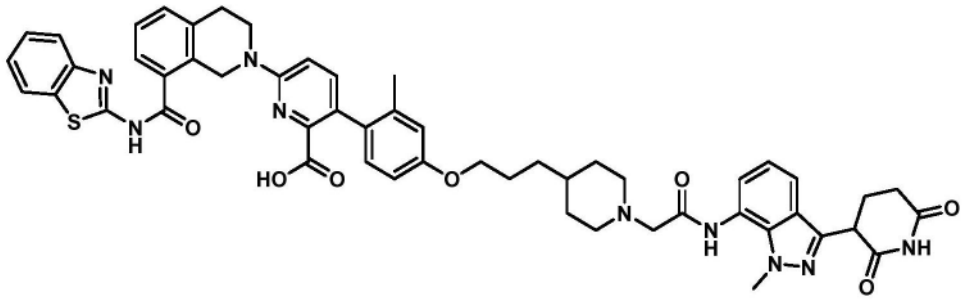
[6936] 向2-(4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酸(60mg,1当量,76μmol)在DCM(5mL)的溶液中添加HATU(32mg,1.1当量,84μmol),随后添加3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(22mg,1.1当量,84μmol)和二异丙基乙胺(29mg,40μL,3

当量,0.23mmol)。然后将反应溶液在室温处搅拌。16小时后,将反应溶液过滤并浓缩,得到粗品6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。MS(ESI)m/z:1029.6[M+H]$^+$.

[6937] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[6938] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(78mg,76μmol,1当量)在DCM(4mL)的溶液中添加三氟乙酸(1mL),并且将反应溶液在室温处搅拌。16小时后,将反应溶液浓缩,溶解在DMSO中,并通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(30mg,31μmol,41%产率)。MS(ESI)m/z:974[M+H]$^+$.^{1}H NMR与结构一致。

[6939] 实施例224.化合物236的制备

[6940] 

[6941] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6942] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

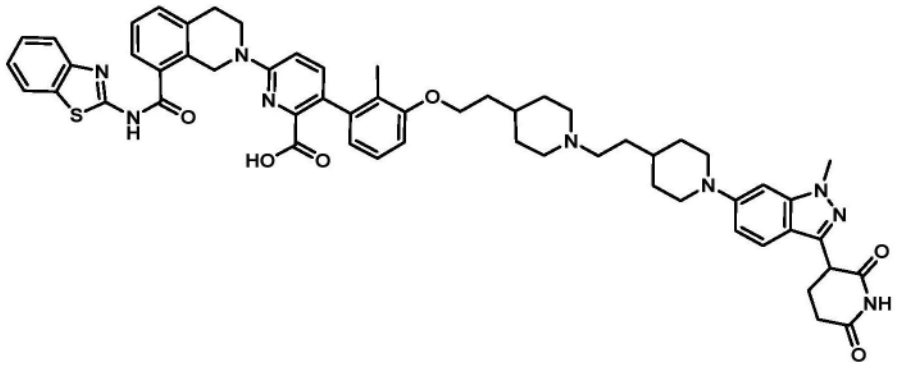
[6943] 将2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(37mg,1当量,48μmol)、3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(15mg,1.2当量,57μmol)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒-六氟磷酸盐(16mg,1.2当量,57μmol)和1-甲基咪唑(14mg,13μL,3.5当量,0.17mmol)的混合物悬浮于MeCN(5mL)中,并且将反应溶液在室温处搅拌。16小时后,将反应溶液浓缩,再悬浮于乙酸乙酯和水中,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即

继续进行。MS(ESI)m/z:1016.6[M+H]$^+$.

[6944] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[6945] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(49mg,48μmol,1当量)在DCM(4mL)的溶液中添加1mL三氟乙酸,并且将反应溶液在室温处搅拌。12小时后,将反应溶液浓缩,将材料再悬浮于DMSO中,并将材料通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(21mg,22μmol,46%)。MS(ESI)m/z:960.5[M+H]$^+$.^{1}H NMR与结构一致。

[6946] 实施例225.化合物223的制备

[6947] 

[6948] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

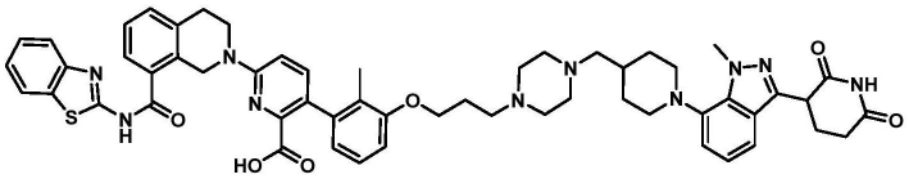
[6949] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6950] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(2-(哌啶-4-基)乙氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(77mg,1当量,0.11mmol)在DCM(5mL)的溶液中添加2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙醛(41mg,1当量,0.11mmol),随后添加氰基硼氢化钠(35mg,32μL,5当量,0.55mmol)和乙酸(20mg,19μL,3当量,0.33mmol)。将反应溶液在室温处搅拌。14小时后,将反应溶液浓缩,再悬浮于DMSO中,并通过反相HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(40mg,38μmol,34%产率)。MS(ESI)m/z:529.0[M+H]$^+$.

[6951] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[6952] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(10mg,1当量,9.5μmol)在DCM(4mL)的溶液中添加三氟乙酸(1.1mg,0.73μL,1当量,9.5μmol),并且将反应溶液在室温处搅拌。16小时后,将反应溶液浓缩,再悬浮于DMSO中,并通过反相HPLC纯化,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(6mg,6μmol,60%产率)。MS(ESI)m/z:501.3[2M+H]$^{+}$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.76(s,1H),7.94(d,J=8.1Hz,1H),7.70(d,J=8.1Hz,1H),7.56(d,J=7.4Hz,1H),7.33(ddd,J=35.0,14.7,7.8Hz,7H),7.00(t,J=7.8Hz,1H),6.82(d,J=7.8Hz,3H),6.74(s,1H),6.58(d,J=7.6Hz,1H),6.47(s,1H),4.91(s,2H),4.17(dd,J=9.2,5.1Hz,2H),3.92(s,2H),3.82(d,J=12.4Hz,5H),3.68(d,J=12.2Hz,2H),2.95(s,2H),2.81(d,J=10.8Hz,3H),2.64(d,J=11.9Hz,3H),2.09(s,1H),1.83(d,J=5.1Hz,5H),1.69(d,J=12.8Hz,3H),1.61(s,3H),1.41(s,1H),1.33(d,J=16.1Hz,3H),1.17(s,3H)。

[6953] 实施例226.化合物221的制备

[6954] 

[6955] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6956] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

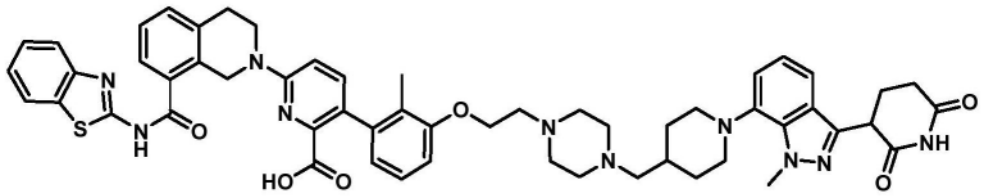
[6957] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,1当量,149μmol)在NMP(1mL)的溶液中添加3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(63.4mg,1当量,149μmol),随后添加碘化钠(26.9mg,1.2当量,179μmol)和二异丙基乙胺(96.6mg,130μL,5当量,747μmol),并且将反应溶液在60℃处搅拌。48小时后,将反应溶液浓缩,再悬浮于DMSO中,并通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(45mg,43μmol,28%产率)。MS(ESI)m/z:529.5[2M+H]$^{+}$.

[6958] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序。

[6959] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)

丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(45mg,1当量,43μmol)在DCM(2.4mL)的溶液中添加0.6mL TFA,并且将反应溶液在室温处搅拌。40小时后,将反应溶液浓缩,再悬浮于水/乙腈中,并冻干,得到呈灰白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三氟乙酸盐(55mg,45μmol,110%)。MS(ESI)m/z:501.5[M+H]$^+$;

[6960] 实施例227.化合物228的制备

[6961] 

[6962] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

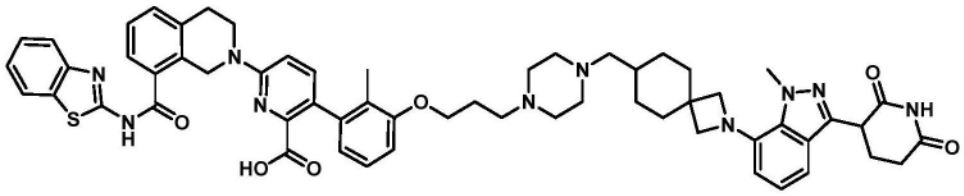
[6963] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[6964] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-氯乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,1当量,153μmol)悬浮于NMP(1mL)中。向混合物中添加3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(64.8mg,1当量,153μmol),随后添加碘化钠(27.5mg,1.2当量,183μmol)和DIEA(98.6mg,133μL,5当量,763μmol)。然后将混合物用氮气吹扫并在60℃处加热。48小时后,将反应溶液浓缩,再悬浮于DMSO中,并通过反相HPLC纯化,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(41mg,39μmol,26%产率)。MS(ESI)m/z:522.5[2M+H]$^+$.

[6965] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[6966] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(41mg,1当量,39μmol)在DCM(2.4mL)的溶液中添加0.6mL TFA,并且将反应溶液在室温处搅拌。40小时后,将反应溶液浓缩,得到呈淡棕色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三氟乙酸盐(46mg,38μmol,96%产率)。MS(ESI)m/z:987.6[M+H]$^+$.^{1}H NMR与结构一致。

[6967] 实施例228.化合物260的制备

[6968] 

[6969] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6970] 步骤A.(2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲醇的制备程序

[6971] 在0℃处,向7-(羟甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(8.70g,34.07mmol)在DCM(87.0mL)的搅拌溶液中添加4M盐酸的二噁烷(43.5mL)溶液,并且将所得反应混合物在室温处搅拌。2小时后,将反应混合物浓缩,并且将粗固体用石油醚研磨,得到(2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲醇(6.07g,34.07mmol),其不经进一步纯化即继续进行。^{1}H NMR(DMSO-D6)δ3.62-3.54(m,4H),3.18(d,J=6.00Hz,2H),2.00-1.97(m,2H),1.62-1.58(m,2H),1.39-1.29(m,3H),0.89-0.75(m,2H)。

[6972] 步骤B.(2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)甲醇的制备程序

[6973] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(5.0g,9.99mmol)和(2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲醇(3.10g,19.98mmol)在1,4-二噁烷(100mL)的搅拌溶液中添加碳酸铯(9.76g,29.97mmol),并且将溶液用氩气脱气20分钟。添加Pd-PEPPSI-IHeptCl(0.49g,0.49mmol),并且将所得反应混合物在100℃处搅拌。16小时后,将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤并浓缩。将所得粗材料通过硅胶柱色谱法(40%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈浅黄色固体的(2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)甲醇(4.05g,71mmol,71%)。MS(ESI)m/z:575.70[M+H]$^+$;^{1}H NMR;400MHz,DMSO-d6:δ7.84(d,J=8.00Hz,1H),7.48-7.26(m,10H),7.15(d,J=8.00Hz,1H),6.90(t,J=7.60Hz,1H),6.72(d,J=7.20Hz,1H),6.57(d,J=8.00Hz,1H),5.42(d,J=6.00Hz,4H),4.39(t,J=5.20Hz,1H),4.26(s,3H),3.59(d,J=20.00Hz,4H),3.23(t,J=5.60Hz,2H),1.98(d,J=13.20Hz,2H),1.67(d,J=10.80Hz,2H),1.52-1.35(m,3H),1.00(q,J=11.60Hz,2H).

[6974] 步骤C.甲磺酸(2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲酯的制备程序

[6975] 向(2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)甲醇(4.0g,6.95mmol)在DCM(40mL)的搅拌溶液中添加三乙胺(2.9mL,20.87mmol),随后添加甲磺酰氯(0.64mL,8.35mmol),并且将所得反应混合物在室温处搅拌。1小时后,将反应溶液用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释并用二氯甲烷(2×30mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈浅黄色固体的甲磺酸(2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲酯(4.31g,95%产率),其不经进一步纯化即继续进行。

[6976] MS(ESI)m/z:653.6[M+H]$^+$.

[6977] 步骤D.4-((2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂

螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6978] 向甲磺酸(2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲酯(4.30g,6.58mmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.90g,26.34mmol)在DMSO(43.0mL)的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(3.44mL,19.76mmol),并且将反应混合物在100℃处搅拌。16小时后,将反应溶液冷却至室温并用冷水稀释以使产物从溶液中沉淀出来。将所得固体通过过滤收集并通过硅胶柱色谱法(30%-40% EtOAc/石油醚)纯化,得到呈灰白色固体的4-((2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.84g,3.81mmol,58%产率)。MS(ESI)m/z:743.8$[M+H]^+$;^{1}H NMR;400MHz,DMSO-d6:δ7.84(d,J=8.00Hz,1H),7.47(d,J=7.20Hz,2H),7.41-7.26(m,8H),7.15(d,J=8.00Hz,1H),6.90(t,J=7.60Hz,1H),6.71(d,J=7.20Hz,1H),6.57(d,J=8.00Hz,1H),5.42(d,J=6.00Hz,4H),4.25(s,3H),3.58(d,J=19.60Hz,4H),3.32-3.30(m,3H),2.27-2.26(m,4H),2.09(d,J=7.20Hz,2H),1.96(d,J=12.80Hz,2H),1.70(d,J=11.20Hz,2H),1.49(t,J=2.80Hz,3H),1.39(s,9H),1.00-0.21(m,2H).

[6979] 步骤E.4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6980] 向4-((2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.50g,3.36mmol)在THF(75.0mL)的溶液中添加氢氧化钯/碳(2.50g,100%w/w),并且将反应混合物在氢气气氛(60psi)下在室温处搅拌。4小时后,将反应混合物用THF(60mL)稀释并通过硅藻土过滤并用200mL THF:DCM(1:1)洗涤。将合并的有机溶液浓缩,得到呈浅黄色固体的4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.85g,3.26mmol,97%产率)。MS(ESI)m/z:565.4$[M+H]^+$.

[6981] 步骤F.3-(1-甲基-7-(7-(哌嗪-1-基甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮三氟乙酸盐的制备程序

[6982] 在0℃处,向4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.80g,3.18mmol)在DCM(18mL)的搅拌溶液中添加三氟乙酸(18.0mL),并且将反应混合物在室温处搅拌。3小时后,将反应溶液浓缩,并且将所得粗材料用乙醚研磨,得到呈灰白色固体的3-(1-甲基-7-(7-(哌嗪-1-基甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮三氟乙酸盐(2.75g),其不经进一步纯化即继续进行。MS(ESI)m/z:465.5$[M+H]^+$;^{1}H NMR;400MHz,DMSO-d6:δ10.85(s,1H),7.21(d,J=7.60Hz,1H),6.99(t,J=7.60Hz,1H),6.73(d,J=7.20Hz,1H),4.32-4.30(m,1H),4.17(s,3H),3.71-3.56(br,4H),3.41-2.81(br,10H),2.67-2.60(m,2H),2.33-2.17(m,2H),1.99(d,J=12.80Hz,2H),1.74-1.71(m,3H),1.51(t,J=12.80Hz,2H),1.36-1.06(m,2H).

[6983] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

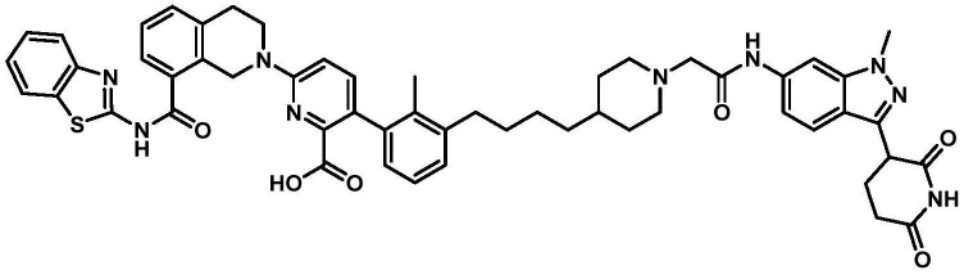
[6984] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,90μmol,1当量)、3-(1-甲基-7-(7-(哌嗪-1-基甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(46mg,99μmol,1.1当

量)和碘化钠(16mg,0.11mmol,1.2当量)悬浮于NMP(2mL)中。向混合物中添加二异丙基乙胺(58mg,78μL,0.45mmol,5当量)。然后将混合物用氮气吹扫并在60℃处加热。72小时后,添加另外的二异丙基乙胺(58mg,78μL,0.45mmol,5当量)。将混合物在60℃处搅拌,然后将粗材料通过反相HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(19mg,17μmol,19%产率)。MS(ESI)m/z:549.6[M+2H/2]$^+$.

[6985] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[6986] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(19mg,1当量,17μmol)溶解在1,2-二氯甲烷(2.4mL)中。向混合物中添加0.6mL三氟乙酸,并且将混合物在室温处搅拌。48小时后,将反应溶液浓缩,并且将该材料再悬浮于水/乙腈中,并冻干,得到呈灰白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(22mg,17μmol)。MS(ESI)m/z:1041.8[M+H]$^+$.^{1}H NMR与结构一致。

[6987] 实施例229.化合物292的制备。

[6988] 

[6989] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[6990] 步骤A.4-(3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6991] 在0℃处,向4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.0g,20.55mmol,1.0当量)在DCM(50mL)的溶液中添加DMP(10.46g,24.66mmol,7.64mL,1.2当量)。然后将混合物在25℃处搅拌16小时。然后将反应混合物过滤并用乙酸乙酯(30mL×2)洗涤。将滤液在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物通过快速硅胶色谱法(17%～35%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈淡黄色油状物的4-(3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.5g,19.67mmol,95.7%产率)。

[6992] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.67(t,J=1.6Hz,1H),3.91(m,2H),2.75-2.54(m,2H),2.45(m,2H),1.60(d,J=12.8Hz,2H),1.49-1.40(m,2H),1.38(s,9H),1.36-1.30(m,1H),1.00-0.88(m,2H)。

[6993] 步骤B.4-丁-3-炔基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6994] 将4-(3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.0g,20.72mmol,1.0当量)、1-重氮-1-二甲氧基磷酰基-丙-2-酮(4.78g,24.86mmol,1.2当量)和K_2CO_3(7.16g,51.80mmol,2.5当量)在MeOH(100mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将反应混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌16小时。然后将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=20:1)纯化,得到呈无色油状物的4-丁-3-炔基哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.38g,18.4mmol,89.0%产率)。

[6995] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=3.91(d,J=11.6Hz,2H),2.75(t,J=2.4Hz,1H),2.72-2.58(m,2H),2.18(m,2H),1.62(d,J=12.4Hz,2H),1.50(m,1H),1.43-1.34(m,11H),0.94(m,2H)。

[6996] 步骤C.4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁-3-炔基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[6997] 将4-丁-3-炔基哌啶-1-甲酸叔丁酯(600mg,2.53mmol,1.0当量)、1-溴-3-碘-2-甲基-苯(900.79mg,3.03mmol,1.2当量)、TEA(1.28g,12.64mmol,1.76mL,5.0当量)、CuI(96.29mg,505.61μmol,0.2当量)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(177.44mg,252.81μmol,0.1当量)在DMF(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫。将反应混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌16小时。然后将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(40mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=20:1)纯化,得到呈黄色油状物的4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁-3-炔基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(950mg,2.34mmol,92.4%产率)。

[6998] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.37(d,J=7.6Hz,1H),7.10(t,J=8.0Hz,1H),3.93(d,J=12.8Hz,2H),2.70-2.65(m,1H),2.46(s,4H),1.68(d,J=13.2Hz,2H),1.55-1.49(m,2H),1.39(s,9H),1.06-0.95(m,2H),-0.09(s,3H)。

[6999] 步骤D.4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7000] 将4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁-3-炔基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(950mg,2.34mmol,1当量)和Rh/Al_2O_3(300mg,2.92mmol,1.25当量)在EtOAc(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次并用H_2吹扫三次。将反应混合物在H_2(15psi)气氛下在25℃处搅拌16小时。将混合物过滤,并且将滤饼用乙酸乙酯(40mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,得到呈无色油状物的4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(700mg,1.71mmol,72.6%产率)。

[7001] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.37(d,J=7.6Hz,1H),7.10(t,J=7.6Hz,1H),3.93(m,2H),2.75-2.62(m,2H),2.52-2.51(m,3H),2.46(s,4H),1.68(m,2H),1.57(m,1H),1.51(q,J=7.2Hz,2H),1.38(s,11H),1.10-0.92(m,2H)。

[7002] 步骤E.4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]哌啶的制备程序

[7003] 向4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(700mg,1.71mmol,1.0当量)在DCM(2mL)的溶液中添加HCl/二噁烷(10mL)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除HCl/二噁烷和DCM,然后在减压下浓缩,得到呈白色固体的4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]哌啶(590mg,1.70mmol,99.7%产率)。

[7004] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42(d,J=7.6Hz,1H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),7.06-6.98(m,1H),3.19(m,2H),2.78(m,2H),2.67-2.60(m,2H),2.33(s,3H),1.74(m,2H),1.51-1.44(m,3H),1.35-1.21(m,7H)。

[7005] 步骤F.2-[4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[7006] 将4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]哌啶(300mg,865.22μmol,1.0当量)、2-溴乙酸乙酯(130.04mg,778.70μmol,86.18μL,0.90当量)、TEA(262.65mg,2.60mmol,361.28μL,3.0当量)和KI(28.73mg,173.04μmol,0.2当量)在MeCN(5mL)中的混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(40mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的2-[4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(280mg,706.4μmol,81.6%产率)。

[7007] MS(ESI)m/z:396.2$[M+H]^+$.

[7008] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[7009] 将2-[4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(280mg,706.43μmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(519.26mg,847.71μmol,1.2当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(102.89mg,141.29μmol,0.2当量)和K_2CO_3(146.45mg,1.06mmol,1.5当量)在二噁烷(5mL)和H_2O(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将反应混合物在微波下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(40mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物通过快速硅胶色谱法(30%-40%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(270mg,267.63μmol,37.9%产率)。

[7010] MS(ESI)m/z:802.6$[M+H]^+$

[7011] 步骤H.2-[4-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯基]丁基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[7012] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(270mg,336.64μmol,1.0当量)和$LiOH \cdot H_2O$(42.38mg,1.01mmol,3.0当量)在THF(2mL)和H_2O(2mL)中的混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌12小时。然后,添加H_2O(5mL),并且通过逐渐添加稀HCl将反应混合物的pH调节至约6。将混合物过滤,得到呈黄色固体的2-[4-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(240mg,216.44μmol,64.2%产率)。

[7013] MS(ESI)m/z:775.0$[M+H]^+$

[7014] 步骤I.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[7015] 将2-[4-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(100mg,129.20μmol,1.0当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(45.70mg,155.04μmol,1.2当量,HCl)和EDCI(37.15mg,193.80μmol,1.5当量)在吡啶(2mL)中的混合物在25℃处搅拌

16小时。然后将反应混合物在减压下浓缩,用水稀释,并用DCM(40mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0:1)纯化,得到呈红色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(70mg,65.68μmol,50.8%产率)。

[7016] MS(ESI)m/z:1014.6$[M+H]^+$.

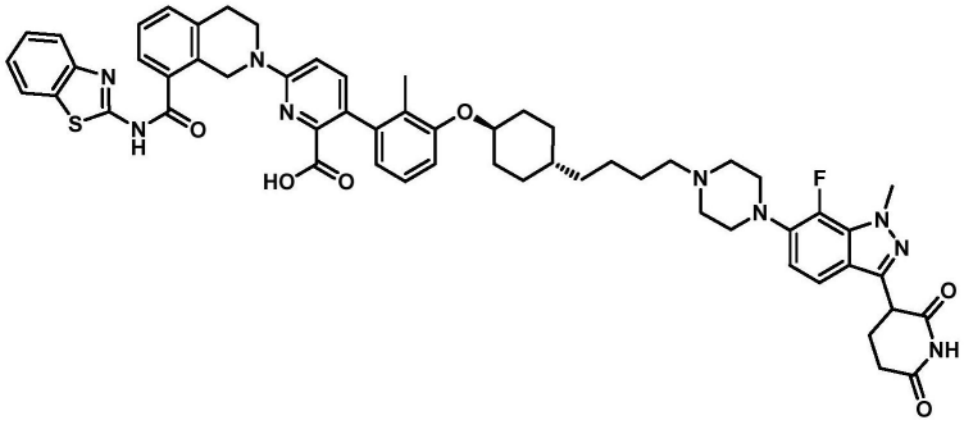
[7017] 步骤J.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[7018] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(70mg,69.02μmol,1.0当量)和DCM(1.5mL)和TFA(0.5mL)的混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(28.14mg,28.91μmol,41.9%产率)。

[7019] MS(ESI)m/z:958.5$[M+H]^+$.

[7020] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.01-12.75(m,1H),10.89(s,1H),8.13(s,1H),8.07-7.98(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.64(m,2H),7.50-7.41(m,3H),7.36(m,2H),7.16(m,1H),7.07(q,J=7.6Hz,2H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.86(m,1H),4.98(m,2H),4.33(m,1H),4.04-3.81(m,6H),3.03(m,2H),2.70-2.56(m,6H),2.54(s,2H),2.39-2.30(m,2H),2.21-2.14(m,1H),1.99(s,3H),1.75(m,2H),1.52(m,2H),1.45-1.24(m,7H)。

[7021] 实施例230:化合物293a的制备

[7022] 

[7023] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7024] 步骤A.(E)-4-溴-2,3-二氟苯甲醛O-甲基肟的制备程序

[7025] 向O-甲基羟胺(6.24g,74.66mmol,1.1当量,HCl)在DME(150mL)的溶液中添加K_2CO_3

(28.14g,203.62mmol,3.0当量)和4-溴-2,3-二氟-苯甲醛(15.0g,67.87mmol,1.0当量)。将混合物在40℃处搅拌3小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的(E)-4-溴-2,3-二氟苯甲醛O-甲基肟(52g,粗品)。

[7026] 步骤B.6-溴-7-氟-1H-吲唑的制备程序

[7027] 向(E)-4-溴-2,3-二氟苯甲醛O-甲基肟(26g,103.98mmol,1.0当量)在DME(260mL)的溶液中添加$N_2H_4 \cdot H_2O$(19.42g,380.17mmol,18.82mL,98%纯度,3.66当量)。将混合物在90℃处搅拌16小时。将反应混合物冷却至20℃,在减压下浓缩,添加到H_2O中,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物在20℃处用石油醚研磨10分钟,得到呈白色固体的6-溴-7-氟-1H-吲唑(44.0g,193.70mmol,93.1%产率)。

[7028] MS(ESI)m/z:215.2$[M+H]^+$

[7029] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.22(d,J=3.4Hz,1H),7.56(d,J=8.5Hz,1H),7.29(dd,J=5.8,8.5Hz,1H)

[7030] ^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ=-125.15(s,1F)

[7031] 步骤C.6-溴-7-氟-3-碘-1H-吲唑的制备程序

[7032] 向6-溴-7-氟-1H-吲唑(44g,204.63mmol,1.0当量)在DMF(400mL)的溶液中添加KOH(22.96g,409.26mmol,2.0当量)和I_2(83.10g,327.41mmol,65.95mL,1.6当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物通过在20℃处添加饱和Na_2SO_3溶液(20mL)来淬灭,用H_2O稀释,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物在20℃处用H_2O研磨10分钟,得到呈淡棕色固体的6-溴-7-氟-3-碘-1H-吲唑(49.0g,134.96mmol,65.9%产率)。

[7033] MS(ESI)m/z:341.0$[M+H]^+$

[7034] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.40-7.34(m,1H),7.25-7.20(m,1H)

[7035] ^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ=-124.27(s,1F)

[7036] 步骤D.6-溴-7-氟-3-碘-1-甲基-吲唑的制备程序

[7037] 向6-溴-7-氟-3-碘-1H-吲唑(49.0g,143.73mmol,1.0当量)在DMF(500mL)的溶液中添加K_2CO_3(59.59g,431.19mmol,3.0当量)和MeI(40.80g,287.46mmol,17.90mL,2.0当量)。将混合物在40℃处搅拌16小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和NH_4Cl溶液(100mL)来淬灭,用H_2O稀释,并用EtOAc(1000mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=200/1至100/1)纯化,得到呈白色固体的6-溴-7-氟-3-碘-1-甲基-吲唑(29.3g,81.75mmol,56.8%产率)。

[7038] MS(ESI)m/z:357.0$[M+H]^+$

[7039] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42-7.34(m,1H),7.21(d,J=8.8Hz,1H),4.21-4.13(m,3H)

[7040] ^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ=-126.90(s,1F)

[7041] 步骤E.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-7-氟-1-甲基-1H-吲唑的制备程序

[7042] 将6-溴-7-氟-3-碘-1-甲基-吲唑(29.3g,82.55mmol,1.0当量)、2,6-二苄氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(37.89g,90.80mmol,1.1当量)、Cs_2CO_3(80.69g,247.64mmol,3.0当量)和Pd(dppf)$Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(3.37g,4.13mmol,0.05当量)在THF(300mL)和H_2O(30mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在60℃处

搅拌16小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=200/1至50/1)纯化,得到呈淡黄色固体的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-7-氟-1-甲基-1H-吲唑(30.35g,53.95mmol,65.3%产率)。

[7043] MS(ESI)m/z:520.2$[M+H]^+$

[7044] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.82(d,J=8.0Hz,1H),7.42-7.38(m,2H),7.36-7.29(m,3H),7.27-7.19(m,6H),6.99(dd,J=5.6,8.4Hz,1H),6.48(d,J=8.0Hz,1H),5.40(s,2H),5.37(s,2H),4.23-4.18(m,3H)

[7045] ^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ=-128.97(s,1F)

[7046] 步骤F.4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7047] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-7-氟-1-甲基-1H-吲唑(500mg,964.55μmol,1当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(359.30mg,1.93mmol,2当量)、RuPhos(90.02mg,192.91μmol,0.2当量)、$Pd_2(dba)_3$(88.33mg,96.46μmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(942.81mg,2.89mmol,3当量)在甲苯(6mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在110℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(420mg,637.49μmol,66.0%产率)。

[7048] MS(ESI)m/z:624.3$[M+H]^+$.

[7049] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,EC11342-39-P1B1)δ=7.87(d,J=8.0Hz,1H),7.51-7.42(m,2H),7.41-7.25(m,9H),6.84(dd,J=7.6,8.4Hz,1H),6.58(d,J=8.0Hz,1H),5.43(d,J=12.8Hz,4H),4.14(s,3H),3.49(d,J=4.4Hz,4H),3.08-2.97(m,4H),1.43(s,9H)。

[7050] 步骤G.4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7051] 在N_2气氛下,向4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(400mg,641.32μmol,1当量)在EtOH(2mL)和THF(2mL)的溶液中添加Pd/C(90.06mg,641.32μmol,1当量)和$Pd(OH)_2$(90.06mg,641.32μmol,1当量)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。然后将混合物在H_2(15psi)气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(180mg,402.92μmol,62.8%产率)。

[7052] MS(ESI)m/z:446.2$[M+H]^+$

[7053] 步骤H.3-(7-氟-1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7054] 将4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(190mg,426.50μmol,1当量)在HCl/二噁烷(2mL)中的溶液在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的3-(7-氟-1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(150mg,粗品)并且不经进一步纯化即用于下一步骤。

[7055] MS(ESI)m/z:346.0$[M+H]^+$.

[7056] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-

(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7057] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,120.82μmol,1当量)和3-(7-氟-1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(55.36mg,144.98μmol,1.2当量,HCl)在DCM(1mL)中的溶液在0℃处搅拌2小时。然后将$NaBH(OAc)_3$(76.82mg,362.45μmol,3当量)添加到溶液中。将溶液在25℃处搅拌4小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,87.50μmol,72.4%产率)。

[7058] MS(ESI)m/z:1075.5$[M+H]^+$.

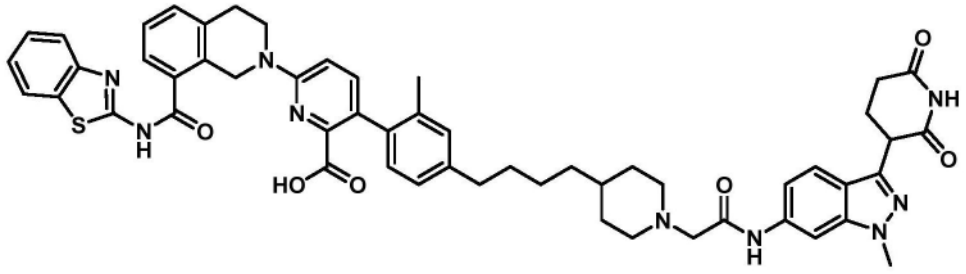
[7059] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[7060] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,83.77μmol,1当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的溶液在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(46.43mg,44.11μmol,52.6%产率)。

[7061] MS(ESI)m/z:1018.6$[M+H]^+$.

[7062] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89(s,1H),8.14(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.41(s,7H),7.10-7.03(m,1H),6.93(dd,J=9.2,14.4Hz,3H),6.61(d,J=7.2Hz,1H),4.97(s,2H),4.32(dd,J=5.2,10.0Hz,1H),4.22-4.13(m,1H),4.06(s,3H),3.91(t,J=5.8Hz,2H),3.09(s,4H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.68-2.59(m,2H),2.54(s,2H),2.37-2.31(m,4H),2.19-2.09(m,1H),2.07(d,J=9.2Hz,2H),1.87(s,3H),1.81-1.74(m,2H),1.48-1.40(m,2H),1.37-1.28(m,4H),1.23(s,3H),1.11-0.99(m,2H)。

[7063] 实施例231.化合物294的制备

[7064] 

[7065] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[4-

[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[7066] 步骤A.4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁-3-炔基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7067] 将1-溴-4-碘-2-甲基-苯(1.05g,3.54mmol,1.2当量)、4-丁-3-炔基哌啶-1-甲酸叔丁酯(700mg,2.95mmol,1.0当量)、TEA(1.49g,14.75mmol,2.05mL,5.0当量)、CuI(112.34mg,589.88μmol,0.2当量)和二氯钯三苯基膦(207.02mg,294.94μmol,0.1当量)在DMF(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌12小时。将反应混合物在乙酸乙酯(80mL)和水(50mL)之间分配。将有机相分离,用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~7%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁-3-炔基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(880mg,2.01mmol,68.2%产率)。

[7068] MS(ESI)m/z:350.0$[M+H]^+$.

[7069] 步骤B.4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7070] 将4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁-3-炔基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(880mg,2.17mmol,1.0当量)和Rh/Al_2O_3(300.85mg,2.92mmol,1.35当量)在EtOAc(10mL)中的混合物脱气并用H_2吹扫三次,然后将混合物在H_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将混合物过滤,并且将滤饼用乙酸乙酯(40mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(800mg,粗品)。

[7071] MS(ESI)m/z:354.2$[M-56+H]^+$.

[7072] 步骤C.4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁基]哌啶的制备程序

[7073] 将4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(800mg,1.95mmol,1.0当量)在HCl/二噁烷(10mL)中的溶液在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁基]哌啶(660mg,粗品,HCl)。

[7074] MS(ESI)m/z:310.2$[M+H]^+$

[7075] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.34(d,J=8.0Hz,1H),6.95(s,1H),6.77(d,J=8.0Hz,1H),3.39(d,J=12.0Hz,2H),2.77-2.68(m,2H),2.45(t,J=8.0Hz,2H),2.29(s,3H),2.03(s,1H),1.79(d,J=13.6Hz,3H),1.56(d,J=2.8Hz,1H),1.40(dd,J=6.0,7.2Hz,2H),1.25(d,J=3.6Hz,5H)

[7076] 步骤D.2-[4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[7077] 向4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁基]哌啶(300mg,865.22μmol,1.0当量,HCl)和2-溴乙酸乙酯(130.04mg,778.70μmol,86.18μL,0.9当量)在MeCN(5mL)的溶液中添加TEA(262.65mg,2.60mmol,361.28μL,3.0当量)和KI(143.63mg,865.22μmol,1.0当量)。将混合物在40℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-[4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(280mg,粗品)。

[7078] MS(ESI)m/z:398.2$[M+H]^+$

[7079] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[4-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[7080] 向2-[4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(280mg,706.43μmol,

1.0当量)和6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(519.26mg,847.71μmol,1.2当量)在二噁烷(5mL)和H_2O(0.5mL)的溶液中添加K_2CO_3(292.90mg,2.12mmol,3.0当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(102.89mg,141.29μmol,0.2当量)。将混合物在100℃处搅拌2小时。将反应混合物在DCM(20mL)和水(10mL)之间分配。将有机相分离,用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～39%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[4-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(320mg,279.2μmol,39.5%产率)。

[7081] MS(ESI)m/z:802.6$[M+H]^+$

[7082] 步骤F.2-[4-[4-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯基]丁基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[7083] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[4-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(320mg,398.99μmol,1.0当量)在THF(5mL)和H_2O(1mL)的溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(83.71mg,1.99mmol,5.0当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物用柠檬酸酸化至pH=3-4,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的2-[4-[4-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(300mg,粗品)。

[7084] MS(ESI)m/z:774.6$[M+H]^+$

[7085] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[7086] 向2-[4-[4-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(100mg,129.20μmol,1.0当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(33.37mg,129.20μmol,1.0当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加EDCI(37.15mg,193.80μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机相分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=0:1)纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(70mg,66.9μmol,51.8%产率)。

[7087] MS(ESI)m/z:1014.4$[M+H]^+$

[7088] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

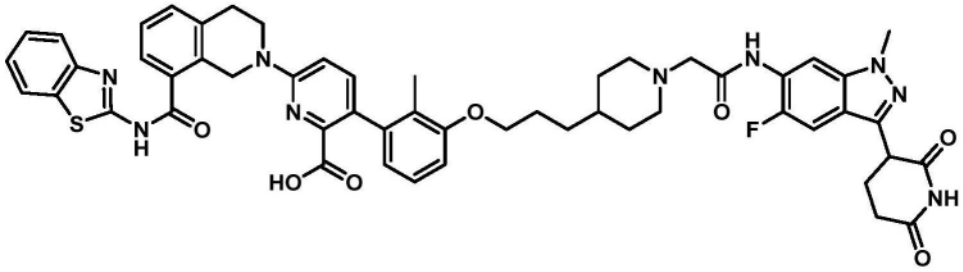
[7089] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶

基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(70mg,69.02μmol,1.0当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(7.87mg,69.02μmol,5.13μL,1.0当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(25.45mg,26.3μmol,38.1%产率)。

[7090] MS(ESI)m/z:958.6$[M+H]^+$

[7091] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=12.87(s,1H),10.88(s,1H),10.03-9.65(m,1H),8.13(s,1H),8.07-8.00(m,2H),7.79(d,J=7.6Hz,1H),7.68-7.60(m,2H),7.51-7.42(m,3H),7.41-7.31(m,2H),7.20(s,1H),7.04(s,1H),7.00-6.89(m,3H),4.97(s,2H),4.33(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.96-3.87(m,5H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.65-2.60(m,2H),2.59-2.54(m,5H),2.22-2.15(m,2H),2.03(s,3H),1.91-1.62(m,3H),1.61-1.44(m,3H),1.40-1.16(m,8H)

[7092] 实施例232.化合物295的制备

[7093] 

[7094] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[7095] 步骤A.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7096] 将3-溴-2-甲基-苯酚(600mg,3.21mmol,1当量)、4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(936.76mg,3.85mmol,1.2当量)和2-(三丁基-亚膦基)乙腈(1.55g,6.42mmol,2当量)在甲苯(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌4小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~11%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.2g,2.91mmol,90.7%产率)。

[7097] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.17-7.13(m,1H),7.12-7.07(m,1H),6.96(d,J=7.6Hz,1H),4.01-3.86(m,4H),2.75-2.58(m,2H),2.23(s,3H),1.80-1.71(m,2H),1.67-1.64(m,2H),1.49-1.42(m,1H),1.39(s,9H),1.37-1.33(m,2H),1.04-0.89(m,2H)。

[7098] 步骤B.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶的制备程序

[7099] 将4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.2g,2.91mmol,1当量)在DCM(9mL)和TFA(1mL)中的溶液在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶(1.45g,粗品)。

[7100] 步骤C.2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[7101] 将4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶(1.3g,2.44mmol,1当量,TFA)、2-溴乙

酸乙酯(366.70mg,2.20mmol,243.01μL,0.9当量)和K_2CO_3(1.01g,7.32mmol,3当量)在MeCN(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～25%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(700mg,1.76mmol,72.0%产率)。

[7102] MS(ESI)m/z:400.0$[M+H]^+$

[7103] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[7104] 将2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(180mg,451.88μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(332.16mg,542.26μmol,1.2当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(98.73mg,135.56μmol,0.3当量)和KF(39.38mg,677.82μmol,15.88μL,1.5当量)在二噁烷(4mL)和H_2O(0.4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在微波下在80℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～24%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200mg,248.7μmol,55.0%产率)。

[7105] MS(ESI)m/z:804.7$[M+H]^+$

[7106] 步骤E.2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[7107] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200mg,248.75μmol,1当量)和氢氧化锂水合物(31.32mg,746.26μmol,3当量)在THF(2mL)和H_2O(0.4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除THF。将所得残余物用H_2O稀释并用DCM/MeOH(10:1)(3mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(3mL×3)洗涤,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸(150mg,粗品)。

[7108] MS(ESI)m/z:776.6$[M+H]^+$

[7109] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[7110] 将2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸(80mg,103.10μmol,1当量)、3-(6-氨基-5-氟-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(28.48mg,103.10μmol,1当量)和EDCI(59.29mg,309.30μmol,3当量)在吡啶(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余

物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～38％乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,96.69μmol,93.7％产率)。

[7111] MS(ESI)m/z:1034.4[M+H]$^+$

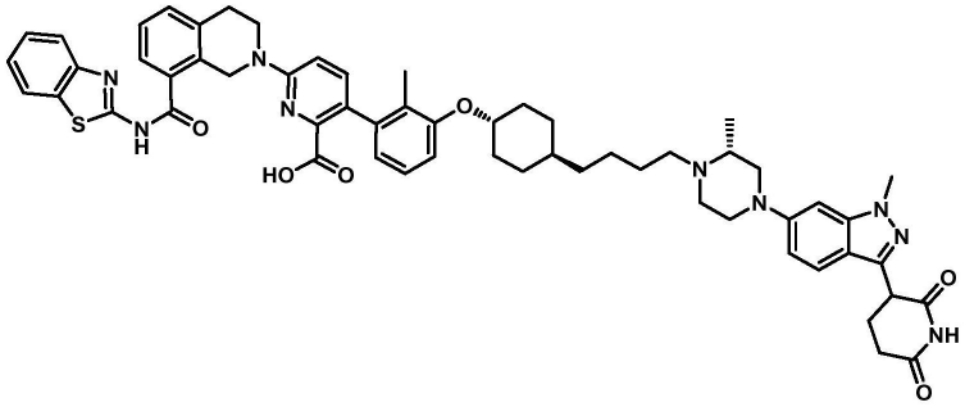
[7112] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[7113] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,96.69μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的溶液在40℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(17.10mg,16.78μmol,17.3％产率)。

[7114] MS(ESI)m/z:978.8[M+H]$^+$

[7115] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝12.86(d,J＝8.0Hz,1H),12.69-12.41(m,1H),10.89(s,1H),8.32-8.22(m,1H),8.03(d,J＝7.6Hz,1H),7.79(d,J＝7.6Hz,1H),7.70-7.59(m,2H),7.52-7.28(m,6H),7.13-7.06(m,1H),6.97(d,J＝8.4Hz,1H),6.88(d,J＝8.4Hz,1H),6.63(d,J＝8.0Hz,1H),5.08-4.86(m,2H),4.38-4.29(m,1H),3.96(s,3H),3.95-3.90(m,2H),3.22-3.15(m,2H),3.04-3.01(m,2H),2.94-2.85(m,1H),2.68-2.60(m,4H),2.34-2.30(m,4H),2.20-2.13(m,2H),1.90(s,3H),1.82-1.73(m,4H),1.43-1.40(m,2H),1.28-1.19(m,2H)。

[7116] 实施例233.化合物297a的制备

[7117] 

[7118] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7119] 步骤A.(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲酸甲酯的制备程序

[7120] 将(1s,4s)-4-羟基环己烷-1-甲酸甲酯(10.0g,63.21mmol,1.0当量)、3-溴-2-甲

基-苯酚(14.19g,75.86mmol,1.2当量)和2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(21.36g,88.50mmol,1.4当量)在甲苯(100mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在125℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~7%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈淡黄色油状物的(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲酸甲酯(76g,139.36mmol,粗品)。

[7121] 步骤B.((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)甲醇的制备程序

[7122] 在N_2下,在0℃处,在10分钟内,向(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲酸甲酯(25.0g,45.84mmol,60%纯度,1.0当量)在THF(200mL)的混合物中添加$LiAlH_4$(1.91g,50.43mmol,1.1当量),然后将混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌2小时。将混合物溶液通过$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(50g)来淬灭,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1)纯化,得到呈无色油状物的((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)甲醇(34.0g,113.20mmol,82.3%产率)。

[7123] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.13(d,J=7.6Hz,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),7.01(d,J=7.6Hz,1H),4.44(t,J=5.2Hz,1H),4.25-4.18(m,1H),3.23(t,J=5.6Hz,2H),2.21(s,3H),2.06(dd,J=2.8,12.0Hz,2H),1.78(d,J=12.0Hz,2H),1.39-1.30(m,3H),1.09-1.02(m,2H)

[7124] 步骤C.(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲醛的制备程序

[7125] 在N_2下,在-70℃处,在30分钟内,向草酰二氯(9.33g,73.52mmol,6.44mL,2.0当量)在DCM(80mL)的溶液中滴加DMSO(11.49g,147.04mmol,11.49mL,4.0当量)的DCM(40mL)溶液。将反应混合物在-70℃处搅拌1小时。在N_2下,在-70℃处,在30分钟内,将((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)甲醇(11g,36.76mmol,1.0当量)的DCM(40mL)溶液添加到混合物中。将所得混合物在N_2下在-70℃处搅拌1小时。将TEA(22.32g,220.56mmol,30.70mL,6.0当量)的DCM(40mL)溶液添加到混合物中,并且将反应混合物在-70℃处搅拌1小时。将反应混合物通过添加H_2O来淬灭,稀释并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水(400mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲醛(33.0g,粗品)。

[7126] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.60(s,1H),7.14(d,J=8.0Hz,1H),7.07(t,J=8.0Hz,1H),7.02(d,J=8.0Hz,1H),4.32-4.27(m,1H),2.38-2.33(m,1H),2.22(s,3H),2.02-1.93(m,4H),1.54-1.38(m,4H)

[7127] 步骤D.1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(苄氧基)丁-1-烯-1-基)环己基)氧基)-3-溴-2-甲基苯的制备程序

[7128] 在N_2下,在-70℃处,向3-苄氧基丙基(三苯基)鏻;溴化物(24.80g,50.47mmol,1.2当量)在THF(150mL)的混合物中滴加LiHMDS(1M,63.09mL,1.5当量)的THF(150mL)溶液。将混合物在-50℃处搅拌3小时,然后用(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲醛(12.5g,42.06mmol,1.0当量)处理。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将混合物通过NH_4Cl水溶液(1000mL)来淬灭并用EtOAc(1000mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL×2)洗涤,然后在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(苄氧基)丁-1-烯-1-基)环己基)氧基)-3-溴-2-甲基苯(24.0g,50.11mmol,59.5%产率)。

[7129] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.40-7.27(m,5H),7.14(d,J＝8.0Hz,1H),7.07(t,J＝8.0Hz,1H),7.02(d,J＝8.0Hz,1H),5.37-5.23(m,2H),4.46(s,2H),4.27-4.20(m,1H),3.43(t,J＝6.8Hz,2H),2.34-2.27(m,3H),2.21(s,3H),2.04-2.00(m,2H),1.64-1.60(m,2H),1.46-1.36(m,2H),1.26-1.16(m,2H)。

[7130] 步骤E.4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-醇的制备程序

[7131] 在N_2下,向1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(苄氧基)丁-1-烯-1-基)环己基)氧基)-3-溴-2-甲基苯(16.0g,37.26mmol,1.0当量)在乙酸乙酯(50mL)的溶液中添加PtO_2(5.08g,22.36mmol,0.6当量)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(50Psi)下在45℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～30％乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈淡棕色油状物的4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-醇(3.6g,9.15mmol,24.5％产率)。

[7132] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.13(d,J＝8.0Hz,1H),7.07(t,J＝8.0Hz,1H),7.01(d,J＝8.0Hz,1H),4.33-4.331(m,1H),4.25-4.19(m,1H),3.40-3.36(m,2H),2.21(s,3H),2.05-2.02(m,2H),1.78-1.74(m,2H),1.41-1.16(m,9H),1.07-0.97(m,2H)

[7133] 步骤F.4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛的制备程序

[7134] 在N_2下,在-70℃处,在30分钟内,向草酰二氯(2.60g,20.51mmol,1.80mL,2.0当量)在DCM(80mL)的溶液中滴加DMSO(3.21g,41.02mmol,3.21mL,4.0当量)的DCM(40mL)溶液。将反应混合物在-70℃处搅拌1小时。在N_2下,在-70℃处,在30分钟内,将4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-醇(3.5g,10.26mmol,1.0当量)的DCM(40mL)溶液添加到混合物中,并且将所得混合物在N_2下在-70℃处搅拌1小时。将TEA(6.23g,61.53mmol,8.56mL,6.0当量)的DCM(40mL)溶液添加到混合物中并在-70℃处搅拌1小时。将反应混合物通过添加H_2O(400mL)来淬灭,并用DCM(300mL×1)萃取。将合并的有机层用盐水(400mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛(3.4g,8.58mmol,83.7％产率)。

[7135] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝9.66(s,1H),7.13(d,J＝8.0Hz,1H),7.06(t,J＝8.0Hz,1H),7.01(d,J＝8.0Hz,1H),4.26-4.16(m,1H),2.43-2.39(m,2H),2.20(s,3H),2.03(d,J＝10.0Hz,2H),1.76(d,J＝12.0Hz,2H),1.57-1.50(m,2H),1.39 -1.29(m,2H),1.26-1.26(m,3H),1.07-0.98(m,2H)

[7136] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7137] 将4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛(3.3g,8.33mmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(5.10g,8.33mmol,1.0当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(910.09mg,1.25mmol,0.15当量)和K_2CO_3(3.45g,24.99mmol,3.0当量)在二噁烷(10mL)和H_2O(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌3小时。将反应混合物通过添加H_2O(300mL)稀释并用乙酸乙酯(500mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(250mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～30％乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁

基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(2.1g,2.62mmol,31.4%产率)。

[7138] MS(ESI)m/z:745.1[M+H]$^+$.

[7139] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7140] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(150mg,201.36μmol,1当量)在DCM(2mL)的溶液中添加3-[1-甲基-6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(75.62mg,221.49μmol,1.1当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时,然后添加$NaBH(OAc)_3$(128.03mg,604.08μmol,3当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(180mg,粗品)。

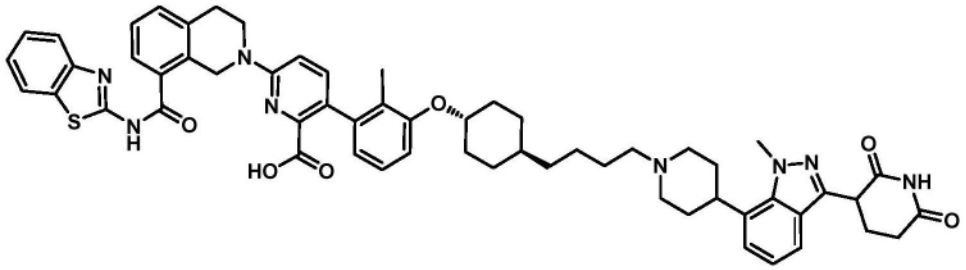
[7141] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[7142] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(180mg,75.68μmol,1当量)在DCM(2mL)的溶液中添加TFA(3.07g,26.92mmol,2mL,355.78当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(27.57mg,26.64μmol,35.2%产率)。

[7143] MS(ESI)m/z:1014.6[M+H]$^+$.

[7144] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.85(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.50-7.42(m,4H),7.39-7.33(m,2H),7.08-7.04(m,1H),6.95-6.90(m,3H),6.82(s,1H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.27-4.24(m,1H),4.20-4.15(m,1H),3.92-3.89(m,5H),3.53-3.51(m,2H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.94-2.84(m,2H),2.74-2.67(m,2H),2.62-2.59(m,2H),2.39-2.13(m,5H),2.08-2.06(m,2H),1.87(s,3H),1.79-1.77(m,2H),1.43-1.24(m,9H),1.09-1.03(m,5H)

[7145] 实施例234.化合物298a的制备

[7146] 

[7147] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7148] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7149] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(150mg,201.36μmol,1.0当量)在DCM(2mL)的溶液中添加AcOH(12.09mg,201.36μmol,11.53μL,1.0当量)和3-(1-甲基-7-(哌啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(72.29mg,221.49μmol,1.1当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。然后将$NaBH(OAc)_3$(128.03mg,604.08μmol,3.0当量)添加到混合物中,并且将所得混合物在25℃处搅拌11小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物用H_2O(50mL)稀释并用DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,94.76μmol,47.0%产率)。

[7150] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

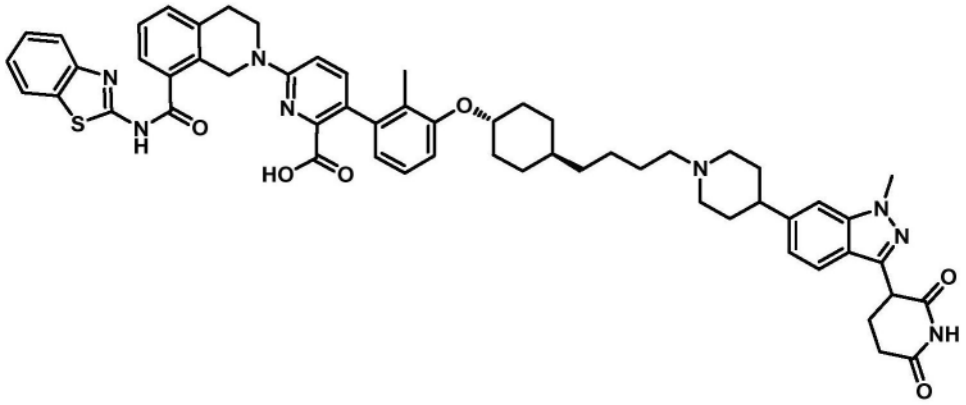
[7151] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,94.76μmol,1.0当量)在TFA(1mL)的溶液中添加DCM(1mL)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(31.22mg,29.96μmol,31.6%产率)。

[7152] MS(ESI)m/z:1000.0$[M+H]^+$.

[7153] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89(s,1H),8.16(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=7.2Hz,1H),7.55(d,J=8.0Hz,1H),7.50-7.42(m,3H),7.40-7.33(m,2H),7.26(d,J=7.2Hz,1H),7.07(t,J=7.6Hz,2H),6.97-6.90(m,2H),6.63

(d,J＝7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.35(dd,J＝5.2,9.8Hz,1H),4.21(s,3H),3.96-3.89(m,2H),4.00(s,1H),3.08(dd,J＝1.2,9.4Hz,2H),3.03(t,J＝5.2Hz,2H),2.71-2.65(m,2H),2.36-2.31(m,4H),2.20-2.11(m,2H),2.11-2.06(m,2H),1.88(s,5H),1.80(d,J＝12.0Hz,4H),1.53-1.45(m,2H),1.38-1.20(m,8H),1.06(d,J＝11.6Hz,2H)

[7154] 实施例235.化合物299a的制备

[7155] 

[7156] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7157] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7158] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,134.24μmol,1当量)和3-(1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52.58mg,161.09μmol,1.2当量)在DCM(2mL)的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(85.35mg,402.72μmol,3当量)。将混合物在25℃处搅拌15小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(155mg,108.77μmol,81.0%产率)。

[7159] MS(ESI)m/z:528.8$[M/2+H]^+$.

[7160] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

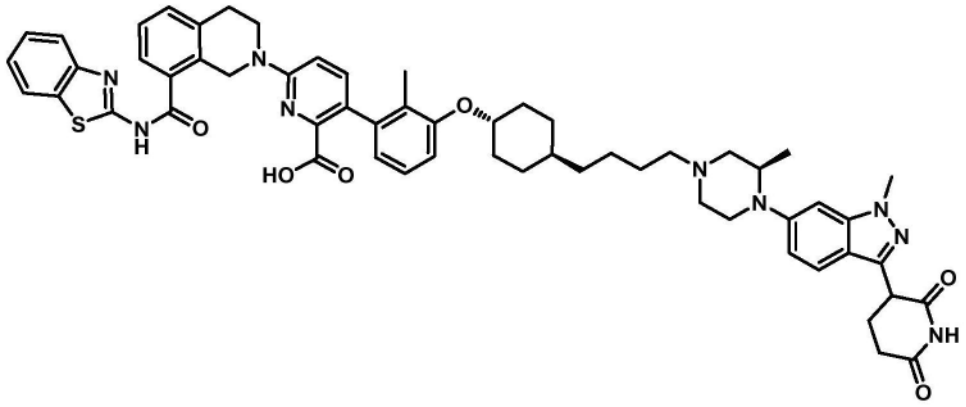
[7161] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(150mg,142.14μmol,1当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的混合物在25℃处搅拌15小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(35.5mg,34.0μmol,

23.9%产率)。

[7162] MS(ESI)m/z:999.8[M+H]$^+$.

[7163] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.04-12.76(m,1H),10.89(s,1H),8.13(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.49-7.43(m,3H),7.41-7.33(m,3H),7.10-7.01(m,2H),6.95(dd,J=8.8,16.8Hz,2H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.34(dd,J=5.2,10.0Hz,1H),4.23-4.18(m,1H),3.98(s,3H),3.94-3.89(m,4H),3.62(d,J=12.0Hz,2H),3.10(d,J=8.8Hz,2H),3.05-2.93(m,4H),2.67(dd,J=1.6,3.6Hz,1H),2.65-2.59(m,2H),2.38-2.30(m,2H),2.23-2.13(m,2H),2.12-2.06(m,4H),1.98-1.92(m,2H),1.87(s,3H),1.80(d,J=11.6Hz,2H),1.68(s,1H),1.34(d,J=6.8Hz,2H),1.27(d,J=5.2Hz,2H),1.12-1.02(m,2H)

[7164] 实施例236.化合物300a的制备

[7165] 

[7166] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7167] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7168] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,134.24μmol,1当量)和3-[1-甲基-6-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(45.83mg,134.24μmol,1当量)在DCM(2mL)的溶液中添加NaBH(OAc)$_3$(227.61mg,1.07mmol,8当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=12:1)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(55mg,49.84μmol,37.1%产率)。

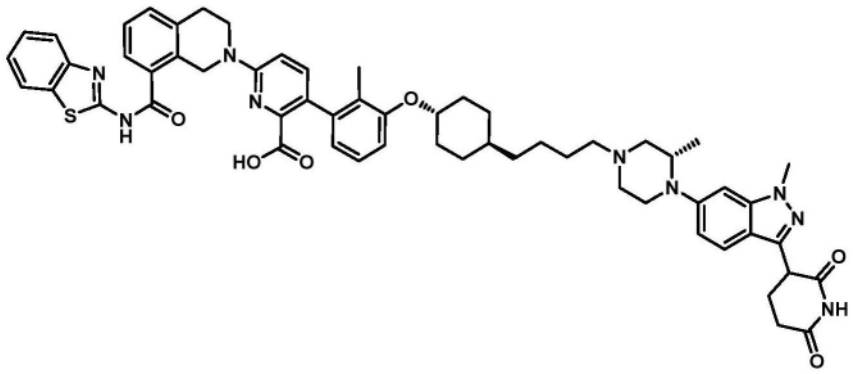
[7169] MS(ESI)m/z:1071.2[M+H]$^+$.

[7170] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[7171] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(55mg,51.39μmol,1当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(19.08mg,18.36μmol,35.72%产率,97.58%纯度)。

[7172] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.85(s,1H),8.15(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.8Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.52-7.42(m,4H),7.40-7.30(m,2H),7.06(d,J=8.0Hz,1H),7.00-6.86(m,3H),6.78(s,1H),6.61(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.27-4.22(m,1H),4.15-4.08(m,1H),3.94-3.90(m,2H),3.88(s,3H),3.06-3.00(m,3H),2.88(d,J=4.0Hz,1H),2.64-2.60(m,2H),2.28(s,2H),2.20-2.12(m,3H),2.08(s,3H),1.93(s,1H),1.87(s,3H),1.82-1.76(m,2H),1.49-1.22(m,11H),1.02(d,J=5.6Hz,5H)

[7173] 实施例237:化合物300b的制备

[7174] 

[7175] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7176] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7177] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(109.10mg,146.45μmol,1当量)和3-[1-甲基-6-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(50mg,146.45μmol,1当量)在DCM(3mL)的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(186.24mg,878.72μmol,6当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈棕色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,53.34μmol,36.4%产率)。

[7178] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-

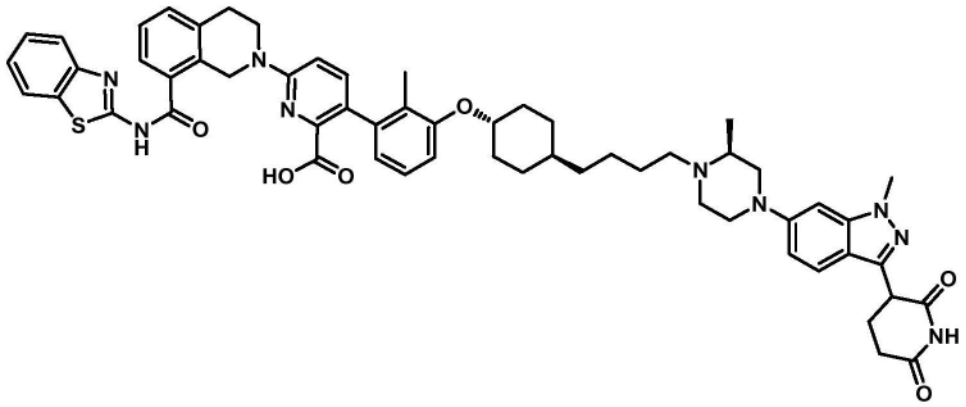
(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[7179] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,56.06μmol,1当量)在DCM(2mL)和TFA(2mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC(含0.1%甲酸)纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(37.55mg,36.92μmol,65.8%产率)。

[7180] MS(ESI)m/z:1014.6[M+H]$^+$.

[7181] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.84(s,1H),8.16(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.53-7.40(m,4H),7.40-7.31(m,2H),7.09-7.03(m,1H),6.96-6.85(m,3H),6.77(s,1H),6.64-6.58(m,1H),5.01-4.91(m,2H),4.29-4.15(m,2H),4.14-4.04(m,1H),3.96-3.84(m,5H),3.04-3.01(m,2H),2.90-2.84(m,1H),2.71(d,J=11.2Hz,1H),2.66-2.59(m,2H),2.28(d,J=7.6Hz,5H),2.18-2.03(m,5H),1.93-1.86(m,3H),1.82-1.74(m,2H),1.48-1.42(m,2H),1.39-1.22(m,7H),1.10-0.98(m,5H)

[7182] 实施例238.化合物297b的制备

[7183] 

[7184] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7185] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7186] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,134.24μmol,1.0当量)和3-[1-甲基-6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(60.87mg,161.09μmol,1.2当量,HCl)在DCM(2mL)中的混合物在25℃处搅拌1小时。向该反应混合物中添加NaBH(OAc)$_3$(142.25mg,671.20μmol,5.0当量),并且将混合物在25℃处搅

拌3小时。将反应混合物用水(40mL)稀释并用DCM(40mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(115mg,107.4μmol,80.0%产率)。

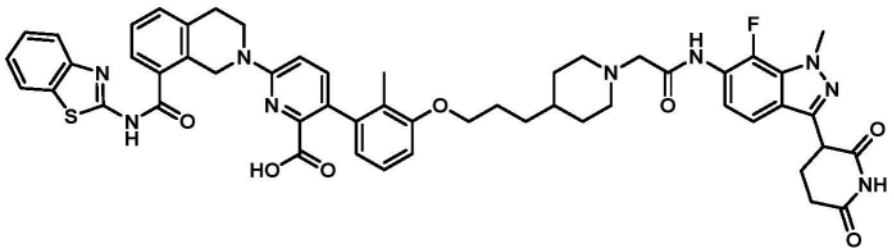
[7187] MS(ESI)m/z:536.1[M/2+H]$^+$.

[7188] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[7189] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(115.00mg,107.44μmol,1.0当量)、DCM(1.5mL)和TFA(0.5mL)的溶液在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除TFA和DCM,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(18.53mg,17.26μmol,16.0%产率)。

[7190] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.85(s,1H),8.18(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.66-7.59(m,1H),7.50-7.41(m,4H),7.39-7.32(m,2H),7.10-7.01(m,1H),6.95-6.87(m,3H),6.85-6.79(m,1H),6.62(m,1H),4.97(s,2H),4.25(m,1H),4.21-4.13(m,1H),3.93-3.86(m,5H),3.56-3.48(m,3H),3.08-2.96(m,3H),2.93-2.84(m,2H),2.71(m,1H),2.62-2.59(m,2H),2.25-2.13(m,3H),2.10-2.04(m,2H),1.93(s,1H),1.87(s,3H),1.81-1.73(m,2H),1.46-1.18(m,11H),1.08(m,3H)。

[7191] 实施例239.化合物302的制备

[7192] 

[7193] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[7194] 步骤A.(E)-4-溴-2,3-二氟苯甲醛O-甲基肟的制备程序

[7195] 向O-甲基羟胺(6.24g,74.66mmol,1.1当量,HCl)在DME(150mL)的溶液中添加K_2CO_3(28.14g,203.62mmol,3.0当量)和4-溴-2,3-二氟-苯甲醛(15.0g,67.87mmol,1.0当量)。将混合物在40℃处搅拌3小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的(E)-4-溴-2,3-二氟苯甲醛O-甲基肟(52g,粗品)。

[7196] 步骤B.6-溴-7-氟-1H-吲唑的制备程序

[7197] 向(E)-4-溴-2,3-二氟苯甲醛O-甲基肟(26g,103.98mmol,1.0当量)在DME(260mL)的溶液中添加$N_2H_4 \cdot H_2O$(19.42g,380.17mmol,18.82mL,98%纯度,3.66当量)。将混合物在90℃处搅拌16小时。将反应混合物冷却至20℃,在减压下浓缩,添加到H_2O中,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物在20℃处用石油醚研磨10分钟,得到呈白色固体的6-溴-7-氟-1H-吲唑(44.0g,193.70mmol,93.1%产率)。

[7198] MS(ESI)m/z:215.2$[M+H]^+$

[7199] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.22(d,J=3.4Hz,1H),7.56(d,J=8.5Hz,1H),7.29(dd,J=5.8,8.5Hz,1H)

[7200] ^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ=-125.15(s,1F)

[7201] 步骤C.6-溴-7-氟-3-碘-1H-吲唑的制备程序

[7202] 向6-溴-7-氟-1H-吲唑(44g,204.63mmol,1.0当量)在DMF(400mL)的溶液中添加KOH(22.96g,409.26mmol,2.0当量)和I_2(83.10g,327.41mmol,65.95mL,1.6当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物通过在20℃处添加饱和Na_2SO_3溶液(20mL)来淬灭,用H_2O稀释,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物在20℃处用H_2O研磨10分钟,得到呈淡棕色固体的6-溴-7-氟-3-碘-1H-吲唑(49.0g,134.96mmol,65.9%产率)。

[7203] MS(ESI)m/z:341.0$[M+H]^+$

[7204] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.40-7.34(m,1H),7.25-7.20(m,1H)

[7205] ^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ=-124.27(s,1F)

[7206] 步骤D.6-溴-7-氟-3-碘-1-甲基-吲唑的制备程序

[7207] 向6-溴-7-氟-3-碘-1H-吲唑(49.0g,143.73mmol,1.0当量)在DMF(500mL)的溶液中添加K_2CO_3(59.59g,431.19mmol,3.0当量)和MeI(40.80g,287.46mmol,17.90mL,2.0当量)。将混合物在40℃处搅拌16小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和NH_4Cl溶液(100mL)来淬灭,用H_2O稀释,并用EtOAc(1000mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(3000mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=200/1至100/1)纯化,得到呈白色固体的6-溴-7-氟-3-碘-1-甲基-吲唑(29.3g,81.75mmol,56.8%产率)。

[7208] MS(ESI)m/z:357.0$[M+H]^+$

[7209] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42-7.34(m,1H),7.21(d,J=8.8Hz,1H),4.21-4.13(m,3H)

[7210] ^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ=-126.90(s,1F)

[7211] 步骤E.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-7-氟-1-甲基-1H-吲唑的制备程序

[7212] 将6-溴-7-氟-3-碘-1-甲基-吲唑(29.3g,82.55mmol,1.0当量)、2,6-二苄氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(37.89g,90.80mmol,1.1当量)、Cs_2CO_3(80.69g,247.64mmol,3.0当量)和Pd(dppf)$Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(3.37g,4.13mmol,0.05当量)在THF(300mL)和H_2O(30mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌16小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=200/1至50/1)纯化,得到呈淡黄色固体的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-7-氟-1-甲基-1H-吲唑(30.35g,53.95mmol,65.3%产率)。

[7213] MS(ESI)m/z:520.2$[M+H]^+$

[7214] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.82(d,J＝8.0Hz,1H),7.42-7.38(m,2H),7.36-7.29(m,3H),7.27-7.19(m,6H),6.99(dd,J＝5.6,8.4Hz,1H),6.48(d,J＝8.0Hz,1H),5.40(s,2H),5.37(s,2H),4.23-4.18(m,3H)

[7215] ^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ＝-128.97(s,1F)

[7216] 步骤F.N-苄基-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-胺的制备程序

[7217] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-7-氟-1-甲基-1H-吲唑(5g,9.65mmol,1.0当量)、苯基甲胺(1.55g,14.47mmol,1.58mL,1.5当量)、Cs_2CO_3(9.43g,28.94mmol,3.0当量)和tBuBrettPhos Pd G_3(412.07mg,482.28μmol,0.05当量)在2-甲基丁-2-醇(30mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌16小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的N-苄基-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-胺(8.5g,15.46mmol,80.1%产率)。

[7218] MS(ESI)m/z:545.5$[M+H]^+$

[7219] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.83(d,J＝8.0Hz,1H),7.48-7.43(m,2H),7.41-7.27(m,9H),7.26-7.16(m,4H),7.14(d,J＝8.8Hz,1H),6.55(d,J＝8.0Hz,1H),6.49(dd,J＝7.2,8.8Hz,1H),6.37-6.31(m,1H),5.39(d,J＝5.6Hz,4H),4.43(d,J＝6.4Hz,2H),4.14-4.05(m,3H)

[7220] ^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ＝-162.61(s,1F)

[7221] 步骤G.3-(6-氨基-7-氟-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7222] 在N_2下,向N-苄基-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-胺(2.0g,3.67mmol,1.0当量)在THF(40mL)的溶液中添加Pd/C(1.00g,939.67μmol,10%纯度,0.256当量)和$Pd(OH)_2$(1.00g,1.42mmol,20%纯度,0.388当量)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15Psi)下在20℃处搅拌3小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC(含0.05%甲酸)纯化,得到呈灰色固体的3-(6-氨基-7-氟-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(1336.60mg,4.39mmol,87.8%产率)。

[7223] MS(ESI)m/z:277.2$[M+H]^+$

[7224] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝10.84(s,1H),7.17(d,J＝8.8Hz,1H),6.63(t,J＝8.0Hz,1H),5.34-5.26(m,2H),4.25-4.18(m,1H),3.99(s,3H),2.64-2.58(m,2H),2.31-2.22(m,1H),2.19-2.10(m,1H)

[7225] ^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ＝-163.31(s,1F)

[7226] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[7227] 向2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸(118mg,152.07μmol,1当量)和3-(6-氨基-7-氟-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(50.41mg,182.49μmol,1.2当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加EDCI(43.73mg,228.11μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。然后将反应混合物滴加到水中,然后过滤并浓缩,得到呈棕色固体的

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(137mg,132.4μmol,87.1%产率)。

[7228] MS(ESI)m/z:518.2[M/2+H]$^+$.

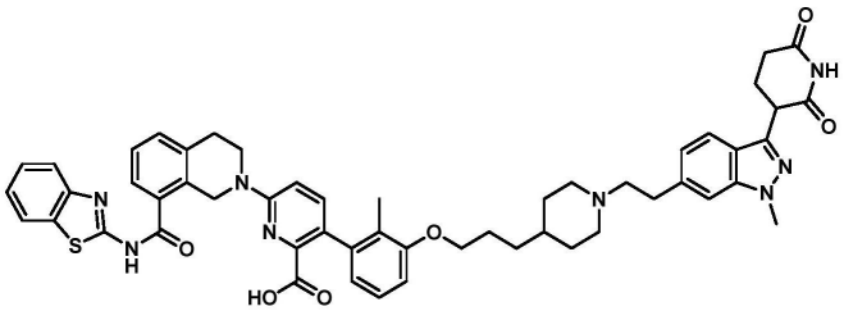
[7229] 步骤I.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[7230] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(137mg,132.47μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(3mL)中的溶液在25℃处搅拌2小时。将残余物在减压下浓缩,并且将所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(38.1mg,38.95μmol,29.4%产率)。

[7231] MS(ESI)m/z:978.7[M+H]$^+$.

[7232] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.88(dd,J=3.2,6.0Hz,1H),10.92(s,1H),9.79-9.62(m,1H),8.03(d,J=8.4Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.53(m,2H),7.51-7.31(m,7H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.37(dd,J=5.2,10.4Hz,1H),4.10(s,3H),4.00-3.94(m,2H),3.92(t,J=5.6Hz,2H),3.15(d,J=2.4Hz,2H),3.04-3.01(m,2H),2.95-2.88(m,2H),2.20-2.14(m,4H),1.90(s,3H),1.83-1.70(m,5H),1.45-1.38(m,2H),1.28(dd,J=4.8,13.2Hz,3H)。

[7233] 实施例240.化合物303的制备

[7234] 

[7235] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7236] 步骤A.(E)-3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(2-乙氧基乙烯基)-1-甲基-1H-吲唑的制备程序

[7237] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(3g,6.00mmol,1当量)、(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.42g,7.19mmol,1.2当量)、K_3PO_4(3.18g,14.99mmol,2.5当量)、$Pd(OAc)_2$(67.30mg,299.77μmol,0.05当量)和二

环己基-[2-(2,6-二甲氧基苯基)苯基]膦(2.46g,6.00mmol,1当量)在MeCN(30ml)和H_2O(10ml)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌2小时。将反应物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(E)-3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(2-乙氧基乙烯基)-1-甲基-1H-吲唑(2.8g,5.70mmol,95.0%产率)。

[7238] MS(ESI)m/z:492.3$[M+H]^+$.

[7239] 步骤B.2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙醛的制备程序

[7240] 将(E)-3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(2-乙氧基乙烯基)-1-甲基-1H-吲唑(2.8g,5.70mmol,1当量)在HCOOH(30mL)中的混合物在40℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙醛(2.5g,粗品)。

[7241] MS(ESI)m/z:464.2$[M+H]^+$.

[7242] 步骤C.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(2,2-二甲氧基乙基)-1-甲基-1H-吲唑的制备程序

[7243] 将2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙醛(2.5g,5.39mmol,1当量)和TsOH(92.88mg,539.34μmol,0.1当量)在MeOH(10ml)和甲苯(20ml)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在130℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色油状物的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(2,2-二甲氧基乙基)-1-甲基-1H-吲唑(460mg,902.6μmol,16.7%产率)。

[7244] MS(ESI)m/z:510.4$[M+H]^+$.

[7245] 步骤D.3-(6-(2,2-二甲氧基乙基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7246] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(2,2-二甲氧基乙基)-1-甲基-1H-吲唑(460.00mg,902.68μmol,1当量)、Pd/C(960.63mg,902.68μmol,10%纯度,1当量)和$Pd(OH)_2$(1.27g,902.68μmol,10%纯度,1当量)在THF(8ml)中的混合物在H_2气氛下在50℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到呈黄色固体的3-(6-(2,2-二甲氧基乙基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(330mg,粗品)。

[7247] MS(ESI)m/z:332.2$[M+H]^+$.

[7248] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.88(s,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),7.44(s,1H),7.02(dd,J=1.2,8.4Hz,1H),4.64(t,J=5.6Hz,1H),4.34(dd,J=4.8,10.0Hz,1H),3.96(s,3H),3.25(s,6H),2.98(d,J=5.6Hz,2H),2.71-2.60(m,2H),2.37-2.16(m,2H)

[7249] 步骤E.2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙醛的制备程序

[7250] 将3-(6-(2,2-二甲氧基乙基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,301.78μmol,1当量)在HCOOH(2ml)中的混合物在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈绿色固体的2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙醛(70mg,粗品)。

[7251] MS(ESI)m/z:286.2$[M+H]^+$.

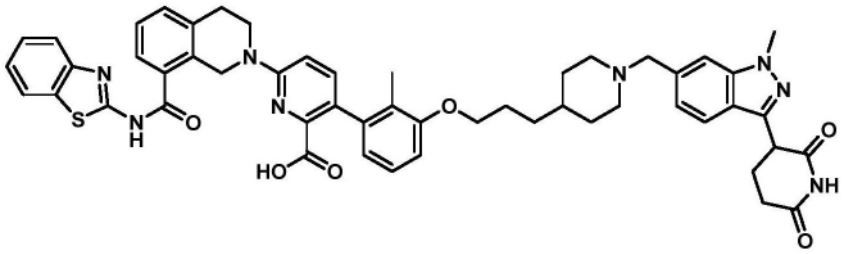
[7252] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[7253] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸(150mg,226.65μmol,1当量)、2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙醛(71.13mg,249.32μmol,1.1当量)和4A MS(30mg)在DCM(4ml)中的混合物在25℃处搅拌12小时。然后,将$NaBH(OAc)_3$(96.07mg,453.30μmol,2当量)添加到混合物中,然后将混合物在25℃处搅拌0.5小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(29.55mg,28.42μmol,12.54%产率)。

[7254] MS(ESI)m/z:931.6$[M+H]^+$.

[7255] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.88(s,1H),8.16(s,1H),8.01(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.64-7.59(m,3H),7.47-7.42(m,3H),7.40-7.34(m,2H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),7.00(d,J=8.0Hz,1H),6.93(d,J=8.8Hz,1H),6.87(d,J=8.0Hz,1H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.33(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.98-3.90(m,7H),3.02(d,J=4.8Hz,2H),2.94-2.88(m,2H),2.76-2.68(m,2H),2.63(dd,J=6.0,11.6Hz,2H),2.22-2.09(m,4H),1.90(s,3H),1.79-1.66(m,4H),1.46-1.25(m,4H),1.24-1.03(m,3H)

[7256] 实施例241.化合物304的制备

[7257] 

[7258] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7259] 步骤A.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-乙烯基-1H-吲唑的制备程序

[7260] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(5g,9.99mmol,1当量)、三氟(乙烯基)-14-硼烷钾盐(1.34g,9.99mmol,1当量)、$Pd(dppf)Cl_2$(219.34mg,299.77μmol,0.03当量)和K_3PO_4(3.18g,14.99mmol,1.5当量)在二噁烷(27.3mL)和H_2O(2.7mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌2小时。将反应物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~15%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-乙烯基-1H-吲唑(4.4g,9.83mmol,98.39%产率)。

[7261] MS(ESI)m/z:448.2$[M+H]^+$

[7262] 步骤B.1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙烷-1,2-二

醇的制备程序

[7263] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-乙烯基-1H-吲唑(1.90g,4.25mmol,1当量)、$K_2OsO_4.2H_2O$(156.43mg,424.56μmol,0.1当量)和NMO(1.49g,12.74mmol,1.34mL,3当量)在丙酮(35mL)和H_2O(3.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在65℃处搅拌2小时。将反应物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~66%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙烷-1,2-二醇(2.2g,4.57mmol,53.81%产率)。

[7264] MS(ESI)m/z:482.3$[M+H]^+$

[7265] 步骤C.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-甲醛的制备程序将1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙烷-1,2-二醇(2.2g,4.57mmol,1当量)和$NaIO_4$(1.95g,9.14mmol,506.32μL,2当量)在丙酮(20mL)和H_2O(2mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将混合物通过饱和Na_2SO_3(20mL)来淬灭并用DCM(30mL,10mL×3)萃取。将合并的有机相浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-甲醛(2g,4.45mmol,97.39%产率)。

[7266] MS(ESI)m/z:450.2$[M+H]^+$

[7267] 步骤D.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-1H-吲唑的制备程序

[7268] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-甲醛(700mg,1.56mmol,1当量)、乙二醇(483.30mg,7.79mmol,434.24μL,5当量)和TsOH(26.82mg,155.73μmol,0.1当量)在甲苯(15mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌12小时。将反应物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-1H-吲唑(500mg,1.01mmol,65.05%产率)。

[7269] MS(ESI)m/z:494.2$[M+H]^+$.

[7270] 步骤E.3-(6-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7271] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-1H-吲唑(500mg,1.01mmol,1当量)、Pd/C(600mg,563.80μmol,10%纯度,0.557当量)和$Pd(OH)_2$(600mg,427.23μmol,10%纯度,0.422当量)在THF(15mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~66%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的3-(6-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(260mg,816.31μmol,80.58%产率)。

[7272] MS(ESI)m/z:316.1$[M+H]^+$.

[7273] 步骤F.3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-甲醛的制备程序

[7274] 将3-(6-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,317.13μmol,1当量)在HCOOH(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-甲醛(100mg,粗品)。

[7275] MS(ESI)m/z:272.0[M+H]$^+$.

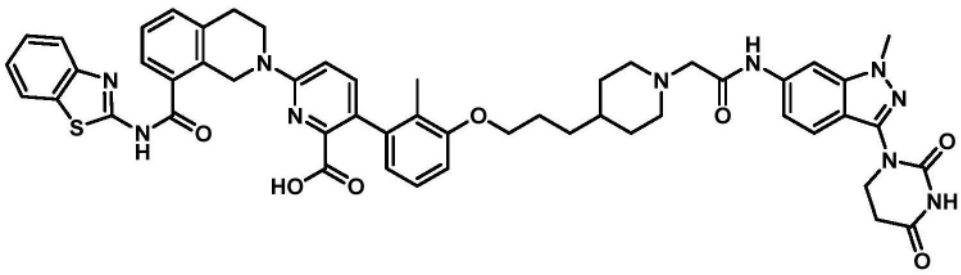
[7276] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[7277] 用DIEA(0.5mL)将含有3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-甲醛(100mg,368.64μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸(243.97mg,368.64μmol,1当量)和DCM(3mL)的混合物的pH调节至约6。将混合物在40℃处搅拌2小时,然后添加$NaBH(OAc)_3$(234.39mg,1.11mmol,3当量)。然后将反应混合物在40℃处搅拌0.5小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(25.22mg,26.94μmol,7.31%产率)。

[7278] MS(ESI)m/z:917.8[M+H]$^+$.

[7279] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.99-12.77(m,1H),10.94-10.85(m,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.81-7.73(m,2H),7.63(d,J=7.6Hz,2H),7.48-7.41(m,3H),7.36(td,J=7.6,11.2Hz,2H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),6.87(d,J=8.4Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.38(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.00(s,3H),3.98-3.88(m,4H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.75-2.59(m,4H),2.40-2.31(m,4H),2.21-2.14(m,1H),1.89(s,3H),1.85-1.69(m,4H),1.52-1.20(m,6H)

[7280] 实施例242.化合物317的制备

[7281] 

[7282] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7283] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7284] 向2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(100mg,128.87μmol,1当量)在吡啶(3mL)的溶液中添加EDCI(32.12mg,167.54μmol,1.3当量)和1-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(43.4mg,167.54μmol,1.3当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,随后添加DCM(50mL)和水(50mL)。将水层用DCM(15mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(150mg,125.34μmol,97.26%产率)。

[7285] MS(ESI)m/z:1017.7[M+H]$^+$

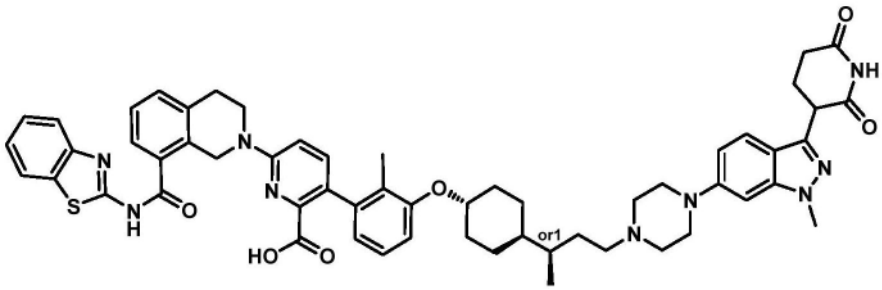
[7286] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[7287] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(150mg,147.46μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(3.07g,26.93mmol,2mL,182.59当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(54.02mg,56.94μmol,38.61%产率)。

[7288] MS(ESI)m/z:961.6[M+H]$^+$

[7289] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.07-12.69(m,1H),10.54(s,1H),10.22-9.76(m,1H),8.13(s,1H),8.08-7.98(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.54(m,2H),7.51-7.43(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.18(d,J=9.2Hz,1H),7.13-7.05(m,1H),6.97(d,J=8.4Hz,1H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),3.96(t,J=6.0Hz,2H),3.94-3.88(m,7H),3.11-3.06(m,1H),3.03(t,J=5.6Hz,4H),2.75(t,J=6.8Hz,2H),2.40-2.20(m,2H),1.90(s,3H),1.81-1.69(m,4H),1.45-1.30(m,5H),1.17(t,J=7.2Hz,1H)

[7290] 实施例243.化合物310a的制备

[7291] 

[7292] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7293] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[7294] 步骤A.(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲酸甲酯的制备程序

[7295] 向(1s,4s)-4-羟基环己烷-1-甲酸甲酯(5g,31.61mmol,1当量)和3-溴-2-甲基-苯酚(7.09g,37.93mmol,1.2当量)在甲苯(50mL)的溶液中添加2-(三丁基-亚膦基)乙腈(9.15g,37.93mmol,1.2当量)。将混合物在N_2气氛下在110℃处搅拌16小时。将反应混合物

在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC(含0.1%甲酸)纯化,得到呈黄色油状物的(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲酸甲酯(4g,12.22mmol,19.34%产率)。

[7296] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),6.80(d,J=8.4Hz,1H),4.22-4.11(m,1H),3.69(s,3H),2.43-2.34(m,1H),2.30(s,3H),2.19-2.13(m,2H),2.10-2.03(m,2H),1.62-1.50(m,4H)

[7297] 步骤B.(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲酸的制备程序

[7298] 向(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲酸甲酯(3.95g,12.07mmol,1当量)在THF(100mL)和H_2O(10mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(1.52g,36.21mmol,3当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。通过逐渐添加稀1M HCl将残余物的pH调节至约3。将反应混合物在DCM(20mL)和H_2O(5mL)之间分配。将有机相分离,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲酸(3.6g,10.84mmol,44.92%产率)。

[7299] MS(ESI)m/z:314.1$[M+H]^+$.

[7300] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.15(d,J=8.0Hz,1H),6.98(t,J=8.0Hz,1H),6.80(d,J=8.4Hz,1H),4.21-4.15(m,1H),2.48-2.38(m,1H),2.30(s,3H),2.19-2.08(m,4H),1.65-1.52(m,4H)

[7301] 步骤C.(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)-N-甲氧基-N-甲基环己烷-1-甲酰胺的制备程序

[7302] 向(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲酸(3.4g,10.86mmol,1当量)和N-甲氧基甲胺(3.18g,32.57mmol,3当量HCl)在DCM(5mL)的溶液中添加HATU(6.19g,16.28mmol,1.5当量)和TEA(5.49g,54.28mmol,7.56mL,5当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)-N-甲氧基-N-甲基环己烷-1-甲酰胺(3.3g,8.69mmol,80.04%产率,93.8%纯度)。

[7303] MS(ESI)m/z:356.1$[M+H]^+$.

[7304] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCL_3$)δ=7.15(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.82(d,J=8.0Hz,1H),4.17(d,J=11.6Hz,1H),3.73(s,3H),3.20(s,3H),2.80-2.70(m,1H),2.30(s,3H),2.24(dd,J=2.8,12.4Hz,2H),1.96-1.89(m,2H),1.72-1.62(m,2H),1.57-1.46(m,2H)

[7305] 步骤D.1-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙-1-酮的制备程序将(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)-N-甲氧基-N-甲基环己烷-1-甲酰胺(3.1g,8.70mmol,1当量)在THF(30mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。向该混合物中缓慢添加MeMgBr(3M,5.80mL,2当量)。将反应混合物在N_2气氛下在-78℃处搅拌0.5小时。将混合物缓慢温热至25℃并在N_2气氛下搅拌15.5小时。将反应混合物通过添加饱和NH_4Cl(10mL)来淬灭并用DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的1-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙-1-酮(2.7g,粗品)。

[7306] ^{1}H NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δ=7.16-7.13(m,1H),7.10-7.02(m,2H),4.27(d,J=4.8,9.2Hz,1H),2.45-2.38(m,1H),2.25-2.21(m,3H),2.12(s,3H),2.09-2.03(m,2H),1.95-1.86(m,2H),1.47-1.35(m,4H)

[7307] 步骤E.(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-烯酸乙酯的制备程序

[7308] 将2-二乙氧基磷酰基乙酸乙酯(2.16g,9.64mmol,1.91mL,1.2当量)在THF(9mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。向该混合物中缓慢添加LiHMDS(1M,12.05mL,1.5当量)。将反应混合物在N_2气氛下在-78℃处搅拌0.5小时。向反应混合物中添加1-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙-1-酮(2.5g,8.03mmol,1当量)的THF(20mL)溶液。将混合物缓慢温热至-25℃并在N_2气氛下搅拌2.5小时。将反应混合物通过添加饱和NH_4Cl(10mL)来淬灭并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~8%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-烯酸乙酯(1.7g,4.27mmol,53.11%产率)。

[7309] MS(ESI)m/z:383.1$[M+H]^+$.

[7310] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.19-7.13(m,1H),7.11-7.01(m,2H),5.67(s,1H),4.33-4.23(m,1H),4.06(q,J=7.2Hz,2H),3.33-3.27(m,1H),2.21(s,2H),2.10(s,6H),1.74(d,J=6.8Hz,2H),1.62-1.48(m,1H),1.43(t,J=10.0Hz,3H),1.19(t,J=7.2Hz,3H)

[7311] 步骤F.3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁酸乙酯的制备程序

[7312] 在N_2下,向(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-烯酸乙酯(1.7g,4.46mmol,1当量)在EtOH(30mL)的溶液中添加PtO_2(126.55mg,445.84μmol,80%纯度,0.1当量)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15psi)下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁酸乙酯(1.7g,粗品)。

[7313] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16-7.11(m,1H),7.10-6.98(m,2H),4.26-4.14(m,1H),4.06(q,J=7.2Hz,2H),2.36(dd,J=5.2,14.8Hz,1H),2.29-2.15(m,3H),2.11-2.02(m,3H),1.87-1.75(m,1H),1.68(d,J=10.4Hz,2H),1.38-1.26(m,2H),1.26-1.06(m,6H),0.89-0.80(m,3H)

[7314] 步骤G.3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-醇的制备程序

[7315] 向3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁酸乙酯(1.7g,4.43mmol,1当量)在THF(17mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(168.33mg,4.43mmol,1当量)。将混合物在0℃处搅拌2小时。将反应混合物用$Na_2SO_4\cdot 10H_2O$(100mg)淬灭并缓慢温热至20℃。将混合物过滤并用DCM(50mL)洗涤。然后将有机层在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色油状物的3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-醇(600mg,1.64mmol,36.91%产率)。

[7316] 步骤H.(R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-醇的制备程序

[7317] 将3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-醇(480mg,1.41mmol,1当量)通过SFC分离,得到呈白色固体的(R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-醇(90mg,240.24μmol,17.08%产率)。

[7318] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.15-7.10(m,1H),7.09-7.00(m,2H),4.31(t,J=5.2Hz,1H),4.25-4.13(m,1H),3.50-3.34(m,2H),2.20(s,3H),2.08(d,J=11.6Hz,2H),1.69-1.60(m,2H),1.56-1.42(m,2H),1.38-1.28(m,3H),1.21-1.10(m,3H),0.80(d,J=

6.8Hz,3H)

[7319] 步骤I.(R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛的制备程序

[7320] 向(R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-醇(90mg,263.71μmol,1当量)在DCM(2mL)的溶液中添加DMP(111.85mg,263.71μmol,81.70μL,1当量)。将混合物在0℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=6:1)纯化,得到呈黄色油状物的(R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛(50mg,130.87μmol,49.63%产率)。

[7321] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.67(s,1H),7.16-7.12(m,1H),7.10-7.00(m,2H),4.29-4.16(m,1H),2.25-2.16(m,4H),2.08(d,J=10.8Hz,2H),2.01-1.90(m,1H),1.69(d,J=12.0Hz,2H),1.24-1.11(m,6H),0.86(d,J=6.4Hz,3H)

[7322] 步骤J.3-(6-(4-((R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7323] 将(R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛(40mg,117.90μmol,1当量)和3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(42.46mg,129.69μmol,1.1当量)在25℃处的DCM(1mL)中的溶液在25℃处搅拌15.5小时。将$NaBH(OAc)_3$(74.96mg,353.70μmol,3当量)添加到反应混合物中,并且将所得混合物在25℃处搅拌0.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色油状物的3-(6-(4-((R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(40mg,60.86μmol,51.62%产率)。

[7324] MS(ESI)m/z:652.3$[M+H]^+$.

[7325] 步骤K.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7326] 向3-(6-(4-((R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(40mg,61.48μmol,1当量)和6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(45.19mg,73.77μmol,1.2当量)在二噁烷(2mL)和H_2O(0.1mL)的溶液中添加[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(4.48mg,6.15μmol,0.1当量)和KF(10.71mg,184.43μmol,4.32μL,3当量)。将混合物在100℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~10%二氯甲烷:甲醇)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(35mg,29.06μmol,47.27%产率)。

[7327] MS(ESI)m/z:529.2$[1/2M+H]^+$.

[7328] 步骤L.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-

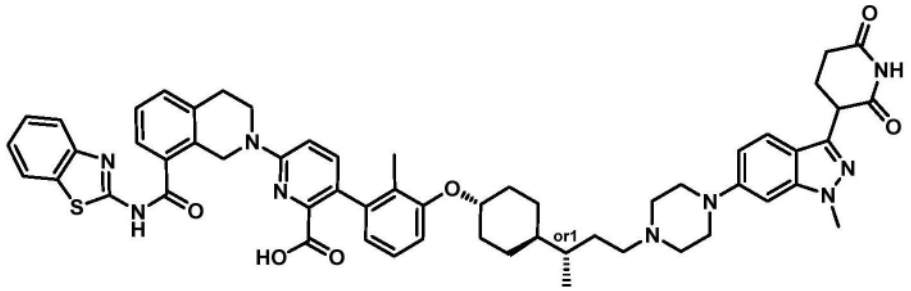
3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[7329] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(35mg,33.13μmol,1当量)在DCM(0.5mL)和TFA(0.2mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](20.05mg,19.22μmol,58.02%产率)。

[7330] MS(ESI)m/z:501.0[M/2+H]$^+$.

[7331] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.97-12.74(m,1H),10.87(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.57(d,J=8.8Hz,1H),7.51-7.43(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.12-7.05(m,1H),7.02-6.91(m,4H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.28(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.22-4.15(m,2H),3.97(s,4H),3.92(s,5H),3.64(d,J=11.2Hz,2H),3.09-2.99(m,4H),2.69-2.60(m,2H),2.39-2.21(m,2H),2.21-2.10(m,3H),1.87(s,3H),1.79-1.67(m,3H),1.58-1.48(m,1H),1.46-1.32(m,3H),1.31-1.18(m,3H),0.88(d,J=6.4Hz,3H)

[7332] 实施例244.化合物310b的制备

[7333] 

[7334] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7335] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[7336] 步骤A.(S)-3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛的制备程序

[7337] 在0℃处,向(S)-3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-醇(110mg,322.31μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加DMP(150.38mg,354.55μmol,109.84μL,1.1当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=6:1)纯化,得到呈黄色油状物的(S)-3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛(80mg,211.73μmol,65.69%产率)。

[7338] 步骤B.3-(6-(4-((S)-3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7339] 在25℃处,向(S)-3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛(70mg,206.33μmol,1.0当量)在DCM(1mL)的溶液中添加3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(97.59mg,268.23μmol,1.3当量,HCl)。将混合物在25℃处搅拌16小时。然后在25℃处将$NaBH(OAc)_3$(174.92mg,825.31μmol,4.0当量)添加到混合物中。将反应混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=20:1)纯化,得到呈黄色油状物的3-(6-(4-((S)-3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,153.69μmol,74.49%产率)。

[7340] MS(ESI)m/z:650.3$[M+H]^+$.

[7341] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7342] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(101.68mg,165.99μmol,1.2当量)、3-(6-(4-((S)-3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(90mg,138.32μmol,1.0当量)、KF(24.11mg,414.97μmol,9.72μL,3.0当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1^+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(20.15mg,27.66μmol,0.2当量)在二噁烷(1mL)和H_2O(0.1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~10% DCM/MeOH)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,96.33μmol,69.64%产率)。

[7343] MS(ESI)m/z:1057.7$[M+H]^+$.

[7344] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

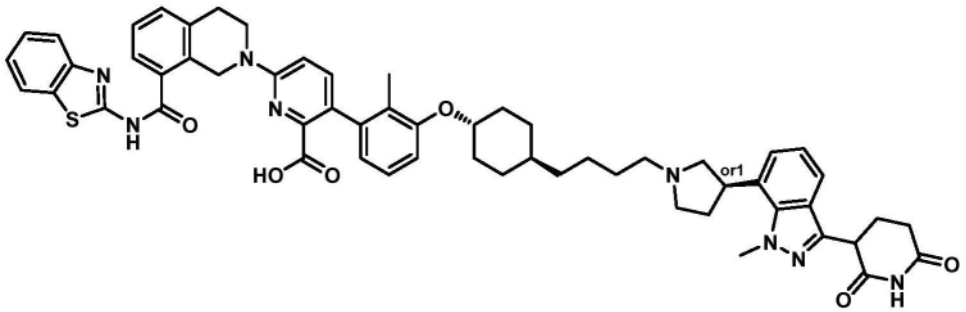
[7345] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(110mg,104.14μmol,1.0当量)在TFA(0.5mL)和DCM(0.5mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)

吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](24.29mg,22.70μmol,21.80%产率)。

[7346] MS(ESI)m/z:501.1[M/2+H]$^+$.

[7347] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.85(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.52-7.42(m,4H),7.40-7.32(m,2H),7.11-7.04(m,1H),6.98-6.89(m,3H),6.84(s,1H),6.61(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.29-4.13(m,2H),3.95-3.85(m,5H),3.22(s,2H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.70-2.55(m,5H),2.42-2.23(m,4H),2.17-2.07(m,3H),1.87(s,3H),1.74-1.65(m,2H),1.63-1.55(m,1H),1.48-1.14(m,8H),0.86(d,J=6.8Hz,3H)

[7348] 实施例245.化合物321a的制备

[7349] 

[7350] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7351] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[7352] 步骤A.4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛的制备程序

[7353] 在N_2气氛下,在-70℃处,将DMSO(274.73mg,3.52mmol,274.73μL,4当量)在DCM(20mL)中的溶液滴加到$(COCl)_2$(223.15mg,1.76mmol,153.89μL,2当量)在DCM(20mL)的溶液中。将混合物在-70℃处搅拌1小时。之后,在-70℃处滴加4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-醇(300mg,879.04μmol,1当量)的DCM(20mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌1小时。然后将TEA(533.69mg,5.27mmol,734.10μL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在-70℃处搅拌1小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛(200mg,粗品)。

[7354] 步骤B.3-(7-((R)-1-(4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7355] 向4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛(150mg,442.13μmol,1当量)和3-(1-甲基-7-((R)-吡咯烷-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(165.73mg,530.56μmol,1.2当量)、NaOAc(36.27mg,442.13μmol,1当量)在DCM(2mL)的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(281.12mg,1.33mmol,3当量)。将混合物在25℃处搅拌2.5小时。将反应混合物过滤并在减

压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈白色固体的3-(7-((R)-1-(4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,125.86μmol,28.47%产率)。

[7356] MS(ESI)m/z:635.4$[M+H]^+$.

[7357] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7358] 将3-(7-((R)-1-(4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80.00mg,125.86μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(92.51mg,151.03μmol,1.2当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(9.17mg,12.59μmol,0.1当量)和KF(1.5M,251.72μL,3当量)在二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~10%甲醇:乙酸乙酯)纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(98mg,94.11μmol,74.78%产率)。

[7359] MS(ESI)m/z:521.7$[M/2+H]^+$.

[7360] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

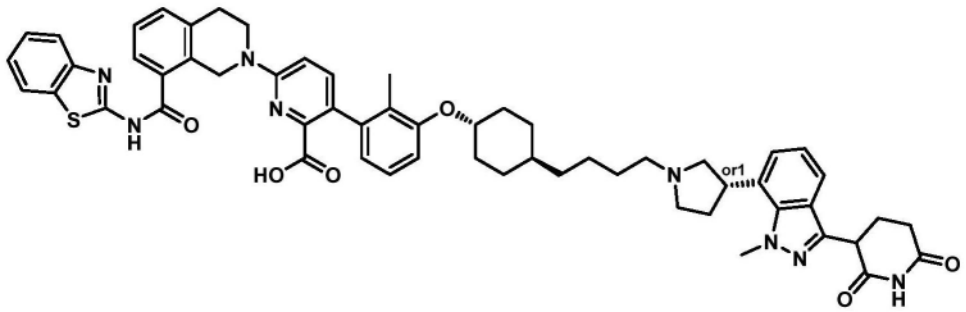
[7361] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90.00mg,86.43μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的溶液在25℃处搅拌1小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](43.68mg,42.41μmol,49.07%产率)。

[7362] MS(ESI)m/z:985.8$[M+H]^+$.

[7363] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.86(d,J=16.9Hz,1H),10.89(s,1H),8.14(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.58(d,J=8.0Hz,1H),7.49-7.42(m,4H),7.36(td,J=7.6,11.5Hz,2H),7.13-7.03(m,2H),6.92(dd,J=8.8,

16.0Hz,2H),6.62(d,J=7.2Hz,1H),4.97(s,2H),4.36(dd,J=4.8,10.0Hz,1H),4.24-4.16(m,5H),3.91(t,J=5.8Hz,2H),3.02(t,J=5.2Hz,4H),2.87-2.74(m,2H),2.70-2.60(m,2H),2.45-2.27(m,3H),2.18-1.99(m,4H),1.87(s,3H),1.78(d,J=12.4Hz,2H),1.57-1.50(m,2H),1.41-1.14(m,8H),1.10-1.00(m,2H)

[7364] 实施例246.化合物321b的制备

[7365] 

[7366] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7367] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[7368] 步骤A.4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛的制备程序

[7369] 将DMSO(457.88mg,5.86mmol,457.88μL,4.0当量)在DCM(50mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。向该溶液中添加草酰二氯(371.91mg,2.93mmol,256.49μL,2.0当量)。将反应混合物在N_2气氛下在-70℃处搅拌1小时。添加4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-醇(500mg,1.47mmol,1.0当量)在DCM(100mL)中的混合物,并且将所得混合物在N_2气氛下在-70℃处搅拌1.5小时。添加TEA(889.49mg,8.79mmol,1.22mL,6.0当量),并且将混合物在N_2气氛下在-70℃处搅拌0.5小时。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛(200mg,560.03μmol,38.23%产率)。

[7370] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.66(s,1H),7.17-7.11(m,1H),7.10-7.00(m,2H),4.23(t,J=10.1Hz,1H),2.41(t,J=6.8Hz,2H),2.21(s,3H),2.04(d,J=10.8Hz,2H),1.76(d,J=12.4Hz,2H),1.58-1.50(m,2H),1.41-1.30(m,2H),1.29-1.23(m,1H),1.22-1.15(m,2H),1.08-0.98(m,2H)

[7371] 步骤B.3-(7-((S)-1-(4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7372] 向4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛(100mg,294.75μmol,1.0当量)在DCM(2mL)的溶液中添加3-[1-甲基-7-[(3S)-吡咯烷-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(110.49mg,353.70μmol,1.2当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将$NaBH(OAc)_3$(187.41mg,884.26μmol,3.0当量)添加到混合物中,将该混合物搅拌0.5小时。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释并用DCM(5mL×2)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到呈白色固体

的3-(7-((S)-1-(4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(200mg,289.48μmol,98.21%产率)。

[7373] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.88(s,1H),7.61-7.52(m,1H),7.47-7.41(m,1H),7.16-7.00(m,4H),4.35(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),4.22(s,3H),3.20(s,1H),2.68-2.61(m,4H),2.33(s,1H),2.21(s,3H),2.17-2.12(m,1H),2.07-2.02(m,2H),1.91(s,5H),1.78(d,J=10.4Hz,2H),1.58-1.49(m,2H),1.43-1.17(m,10H),1.09-0.98(m,2H)

[7374] MS(ESI)m/z:635.5[M+H]$^+$.

[7375] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7376] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(106.00mg,173.06μmol,1.1当量)、3-(7-((S)-1-(4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,157.32μmol,1.0当量)和KF(1.5M,314.65μL,3.0当量)在二噁烷(2mL)的溶液中添加[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1$^+$);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(22.91mg,31.46μmol,0.2当量)。将混合物在100℃处搅拌并加热1.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~10% DCM/MeOH梯度)纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,粗品)。

[7377] MS(ESI)m/z:521.7[M+H]$^+$.

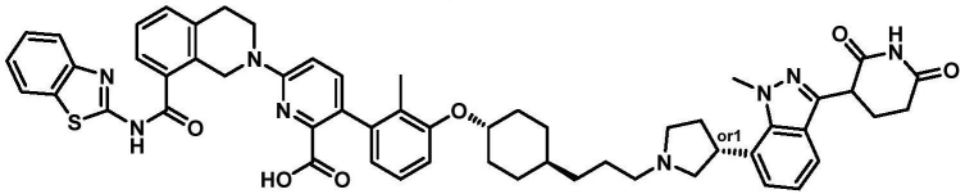
[7378] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[7379] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90.00mg,86.43μmol,1.0当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1mL)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](39.67mg,39.86μmol,46.12%产率)。

[7380] MS(ESI)m/z:985.8[M+H]$^+$.

[7381] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝10.89(s,1H),8.03(d,J＝8.4Hz,1H),7.79(d,J＝8.4Hz,1H),7.61(t,J＝6.4Hz,2H),7.50-7.41(m,4H),7.40-7.31(m,2H),7.13(t,J＝7.6Hz,1H),7.10-7.03(m,1H),6.99-6.88(m,2H),6.61(d,J＝7.2Hz,1H),4.97(s,2H),4.40-4.33(m,1H),4.29-4.14(m,5H),3.94-3.88(m,2H),3.08-2.97(m,4H),2.61(s,3H),2.32(d,J＝1.6Hz,2H),2.22-2.03(m,5H),1.87(s,3H),1.78(d,J＝14.0Hz,2H),1.63-1.54(m,2H),1.45-1.30(m,5H),1.29-1.21(m,3H),1.17-0.97(m,3H)

[7382] 实施例247.化合物320a的制备

[7383] 

[7384] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7385] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[7386] 步骤A.(3R)-3-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7387] 将(3R)-3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.30g,7.28mmol,1当量)、Pd(OH)$_2$(1g,7.12mmol,0.978当量)、AcOH(437.14mg,7.28mmol,416.72μL,1当量)和Pd/C(1g,10%纯度,1.00当量)在THF(25mL)和EtOH(25mL)中的混合物脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15psi)气氛下在20℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈灰色胶状物的(3R)-3-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.7g,6.55mmol,89.92%产率)。MS(ESI)m/z:357.3[M+H]$^+$

[7388] 步骤B.3-[1-甲基-7-[(3R)-吡咯烷-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7389] 向(3R)-3-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.7g,6.55mmol,1当量)在DCM(20mL)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,1.64mL,1当量)。将混合物在20℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物在20℃处用MeCN研磨10分钟并过滤,得到呈黄色固体的3-[1-甲基-7-[(3R)-吡咯烷-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(2.79g,粗品,HCl)。MS(ESI)m/z:313.1[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ＝7.58(d,J＝8.0Hz,1H),7.38(d,J＝7.2Hz,1H),7.18(t,J＝7.6Hz,1H),4.40(dd,J＝5.2,11.6Hz,1H),4.31(q,J＝8.0Hz,1H),4.19(s,3H),3.76(dd,J＝7.8,11.6Hz,1H),3.60-3.37(m,3H),2.85-2.68(m,2H),2.51-2.38(m,2H),2.28-2.17(m,2H)。

[7390] 步骤C.3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙醛的制备程序

[7391] 将3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-1-醇(800mg,2.44mmol,1.0当量)和DMP(2.07g,4.89mmol,1.51mL,2.0当量)在DCM(10mL)中的混合物脱气并在0℃处用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌6小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,

得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～56％乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙醛(600mg,1.84mmol,75.46％产率)。

[7392] 步骤D.3-(7-((R)-1-(3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7393] 将3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙醛(100mg,307.47μmol,1.0当量)、3-[1-甲基-7-[(3R)-吡咯烷-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(105.65mg,338.21μmol,1.1当量)、NaOAc(37.83mg,461.20μmol,1.5当量)和$NaBH(OAc)_3$(325.82mg,1.54mmol,5.0当量)在DCM(2mL)中的溶液脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌3小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～8％ MeOH/DCM)纯化,得到呈白色固体的3-(7-((R)-1-(3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(70mg,112.61μmol,36.63％产率)。

[7394] MS(ESI)m/z:621.2$[M+H]^+$

[7395] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7396] 将3-(7-((R)-1-(3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(70mg,112.61μmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(82.78mg,135.13μmol,1.2当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(16.40mg,22.52μmol,0.2当量)和KF(19.63mg,337.83μmol,7.91μL,3.0当量)在二噁烷(2mL)和H_2O(0.2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH＝10:1)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,58.41μmol,51.87％产率)。

[7397] MS(ESI)m/z:514.2$[1/2M+H]^+$

[7398] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

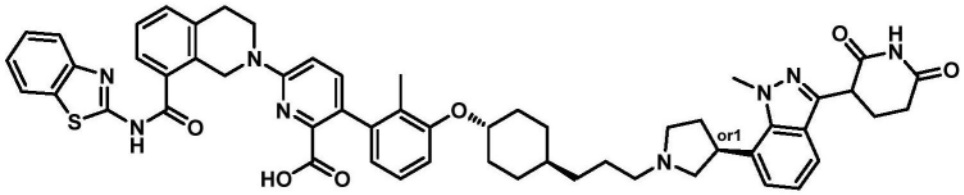
[7399] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,58.41μmol,1.0当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(0.3mL)。将混合物在40℃处搅拌15小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]

噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](15.57mg,15.54μmol,26.60%产率)。

[7400] MS(ESI)m/z:971.5$[M+H]^+$

[7401] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.42-11.72(m,2H),10.89(s,1H),8.16(s,1H),8.06-7.97(m,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=6.4Hz,1H),7.55(d,J=8.0Hz,1H),7.49-7.40(m,4H),7.39-7.31(m,2H),7.12-7.01(m,2H),6.96-6.86(m,2H),6.63(d,J=6.4Hz,1H),4.97(s,2H),4.37-4.35(m,1H),4.21(s,3H),3.91-3.89(m,2H),3.06-2.97(m,3H),2.69-2.60(m,4H),2.39-2.30(m,4H),2.21-2.11(m,2H),2.09-2.06(m,2H),1.83-1.77(m,3H),1.85-1.69(m,3H),1.54(d,J=7.6Hz,2H),1.42-1.19(m,6H),1.12-0.99(m,2H)。

[7402] 实施例248.化合物320b的制备

[7403] 

[7404] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7405] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[7406] 步骤A.3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7407] 将7-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(20g,39.97mmol,1.0当量)、3-溴吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10.00g,39.97mmol,1.0当量)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$(448.42mg,399.69μmol,0.01当量)、$NiCl_2$.dtbbpy(795.38mg,2.00mmol,0.05当量)、奎宁环(444.40mg,4.00mmol,0.1当量)、TMP(11.29g,79.94mmol,13.57mL,2.0当量)在MeCN(100mL)中的混合物脱气三次。然后将反应小瓶用石蜡膜密封,放置在距离一个蓝色LED 2cm处,并在25℃处照射14小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈棕色油状物的3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(8.73g,13.48mmol,33.73%产率)。MS(ESI)m/z:591.4$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.14(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.61-7.13(m,12H),7.00(t,J=7.6Hz,1H),6.59(d,J=8.0Hz,1H),5.43(s,4H),4.30(s,3H),4.25-4.17(m,1H),3.75(t,J=8.8Hz,1H),3.49-3.39(m,3H),2.33(s,1H),2.12-2.04(m,1H),1.43(s,9H)

[7408] 步骤B.(3R)-3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(3S)-3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-1-甲酸叔

丁酯的制备程序

[7409] 将3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的立体异构体(9.59g,16.23mmol,1当量)通过制备型HPLC分离,得到呈棕色油状物的(3S)-3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.5g,7.55mmol,46.51%产率)和呈棕色油状物的(3R)-3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.3g,7.08mmol,43.63%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.53-7.20(m,12H),7.00(t,J=7.6Hz,1H),6.59(d,J=8.0Hz,1H),5.43(s,4H),4.30(s,3H),4.25-4.16(m,1H),3.80-3.69(m,1H),3.50-3.38(m,3H),2.33(s,1H),2.07(s,1H),1.43(s,9H)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.84(d,J=8..0Hz,1H),7.58-7.16(m,12H),7.00(t,J=7.6Hz,1H),6.59(d,J=8.0Hz,1H),5.43(s,4H),4.30(s,3H),4.24-4.14(m,1H),3.80-3.70(m,1H),3.49-3.38(m,3H),2.32(s,1H),2.14-2.00(m,1H),1.48-1.37(m,9H)

[7410] 步骤C.(3S)-3-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7411] 向(3S)-3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.5g,7.62mmol,1当量)和$Pd(OH)_2$(937.50mg,6.68mmol,0.876当量)、Pd/C(937.50mg,880.94μmol,10%纯度,0.116当量)和AcOH(457.47mg,7.62mmol,436.10μL,1当量)在THF(25mL)和EtOH(25mL)的溶液中,脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2气氛下在20℃处搅拌16小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色胶状物的(3S)-3-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3g,7.27mmol,95.47%产率)。MS(ESI)m/z:357.3$[M+H]^+$

[7412] 步骤D.3-[1-甲基-7-[(3S)-吡咯烷-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7413] 向(3S)-3-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3g,7.27mmol,1当量)在DCM(20mL)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,17.14mL,9.43当量)。将混合物在20℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物在20℃处用MeCN(10mL)研磨10分钟,然后过滤,得到呈白色固体的3-[1-甲基-7-[(3S)-吡咯烷-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(2.23g,6.72mmol,92.44%产率)。MS(ESI)m/z:313.0$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ=7.61(d,J=7.6Hz,1H),7.40(d,J=7.2Hz,1H),7.20(t,J=7.6Hz,1H),4.43(dd,J=5.2,11.6Hz,1H),4.38-4.31(m,1H),4.21(s,3H),3.78(dd,J=7.6,11.6Hz,1H),3.63-3.53(m,1H),3.52-3.38(m,2H),2.86-2.69(m,2H),2.58-2.38(m,2H),2.33-2.16(m,2H)。

[7414] 步骤E.3-(7-((S)-1-(3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7415] 将3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙醛(100.00mg,307.47μmol,1当量)、3-(1-甲基-7-((S)-吡咯烷-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(115.25mg,368.96μmol,1.2当量)和$NaBH(OAc)_3$(195.49mg,922.40μmol,3当量)在DCM(4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌10小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈白色油状物的3-(7-((S)-1-(3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)吡咯烷-3-基)-1-甲

基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(135mg,193.29μmol,62.87%产率)。

[7416] MS(ESI)m/z:623.4[M+H]$^+$

[7417] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7418] 将3-(7-((S)-1-(3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(135mg,217.18μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(172.94mg,282.33μmol,1.3当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(31.63mg,43.44μmol,0.2当量)和KF(1.5M,434.36μL,3当量)在二噁烷(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌10小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-9%乙酸乙酯/甲醇)纯化,得到呈棕色油状物的化合物6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(150mg,146.02μmol,67.23%产率)。

[7419] MS(ESI)m/z:514.7[M/2+H]$^+$

[7420] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

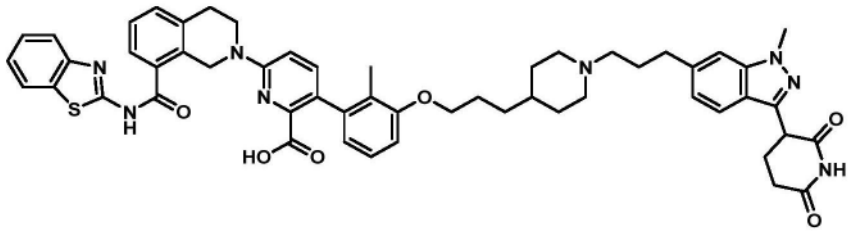
[7421] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(140mg,136.28μmol,1当量)在TFA(1.5mL)和DCM(1.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](78.67mg,79.21μmol,58.13%产率)。

[7422] MS(ESI)m/z:486.5[M/2+H]$^+$.

[7423] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.14-12.29(m,1H),10.89(s,1H),8.14(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.65-7.58(m,2H),7.50-7.41(m,4H),7.40-7.32(m,2H),7.13(t,J=7.6Hz,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),6.93(dd,J=8.8,15.6Hz,2H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.37(dd,J=5.2,10.0Hz,1H),4.31-4.18(m,4H),3.91

(r t,J＝5.4Hz,2H),3.62-3.46(m,2H),3.21(s,2H),3.01(d,J＝5.6Hz,4H),2.69-2.61(m,2H),2.43-2.29(m,2H),2.19-2.06(m,4H),1.87(s,3H),1.80(d,J＝11.6Hz,2H),1.63(s,2H),1.40-1.24(m,5H),1.14-1.01(m,2H)

[7424] 实施例249:化合物305的制备

[7425] 

[7426] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7427] 步骤A.4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7428] 将3-溴-2-甲基苯酚(2g,10.69mmol,1当量)、4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.12g,12.83mmol,1.2当量)和2-(三丁基-亚膦基)乙腈(5.16g,21.39mmol,2当量)在甲苯(30mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～7%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.31g,10.45mmol,97.74%产率)。

[7429] MS(ESI)m/z:357.9$[M+H]^+$.

[7430] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7431] 将4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.21mmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(891.28mg,1.46mmol,1.2当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium®A Pd G_3)(264.92mg,363.76μmol,0.3当量)和KF(105.67mg,1.82mmol,42.61μL,1.5当量)在二噁烷(2mL)和H_2O(0.2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌1小时。将反应物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～17%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(800mg,977.96μmol,80.65%产率)。

[7432] MS(ESI)m/z:818.9$[M+H]^+$.

[7433] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸的制备程序

[7434] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(800mg,977.96μmol,1当量)在TFA(4mL)和DCM(4mL)中的溶液在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸(460mg,902.68μmol,

16.74%产率)。

[7435] MS(ESI)m/z:662.6[M+H]$^+$.

[7436] 步骤D.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吲唑的制备程序

[7437] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(3g,6.00mmol,1当量)、2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氢2H-吡喃(840.43mg,6.00mmol,842.96μL,1当量)、CuI(228.36mg,1.20mmol,0.2当量)、$Pd(PPh_3)_4$(692.80mg,599.54μmol,0.1当量)和DMF(20mL)在DIEA(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌16小时。将反应物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~13%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吲唑(1.2g,2.14mmol,35.76%产率)。

[7438] MS(ESI)m/z:560.3[M+H]$^+$.

[7439] 步骤E.3-(1-甲基-6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7440] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吲唑(800mg,1.43mmol,1当量)、Pd/C(450mg,1.43mmol,10%纯度,1当量)和$Pd(OH)_2$(450mg,1.43mmol,30%纯度,1当量)在THF(4mL)中的混合物脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2气氛下在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化,得到呈白色固体的3-(1-甲基-6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(300mg,778.30μmol,54.45%产率)。

[7441] MS(ESI)m/z:386.3[M+H]$^+$.

[7442] 步骤F.3-(6-(3-羟丙基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7443] 在0℃处,向3-(1-甲基-6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(300mg,778.30μmol,1当量)在MeOH(4mL)的混合物中添加HCl(12M,12.97μL,0.2当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-(6-(3-羟丙基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(340mg,粗品)。

[7444] MS(ESI)m/z:302.0[M+H]$^+$.

[7445] 步骤G.3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)丙醛的制备程序

[7446] 将3-(6-(3-羟丙基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(220mg,730.07μmol,1当量)和DMP(464.48mg,1.10mmol,339.29μL,1.5当量)在DCM(4mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)丙醛(240mg,577.30μmol,79.07%产率)。

[7447] MS(ESI)m/z:300.1[M+H]$^+$.

[7448] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

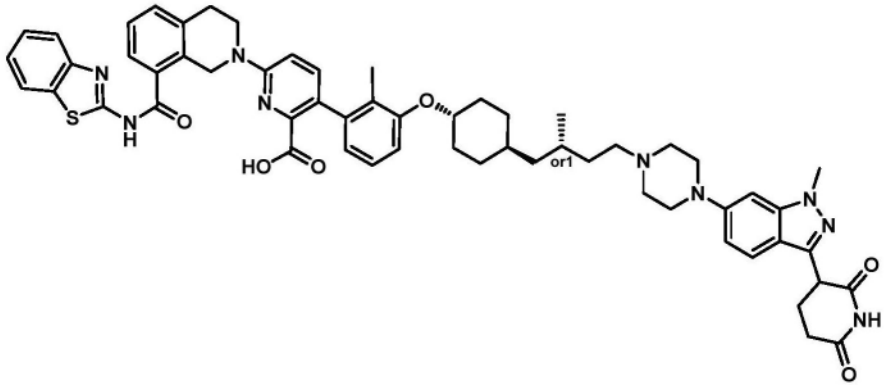
[7449] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲

基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸(241.20mg,364.46μmol,1.0当量)、3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)丙醛(120mg,400.90μmol,1.1当量)和4A MS(30mg)在DCM(6mL)中的混合物在25℃处搅拌12小时。向反应混合物中添加$NaBH(OAc)_3$(154.49mg,728.92μmol,2当量)。将所得混合物在25℃处搅拌0.5小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(89.66mg,89.27μmol,24.49%产率)。

[7450] MS(ESI)m/z:945.6$[M+H]^+$.

[7451] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.88(s,1H),8.15(d,J=2.4Hz,1H),8.01(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.62(dd,J=4.0,6.8Hz,2H),7.46-7.39(m,4H),7.39-7.30(m,2H),7.07(t,J=7.2Hz,1H),6.99(d,J=8.8Hz,1H),6.94-6.90(m,1H),6.86(d,J=8.0Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),5.01-4.94(m,2H),4.33(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.95(s,5H),3.91(t,J=5.6Hz,2H),3.12(d,J=3.6Hz,2H),3.02(d,J=4.8Hz,2H),2.72(d,J=7.2Hz,3H),2.69-2.61(m,5H),2.20-2.14(m,1H),1.89(s,5H),1.73(d,J=2.4Hz,4H),1.48-1.30(m,4H),1.25-1.14(m,2H)

[7452] 实施例250.化合物307a的制备

[7453] 

[7454] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7455] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[7456] 步骤A.2-(4-羟基环己基)乙酸甲酯的制备程序

[7457] 向2-(4-羟基环己基)乙酸(10.0g,63.21mmol,1当量)在MeOH(100mL)的溶液中添加H_2SO_4(18.60g,189.64mmol,10.11mL,3.0当量)。将混合物在70℃处搅拌3小时。将反应混合物用H_2O(100mL)稀释并用DCM(150mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的2-(4-羟基环己基)乙酸甲酯(10.0g,粗品)。

[7458] 步骤B.2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙酸甲酯的制备程序

[7459] 将2-(4-羟基环己基)乙酸甲酯(10g,58.06mmol,1.0当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(21.72g,116.13mmol,2.0当量)和2-(三丁基-亚膦基)乙腈(16.82g,69.68mmol,1.2当量)

在甲苯(100mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～4%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙酸甲酯(14.5g,粗品)。

[7460] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16-7.11(m,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),6.82-6.78(m,1H),4.63(s,1H),3.60-3.57(m,3H),2.26(s,3H),2.22(d,J=13.2Hz,2H),1.93-1.74(m,3H),1.62-1.48(m,3H),1.46-1.22(m,3H)

[7461] 步骤C.2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙酸的制备程序

[7462] 向2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙酸甲酯(14.00g,41.03mmol,1.0当量)在THF(100mL)和H_2O(30mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(5.16g,123.08mmol,3.0当量)。将混合物在30℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除THF(100mL)。将残余物用H_2O(20mL)稀释,并且用HCl(1M)将其pH调节至4。将所得混合物用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1)纯化,得到呈黄色油状物的2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙酸(7.75g,粗品)。

[7463] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.03(s,1H),7.14-7.11(m,1H),7.07(t,J=8.0Hz,1H),7.00-6.96(m,1H),4.64(s,1H),2.26(s,3H),2.15(d,J=7.2Hz,2H),1.92-1.84(m,2H),1.83-1.71(m,2H),1.55-1.50(m,2H),1.43-1.25(m,3H)

[7464] 步骤D.2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺的制备程序

[7465] 向2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙酸(7.75g,23.68mmol,1.0当量)在DCM(80mL)的溶液中添加HATU(10.81g,28.42mmol,1.2当量)、DIEA(15.31g,118.42mmol,20.63mL,5当量)和N-甲氧基甲胺(6.93g,71.05mmol,3.0当量,HCl)。将混合物在20℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺(7.0g,18.38mmol,77.61%产率)。

[7466] MS(ESI)m/z:369.9$[M+H]^+$

[7467] 步骤E.2-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺的制备程序

[7468] 将2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺的立体异构体(7.0g,18.90mmol,1.0当量)通过制备型HPLC分离,得到呈黄色固体的2-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(1.6g,4.23mmol,22.38%产率)。

[7469] MS(ESI)m/z:370.2$[M+H]^+$

[7470] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16-7.12(m,1H),7.07(t,J=8.0Hz,1H),7.03-6.99(m,1H),4.28-4.16(m,1H),3.65(s,3H),3.08(s,3H),2.29(d,J=6.4Hz,2H),2.21(s,3H),2.08-2.00(m,2H),1.82-1.69(m,3H),1.43-1.31(m,2H),1.20-1.05(m,2H)

[7471] 步骤F.1-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-2-酮的制备程序

[7472] 在N_2气氛下,在-70℃处,向2-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(1.6g,4.32mmol,1.0当量)在THF(16mL)的溶液中滴加MeMgBr(3M,

2.88mL,2当量)。将混合物在N_2气氛下在20℃处搅拌2小时。将反应混合物在0℃处滴加到饱和NH_4Cl溶液20mL中并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的1-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-2-酮(1.4g,粗品)。

[7473] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.17-7.11(m,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),7.03-6.98(m,1H),4.27-4.16(m,1H),2.34(d,J=6.4Hz,2H),2.21(s,3H),2.07(s,3H),2.04-1.98(m,2H),1.82-1.66(m,3H),1.44-1.31(m,2H),1.12-1.00(m,2H)

[7474] 步骤G.(E)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁-2-烯酸乙酯的制备程序

[7475] 将2-二乙氧基磷酰基乙酸乙酯(1.16g,5.17mmol,1.02mL,1.2当量)在THF(15mL)中的溶液脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在-70℃处用LiHMDS(1M,6.46mL,1.5当量)逐滴处理并在-70℃处搅拌1小时。然后,在-70℃处缓慢添加1-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-2-酮(1.4g,4.30mmol,1.0当量)。将混合物温热至20℃并在N_2气氛下在20℃处搅拌15小时。将反应混合物在0℃处滴加到饱和NH_4Cl溶液(20mL)中,然后用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈淡黄色油状物的(E)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁-2-烯酸乙酯(450mg,1.11mmol,25.86%产率)。

[7476] MS(ESI)m/z:395.1$[M+H]^+$

[7477] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16-7.11(m,1H),7.10-6.99(m,2H),5.76-5.59(m,1H),4.30-4.17(m,1H),4.12-4.01(m,2H),2.20(s,3H),2.11-2.01(m,6H),1.86(s,1H),1.68(d,J=12.8Hz,2H),1.63-1.53(m,1H),1.42-1.30(m,2H),1.19(t,J=7.2Hz,3H),1.15-0.99(m,2H)

[7478] 步骤H.4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁酸乙酯的制备程序

[7479] 在N_2下,向(E)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁-2-烯酸乙酯(630mg,1.59mmol,1.0当量)在EtOH(15mL)的溶液中添加PtO_2(72.37mg,318.72μmol,0.2当量)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15Psi)下在20℃处搅拌2小时。将混合物过滤,得到滤液,将该滤液在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC(含0.1% $NH_3\cdot H_2O$)纯化,得到呈黄色油状物的4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁酸乙酯(440mg,1.01mmol,63.18%产率)。

[7480] MS(ESI)m/z:397.3$[M+H]^+$

[7481] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16-7.11(m,1H),7.10-7.00(m,2H),4.34(t,J=4.8Hz,1H),4.28-4.18(m,1H),4.09-4.01(m,2H),2.20(s,3H),2.13-2.00(m,4H),1.98-1.88(m,1H),1.78-1.67(m,2H),1.40-1.30(m,3H),1.22-1.08(m,5H),1.02-0.95(m,1H),0.87(d,J=6.8Hz,3H)

[7482] 步骤I.4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁-1-醇的制备程序

[7483] 将4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁酸乙酯(440mg,1.11mmol,1.0当量)在THF(5mL)中的溶液脱气并用N_2吹扫三次。然后添加$LiAlH_4$(42.03mg,

1.11mmol,1.0当量)。将混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌1小时。在0℃处,向该混合物中添加$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(2g)。将所得混合物过滤,得到滤液。将滤液在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=8:1)纯化,得到呈淡黄色油状物的4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁-1-醇(300mg,806.85μmol,72.86%产率)。

[7484] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16-7.11(m,1H),7.10-7.03(m,1H),7.03-6.99(m,1H),4.32-4.17(m,2H),3.48-3.34(m,2H),2.21(s,3H),2.04(d,J=10.8Hz,2H),1.81-1.67(m,2H),1.66-1.55(m,1H),1.48-1.30(m,4H),1.24-1.10(m,2H),1.07-0.92(m,3H),0.83(d,J=6.8Hz,3H)

[7485] 步骤J.(S)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁-1-醇的制备程序

[7486] 将4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁-1-醇(300mg,844.34μmol,1当量)的立体异构体通过制备型HPLC分离,得到呈淡黄色油状物的(S)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁-1-醇(150mg,408.03μmol,48.33%产率)。

[7487] 步骤K.(S)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁醛的制备程序

[7488] 将$(COCl)_2$(48.58mg,382.77μmol,33.51μL,2.0当量)在DCM(2mL)中的溶液脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在-70℃处用DMSO(59.81mg,765.53μmol,59.81μL,4.0当量)逐滴处理,然后将混合物在-70℃处搅拌3小时。在-70℃处滴加(S)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁-1-醇(68mg,191.38μmol,1.0当量)的DCM(0.5mL)溶液。将混合物在-70℃处搅拌1小时,然后在-70℃处滴加TEA(116.20mg,1.15mmol,159.83μL,6.0当量)。将所得混合物在20℃处搅拌0.5小时。将反应混合物用DCM(10mL)稀释并用H_2O萃取(10mL×3)。将合并的有机层用饱和盐水(20mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的(S)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁醛(55mg,粗品)。

[7489] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.66(s,1H),7.16-7.11(m,1H),7.11-6.99(m,2H),4.29-4.17(m,1H),2.42-2.36(m,1H),2.21(s,4H),2.12-2.00(m,3H),1.82-1.69(m,2H),1.42-1.29(m,3H),1.15-1.08(m,2H),1.05-0.94(m,2H),0.88(d,J=6.8Hz,3H)

[7490] 步骤L.3-(6-(4-((S)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7491] 将(S)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁醛(110mg,311.36μmol,1.0当量)和3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(124.61mg,342.49μmol,1.1当量,HCl)在DCM(2mL)中的溶液在20℃处搅拌16小时。然后将混合物用$NaBH(OAc)_3$(197.97mg,934.07μmol,3.0当量)处理。然后,将混合物在20℃处搅拌0.5小时。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~4%甲醇/二氯甲烷)纯化,得到呈黄色油状物的3-(6-(4-((S)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(128mg,180.06μmol,57.83%产率)。

[7492] MS(ESI)m/z:666.1$[M+H]^+$.

[7493] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝10.85(s,1H),7.52(d,J＝8.0Hz,1H),7.17-7.11(m,1H),7.10-6.99(m,2H),6.97-6.81(m,2H),4.31-4.17(m,2H),3.90(s,3H),3.40-3.11(m,6H),2.71-2.53(m,4H),2.39-2.24(m,2H),2.24-2.11(m,4H),2.05(d,J＝10.0Hz,2H),1.81-1.71(m,2H),1.68-1.50(m,2H),1.38-1.29(m,4H),1.27-1.14(m,2H),1.12-0.93(m,3H),0.88(d,J＝5.6Hz,3H)

[7494] 步骤M.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7495] 将3-(6-(4-((S)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(128mg,192.58μmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(129.76mg,211.83μmol,1.1当量)、KF(33.56mg,577.73μmol,13.53μL,3.0当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(14.02mg,19.26μmol,0.1当量)在二噁烷(3mL)和H_2O(0.3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌3小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯＝1:1)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,粗品)。

[7496] MS(ESI)m/z:1071.1$[M+H]^+$

[7497] 步骤N.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

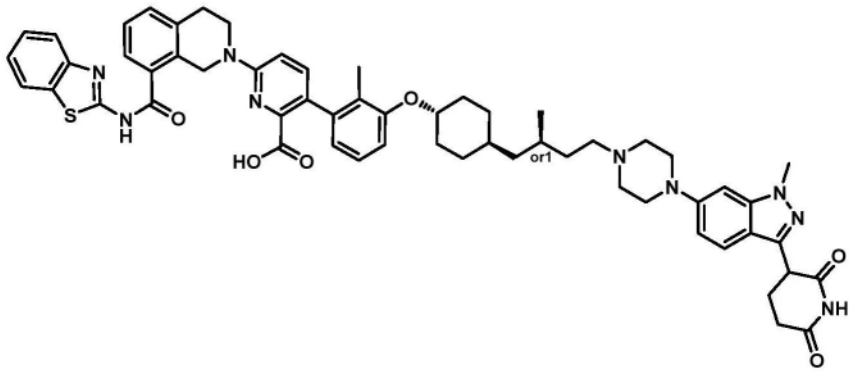
[7498] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,84.08μmol,1当量)在DCM(2mL)的溶液中添加TFA(1mL)。将混合物在40℃处搅拌10分钟。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](35.31mg,33.77μmol,40.16%产率)。

[7499] MS(ESI)m/z:1015.3$[M+H]^+$

[7500] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝13.23-12.06(m,2H),10.85(s,1H),8.03(d,J＝

7.6Hz,1H),7.79(d,J＝8.0Hz,1H),7.62(d,J＝7.6Hz,1H),7.53-7.41(m,4H),7.40-7.30(m,2H),7.11-7.02(m,1H),6.99-6.87(m,3H),6.84(s,1H),6.61(d,J＝7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.32-4.13(m,2H),3.98-3.82(m,5H),3.23(s,4H),3.02(s,2H),2.60(s,6H),2.35-2.26(m,2H),2.22-2.00(m,4H),1.87(s,3H),1.82-1.71(m,2H),1.59-1.46(m,2H),1.42-1.13(m,6H),1.08-1.01(m,2H),0.87(d,J＝5.6Hz,3H)

[7501] 实施例251.化合物307b的制备

[7502] 

[7503] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7504] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[7505] 步骤A.(R)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁醛的制备程序

[7506] 将$(COCl)_2$(85.73mg,675.47μmol,59.13μL,2当量)在DCM(2mL)中的溶液冷却至-78℃,并且滴加DMSO(105.55mg,1.35mmol,105.55μL,4当量)。将混合物在N_2气氛下在-78℃至25℃处搅拌2小时。然后滴加(R)-4-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁-1-醇(120mg,337.73μmol,1当量),并且将混合物在N_2气氛下在-78℃～25℃处搅拌2小时。在-78℃处,将TEA(205.05mg,2.03mmol,282.05μL,6当量)滴加到混合物中,并且将混合物温热至25℃并在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的(R)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁醛(110mg,粗品)。

[7507] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝9.66(s,1H),7.17-6.78(m,3H),4.29-4.12(m,1H),2.43-2.34(m,1H),2.21(s,3H),2.12-1.99(m,3H),1.82-1.67(m,2H),1.36(d,J＝10.8Hz,2H),1.24-0.97(m,6H),0.88(d,J＝6.8Hz,3H)。

[7508] 步骤B.3-(6-(4-((R)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7509] 将(R)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁醛(110mg,311.36μmol,1当量)和3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(122.32mg,373.63μmol,1.2当量)在DCM(2mL)中的溶液在0℃处搅拌2小时。向该混合物中添加NaBH

$(OAc)_3$(197.97mg,934.07μmol,3当量)。将所得反应混合物在0℃处搅拌12小时。将反应混合物通过在25℃处添加H_2O(5mL)来淬灭,并用DCM(5mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-(6-(4-((R)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(200mg,粗品)。

[7510] MS(ESI)m/z:664.2$[M+H]^+$.

[7511] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7512] 将3-(6-(4-((r)-4-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(180mg,270.81μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(199.06mg,324.97μmol,1.2当量)、Ad_2nBup-Pd-G_3(cataCXium® A Pd G_3)(19.72mg,27.08μmol,0.1当量)和KF(47.20mg,812.43μmol,60.18μL,3当量)在二噁烷(5mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=20:1)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(170mg,150.89μmol,55.72%产率)。

[7513] MS(ESI)m/z:1070.6$[M+H]^+$.

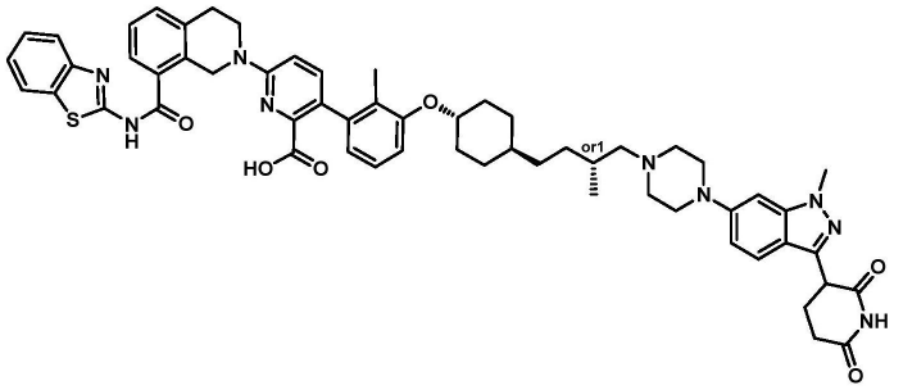
[7514] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[7515] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(170mg,158.83μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(2mL)中的溶液在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](48.43mg,47.06μmol,29.63%产率)。

[7516] MS(ESI)m/z:1014.5$[M+H]^+$.

[7517] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝12.99-12.73(m,1H),10.85(s,1H),8.13(s,1H),8.03(d,J＝8.0Hz,1H),7.79(d,J＝8.0Hz,1H),7.62(d,J＝6.8Hz,1H),7.53-7.43(m,4H),7.40-7.32(m,2H),7.11-7.03(m,1H),6.98-6.86(m,4H),6.61(d,J＝7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.28-4.16(m,2H),3.93-3.87(m,5H),3.28-3.24(m,2H),3.02(s,2H),2.82-2.57(m,6H),2.39-2.23(m,2H),2.21-1.98(m,4H),1.87(s,3H),1.81-1.71(m,2H),1.62-1.50(m,2H),1.48-1.25(m,5H),1.25-0.94(m,5H),0.88(d,J＝5.6Hz,3H)。

[7518] 实施例252.化合物308a的制备

[7519] 

[7520] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((3R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7521] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[7522] 步骤A.2-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙-1-醇的制备程序

[7523] 在0℃处,向2-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙酸甲酯(14.5g,42.49mmol,1当量)在THF(150mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(1.94g,50.99mmol,1.2当量)。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和碳酸钠溶液(6.0mL)来淬灭,然后用EtOAc(80mL)稀释。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-50%乙酸乙酯/石油醚)和反相HPLC(含0.1%甲酸)纯化,得到呈紫色油状物的2-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙-1-醇(7.5g,23.58mmol,55.49%产率)。

[7524] MS(ESI)m/z:314.2$[M+H]^+$

[7525] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.15-7.10(m,1H),7.06(t,J＝8.0Hz,1H),7.00-6.96(m,1H),4.63(s,1H),4.33-4.29(m,1H),3.46-3.42(m,2H),2.28-2.27(m,1H),2.26(s,3H),2.20(s,1H),1.91-1.83(m,2H),1.53(s,1H),1.49(s,2H),1.37(d,J＝6.4Hz,2H),1.22(s,2H)

[7526] 步骤B.2-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙-1-醇的制备程序

[7527] 将2-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙-1-醇的立体异构体通过SFC分离,得到呈无色油状物的2-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙-1-醇(700mg,2.23mmol,23.33%产率)。

[7528] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.14-7.10(m,1H),7.06(t,J＝8.0Hz,1H),6.99-6.95(m,1H),4.63(s,1H),4.30(t,J＝5.2Hz,1H),3.47-3.42(m,2H),2.27-2.25(m,3H),1.91-

1.84(m,2H),1.51(dd,J=10.0,6.8Hz,5H),1.40-1.35(m,2H),1.32-1.23(m,2H)

[7529] 步骤C.2-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙醛的制备程序

[7530] 在-70℃处,在2分钟内,向$(COCl)_2$(405.22mg,3.19mmol,279.46μL,2当量)在DCM(3mL)的溶液中滴加DMSO(498.89mg,6.39mmol,498.89μL,4当量)。添加后,将混合物在该温度处搅拌30分钟,然后在-70℃处滴加2-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙-1-醇(500.00mg,1.60mmol,1当量)的DCM(3mL)溶液。添加后,将混合物在该温度处搅拌30分钟,然后将TEA(969.15mg,9.58mmol,1.33mL,6当量)添加到混合物中。将所得混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用DCM(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-7%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙醛(370mg,1.19mmol,74.48%产率)。

[7531] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.69-9.64(m,1H),7.16-7.12(m,1H),7.10-7.04(m,1H),7.03-7.00(m,1H),4.28-4.18(m,1H),2.34(dd,J=6.8,2.0Hz,2H),2.21(s,3H),2.04(d,J=9.6Hz,2H),1.92-1.82(m,1H),1.75(d,J=12.0Hz,2H),1.45-1.36(m,2H),1.21-1.14(m,2H)

[7532] 步骤D.(E)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁-2-烯酸乙酯的制备程序

[7533] 在N_2气氛下,在-10℃处,在3小时内,向2-(二乙氧基磷酰基)丙酸乙酯(424.82mg,1.78mmol,388.32μL,1.5当量)的混合物中添加NaH(104.62mg,2.62mmol,60%纯度,2.2当量)的THF(5mL)溶液。然后在N_2气氛下在0℃处添加2-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙醛(370mg,1.19mmol,1当量)。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物通过在0℃处添加水(30mL)来淬灭并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-7%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的(E)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁-2-烯酸乙酯(200mg,505.91μmol,42.55%产率)。

[7534] MS(ESI)m/z:396.9$[M+H]^+$

[7535] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16-7.11(m,1H),7.09-7.04(m,1H),7.03-7.00(m,1H),6.71(t,J=7.6Hz,1H),4.28-4.19(m,1H),4.12(q,J=7.2Hz,2H),2.20(s,3H),2.11(t,J=7.2Hz,2H),2.04(d,J=10.0Hz,2H),1.78-1.76(m,3H),1.72(s,2H),1.51-1.44(m,1H),1.42-1.32(m,2H),1.24-1.19(m,3H),1.18-1.07(m,2H)

[7536] 步骤E.4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁酸乙酯的制备程序

[7537] 将(E)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁-2-烯酸乙酯(200mg,505.91μmol,1当量)和PtO_2(57.44mg,50.59μmol,20%纯度,0.1当量)在EtOH(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在H_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁酸乙酯(170mg,408.72μmol,80.79%产率)。

[7538] MS(ESI)m/z:397.2$[M+H]^+$

[7539] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.15-7.10(m,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),7.03-6.98

(m,1H),4.38(s,1H),4.26-4.17(m,1H),4.09-4.02(m,2H),3.44(q,J=7.2Hz,2H),2.41-2.31(m,1H),2.22-2.17(m,3H),2.03(d,J=9.6Hz,2H),1.78-1.70(m,2H),1.59-1.50(m,1H),1.44-1.37(m,1H),1.36-1.28(m,2H),1.16(s,4H),1.05(d,J=2.0Hz,4H)

[7540] 步骤F.4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁-1-醇的制备程序

[7541] 将4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁酸乙酯(170mg,427.84μmol,1当量)在0℃处的THF(5mL)中的溶液在0℃处搅拌15分钟。15分钟后,添加$LiAlH_4$(32.47mg,855.68μmol,2当量),并且将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和碳酸钠溶液(0.15mL)来淬灭,然后用EtOAc 20mL稀释。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=3:1)和制备型HPLC纯化,得到呈黄色油状物的4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁-1-醇(100mg,280.58μmol,65.58%产率,99.693%纯度)。

[7542] MS(ESI)m/z:356.4$[M+H]^+$

[7543] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),6.81(d,J=8.0Hz,1H),4.14-4.04(m,1H),3.55-3.49(m,1H),3.48-3.42(m,1H),2.32-2.29(m,3H),2.17-2.10(m,2H),1.86(td,J=10.0,2.8Hz,2H),1.65-1.55(m,1H),1.49-1.43(m,4H),1.31-1.21(m,3H),1.18-1.11(m,1H),1.07-0.98(m,2H),0.93(d,J=6.4Hz,3H)

[7544] 步骤G.(R)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁-1-醇的制备程序

[7545] 将4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁-1-醇的立体异构体通过SFC分离,得到呈无色油状物的(R)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁-1-醇(40mg,112.58μmol,40.00%产率)。

[7546] 步骤H.(R)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁醛的制备程序

[7547] 向(R)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁-1-醇(40mg,112.58μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(95.50mg,225.16μmol,69.76μL,2当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的(R)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁醛(45mg,粗品)。

[7548] 步骤I.3-(6-(4-((R)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7549] 在25℃处,向(R)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁醛(45mg,127.37μmol,1当量)在DCM(2mL)的溶液中添加3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(41.70mg,127.37μmol,1当量)。将反应混合物搅拌15小时。在0℃处,向该混合物中添加$NaBH(OAc)_3$(80.99mg,382.12μmol,3当量)。将所得混合物在25℃处搅拌1小时。将残余物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈白色固体的3-(6-(4-((R)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(60mg,粗品)。

[7550] MS(ESI)m/z:664.5$[M+H]^+$.

[7551] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-

(3-(((1s,4r)-4-((3R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7552] 将3-(6-(4-((R)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(41mg,61.68μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(37.78mg,61.68μmol,1当量)、KF(10.75mg,185.05μmol,4.34μL,3当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(4.49mg,6.17μmol,0.1当量)在二噁烷(5mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌2小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((3R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,56.06μmol,90.88%产率)。

[7553] MS(ESI)m/z:536.3$[M+H]^+$.

[7554] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.85(d,J=2.8Hz,1H),10.83(s,1H),8.01(d,J=7.6Hz,1H),7.77(d,J=7.2Hz,1H),7.60(d,J=6.4Hz,1H),7.52-7.41(m,4H),7.40-7.30(m,2H),7.11-7.03(m,1H),6.98-6.88(m,3H),6.83(s,1H),6.55(d,J=6.8Hz,1H),4.97(s,2H),4.29-4.16(m,2H),3.88(s,5H),3.21(s,4H),3.06-3.00(m,2H),2.69-2.58(m,4H),2.33(s,3H),2.22-2.14(m,3H),2.09-2.01(m,3H),1.84(s,3H),1.81-1.72(m,2H),1.70-1.59(m,2H),1.27-1.17(m,4H),1.07(s,3H),0.99(s,9H),0.88(d,J=6.0Hz,3H)

[7555] 步骤K.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((3R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

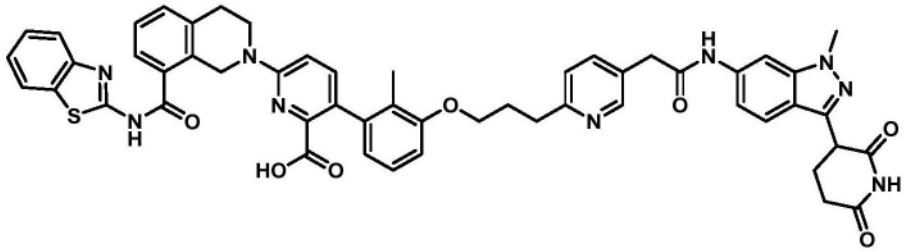
[7556] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((3R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(55mg,51.39μmol,1当量)在DCM(3mL)和TFA(1mL)中的溶液在25℃处搅拌12小时。将残余物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((3R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](20.39mg,19.74μmol,80.10%产率)。

[7557] MS(ESI)m/z:1014.6$[M+H]^+$.

[7558] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.85(s,1H),8.17(s,1H),8.03(d,J=7.2Hz,1H),

7.81-7.75(m,1H),7.62(d,J＝6.4Hz,1H),7.51-7.41(m,4H),7.40-7.32(m,2H),7.10-7.02(m,1H),6.96-6.87(m,3H),6.84(s,1H),6.61(d,J＝6.8Hz,1H),5.02-4.92(m,2H),4.28-4.16(m,2H),3.93-3.87(m,5H),3.21(s,4H),3.02(s,2H),2.63-2.58(m,3H),2.22-2.01(m,7H),1.87(s,3H),1.79(d,J＝2.8Hz,2H),1.66(dt,J＝2.4,4.4Hz,1H),1.50-1.30(m,4H),1.27-1.17(m,3H),1.14-0.95(m,4H),0.88(d,J＝6.0Hz,3H)。

[7559] 实施例253.化合物309的制备

[7560] 

[7561] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[7562] 步骤A.1-溴-2-甲基-3-丙-2-炔氧基-苯的制备程序

[7563] 将3-溴-2-甲基-苯酚(4g,21.39mmol,1当量)、3-溴丙-1-炔(3.82g,25.66mmol,2.77mL,1.2当量)、K_2CO_3(8.87g,64.16mmol,3当量)和KI(355.02mg,2.14mmol,0.1当量)在THF(30mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-3%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的1-溴-2-甲基-3-丙-2-炔氧基-苯(4.12g,18.30mmol,85.59%产率)。

[7564] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.24-7.19(m,1H),7.03(t,J＝8.0Hz,1H),6.92(d,J＝8.4Hz,1H),4.72(d,J＝2.4Hz,2H),2.53(s,1H),2.35(s,3H)

[7565] 步骤B.2-[6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙-1-炔基]-3-吡啶基]乙酸甲酯的制备程序

[7566] 将1-溴-2-甲基-3-丙-2-炔氧基-苯(1.82g,8.08mmol,1.5当量)、2-(6-氯-3-吡啶基)乙酸甲酯(1g,5.39mmol,1当量)、K_2CO_3(2.23g,16.16mmol,3当量)、乙腈;二氯钯(27.95mg,107.75μmol,0.02当量)和XPhos(154.11mg,323.26μmol,0.06当量)在MeCN(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-25%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈棕色油状物的2-[6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙-1-炔基]-3-吡啶基]乙酸甲酯(180mg,480.99,8.93%产率)。

[7567] MS(ESI)m/z:375.7$[M+H]^+$

[7568] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.66-7.58(m,1H),7.44-7.36(m,1H),7.23-7.17(m,1H),7.07-6.98(m,3H),4.96-4.91(m,2H),3.72(s,3H),3.65(s,2H),2.36(s,3H)

[7569] 步骤C.2-[6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3-吡啶基]乙酸甲酯的制备程序

[7570] 将2-[6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙-1-炔基]-3-吡啶基]乙酸甲酯(160mg,

427.55μmol,1当量)和Rh/Al_2O_3(88.00mg,42.75μmol,5%纯度,0.1当量)在EtOAc(10mL)中的混合物脱气并用H_2吹扫三次。将反应混合物在H_2气氛下在25℃处搅拌3小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-5% DCM/MeOH)纯化,得到呈棕色油状物的2-[6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3-吡啶基]乙酸甲酯(65mg,171.84μmol,40.19%产率)。

[7571] MS(ESI)m/z:379.9$[M+H]^+$

[7572] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.46(s,1H),7.65-7.58(m,1H),7.19(d,J=7.2Hz,1H),7.15(d,J=8.0Hz,1H),7.02-6.96(m,1H),6.75(d,J=8.4Hz,1H),4.01(t,J=6.0Hz,2H),3.63(s,3H),3.03(t,J=7.2Hz,2H),2.33-2.30(m,3H),2.28-2.21(m,2H),1.31-1.25(m,2H)

[7573] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[7574] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(116.60mg,190.35μmol,1.2当量)、2-[6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3-吡啶基]乙酸甲酯(60mg,158.62μmol,1当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(11.55mg,15.86μmol,0.1当量)和KF(1.5M,317.24μL,3当量)溶于微波管中的二噁烷(1mL)中,并且将管密封。将密封管在微波下在100℃处加热1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=15:1)纯化,得到呈棕色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(50mg,63.78μmol,40.21%产率)。

[7575] MS(ESI)m/z:784.7$[M+H]^+$

[7576] 步骤E.2-[6-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-3-吡啶基]乙酸的制备程序

[7577] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(50mg,63.78μmol,1当量)和LiOH·H_2O(8.03mg,191.34μmol,3当量)在THF(2mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用DCM(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈棕色固体的2-[6-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-3-吡啶基]乙酸(50mg,粗品)。

[7578] MS(ESI)m/z:770.7$[M+H]^+$

[7579] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[7580] 将3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(25.16mg,97.41μmol,1.5当

量)、2-[6-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-3-吡啶基]乙酸(50mg,64.94μmol,1当量)和EDCI(18.67mg,97.41μmol,1.5当量)在吡啶(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌3小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈绿黑色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(70mg,粗品)。

[7581] MS(ESI)m/z:1010.4$[M+H]^+$

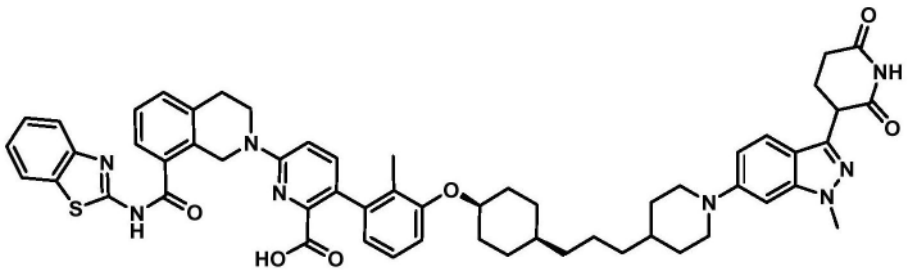
[7582] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[7583] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(70mg,69.30μmol,1当量)在DCM(2mL)和TFA(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌24小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(16.1mg,15.81μmol,22.82%产率)。

[7584] MS(ESI)m/z:954.6$[M+H]^+$

[7585] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.90-12.40(m,1H),10.91-10.82(m,1H),10.44-10.38(m,1H),8.47-8.42(m,1H),8.18-8.15(m,1H),8.07-7.98(m,2H),7.79(d,J=7.6Hz,1H),7.69-7.58(m,3H),7.50-7.41(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.26(d,J=7.6Hz,1H),7.13-7.04(m,2H),6.98-6.92(m,1H),6.90-6.82(m,1H),6.67-6.61(m,1H),4.98(s,2H),4.34-4.27(m,1H),4.05-3.98(m,2H),3.95-3.86(m,5H),3.70(s,2H),3.05-2.99(m,2H),2.91(t,J=7.2Hz,2H),2.71-2.61(m,2H),2.16(d,J=8.0Hz,2H),1.91(s,3H),1.24(s,2H)

[7586] 实施例254.化合物311a的制备

[7587] 

[7588] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7589] 步骤A.2-(4-羟基环己基)乙酸甲酯的制备程序

[7590] 在0℃处,向2-(4-羟基环己基)乙酸(10g,63.21mmol,1当量)在MeOH(100mL)的溶

液中添加H_2SO_4(12.40g,126.43mmol,6.74mL,2当量)。将混合物在60℃处搅拌3小时。将反应混合物用$NaHCO_3$(300mL)淬灭并用EtOAc(50mL×6)萃取。将合并的有机层用饱和盐溶液(100mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈淡黄色油状物的2-(4-羟基环己基)乙酸甲酯(13.5g,粗品)。

[7591] 步骤B.2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙酸甲酯的制备程序

[7592] 将2-(4-羟基环己基)乙酸甲酯(12g,69.68mmol,1当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(15.64g,83.61mmol,1.2当量)和2-(三丁基-λ5-亚膦基)乙腈(25.23g,104.52mmol,1.5当量)在甲苯(120mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙酸甲酯(20g,粗品)。

[7593] 步骤C.2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙醇的制备程序

[7594] 在0℃处,向2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙酸甲酯(20g,58.61mmol,1当量)在THF(10mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(2.67g,70.33mmol,1.2当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时。将反应混合物在0℃处通过硫酸钠十水合物(10g)来淬灭,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙醇(7g,粗品)。

[7595] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.16-7.10(m,1H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),6.83-6.75(m,1H),4.55-4.04(m,1H),3.75-3.71(m,2H),2.35-2.30(m,3H),2.18-2.10(m,1H),2.05-1.98(m,2H),1.92-1.84(m,1H),1.60(d,J=2.0Hz,1H),1.57-1.53(m,3H),1.47-1.34(m,3H),1.14-1.01(m,1H)。

[7596] 步骤D.2-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙醛的制备程序

[7597] 向DMSO(6.98g,89.39mmol,6.98mL,4当量)在DCM(20mL)的溶液中添加草酰二氯(5.67g,44.70mmol,3.91mL,2当量)的DCM(5mL)溶液。将混合物在-70℃处搅拌1小时。在-70℃处,将2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]乙醇(7g,22.35mmol,1当量)的DCM(5mL)溶液添加到混合物中并搅拌1小时。在-70℃处,将TEA(13.57g,134.09mmol,18.66mL,6当量)添加到混合物中。将混合物在-70℃处搅拌1小时。将反应混合物通过50mL H_2O来淬灭并用DCM 150mL(50mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和盐溶液(20mL×1)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈淡黄色油状物的2-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙醛(4g,粗品)。

[7598] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.79(t,J=2.0Hz,1H),7.15(d,J=8.0Hz,1H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),6.80(d,J=8.0Hz,1H),4.16-4.05(m,1H),2.39-2.34(m,2H),2.30(s,3H),2.19-2.11(m,2H),2.01-1.97(m,1H),1.89(d,J=13.2Hz,2H),1.55-1.50(m,2H),1.21-1.08(m,2H)。

[7599] 步骤E.4-((E)-3-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-1-烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7600] 在0℃处,向(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基-三苯基-鏻;碘化物(453.04mg,771.18μmol,1.2当量)在THF(10mL)的溶液中添加LDA(2M,963.97μL,3当量)。将混合物在0

℃处搅拌2小时。在0℃处,将2-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)乙醛(200mg,642.65μmol,1当量)的THF(5mL)溶液添加到混合物中。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物NH_4Cl(30mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液(30mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC(含0.1%甲酸)纯化,得到呈黄色油状物的4-((E)-3-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-1-烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(270mg,460.52μmol,35.83%产率)。

[7601] MS(ESI)m/z:436.3$[M-56+H]^+$

[7602] 步骤F.4-(3-((1s,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7603] 在N_2气氛下,向4-((E)-3-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-1-烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(270mg,548.24μmol,1当量)在EtOH(10mL)的溶液中添加PtO_2(99.59mg,438.59μmol,0.8当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃处搅拌1小时。将反应溶液在温和的N_2气氛下通过硅藻层过滤,得到呈黄色油状物的4-(3-((1s,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,粗品)。

[7604] MS(ESI)m/z:438.3$[M+H-56]^+$

[7605] 步骤G.4-(3-((1s,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)哌啶的制备程序

[7606] 将4-(3-((1s,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,505.56μmol,1当量)在HCl/二噁烷(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC(含0.1%甲酸)纯化,得到呈黄色油状物的4-(3-((1s,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)哌啶(220mg,粗品)。

[7607] MS(ESI)m/z:394.3$[M+H]^+$

[7608] 步骤H.3-(6-碘-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7609] 将3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(1g,3.87mmol,1当量)在HCl(12M,1.61mL,5当量)和H_2O(5mL)中的溶液搅拌30分钟。将混合物冷却至0℃,并且添加$NaNO_2$(280.51mg,4.07mmol,1.05当量)的H_2O(5mL)溶液。将混合物在0℃处搅拌30分钟。在0℃处,将KI(1.29g,7.74mmol,2当量)的H_2O(10mL)溶液添加到混合物中。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(60mL)淬灭并用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~40%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的3-(6-碘-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(400mg,975.20μmol,25.19%产率,90%纯度)。

[7610] MS(ESI)m/z:370.1$[M+H]^+$

[7611] 步骤I.3-(6-(4-(3-((1s,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7612] 将3-(6-碘-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(101.09mg,273.84μmol,1.2当量)、4-(3-((1s,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)哌啶-1-甲酸酯(90mg,228.20μmol,1当量)、Cs_2CO_3(223.06mg,684.61μmol,3当量)和1,3-双[2,6-双(1-丙基丁基)苯基]-4,5-二氯-2H-咪唑-1-鎓-2-化物;3-氯吡啶;二氯钯(44.40mg,45.64μmol,0.2当量)在二噁烷(4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在微波反应器中在N_2气氛下在90℃处搅

拌5小时。将反应混合物用H_2O(20mL)淬灭并用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~35%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的3-(6-(4-(3-((1s,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(20mg,27.06μmol,11.86%产率)。

[7613] MS(ESI)m/z:635.4$[M+H]^+$

[7614] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7615] 将3-(6-(4-(3-((1s,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(20mg,31.46μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(23.13mg,37.76μmol,1.2当量)、KF(3.66mg,62.93μmol,1.47μL,2当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(2.29mg,3.15μmol,0.1当量)在二噁烷(3mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在微波反应器中在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=0:1)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(15mg,10.08μmol,32.05%产率)。

[7616] MS(ESI)m/z:1041.6$[M+H]^+$

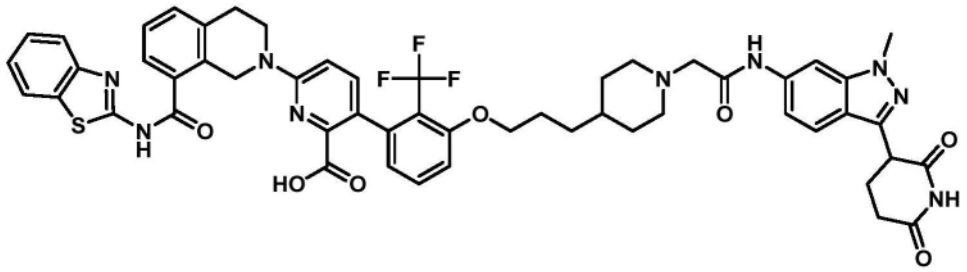
[7617] 步骤K.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[7618] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(15mg,14.41μmol,1当量)在DCM(2mL)和TFA(2mL)中的溶液脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(12.54mg,11.97μmol,83.09%产率)。

[7619] MS(ESI)m/z:985.8$[M+H]^+$

[7620] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.91-12.82(m,1H),12.67-12.44(m,1H),10.84(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.59(m,1H),7.51-7.42(m,4H),7.41-7.30(m,2H),7.11-7.02(m,1H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),6.93-6.83(m,3H),6.60(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.61(s,1H),4.30-4.21(m,1H),3.96-3.85(m,5H),3.80-3.71(m,2H),3.05-3.00(m,2H),2.75-2.58(m,4H),2.20-2.11(m,2H),1.94-1.87(m,5H),1.78-1.72(m,2H),1.56-1.47(m,4H),1.34-1.23(m,12H)

[7621] 实施例255.化合物313的制备

[7622] 

[7623] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸

[7624] 步骤A.4-[3-[3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7625] 向1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯(500mg,2.06mmol,1当量)在MeCN(6mL)的溶液中添加t-BuOK(692.68mg,6.17mmol,3当量)和4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500.71mg,2.06mmol,1当量)。将混合物在60℃处搅拌12小时。将反应物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～7%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的4-[3-[3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(857mg,1.82mmol,88.66%产率)。

[7626] MS(ESI)m/z:412.2[M+H]$^+$.

[7627] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.50-7.44(m,1H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),7.27(d,J=8.4Hz,1H),4.08(t,J=6.4Hz,2H),3.91(d,J=12.0Hz,2H),2.75-2.57(m,2H),1.78-1.69(m,2H),1.63(d,J=11.6Hz,2H),1.38(s,9H),1.37-1.30(m,3H),1.01-0.88(m,2H)。

[7628] 步骤B.4-[3-[3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]哌啶的制备程序

[7629] 将4-[3-[3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(857mg,1.84mmol,1当量)在HCl/二噁烷(10mL)中的溶液在25℃处搅拌12小时。将反应物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的4-[3-[3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]哌啶(730mg,1.80mmol,97.9%产率)。

[7630] MS(ESI)m/z:366.2[M+H]$^+$.

[7631] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.34-8.36(m,2H),7.52-7.44(m,1H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),7.28(d,J=8.4Hz,1H),4.10(t,J=6.0Hz,2H),3.22(d,J=10.8Hz,2H),2.89-2.71(m,2H),1.83-1.68(m,4H),1.63-1.47(m,1H),1.41-1.23(m,4H)。

[7632] 步骤C.2-[4-[3-[3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[7633] 向4-[3-[3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]哌啶(730mg,1.81mmol,1当量,HCl)在MeCN(8mL)的溶液中添加K_2CO_3(751.65mg,5.44mmol,3当量)和2-溴乙酸乙酯(272.48mg,1.63mmol,180.57μL,0.9当量)。将混合物在60℃处搅拌1小时。将反应物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～45%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的2-[4-[3-[3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(650mg,1.42mmol,78.07%产率,98.48%纯度)。

[7634] MS(ESI)m/z:452.2[M+H]$^+$.

[7635] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.50-7.44(m,1H),7.37(d,J=8.0Hz,1H),7.27(d,J

＝8.4Hz,1H),4.06(q,J＝7.2Hz,4H),3.15(s,2H),2.79(d,J＝11.6Hz,2H),2.15-2.05(m,2H),1.76-1.68(m,2H),1.61(d,J＝11.2Hz,2H),1.37-1.29(m,2H),1.18(t,J＝7.2Hz,4H),1.11(dd,J＝3.6,12.0Hz,2H)。

[7636] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[7637] 将2-[4-[3-[3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(200mg,442.18μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(297.94mg,486.40μmol,1.1当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(64.41mg,88.44μmol,0.2当量)和KF(1.5M,884.36μL,3当量)溶于微波管中的二噁烷(5mL)中,并且将管密封。将密封管在微波反应器中在100℃处加热1小时。将反应物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～7%二氯甲烷:甲醇)纯化,得到呈棕色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(310mg,275.54μmol,62.31%产率)。

[7638] MS(ESI)m/z:430.0$[M/2+H]^+$.

[7639] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝12.87(s,1H),8.02(d,J＝7.6Hz,1H),7.78(d,J＝8.0Hz,1H),7.60(d,J＝8.0Hz,1H),7.50-7.44(m,3H),7.41-7.32(m,4H),6.95(d,J＝8.8Hz,1H),6.65(d,J＝7.6Hz,1H),4.10-4.03(m,6H),3.88(t,J＝6.0Hz,2H),3.18-3.12(m,3H),3.03(t,J＝5.6Hz,2H),2.78(d,J＝8.4Hz,2H),2.27-2.23(m,1H),2.09(s,2H),1.75-1.70(m,3H),1.59(s,2H),1.36-1.33(m,2H),1.05-0.99(m,12H)。

[7640] 步骤E.2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[7641] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(310mg,361.31μmol,1当量)在THF(6mL)和H_2O(2mL)的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(75.81mg,1.81mmol,5当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应物在减压下浓缩并用HCl(1M)稀释。将反应混合物的pH调节至2～3。将所得固体过滤并干燥。将固体通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH＝8:1)纯化,得到呈黄色固体的2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸(140mg,145.71μmol,40.33%产率)。

[7642] MS(ESI)m/z:830.6$[M+H]^+$.

[7643] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[7644] 将2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸(75mg,90.37μmol,1当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(70.02mg,271.11μ

mol,3当量)在吡啶(1mL)中的溶液在40℃处搅拌12小时。向该混合物中添加EDCI(25.99mg,135.55μmol,1.5当量)。将所得混合物在40℃处搅拌12小时。将反应混合物用水(5mL)稀释并用DCM(5mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC(含0.1%甲酸)纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(45mg,40.67μmol,45.0%产率)。

[7645] MS(ESI)m/z:1070.4$[M+H]^+$.

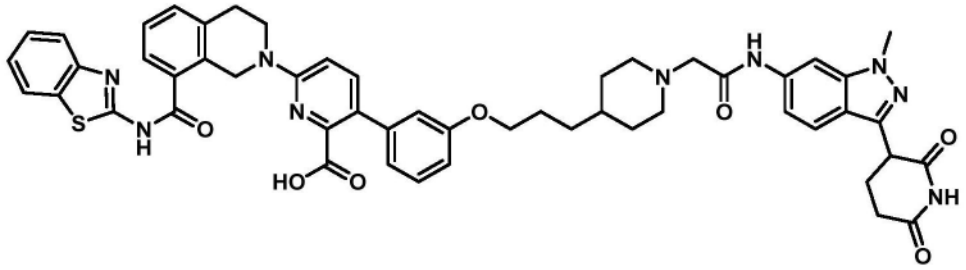
[7646] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[7647] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(40mg,37.38μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的溶液在25℃处搅拌12小时。将溶液在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸(31.12mg,30.06μmol,80.4%产率)。

[7648] MS(ESI)m/z:1015.4$[M/2+H]^+$.

[7649] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.87(s,1H),9.82(s,1H),8.08-7.98(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=8.4Hz,2H),7.50-7.43(m,3H),7.40-7.31(m,3H),7.25-7.15(m,2H),7.00-6.93(m,1H),6.68(d,J=7.6Hz,1H),5.06-4.92(m,2H),4.32(d,J=5.2,9.6Hz,1H),4.09(t,J=5.6Hz,2H),3.97-3.88(m,5H),3.12(s,2H),3.02(s,2H),2.90-2.84(m,4H),2.20-2.13(m,4H),1.79-1.73(m,2H),1.67(d,J=7.2Hz,2H),1.44-1.37(m,2H),1.32-1.24(m,3H)

[7650] 实施例256.化合物314的制备

[7651] 

[7652] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸

[7653] 步骤A.4-(3-(3-溴苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7654] 将3-溴苯酚(500mg,2.89mmol,1当量)、4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(703.27mg,2.89mmol,1当量)和2-(三丁基-亚膦基)乙腈(837.03mg,3.47mmol,1.2当量)在

甲苯(6mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色油状物的4-(3-(3-溴苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(850mg,2.13mmol,73.8%产率)。

[7655] MS(ESI)m/z:342.1[M+H]$^+$.

[7656] 步骤B.4-(3-(3-溴苯氧基)丙基)哌啶的制备程序

[7657] 将4-(3-(3-溴苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(850mg,2.13mmol,1当量)在TFA(4mL)和DCM(4mL)中的混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的4-(3-(3-溴苯氧基)丙基)哌啶(630mg,2.11mmol,99.0%产率)。

[7658] MS(ESI)m/z:298.1[M+H]$^+$.

[7659] 步骤C.2-(4-(3-(3-溴苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[7660] 将4-(3-(3-溴苯氧基)丙基)哌啶(630mg,2.11mmol,1当量)、2-溴乙酸乙酯(352.80mg,2.11mmol,233.80μL,1当量)和K_2CO_3(1.46g,10.56mmol,5当量)在MeCN(8mL)中的混合物在60℃处搅拌2小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～40%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的2-(4-(3-(3-溴苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(720mg,1.87mmol,88.6%产率)。

[7661] MS(ESI)m/z:384.1[M+H]$^+$.

[7662] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7663] 将2-(4-(3-(3-溴苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(150mg,390.31μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(286.90mg,468.38μmol,1.2当量)、K_2CO_3(1.5M,390.31μL,1.5当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(56.85mg,78.06μmol,0.2当量)在二噁烷(2mL)中的混合物在微波反应器中在100℃处搅拌1.5小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～40%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(200mg,253.17μmol,64.6%产率)。

[7664] MS(ESI)m/z:790.6[M+H]$^+$.

[7665] 步骤E.2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸的制备程序

[7666] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(200mg,253.17μmol,1当量)和LiOH·H_2O(53.12mg,1.27mmol,5当量)在THF(4mL)和H_2O(2mL)中的混合物在40℃处搅拌2小时。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释并浓缩,得到浑浊液体。然后用HCl(1M,5mL)将浑浊液体的pH调节至约3。将所得混合物过滤,干燥并用DCM/MeOH(10:1)萃取。将有机层合并并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(180mg,236.24μmol,93.31%产率)。

[7667] MS(ESI)m/z:762.6[M+H]$^+$.

[7668] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7669] 将2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(100mg,131.25μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(40.68mg,157.50μmol,1.2当量)和EDCI(32.71mg,170.62μmol,1.3当量)在吡啶(1mL)中的混合物在40℃处搅拌2小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黑色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(80mg,79.83μmol,60.82%产率)。

[7670] MS(ESI)m/z:1002.7[M+H]$^+$.

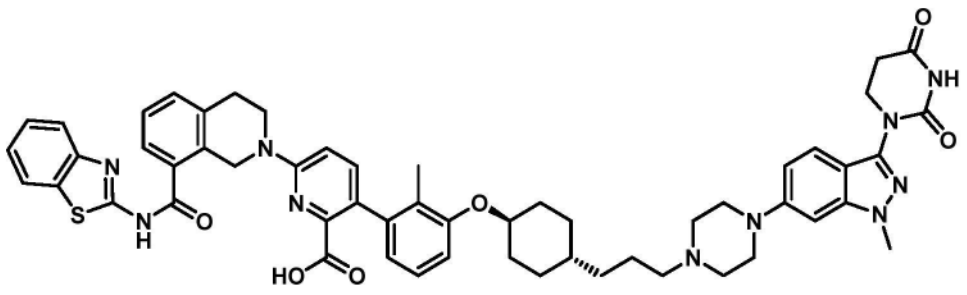
[7671] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸的制备程序

[7672] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(80mg,79.83μmol,1当量)在TFA(0.6mL)和DCM(0.6mL)中的混合物在40℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸(30.38mg,31.68μmol,39.69%产率)。

[7673] MS(ESI)m/z:946.6[M+H]$^+$.

[7674] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.07-12.74(m,1H),10.88(s,1H),9.85(s,1H),8.14(s,1H),8.07-8.01(m,2H),7.80(d,J=7.6Hz,1H),7.68-7.61(m,3H),7.50-7.43(m,2H),7.39-7.33(m,2H),7.27(t,J=8.4Hz,1H),7.22(d,J=7.6Hz,1H),6.96(d,J=9.2Hz,1H),6.91-6.85(m,3H),4.98(s,2H),4.33(dd,J=5.2,10.0Hz,1H),3.98-3.94(m,2H),3.93-3.88(m,5H),3.17-3.14(m,2H),3.02(t,J=5.2Hz,2H),2.89(d,J=10.0Hz,2H),2.68-2.63(m,2H),2.33(s,3H),2.20-2.16(m,2H),1.78-1.67(m,4H),1.40-1.34(m,2H),1.29(s,2H)

[7675] 实施例258.化合物316a的制备

[7676] 

[7677] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7678] 步骤A.(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯的制备程序

[7679] 在N_2下,在0℃处,向NaH(2.22g,55.52mmol,60%纯度,1.5当量)在THF(300mL)的混合物中滴加2-二乙氧基磷酰基乙酸乙酯(11.62g,51.82mmol,10.28mL,1.4当量)。将混合物在N_2下在0℃处搅拌1小时。向该混合物中添加(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己烷-1-甲醛(11g,37.01mmol,1.0当量)。将所得反应混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在0℃处用NH_4Cl水溶液(250mL)淬灭并用乙酸乙酯(250mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(250mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的化合物(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯(24g,65.35mmol,88.2%产率)。

[7680] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.18-7.12(m,1H),7.10-7.03(m,2H),6.85(m,1H),5.90-5.72(m,1H),4.31-4.22(m,1H),4.11(q,J=7.2Hz,2H),2.30-2.23(m,1H),2.21(s,3H),2.08(m,2H),1.81(m,2H),1.51-1.25(m,4H),1.21(t,J=7.2Hz,3H)。

[7681] 步骤B.3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯的制备程序

[7682] 将(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯(12g,32.67mmol,1.0当量)和PtO_2(2.97g,13.07mmol,0.4当量)在EtOH(200mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在H_2(15psi)气氛下在25℃处搅拌16小时。将混合物过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,得到呈白色固体的3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯(24g,64.99mmol,99.4%产率)。

[7683] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.15-7.11(m,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),7.02-6.98(m,1H),4.26-4.16(m,1H),4.04(q,J=7.2Hz,2H),2.32-2.24(m,2H),2.20(s,3H),2.03(m,2H),1.74(m,2H),1.45(q,J=7.2Hz,2H),1.37-1.23(m,3H),1.17(t,J=7.2Hz,3H),1.08-1.01(m,2H)。

[7684] 步骤C.3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-1-醇的制备程序

[7685] 向3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯(12g,32.49mmol,1.0当量)在THF(150mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(1.23g,32.49mmol,1.0当量)。将混合物脱气并用N_2吹扫三次。然后将反应混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌2小时。将反应混合物通过在N_2气氛下在0℃处添加$Na_2SO_4\cdot 10H_2O$(20g)来淬灭,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-1-醇(20.8g,63.56mmol,97.8%产率)。

[7686] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.15-7.11(m,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),7.03-6.98(m,1H),4.34(m,1H),4.26-4.17(m,1H),3.37(m,2H),2.20(s,3H),2.08-1.99(m,2H),1.81-1.71(m,2H),1.45-1.39(m,2H),1.38-1.29(m,2H),1.20(m,7.2Hz,3H),1.08-0.96(m,2H)

[7687] 步骤D.3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙醛的制备程序

[7688] 将3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-1-醇(50mg,152.79μmol,1.0当量)和DMP(77.76mg,183.34μmol,56.80μL,1.2当量)在DCM(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌20小时。将混合物过滤并用DCM(20mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=3:

1)纯化,得到呈无色油状物的3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙醛(30mg,92.24μmol,60.3%产率)。

[7689] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.67(s,1H),7.16-7.11(m,1H),7.09-6.99(m,2H),4.29-4.16(m,1H),2.47-2.41(m,2H),2.20(s,3H),2.04(m,2H),1.75(m,2H),1.45(q,J=7.2Hz,2H),1.38-1.23(m,3H),1.10-0.98(m,2H)。

[7690] 步骤E.1-(6-(4-(3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的制备程序

[7691] 将3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙醛(200mg,614.93μmol,1.0当量)、1-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)六氢嘧啶-2,4-二酮(288.46mg,737.92μmol,1.2当量)和KOAc(60.35mg,614.93μmol,1.0当量)在DCM(6mL)中的溶液在25℃处搅拌1小时。向该溶液中添加NaBH(OAc)$_3$(390.99mg,1.84mmol,3.0当量),并且将所得混合物在25℃处搅拌2小时。完成后,将反应混合物倒入水(20mL)中,并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的1-(6-(4-(3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(120mg,166.28μmol,27.04%产率)。

[7692] MS(ESI)m/z:637.4[M+H]$^+$.

[7693] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7694] 将1-(6-(4-(3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(120mg,188.20μmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(172.92mg,282.30μmol,1.5当量)、Ad2nBuP Pd G_3(13.71mg,18.82μmol,0.1当量)和KF(32.80mg,564.61μmol,13.23μL,3.0当量)在二噁烷(4mL)和H_2O(0.4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在微波反应器中在N_2气氛下在100℃处搅拌2小时。完成后,将反应混合物倒入水(50mL)中并用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(110mg,99.80μmol,53.03%产率)。

[7695] MS(ESI)m/z:1043.8[M+H]$^+$.

[7696] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

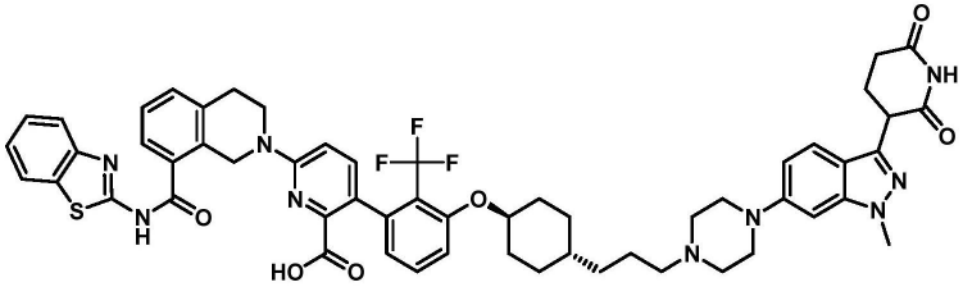
[7697] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(110mg,105.44μmol,1.0当量)在

DCM(1mL)和TFA(2mL)中的溶液在40℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(71.61mg,65.81μmol,62.42%产率)。

[7698] MS(ESI)m/z:987.7$[M+H]^+$.

[7699] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.99-12.75(m,1H),10.51(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(m,1H),7.62(m,1H),7.53-7.46(m,2H),7.45(m,2H),7.40-7.33(m,2H),7.11-7.04(m,1H),6.98-6.91(m,4H),6.62(m,1H),4.98(m,2H),4.26-4.17(m,1H),3.94-3.88(m,7H),3.03(m,2H),2.74(m,2H),2.60(m,2H),2.46-2.30(m,7H),2.10(m,2H),1.87(s,3H),1.81(m,J=10.4Hz,2H),1.72-1.62(m,2H),1.41-1.30(m,3H),1.28-1.18(m,3H),1.14-1.05(m,2H)

[7700] 实施例259.化合物328a的制备

[7701] 

[7702] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸

[7703] 步骤A.(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯的制备程序

[7704] 在-10℃处,向(1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己烷-1-甲醛(368.69mg,1.64mmol,326.28μL,1.5当量)在THF(20mL)的溶液中添加LiHMDS(1M,2.19mL,2当量)。将反应混合物搅拌1小时。然后添加(1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己烷-1-甲醛(385mg,1.10mmol,1当量),并且将混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌1小时。将反应混合物在0℃处用NH_4Cl(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-4%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯(430mg,918.70μmol,83.52%产率)。

[7705] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.50-7.41(m,1H),7.40-7.32(m,2H),6.84(dd,J=6.4,16.0Hz,1H),5.83(d,J=16.0Hz,1H),4.57-4.41(m,1H),4.11(q,J=7.2Hz,2H),2.25(d,J=6.8Hz,1H),2.07(d,J=10.0Hz,2H),1.82(d,J=12.0Hz,2H),1.50-1.38(m,2H),1.37-1.25(m,2H),1.20(t,J=7.2Hz,3H)。

[7706] 步骤B.3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丙酸乙酯的制备程序

[7707] 在N_2气氛下,向(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯(430mg,1.02mmol,1当量)在EtOH(4mL)的溶液中添加PtO_2(23.18mg,102.08μmol,0.1

当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃处搅拌12小时。将反应溶液在温和的N_2气氛下通过硅藻层过滤。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-6%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丙酸乙酯(300mg,637.90μmol,62.49%产率)。

[7708] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.48-7.41(m,1H),7.39-7.32(m,2H),4.50-4.38(m,1H),4.04(q,J=7.2Hz,2H),2.29(t,J=7.6Hz,2H),2.04(d,J=10.0Hz,2H),1.75(d,J=12.0Hz,2H),1.46(q,J=7.2Hz,2H),1.36-1.28(m,2H),1.26-1.22(m,1H),1.17(t,J=7.2Hz,3H),1.10-1.00(m,2H)。

[7709] 步骤C.3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丙-1-醇的制备程序

[7710] 向3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丙酸乙酯(150mg,354.39μmol,1当量)在THF(10mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(13.45mg,354.39μmol,1当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时。将反应物用饱和Na_2SO_4(3mL)淬灭。将有机相在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丙-1-醇(50mg,131.16μmol,37.01%产率)。

[7711] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.48-7.41(m,1H),7.38-7.32(m,2H),4.50-4.38(m,1H),4.34(t,J=5.2Hz,1H),3.40-3.34(m,2H),2.04(d,J=10.0Hz,2H),1.76(d,J=12.4Hz,2H),1.46-1.31(m,4H),1.23-1.16(m,3H),1.09-0.98(m,2H)。

[7712] 步骤D.3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丙醛的制备程序

[7713] 将$(COCl)_2$(33.29mg,262.31μmol,22.96μL,2当量)在DCM(5mL)中的溶液冷却至-78℃,并且滴加DMSO(40.99mg,524.62μmol,40.99μL,4当量)。将混合物在N_2气氛下在-70℃处搅拌2小时。然后滴加3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丙-1-醇(50mg,131.16μmol,1当量),并且将混合物在N_2气氛下在-70℃处搅拌1小时。在-70℃处,将TEA(79.63mg,786.93μmol,109.53μL,6当量)滴加到混合物中,并且将混合物温热至25℃并在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丙醛(50mg,粗品)。

[7714] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.67(t,J=1.2Hz,1H),7.48-7.41(m,1H),7.39-7.33(m,2H),4.50-4.38(m,1H),2.45(t,J=1.6,7.6Hz,2H),2.08-2.00(m,2H),1.79-1.71(m,2H),1.45(q,J=7.2Hz,2H),1.39-1.27(m,3H),1.09-1.01(m,2H)。

[7715] 步骤E.3-(6-(4-(3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7716] 向3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丙醛(60mg,158.22μmol,1当量)和3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(69.08mg,189.87μmol,1.2当量,HCl)在DCM(3mL)的溶液中添加NaOAc(12.98mg,158.22μmol,1当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时。然后向该混合物中添加$NaBH(OAc)_3$(167.67mg,791.12μmol,5当量)。将混合物在0℃至25℃处搅拌11小时。将反应混合物通过在25℃处添加H_2O(5mL)来淬灭并用DCM(5mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-7% MeOH/DCM)纯化,得到呈黄色油状物的3-(6-(4-(3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-

1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(110mg,粗品)。

[7717] MS(ESI)m/z:690.2[M+H]$^+$.

[7718] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7719] 将3-(6-(4-(3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(110mg,159.28μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(117.08mg,191.14μmol,1.2当量)、KF(27.76mg,477.85μmol,11.19μL,3当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(23.20mg,31.86μmol,0.2当量)在二噁烷(2mL)和H_2O(0.2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(110mg,89.36μmol,56.10%产率)。

[7720] MS(ESI)m/z:1096.6[M+H]$^+$.

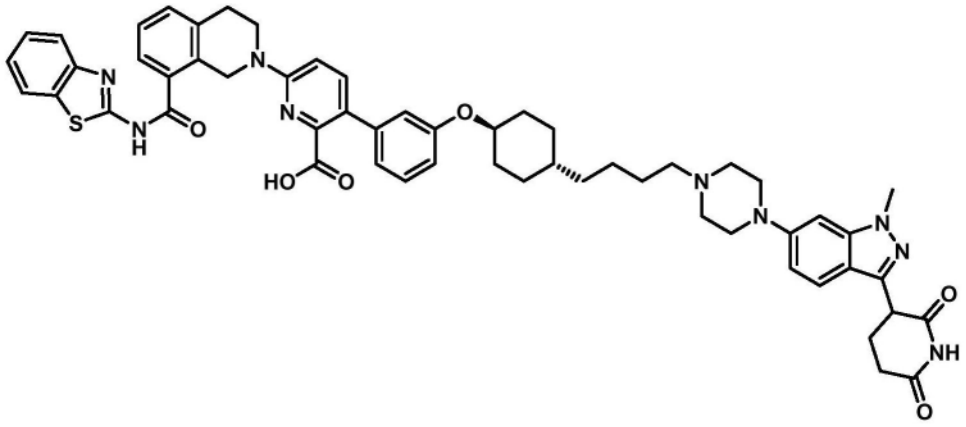
[7721] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸的制备程序

[7722] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(110mg,100.34μmol,1当量)在TFA(1mL)和DCM(2mL)中的溶液在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸(31.76mg,28.28μmol,28.19%产率)。

[7723] MS(ESI)m/z:1040.6[M+H]$^+$.

[7724] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.15-12.42(m,1H),10.85(s,1H),8.14(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.52-7.32(m,7H),7.25(d,J=8.4Hz,1H),7.01-6.88(m,2H),6.85(s,1H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),5.06-4.91(m,2H),4.43(t,J=10.0Hz,1H),4.26(dd,J=4.8,9.2Hz,1H),3.93(t,J=5.6Hz,2H),3.89(s,3H),3.25(s,4H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.70-2.56(m,6H),2.42(d,J=1.6Hz,2H),2.35-2.24(m,2H),2.19-2.13(m,1H),2.12-2.04(m,2H),1.87-1.75(m,2H),1.52(s,2H),1.42-1.32(m,2H),1.25(d,J=7.2Hz,2H),1.08(q,J=12.0Hz,2H)。

[7725] 实施例260.化合物329a的制备

[7726] 

[7727] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸

[7728] 步骤A.(1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己烷-1-甲酸甲酯的制备程序

[7729] 在25℃处,向3-溴苯酚(2.5g,14.45mmol,1.0当量)在甲苯(25mL)的溶液中添加4-羟基环己烷甲酸甲酯(2.29g,14.45mmol,1.0当量)和2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(4.19g,17.34mmol,1.2当量)。将反应混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的(1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己烷-1-甲酸甲酯(6g,13.39mmol,46.34%产率)。

[7730] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.16-7.06(m,2H),7.05(s,1H),6.82(d,J=8.4Hz,1H),4.23-4.16(m,1H),3.70(s,3H),2.43-2.33(m,1H),2.17(d,J=12.4Hz,2H),2.10(s,2H),1.66-1.55(m,2H),1.54-1.42(m,2H)

[7731] 步骤B.((1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己基)甲醇的制备程序

[7732] 在N_2下,在0℃处,向(1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己烷-1-甲酸甲酯(3g,6.71mmol,1.0当量)在THF(30mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(305.36mg,8.05mmol,1.2当量)。将反应混合物在N_2下在0℃处搅拌1小时。将反应混合物用Na_2SO_4·$10H_2O$(1g)淬灭并缓慢温热至20℃。将混合物过滤,并且将滤饼用DCM(100mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的((1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己基)甲醇(1.68g,5.68mmol,84.78%产率)。

[7733] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.15-7.10(m,1H),7.08-7.04(m,2H),6.85-6.80(m,1H),4.20-4.10(m,1H),3.51(d,J=6.4Hz,2H),2.24-2.14(m,2H),1.98-1.88(m,2H),1.63-1.52(m,1H),1.51-1.40(m,3H),1.18-1.05(m,2H)

[7734] 步骤C.(1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己烷-1-甲醛的制备程序

[7735] 在N_2气氛下,在-70℃处,将DMSO(1.84g,23.56mmol,1.84mL,4.0当量)在DCM(20mL)中的溶液滴加到草酰二氯(1.50g,11.78mmol,1.03mL,2.0当量)在DCM(5mL)的溶液中。将混合物在-70℃处搅拌30分钟。然后,在-70℃处滴加((1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己基)甲醇(1.68g,5.89mmol,1.0当量)的DCM(5mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌30分钟。然后,将TEA(3.58g,35.35mmol,4.92mL,6.0当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水

(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的(1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己烷-1-甲醛(1.7g,粗品)。

[7736] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.60(s,1H),7.26-7.18(m,1H),7.15(t,J=2.0Hz,1H),7.12-7.06(m,1H),6.96(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),4.41-4.30(m,1H),2.38-2.29(m,1H),2.08-1.92(m,4H),1.48-1.36(m,4H)

[7737] 步骤D.1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(苄氧基)丁-1-烯-1-基)环己基)氧基)-3-溴苯的制备程序

[7738] 将3-苄氧基丙基(三苯基)鏻;溴化物(3.10g,6.30mmol,1.05当量)在THF(15mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。向该溶液中滴加LiHMDS(1M,7.20mL,1.2当量)。将反应混合物在N_2气氛下在-70℃处搅拌2小时。将(1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己烷-1-甲醛(1.7g,6.00mmol,1.0当量)添加到混合物中,并且在N_2下在25℃处继续搅拌14小时。将反应混合物在0℃处通过NH_4Cl水溶液(20mL)来淬灭并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~7%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(苄氧基)丁-1-烯-1-基)环己基)氧基)-3-溴苯(1.98g,4.77mmol,79.40%产率)。

[7739] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.40-7.33(m,4H),7.32-7.27(m,1H),7.16-7.09(m,1H),7.07(s,2H),6.83(d,J=8.4Hz,1H),5.48-5.36(m,1H),5.36-5.27(m,1H),4.54(s,2H),4.20-4.08(m,1H),3.50(t,J=6.8Hz,2H),2.41(q,J=7.2Hz,2H),2.34(dd,J=3.6,7.6Hz,1H),2.14(d,J=10.4Hz,2H),1.76(d,J=12.4Hz,2H),1.53-1.41(m,2H),1.29-1.16(m,2H)

[7740] 步骤E.1-(((1s,4r)-4-(4-(苄氧基)丁基)环己基)氧基)-3-溴苯的制备程序

[7741] 在N_2气氛下,向1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(苄氧基)丁-1-烯-1-基)环己基)氧基)-3-溴苯(1.68g,4.04mmol,1.0当量)在EtOH(20mL)的溶液中添加PtO_2(183.69mg,808.93μmol,0.2当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的1-(((1s,4r)-4-(4-(苄氧基)丁基)环己基)氧基)-3-溴苯(1.32g,粗品)。

[7742] 步骤F.4-((1r,4s)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丁-1-醇的制备程序

[7743] 在N_2下,在0℃处,向1-(((1s,4r)-4-(4-(苄氧基)丁基)环己基)氧基)-3-溴苯(1.32g,3.16mmol,1.0当量)在DCM(15mL)的溶液中添加TMSI(1.90g,9.49mmol,1.29mL,3.0当量)。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物通过添加H_2O(20mL)来淬灭并用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用H_2O(20mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的4-((1r,4s)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丁-1-醇(930mg,2.50mmol,78.98%产率)。

[7744] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.21(t,J=8.0Hz,1H),7.11(d,J=2.0Hz,1H),7.07(d,J=8.0Hz,1H),6.93(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),4.39-4.23(m,2H),3.43-3.35(m,2H),2.02(d,J=9.6Hz,2H),1.75(d,J=12.4Hz,2H),1.44-1.36(m,2H),1.33-1.26(m,4H),1.21-1.15(m,3H),1.11-0.97(m,2H)

[7745] 步骤G.4-((1r,4s)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丁醛的制备程序

[7746] 在N_2气氛下,在-70℃处,将DMSO(381.99mg,4.89mmol,381.99μL,4.0当量)在DCM(4mL)中的溶液滴加到草酰二氯(310.29mg,2.44mmol,213.99μL,2.0当量)在DCM(0.5mL)的溶液中。将混合物在-70℃处搅拌30分钟。之后,在-70℃处滴加4-((1r,4s)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丁-1-醇(400.00mg,1.22mmol,1.0当量)的DCM(0.5mL)溶液。将溶液在-70℃处搅拌30分钟。然后将TEA(742.10mg,7.33mmol,1.02mL,6.0当量)添加到溶液中。将所得反应混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的4-((1r,4s)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丁醛(500mg,粗品)。

[7747] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.66(t,J=1.6Hz,1H),7.21(t,J=8.0Hz,1H),7.13-7.11(m,1H),7.09-7.05(m,1H),6.96-6.91(m,1H),4.34-4.26(m,1H),2.43-2.39(m,2H),2.07-1.98(m,2H),1.75(d,J=12.4Hz,2H),1.58-1.49(m,2H),1.37-1.27(m,2H),1.26-1.19(m,3H),1.10-0.99(m,2H)

[7748] 步骤H.3-(6-(4-(4-((1r,4s)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7749] 在25℃处,向4-((1r,4s)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丁醛(250mg,628.77μmol,1.0当量)在DCM(5mL)的溶液中添加3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(251.65mg,691.64μmol,1.1当量,HCl)。将混合物在25℃处搅拌16小时。在25℃处,将$NaBH(OAc)_3$(399.78mg,1.89mmol,3当量)添加到混合物中。将反应混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=20:1)纯化,得到呈黄色固体的3-(6-(4-(4-((1r,4s)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(237mg,323.88μmol,51.51%产率)。

[7750] MS(ESI)m/z:636.3$[M+H]^+$.

[7751] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7752] 将3-(6-(4-(4-((1r,4s)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(237.00mg,372.28μmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(250.84mg,409.51μmol,1.1当量)、KF(64.88mg,1.12mmol,26.16μL,3.0当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1^+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(54.22mg,74.46μmol,0.2当量)在二噁烷(3mL)和H_2O(0.3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~6%DCM/MeOH)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(300mg,245.80μmol,66.03%产率)。

[7753] MS(ESI)m/z:1042.6$[M+H]^+$.

[7754] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)

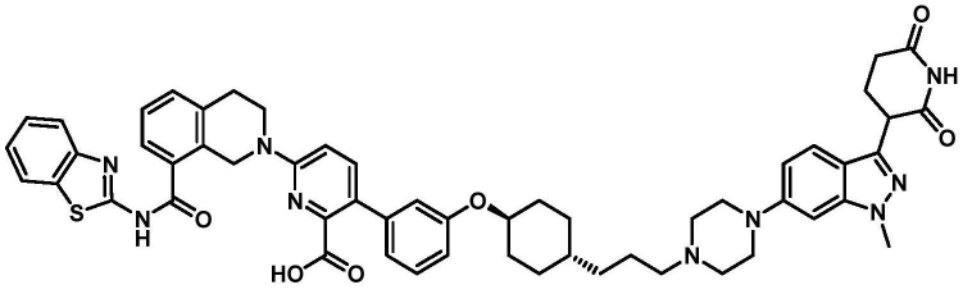
丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸的制备程序

[7755] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(300mg,287.83μmol,1.0当量)在DCM(1.5mL)和TFA(1.5mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸(58.65mg,56.03μmol,19.47%产率)。

[7756] MS(ESI)m/z:986.6$[M+H]^+$.

[7757] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.85(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.64(dd,J=8.0,12.0Hz,2H),7.52-7.41(m,3H),7.39-7.32(m,2H),7.25(t,J=8.0Hz,1H),6.93(dd,J=9.2,16.0Hz,2H),6.89-6.82(m,4H),4.97(s,2H),4.30-4.14(m,2H),3.93-3.87(m,5H),3.24(s,2H),3.00(t,J=5.6Hz,2H),2.69-2.57(m,7H),2.42(s,2H),2.35-2.25(m,1H),2.20-2.12(m,1H),2.06(d,J=9.2Hz,2H),1.76(d,J=12.4Hz,2H),1.53-1.44(m,2H),1.36-1.17(m,8H),1.09-0.97(m,2H)

[7758] 实施例261.化合物330a的制备

[7759] 

[7760] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸

[7761] 步骤A.(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯的制备程序

[7762] 将2-二乙氧基磷酰基乙酸乙酯(1.19g,5.30mmol,1.05mL,1.0当量)在THF(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。向该混合物中缓慢添加LiHMDS(1M,6.89mL,1.3当量)。将反应混合物在N_2气氛下在-78℃处搅拌1.5小时。然后添加(1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己烷-1-甲醛(1.5g,5.30mmol,1.0当量)的THF(15mL)溶液。将所得混合物缓慢温热至-40℃并在N_2气氛下搅拌1.5小时。将反应混合物通过添加饱和NH_4Cl(15mL)来淬灭并用乙酸乙酯(15mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~15%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯(850mg,2.41mmol,45.42%产率)。

[7763] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.25-7.19(m,1H),7.14(t,J=2.0Hz,1H),7.11-7.07(m,1H),6.95(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),6.84(dd,J=6.8,16.0Hz,1H),5.83(dd,J=1.2,16.0Hz,1H),4.39-4.26(m,1H),4.16-4.06(m,2H),2.27-2.17(m,1H),2.07(d,J=10.4Hz,

2H),1.81(d,J=11.6Hz,2H),1.44-1.30(m,4H),1.21(t,J=7.2Hz,3H)

[7764] 步骤B.3-((1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丙酸乙酯的制备程序

[7765] 在N_2下,向(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丙烯酸乙酯(750mg,2.12mmol,1.0当量)在EtOH(5mL)的溶液中添加PtO_2(48.21mg,212.31μmol,0.1当量)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15psi)下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-((1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丙酸乙酯(750mg,粗品)。

[7766] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.28-7.16(m,1H),7.12(t,J=2.0Hz,1H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),6.96-6.85(m,1H),4.36-4.20(m,1H),4.05(q,J=7.2Hz,2H),2.30(t,J=7.6Hz,2H),2.02(d,J=9.6Hz,2H),1.75(d,J=12.4Hz,2H),1.46(q,J=7.2Hz,2H),1.36-1.22(m,3H),1.20-1.14(m,3H),1.12-1.02(m,2H)

[7767] 步骤C.3-((1r,4s)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丙-1-醇的制备程序

[7768] 向3-((1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丙酸乙酯(750mg,2.11mmol,1.0当量)在THF(8mL)的溶液中添加$LiAlH_4$(80.13mg,2.11mmol,1.0当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时。将反应混合物用$Na_2SO_4\cdot 10H_2O$(200mg)淬灭并缓慢温热至20℃。将混合物过滤并用DCM(250mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-((1r,4s)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丙-1-醇(700mg,粗品)。

[7769] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.28-7.19(m,1H),7.12(d,J=2.0Hz,1H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),6.97-6.87(m,1H),4.36(t,J=5.2Hz,1H),4.33-4.25(m,1H),3.37(q,J=6.4Hz,2H),2.03(d,J=9.6Hz,2H),1.76(d,J=12.0Hz,2H),1.43(d,J=7.2Hz,2H),1.37-1.27(m,2H),1.25-1.15(m,3H),1.11-0.99(m,2H)

[7770] 步骤D.3-((1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丙醛的制备程序

[7771] 在N_2气氛下,在-78℃处,将草酰二氯(567.30mg,4.47mmol,391.24μL,2.0当量)在DCM(10mL)中的溶液滴加到DMSO(698.45mg,8.94mmol,698.45μL,4.0当量)在DCM(5mL)的溶液中。将混合物在-78℃处搅拌90分钟。之后,在-78℃处滴加3-((1r,4s)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丙-1-醇(700mg,2.23mmol,1.0当量)的DCM(2mL)溶液。将溶液在-78℃处搅拌30分钟。然后将TEA(1.36g,13.41mmol,1.87mL,6当量)添加到溶液中。将所得溶液在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在25℃处用H_2O(5mL)淬灭并用DCM(5mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-((1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丙醛(600mg,粗品)。

[7772] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.68(s,1H),7.28-7.17(m,1H),7.12(d,J=2.0Hz,1H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),6.96-6.85(m,1H),2.46-2.43(m,2H),2.03(d,J=12.0Hz,2H),1.75(d,J=12.4Hz,2H),1.52-1.39(m,2H),1.32-1.16(m,4H),1.12-0.99(m,2H)

[7773] 步骤E.3-(6-(4-(3-((1r,4s)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7774] 将3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(210.39mg,642.65μmol,1.0当量)和3-((1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丙醛(200mg,642.65μmol,1.0当量)在DCM(3mL)中的溶液在25℃处搅拌0.5小时。然后添加$NaBH(OAc)_3$(408.61mg,1.93mmol,3当量)。将混合物在25℃处搅拌1.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过

制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH＝10:1)纯化,得到呈黄色油状物的3-(6-(4-(3-((1r,4s)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(190mg,248.60μmol,38.68%产率)。

[7775] MS(ESI)m/z:622.4$[M+H]^+$.

[7776] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7777] 向3-(6-(4-(3-((1r,4s)-4-(3-溴苯氧基)环己基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(190mg,305.17μmol,1.0当量)和6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(224.32mg,366.21μmol,1.2当量)在二噁烷(3mL)和H_2O(0.3mL)的溶液中添加[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1^+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(22.22mg,30.52μmol,0.1当量)和KF(53.19mg,915.52μmol,21.45μL,3.0当量)。将混合物在100℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~6%二氯甲烷/甲醇)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(210mg,180.72μmol,59.22%产率)。

[7778] MS(ESI)m/z:515.1$[M/2+H]^+$.

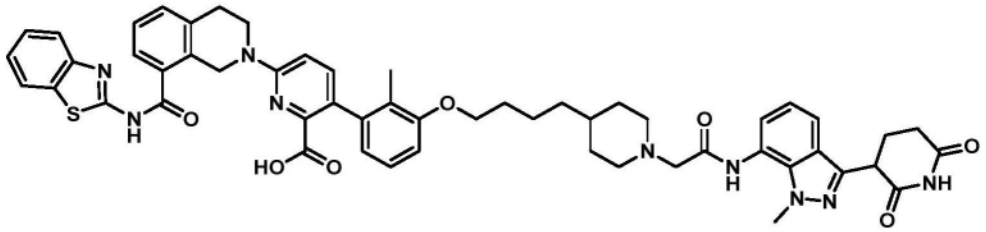
[7779] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸的制备程序

[7780] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(210mg,204.23μmol,1.0当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(2mL)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸(86.61mg,85.10μmol,41.67%产率)。

[7781] MS(ESI)m/z:972.6$[M+H]^+$.

[7782] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝13.36-12.34(m,1H),10.85(s,1H),8.03(d,J＝7.6Hz,1H),7.79(d,J＝8.0Hz,1H),7.68-7.60(m,2H),7.54-7.45(m,2H),7.43(d,J＝8.4Hz,1H),7.35(q,J＝7.2Hz,2H),7.25(t,J＝7.6Hz,1H),6.93(dd,J＝9.2,14.0Hz,2H),6.89-6.82(m,4H),4.97(s,2H),4.29-4.18(m,2H),3.90-3.88(m,5H),3.26-2.24(m,2H),3.02-3.01(m,2H),2.69-2.61(m,5H),2.55-2.53(m,2H),2.45-2.43(m,2H),2.34-2.25(m,1H),2.17-2.15(m,1H),2.07-2.05(m,2H),1.79-1.77(m,2H),1.53-1.51(m,2H),1.39-1.13(m,6H),1.11-0.98(m,2H)

[7783] 实施例262.化合物213的制备

[7784] 

[7785] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7786] 步骤A.2-(4-(4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酸甲酯的制备程序

[7787] 将4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g,1当量,5.3mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(2.0g,1.5当量,8.0mmol)、乙酸钾(1.6g,3当量,16mmol)和PdCl2(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.22g,0.05当量,0.26mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的溶液用氮气吹扫并加热至85℃。16小时后,将反应溶液浓缩,并且将所得粗材料通过硅胶柱色谱法(0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到呈无色油状物的2-(4-(4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酸甲酯(2.6g,5.7mmol)。

[7788] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7789] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸叔丁酯(500mg,1当量,884μmol)、2-(4-(4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酸甲酯(512mg,1.3当量,1.15mmol)和CataCXium PD G3(64.4mg,0.1当量,88.4μmol)在1,4-二噁烷(7.5mL)和K_3PO_4(1.5M,2.5mL)中的溶液在微波中在100℃处加热。40分钟后,将反应容器从微波中取出并通过常规加热将其加热至80℃。12小时后,将反应溶液过滤并浓缩,得到粗品6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。

[7790] 步骤C.2-(4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酸的制备程序

[7791] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(711mg,884μmol,1当量)在甲醇(5mL)的溶液中添加NaOH水溶液(1M,1mL)。将反应溶液在60℃处搅拌。3小时后,将反应溶液浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化,得到2-(4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酸(278mg,352μmol,两步产率40%)。MS(ESI)m/z:791.2$[M+H]^+$.

[7792] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌

啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7793] 将2-(4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酸(60mg,1当量,76μmol)、3-(7-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(24mg,1.2当量,91μmol)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒-六氟磷酸盐(26mg,1.2当量,91μmol)和1-甲基咪唑(22mg,21μL,3.5当量,0.27mmol)在MeCN(5mL)中的溶液在室温处搅拌。16小时后,将反应溶液过滤并浓缩,得到粗品6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。

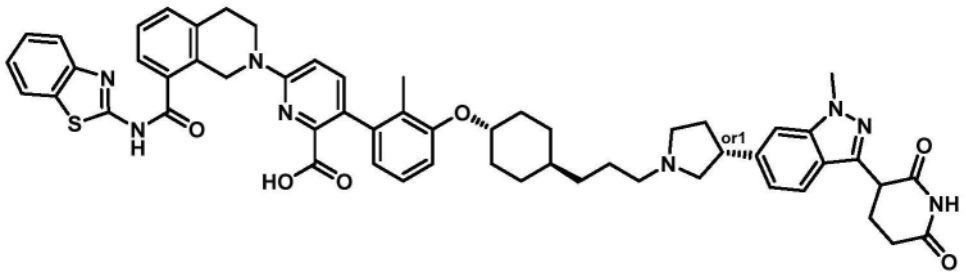
[7794] MS(ESI)m/z:516.0[M+H/2]$^+$.

[7795] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[7796] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(78mg,76μmol,1当量)在DCM(4mL)的溶液中添加TFA(1mL)。将反应溶液在室温处搅拌。16小时后,将反应溶液浓缩。将所得残余物再悬浮于DMSO中并通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(17mg,17μmol,23%产率)。

[7797] MS(ESI)m/z:974[M+H]$^+$.^{1}H NMR与结构一致。

[7798] 实施例263.化合物331a的制备

[7799] 

[7800] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7801] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[7802] 步骤A.(3R)-3-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7803] 在N_2气氛下,向(3R)-3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.2g,7.11mmol,1当量)在EtOH(20mL)和THF(20mL)的溶液中添加Pd/C

(2.10g,1.97mmol,10%纯度,0.278当量)、$Pd(OH)_2$(2.10g,14.95mmol,2.10当量)和AcOH(426.96mg,7.11mmol,407.02μL,1当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤,并且将滤饼用THF(200mL)洗涤。将滤液浓缩,得到呈棕色固体的(3R)-3-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.05g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[7804] 步骤B.3-[1-甲基-6-[(3R)-吡咯烷-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7805] 向(3R)-3-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.0g,7.27mmol,1当量)在二噁烷(10mL)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,21.05mL,11.58当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤,得到呈黄色固体的3-[1-甲基-6-[(3R)-吡咯烷-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(1345.01mg,7.26mmol,99.80%产率,HCl)。MS(ESI)m/z:313.2$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89(s,1H),9.88-9.57(m,2H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.63(s,1H),7.13(dd,J=1.2,8.4Hz,1H),4.36(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.00(s,3H),3.67-3.58(m,2H),3.44-3.37(m,1H),3.29-3.15(m,2H),2.73-2.55(m,2H),2.43-2.32(m,2H),2.17(dd,J=5.2,13.6Hz,1H),2.08-1.98(m,1H)。

[7806] 步骤C.3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙醛的制备程序

[7807] 将3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-1-醇(500mg,1.53mmol,1.0当量)和DMP(972.04mg,2.29mmol,710.04μL,1.5当量)在DCM(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在35℃处搅拌3小时。将混合物过滤并用DCM(20mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙醛(530mg,1.63mmol,53.33%产率)。

[7808] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.68(s,1H),7.17-7.11(m,1H),7.10-6.98(m,2H),4.22(m,1H),2.45(m,2H),2.20(s,3H),2.04(m,2H),1.75(m,2H),1.45(q,J=7.2Hz,2H),1.36-1.22(m,3H),1.04(q,J=12.0Hz,2H)。

[7809] 步骤D.3-(6-((R)-1-(3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7810] 向3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙醛(100mg,307.47μmol,1.0当量)、3-(1-甲基-6-((R)-吡咯烷-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(115.25mg,368.96μmol,1.2当量)和NaOAc(25.22mg,307.47μmol,1.0当量)在DCM(2mL)的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(325.82mg,1.54mmol,5.0当量)。将所得混合物在25℃处搅拌1小时。完成后,将反应混合物倒入水(10mL)中,然后用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-(6-((R)-1-(3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(200mg,粗品)。

[7811] MS(ESI)m/z:621.4$[M+H]^+$.

[7812] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7813] 将3-(6-((R)-1-(3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)吡咯烷-3-

基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(200mg,248.71μmol,1.0当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(182.82mg,298.45μmol,1.2当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(36.23mg,49.74μmol,0.2当量)和KF(72.25mg,1.24mmol,29.13μL,5.0当量)在二噁烷(6mL)和H_2O(0.6mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=0:1)纯化。将由此获得的产物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,93.24μmol,37.49%产率)。

[7814] MS(ESI)m/z:1027.6[M+H]+.

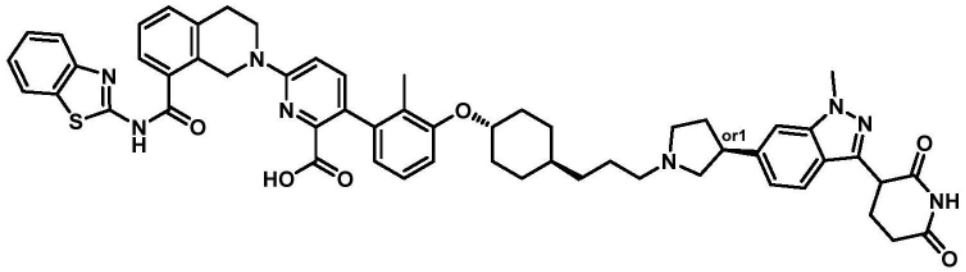
[7815] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[7816] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,116.81μmol,1.0当量)在TFA(1.5mL)和DCM(0.5mL)中的溶液在35℃处搅拌1.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](65.65mg,65.30μmol,55.90%产率)。

[7817] MS(ESI)m/z:971.7[M+H]+.

[7818] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.96-12.77(m,1H),12.67-12.45(m,1H),10.93(d,J=1.2Hz,1H),8.08-7.98(m,1H),7.79(m,1H),7.71(d,J=8.8Hz,1H),7.64-7.54(m,2H),7.49-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.17-7.05(m,2H),6.95(m,2H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),5.05-4.91(m,2H),4.39-4.31(m,1H),4.26-4.16(m,1H),4.00(s,3H),3.92(m,2H),3.62-3.54(m,1H),3.27-3.17(m,4H),3.03(m,2H),2.61(m,4H),2.23-2.15(m,2H),2.13-2.07(m,2H),1.87(s,3H),1.85-1.79(m,2H),1.74-1.65(m,2H),1.42-1.23(m,6H),1.17-1.01(m,3H)。

[7819] 实施例264.化合物331b的制备

[7820] 

[7821] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7822] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[7823] 步骤A.3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7824] 将6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(15g,29.98mmol,1当量)、3-溴吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(9.75g,38.97mmol,1.3当量)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$(336.31mg,299.77μmol,0.01当量)、$NiCl_2.dtbbpy$(178.96mg,449.65μmol,0.015当量)、TTMSS(7.45g,29.98mmol,9.25mL,1当量)和Na_2CO_3(6.35g,59.95mmol,2当量)在DME(2mL)中的溶液密封并置于氮气下。将反应物搅拌并用10W蓝色LED灯(3cm远)照射,用冷却水将反应温度保持在25℃处并持续14小时。将反应混合物过滤,用H_2O(500mL)稀释并用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~35%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10.5g,17.06mmol,56.92%产率)。MS(ESI)m/z:591.3$[M+H]^+$.

[7825] 步骤B.(3R)-3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(3S)-3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7826] 将3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的立体异构体通过SFC分离,得到呈黄色油状物的(3S)-3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.5g,5.75mmol,32.33%产率)和呈黄色油状物的(3R)-3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.2g,6.97mmol,39.20%产率)。MS(ESI)m/z:591.3$[M+H]^+$.MS(ESI)m/z:591.3$[M+H]^+$.

[7827] 步骤C.(3S)-3-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7828] 在N_2气氛下,向(3S)-3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.5g,5.93mmol,1当量)在EtOH(20mL)和THF(20mL)的溶液中添加Pd/C(2g,1.88mmol,10%纯度,0.317当量)、$Pd(OH)_2$(2g,14.24mmol,2.40当量)和AcOH(355.81mg,5.93mmol,339.19μL,1当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤,并且将滤饼用THF(200mL)洗涤。将滤

液在真空下浓缩,得到呈棕色固体的(3S)-3-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.7g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[7829] 步骤D.3-[1-甲基-6-[(3S)-吡咯烷-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7830] 向(3S)-3-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.65g,6.42mmol,1当量)在二噁烷(10mL)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,20.78mL,12.94当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤,得到呈粉红色固体的3-[1-甲基-6-[(3S)-吡咯烷-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(1287.35mg,6.30mmol,98.13%产率,2HCl)。MS(ESI)m/z:313.3[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89(s,1H),9.84-9.64(m,2H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.62(s,1H),7.12(d,J=8.4Hz,1H),4.36(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.99(s,3H),3.67-3.58(m,2H),3.44-3.37(m,1H),3.28-3.14(m,2H),2.72-2.55(m,2H),2.43-2.31(m,2H),2.20-2.12(m,1H),2.07-1.97(m,1H)。

[7831] 步骤E.3-(6-((S)-1-(3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7832] 在25℃处,在1小时内,向3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙醛(100mg,307.47μmol,1.0当量)和3-[1-甲基-6-[(3S)-吡咯烷-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(105.65mg,338.21μmol,1.1当量)在DCM(5mL)的溶液中添加NaOAc(50.45mg,614.93μmol,2.0当量)。然后将三乙酰氧基硼氢化钠(325.82mg,1.54mmol,5.0当量)添加到混合物中,将该混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在DCM(15mL)和水(8mL)之间分配。将有机相分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-(6-((S)-1-(3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(130mg,粗品)。

[7833] MS(ESI)m/z:621.2[M+H]$^+$.

[7834] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7835] 将3-(6-((S)-1-(3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(130mg,209.14μmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(140.92mg,230.05μmol,1.1当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(30.46mg,41.83μmol,0.2当量)和KF(60.75mg,1.05mmol,24.50μL,5.0当量)在二噁烷(6mL)和H_2O(0.6mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=12:1)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,70.09μmol,33.51%产率)。

[7836] MS(ESI)m/z:514.5[M/2+H]$^+$.

[7837] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯

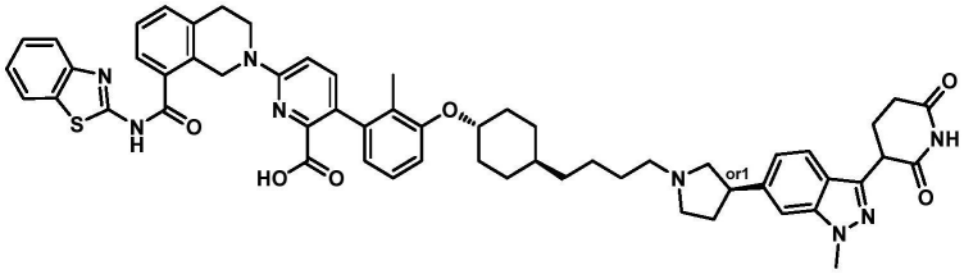
烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[7838] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,97.34μmol,1.0当量)在TFA(3mL)和DCM(1mL)中的溶液在40℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](37.80mg,37.28μmol,38.30%产率)。

[7839] MS(ESI)m/z:971.7$[M+H]^+$.

[7840] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),8.15(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.66-7.60(m,2H),7.48-7.41(m,4H),7.37(dd,J=8.0,10.0Hz,2H),7.09(s,2H),6.93(dd,J=8.8,13.2Hz,2H),6.62(d,J=8.0Hz,1H),4.97(s,2H),4.38-4.27(m,1H),4.25-4.12(m,1H),3.96(s,3H),3.94-3.87(m,2H),3.52-3.45(m,1H),3.16-3.07(m,1H),3.02(t,J=4.8Hz,2H),2.93-2.80(m,2H),2.61(s,3H),2.36-2.27(m,4H),2.22-2.12(m,2H),2.07(dd,J=2.0,8.4Hz,2H),1.87(s,3H),1.82-1.76(m,2H),1.57-1.48(m,2H),1.40-1.32(m,2H),1.30-1.22(m,3H),1.12-1.00(m,2H)

[7841] 实施例265.化合物332a的制备

[7842] 

[7843] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7844] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[7845] 步骤A.3-(6-((R)-1-(4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7846] 向4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛(100mg,294.75μmol,1.0当量)在DCM(1mL)的溶液中添加NaOAc(36.27mg,442.13μmol,1.5当量)和3-(1-甲基-6-((R)-吡咯烷-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(113.10mg,324.23μmol,1.1当量,HCl)。将混

合物在25℃处搅拌0.5小时。然后,将$NaBH(OAc)_3$(312.35mg,1.47mmol,5.0当量)添加到混合物中,并且将反应物在25℃处搅拌1.5小时。将反应混合物用DCM(100mL)和水(100mL)稀释。分离各层。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-(6-((R)-1-(4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(150mg,235.99μmol,80.06%产率)。

[7847] MS(ESI)m/z:635.4$[M+H]^+$

[7848] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7849] 将3-(6-((R)-1-(4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(150mg,235.99μmol,1.0当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(187.92mg,306.78μmol,1.3当量)、KF(68.55mg,1.18mmol,27.64μL,5当量)、H_2O(0.2mL)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(34.37mg,47.20μmol,0.2当量)在二噁烷(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=15:1)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,76.83μmol,32.56%产率)。

[7850] MS(ESI)m/z:1041.7$[M+H]^+$

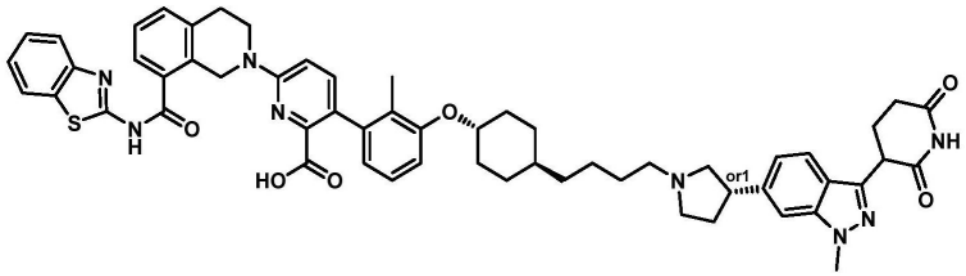
[7851] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[7852] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,76.83μmol,1.0当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(4.61g,40.39mmol,3mL,525.68当量)。将混合物在35℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](47.78mg,47.56μmol,61.91%产率)。

[7853] MS(ESI)m/z:985.7$[M+H]^+$

[7854] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝13.08-12.48(m,1H),10.88(s,1H),8.03(d,J＝8.0Hz,1H),7.79(d,J＝8.0Hz,1H),7.70(d,J＝8.4Hz,1H),7.62(d,J＝7.2Hz,1H),7.55(s,1H),7.51-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.13(d,J＝8.4Hz,1H),7.10-7.04(m,1H),6.99-6.89(m,2H),6.61(d,J＝8.0Hz,1H),4.98(s,2H),4.39-4.32(m,1H),4.24-4.15(m,1H),3.99(s,3H),3.91(t,J＝5.6Hz,2H),3.80-3.57(m,2H),3.23-3.10(m,4H),3.02(t,J＝5.6Hz,2H),2.71-2.65(m,1H),2.64-2.60(m,1H),2.35-2.30(m,1H),2.23-2.01(m,5H),1.87(s,3H),1.79-1.77(m,2H),1.64(s,2H),1.41-1.32(m,4H),1.25-1.23(m,4H),1.12-1.00(m,2H)

[7855] 实施例266.化合物332b的制备

[7856] 

[7857] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7858] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[7859] 步骤A.3-(6-((S)-1-(4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7860] 向4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛(100mg,294.75μmol,1.0当量)在DCM(2mL)的溶液中添加3-(1-甲基-6-((S)-吡咯烷-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(101.28mg,324.23μmol,1.1当量)、NaOAc(36.27mg,442.13μmol,1.5当量)和NaBH(OAc)$_3$(312.35mg,1.47mmol,5.0当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物用H_2O(20mL)稀释并用DCM(30mL×2)萃取。将合并的有机层用DCM(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的3-(6-((S)-1-(4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(150mg,235.99μmol,80.06%产率)。

[7861] MS(ESI)m/z:635.4[M+H]$^+$.

[7862] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7863] 将3-(6-((S)-1-(4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(150mg,235.99μmol,1.0当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(173.46mg,283.18μmol,1.2当量)、KF(27.42mg,471.97μ

mol,11.06μL,2.0当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(34.37mg,47.20μmol,0.2当量)和H_2O(1mL)在二噁烷(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0/1至DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,96.03μmol,40.69%产率)。

[7864] MS(ESI)m/z:1041.7$[M+H]^+$

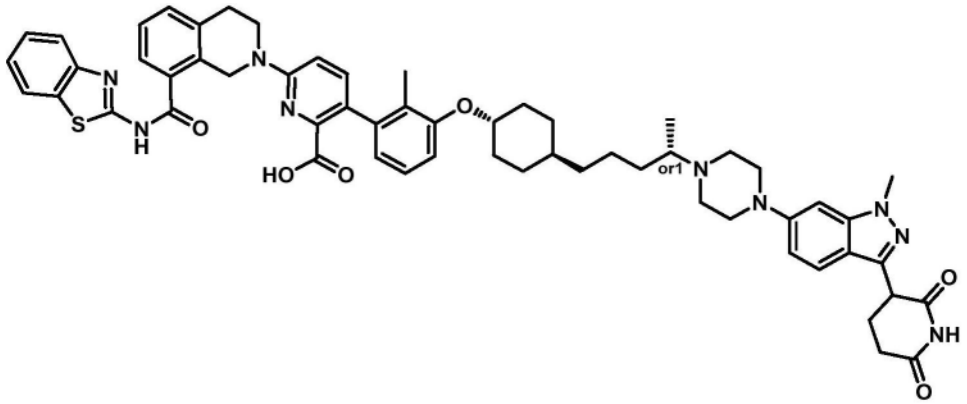
[7865] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[7866] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,96.03μmol,1.0当量)在TFA(2mL)的溶液中添加DCM(2mL)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](34.50mg,32.95μmol,34.31%产率)。

[7867] MS(ESI)m/z:985.7$[M+H]^+$.

[7868] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.54(s,1H),7.50-7.43(m,3H),7.40-7.33(m,2H),7.14-7.05(m,2H),6.99-6.89(m,2H),6.65-6.60(m,1H),4.98(s,2H),4.36(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.25-4.15(m,1H),3.99(s,3H),3.92(t,J=5.6Hz,2H),3.65-3.54(m,2H),3.04-3.02(m,4H),2.70-2.55(m,4H),2.44-2.30(m,4H),2.25-2.12(m,2H),2.12-2.04(m,3H),1.80-1.78(m,2H),1.64-1.56(m,2H),1.38-1.36(m,4H),1.26-1.24(m,4H),1.12-1.02(m,2H)。

[7869] 实施例267.化合物333a的制备

[7870] 

[7871] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((4S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7872] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[7873] 步骤A.5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-醇的制备程序

[7874] 在-70℃处,向4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛(2.5g,7.37mmol,1.0当量)在THF(25mL)的溶液中添加MeMgBr(3M,4.91mL,2.0当量)。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌12小时。将混合物用NH_4Cl水溶液(200mL)淬灭并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~13%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈棕色油状物的5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-醇(2.0g,5.07mmol,68.75%产率)。

[7875] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.13(d,J=8.0Hz,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),7.01(d,J=8.0Hz,1H),4.28(d,J=4.0Hz,1H),4.26-4.17(m,1H),3.61-3.51(m,1H),2.20(s,3H),2.04(d,J=10.4Hz,2H),1.76(d,J=12.4Hz,2H),1.38-1.23(m,7H),1.20-1.12(m,2H),1.03(d,J=6.0Hz,5H)

[7876] 步骤B.5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-酮的制备程序

[7877] 在0℃处,向5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-醇(2.3g,6.47mmol,1.0当量)在DCM(20mL)的溶液中添加DMP(5.49g,12.95mmol,4.01mL,2.0当量)。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~13%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色油状物的5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-酮(2.0g,5.66mmol,87.45%产率)。

[7878] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.13(d,J=8.0Hz,1H),7.07(t,J=8.0Hz,1H),7.01(d,J=8.0Hz,1H),4.30-4.17(m,1H),2.40(t,J=7.2Hz,2H),2.21(s,3H),2.09-1.99(m,5H),1.75(d,J=12.4Hz,2H),1.47(td,J=7.2,15.1Hz,2H),1.41-1.28(m,2H),1.24(d,J=5.6Hz,1H),1.18-1.09(m,2H),1.09-0.96(m,2H)

[7879] 步骤C.4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7880] 将5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-酮(500mg,1.42mmol,1.0当

量)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(289.95mg,1.56mmol,1.1当量)在DCM(10mL)中的混合物搅拌2小时。将$NaBH(OAc)_3$(1.50g,7.08mmol,5.0当量)添加到混合物中,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(50mL)淬灭并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.5g,926.38μmol,65.46%产率)。

[7881] 步骤D.4-((S)-5-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7882] 将4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.0g,1.91mmol,1.0当量)的立体异构体通过SFC分离,得到呈黄色油状物的4-((S)-5-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(490mg,935.93μmol,49.00%产率)。

[7883] 步骤E.1-((S)-5-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪的制备程序

[7884] 将4-((S)-5-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(600mg,1.15mmol,1.0当量)在HCl/二噁烷(10mL)中的混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC(含0.1%甲酸)纯化,得到呈棕色油状物的1-((S)-5-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪(400mg,925.78μmol,80.78%产率)。

[7885] MS(ESI)m/z:423.3$[M+H]^+$

[7886] 步骤F.[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]硼酸的制备程序

[7887] 在-78℃处,向6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(2.0g,4.00mmol,1.0当量)和硼酸三异丙酯(2.26g,11.99mmol,2.76mL,3.0当量)在THF(5mL)的溶液中添加n-BuLi(2.5M,3.20mL,2.0当量)。将混合物在N_2气氛下在-78℃处搅拌1小时。将反应混合物NH_4Cl(100mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~2%二氯甲烷:甲醇)纯化,得到呈白色固体的[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]硼酸(1.9g,3.47mmol,86.84%产率)。

[7888] MS(ESI)m/z:466.3$[M+H]^+$

[7889] 步骤G.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(4-((S)-5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑的制备程序

[7890] 将1-((S)-5-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪(50mg,118.08μmol,1.0当量)、[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]硼酸(65.93mg,141.70μmol,1.2当量)、$Cu(OAc)_2$(4.29mg,23.62μmol,0.2当量)、TEA(35.85mg,354.25μmol,49.31μL,3当量)和4A MS(1g,118.08μmol,1.0当量)在DCE(10mL)中的混合物脱气并用O_2吹扫三次。将混合物在O_2气氛下在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=20:1)纯化,得到呈黄色油状物的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(4-((S)-5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己

基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(100mg,58.13μmol,12.31%产率)。

[7891] MS(ESI)m/z:842.7[M+H]$^+$

[7892] 步骤H.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-((S)-5-((1r,4R)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑的制备程序

[7893] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(4-((S)-5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(100mg,118.64μmol,1.0当量)、B_2pin_2(60.25mg,237.28μmol,2.0当量)、KOAc(34.93mg,355.91μmol,3.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(8.68mg,11.86μmol,0.1当量)在DMSO(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=20:1)纯化,得到呈黄色油状物的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-((S)-5-((1r,4R)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑(70mg,39.33μmol,33.15%产率)。

[7894] MS(ESI)m/z:890.8[M+H]$^+$

[7895] 步骤I.3-(1-甲基-6-(4-((S)-5-((1r,4r)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7896] 在N_2气氛下,向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-((S)-5-((1r,4R)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑(70mg,78.65μmol,1.0当量)在THF(5mL)和EtOH(5mL)的溶液中添加Pd/C(8.37mg,7.87μmol,10%纯度,0.1当量)和$Pd(OH)_2$(5.52mg,7.87μmol,20%纯度,0.1当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃处搅拌12小时。然后将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-(1-甲基-6-(4-((S)-5-((1r,4r)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,50.58μmol,64.31%产率)。

[7897] MS(ESI)m/z:712.7[M+H]$^+$

[7898] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((4S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7899] 将3-(1-甲基-6-(4-((S)-5-((1r,4r)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,112.40μmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-溴-吡啶-2-甲酸叔丁酯(76.27mg,134.88μmol,1.2当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(8.19mg,11.24μmol,0.1当量)和KF(19.59mg,337.20μmol,7.90μL,3.0当量)在二噁烷(10mL)和H_2O(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=20:1)纯化,得到呈黄色油状物

的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((4S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(30mg,19.62μmol,17.46%产率)。

[7900] MS(ESI)m/z:1070.5[M+H]$^+$

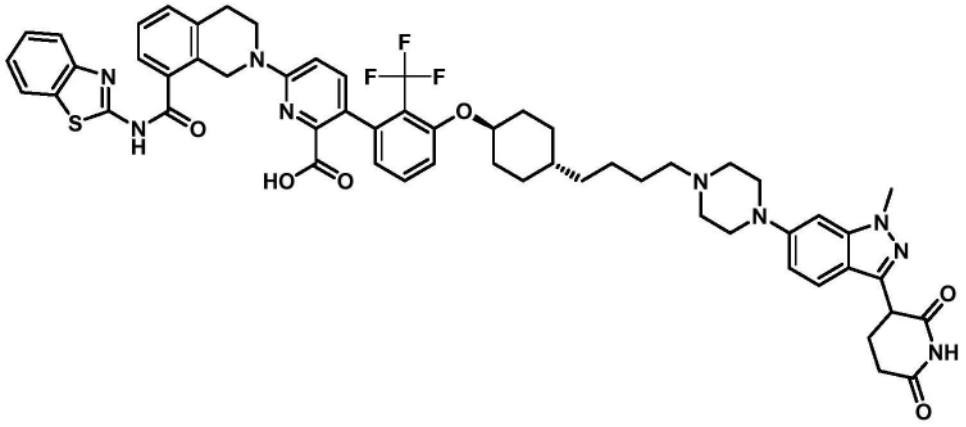
[7901] 步骤K.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((4S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[7902] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((4S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(30mg,28.03μmol,1.0当量)在TFA(2mL)和DCM(2mL)中的混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((4S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](14.11mg,13.56μmol,48.39%产率)。

[7903] MS(ESI)m/z:1014.5[M+H]$^+$

[7904] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.84(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.51-7.32(m,6H),7.10-7.01(m,1H),6.96-6.86(m,3H),6.84-6.79(m,1H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.28-4.12(m,2H),3.93-3.86(m,5H),3.19(s,4H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.65-2.55(m,6H),2.35-2.27(m,2H),2.19-2.13(m,1H),2.10-2.04(m,2H),1.87(s,3H),1.81-1.74(m,2H),1.52-1.46(m,1H),1.38-1.31(m,4H),1.28(s,2H),1.23(s,2H),1.09-1.01(m,2H),0.95(d,J=6.4Hz,3H)

[7905] 实施例268.化合物319a的制备

[7906] 

[7907] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁

基)环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸

[7908] 步骤A.(1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己烷-1-甲酸甲酯的制备程序

[7909] 将(1s,4s)-4-羟基环己烷-1-甲酸甲酯(1.58g,9.96mmol,1.2当量)、3-溴-2-(三氟甲基)苯酚(2g,8.30mmol,1.0当量)和2-(三丁基-亚膦基)乙腈(2.60g,10.79mmol,1.3当量)在甲苯(40mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1)纯化,得到呈黄色油状物的(1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己烷-1-甲酸甲酯(2g,2.62mmol,31.61%产率,50%纯度)。

[7910] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.49-7.42(m,1H),7.41-7.34(m,2H),4.60-4.46(m,1H),3.60(s,3H),2.45-2.40(m,1H),2.06-2.00(m,2H),1.96-1.89(m,2H),1.58-1.43(m,4H)。

[7911] 步骤B.((1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)甲醇的制备程序

[7912] 将(1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己烷-1-甲酸甲酯(2g,2.62mmol,1.0当量)在THF(40mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。向该混合物中添加$LiAlH_4$(2.5M,1.05mL,1.0当量)。将反应混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌2小时。将反应混合物在0℃处用Na_2SO_4水溶液(0.4mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(60mL)稀释,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~19%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的((1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)甲醇(450mg,1.15mmol,43.71%产率)。

[7913] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.48-7.41(m,1H),7.39-7.32(m,2H),4.48-4.39(m,2H),3.23(t,J=5.6Hz,2H),2.05(d,J=9.2Hz,2H),1.84-1.72(m,2H),1.40-1.28(m,3H),1.12-0.99(m,2H)。

[7914] 步骤C.(1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己烷-1-甲醛的制备程序

[7915] 将草酰二氯(323.45mg,2.55mmol,223.07μL,2.0当量)在DCM(40mL)中的溶液冷却至-78℃,并且滴加DMSO(398.22mg,5.10mmol,398.22μL,4.0当量)。将混合物在N_2气氛下在-78℃处搅拌2小时。然后滴加((1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)甲醇(450mg,1.27mmol,1.0当量)。将混合物在N_2气氛下在-78℃处搅拌1小时。在-78℃处,将TEA(773.59mg,7.64mmol,1.06mL,6当量)滴加到混合物中,并且将混合物温热至25℃并在N_2气氛下搅拌1小时。将反应混合物在0℃处用水(40mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈红色油状物的(1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己烷-1-甲醛(400mg,1.03mmol,80.46%产率)。

[7916] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.61(s,1H),7.45(t,J=8.4Hz,1H),7.39-7.34(m,2H),4.57-4.48(m,1H),2.42-2.35(m,1H),2.04-1.90(m,4H),1.55-1.40(m,4H)。

[7917] 步骤D.1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(苄氧基)丁-1-烯-1-基)环己基)氧基)-3-溴-2-(三氟甲基)苯的制备程序

[7918] 在0℃处,向(3-(苄氧基)丙基)三苯基溴化鏻(1.12g,2.28mmol,2.0当量)在THF(30mL)的溶液中添加LiHMDS(1M,3.42mL,3.0当量)。将反应混合物搅拌1小时。然后,添加(1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己烷-1-甲醛(400mg,1.14mmol,1.0当量),并且

将混合物在N_2气氛下在0℃处搅拌3小时。将反应混合物在0℃处用NH_4Cl水溶液(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～3%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(苄氧基)丁-1-烯-1-基)环己基)氧基)-3-溴-2-(三氟甲基)苯(470mg,875.12μmol,76.77%产率)。

[7919] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.44(d,J=7.6Hz,1H),7.40-7.24(m,7H),5.52-5.18(m,2H),4.55-4.36(m,3H),3.47-3.37(m,2H),2.36-2.27(m,3H),2.03(d,J=9.6Hz,2H),1.63(d,J=12.4Hz,2H),1.51-1.34(m,2H),1.31-1.12(m,2H)。

[7920] 步骤E.1-(((1s,4r)-4-(4-(苄氧基)丁基)环己基)氧基)-3-溴-2-(三氟甲基)苯的制备程序

[7921] 在N_2气氛下,向1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(苄氧基)丁-1-烯-1-基)环己基)氧基)-3-溴-2-(三氟甲基)苯(470mg,972.36μmol,1.0当量)在EtOAc(5mL)的溶液中添加Rh/Al_2O_3(235.00mg,2.28mmol,2.35当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃处搅拌12小时。将反应溶液在温和的N_2气氛下通过硅藻层过滤。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的1-(((1s,4r)-4-(4-(苄氧基)丁基)环己基)氧基)-3-溴-2-(三氟甲基)苯(460mg,粗品)。

[7922] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.48-7.41(m,1H),7.38-7.27(m,7H),4.44(s,3H),3.43-3.39(m,2H),2.03(d,J=9.2Hz,2H),1.75(d,J=12.0Hz,2H),1.55-1.49(m,2H),1.36-1.29(m,4H),1.24-1.14(m,3H),1.10-0.94(m,2H)。

[7923] 步骤F.4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丁-1-醇的制备程序

[7924] 在0℃处,向1-(((1s,4r)-4-(4-(苄氧基)丁基)环己基)氧基)-3-溴-2-(三氟甲基)苯(460mg,947.72μmol,1.0当量)在DCM(10mL)的溶液中添加TMSI(568.90mg,2.84mmol,387.00μL,3.0当量)。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭并用二氯甲烷(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的化合物4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丁-1-醇(220mg,500.94μmol,52.86%产率)。

[7925] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.43(d,J=8.0Hz,1H),7.39-7.27(m,2H),4.44(t,J=10.4Hz,1H),4.32(t,J=4.8Hz,1H),3.43-3.34(m,2H),2.12-1.93(m,2H),1.76(d,J=12.4Hz,2H),1.46-1.34(m,3H),1.34-1.22(m,4H),1.21-1.13(m,2H),1.10-0.95(m,2H)。

[7926] 步骤G.4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丁醛的制备程序

[7927] 向冷却至-78℃的草酰二氯(141.30mg,1.11mmol,97.45μL,2.0当量)在DCM(30mL)的溶液中滴加DMSO(173.95mg,2.23mmol,173.95μL,4.0当量)。将混合物在N_2气氛下在-78℃处搅拌2小时。然后,滴加4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丁-1-醇(220mg,556.60μmol,1.0当量),并且将混合物在N_2气氛下在-78℃处搅拌1小时。在-78℃处,将TEA(337.94mg,3.34mmol,464.84μL,6.0当量)滴加到混合物中,并且将混合物温热至25℃并在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(5mL)淬灭并用二氯甲烷(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～12%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油

状物的4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丁醛(190mg,386.53μmol,69.45%产率)。

[7928] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.66(s,1H),7.49-7.40(m,1H),7.39-7.31(m,2H),4.52-4.35(m,1H),2.41(t,J=6.8Hz,2H),2.04(d,J=10.4Hz,2H),1.76(d,J=12.0Hz,2H),1.59-1.46(m,2H),1.42-1.24(m,3H),1.22-1.13(m,2H),1.10-0.97(m,2H)。

[7929] 步骤H.3-(6-(4-(4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7930] 将4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丁醛(190mg,483.17μmol,1.0当量)、3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(193.38mg,531.48μmol,1.1当量,HCl)和NaOAc(39.64mg,483.17μmol,1.0当量)在DCM(10mL)中的溶液在室温处搅拌12小时。然后添加NaBH(OAc)$_3$(512.02mg,2.42mmol,5当量)。将混合物在25℃处搅拌30分钟。将反应混合物用水(10mL)淬灭并用二氯甲烷(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色油状物的3-(6-(4-(4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(240mg,粗品)。

[7931] MS(ESI)m/z:706.1[M+H]$^+$.

[7932] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7933] 将3-(6-(4-(4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)环己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(240mg,340.61μmol,1.0当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(250.37mg,408.73μmol,1.2当量)、KF(59.36mg,1.02mmol,23.94μL,3当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(49.61mg,68.12μmol,0.2当量)在二噁烷(4mL)和H_2O(0.4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~20%二氯甲烷/甲醇)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(300mg,221.56μmol,65.05%产率)。

[7934] MS(ESI)m/z:1110.5[M+H]$^+$.

[7935] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸的制备程序

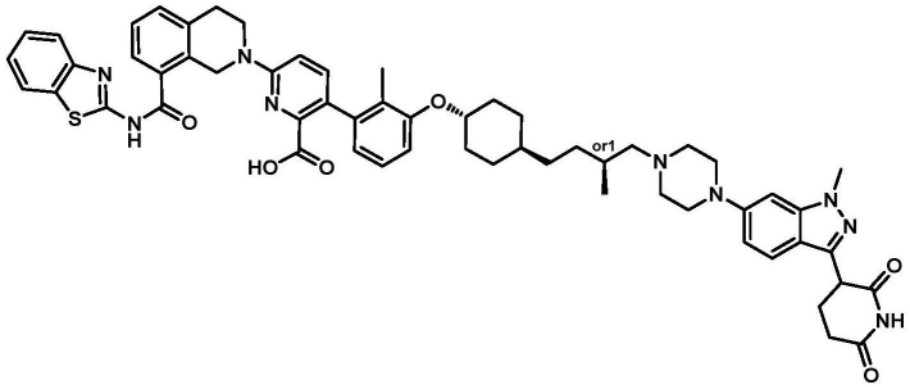
[7936] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4R)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(300mg,270.20μmol,1.0当量)在DCM(2mL)的溶液中添加TFA(3.07g,26.92mmol,2mL,99.65当量)。将混合物在25℃处搅拌12

小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈棕色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸(30.62mg,28.20μmol,10.44%产率)。

[7937] MS(ESI)m/z:1054.5[M+H]$^+$

[7938] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.27-12.29(m,1H),10.85(s,1H),8.14(s,1H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.52-7.31(m,7H),7.28-7.22(m,1H),7.02-6.88(m,2H),6.85(s,1H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),5.08-4.87(m,2H),4.48-4.35(m,1H),4.27-4.23(m,1H),3.93(t,J=5.2Hz,2H),3.89(s,3H),3.24(s,6H),3.02(t,J=4.8Hz,2H),2.61(d,J=6.0Hz,4H),2.43(s,2H),2.23-2.13(m,2H),2.11-2.04(m,2H),1.83-1.75(m,2H),1.52-1.44(m,2H),1.38-1.28(m,4H),1.23(s,2H),1.16-0.99(m,3H)。

[7939] 实施例269.化合物308b的制备

[7940] 

[7941] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((3S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7942] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[7943] 步骤A.(S)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁醛的制备程序

[7944] 将(S)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁-1-醇(120mg,337.73μmol,1.0当量)和(1,1-二乙酰氧基-3-氧代-1,2-苯并碘氧戊环-1-基)乙酸酯(286.49mg,675.47μmol,209.27μL,2.0当量)在DCM(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌3小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的(S)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁醛(90mg,254.75μmol,75.43%产率)。

[7945] 步骤B.3-(6-(4-((S)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7946] 将(S)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁醛(90mg,254.75μmol,1.0当量)、3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(100.08mg,305.70μmol,1.2当量)在DCM(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌15小时。15小时后,添加$NaBH(OAc)_3$(161.97mg,764.24μmol,3.0当量),并且将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌30分钟。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)×3洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-10% DCM/MeOH)纯化,得到呈黄色固体的3-(6-(4-((S)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(60mg,90.27μmol,35.44%产率)。

[7947] MS(ESI)m/z:666.2$[M+H]^+$

[7948] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.84(s,1H),7.49(d,J=8.8Hz,1H),7.15-7.12(m,1H),7.07(t,J=8.0Hz,1H),7.03-7.00(m,1H),6.95-6.88(m,1H),6.84(s,1H),4.31-4.19(m,2H),3.92-3.85(m,3H),3.21(s,4H),2.69-2.65(m,2H),2.63-2.58(m,4H),2.20(s,3H),2.17(d,J=5.6Hz,2H),2.08-2.02(m,2H),1.83-1.75(m,2H),1.71-1.60(m,1H),1.50-1.38(m,2H),1.37-1.29(m,2H),1.26-1.19(m,4H),1.13-0.98(m,4H),0.88(d,J=6.4Hz,2H)

[7949] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((3S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7950] 将3-(6-(4-((S)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(82.94mg,135.40μmol,1.5当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,90.27μmol,1.0当量)、KF(1.5M,180.54μL,3.0当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(6.57mg,9.03μmol,0.1当量)在二噁烷(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用DCM(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈棕色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((3S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,79.95μmol,88.57%产率)。

[7951] MS(ESI)m/z:1070.8$[M+H]^+$

[7952] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((3S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

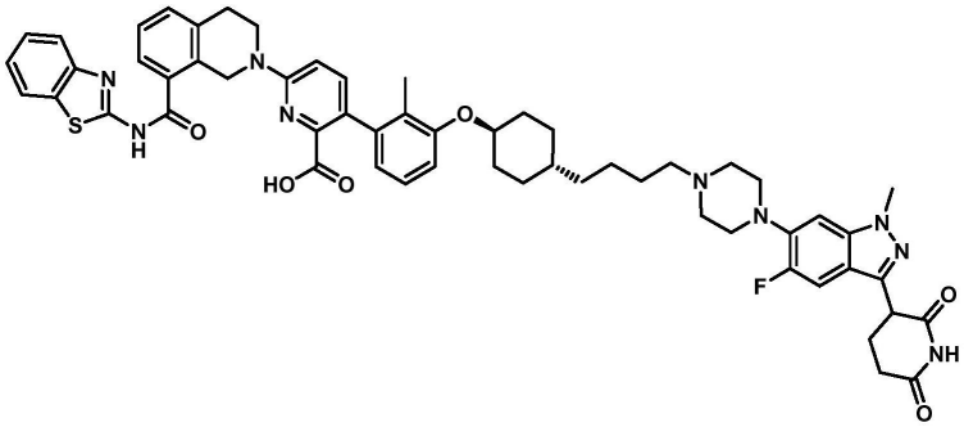
[7953] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((3S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-

基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,84.08μmol,1.0当量)在DCM(1mL)和TFA(0.3mL)中的溶液脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((3S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](27.48mg,26.56μmol,31.59%产率)。

[7954] MS(ESI)m/z:1014.4$[M+H]^+$

[7955] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.91-12.58(m,1H),10.90-10.78(m,1H),8.14(d,J=1.2Hz,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.81-7.75(m,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.51-7.42(m,4H),7.39-7.33(m,2H),7.10-7.02(m,1H),6.97-6.88(m,3H),6.84(s,1H),6.64-6.57(m,1H),4.97(s,2H),4.28-4.14(m,2H),3.92-3.90(m,2H),3.88(s,3H),3.22-3.20(m,4H),3.03-3.01(m,2H),2.65-2.57(m,2H),2.37-2.24(m,2H),2.20-2.14(m,2H),2.14-2.02(m,4H),1.90-1.85(m,3H),1.81-1.74(m,2H),1.70-1.63(m,1H),1.47-1.41(m,1H),1.35(dd,J=2.8,1.6Hz,2H),1.29-1.13(m,4H),1.13-0.96(m,4H),0.91-0.85(m,3H)

[7956] 实施例270.化合物296a的制备

[7957] 

[7958] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7959] 步骤A.4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛的制备程序在N_2气氛下,在-78℃处,向DMSO(457.88mg,5.86mmol,457.88μL,4当量)在DCM(20mL)的溶液中滴加草酰二氯(371.91mg,2.93mmol,256.49μL,2当量)的DCM(2mL)溶液。将混合物在-78℃处搅拌90分钟。之后,在-78℃处滴加4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-醇(500mg,1.47mmol,1当量)的DCM(2mL)溶液。将反应混合物在-78℃处搅拌30分钟。然后将TEA(889.49mg,8.79mmol,1.22mL,6当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物通过在25℃处添加H_2O(5mL)来淬灭并用DCM(5mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~5%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环

己基)丁醛(400mg,1.02mmol,69.29%产率)。

[7960] MS(ESI)m/z:340.1[M+H]$^{+\cdot}$

[7961] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.77(s,1H),7.17-7.08(m,1H),6.96(t,J=8.0Hz,1H),6.83-6.75(m,1H),4.15-4.02(m,1H),2.46-2.40(m,2H),2.29(s,3H),2.17-2.08(m,2H),1.85(d,J=12.8Hz,2H),1.66(d,J=7.6,15.6Hz,2H),1.50-1.38(m,3H),1.28-1.21(m,2H),1.09-0.96(m,2H)

[7962] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7963] 将4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛(400mg,1.18mmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(866.64mg,1.41mmol,1.2当量)、KF(205.49mg,3.54mmol,82.86μL,3当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+)双(1-金刚烷基)-丁基-膦甲磺酸盐(171.73mg,235.80μmol,0.2当量)溶于微波管中的二噁烷(1mL)和H_2O(0.1mL)中。将密封管在微波反应器中在100℃处加热1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(430mg,499.30μmol,42.35%产率)。

[7964] MS(ESI)m/z:745.7[M+H]$^{+\cdot}$

[7965] 步骤C.4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7966] 向6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑(850mg,1.64mmol,1当量)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(916.21mg,4.92mmol,3当量)在甲苯(20mL)的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(150.15mg,163.97μmol,0.1当量)、Cs_2CO_3(1.60g,4.92mmol,3当量)和RuPhos(153.03mg,327.95μmol,0.2当量)。将混合物在110℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(700mg,1.11mmol,67.42%产率)。

[7967] MS(ESI)m/z:624.5[M+H]$^{+}$.

[7968] 步骤D.4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[7969] 在N_2气氛下,向4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(600mg,961.98μmol,1当量)在THF(3mL)和EtOH(3mL)的溶液中添加$Pd(OH)_2$(202.64mg,144.30μmol,10%纯度,0.15当量)、Pd/C(200mg,144.30μmol,10%纯度,0.15当量)和AcOH(173.31mg,2.89mmol,165.21μL,3当量)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物,得到呈黄色固体的4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(400mg,858.39μmol,89.23%产率)。

[7970] MS(ESI)m/z:446.1[M+H]$^{+}$.

[7971] 步骤E.3-(5-氟-1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[7972] 将4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(380mg,853.00μmol,1当量)在HCl/二噁烷(2mL)和DCM(2mL)中的溶液在25℃处搅拌5小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物,得到呈白色固体的3-(5-氟-1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(300mg,762.66μmol,89.41%产率)。

[7973] MS(ESI)m/z:345.9$[M+H]^+$.

[7974] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[7975] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,134.24μmol,1当量)和3-(5-氟-1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(46.36mg,134.24μmol,1当量)在DCM(1.5mL)中的溶液在25℃处搅拌15.5小时。向该溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(85.35mg,402.72μmol,3当量)。将所得混合物在25℃处搅拌0.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,61.16μmol,45.56%产率)。

[7976] MS(ESI)m/z:538.0$[M/2+H]^+$.

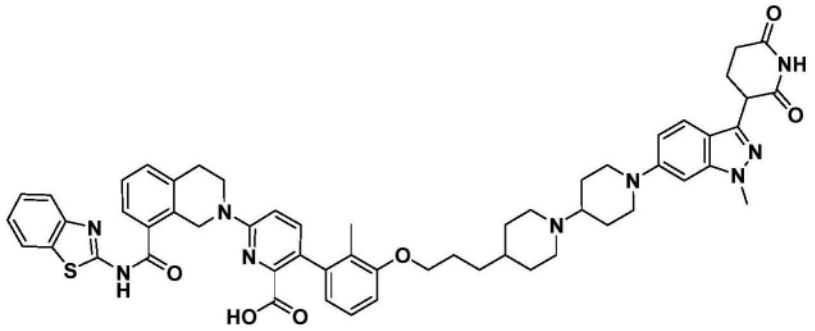
[7977] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[7978] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(90mg,83.77μmol,1当量)在DCM(1.5mL)和TFA(1mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(26.86mg,25.88μmol,30.89%产率)。

[7979] MS(ESI)m/z:1018.5$[M+H]^+$.

[7980] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.85(s,1H),8.16(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.51-7.41(m,4H),7.40-7.32(m,2H),7.12-7.02(m,2H),6.93(dd,J=8.8,13.6Hz,2H),6.61(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.27(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.24-4.13(m,1H),3.94(s,3H),3.91(t,J=6.0Hz,2H),3.07(s,3H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.68-2.60(m,2H),2.55(d,J=6.0Hz,4H),2.38-2.31(m,3H),2.13(dd,J=5.6,13.6Hz,1H),2.07(t,J=4.8Hz,2H),1.87(s,3H),1.78(d,J=10.0Hz,2H),1.58-1.19(m,10H),1.13-0.98(m,2H)

[7981] 实施例271.化合物306的制备

[7982] 

[7983] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[7984] 步骤A.8-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷的制备

[7985] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(500mg,1当量,999μmol)和1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(172mg,153μL,1.2当量,1.20mmol)悬浮于1,4-二噁烷(10mL)中。向该混合物中滴加(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(83.6mg,0.1当量,99.9μmol),随后滴加2-甲基丙-2-醇钠(288mg,1.50mL,2.0摩尔,3当量,3.00mmol)。将混合物用N_2吹扫并在100℃处加热1小时。将反应物用水淬灭并浓缩至干。将残余物用乙酸乙酯和水萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干。然后将残余物通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到呈橙色油状物的8-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(452mg,803μmol,80.4%)。

[7986] MS(ESI)m/z:563.4$[M+H]^+$

[7987] 步骤B.3-(1-甲基-6-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[7988] 将8-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(450mg,1当量,800μmol)溶解在乙酸乙酯(10mL)和DMF(1mL)中。向该混合物中添加Pd/C(426mg,10重量%,0.5当量,400μmol)。将所得混合物在H_2气氛下在50℃处搅拌过夜。将混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯冲洗(3次)。然后将滤液在减压下浓缩,得到呈灰白色固体的3-(1-甲基-6-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(225mg,585μmol,73.2%)。

[7989] MS(ESI)m/z:385.1$[M+H]^+$

[7990] 步骤C.3-(1-甲基-6-(4-氧代哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[7991] 将3-(1-甲基-6-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(180mg,1当量,468μmol)溶解在水(2mL)和甲酸(21.6mg,17.7μL,1当量,468μmol)中。将反应物在60℃～80℃处加热8小时。将反应物冷却至室温并浓缩,得到呈棕色固体的3-(1-甲基-6-(4-氧代哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(155mg,455μmol,97.3%)。

[7992] MS(ESI)m/z:341.1$[M+H]^+$

[7993] 步骤D.2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯酚的制备

[7994] 将3-溴-2-甲基苯酚(2g,1当量,0.01mol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(4g,1.5当量,0.02mol)、乙酸钾(3g,3当量,0.03mol)和$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.4g,0.05当量,0.5mmol)悬浮于1,4-二噁烷(20mL)中。将混合物用N_2吹扫,搅拌,并在85℃处加热过夜。将混合物冷却至室温。向该混合物中添加乙酸乙酯(100mL)。将所得混合物过滤并蒸发至干。然后将所得残余物通过硅胶色谱法(0-10%MeOH/DCM)纯化,得到呈淡黄色固体的2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯酚(3.2g,14mmol,100%)。

[7995] MS(ESI)m/z:235.3$[M+H]^+$

[7996] 步骤E.4-(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[7997] 将2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯酚(300mg,1当量,1.28mmol)溶解在乙腈(5mL)中。向该混合物中添加4-(3-溴丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(471mg,1.2当量,1.54mmol),随后添加K_2CO_3(531mg,3当量,3.84mmol)。然后将混合物用N_2吹扫,搅拌,并在70℃处加热过夜。完成后,然后将混合物冷却至室温,过滤并用乙腈冲洗。然后将滤液蒸发至干。然后将残余物通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到呈无色油状物的4-(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(620mg,1.35mmol,105%),其不经进一步纯化即继续进行。

[7998] 步骤F.4-(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶,HCl的制备

[7999] 将4-(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(620mg,1当量,1.35mmol)溶解在HCl的二噁烷(4M,4mL)溶液中。然后将混合物在室温处搅拌1小时。将反应物在减压下浓缩,得到呈白色固体的4-(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶,HCl(531mg,1.34mmol,99.4%)。MS(ESI)m/z:361.0$[M+H]^+$

[8000] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备

[8001] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸叔丁酯(300mg,1当量,531μmol)悬浮于1,4-二噁烷(3mL)和1.5M K_3PO_4(1mL)中。向该混合物中添加4-(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶,HCl(252mg,1.2当量,637μmol),随后添加[(二(1-金刚烷基)-正丁基膦)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(38.6mg,0.1当量,53.1μmol)。然后将混合物在微波反应器中在100℃处加热40分钟。将混合物用乙酸乙酯和水萃取。然后将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干。然后将粗产物通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(103mg,143μmol,27.0%)。

[8002] MS(ESI)m/z:718.5$[M+H]^+$

[8003] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备

[8004] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(75mg,1当量,0.10mmol)和3-(1-甲基-6-(4-氧代哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(53mg,1.5当量,0.16mmol)悬浮于DCM(10mL)中。向该混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(66mg,3当量,0.31mmol)。然后将混合物用N_2吹扫并在室温处搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干并通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(17mg,16μmol,16%)。

[8005] MS(ESI)m/z:521.9$[M+2H]^{2+}$

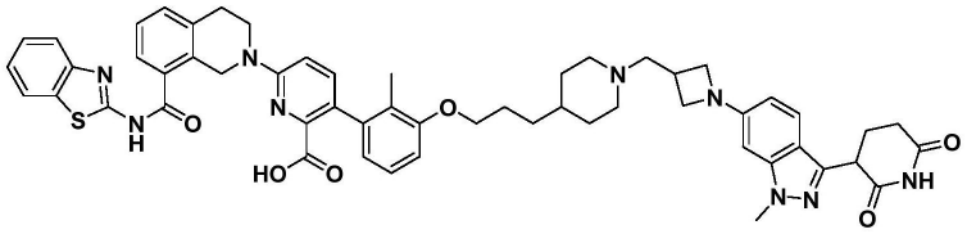
[8006] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸,三氟乙酸的制备

[8007] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(17mg,1当量,16μmol)溶解在DCM(4mL)中。向该混合物中添加2mL TFA。然后将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸,三氟乙酸(18mg,16μmol,100%)。

[8008] MS(ESI)m/z:986.5$[M+H]^+$;

[8009] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.78(s,1H),8.90(s,1H),7.96(d,J=7.9Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.56(d,J=7.5Hz,1H),7.48-7.24(m,6H),7.03(t,J=7.9Hz,1H),6.94-6.78(m,4H),6.57(d,J=7.5Hz,1H),4.91(s,2H),4.19(dd,J=9.3,5.1Hz,1H),3.94-3.83(m,5H),3.83(s,3H),3.43(d,J=11.5Hz,2H),3.00-2.84(m,4H),2.72(t,J=12.3Hz,2H),2.60-2.45(m,2H),2.23(dd,J=9.1,4.8Hz,1H),2.09(dt,J=7.6,5.5Hz,1H),2.04(s,1H),2.01(s,1H),1.92-1.82(m,2H),1.83(s,3H),1.70(d,J=9.7Hz,4H),1.32(dd,J=23.5,10.4Hz,4H)。

[8010] 实施例272.化合物312的制备

[8011] 

[8012] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8013] 步骤A.(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)甲醇的制备

[8014] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(2.0g,1当量,4.0mmol)

和氮杂环丁烷-3-基甲醇,HCl(0.59g,1.2当量,4.8mmol)悬浮于1,4-二噁烷(20mL)中。向该混合物中添加(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(0.33g,0.1当量,0.40mmol)。将混合物用N_2吹扫。然后滴加2-甲基丙-2-醇钾(0.54g,4.8mL,1.0M,1.2当量,4.8mmol)。然后将混合物在N_2下在40℃处加热并搅拌过夜。将混合物冷却至室温,用水淬灭,过滤并用乙酸乙酯(3×)冲洗。将滤液蒸发至干,然后通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到呈灰白色固体的(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)甲醇(260mg,513μmol,13%)。

[8015] MS(ESI)m/z:507.3$[M+H]^+$

[8016] 步骤B.3-(6-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[8017] 将(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)甲醇(260mg,1当量,513μmol)溶解在乙酸乙酯(5mL)中。向混合物中添加$Pd(OH)_2$(90.1mg,20重量%,0.25当量,128μmol)。将混合物在H_2气球下在50℃处搅拌过夜。然后将混合物冷却至室温并通过硅藻土过滤。然后将滤液浓缩并通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的3-(6-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(15mg,46μmol,8.9%)。

[8018] MS(ESI)m/z:329.2$[M+H]^+$

[8019] 步骤C.1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-甲醛的制备

[8020] 将3-(6-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,1当量,91μmol)溶解在DCM(2mL)中。向该混合物中添加戴斯-马丁过碘烷(43mg,31μL,1.1当量,0.10mmol)。将混合物在室温处搅拌约2小时。混合物不经进一步纯化即进行下一步骤。

[8021] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备

[8022] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(15mg,1当量,21μmol)添加到1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-甲醛(8mg,1.2当量,25μmol)的混合物中。向该混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(22mg,5当量,0.10mmol)。将混合物用N_2吹扫并在室温处搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干并通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(4.7mg,4.6μmol,22%)。

[8023] MS(ESI)m/z:514.9$[M+2H]^{2+}$

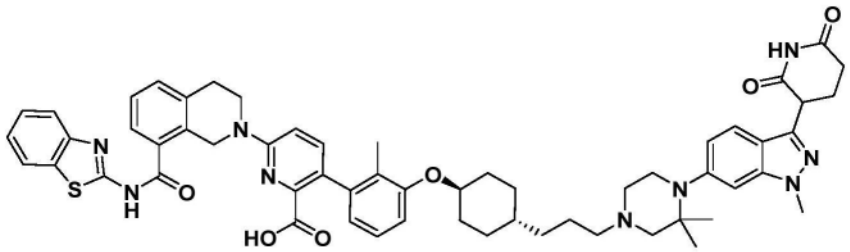
[8024] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸,三氟乙酸的制备

[8025] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-

(1-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(4.7mg,1当量,4.6μmol)溶解在DCM(2mL)中。向该混合物中添加TFA(1mL)。然后将混合物在室温处搅拌约24小时。然后将混合物在减压下浓缩,得到呈灰白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸,三氟乙酸(4.9mg,4.5μmol,99%)。MS(ESI)m/z:486.9[M+2H]$^{2+}$;

[8026] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ12.79(s,1H),10.76(d,J=6.2Hz,1H),7.94(dd,J=17.4,8.0Hz,2H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.64(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.56(d,J=7.6Hz,1H),7.46-7.24(m,7H),7.17(td,J=7.6,1.7Hz,1H),7.04(t,J=7.9Hz,1H),6.91(d,J=9.0Hz,1H),6.82(d,J=8.2Hz,1H),6.57(d,J=7.7Hz,1H),6.30(d,J=9.6Hz,1H),4.91(s,2H),4.22-4.09(m,1H),4.02(t,J=7.5Hz,1H),3.94-3.83(m,4H),3.78(s,2H),3.57(t,J=6.7Hz,1H),3.13(s,2H),2.96(s,2H),2.85(d,J=12.7Hz,2H),2.55(d,J=6.3Hz,1H),2.47(s,1H),2.08(dd,J=13.4,6.0Hz,1H),1.83(d,J=4.5Hz,4H),1.71(s,3H),1.50(s,1H),1.34(s,4H)。

[8027] 实施例273.化合物318a的制备

[8028] 

[8029] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8030] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[8031] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-氧代丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(30mg,1当量,41μmol)和3-(6-(2,2-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(18mg,1.1当量,45μmol)悬浮于DCM(2mL)中。向该混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(26mg,18μL,3当量,0.12mmol)。然后将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物用DCM和水萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到呈淡棕色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。

[8032] MS(ESI)m/z:535.9[M+2H]$^{2+}$.

[8033] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-

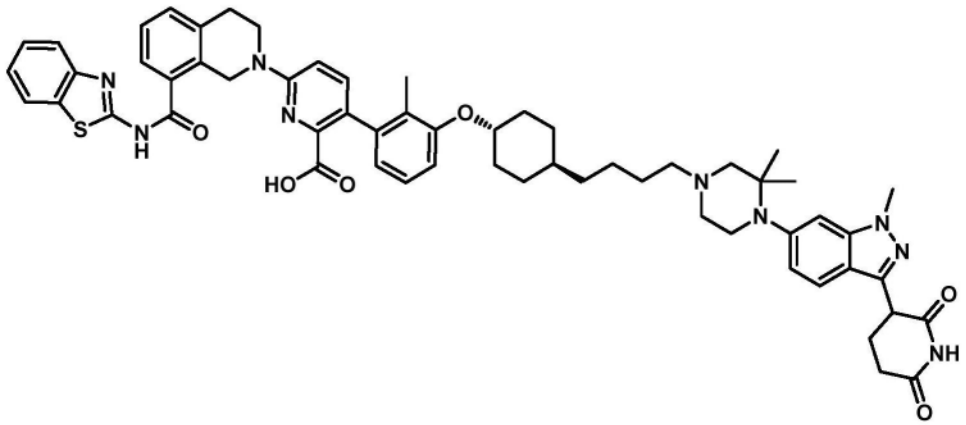
(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8034] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(44mg,1当量,41μmol)溶解在DCM(3mL)中。向该混合物中添加1mL TFA(1.4g,0.95mL,300当量,12mmol)。然后将混合物在室温处搅拌过夜。将反应混合物浓缩,然后通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(21mg,21μmol,50%)。

[8035] MS(ESI)m/z:1014.5$[M+H]^+$;

[8036] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ12.79(s,1H),12.49(s,1H),10.80(s,1H),7.96(d,J=7.8Hz,1H),7.72(d,J=8.1Hz,1H),7.56(d,J=7.5Hz,1H),7.46(d,J=8.7Hz,1H),7.44-7.35(m,3H),7.29(dt,J=9.4,7.3Hz,2H),7.18(s,1H),7.01(t,J=7.9Hz,1H),6.93-6.80(m,3H),6.55(d,J=7.5Hz,1H),4.91(s,2H),4.25(dd,J=9.6,5.1Hz,1H),4.12(d,J=10.8Hz,1H),3.86(d,J=11.1Hz,5H),3.07(s,2H),2.96(t,J=5.9Hz,2H),2.55(td,J=10.7,4.8Hz,2H),2.47(s,1H),2.24(s,5H),2.10(dd,J=13.3,5.6Hz,1H),2.03(s,2H),2.00(s,1H),1.80(s,3H),1.74(d,J=12.5Hz,2H),1.43(s,2H),1.20(d,J=6.3Hz,2H),1.00(s,7H)。

[8037] 实施例274.化合物322a的制备

[8038] 

[8039] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8040] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[8041] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,81μmol)和3-(6-(2,2-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(35mg,1.1当量,89μmol)悬浮于DCM(5mL)中。向该混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(51mg,3当

量,0.24mmol)。然后将混合物在室温处搅拌过夜。将混合物在DCM和水之间分配。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。

[8042] MS(ESI)m/z:542.9$[M+2H]^{2+}$.

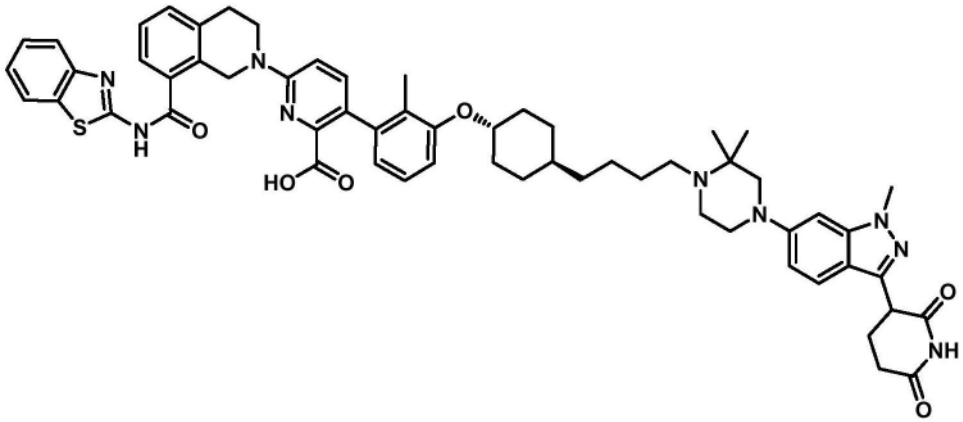
[8043] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8044] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(88mg,1当量,81μmol)溶解在DCM(4mL)中。向该混合物中添加TFA(1mL)。然后将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩并通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(41mg,40μmol,49%)。

[8045] MS(ESI)m/z:1028.5$[M+H]^+$;

[8046] ^1H NMR(400MHz,DMSO)δ12.79(s,1H),12.49(s,1H),10.81(s,1H),7.96(d,J=7.7Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.59-7.49(m,2H),7.44-7.21(m,5H),7.01(t,J=7.8Hz,1H),6.93-6.81(m,2H),6.55(d,J=7.5Hz,1H),4.91(s,2H),4.27(dd,J=9.6,5.0Hz,1H),4.14(s,1H),3.88(d,J=23.4Hz,4H),3.67(s,1H),3.41(d,J=16.0Hz,2H),3.06(s,3H),2.96(t,J=6.2Hz,2H),2.89(s,1H),2.56(d,J=5.9Hz,1H),2.10(dd,J=13.2,5.6Hz,1H),2.06-1.98(m,2H),1.80(s,2H),1.73(d,J=12.7Hz,2H),1.28(s,5H),1.21(s,2H),1.13(s,2H),1.05(s,3H),0.99(s,2H)。

[8047] 实施例275.化合物323a的制备

[8048] 

[8049] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8050] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-

(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[8051] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,81μmol)和3-(6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(31mg,1.1当量,89μmol)悬浮于DCM(5mL)中。向该混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(51mg,3当量,0.24mmol)。然后将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物在DCM和水之间分配。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。

[8052] MS(ESI)m/z:542.9$[M+2H]^{2+}$.

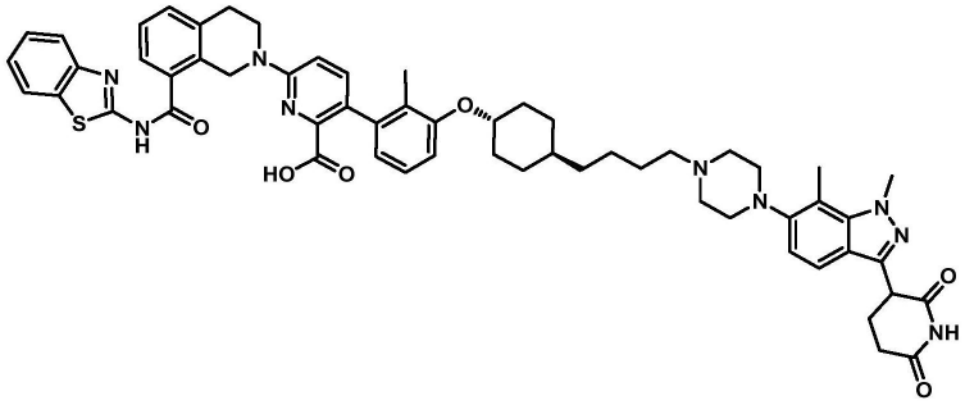
[8053] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8054] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(88mg,1当量,81μmol)溶解在DCM(4mL)中。向该混合物中添加TFA(1mL)。将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩并通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(34mg,33μmol,41%)。

[8055] MS(ESI)m/z:1028.5$[M+H]^+$;

[8056] ^1H NMR(400MHz,DMSO)δ10.77(s,1H),7.99-7.92(m,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.55(d,J=7.7Hz,1H),7.44-7.34(m,4H),7.34-7.23(m,2H),7.00(t,J=7.9Hz,1H),6.91-6.78(m,3H),6.74(d,J=1.9Hz,1H),6.54(d,J=7.4Hz,1H),4.91(s,2H),4.18(dd,J=9.1,5.1Hz,1H),3.88-3.79(m,2H),3.82(s,3H),3.11(d,J=7.7Hz,2H),2.96(t,J=6.0Hz,2H),2.88(s,2H),2.58(d,J=6.6Hz,3H),2.58-2.43(m,2H),2.27(s,3H),2.25-2.15(m,0H),2.09(dd,J=13.2,5.9Hz,1H),2.01(t,J=5.9Hz,2H),1.80(s,3H),1.72(d,J=12.6Hz,2H),1.36-1.25(m,2H),1.17(s,2H),0.99(s,6H)。

[8057] 实施例276.化合物324a的制备

[8058] 

[8059] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8060] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[8061] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,81μmol)和3-(1,7-二甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(33mg,1.1当量,89μmol)悬浮于DCM(5mL)中。向该混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(51mg,3当量,0.24mmol)。然后将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物用DCM和水萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。

[8062] MS(ESI)m/z:535.9$[M+2H]^{2+}$.

[8063] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

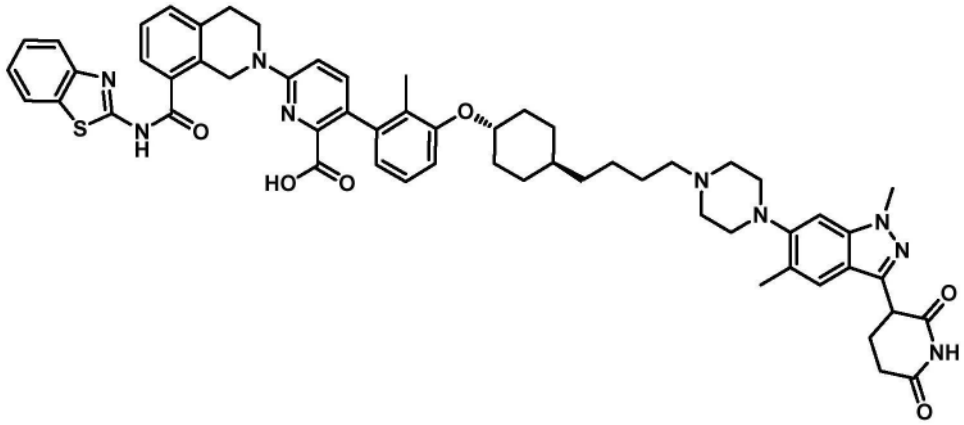
[8064] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(87mg,1当量,81μmol)溶解在DCM(4mL)中。向该混合物中添加TFA(1mL)。将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩并通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(49mg,48μmol,60%)。

[8065] MS(ESI)m/z:1014.5$[M+H]^{+}$;

[8066] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.78(s,1H),7.99-7.93(m,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.56(d,J=7.5Hz,1H),7.44-7.34(m,4H),7.34-7.23(m,2H),7.00(t,J=7.9Hz,1H),6.93-6.82(m,3H),6.55(d,J=7.4Hz,1H),4.91(s,2H),4.21(dd,J=9.6,5.1Hz,1H),4.11(s,

3H),3.85(t,J=5.9Hz,2H),2.96(t,J=5.8Hz,2H),2.79(t,J=4.7Hz,4H),2.61-2.43(m,5H),2.33-2.17(m,3H),2.04(dt,J=27.1,5.2Hz,3H),1.80(s,3H),1.72(d,J=12.4Hz,2H),1.39(s,1H),1.28(s,1H),1.25(s,4H),1.17(s,2H),0.98(q,J=11.9Hz,2H)。

[8067] 实施例277.化合物325a的制备

[8068] 

[8069] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8070] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[8071] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,81μmol)和3-(1,5-二甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(33mg,1.1当量,89μmol)悬浮于DCM(5mL)中。向该混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(51mg,3当量,0.24mmol)。然后将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物在DCM和水之间分配。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。

[8072] MS(ESI)m/z:535.9$[M+2H]^{2+}$.

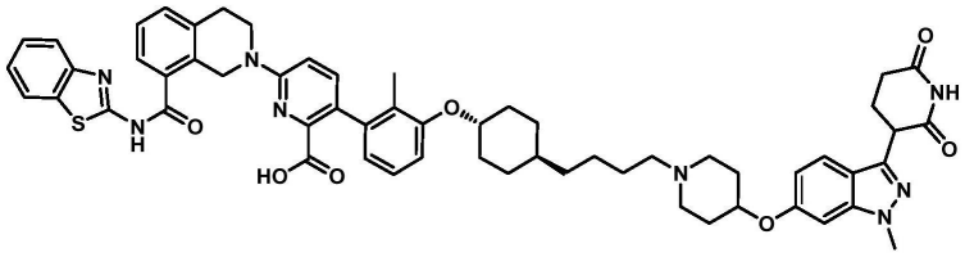
[8073] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8074] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(87mg,1当量,81μmol)溶解在DCM(4mL)中。向该混合物中添加TFA(1mL)。将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩并通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(54mg,53μmol,66%)。MS

(ESI)m/z:1014.5[M+H]$^+$;

[8075] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.77(s,1H),7.96(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.55(dd,J=7.6,1.4Hz,1H),7.44-7.33(m,4H),7.33-7.23(m,2H),7.06(s,1H),7.00(t,J=7.9Hz,1H),6.87(dd,J=14.8,8.6Hz,2H),6.55(d,J=7.4Hz,1H),4.91(s,2H),4.19(dd,J=9.5,5.1Hz,1H),4.11(d,J=10.6Hz,1H),3.85(s,3H),3.88-3.81(m,1H),2.96(t,J=6.0Hz,2H),2.85(s,3H),2.85(d,J=9.8Hz,1H),2.61-2.45(m,2H),2.50(s,4H),2.35-2.20(m,3H),2.24(s,3H),2.12-1.98(m,1H),2.02(s,2H),1.80(s,3H),1.72(d,J=12.4Hz,2H),1.40(s,2H),1.27(s,5H),1.17(d,J=6.4Hz,3H),1.02(d,J=11.8Hz,1H),0.96(d,J=12.1Hz,1H)。

[8076] 实施例278.化合物326a的制备

[8077] 

[8078] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)环已基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8079] 步骤A.6-溴-3-碘-1-甲基-吲唑的制备程序

[8080] 在0℃处,向6-溴-3-碘-1H-吲唑(30g,92.90mmol,1当量)在DMF(200mL)中的溶液添加NaH(7.43g,185.80mmol,60％纯度,2当量)。将混合物搅拌1小时。搅拌后,将MeI(26.37g,185.80mmol,11.57mL,2当量)添加到溶液中。将混合物在20℃处搅拌1小时。完成后,将溶液冷却至0℃,然后滴加饱和NH_4Cl溶液(300mL)。将溶液用乙酸乙酯(500mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈棕色固体的6-溴-3-碘-1-甲基-吲唑(15.3g,45.41mmol,48.88％产率)。MS(ESI)m/z:336.8[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.02(d,J=0.6Hz,1H),7.37-7.28(m,2H),4.04(s,3H)

[8081] 步骤B.6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑的程序制备

[8082] 将6-溴-3-碘-1-甲基-吲唑(14.8g,43.92mmol,1当量)、2,6-二苄氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(18.33g,43.92mmol,1当量)、Pd(dppf)Cl_2(3.21g,4.39mmol,0.1当量)、Cs_2CO_3(42.93g,131.77mmol,3当量)、H_2O(10mL)在THF(100mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌16小时。完成后,将反应混合物倒入水(200mL)中并用乙酸乙酯(150mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100/1至20/1)纯化,得到呈黄色固体的6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(14g,27.98mmol,63.70％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.94(d,J=1.2Hz,1H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),7.61(d,J=8.4Hz,1H),7.51-7.44(m,2H),7.42-7.23(m,8H),7.10(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),6.59(d,J=8.0Hz,1H),5.44(d,J=8.4Hz,4H),4.04

(s,3H)

[8083] 步骤C.3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-醇的制备程序

[8084] 将6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(13g,25.98mmol,1当量)、H_2O(936.07mg,51.96mmol,936.07μL,2当量)、NaO^tBu(7.49g,77.94mmol,3当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]-甲基磺酰氧基-钯;二叔丁基-[3,6-二甲氧基-2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦(22.20g,25.98mmol,1当量)在THF(100mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在80℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至1/1)纯化,得到呈无色油状物的3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-醇(11g,16.77mmol,64.55%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.65(s,1H),7.87(d,J=8.0Hz,1H),7.50-7.44(m,3H),7.43-7.27(m,8H),6.74(d,J=2.0Hz,1H),6.59-6.52(m,2H),5.43(d,J=9.2Hz,4H),3.91(s,3H)

[8085] 步骤D.4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8086] 将3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-醇(5.5g,12.57mmol,1当量)、4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.06g,25.14mmol,2当量)和2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(3.34g,13.83mmol,1.1当量)在甲苯(100mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在110℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至2/1)纯化,得到呈黄色油状物的4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(16g,粗品)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.89(d,J=8.0Hz,1H),7.54(d,J=8.8Hz,1H),7.50-7.45(m,2H),7.43-7.24(m,8H),7.13(d,J=1.6Hz,1H),6.66(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),6.58(d,J=8.0Hz,1H),5.48-5.40(m,4H),4.70-4.64(m,1H),4.00(s,3H),3.30-3.15(m,2H),2.95(s,3H),2.03-1.92(m,2H),1.60-1.53(m,2H),1.39(s,9H)

[8087] 步骤E.4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8088] 将4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(16g,25.78mmol,1当量)、Pd/C(3g,25.78mmol,10%纯度,1当量)、AcOH(1.55g,25.78mmol,1.48mL,1当量)、$Pd(OH)_2$(3g,2.14mmol,10%纯度,0.0829当量)和EtOH(100mL)在THF(100mL)中的混合物脱气并用H_2(50Psi)吹扫三次。将混合物在H_2(50Psi)气氛下在80℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC(含0.1% TFA)纯化,得到呈无色油状物的4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.8g,8.59mmol,33.32%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),7.57(d,J=8.8Hz,1H),7.13(d,J=1.6Hz,1H),6.77(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),4.74-4.65(m,1H),4.30(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.93(s,3H),3.74-3.63(m,2H),3.29-3.16(m,2H),2.71-2.56(m,2H),2.39-2.27(m,1H),2.21-2.12(m,1H),2.02-1.92(m,2H),1.64-1.52(m,2H),1.42(s,9H)

[8089] 步骤F.3-[1-甲基-6-(4-哌啶基氧基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[8090] 向4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.8g,8.59mmol,1当量)在HCl/二噁烷(30mL)DCM(10mL)的溶液中,在25℃处搅拌1小时。将

反应混合物过滤,得到滤饼。将滤饼在25℃处用MeCN研磨10分钟,得到呈白色固体的3-[1-甲基-6-(4-哌啶基氧基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(2.20g,5.82mmol,67.74%产率)。MS(ESI)m/z:343.2[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),9.39(s,2H),7.59(d,J=8.8Hz,1H),7.21(d,J=1.6Hz,1H),6.79(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),6.02(s,4H),4.88-4.73(m,1H),4.31(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.97-3.91(m,3H),3.22(s,2H),3.12-3.01(m,2H),2.72-2.54(m,2H),2.35-2.26(m,1H),2.22-2.11(m,3H),1.97-1.87(m,2H)。

[8091] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[8092] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,81μmol)和3-[1-甲基-6-(4-哌啶基氧基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮,HCl(34mg,1.1当量,89μmol)悬浮于DCM(5mL)中。向该混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(51mg,3当量,0.24mmol)。然后将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物在DCM和水之间分配。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。

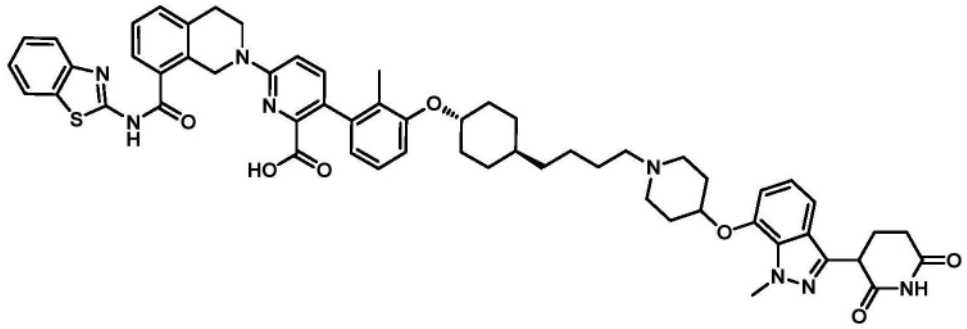
[8093] MS(ESI)m/z:536.4[M+2H]$^{2+}$.

[8094] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8095] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(87mg,1当量,81μmol)溶解在DCM(4mL)中。向混合物中添加TFA(1mL)。将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩并通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(46mg,45μmol,56%)。MS(ESI)m/z:1015.5[M+H]$^+$;

[8096] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.78(s,1H),7.96(d,J=8.1Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.56(d,J=7.4Hz,1H),7.48(d,J=8.8Hz,1H),7.44-7.34(m,3H),7.34-7.23(m,2H),7.04-6.96(m,2H),6.86(dd,J=13.8,8.6Hz,2H),6.67(dd,J=8.8,2.1Hz,1H),6.55(d,J=7.5Hz,1H),4.91(s,2H),4.45(s,1H),4.22(dd,J=9.4,5.1Hz,1H),4.12(s,1H),3.85(s,4H),3.88-3.81(m,1H),2.96(t,J=6.0Hz,2H),2.66(s,2H),2.60-2.43(m,2H),2.28(d,J=7.7Hz,1H),2.22(s,1H),2.09(dd,J=13.2,5.8Hz,1H),2.00(q,J=4.4Hz,2H),1.80(s,3H),1.71(d,J=12.4Hz,2H),1.60(d,J=10.1Hz,3H),1.35(d,J=7.1Hz,2H),1.22(s,8H),1.16(s,1H),0.97(q,J=12.3Hz,2H)。

[8097] 实施例279.化合物327a的制备

[8098] 

[8099] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8100] 步骤A.7-溴-3-碘-1-甲基-吲唑的制备程序

[8101] 在0℃处,在1小时内,向7-溴-3-碘-1H-吲唑(20g,61.93mmol,1.0当量)在THF(50mL)的溶液中添加t-BuOK(13.90g,123.87mmol,2.0当量)。然后在0℃处将CH_3I(26.37g,185.80mmol,11.57mL,3.0当量)添加到混合物中。将混合物在N_2气氛下在20℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈黄色固体的7-溴-3-碘-1-甲基-吲唑(15g,42.29mmol,54.63%产率)。MS(ESI)m/z:336.6[M+H]$^+$

[8102] 步骤B.7-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑的程序制备将2,6-二苄氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(17.34g,41.55mmol,1.0当量)、7-溴-3-碘-1-甲基-吲唑(14g,41.55mmol,1.0当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(6.79g,8.31mmol,0.2当量)和Cs_2CO_3(40.61g,124.65mmol,3.0当量)在THF(200mL)和H_2O(40mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在85℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化,得到呈白色固体的7-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(15.1g,28.06mmol,63.04%产率)。MS(ESI)m/z:502.3[M+H]$^+$

[8103] 步骤C.3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-醇的制备程序

[8104] 向7-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(15g,29.98mmol,1.0当量)在THF(300mL)的溶液中添加NaOt-Bu(8.64g,89.93mmol,3.0当量)、[(2-二叔丁基膦基-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]甲磺酸钯(II)(2.56g,3.00mmol,0.1当量)和H_2O(1.08g,59.95mmol,1.08mL,2.0当量),在60℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/0至4/1)纯化,得到呈棕色油状物的3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-醇(5.6g,11.52mmol,38.43%产率)。MS(ESI)m/z:438.6[M+H]$^+$

[8105] 步骤D.4-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8106] 向3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-醇(2.8g,6.40mmol,1.0当量)在甲苯(100mL)的溶液中添加2-(三丁基-λ^5-亚膦基)乙腈(3.09g,12.80mmol,2.0当量)和4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.55g,7.68mmol,1.2当量)。将反应混合物在110℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=

20/1至5/1)纯化,得到呈黄色固体的4-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.5g,6.52mmol,50.97%产率)。MS(ESI)m/z:621.6[M+H]$^+$

[8107] 步骤E.4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8108] 在N_2气氛下,向4-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.5g,7.25mmol,1.0当量)在EtOH(50mL)和THF(50mL)的溶液中添加AcOH(870.66mg,14.50mmol,829.20μL,2.0当量)、$Pd(OH)_2$(3g,4.27mmol,20%纯度,0.589当量)和Pd/C(3g,3.62mmol,10%纯度,0.5当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(50Psi)下在50℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将粗产物通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.58g,5.71mmol,78.81%产率)。MS(ESI)m/z:443.0[M+H]$^+$

[8109] 步骤F.3-(1-甲基-7-(哌啶-4-基氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl的制备程序

[8110] 向4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.58g,5.82mmol,1.0当量)在DCM(20mL)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,1.46mL,1.0当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的3-(1-甲基-7-(哌啶-4-基氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(1.01g,2.49mmol,42.74%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:343.2[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),9.54(s,1H),9.32(s,1H),7.24(d,J=7.6Hz,1H),7.02-6.90(m,2H),4.92-4.83(m,1H),4.33(dd,J=5.2,9.8Hz,1H),4.19(s,3H),3.20(s,2H),3.12(s,2H),2.72-2.55(m,2H),2.34-2.13(m,4H),2.07-1.98(m,2H)

[8111] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[8112] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,81μmol)和3-(1-甲基-7-(哌啶-4-基氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(34mg,1.1当量,89μmol)悬浮于DCM(5mL)中。向该混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(51mg,3当量,0.24mmol)。然后将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物在DCM和水之间分配。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。

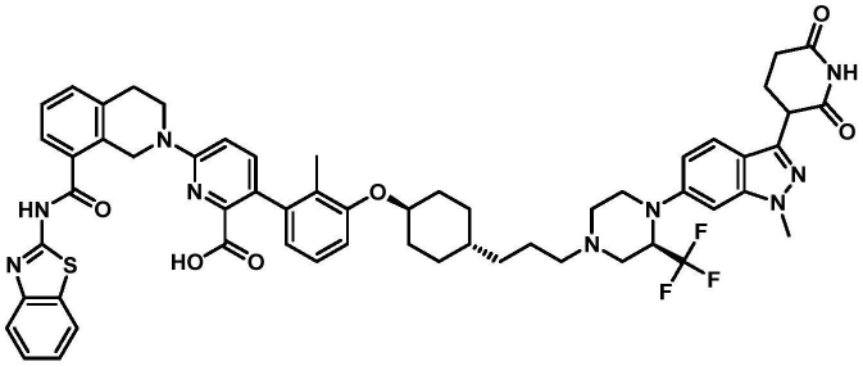
[8113] MS(ESI)m/z:536.3[M+2H]$^{2+}$.

[8114] 步骤H.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8115] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(87mg,1当量,81μmol)溶解在DCM(4mL)中。向该混合物中添加TFA(1mL)。将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩并通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(16mg,16μmol,19%)。MS(ESI)m/z:1015.4[M+H]$^+$;

[8116] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO$_{d6}$)δ10.80(s,1H),7.96(d,J=8.0Hz,1H),7.72(d,J=8.1Hz,1H),7.55(d,J=7.5Hz,1H),7.44-7.34(m,3H),7.34-7.23(m,2H),7.14(d,J=8.0Hz,1H),7.00(t,J=7.9Hz,1H),6.95-6.78(m,4H),6.54(d,J=7.5Hz,1H),4.91(s,2H),4.59(s,1H),4.24(dd,J=9.8,5.1Hz,1H),4.13(s,3H),3.85(t,J=5.9Hz,2H),2.96(t,J=6.0Hz,2H),2.60-2.45(m,1H),2.13-1.98(m,1H),1.99(s,3H),1.80(s,3H),1.71(d,J=12.8Hz,2H),1.39(s,2H),1.23(s,7H),1.16(s,1H),0.98(q,J=11.8Hz,2H)。

[8117] 实施例280.化合物301a的制备

[8118] 

[8119] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8120] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[8121] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-氧代丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,1当量,137μmol)和3-(1-甲基-6-((R)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(59.5mg,1.1当量,150μmol)在DCM(2.00mL)的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(87.0mg,3当量,410μmol)。将反应混合物在室温处搅拌18小时。将反应混合物用DCM(75mL)、水(10mL)和盐水(10mL)稀释。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到粗品6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(122mg,110μmol,80%产率),其不经进一步纯化即继续进行。

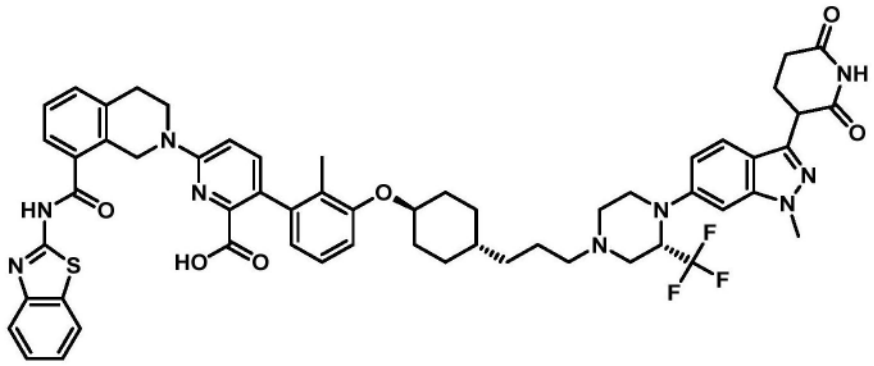
[8122] MS(ESI)m/z:1110.6[M+H]$^+$.

[8123] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8124] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(122mg,1当量,110μmol)在DCM(10.00mL)的溶液中添加三氟乙酸(5mL)。将反应溶液在室温处搅拌48小时。然后将反应溶液浓缩并通过反相HPLC纯化,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(64mg,61μmol,55%产率)。

[8125] MS(ESI)m/z:1054.4[M+H]$^+$

[8126] 实施例281.化合物301b的制备

[8127] 

[8128] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8129] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯

[8130] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-氧代丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(50mg,1当量,68μmol)和3-(1-甲基-6-((S)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,1.1当量,75μmol)在DCM(2.00mL)的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(43mg,3当量,0.21mmol)。将反应溶液在室温处搅拌72小时。将反应溶液用DCM(75mL)和水(10mL)稀释。将有机层分离,用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到粗品6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(84mg),其不经进一步纯化即继续进行。

[8131] MS(ESI):m/z 1110.6[M+H]$^+$.

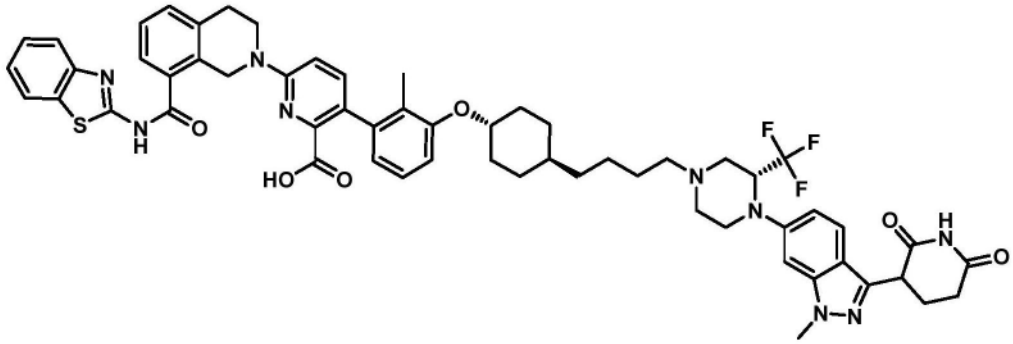
[8132] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-

(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8133] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(84mg,1当量,76μmol)在DCM(10.00mL)的溶液中添加三氟乙酸(4.3g,2.9mL,500当量,38mmol)。将反应溶液在室温处搅拌18小时。将反应溶液浓缩并通过反相HPLC纯化,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(20mg,19μmol,25%产率)。

[8134] MS(ESI):m/z 1054.6$[M+H]^+$

[8135] 实施例282.化合物339a的制备

[8136] 

[8137] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8138] 步骤A.(3R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8139] 将6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.97g,3.93mmol,2.0当量)、(3R)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.97mmol,1.0当量)、$Pd_2(dba)_3$(180.08mg,196.66μmol,0.1当量)、NaOtBu(377.99mg,3.93mmol,2.0当量)和三叔丁基膦(795.74mg,393.32μmol,923.14μL,10%纯度,0.2当量)在甲苯(25mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(3R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.4g,1.91mmol,97.21%产率)。MS(ESI)m/z:674.3$[M+H]^+$.

[8140] 步骤B.(3R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8141] 在N_2气氛下,向(3R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.4g,2.08mmol,1.0当量)在THF(10mL)和EtOH(10mL)的溶液中添加Pd/C(653.33mg,613.92μmol,10%纯度,0.295当量)和$Pd(OH)_2$(653.33mg,4.65mmol,2.24当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在40℃处搅

拌16小时。将反应混合物过滤并用THF(100mL)洗涤。将滤液浓缩,得到呈棕色固体的(3R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.3g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:496.3[M+H]$^+$.

[8142] 步骤C.3-[1-甲基-6-[(2R)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[8143] 将(3R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.3g,2.62mmol,1.0当量)在HCl/二噁烷(20mL)中的溶液在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤,得到呈白色固体的3-[1-甲基-6-[(2R)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(900mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:396.1[M+H]$^+$.

[8144] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

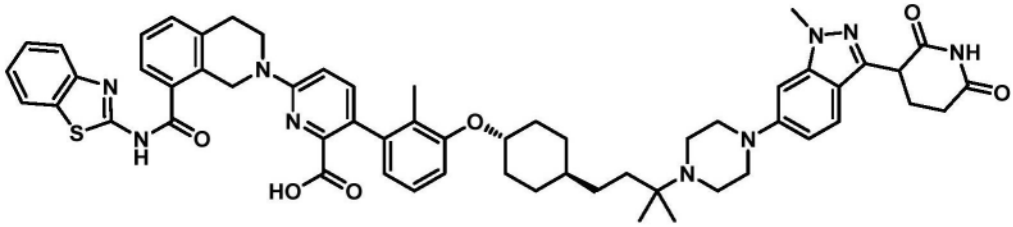
[8145] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(4-氧代丁基)环己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200mg,268.48μmol,1.0当量)和3-[1-甲基-6-[(2R)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(159.23mg,402.72μmol,1.5当量)在DCM(5mL)的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(170.70mg,805.44μmol,3.0当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(300mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:1124.6[M+H]$^+$.

[8146] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8147] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(300mg,266.83μmol,1.0当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(4.60g,40.39mmol,3.00mL,151.36当量)。将混合物在30℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(118.19mg,109.27μmol,40.95%产率)。MS(ESI)m/z:1068.6[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.86(s,1H),12.64-12.52(m,1H),10.85(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.54-7.41(m,4H),7.40-7.32(m,2H),7.11-6.88(m,5H),6.61(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.34-4.15(m,2H),3.95-3.87(m,5H),3.49-3.39(m,2H),3.23-3.16(m,1H),3.02(t,J=6.0Hz,2H),2.99-2.90(m,1H),2.71-2.53(m,3H),2.44-2.21(m,

4H),2.20-1.98(m,4H),1.93-1.86(m,3H),1.78(d,J＝12.0Hz,2H),1.50-1.20(m,9H),1.05(d,J＝12.4Hz,2H)

[8148] 实施例283.化合物340a的制备

[8149] 

[8150] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8151] 步骤A.1-(4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-1-酮的制备程序

[8152] 将3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸(800mg,2.34mmol,1.0当量)、3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑(1.42g,2.81mmol,1.2当量)、EDCI(674.14mg,3.52mmol,1.5当量)在吡啶(10mL)中的混合物在40℃处搅拌2小时。然后将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～70%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的1-(4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-1-酮(2.7g,粗品)。MS(ESI)m/z:828.4[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.89(d,J＝8.0Hz,1H),7.53(d,J＝9.2Hz,1H),7.48-7.28(m,10H),7.15-7.00(m,3H),6.89-6.82(m,2H),6.56(d,J＝8.0Hz,1H),5.76-5.74(m,1H),5.46-5.40(m,4H),3.97(s,3H),3.66-3.58(m,4H),3.24-3.15(m,4H),2.21(s,2H),1.99(s,3H),1.50-1.26(m,6H),1.22-1.13(m,4H),1.11-0.98(m,2H)

[8153] 步骤B.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑的制备程序

[8154] 将1-(4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-1-酮(2.7g,3.26mmol,1.0当量)和$ZrCl_4$(835.05mg,3.58mmol,298.23μL,1.1当量)在THF(30mL)中的溶液脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在-10℃处搅拌1小时。然后滴加MeMgBr(3M,7.60mL,7.0当量),并且将混合物温热至25℃。将所得混合物搅拌1小时。完成后,将反应混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(50mL)中,然后用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～10%DCM/MeOH)纯化,得到呈黄色油状物的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(1.3g,1.54mmol,47.34%产率)。MS(ESI)m/z:844.4[M+H]$^+$.

[8155] 步骤C.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-(2-甲基-4-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑的制备程序

[8156] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)

环己基)-2-甲基丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(1.2g,1.42mmol,1.0当量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(1.08g,4.27mmol,3.0当量)、KOAc(209.58mg,2.14mmol,1.5当量)和Pd(dppf)Cl_2(312.51mg,427.10μmol,0.3当量)在二噁烷(15mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在90℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-(2-甲基-4-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑(1.6g,粗品)。MS(ESI)m/z:890.8$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.95-7.92(m,1H),7.91-7.86(m,1H),7.48-7.45(m,2H),7.42-7.28(m,8H),7.20-7.16(m,1H),7.11-7.06(m,1H),6.85-6.80(m,1H),6.57(d,J=8.0Hz,1H),5.76-5.74(m,2H),5.47-5.40(m,4H),4.24-4.13(m,1H),3.97(s,3H),3.94-3.92(m,1H),3.63-3.54(m,1H),3.16(s,3H),2.72-2.56(m,3H),2.30(s,2H),2.13-2.00(m,2H),1.91(s,2H),1.87-1.73(m,2H),1.48-1.32(m,4H),1.30-1.28(m,8H),1.17-1.15(m,11H),1.08-1.06(m,4H)

[8157] 步骤D.3-(1-甲基-6-(4-(2-甲基-4-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[8158] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-(2-甲基-4-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑(800mg,898.91μmol,1.0当量)在EtOH(10mL)的溶液中添加Pd/C(400mg,375.87μmol,10%纯度,0.418当量)和$Pd(OH)_2$(400mg,569.66μmol,20%纯度,0.634当量)。将混合物在50℃处搅拌16小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-(1-甲基-6-(4-(2-甲基-4-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(300mg,421.50μmol,46.89%产率)。MS(ESI)m/z:712.5$[M+H]^+$.

[8159] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

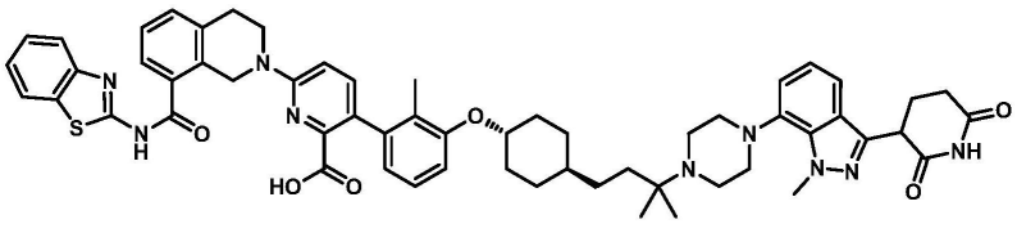
[8160] 将3-(1-甲基-6-(4-(2-甲基-4-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(271.87mg,381.98μmol,1.2当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-溴-吡啶-2-甲酸叔丁酯(180mg,318.31μmol,1当量)、KF(1.5M,636.63μL,3.0当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+)双(1-金刚烷基)-丁基-膦甲磺酸盐(46.36mg,63.66μmol,0.2当量)在二噁烷(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~100%石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(110mg,102.77μmol,32.29%产率)。MS(ESI)m/z:1070.6

$[M+H]^+$.

[8161] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8162] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,93.43μmol,1.0当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的溶液在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(28.38mg,27.07μmol,28.98%产率)。MS(ESI)m/z:1014.6$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.06-12.47(m,2H),10.97-10.73(m,1H),8.06-8.01(m,1H),7.79(d,J=7.6Hz,1H),7.65-7.59(m,1H),7.50-7.34(m,6H),7.10-7.04(m,1H),6.98-6.91(m,3H),6.88-6.80(m,1H),6.61(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.32-4.14(m,2H),3.95-3.87(m,5H),3.31-3.29(m,7H),3.05-3.00(m,2H),2.68-2.65(m,2H),2.35-2.28(m,2H),2.19-2.04(m,4H),1.87(s,3H),1.84-1.77(m,2H),1.49-1.22(m,8H),1.12-1.01(m,6H)

[8163] 实施例284.化合物341a的制备

[8164] 

[8165] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8166] 步骤A.3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸的制备程序

[8167] 将3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸乙酯(3g,8.12mmol,1.0当量)和LiOH·H_2O(1.70g,40.62mmol,5.0当量)在THF(30mL)和H_2O(10mL)中的混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释并浓缩为浑浊液体。然后用1N HCl(5mL)将浑浊液体的pH调节至pH约3。将所得溶液用DCM/MeOH(20:1)萃取,并且将合并的有机层过滤并浓缩,得到呈黄色油状物的3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸(3g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[8168] 步骤B.1-(4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-1-酮的制备程序

[8169] 将3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙酸(1.60g,4.68mmol,1.1当量)、3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑(2.15g,4.25mmol,1.0当量)、EDCI(1.22g,6.38mmol,1.5当量)在吡啶(5mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~60%乙酸

乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的1-(4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-1-酮(1.8g,2.17mmol,51.07%产率)。MS(ESI)m/z:830.4[M+H]$^+$.

[8170] 步骤C.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑的制备程序

[8171] 将1-(4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丙-1-酮(1.8g,2.17mmol,1.0当量)和$ZrCl_4$(556.70mg,2.39mmol,198.82μL,1.1当量)在THF(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在-10℃处搅拌1小时,随后添加MeMgBr(3M,5.07mL,7当量)。将反应混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。完成后,将反应混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(50mL)中,并用乙酸乙酯150mL(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~10% DCM/MeOH)纯化,得到呈黄色固体的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(1.2g,1.42mmol,65.55%产率)。MS(ESI)m/z:844.4[M+H]$^+$.

[8172] 步骤D.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-(2-甲基-4-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑的制备程序

[8173] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(1.2g,1.42mmol,1.0当量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(1.08g,4.27mmol,3.0当量)、KOAc(209.58mg,2.14mmol,1.5当量)、$Pd(dppf)Cl_2$(312.51mg,427.10μmol,0.3当量)在二噁烷(12mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在90℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-(2-甲基-4-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑(1.6g,粗品)。MS(ESI)m/z:890.8[M+H]$^+$.

[8174] 步骤E.3-(1-甲基-7-(4-(2-甲基-4-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[8175] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-(2-甲基-4-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑(800mg,898.91μmol,1当量)、Pd/C(400mg,375.87μmol,10%纯度,0.418当量)和$Pd(OH)_2$(400mg,569.66μmol,20%纯度,0.634当量)在EtOH(10mL)中的溶液脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在50℃处搅拌16小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的3-(1-甲基-7-(4-(2-甲基-4-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(350mg,491.75μmol,54.71%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:712.5[M+H]$^+$.

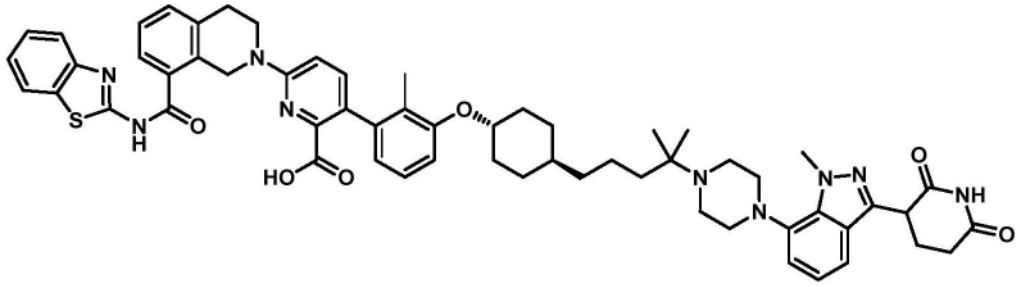
[8176] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[8177] 将3-(1-甲基-7-(4-(2-甲基-4-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(151.04mg,212.21μmol,1.2当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-溴-吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,176.84μmol,1.0当量)、KF(1.5M,353.68μL,3.0当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+)双(1-金刚烷基)-丁基-膦甲磺酸盐(25.76mg,35.37μmol,0.2当量)在二噁烷(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在微波反应器中在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～100%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(65mg,60.73μmol,34.34%产率)。MS(ESI)m/z:1070.6$[M+H]^+$.

[8178] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8179] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,56.06μmol,1.0当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物,将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(24.74mg,23.73μmol,42.34%产率)。MS(ESI)m/z:1014.6$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.98-12.77(m,1H),12.69-12.33(m,1H),10.95-10.81(m,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=7.6Hz,1H),7.62(d,J=8.0Hz,1H),7.49-7.32(m,6H),7.10-6.90(m,5H),6.61(d,J=7.6Hz,1H),5.06-4.90(m,2H),4.37-4.31(m,1H),4.25(s,3H),3.98-3.84(m,2H),3.29-3.27(m,6H),3.05-3.01(m,2H),2.70-2.59(m,4H),2.36-2.30(m,2H),2.23-2.03(m,4H),1.89-1.79(m,5H),1.41-1.23(m,8H),1.16-0.97(m,6H)

[8180] 实施例285.化合物342a的制备

[8181] 

[8182] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-

(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8183] 步骤A.1-(4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-酮的制备程序

[8184] 向4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁酸(380mg,1.07mmol,1当量)在DMF(10mL)的溶液中添加HATU(488.04mg,1.28mmol,1.2当量)和TEA(324.70mg,3.21mmol,446.63μL,3当量)。然后,将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑(648.97mg,1.28mmol,1.2当量)添加到混合物中。将混合物在40℃处搅拌12小时。将反应混合物通过添加H_2O 20mL来淬灭。将反应混合物过滤,并且将滤饼用10mL水洗涤并在DCM(30mL)中稀释。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~60%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的1-(4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-酮(900mg,粗品)。MS(ESI)m/z:844.4$[M+H]^+$.

[8185] 步骤B.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑的制备程序

[8186] 将1-(4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-酮(600mg,711.86μmol,1当量)和$ZrCl_4$(199.07mg,854.23μmol,71.10μL,1.2当量)在THF(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。然后在-10℃处滴加MeMgBr(2.5M,1.99mL,7当量)。将混合物在N_2气氛下在-10℃处搅拌15分钟。完成后,将反应混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(40mL)中,并用乙酸乙酯(40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~60%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(160mg,179.24μmol,25.18%产率)。MS(ESI)m/z:858.5$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.50-7.43(m,2H),7.43-7.24(m,9H),7.16-7.11(m,1H),7.09-7.04(m,1H),7.01(d,J=7.8Hz,2H),6.95-6.90(m,1H),6.58(d,J=8.2Hz,1H),5.76(s,1H),5.42(d,J=5.6Hz,4H),4.32(s,3H),4.27-4.19(m,1H),2.98-2.70(m,4H),2.20(s,3H),2.08-2.02(m,2H),1.82-1.74(m,2H),1.43-1.26(m,8H),1.17(t,J=8.0Hz,4H),1.07-0.99(m,8H)。

[8187] 步骤C.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-(2-甲基-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑的制备程序

[8188] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(160mg,186.71μmol,1当量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(71.12mg,280.07μmol,1.5当量)、KOAc(91.62mg,933.57μmol,5当量)和Pd(dppf)Cl_2(27.32mg,37.34μmol,0.2当量)在二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在90℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~60%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-

(4-(2-甲基-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑(150mg,152.66μmol,81.76%产率)。MS(ESI)m/z:904.6[M+H]$^+$.

[8189] 步骤D.3-(1-甲基-7-(4-(2-甲基-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[8190] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-(2-甲基-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑(150mg,152.66μmol,1当量)、Pd/C(90mg,84.57μmol,10%纯度,0.554当量)和$Pd(OH)_2$(90mg,128.17μmol,20%纯度,0.84当量)在EtOH(4mL)和THF(4mL)中的混合物脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2气氛下在40℃处搅拌12小时。将混合物过滤并用THF(50mL)、DCM(50mL)和MeOH(20mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=0:1)纯化,得到呈黄色固体的3-(1-甲基-7-(4-(2-甲基-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(110mg,137.92μmol,90.35%产率)。MS(ESI)m/z:726.5[M+H]$^+$.

[8191] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

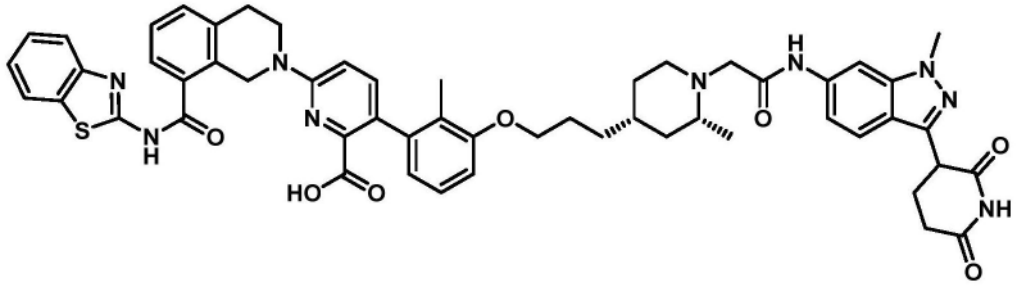
[8192] 向3-(1-甲基-7-(4-(2-甲基-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(110mg,151.56μmol,1当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸叔丁酯(102.85mg,181.88μmol,1.2当量)在二噁烷(2mL)和H_2O(0.2mL)的混合物中添加KF(26.42mg,454.69μmol,10.65μL,3当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(22.08mg,30.31μmol,0.2当量)。添加后,将混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~40%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(83mg,62.00μmol,40.91%产率)。MS(ESI)m/z:1084.7[M+H]$^+$.

[8193] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8194] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(83mg,76.54μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.46mmol,1mL,175.88当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到

呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(39.52mg,37.37μmol,48.83%产率)。MS(ESI)m/z:1028.5[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.17-12.27(m,2H),10.89(s,1H),8.13(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=7.8Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.52-7.28(m,6H),7.13-7.00(m,3H),6.94(dd,J=8.8,17.6Hz,2H),6.61(d,J=7.4Hz,1H),4.98(s,2H),4.34(dd,J=5.6,10.0Hz,1H),4.24(s,3H),4.22-4.15(m,1H),3.91(t,J=5.6Hz,2H),3.02(t,J=5.2Hz,2H),2.72-2.53(m,6H),2.43-2.23(m,2H),2.20-2.13(m,1H),2.12-2.02(m,2H),1.87(s,3H),1.80(d,J=12.8Hz,2H),1.65-0.80(m,20H)。

[8195] 实施例286.化合物343a的制备

[8196] 

[8197] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙

[8198] 基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8199] 步骤A.(2R,4R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶的制备程序

[8200] 将(2R,4R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,703.59μmol,1.0当量)在HCl/二噁烷(5mL)中的混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的(2R,4R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶(230mg,624.69μmol,88.79%产率,HCl)。MS(ESI)m/z:326.1[M+H]$^+$.

[8201] 步骤B.2-((2R,4R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[8202] 将(2R,4R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶(230mg,704.94μmol,1.0当量)、2-溴乙酸乙酯(117.72mg,704.94μmol,78.02μL,1.0当量)和K_2CO_3(292.28mg,2.11mmol,3.0当量)在DMF(5mL)中的混合物在40℃处搅拌0.5小时。将反应混合物在H_2O(5mL)和乙酸乙酯(10mL×3)之间分配。将有机相分离,用盐水(15mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-((2R,4R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸乙酯(300mg,粗品)。MS(ESI)m/z:414.2[M+H]$^+$.

[8203] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R,4R)-1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[8204] 将2-((2R,4R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸乙酯(300mg,727.52μmol,1.0当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(490.20mg,800.27μmol,1.1当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(105.97mg,145.50μmol,0.2当量)和KF(126.80mg,

2.18mmol,51.13μL,3.0当量)在二噁烷(5mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌16小时。将反应混合物在乙酸乙酯(5mL×3)和H_2O(5mL)之间分配。将有机相分离,用盐水(8mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~58%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R,4R)-1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(412mg,453.84μmol,62.38%产率)。MS(ESI)m/z:818.8$[M+H]^+$.

[8205] 步骤D.2-((2R,4R)-4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸的制备程序

[8206] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R,4R)-1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(410mg,501.20μmol,1.0当量)、$LiOH.H_2O$(84.13mg,2.00mmol,4当量)在THF(4mL)和H_2O(1mL)中的混合物在25℃处搅拌19小时。将反应混合物在DCM(10mL×3)和H_2O(10mL)之间分配。将有机相分离,用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-((2R,4R)-4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸(398mg,粗品)。MS(ESI)m/z:790.5$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.80(dd,J=1.6,6.8Hz,1H),7.61(d,J=7.6Hz,1H),7.47-7.36(m,2H),7.27-7.22(m,1H),7.18-7.14(m,3H),7.10(t,J=7.6Hz,1H),6.97(t,J=7.2Hz,1H),6.91(d,J=8.8Hz,1H),6.59(d,J=7.6Hz,1H),5.15(s,2H),4.02-3.81(m,4H),3.00-2.95(m,2H),2.84(d,J=10.8Hz,1H),2.30(s,2H),2.15-2.03(m,2H),1.88(s,3H),1.71(d,J=6.8Hz,2H),1.62(s,1H),1.53(d,J=12.0Hz,2H),1.31(s,2H),1.23(d,J=2.4Hz,2H),1.06(s,9H),0.99(d,J=6.0Hz,3H)

[8207] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

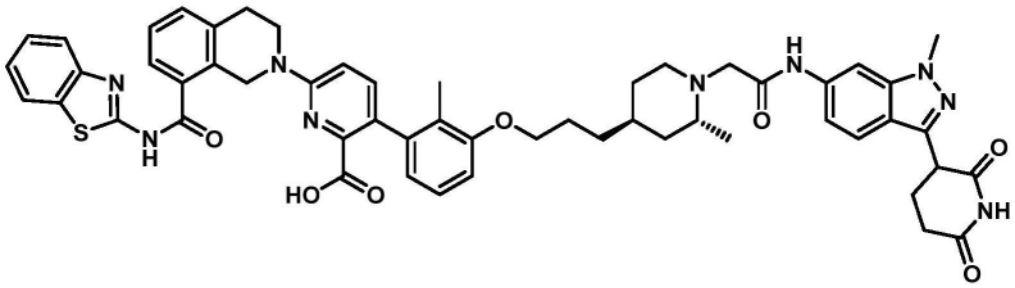
[8208] 向2-((2R,4R)-4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸(200mg,253.17μmol,1.0当量)和EDCI(72.80mg,379.76μmol,1.5当量)在吡啶(2mL)的混合物中添加3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(78.47mg,303.81μmol,1.2当量)。将反应混合物在40℃处搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(220mg,粗品)。MS(ESI)m/z:1030.7$[M+H]^+$

[8209] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8210] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙

基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(220mg,213.54μmol,1.0当量)在TFA(3mL)和DCM(1mL)中的混合物在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(84.23mg,84.58μmol,39.61%产率)。MS(ESI)m/z:974.7[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.93-12.76(m,1H),10.89(s,1H),8.07-7.99(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.69-7.59(m,2H),7.49-7.43(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.24-7.16(m,1H),7.10(t,J=7.6Hz,1H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.88(d,J=8.0Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.33(dd,J=4.8,9.6Hz,1H),3.96(t,J=5.6Hz,2H),3.93(s,3H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.69-2.59(m,4H),2.39-2.32(m,2H),2.20-2.14(m,1H),1.90(s,3H),1.83-1.68(m,4H),1.40(d,J=2.8Hz,3H),1.21-0.93(m,4H)。

[8211] 实施例287.化合物343b的制备

[8212] 

[8213] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[8214] 步骤A.(2R,4E)-4-(3-苄氧基亚丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8215] 在N_2气氛下,在0℃处,在1小时内,向3-苄氧基丙基(三苯基)溴化鏻(10.14g,20.63mmol,1.1当量)在THF(40mL)的混合物中添加LiHMDS(1M,28.13mL,1.5当量)。在N_2气氛下,在0℃处,向该混合物中添加(2R)-2-甲基-4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.0g,18.76mmol,1.0当量)。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌11小时。将反应混合物通过添加饱和NH_4Cl(100mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(90mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100/1至50/1)纯化,得到呈黄色油状物的(2R,4E)-4-(3-苄氧基亚丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.6g,7.92mmol,42.23%产率)。MS(ESI)m/z:246.4[M+H]$^+$.

[8216] 步骤B.(2R)-4-(3-羟丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8217] 在N_2气氛下,向(2R,4E)-4-(3-苄氧基亚丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.6g,10.42mmol,1.0当量)在EtOH(50mL)的溶液中添加Pd/C(1.11g,1.04mmol,10%纯度,0.1当量)和$Pd(OH)_2$(1.10g,1.56mmol,20%纯度,0.15当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在40℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的(2R)-4-(3-羟丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.4g,9.33mmol,89.49%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.37-4.31(m,2H),3.81-3.74(m,1H),2.81-2.68(m,1H),1.56-1.50(m,3H),1.44-1.37(m,12H),1.30-1.16(m,4H),1.12-1.05(m,3H)

[8218] 步骤C.(2R)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8219] 向(2R)-4-(3-羟丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.4g,9.33mmol,1.0当量)在甲苯(25mL)的溶液中添加2-(三丁基-亚膦基)乙腈(3.38g,13.99mmol,1.5当量)和3-溴-2-甲基-苯酚(2.09g,11.19mmol,1.2当量)。将混合物在120℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100/1至10/1)和反相HPLC纯化,得到呈黄色油状物的(2R)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.7g,3.93mmol,42.11%产率)。MS(ESI)m/z:326.0[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.15(d,J=8.0Hz,1H),7.00(t,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=8.0Hz,1H),3.94(t,J=6.4Hz,3H),2.88-2.82(m,1H),2.32(s,3H),1.85-1.81(m,2H),1.60(s,4H),1.47(s,9H),1.42-1.35(m,2H),1.34-1.27(m,1H),1.18(d,J=6.4Hz,1H),1.14(d,J=7.2Hz,3H)

[8220] 步骤D.(2R,4S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯和(2R,4R)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8221] 将(2R)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的立体异构体通过制备型HPLC(柱:DAICEL CHIRALCEL OD(250mm×30mm,10um);流动相:[CO_2-i-PrOH(0.1%NH_3H_2O)];B%:20%,等度洗脱模式)分离,得到呈黄色油状物的(2R,4S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,2.35mmol,58.82%产率)和呈黄色油状物的(2R,4R)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,703.59μmol,17.65%产率)。

[8222] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.07(d,J=8.0Hz,1H),6.91(t,J=8.0Hz,1H),6.68(d,J=8.0Hz,1H),4.35(s,1H),3.93-3.80(m,3H),2.82-2.72(m,1H),2.24(s,3H),1.78-1.70(m,2H),1.65-1.56(m,2H),1.49(d,J=13.8Hz,1H),1.39(s,9H),1.34-1.27(m,2H),1.27-1.19(m,1H),1.06(d,J=7.2Hz,3H),1.03-0.95(m,1H)。

[8223] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.07(d,J=8.0Hz,1H),6.91(t,J=8.0Hz,1H),6.68(d,J=8.0Hz,1H),3.86(t,J=6.4Hz,2H),3.84-3.78(m,1H),3.71-3.60(m,1H),3.05-2.92(m,1H),2.24(s,3H),1.90-1.82(m,1H),1.76-1.69(m,3H),1.55-1.49(m,1H),1.45-1.40(m,2H),1.39(s,9H),1.13-1.07(m,5H)。

[8224] 步骤E.(2R,4S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶的制备程序向(2R,4S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(400.00mg,938.12μmol,1.0当量)在DCM(2mL)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,4mL,17.06当量)。将混合物在25℃处搅拌30分钟。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的(2R,4S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(300mg,919.48μmol,98.01%产率)。MS(ESI)m/z:326.1[M+H]$^+$.

[8225] 步骤F.2-[(2R,4S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[8226] 向(2R,4S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(280.00mg,858.18μmol,1.0当量)在丙酮(3mL)的溶液中添加TEA(260.52mg,2.57mmol,358.34μL,3.0当量)和2-溴乙酸乙酯(143.32mg,858.18μmol,94.97μL,1.0当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3/1

至1/1)纯化,得到呈黄色油状物的2-[(2R,4S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(260mg,624.21μmol,72.74%产率)。MS(ESI)m/z:412.3[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=8.0Hz,1H),4.24-4.14(m,2H),3.94(t,J=6.4Hz,2H),3.40-3.24(m,2H),3.11(s,1H),2.74(d,J=3.6Hz,1H),2.63-2.53(m,1H),2.32(s,3H),1.85-1.78(m,2H),1.67-1.61(m,2H),1.59(d,J=4.0Hz,2H),1.49-1.40(m,3H),1.28(t,J=7.2Hz,3H),1.03(d,J=6.4Hz,3H)

[8227] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,4S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[8228] 向2-[(2R,4S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(130.00mg,315.26μmol,1.0当量)在二噁烷(4mL)和H_2O(1mL)的溶液中添加KF(54.95mg,945.78μmol,22.16μL,3.0当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(22.96mg,31.53μmol,0.1当量)和6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(212.42mg,346.78μmol,1.1当量)。将混合物在100℃处搅拌1小时。然后将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)纯化,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,4S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(250mg,287.27μmol,91.12%产率)。MS(ESI)m/z:818.7[M+H]$^+$.

[8229] 步骤H.2-[(2R,4S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[8230] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,4S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(240.00mg,293.39μmol,1.0当量)在THF(4mL)和H_2O(1mL)的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(36.93mg,880.16μmol,3.0当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。用1M HCl将反应混合物酸化至pH=5并用DCM(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-[(2R,4S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(220mg,278.49μmol,94.92%产率)。MS(ESI)m/z:790.4[M+H]$^+$.

[8231] 步骤I.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

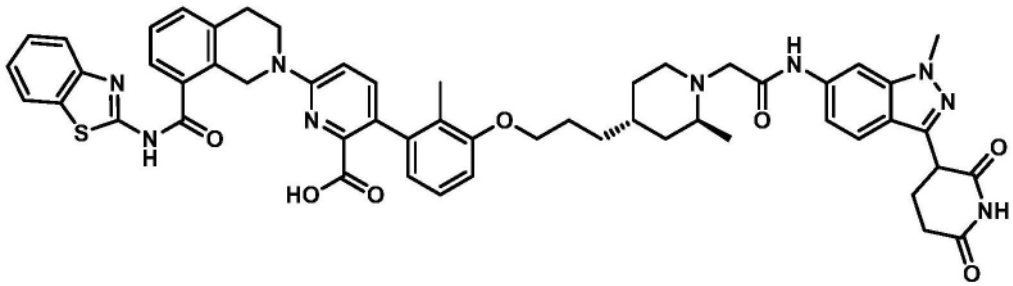
[8232] 向2-[(2R,4S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(200mg,253.17μmol,1当量)在吡啶(2mL)的溶液中添加EDCI(72.80mg,379.76μmol,1.5当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(71.93mg,278.49μmol,1.2当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应物用水(300mL)稀释并用DCM(100mL×2)萃取。将合并

的有机层用盐水(100mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200mg,194.13μmol,76.68%产率)。MS(ESI)m/z:1030.6$[M+H]^+$.

[8233] 步骤J.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[8234] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200mg,194.13μmol,1.0当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(3.07g,26.92mmol,2mL,138.69当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。然后将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(37.85mg,36.17μmol,18.63%产率)。MS(ESI)m/z:974.6$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.00-12.54(m,1H),10.86(s,1H),10.01-9.89(m,1H),8.06-7.99(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.66-7.60(m,2H),7.49-7.42(m,3H),7.40-7.31(m,2H),7.20(d,J=8.8Hz,1H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),6.63(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.36-4.29(m,1H),3.96(t,J=6.4Hz,2H),3.94-3.89(m,5H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.76-2.52(m,7H),2.37-2.30(m,1H),2.21-2.14(m,1H),1.90(s,3H),1.79-1.65(m,4H),1.58(s,2H),1.46-1.38(m,2H),1.34(d,J=8.0Hz,1H),1.07(d,J=5.2Hz,3H)

[8235] 实施例288.化合物343c的制备

[8236] 

[8237] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8238] 步骤A.(2S,4R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶的制备程序向(2S,4R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(320.00mg,750.49μmol,1.0当量)在DCM(3mL)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,187.62μL,1.0当量)。将混合物在25℃处搅拌0.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的(2S,4R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶(200mg,612.99μmol,81.68%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:326.0$[M+H]^+$.

[8239] 步骤B.2-((2S,4R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[8240] 向(2S,4R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶(150.00mg,459.74μmol,1.0当量)在DMF(2mL)的溶液中添加K_2CO_3(190.62mg,1.38mmol,3.0当量)和2-溴乙酸乙酯(76.78mg,459.74μmol,50.88μL,1.0当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物用H_2O(100mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用DCM(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的2-((2S,4R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸乙酯(150mg,363.76μmol,79.12%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:413.1$[M+H]^+$.

[8241] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S,4R)-1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[8242] 将2-((2S,4R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸乙酯(150.00mg,363.76μmol,1.0当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(245.10mg,400.14μmol,1.1当量)、KF(63.40mg,1.09mmol,25.56μL,3.0当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+)双(1-金刚烷基)-丁基-膦甲磺酸盐(26.49mg,36.38μmol,0.1当量)和H_2O(0.5mL)在二噁烷(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物用H_2O(100mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用乙酸乙酯(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=8/1至2/1)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S,4R)-1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(290mg,319.06μmol,87.71%产率)。MS(ESI)m/z:818.4$[M+H]^+$.

[8243] 步骤D.2-((2S,4R)-4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸的制备程序

[8244] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S,4R)-1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(290.00mg,354.51μmol,1.0当量)在THF(3mL)的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(44.63mg,1.06mmol,3.0当量)和H_2O(1mL)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物用H_2O(100mL)稀释并用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层用DCM(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的2-((2S,4R)-4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸(260mg,329.12μmol,92.84%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:790.5$[M+H]^+$.

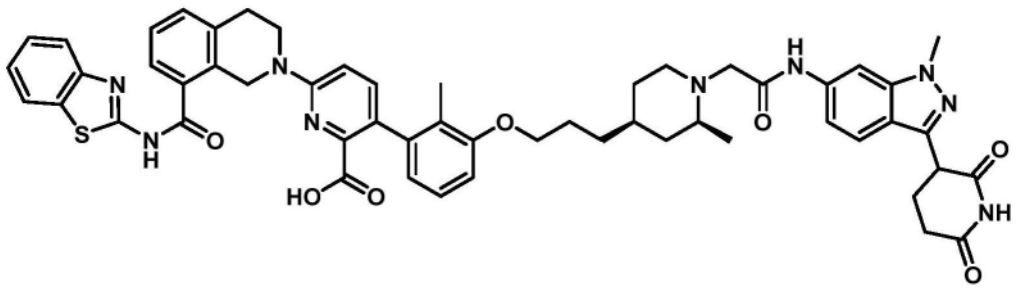
[8245] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[8246] 向2-((2S,4R)-4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸(150mg,189.88μmol,1.0当量)在吡啶(2mL)的溶液中添加EDCI(47.32mg,246.84μmol,1.3当量)和3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(58.85mg,227.85μmol,1.2当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物用H_2O(60mL)稀释并用DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用DCM(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(150mg,145.60μmol,76.68%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:1030.8$[M+H]^+$.

[8247] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8248] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(150mg,145.60μmol,1.0当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(3mL)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(61.41mg,57.56μmol,39.53%产率)。MS(ESI)m/z:974.6$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.95-12.79(m,1H),12.73-12.45(m,1H),10.89(s,1H),8.14(s,1H),8.06-8.01(m,2H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.65(dd,J=8.4,12.8Hz,2H),7.50-7.44(m,3H),7.37(td,J=7.6,11.4Hz,2H),7.20(d,J=8.8Hz,1H),7.13-7.08(m,1H),6.98(d,J=8.8Hz,1H),6.92-6.87(m,1H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),4.99(s,2H),4.34(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.98(t,J=6.0Hz,2H),3.94-3.90(m,5H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.66-2.56(m,8H),2.18(dd,J=5.6,13.2Hz,1H),1.91(s,3H),1.81-1.65(m,5H),1.52-1.35(m,4H),1.26-1.02(m,3H)

[8249] 实施例289.化合物343d的制备

[8250] 

[8251] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[8252] 步骤A.(2S,4E)-4-(3-苄氧基亚丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8253] 在0℃处,向3-苄氧基丙基(三苯基)溴化鏻(11.06g,22.51mmol,1.2当量)在THF(100mL)的溶液中添加LiHMDS(1M,37.51mL,2.0当量)。将混合物搅拌2小时。向该溶液中添加(2S)-2-甲基-4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯(4g,18.76mmol,1.0当量)的THF(20mL)溶液。将所得混合物在25℃处搅拌10小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和NH_4Cl(50mL)来淬灭。将混合物用乙酸乙酯(100mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~3%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(2S,4E)-4-(3-苄氧基亚丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.44g,4.08mmol,21.78%产率)。MS(ESI)m/z:246.3$[M+H]^+$.

[8254] 步骤B.(2S)-4-(3-羟丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8255] 将(2S,4E)-4-(3-苄氧基亚丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.44g,4.17mmol,1当量)、Pd/C(887.16mg,833.64μmol,10%纯度,0.2当量)和$Pd(OH)_2$(585.36mg,833.64μmol,20%纯度,0.2当量)在MeOH(20mL)中的混合物脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2气氛下在40℃处搅拌12小时。将混合物过滤并用MeOH(150mL)洗涤。将所得滤液在减压下浓缩,得到残余物。将滤饼浸入MeOH中并在真空下浓缩,得到呈黄色油状物的(2S)-4-(3-羟丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,粗品)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.40-4.26(m,1H),3.85-3.67(m,1H),3.37(q,J=6.0Hz,2H),3.32(s,1H),2.91-2.63(m,1H),1.67-1.42(m,4H),1.39(s,9H),1.32-1.22(m,1H),1.20-1.03(m,6H),0.95-0.78(m,1H)

[8256] 步骤C.(2S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8257] 将(2S)-4-(3-羟丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,3.89mmol,1当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(872.06mg,4.66mmol,1.2当量)和2-(三丁基-亚膦基)乙腈(1.41g,5.83mmol,1.5当量)在甲苯(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~2%乙酸乙酯/石油醚)和SFC纯化,得到呈黄色油状物的(2S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.4g,3.15mmol,81.09%产率)。MS(ESI)m/z:362.2$[M-100+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.18-7.13(m,1H),7.12-7.06(m,1H),6.97(d,J=8.0Hz,1H),4.38-4.19(m,1H),3.98(t,J=6.4Hz,2H),3.81(d,J=9.2Hz,1H),2.92-2.70(m,1H),2.24(s,3H),1.79-1.60(m,4H),1.59-1.49(m,1H),1.39(s,9H),1.36-1.27(m,2H),1.24-1.15(m,1H),1.13-1.04(m,3H),1.01-0.63(m,1H)

[8258] 步骤D.(2S,4S)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯和(2S,4R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8259] 将立体异构混合物形式的(2S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯通过SFC分离,得到呈黄色油状物的(2S,4S)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(320mg,750.49μmol,43.84%产率)和呈黄色油状物的(2S,4R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(170mg,398.70μmol,23.29%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.06(d,J=8.0Hz,1H),6.91(t,J=8.0Hz,1H),6.67(d,J=8.4Hz,1H),3.92-3.78(m,3H),3.65(dd,J=7.2,14.0Hz,1H),3.04-2.93(m,1H),2.24(s,3H),1.92-1.80(m,1H),1.79-1.64(m,3H),1.49(s,2H),1.44-1.41(m,1H),

1.39(s,9H),1.13-1.06(m,5H)

[8260] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.07(d,J=8.0Hz,1H),6.91(t,J=8.0Hz,1H),6.68(d,J=8.0Hz,1H),3.86(t,J=6.4Hz,3H),2.77(t,J=13.2Hz,1H),2.24(s,3H),1.79-1.71(m,2H),1.66-1.46(m,4H),1.39(s,9H),1.35-1.17(m,4H),1.06(d,J=6.8Hz,3H)

[8261] 步骤E.(2S,4S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶的制备程序将(2S,4S)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(190mg,445.61μmol,1当量)在HCl/二噁烷(3mL)和DCM(1mL)中的溶液在25℃处搅拌1.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的(2S,4S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(145mg,444.42μmol,99.73%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:362.0$[M+H]^+$.

[8262] 步骤F.2-[(2S,4S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[8263] 向(2S,4S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(145mg,444.42μmol,1当量)和2-溴乙酸乙酯(74.22mg,444.42μmol,49.18μL,1当量)在DMF(2mL)的溶液中添加K_2CO_3(184.27mg,1.33mmol,3当量)。将混合物在40℃处搅拌1.5小时。将反应混合物在乙酸乙酯(20mL)和水(10mL)之间分配。将有机相分离,用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的2-[(2S,4S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(190mg,粗品)。MS(ESI)m/z:412.1$[M+H]^+$.

[8264] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[8265] 将2-[(2S,4S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(150mg,363.76μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(267.38mg,436.51μmol,1.2当量)、KF(63.40mg,1.09mmol,25.56μL,3.0当量)和Ad2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(52.98mg,72.75μmol,0.2当量)在二噁烷(5mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在乙酸乙酯(30mL)和水(20mL)之间分配。将有机相分离,用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~45%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(260mg,295.59μmol,81.26%产率)。MS(ESI)m/z:818.3$[M+H]^+$.

[8266] 步骤H.2-[(2S,4S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[8267] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(130mg,158.92μmol,1.0当量)在THF(3mL)和H_2O(1mL)的溶液中添加

LiOH·H_2O(20.01mg,476.75μmol,3.0当量)。将混合物在40℃处搅拌6小时。用柠檬酸将反应混合物酸化至pH＝3-4,并在DCM(20mL)和水(15mL)之间分配。将有机相分离,用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-[(2S,4S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(100mg,粗品)。MS(ESI)m/z:790.4[M+H]$^+$.

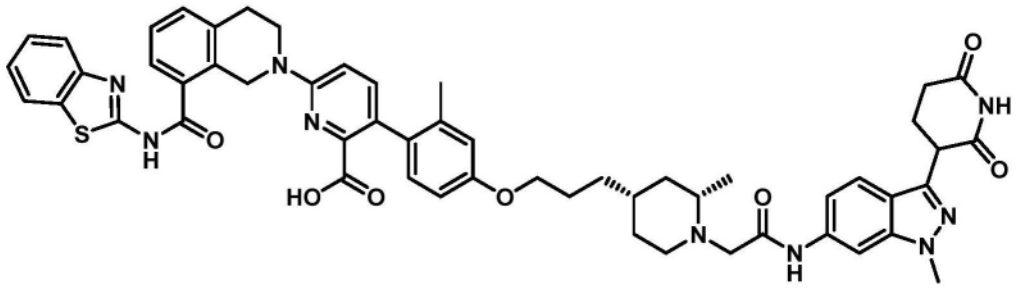
[8268] 步骤I.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[8269] 向2-[(2S,4S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(100mg,126.59μmol,1当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.23mg,151.90μmol,1.2当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加EDCI(36.40mg,189.88μmol,1.5当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在DCM(30mL)和水(20mL)之间分配。将有机相分离,用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(100mg,粗品)。MS(ESI)m/z:516.1[M/2+H]$^+$.

[8270] 步骤J.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[8271] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(130mg,126.18μmol,1当量)在TFA(3mL)和DCM(1mL)中的溶液在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(40.67mg,37.77μmol,29.93％产率)。MS(ESI)m/z:487.9[M/2+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝12.96-12.51(m,2H),10.88(s,1H),9.89-9.71(m,1H),8.18-8.09(m,1H),8.03(s,2H),7.78(s,1H),7.63(d,J＝8.0Hz,2H),7.45(d,J＝8.0Hz,3H),7.36(d,J＝11.2Hz,2H),7.26-7.19(m,1H),7.13-7.06(m,1H),6.97(d,J＝8.8Hz,1H),6.88(d,J＝8.4Hz,1H),6.63(d,J＝7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.37-4.27(m,1H),3.98-3.94(m,2H),3.92(s,5H),3.19-3.06(m,1H),3.03(d,J＝5.6Hz,2H),2.99-2.87(m,1H),2.68-2.60(m,2H),2.41-2.30(m,3H),2.20-2.14(m,1H),1.90(s,3H),1.83-1.60(m,5H),1.39(s,3H),1.30-1.21(m,1H),1.06(d,J＝4.0Hz,4H)

[8272] 实施例290.化合物344a的制备

[8273] 

[8274] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[8275] 步骤A.(2S,4S)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶的制备程序将(2S,4S)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(230mg,539.42μmol,1.0当量)在HCl/二噁烷(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的(2S,4S)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(55mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:327.8$[M+H]^+$

[8276] 步骤B.2-[(2S,4S)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[8277] 将(2S,4S)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(230mg,704.94μmol,1.0当量)、2-溴乙酸乙酯(123.61mg,740.18μmol,81.92μL,1.05当量)和TEA(214.00mg,2.11mmol,294.36μL,3.0当量)在丙酮(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在30℃处搅拌10小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~100%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的2-[(2S,4S)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(230mg,557.77μmol,79.12%产率)。MS(ESI)m/z:412.2$[M+H]^+$

[8278] 步骤C.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2S,4S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[8279] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(392.16mg,640.22μmol,1.2当量)、2-[(2S,4S)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(250mg,606.27μmol,1当量)、Ad2nBuP Pd G3(77.71mg,106.70μmol,0.2当量)和K_2CO_3(1.5M,1.07mL,3当量)在二噁烷(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在微波反应器中在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~55%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2S,4S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(360mg,440.08μmol,82.49%产率)。MS(ESI)m/z:818.7$[M+H]^+$.

[8280] 步骤D.2-[(2S,4S)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶

基]乙酸的制备程序

[8281] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2S,4S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(360mg,440.08μmol,1当量)和LiOH·H_2O(55.40mg,1.32mmol,3.0当量)在H_2O(1.5mL)和THF(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌10小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-[(2S,4S)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(350mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:790.6[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.03-12.67(m,1H),8.01(d,J=8.0Hz,1H),7.80-7.74(m,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.49-7.30(m,6H),7.02-6.89(m,1H),6.86(d,J=8.4Hz,1H),6.81(d,J=2.4Hz,1H),6.71(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),4.96(s,2H),4.05-3.92(m,4H),3.89-3.79(m,4H),3.60(dd,J=2.8,4.0,6.4Hz,2H),3.48(d,J=12.4Hz,2H),3.33(dd,J=6.4,9.2Hz,2H),3.13-2.96(m,4H),2.35-2.18(m,2H),2.00(s,3H),1.85-1.62(m,9H),1.23(d,J=6.4Hz,3H)

[8282] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((2S,4S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

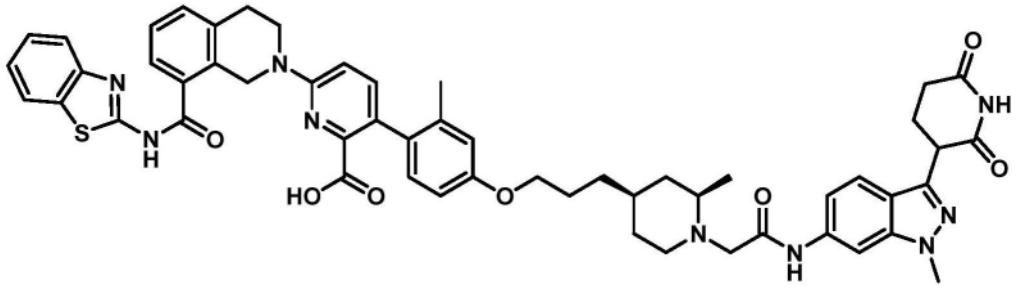
[8283] 将2-[(2S,4S)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(60mg,78.54μmol,1.0当量)、EDCI(22.58mg,117.81μmol,1.5当量)和3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(24.34mg,94.25μmol,1.2当量)在吡啶(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌2小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((2S,4S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(30mg,29.87μmol,38.04%产率)。MS(ESI)m/z:1030.6[M+H]$^+$.

[8284] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[8285] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((2S,4S)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,116.48μmol,1.0当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌16小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(46.66mg,47.44μmol,40.73%产率)。MS(ESI)m/z:974.5[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.02-12.29(m,

2H),10.88(s,1H),9.89-9.73(m,1H),8.06-7.99(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.66-7.59(m,2H),7.51-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.23(dd,J=1.2,8.8Hz,1H),6.93(dd,J=8.8,14.8Hz,2H),6.79(d,J=2.4Hz,1H),6.71(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),4.97(s,2H),4.33(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),3.97-3.89(m,7H),3.10-2.89(m,4H),2.72-2.54(m,3H),2.35(dt,J=4.8,9.2Hz,2H),2.21-2.13(m,1H),2.03(s,3H),1.76-1.62(m,4H),1.49-1.17(m,5H),1.11-0.99(m,4H)

[8286] 实施例291.化合物344b的制备

[8287] 

[8288] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[8289] 步骤A.(2R,4R)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶的制备程序

[8290] 将(2R,4R)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(300.00mg,703.59μmol,1当量)在DCM(5mL)和HCl/二噁烷(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌1小时。然后将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的(2R,4R)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(229mg,701.87μmol,99.76%产率)。MS(ESI)m/z:328.0$[M+H]^+$

[8291] 步骤B.2-[(2R,4R)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[8292] 将(2R,4R)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(229.00mg,701.87μmol,1当量)、2-溴乙酸乙酯(105.49mg,631.68μmol,69.91μL,0.9当量)、K_2CO_3(291.01mg,2.11mmol,3当量)和KI(11.65mg,70.19μmol,0.1当量)在DMF(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的2-[(2R,4R)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(280mg,679.02μmol,96.74%产率)。MS(ESI)m/z:412.2$[M+H]^+$

[8293] 步骤C.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4R)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[8294] 将2-[(2R,4R)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(190.00mg,460.76μmol,1当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(338.69mg,552.92μmol,1.2当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(67.11mg,92.15μmol,0.2当量)和KF(40.15mg,691.14μmol,16.19μL,1.5当量)在二噁烷(2mL)和H_2O(0.2mL)中的混合物脱气并

用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4R)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(310mg,378.96μmol,82.25%产率)。MS(ESI)m/z:818.4$[M+H]^+$

[8295] 步骤D.2-[(2R,4R)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[8296] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4R)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(310.00mg,378.96μmol,1当量)和$LiOH \cdot H_2O$(79.51mg,1.89mmol,5当量)在THF(4mL)和H_2O(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释并用DCM(4mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(4mL×3)洗涤,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-[(2R,4R)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(260mg,329.12μmol,86.85%产率)。MS(ESI)m/z:790.3$[M+H]^+$

[8297] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

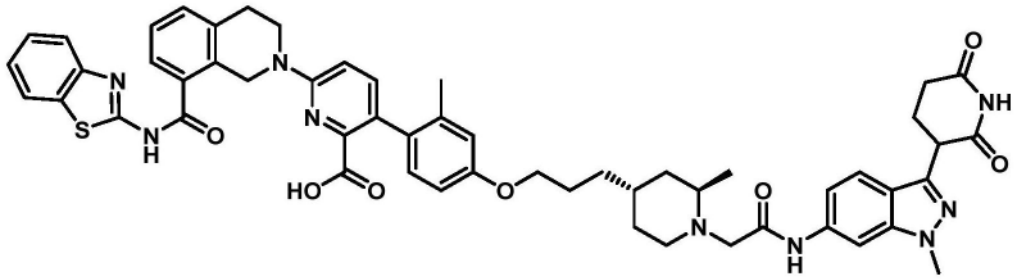
[8298] 将2-[(2R,4R)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(260.00mg,329.12μmol,1当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(93.50mg,362.03μmol,1.1当量)和EDCI(75.71mg,394.95μmol,1.2当量)在吡啶(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～60%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(300mg,291.19μmol,88.48%产率)。MS(ESI)m/z:1031.2$[M+H]^+$.

[8299] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[8300] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(150mg,145.60μmol,1当量)和TFA(767.50mg,6.73mmol,0.5mL,46.23当量)在DCM(1.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在40℃处搅拌140分钟。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-

2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4R)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(32mg,25.95μmol,17.82%产率)。MS(ESI)m/z:974.5[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.19-12.33(m,2H),10.88(s,1H),9.82(s,1H),8.14(s,1H),8.07-7.98(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.66-7.60(m,2H),7.51-7.41(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.23(d,J=8.8Hz,1H),6.93(d,J=8.8Hz,2H),6.79(d,J=2.4Hz,1H),6.70(d,J=8.4Hz,1H),4.97(s,2H),4.33(d,J=9.6Hz,1H),3.94-3.90(m,5H),3.46-3.41(m,2H),3.17(s,1H),3.04-3.01(m,2H),2.94(s,2H),2.78(s,2H),2.45-2.38(m,2H),2.22-2.13(m,1H),2.03(s,3H),1.96(s,2H),1.78-1.70(m,2H),1.68-1.65(m,2H),1.36-1.34(m,2H),1.09-1.00(m,5H)。

[8301] 实施例292.化合物344c的制备

[8302] 

[8303] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-

[8304] [(2R,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[8305] 步骤A.(2R)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8306] 在25℃处,向(2R)-4-(3-羟丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.1g,4.27mmol,1.0当量)在甲苯(20mL)的溶液中添加4-溴-3-甲基-苯酚(879.33mg,4.70mmol,1.1当量)和2-(三丁基-亚膦基)乙腈(1.55g,6.41mmol,1.5当量)。将反应混合物脱气并用N_2吹扫三次,然后在N_2气氛下在120℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将粗产物通过反相HPLC(含0.1%甲酸)纯化,得到呈无色油状物的(2R)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.9g,4.18mmol,48.95%产率)。MS(ESI)m/z:448.2[M+Na]$^+$.

[8307] 步骤B.(2R,4S)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯和(2R,4R)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8308] 将(2R)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的立体异构体通过SFC分离,得到呈无色油状物的(2R,4R)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(310mg,727.04μmol,16.32%产率)和(2R,4S)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.15g,2.70mmol,60.53%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42(d,J=8.4Hz,1H),6.94(d,J=2.8Hz,1H),6.70(dd,J=3.2,8.8Hz,1H),3.92(t,J=6.4Hz,2H),3.81-3.70(m,1H),3.58-3.43(m,1H),3.08-2.98(m,1H),2.29(s,3H),1.83-1.63(m,4H),1.54-1.45(m,1H),1.44-1.33(m,11H),1.19-1.04(m,5H)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42(d,J=8.8Hz,1H),6.94(d,J=2.8Hz,1H),6.71(dd,J

=3.2,8.8Hz,1H),4.26(s,1H),3.92(t,J=6.4Hz,2H),3.80(d,J=11.2Hz,1H),2.93-2.66(m,1H),2.29(s,3H),1.77-1.58(m,4H),1.57-1.50(m,1H),1.38(s,9H),1.31-1.21(m,2H),1.20-1.10(m,1H),1.06(d,J=6.8Hz,3H),0.95-0.80(m,1H)。

[8309] 步骤C.(2R,4S)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶的制备程序

[8310] 在25℃处,向(2R,4S)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(500.00mg,1.17mmol,1.0当量)在DCM(1.5mL)的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,2.50mL,8.53当量)。将反应在25℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的(2R,4S)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(460mg,粗品)。MS(ESI)m/z:326.1$[M+H]^+$.

[8311] 步骤D.2-[(2R,4S)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[8312] 在25℃处,向(2R,4S)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(450.00mg,1.24mmol,1当量,HCl)在丙酮(4mL)的溶液中添加2-溴乙酸乙酯(207.18mg,1.24mmol,137.30μL,1.0当量)和TEA(251.07mg,2.48mmol,345.35μL,2.0当量)。将反应在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的2-[(2R,4S)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(300mg,727.52μmol,58.64%产率)。MS(ESI)m/z:412.1$[M+H]^+$.

[8313] 步骤E.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[8314] 将2-[(2R,4S)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(290.00mg,703.27μmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(473.86mg,773.60μmol,1.1当量)、KF(122.58mg,2.11mmol,49.43μL,3.0当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+)双(1-金刚烷基)-丁基-膦甲磺酸盐(102.43mg,140.65μmol,0.2当量)在二噁烷(3mL)和H_2O(0.3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~6% MeOH/DCM)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(400mg,327.62μmol,46.58%产率)。MS(ESI)m/z:818.5$[M+H]^+$.

[8315] 步骤F.2-[(2R,4S)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[8316] 在25℃处,向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(390mg,319.43μmol,1.0当量)在THF(4mL)和H_2O(0.4mL)的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(40.21mg,958.28μmol,3.0当量)。将反应在25℃处搅拌16小时。将反应混

合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物用水(30mL)处理,并且通过逐渐添加稀HCl将其pH调节至约5。将混合物用DCM/MeOH(10/1)(20mL×5)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的2-[(2R,4S)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(250mg,233.23μmol,73.02%产率)。MS(ESI)m/z:790.5$[M+H]^+$.

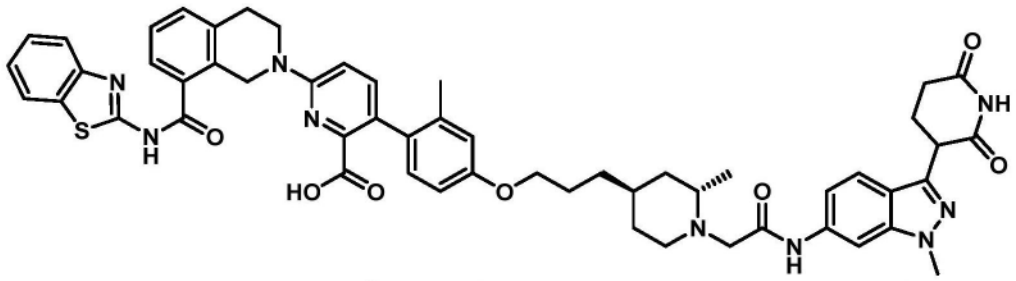
[8317] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[8318] 在25℃处,向2-[(2R,4S)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(250.00mg,316.46μmol,1.0当量)在吡啶(3mL)的溶液中添加3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(98.08mg,379.76μmol,1.2当量)和EDCI(78.87mg,411.40μmol,1.3当量)。将反应在25℃处搅拌16小时。将混合物用水(50mL)稀释并过滤。将有机层浓缩,得到棕色残余物。将残余物悬浮于MeOH(30mL)中并在15℃处搅拌30分钟。将所得固体通过过滤收集并在真空中干燥,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(235mg,164.23μmol,51.90%产率)。MS(ESI)m/z:1030.6$[M+H]^+$.

[8319] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[8320] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(225mg,218.40μmol,1.0当量)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的溶液在40℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(49.42mg,48.00μmol,21.98%产率)。MS(ESI)m/z:974.5$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.03-12.23(m,2H),10.88(s,1H),10.09-9.67(m,1H),8.08-7.99(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.64(t,J=8.8Hz,2H),7.51-7.41(m,3H),7.41-7.32(m,2H),7.21(d,J=8.8Hz,1H),6.95(d,J=8.8Hz,1H),6.92(d,J=8.4Hz,1H),6.79(s,1H),6.71(d,J=8.0Hz,1H),4.97(s,2H),4.33(dd,J=4.8,9.6Hz,1H),3.97-3.89(m,7H),3.02(t,J=5.2Hz,2H),2.75-2.57(m,4H),2.42-2.28(m,2H),2.17(dd,J=5.2,12.8Hz,1H),2.03(s,3H),1.79-1.53(m,7H),1.46-1.27(m,4H),1.13-1.00(m,3H)。

[8321] 实施例293.化合物344d的制备

[8322] 

[8323] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8324] 步骤A.(S,E)-4-(3-(苄氧基)亚丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8325] 在0℃处,向3-苄氧基丙基(三苯基)溴化鏻(17.28g,35.17mmol,1.5当量)在THF(50mL)的溶液中添加LiHMDS(1M,46.89mL,2.0当量)。将反应混合物在N_2气氛下搅拌1小时,然后在0℃处滴加(2S)-2-甲基-4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯(5g,23.44mmol,1.0当量)的THF(50mL)溶液。将所得混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌15小时。将反应混合物通过在0℃处添加饱和NH_4Cl 50mL来淬灭,然后用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~6%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色油状物的(S,E)-4-(3-(苄氧基)亚丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.4g,9.84mmol,41.98%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.43-7.22(m,5H),5.42-5.20(m,1H),4.47-4.40(m,2H),4.37-4.19(m,1H),4.05-3.77(m,1H),3.43-3.38(m,2H),3.35-3.30(m,1H),2.83-2.64(m,1H),2.44-1.74(m,6H),1.45-1.36(m,9H),1.09-1.07(m,1H),0.97-0.92(m,2H)

[8326] 步骤B.(2S)-4-(3-羟丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8327] 将(S,E)-4-(3-(苄氧基)亚丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.4g,9.84mmol,1.0当量)、Pd/C(1.5g,1.41mmol,10%纯度,0.143当量)和$Pd(OH)_2$(1.5g,2.14mmol,20%纯度,0.217当量)在EtOH(34mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在60℃处搅拌16小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的(2S)-4-(3-羟丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.4g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.42-4.17(m,2H),3.86-3.71(m,1H),2.90-2.64(m,1H),1.70-1.47(m,3H),1.43-1.37(m,13H),1.30-1.11(m,4H),1.10-1.04(m,3H)。

[8328] 步骤C.(2S)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8329] 将(2S)-4-(3-羟丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.3g,8.94mmol,1.1当量)、4-溴-3-甲基-苯酚(1.52g,8.12mmol,1.0当量)、2-(三丁基-亚膦基)乙腈(2.94g,12.19mmol,1.5当量)在甲苯(23mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在120℃处搅拌16小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~3%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的(2S)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.95g,4.37mmol,53.79%产率)。

[8330] 步骤D.(2S,4S)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯和(2S,4R)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8331] 将(2S)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的立体异构体通过制备型HPLC(柱:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×30mm,10um);流动相:[CO_2-I-PrOH(0.1% NH_3H_2O)];B%:15%,等度洗脱模式和柱:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×30mm,10um);流动相:[CO_2-CAN/I-PrOH(0.1% NH_3H_2O)];B%:20%,等度洗脱模式)分离,得到呈无色油状物的(2S,4S)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(293mg,687.17μmol,15.42%产率)和(2S,4R)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(650mg,1.52mmol,34.21%产率)。MS(ESI)m/z:327.8[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42(d,J=8.8Hz,1H),6.94(d,J=2.8Hz,1H),6.70(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),3.92(t,J=6.4Hz,2H),3.81-3.72(m,1H),3.56-3.51(m,1H),3.07-3.00(m,1H),2.29(s,3H),1.77-1.67(m,4H),1.52-1.45(m,1H),1.38(s,11H),1.16-1.09(m,5H)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42(d,J=8.8Hz,1H),6.94(d,J=2.8Hz,1H),6.71(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),4.27(s,1H),3.92(t,J=6.4Hz,2H),3.80(d,J=12.0Hz,1H),2.90-2.70(m,1H),2.29(s,3H),1.75-1.62(m,4H),1.58-1.52(m,1H),1.40-1.37(m,9H),1.31-1.24(m,2H),1.19-1.12(m,1H),1.06(d,J=6.8Hz,3H),0.95-0.84(m,1H)

[8332] 步骤E.(2S,4R)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶的制备程序

[8333] 将(2S,4R)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(360.00mg,844.30μmol,1.0当量)在HCl/二噁烷(4mL)中的溶液在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的(2S,4R)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶(300mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:327.8[M+H]$^+$.

[8334] 步骤F.2-((2S,4R)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[8335] 将(2S,4R)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶(270.00mg,744.35μmol,1.0当量,HCl)、2-溴乙酸乙酯(124.31mg,744.35μmol,82.38μL,1.0当量)和TEA(150.64mg,1.49mmol,207.21μL,2.0当量)在丙酮(3mL)中的混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~100%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈白色固体的2-((2S,4R)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸乙酯(300mg,727.52μmol,97.74%产率)。MS(ESI)m/z:414.0[M+H]$^+$.

[8336] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((2S,4R)-1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[8337] 将2-((2S,4R)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸乙酯(300mg,727.52μmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(534.77mg,873.02μmol,1.2当量)、KF(1.5M,1.46mL,3.0当量)和[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1$^+$)双(1-金刚烷基)-丁基-膦甲磺酸盐(52.98mg,72.75μmol,0.1当量)在二噁烷(4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在微波反应器中在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~70%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,

4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((2S,4R)-1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(600mg,粗品)。MS(ESI)m/z:818.7[M+H]$^+$.

[8338] 步骤H.2-((2S,4R)-4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸的制备程序

[8339] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((2S,4R)-1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(600.00mg,733.47μmol,1.0当量)、LiOH·H_2O(92.34mg,2.20mmol,3.0当量)在H_2O(2mL)和THF(6mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释并浓缩,得到浑浊液体。然后用1N HCl(5mL)将浑浊液体的pH调节至pH=3。将溶液用DCM/MeOH(20:1)萃取,并且将合并的有机层过滤并浓缩,得到呈黄色固体的2-((2S,4R)-4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸(550mg,696.22μmol,94.92%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:790.7[M+H]$^+$.

[8340] 步骤I.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

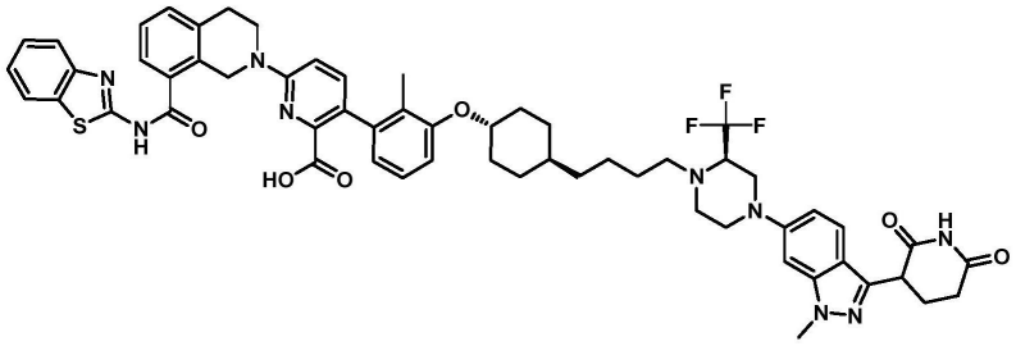
[8341] 将2-((2S,4R)-4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸(200.00mg,253.17μmol,1.0当量)、3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(78.47mg,303.81μmol,1.2当量)和EDCI(72.80mg,379.76μmol,1.5当量)在吡啶(2mL)中的混合物在25℃处搅拌2小时。将混合物用H_2O(5mL×3)稀释并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(200mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:1030.5[M+H]$^+$.

[8342] 步骤J.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8343] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(200.00mg,194.13μmol,1.0当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(98.90mg,98.35μmol,50.66%产率)。MS(ESI)m/z:974.5[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.02-12.76(m,1H),12.73-12.39(m,1H),10.89(s,1H),9.99-9.24(m,1H),8.07-7.99(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.72-7.60(m,2H),7.51-7.42(m,3H),

7.41-7.31(m,2H),7.21-7.10(m,1H),6.94(dd,J＝8.8,13.6Hz,2H),6.81-6.77(m,1H),6.74-6.69(m,1H),4.97(s,2H),4.34(dd,J＝5.2,9.6Hz,1H),4.22-4.04(m,1H),3.98-3.89(m,7H),3.03(t,J＝5.6Hz,2H),2.68-2.61(m,2H),2.56-2.51(m,4H),2.37-2.31(m,1H),2.24-2.14(m,1H),2.03(s,3H),1.90-1.60(m,6H),1.53-1.20(m,6H)。

[8344] 实施例294.化合物346a的制备

[8345] 

[8346] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8347] 步骤A.(2R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8348] 将6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(650mg,1.30mmol,1.0当量)、(2R)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(495.40mg,1.95mmol,1.5当量)、$Pd_2(dba)_3$(118.95mg,129.90μmol,0.1当量)、RuPhos(121.23mg,259.80μmol,0.2当量)和Cs_2CO_3(1.27g,3.90mmol,3.0当量)在甲苯(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～23%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的(2R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(700mg,997.44μmol,76.79%产率)。MS(ESI)m/z:674.3$[M+H]^+$.

[8349] 步骤B.(2R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8350] 在N_2气氛下,向(2R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(700mg,1.04mmol,1.0当量)在THF(10mL)和EtOH(10mL)的溶液中添加Pd/C(350mg,328.89μmol,10%纯度,0.317当量)和$Pd(OH)_2$(350mg,2.49mmol,2.40当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在40℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并用THF(100mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的(2R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(600mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:496.4$[M+H]^+$.

[8351] 步骤C.3-[1-甲基-6-[(3R)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[8352] 将(2R)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(600mg,1.21mmol,1.0当量)在HCl/二噁烷(10mL)中的溶液在25℃处搅拌16

小时。将反应混合物过滤,得到呈白色固体的3-[1-甲基-6-[(3R)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(400mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:396.1[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.86(s,1H),7.59(d,J=8.8Hz,1H),7.10(s,1H),7.00(dd,J=1.2,9.2Hz,1H),4.70-4.61(m,1H),4.07-3.99(m,2H),3.94(s,3H),3.37-3.14(m,5H),2.65-2.58(m,2H),2.32(J=4.8,8.4Hz,1H),2.15(dd,J=5.6,13.6Hz,1H)

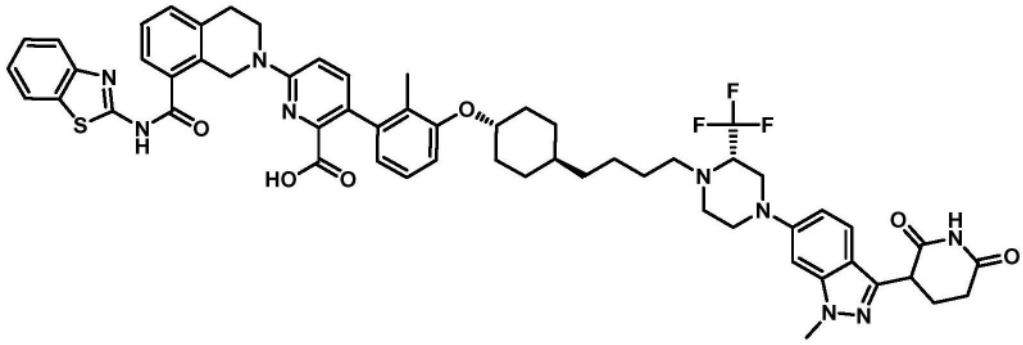
[8353] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[8354] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,134.24μmol,1.0当量)和3-[1-甲基-6-[(3R)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(63.69mg,161.09μmol,1.2当量)。在DCM(5mL)的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(85.35mg,402.72μmol,3.0当量)。将混合物在25℃处搅拌5小时。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=15:1)纯化,得到呈淡黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(70mg,44.20μmol,32.93%产率)。MS(ESI)m/z:1124.5[M+H]$^+$.

[8355] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8356] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(70mg,62.26μmol,1.0当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(3.07g,26.92mmol,2mL,432.45当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。然后将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(24.17mg,22.36μmol,35.91%产率)。MS(ESI)m/z:1068.5[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.91-12.83(m,1H),10.86(s,1H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),7.80(d,J=7.6Hz,1H),7.63(d,J=6.4Hz,1H),7.54-7.49(m,1H),7.49-7.43(m,3H),7.40-7.33(m,2H),7.12-7.03(m,1H),6.95(dd,J=8.4,18.4Hz,2H),6.87-6.82(m,2H),6.61(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.27(dd,J=5.2,9.2Hz,1H),4.23-4.15(m,1H),3.90(s,4H),3.64(d,J=9.6Hz,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.88-2.82(m,1H),2.75(d,J=6.4Hz,2H),2.67(d,J=1.6Hz,1H),2.61(t,J=6.0Hz,2H),2.35-2.32(m,2H),2.19-2.15(m,1H),2.11-2.05(m,2H),1.87(s,3H),1.79(d,J=12.8Hz,2H),1.49(dd,J=4.0,6.0Hz,2H),1.40-1.20(m,9H),1.11-1.02(m,2H)

[8357] 实施例295.化合物346b的制备

[8358] 

[8359] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8360] 步骤A.4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8361] 将6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.3g,2.60mmol,1.0当量)、2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(990.81mg,3.90mmol,1.5当量)、$Pd_2(dba)_3$(237.90mg,259.80μmol,0.1当量)、RuPhos(242.47mg,519.60μmol,0.2当量)和Cs_2CO_3(2.54g,7.79mmol,3当量)在甲苯(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在压力下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～24%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.1g,1.55mmol,59.70%产率)。MS(ESI)m/z:674.3$[M+H]^+$.

[8362] 步骤B.(2R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯和(2S)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8363] 将4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯混合物的立体异构体通过SFC分离,得到呈白色固体的(2R)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(390mg,578.87μmol,35.45%产率)和呈淡黄色固体的(2S)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(290mg,430.44μmol,26.36%产率)。

[8364] 步骤C.(2S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8365] 在N_2气氛下,向(2S)-4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(290mg,430.44μmol,1当量)在THF(5mL)和EtOH(5mL)的溶液中添加Pd/C(150mg,140.95μmol,10%纯度,0.327当量)和$Pd(OH)_2$(150mg,1.07mmol,2.48当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在40℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并用THF(50mL)洗涤。将滤液浓缩,得到呈黄色油状物的(2S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(260mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:496.3$[M+H]^+$.

[8366] 步骤D.3-[1-甲基-6-[(3S)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的制备程序

[8367] 将(2S)-4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(260.00mg,524.73μmol,1.0当量)在HCl/二噁烷(10mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤,得到呈淡黄色固体的3-[1-甲基-6-[(3S)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(170mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:396.2[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),7.59(d,J=8.8Hz,1H),7.11(s,1H),7.01(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),4.72-4.60(m,1H),4.30(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.03(d,J=11.2Hz,1H),3.94(s,3H),3.90(d,J=12.4Hz,1H),3.48-3.42(m,1H),3.36-3.18(m,3H),2.72-2.55(m,2H),2.39-2.27(m,1H),2.22-2.10(m,1H)

[8368] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

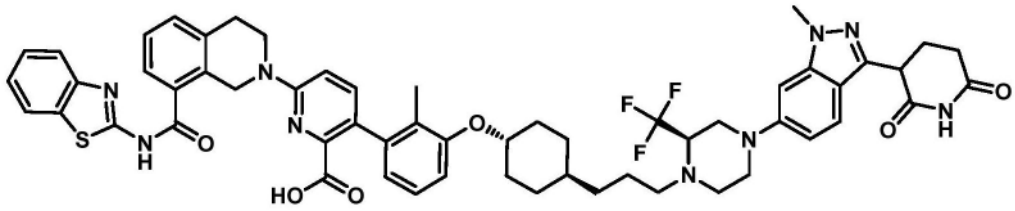
[8369] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,134.24μmol,1.0当量)和3-[1-甲基-6-[(3S)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(58.38mg,147.66μmol,1.1当量)在DCM(5mL)的溶液中添加NaBH(OAc)$_3$(85.35mg,402.72μmol,3.0当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。然后将反应混合物用H_2O(30mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈淡黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(150mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:1125.8[M+H]$^+$.

[8370] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8371] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(150mg,133.41μmol,1.0当量)在DCM(3mL)的溶液中添加TFA(9.21g,80.77mmol,6mL,605.43当量)。将混合物在30℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(56.36mg,51.33μmol,38.47%产率)。MS(ESI)m/z:1068.3[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.91-12.81(m,1H),10.85(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.53-7.48(m,1H),7.48-7.42(m,3H),7.39-7.32(m,2H),7.10-7.03(m,1H),6.94(dd,J=8.4,18.4Hz,2H),6.87-6.81(m,2H),6.61(d,J=7.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.26(dd,J=5.2,9.2Hz,1H),4.23-4.14(m,1H),3.93-3.88(m,5H),3.63(d,J=10.0Hz,2H),3.16-3.06

(m,2H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.90-2.81(m,1H),2.74(s,2H),2.65-2.57(m,2H),2.33-2.27(m,1H),2.15(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),2.07(d,J=9.6Hz,2H),1.92-1.85(m,3H),1.78(d,J=11.6Hz,2H),1.52-1.45(m,2H),1.43-1.13(m,9H),1.09-1.01(m,2H)

[8372] 实施例296.化合物347a的制备

[8373] 

[8374] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8375] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

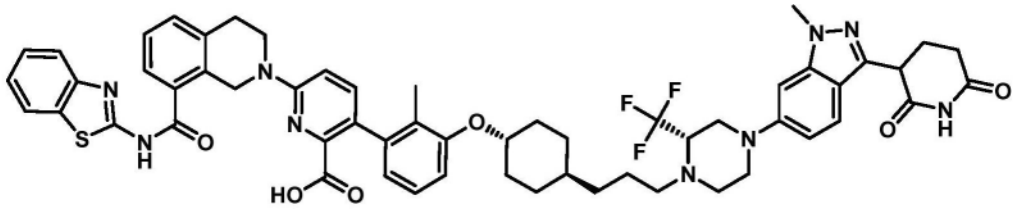
[8376] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-氧代丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(40mg,54.73μmol,1当量)在DCM(2mL)的溶液中添加3-[1-甲基-6-[(3R)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(25.97mg,65.67μmol,1.2当量)和$NaBH(OAc)_3$(57.99mg,273.63μmol,5当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=15:1)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(40mg,粗品)。MS(ESI)m/z:1110.6$[M+H]^+$.

[8377] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8378] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(40mg,36.03μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1mL)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(16.26mg,15.13μmol,41.99%产率)。MS(ESI)m/z:1054.5$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.85(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.84-7.74(m,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.54-7.41(m,4H),7.40-7.31(m,2H),7.10-7.03(m,1H),6.97-6.88(m,2H),6.88-6.76(m,2H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.30-4.14(m,2H),3.94-3.88(m,4H),3.63(d,J=12.0Hz,2H),3.14-2.99(m,5H),2.85(d,J=7.6Hz,1H),2.74-2.69

(m,2H),2.63-2.58(m,2H),2.29(dd,J=4.4,9.6Hz,1H),2.20-2.00(m,4H),1.87(s,3H),1.80(d,J=12.0Hz,2H),1.50(d,J=6.0Hz,2H),1.43-1.29(m,3H),1.26-1.19(m,3H),1.12-1.01(m,2H)。

[8379] 实施例297.化合物347b的制备

[8380] 

[8381] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8382] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

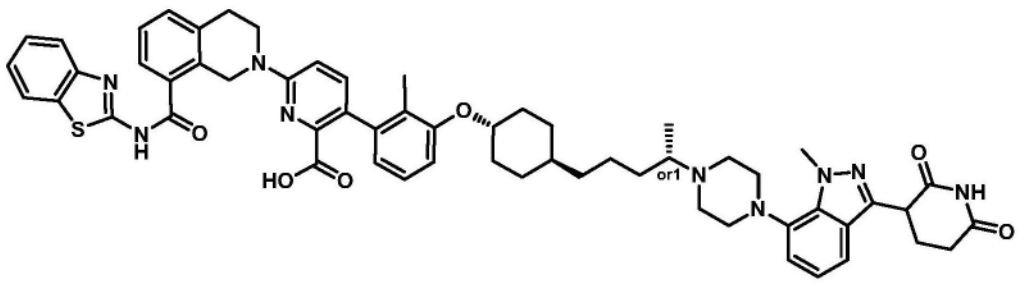
[8383] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-氧代丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(100mg,136.82μmol,1.0当量)和3-(1-甲基-6-((S)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(64.99mg,150.50μmol,1.1当量,HCl)在DCM(1mL)的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(86.99mg,410.45μmol,3.0当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=15:1)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(74mg,66.65μmol,48.71%产率)。MS(ESI)m/z:555.9$[M/2+H]^+$.

[8384] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8385] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(74mg,66.65μmol,1.0当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的溶液在25℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(27.59mg,26.17μmol,39.27%产率)。MS(ESI)m/z:1054.5$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.05-12.69(m,1H),10.90-10.83(m,1H),8.04(d,J=7.6Hz,1H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.54-7.43(m,4H),7.41-7.33(m,2H),7.11-7.05(m,1H),6.99-6.91(m,2H),6.88-6.82(m,2H),6.62(d,J=7.2Hz,1H),

4.98(s,2H),4.29-4.17(m,2H),3.96-3.88(m,6H),3.43(m,1H),3.37-3.31(m,1H),3.15-3.01(m,4H),2.94-2.83(m,1H),2.79-2.71(m,2H),2.63-2.59(m,2H),2.35-2.29(m,1H),2.20-2.05(m,3H),1.87(s,3H),1.85-1.73(m,2H),1.58-1.47(m,2H),1.45-1.19(m,6H),1.15-1.00(m,2H)

[8386] 实施例298.化合物349a的制备

[8387] 

[8388] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((4S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8389] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[8390] 步骤A.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-((S)-5-((1r,4r)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑的制备程序

[8391] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-(4-((S)-5-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(200mg,237.28μmol,1.0当量)在二噁烷(2mL)的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(17.36mg,23.73μmol,0.1当量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(180.76mg,711.83μmol,3.0当量)和KOAc(69.86mg,711.83μmol,3.0当量)。将混合物在90℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物用H_2O(50mL)稀释并用乙酸乙酯100mL(50mL×2)萃取。将合并的有机层用乙酸乙酯30mL洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化,得到呈黄色油状物的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-((S)-5-((1r,4r)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑(170mg,181.47μmol,76.48%产率)。MS(ESI)m/z:890.5$[M+H]^+$.

[8392] 步骤B.3-(1-甲基-7-(4-((S)-5-((1r,4r)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[8393] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-((S)-5-((1r,4R)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑(170mg,191.02μmol,1.0当量)、Pd/C(40.66mg,38.20μmol,10%纯度,0.2当量)、EtOH(2mL)和$Pd(OH)_2$(26.83mg,38.20μmol,20%纯度,0.2当量)在THF(2mL)中的混合物在H_2气氛下在40℃处搅拌12小时。然后将混合物过滤并用THF(50mL)洗涤。将滤液在减压下浓

缩,得到呈黄色固体的3-(1-甲基-7-(4-((S)-5-((1r,4r)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(140mg,169.16μmol,88.56%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z:712.7[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.89(s,1H),7.44-7.34(m,1H),7.21-7.13(m,1H),7.11-7.01(m,4H),5.76(s,1H),4.34(dd,J=4.8,9.2Hz,1H),4.28-4.11(m,5H),3.93(s,1H),2.90(s,2H),2.74(s,2H),2.69-2.60(m,4H),2.38-2.31(m,2H),2.30(s,3H),2.19(s,3H),2.08-2.01(m,2H),1.82-1.75(m,2H),1.56-1.44(m,2H),1.26-1.19(m,5H),1.17(s,1H),1.09-1.01(m,12H),0.99(d,J=6.4Hz,3H)

[8394] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((4S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

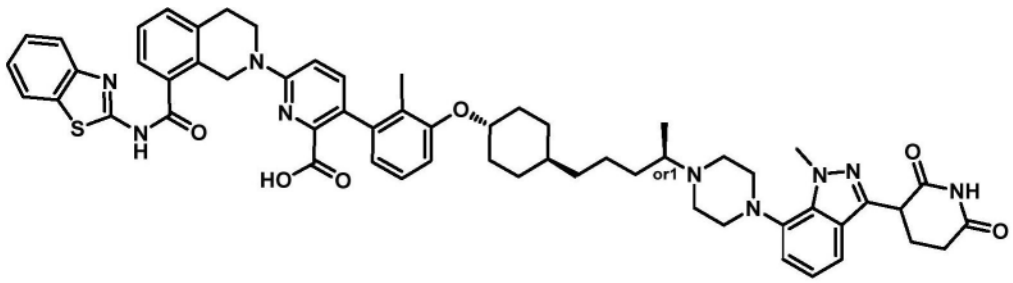
[8395] 将3-(1-甲基-7-(4-((S)-5-((1r,4R)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(140mg,196.70μmol,1.0当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸叔丁酯(133.48mg,236.04μmol,1.2当量)、KF(34.29mg,590.10μmol,13.82μL,3.0当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+)双(1-金刚烷基)-丁基-膦甲磺酸盐(28.65mg,39.34μmol,0.2当量)和H_2O(0.2mL)在二噁烷(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物用H_2O(30mL)稀释并用乙酸乙酯100mL(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水30mL洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=20:1)纯化,得到呈黄色油状物的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((4S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(80mg,66.52μmol,33.82%产率)。MS(ESI)m/z:1070.6[M+H]$^+$.

[8396] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((4S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[8397] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((4S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(80mg,74.74μmol,1.0当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加TFA(1mL)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-((4S)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊

基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](29.37mg,28.38μmol,37.97%产率)。MS(ESI)m/z:1014.6[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.96-12.77(m,1H),12.73-12.41(m,1H),10.89(s,1H),8.04(d,J=7.2Hz,1H),7.80(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.50-7.34(m,6H),7.10-6.91(m,5H),6.62(d,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.38-4.32(m,1H),4.25(s,3H),4.22-4.16(m,1H),3.92(s,2H),3.03(s,2H),2.73-2.55(m,5H),2.44-2.29(m,4H),2.22-2.01(m,4H),1.93(s,1H),1.88(s,3H),1.84-1.71(m,3H),1.64-1.50(m,1H),1.44-1.20(m,10H),1.13-1.05(m,3H)。

[8398] 实施例299.化合物349b的制备

[8399] 

[8400] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((4R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8401] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((4R*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[8402] 步骤A.3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑的制备程序

[8403] 将7-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(2.5g,5.00mmol,1.0当量)、哌嗪(1.29g,14.99mmol,3.0当量)、$Pd_2(dba)_3$(457.51mg,499.61μmol,0.1当量)、NaOtBu(960.26mg,9.99mmol,2.0当量)和三叔丁基膦(2.02g,999.23μmol,2.35mL,10%纯度,0.2当量)在甲苯(100mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(10%~30% MeOH/DCM)纯化,得到呈黄色油状物的3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑(1.5g,2.88mmol,57.64%产率)。MS(ESI)m/z:506.4[M+H]$^+$.

[8404] 步骤B.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑的制备程序

[8405] 向5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-酮(1.5g,4.25mmol,1.0当量)在DCM(30mL)的溶液中添加NaBH(OAc)$_3$(3.60g,16.98mmol,4.0当量)和3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑(2.15g,4.25mmol,1.0当量)。将混合物在25℃处搅拌12小时。然后将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物用H_2O(100mL)稀释并用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层用DCM(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~28%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(800mg,892.16μmol,21.01%产率)。MS(ESI)m/z:844.3[M+H]$^+$.

[8406] 步骤C.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-(4-((S)-5-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑和3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-(4-((R)-5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑的制备程序

[8407] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(800mg,892.16μmol,1.0当量)的立体异构体通过SFC分离,得到呈黄色固体的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-(4-((S)-5-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(450mg,533.87μmol,56.25%产率)和呈黄色固体的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-(4-((R)-5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(300mg,336.34μmol,35.44%产率)。

[8408] 步骤D.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-((R)-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑的制备程序

[8409] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-(4-((R)-5-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(300mg,355.91μmol,1.0当量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(271.14mg,1.07mmol,3.0当量)、KOAc(104.79mg,1.07mmol,3.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(52.08mg,71.18μmol,0.2当量)在二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在90℃处搅拌12小时。向该溶液中添加乙酸乙酯(100mL)和水(100mL),并且分离各层。将水溶液用乙酸乙酯(30mL×2)萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到呈黄色固体的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-((R)-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑(300mg,323.17μmol,90.80%产率)。MS(ESI)m/z:890.8$[M+H]^+$

[8410] 步骤E.3-(1-甲基-7-(4-((R)-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[8411] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-((R)-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑(300mg,337.09μmol,1.0当量)在THF(3mL)和EtOH(3mL)的混合物中添加Pd/C(100mg,93.97μmol,10%纯度)和$Pd(OH)_2$(100mg,142.41μmol,20%纯度)。将混合物在H_2气氛(15psi)下在40℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到含有少量EtOH的滤饼。将收集的滤液在减压下浓缩,得到呈粉红色固体的3-(1-甲基-7-(4-((R)-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(250mg,333.69μmol,98.99%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ=10.88(s,1H),7.39-7.37(m,1H),7.18-7.16(m,1H),7.12-7.08(m,1H),7.08-7.06(m,1H),7.04-6.98(m,2H),4.37-4.30(m,1H),4.24(s,3H),4.20-4.11(m,1H),3.20-2.98(m,2H),2.83-2.55(m,8H),2.38-2.30(m,1H),2.29(s,3H),2.20-2.12(m,1H),

2.07-1.98(m,2H),1.83-1.72(m,2H),1.55-1.45(m,1H),1.38-1.32(m,4H),1.29(s,12H),1.27-1.18(m,5H),1.03(d,J＝13.2Hz,2H),0.98(d,J＝6.4Hz,3H)

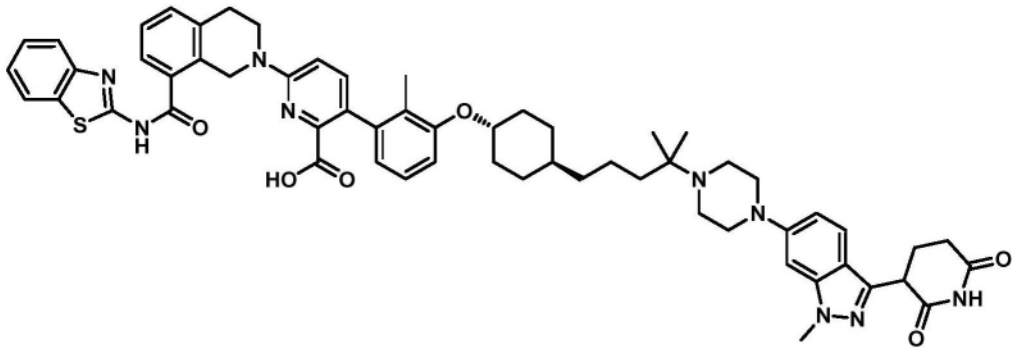
[8412] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((4R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[8413] 将3-(1-甲基-7-(4-((R)-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(143.01mg,252.90μmol,1.2当量)、KF(36.73mg,632.25μmol,14.81μL,3.0当量)和H_2O(0.4mL)在二噁烷(4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。向该混合物中添加[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-膦;甲磺酸盐(30.70mg,42.15μmol,0.2当量)。将所得混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。添加乙酸乙酯(100mL)和水(100mL),并且分离各层。将有机层用盐水(30mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH＝20:1)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((4R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,98.66μmol,46.81％产率)。MS(ESI)m/z:536.2[1/2M+H]$^{+\cdot}$

[8414] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((4R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((4R*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[8415] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((4R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(120mg,112.11μmol,1.0当量)在TFA(2mL)和DCM(1mL)中的溶液在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((4R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((4R*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](39.51mg,37.88μmol,33.78％产率)。MS(ESI)m/z:1014.5[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ＝12.90-12.81(m,1H),10.88(s,1H),8.03(d,J＝8.0Hz,1H),7.79(d,J＝8.0Hz,1H),7.62(d,J＝7.6Hz,1H),7.49-7.33(m,6H),7.10-7.02(m,3H),6.97-6.91(m,2H),6.61(d,J＝7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.38-4.31(m,1H),4.24(s,3H),4.22-4.14(m,1H),3.91(t,J＝6.0Hz,2H),3.24-3.13(m,2H),3.02(t,J＝5.6Hz,2H),2.96-2.73(m,4H),2.70-2.59(m,3H),2.41-2.25(m,2H),2.21-2.14(m,1H),2.12-2.05(m,2H),1.87(s,3H),1.82-1.76(m,2H),1.66-1.51(m,1H),1.47-1.17(m,10H),1.11-1.00(m,4H)

[8416] 实施例300.化合物350a的制备

[8417] 

[8418] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8419] 步骤A.4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁酸的制备程序

[8420] 向4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁醛(670mg,1.97mmol,1.0当量)在THF(6mL)的溶液中添加t-BuOH(10mL)和H_2O(3mL)、NaH_2PO_4(710.81mg,5.92mmol,3.0当量)、2-甲基丁-2-烯(831.01mg,11.85mmol,1.26mL,6.0当量)和$NaClO_2$(535.83mg,5.92mmol,3.0当量)。将混合物在O_2(15psi)下在20℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～6%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁酸(560mg,粗品)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=11.97(s,1H),7.16-7.12(m,1H),7.09-7.04(m,1H),7.03-6.99(m,1H),4.27-4.18(m,1H),2.24-2.13(m,5H),2.08-2.00(m,2H),1.76(d,J=11.2Hz,2H),1.56-1.46(m,2H),1.39-1.29(m,2H),1.28-1.23(m,1H),1.21-1.15(m,2H),1.09-0.97(m,2H)

[8421] 步骤B.1-(4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-酮的制备程序

[8422] 向4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁酸(560mg,1.58mmol,1当量)在DMF(6mL)的溶液中添加HATU(719.22mg,1.89mmol,1.2当量)、TEA(478.51mg,4.73mmol,658.20μL,3.0当量)和3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑(916.53mg,1.81mmol,1.15当量)。将混合物在20℃处搅拌0.5小时。将混合物倒入H_2O(20mL)中,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的1-(4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-酮(1.07g,1.19mmol,75.54%产率)。MS(ESI)m/z:844.0$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.89(d,J=8.0Hz,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),7.48-7.44(m,2H),7.42-7.24(m,8H),7.15-7.11(m,1H),7.09-7.04(m,1H),7.03-6.98(m,1H),6.88(s,1H),6.84(d,J=9.2Hz,1H),6.56(d,J=8.0Hz,1H),5.43(d,J=14.0Hz,4H),4.28-4.18(m,1H),3.97(s,3H),3.62(s,4H),3.22(s,2H),3.17(s,2H),2.37-2.32(m,2H),2.20(s,3H),2.08-2.00(m,2H),1.77(d,J=12.0Hz,2H),1.59-1.49(m,2H),1.41-1.30(m,2H),1.30-1.26(m,1H),1.25-1.20(m,2H),1.09-0.98(m,2H)

[8423] 步骤C.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑的制备程序

[8424] 将1-(4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-酮(500mg,593.22μmol,1.0当量)和$ZrCl_4$(165.89mg,711.86μmol,59.25μL,1.2当量)在THF(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。在-10℃处,向该溶液中滴加MeMgBr(2.5M,1.66mL,7.0当量)。将所得混合物在N_2气氛下在-10℃处搅拌15分钟。将反应混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(40mL)中,然后用乙酸乙酯120mL(40mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水50mL洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(60mg,65.29μmol,11.01%产率)。MS(ESI)m/z:858.2$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.88(d,J=8.4Hz,1H),7.52-7.43(m,3H),7.42-7.23(m,8H),7.15-7.11(m,1H),7.09-7.04(m,1H),7.03-6.99(m,1H),6.84-6.77(m,2H),6.56(d,J=8.0Hz,1H),5.44(s,2H),5.41(s,2H),4.27-4.18(m,1H),3.96(s,3H),3.20-3.14(m,4H),2.63(s,4H),2.20(s,3H),2.05(d,J=12.8Hz,2H),1.78(d,J=10.8Hz,2H),1.41-1.30(m,6H),1.23(s,1H),1.20-1.17(m,2H),1.09-1.02(m,1H),1.00(s,6H)

[8425] 步骤D.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-(2-甲基-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑的制备程序

[8426] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(60mg,70.02μmol,1.0当量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(26.67mg,105.03μmol,1.5当量)、KOAc(34.36mg,350.09μmol,5.0当量)和$Pd(dppf)Cl_2$(10.25mg,14.00μmol,0.2当量)在二噁烷(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,乙酸乙酯:甲醇=20:1)纯化,得到呈黄色油状物的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-(2-甲基-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑(50mg,46.24μmol,66.05%产率)。MS(ESI)m/z:904.5$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.88(d,J=8.0Hz,1H),7.51-7.44(m,3H),7.42-7.33(m,5H),7.32-7.26(m,3H),7.19-7.15(m,1H),7.12-7.04(m,2H),6.83-6.79(m,2H),6.56(d,J=8.0Hz,1H),5.44(s,2H),5.41(s,2H),4.22-4.13(m,1H),3.96(s,3H),3.17(s,2H),3.16(s,2H),2.63(s,4H),2.29(s,3H),2.07-1.99(m,2H),1.81-1.74(m,2H),1.41-1.31(m,6H),1.28(s,11H),1.23(s,1H),1.20-1.16(m,2H),1.08-1.02(m,2H),1.00(s,6H)

[8427] 步骤E.3-(1-甲基-6-(4-(2-甲基-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[8428] 在N_2气氛下,向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-(2-甲基-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑(50mg,55.31μmol,1.0当量)在EtOH(2mL)和THF(2mL)的溶液中添

加Pd/C(25.31mg,23.78μmol,10％纯度,0.43当量)和$Pd(OH)_2$(25.24mg,35.95μmol,20％纯度,0.65当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在40℃处搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,乙酸乙酯:甲醇＝20:1)纯化,得到呈黄色油状物的3-(1-甲基-6-(4-(2-甲基-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35mg,41.26μmol,74.60％产率)。MS(ESI)m/z:726.4$[M+H]^+$

[8429] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

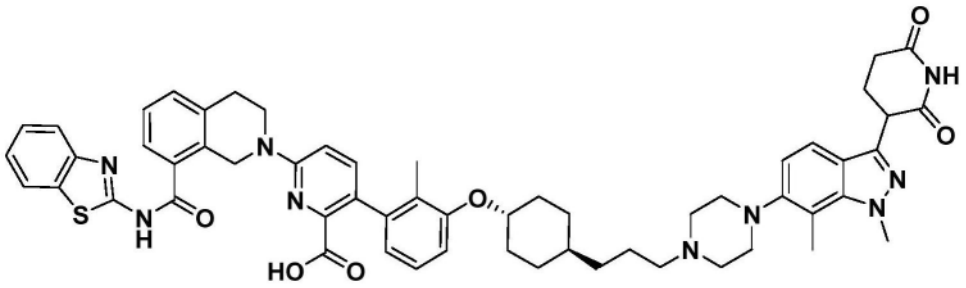
[8430] 将3-(1-甲基-6-(4-(2-甲基-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35mg,48.22μmol,1.0当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸叔丁酯(30.00mg,53.05μmol,1.1当量)和KF(8.41mg,144.67μmol,3.39μL,3.0当量)在二噁烷(1mL)和H_2O(0.1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。向该溶液中添加Ad_2nBuP Pd G_3(7.02mg,9.64μmol,0.2当量),并且将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH＝10:1)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(20mg,15.21μmol,31.54％产率)。MS(ESI)m/z:1084.8$[M+H]^+$

[8431] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8432] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(20mg,18.44μmol,1.0当量)在DCM(0.5mL)的溶液中添加TFA(767.50mg,6.73mmol,0.5mL,364.95当量)。将混合物在25℃处搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物用DCM(2mL)稀释并用三乙胺调节至pH＝7。将所得溶液浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(17.26mg,16.50μmol,89.45％产率)。MS(ESI)m/z:1028.5$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝12.91-12.49(m,1H),10.84(s,1H),8.03(d,J＝8.0Hz,1H),7.78(d,J＝8.4Hz,1H),7.62(d,J＝7.2Hz,1H),7.51-7.40(m,4H),7.40-7.31(m,2H),7.09-7.03(m,1H),6.97-6.87(m,3H),6.82(s,1H),6.61(d,J＝7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.28-4.22(m,1H),4.22-4.14(m,1H),3.96-3.89(m,2H),3.88(s,3H),3.18(s,4H),3.02(t,J＝5.6Hz,2H),2.70-2.60(m,6H),2.31-2.24(m,1H),2.18-2.12(m,1H),2.11-2.04(m,2H),1.86(s,3H),1.81-1.74(m,2H),1.42-1.29(m,7H),1.10-1.03(m,2H),1.09-1.03

(m,2H),1.00(s,6H)

[8433] 实施例301.化合物334a的制备

[8434] 

[8435] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8436] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

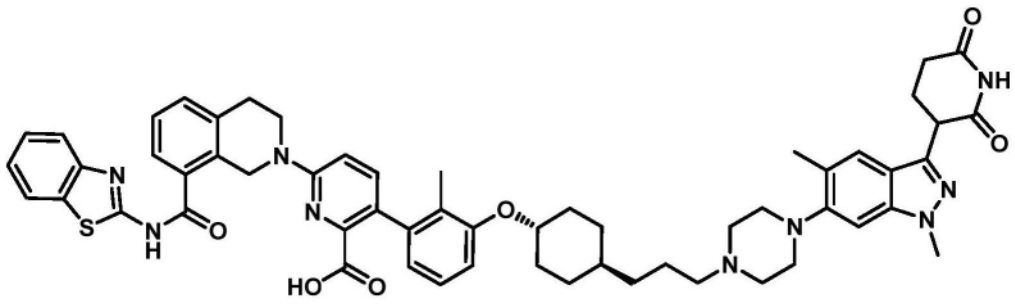
[8437] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-氧代丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,82μmol)和3-(1,7-二甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(34mg,1.1当量,90μmol)悬浮于DCM(5mL)中。向混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(52mg,3当量,0.25mmol)。将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩并用DCM和水萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。MS(ESI)m/z:528.9$[M+2H]^{2+}$.

[8438] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8439] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(87mg,1当量,82μmol)溶解在DCM(4mL)和TFA(1mL)中。将混合物在室温处搅拌过夜。将反应混合物浓缩,然后通过RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(47mg,47μmol,57%)。MS(ESI)m/z:1000.4$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.79(s,1H),7.96(dd,J=7.9,1.2Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.56(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.44-7.35(m,4H),7.29(ddd,J=10.4,8.8,7.4Hz,2H),7.01(t,J=7.9Hz,1H),6.87(dd,J=15.4,8.6Hz,3H),6.55(d,J=7.5Hz,1H),4.91(s,2H),4.26-4.08(m,1H),4.12(s,3H),3.85(t,J=6.0Hz,2H),2.96(t,J=6.0Hz,2H),2.82(s,4H),2.57(s,3H),2.66-2.45(m,2H),2.22(td,J=9.2,4.6Hz,1H),2.13-1.98(m,1H),2.03(s,2H),1.80(s,3H),1.73(d,J=12.4Hz,2H),1.30(d,J=11.2Hz,1H),1.17

(t,J＝7.5Hz,2H),1.00(q,J＝12.0Hz,2H)。

[8440] 实施例302.化合物335a的制备

[8441] 

[8442] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8443] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

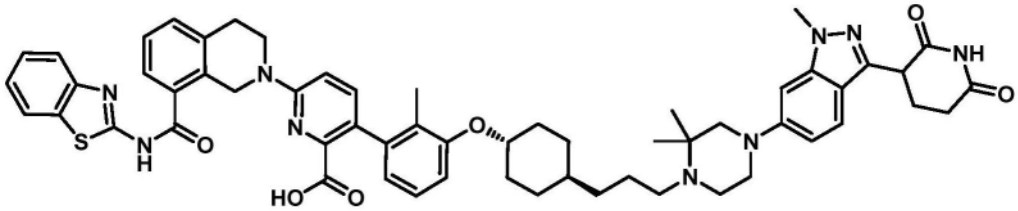
[8444] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-氧代丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,82μmol)和3-(1,5-二甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(34mg,1.1当量,90μmol)悬浮于DCM(5mL)中。向混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(52mg,3当量,0.25mmol)。将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩并用DCM和水萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。MS(ESI)m/z:528.8$[M+2H]^{2+}$.

[8445] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8446] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(87mg,1当量,82μmol)溶解在DCM(4mL)中。向混合物中添加TFA(1mL)。将混合物在室温处搅拌过夜。将反应混合物浓缩,然后通过RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(51mg,51μmol,62%)。MS(ESI)m/z:1000.6$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.77(s,1H),7.95(d,J＝1.3Hz,0H),7.72(d,J＝8.0Hz,1H),7.55(dd,J＝7.6,1.4Hz,1H),7.44-7.34(m,4H),7.34-7.23(m,2H),7.07(s,1H),7.01(t,J＝7.9Hz,1H),6.87(dd,J＝15.0,8.5Hz,2H),6.55(d,J＝7.5Hz,1H),4.91(s,2H),4.16(ddd,J＝28.0,10.0,5.6Hz,2H),3.85(d,J＝3.9Hz,5H),2.96(t,J＝6.0Hz,2H),2.88(s,4H),2.65-2.45(m,2H),2.24(s,3H),2.13-2.02(m,1H),2.03(s,1H),

2.00(s,1H),1.80(s,3H),1.74(d,J＝12.4Hz,2H),1.46(s,2H),1.30(d,J＝9.2Hz,2H),1.18(t,J＝7.3Hz,3H),0.99(dt,J＝20.5,10.1Hz,2H)。

[8447] 实施例303.化合物336a的制备

[8448] 

[8449] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8450] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

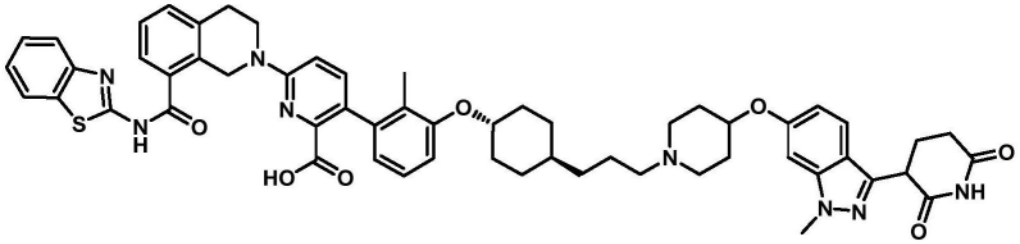
[8451] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-氧代丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,82μmol)和3-(6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(35mg,1.1当量,90μmol)悬浮于DCM(5mL)中。向混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(52mg,3当量,0.25mmol)。将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩并用DCM和水萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。MS(ESI)m/z:535.9$[M+2H]^{2+}$.

[8452] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8453] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(88mg,1当量,82μmol)溶解在DCM(4mL)中。向混合物中添加TFA(1mL)。将混合物在室温处搅拌过夜。将反应混合物浓缩,然后通过RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(20mg,20μmol,24%)。MS(ESI)m/z:1014.6$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.79(s,1H),10.77(s,1H),7.96(d,J＝7.6Hz,1H),7.72(d,J＝8.0Hz,1H),7.55(d,J＝7.6Hz,1H),7.44-7.35(m,3H),7.35-7.24(m,2H),7.01(t,J＝7.9Hz,1H),6.87(dd,J＝15.7,8.6Hz,3H),6.76(s,1H),6.54(d,J＝7.4Hz,1H),6.44(s,1H),4.91(s,2H),4.19(dd,J＝9.2,5.2Hz,1H),4.13(s,1H),3.85(d,J＝5.3Hz,2H),3.83(s,4H),2.96(t,J＝6.0Hz,2H),2.88(s,2H),2.56(d,J＝8.5Hz,1H),2.56-2.43(m,1H),2.47(s,2H),2.23(d,J＝9.0Hz,1H),2.09(dd,J＝13.1,

6.0Hz,1H),2.02(d,J＝9.9Hz,3H),1.80(s,3H),1.73(d,J＝12.4Hz,2H),1.34-1.26(m,8H),1.17(s,5H),1.00(d,J＝11.4Hz,7H)。

[8454] 实施例304.化合物337a的制备

[8455] 

[8456] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8457] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

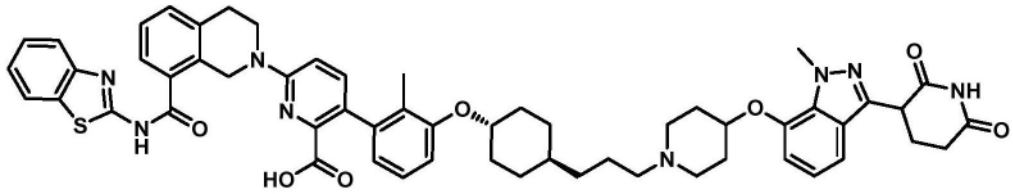
[8458] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-氧代丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,82μmol)和3-(1-甲基-6-(哌啶-4-基氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(34mg,1.1当量,90μmol)悬浮于DCM(5mL)中。向混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(52mg,3当量,0.25mmol)。将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩并用DCM和水萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。MS(ESI)m/z:529.3$[M+2H]^{2+}$.

[8459] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8460] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(87mg,1当量,82μmol)溶解在DCM(4mL)中。向混合物中添加TFA(1mL)。将混合物在室温处搅拌过夜。将反应混合物浓缩,然后通过RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(40mg,40μmol,49%)。MS(ESI)m/z:1001.5$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.79(s,1H),7.96(dd,J＝8.0,1.2Hz,1H),7.72(d,J＝8.0Hz,1H),7.55(dd,J＝7.6,1.4Hz,1H),7.50(d,J＝8.8Hz,1H),7.44-7.34(m,3H),7.34-7.23(m,2H),7.06-6.96(m,2H),6.87(dd,J＝14.4,8.5Hz,2H),6.69(dd,J＝8.7,2.0Hz,1H),6.55(d,J＝7.5Hz,1H),4.91(s,2H),4.53(s,1H),4.22(dd,J＝9.5,5.1Hz,1H),4.12(s,1H),3.85(s,5H),3.84(d,J＝5.2Hz,1H),2.95(t,J＝5.9Hz,2H),2.85(s,2H),2.61-2.43(m,3H),2.32-2.18(m,1H),2.15-1.97(m,1H),2.00(s,

5H),1.80(s,3H),1.72(d,J=12.8Hz,5H),1.45(d,J=9.8Hz,3H),1.30(d,J=7.7Hz,0H),1.14(t,J=7.8Hz,2H),0.99(q,J=12.1Hz,2H)。

[8461] 实施例305.化合物338a的制备

[8462] 

[8463] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

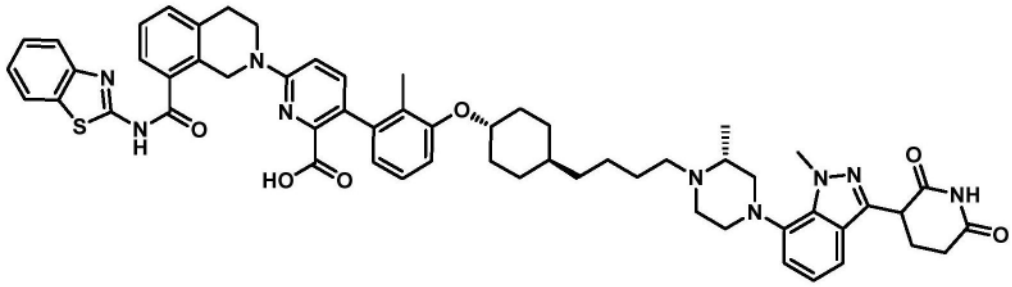
[8464] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[8465] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-氧代丙基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,82μmol)和3-(1-甲基-7-(哌啶-4-基氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(34mg,1.1当量,90μmol)悬浮于DCM(5mL)中。向混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(52mg,3当量,0.25mmol)。将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩并用DCM和水萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。MS(ESI)m/z:529.3$[M+2H]^{2+}$.

[8466] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8467] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(87mg,1当量,82μmol)溶解在DCM(4mL)中。向混合物中添加TFA(1mL)。将混合物在室温处搅拌过夜。将反应混合物浓缩,然后通过RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(10mg,10μmol,12%)。MS(ESI)m/z:501.4$[M+2H]^{2+}$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.80(s,1H),7.96(d,J=7.5Hz,1H),7.72(d,J=8.1Hz,1H),7.55(d,J=7.6Hz,1H),7.44-7.35(m,3H),7.35-7.24(m,2H),7.15(d,J=8.0Hz,1H),7.00(t,J=7.9Hz,1H),6.95-6.79(m,4H),6.54(d,J=7.5Hz,1H),6.44(s,1H),4.91(s,2H),4.25(dd,J=9.7,5.1Hz,1H),4.14(s,3H),3.85(t,J=5.9Hz,2H),3.10(d,J=5.0Hz,2H),2.96(s,2H),2.60-2.49(m,3H),2.47(s,3H),2.13-2.06(m,2H),2.01(s,2H),1.80(s,3H),1.72(d,J=12.8Hz,3H),1.29(s,1H),1.16(s,2H),1.00(d,J=12.1Hz,2H)。

[8468] 实施例306.化合物345a的制备

[8469] 

[8470] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8471] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

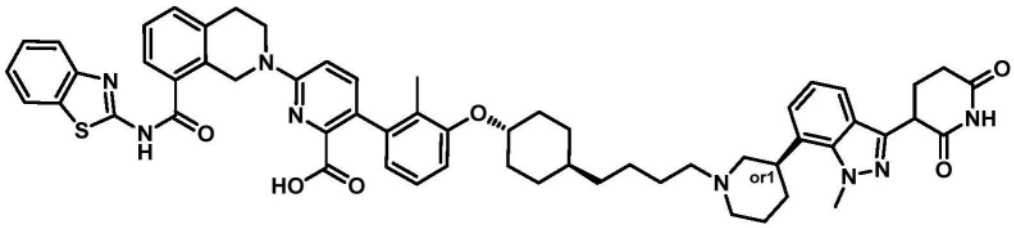
[8472] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,81μmol)和3-(1-甲基-7-((R)-3-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(37mg,1.2当量,97μmol)悬浮于DCM(4mL)中。向混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(51mg,36μL,3当量,0.24mmol)。将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩并用DCM和水萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。

[8473] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8474] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(87mg,1当量,81μmol)溶解在DCM(4mL)中。向混合物中添加TFA(1mL)。将混合物在室温处搅拌过夜。将反应混合物浓缩,然后通过RP-HPLC纯化,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(38mg,37μmol,46%)。MS(ESI)m/z:507.9$[M+2H]^{2+}$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.81(s,1H),7.96(d,J=7.8Hz,1H),7.72(d,J=8.1Hz,1H),7.56(d,J=7.5Hz,1H),7.40(t,J=7.6Hz,1H),7.39(s,1H),7.37(s,1H),7.34(s,1H),7.29(dt,J=10.0,7.7Hz,2H),7.00(t,J=7.9Hz,1H),6.96(d,J=5.1Hz,2H),6.89(d,J=8.8Hz,1H),6.85(d,J=8.3Hz,1H),6.54(d,J=7.5Hz,1H),4.91(s,2H),4.27(dd,J=9.5,5.1Hz,1H),4.18(s,2H),4.19-4.10(m,1H),3.85(t,J=5.9Hz,2H),3.09(s,3H),2.96(t,J=5.9Hz,2H),2.80(s,3H),2.56(s,2H),2.10(dd,J=13.4,5.8Hz,1H),2.01(t,J=7.2Hz,2H),1.85(d,J=8.1Hz,1H),1.80(s,3H),1.72(d,J=

12.5Hz,2H),1.43(s,3H),1.28(s,4H),1.19(s,4H),1.06-0.95(m,5H)。

[8475] 实施例307.化合物351a的制备

[8476] 

[8477] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8478] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[8479] 步骤A.3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8480] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(100g,199mmol,1.00当量)、化合物4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(119g,599mmol,3.00当量)、^{t}BuONa(57.6g,599mmol,3.00当量)、RuPhos(27.9g,59.9mmol,0.30当量)在1,4-二噁烷(750mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。向该溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(27.4g,29.9mmol,0.15当量),并且将混合物在N_2气氛下在65℃处搅拌2小时。将反应混合物倒入水(1.00L)中并用乙酸乙酯(1.00L×3)萃取。将合并的有机相在真空中浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=8:1至1:1)纯化,得到呈黄色固体的3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(200g,323mmol,80.7%产率)。

[8481] MS(ESI)m/z=619.4$[M+H]^+$

[8482] 步骤B.3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8483] 向3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(55.0g,88.9mmol,1.00当量)在二甘醇(550mL)的溶液中添加$N_2H_4\cdot H_2O$(41.8g,711mmol,40.6mL,85.0%纯度,8.00当量)和KOH(29.9g,533mmol,6.00当量)。将混合物在120℃处搅拌6小时。将反应混合物通过添加0.50M HCl(1.20L)来淬灭,然后用乙酸乙酯(1.60L×3)萃取。将合并的有机层用盐水(1.20L×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=1:0至2:1)纯化,得到呈黄色固体的3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(48.0g,78.6mmol,44.3%产率)。MS(ESI)m/z=605.6$(M+H)^+$

[8484] 步骤C.(R)-3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和(S)-3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8485] 将3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(56.5g,93.4mmol)的立体异构体通过SFC分离,得到呈黄色固体的(R)-3-(3-(2,6-双(苄

氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(27.4g,45.31mmol,48.5%产率)和(S)-3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(26.3g,43.4mmol,46.5%产率)。MS(ESI)m/z=605.8[M+H]$^+$.MS(ESI)m/z=605.8[M+H]$^+$

[8486] 步骤D.(3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8487] 在Ar下,向(R)-3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(13.0g,21.5mmol,1.00当量)和Pd/C(6.50g,6.11mmol,10.0%纯度)、Pd(OH)$_2$(6.50g,9.26mmol,20.0%纯度)在EtOH(130mL)、THF(130mL)的溶液中。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(50psi)下在50℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并用乙酸乙酯(300mL)洗涤,并在减压下浓缩,得到呈淡黄色固体的(3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(9.00g,9.25mmol,100%产率)。MS(ESI)m/z=427.2[M+H]$^+$

[8488] 步骤E.3-(1-甲基-7-((R)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[8489] 将(3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.00g,18.7mmol,1.00当量)在HCl/二噁烷(80.0mL)中的混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的3-(1-甲基-7-((R)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(8.49g,25.6mmol,51.6%产率)。MS(ESI)m/z=327.3[M+H]$^+$.^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ10.89(s,1H),9.78(br d,J=10.1Hz,1H),9.43(br s,1H),7.60(d,J=8.0Hz,1H),7.33(d,J=7.1Hz,1H),7.10(t,J=7.6Hz,1H),4.37(dd,J=4.9,9.9Hz,1H),4.27(s,3H),4.05(br t,J=11.8Hz,1H),3.41-3.28(m,2H),3.16-3.06(m,1H),3.02-2.87(m,1H),2.74-2.55(m,2H),2.41-2.27(m,1H),2.15(br dd,J=5.5,13.1Hz,1H),2.06-1.96(m,2H),1.88(br d,J=14.5Hz,2H)

[8490] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

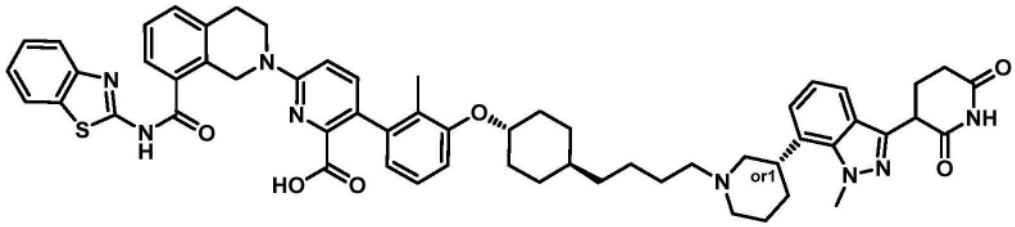
[8491] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,81μmol)和3-(1-甲基-7-((R)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(35mg,1.2当量,97μmol)悬浮于DCM(5mL)中。向混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(51mg,36μL,3当量,0.24mmol)。将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩并用DCM和水萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。MS(ESI)m/z:528.5[M+2H]$^{2+}$.

[8492] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-

基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[8493] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(85mg,1当量,81μmol)溶解在DCM(4mL)中。向混合物中添加2mL TFA。将混合物在室温处搅拌过夜。将反应混合物浓缩,然后通过RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](38mg,38μmol,47%)。MS(ESI)m/z:500.4$[M+2H]^{2+}$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.81(s,1H),7.95(d,J=7.9Hz,1H),7.71(d,J=8.1Hz,1H),7.53(dd,J=18.8,7.8Hz,2H),7.44-7.34(m,3H),7.29(dt,J=11.1,7.5Hz,2H),7.22(d,J=7.1Hz,1H),7.00(q,J=7.8Hz,2H),6.88(d,J=8.8Hz,1H),6.83(d,J=8.3Hz,1H),6.55(d,J=7.4Hz,1H),4.91(s,2H),4.28(dd,J=9.9,5.1Hz,1H),4.14(s,3H),4.11(s,1H),3.84(t,J=6.0Hz,2H),3.59(s,1H),3.04(s,1H),2.95(t,J=5.9Hz,2H),2.61-2.45(m,2H),2.33-2.20(m,1H),2.08(dd,J=13.5,5.5Hz,1H),1.99(d,J=10.0Hz,2H),1.92-1.77(m,4H),1.77-1.65(m,4H),1.60(s,1H),1.43(s,2H),1.22(d,J=6.7Hz,0H),1.14(d,J=6.4Hz,1H),0.98(t,J=12.2Hz,2H)。

[8494] 实施例308.化合物351b的制备

[8495] 

[8496] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8497] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[8498] 步骤A.(3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8499] 将(S)-3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(23.0g,38.0mmol,1.00当量)和Pd/C(11.5g,12.2mmol,10.0%纯度)、$Pd(OH)_2$(11.5g,18.5mmol,20.0%纯度)在EtOH(230mL)、在Ar下的THF(230mL)中的溶液在真空下脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(50psi)下在50℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并用乙酸乙酯(300mL)洗涤,然后在减压下浓缩,得到呈淡黄色固体的(3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌

啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(18.0g,48.4mmol,100%产率)。MS(ESI)m/z=427.2[M+H]$^+$

[8500] 步骤B.3-(1-甲基-7-((S)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[8501] 将(3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(15.0g,35.1mmol,1.00当量)在HCl/二噁烷(150mL)中的混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈淡黄色固体的3-(1-甲基-7-((S)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(8.49g,25.9mmol,61.9%产率,HCl)。MS(ESI)m/z=327.3[M+H]$^+$.^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ10.90(s,1H),9.76(br d,J=10.4Hz,1H),9.41(br s,1H),7.61(d,J=8.0Hz,1H),7.33(d,J=7.3Hz,1H),7.10(t,J=7.6Hz,1H),4.37(dd,J=4.9,9.9Hz,1H),4.27(s,3H),4.11-4.00(m,1H),3.42-3.28(m,2H),3.14(q,J=11.6Hz,1H),3.01-2.88(m,1H),2.74-2.55(m,2H),2.34(ttd,J=4.7,9.3,13.7Hz,1H),2.20-2.10(m,1H),2.07-1.96(m,2H),1.94-1.80(m,2H)。

[8502] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

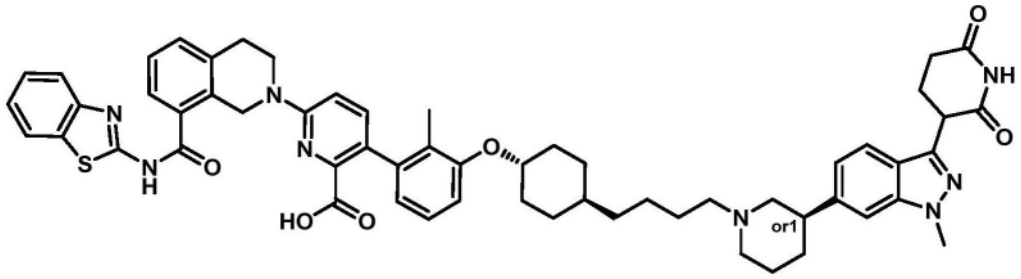
[8503] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,81μmol)和rel-3-(1-甲基-7-((R)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(35mg,1.2当量,97μmol)悬浮于DCM(5mL)中。向混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(51mg,36μL,3当量,0.24mmol)。将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩并用DCM和水萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。MS(ESI)m/z:528.5[M+2H]$^{2+}$.

[8504] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[8505] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(85mg,1当量,81μmol)溶解在DCM(4mL)中。向混合物中添加2mL TFA。将混合物在室温处搅拌过夜。将反应混合物浓缩,然后通过RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-

(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](42mg,42μmol,52%)。MS(ESI)m/z:500.4[M+2H]$^{2+}$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.81(s,1H),7.95(d,J=7.9Hz,1H),7.71(d,J=8.1Hz,1H),7.53(dd,J=19.7,7.8Hz,2H),7.44-7.17(m,7H),7.00(q,J=7.8Hz,2H),6.87(d,J=8.8Hz,1H),6.86-6.76(m,1H),6.55(d,J=7.5Hz,1H),4.91(s,2H),4.28(dt,J=8.4,4.2Hz,1H),4.13(d,J=7.6Hz,4H),4.01(s,1H),3.84(t,J=6.0Hz,2H),3.59(s,1H),3.10(s,2H),3.03(s,1H),2.95(t,J=6.0Hz,2H),2.61-2.45(m,2H),2.34-2.20(m,1H),2.13-2.04(m,1H),2.04-1.96(m,2H),1.82(d,J=17.4Hz,4H),1.69(d,J=13.3Hz,3H),1.42(s,2H),1.24(dd,J=21.7,9.4Hz,1H),1.17-1.09(m,1H),0.98(t,J=12.3Hz,2H)。

[8506] 实施例309.化合物352a的制备

[8507] 

[8508] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8509] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[8510] 步骤A.3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8511] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(50.0g,99.9mmol,1.00当量)、化合物4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(59.7g,299mmol,3.00当量)、^{t}BuONa(28.8g,299mmol,3.00当量)和RuPhos(13.9g,29.9mmol,0.30当量)在1,4-二噁烷(500mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。然后,添加$Pd_2(dba)_3$(13.7g,14.9mmol,0.15当量),并且将混合物在N_2气氛下在65℃处搅拌2小时。将反应混合物倒入水(1.00L)中并用乙酸乙酯(1.00L×3)萃取。将合并的有机相在真空中浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=8:1至1:1)纯化,得到呈黄色固体的3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(100g,146mmol,48.9%产率)。MS(ESI)m/z=619.6[M+H]$^{+}$.MS(ESI)m/z=619.6[M+H]$^{+}$

[8512] 步骤B.3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8513] 向3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(35.0g,56.5mmol,1.00当量)在二甘醇(350mL)的溶液中添加$N_2H_4\cdot H_2O$(26.6g,452mmol,25.8mL,85.0%纯度,8.00当量)和KOH(19.0g,339mmol,6.00当量)。将混合物在120℃处搅拌6小时。将反应混合物通过添加0.50M HCl(500mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯

(500mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(250mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=5:1至1:1)纯化,得到呈黄色固体的3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(31.0g,51.1mmol,37.2%产率)。MS(ESI)m/z=605.7$[M+H]^+$

[8514] 步骤C.(R)-3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和(S)-3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8515] 将3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(31.0g,51.1mmol)的立体异构体通过SFC分离,得到呈淡黄色固体的(R)-3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(13.0g,21.50mmol,41.9%产率)和(S)-3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(13.0g,21.50mmol,41.9%产率)。

[8516] 步骤D.(3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8517] 将(R)-3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(13.0g,21.5mmol,1.00当量)和Pd/C(6.50g,6.11mmol,10.0%纯度)、$Pd(OH)_2$(6.50g,9.26mmol,20.0%纯度)在EtOH(130mL)、在Ar下的THF(130mL)中的溶液在真空下脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(50psi)下在50℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤,用乙酸乙酯(300mL)洗涤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的化合物(3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.20g,14.4mmol,67.2%产率,99.4%纯度)。MS(ESI)m/z=427.3$[M+H]^+$

[8518] 步骤E.3-(1-甲基-6-((R)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[8519] 将化合物(3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.00g,11.7mmol,1.00当量)在HCl/二噁烷(50.0mL)中的混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的3-(1-甲基-6-((R)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(4.62g,14.1mmol,100%产率,98.0%纯度)。MS(ESI)m/z=327.3$[M+H]^+$.^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02-10.77(m,1H),9.68-9.32(m,2H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.52(s,1H),7.06(br d,J=8.4Hz,1H),4.41-4.31(m,1H),3.98(s,3H),3.35-3.05(m,4H),2.98-2.81(m,1H),2.75-2.53(m,2H),2.42-2.27(m,1H),2.23-2.08(m,1H),1.98-1.70(m,4H)

[8520] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

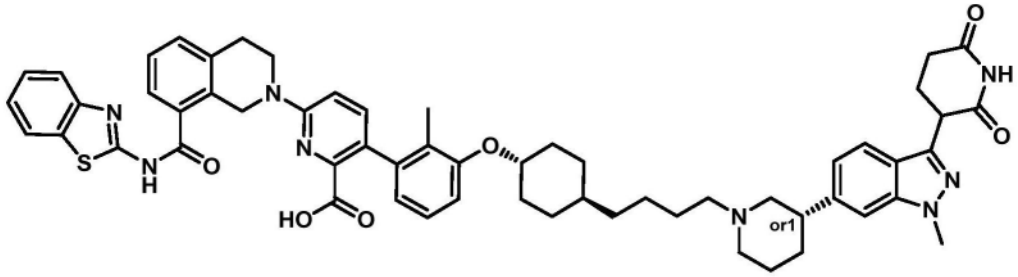
[8521] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,81μmol)和3-(1-甲基-6-((R)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(35mg,1.2当量,97μmol)悬浮于DCM(5mL)中。向混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(51mg,36μL,3当量,0.24mmol)。将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩并用DCM和水萃取。将有机层分

离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。MS(ESI)m/z:528.4[M+2H]$^{2+}$.

[8522] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[8523] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(85mg,1当量,81μmol)溶解在DCM(4mL)中。向混合物中添加2mL TFA。将混合物在室温处搅拌过夜。将反应混合物浓缩,然后通过RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](43mg,43μmol,53%)。MS(ESI)m/z:500.4[M+2H]$^{2+}$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.81(s,1H),7.95(d,J=7.9Hz,1H),7.72(d,J=8.1Hz,1H),7.56(dd,J=8.2,3.1Hz,2H),7.38(dt,J=11.3,3.8Hz,4H),7.29(dt,J=10.7,7.6Hz,2H),7.03-6.93(m,2H),6.87(d,J=8.8Hz,1H),6.83(d,J=8.3Hz,1H),6.55(d,J=7.4Hz,1H),4.91(s,2H),4.27(dd,J=9.8,5.0Hz,1H),4.10(tt,J=10.5,4.4Hz,1H),3.90(s,3H),3.84(t,J=6.0Hz,2H),3.05(s,2H),2.95(t,J=6.0Hz,2H),2.90(s,1H),2.67-2.45(m,2H),2.34-2.21(m,1H),2.09(dq,J=12.9,5.2Hz,1H),2.03-1.95(m,2H),1.85(d,J=5.6Hz,1H),1.82(s,1H),1.80(s,3H),1.71(s,3H),1.64(d,J=26.8Hz,1H),1.59-1.49(m,1H),1.43(s,2H),1.31-1.20(m,1H),1.14(s,2H),0.96(q,J=11.9Hz,2H)。

[8524] 实施例310.化合物352b的制备

[8525] 

[8526] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8527] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-

(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[8528] 步骤A.(3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8529] 将化合物(S)-3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(13.0g,21.5mmol,1.00当量)、Pd/C(6.50g,6.11mmol,10.0%纯度)和$Pd(OH)_2$(6.50g,9.26mmol,20.0%纯度)在EtOH(130mL)和在Ar下的THF(130mL)中的溶液在真空下脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(50psi)下在50℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤,用乙酸乙酯(300mL)洗涤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的化合物(3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.13g,14.3mmol,66.5%产率)。MS(ESI)m/z=427.2$[M+H]^+$

[8530] 步骤B.3-(1-甲基-6-((S)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[8531] 将化合物(3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.00g,11.7mmol,1.00当量)在HCl/二噁烷(50.0mL)中的混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈淡黄色固体的3-(1-甲基-6-((S)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(6.57g,20.0mmol,100%产率,HCl)。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ10.89(s,1H),9.60-9.17(m,2H),7.67(d,J=8.3Hz,1H),7.52(s,1H),7.06(br d,J=8.4Hz,1H),4.35(dd,J=5.0,9.9Hz,1H),3.98(s,3H),3.30(br d,J=10.6Hz,2H),2.89(br d,J=3.0Hz,1H),2.74-2.54(m,2H),2.43-2.27(m,1H),2.20-2.10(m,1H),1.98-1.84(m,3H),1.80(br dd,J=9.0,14.8Hz,1H)。MS(ESI)m/z=327.1$[M+H]^+$.

[8532] 步骤C.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

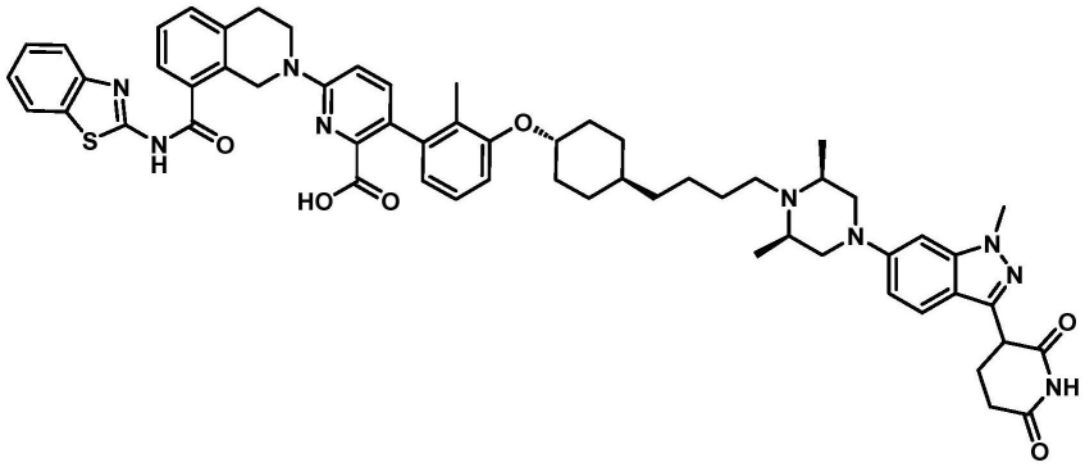
[8533] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,81μmol)和3-(1-甲基-6-((R)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(35mg,1.2当量,97μmol)悬浮于DCM(5mL)中。向混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(51mg,36μL,3当量,0.24mmol)。将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩并用DCM和水萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。MS(ESI)m/z:528.5$[M+2H]^{2+}$.

[8534] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[8535] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-

(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(85mg,1当量,81μmol)溶解在DCM(4mL)中。向混合物中添加TFA(2mL)。将混合物在室温处搅拌过夜。将反应混合物浓缩,然后通过RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](35mg,35μmol,43%)。MS(ESI)m/z:500.4[M+2H]$^{2+}$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.80(s,1H),7.95(d,J=7.9Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.56(dd,J=8.3,2.6Hz,2H),7.39(ddd,J=14.6,8.5,2.7Hz,4H),7.29(dt,J=10.6,7.6Hz,2H),7.036.93(m,2H),6.87(d,J=8.8Hz,1H),6.83(d,J=8.3Hz,1H),6.55(d,J=7.5Hz,1H),4.91(s,2H),4.26(dd,J=9.8,5.0Hz,1H),3.90(d,J=3.1Hz,3H),3.84(t,J=5.9Hz,2H),3.04(s,2H),2.95(t,J=6.0Hz,2H),2.89(s,1H),2.67-2.45(m,2H),2.34-2.21(m,1H),2.15-2.04(m,1H),2.03-1.96(m,2H),1.85(d,J=5.5Hz,1H),1.82(s,1H),1.80(s,3H),1.73-1.49(m,3H),1.43(s,1H),1.31-1.20(m,1H),1.13(d,J=10.0Hz,3H),0.96(q,J=12.0Hz,2H)。

[8536] 实施例311.化合物354a的制备

[8537] 

[8538] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8539] 步骤A.(2S,6R)-4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[8540] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0g,1当量,2.0mmol)溶解在1,4-二噁烷(10mL)中。向该混合物中添加(2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.51g,1.2当量,2.4mmol),随后添加(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(0.17g,0.1当量,0.20mmol)和叔丁醇钠(0.58g,3.0mL,2摩尔,3当量,6.0mmol)。然后将混合物用N_2吹扫,然后在100℃处加热约2小时。将混合物冷却至室温,用水淬灭,然后用乙酸乙酯(3×)萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干。然后将残余物通过硅胶柱色谱法(0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯

化,得到(2S,6R)-4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[8541] 步骤B.(2S,6R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[8542] 将(2S,6R)-4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.3g,1当量,2.0mmol)溶解在乙酸乙酯(20mL)中。向混合物中添加$Pd(OH)_2$(0.35g,20重量%,0.25当量,0.50mmol)。将混合物在H_2下在50℃处搅拌过夜。将混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯冲洗(3×)。然后将滤液蒸发至干。然后将残余物通过RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的(2S,6R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.56g,1.2mmol,61%)。MS(ESI)m/z:456.4$[M+H]^+$.

[8543] 步骤C.3-(6-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl的制备

[8544] 将(2S,6R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.56g,1当量,1.2mmol)悬浮于4M HCl的二噁烷(4mL)溶液中。然后将混合物在室温处搅拌过夜。将混合物浓缩,得到呈白色固体的3-(6-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(0.49g,1.3mmol,100%)。MS(ESI)m/z:356.2$[M+H]^+$.

[8545] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备

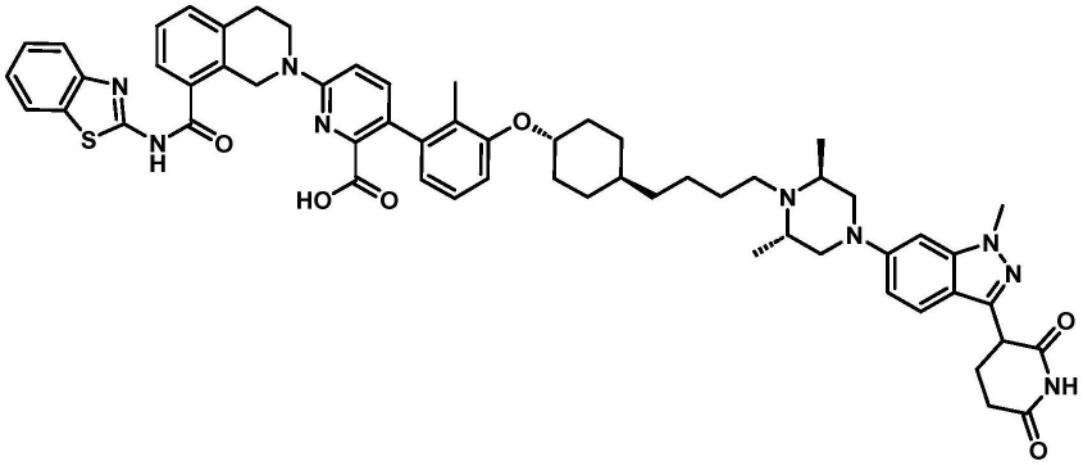
[8546] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,81μmol)和3-(6-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(35mg,1.1当量,89μmol)悬浮于DCM(5mL)中。向混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(51mg,36μL,3当量,0.24mmol)。将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩并用DCM和水萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。MS(ESI)m/z:543.0$[M+2H]^{2+}$.

[8547] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备

[8548] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(88mg,1当量,81μmol)溶解在DCM(4mL)中。向混合物中添加1mL TFA。将混合物在室温处搅拌。将混合物浓缩并通过RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢

异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(9mg,9μmol,10%)。MS(ESI)m/z:514.9[M+2H]$^{2+}$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.79(s,1H),10.77(s,1H),7.96(d,J=7.8Hz,1H),7.72(d,J=8.1Hz,1H),7.55(d,J=7.4Hz,1H),7.44-7.35(m,3H),7.35-7.24(m,2H),7.00(t,J=7.8Hz,1H),6.87(dd,J=17.1,8.6Hz,3H),6.75(s,1H),6.54(d,J=7.4Hz,1H),4.91(s,2H),3.86(d,J=5.9Hz,1H),3.83(s,4H),3.57(s,2H),2.96(t,J=6.0Hz,2H),2.58-2.45(m,2H),2.22(s,1H),2.09(dd,J=13.0,5.9Hz,1H),1.85(d,J=6.9Hz,1H),1.80(s,3H),1.71(d,J=12.4Hz,2H),1.37(s,1H),1.29(s,8H),1.17(s,5H),1.01(s,6H)。

[8549] 实施例312.化合物354b的制备

[8550] 

[8551] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8552] 步骤A.(2S,6S)-4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[8553] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0g,1当量,2.0mmol)溶解在1,4-二噁烷(10mL)中。向该混合物中添加(2S,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.51g,1.2当量,2.4mmol),随后添加(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(0.17g,0.1当量,0.20mmol)和叔丁醇钠(0.58g,3.0mL,2摩尔,3当量,6.0mmol)。然后将混合物用N_2吹扫,然后在100℃处加热约2小时。将混合物冷却至室温,用水淬灭,然后用乙酸乙酯(3×)萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干。然后将残余物通过硅胶柱色谱法(0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到(2S,6S)-4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[8554] 步骤B.(2S,6S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[8555] 将(2S,6S)-4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.3g,1当量,2.0mmol)溶解在乙酸乙酯(20mL)中。向混合物中添加$Pd(OH)_2$(0.35g,20重量%,0.25当量,0.50mmol)。将混合物在H_2下在50℃处搅拌过夜。将

混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯冲洗(3×)。然后将滤液蒸发至干。然后将残余物通过RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的(2S,6S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(415mg,911μmol,46%)。MS(ESI)m/z:456.3[M+H]$^+$.

[8556] 步骤C.3-(6-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl的制备

[8557] 将(2S,6S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(415mg,1当量,911μmol)悬浮于4M HCl的二噁烷(4mL)溶液中。然后将混合物在室温处搅拌过夜。将混合物浓缩,得到呈灰白色固体的3-(6-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(275mg,702μmol,77.0%)。MS(ESI)m/z:356.2[M+H]$^+$.

[8558] 步骤D.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备

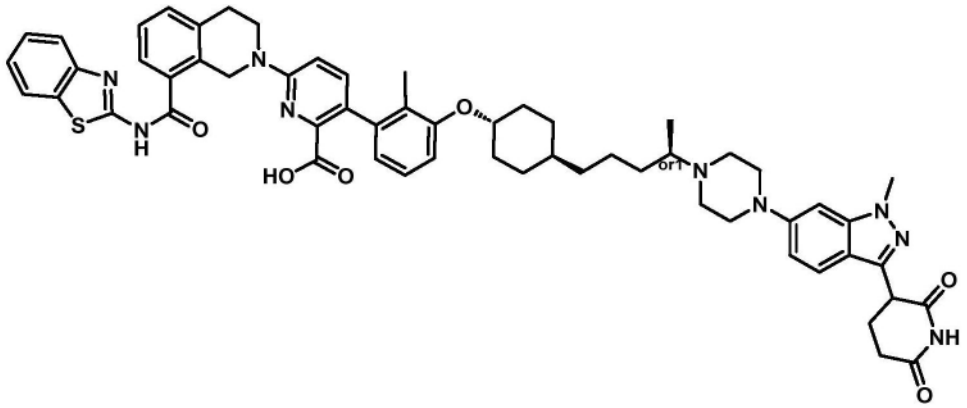
[8559] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-氧代丁基)环己基)氧基)苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,1当量,81μmol)和3-(6-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(35mg,1.1当量,89μmol)悬浮于DCM(5mL)中。向混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(51mg,36μL,3当量,0.24mmol)。将混合物在室温处搅拌过夜。然后将混合物浓缩并用DCM和水萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。MS(ESI)m/z:542.9[M+2H]$^{2+}$.

[8560] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备

[8561] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(88mg,1当量,81μmol)溶解在DCM(4mL)中。向混合物中添加TFA(1mL)。将混合物在室温处搅拌。将混合物浓缩并通过RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(28mg,27μmol,34%)。MS(ESI)m/z:514.9[M+2H]$^{2+}$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.78(s,1H),10.77(s,1H),7.96(d,J=7.9Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.55(d,J=7.5Hz,1H),7.47-7.24(m,5H),7.00(t,J=7.9Hz,1H),6.92-6.77(m,4H),6.54(d,J=7.4Hz,1H),4.91(s,2H),4.19(dd,J=9.2,5.1Hz,1H),4.13(s,1H),3.85(d,J=5.9Hz,1H),3.83(s,3H),2.96(t,J=6.0Hz,2H),2.85(s,9H),2.54(p,J=7.3Hz,2H),2.27-2.19(m,1H),2.15-1.98

(m,3H),1.80(s,2H),1.72(d,J＝12.4Hz,2H),1.44(s,3H),1.28(s,5H),1.18(s,3H),1.09(s,5H),0.99(q,J＝15.0Hz,2H)。

[8562] 实施例313.化合物333b的制备

[8563] 

[8564] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((4R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8565] [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((4R*)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[8566] 步骤A.3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑的制备程序

[8567] 将6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(2.5g,5.00mmol,1.0当量)、哌嗪(1.29g,14.99mmol,3.0当量)、$Pd_2(dba)_3$(457.51mg,499.61μmol,0.1当量)、NaOtBu(960.26mg,9.99mmol,2.0当量)和三叔丁基膦(2.02g,999.23μmol,2.35mL,10%纯度,0.2当量)在甲苯(80mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(10%～20% MeOH/DCM)纯化,得到呈黄色油状物的3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑(2.4g,4.67mmol,93.44%产率)。MS(ESI)m/z:506.4$[M+H]^+$.

[8568] 步骤B.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑的制备程序

[8569] 将5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-酮(1.5g,4.25mmol,1.0当量)、3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑(2.15g,4.25mmol,1.0当量)在DCM(15mL)中的溶液在35℃处搅拌1小时。向混合物中添加$NaBH(OAc)_3$(2.70g,12.74mmol,3当量)。将所得混合物在35℃处搅拌11小时。添加DCM(300mL)和水(300mL),并且分离各层。将水层用DCM(50mL×2)萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(1.8g,2.06mmol,48.60%产率)。MS(ESI)m/z:844.6$[M+H]^+$

[8570] 步骤C.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(4-((S)-5-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑和3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(4-((R)-5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-

1H-吲唑的制备程序

[8571] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(1.0g,949.11μmol,1.0当量)的立体异构体通过SFC分离,得到呈黄色固体的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(4-((S)-5-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(150mg,163.01μmol,12.90%产率)和3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(4-((R)-5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(240mg,276.17μmol,22.85%产率)。MS(ESI)m/z:844.3[M+H]$^+$.MS(ESI)m/z:844.3[M+H]$^+$

[8572] 步骤D.3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-((R)-5-((1r,4S)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑的制备程序

[8573] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(4-((R)-5-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑(240mg,284.73μmol,1.0当量)、444',4',555',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(216.91mg,854.19μmol,3.0当量)和KOAc(83.83mg,854.19μmol,3.0当量)在二噁烷(4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。然后将Pd(dppf)Cl_2(41.67mg,56.95μmol,0.2当量)添加到混合物中。将反应混合物在N_2气氛下在90℃处搅拌12小时。添加乙酸乙酯(100mL)和水(100mL),并且分离各层。将水层用乙酸乙酯(30mL×2)萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化,得到呈黄色固体的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-((R)-5-((1r,4S)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑(90mg,93.04μmol,32.68%产率)。MS(ESI)m/z:890.4[M+H]$^+$

[8574] 步骤E.3-(1-甲基-6-(4-((R)-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备程序

[8575] 在H_2气氛(15Psi)下,向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-((R)-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑(90mg,101.13μmol,1.0当量)在THF(2mL)和EtOH(2mL)的混合物中添加Pd/C(30.00mg,28.19μmol,10%纯度)和$Pd(OH)_2$(30.00mg,42.72μmol,20%纯度)。将混合物在40℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到含有少量EtOH的滤饼。将滤液在减压下浓缩,得到呈黄色固体的3-(1-甲基-6-(4-((R)-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(85mg,83.60μmol,82.67%产率)。MS(ESI)m/z:712.4[M+H]$^+$

[8576] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((4R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

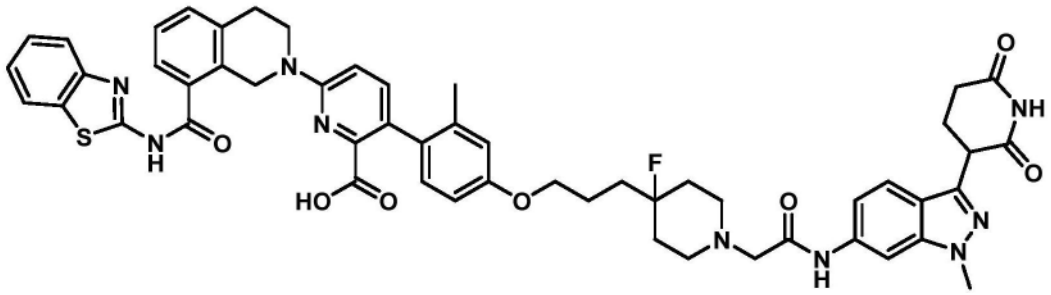
[8577] 将3-(1-甲基-6-(4-((R)-5-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

(85mg,83.60μmol,1.0当量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸叔丁酯(56.73mg,100.32μmol,1.2当量)、KF(14.57mg,250.79μmol,5.88μL,3.0当量)和H_2O(0.2mL)在二噁烷(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。然后将Ad_2nBuP Pd G_3(12.18mg,16.72μmol,0.2当量)添加到混合物中。将所得混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=20:1)纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((4R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,52.13μmol,62.36%产率)。MS(ESI)m/z:1070.5[M+H]$^{+\cdot}$.

[8578] 步骤G.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((4R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8579] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((4R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(60mg,56.06μmol,1.0当量)在TFA(2mL)和DCM(1mL)中的溶液在40℃处搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((4R)-4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)环己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(15.71mg,15.06μmol,26.87%产率)。MS(ESI)m/z:1014.4[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.90-12.50(m,2H),10.85(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=7.6Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.51-7.48(m,1H),7.47-7.43(m,3H),7.40-7.33(m,2H),7.10-7.03(m,1H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),6.91(d,J=8.4Hz,2H),6.84(s,1H),6.61(d,J=7.6Hz,1H),4.97(s,2H),4.29-4.23(m,1H),4.22-4.13(m,1H),3.94-3.86(m,5H),3.27-3.12(m,4H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.79-2.69(m,2H),2.65-2.55(m,4H),2.32-2.25(m,1H),2.19-2.12(m,1H),2.11-2.04(m,2H),1.86(s,3H),1.82-1.74(m,2H),1.57-1.47(m,1H),1.41-1.27(m,6H),1.23(s,3H),1.11-0.96(m,5H)。

[8580] 实施例314.化合物355的制备

[8581] 

[8582] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[8583] 步骤A.4-氟-4-甲酰基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8584] 在N_2气氛下,在-78℃处,向草酰二氯(2.72g,21.43mmol,1.88mL,2.0当量)在DCM(30mL)的溶液中滴加DMSO(3.35g,42.87mmol,3.35mL,4.0当量)。将混合物在-78℃处搅拌1小时。之后,在-78℃处滴加4-氟-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.5g,10.72mmol,1.0当量)的DCM(30mL)溶液。将溶液在-78℃处搅拌1小时。然后将TEA(6.51g,64.30mmol,8.95mL,6.0当量)添加到溶液中。将溶液在N_2气氛下在-78℃处搅拌0.5小时。然后将反应混合物在DCM(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机相分离,用盐水洗涤(50mL×3),经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的4-氟-4-甲酰基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.8g,粗品)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=3.86(s,2H),3.16-2.76(m,2H),1.86-1.47(m,4H),1.47-1.33(m,9H)

[8585] 步骤B.4-[(E)-3-乙氧基-3-氧代-丙-1-烯基]-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8586] 在N_2气氛下,在0℃处,在1小时内,向NaH(747.13mg,18.68mmol,60%纯度,1.8当量)在THF(120mL)的溶液中添加2-二乙氧基磷酰基乙酸乙酯(3.49g,15.57mmol,3.09mL,1.5当量)。向该溶液中添加4-氟-4-甲酰基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.4g,10.38mmol,1当量)的THF(10mL)溶液。将混合物在0℃处搅拌11小时。将反应混合物通过在0℃处添加NH_4Cl水溶液(100mL)来淬灭,然后用乙酸乙酯(200mL)萃取。将合并的有机层用盐水100mL洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~6%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的4-[(E)-3-乙氧基-3-氧代-丙-1-烯基]-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.3g,4.31mmol,20.78%产率)。

[8587] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.06-6.89(m,1H),6.02(d,J=15.6Hz,1H),4.22-4.04(m,2H),3.86(d,J=10.4Hz,2H),2.98(s,2H),1.96-1.66(m,4H),1.43-1.38(m,9H),1.27-1.14(m,3H)

[8588] 步骤C.4-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8589] 向4-[(E)-3-乙氧基-3-氧代-丙-1-烯基]-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.65g,2.16mmol,1.0当量)在EtOH(20mL)的溶液中添加Pd/C(459.08mg,431.39μmol,10%纯度,0.2当量)。将混合物在N_2气氛下在25℃处搅拌12小时。将混合物用EtOH(100mL)过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的4-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.25g,粗品)。

[8590] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.10-4.01(m,2H),3.90(d,J=8.8Hz,1H),3.76(d,J=10.4Hz,1H),3.07-2.80(m,2H),2.41-2.37(m,1H),2.35-2.27(m,1H),2.01-1.80(m,2H),1.80-1.66(m,2H),1.65-1.50(m,2H),1.41-1.38(m,9H),1.21-1.15(m,3H)

[8591] 步骤D.4-氟-4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8592] 在N_2气氛下,向4-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.6g,1.98mmol,1.0当量)在THF(50mL)的溶液添加$LiAlH_4$(2.5M,949.34μL,1.2当量)。将混合物在0℃处搅拌1小时。将反应混合物通过在0℃处添加$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(1g)来淬灭,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~45%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的4-氟-4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.92g,3.52mmol,89.00%产率)。

[8593] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.44(t,J=4.8Hz,1H),4.00-3.66(m,2H),3.42-3.34

(m,2H),3.09-2.78(m,2H),1.72(t,J＝11.2Hz,1H),1.65-1.54(m,3H),1.52-1.45(m,2H),1.43-1.37(m,10H),1.26-1.14(m,1H)

[8594] 步骤E.4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8595] 将4-氟-4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(460mg,1.76mmol,1.0当量)、4-溴-3-甲基-苯酚(362.14mg,1.94mmol,1.1当量)和2-(三丁基-亚膦基)乙腈(637.25mg,2.64mmol,1.5当量)在甲苯(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在125℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～1%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(700mg,1.63mmol,92.41%产率)。

[8596] 步骤F.4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶的制备程序

[8597] 将4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(700mg,1.63mmol,1.0当量)在HCl/二噁烷(5mL)和二噁烷(3mL)中的溶液在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈白色固体的4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶(530mg,粗品)。MS(ESI)m/z:332.0$[M+H]^+$.

[8598] 步骤G.2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[8599] 向4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶(530mg,1.60mmol,1.0当量)和2-溴乙酸乙酯(536.05mg,3.21mmol,355.23μL,2.0当量)在DMF(5mL)的溶液中添加K_2CO_3(665.43mg,4.81mmol,3.0当量)。将混合物在40℃处搅拌5.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将粗产物通过反相HPLC纯化,得到呈黄色油状物的2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸乙酯(160mg,372.79μmol,23.23%产率)。MS(ESI)m/z:416.1$[M+H]^+$.

[8600] 步骤H.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[8601] 将2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸乙酯(160mg,384.32μmol,1.0当量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(258.95mg,422.75μmol,1.1当量)、KF(66.98mg,1.15mmol,27.01μL,3.0当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(55.98mg,76.86μmol,0.2当量)在二噁烷(5mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物在乙酸乙酯(30mL)和水(20mL)之间分配。将有机相分离,用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯＝0:1)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(240mg,268.61μmol,69.89%产率)。MS(ESI)m/z:822.4$[M+H]^+$.

[8602] 步骤I.2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[8603] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(240mg,291.97μmol,1.0当量)在THF(2.4mL)和H_2O(0.8mL)的溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(36.76mg,875.92μmol,3.0当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。用柠檬酸将反应混合物酸化至pH=3-4,并在DCM(30mL)和水(15mL)之间分配。将有机相分离,用盐水(15mL)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2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸(230mg,粗品)。MS(ESI)m/z:794.7$[M+H]^+$.

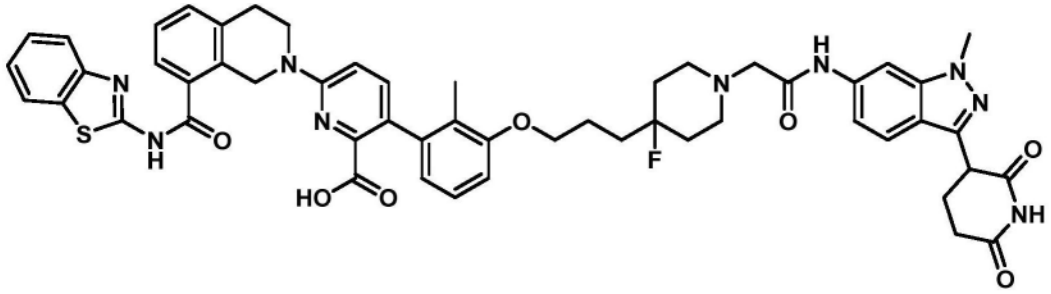
[8604] 步骤J.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[8605] 向2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸(230mg,289.69μmol,1.0当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(149.64mg,579.39μmol,2.0当量)在吡啶(2mL)的溶液中添加EDCI(111.07mg,579.39μmol,2.0当量)。将混合物在40℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=20:1)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(230mg,206.83μmol,71.39%产率)。MS(ESI)m/z:1034.4$[M+H]^+$.

[8606] 步骤K.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[8607] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(230mg,222.39μmol,1.0当量)在TFA(2mL)和DCM(2mL)中的溶液在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将粗产物通过反相HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(114.06mg,108.34μmol,48.72%产率)。MS(ESI)m/z:978.6$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.14-12.29(m,2H),10.97-10.70(m,1H),9.96-9.66(m,1H),8.06-8.00(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.66-7.59(m,2H),7.49-7.41(m,3H),7.39-7.33(m,2H),7.22(d,J=9.2Hz,1H),6.91(s,2H),6.79(d,J=2.4Hz,1H),6.71(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),4.96(s,2H),4.36-4.27(m,1H),4.00-3.94(m,2H),3.93-3.88(m,5H),3.22-3.17(m,2H),3.02(t,J=5.6Hz,2H),2.77-2.58(m,4H),2.46-2.42(m,2H),2.37-2.28(m,2H),2.17(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),2.02(s,3H),1.80(s,5H),1.76-1.70(m,2H)

[8608] 实施例315.化合物357的制备

[8609] 

[8610] 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[8611] 步骤A.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备程序

[8612] 将4-氟-4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(460mg,1.76mmol,1.0当量)、3-溴-2-甲基-苯酚(362.14mg,1.94mmol,1.1当量)和2-(三丁基-亚膦基)乙腈(637.25mg,2.64mmol,1.5当量)在甲苯(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在125℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～1%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(670mg,1.56mmol,88.45%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16(d,J=6.8Hz,1H),7.10(d,J=7.6Hz,1H),6.96(d,J=8.0Hz,1H),4.11-3.86(m,3H),3.81-3.57(m,2H),2.99(d,J=3.2Hz,1H),2.31-2.18(m,3H),1.88-1.74(m,5H),1.66-1.51(m,2H),1.41(s,9H),1.11-0.91(m,1H)

[8613] 步骤B.4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶的制备程序

[8614] 向4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(670mg,1.56mmol,1.0当量)在二噁烷(3mL)的溶液中添加HCl/二噁烷(5mL)。将混合物在25℃处搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩去除,得到呈白色固体的4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶(530mg,粗品)。MS(ESI)m/z:332.1[M+H]$^+$.

[8615] 步骤C.2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸乙酯的制备程序

[8616] 向4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶(530mg,1.60mmol,1.0当量)和2-溴乙酸乙酯(268.02mg,1.60mmol,177.62μL,1.0当量)在DMF(5mL)的溶液中添加K_2CO_3(665.43mg,4.81mmol,3.0当量)。将混合物在40℃处搅拌2.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸乙酯(620mg,粗品)。MS(ESI)m/z:416.2[M+H]$^+$.

[8617] 步骤D.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

[8618] 向2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸乙酯(570mg,1.37mmol,1.0当量)和6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸叔丁酯(838.65mg,1.37mmol,1.0当量)在二噁烷(3mL)和H_2O(0.3mL)的溶液中添加KF(238.63mg,4.11mmol,96.22μL,3.0当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(199.42mg,273.83μmol,0.2当量)。将混合物在100℃处

搅拌1小时。将反应混合物在乙酸乙酯(30mL)和水(20mL)之间分配。将有机相分离,用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0～45%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色油状物的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(530mg,638.32μmol,46.62%产率)。MS(ESI)m/z:822.4[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.02(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.60(d,J=7.2Hz,1H),7.45(d,J=8.4Hz,5H),7.14-7.04(m,1H),6.93(dd,J=8.4,14.4Hz,2H),6.58(d,J=6.8Hz,1H),5.07-4.88(m,2H),4.09-3.86(m,6H),3.25-3.18(m,2H),3.08-2.99(m,2H),2.65-2.60(m,2H),2.41-2.36(m,2H),1.99(s,1H),1.88(s,2H),1.84-1.66(m,7H),1.21-1.14(m,4H),1.00(s,9H)

[8619] 步骤E.2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸的制备程序

[8620] 向6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(200mg,243.31μmol,1.0当量)在THF(2.1mL)和H_2O(0.7mL)的溶液中添加LiOH·H_2O(30.63mg,729.93μmol,3.0当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。用柠檬酸将反应混合物酸化至pH=5-6,并在DCM(20mL)和水(15mL)之间分配。将有机相分离,用盐水(15mL)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2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸(120mg,151.14μmol,62.12%产率)。MS(ESI)m/z:794.4[M+H]$^+$.

[8621] 步骤F.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯的制备程序

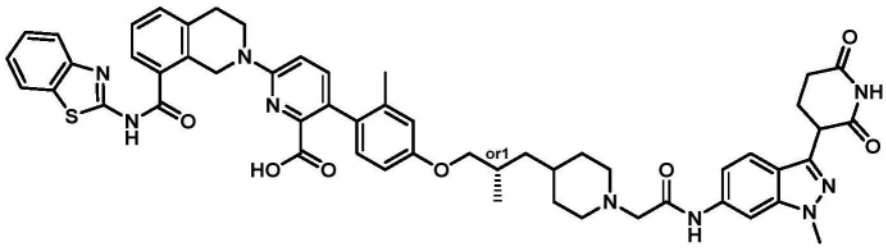
[8622] 向2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-叔丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸(120mg,151.14μmol,1.0当量)和3-(6-氨基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(58.56mg,226.72μmol,1.5当量)在吡啶(1mL)的溶液中添加EDCI(57.95mg,302.29μmol,2.0当量)。将混合物在40℃处搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=20:1)纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(110mg,104.23μmol,68.96%产率)。MS(ESI)m/z:1034.7[M+H]+.

[8623] 步骤G.6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸的制备程序

[8624] 将6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-氟-

4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸叔丁酯(90mg,87.02μmol,1.0当量)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的溶液在40℃处搅拌1.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(36.35mg,34.56μmol,39.71%产率)。MS(ESI)m/z:978.3$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),9.86(s,1H),8.06-8.00(m,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=8.8Hz,2H),7.50-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.22(dd,J=1.2,8.8Hz,1H),7.10(s,1H),6.96(d,J=9.2Hz,1H),6.88(d,J=8.0Hz,1H),6.68-6.58(m,1H),4.98(s,2H),4.32(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),4.03-3.95(m,2H),3.94-3.88(m,5H),3.18(s,2H),3.03(t,J=5.6Hz,2H),2.77-2.69(m,2H),2.68-2.60(m,2H),2.45(d,J=3.6Hz,2H),2.36-2.31(m,1H),2.21-2.13(m,1H),1.91(s,3H),1.88-1.72(m,8H)。

[8625] 实施例316.化合物271b的制备

[8626] 

[8627] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8628] [rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

[8629] 步骤A.(S)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶的制备程序

[8630] 向(S)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,2.35mmol,1当量)的溶液中添加HCl/EtOAc(4M,586.32μL,1当量)。将混合物在25℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的(S)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶(800mg,粗品)。MS(ESI)m/z:326.0$[M+H]^+$.

[8631] 步骤B.(S)-2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯的制备程序

[8632] 向(S)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶(300mg,919.48μmol,1当量)、2-溴乙酸乙酯(153.55mg,919.48μmol,101.69μL,1当量)在MeCN(4mL)的溶液中添加K_2CO_3(381.23mg,2.76mmol,3当量)。将混合物在40℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的(S)-2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(300mg,粗品)。MS(ESI)m/z:412.0$[M+H]^+$.

[8633] 步骤C.(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[8634] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸叔丁酯(222.82mg,363.76μmol,1当量)、(S)-2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(150mg,363.76μmol,1当量)在二噁烷(3mL)的混合物中添加KF(1.5M,727.52μL,3当量)和Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3)(26.49mg,36.38μmol,0.1当量)。将反应混合物脱气并用N_2吹扫三次。将混合物在N_2气氛下在100℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~38%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈黄色固体的(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(180mg,184.53μmol,50.73%产率)。MS(ESI)m/z:818.4$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.48(m,2H),7.42-7.27(m,5H),7.02-6.83(m,2H),6.77(d,J=2.0Hz,1H),6.69(dd,J=2.8,5.6Hz,1H),5.04(s,2H),4.21(q,J=7.2Hz,2H),4.09(t,J=6.0Hz,2H),3.87-3.66(m,2H),3.36(s,2H),3.16-2.98(m,4H),2.17-1.99(m,5H),1.54-1.43(m,4H),1.33-1.22(m,5H),1.19(s,9H),1.11(s,2H),1.02(d,J=6.4Hz,3H)

[8635] 步骤D.(S)-2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸的制备程序

[8636] 向(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(180mg,220.04μmol,1当量)在THF(2mL)的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(27.70mg,660.12μmol,3当量)和H_2O(0.5mL)。将混合物在25℃处搅拌1.5小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除THF。用1M HCl将水相调节至pH=4~5。将反应混合物过滤。将滤饼在乙酸乙酯中稀释。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的(S)-2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸(170mg,粗品)。MS(ESI)m/z:790.7$[M+H]^+$.

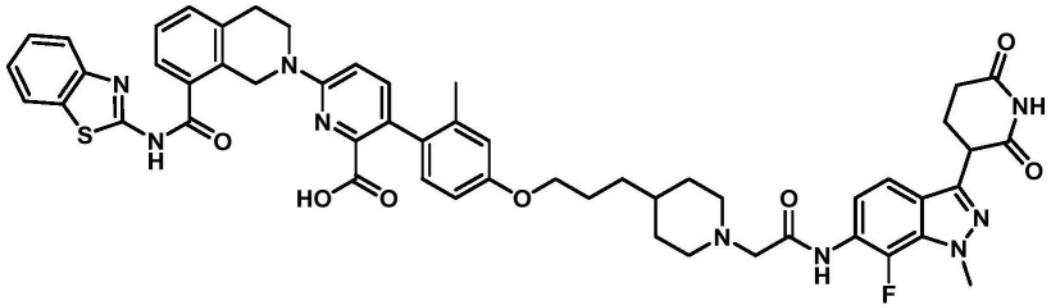
[8637] 步骤E.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[8638] 向(S)-2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸(160mg,202.54μmol,1当量)和3-(6-氨基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52.31mg,202.54μmol,1当量)在吡啶(2mL)的溶液中添加EDCI(58.24mg,303.81μmol,1.5当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物通过添加H_2O(2mL)来淬灭。将反应混合物过滤,并且将滤饼用水(5mL)洗涤。然后将滤饼在DCM(10mL)中稀释。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(160mg,粗品)。MS(ESI)m/z:1030.4$[M+H]^+$.

[8639] 步骤F.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]的制备程序

[8640] 向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(160mg,155.30μmol,1当量)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,86.97当量)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到残余物,将该残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[rel-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](61.56mg,59.84μmol,58.29%产率)。MS(ESI)m/z:974.3[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.28-12.39(m,1H),10.89(s,1H),10.66-10.20(m,1H),8.14(s,1H),8.07-7.98(m,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.72-7.58(m,2H),7.51-7.41(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.17(d,J=8.8Hz,1H),6.94(dd,J=8.8,4.0Hz,2H),6.80(s,1H),6.75-6.67(m,1H),4.97(s,2H),4.34(dd,J=4.8,4.8Hz,1H),3.97-3.88(m,5H),3.87-3.66(m,4H),3.02(t,J=5.2Hz,2H),2.91-2.51(m,5H),2.41-2.28(m,1H),2.19-2.15(m,1H),2.08-1.93(m,4H),1.81(d,J=11.2Hz,2H),1.66-1.52(m,1H),1.51-1.08(m,5H),1.05-0.93(m,3H)。

[8641] 实施例317.化合物356的制备

[8642] 

[8643] 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[8644] 步骤A.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯的制备程序

[8645] 将2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(94mg,1当量,

0.12mmol)溶解在DCM(5mL)和DMF(1mL)中。向混合物中添加HATU(51mg,1.1当量,0.13mmol),随后添加3-(6-氨基-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(40mg,1.2当量,0.15mmol)和DIEA(39mg,53μL,2.5当量,0.30mmol)。将混合物在40℃处搅拌48小时。将混合物浓缩至干,得到6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即继续进行。MS(ESI)m/z:517.8[M+2H]$^{2+}$.

[8646] 步骤B.6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸的制备程序

[8647] 将6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸叔丁酯(0.12g,1当量,0.12mmol)溶解在DCM(4mL)中。向混合物中添加TFA(1mL)。将混合物在室温处搅拌过夜。将混合物浓缩并通过RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(24mg,25μmol,20%)。MS(ESI)m/z:978.5[M+H]$^{+}$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.84(s,1H),9.65(s,1H),7.96(d,J=7.9Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.59-7.48(m,2H),7.45-7.34(m,4H),7.34-7.23(m,2H),6.86(t,J=8.8Hz,2H),6.72(d,J=2.6Hz,1H),6.64(dd,J=8.4,2.6Hz,1H),4.90(s,2H),4.30(dd,J=10.3,5.0Hz,1H),4.04(s,2H),3.86(dt,J=15.3,6.1Hz,4H),3.09(s,2H),2.95(t,J=6.0Hz,2H),2.85(d,J=11.0Hz,2H),2.69-2.45(m,2H),2.36-2.26(m,1H),2.15-2.06(m,3H),1.96(s,3H),1.66(d,J=8.8Hz,4H),1.32(s,2H),1.22(s,3H)。

[8648] 使用类似于上述实施例1-实施例317中所述的方法来合成以下实施例。

[8649]

实施例编号	化合物编号	LCMS（ESI）	^{1}H NMR
318	353a	m/z = 985.7 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ = 13.22 - 12.21 (m, 2H), 10.87 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.32 (dd, J = 4.8, 9.6Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.91 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.22 (s, 4H), 3.02 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 4H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 5H), 1.82 - 1.77 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 4H), 1.37 - 1.33 (m, 4H), 1.29 - 1.23 (m, 6H)。
319	353b	m/z = 985.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ = 13.04 - 12.23 (m, 2H), 10.87 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 7.00 (d, J = 5.2Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 8.4, 14.0Hz, 2H), 6.61 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 4H), 2.19 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.83 - 1.76 (m, 4H), 1.39 - 1.29 (m, 8H), 1.23 (s, 4H), 1.12 - 0.99 (m, 3H)。
320	186b	m/z = 974.6 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ = 13.27 - 12.12 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.06 (td, J = 7.6, 11.6Hz, 2H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.90 - 6.84

[8650]

实施例编号	化合物编号	LCMS（ESI）	^{1}H NMR
			(m, 1H), 6.62 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 (dd, J = 5.2, 10.0Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.97 - 3.89 (m, 4H), 3.16 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.6Hz, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 4H), 1.79 - 1.66 (m, 4H), 1.62 (t, J = 10.0Hz, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 0.94 - 0.79 (m, 1H)。
321	210b	m/z = 960.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ = 13.02 - 12.70 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.19 - 9.78 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.99 - 3.88 (m, 4H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 3.03 (t, J = 6.0Hz, 4H), 2.74 - 2.52 (m, 4H), 2.47 - 2.21 (m, 2H), 2.21 - 2.00 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 4H), 1.71 - 1.56 (m, 2H), 1.44 - 1.30 (m, 2H)。
322	218b	m/z = 1029.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ = 13.03 - 12.32 (m, 2H), 10.90 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 (dd, J = 10.0, 5.2Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.01 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.51 -3.44 (m, 1H), 3.02 (t, J = 5.6Hz, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 5H)。
323	275b	m/z = 1000.5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ = 12.85 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 4H), 6.62 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.04 - 4.91 (m, 2H), 4.32 - 4.18 (m, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.03 (d, J = 4.8Hz, 3H), 2.66 (d, J = 4.8Hz, 1H), 2.63 - 2.60 (m, 1H), 2.54 (s, 6H), 2.33 (s, 1H), 2.22 - 2.02 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 3H), 1.38 (d, J = 5.6Hz, 6H), 1.31 - 1.20 (m, 3H), 1.14 - 1.05 (m, 2H)。
324	311b	m/z = 493.7 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ = 12.90 - 12.84 (m, 1H), 12.78 - 12.40 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.33 (m,

[8651]

实施例编号	化合物编号	LCMS（ESI）	^{1}H NMR
			3H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.99 - 6.79 (m, 3H), 6.63 - 6.58 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 5H), 3.76 (d, J = 11.2Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.6Hz, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.78 (d, J = 12.8Hz, 4H), 1.46 - 1.20 (m, 16H)。
325	339b	m/z = 1067.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 12.78 (s, 1H), 12.49 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.29 (dt, J = 9.6, 7.5Hz, 2H), 7.04 – 6.80 (m, 5H), 6.54 (d, J = 7.4Hz, 1H), 4.91 (s, 3H), 4.19 (dd, J = 9.2, 5.1Hz, 1H), 4.11 (d, J = 10.9Hz, 1H), 3.83 (d, J = 9.2Hz, 4H), 3.34 (d, J = 15.8Hz, 2H), 3.13 (d, J = 12.4Hz, 1H), 2.96 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.88 (d, J = 10.8Hz, 1H), 2.55 (dt, J = 8.3, 5.1Hz, 2H), 2.26 (dp, J = 20.3, 6.9Hz, 4H), 2.09 (dd, J = 13.2, 6.0Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 9.2, 4.4Hz, 3H), 1.85 (d, J = 6.3Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.71 (d, J = 12.5Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.0Hz, 1H), 1.28 (d, J = 15.5Hz, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.17 (d, J = 7.1Hz, 2H), 0.98 (q, J = 11.9Hz, 2H)。

[8652] 实施例P1

[8653] 立体异构体混合物的拆分

[8654] 使用表P1中所述的方法来拆分立体异构体的混合物：

[8655] 表P1

[8656]

起始材料	分离方法	保留时间	最终产物
3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯	柱：Chiralcel OD-3（50 × 4.6mm，内径：3μm）；流动相：A 相（CO_2）和 B 相（MeOH，含 0.05%二乙胺）；梯度洗脱：B/A，5%至 40%；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：220nm；柱温：35℃；背压：100 巴	R_T=1.372 分钟	262b（实施例 193）
		R_T=1.451 分钟	262a（实施例 194）
2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯	柱：Chiralcel OJ-3（50 × 4.6mm，内径：3μm）；流动相：A 相（CO_2）和 B 相（MeOH，含 0.05%二乙胺）；梯度洗脱：B/A，5%至 40%；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：	R_T=0.957 分钟	263a（实施例 70）
		R_T=1.151 分钟	263b（实施例 199）

[8657]

	220nm；柱温：35℃；背压：100 巴		
4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯	柱：Chiralpak AD-3（50 × 4.6mm，内径：3μm）；流动相：A 相（CO_2）和 B 相（MeOH，含 0.05%二乙胺）；梯度洗脱：MeOH（0.05%二乙胺）/CO_2，5%至 40%；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：220nm；柱温：35℃；背压：100 巴	R_T=1.431 分钟	266a（实施例 215）
		R_T=1.601 分钟	266b（实施例 181）
3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯	柱：Chiralcel OJ-3（50 × 4.6mm，内径：3μm）；流动相：A 相（CO_2）和 B 相（MeOH，含 0.05%二乙胺）；梯度洗脱：B/A，5%至 40%；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：220nm；柱温：35℃；背压：100 巴	R_T=1.149 分钟	268a（实施例 204）
		R_T=1.342 分钟	268b（实施例 205）
2-[3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯	柱：Chiralcel OJ-3（50 × 4.6mm，内径：3μm）；流动相：A 相（CO_2）和 B 相（EtOH，含 0.05%二乙胺）；梯度洗脱：B/A，5%至 40%；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：220nm；柱温：35℃；背压：100 巴	R_T=1.204 分钟	272a（实施例 72）
		R_T=1.374 分钟	272b（实施例 206）
4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯	柱：Daicel ChiralPak AY-H（250mm × 30mm，5μm）；流动相：A 相（CO_2）和 B 相（EtOH，含 0.05%二乙胺）；梯度洗脱：B/A，5%至 40%；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：220nm；柱温：35℃；背压：100 巴	R_T=0.831 分钟	276a（实施例 77）
		R_T=1.029 分钟	276b（实施例 78）
4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	柱：Chiralpak IC-3（50 × 4.6mm，内径：3μm）；流动相：A 相（CO_2）和 B 相（iPrOH，含 0.05%二乙胺）；梯度洗脱：B/A，5%至 40%；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：220nm；柱温：35℃；背压：100 巴	R_T=1.794 分钟	271a（实施例 183）
		R_T=1.434 分钟	271b（实施例 316）
4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-2-醇	柱：Chiralpak IG-3（50 × 3.0mm，内径：3μm）；流动相：A 相（CO_2）和 B 相（MeOH，含 0.05%二乙胺）；梯度洗脱：B/A，5%至 40%；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：220nm；柱温：30℃；背压：100 巴	R_T=1.377 分钟	281a（实施例 207） 283a（实施例 209）
		R_T=1.179 分钟	281b（实施例 208） 283b（实施例 211）
3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)环己基]-2-甲基-	柱：Daicel ChiralPak AD（250mm×30mm，10μm）；流动相：A 相（CO_2）和 B 相（MeOH，含	R_T=1.657 分钟	282a（实施例 184） 284a（实施例 210）

[8658]

丙-1-醇	0.05%二乙胺）；梯度洗脱：B/A，5%至40%；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：220nm；柱温：35℃；背压：100巴	R_T=1.474分钟	282b（实施例185） 284b（实施例113）
2-(1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)乙酸乙酯	柱：Chiralcel OJ-3（50×4.6mm，内径：3μm）；流动相：A相（CO_2）和B相（iPrOH，含0.05%二乙胺）；梯度洗脱：B/A，5%至40%；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：220nm；柱温：35℃；背压：100巴	R_T=1.186分钟	289a（实施例116）
		R_T=1.338分钟	289b（实施例81）
4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-3-甲基丁-1-醇	柱：Chiralpak AD-3（50×4.6mm，内径：3μm）；流动相：A相（CO_2）和B相（EtOH，含0.05%二乙胺）；梯度洗脱：B/A，5%至40%；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：220nm；柱温：35℃；背压：100巴	R_T=1.293分钟	307a（实施例250）
		R_T=1.342分钟	307b（实施例251）
4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)-2-甲基丁-1-醇	柱：Chiralpak AD-3（50×4.6mm，内径：3μm）；流动相：A相（CO_2）和B相（MeOH，含0.05%二乙胺）；梯度洗脱：B/A，5%至40%；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：220nm；柱温：35℃；背压：100巴	R_T=1.886分钟	308a（实施例252）
		R_T=1.748分钟	308b（实施例269）
3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)丁-1-醇	柱：Chiralpak IF-3（50×4.6mm，内径：3μm）；流动相：A相（己烷（0.05% iPrOH））和B相（EtOH，含0.05%iPrOH）；梯度洗脱：B/A，5%至40%；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：254nm；柱温：35℃；背压：100巴	R_T=1.522分钟	310a（实施例243）
		R_T=1.695分钟	310b（实施例244）
3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	柱：Chiralpak AD-3（50×4.6mm，内径：3μm）；流动相：A相（CO_2）和B相（EtOH，含0.05%二乙胺）；等度洗脱：40% B/A；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：220nm；柱温：35℃；背压：100巴	R_T=1.202分钟	331a（实施例263） 332a（实施例265）
		R_T=1.539分钟	331b（实施例264） 332b（实施例266）
3-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	柱：Chiralpak AD-3（50×4.6mm，内径：3μm）；流动相：A相（CO_2）和B相（iPrOH，含0.05%二乙胺）；等度洗脱：40% B/A；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：220nm；柱温：35℃；背压：100巴	R_T=1.195分钟	320a（实施例247） 321a（实施例245）
		R_T=1.556分钟	320b（实施例248） 321b

			（实施例 246）
4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯	柱：Daicel ChiralPak IG（250mm×50mm，10μm）；流动相：A 相（CO_2）和 B 相（CO_2-MeOH/MeCN）；等度洗脱 B%：40%；波长：220nm；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：220nm；柱温：35℃；背压：100 巴	R_T=0.752 分钟	333a（实施例 267）
		R_T=1.201 分钟	
3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑	柱：Daicel ChiralPak IG（250mm×50mm，10μm）；流动相：A 相（CO_2）和 B 相（CO_2 – ACN/iPrOH，含 0.1% NH_3•H_2O）；等度洗脱 B%：60%；波长：220nm；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：220nm；柱温：35℃；背压：100 巴	R_T=1.827 分钟	333b（实施例 313）
		R_T=2.066 分钟	
3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)环己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑	柱：Chiralpak IG-3（50 × 4.6mm，内径：3μm）；流动相：A 相（CO_2）和 B 相（EtOH+MeCN，含 0.05%二乙胺）；等度洗脱：60% B/A；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：220nm；柱温：35℃；背压：100 巴	R_T=1.220 分钟	349a（实施例 298）
		R_T=2.101 分钟	349b（实施例 299）
3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	柱：Chiralcel OJ-3（50 × 4.6mm，内径：3μm）；流动相：A 相（CO_2）和 B 相（EtOH，含 0.05%二乙胺）；梯度洗脱：B/A，5%至 40%；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：220nm；柱温：35℃；背压：100 巴	R_T=1.669 分钟	351a（实施例 307）
		R_T=2.029 分钟	351b（实施例 308）
3-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	柱：(S,S)Whelk-O1（50 × 4.6mm，内径：3μm）；流动相：A 相（CO_2）和 B 相（iPrOH+MeCN，含 0.05%二乙胺）；等度洗脱：40% B/A；流速：3mL/min；检测器：PDA；波长：220nm；柱温：35℃；背压：100 巴	R_T=0.822 分钟	352a（实施例 309）
		R_T=0.953 分钟	352b（实施例 310）

[8659]

[8660] 实施例B1

[8661] 基于HiBiT的降解测定

[8662] 与N末端HiBiT编码序列融合的人BCL-X_L蛋白质编码开放阅读框由Integrated DNA Technologies(IDT)合成。接下来,将N-HiBiT-BCL-X_L序列克隆到购自Vectorbuilder的慢病毒质粒pLV-UBC-PGK-Puro中,以产生pLV-UBC-N-HiBiT-BCL-X_L-PGK-puro。慢病毒颗粒通过pLV-UBC-N-HiBiT-BCL-X_L-PGK-puro质粒和慢病毒包装质粒混合物(Cellecta)的共转染由Lenti-X™293T细胞(Clontech)产生。用慢病毒感染HT-1080[HT1080](ATCC CCL-121)细胞,并且通过与1μg/mL嘌呤霉素(Thermofisher)温育来建立与慢病毒载体稳定整合的HT1080细胞。

[8663] 将表达N末端HiBiT标记的BCL-X_L的HT1080细胞分配到用不同浓度的化合物预先点样的384孔板中。将三千个细胞接种到40μL RPMI 1640培养基中的每个孔中。在37℃处与5% CO_2温育6小时后,将30μL NANO-GLO® HiBiT裂解检测系统工作溶液(Promega)添加到每个孔中并在室温处温育30分钟。温育后,在PHERAstar FSX板读取器(BMG)上读取发光。用DMSO对照对每个指定浓度处的BCL-X_L降解进行归一化。使用四参数对数模型绘制BCL-X_L降解曲线。对于显示钩效应的化合物,使用钩曲线的底部点(即,Y_{min}的点)作为底部平台进行曲线拟合以计算EC_{50}。某些化合物的Y_{min}和EC_{50}值在表B1中示出。

[8664] 表B1

[8665]

化合物编号	Y_{min} (24h)	EC_{50} (24h)	Y_{min} (6h)	EC_{50} (6h)
101	B	+++	B	+++
102			B	+++
103	A	+++	A	+++
104	A	+++	B	+++
105	B	++	B	+++
106	A	+++	A	+++
107	C	+	C	+
108			B	+++
109			B	+++
110			B	+++
111			B	+++
112			B	+++
113			B	++
114			A	+++
115			B	+++
116a	A	+++	A	+++

[8666]

化合物编号	Y_{min}（24h）	EC_{50}（24h）	Y_{min}（6h）	EC_{50}（6h）
117a	B	+++	B	+++
118	B	+	B	++
119	A	+++	A	+++
120	B	+++	B	+++
121	A	+++	A	+++
122	B	+++	B	+++
123			C	++
124a	C	+++	C	+
125a	C	+	C	+
126			B	++
127	A	+++	B	+++
128	C	+++	C	+
129	C	+++	C	+
130	A	+++	A	+++
131a	A	+++	A	+++
132	B	++	C	+
133	A	+++	A	+++
134	B	+++	B	++
135			B	+++
136	B	+++	B	++
137	A	+++	B	+++
138a	B	+++	B	+
138b	B	+++		
139	B	++	B	++
140	A	+++	A	+++
141	A	+++	B	+++
142	A	+++	A	+++
143	A	+++	A	+++
144	A	+++	A	+++
145	A	+++	B	+++
146a	A	+++	A	++
146b	B	++		
147a	A	+++	B	+++
147b	B	+++		
148a	A	+++	B	+++
148b	A	+++		
149	A	+++	B	+++
150	B	+++	B	++
151	A	+++	B	++
152	A	+++	B	+++
153	A	+++	A	+++
154a	A	+++	A	+++
155	A	+++	B	+++

[8667]

化合物编号	Y_{min}（24h）	EC_{50}（24h）	Y_{min}（6h）	EC_{50}（6h）
156	A	+++	A	+++
157			B	+++
158	B	++	C	+++
159a			B	+++
160a	A	+++		
160b	A	+++		
161a	A	+++		
162a	A	+++	B	+++
162b	B	+++	C	++
163	A	+++		
164a	A	+++		
164b	A	+++		
165	B	++		
166	B	++		
167a	A	+++		
167b	B	+++		
168a	B	+++		
169a	B	+++	B	++
169b	B	+++	C	+++
170	B	++		
171a	B	++		
172	A	+++	C	++
173a	B	+++		
173b	B	++		
174a	A	+++		
174b	B	+++	C	++
175	B	+++		
176a	B	+++		
177a	B	++		
178	B	+++		
179a	A	+++		
180a	B	+++		
180b	B	+++		
181	A	+++		
182a	B	+++		
183a	A	+++	B	+++
184	A	+++	A	+++
185a	A	+++		
186a	B	+++		
186b	C	+		
187a	B	+++	B	++
187b	A	+++	B	+++
188	A	+++		

[8668]

化合物编号	Y_{min}（24h）	EC_{50}（24h）	Y_{min}（6h）	EC_{50}（6h）
189	A	+++		
191	B	+++		
192	A	+++		
193a	B	++		
193b	B	++		
194	B	++	B	++
195	B	+++	C	+++
196	B	++		
197a	B	++		
197b	B	++		
198	A	+++		
201	A	+	B	+
202a	A	+++		
202b	A	+++		
203	A	+++	B	+++
204a	B	+++		
205	A	+++	B	+++
206	B	+++	C	+
207a	A	+++		
207b	A	+++	B	+++
208	A	+++		
209a	B	++		
210a	B	+++		
210b	C	+++	C	+
211a	B	+++		
212a	B	+++		
213	A	++	C	+
214a	B	+++		
215a	C	+++		
216a	B	+++		
216b	B	+++		
217	B	+++	B	+++
218a	B	++	C	+
218b	C	++	C	+
219a	A	+++		
219b	A	+++	B	+++
220	A	+++		
221	A	+++		
222	A	+++	B	+++
223	A	+++		
224a	B	+++	C	+
224b	B	+++		
225	A	+++		

[8669]

化合物编号	Y_{min}（24h）	EC_{50}（24h）	Y_{min}（6h）	EC_{50}（6h）
226	B	++	C	+++
227a	A	+++		
228	B	+++		
229	B	+++		
230	A	+++		
231a	B	+++		
231b	B	+++		
232	A	+++		
233	A	+++		
234	B	+++	C	++
235	A	+++		
236	B	+++	B	+++
237			A	+++
238	B	+++	B	+++
239a	B	+++		
240a	B	+++		
240b	B	+++		
241	B	+++		
242	C	+++	C	+
243	B	+++	C	++
244	B	+++	C	+
245a	B	+++		
245b	B	+++		
246a	B	+++		
246b	B	+++		
247	A	+++		
248	A	+++		
249	A	+++		
250a	A	+++		
251a	A	+++		
252a	A	+++		
253a	B	++		
254a	A	+++		
255	A	+++		
256	A	+++		
257	A	+++		
258	A	+++		
259a	A	+++		
260	A	+++		
261	A	+++		
262a	A	+++		
262b	A	+++		
263a	B	+++		

[8670]

化合物编号	Y_{min}（24h）	EC_{50}（24h）	Y_{min}（6h）	EC_{50}（6h）
263b	A	+++		
264	A	+++		
265	A	+++		
266a	A	+++		
266b	A	+++		
267	A	+++		
268a	A	+++		
268b	A	+++		
269a	A	+++		
270a	A	+++		
271a	A	+++		
271b	C	+++		
272a	A	+++		
272b	A	+++		
273a	A	+++		
273b	A	+++		
274a	A	+++		
274b	A	+++		
275a	A	+++		
275b	C	+++		
276a	A	+++		
276b	A	+++		
277	A	+++		
278a	A	+++		
278b	A	+++		
279	A	+++		
280	B	+++		
281a	A	+++		
281b	A	+++		
282a	A	+++		
282b	A	+++		
283a	A	+++		
283b	A	+++		
284a	A	+++		
284b	A	+++		
285	A	+++		
286	A	+++		
287	A	+++		
288	A	+++		
289a	A	+++		
289b	A	+++		
290	A	+++		
291	A	+++		

[8671]

化合物编号	Y_{min}（24h）	EC_{50}（24h）	Y_{min}（6h）	EC_{50}（6h）
292	A	+++		
293a	A	+++		
294	A	+++		
295	B	++		
296a	A	+++		
297a	A	+++		
297b	A	+++		
298a	A	+++		
299a	A	+++		
300a	A	+++		
300b	A	+++		
301a	A	+++		
301b	B	+++		
302	B	+++		
303	A	+++		
304	B	+++		
305	A	+++		
306	A	+++		
307a	A	+++		
307b	A	+++		
308a	A	+++		
308b	A	+++		
309	B	++		
310a	A	+++		
310b	A	+++		
311a	B	+++		
311b	B	+++		
312	A	+++		
313	A	+++		
314	B	+++		
316a	A	+++		
317	B	+++		
318a	A	+++		
319a	A	+++		
320a	A	+++		
320b	A	+++		
321a	A	+++		
321b	A	+++		
322a	A	+++		
323a	A	+++		
324a	A	+++		
325a	A	+++		
326a	A	+++		

[8672]

化合物编号	Y_{min}（24h）	EC_{50}（24h）	Y_{min}（6h）	EC_{50}（6h）
327a	A	+++		
328a	A	+++		
329a	A	+++		
330a	A	+++		
331a	A	+++		
331b	A	+++		
332a	A	+++		
332b	A	+++		
333a	A	+++		
333b	A	+++		
334a	A	+++		
335a	A	+++		
336a	A	+++		
337a	A	+++		
338a	A	+++		
339a	B	+++		
340a	A	+++		
341a	A	+++		
342a	A	+++		
343a	A	+++		
343b	A	+++		
343c	A	+++		
343d	A	+++		
344a	A	+++		
344b	A	+++		
344c	A	+++		
344d	A	+++		
345a	A	+++		
346a	A	+++		
346b	A	+++		
347a	A	+++		
347b	A	+++		
349a	A	+++		
349b	A	+++		
350a	A	+++		
351a	A	+++		
351b	A	+++		
352a	A	+++		
352b	A	+++		

[8673] 注释：

[8674] (1)“A”：Y_{min}<50%；“B”：50%≤Y_{min}<70%；“C”：Y_{min}≥70%

[8675] (2)“+++”：EC_{50}<100nM；“++”：100nM≤EC_{50}<1000nM；“+”：1000nM≤EC_{50}<10,000nM

[8676] 实施例B2

[8677] 基于蛋白质印迹的降解测定

[8678] 使用传统的蛋白质印迹方法以及来自ProteinSimple的自动化“Jess”仪器来测量人类癌症细胞系中的BCL-X_L降解。将细胞以50万个至100万个细胞/孔接种在6孔板中的至多2mL生长培养基(RPMI+10％ FBS)中。将板用不同浓度的化合物处理至多5天。收获细胞并使用RIPA缓冲液(#9806S,Cell Signaling Technology)与Halt蛋白酶和磷酸酶抑制剂混合物(#78441,Thermo Fisher)将其裂解。使用Pierce™ BCA蛋白质测定试剂盒(#23225,Thermo Fisher)对每个样品的蛋白质浓度进行定量。对于Jess仪器,遵循由制造商使用Jess分离模块SM-W004提供的标准方案。对于传统的蛋白质印迹,将样品在4％-20％ Criterion TGX凝胶(#5671094,BioRad)上分离并使用Trans-Blot Turbo Transfer系统(#1704157,BioRad)转移到PVDF膜上。根据制造商的说明书使用BCL-X_L抗体(#2764,Cell Signaling Technology)进行BCL-X_L的化学发光检测。

[8679] 实施例B3

[8680] MOLT-4增殖测定

[8681] 将MOLT-4(ATCC CRL-1582)细胞以4,000个细胞/孔接种在黑色384孔板中的50μL RPMI 1640培养基中。将板用不同浓度的化合物预先点样。在37℃处与5％ CO_2温育3天后,根据制造商的说明书(Promega)使用CELLTITERGLO®细胞活力测定试剂盒来对细胞进行评估。针对DMSO对照对每个浓度处的相对细胞增殖进行归一化。

[8682] 实施例B4

[8683] 细胞系增殖测定

[8684] 将人类癌症细胞系以1,000-4,000个细胞/孔接种在384孔板中的50μL生长培养基(遵循由细胞系来源推荐的培养条件)中。使用D300e数字分配器(Tecan)将板用不同浓度的化合物处理,然后在37℃处与5％ CO_2温育3天-7天。根据制造商的说明书使用CELLTITERGLO®细胞活力测定(#G9243,Promega)或Incucyte SX5活细胞分析仪器(Sartorius)来评估相对细胞活力,以4小时-12小时间隔记录图像。

[8685] 实施例B5

[8686] 细胞凋亡测定

[8687] 将人类癌症细胞系以1,000-4,000个细胞/孔接种在384孔板中的50μL生长培养基(遵循由细胞系来源推荐的培养条件)中。使用D300e数字分配器(Tecan)将板用不同浓度的化合物处理,然后在37℃处与5％ CO_2温育3天-7天。根据制造商的说明书使用半胱天冬酶-Glo 3/7测定系统(#G8093,Promega)或Incucyte SX5活细胞分析仪器(Sartorius)来评估相对半胱天冬酶-3/7活性,在接种时将绿色Incucyte半胱天冬酶-3/7染料(#4440,Sartorius)以1:500至1:1000的稀释度添加到培养基中并以4小时-12小时间隔记录图像。使用Incucyte SX5活细胞分析仪器(Sartorius)来评估相对膜联蛋白V阳性,在接种时将橙色Incucyte膜联蛋白V染料(#4759,Sartorius)以1:200的稀释度添加到培养基中并以4小时-12小时间隔记录图像。

[8688] 实施例B6

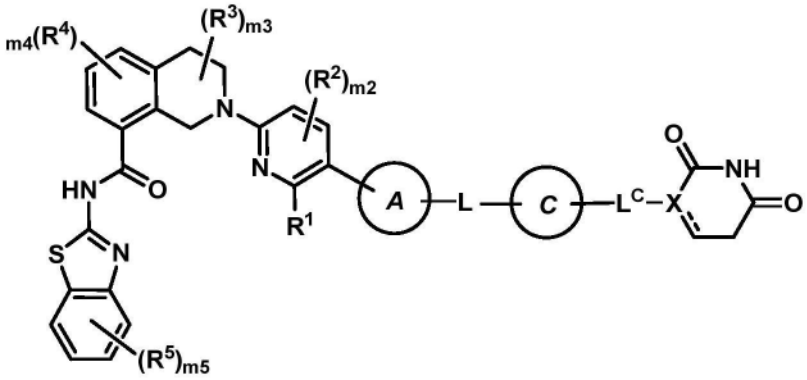
[8689] 血小板活力测定

[8690] 人富血小板血浆(PRP、SER-PRP-SDS)购自Zenbio。柠檬酸钠用作抗凝血剂。为了去除任何污染的血细胞,将样品在50mL falcon管中在室温处以200×g旋转20分钟,并且将上清液转移到新管中。将一百微升PRP添加到用不同浓度的化合物点样的96孔板的每个孔中。将板在37℃处与5%CO_2温育24小时,并且根据制造商的说明书(Promega)用CELLTITERGLO®细胞活力测定试剂盒来读取血小板活力。针对DMSO对照对每个浓度处的相对活力进行归一化。

[8691] 例示性实施例

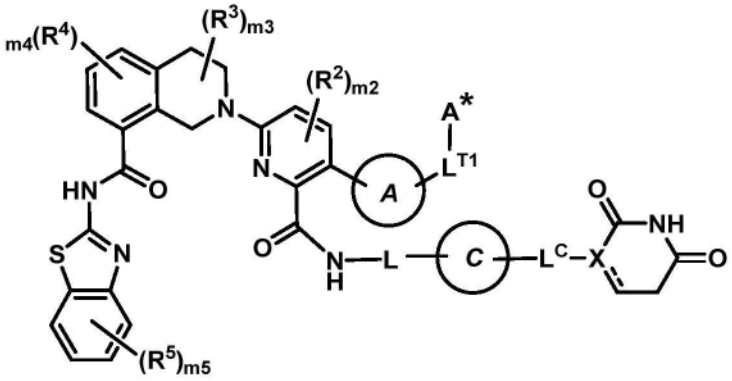
[8692] P01实施方案

[8693] 实施方案1.一种式(I)或(II)的化合物:



式(I)

[8694]



式(II)

[8695] 或其药学上可接受的盐,其中:

[8696] 环A选自:

[8697] (a)C_{3-15}亚环烷基或3至15元亚杂环基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;以及

[8698] (b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;

[8699] L^{T1}是键或C_{1-3}亚烷基,其任选地被1至3个独立地选自氧代基和R^c的取代基取代,其中所述C_{1-3}亚烷基的一个CH_2单元任选地被-O-或-N(R^d)-替代;

[8700] A*选自:

[8701] (a)C_{3-15}环烷基或3至15元杂环基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;

[8702] (b)C_{6-15}芳基或5至15元杂芳基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;以及

[8703] (c)H;

[8704] R^1选自:

[8705] (a)C(O)OH,

[8706] (b)$C(O)NR^dR^e$,和

[8707] (c)$C(O)OC_{1-6}$烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被1至3个R^c取代;

[8708] 每个R^2、R^3、R^4和R^5独立地选自:卤代基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、OH和NR^dR^e;

[8709] m2是0、1或2;

[8710] m3和m4独立地是0、1、2或3;

[8711] m5是0、1、2、3或4;

[8712] L是$-(L^A)_{n1}-$,其中L^A和n1根据(AA)或(BB)定义:

[8713] (AA)

[8714] n1是3至15的整数;并且

[8715] 每个L^A独立地选自:L^{A1}、L^{A3}和L^{A4},条件是1至3次出现的L^A是L^{A4};

[8716] (BB)

[8717] n1是0至20的整数;并且

[8718] 每个L^A独立地选自:L^{A1}和L^{A3};

[8719] 每个L^{A1}独立地选自:$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$;

[8720] 每个L^{A3}独立地选自:$-N(R^d)-$、$-N(R^b)-$、-O-、$-S(O)_{0-2}-$和C(=O);

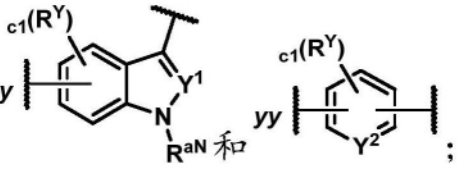
[8721] 每个L^{A4}独立地选自:

[8722] (a)C_{3-15}亚环烷基或3至15元亚杂环基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;以及

[8723] (b)C_{6-15}亚芳基或5至15元亚杂芳基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;

[8724] 条件是L不含任何N-O、N-N、$N-S(O)_0$或$O-S(O)_{0-2}$键;

[8725] 其中每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;$-C_{1-6}$烷氧基;$-C_{1-6}$卤代烷氧基;$-NR^dR^e$;$C(=O)N(R^f)_2$;$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基);$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$卤代烷基);$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;$-R^b$;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

[8726] 环C选自:  ;

[8727] c1是0、1、2或3;

[8728] 每个R^Y独立地选自:R^a和R^b;

[8729] R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[8730] Y^1和Y^2独立地是N、CH或CR^Y;

[8731] yy表示与L的附接点;

[8732] X是CH、C或N；

[8733] ⫽是单键或双键；

[8734] L^C选自：键、-CH_2-、-CHR^a-、-$C(R^a)_2$-、-$N(R^d)$-和O，条件是当X为N时，则L^C不是O；

[8735] 每个R^a独立地选自：

[8736] (a)卤代基；

[8737] (b)氰基；

[8738] (c)-OH；

[8739] (d)氧代基；

[8740] (e)-C_{1-6}烷氧基；

[8741] (f)-C_{1-6}卤代烷氧基；

[8742] (g)-NR^dR^e；

[8743] (h)C(=O)C_{1-6}烷基；

[8744] (i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基；

[8745] (j)C(=O)OH；

[8746] (k)C(=O)OC_{1-6}烷基；

[8747] (l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基；

[8748] (m)C(=O)$N(R^f)_2$；

[8749] (n)$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；

[8750] (o)$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基)；

[8751] (p)$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$；和

[8752] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自任选地被1至6个R^c取代；

[8753] 每个R^b独立地选自：-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1}，其中：

[8754] 每个b独立地是1、2或3；

[8755] 每个-L^b独立地选自：-O-；-N(H)-；-N(C_{1-3}烷基)-；-$S(O)_{0-2}$-；C(=O)；和C_{1-3}亚烷基；并且

[8756] 每个R^{b1}独立地选自：C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基，它们各自任选地被1至3个R^g取代；

[8757] 每个R^c独立地选自：卤代基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}卤代烷氧基；-NR^dR^e；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}卤代烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}卤代烷基；C(=O)OH；C(=O)$N(R^f)_2$；$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基)；和$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$；

[8758] 每个R^d和R^e独立地选自：H；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}卤代烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}卤代烷基；C(=O)$N(R^f)_2$；$S(O)_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；$S(O)_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基)；$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$；和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基；

[8759] 每个R^f独立地选自：H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基；

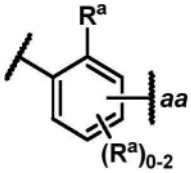
[8760] 每个R^g独立地选自：R^h；C_{1-3}烷基；和C_{1-3}卤代烷基；并且

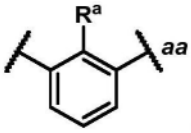
[8761] 每个R^h独立地选自：卤代基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}卤代烷氧基；-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基)；和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

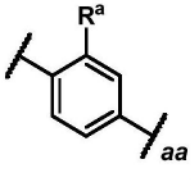
[8762] 实施方案2.根据实施方案1所述的化合物，其中所述化合物是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[8763] 实施方案3.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物是式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

[8764] 实施方案4.根据实施方案1至3中任一项所述的化合物,其中环A是任选地被1至3个R^a取代的亚苯基。

[8765] 实施方案5.根据实施方案1至4中任一项所述的化合物,其中环A是  ,其中aa表示与L或L^{T1}的附接点。

[8766] 实施方案6.根据实施方案1至5中任一项所述的化合物,其中环A是  ,其中aa表示与L或L^{T1}的附接点。

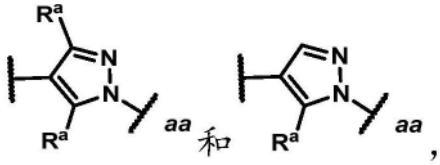
[8767] 实施方案7.根据实施方案1至5中任一项所述的化合物,其中环A是  ,其中aa表示与L或L^{T1}的附接点。

[8768] 实施方案8.根据实施方案1至3中任一项所述的化合物,其中环A是任选地被1至3个R^a取代的5至6元亚杂芳基。

[8769] 实施方案9.根据实施方案1至3或8中任一项所述的化合物,其中环A是任选地被1至2个R^a取代的5至6元亚杂芳基。

[8770] 实施方案10.根据实施方案1至3或8至9中任一项所述的化合物,其中环A是任选地被1至2个R^a取代的5元亚杂芳基。

[8771] 实施方案11.根据实施方案1至3或8至10中任一项所述的化合物,其中环A是任选地被1至2个R^a取代的亚吡唑基。

[8772] 实施方案12.根据实施方案1至3或8至11中任一项所述的化合物,其中环A选自:  ,其中aa表示与L或L^{T1}的附接点。

[8773] 实施方案13.根据实施方案1至3中任一项所述的化合物,其中环A是任选地被1至6个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基。

[8774] 实施方案14.根据实施方案1至13中任一项所述的化合物,其中存在于环A上的一个R^a是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

[8775] 实施方案15.根据实施方案1至14中任一项所述的化合物,其中存在于环A上的一个R^a是甲基或CF_3。

[8776] 实施方案16.根据实施方案1至2或4至15中任一项所述的化合物,其中R^1是C(O)OH。

[8777] 实施方案17.根据实施方案1至2或4至15中任一项所述的化合物,其中R^1是C(O)NHR^e。

[8778] 实施方案18.根据实施方案1或3至15中任一项所述的化合物,其中L^{T1}是C_{1-3}亚烷基。

[8779] 实施方案19.根据实施方案1、3至15或18中任一项所述的化合物,其中L^{T1}是-CH_2-。

[8780] 实施方案20.根据实施方案1、3至15或18至19中任一项所述的化合物,其中A*是H。

[8781] 实施方案21.根据实施方案1、3至15或18至20中任一项所述的化合物,其中A*是C_{3-15}环烷基或3至15元杂环基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b。

[8782] 实施方案22.根据实施方案1、3至15或18至21中任一项所述的化合物,其中A*是任选地被1至3个R^a取代的C_{3-15}环烷基。

[8783] 实施方案23.根据实施方案1、3至15或18至22中任一项所述的化合物,其中A*是任选地被1至3个R^a取代的金刚烷基。

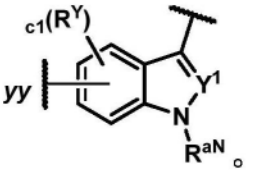
[8784] 实施方案24.根据实施方案1至23中任一项所述的化合物,其中m2是0。

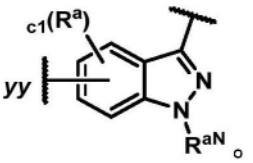
[8785] 实施方案25.根据实施方案1至24中任一项所述的化合物,其中m3是0。

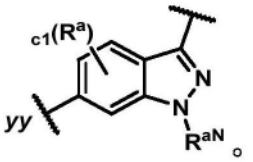
[8786] 实施方案26.根据实施方案1至25中任一项所述的化合物,其中m4是0。

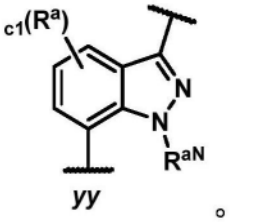
[8787] 实施方案27.根据实施方案1至26中任一项所述的化合物,其中m5是0。

[8788] 实施方案28.根据实施方案1至23中任一项所述的化合物,其中m2是0;m3是0;m4是0;并且m5是0。

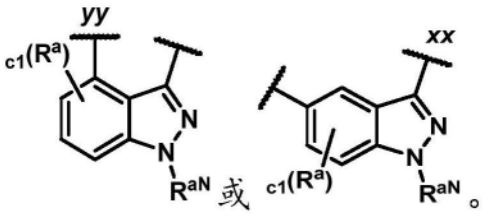
[8789] 实施方案29.根据实施方案1至28中任一项所述的化合物,环C是  。

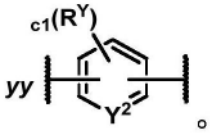
[8790] 实施方案30.根据实施方案1至29中任一项所述的化合物,环C是  。

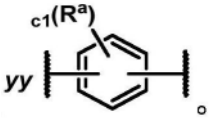
[8791] 实施方案31.根据实施方案1至30中任一项所述的化合物,环C是  。

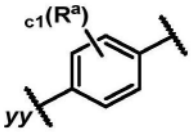
[8792] 实施方案32.根据实施方案1至30中任一项所述的化合物,环C是  。

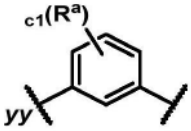
[8793] 实施方案33.根据实施方案1至30中任一项所述的化合物,环C是



[8794] 实施方案34.根据实施方案1至28中任一项所述的化合物,环C是 

[8795] 实施方案35.根据实施方案1至28或34中任一项所述的化合物,环C是 

[8796] 实施方案36.根据实施方案1至28或34至35中任一项所述的化合物,环C是 

[8797] 实施方案37.根据实施方案1至28或34至35中任一项所述的化合物,环C是 

[8798] 实施方案38.根据实施方案29至37中任一项所述的化合物,其中c1是0。

[8799] 实施方案39.根据实施方案29至33中任一项所述的化合物,其中R^{aN}是C_{1-3}烷基。

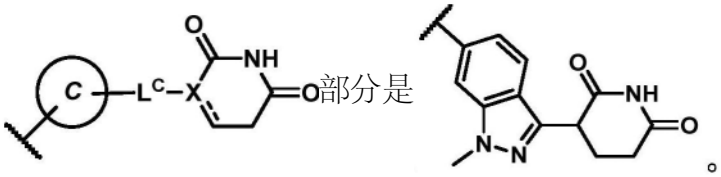
[8800] 实施方案40.根据实施方案29至33或39中任一项所述的化合物,其中R^{aN}是甲基。

[8801] 实施方案41.根据实施方案29至40中任一项所述的化合物,其中L^C是键或N(R^d)。

[8802] 实施方案42.根据实施方案29至41中任一项所述的化合物,其中L^C是键。

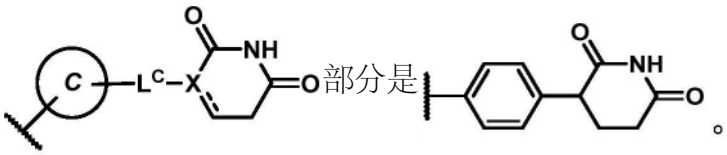
[8803] 实施方案43.根据实施方案29至41中任一项所述的化合物,其中L^C是-NH-。

[8804] 实施方案44.根据实施方案29至43中任一项所述的化合物,其中X是CH。

[8805] 实施方案45.根据实施方案1至28中任一项所述的化合物,其中 

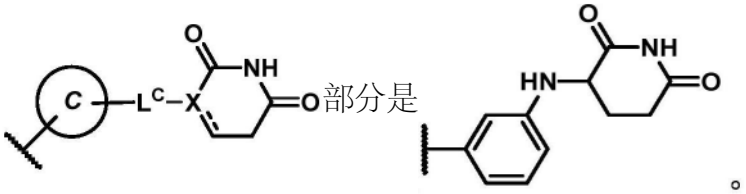
[8806] 实施方案46.根据实施方案1至28中任一项所述的化合物,其中

[8807] 实施方案47.根据实施方案1至28中任一项所述的化合物,其中



部分是。

[8808] 实施方案48.根据实施方案1至28中任一项所述的化合物，其中



部分是。

[8809] 实施方案49.根据实施方案1至48中任一项所述的化合物，其中L是-$(L^A)_{n1}$-；L^A和n1根据(AA)定义。

[8810] 实施方案50.根据实施方案1至49中任一项所述的化合物，其中n1是3至5的整数。

[8811] 实施方案51.根据实施方案1至49中任一项所述的化合物，其中n1是5至9的整数。

[8812] 实施方案52.根据实施方案1至49或51中任一项所述的化合物，其中n1是6、7或8。

[8813] 实施方案53.根据实施方案1至49中任一项所述的化合物，其中n1是9至12的整数。

[8814] 实施方案54.根据实施方案1至53中任一项所述的化合物，其中1至2次出现的L^A是L^{A4}。

[8815] 实施方案55.根据实施方案1至54中任一项所述的化合物，其中一次出现的L^A是L^{A4}。

[8816] 实施方案56.根据实施方案1至54中任一项所述的化合物，其中两次出现的L^A是L^{A4}。

[8817] 实施方案57.根据实施方案1至56中任一项所述的化合物，其中每个L^{A4}独立地选自：

[8818] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基，它们各自任选地被1至3个

[8819] R^a取代；以及

[8820] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基，它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[8821] 实施方案58.根据实施方案1至57中任一项所述的化合物，其中1至4次出现的L^A是L^{A3}。

[8822] 实施方案59.根据实施方案1至58中任一项所述的化合物，其中1至3次出现的L^A是L^{A3}。

[8823] 实施方案60.根据实施方案1至59中任一项所述的化合物，其中0至1次出现的L^{A3}是C(=O)；每次剩余出现的L^{A3}独立地选自：-O-；-N(H)-；和-N(C_{1-3}烷基)-。

[8824] 实施方案61.根据实施方案1至60中任一项所述的化合物，其中2至7次出现的L^A是L^{A1}。

[8825] 实施方案62.根据实施方案1至61中任一项所述的化合物，其中2至5次出现的L^A是L^{A1}。

[8826] 实施方案63.根据实施方案1至62中任一项所述的化合物，其中0至2次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。

[8827] 实施方案64.根据实施方案1至63中任一项所述的化合物，其中每次出现的L^{A1}是-

CH_2-。

[8828] 实施方案65.根据实施方案1至63中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。

[8829] 实施方案66.根据实施方案1至65中任一项所述的化合物,其中每个R^L独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基。

[8830] 实施方案67.根据实施方案1至49中任一项所述的化合物,其中L是-$(L^A)_{n1}$-,并且L^A和n1根据(AA)定义:

[8831] n1是5至9的整数;

[8832] 1至2次出现的L^A是L^{A4};

[8833] 2至7次出现的L^A是L^{A1};并且

[8834] 1至3次出现的L^A是L^{A3}。

[8835] 实施方案68.根据实施方案1至49中任一项所述的化合物,其中L选自:

[8836] (i)-$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{1-2-bb}$;

[8837] (ii)-$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$_{bb}$;

[8838] (iii)-$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A3}-L^{A4}-$_{bb}$;以及

[8839] (iv)-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{2-3}$-L^{A3}-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{1-2-bb}$;

[8840] 条件是L含有2至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

[8841] 实施方案69.根据实施方案1至49中任一项所述的化合物,其中L是

[8842] -$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{2-9}$-$(L^{A3})_{0-1}$-L^{A4}-$_{bb}$,

[8843] 其中bb表示与环C的附接点。

[8844] 实施方案70.根据实施方案67至69中任一项所述的化合物,其中每个L^{A4}独立地选自:

[8845] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[8846] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[8847] 实施方案71.根据实施方案67至70中任一项所述的化合物,其中0至1次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。

[8848] 实施方案72.根据实施方案67至71中任一项所述的化合物,其中0至1次出现的L^{A3}是C(=O);每次剩余出现的L^{A3}独立地选自:-O-;-N(H)-;和-N(C_{1-3}烷基)-。

[8849] 实施方案73.根据实施方案1至49或68中任一项所述的化合物,其中L是:

[8850] -$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{1-2-bb}$;

[8851] 条件是L含有2至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

[8852] 实施方案74.根据实施方案1至49、68或73中任一项所述的化合物,其中L是:

[8853] -$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{2-bb}$;

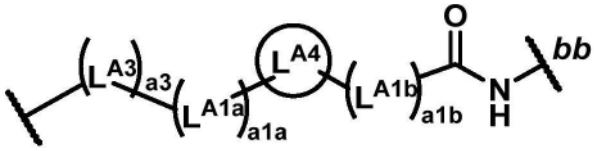
[8854] 条件是L含有2至5个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

[8855] 实施方案75.根据实施方案1至49、68或73至74中任一项所述的化合物,其中L是:

[8856] -$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-C(=O)-$N(R^d)$-$_{bb}$;

[8857] 条件是L含有2至5个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

[8858] 实施方案76.根据实施方案73至75中任一项所述的化合物,其中L是式(L-1)的二价基团:

[8859] 

式(L-1)

[8860] 其中：

[8861] a3是0或1；

[8862] L^{A3}选自：-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-；

[8863] a1a和a1b独立地是0至5的整数，条件是a1a+a1b是2至5；

[8864] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自：-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-；

[8865] L^{A4}选自：

[8866] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；以及

[8867] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；并且

[8868] bb表示与环C的附接点。

[8869] 实施方案77.根据实施方案76所述的化合物，其中a3是1。

[8870] 实施方案78.根据实施方案76或77所述的化合物，其中L^{A3}是-O-。

[8871] 实施方案79.根据实施方案76所述的化合物，其中a3是0。

[8872] 实施方案80.根据实施方案76至79中任一项所述的化合物，其中a1a+a1b是3或4。

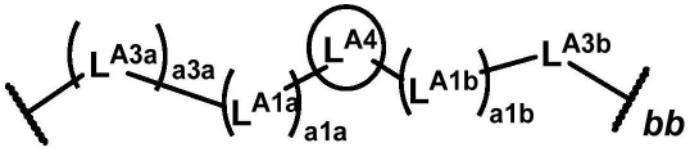
[8873] 实施方案81.根据实施方案76至79中任一项所述的化合物，其中a1a+a1b是2或5。

[8874] 实施方案82.根据实施方案1至49、68或73中任一项所述的化合物，其中L是：

[8875] -(L^{A3})$_{0-1}$-(L^{A1})$_{0-5}$-L^{A4}-(L^{A1})$_{0-5}$-L^{A3}-$_{bb}$；

[8876] 条件是L含有2至7个L^{A1}；并且其中bb表示与环C的附接点。

[8877] 实施方案83.根据实施方案73或82所述的化合物，其中L是式(L-2)的二价基团：

[8878] 

式(L-2)

[8879] 其中：

[8880] a3a是0或1；

[8881] L^{A3a}和L^{A3b}独立地选自：-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-；

[8882] a1a和a1b独立地是0至5的整数，条件是a1a+a1b是2至7；

[8883] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自：-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-；

[8884] L^{A4}选自：

[8885] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；以及

[8886] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；并且

[8887] bb表示与环C的附接点。

[8888] 实施方案84.根据实施方案83所述的化合物，其中a3a是1。

[8889] 实施方案85.根据实施方案83或84所述的化合物，其中L^{A3a}是-O-。

[8890] 实施方案86.根据实施方案83至85中任一项所述的化合物,其中L^{A3b}是-N(H)-或-N(C_{1-3}烷基)-。

[8891] 实施方案87.根据实施方案83至85中任一项所述的化合物,其中L^{A3b}是-O-。

[8892] 实施方案88.根据实施方案83至87中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是2、3或4。

[8893] 实施方案89.根据实施方案83至87中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是5或6。

[8894] 实施方案90.根据实施方案1至49或68中任一项所述的化合物,其中L是:

[8895] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-_{bb}$;或者

[8896] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A3}-L^{A4}-_{bb}$;

[8897] 条件是L含有2至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

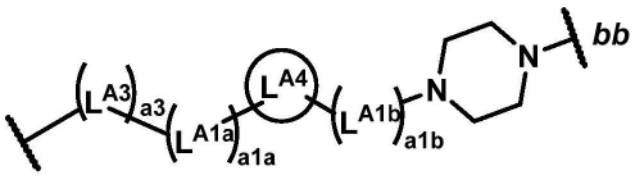
[8898] 实施方案91.根据实施方案90所述的化合物,其中L是:

[8899] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-$(亚哌嗪基)$-_{bb}$;或者

[8900] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-C(=O)-$(亚哌嗪基)$-_{bb}$;

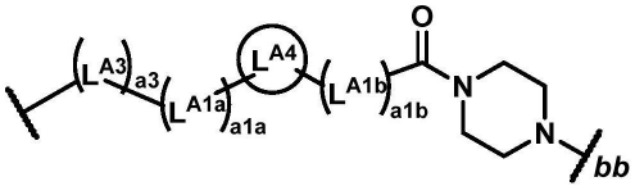
[8901] 条件是L含有2至5个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

[8902] 实施方案92.根据实施方案90或91所述的化合物,其中L是式(L-3)或(L-4)的二价基团:



式(L-3)

[8903]



式(L-4)

[8904] 其中:

[8905] a3是0或1;

[8906] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[8907] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[8908] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$;

[8909] L^{A4}选自:

[8910] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[8911] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;并且

[8912] bb表示与环C的附接点。

[8913] 实施方案93.根据实施方案92所述的化合物,其中a3是1。

[8914] 实施方案94.根据实施方案92或93所述的化合物,其中L^{A3}是-O-。

[8915] 实施方案95.根据实施方案92至94中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是3或4。

[8916] 实施方案96.根据实施方案92至94中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是2。

[8917] 实施方案97.根据实施方案76至81、83至89或92至96中任一项所述的化合物,其中每次出现的L^{A1a}和L^{A1b}是$-CH_2-$。

[8918] 实施方案98.根据实施方案76至81、83至89或92至96中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^{A1a}是$-CHR^L-$或$-C(R^L)_2-$;每次剩余出现的L^{A1a}是$-CH_2-$;并且每次出现的L^{A1b}是$-CH_2-$。

[8919] 实施方案99.根据实施方案76至81、83至89或92至96中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^{A1b}是$-CHR^L-$或$-C(R^L)_2-$;每次剩余出现的L^{A1b}是$-CH_2-$;并且每次出现的L^{A1a}是$-CH_2-$。

[8920] 实施方案100.根据实施方案1至49或68中任一项所述的化合物,其中L是:

[8921] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{2-3}-L^{A3}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_{1-2-bb}$;

[8922] 条件是L含有2至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

[8923] 实施方案101.根据实施方案1至49、68或100中任一项所述的化合物,其中L是:

[8924] $-(L^{A3})_{0-1}-CH_2CH_2-O-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_{1-2-bb}$;

[8925] 其中bb表示与环C的附接点。

[8926] 实施方案102.根据实施方案100或101所述的化合物,其中L是式(L-5)的二价基团:

[8927]

式(L-5)

[8928] 其中:

[8929] a1是0至3的整数;

[8930] L^{A4}选自:

[8931] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[8932] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;并且

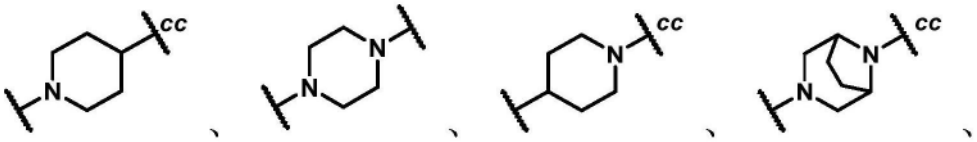
[8933] bb表示与环C的附接点。

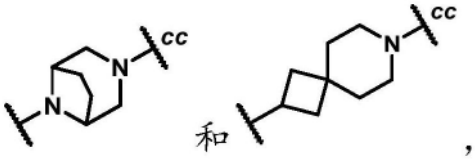
[8934] 实施方案103.根据实施方案102所述的化合物,其中a1是1。

[8935] 实施方案104.根据实施方案102或103所述的化合物,其中0至1次出现的L^{A1}是$-CHR^L-$或$-C(R^L)_2-$;并且每次剩余出现的L^{A1}是$-CH_2-$。

[8936] 实施方案105.根据实施方案73至104中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。

[8937] 实施方案106.根据实施方案73至105中任一项所述的化合物,其中L^{A4}选自:





，它们各自任选地在一个或多个环碳原子处被1至3个R^a取代，其中cc表示与L^{A1b}或L^{A1}的附接点。

[8938] 实施方案107.根据实施方案105或106所述的化合物，其中存在于L^{A4}上的每个R^a独立地是F或任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

[8939] 实施方案108.根据实施方案73至104中任一项所述的化合物，其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基。

[8940] 实施方案109.根据实施方案73至104或108中任一项所述的化合物，其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的1,4-亚环已基。

[8941] 实施方案110.根据实施方案73至104中任一项所述的化合物，其中L^{A4}是亚苯基或5至6元亚杂芳基，它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[8942] 实施方案111.根据实施方案73至104或110中任一项所述的化合物，其中L^{A4}是：

[8943] (a)任选地被1至3个R^a取代的亚苯基；

[8944] (b)任选地被1至3个R^a取代的1,2-亚苯基；或者

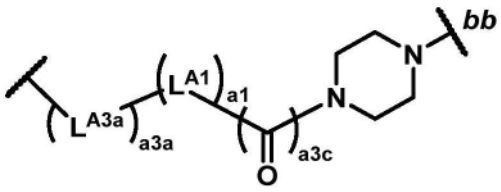
[8945] (c)任选地被1至3个R^a取代的1,4-亚苯基。

[8946] 实施方案112.根据实施方案1至49或69中任一项所述的化合物，其中L是：

[8947] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{2-9}-(L^{A3})_{0-1}-$(亚哌嗪基)$-_{bb}$，

[8948] 其中bb表示与环C的附接点。

[8949] 实施方案113.根据实施方案112所述的化合物，其中L是式(L-6)的二价基团：

[8950] 

式(L-6)

[8951] 其中：

[8952] L^{A3a}选自：-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-；

[8953] a3a是0或1；

[8954] a1是2至11的整数；

[8955] a3c是0或1；并且

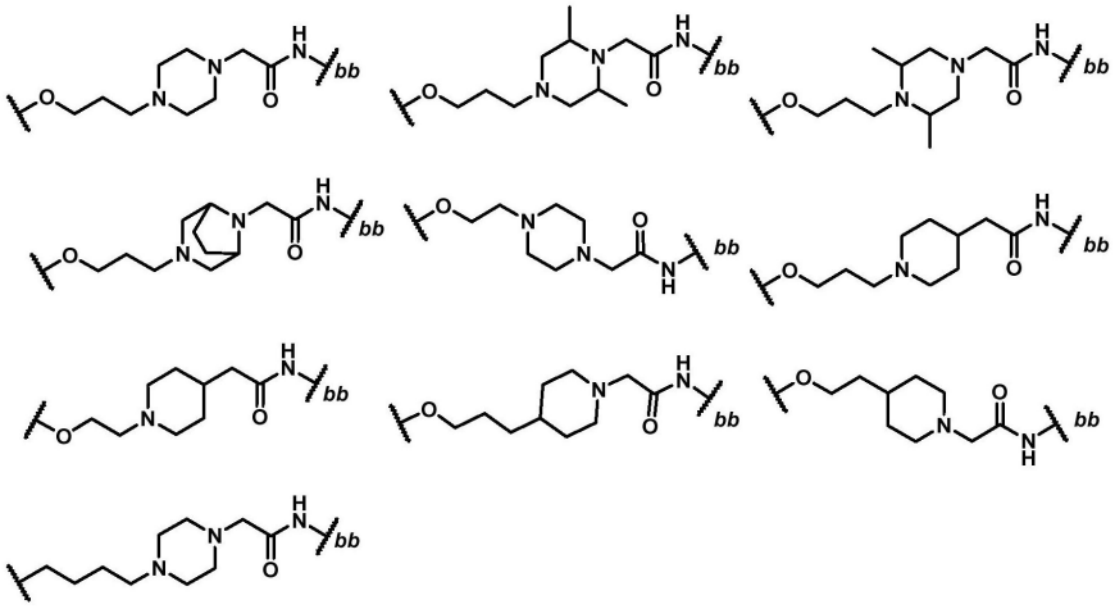
[8956] bb表示与环C的附接点。

[8957] 实施方案114.根据实施方案113所述的化合物，其中a3a是1。

[8958] 实施方案115.根据实施方案113或114所述的化合物，其中L^{A3a}是-O-。

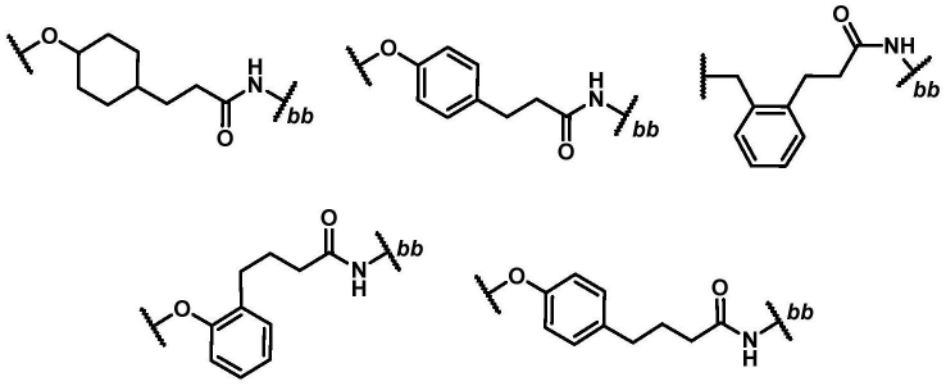
[8959] 实施方案116.根据实施方案112至115中任一项所述的化合物，其中0至1次出现的L^{A1}是$-CHR^L-$或$-C(R^L)_2-$；并且每次剩余出现的L^{A1}是$-CH_2-$。

[8960] 实施方案117.根据实施方案1至49或73至76中任一项所述的化合物，其中L选自：

[8961] 

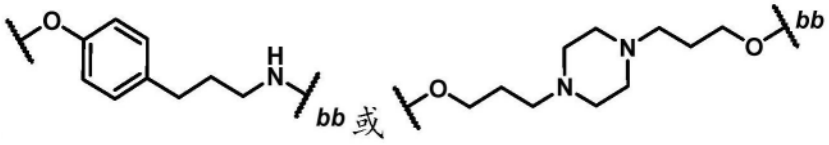
[8962] 其中bb表示与环C的附接点。

[8963] 实施方案118.根据实施方案1至49或73至76中任一项所述的化合物,其中L选自:

[8964] 

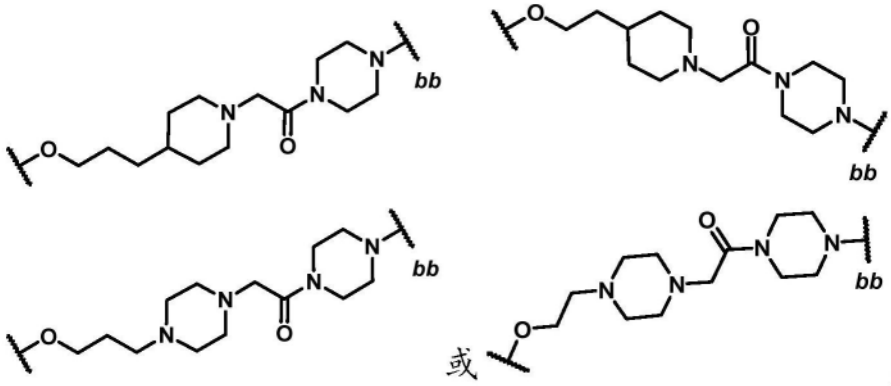
[8965] 其中bb表示与环C的附接点。

[8966] 实施方案119.根据实施方案1至49、73或82至83中任一项所述的化合物,其中L是



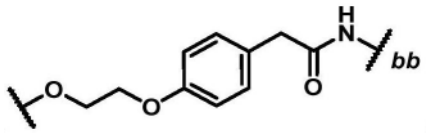
或 ,其中bb表示与环C的附接点。

[8967] 实施方案120.根据实施方案1至49或90至92中任一项所述的化合物,其中L是



或 ,其中bb表示与环C的附接

点。

[8968] 实施方案121.根据实施方案1至49或100至102中任一项所述的化合物,其中L是  其中bb表示与环C的附接点。

[8969] 实施方案122.根据实施方案1至48中任一项所述的化合物,其中L是-$(L^{A})_{n1}$-;L^{A}和n1根据(BB)定义。

[8970] 实施方案123.根据实施方案122所述的化合物,其中n1是3至5的整数。

[8971] 实施方案124.根据实施方案122所述的化合物,其中n1是5至9的整数。

[8972] 实施方案125.根据实施方案122所述的化合物,其中n1是9至15的整数。

[8973] 实施方案126.根据实施方案122-125中任一项所述的化合物,其中1至4次出现的L^{A}是L^{A3}。

[8974] 实施方案127.根据实施方案122-126中任一项所述的化合物,其中1至3次出现的L^{A}是L^{A3}。

[8975] 实施方案128.根据实施方案122-127中任一项所述的化合物,其中2至3次出现的L^{A}是L^{A3}。

[8976] 实施方案129.根据实施方案122至128中任一项所述的化合物,其中0至1次出现的L^{A3}是C(=O);每次剩余出现的L^{A3}独立地选自:-O-;-N(H)-;和-N(C_{1-3}烷基)-。

[8977] 实施方案130.根据实施方案122-129中任一项所述的化合物,其中0至2次出现的L^{A1}是-CHR^{L}-或-$C(R^{L})_{2}$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_{2}-。

[8978] 实施方案131.根据实施方案1、3至48或122中任一项所述的化合物,其中L^{A}和n1根据(BB)定义;并且n1是3至5的整数。

[8979] 实施方案132.根据实施方案1至48或122中任一项所述的化合物,其中L^{A}和n1根据(BB)定义;并且n1是9至15的整数。

[8980] 实施方案133.根据实施方案1至48或122中任一项所述的化合物,其中L是:

[8981] -$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{1-15}$-$(L^{A3})_{0-2-bb}$,

[8982] 其中bb表示与环C的附接点。

[8983] 实施方案134.根据实施方案131至133中任一项所述的化合物,其中L含有2或3个L^{A3}。

[8984] 实施方案135.根据实施方案131至134中任一项所述的化合物,其中0至1次出现的L^{A3}是C(=O);每次剩余出现的L^{A3}独立地选自:-O-;-N(H)-;和-N(C_{1-3}烷基)-。

[8985] 实施方案136.根据实施方案131-135中任一项所述的化合物,其中0至2次出现的L^{A1}是-CHR^{L}-或-$C(R^{L})_{2}$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_{2}-。

[8986] 实施方案137.根据实施方案131至136中任一项所述的化合物,其中每次出现的L^{A1}是-CH_{2}-。

[8987] 实施方案138.根据实施方案131至136中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^{A1}是-CHR^{L}-或-$C(R^{L})_{2}$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_{2}-。

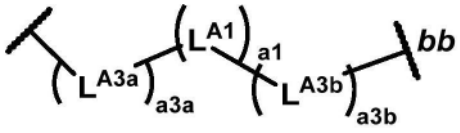
[8988] 实施方案139.根据实施方案122至138中任一项所述的化合物,其中每个R^{L}独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基。

[8989] 实施方案140.根据实施方案1至48、122或133中任一项所述的化合物,其中L是:

[8990] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{1-15}-(L^{A3})_{1-2-bb}$,

[8991] 其中bb表示与环C的附接点。

[8992] 实施方案141.根据实施方案140所述的化合物,其中L是式(L-7)的二价基团:

[8993] 

式(L-7)

[8994] 其中:

[8995] L^{A3a}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

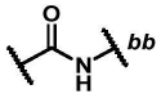
[8996] a3a是0或1;

[8997] a1是1至15的整数;

[8998] 每个L^{A3b}独立地选自:C(=O)、-O-、N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[8999] a3b是1或2;并且

[9000] bb表示与环C的附接点。

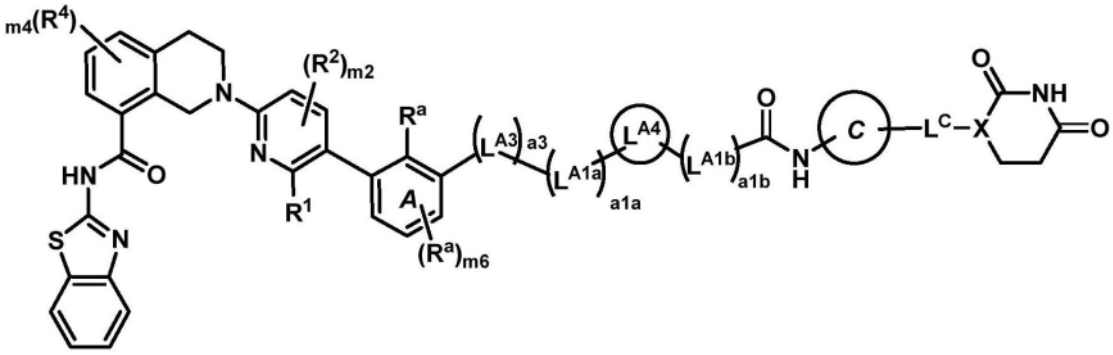
[9001] 实施方案142.根据实施方案141所述的化合物,其中$-(L^{A3b})_{a3b}-$是  。

[9002] 实施方案143.根据实施方案141所述的化合物,其中$-(L^{A3b})_{a3b}-$是-N(H)-或-N(C_{1-3}烷基)-。

[9003] 实施方案144.根据实施方案141-143中任一项所述的化合物,其中0至2次出现的L^{A1}是$-CHR^{L}-$或$-C(R^{L})_2-$;并且每次剩余出现的L^{A1}是$-CH_2-$。

[9004] 实施方案145.根据实施方案141至144中任一项所述的化合物,其中每次出现的L^{A1}是$-CH_2-$。

[9005] 实施方案146.根据实施方案76所述的化合物,其中所述化合物是式(I-A)的化合物:

[9006] 

式(I-A)

[9007] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9008] m6是0或1;

[9009] a3是0或1;

[9010] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9011] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

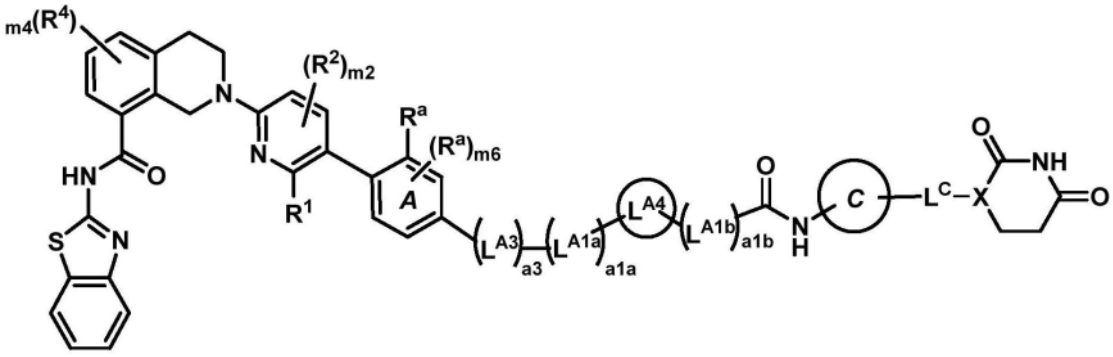
[9012] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;并且

[9013] L^{A4}选自:

[9014] c)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9015] d)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9016] 实施方案147.根据实施方案76所述的化合物,其中所述化合物是式(I-B)的化合物:

[9017] 

式(I-B)

[9018] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9019] m6是0或1;

[9020] a3是0或1;

[9021] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9022] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[9023] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;并且

[9024] L^{A4}选自:

[9025] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

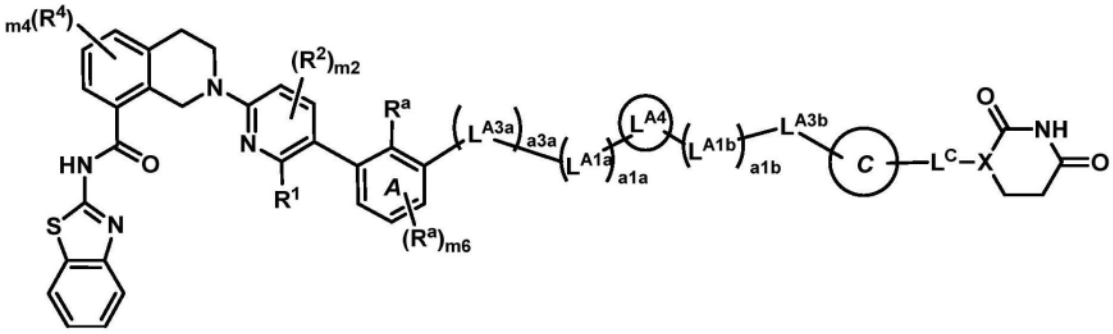
[9026] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9027] 实施方案148.根据实施方案146或147所述的化合物,其中a3是1。

[9028] 实施方案149.根据实施方案146至148中任一项所述的化合物,其中L^{A3}是-O-。

[9029] 实施方案150.根据实施方案146或147所述的化合物,其中a3是0。

[9030] 实施方案151.根据实施方案83所述的化合物,其中所述化合物是式(I-C)的化合物:

[9031] 

式(I-C)

[9032] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9033] m6是0或1;

[9034] a3a是0或1;

[9035] L^{A3a}和L^{A3b}独立地选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9036] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至7;

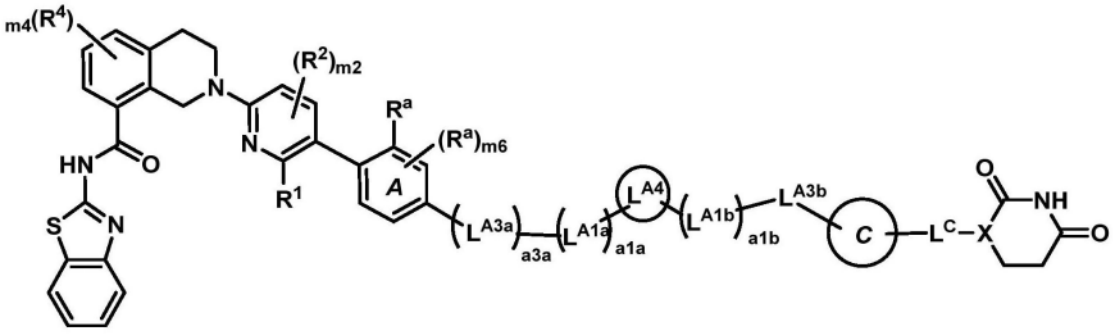
[9037] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C$(R^L)_2$-;并且

[9038] L^{A4}选自:

[9039] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9040] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9041] 实施方案152.根据实施方案83所述的化合物,其中所述化合物是式(I-D)的化合物:

[9042] 

式(I-D)

[9043] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9044] m6是0或1;

[9045] a3a是0或1;

[9046] L^{A3a}和L^{A3b}独立地选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9047] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至7;

[9048] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C$(R^L)_2$-;并且

[9049] L^{A4}选自:

[9050] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9051] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9052] 实施方案153.根据实施方案151或152所述的化合物,其中L^{A3b}是-N(H)-或-N(C_{1-3}烷基)-。

[9053] 实施方案154.根据实施方案151至153中任一项所述的化合物,其中a3a是1。

[9054] 实施方案155.根据实施方案151至154中任一项所述的化合物,其中L^{A3a}是-O-。

[9055] 实施方案156.根据实施方案151至153中任一项所述的化合物,其中a3a是0。

[9056] 实施方案157.根据实施方案146至156中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是3。

[9057] 实施方案158.根据实施方案146至156中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是4。

[9058] 实施方案159.根据实施方案146至156中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是2或5。

[9059] 实施方案160.根据实施方案146-159中任一项所述的化合物,其中每次出现的L^{A1a}和L^{A1b}是-CH_2-。

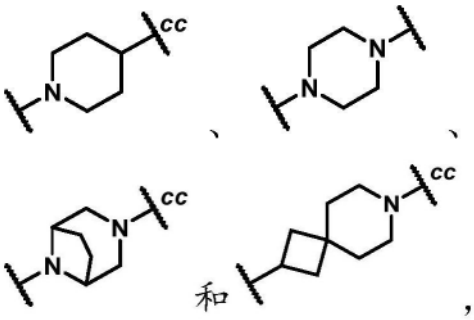
[9060] 实施方案161.根据实施方案146至159中任一项所述的化合物,其中一次出现的

L^{A1a}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;每次剩余出现的L^{A1a}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1b}是-CH_2-。

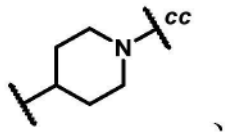
[9061] 实施方案162.根据实施方案146至159中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^{A1b}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;每次剩余出现的L^{A1b}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1a}是-CH_2-。

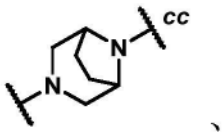
[9062] 实施方案163.根据实施方案146至162中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。

[9063] 实施方案164.根据实施方案146至163中任一项所述的化合物,其中L^{A4}选自:



、

、


、


、

,它们各自任选地在一个或多个环碳原子处被1至3个R^a取代,其中cc表示与L^{A1b}的附接点。

[9064] 实施方案165.根据实施方案163或164所述的化合物,其中存在于L^{A4}上的每个R^a独立地是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

[9065] 实施方案166.根据实施方案146至162中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基。

[9066] 实施方案167.根据实施方案146至162或166中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的1,4-亚环已基。

[9067] 实施方案168.根据实施方案146至162中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9068] 实施方案169.根据实施方案146至162或168中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的1,4-亚苯基。

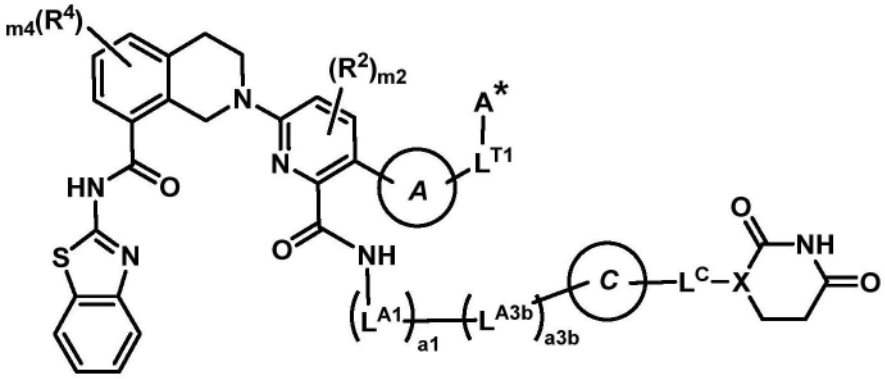
[9069] 实施方案170.根据实施方案146至162或168中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是1,2-亚苯基或1,3-亚苯基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9070] 实施方案171.根据实施方案146至170中任一项所述的化合物,其中m6是0。

[9071] 实施方案172.根据实施方案146至171中任一项所述的化合物,其中存在于环A上的R^a是任选地被1至3个-F取代的C_{1-3}烷基。

[9072] 实施方案173.根据实施方案146至172中任一项所述的化合物,其中R^1是C(O)OH。

[9073] 实施方案174.根据实施方案141所述的化合物,其中a3a是0;并且所述化合物是式(II-A)的化合物:

[9074] 

式(II-A)

[9075] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9076] 环A是亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[9077] L^{T1}是键或CH_2;

[9078] A^*是H或任选地被1至3个R^a取代的C_{3-15}环烷基;

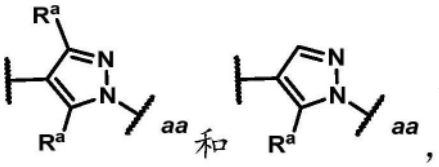
[9079] L^{A3b}选自:C(=O)、-O-、N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9080] a3b是1或2;并且

[9081] a1是1至15的整数。

[9082] 实施方案175.根据实施方案174所述的化合物,其中环A是任选地被1至2个R^a取代的5元亚杂芳基。

[9083] 实施方案176.根据实施方案174或175所述的化合物,其中环A选自:



其中aa表示与L^{T1}的附接点。

[9084] 实施方案177.根据实施方案174至176中任一项所述的化合物,其中L^{T1}是CH_2。

[9085] 实施方案178.根据实施方案174至177中任一项所述的化合物,其中A*是H。

[9086] 实施方案179.根据实施方案174至177中任一项所述的化合物,其中A*是任选地被1至3个R^a取代的C_{3-15}环烷基。

[9087] 实施方案180.根据实施方案174至177或179中任一项所述的化合物,其中A*是任选地被1至3个R^a取代的金刚烷基。

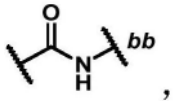
[9088] 实施方案181.根据实施方案174至180中任一项所述的化合物,其中a1是1至3的整数。

[9089] 实施方案182.根据实施方案174至180中任一项所述的化合物,其中a1是4至6的整数。

[9090] 实施方案183.根据实施方案174至180中任一项所述的化合物,其中a1是7至9的整数。

[9091] 实施方案184.根据实施方案174至180中任一项所述的化合物,其中a1是10至15的整数。

[9092] 实施方案185.根据实施方案174至184中任一项所述的化合物,其中-$(L^{A3b})_{a3b}$-是

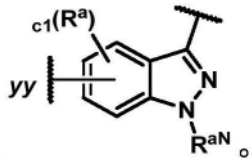


，其中bb表示与环C的附接点。

[9093] 实施方案186.根据实施方案146至185中任一项所述的化合物，其中m2是0。

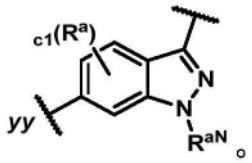
[9094] 实施方案187.根据实施方案146至186中任一项所述的化合物，其中m4是0。

[9095] 实施方案188.根据实施方案146至187中任一项所述的化合物，环C是



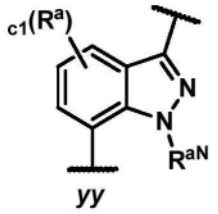
。

[9096] 实施方案189.根据实施方案146至188中任一项所述的化合物，环C是



。

[9097] 实施方案190.根据实施方案146至188中任一项所述的化合物，环C是

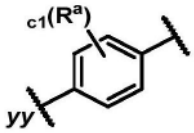


。

[9098] 实施方案191.根据实施方案146至190中任一项所述的化合物，其中R^{aN}是C_{1-3}烷基。

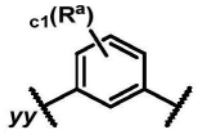
[9099] 实施方案192.根据实施方案146至191中任一项所述的化合物，其中R^{aN}是甲基。

[9100] 实施方案193.根据实施方案146至187中任一项所述的化合物，环C是



。

[9101] 实施方案194.根据实施方案146至187中任一项所述的化合物，环C是



。

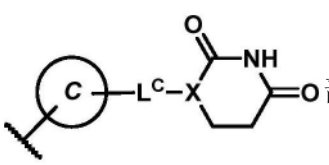
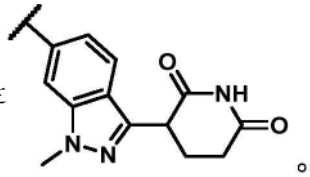
[9102] 实施方案195.根据实施方案146至194中任一项所述的化合物，其中c1是0。

[9103] 实施方案196.根据实施方案146至195中任一项所述的化合物，其中L^C是键。

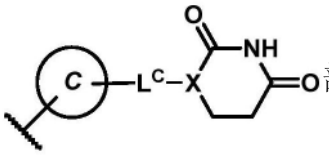
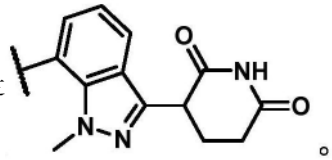
[9104] 实施方案197.根据实施方案146至195中任一项所述的化合物，其中L^C是-NH-。

[9105] 实施方案198.根据实施方案146至197中任一项所述的化合物，其中X是CH。

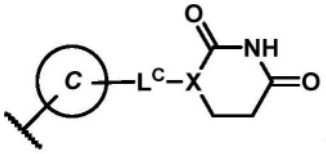
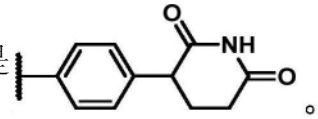
[9106] 实施方案199.根据实施方案146至187中任一项所述的化合物，其中


部分是

。

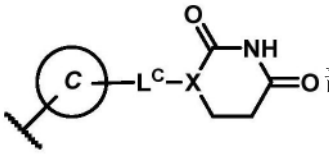
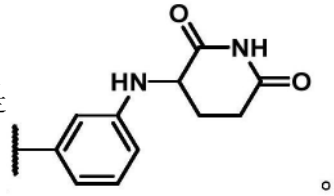
[9107] 实施方案200.根据实施方案146至187中任一项所述的化合物,其中


部分是

。

[9108] 实施方案201.根据实施方案146至187中任一项所述的化合物,其中


部分是

。

[9109] 实施方案202.根据实施方案146至187中任一项所述的化合物,其中


部分是

。

[9110] 实施方案203.根据实施方案1至202中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自表C1中描述的以下编号的化合物:101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、116a、117、117a、118、119、120、121、122、123、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、133、134、135、136、137、138、138a、139、140、141、142、143、144、145、146、146a、147、147a、148、148a、149、150、151、152、153、154、154a、155和156,或其药学上可接受的盐。

[9111] 实施方案204.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案1至203中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[9112] 实施方案205.一种Bcl-xL蛋白质,所述Bcl-xL蛋白质与根据实施方案1至203中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐非共价结合。

[9113] 实施方案206.一种三元复合物,所述三元复合物包含Bcl-xL蛋白质、根据实施方案1至203中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及CRBN蛋白质。

[9114] 实施方案207.一种用于治疗有需要的受试者中的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据实施方案1至203中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据实施方案204所述的药物组合物。

[9115] 实施方案208.一种用于在哺乳动物细胞中诱导Bcl-xL蛋白质降解的方法,所述方法包括使所述哺乳动物细胞与有效量的根据实施方案1至203中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐接触。

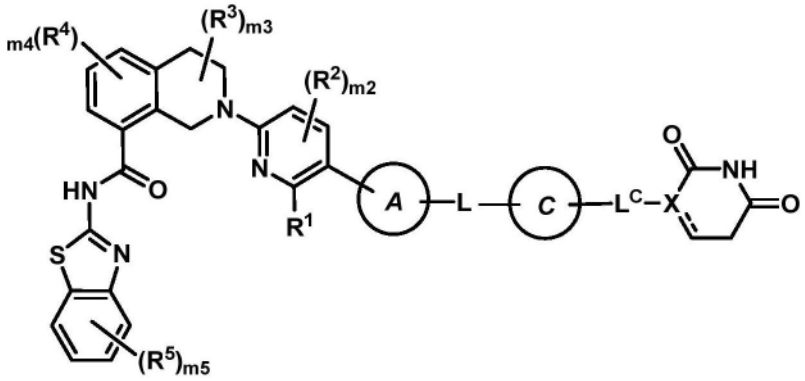
[9116] 实施方案209.根据实施方案208所述的方法,其中所述接触发生在体内。

[9117] 实施方案210.根据实施方案208所述的方法,其中所述接触发生在体外。

[9118] 实施方案211.根据实施方案208至210中任一项所述的方法,其中所述哺乳动物细胞是哺乳动物癌细胞。

[9119] P06实施方案

[9120] 实施方案1.一种式(I)的化合物:

[9121] 

式(I)

[9122] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9123] 环A选自:

[9124] (c)C_{3-15}亚环烷基或3至15元亚杂环基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;以及

[9125] (d)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;

[9126] R^1选自:

[9127] (d)C(O)OH,

[9128] (e)$C(O)NR^dR^e$,和

[9129] (f)$C(O)OC_{1-6}$烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被1至3个R^c取代;

[9130] 每个R^2、R^3、R^4和R^5独立地选自:卤代基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、OH和NR^dR^e;

[9131] m2是0、1或2;

[9132] m3和m4独立地是0、1、2或3;

[9133] m5是0、1、2、3或4;

[9134] L是$-(L^A)_{n1}-$,其中L^A和n1根据(AA)或(BB)定义:

[9135] (AA)

[9136] n1是3至15的整数;并且

[9137] 每个L^A独立地选自:L^{A1}、L^{A3}和L^{A4},条件是1至3次出现的L^A是L^{A4};

[9138] (BB)

[9139] n1是0至20的整数;并且

[9140] 每个L^A独立地选自:L^{A1}和L^{A3};

[9141] 每个L^{A1}独立地选自:$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$;

[9142] 每个L^{A3}独立地选自:$-N(R^d)-$、$-N(R^b)-$、-O-、$-S(O)_{0-2}-$和C(=O);

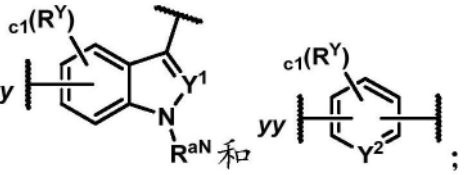
[9143] 每个L^{A4}独立地选自:

[9144] (c)C_{3-15}亚环烷基或3至15元亚杂环基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;以及

[9145] (d)C_{6-15}亚芳基或5至15元亚杂芳基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;

[9146] 条件是L不含任何N-O、O-O、N-N、N-S(O)$_0$或O-S(O)$_{0-2}$键;

[9147] 其中每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;-R^b;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

[9148] 环C选自: 

;

[9149] c1是0、1、2或3;

[9150] 每个R^Y独立地选自:R^a和R^b;

[9151] R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[9152] Y^1和Y^2独立地是N、CH或CR^Y;

[9153] yy表示与L的附接点;

[9154] X是CH、C或N;

[9155] ⫽是单键或双键;

[9156] L^C选自:键、-CH_2-、-CHR^a-、-C$(R^a)_2$-、-N(R^d)-和O,条件是当X为N时,则L^C不是O;

[9157] 每个R^a独立地选自:

[9158] (a)卤代基;

[9159] (b)氰基;

[9160] (c)-OH;

[9161] (d)氧代基;

[9162] (e)-C_{1-6}烷氧基;

[9163] (f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

[9164] (g)-NR^dR^e;

[9165] (h)C(=O)C_{1-6}烷基;

[9166] (i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

[9167] (j)C(=O)OH;

[9168] (k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

[9169] (l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

[9170] (m)C(=O)N$(R^f)_2$;

[9171] (n)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

[9172] (o)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

[9173] (p)S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和

[9174] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

[9175] 每个R^b独立地选自:-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[9176] 每个b独立地是1、2或3;

[9177] 每个-L^b-独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-S(O)$_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;并且

[9178] 每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^g取代;

[9179] 每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;

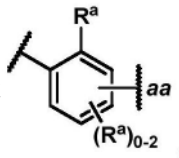
[9180] 每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[9181] 每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

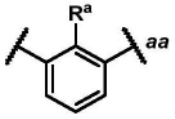
[9182] 每个R^g独立地选自:R^h;C_{1-3}烷基;和C_{1-3}卤代烷基;并且

[9183] 每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

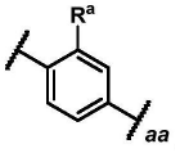
[9184] 实施方案2.根据实施方案1所述的化合物,其中环A是任选地被1至3个R^a取代的亚苯基。

[9185] 实施方案3.根据实施方案1或2所述的化合物,其中环A是 

其中aa表示与L的附接点。

[9186] 实施方案4.根据实施方案1至3中任一项所述的化合物,其中环A是 

,其中aa表示与L的附接点。

[9187] 实施方案5.根据实施方案1至3中任一项所述的化合物,其中环A是 

,其中aa表示与L的附接点。

[9188] 实施方案6.根据实施方案1所述的化合物,其中环A是任选地被1至3个R^a取代的5至6元亚杂芳基。

[9189] 实施方案7.根据实施方案1至6中任一项所述的化合物,其中存在于环A上的一个R^a是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

[9190] 实施方案8.根据实施方案1至7中任一项所述的化合物,其中存在于环A上的一个R^a是甲基或CF_3。

[9191] 实施方案9.根据实施方案1至8中任一项所述的化合物,其中R^1是C(O)OH。

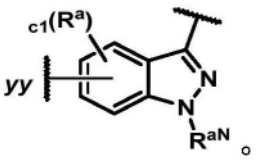
[9192] 实施方案10.根据实施方案1至9中任一项所述的化合物,其中m2是0。

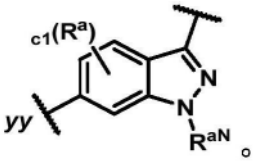
[9193] 实施方案11.根据实施方案1至10中任一项所述的化合物,其中m3是0。

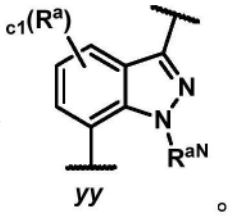
[9194] 实施方案12.根据实施方案1至11中任一项所述的化合物,其中m4是0。

[9195] 实施方案13.根据实施方案1至12中任一项所述的化合物,其中m5是0。

[9196] 实施方案14.根据实施方案1至9中任一项所述的化合物,其中m2是0;m3是0;m4是0;并且m5是0。

[9197] 实施方案15.根据实施方案1至14中任一项所述的化合物,环C是  。

[9198] 实施方案16.根据实施方案1至15中任一项所述的化合物,环C是  。

[9199] 实施方案17.根据实施方案1至15中任一项所述的化合物,环C是  。

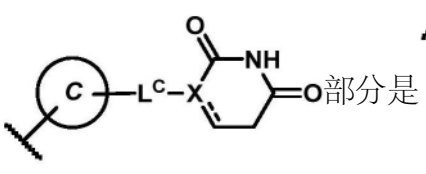
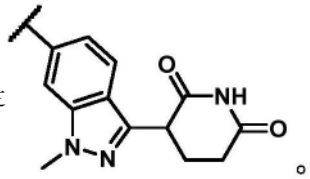
[9200] 实施方案18.根据实施方案15至17中任一项所述的化合物,其中c1是0。

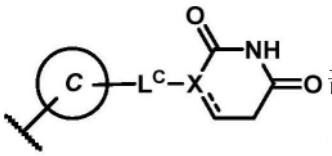
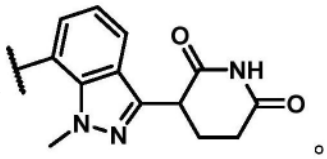
[9201] 实施方案19.根据实施方案15至18中任一项所述的化合物,其中R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[9202] 实施方案20.根据实施方案15至19中任一项所述的化合物,其中R^{aN}是甲基。

[9203] 实施方案21.根据实施方案15至20中任一项所述的化合物,其中L^{C}是键。

[9204] 实施方案22.根据实施方案15至21中任一项所述的化合物,其中X是CH。

[9205] 实施方案23.根据实施方案1至15中任一项所述的化合物,其中  部分是  。

[9206] 实施方案24.根据实施方案1至15中任一项所述的化合物,其中  部分是  。

[9207] 实施方案25.根据实施方案1至24中任一项所述的化合物,其中L是$-(L^{A})_{n1}-$;L^{A}和n1根据(AA)定义。

[9208] 实施方案26.根据实施方案1至25中任一项所述的化合物,其中n1是3至5的整数。

[9209] 实施方案27.根据实施方案1至25中任一项所述的化合物,其中n1是5至9的整数。

[9210] 实施方案28.根据实施方案1至25或27中任一项所述的化合物,其中n1是6、7或8。

[9211] 实施方案29.根据实施方案1至25中任一项所述的化合物,其中n1是9至12的整数。

[9212] 实施方案30.根据实施方案1至29中任一项所述的化合物,其中1至2次出现的L^A是L^{A4}。

[9213] 实施方案31.根据实施方案1至29中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^A是L^{A4}。

[9214] 实施方案32.根据实施方案1至29中任一项所述的化合物,其中两次出现的L^A是L^{A4}。

[9215] 实施方案33.根据实施方案1至32中任一项所述的化合物,其中每个L^{A4}独立地选自:

[9216] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个

[9217] R^a取代;以及

[9218] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9219] 实施方案34.根据实施方案1至33中任一项所述的化合物,其中1至4次出现的L^A是L^{A3}。

[9220] 实施方案35.根据实施方案1至34中任一项所述的化合物,其中1至3次出现的L^A是L^{A3}。

[9221] 实施方案36.根据实施方案1至35中任一项所述的化合物,其中0至1次出现的L^{A3}是C(=O);每次剩余出现的L^{A3}独立地选自:-O-;-N(H)-;和-N(C_{1-3}烷基)-。

[9222] 实施方案37.根据实施方案1至36中任一项所述的化合物,其中2至7次出现的L^A是L^{A1}。

[9223] 实施方案38.根据实施方案1至37中任一项所述的化合物,其中2至5次出现的L^A是L^{A1}。

[9224] 实施方案39.根据实施方案1至38中任一项所述的化合物,其中0至2次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。

[9225] 实施方案40.根据实施方案1至39中任一项所述的化合物,其中每次出现的L^{A1}是-CH_2-。

[9226] 实施方案41.根据实施方案1至39中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。

[9227] 实施方案42.根据实施方案1至41中任一项所述的化合物,其中每个R^L独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基。

[9228] 实施方案43.根据实施方案1至25中任一项所述的化合物,其中L是-$(L^A)_{n1}$-,并且L^A和n1根据(AA)定义:

[9229] n1是5至9的整数;

[9230] 1至2次出现的L^A是L^{A4};

[9231] 2至7次出现的L^A是L^{A1};并且

[9232] 1至3次出现的L^A是L^{A3}。

[9233] 实施方案44.根据实施方案1至25中任一项所述的化合物,其中L选自:

[9234] (i)-$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{1-2-bb}$;

[9235] (ii)-$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$_{bb}$;

[9236] (iii)-$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A3}-L^{A4}-$_{bb}$;以及

[9237] (iv)-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{2-3}$-L^{A3}-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{1-2-bb}$;

[9238] 条件是L含有1至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

[9239] 实施方案45.根据实施方案1至25中任一项所述的化合物,其中L是:

[9240] -$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{2-9}$-$(L^{A3})_{0-1}$-L^{A4}-$_{bb}$,

[9241] 其中bb表示与环C的附接点。

[9242] 实施方案46.根据实施方案43至45所述的化合物,其中每个L^{A4}独立地选自:

[9243] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个

[9244] R^a取代;以及

[9245] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9246] 实施方案47.根据实施方案43至46中任一项所述的化合物,其中0至1次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。

[9247] 实施方案48.根据实施方案43至47中任一项所述的化合物,其中0至1次出现的L^{A3}是C(=O);每次剩余出现的L^{A3}独立地选自:-O-;-N(H)-;和-N(C_{1-3}烷基)-。

[9248] 实施方案49.根据实施方案1至25中任一项所述的化合物,其中L是:

[9249] -$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{1-2-bb}$;

[9250] 条件是L含有1至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

[9251] 实施方案50.根据实施方案1至25或49中任一项所述的化合物,其中L是:

[9252] -$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{2-bb}$;

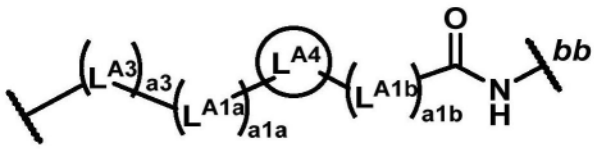
[9253] 条件是L含有1至5个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

[9254] 实施方案51.根据实施方案1至25或49-50中任一项所述的化合物,其中L是:

[9255] -$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-C(=O)-$N(R^d)$-$_{bb}$;

[9256] 条件是L含有1至5个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

[9257] 实施方案52.根据实施方案49至51中任一项所述的化合物,其中L是式(L-1)的二价基团:

[9258] 

式(L-1)

[9259] 其中:

[9260] a3是0或1;

[9261] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9262] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5;

[9263] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

[9264] L^{A4}选自:

[9265] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9266] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;并且

[9267] bb表示与环C的附接点。

[9268] 实施方案53.根据实施方案52所述的化合物,其中a3是1。

[9269] 实施方案54.根据实施方案52或53中任一项所述的化合物,其中L^{A3}是-O-。

[9270] 实施方案55.根据实施方案52所述的化合物,其中a3是0。

[9271] 实施方案56.根据实施方案52至55中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是3或4。

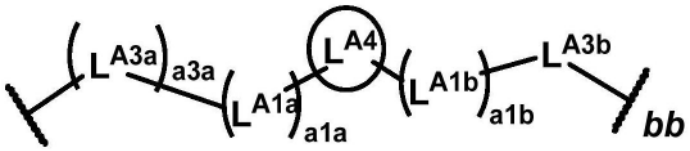
[9272] 实施方案57.根据实施方案52至55中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是2或5。

[9273] 实施方案58.根据实施方案1至25或49中任一项所述的化合物,其中L是:

[9274] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A3}-_{bb}$;

[9275] 条件是L含有2至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

[9276] 实施方案59.根据实施方案49或58的化合物,其中L是式(L-2)的二价基团:

[9277] 

式(L-2)

[9278] 其中:

[9279] a3a是0或1;

[9280] L^{A3a}和L^{A3b}独立地选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9281] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至7;

[9282] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;

[9283] L^{A4}选自:

[9284] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9285] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;并且

[9286] bb表示与环C的附接点。

[9287] 实施方案60.根据实施方案59所述的化合物,其中a3a是1。

[9288] 实施方案61.根据实施方案59或60中任一项所述的化合物,其中L^{A3a}是-O-。

[9289] 实施方案62.根据实施方案59至61中任一项所述的化合物,其中L^{A3b}是-N(H)-或-N(C_{1-3}烷基)-。

[9290] 实施方案63.根据实施方案59至61中任一项所述的化合物,其中L^{A3b}是-O-。

[9291] 实施方案64.根据实施方案59至63中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是2、3或4。

[9292] 实施方案65.根据实施方案59至63中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是5或6。

[9293] 实施方案66.根据实施方案1至25中任一项所述的化合物,其中L是:

[9294] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-_{bb}$;或者

[9295] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A3}-L^{A4}-_{bb}$;

[9296] 条件是L含有2至7个L^{A1};并且其中bb表示与环C的附接点。

[9297] 实施方案67.根据实施方案66中任一项所述的化合物,其中L是:

[9298] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-$(亚哌嗪基)$-_{bb}$;

[9299] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-$(亚哌啶基)$-_{bb}$;或者

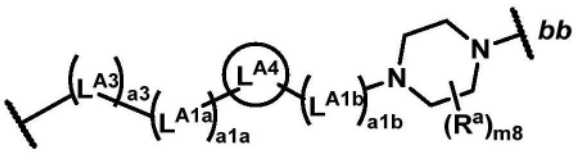
[9300] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-$C(=O)-(亚哌嗪基)$-_{bb}$;

[9301] 条件是L含有2至5个L^{A1};

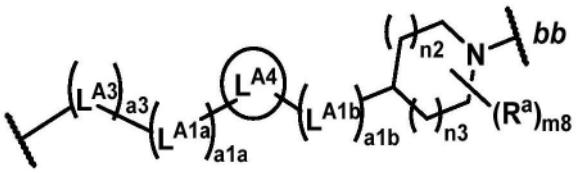
[9302] 其中所述亚哌嗪基和所述亚哌啶基各自任选地被1至3个R^a取代,并且

[9303] 其中bb表示与环C的附接点。

[9304] 实施方案68.根据实施方案66所述的化合物,其中L是式(L-3)、(L-3a)、(L-3b)或(L-4)的二价基团:

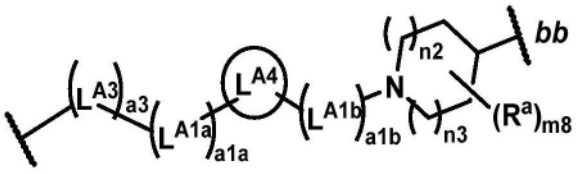


式(L-3)

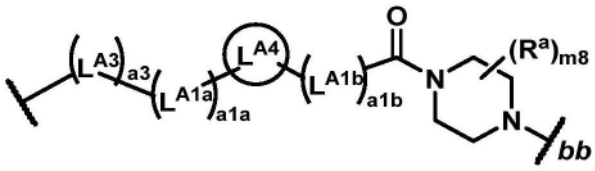


式(L-3a)

[9305]



式(L-3b)



式(L-4)

[9306] 其中:

[9307] a3是0或1;

[9308] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9309] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[9310] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

[9311] L^{A4}选自:

[9312] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9313] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[9314] n2和n3独立地是0、1或2;

[9315] m8是0、1或2;

[9316] L^{A4b}是任选地被1至3个R^a取代的7至10元双环含氮亚杂环基;

[9317] 并且

[9318] bb表示与环C的附接点。

[9319] 实施方案69.根据实施方案68所述的化合物,其中a3是1。

[9320] 实施方案70.根据实施方案68或69中任一项所述的化合物,其中L^{A3}是-O-。

[9321] 实施方案71.根据实施方案68至70中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是3或4。

[9322] 实施方案72.根据实施方案68至70中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是2。

[9323] 实施方案73.根据实施方案52至57、59至65或68至72中任一项所述的化合物,其中每次出现的L^{A1a}和L^{A1b}是-CH_2-。

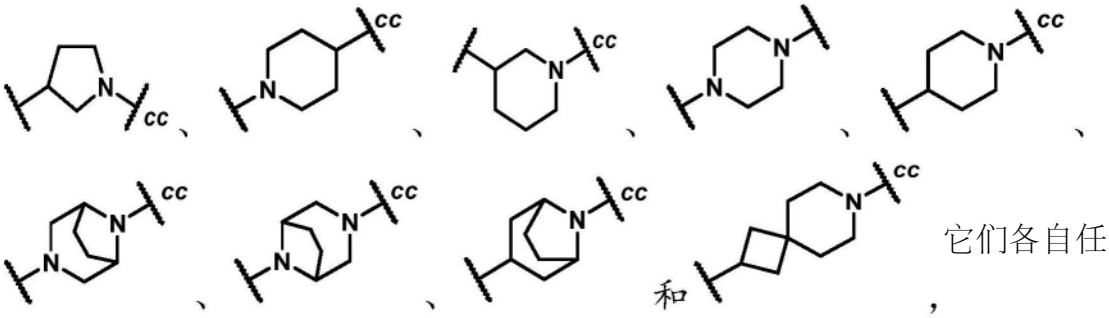
[9324] 实施方案74.根据实施方案52至57、59至65或68至72中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^{A1a}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;每次剩余出现的L^{A1a}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1b}是-CH_2-。

[9325] 实施方案75.根据实施方案52至57、59至65或68至72中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^{A1b}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;每次剩余出现的L^{A1b}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1a}是-CH_2-。

[9326] 实施方案76.根据实施方案49至75中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。

[9327] 实施方案77.根据实施方案49至75中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元含氮亚杂环基。

[9328] 实施方案78.根据实施方案49至77中任一项所述的化合物,其中L^{A4}选自:



它们各自任选地在一个或多个环碳原子处被1至3个R^a取代,其中cc表示与L^{A1b}的附接点。

[9329] 实施方案79.根据实施方案77或78的化合物,其中存在于L^{A4}上的每个R^a独立地是F或任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

[9330] 实施方案80.根据实施方案49至76中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基。

[9331] 实施方案81.根据实施方案49至76或80中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的1,4-亚环已基。

[9332] 实施方案82.根据实施方案49至75中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9333] 实施方案83.根据实施方案49至75或82中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是:

[9334] (a)任选地被1至3个R^a取代的亚苯基;

[9335] (b)任选地被1至3个R^a取代的1,2-亚苯基;或者

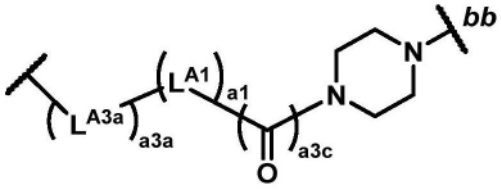
[9336] (c)任选地被1至3个R^a取代的1,4-亚苯基。

[9337] 实施方案84.根据实施方案1至25或45中任一项所述的化合物,其中L是:

[9338] -$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{2-9}$-$(L^{A3})_{0-1}$-(亚哌嗪基)-$_{bb}$,

[9339] 其中bb表示与环C的附接点。

[9340] 实施方案85.根据实施方案84所述的化合物,其中L是式(L-6)的二价基团:

[9341] 

式(L-6)

[9342] 其中:

[9343] L^{A3a}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9344] a3a是0或1;

[9345] a1是2至11的整数;

[9346] a3c是0或1;并且

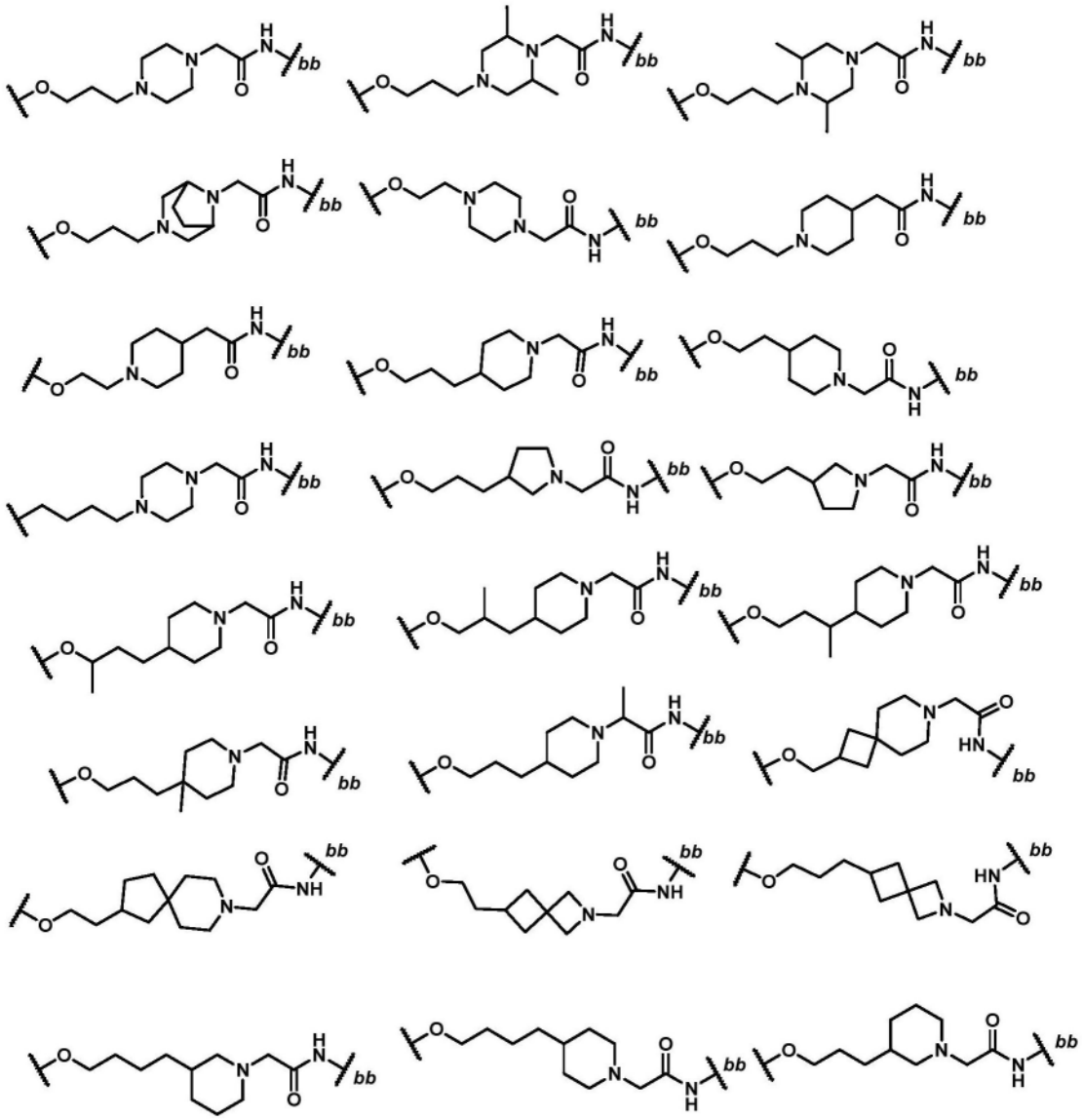
[9347] bb表示与环C的附接点。

[9348] 实施方案86.根据实施方案85所述的化合物,其中a3a是1。

[9349] 实施方案87.根据实施方案85或86中任一项所述的化合物,其中L^{A3a}是-O-。

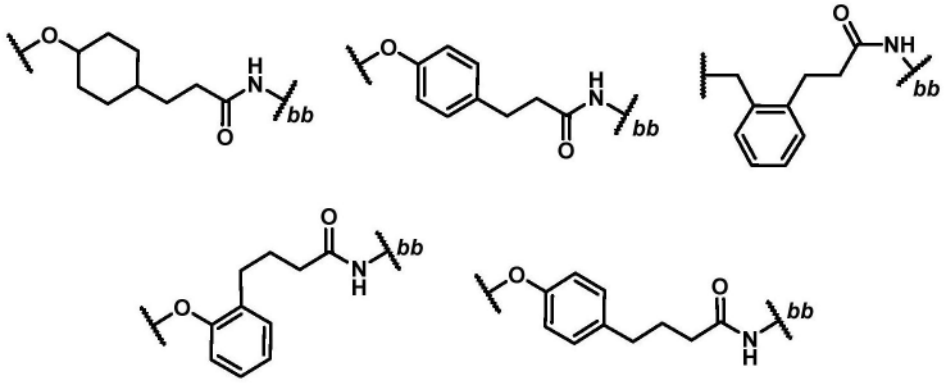
[9350] 实施方案88.根据实施方案85至87中任一项所述的化合物,其中0至1次出现的L^{A1}是-CHR^{L}-或-$C(R^{L})_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。

[9351] 实施方案89.根据实施方案1至25或49至52中任一项所述的化合物,其中L选自:

[9352] 

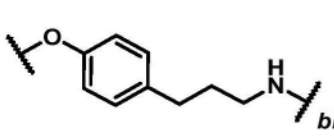
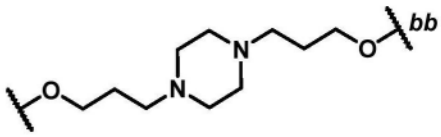
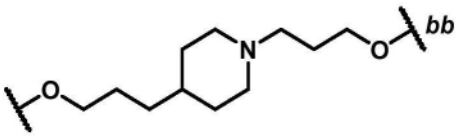
[9353] 其中bb表示与环C的附接点。

[9354] 实施方案90.根据实施方案1至25或49至52中任一项所述的化合物,其中L选自:

[9355] 

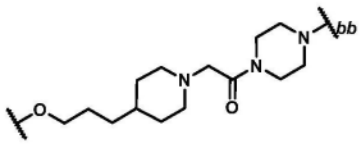
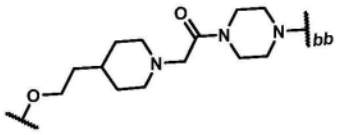
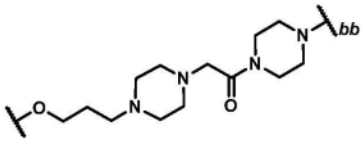
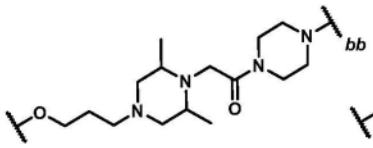
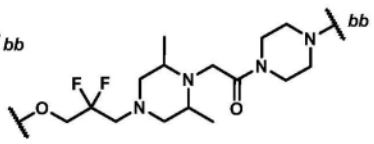
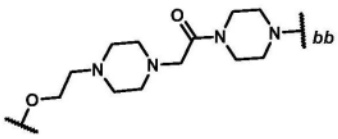
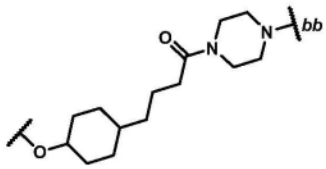
[9356] 其中bb表示与环C的附接点。

[9357] 实施方案91.根据实施方案1至25、49或58至59中任一项所述的化合物,其中L是



或

其中bb表示与环C的附接点。

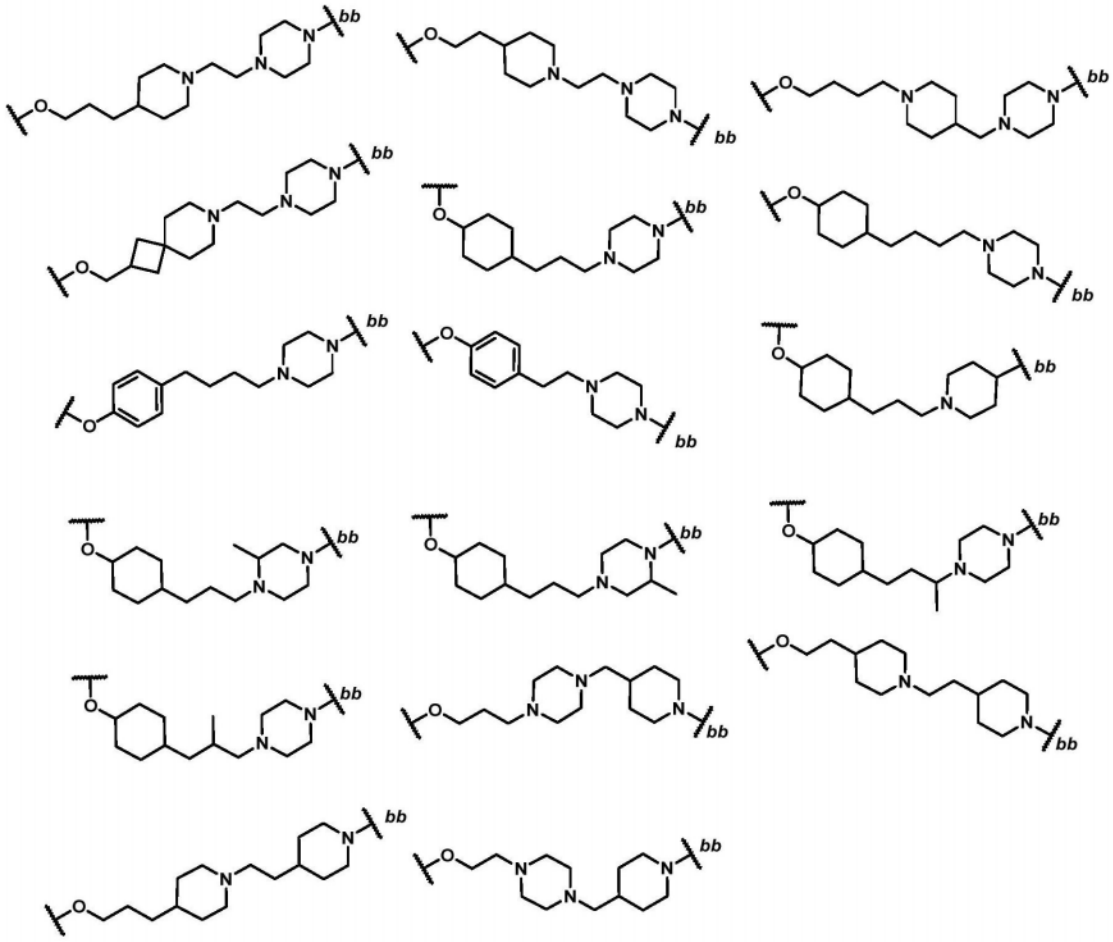
，

[9358] 实施方案92.根据实施方案1至25或66至68中任一项所述的化合物,其中L选自:

[9359]








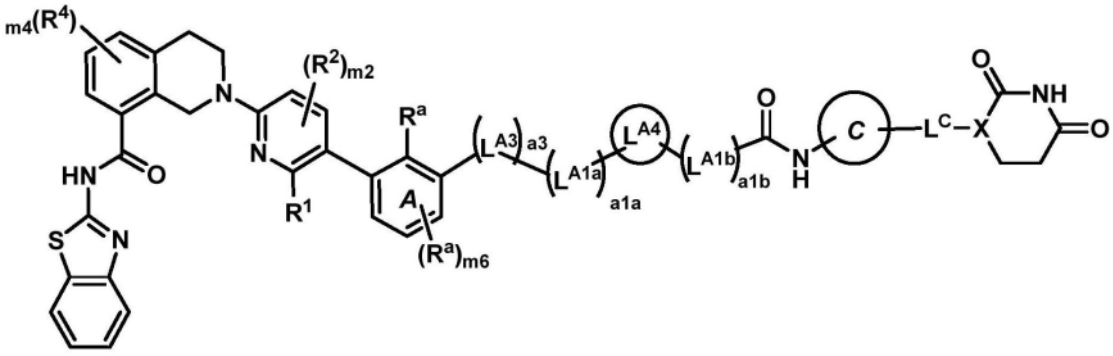
[9360] 其中bb表示与环C的附接点。

[9361] 实施方案93.根据实施方案1至25或66至68中任一项所述的化合物,其中L选自:

[9362] 

[9363] 其中bb表示与环C的附接点。

[9364] 实施方案94.根据实施方案1或52所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-A)的化合物:

[9365] 

式(I-A)

[9366] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9367] m6是0或1;

[9368] a3是0或1;

[9369] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9370] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5;

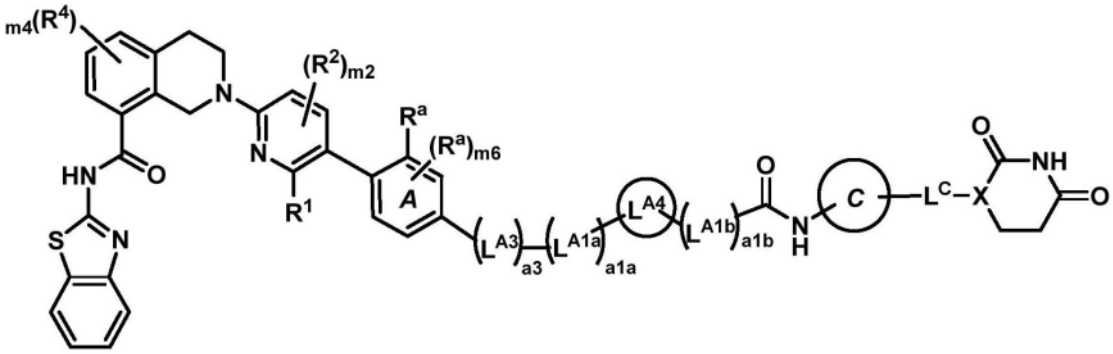
[9371] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;并且

[9372] L^{A4}选自:

[9373] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9374] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9375] 实施方案95.根据实施方案1或52所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-B)的化合物:

[9376] 

式(I-B)

[9377] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9378] m6是0或1;

[9379] a3是0或1;

[9380] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9381] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5;

[9382] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;并且

[9383] L^{A4}选自:

[9384] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

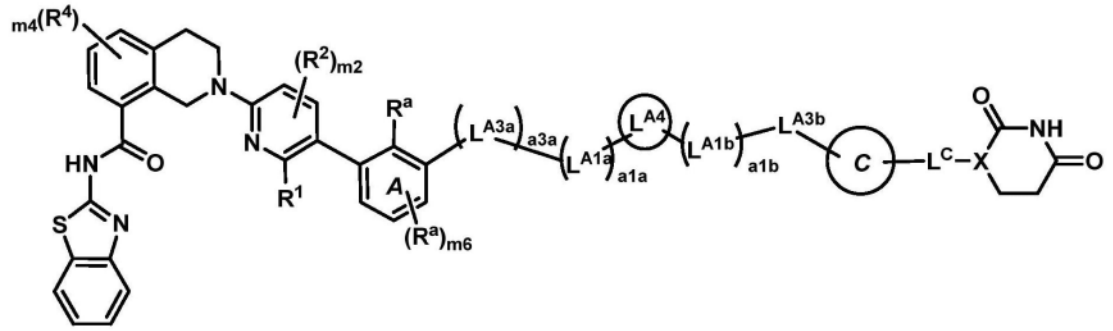
[9385] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9386] 实施方案96.根据实施方案94或95所述的化合物,其中a3是1。

[9387] 实施方案97.根据实施方案94至96中任一项所述的化合物,其中L^{A3}是-O-。

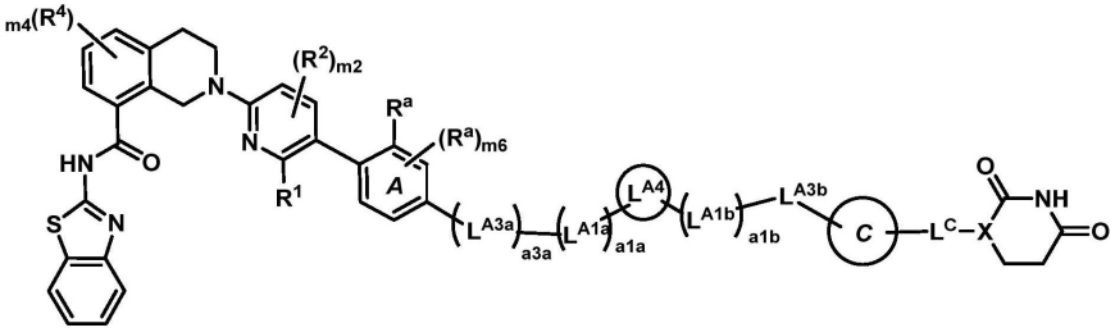
[9388] 实施方案98.根据实施方案94或95所述的化合物,其中a3是0。

[9389] 实施方案99.根据实施方案1或59所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-C)或(I-D)的化合物:



式(I-C)

[9390]



式(I-D)

[9391] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9392] m6是0或1;

[9393] a3a是0或1;

[9394] L^{A3a}和L^{A3b}独立地选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9395] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至7;

[9396] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;并且

[9397] L^{A4}选自:

[9398] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9399] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9400] 实施方案100.根据实施方案99所述的化合物,其中所述化合物是式(I-C)的化合物。

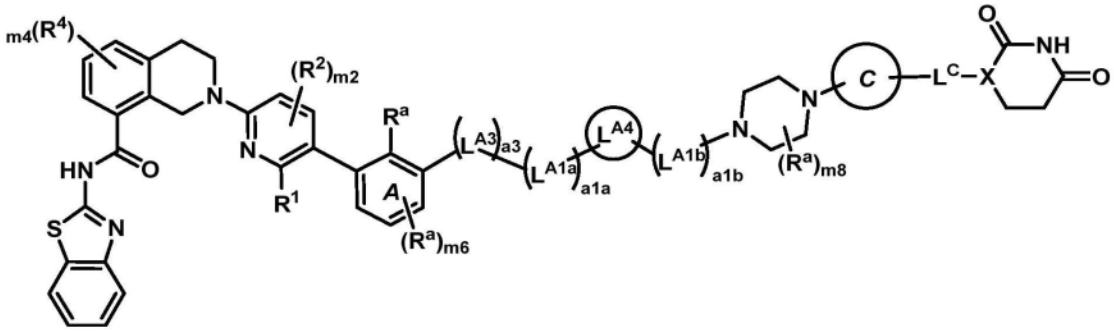
[9401] 实施方案101.根据实施方案99或100所述的化合物,其中L^{A3b}是-N(H)-或-N(C_{1-3}烷基)-。

[9402] 实施方案102.根据实施方案99至101中任一项所述的化合物,其中a3a是1。

[9403] 实施方案103.根据实施方案99至102中任一项所述的化合物,其中L^{A3a}是-O-。

[9404] 实施方案104.根据实施方案99至101中任一项所述的化合物,其中a3a是0。

[9405] 实施方案105根据实施方案1或68所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-E)的化合物:

[9406] 

式(I-E)

[9407] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9408] m6是0或1;

[9409] a3是0或1;

[9410] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9411] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[9412] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;并且

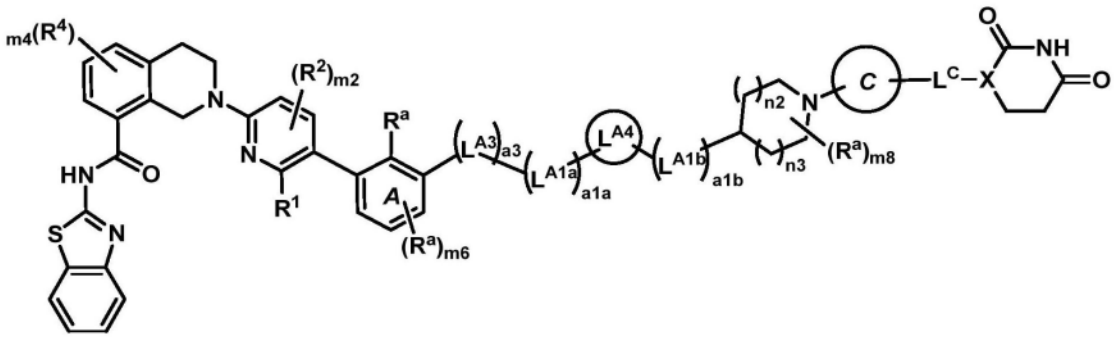
[9413] L^{A4}选自:

[9414] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9415] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;并且

[9416] m8是0、1或2。

[9417] 实施方案106.根据实施方案1或68所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-Ea)的化合物:

[9418] 

式(I-Ea)

[9419] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9420] m6是0或1;

[9421] a3是0或1;

[9422] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9423] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[9424] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;并且

[9425] L^{A4}选自:

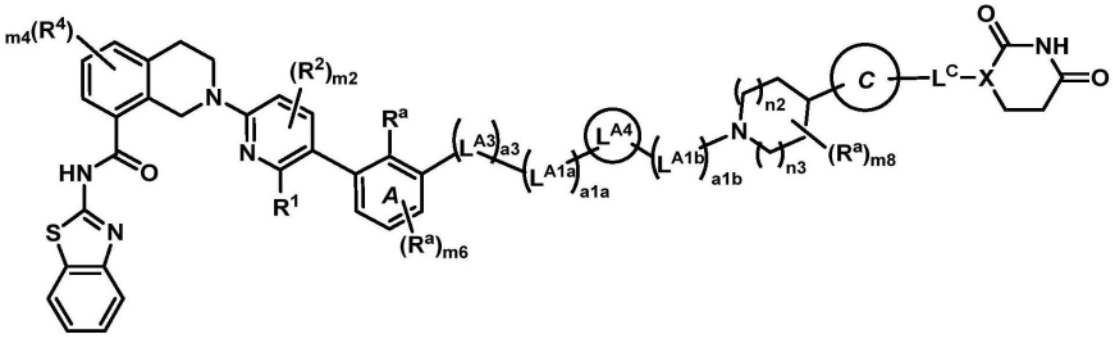
[9426] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9427] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[9428] n2和n3独立地是0、1或2;并且

[9429] m8是0、1或2。

[9430] 实施方案107.根据实施方案1或68所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-Eb)的化合物:

[9431] 

式(I-Eb)

[9432] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9433] m6是0或1;

[9434] a3是0或1;

[9435] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9436] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[9437] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;并且

[9438] L^{A4}选自:

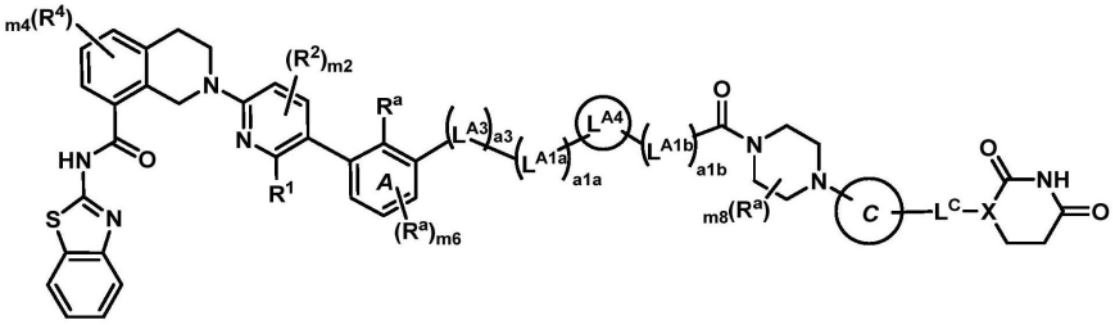
[9439] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9440] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[9441] n2和n3独立地是0、1或2;并且

[9442] m8是0、1或2。

[9443] 实施方案108.根据实施方案1或68所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-F)的化合物:

[9444] 

式(I-F)

[9445] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9446] m6是0或1;

[9447] a3是0或1;

[9448] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9449] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[9450] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;并且

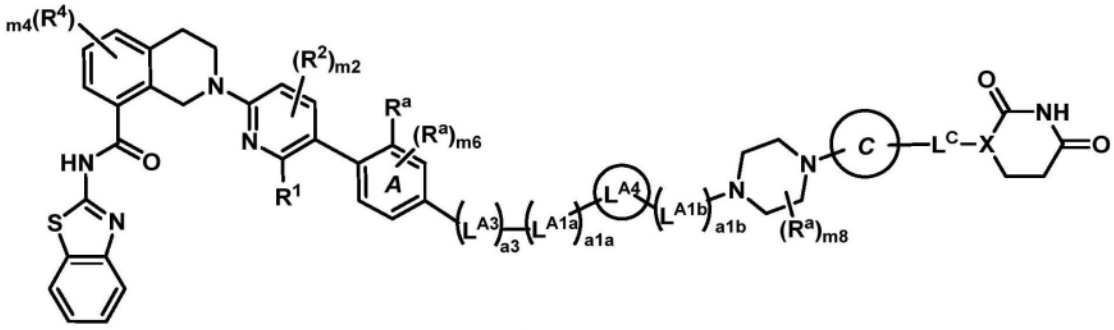
[9451] L^{A4}选自：

[9452] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；以及

[9453] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；并且

[9454] m8是0、1或2。

[9455] 实施方案109.根据实施方案1或68所述的化合物，其中所述式(I)的化合物是式(I-G)的化合物：

[9456] 

式(I-G)

[9457] 或其药学上可接受的盐，其中：

[9458] m6是0或1；

[9459] a3是0或1；

[9460] L^{A3}选自：-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-；

[9461] a1a和a1b独立地是0至5的整数，条件是a1a+a1b是2至5；

[9462] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自：-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-；并且

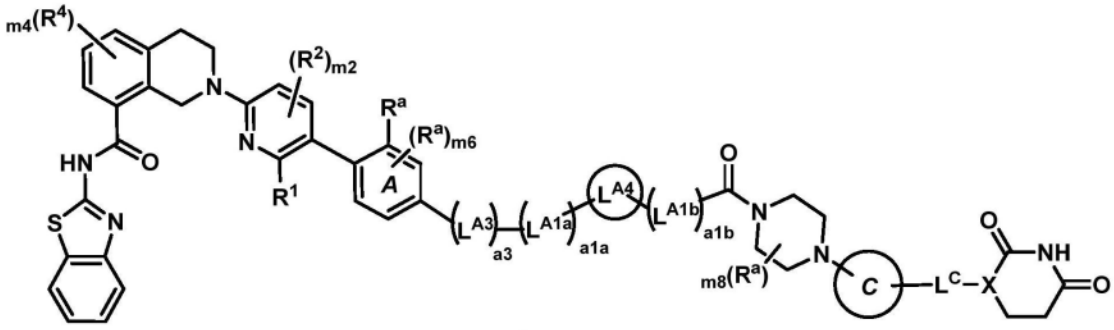
[9463] L^{A4}选自：

[9464] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；以及

[9465] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；并且

[9466] m8是0、1或2。

[9467] 实施方案110.根据实施方案1或68所述的化合物，其中所述式(I)的化合物是式(I-H)的化合物：

[9468] 

式(I-H)

[9469] 或其药学上可接受的盐，其中：

[9470] m6是0或1；

[9471] a3是0或1；

[9472] L^{A3}选自：-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-；

[9473] a1a和a1b独立地是0至5的整数，条件是a1a+a1b是2至5；

[9474] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;并且

[9475] L^{A4}选自:

[9476] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9477] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;并且

[9478] m8是0、1或2。

[9479] 实施方案111.根据实施方案94至110中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是3。

[9480] 实施方案112.根据实施方案94至110中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是4。

[9481] 实施方案113.根据实施方案94至110中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是2或5。

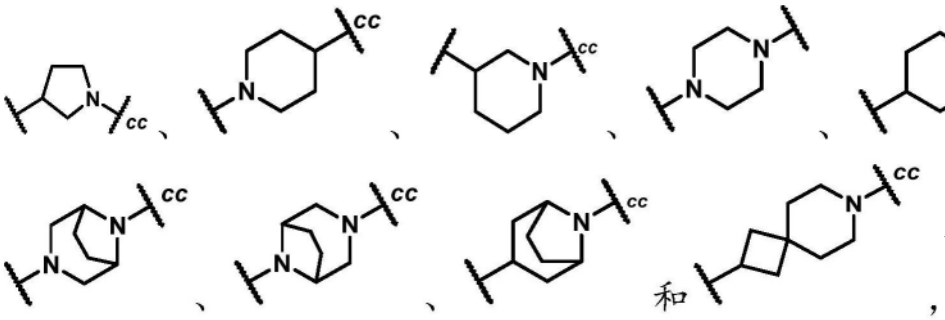
[9482] 实施方案114.根据实施方案94至113中任一项所述的化合物,其中每次出现的L^{A1a}和L^{A1b}是-CH_2-。

[9483] 实施方案115.根据实施方案94至113中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^{A1a}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;每次剩余出现的L^{A1a}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1b}是-CH_2-。

[9484] 实施方案116.根据实施方案94至113中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^{A1b}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;每次剩余出现的L^{A1b}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1a}是-CH_2-。

[9485] 实施方案117.根据实施方案94至116中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。

[9486] 实施方案118.根据实施方案94至117中任一项所述的化合物,其中L^{A4}选自:



它们各自任选地在一个或多个环碳原子处被1至3个R^a取代,其中cc表示与L^{A1b}的附接点。

[9487] 实施方案119.所述实施方案94至118中任一项所述的化合物,其中存在于L^{A4}上的每个R^a独立地是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

[9488] 实施方案120.根据实施方案94至116中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基。

[9489] 实施方案121.根据实施方案94至116或120中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的1,4-亚环已基。

[9490] 实施方案122.根据实施方案94至116中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9491] 实施方案123.根据实施方案94至116或122中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的1,4-亚苯基。

[9492] 实施方案124.根据实施方案94至116或122中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是1,2-亚苯基或1,3-亚苯基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9493] 实施方案125.根据实施方案94至124中任一项所述的化合物,其中m6是0。

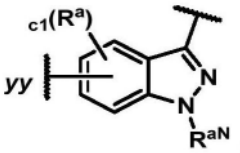
[9494] 实施方案126.根据实施方案94至125中任一项所述的化合物,其中存在于环A上的R^a是任选地被1至3个-F取代的C_{1-3}烷基。

[9495] 实施方案127.根据实施方案94至126中任一项所述的化合物,其中R^1是C(O)OH。

[9496] 实施方案128.根据实施方案94至127中任一项所述的化合物,其中m2是0。

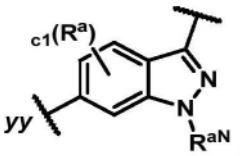
[9497] 实施方案129.根据实施方案94至128中任一项所述的化合物,其中m4是0。

[9498] 实施方案130.根据实施方案94至129中任一项所述的化合物,环C是



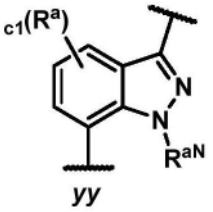
。

[9499] 实施方案131.根据实施方案94至130中任一项所述的化合物,环C是



。

[9500] 实施方案132.根据实施方案94至130中任一项所述的化合物,环C是



。

[9501] 实施方案133.根据实施方案94至132中任一项所述的化合物,其中R^{aN}是C_{1-3}烷基。

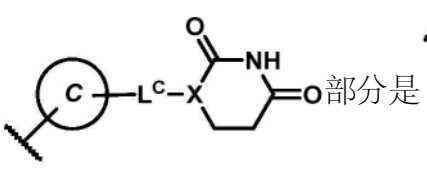
[9502] 实施方案134.根据实施方案94至133中任一项所述的化合物,其中R^{aN}是甲基。

[9503] 实施方案135.根据实施方案94至134中任一项所述的化合物,其中c1是0。

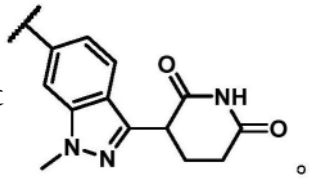
[9504] 实施方案136.根据实施方案94至135中任一项所述的化合物,其中L^C是键。

[9505] 实施方案137.根据实施方案94至136中任一项所述的化合物,其中X是CH。

[9506] 实施方案138.根据实施方案94至129中任一项所述的化合物,其中

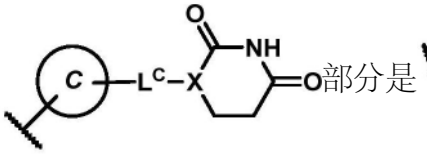


部分是

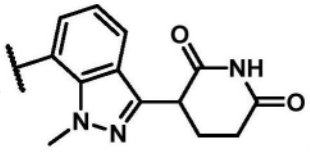


。

[9507] 实施方案139.根据实施方案94至129中任一项所述的化合物,其中



部分是



。

[9508] 实施方案140.一种化合物,所述化合物选自:表C1中描述的101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、116a、117、117a、118、119、120、121、122、123、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、133、134、135、136、137、138、138a、138b、139、140、141、142、143、144、145、146、146a、146b、147、147a、

147b、148、148a、148b、149、150、151、152、153、154、154a、155、156、157、158、159、159a、160、160a、160b、161、161a、162、162a、162b、163、164、164a、164b、165、166、167、167a、167b、168、168a、169、169a、169b、170、171、171a、172、173、173a、173b、174、174a、174b、175、176、176a、177、177a、178、179、179a、180、180a、180b、181、182、182a、183、183a、184、185、185a、186、186a、187、187a、187b、188、189、190、191、192、193、193a、193b、194、195、196、197、197a、197b、198、199、200、201、202、202a、202b、203、204、204a、205、206、207、207a、207b、208、209、209a、210、210a、211、211a、212、212a、213、214、214a、215、215a、216、216a、216b、217、218、218a、219、219a、219b、220、221、222、223、224、224a、224b、225、226、227、227a、228、229、230、231、231a、231b、232、233、234、235、236、237、238、239、239a、240、240a、240b、241、242、243、244、245、245a、245b、246、246a、246b、247、248、249、250、250a、251、251a、252、252a、253、253a、254、254a、255、256、257、258、259、259a、260、261、262、262a、262b、263、263a、263b、264、265、266、266a、266b、267、268、268a、268b、269、269a、270、270a、271、271a、271b、272、272a、272b、273、273a、273b、274、274a、274b、275、275a、276、276a、276b、277、278、278a、278b、279、280、281、281a、281b、282、282a、282b、283、283a、283b、284、284a、284b、285、286、287、288、289、289a、289b、290、291、292、293、293a、294、295、296、296a、297、297a、297b、298、298a、299、299a、300、300a、300b、301、301a、301b、302、303、304、305、306、307、307a、307b、308、308a、308b、309、310、310a、310b、311、311a、312、313、314、316、316a、317、318、318a、319、319a、320、320a、320b、321、321a、321b、322、322a、323、323a、324、324a、325、325a、326、326a、327、327a、328、328a、329、329a、330、330a、331、331a、331b、332、332a、332b、333、333a、334、334a、335、335a、336、336a、337、337a、338、338a、339、339a、340、340a、341、341a、342、342a、343、343a、343b、343c、343d、344、344a、344b、344c、344d、345、345a、346、346a、346b、347、347a、347b、349、349a、349b、350、350a、351、351a、351b、352、352a和352b,或其药学上可接受的盐,条件是所述化合物在实施例B1中所述的条件下未表现出Y_{min}(6h)≥70%和/或Y_{min}(24h)≥70%。

[9509] 实施方案141.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案1至140中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[9510] 实施方案142.一种BCL-X_L蛋白质,所述BCL-X_L蛋白质与根据实施方案1至140中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐非共价结合。

[9511] 实施方案143.一种三元复合物,所述三元复合物包含BCL-X_L蛋白质、根据实施方案1至140中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及CRBN蛋白质。

[9512] 实施方案144.一种用于治疗有需要的受试者中的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据实施方案1至140中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据实施方案141所述的药物组合物。

[9513] 实施方案145.根据实施方案144所述的方法,所述方法还包括施用另外的疗法或治疗剂。

[9514] 实施方案146.根据实施方案145所述的方法,其中所述另外的疗法或治疗剂是ALK抑制剂、BCL-2抑制剂、BCR-Abl抑制剂、BRaf抑制剂、CDK2抑制剂、CDK 4/6抑制剂、CDK7抑制剂、CDK9抑制剂、EGFR抑制剂、抗EGFR抗体、ERK抑制剂、FGFR1抑制剂、FGFR2抑制剂、FGFR3抑制剂、FGFR4抑制剂、HER2抑制剂、JAK2抑制剂、KRas抑制剂、MEK抑制剂、MET抑制剂、PARP抑

制剂、LSD1抑制剂、BET抑制剂、端粒酶抑制剂、TORC1/2抑制剂、化学疗法、放射疗法或它们的组合。

[9515] 实施方案147.根据实施方案146所述的方法,其中所述另外的疗法或治疗剂是JAK2抑制剂。

[9516] 实施方案148.根据实施方案147所述的方法,其中所述JAK2抑制剂是是菲卓替尼(例如,菲卓替尼二盐酸盐一水合物)、莫洛替尼(例如,莫洛替尼二盐酸盐)、帕克替尼(例如,帕克替尼柠檬酸盐)、鲁索替尼(例如,鲁索替尼磷酸盐)或它们的组合。

[9517] 实施方案149.根据实施方案144至148中任一项所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌、结直肠癌、胆管癌、结直肠癌、胃肠道间质瘤、胰腺癌、膀胱癌、肾癌、宫颈癌、卵巢癌、子宫癌、头颈癌、血液学癌症、肺癌、皮肤癌或它们的组合。

[9518] 实施方案150.根据实施方案149所述的方法,其中所述血液学癌症是急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓系白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化或它们的组合。

[9519] 实施方案151.根据实施方案150所述的方法,其中所述血液学癌症是原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化或它们的组合。

[9520] 实施方案152.根据实施方案151所述的方法,其中所述骨髓纤维化是原发性骨髓纤维化。

[9521] 实施方案153.根据实施方案151所述的方法,其中所述骨髓纤维化是原发性血小板增多症后骨髓纤维化。

[9522] 实施方案154.根据实施方案151所述的方法,其中所述骨髓纤维化是真性红细胞增多症后骨髓纤维化。

[9523] 实施方案155.根据实施方案151至154中任一项所述的方法,其中所述血液学癌症具有JAK2突变(例如,JAK2 V617F)。

[9524] 实施方案156.根据实施方案150所述的方法,其中所述ALL是T-ALL。

[9525] 实施方案157.根据实施方案150所述的方法,其中所述AML是M6-AML。

[9526] 实施方案158.根据实施方案150所述的方法,其中所述AML是M7-AML。

[9527] 实施方案159.一种用于在哺乳动物细胞中诱导BCL-X_L蛋白质降解的方法,所述方法包括使所述哺乳动物细胞与有效量的根据实施方案1至140中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐接触。

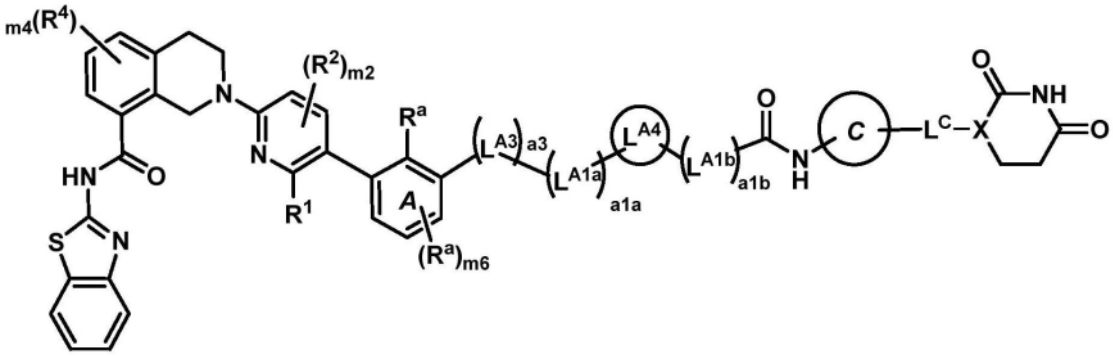
[9528] 实施方案160.根据实施方案159所述的方法,其中所述接触发生在体内。

[9529] 实施方案161.根据实施方案159所述的方法,其中所述接触发生在体外。

[9530] 实施方案162.根据实施方案159至161中任一项所述的方法,其中所述哺乳动物细胞是哺乳动物癌细胞。

[9531] 示例性式(I-A)实施方案

[9532] 实施方案1.一种式(I-A)的化合物:

[9533] 

式(I-A)

[9534] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9535] R^1选自:

[9536] (a)C(O)OH,

[9537] (b)C(O)NR^dR^e,和

[9538] (c)C(O)OC_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被1至3个R^c取代;

[9539] 每个R^2和R^4独立地选自:卤代基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、

[9540] C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、OH和NR^dR^e;

[9541] m2是0、1或2;

[9542] m4是0、1、2或3;

[9543] m6是0或1;

[9544] a3是0或1;

[9545] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9546] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5;

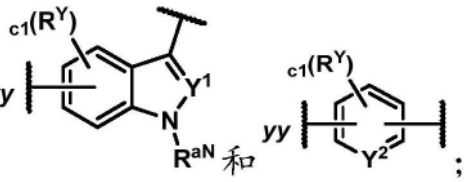
[9547] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;并且

[9548] L^{A4}选自:

[9549] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9550] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[9551] 其中每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;-R^b;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

[9552] 环C选自:  ;

[9553] c1是0、1、2或3;

[9554] 每个R^Y独立地选自:R^a和R^b;

[9555] R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[9556] Y^1和Y^2独立地是N、CH或CR^Y;

[9557] yy表示与L的附接点;

[9558] X是CH、C或N;

[9559] 是单键或双键;

[9560] L^C选自:键、-CH_2-、-CHR^a-、-$C(R^a)_2$-、-$N(R^d)$-和O,条件是当X为N时,则L^C不是O;

[9561] 每个R^a独立地选自:

[9562] (a)卤代基;

[9563] (b)氰基;

[9564] (c)-OH;

[9565] (d)氧代基;

[9566] (e)-C_{1-6}烷氧基;

[9567] (f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

[9568] (g)-NR^dR^e;

[9569] (h)C(=O)C_{1-6}烷基;

[9570] (i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

[9571] (j)C(=O)OH;

[9572] (k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

[9573] (l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

[9574] (m)C(=O)$N(R^f)_2$;

[9575] (n)$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

[9576] (o)$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

[9577] (p)$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;和

[9578] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

[9579] 每个R^b独立地选自:-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[9580] 每个b独立地是1、2或3;

[9581] 每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-$S(O)_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;并且

[9582] 每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^g取代;

[9583] 每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)$N(R^f)_2$;$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}烷基);$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;

[9584] 每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)$N(R^f)_2$;$S(O)_{1-2}$(C_{1-6}烷基);$S(O)_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[9585] 每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[9586] 每个R^g独立地选自:R^h;C_{1-3}烷基;和C_{1-3}卤代烷基;并且

[9587] 每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

[9588] 实施方案2.根据实施方案1所述的化合物,其中a1a+a1b是2至5。

[9589] 实施方案3.根据实施方案1或2所述的化合物,其中a1a+a1b是3。

[9590] 实施方案4.根据实施方案1或2所述的化合物,其中a1a+a1b是4。

[9591] 实施方案5.根据实施方案1或2所述的化合物,其中a1a+a1b是2或5。

[9592] 实施方案6.根据实施方案1至5中任一项所述的化合物,其中a3是1。

[9593] 实施方案7.根据实施方案1至6中任一项所述的化合物,其中L^{A3}是-O-。

[9594] 实施方案8.根据实施方案1至5中任一项所述的化合物,其中a3是0。

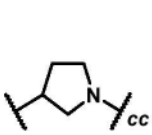
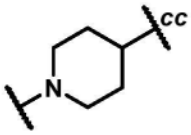
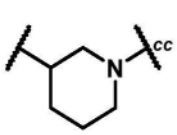
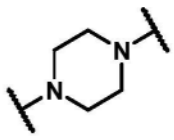
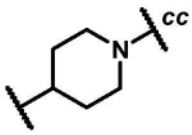
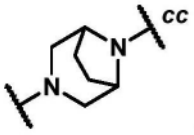
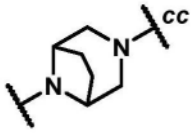
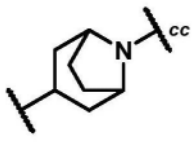
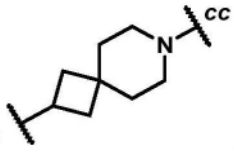
[9595] 实施方案9.根据实施方案1至8中任一项所述的化合物,其中每次出现的L^{A1a}和L^{A1b}是-CH_2-。

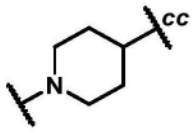
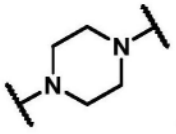
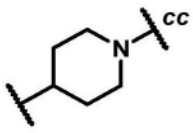
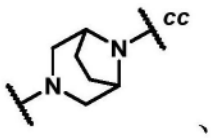
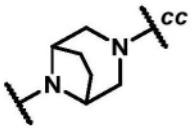
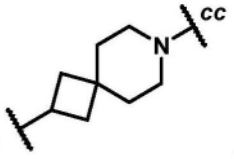
[9596] 实施方案10.根据实施方案1至8中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^{A1a}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;每次剩余出现的L^{A1a}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1b}是-CH_2-。

[9597] 实施方案11.根据实施方案1至8中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^{A1b}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;每次剩余出现的L^{A1b}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1a}是-CH_2-。

[9598] 实施方案12.根据实施方案1至11中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。

[9599] 实施方案13.根据实施方案1至12中任一项所述的化合物,其中L^{A4}选自:

 、  、  、  、  、  、  、  和  ，它们各自任选地在一个或多个环碳原子处被1至3个R^a取代,其中cc表示与L^{A1b}的附接点;或者

[9600] 其中L^{A4}选自:  、  、  、  、  和  ，它们各自任选地在一个或多个环碳原子处被1至3个R^a取代,其中cc表示与L^{A1b}的附接点。

[9601] 实施方案14.根据实施方案12或13所述的化合物,其中存在于L^{A4}上的每个R^a独立地是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

[9602] 实施方案15.根据实施方案1至11中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基。

[9603] 实施方案16.根据实施方案1至11或15中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的1,4-亚环己基。

[9604] 实施方案17.根据实施方案1至11中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9605] 实施方案18.根据实施方案1至11或17中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的1,4-亚苯基。

[9606] 实施方案19.根据实施方案1至11或17中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是1,2-亚苯基或1,3-亚苯基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

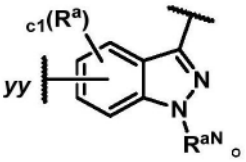
[9607] 实施方案20.根据实施方案1至19中任一项所述的化合物,其中m6是0。

[9608] 实施方案21.根据实施方案1至20中任一项所述的化合物,其中存在于环A上的R^a是任选地被1至3个-F取代的C_{1-3}烷基。

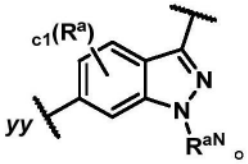
[9609] 实施方案22.根据实施方案1至21中任一项所述的化合物,其中R^1是C(O)OH。

[9610] 实施方案23.根据实施方案1至22中任一项所述的化合物,其中m2是0。

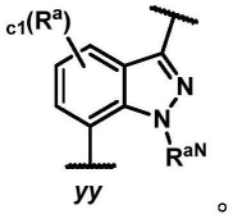
[9611] 实施方案24.根据实施方案1至23中任一项所述的化合物,其中m4是0。

[9612] 实施方案25.根据实施方案1至24中任一项所述的化合物,环C是 

。

[9613] 实施方案26.根据实施方案1至25中任一项所述的化合物,环C是 

。

[9614] 实施方案27.根据实施方案1至25中任一项所述的化合物,环C是 

。

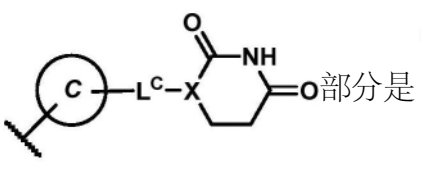
[9615] 实施方案28.根据实施方案1至27中任一项所述的化合物,其中R^{aN}是C_{1-3}烷基。

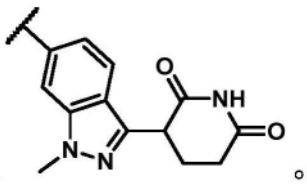
[9616] 实施方案29.根据实施方案1至28中任一项所述的化合物,其中R^{aN}是甲基。

[9617] 实施方案30.根据实施方案1至29中任一项所述的化合物,其中c1是0。

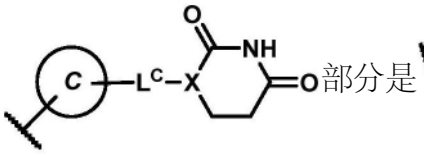
[9618] 实施方案31.根据实施方案1至30中任一项所述的化合物,其中L^C是键。

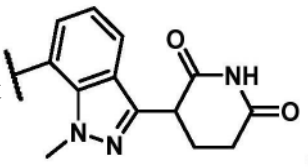
[9619] 实施方案32.根据实施方案1至31中任一项所述的化合物,其中X是CH。

[9620] 实施方案33.根据实施方案1至24中任一项所述的化合物,其中 

部分是 

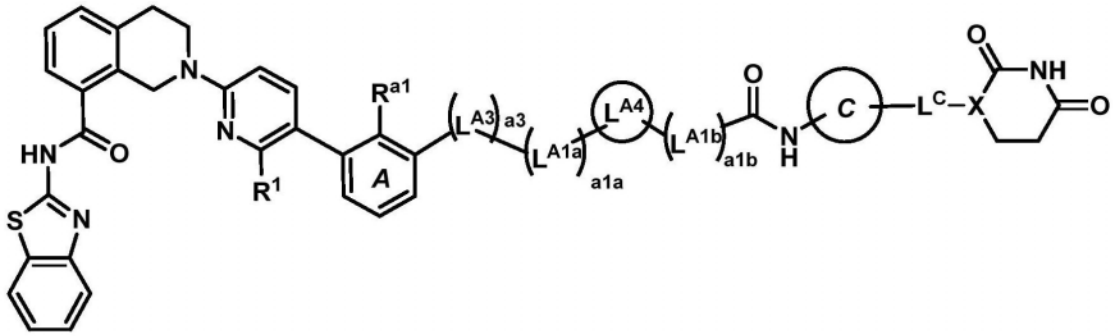
。

[9621] 实施方案34.根据实施方案1至24中任一项所述的化合物,其中 

部分是 

。

[9622] 实施方案35.根据实施方案1所述的化合物,其中所述式(I-A)的化合物是式(I-A-1)的化合物:

[9623] 

[9624] 式(I-A-1)

[9625] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9626] R^1是C(O)OH或C(O)OC_{1-6}烷基;

[9627] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[9628] a3是0或1;

[9629] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9630] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5;

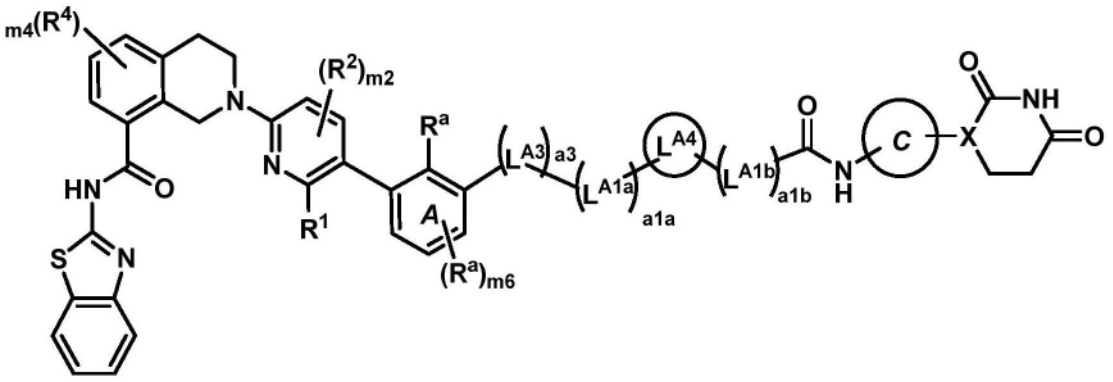
[9631] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C$(R^L)_2$-;并且

[9632] L^{A4}选自:

[9633] c)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9634] d)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9635] 实施方案36.根据实施方案1所述的化合物,其中所述式(I-A)的化合物是式(I-A-2)的化合物:

[9636] 

式(I-A-2)

[9637] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9638] m6是0或1;

[9639] a3是0或1;

[9640] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

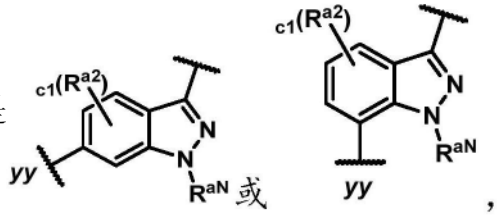
[9641] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5;

[9642] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C$(R^L)_2$-;

[9643] L^{A4}选自:

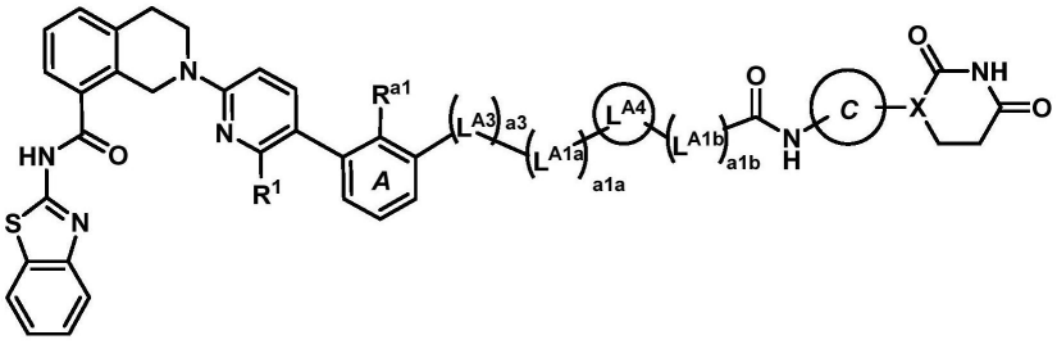
[9644] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9645] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;并且

[9646] 环C是  其中c1是0或1;R^{a2}选自:

[9647] 卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[9648] 实施方案37.根据实施方案1、35或36中任一项所述的化合物,其中所述式(I-A)、式(I-A-1)或式(I-A-2)的化合物是式(I-A-3)的化合物:

[9649] 

式(I-A-3)

[9650] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9651] R^1是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基;

[9652] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[9653] a3是0或1;

[9654] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

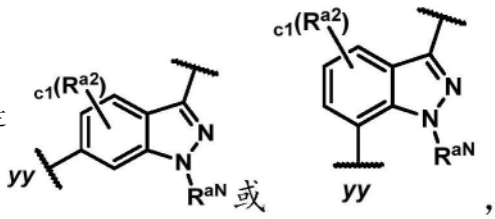
[9655] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是1至5(例如2至5);

[9656] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$;

[9657] L^{A4}选自:

[9658] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9659] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;并且

[9660] 环C是  其中c1是0或1;R^{a2}选自:

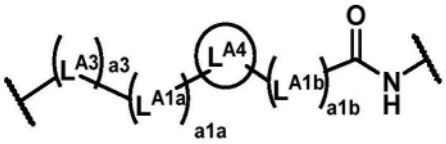
[9661] 卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[9662] 实施方案38.根据实施方案36或37中任一项所述的化合物,其中R^1是C(O)OH。

[9663] 实施方案39.根据实施方案35至38中任一项所述的化合物,其中c1是0。

[9664] 实施方案40.根据实施方案35至39中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是2至5。

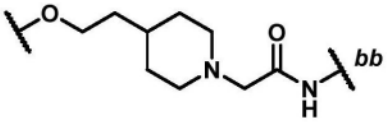
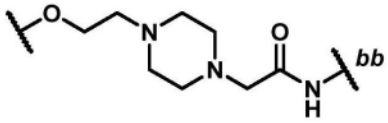
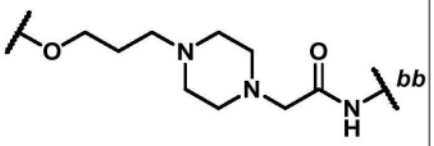
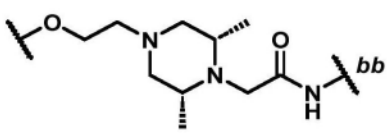
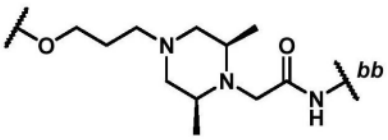
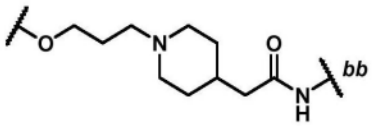
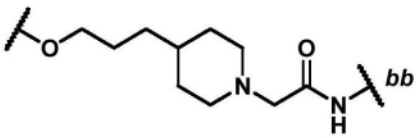
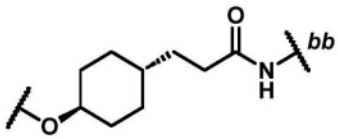
[9665] 实施方案41.根据实施方案1或35至40中任一项所述的化合物,其中



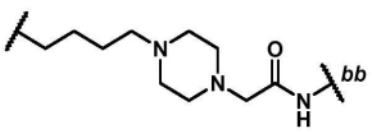
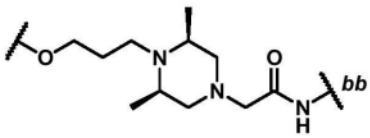
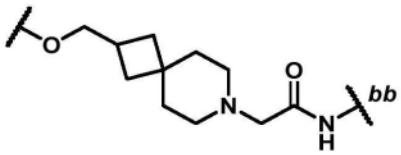
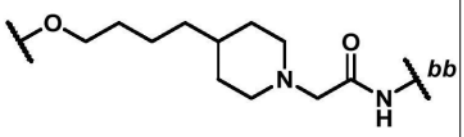
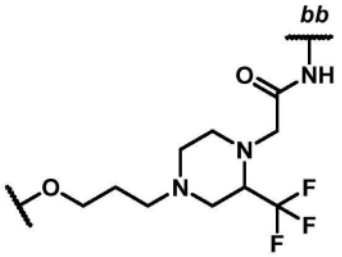
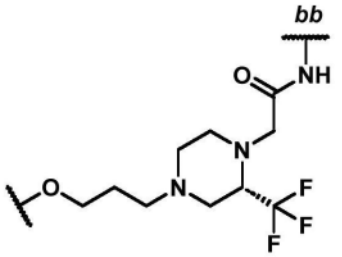
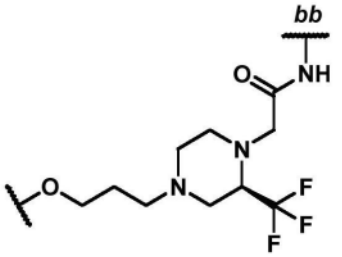
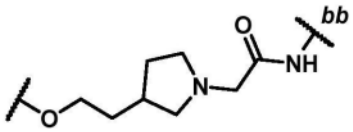
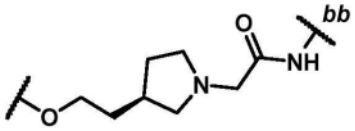
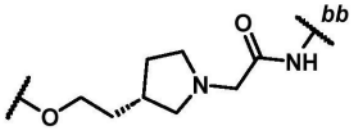
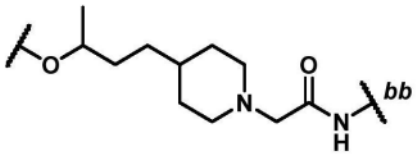
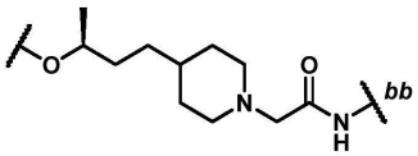
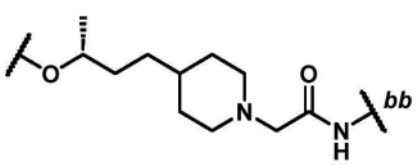
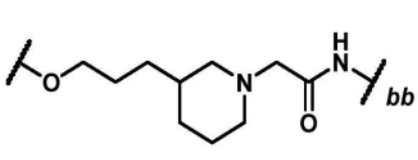
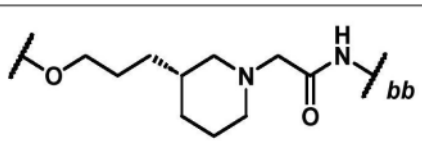
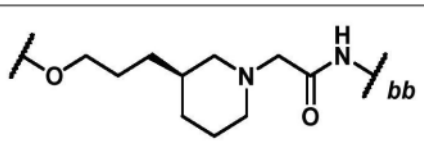
部分选自表(L-I-A)中描述的基团：

[9666] 表(L-I-A)

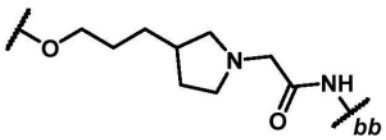
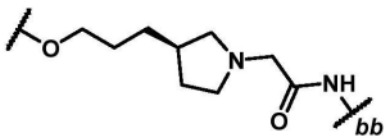
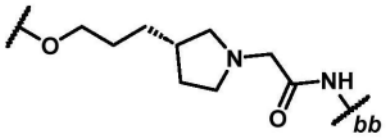
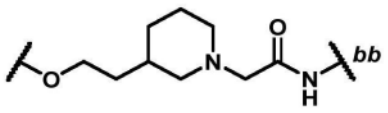
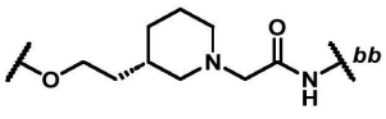
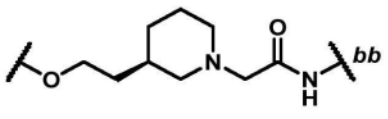
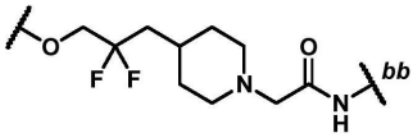
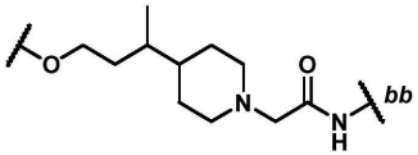
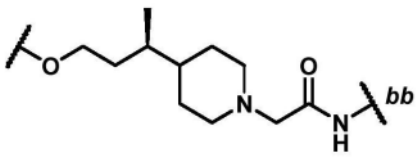
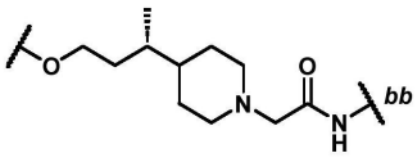
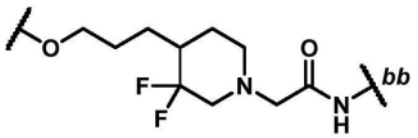
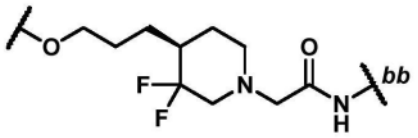
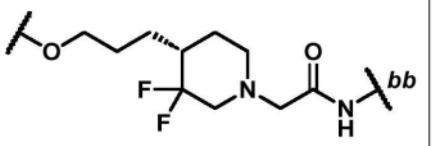
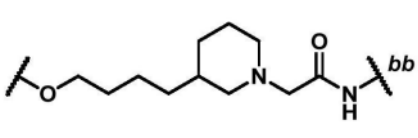
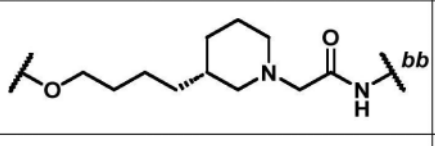
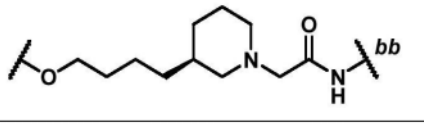
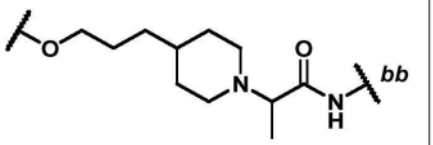
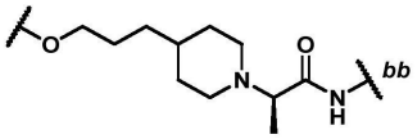
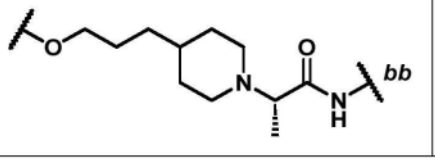
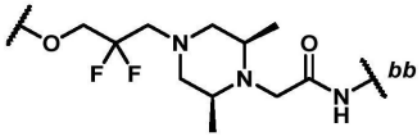
[9667]

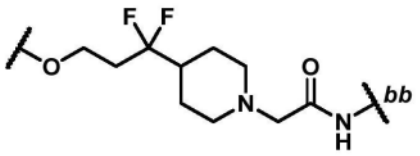
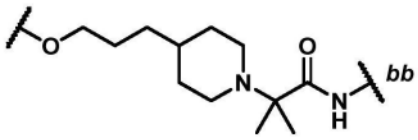
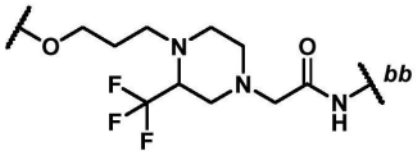
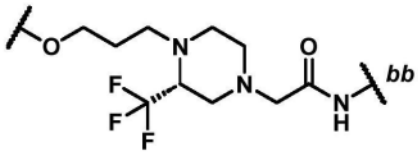
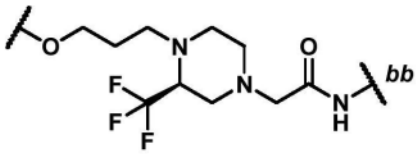
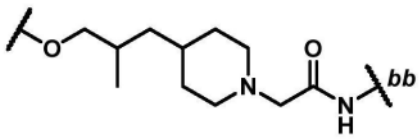
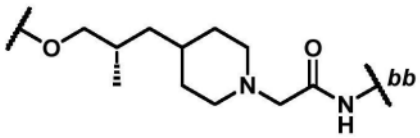
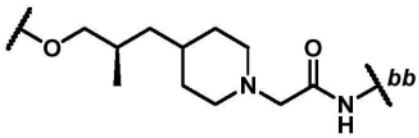
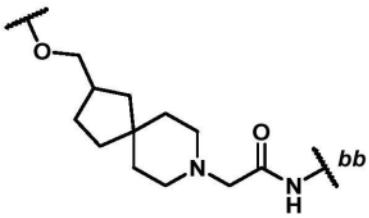
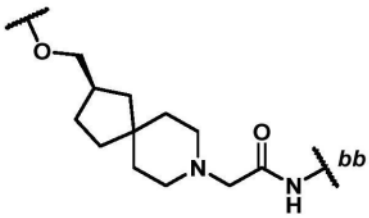
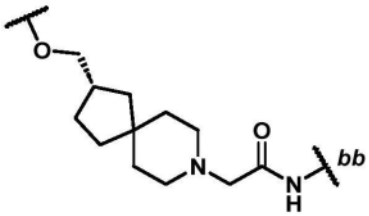
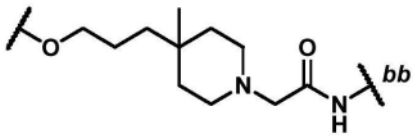
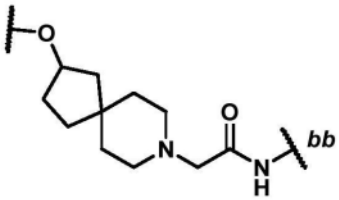
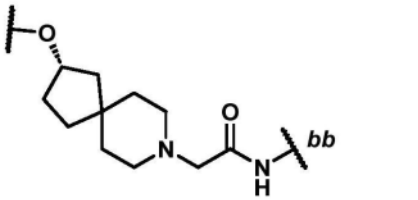
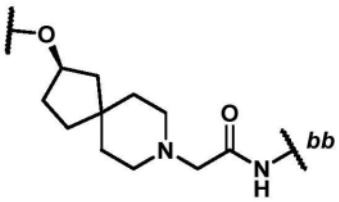
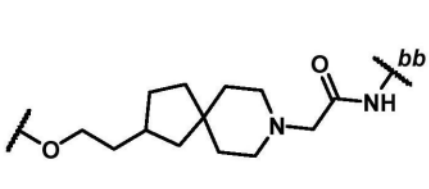
[9668]

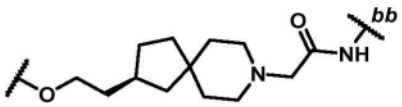
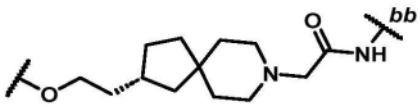
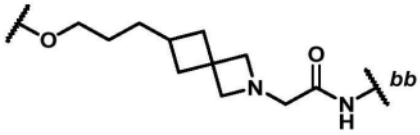
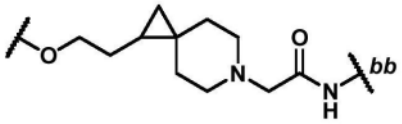
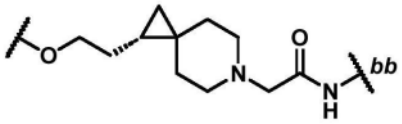
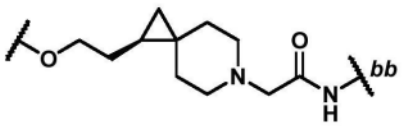
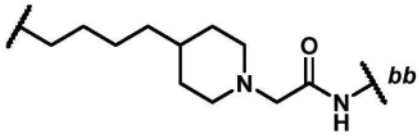
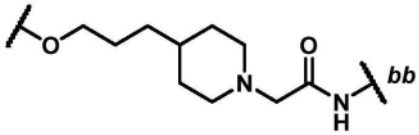
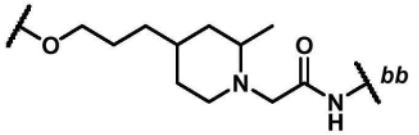
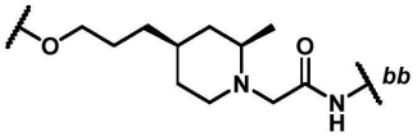
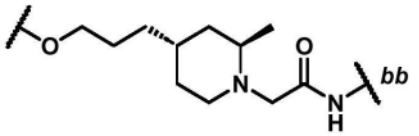
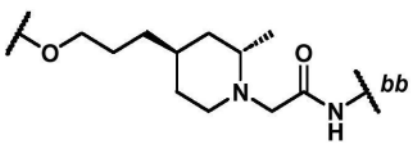
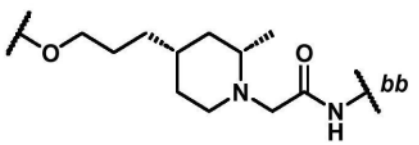
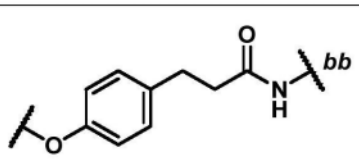
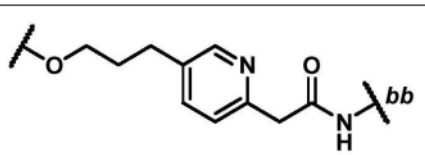
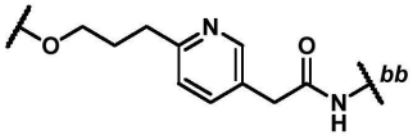
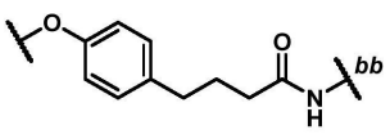
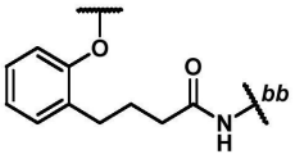
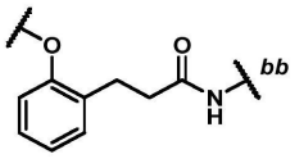
[9669]

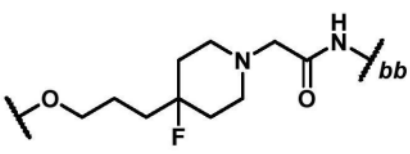
[9670]

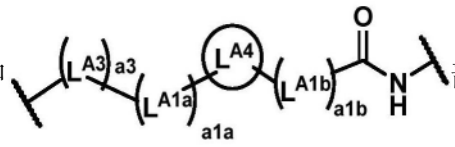
[9671]

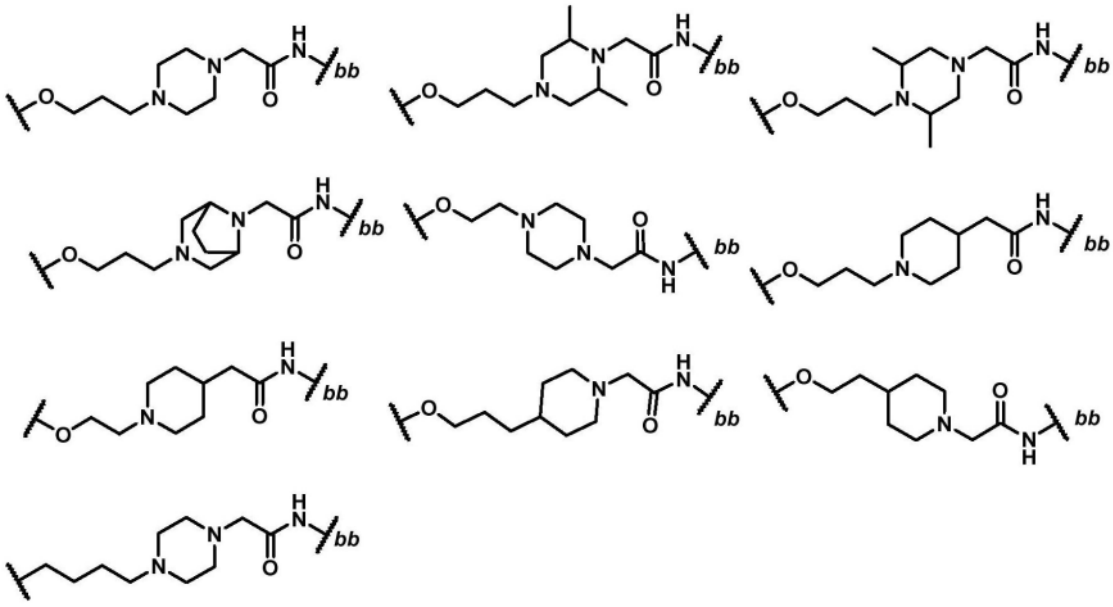
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

[9672]

[9673] 其中bb表示与环C的附接点;或者

[9674] 其中  部分选自:

[9675] 

[9676] 其中bb表示与环C的附接点。

[9677] 实施方案42.根据实施方案1至41中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自表C1中描述的101、102、103、104、105、106、107、116、116a、117、117a、120、121、122、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、134、156、158、159、159a、160、160a、160b、162、162a、162b、164、164a、164b、166、167、167a、167b、169、169a、169b、170、173、173a、173b、177、177a、180、180a、180b、181、186、186a、186b、187、187a、187b、193、193a、193b、196、197、197a、197b、202、202a、202b、203、207、207a、207b、209、209a、210、210a、210b、213、216、216a、216b、218、218a、218b、219、219a、219b、226、229、231、231a、231b、240、240a、240b、243、245、245a、245b、246、246a、246b、262、262a、262b、263、263a、263b、267、268、268a、268b、272、272a、272b、277、280、286、289、289a、289b、292、295、302、309、313、317、343、343a、343b、343c、343d和357,或其药学上可接受的盐;或者

[9678] 所述化合物选自表C1中描述的101、102、103、104、105、106、107、116、116a、117、117a、120、121、122、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、134、156、158、159、159a、160、160a、160b、162、162a、162b、164、164a、164b、166、167、167a、167b、169、169a、169b、170、173、173a、173b、177、177a、180、180a、180b、181、186、186a、187、187a、187b、193、193a、193b、196、197、197a、197b、202、202a、202b、203、207、207a、207b、209、209a、210、210a、213、216、216a、216b、218、218a、219、219a、219b、226、229、231、231a、231b、240、240a、240b、243、245、245a、245b、246、246a、246b、262、262a、262b、263、263a、263b、267、268、268a、268b、272、272a、272b、277、280、286、289、289a、289b、292、295、302、309、313、317、343、343a、343b、343c和343d,或其药学上可接受的盐;或者

[9679] 所述化合物选自表C1中描述的101、102、103、104、105、106、107、116、116a、117、117a、120、121、122、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、134、156、

158、159、159a、160、160a、160b、162、162a、162b、164、164a、164b、166、167、167a、167b、169、169a、169b、170、173、173a、173b、177、177a、180、180a、180b、181、186、186a、187、187a、187b、193、193a、193b、196、197、197a、197b、202、202a、202b、203、207、207a、207b、209、209a、210、210a、213、216、216a、216b、218、218a、219、219a、219b、226、229、231、231a、231b、240、240a、240b、243、245、245a、245b、246、246a、246b、262、262a、262b、263、263a、263b、267、268、268a、268b、272、272a、272b、277、280、286、289、289a、289b、292、295、302、309、313和317,或其药学上可接受的盐;或者

[9680] 所述化合物选自表C1中描述的101、102、103、104、105、106、107、116、116a、117、117a、120、121、122、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、134、156、158、159、159a、160、160a、160b、162、162a、162b、164、164a、164b、166、167、167a、167b、169、169a、169b、170、173、173a、173b、177、177a、180、180a、180b、181、186、186a、187、187a、187b、193、193a、193b、196、197、197a、197b、202、202a、202b、203、207、207a、207b、209、209a、210、210a、213、216、216a、216b、218、218a、219、219a、219b、226、229、231、231a、231b、240、240a、240b、243、245、245a、245b、246、246a、246b、262、262a、262b、263、263a、263b、267、268、268a、268b、272、272a、272b、277、280、286、289、289a和289b,或其药学上可接受的盐;或者

[9681] 所述化合物选自表C1中描述的101、102、103、104、105、106、107、116、116a、117、117a、120、121、122、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、134、156、158、159、159a、160、160a、160b、162、162a、162b、164、164a、164b、166、167、167a、167b、169、169a、169b、170、173、173a、173b、177、177a、180、180a、180b、181、186、186a、187、187a、187b、193、193a、193b、196、197、197a、197b、202、202a、202b、203、207、207a、207b、209、209a、210、210a、213、216、216a、216b、218、218a、219、219a、219b、226、229、231、231a、231b、240、240a和240b,或其药学上可接受的盐;或者

[9682] 所述化合物选自表C1中描述的101、102、103、104、105、106、107、116、116a、117、117a、120、121、122、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、134和156,或其药学上可接受的盐。

[9683] 实施方案43.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[9684] 实施方案44.根据实施方案1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案43所述的药物组合物,其在治疗中使用。

[9685] 实施方案45.根据实施方案1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案43所述的药物组合物,其在治疗选自原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化以及它们的组合的癌症中使用。

[9686] 实施方案46.根据实施方案45所述的化合物或药物组合物以及选自菲卓替尼(例如,菲卓替尼二盐酸盐一水合物)、莫洛替尼(例如,莫洛替尼二盐酸盐)、帕克替尼(例如,帕克替尼柠檬酸盐)、鲁索替尼(例如,鲁索替尼磷酸盐)以及它们的组合的另外的治疗剂或疗法,其在治疗中使用。

[9687] 实施方案47.根据实施方案46所述的化合物或药物组合物以及选自菲卓替尼(例如,菲卓替尼二盐酸盐一水合物)、莫洛替尼(例如,莫洛替尼二盐酸盐)、帕克替尼(例如,帕

克替尼柠檬酸盐)、鲁索替尼(例如,鲁索替尼磷酸盐)以及它们的组合的另外的治疗剂或疗法,其在治疗选自原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化以及它们的组合的癌症中使用。

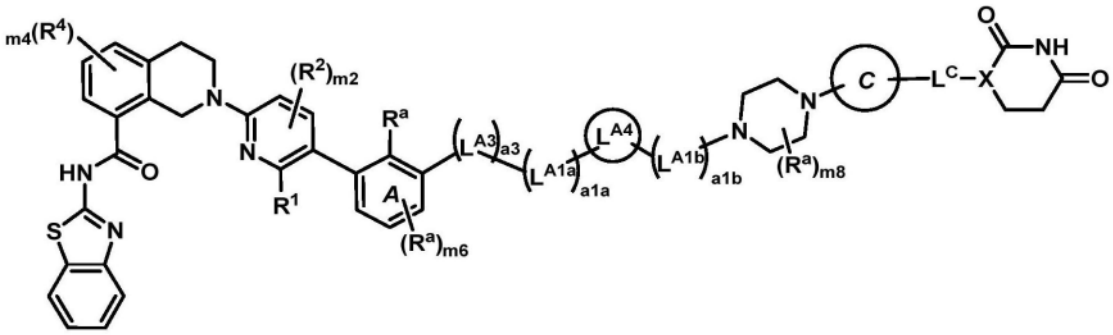
[9688] 实施方案48.根据实施方案1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案43所述的药物组合物,其在治疗选自原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化以及它们的组合的癌症的方法中使用,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的根据实施方案1至42所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据实施方案43所述的药物组合物。

[9689] 实施方案49.根据实施方案48所述的化合物或药物组合物,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的选自菲卓替尼(例如,菲卓替尼二盐酸盐一水合物)、莫洛替尼(例如,莫洛替尼二盐酸盐)、帕克替尼(例如,帕克替尼柠檬酸盐)、鲁索替尼(例如,鲁索替尼磷酸盐)以及它们的组合的另外的治疗剂或疗法。

[9690] 实施方案50.根据实施方案49所述的化合物或药物组合物,其中根据实施方案1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据实施方案43所述的药物组合物以及所述另外的治疗剂或疗法同时、单独或依次施用。

[9691] 示例性式(I-E)实施方案

[9692] 实施方案1.一种式(I-E)的化合物:

[9693] 

式(I-E)

[9694] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9695] R^1选自:

[9696] (a)C(O)OH,

[9697] (b)C(O)NR^dR^e,和

[9698] (c)C(O)OC_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被1至3个R^c取代;

[9699] 每个R^2和R^4独立地选自:卤代基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、OH和NR^dR^e;

[9700] m2是0、1或2;

[9701] m4是0、1、2或3;

[9702] m6是0或1;

[9703] a3是0或1;

[9704] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9705] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[9706] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;并且

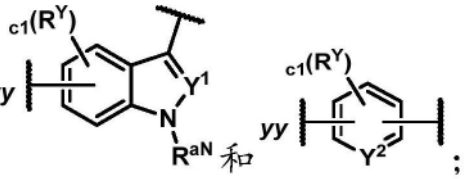
[9707] L^{A4}选自：

[9708] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；以及

[9709] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基，它们各自任选地被1至3个R^a取代；

[9710] 其中每个R^L独立地选自：卤代基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}卤代烷氧基；-NR^dR^e；$C(=O)N(R^f)_2$；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$卤代烷基)；$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$；-R^b；和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基；

[9711] m8是0、1或2；

[9712] 环C选自：  和；

[9713] c1是0、1、2或3；

[9714] 每个R^Y独立地选自：R^a和R^b；

[9715] R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基；

[9716] Y^1和Y^2独立地是N、CH或CR^Y；

[9717] yy表示与L的附接点；

[9718] X是CH、C或N；

[9719] 是单键或双键；

[9720] L^C选自：键、-CH_2-、-CHR^a-、-$C(R^a)_2$-、-$N(R^d)$-和O，条件是当X为N时，则L^C不是O；

[9721] 每个R^a独立地选自：

[9722] (a)卤代基；

[9723] (b)氰基；

[9724] (c)-OH；

[9725] (d)氧代基；

[9726] (e)-C_{1-6}烷氧基；

[9727] (f)-C_{1-6}卤代烷氧基；

[9728] (g)-NR^dR^e；

[9729] (h)$C(=O)C_{1-6}$烷基；

[9730] (i)$C(=O)C_{1-6}$卤代烷基；

[9731] (j)C(=O)OH；

[9732] (k)$C(=O)OC_{1-6}$烷基；

[9733] (l)$C(=O)OC_{1-6}$卤代烷基；

[9734] (m)$C(=O)N(R^f)_2$；

[9735] (n)$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；

[9736] (o)$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$卤代烷基)；

[9737] (p)$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$；和

[9738] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自任选地被1至6个R^c取代；

[9739] 每个R^b独立地选自：-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1}，其中：

[9740] 每个b独立地是1、2或3；

[9741] 每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-S(O)$_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;并且

[9742] 每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^g取代;

[9743] 每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;

[9744] 每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[9745] 每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[9746] 每个R^g独立地选自:R^h;C_{1-3}烷基;和C_{1-3}卤代烷基;并且

[9747] 每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

[9748] 实施方案2.根据实施方案1所述的化合物,其中m8是0。

[9749] 实施方案3.根据实施方案1或2所述的化合物,其中a3是1。

[9750] 实施方案4.根据实施方案1至3中任一项所述的化合物,其中L^{A3}是-O-。

[9751] 实施方案5.根据实施方案1至4中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是3。

[9752] 实施方案6.根据实施方案1至4中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是4。

[9753] 实施方案7.根据实施方案1至4中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是2或5。

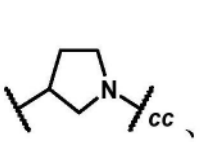
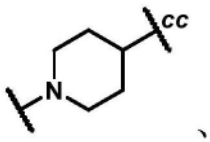
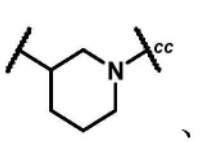
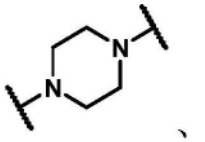
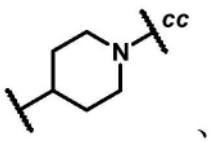
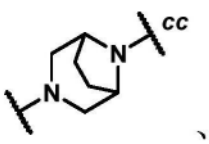
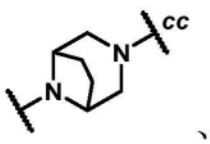
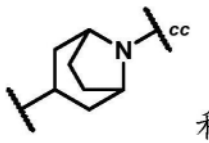
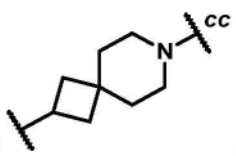
[9754] 实施方案8.根据实施方案1至7中任一项所述的化合物,其中每次出现的L^{A1a}和L^{A1b}是-CH_2-。

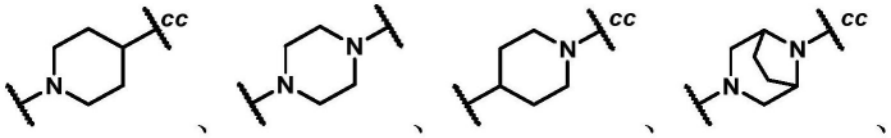
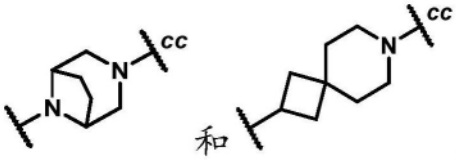
[9755] 实施方案9.根据实施方案1至7中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^{A1a}是-CHR^L-或-C(R^L)$_2$-;每次剩余出现的L^{A1a}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1b}是-CH_2-。

[9756] 实施方案10.根据实施方案1至7中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^{A1b}是-CHR^L-或-C(R^L)$_2$-;每次剩余出现的L^{A1b}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1a}是-CH_2-。

[9757] 实施方案11.根据实施方案1至10中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。

[9758] 实施方案12.根据实施方案1至11中任一项所述的化合物,其中L^{A4}选自:

 、  、  、  、  、  、  、  和  ,它们各自任选地在一个或多个环碳原子处被1至3个R^a取代,其中cc表示与L^{A1b}的附接点;或者

[9759] 其中L^{A4}选自：  、  和，它们各自任选地在一个或多个环碳原子处被1至3个R^a取代，其中cc表示与L^{A1b}的附接点。

[9760] 实施方案13.根据实施方案11或12所述的化合物，其中存在于L^{A4}上的每个R^a独立地是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

[9761] 实施方案14.根据实施方案1至10中任一项所述的化合物，其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基。

[9762] 实施方案15.根据实施方案1至10或14中任一项所述的化合物，其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的1,4-亚环己基。

[9763] 实施方案16.根据实施方案1至10中任一项所述的化合物，其中L^{A4}是亚苯基或5至6元亚杂芳基，它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9764] 实施方案17.根据实施方案1至10或16中任一项所述的化合物，其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的1,4-亚苯基。

[9765] 实施方案18.根据实施方案1至10或16中任一项所述的化合物，其中L^{A4}是1,2-亚苯基或1,3-亚苯基，它们各自任选地被1至3个R^a取代。

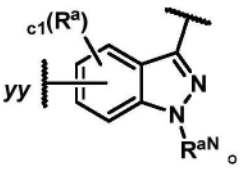
[9766] 实施方案19.根据实施方案1至18中任一项所述的化合物，其中m6是0。

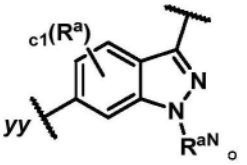
[9767] 实施方案20.根据实施方案1至19中任一项所述的化合物，其中存在于环A上的R^a是任选地被1至3个-F取代的C_{1-3}烷基。

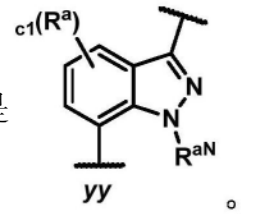
[9768] 实施方案21.根据实施方案1至20中任一项所述的化合物，其中R^1是C(O)OH。

[9769] 实施方案22.根据实施方案1至21中任一项所述的化合物，其中m2是0。

[9770] 实施方案23.根据实施方案1至22中任一项所述的化合物，其中m4是0。

[9771] 实施方案24.根据实施方案1至23中任一项所述的化合物，环C是  。

[9772] 实施方案25.根据实施方案1至24中任一项所述的化合物，环C是  。

[9773] 实施方案26.根据实施方案1至24中任一项所述的化合物，环C是  。

[9774] 实施方案27.根据实施方案1至26中任一项所述的化合物,其中R^{aN}是C_{1-3}烷基。

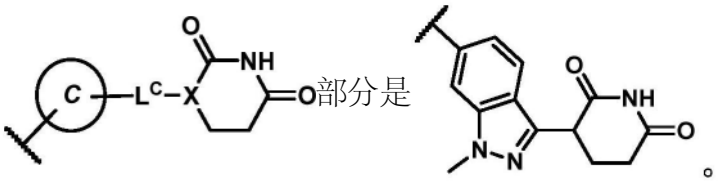
[9775] 实施方案28.根据实施方案1至27中任一项所述的化合物,其中R^{aN}是甲基。

[9776] 实施方案29.根据实施方案1至27中任一项所述的化合物,其中c1是0。

[9777] 实施方案30.根据实施方案1至29中任一项所述的化合物,其中L^{C}是键。

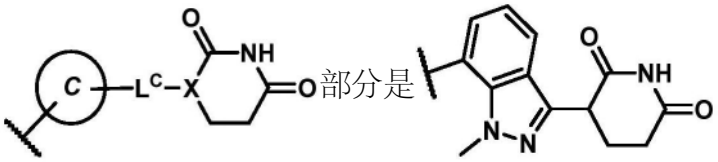
[9778] 实施方案31.根据实施方案1至30中任一项所述的化合物,其中X是CH。

[9779] 实施方案32.根据实施方案1至23中任一项所述的化合物,其中



。

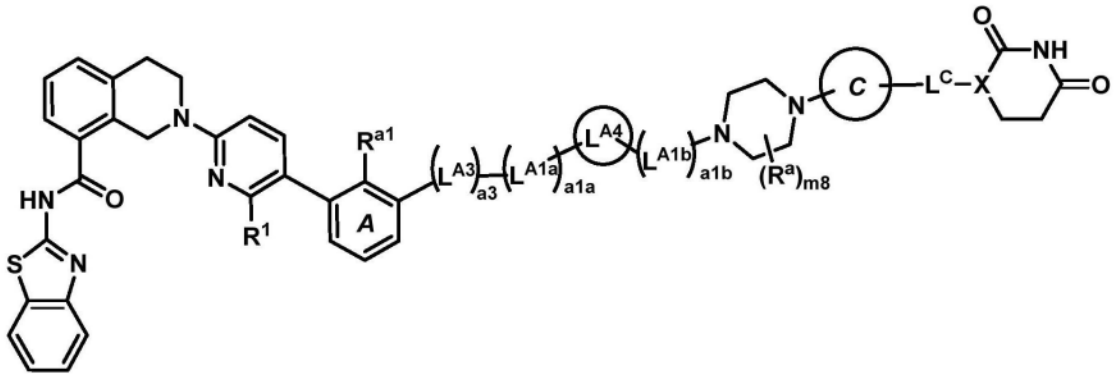
[9780] 实施方案33.根据实施方案1至23中任一项所述的化合物,其中



。

[9781] 实施方案34.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物是式(I-E-1)的化合物:

[9782]



式(I-E-1)

[9783] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9784] R^{1}是C(O)OH或$C(O)OC_{1-6}$烷基;

[9785] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[9786] a3是0或1;

[9787] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9788] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[9789] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:$-CH_2-$、$-CHR^{L}-$和$-C(R^{L})_2-$;并且

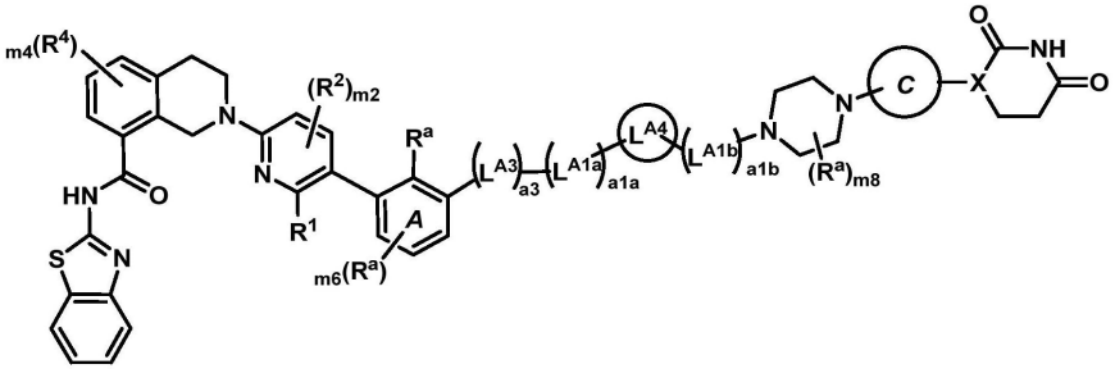
[9790] L^{A4}选自:

[9791] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^{a}取代;以及

[9792] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^{a}取代;并且

[9793] m8是0、1或2。

[9794] 实施方案35.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物是式(I-E-2)的化合物:

[9795] 

式(I-E-2)

[9796] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9797] m6是0或1;

[9798] a3是0或1;

[9799] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9800] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

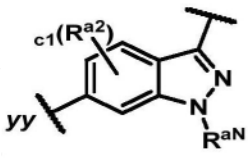
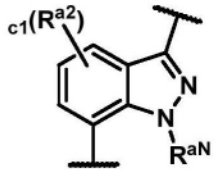
[9801] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;

[9802] L^{A4}选自:

[9803] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

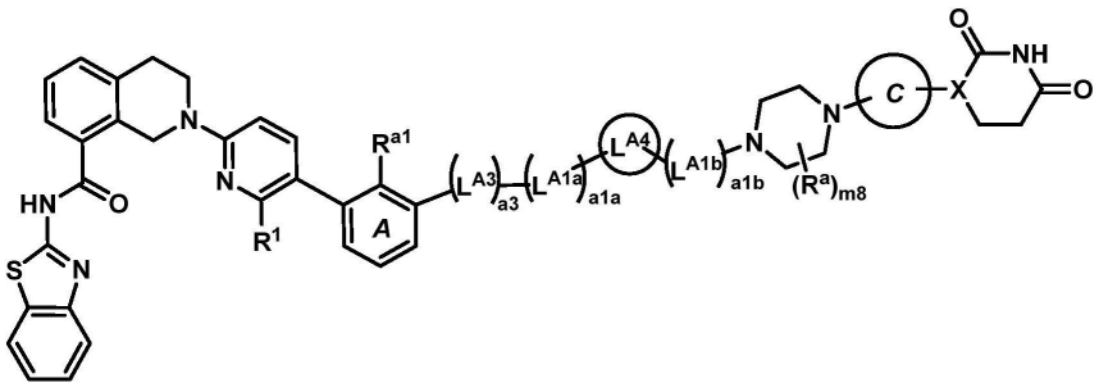
[9804] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[9805] m8是0、1或2;并且

[9806] 环C是  或  ,其中c1是0或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且

[9807] R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[9808] 实施方案36.根据实施方案1或34至35所述的化合物,其中所述化合物是式(I-E-3)的化合物:

[9809] 

式(I-E-3)

[9810] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9811] R^1是C(O)OH或C(O)OC_{1-6}烷基;

[9812] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[9813] a3是0或1;

[9814] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9815] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

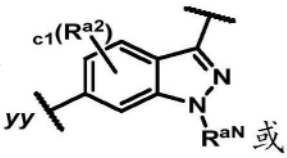
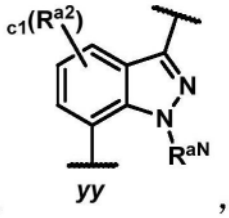
[9816] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-$C(R^L)_2$-;

[9817] L^{A4}选自:

[9818] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

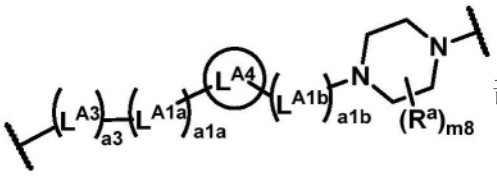
[9819] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[9820] m8是0、1或2;并且

[9821] 环C是  或  , 其中c1是0或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且

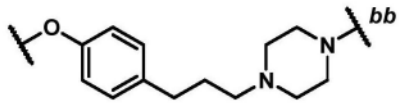
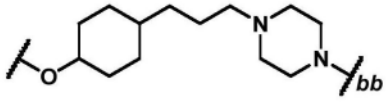
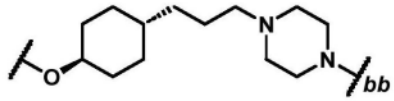
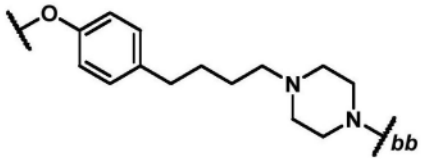
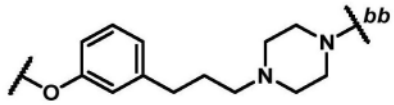
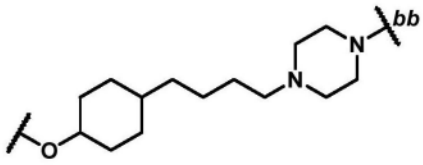
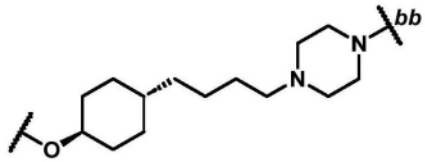
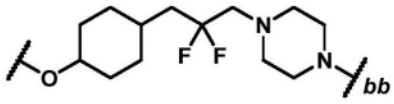
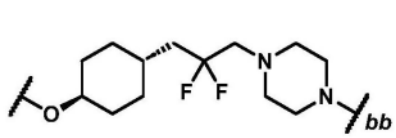
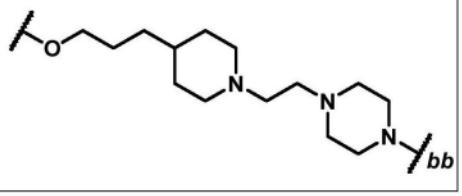
[9822] R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[9823] 实施方案37.根据实施方案34至36中任一项所述的化合物,其中m8是0。

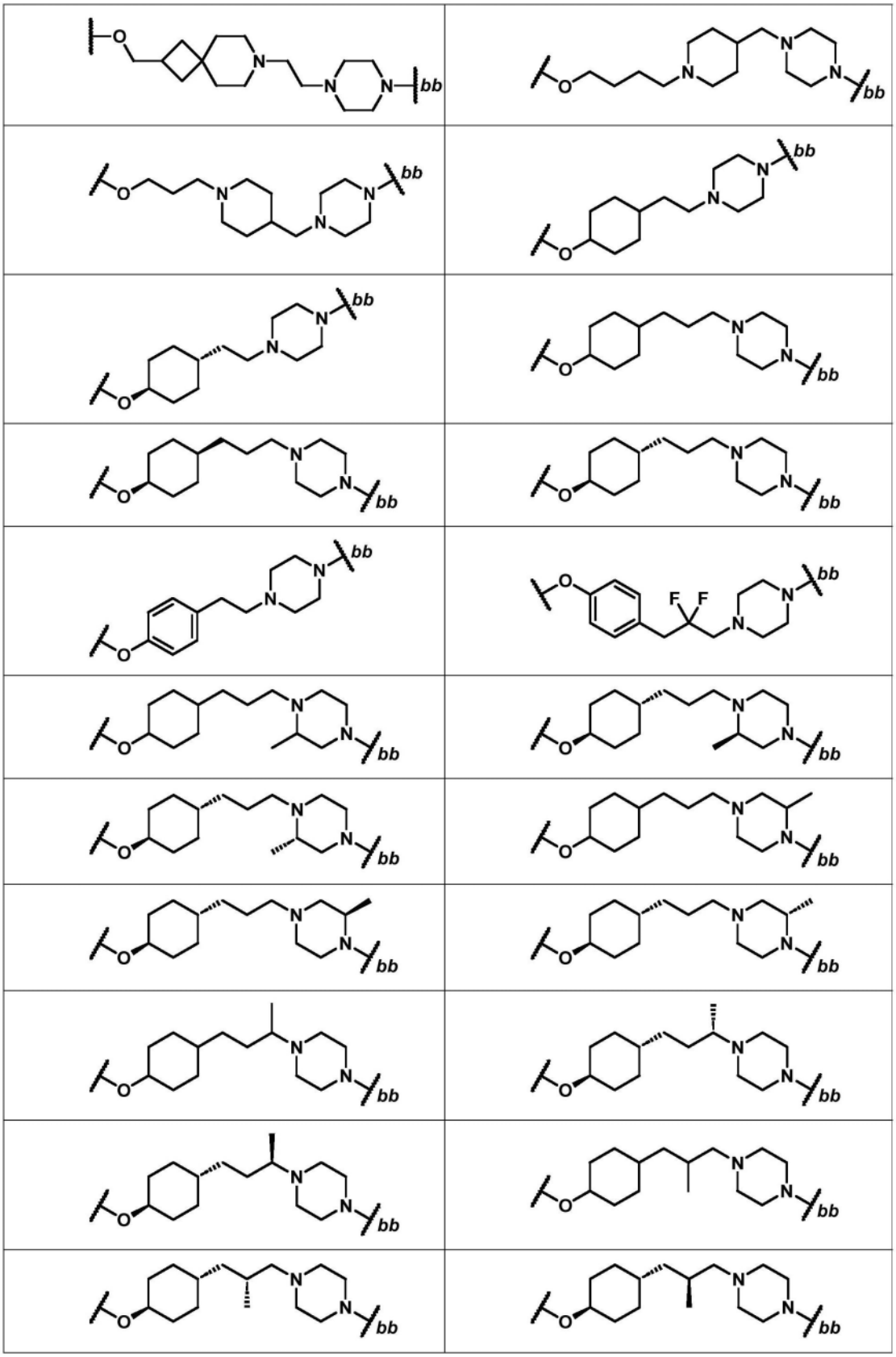
[9824] 实施方案38.根据实施方案1或34至37中任一项所述的化合物,其中  部分选自表(L-I-E)中描述的基团:

[9825] 表(L-I-E)

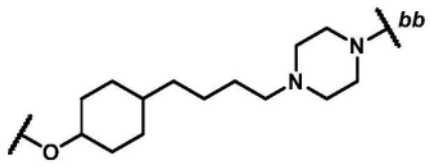
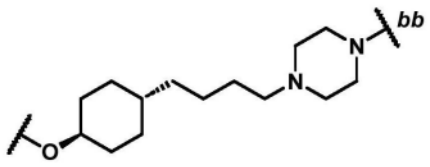
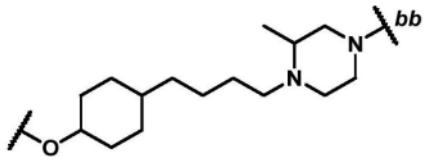
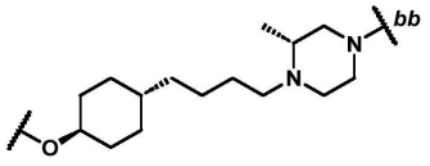
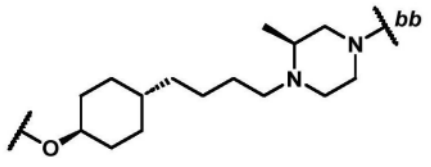
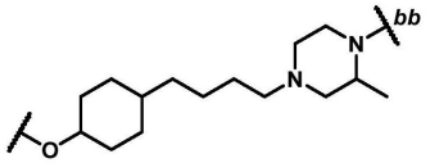
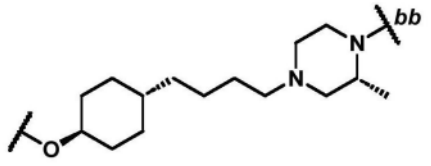
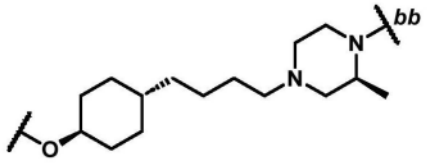
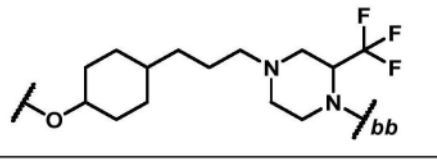
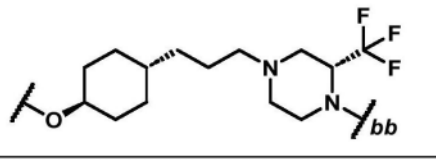
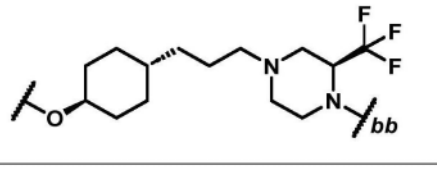
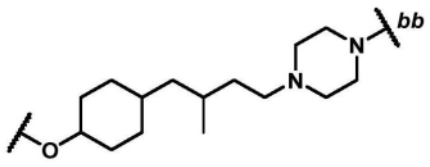
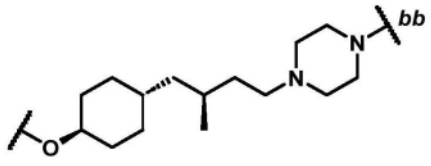
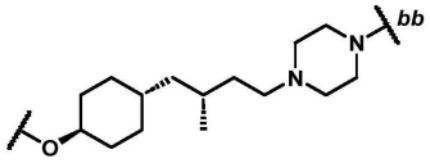
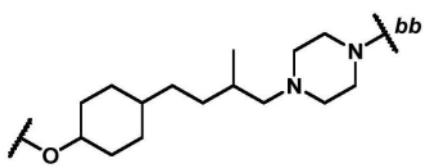
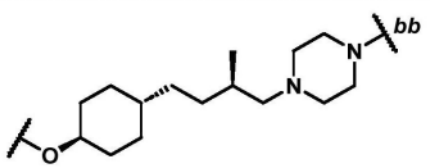
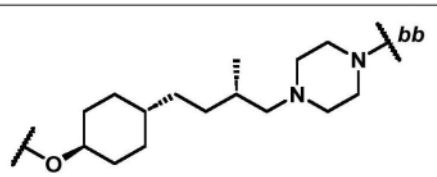
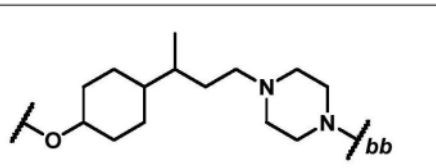
[9826]

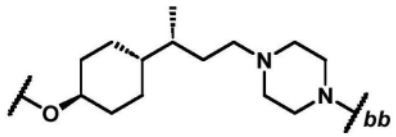
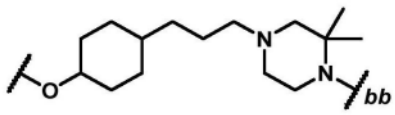
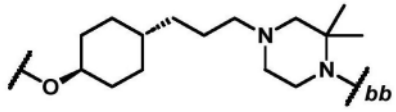
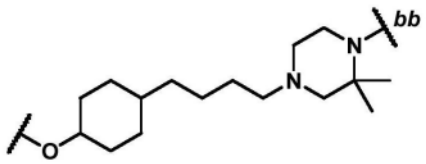
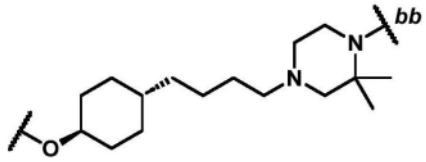
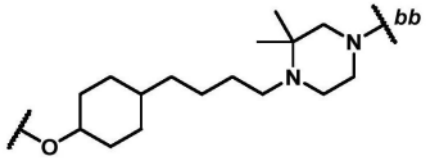
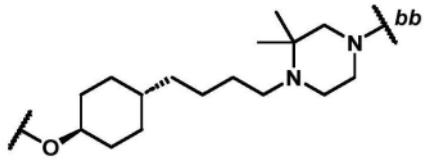
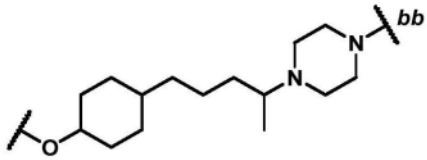
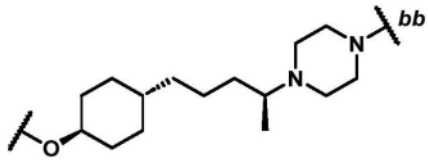
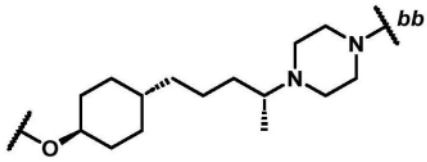
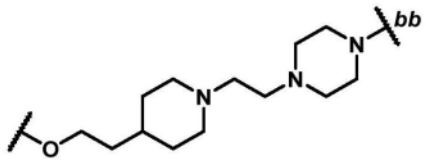
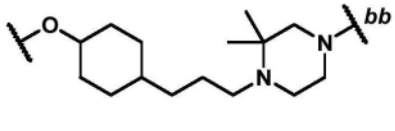
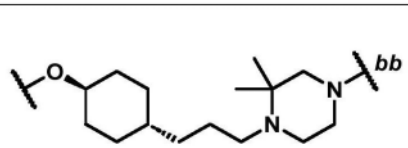
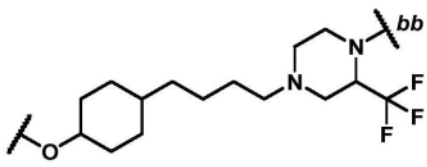
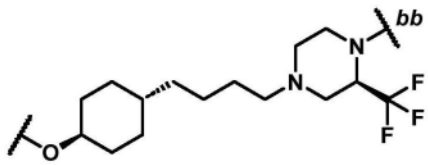
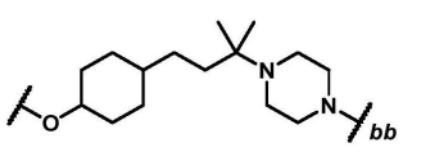
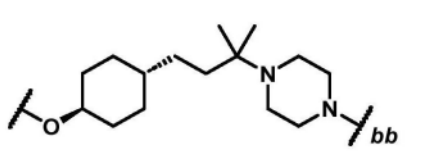
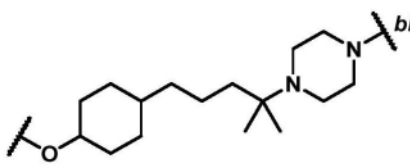
[9827]



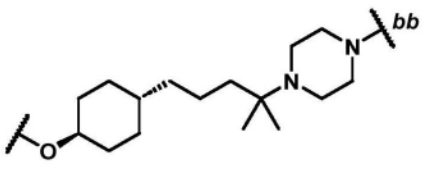
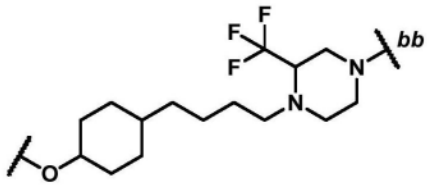
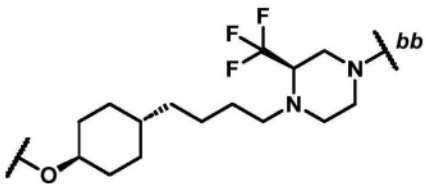
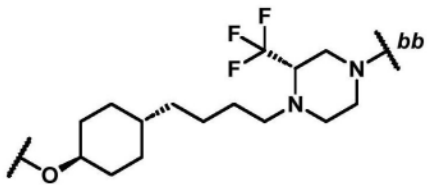
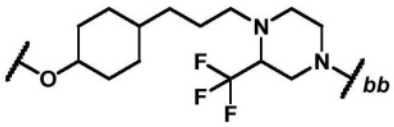
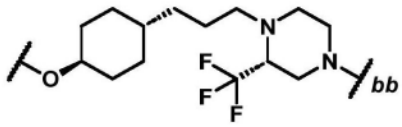
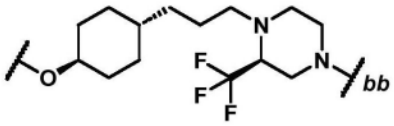
[9828]

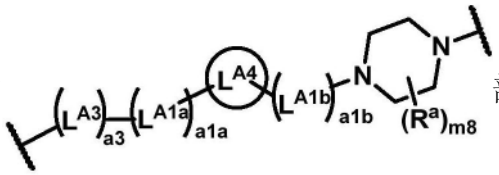
[9829]

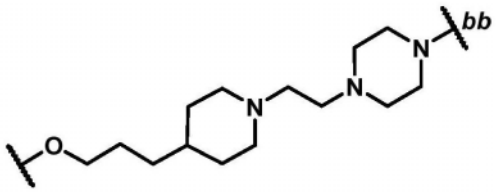
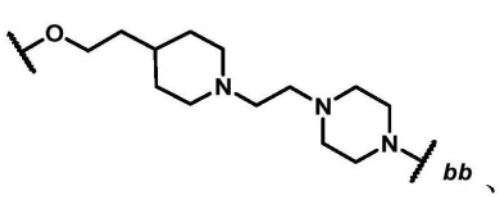
	
	
	
	
	
	
	
	
	

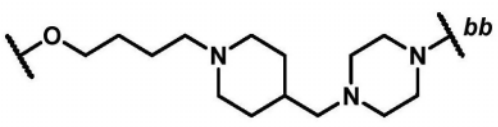
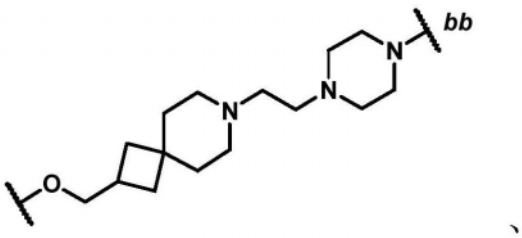
[9830]

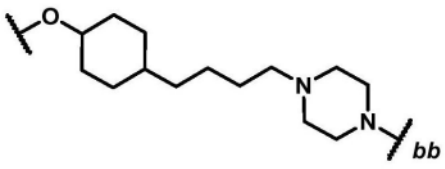
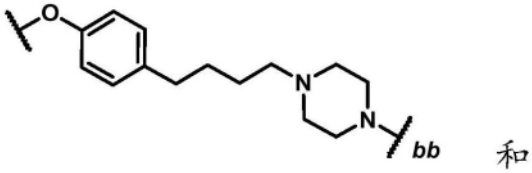
	
	
	
	

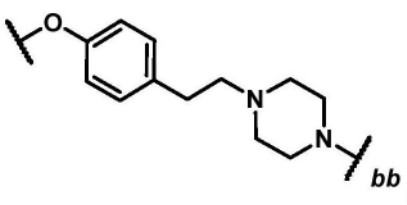
[9831] 其中bb表示与环C的附接点;或者

[9832] 其中  部分选自:

[9833]  、  、

[9834]  、  、

 、  和

[9835]  其中bb表示与环C的附接点。

[9836] 实施方案39.根据实施方案1至36中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自表C1中描述的147、147a、147b、148、148a、148b、149、150、161、161a、163、168、168a、175、188、195、200、201、204、204a、208、211、211a、212、212a、215、215a、220、225、230、232、233、234、235、241、273、273a、273b、274、274a、274b、275、275a、275b、278、278a、278b、281、281a、281b、282、282a、282b、283、283a、283b、284、284a、284b、293、293a、296、296a、297、297a、297b、300、300a、300b、301、301a、301b、307、307a、307b、308、308a、308b、310、310a、316、316a、318、318a、319、319a、322、322a、323、323a、324、324a、325、325a、328、328a、333、333a、334、334a、335、335a、336、336a、339、339a、339b、340、340a、341、341a、342、342a、345、345a、346、346a、346b、347、347a、347b、349、349a、349b、350、350a、354、354a和354b,或其药学上可接受的盐;或者

[9837] 所述化合物选自表C1中描述的147、147a、147b、148、148a、148b、149、150、161、161a、163、168、168a、175、188、195、200、201、204、204a、208、211、211a、212、212a、215、215a、220、225、230、232、233、234、235、241、273、273a、273b、274、274a、274b、275、275a、278、278a、278b、281、281a、281b、282、282a、282b、283、283a、283b、284、284a、284b、293、293a、296、296a、297、297a、297b、300、300a、300b、301、301a、301b、307、307a、307b、308、308a、308b、310、310a、316、316a、318、318a、319、319a、322、322a、323、323a、324、324a、325、325a、328、328a、333、333a、334、334a、335、335a、336、336a、339、339a、340、340a、341、341a、342、342a、345、345a、346、346a、346b、347、347a、347b、349、349a、349b、350和350a,或其药学上可接受的盐;或者

[9838] 所述化合物选自表C1中描述的147、147a、147b、148、148a、148b、149、150、161、161a、163、168、168a、175、188、195、200、201、204、204a、208、211、211a、212、212a、215、215a、220、225、230、232、233、234、235、241、273、273a、273b、274、274a、274b、275、275a、278、278a、278b、281、281a、281b、282、282a、282b、283、283a、283b、284、284a、284b、293、293a、296、296a、297、297a、297b、300、300a、300b、301、301a、301b、307、307a、307b、308、308a、308b、310、310a、316、316a、318、318a、319、319a、322、322a、323、323a、324、324a、325和325a,或其药学上可接受的盐;或者

[9839] 所述化合物选自表C1中描述的147、147a、147b、148、148a、148b、149、150、161、161a、163、168、168a、175、188、195、200、201、204、204a、208、211、211a、212、212a、215、215a、220、225、230、232、233、234、235、241、273、273a、273b、274、274a、274b、275、275a、278、278a、278b、281、281a、281b、282、282a、282b、283、283a、283b、284、284a和284b,或其药学上可接受的盐;或者

[9840] 所述化合物选自表C1中描述的147、147a、148、148a、149、150、161、161a、163、168、168a、175、188、195、200、201、204、204a、208、211、211a、212、212a、215、215a、220、225、230、232、233、234、235和241,或其药学上可接受的盐;或者

[9841] 所述化合物选自表C1中描述的147、147a、148、148a、149和150,或其药学上可接受的盐;或者

[9842] 实施方案40.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案1至39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[9843] 实施方案41.根据实施方案1至39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,

或根据实施方案40所述的药物组合物,其在治疗中使用。

[9844] 实施方案42.根据实施方案1至39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案40所述的药物组合物,其在治疗选自原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化以及它们的组合的癌症中使用。

[9845] 实施方案43.根据实施方案42所述的化合物或药物组合物以及选自菲卓替尼(例如,菲卓替尼二盐酸盐一水合物)、莫洛替尼(例如,莫洛替尼二盐酸盐)、帕克替尼(例如,帕克替尼柠檬酸盐)、鲁索替尼(例如,鲁索替尼磷酸盐)以及它们的组合的另外的治疗剂或疗法,其在治疗中使用。

[9846] 实施方案44.根据实施方案43所述的化合物或药物组合物以及选自菲卓替尼(例如,菲卓替尼二盐酸盐一水合物)、莫洛替尼(例如,莫洛替尼二盐酸盐)、帕克替尼(例如,帕克替尼柠檬酸盐)、鲁索替尼(例如,鲁索替尼磷酸盐)以及它们的组合的另外的治疗剂或疗法,其在治疗选自原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化以及它们的组合的癌症中使用。

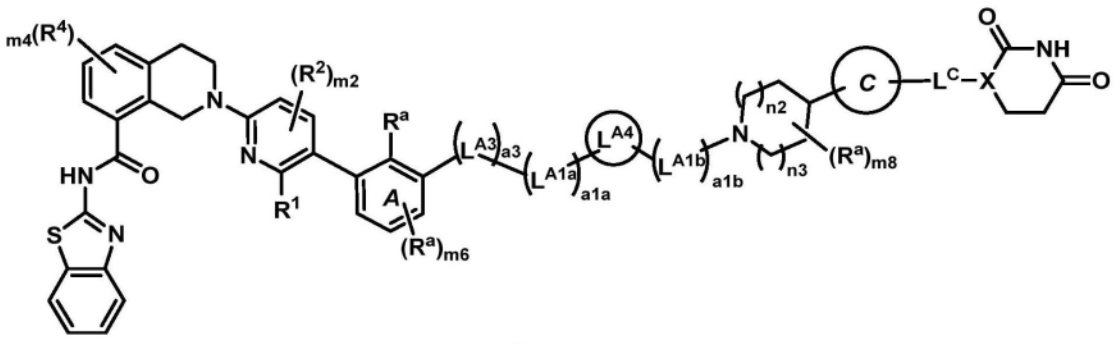
[9847] 实施方案45.根据实施方案1至39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案40所述的药物组合物,其在治疗选自原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化以及它们的组合的癌症的方法中使用,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的根据实施方案1至39所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据实施方案40所述的药物组合物。

[9848] 实施方案46.根据实施方案45所述的化合物或药物组合物,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的选自菲卓替尼(例如,菲卓替尼二盐酸盐一水合物)、莫洛替尼(例如,莫洛替尼二盐酸盐)、帕克替尼(例如,帕克替尼柠檬酸盐)、鲁索替尼(例如,鲁索替尼磷酸盐)以及它们的组合的另外的治疗剂或疗法。

[9849] 实施方案47.根据实施方案46所述的化合物或药物组合物,其中根据实施方案1至39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据实施方案40所述的药物组合物以及所述另外的治疗剂或疗法同时、单独或依次施用。

[9850] 示例性式(I-Eb)实施方案

[9851] 实施方案1.一种式(I-Eb)的化合物:

[9852] 

式(I-Eb)

[9853] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9854] R^1选自:

[9855] (a)C(O)OH,

[9856] (b)$C(O)NR^dR^e$,和

[9857] (c)C(O)OC_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被1至3个R^c取代;

[9858] 每个R^2和R^4独立地选自:卤代基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、OH和NR^dR^e;

[9859] m2是0、1或2;

[9860] m4是0、1、2或3;

[9861] m6是0或1;

[9862] a3是0或1;

[9863] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9864] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[9865] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;并且

[9866] L^{A4}选自:

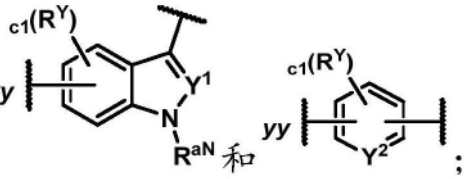
[9867] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9868] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[9869] 其中每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)N(R^f)$_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;-R^b;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

[9870] n2和n3独立地是0、1或2;并且

[9871] m8是0、1或2。

[9872] 环C选自: 

;

[9873] c1是0、1、2或3;

[9874] 每个R^Y独立地选自:R^a和R^b;

[9875] R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[9876] Y^1和Y^2独立地是N、CH或CR^Y;

[9877] yy表示与L的附接点;

[9878] X是CH、C或N;

[9879] 是单键或双键;

[9880] L^C选自:键、-CH_2-、-CHR^a-、-C(R^a)$_2$-、-N(R^d)-和O,条件是当X为N时,则L^C不是O;

[9881] 每个R^a独立地选自:

[9882] (a)卤代基;

[9883] (b)氰基;

[9884] (c)-OH;

[9885] (d)氧代基;

[9886] (e)-C_{1-6}烷氧基;

[9887] (f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

[9888] (g)-NR^dR^e;

[9889] (h)C(=O)C_{1-6}烷基;

[9890] (i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

[9891] (j)C(=O)OH;

[9892] (k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

[9893] (l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

[9894] (m)C(=O)N$(R^f)_2$;

[9895] (n)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

[9896] (o)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

[9897] (p)S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和

[9898] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

[9899] 每个R^b独立地选自:-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[9900] 每个b独立地是1、2或3;

[9901] 每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-S(O)$_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;并且

[9902] 每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^g取代;

[9903] 每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;

[9904] 每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[9905] 每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[9906] 每个R^g独立地选自:R^h;C_{1-3}烷基;和C_{1-3}卤代烷基;并且

[9907] 每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

[9908] 实施方案2.根据实施方案1所述的化合物,其中m8是0。

[9909] 实施方案3.根据实施方案1或2所述的化合物,其中a3是1。

[9910] 实施方案4.根据实施方案1至3中任一项所述的化合物,其中L^{A3}是-O-。

[9911] 实施方案5.根据实施方案1至4中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是3。

[9912] 实施方案6.根据实施方案1至4中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是4。

[9913] 实施方案7.根据实施方案1至4中任一项所述的化合物,其中a1a+a1b是2或5。

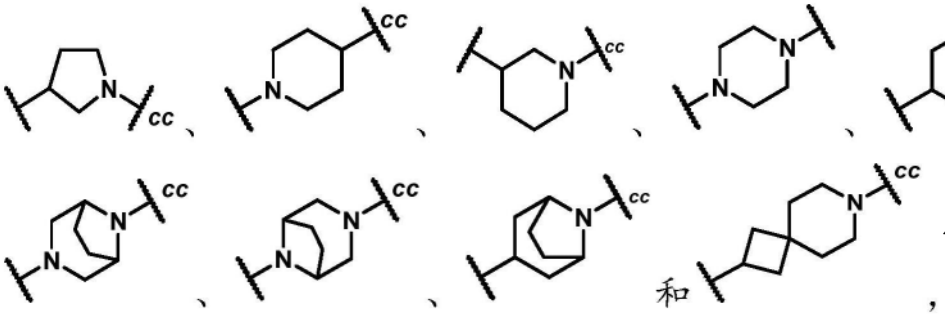
[9914] 实施方案8.根据实施方案1至7中任一项所述的化合物,其中每次出现的L^{A1a}和L^{A1b}是-CH_2-。

[9915] 实施方案9.根据实施方案1至7中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^{A1a}是-CHR^L-或-C$(R^L)_2$-;每次剩余出现的L^{A1a}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1b}是-CH_2-。

[9916] 实施方案10.根据实施方案1至7中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^{A1b}是-CHR^L-或-C$(R^L)_2$-;每次剩余出现的L^{A1b}是-CH_2-;并且每次出现的L^{A1a}是-CH_2-。

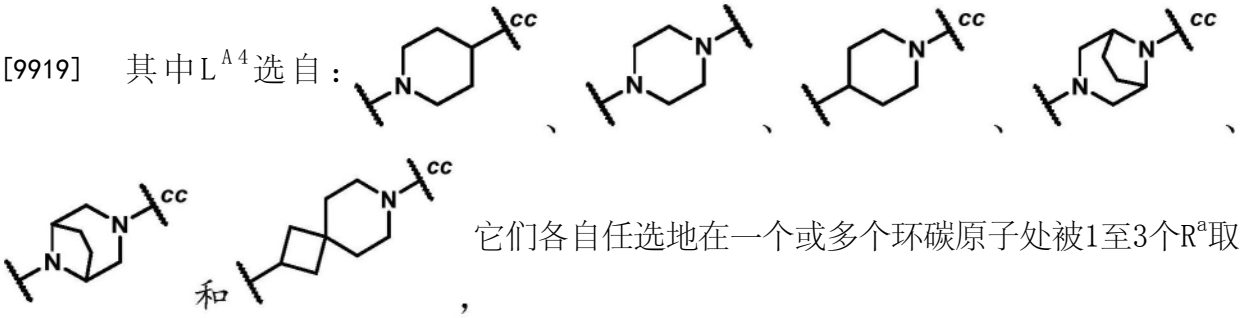
[9917] 实施方案11.根据实施方案1至10中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的4至10元亚杂环基。

[9918] 实施方案12.根据实施方案1至11中任一项所述的化合物,其中L^{A4}选自:



它们各自任选地在一个或多个环碳原子处被1至3个R^a取代,其中cc表示与L^{A1b}的附接点;或者

[9919] 其中L^{A4}选自:



它们各自任选地在一个或多个环碳原子处被1至3个R^a取代,其中cc表示与L^{A1b}的附接点。

[9920] 实施方案13.根据实施方案11或12所述的化合物,其中存在于L^{A4}上的每个R^a独立地是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

[9921] 实施方案14.根据实施方案1至10中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基。

[9922] 实施方案15.根据实施方案1至10或14中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的1,4-亚环已基。

[9923] 实施方案16.根据实施方案1至10中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9924] 实施方案17.根据实施方案1至10或16中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1至3个R^a取代的1,4-亚苯基。

[9925] 实施方案18.根据实施方案1至10或16中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是1,2-亚苯基或1,3-亚苯基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[9926] 实施方案19.根据实施方案1至18中任一项所述的化合物,其中m6是0。

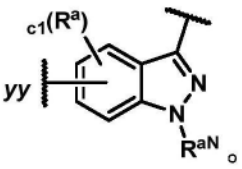
[9927] 实施方案20.根据实施方案1至19中任一项所述的化合物,其中存在于环A上的R^a是任选地被1至3个-F取代的C_{1-3}烷基。

[9928] 实施方案21.根据实施方案1至20中任一项所述的化合物,其中R^1是C(O)OH。

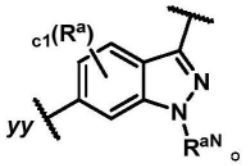
[9929] 实施方案22.根据实施方案1至21中任一项所述的化合物,其中m2是0。

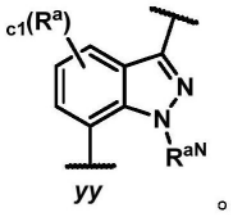
[9930] 实施方案23.根据实施方案1至22中任一项所述的化合物,其中m4是0。

[9931] 实施方案24.根据实施方案1至23中任一项所述的化合物,环C是



。

[9932] 实施方案25.根据实施方案1至24中任一项所述的化合物,环C是  。

[9933] 实施方案26.根据实施方案1至24中任一项所述的化合物,环C是  。

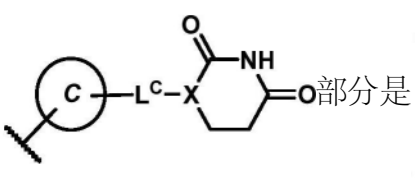
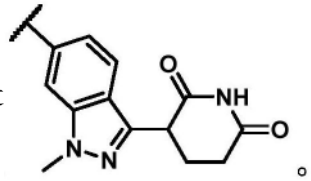
[9934] 实施方案27.根据实施方案1至26中任一项所述的化合物,其中R^{aN}是C_{1-3}烷基。

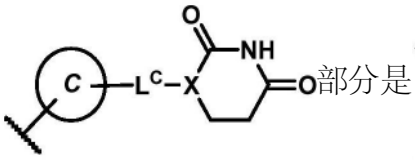
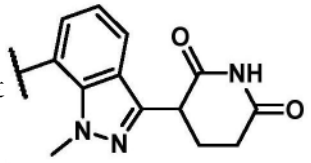
[9935] 实施方案28.根据实施方案1至27中任一项所述的化合物,其中R^{aN}是甲基。

[9936] 实施方案29.根据实施方案1至27中任一项所述的化合物,其中c1是0。

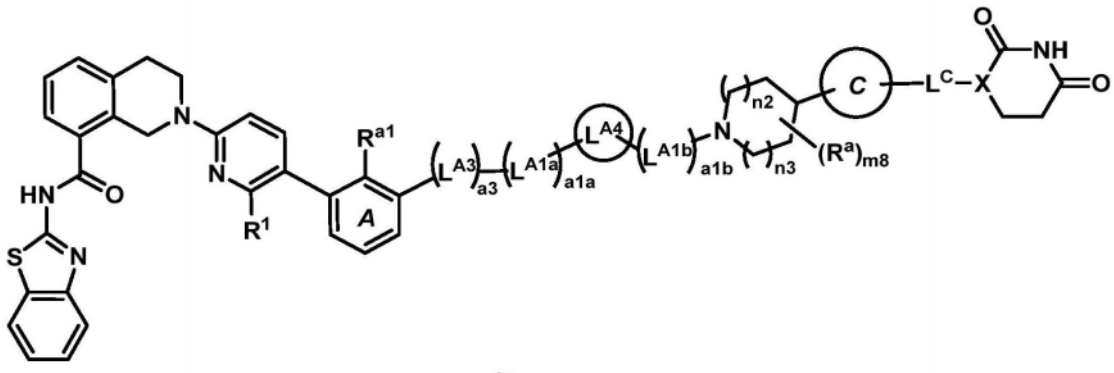
[9937] 实施方案30.根据实施方案1至29中任一项所述的化合物,其中L^C是键。

[9938] 实施方案31.根据实施方案1至30中任一项所述的化合物,其中X是CH。

[9939] 实施方案32.根据实施方案1至23中任一项所述的化合物,其中  部分是  。

[9940] 实施方案33.根据实施方案1至23中任一项所述的化合物,其中  部分是  。

[9941] 实施方案34.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物是式(I-Eb-1)的化合物:

[9942] 

式(I-Eb-1)

[9943] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9944] R^1是C(O)OH或C(O)OC_{1-6}烷基;

[9945] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[9946] a3是0或1;

[9947] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9948] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[9949] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;并且

[9950] L^{A4}选自:

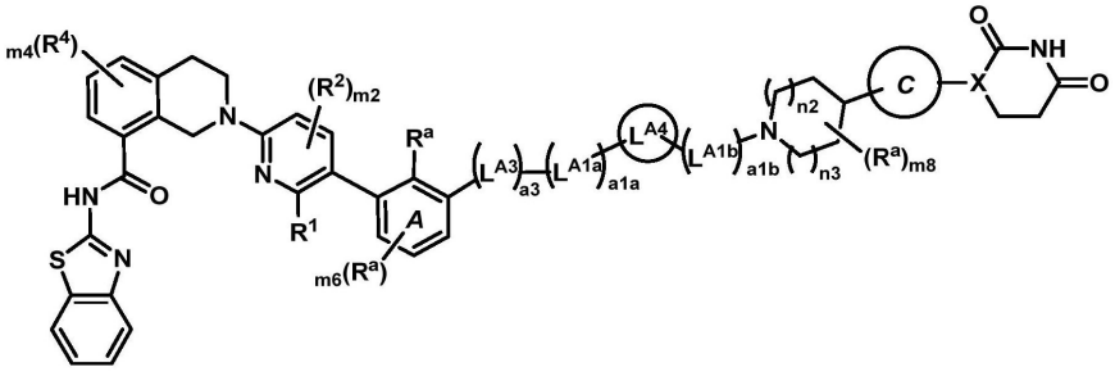
[9951] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9952] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[9953] n2和n3独立地是0、1或2;并且

[9954] m8是0、1或2。

[9955] 实施方案35.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物是式(I-Eb-2)的化合物:

[9956] 

式(I-Eb-2)

[9957] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9958] m6是0或1;

[9959] a3是0或1;

[9960] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9961] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[9962] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C(R^L)$_2$-;

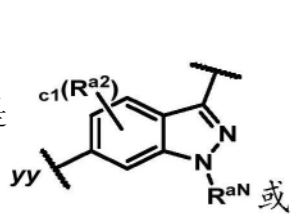
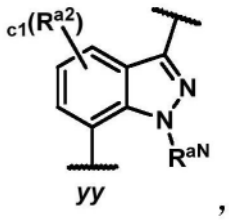
[9963] L^{A4}选自:

[9964] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9965] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

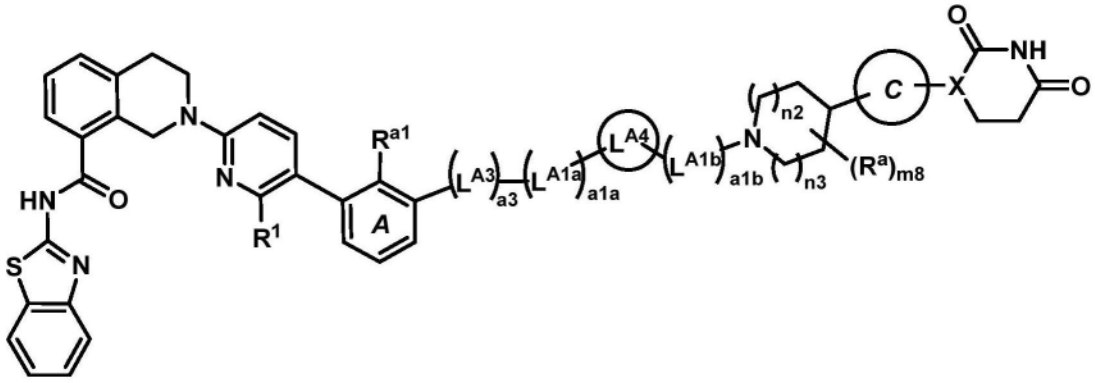
[9966] m8是0、1或2;

[9967] n2和n3独立地是0、1或2;并且

[9968] 环C是  或  , 其中c1是0或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且

[9969] R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[9970] 实施方案36.根据实施方案1、31或32中任一项所述的化合物,其中所述化合物是式(I-Eb-3)的化合物:

[9971] 

式(I-Eb-3)

[9972] 或其药学上可接受的盐,其中:

[9973] R^1是C(O)OH或C(O)OC_{1-6}烷基;

[9974] R^{a1}是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;

[9975] a3是0或1;

[9976] L^{A3}选自:-O-、-N(H)-和-N(C_{1-3}烷基)-;

[9977] a1a和a1b独立地是0至5的整数,条件是a1a+a1b是2至5;

[9978] L^{A1a}和L^{A1b}独立地选自:-CH_2-、-CHR^L-和-C$(R^L)_2$-;

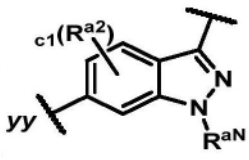
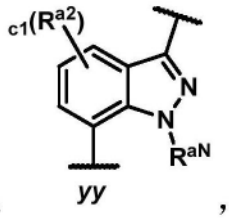
[9979] L^{A4}选自:

[9980] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;以及

[9981] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代;

[9982] m8是0、1或2;

[9983] n2和n3独立地是0、1或2;并且

[9984] 环C是  或  ,其中c1是0或1;R^{a2}选自:卤代基(例如-F)和任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基;并且R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[9985] 在式(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3)的一些实施方案中:

[9986] a3是1;

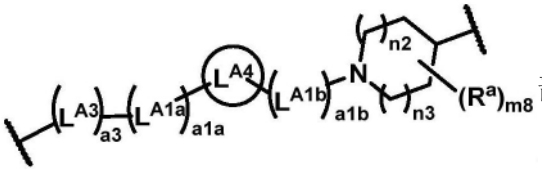
[9987] L^{A3}是-O-;

[9988] a1a是0;并且

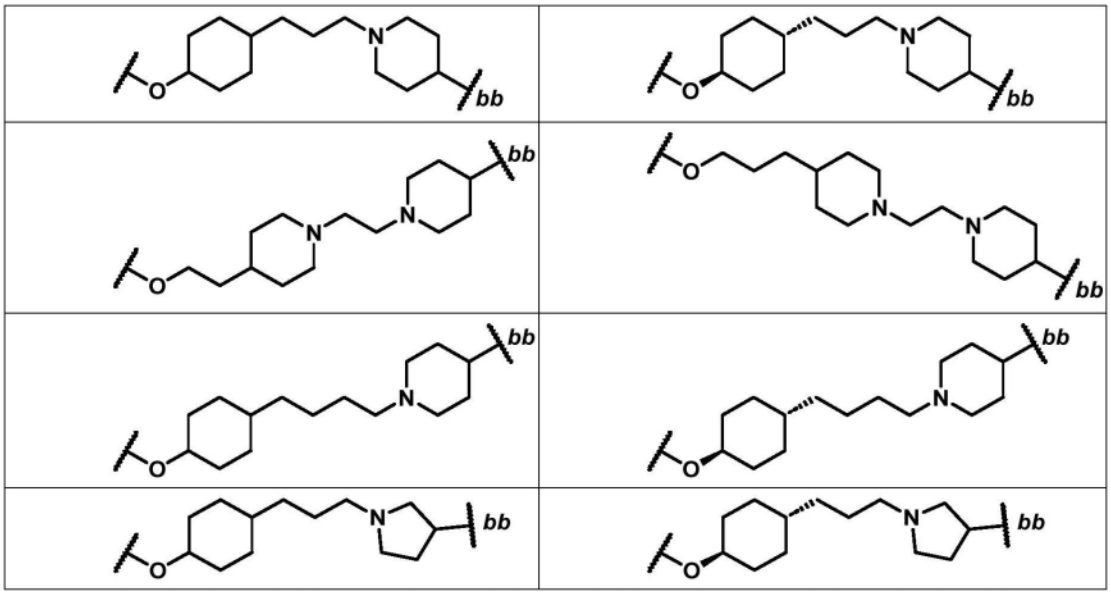
[9989] L^{A4}选自:

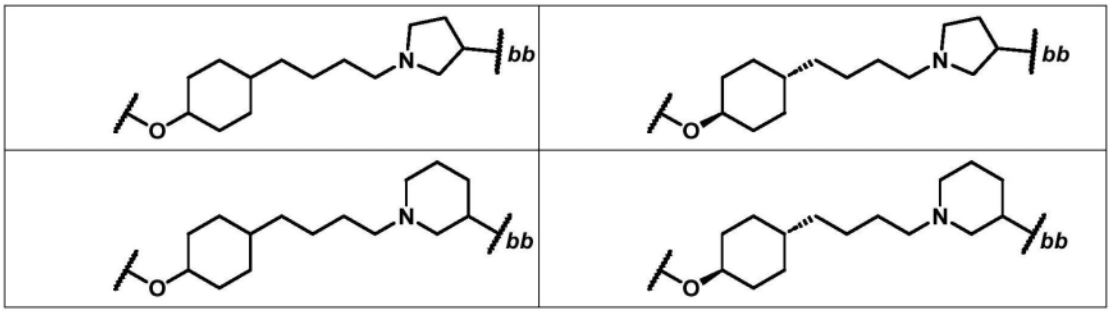
[9990] 任选地被1至3个R^a取代的C_{3-10}亚环烷基;以及

[9991] 任选地被1至3个R^a取代的亚苯基。

[9992] 实施方案37.根据实施方案1至36中任一项所述的化合物,其中  部分选自表(L-I-Eb)中描述的基团:

[9993] 表(L-I-Eb)：

[9994] 

[9995] 

[9996] 其中bb表示与环C的附接点。

[9997] 实施方案38.根据实施方案1至34中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自表C1中描述的248、249、255、256、269、269a、270、270a、298、298a、299、299a、320、320a、320b、321、321a、321b、331、331a、331b、332、332a、332b、351、351a、351b、352、352a和352b,或其药学上可接受的盐;或者

[9998] 所述化合物选自表C1中描述的248、249、255、256、269、269a、270、270a、298、298a、299、299a、320、320a、320b、321、321a和321b,或其药学上可接受的盐;或者

[9999] 所述化合物选自表C1中描述的248、249、255、256、269、269a、270和270a,或其药学上可接受的盐。

[10000] 实施方案39.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[10001] 实施方案40.根据实施方案1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案39所述的药物组合物,其在治疗中使用。

[10002] 实施方案41.根据实施方案1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案39所述的药物组合物,其在治疗选自原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化以及它们的组合的癌症中使用。

[10003] 实施方案42.根据实施方案41所述的化合物或药物组合物以及选自菲卓替尼(例如,菲卓替尼二盐酸盐一水合物)、莫洛替尼(例如,莫洛替尼二盐酸盐)、帕克替尼(例如,帕

克替尼柠檬酸盐)、鲁索替尼(例如,鲁索替尼磷酸盐)以及它们的组合的另外的治疗剂或疗法,其在治疗中使用。

[10004] 实施方案43.根据实施方案42所述的化合物或药物组合物以及选自菲卓替尼(例如,菲卓替尼二盐酸盐一水合物)、莫洛替尼(例如,莫洛替尼二盐酸盐)、帕克替尼(例如,帕克替尼柠檬酸盐)、鲁索替尼(例如,鲁索替尼磷酸盐)以及它们的组合的另外的治疗剂或疗法,其在治疗选自原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化以及它们的组合的癌症中使用。

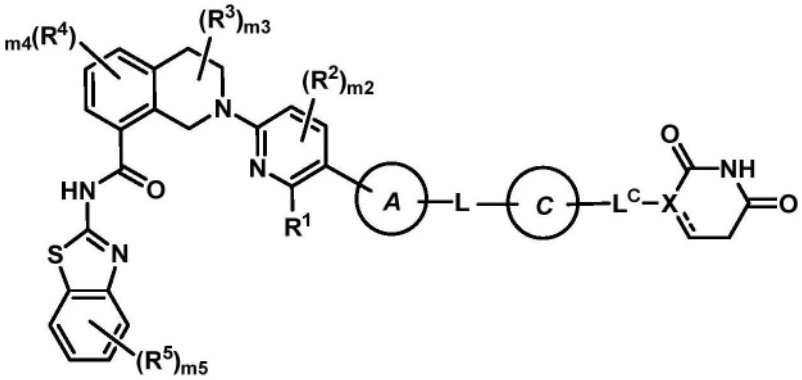
[10005] 实施方案44.根据实施方案1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案39所述的药物组合物,其在治疗选自原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化以及它们的组合的癌症的方法中使用,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的根据实施方案1至38所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据实施方案39所述的药物组合物。

[10006] 实施方案45.根据实施方案44所述的化合物或药物组合物,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的选自菲卓替尼(例如,菲卓替尼二盐酸盐一水合物)、莫洛替尼(例如,莫洛替尼二盐酸盐)、帕克替尼(例如,帕克替尼柠檬酸盐)、鲁索替尼(例如,鲁索替尼磷酸盐)以及它们的组合的另外的治疗剂或疗法。

[10007] 实施方案46.根据实施方案45所述的化合物或药物组合物,其中根据实施方案1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据实施方案39所述的药物组合物以及所述另外的治疗剂或疗法同时、单独或依次施用。

[10008] 示例性式(I)实施方案

[10009] 实施方案1.一种式(I)的化合物:

[10010] 

式(I)

[10011] 或其药学上可接受的盐,其中:

[10012] 环A选自:

[10013] (a)C_{3-15}亚环烷基或3至15元亚杂环基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;以及

[10014] (b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;

[10015] R^1选自:

[10016] (a)C(O)OH,

[10017] (b)C(O)NR^dR^e,和

[10018] (c)C(O)OC_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被1至3个R^c取代;

[10019] 每个R^2、R^3、R^4和R^5独立地选自:卤代基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、OH和NR^dR^e;

[10020] m2是0、1或2;

[10021] m3和m4独立地是0、1、2或3;

[10022] m5是0、1、2、3或4;

[10023] L是$-(L^A)_{n1}-$,其中L^A和n1根据(AA)或(BB)定义:

[10024] (AA)

[10025] n1是3至15的整数;并且

[10026] 每个L^A独立地选自:L^{A1}、L^{A3}和L^{A4},条件是1至3次出现的L^A是L^{A4};

[10027] (BB)

[10028] n1是0至20的整数;并且

[10029] 每个L^A独立地选自:L^{A1}和L^{A3};

[10030] 每个L^{A1}独立地选自:$-CH_2-$、$-CHR^L-$和$-C(R^L)_2-$;

[10031] 每个L^{A3}独立地选自:$-N(R^d)-$、$-N(R^b)-$、-O-、$-S(O)_{0-2}-$和C(=O);

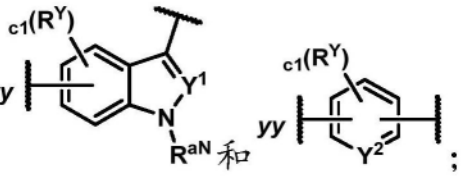
[10032] 每个L^{A4}独立地选自:

[10033] (a)C_{3-15}亚环烷基或3至15元亚杂环基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;以及

[10034] (b)C_{6-15}亚芳基或5至15元亚杂芳基,它们各自任选地被1至6个独立地选自下列的取代基取代:R^a和R^b;

[10035] 条件是L不含任何N-O、O-O、N-N、$N-S(O)_0$或$O-S(O)_{0-2}$键;

[10036] 其中每个R^L独立地选自:卤代基;氰基;-OH;$-C_{1-6}$烷氧基;$-C_{1-6}$卤代烷氧基;$-NR^dR^e$;C(=O)$N(R^f)_2$;$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基);$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$卤代烷基);$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;$-R^b$;和任选地被1至6个R^c取代C_{1-6}烷基;

[10037] 环C选自: 

;

[10038] c1是0、1、2或3;

[10039] 每个R^Y独立地选自:R^a和R^b;

[10040] R^{aN}是H或任选地被1至3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[10041] Y^1和Y^2独立地是N、CH或CR^Y;

[10042] yy表示与L的附接点;

[10043] X是CH、C或N;

[10044] 是单键或双键;

[10045] L^C选自:键、$-CH_2-$、$-CHR^a-$、$-C(R^a)_2-$、$-N(R^d)-$和O,条件是当X为N时,则L^C不是O;

[10046] 每个R^a独立地选自:

[10047] (a)卤代基;

[10048] (b)氰基;

[10049] (c)-OH;

[10050] (d)氧代基;

[10051] (e)-C_{1-6}烷氧基;

[10052] (f)-C_{1-6}卤代烷氧基;

[10053] (g)-NR^dR^e;

[10054] (h)C(=O)C_{1-6}烷基;

[10055] (i)C(=O)C_{1-6}卤代烷基;

[10056] (j)C(=O)OH;

[10057] (k)C(=O)OC_{1-6}烷基;

[10058] (l)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

[10059] (m)C(=O)N$(R^f)_2$;

[10060] (n)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

[10061] (o)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

[10062] (p)S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和

[10063] (q)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,各自任选地被1至6个R^c取代;

[10064] 每个R^b独立地选自:-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[10065] 每个b独立地是1、2或3;

[10066] 每个-L^b独立地选自:-O-;-N(H)-;-N(C_{1-3}烷基)-;-S(O)$_{0-2}$-;C(=O);和C_{1-3}亚烷基;并且

[10067] 每个R^{b1}独立地选自:C_{3-10}环烷基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^g取代;

[10068] 每个R^c独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NR^dR^e;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)OH;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);和S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;

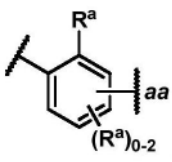
[10069] 每个R^d和R^e独立地选自:H;C(=O)C_{1-6}烷基;C(=O)C_{1-6}卤代烷基;C(=O)OC_{1-6}烷基;C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;C(=O)N$(R^f)_2$;S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基);S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基);S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[10070] 每个R^f独立地选自:H和任选地被1至3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

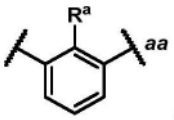
[10071] 每个R^g独立地选自:R^h;C_{1-3}烷基;和C_{1-3}卤代烷基;并且

[10072] 每个R^h独立地选自:卤代基;氰基;-OH;-C_{1-6}烷氧基;-C_{1-6}卤代烷氧基;-NH_2、-N(H)(C_{1-3}烷基);和-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

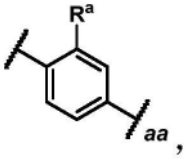
[10073] 实施方案2.根据实施方案1所述的化合物,其中环A是任选地被1至3个R^a取代的亚苯基。

[10074] 实施方案3.根据实施方案1或2所述的化合物,其中环A是 

,其中aa表示与L的附接点。

[10075] 实施方案4.根据实施方案1至3中任一项所述的化合物,其中环A是  ,

其中aa表示与L的附接点。

[10076] 实施方案5.根据实施方案1至3中任一项所述的化合物,其中环A是  ,

其中aa表示与L的附接点。

[10077] 实施方案6.根据实施方案1至5中任一项所述的化合物,其中存在于环A上的一个R^a是任选地被1至3个F取代的C_{1-3}烷基。

[10078] 实施方案7.根据实施方案1至6中任一项所述的化合物,其中存在于环A上的一个R^a是甲基或CF_3。

[10079] 实施方案8.根据实施方案1至7中任一项所述的化合物,其中R^1是C(O)OH。

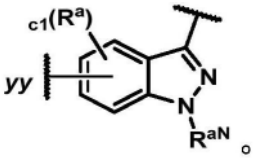
[10080] 实施方案9.根据实施方案1至8中任一项所述的化合物,其中m2是0。

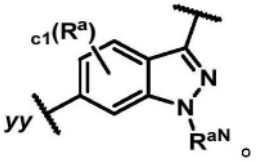
[10081] 实施方案10.根据实施方案1至9中任一项所述的化合物,其中m3是0。

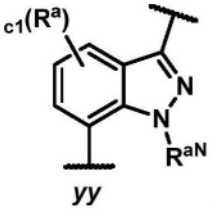
[10082] 实施方案11.根据实施方案1至10中任一项所述的化合物,其中m4是0。

[10083] 实施方案12.根据实施方案1至11中任一项所述的化合物,其中m5是0。

[10084] 实施方案13.根据实施方案1至8中任一项所述的化合物,其中m2是0;m3是0;m4是0;并且m5是0。

[10085] 实施方案14.根据实施方案1至13中任一项所述的化合物,环C是  。

[10086] 实施方案15.根据实施方案1至14中任一项所述的化合物,环C是  。

[10087] 实施方案16.根据实施方案1至14中任一项所述的化合物,环C是  。

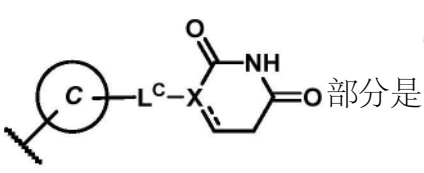
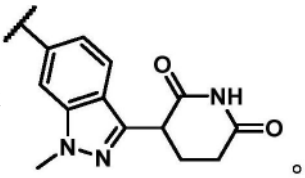
[10088] 实施方案17.根据实施方案14至16中任一项所述的化合物,其中c1是0。

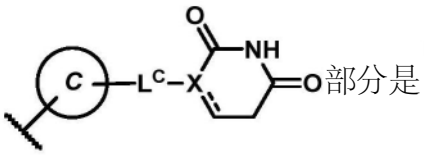
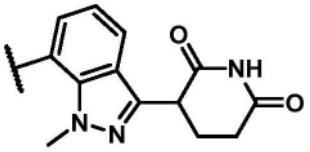
[10089] 实施方案18.根据实施方案14至17中任一项所述的化合物,其中R^{aN}是C_{1-3}烷基。

[10090] 实施方案19.根据实施方案14至18中任一项所述的化合物,其中R^{aN}是甲基。

[10091] 实施方案20.根据实施方案14至19中任一项所述的化合物,其中L^C是键。

[10092] 实施方案21.根据实施方案14至20中任一项所述的化合物,其中X是CH。

[10093] 实施方案22.根据实施方案1至14中任一项所述的化合物,其中  部分是  。

[10094] 实施方案23.根据实施方案1至14中任一项所述的化合物,其中  部分是  。

[10095] 实施方案24.根据实施方案1至23中任一项所述的化合物,其中L是-$(L^A)_{n1}$-;L^A和n1根据(AA)定义。

[10096] 实施方案25.根据实施方案1至24中任一项所述的化合物,其中n1是3至5的整数。

[10097] 实施方案26.根据实施方案1至24中任一项所述的化合物,其中n1是5至9的整数。

[10098] 实施方案27.根据实施方案1至24或26中任一项所述的化合物,其中n1是6、7或8。

[10099] 实施方案28.根据实施方案1至24中任一项所述的化合物,其中n1是9至12的整数。

[10100] 实施方案29.根据实施方案1至28中任一项所述的化合物,其中1至2次出现的L^A是L^{A4}。

[10101] 实施方案30.根据实施方案1至28中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^A是L^{A4}。

[10102] 实施方案31.根据实施方案1至28中任一项所述的化合物,其中两次出现的L^A是L^{A4}。

[10103] 实施方案32.根据实施方案1至31中任一项所述的化合物,其中每个L^{A4}独立地选自:

[10104] a)C_{3-10}亚环烷基或4至10元亚杂环基,它们各自任选地被1至3个

[10105] R^a取代;以及

[10106] b)亚苯基或5至6元亚杂芳基,它们各自任选地被1至3个R^a取代。

[10107] 实施方案33.根据实施方案1至32中任一项所述的化合物,其中1至4次出现的L^A是L^{A3}。

[10108] 实施方案34.根据实施方案1至33中任一项所述的化合物,其中1至3次出现的L^A是L^{A3}。

[10109] 实施方案35.根据实施方案1至34中任一项所述的化合物,其中0至1次出现的L^{A3}是C(=O);每次剩余出现的L^{A3}独立地选自:-O-;-N(H)-;和-N(C_{1-3}烷基)-。

[10110] 实施方案36.根据实施方案1至35中任一项所述的化合物,其中2至7次出现的L^A是L^{A1}。

[10111] 实施方案37.根据实施方案1至36中任一项所述的化合物,其中2至5次出现的L^A是L^{A1}。

[10112] 实施方案38.根据实施方案1至37中任一项所述的化合物,其中0至2次出现的L^{A1}

是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。

[10113] 实施方案39.根据实施方案1至38中任一项所述的化合物,其中每次出现的L^{A1}是-CH_2-。

[10114] 实施方案40.根据实施方案1至38中任一项所述的化合物,其中一次出现的L^{A1}是-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-;并且每次剩余出现的L^{A1}是-CH_2-。

[10115] 实施方案41.根据实施方案1至40中任一项所述的化合物,其中每个R^L独立地选自:-F和任选地被1至3个F取代的-C_{1-3}烷基。

[10116] 实施方案42.根据实施方案1至24中任一项所述的化合物,其中L是-$(L^A)_{n1}$-,并且L^A和n1根据(AA)定义:

[10117] n1是5至9的整数;

[10118] 1至2次出现的L^A是L^{A4};

[10119] 2至7次出现的L^A是L^{A1};并且

[10120] 1至4次出现的L^A是L^{A3}。

[10121] 实施方案43.一种化合物,所述化合物选自表C1中描述的101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、116a、117、117a、118、119、120、121、122、123、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、133、134、135、136、137、138、138a、138b、139、140、141、142、143、144、145、146、146a、146b、147、147a、147b、148、148a、148b、149、150、151、152、153、154、154a、155、156、157、158、159、159a、160、160a、160b、161、161a、162、162a、162b、163、164、164a、164b、165、166、167、167a、167b、168、168a、169、169a、169b、170、171、171a、172、173、173a、173b、174、174a、174b、175、176、176a、177、177a、178、179、179a、180、180a、180b、181、182、182a、183、183a、184、185、185a、186、186a、186b、187、187a、187b、188、189、190、191、192、193、193a、193b、194、195、196、197、197a、197b、198、199、200、201、202、202a、202b、203、204、204a、205、206、207、207a、207b、208、209、209a、210、210a、210b、211、211a、212、212a、213、214、214a、215、215a、216、216a、216b、217、218、218a、218b、219、219a、219b、220、221、222、223、224、224a、224b、225、226、227、227a、228、229、230、231、231a、231b、232、233、234、235、236、237、238、239、239a、240、240a、240b、241、242、243、244、245、245a、245b、246、246a、246b、247、248、249、250、250a、251、251a、252、252a、253、253a、254、254a、255、256、257、258、259、259a、260、261、262、262a、262b、263、263a、263b、264、265、266、266a、266b、267、268、268a、268b、269、269a、270、270a、271、271a、271b、272、272a、272b、273、273a、273b、274、274a、274b、275、275a、275b、276、276a、276b、277、278、278a、278b、279、280、281、281a、281b、282、282a、282b、283、283a、283b、284、284a、284b、285、286、287、288、289、289a、289b、290、291、292、293、293a、294、295、296、296a、297、297a、297b、298、298a、299、299a、300、300a、300b、301、301a、301b、302、303、304、305、306、307、307a、307b、308、308a、308b、309、310、310a、310b、311、311a、311b、312、313、314、316、316a、317、318、318a、319、319a、320、320a、320b、321、321a、321b、322、322a、323、323a、324、324a、325、325a、326、326a、327、327a、328、328a、329、329a、330、330a、331、331a、331b、332、332a、332b、333、333a、333b、334、334a、335、335a、336、336a、337、337a、338、338a、339、339a、339b、340、340a、341、341a、342、342a、343、343a、343b、343c、343d、344、344a、344b、344c、344d、345、345a、346、346a、346b、347、347a、347b、349、349a、

349b、350、350a、351、351a、351b、352、352a、352b、353、353a、353b、354、354a、354b、355、356、357,或其药学上可接受的盐;或者

[10122] 所述化合物选自表C1中描述的101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、116a、117、117a、118、119、120、121、122、123、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、133、134、135、136、137、138、138a、138b、139、140、141、142、143、144、145、146、146a、146b、147、147a、147b、148、148a、148b、149、150、151、152、153、154、154a、155、156、157、158、159、159a、160、160a、160b、161、161a、162、162a、162b、163、164、164a、164b、165、166、167、167a、167b、168、168a、169、169a、169b、170、171、171a、172、173、173a、173b、174、174a、174b、175、176、176a、177、177a、178、179、179a、180、180a、180b、181、182、182a、183、183a、184、185、185a、186、186a、187、187a、187b、188、189、190、191、192、193、193a、193b、194、195、196、197、197a、197b、198、199、200、201、202、202a、202b、203、204、204a、205、206、207、207a、207b、208、209、209a、210、210a、211、211a、212、212a、213、214、214a、215、215a、216、216a、216b、217、218、218a、219、219a、219b、220、221、222、223、224、224a、224b、225、226、227、227a、228、229、230、231、231a、231b、232、233、234、235、236、237、238、239、239a、240、240a、240b、241、242、243、244、245、245a、245b、246、246a、246b、247、248、249、250、250a、251、251a、252、252a、253、253a、254、254a、255、256、257、258、259、259a、260、261、262、262a、262b、263、263a、263b、264、265、266、266a、266b、267、268、268a、268b、269、269a、270、270a、271、271a、271b、272、272a、272b、273、273a、273b、274、274a、274b、275、275a、276、276a、276b、277、278、278a、278b、279、280、281、281a、281b、282、282a、282b、283、283a、283b、284、284a、284b、285、286、287、288、289、289a、289b、290、291、292、293、293a、294、295、296、296a、297、297a、297b、298、298a、299、299a、300、300a、300b、301、301a、301b、302、303、304、305、306、307、307a、307b、308、308a、308b、309、310、310a、310b、311、311a、312、313、314、316、316a、317、318、318a、319、319a、320、320a、320b、321、321a、321b、322、322a、323、323a、324、324a、325、325a、326、326a、327、327a、328、328a、329、329a、330、330a、331、331a、331b、332、332a、332b、333、333a、334、334a、335、335a、336、336a、337、337a、338、338a、339、339a、340、340a、341、341a、342、342a、343、343a、343b、343c、343d、344、344a、344b、344c、344d、345、345a、346、346a、346b、347、347a、347b、349、349a、349b、350、350a、351、351a、351b、352、352a和352b,或其药学上可接受的盐;或者

[10123] 所述化合物选自表C1中描述的101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、116a、117、117a、118、119、120、121、122、123、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、133、134、135、136、137、138、138a、138b、139、140、141、142、143、144、145、146、146a、146b、147、147a、147b、148、148a、148b、149、150、151、152、153、154、154a、155、156、157、158、159、159a、160、160a、160b、161、161a、162、162a、162b、163、164、164a、164b、165、166、167、167a、167b、168、168a、169、169a、169b、170、171、171a、172、173、173a、173b、174、174a、174b、175、176、176a、177、177a、178、179、179a、180、180a、180b、181、182、182a、183、183a、184、185、185a、186、186a、187、187a、187b、188、189、190、191、192、193、193a、193b、194、195、196、197、197a、197b、198、199、200、201、202、202a、202b、203、204、204a、205、206、207、207a、207b、208、209、209a、210、210a、211、211a、212、212a、213、214、214a、215、215a、216、216a、216b、217、218、218a、219、219a、219b、220、

221、222、223、224、224a、224b、225、226、227、227a、228、229、230、231、231a、231b、232、233、234、235、236、237、238、239、239a、240、240a、240b、241、242、243、244、245、245a、245b、246、246a、246b、247、248、249、250、250a、251、251a、252、252a、253、253a、254、254a、255、256、257、258、259、259a、260、261、262、262a、262b、263、263a、263b、264、265、266、266a、266b、267、268、268a、268b、269、269a、270、270a、271、271a、272、272a、272b、273、273a、273b、274、274a、274b、275、275a、276、276a、276b、277、278、278a、278b、279、280、281、281a、281b、282、282a、282b、283、283a、283b、284、284a、284b、285、286、287、288、289、289a、289b、290、291、292、293、293a、294、295、296、296a、297、297a、297b、298、298a、299、299a、300、300a、300b、301、301a、301b、302、303、304、305、306、307、307a、307b、308、308a、308b、309、310、310a、310b、311、311a、312、313、314、315、315a、316、316a、317、318、318a、319、319a、320、320a、320b、321、321a、321b、322、322a、323、323a、324、324a、325、325a、326、326a、327、327a、328、328a、329、329a、330、330a、331、331a、331b、332、332a、332b、333、333a,或其药学上可接受的盐;或者

[10124] 所述化合物选自表C1中描述的101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、116a、117、117a、118、119、120、121、122、123、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、133、134、135、136、137、138、138a、138b、139、140、141、142、143、144、145、146、146a、146b、147、147a、147b、148、148a、148b、149、150、151、152、153、154、154a、155、156、157、158、159、159a、160、160a、160b、161、161a、162、162a、162b、163、164、164a、164b、165、166、167、167a、167b、168、168a、169、169a、169b、170、171、171a、172、173、173a、173b、174、174a、174b、175、176、176a、177、177a、178、179、179a、180、180a、180b、181、182、182a、183、183a、184、185、185a、186、186a、187、187a、187b、188、189、190、191、192、193、193a、193b、194、195、196、197、197a、197b、198、199、200、201、202、202a、202b、203、204、204a、205、206、207、207a、207b、208、209、209a、210、210a、211、211a、212、212a、213、214、214a、215、215a、216、216a、216b、217、218、218a、219、219a、219b、220、221、222、223、224、224a、224b、225、226、227、227a、228、229、230、231、231a、231b、232、233、234、235、236、237、238、239、239a、240、240a、240b、241、242、243、244、245、245a、245b、246、246a、246b、247、248、249、250、250a、251、251a、252、252a、253、253a、254、254a、255、256、257、258、259、259a、260、261、262、262a、262b、263、263a、263b、264、265、266、266a、266b、267、268、268a、268b、269、269a、270、270a、271、271a、272、272a、272b、273、273a、273b、274、274a、274b、275、275a、276、276a、276b、277、278、278a、278b、279、280、281、281a、281b、282、282a、282b、283、283a、283b、284、284a、284b、285、286、287、288、289、289a、289b、290、291、292、293、293a、294、295、296、296a、297、297a、297b、298、298a、299、299a、300、300a、300b、301、301a、301b、302、303、304、305、306、307、307a、307b、308、308a、308b、309、310、310a、311、311a、312、313、314、315、315a、316、316a、317、318、318a、319、319a、320、320a、320b、321、321a、321b、322、322a、323、323a、324、324a、325、325a、326、326a、327、327a,或其药学上可接受的盐;或者

[10125] 所述化合物选自表C1中描述的101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、116a、117、117a、118、119、120、121、122、123、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、133、134、135、136、137、138、138a、138b、139、

140、141、142、143、144、145、146、146a、146b、147、147a、147b、148、148a、148b、149、150、151、152、153、154、154a、155、156、157、158、159、159a、160、160a、160b、161、161a、162、162a、162b、163、164、164a、164b、165、166、167、167a、167b、168、168a、169、169a、169b、170、171、171a、172、173、173a、173b、174、174a、174b、175、176、176a、177、177a、178、179、179a、180、180a、180b、181、182、182a、183、183a、184、185、185a、186、186a、187、187a、187b、188、189、190、191、192、193、193a、193b、194、195、196、197、197a、197b、198、199、200、201、202、202a、202b、203、204、204a、205、206、207、207a、207b、208、209、209a、210、210a、211、211a、212、212a、213、214、214a、215、215a、216、216a、216b、217、218、218a、219、219a、219b、220、221、222、223、224、224a、224b、225、226、227、227a、228、229、230、231、231a、231b、232、233、234、235、236、237、238、239、239a、240、240a、240b、241、242、243、244、245、245a、245b、246、246a、246b、247、248、249、250、250a、251、251a、252、252a、253、253a、254、254a、255、256、257、258、259、259a、260、261、262、262a、262b、263、263a、263b、264、265、266、266a、266b、267、268、268a、268b、269、269a、270、270a、271、271a、272、272a、272b、273、273a、273b、274、274a、274b、275、275a、276、276a、276b、277、278、278a、278b、279、280、281、281a、281b、282、282a、282b、283、283a、283b、284、284a、284b、285、286、287、288、289、289a、289b、290、291，或其药学上可接受的盐;或者

[10126] 所述化合物选自表C1中描述的101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、116a、117、117a、118、119、120、121、122、123、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、133、134、135、136、137、138、138a、139、140、141、142、143、144、145、146、146a、147、147a、148、148a、149、150、151、152、153、154、154a、155、156、157、158、159、159a、160、160a、160b、161、161a、162、162a、162b、163、164、164a、164b、165、166、167、167a、167b、168、168a、169、169a、169b、170、171、171a、172、173、173a、173b、174、174a、174b、175、176、176a、177、177a、178、179、179a、180、180a、180b、181、182、182a、183、183a、184、185、185a、186、186a、187、187a、187b、188、189、190、191、192、193、193a、193b、194、195、196、197、197a、197b、198、199、200、201、202、202a、202b、203、204、204a、205、206、207、207a、207b、208、209、209a、210、210a、211、211a、212、212a、213、214、214a、215、215a、216、216a、216b、217、218、218a、219、219a、219b、220、221、222、223、224、224a、224b、225、226、227、227a、228、229、230、231、231a、231b、232、233、234、235、236、237、238、239、239a、240、240a、240b和241,或其药学上可接受的盐;或者

[10127] 所述化合物选自表C1中描述的101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、116a、117、117a、118、119、120、121、122、123、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、133、134、135、136、137、138、138a、139、140、141、142、143、144、145、146、146a、147、147a、148、148a、149、150、151、152、153、154、154a、155和156,或其药学上可接受的盐。

[10128] 实施方案44.根据实施方案43所述的化合物,其中所述化合物在实施例B1中所述的条件下未表现出Y_{min}(6h)≥70%和/或Y_{min}(24h)≥70%。

[10129] 实施方案45.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案1至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[10130] 实施方案46.根据实施方案1至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的

盐,或根据实施方案45所述的药物组合物,其在治疗中使用。

[10131] 实施方案47.根据实施方案1至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案45所述的药物组合物,其在治疗选自原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化以及它们的组合的癌症中使用。

[10132] 实施方案48.根据实施方案47所述的化合物或药物组合物以及选自菲卓替尼(例如,菲卓替尼二盐酸盐一水合物)、莫洛替尼(例如,莫洛替尼二盐酸盐)、帕克替尼(例如,帕克替尼柠檬酸盐)、鲁索替尼(例如,鲁索替尼磷酸盐)以及它们的组合的另外的治疗剂或疗法,其在治疗中使用。

[10133] 实施方案49.根据实施方案48所述的化合物或药物组合物以及选自菲卓替尼(例如,菲卓替尼二盐酸盐一水合物)、莫洛替尼(例如,莫洛替尼二盐酸盐)、帕克替尼(例如,帕克替尼柠檬酸盐)、鲁索替尼(例如,鲁索替尼磷酸盐)以及它们的组合的另外的治疗剂或疗法,其在治疗选自原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化以及它们的组合的癌症中使用。

[10134] 实施方案50.根据实施方案1至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案45所述的药物组合物,其在治疗选自原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化以及它们的组合的癌症的方法中使用,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的根据实施方案1至44所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据实施方案45所述的药物组合物。

[10135] 实施方案51.根据实施方案50所述的化合物或药物组合物,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的选自菲卓替尼(例如,菲卓替尼二盐酸盐一水合物)、莫洛替尼(例如,莫洛替尼二盐酸盐)、帕克替尼(例如,帕克替尼柠檬酸盐)、鲁索替尼(例如,鲁索替尼磷酸盐)以及它们的组合的另外的治疗剂或疗法。

[10136] 实施方案52.根据实施方案54所述的化合物或药物组合物,其中根据实施方案1至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据实施方案45所述的药物组合物以及所述另外的治疗剂或疗法同时、单独或依次施用。