



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117957218 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 30

(21) 申请号 202280053420.9

(22) 申请日 2022.05.27

(30) 优先权数据

PCT/PL2021/000030 2021.06.01 PL

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.01.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/064481 2022.05.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/253713 EN 2022.12.08

(71) 申请人 凯普托尔治疗学股份有限公司

地址 波兰弗罗茨瓦夫

(72) 发明人 S·科唐

M·德雷夫尼亚克·斯威特奥斯卡

K·卡扎诺夫斯卡 T·托姆奇克

A·特拉茨 M·瓦尔扎克

K·沃奇克

(74) 专利代理机构 北京汇知杰知识产权代理有限公司 11587

专利代理师 杨巍 张林影

(51) Int.Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 515/18 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

权利要求书94页 说明书704页 附图13页

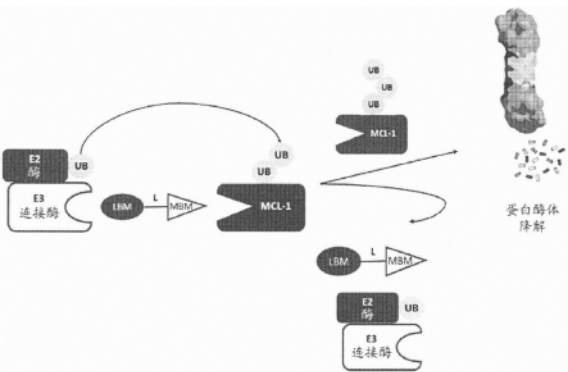
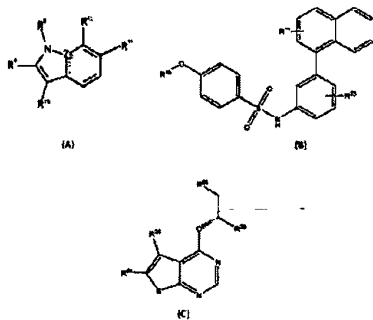
(54) 发明名称

使用与泛素连接酶和靶MCL-1蛋白结合的双功能化合物的靶向蛋白降解

(57) 摘要

一种式(I)的化合物;[MCL-1配体部分]-[接头]-[连接酶配体部分](I);或其盐、溶剂化物、水合物、异构体或前药,其中[MCL-1配体部分]是式(A)、式(B)或式(C)的化合物,以及其在癌症治

疗中的用途。

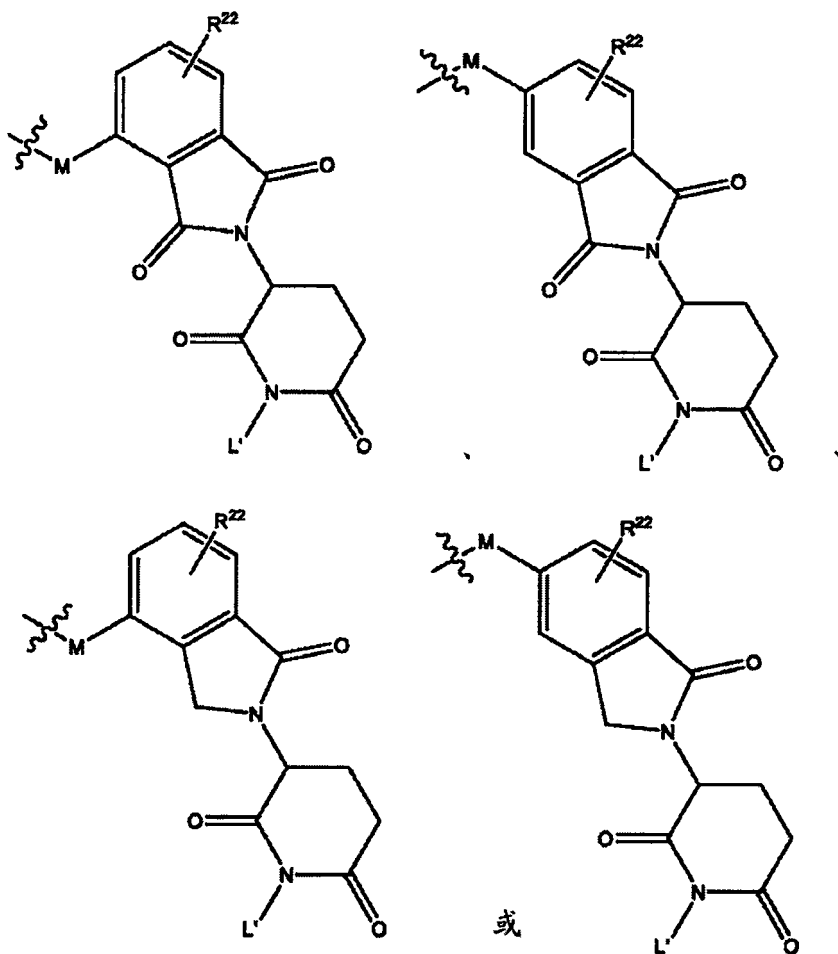


1. 一种式 (I) 的化合物

[MCL-1配体部分]-接头-[连接酶配体部分] (I)

或其盐、溶剂化物、水合物、异构体或前药,

其中[连接酶配体部分]为:



其中

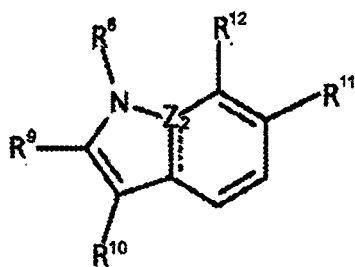
M为O、S或NH, 或不存在;

表示与所述接头的 R^{18} 的附接;

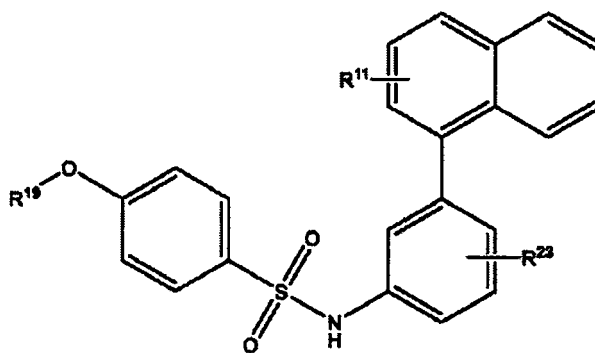
R^{22} 为氢、卤素或氨基; 并且

L' 为氢、烷基、苄基、乙酰基或新戊酰基;

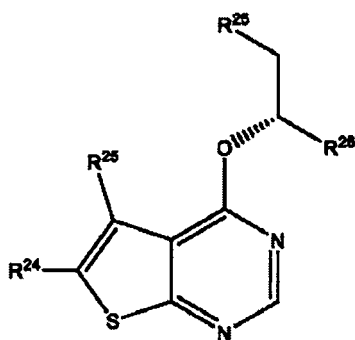
[MCL-1配体部分]为式 (A)、式 (B) 或式 (C) 的化合物



(A)



(B)



(C)

其中

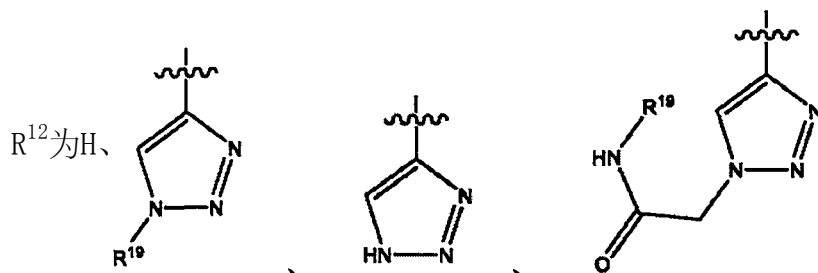
为单键或双键；

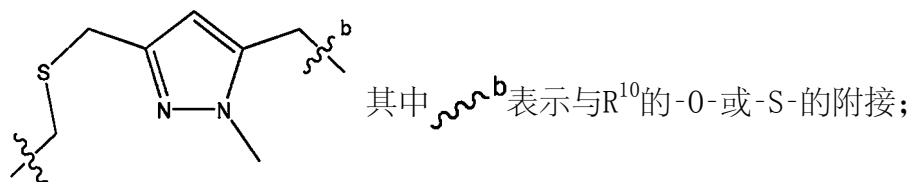
R^8 为H、 R^{19} 或任选地被吗啉取代的 C_1 - C_6 烷基；

R^9 为 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)OR^{19}$ 或 $-C(O)NHR^{19}$ ，

R^{10} 为 $-C_{2-5}$ 烷基- $O-R^{13}$ 或 $-C_{2-5}$ 烷基-NMe- R^{13} ，其中 R^{13} 为苯基、萘基或四氢化萘，其中所述苯基、萘基或四氢化萘任选地被选自卤素、 C_1 - C_6 烷基和 $-O(C_1-C_6$ 烷基)的至少一个取代基取代；或者其中所述四氢化萘任选地被桥接 $-CH_2-$ 基团取代；或者其中所述萘基任选地被 $-O-$ 或 $-S-$ 取代，

R^{11} 为H、卤素或 C_1 - C_6 烷基，




$$R^{14}-R^{15}-R^{16}-R^{17}-R^{18}$$

其中

R^{14} 为- C_{1-6} 烷基、- C_{2-6} 烯基、- C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基-N(C_{1-6} 烷基)-、-C(O)-、-SO₂-或不存在

R^{15} 为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 烷基-NH-、- C_{1-6} 烷基-N(C_{1-6} 烷基)-、-环烷基-NH-、-杂环烷基-NH-或不存在

R^{16} 为- C_{1-6} 烷基、-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(O)O-、-CH₂-C(O)-、-CH₂-C(O)-NH-、-CH₂-C(O)O-或不存在

R^{17} 为-CH₂(C₂H₄-O)_y、(C₂H₄-O)_x、(C₃H₆-O)_x或不存在

x为1-10

y为2-10

R^{18} 为- C_{1-6} 烷基、杂环烷基或不存在

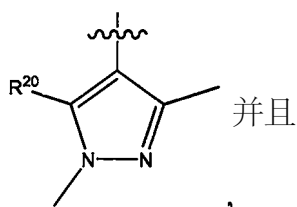
其中存在 R^{14} - R^{18} 中的至少一者

前提条件是：

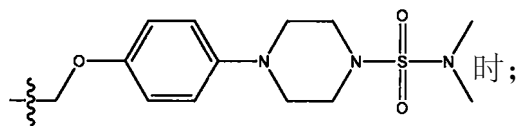
当

R^{10} 为-C₃H₆-O-萘基，

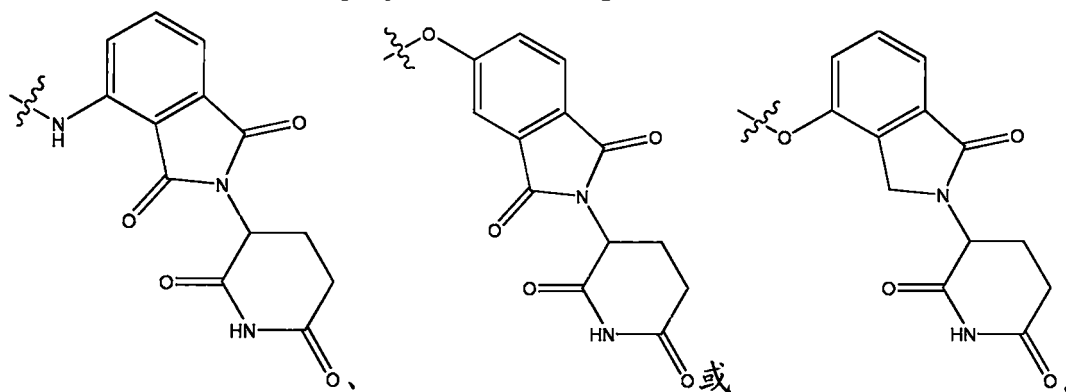
R^{12} 为



R^{20} 为



则 R^9 为-C(O)OH、-C(O)OC₁₋₆烷基或-C(O)NH₂，并且[连接酶配体部分]为



2. 如权利要求1所述的化合物，其中 R^{22} 为氢或氨基。

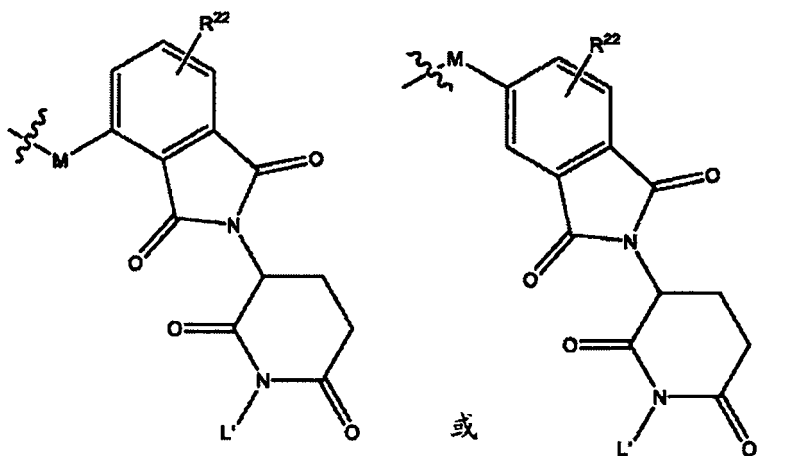
3. 如权利要求2所述的化合物，其中 R^{22} 为氢。

4. 如任一前述权利要求所述的化合物，其中L'为氢或甲基。

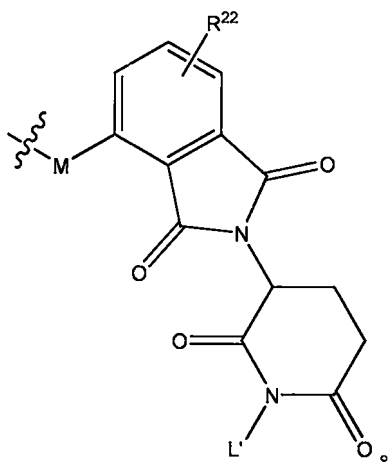
5. 如权利要求4所述的化合物，其中L'为氢。

6. 如任一前述权利要求所述的化合物，其中M为O或NH或不存在。

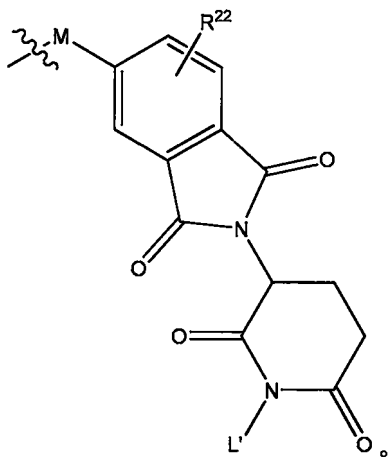
7. 如任一权利要求所述的化合物，其中[连接酶配体部分]为：



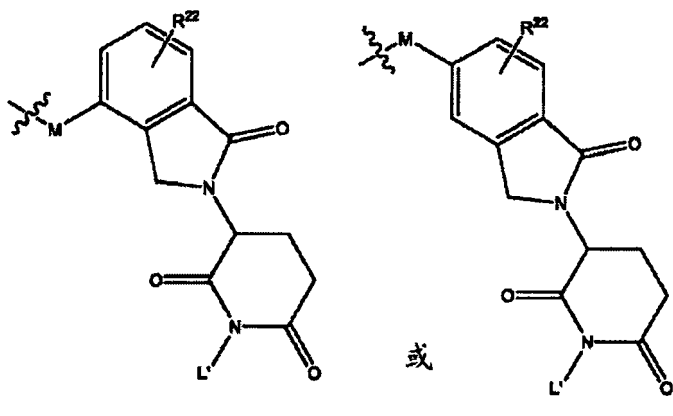
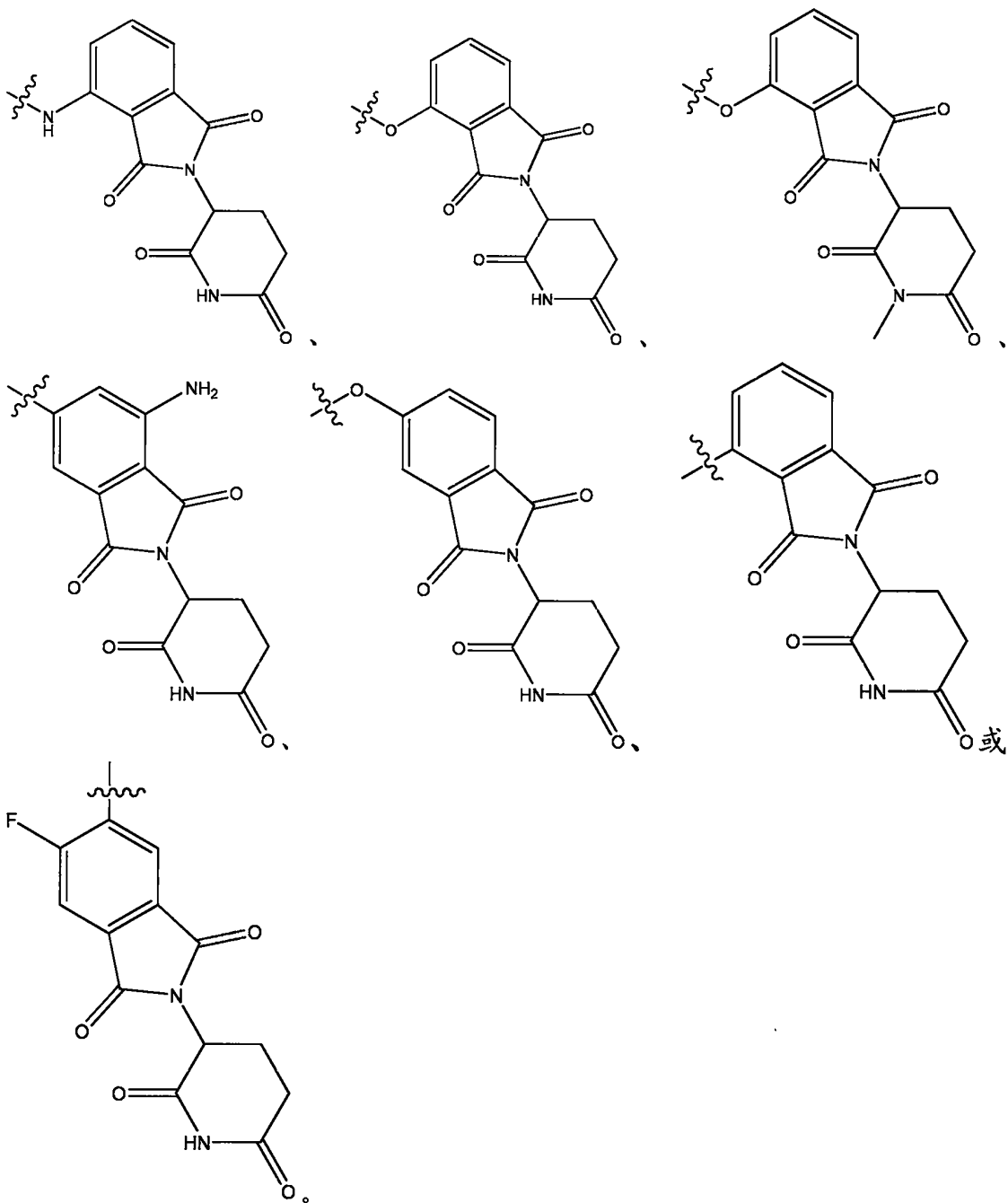
8. 如权利要求7所述的化合物,其中[连接酶配体部分]为:

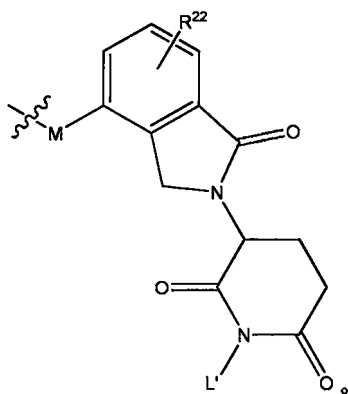


9. 如权利要求7所述的化合物,其中[连接酶配体部分]为:

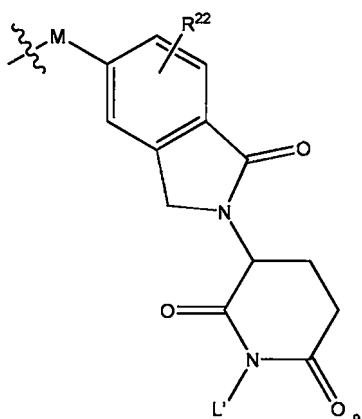


10. 如权利要求7所述的化合物,其中[连接酶配体部分]为:

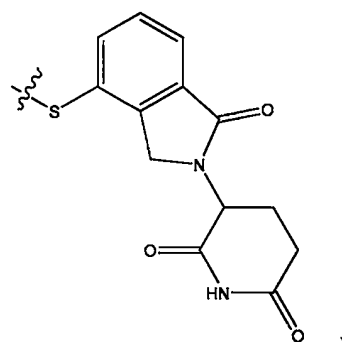
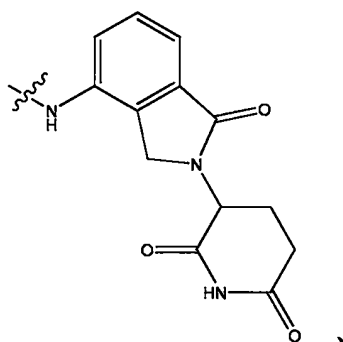
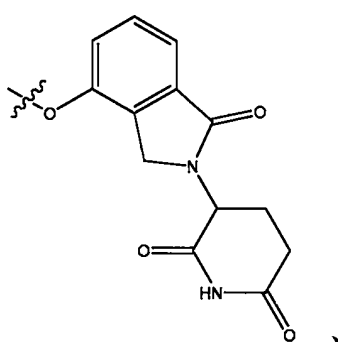


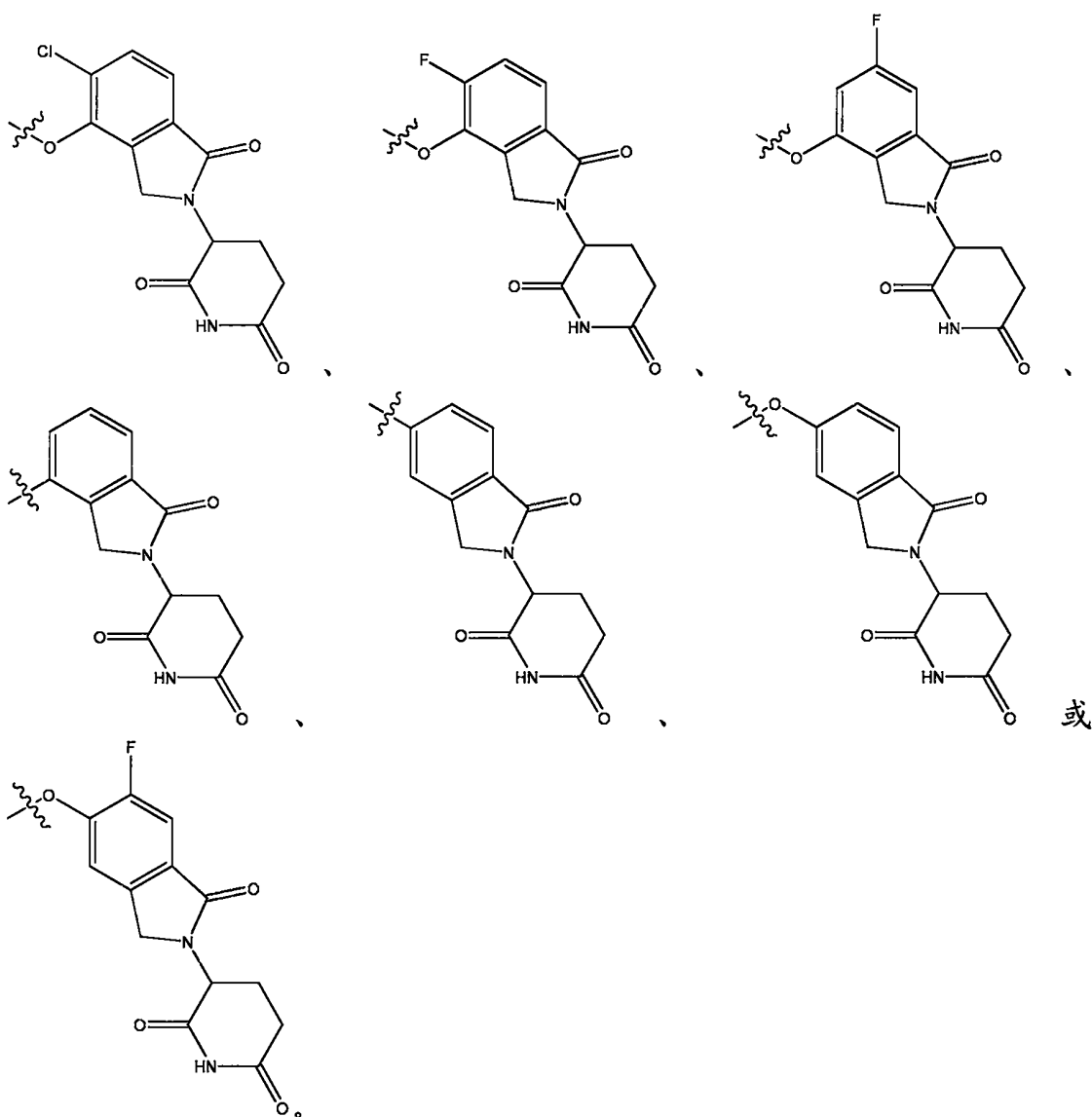


13. 如权利要求11所述的化合物,其中[连接酶配体部分]为:



14. 如权利要求11所述的化合物,其中[连接酶配体部分]为:





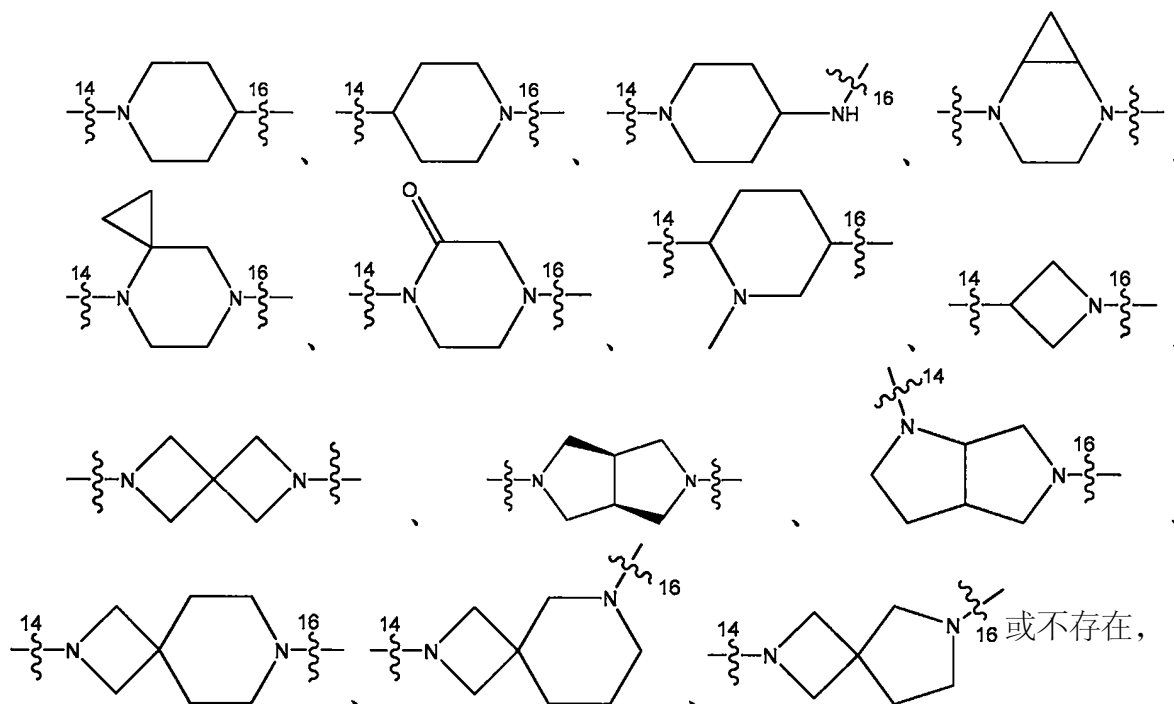
15. 如任一前述权利要求所述的化合物, 其中 R^{14} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 或不存在。

16. 如任一前述权利要求所述的化合物, 其中 R^{15} 为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-、 $-$ 环烷基-NH-或不存在。

17. 如权利要求1-14中任一项所述的化合物, 其中

R^{14} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-N(Me)-、 $-SO_2-$ 或不存在

R^{15} 为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化物、哌嗪阳离子、 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-、 $-C_{1-6}$ 烷基-N(Me)-、



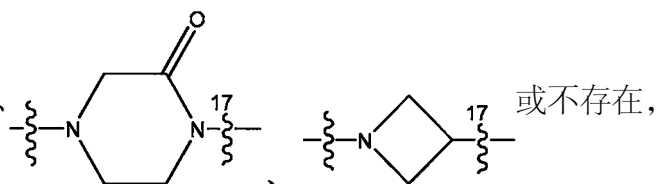
其中 $\text{---}\overset{14}{\curvearrowright}$ 表示与 R^{14} 的附接, 并且 $\text{---}\overset{16}{\curvearrowright}$ 表示与 R^{16} 的附接,

R^{17} 为 $-\text{CH}_2(\text{C}_2\text{H}_4-\text{O})_y$ 、 $(\text{C}_2\text{H}_4-\text{O})_x$ 、 $(\text{C}_3\text{H}_6-\text{O})_x$ 或不存在

x为1-6

y为2-6

R¹⁸为-C₁₋₆烷基、哌嗪、



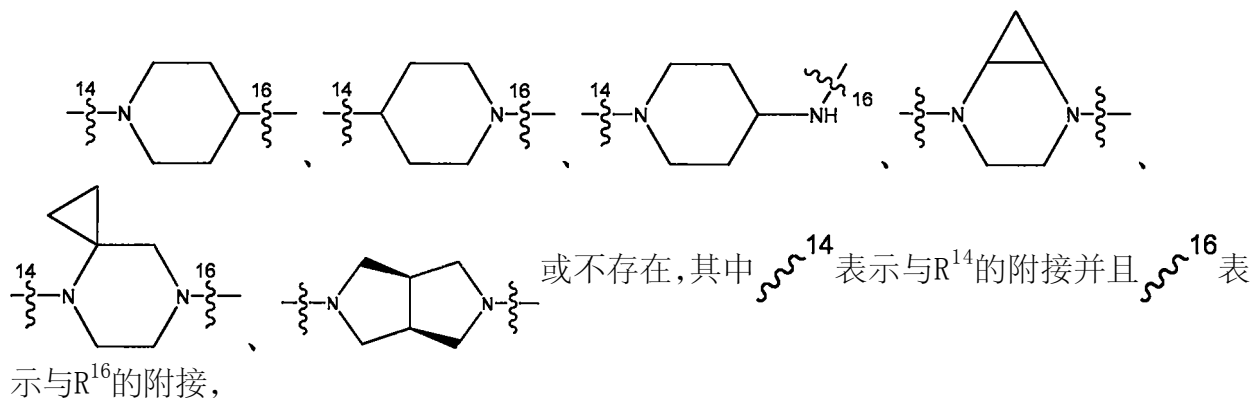
其中 ---^{17} 表示与 R^{17} 的附接,

其中存在 R^{14} - R^{18} 中的至少一者。

18. 如任一前述权利要求所述的化合物, 其中

R¹⁴为-C₁₋₆烷基、-SO₂-或不存在

R¹⁵为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化物、哌嗪阳离子、-C₁₋₆烷基-NH-、



R¹⁶为-C₁₋₆烷基、-C(O)-、-C(O)-NH-、-CH₂-C(O)-NH-或不存在

R^{17} 为 $-\text{CH}_2(\text{C}_2\text{H}_4-\text{O})_y$ 、 $(\text{C}_2\text{H}_4-\text{O})_x$ 、 $(\text{C}_3\text{H}_6-\text{O})_x$ 或不存在

x 为1-6

y 为2-6

R^{18} 为 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、哌嗪或不存在

其中存在 R^{14} - R^{18} 中的至少一者。

19. 如任一前述权利要求所述的化合物,其中 R^{18} 为 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基或不存在。

20. 如任一前述权利要求所述的化合物,其中当 R^{14} 为 $-\text{SO}_2$ -时,存在 R^{15} - R^{18} 中的至少两者,并且 R^{15} - R^{18} 中的至少一者不是 C_{1-6} 烷基。

21. 如任一前述权利要求所述的化合物,其中

R^{14} 为 $-\text{SO}_2$ -

R^{15} 为 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-NH-

R^{16} 为 $-\text{C}(\text{O})$ -

R^{17} 为 $-\text{CH}_2(\text{C}_2\text{H}_4-\text{O})_y$ 、 $(\text{C}_2\text{H}_4-\text{O})_x$ 或不存在

R^{18} 为 $-\text{C}_{2-4}$ 烷基。

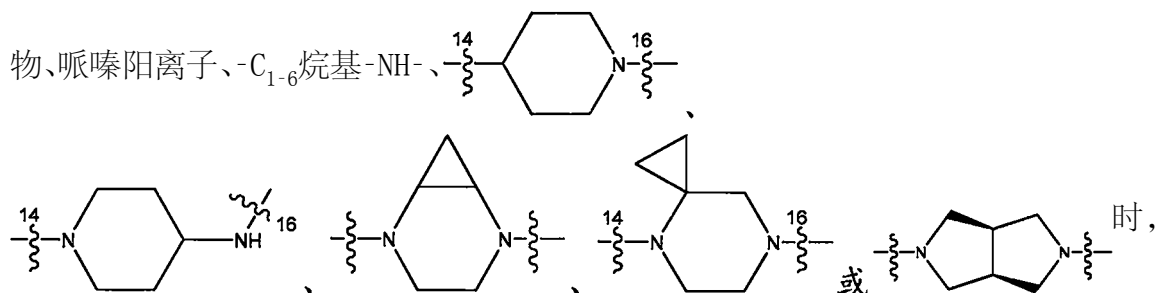
22. 如权利要求22所述的化合物,其中

R^{15} 为 $-\text{C}_2$ 烷基-NH-

x 为1或2

y 为1。

23. 如权利要求1-19中任一项所述的化合物,其中当 R^{15} 为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化

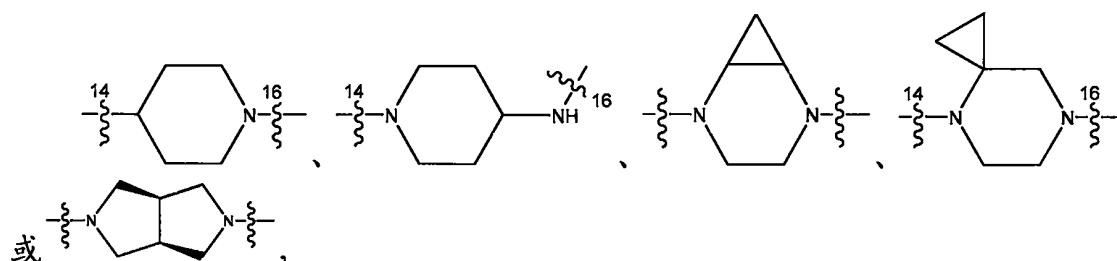


则 R^{14} 为 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。

24. 如权利要求1-19中任一项所述的化合物,其中

R^{14} 为 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基,

R^{15} 为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化物、



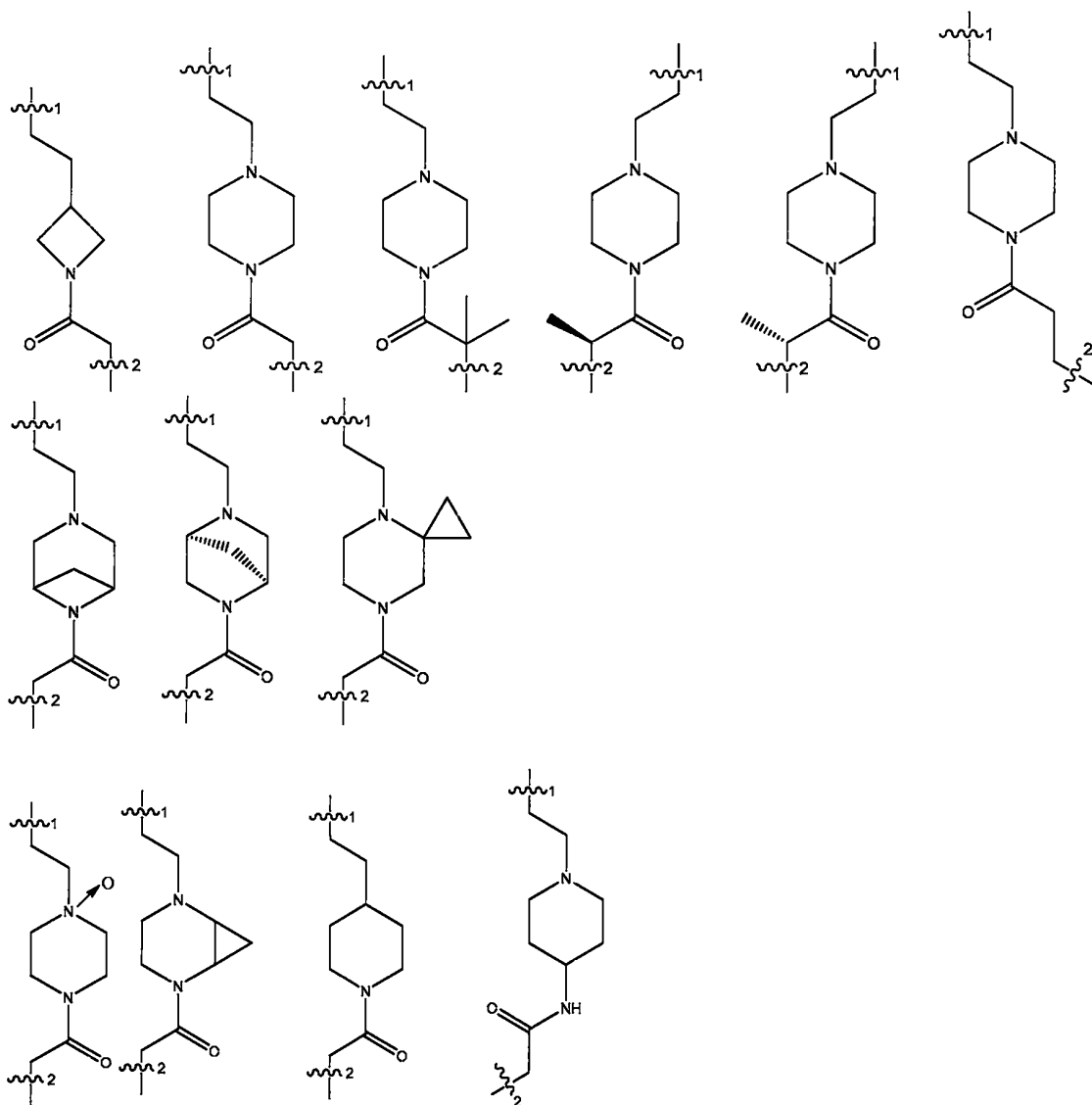
R^{16} 为 $-\text{C}(\text{O})$ -、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})$ -NH-或不存在

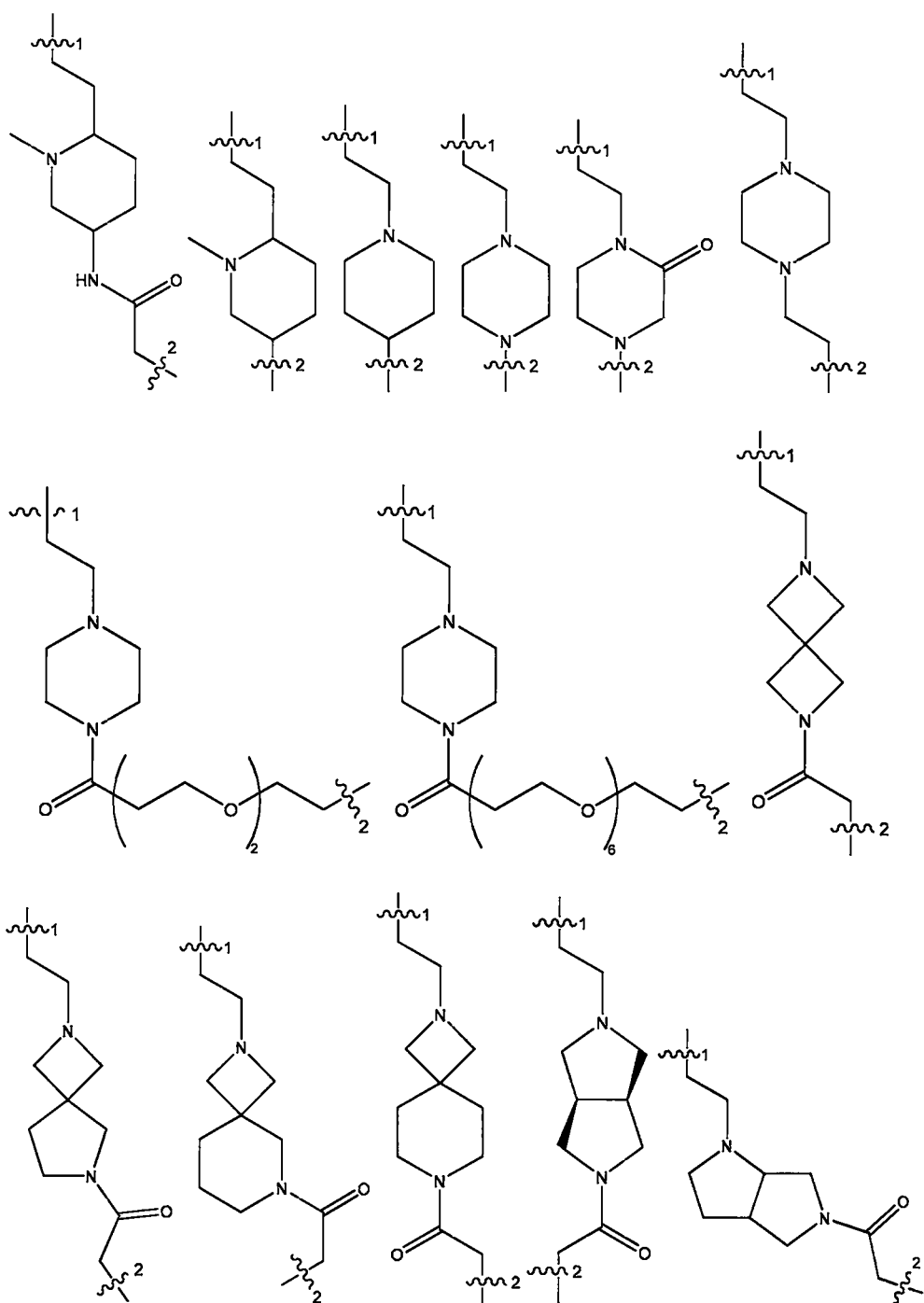
R^{17} 为 $-\text{CH}_2(\text{C}_2\text{H}_4-\text{O})_y$ 、 $(\text{C}_2\text{H}_4-\text{O})_x$ 、 $(\text{C}_3\text{H}_6-\text{O})_x$ 或不存在

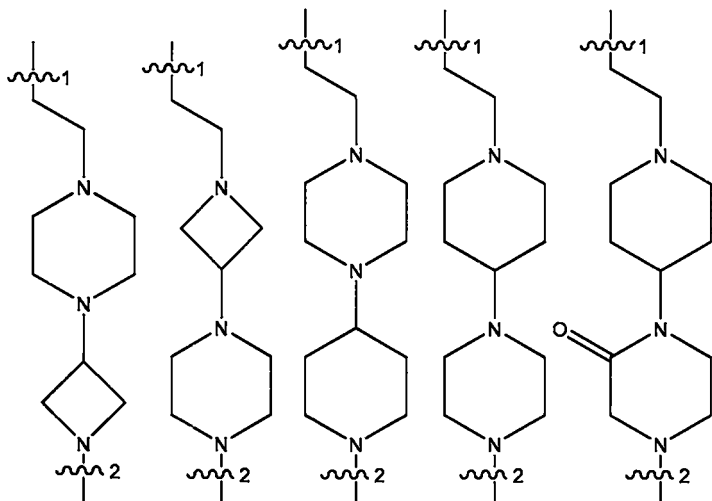
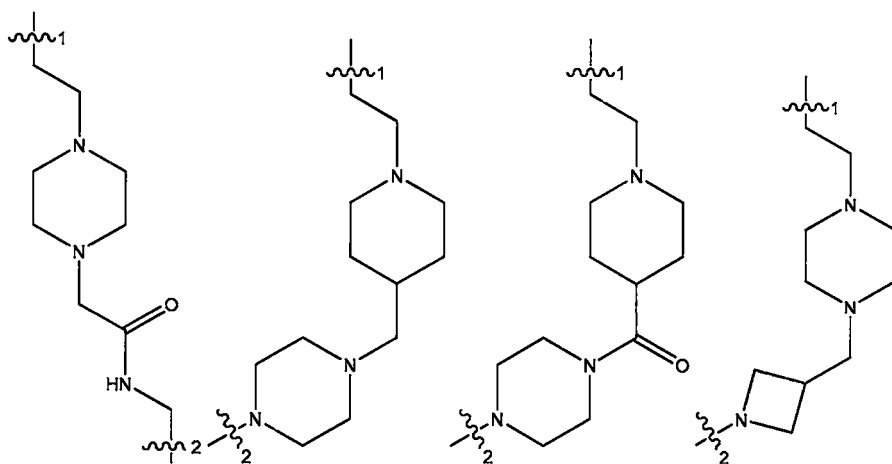
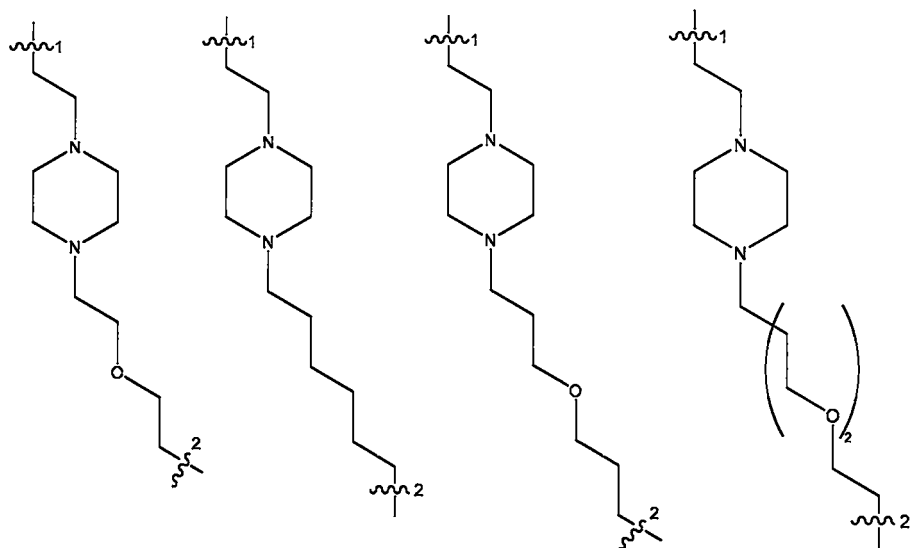
R^{18} 为 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基

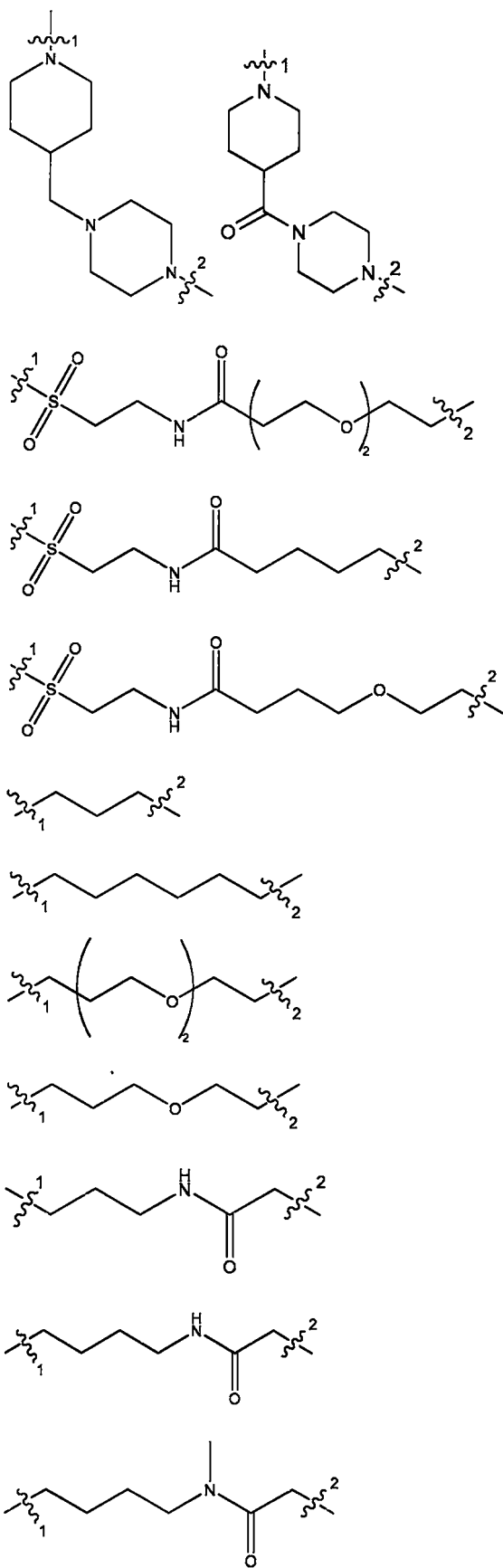
其中当 R^{16} 和 R^{17} 不存在时, R^{18} 为 $-\text{C}_{3-6}$ 烷基。

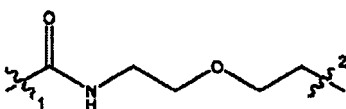
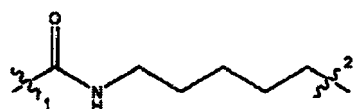
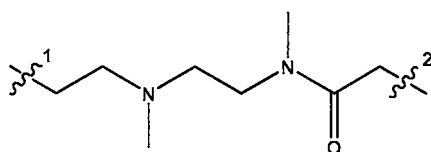
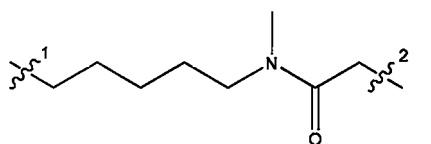
25. 如权利要求24所述的化合物,其中
 R^{14} 为 $-C_2$ 烷基,
 x 为1、2或6
 y 为2。
26. 如权利要求1-19中任一项所述的化合物,其中
 R^{14} 不存在
 R^{15} 不存在
 R^{16} 为 $-C(O)-NH-$ 或不存在
 R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 、 $(C_3H_6-O)_x$ 或不存在
 R^{18} 为 $-C_{1-6}$ 烷基。
27. 如任一前述权利要求所述的化合物,其中 R^{14} - R^{18} 中的至少一者不是 $-C_{1-6}$ 烷基。
28. 如权利要求26或27所述的化合物,其中
 x 为1、2或3
 y 为2
 R^{18} 为 $-C_{2-6}$ 烷基。
29. 如任一前述权利要求所述的化合物,其中当 R^{15} 为 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-时,存在 R^{16} - R^{18} 中的至少一者。
30. 如权利要求1-28中任一项所述的化合物,其中当 R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 或 $(C_3H_6-O)_x$ 时,存在 R^{14} - R^{16} 和 R^{18} 中的至少一者,其中 R^{14} 和 R^{18} 中的至少一者不是 $-C_{1-6}$ 烷基。
31. 如任一前述权利要求所述的化合物,其中[接头]选自



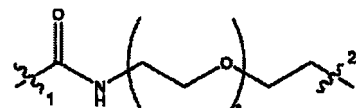








和



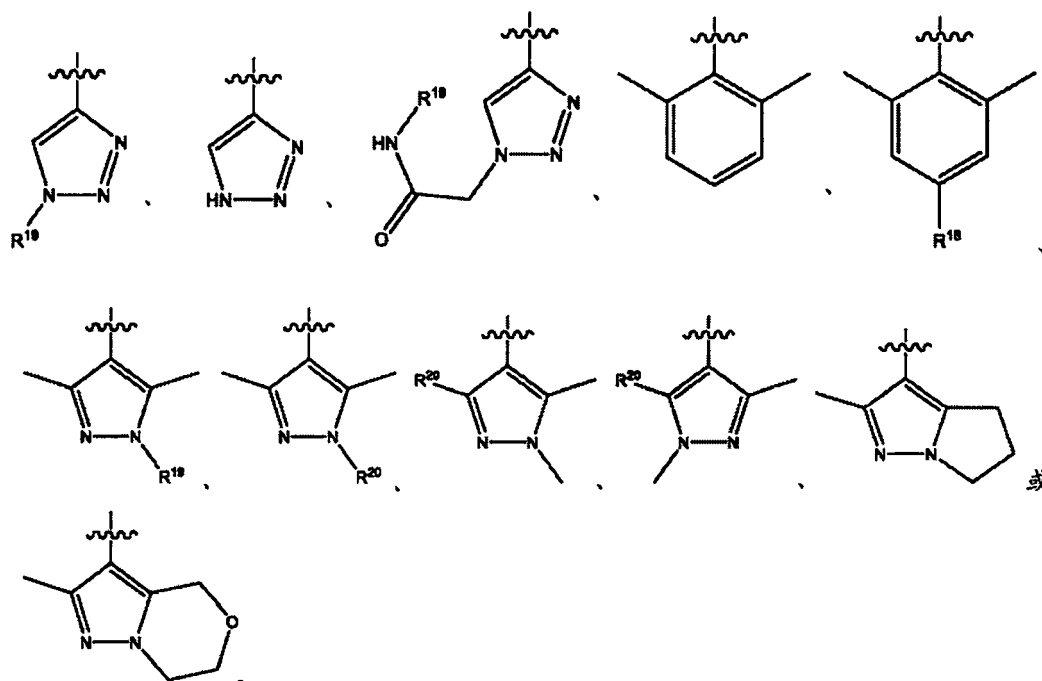
其中

表示与[MCL-1配体部分]的附接,并且

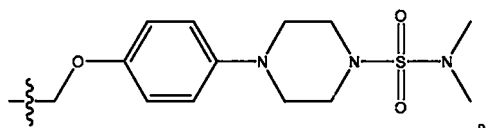
表示与[连接酶配体部分]的附接。

32. 如任一前述权利要求所述的化合物,其中 R^{10} 为 $-C_{2-5}$ 烷基- $O-R^{13}$,其中 R^{13} 为苯基、萘基或四氢化萘,其中所述苯基、萘基或四氢化萘任选地被选自卤素、 C_1-C_6 烷基和 $-O(C_1-C_6$ 烷基)的至少一个取代基取代;或者其中所述萘基任选地被 $-O-$ 或 $-S-$ 取代。

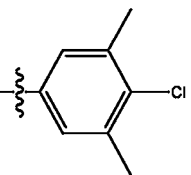
33. 如任一前述权利要求所述的化合物,其中 R^{12} 为H、



34. 如任一前述权利要求所述的化合物, 其中 R^{20} 为Me、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 溴苯甲醛或



35. 如任一前述权利要求所述的化合物, 其中当 R^8 为H时, R^{13} 为



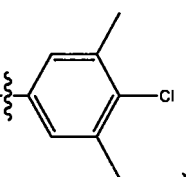
36. 如任一前述权利要求所述的化合物, 其中

R^8 为H、 R^{19} 、甲基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 吗啉;

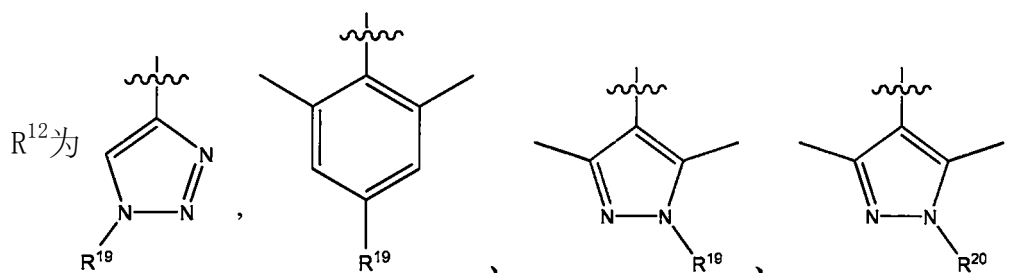
R^9 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{19}$,

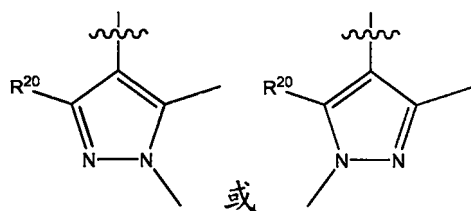
R^{10} 为 $-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}-\text{R}^{13}$,

其中 R^{13} 为

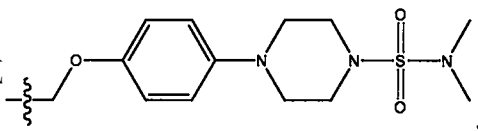


R^{11} 为H、Cl、F或甲基,





其中 R^{20} 为Me、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 溴苯甲醛或



37. 如任一前述权利要求所述的化合物, 其中 Z_2 为N并且  为单键。

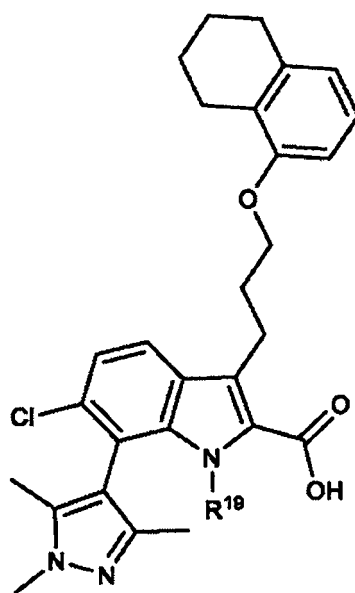
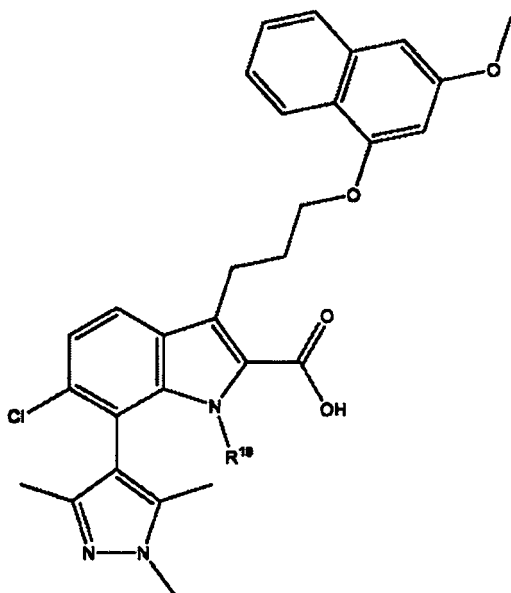
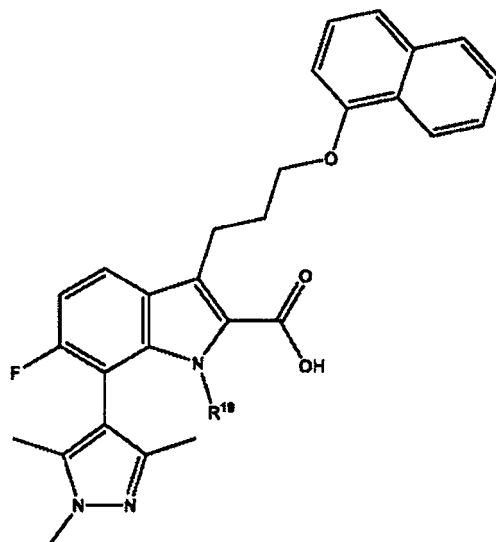
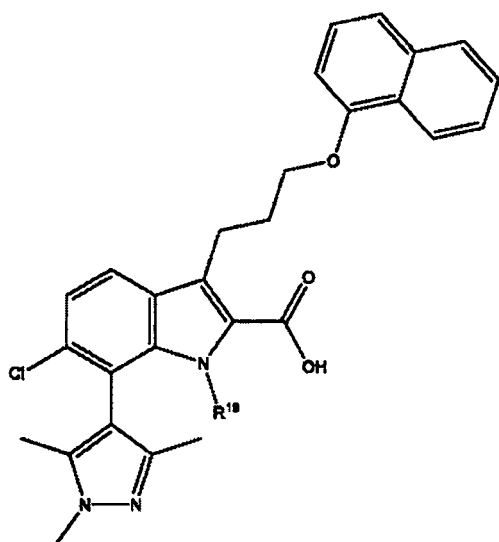
38. 如权利要求1-36中任一项所述的化合物, 其中 Z_2 为C并且  为双键。

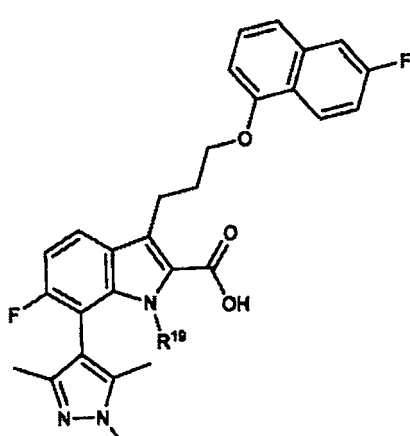
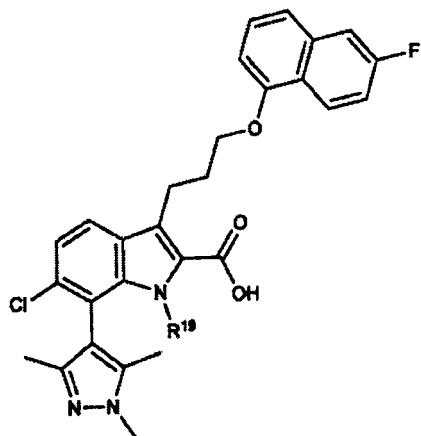
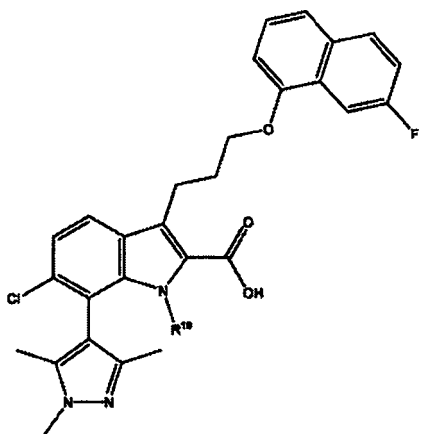
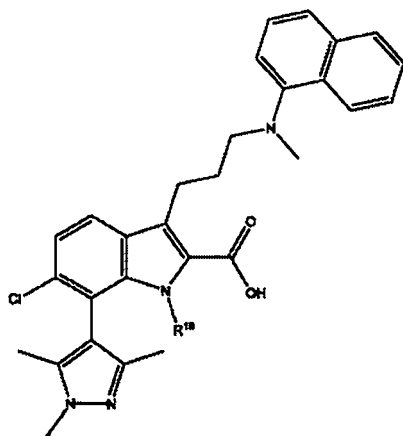
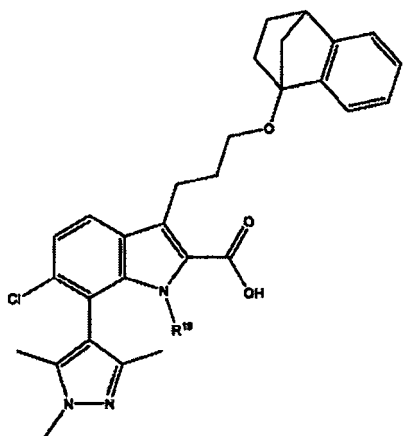
39. 如任一前述权利要求所述的化合物, 其中 R^{11} 为氢。

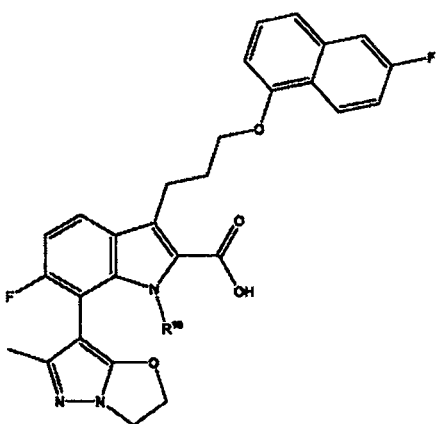
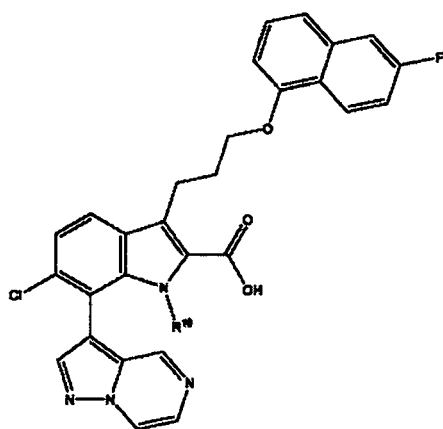
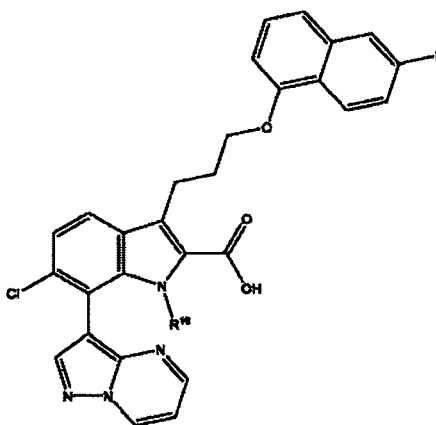
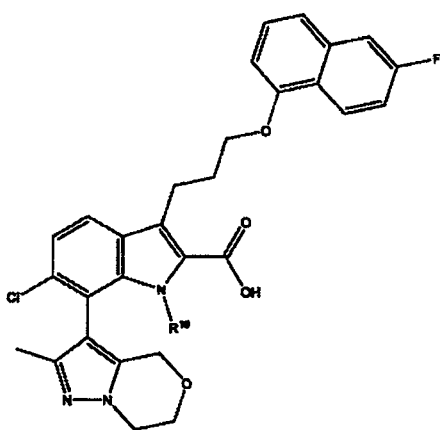
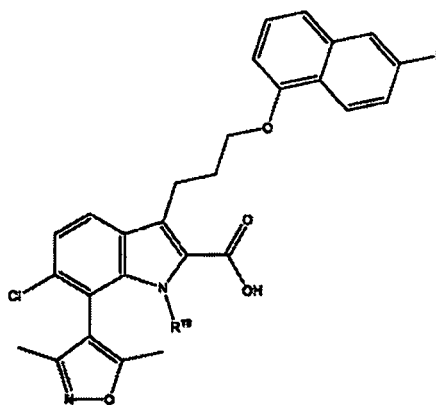
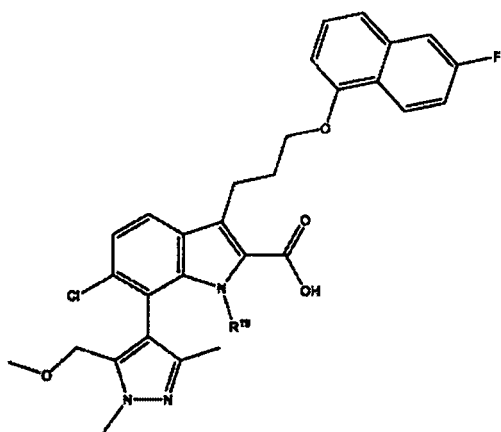
40. 如权利要求1-38中任一项所述的化合物, 其中 R^{11} 为卤素或 C_1-C_6 烷基。

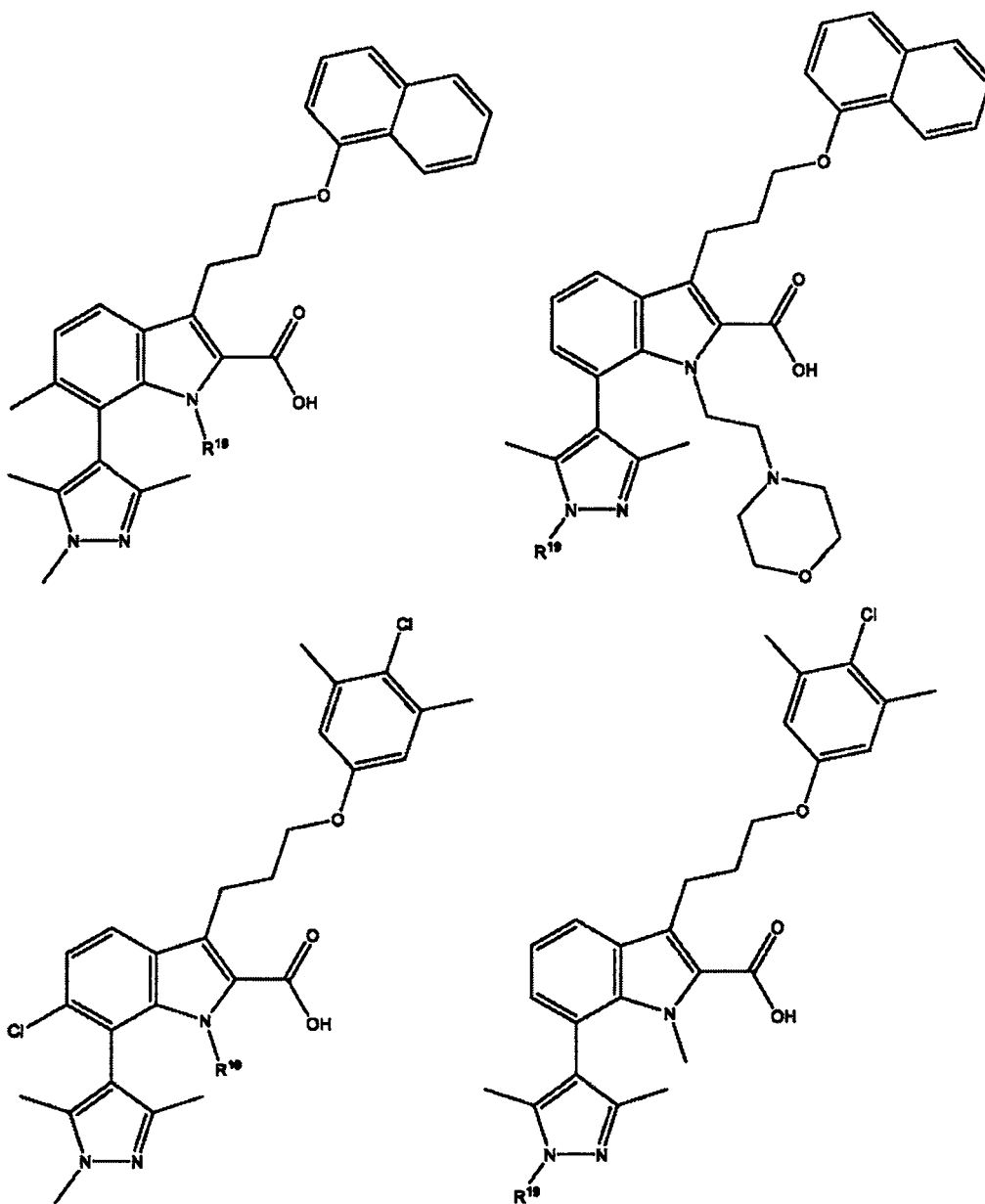
41. 如权利要求40所述的化合物, 其中 R^{11} 为卤素。

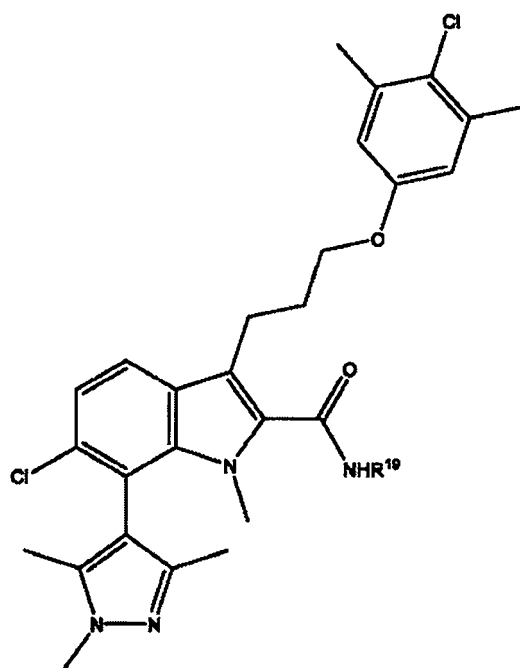
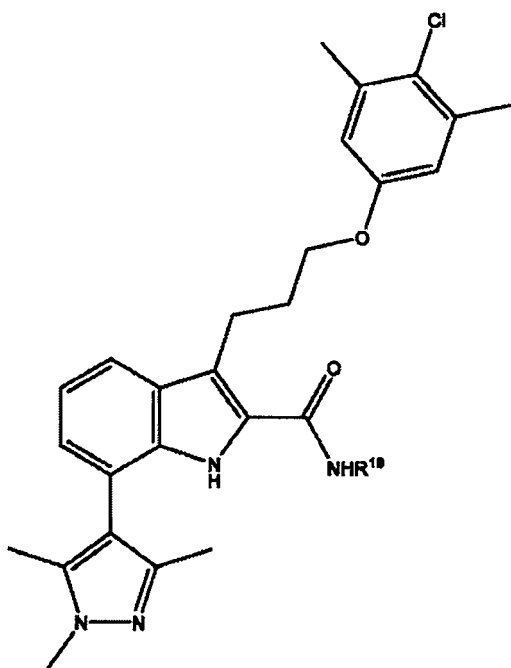
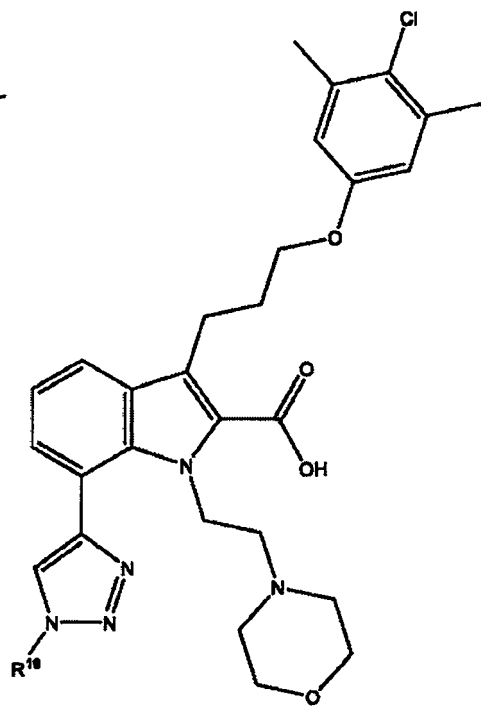
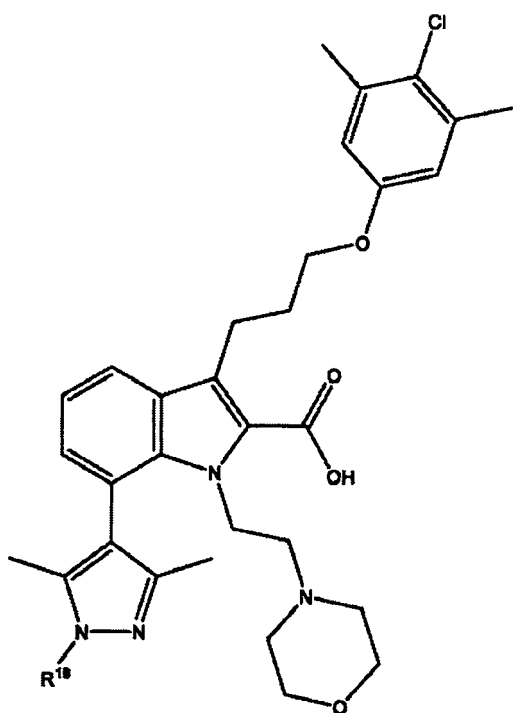
42. 如任一前述权利要求所述的化合物, 其中[MCL-1配体部分]选自:

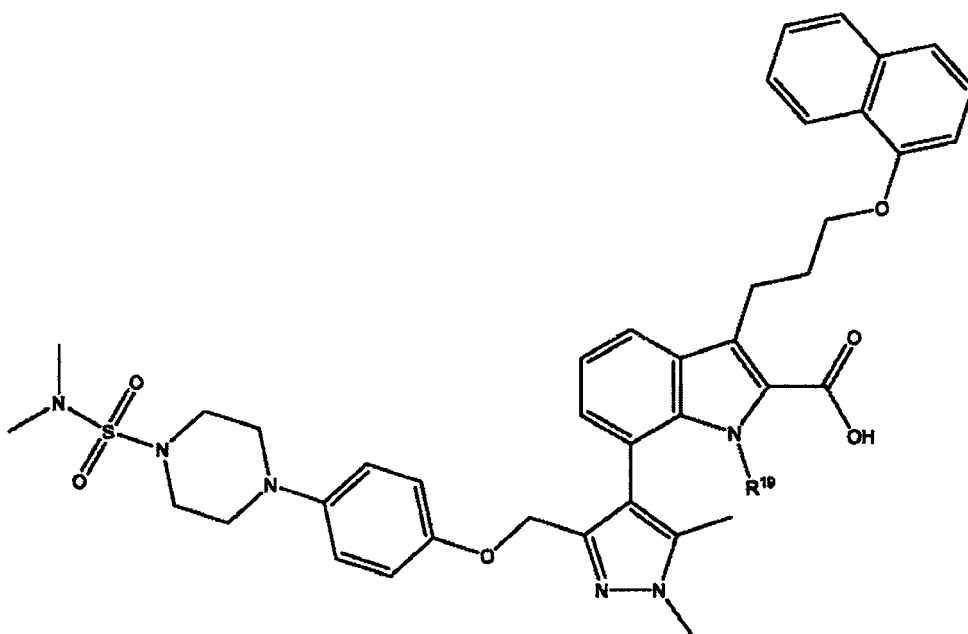
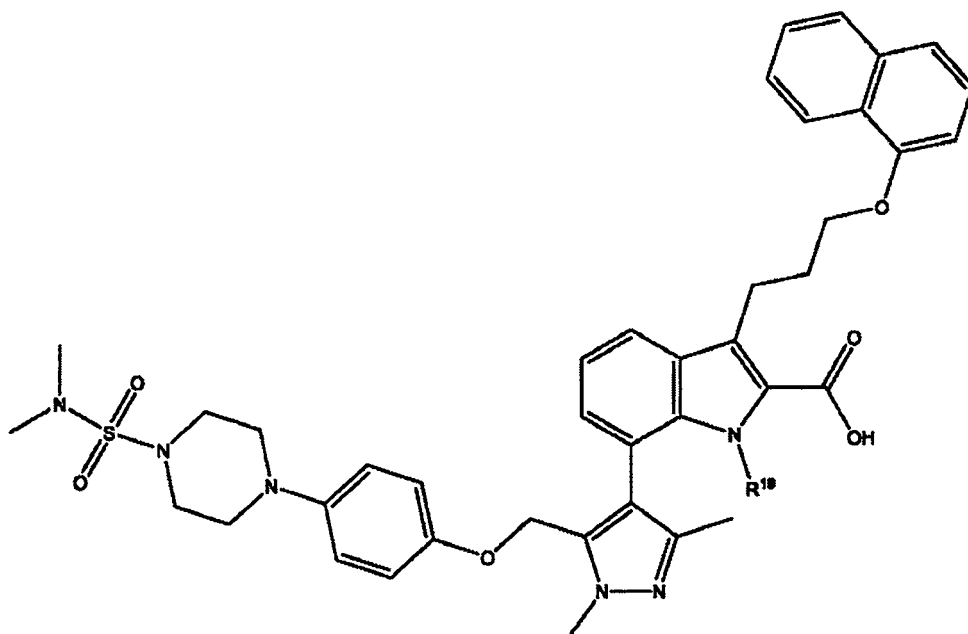


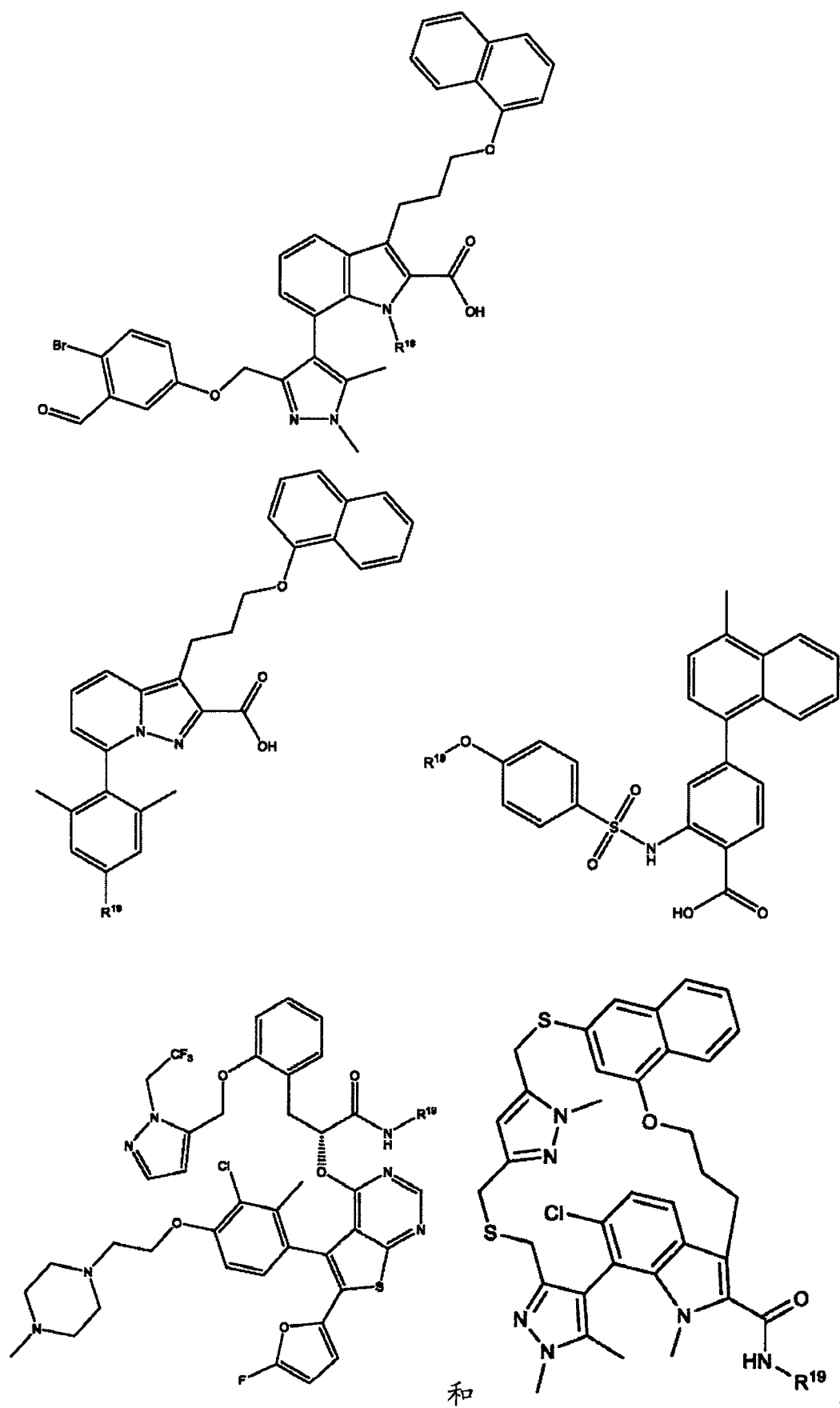




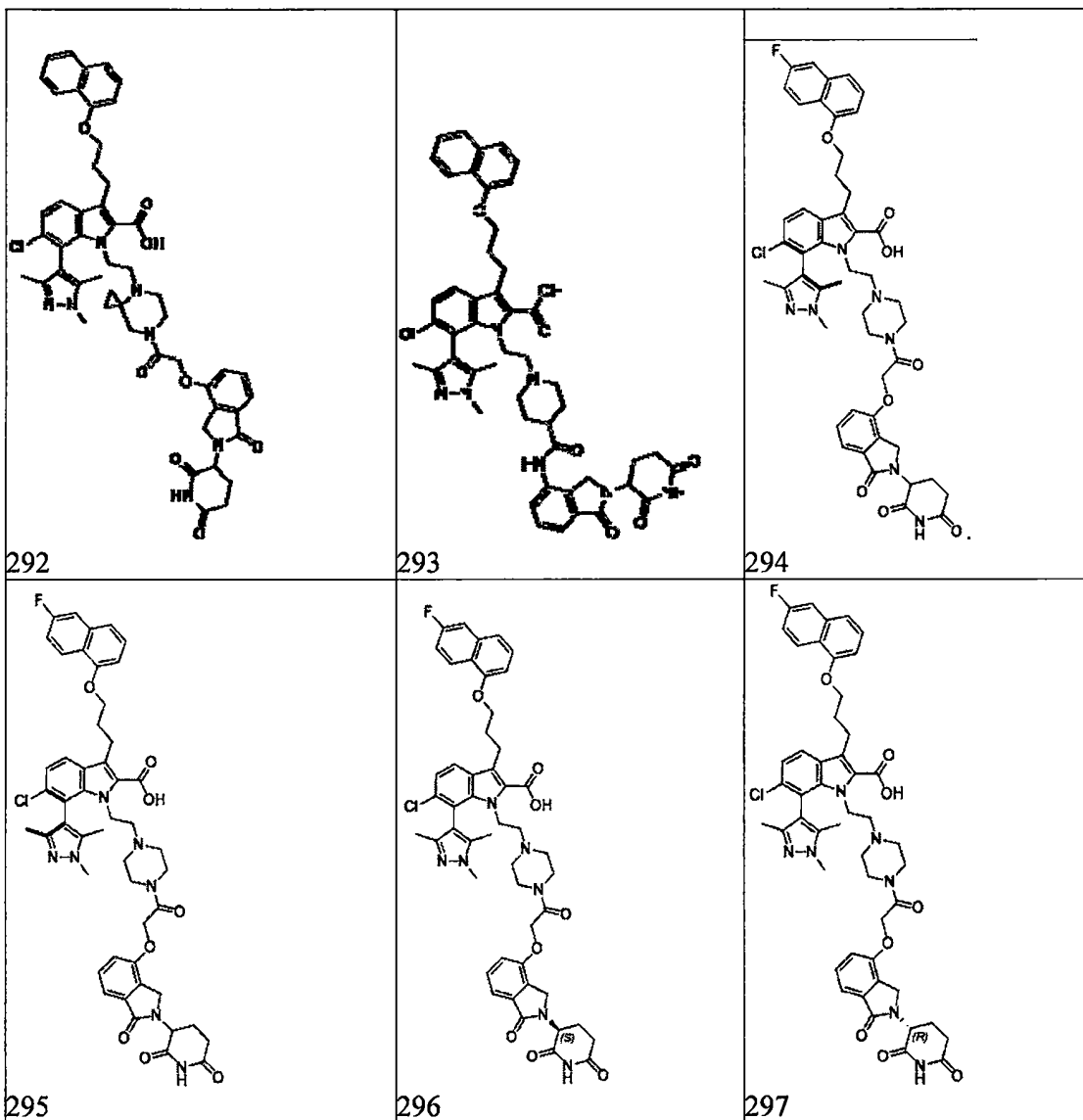


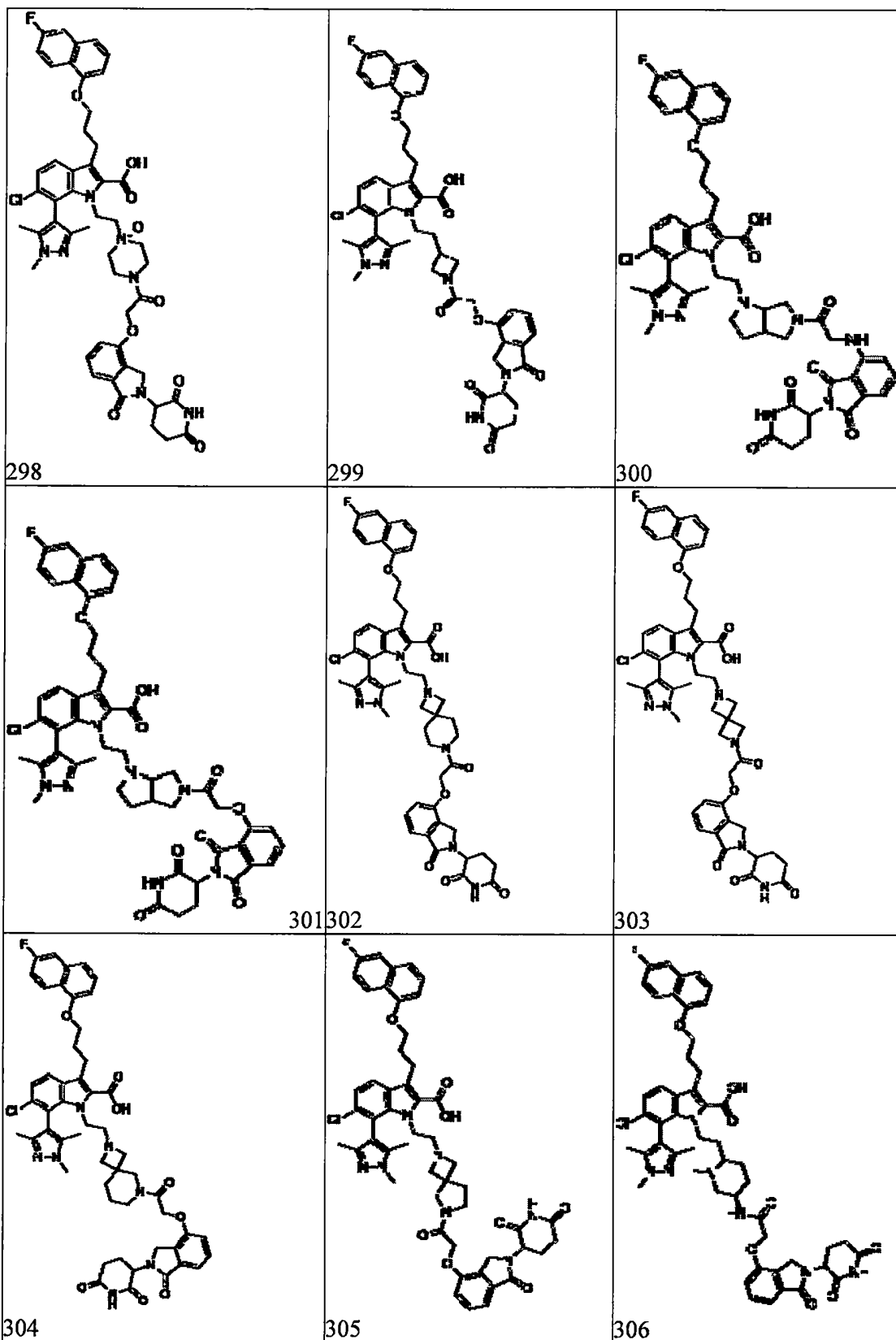


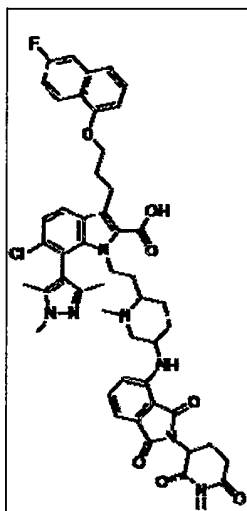




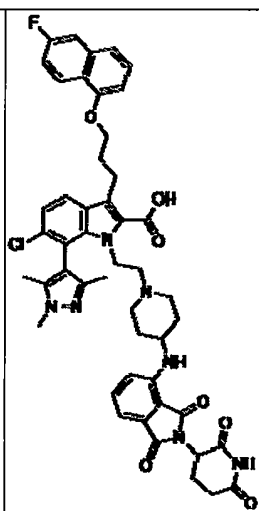
43. 如权利要求1所述的化合物,其选自:



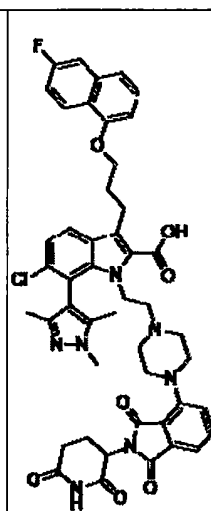




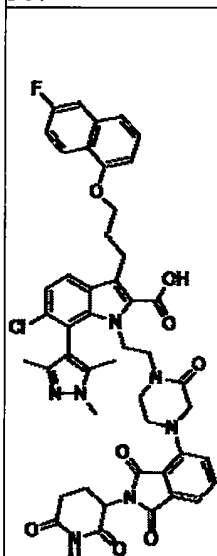
307



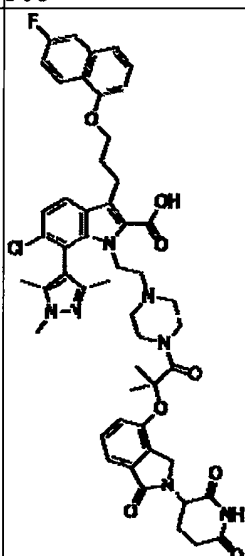
308



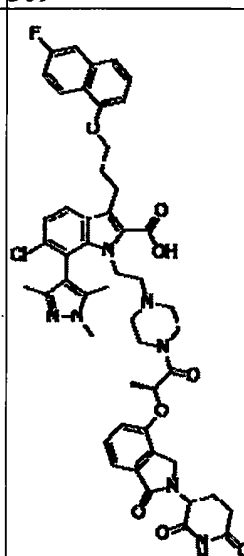
309



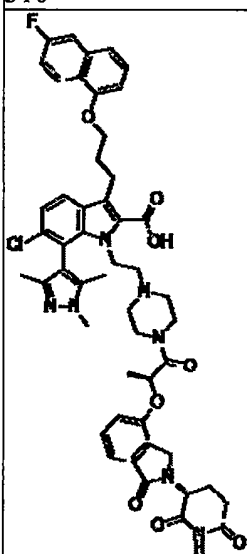
310



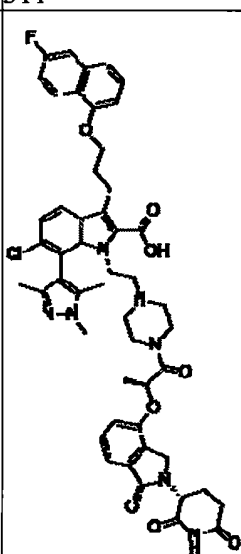
311



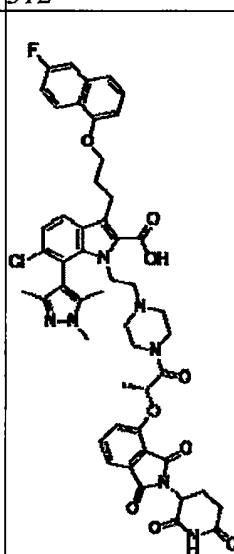
312



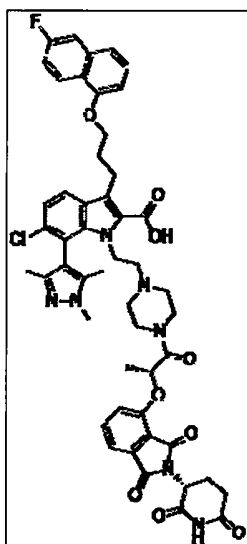
313



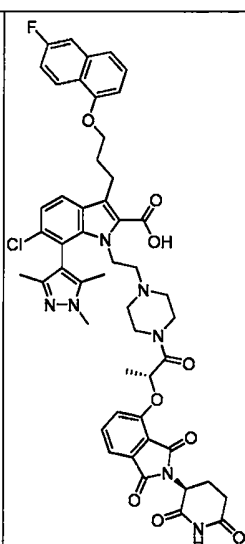
314



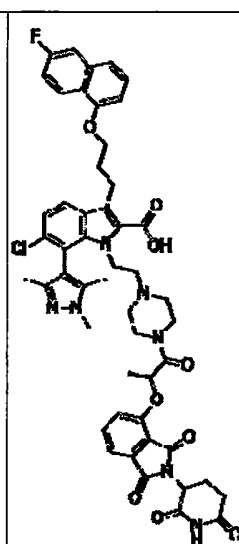
315



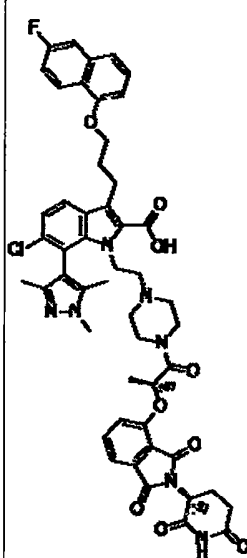
316



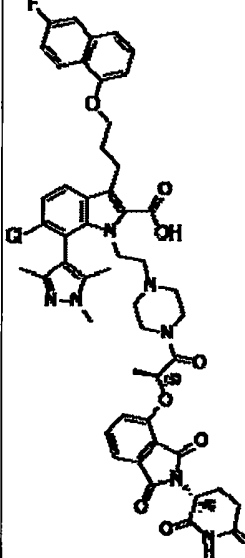
317



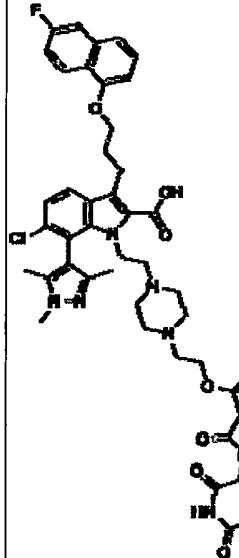
318



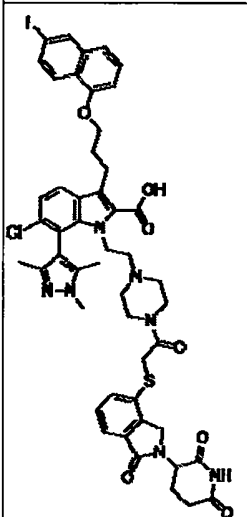
319



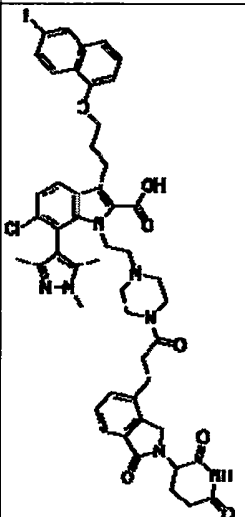
320



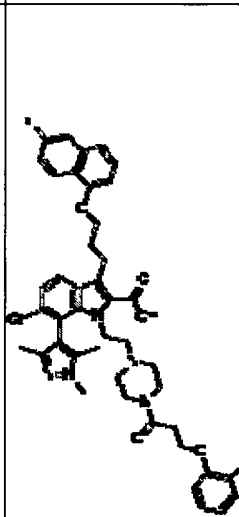
321



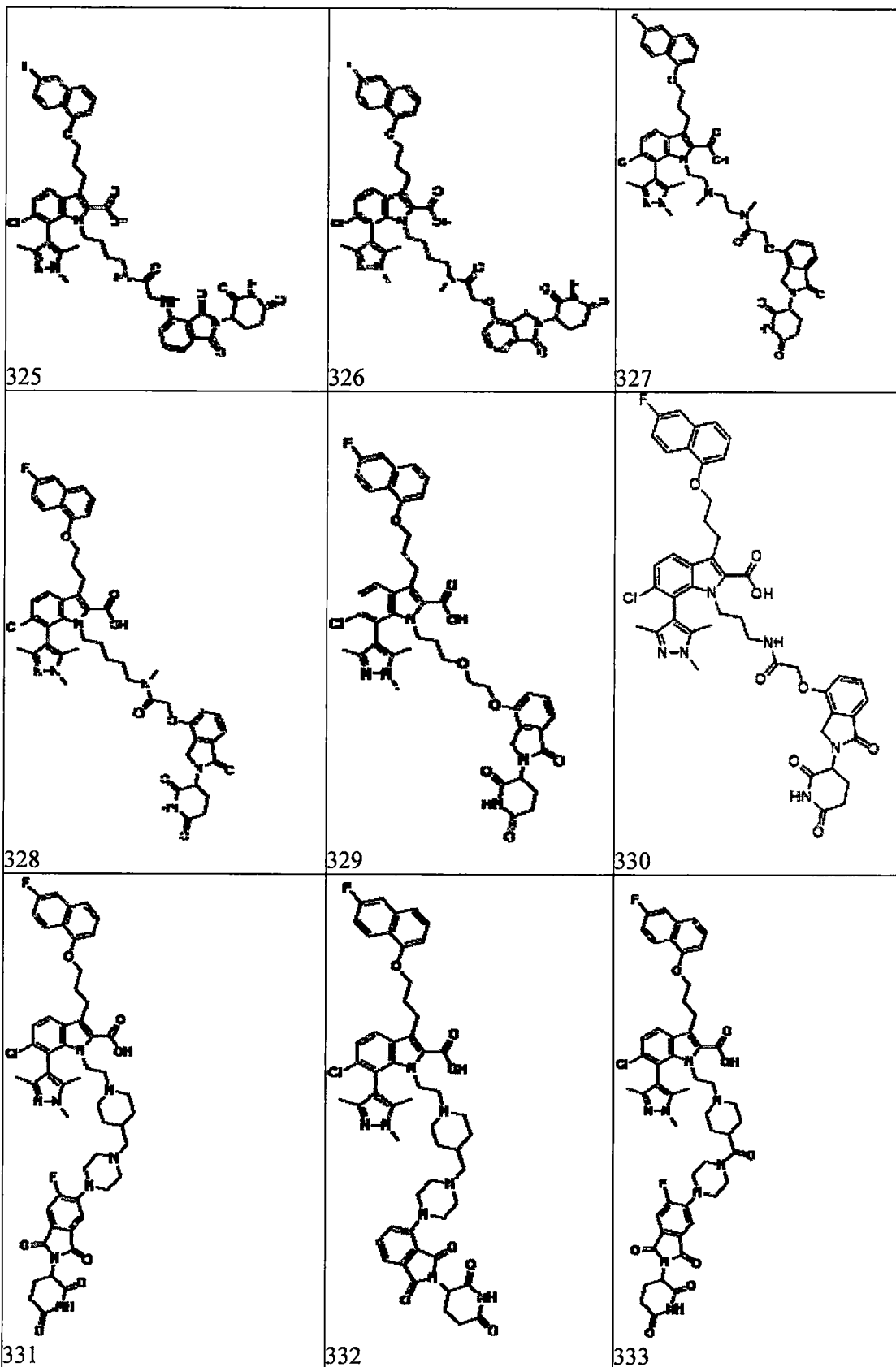
322

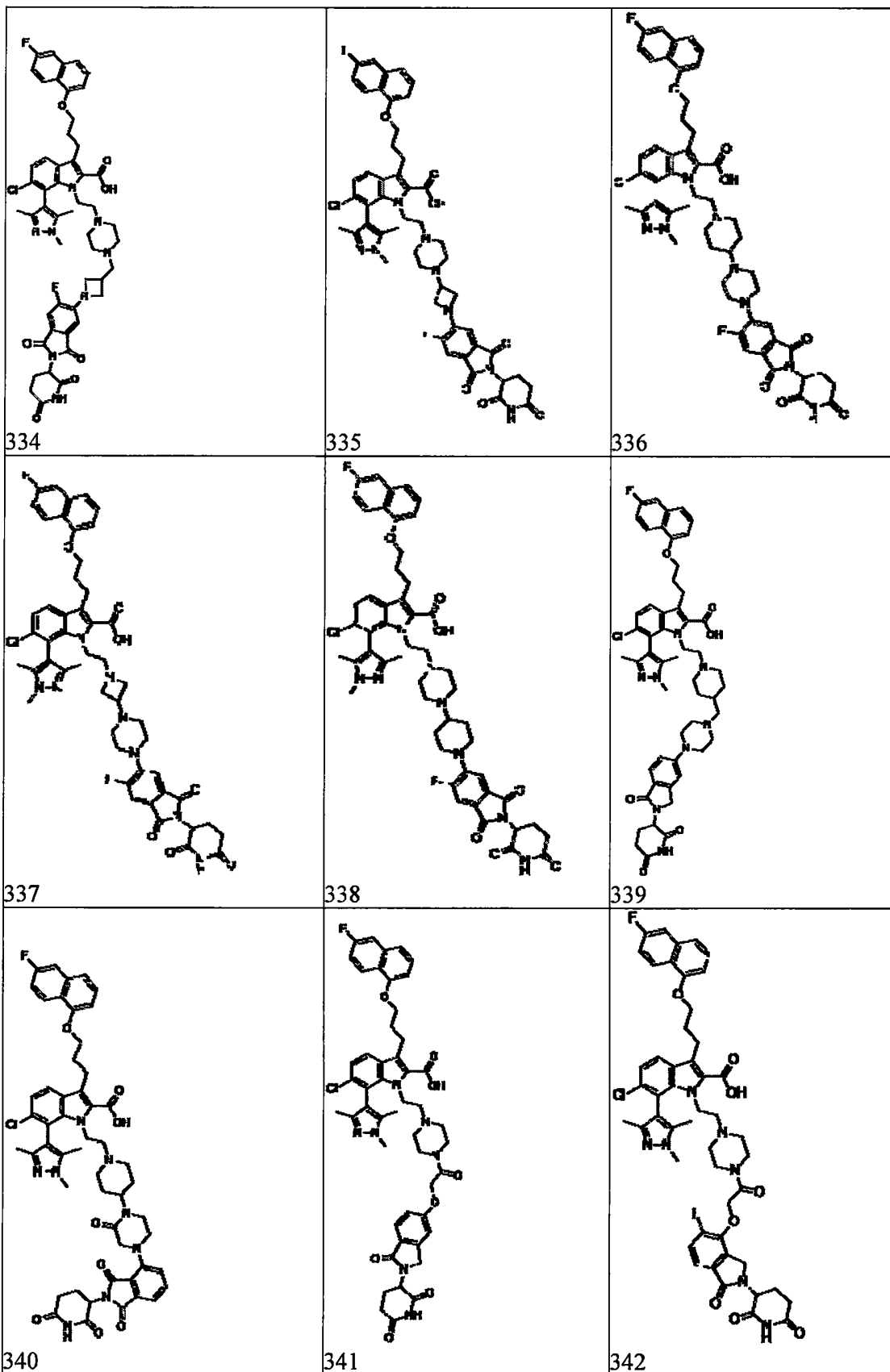


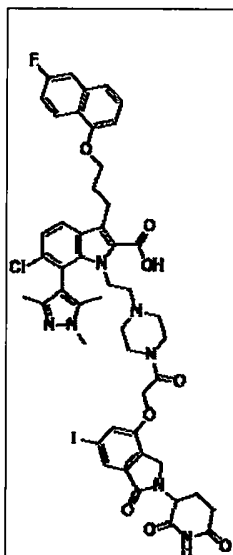
323



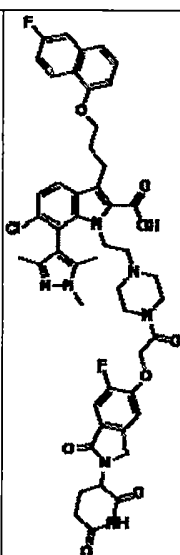
324



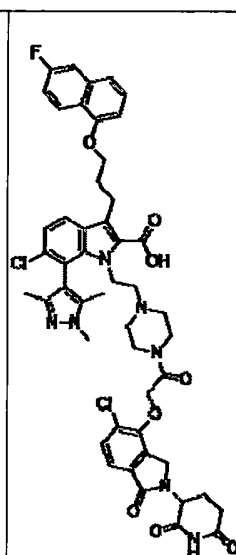




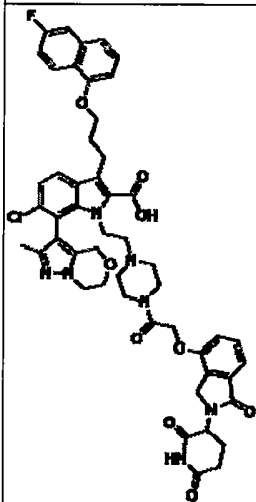
343



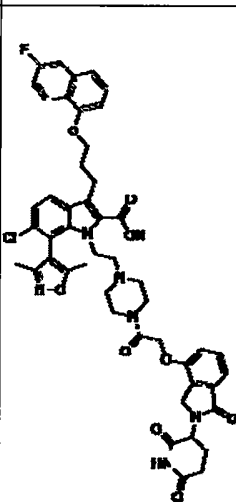
344



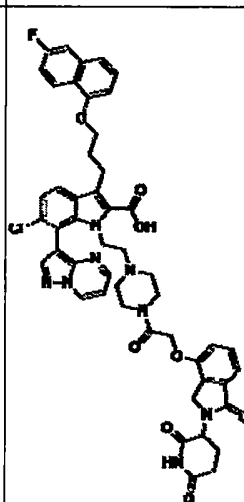
345



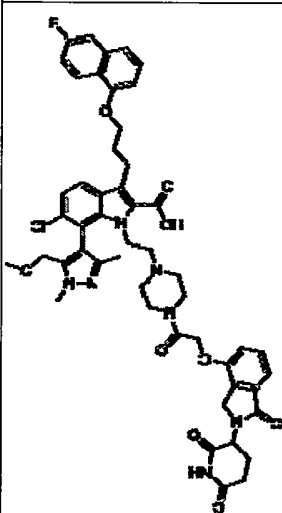
346



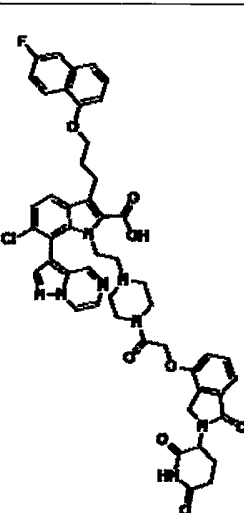
347



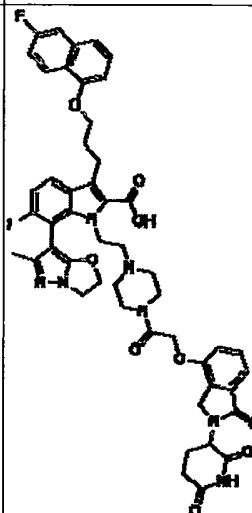
348



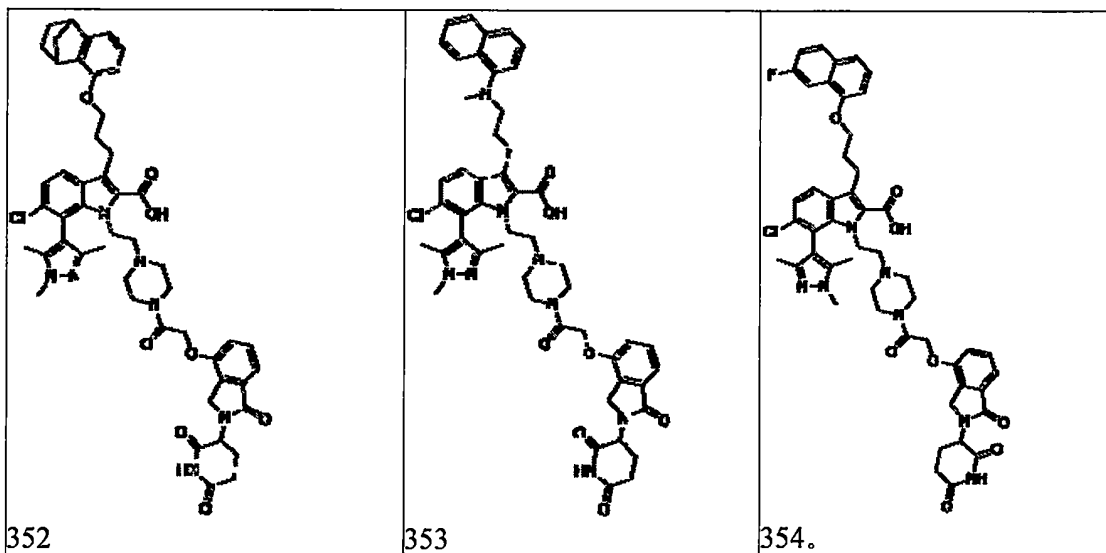
349



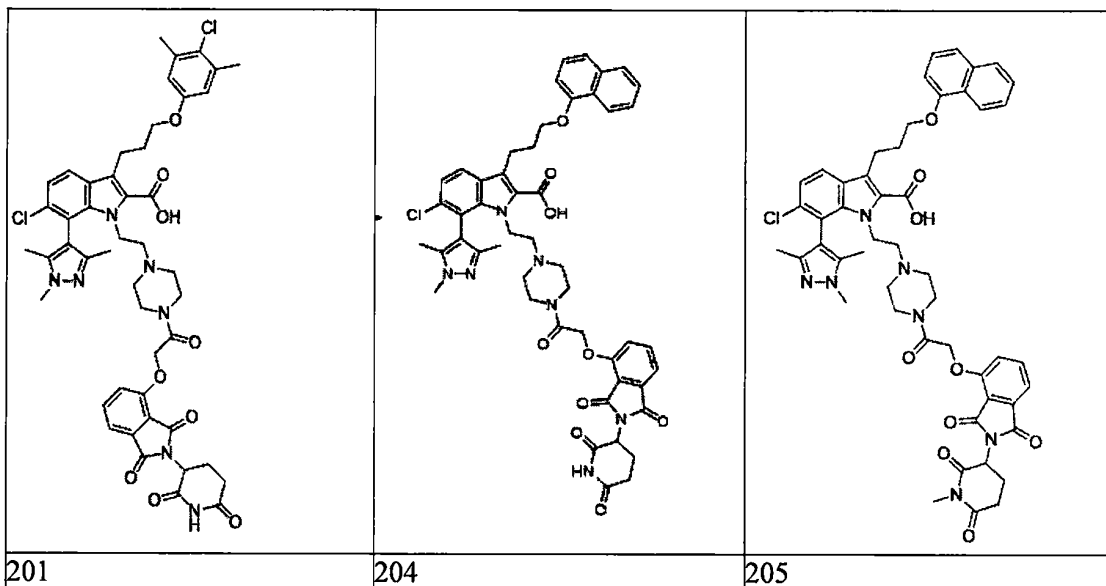
350

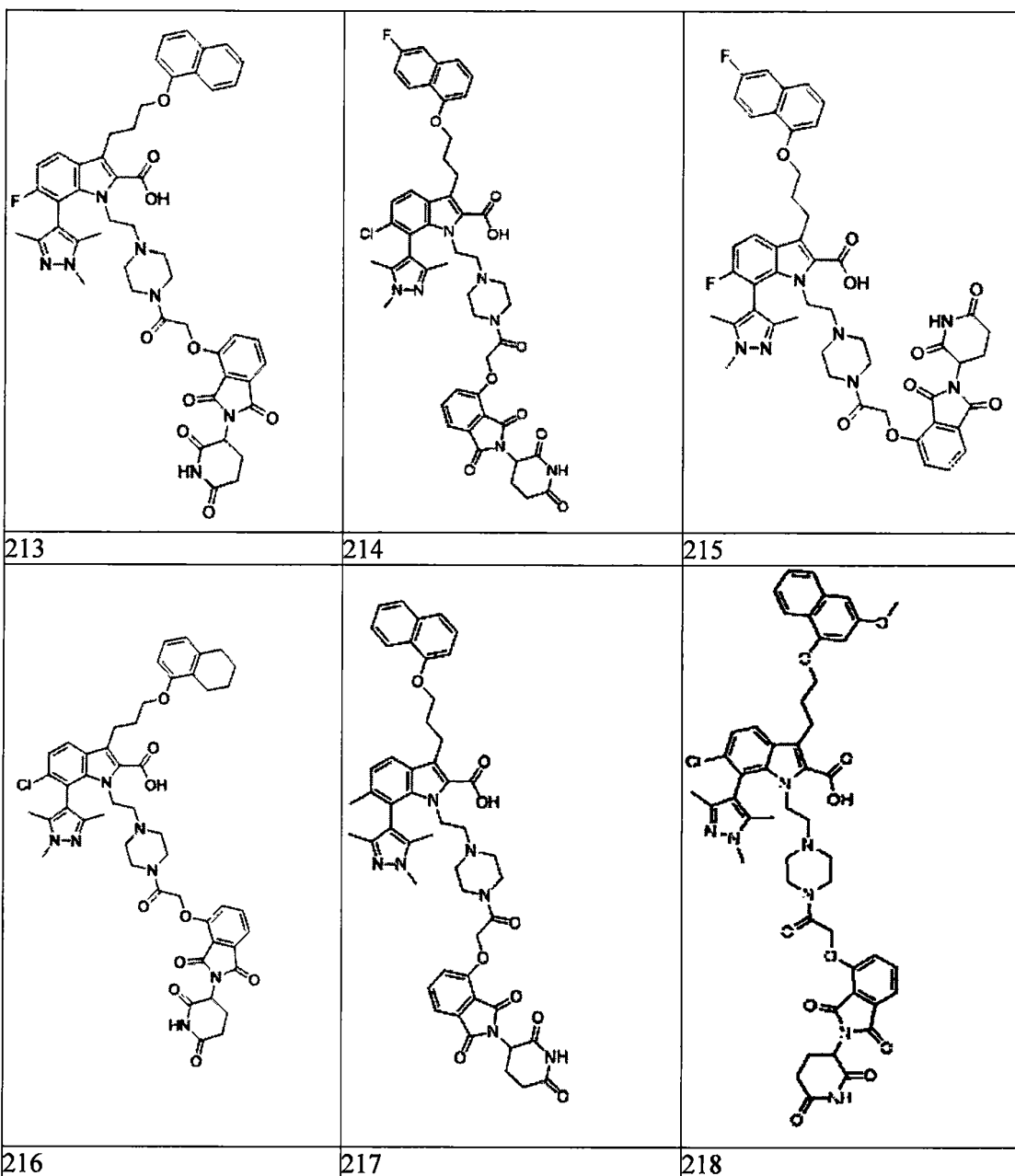


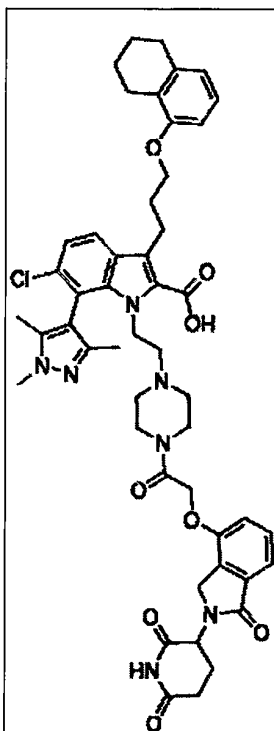
351



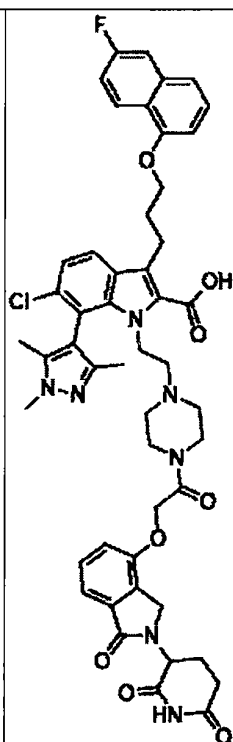
44. 如权利要求1所述的化合物,其选自:



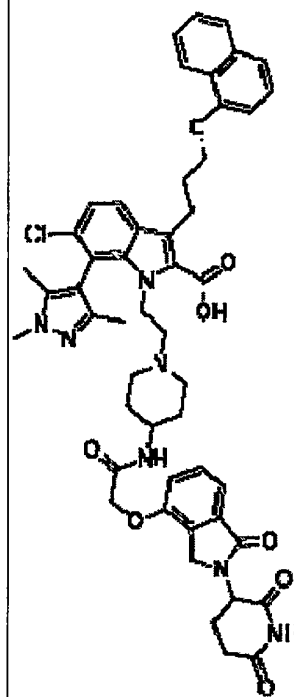




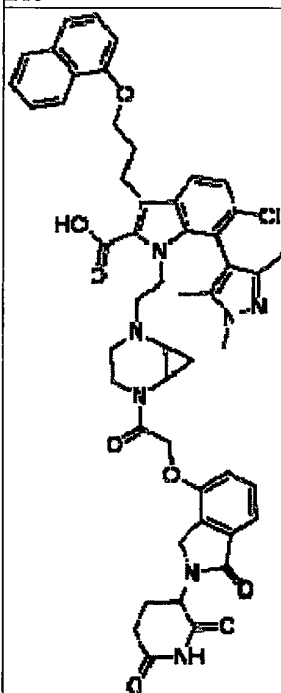
219



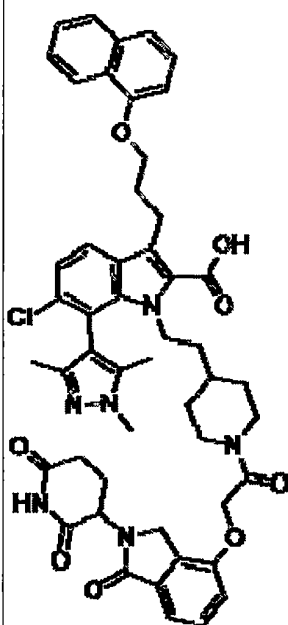
220



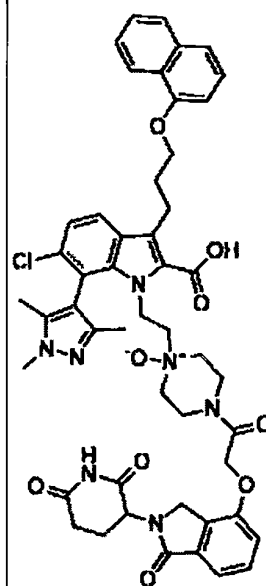
221



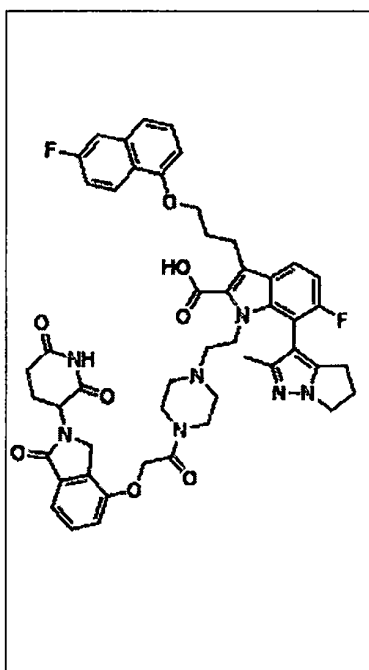
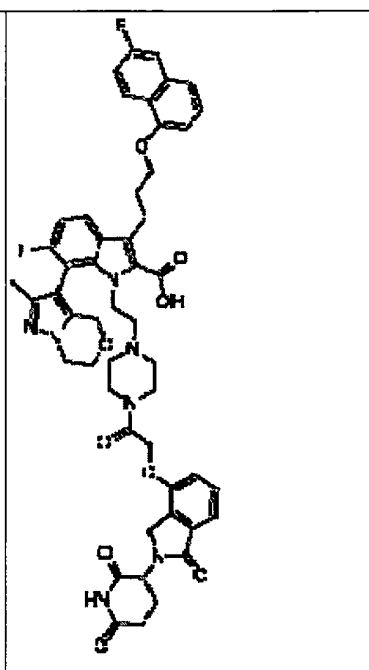
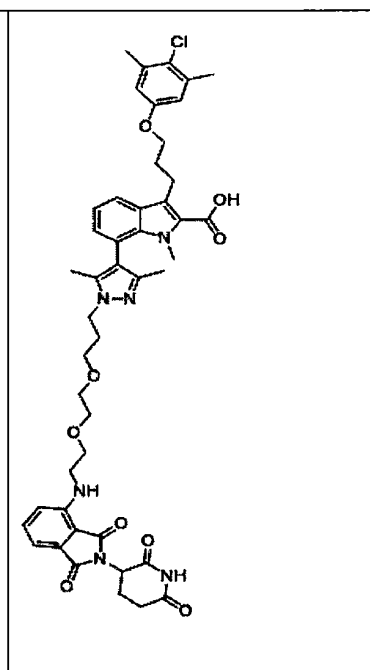
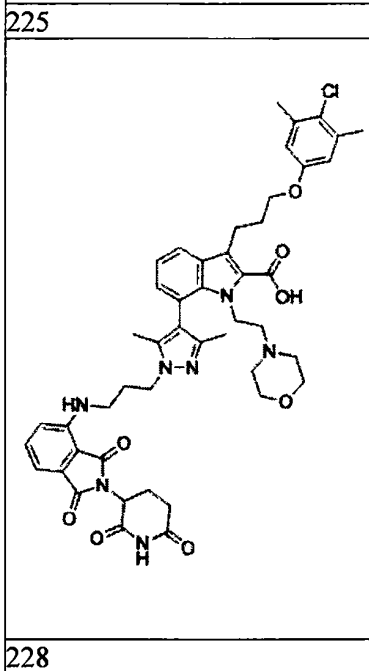
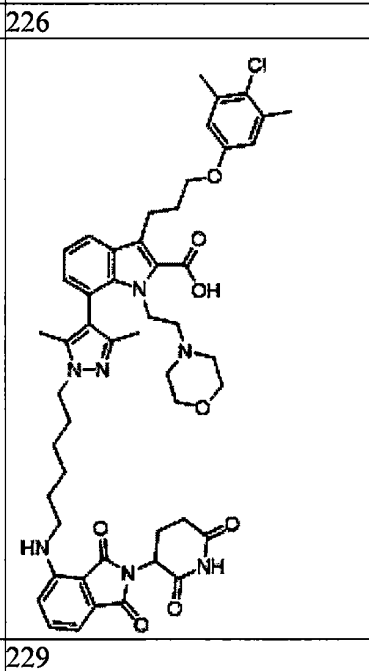
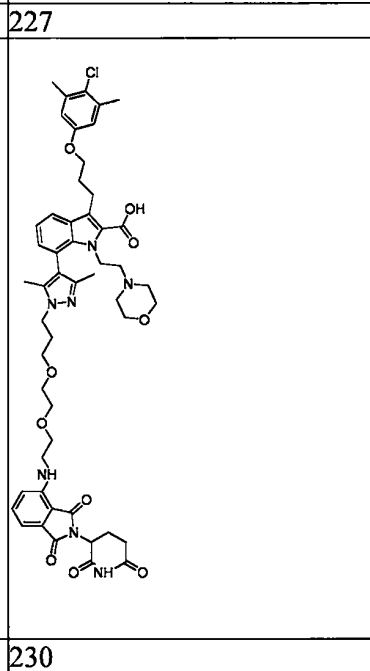
222

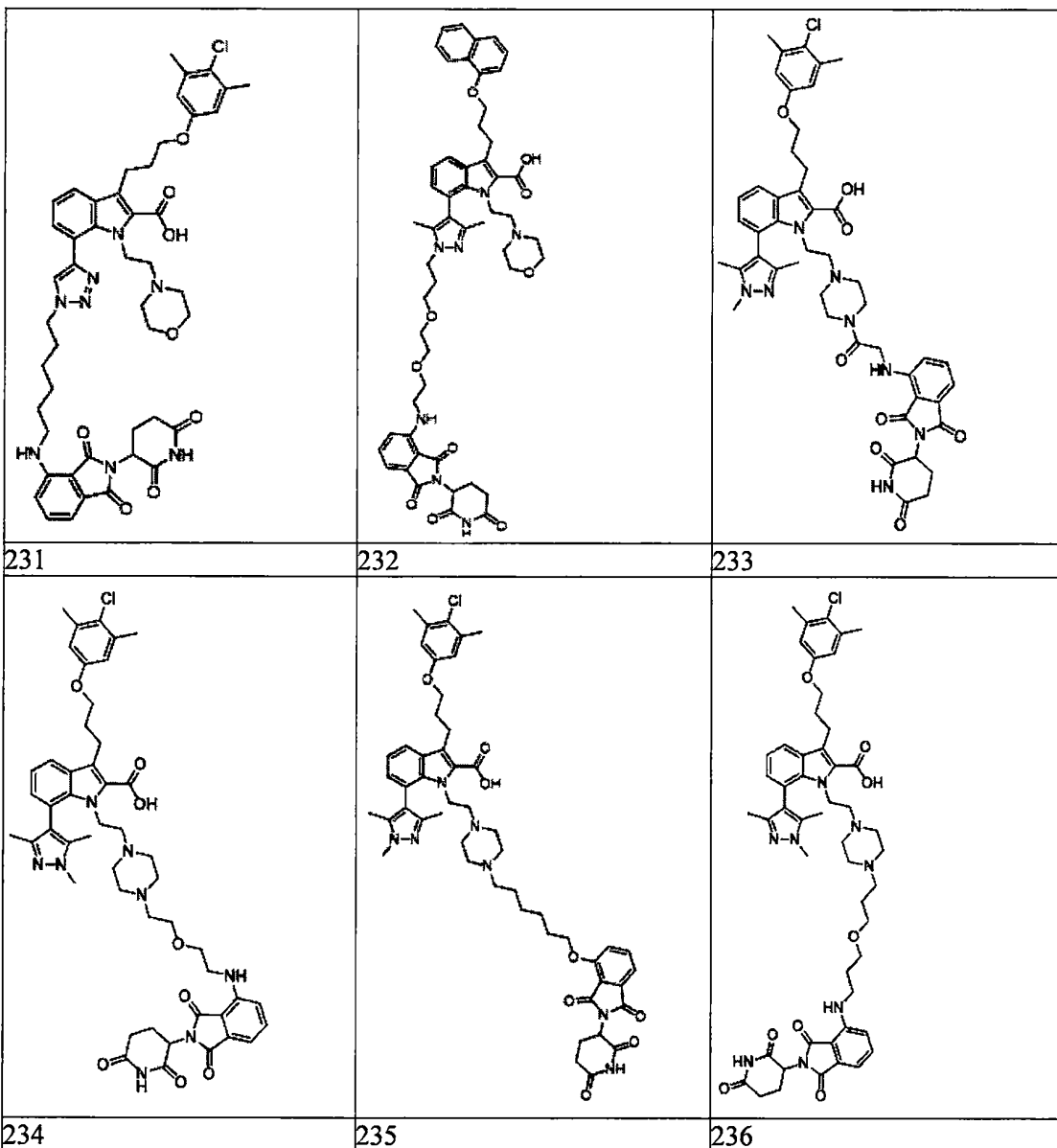


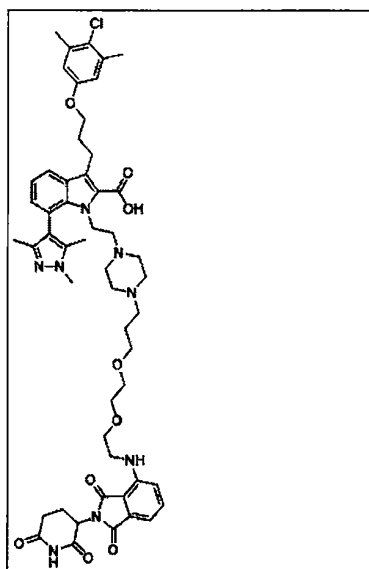
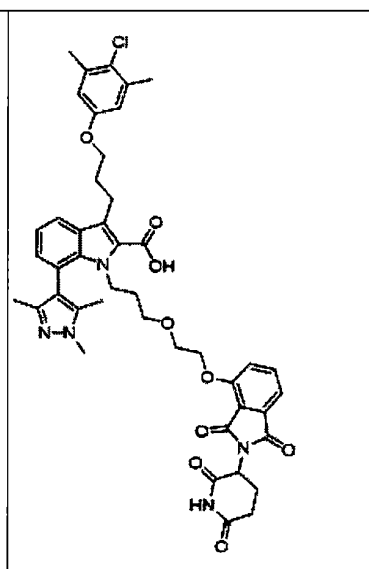
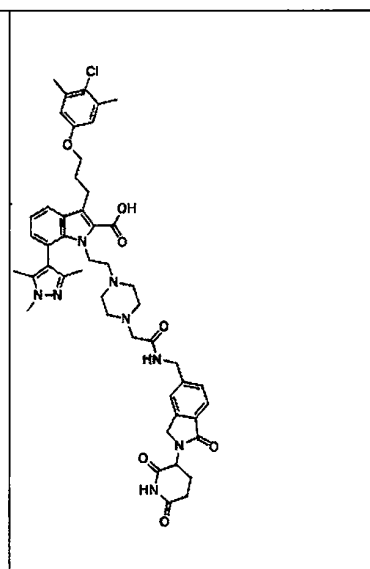
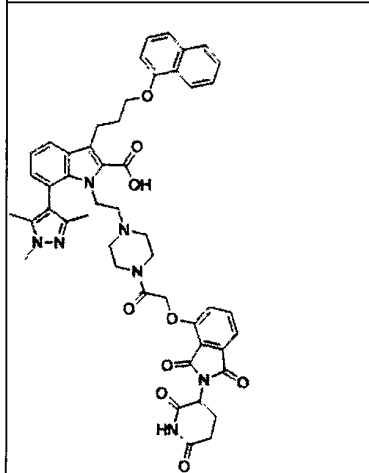
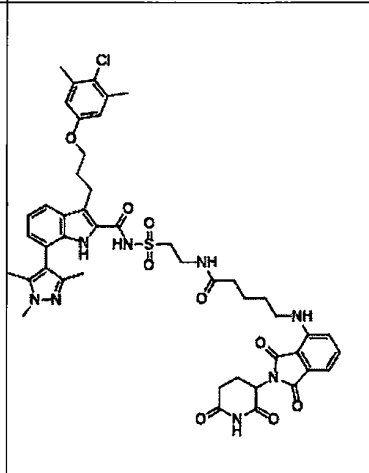
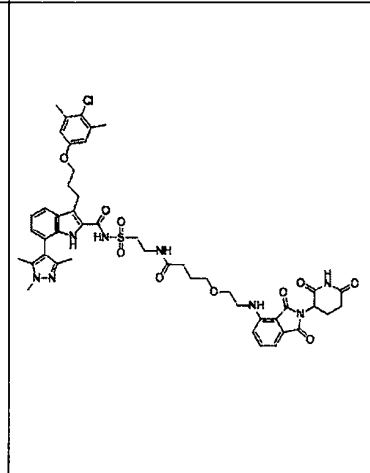
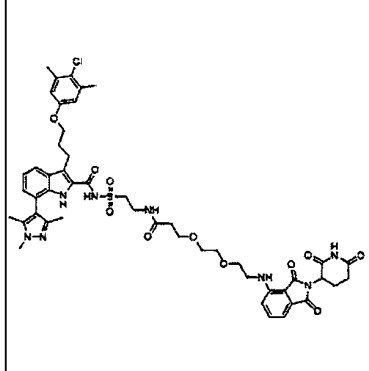
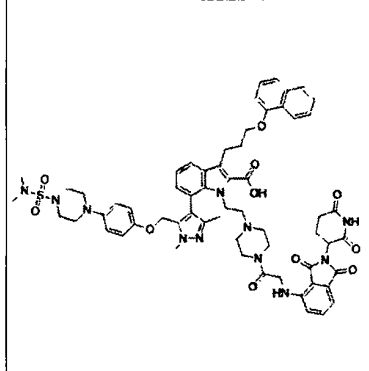
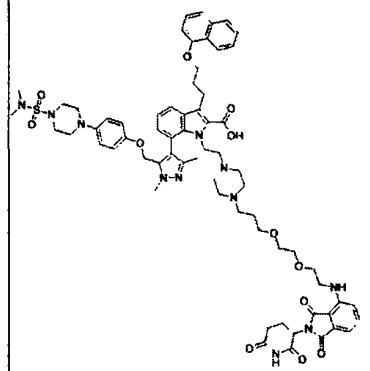
223

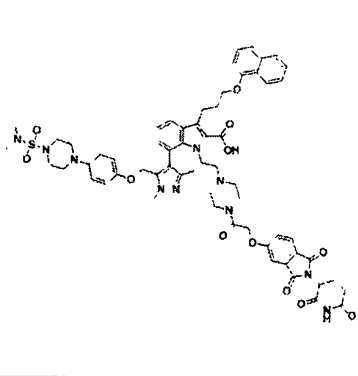
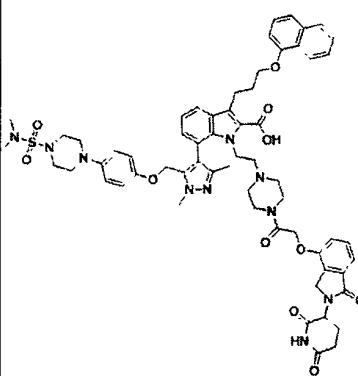
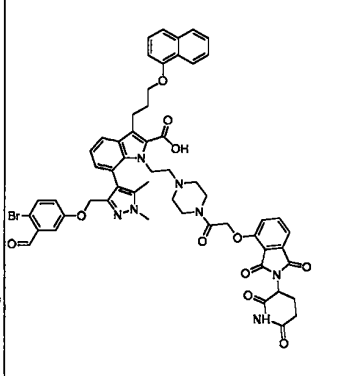
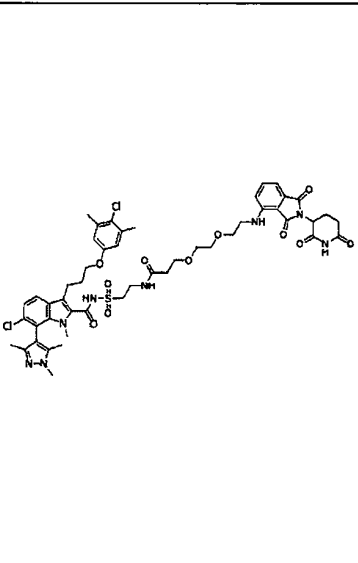
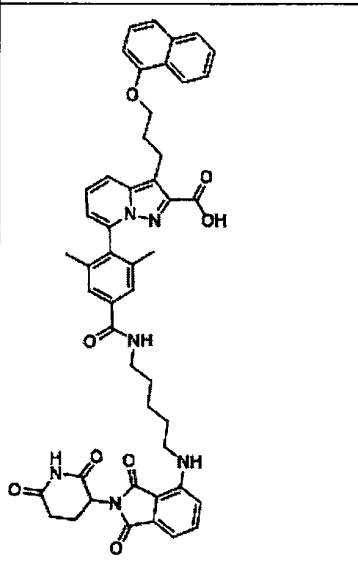
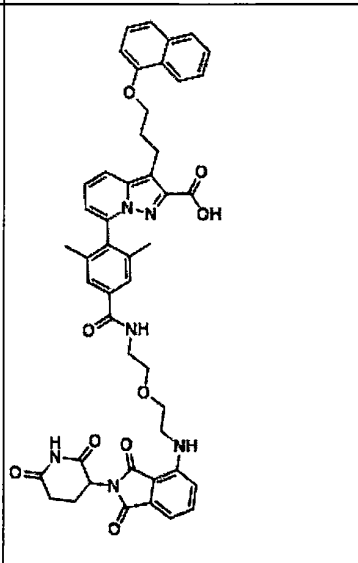


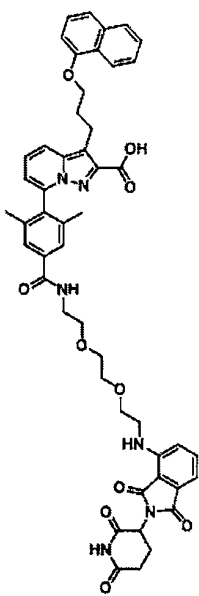
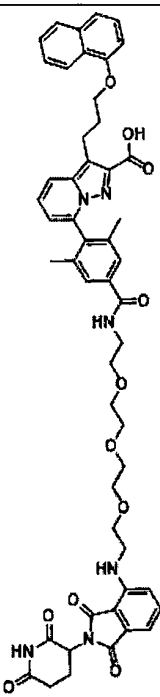
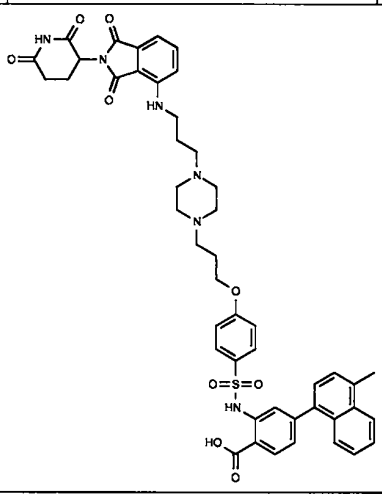
224

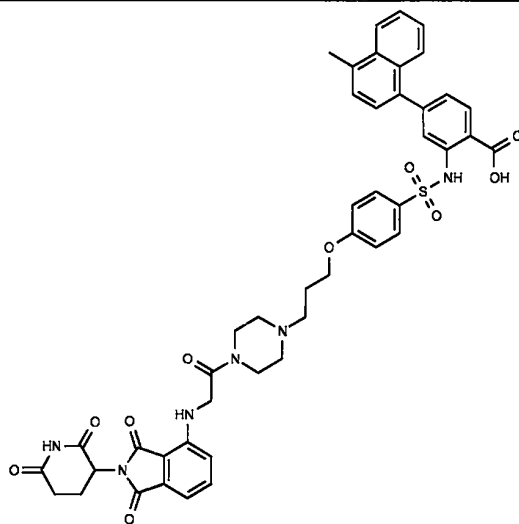
		
225	226	227
		
228	229	230



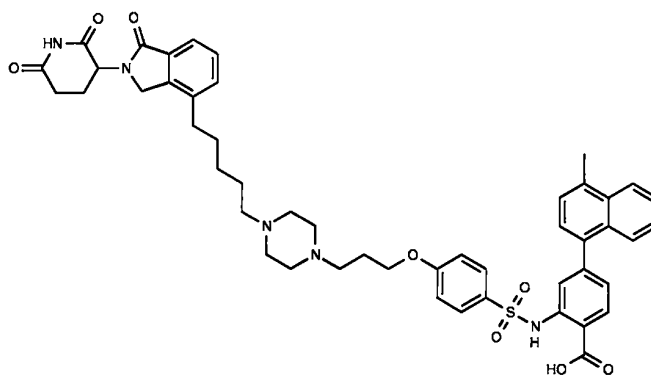
		
237	238	240
		
241	242	243
		
244	245	247

		
248	249	251
		
252	253	254

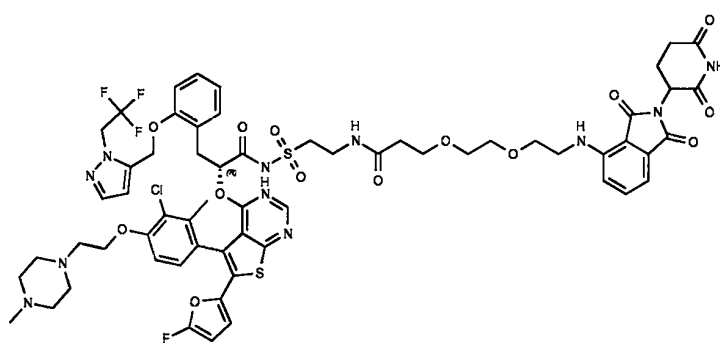
		
255	256	
		
257		



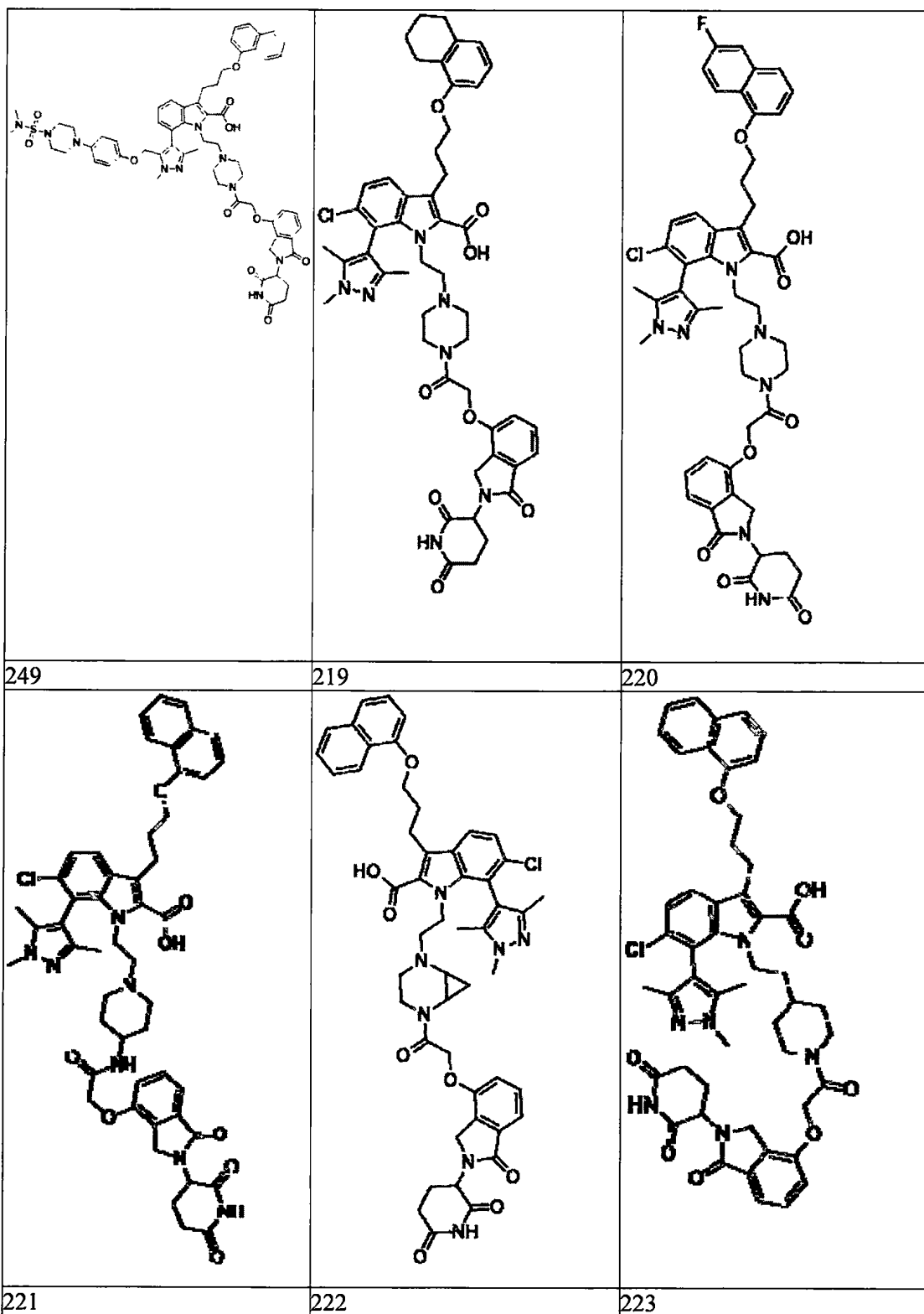
258

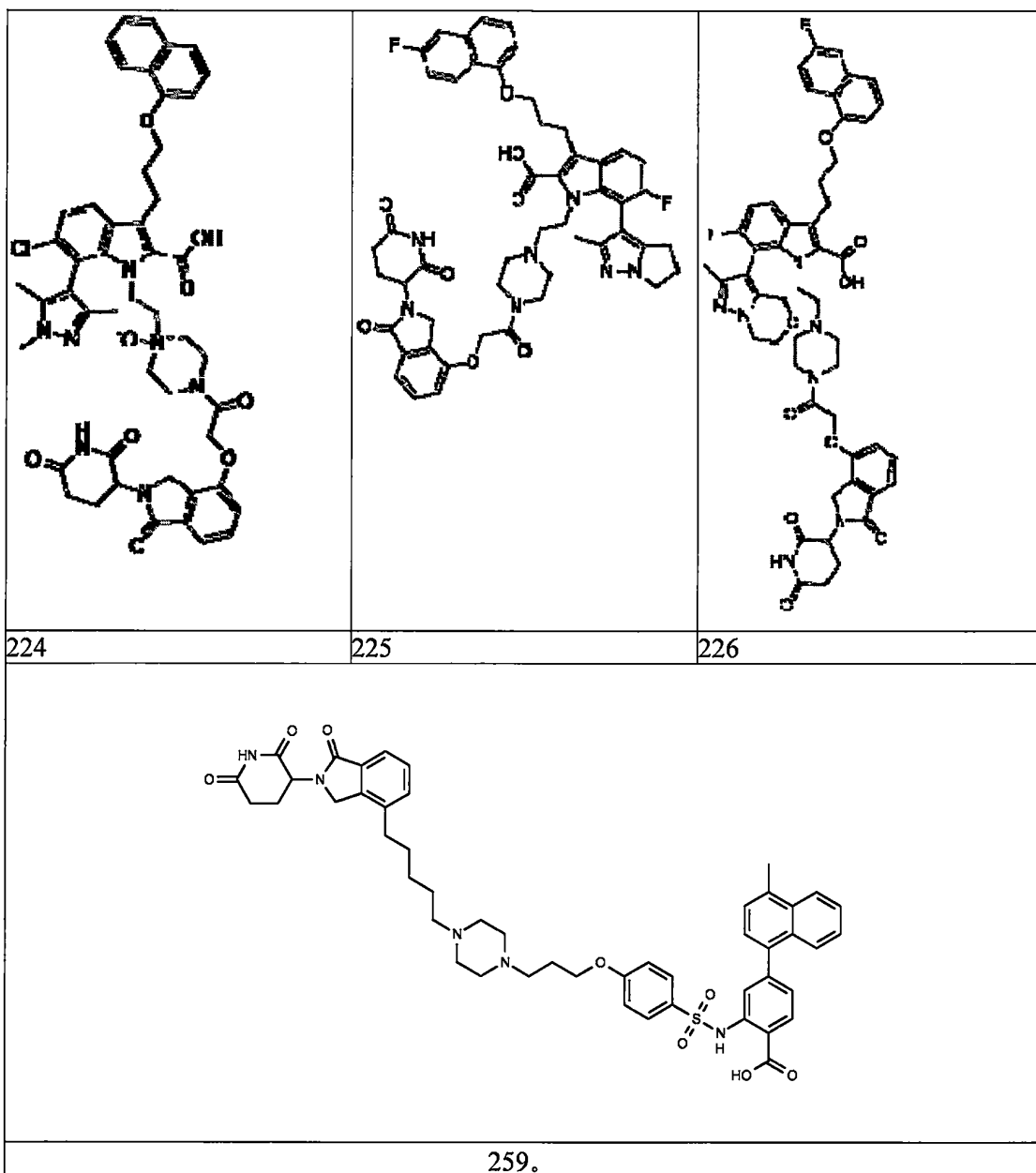


259

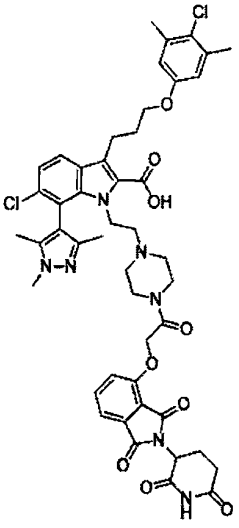
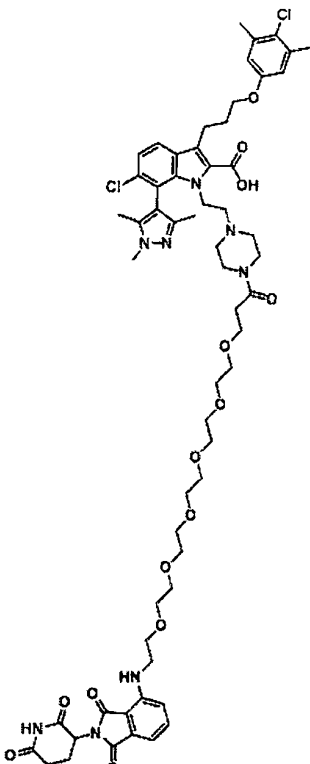
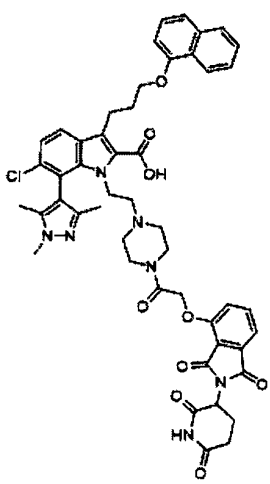
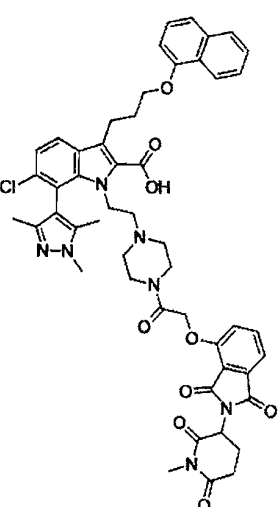
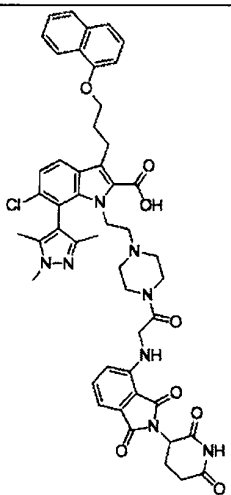
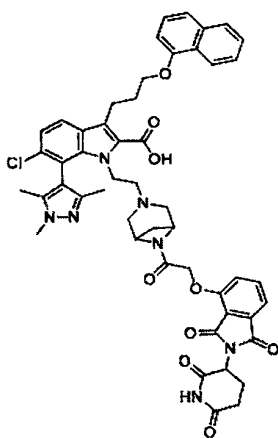


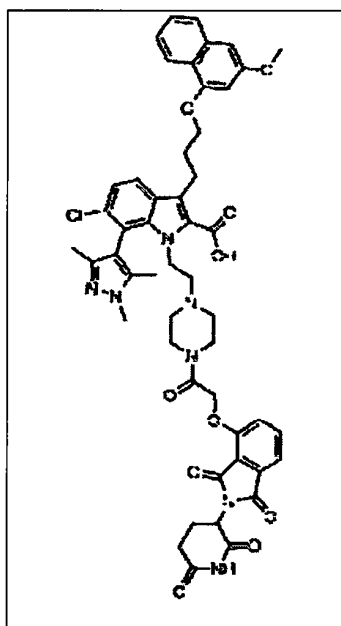
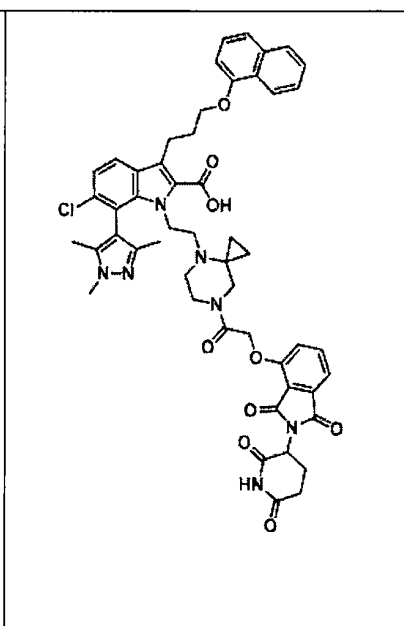
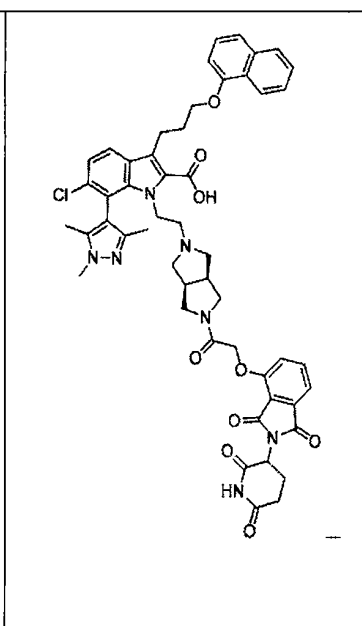
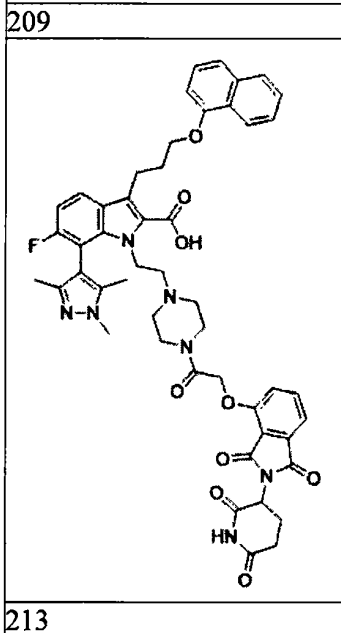
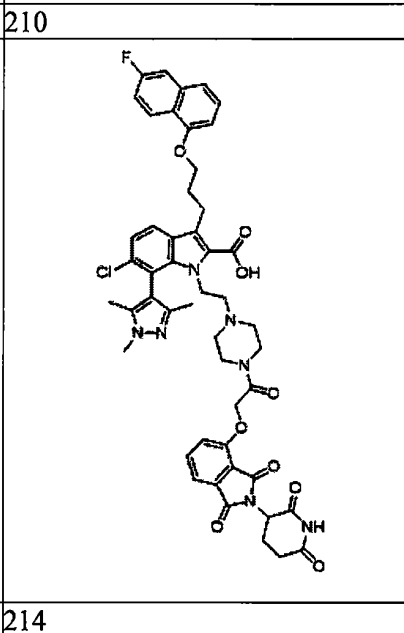
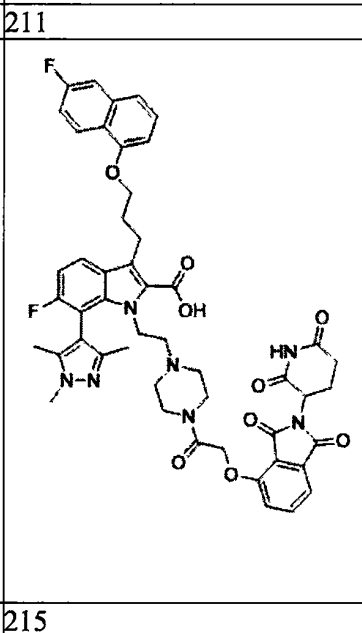
260

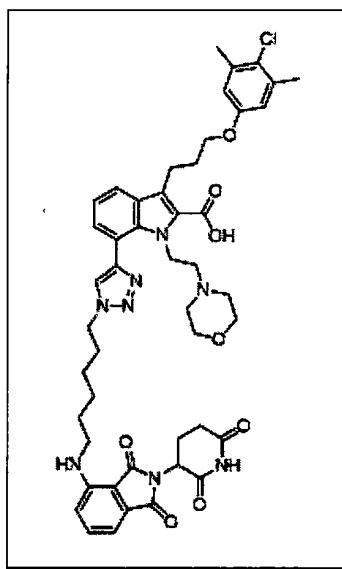
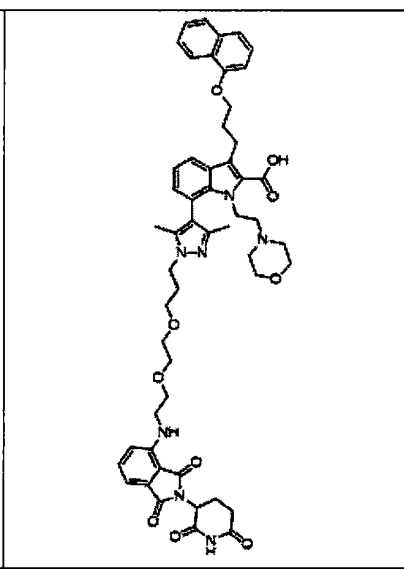
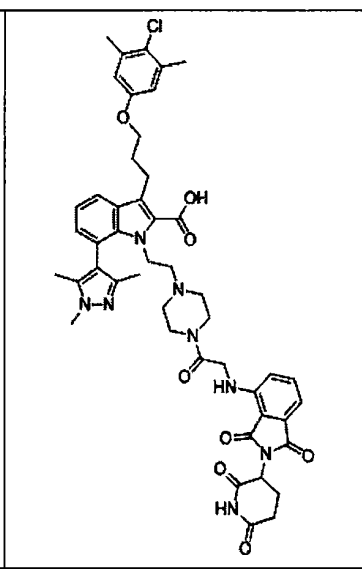
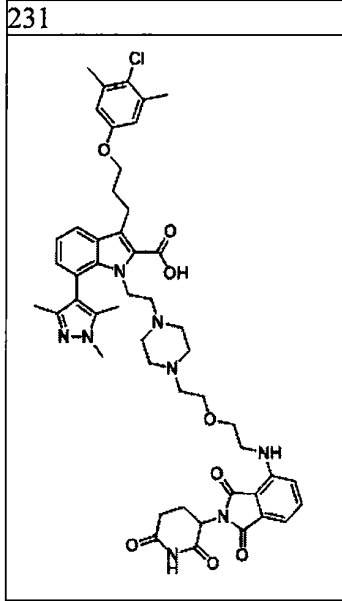
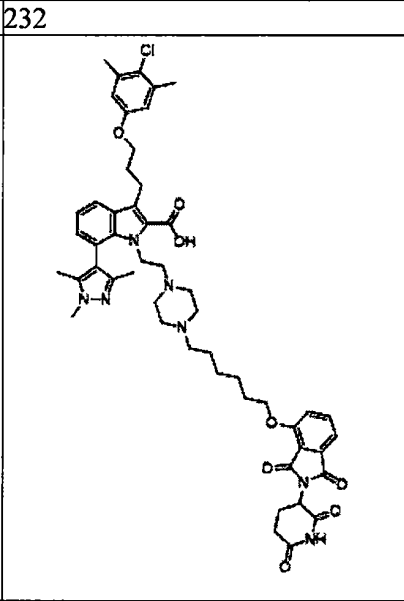
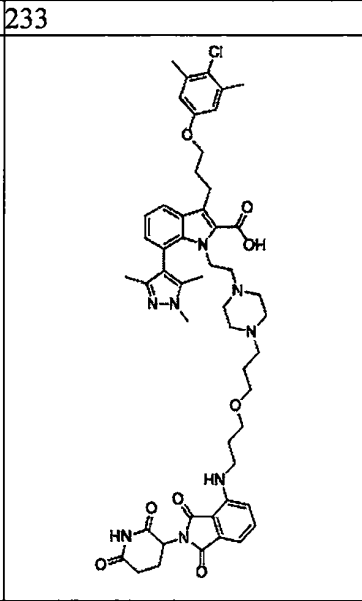


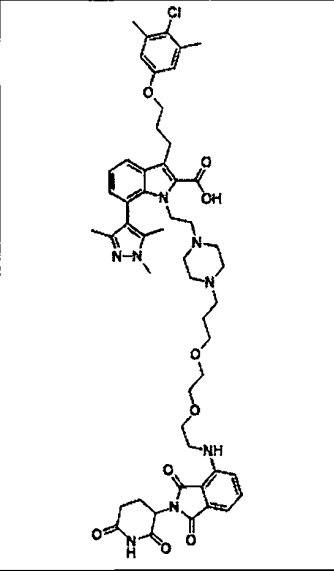
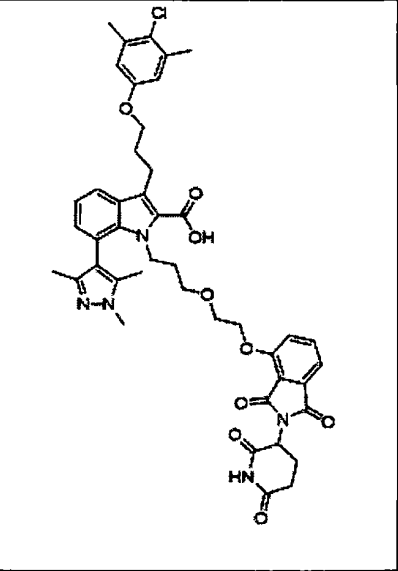
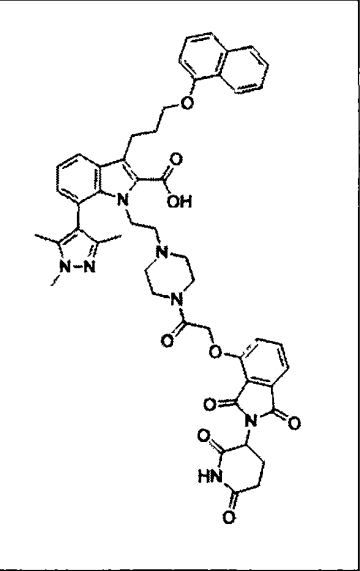
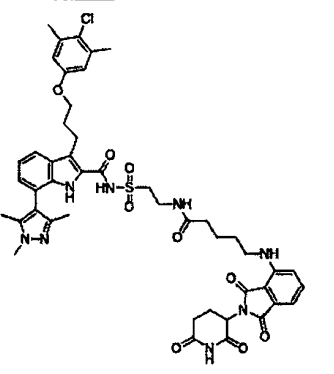
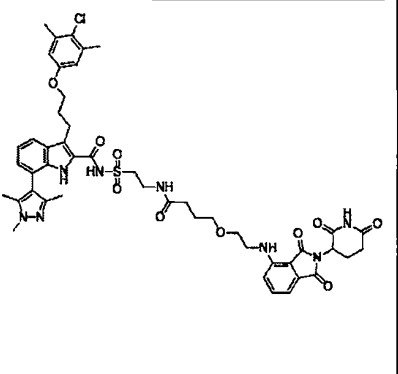
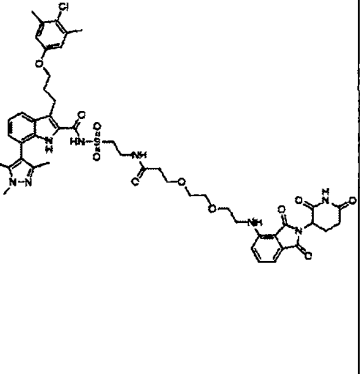
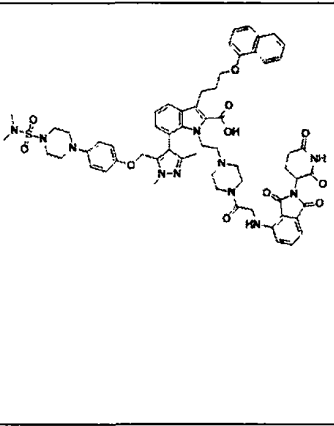
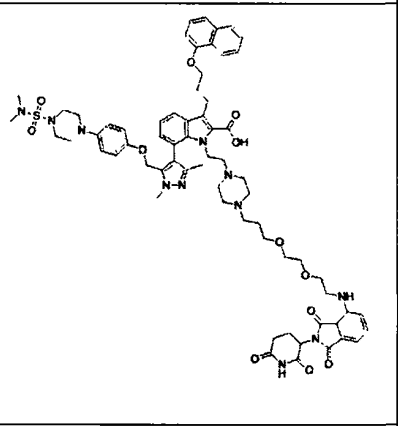
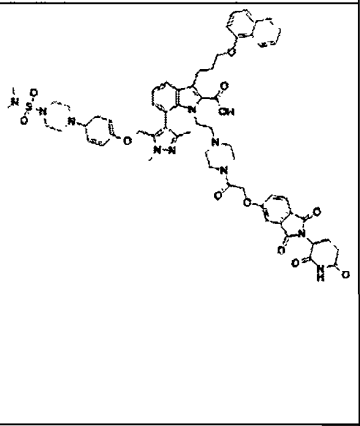


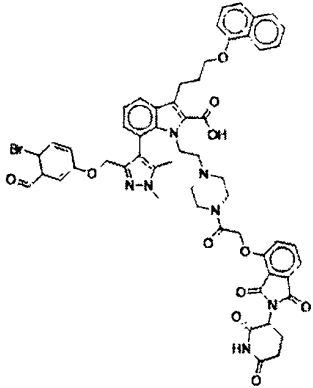
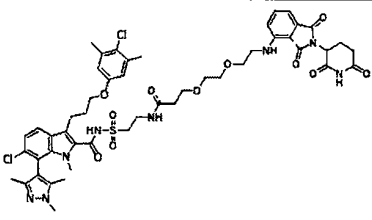
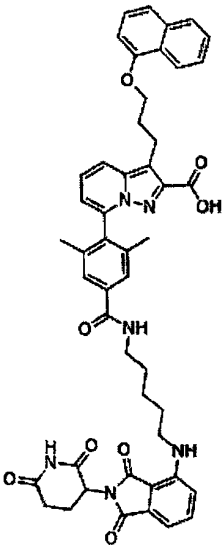
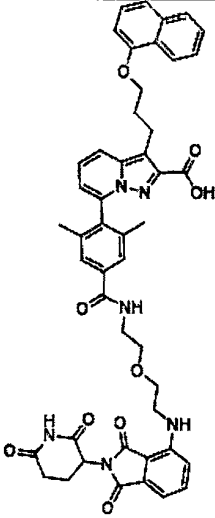
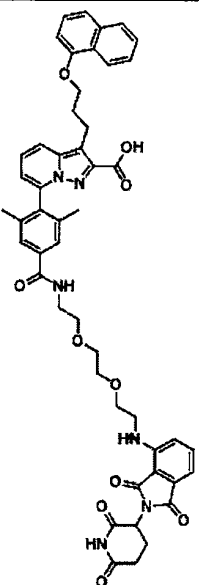
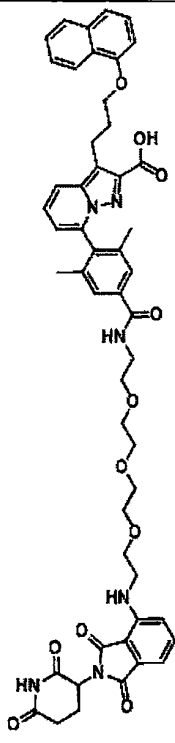
46. 如权利要求44所述的化合物,其选自:

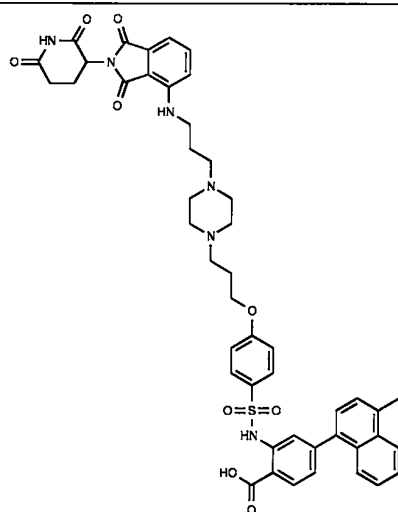
		
201	203	204
		
205	207	208

		
209	210	211
		
213	214	215

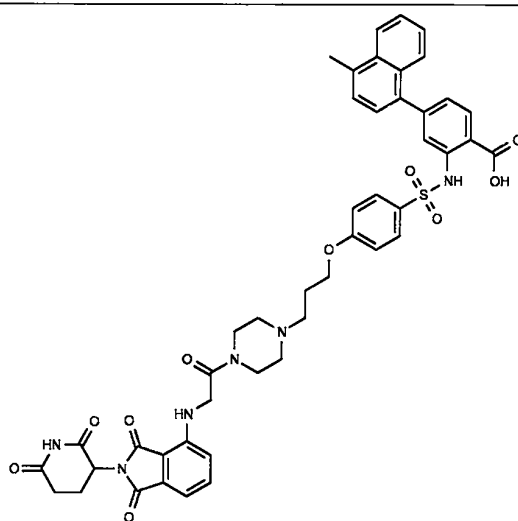
		
231	232	233
		
234	235	236

		
237	238	241
		
242	243	244
		
245	247	248

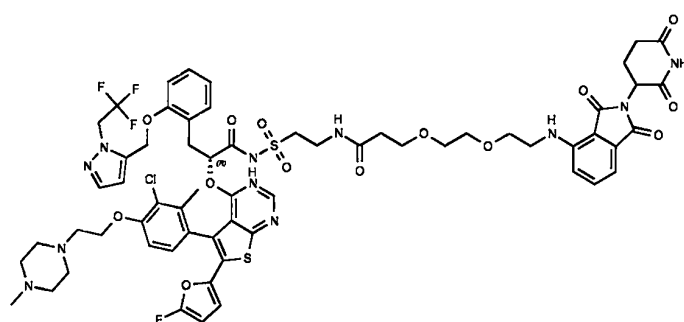
		
251	252	253
		
254	255	256



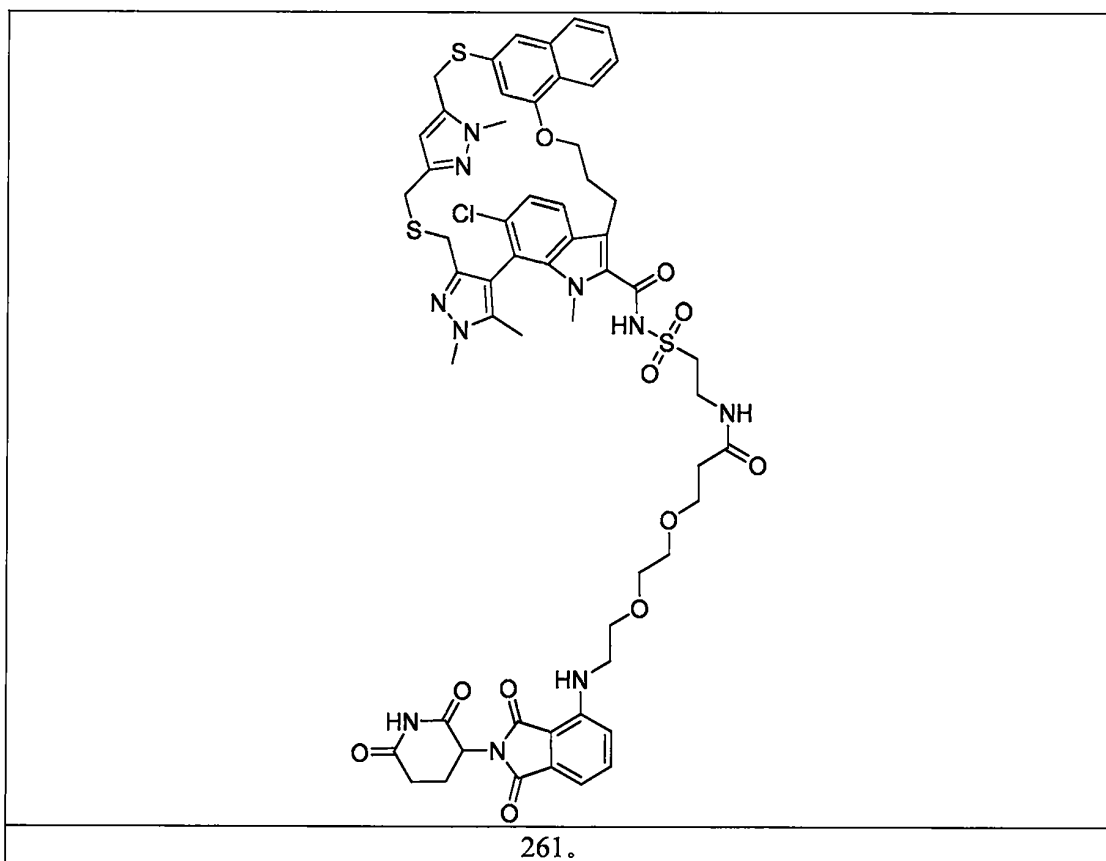
257



258



260



47. 如任一前述权利要求所述的化合物, 其中每个烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和苄基都是未取代的。

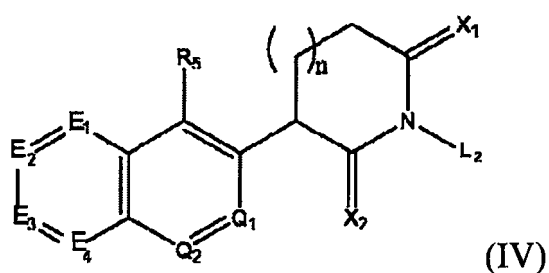
48. 一种式 (I) 的化合物

[MCL-1配体部分]-[接头]-[连接酶配体部分] (I)

或其盐、溶剂化物、水合物、异构体或前药,

其中[连接酶配体部分]为:

(a) 式 (IV)



其中:

X_1 和 X_2 中的每一者独立地为O或S;

Q_1 和 Q_2 中的每一者独立地为N或 CR^5 , 其中 Q_1 和 Q_2 中的至少一者为N;

E_1 、 E_2 、 E_3 和 E_4 中的每一者独立地为N或 CR' ;

n 为0、1或2;

L_2 为氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-C(O)R''$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)NR''_2$ 、 $-OR''$ 、 $-NR''_2$ 或 $-S(O)_2R''$;

每个 R^5 独立地为氢、卤素、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、

$$\begin{aligned} & \text{NH}_2, -\text{NHR}''', -\text{NR}''_2, -\text{NR}''' \text{C}(\text{O})\text{R}''', -\text{NR}''' \text{C}(\text{O})\text{OR}''', -\text{NO}_2, -\text{CN}, -\text{C}(\text{O})\text{R}''', -\text{C}(\text{O})\text{OR}''', -\text{C}(\text{O}) \\ & \text{NH}_2, -\text{C}(\text{O})\text{NHR}''', -\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2, -\text{OR}''', -\text{OC}(\text{O})\text{R}''', -\text{OC}(\text{O})\text{OR}''', -\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2, -\text{OC}(\text{O})\text{NHR}''', -\text{OC} \\ & (\text{O})\text{NR}''_2, -\text{SR}''', -\text{S}(\text{O})_2\text{R}''', -\text{S}(\text{O})_2\text{OR}''', -\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2, -\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}''', -\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''_2; -\text{O}-\text{R}^{21}, - \\ & \text{NH}-\text{R}^{21}, -\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{21} \text{或} -\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{21}; \end{aligned}$$

每个R'独立地为氢、卤素、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH₂、-NHR''、-NR''₂、-NR''C(O)R''、-NR''C(O)OR''、-NO₂、-CN、-C(O)R''、-C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)NR''₂、-OR''、-OC(O)R''、-OC(O)OR''、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR''、-OC(O)MR''₂、-SR''、-S(O)₂R''、-S(O)₂OR''、S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR''、-S(O)₂NR''₂、-R²¹、-OR²¹、-NH-R²¹、-C(O)-R²¹、-C(O)-NH-R²¹或-CH₂-NH-C(O)-R²¹；

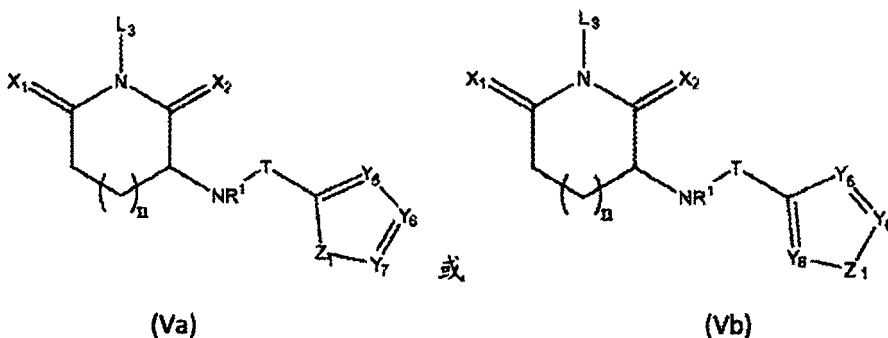
并且

每个R''独立地为氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基或苄基;

其中R²¹是与所述接头的R¹⁸连接的键,并且其中式(IV)含有单个R²¹;

或

(b) 式 (Va) 或 (Vb) :



或其药学上可接受的盐或互变异构体；

其中

X_1 和 X_2 中的每一者独立地为0或S;

$$Z_1 \text{ 为 } 0、S \text{ 或 } NR^6;$$

T为C=0或S0₂;

R¹为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基；

Y_5 、 Y_6 、 Y_7 和 Y_8 中的每一者独立地为N或CR⁷,

其中式 (Va) 中的 Y_5 、 Y_6 和 Y_7 中的至少一者为 CR^7 , 并且式 (Vb) 中的 Y_5 、 Y_5 和 Y_8 中的至少一者为 CR^7 ;

n为0、1或2；

L₃为氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-C(O)R'''、-CH₂C(O)OR'''、-C(O)OR'''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR'''、-C(O)NR'''₂、-OR'''、-NR'''₂或-S(O)₂R'''；

每个R⁷独立地为氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH₂、-NHR^{'''}、-NR^{'''}₂、-CH₂NR^{'''}₂、-NR^{'''}C(O)R^{'''}、-NR^{'''}C(O)CH₂NR^{'''}₂、-NR^{'''}C(O)CH₂-杂环烷基、-NR^{'''}C(O)CH(OH)R^{'''}、-CH₂NR^{'''}C(O)OR^{'''}、-NR^{'''}C(O)OR^{'''}、-NR^{'''}SO₂R^{'''}、-NO₂、-CN、-C(O)R^{'''}、-C(O)OR^{'''}、-C(O)NH₂、-C(O)NHR^{'''}、-C(O)NR^{'''}₂、-OR^{'''}、-OC(O)R^{'''}、-OC(O)OR^{'''}、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR^{'''}、-OC(O)NR^{'''}₂、-NHC(S)NHR^{'''}、SR^{'''}或-S(O)₂R^{'''}、-S(O)₂OR^{'''}、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR^{'''}、-S(O)₂NR^{'''}₂、-O-R²¹、-NH-R²¹、-C(O)-NH-

R^{21} 或 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{21}$;

每个 R''' 独立地为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基;

R^6 为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}'''$ 、 $-\text{NR}'''_2$ 、 $-\text{NR}''' \text{C}(\text{O}) \text{R}'''$ 、 $-\text{N}[\text{C}(\text{O}) \text{R}''']_2$ 、 $-\text{NR}''' \text{C}(\text{O}) \text{OR}'''$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}'''$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{OR}'''$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NHR}'''$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}'''_2$ 、 $-\text{OR}'''$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{R}'''$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{OR}'''$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{NHR}'''$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{NR}'''_2$ 、 $-\text{SR}'''$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}'''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{OR}'''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NHR}'''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}'''_2$ 、 $-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{21}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{21}$;

其中 R^{21} 是与所述接头的 R^{18} 连接的键,并且其中式(Va)和式(Vb)各自含有单个 R^{21} ;

其中当 Z_1 为O时,则 Y_6 为 CR^7 ,并且

其中当化合物为式(Va)时,则

(i) 当 Y_5 、 Y_6 和 Y_7 中的每一者为 CR^7 时,则 R^7 中的至少一者不是H;

(ii) 当 Z_1 为 NR^6 时,则 Y_6 和 Y_7 为 CR^7 ;

(iii) 当 Z_1 为S时,则 Y_5 不是C-OMe并且 Y_6 不是C-OMe;

(iv) 当 Z_1 为S并且 Y_5 为C-NHCOMe时,则 Y_7 不是C- $\text{CH}_2 \text{NR}''' \text{C}(\text{O}) \text{OR}'''$;

(v) 当 Z_1 为S并且 Y_5 为N时,则 Y_6 不是C-H、C-芳基或C- $\text{C}(\text{O}) \text{OR}'''$;以及

(vi) 当 Z_1 为S并且 Y_6 为N时,则 Y_7 为C- NH_2 、C- NHR''' 、C- NR'''_2 、C- $\text{NR}''' \text{C}(\text{O}) \text{OR}'''$ 、C- $\text{CH}_2 \text{NR}''' \text{C}(\text{O}) \text{OR}'''$ 、C-卤代烷基、C-叔丁基、C- OR''' 、C- COOR''' 或C- SR''' ;其中当 Y_7 为C- NH_2 、C- NHR''' 或C- NR'''_2 时,则 Y_5 为C-H;

并且当化合物为式(Vb)时,则:

(vii) 当 Y_5 、 Y_6 和 Y_8 中的每一者为 CR^7 时,则 R^7 中的至少一者不是H;

(viii) 当 Z_1 为S时,则 Y_5 不是C-COOH或C-NHC(O)Me,并且 Y_8 不是C-Br;

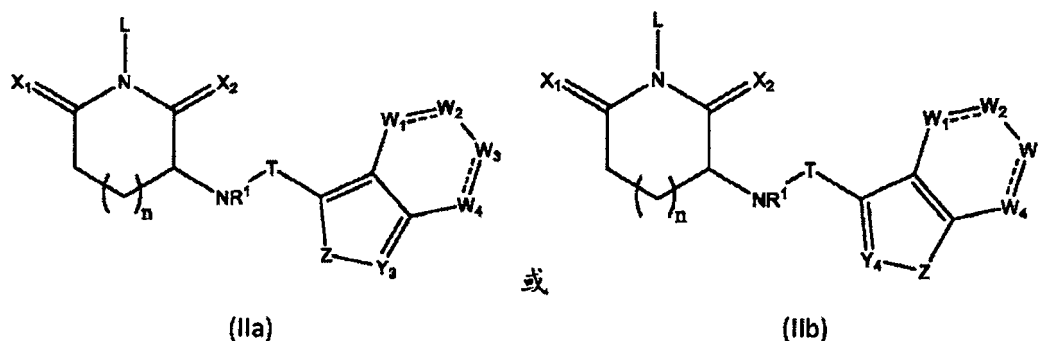
(ix) 当 Z_1 为S并且 Y_6 为C-Br时,则 Y_8 为C- OR''' ;

(x) 当 Z_1 为S, Y_5 为N并且 Y_6 为C-H或C- NH_2 时,则 Y_8 不是C-H

(xi) 当 Z_1 为S并且 Y_5 为N时,则 Y_6 不是C-卤素、C-烷基、C-环烷基、C-芳基、C-杂芳基、C- $\text{CH}_2 \text{NH}_2$ 、C-COO烷基或C-NHC(O)烷基; (xii) 当 Z_1 为 NR^6 时,则 Y_5 、 Y_6 和 Y_8 为 CR^7 ;

或

(c) 式(IIa)或(IIb):



其中

X_1 和 X_2 中的每一者独立地为O或S;

Z 为O、S或 NR^2 ;

T 为C=O或 SO_2 ;

Y_3 为N或CR;

Y_4 为N或CR;

表示单键或双键,其中

当每个为双键时, W_1 、 W_2 、 W_3 和 W_4 中的每一者独立地为N或 CR^a ,其中 W_1 、 W_2 、 W_3 和 W_4 中的至少一者为N,并且

当每个为单键时, W_1 、 W_2 、 W_3 和 W_4 各自为 CR^a_2 并且 Y_4 为CR;

n 为0、1或2;

L 为氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^h$ 、 $-C(O)NR^h_2$ 、 $-OR^h$ 、 $-NR^h_2$ 或 $-S(O)_2R^h$;

每个 R 独立地为氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-NH_2$ 、 $-NHR^h$ 、 $-NR^h_2$ 、 $-NR^hC(O)R^h$ 、 $-NR^hC(O)CH_2R^h$ 、 $-NR^hC(O)CH(OH)R^h$ 、 $-NR^hC(O)OR^h$ 、 $-NR^hSO_2R^h$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^h$ 、 $-C(O)NR^h_2$ 、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)R^h$ 、 $-OC(O)OR^h$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR^h$ 、 $-OC(O)NR^h_2$ 、 $-SR^h$ 或 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2OR^h$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^h$ 或 $-S(O)_2NR^h_2$;

每个 R^a 独立地为氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-NH_2$ 、 $-NHR^h$ 、 $-NR^h_2$ 、 $-NR^hC(O)R^h$ 、 $-NR^hC(O)CH(OH)R^h$ 、 $-NR^hC(O)OR^h$ 、 $-NR^hSO_2R^h$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^h$ 、 $-C(O)NR^h_2$ 、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)R^h$ 、 $-OC(O)OR^h$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR^h$ 、 $-OC(O)NR^h_2$ 、 $-SR^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2OR^h$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^h$ 、 $-S(O)_2NR^h_2$ 、 $-O-R^{21}$ 、 $-NH-R^{21}$ 、 $-C(O)-NH-R^{21}$ 或 $-CH_2-NH-C(O)-R^{21}$;

每个 R^h 独立地为氢、烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基;

R^2 为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-NH_2$ 、 $-NHR^h$ 、 $-NR^h_2$ 、 $-NR^hC(O)R^h$ 、 $-N[C(O)R^h]_2$ 、 $-NR^hC(O)OR^h$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^h$ 、 $-C(O)NR^h_2$ 、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)R^h$ 、 $-OC(O)OR^h$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR^h$ 、 $-OC(O)NR^h_2$ 、 $-SR^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2OR^h$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^h$ 或 $-S(O)_2NR^h_2$;并且

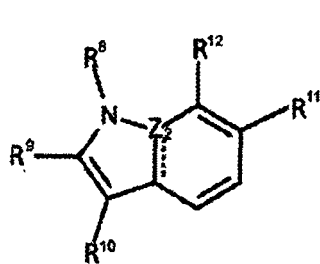
R^1 为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基;

R^{21} 是与接头的 R^{18} 连接的键,并且其中式(IIa)和式(IIb)各自含有单个 R^{21} ;

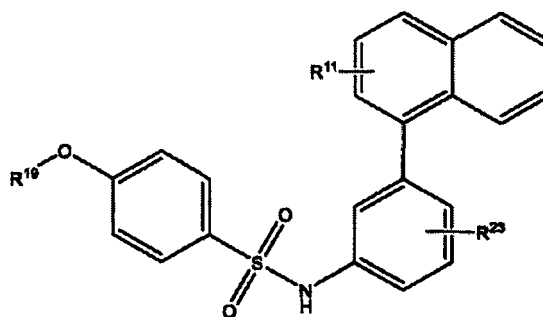
其中当每个为双键, Z 为 NR^2 , R^2 为氢并且每个 R^a 为氢时,则 W_4 为 CR^a ;

其中

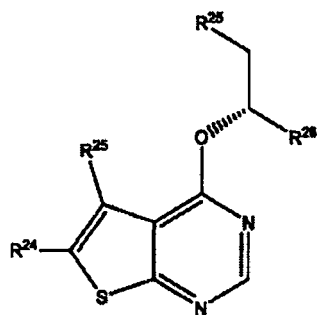
[MCL-1配体部分]为式(A)、式(B)或式(C)的化合物



(A)



(B)



(C)

其中

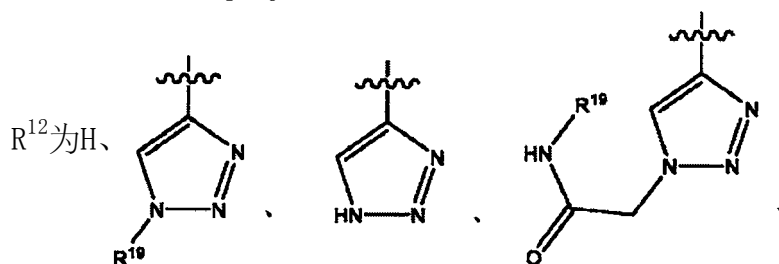
 为单键或双键；

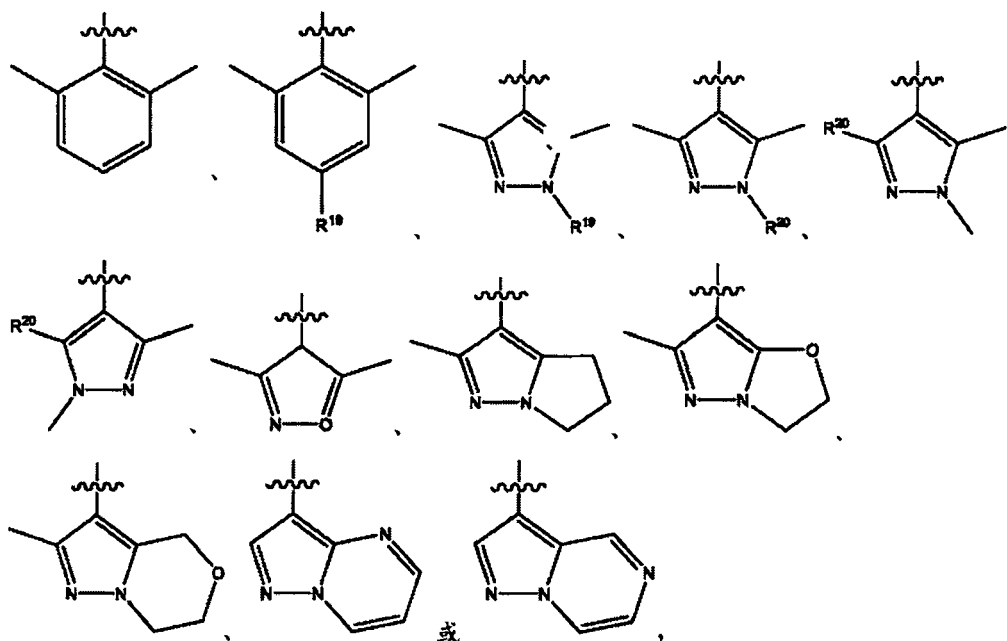
R^8 为 H、 R^{19} 或任选地被吗啉取代的 C_1-C_6 烷基；

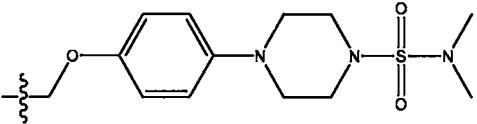
R^9 为 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OR^{19}$ 或 $-C(O)NHR^{19}$ ，

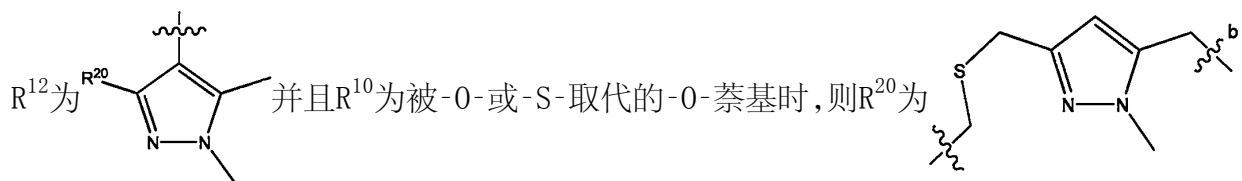
R^{10} 为 $-C_{2-5}$ 烷基- $O-R^{13}$ 或 $-C_{2-5}$ 烷基-NMe- R^{13} ，其中 R^{13} 为苯基、萘基或四氢化萘，其中所述苯基、萘基或四氢化萘任选地被选自卤素、 C_1-C_6 烷基和 $-O(C_1-C_6$ 烷基) 的至少一个取代基取代；或者其中所述四氢化萘任选地被桥接 $-CH_2-$ 基团取代；或者其中所述萘基任选地被 $-O-$ 或 $-S-$ 取代，

R^{11} 为 H、卤素或 C_1-C_6 烷基，





其中R²⁰为Me、-CH₂-OMe、-CH₂-O-溴苯甲醛或  或者当



其中 ^b表示与R¹⁰的-O-或-S-的附接;

并且其中

R¹⁹是与所述接头的R¹⁴连接的键;

R²³为-C(O)OH或-C(O)OC₁₋₆烷基;

Z₂为N或C,其中当Z₂为N时,则  为单键;并且当Z₂为C时,则  为双键,

R²⁴为任选地被至少一个卤素取代的呋喃,

每个R²⁵独立地为被-OR²⁸取代并且任选地被选自卤素和C₁₋₆烷基的至少一个取代基进一步取代的苯基;

R²⁶为-C(O)OR¹⁹或-C(O)NHR¹⁹;并且

每个R²⁸独立地为-C₁₋₃烷基-(N-烷基哌嗪)或-C₁₋₃烷基-(N-卤代烷基吡唑)

并且其中式(A)、式(B)和式(C)中的每一个都含有单个R¹⁹;

并且其中[接头]具有以下式

R¹⁴-R¹⁵-R¹⁶-R¹⁷-R¹⁸

其中

R¹⁴为-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、-C₁₋₆烷基-N(C₁₋₆烷基)-、-C(O)-、-SO₂-或不存在

R¹⁵为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-C₁₋₆烷基-NH-、-C₁₋₆烷基-N(C₁₋₆烷基)-、-环烷基-NH-、-杂环烷基-NH-或不存在

R¹⁶为-C₁₋₆烷基、-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(O)O-、-CH₂-C(O)-、-CH₂-C(O)-NH-、-CH₂-C(O)O-

或不存在

R^{17} 为 $-\text{CH}_2(\text{C}_2\text{H}_4-\text{O})_y$ 、 $(\text{C}_2\text{H}_4-\text{O})_x$ 、 $(\text{C}_3\text{H}_6-\text{O})_x$ 或不存在

x 为1-10

y 为2-10

R^{18} 为 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、杂环烷基或不存在

其中存在 R^{14} - R^{18} 中的至少一者。

49. 如权利要求448所述的化合物,其中每个烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和苄基都是未取代的。

50. 如权利要求48-49中任一项所述的化合物,其中每个 R 独立地为氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}''''$ 、 $-\text{NR}''''_2$ 、 $-\text{NR}''''\text{C}(\text{O})\text{R}''''$ 、 $-\text{NR}''''\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{R}''''$ 、 $-\text{NR}''''\text{C}(\text{O})\text{OR}''''$ 、 $-\text{NR}''''\text{SO}_2\text{R}''''$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''''_2$ 、 $-\text{OR}''''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}''''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}''''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}''''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}''''_2$ 、 $-\text{SR}''''$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}''''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}''''$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''''_2$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{NH}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{21}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{21}$ 。

51. 如权利要求48-50中任一项所述的化合物,其中每个 R' 独立地为氢、卤素、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}''''$ 、 $-\text{NR}''''_2$ 、 $-\text{NR}''''\text{C}(\text{O})\text{R}''''$ 、 $-\text{NR}''''\text{C}(\text{O})\text{OR}''''$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''''_2$ 、 $-\text{OR}''''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}''''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}''''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}''''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}''''_2$ 、 $-\text{SR}''''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}''''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}''''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''''_2$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{NH}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{21}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{21}$ 。

52. 如权利要求48-51中任一项所述的化合物,其中 R^1 为氢。

53. 如权利要求48-52中任一项所述的化合物,其中 R^6 为氢。

54. 如权利要求48-53中任一项所述的化合物,其中当式(Vb)中的 Z_1 为S时,则 Y_5 不是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''''$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''''$ 。

55. 如权利要求48-54中任一项所述的化合物,其中 Z_1 为 NR^6 。

56. 如权利要求48-55中任一项所述的化合物,其中[连接酶配体部分]为式(Va)并且 Y_5 、 Y_6 和 Y_7 各自为 CR^7 。

57. 如权利要求56所述的化合物,其中

Y_5 为 $-\text{C}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}''''$,

Y_6 为CH,并且

Y_7 为CH或 CCl 。

58. 如权利要求57所述的化合物,其中:

L_3 为氢;

Z_1 为S;

R^1 为氢;

T为 $\text{C}=\text{O}$;并且

Y_7 为CH。

59. 如权利要求48-55中任一项所述的化合物,其中所述化合物为式(Vb)并且 Y_5 、 Y_6 和 Y_8 各自为 CR^7 。

60. 如权利要求59所述的化合物,其中:

L_3 为氢;

Z_1 为S;

R^1 为H;

T为C=O;

Y_5 为CH、C-OR^{'''}、CCl、C-CN或C-NHC(O)R^{'''};

Y_6 为CH、CCl、C-烷基、C-环烷基或C-卤代烷基;并且

Y_8 为CH、C-OR^{'''}、C-NHC(O)R^{'''}、C-NHC(O)OR^{'''}、C-NHR^{'''}、C-NH₂或C-NHSO₂R^{'''};

其中,当 Y_5 为CCl时,则 Y_6 为CH、C-烷基、C-环烷基或C-卤代烷基;

任选地其中每个R^{'''}独立地为烷基、环烷基、芳基或苄基。

61. 如权利要求60所述的化合物,其中:

Y_5 为CH;

Y_6 为CH或CCl;并且

Y_8 为C-OR^{'''}或C-NH₂,任选地C-OMe或C-NH₂。

62. 如权利要求48-61中任一项所述的化合物,其中Z为NR²。

63. 如权利要求48-61中任一项所述的化合物,其中Z为S。

64. 如权利要求48-62中任一项所述的化合物,其中每个是双键。

65. 如权利要求48-64中任一项所述的化合物,其中L为氢。

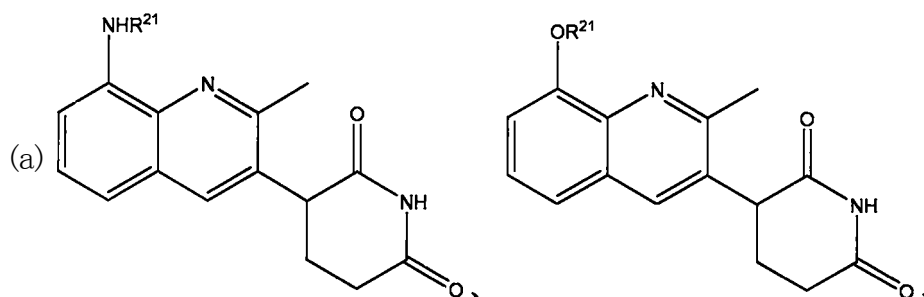
66. 如权利要求64或65所述的化合物,其中 W_1 、 W_2 、 W_3 和 W_4 中的一者为N,并且 W_1 、 W_2 、 W_3 和 W_4 中的剩余三者各自为CR^a;任选地其中 W_4 为CR^a。

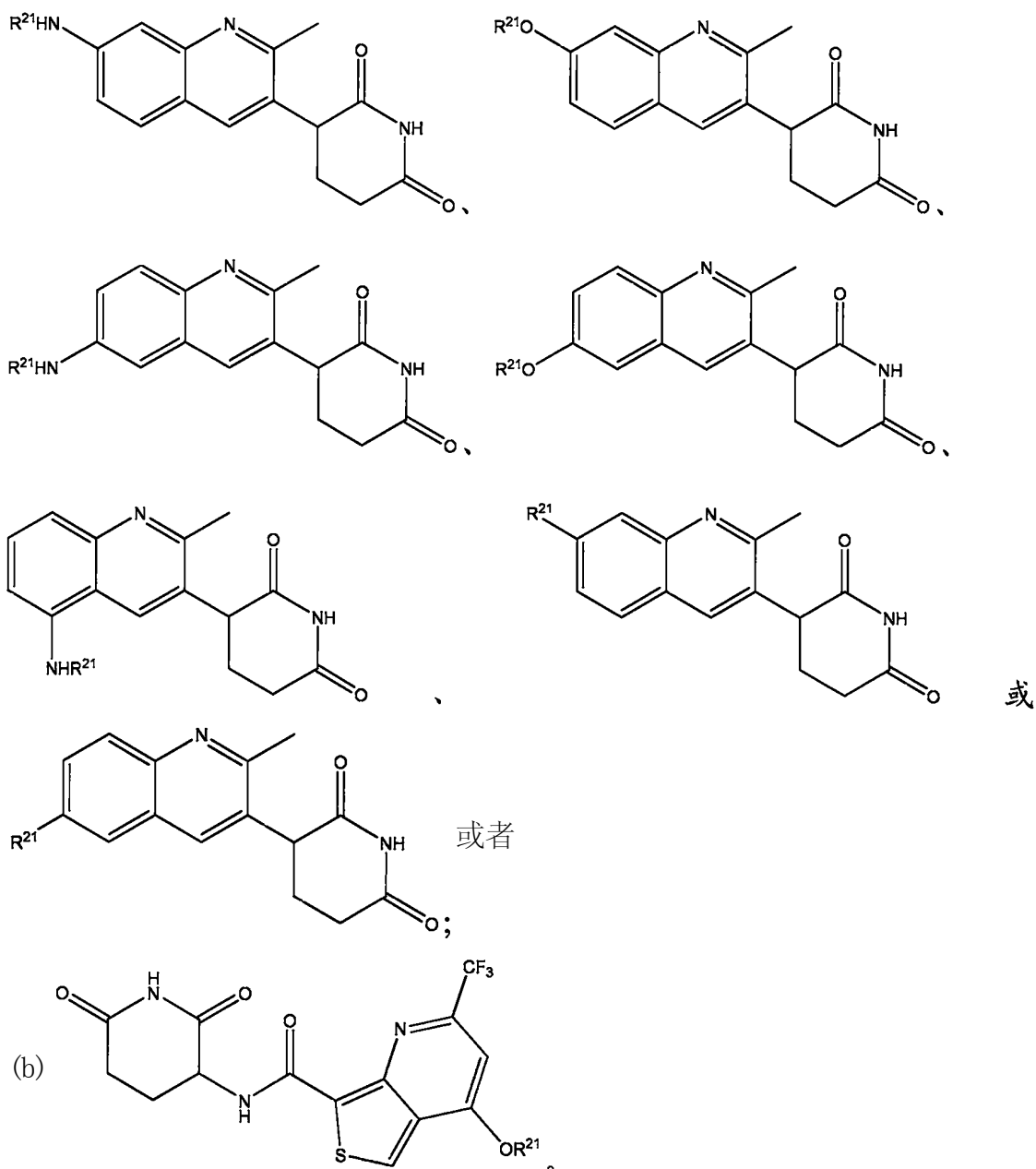
67. 如权利要求64或65所述的化合物,其中 W_1 、 W_2 、 W_3 和 W_4 中的两者为N,并且 W_1 、 W_2 、 W_3 和 W_4 中的剩余两者各自为CR^a。

68. 如权利要求64或65所述的化合物,其中 W_1 、 W_2 、 W_3 和 W_4 中的一者为CR^a,并且 W_1 、 W_2 、 W_3 和 W_4 中的剩余三者各自为N。

69. 如权利要求48-68中任一项所述的化合物,其中每个R独立地为氢、卤素或-NR^hC(O)R^h。

70. 如权利要求48-69中任一项所述的化合物,其中[连接酶配体部分]为:





71. 如权利要求48-70中任一项所述的化合物,其中 E_1 、 E_2 、 E_3 和 E_4 各自为 CR' 。

72. 如权利要求48-71中任一项所述的化合物,其中 E_1 、 E_2 、 E_3 和 E_4 中的一者为N,并且 E_1 、 E_2 、 E_3 和 E_4 中的剩余三者各自为 CR' 。

73. 如权利要求48-72中任一项所述的化合物,其中 Q_1 为 CR^5 。

74. 如权利要求48-72中任一项所述的化合物,其中 Q_2 为 CR^5 。

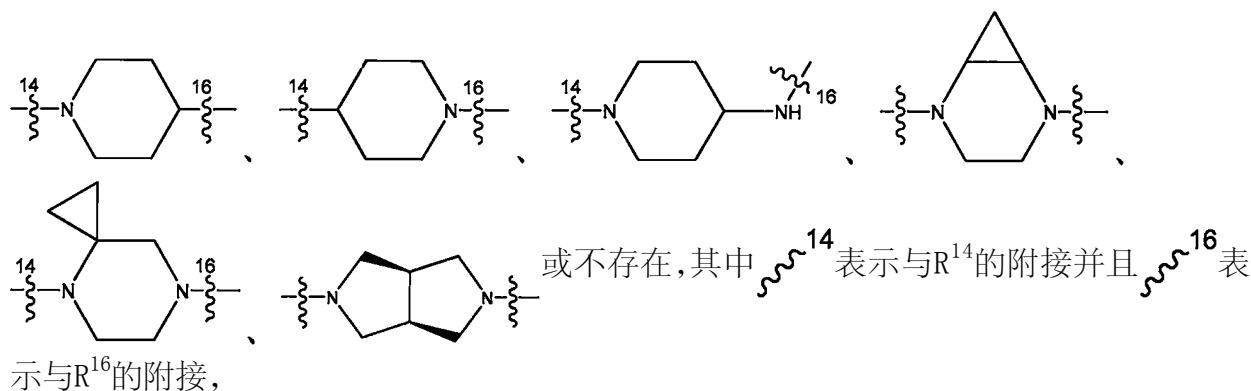
75. 如权利要求48-74中任一项所述的化合物,其中 R^{14} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 或不存在。

76. 如权利要求48-75中任一项所述的化合物,其中 R^{15} 为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-、环烷基-NH-或不存在。

77. 如权利要求48-76中任一项所述的化合物,其中

R^{14} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2-$ 或不存在

R^{15} 为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化物、哌嗪阳离子、 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-、



R^{16} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-CH_2-C(O)-NH-$ 或不存在

R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 、 $(C_3H_6-O)_x$ 或不存在

x 为1-6

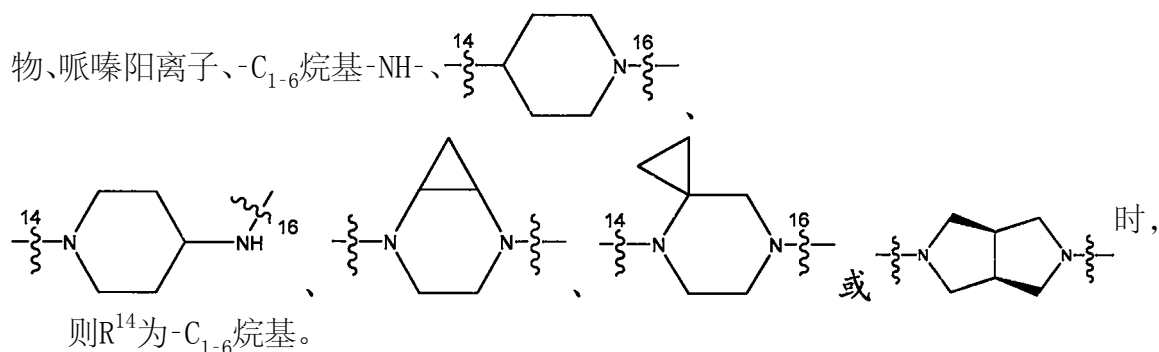
y 为2-6

R^{18} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、哌嗪或不存在

其中存在 R^{14} - R^{18} 中的至少一者。

78. 如权利要求48-77中任一项所述的化合物, 其中 R^{18} 为 $-C_{1-6}$ 烷基或不存在。

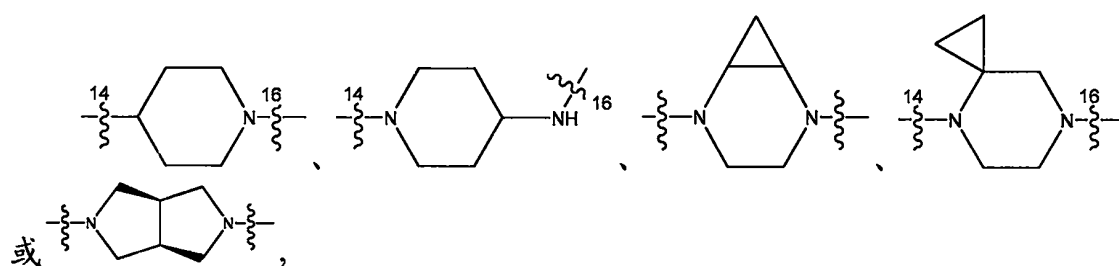
79. 如权利要求48-78中任一项所述的化合物, 其中当 R^{15} 为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化



80. 如权利要求48-79中任一项所述的化合物, 其中

R^{14} 为 $-C_{1-6}$ 烷基,

R^{15} 为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化物、



R^{16} 为 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-C(O)-NH-$ 或不存在

R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 、 $(C_3H_6-O)_x$ 或不存在

R^{18} 为 $-C_{1-6}$ 烷基,

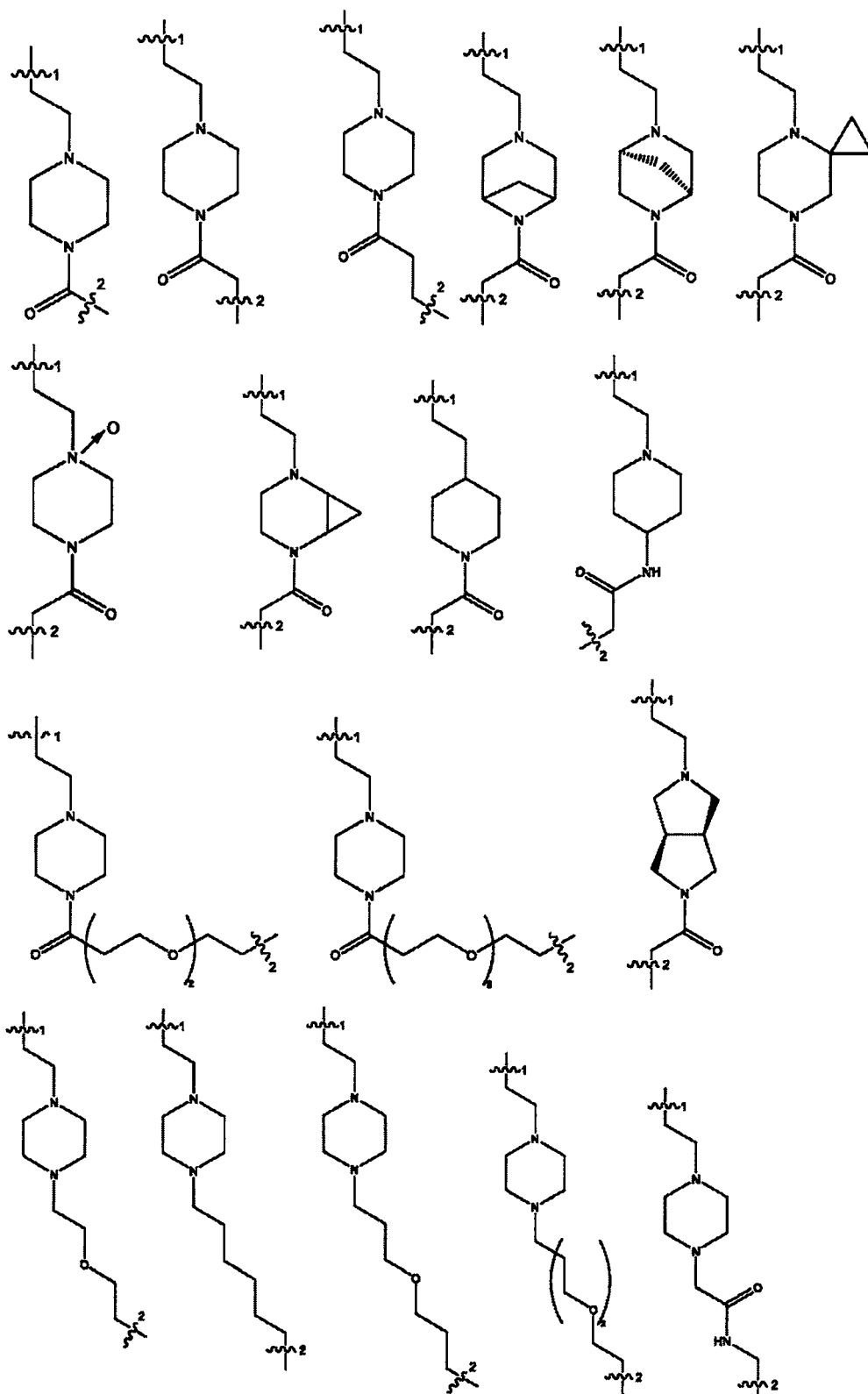
其中当 R^{16} 和 R^{17} 不存在时, R^{18} 为 $-C_{3-6}$ 烷基。

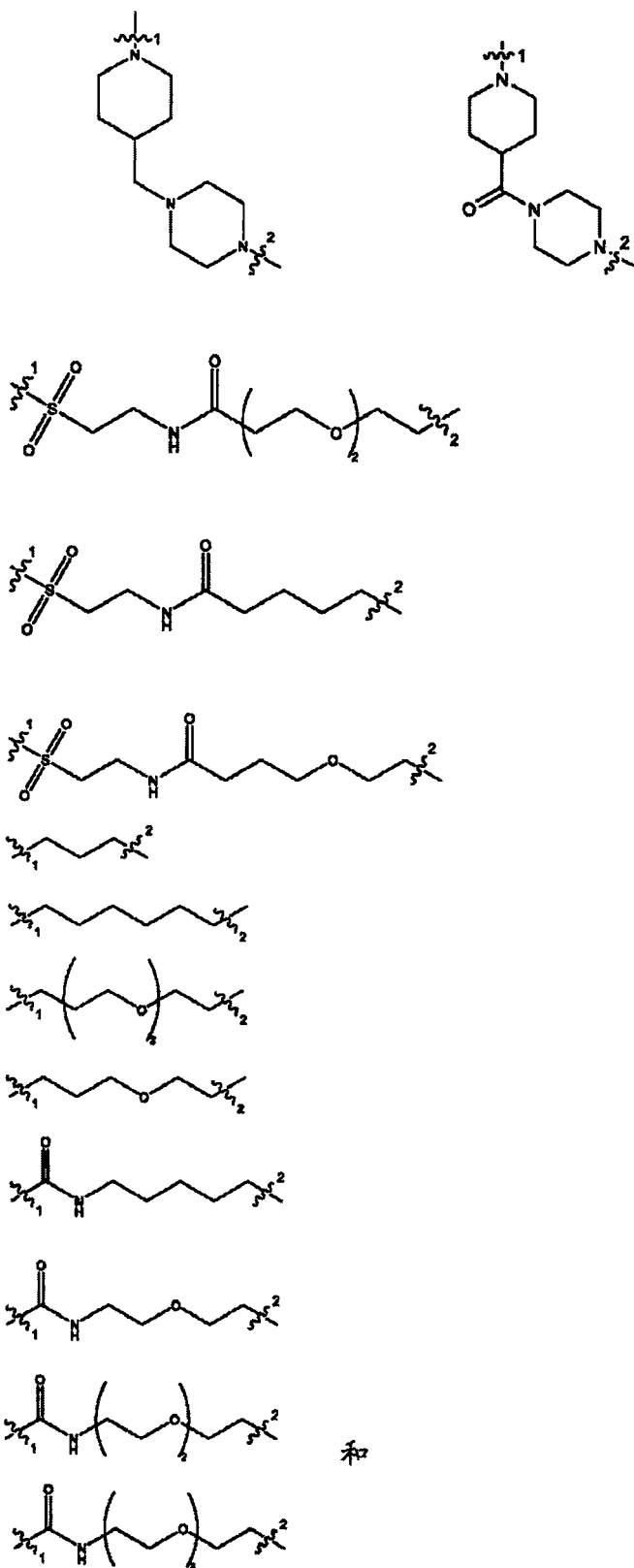
81. 如权利要求80所述的化合物, 其中

R^{14} 为 $-C_2$ 烷基,

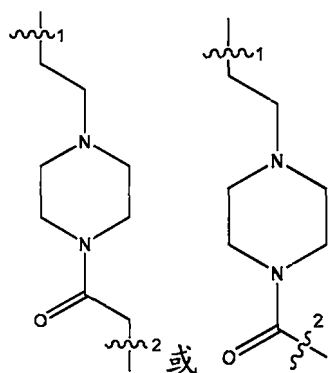
x 为1、2或6

- y为2。
82. 如权利要求80所述的化合物,其中
 R^{15} 为哌嗪,
 R^{16} 为-C(O)-,
 R^{17} 不存在。
83. 如权利要求82所述的化合物,其中
 R^{14} 为-C₂烷基,
 R^{18} 为-C₁₋₂烷基。
84. 如权利要求48-78中任一项所述的化合物,其中当 R^{14} 为-SO₂-时,存在 R^{15} - R^{18} 中的至少两者,并且 R^{15} - R^{18} 中的至少一者不是C₁₋₆烷基。
85. 如权利要求48-78中任一项所述的化合物,其中
 R^{14} 为-SO₂-
 R^{15} 为-C₁₋₆烷基-NH-
 R^{16} 为-C(O)-
 R^{17} 为-CH₂(C₂H₄-O)_y、(C₂H₄-O)_x或不存在
 R^{18} 为-C₂₋₄烷基。
86. 如权利要求85所述的化合物,其中
 R^{15} 为-C₂烷基-NH-
x为1或2
y为1
 R^{18} 为-C₂₋₄烷基。
87. 如权利要求48-78中任一项所述的化合物,其中
 R^{14} 不存在
 R^{15} 不存在
 R^{16} 为-C(O)-NH-或不存在
 R^{17} 为-CH₂(C₂H₄-O)_y、(C₂H₄-O)_x、(C₃H₆-O)_x或不存在
 R^{18} 为-C₁₋₆烷基。
88. 如权利要求48-87中任一项所述的化合物,其中 R^{14} - R^{18} 中的至少一者不是-C₁₋₆烷基。
89. 如权利要求87或权利要求88所述的化合物,其中
x为1、2或3
y为2
 R^{18} 为-C₂₋₆烷基。
90. 如权利要求48-89中任一项所述的化合物,其中当 R^{15} 为-C₁₋₆烷基-NH-时,存在 R^{16} - R^{18} 中的至少一者。
91. 如权利要求48-90中任一项所述的化合物,其中当 R^{17} 为-CH₂(C₂H₄-O)_y、(C₂H₄-O)_x或(C₃H₆-O)_x时,存在 R^{14} - R^{16} 和 R^{18} 中的至少一者,其中 R^{14} 和 R^{18} 中的至少一者不是-C₁₋₆烷基。
92. 如权利要求48-91中任一项所述的化合物,其中[接头]选自





93. 如权利要求48-92中任一项所述的化合物,其中[接头]为



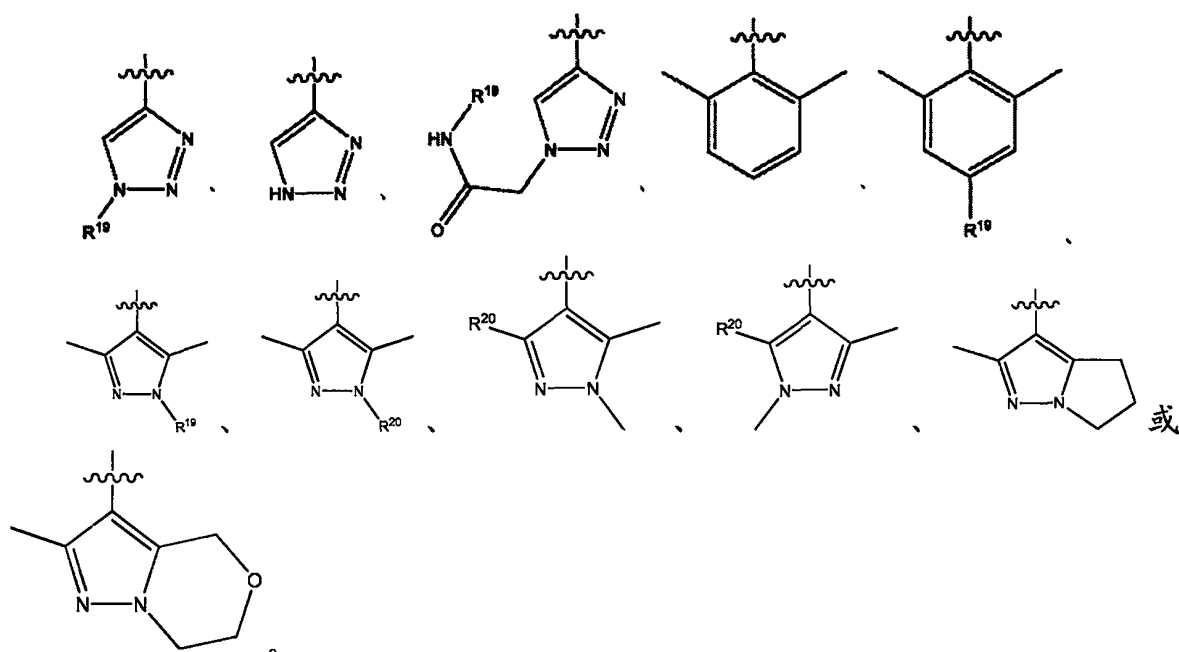
其中

¹表示与[MCL-1配体部分]的附接,并且

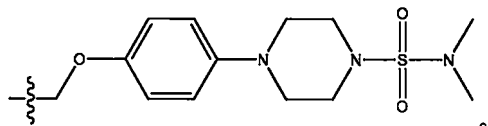
²表示与[连接酶配体部分]的附接。

94. 如权利要求48-93中任一项所述的化合物,其中 R^{10} 为 $-C_{2-5}$ 烷基- $O-R^{13}$,其中 R^{13} 为苯基、萘基或四氢化萘,其中所述苯基、萘基或四氢化萘任选地被选自卤素、 C_1-C_6 烷基和 $-O(C_1-C_6$ 烷基)的至少一个取代基取代;或者其中所述萘基任选地被 $-O-$ 或 $-S-$ 取代。

95. 如权利要求48-94中任一项所述的化合物, 其中 R^{12} 为H、



96. 如权利要求48-95中任一项所述的化合物,其中R²⁰为Me、-CH₃-O-溴苯甲醛或

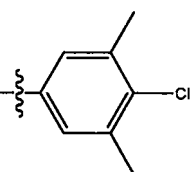


97. 如权利要求48-96中任一项所述的化合物, 其中当 R^8 为H时, 则 R^{13} 为-

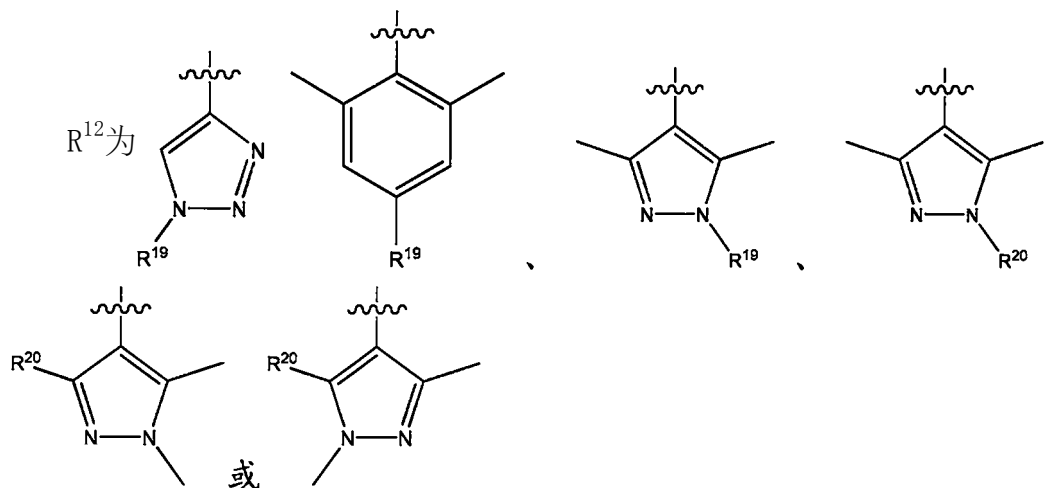
98. 如权利要求48-978中任一项所述的化合物,其中
R⁸为H、R¹⁹、甲基或-CH₂CH₂-吗啉;

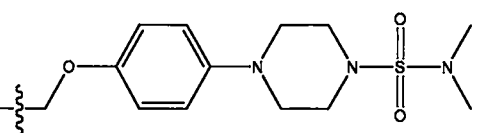
R^9 为 $-C(O)OH$ 或 $-C(O)NHR^{19}$,

R^{10} 为 $-C_3H_6O-R^{13}$,

其中 R^{13} 为四氢化萘或任选地被氟取代的萘基;

R^{11} 为H、Cl、F或甲基,



其中 R^{20} 为Me、 $-CH_2-O-$ 溴苯甲醛或.

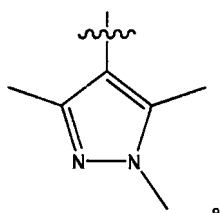
99. 如权利要求98所述的化合物,其中

R^8 为 R^{19} 或甲基;

R^{10} 为 $-C_3H_6O-R^{13}$,其中 R^{13} 为任选地被氟取代的萘基;

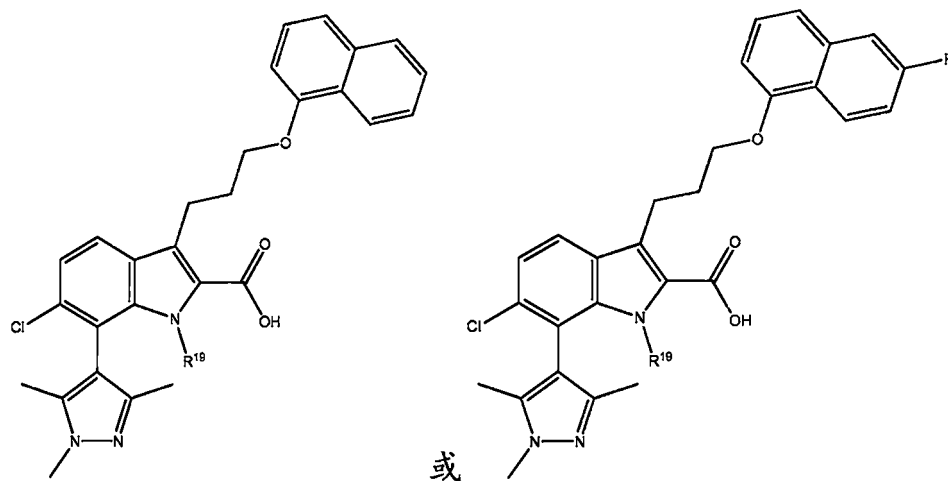
R^{11} 为Cl或F,

R^{12} 为

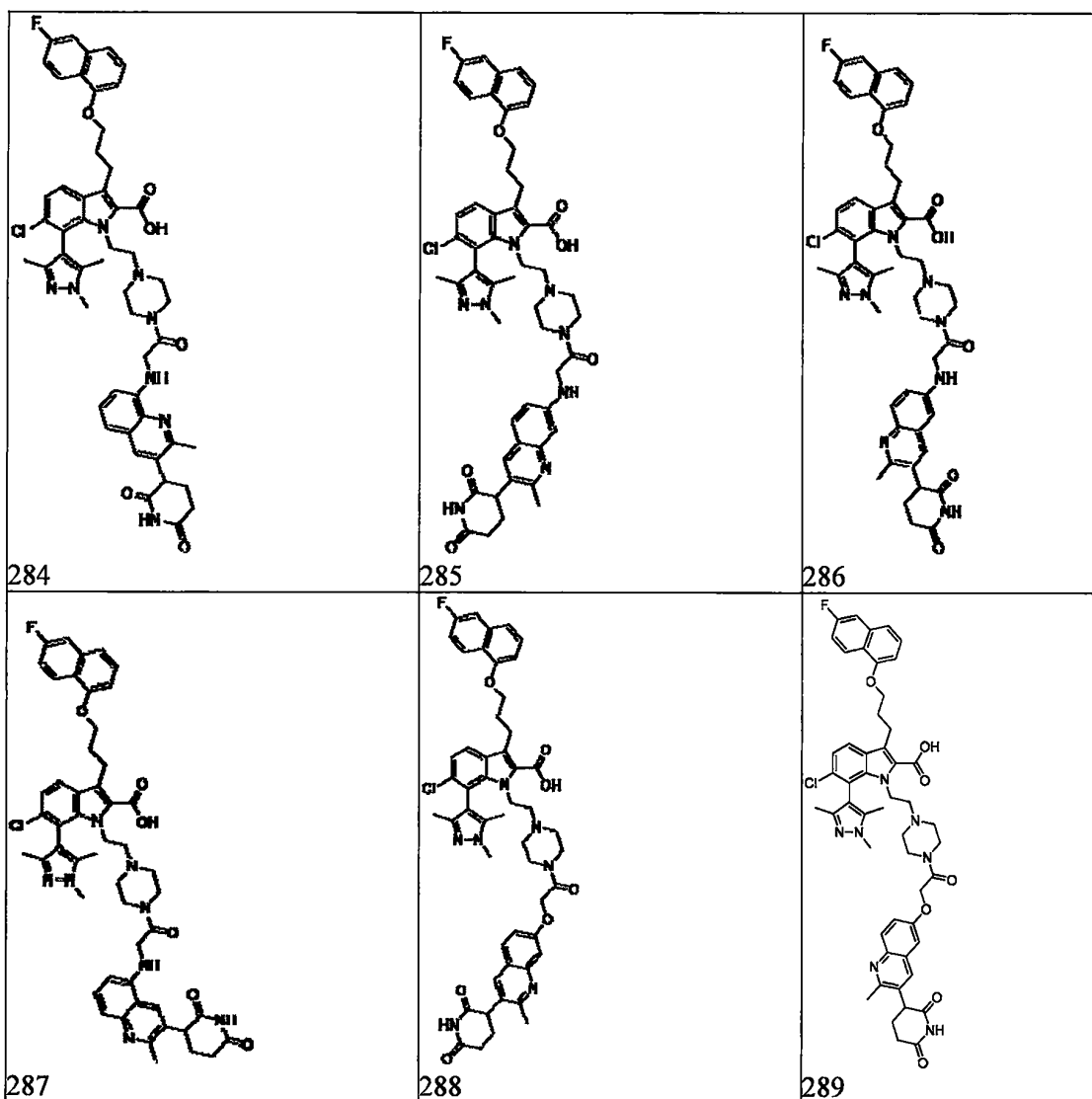


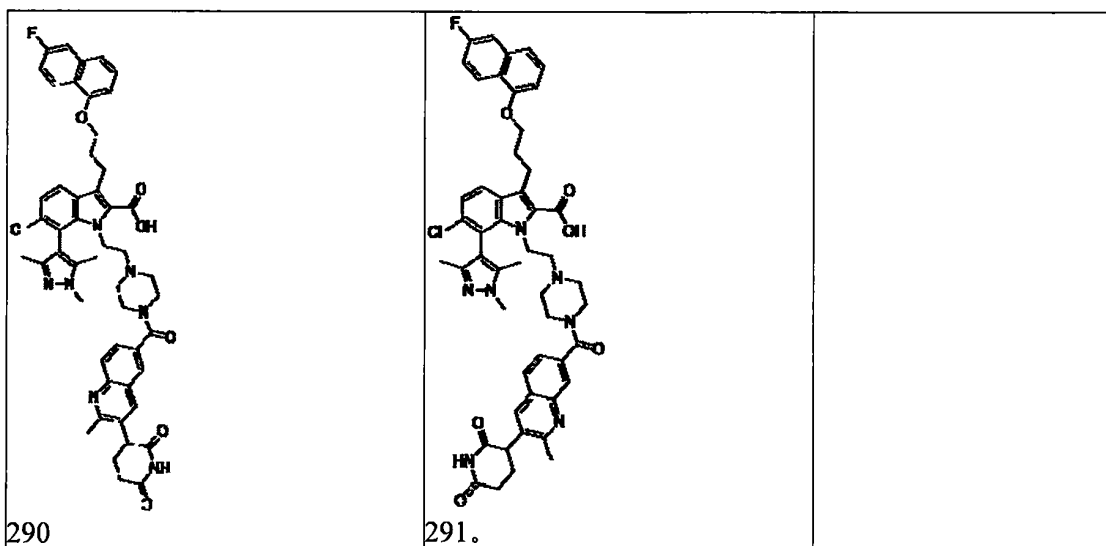
100. 如权利要求48-99中任一项所述的化合物,其中 Z_2 为C并且为双键。

101. 如权利要求48-100中任一项所述的化合物,其中[MCL-1配体部分]为

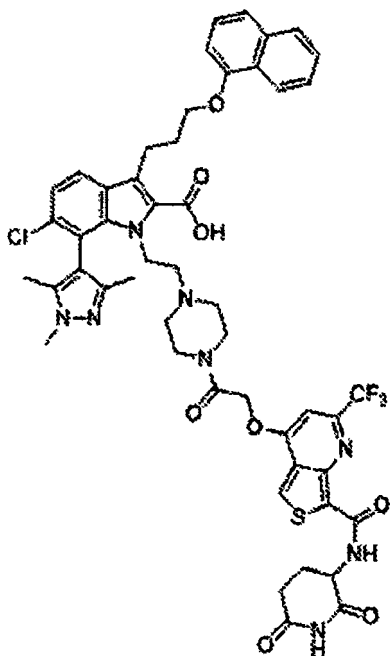


102. 如权利要求48所述的化合物,其中所述化合物选自:





103. 如权利要求48所述的化合物,其中所述化合物为:



267

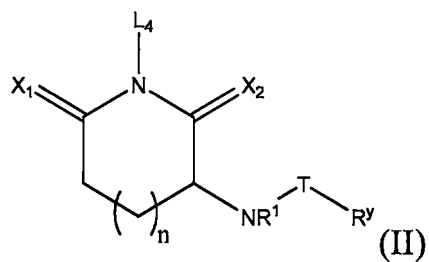
104. 一种式(I)的化合物

[MCL-1配体部分]-[接头]-[连接酶配体部分] (I)

或其盐、溶剂化物、水合物、异构体或前药,

其中[连接酶配体部分]为:

(a) 式(II):



其中:

X_1 和 X_2 中的每一者独立地为O或S;

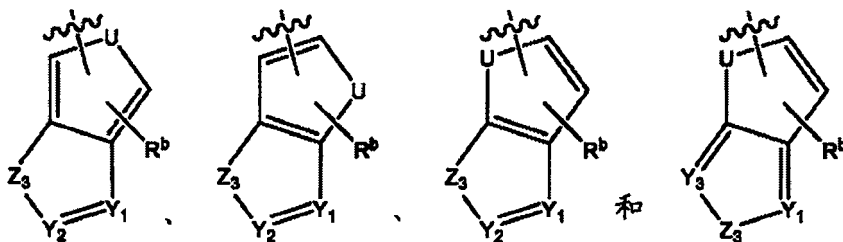
T为C=O或SO₂;

R^1 为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基;

n为0、1或2;

L_4 为氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-C(O)H、-C(O)R''、-C(O)OH、-C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)NR''₂、-OH、-OR''、-NH₂、-NHR''、-NR''₂、-S(O)₂H或-S(O)₂R'';

R^y 选自



其中  表示与T的附接,

Z_3 为O、S或NR³;

U为O、S、NR^b或CR₂^b;

Y_1 、 Y_2 和 Y_3 中的每一者独立地为N或CR^d;

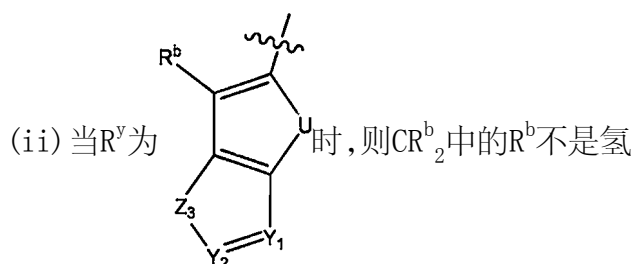
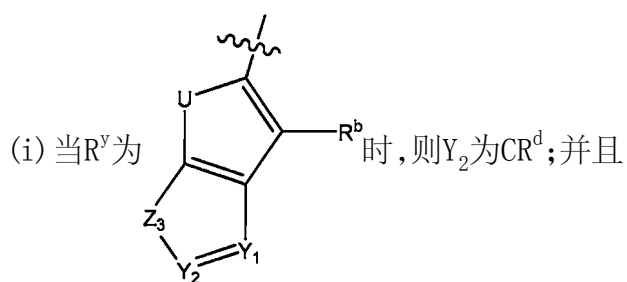
每个 R^d 独立地为氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH₂、-NHR''、-NR''₂、-NHC(O)R''、-NR''C(O)R''、NHC(O)CH(OH)R''、-NR''C(O)CH(OH)R''、-NHC(O)OR''、-NR''C(O)OR''、-NHSO₂R''、-NR''SO₂R''、-NO₂、-CN、-C(O)H、C(O)R''、-C(O)OH、-C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)NR''₂、-OH、-OR''、-OC(O)H、-OC(O)R''、-OC(O)OH、-OC(O)OR''、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR''、-OC(O)NR''₂、-SH、-SR''、-S(O)₂H、-S(O)₂R''、-S(O)₂OH、-S(O)₂OR''、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR''、-S(O)₂NR''₂、-O-R²¹、-NH-R²¹、-C(O)-NH-R²¹或-CH₂-NH-C(O)-R²¹;

每个 R^b 独立地为氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH₂、-NHR''、-NR''₂、-NHC(O)R''、-NR''C(O)R''、NHC(O)CH(OH)R''、-NR''C(O)CH(OH)R''、-NHC(O)OR''、-NR''C(O)OR''、-NHSO₂R''、-NR''SO₂R''、-NO₂、-CN、-C(O)H、C(O)R''、-C(O)OH、-C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)NR''₂、-OH、-OR''、-OC(O)H、-OC(O)R''、-OC(O)OH、-OC(O)OR''、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR''、-OC(O)NR''₂、-SH、-SR''、-S(O)₂H、-S(O)₂R''、-S(O)₂OH、-S(O)₂OR''、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR''或-S(O)₂NR''₂;

每个 R^3 独立地为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH₂、-NHR''、-NR''₂、-NHC(O)R''、-NR''C(O)R''、NHC(O)CH(OH)R''、-NR''C(O)CH(OH)R''、-NHC(O)OR''、-NR''C(O)OR''、-NHSO₂R''、-NR''SO₂R''、-NO₂、-CN、-C(O)H、C(O)R''、-C(O)OH、-C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)NR''₂、-OH、-OR''、-OC(O)H、-OC(O)R''、-OC(O)OH、-OC(O)OR''、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR''、-OC(O)NR''₂、-SH、-SR''、-S(O)₂H、-S(O)₂R''、-S(O)₂OH、-S(O)₂OR''、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR''、-S(O)₂NR''₂、-R²¹、-C(O)-NH-R²¹或-CH₂-NH-C(O)-R²¹;

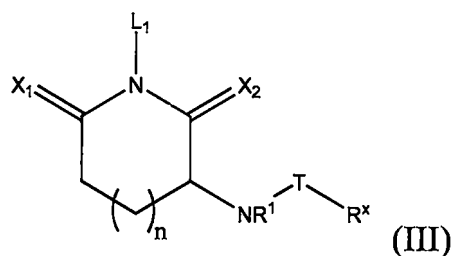
每个 R'' 独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基;

R^{21} 是与接头的 R^{18} 连接的键,其中式(II)含有单个 R^{21} ;
其中,



或

(b) 式(III):



其中:

X_1 和 X_2 中的每一者独立地为O或S;

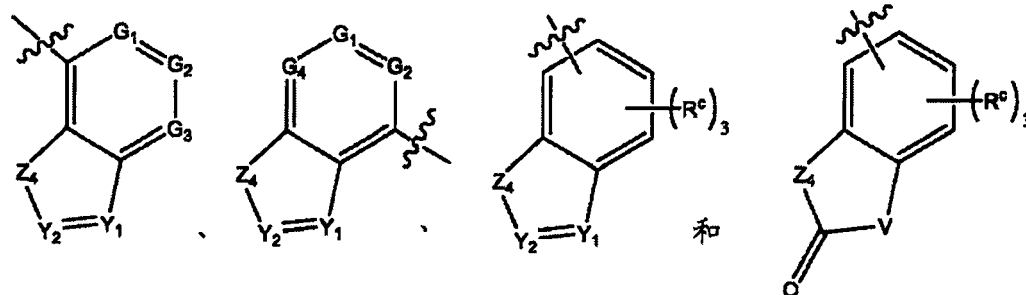
T为C=O或 SO_2 ;

R^1 为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基;

n为0、1或2;

L_1 为氢、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-C(O)H、-C(O)R''、-C(O)OH、-C(O)OR''、-CH₂C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)NR''₂、-OH、-OR''、-NH₂、-NHR''、-NR''₂、-S(O)₂H或-S(O)₂R'';

R^x 选自



其中  表示与T的附接,

Z_4 为O、S或 NR^4 ;

V为 CR_2^f 、 NR^4 或S;

G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 中的每一者独立地为N或 CR^c ,

Y_1 和 Y_2 中的每一者独立地为N或 CR^f ,

每个 R^f 独立地为氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、稠合的芳基-环烷基、稠合的芳基-杂环烷基、杂芳基、被至少一个芳基取代的杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}''$ 、 $-\text{NR}''_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{R}''$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''_2$ 、 $-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{NH}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{21}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{21}$;或者当 Y_1 和 Y_2 为 CR^f 时,则每个 R^f 与其所连接的碳原子一起形成5元或6元环;

每个 R^c 独立地为氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、被至少一个 $-\text{OR}''$ 取代的芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}''$ 、 $-\text{NR}''_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{R}''$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''_2$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{NH}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{21}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{21}$;

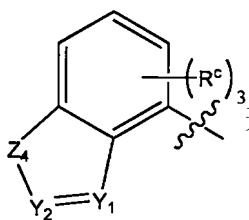
每个 R^4 独立地为氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}''$ 、 $-\text{NR}''_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{21}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{21}$;并且

每个 R'' 独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基;

R^{21} 是与接头的 R^{18} 连接的键,其中式(III)含有单个 R^{21} ;

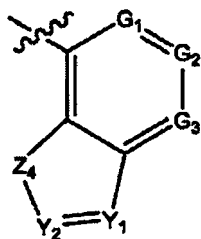
其中当 $n=2$,每个 R^c 为氢,并且 G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 中的每一者为 CR^c 时,则 $\text{C}=\text{X}_1$ 可以被 CH 替代;并且其中:

(i) 当 R^x 为

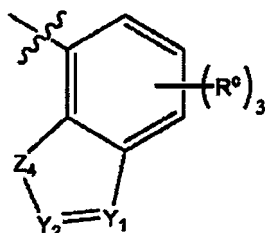


并且 Z_4 为NH时,则 L_1 为氢、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 或 $-\text{OR}''$;

(ii) 当 R^x 为



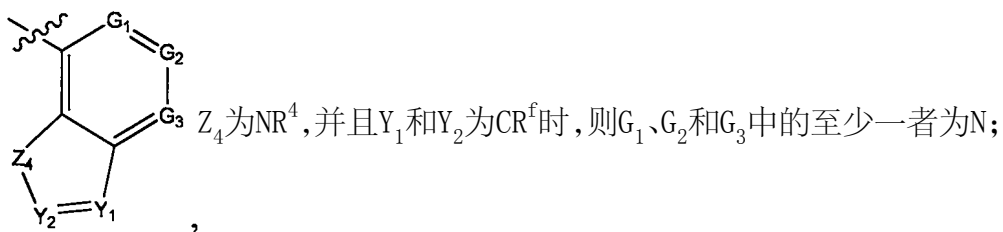
或



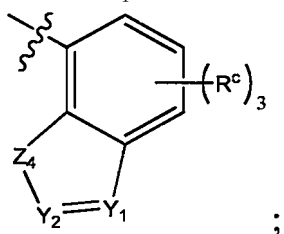
Z_4 为 NR^4 , Y_1 为 CR^f , 并且 Y_2 为N时,则 R^4 不是烷基

并且 R^2 和 R 中的至少一者不是H;

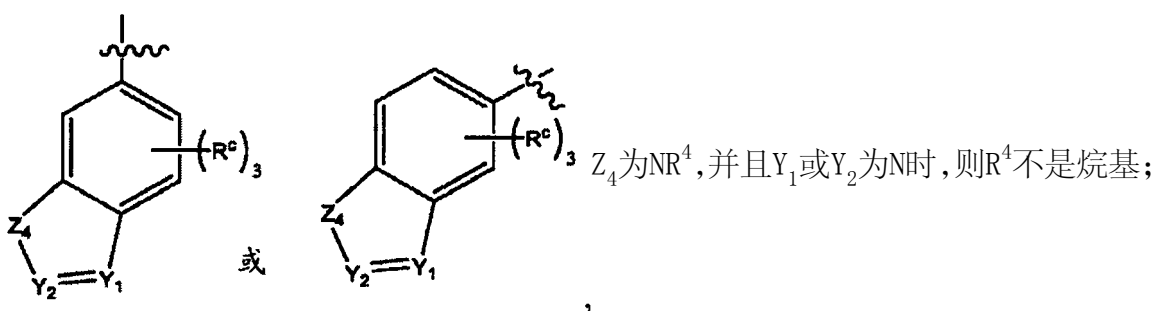
(iii) 当 R^x 为



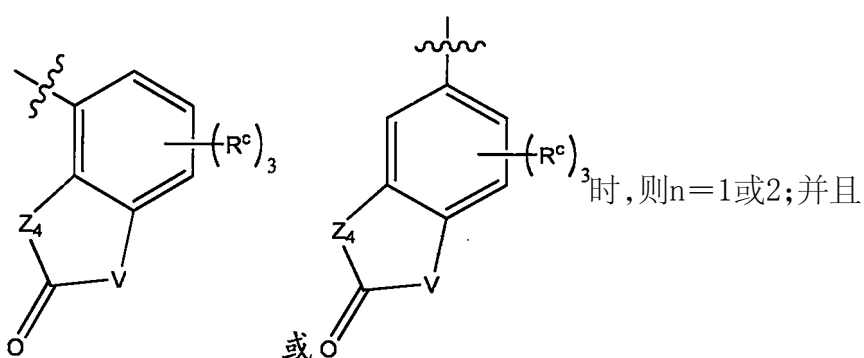
(iv) 当 Z_4 为 NR^4 ,并且 Y_1 和 Y_2 为 CR^f 时,则 R^x 不是



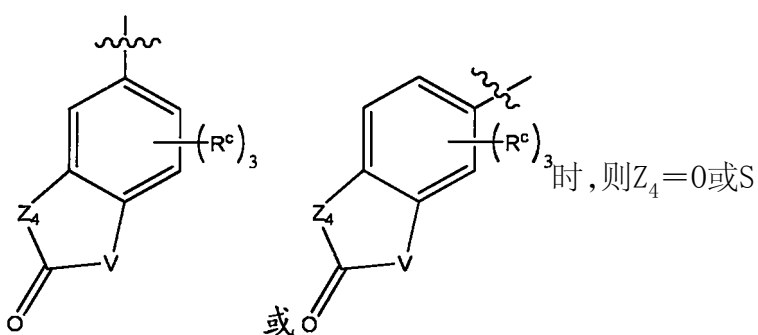
(v) 当 R^x 为



(vi) 当 R^x 为

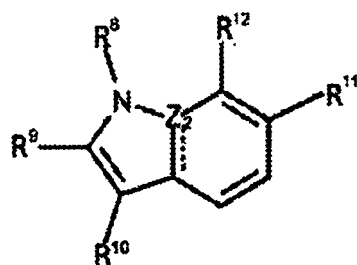


(vii) 当 R^x 为

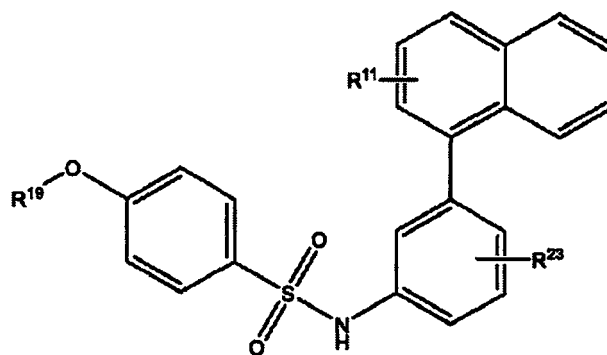


其中

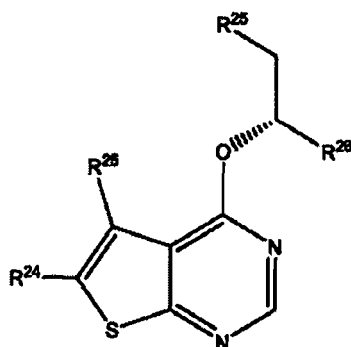
[MCL-1配体部分]为式(A)、式(B)或式(C)的化合物



(A)



(B)



(C)

其中

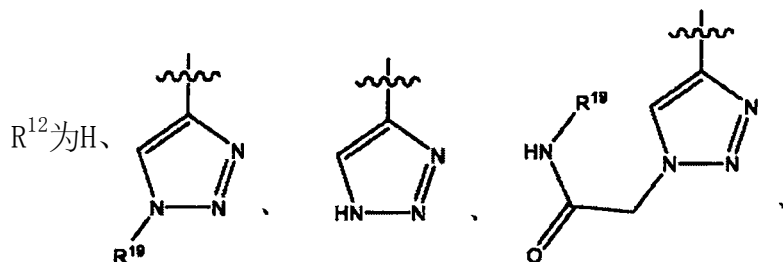
为单键或双键；

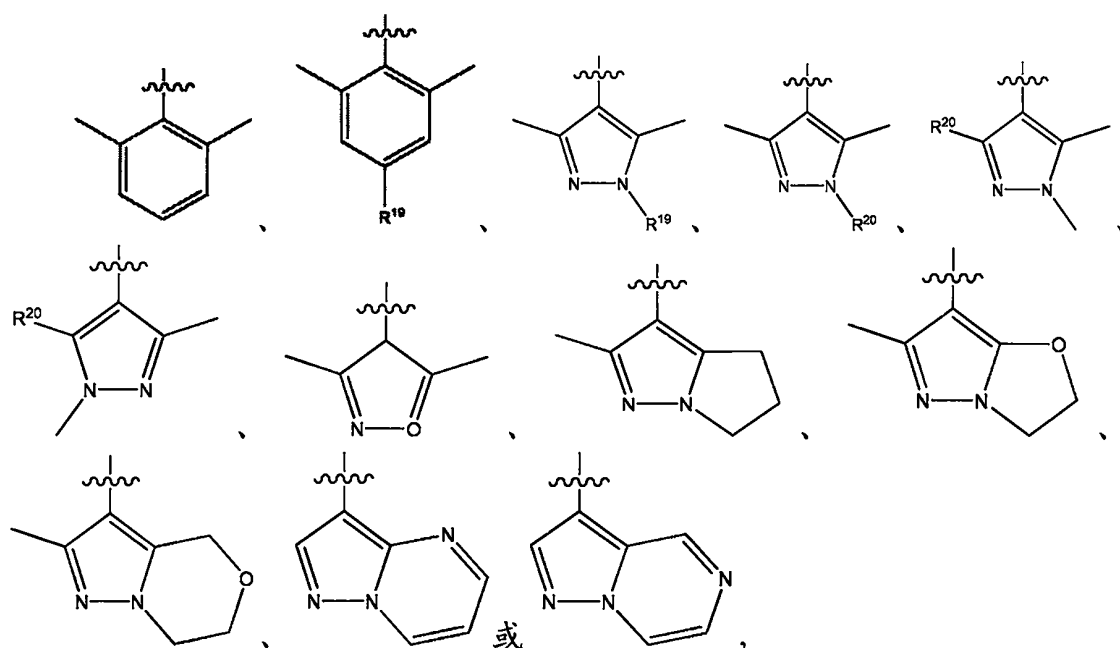
R^8 为 H、 R^{19} 或任选地被吗啉取代的 C_1-C_6 烷基；

R^9 为 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)OR^{19}$ 或 $-C(O)NHR^{19}$ ，

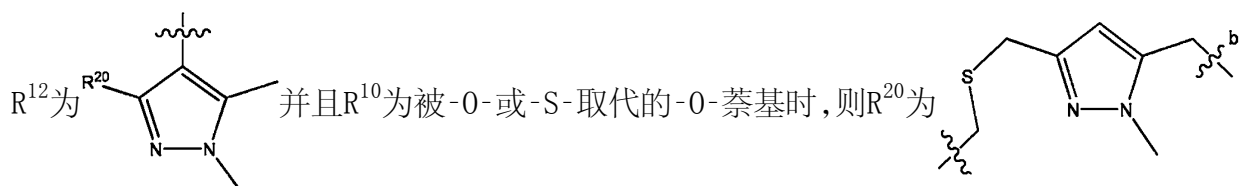
R^{10} 为 $-C_{2-5}$ 烷基- $O-R^{13}$ 或 $-C_{2-5}$ 烷基-NMe- R^{13} ，其中 R^{13} 为苯基、萘基或四氢化萘，其中所述苯基、萘基或四氢化萘任选地被选自卤素、 C_1-C_6 烷基和 $-O(C_1-C_6$ 烷基) 的至少一个取代基取代；或者其中所述四氢化萘任选地被桥接 $-CH_2-$ 基团取代；或者其中所述萘基任选地被 $-O-$ 或 $-S-$ 取代，

R^{11} 为 H、卤素或 C_1-C_6 烷基，





其中R²⁰为Me、-CH₂-OMe、-CH₂-O-溴苯甲醛或  或者当



其中 ^b 表示与R¹⁰的-O-或-S-的附接;

并且其中

R¹⁹是与所述接头的R¹⁴连接的键;

R^{23} 为-C(0)OH或-C(0)OC₁-C₆烷基;

Z_7 为N或C,其中当 Z_7 为N时,则为单键;并且当 Z_7 为C时,则为双键,

R²⁴为任选地被至少一个卤素取代的呋喃,

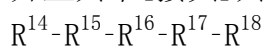
每个R²⁵独立地为被-OR²⁸取代并且任选地被选自卤素和C₁-C₆烷基的至少一个取代基进一步取代的苯基；

R^{26} 为 $-C(O)OR^{19}$ 或 $-C(O)NHR^{19}$;并且

每个R²⁸独立地为-C₁₋₃烷基-(N-烷基哌嗪)或-C₁₋₃烷基-(N-卤代烷基吡唑)

并且其中式 (A)、式 (B) 和式 (C) 中的每一个都含有单个 R^{19} ;

并且其中[接头]具有以下式



其中

R¹⁴为-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基-N(C₁₋₆烷基)-、-C(O)-、-SO₂-或不存在

R¹⁵为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-C₁₋₆烷基-NH-、-C₁₋₆烷基-N(C₁₋₆烷基)-、-环烷基-NH-、-杂环烷基-NH-或不存在

R¹⁶为-C₁₋₆烷基、-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(O)O-、-CH₂-C(O)-、-CH₂-C(O)-NH-、-CH₂-C(O)O-

或不存在

R^{17} 为 $-\text{CH}_2(\text{C}_2\text{H}_4-\text{O})_y$ 、 $(\text{C}_2\text{H}_4-\text{O})_x$ 、 $(\text{C}_3\text{H}_6-\text{O})_x$ 或不存在

x 为1-10

y 为2-10

R^{18} 为 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、杂环烷基或不存在

其中存在 R^{14} - R^{18} 中的至少一者。

105. 如权利要求104所述的化合物,其中每个烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和苄基都是未取代的。

106. 如权利要求104-105中任一项所述的化合物,其中在式(III)中:

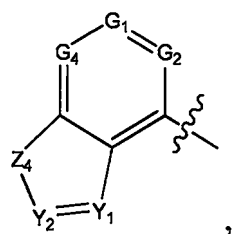
X_1 和 X_2 中的每一者为0;

T 为 $\text{C}=\text{O}$;

R^1 为氢,

L_1 为氢,

R^x 为



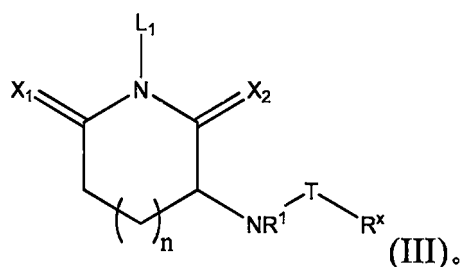
Z_4 为 NR^4 ;

G_1 、 G_2 和 G_4 中的每一者为 CR^c ,

Y_1 为N,并且

Y_2 为 CR^f ,其中 R^f 不是氢。

107. 如权利要求104-106中任一项所述的化合物,其中[连接酶配体部分]为式(III):



108. 如权利要求104-107中任一项所述的化合物,其中 R^c 中的一者为 $-\text{O}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{NH}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{21}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{21}$ 。

109. 如权利要求104-108中任一项所述的化合物,其中 G_1 为 $\text{C}-\text{O}-\text{R}^{21}$ 、 $\text{C}-\text{NH}-\text{R}^{21}$ 、 $\text{C}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{21}$ 或 $\text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{21}$ 。

110. 如权利要求104-108中任一项所述的化合物,其中 G_2 为 $\text{C}-\text{O}-\text{R}^{21}$ 、 $\text{C}-\text{NH}-\text{R}^{21}$ 、 $\text{C}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{21}$ 或 $\text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{21}$ 。

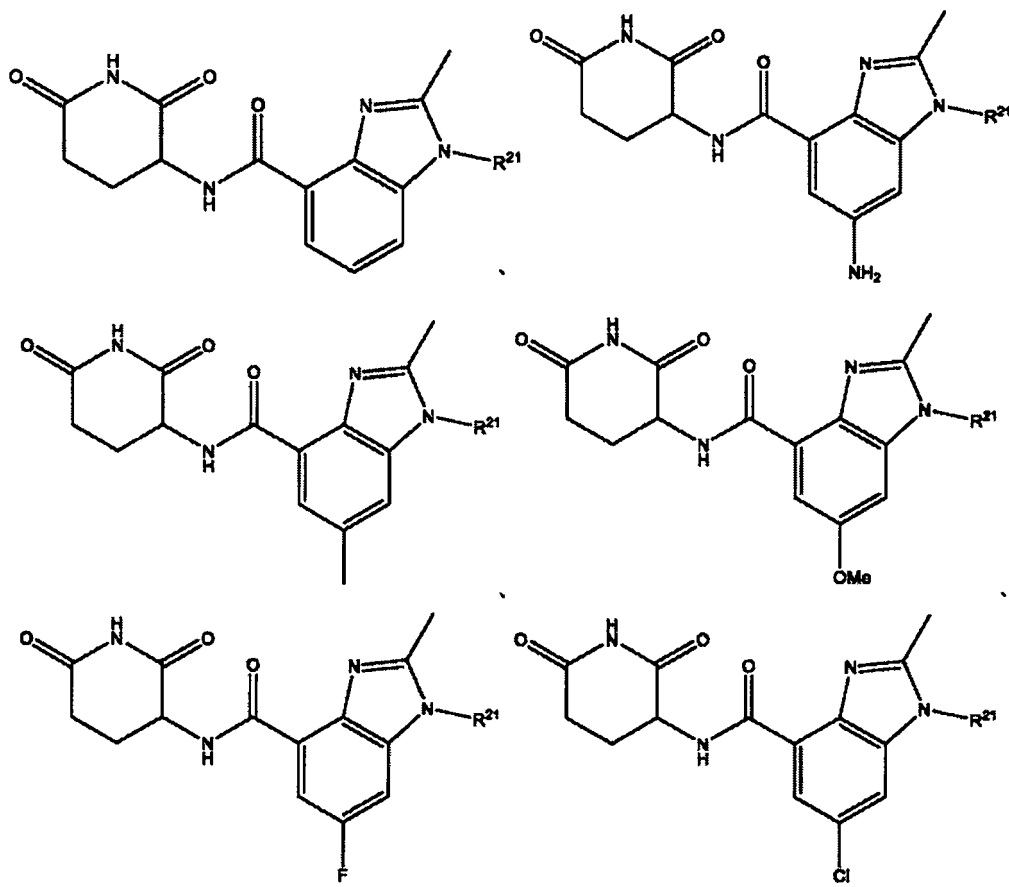
111. 如权利要求104-107中任一项所述的化合物,其中 R^4 为 R^{21} 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{21}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{21}$ 。

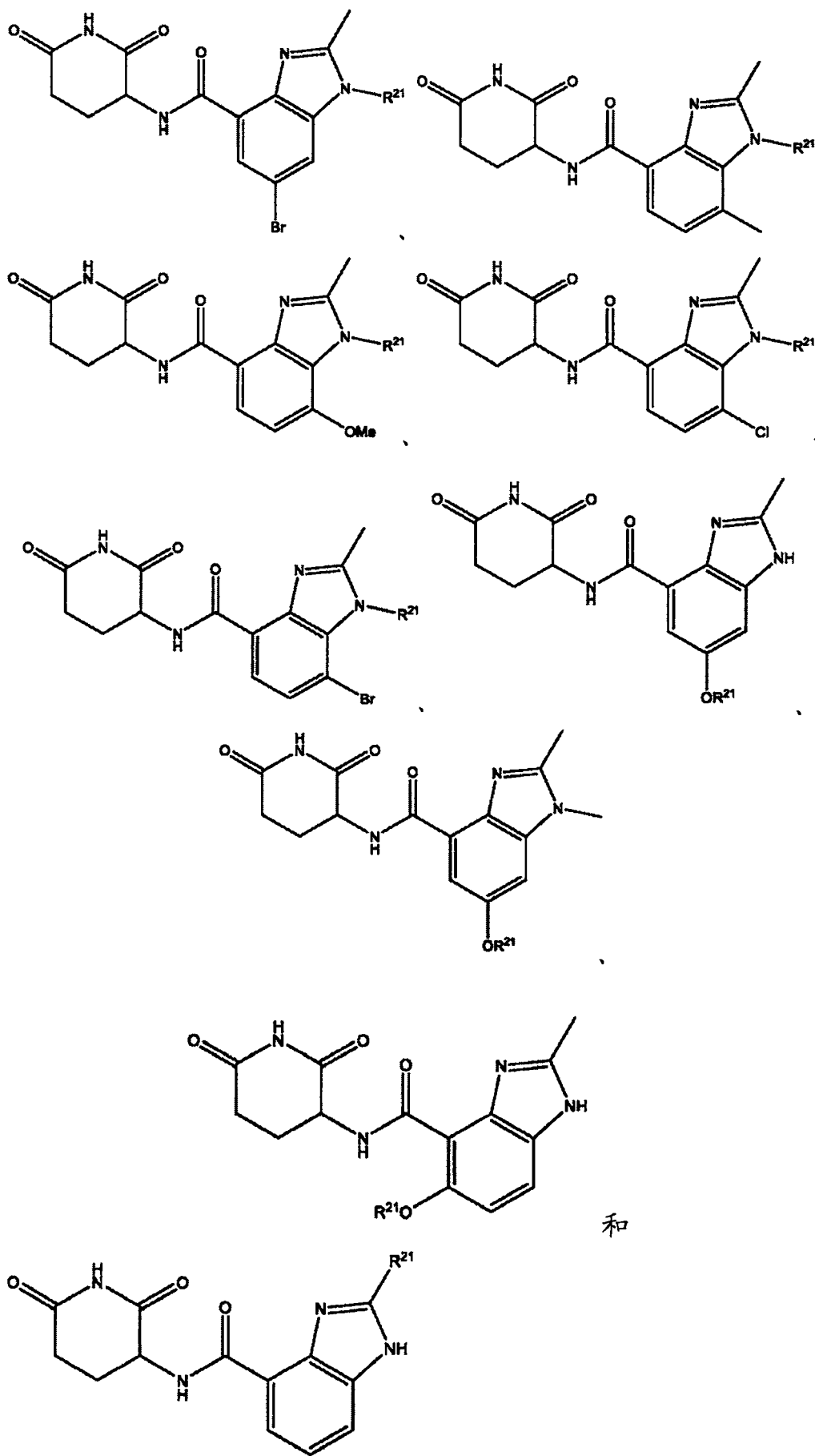
112. 如权利要求104-107中任一项所述的化合物,其中 R^f 中的一者为 $-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{NH}-$

R^{21} 、 $-C(O)-NH-R^{21}$ 或 $-CH_2-NH-C(O)-R^{21}$ 。

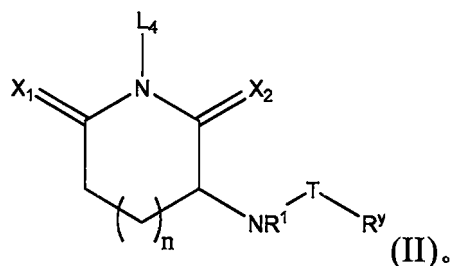
113. 如权利要求112所述的化合物, 其中 Y_2 为 $C-R^{21}$ 、 $CO-R^{21}$ 、 $C-NH-R^{21}$ 、 $C-C(O)-NH-R^{21}$ 或 $C-CH_2-NH-C(O)-R^{21}$ 。

114. 如权利要求104-113中任一项所述的化合物, 其中[连接酶配体部分]选自

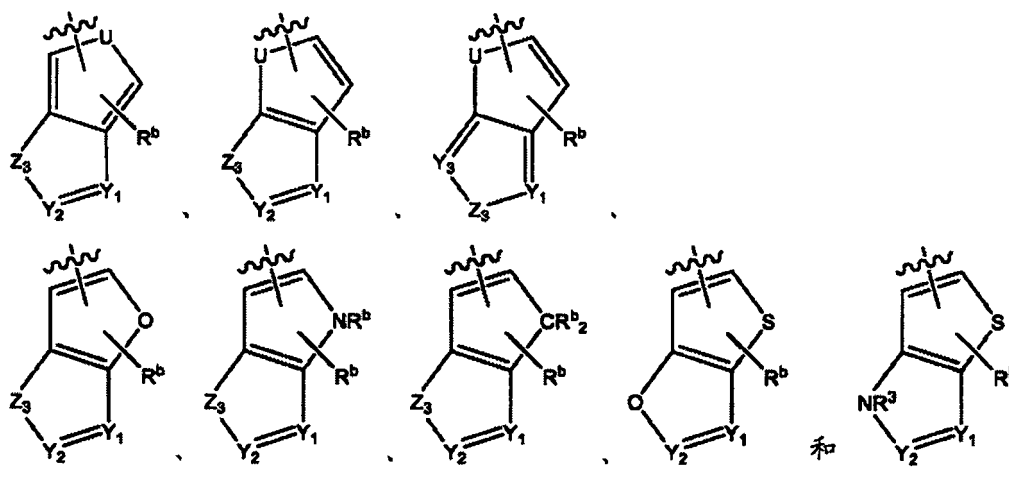




115. 如权利要求104-105中任一项所述的化合物,其中[连接酶配体部分]为式(II):



116. 如权利要求104-105和115中任一项所述的化合物,其中R^v选自



117. 如权利要求104-105和115-116中任一项所述的化合物,其中

Z₃为S或NR³;

U为O或S;

Y₁、Y₂和Y₃中的每一者独立地为N或CR^d。

118. 如权利要求104-105和115-117中任一项所述的化合物,其中R^b为氢或烷基。

119. 如权利要求104-105和115-118中任一项所述的化合物,其中R³为氢、烷基、环烷基、-R²¹、-C(O)-NH-R²¹或-CH₂-NH-C(O)-R²¹。

120. 如权利要求104-105和115-119中任一项所述的化合物,其中每个R^d独立地为氢、烷基、-O-R²¹、-NH-R²¹、-C(O)-NH-R²¹或-CH₂-NH-C(O)-R²¹。

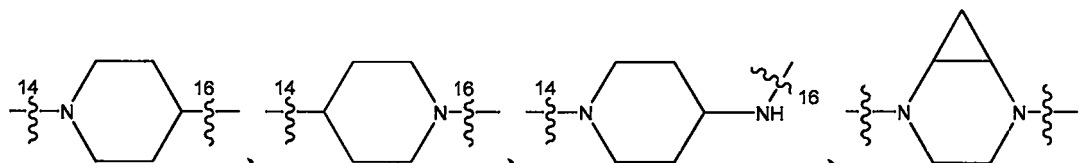
121. 如权利要求104-120中任一项所述的化合物,其中R¹⁴为-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、-C(O)-、-SO₂-或不存在。

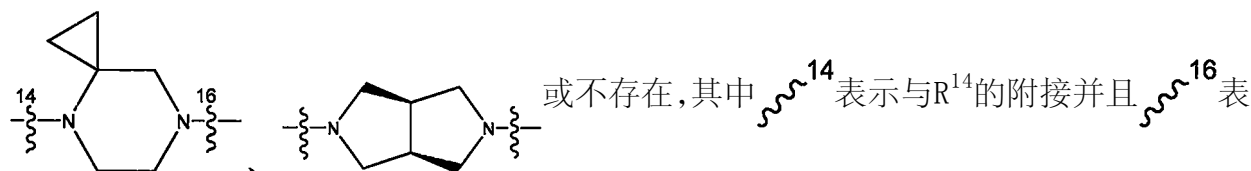
122. 如权利要求104-121中任一项所述的化合物,其中R¹⁵为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-C₁₋₆烷基-NH-、-环烷基-NH-或不存在。

123. 如权利要求104-122中任一项所述的化合物,其中

R¹⁴为-C₁₋₆烷基、-SO₂-或不存在

R¹⁵为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化物、哌嗪阳离子、-C₁₋₆烷基-NH-、





示与R¹⁶的附接,

R¹⁶为-C₁₋₆烷基、-C(O)-、-C(O)-NH-、-CH₂-C(O)-NH-或不存在

R¹⁷为-CH₂(C₂H₄-O)_y、(C₂H₄-O)_x、(C₃H₆-O)_x或不存在

x为1-6

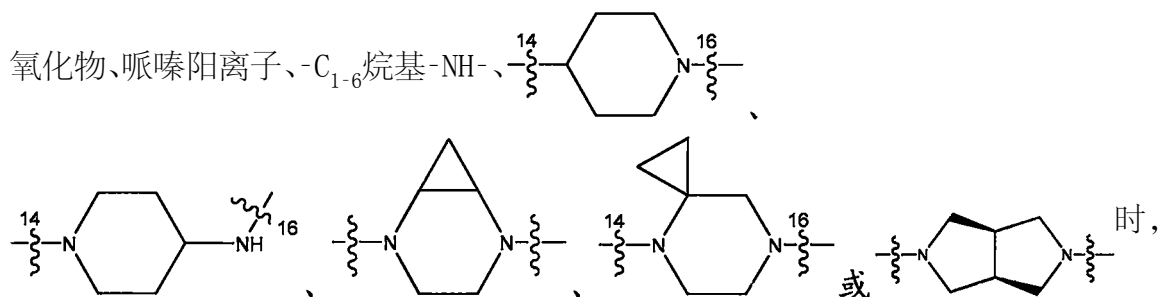
y为2-6

R¹⁸为-C₁₋₆烷基、哌嗪或不存在

其中存在R¹⁴-R¹⁸中的至少一者。

124. 如权利要求104-123中任一项所述的化合物,其中R¹⁸为-C₁₋₆烷基或不存在。

125. 如权利要求104-124中任一项所述的化合物,其中当R¹⁵为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-

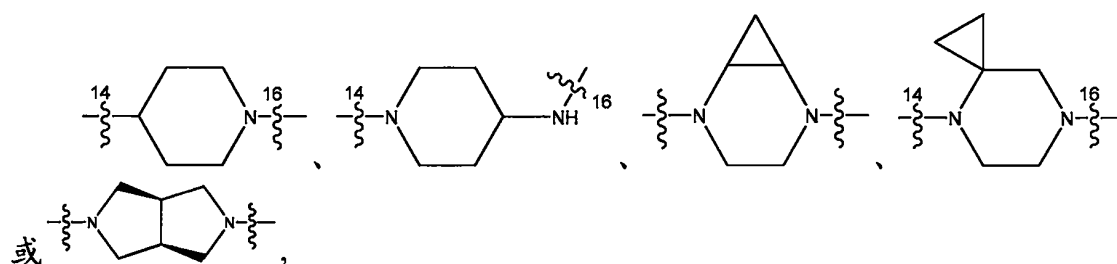


则R¹⁴为-C₁₋₆烷基。

126. 如权利要求104-125中任一项所述的化合物,其中

R¹⁴为-C₁₋₆烷基,

R¹⁵为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化物、



R¹⁶为-C(O)-、-CH₂-C(O)-NH-或不存在

R¹⁷为-CH₂(C₂H₄-O)_y、(C₂H₄-O)_x、(C₃H₆-O)_x或不存在

R¹⁸为-C₁₋₆烷基,

其中当R¹⁶和R¹⁷不存在时,R¹⁸为-C₃₋₆烷基。

127. 如权利要求126所述的化合物,其中

R¹⁴为-C₂烷基,

x为1、2或6

y为2。

128. 如权利要求126所述的化合物,其中

R¹⁵为哌嗪,

R^{16} 为-C(O)-,

R^{17} 不存在。

129. 如权利要求128所述的化合物,其中

R^{14} 为-C₂烷基,

R^{18} 为-C₁₋₂烷基。

130. 如权利要求104-125中任一项所述的化合物,其中当 R^{14} 为-SO₂-时,存在 R^{15} - R^{18} 中的至少两者,并且 R^{15} - R^{18} 中的至少一者不是C₁₋₆烷基。

131. 如权利要求104-125中任一项所述的化合物,其中

R^{14} 为-SO₂-

R^{15} 为-C₁₋₆烷基-NH-

R^{16} 为-C(O)-

R^{17} 为-CH₂(C₂H₄-O)_y、(C₂H₄-O)_x或不存在

R^{18} 为-C₂₋₄烷基。

132. 如权利要求131所述的化合物,其中

R^{15} 为-C₂烷基-NH-

x为1或2

y为1

R^{18} 为-C₂₋₄烷基。

133. 如权利要求104-125中任一项所述的化合物,其中

R^{14} 不存在

R^{15} 不存在

R^{16} 为-C(O)-NH-或不存在

R^{17} 为-CH₂(C₂H₄-O)_y、(C₂H₄-O)_x、(C₃H₆-O)_x或不存在

R^{18} 为-C₁₋₆烷基。

134. 如权利要求104-133中任一项所述的化合物,其中 R^{14} - R^{18} 中的至少一者不是-C₁₋₆烷基。

135. 如权利要求133或134所述的化合物,其中

x为1、2或3

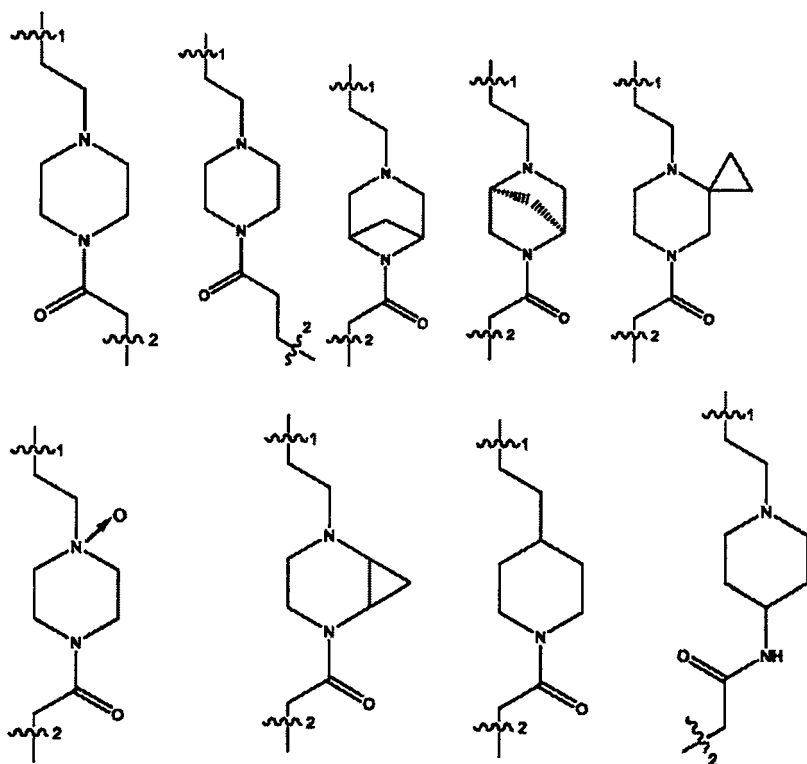
y为2

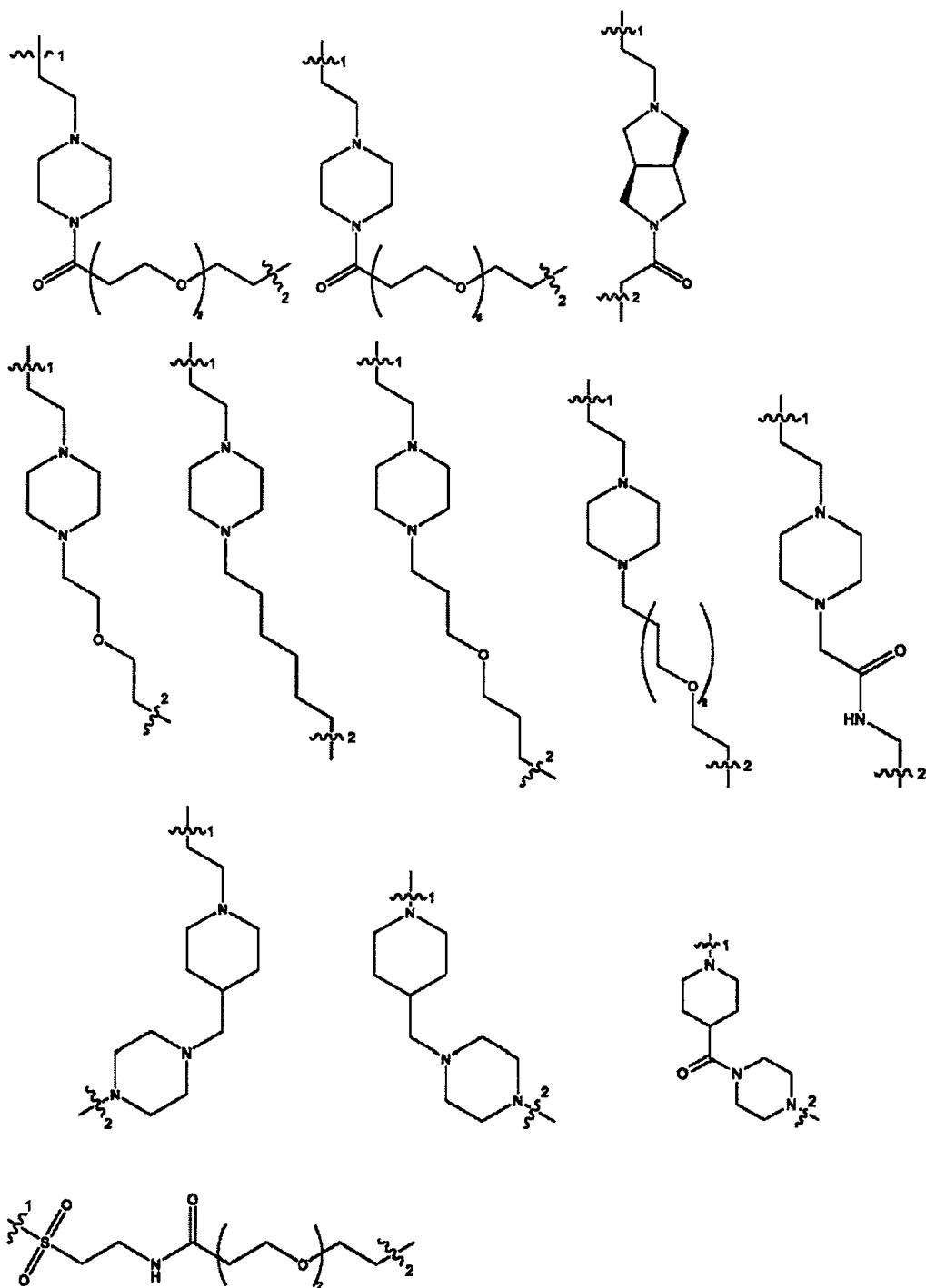
R^{18} 为-C₂₋₆烷基。

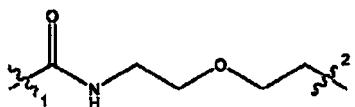
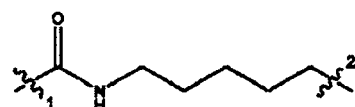
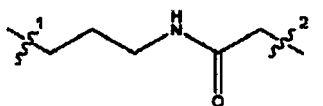
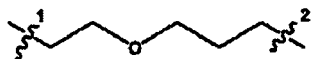
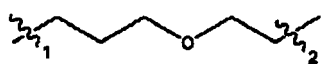
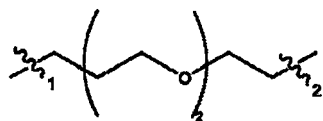
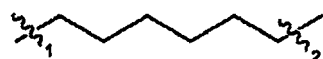
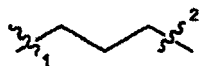
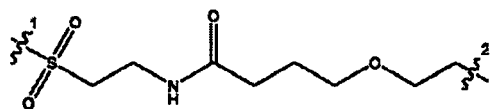
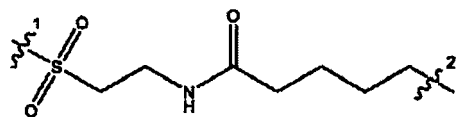
136. 如权利要求104-135中任一项所述的化合物,其中当 R^{15} 为-C₁₋₆烷基-NH-时,存在 R^{16} - R^{18} 中的至少一者。

137. 如权利要求104-136中任一项所述的化合物,其中当 R^{17} 为-CH₂(C₂H₄-O)_y、(C₂H₄-O)_x或(C₃H₆-O)_x时,存在 R^{14} - R^{16} 和 R^{18} 中的至少一者,其中 R^{14} 和 R^{18} 中的至少一者不是-C₁₋₆烷基。

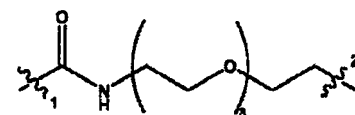
138. 如权利要求104-137中任一项所述的化合物,其中[接头]选自







和

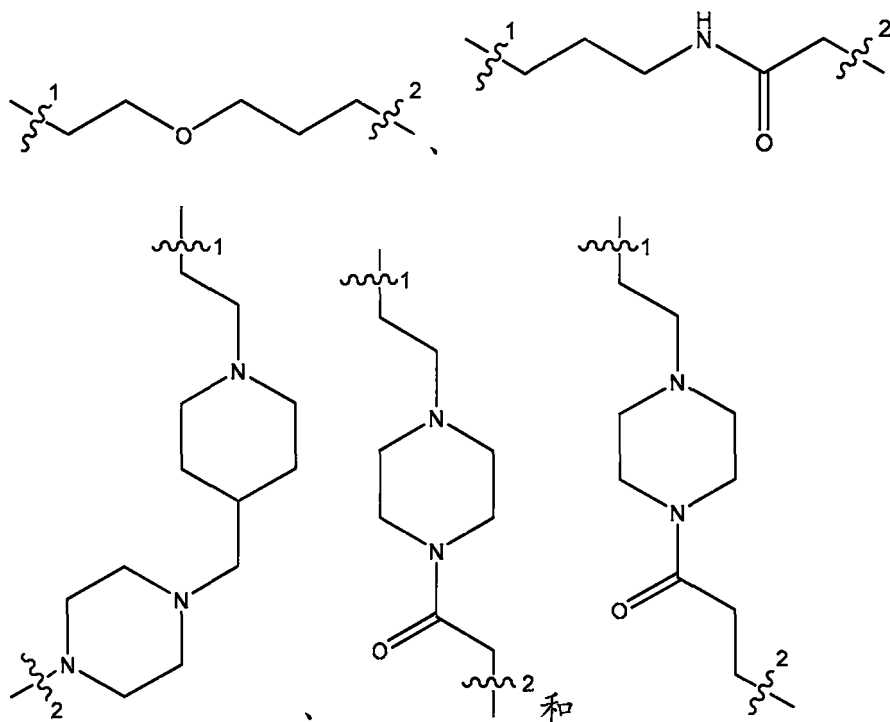


其中

¹表示与[MCL-1配体部分]的附接,并且

²表示与[连接酶配体部分]的附接。

139. 如权利要求104-138中任一项所述的化合物,其中[接头]选自



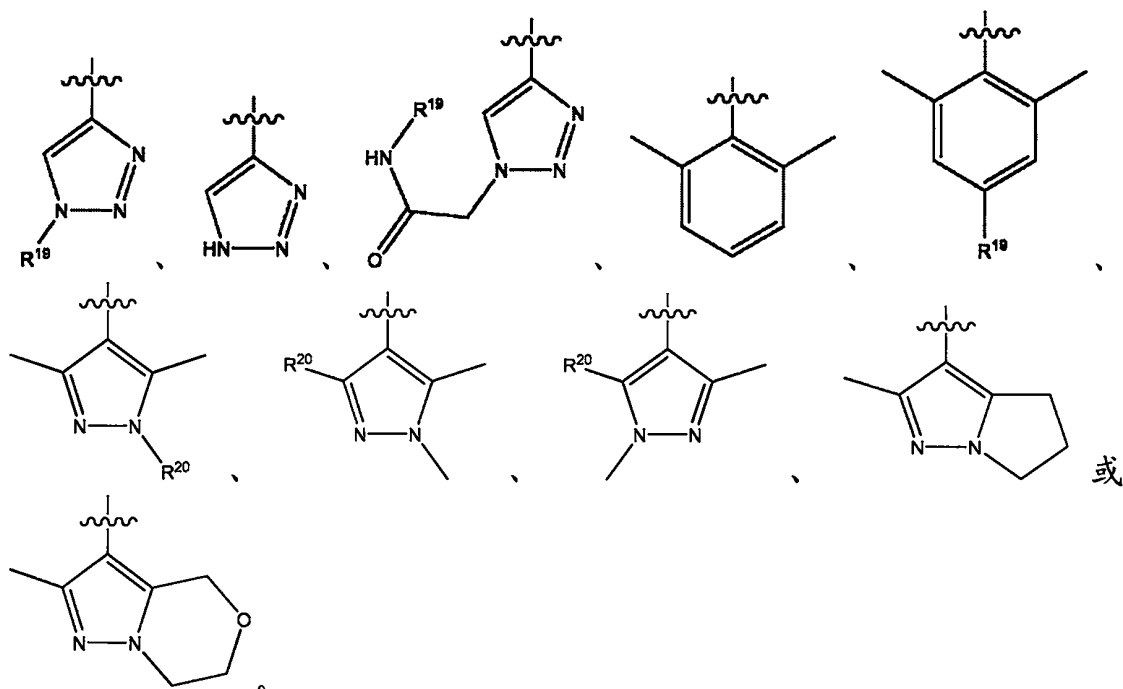
其中

¹表示与[MCL-1配体部分]的附接,并且

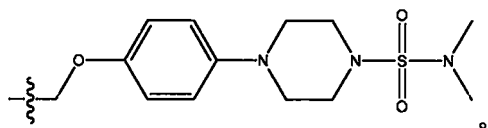
²表示与[连接酶配体部分]的附接。

140. 如权利要求104-139中任一项所述的化合物,其中R¹⁰为-C₂₋₅烷基-O-R¹³其中R¹³为苯基、萘基或四氢化萘,其中所述苯基、萘基或四氢化萘任选地被选自卤素、C₁-C₆烷基和-O(C₁-C₆烷基)的至少一个取代基取代;或者其中所述萘基任选地被-O-或-S-取代。

141. 如权利要求104-140中任一项所述的化合物, 其中 R^{12} 为H、



142. 如权利要求104-141中任一项所述的化合物, 其中R²⁰为Me、-CH₂、0-溴苯甲醛或



143. 如权利要求104-142中任一项所述的化合物,其中当 R^8 为H时,则 R^{13} 为 。

144. 如权利要求104-143中任一项所述的化合物,其中

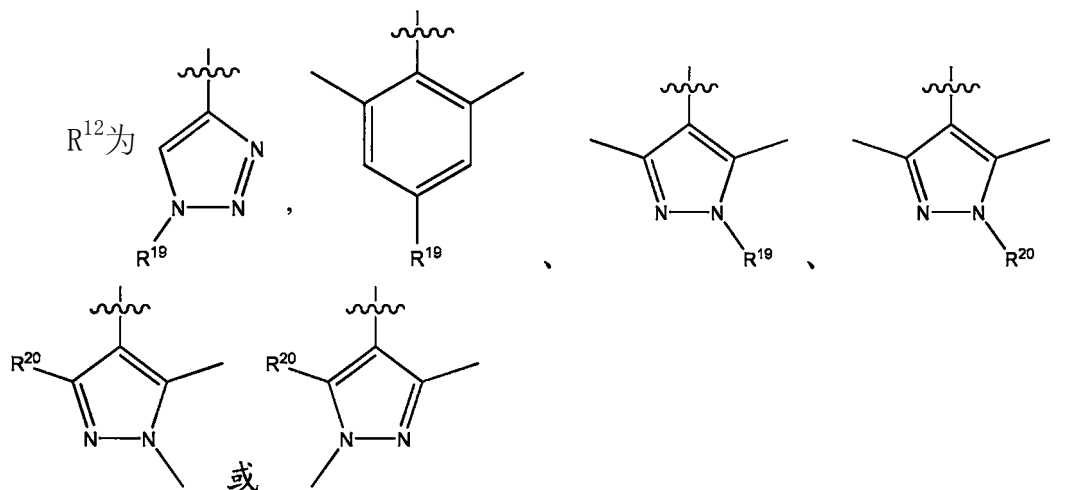
R^8 为H、 R^{19} 、甲基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 吗啉;

R^9 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{19}$,

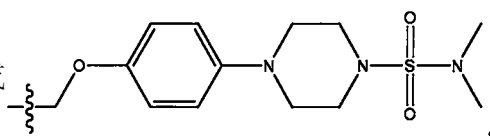
R^{10} 为 $-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}-\text{R}^{13}$,

其中 R^{13} 为 四氢化萘或任选地被氟取代的萘基;

R^{11} 为H、Cl、F或甲基,



其中 R^{20} 为Me、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 溴苯甲醛或



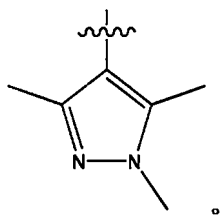
145. 如权利要求144所述的化合物,其中

R^8 为 R^{19} 或甲基;

R^{10} 为 $-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}-\text{R}^{13}$,其中 R^{13} 为任选地被氟取代的萘基;

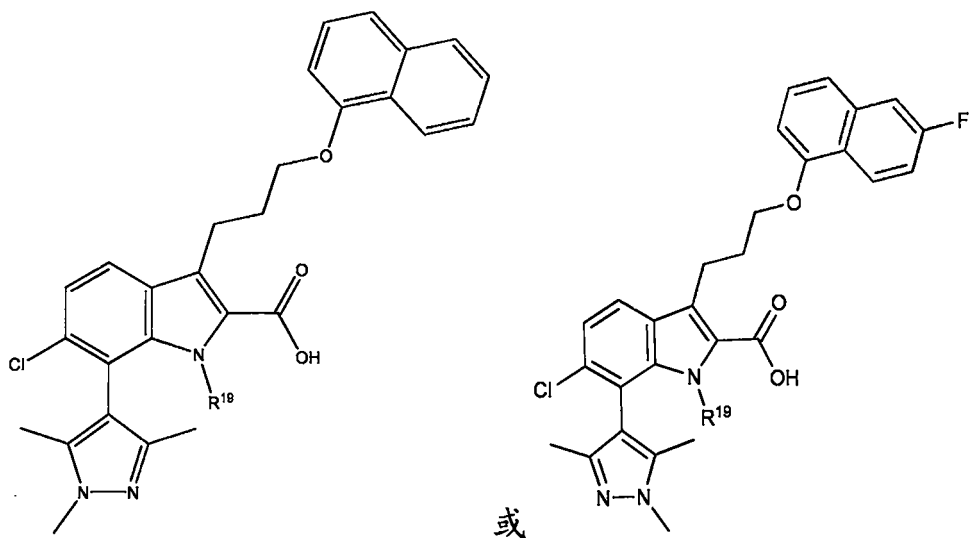
R^{11} 为Cl或F,

R^{12} 为

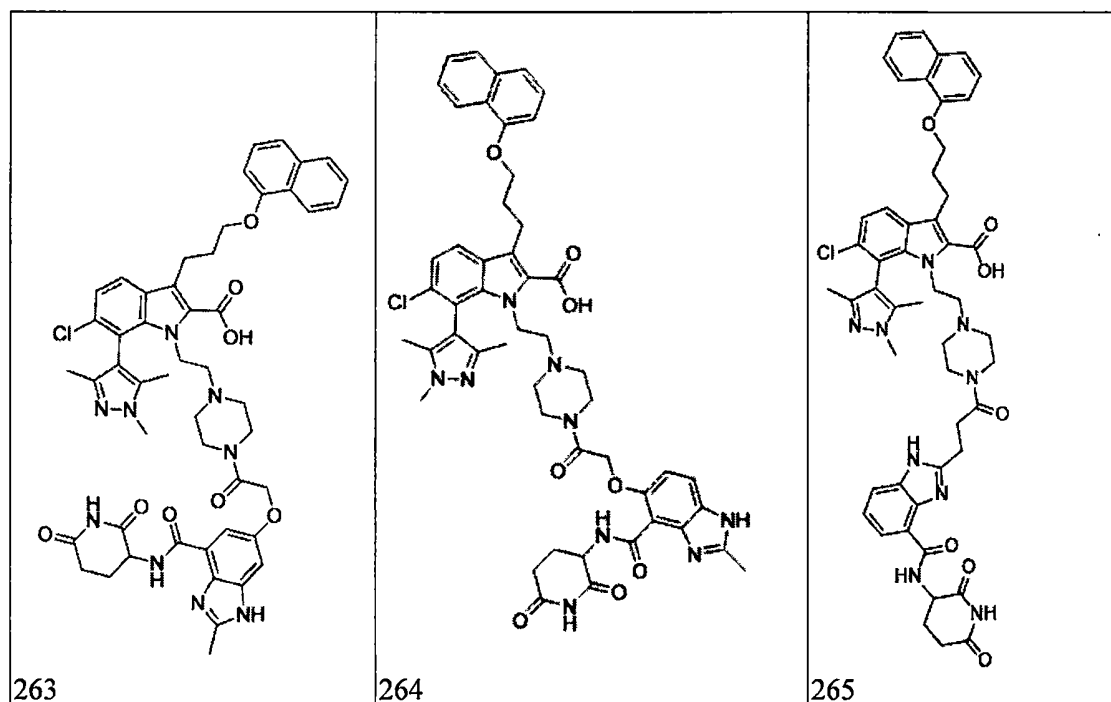


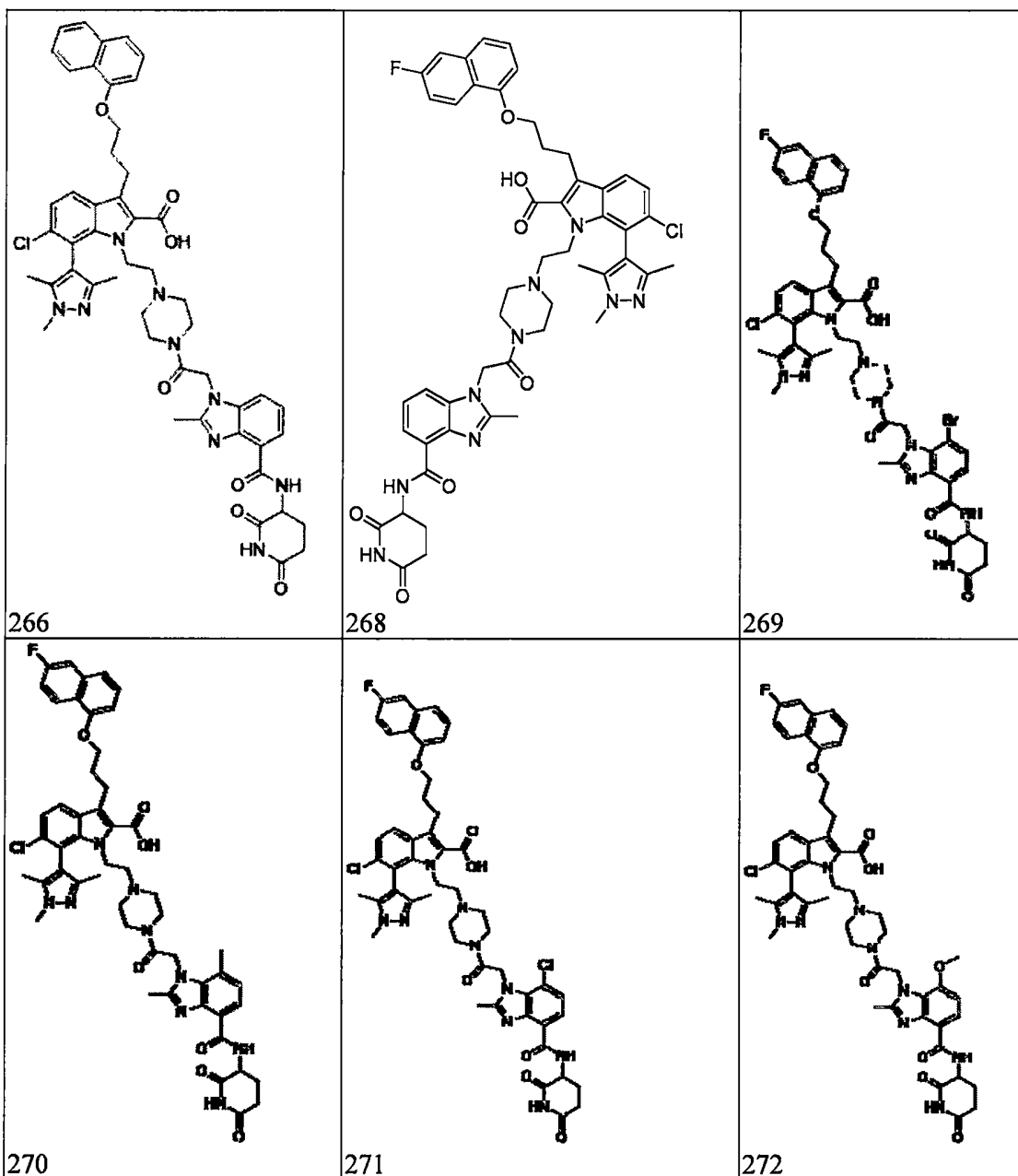
146. 如权利要求104-145中任一项所述的化合物,其中 Z_2 为C并且 $\text{---}\text{C}=\text{C}\text{---}$ 为双键。

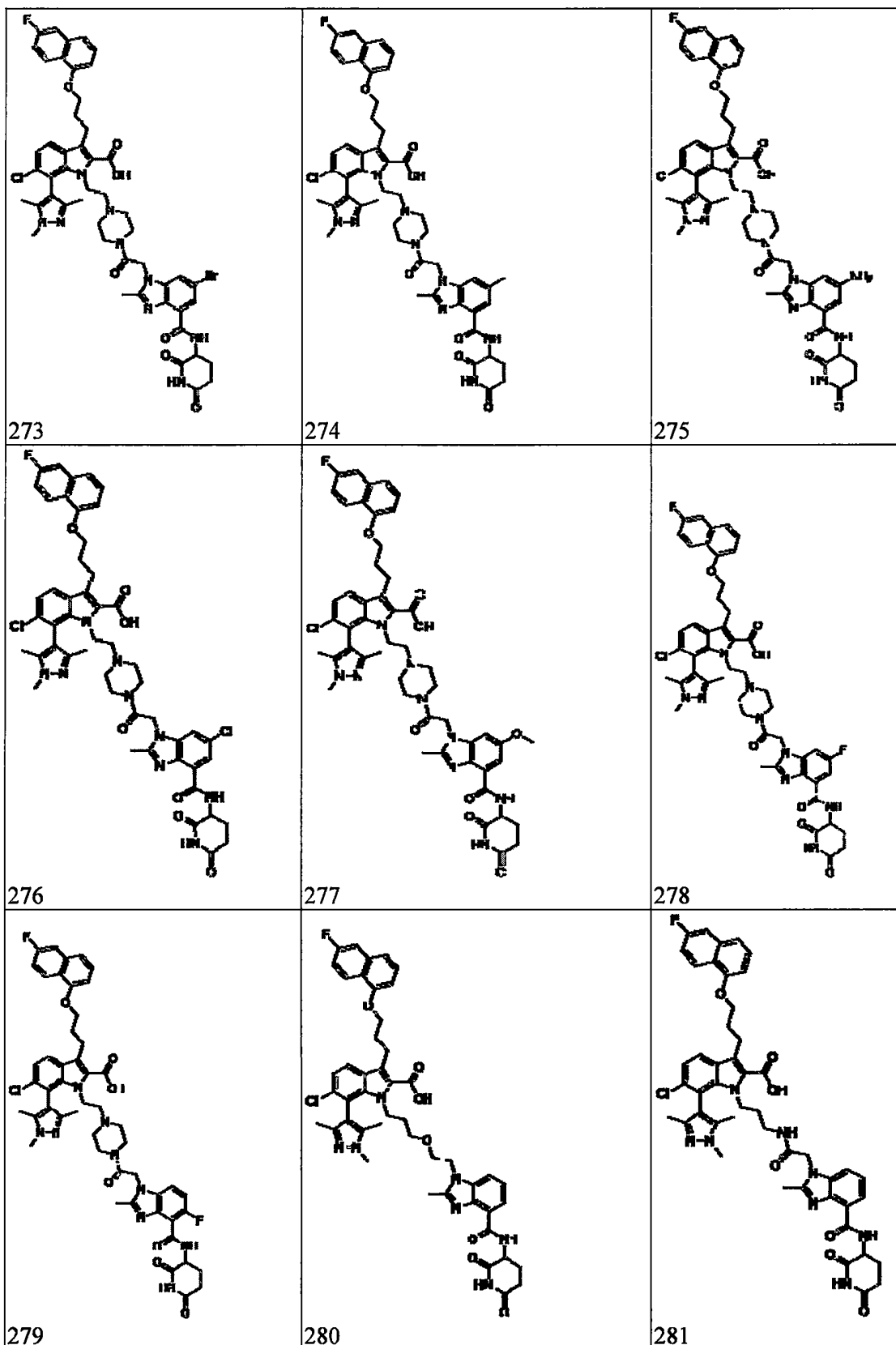
147. 如权利要求104-146中任一项所述的化合物,其中[MCL-1配体部分]为

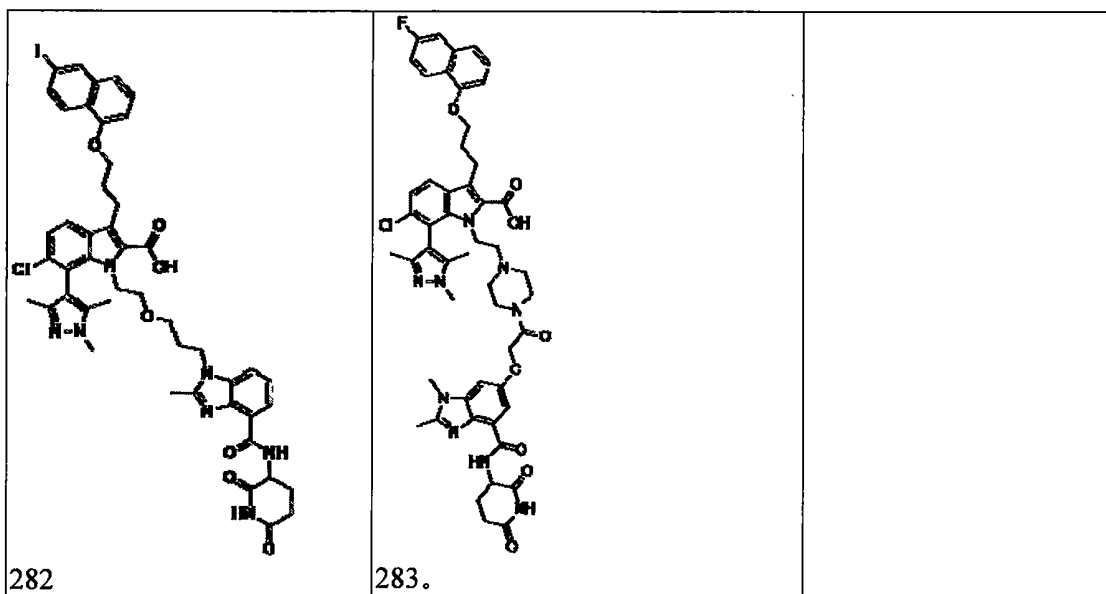


148. 如权利要求147所述的化合物,其中所述化合物选自

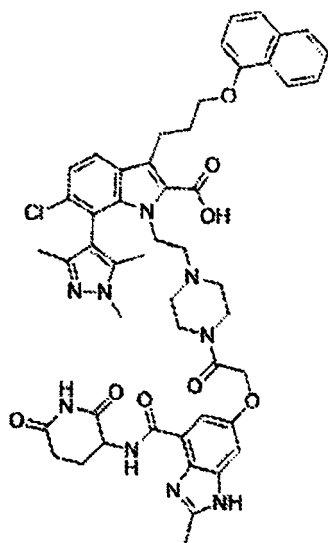




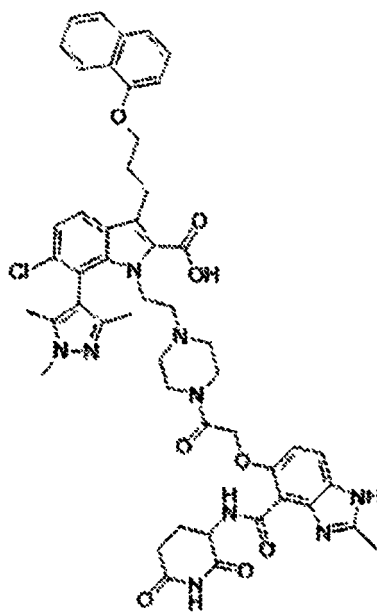




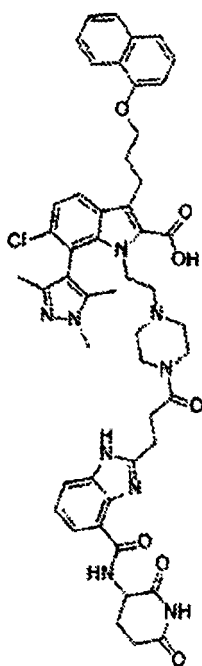
149. 如权利要求189所述的化合物,其中所述化合物选自:



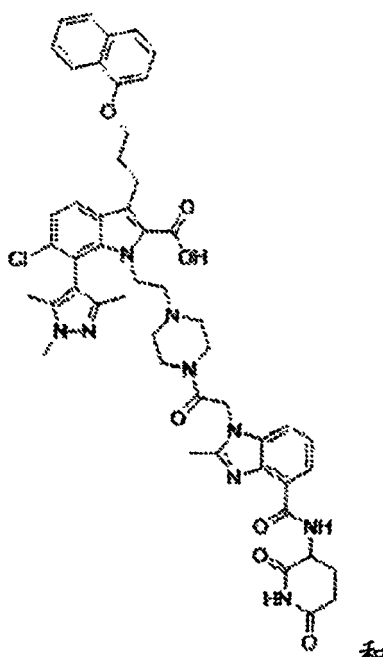
263



264

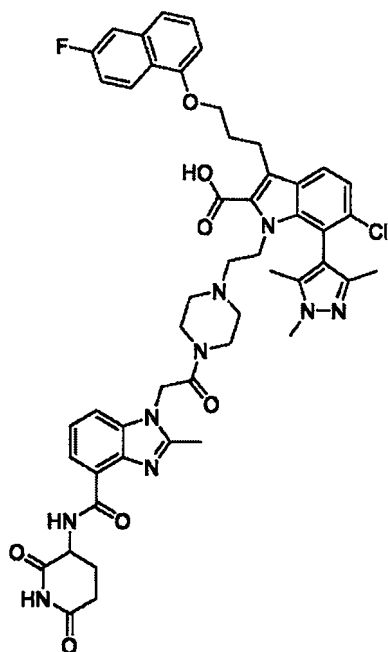


265



266

和



268

150. 如任一前述权利要求所述的化合物,其中T为C=O。
151. 如权利要求1-149中任一项所述的化合物,其中T为SO₂。
152. 如任一前述权利要求所述的化合物,其中X₁和X₂为O。
153. 如权利要求1-151中任一项所述的化合物,其中X₁为O并且X₂为S。
154. 如权利要求1-151中任一项所述的化合物,其中X₁为S并且X₂为O。
155. 如权利要求1-151中任一项所述的化合物,其中X₁和X₂为S。
156. 如任一前述权利要求所述的化合物,其中n为0。
157. 如权利要求1-155中任一项所述的化合物,其中n为1或2。
158. 如权利要求157所述的化合物,其中n为1。
159. 如权利要求157所述的化合物,其中n为2。
160. 如任一前述权利要求所述的化合物,其中[MCL-1配体部分]为式(A)的化合物,并且其中R¹⁰为-C₂₋₅烷基-O-R¹³。
161. 如任一前述权利要求所述的化合物,其中R¹⁰为-C₃H₆-O-R¹³。
162. 一种药物组合物,其包含如权利要求1-161中任一项所述的化合物。
163. 如权利要求1-161中任一项所述的化合物或如权利要求162所述的药物组合物,其用于药物。
164. 如权利要求1-161中任一项所述的化合物或如权利要求162所述的药物组合物,其用于治疗癌症。
165. 如权利要求164所述的所使用的化合物或组合物,其中所述癌症选自乳腺癌、三阴性乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、皮肤癌、黑色素瘤、卵巢癌、肾癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、宫颈癌、白血病、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性髓性白血病(AML)、慢性粒细胞性白血病(CML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、膀胱癌以及前列腺癌。
166. 如权利要求165所述的所使用的化合物或组合物,其中所述癌症是多发性骨髓瘤

或急性髓性白血病。

167. 一种治疗有需要的受试者的癌症的方法, 所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1-161中任一项所述的化合物或根据权利要求162所述的药物组合物。

168. 如权利要求167所述的方法, 其中所述癌症选自乳腺癌、三阴性乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、皮肤癌、黑色素瘤、卵巢癌、肾癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、宫颈癌、白血病、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、急性髓性白血病 (AML)、慢性粒细胞性白血病 (CML)、急性淋巴细胞白血病 (ALL)、膀胱癌以及前列腺癌。

169. 如权利要求168所述的方法, 其中所述癌症是多发性骨髓瘤急性髓性白血病。

170. 如权利要求167-169中任一项所述的方法, 其中所述施用不会导致所述受试者的心肌细胞的细胞毒性。

171. 如权利要求167-170中任一项所述的方法, 其还包括向所述受试者施用至少一种额外的活性剂。

172. 如权利要求171所述的方法, 其中所述至少一种额外的活性剂为选自艾日布林、氟维司群、米哚妥林的抗癌剂; 选自抗pd-1抗体、抗pd-11抗体和抗pd-1/pd-11相互作用抑制剂的免疫检查点抑制剂; 纳武利尤单抗; 帕博利珠单抗; 阿替利珠单抗; 匹地利珠单抗; 卡非佐米; 维奈托克; 阿糖胞苷; 蒽环类药物; 紫杉烷化合物; 以及低甲基化剂。

173. 如权利要求1-161中任一项所述的化合物或如权利要求162所述的药物组合物, 其用于逆转对化疗或靶向癌症疗法的抗性。

174. 一种逆转有需要的受试者的对化疗或靶向癌症疗法的抗性的方法, 所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1-161中任一项所述的化合物或根据权利要求162所述的药物组合物。

175. 一种如权利要求1-161中任一项所述的化合物和至少一种额外的活性剂的组合制剂, 其用于在疗法中同时、单独或依序使用。

176. 如权利要求175所述的组合制剂, 其中所述至少一种额外的活性剂为选自艾日布林、氟维司群、米哚妥林的抗癌剂; 选自抗pd-1抗体、抗pd-11抗体和抗pd-1/pd-11相互作用抑制剂的免疫检查点抑制剂; 纳武利尤单抗; 帕博利珠单抗; 阿替利珠单抗; 匹地利珠单抗; 卡非佐米; 维奈托克; 阿糖胞苷; 蒽环类药物; 紫杉烷化合物; 以及低甲基化剂。

177. 如权利要求175-176中任一项所述的组合制剂, 其中所述疗法是癌症治疗。

178. 一种式 (X) 的化合物:

[MCL-1抑制剂]-L-[羟脑苷脂结合部分] (X)

其中L为键或接头化合物。

179. 一种降低MCL-1抑制剂的心脏细胞毒性的方法, 其包括将羟脑苷脂结合部分偶联至所述MCL-1抑制剂。

180. 如权利要求178所述的化合物或如权利要求179所述的方法, 其中所述羟脑苷脂结合部分是如权利要求1-159中任一项中定义的[连接酶配体部分]。

181. 如权利要求178-180中任一项所述的化合物或方法, 其中所述MCL-1抑制剂是如权利要求1-159中任一项中定义的[MCL-1配体部分]。

182. 如权利要求178-181中任一项所述的化合物或方法, 其中所述羟脑苷脂结合部分通过接头化合物偶联至所述MCL-1抑制剂, 其中所述接头化合物共价附接至所述羟脑苷脂

结合部分和所述MCL-1抑制剂。

183. 如权利要求178-182中任一项所述的化合物或方法, 其中所述接头化合物是如权利要求1-159中任一项中定义的[接头]。

使用与泛素连接酶和靶MCL-1蛋白结合的双功能化合物的靶向蛋白降解

技术领域

[0001] 本发明涉及双功能化合物,其可以与泛素连接酶以及靶蛋白结合,使得靶蛋白被置于泛素连接酶附近以诱导其降解。

背景技术

[0002] 泛素-蛋白酶体系统 (UPS) 负责维持健康且均衡的蛋白质组。在泛素化过程中,泛素单元共价连接至蛋白质,形成多聚泛素链,其标记蛋白质以经由蛋白酶体降解。泛素化是几乎所有细胞过程调节的核心,并且其本身也受到严格调节。泛素连接酶促进体内不同蛋白质的泛素化,并且有助于系统的精确调节。识别后,泛素连接酶介导泛素部分附接至靶蛋白,其标记靶蛋白以被蛋白酶体降解。

[0003] 通过调节UPS的选择性靶蛋白降解 (TPD) 的想法首次描述于1999 (US2002173049 A1 (PROTEINIX INC) 2002年11月21日)。TPD的一种方法是使用同时结合泛素连接酶和靶蛋白,从而允许泛素高效转移至后者的双功能分子。这个概念首先由Sakamoto KM等人 (Proc Natl Acad Sci U S A.2001 Jul 17;98(15):8554-9) 等人描述,并且最近由Burslem GM和 Crews CM (Cell.2020 Apr 2;181(1):102-114) 综述。

[0004] 致癌应激 (诸如DNA损伤) 可能导致程序性细胞死亡,所述细胞反应旨在阻止致癌转化。此机制取决于促凋亡和抗凋亡Bcl-2蛋白之间的相互作用,并且这些蛋白质的平衡对于细胞的正常功能至关重要。

[0005] BCL-2、BCL-xL和MCL-1是含有BH3结构域的抗凋亡蛋白。这些蛋白质与效应Bcl-2蛋白Bak和Bax结合 (经由它们的BH3结构域),从而阻止它们的促凋亡活性。抑制BH3结构域-BH3口袋结合界面是一种众所周知的癌症治疗方法 (Leber B,Kale J,Andrews DW.Cancer Discov.2018 Dec;8(12):1511-1514)。

[0006] 在许多人类癌症中观察到诱导性髓性白血病细胞分化蛋白 (MCL-1) 的高表达,并且其与对细胞毒性药物的耐药性相关。研究表明,在一些恶性肿瘤中抑制MCL-1蛋白会导致释放促凋亡蛋白并诱导细胞凋亡。因此,靶向MCL-1可用作这些MCL-1依赖性癌症类型的治疗策略,所述癌症诸如多发性骨髓瘤、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、B细胞急性淋巴细胞白血病、肝细胞癌和非小细胞肺癌。这一概念在体外和体内得到了确认 (Tron AE等人Nat Commun.2018 Dec 17;9(1):5341)。此外,Bcl-2抑制剂和MEK抑制剂治疗通常引起MCL-1依赖性,并且随后的MCL-1失活导致合成致死性 (Leber B,Kale J,Andrews DW.Cancer Discov.2018 Dec;8(12):1511-1514)。如Montero,J等人 (Nat.Commun.10,5157(2019)) 和 Sale,M.J.等人 (Nat.Commun.10,5167(2019)) 所证明,MCL-1是使用致癌基因靶向疗法治疗的肿瘤细胞的适应性生存的驱动因素,因此MCL-1靶向药物有可能克服癌症对这些治疗剂的耐药性。

[0007] 在专注于抑制MCL-1的努力的同时,靶向降解似乎是一种有吸引力的治疗替代方案。Papatzimas等人 (J.Med.Chem.2019,62,11,5522-5540) 和Wang Z等人

(J.Med.Chem.2019,62,17,8152-8163)都已经证明了MCL-1蛋白的降解。然而,所报道的化合物在细胞降解方面的效力以及诱导细胞凋亡的能力仍然不理想。因此,需要具有改进效力的替代化学型来开发治疗上适用的MCL-1降解剂。

[0008] MCL-1靶向治疗剂开发的挑战之一与安全性有关,因为MCL-1已被证明对于成年鼠模型中的心脏稳态至关重要,并且MCL-1的缺失导致心肌细胞的损失。涉及MCL-1抑制剂的临床试验目前处于临床暂停状态,以评价心脏毒性的安全信号(Wei AH等人Blood Rev.2020 Nov;44:100672)。

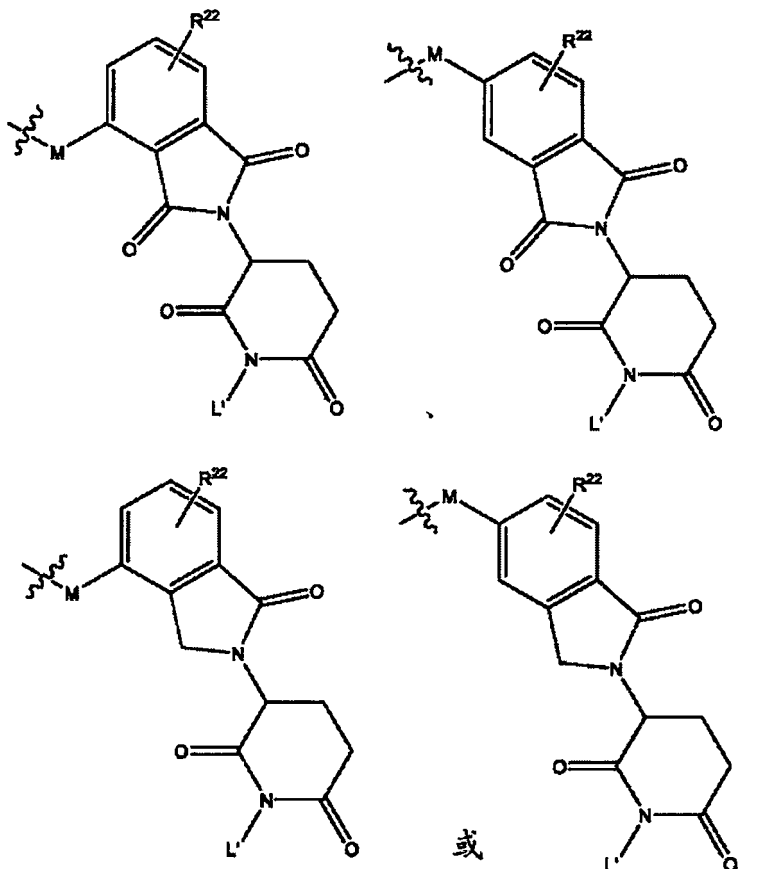
发明内容

[0009] 根据本发明的第一方面,提供了一种式(I)的化合物

[0010] [MCL-1配体部分]-接头-[连接酶配体部分] (I)

[0011] 或其盐、溶剂化物、水合物、异构体或前药,

[0012] 其中[连接酶配体部分]为:



[0014] 其中

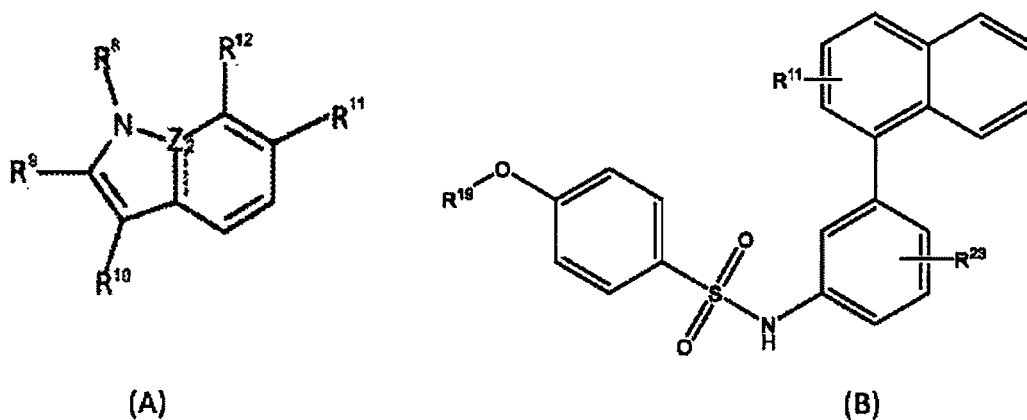
[0015] M为O、S或NH,或不存在;

[0016] 表示与接头的R¹⁸的附接;

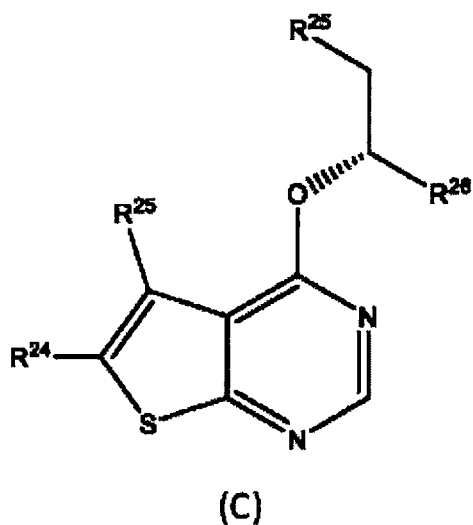
[0017] R²²为氢、卤素或氨基;并且

[0018] L'为氢、烷基、苄基、乙酰基或新戊酰基(pivaloyl);

[0019] [MCL-1配体部分]为式(A)、式(B)或式(C)的化合物



[0020]

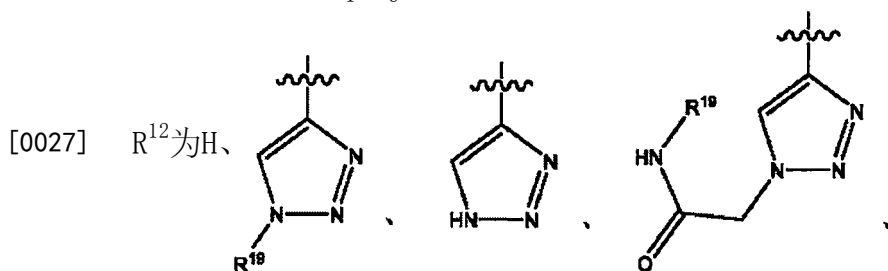


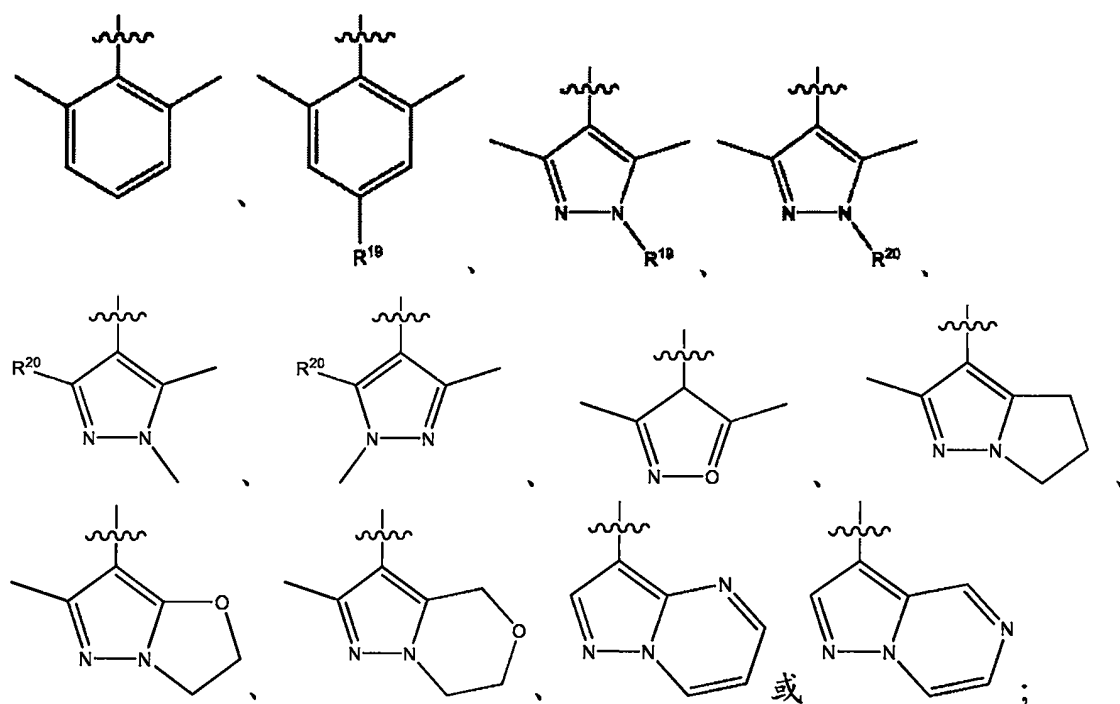
[0021] 其中

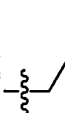
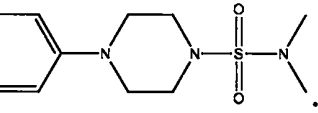
[0022] 为单键或双键；

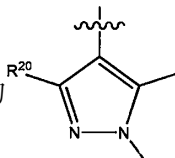
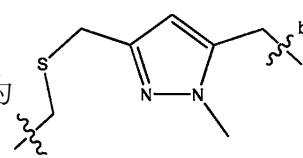
[0023] R^8 为 H、 R^{19} 或任选地被吗啉取代的 C_1 - C_6 烷基；[0024] R^9 为 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)OR^{19}$ 或 $-C(O)NHR^{19}$ ，

[0025] R^{10} 为 $-C_{2-5}$ 烷基- $O-R^{13}$ 或 $-C_{2-5}$ 烷基-NMe- R^{13} ，其中 R^{13} 为苯基、萘基或四氢化萘，其中所述苯基、萘基或四氢化萘任选地被选自卤素、 C_1 - C_6 烷基和 $-O(C_1-C_6$ 烷基) 的至少一个取代基取代；或者其中所述四氢化萘任选地被桥接 $-CH_2-$ 基团取代；或者其中所述萘基任选地被 $-O-$ 或 $-S-$ 取代，

[0026] R^{11} 为 H、卤素或 C_1 - C_6 烷基，



[0028] 其中 R^{20} 为Me、 $-\text{CH}_2-\text{OMe}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 溴苯甲醛或  或者  ;

当 R^{12} 为  并且 R^{10} 为被-O-或-S-取代的-O-萘基时,则 R^{20} 为  ,

其中  表示与 R^{10} 的-O-或-S-的附接;

[0029] 并且其中

[0030] R^{19} 为与接头的 R^{14} 连接的键;

[0031] R^{23} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_6$ 烷基;

[0032] Z_2 为N或C,其中当 Z_2 为N时,则  为单键;并且当 Z_2 为C时,则  为双键,

[0033] R^{24} 为任选地被至少一个卤素取代的呋喃,

[0034] 每个 R^{25} 独立地为被 $-\text{OR}^{28}$ 取代并且任选地被选自卤素和 C_1-C_6 烷基的至少一个取代基进一步取代的苯基;

[0035] R^{26} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{19}$;并且

[0036] 每个 R^{28} 独立地为 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-(N-烷基哌嗪)或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-(N-卤代烷基吡唑)

[0037] 并且其中式(A)、式(B)和式(C)中的每一个都含有单个 R^{19} ;

[0038] 并且其中[接头]具有以下式

[0039] $R^{14}-R^{15}-R^{16}-R^{17}-R^{18}$

[0040] 其中

[0041] R^{14} 为 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、 C_{1-6} 烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)-、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或不存在

[0042] R^{15} 为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-、 $-C_{1-6}$ 烷基-N(C_{1-6} 烷基)-、-环烷基-NH-、-杂环烷基-NH-，或不存在

[0043] R^{16} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH_2-C(O)-$ 、 $-CH_2-C(O)-NH-$ 、 $-CH_2-C(O)O-$ 或不存在

[0044] R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 、 $(C_3H_6-O)_x$ 或不存在

[0045] x为1-10

[0046] y为2-10

[0047] R^{18} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、杂环烷基或不存在

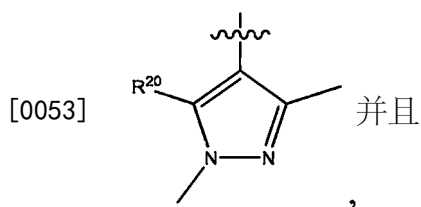
[0048] 其中存在 R^{14} - R^{18} 中的至少一者

[0049] 前提条件是：

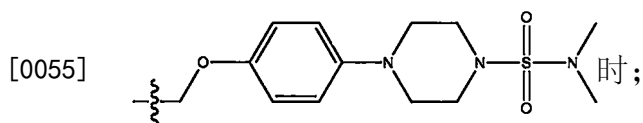
[0050] 当

[0051] R^{10} 为 $-C_3H_6-O-$ 萘基，

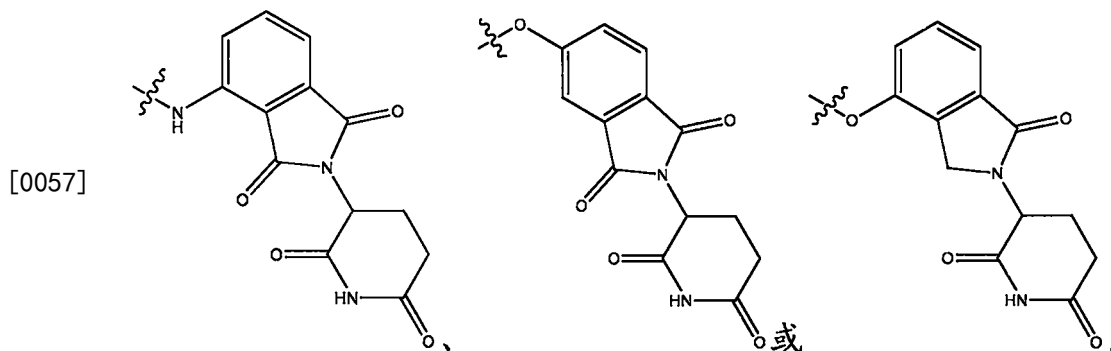
[0052] R^{12} 为



[0054] R^{20} 为



[0056] 则 R^9 为 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基或 $-C(O)NH_2$ ，并且[连接酶配体部分]为



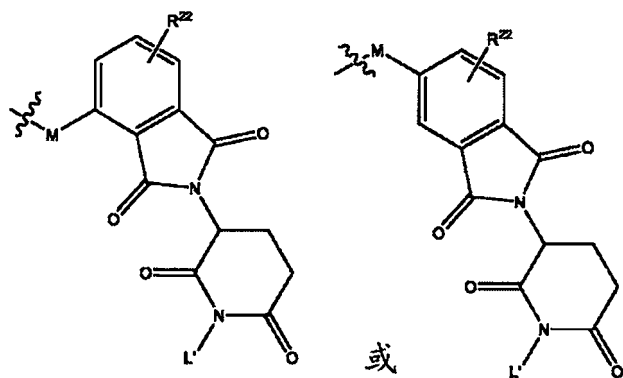
[0058] 在一些实施方案中， R^{22} 为氢或氨基。在一些实施方案中， R^{22} 为氢。

[0059] 在一些实施方案中， L' 为氢或甲基。在一些实施方案中， L' 为氢。

[0060] 在一些实施方案中，M为O或NH，或者不存在。

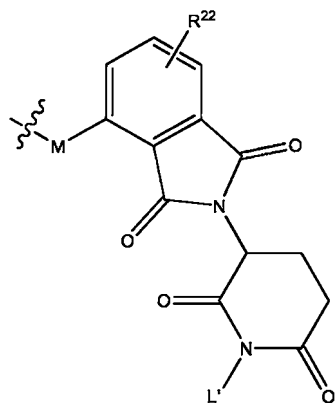
[0061] 在一些实施方案中，[连接酶配体部分]为：

[0062]



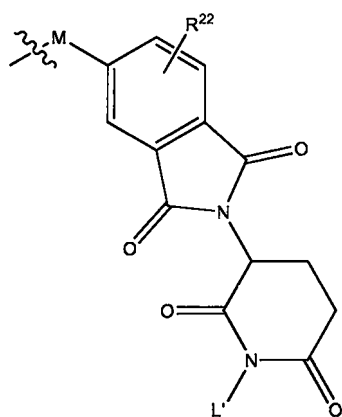
[0063] 在一些实施方案中,[连接酶配体部分]为:

[0064]

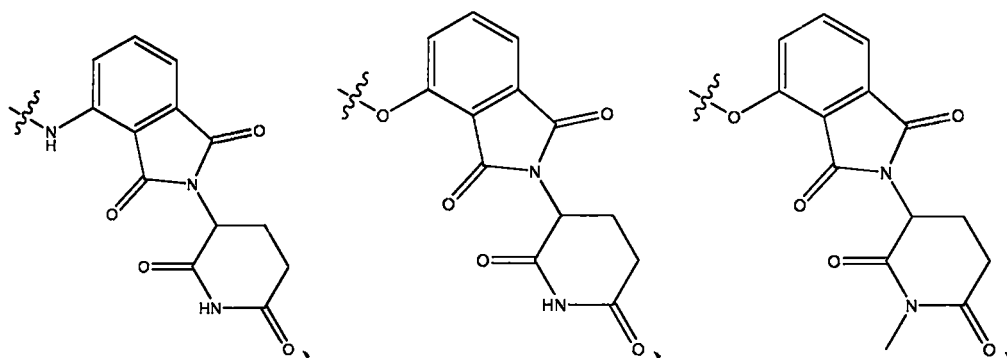


[0065] 在一些实施方案中,[连接酶配体部分]为:

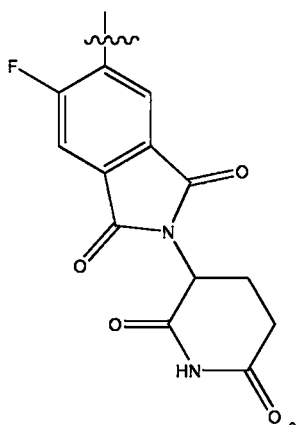
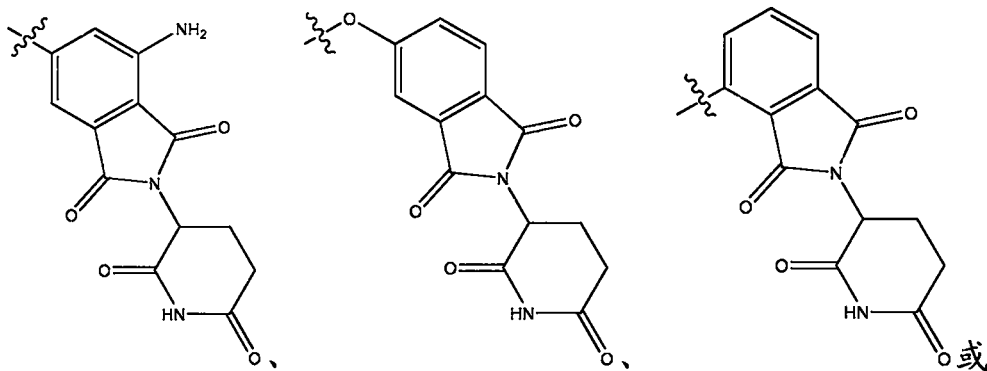
[0066]



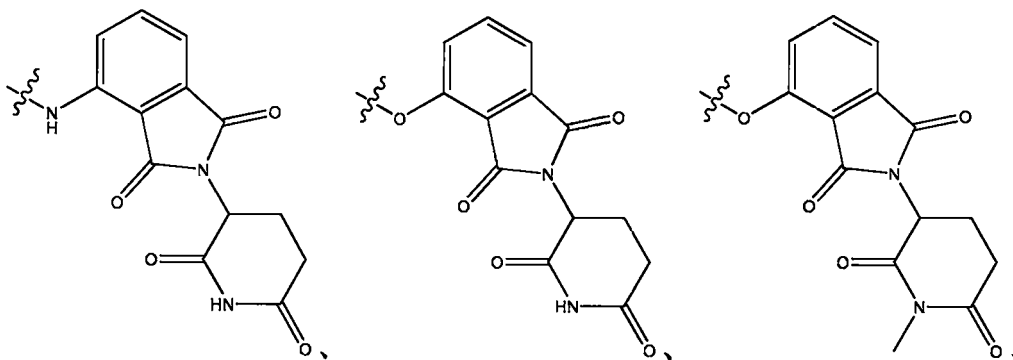
[0067] 在一些实施方案中,[连接酶配体部分]为



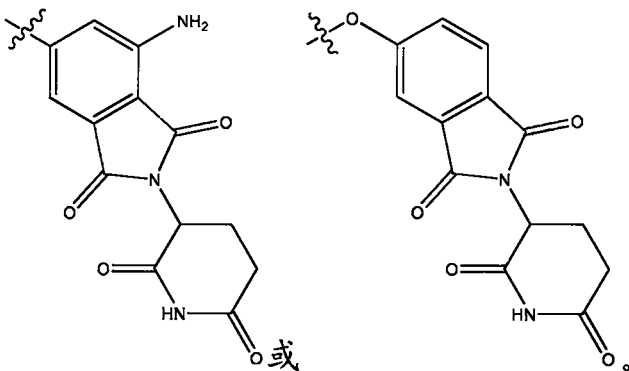
[0068]



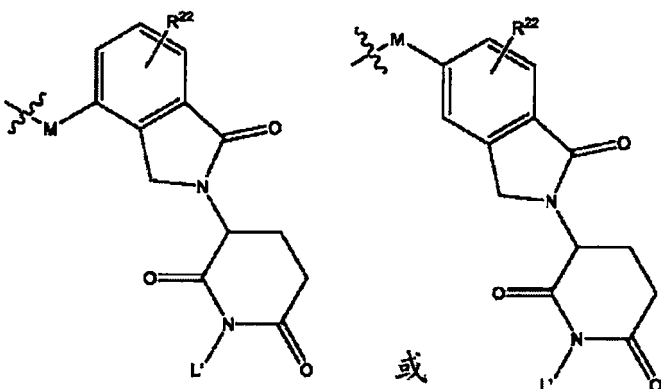
[0069] 在一些实施方案中,[连接酶配体部分]为



[0070]

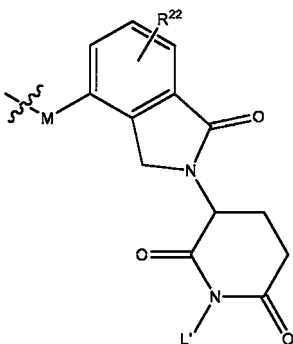


[0071] 在一些实施方案中,[连接酶配体部分]为:



[0072]

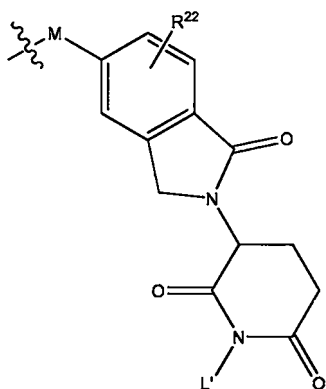
[0073] 在一些实施方案中,[连接酶配体部分]为:



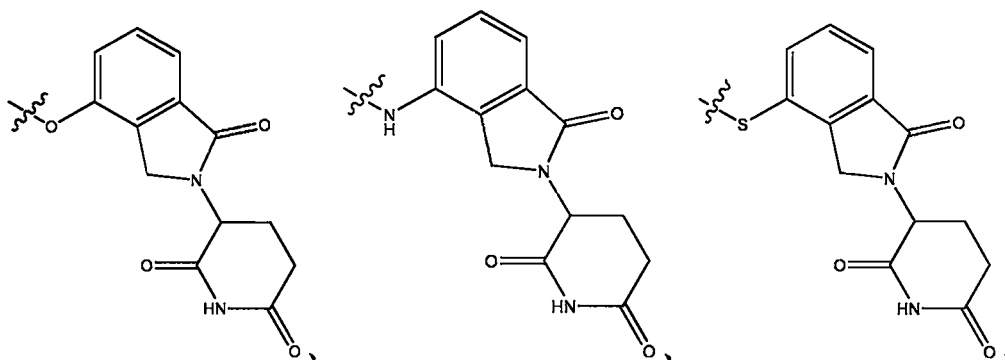
[0074]

[0075] 在一些实施方案中,[连接酶配体部分]为:

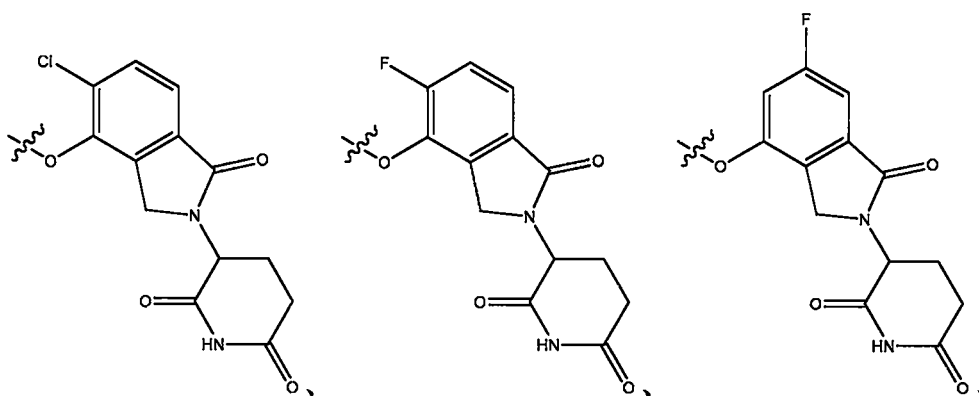
[0076]

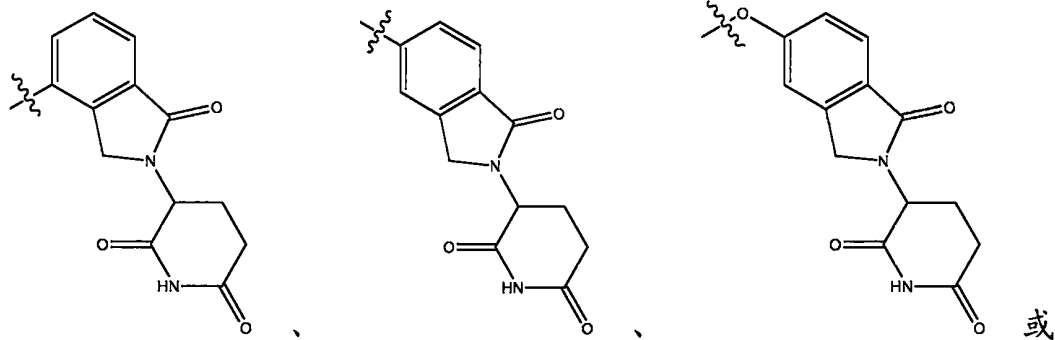


[0077] 在一些实施方案中,[连接酶配体部分]为

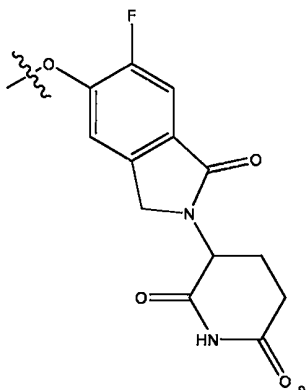


[0078]



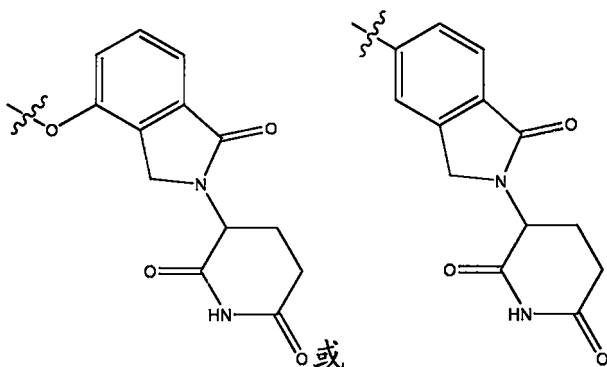


[0079]



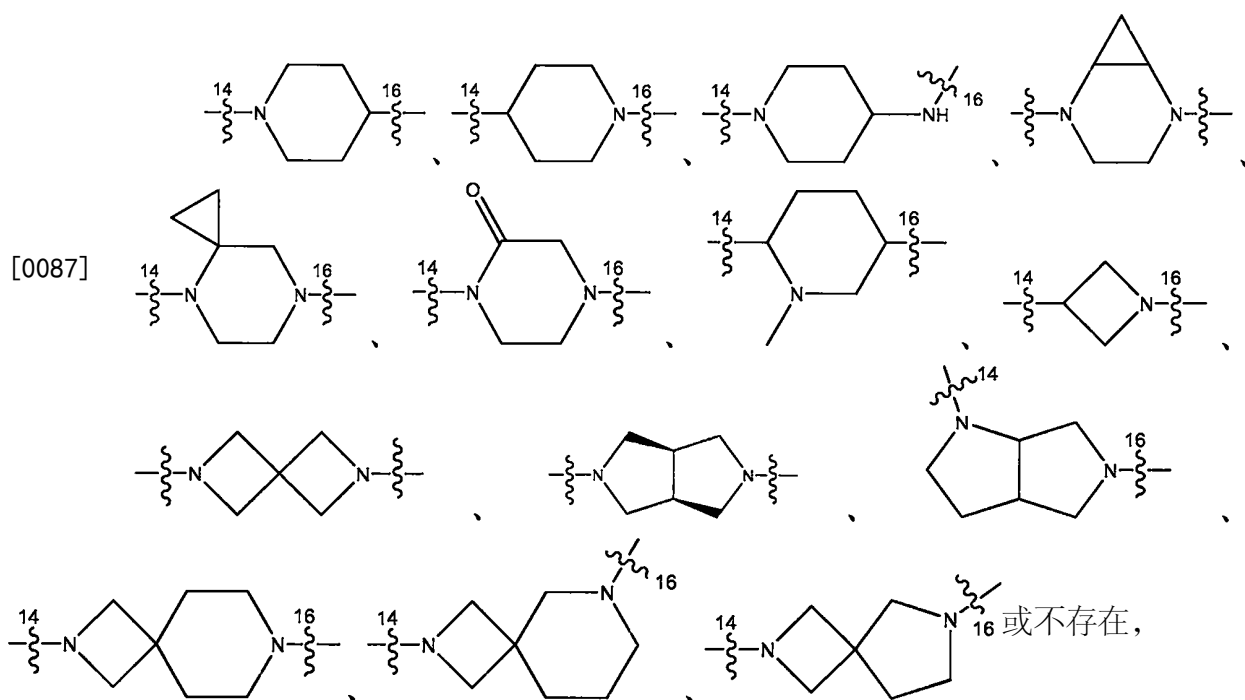
[0080] 在一些实施方案中,[连接酶配体部分]为

[0081]

[0082] 在一些实施方案中, R^{14} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 或不存在。[0083] 在一些实施方案中, R^{15} 为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-、-环烷基-NH-或不存在。

[0084] 在一些实施方案中,

[0085] R^{14} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-N(Me)-、 $-SO_2-$ 或不存在;[0086] R^{15} 为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化物、哌嗪阳离子、 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-、 $-C_{1-6}$ 烷基-N(Me)-、



[0088] 其中  表示与R¹⁴的附接,并且  表示与R¹⁶的附接,

[0089] R¹⁷为-CH₂(C₂H₄-O)_y、(C₂H₄-O)_x、(C₃H₆-O)_x或不存在,其中x为1-6并且y为2-6;并且

[0090] R¹⁸为-C₁₋₆烷基、哌嗪

  或不存在,其中  表

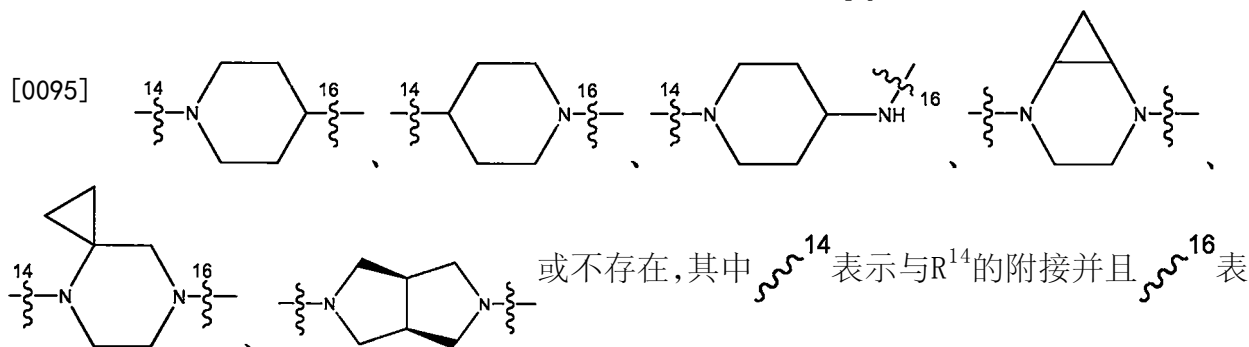
示与 R^{17} 的附接,

[0091] 并且其中存在 R^{14} - R^{18} 中的至少一者。

[0092] 在一些实施方案中,

[0093] R^{14} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2-$ 或不存在

[0094] R¹⁵为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化物、哌嗪阳离子、-C₁₋₆烷基-NH-、



示与 R^{16} 的附接,

[0096] R¹⁶为-C₁₋₆烷基、-C(O)-、-C(O)-NH-、-CH₂-C(O)-NH-或不存在

[0097] R¹⁷为-CH₂(C₂H₄-O)_v、(C₂H₄-O)_x、(C₃H₆-O)_x或不存在

[0098] x为1-6

[0099] y为2-6

[0100] R^{18} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、哌嗪或不存在

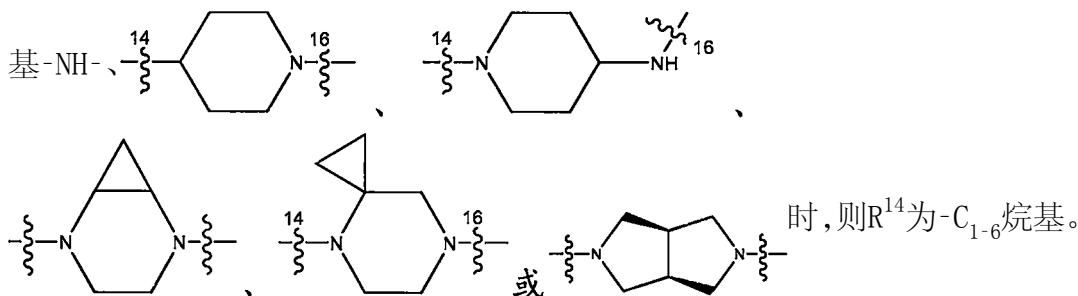
[0101] 其中存在 R^{14} - R^{18} 中的至少一者。

[0102] 在一些实施方案中, R^{18} 为 $-C_{1-6}$ 烷基或不存在。

[0103] 在一些实施方案中,当 R^{14} 为 $-SO_2$ -时,存在 R^{15} - R^{18} 中的至少两者,并且 R^{15} - R^{18} 中的至少一者不是 C_{1-6} 烷基。

[0104] 在一些实施方案中, R^{14} 为 $-SO_2$ -; R^{15} 为 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-; R^{16} 为 $-C(O)-$; R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 或不存在;并且 R^{18} 为 $-C_{2-4}$ 烷基。在一些此类实施方案中, R^{15} 为 $-C_2$ 烷基-NH-; x 为1或2;并且 y 为1。

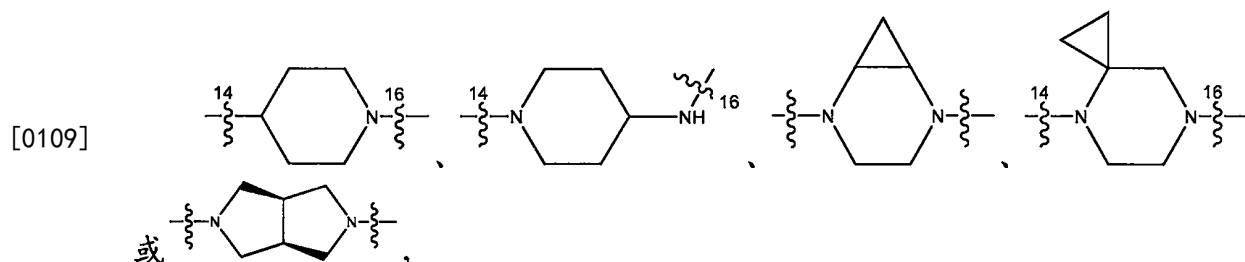
[0105] 在一些实施方案中,当 R^{15} 为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化物、哌嗪阳离子、 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-



[0106] 在一些实施方案中,

[0107] R^{14} 为 $-C_{1-6}$ 烷基,

[0108] R^{15} 为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化物、



[0110] R^{16} 为 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-C(O)-NH-$ 或不存在

[0111] R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 、 $(C_3H_6-O)_x$ 或不存在,并且

[0112] R^{18} 为 $-C_{1-6}$ 烷基。

[0113] 其中当 R^{16} 和 R^{17} 不存在时, R^{18} 为 $-C_{3-6}$ 烷基。

[0114] 在一些此类实施方案中, R^{14} 为 $-C_2$ 烷基; x 为1、2或6;并且 y 为2。

[0115] 在一些实施方案中, R^{14} 不存在, R^{15} 不存在, R^{16} 为 $-C(O)-NH-$ 或不存在; R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 、 $(C_3H_6-O)_x$ 或不存在;并且 R^{18} 为 $-C_{1-6}$ 烷基。

[0116] 在一些实施方案中, R^{14} - R^{18} 中的至少一者不是 $-C_{1-6}$ 烷基。

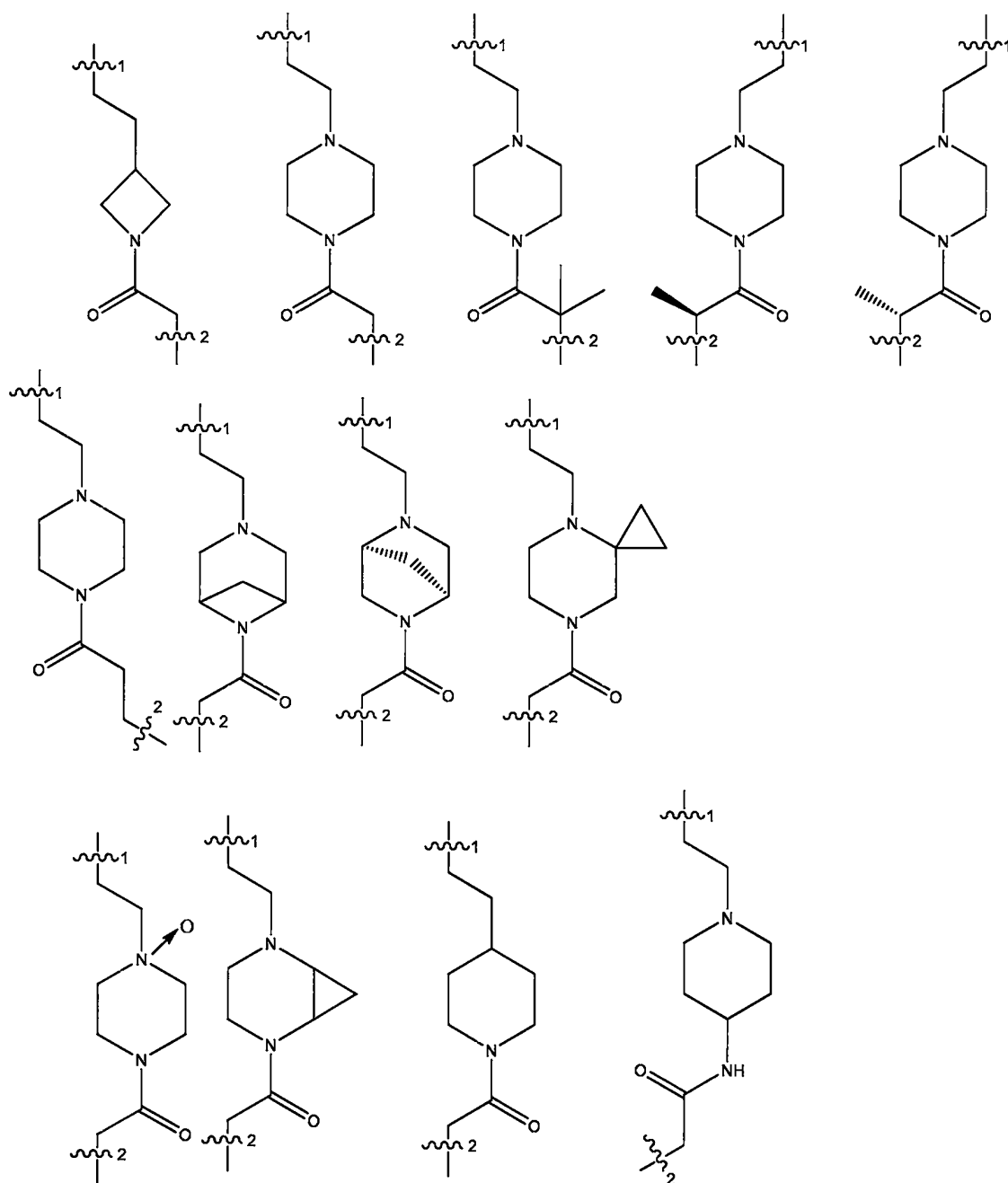
[0117] 在一些实施方案中, x 为1、2或3; y 为2;并且 R^{18} 为 $-C_{2-6}$ 烷基。

[0118] 在一些实施方案中,当 R^{15} 为 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-时,存在 R^{16} - R^{18} 中的至少一者。

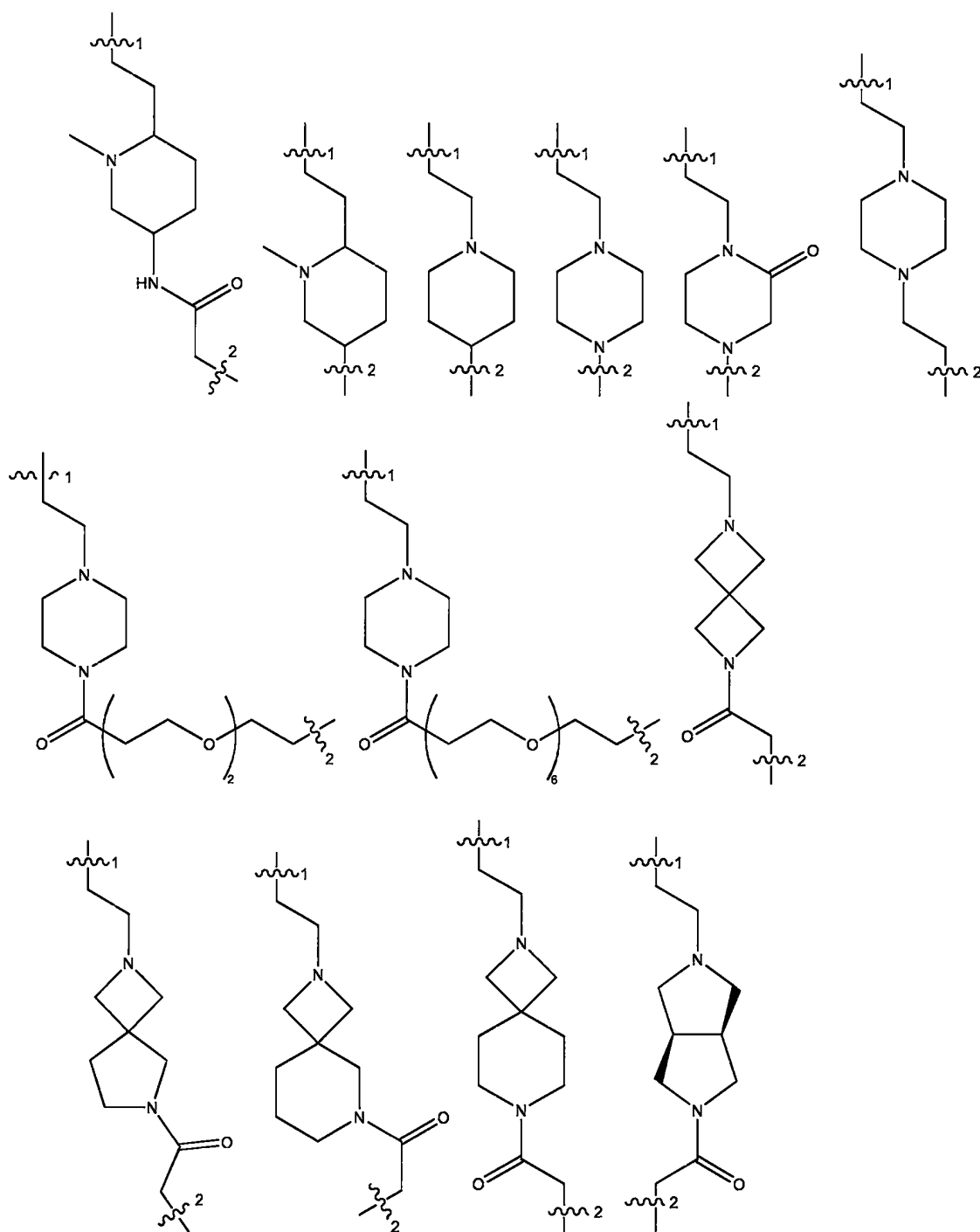
[0119] 在一些实施方案中,当 R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 或 $(C_3H_6-O)_x$ 时,存在 R^{14} - R^{16} 和 R^{18} 中的至少一者,其中 R^{14} 和 R^{18} 中的至少一者不是 $-C_{1-6}$ 烷基。

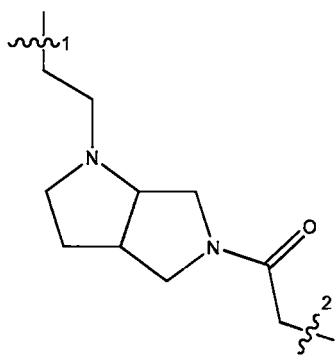
[0120] 在一些实施方案中,[接头]选自

[0121]

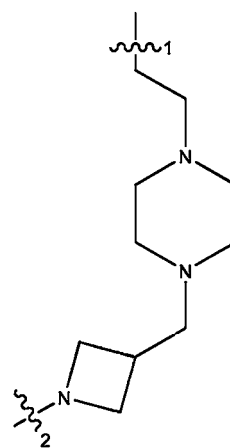
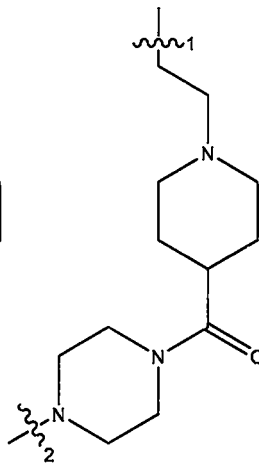
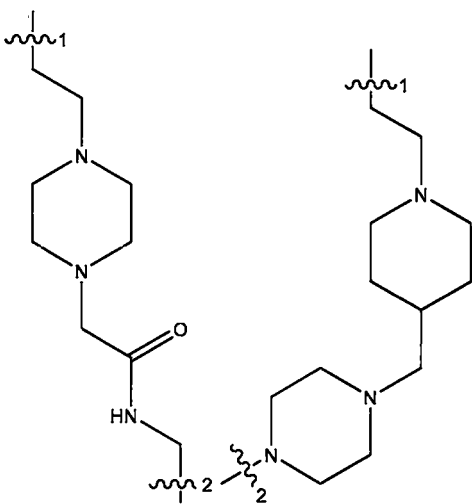
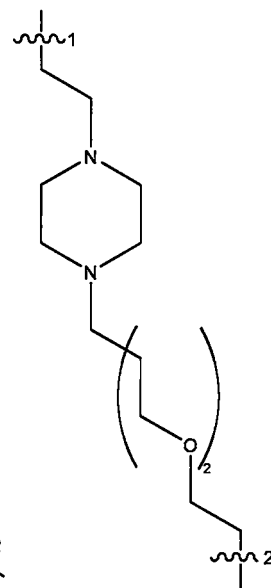
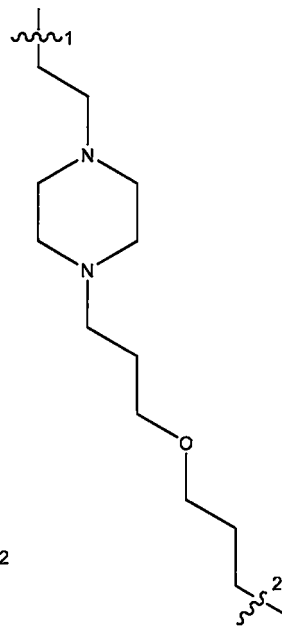
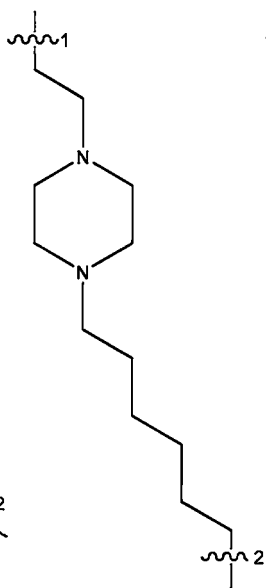
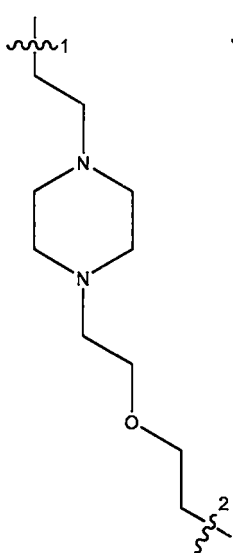


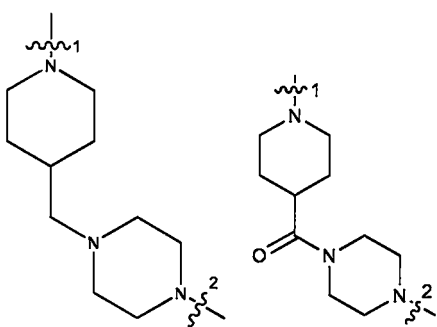
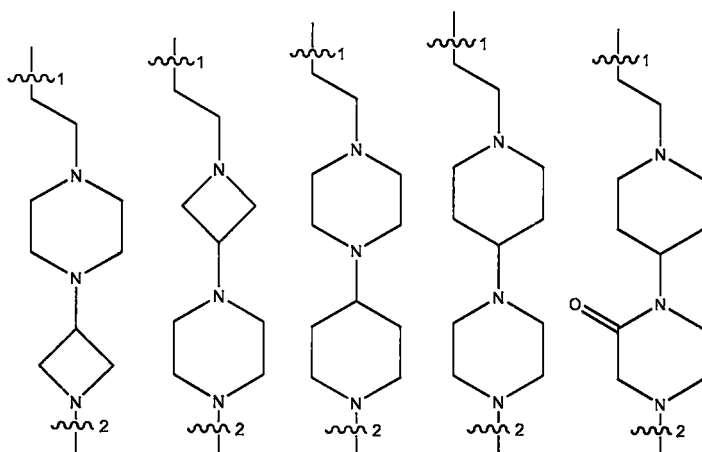
[0122]



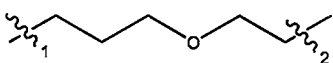
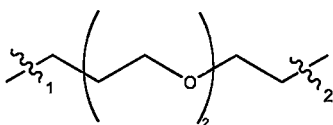
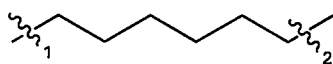
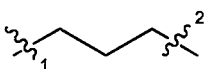
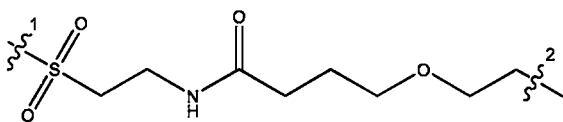
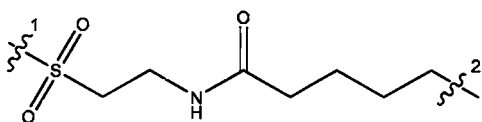
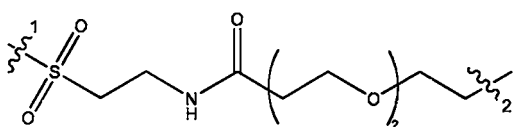


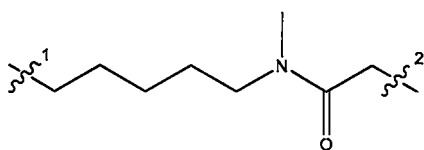
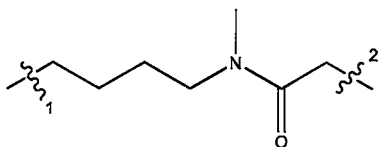
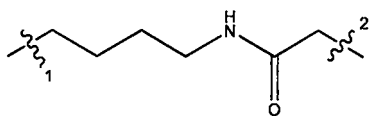
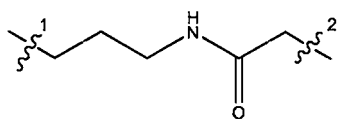
[0123]



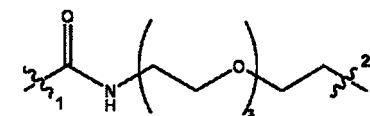
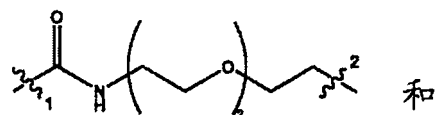
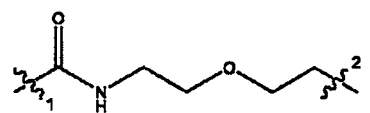
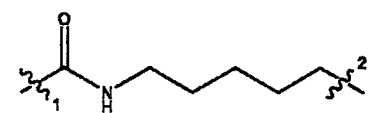
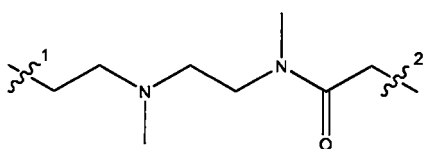


[0124]





[0125]

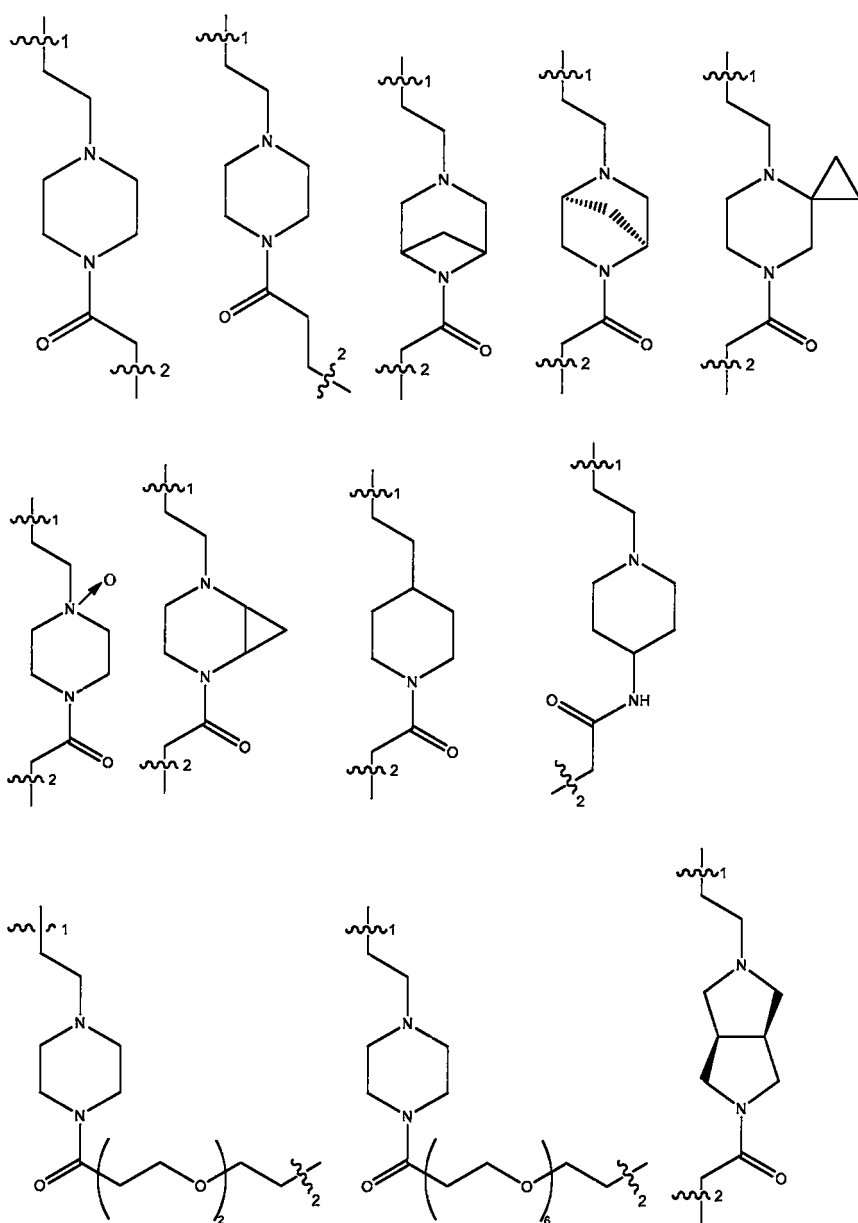


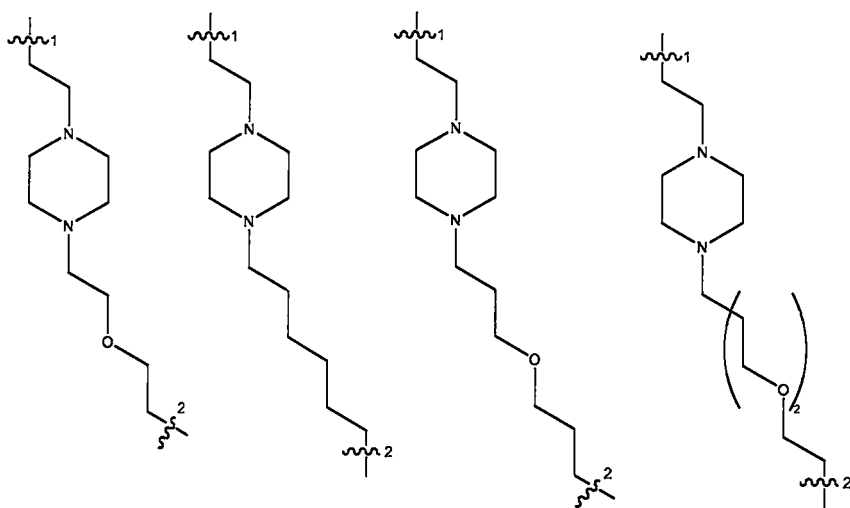
[0126] 其中

[0127] ¹表示与[MCL-1配体部分]的附接,并且[0128] ²表示与[连接酶配体部分]的附接.

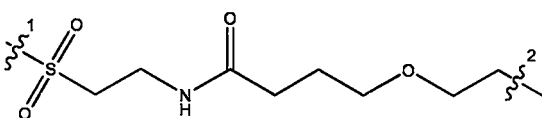
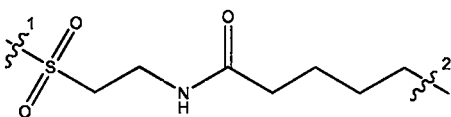
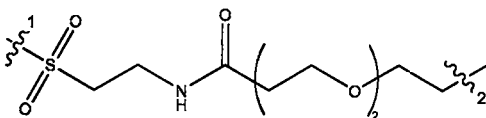
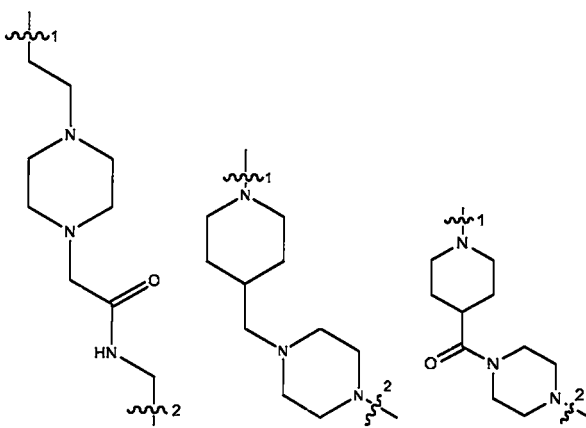
[0129] 在一些实施方案中,[接头]选自

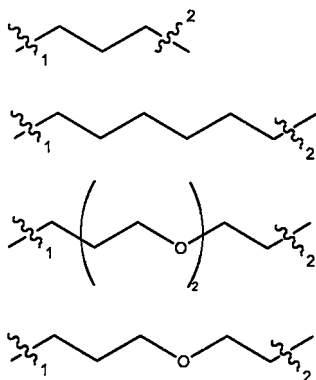
[0130]



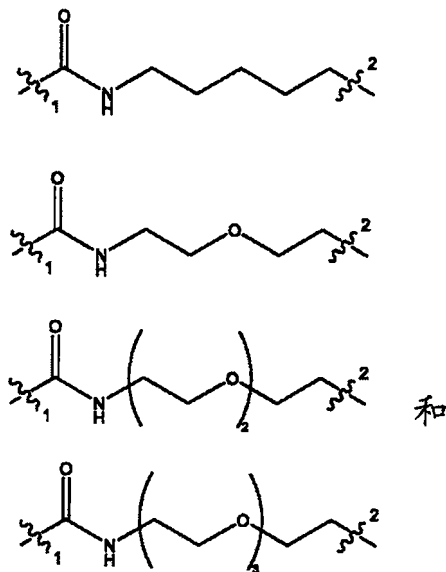


[0131]





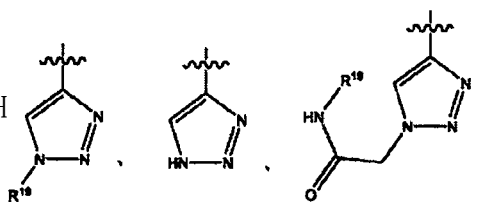
[0132]

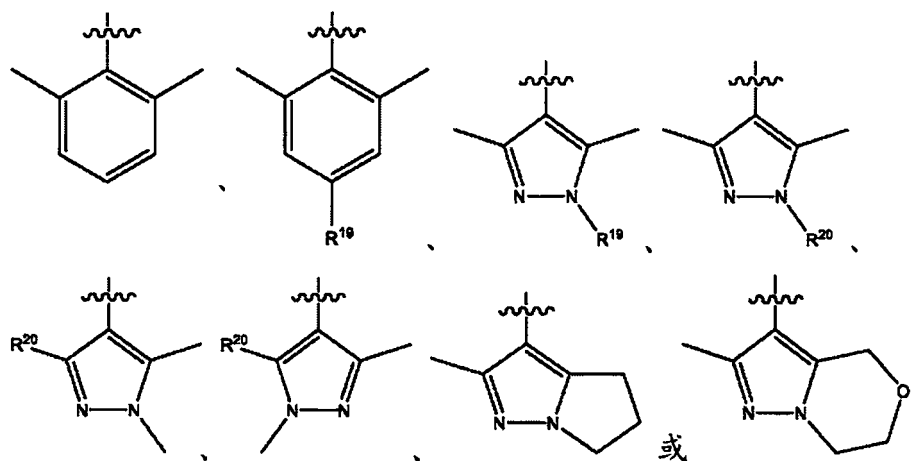


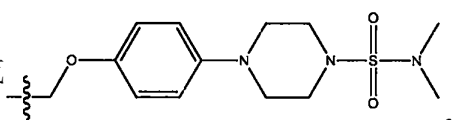
[0133] 其中

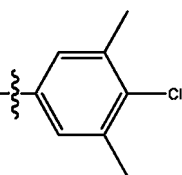
[0134] ¹表示与[MCL-1配体部分]的附接,并且[0135] ²表示与[连接酶配体部分]的附接.

[0136] 在一些实施方案中, R^{10} 为 $-C_{2-5}$ 烷基- $O-R^{13}$,其中 R^{13} 为苯基、萘基或四氢化萘,其中所述苯基、萘基或四氢化萘任选地被选自卤素、 C_1-C_6 烷基和 $-O(C_1-C_6$ 烷基)的至少一个取代基取代;或者其中所述萘基任选地被 $-O$ -或 $-S$ -取代。

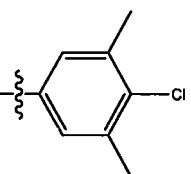
[0137] 在一些实施方案中, R^{12} 为H



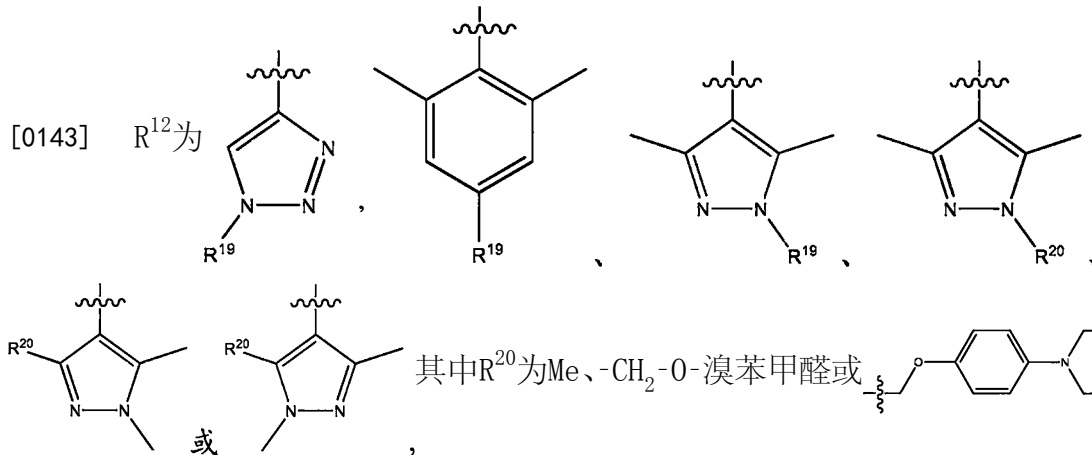
[0138] 在一些实施方案中, R^{20} 为 Me、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 溴苯甲醛或 .

[0139] 在一些实施方案中, 当 R^8 为 H 时, R^{13} 为 .

[0140] 在一些实施方案中, R^8 为 H、 R^{19} 、甲基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 吗啉; R^9 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{19}$;

[0141] R^{10} 为 $-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}-R^{13}$, 其中 R^{13} 为  四氢化萘或任选地被氟取代的萘基;

[0142] R^{11} 为 H、Cl、F 或甲基, 并且

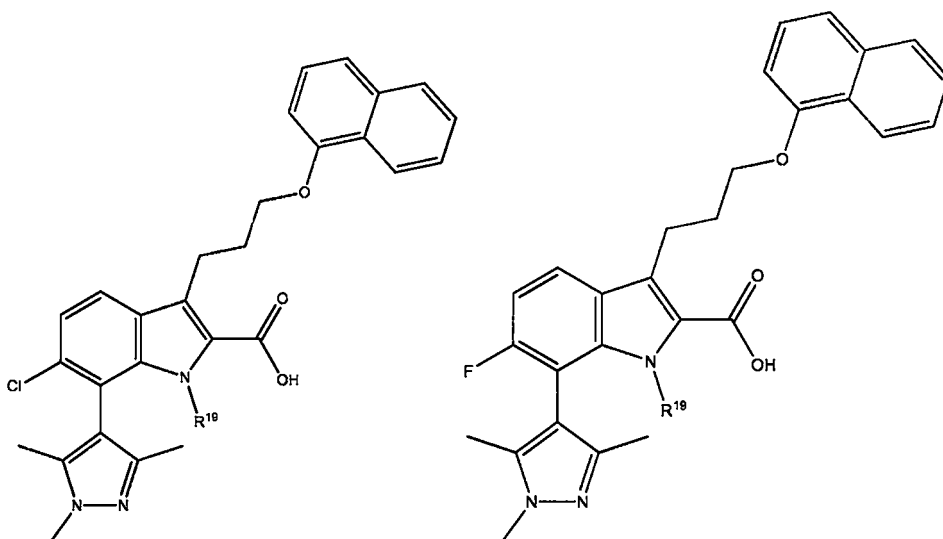


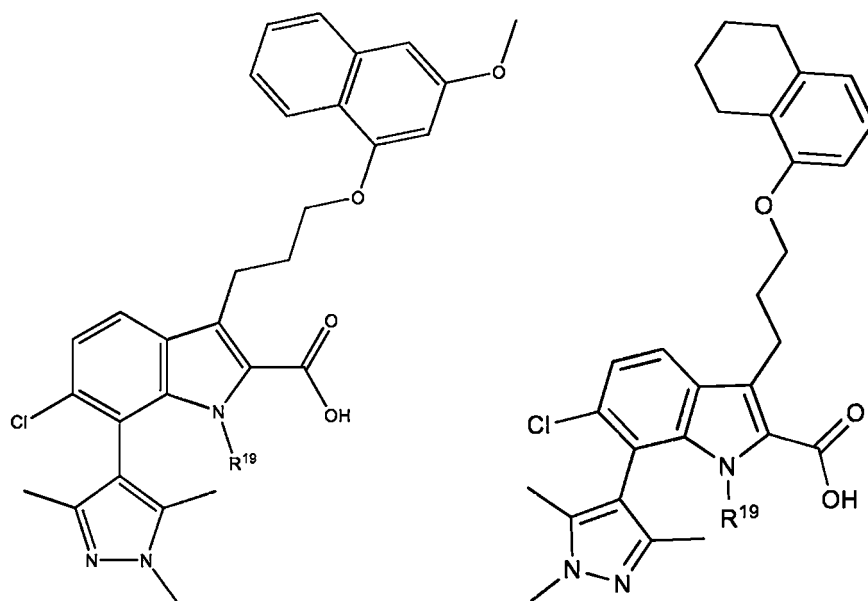
[0144] 在一些实施方案中, Z_2 为 N 并且  为单键。在其他实施方案中, Z_2 为 C 并且  为双键。

[0145] 在一些实施方案中, R^{11} 为氢。在其他实施方案中, R^{11} 为卤素或 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中, R^{11} 为卤素。

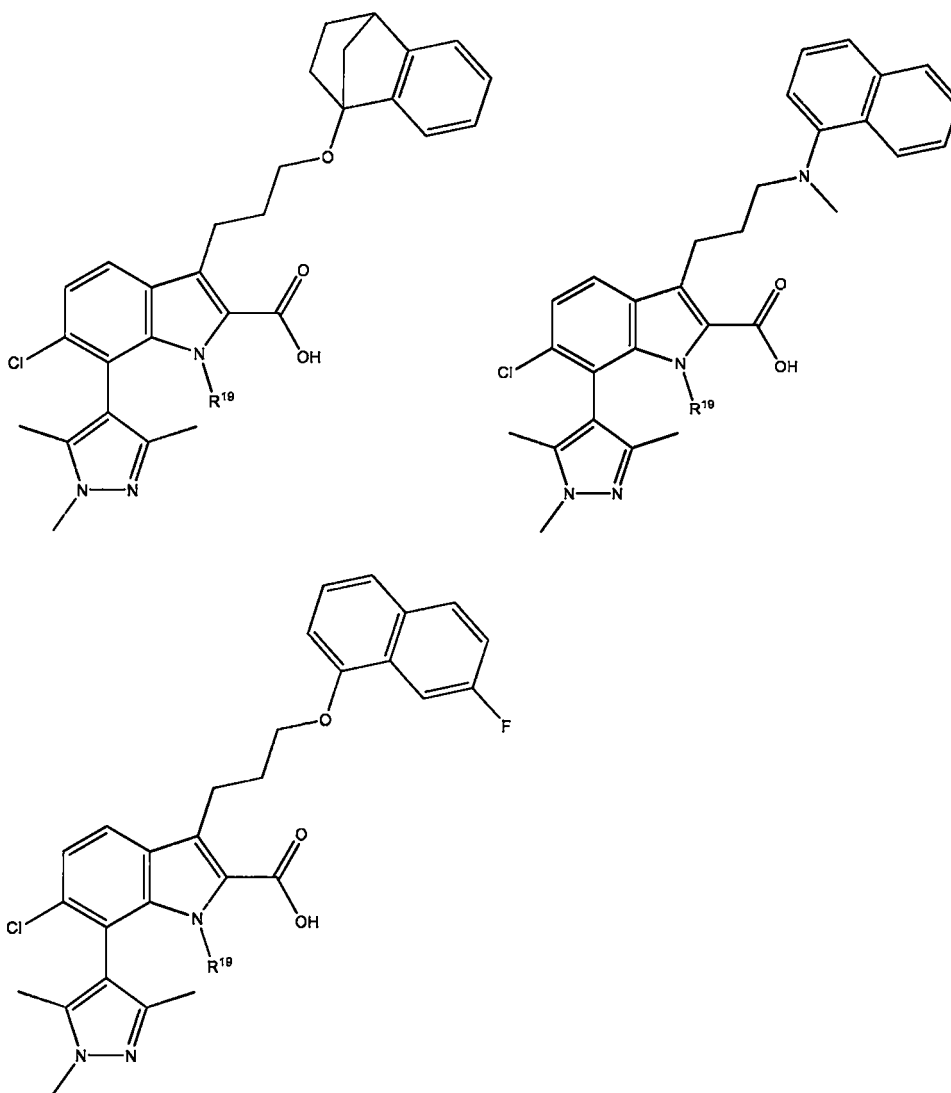
[0146] 在一些实施方案中, [MCL-1 配体部分] 选自:

[0147]

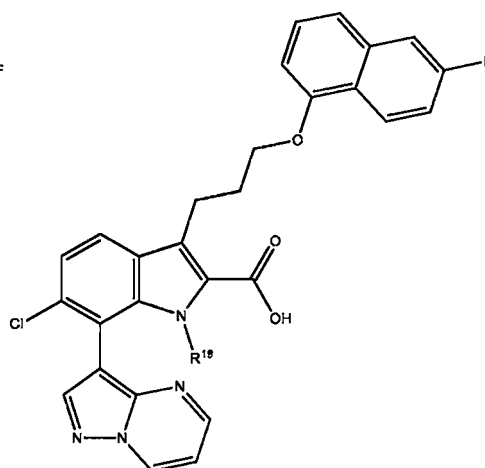
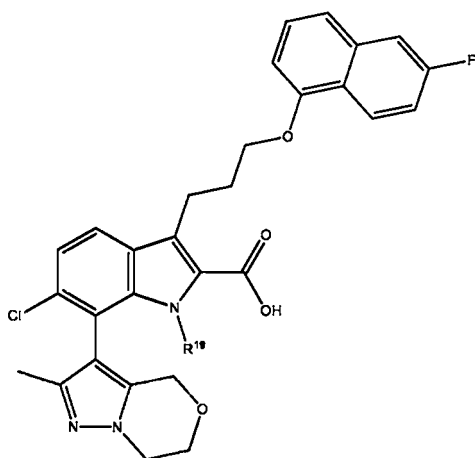
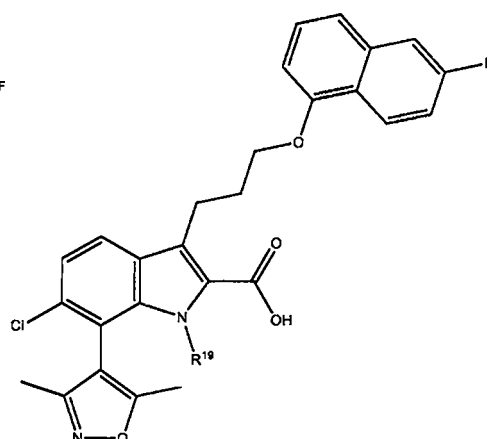
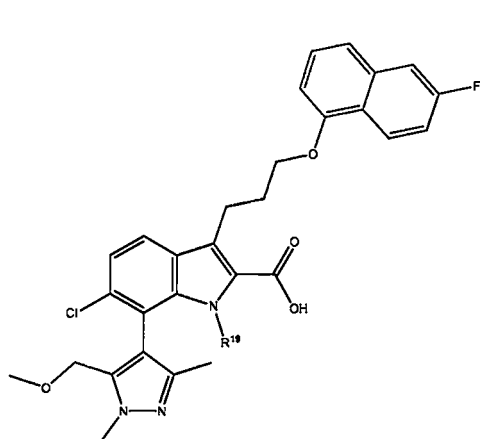
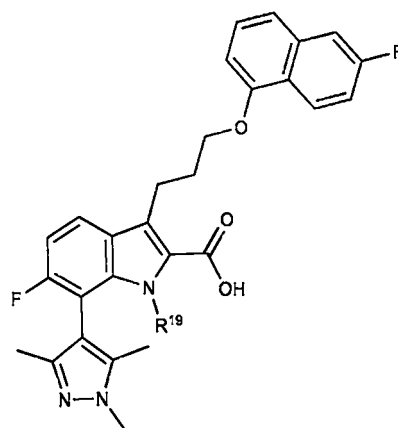
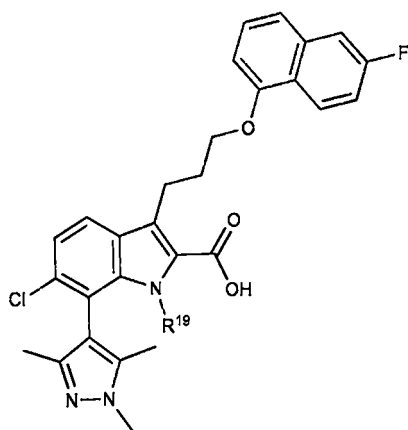




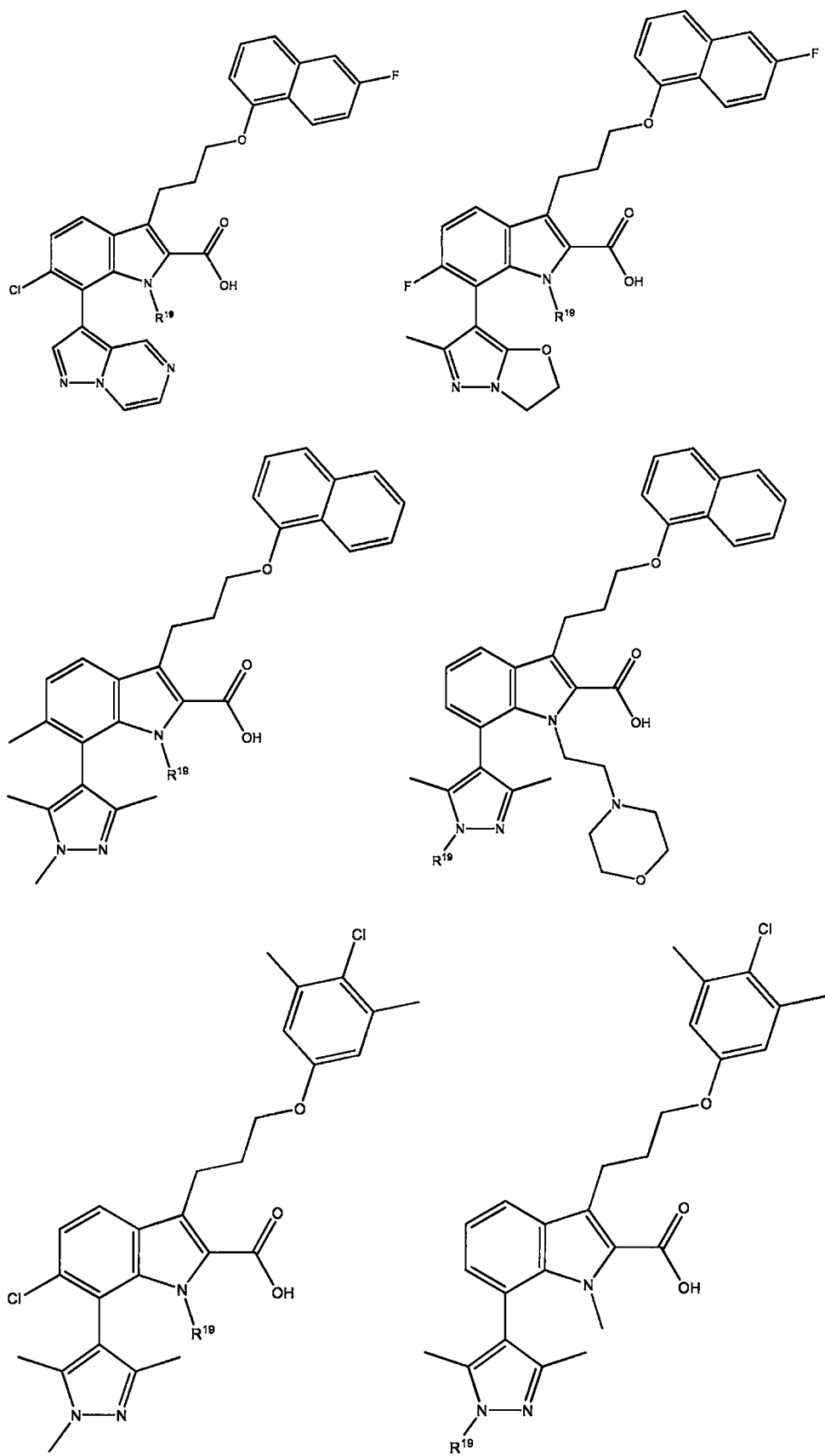
[0148]

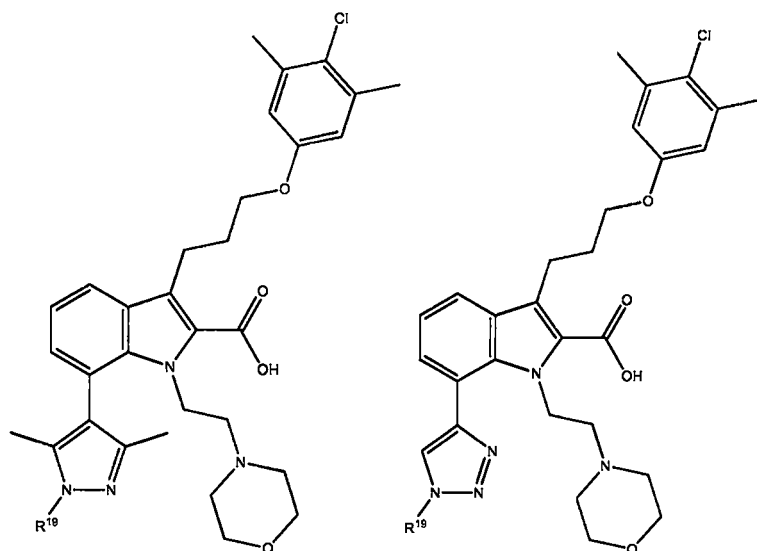


[0149]

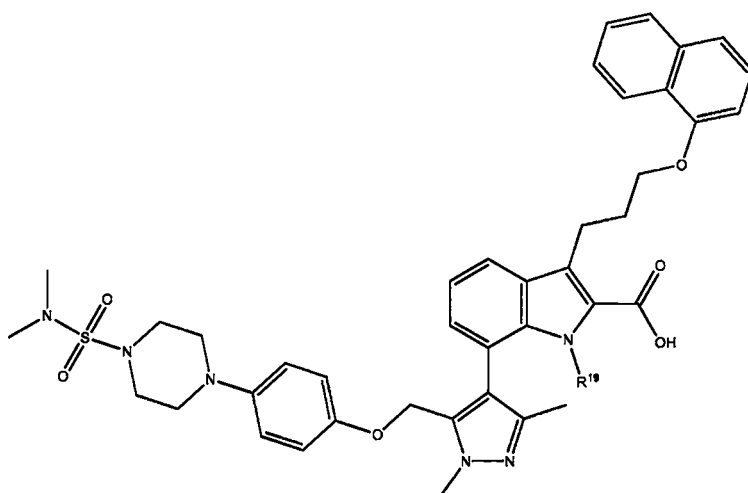
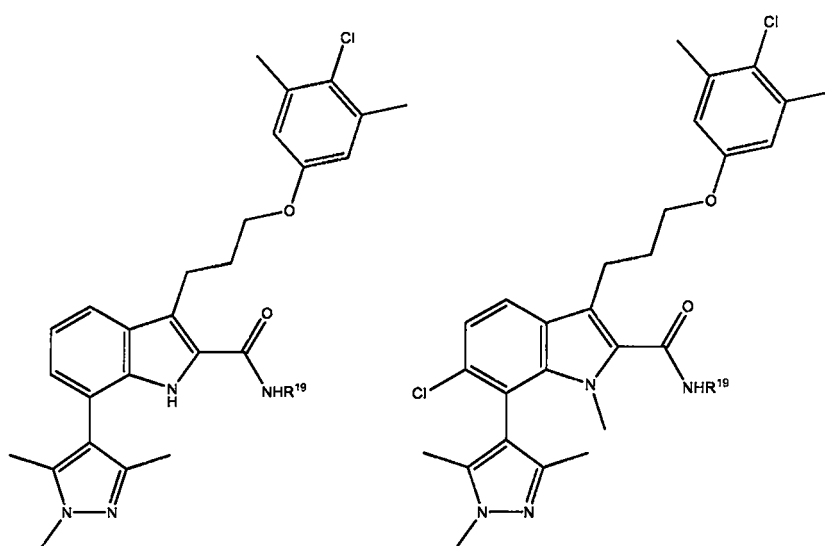


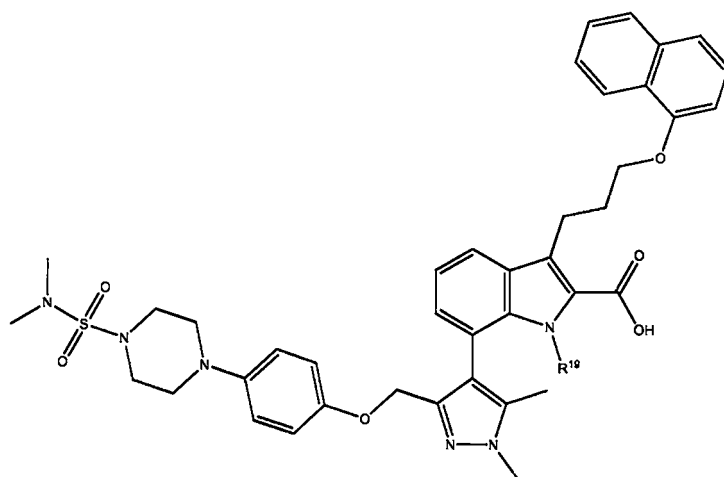
[0150]



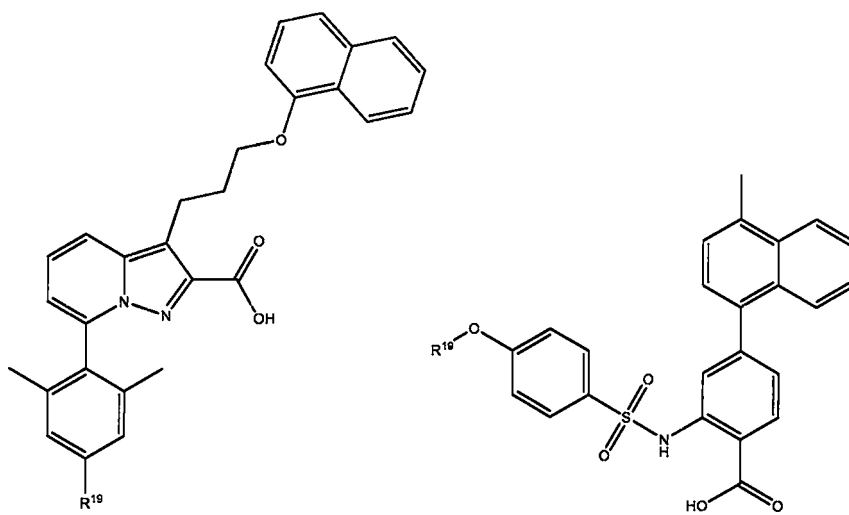
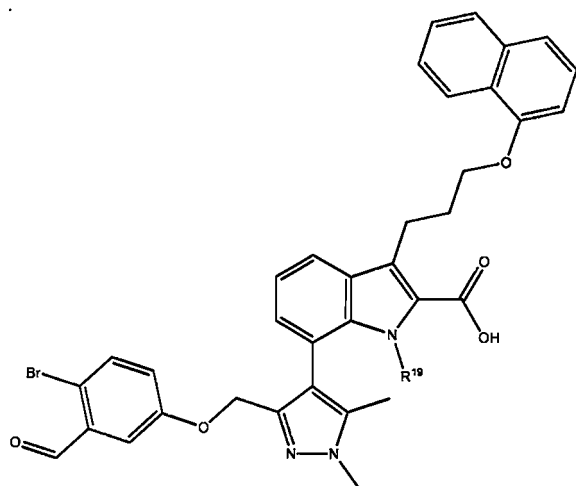


[0151]

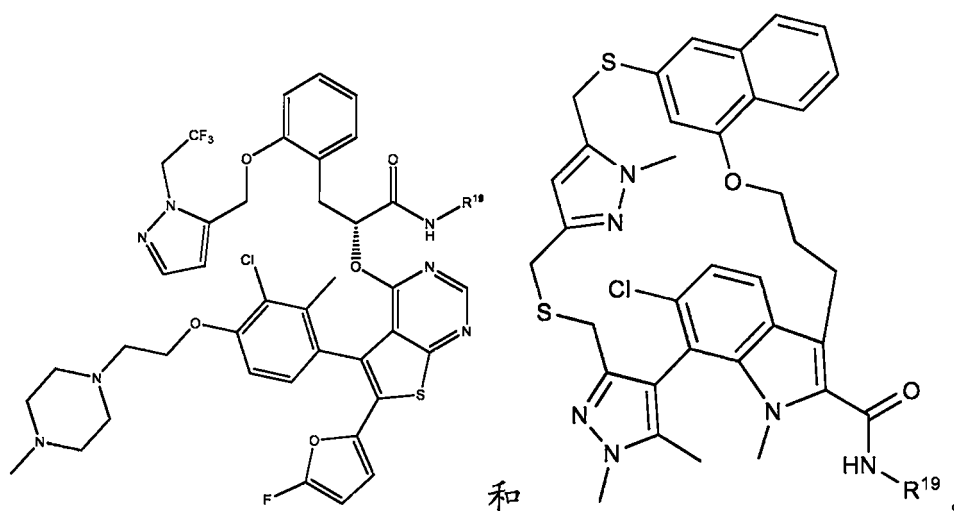




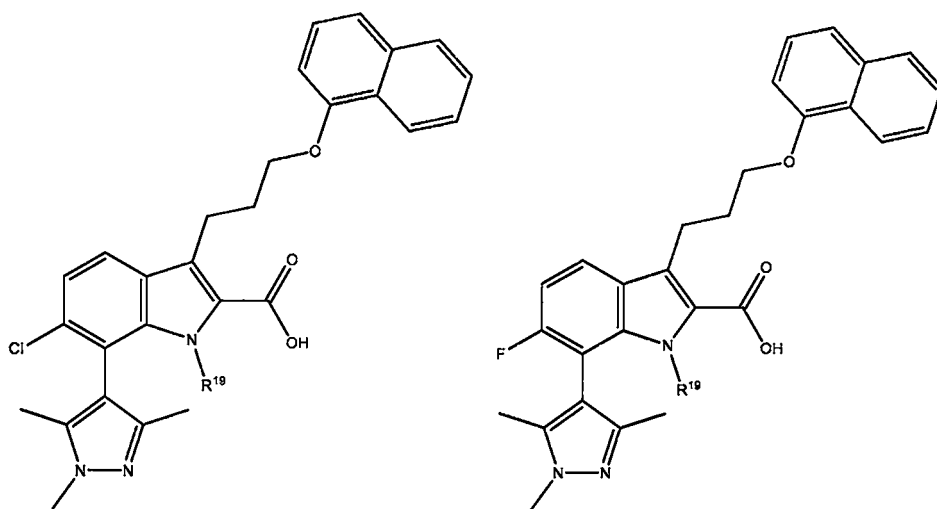
[0152]



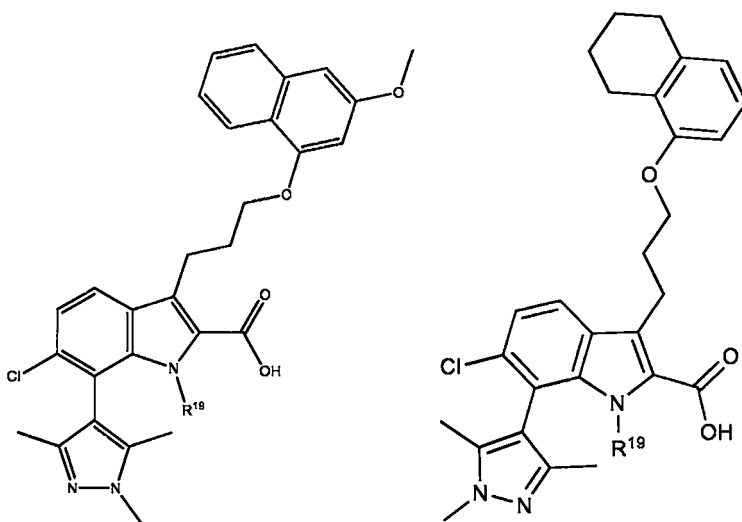
[0153]



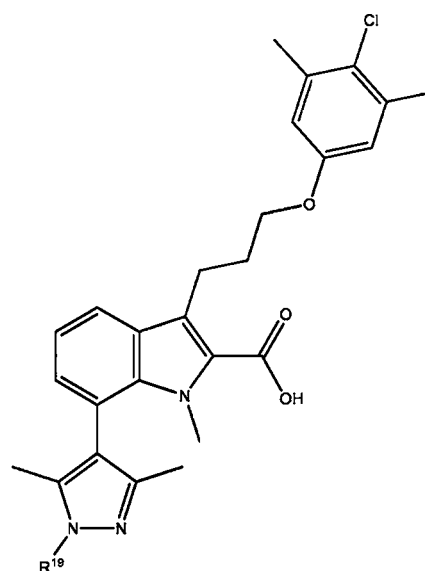
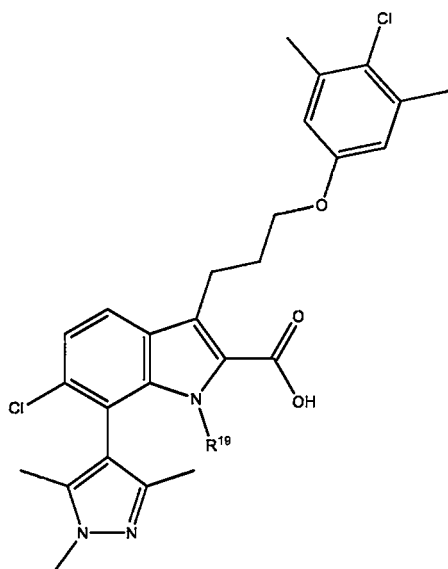
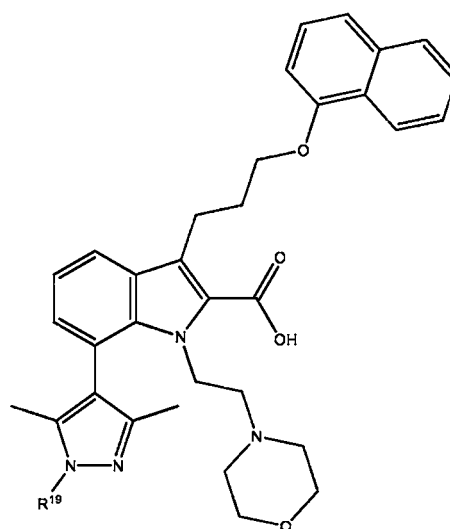
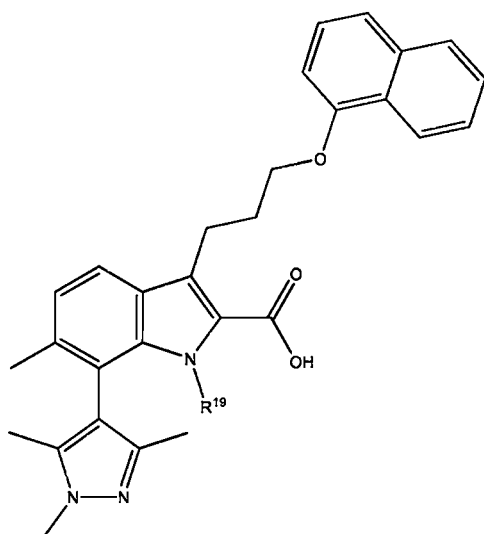
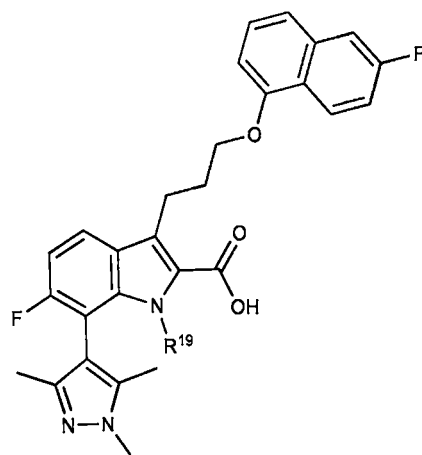
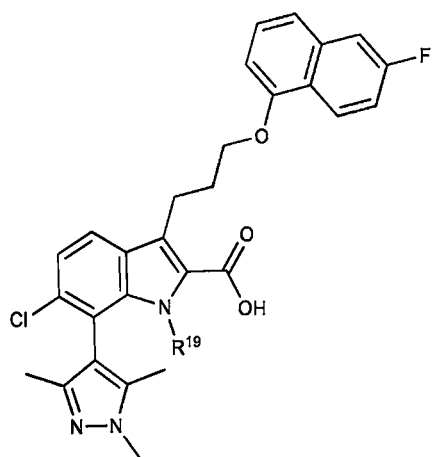
[0154] 在一些实施方案中, [MCL-1配体部分]选自:

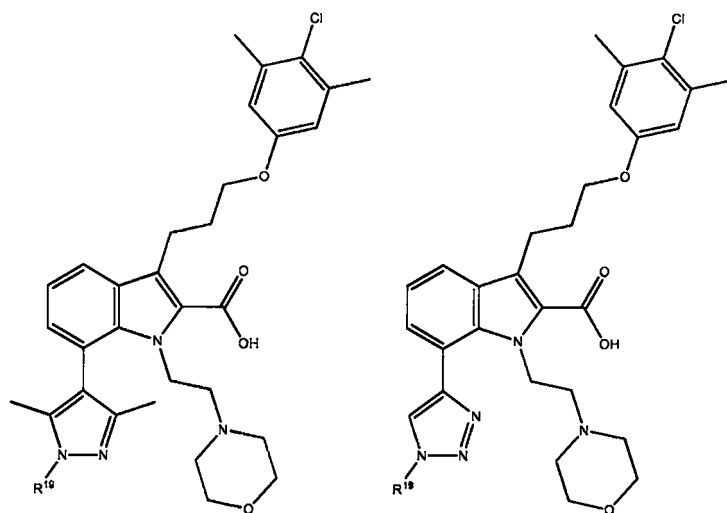


[0155]

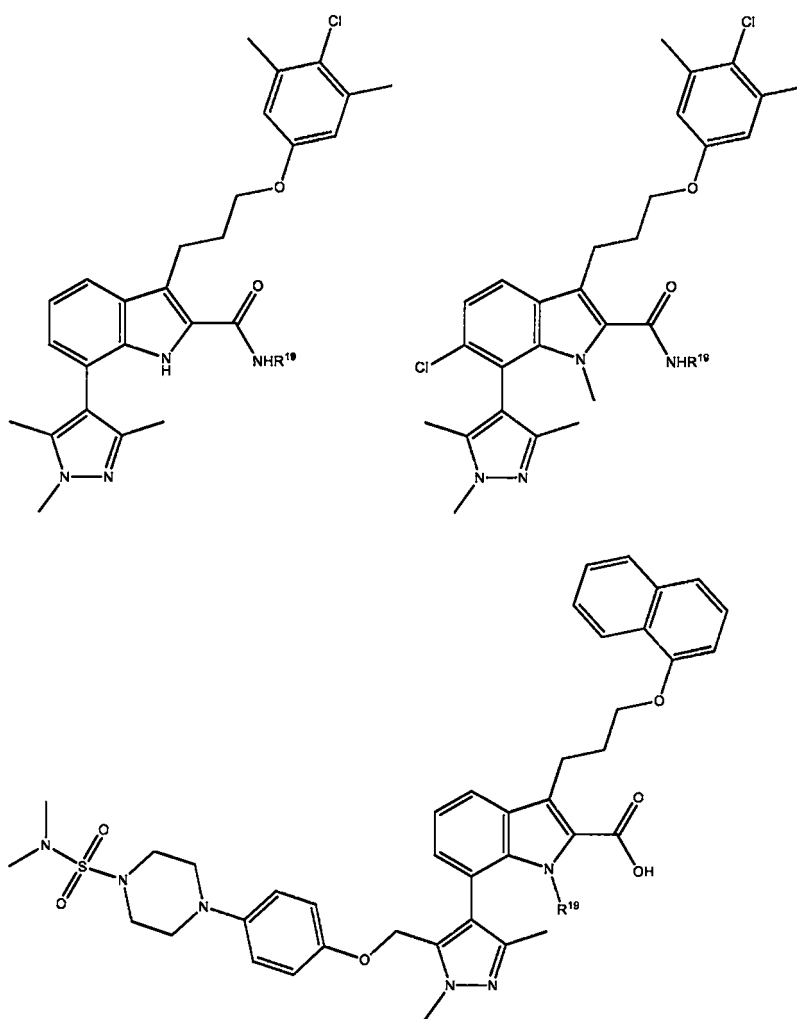


[0156]

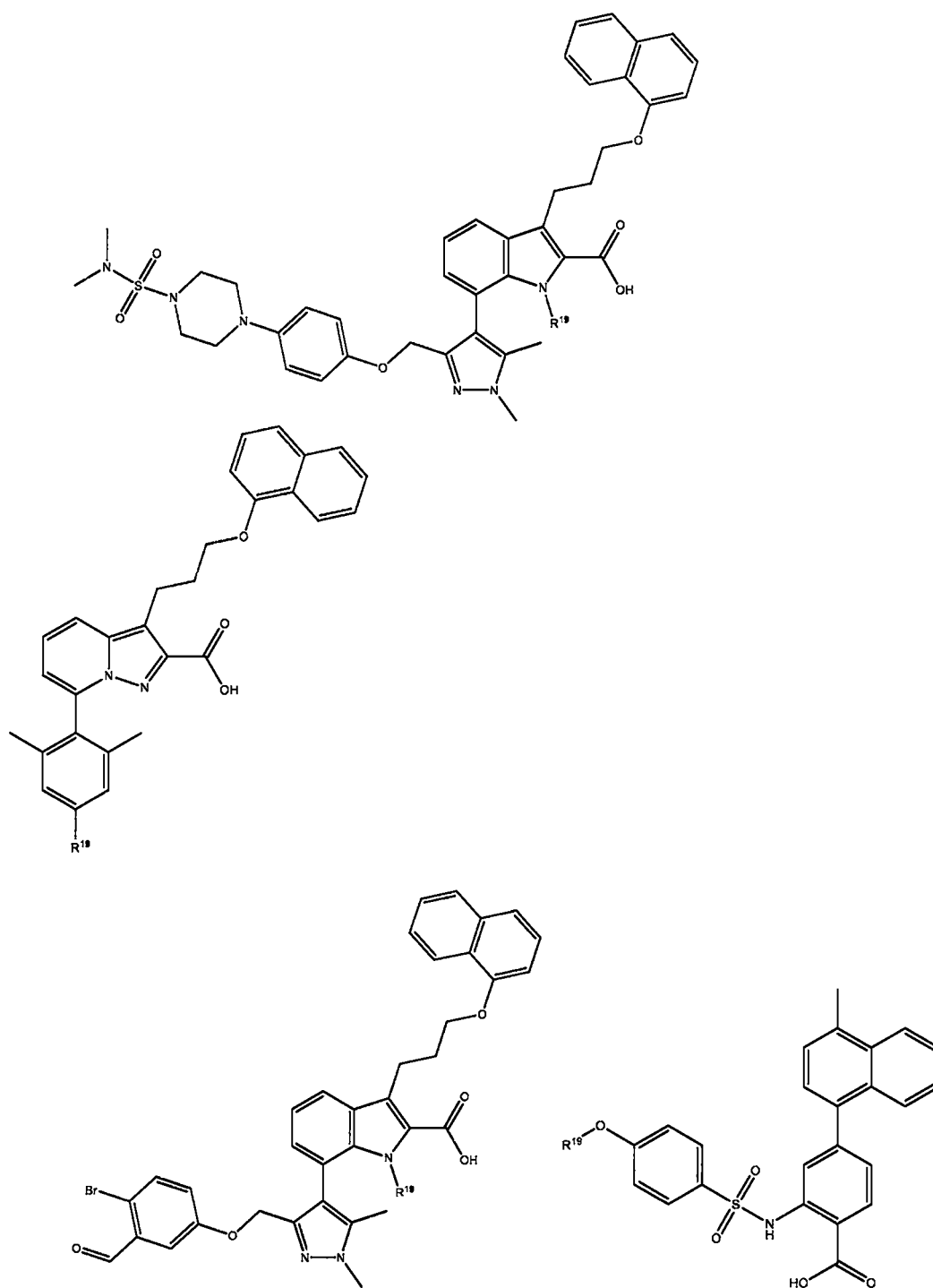




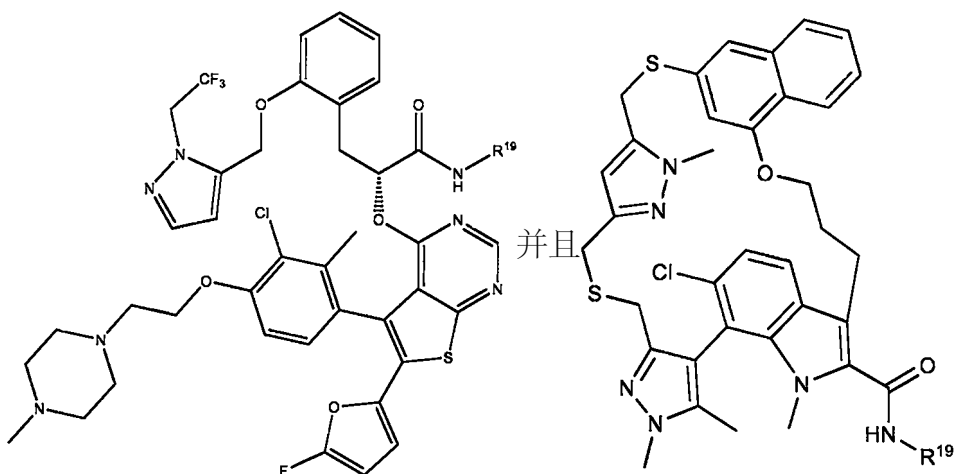
[0157]



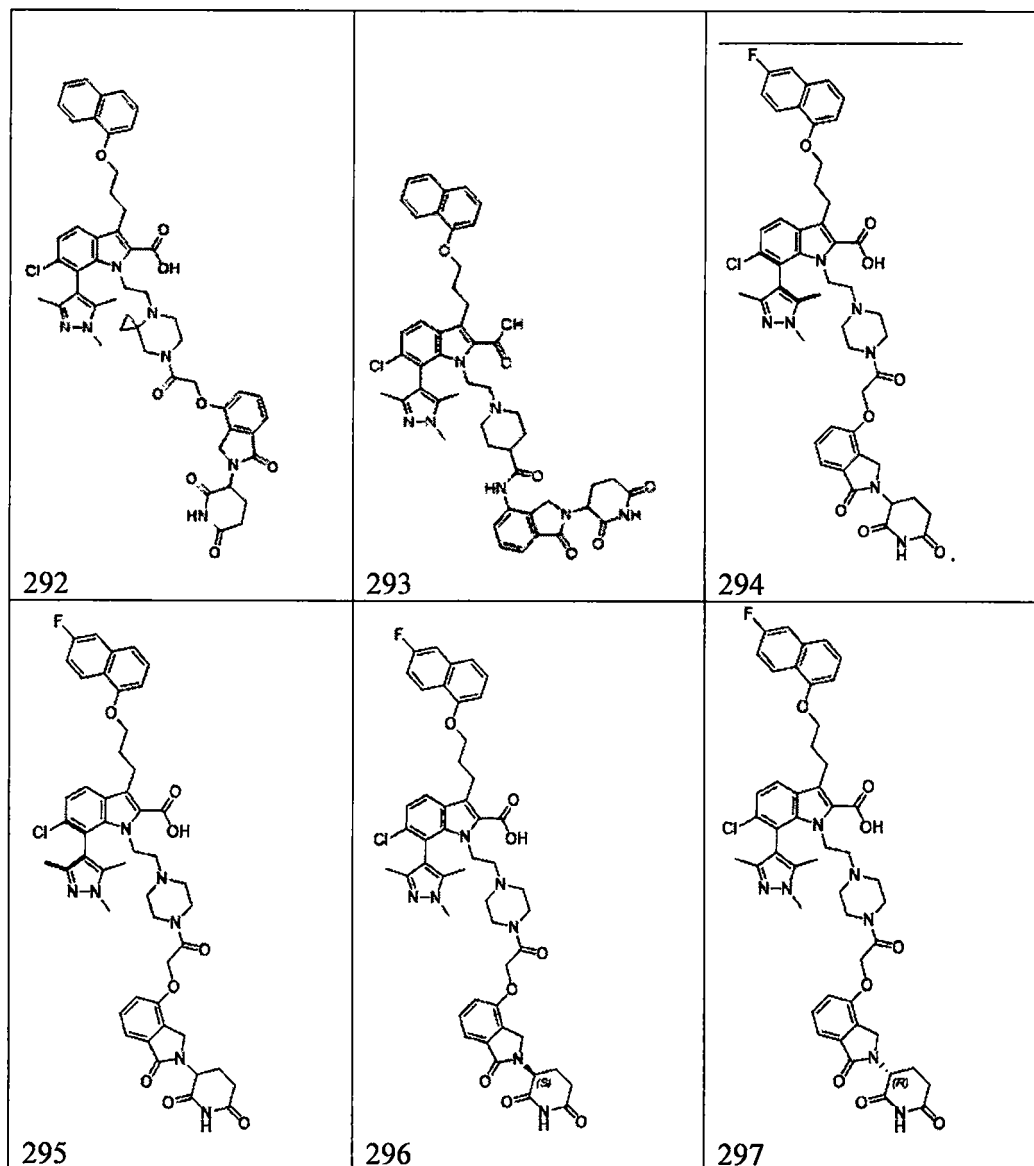
[0158]



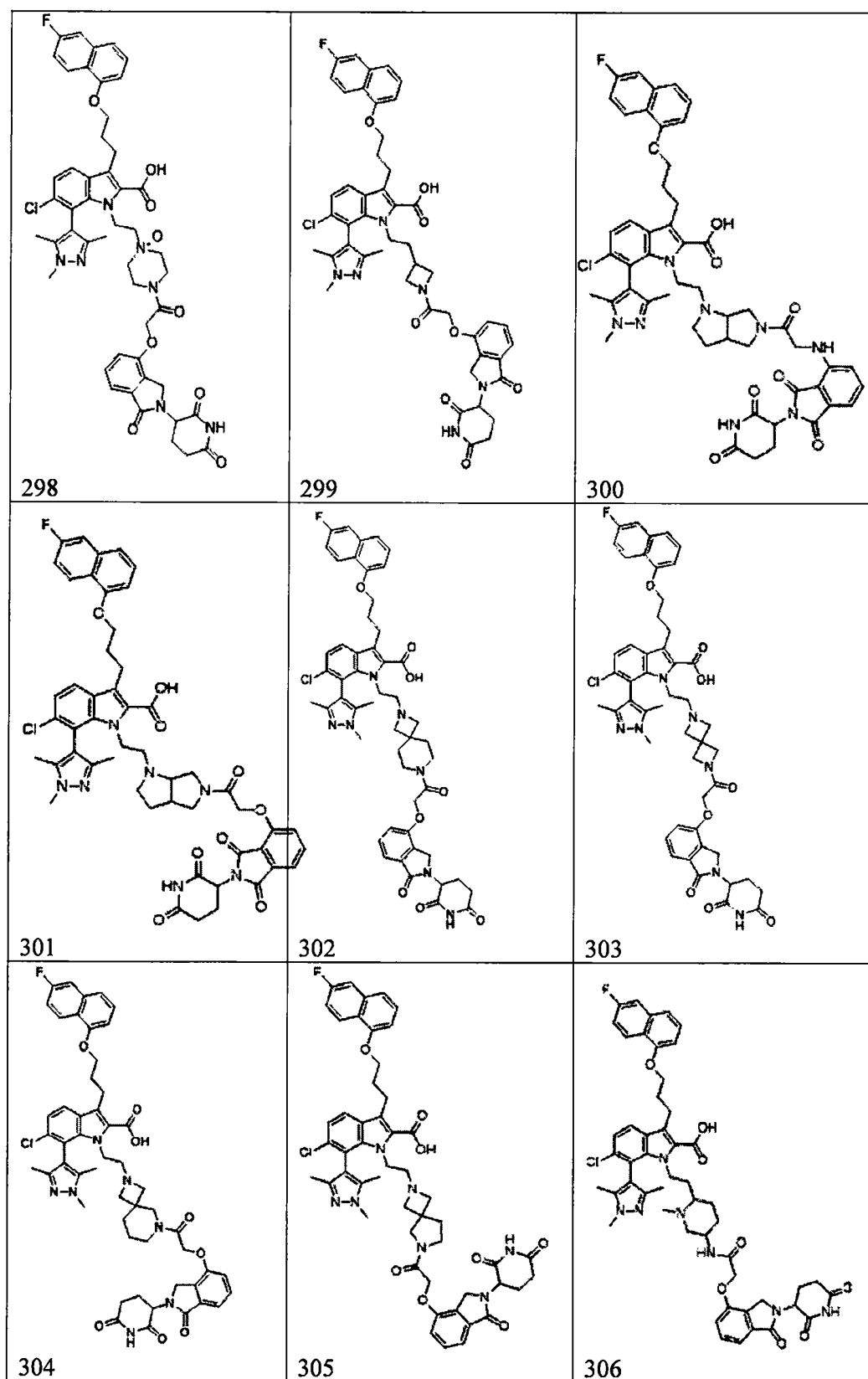
[0159]



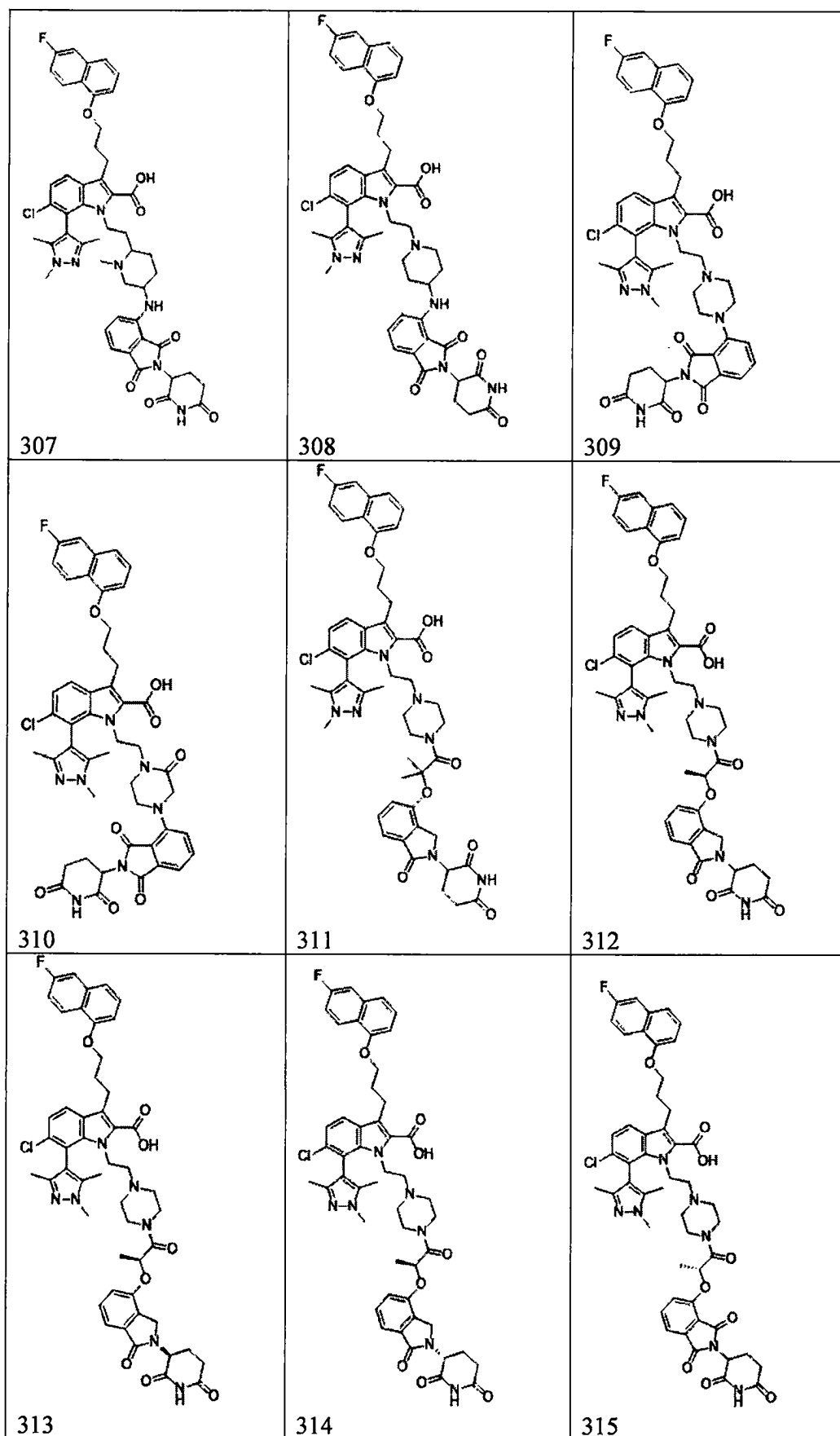
[0160] 在一些实施方案中,化合物选自:



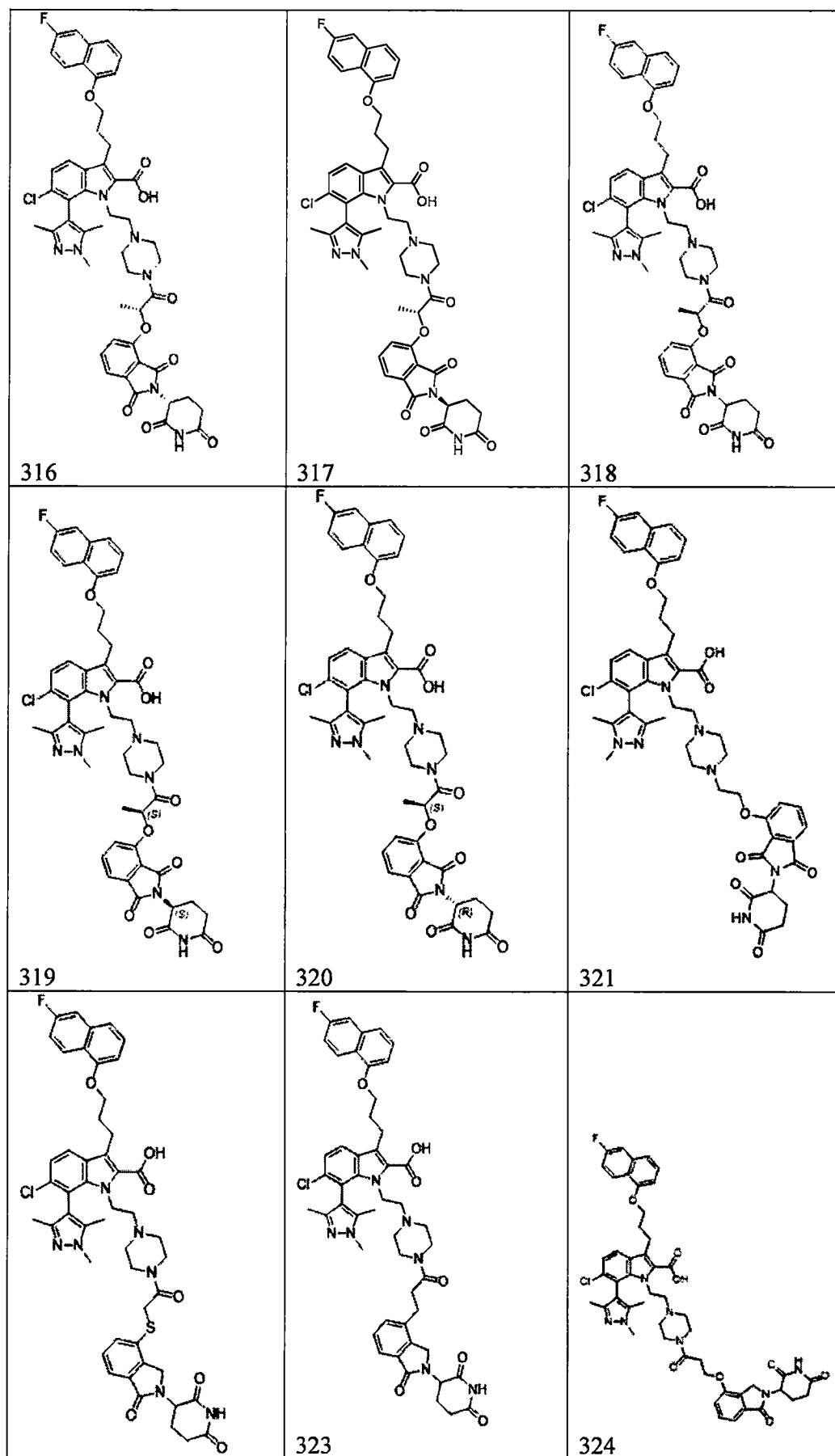
[0162]



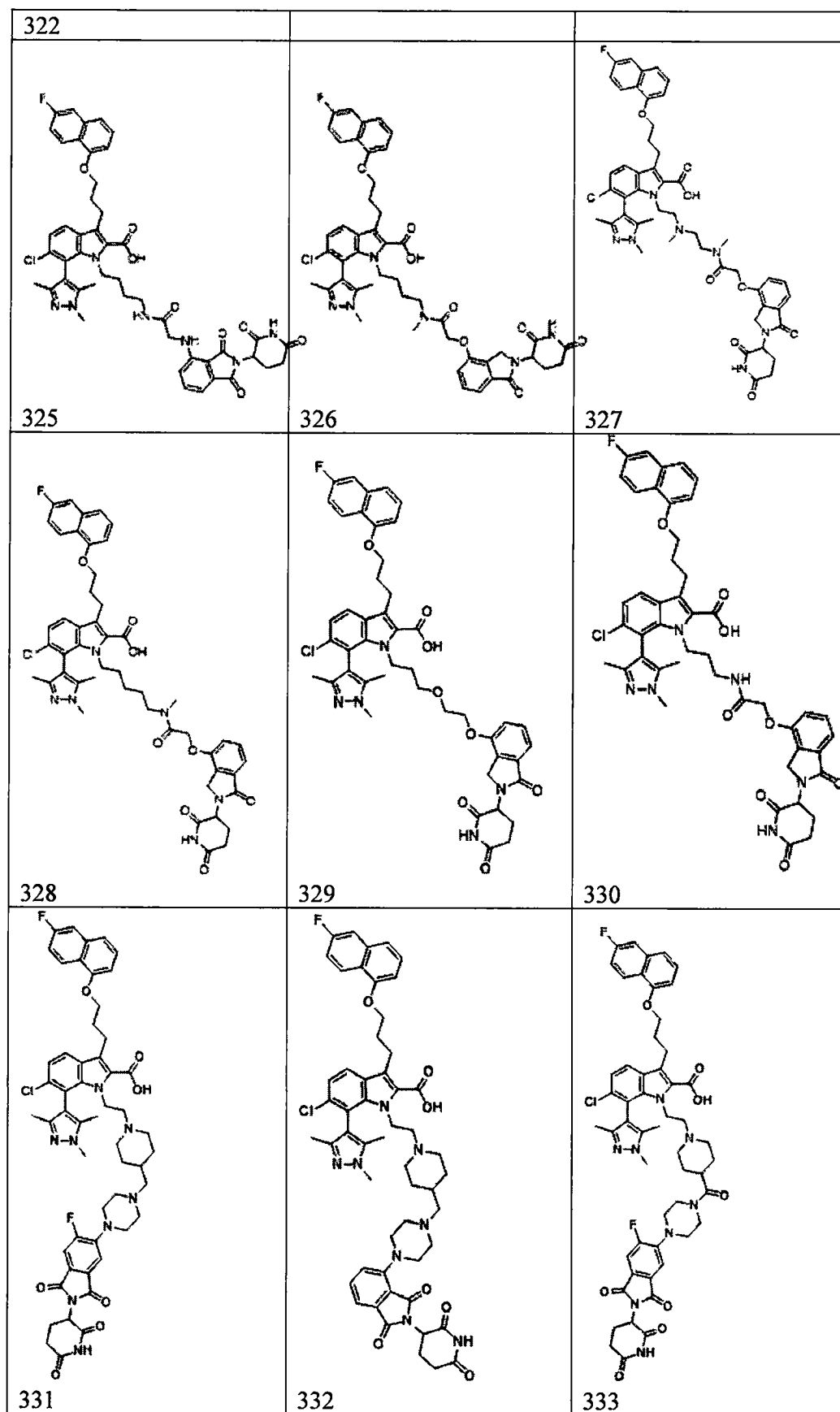
[0163]



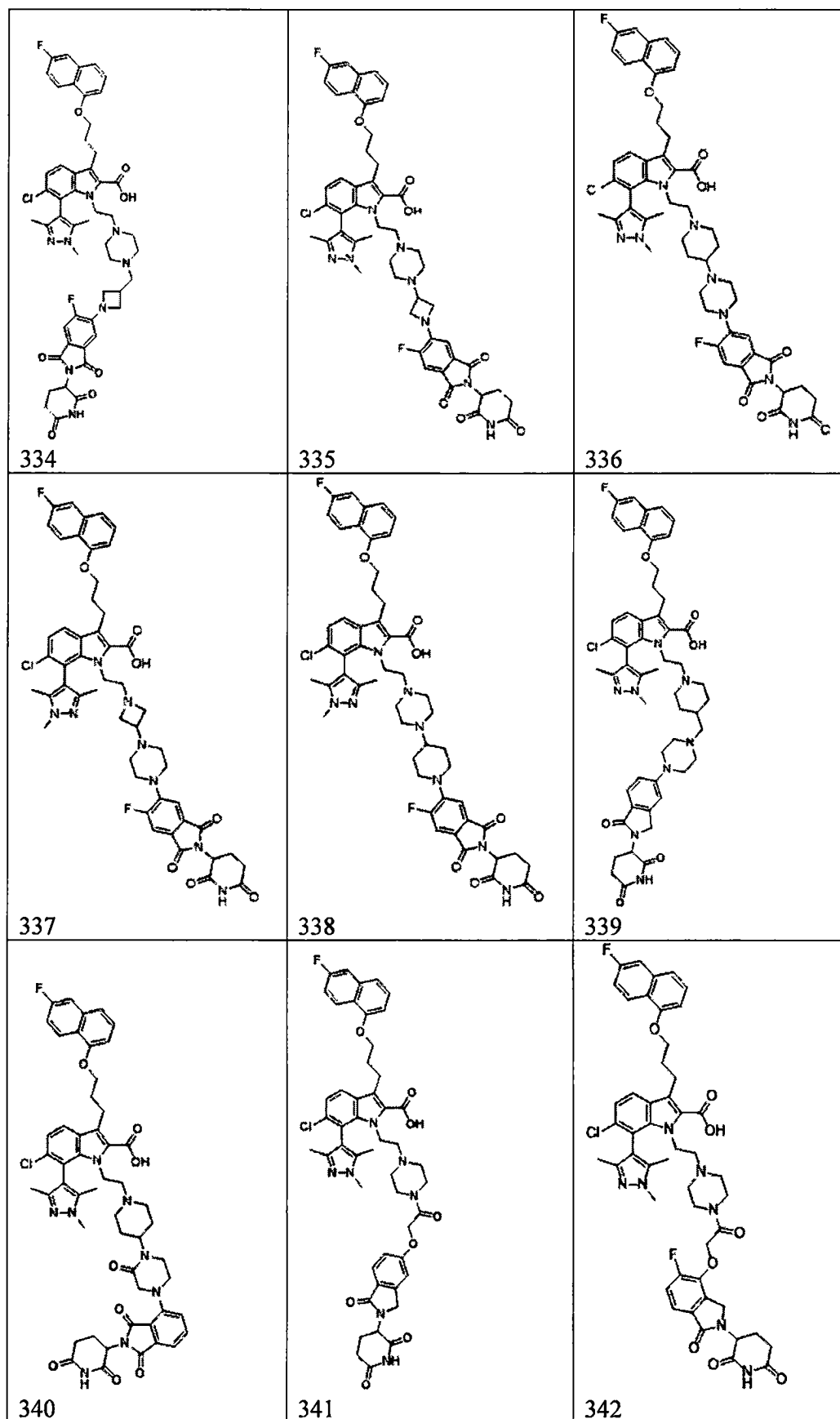
[0164]



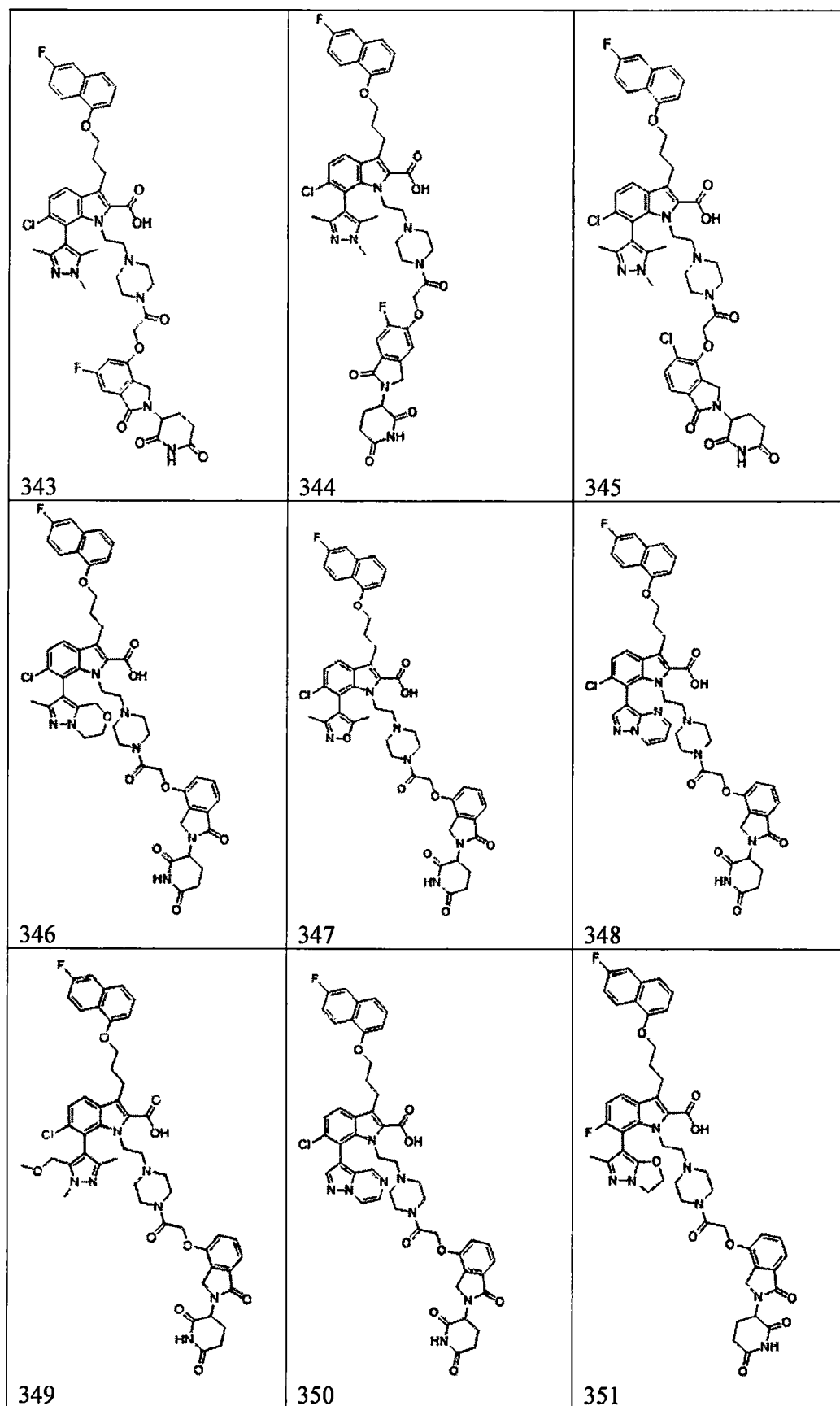
[0165]



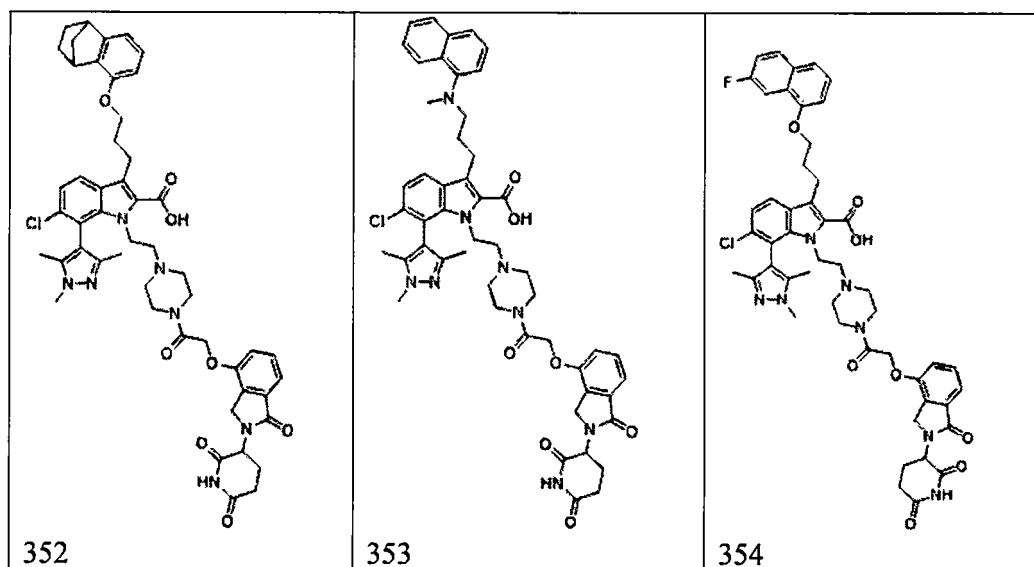
[0166]



[0167]

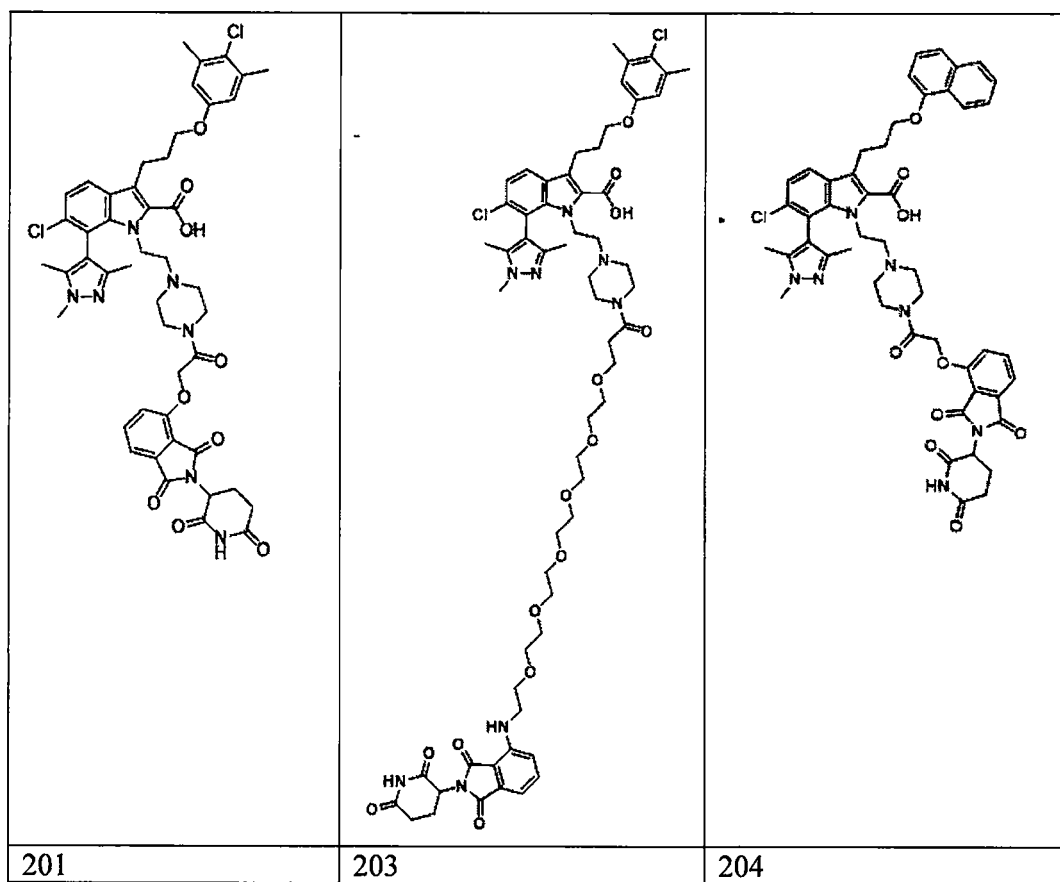


[0168]

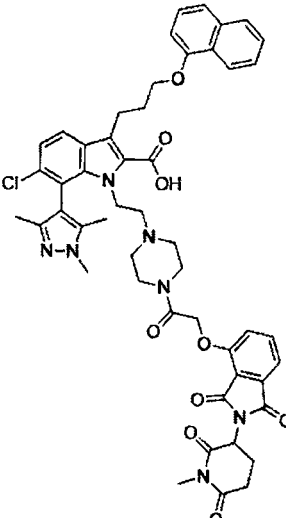
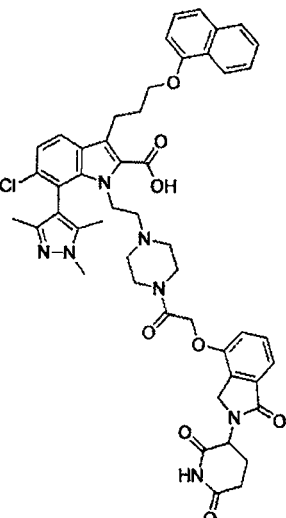
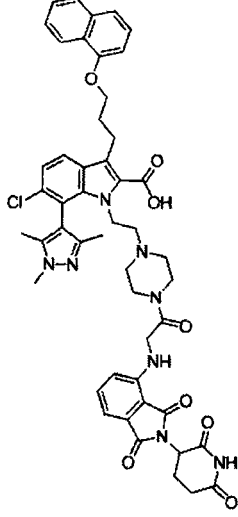
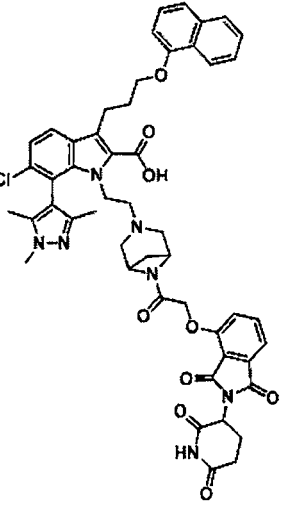
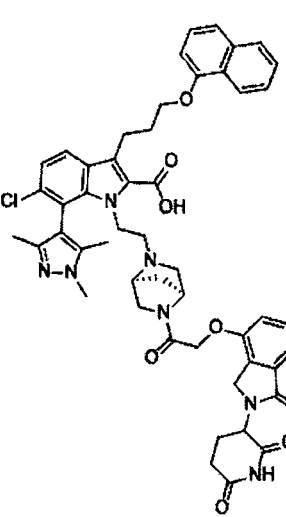
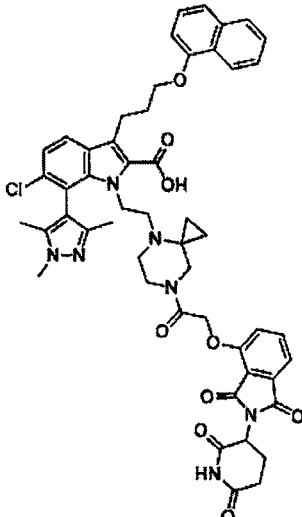


[0169] 在一些实施方案中,化合物选自:

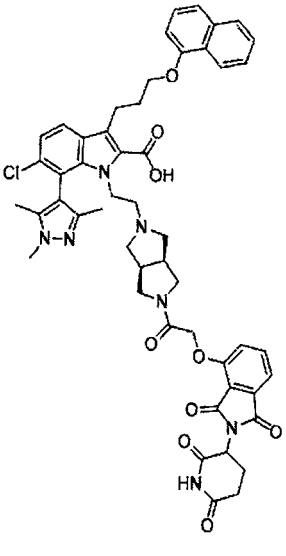
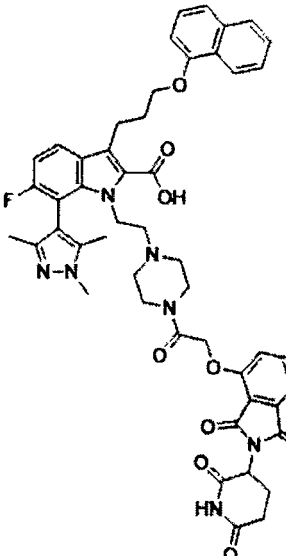
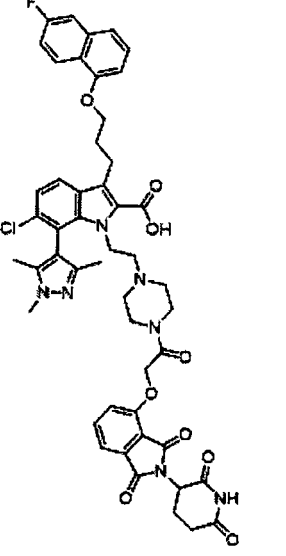
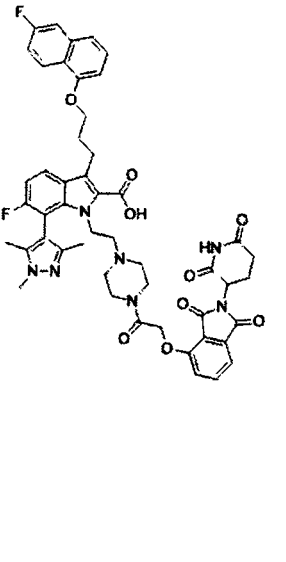
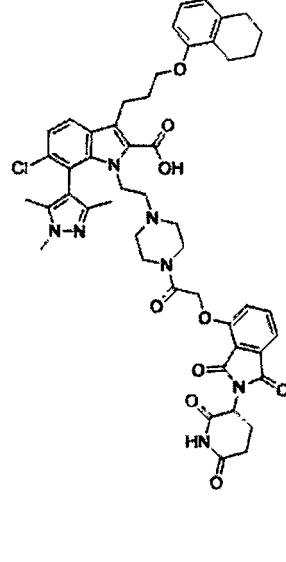
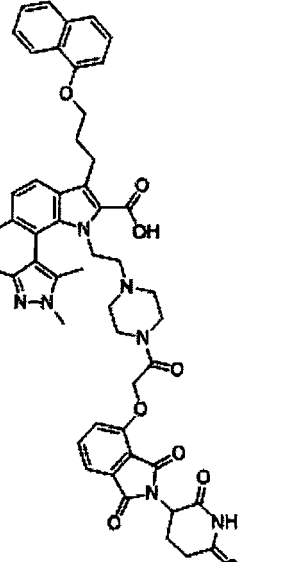
[0170]



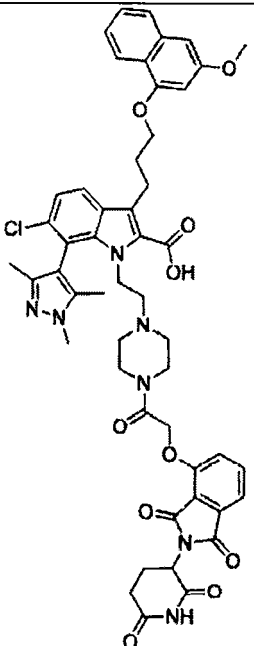
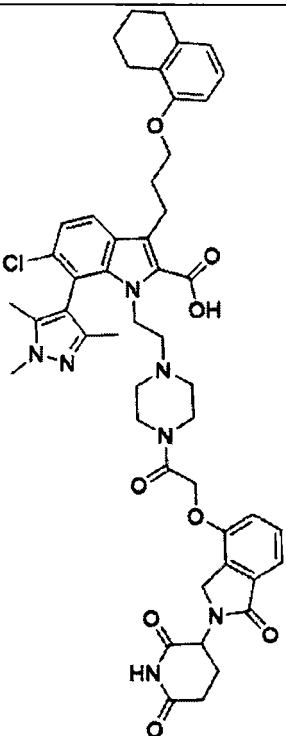
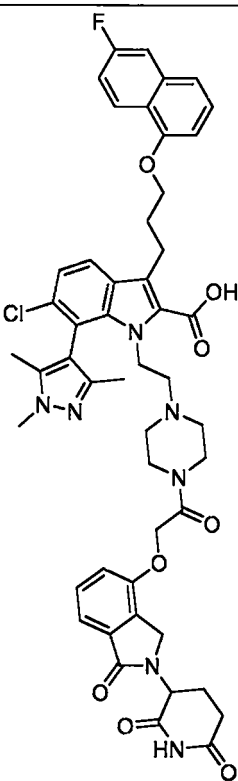
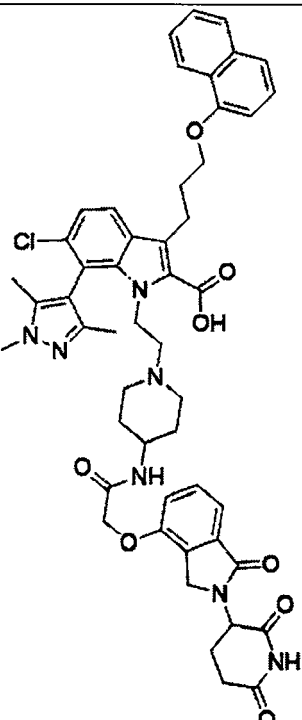
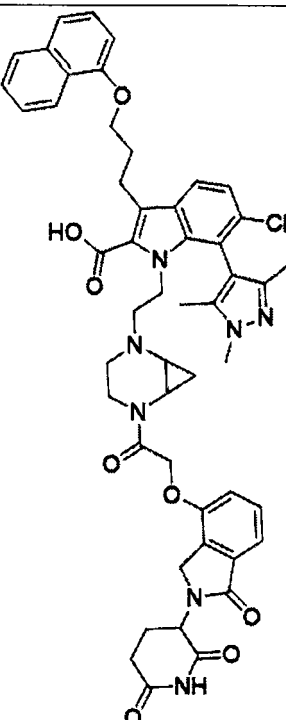
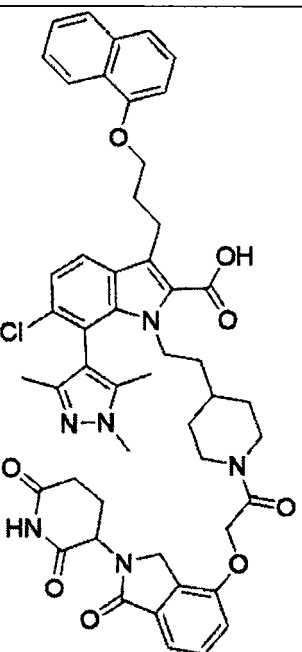
[0171]

		
205	206	207
		
208	209	210

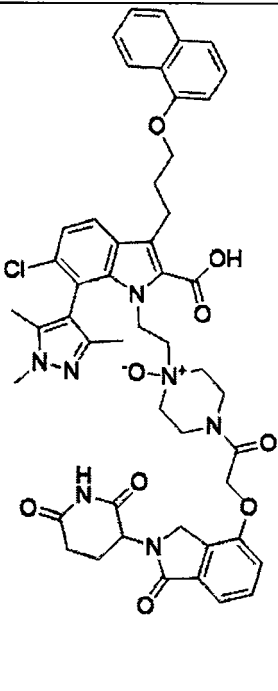
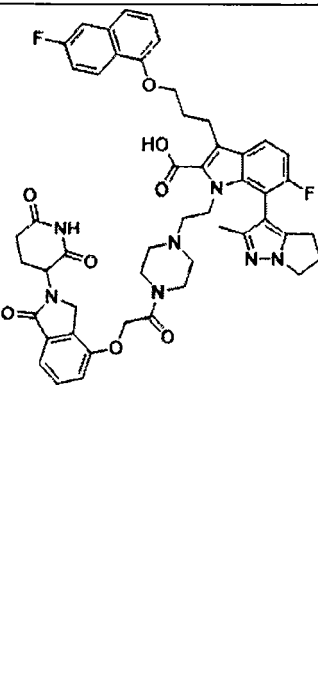
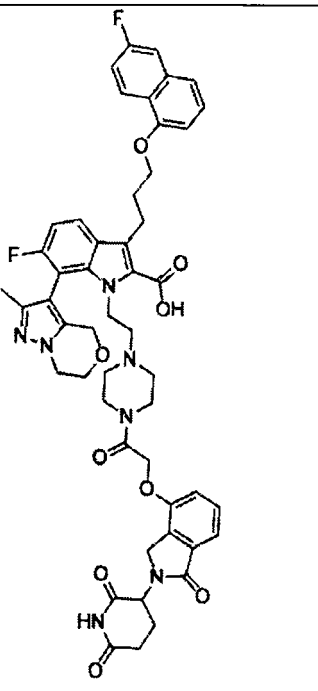
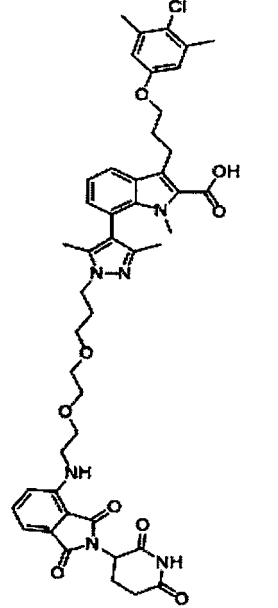
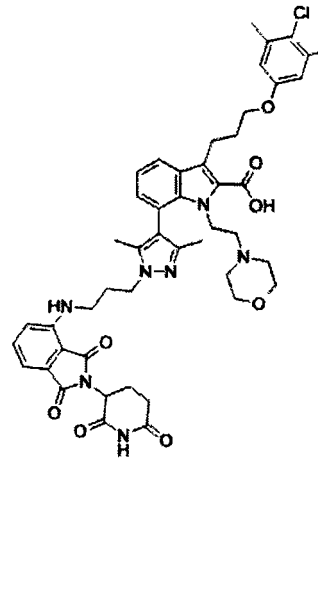
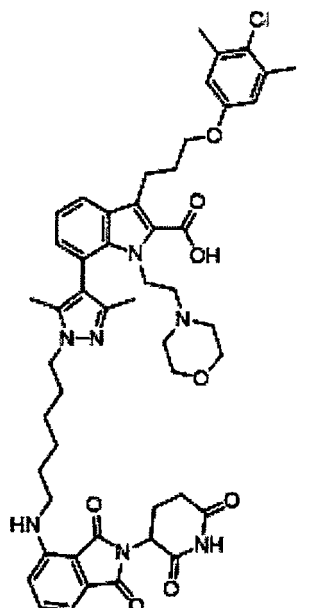
[0172]

		
211	213	214
		
215	216	217

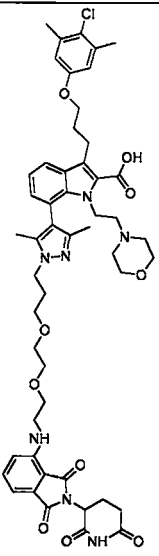
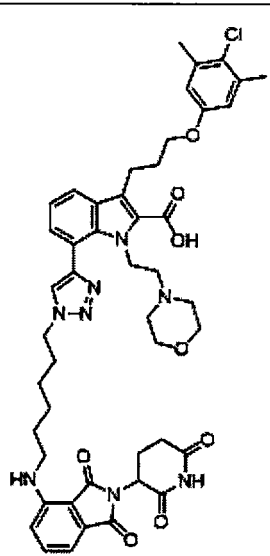
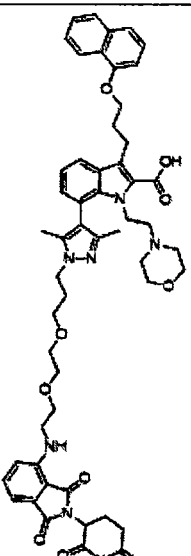
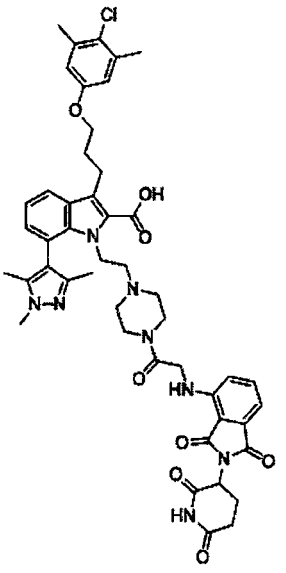
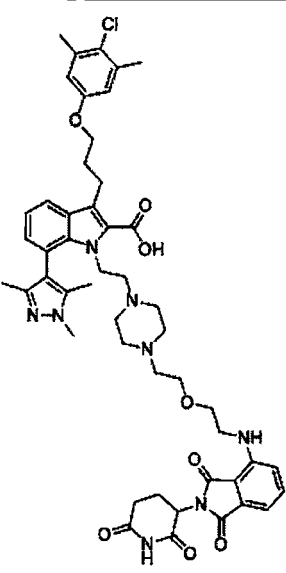
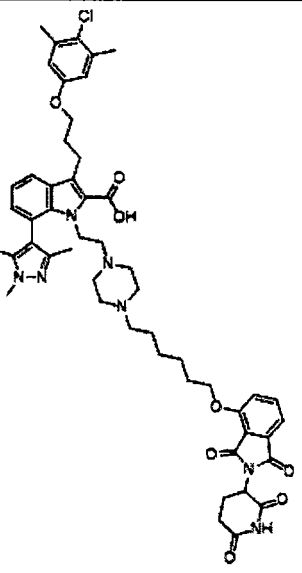
[0173]

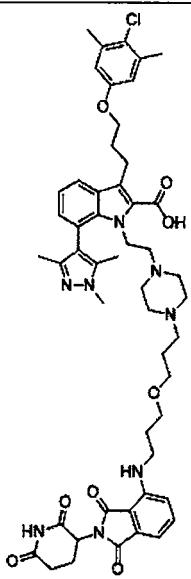
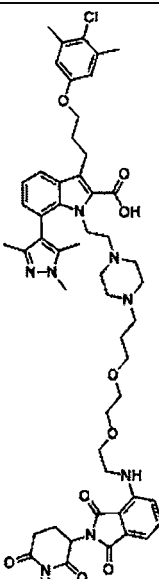
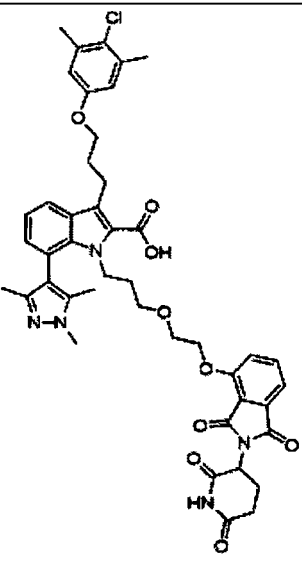
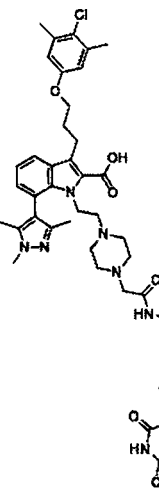
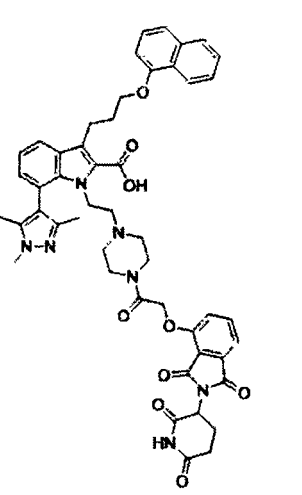
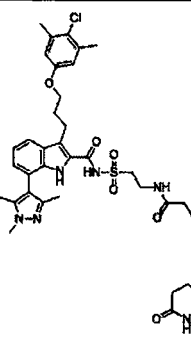
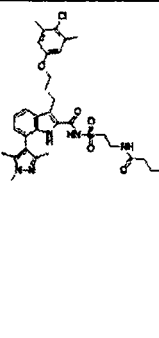
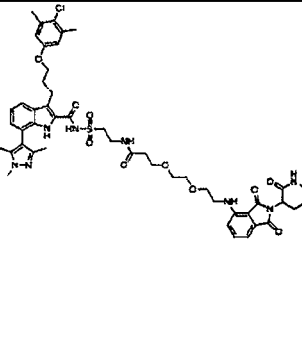
		
218	219	220
		
221	222	223

[0174]

		
224	225	226
		
227	228	229

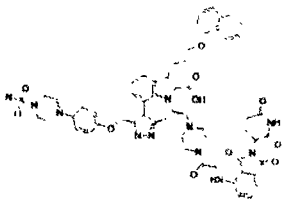
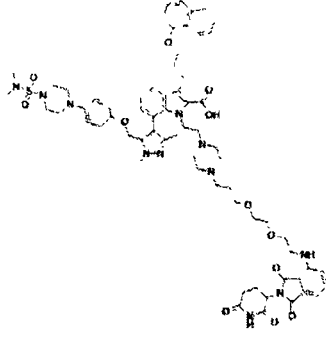
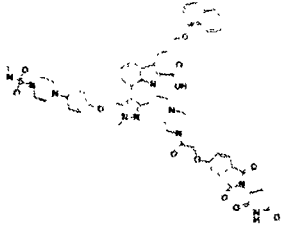
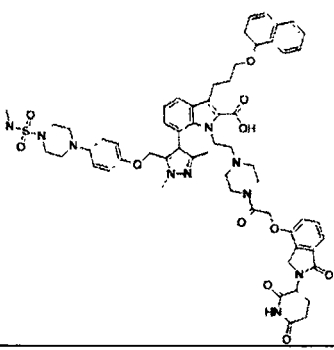
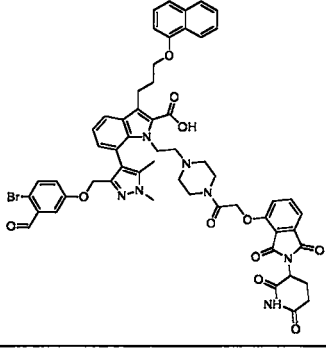
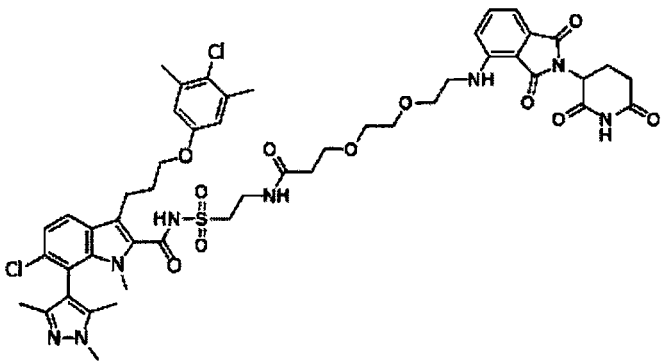
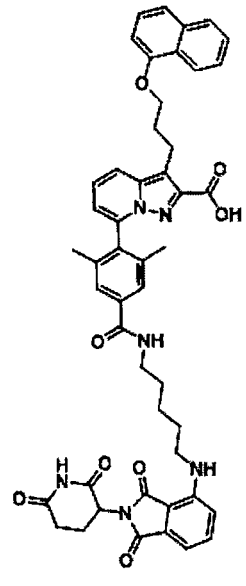
[0175]

		
230	231	232
		
233	234	235

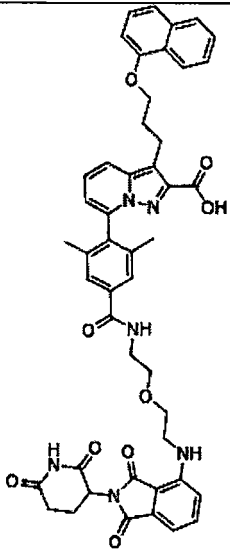
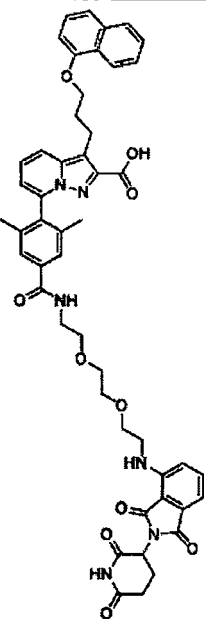
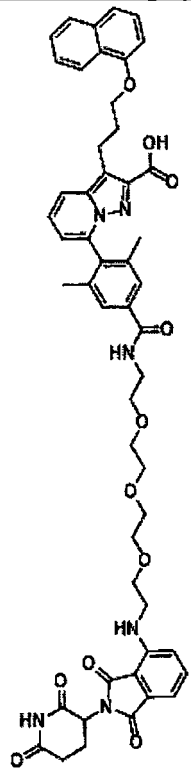
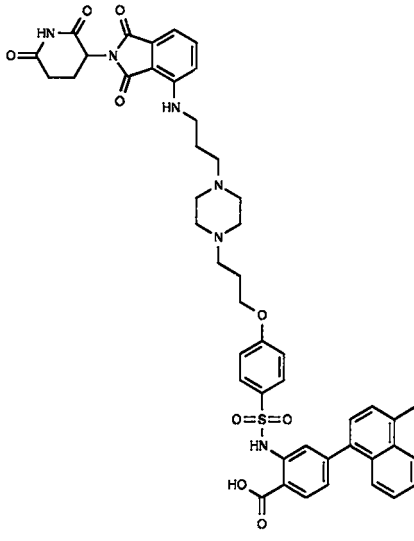
		
236	237	238
		
	240	241
		
242	243	244

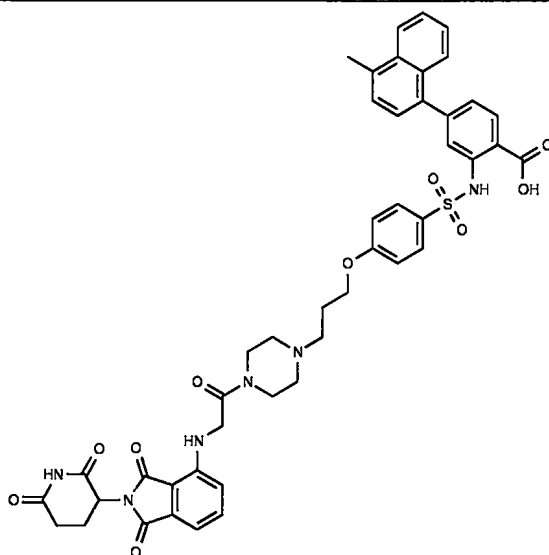
[0176]

[0177]

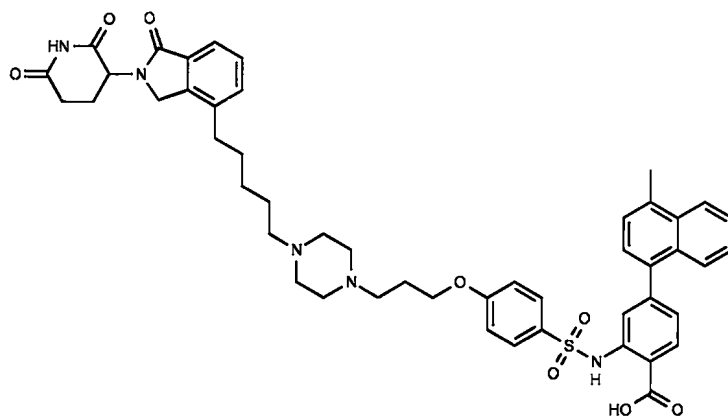
		
245		247
		
248	249	251
		
252		253

[0178]

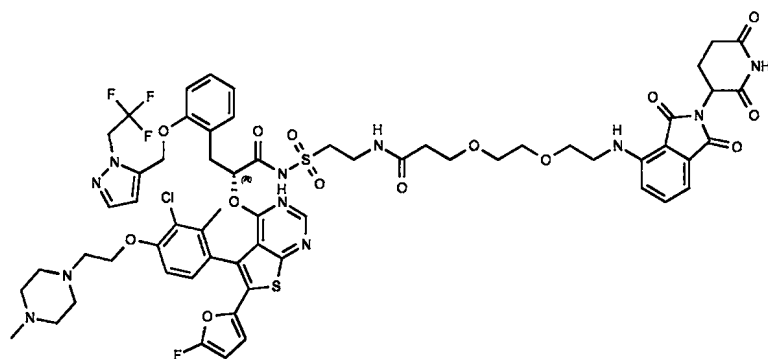
		
254	255	256
		
257		



258

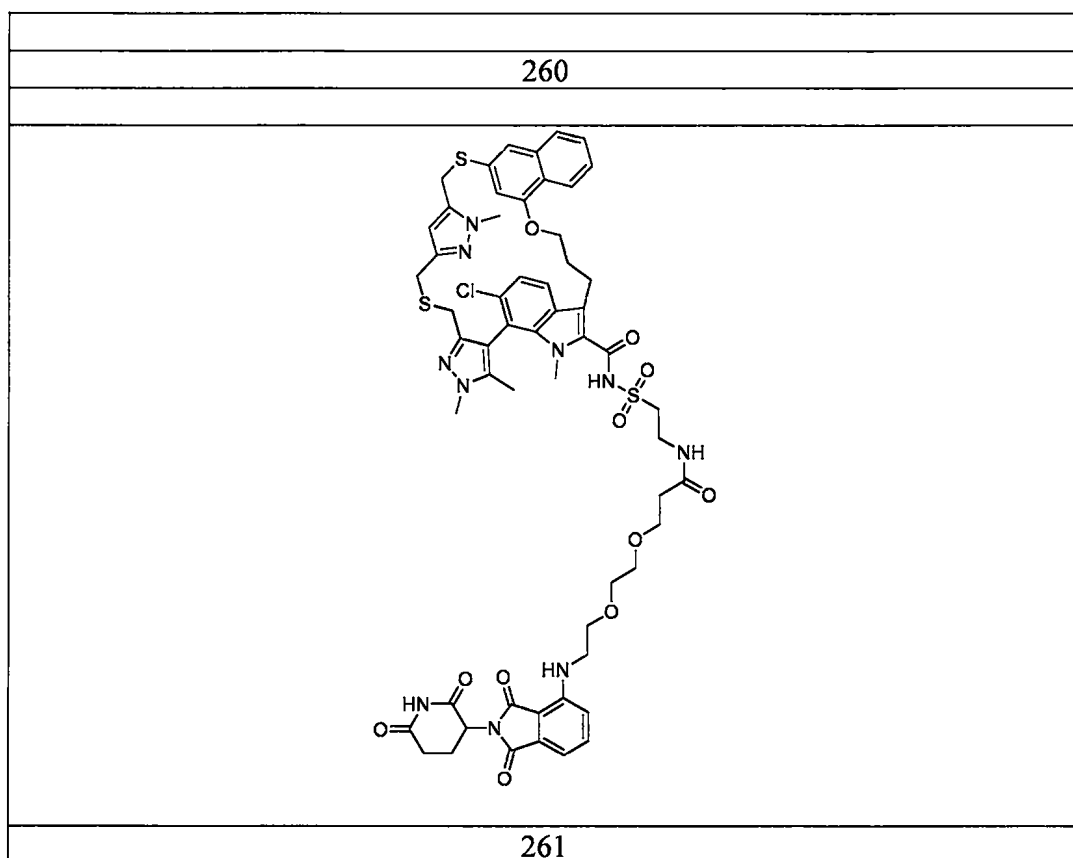


259



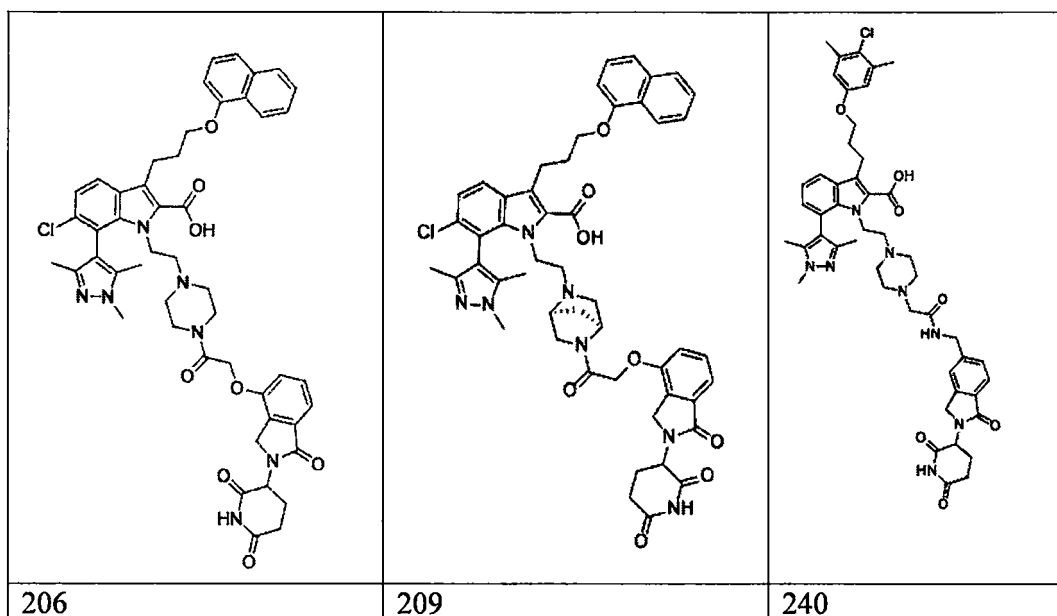
[0179]

[0180]

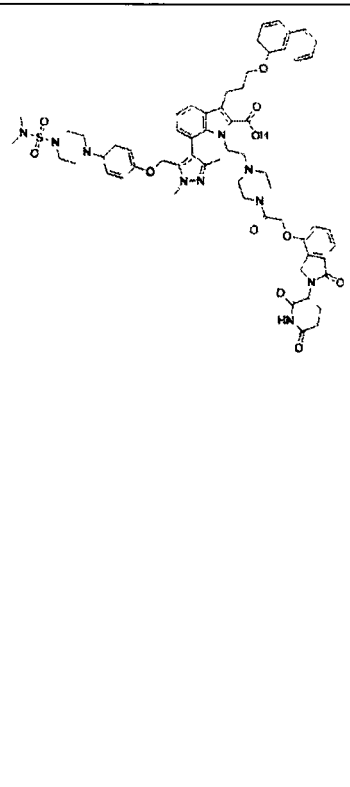
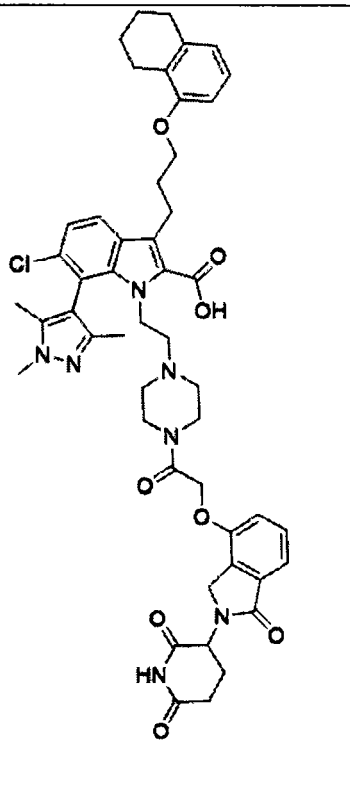
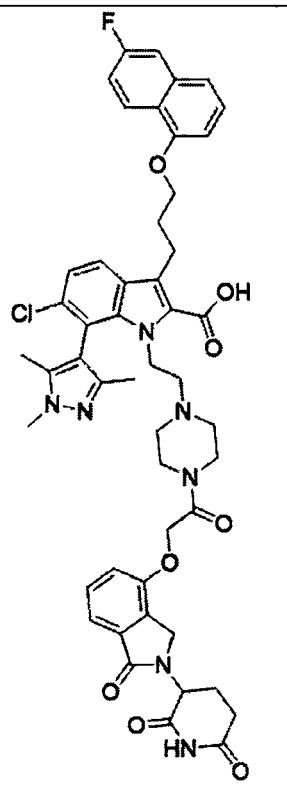
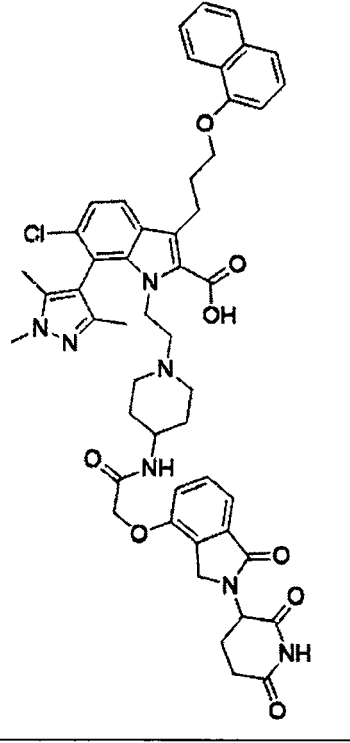
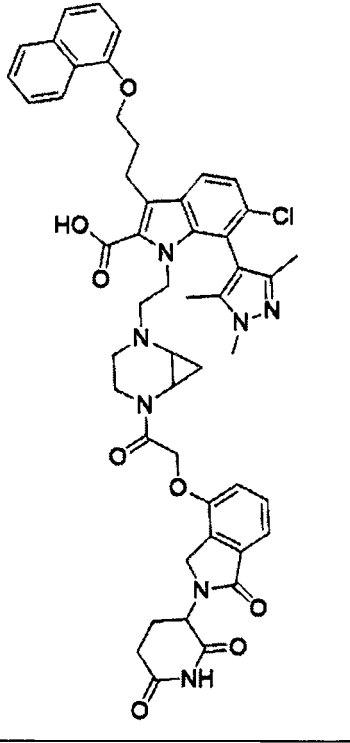
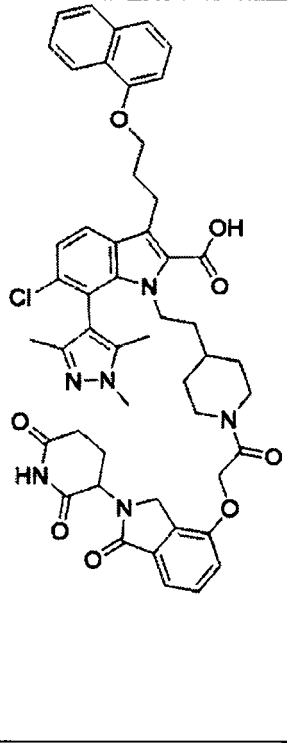


[0181] 在一些实施方案中,化合物选自:

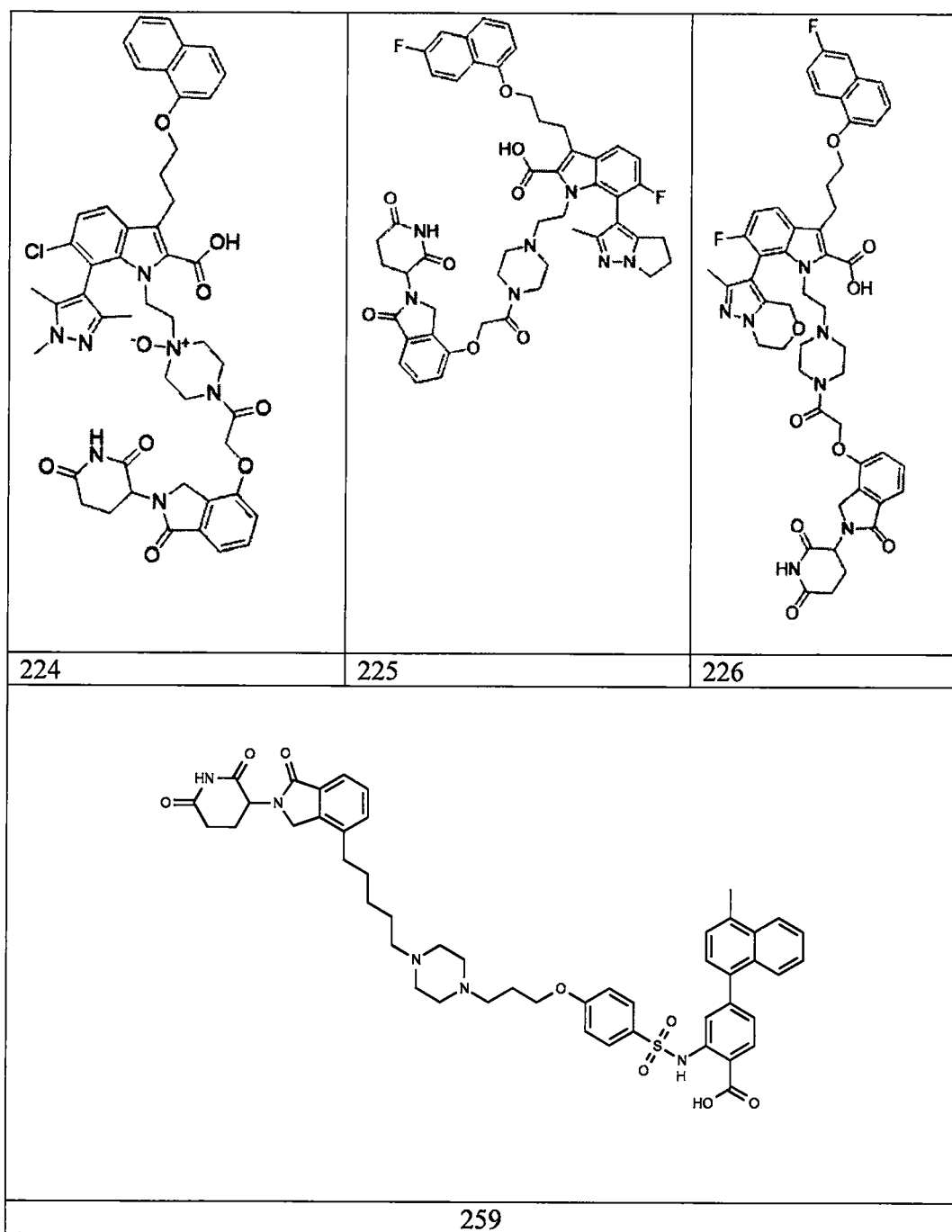
[0182]



[0183]

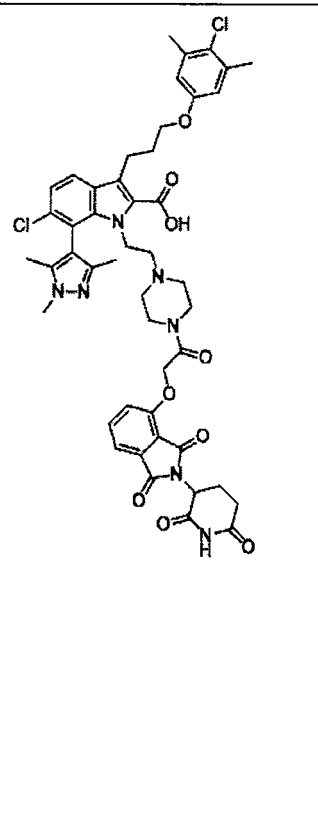
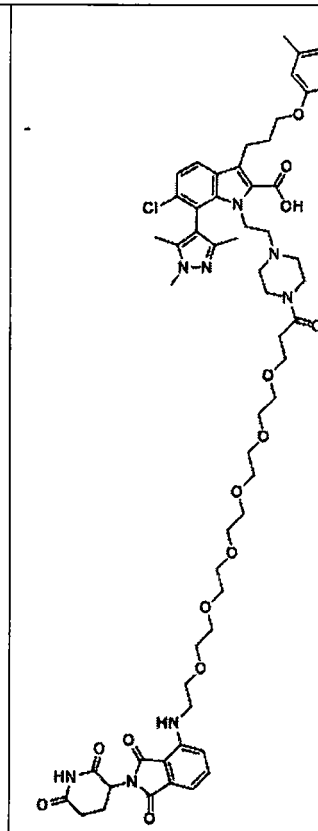
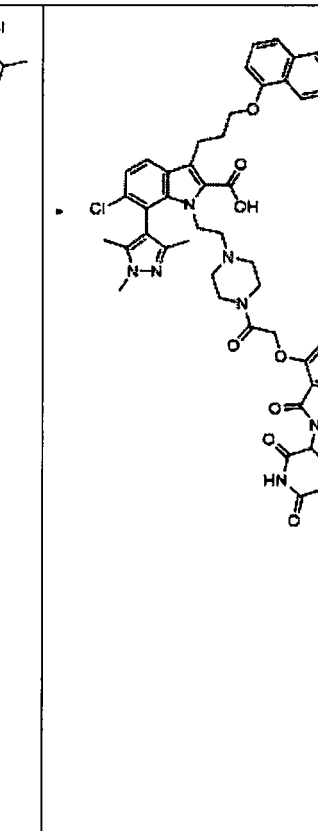
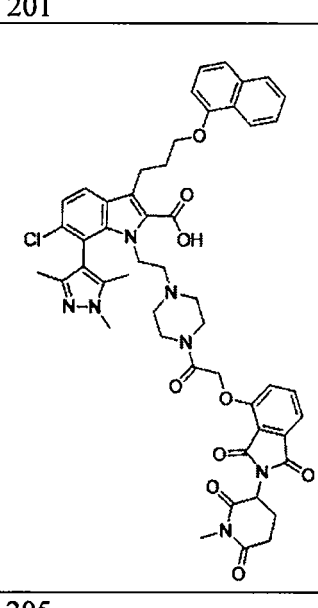
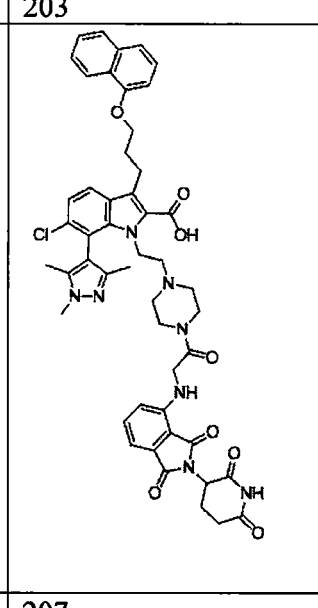
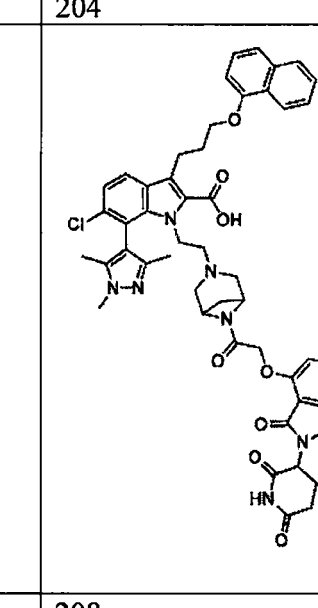
		
249	219	220
		
221	222	223

[0184]

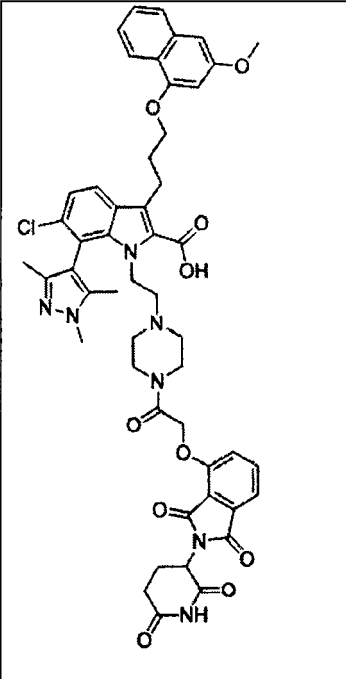
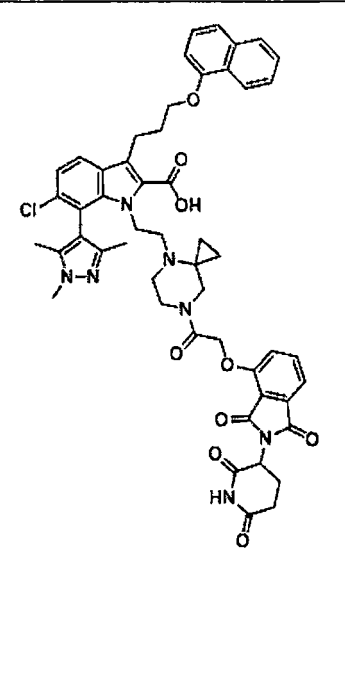
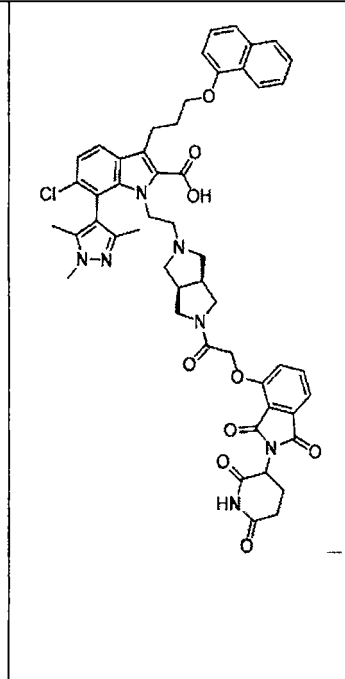
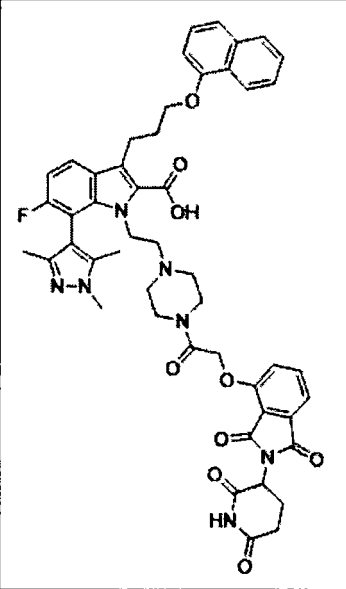
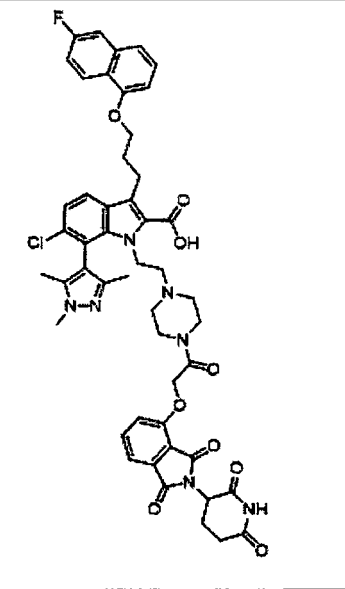
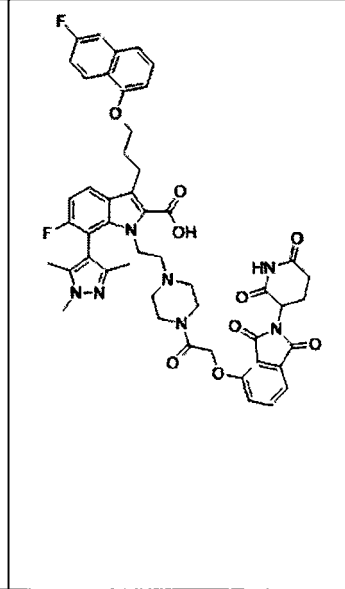


[0185] 在一些实施方案中,化合物选自:

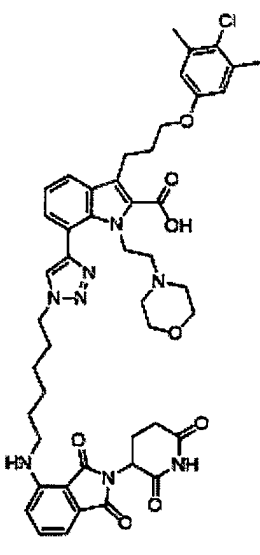
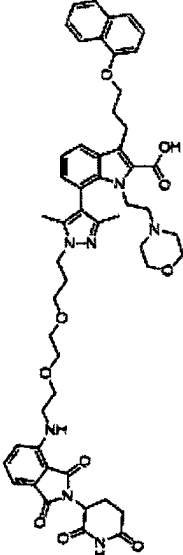
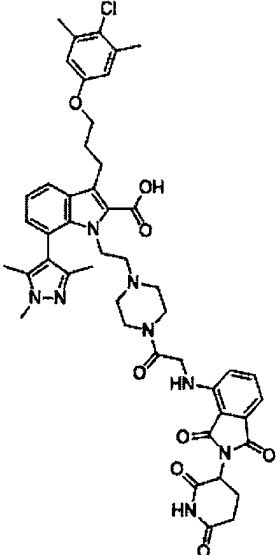
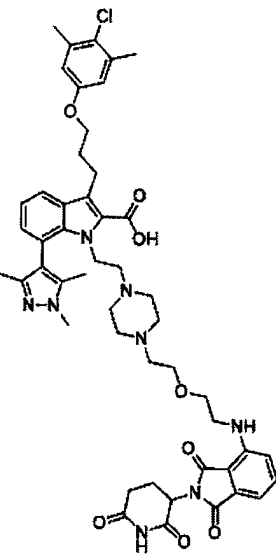
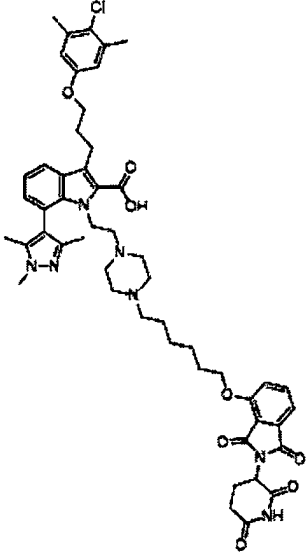
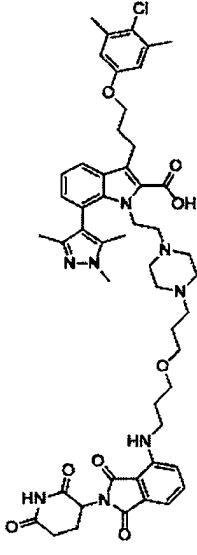
[0186]

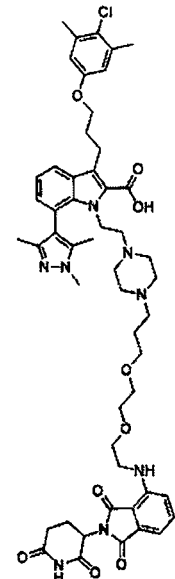
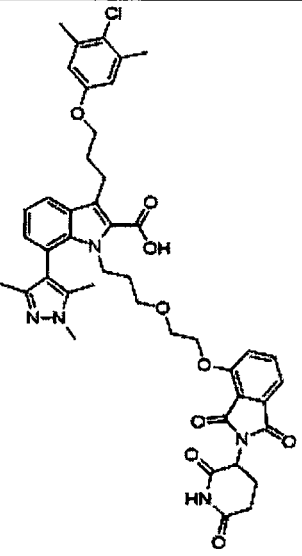
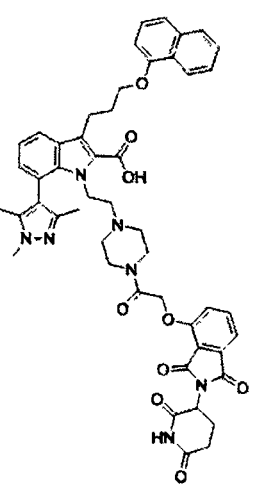
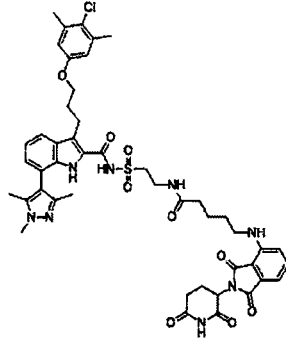
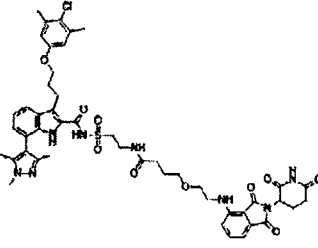
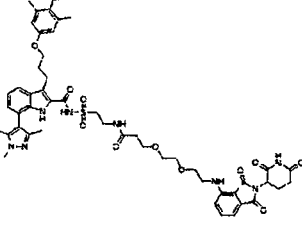
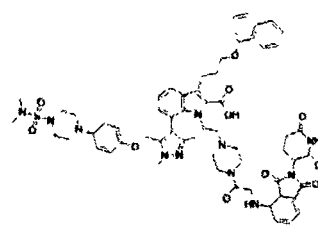
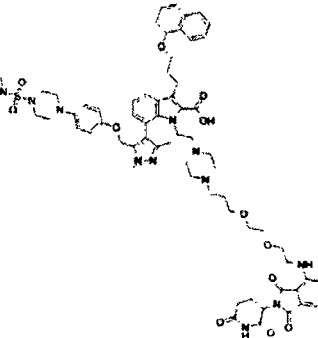
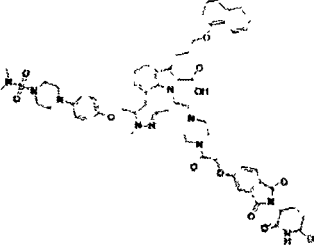
		
201	203	204
		
205	207	208

[0187]

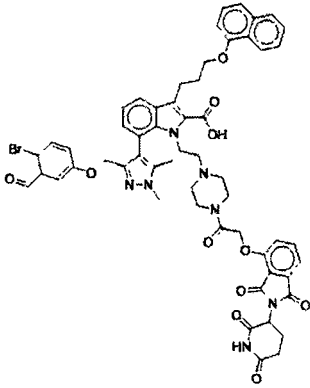
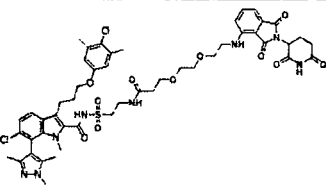
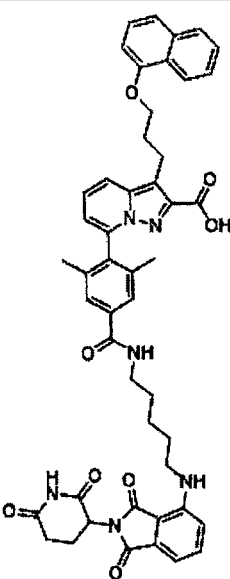
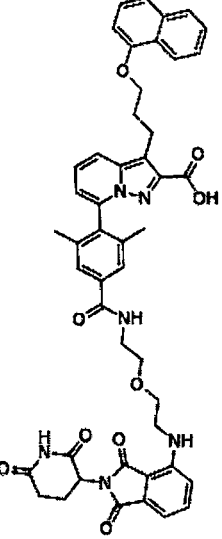
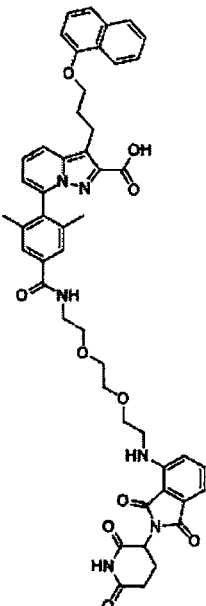
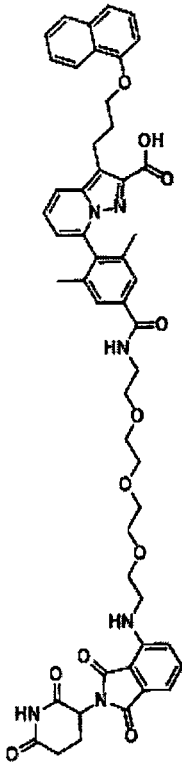
		
218	210	211
		
213	214	215

[0189]

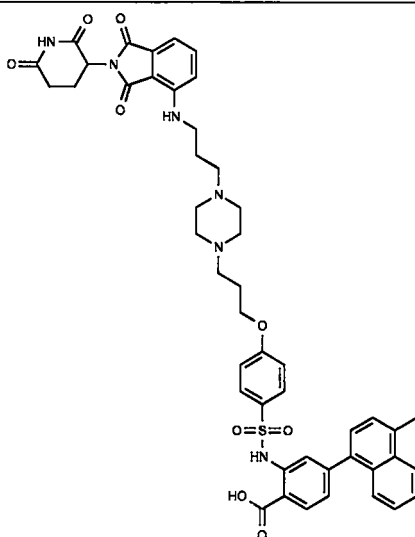
		
231	232	233
		
234	235	236

		
237	238	241
		
242	243	244
		
245	247	248

[0190]

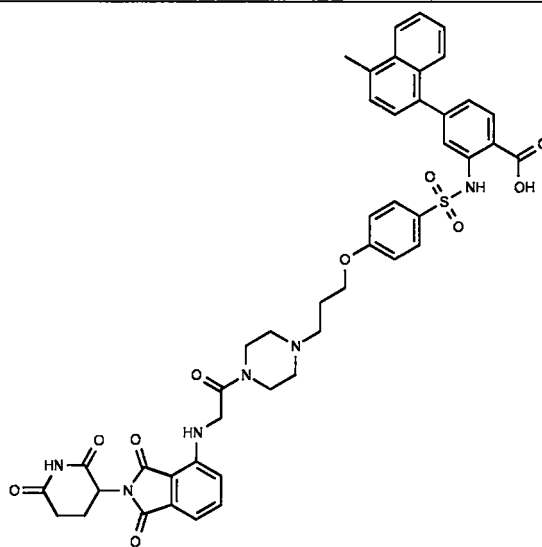
		
251	252	253
		
254	255	256

[0191]

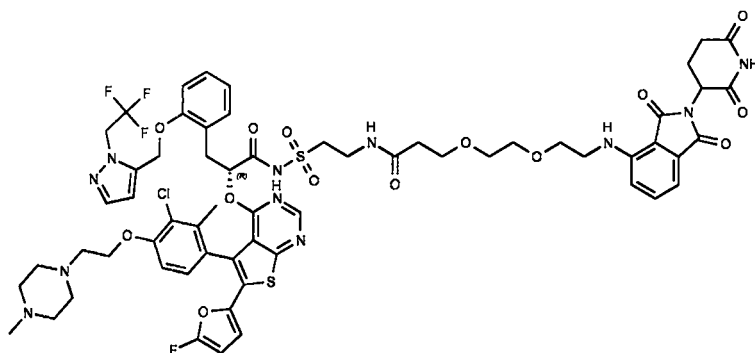


257

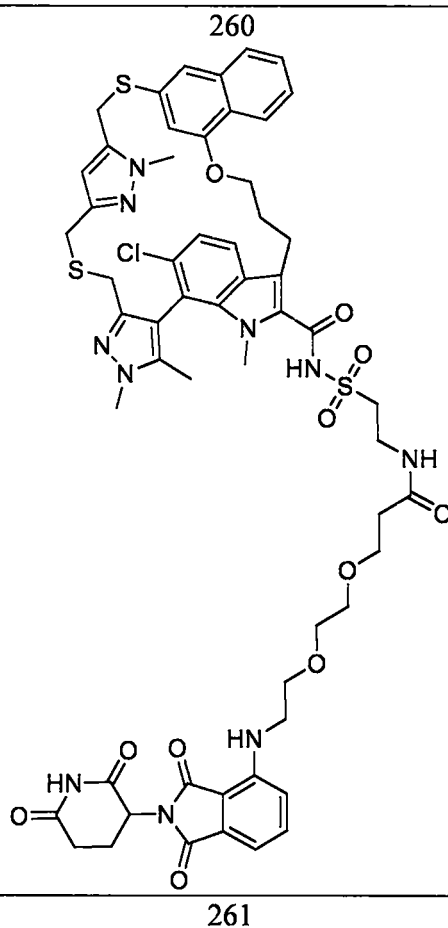
[0192]



258



[0193]



[0194] 在一些实施方案中,每个烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和苄基都是未取代的。

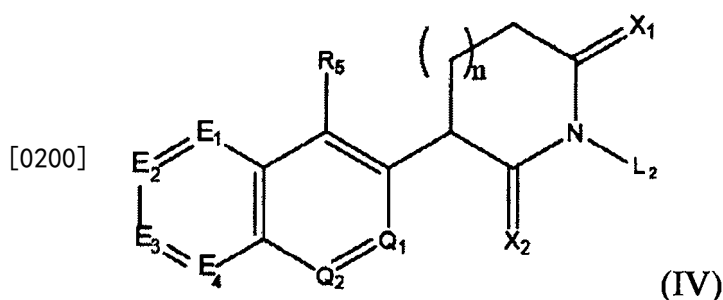
[0195] 根据本发明的第二方面,提供了一种式 (I) 的化合物

[0196] [MCL-1配体部分]-[接头]-[连接酶配体部分] (I)

[0197] 或其盐、溶剂化物、水合物、异构体或前药,

[0198] 其中[连接酶配体部分]为:

[0199] (a) 式 (IV)



[0201] 其中：

[0202] X_1 和 X_2 中的每一者独立地为O或S；

[0203] Q_1 和 Q_2 中的每一者独立地为N或 CR^5 ，其中 Q_1 和 Q_2 中的至少一者为N；

[0204] E_1 、 E_2 、 E_3 和 E_4 中的每一者独立地为N或 CR' ；

[0205] n 为0、1或2；

[0206] L_2 为氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-C(O)R'''$ 、 $-C(O)OR'''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'''$ 、 $-C(O)NR'''_2$ 、 $-OR'''$ 、 $-NR'''_2$ 或 $-S(O)_2R'''$ ；

[0207] 每个 R^5 独立地为氢、卤素、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-NH_2$ 、 $-NHR'''$ 、 $-NR'''_2$ 、 $-NR'''_2C(O)R'''$ 、 $-NR'''_2C(O)OR'''$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R'''$ 、 $-C(O)OR'''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'''$ 、 $-C(O)NR'''_2$ 、 $-OR'''$ 、 $-OC(O)R'''$ 、 $-OC(O)OR'''$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR'''$ 、 $-OC(O)NR'''_2$ 、 $-SR'''$ 、 $-S(O)_2R'''$ 、 $-S(O)_2OR'''$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR'''$ 、 $-S(O)_2NR'''_2$ ； $-O-R^{21}$ 、 $-NH-R^{21}$ 、 $-C(O)-NH-R^{21}$ 或 $-CH_2-NH-C(O)-R^{21}$ ；

[0208] 每个 R' 独立地为氢、卤素、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-NH_2$ 、 $-NHR'''$ 、 $-NR'''_2$ 、 $-NR'''_2C(O)R'''$ 、 $-NR'''_2C(O)OR'''$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R'''$ 、 $-C(O)OR'''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'''$ 、 $-C(O)NR'''_2$ 、 $-OR'''$ 、 $-OC(O)R'''$ 、 $-OC(O)OR'''$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR'''$ 、 $-OC(O)NR'''_2$ 、 $-SR'''$ 、 $-S(O)_2R'''$ 、 $-S(O)_2OR'''$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR'''$ 、 $-S(O)_2NR'''_2$ 、 $-R^{21}$ 、 $-O-R^{21}$ 、 $-NH-R^{21}$ 、 $-C(O)-R^{21}$ 、 $-C(O)-NH-R^{21}$ 或 $-CH_2-NH-C(O)-R^{21}$ ；

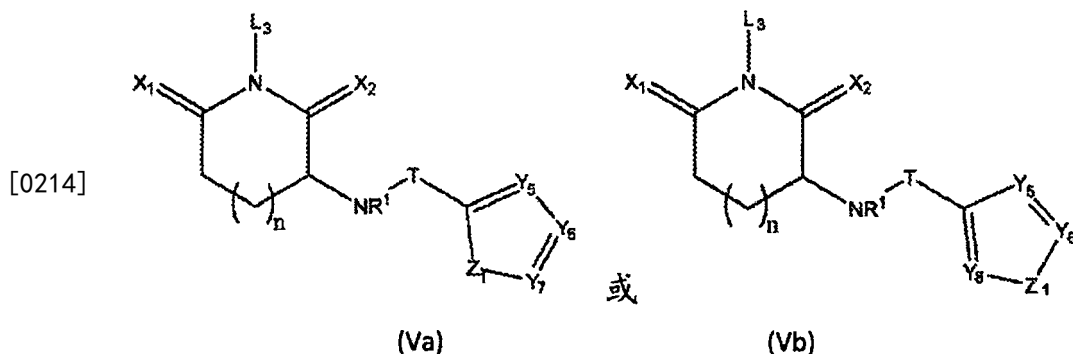
[0209] 并且

[0210] 每个 R''' 独立地为氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基或苄基；

[0211] 其中 R^{21} 是与接头的 R^{18} 连接的键，并且其中式(IV)含有单个 R^{21} ；

[0212] 或

[0213] (b) 式(Va)或(Vb)：



[0215] 或其药学上可接受的盐或互变异构体，

[0216] 其中

[0217] X_1 和 X_2 中的每一者独立地为O或S；

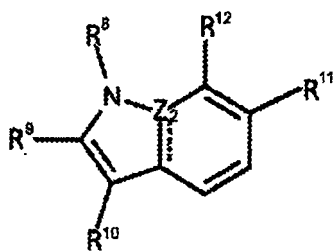
- [0218] Z_1 为O、S或 NR^6 ;
- [0219] T为C=O或 SO_2 ;
- [0220] R^1 为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基;
- [0221] Y_5 、 Y_6 、 Y_7 和 Y_8 中的每一者独立地为N或 CR^7 ;
- [0222] 其中式(Va)中的 Y_5 、 Y_6 和 Y_7 中的至少一者为 CR^7 ,并且式(Vb)中的 Y_5 、 Y_6 和 Y_8 中的至少一者为 CR^7 ;
- [0223] n为0、1或2;
- [0224] L_3 为氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-C(O)R'''$ 、 $-CH_2C(O)OR'''$ 、 $-C(O)OR'''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'''$ 、 $-C(O)NR'''_2$ 、 $-OR'''$ 、 $-NR'''_2$ 或 $-S(O)_2R'''$;
- [0225] 每个 R^7 独立地为氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-NH_2$ 、 $-NHR'''$ 、 $-NR'''_2$ 、 $-CH_2NR'''_2$ 、 $-NR'''C(O)R'''$ 、 $-NR'''C(O)CH_2NR'''_2$ 、 $-NR'''C(O)CH_2$ -杂环烷基、 $-NR'''C(O)CH(OH)R'''$ 、 $-CH_2NR'''C(O)OR'''$ 、 $-NR'''C(O)OR'''$ 、 $-NR'''SO_2R'''$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R'''$ 、 $-C(O)OR'''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'''$ 、 $-C(O)NR'''_2$ 、 $-OR'''$ 、 $-OC(O)R'''$ 、 $-OC(O)OR'''$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR'''$ 、 $-OC(O)NR'''_2$ 、 $-NHC(S)NHR'''$ 、 SR''' 或 $-S(O)_2R'''$ 、 $-S(O)_2OR'''$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR'''$ 、 $-S(O)_2NR'''_2$ 、 $-O-R^{21}$ 、 $-NH-R^{21}$ 、 $-C(O)-NH-R^{21}$ 或 $-CH_2-NH-C(O)-R^{21}$;
- [0226] 每个 R''' 独立地为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基;
- [0227] R^6 为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-NH_2$ 、 $-NHR'''$ 、 $-NR'''_2$ 、 $-NR'''C(O)R'''$ 、 $-N[C(O)R''']_2$ 、 $-NR'''C(O)OR'''$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R'''$ 、 $-C(O)OR'''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'''$ 、 $-C(O)NR'''_2$ 、 $-OR'''$ 、 $-OC(O)R'''$ 、 $-OC(O)OR'''$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR'''$ 、 $-OC(O)NR'''_2$ 、 $-SR'''$ 或 $-S(O)_2R'''$ 、 $-S(O)_2OR'''$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR'''$ 、 $-S(O)_2NR'''_2$ 、 $-R^{21}$ 、 $-C(O)-NH-R^{21}$ 或 $-CH_2-NH-C(O)-R^{21}$;
- [0228] 其中 R^{21} 是与接头的 R^{18} 连接的键,并且其中式(Va)和式(Vb)各自含有单个 R^{21} ;
- [0229] 其中当 Z_1 为O时,则 Y_6 为 CR^7 ,并且
- [0230] 其中当化合物为式(Va)时,则
- [0231] (i) 当 Y_5 、 Y_6 和 Y_7 中的每一者为 CR^7 时,则 R^7 中的至少一者不是H;
- [0232] (ii) 当 Z_1 为 NR^6 时,则 Y_6 和 Y_7 为 CR^7 ;
- [0233] (iii) 当 Z_1 为S时,则 Y_5 不是C-OMe并且 Y_6 不是C-OMe;
- [0234] (iv) 当 Z_1 为S并且 Y_5 为C-NHCOMe时,则 Y_7 不是C- $CH_2NR'''C(O)OR'''$;
- [0235] (v) 当 Z_1 为S并且 Y_5 为N时,则 Y_6 不是C-H、C-芳基或C- $C(O)OR'''$;以及
- [0236] (vi) 当 Z_1 为S并且 Y_6 为N时,则 Y_7 为C- NH_2 、C- NHR''' 、C- NR'''_2 、C- $NR'''C(O)OR'''$ 、C- $CH_2NR'''C(O)OR'''$ 、C-卤代烷基、C-叔丁基、C- OR''' 、C- $COOR'''$ 或C- SR''' ;其中当 Y_7 为C- NH_2 、C- NHR''' 或C- NR'''_2 时,则 Y_5 为C-H;
- [0237] 并且当化合物为式(Vb)时,则:
- [0238] (vii) 当 Y_5 、 Y_6 和 Y_8 中的每一者为 CR^7 时,则 R^7 中的至少一者不是H;
- [0239] (viii) 当 Z_1 为S时,则 Y_5 不是C-COOH或C-NHC(O)Me,并且 Y_8 不是C-Br;
- [0240] (ix) 当 Z_1 为S并且 Y_6 为C-Br时,则 Y_8 为C- OR''' ;
- [0241] (x) 当 Z_1 为S, Y_5 为N并且 Y_6 为C-H或C- NH_2 时,则 Y_8 不是C-H
- [0242] (xi) 当 Z_1 为S并且 Y_5 为N时,则 Y_6 不是C-卤素、C-烷基、C-环烷基、C-芳基、C-杂芳基、

[0262] R^{21} 是与接头的 R^{18} 连接的键,并且其中式(IIa)和式(IIb)各自含有单个 R^{21} ;

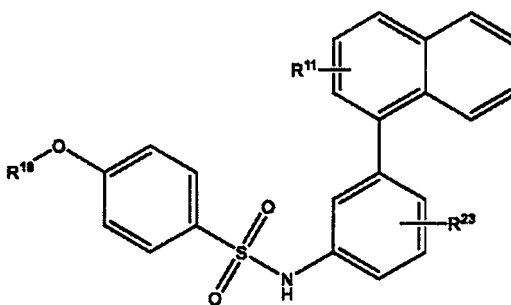
[0263] 其中当每个为双键, Z 为 NR^2 , R^2 为氢并且每个 R^a 为氢时,则 W_4 为 CR^a ;

[0264] 其中

[0265] [MCL-1配体部分]为式(A)、式(B)或式(C)的化合物

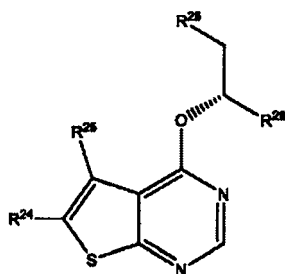


(A)



(B)

[0266]



(C)

[0267] 其中

[0268] 为单键或双键;

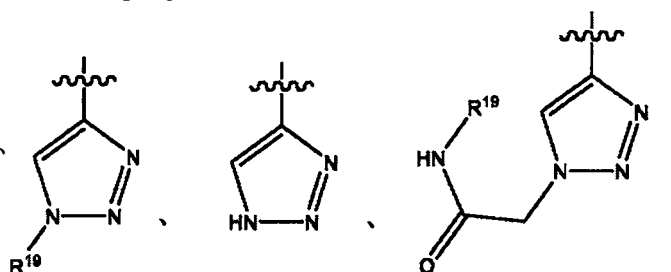
[0269] R^8 为H、 R^{19} 或任选地被吗啉取代的 C_1 - C_6 烷基;

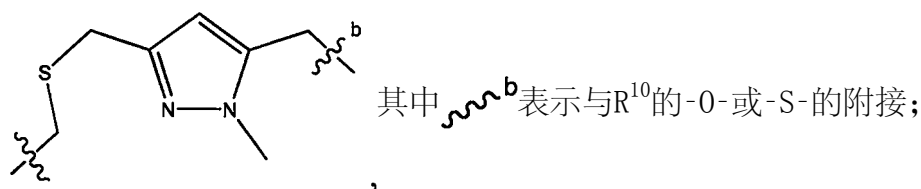
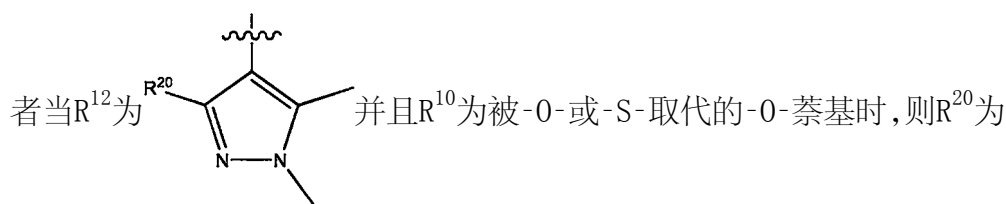
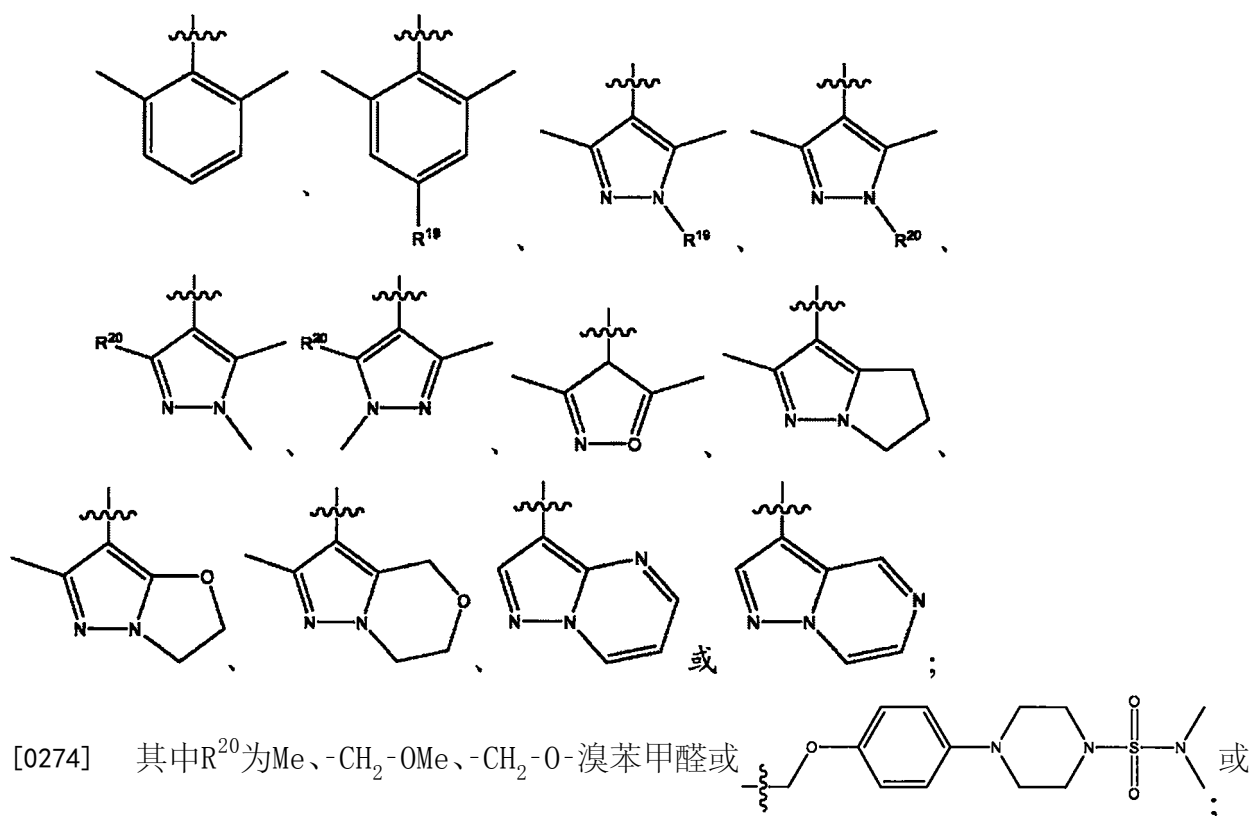
[0270] R^9 为 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OR^{19}$ 或 $-C(O)NHR^{19}$,

[0271] R^{10} 为 $-C_{2-5}$ 烷基- $O-R^{13}$ 或 $-C_{2-5}$ 烷基-NMe- R^{13} ,其中 R^{13} 为苯基、萘基或四氢化萘,其中所述苯基、萘基或四氢化萘任选地被选自卤素、 C_1 - C_6 烷基和 $-O(C_1-C_6$ 烷基)的至少一个取代基取代;或者其中所述四氢化萘任选地被桥接 $-CH_2-$ 基团取代;或者其中所述萘基任选地被 $-O-$ 或 $-S-$ 取代,

[0272] R^{11} 为H、卤素或 C_1 - C_6 烷基,

[0273] R^{12} 为H、





[0275] 并且其中

[0276] R^{19} 为与接头的 R^{14} 连接的键;

[0277] R^{23} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_6$ 烷基;

[0278] Z_2 为N或C,其中当 Z_2 为N时,则 wavy line 为单键;并且当 Z_2 为C时,则 wavy line 为双键,

[0279] R^{24} 为任选地被至少一个卤素取代的呋喃,

[0280] 每个 R^{25} 独立地为被 $-\text{OR}^{28}$ 取代并且任选地被选自卤素和 C_1-C_6 烷基的至少一个取代基进一步取代的苯基;

[0281] R^{26} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{19}$;并且

[0282] 每个 R^{28} 独立地为 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基- (N-烷基哌嗪) 或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基- (N-卤代烷基吡唑)

[0283] 并且其中式(A)、式(B)和式(C)中的每一个都含有单个 R^{19} ;

[0284] 并且其中[接头]具有以下式

[0285] $R^{14}-R^{15}-R^{16}-R^{17}-R^{18}$

[0286] 其中

[0287] R^{14} 为-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基-N(C₁₋₆烷基)-、-C(O)-、-SO₂-或不存在

[0288] R^{15} 为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-C₁₋₆烷基-NH-、C₁₋₆烷基-N(C₁₋₆烷基)-、-环烷基-NH-、-杂环烷基-NH-，或不存在

[0289] R^{16} 为-C₁₋₆烷基、-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(O)O-、-CH₂-C(O)-、-CH₂-C(O)-NH-、-CH₂-C(O)O-或不存在

[0290] R^{17} 为-CH₂(C₂H₄-O)_y、(C₂H₄-O)_x、(C₃H₆-O)_x或不存在

[0291] x为1-10

[0292] y为2-10

[0293] R^{18} 为-C₁₋₆烷基、杂环烷基或不存在

[0294] 其中存在 R^{14} - R^{18} 中的至少一者。

[0295] 在一些实施方案中，每个烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和苄基都是未取代的。

[0296] 在一些实施方案中，每个R独立地为氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH₂、-NHR^{'''}、-NR^{'''}₂、-NR^{'''}C(O)R^{'''}、-NR^{'''}C(O)CH(OH)R^{'''}、-NR^{'''}C(O)OR^{'''}、-NR^{'''}SO₂R^{'''}、-NO₂、-CN、-C(O)R^{'''}、-C(O)OR^{'''}、-C(O)NH₂、-C(O)NHR^{'''}、-C(O)NR^{'''}₂、-OR^{'''}、-OC(O)R^{'''}、-OC(O)OR^{'''}、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR^{'''}、-OC(O)NR^{'''}₂、-SR^{'''}或-S(O)₂R^{'''}、-S(O)₂OR^{'''}、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR^{'''}或-S(O)₂NR^{'''}₂、-O-R²¹、-NH-R²¹、-C(O)-NH-R²¹或-CH₂-NH-C(O)-R²¹。

[0297] 在一些实施方案中，每个R'独立地为氢、卤素、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH₂、-NHR^{''}、-NR^{''}₂、-NR^{''}C(O)R^{''}、-NR^{''}C(O)OR^{''}、-NO₂、-CN、-C(O)R^{''}、-C(O)OR^{''}、-C(O)NH₂、-C(O)NHR^{''}、-C(O)NR^{''}₂、-OR^{''}、-OC(O)R^{''}、-OC(O)OR^{''}、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR^{''}、-OC(O)NR^{''}₂、-SR^{''}、-S(O)₂R^{''}、-S(O)₂OR^{''}、S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR^{''}、-S(O)₂NR^{''}₂、-O-R²¹、-NH-R²¹、-C(O)-NH-R²¹或-CH₂-NH-C(O)-R²¹。

[0298] 在一些实施方案中， R^1 为氢。

[0299] 在一些实施方案中， R^6 为氢。

[0300] 在一些实施方案中，当式(Vb)中的Z₁为S时，则Y₅不是C-NHC(O)R^{'''}或-C(O)OR^{'''}。

[0301] 在一些实施方案中，Z₁为NR⁶。

[0302] 在一些实施方案中，[连接酶配体部分]为式(Va)并且Y₅、Y₆和Y₇各自为CR⁷。在一些此类实施方案中，Y₅为-C-NHC(O)R^{'''}，Y₆为CH，并且Y₇为CH或CC1。在一些此类实施方案中，L₃为氢；Z₁为S； R^1 为氢；T为C=O；并且Y₇为CH。

[0303] 在一些实施方案中，化合物为式(Vb)并且Y₅、Y₆和Y₈各自为CR⁷。在一些此类实施方案中：L₃为氢；Z₁为S； R^1 为H；T为C=O；Y₅为CH、C-OR^{'''}、CC1、C-CN或C-NHC(O)R^{'''}；Y₆为CH、CC1、C-烷基、C-环烷基或C-卤代烷基；并且Y₈为CH、C-OR^{'''}、C-NHC(O)R^{'''}、C-NHC(O)OR^{'''}、C-NHR^{'''}、C-NH₂或C-NHSO₂R^{'''}；其中当Y₅为CC1时，则Y₆为CH、C-烷基、C-环烷基或C-卤代烷基。在一些此类实施方案中，每个R^{'''}独立地为烷基、环烷基、芳基或苄基。在一些实施方案中，Y₅为CH；Y₆为CH或CC1；并且Y₈为C-OR^{'''}或C-NH₂。在一些此类实施方案中，Y₈为C-OMe或C-NH₂。

[0304] 在一些实施方案中，Z为NR²。在其他实施方案中，Z为S。

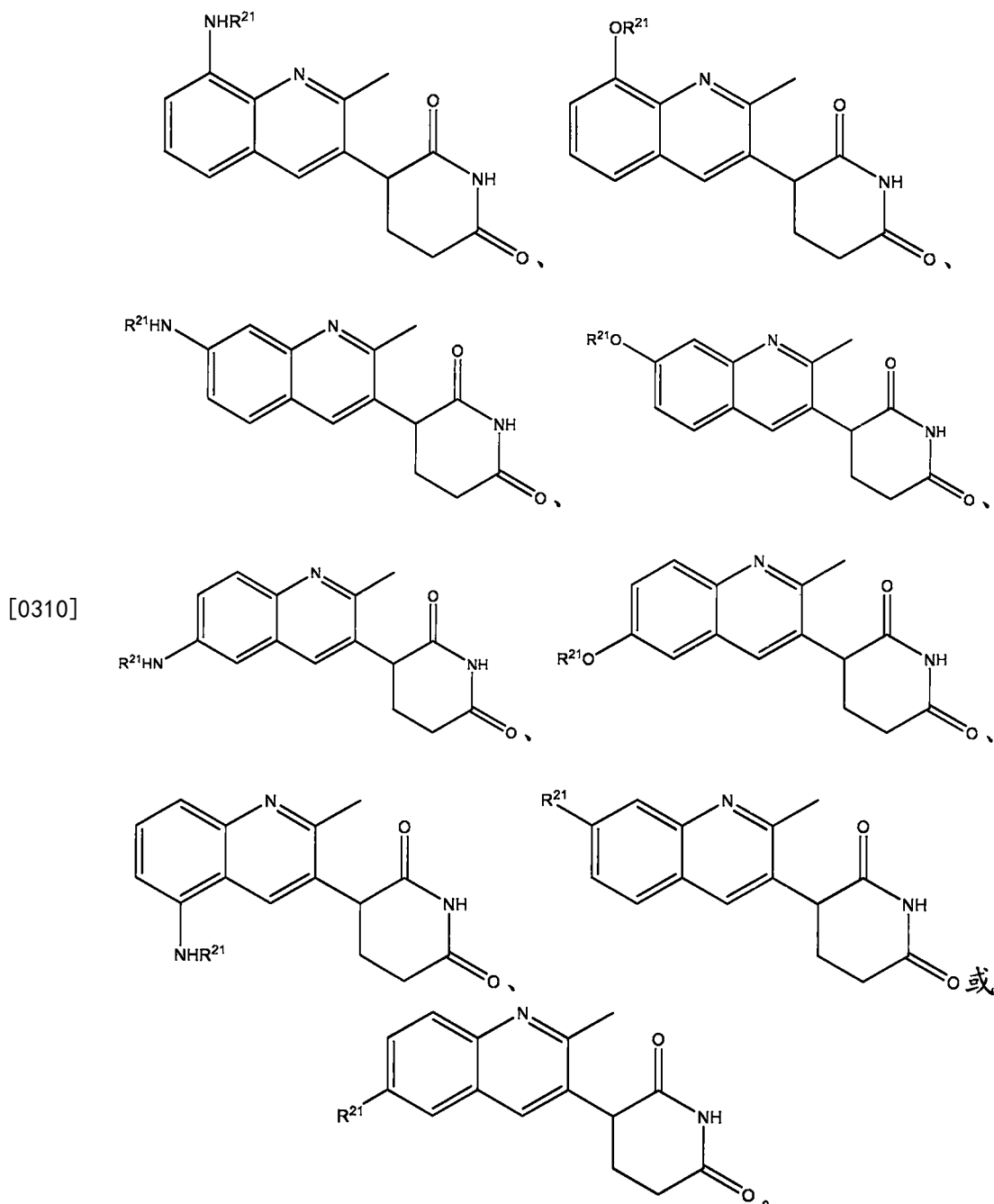
[0305] 在一些实施方案中，每个为双键。

[0306] 在一些实施方案中，L为氢。

[0307] 在一些实施方案中, W_1 、 W_2 、 W_3 和 W_4 中的一者为N, 并且 W_1 、 W_2 、 W_3 和 W_4 中的剩余三者各自为 CR^a 。在一些此类实施方案中, W_4 为 CR^a 。在其他实施方案中, W_1 、 W_2 、 W_3 和 W_4 中的两者为N, 并且 W_1 、 W_2 、 W_3 和 W_4 中的剩余两者各自为 CR^a 。在其他实施方案中, W_1 、 W_2 、 W_3 和 W_4 中的一者为 CR^a , 并且 W_1 、 W_2 、 W_3 和 W_4 中的剩余三者各自为N。

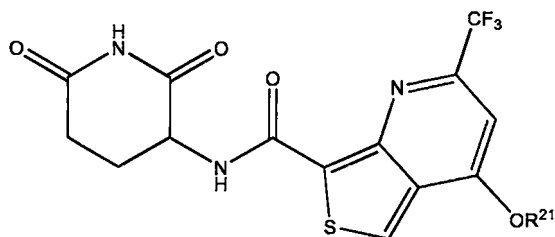
[0308] 在一些实施方案中, 每个R独立地为氢、卤素或 $-NR^hC(O)R^h$ 。

[0309] 在一些实施方案中, [连接酶配体部分]为

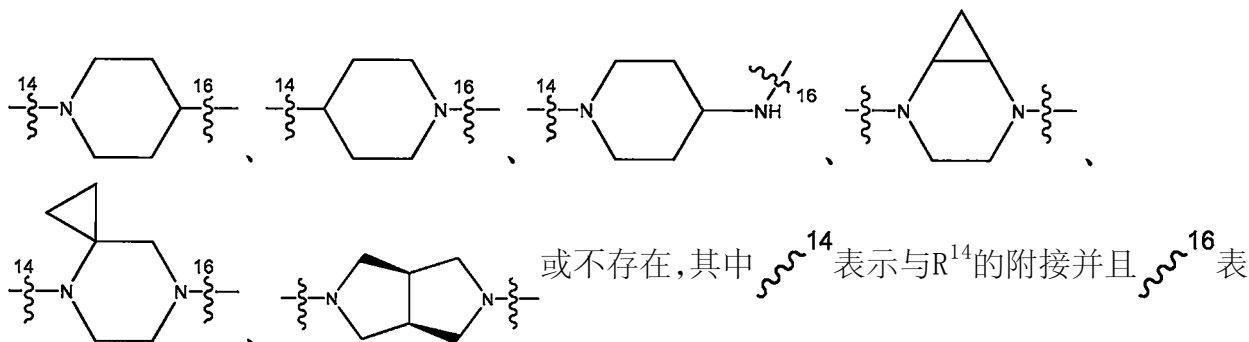
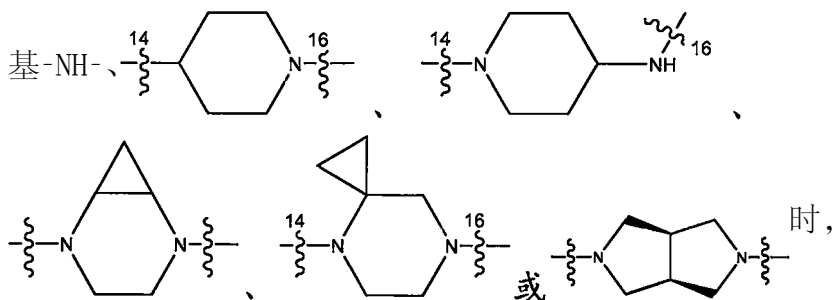


[0311] 在一些实施方案中, [连接酶配体部分]为

[0312]

[0313] 在一些实施方案中, E_1 、 E_2 、 E_3 和 E_4 各自为 CR' 。[0314] 在一些实施方案中, E_1 、 E_2 、 E_3 和 E_4 中的一者为N, 并且 E_1 、 E_2 、 E_3 和 E_4 中的剩余三者各自为 CR' 。[0315] 在一些实施方案中, Q_1 为 CR^5 。在其他实施方案中, Q_2 为 CR^5 。[0316] 在一些实施方案中, R^{14} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 或不存在。[0317] 在一些实施方案中, R^{15} 为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-、-环烷基-NH-或不存在。

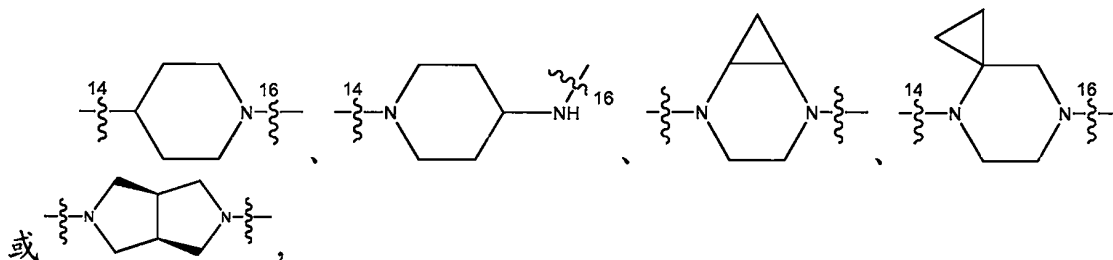
[0318] 在一些实施方案中,

[0319] R^{14} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2-$ 或不存在[0320] R^{15} 为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化物、哌嗪阳离子、 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-、示与 R^{16} 的附接,[0321] R^{16} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-CH_2-C(O)-NH-$ 或不存在[0322] R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 、 $(C_3H_6-O)_x$ 或不存在[0323] x 为1-6[0324] y 为2-6[0325] R^{18} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、哌嗪或不存在[0326] 其中存在 R^{14} - R^{18} 中的至少一者。[0327] 在一些实施方案中, R^{18} 为 $-C_{1-6}$ 烷基或不存在。[0328] 在一些实施方案中, 当 R^{15} 为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化物、哌嗪阳离子、 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-、[0329] 则 R^{14} 为 $-C_{1-6}$ 烷基。

[0330] 在一些实施方案中,

[0331] R^{14} 为 $-C_{1-6}$ 烷基,

[0332] R^{15} 为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化物、



[0333] R^{16} 为 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-C(O)-NH-$ 或不存在

[0334] R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 、 $(C_3H_6-O)_x$ 或不存在

[0335] R^{18} 为 $-C_{1-6}$ 烷基,

[0336] 其中当 R^{16} 和 R^{17} 不存在时, R^{18} 为 $-C_{3-6}$ 烷基。在一些此类实施方案中, R^{14} 为 $-C_2$ 烷基; x 为1、2或6;并且 y 为2。在一些此类实施方案中, R^{15} 为哌嗪、 R^{16} 为 $-C(O)-$ 并且 R^{17} 不存在。在一些此类实施方案中, R^{14} 为 $-C_2$ 烷基,并且 R^{18} 为 $-C_{1-2}$ 烷基。

[0337] 在一些实施方案中,当 R^{14} 为 $-SO_2-$ 时,存在 $R^{15}-R^{18}$ 中的至少两者,并且 $R^{15}-R^{18}$ 中的至少一者不是 $-C_{1-6}$ 烷基。

[0338] 在一些实施方案中, R^{14} 为 $-SO_2-$; R^{15} 为 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-; R^{16} 为 $-C(O)-$; R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 或不存在;并且 R^{18} 为 $-C_{2-4}$ 烷基。在一些此类实施方案中, R^{15} 为 $-C_2$ 烷基-NH-, x 为1或2, y 为1并且 R^{18} 为 $-C_{2-4}$ 烷基。

[0339] 在一些实施方案中, R^{14} 不存在; R^{15} 不存在; R^{16} 为 $-C(O)-NH-$ 或不存在; R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 、 $(C_3H_6-O)_x$ 或不存在;并且 R^{18} 为 $-C_{1-6}$ 烷基。

[0340] 在一些实施方案中, $R^{14}-R^{18}$ 中的至少一者不是 $-C_{1-6}$ 烷基。

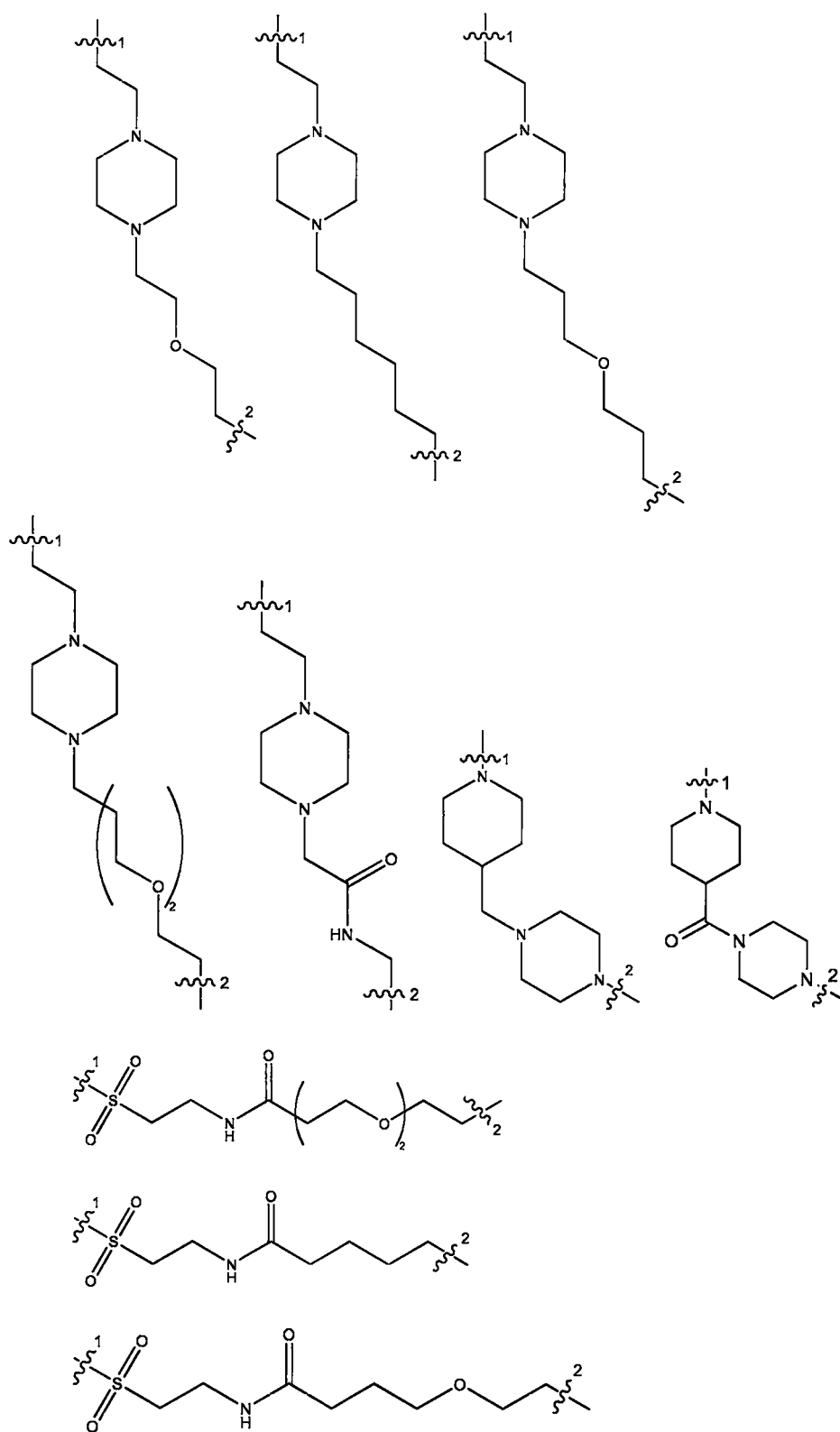
[0341] 在一些实施方案中, x 为1、2或3; y 为2并且 R^{18} 为 $-C_{2-6}$ 烷基。

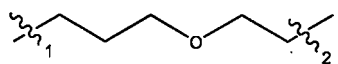
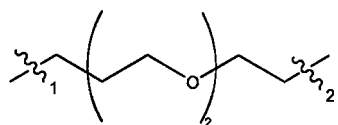
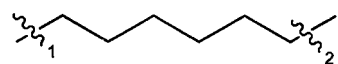
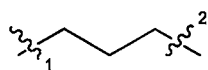
[0342] 在一些实施方案中,当 R^{15} 为 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-时,存在 $R^{16}-R^{18}$ 中的至少一者。

[0343] 在一些实施方案中,当 R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 或 $(C_3H_6-O)_x$ 时,存在 $R^{14}-R^{16}$ 和 R^{18} 中的至少一者,其中 R^{14} 和 R^{18} 中的至少一者不是 $-C_{1-6}$ 烷基。

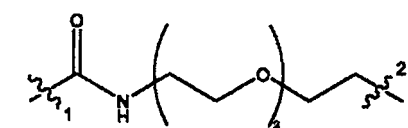
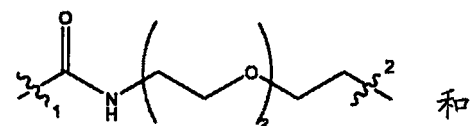
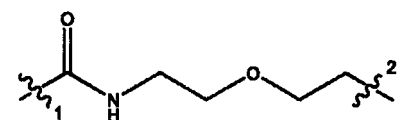
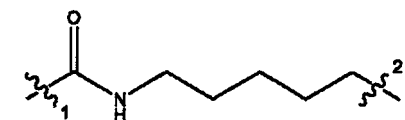
[0344] 在一些实施方案中,[接头]选自

[0346]





[0347]

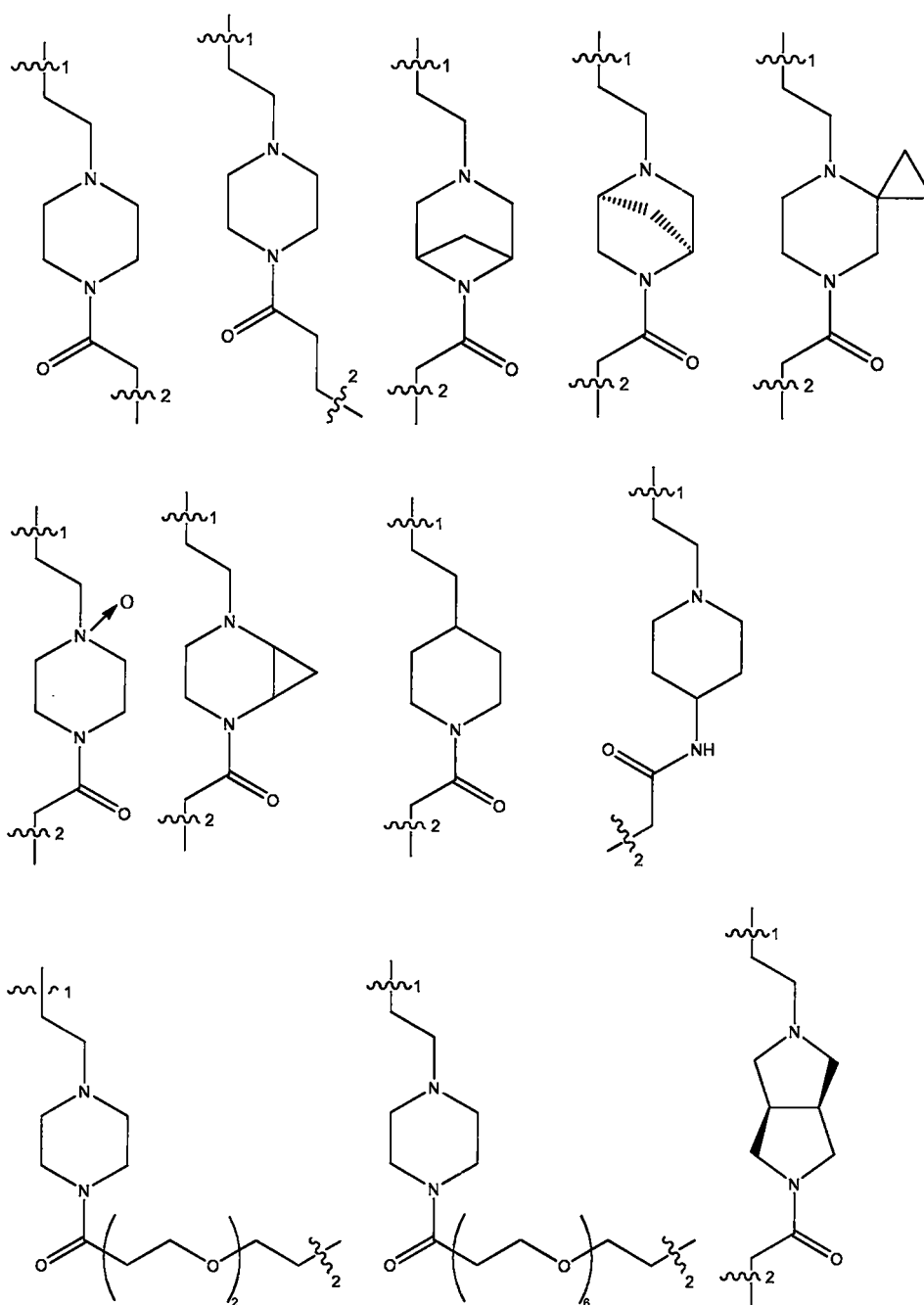


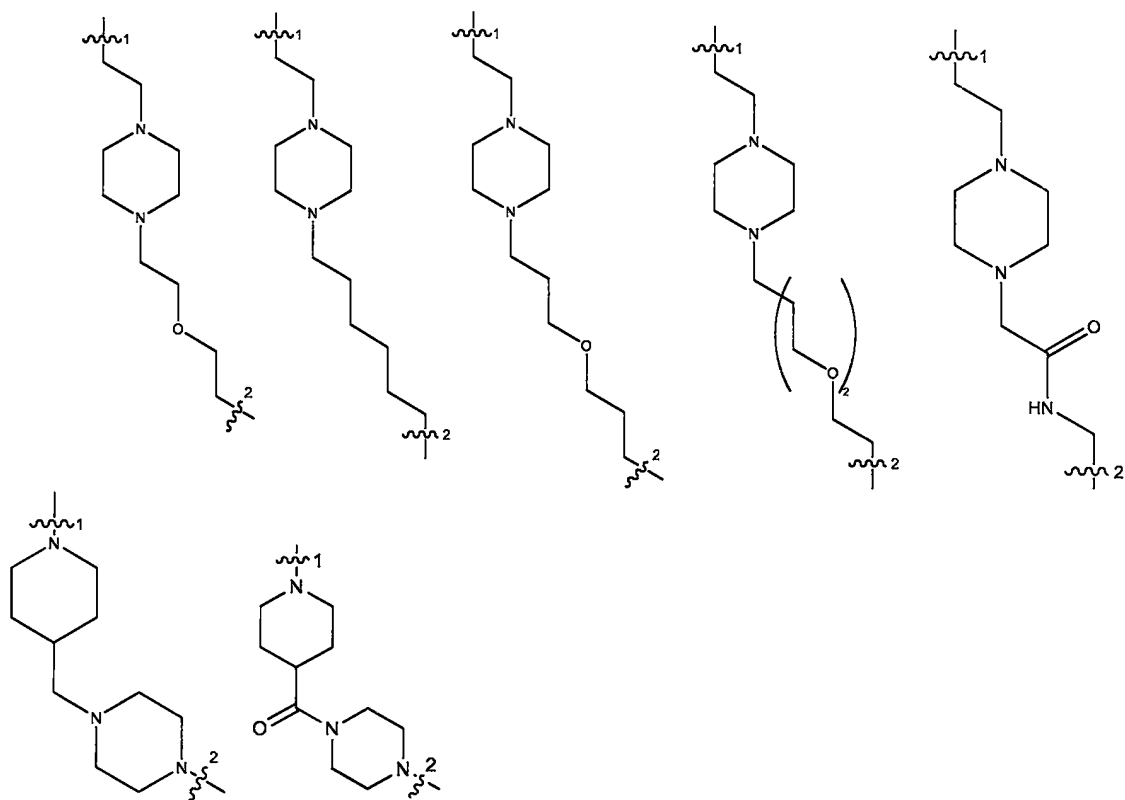
[0348] 其中

[0349]  表示与[MCL-1配体部分]的附接,并且[0350]  表示与[连接酶配体部分]的附接.

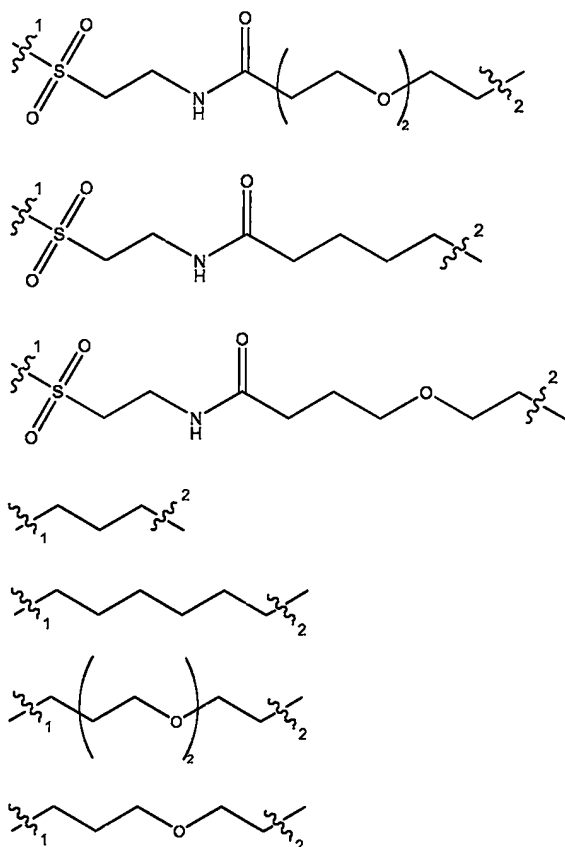
[0351] 在一些实施方案中,[接头]选自

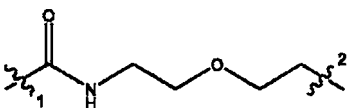
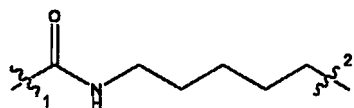
[0352]



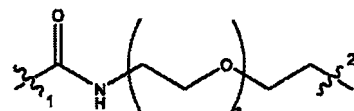
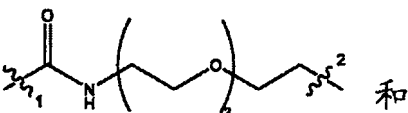


[0353]





[0354]

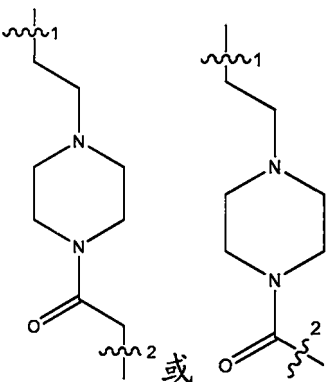


[0355] 其中

[0356] 表示与[MCL-1配体部分]的附接,并且

[0357] 表示与[连接酶配体部分]的附接.

[0358] 在一些实施方案中,[接头]为



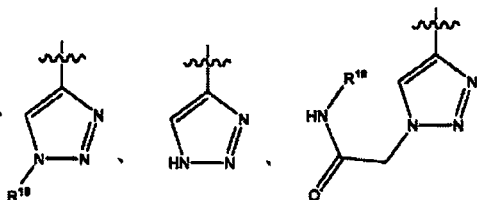
[0359]

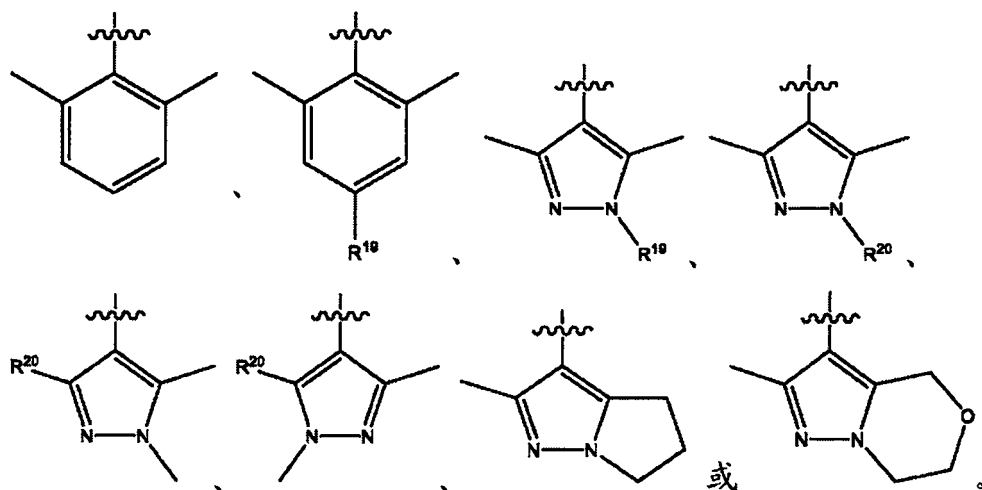
[0360] 其中

[0361] 表示与[MCL-1配体部分]的附接,并且

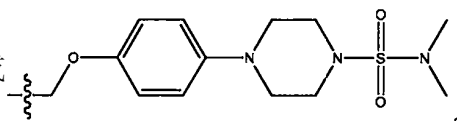
[0362] 表示与[连接酶配体部分]的附接.

[0363] 在一些实施方案中, R^{10} 为 $-C_{2-5}$ 烷基- $O-R^{13}$,其中 R^{13} 为苯基、萘基或四氢化萘,其中所述苯基、萘基或四氢化萘任选地被选自卤素、 C_1-C_6 烷基和 $-O(C_1-C_6$ 烷基)的至少一个取代基取代;或者其中所述萘基任选地被 $-O-$ 或 $-S-$ 取代。

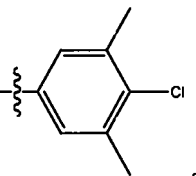
[0364] 在一些实施方案中, R^{12} 为H、



[0365] 在一些实施方案中, R^{20} 为 Me、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 溴苯甲醛或



[0366] 在一些实施方案中, 当 R^8 为 H 时, R^{13} 为



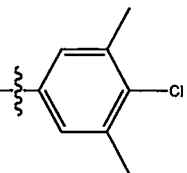
[0367] 在一些实施方案中,

[0368] R^8 为 H、 R^{19} 、甲基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 吗啉;

[0369] R^9 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{19}$,

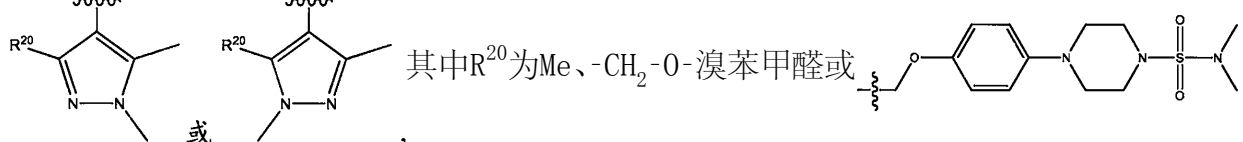
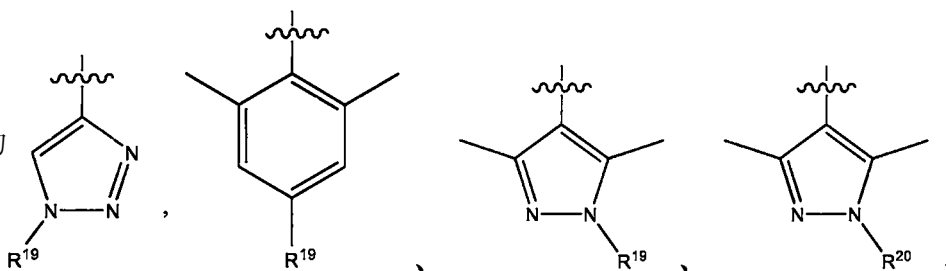
[0370] R^{10} 为 $-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}-R^{13}$,

[0371] 其中 R^{13} 为



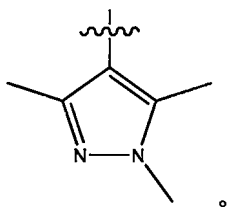
[0372] R^{11} 为 H、Cl、F 或甲基,

[0373] R^{12} 为



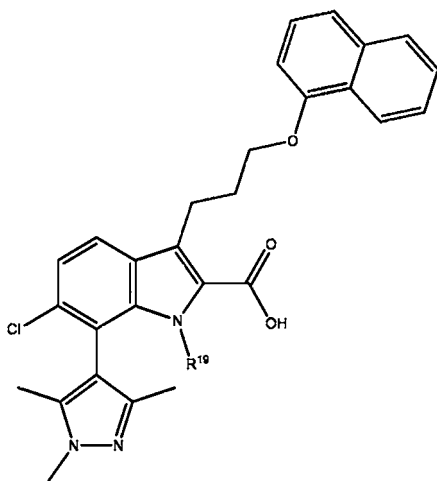
在一些此类实施方案中, R^8 为 R^{19} 或甲基; R^{10} 为 $-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}-R^{13}$, 其中 R^{13} 为任选地被氟取代的萘基; R^{11} 为 Cl 或 F, 并且 R^{12} 为

[0374]

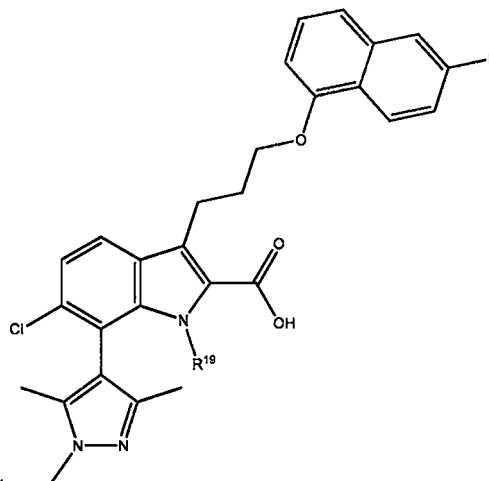
[0375] 在一些实施方案中, Z_2 为C并且  为双键。

[0376] 在一些实施方案中, [MCL-1配体部分] 为

[0377]

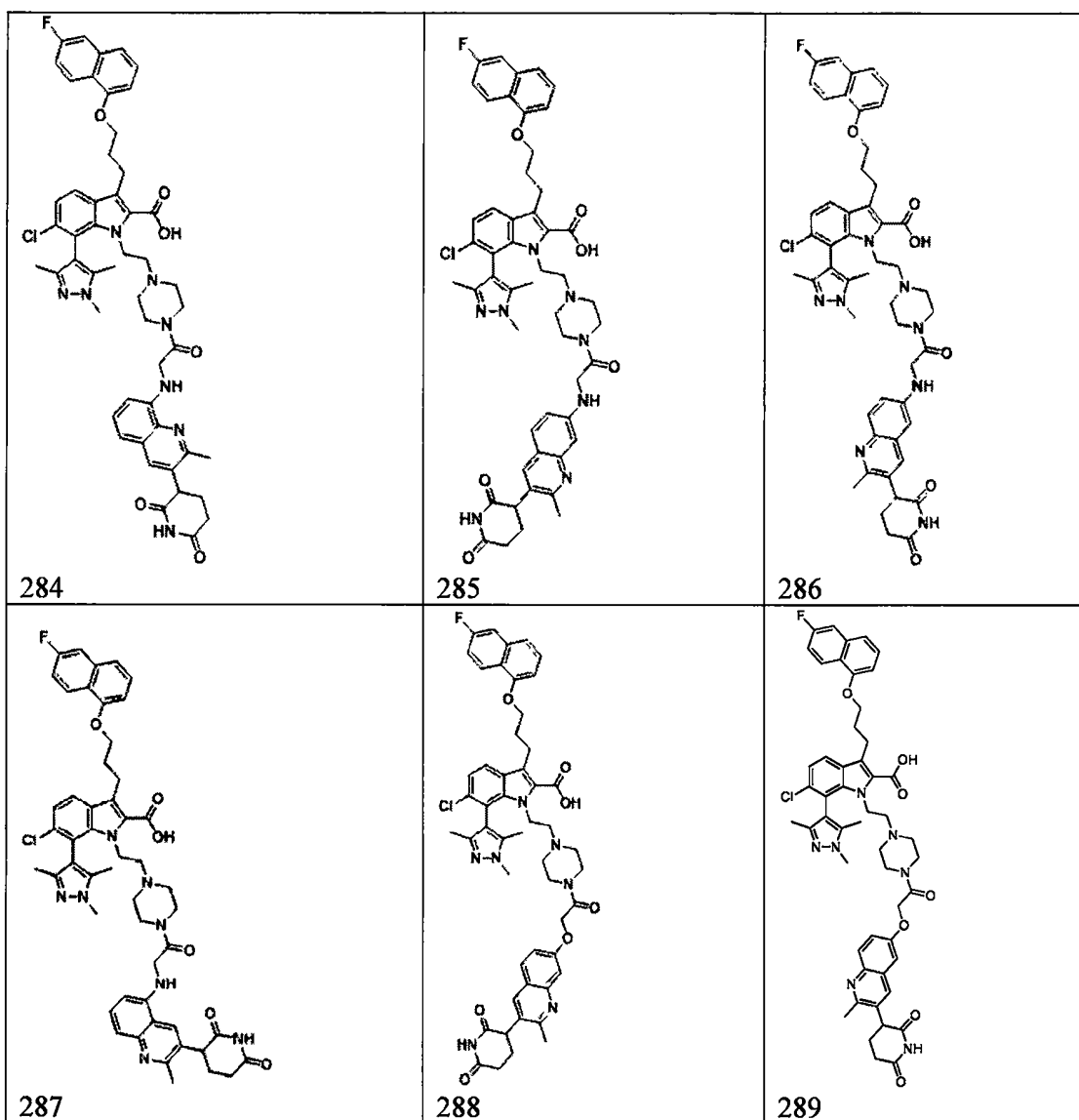


或

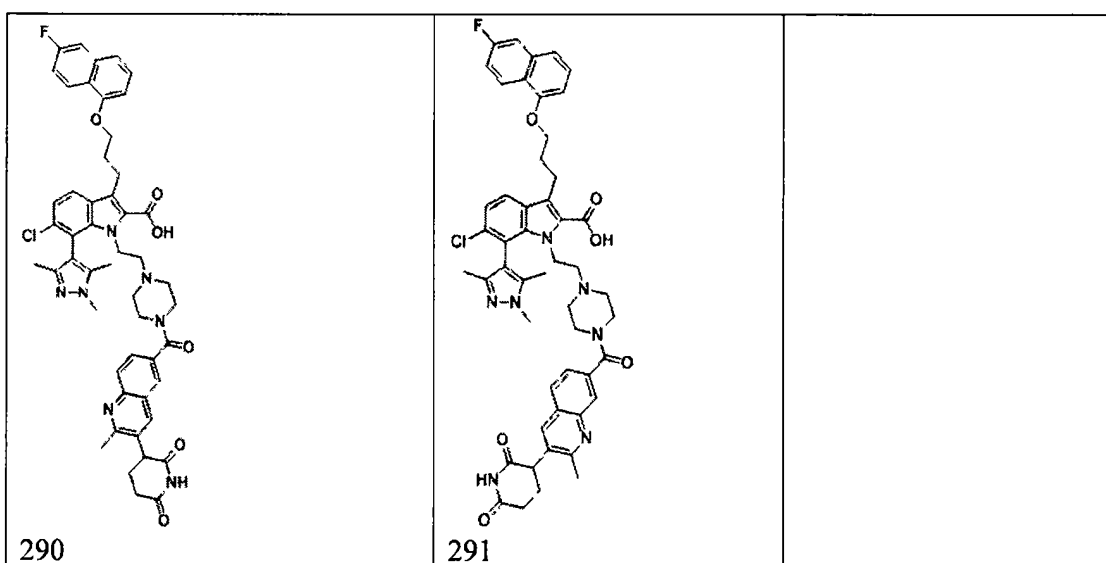


[0378] 在一些实施方案中, 化合物选自:

[0379]

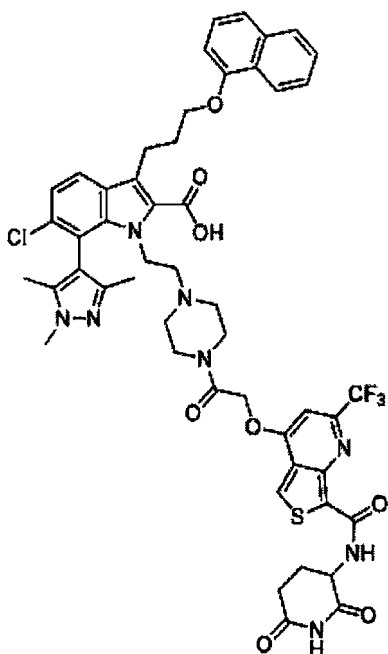


[0380]



[0381] 在一些实施方案中,化合物为:

[0382]



267

[0383] 根据本发明的第三方面,提供了一种式(I)的化合物

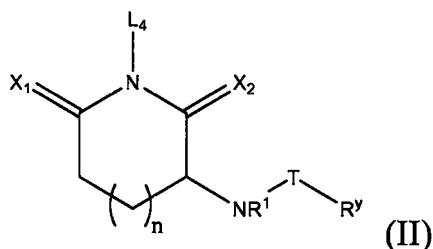
[0384] [MCL-1配体部分]-[接头]-[连接酶配体部分] (I)

[0385] 或其盐、溶剂化物、水合物、异构体或前药,

[0386] 其中[连接酶配体部分]为:

[0387] (a) 式(II):

[0388]



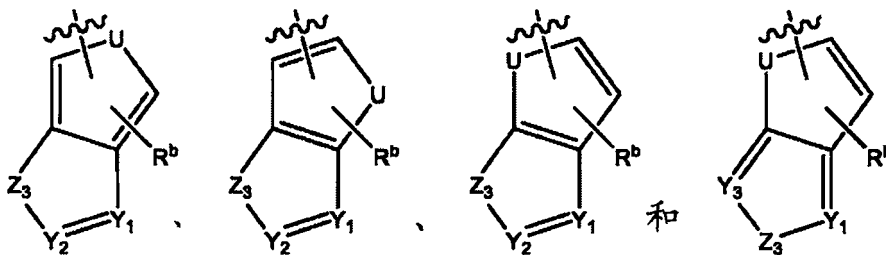
[0389] 其中:

[0390] X_1 和 X_2 中的每一者独立地为O或S;[0391] T为C=O或SO₂;[0392] R¹为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基;

[0393] n为0、1或2;

[0394] L₄为氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-C(O)H、-C(O)R''、-C(O)OH、-C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)NR''₂、-OH、-OR''、-NH₂、-NHR''、-NR''₂、-S(O)₂H或-S(O)₂R'';[0395] R^y选自

[0396]

[0397] 其中  表示与T的附接,[0398] Z_3 为O、S或 NR^3 ;[0399] U为O、S、 NR^b 或 CR^b_2 ;[0400] Y_1 、 Y_2 和 Y_3 中的每一者独立地为N或 CR^d ;

[0401] 每个 R^d 独立地为氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-NH_2$ 、 $-NHR''$ 、 $-NR''_2$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-NR''C(O)R''$ 、 $NHC(O)CH(OH)R''$ 、 $-NR''C(O)CH(OH)R''$ 、 $-NHC(O)OR''$ 、 $-NR''C(O)OR''$ 、 $-NHSO_2R''$ 、 $-NR''SO_2R''$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $C(O)R''$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)NR''_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR''$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)R''$ 、 $-OC(O)OH$ 、 $-OC(O)OR''$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR''$ 、 $-OC(O)NR''_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR''$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)_2R''$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2OR''$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR''$ 、 $-S(O)_2NR''_2$ 、 $-O-R^{21}$ 、 $-NH-R^{21}$ 、 $-C(O)-NH-R^{21}$ 或 $-CH_2-NH-C(O)-R^{21}$;

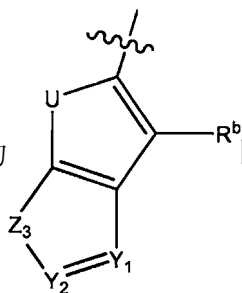
[0402] 每个 R^b 独立地为氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-NH_2$ 、 $-NHR''$ 、 $-NR''_2$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-NR''C(O)R''$ 、 $NHC(O)CH(OH)R''$ 、 $-NR''C(O)CH(OH)R''$ 、 $-NHC(O)OR''$ 、 $-NR''C(O)OR''$ 、 $-NHSO_2R''$ 、 $-NR''SO_2R''$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $C(O)R''$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)NR''_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR''$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)R''$ 、 $-OC(O)OH$ 、 $-OC(O)OR''$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR''$ 、 $-OC(O)NR''_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR''$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)_2R''$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2OR''$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR''$ 或 $-S(O)_2NR''_2$;

[0403] 每个 R^3 独立地为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-NH_2$ 、 $-NHR''$ 、 $-NR''_2$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-NR''C(O)R''$ 、 $NHC(O)CH(OH)R''$ 、 $-NR''C(O)CH(OH)R''$ 、 $-NHC(O)OR''$ 、 $-NR''C(O)OR''$ 、 $-NHSO_2R''$ 、 $-NR''SO_2R''$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $C(O)R''$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)NR''_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR''$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)R''$ 、 $-OC(O)OH$ 、 $-OC(O)OR''$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR''$ 、 $-OC(O)NR''_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR''$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)_2R''$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2OR''$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR''$ 、 $-S(O)_2NR''_2$ 、 $-R^{21}$ 、 $-C(O)-NH-R^{21}$ 或 $-CH_2-NH-C(O)-R^{21}$;

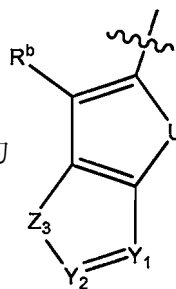
[0404] 每个 R'' 独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基;[0405] R^{21} 是与接头的 R^{18} 连接的键,其中式(II)含有单个 R^{21} ;

[0406] 其中,

[0407]

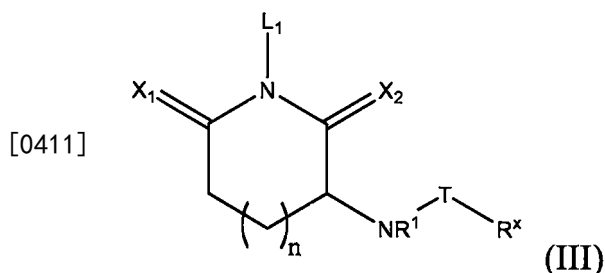
(i) 当 R^y 为时,则 Y_2 为 CR^d ;并且

[0408] (ii) 当 R^y 为



[0409] 或

[0410] (b) 式 (III) :



[0412] 其中:

[0413] X_1 和 X_2 中的每一者独立地为O或S;

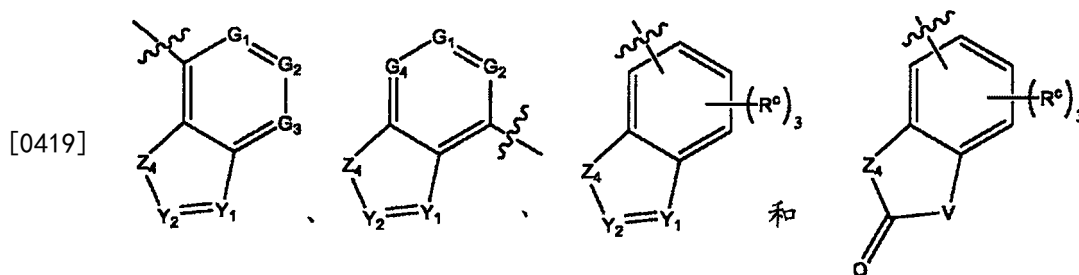
[0414] T为C=O或SO₂;

[0415] R^1 为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基;

[0416] n为0、1或2;

[0417] L_1 为氢、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-C(O)H、-C(O)R''、-C(O)OH、-C(O)OR''、-CH₂C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)NR''₂、-OH、-OR''、-NH₂、-NHR''、-NR''₂、-S(O)₂H或-S(O)₂R'';

[0418] R^x 选自



[0420] 其中 表示与T的附接,

[0421] Z_4 为O、S或NR⁴;

[0422] V为CR^f₂、NR⁴或S;

[0423] G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 中的每一者独立地为N或CR^c,

[0424] Y_1 和 Y_2 中的每一者独立地为N或CR^f,

[0425] 每个 R^f 独立地为氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、稠合的芳基-环烷基、稠合的芳基-杂环烷基、杂芳基、被至少一个芳基取代的杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH₂、-NHR''、-NR''₂、-NHC(O)R''、-NR''C(O)R''、NHC(O)CH(OH)R''、-NR''C(O)CH(OH)R''、-NHC(O)OR''、-NR''C(O)OR''、-NHSO₂R''、-NR''SO₂R''、-NO₂、-CN、-C(O)H、C(O)R''、-C(O)OH、-C(O)

OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)NR''₂、-OH、-OR''、-OC(O)H、-OC(O)R''、-OC(O)OH、-OC(O)OR''、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR''、-OC(O)NR''₂、-SH、-SR''、-S(O)₂H、-S(O)₂R''、-S(O)₂OH、-S(O)₂OR''、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR''、-S(O)₂NR''₂、-R²¹、-O-R²¹、-NH-R²¹、-C(O)-NH-R²¹或-CH₂-NH-C(O)-R²¹；或者当Y₁和Y₂为CR^f时，则每个R^f与其所连接的碳原子一起形成5元或6元环；

[0426] 每个R^c独立地为氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、被至少一个-OR''取代的芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH₂、-NHR''、-NR''₂、-CH₂NH₂、-NHC(O)R''、-NR''C(O)R''、NHC(O)CH(OH)R''、-NR''C(O)CH(OH)R''、-NHC(O)OR''、-NR''C(O)OR''、-NH₂SO₂R''、-NR''SO₂R''、-NO₂、-CN、-C(O)H、C(O)R''、-C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)NR''₂、-OH、-OR''、-OC(O)H、-OC(O)R''、-OC(O)OH、-OC(O)OR''、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR''、-OC(O)NR''₂、-SH、-SR''、-S(O)₂H、-S(O)₂R''、-S(O)₂OH、-S(O)₂OR''、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR''、-S(O)₂NR''₂、-O-R²¹、-NH-R²¹、-C(O)-NH-R²¹或-CH₂-NH-C(O)-R²¹；

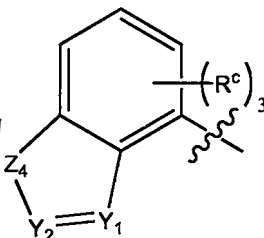
[0427] 每个R⁴独立地为氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-C(O)H、C(O)R''、-C(O)OH、-C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)NR''₂、-OH、-OR''、-NH₂、-NHR''、-NR''₂、-S(O)₂H、-S(O)₂R''、-R²¹、-C(O)-NH-R²¹或-CH₂-NH-C(O)-R²¹；并且

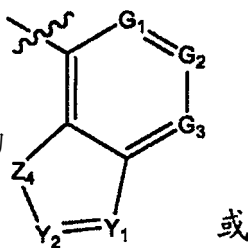
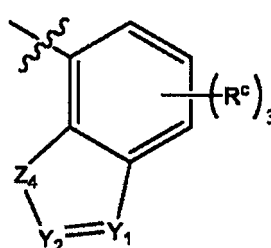
[0428] 每个R''独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基；

[0429] R²¹是与接头的R¹⁸连接的键，其中式(III)含有单个R²¹；

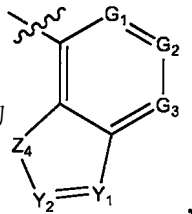
[0430] 其中当n=2，每个R^c为氢，并且G₁、G₂、G₃和G₄中的每一者为CR^c时，则C=X₁可以被CH替代；

[0431] 并且其中：

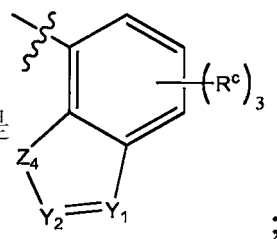
[0432] (i) 当R^x为  并且Z₄为NH时，则L₁为氢、-CH₂C(O)OR''或-OR''；

[0433] (ii) 当R^x为  或  , Z₄为NR⁴，Y₁为CR^f，并且Y₂为N

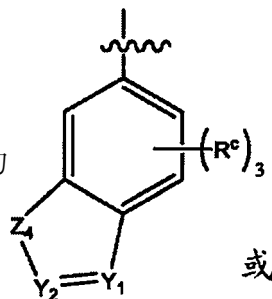
时，则R⁴不是烷基并且R²和R中的至少一者不是H；

[0434] (iii) 当R^x为  , Z₄为NR⁴，并且Y₁和Y₂为CR^f时，则G₁、G₂和G₃中的至少一者为N；

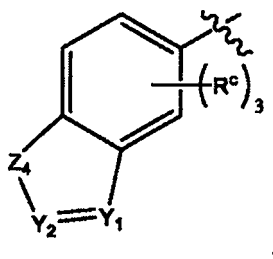
[0435] (iv) 当 Z_4 为 NR^4 , 并且 Y_1 和 Y_2 为 CR^f 时, 则 R^x 不是



[0436] (v) 当 R^x 为



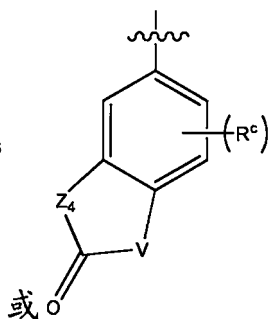
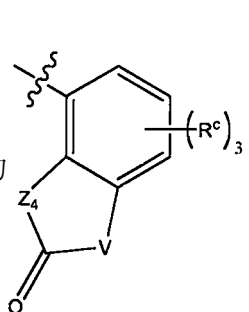
或



,

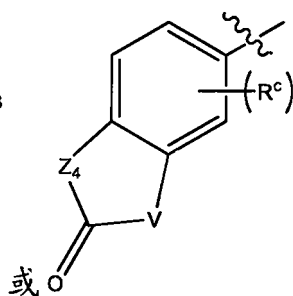
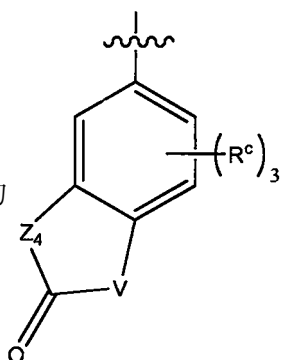
则 R^4 不是烷基;

[0437] (vi) 当 R^x 为



或

[0438] (vii) 当 R^x 为

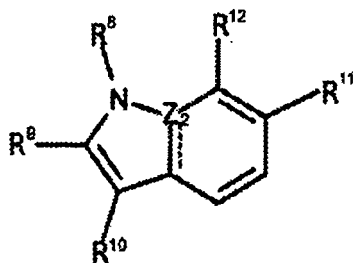


或

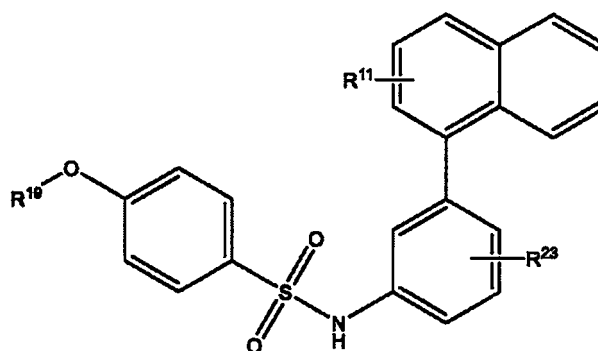
[0439] 其中

[0440] [MCL-1配体部分]为式(A)、式(B)或式(C)的化合物

[0441]

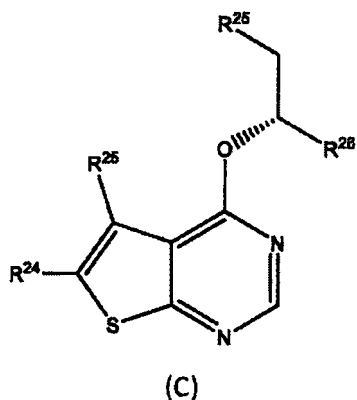


(A)



(B)

[0442]

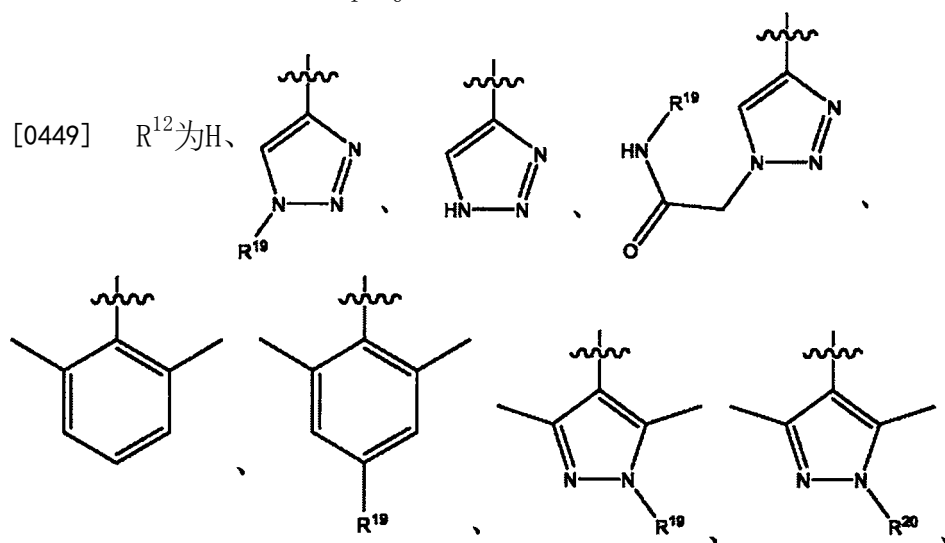


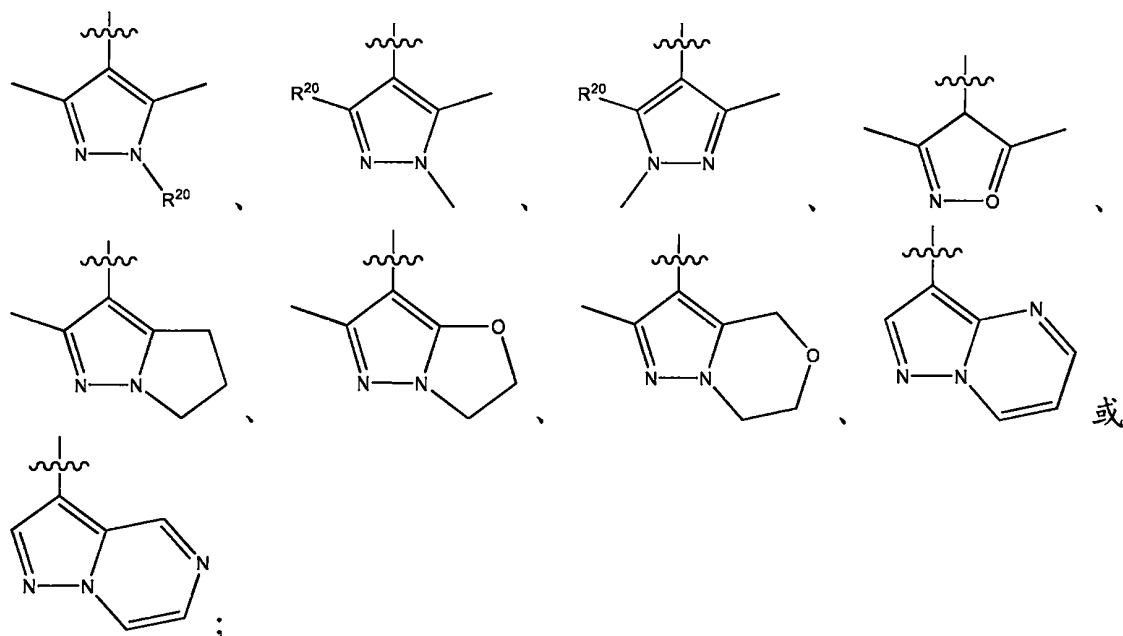
[0443] 其中

[0444] 为单键或双键；

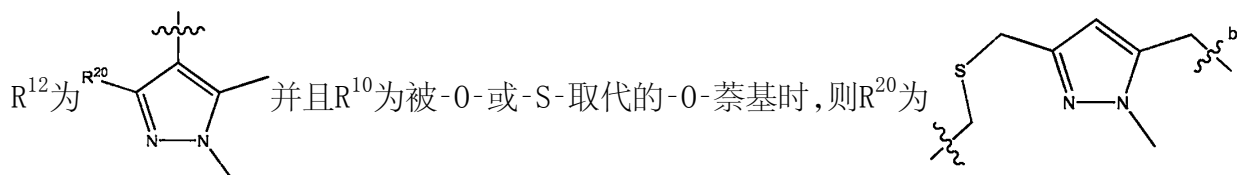
[0445] R^8 为 H、 R^{19} 或任选地被吗啉取代的 C_1-C_6 烷基；[0446] R^9 为 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)OR^{19}$ 或 $-C(O)NHR^{19}$ ，

[0447] R^{10} 为 $-C_{2-5}$ 烷基- $O-R^{13}$ 或 $-C_{2-5}$ 烷基-NMe- R^{13} ，其中 R^{13} 为苯基、萘基或四氢化萘，其中所述苯基、萘基或四氢化萘任选地被选自卤素、 C_1-C_6 烷基和 $-O(C_1-C_6$ 烷基) 的至少一个取代基取代；或者其中所述四氢化萘任选地被桥接- CH_2 -基团取代；或者其中所述萘基任选地被 $-O$ -或 $-S$ -取代，

[0448] R^{11} 为 H、卤素或 C_1-C_6 烷基，[0449] R^{12} 为 H、



[0450] 其中 R^{20} 为Me、 $-\text{CH}_2-\text{OMe}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 溴苯甲醛或或者当



其中表示与 R^{10} 的-O-或-S-的附接;

[0451] 并且其中

[0452] R^{19} 是与接头的 R^{14} 连接的键;

[0453] R^{23} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_6$ 烷基;

[0454] Z_2 为N或C,其中当 Z_2 为N时,则为单键;并且当 Z_2 为C时,则为双键,

[0455] R^{24} 为任选地被至少一个卤素取代的呋喃,

[0456] 每个 R^{25} 独立地为被 $-\text{OR}^{28}$ 取代并且任选地被选自卤素和 C_1-C_6 烷基的至少一个取代基进一步取代的苯基;

[0457] R^{26} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{19}$;并且

[0458] 每个 R^{28} 独立地为 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-(N-烷基哌嗪)或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-(N-卤代烷基吡唑)

[0459] 并且其中式(A)、式(B)和式(C)中的每一个都含有单个 R^{19} ;

[0460] 并且其中[接头]具有以下式

[0461] $R^{14}-R^{15}-R^{16}-R^{17}-R^{18}$

[0462] 其中

[0463] R^{14} 为 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)-、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或不存在

[0464] R^{15} 为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{NH}-$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)-、-环烷基- $\text{NH}-$ 、杂环烷基- $\text{NH}-$ 或不存在

[0465] R^{16} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH_2-C(O)-$ 、 $-CH_2-C(O)-NH-$ 、 $-CH_2-C(O)O-$ 或不存在

[0466] R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 、 $(C_3H_6-O)_x$ 或不存在

[0467] x 为1-10

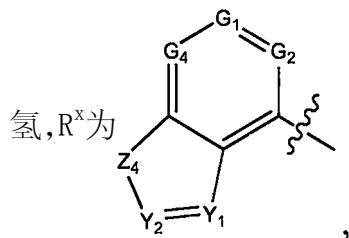
[0468] y 为2-10

[0469] R^{18} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、杂环烷基或不存在

[0470] 其中存 R^{14} - R^{18} 中的至少一者

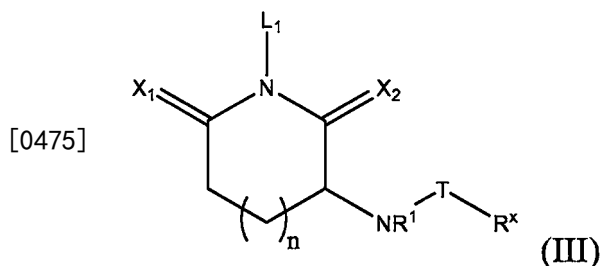
[0471] 在一些实施方案中,每个烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和苄基都是未取代的。

[0472] 在一些实施方案中,在式(III)中: X_1 和 X_2 中的每一者为O; T 为 $C=O$; R^1 为氢, L_1 为



[0473] Z_4 为 NR^4 ; G_1 、 G_2 和 G_4 中的每一者为 CR^c , Y_1 为N,并且 Y_2 为 CR^f ,其中 R^f 不是氢。

[0474] 在一些实施方案中,[连接酶配体部分]为式(III):



[0476] 在一些实施方案中, R^c 中的一者为 $-O-R^{21}$ 、 $-NH-R^{21}$ 、 $-C(O)-NH-R^{21}$ 或 $-CH_2-NH-C(O)-R^{21}$ 。

[0477] 在一些实施方案中, G_1 为 $C-O-R^{21}$ 、 $C-NH-R^{21}$ 、 $C-C(O)-NH-R^{21}$ 或 $C-CH_2-NH-C(O)-R^{21}$ 。在其他实施方案中, G_2 为 $C-O-R^{21}$ 、 $C-NH-R^{21}$ 、 $C-C(O)-NH-R^{21}$ 或 $C-CH_2-NH-C(O)-R^{21}$ 。

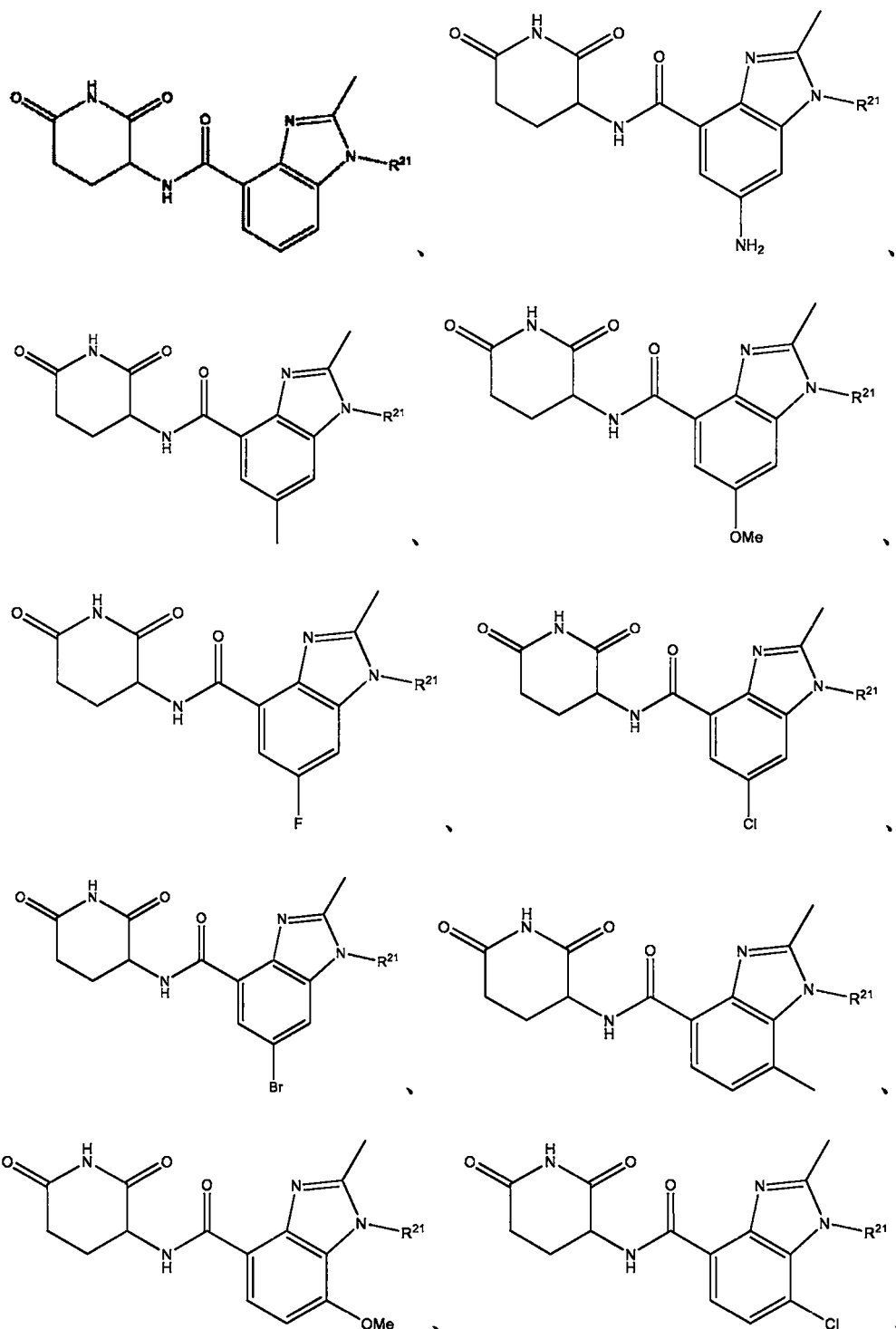
[0478] 在一些实施方案中, R^4 为 R^{21} 、 $-C(O)-NH-R^{21}$ 或 $-CH_2-NH-C(O)-R^{21}$ 。

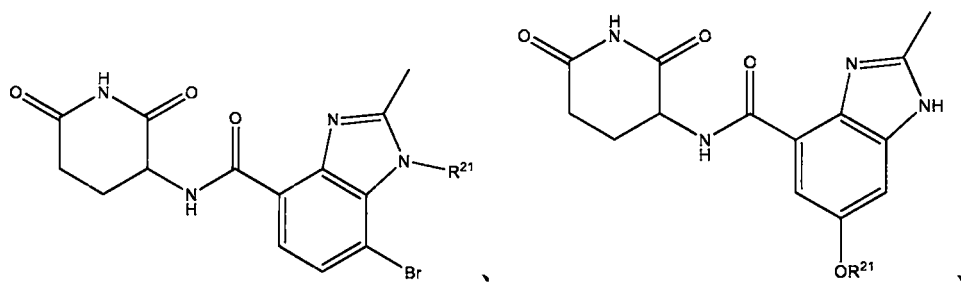
[0479] 在一些实施方案中, R^f 中的一者为 $-R^{21}$ 、 $-O-R^{21}$ 、 $-NH-R^{21}$ 、 $-C(O)-NH-R^{21}$ 或 $-CH_2-NH-C(O)-R^{21}$ 。

[0480] 在一些实施方案中, Y_2 为 $C-R^{21}$ 、 $CO-R^{21}$ 、 $C-NH-R^{21}$ 、 $C-C(O)-NH-R^{21}$ 或 $C-CH_2-NH-C(O)-R^{21}$ 。

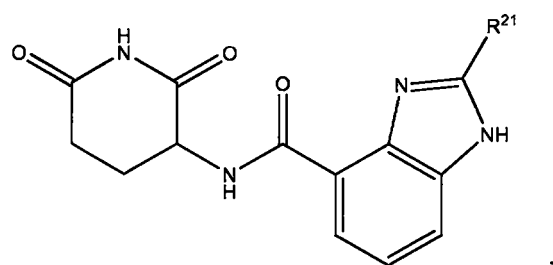
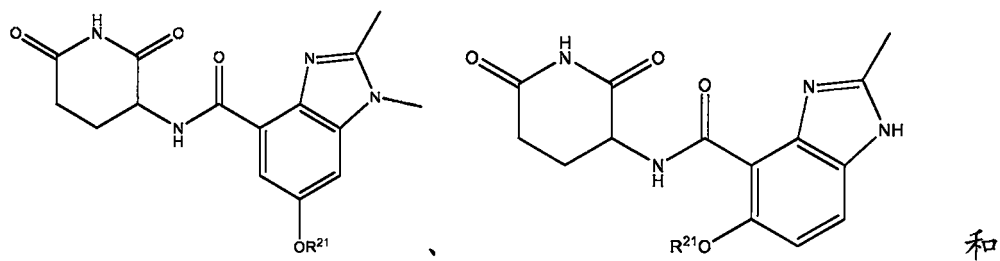
[0481] 在一些实施方案中,[连接酶配体部分]选自

[0482]

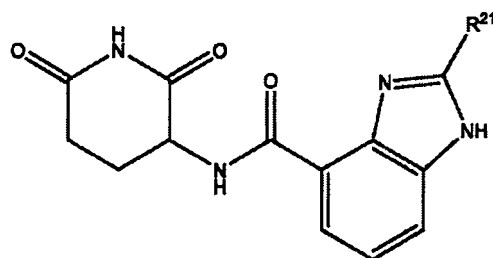
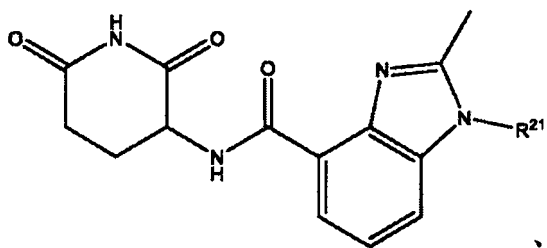




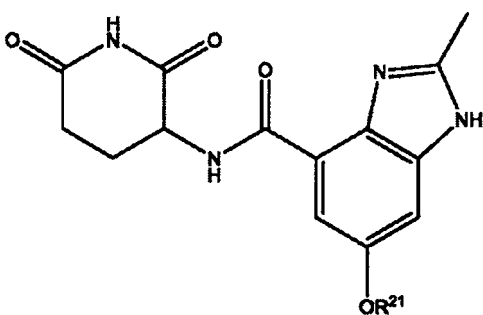
[0483]



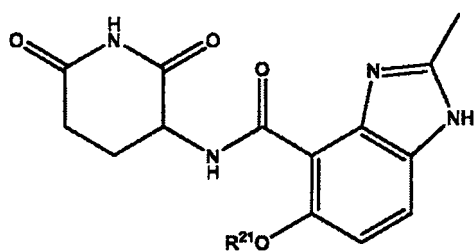
[0484] 在一些实施方案中,[连接酶配体部分]选自



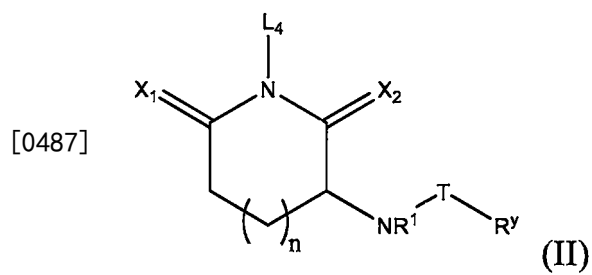
[0485]

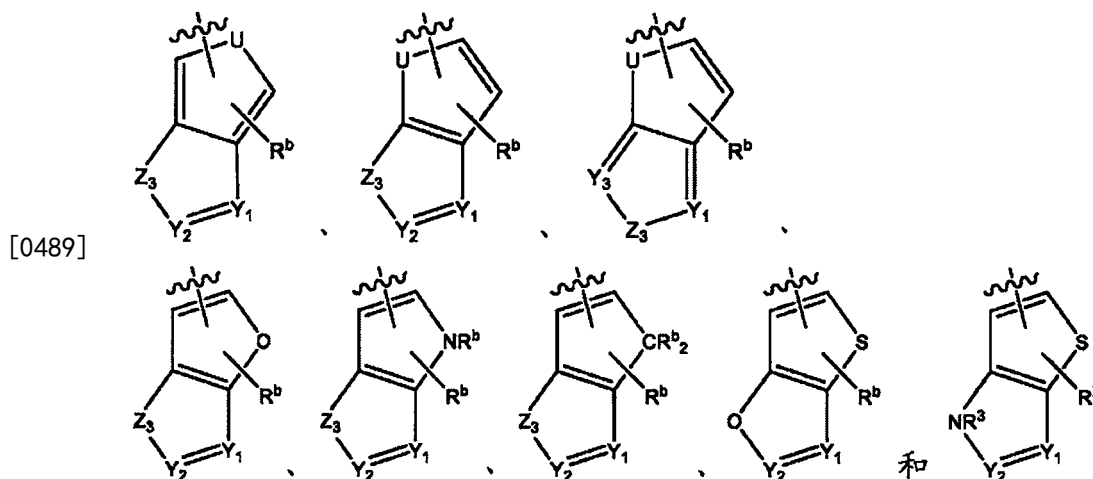


和



[0486] 在一些实施方案中, [连接酶配体部分] 为式 (II) :

[0488] 在一些实施方案中, R^y 选自



[0490] 在一些实施方案中, Z₃为S或NR³; U为O或S; 并且Y₁、Y₂和Y₃中的每一者独立地为N或CR^d。

[0491] 在一些实施方案中, R^b为氢或烷基。

[0492] 在一些实施方案中, R³为氢、烷基、环烷基、-R²¹、-C(O)-NH-R²¹或-CH₂-NH-C(O)-R²¹。

[0493] 在一些实施方案中, 每个R^d独立地为氢、烷基、-O-R²¹、-NH-R²¹、-C(O)-NH-R²¹或-CH₂-NH-C(O)-R²¹。

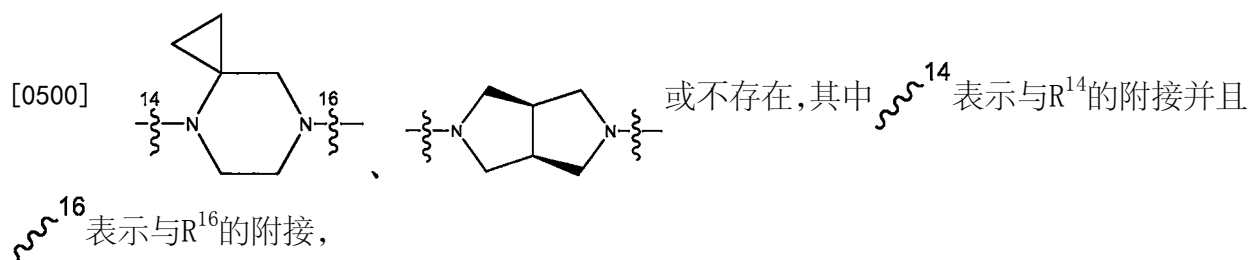
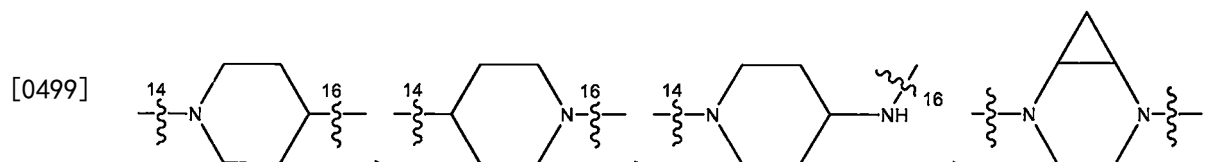
[0494] 在一些实施方案中, R¹⁴为-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、-C(O)-、-SO₂-或不存在。

[0495] 在一些实施方案中, R¹⁵为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-C₁₋₆烷基-NH-、环烷基-NH-或不存在。

[0496] 在一些实施方案中,

[0497] R¹⁴为-C₁₋₆烷基、-SO₂-或不存在

[0498] R¹⁵为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化物、哌嗪阳离子、-C₁₋₆烷基-NH-、



[0501] R¹⁶为-C₁₋₆烷基、-C(O)-、-C(O)-NH-、-CH₂-C(O)-NH-或不存在

[0502] R¹⁷为-CH₂(C₂H₄-O)_y、(C₂H₄-O)_x、(C₃H₆-O)_x或不存在

[0503] x为1-6

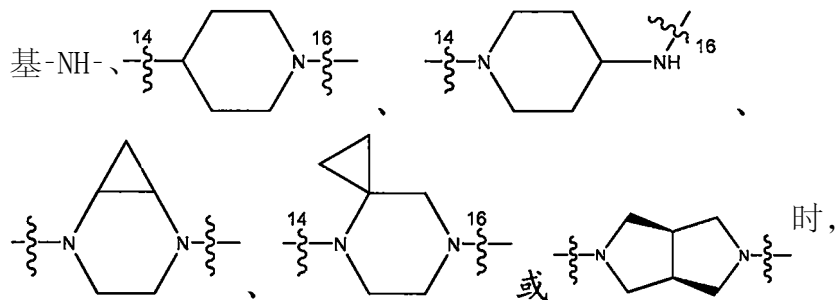
[0504] y为2-6

[0505] R¹⁸为-C₁₋₆烷基、哌嗪或不存在

[0506] 其中存在R¹⁴-R¹⁸中的至少一者。

[0507] 在一些实施方案中, R¹⁸为-C₁₋₆烷基或不存在。

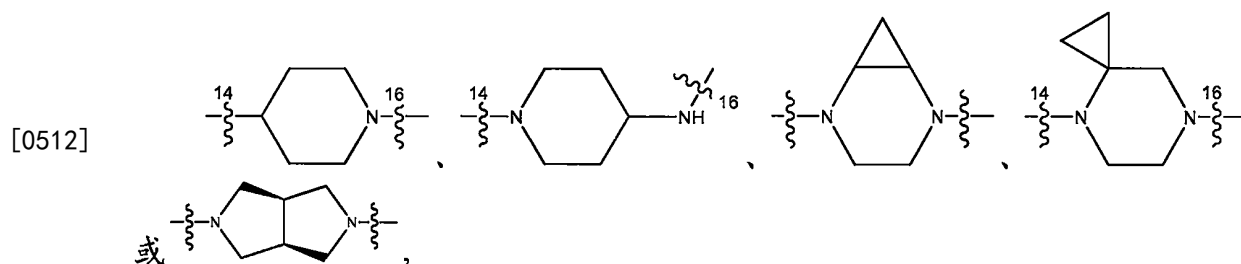
[0508] 在一些实施方案中,当 R^{15} 为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化物、哌嗪阳离子、 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-、



[0509] 则 R^{14} 为 $-C_{1-6}$ 烷基。

[0510] 在一些实施方案中, R^{14} 为 $-C_{1-6}$ 烷基,

[0511] R^{15} 为哌嗪、桥接哌嗪、哌嗪N-氧化物、



[0513] R^{16} 为 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-C(O)-NH-$ 或不存在

[0514] R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 、 $(C_3H_6-O)_x$ 或不存在

[0515] R^{18} 为 $-C_{1-6}$ 烷基。

[0516] 其中当 R^{16} 和 R^{17} 不存在时, R^{18} 为 $-C_{3-6}$ 烷基。在一些此类实施方案中, R^{14} 为 $-C_2$ 烷基; x 为1、2或6;并且 y 为2。在其他此类实施方案中, R^{15} 为哌嗪, R^{16} 为 $-C(O)-$,并且 R^{17} 不存在。在一些此类实施方案中, R^{14} 为 $-C_2$ 烷基,并且 R^{18} 为 $-C_{1-2}$ 烷基。

[0517] 在一些实施方案中,当 R^{14} 为 $-SO_2-$ 时,存在 R^{15} - R^{18} 中的至少两者,并且 R^{15} - R^{18} 中的至少一者不是 $-C_{1-6}$ 烷基。

[0518] 在一些实施方案中, R^{14} 为 $-SO_2-$; R^{15} 为 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-; R^{16} 为 $-C(O)-$; R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 或不存在;并且 R^{18} 为 $-C_{2-4}$ 烷基。在一些实施方案中, R^{15} 为 $-C_2$ 烷基-NH-; x 为1或2; y 为1;并且 R^{18} 为 $-C_{2-4}$ 烷基。

[0519] 在一些实施方案中, R^{14} 不存在; R^{15} 不存在; R^{16} 为 $-C(O)-NH-$ 或不存在; R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 、 $(C_3H_6-O)_x$ 或不存在;并且 R^{18} 为 $-C_{1-6}$ 烷基。

[0520] 在一些实施方案中, R^{14} - R^{18} 中的至少一者不是 $-C_{1-6}$ 烷基。

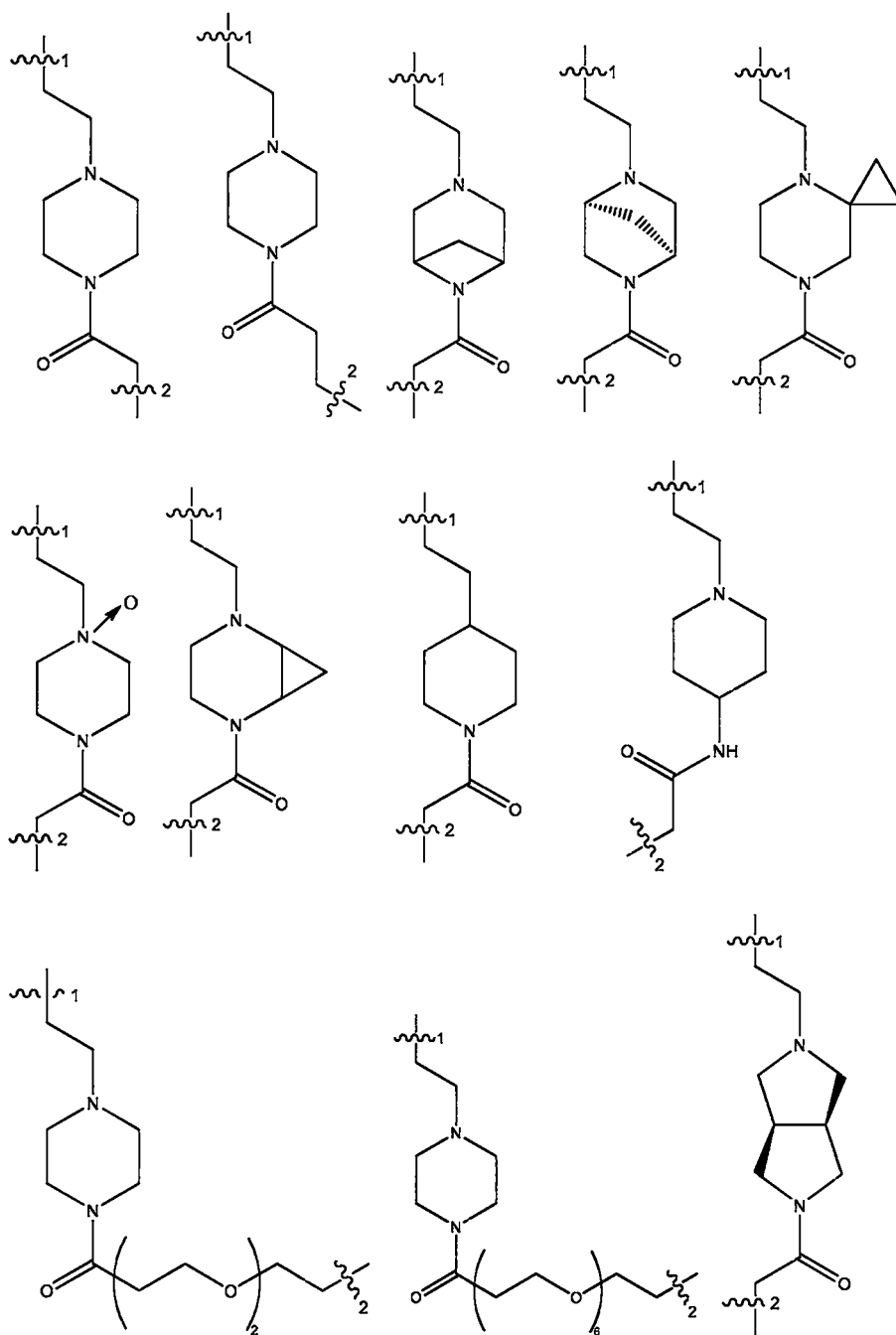
[0521] 在一些实施方案中, x 为1、2或3; y 为2;并且 R^{18} 为 $-C_{2-6}$ 烷基。

[0522] 在一些实施方案中, R^{15} 为 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-,存在 R^{16} - R^{18} 中的至少一者。

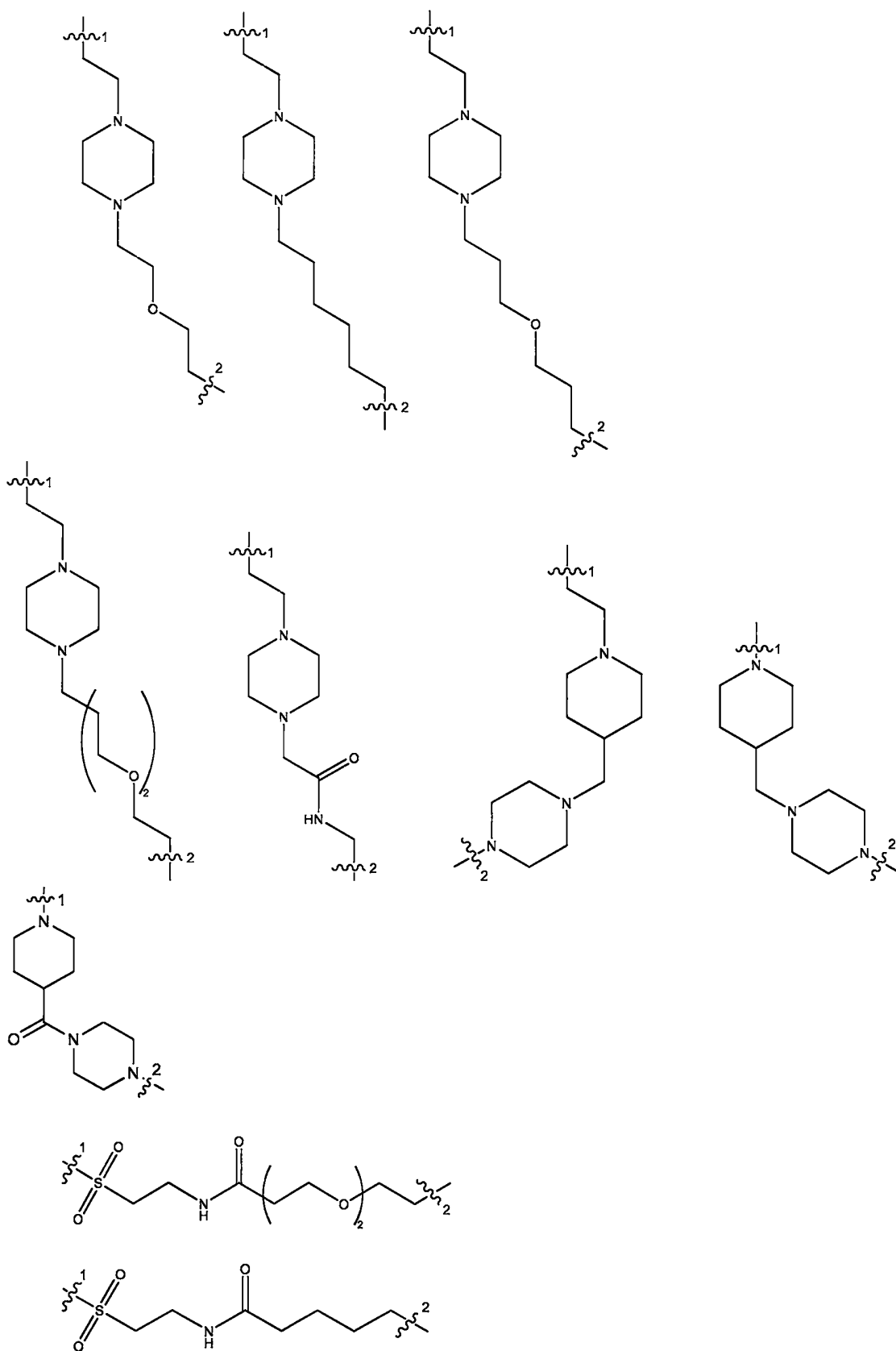
[0523] 在一些实施方案中,当 R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 或 $(C_3H_6-O)_x$ 时,存在 R^{14} - R^{16} 和 R^{18} 中的至少一者,其中 R^{14} 和 R^{18} 中的至少一者不是 $-C_{1-6}$ 烷基。

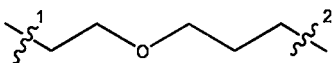
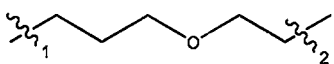
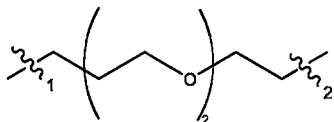
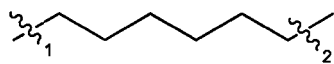
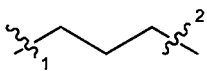
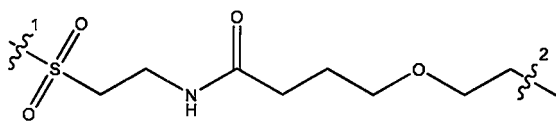
[0524] 在一些实施方案中,[接头]选自

[0525]

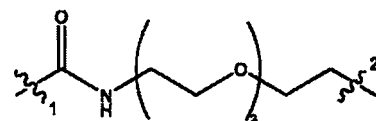
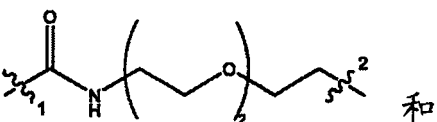
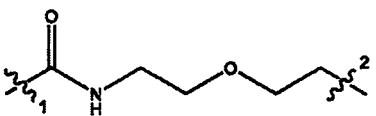
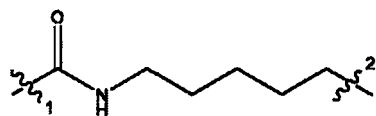
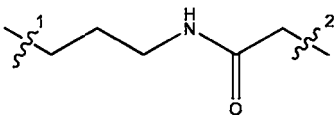


[0526]





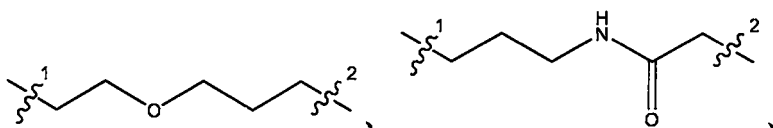
[0527]



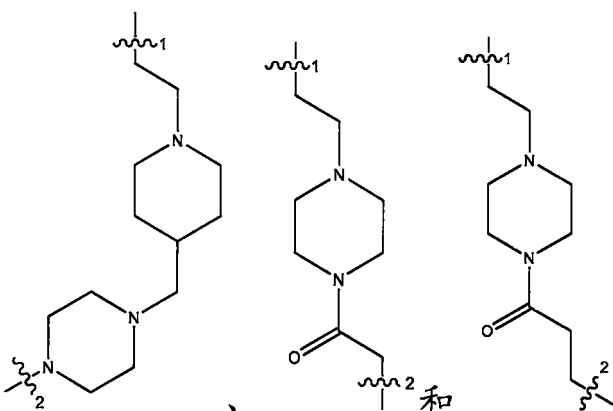
[0528] 其中

[0529] ~~~~~^1 表示与[MCL-1配体部分]的附接,并且 ~~~~~^2 表示与[连接酶配体部分]的附接。

[0530] 在一些实施方案中,[接头]选自



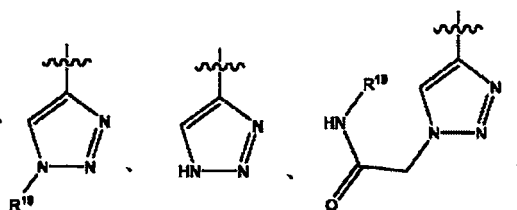
[0531]



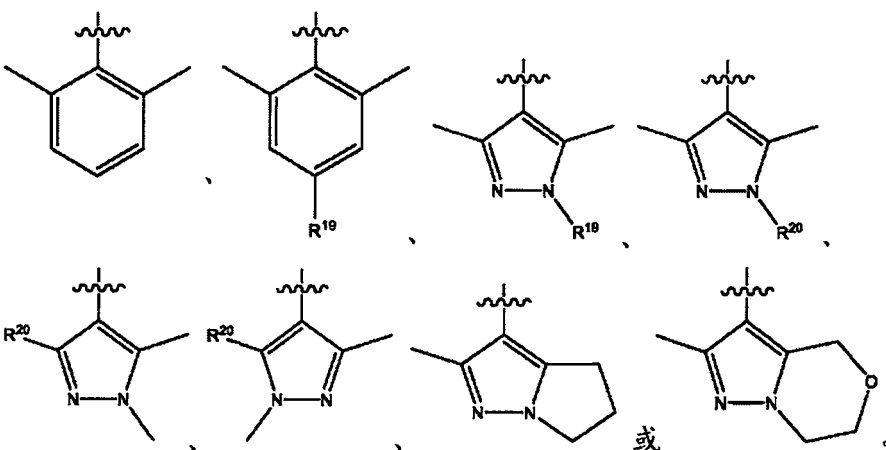
[0532] 其中

[0533]  表示与[MCL-1配体部分]的附接,并且[0534]  表示与[连接酶配体部分]的附接。

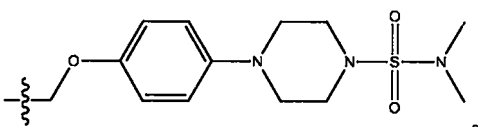
[0535] 在一些实施方案中, R^{10} 为 $-C_{2-5}$ 烷基- $O-R^{13}$, 其中 R^{13} 为苯基、萘基或四氢化萘, 其中所述苯基、萘基或四氢化萘任选地被选自卤素、 C_1-C_6 烷基和 $-O(C_1-C_6$ 烷基) 的至少一个取代基取代; 或者其中所述萘基任选地被 $-O$ - 或 $-S$ - 取代。

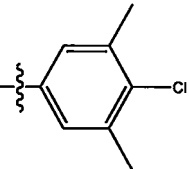
[0536] 在一些实施方案中, R^{12} 为 H、

[0537]

[0538] 在一些实施方案中, R^{20} 为 Me、 $-CH_2-O$ - 溴苯甲醛或

[0539]



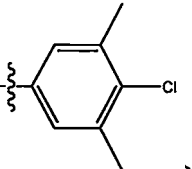
[0540] 在一些实施方案中,当 R^8 为H时, R^{13} 为.

[0541] 在一些实施方案中,

[0542] R^8 为H、 R^{19} 、甲基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -吗啉;

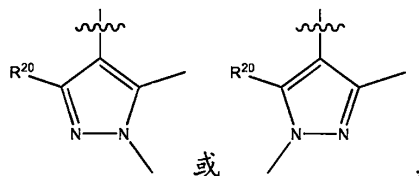
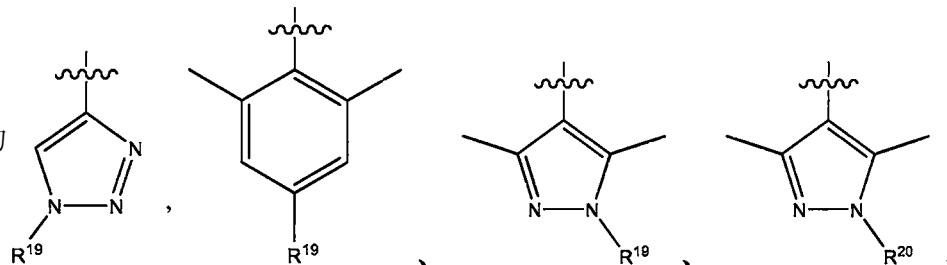
[0543] R^9 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{19}$,

[0544] R^{10} 为 $-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}-\text{R}^{13}$,

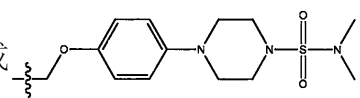
[0545] 其中 R^{13} 为四氢化萘或任选地被氟取代的萘基;

[0546] R^{11} 为H、Cl、F或甲基,

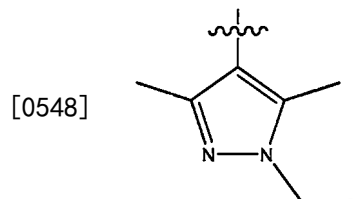
[0547] R^{12} 为



其中 R^{20} 为Me、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 溴苯甲醛或



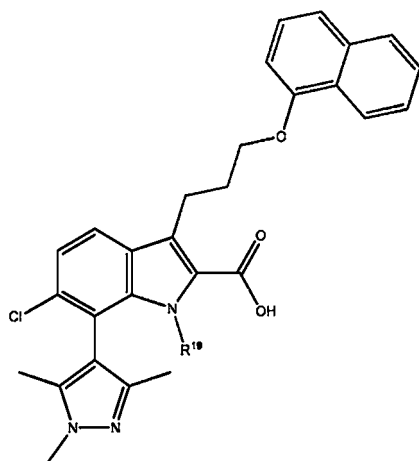
在一些此类实施方案中, R^8 为 R^{19} 或甲基; R^{10} 为 $-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}-\text{R}^{13}$,其中 R^{13} 为任选地被氟取代的萘基; R^{11} 为Cl或F,并且 R^{12} 为



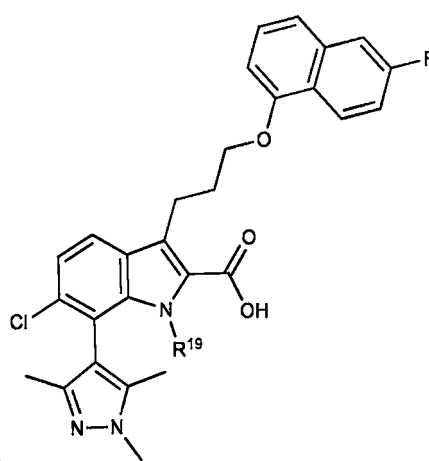
[0549] 在一些实施方案中, Z_2 为C并且为双键。

[0550] 在一些实施方案中,[MCL-1配体部分]为

[0551]

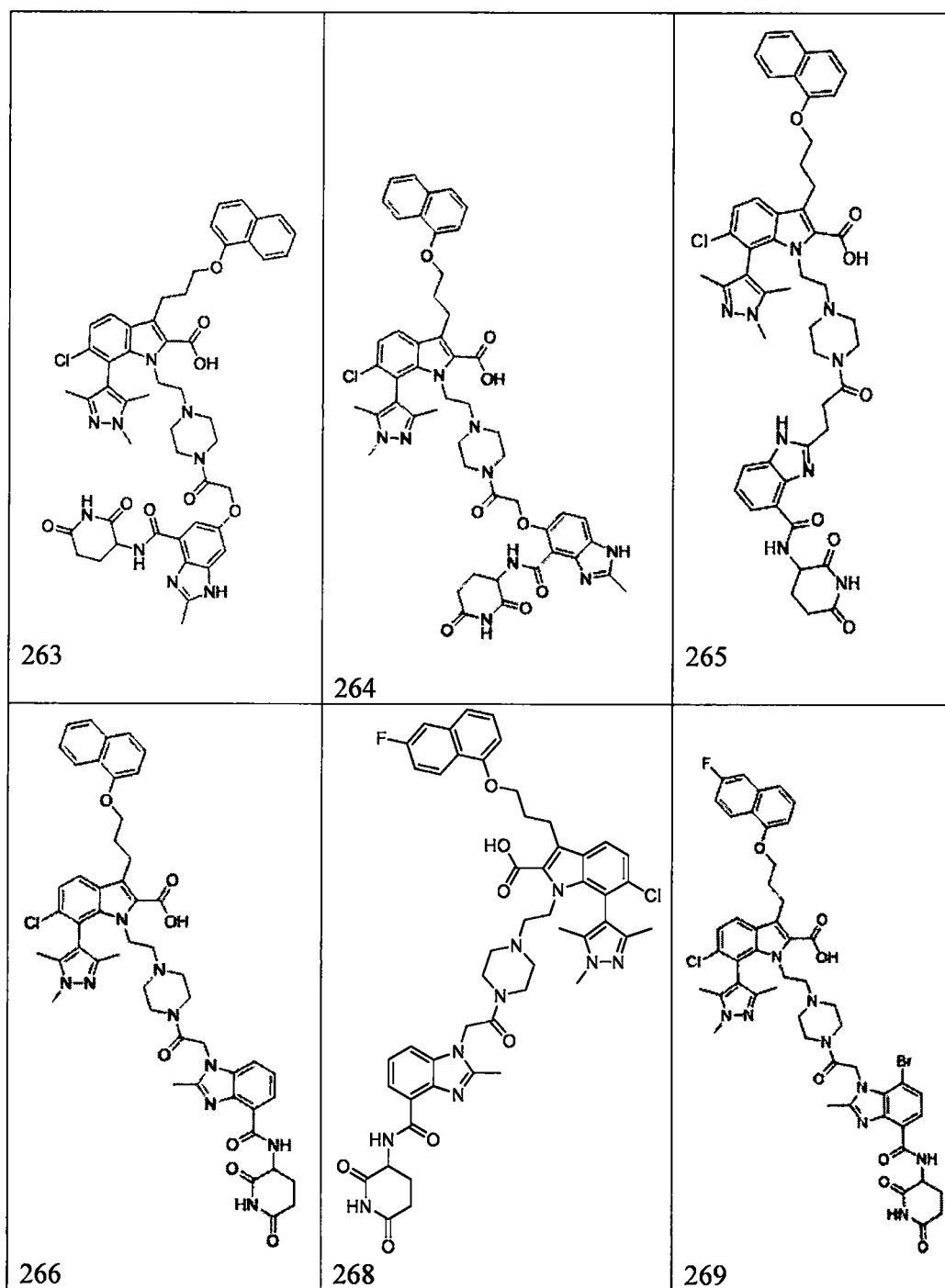


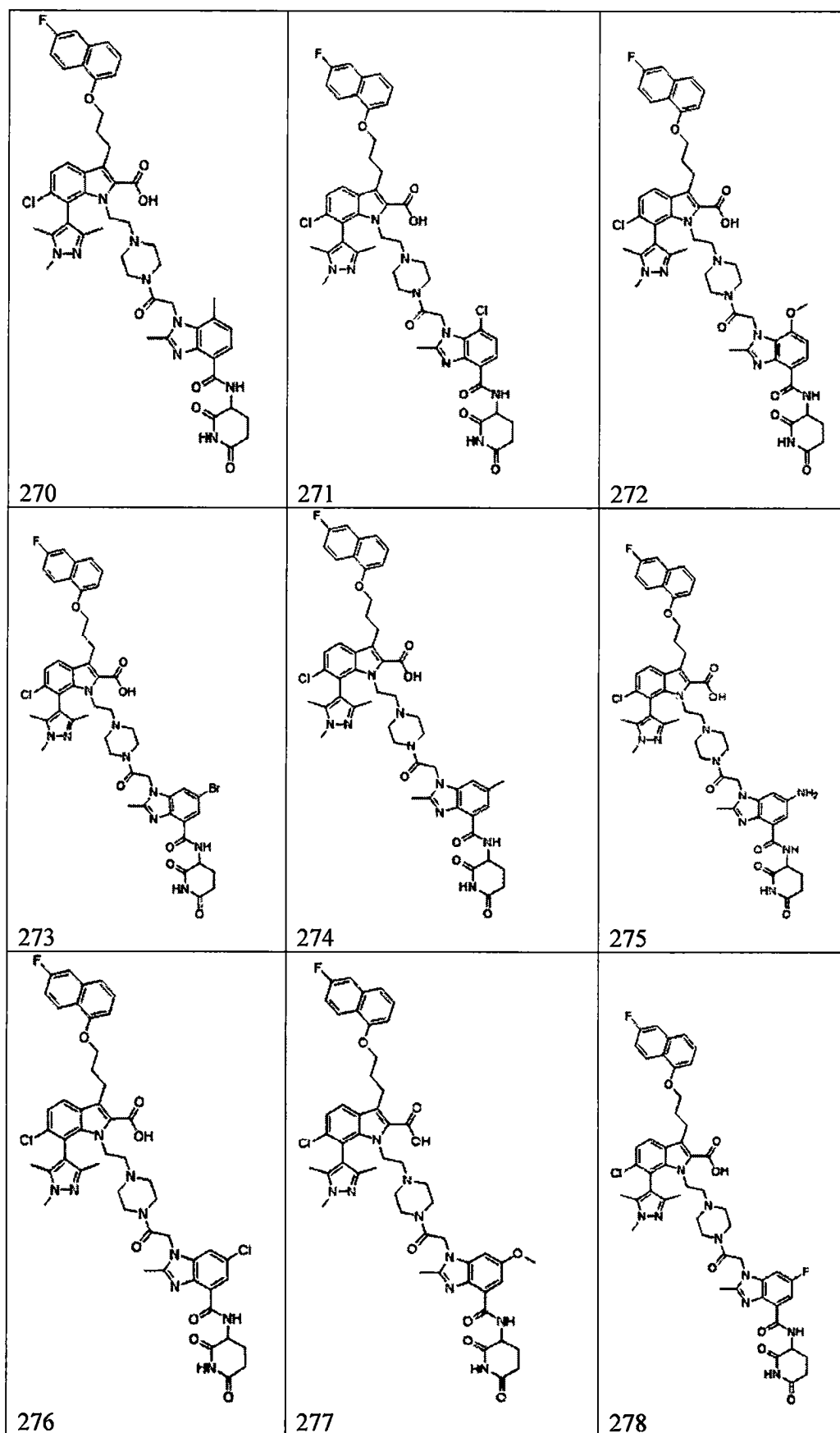
或



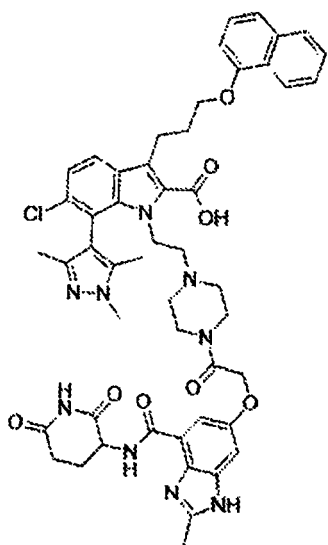
[0552] 在一些实施方案中,化合物选自

[0553]

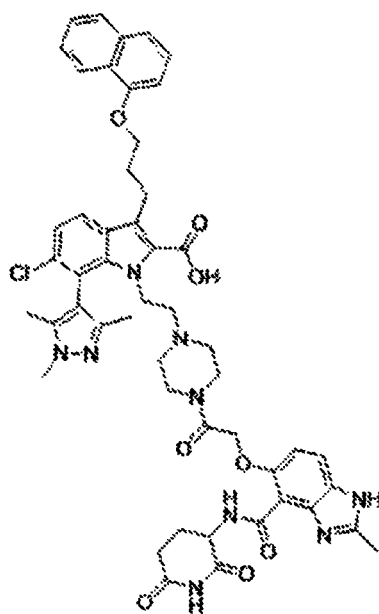




[0554]

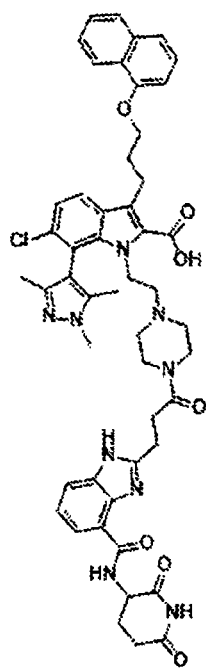


263

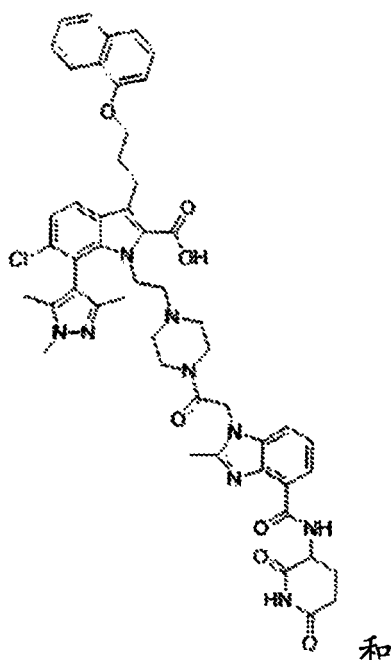


264

[0557]



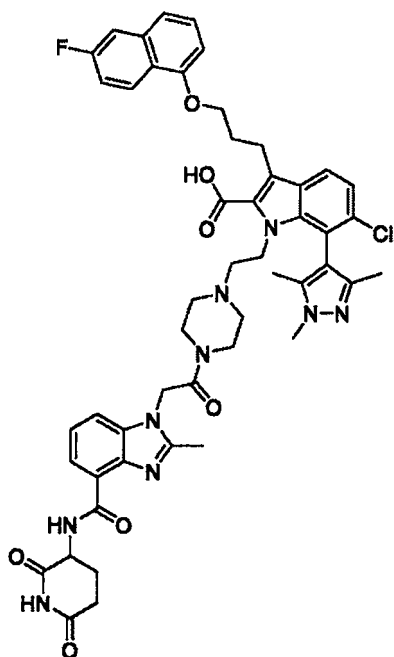
265



266

和

[0558]



268.

[0559] 在上述方面中任一者的一些实施方案中, T为C=O。在其他实施方案中, T为SO₂。

[0560] 在上述方面中任一者的一些实施方案中, X₁和X₂为O。在其他实施方案中, X₁为O并且X₂为S。在其他实施方案中, X₁为S并且X₂为O。在其他实施方案中, X₁和X₂为S。

[0561] 在上述方面中任一者的一些实施方案中, n为0。在其他实施方案中, n为1或2。在一些实施方案中, n为1。在其他实施方案中, n为2。

[0562] 在上述方面中任一者的一些实施方案中, [MCL-1配体部分]为式(A)的化合物, 并且R¹⁰为-C₂₋₅烷基-O-R¹³,

[0563] 在上述方面中任一者的一些实施方案中, R¹⁰为-C₃H₆-O-R¹³,

[0564] 根据本发明的第四方面, 提供了一种药物组合物, 其包含根据本发明的上述方面中任一者的化合物。

[0565] 本发明还提供了根据本发明的上述方面中任一者的化合物或组合物, 其用于药物中。

[0566] 本发明还提供了根据本发明的上述方面中任一者的化合物或组合物, 其用于治疗癌症。在一些实施方案中, 癌症选自乳腺癌、三阴性乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、皮肤癌、黑色素瘤、卵巢癌、肾癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)、多发性骨髓瘤、宫颈癌、白血病、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、急性髓性白血病 (AML)、慢性粒细胞性白血病 (CML)、急性淋巴细胞白血病 (ALL)、膀胱癌以及前列腺癌。在一些实施方案中, 癌症是多发性骨髓瘤或急性髓性白血病。

[0567] 本发明还提供了一种治疗有需要的受试者的癌症的方法, 所述方法包括向受试者施用有效量的根据本发明的上述方面中任一者的化合物或组合物。在一些实施方案中, 癌症选自乳腺癌、三阴性乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、皮肤癌、黑色素瘤、卵巢癌、肾癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、宫颈癌、白血病、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、急性髓性白血病 (AML)、慢性粒细胞性白血病 (CML)、急性淋巴细胞白血病 (ALL)、膀胱癌以及前列腺癌。在一些实施方案中, 癌症是多发性骨髓瘤或在一些实施

方案中,施用不导致受试者心肌细胞的细胞毒性。在一些实施方案中,所述方法还包括向受试者施用至少一种额外的活性剂。在一些实施方案中,至少一种额外的活性剂为选自艾日布林(eribulin)、氟维司群(fulvestrant)、米哚妥林(midostaurin)的抗癌剂;选自抗pd-1抗体、抗pd-11抗体和抗pd-1/pd-11相互作用抑制剂的免疫检查点抑制剂;纳武利尤单抗(nivolumab);帕博利珠单抗(pembrolizumab);阿替利珠单抗(atenzolizumab);匹地利珠单抗(pidilizumab);卡非佐米(carfilzomib);维奈托克(venetoclax);阿糖胞苷;蒽环类药物;紫杉烷化合物;以及低甲基化剂。

[0568] 本发明还提供了根据本发明的上述方面中任一者的化合物或组合物,其用于逆转对化疗或靶向癌症疗法的抗性。

[0569] 本发明还提供了逆转有需要的受试者对化疗或靶向癌症疗法的抗性的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的本发明的化合物或组合物。

[0570] 本发明还提供了本发明的化合物和至少一种额外活性剂的组合制剂,其用于在疗法中同时、单独或依序使用。在一些实施方案中,至少一种额外的活性剂为选自艾日布林、氟维司群、米哚妥林的抗癌剂;选自抗pd-1抗体、抗pd-11抗体和抗pd-1/pd-11相互作用抑制剂的免疫检查点抑制剂;纳武利尤单抗;帕博利珠单抗;阿替利珠单抗;匹地利珠单抗;卡非佐米;维奈托克;阿糖胞苷;蒽环类药物;紫杉烷化合物;以及低甲基化剂。在一些实施方案中,疗法是癌症治疗。

[0571] 本发明还提供了一种式(X)的化合物:

[0572] [MCL-1抑制剂]-L-[羟脑苷脂结合部分](X)

[0573] 其中L为键或接头化合物。

[0574] 在一些实施方案中,羟脑苷脂(cereblon)结合部分是本发明的[连接酶配体部分]。在一些实施方案中,MCL-1抑制剂是本发明的[MCL-1配体部分]。在一些实施方案中,羟脑苷脂结合部分通过接头化合物偶联至MCL-1抑制剂,其中接头化合物共价附接至羟脑苷脂结合部分和MCL-1抑制剂。在一些实施方案中,接头化合物是本发明的[接头]。

[0575] 本发明还提供了降低MCL-1抑制剂的心脏细胞毒性的方法,其包括将羟脑苷脂结合部分偶联至MCL-1抑制剂。在一些实施方案中,羟脑苷脂结合部分是本发明的[连接酶配体部分]。在一些实施方案中,MCL-1抑制剂是本发明的[MCL-1配体部分]。在一些实施方案中,羟脑苷脂结合部分通过接头化合物偶联至MCL-1抑制剂,其中接头化合物共价附接至羟脑苷脂结合部分和MCL-1抑制剂。在一些实施方案中,接头化合物是本发明的[接头]。

[0576] 如本文所用,术语“烷基”旨在包括未取代的烷基和被一个或多个额外基团取代的烷基。在一些实施方案中,烷基为未取代的烷基。在一些实施方案中,烷基被选自以下的一个或多个基团取代: -OH、-OR^W、-NH₂、-NHR^W、-NR^W₂、-SO₂R^W、-C(O)R^W、-CN和-NO₂,其中每个R^W为未取代的并且独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基。在一些实施方案中,烷基为C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₀烷基、C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基。在一些实施方案中,烷基为直链烷基。在一些实施方案中,烷基为未取代的直链烷基。在一些实施方案中,烷基为被选自以下的一个或多个基团取代的直链烷基: -OH、-OR^W、-NH₂、-NHR^W、-NR^W₂、-SO₂R^W、-C(O)R^W、-CN和-NO₂,其中每个R^W为未取代的并且独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基。在一些实施方案中,烷基是支链烷基。在一些实施方案中,烷基为未取代的支链烷基。在一些实施方案中,烷基为被选自以下的一个或多个基团取代的支链烷基: -OH、-

OR^{W} 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NR}_2^{\text{W}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$,其中每个 R^{W} 为未取代的并且独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基。

[0577] 如本文所用,术语“烯基”旨在包括未取代的烯基和被一个或多个额外基团取代的烯基。在一些实施方案中,烯基为未取代的烯基。在一些实施方案中,烯基被选自以下的一个或多个基团取代: $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NR}_2^{\text{W}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$,其中每个 R^{W} 为未取代的并且独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基。在一些实施方案中,烯基为 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_4 烯基。在一些实施方案中,烯基为直链烯基。在一些实施方案中,烯基为未取代的直链烯基。在一些实施方案中,烯基为被选自以下的一个或多个基团取代的直链烯基: $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NR}_2^{\text{W}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$,其中每个 R^{W} 为未取代的并且独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基。在一些实施方案中,烯基为支链烯基。在一些实施方案中,烯基为未取代的支链烯基。在一些实施方案中,烯基为被选自以下的一个或多个基团取代的支链烯基: $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NR}_2^{\text{W}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$,其中每个 R^{W} 为未取代的并且独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基。

[0578] 如本文所用,术语“炔基”旨在包括未取代的炔基和被一个或多个额外基团取代的炔基。在一些实施方案中,炔基为未取代的炔基。在一些实施方案中,炔基被选自以下的一个或多个基团取代: $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NR}_2^{\text{W}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$,其中每个 R^{W} 为未取代的并且独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基。在一些实施方案中,炔基为 C_2 - C_{12} 炔基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_2 - C_8 炔基、 C_2 - C_6 炔基或 C_2 - C_4 炔基。在一些实施方案中,炔基为直链炔基。在一些实施方案中,炔基为未取代的直链炔基。在一些实施方案中,炔基为被选自以下的一个或多个基团取代的直链炔基: $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NR}_2^{\text{W}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$,其中每个 R^{W} 为未取代的并且独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基。在一些实施方案中,炔基为支链炔基。在一些实施方案中,炔基为未取代的支链炔基。在一些实施方案中,炔基为被选自以下的一个或多个基团取代的支链炔基: $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NR}_2^{\text{W}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$,其中每个 R^{W} 为未取代的并且独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基。

[0579] 如本文所用,术语“环烷基”旨在包括未取代的环烷基和被一个或多个额外基团取代的环烷基。术语“环烷基”还旨在包括单环和双环系统(包括螺环系统,其中两个环共享单个原子;稠合双环系统,其中两个环共享两个相邻原子;以及桥接双环系统,其中两个环共享三个或更多个原子)。在一些实施方案中,环烷基为未取代的环烷基。在一些实施方案中,环烷基被选自以下的一个或多个基团取代: $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NR}_2^{\text{W}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$,其中每个 R^{W} 为未取代的并且独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基。在一些实施方案中,环烷基为 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基、 C_5 - C_{12} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_4 - C_{10} 环烷基、 C_5 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基、 C_5 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_4 - C_6 环烷基、 C_5 - C_6 环烷基、 C_3 - C_4 环烷基或 C_4 - C_5 环烷基。

[0580] 如本文所用,术语“环烯基”旨在包括未取代的环烯基和被一个或多个额外基团取代的环烯基。在一些实施方案中,环烯基为未取代的环烯基。在一些实施方案中,环烯基被选自以下的一个或多个基团取代: $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NR}_2^{\text{W}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$,其中每个 R^{W} 为未取代的并且独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基。在

一些实施方案中,环烯基为 C_4 - C_{12} 环烯基、 C_5 - C_{12} 环烯基、 C_4 - C_{10} 环烯基、 C_5 - C_{10} 环烯基、 C_4 - C_8 环烯基、 C_5 - C_8 环烯基、 C_4 - C_6 环烯基、 C_5 - C_6 环烯基或 C_4 - C_5 环烯基。

[0581] 如本文所用,术语“杂环烷基”旨在包括未取代的杂环烷基和被一个或多个额外基团取代的杂环烷基。术语“杂环烷基”还旨在包括单环和双环系统(包括螺环系统,其中两个环共享单个原子;稠合双环系统,其中两个环共享两个相邻原子;以及桥接双环系统,其中两个环共享三个或更多个原子)。在一些实施方案中,杂环烷基是单环系统、螺环系统或稠合双环系统。在一些实施方案中,杂环烷基为未取代的杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基被选自以下的一个或多个基团取代: $-R^W$ 、 $-OH$ 、 $-OR^W$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^W$ 、 $-NR^W_2$ 、 $-SO_2R^W$ 、 $-C(O)R^W$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$,其中每个 R^W 为未取代的并且独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基。在一些实施方案中,杂环烷基环的一个或多个 $-CH_2-$ 基团可被 $-C(O)-$ 基团替代。在一些实施方案中,杂环烷基为 C_3 - C_{12} 杂环烷基、 C_4 - C_{12} 杂环烷基、 C_5 - C_{12} 杂环烷基、 C_3 - C_{10} 杂环烷基、 C_4 - C_{10} 杂环烷基、 C_5 - C_{10} 杂环烷基、 C_3 - C_8 杂环烷基、 C_4 - C_8 杂环烷基、 C_5 - C_8 杂环烷基、 C_3 - C_6 杂环烷基、 C_4 - C_6 杂环烷基、 C_5 - C_6 杂环烷基、 C_3 - C_4 杂环烷基或 C_4 - C_5 杂环烷基。

[0582] 如本文所用,术语“芳基”旨在包括未取代的芳基和被一个或多个额外基团取代的芳基。在一些实施方案中,芳基为未取代的芳基。在一些实施方案中,芳基被选自以下的一个或多个基团取代: $-OH$ 、 $-OR^W$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^W$ 、 $-NR^W_2$ 、 $-SO_2R^W$ 、 $-C(O)R^W$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$,其中每个 R^W 为未取代的并且独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基。在一些实施方案中,芳基为 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_8 芳基或 C_6 芳基。

[0583] 如本文所用,术语“杂芳基”旨在包括未取代的杂芳基以及被一个或多个额外基团取代的杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基为未取代的杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基被选自以下的一个或多个基团取代: $-OH$ 、 $-OR^W$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^W$ 、 $-NR^W_2$ 、 $-SO_2R^W$ 、 $-C(O)R^W$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$,其中每个 R^W 为未取代的并且独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基。在一些实施方案中,杂芳基为 C_6 - C_{10} 杂芳基、 C_6 - C_9 杂芳基、 C_6 - C_8 杂芳基或 C_6 杂芳基。

[0584] 如本文所用,术语“稠合的杂环烷基-杂芳基”旨在意指双环系统,其中一个环是杂环烷基环并且另一个环是杂芳基环,并且其中两个环共享两个相邻原子。在两个环共享的两个相邻原子中,两者都可以是碳原子;两者都可以是杂原子(例如,独立地O、N或S);或者一者可以是碳原子并且另一者可以是杂原子(例如,O、N或S)。稠合的杂环烷基-杂芳基可以是未取代的,或者可以被一个或多个额外基团取代。在一些实施方案中,稠合的杂环烷基-杂芳基为未取代的环烯基。在一些实施方案中,稠合的杂环烷基-杂芳基被选自以下的一个或多个基团取代: $-OH$ 、 $-OR^W$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^W$ 、 $-NR^W_2$ 、 $-SO_2R^W$ 、 $-C(O)R^W$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$,其中每个 R^W 为未取代的并且独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基。

[0585] 如本文所用,术语“苄基”旨在包括未取代的苄基以及被一个或多个额外基团取代的苄基。在一些实施方案中,苄基为未取代的苄基。在一些实施方案中,苄基被选自以下的一个或多个基团取代: $-OH$ 、 $-OR^W$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^W$ 、 $-NR^W_2$ 、 $-SO_2R^W$ 、 $-C(O)R^W$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$,其中每个 R^W 为未取代的并且独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基。

[0586] 在本发明的上述方面中任一者的一些实施方案中,化合物中的所有烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基、杂芳基和苄基为未取代的。

附图说明

[0587] 图1是用双功能化合物处理后的靶向蛋白质降解的一般原理的示意图。本发明的双功能化合物在一端包含E3连接酶结合部分(LBM),并且在另一端包含MCL-1配体部分(MLM)。

[0588] 图2是示出了本发明的各种化合物在6小时处理(2A)和24小时处理(2B)后对OPM-2细胞系中的MCL-1蛋白水平的剂量依赖性影响的测定。

[0589] 图3是示出了如图指示,本发明的化合物和参考化合物在处理3小时、6小时和/或24小时后对OPM-2(图3A、3C、3D)、MV-4-11(图3B)、DMS114(图3E)细胞系中的MCL-1蛋白水平的剂量依赖性影响的测定。

[0590] 图4是示出了本发明的化合物204对OPM-2、MV-4-11和ARH-77细胞活力的剂量依赖性影响的测定。

[0591] 图5是示出了本发明的化合物和参考化合物对iPSC衍生心肌细胞(iPSC-CM)中的半胱天冬酶3/7活性的影响的测定(AZD-5991的NB 100 μ M浓度点未显示,因为过量细胞死亡)。

[0592] 图6是示出了本发明的化合物在处理24小时后对晚期凋亡/细胞死亡(膜联蛋白+/PI+)细胞群的剂量依赖性影响的测定。

[0593] 图7呈现了本发明的化合物对MV-4-11细胞的线粒体电位的影响。

[0594] 图8示出了用本发明的化合物处理细胞后,具有正常极化线粒体的MV-4-11细胞群中的浓度依赖性减少(与DMSO对照相比)。

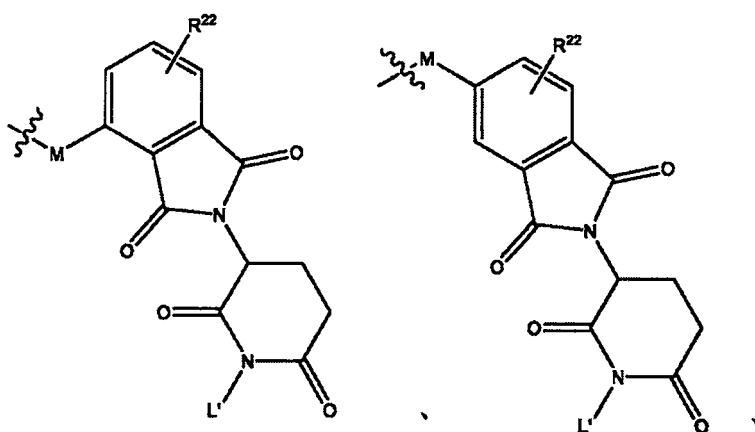
具体实施方式

[0595] 如上所述,本发明提供了式(I)的化合物。

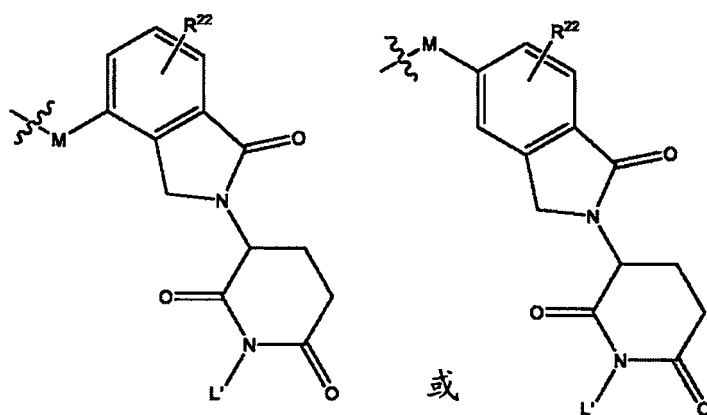
[0596] [MCL-1配体部分]-接头-[连接酶配体部分](I)

[0597] 或其盐、溶剂化物、水合物、异构体或前药,

[0598] 其中[连接酶配体部分]为:

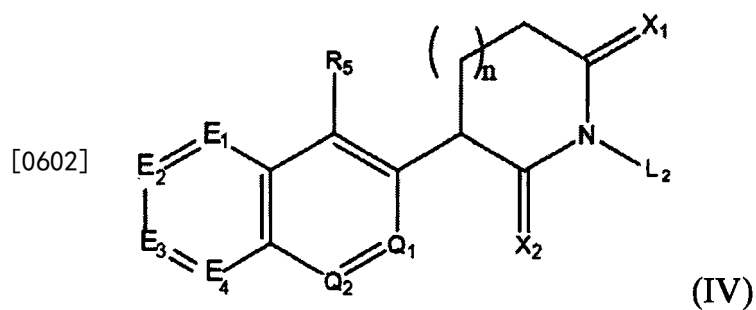


[0599]



[0600] 或

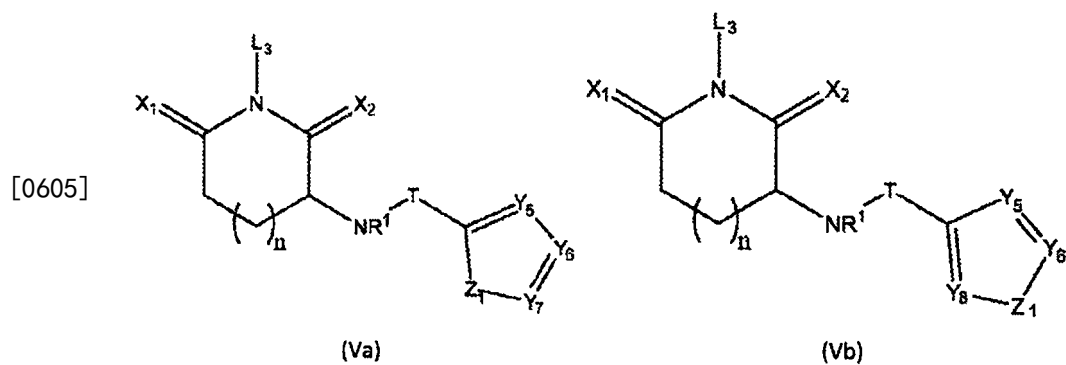
[0601] 式 (IV)



[0602]

[0603] 或

[0604] 式 (Va) 或 (Vb) :

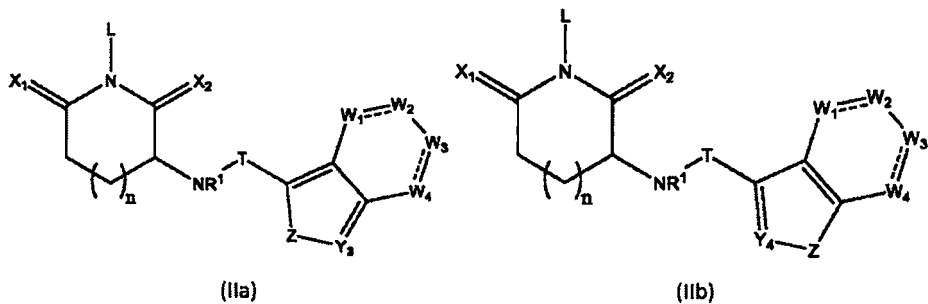


[0605]

[0606] 或

[0607] 式 (IIa) 或 (IIb) :

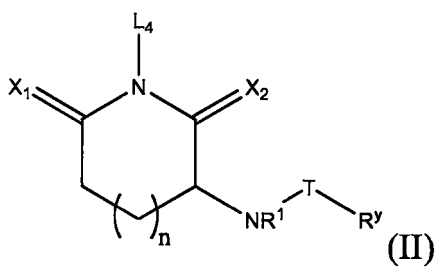
[0608]



[0609] 或

[0610] 式 (II) :

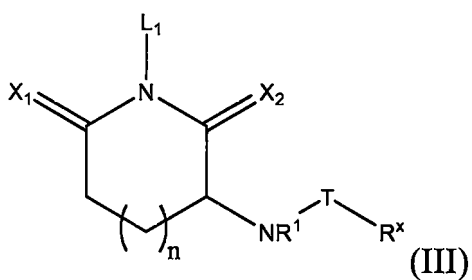
[0611]



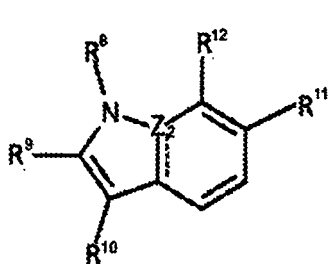
[0612] 或

[0613] 式 (III) :

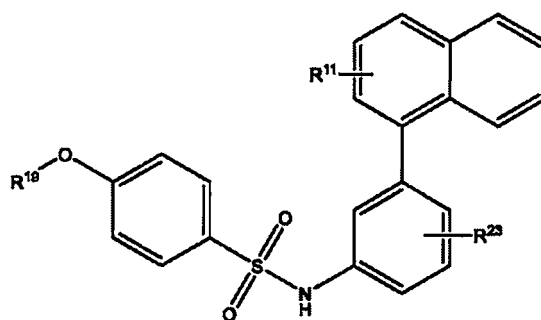
[0614]



[0615] 其中[MCL-1配体部分]为式 (A)、式 (B) 或式 (C) 的化合物

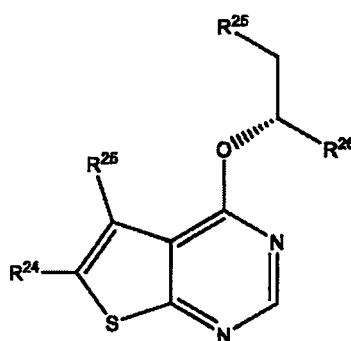


(A)



(B)

[0616]



(C)

[0617] 并且其中[接头]具有以下式

[0618] $R^{14}-R^{15}-R^{16}-R^{17}-R^{18}$

[0619] 其中

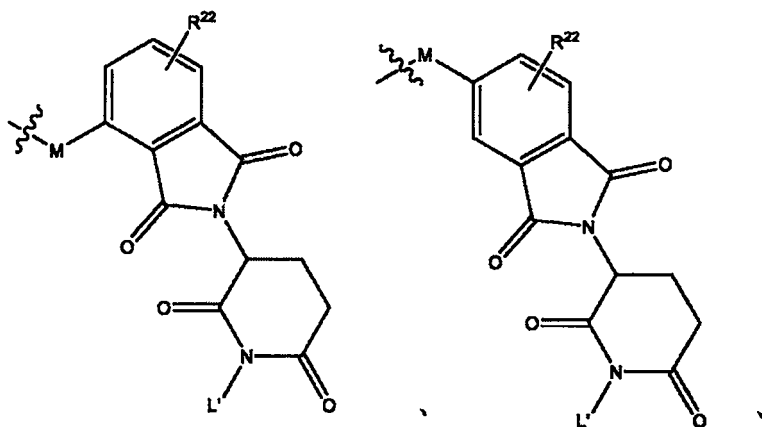
[0620] R^{14} 为- C_{1-6} 烷基、- C_{2-6} 烯基、- C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基-N(C_{1-6} 烷基)-、-C(O)-、-SO₂-或不存在[0621] R^{15} 为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、- C_{1-6} 烷基-NH-、 C_{1-6} 烷基-N(C_{1-6} 烷基)-、-环烷基-NH-、杂环烷基-NH-或不存在[0622] R^{16} 为- C_{1-6} 烷基、-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(O)O-、-CH₂-C(O)-、-CH₂-C(O)-NH-、-CH₂-C(O)O-或不存在[0623] R^{17} 为-CH₂(C₂H₄-O)_y、(C₂H₄-O)_x、(C₃H₆-O)_x或不存在

[0624] x为1-10

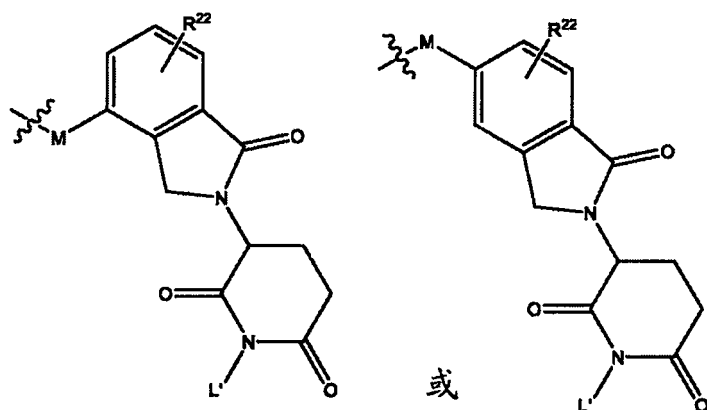
[0625] y为2-10

[0626] R^{18} 为- C_{1-6} 烷基、杂环烷基或不存在[0627] 其中存 R^{14} - R^{18} 中的至少一者[0628] 连接酶配体部分[0629] 具有沙利度胺(thalidomide)型结构的连接酶配体部分

[0630] 在一个方面,连接酶配体部分为:



[0631]



[0632] 其中

[0633] M为O、S或NH,或不存在;

[0634] 表示与接头的R¹⁸的附接;[0635] R²²为氢、卤素或氨基;并且

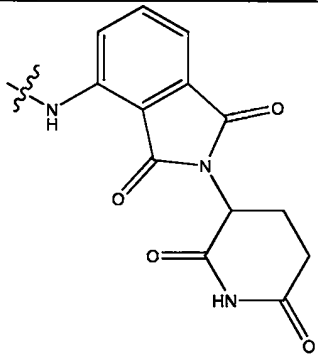
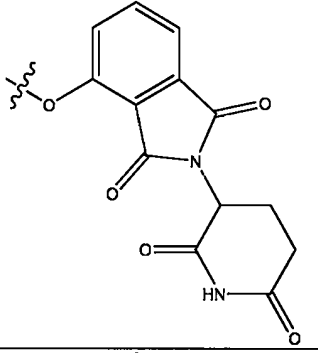
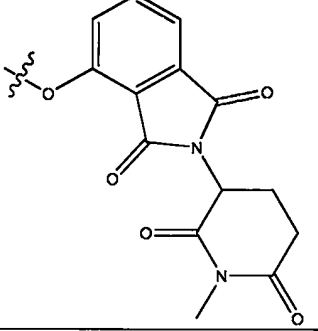
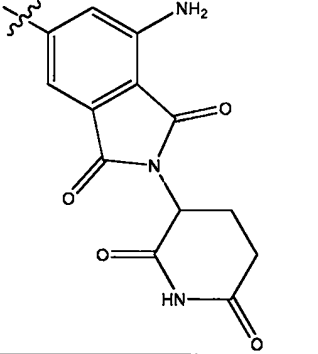
[0636] L'为氢、烷基、苄基、乙酰基或新戊酰基。

[0637] 在一些实施方案中,M为O或NH,或者不存在。上述连接酶配体部分的实例在下表1中示出:

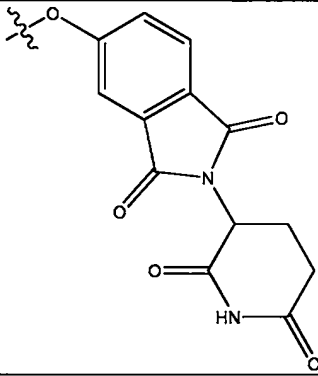
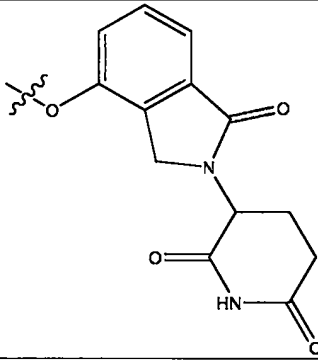
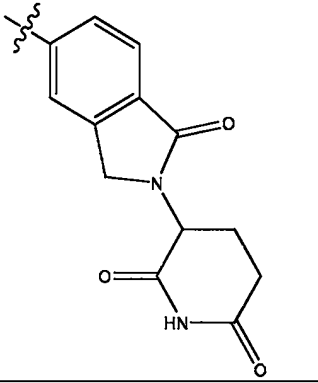
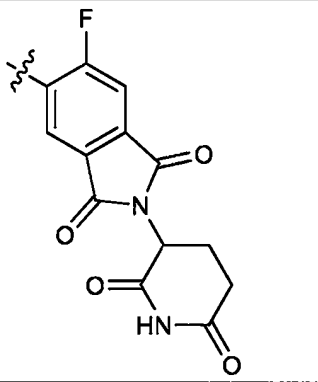
[0638] 表1:

[0639] 化合物编号	结构

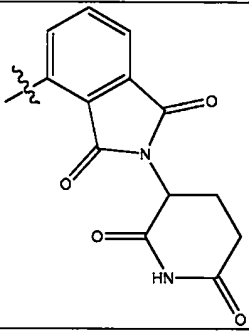
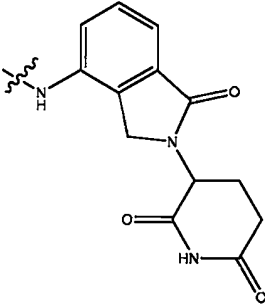
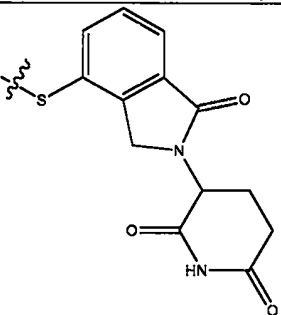
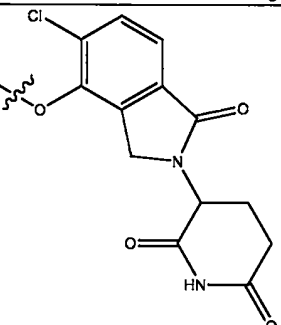
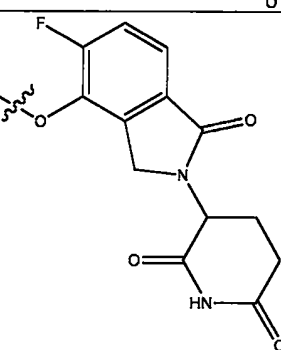
[0640]

108	
109	
110	
111	

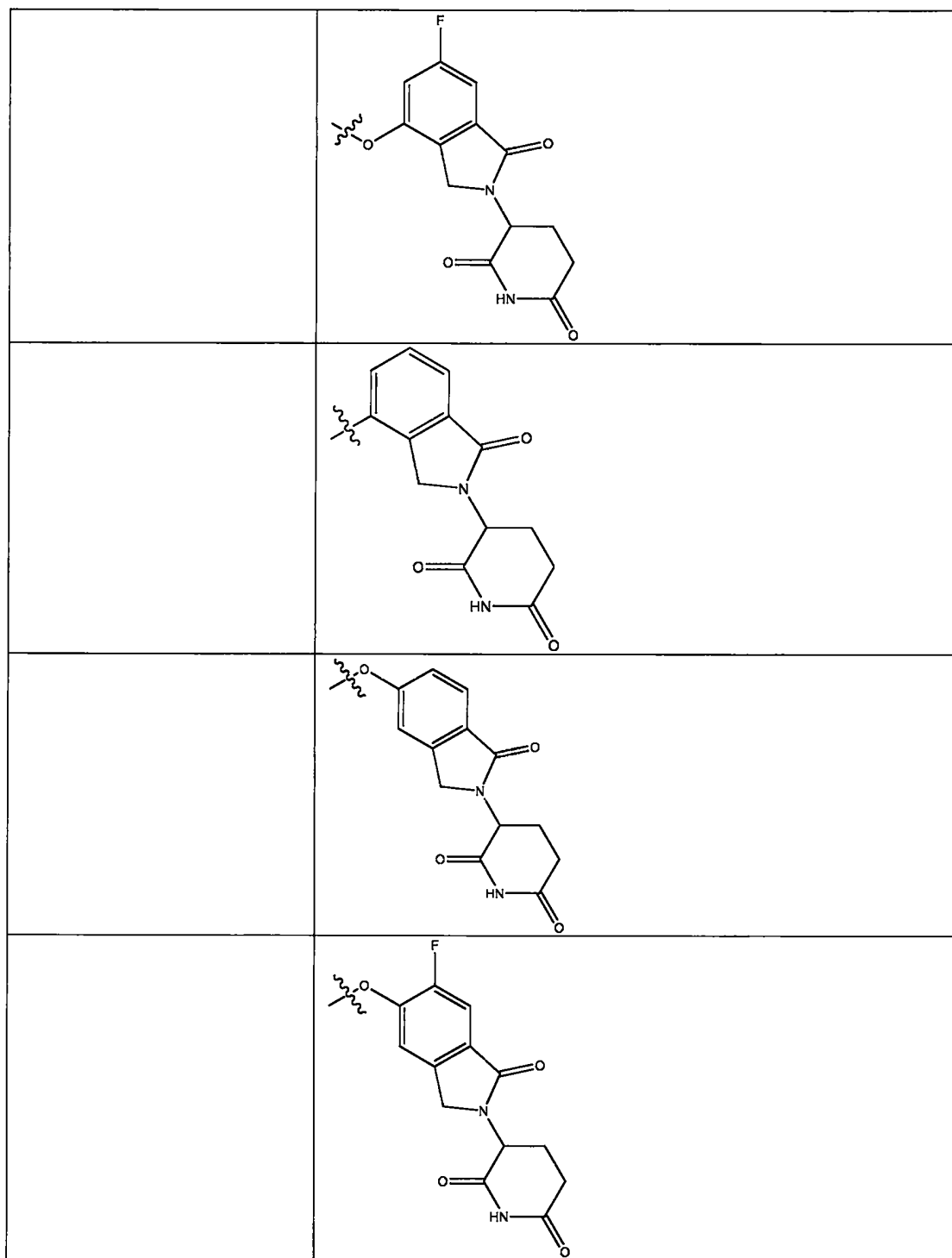
[0641]

112	
113	
114	
115	

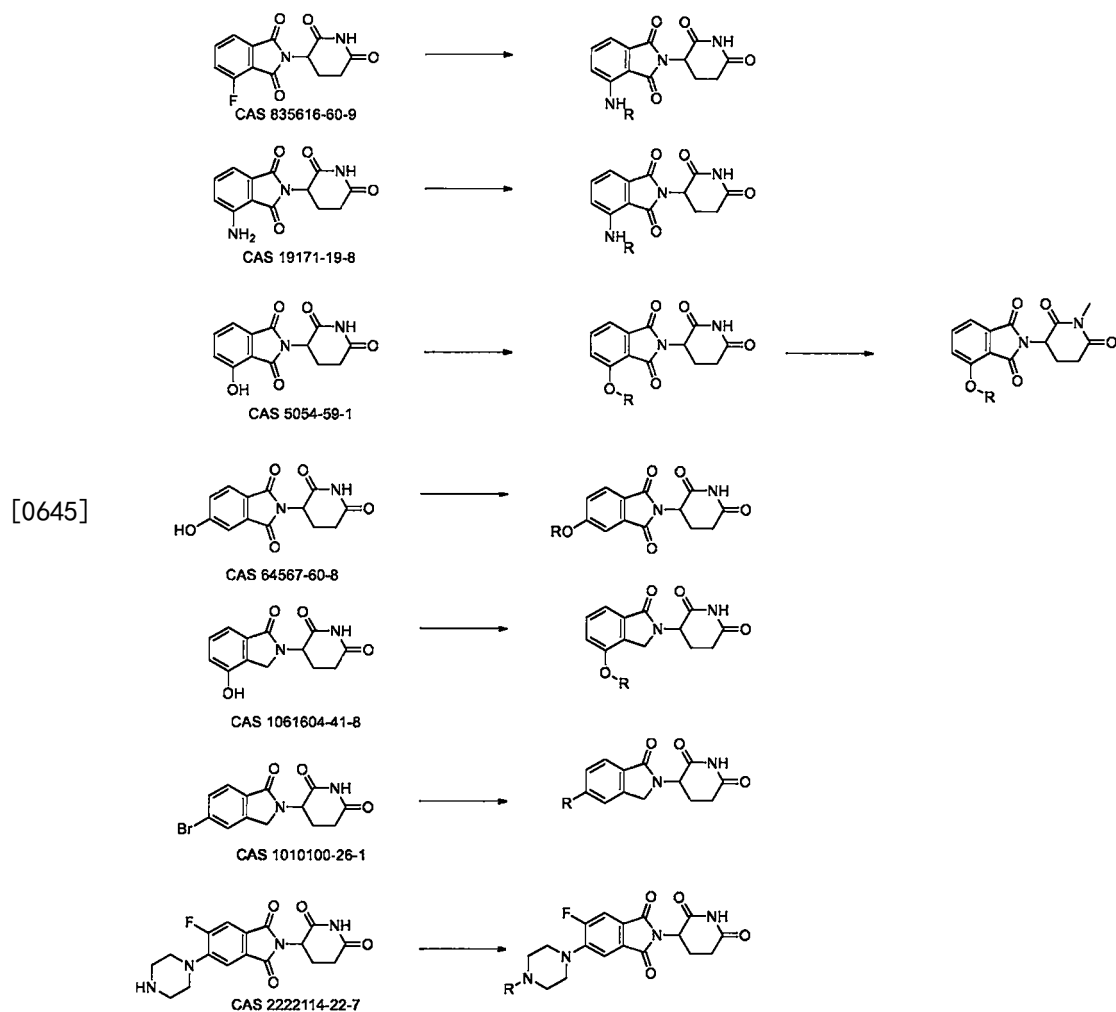
[0642]

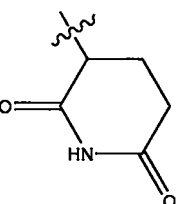
	
	
	
	
	

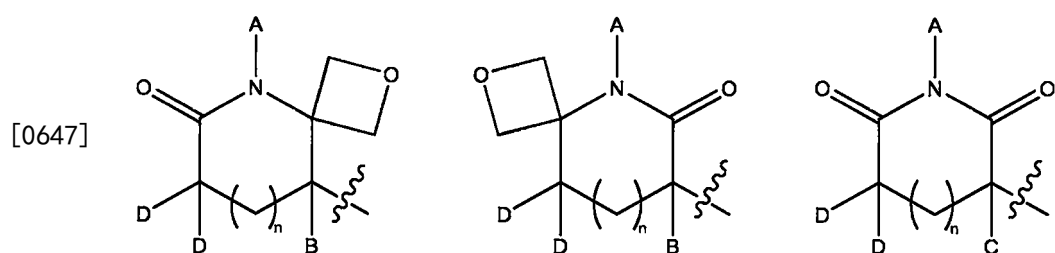
[0643]



[0644] 化合物108-110和112-115可以下文示出的形式商购获得。化合物111的合成在下文的实施例部分中公开。



[0646] 在上述连接酶配体的一些实施方案中，部分可被以下部分之一替代：



[0648] 其中

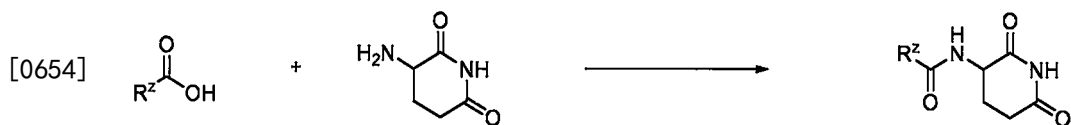
[0649] A为氢、烷基、烯基、苄基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烯基、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ 叔丁基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{27}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{27}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}_2$ 、 $-\text{OR}^{27}$ 、 $-\text{NR}^{27}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{27}$ 或 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{27})(\text{OR}^{27})$ ，其中每个 R^{27} 独立地为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基，

[0650] B为氢、氘或烷基，

[0651] C为氢、氘或烷基。

[0652] 式(II)和式(III)的连接酶配体部分

[0653] 式(II)和式(III) (如上所定义)的连接酶配体部分的合成可总结如下:



[0655] 反应方案1

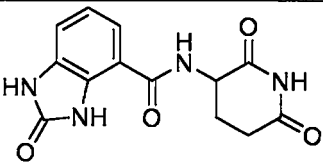
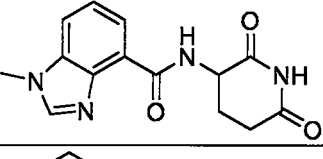
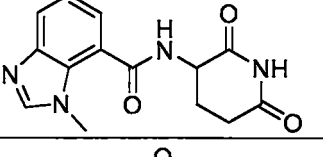
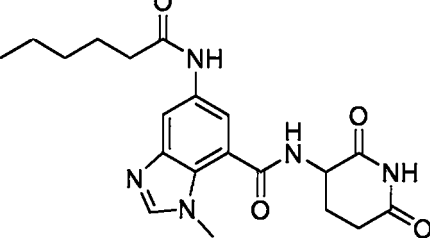
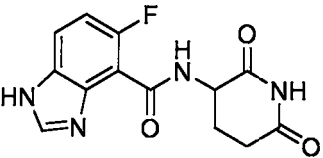
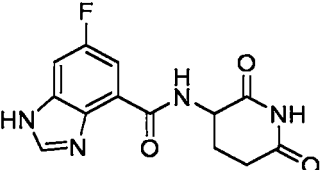
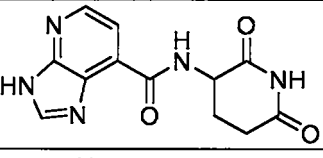
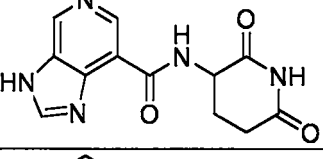
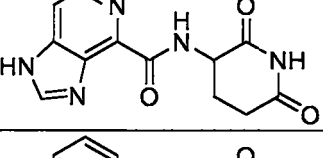
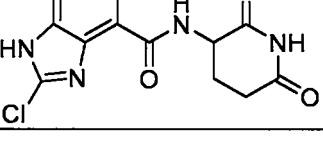
[0656] (R^z 为 R^x 或 R^y)

[0657] 式(II)和式(III)的连接酶配体部分的实例在下表2中示出。可对化合物4-6、29、39-41、50-54、58和62进行修饰,以允许附接至[接头](例如,通过芳环的溴化,然后由钯偶联附接[接头]本身或[接头]可以附接的功能基团)。

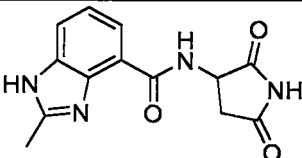
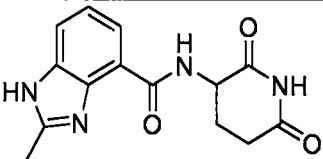
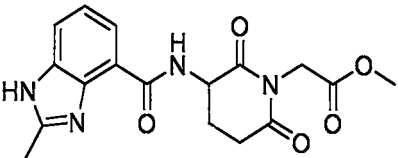
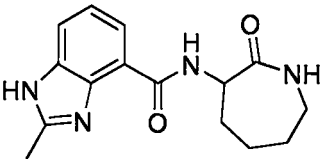
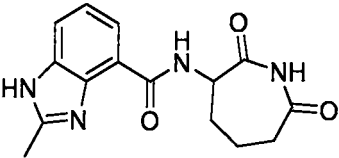
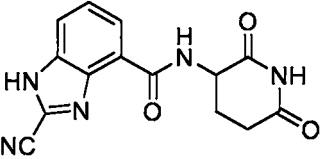
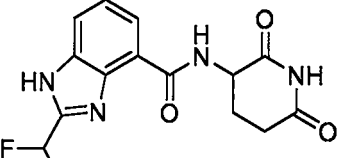
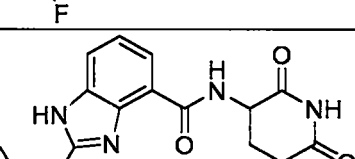
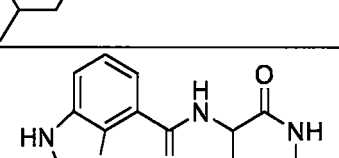
[0658] 表2:

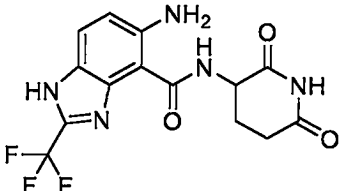
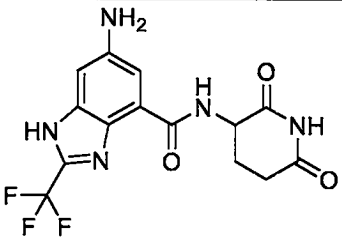
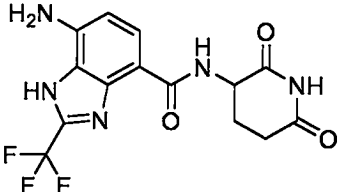
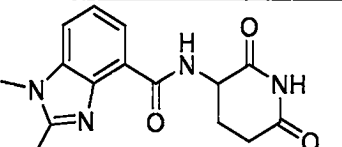
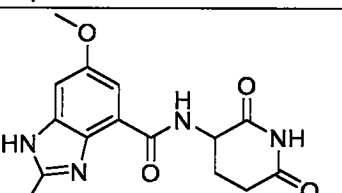
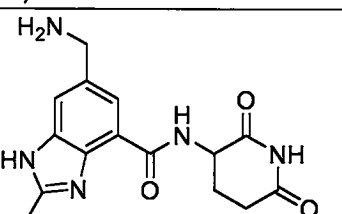
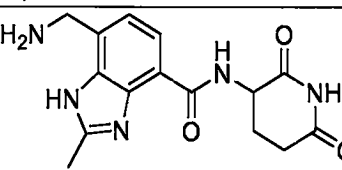
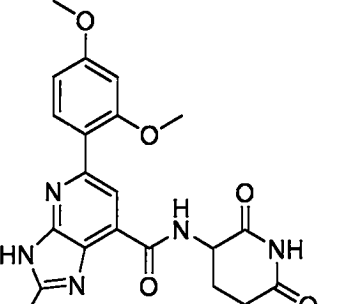
化合物编号	结构
1	
2	

[0660]

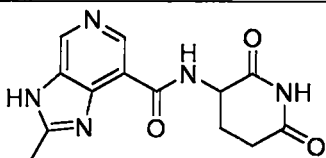
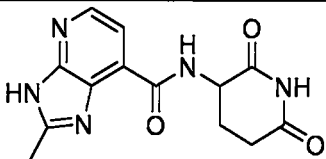
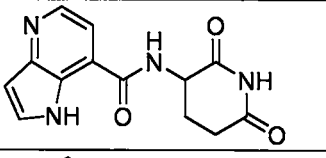
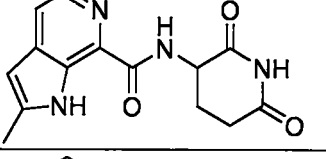
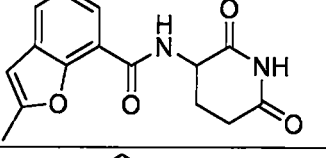
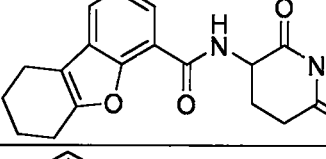
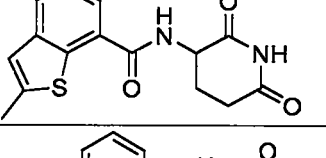
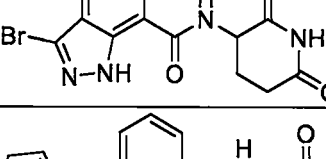
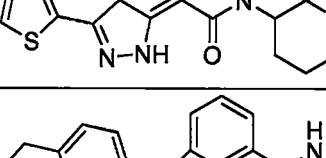
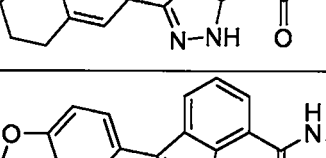
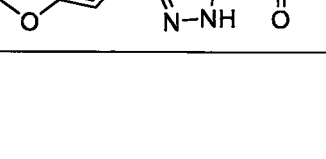
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

[0661]

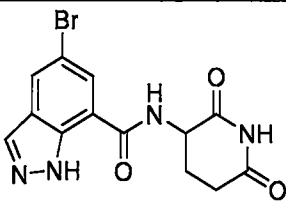
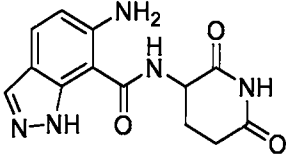
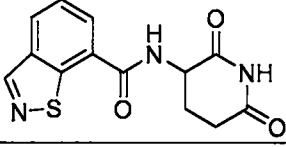
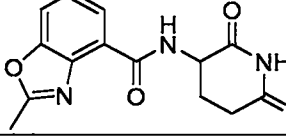
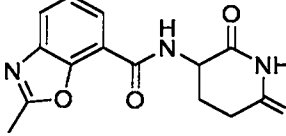
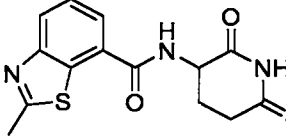
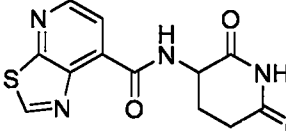
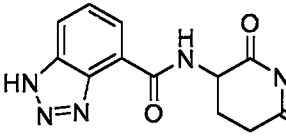
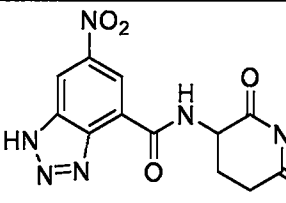
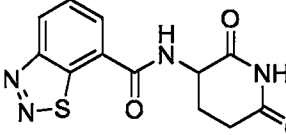
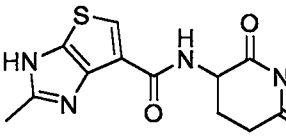
14	
15	
17	
19	
20	
22	
23	
24	
25	

26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

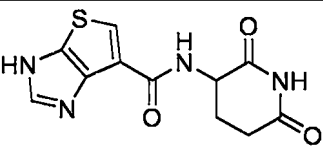
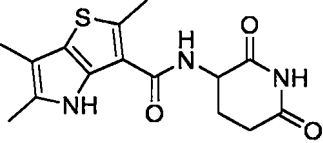
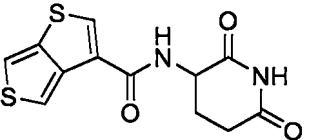
[0662]

35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
45	
46	

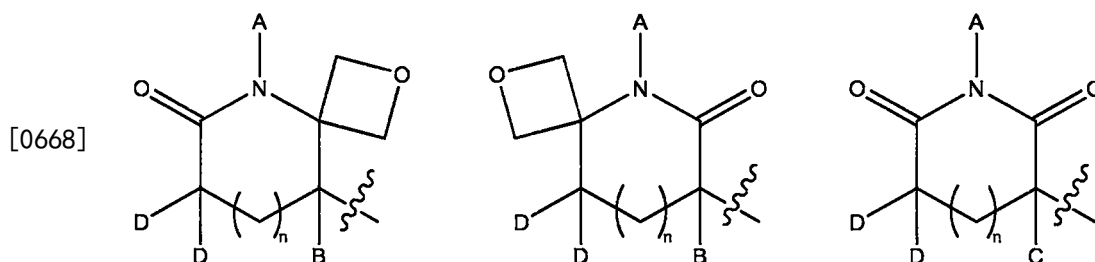
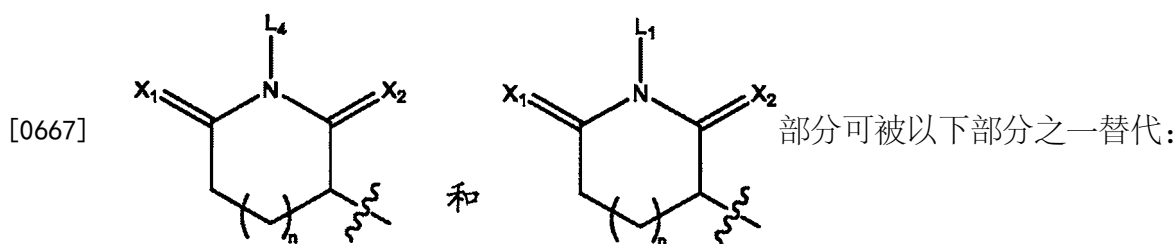
[0663]

47	
48	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
57	
58	
59	

[0664]

60	
[0665] 61	
62	

[0666] 在式(II)和式(III)的一些实施方案中,



[0669] 其中

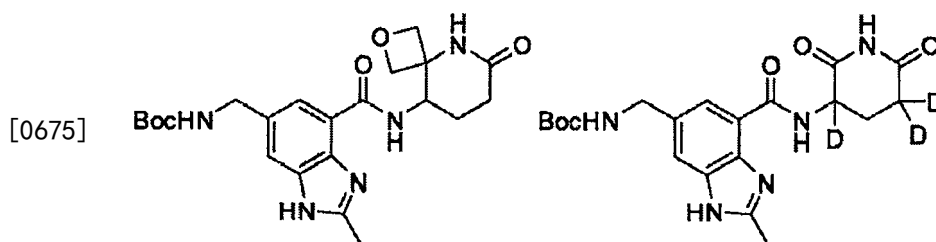
[0670] A为氢、烷基、烯基、苄基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烯基、-CH₂OC(O)叔丁基、-CH₂C(O)OR²⁷、-C(O)R²⁷、-C(O)OR²⁷、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²⁷、-C(O)NR²⁷₂、-OR²⁷、-NR²⁷₂、-S(O)₂R²⁷或P(O)(OR²⁷)(OR²⁷), 其中每个R²⁷独立地为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基,

[0671] B为氢、氘或烷基,

[0672] C为氢、氘或烷基,

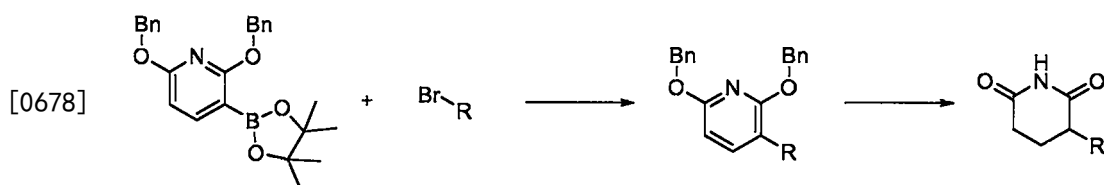
[0673] 每个D独立地为氘或氢,

[0674] 例如, 如以下化合物所示:



[0676] 式(IV)的连接酶配体部分

[0677] 式(IV) (如上所定义)的连接酶配体部分的合成可总结如下:



[0679] 式(IV)的连接酶配体部分的实例在下表3中示出。可对化合物65进行修饰,以允许附接至[接头](例如,通过亲核芳香取代;或通过将氟交换为溴,然后由钯偶联附接[接头]本身或[接头]可以附接的功能基团)。

[0680] 表3:

化合物编号	结构
63	
64	
65	

[0682] 式(Va)和式(Vb)以及式(IIa)和式(IIb)的连接酶配体部分

[0683] 式(Va)、(Vb)、(IIa)和(IIb)(如上所定义)的连接酶配体部分的合成可总结于以下一般程序(在合成条件D、E、F或G下进行,如下所述:



[0685] 反应方案2:一般程序

[0686] 合成条件D

[0687] 将适当的酸(上述反应方案中的 $R^x\text{COOH}$)(1.1当量)、DMAP(0.04当量)和EDC(1.2当量)添加至3-氨基吡啶-2,6-二酮(1当量)和N-羟基苯并三唑(1.2当量)在DMF(0.5M)中的溶液中。将反应混合物在室温(20-25℃)下搅拌过夜。添加水(2x DMF体积)并用二氯甲烷(3x DMF体积)萃取所得溶液。将合并的有机层用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩。通过制备型HPLC或通过柱色谱法纯化粗产物。

[0688] 合成条件E

[0689] 将适当的酸(上述反应方案中的 $R^x\text{COOH}$)(1当量)和EDC(1.2当量)添加至3-氨基吡啶-2,6-二酮(盐酸盐,1.1当量)、三乙胺(1.2当量)和N-羟基苯并三唑(1.2当量)在DMA(0.5M)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加水(2x DMA体积)并用二氯甲烷

(3×DMA体积)萃取所得混合物。将合并的有机层用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩。通过制备型HPLC或通过柱色谱法分离粗产物。

[0690] 合成条件F

[0691] 将3-氨基哌啶-2,6-二酮(盐酸盐,1.2当量)和DIPEA(3当量)添加至适当的酸(上述反应方案中的 R^xCOOH)(1当量)和HATU(1.5当量)在无水DMF中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过制备型HPLC或/和通过制备型TLC纯化粗产物。

[0692] 合成条件G

[0693] 在惰性气氛下将DIPEA(2.2当量)和HATU(1.5当量)的无水DMF溶液添加到适当的酸(上述反应方案中的 R^xCOOH)(1当量)、3-氨基哌啶-2,6-二酮(盐酸盐,1.2当量)和DMAP(0.1当量)在无水DMF中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过制备型HPLC或/和通过制备型TLC纯化粗产物。

[0694] 实例方法1:形成 R^xCOOH (或其酯 R^xCOOR^y)的氯化 R^x 基团

[0695] 将NCS(1.1当量)添加至适当的起始材料(1当量)在DMF(0.5M)中的溶液中,并且将反应混合物在室温(20-25℃)下搅拌2小时。将反应混合物倒入水(2×DMF体积)中并过滤出现的沉淀。固体用水洗涤并真空干燥,以得到酸 R^xCOOH 。

[0696] 实例方法2:由对应的酯 R^xCOOR^y 合成 R^xCOOH

[0697] 将LiOH(1.1当量)添加到适当的酯(1当量)在THF:水混合物(3:1或5:1,85mM)中的溶液中,并且将所得混合物在室温(20-25℃)下搅拌过夜。将混合物减压浓缩,用水稀释,并且用浓盐酸酸化至 $\text{pH}=2-3$ 。将沉淀过滤,用水洗涤并真空干燥,以得到目标羧酸。

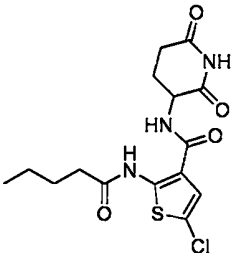
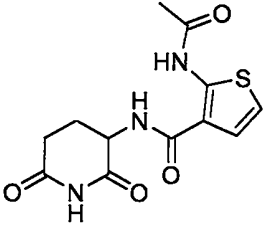
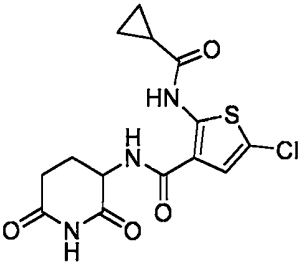
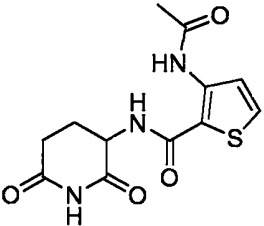
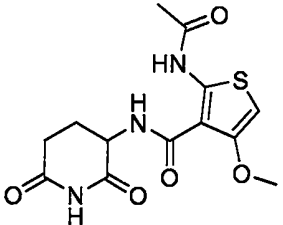
[0698] 实例方法3:形成 R^xCOOR^y 的乙酰化 R^x 基团

[0699] 将适当的胺(1当量)、 Ac_2O (3当量)和DMAP(0.2当量)在二恶烷(0.2M)中的混合物加热至80℃,持续2小时。完成后,将混合物冷却至室温(20-25℃),并减压浓缩。将残余物用水(1×二恶烷体积)稀释,并用EtOAc(3×二恶烷体积)萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并蒸发至干,以得到酰化产物,其通常无需进一步纯化即可使用。

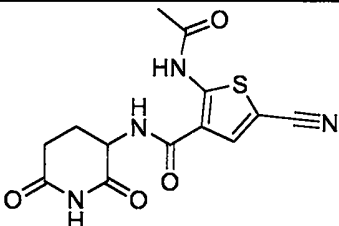
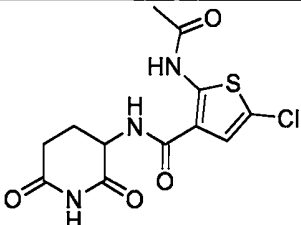
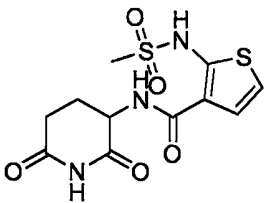
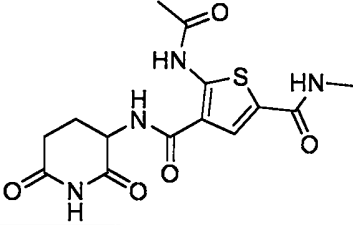
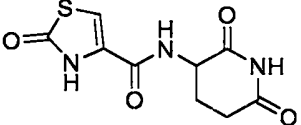
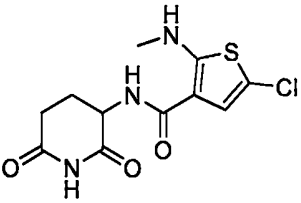
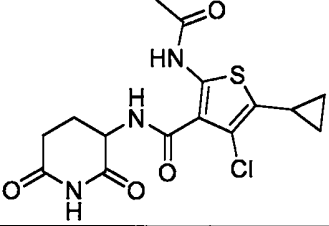
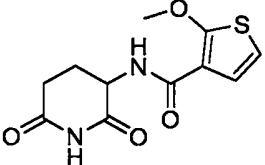
[0700] 式(Va)和式(Vb)的连接酶配体部分的实例在下表4中示出。可以对化合物66-74、77-86、88、90-92、96、97和100进行修饰以允许附接至[接头](例如,通过C-H键活化)。

[0701] 表4:

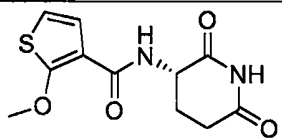
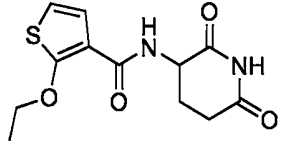
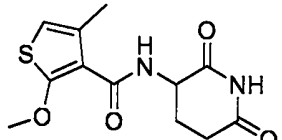
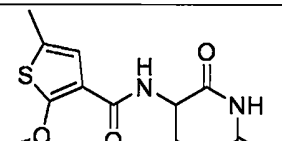
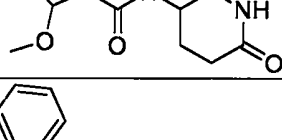
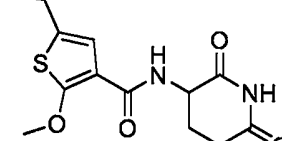
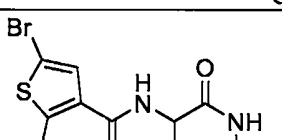
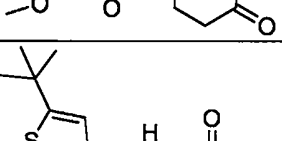
[0702]

化合物编号	结构
66	
67	
68	
69	
70	

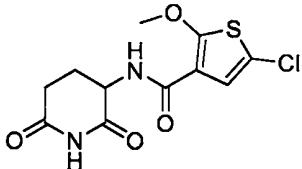
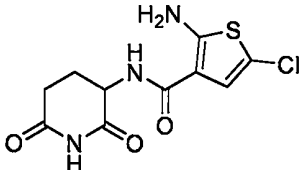
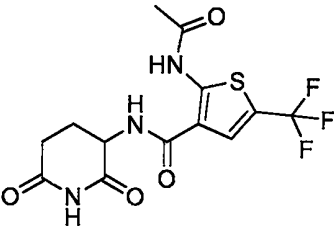
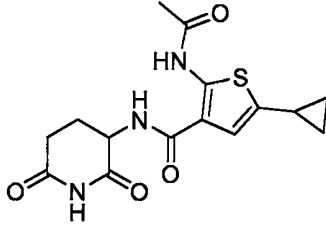
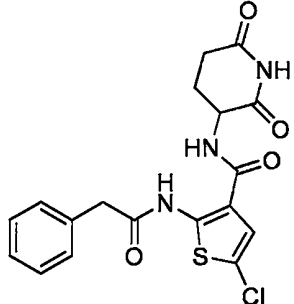
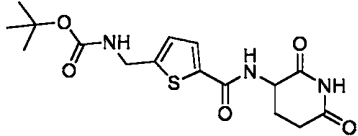
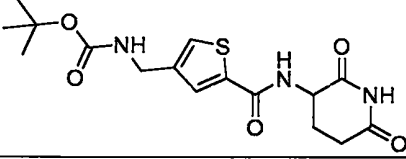
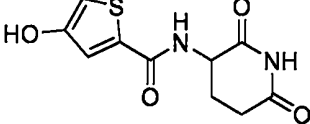
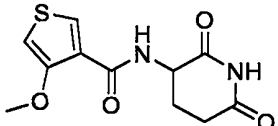
[0703]

71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

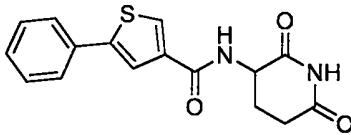
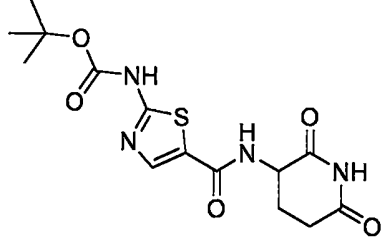
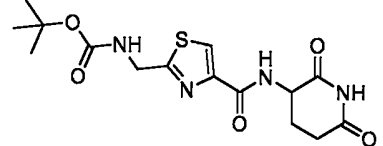
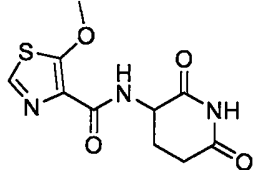
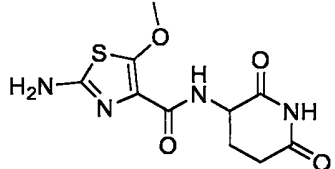
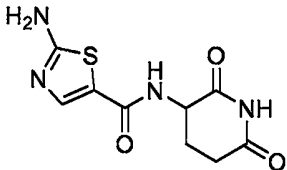
[0704]

79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

[0705]

88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	

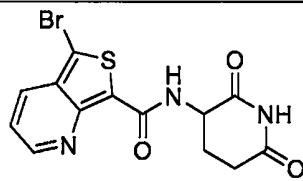
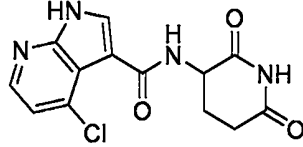
[0706]

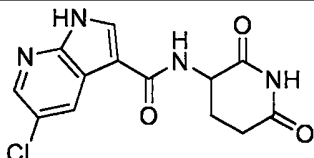
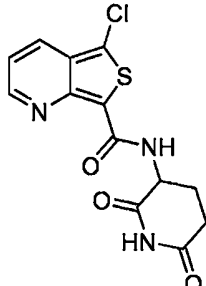
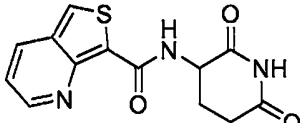
97	
98	
99	
100	
101	
102	

[0707] 式 (IIa) 和式 (IIb) 的连接酶配体部分的实例在下表5中示出。可以对化合物103、106和107进行修饰以允许附接至[接头] (例如,通过C-H键活化)。

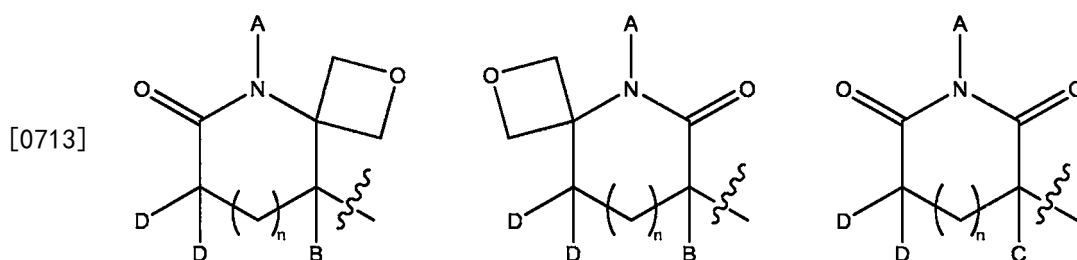
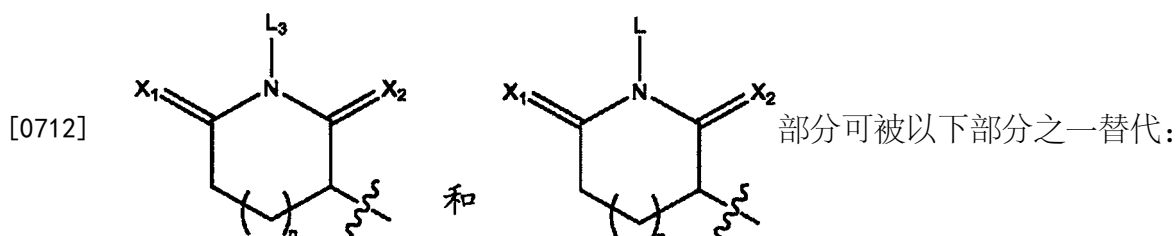
[0708] 表5:

[0709]

化合物编号	结构
103	
104	

105	
[0710] 106	
107	

[0711] 在式 (Va)、(Vb)、(IIa) 和 (IIb) 的一些实施方案中,



[0714] 其中

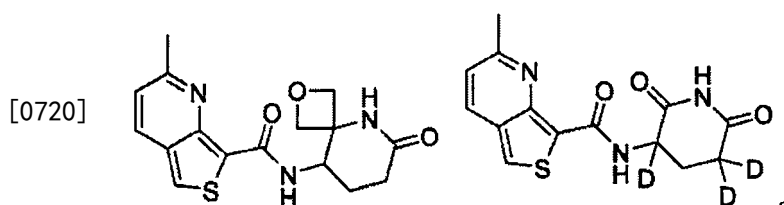
[0715] A为氢、烷基、烯基、苄基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烯基、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ 叔丁基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{27}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{27}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}_2$ 、 $-\text{OR}^{27}$ 、 $-\text{NR}^{27}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{27}$ 或 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{27})(\text{OR}^{27})$, 其中每个 R^{27} 独立地为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基,

[0716] B为氢、氘或烷基,

[0717] C为氢、氘或烷基,

[0718] 每个D独立地为氘或氢,

[0719] 例如, 如以下化合物所示:



[0721] 接头

[0722] 在本发明的化合物中, [接头] 具有式 $R^{14}-R^{15}-R^{16}-R^{17}-R^{18}$

[0723] 其中

[0724] R^{14} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(C_{1-6}$ 烷基)-、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 或不存在

[0725] R^{15} 为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(C_{1-6}$ 烷基)-、-环烷基-NH-、杂环烷基-NH- 或不存在

[0726] R^{16} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH_2-C(O)-$ 、 $-CH_2-C(O)-NH-$ 、 $-CH_2-C(O)O-$ 或不存在

[0727] R^{17} 为 $-CH_2(C_2H_4-O)_y$ 、 $(C_2H_4-O)_x$ 、 $(C_3H_6-O)_x$ 或不存在

[0728] x 为 1-10

[0729] y 为 2-10

[0730] R^{18} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、杂环烷基或不存在

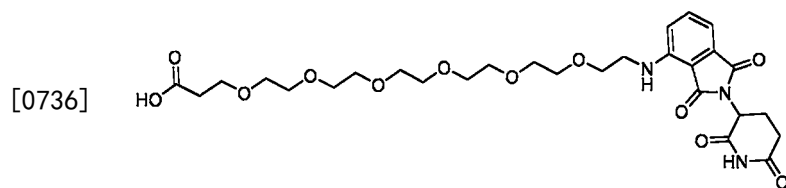
[0731] 其中存在 $R^{14}-R^{18}$ 中的至少一者。

[0732] 本发明的化合物中使用的接头可以根据标准方法合成。

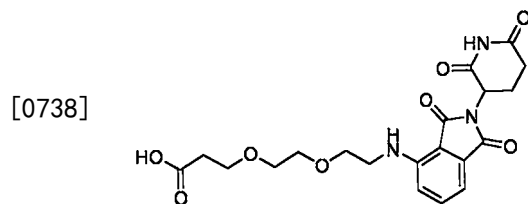
[0733] 大多数烷基接头和聚乙二醇 (PEG) 接头是可商购获得的, 或根据文献中描述的程序来制备。

[0734] 可商购获得的接头的实例包括:

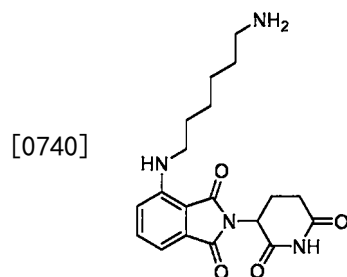
[0735] (2225148-49-0 Sigma Aldrich)



[0737] (2140807-17-4 Sigma Aldrich)



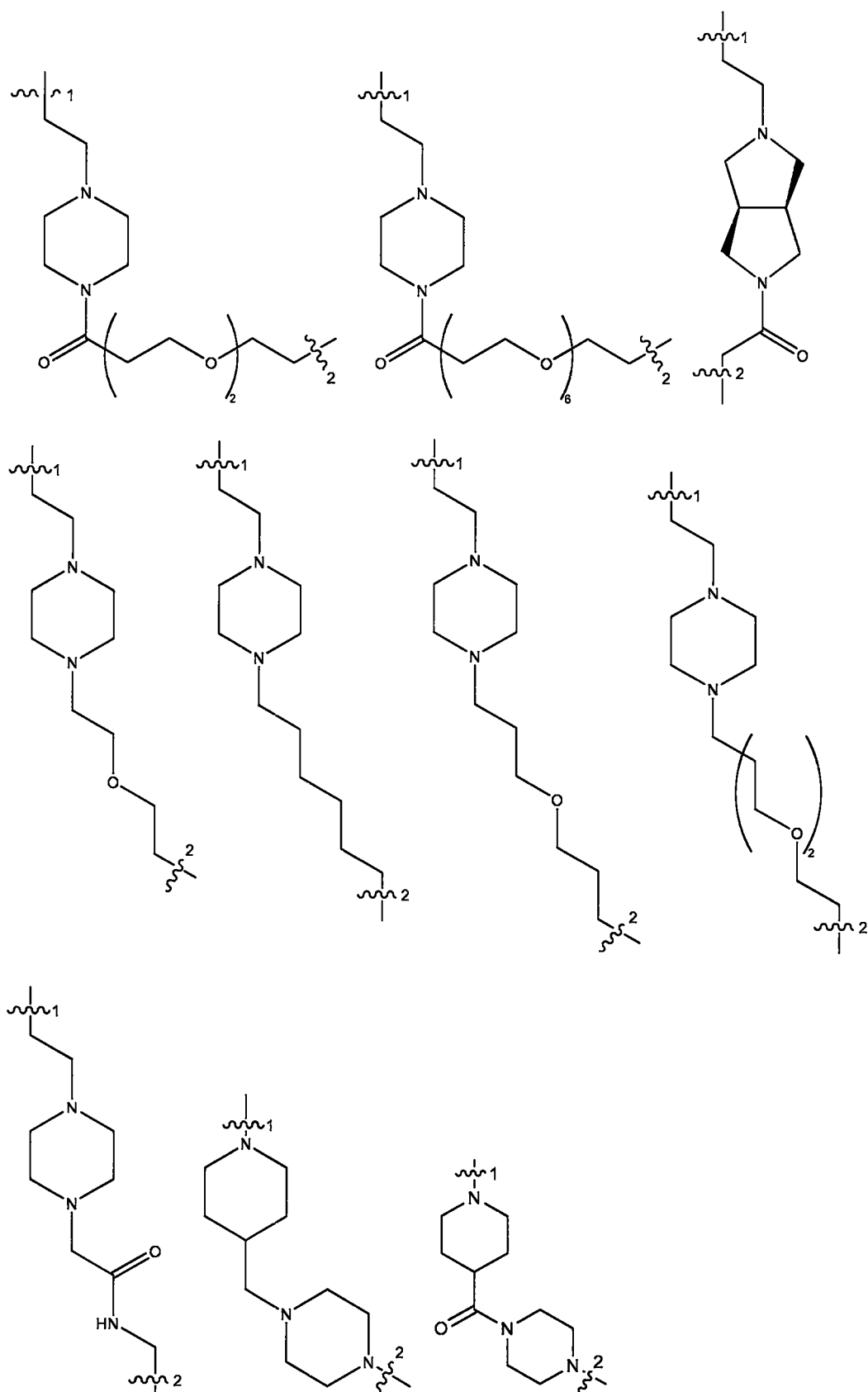
[0739] (2375194-37-7 Sigma Aldrich)

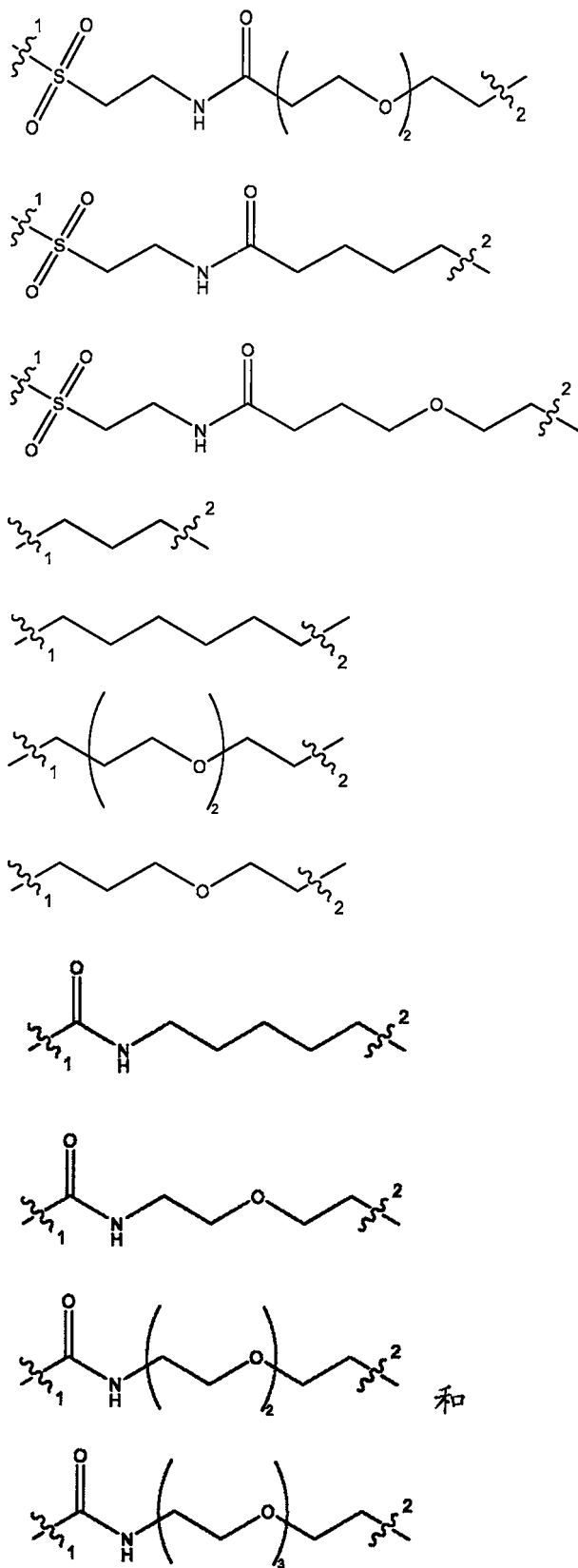


[0741] 实施例中描述了不可商购获得的接头的合成, 例如:

[0742] 在 227 的合成中:

[0749]





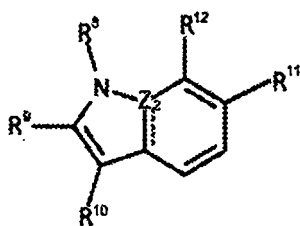
[0751] 其中

[0752] $\sim^1$ 表示与[MCL-1配体部分]的附接,并且

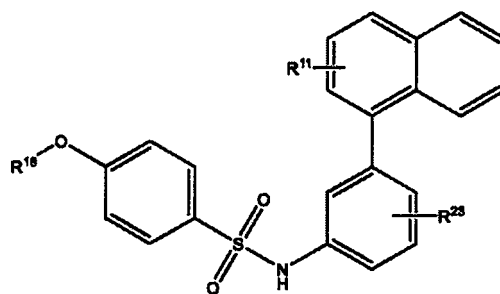
[0753] $\sim^2$ 表示与[连接酶配体部分]的附接。

[0754] MCL-1配体部分

[0755] 在本发明的化合物中, [MCL-1配体部分]为如上所述的式(A)、式(B)或式(C)的化合物

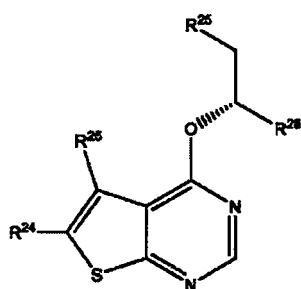


(A)



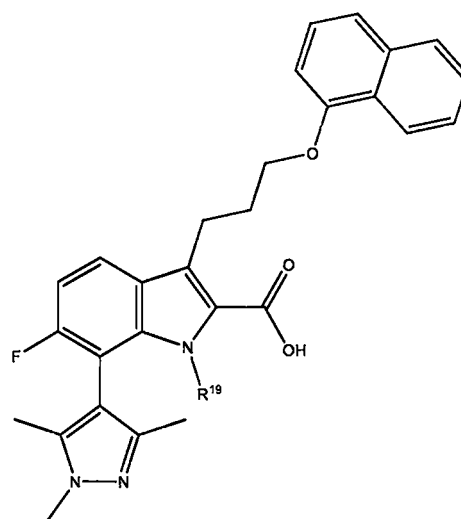
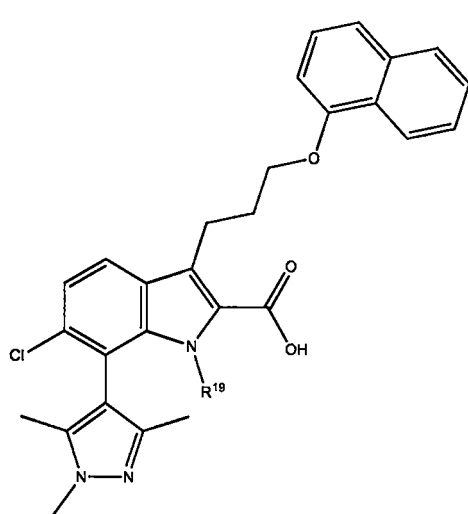
(B)

[0756]

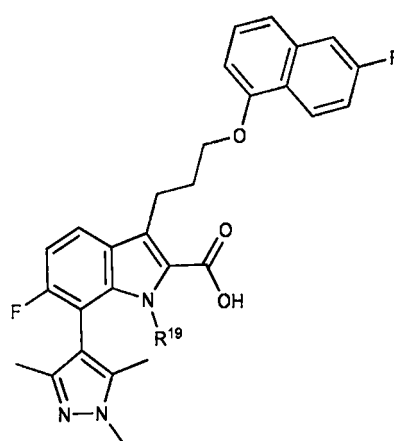
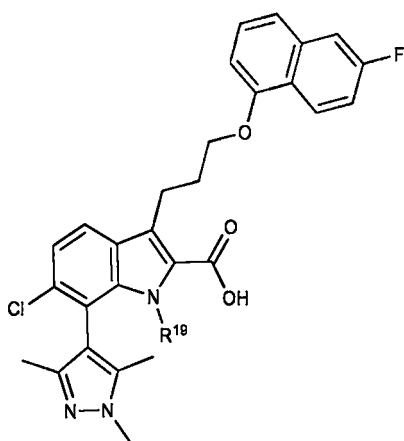
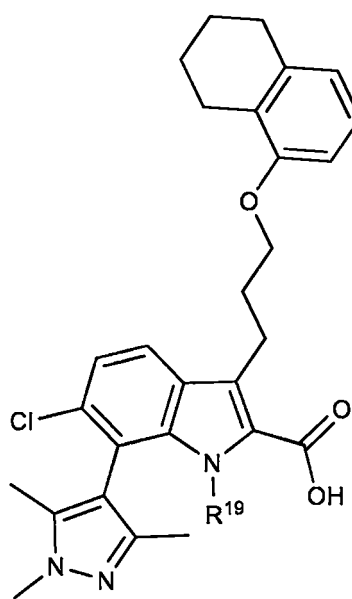
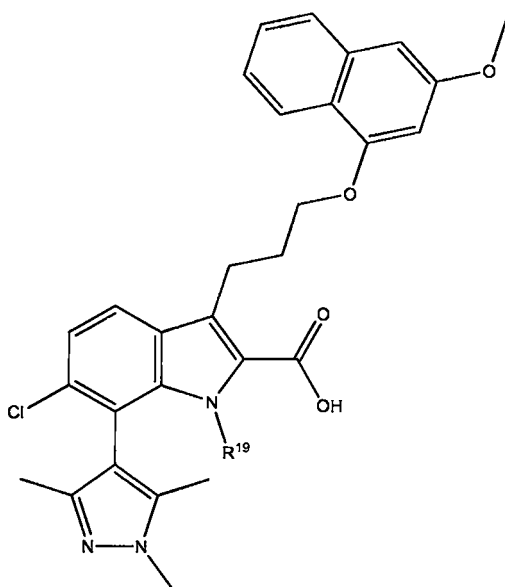


(C)

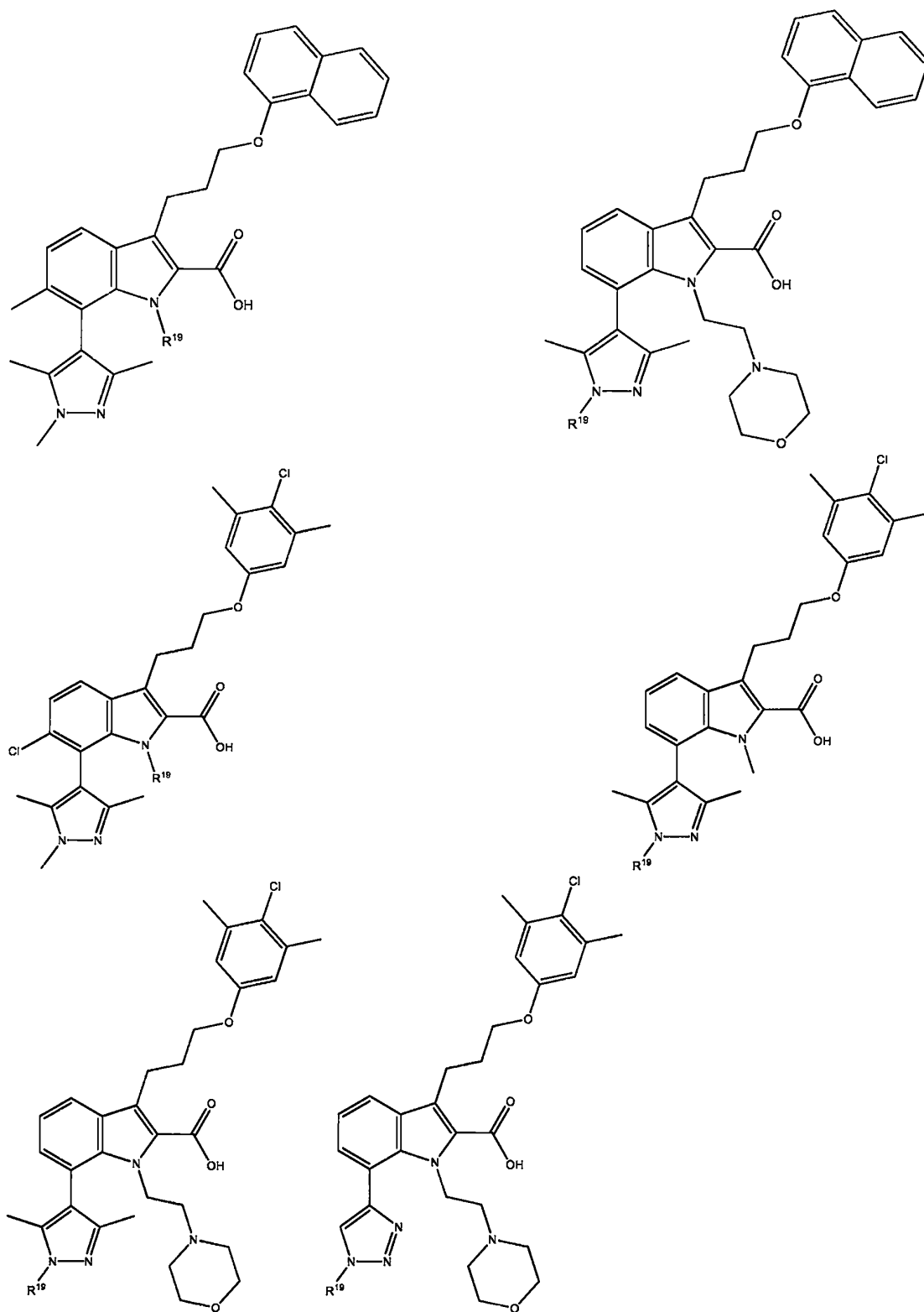
[0757] 可用于本发明的化合物的MCL-1配体部分的实例包括:

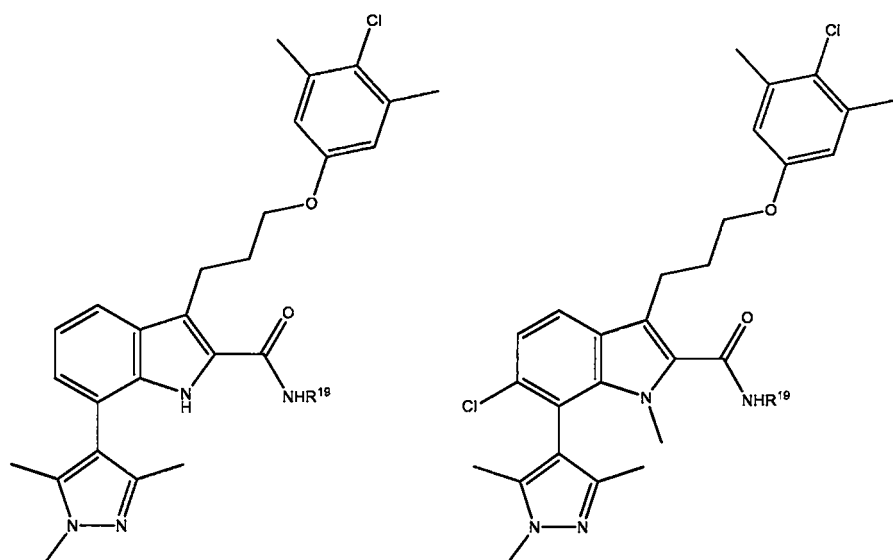


[0758]

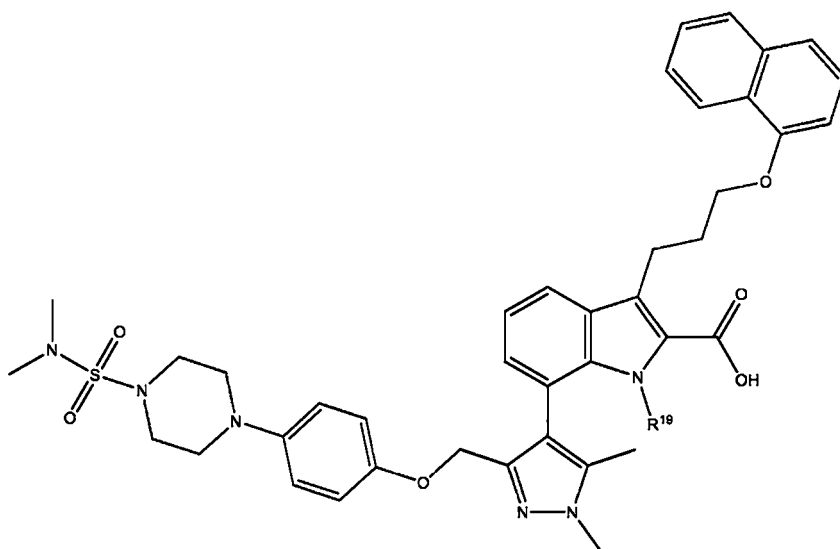
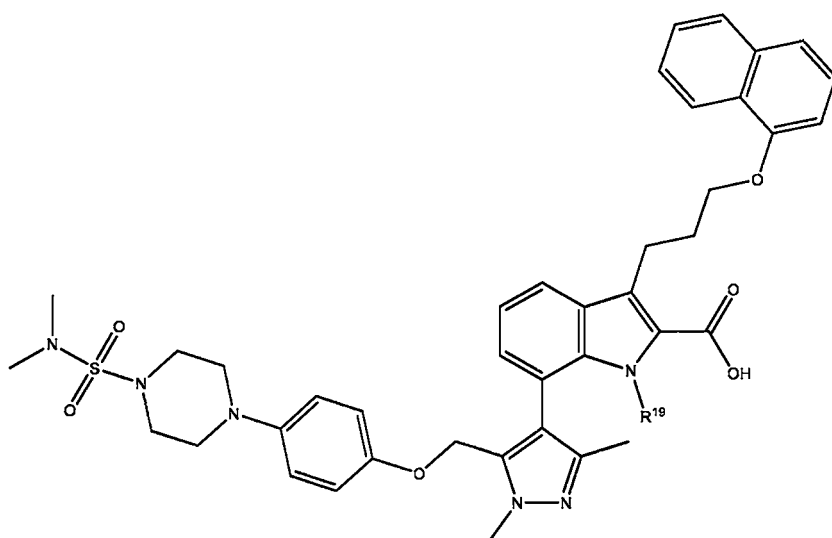


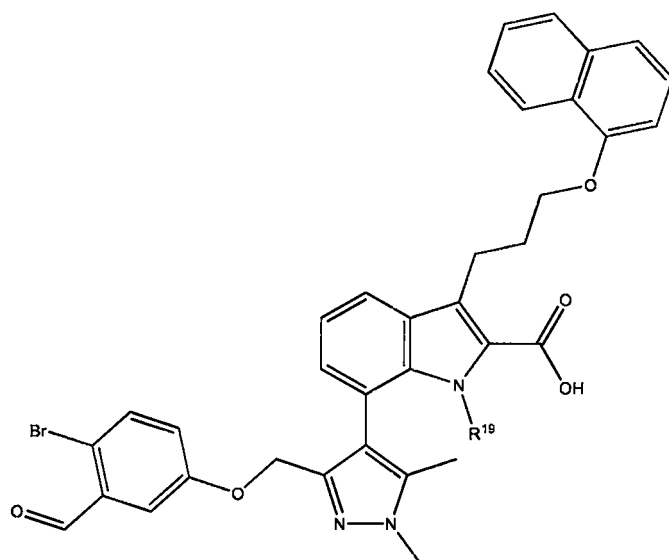
[0759]



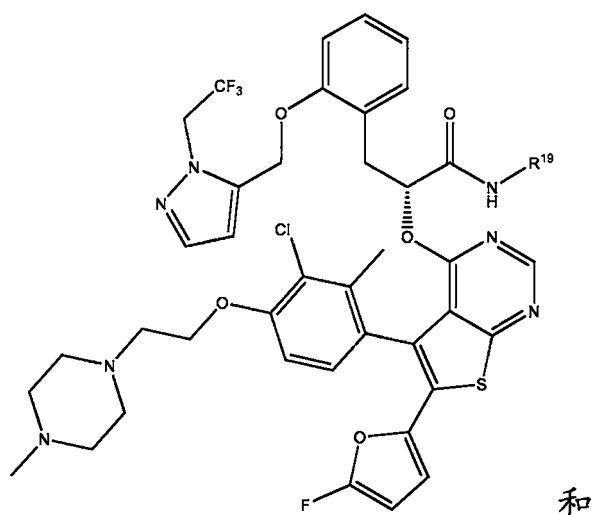
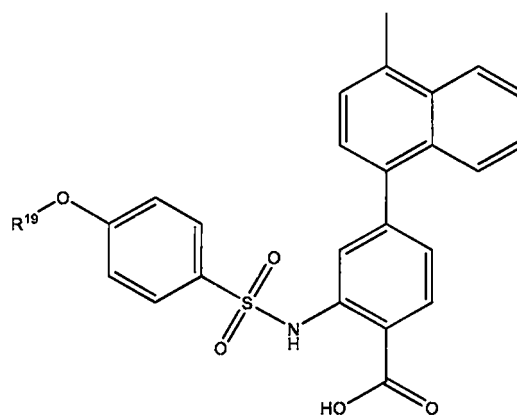
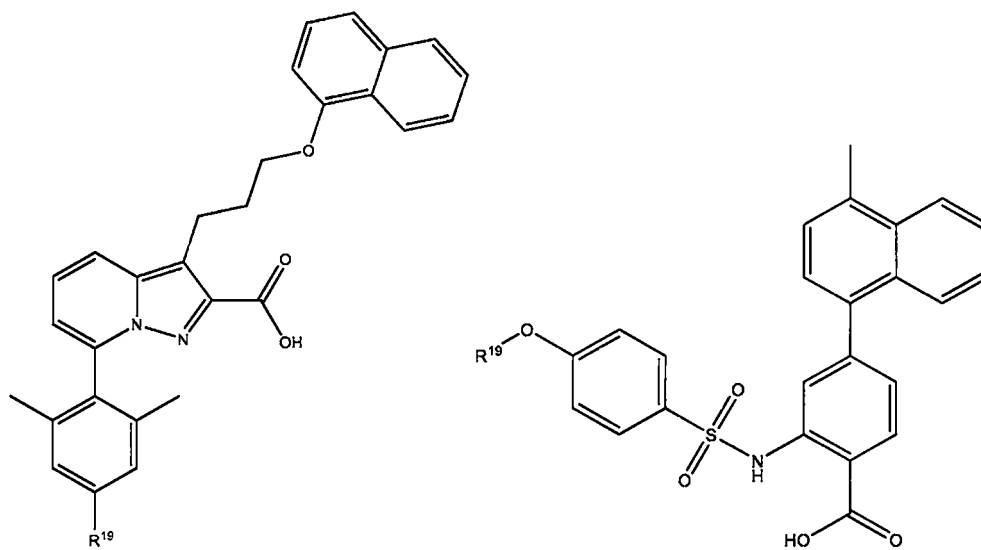


[0760]



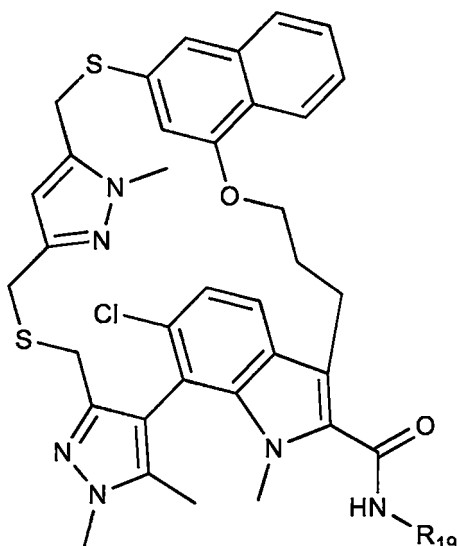


[0761]



和

[0762]

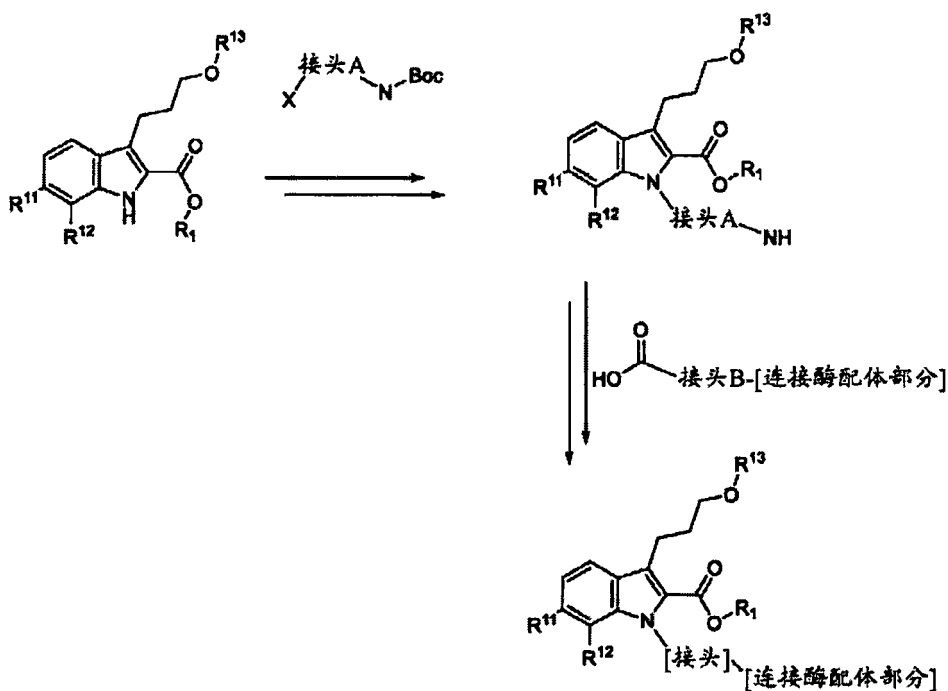


[0763] 实施例

[0764] 有多种方法可以合成本申请的双功能化合物[MCL-1配体部分]-[接头]-[连接酶配体部分]：

[0765] 1. [Mcl-1配体部分]与接头A偶联,然后与[连接酶配体部分]-接头B偶联

[Mcl-1配体部分]-接头A+ [连接酶配体部分]-接头B

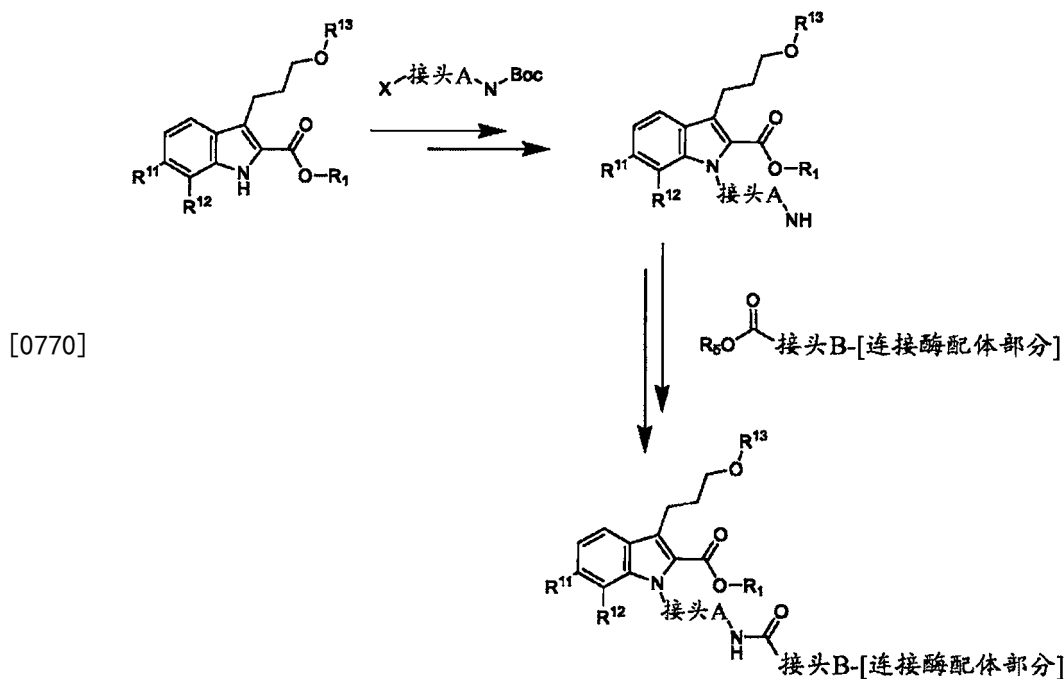


[0766]

[0767] 其中 R_1 为-H、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$;X为卤素或OM、OT;接头A-N-Boc对应于以Boc保护的伯胺或仲胺封端的接头A;接头A-NH对应于以伯胺或仲胺封端的接头A;并且 R^{11} - R^{13} 和[接头]如本文所定义;其中[接头]在上述合成中通过-接头A-NHR^w与-接头B-COOH的反应形成。

[0768] 此方法的实例如下列出：

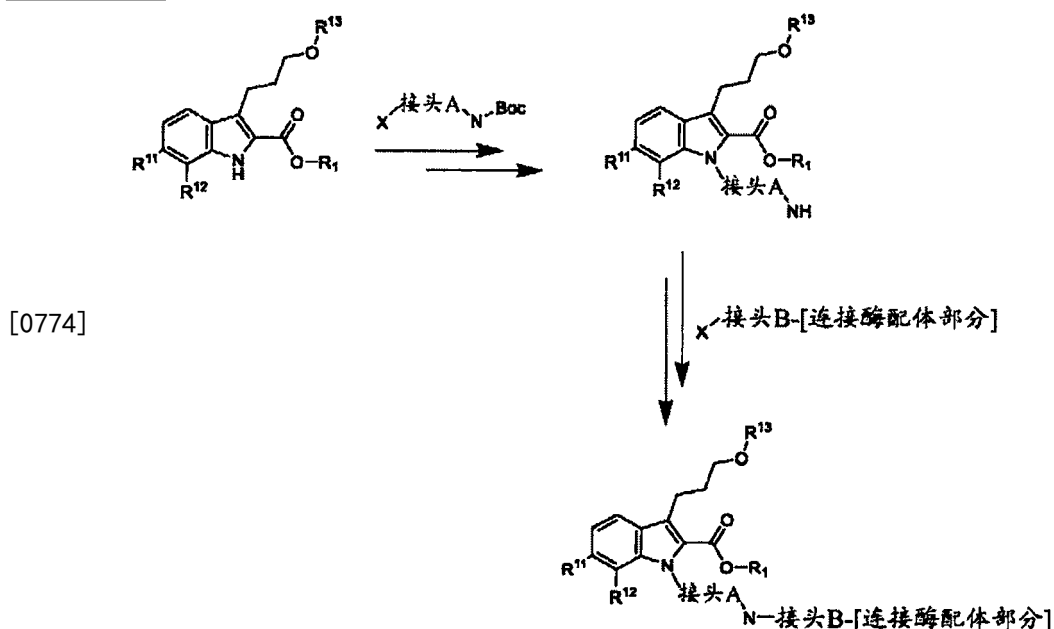
[0769] (a) 经由[MCL-1配体部分]的R8而附接至接头,并且经由酰胺键来偶联接头A和接头B:



[0771] 其中R₁为-H、-C₁-C₆烷基或-NH₂; X为卤素或OM、OT; 接头A-N-Boc对应于以Boc保护的伯胺或仲胺封端的接头A; 接头A-NH对应于以伯胺或仲胺封端的接头A; R₅为琥珀酰亚胺基或五氟苯基; 并且R¹¹-R¹³如本文所定义; 并且其中接头A-NHC(O)-接头B对应于[接头]。

[0772] 此方法用于合成下文的201、203、204、205、206、207、211、208、210、209、214、216、213、215、217、233、241、245、248、249和251。

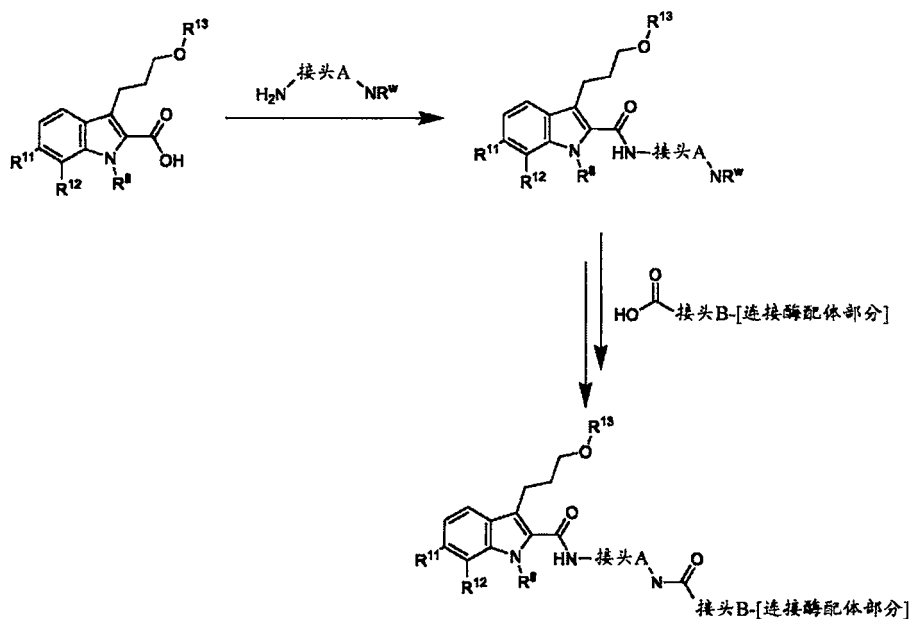
[0773] (b) 经由[MCL-1配体部分]的R⁸而附接至接头, 并且经由烷化或还原胺化来偶联接头A和接头B



[0775] 其中R₁为-H、-C₁-C₆烷基或-NH₂; X为卤素或OM、OT; 接头A-N-Boc对应于以Boc保护的伯胺或仲胺封端的接头A; 接头A-NH对应于以伯胺或仲胺封端的接头A; 并且R¹¹-R¹³如本文所定义; 并且其中接头A-N-接头B对应于[接头]。

[0776] 此方法用于合成下文的233、234、235、236、237和240。

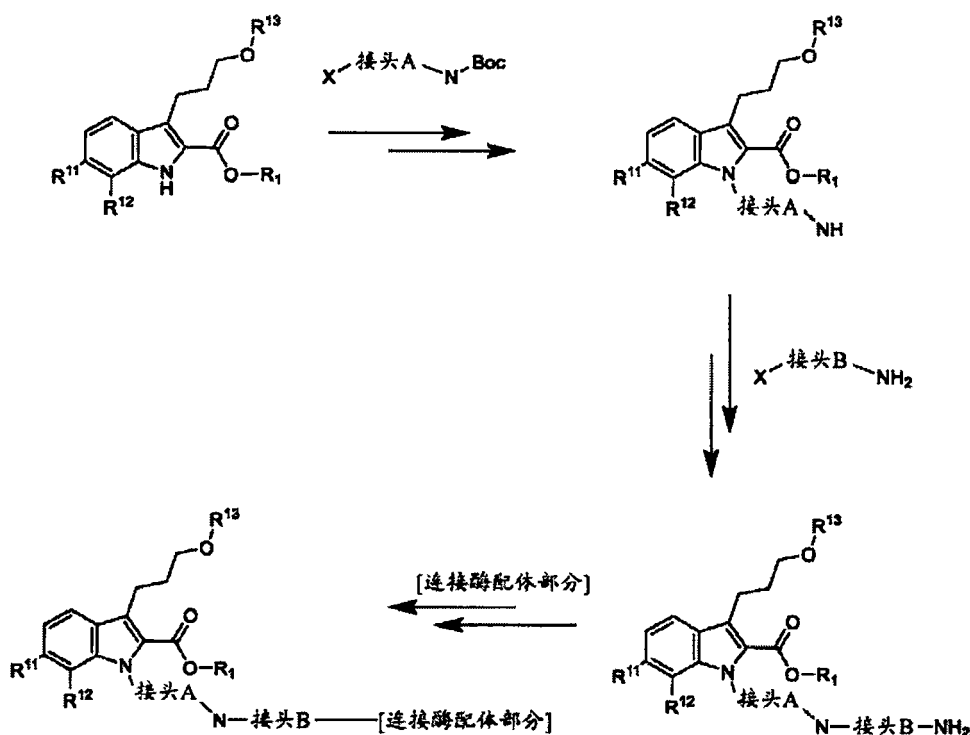
[0777] (c) 经由[MCL-1配体部分]的 R^9 而附接至接头,并且经由酰胺键来偶联接头A和接头B:



[0779] 其中接头A-N- R^w 对应于以 R^w 保护的伯胺或仲胺封端的接头A; R^8 和 R^{11} - R^{13} 如本文所定义;并且其中接头A-NC(O)-接头B对应于[接头]。

[0780] 此方法用于合成下文的242、243和244。

[0781] 2. [Mc1-1配体部分]与接头A偶联,然后与接头B偶联,然后与[连接酶配体部分]偶联

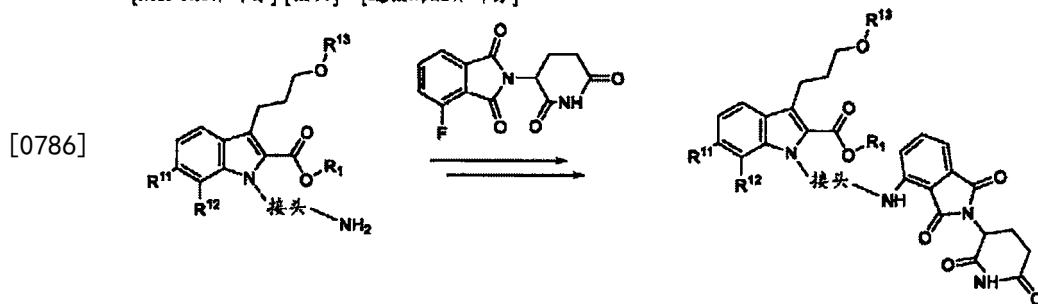


[0783] 其中 R_1 为-H、- C_1 - C_6 烷基或- NH_2 ;X为卤素或OM、OT;接头A-N-Boc对应于以Boc保护的伯胺或仲胺封端的接头A;接头A-NH对应于以伯胺或仲胺封端的接头A;并且 R^{11} - R^{13} 如本文所定义;并且其中接头A-N-接头B对应于[接头]。

[0784] 此方法用于合成下文的247。

[0785] 3. [Mc1-1配体部分]-[接头]与[连接酶配体部分]偶联

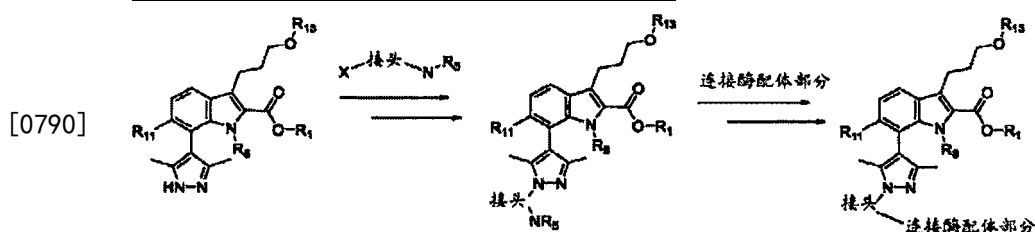
[Mc1-1配体部分]-[接头]+[连接酶配体部分]



[0787] 其中 R_1 为-H、- C_1 - C_6 烷基或-NH₂；并且 R^{11} - R^{13} 如本文所定义。

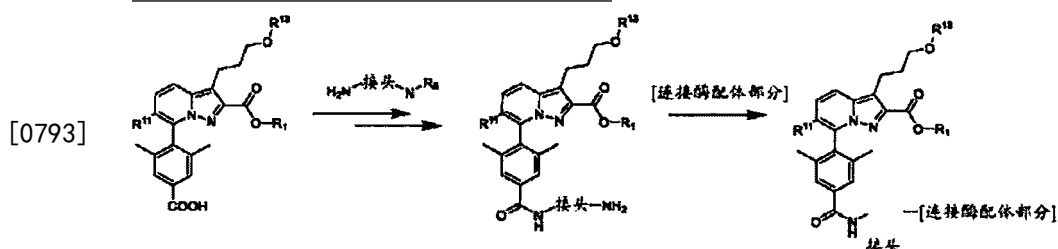
[0788] 此方法的实例如下列出：

[0789] (i) (用于合成227、228、229、230和232)：



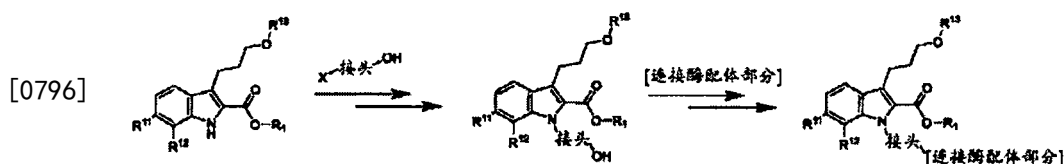
[0791] 其中 R_1 为-H、- C_1 - C_6 烷基或-NH₂； R^8 、 R^{11} 和 R^{13} 如本文所定义；并且其中接头-N- R_5 对应于以 R_5 保护的伯胺或仲胺封端的[接头]。

[0792] (ii) (用于合成253、254、255和256)



[0794] 其中 R_1 为-H、- C_1 - C_6 烷基或-NH₂； R^{11} 和 R^{13} 如本文所定义；并且其中接头-N- R_5 对应于以 R_5 保护的伯胺或仲胺封端的[接头]。

[0795] (iii) (用于合成238)

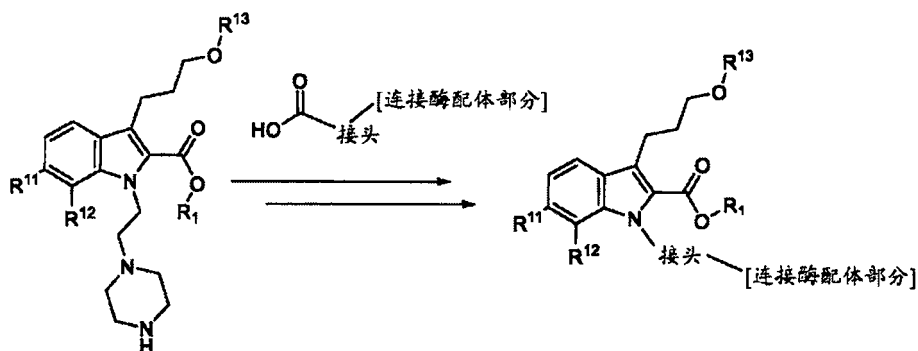


[0797] 其中 R_1 为-H、- C_1 - C_6 烷基或-NH₂；并且 R^{11} - R^{13} 如本文所定义。

[0798] 4. [Mc1-1配体部分]与[接头]-[连接酶配体部分]偶联

[Mcl-1配体部分]-[接头]+[连接酶配体部分]

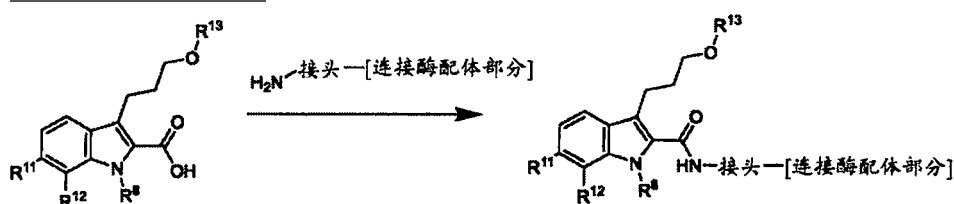
[0799]

[0800] 其中R₁为-H、-C₁-C₆烷基或-NH₂;并且R¹¹-R¹³如本文所定义。

[0801] 此方法的实例如下列出:

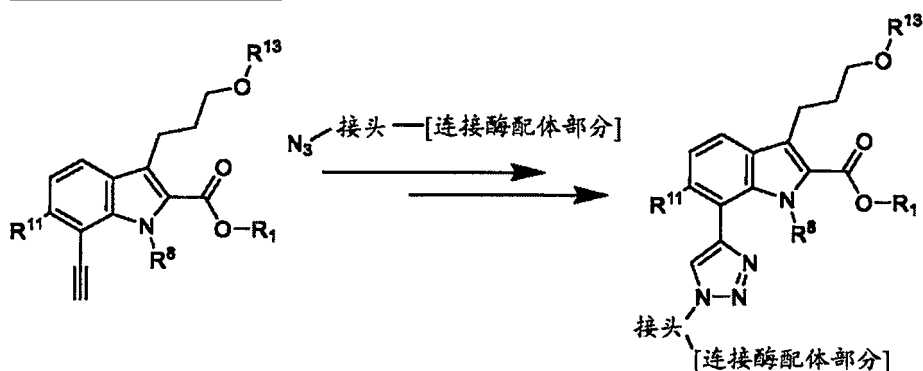
[0802] (i) (用于合成252)

[0803]

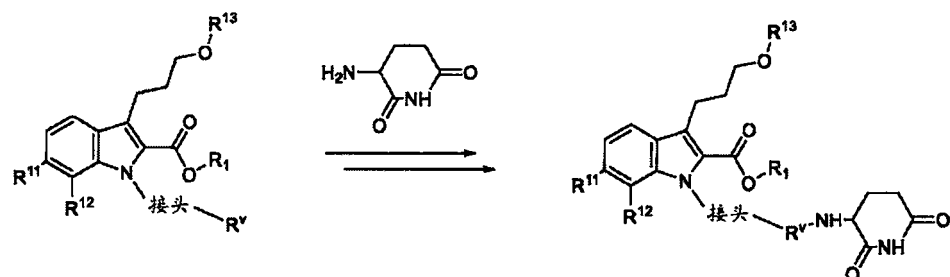
[0804] 其中R⁸、R¹¹和R¹³如本文所定义。

[0805] (ii) (用于合成231)

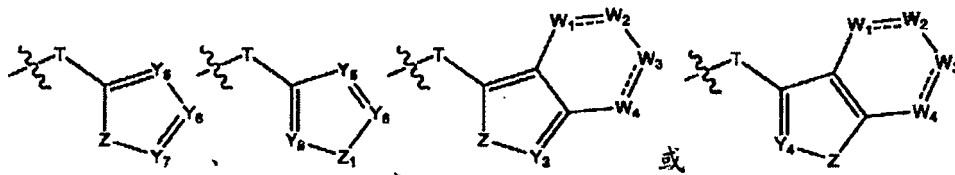
[0806]

[0807] 其中R₁为-H、-C₁-C₆烷基或-NH₂;并且R⁸、R¹¹和R¹³如本文所定义。[0808] 5. [Mcl-1配体部分]-[接头]-R^v与3-氨基哌啶-2,6-二酮偶联[Mcl-1配体部分]-[接头]-R^v+3-氨基哌啶-2,6-二酮

[0809]

[0810] 其中R₁为-H、-C₁-C₆烷基或-NH₂;R¹¹-R¹³如本文所定义;并且R^v为-T-R^x、-T-R^y,

[0811]



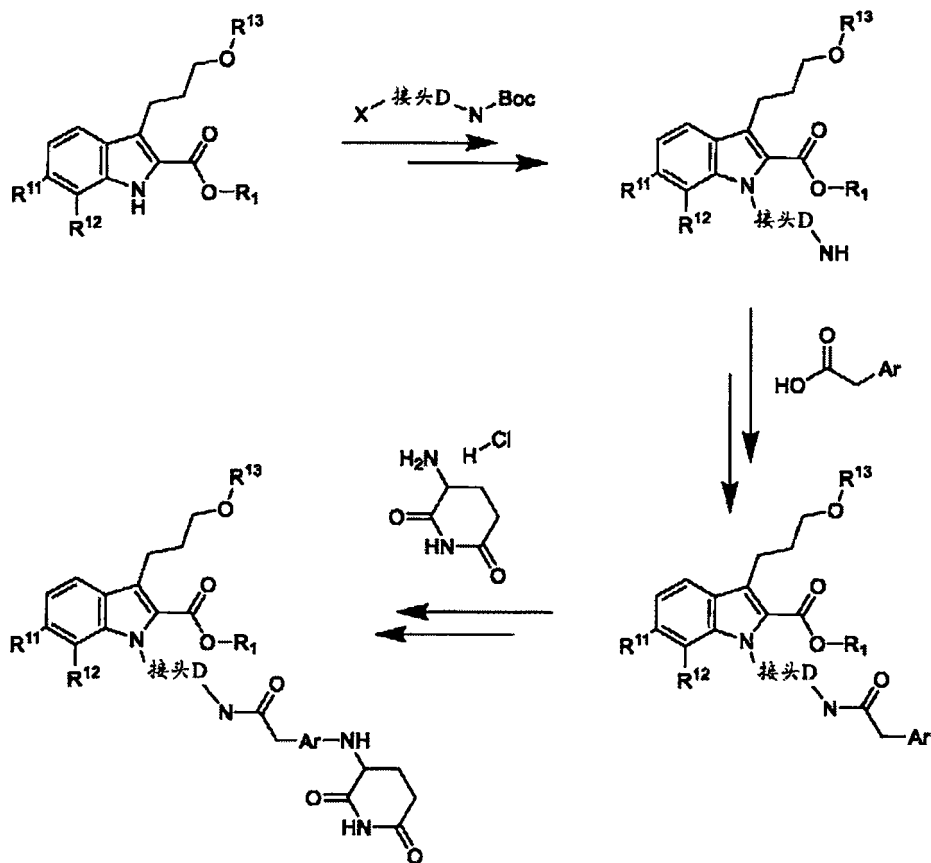
[0812]

此方法的实例如下列出:

[0813]

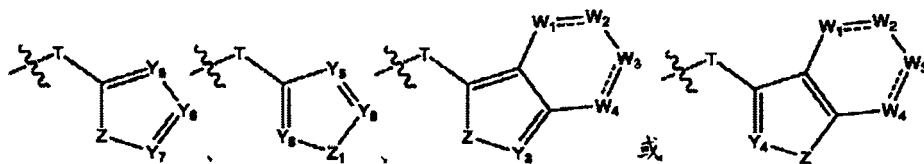
(i) (用于合成263、264、265、266和267)

[0814]



[0815] 其中 R_1 为-H、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$; $R^{11}-R^{13}$ 如本文所定义; 接头-N-Boc对应于以Boc保护的伯胺或仲胺封端的[接头]; 接头D-NC(O)CH₂-对应于如本文所定义的[接头]; 并且Ar为-T-R^x、-T-R^y,

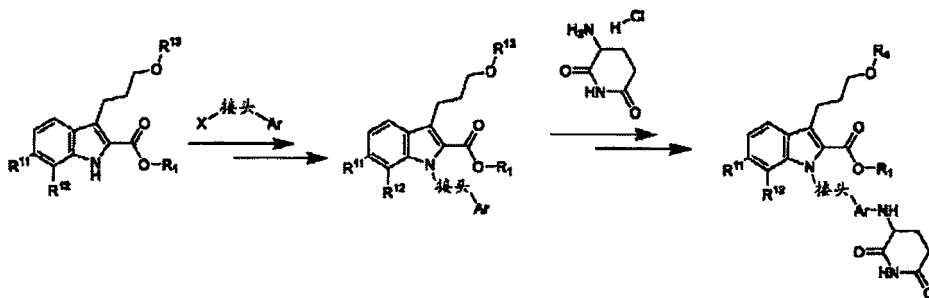
[0816]



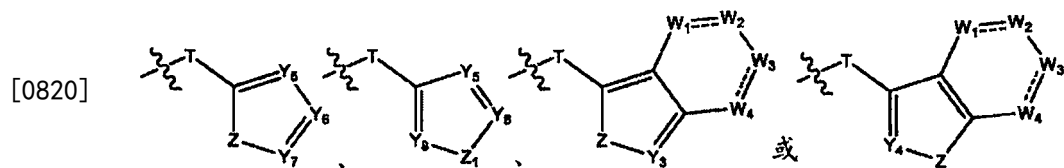
[0817]

(ii)

[0818]

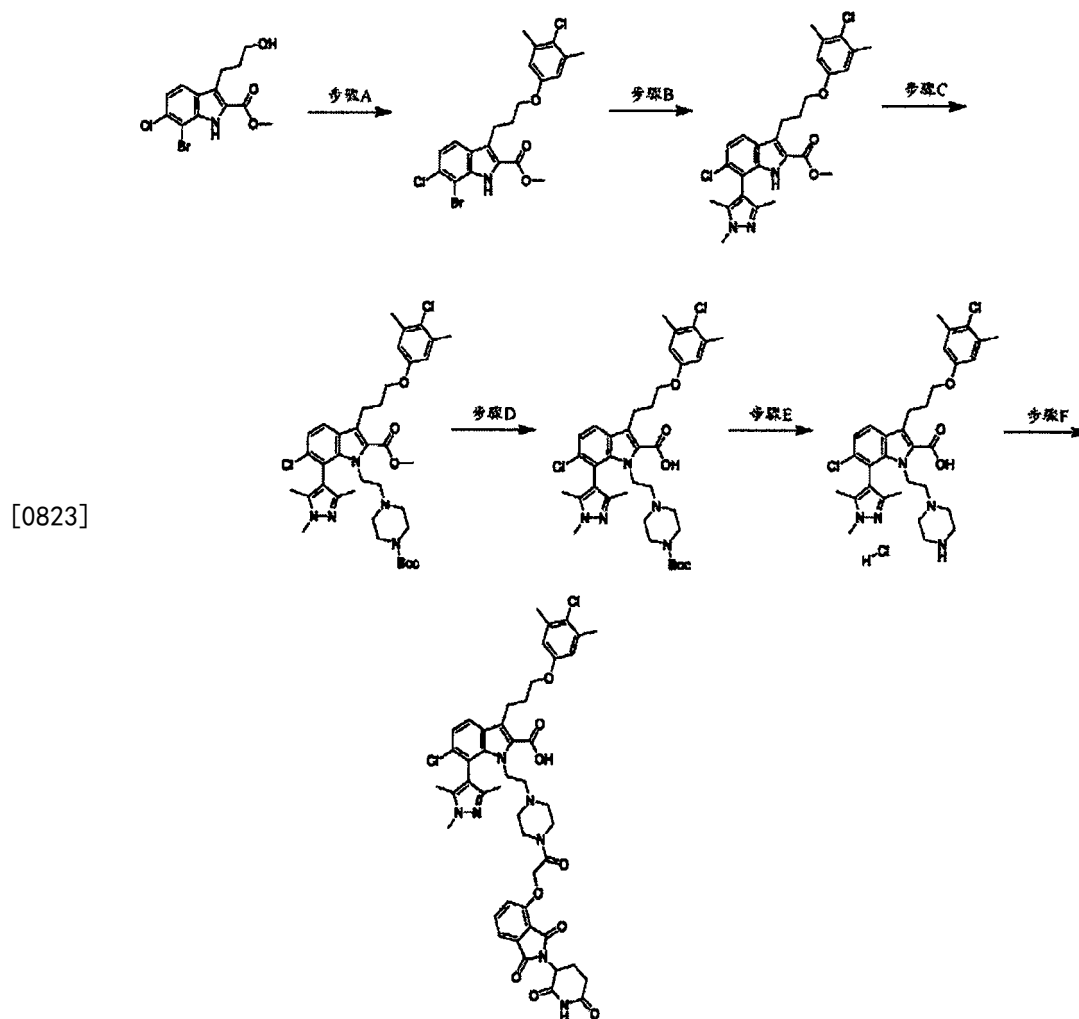


[0819] 其中 R_1 为-H、- C_1 - C_6 烷基或-NH₂; R^{11} - R^{13} 如本文所定义;并且Ar为-T- R^x 、-T- R^y ,

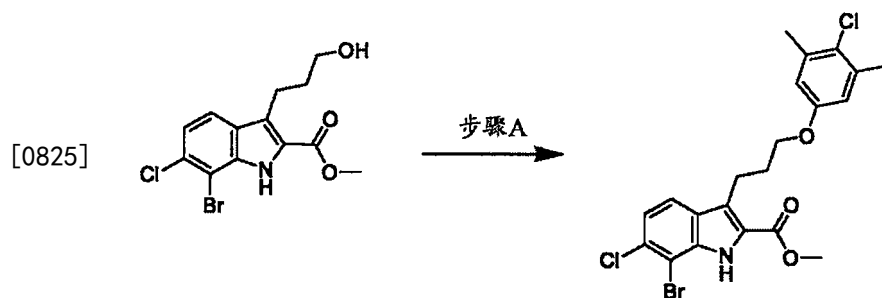


[0821] 本发明的双功能化合物制如下制备:

[0822] 实施例1: 6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (201)



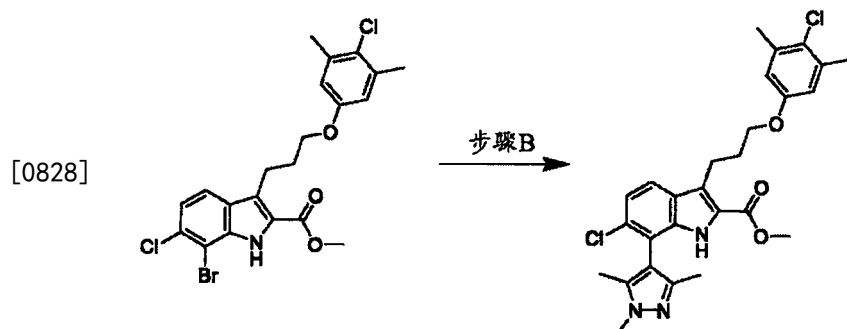
[0824] 步骤A



[0826] 将(E)-N-{[(叔丁氧基)羰基]亚氨基}(叔丁氧基)甲酰胺 (16 g, 69.5 mmol) 分批

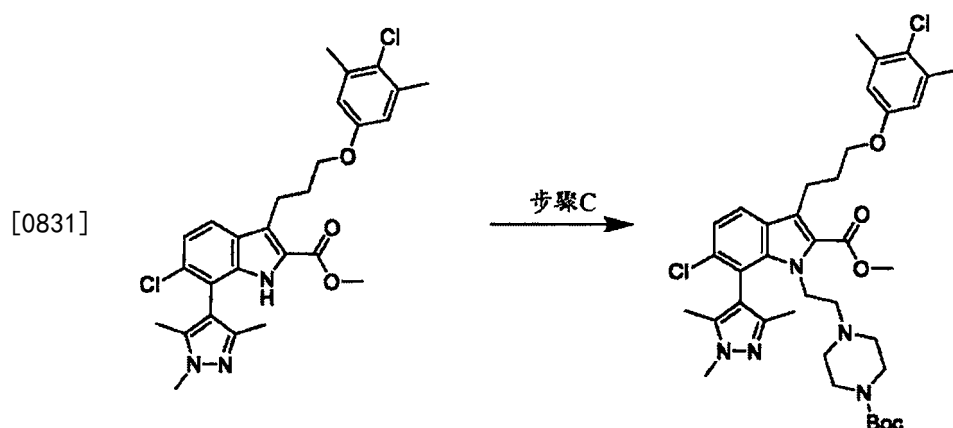
添加到7-溴-6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸甲酯(20 g, 57.7 mmol)、4-氯-3,5-二甲基苯酚(10.84 g, 69.2 mmol)、 PPh_3 (18.2 g, 69.4 mmol)在THF(470 mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后减压去除溶剂,并且通过快速色谱法纯化残余物,以得到7-溴-6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸甲酯(13.8 g, 28.4 mmol, 49%)。

[0827] 步骤B



[0829] 将 K_2CO_3 (5.5 g, 40 mmol, 30 mL水)的水溶液添加到7-溴-6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸甲酯(13.8 g, 28.4 mmol)和1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(7.4 g, 31.4 mmol)在二恶烷(200 mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物脱气并且在氩气氛下添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2 g, 1.7 mmol)。将反应混合物在80℃下加热24小时。添加1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(7.4 g, 31.4 mmol)、 K_2CO_3 (5.5 g, 40 mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4 g, 3.4 mmol)的新部分并继续反应2天。然后将固体过滤,用EtOAc洗涤,并且浓缩滤液。将残余物溶解在 CH_2Cl_2 中,用水洗涤并通过快速色谱法纯化,以得到6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸甲酯(2.20 g, 4.28 mmol, 15%)。

[0830] 步骤C

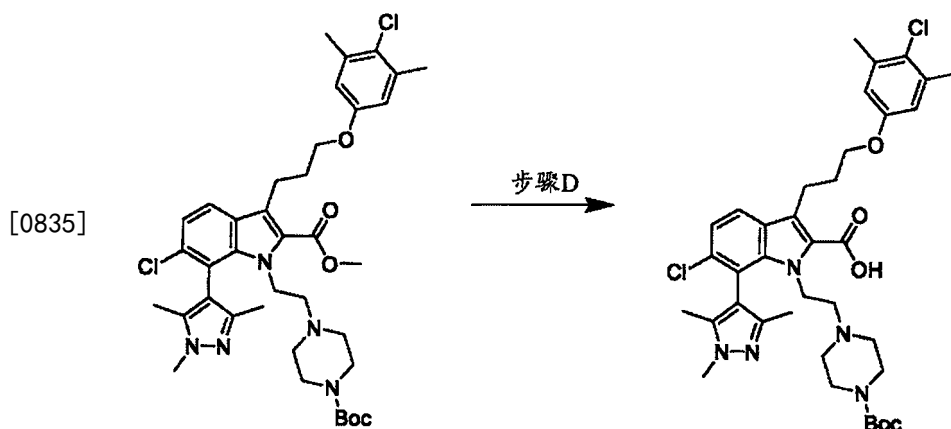


[0832] 将6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸甲酯(200.0 mg, 0.389 mmol)溶解在DMF(3.9 mL)中并添加 Cs_2CO_3 ,随后添加4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(97.7 mg, 0.393 mmol)。将混合物在80℃下加热过夜。蒸发溶剂,添加EtOAc和盐水,并且用EtOAc萃取混合物。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩,以得到1-(2-(4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-[3-(4-氯-

3,5-二甲基苯氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯(273.0 mg,0.376mmol,96.6%),为白色泡沫。

[0833] LCMS(ESI⁺):m/z 726.2[M+H]⁺

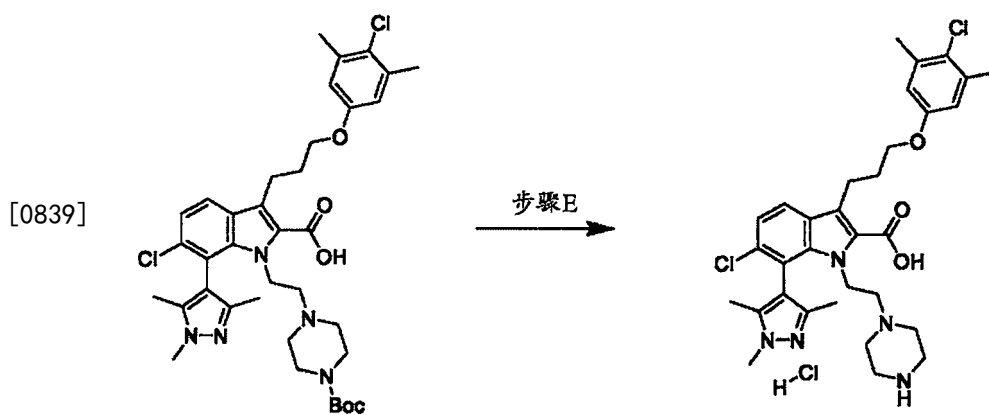
[0834] 步骤D



[0836] 将1-(2-{4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基}乙基)-6-氯-3-[3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯(270.0mg,0.372 mmol)溶解在EtOH(1.9 mL)中并且添加水(1.9 mL)和1M LiOH(1.5 mL,1.486 mmol)。允许反应物搅拌过夜。添加THF(1.9 mL)并且将反应物在50℃下加热过夜。将反应物用水稀释并用EtOAc洗涤。然后用1N HCl将水层酸化至pH 2。用DCM萃取所得悬浮液。有机层用饱和氯化钠洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。获得纯1-(2-{4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基}乙基)-6-氯-3-[3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(258.0 mg,0.344 mmol,92.6%),为白色固体。

[0837] LCMS(ESI⁺):m/z 712.3[M+H]⁺

[0838] 步骤E

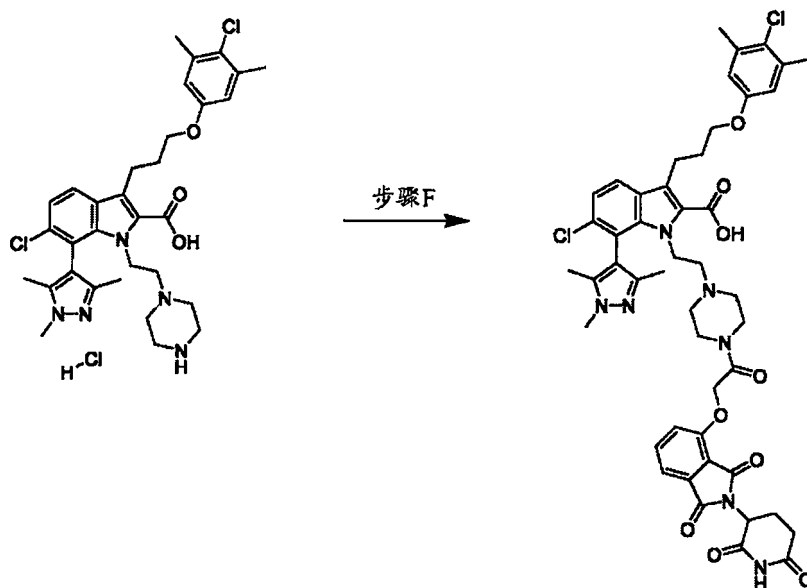


[0840] 将1-(2-{4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基}乙基)-6-氯-3-[3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(258.0 mg,0.362 mmol)溶解在THF(3.6 mL)中,并且添加4M HCl的二恶烷溶液(0.271mL,1.086 mmol)。将混合物在室温下搅拌。2天后,去除溶剂并且将残余物与Et₂O共蒸发。获得6-氯-3-[3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸盐(215.0mg,0.331 mmol,91.5%),为白色固体。

[0841] LCMS(ESI⁺):m/z 611.4[M+H]⁺

[0842] 步骤F

[0843]



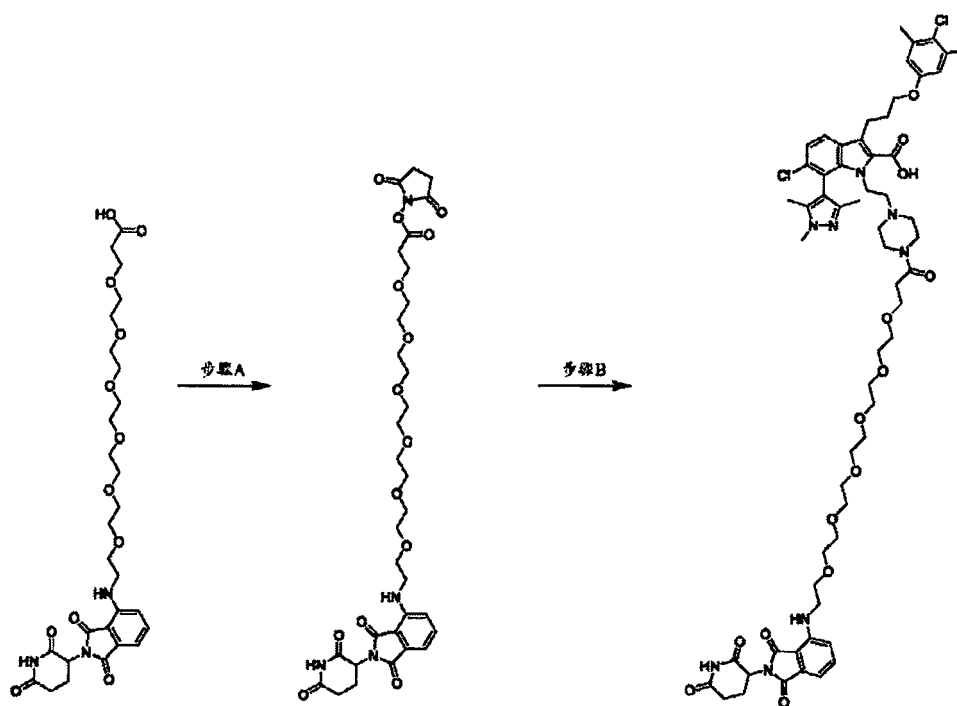
[0844] 将2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸(25mg, 0.075 mmol)和CDI(12.2 mg, 0.075 mmol)在DCM(0.6 mL)中的溶液在50℃下搅拌1小时。此后添加6-氯-3-[3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸盐(38.8 mg, 0.060 mmol),并且允许混合物在室温下在氮气下搅拌16小时。将反应混合物用EtOAc稀释,依次用冷水(3次)和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发。使用制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗品以得到6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(7.0 mg, 0.008 mmol, 13%),为白色固体。

[0845] LCMS(ESI⁺):m/z 926.9[M+H]⁺

[0846] ¹H NMR(500 MHz, DMSO) δ13.32(s, 1H), 11.09(s, 1H), 7.76(dd, J=8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.68(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.44(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.29(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.24(d, J=8.5 Hz, 1H), 6.73(s, 2H), 5.19-5.00(m, 3H), 4.35-4.22(m, 1H), 4.22-4.09(m, 1H), 3.98(t, J=6.4 Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 3.12(t, J=7.4 Hz, 2H), 2.88(ddd, J=16.8, 13.8, 5.5 Hz, 1H), 2.61-2.52(m, 3H), 2.26(s, 7H), 2.18-1.92(m, 14H), 1.88(s, 3H)。

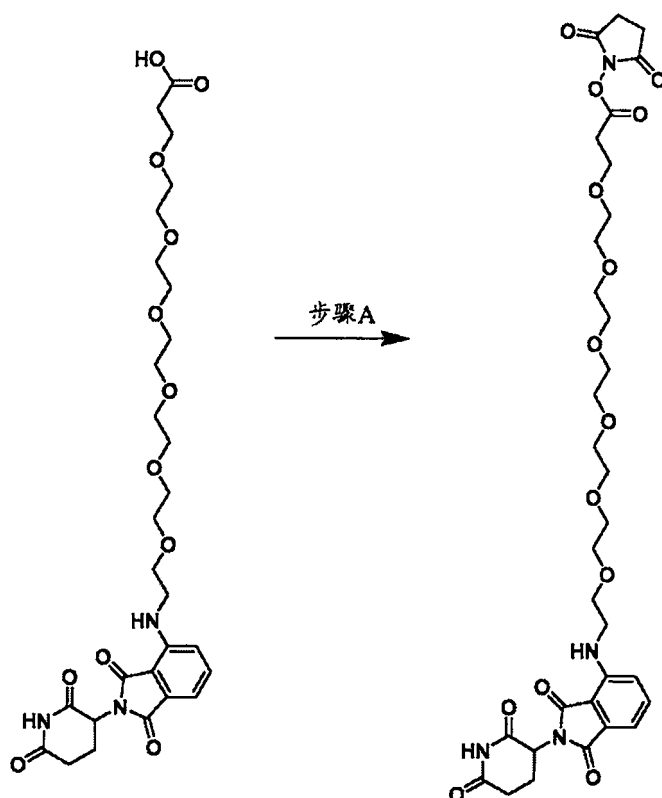
[0847] 实施例2:6-氯-3-[3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-1-{2-[4-(1-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十二烷酰基(hexaoxahenicosanovl))哌嗪-1-基]乙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(203)

[0848]



[0849] 步骤A

[0850]



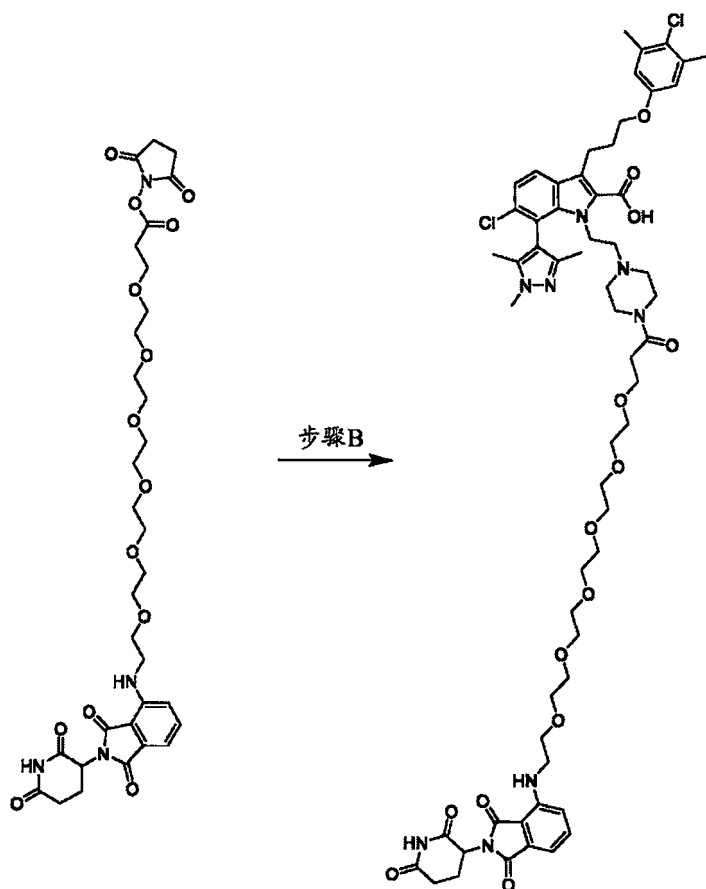
[0851] 将N-羟基琥珀酰亚胺 (11.3 mg, 0.098 mmol) 添加到1- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基} -3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷-21-酸 (50.0 mg, 0.082 mmol) 和DCM (1.6 mL) 的混合物中, 并且将反应混合物在0℃下保持冷态, 缓慢添加0.5 mL DCM中的DCC (20.3 mg, 0.098 mmol) 并且将混合物在室温下在氩气氛下搅拌4小时。在减压下去除溶剂。使用快速色谱法 (SiO₂, 10% MeOH的DCM溶液) 纯化期望的产物。获得2,5-氧代吡咯烷-1-基1- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二

氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷-21-酸酯 (39.0 mg, 0.051 mmol, 61.9%), 为黄色油状物。

[0852] LCMS (ESI⁺): m/z 707.4 [M+H]⁺

[0853] 步骤B

[0854]



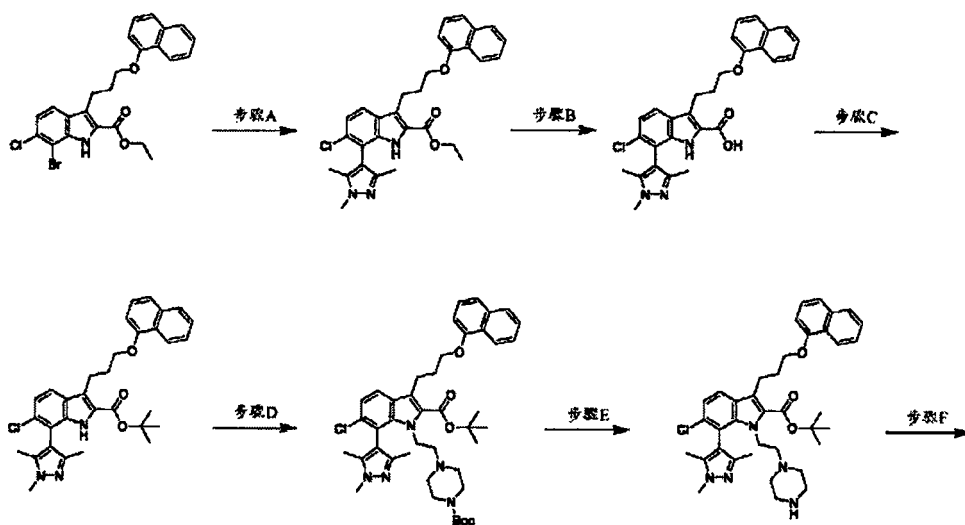
[0855] 将DIPEA (0.035 mL, 0.198 mmol) 添加到6-氯-3-[3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸盐 (32.1 mg, 0.050 mmol) 在DMF (0.495 mL) 中的搅拌溶液中。搅拌5分钟后, 添加2,5-二氧代吡咯烷-1-基1-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基]-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷-21-酸酯 (35.0 mg, 0.050 mmol), 并且在25℃下搅拌16小时。减压去除溶剂。使用快速色谱法 (SiO₂, 10% MeOH的DCM溶液) 和制备型HPLC (H₂O: MeCN+0.1% FA) 纯化期望的产物。获得6-氯-3-[3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-1-[2-[4-(1-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基]-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷基)哌嗪-1-基]乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (16.0 mg, 0.013 mmol, 27%), 为黄色固体。

[0856] LCMS (ESI⁺): m/z 603.14 [M+2H]²⁺

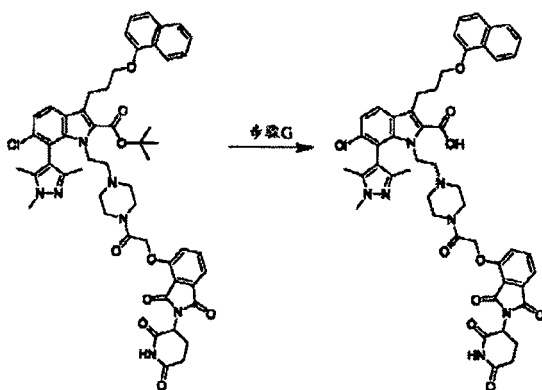
[0857] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.66 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.00 (dd, J=12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.93 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.58 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.57-3.49 (m, 5H), 3.51-3.38 (m, 20H), 3.33-3.21 (m, 4H), 3.08 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.83 (ddd, J=17.2, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.58 (ddd, J=17.2, 4.4, 2.5 Hz,

1H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 6H), 2.10-1.93 (m, 12H), 1.84 (s, 3H)。

[0858] 实施例3: 6-氯-1-((2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1,3-二氧化异吡唑-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (204)

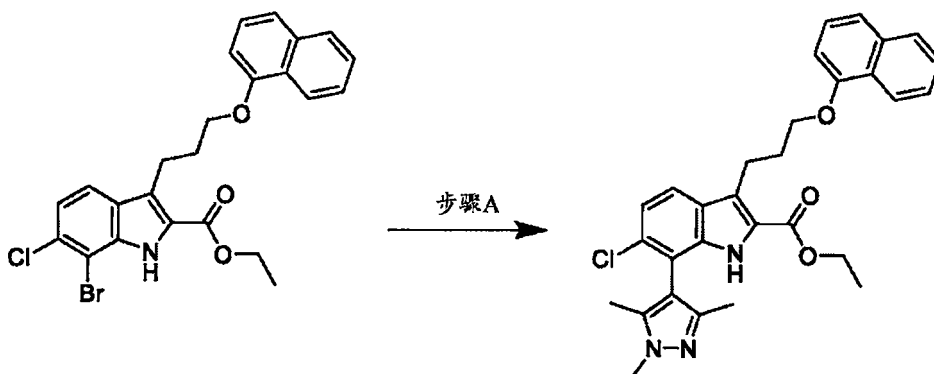


[0859]



[0860] 步骤A

[0861]

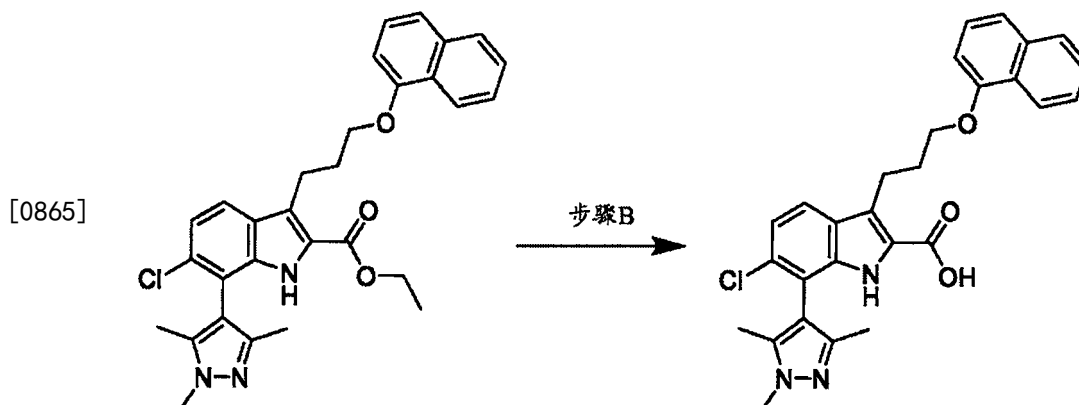


[0862] 将1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (8.8 g, 37.3 mmol) 和 K_2CO_3 (4.5 g, 32.6 mmol) 添加到7-溴-6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (6 g, 12.3 mmol) 在二恶烷 (150 mL) 和水 (30 mL) 的搅拌溶液中。使用氩气将混合物脱氧, 并且在氩气氛下向混合物中添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (1 g, 1.37 mmol)。

然后将反应混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且减压蒸发溶剂,以得到粗材料。所述粗材料然后用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过快速色谱法(SiO₂,3%MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物以得到6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(4.2 g,8.13 mmol,66%),为棕色粘性固体。

[0863] LCMS (ESI⁺):m/z 516.5[M+H]⁺

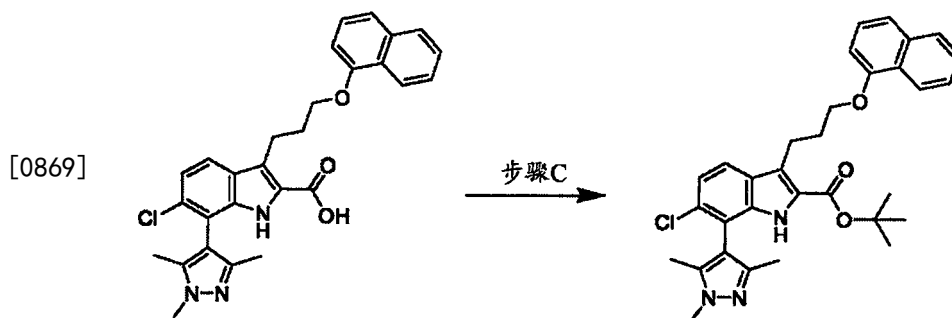
[0864] 步骤B



[0866] 将6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(4.2 g,8.13 mmol)溶解在EtOH(100 mL)中,并且向其中添加NaOH(1.2 g,30.0 mmol)在水(20 mL)中的溶液。将混合物加热回流3小时。将反应混合物冷却至室温,减压蒸发溶剂,以得到粗反应混合物。然后将粗反应混合物用水稀释并且用EtOAc洗涤。使用1(N) HCl小心地将水层酸化至pH=3,用DCM(3×50 mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤,并真空浓缩,以得到6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(2.3 g,4.71 mmol,58%),为棕色胶状固体。

[0867] LCMS (ESI⁺):m/z 488.4[M+H]⁺

[0868] 步骤C

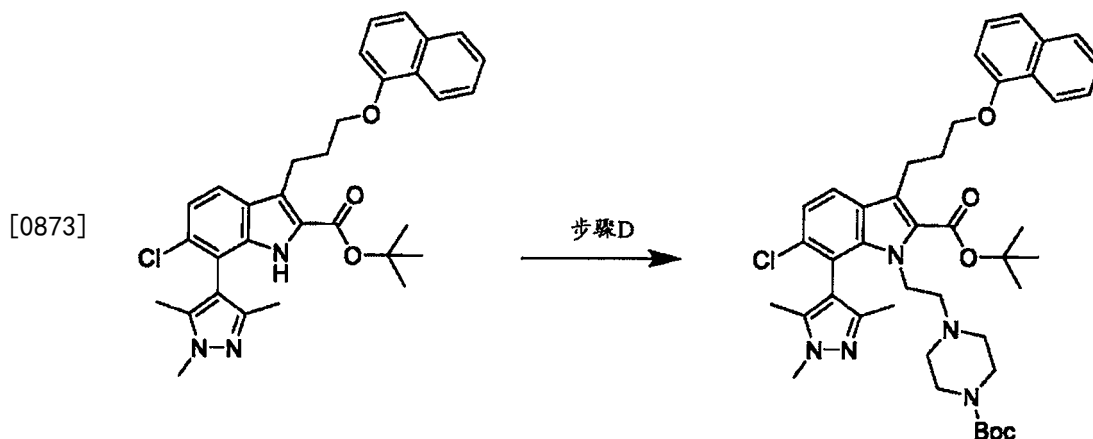


[0870] 将6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(2.3 g,4.71 mmol)悬浮在甲苯(50 mL)中,并且将混合物在氮气下加热至回流-将N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛(5.6 mL,23.4 mmol)滴加至回流混合物中-在氮气下继续回流额外的12小时-16小时后,向其中添加另外3.4 mL(14.2 mmol)的N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛,并继续反应另外12小时-然后将反应混合物用EtOAc稀释,依次用NaHCO₃(饱和)、水和盐水洗涤,有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发以得到粗化合物,然后通过快速色

谱法 (SiO_2 , 50% EtOAc 的 DCM 溶液) 纯化粗化合物以得到 6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (2.1 g, 3.86 mmol, 82%), 为黄色粘性固体-

[0871] LCMS (ESI^+): m/z 544.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

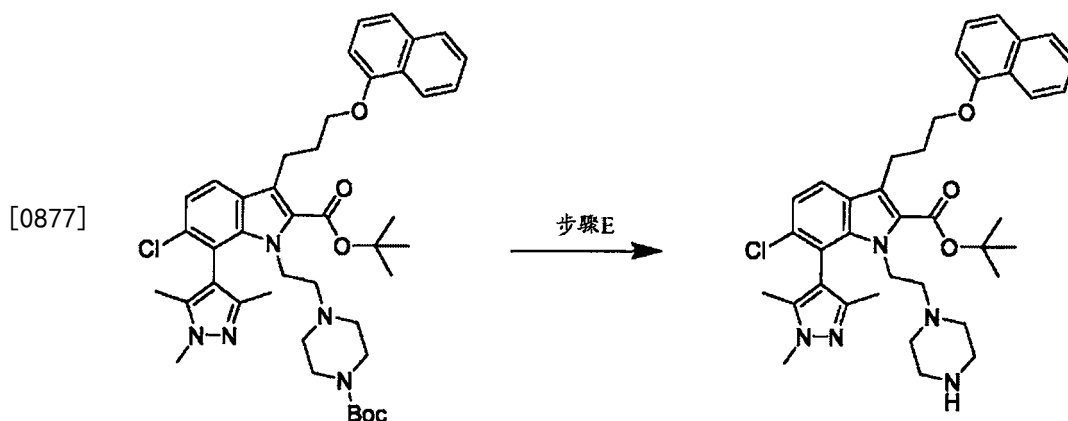
[0872] 步骤D



[0874] 将 4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (1.9 g, 7.6 mmol) 添加到 6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (2.1 g, 3.86 mmol) 在 DMF (20 mL) 中的充分搅拌的溶液中, 然后添加 DMF 中的 Cs_2CO_3 (6.3 g, 19.3 mmol), 并且允许混合物在 90- $^{\circ}\text{C}$ 下在氮气下搅拌 16 小时-将反应混合物用 EtOAc 稀释, 依次用水和盐水洗涤, 将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后通过快速色谱法 (SiO_2 , 70% EtOAc 的己烷溶液) 纯化粗化合物以得到 1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (2 g, 2.64 mmol, 68%), 为淡黄色固体-

[0875] LCMS (ESI^+): m/z 756.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0876] 步骤E

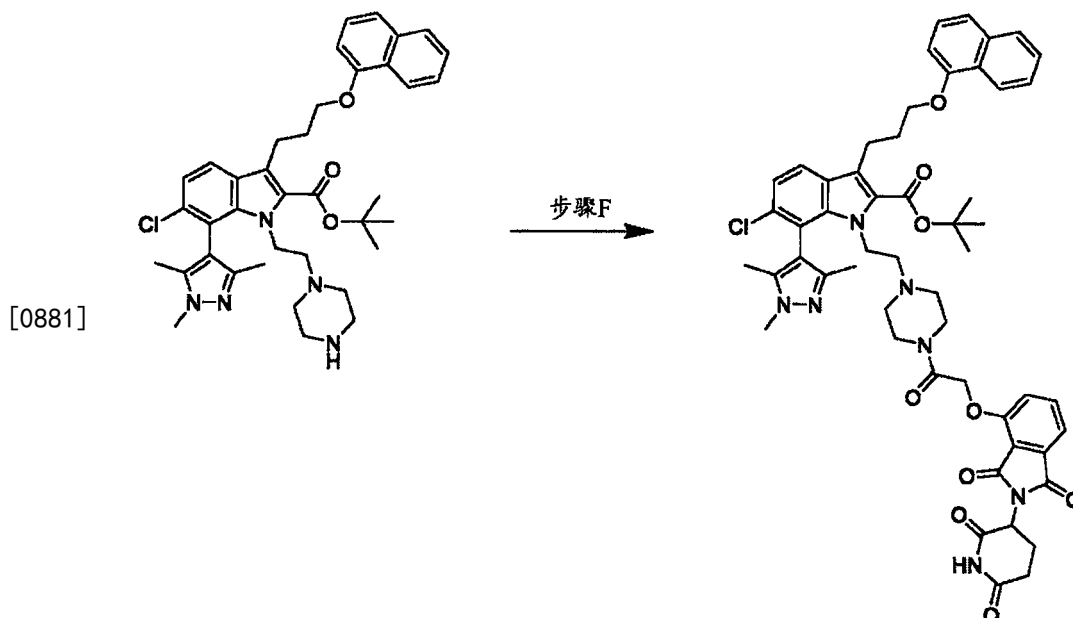


[0878] 在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下在氮气下, 将 20 mL 4M HCl 的二恶烷溶液添加到 1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (1.7 g, 2.24 mmol) 在二恶烷 (20 mL) 中的搅拌溶液中, 并且允许反应混合物在室温下搅拌 1 小时-起始材料消耗 (通过 TLC 和 LCMS 监测) 后, 通过在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下滴加 1N NaOH 水溶液来淬灭反应混合物, 并且将 pH 调节至 7, 然后将反应混合物用 DCM (3 $\times$ 150

mL) 萃取,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,以得到粗材料,将粗材料通过用 Et_2O 和戊烷研磨进一步纯化,以得到6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(1 g,1.52 mmol,68%),为灰白色固体-

[0879] LCMS(ESI^+): m/z 656.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

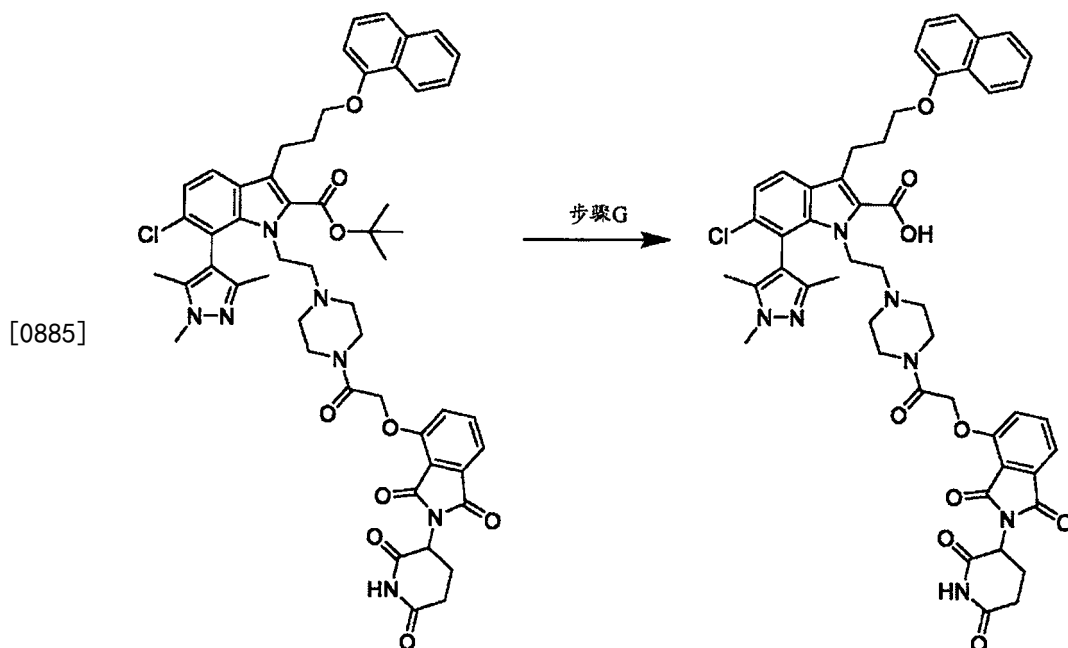
[0880] 步骤F



[0882] 将DIPEA(0.040 mL,0.229 mmol)和HATU(34.8 mg,0.091 mmol)添加到2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氧基)乙酸(30.4mg,0.091 mmol)和6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(50.0 mg,0.072mmol)在DMF(0.762 mL)中的充分搅拌的溶液中,并且允许混合物在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,然后将反应混合物用 EtOAc 稀释,依次用冷水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。使用快速色谱法(SiO_2 ,10%MeOH的DCM溶液)纯化粗材料,得到6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(65 mg,0.067 mmol,88%),为白色固体。

[0883] LCMS(ESI^+): m/z 970.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0884] 步骤G

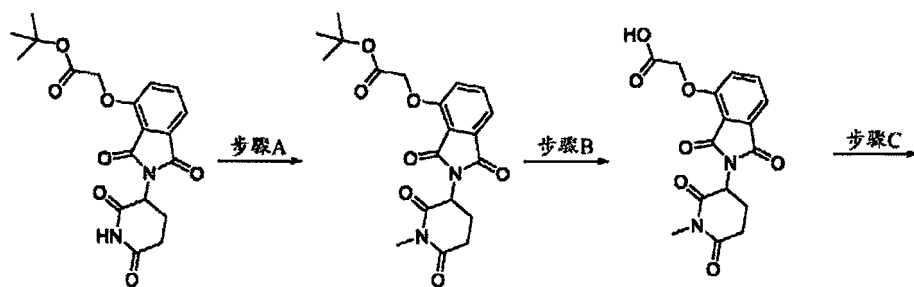


[0886] 将6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(110.0 mg, 0.11 mmol)置于加盖的小瓶中,溶解于DCM中,然后添加TFA(0.087 mL, 1.133 mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。减压去除溶剂,并且使用制备型HPLC($H_2O:MeCN+0.1\%FA$)纯化粗品,以得到6-氯-1-{2-[4-(2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基]乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(50.0 mg, 0.055 mmol, 49%),为白色固体。

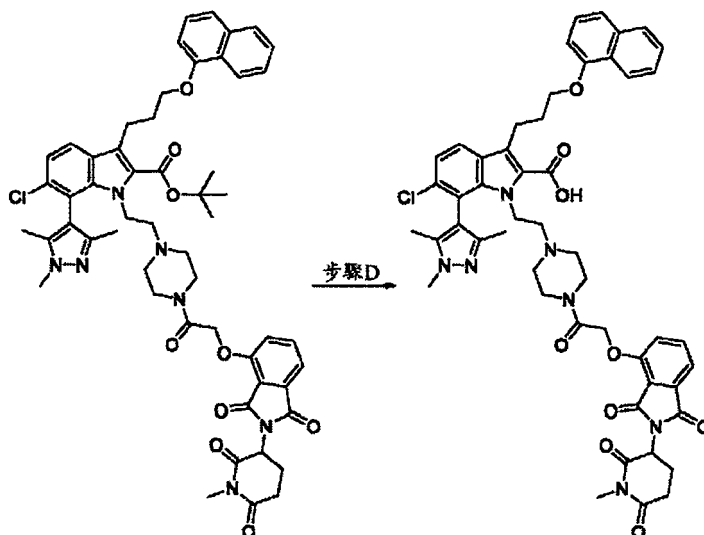
[0887] LCMS(ESI^+): m/z 914.4 $[M+H]^+$

[0888] ^1H NMR(500 MHz, DMSO) δ 13.43(s, 1H), 11.11(s, 1H), 8.26-8.19(m, 1H), 7.91-7.85(m, 1H), 7.81-7.73(m, 2H), 7.57-7.49(m, 2H), 7.46(dd, $J=7.7, 6.1$ Hz, 2H), 7.40(t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.31(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.24(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.92(dd, $J=7.7, 1.0$ Hz, 1H), 5.19-5.06(m, 3H), 4.36-4.27(m, 1H), 4.27-4.14(m, 3H), 3.78(s, 3H), 3.31-3.27(m, 2H), 2.91(ddd, $J=16.8, 13.8, 5.4$ Hz, 1H), 2.65-2.53(m, 2H), 2.24(p, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.19-1.99(m, 10H), 1.90(s, 3H)。脂肪族区域中的4个质子与水重叠。

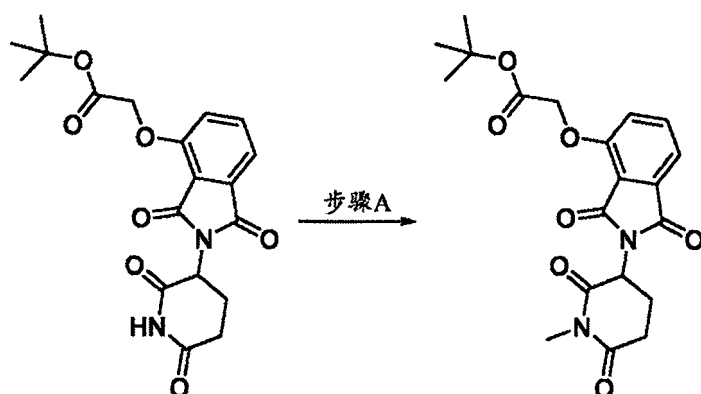
[0889] 实施例4:6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(205)



[0890]



[0891] 步骤A

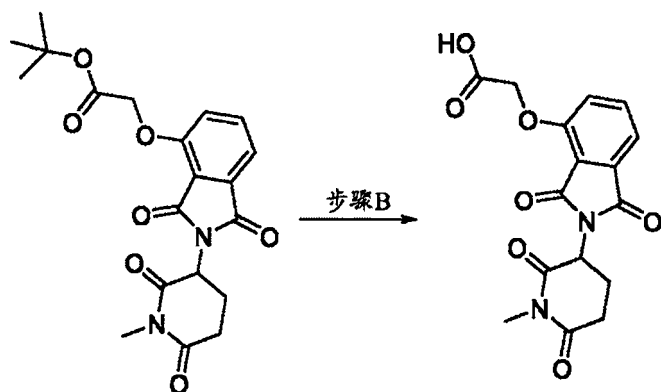


[0892]

[0893] 将2- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基} 乙酸叔丁酯 (50.0 mg, 0.129 mmol) 溶解在丙酮中 (1.3 mL)。添加碳酸钾 (53.4 mg, 0.386 mmol), 并且将反应混合物冷却至0℃。接下来, 缓慢添加碘甲烷 (0.012 mL, 0.193 mmol), 并且将反应混合物在室温下搅拌16小时。向混合物中添加水, 并且用DCM萃取反应产物。减压去除溶剂, 并且将反应产物2- ((2- (1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代异吲哚-4-基) 氧基) 乙酸叔丁酯 (22.0 mg, 0.055 mmol, 43%) 用于下一步骤。

[0894] 步骤B

[0895]

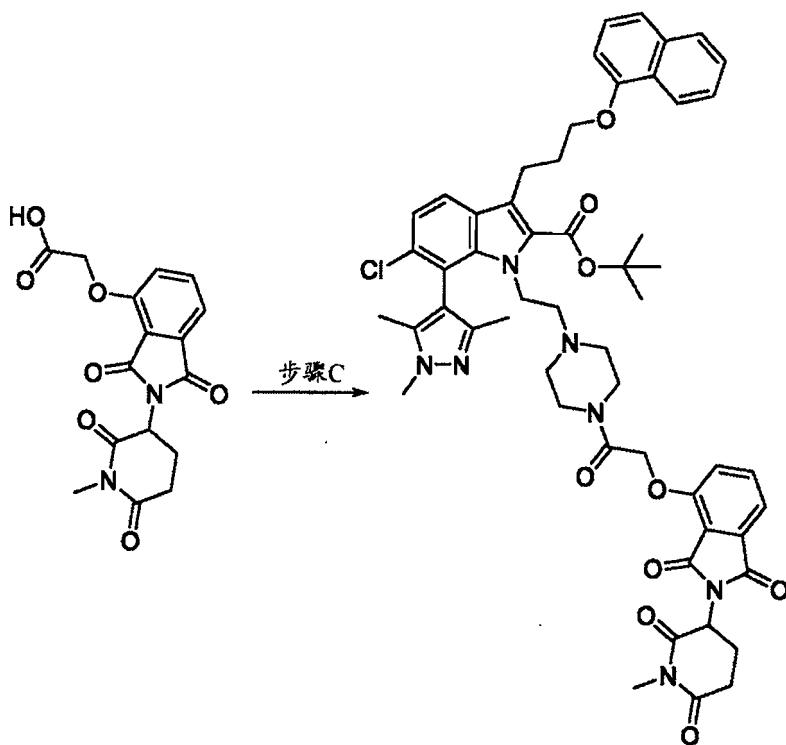


[0896] 将2- {[2- (1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基} 乙酸叔丁酯 (21.0 mg, 0.052 mmol) 溶解在DCM (0.522 mL) 中, 并且添加三氟乙酸 (0.080 mL, 1.044 mmol)。将混合物搅拌4小时。将反应混合物在水和DCM之间分离。收集有机相, 蒸发溶剂, 并且获得所得产物 (2- {[2- (1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基} 乙酸 (13.3 mg, 0.038 mmol, 74%), 为白色固体, 并对其进行后续步骤。

[0897] LCMS (ESI⁺): m/z 347.2 [M+H]⁺

[0898] 步骤C

[0899]

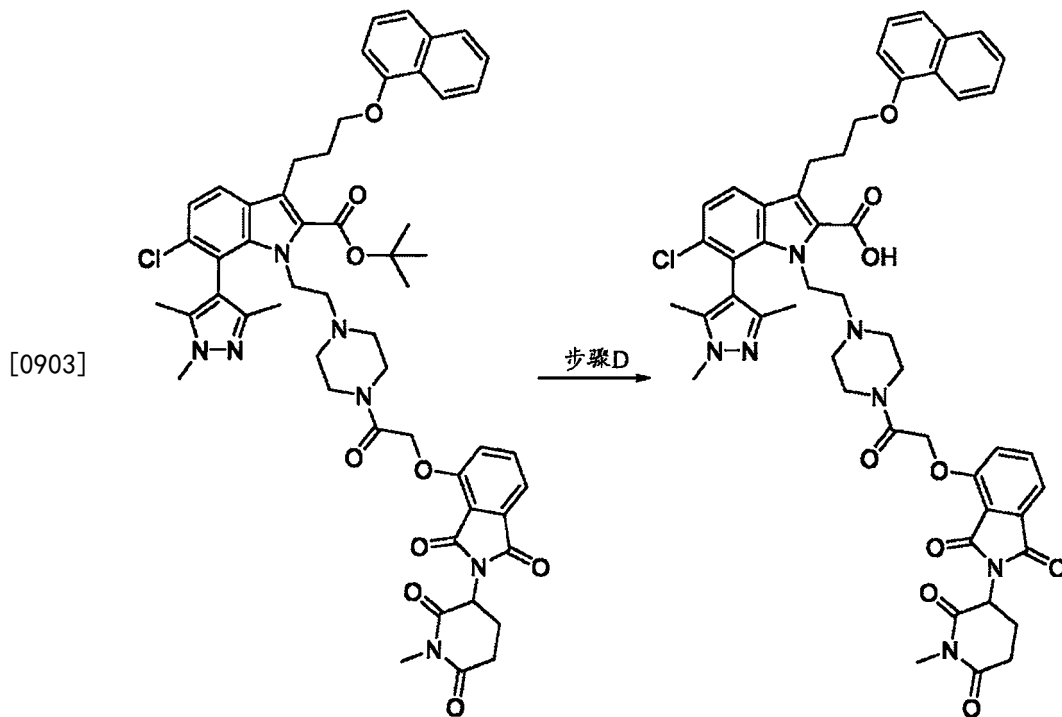


[0900] 将2- {[2- (1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基} 乙酸 (13.3 mg, 0.038 mmol) 溶解在DMF (1.3 mL) 中。添加DIPEA (0.020 mL, 0.115 mmol), 然后添加HATU (17.5 mg, 0.046 mmol), 并且将反应物在室温下搅拌15分钟。接下来, 添加6-氯-3- (3- (萘-1-基氧基) 丙基) -1- (2- (哌嗪-1-基) 乙基) -7- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基) -1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (30.2 mg, 0.046 mmol), 并且将反应物搅拌2小时。此后, 去除DMF, 将所得固体溶解在EtOAc中并用水洗涤3次。收集有机层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真

空浓缩。蒸发溶剂,并且将反应产物减压干燥,以得到32.0 mg的粗品6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(1-甲基-2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吡啶-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[0901] LCMS (ESI⁺): m/z 984.8 [M+H]⁺

[0902] 步骤D

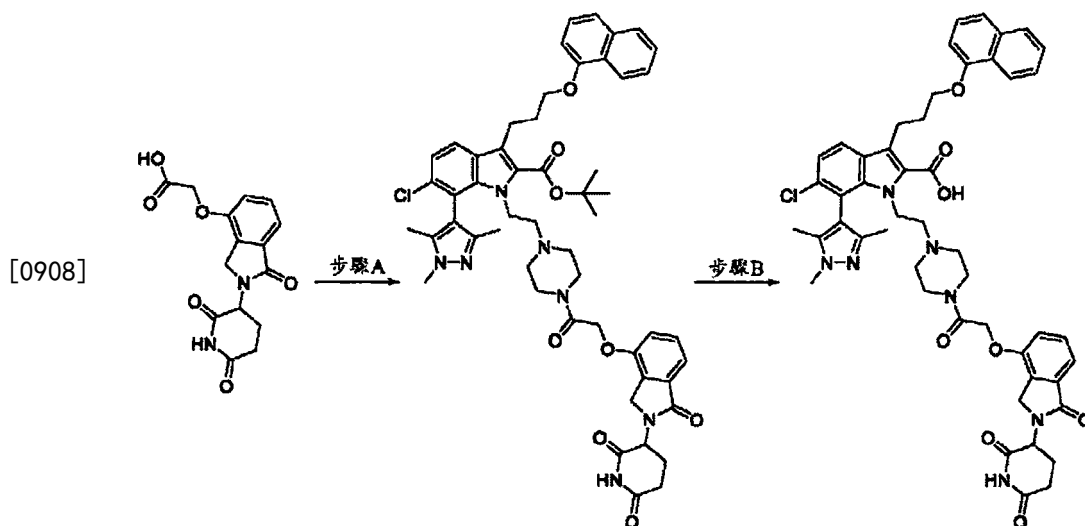


[0904] 在惰性气体气氛下,将6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(1-甲基-2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吡啶-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(32.0 mg,粗品)溶解在无水DCM(0.25 mL)中。添加TFA(0.25 mL,3.250 mmol)并且将反应物在室温下搅拌。18小时后,观察到起始材料的完全转化。减压蒸发DCM和TFA酸,并且将所得固体溶解在DMSO中,并通过制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到对应的6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(1-甲基-2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吡啶-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(18.0 mg,0.019 mmol,两步骤50%),为白色固体。

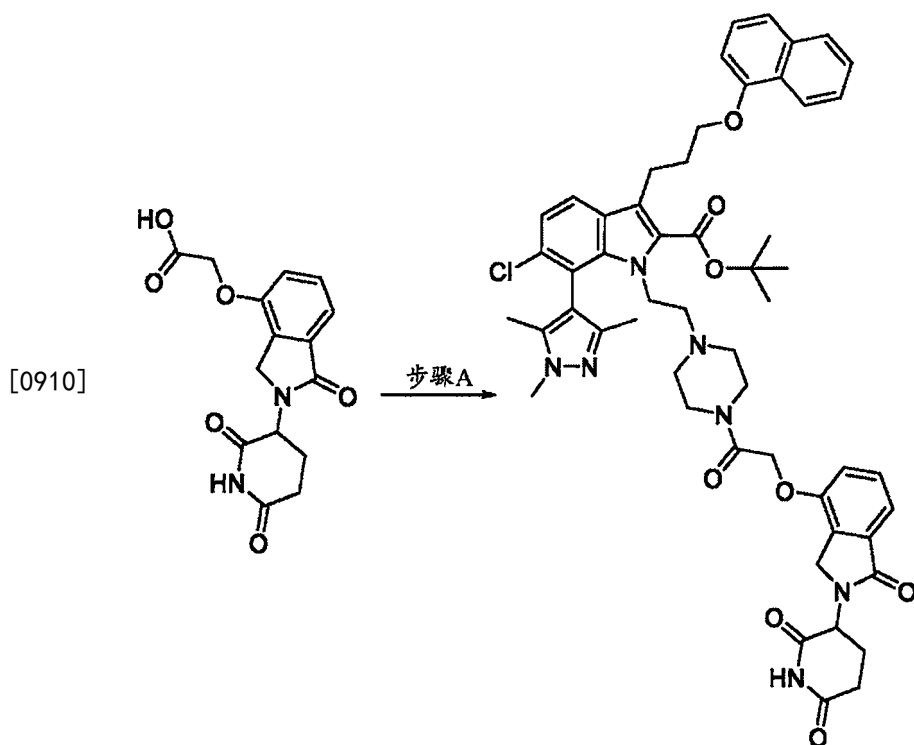
[0905] LCMS (ESI⁺): m/z 928.8 [M+H]⁺

[0906] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.42 (s, 1H), 8.28-8.19 (m, 1H), 7.94-7.84 (m, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.41 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.25-5.06 (m, 3H), 4.47-4.11 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.47-3.35 (m, 6H), 3.02 (s, 3H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.30-1.97 (m, 12H), 1.91 (s, 3H)。

[0907] 实施例5:6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(206)



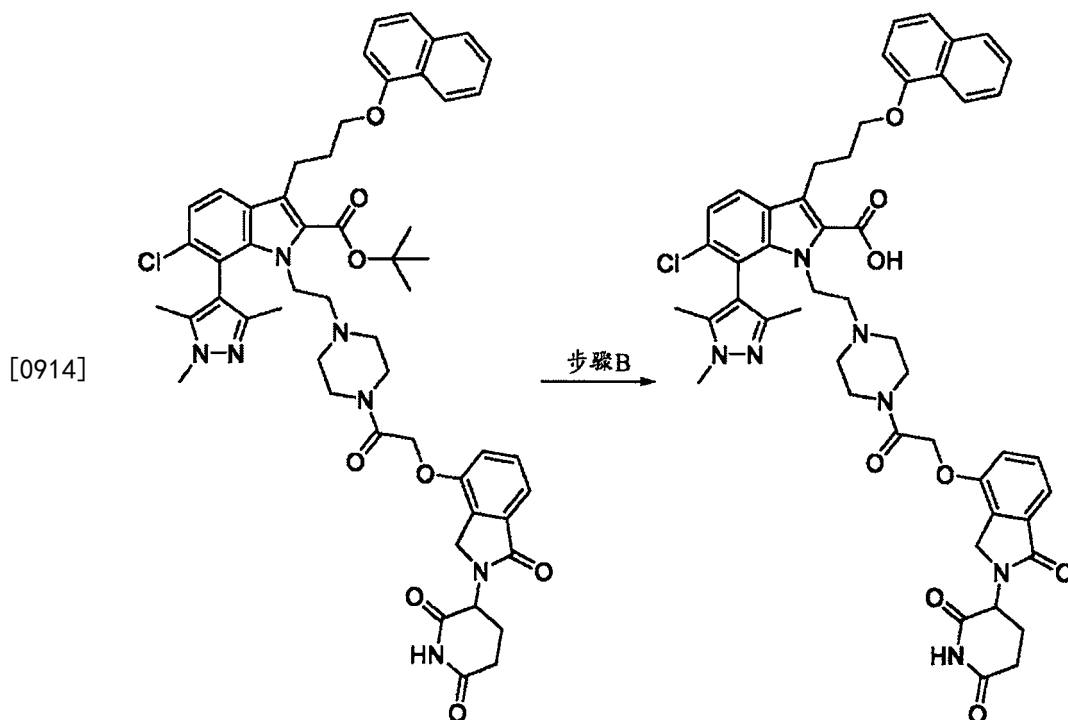
[0909] 步骤A



[0911] 在惰性气体气氛下,将2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸(15.0 mg,0.047 mmol)溶解在无水DMF(0.943 mL)中。添加DIPEA(0.025 mL,0.141 mmol),然后添加HATU(26.9 mg,0.071 mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌15分钟。添加6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(30.9 mg,0.047 mmol),并且将溶液搅拌额外2小时。减压去除DMF,将粗产物溶解在EtOAc中并且用水洗涤3次。收集有机层并经Na₂SO₄干燥。蒸发溶剂得到粗品(45mg)6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯,为深色固体。

[0912] LCMS (ESI⁺):956.8 m/z [M+H]⁺

[0913] 步骤B

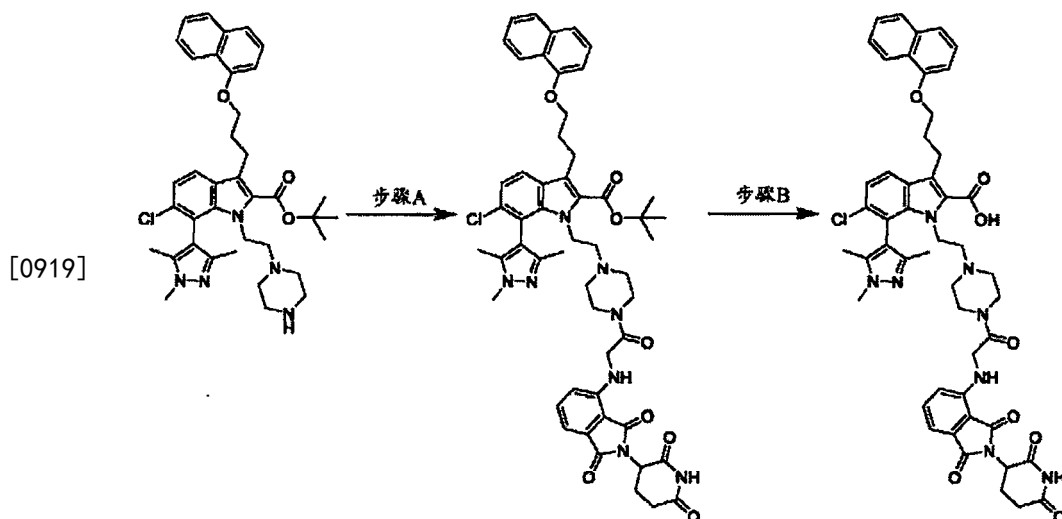


[0915] 将6-氯-1-(2-(4-(2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(45.0 mg,粗品)溶解在无水DCM(0.1 mL)中。添加TFA(0.100 mL, 1.303 mmol)并且将反应物在室温下搅拌16小时。减压蒸发DCM和TFA酸,并且将所得固体溶解在DMSO中,并通过制备型HPLC($H_2O:MeCN+0.1\%FA$)纯化,以得到6-氯-1-(2-(4-(2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(16.8 mg, 0.019mmol,两步骤38%产率),为白色粉末。

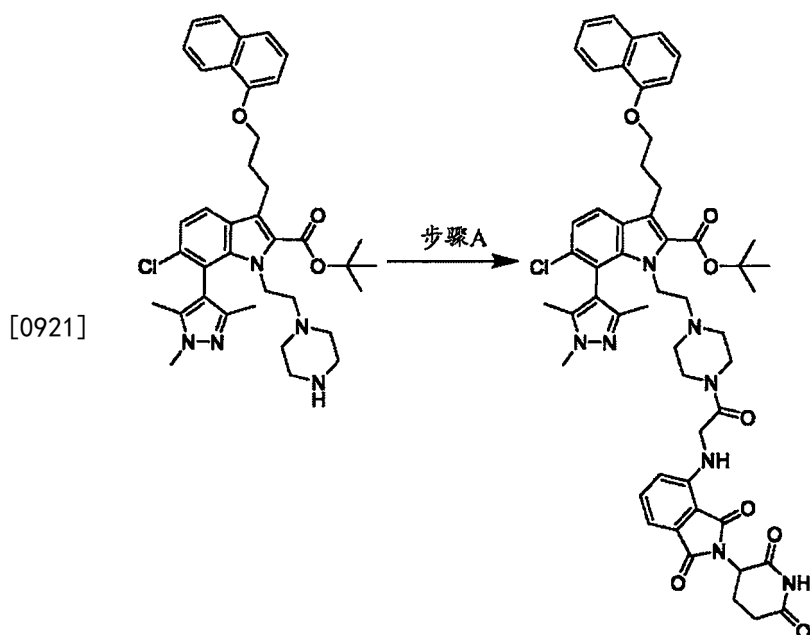
[0916] LCMS(ESI⁺): m/z 899.9[M+H]⁺

[0917] ¹H NMR(500 MHz,DMSO) δ 13.42(s,1 H),10.98(s,1H),8.22(d,J=9.0 Hz,1H),7.90-7.84(m,1H),7.76(d,J=8.2 Hz,1H),7.53(dq,J=6.8,5.4Hz,2H),7.46(t,J=8.0 Hz,2H),7.40(t,J=7.9 Hz,1H),7.33(d,J=7.4 Hz,1H),7.24(d,J=8.4 Hz,1H),7.13(d,J=8.2 Hz,1H),6.92(d,J=7.5 Hz,1H),5.12(dd,J=13.3,5.1 Hz,1H),4.96(s,2H),4.42-4.14(m,6H),3.77(d,J=1.7 Hz,3H),3.41-3.34(m,6H),3.01-2.85(m,1H),2.63-2.57(m,2H),2.29-2.18(m,2H),2.15-1.99(m,10H),1.89(s,3H)。

[0918] 实施例6:6-氯-1-{2-[4-(2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基]乙酰基)哌嗪-1-基]乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(207)



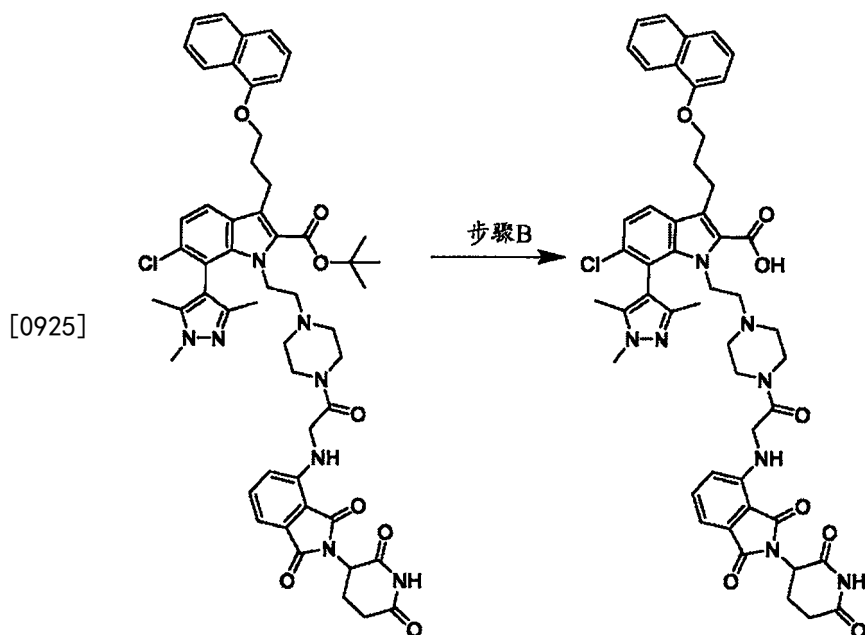
[0920] 步骤A



[0922] 将DIPEA(0.040 mL,0.229 mmol)和HATU(43.5 mg,0.114 mmol)添加到2- {[2- (2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙酸(30.3 mg,0.091 mmol)和6-氯-3-[(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(50.0 mg,0.076mmol)在DMF(0.762 mL)中的充分搅拌的溶液中,并且允许混合物在室温下在氮气下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc稀释,依次用冷水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发。获得粗品6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(68.7 mg),为黄色胶体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[0923] LCMS(ESI⁺):m/z 969.3[M+H]⁺

[0924] 步骤B

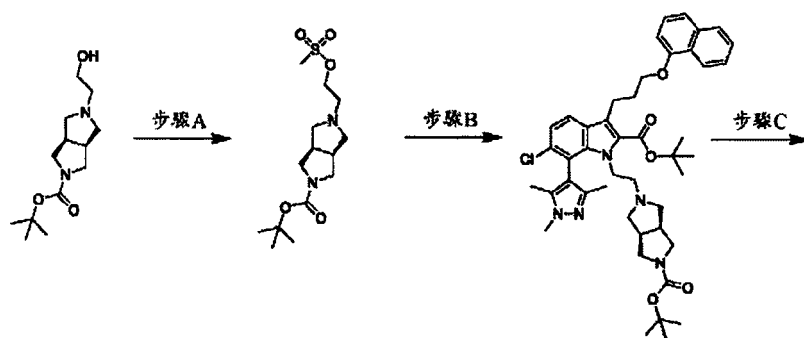


[0926] 将6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(68.7 mg,粗品)溶解在DCM(0.15mL)中,然后添加TFA(0.054 mL,0.708 mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。减压去除溶剂,并且使用制备型HPLC($H_2O:MeCN+0.1\%$ FA)纯化粗品,以得到6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(21.8 mg, 0.024mmol,两步骤32%),为黄色固体。

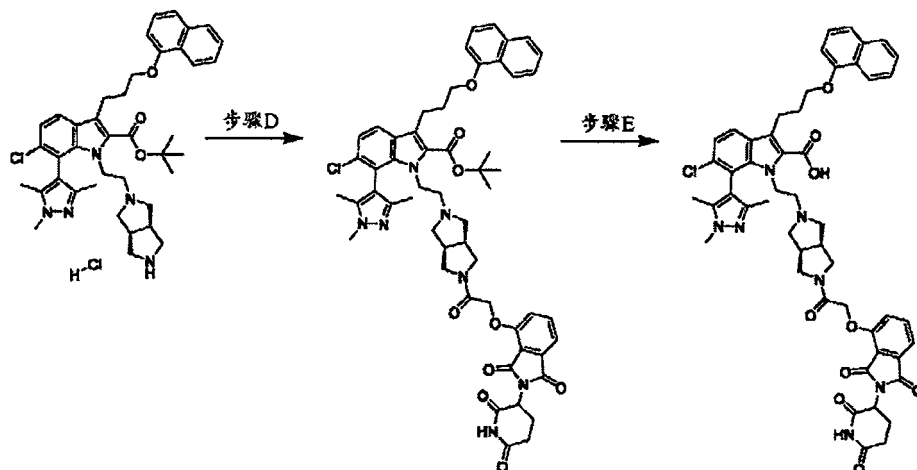
[0927] LCMS(ESI⁺):m/z 913.2[M+H]⁺

[0928] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.40(s,1H),11.10(s,1H),8.25-8.19(m,1H),7.90-7.84(m,1H),7.77(d,J=8.6 Hz,1H),7.66-7.56(m,2H),7.56-7.50(m,2H),7.47(d,J=8.3 Hz,1H),7.40(t,J=7.9 Hz,1H),7.25(d,J=8.5Hz,1H),7.10-7.08(m,1H),7.07-7.04(m,1H),6.92(dd,J=7.7,1.0 Hz,1H),5.08(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),4.35-4.27(m,1H),4.27-4.15(m,3H),4.12(d,J=4.6 Hz,2H),3.79(s,3H),3.48-3.40(m,2H),3.40-3.35(m,2H),3.30-3.25(m,2H),2.90(ddd,J=16.9,13.8,5.4 Hz,1H),2.64-2.55(m,2H),2.28-2.20(m,2H),2.16-2.08(m,5H),2.08-2.00(m,5H),1.90(s,3H)。

[0929] 实施例7::6-氯-1-(2-((3 aR,6aS)-5-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(211)

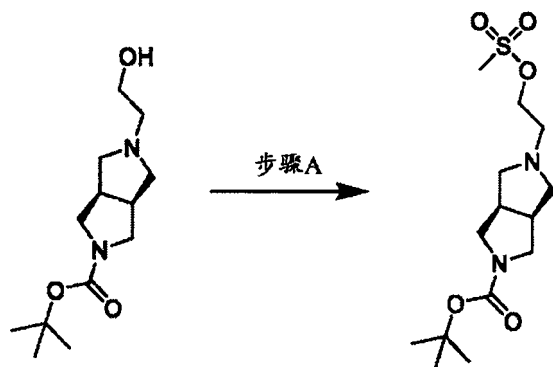


[0930]



[0931] 步骤A

[0932]

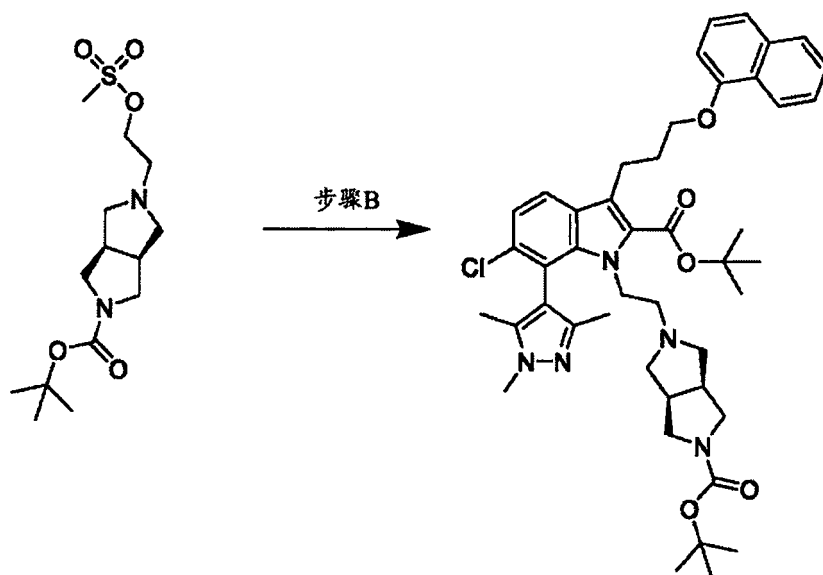


[0933] 将5-(2-羟基乙基)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔丁酯(485.0 mg, 1.892 mmol)溶解在DCM(5.0 mL)中,添加Et₃N(0.395 mL, 2.838 mmol)和DMAP(23.1 mg, 0.189 mmol),并且将反应混合物冷却至0℃。然后滴加MsCl(0.176 mL, 2.270 mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌4小时,接下来在冰箱中(4℃下)搅拌36小时。将粗品用盐水萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。产物5-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔丁酯(520.8 mg, 1.557 mmol, 82.3%)为橙色油状物。

[0934] LCMS(ESI⁺):m/z 334.8[M+H]⁺

[0935] 步骤B

[0936]

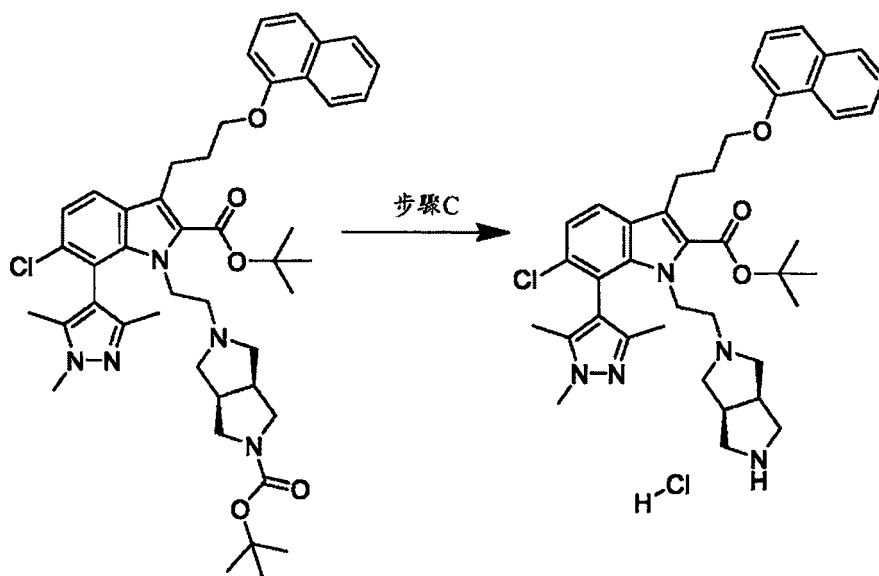


[0937] 将6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸叔丁酯(50.0 mg, 0.092 mmol)、5-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔丁酯(36.9 mg, 0.110 mmol)和 Cs_2CO_3 (89.8 mg, 0.276 mmol)溶解在无水DMF(2.0 mL)中并在60℃下搅拌过夜。起始材料完全消耗后,减压蒸发溶剂,将残余物溶解在DCM中并用 H_2O 和盐水洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。产物1-(2-{5-[(叔丁氧基)羰基]-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}乙基)-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸叔丁酯(71.7 mg, 0.092 mmol)无需进一步纯化即可用于下一步。

[0938] LCMS(ESI^+): m/z 782.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0939] 步骤C

[0940]

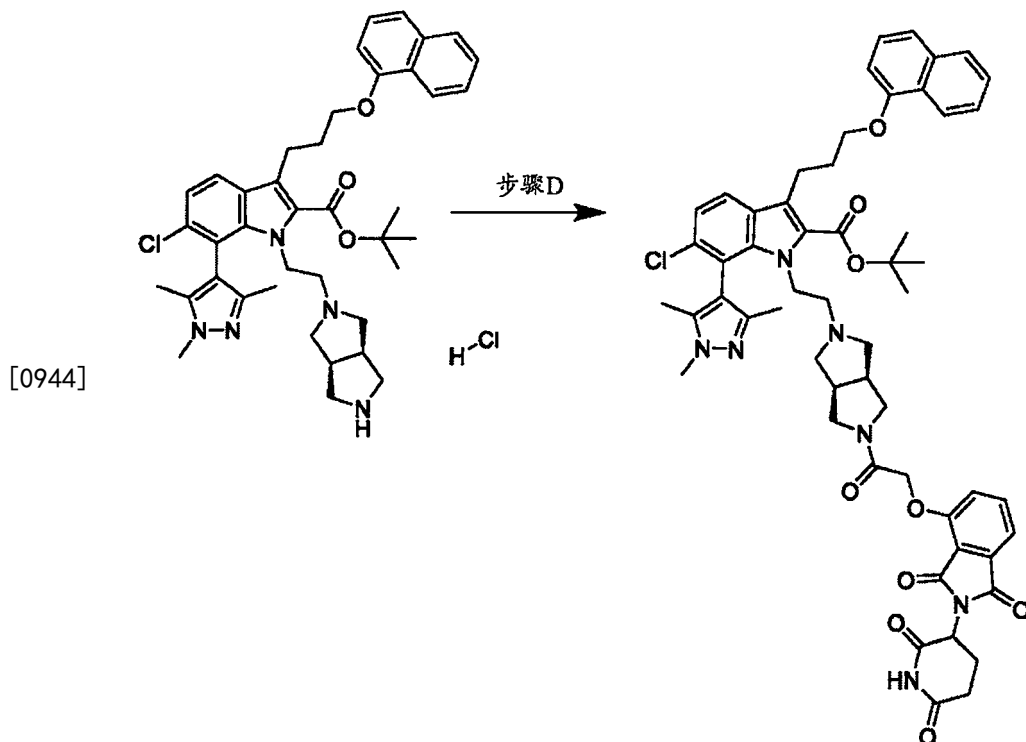


[0941] 在0℃下,将4M HCl的二恶烷溶液(0.573 mL, 2.291 mmol)添加到1-(2-{5-[(叔丁氧基)羰基]-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}乙基)-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸叔丁酯(71.7mg, 0.092 mmol)在THF(3.5 mL)中的溶液中。接下来在室温下将混合物搅拌24小时。24小时后的LCMS分析确认了起始材

料的存在,因此添加下一个部分的4M HCl的二恶烷溶液并且接下来将反应物在室温下搅拌18小时。底物完全消耗后,将粗品真空浓缩,并且产物6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-1-(2-{八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐(77.0 mg)无需进一步纯化即可用于下一步。

[0942] LCMS (ESI+): m/z 682.0 $[M+H]^+$

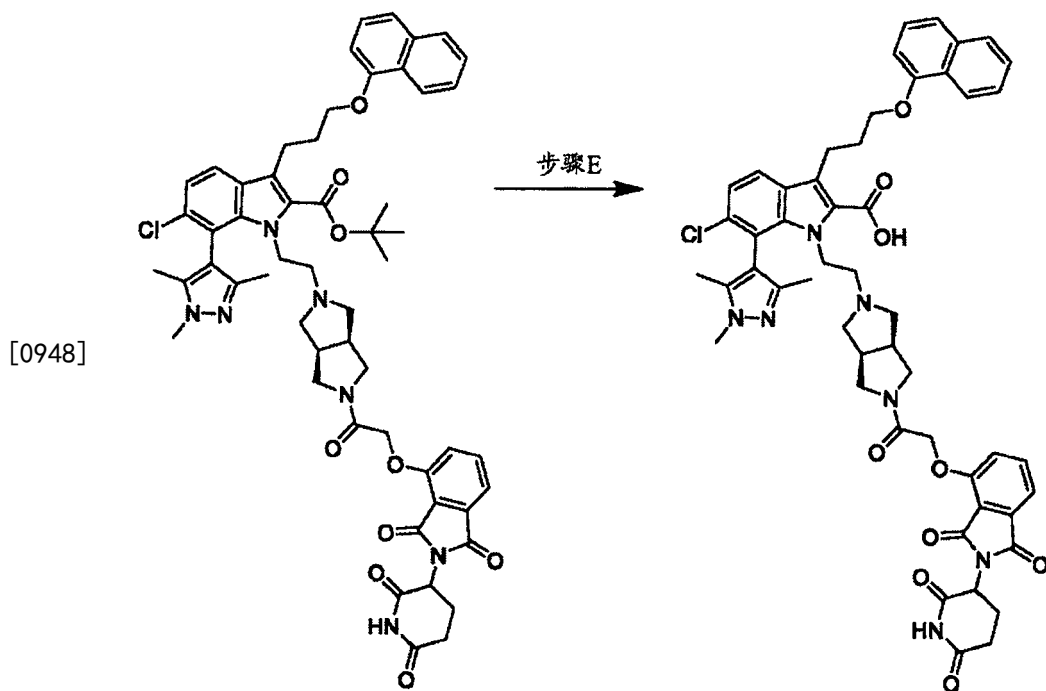
[0943] 步骤D



[0945] 将DIPEA (0.095 mL, 0.545 mmol) 和HATU (52.9 mg, 0.139 mmol) 添加到6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-1-(2-{八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐 (50.0 mg, 粗品) 和2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酸 (27.7 mg, 0.083 mmol) 在DMF (2.0 mL) 中的充分搅拌的溶液中,并且允许混合物在室温下在氩气下搅拌2小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,反应混合物用DCM稀释,依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。获得产物1-{2-[(3aR,6aS)-5-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰基)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]乙基}-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (87.2 mg, 粗品), 为棕色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[0946] LCMS (ESI+): m/z 995.7 $[M+H]^+$

[0947] 步骤E

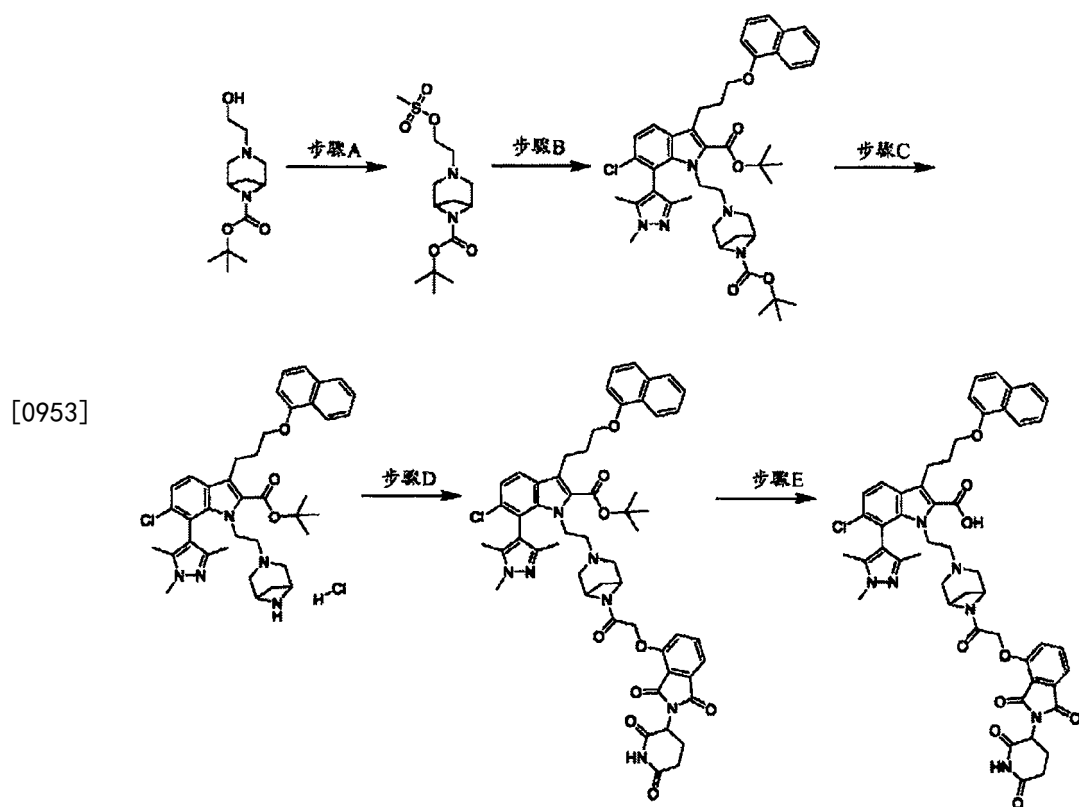


[0949] 将TFA(1.0 mL, 13.059 mmol)添加到1-{2-[(3aR,6aS)-5-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]乙基}-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(87.2 mg, 粗品)在DCM(1.0 mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将粗品真空浓缩。将残余物溶解在DMSO中并通过制备型HPLC($H_2O:MeCN+0.1\%FA$)纯化。分离的产物1-{2-[(3aR,6aS)-5-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]乙基}-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(10.3 mg, 0.011 mmol, 四步骤12.0%)为白色固体。

[0950] LCMS(ESI⁺): m/z 939.8[M+H]⁺

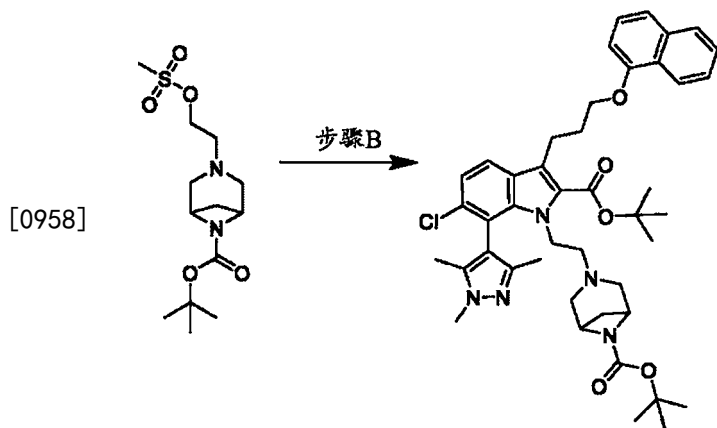
[0951] ¹H NMR(500 MHz, DMSO) δ 13.67(s, 1H), 11.09(s, 1H), 8.18(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.88-7.82(m, 1H), 7.79-7.73(m, 1H), 7.69(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.54-7.45(m, 2H), 7.45-7.35(m, 4H), 7.19(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.87(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.09(dd, $J=12.8, 5.4$ Hz, 1H), 5.04(d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.35-4.23(m, 1H), 4.23-4.11(m, 3H), 3.74(d, $J=2.6$ Hz, 3H), 3.67(q, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.57-3.48(m, 1H), 3.27-3.20(m, 1H), 3.19-3.10(m, 1H), 2.89(ddd, $J=17.5, 13.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.84-2.76(m, 1H), 2.71-2.52(m, 4H), 2.35-2.10(m, 8H), 2.09-1.94(m, 5H), 1.88(d, $J=4.5$ Hz, 3H)。

[0952] 实施例8: 6-氯-1-(2-(6-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(208)



[0956] 将3-(2-羟基乙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯(132.0 mg, 0.545 mmol)溶解在DCM(5.4 mL)中,添加Et₃N(0.114 mL, 0.817 mmol)和DMAP(6.7 mg, 0.054 mmol),并且将反应混合物冷却至-15℃。然后滴加MsCl(0.051 mL, 0.654 mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌并通过TLC(5% MeOH的DCM溶液)监测。2小时后观察到反应完成并且形成一个斑点。将反应混合物稀释在EtOAc中并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到35.0mg的粗品3-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

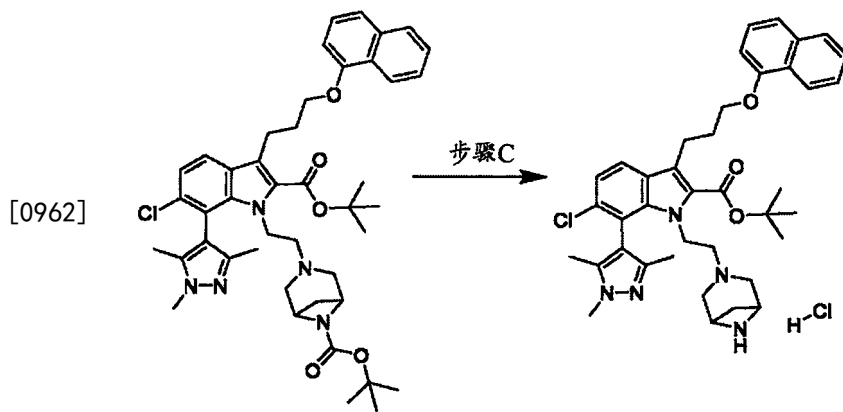
[0957] 步骤B



[0959] 将6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(50.0 mg, 0.092 mmol)、3-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯(35.0 mg)和 Cs_2CO_3 (89.8 mg, 0.276 mmol)置于小瓶中,溶解在无水DMF(1.8 mL)中并在60℃下搅拌过夜。添加另一部分的3-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯(30.0 mg, 0.093 mmol)并且将反应混合物在60℃下搅拌额外的18小时。将反应混合物稀释在EtOAc中并用盐水洗涤。将有机层经 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩,以得到64.0 mg的粗品1-(2-{6-[(叔丁氧基)羰基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基}乙基)-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,其直接用于下一步。

[0960] LCMS(ESI^+): m/z 768.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

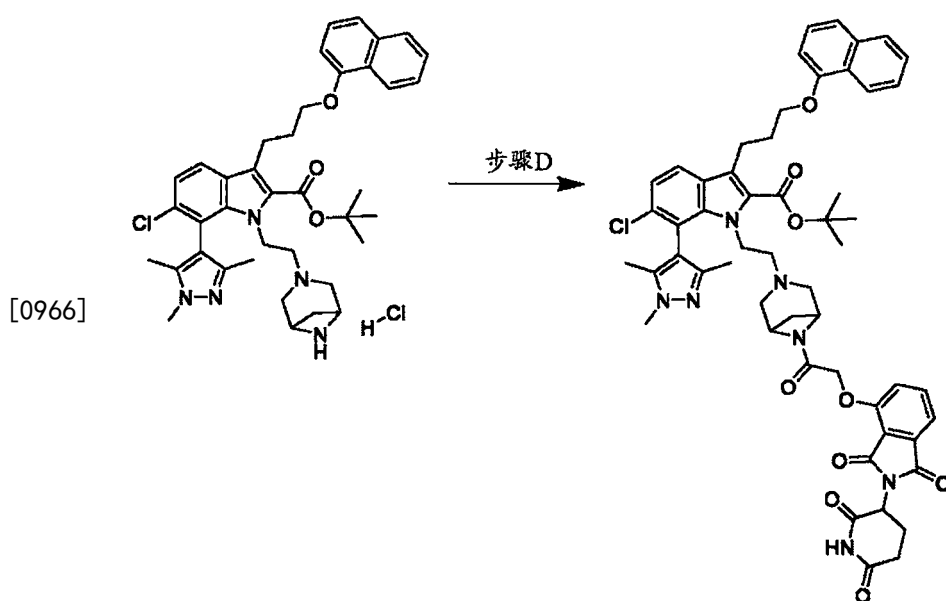
[0961] 步骤C



[0963] 将1-(2-{6-[(叔丁氧基)羰基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基}乙基)-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(64.0 mg)溶解在THF(1.7 mL)中并且将反应混合物冷却至0℃。然后滴加4M HCl的二恶烷溶液(0.521 mL, 2.082 mmol)并且将反应物温热至室温并搅拌过夜。底物完全消耗(通过LCMS监测)后,蒸发溶剂,并且6-氯-1-(2-{3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基}乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐的粗品直接用于下一步。

[0964] LCMS(ESI^+): m/z 668.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

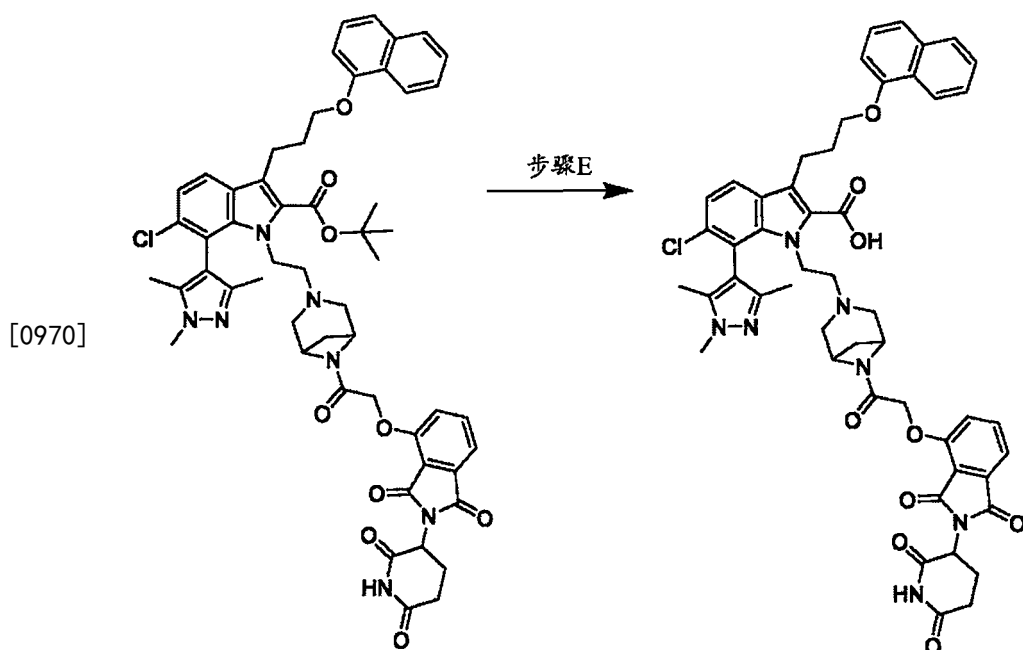
[0965] 步骤D



[0967] 将6-氯-1-(2-{3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基}乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐(10.0mg, 0.014mmol)、2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基]乙酸(5.7mg, 0.017mmol)和HATU(8.1mg, 0.021mmol)置于小瓶中,溶解在无水DMF(0.167mL)中,然后添加DIPEA(0.010mL, 0.057mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。底物完全消耗(通过LCMS监测)后,蒸发溶剂,并且6-氯-1-{2-[6-(2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基]乙酰基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯的56.0mg粗混合物直接用于下一步。

[0968] LCMS(ESI⁺):m/z 982.3[M+H]⁺

[0969] 步骤E



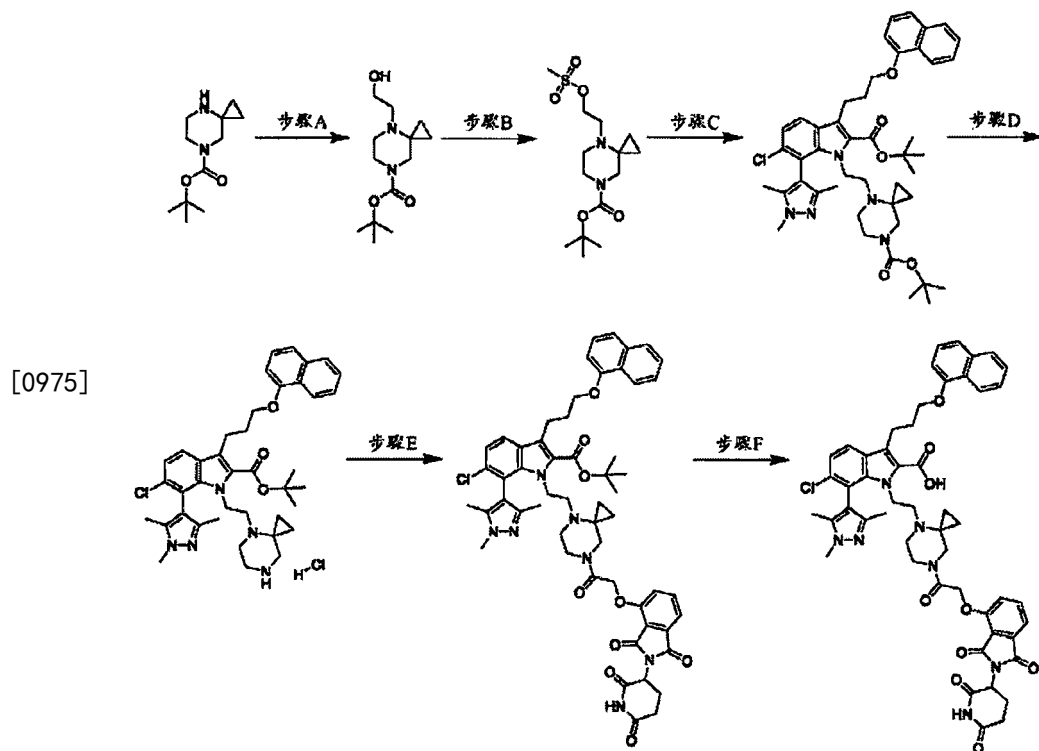
[0971] 将6-氯-1-{2-[6-(2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异

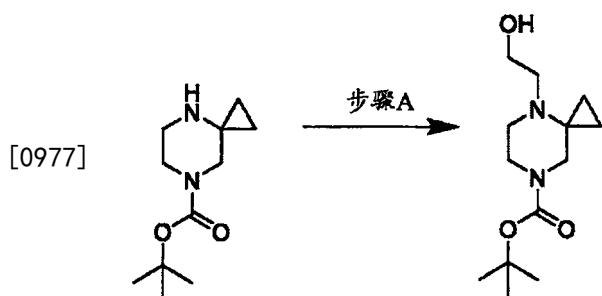
吡啶-4-基]氧基)乙酰基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯的56mg粗混合物溶解在DCM(1.1mL)中,添加TFA(0.109mL,1.425mmol),并且将反应物在室温下搅拌过夜。添加另一部分的TFA(0.500mL,6.537mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,并且将粗混合物通过制备型TLC(20%MeOH的DCM溶液)纯化并通过制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)再纯化,以得到6-氯-1-{2-[6-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基)乙酰基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(2.6mg,0.003mmol,两步骤21%)。

[0972] LCMS(ESI⁺):m/z 926.0[M+H]⁺

[0973] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ10.77(s,1H),8.24-8.18(m,1H),7.90-7.82(m,1H),7.82-7.77(m,1H),7.72(d,J=8.6Hz,1H),7.53-7.46(m,3H),7.43(t,J=9.2Hz,2H),7.38(t,J=7.8Hz,1H),7.21(d,J=8.6Hz,1H),6.90(d,J=7.7Hz,1H),5.05(dd,J=12.5,5.5Hz,1H),4.80(s,2H),4.32-4.22(m,4H),3.73(s,3H),3.30(t,J=7.6Hz,2H),2.93-2.89(m,2H),2.90-2.82(m,1H),2.82-2.75(m,3H),2.62-2.57(m,3H),2.44-2.39(m,2H),2.30-2.19(m,2H),2.13-1.95(m,6H),1.88(s,3H)。

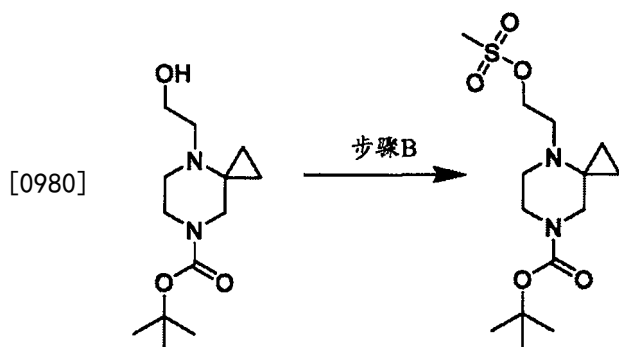
[0974] 实施例9:6-氯-1-(2-(7-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氧基)乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(210)





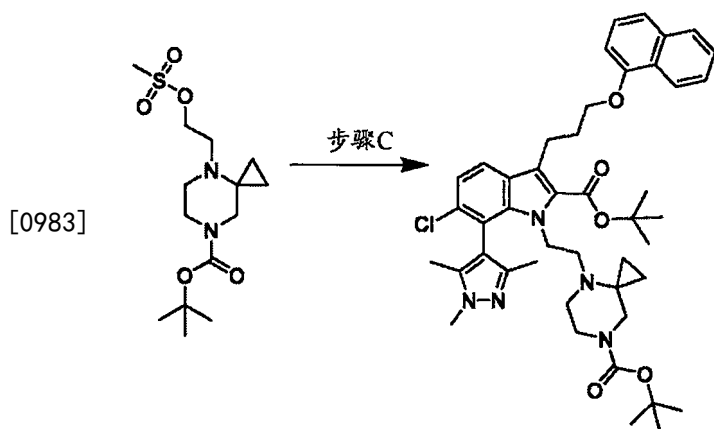
[0978] 将4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-羧酸叔丁酯(100.0mg, 0.471mmol)和 K_2CO_3 (195.3mg, 1.413mmol)置于烧瓶中,溶解在无水DMF(5.5mL)中,然后添加2-溴乙醇(0.167mL, 2.355mmol)。将反应物在80℃下搅拌并通过TLC(10%MeOH/DCM, $R_f=0.6$)监测。18小时后,观察到完全转化并且形成一个斑点(推测为产物)。将反应混合物稀释在EtOAc中并用盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩至干。4-(2-羟基乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-羧酸叔丁酯(115mg,粗品)无需进一步纯化直接用于下一步。

[0979] 步骤B



[0981] 将4-(2-羟基乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-羧酸叔丁酯(115.0mg,粗品)溶解在DCM(4.5mL)中,添加 Et_3N (0.094mL, 0.673mmol)和DMAP(5.5mg, 0.045mmol)并且将反应混合物冷却至-15℃。然后滴加 $MsCl$ (0.042mL, 0.538mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌。30分钟后,将反应混合物稀释在EtOAc中并用盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩至干。4-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-羧酸叔丁酯(143.8mg,粗品)无需进一步纯化直接用于下一步。

[0982] 步骤C

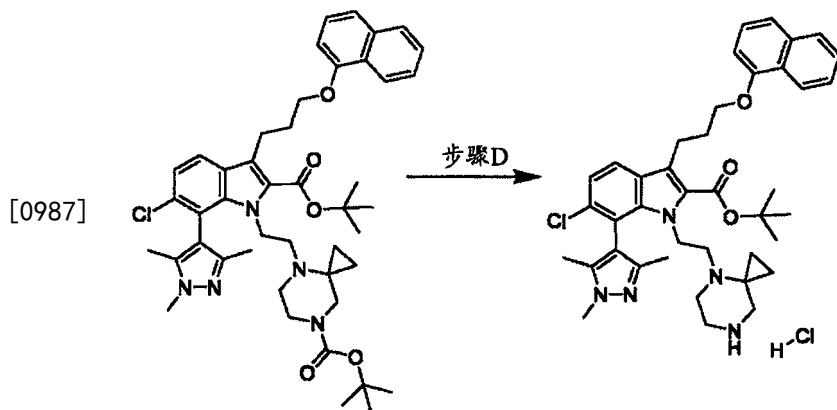


[0984] 将6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-羧酸叔丁酯(195.0mg, 0.358mmol)、4-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛

烷-7-羧酸叔丁酯 (143.8mg, 粗品) 和 Cs_2CO_3 (350.3mg, 1.075mmol) 置于小瓶中, 溶解在无水 DMF (7.2mL) 中, 并在 60°C 下搅拌过夜。将反应混合物用 EtOAc 稀释并用盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩至干。1-(2-(7-(叔丁氧基羰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基)乙基)-6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯的粗混合物 (276.0mg, 粗品) 直接用于下一步。

[0985] LCMS (ESI^+): m/z 782.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

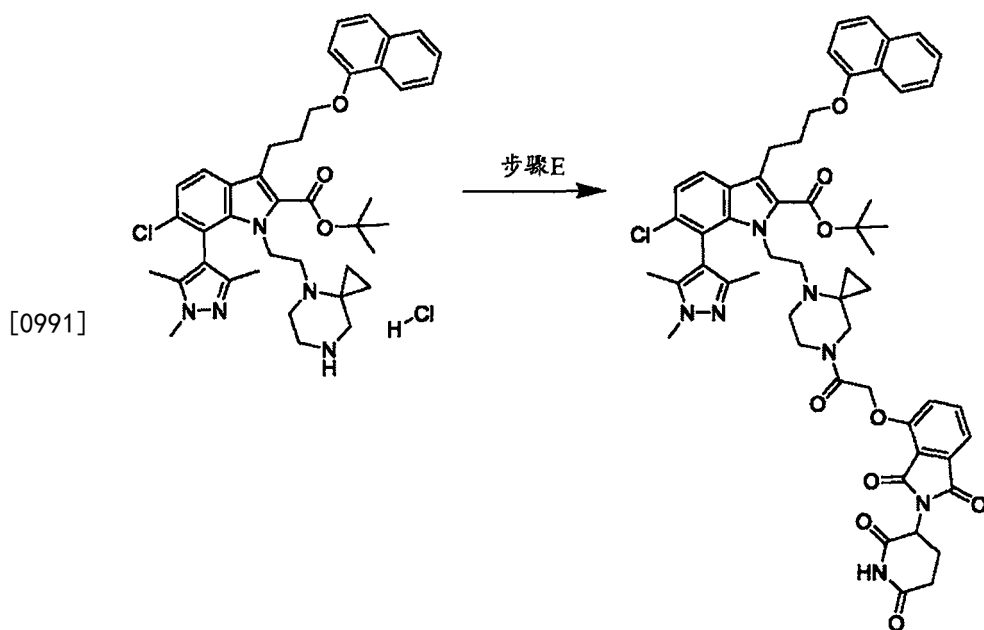
[0986] 步骤D



[0988] 将1-(2-{7-[(叔丁氧基)羰基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基}乙基)-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (276.0mg, 粗品) 溶解在 THF (3.6mL) 中, 冷却至 -15°C , 然后滴加 4M HCl 的二恶烷溶液 (1.1mL, 4.498mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂, 并且 6-氯-1-(2-{4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基}乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐的粗混合物 (290.0mg, 粗品) 直接用于下一步。

[0989] LCMS (ESI^+): m/z 682.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0990] 步骤E

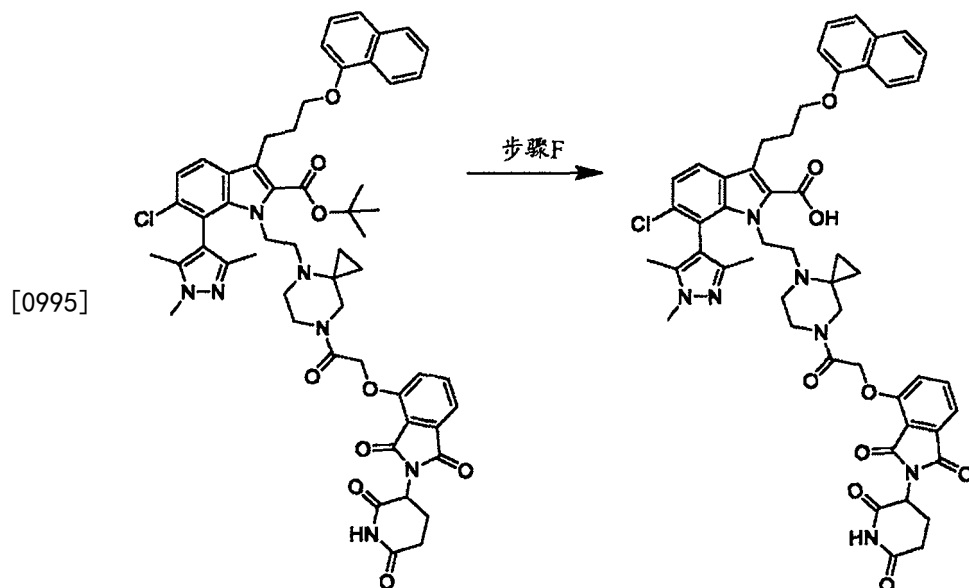


[0992] 将6-氯-1-(2-{4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基}乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐 (290.0mg, 粗品)、2-[[2-

(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸(40.2mg, 0.121mmol)和HATU(52.2mg, 0.137mmol)置于小瓶中,溶解在无水DMF(0.949mL)中,然后添加DIPEA(0.084mL, 0.484mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物稀释在EtOAc中并用NaHCO₃洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并浓缩至干。6-氯-1-(2-(7-(2-((2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯的粗混合物(330.0mg,粗品)直接用于下一步。

[0993] LCMS(ESI⁺):m/z 995.9[M+H]⁺

[0994] 步骤F



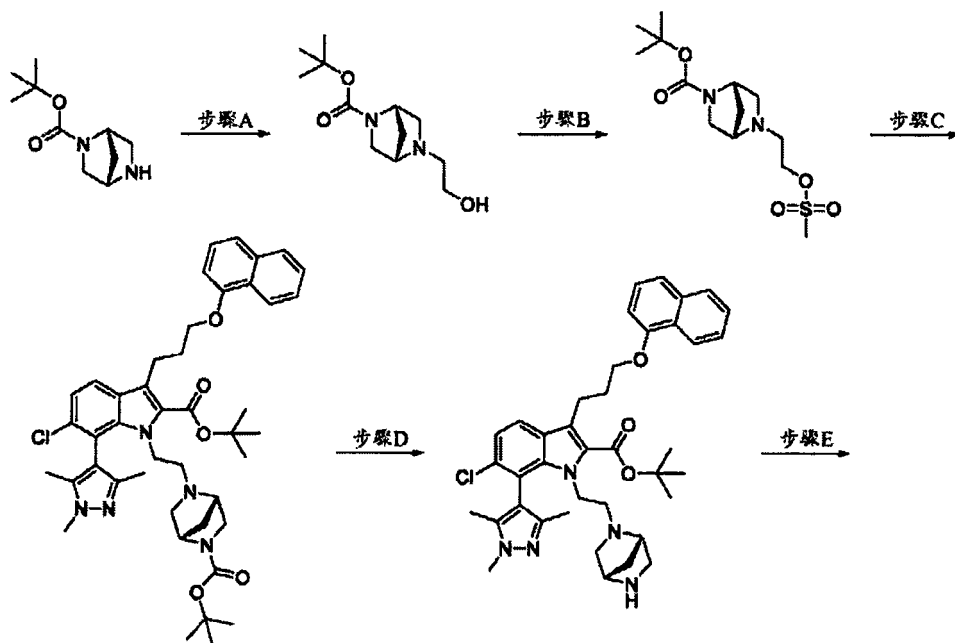
[0996] 将粗品6-氯-1-{2-[7-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(330.0mg,粗品)溶解在DCM(1.0mL)中,添加TFA(1.0mL, 13.246mmol),并且将反应物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,并且通过制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗混合物以获得纯产物6-氯-1-{2-[7-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(6.1mg, 0.006mmol, 9.8%),为米色固体。

[0997] LCMS(ESI⁺):m/z 939.8[M+H]⁺

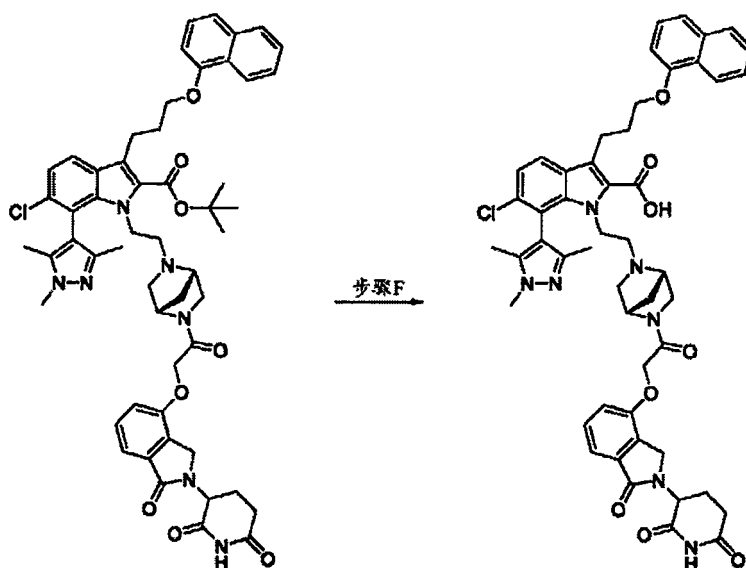
[0998] ¹H NMR(500MHz, DMSO) δ10.76(s, 1H), 8.25-8.21(m, 1H), 7.87-7.82(m, 1H), 7.77-7.69(m, 2H), 7.54-7.47(m, 2H), 7.46-7.42(m, 2H), 7.41-7.37(m, 1H), 7.32(d, J=8.5Hz, 1H), 7.21(d, 1H), 6.92(d, J=7.6Hz, 1H), 5.10-4.92(m, 3H), 4.25(t, J=6.3Hz, 2H), 4.18-4.05(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.43-3.32(m, 2H), 3.27(t, J=7.5Hz, 2H), 3.11(s, 2H), 2.89-2.82(m, 2H), 2.66-2.56(m, 5H), 2.46-2.42(m, 3H), 2.29-2.20(m, 2H), 2.12-1.99(m, 5H), 1.91(s, 3H)。

[0999] 实施例10:6-氯-1-{2-[(1S,4S)-5-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]乙基}-3-[3-

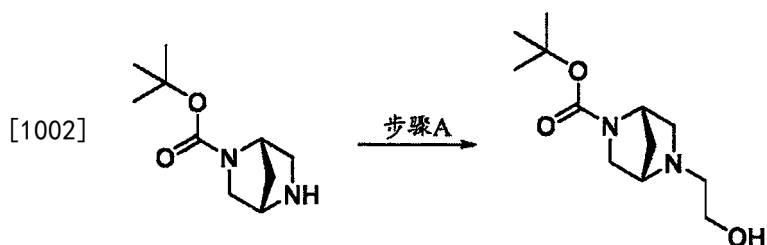
(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(209)



[1000]



[1001] 步骤A



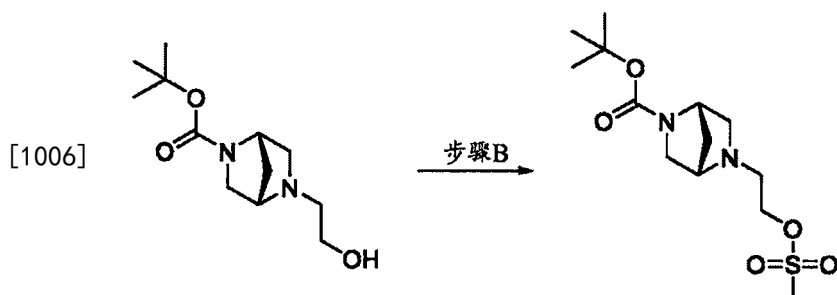
[1002]

[1003] 在氩气下,将 K_2CO_3 (1.046g, 7.566mmol) 添加到(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(0.500g, 2.522mmol)在DMF(4.3mL)中的溶液中。在80℃下将混合物搅拌2小时。起始材料完全消耗(通过TLC监测,10%MeOH的DCM溶液,在茚三酮中可视化)后,将反应混合物冷却至室温并且将溶剂减压蒸发。将所得残余物溶解在EtOAc中并用水和盐水洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,以得到粗品(1S,4S)-5-(2-羟基乙基)-2,5-二

氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(463.5mg粗品),为浅黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1004] LCMS (ESI⁺): 243.2m/z [M+H]⁺

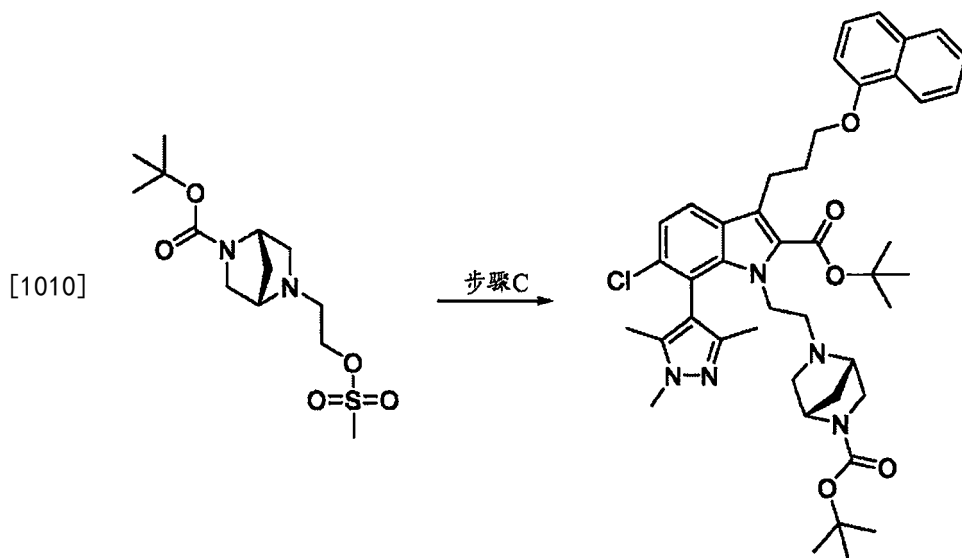
[1005] 步骤B



[1007] 将(1S,4S)-5-(2-羟基乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(463.5mg,粗品)溶解在DCM(19.1mL)中,并且添加Et₃N(0.399mL,2.869mmol),然后添加DMAP(23.4mg,0.191mmol)。将反应混合物冷却至0℃并且滴加MsCl(0.178mL,2.295mmol)。允许混合物缓慢达到室温并搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC监测,20%MeOH的DCM溶液)后,将反应混合物用DCM(25mL)稀释,并用盐水和水洗涤。将有机相合并,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到粗品(380.5mg)(1S,4S)-5-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯,为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1008] LCMS (ESI⁺): 321.1m/z [M+H]⁺

[1009] 步骤C

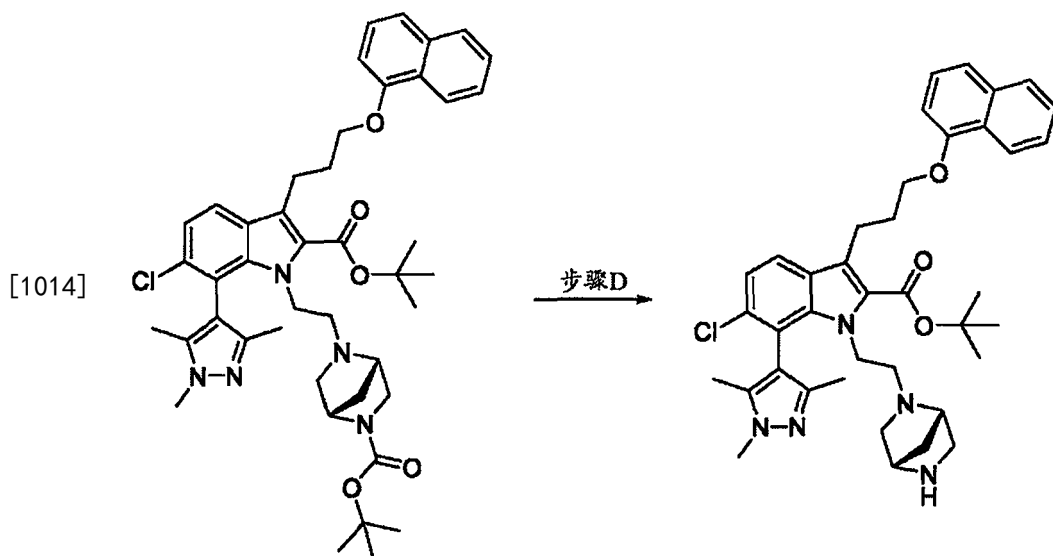


[1011] 将6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(50.0mg,0.092mmol)溶解在无水DMF(2.0mL)中。添加Cs₂CO₃(89.8mg,0.276mmol)以及(1S,4S)-5-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(35.3mg,粗品),并且将反应物在室温下搅拌18小时。起始材料完全消耗(通过TLC(5%MeOH的DCM溶液)和LCMS监测)后,将溶剂减压蒸发。将所得残余物溶解在DCM中,并用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,以得到84.5mg粗品1-(2-{5-[(叔丁氧基)羰基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}乙基)-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯,为黄色油状物,其无需进一步纯

化即可用于下一步。

[1012] LCMS (ESI⁺) : 768.3m/z [M+H]⁺

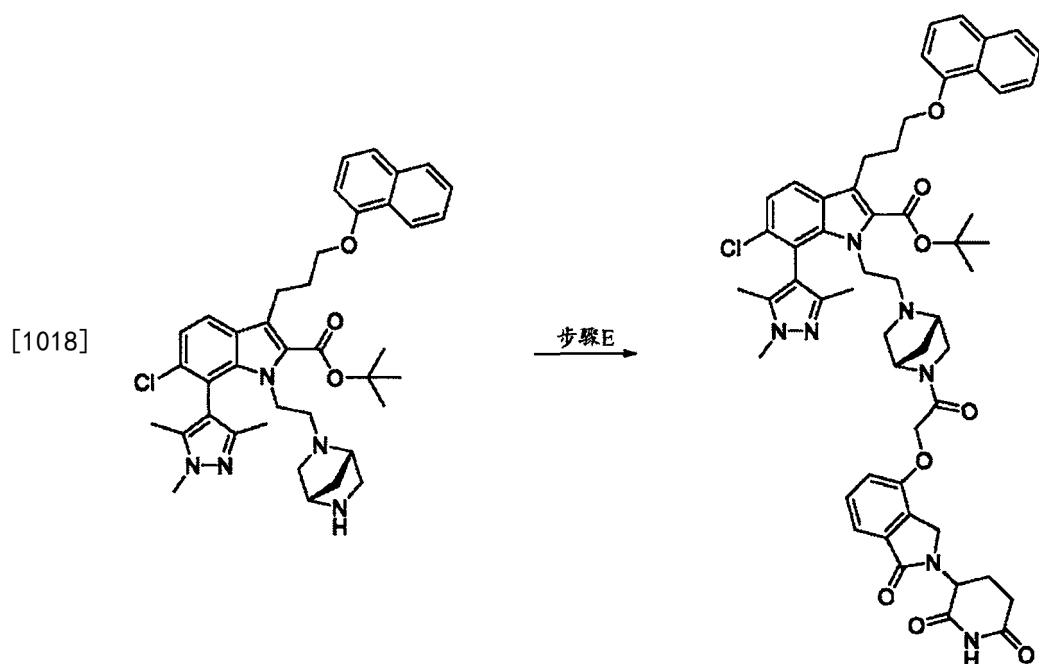
[1013] 步骤D



[1015] 在氩气氛下,将1-(2-{5-[(叔丁氧基)羰基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}乙基)-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(84.5mg,粗品)溶解在THF(2.2mL)中并冷却至0℃。向其中添加4M HCl的二恶烷溶液(1.4mL,5.495mmol),并且允许反应物(用LCMS监测)达到室温(4小时内)。混合16小时后,LCMS分析表明起始材料完全消耗。将溶液再次冷却至0℃并且添加冷的1M NaOH水溶液至pH=7。将溶液稀释在DCM中并用盐水和水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩并减压干燥以得到82.0mg粗品6-氯-1-(2-{2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1016] LCMS (ESI⁺) : 668.3m/z [M+H]⁺

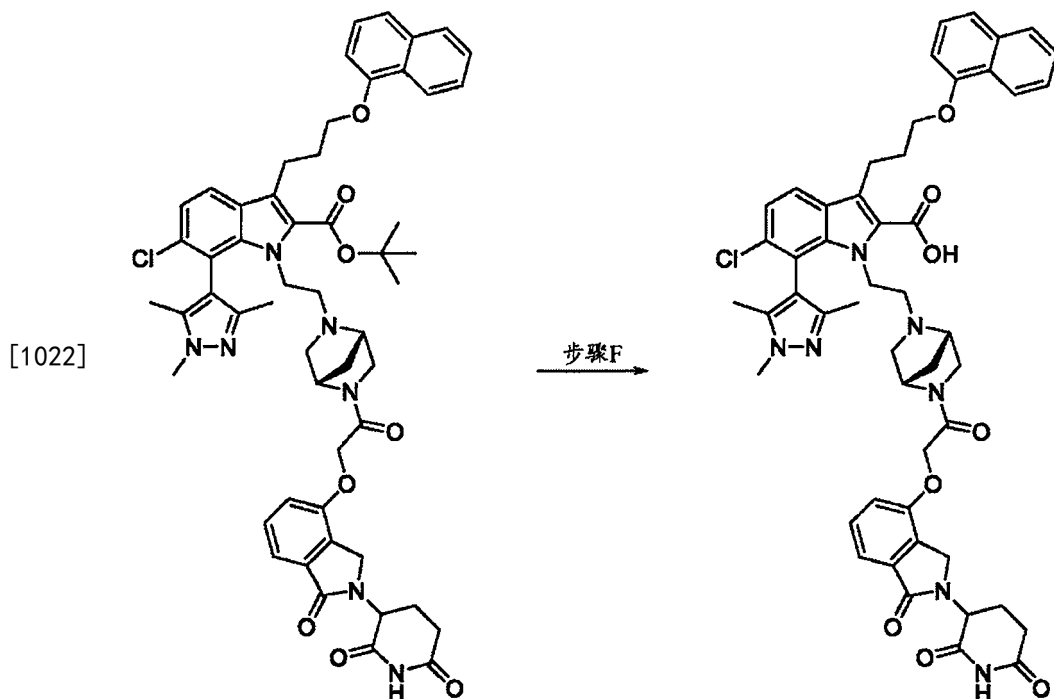
[1017] 步骤E



[1019] 在氩气氛下,将2- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸(20.0mg,0.063mmol)溶解在DMF(1.3mL)中,并且添加DIPEA(0.033mL,0.189mmol)和HATU(35.8mg,0.094mmol)。在室温下将反应物搅拌15分钟,并且添加6-氯-1-(2-{2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(42.0mg,粗品)。在室温下将反应继续1小时。起始材料消耗(用LCMS监测)后,蒸发溶剂,将所得残余物溶解在DCM中并用NaHCO₃水溶液(饱和)、盐水和水洗涤。收集有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩并减压干燥,得到粗品6-氯-1-{2-[5-(2-{[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(60.0mg,粗品),为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1020] LCMS(ESI⁺):968.3m/z[M+H]⁺

[1021] 步骤F

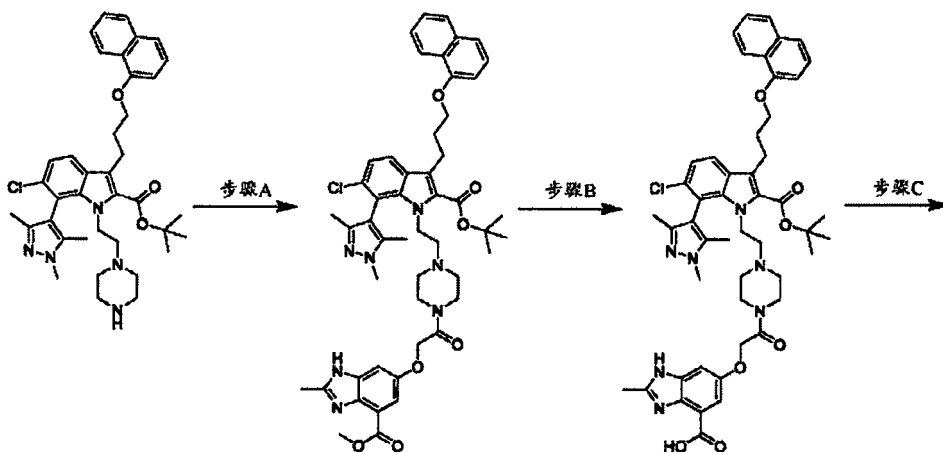


[1023] 在氩气氛下,将6-氯-1-{2-[5-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(60.0mg,粗品)溶解在无水DCM(0.4mL)中,并且添加TFA(0.4mL,595.6mg,5.224mmol)。将反应物(用LCMS监测)在室温下搅拌16小时。起始材料完全转化后,将溶剂和TFA减压蒸发,将所得残余物溶解在DMSO中并通过注射筒过滤器。将滤液用反相制备型HPLC(H_2O :MeCN+0.1%FA)纯化,以得到对应的6-氯-1-{2-[(1S,4S)-5-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(2.2mg,0.002mmol,两步骤3%),为白色固体。

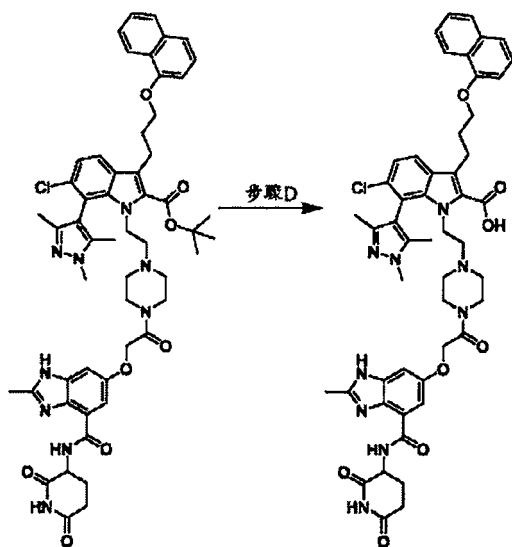
[1024] LCMS(ESI⁺):912.1m/z[M+H]⁺

[1025] ¹H NMR(500MHz,DMSO)δ10.65(s,1H),8.22(d,J=7.5Hz,1H),7.86(dd,J=7.5,1.7Hz,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.56-7.42(m,4H),7.39(t,J=7.9Hz,1H),7.34(d,J=7.6Hz,1H),7.21(d,J=8.4Hz,1H),7.15(bs,1H),6.91(d,J=7.6Hz,1H),5.06(dd,J=12.9,5.3Hz,1H),4.96-4.65(m,2H),4.51-4.31(m,3H),4.26(t,J=6.3Hz,2H),4.24-4.07(m,2H),3.82-3.70(m,3H),3.46-3.36(m,1H),3.28(t,2H),3.22-3.14(m,2H),2.93-2.86(m,2H),2.63-2.59(m,2H),2.47-2.45(m,1H),2.37-2.30(m,2H),2.25(p,J=6.7Hz,2H),2.11-1.97(m,4H),1.90(d,J=5.5Hz,3H),1.70-1.49(m,2H)。

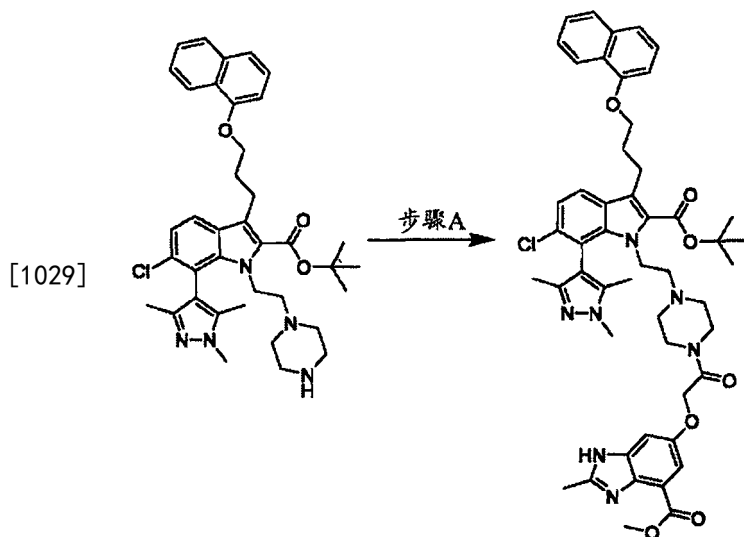
[1026] 实施例11:6-氯-1-(2-{4-[2-({4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基}氧基)乙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(263)



[1027]



[1028] 步骤A

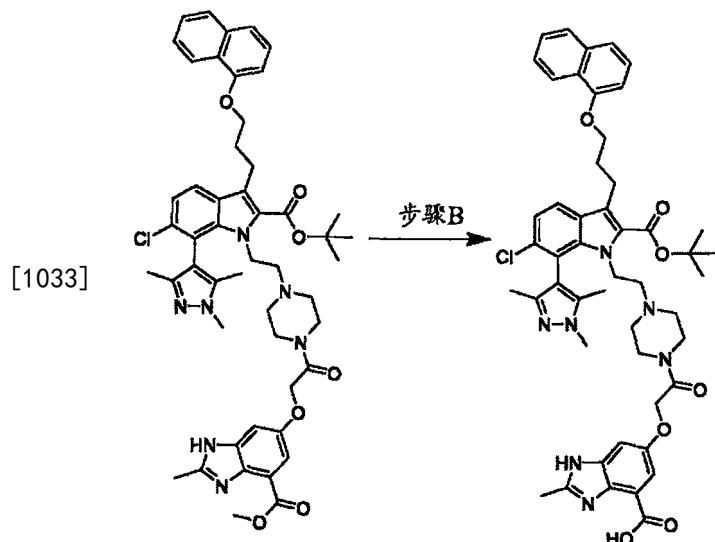


[1030] 将DIPEA (0.040mL, 0.229mmol) 和HATU (34.8mg, 0.091mmol) 添加到2-((4-(甲氧基羰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)乙酸 (24.2mg, 0.091mmol) 和6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (50.0mg, 0.076mmol) 在DMF (0.762mL) 中的充分搅拌的溶液中,并且允许混合物

在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,减压去除溶剂,并且将反应混合物用DCM稀释,依次用冷水(3次)和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到6-{2-[4-(2-{2-[(叔丁氧基)羰基]-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙氧基}-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯(40.0mg,粗品),为棕色固体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1031] LCMS (ESI+): m/z 902.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

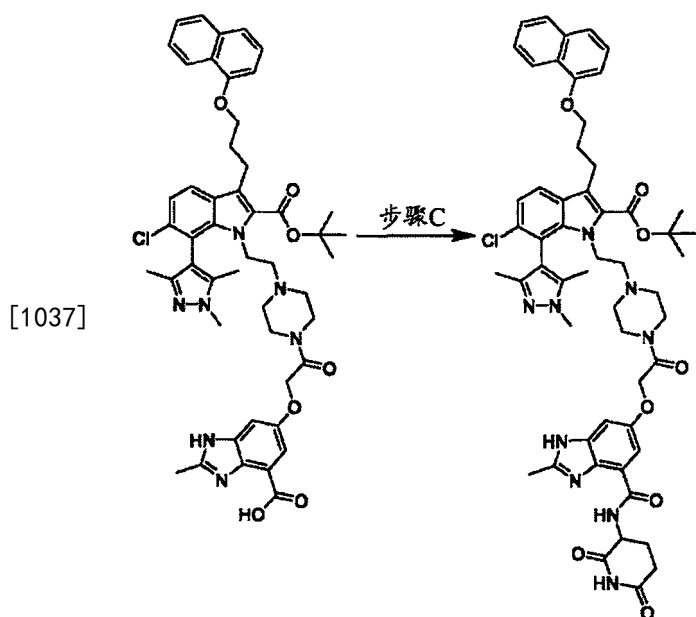
[1032] 步骤B



[1034] 将6-{2-[4-(2-{2-[(叔丁氧基)羰基]-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙氧基}-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯(40.0mg,粗品)溶解在MeOH(4.4mL)中并且添加几滴DCM以促进溶解。添加1M LiOH(222 μL ,0.222mmol),并且将混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中添加水和1M HCl直至pH~3,并且用DCM萃取混合物。获得6-{2-[4-(2-{2-[(叔丁氧基)羰基]-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙氧基}-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(25.0mg粗品),为棕色胶体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1035] LCMS (ESI+): m/z 887.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

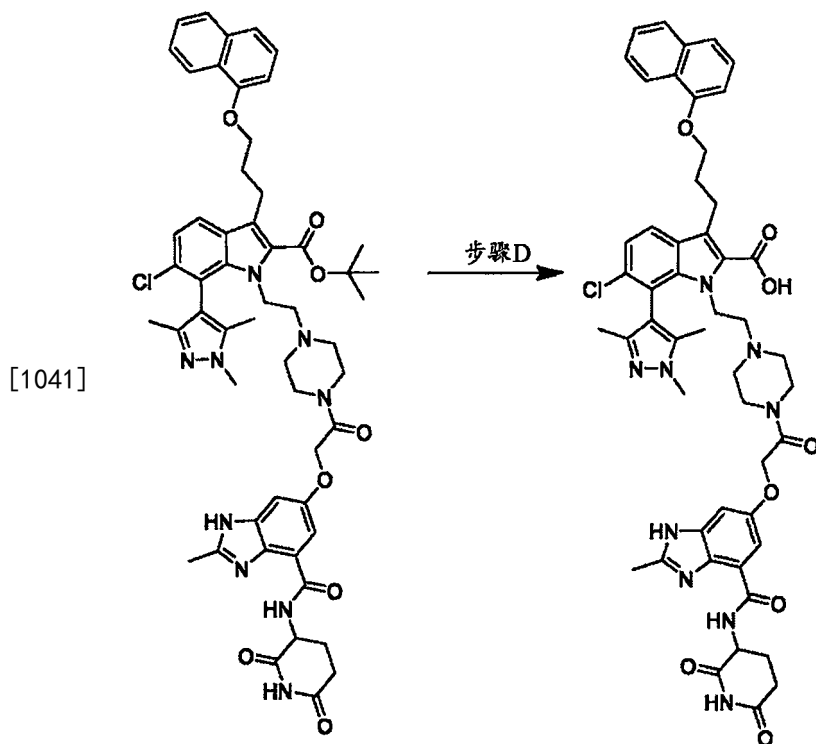
[1036] 步骤C



[1038] 将DIPEA (0.006mL, 0.034mmol) 和HATU (4.3mg, 0.011mmol) 添加到3-氨基哌啶-2, 6-二酮 (3.7mg, 0.023mmol) 和6- {2- [4- (2- { [(叔丁氧基) 羰基] -6-氯-3- [3- (萘-1-基氧基) 丙基] -7- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基) -1H-吡啶-1-基) 乙基] 哌啶-1-基] -2-氧代乙氧基} -2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸 (10.0mg, 粗品) 在DMF (0.113mL) 中的充分搅拌的溶液中, 并且允许混合物在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后, 将反应混合物用DCM稀释, 依次用盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发。使用快速色谱法 (SiO₂, 7% MeOH 的DCM溶液) 纯化混合物, 以得到6-氯-1- (2- {4- [2- ({4- [(2,6-二氧代哌啶-3-基) 氨基甲酰基] -2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基) 氧基) 乙酰基] 哌啶-1-基} 乙基) -3- [3- (萘-1-基氧基) 丙基] -7- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基) -1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (11.5mg, 0.010mmol, 两步骤57%), 为棕色半固体。

[1039] LCMS (ESI⁺): m/z 998.4 [M+H]⁺

[1040] 步骤D

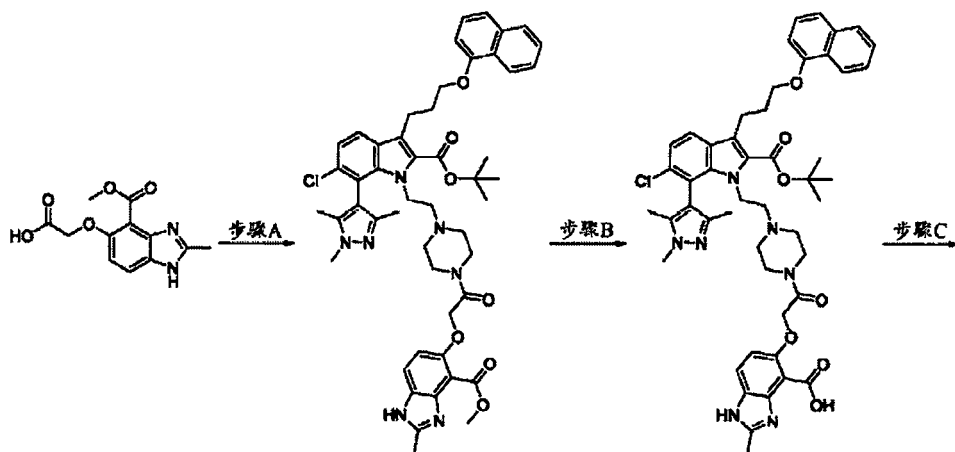


[1042] 将6-氯-1-(2-{4-[2-({4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基}氧基)乙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(11.0mg,0.011mmol)溶解在DCM(0.110mL)中,并且添加TFA(0.017mL,0.220mmol)。将混合物搅拌4小时,然后减压去除溶剂,并且使用制备型HPLC($H_2O:MeCN+0.1\%FA$)纯化粗品以得到6-氯-1-(2-{4-[2-({4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基}氧基)乙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(1.7mg,0.002mmol,16.4%),为白色固体。

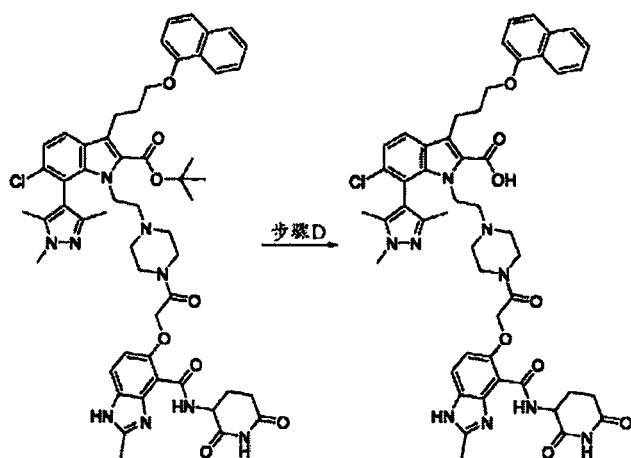
[1043] LCMS(ESI⁺):m/z 942.9[M+H]⁺

[1044] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.79-12.70(m,1H),12.55(s,1H),10.92(s,1H),10.26(d,J=7.3Hz,1H),8.26-8.19(m,1H),7.92-7.84(m,1H),7.77(d,J=8.6Hz,1H),7.57-7.48(m,2H),7.46(d,J=8.3Hz,1H),7.40(t,J=7.9Hz,2H),7.24(d,J=8.5Hz,1H),7.17(s,1H),6.97-6.88(m,1H),4.91-4.79(m,3H),4.36-4.26(m,1H),4.26-4.13(m,3H),3.76(s,3H),3.47-3.35(m,5H),3.30-3.26(m,3H),2.90-2.76(m,1H),2.62-2.55(m,2H),2.28-2.19(m,3H),2.19-1.97(m,10H),1.89(s,3H)。

[1045] 实施例12:6-氯-1-(2-(4-(2-((4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(264)

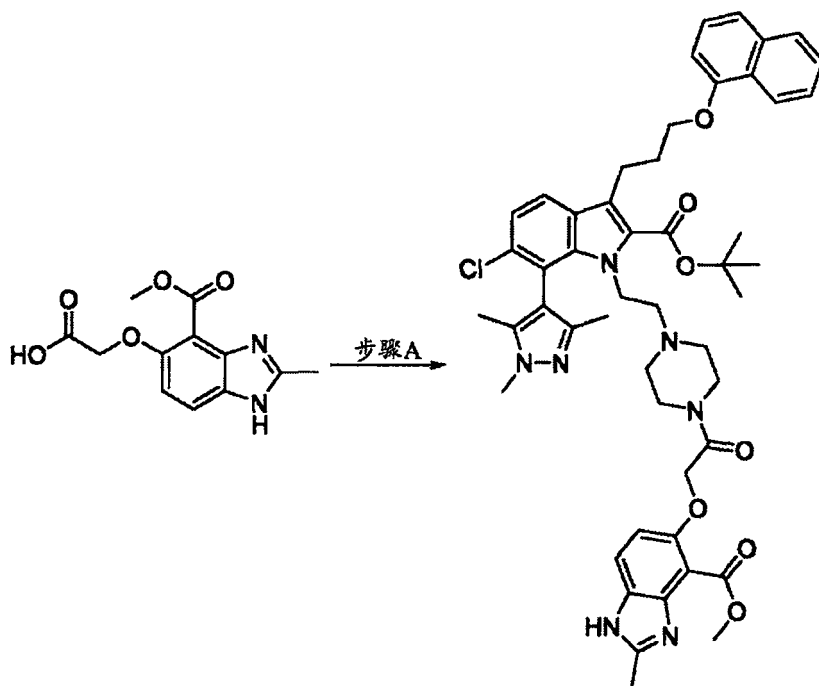


[1046]



[1047] 步骤A

[1048]

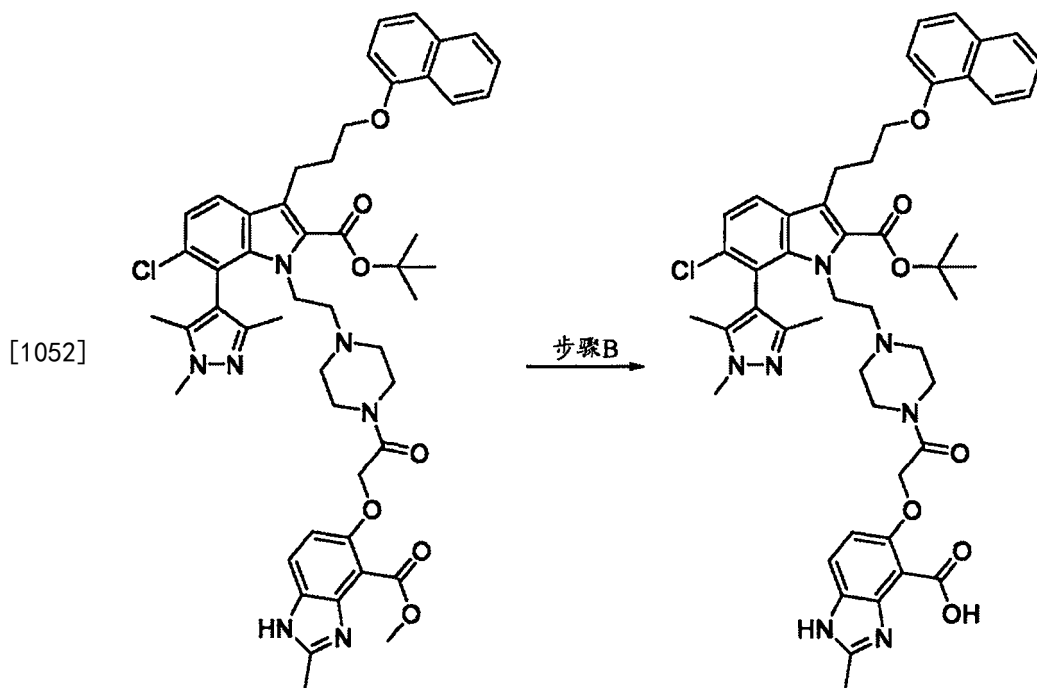


[1049] 在氩气氛下,将2-((4-(甲氧基羰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙酸 (15.0mg, 0.057mmol) 溶解在无水DMF (1.1mL) 中。添加DIPEA (0.030mL, 0.170mmol), 然后添

加HATU (32.4mg, 0.085mmol), 并且将溶液在室温下搅拌15分钟。向混合物中添加6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (37.3mg, 0.057mmol) 并且将反应物在室温下搅拌。用LCMS监测反应进程。90分钟后, 起始材料仍然存在于反应混合物中 (通过LCMS监测)。添加额外部分的2-{[4-(甲氧基羰基)-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙酸 (1.5mg, 0.006mmol) 和HATU (3.2mg, 0.008mmol) 并在室温下继续反应。接下来的60分钟后, 蒸发DMF, 将所得残余物溶解在EtOAc (30ml) 中, 并用盐水 (2x20ml) 和水 (20ml) 洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压干燥, 以得到50mg粗品5-{2-[4-(2-{2-[(叔丁氧基)羰基]-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙氧基}-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯, 为暗黄色粘性固体, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1050] LCMS (ESI⁺): m/z 902.8 [M+H]⁺

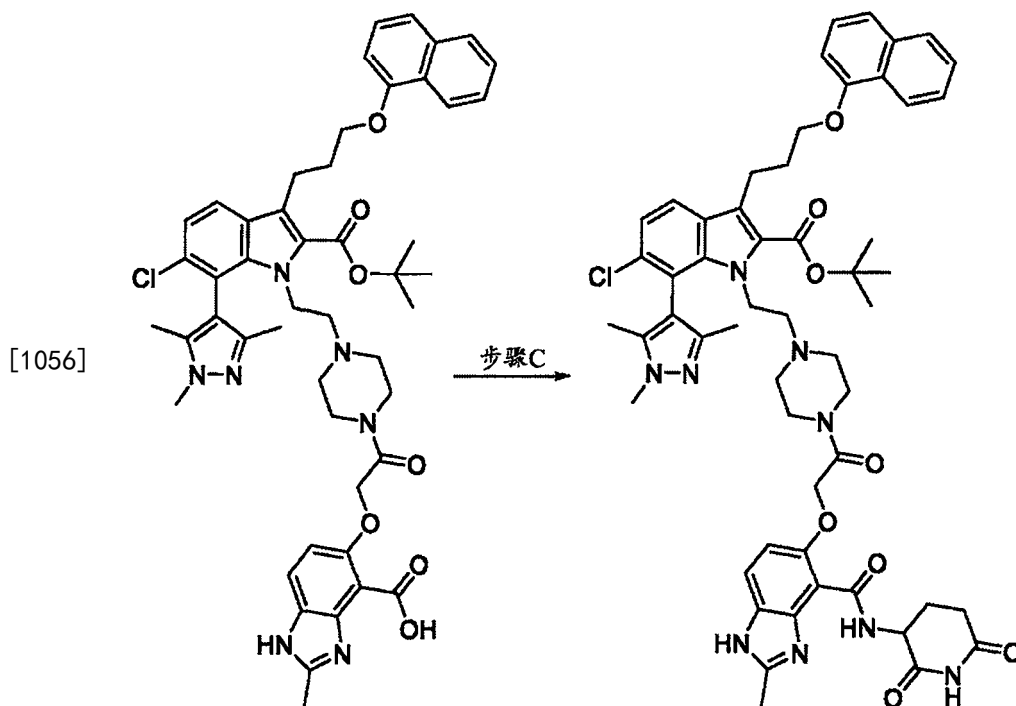
[1051] 步骤B



[1053] 将LiBr (192.4mg, 2.216mmol) 的水 (0.2ml) 溶液添加到5-{2-[4-(2-{2-[(叔丁氧基)羰基]-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙氧基}-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯 (50mg, 粗品) 在MeCN (3.0mL) 中的溶液中, 然后添加Et₃N (0.046mL, 0.332mmol), 并且将反应物在60℃下搅拌36小时。此后, 重复添加LiBr (192.4mg, 2.216mmol) 和Et₃N (0.046mL, 0.332mmol), 并且接下来将反应物在60℃下搅拌36小时。此后, LCMS表明完全转化。将溶剂和Et₃N减压蒸发, 将粗产物溶解在EtOAc中并用水洗涤。将EtOAc蒸发并且将反应产物真空干燥, 以得到44.5mg粗品6-氯-1-(2-{4-[2-({4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯, 为棕色固体, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1054] LCMS (ESI⁺) :m/z 888.3 [M+H]⁺

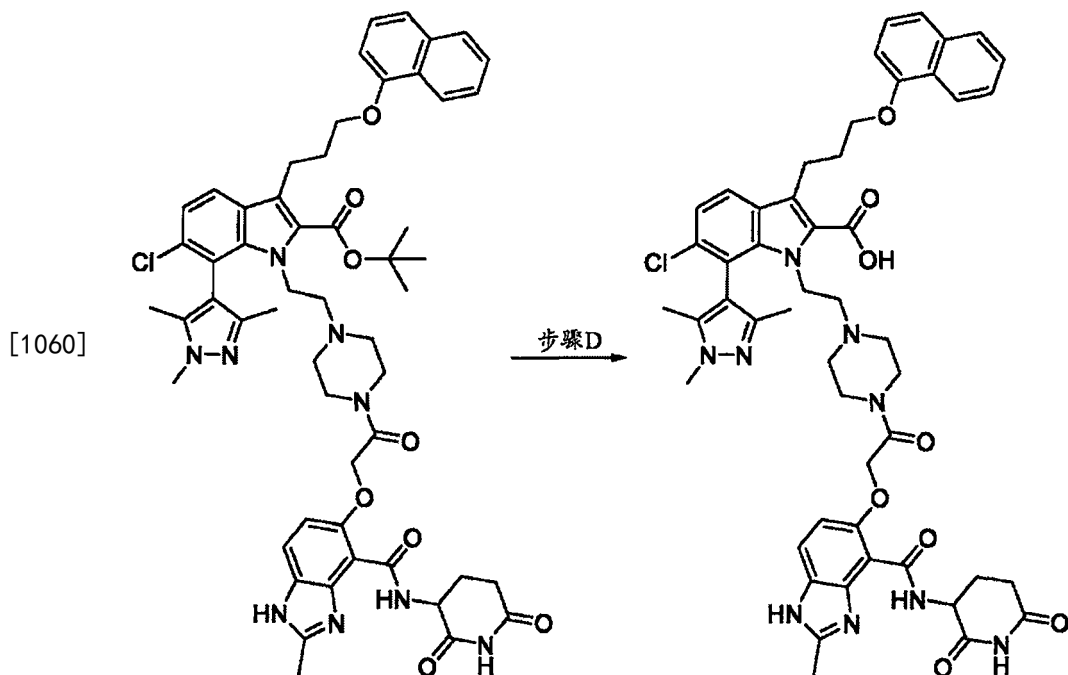
[1055] 步骤C



[1057] 将DIPEA (0.026mL, 0.150mmol) 添加到粗品5-(2-(4-(2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸 (44.5mg) 在无水DMF (1.0mL) 中的溶液中, 然后添加HATU (28.6mg, 0.075mmol), 并且将溶液在室温下搅拌。15分钟后, 添加3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (12.4mg, 0.075mmol), 并且将反应在室温下搅拌4小时。蒸发DMF, 将残余物溶解在EtOAc中并用水洗涤3次。减压去除溶剂, 并且将反应产物减压干燥过夜, 以得到粗品 (45.1mg) 6-氯-1-(2-{4-[2-({4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基}氧基)乙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯, 为黄色油状物, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1058] LCMS (ESI⁺) :m/z 998.1 [M+H]⁺

[1059] 步骤D

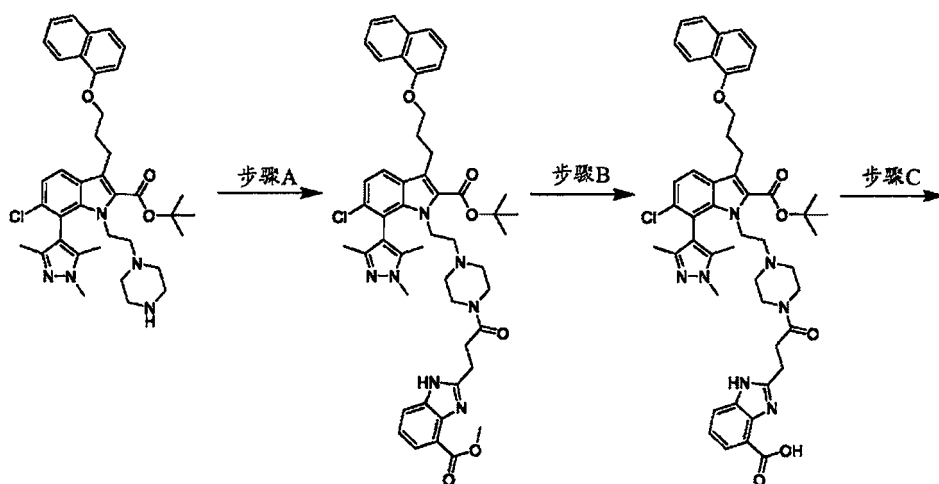


[1061] 在氩气氛下,将粗品6-氯-1-(2-{4-[2-((4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)氧基)乙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(45.1mg)溶解在无水DCM(0.350mL)中,并且添加TFA(0.346mL,4.515mmol)。在室温下将反应混合物搅拌48小时。将反应混合物浓缩并减压干燥,并且将所得固体溶解在DMSO中并通过制备型HPLC(H_2O : MeCN+0.1%FA)纯化两次,以得到6-氯-1-(2-(4-(2-((4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(2.7mg,0.003mmol,四步骤5%产率),为白色固体。

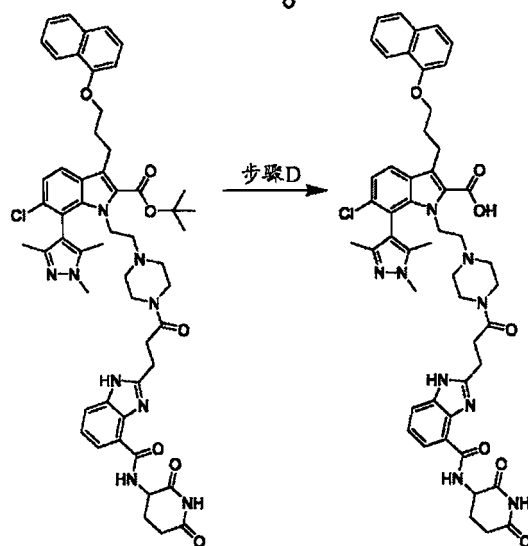
[1062] LCMS(ESI⁺):m/z 942.5[M+H]⁺

[1063] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ13.42(s,1H),12.11(s,1H),10.85(d,J=5.2Hz,1H),10.04(d,J=8.1Hz,1H),8.26-8.18(m,1H),7.90-7.83(m,1H),7.79-7.73(m,1H),7.64(d,J=8.7Hz,1H),7.56-7.49(m,2H),7.46(d,J=8.2Hz,1H),7.40(t,J=7.9Hz,1H),7.28-7.20(m,1H),7.02(d,J=8.8Hz,1H),6.92(d,J=7.4Hz,1H),5.02(s,2H),4.79(ddd,J=12.0,8.1,5.5Hz,1H),4.34-4.16(m,4H),3.78(s,3H),3.41-3.35(m,5H),3.30(s,3H),2.88-2.80(m,1H),2.61-2.59(m,2H),2.29-2.17(m,3H),2.16-2.11(m,3H),2.09-1.98(m,7H),1.90(s,3H)。

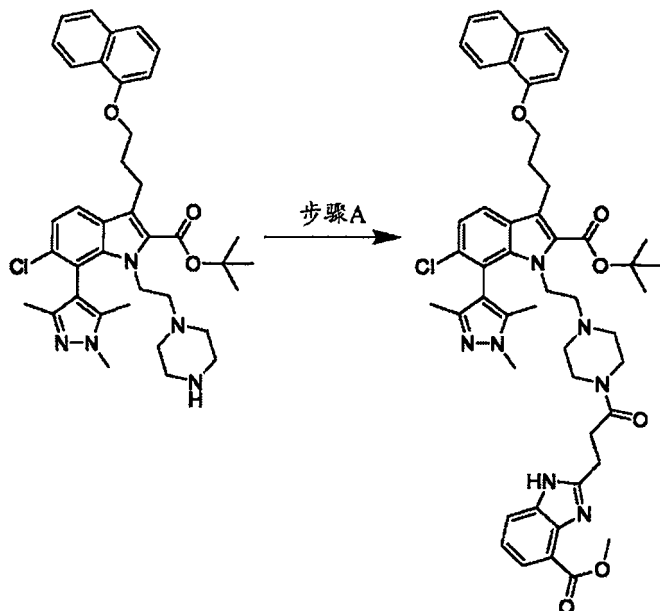
[1064] 实施例13:6-氯-1-{2-[4-(3-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基}丙酰基)哌嗪-1-基}乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(265)



[1065]



[1066] 步骤A



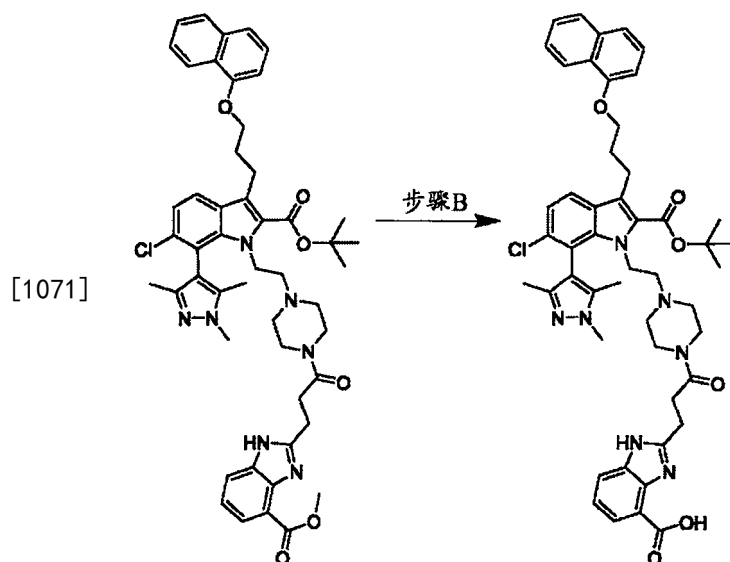
[1067]

[1068] 将DIPEA(0.040mL,0.229mmol)和HATU(34.8mg,0.091mmol)添加到3-(7-(甲氧基羰基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙酸(21.2mg,0.084mmol)和6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯

(50.0mg, 0.076mmol) 在 DMF (0.762mL) 中的充分搅拌的溶液中, 并且允许混合物在氮气下搅拌 16 小时。起始材料完全消耗后, 减压去除溶剂, 并且将反应混合物用 DCM 稀释, 依次用 NaHCO_3 (饱和) 和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发, 以得到 2-{3-[4-(2-{2-[(叔丁氧基)羰基]-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙基}-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯 (55mg, 粗品), 为棕色半固体, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1069] LCMS (ESI+): m/z 886.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

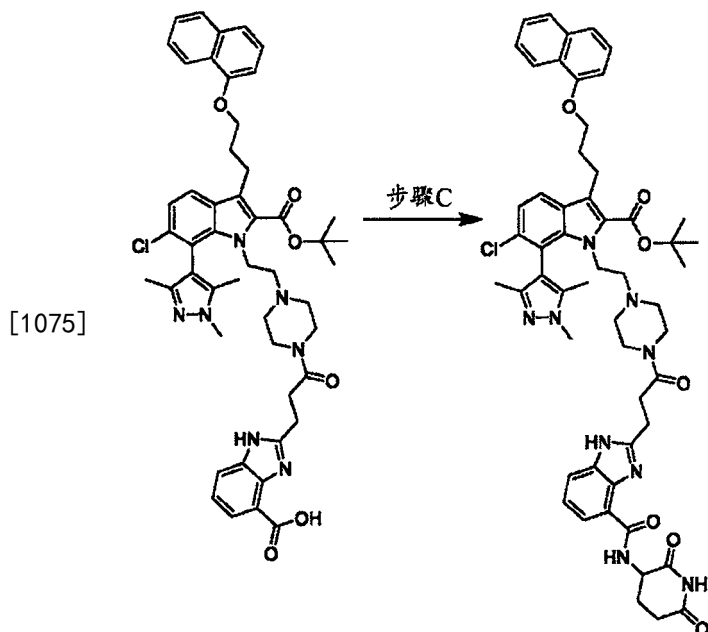
[1070] 步骤B



[1072] 将 2-{3-[4-(2-{2-[(叔丁氧基)羰基]-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙基}-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯 (55.0mg) 溶解在 THF (0.472mL) 和 H_2O (0.472mL) 中。添加 LiOH (0.236mL, 0.236mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 4 天。同时观察到沉淀, 并且添加 THF 以促进溶解。反应完成后, 减压去除 THF, 并且向混合物中添加水和 1M HCl 直至 $\text{pH} \sim 3$, 并且用 DCM 萃取混合物。获得 2-{3-[4-(2-{2-[(叔丁氧基)羰基]-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基)哌嗪-1-基]-3-氧代丙基}-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸 (23.0mg, 粗品), 为棕色胶体, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1073] LCMS (ESI+): m/z 872.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

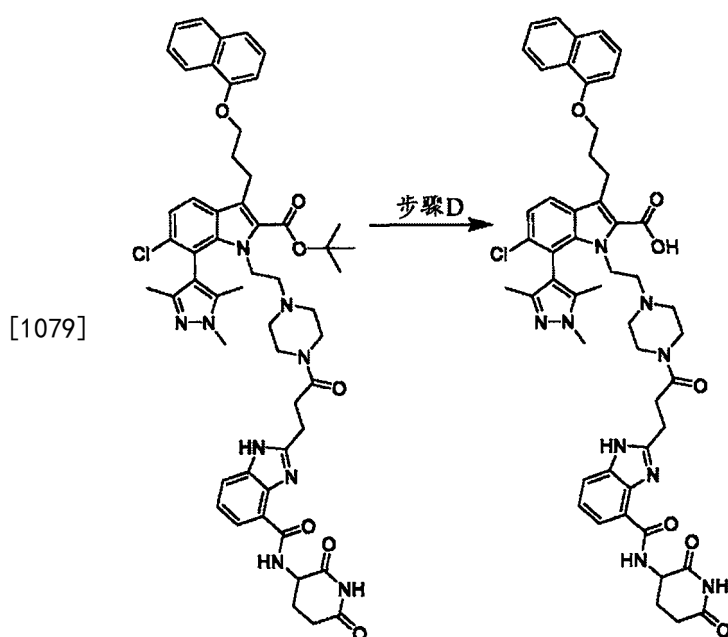
[1074] 步骤C



[1076] 将DIPEA(0.012mL,0.071mmol)和HATU(10.8mg,0.028mmol)添加到3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(7.8mg,0.047mmol)和2-{3-[4-(2-{2-[(叔丁氧基)羰基]-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基]乙基}哌啶-1-基]-3-氧代丙基}-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(23.0mg)在DMF(0.237mL)中的充分搅拌的溶液中,并且允许混合物在氮气下在室温下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,减压去除溶剂,并且将反应混合物用DCM稀释,依次用冷水(3次)和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸发。6-氯-1-{2-[4-(3-{4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基}丙酰基)哌啶-1-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯的粗品(15.0mg,粗品)(为淡褐色固体)无需进一步纯化即可用于下一步。

[1077] LCMS(ESI+): m/z 981.6 $[M+H]^+$

[1078] 步骤D

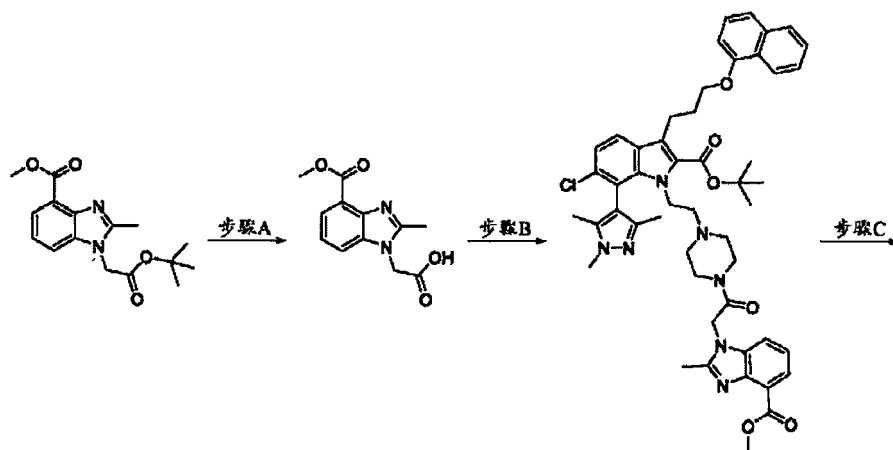


[1080] 将6-氯-1-{2-[4-(3-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基}丙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(15.0mg,粗品)溶解在DCM(0.104mL)中,并且添加TFA(0.013mL,0.175mmol)。在室温下将混合物搅拌7天。在此期间添加额外量的TFA(1mL)。达到完全转化后,减压去除溶剂,并且使用制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化。获得6-氯-1-{2-[4-(3-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基}丙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(1.6mg,0.002mmol,四步骤3%),为白色固体。

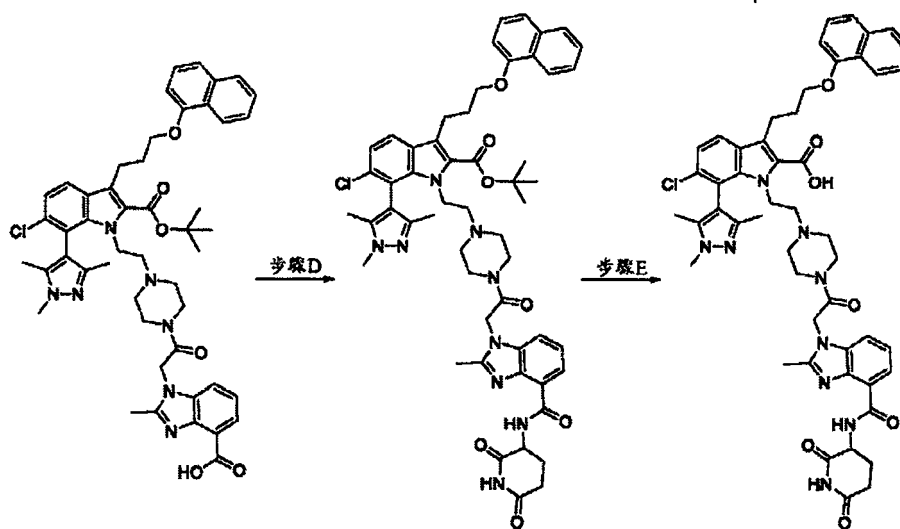
[1081] LCMS(ESI⁺):m/z 925.6[M+H]⁺

[1082] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ12.70(s,1H),10.51(t,J=6.3Hz,1H),8.24-8.16(m,1H),7.87-7.82(m,1H),7.80(dd,J=7.6,1.1Hz,1H),7.76-7.67(m,1H),7.67-7.58(m,1H),7.54-7.46(m,2H),7.46-7.40(m,1H),7.37(t,J=7.9Hz,1H),7.27(t,J=7.7Hz,1H),7.22-7.14(m,1H),6.89(d,J=7.5Hz,1H),4.88-4.77(m,1H),4.35-4.23(m,1H),4.23-4.17(m,3H),3.73(d,J=5.0Hz,3H),3.46-3.36(m,6H),3.09(t,J=7.2Hz,2H),3.02-2.89(m,1H),2.86-2.76(m,1H),2.60-2.52(m,2H),2.23-2.17(m,2H),2.14-2.05(m,3H),2.05-1.97(m,8H),1.87(d,J=3.7Hz,3H)。

[1083] 实施例14:6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(266)

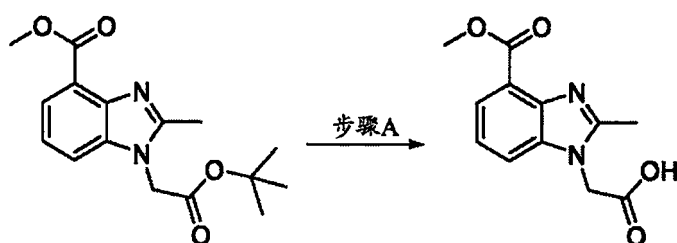


[1084]



[1085] 步骤A

[1086]

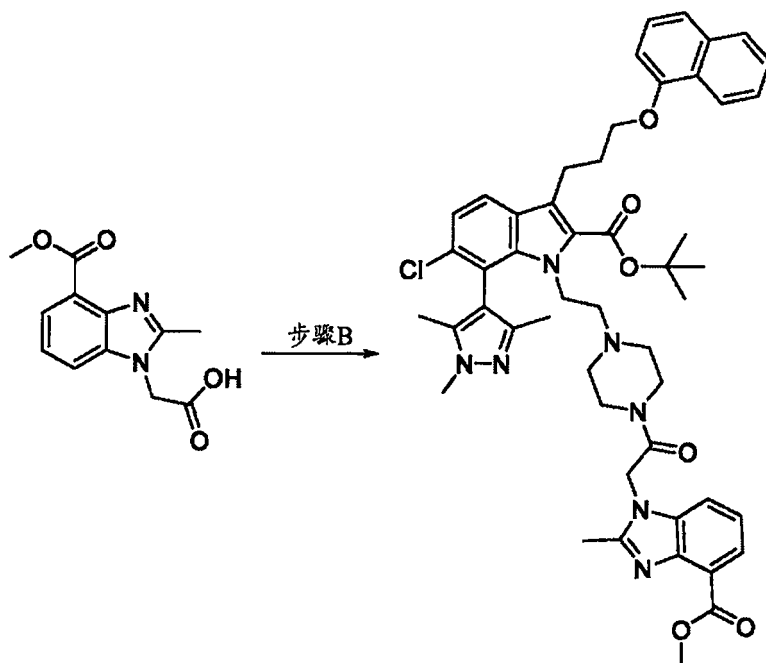


[1087] 将1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯 (30.4mg, 0.100mmol) 溶解在TFA (3.0ml) 中, 并在室温下混合16小时。减压蒸发溶剂, 得到24mg粗品2-(4-(甲氧基羰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酸, 为棕色油状物, 其直接用于下一步。

[1088] LCMS (ESI+): m/z 249.3 $[M+H]^+$

[1089] 步骤B

[1090]

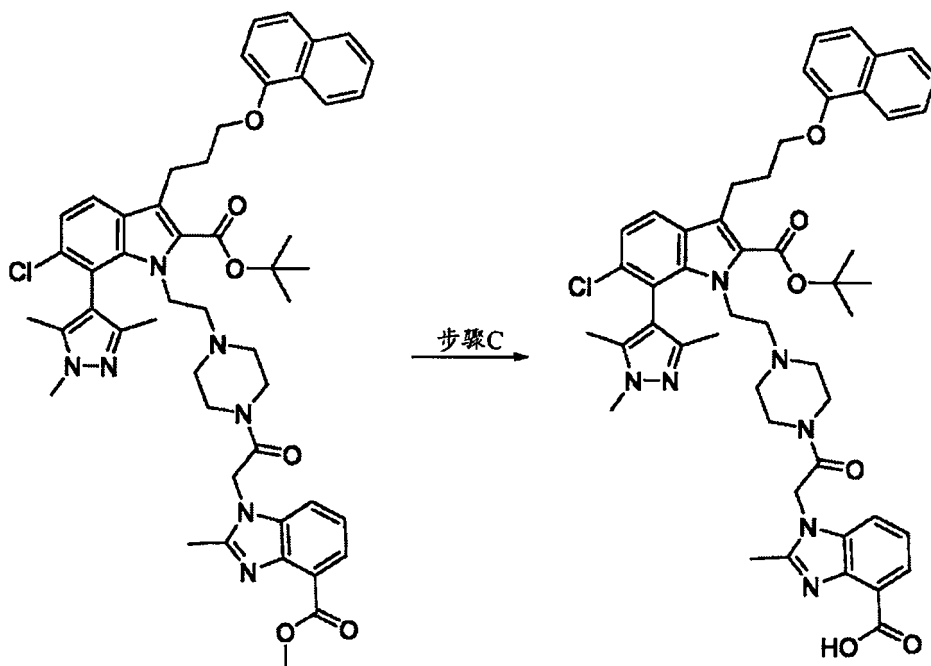


[1091] 将DIPEA (0.023ml, 0.129mmol) 和HATU (19.8mg, 0.052mmol) 添加到粗品2-(4-(甲氧基羰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酸 (12.0mg) 和6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (31.1mg, 0.047mmol) 在DMF (0.474ml) 中的充分搅拌的溶液中。允许混合物在室温下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用冷水(3次)和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到41.0mg的粗品1-(2-(4-(2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯,为棕色固体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1092] LCMS (ESI⁺): m/z 886.8 [M+H]⁺

[1093] 步骤C

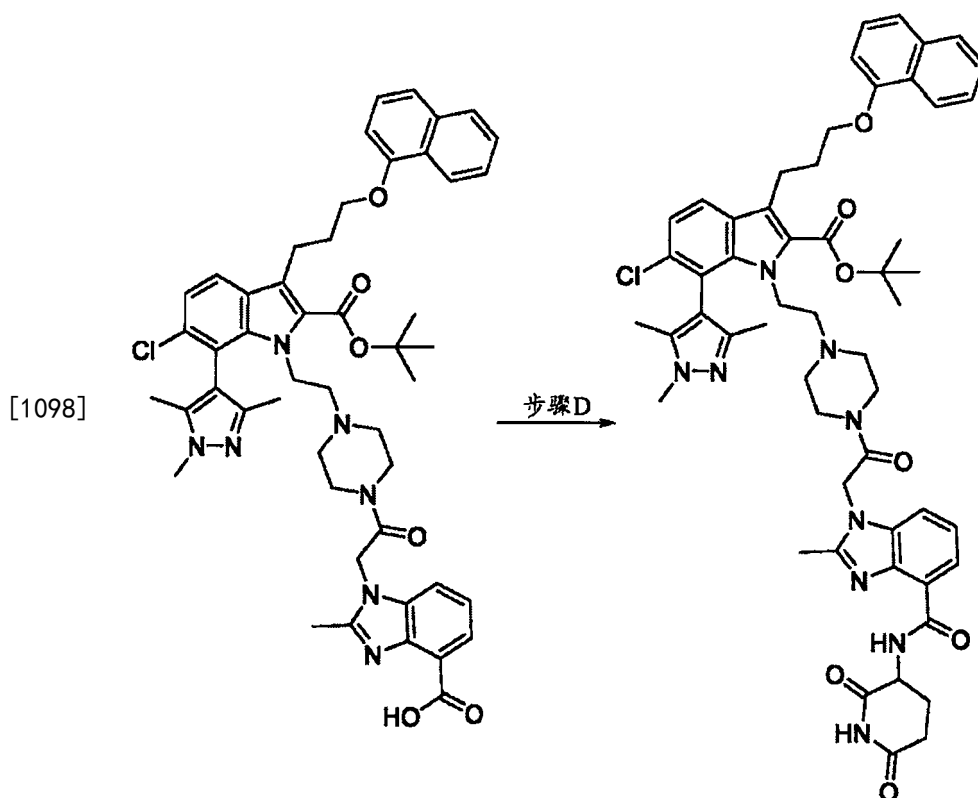
[1094]



[1095] 将1-(2-(4-(2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(41.0mg,粗品)溶解在MeOH(4.6ml)中,并且添加几滴DCM以促进溶解。添加水(4.6ml),随后添加1M LiOH的水溶液(0.231mL,0.231mmol),并且将混合物在室温下搅拌16小时。向混合物中添加水和1M HCl直至pH=3,并且用DCM萃取混合物,以得到40mg的粗品1-(2-(4-(2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸,为棕色胶体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1096] LCMS(ESI⁺):m/z 872.1[M+H]⁺

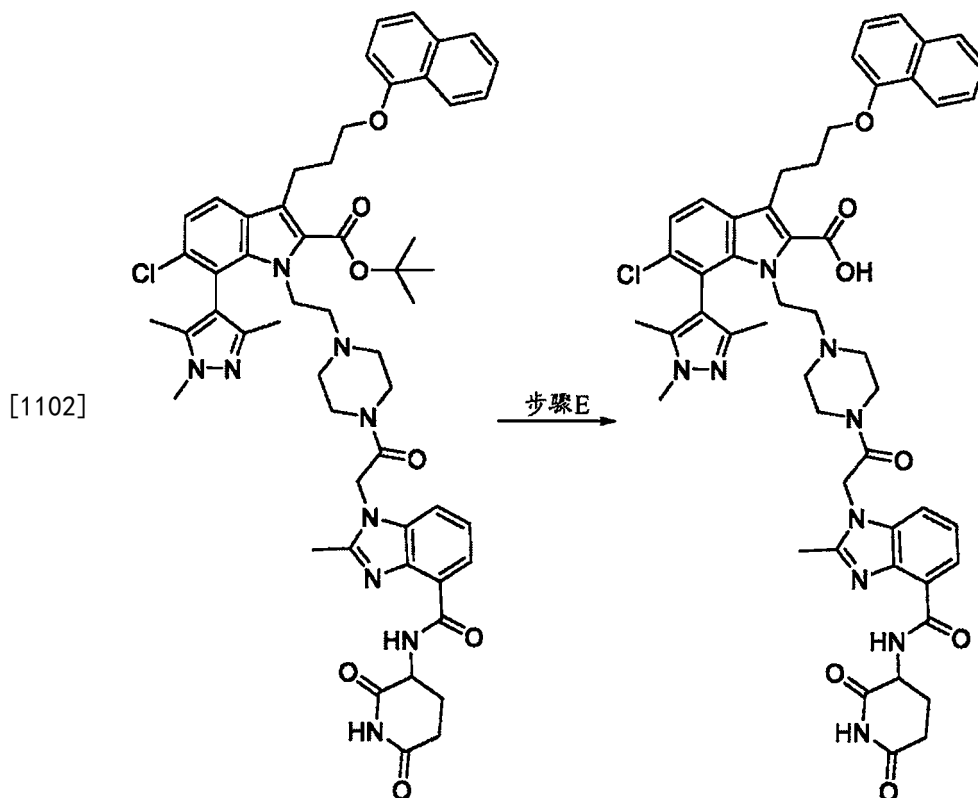
[1097] 步骤D



[1099] 将DIPEA(0.024mL,0.138mmol)和HATU(20.9mg,0.055mmol)添加到3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(15.1mg,0.092mmol)和1-(2-(4-(2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(40.0mg,粗品)在DMF(0.458ml)中的充分搅拌的溶液中。允许混合物在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用冷水(3次)和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到45mg的粗品6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,为棕色固体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1100] LCMS(ESI⁺):m/z 982.0[M+H]⁺

[1101] 步骤E

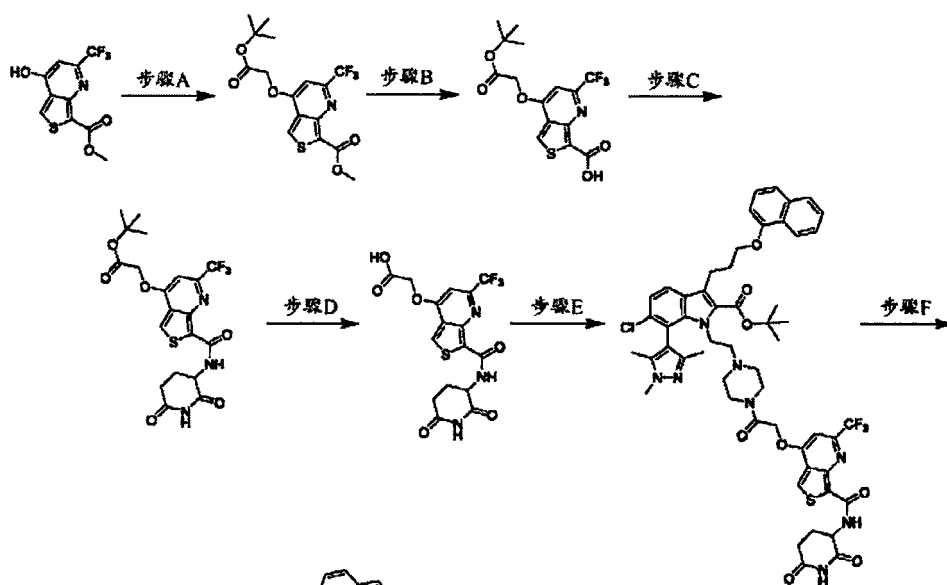


[1103] 在氩气氛下,将6-氯-1-(2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(45mg,粗品)悬浮在无水DCM(0.342mL)中,并且添加TFA(0.336mL,4.386mmol)。在室温下在密封小瓶中搅拌反应物。16小时后观察到底物完全转化。DCM与TFA一起减压蒸发。将粗产物溶解在DMSO中,并通过制备型HPLC(H_2O :MeCN+0.1%FA)纯化,以得到对应的6-氯-1-(2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(7.0mg,0.008mmol,四步骤17%),为白色粉末。

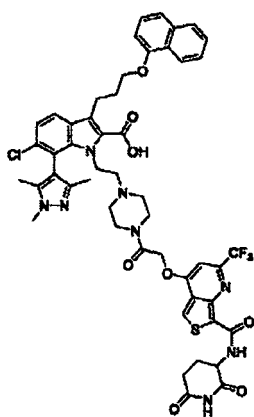
[1104] LCMS(ESI⁺):m/z 925.8[M+H]⁺

[1105] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.43(s,1H),10.93(s,1H),10.25(d,J=7.4Hz,1H),8.24(dd,J=7.9,1.8Hz,1H),7.92-7.83(m,2H),7.77(d,J=8.6Hz,1H),7.66(dd,J=8.1,1.1Hz,1H),7.57-7.50(m,2H),7.48(d,J=8.2Hz,1H),7.41(t,J=7.9Hz,1H),7.31(t,J=7.8Hz,1H),7.25(d,J=8.5Hz,1H),6.93(d,J=7.6Hz,1H),5.30(s,2H),4.90(ddd,J=12.6,7.3,5.3Hz,1H),4.42-4.28(m,1H),4.28-4.16(m,3H),3.79(s,3H),3.55-3.46(m,2H),3.42-3.36(m,3H),2.84(ddd,J=17.4,13.5,5.6Hz,1H),2.62-2.59(m,1H),2.57-2.55(m,1H),2.49(s,3H),2.32-2.21(m,5H),2.21-2.06(m,5H),2.04(s,3H),1.91(s,3H)。

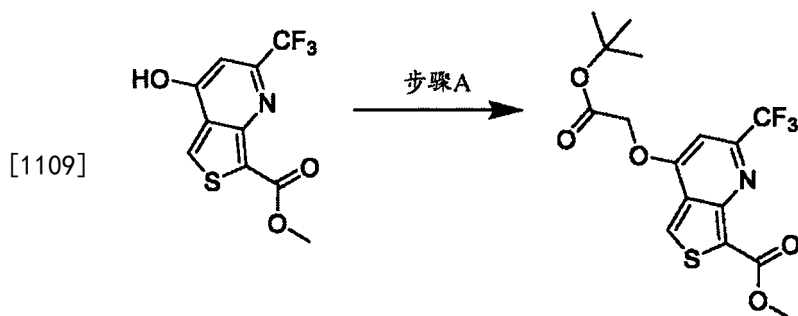
[1106] 实施例15:6-氯-1-(2-{4-[2-({7-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-(三氟甲基)噻吩并[3,4-b]吡啶-4-基}氧基)乙酰基)哌嗪-1-基]乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(267)



[1107]



[1108] 步骤A

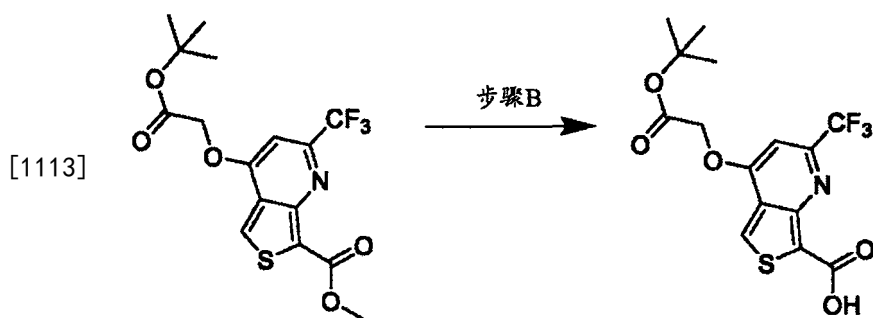


[1109]

[1110] 将4-羟基-2-(三氟甲基)噻吩并[3,4,b]吡啶-7-羧酸甲酯(200.0mg,0.721mmol)溶解在无水DMF(2.0mL)中。向混合物中添加溴乙酸叔丁酯(0.160mL,1.082mmol)和 K_2CO_3 (199.4mg,1.443mmol)。将反应物在室温下搅拌24小时。蒸发溶剂,并且将粗品溶解在EtOAc中,并通过快速色谱法(SiO_2 ,异己烷:EtOAc,0-50%)纯化。将分离的级分真空浓缩。产物4-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基]-2-(三氟甲基)噻吩并[3,4-b]吡啶-7-羧酸甲酯(247.0mg,0.631mmol,87.5%)为淡黄色固体。

[1111] LCMS(ESI^+):m/z 392.0[M+H]⁺

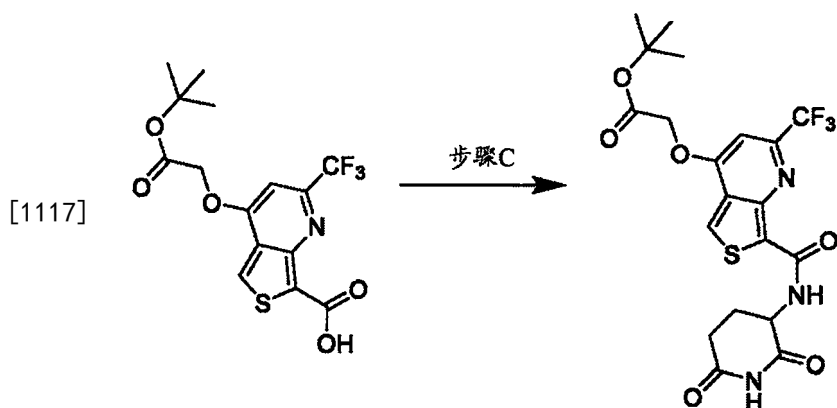
[1112] 步骤B



[1114] 将LiBr (548.1mg, 6.311mmol) 和Et₃N (0.494mL, 3.552mmol) 添加到4-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基]-2-(三氟甲基)噻吩并[3,4-b]吡啶-7-羧酸甲酯 (247.0mg, 0.631mmol) 在乙腈 (15.0mL) 和水 (1.5mL) 的混合物中的溶液中。将混合物在60℃下搅拌2天并在室温下搅拌24小时。将混合物真空浓缩。将残余物溶解在EtOAc中并用水和盐水萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。产物4-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基]-2-(三氟甲基)噻吩并[3,4-b]吡啶-7-羧酸 (233.9mg, 粗品) 为黄色固体, 并且无需进一步纯化即可用于下一步。

[1115] LCMS (ESI⁺): m/z 378.0 [M+H]⁺

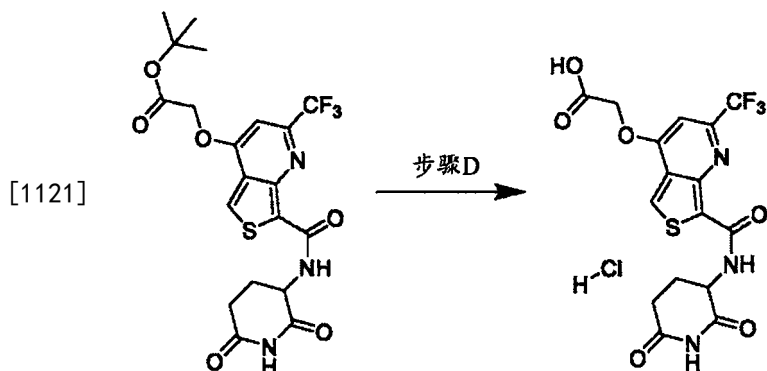
[1116] 步骤C



[1118] 将4-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基]-2-(三氟甲基)噻吩并[3,4-b]吡啶-7-羧酸 (55.0mg, 粗品) 和3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (28.8mg, 0.175mmol) 溶解在DMF (1.5mL) 中。向混合物中添加DIPEA (0.076mL, 0.437mmol) 和HATU (83.1mg, 0.219mmol)。将反应物在室温下搅拌18小时。蒸发溶剂。将残余物溶解在EtOAc中, 用盐水洗涤两次, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速色谱法 (SiO₂, DCM:MeOH, 0-20%) 纯化混合物, 得到2-((7-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(三氟甲基)噻吩并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)乙酸叔丁酯 (66.0mg, 粗品), 为黄色固体。

[1119] LCMS (ESI⁺): m/z 487.9 [M+H]⁺

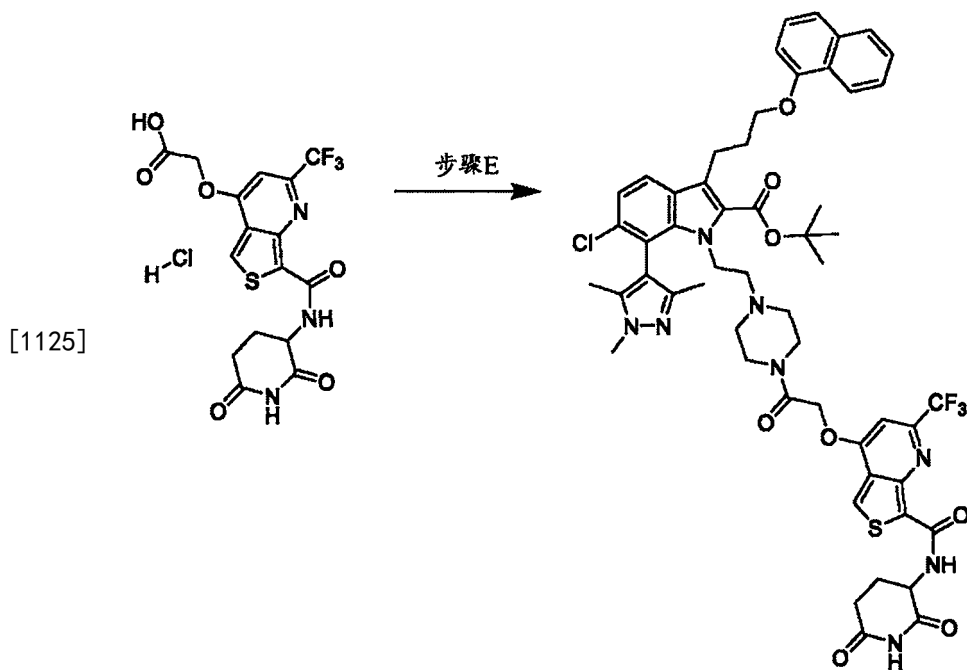
[1120] 步骤D



[1122] 将TFA(1mL)添加到2-({7-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-(三氟甲基)噻吩并[3,4-b]吡啶-4-基}氧基)乙酸叔丁酯(66.0mg,粗品)在DCM(1mL)中的混合物中。在室温下将混合物搅拌17小时。蒸发溶剂,向粗品中添加HCl,并且将混合物真空浓缩。产物2-({7-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-(三氟甲基)噻吩并[3,4-b]吡啶-4-基}氧基)乙酸盐(54.0mg,粗品)(为黄色固体)无需进一步纯化即可用于下一步。

[1123] LCMS (ESI⁺):m/z 431.8[M+H]⁺

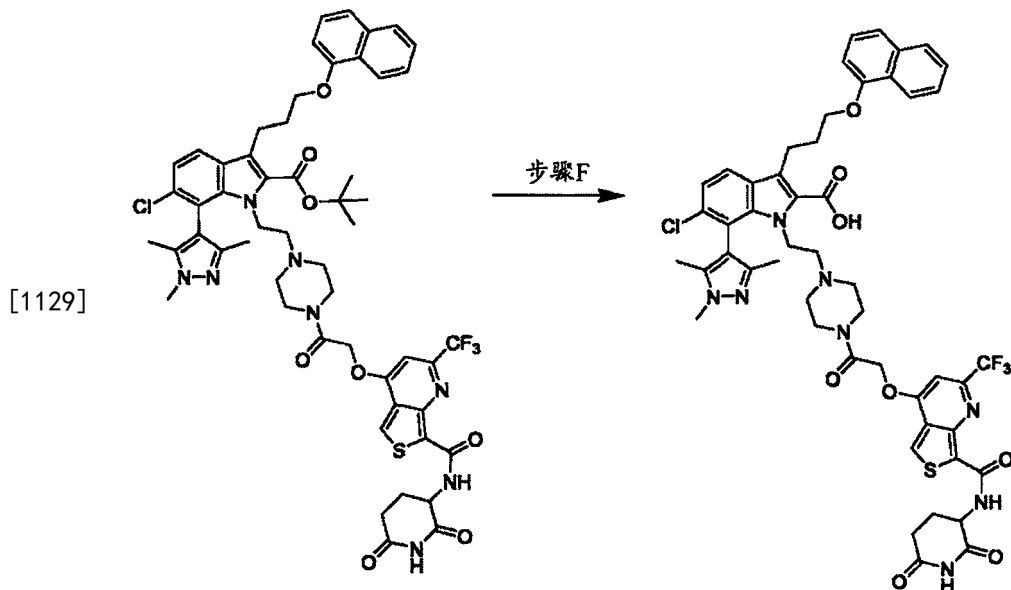
[1124] 步骤E



[1126] 将DIPEA(0.055mL,0.316mmol)和HATU(48.1mg,0.126mmol)添加到2-({7-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-(三氟甲基)噻吩并[3,4-b]吡啶-4-基}氧基)乙酸盐(30.0mg,粗品)和6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(41.5mg,0.063mmol)在无水DMF(2.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌2小时。然后将粗品真空浓缩。将残余物溶解在DCM中,并用H₂O和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。6-氯-1-(2-{4-[2-({7-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-(三氟甲基)噻吩并[3,4-b]吡啶-4-基}氧基)乙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(35.0mg,粗品)无需进一步纯化即可用于下一步。

[1127] LCMS (ESI⁺):m/z 1068.9[M+H]⁺

[1128] 步骤F

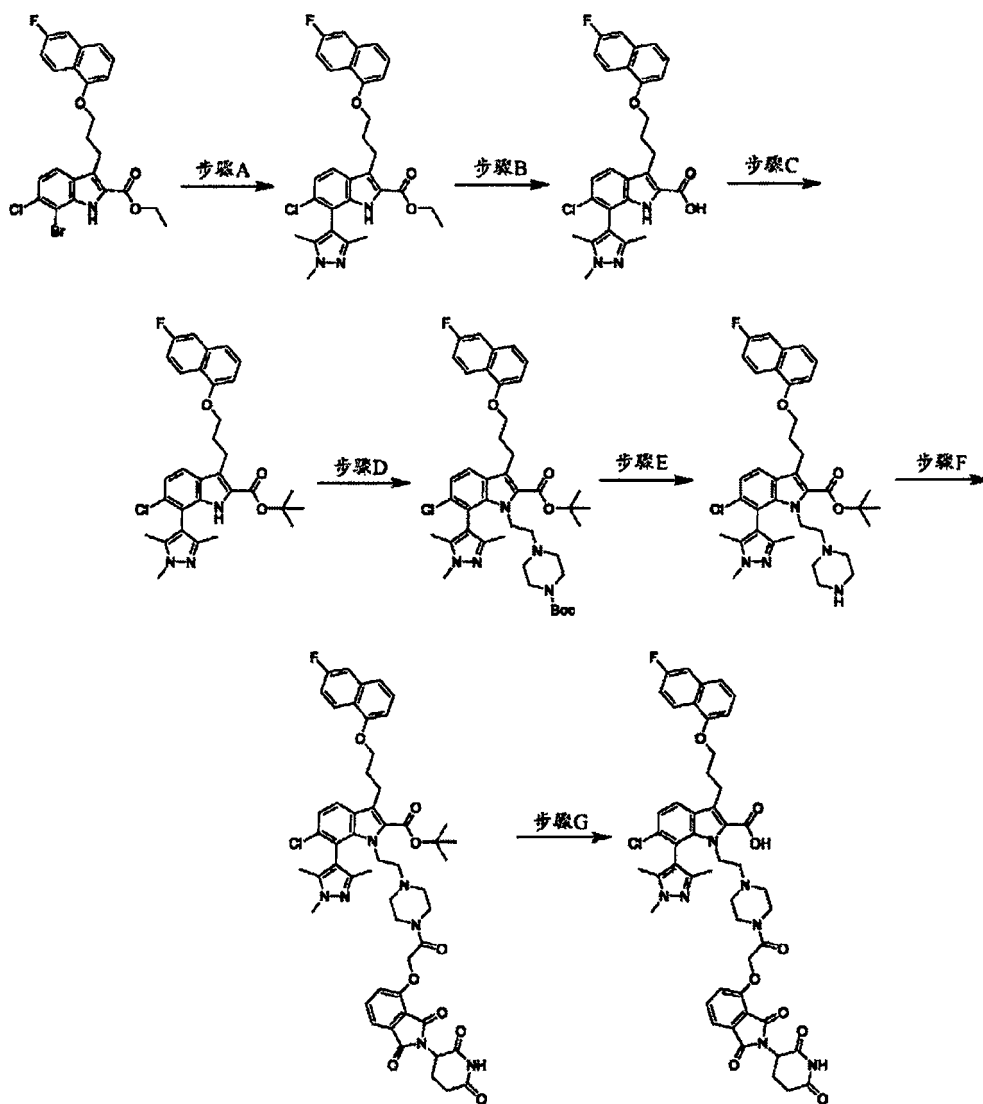


[1130] 将TFA(1.0mL,13.059mmol)添加到6-氯-1-(2-{4-[2-({7-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-(三氟甲基)噻吩并[3,4-b]吡啶-4-基}氧基)乙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(35.0mg,粗品)在DCM(1.0mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌17小时。将粗品真空浓缩,溶解在DMSO中并通过制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到6-氯-1-(2-{4-[2-({7-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-(三氟甲基)噻吩并[3,4-b]吡啶-4-基}氧基)乙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(10.6mg,0.010mmol,32.0%),为淡黄色固体。

[1131] LCMS (ESI⁺) :m/z 1012.69 [M+H]⁺

[1132] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 13.38 (s, 1H) , 10.99 (s, 1H) , 9.43 (d, J=6.5Hz, 1H) , 8.71 (s, 1H) , 8.24-8.17 (m, 1H) , 7.85 (dd, J=7.3, 2.0Hz, 1H) , 7.75 (d, J=8.6Hz, 1H) , 7.50 (dtd, J=8.0, 6.8, 5.2Hz, 2H) , 7.45 (d, J=8.3Hz, 1H) , 7.38 (t, J=7.9Hz, 1H) , 7.22 (d, J=8.6Hz, 1H) , 7.05 (s, 1H) , 6.93-6.88 (m, 1H) , 5.30 (s, 2H) , 4.87 (ddd, J=12.2, 6.6, 5.2Hz, 1H) , 4.35-4.26 (m, 1H) , 4.22 (t, J=6.1Hz, 3H) , 3.76 (s, 3H) , 3.37 (d, J=12.9Hz, 2H) , 3.27 (d, J=10.3Hz, 2H) , 2.87-2.77 (m, 1H) , 2.52-2.62 (m, 3H) , 2.25-2.18 (m, 2H) , 2.18-2.00 (m, 1H) , 1.88 (s, 3H) 。

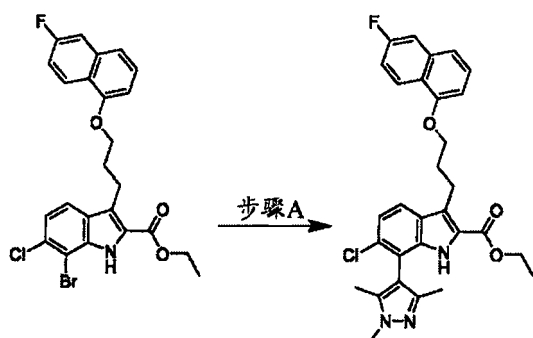
[1133] 实施例16:6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-羧酸(214)



[1134]

[1135] 步骤A

[1136]

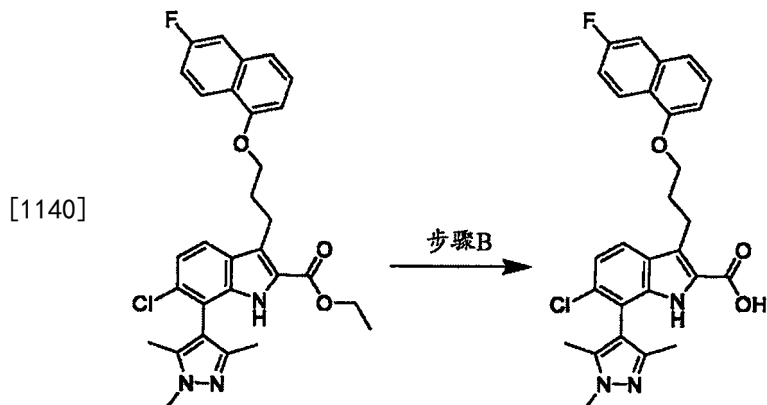


[1137] 将1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(2.386g, 10.103mmol)和 K_2CO_3 (1.859g, 13.471mmol)添加到7-溴-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(1.7g, 3.368mmol)在二恶烷(20mL)和水(5mL)中的搅拌溶液中。使用氩气将混合物脱氧,并且在氩气氛下向混合物中添加Pd(dppf) Cl_2 (0.369g, 0.505mmol)。然后将反应混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且减压蒸发溶剂以得到粗材料。然后将其用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过

柱色谱法 (SiO_2 , 50% EtOAc 的己烷溶液) 纯化粗化合物以得到 6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (1.2g, 2.247mmol, 66.72%), 为棕色固体。

[1138] LCMS (ESI⁺): m/z 534.2 [M+H]⁺

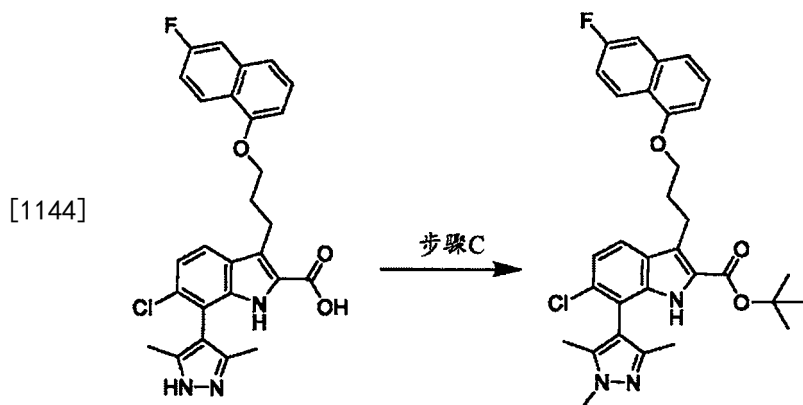
[1139] 步骤B



[1141] 将 6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (1.2g, 2.251mmol) 溶解在 EtOH (20mL) 中并且向其中添加 NaOH (0.315g, 7.88mmol) 在水 (10mL) 中的溶液。将混合物加热回流 16 小时。起始材料完全消耗 (通过 TLC 和 LCMS 监测) 后, 将反应混合物冷却至室温, 减压蒸发溶剂, 以得到粗反应混合物。然后将粗反应混合物用水稀释, 用 EtOAc 洗涤。使用 1M HCl 小心地将水层酸化至 pH=3, 并用 EtOAc 萃取 (3 次)。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 以得到 6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (0.9g, 粗品), 为棕色液体, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1142] LCMS (ESI⁺): m/z 506.3 [M+H]⁺

[1143] 步骤C

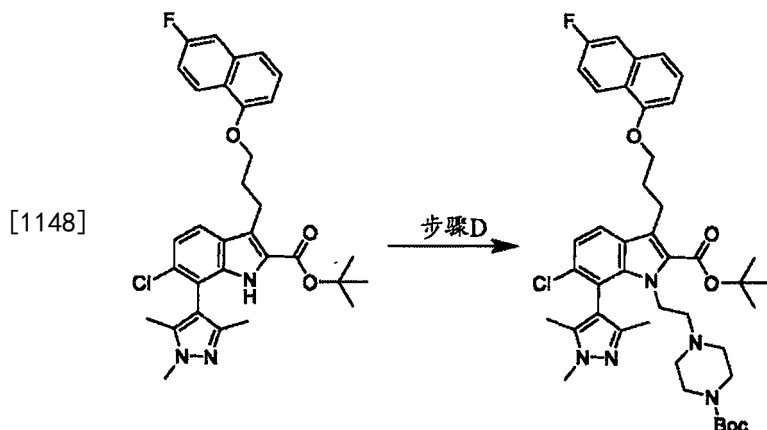


[1145] 将 6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (1.2g, 2.376mmol) 重悬在甲苯 (20mL) 中, 并且在氮气下将混合物加热至回流。将 N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛 (4.547mL, 19.01mmol) 滴加至回流混合物中。将混合物在氮气下加热回流 16 小时。起始材料完全消耗 (通过 TLC 和 LCMS 监测) 后, 然后将反应混合物用 EtOAc 稀释, 依次用碳酸氢钠 (饱和水溶液)、水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法 (SiO_2 , 70% EtOAc 的己烷溶液) 纯化粗化合物, 以得到 6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-

吡啶-2-羧酸叔丁酯 (0.772g, 1.373mmol, 两步骤61%), 为淡褐色液体。

[1146] LCMS (ESI⁺): m/z 561.9 [M+H]⁺

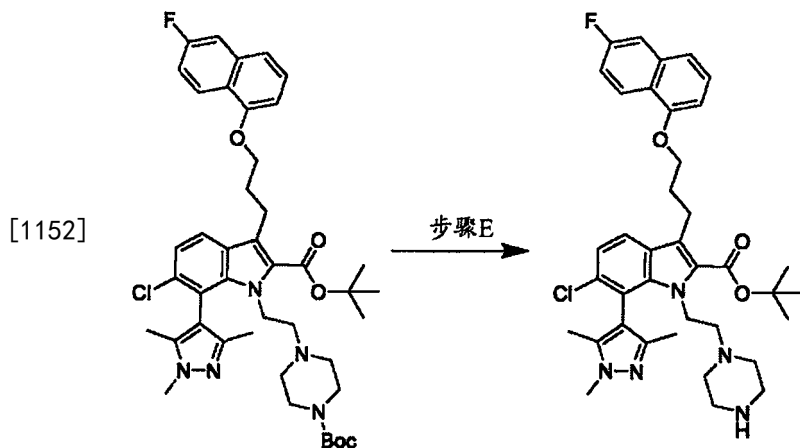
[1147] 步骤D



[1149] 将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (0.492g, 1.979mmol) 添加到6-氯-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (0.555g, 0.989mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中, 然后添加碳酸铯 (1.607g, 4.947mmol) 的DMF (5mL) 溶液, 并且允许混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗 (通过TLC和LCMS监测) 后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 依次用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法 (SiO₂, 30% EtOAc的己烷溶液) 纯化粗化合物, 以得到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (0.5g, 0.645mmol, 65.27%), 为灰白色固体。

[1150] LCMS (ESI⁺): m/z 774.6 [M+H]⁺

[1151] 步骤E

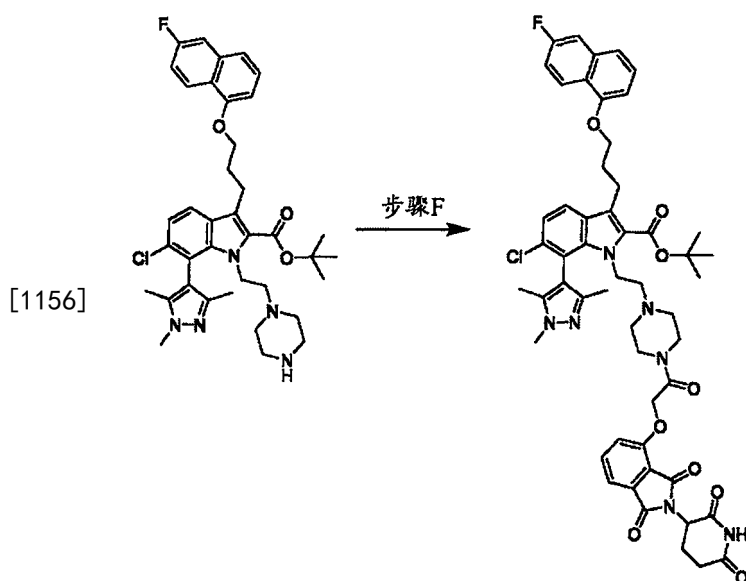


[1153] 在0℃下, 将1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (0.3g, 0.388mmol) 溶解在20mL的4M HCl的二恶烷溶液中, 并且在相同温度下在氮气下将混合物搅拌2小时。起始材料完全消耗 (通过TLC和LCMS监测) 后, 将反应混合物倒入冷的1M NaOH溶液中, 并用DCM萃取若干次。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法 (胺SiO₂, 10% MeOH的DCM溶液) 纯化粗化合物, 以得到6-氯-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯。

1-基)氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(0.165g,0.244mmol,62.98%),为灰白色固体。

[1154] LCMS(ESI⁺):m/z 674.4[M+H]⁺

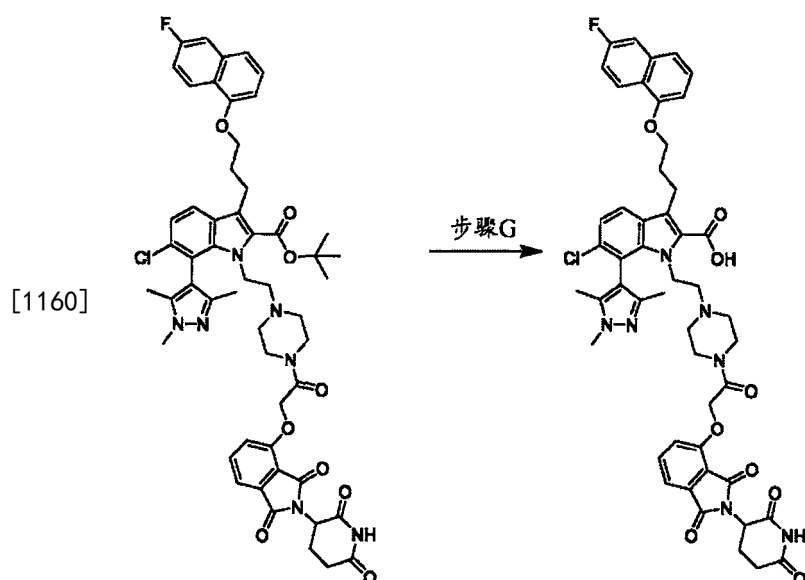
[1155] 步骤F



[1157] 将DIPEA(0.025mL,0.142mmol)和HATU(21.7mg,0.057mmol)添加到2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氧基)乙酸(18.9mg,0.057mmol)和6-氯-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(32.0mg,0.047mmol)在DMF(0.475mL)中的充分搅拌的溶液中,并且允许混合物在氮气下搅拌2小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用冷水(3次)和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发。获得6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟吡啶-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(39.0mg,粗品),为棕色胶体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1158] LCMS(ESI⁺):m/z 988.2[M+H]⁺

[1159] 步骤G

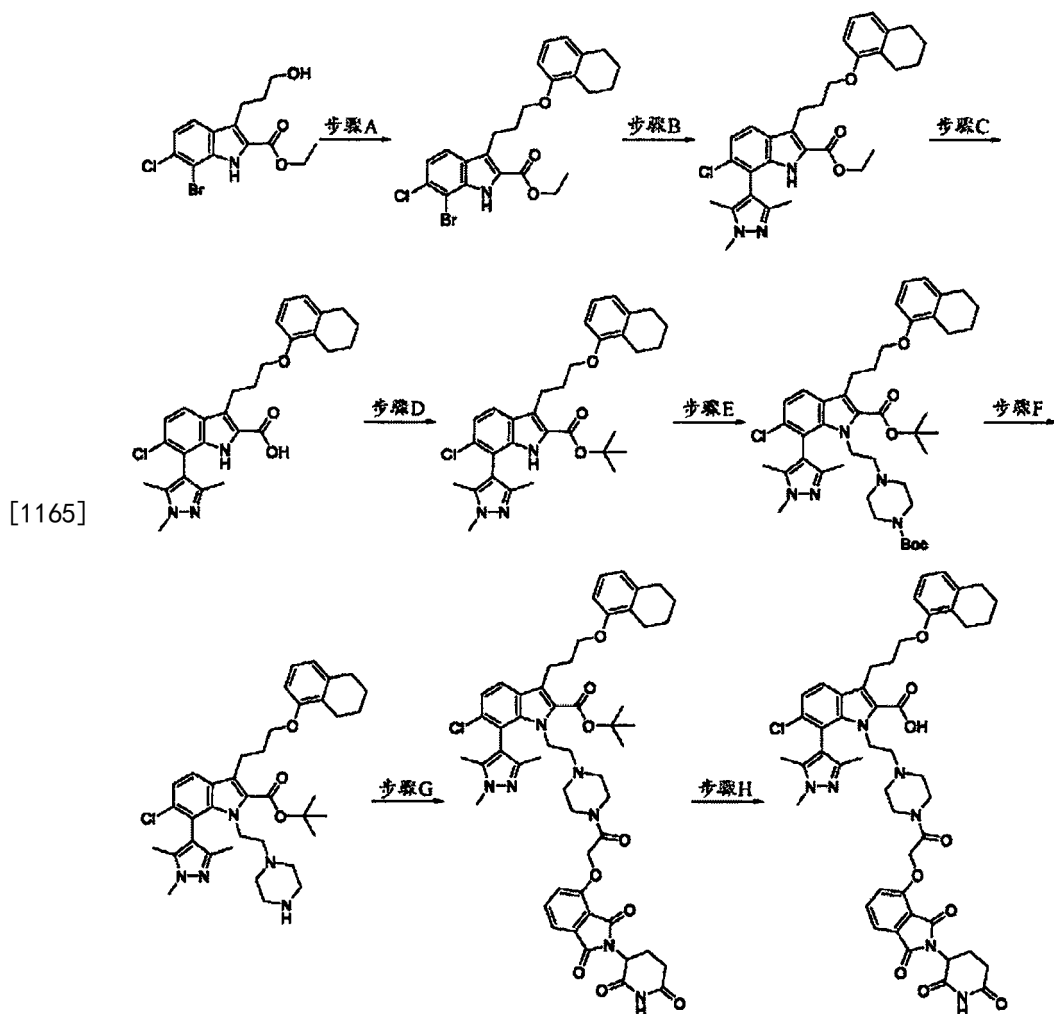


[1161] 将6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(39.0mg)的粗混合物置于加盖的小瓶中,溶解在DCM(0.28mL)中,然后添加TFA(0.030mL)。在室温下将反应物搅拌过夜。减压去除溶剂,并且使用制备型HPLC(H_2O :MeCN+0.1%FA)纯化粗品,然后通过制备型TLC纯化粗品,以得到6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(11.8mg,0.013mmol,两步骤28%)。

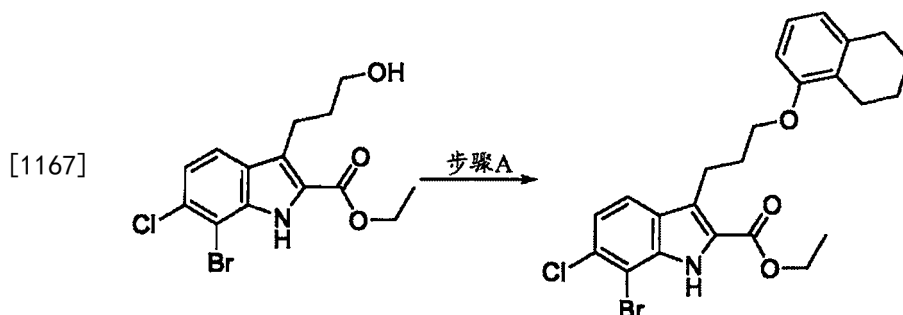
[1162] LCMS(ESI⁺):m/z 932.12[M+H]⁺

[1163] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.46(bs,1H),11.11(s,1H),8.26(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.77(dd,J=8.6,7.2Hz,1H),7.72(d,J=8.5Hz,1H),7.67(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.45(q,J=3.1,2.3Hz,3H),7.38(td,J=8.9,2.7Hz,1H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),7.22(d,J=8.5Hz,1H),6.90(dd,J=5.6,3.1Hz,1H),5.16-5.08(m,3H),4.38-4.28(m,1H),4.26-4.14(m,3H),3.77(s,3H),3.31-3.21(m,4H),2.97-2.84(m,1H),2.64-2.54(m,2H),2.27-2.19(m,2H),2.18-2.00(m,12H),1.89(s,3H)。

[1164] 实施例17:6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-[3-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(216)



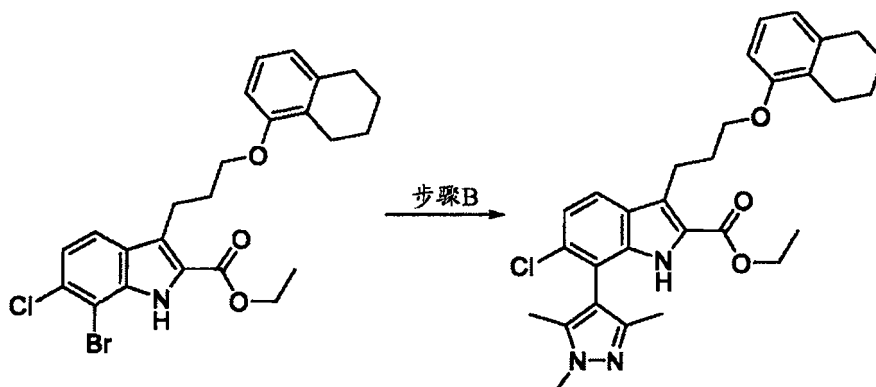
[1166] 步骤A



[1168] 将 PPh_3 (4.7g, 18.1mmol)、5,6,7,8-四氢萘-1-酚 (4.1g, 27.7mmol) 和 DBAD (6.4g, 27.9mmol) 依次添加到 7-溴-6-氯-3-(3-羟基丙基)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯 (5g, 13.9mmol) 在甲苯 (65mL) 中的充分搅拌的溶液中, 并且允许反应混合物在 130°C 下在氮气下搅拌 16 小时。起始材料完全消耗后, 然后减压蒸发反应混合物的溶剂, 以得到粗化合物, 然后通过快速色谱法 (SiO_2 , 5% EtOAc 的己烷溶液) 纯化粗化合物, 以得到 5g (10.2mmol, 73%) 的 7-溴-6-氯-3-(3-((5,6,7,8-四氢萘-1-基) 氧基) 丙基)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯, 为白色固体。

[1169] 步骤B

[1170]

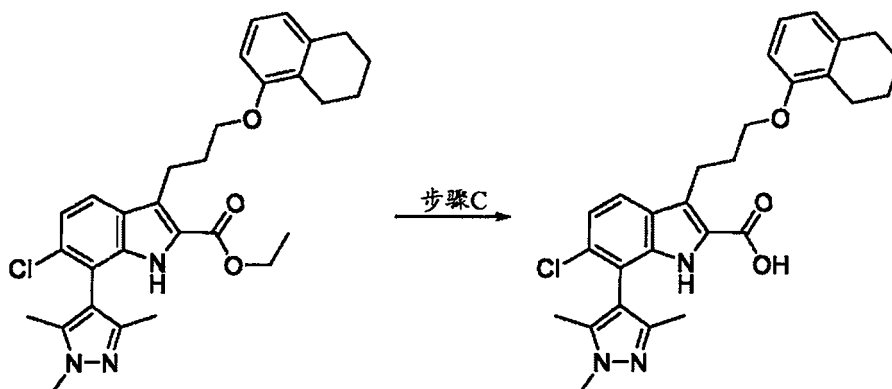


[1171] 将1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(7.2g, 30.7mmol)和 K_2CO_3 (5.6g, 40.9mmol)添加到7-溴-6-氯-3-(3-((5,6,7,8-四氢萘-1-基)氧基)丙基)-1H-吡唑-2-羧酸乙酯(5.0g, 10.2mmol)在二恶烷(50ml)和水(10ml)中的搅拌溶液中。使用氩气将混合物脱氧,并且在氩气氛下向混合物中添加Pd(dppf) Cl_2 (1.12g, 1.5mmol)。然后将反应混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且减压蒸发溶剂以得到粗材料。然后将其用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过快速色谱法(SiO_2 , 50% EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到4g (7.7mmol, 75%)的6-氯-3-(3-((5,6,7,8-四氢萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-羧酸乙酯,为棕色固体。

[1172] LCMS (ESI⁺): m/z 520.2 [M+H]⁺

[1173] 步骤C

[1174]

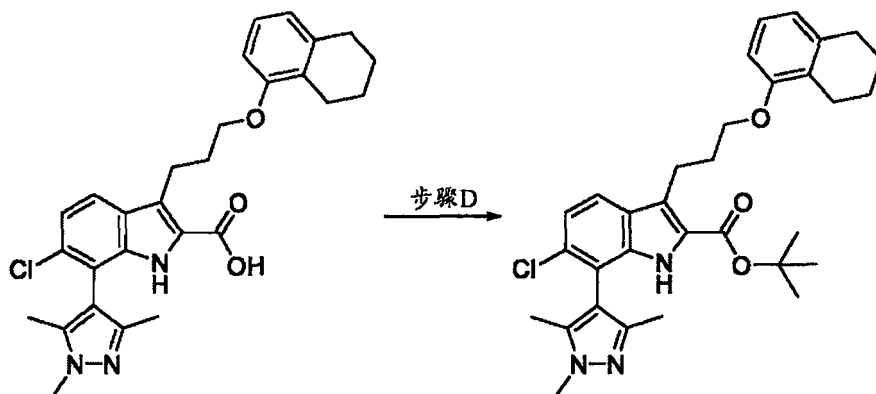


[1175] 将6-氯-3-(3-((5,6,7,8-四氢萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-羧酸乙酯(4.0g, 7.7mmol)溶解在EtOH (50mL)中并且向其中添加NaOH (1.5g, 38.5mmol)在水(40mL)中的溶液。将混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物冷却至室温,减压蒸发溶剂,以得到粗反应混合物。然后将粗反应混合物用水稀释,用EtOAc洗涤。使用1M HCl小心地将水层酸化至pH=3,用EtOAc萃取,将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,以得到3.3g (6.7mmol, 87%)的6-氯-3-(3-((5,6,7,8-四氢萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-羧酸,为灰白色固体。

[1176] LCMS (ESI⁺): m/z 492.1 [M+H]⁺

[1177] 步骤D

[1178]

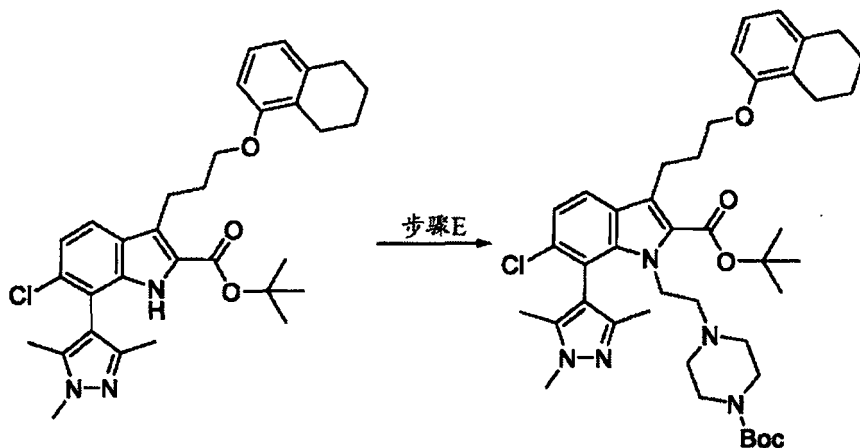


[1179] 将6-氯-7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-((5,6,7,8-四氢萘-1-基)氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸(3.3g,6.9mmol)悬浮在甲苯(50ml)中,并且在氮气下将混合物加热至回流。将N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛(12ml,53.7mmol)滴加至回流混合物中。将混合物在氮气下加热回流16小时。起始材料完全消耗后,然后将反应混合物用EtOAc稀释,依次用NaHCO₃水溶液(饱和)、水和盐水洗涤,将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过快速色谱法(SiO₂,70%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到3.3g(6.0mmol,87%)的6-氯-3-(3-((5,6,7,8-四氢萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯,为棕色固体。

[1180] LCMS(ESI⁺):m/z 548.4[M+H]⁺

[1181] 步骤E

[1182]

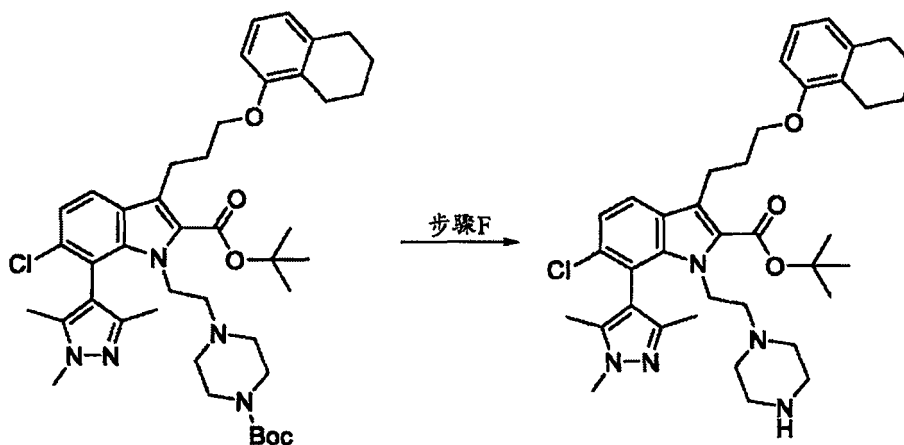


[1183] 将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3.0g,12.1mmol)添加到6-氯-3-(3-((5,6,7,8-四氢萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(3.3g,6.0mmol)在DMF(30mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加Cs₂CO₃(9.8g,30.2mmol)的DMF(10mL)溶液,并且允许混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过快速色谱法(SiO₂,30%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到3.0g(3.95mmol,66%)的1-(2-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((5,6,7,8-四氢萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯,为灰白色固体。

[1184] LCMS(ESI⁺):m/z 761.1[M+H]⁺

[1185] 步骤F

[1186]

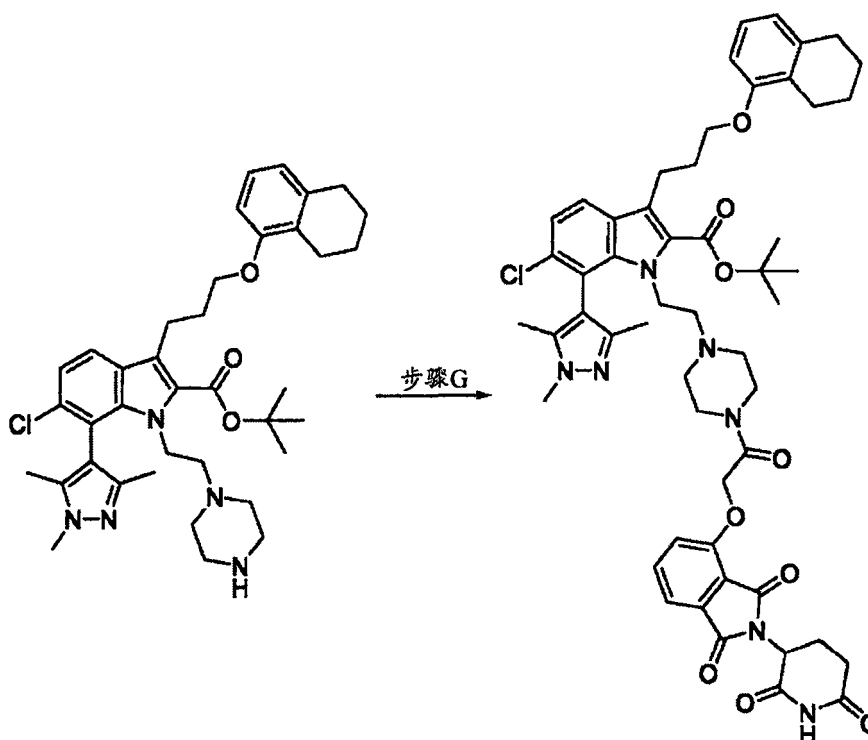


[1187] 在0℃下,将1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((5,6,7,8-四氢萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(3.0g,3.95mmol)溶解在50mL的4M HCl的二恶烷溶液中,并且在相同温度下在氮气下将混合物搅拌2小时。将反应混合物倒入冷的1M NaOH溶液中并用DCM萃取若干次。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,以得到粗化合物,然后通过快速色谱法(胺SiO₂,10%MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到1.54g(2.33mmol,60%)的6-氯-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((5,6,7,8-四氢萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯,为白色固体。

[1188] LCMS(ESI⁺):m/z 660.5[M+H]⁺

[1189] 步骤G

[1190]

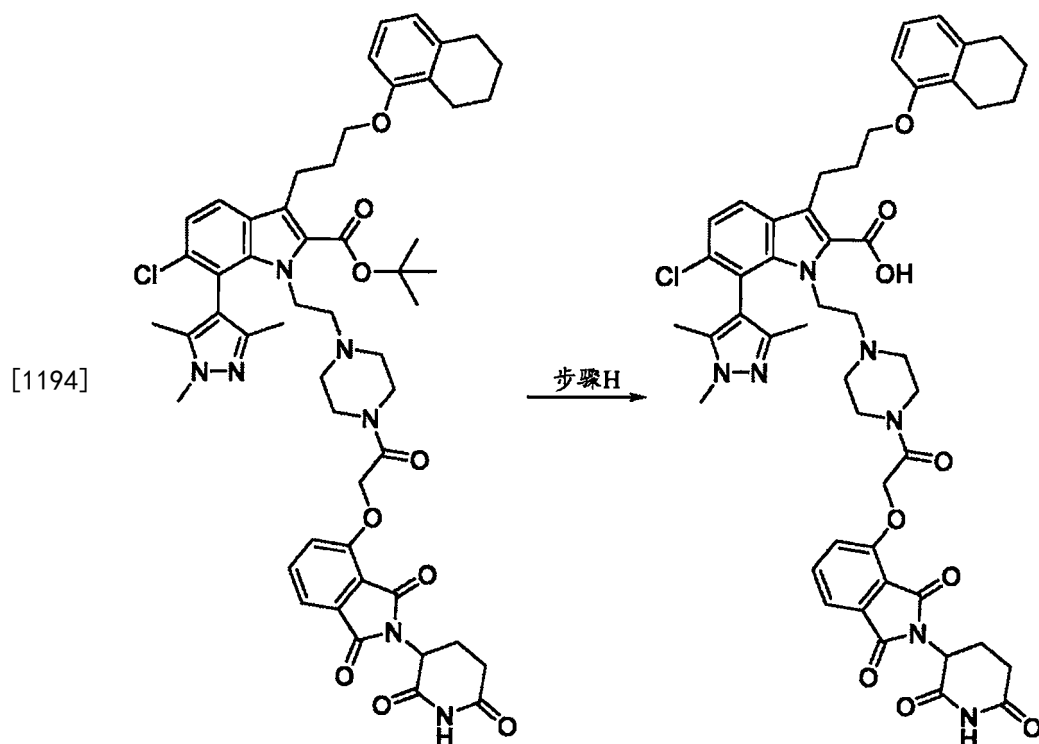


[1191] 在氩气氛下,将2-([2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)乙酸(27.7mg,0.083mmol)溶解在DMF(1.5ml)中。向其中添加CDI(18.4mg,0.114mmol)并且将反应物在60℃下搅拌1小时。然后允许反应混合物冷却至室温并且添加6-氯-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-3-[3-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲

基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(50.0mg, 0.076mmol)和DIPEA(0.040mL, 0.227mmol)在1mL DMF中的溶液。在室温下将反应物搅拌72小时。反应完成后(用LCMS监测),蒸发DMF,将残余物溶解在DCM中,并用盐水和水洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩并减压干燥,以得到粗品6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-[3-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(49.9mg, 粗品),为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1192] LCMS(ESI+): m/z 973.9[M+H]⁺

[1193] 步骤H



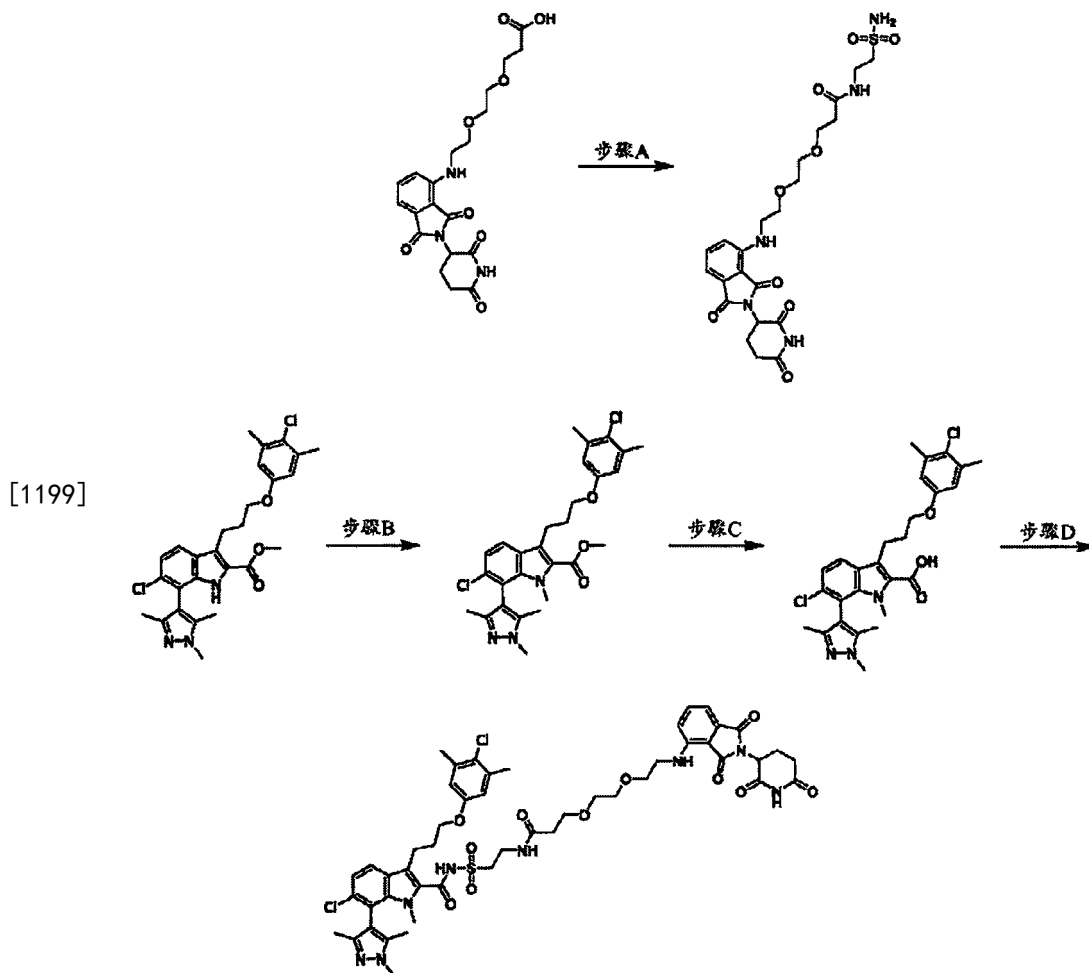
[1195] 在氩气氛下,将6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-[3-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(49.9mg,粗品)溶解在无水DCM(0.3mL)中,并且添加TFA(0.3mL, 3.918mmol)。在室温下在氩气下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,减压蒸发溶剂和TFA,并且将所得残余物溶解在DMSO中,并通过制备型HPLC($\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}+0.1\%\text{FA}$)纯化,以得到对应的6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-[3-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(32.4mg, 0.035mmol, 两步骤46%),为白色粉末。

[1196] LCMS(ESI+): m/z 918.1[M+H]⁺

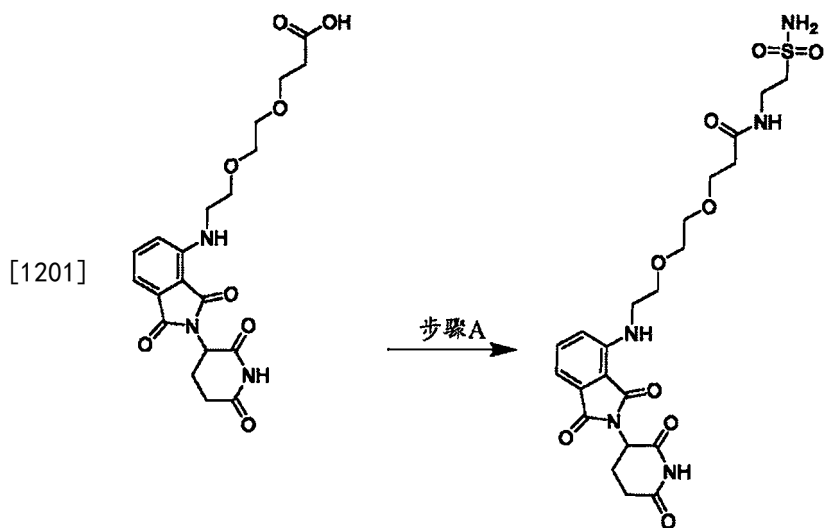
[1197] ^1H NMR(500MHz, DMSO) δ 13.36(s, 1H), 11.09(s, 1H), 7.76(dd, $J=8.6, 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.68(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.44(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.27(dd, $J=23.3, 8.6\text{Hz}$, 2H), 6.99(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.63(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 5.25-4.96(m, 3H), 4.37-4.23(m, 1H), 4.23-4.12(m, 1H), 3.98(t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.75(s, 3H), 3.56-3.41(m, 1H), 3.41-3.34(m, 2H), 3.24-3.13

(m, 3H), 2.88 (ddd, $J=16.9, 13.8, 5.5\text{Hz}$, 1H), 2.68 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 2.63-2.55 (m, 3H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 8H), 2.02 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.77-1.63 (m, 4H)。

[1198] 实施例18: 6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((2-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1,3-二氧化异吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)乙基)磺酰基)-1-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺 (252)



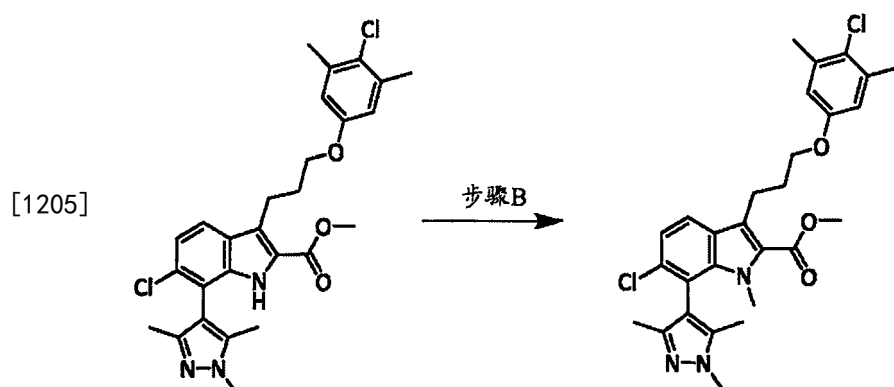
[1200] 步骤A



[1202] 将3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸(195.0mg,0.450mmol)和HATU(205.3mg,0.540mmol)用氩气闪蒸并溶解在无水DMF(2.2mL)中。然后添加DIPEA(0.235mL,1.350mmol)并且在室温下将混合物搅拌1小时。此后,添加2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐(72.3mg,0.450mmol)并且在室温下将反应混合物搅拌1小时。减压去除溶剂, NH_4Cl 水溶液(饱和),并且用DCM萃取粗产物。使用快速色谱法(SiO_2 ,DCM:MeOH,0-10%)纯化期望的产物,以得到3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)-N-(2-氨磺酰基乙基)丙酰胺(135.0mg,0.250mmol,55.6%),为黄色油状物。

[1203] LCMS(ESI+): m/z 540.4[M+H]⁺

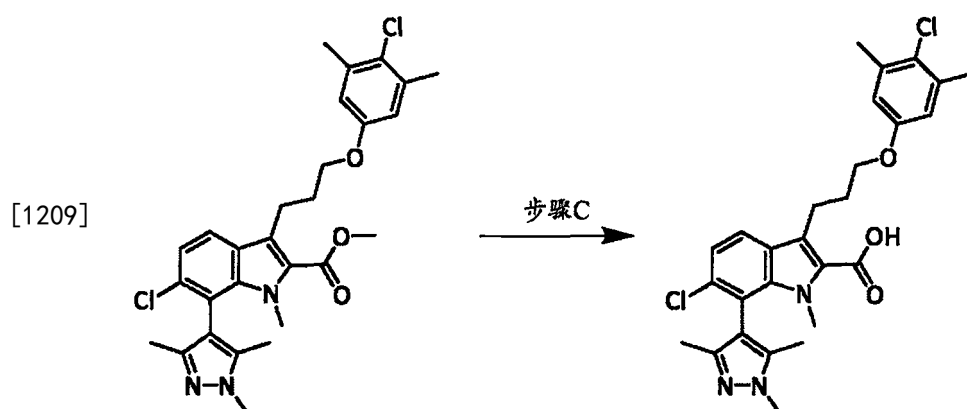
[1204] 步骤B



[1206] 将碘甲烷(0.133mL,2.138mmol)添加到6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯(1.000g,1.944mmol)在DMF(6.0mL)中的搅拌混合物中,然后添加 K_2CO_3 (0.672g,4.860mmol)。将所得混合物在室温下搅拌24小时。反应完成后,蒸发溶剂,并且将所得残余物分配在EtOAc和 H_2O 之间。将有机层用盐水进一步洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发。获得6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯(0.975g,1.845mmol,95%),为橙色固体。

[1207] LCMS(ESI+): m/z 528.2[M+H]⁺

[1208] 步骤C

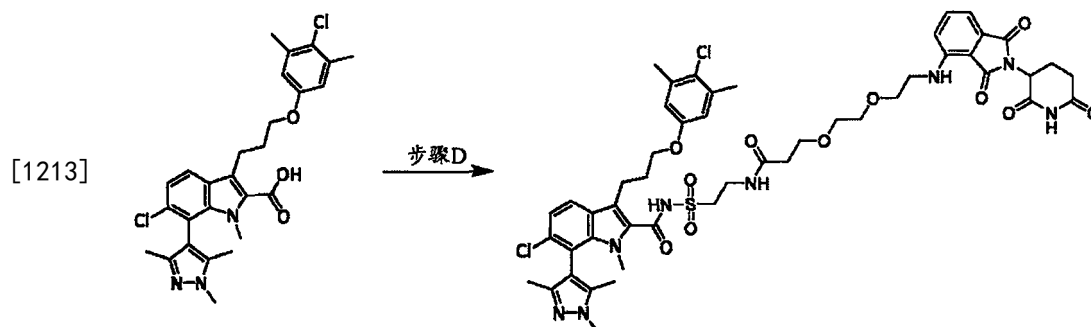


[1210] 将NaOH(5.4mL,5.450mmol)添加至6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯(0.720g,1.362mmol)在MeOH(6.0mL)中的搅拌混合物中。将所得混合物在室温下搅拌20小时并在45℃下搅拌4小

时。反应完成(通过LCMS监测)后,蒸发溶剂,并且将所得残余物溶解在DCM和H₂O中。添加1M HCl以实现水层的pH= ~3。将有机层用盐水进一步洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。获得最终产物6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(0.500g,粗品),为白色粉末。

[1211] LCMS (ESI⁻): m/z 512.4 [M-H]⁻

[1212] 步骤D

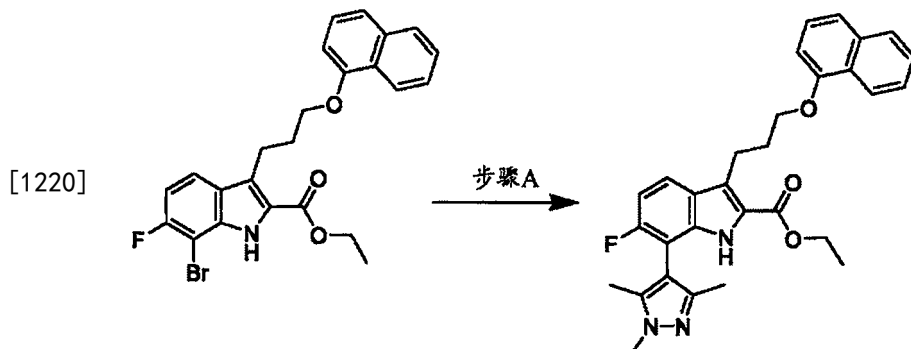
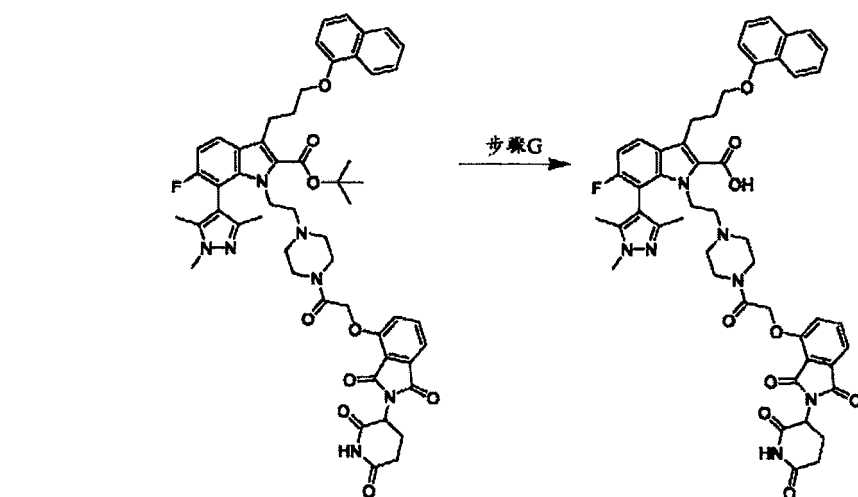
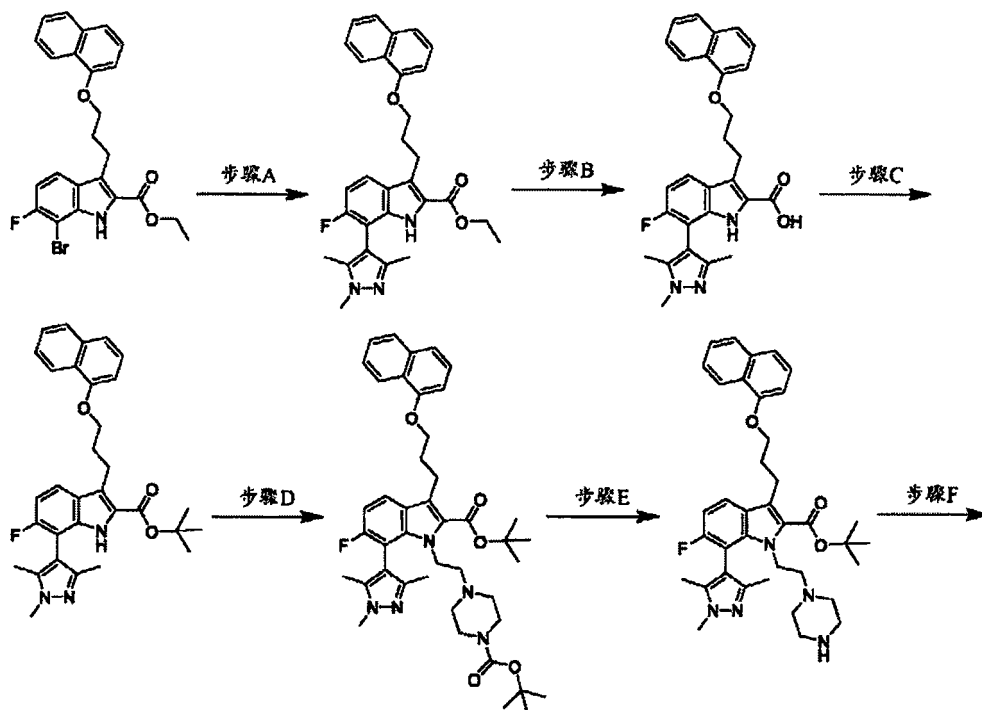


[1214] 将EDC(7.1mg,0.037mmol)、DMAP(13.6mg,0.111mmol)、Et₃N(0.015mL,0.111mmol)和6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(18.1mg,0.035mmol)添加到3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)-N-(2-氨基磺酰基乙基)丙酰胺(20.0mg, crude)在DCM(0.371mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在环境温度下搅拌15小时,然后将反应在60℃下继续过夜。此后,减压去除溶剂。将残余物溶解在DMSO:MeOH的1:1混合物中并过滤。通过制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化滤液,以得到对应的6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((2-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)乙基)磺酰基)-1-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺(1.0mg,0.001mmol,2.6%),为黄色固体。

[1215] LCMS (ESI⁺): m/z 1034.9 [M+H]⁺

[1216] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.28 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.58 (t, J=5.8Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 3.94 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.72-3.54 (m, 6H), 3.54-3.48 (m, 3H), 3.48-3.42 (m, 6H), 3.03 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.87 (ddd, J=16.7, 13.7, 5.4Hz, 1H), 2.60-2.54 (m, 4H), 2.30-2.24 (m, 8H), 2.05-1.96 (m, 6H), 1.88 (s, 3H)。

[1217] 实施例19: 1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氟-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(213)

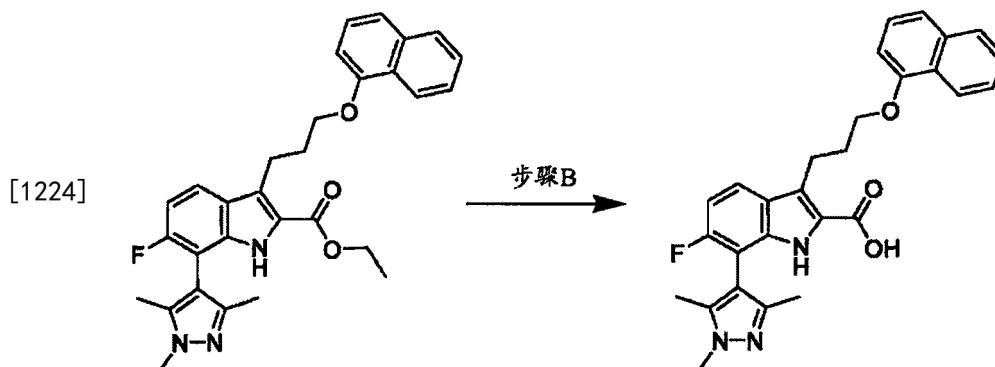


[1221] 在室温下,将1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(4.062g,17.2mmol)和 K_2CO_3 (3.165g,22.9mmol)依次添加到7-溴-6-氟-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡唑-2-羧酸乙酯(2.689g,5.717mmol)在二恶烷(25mL)和水(5mL)中的搅拌溶液中。使用氩气将混合物脱氧,并且在氩气氛下向混合物中添加 $Pd(dppf)Cl_2$

(0.629g, 0.86mmol)。然后将反应混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物经硅藻土过滤,并且减压蒸发滤液,以得到粗材料。然后将其用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,通过柱色谱法(SiO_2 , 50% EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物以得到6-氟-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(2.125g, 4.254mmol, 74.4%),为棕色固体。

[1222] LCMS (ESI+): m/z 500.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

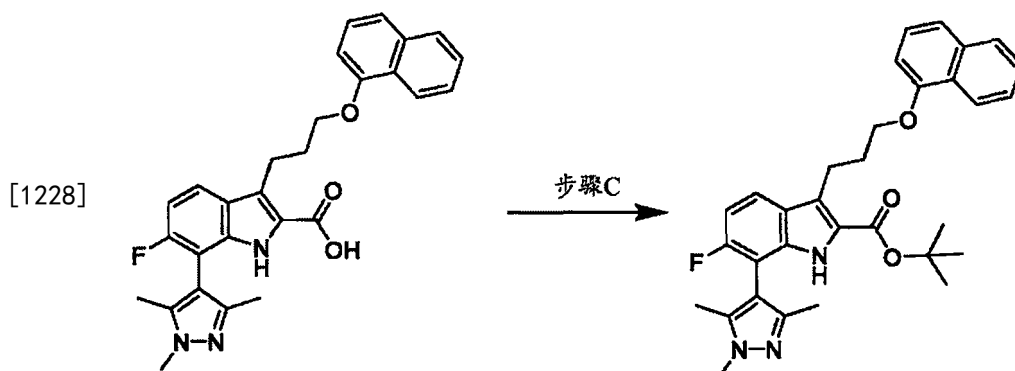
[1223] 步骤B



[1225] 将6-氟-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(2.65g, 5.30mmol)溶解在EtOH (20mL)中,并且向其中添加NaOH (0.743g, 18.58mmol)在水(10mL)中的溶液。将混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物冷却至室温,减压蒸发溶剂,以得到粗反应混合物。然后将粗反应混合物用水稀释,用EtOAc洗涤。使用1(N)HCl小心地酸化水层以保持 $\text{pH}=3$,用EtOAc萃取,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,以得到6-氟-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(2.3g,粗品),为深棕色胶状固体。

[1226] LCMS (ESI+): m/z 471.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1227] 步骤C

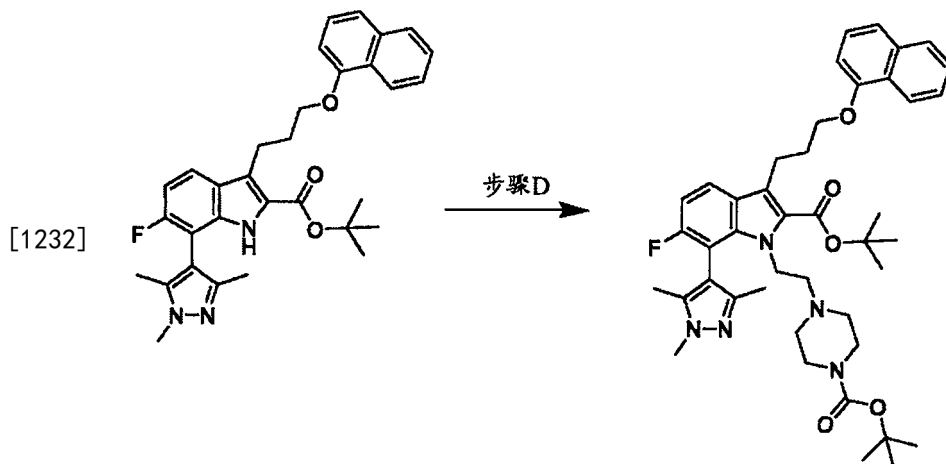


[1229] 将6-氟-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(1.428g,粗品)悬浮在甲苯(20mL)中,并且在氮气下将混合物加热至回流。将N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛(5.8ml, 24.25mmol)滴加至回流混合物中。将混合物在氮气下加热回流16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用 NaHCO_3 (饱和)、水和盐水洗涤,将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 , 70% EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到6-氟-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(1.4g, 2.65mmol, 87.5%),为棕色

固体。

[1230] LCMS (ESI⁺) :m/z 528.35 [M+H]⁺

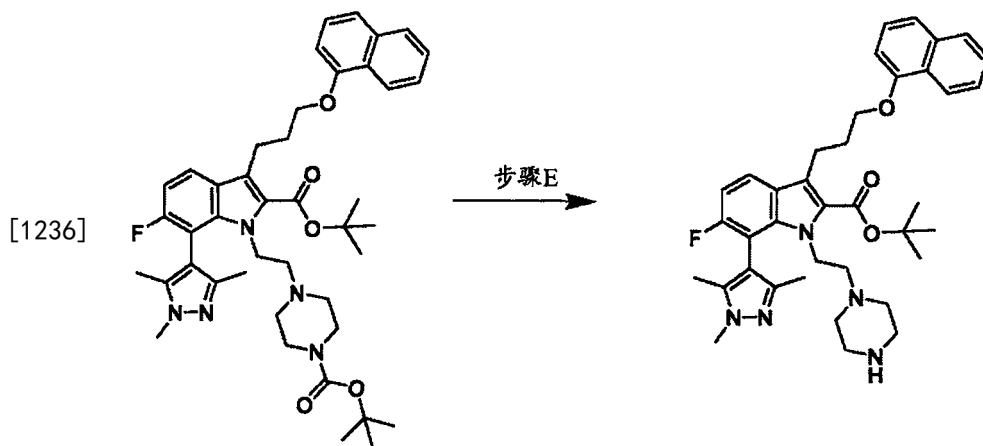
[1231] 步骤D



[1233] 在室温下在氮气下,将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.756g,7.059mmol)添加至6-氟-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(1.86g,3.525mmol)在DMF(20mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加Cs₂CO₃(5.735g,17.602mmol)。允许反应混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂,30%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(1.8g,2.434mmol,69.0%),为灰白色固体。

[1234] LCMS (ESI⁺) :m/z 739.9 [M+H]⁺

[1235] 步骤E

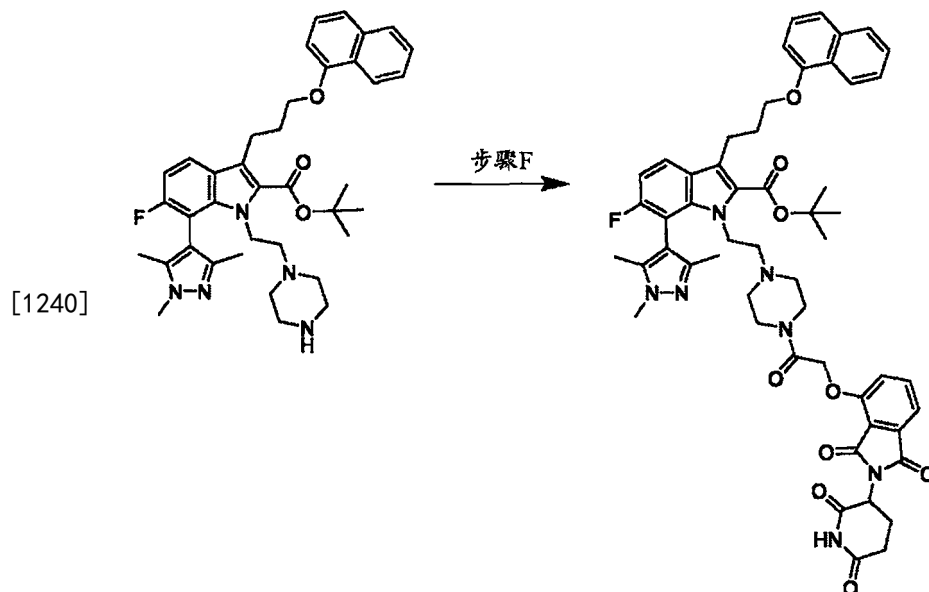


[1237] 在0℃下,将1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(1.6g,2.164mmol)溶解在4(M)HCl的二恶烷(20mL)溶液中,并且在相同温度下在氮气下将混合物搅拌2小时。当LCMS表明反应完成时,在0℃下向混合物中滴加冷的1M NaOH溶液以保持pH~5至6。将水层用DCM萃取2-3次。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并真空浓缩以得到粗化合物,将粗化合物用Et₂O研磨以得到6-氟-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三

甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(1.03g,1.61mmol,74.4%),为白色固体。

[1238] LCMS (ESI+): m/z 640.47 $[M+H]^+$

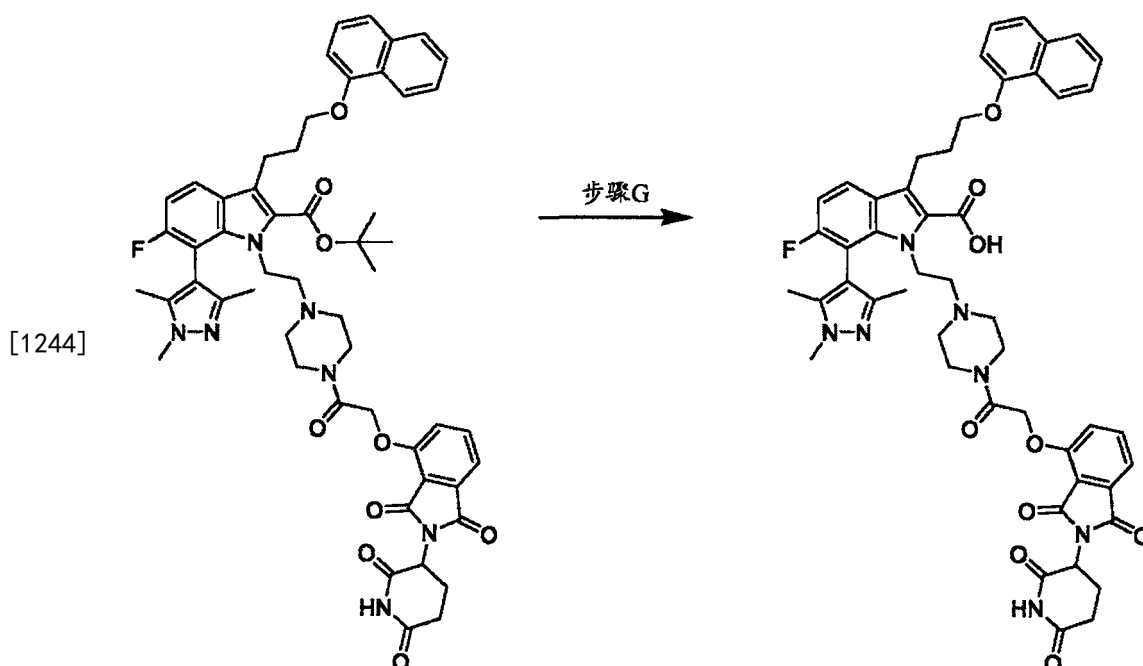
[1239] 步骤F



[1241] 将DIPEA(0.041mL,0.234mmol)和HATU(35.7mg,0.094mmol)添加到2- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酸(51.9mg,0.156mmol)和6-氟-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(50.0mg,0.078mmol)在无水DMF(1.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌36小时。起始材料完全消耗后,蒸发溶剂并将残余物溶解在EtOAc中。用饱和 NaHCO_3 和盐水萃取有机相。然后,将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,以得到30.0mg的粗品1-[2-[4-(2- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基]-6-氟-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1242] LCMS (ESI+): m/z 954.23 $[M+H]^+$

[1243] 步骤G



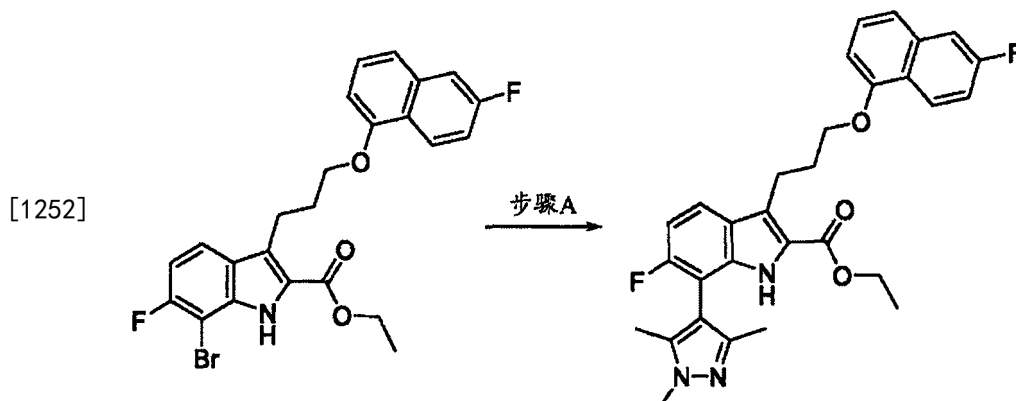
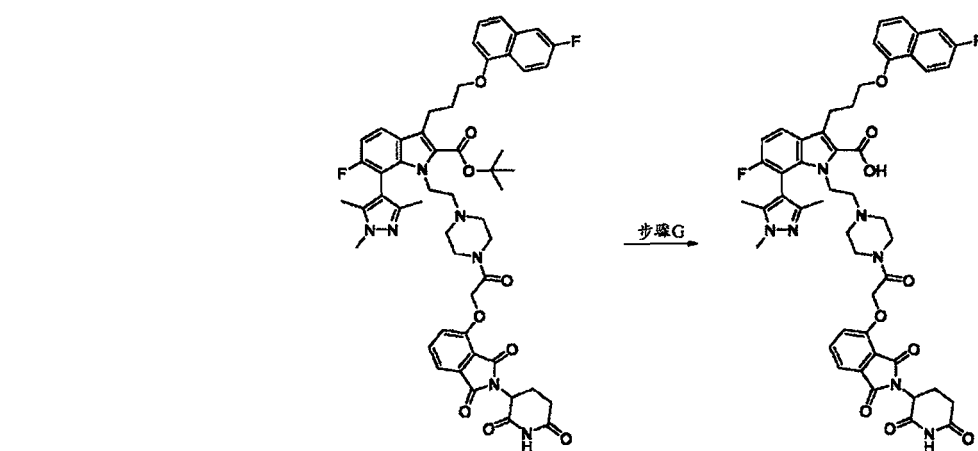
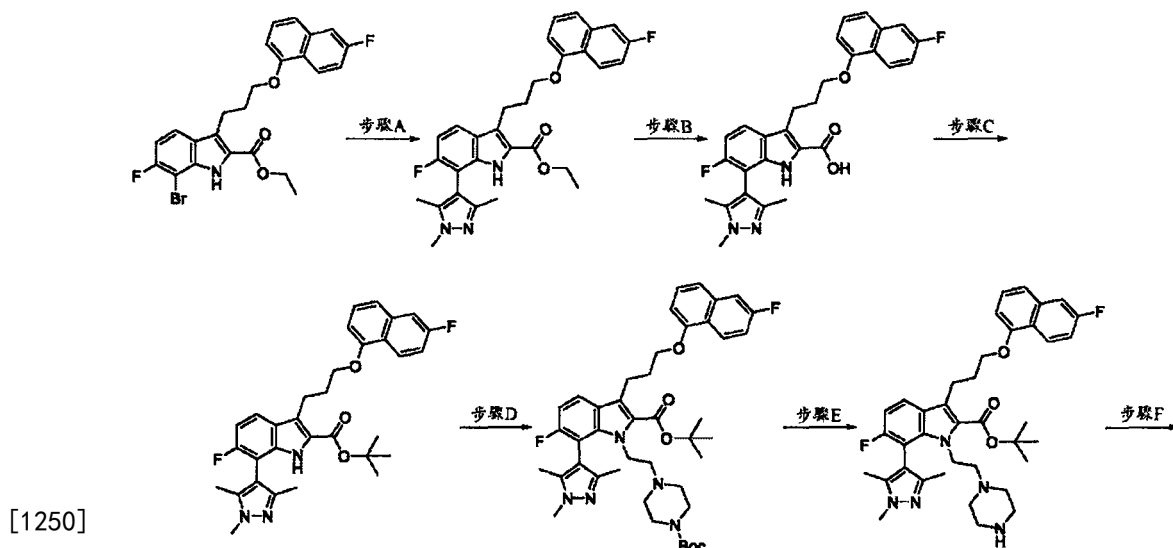
[1245] 将TFA(1.0mL, 13.059mmol)添加到1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氟-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(30.0mg, 粗品)在DCM(1.0mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌18小时。将粗品真空浓缩, 溶解在DMSO中, 并通过制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化, 以得到最终产物1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氟-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(3.2mg, 0.004mmol, 两步骤2.6%), 为白色固体。

[1246] LCMS(ESI⁺): m/z 898.29[M+H]⁺

[1247] ¹H NMR(500MHz, DMSO) δ13.32(s, 1H), 11.09(s, 1H), 8.21(dd, J=7.7, 1.9Hz, 1H), 7.89-7.84(m, 1H), 7.82-7.73(m, 2H), 7.55-7.48(m, 2H), 7.45(dd, J=7.7, 4.7Hz, 2H), 7.43-7.37(m, 1H), 7.31(d, J=8.5Hz, 1H), 7.08-6.99(m, 1H), 6.94-6.88(m, 1H), 5.17-5.05(m, 3H), 4.40(s, 1H), 4.33(s, 1H), 4.22(t, J=6.2Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 3.30(t, J=7.6Hz, 4H), 2.88(ddd, J=16.9, 14.5, 5.3Hz, 1H), 2.62-2.52(m, 2H), 2.28-2.16(m, 4H), 2.08-2.00(m, 6H), 1.93(s, 3H)。

[1248] 脂肪族区域中的4个质子与水重叠。

[1249] 实施例20: 1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氟-3-[3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(215)

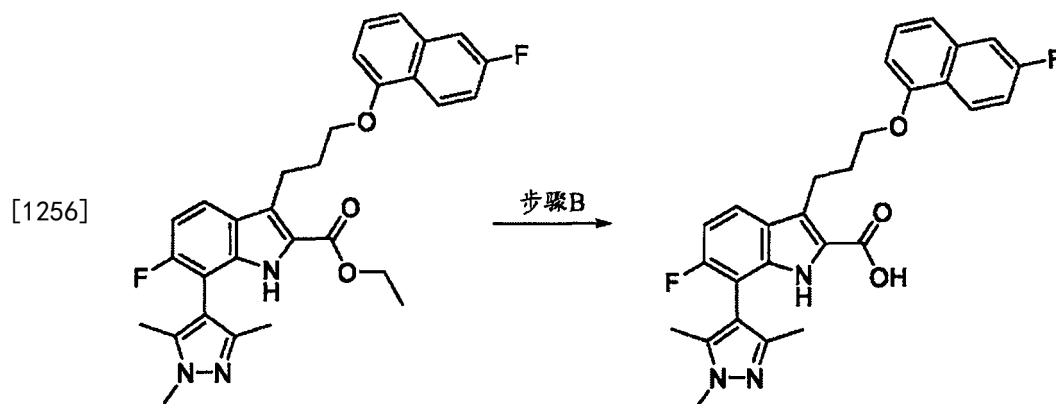


[1253] 在室温下在惰性气氛下,将1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(3.46g,14.6mmol)和 K_2CO_3 (2.7g,19.5mmol)添加到7-溴-6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(2.38g,4.87mmol)在二恶烷(25mL)和水(5mL)中的搅拌溶液中。向混合物中添加Pd(dppf) Cl_2 (0.54g,0.73mmol)。然后将反应混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且减压蒸发滤液,以得到残余物。然后将其用EtOAc稀释并依次用水和盐水溶液洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发以得到粗化合物,然后将其用 Et_2O 研磨以得到2.2g(粗品)6-氟-3-

(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯, 为棕色固体, 其无需进一步纯化直接用于下一步。

[1254] LCMS(ESI⁺): m/z 518.3[M+H]⁺

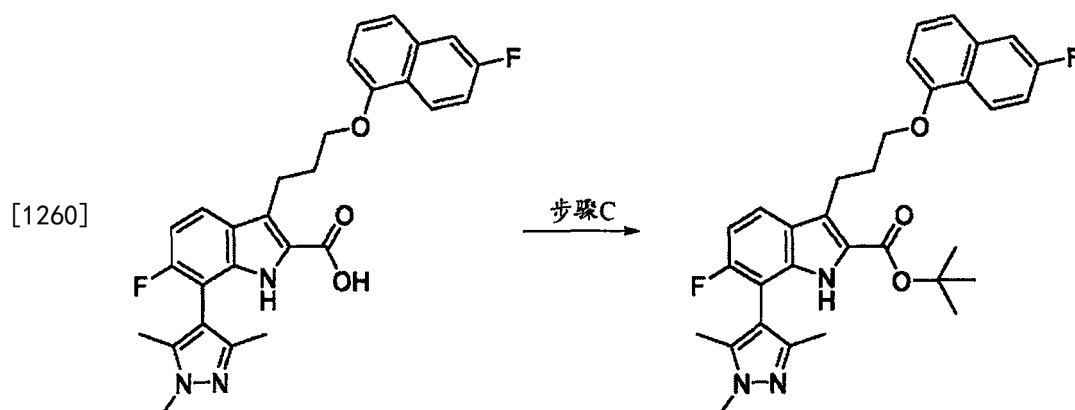
[1255] 步骤B



[1257] 将粗品(3.8g) 6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯溶解在EtOH(40mL)中并且向其中添加NaOH(1.03g, 25.7mmol)在水(20mL)中的溶液。将混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物冷却至室温,并且减压蒸发溶剂。然后将粗反应混合物用水稀释并用EtOAc洗涤。使用1M HCl小心地将水层酸化至pH=3,用EtOAc萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到3.2g粗品6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸,为深棕色胶状固体,其直接用于下一步。

[1258] LCMS(ESI⁺): m/z 490.0[M+H]⁺

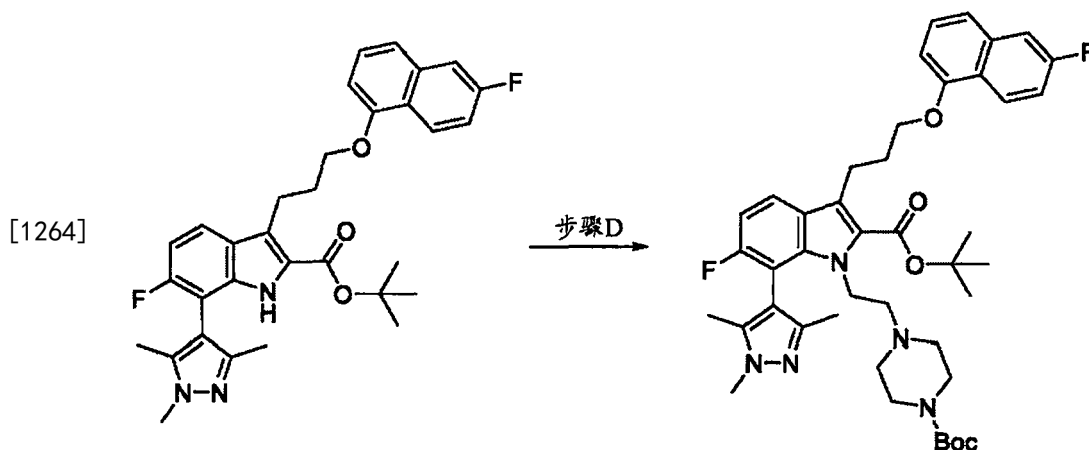
[1259] 步骤C



[1261] 将6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(1.48g粗品)悬浮在甲苯(20mL)中,并且在氮气下将混合物加热至回流。将N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛(5.82mL, 24.3mmol)滴加至回流混合物中。将混合物在氮气下加热回流16小时。起始材料完全消耗后,然后将反应混合物用EtOAc稀释,依次用NaHCO₃(饱和)、水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过快速色谱法(SiO₂, 70% EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(1.42g, 2.60mmol, 三步骤53%),为棕色固体。

[1262] LCMS (ESI⁺) :m/z 546.5 [M+H]⁺

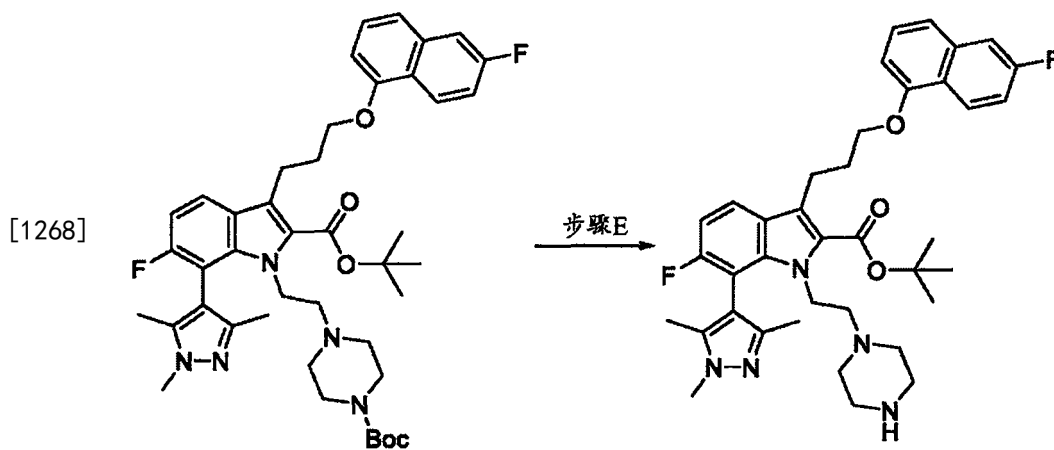
[1263] 步骤D



[1265] 在室温下在氮气下,将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.91g,3.7mmol)添加到6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(1.0g,1.8mmol)在DMF(10mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加Cs₂CO₃(2.98g,9.2mmol)。允许所得混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过快速色谱法(SiO₂,30%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(900mg,1.18mmol,65%),为灰白色固体。

[1266] LCMS (ESI⁺) :m/z 757.8 [M+H]⁺

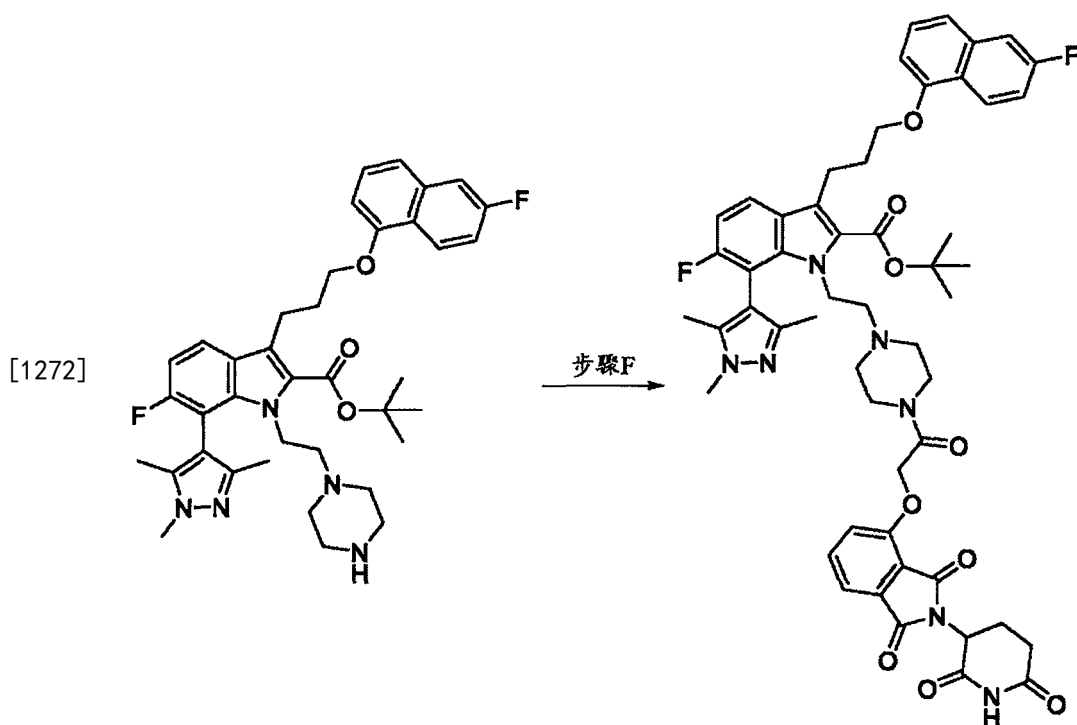
[1267] 步骤E



[1269] 在0℃下,将1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(0.9g,1.2mmol)溶解在4M HCl的二恶烷(20mL)溶液中,并且在相同温度下在氮气下将混合物搅拌2小时。在0℃下,将冷的1M NaOH滴加到反应混合物中,直到达到pH=5-6。将水层用DCM萃取2-3次,将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,以得到粗化合物。通过制备型HPLC(10mM乙酸铵的H₂O:MeCN溶液)纯化反应产物,以得到6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(225mg,0.34mmol,28%),为灰白色固体。

[1270] LCMS (ESI⁺) :m/z 658.5 [M+H]⁺

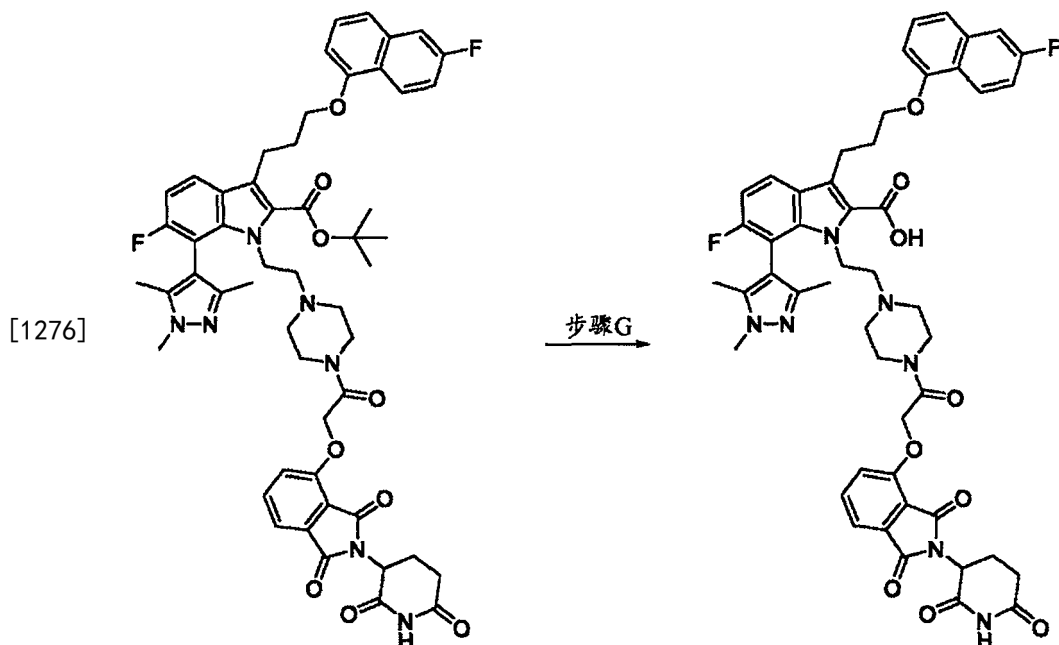
[1271] 步骤F



[1273] 在氩气氛下,将2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸(16.7mg,0.050mmol)溶解在无水DMF(0.91ml)中,并且添加DIPEA(0.024mL,0.137mmol),然后添加HATU(26.0mg,0.068mmol)。在室温下混合15分钟后,添加6-氟-3-{3-[(6-氟吡啶-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(30.0mg,0.046mmol)。在室温下将反应继续16小时。蒸发溶剂,将所得材料溶解在DCM(30ml)中,并依次用盐水和水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩并减压干燥。所得产物1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(44mg,粗品)无需进一步纯化即可用于下一步。

[1274] LCMS (ESI⁺) :m/z 972.2 [M+H]⁺

[1275] 步骤G

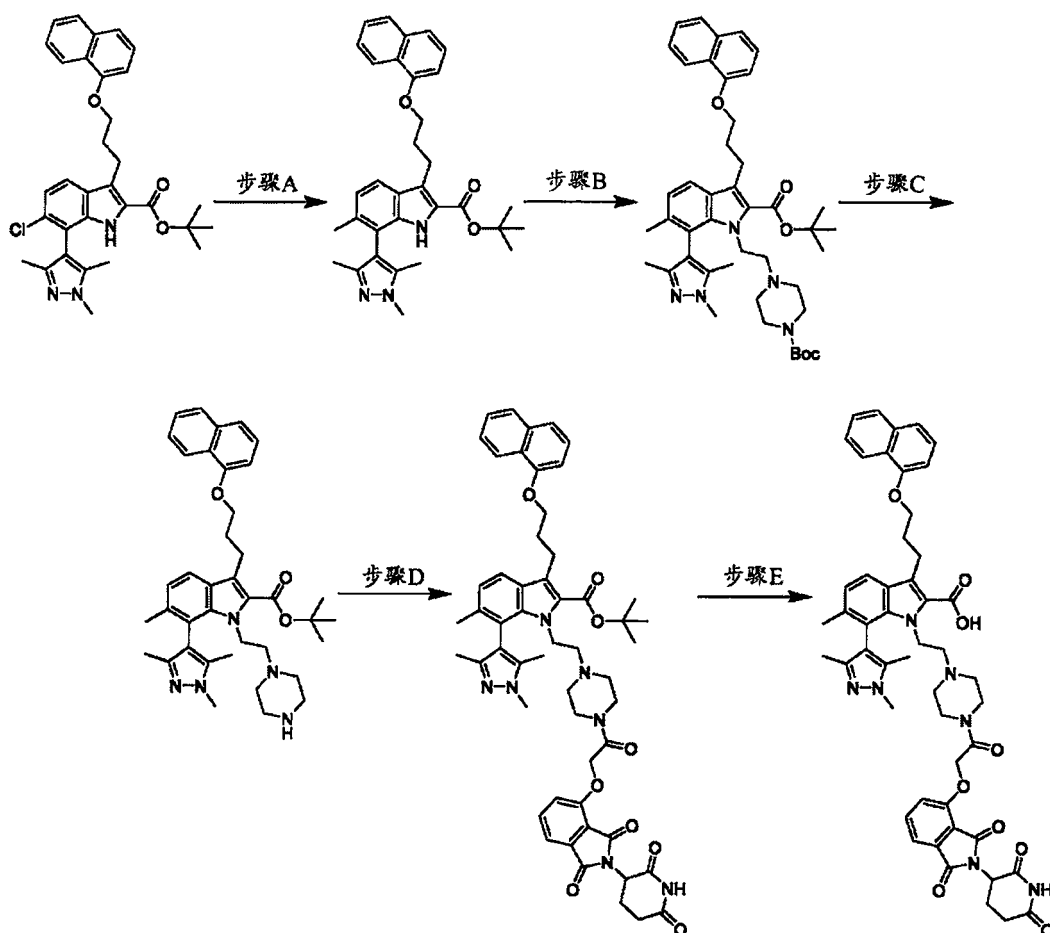


[1277] 将1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氟-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(44.0mg,粗品)溶解在无水DCM(0.35mL)中,并且添加TFA(0.347mL,4.526mmol)。在室温下将反应物搅拌13小时。在使用LCMS确认起始材料完全消耗后,浓缩溶液并且将所得材料减压干燥。使用制备型TLC(20%MeOH的DCM溶液以及10%至20%MeOH的DCM溶液)将粗产物纯化两次。使用洗脱溶液从硅胶上洗涤反应产物,过滤并减压干燥,以得到1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氟-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(3.1mg,0.003mmol,两步骤6%),为灰白色固体。

[1278] LCMS(ESI⁺):m/z 916.0[M+H]⁺

[1279] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ13.26(bs,1H),11.11(s,1H),8.27(dd,J=9.3,5.9Hz,1H),7.77(dd,J=8.6,7.2Hz,2H),7.67(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.46(dd,J=5.3,2.0Hz,3H),7.39(td,J=8.9,2.6Hz,1H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),7.09-6.98(m,1H),6.90(dd,J=5.4,3.3Hz,1H),5.20-5.06(m,3H),4.47-4.32(m,1H),4.41-4.18(m,3H),3.77(s,3H),3.54-3.43(m,1H),3.41(s,1H),3.28-3.26(m,2H),2.90(ddd,J=16.9,13.7,5.4Hz,1H),2.65-2.60(m,1H),2.60-2.57(m,1H),2.57-2.55(m,1H),2.28-2.18(m,2H),2.18-1.96(m,1H),1.93(s,3H)。

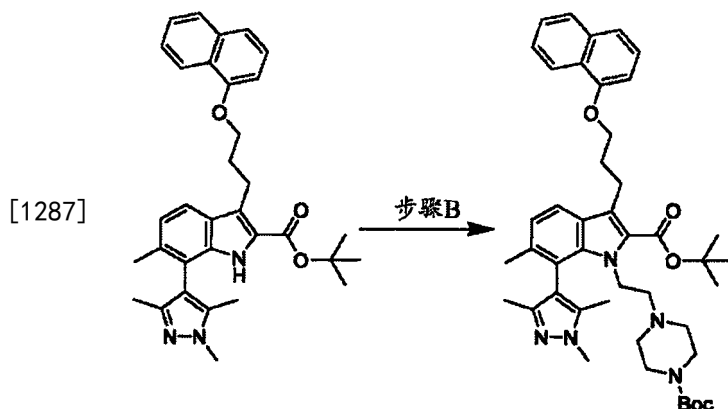
[1280] 实施例21:1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-甲基-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(217)



[1284] 将甲基硼酸(761mg,12.891mmol)和磷酸钾(2.343g,11.05mmol)、2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯(SPhos,453mg,1.105mmol)添加到6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸叔丁酯(2g,3.683mmol)在二恶烷(20mL)中的搅拌溶液中。使用氩气将混合物脱氧,并且在氩气氛下向混合物中添加Pd(OAc)₂(0.124g,0.552mmol)。然后将反应混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且减压蒸发溶剂。然后将其用EtOAc稀释并依次用水和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂,30%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到6-甲基-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸叔丁酯(1.6g,3.05mmol,82.8%),为棕色固体。

[1285] LCMS (ESI⁺) :m/z 523.7 [M+H]⁺

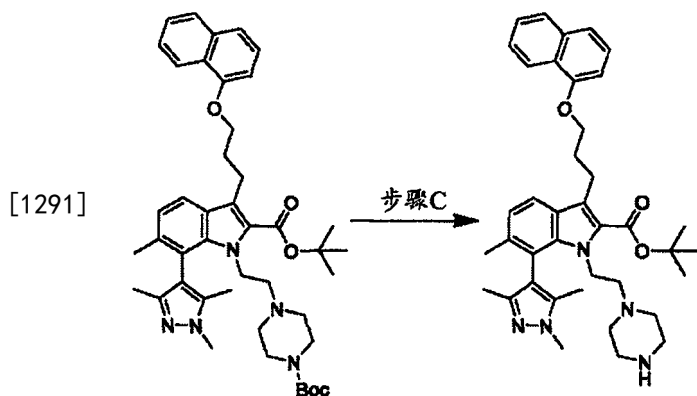
[1286] 步骤B



[1288] 将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.5g,6.119mmol)添加到6-甲基-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(1.6g,3.05mmol)在DMF(15mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加碳酸铯(4.9g,15.296mmol)的DMF溶液,并且允许混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂,30%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-甲基-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(1.2g,1.63mmol,53.4%),为白色固体。

[1289] LCMS (ESI⁺) :m/z 737.4 [M+H]⁺

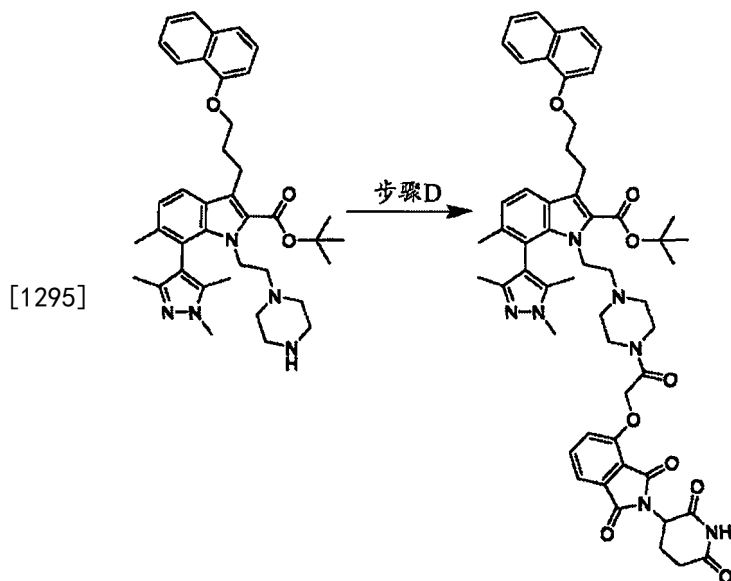
[1290] 步骤C



[1292] 在0℃下,将1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-甲基-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(800mg,1.088mmol)溶解在DCM(30mL)中,并且滴加4M HCl的二恶烷(20mL)溶液。在该温度下在氮气下将混合物搅拌2小时。当LCMS表明起始材料完全转化时,通过在0℃下滴加冷的1M NaOH溶液以达到pH~7至8来淬灭反应混合物。用DCM萃取水层2-3次。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(胺SiO₂,70%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到6-甲基-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(440mg,0.692mmol,63.58%),为白色固体。

[1293] LCMS (ESI⁺) :m/z 636.5 [M+H]⁺

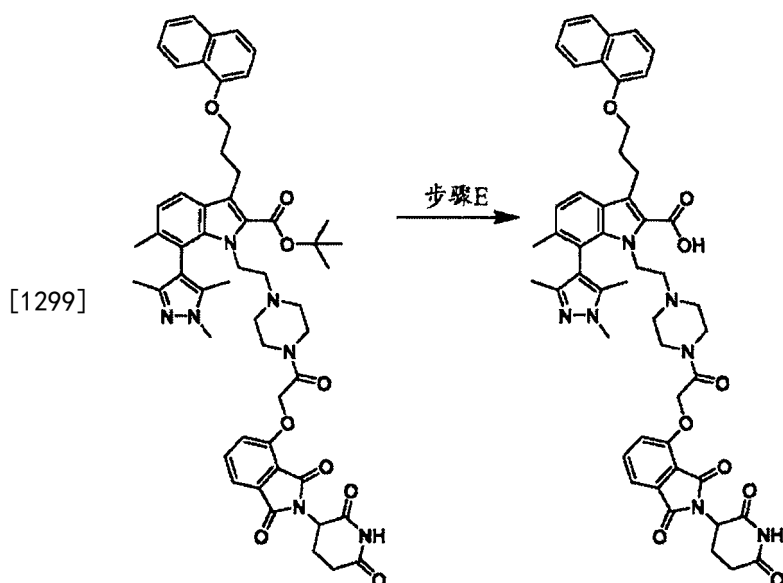
[1294] 步骤D



[1296] 将DIPEA (0.040mL, 0.229mmol) 和HATU (43.5mg, 0.114mmol) 添加到2- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸 (30.4mg, 0.091mmol) 和6-甲基-3- (3- (萘-1-基氧基) 丙基) -1- (2- (哌嗪-1-基) 乙基) -7- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基) -1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (48.4mg, 0.076mmol) 在DMF (0.762mL) 中的充分搅拌的溶液中,并且允许混合物在氮气下搅拌2小时。起始材料完全消耗 (通过TLC和LCMS监测) 后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用冷水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发。通过快速色谱法 (SiO₂, DCM:MeOH, 0-10% MeOH) 纯化粗混合物,以得到1- (2- (4- (2- ((2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代异吲哚啉-4-基) 氧基) 乙酰基) 哌嗪-1-基) 乙基) -6-甲基-3- (3- (萘-1-基氧基) 丙基) -7- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基) -1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (39.0mg, 0.036mmol, 47.8%), 为黄色胶体。

[1297] LCMS (ESI⁺): m/z 950.4 [M+H]⁺

[1298] 步骤E



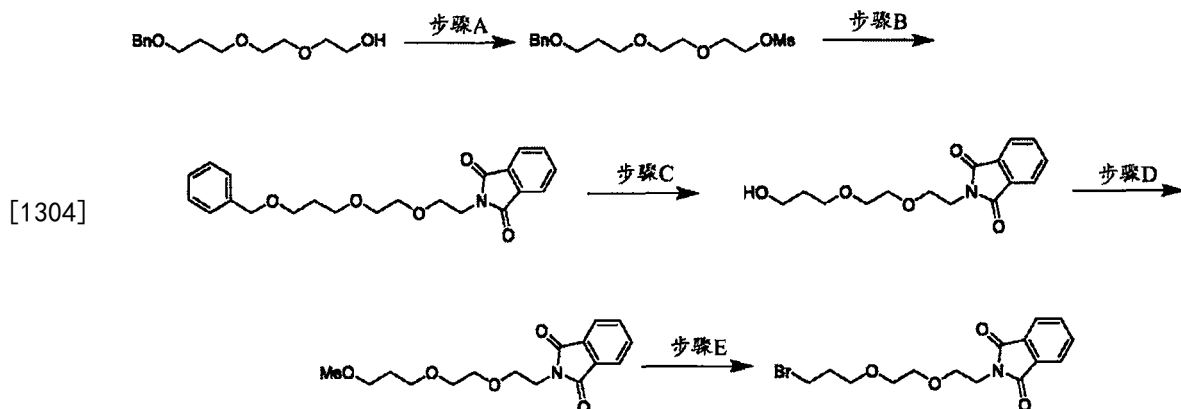
[1300] 将1- (2- (4- (2- ((2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代异吲哚啉-4-基) 氧基)

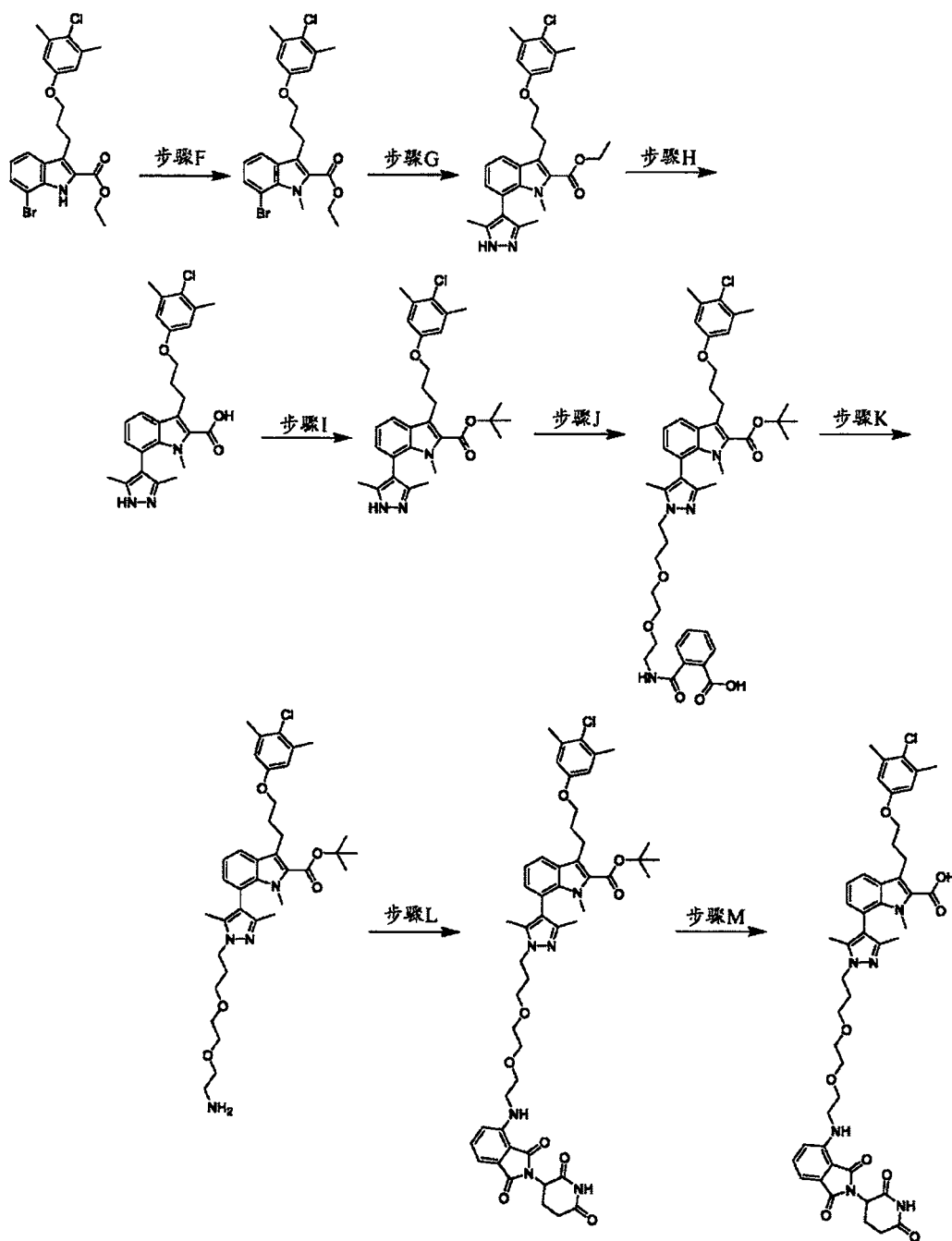
乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-甲基-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(39.0mg,0.041mmol)置于加盖的小瓶中,溶解在DCM中,然后添加TFA(0.629mL,8.210mmol)。在室温下将反应物搅拌过夜。减压去除溶剂,并且使用制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗产物,以得到1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡啶-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-甲基-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(16.6mg,0.019mmol,45.2%),为黄色固体。

[1301] LCMS (ESI+) : m/z 894.2 [M+H]⁺

[1302] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 13.14 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.28-8.21 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.75 (dd, $J=8.6, 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.39 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.94-6.86 (m, 1H), 5.15-5.05 (m, 3H), 4.29 (dt, $J=13.8, 7.0\text{Hz}$, 1H), 4.21 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 3H), 3.28-3.24 (m, 3H), 2.88 (ddd, $J=16.8, 13.8, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.21 (p, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.16-2.02 (m, 7H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

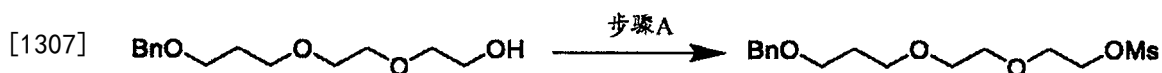
[1303] 实施例22:3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-羧酸(227)





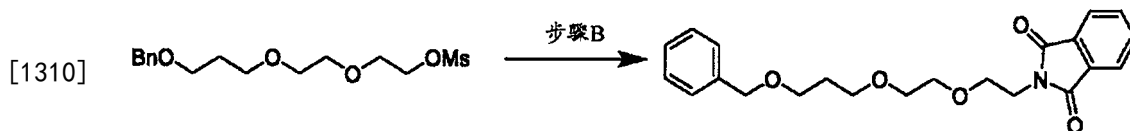
[1305]

[1306] 步骤A



[1308] 在0℃下在氮气下,将MsCl (10mL, 68.4mmol) 添加到2- (2- (3- (苄氧基) 丙氧基) 乙氧基) 乙-1-醇 (5.8g, 22.8mmol) 在DCM (100mL) 中的搅拌溶液中,然后添加三乙胺 (6.4mL, 45.6mmol), 并且允许反应混合物在室温下搅拌2小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法 (SiO₂, 50% EtOAc 的己烷溶液) 纯化粗化合物,以得到2- (2- (3- (苄氧基) 丙氧基) 乙氧基) 乙基甲磺酸酯 (6.7g, 20.2mmol, 88%), 为无色液体。LCMS (ESI⁺) : m/z 333.0 [M+H]⁺

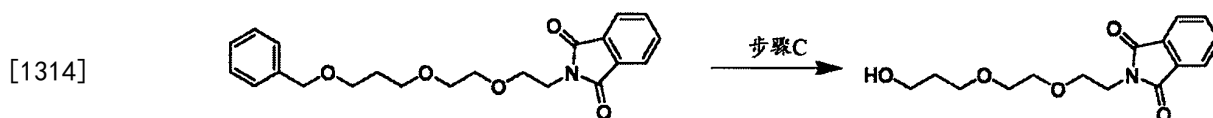
[1309] 步骤B



[1311] 将溴化锂(4.8g, 56mmol)添加到2-(2-(3-(苄氧基)丙氧基)乙氧基)乙基甲磺酸酯(6.2g, 18.6mmol)在DMF(60mL)中的搅拌溶液中,并且允许反应混合物在100℃下在氮气下搅拌4小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物冷却至室温,向其中添加邻苯二甲酰亚胺钾(6.9g, 37.3mmol),并且在100℃下在氮气下将反应混合物再搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂, 30%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到2-(2-(2-(3-(苄氧基)丙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(3.2g, 8.35mmol, 45%),为黄色粘稠液体。

[1312] LCMS (ESI⁺): m/z 384.2 [M+H]⁺

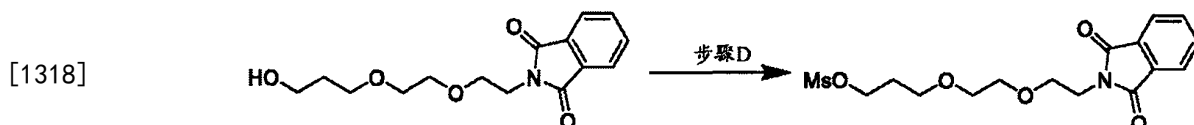
[1313] 步骤C



[1315] 在-78℃下在氮气下,将三氯化硼(1M的DCM溶液, 28mL, 28mmol)滴加到2-(2-(2-(3-(苄氧基)丙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(3.5g, 9.13mmol)在DCM(50mL)中的搅拌溶液中。允许反应混合物在相同温度下搅拌1小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物倒入冰中,用EtOAc萃取,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂, 80%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到2-(2-(2-(3-羟基丙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(2.1g, 7.16mmol, 78%),为无色粘稠液体。

[1316] LCMS (ESI⁺): m/z 293.8 [M+H]⁺

[1317] 步骤D



[1319] 在0℃下在氮气下,将甲磺酰氯(2.5mL, 17.06mmol)添加到2-(2-(2-(3-羟基丙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(2.5g, 8.5mmol)在DCM(60mL)中的搅拌溶液中,然后添加Et₃N(3.5mL, 25.6mmol),并且允许反应混合物在室温下搅拌2小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂, 40%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到3-(2-(2-(1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)乙氧基)乙氧基)丙基甲磺酸酯(3g, 8.08mmol, 95%),为无色液体。

[1320] LCMS (ESI⁺): m/z 372.2 [M+H]⁺

[1321] 步骤E

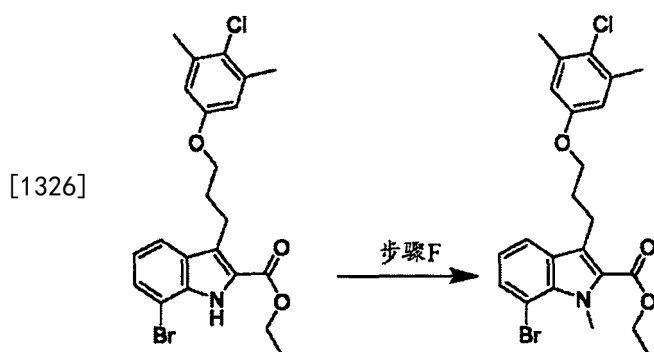
[1322]



[1323] 将溴化锂 (3.5g, 40.43mmol) 添加到 3-(2-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙氧基)乙氧基)丙基甲磺酸酯 (3g, 8.08mmol) 在 DMF (40mL) 中的搅拌溶液中, 并且允许反应混合物在室温下在氮气下搅拌 16 小时。起始材料完全消耗 (通过 TLC 和 LCMS 监测) 后, 将反应混合物用 EtOAc 稀释, 并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法 (SiO_2 , 30% EtOAc 的己烷溶液) 纯化粗化合物, 以得到 2-(2-(2-(3-溴丙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮 (2.5g, 7.02mmol, 87%), 为无色粘稠液体。

[1324] LCMS (ESI⁺): m/z 356.2 [M+H]⁺

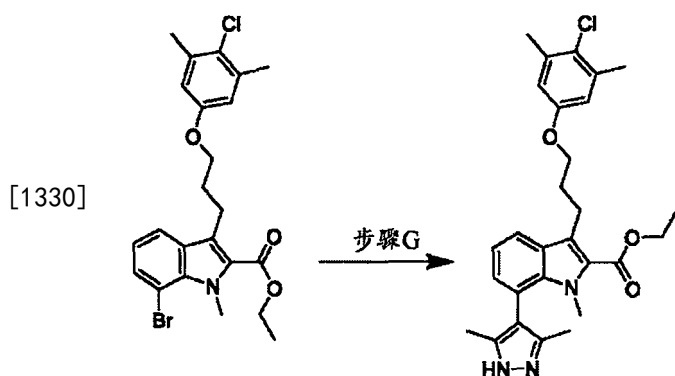
[1325] 步骤 F



[1327] 将碳酸钾 (11.9g, 86.2mmol) 添加到 7-溴-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (10g, 21.55mmol) 在 DMF (100mL) 中的充分搅拌的溶液中, 然后添加碘甲烷 (2.8mL, 43.1mmol), 并且允许反应物在 90℃ 下在氮气下搅拌 16 小时。起始材料完全消耗后, 将反应混合物用 EtOAc 稀释, 依次用水和盐水洗涤, 将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法 (SiO_2 , EtOAc:己烷, 10-20%) 纯化粗化合物, 以得到 7-溴-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (10g, 21mmol, 97%), 为灰白色固体。

[1328] LCMS (ESI⁺): m/z 477.7 [M+H]⁺

[1329] 步骤 G

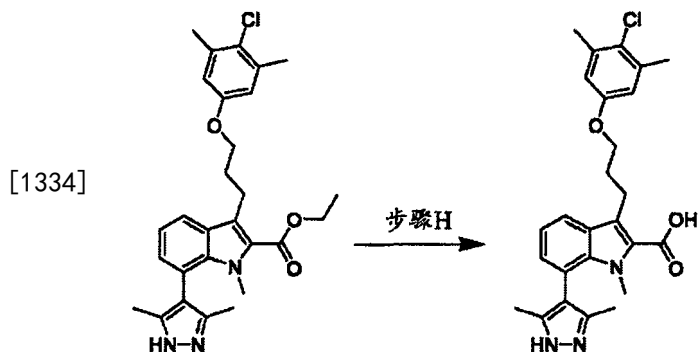


[1331] 将 3,5-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (7g, 31.4mmol) 和 K_2CO_3 (5.8g, 41.84mmol) 添加到 7-溴-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (5g, 10.46mmol) 在二恶烷 (150mL) 和

水 (30mL) 中的搅拌溶液中。使用氩气将混合物脱氧, 并且在氩气氛下向混合物中添加 Pd (dppf) Cl_2 (1.14g, 1.57mmol)。然后将反应混合物加热回流 16 小时。起始材料完全消耗后, 将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 并且减压蒸发溶剂以得到粗材料。然后将其用 EtOAc 稀释, 依次用水和盐水洗涤, 将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法 (SiO_2 , 5% MeOH 的 DCM 溶液) 纯化粗化合物, 以得到 3- (3- (4-氯-3,5-二甲基苯氧基) 丙基) -7- (3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基) -1-甲基-1H-吡唑-2-羧酸乙酯 (3g, 6.05mmol, 58%), 为棕色胶状固体。

[1332] LCMS (ESI+): m/z 494.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

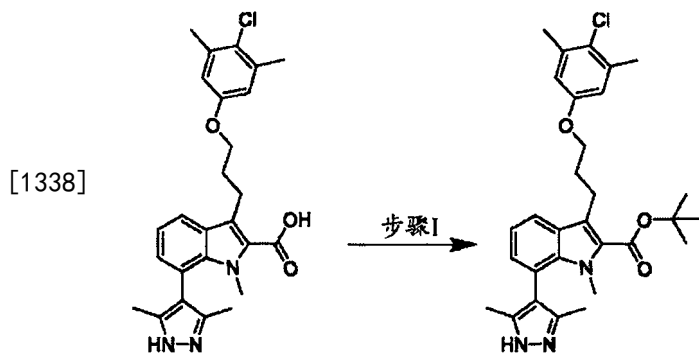
[1333] 步骤 H



[1335] 将 3- (3- (4-氯-3,5-二甲基苯氧基) 丙基) -7- (3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基) -1-甲基-1H-吡唑-2-羧酸酯 (2g, 4.06mmol) 溶解在 EtOH (40mL) 中, 并且向其中添加 NaOH (0.57g, 14.2mmol) 在水 (8mL) 中的溶液。将混合物加热回流 3 小时。起始材料完全消耗后, 将反应混合物冷却至室温, 减压蒸发溶剂, 以得到粗反应混合物。然后将粗反应混合物用水稀释, 用 EtOAc 洗涤。使用 1M HCl 小心地将水层酸化至 pH=3, 用 DCM 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 以得到 3- (3- (4-氯-3,5-二甲基苯氧基) 丙基) -7- (3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基) -1-甲基-1H-吡唑-2-羧酸 (2g, 粗品), 为深棕色胶状固体。

[1336] LCMS (ESI+): m/z 466.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1337] 步骤 I



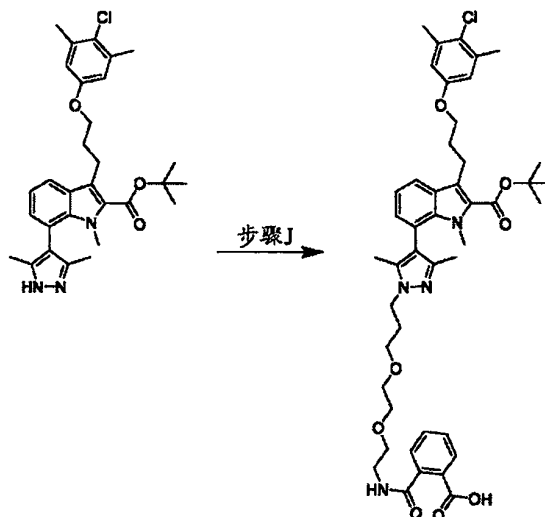
[1339] 将 3- (3- (4-氯-3,5-二甲基苯氧基) 丙基) -7- (3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基) -1-甲基-1H-吡唑-2-羧酸 (2g, 粗品) 悬浮在甲苯 (20mL) 中, 并且在氮气下将混合物加热至回流。将 N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛 (3.5mL, 17.2mmol) 滴加至回流混合物中。在氮气下继续回流额外的 16 小时。16 小时后, 向其中添加另外 1.7mL (8.6mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛, 并继续反应另外 24 小时。然后将反应混合物用 EtOAc 稀释, 依次用 NaHCO_3 (饱和)、水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱

法(SiO_2 , 2% MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(1.4g, 2.68mmol, 62%),为棕色固体。

[1340] LCMS (ESI+): m/z 522.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1341] 步骤J

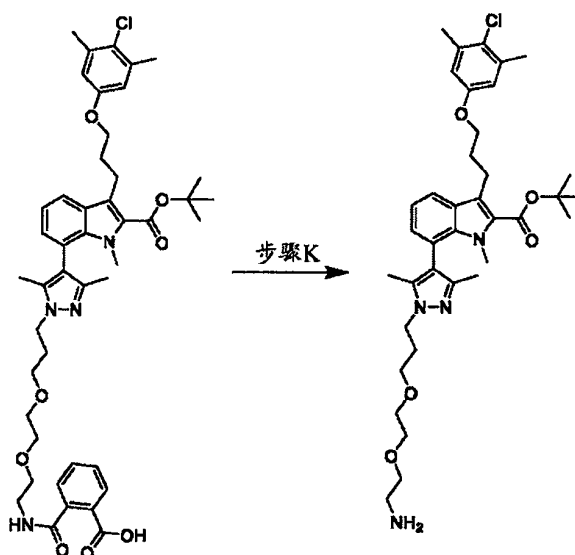
[1342]



[1343] 在0℃下在氮气下将氰化钠(55.3mg, 2.3mmol)分批添加到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(600mg, 1.15mmol)在DMF(15mL)中的搅拌溶液中,并且允许反应混合物在相同温度下搅拌1小时,此后在0℃下向反应混合物中添加溶解在DMF(5mL)中的2-(2-(2-(3-溴丙氧基)乙氧基)乙基)异吡啶啉-1,3-二酮(1.3g, 3.45mmol),并且允许反应混合物在室温下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物再次冷却至0℃,并且用氯化铵溶液淬灭过量的NaH。将挥发物减压蒸发,以得到粗品2-((2-(2-(3-(4-(2-(叔丁氧基羰基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)苯甲酸,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1344] 步骤K

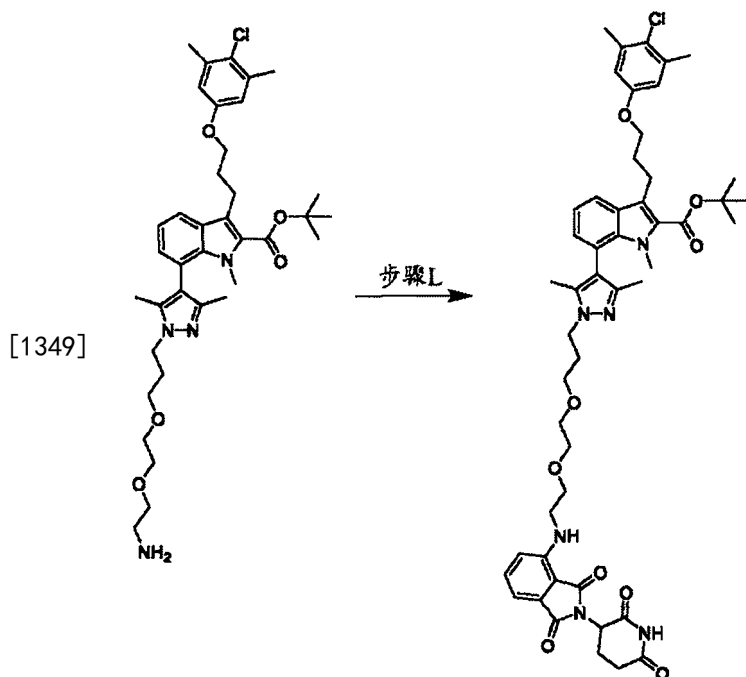
[1345]



[1346] 在140℃下在氮气下,将2-((2-(2-(3-(4-(2-(叔丁氧基羰基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-1H-吡唑-7-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)苯甲酸和水合肼(1.63mL,33mmol)在30mL无水叔丁醇中的混合物回流16小时。然后,允许其冷却至室温。将挥发物减压蒸发,将所得残余物溶解在DCM中并依次用水和盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并减压蒸发,以得到粗化合物,通过柱色谱法(胺SiO₂,2%MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到7-(1-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-1H-吡唑-2-羧酸叔丁酯(150mg,0.224mmol,两步骤19%),为棕色液体。

[1347] LCMS (ESI+): m/z 667.5 [M+H]⁺

[1348] 步骤L

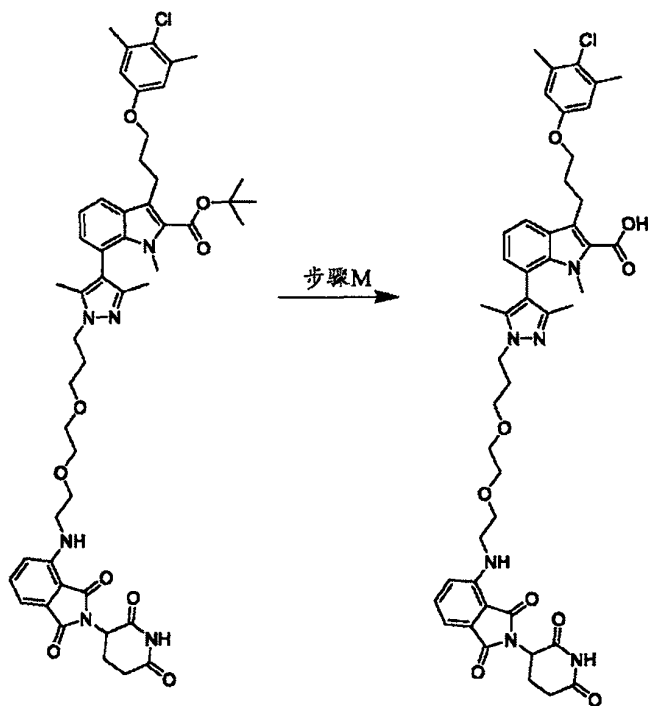


[1350] 将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟异吡啶啉-1,3-二酮(403mg,1.46mmol)添加到7-(1-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-1H-吡唑-2-羧酸叔丁酯(650mg,0.975mmol)在DMSO(15mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加DIPEA(339μL,1.95mmol),并且允许反应混合物在90℃下在氮气下搅拌2小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂,80% EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-2-羧酸叔丁酯(230mg,0.25mmol,25%),为黄色固体。

[1351] LCMS (ESI+): m/z 923.9 [M+H]⁺

[1352] 步骤M

[1353]

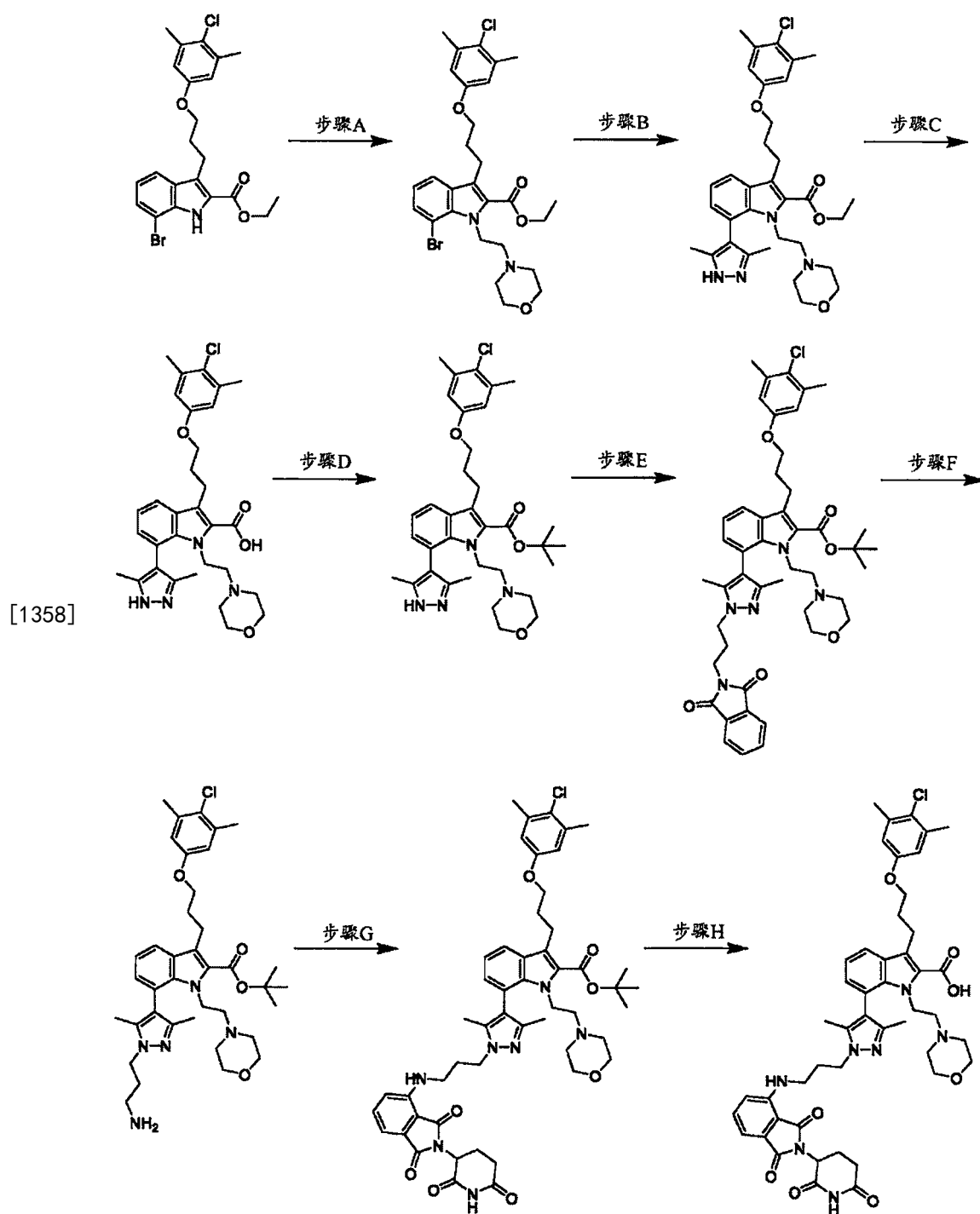


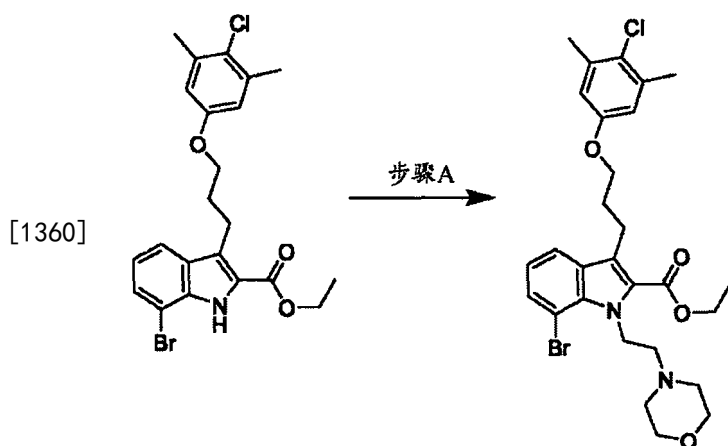
[1354] 将5mL的4M HCl的二恶烷溶液添加到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(3-(2-(2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(120mg, 0.13mmol)在二恶烷(3mL)中的充分搅拌的溶液中,并且允许反应混合物在室温下搅拌28小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过制备型HPLC($H_2O:MeCN+0.1\%HCl$)纯化粗化合物,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(3-(2-(2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-羧酸(18mg, 0.02mmol, 15%), 为黄色固体。

[1355] LCMS(ESI⁺):m/z 867.6[M+H]⁺

[1356] ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 11.10(s, 1H), 7.67(d, J=8.1Hz, 1H), 7.56(t, J=7.8Hz, 1H), 7.12(dd, J=15.5, 8.0Hz, 2H), 7.03(d, J=7.0Hz, 1H), 6.98(d, J=6.9Hz, 1H), 6.78(s, 2H), 6.67-6.55(m, 1H), 5.06(dd, J=12.9, 5.2Hz, 1H), 4.08(t, J=5.6Hz, 2H), 4.00(t, J=6.2Hz, 2H), 3.71-3.64(m, 4H), 3.53-3.45(m, 7H), 3.42-3.30(m, 2H), 3.18(t, J=7.2Hz, 2H), 2.88(ddd, J=18.1, 14.3, 3.7Hz, 1H), 2.62-2.55(m, 2H), 2.29(s, 6H), 2.11-1.97(m, 8H), 1.96(s, 3H)。

[1357] 实施例23:3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(3-(2-(2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸(228)

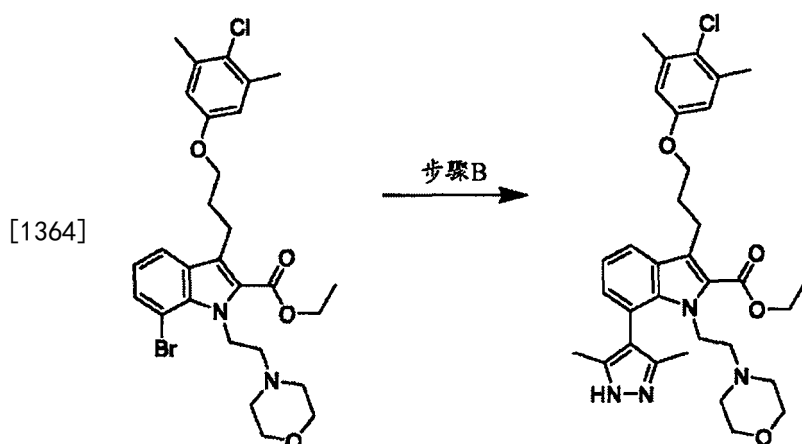




[1361] 将4-(2-溴乙基)吗啉(6g, 30.92mmol)添加到7-溴-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(5g, 10.78mmol)在DMF(50mL)中的充分搅拌的溶液中, 然后添加 Cs_2CO_3 (17.5g, 53.71mmol)的DMF溶液, 并且允许混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 依次用水和盐水洗涤, 将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法(SiO_2 , 30%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物, 以得到7-溴-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(4.8g, 8.32mmol, 77%), 为灰白色固体。

[1362] LCMS(ESI⁺): m/z 577.0[M+H]⁺

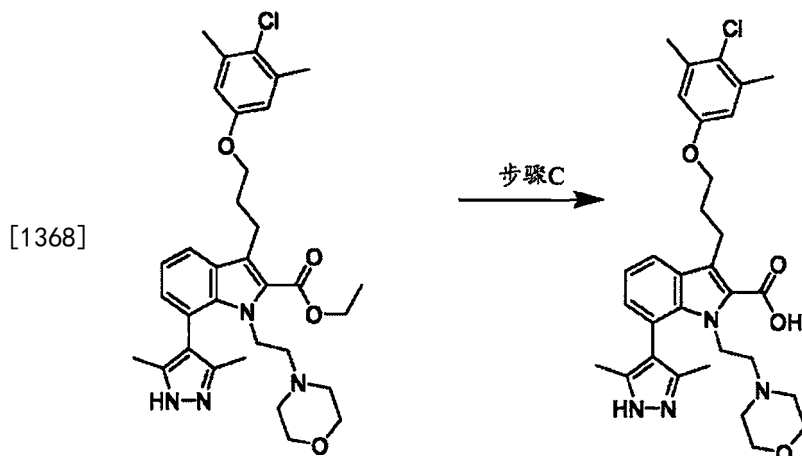
[1363] 步骤B



[1365] 将3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(5.54g, 24.9mmol)和 K_2CO_3 (4.5g, 32.5mmol)添加到7-溴-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(4.8g, 8.32mmol)在二恶烷(150mL)和水(30mL)的搅拌溶液中。使用氩气将混合物脱氧, 并且在氩气氛下向混合物中添加Pd(dppf) Cl_2 (1g, 1.37mmol)。然后将反应混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗后, 将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 并且减压蒸发溶剂以得到粗材料。然后将其用EtOAc稀释, 依次用水和盐水洗涤, 将有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法(SiO_2 , 5%MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物, 以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(2.5g, 4.21mmol, 50%), 为棕色固体。

[1366] LCMS(ESI⁺): m/z 593.8[M+H]⁺

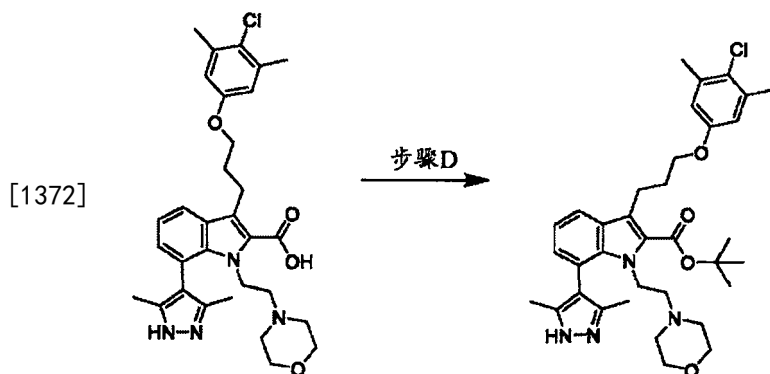
[1367] 步骤C



[1369] 将3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(1.8g, 3.0mmol)溶解在EtOH(40mL)中,并且向其中添加NaOH(0.43g, 10.7mmol)在水(20mL)中的溶液。将混合物加热回流3小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物冷却至室温,减压蒸发溶剂,以得到粗反应混合物。然后将粗反应混合物用水稀释,用EtOAc洗涤。使用1(N)HCl小心地将水层酸化至pH=3,用DCM萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸(1.5g, 2.65mmol, 88%),为深棕色胶状固体。

[1370] LCMS(ESI⁺):m/z 565.2[M+H]⁺

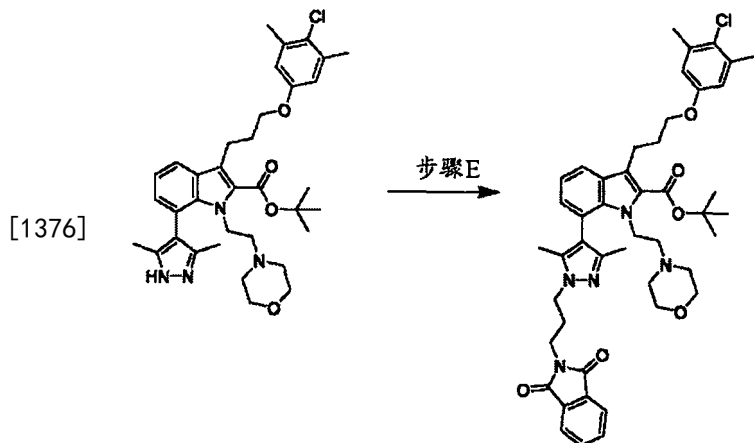
[1371] 步骤D



[1373] 将3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸(1.5g, 2.65mmol)悬浮在甲苯(50mL)中,并且在氮气下将混合物加热至回流。将N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛(0.848g, 4.2mmol)滴加至回流混合物中。在氮气下继续回流额外的16小时。此后,向其中添加另外0.5mL(2.1mmol)的N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛,并且继续反应另外24小时。然后将反应混合物用EtOAc稀释,依次用碳酸氢钠(饱和)、水和盐水洗涤,将有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂, 6%MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(800mg, 1.29mmol, 49%),为棕色固体。

[1374] LCMS(ESI⁺):m/z 621.7[M+H]⁺

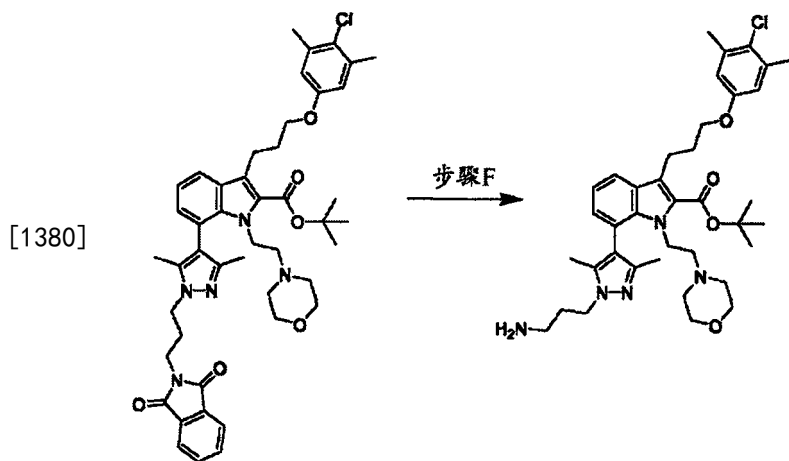
[1375] 步骤E



[1377] 将N-(3-溴丙基)邻苯二甲酰亚胺(173mg, 0.64mmol)添加到压力管中的3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(200mg, 0.32mmol)在DMF(1.5mL)中的搅拌溶液中,然后添加碳酸铯(524mg, 1.6mmol),并且允许反应混合物在100℃下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂, 80% EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(180mg, 0.22mmol, 69%),为胶状固体。

[1378] LCMS(ESI⁺): m/z 808.9 [M+H]⁺

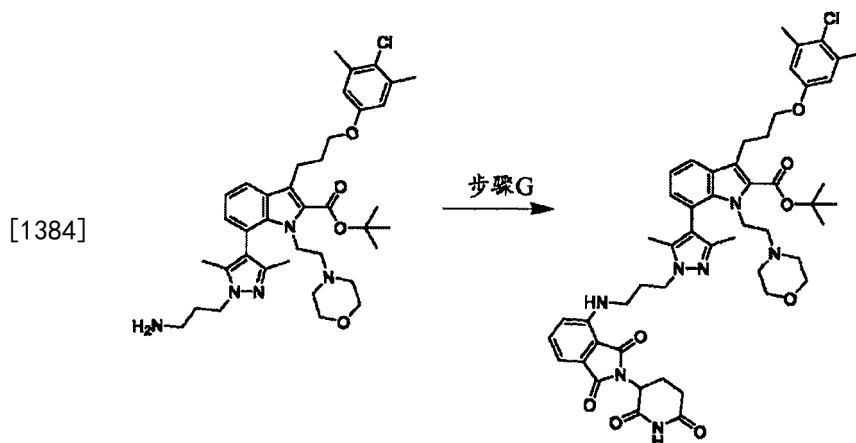
[1379] 步骤F



[1381] 在140℃下在氮气下,将3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(270mg, 0.33mmol)和水合肼(0.3mL, 6.7mmol)的3mL无水叔丁醇溶液回流2小时。然后允许其冷却至室温,减压去除挥发物,将残余物溶解在DCM中,依次用水和盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并减压蒸发,以得到粗化合物,通过柱色谱法(胺SiO₂, 2% MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到7-(1-(3-氨基丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(160mg, 0.23mmol, 70%),为棕色液体。

[1382] LCMS (ESI⁺) :m/z 678.8 [M+H]⁺

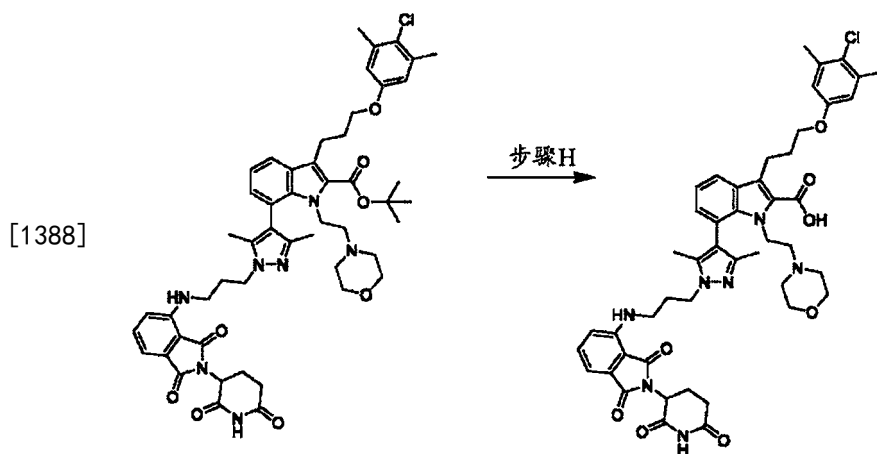
[1383] 步骤G



[1385] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(104mg,0.37mmol)添加到7-(1-(3-氨基丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(170mg,0.25mmol)在DMSO(1mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加DIPEA(87 μ L,0.5mmol),并且允许反应混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水溶液洗涤,将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(胺SiO₂,80%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(180mg,0.19mmol,76%),为黄色固体。

[1386] LCMS (ESI⁺) :m/z 935.1 [M+H]⁺

[1387] 步骤H



[1389] 将5mL的4M HCl的二恶烷溶液添加到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(180mg,0.19mmol)在二恶烷(5mL)中的充分搅拌的溶液中,并且允许反应混合物在室温下搅拌28小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过制备型HPLC(10mM乙酸铵的H₂O和MeCN溶液)纯化粗化合物,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(3-((2-

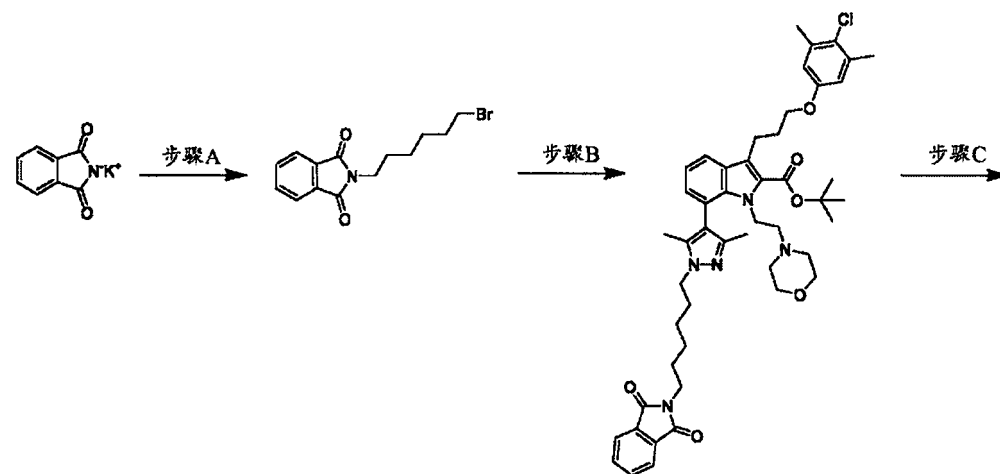
(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸(45mg,0.05mmol,26%),为黄色固体。

[1390] LCMS(ESI⁺):m/z 878.4[M+H]⁺

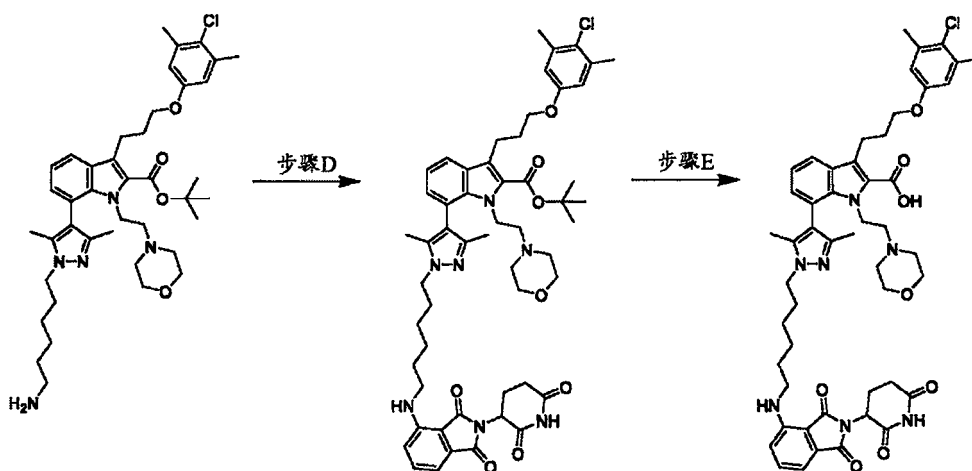
[1391] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ11.08(s,1H),7.67-7.57(m,2H),7.14(d,J=8.6Hz,1H),7.09(t,J=7.5Hz,1H),7.05(d,J=7.1Hz,1H),6.92(d,J=7.0Hz,1H),6.75-6.69(m,3H),5.06(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.39-4.20(m,2H),4.12(t,J=6.8Hz,2H),3.98(t,J=6.4Hz,2H),3.45-3.37(m,3H),3.14(t,J=7.5Hz,2H),2.95-2.83(m,1H),2.63-2.53(m,2H),2.25(s,6H),2.14-1.89(m,18H)。

[1392] 脂肪族区域中的3个质子与水重叠

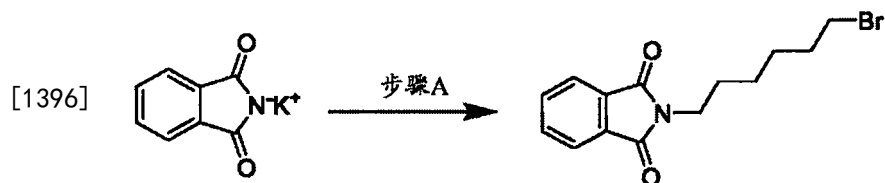
[1393] 实施例24:3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸(229)



[1394]



[1395] 步骤A



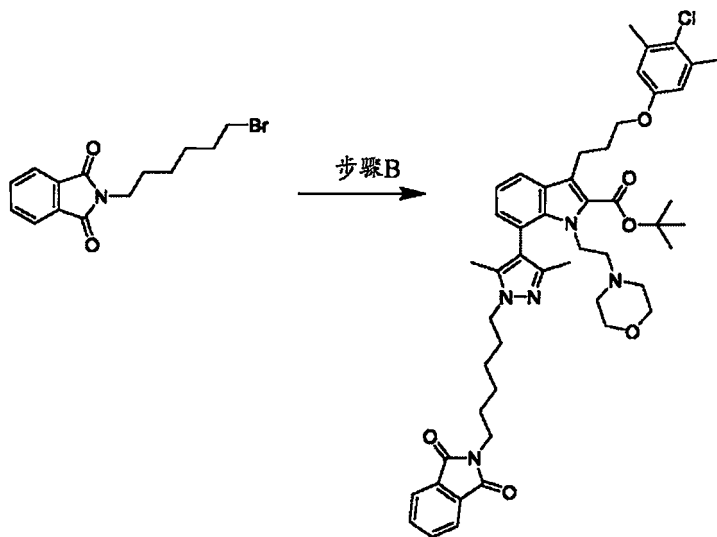
[1397] 将邻苯二甲酰亚胺钾(5g,27mmol)分4份添加到1,6-二溴己烷(8.282mL,54mmol)

溶解在沸腾丙酮(300mL)中的溶液中,并且允许反应混合物在60℃下在氮气下搅拌24小时。起始材料完全消耗后,将溶液冷却至室温。通过过滤去除获得的白色固体,并且将滤液减压浓缩以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 , 10% EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到(8g, 25.8mmol, 95%)的2-(6-溴己基)异吲哚啉-1,3-二酮,为白色固体。

[1398] LCMS (ESI⁺): m/z 310.2 [M+H]⁺

[1399] 步骤B

[1400]

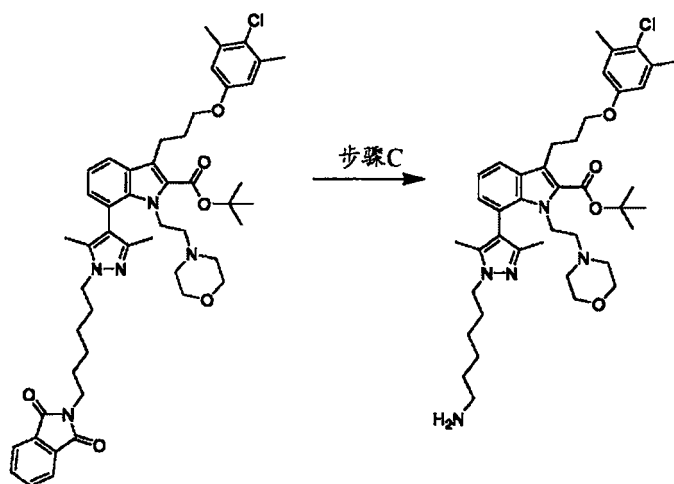


[1401] 将2-(6-溴己基)异吲哚啉-1,3-二酮(650mg, 2.1mmol)添加到压力管中的3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(650mg, 1.05mmol)在DMF(8mL)中的搅拌溶液中,然后添加碳酸铯(1g, 3.15mmol),并且允许反应混合物在100℃下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 , 80% EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(6-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)己基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(650mg, 粗品),为胶状固体。

[1402] LCMS (ESI⁺): m/z 851.0 [M+H]⁺

[1403] 步骤C

[1404]

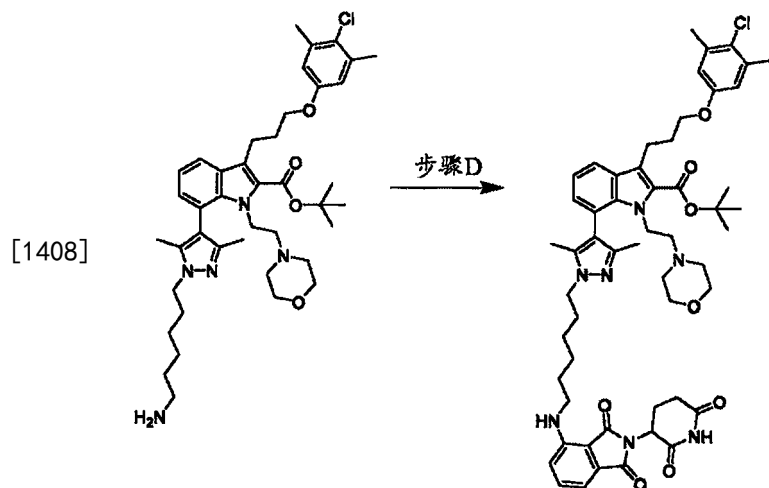


[1405] 在140℃下在氮气下,将3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(6-(1,3-二

氧代异吲哚啉-2-基)己基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(500mg,粗品)和水合肼(0.3mL,6.7mmol)在6mL无水叔丁醇中的混合物回流2小时。然后,允许其冷却至室温。将挥发物减压蒸发。然后将残余物溶解在DCM中,依次用水和盐水洗涤,将有机层经 MgSO_4 干燥,过滤并减压蒸发,以得到粗化合物,通过柱色谱法(胺 SiO_2 ,2%MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到7-(1-(6-氨基己基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(300mg,0.42mmol,70%),为棕色液体。

[1406] LCMS (ESI+): m/z 720.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

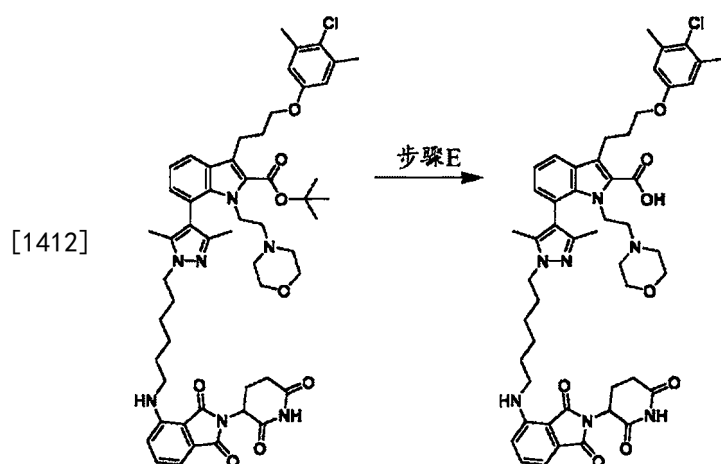
[1407] 步骤D



[1409] 将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(158mg,0.57mmol)添加到7-(1-(6-氨基己基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(300mg,0.38mmol)在DMSO(3mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加DIPEA(133 μL ,0.76mmol),并且允许反应混合物在90 $^{\circ}\text{C}$ 下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水溶液洗涤,将有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(胺 SiO_2 ,80%MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(6-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氨基)己基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(220mg,0.22mmol,59%),为黄色固体。

[1410] LCMS (ESI+): m/z 977.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1411] 步骤E

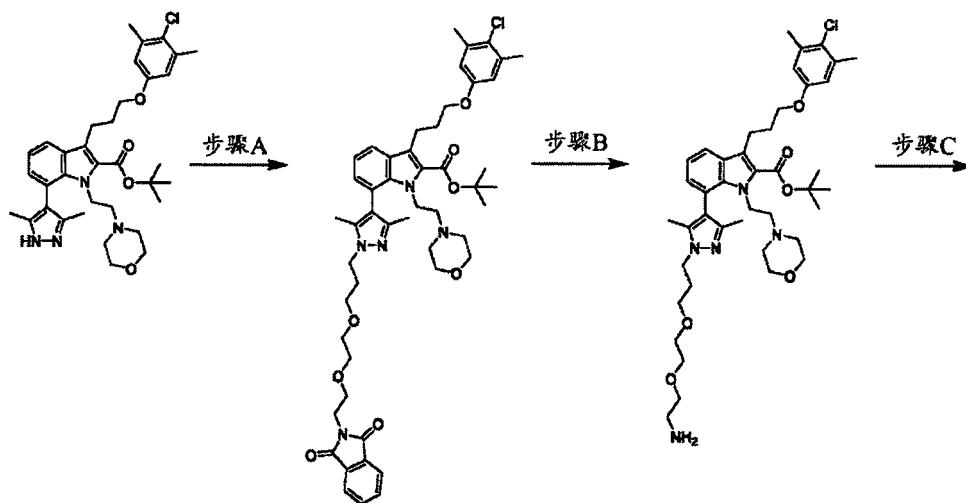


[1413] 将5mL的4M HCl的二恶烷溶液添加到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(220mg,0.23mmol)在二恶烷(5mL)中的充分搅拌的溶液中,并且允许反应混合物在室温下搅拌28小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过制备型HPLC(10mM乙酸铵的H₂O和MeCN溶液)纯化粗化合物,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸(70mg,0.08mmol,34%),为黄色固体。

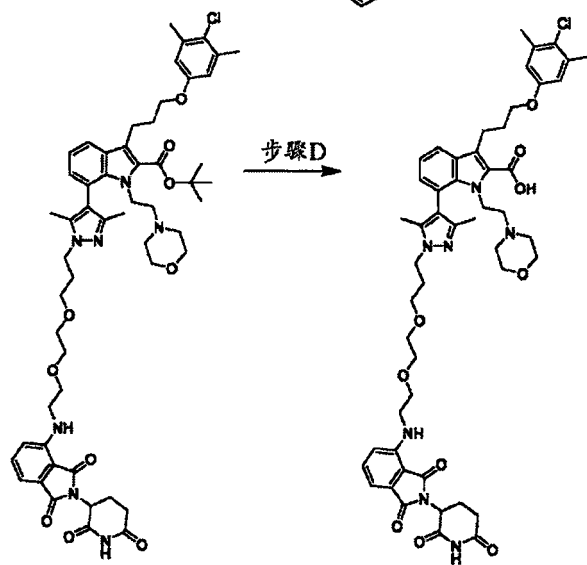
[1414] LCMS (ESI⁺):m/z 920.4[M+H]⁺

[1415] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ13.29 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.09 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.02 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.56 (t, J=6.1Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.8, 5.3Hz, 1H), 4.41-4.22 (m, 2H), 3.99 (dt, J=12.3, 6.8Hz, 4H), 3.37 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.29 (s, 2H), 3.14 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.88 (td, J=17.4, 15.4, 5.2Hz, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.08-1.89 (m, 15H), 1.76 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.47-1.28 (m, 4H)。

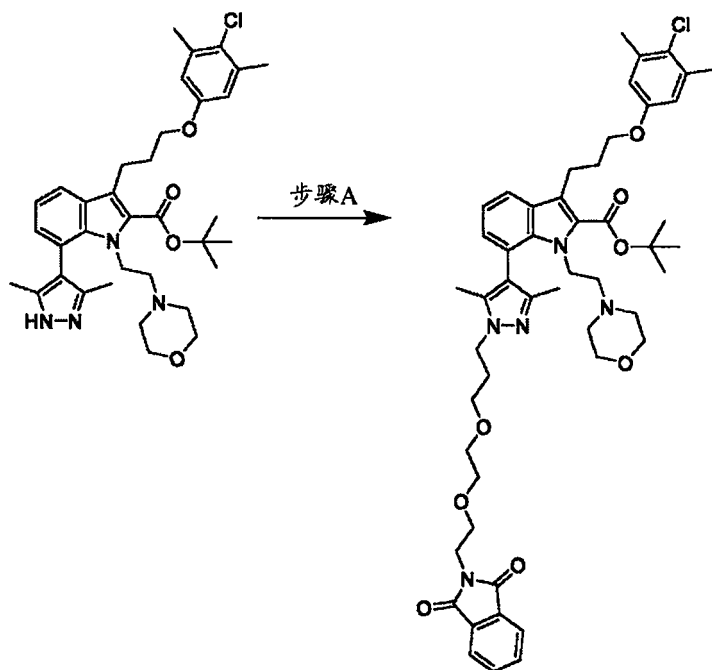
[1416] 实施例25:3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸(230)



[1417]



[1418] 步骤A

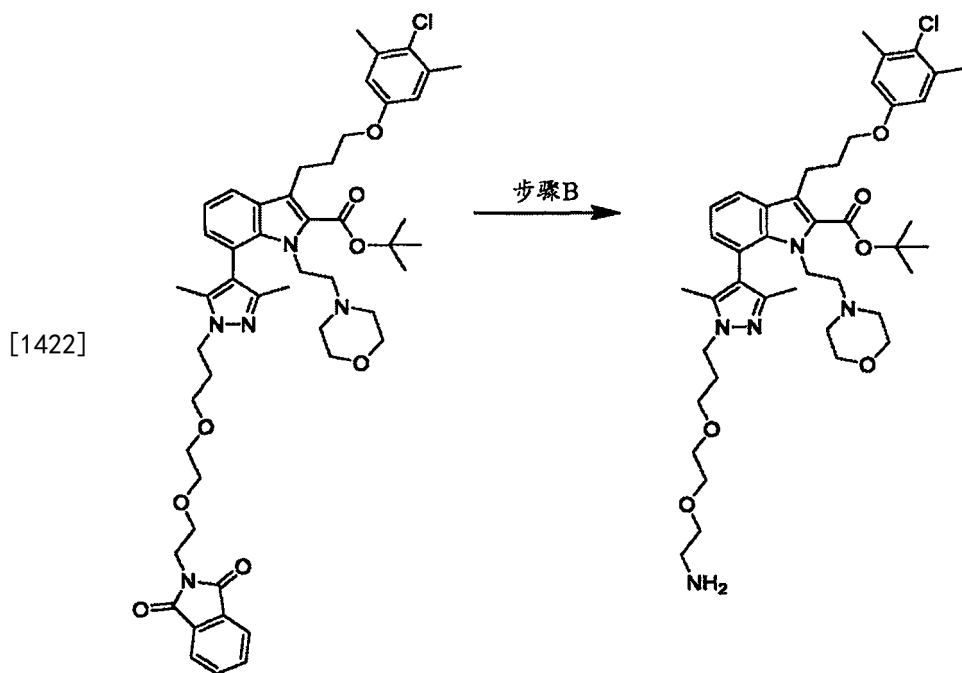


[1419]

[1420] 在0℃下在氮气下,将NaH(56mg,2.3mmol)分批添加到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯

氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(600g,1.15mmol)在无水DMF(5mL)中的搅拌溶液中。然后允许反应混合物在相同温度下搅拌1小时。此后,在0℃下向其中添加2-(2-(2-(3-溴丙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.2g,3.45mmol),并且允许反应混合物在室温下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,使用冰淬灭过量的NaH,将挥发物减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 ,2%MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(3-(2-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(400mg,0.44mmol,39%),为胶状固体。

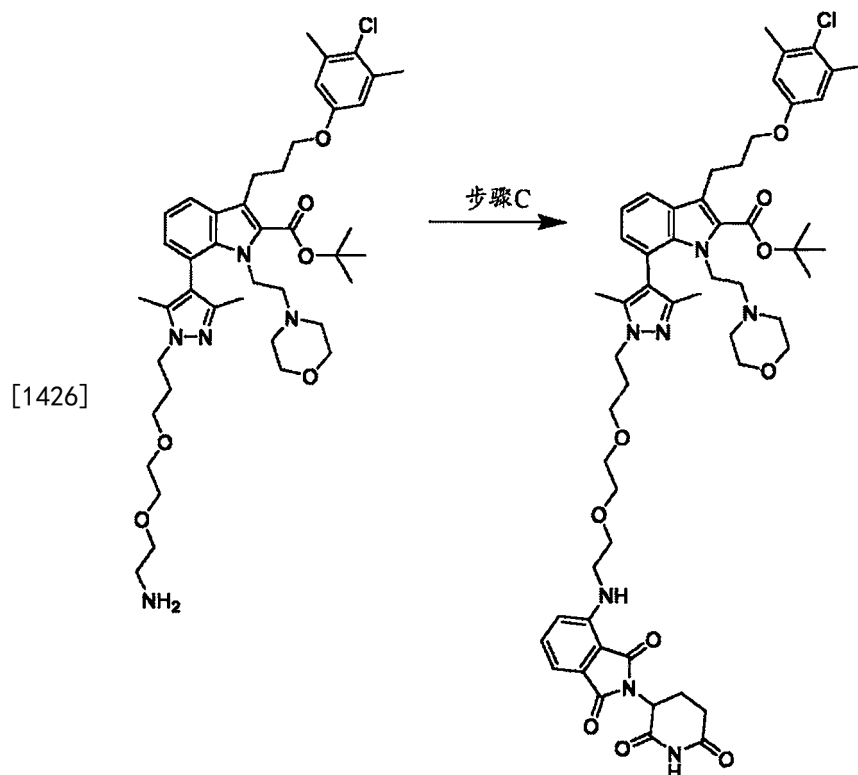
[1421] 步骤B



[1423] 在100℃下在氮气下,将3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(3-(2-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(400mg,0.44mmol)和水合肼(0.43mL,8.75mmol)在10mL无水叔丁醇中的混合物回流16小时。然后允许其冷却至室温,减压去除挥发物,将残余物溶解在DCM中,依次用水和盐水洗涤。将有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并减压蒸发,以得到350mg粗化合物7-(1-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1424] LCMS(ESI⁺):m/z 767.0[M+H]⁺

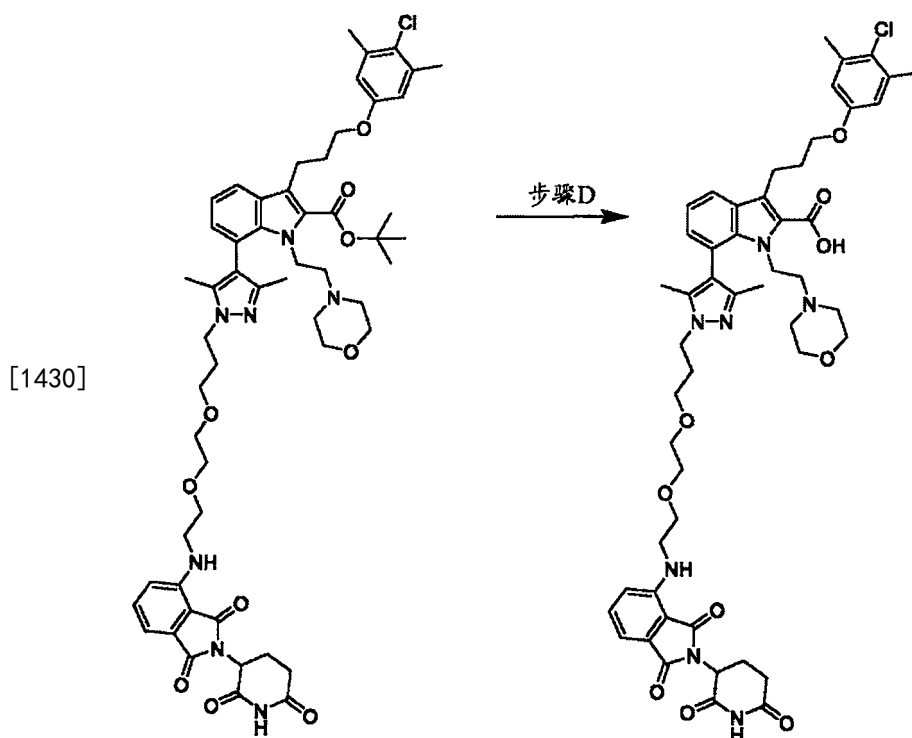
[1425] 步骤C



[1427] 将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(190mg,0.69mmol)添加到7-(1-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(350mg)在DMSO(15mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加DIPEA(160 μ L,0.9mmol),并且允许反应混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水溶液洗涤,将有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(胺SiO₂,80%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(150mg,0.15mmol,32%),为黄色固体。

[1428] LCMS (ESI⁺):m/z 1023.2[M+H]⁺

[1429] 步骤D

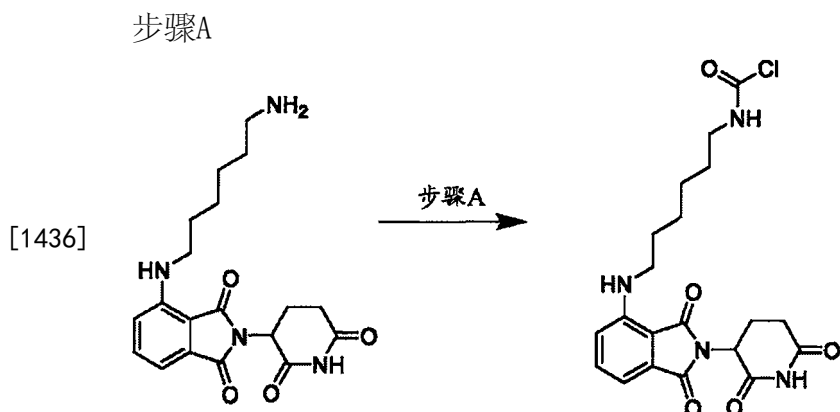
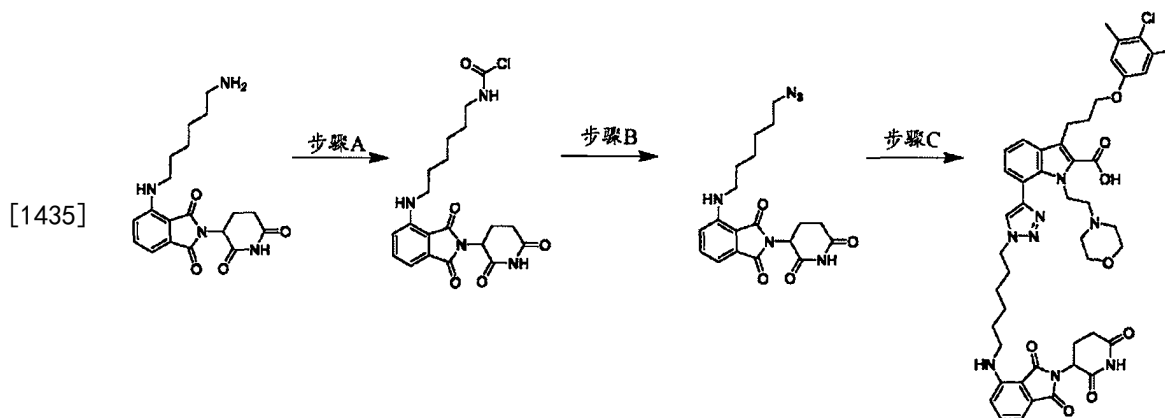


[1431] 将5mL的4M HCl的二恶烷溶液添加到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(150mg,0.19mmol)在二恶烷(5mL)中的充分搅拌的溶液中,并且允许反应混合物在室温下搅拌28小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物减压蒸发,以得到粗化合物,然后将粗化合物分成两部分。一半的材料通过反相制备型HPLC(10mM乙酸铵的水和乙腈溶液)纯化,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-2-羧酸,为游离碱(9mg,0.009mmol,4.7%)。

[1432] LCMS(ESI⁺):m/z 966.3[M+H]⁺

[1433] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ11.10(s,1H),7.73(d,J=8.0Hz,1H),7.56(t,J=7.8Hz,1H),7.14(t,J=7.9Hz,2H),7.05-6.98(m,2H),6.76(s,2H),6.61(t,J=5.7Hz,1H),5.04(dd,J=12.8,5.3Hz,1H),4.57(s,2H),4.14-3.94(m,4H),3.93-3.68(m,1H),3.60(ddd,J=24.0,14.7,5.1Hz,8H),3.45(dt,J=10.3,7.9 Hz,6H),3.19(t,J=7.2 Hz,2H),2.93-2.81(m,1H),2.57(dd,J=18.3,2.6 Hz,2H),2.30-2.19(m,7H),2.12-1.85(m,12H),1.76-1.52(m,1H),1.17-1.06(m,2H)。

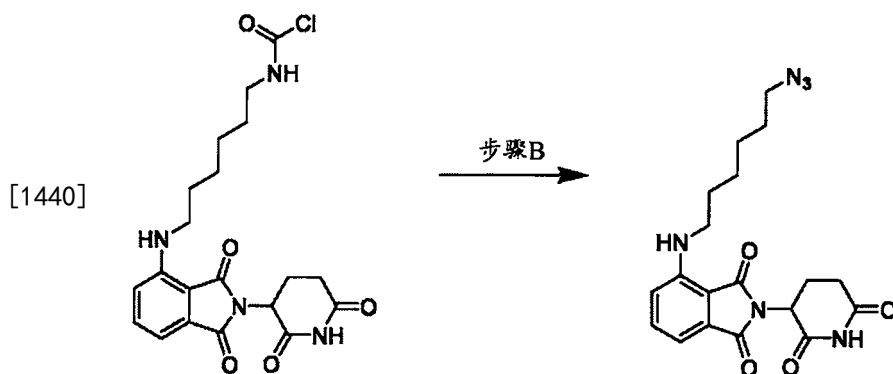
[1434] 实施例26:3-[3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-7-(1-[(6-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基]己基)氨基甲酰基]甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1-[2-(吗啉-4-基(乙基))-1H-吡啶-2-羧酸(231)



[1437] 将DIPEA (0.213mL, 1.223mmol) 添加到4-[(6-氨基己基)氨基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮盐酸盐 (100.0mg, 0.245mmol) 在DMF (5.0mL) 中的搅拌溶液中。随后, 将混合物用氩气吹扫10分钟, 并且添加氯乙酰氯 (0.021mL, 0.269mmol)。在室温下将所得混合物搅拌24小时。反应完成 (通过LCMS监测) 后, 蒸发溶剂并且通过快速色谱法 (SiO_2 , 20% 丙酮的DCM溶液) 纯化粗材料。最终产物2-氯-N-(6-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}己基)乙酰胺 (65.7mg, 0.146mmol, 59%) 为黄色油状物。

[1438] LCMS (ESI⁺): m/z 449.2 [M+H]⁺

[1439] 步骤B

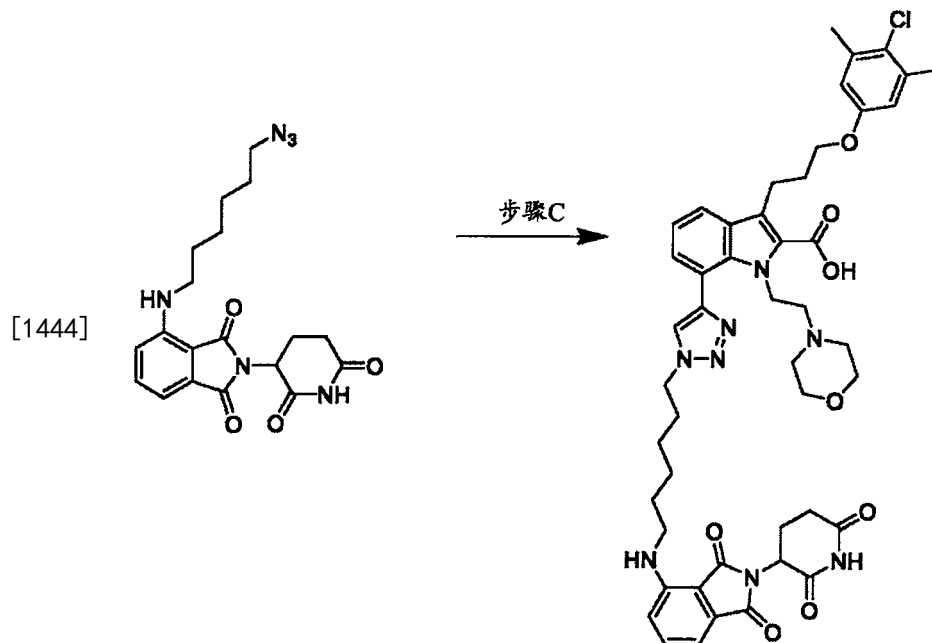


[1441] 将2-氯-N-(6-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}己基)乙酰胺 (64.0mg, 0.143mmol) 和 NaN_3 (64.9mg, 0.998mmol) 溶解在DMF (2.0mL) 中。将反应混合物在室温下搅拌24小时。此后, 将 H_2O (2mL) 添加到反应混合物中并搅拌15分钟。蒸发DMF和 H_2O , 并且将所得残余物分配在DCM和 H_2O 之间。将有机层用盐水进一

步洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发。最终产物2-叠氮基-N-(6-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}己基)乙酰胺(45.0mg,0.099mmol,69%)为黄色固体。

[1442] LCMS (ESI⁺):m/z 455.9[M+H]⁺

[1443] 步骤C

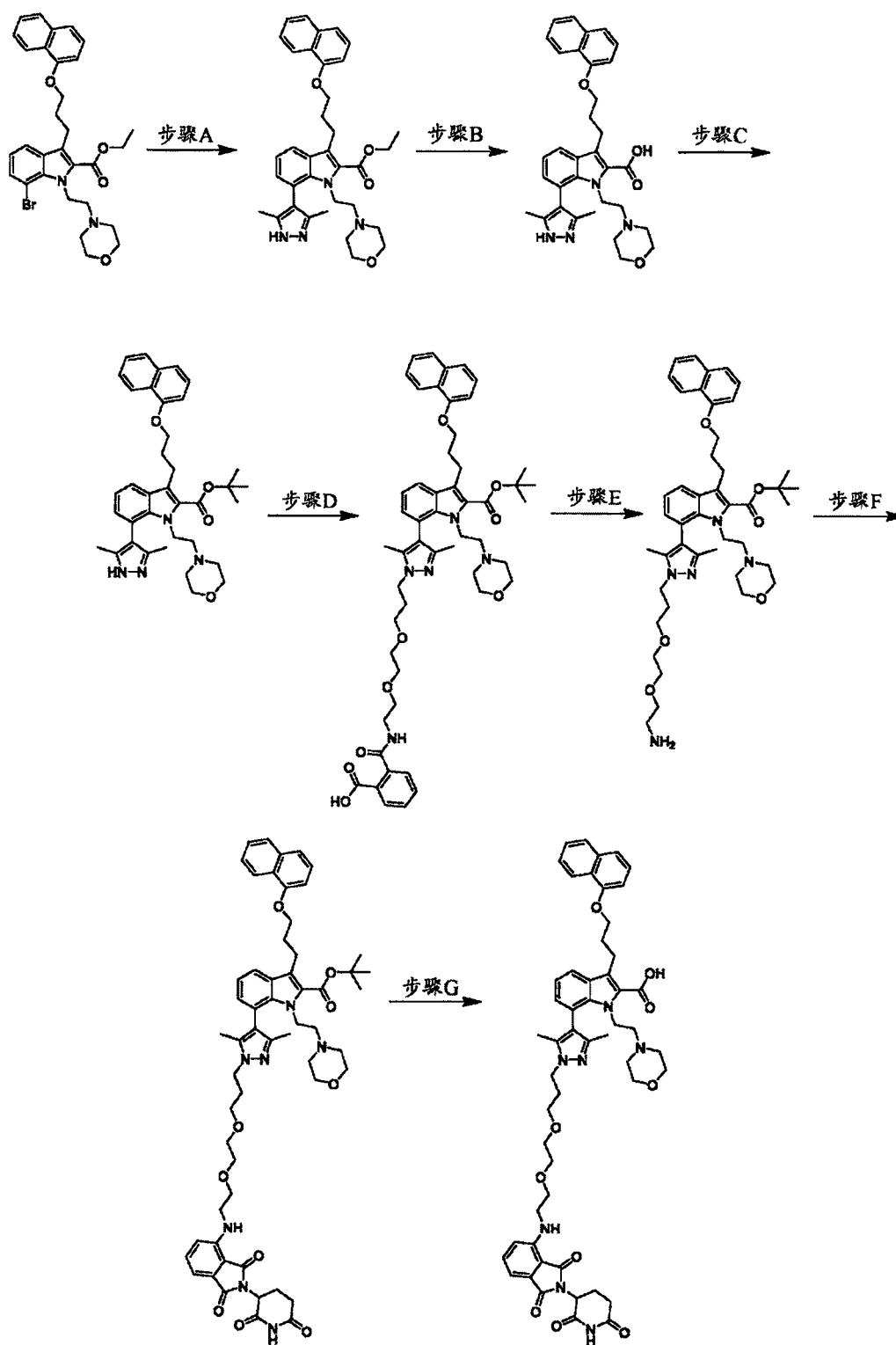


[1445] 将L-抗坏血酸(3.6mg,0.020mmol)和 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (2.5mg,0.010mmol)添加到2-叠氮基-N-(6-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}己基)乙酰胺(10.1mg,0.022mmol)和3-[3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-7-乙炔基-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1H-吡啶-2-羧酸(10.0mg,0.020mmol)在 H_2O (0.500mL)、EtOH(0.500mL)和DCM(0.500mL)的混合物中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌并持续4天。因此,蒸发溶剂。将所得残余物溶解在DMSO中,过滤并通过制备型HPLC($\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}+0.1\%\text{FA}$)纯化。最终产物3-[3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-7-(1-{[(6-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}己基)氨基甲酰基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1H-吡啶-2-羧酸(13.4mg,0.014mmol,69%)为黄色固体。

[1446] LCMS (ESI⁺):m/z 950.8[M+H]⁺

[1447] ¹H NMR (500MHz,DMSO) δ 13.44(s,1H),11.08(s,1H),8.35(t,J=5.4Hz,1H),8.32(s,1H),7.74(s,1H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.14-7.07(m,3H),7.01(d,J=7.0Hz,1H),6.74(s,2H),6.54(t,J=5.7Hz,1H),5.16(s,2H),5.04(dd,J=12.7,5.4Hz,1H),4.40(t,J=5.6Hz,2H),3.95(t,J=6.3Hz,2H),3.40-3.37(m,4H),3.18-3.11(m,4H),2.92-2.83(m,1H),2.62-2.53(m,2H),2.26(s,6H),2.07-1.99(m,9H),1.62-1.55(m,2H),1.51-1.44(m,2H),1.36(d,J=5.0Hz,4H),1.24(s,2H)。

[1448] 实施例27:7-(1-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸(232)



[1451]

步骤A

[1452] 将3,5-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(12g, 53.05mmol)和 K_2CO_3 (9.7g, 70.7mmol)添加到7-溴-1-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡唑-2-羧酸乙酯(10g, 17.68mmol)在二恶烷(150mL)和水(30mL)中的搅拌溶液中。使用氩气将混合物脱氧,并且在氩气氛下向混合物中添加Pd(dppf) Cl_2 (1.9g, 2.65mmol)。将反应混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且减压蒸发溶剂以得到粗材料。然后将其用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 , 5% MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡唑-2-羧酸乙酯(6g, 10.34mmol, 58.5%),为棕色固体。

[1453] LCMS (ESI+): m/z 581.0 $[M+H]^+$

[1454] 步骤B

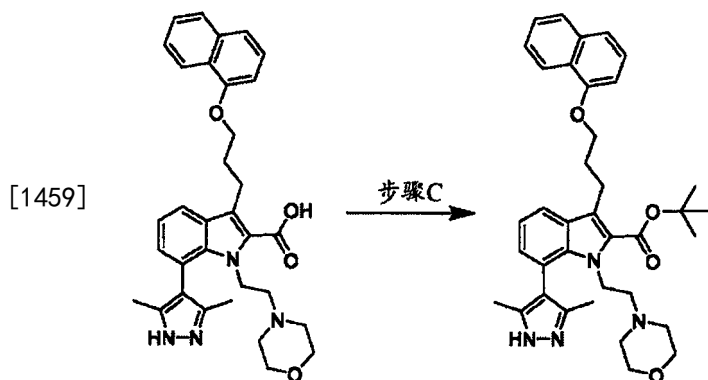
[1455]

The reaction scheme shows the conversion of an ethyl ester to a carboxylic acid. The starting material on the left is a complex molecule featuring a naphthalen-1-yloxypropyl group, an indole ring, a 2,6-dimethyl-1H-imidazole ring, and a morpholine ring. The indole ring has an ethyl ester group at the 3-position. An arrow labeled "步骤B" (Step B) points to the product on the right, which is identical to the starting material except that the ethyl ester group has been hydrolyzed to a carboxylic acid group.

[1456] 将7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(5g, 8.4mmol)溶解在EtOH(80mL)中,并且添加NaOH(1.2g, 29.5mmol)在水(20mL)中的溶液。将混合物加热回流3小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物冷却至室温,并且减压蒸发溶剂。然后将粗反应混合物用水稀释,用EtOAc洗涤。使用1M HCl小心地将水层酸化至pH=3,用DCM(3×50mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤,并真空浓缩,以得到7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸(3g, 5.43mmol, 64%),为深棕色胶状固体。

[1457] LCMS (ESI+) : m/z 553.2 [M+H]⁺

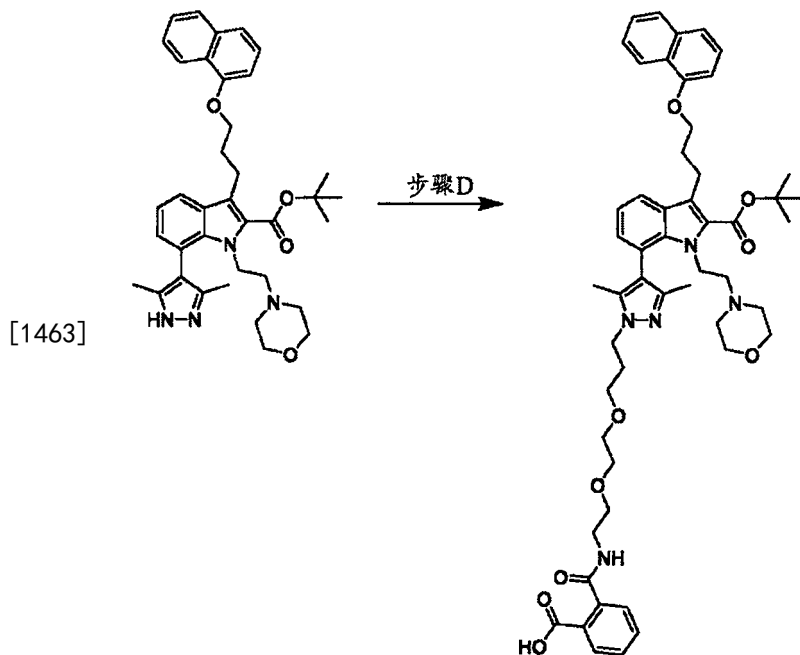
[1458] 步骤C



[1460] 将7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸(2g, 3.6mmol)悬浮在甲苯(20mL)中,并且在氮气下将混合物加热至回流。将N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛(3mL, 14.5mmol)滴加至回流混合物中。在氮气下继续回流额外的16小时。此后,向其中添加另外1.5mL(7.3mmol)的N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛,并且继续反应另外24小时。然后将反应混合物用EtOAc稀释,依次用碳酸氢钠(饱和水溶液)、水和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 , 6% MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(1.4g, 2.3mmol, 63%),为棕色粘性固体。

[1461] LCMS (ESI+): m/z 609.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1462] 步骤D

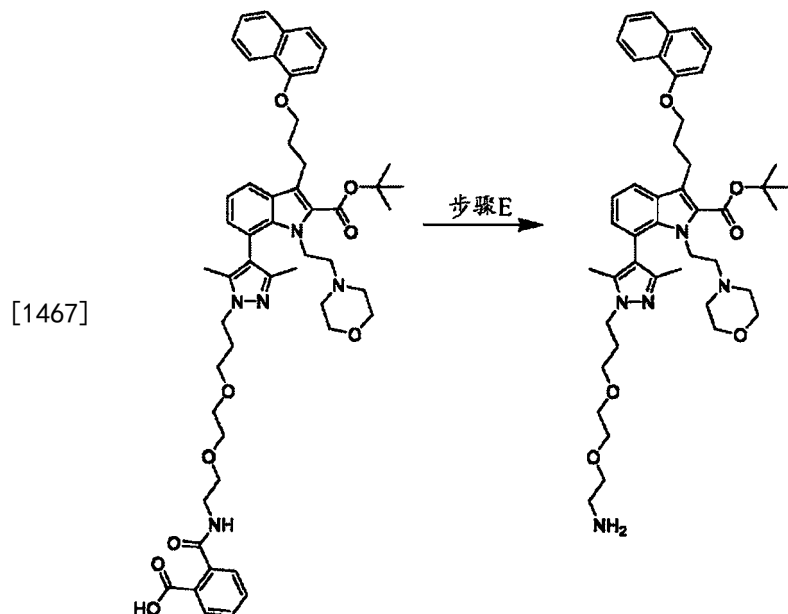


[1464] 在0℃下在氮气下将氰化钠(197mg, 8.2mmol)分批添加到7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(500mg, 0.82mmol)在DMF(15mL)中的溶液中,并且允许反应混合物在相同温度下搅拌1小时,此后在0℃下向反应混合物中添加溶解在DMF(5mL)中的2-(2-(2-(3-溴丙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(585mg, 1.64mmol),并且允许反应混合物在室温下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物再次冷却至0℃,并且用氯化铵(饱和水溶液)淬灭过量的

NaH。将挥发物减压蒸发,以得到粗品2-((2-(2-(3-(4-(2-(叔丁氧基羰基)-1-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-7-基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)苯甲酸,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1465] LCMS (ESI⁺): m/z 903.1 [M+H]⁺

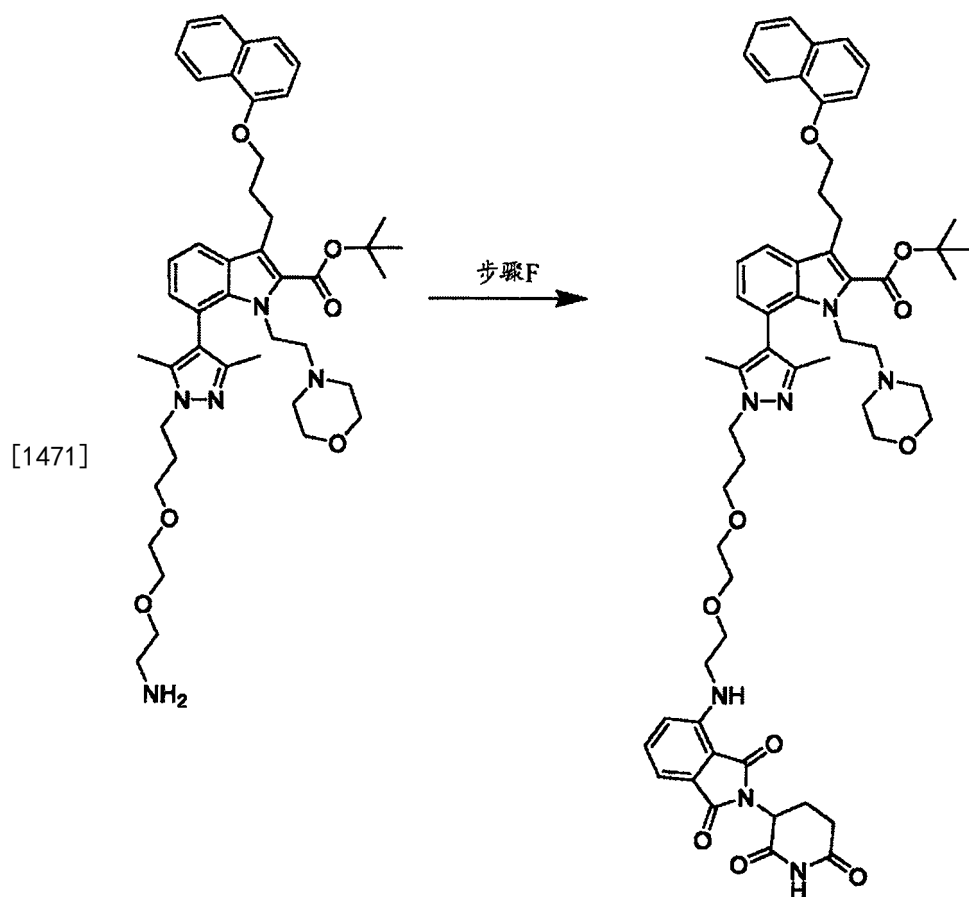
[1466] 步骤E



[1468] 在140℃下在氮气下,将2-((2-(2-(3-(4-(2-(叔丁氧基羰基)-1-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-7-基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)苯甲酸(步骤D后得到粗产物)和水合肼(0.326mL,6.65mmol)在6mL无水叔丁醇中的混合物回流16小时。然后允许其冷却至室温,并且将挥发物减压蒸发。然后将所得残余物溶解在DCM中,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并减压蒸发,以得到粗化合物,通过柱色谱法(胺SiO₂,2%MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到7-(1-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(100mg,0.13mmol,步骤D和E中15%),为棕色液体。

[1469] LCMS (ESI⁺): m/z 754.5 [M+H]⁺

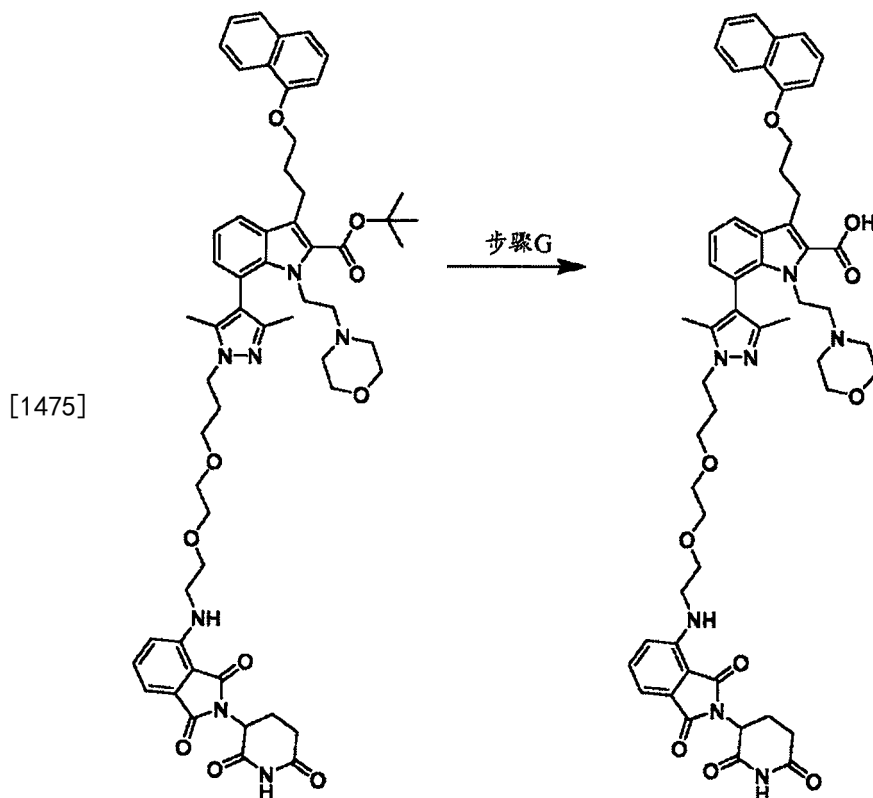
[1470] 步骤F



[1472] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(124mg, 0.45mmol)添加到7-(1-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(200mg, 0.27mmol)在DMSO(1mL)中的溶液中,然后添加DIPEA(104 μ L, 0.6mmol),并且允许反应混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水溶液洗涤,将有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(胺SiO₂, 80%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到7-(1-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(80mg, 0.08mmol, 30%),为黄色固体。

[1473] LCMS (ESI⁺): m/z 1010.8 [M+H]⁺

[1474] 步骤G

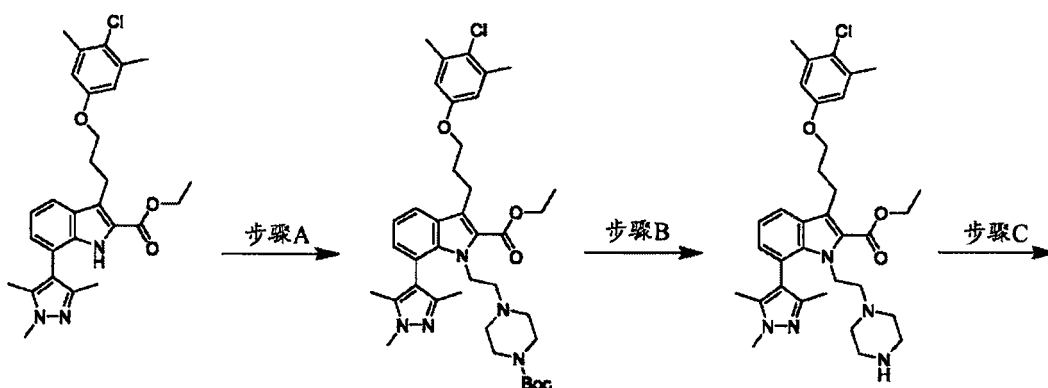


[1476] 将4mL的4M HCl的二恶烷溶液添加到7-(1-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(90mg, 0.089mmol)在二恶烷(2mL)中的充分搅拌的溶液中,并且允许反应混合物在室温下搅拌28小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过制备型HPLC($H_2O:MeCN+0.1\%HCl$)纯化粗化合物,以得到7-(1-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸(17mg, 0.018mmol, 20%),为黄色固体。

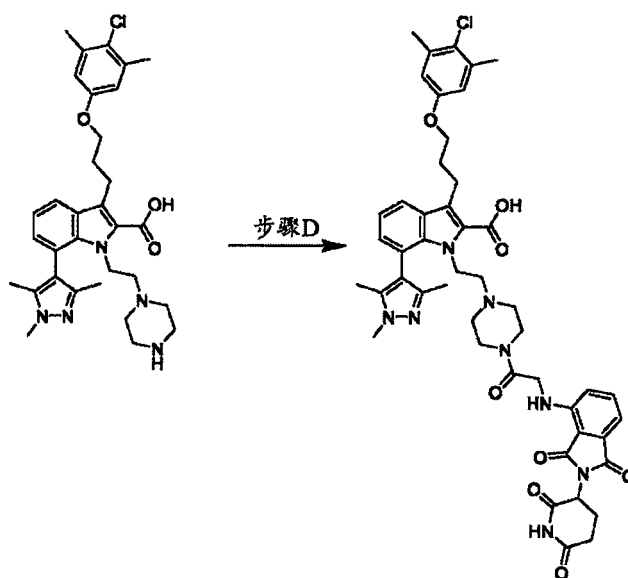
[1477] LCMS (ESI⁺): m/z 954.9[M+H]⁺

[1478] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.69(s, 1H), 8.31-8.21(m, 1H), 7.85(dd, J=7.0, 2.1Hz, 1H), 7.74(d, J=8.0Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.4, 7.2Hz, 1H), 7.54-7.48(m, 2H), 7.48-7.43(m, 1H), 7.38(t, J=7.8Hz, 1H), 7.16-7.10(m, 2H), 7.04(d, J=7.1Hz, 1H), 7.01-6.97(m, 1H), 6.91(d, J=7.4Hz, 1H), 5.00(dd, J=12.2, 5.4Hz, 1H), 4.57-4.44(m, 2H), 4.28(t, J=6.3Hz, 2H), 4.16-4.02(m, 2H), 3.70(t, J=5.5Hz, 2H), 3.68-3.61(m, 6H), 3.61-3.56(m, 2H), 3.50(dd, J=11.4, 5.7Hz, 4H), 3.38-3.32(m, 3H), 2.91-2.80(m, 1H), 2.70-2.53(m, 8H), 2.29-2.24(m, 2H), 2.08(s, 3H), 2.07-2.01(m, 3H), 1.99(s, 3H)。

[1479] 实施例28: 3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酸基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(233)

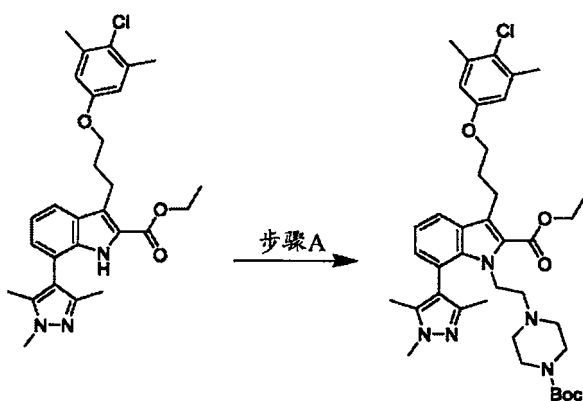


[1480]



[1481] 步骤A

[1482]

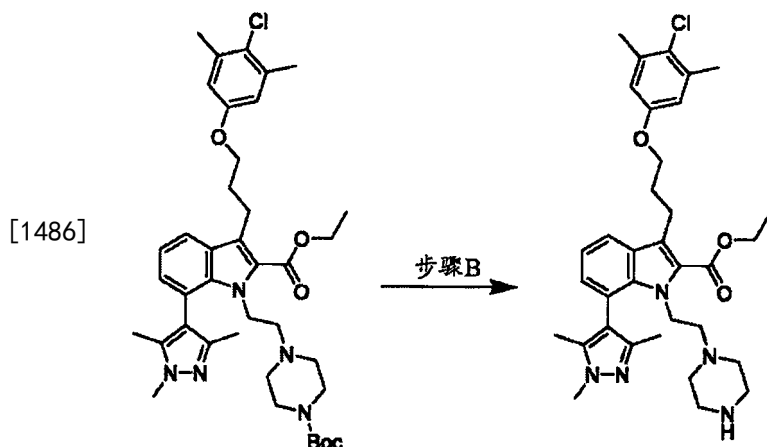


[1483] 将4-(2-溴乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(214mg, 0.73mmol)添加到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(300mg, 0.61mmol)和 K_2CO_3 (252mg, 1.82mmol)在DMF(3.00mL)中的混合物中。将反应容器密封,并在80℃下加热2天。此后,减压去除溶剂,并且将粗混合物在EtOAc和盐水之间分离。收集有机层,浓缩并减压干燥。使用柱色谱法(SiO_2 , 10%丙酮的DCM溶液,然后5%MeOH的DCM溶液)纯化粗产物,以得到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(185.00mg,

0.262mmol, 43%), 为浅棕色半固体。

[1484] LCMS (ESI⁺): m/z 706.7 [M+H]⁺

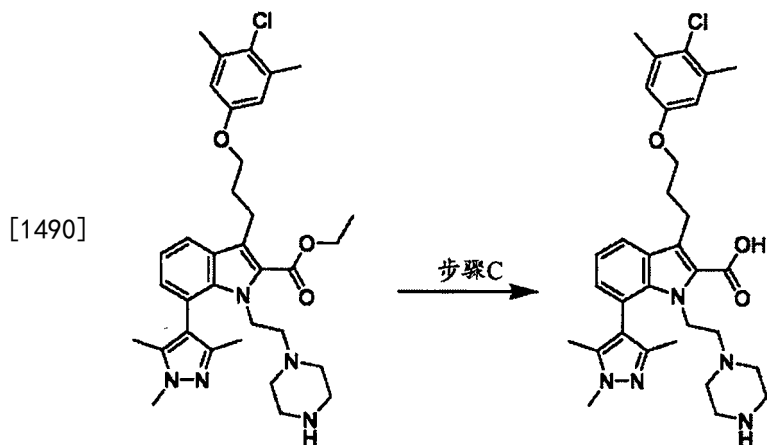
[1485] 步骤B



[1487] 将三氟乙酸 (605 μ L, 7.90mmol) 添加到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (186mg, 0.26mmol) 在DCM (3.72mL) 中的溶液中, 并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。减压去除溶剂, 添加NaHCO₃和DCM, 并且用DCM萃取粗品, 以得到3-[3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (140.00mg, 0.231mmol, 88%), 为浅棕色半固体。

[1488] LCMS (ESI⁺): m/z 606.6 [M+H]⁺

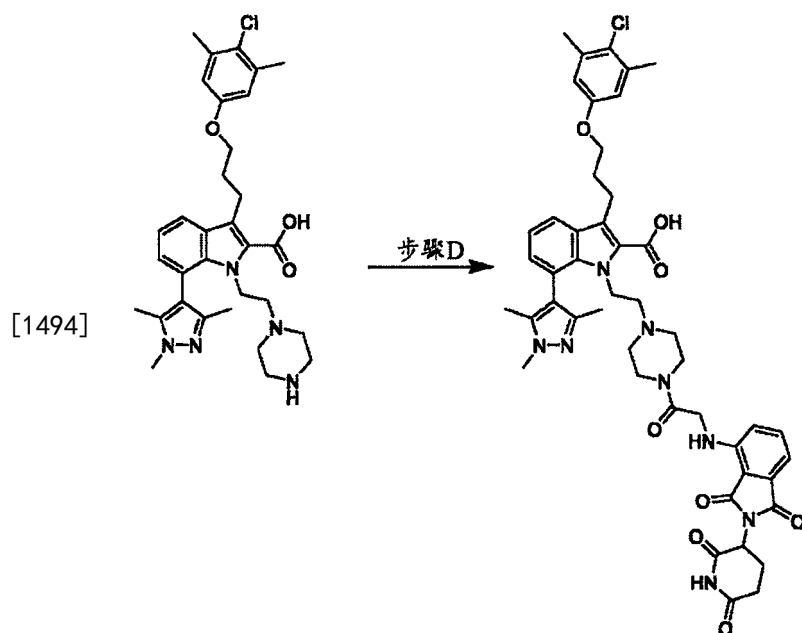
[1489] 步骤C



[1491] 将氢氧化锂5%的溶液 (0.11mL, 0.23mmol) 添加到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (0.05g, 0.08mmol) 在MeOH:H₂O:THF 1:1:1混合物 (1.20mL) 中的溶液中。在65℃下将混合物搅拌过夜。将反应物用NH₄Cl在H₂O中的溶液淬灭, 并在环境温度下搅拌1小时。通过滴加0.13M HCl来中和混合物。真空去除溶剂并且将残余物用CHCl₃研磨。滤出无机盐, 并且将滤液真空浓缩, 以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (48.00mg, 0.08mmol, 100%)。

[1492] LCMS (ESI⁺): m/z 578.4 [M+H]⁺

[1493] 步骤D

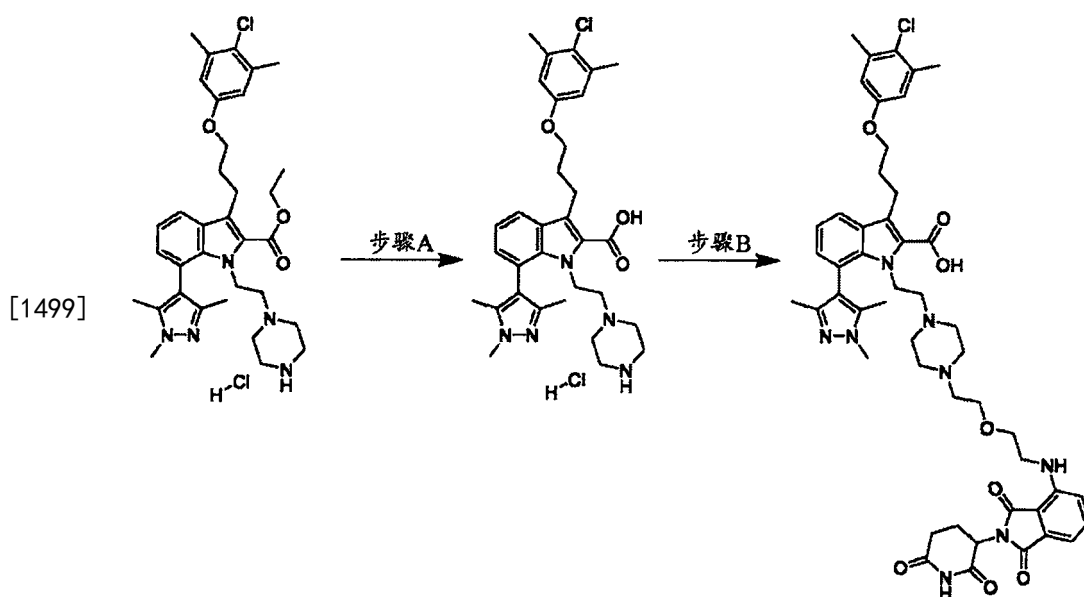


[1495] 将HATU(33mg,0.09mmol)与2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙酸盐(31mg,0.08mmol)和DIPEA(0.07mL,0.42mmol)的DMF(0.60mL)溶液混合一小时,然后添加到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(48mg,0.08mmol)在DMF(0.60mL)中的溶液中,并且在70℃下将混合物搅拌过夜。使用快速色谱法(SiO_2 ,DCM:MeOH,0-10%)纯化粗产物,并使用制备型TLC(SiO_2 ,10%MeOH的DCM溶液)再纯化。分离3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基)甘氨酸基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(15mg,0.017mmol,21%),为黄色固体。

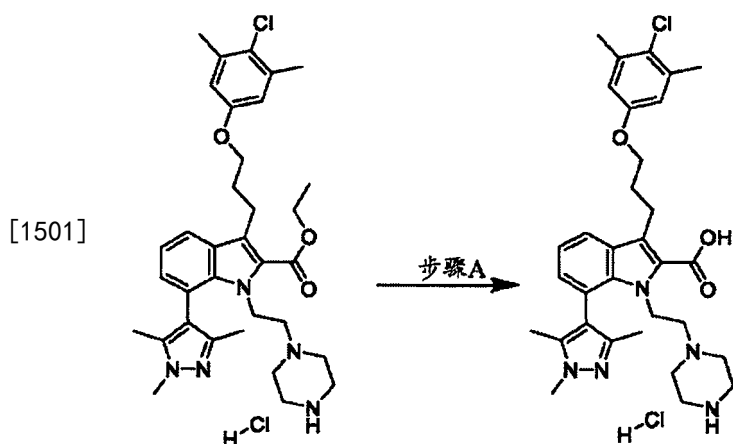
[1496] LCMS(ESI⁺):m/z 891.4[M+H]⁺

[1497] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ11.09(s,1H),7.65(d,J=7.8Hz,1H),7.60(dd,J=8.4,7.2Hz,1H),7.13-7.02(m,4H),6.92(d,J=6.7Hz,1H),6.74(s,2H),5.07(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),4.48-4.39(m,1H),4.31-4.23(m,1H),4.10(d,J=3.6Hz,2H),4.00(t,J=6.5Hz,2H),3.76(s,3H),3.42-3.34(m,4H),3.16(t,J=7.3Hz,2H),2.94-2.85(m,1H),2.62-2.57(m,1H),2.57-2.52(m,1H),2.26(s,6H),2.10-1.99(m,12H),1.94(s,3H)。

[1498] 实施例29:3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(4-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基)氨基)乙氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(234)

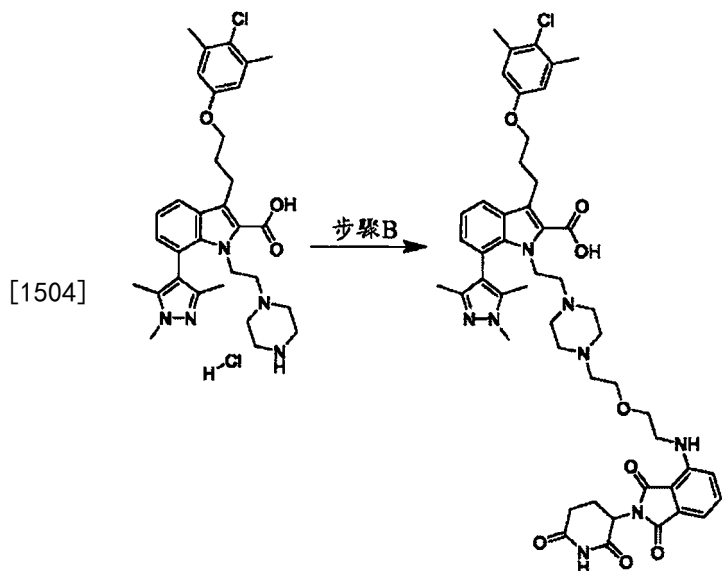


[1500] 步骤A



[1502] 将LiOH(3g)的水(10mL)溶液添加到3-[3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯盐酸盐(6.2g, 9.6mmol)在THF(30mL)和MeOH(100mL)中的溶液中。将反应混合物加热回流2小时,冷却至室温并真空浓缩。将残余物溶解在水(200mL)中并用EtOAc(100mL)洗涤。将水酸化至中性pH并用DCM萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物用HCl饱和的二恶烷酸化,减压去除溶剂。将残余物从EtOAc中重结晶,以得到3-[3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸盐(5.40g, 8.79mmol, 91%)。

[1503] 步骤B

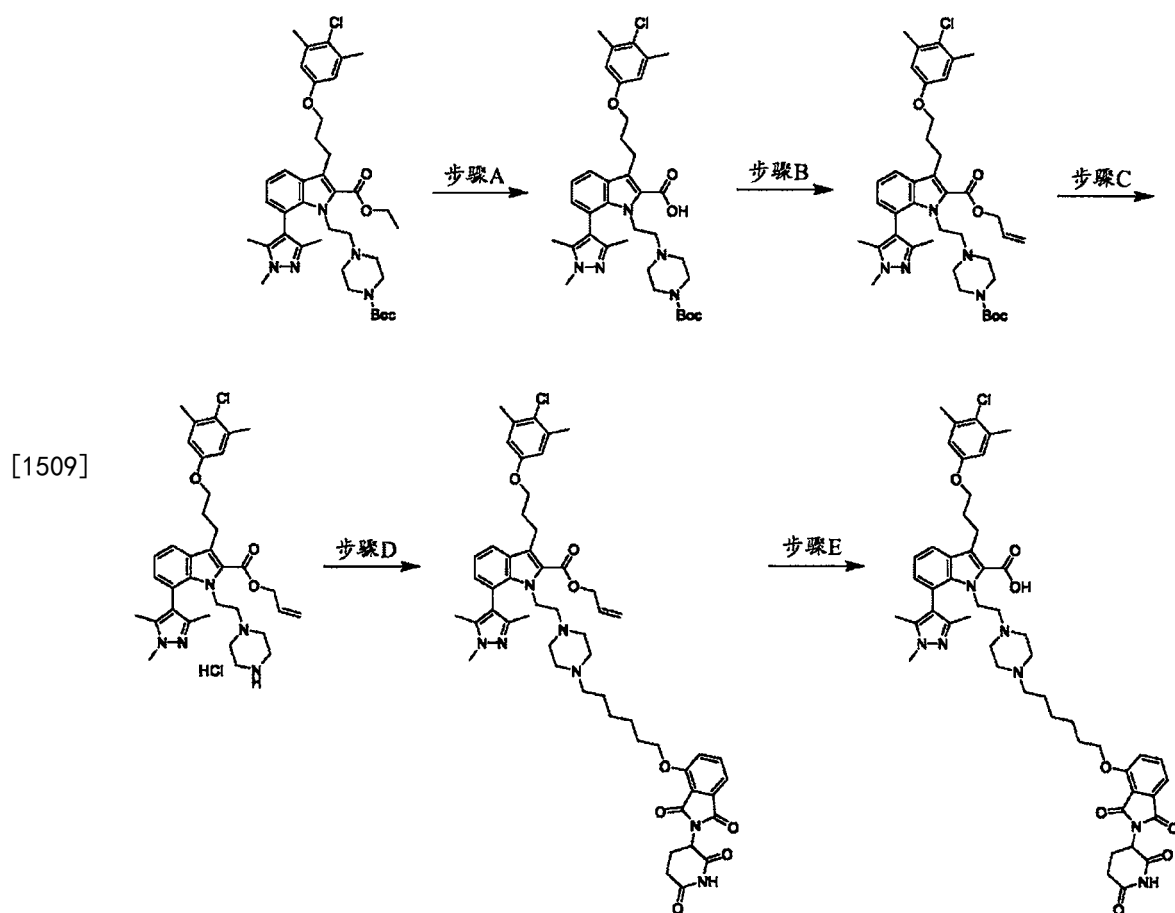


[1505] 将DIPEA (2.05mL, 11.73mmol) 和2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙基甲磺酸酯 (0.86g, 1.95mmol) 添加到3-[3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸盐 (1.00g, 1.63mmol) 在DMSO (10mL) 中的溶液中。在80℃下搅拌反应混合物 (LCMS控制)。完成后,将混合物倒入水中并用CHCl₃萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩。通过硅胶上柱色谱法来纯化粗产物,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(4-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (50mg, 0.054mmol, 3%), 为黄色固体。

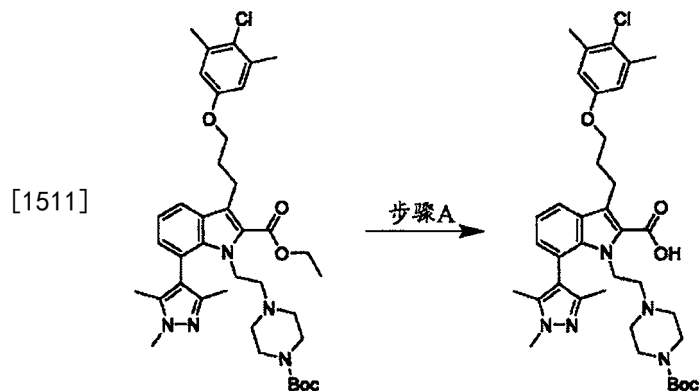
[1506] LCMS (ESI⁺): m/z 921.4 [M+H]⁺

[1507] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 7.02 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.57 (t, J=5.9Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.42-4.28 (m, 1H), 4.28-4.16 (m, 1H), 3.96 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.47 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.12 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.42-2.27 (m, 5H), 2.25 (s, 7H), 2.15-1.95 (m, 12H), 1.91 (s, 3H)。

[1508] 实施例30: 3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)己基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (235)



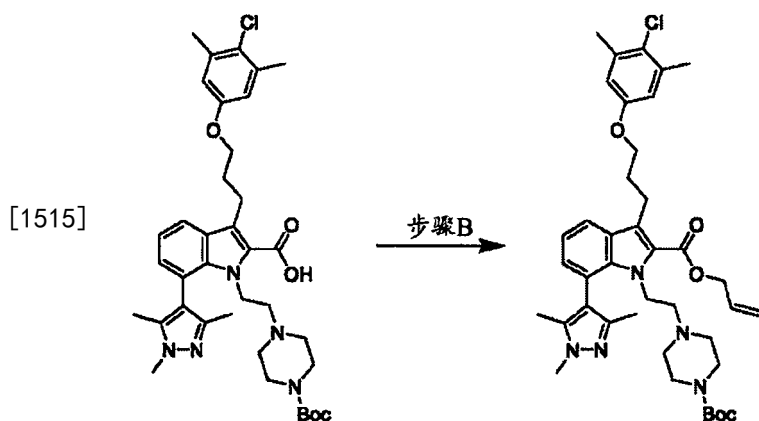
[1510] 步骤A



[1512] 将NaOH(27mg, 0.68mmol)添加到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(60mg, 0.085mmol)在MeOH和H₂O(1:1, 0.42mL)的混合物中的溶液中。在50℃下将混合物搅拌3天。减压去除甲醇并且添加1M HCl。用DCM萃取混合物3次。将有机相合并, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(55.00mg, 粗品)直接用于下一步。

[1513] LCMS(ESI⁺): m/z 678.2[M+H]⁺

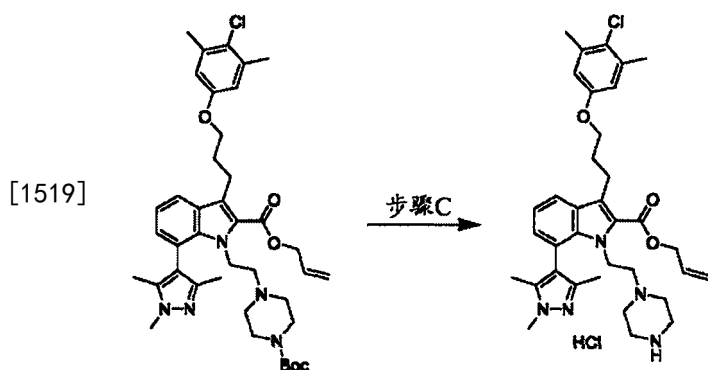
[1514] 步骤B



[1516] 将1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(55mg,粗品)悬浮在无水DMF(0.41mL)中,并且添加 K_2CO_3 (34mg,0.24mmol)。在环境温度下将反应混合物搅拌5分钟,然后滴加烯丙基溴(13 μ L,0.08mmol),并且允许所得溶液在环境温度下搅拌17小时。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取3次。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,以得到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸烯丙酯(55.00mg,粗品),其无需进一步纯化即可用于下一步。

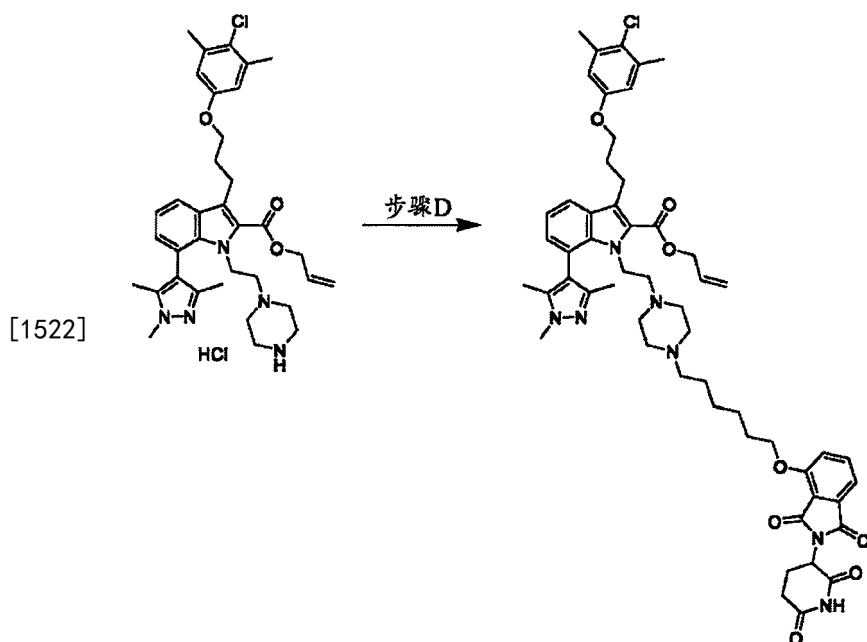
[1517] LCMS(ESI⁺):m/z 718.3[M+H]⁺

[1518] 步骤C



[1520] 将1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸烯丙酯(55mg,0.08mmol)溶解在THF(1.23mL)中,并且添加4M HCl的二恶烷(287 μ L,1.15mmol)溶液。将所得混合物搅拌过夜。减压去除溶剂,并且将粗品与Et₂O共蒸发3次。3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸烯丙酯盐酸盐(50mg,粗品)直接用于下一步。

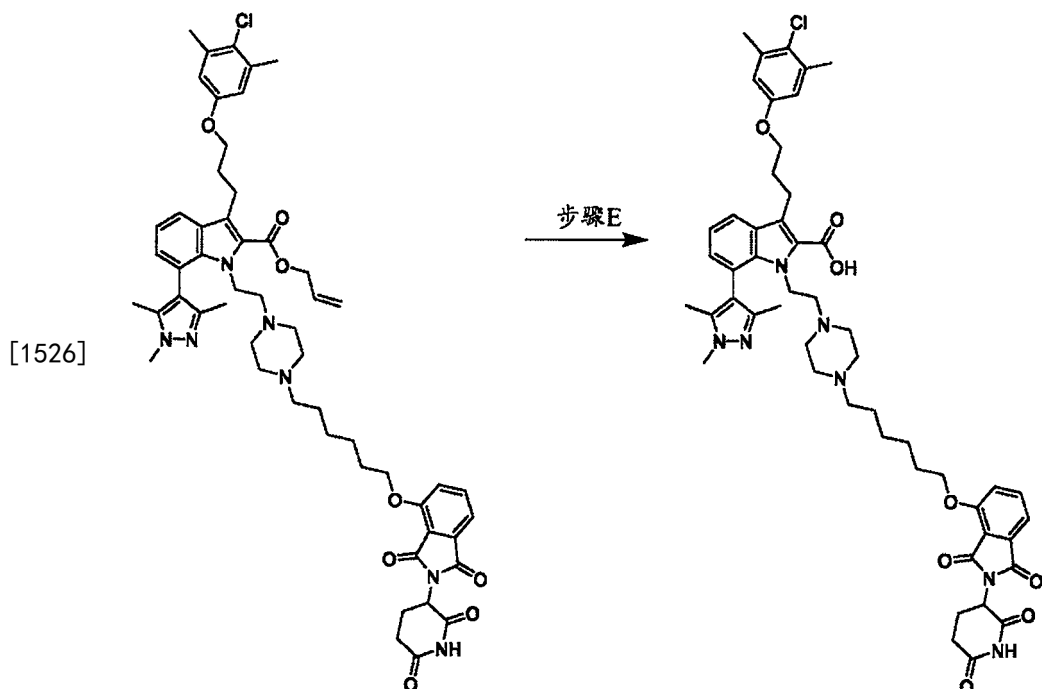
[1521] 步骤D



[1523] 将4-((6-氯己基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(57mg, 0.14mmol)添加到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸烯丙酯盐酸盐(59mg,粗品)、 KHCO_3 (36mg, 0.36mmol)和KI(15mg, 0.09mmol)在DMF(0.64mL)中的溶液中。在60℃下将反应混合物搅拌2天。减压去除溶剂。将混合物悬浮于DCM中并通过硅藻土过滤。去除DCM,并使用DCM:THF 1:1从硅藻土洗涤固体。减压去除溶剂,并且3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(4-(6-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)己基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸烯丙酯(88.00mg,粗品)直接用于下一步。

[1524] LCMS (ESI⁺): m/z 973.9 [M+H]⁺

[1525] 步骤E

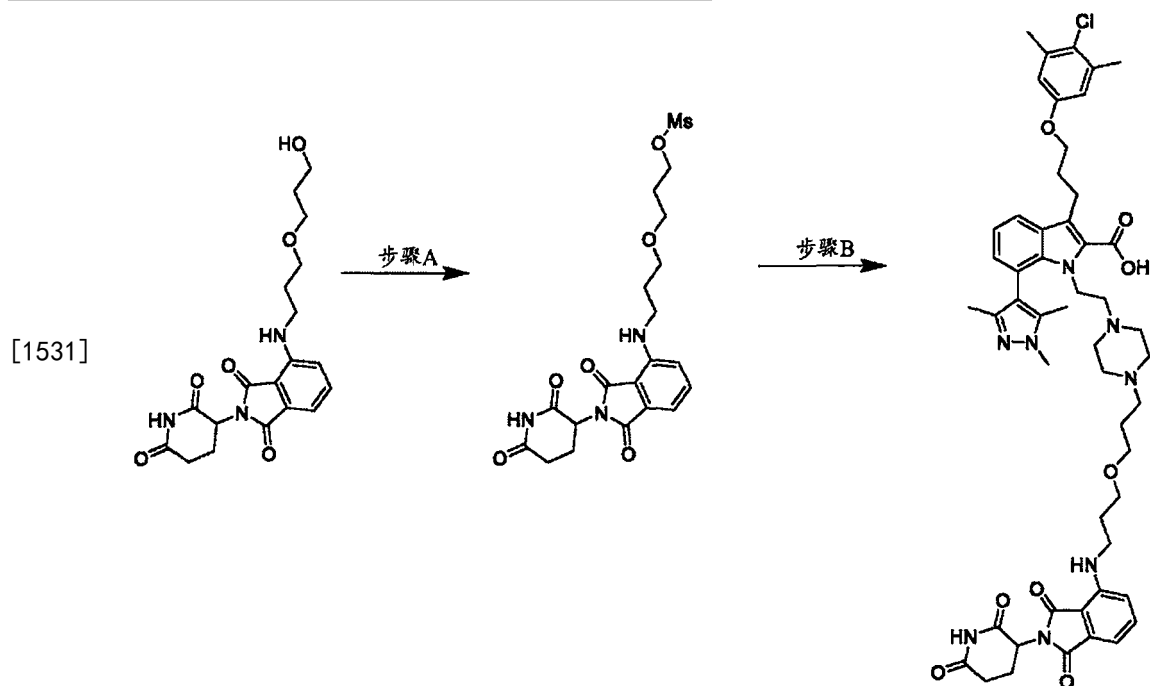


[1527] 将吗啉(9 μ L, 0.11mmol)添加到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(4-(6-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氧基)己基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸烯丙酯(88mg, 粗品)和四(三苯基磷)钯(0)(10mg, 0.01mmol)在DCM(0.21mL)中的冰冷的溶液中。在室温下将反应物搅拌过夜。蒸发溶剂, 并且通过反相快速色谱法($H_2O:MeCN+0.1\%$ FA)纯化粗产物, 以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(4-(6-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氧基)己基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(1.58mg, 0.002mmol, 五步骤2%产率), 为白色固体。

[1528] LCMS(ESI⁺): m/z 934.1 [M+H]⁺

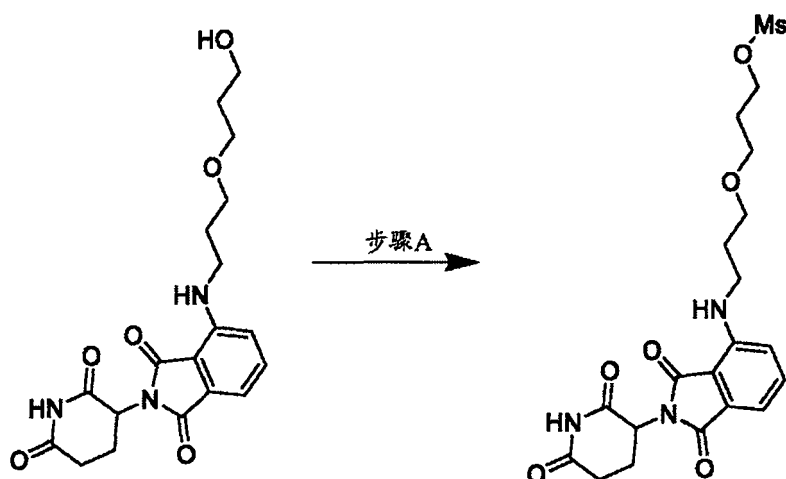
[1529] ¹H NMR(500MHz, DMSO) δ 11.09(s, 1H), 7.79(dd, J=8.5, 7.3Hz, 1H), 7.63(d, J=8.0Hz, 1H), 7.49(d, J=8.5Hz, 1H), 7.43(d, J=7.2Hz, 1H), 7.08(t, J=7.5Hz, 1H), 6.89(d, J=7.0Hz, 1H), 6.72(s, 2H), 5.07(dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 4.42-4.30(m, 1H), 4.27-4.13(m, 3H), 3.97(t, J=6.5Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 3.12(t, J=7.3Hz, 2H), 2.88(ddd, J=17.0, 13.9, 5.5Hz, 1H), 2.62-2.56(m, 1H), 2.56-2.51(m, 2H), 2.25(s, 6H), 2.24-2.07(m, 10H), 2.06(s, 3H), 2.05-1.99(m, 3H), 1.92(s, 3H), 1.73(dt, J=14.1, 6.4Hz, 2H), 1.50-1.38(m, 3H), 1.38-1.30(m, 4H)。

[1530] 实施例31: 3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(4-(3-(3-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氨基)丙氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(236)



[1532] 步骤A

[1533]

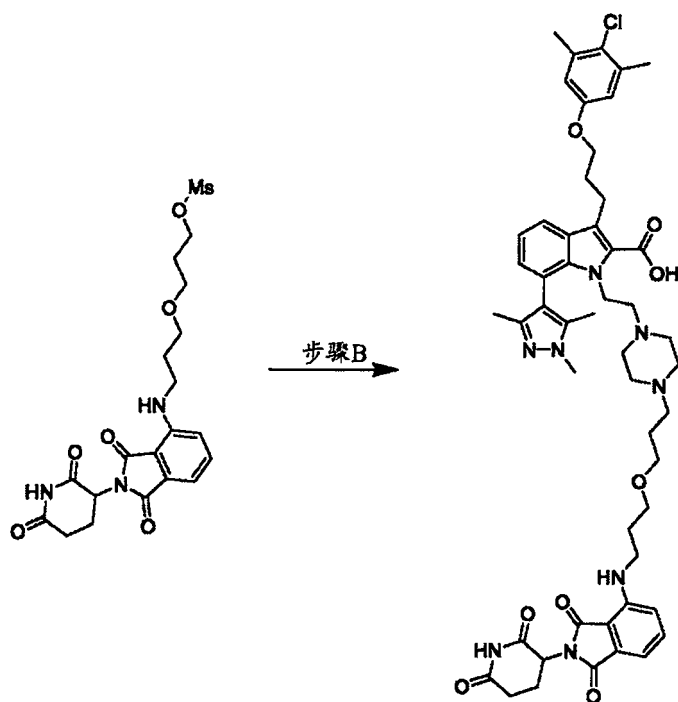


[1534] 一般程序1:

[1535] 将起始材料和 Et_3N 溶解在DCM中并冷却至 0°C 。在该温度下滴加 MsCl 在DCM中的溶液。在室温下将混合物搅拌18小时,并且添加 H_2O 。分离各层,并且用DCM萃取水层。将合并的有机萃取物用 H_2O 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,以获得甲磺酸酯的粗品,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1536] 步骤B

[1537]



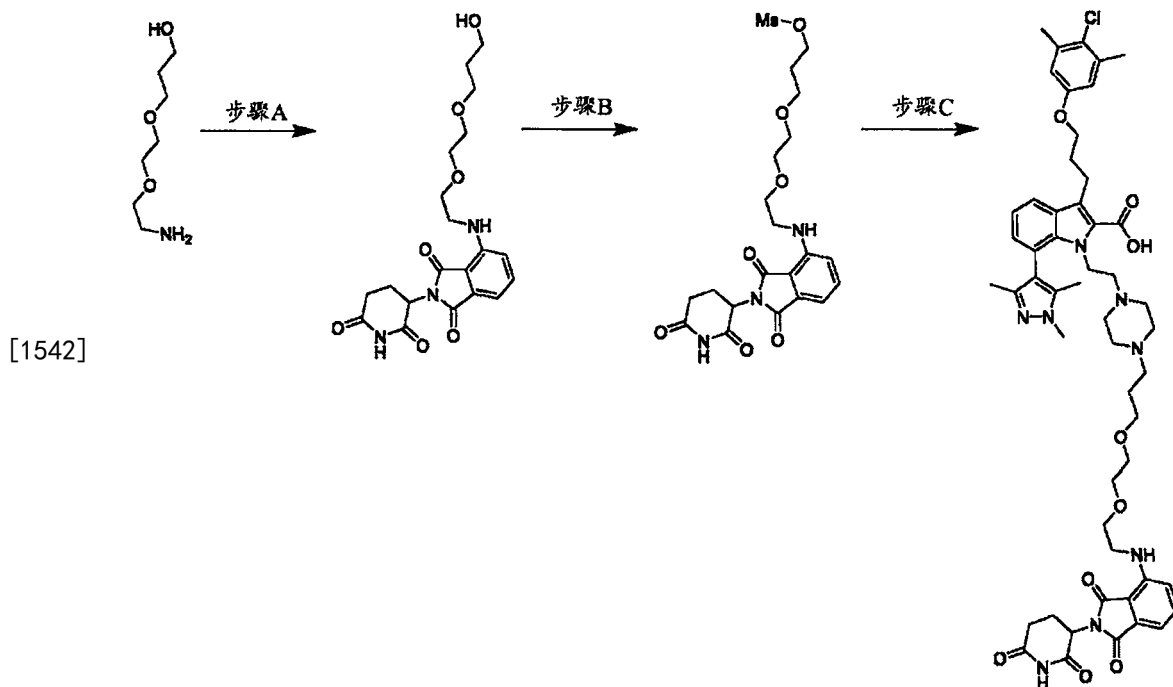
[1538] 将DIPEA (2.05 mL, 11.73 mmol) 和3-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙氧基)丙基甲磺酸酯 (0.91 g, 1.95 mmol) 添加到3-[3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸盐 (1.00 g, 1.63 mmol) 在DMSO (10 mL) 中的溶液中。在 80°C 下搅拌反应混合物。完成后,将混合物倒入水中,用 CHCl_3 萃取,并且将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。通过硅胶上柱色谱法来纯化粗产物,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(4-(3-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (36 mg,

0.038mmol, 步骤A和B 2%), 为黄色固体。

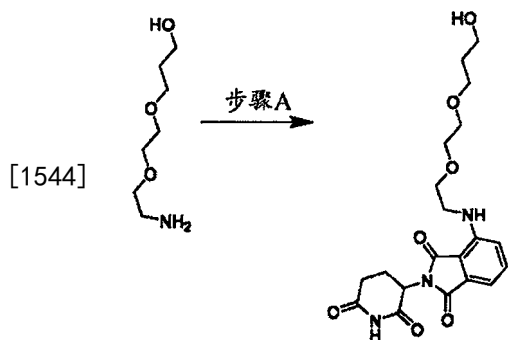
[1539] LCMS (ESI+): m/z 949.4 $[M+H]^+$

[1540] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.62 (d, $J=7.9Hz$, 1H), 7.50 (t, $J=7.7Hz$, 1H), 7.09 (t, $J=7.6Hz$, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.88 (d, $J=7.1Hz$, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.05 (dd, $J=12.3, 5.2Hz$, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.95 (t, $J=6.6Hz$, 2H), 3.79 (d, $J=3.2Hz$, 3H), 3.54 (t, $J=5.7Hz$, 2H), 3.44 (t, $J=6.3Hz$, 2H), 3.37 (t, $J=6.2Hz$, 2H), 3.20 (t, $J=7.3Hz$, 2H), 2.85-2.68 (m, 8H), 2.51 (s, 4H), 2.41 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.11 (d, $J=4.9Hz$, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.89 (t, $J=6.0Hz$, 3H), 1.85-1.76 (m, 2H)。

[1541] 实施例32. 3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (237)



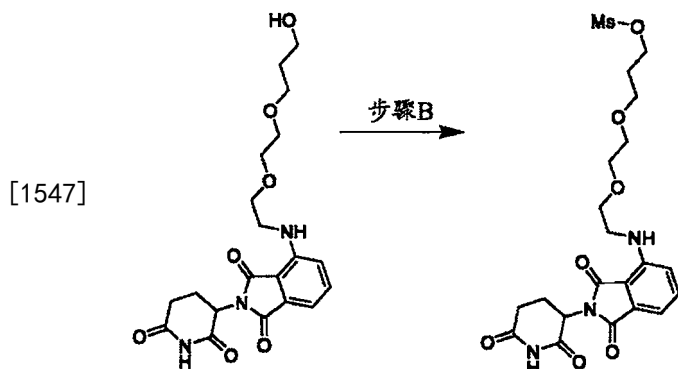
[1543] 步骤A



[1545] 将DIPEA (48.31mL, 276.61mmol) 和3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙-1-醇 (22.57g, 138.31mmol) 添加到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (38.20g, 138.31mmol) 在DMF (300mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物加热至100℃过夜, 然后冷却至室温, 并吸收在EtOAc (300mL) 和水 (300mL) 中。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶上快速柱色谱法来纯化残余物, 以得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-

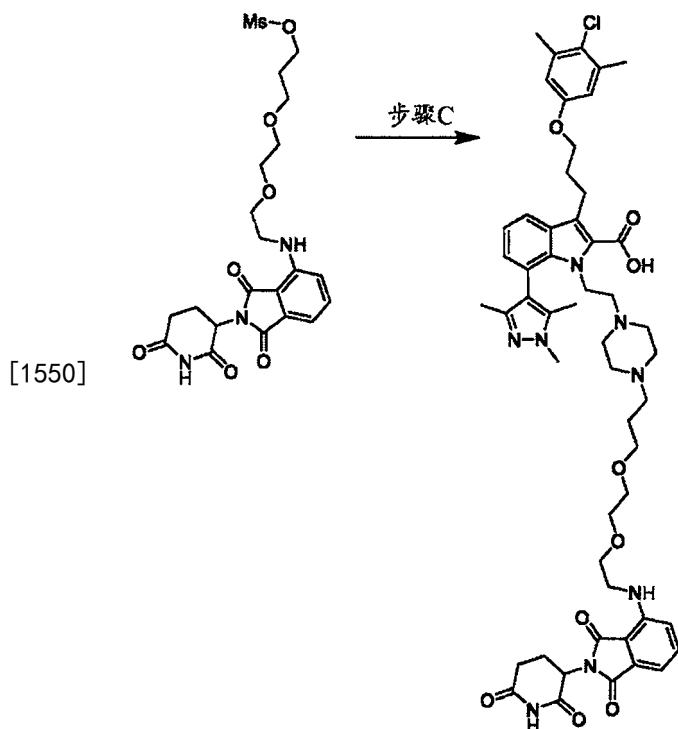
4-((2-(2-(3-羟基丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(9.80g,23.389mmol,17%)。

[1546] 步骤B



[1548] 使用2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-((2-(2-(3-羟基丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.7g,1.68mmol)、Et₃N(1mL,7mmol)和MsCl(0.23g,2mmol)根据一般程序1来制备3-(2-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基甲磺酸酯,以获得0.83g(粗品)标题化合物。

[1549] 步骤C



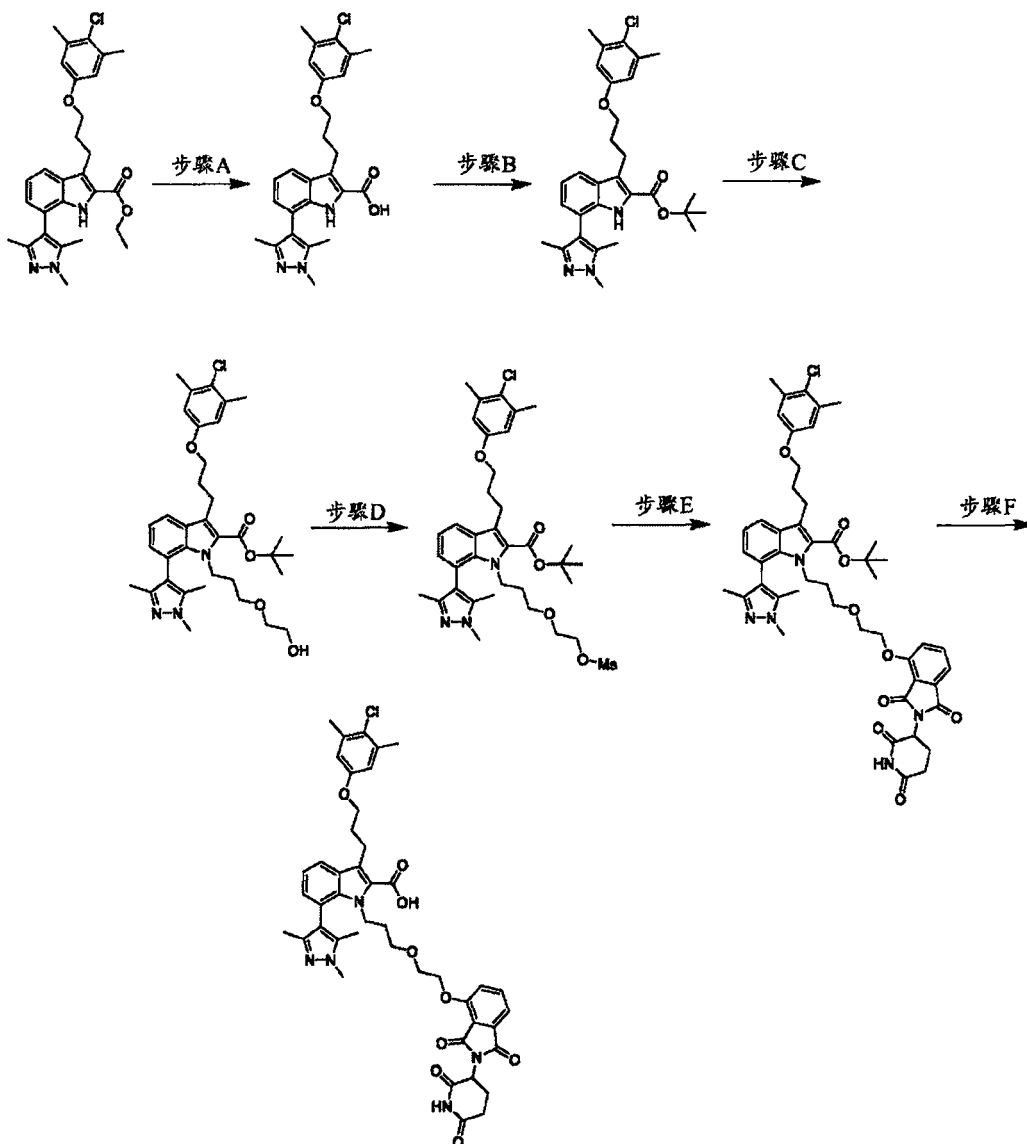
[1551] 将DIPEA(0.75g,5.80mmol)和3-(2-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基甲磺酸酯(0.51g,1.03mmol)添加到3-[3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸盐(0.52g,粗品)在DMSO(5mL)中的溶液中。在80℃下搅拌反应混合物,直到观察到目标化合物的可接受的转化。将反应混合物倒入水中,用氯仿萃取,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。通过柱色谱法纯化粗产物,以获得3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)

氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(0.016g,0.016mmol,1.9%),为黄色固体。

[1552] LCMS(ESI⁺):m/z 978.8[M+H]⁺

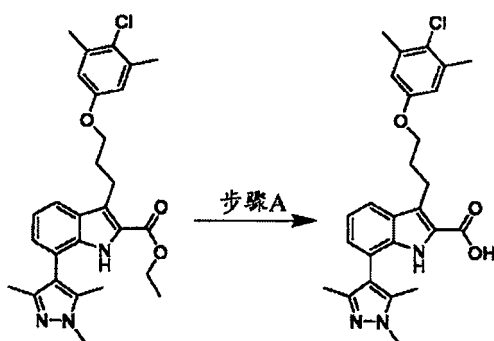
[1553] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.68-7.56(m,1H),7.47(td,J=7.8,3.8Hz,1H),7.17-7.02(m,2H),6.97-6.81(m,2H),6.60(d,J=3.7Hz,2H),6.57-6.47(m,1H),5.16-4.82(m,1H),4.80-4.17(m,2H),4.05-3.88(m,2H),3.77(d,J=17.4Hz,3H),3.70(t,J=5.2Hz,2H),3.65-3.57(m,2H),3.57-3.48(m,2H),3.46-3.32(m,4H),3.27-3.13(m,2H),2.94-2.63(m,6H),2.61-2.30(m,8H),2.30-2.24(m,6H),2.24-1.93(m,10H),1.93-1.67(m,2H)。

[1554] 实施例33. 3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氧基)乙氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(238)



[1556] 步骤A

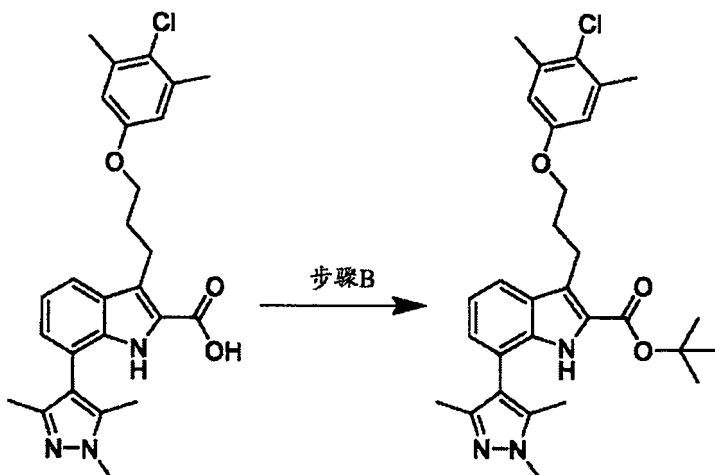
[1557]



[1558] 将NaOH (2.3g, 57.5mmol) 在水 (20mL) 中的溶液添加到化合物3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (7g, 14.2mmol) 在THF (50mL) 和MeOH (50mL) 中的溶液中。将反应混合物加热回流2小时, 冷却至室温并真空浓缩。将残余物溶解在水中, 并用EtOAc洗涤。将水相酸化至中性pH并用DCM萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (5.1g, 11mmol), 其无需进一步纯化即可用于下一步。

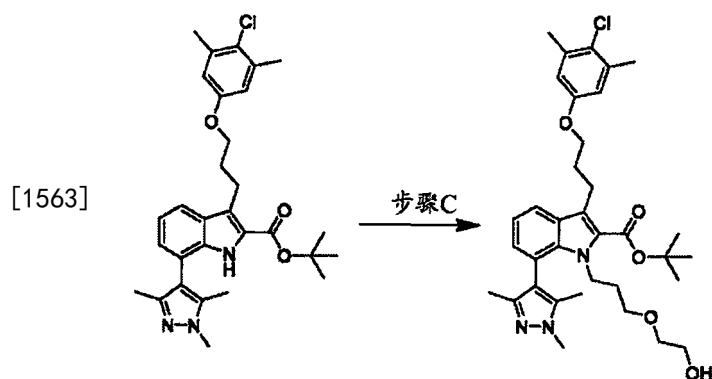
[1559] 步骤B

[1560]



[1561] 在20℃下, 将2,2,2-三氯乙酰亚胺叔丁酯 (7.16g, 33mmol) 添加到来自先前步骤的3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (5.1g, 11mmol) 在DCM (100mL) 中的溶液中。在20℃下将反应混合物搅拌48小时。将溶液真空浓缩, 并且通过快速色谱法纯化粗残余物, 以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (2.2g, 4.2mmol, 两步骤30%), 为固体。

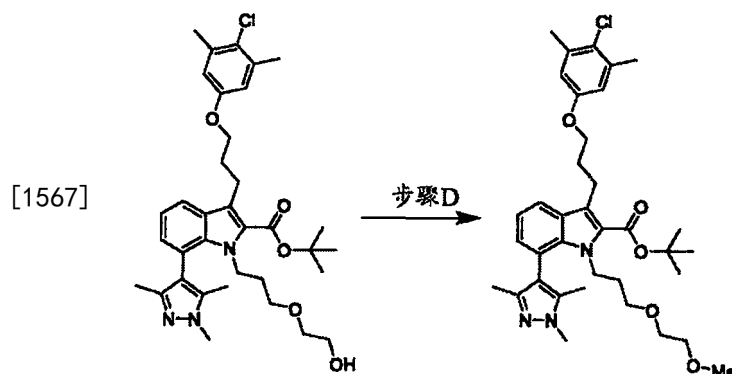
[1562] 步骤C



[1564] 将2-(3-氯丙氧基)乙醇(265mg, 1.92mmol)、KI(64mg, 0.38mmol)和 K_2CO_3 (79mg, 0.57mmol)添加到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(100mg, 0.192mmol)在DMF(6mL)中的溶液中。随后,在70℃下将反应混合物搅拌24小时。反应完成(通过TLC监测)后,蒸发DMF并且将所得残余物分配在EtOAc和 H_2O 之间。将有机层用盐水进一步洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发。在制备型TLC(己烷:EtOAc:MeOH, 50:47:3)上纯化最终产物,以获得3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(36.00mg, 0.058mmol, 30%)。

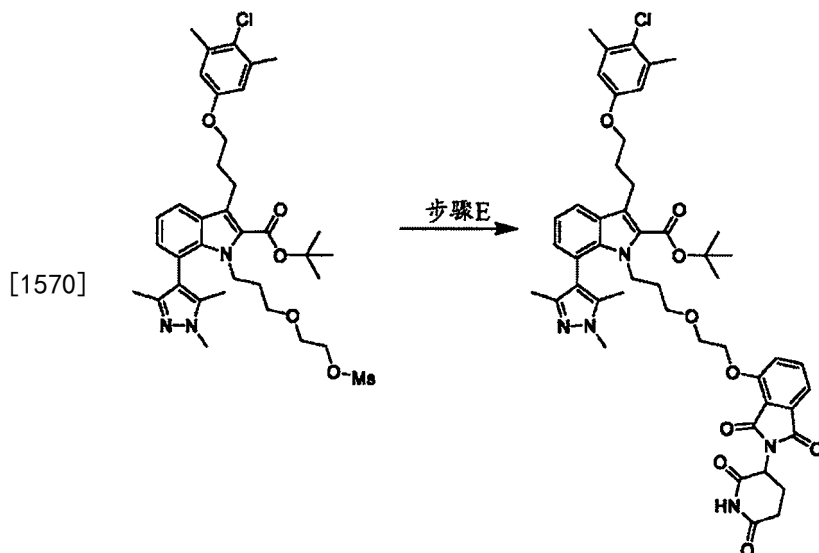
[1565] LCMS(ESI⁺): m/z 624.3 $[M+H]^+$

[1566] 步骤D



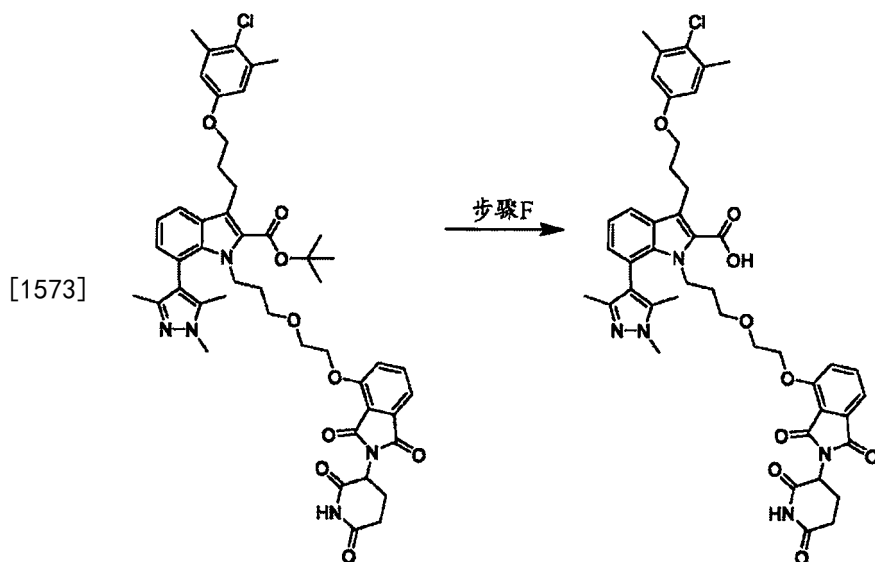
[1568] 在氩气下,将 Et_3N (19mg, 0.19mmol)添加到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(30mg, 0.05mmol)在无水DCM(6mL)中的溶液中,并且将混合物冷却至0℃。随后,在0℃下滴加甲磺酰氯(28mg, 0.24mmol),然后在室温下将混合物搅拌24小时。反应完成(通过TLC监测)后,小心地将MeOH(20mL)添加到混合物中。然后将挥发物蒸发,并且将所得残余物分配在EtOAc和 H_2O 之间。将有机层用盐水进一步洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(3-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(30.00mg, 粗品),其直接用于下一步骤。

[1569] 步骤E



[1571] 将KI (8mg, 0.05mmol) 添加到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(3-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (30mg, 粗品) 和2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-羟基异吡啶啉-1,3-二酮 (15mg, 0.056mmol) 在DMF (0.95mL) 中的溶液中, 然后添加KHC₃ (11mg, 0.11mmol)。在60℃下将混合物搅拌24小时。此后, 添加另外部分的K₂CO₃ (9mg, 0.06mmol) 和KI (8mg, 0.05mmol)。接下来在60℃下将反应混合物搅拌24小时。将粗品在制备型TLC (己烷:EtOAc:MeOH, 50:42:8) 上纯化以获得3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(3-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吡啶啉-4-基)氧基)乙氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (3.00mg, 0.003mmol, 两步骤6%)。

[1572] 步骤F



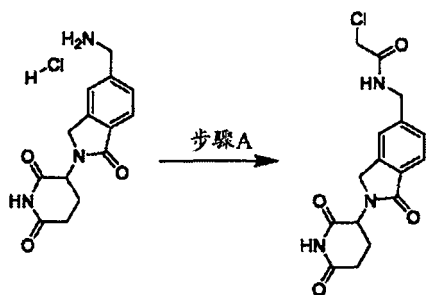
[1574] 将3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(3-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吡啶啉-4-基)氧基)乙氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (3mg, 0.003mmol) 溶解在4M HCl的二恶烷 (17μL, 0.068mmol) 溶液中。随后, 在室温下将混合物搅拌24小时。反应完成 (通过LCMS监测) 后, 将溶剂蒸发并且在制备型TLC (己烷:EtOAc:EtOH 50:43:7) 上将化合物纯化两次。获得最终产物3-(3-(4-氯-

3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(2.00mg, 0.002mmol, 71%), 为白色固体。

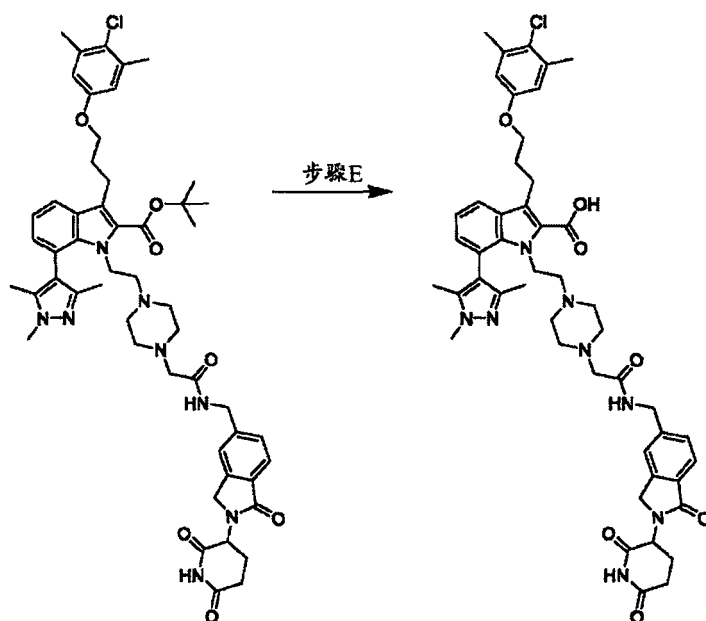
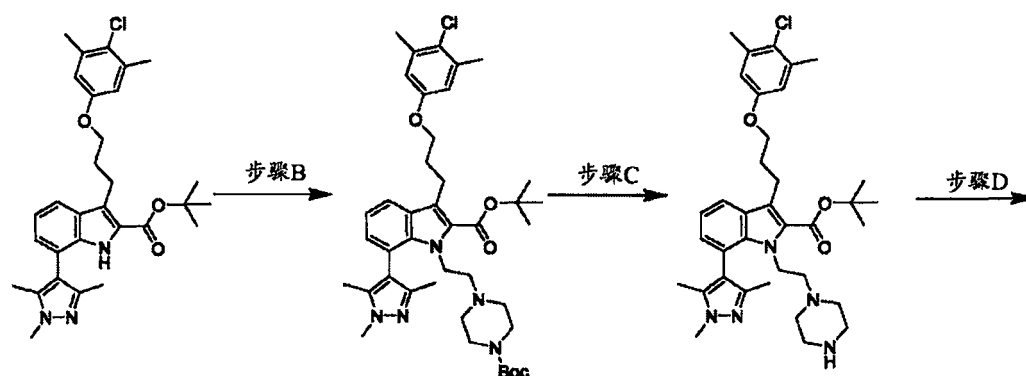
[1575] LCMS (ESI+): m/z 824.2 $[M+H]^+$

[1576] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.80 (dd, $J=8.6, 7.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.31 (dt, $J=7.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J=7.7, 4.1, 1.4$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=3.2$ Hz, 2H), 5.11-5.03 (m, 1H), 4.36-4.22 (m, 2H), 3.92-3.75 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 3H), 3.65-3.59 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.87 (ddd, $J=17.1, 13.8, 5.4$ Hz, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.10-1.80 (m, 10H), 1.55-1.32 (m, 4H)。

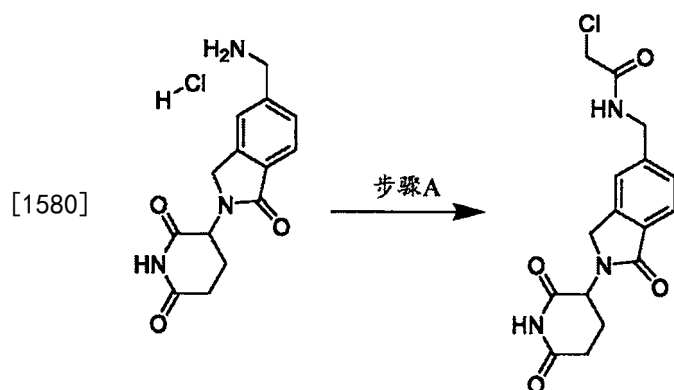
[1577] 实施例34. 3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(240)



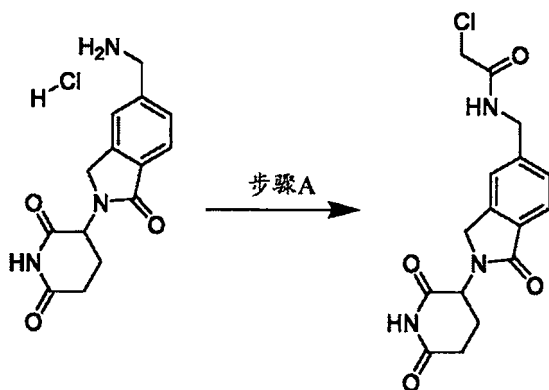
[1578]



[1579] 步骤A



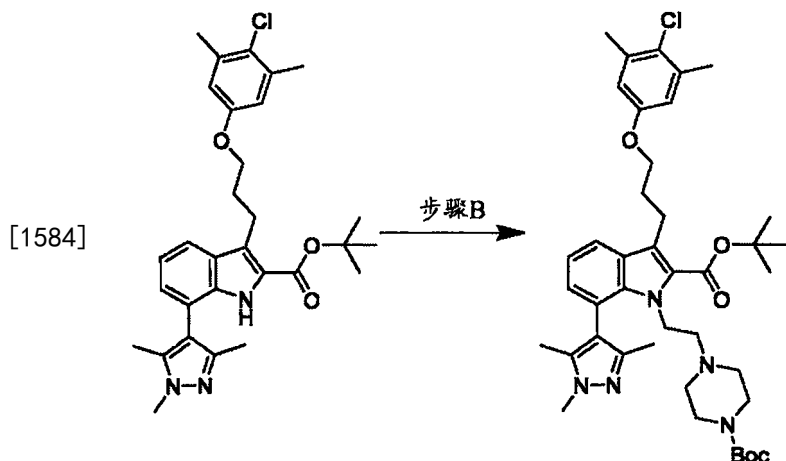
[1580]



[1581] 将DIPEA (0.042mL, 0.242mmol) 添加到3-[5-(氨基甲基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (50.0mg, 0.161mmol) 在DMF (1.5mL) 中的溶液中, 然后添加氯乙酰氯 (0.014mL, 0.178mmol)。在室温下将混合物搅拌过夜。蒸发DMF, 并且将所得残余物分配在EtOAc和H₂O之间。将有机层用盐水进一步洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发。获得2-氯-N-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)乙酰胺 (60.0mg, 0.161mmol, 99.8%), 为橙色固体。

[1582] LCMS (ESI⁺): m/z 349.9 [M+H]⁺

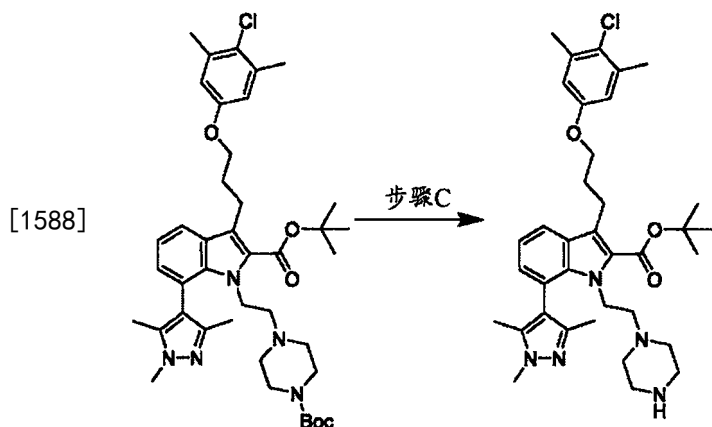
[1583] 步骤B



[1585] 将3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (0.200g, 0.383mmol) 和4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (0.095g, 0.383mmol) 溶解在DMF (3.8mL) 中。随后, 添加KI (0.064g, 0.383mmol) 和Cs₂CO₃ (0.374g, 1.149mmol)。在70℃下将反应混合物搅拌24小时。蒸发DMF并且将所得残余物分配在EtOAc和H₂O之间。将有机层用盐水进一步洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发。1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (214mg, 粗品) 无需纯化即可用于下一步。

[1586] LCMS (ESI⁺): m/z 734.2 [M+H]⁺

[1587] 步骤C

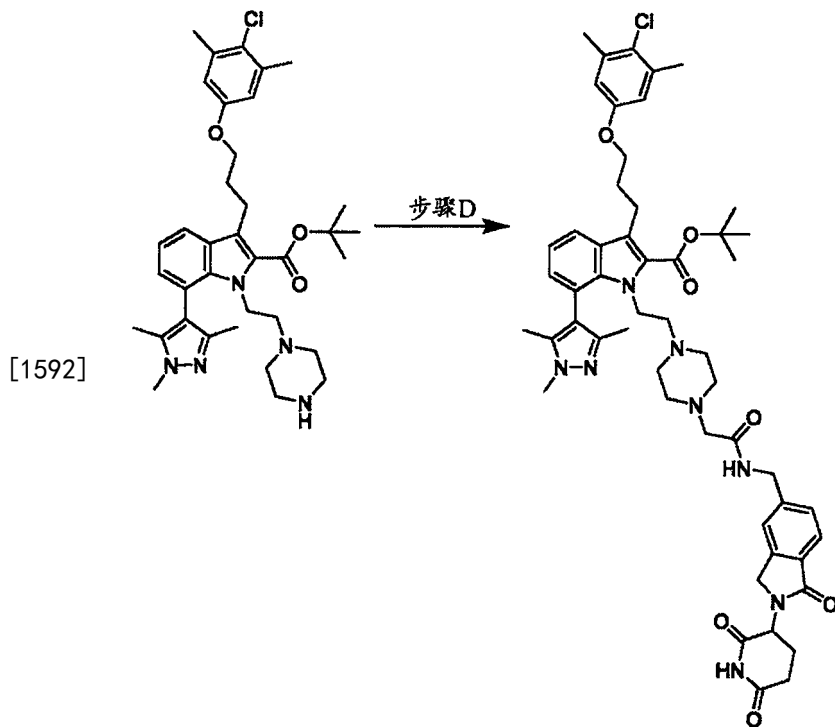


[1589] 将1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (214.0mg, 粗品) 溶解在THF (5.8mL) 中, 并且在0℃下添加4M HCl的二恶烷 (0.506mL, 14.57mmol) 溶液, 并且将混合

物搅拌24小时。将反应混合物用冷的0.1M NaOH溶液(10mL)淬灭并用EtOAc萃取若干次,用乙腈萃取一次。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。使用快速色谱法(SiO_2 , 20% MeOH的DCM溶液)纯化期望的产物。获得3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(139.0mg, 0.210mmol, 两步骤55%),为橙色油状物。

[1590] LCMS (ESI+): m/z 634.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

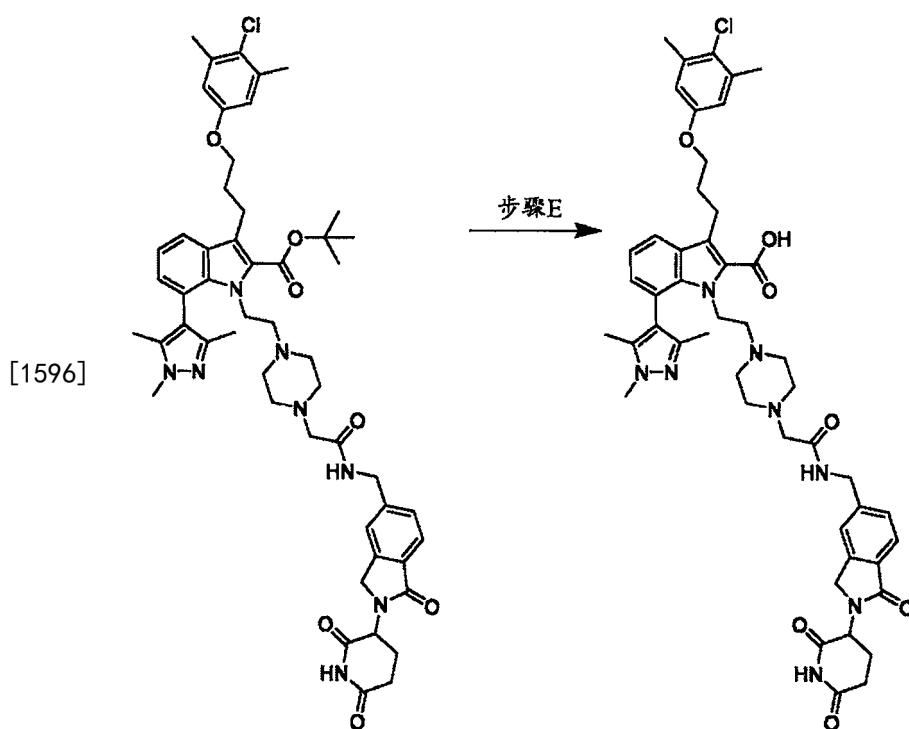
[1591] 步骤D



[1593] 将3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(40.0mg, 0.063mmol)和2-氯-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)乙酰胺(24.3mg, 0.069mmol)溶解在DMF(1.3mL)中。随后,添加KI(10.5mg, 0.063mmol)和DIPEA(0.033mL, 0.189mmol),并且在70℃下将混合物搅拌24小时。蒸发DMF并且将所得残余物分配在EtOAc和 H_2O 之间。将有机层用盐水进一步洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发。使用快速色谱法(SiO_2 , 10% MeOH的DCM溶液)纯化期望的产物。获得3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(39.0mg, 0.036mmol, 57%),为橙色油状物。

[1594] LCMS (ESI+): m/z 948.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1595] 步骤E

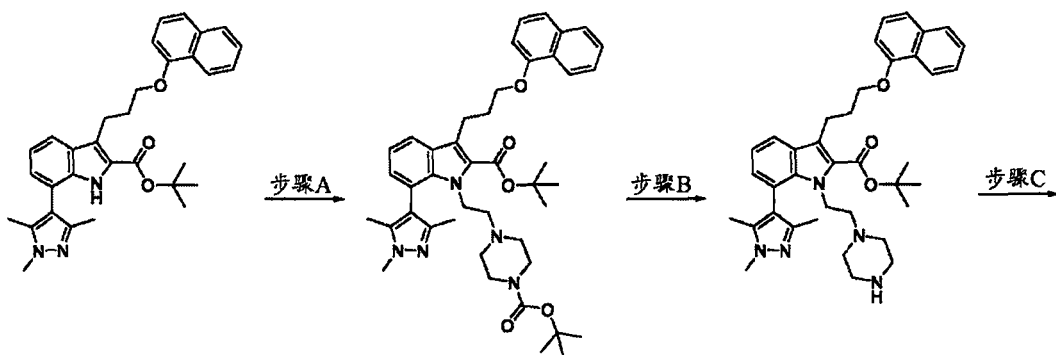


[1597] 将3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(4-(2-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(40.0mg,0.042mmol)溶解在4M HCl的二恶烷(0.073mL,2.111mmol)溶液中。随后,在室温下将混合物搅拌过夜。蒸发溶剂并且将所得残余物溶解在DMSO中并过滤。通过制备型HPLC($H_2O:MeCN+0.1\%FA$)纯化化合物。获得3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-(4-(2-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(13.0mg,0.015mmol,36%),为淡黄色固体。

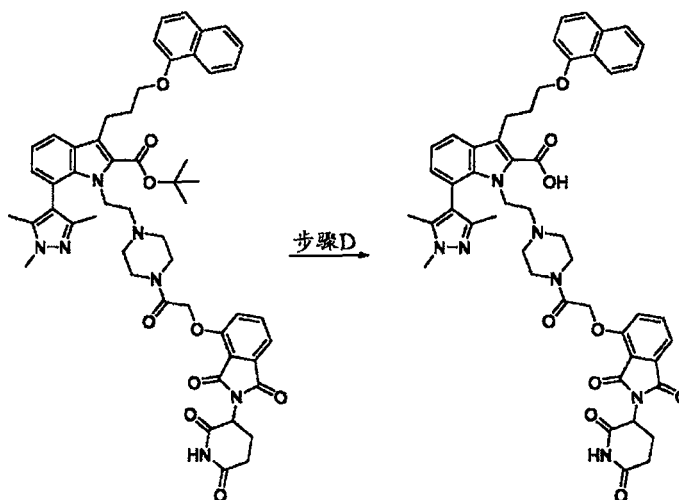
[1598] LCMS(ESI⁺):m/z 891.0[M+H]⁺

[1599] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ10.97(s,1H),8.28(s,1H),7.70-7.61(m,2H),7.44(s,1H),7.38(d,J=7.8Hz,1H),7.10(t,J=7.6Hz,1H),6.92(dd,J=7.0,1.2Hz,1H),6.73(s,2H),5.10(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.47-4.18(m,6H),3.98(t,J=6.4Hz,2H),3.73-3.66(m,3H),3.14(t,J=7.4Hz,2H),2.96-2.85(m,2H),2.62-2.57(m,1H),2.53-2.51(m,1H),2.44-2.27(m,5H),2.26(s,6H),2.13(s,5H),2.06(s,3H),2.06-1.96(m,4H),1.92(s,3H)。

[1600] 实施例35. 1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(241)

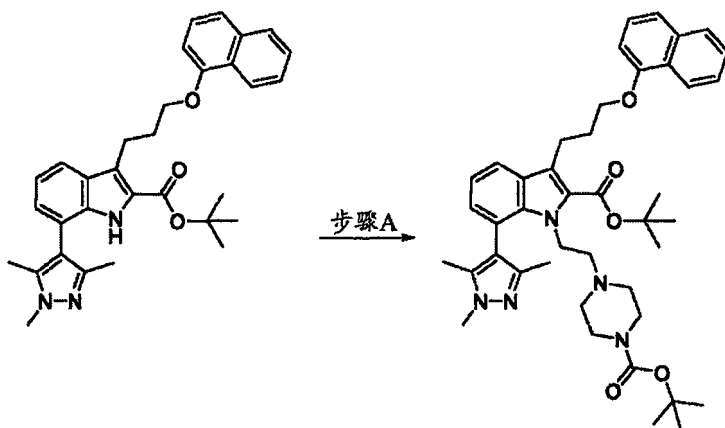


[1601]



[1602] 步骤A

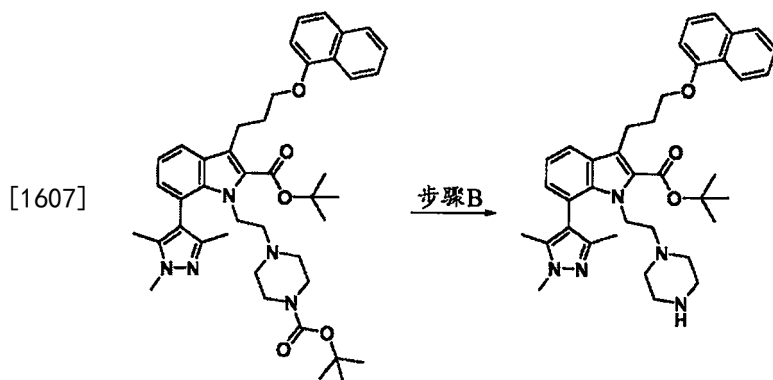
[1603]



[1604] 将3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸叔丁酯(300.0mg, 0.589mmol)溶解在无水DMF(5.9mL)中。添加 Cs_2CO_3 (958.9mg, 1.766mmol)、KI(97.7mg, 0.589mmol)和4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(161.0mg, 0.648mmol),并且在70℃下搅拌反应物。20小时后,蒸发DMF,并且将残余物溶解在EtOAc中。将有机层用水洗涤3次并用盐水洗涤3次。收集有机相,并且将合并的水层用EtOAc洗涤2次。将合并的有机层再次用水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发溶剂。将反应产物减压干燥,以得到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸叔丁酯(404.0mg,粗品),为黄色油状物。

[1605] LCMS(ESI+):m/z 722.0[M+H]⁺

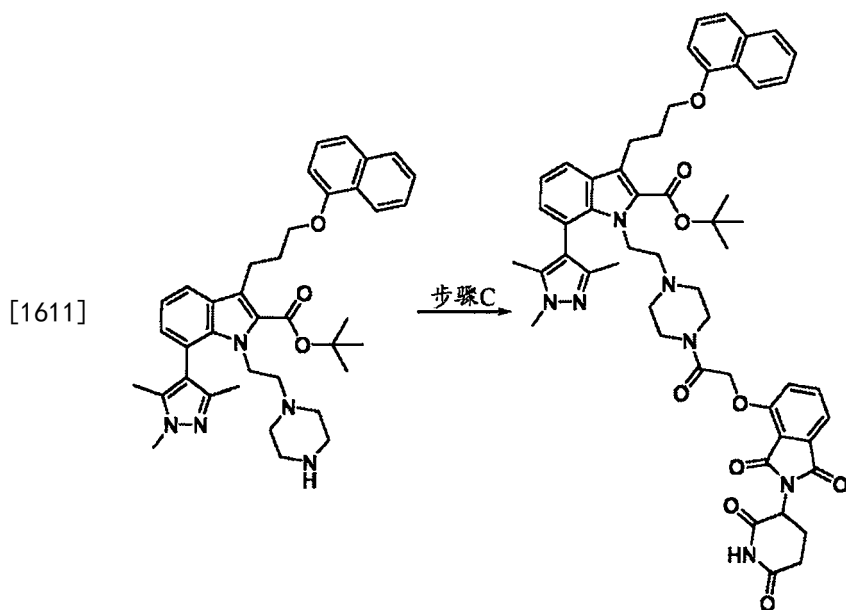
[1606] 步骤B



[1608] 在惰性气体气氛下,将1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(404.0mg,粗品)溶解在无水THF(11.2mL)中,冷却至0℃,并且添加HCl在二恶烷中的4M溶液(7.0mL,27.980mmol)。9小时后,观察到起始材料的完全转化。通过添加冷的1M NaOH水溶液至中性pH来淬灭反应。将反应产物用EtOAc萃取若干次。将合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。使用快速色谱法(SiO₂,20%MeOH的DCM溶液)纯化期望的产物。获得3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(293.0mg,0.451mmol,77%产率),为橙色油状物。

[1609] LCMS(ESI⁺):m/z 622.8[M+H]⁺

[1610] 步骤C

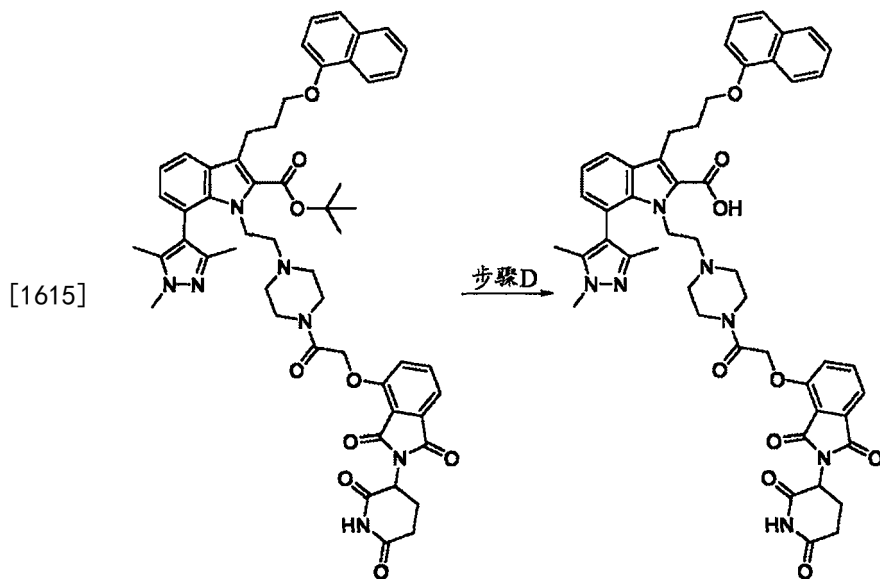


[1612] 将DIPEA(0.025mL,0.145mmol)和HATU(27.5mg,0.072mmol)添加到2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氧基)乙酸(19.2mg,0.058mmol)在无水的DMF(1.9mL)中的溶液中,并且允许混合物在氩气下搅拌15分钟。接下来,添加3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(30.0mg,0.048mmol),并且在室温下将溶液搅拌2小时。蒸发DMF,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用冷水(3次)和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸

叔丁酯 (36.6mg, 粗品), 为黑色固体, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1613] LCMS (ESI+) : m/z 936.87 [M+H]⁺

[1614] 步骤D

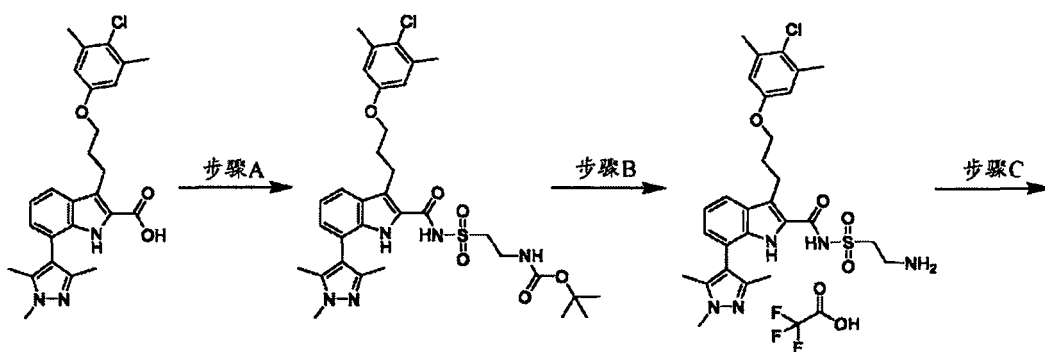


[1616] 在氩气氛下,将1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(36.6mg,粗品)溶解在无水DCM(0.18mL)中。添加TFA(0.18mL,0.782mmol),并且允许在室温下在密封小瓶中将反应物搅拌18小时。减压蒸发DCM和TFA。将残余物溶解在DMSO中并通过制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到对应的1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(12.7mg,0.014mmol,两步骤29%产率),为白色粉末。

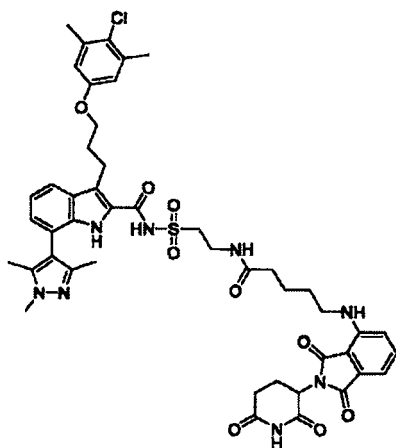
[1617] LCMS (ESI+) :m/z 881.1 [M+H]⁺

[1618] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 13.27 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.30-8.22 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.83-7.69 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.47 (t, J=6.8Hz, 2H), 7.41 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.93 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.29-5.01 (m, 3H), 4.61-4.27 (m, 2H), 4.25 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 4H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.25 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 5H), 1.96 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H)

[1619] 实施例36. 3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((2-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酰胺基)乙基)磺酰基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-甲酰胺 (242)

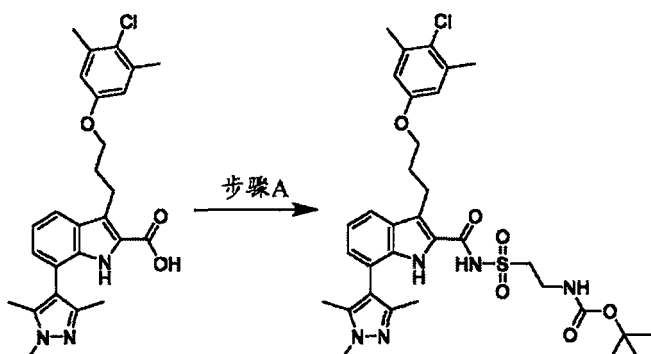


[1620]



[1621] 步骤A

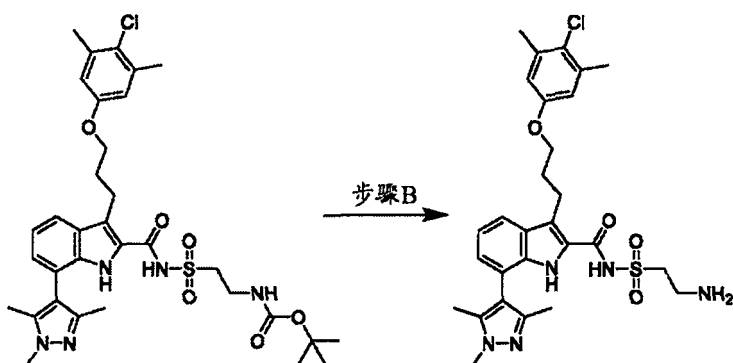
[1622]



[1623] 将3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸(6.6g, 14.2mmol)、 Et_3N (5mL, 28.1mmol)、DMAP(0.86g, 7.1mmol)和HATU(8.6g, 22.6mmol)溶解在DMF(100mL)中,并且在室温下将反应混合物搅拌15分钟。然后一次性添加(2-氨磺酰基乙基)氨基甲酸叔丁酯(4.75g, 21.2mmol),并且在50℃下将反应混合物搅拌24小时。将混合物倒入水中并用DCM萃取水溶液。将合并的有机萃取物用 H_2O 洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。真空去除溶剂,并且通过快速色谱法纯化残余物,以得到(2-(N-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧基)氨磺酰基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.4g, 5.06mmol, 36%)。

[1624] 步骤B

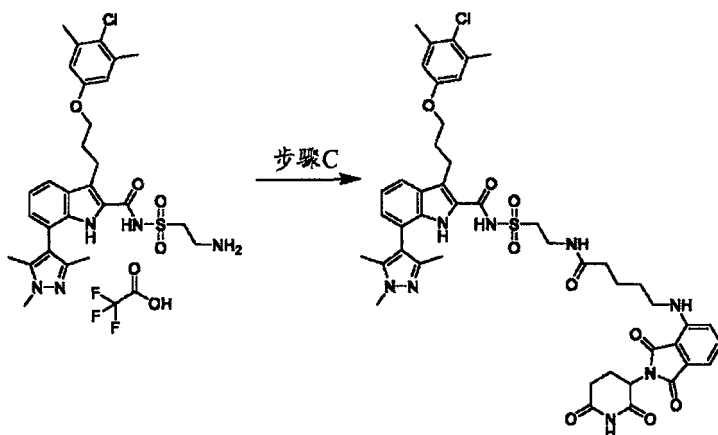
[1625]



[1626] 将(2-(N-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-基)氨基磺酰基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.4g, 5.06mmol)溶解在DCM(50mL)中,并且将TFA(10mL)滴加到混合物中。在室温下将反应物搅拌24小时,然后减压蒸发,以得到粗品N-((2-氨基乙基)磺酰基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-三氟乙酸甲酰胺(4.10g粗品),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1627] 步骤C

[1628]



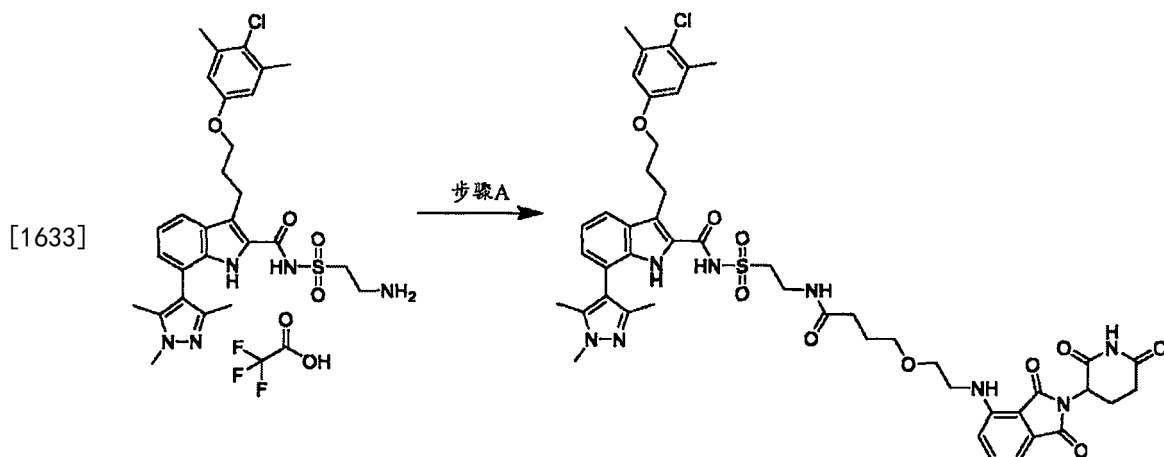
[1629] 将5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)戊酸(0.45g, 1.21mmol)、DIPEA(0.61mL, 3.50mmol)和HATU(0.50g, 1.30mmol)溶解在DMF(6mL)中,并且在室温下将反应混合物搅拌15分钟。然后一次性添加N-((2-氨基乙基)磺酰基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-三氟乙酸甲酰胺(0.60g, 0.87mmol)的DMF(5mL)溶液,并且将反应混合物在50℃下搅拌24小时。将混合物倒入水中并用DCM萃取水溶液。将合并的有机萃取物用H₂O洗涤并经Na₂SO₄干燥。真空去除溶剂,并且通过制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化残余物,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((2-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)戊酰胺基)乙基)磺酰基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺(64mg, 0.069mmol, 两步骤8%),为黄色固体。

[1630] LCMS (ESI⁺): m/z 927.7 [M+H]⁺

[1631] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.64-7.55 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.05 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.87 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.71-6.60 (m, 2H), 5.04 (dd, J=12.5, 5.4Hz, 1H), 3.98 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.63 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.46 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.08 (t, J=6.9Hz, 1H), 2.86-2.70 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 4H), 2.29

(s, 6H), 2.20-2.03 (m, 11H), 1.58-1.39 (m, 4H)。

[1632] 实施例37. 3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丁酰胺基)乙基)磺酰基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-甲酰胺 (243)



[1634] 步骤A

[1635] 将4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丁酸 (0.49g, 1.21mmol)、DIPEA (0.61mL, 3.50mmol) 和HATU (0.50g, 1.30mmol) 溶解在DMF (6mL) 中, 并且在室温下将反应混合物搅拌15分钟。然后一次性添加N-((2-氨基乙基)磺酰基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-三氟乙酸甲酰胺 (0.60g, 0.87mmol) 的DMF (5mL) 溶液, 并且将反应混合物在50℃下搅拌24小时。将混合物倒入水中并用DCM萃取水溶液。将合并的有机萃取物用H₂O洗涤并经Na₂SO₄干燥。真空去除溶剂, 并且通过制备型HPLC纯化残余物, 以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丁酰胺基)乙基)磺酰基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-甲酰胺 (0.06g, 0.063mmol, 7%), 为黄色固体。

[1636] LCMS (ESI⁺): m/z 957.2 [M+H]⁺

[1637] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.20-7.03 (m, 3H), 6.94-6.80 (m, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.56-6.47 (m, 1H), 5.06-4.93 (m, 1H), 3.96 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.84-3.66 (m, 7H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.49-3.27 (m, 6H), 2.92-2.67 (m, 3H), 2.38-2.25 (m, 8H), 2.24-2.10 (m, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.83 (s, 2H)。

[1638] 实施例38. 3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((2-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)乙基)磺酰基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-甲酰胺 (244)

[1639]

Chemical reaction scheme showing the conversion of a starting material to a product via Step A (步骤A).

The starting material is a complex molecule featuring a 4-(2-chloroethoxy)phenyl group, a 2-methyl-1H-indol-3-yl group, a 2-methyl-1H-imidazol-4-yl group, and a trifluoroacetic acid group.

The reaction involves the conversion of the sulfonamide group (NH-SO₂-CH₂-CH₂-NH₂) to a sulfonamide-linked chain (NH-SO₂-CH₂-CH₂-NH-CO-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH-), which is then coupled to a complex heterocyclic system.

[1640] 步骤A

[1641] 将3-(2-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸(0.53g,1.22mmol)、DIPEA(0.61mL,3.50mmol)和HATU(0.50g,1.30mmol)溶解在DMF(6mL)中,并且在室温下将反应混合物搅拌15分钟。然后一次性添加N-((2-氨基乙基)磺酰基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-三氟乙酸甲酰胺(0.60g,0.87mmol)的DMF(5mL)溶液,并且在50℃下将反应混合物搅拌24小时。将混合物倒入水中并用DCM萃取水溶液。将合并的有机萃取物用H₂O洗涤并经Na₂SO₄干燥。真空去除溶剂,并且通过制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化残余物,以得到3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((2-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)乙基)磺酰基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-甲酰胺(92mg,0.093mmol,11%),为黄色固体。

[1642] LCMS (ESI+) : m/z 987.7 [M+H]⁺

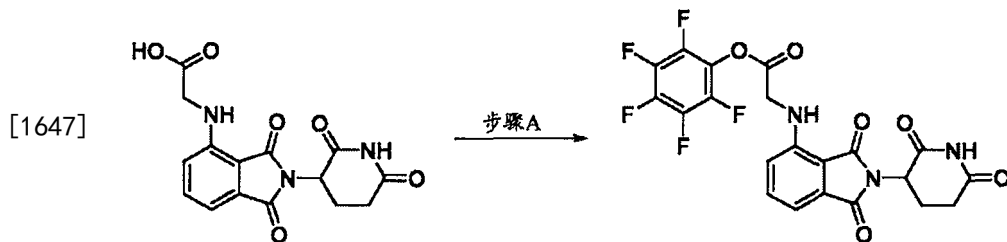
[1643] ^1H NMR (600MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.6, 7.0Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 3H), 7.02 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.57 (t, J=5.8Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.9, 5.5Hz, 1H), 3.97 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.56 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.49-3.40 (m, 8H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.23 (t, J=8.5, 6.5Hz, 2H), 2.87 (ddd, J=17.0, 13.8, 5.4Hz, 1H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.20 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 6H)。

[1644] 实施例39. 7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酸基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸 (245)

[1645]

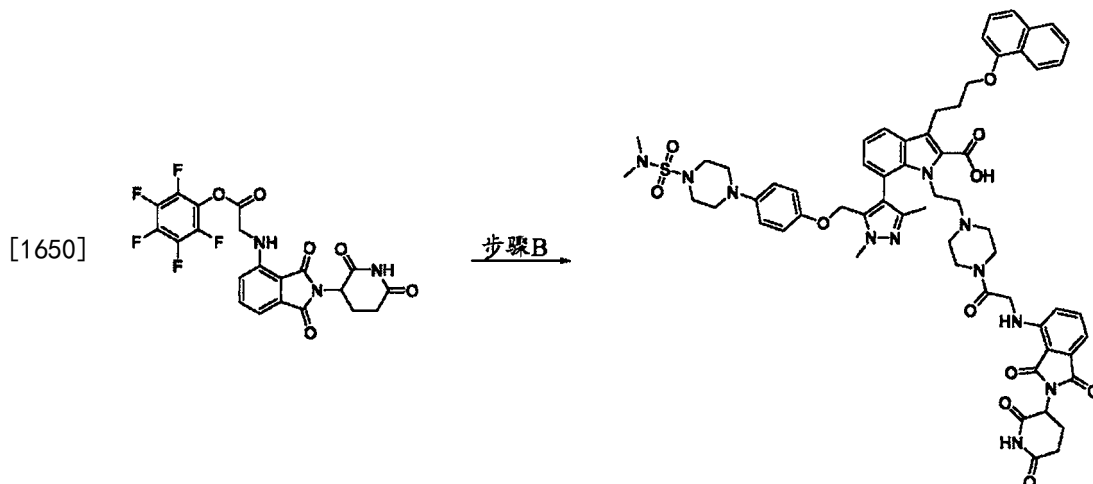
Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 1645. The scheme starts with a bicyclic amide with a carboxylic acid group. Step A involves a coupling reaction with a 2,4,6-trifluorophenyl group. Step B involves a multi-step synthesis including a benzimidazole derivative, a morpholine-sulfonamide, and a benzimidazole derivative, resulting in a complex molecule with multiple fused and linked rings.

[1646] 步骤A



[1648] 将DIPEA (1ml, 6mmol) 添加到 (2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基) 甘氨酸 (200mg, 0.60mmol) 在DMF (2ml) 中的溶液中, 并且将反应混合物冷却至0℃。添加三氟乙酸五氟苯酯 (843mg, 3.0mmol), 并且允许混合物在环境温度下在氮气下搅拌2小时。起始材料完全消耗 (通过LCMS监测) 后, 减压蒸发挥发物, 以得到200mg粗品 (2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基) 甘氨酸全氟苯酯, 为棕色粘性固体, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1649] 步骤B



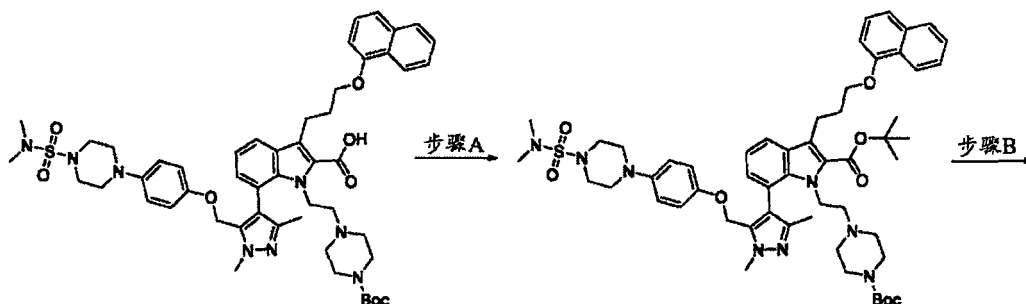
[1651] 在0℃下在氮气下, 将DIPEA (85μL, 0.7mmol) 添加到200mg粗品 (2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基) 甘氨酸全氟苯酯在DMF (2mL) 中的溶液中, 然后添加 7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-1H-吲哚-2-羧酸 (120mg, 0.14mmol) 在DMF (1ml) 中的溶液。允许反应混合物在环境温度下搅拌16小时。起始材料完全消耗 (通过LCMS监测) 后, 将反应混合物真空浓缩, 并通过制备型HPLC纯化, 以得到 7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酸酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸 (20mg, 0.017mmol, 两步骤12%), 为白色固体。

[1652] LCMS (ESI+): m/z 1162.8 $[M+H]^+$.

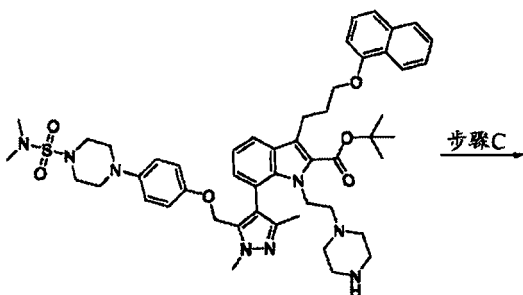
[1653] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.25 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.25-8.18 (m, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.73 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.44 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.79 (s, 4H), 5.06 (dd, $J=12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.93-4.78 (m, 2H), 4.66-4.48 (m, 1H), 4.20 (t, $J=6.2$ Hz, 3H),

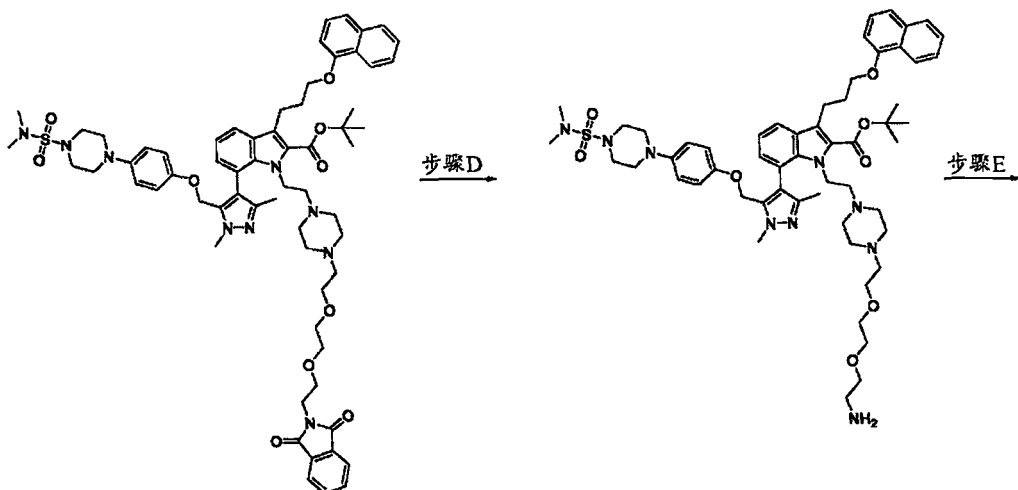
4.08 (s, 2H) , 3.88 (s, 3H) , 3.47-3.32 (m, 6H) , 3.24-3.16 (m, 4H) , 2.99-2.91 (m, 4H) , 2.91-2.83 (m, 1H) , 2.77 (s, 6H) , 2.63-2.53 (m, 2H) , 2.27-2.16 (m, 2H) , 2.15-2.00 (m, 7H) , 1.97 (s, 3H) 。

[1654] 实施例40. 7-((5-((4-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸三氟乙酸酯(247)

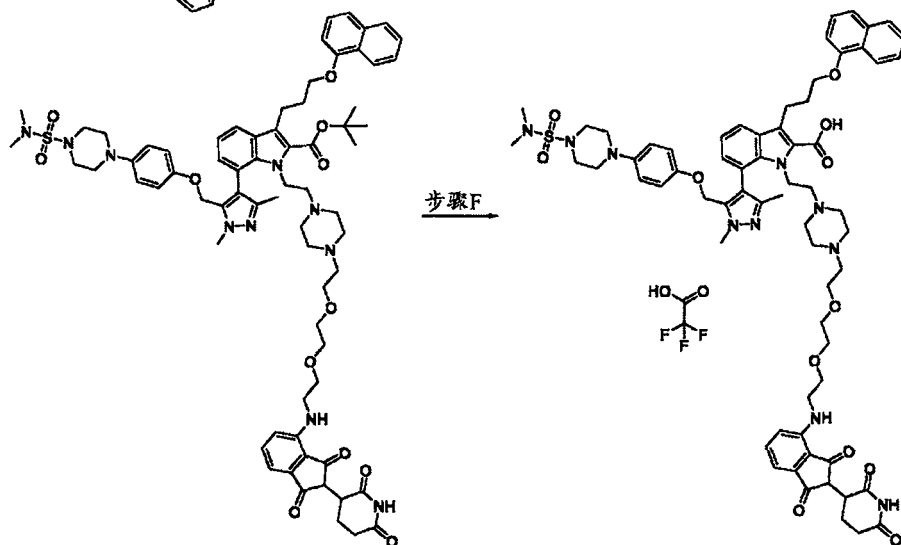


[1655]

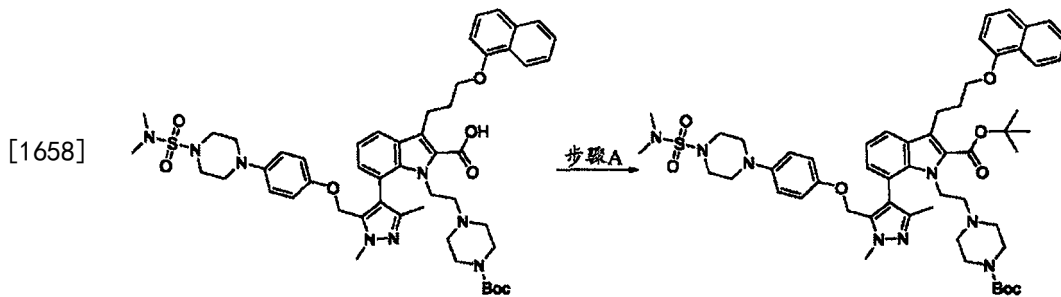




[1656]



[1657] 步骤A

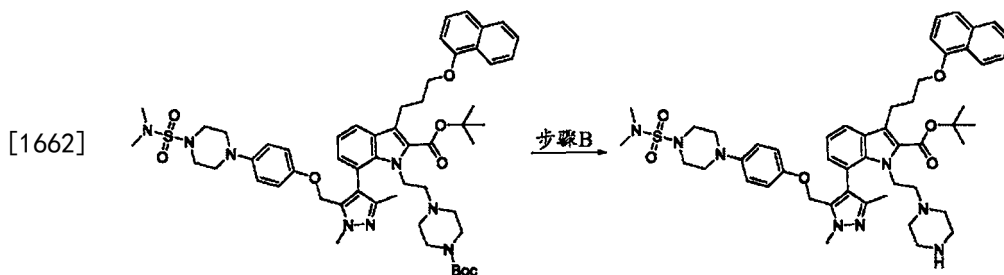


[1659] 将1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸(2.0g, 2.1mmol) 悬浮在甲苯(20ml)中,并且在氮气下将混合物加热至回流。将N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛(2.5ml, 10.5mmol)滴加至回流混合物中。在氮气下继续回流额外的12小时。16小时后,向其中添加另外1.3ml (5.3mmol)的N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛,并且继续反应另外12小时。然后将反应混合物用EtOAc稀释,依次用NaHCO₃(饱和水溶液)、水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过快速色谱法(SiO₂, 50%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以获得1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯

(1.6g, 1.6mmol, 76%), 为黄色粘性固体。

[1660] LCMS (ESI+): m/z 1005.6 $[M+H]^+$

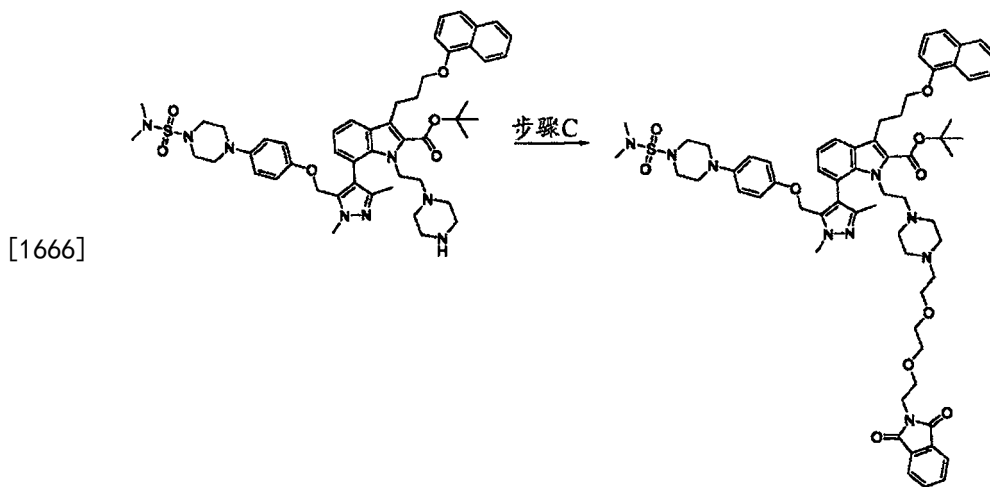
[1661] 步骤B



[1663] 在0℃下在氮气氛下,将4M HCl的二恶烷溶液添加到化合物1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(500mg, 0.5mmol)在二恶烷(2mL)中的搅拌溶液中。允许反应混合物在室温下搅拌1小时。通过在0℃下缓慢添加1M NaOH水溶液将pH调节至7来淬灭反应混合物。将反应产物用DCM萃取3次,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,以得到粗材料,通过将粗材料用乙醚和戊烷研磨来进一步纯化粗材料,以得到7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(300mg, 1.52mmol, 68%),为白色固体。

[1664] LCMS (ESI+): m/z 905.7 $[M+H]^+$

[1665] 步骤C

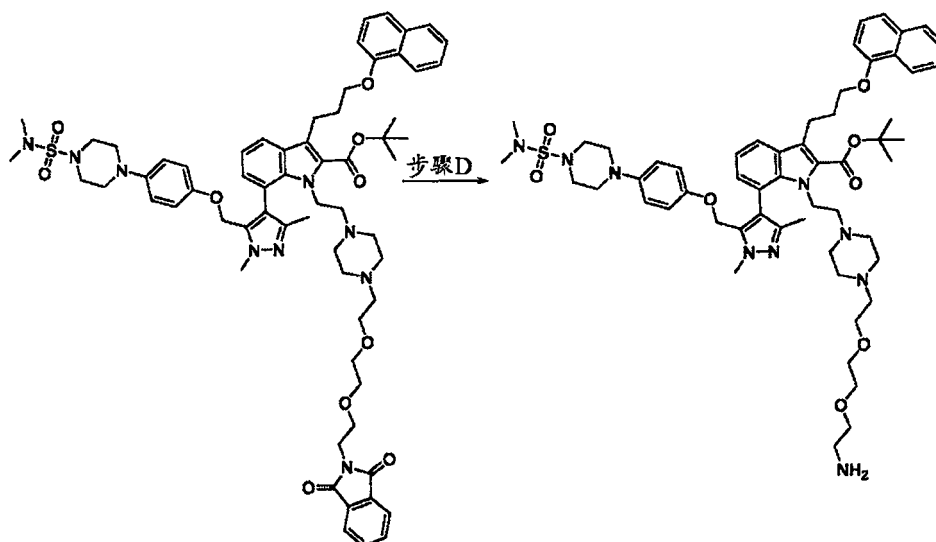


[1667] 将2-(2-(2-(3-溴丙氧基)乙氧基)乙基)异吡啶啉-1,3-二酮(401.2mg, 1.13mmol)添加到7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(600mg, 0.66mmol)、 Et_3N (0.465ml, 3.32mmol)和KI(198mg, 1.19mmol)在DMF(12ml)中的溶液中,并且允许反应混合物在60℃下在氮气下搅拌16小时。将反应混合物减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过快速色谱法(SiO_2 , 5% MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(4-(3-(2-(2-(1,3-二氧代异吡啶啉-2-基)乙氧基)乙氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(720mg, 0.61mmol, 92%),为淡黄色液体。

[1668] LCMS (ESI⁺) :m/z 1181.4[M+H]⁺

[1669] 步骤D

[1670]

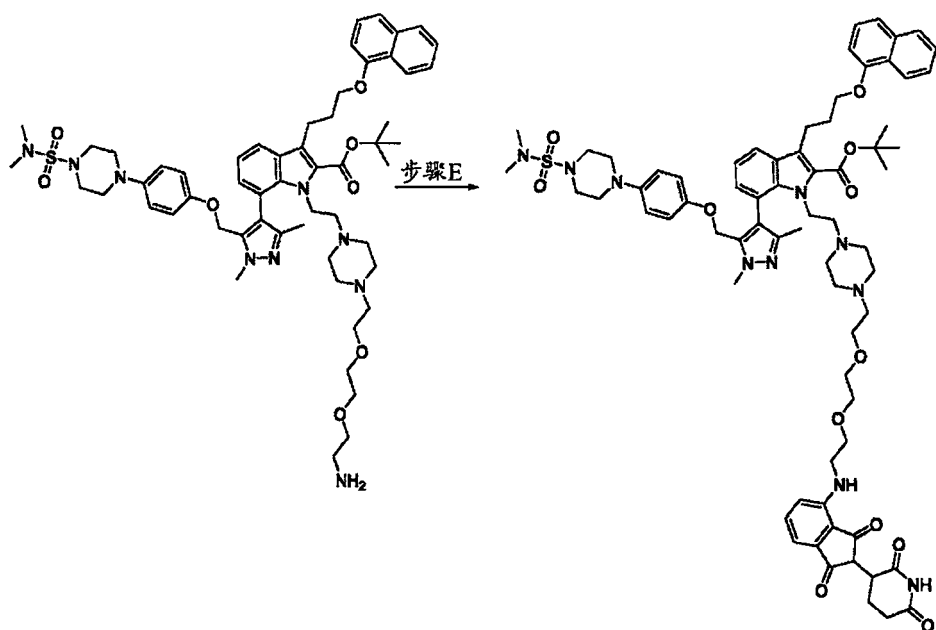


[1671] 将水合肼 (5.0mL) 添加到7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(4-(3-(2-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙氧基)乙氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (720mg, 0.610mmol) 在叔丁醇 (30mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物在密封管中加热至 90℃, 持续16小时。将反应混合物减压蒸发以便获得粗化合物, 然后通过制备型HPLC纯化粗化合物以得到1-(2-(4-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (240mg, 0.23mmol, 37%), 为白色固体。

[1672] LCMS (ESI⁺) :m/z 1050.9[M+H]⁺

[1673] 步骤E

[1674]

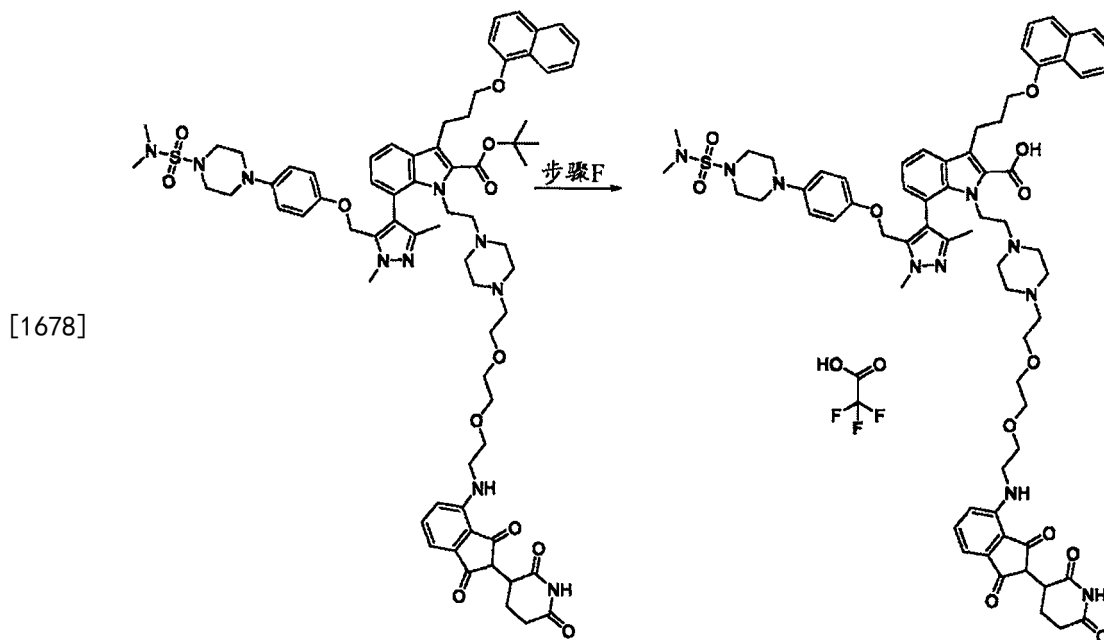


[1675] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (78.6mg, 0.28mmol) 添加到1-(2-(4-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(5-((4-(4-(N,N-二

甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(130mg,0.12mmol)在DMSO(10.0ml)中的充分搅拌的溶液中,然后添加DIPEA(0.11mL,0.62mmol),并且允许混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。将反应混合物用EtOAc稀释,依次用冷水和盐水洗涤,将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗化合物,以得到7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(49mg,0.038mmol,31%),为黄色固体。

[1676] LCMS(ESI⁺):m/z 1306.9[M+H]⁺

[1677] 步骤F



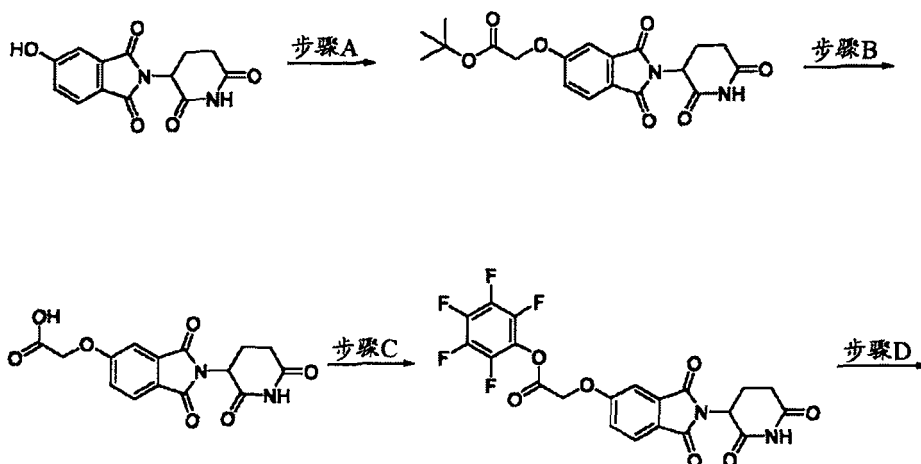
[1679] 将TFA(4mL)添加到7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(34mg,0.026mmol)在DCM(4mL)中的充分搅拌的溶液中,并且允许混合物在室温下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将挥发物减压蒸发,以得到粗化合物,使用二乙醚研磨粗化合物,以得到7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸三氟乙酸酯(30mg,0.024mmol,92%),为黄色固体。

[1680] LCMS(ESI⁺):m/z 1250.7[M+H]⁺

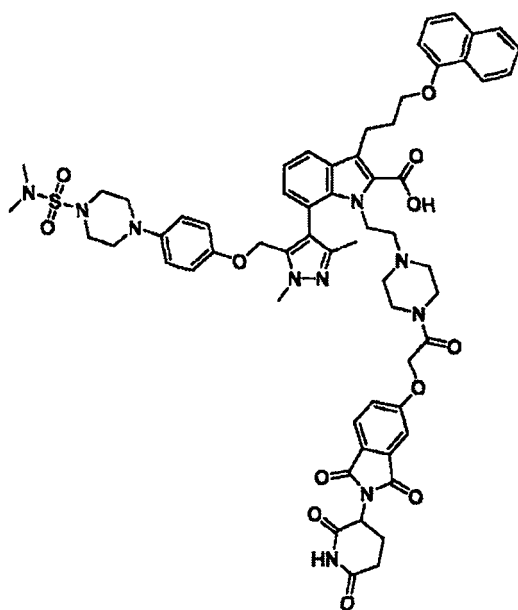
[1681] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ11.10(s,1H),9.27(s,1H),8.27-8.17(m,1H),7.86(dd,J=6.6,2.7Hz,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),7.58(dd,J=8.6,7.1Hz,1H),7.54-7.47(m,2H),7.45(d,J=8.2Hz,1H),7.37(t,J=7.9Hz,1H),7.13(d,J=8.5Hz,1H),7.10-7.03(m,2H),

6.90 (dd, $J=13.9, 7.4\text{Hz}$, 2H), 6.84-6.74 (m, 4H), 6.59 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 5.05 (dd, $J=12.7, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.90-4.78 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.20 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.63-3.27 (m, 15H, overlaps with water), 3.24 (dd, $J=6.4, 3.5\text{Hz}$, 4H), 3.07-2.96 (m, 6H), 2.92-2.79 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 6H), 2.05-1.92 (m, 4H), 1.88-1.77 (m, 2H)。

[1682] 实施例41. 7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-5-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸(248)



[1683]



[1684] 步骤A

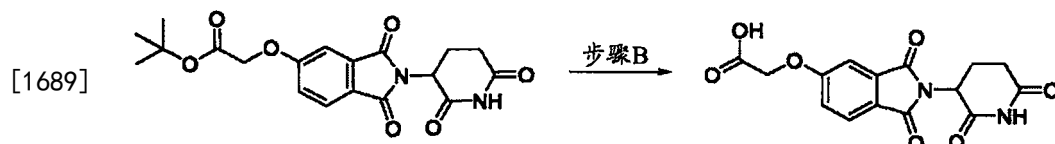


[1686] 将碘化钾(60.584mg, 0.365mmol)和碳酸氢钾(145.985mg, 1.46mmol)添加到2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(0.2g, 0.73mmol)在DMF(2ml)中的溶液

中,然后添加溴乙酸叔丁酯(140.0mg,0.73mmol),并且允许所得反应混合物在60℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并依次用冷水和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后将粗化合物用二乙醚研磨,以得到2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-5-基)氧基)乙酸叔丁酯(260mg,0.670mmol,91.72%),为白色固体。

[1687] LCMS (ESI⁺):m/z 388.8[M+H]⁺

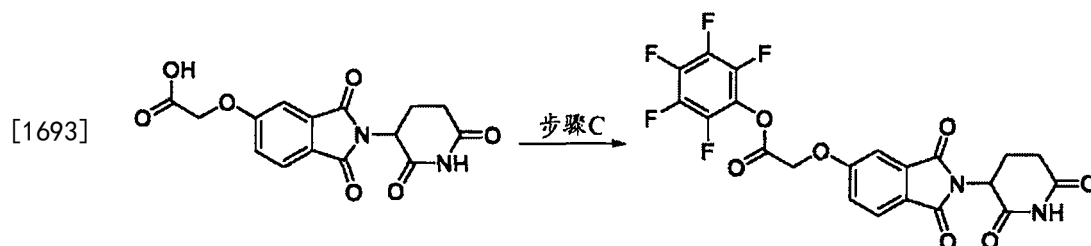
[1688] 步骤B



[1690] 在0℃下在氮气下,将TFA(1ml)滴加到2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-5-基)氧基)乙酸叔丁酯(0.1g,0.258mmol)在DCM(3ml)中的悬浮液中。然后允许混合物在室温下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将挥发物减压蒸发,以得到粗化合物,将粗化合物用二乙醚研磨,以得到2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-5-基)氧基)乙酸(58mg,0.174mmol,67.73%),为灰白色固体。

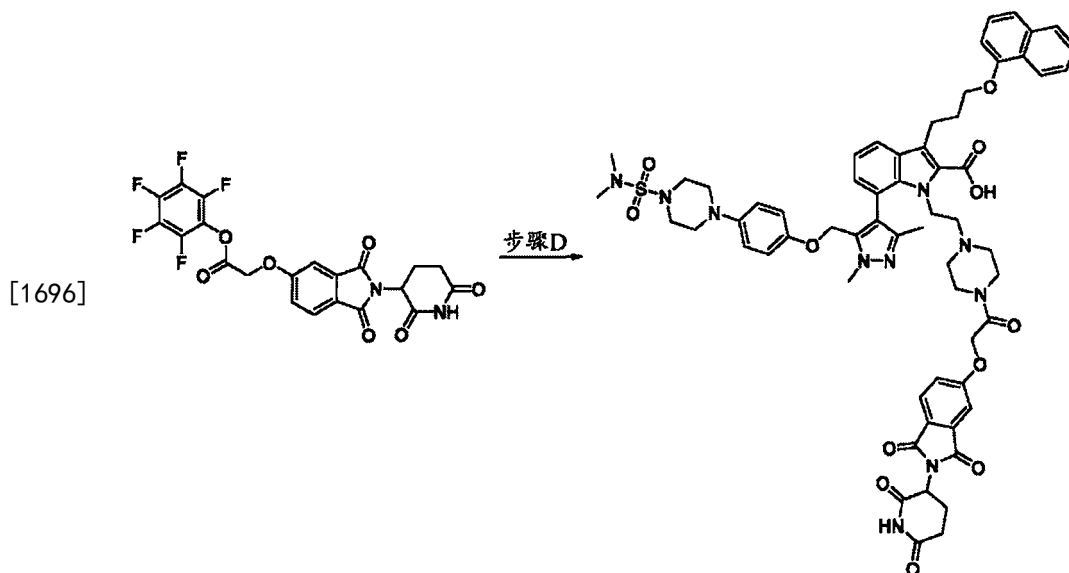
[1691] LCMS (ESI⁻):m/z 330.9[M-H]⁻

[1692] 步骤C



[1694] 将DIPEA(1ml,6mmol)添加到2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-5-基)氧基)乙酸(200mg,0.6mmol)在DMF(2ml)中的充分搅拌的溶液中,并且将反应混合物冷却至0℃。添加三氟乙酸五氟苯酯(843mg,3mmol),并且允许混合物在室温下在氮气下搅拌2小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,减压蒸发挥发物,以得到200mg粗品2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-5-基)氧基)乙酸全氟苯酯,为棕色粘性固体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1695] 步骤D



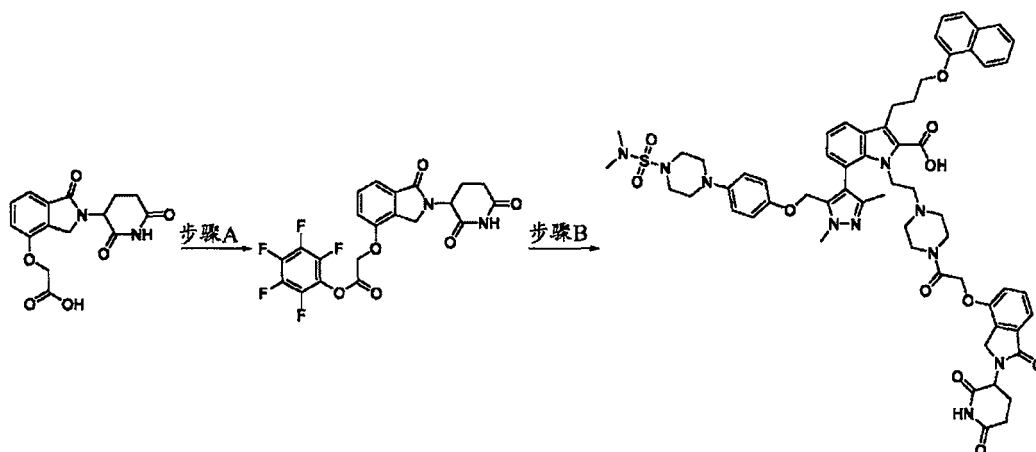
[1697] 在0℃下在氮气下,将DIPEA(85μL,0.7mmol)以及7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶-2-羧酸(120mg,0.14mmol)在DMF(1ml)中的溶液添加到2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡啶-5-基)氧基)乙酸全氟苯酯(200mg,粗品)在DMF(2mL)中的溶液中。允许反应混合物在环境温度下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将反应混合物真空浓缩,并通过反相制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡啶-5-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸(40mg,0.034mmol,24%),为灰白色固体。

[1698] LCMS (ESI+) : m/z 1163.7 [M+H]⁺

[1699] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.21 (bs, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.27-8.17 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.81 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.39 (dt, $J=18.6, 8.1\text{Hz}$, 3H), 7.30 (dd, $J=8.3, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.06 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J=13.1, 7.3\text{Hz}$, 2H), 6.85-6.71 (m, 4H), 5.11 (dd, $J=12.8, 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.86 (q, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 4.63-4.48 (m, 1H), 4.20 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 5H), 3.24-3.21 (m, 4H), 3.01-2.95 (m, 4H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.21 (p, $J=7.3, 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.17-1.98 (m, 8H), 1.97 (s, 3H)。

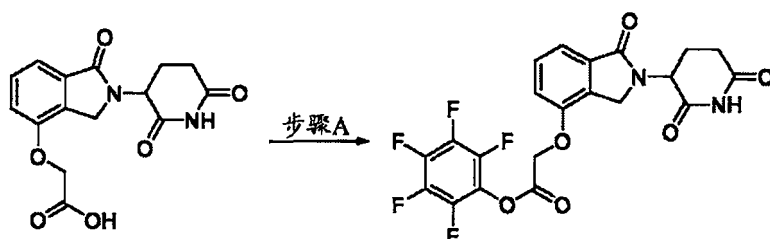
[1700] 实施例42. 7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸 (249)

[1701]



[1702] 步骤A

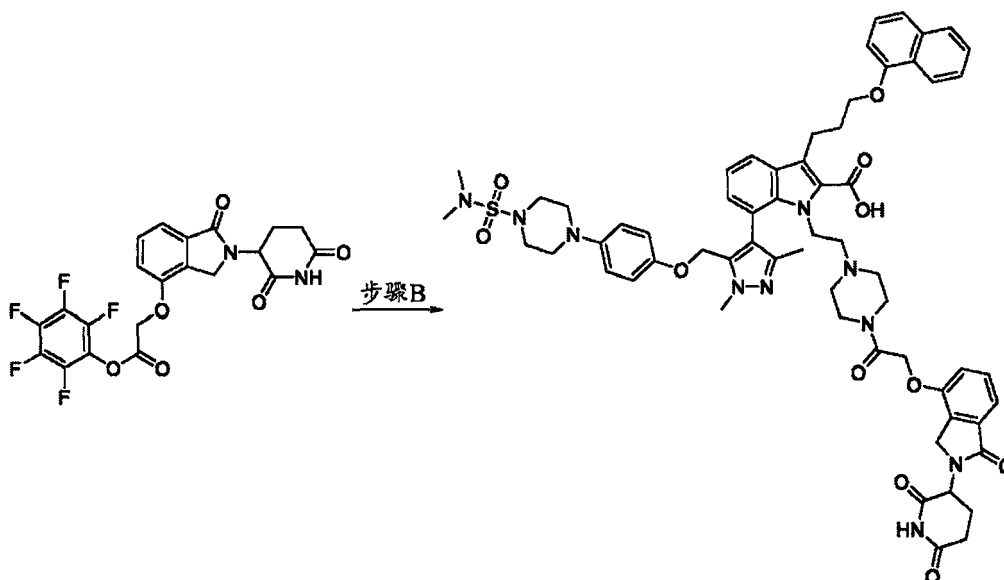
[1703]



[1704] 将DIPEA(1ml,6mmol)添加到2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸(200mg,0.63mmol)在DMF(2ml)中的溶液中。将反应混合物冷却至0℃,向其中添加三氟乙酸五氟苯酯(843mg,3mmol),并且允许混合物在环境温度下在氮气下搅拌2小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,减压蒸发挥发物,以得到200mg粗品2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸全氟苯酯,为棕色粘性固体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1705] 步骤B

[1706]



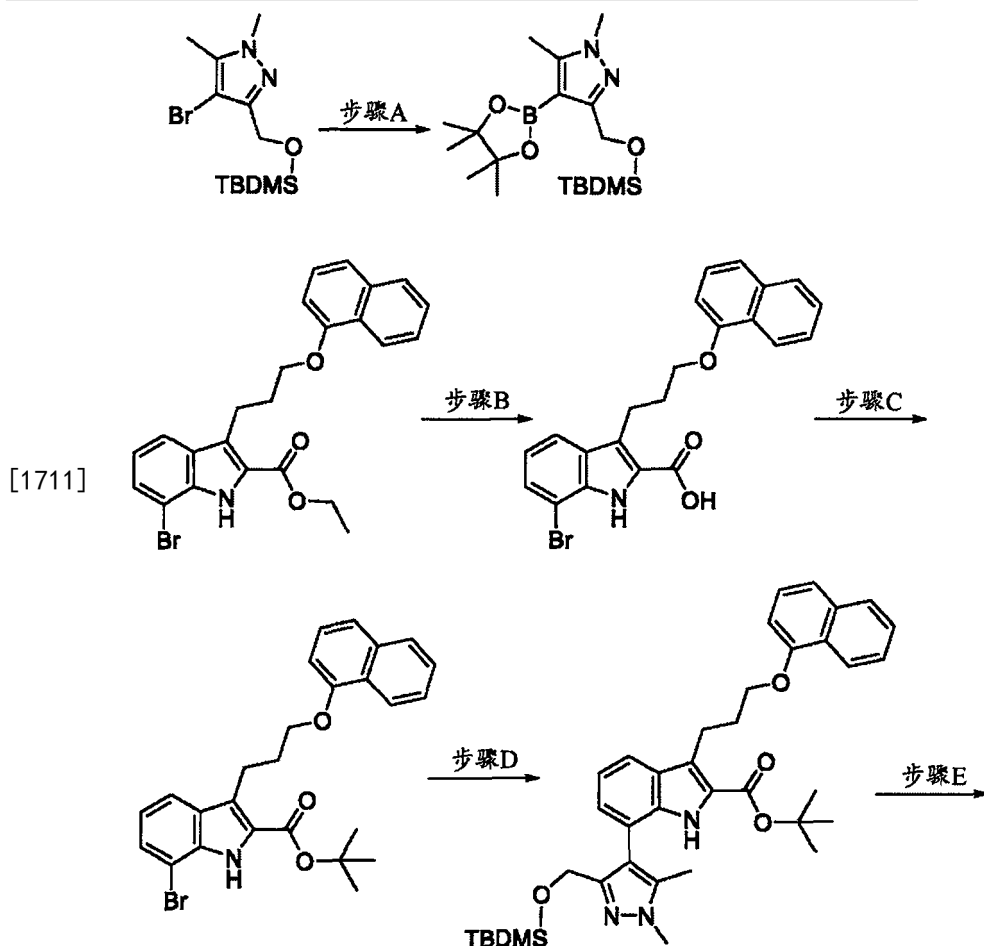
[1707] 在0℃下在氮气下,将DIPEA(85μL,0.7mmol)以及7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-1H-吲哚-2-羧酸(120mg,0.142mmol)在DMF(1ml)中的溶液依次添加到2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸全氟苯酯(200mg,

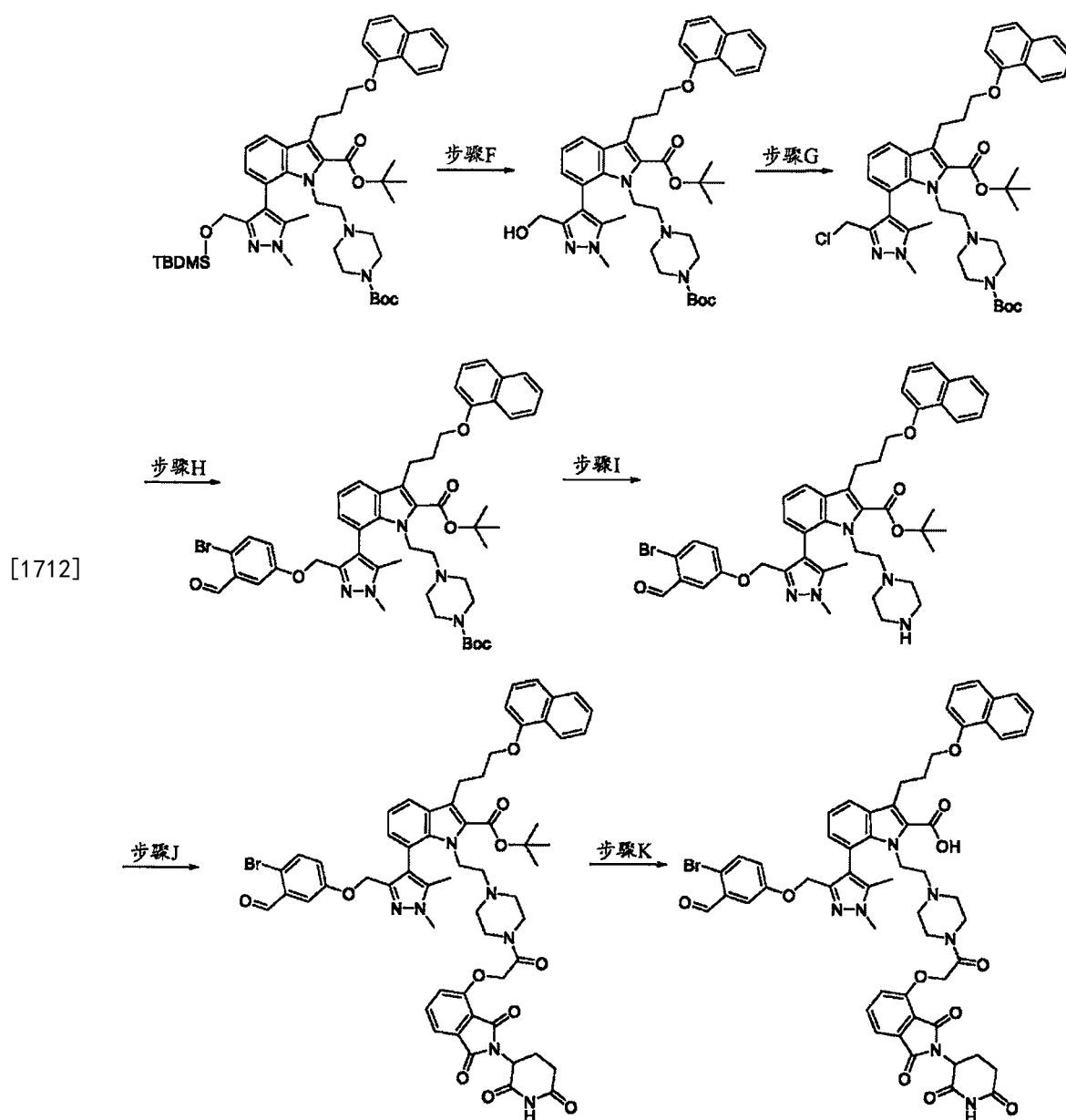
粗品) 在DMF (2ml) 中的溶液中。允许反应混合物在环境温度下搅拌16小时。将反应混合物真空浓缩, 并通过制备型HPLC ($H_2O:MeCN+0.1\%FA$) 纯化以得到7-(5-((4-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基) 哌嗪-1-基) 苯氧基) 甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基) 氧基) 乙酰基) 哌嗪-1-基) 乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基) 丙基)-1H-吲哚-2-羧酸 (45mg, 0.039mmol, 28%), 为灰白色固体。

[1708] LCMS (ESI⁺): m/z 1149.7 [M+H]⁺

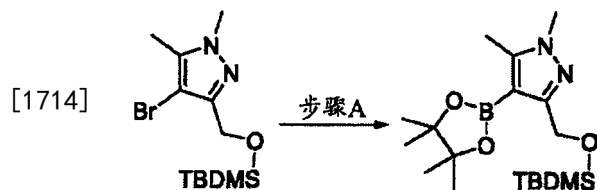
[1709] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.27 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.26-8.17 (m, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.72 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.46-7.33 (m, 3H), 7.31 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.14-7.01 (m, 2H), 6.96-6.85 (m, 2H), 6.85-6.75 (m, 4H), 5.10 (dd, J=13.1, 4.9Hz, 1H), 4.97-4.79 (m, 4H), 4.62-4.48 (m, 1H), 4.42-4.31 (m, 1H), 4.28-4.13 (m, 4H), 3.85 (d, J=4.0Hz, 3H), 3.30-3.29 (m, 8H), 3.24-3.20 (m, 4H), 3.02-2.93 (m, 5H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.15-1.97 (m, 8H), 1.96 (s, 3H)。

[1710] 实施例43. 7-(3-((4-溴-3-甲酰基苯氧基) 甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基) 氧基) 乙酰基) 哌嗪-1-基) 乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基) 丙基)-1H-吲哚-2-羧酸 (251)





[1713] 步骤A

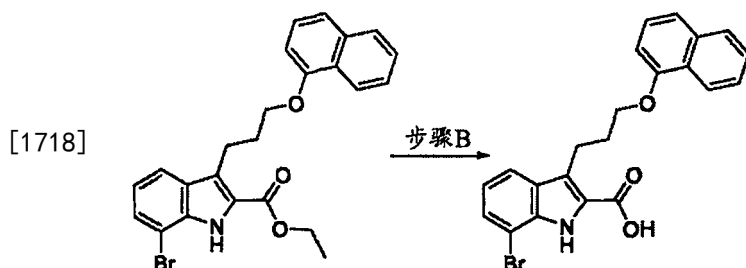


[1715] 在-78℃下在氩气下,将丁基锂(10.7ml,17.241mmol,1.6M的己烷溶液)添加到4-溴-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑(5g,15.674mmol)在THF(120ml)中的充分搅拌的溶液中。在-78℃下将混合物搅拌50分钟。将2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(3.5ml,17.241mmol)添加到反应混合物中。移除干冰浴。使混合物缓慢温热至室温并搅拌1小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,通过添加饱和氯化铵来淬灭过量的丁基锂。然后用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到5.2g的3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑,为白色胶状固体,其无

需进一步纯化即可用于下一步。

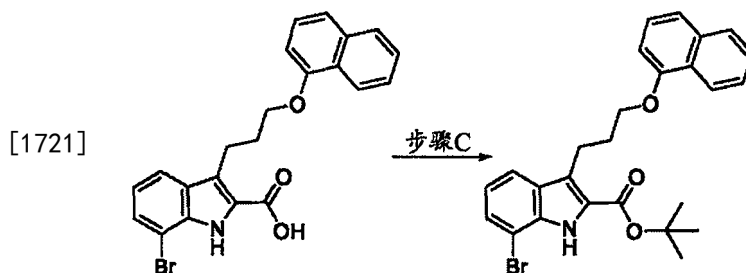
[1716] LCMS (ESI⁺) :m/z 366.3 [M+H]⁺

[1717] 步骤B



[1719] 将7-溴-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(7g, 15.52mmol)溶解在EtOH(220mL)中,并且向其中添加NaOH(2.5g, 62.08mmol)在水(12mL)中的溶液。将混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物冷却至室温,减压蒸发溶剂,以得到粗反应混合物。然后将粗反应混合物用水稀释并用EtOAc洗涤。使用1M HCl小心地将水层酸化至pH=3,用二氯甲烷(3×50mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到7-溴-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸(5.7g, 13.47mmol, 86.56%),为棕色固体。

[1720] 步骤C

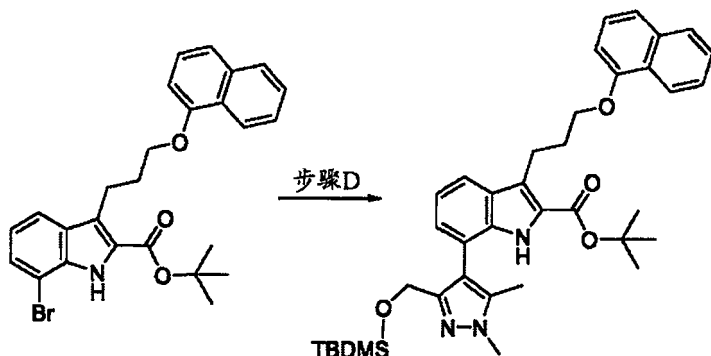


[1722] 将7-溴-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸(3g, 7.092mmol)悬浮在甲苯(45mL)中,并且在氮气下将混合物加热至回流。将N,N-二甲酰胺二叔丁基乙缩醛(4.3mL, 21.277mmol)滴加到回流的反应混合物中,并且在氮气下将反应继续另外的16小时。16小时后,向其中添加另外2.8mL(14.2mmol)的N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛,并且继续反应另外8小时。然后将反应混合物用EtOAc稀释,依次用碳酸氢钠(饱和)、水和盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂, DCM:MeOH 2%)纯化粗化合物,以得到7-溴-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(2g, 4.17mmol, 58.7%),为棕色固体。

[1723] LCMS (ESI⁻) :m/z 480.3 [M-H]⁻

[1724] 步骤D

[1725]

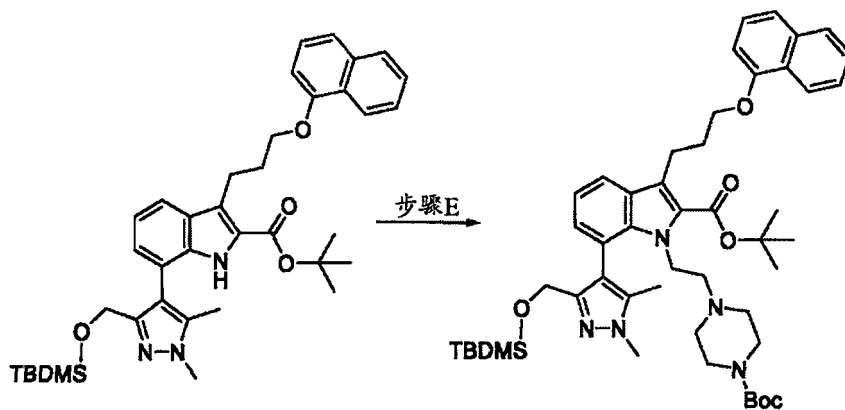


[1726] 将3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (2.75g, 7.516mmol) 和 K_2CO_3 (2g, 15.031mmol) 添加到7-溴-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡唑-2-羧酸叔丁酯 (1.8g, 3.758mmol) 在二恶烷 (30ml) 和水 (6ml) 中的溶液中。将混合物用氩气脱氧并在氩气氛下向其中添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (412mg, 0.564mmol)。然后将反应混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过硅藻土过滤,并且减压蒸发溶剂,以得到粗材料。所述粗材料然后用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到7-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡唑-2-羧酸叔丁酯 (2g, 粗品), 为棕色胶状液体。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[1727] LCMS (ESI⁺): m/z 640.7 $[M+H]^+$ 。

[1728] 步骤E

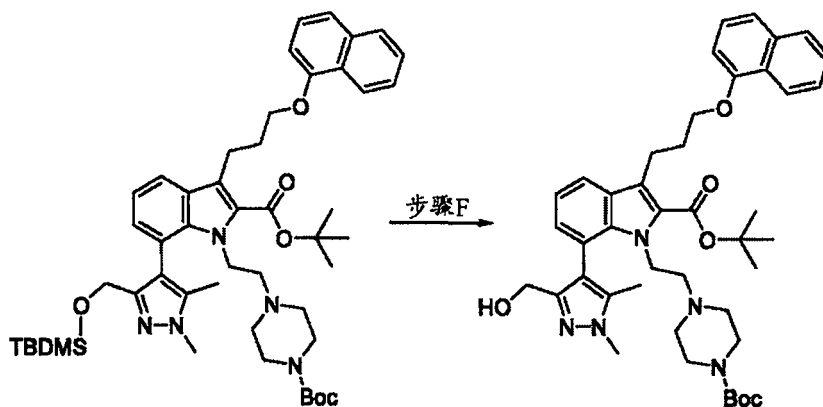
[1729]



[1730] 将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (1.6g, 6.463mmol) 添加到7-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡唑-2-羧酸叔丁酯 (2g, 粗品) 在DMF (20ml) 中的溶液中, 然后添加碳酸铯 (4.2g, 12.926mmol) 的DMF溶液, 并且允许混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法 (SiO_2 , 50% EtOAc 的DCM溶液) 纯化粗化合物,以得到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡唑-2-羧酸叔丁酯 (1.4g, 1.64mmol, 两步骤44%), 为胶状固体。

[1731] 步骤F

[1732]

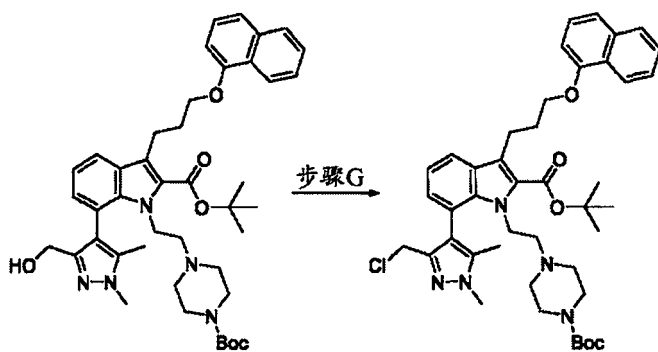


[1733] 在0℃下在氮气下,将TBAF (8mL) 添加到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (1.4g, 1.64mmol) 在THF (20mL) 中的搅拌溶液中,并且允许反应混合物在环境温度下搅拌2小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,通过添加NaHCO₃水溶液来淬灭反应混合物的过量TBAF。然后将反应混合物用EtOAc干燥,并依次用水和盐水洗涤,将有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂, 5% MeOH的DCM溶液)纯化粗混合物,以得到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(3-(羟基甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (500mg, 0.678mmol, 42%), 为胶状固体。

[1734] LCMS (ESI⁺): m/z 738.5 [M+H]⁺

[1735] 步骤G

[1736]

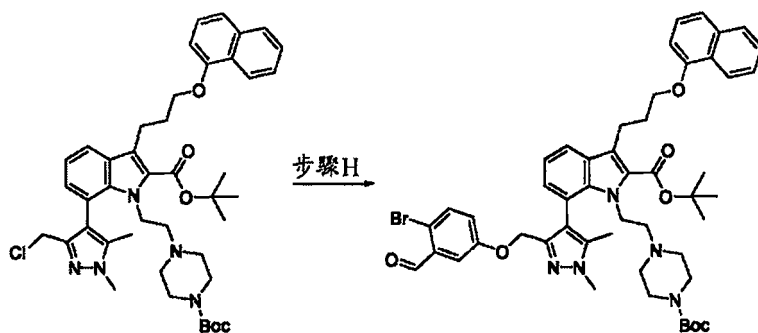


[1737] 在0℃下将亚硫酸氯 (0.1mL, 0.543mmol) 滴加到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(3-(羟基甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (200mg, 0.271mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中。允许反应混合物达到室温并将其搅拌1小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,然后将反应混合物倒入饱和NaHCO₃水溶液 (20mL) 和DCM (20mL) 的冰冷溶液中。分离各相并且用DCM再萃取水相。将合并的有机相用水 (1x 50mL) 洗涤,经MgSO₄干燥并减压浓缩,得到150mg粗品1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(3-(氯甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1738] LCMS (ESI⁺): m/z 756.5 [M+H]⁺

[1739] 步骤H

[1740]

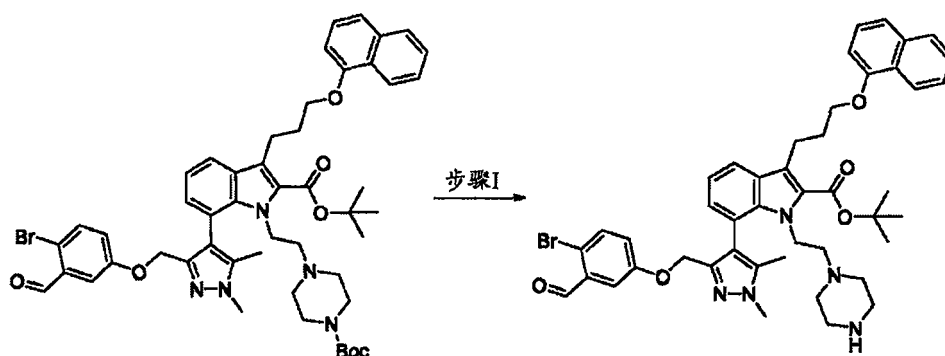


[1741] 将2-溴-5-羟基苯甲醛(60mg, 0.298mmol)和叔丁醇钾(0.4ml, 0.397mmol)溶解在DMF(3mL)中,然后添加1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-7-(3-(氯甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(150mg,粗品)。在60℃下在氮气下将所得混合物搅拌2小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,然后将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发以获得粗化合物,然后通过制备型HPLC纯化粗化合物以得到7-(3-((4-溴-3-甲酰基苯氧基)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(15mg, 0.016mmol, 两步骤5%),为灰白色固体。

[1742] LCMS(ESI⁺):m/z 920.2[M+H]⁺

[1743] 步骤I

[1744]

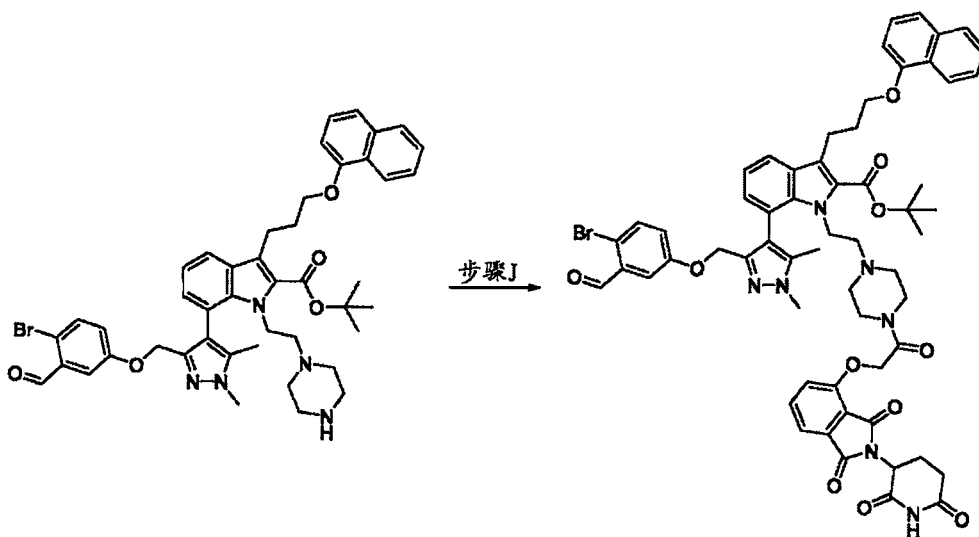


[1745] 在0℃下在氮气下,将2ml的4M HCl的二恶烷溶液添加到7-(3-((4-溴-3-甲酰基苯氧基)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(200mg, 0.218mmol)在DCM(2mL)的搅拌溶液中,并且允许反应混合物在室温下搅拌1小时。起始材料消耗(通过TLC和LCMS监测)后,通过在0℃下缓慢添加1M NaOH水溶液至pH=7来淬灭反应混合物。然后将其用DCM(3×50mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到180mg粗品7-(3-((4-溴-3-甲酰基苯氧基)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,为棕色固体。

[1746] LCMS(ESI⁺):m/z 822.8[M+H]⁺

[1747] 步骤J

[1748]

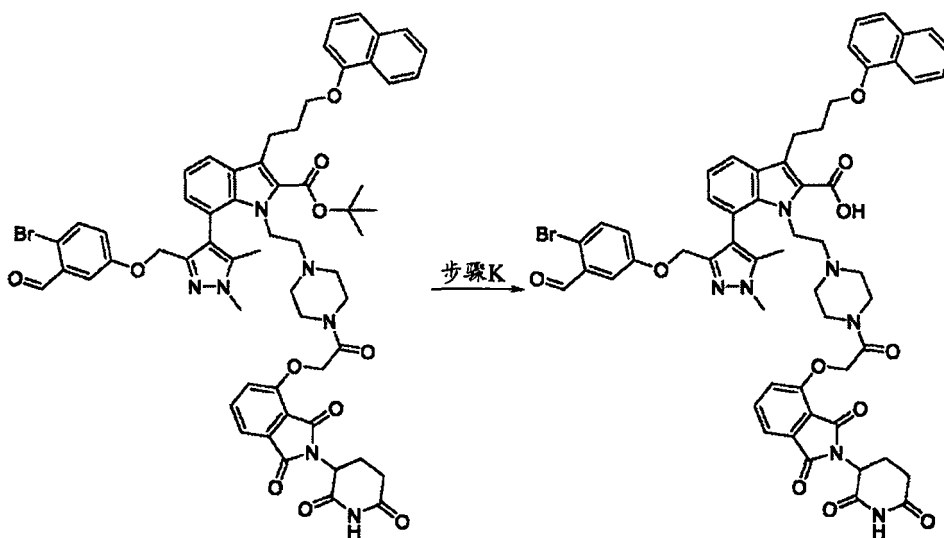


[1749] 将2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸(82mg, 0.249mmol)添加到7-(3-((4-溴-3-甲酰基苯氧基)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(170mg,粗品)在DMF(3ml)中的混合物中。在室温下在氮气氛下搅拌混合物,并且向其中添加DIPEA(0.2ml,0.83mmol),随后添加HATU(236mg,0.623mmol),并且将混合物再搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,依次用冷水(3次)和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到180mg的粗品7-(3-((4-溴-3-甲酰基苯氧基)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯,为黑色固体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1750] LCMS(ESI⁺):m/z 1135.25[M+H]⁺

[1751] 步骤K

[1752]



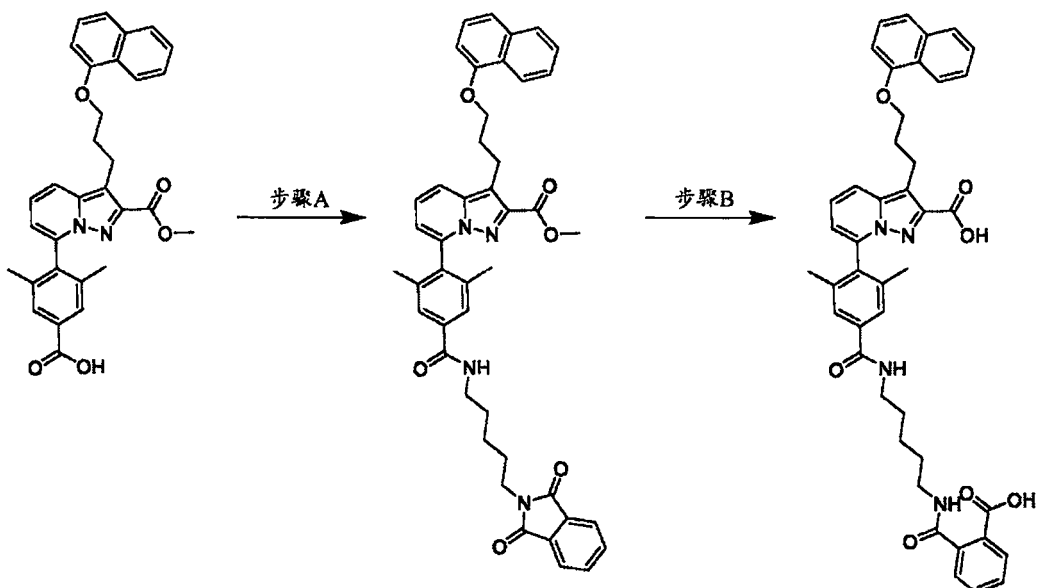
[1753] 将7-(3-((4-溴-3-甲酰基苯氧基)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(180mg,粗品)悬浮在1,4-二恶烷(1.0mL)中,并且将反应混合物搅拌至0℃,然后向反应混合物中滴加2ml的4M HCl的二恶烷

溶液,然后允许反应混合物在环境温度下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将挥发物减压蒸发以得到粗反应物质,通过反相制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗反应物质,以得到7-(3-((4-溴-3-甲酰基苯氧基)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸(5.5mg, 0.0051mmol,三步骤2.3%),为白色固体。

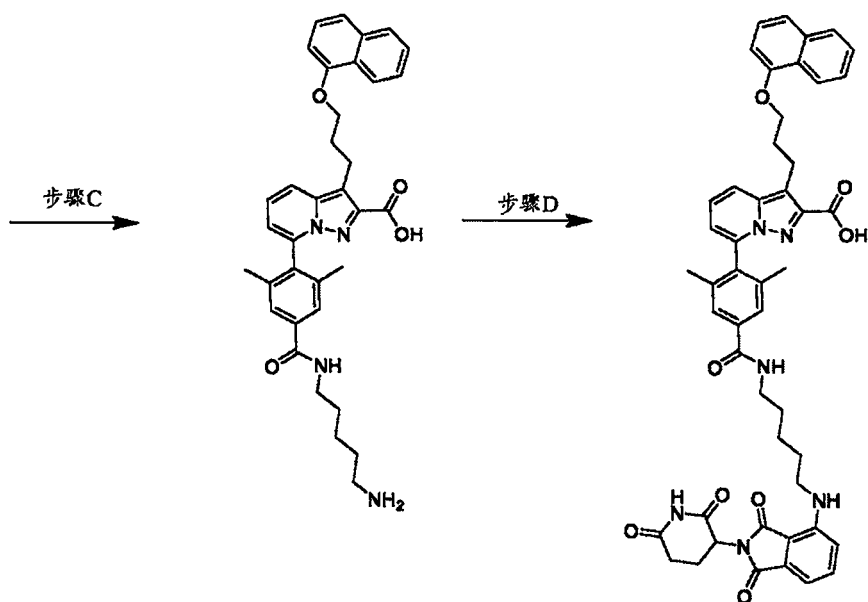
[1754] LCMS (ESI+): m/z 1078.7 [M+H]⁺

[1755] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.28-8.17 (m, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.67 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.35 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.21 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.96 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.89-6.80 (m, 1H), 5.15-5.04 (m, 3H), 4.98-4.84 (m, 2H), 4.43-4.25 (m, 2H), 4.24-4.10 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.29 (s, 6H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 2.05-1.96 (m, 4H)。

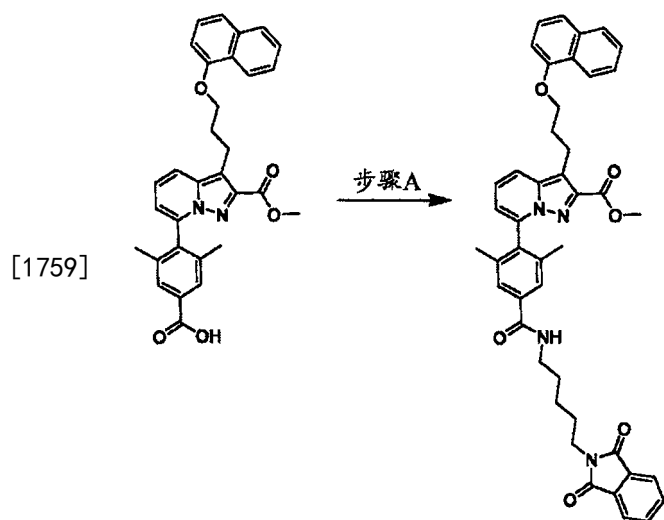
[1756] 实施例44. 7-(4-((5-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(253)



[1757]



[1758] 步骤A

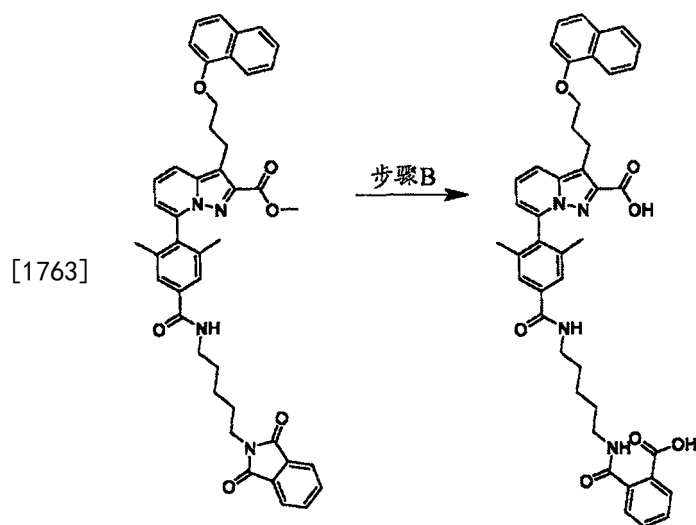


[1759]

[1760] 将4-(2-(甲氧基羰基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3,5-二甲基苯甲酸(100mg,0.20mmol)溶解在无水DMF(1.26mL)中。在惰性气氛下添加DIPEA(103 μ L,0.59mmol)和HATU(90mg,0.24mmol),并且在室温下将混合物搅拌1小时。然后将2-(5-(12-氮烷基(azaneyl))戊基)异吲哚啉-1,3-二酮(55mg,0.24mmol)添加到DMF(1.26mL)溶液中。将小瓶密封,并且将混合物在室温下搅拌过夜。减压去除溶剂,添加盐水和DCM,并且用DCM萃取产物,以得到7-(4-((5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸叔丁酯(142.0mg粗品),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1761] LCMS(ESI+):m/z 723.2[M+H]⁺

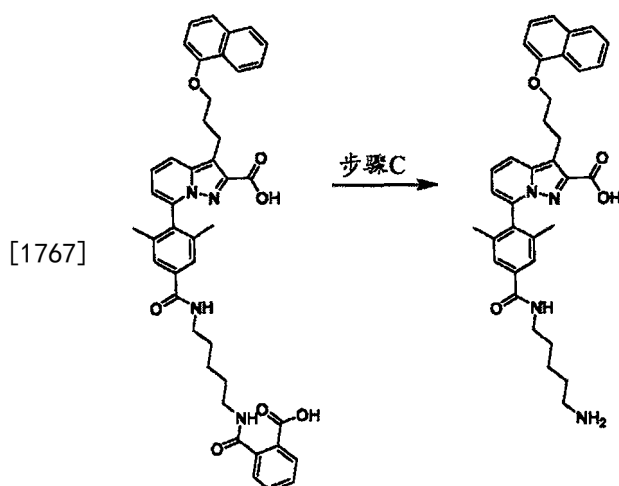
[1762] 步骤B



[1764] 将溶解在0.5mL的H₂O中的NaOH添加到7-(4-((5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸甲酯(145mg粗品)在混合物MeOH:H₂O:THF 1:1:1(2.16mL)中的溶液中。在70℃下将混合物搅拌18小时。减压去除溶剂,用DCM萃取混合物,然后酸化水相直至pH=1,并且用DCM:MeOH 9:1萃取产物,以得到7-(4-((5-(2-羧基苯甲酰胺基)戊基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(123mg,0.174mmol,两步骤87%),为橙色粉末。

[1765] LCMS(ESI+):m/z 727.4[M+H]⁺

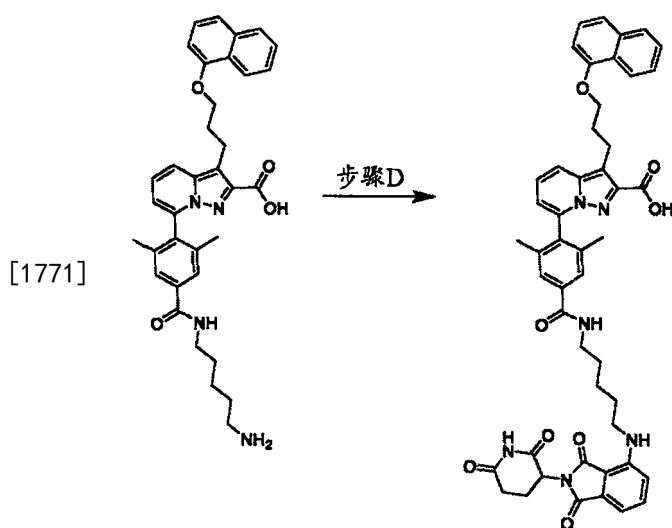
[1766] 步骤C



[1768] 将水合肼50% (30 μ L, 0.47mmol) 添加到7-(4-((5-(2-羧基苯甲酰胺基)戊基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸 (115mg, 0.16mmol) 在MeOH(0.63mL) 中的溶液中, 并且在60 $^{\circ}$ C下将混合物加热18小时。观察到沉淀, 将其滤出。获得7-(4-((5-氨基戊基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸 (45.00mg, 0.078mmol, 60%), 为白色固体。

[1769] LCMS (ESI⁺): m/z 579.3 [M+H]⁺

[1770] 步骤D



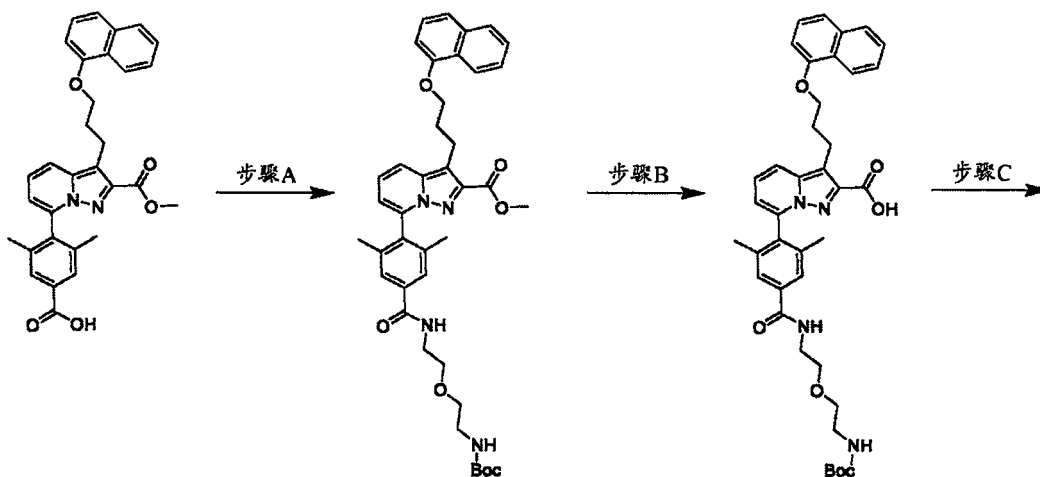
[1772] 将DIPEA (18 μ L, 0.10mmol) 添加到7-(4-((5-氨基戊基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸 (20mg, 0.03mmol) 和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (29mg, 0.10mmol) 在DMSO (0.24mL) 中的溶液中。在90 $^{\circ}$ C下将反应混合物加热20小时。通过快速色谱法 (SiO₂, 5% MeOH的DCM溶液) 纯化粗品。分离7-(4-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸 (7.50mg, 0.009mmol, 30%), 为黄色固体。

[1773] LCMS (ESI⁺): m/z 835.2 [M+H]⁺

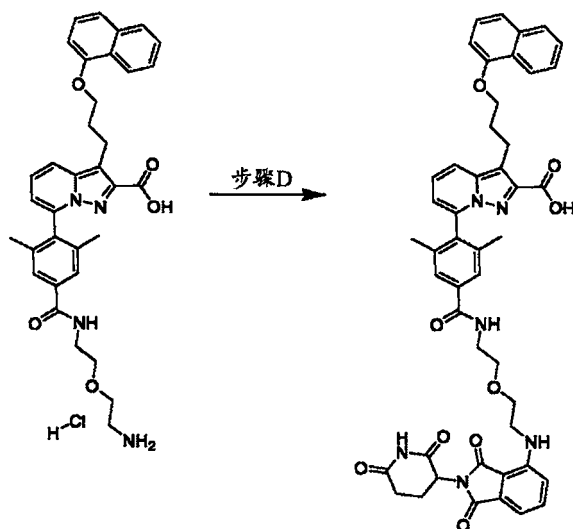
[1774] ¹H NMR (600MHz, DMSO) δ 12.99 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.48 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.58 (dd, J=

8.5, 7.1Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.12 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.89 (d, J=7.5Hz, 2H), 6.56 (t, J=5.9Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 4.17 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.30-3.27 (m, 3H), 2.87 (ddd, J=16.9, 13.8, 5.5Hz, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.94 (s, 7H), 1.66-1.57 (m, 4H), 1.42 (t, J=7.6Hz, 2H)。

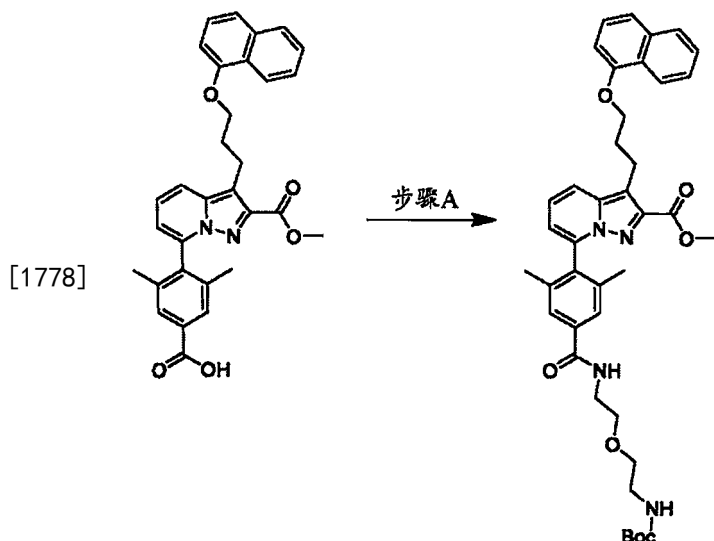
[1775] 实施例45. 7-(4-((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(254)



[1776]



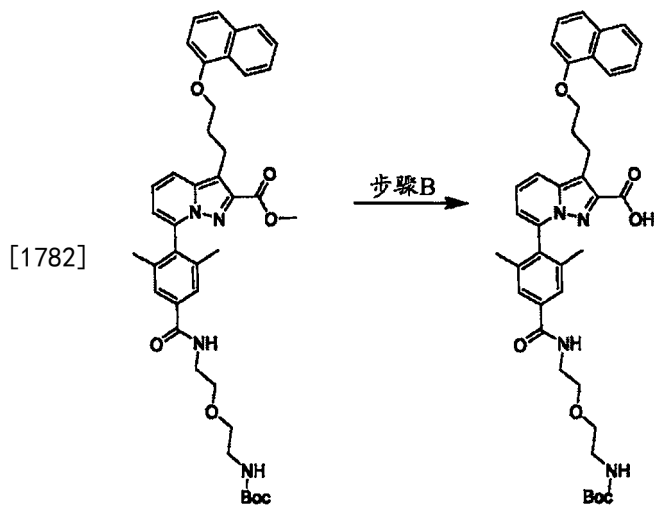
[1777] 步骤A



[1779] 将4-(2-(甲氧基羰基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3,5-二甲基苯甲酸(100mg,0.20mmol)和HATU(90mg,0.24mmol)溶解在无水DMF(1.5mL)中并且添加DIPEA(76mg,0.59mmol)。在室温下在惰性气氛下将溶液搅拌1小时。在单独的小瓶中,将(2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(48mg,0.24mmol)溶解在无水DMF(0.5mL)并且添加至主溶液。在室温下将混合物搅拌过夜。蒸发DMF,并且将残余物溶解在DCM中,并且添加盐水,然后用DCM萃取。在旋转蒸发仪上去除溶剂,并且粗品7-(4-((2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸甲酯(100.0mg,粗品)用于下一步。

[1780] LCMS(ESI⁺):m/z 595.5[M+H-Boc]⁺

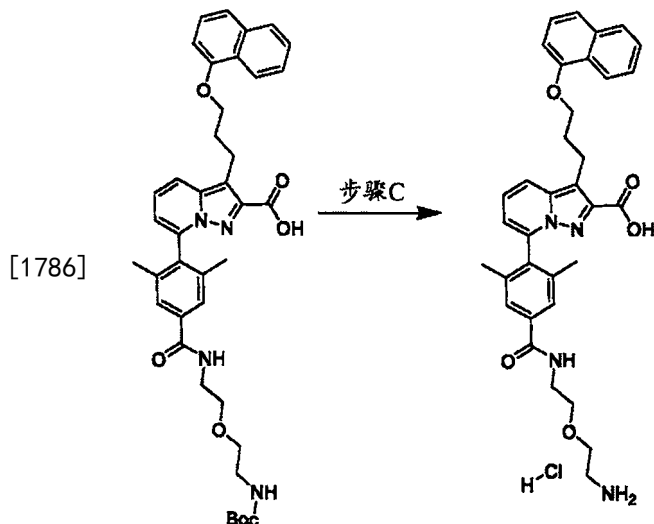
[1781] 步骤B



[1783] 将7-(4-((2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸甲酯(100mg,粗品)溶解在THF(6mL)中,并且添加NaOH(90mg,2.25mmol)在2mL水中的溶液。在50℃下将溶液搅拌18小时。将反应冷却至室温,添加水并用EtOAc萃取4次。将有机相蒸发至干,并且粗品7-(4-((2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(100.0mg,粗品)直接用于下一步。

[1784] LCMS(ESI⁺):m/z 581.5[M+H-Boc]⁺

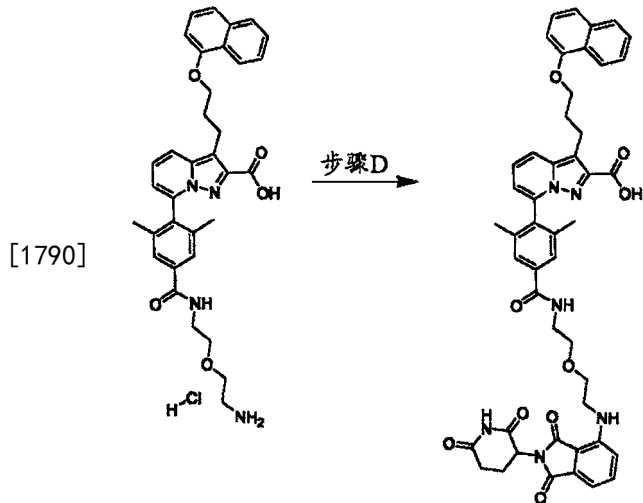
[1785] 步骤C



[1787] 将7-(4-((2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(100mg,粗品)溶解在无水THF(1.6mL)中,并且添加4M HCl的二恶烷(0.75mL)溶液。在室温下将混合物搅拌过夜。蒸发溶剂以得到7-(4-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸盐(40.0mg,粗品),为黄色粘性胶状物。所得粗品直接用于下一步。

[1788] LCMS(ESI⁺):m/z 581.5[M+H]⁺

[1789] 步骤D

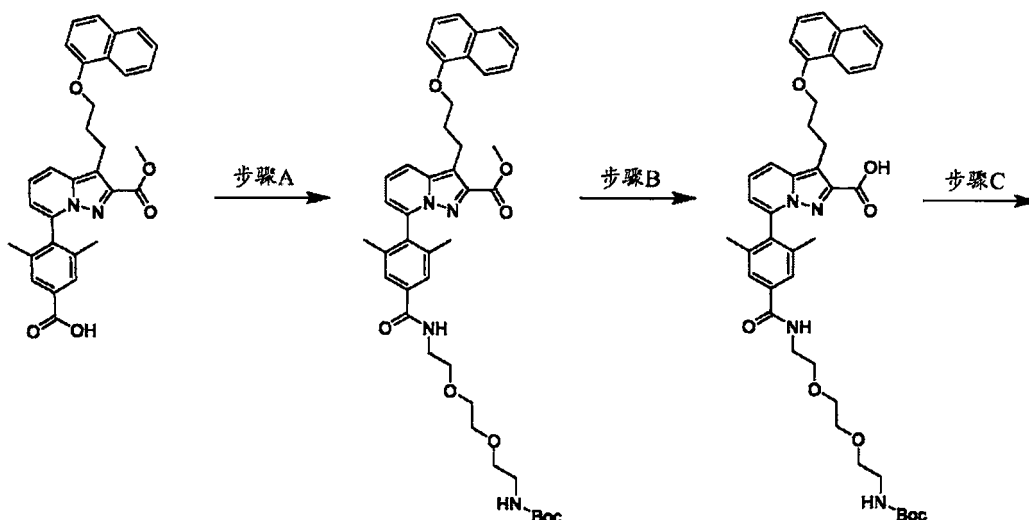


[1791] 将7-(4-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸盐(9.0mg,粗品)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(41mg,0.15mmol)溶解在DMSO(0.21mL)中,并且向混合物中添加DIPEA(6mg,0.05mmol)。在90℃下将反应物搅拌20小时。蒸发溶剂,并且通过快速色谱法(SiO₂,5%MeOH的DCM溶液)纯化残余物,以获得7-(4-((2-(2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(2.10mg,0.003mmol,四步骤6%),为黄色固体。

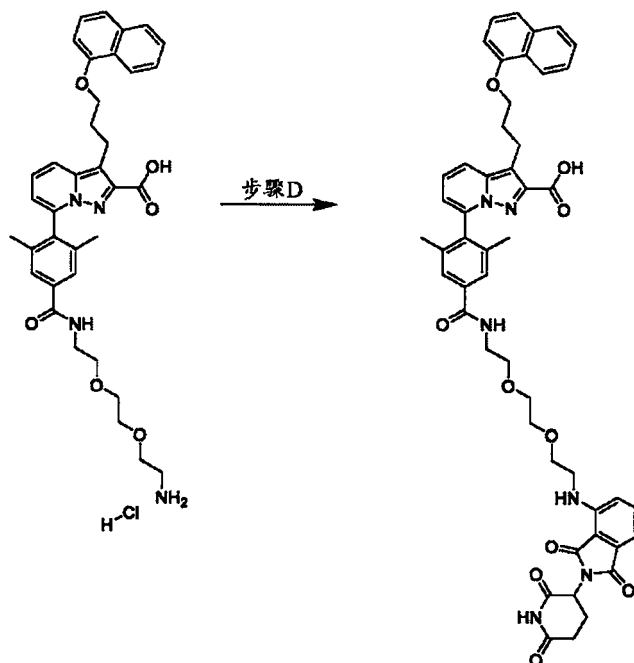
[1792] LCMS (ESI⁺) :m/z 837.6 [M+H]⁺

[1793] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.34-8.27 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.53-7.36 (m, 5H), 7.33 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.65-6.57 (m, 2H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.75-3.46 (m, 7H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.36-3.26 (m, 2H), 2.73-2.56 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 1.99-1.80 (m, 7H)。

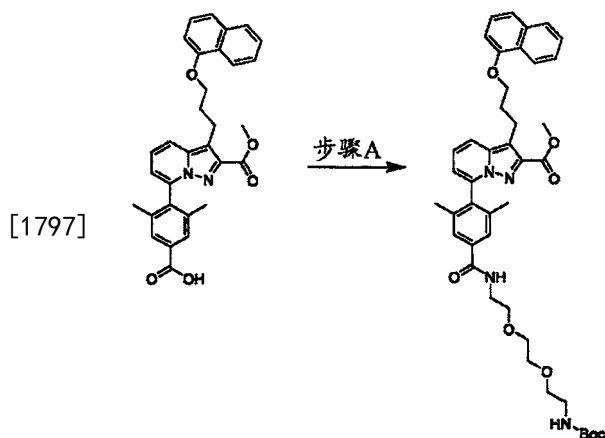
[1794] 实施例46. 7-(4-((2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(255)



[1795]



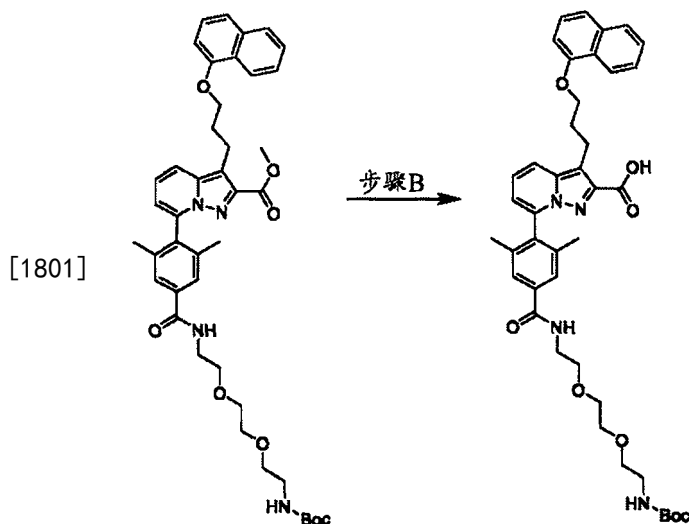
[1796] 步骤A



[1798] 将4-(2-(甲氧基羰基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3,5-二甲基苯甲酸(100mg,0.20mmol)和HATU(90mg,0.24mmol)溶解在无水DMF(1.5mL)中,并且向混合物中添加DIPEA(103 μ L,0.59mmol)。在室温下在惰性气氛下将反应物搅拌1小时。添加(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(59mg,0.24mmol)在无水DMF(0.5mL)中的溶液,并且在室温下将所得溶液搅拌过夜。蒸发DMF,并且将残余物吸收在DCM中,并且添加盐水,然后用DCM萃取。将溶剂真空浓缩,并且粗产物7-(4-((2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十三烷-13-基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸甲酯(105mg,粗品)无需进一步纯化即可用于下一步。

[1799] LCMS(ESI⁺):m/z 639.6[M-Boc+H]⁺

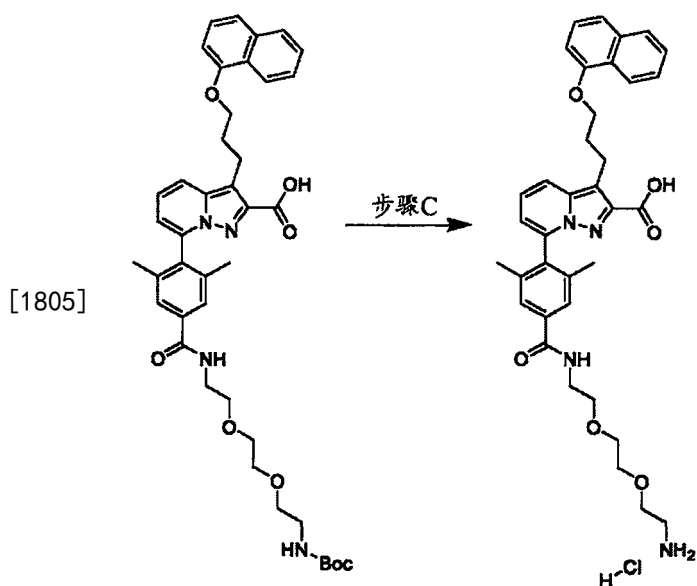
[1800] 步骤B



[1802] 将残余物7-(4-((2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十三烷-13-基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸甲酯(105mg,粗品)溶解在THF(6mL)中,并且添加NaOH(90mg,2.25mmol)在2mL H₂O中的溶液。在50℃下将溶液搅拌18小时。将反应混合物冷却至室温,添加水,并且用EtOAc萃取混合物。蒸发有机相,并且得到143mg粗品7-(4-((2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十三烷-13-基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸,其直接用于下一步。

[1803] LCMS (ESI⁺) :m/z 723.7 [M-H]⁻

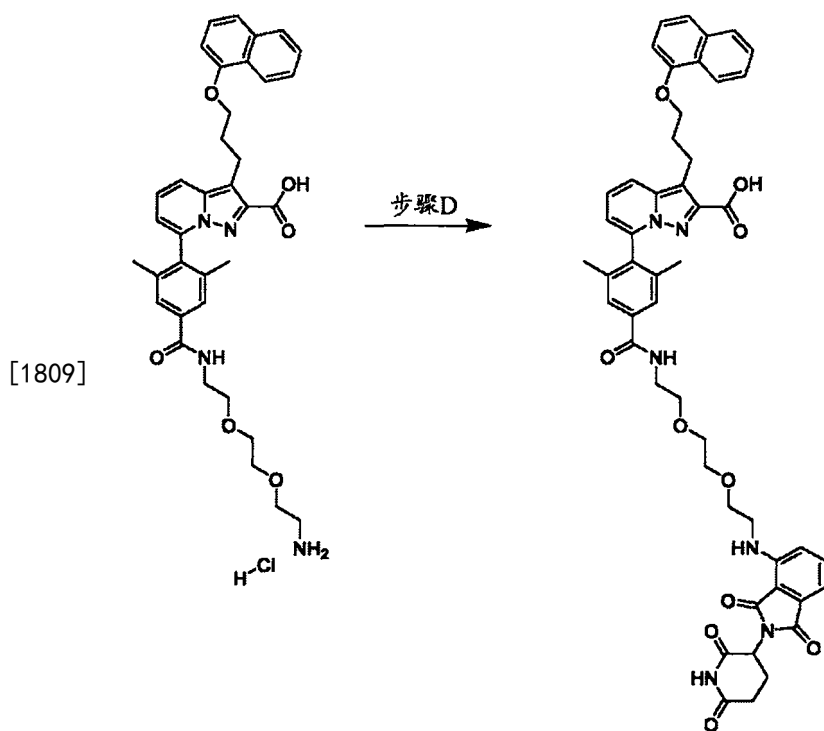
[1804] 步骤C



[1806] 将残余物7-(4-((2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十三烷-13-基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(143mg,粗品)溶解在无水THF(2mL)中,并且添加4M HCl的二恶烷溶液(344μL,1.38mmol)。在室温下将所得溶液混合过夜。此后,添加另外部分的4M HCl的二恶烷溶液(885μL,3.54mmol)并搅拌过夜。蒸发溶剂,以得到7-(4-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸盐(74.0mg,粗品),其直接用于下一步。

[1807] LCMS (ESI⁺) :m/z 625.6 [M+H]⁺

[1808] 步骤D

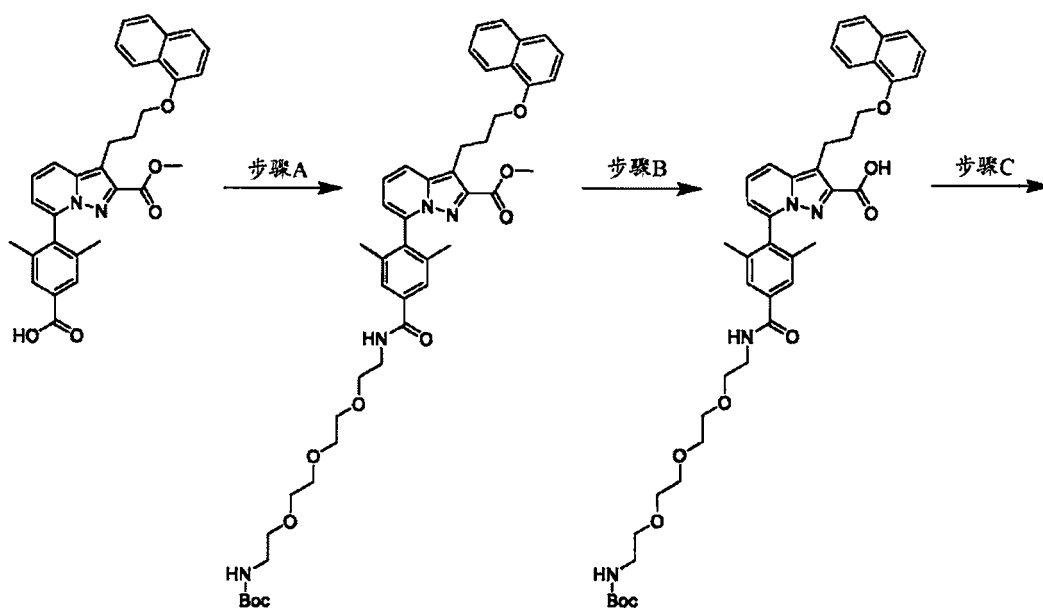


[1810] 将DIPEA (55uL, 0.29mmol) 添加到悬浮在DMSO中的7-(4-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸盐(74mg, 粗品)和2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(266mg, 0.96mmol)中。在90℃下将混合物搅拌18小时。然后将反应物冷却, 蒸发溶剂。使用快速色谱法(SiO₂, 5%MeOH的DCM溶液)并且通过制备型TLC(SiO₂, 5%MeOH的DCM溶液)纯化残余物。获得7-(4-((2-(2-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(8.50mg, 0.010mmol, 10%), 为黄色固体。

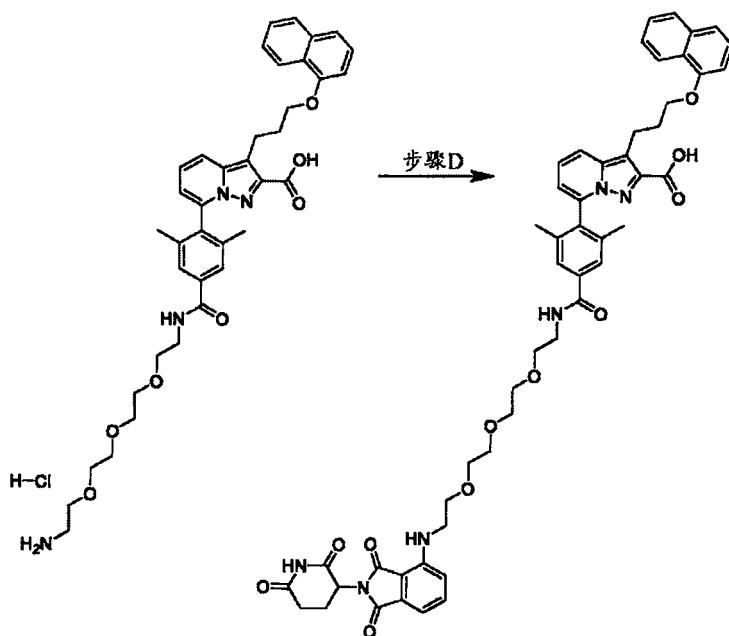
[1811] LCMS (ESI+): m/z 881.6 [M+H]⁺

[1812] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.34-8.28 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.33 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.79 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.65-6.56 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.15-4.04 (m, 2H), 3.74-3.49 (m, 11H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.33 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.71-2.50 (m, 3H), 2.36-2.26 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 6H)。

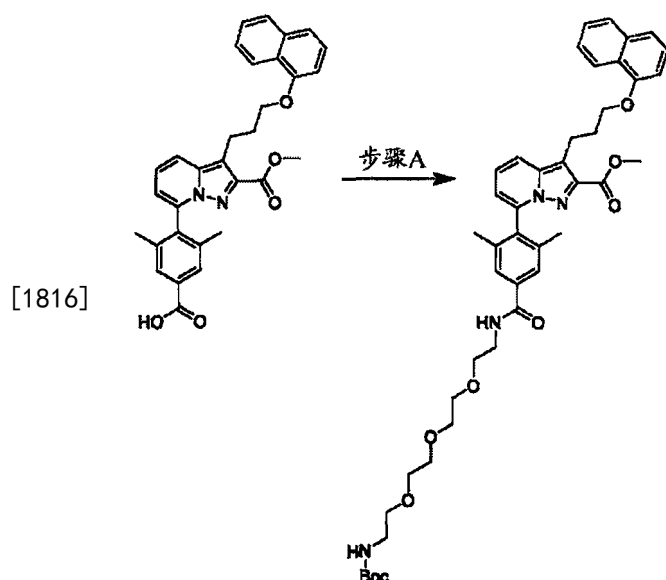
[1813] 实施例47. 7-(4-((2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸 (256)



[1814]



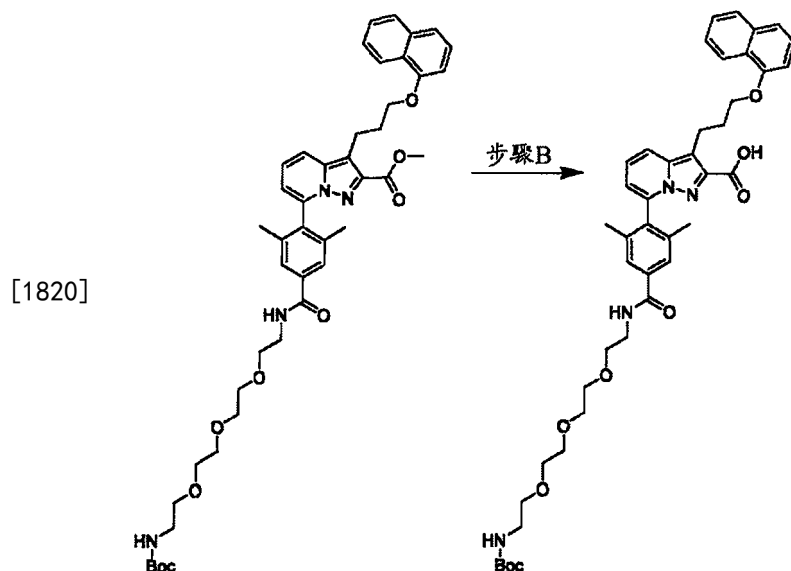
[1815] 步骤A



[1817] 将4-(2-(甲氧基羰基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3,5-二甲基苯甲酸(100mg,0.20mmol)溶解在无水DMF(1.26mL)中。在惰性气氛下添加DIPEA(103 μ L,0.59mmol)和HATU(90mg,0.24mmol),并且在室温下将混合物搅拌1小时。然后将N-(2-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酸叔丁酯(69mg,0.24mmol)添加到DMF(1.26mL)溶液中。在室温下将混合物搅拌过夜。减压去除溶剂,添加盐水和DCM,并且用DCM萃取产物,以得到7-(4-((2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11,14-四氧杂-5-氮杂十六烷-16-基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸甲酯(151mg,粗品),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1818] LCMS(ESI⁺):m/z 683.3[M+H-Boc]⁺

[1819] 步骤B

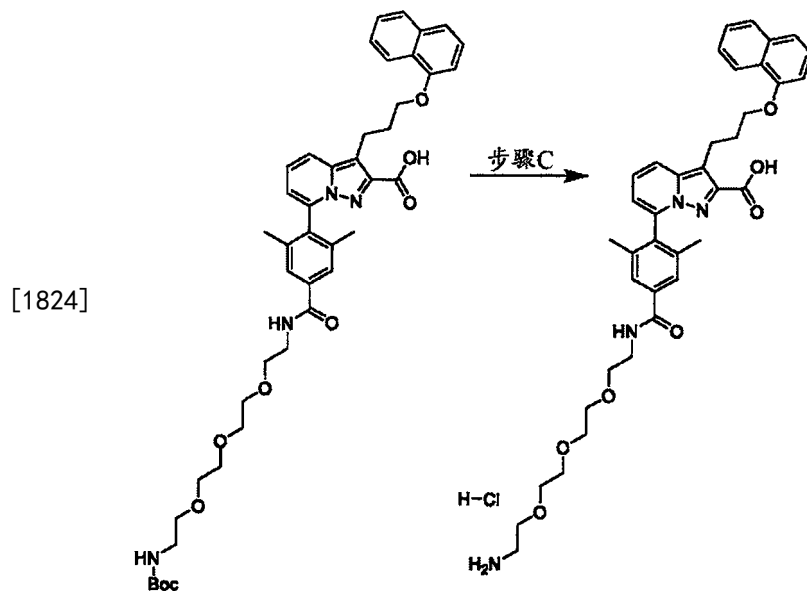


[1821] 将溶解在0.5mL水中的NaOH(77mg,1.93mmol)添加到7-(4-((2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11,14-四氧杂-5-氮杂十六烷-16-基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸甲酯(151mg,粗品)在MeOH和THF(1:1,2.12mL)中的溶液中。在70℃下将混合物搅拌18小时。减压去除有机溶剂,并且用DCM从水相萃取产物。7-

(4-((2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11,14-四氧杂-5-氮杂十六烷-16-基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(150mg,粗品)无需进一步纯化即可用于下一步。

[1822] LCMS (ESI⁻): m/z 787.7 [M-H]⁻

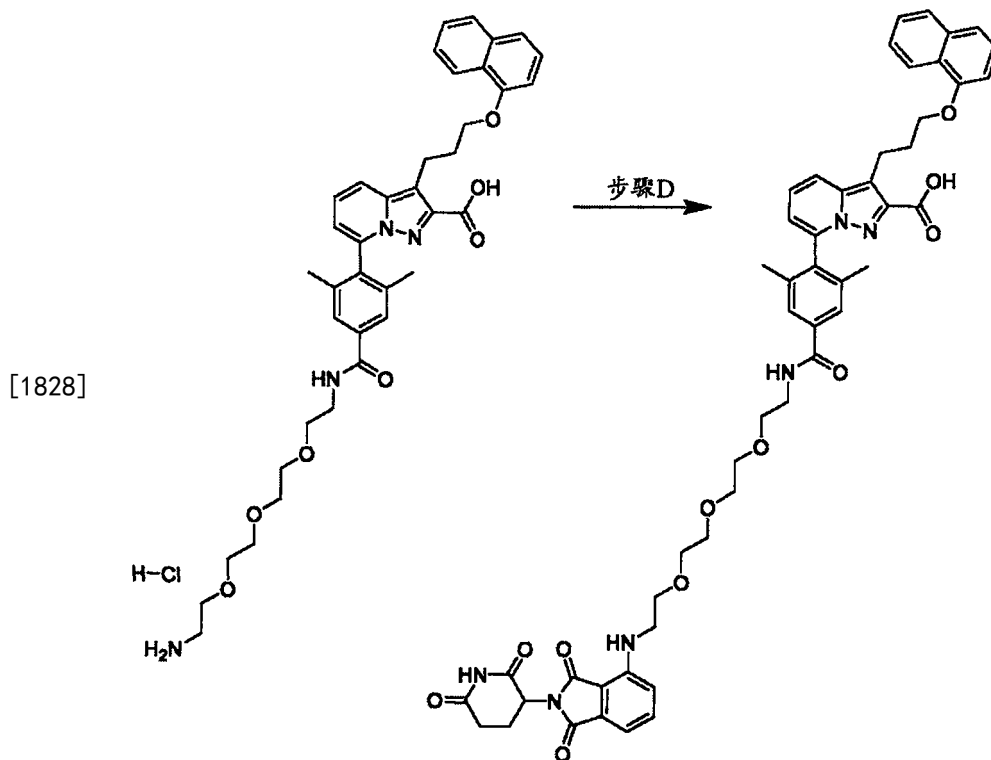
[1823] 步骤C



[1825] 将7-(4-((2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11,14-四氧杂-5-氮杂十六烷-16-基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(154mg,粗品)溶解在THF(0.98mL)中,并且添加4M HCl的二恶烷(197 μ L,0.79mmol)溶液。在室温下将混合物搅拌过夜。减压去除溶剂,并且将粗品与Et₂O共蒸发3次。7-{4-[(2-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]-2,6-二甲基苯基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸盐(140mg,粗品)无需进一步纯化即可用于下一步。

[1826] LCMS (ESI⁺): m/z 669.4 [M+H]⁺

[1827] 步骤D

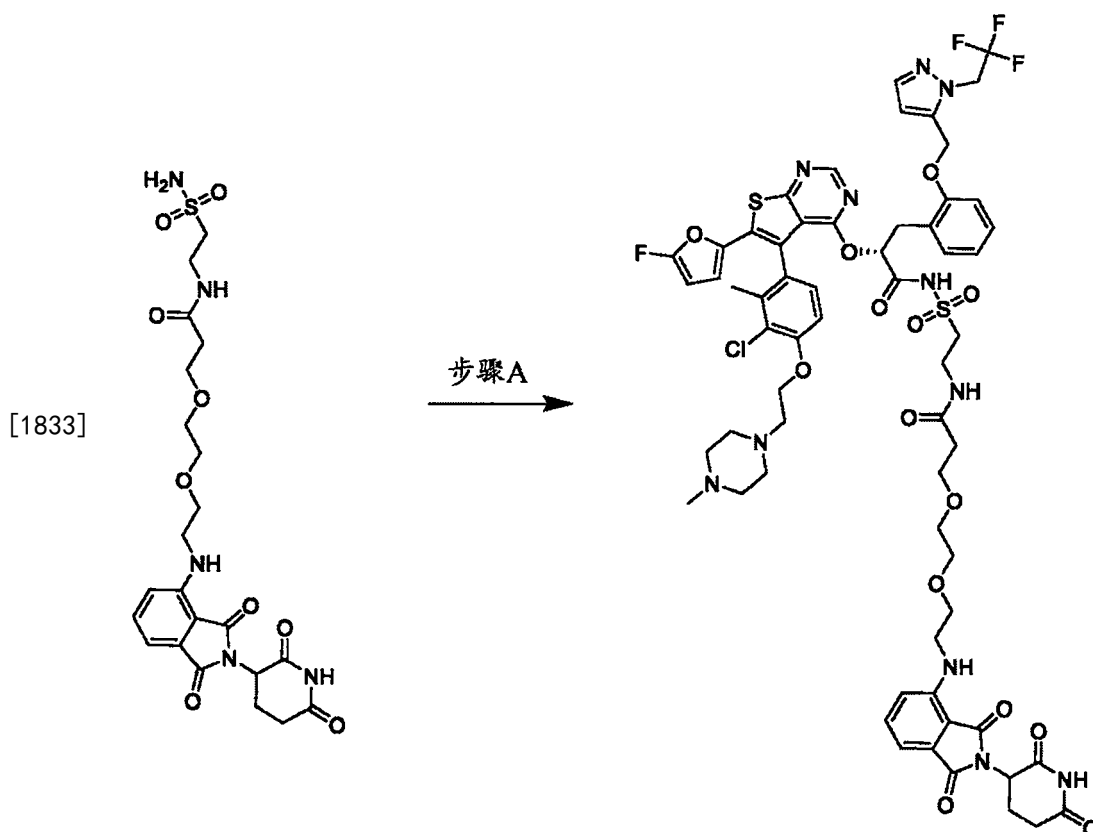


[1829] 将DIPEA (20 μ L, 0.11mmol) 添加到7-{4-[(2-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]-2,6-二甲基苯基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸盐 (25mg粗品) 和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (31mg, 0.11mmol) 在DMSO (0.26mL) 中的溶液中。在90 $^{\circ}$ C下将反应混合物加热20小时。通过快速色谱法 (SiO₂, 5% MeOH的DCM溶液) 纯化粗产物。分离7-(4-((2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基苯基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸 (6.50mg, 0.007mmol, 四步骤4%), 为黄色固体。

[1830] LCMS (ESI+): m/z 925.9 [M+H]⁺

[1831] ¹H NMR (601MHz, DMSO) δ 12.99 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.52 (t, J =5.6Hz, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.78 (d, J =8.5Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.45 (d, J =8.3Hz, 1H), 7.38 (t, J =7.9Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.13 (d, J =8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J =7.0Hz, 1H), 6.88 (d, J =7.6Hz, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.60 (t, J =5.8Hz, 1H), 5.05 (dd, J =12.8, 5.5Hz, 1H), 4.17 (t, J =6.1Hz, 2H), 3.61 (t, J =5.6Hz, 2H), 3.58-3.52 (m, 9H), 3.47-3.41 (m, 4H), 3.29-3.23 (m, 3H), 2.88 (ddd, J =17.0, 13.8, 5.4Hz, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.94 (s, 6H)。

[1832] 实施例48. (2R)-2-[(5-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-6-(5-氟呋喃-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基]-N-(2-{3-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙氧基)乙氧基]丙酰胺基}乙基磺酰基)-3-(2-{[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]甲氧基}苯基)丙酰胺 (260)



[1834] 步骤A

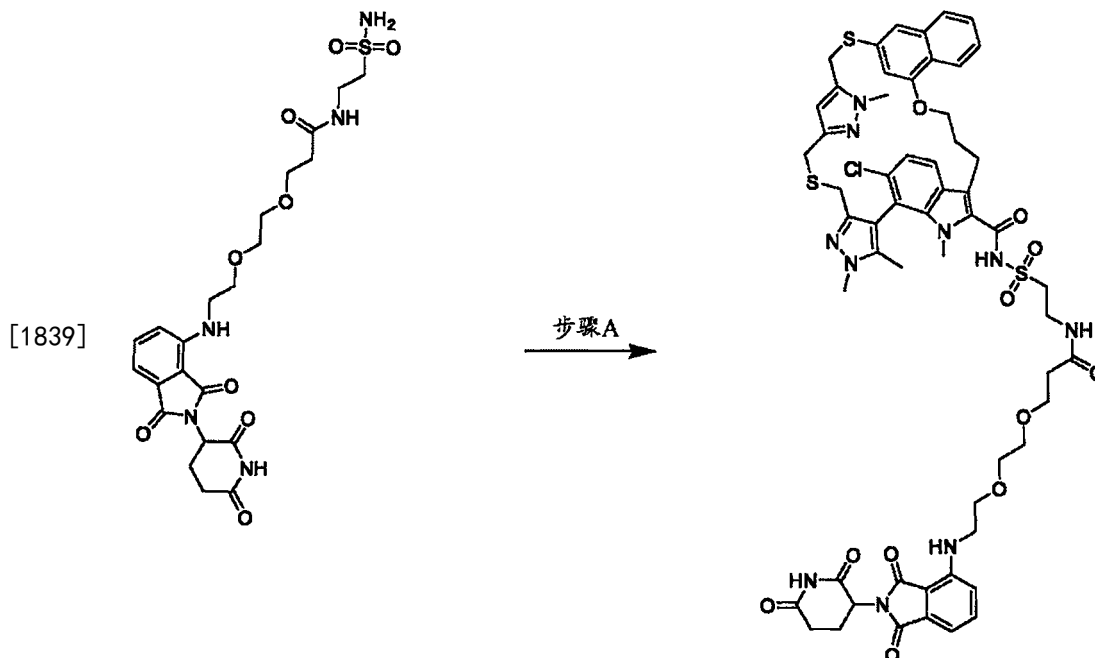
[1835] 将EDC (4.2mg, 0.022mmol)、DMAP (4.4mg, 0.036mmol)、三乙胺 (0.013mL, 0.090mmol) 和3-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙氧基)乙氧基]-N-(2-氨磺酰基乙基)丙酰胺 (12.7mg, 0.024mmol) 添加到(R)-2-((5-(3-氯-2-甲基-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-6-(5-氟呋喃-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)-3-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸 (15.0mg, 0.018mmol) 在DCM (0.181mL) 中的搅拌溶液中。在环境温度下将反应混合物搅拌15小时,然后在60℃下搅拌过夜。减压去除溶剂。使用快速色谱法 (SiO₂, DCM:MeOH, 0-10%) 纯化期望的产物,然后使用制备型TLC (SiO₂, 10% MeOH的DCM溶液) 纯化获得的残余物。通过反向制备型HPLC (H₂O:MeCN+0.1%FA) 进行最终纯化,得到(2R)-2-[(5-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-6-(5-氟呋喃-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基]-N-(2-{3-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙氧基)乙氧基]丙酰胺基}乙基磺酰基)-3-(2-{[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]甲氧基}苯基)丙酰胺 (1.0mg, 0.001mmol, 4.1%), 为黄色固体。

[1836] LCMS (ESI⁺): m/z 1349.6 [M+H]⁺

[1837] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.82-7.64 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 4H), 7.07-6.97 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.70 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.60 (t, J=5.8Hz, 1H), 5.84 (dd, J=6.8, 3.7Hz, 2H), 5.67 (t, J=3.5Hz, 1H), 5.35-5.14 (m, 7H), 5.06 (dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.60 (q, J=6.6, 6.0Hz, 6H), 3.57-3.53 (m, 3H), 3.53-3.48 (m, 3H), 3.46 (q, J=5.7Hz, 3H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.96-2.81 (m, 6H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 4H), 2.27 (t, J=

6.5Hz, 2H), 2.15-1.98(m, 2H)。

[1838] 实施例49. N-{2-[(17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-五氮杂七环[27.7.1.1⁴, 7.0¹¹, 15.0¹⁶, 21.0²⁰, 24.0³⁰, 35]三十八烷-1(37), 4(38), 6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-二十三烷-23-基)甲酰胺基)磺酰基]乙基}-3-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙氧基)乙氧基]丙酰胺(261)



[1840] 步骤A

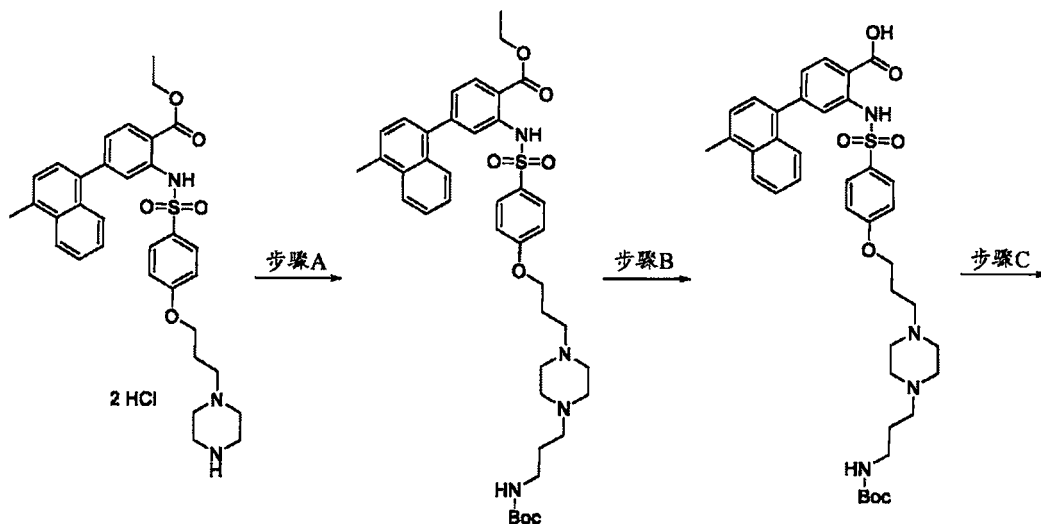
[1841] 将EDC (4.3mg, 0.022mmol)、DMAP (5.5mg, 0.045mmol)、三乙胺 (0.016mL, 0.112mmol) 和3-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙氧基)乙氧基]-N-(2-氨磺酰基乙基)丙酰胺 (15.7mg, 0.029mmol) 添加到17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-五氮杂七环[27.7.1.1⁴, 7.0¹¹, 15.0¹⁶, 21.0²⁰, 24.0³⁰, 35]三十八烷-1(37), 4(38), 6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-二十三烷-23-羧酸 (15.0mg, 0.022mmol) 在DCM (0.223mL) 中的搅拌溶液中。在环境温度下将反应混合物搅拌15小时, 然后在60℃下搅拌过夜。将粗品真空浓缩并且通过反向制备型HPLC (H₂O:CH₃CN+0.1%FA) 纯化残余物, 以得到对应的N-{2-[(17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-五氮杂七环[27.7.1.1⁴, 7.0¹¹, 15.0¹⁶, 21.0²⁰, 24.0³⁰, 35]三十八烷-1(37), 4(38), 6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-二十三烷-23-基)甲酰胺基)磺酰基]乙基}-3-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙氧基)乙氧基]丙酰胺 (4.7mg, 0.004mmol, 17.3%), 为黄色固体。

[1842] LCMS (ESI⁺): m/z 1193.1 [M+H]⁺

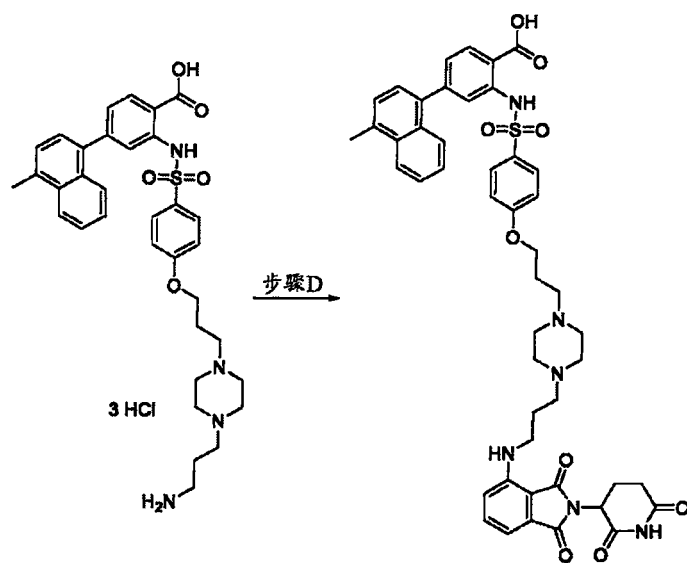
[1843] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.19-7.97 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.44 (dt, J=19.5, 7.2Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.25-7.09 (m, 2H), 7.02 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.59 (t, J=5.8Hz, 1H), 5.13-4.87 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.20 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.62-3.56 (m, 5H), 3.55-3.37 (m, 12H), 3.15 (d, J=13.0Hz, 2H), 3.10 (s, 1H),

2.97 (d, J=13.7Hz, 1H), 2.87 (ddd, J=16.7, 13.7, 5.4Hz, 1H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.30 (t, J=6.4Hz, 4H), 2.06-1.96 (m, 5H)。

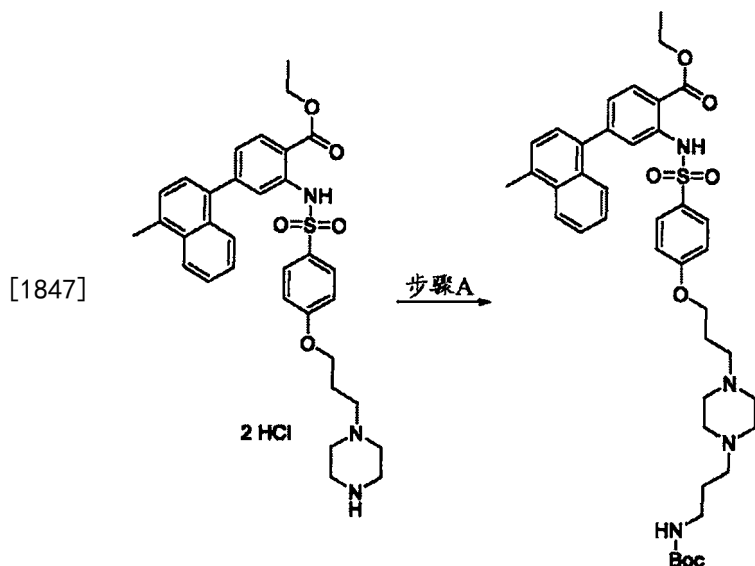
[1844] 实施例50. 2-((4-(3-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(4-甲基萘-1-基)苯甲酸 (257)



[1845]

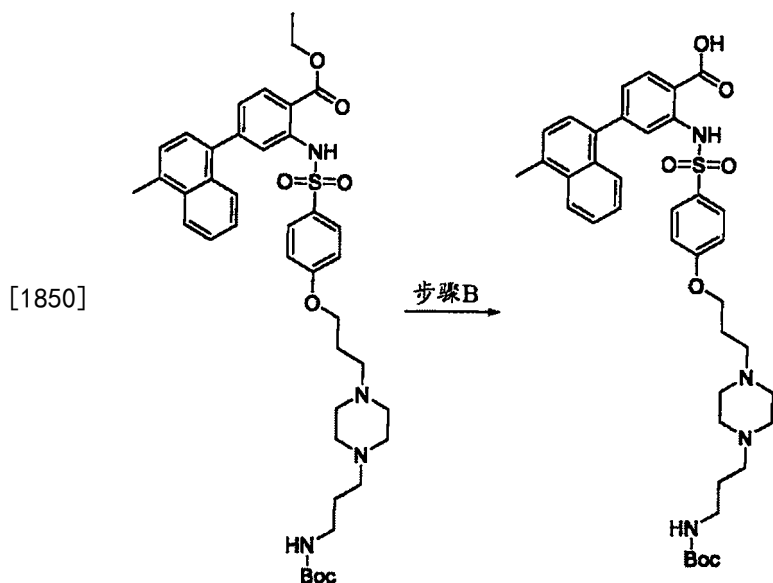


[1846] 步骤A



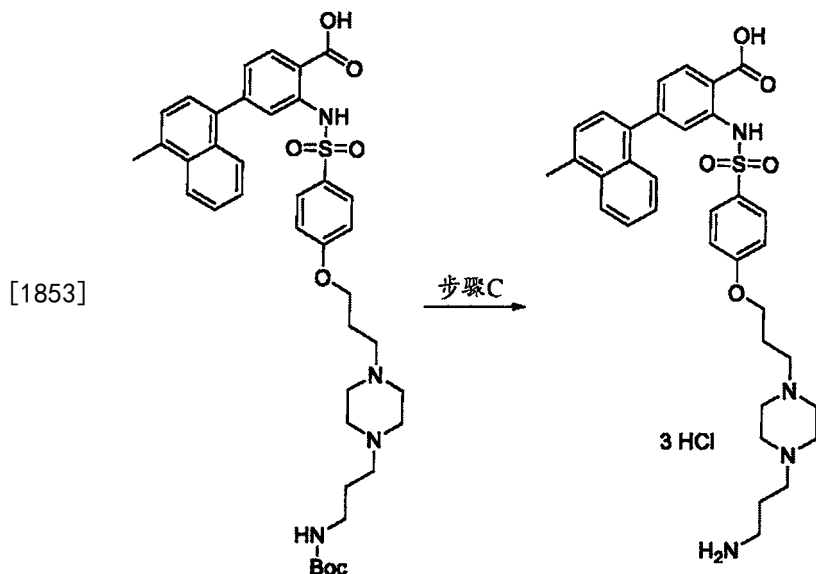
[1848] 将4-(4-甲基萘-1-基)-2-((4-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)苯基)磺酰胺基)苯甲酸乙酯(二盐酸盐)(100mg,0.151mmol)和(3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯(59mg,0.340mmol)溶解在DCM(1.5mL)中。一次性添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (72mg,0.340mmol)并且将混合物搅拌16小时,此时LCMS和TLC表明反应完成。将反应混合物用DCM稀释,并用饱和 NaHCO_3 洗涤。将水相用DCM萃取,将有机相合并,并且经 Na_2SO_4 干燥。蒸发溶剂,并且用快速柱色谱法(SiO_2 , $\text{MeOH}:\text{DCM}$,0-10%)纯化粗产物,以得到2-((4-(3-(4-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(4-甲基萘-1-基)苯甲酸乙酯,为不透明油状物(103mg,91%)。

[1849] 步骤B



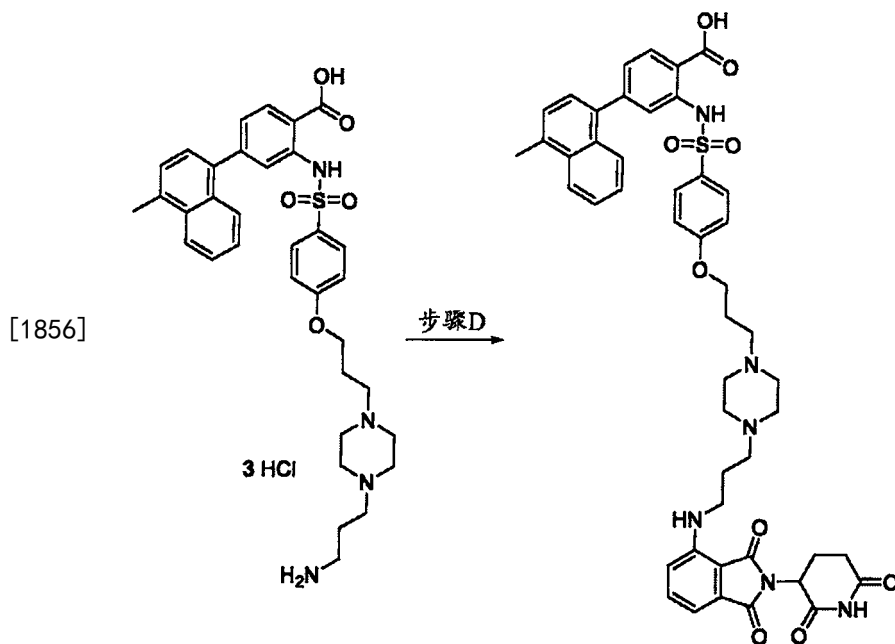
[1851] 将2-((4-(3-(4-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(4-甲基萘-1-基)苯甲酸乙酯(90mg,0.121mmol)溶解在THF/水(1mL,1:1)中。一次性添加 NaOH (24mg,0.604mmol)并且将混合物搅拌18小时。将反应混合物真空浓缩。将所得固体溶解在少量 H_2O 中,并且用1M HCl 溶液中和混合物。将水相用10% MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液萃取若干次,合并有机物并且经 Na_2SO_4 干燥。用快速柱色谱法(SiO_2 , $\text{MeOH}:\text{DCM}$,5-50%)纯化粗产物,以得到2-((4-(3-(4-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(4-甲基萘-1-基)苯甲酸,为灰白色固体(42mg,0.058,49%)。

[1852] 步骤C



[1854] 在0℃下,将2-((4-(3-(4-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(4-甲基萘-1-基)苯甲酸(38mg,0.053mmol)溶解在4M HCl的二恶烷(1mL)溶液中并且将混合物搅拌2小时,允许缓慢温热至室温,此时LCMS表明反应完成。将反应混合物真空浓缩,并用Et₂O研磨,以得到2-((4-(3-(4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(4-甲基萘-1-基)苯甲酸三盐酸盐,为米色固体(38mg,0.052mmol,99%)。

[1855] 步骤D



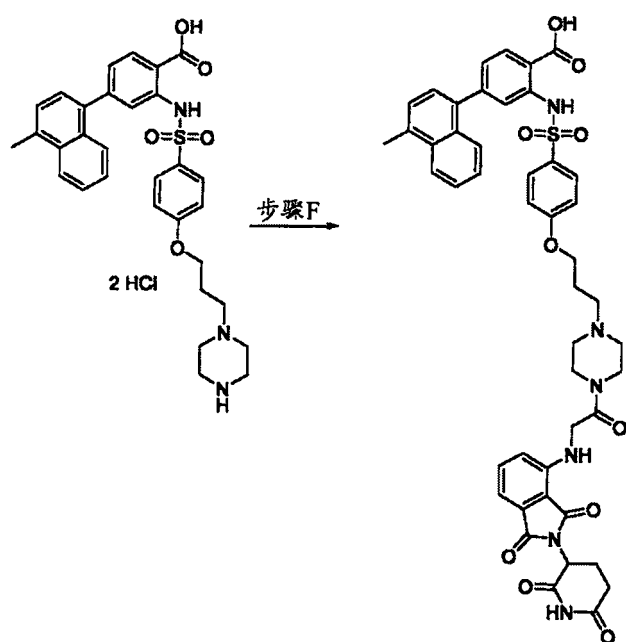
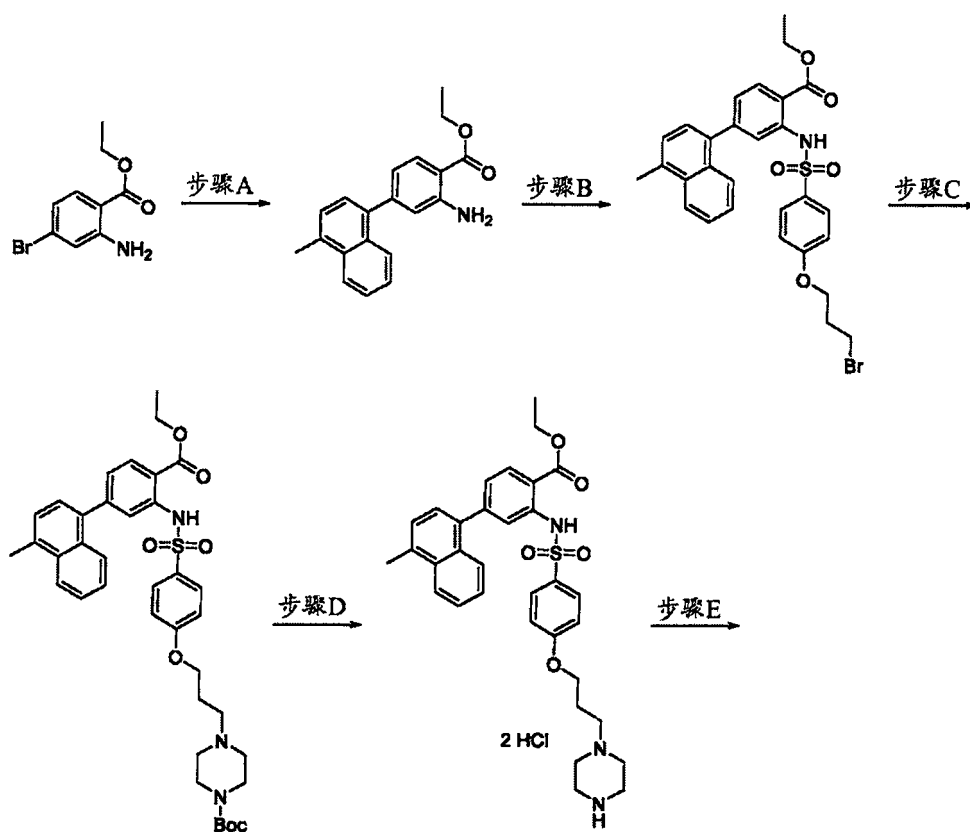
[1857] 将2-((4-(3-(4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(4-甲基萘-1-基)苯甲酸三盐酸盐(38mg,0.052mmol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(14.5mg,0.052mmol)溶解在DMSO(0.2mL)中。添加DIPEA(36.5μL,0.209mmol),并且在90℃下在氩气下搅拌混合物,直至完全转化(用LCMS监测)。将反应混合物真空浓缩,并且用快速柱色谱法纯化粗产物,以得到2-((4-(3-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(4-甲基萘-

1-基) 苯甲酸, 为黄色固体 (1.98mg, 0.002mmol, 4.3% 产率)。

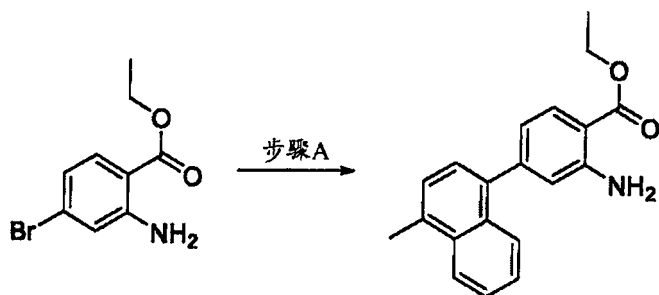
[1858] LCMS (ESI+) :m/z 873.9[M+H]⁺

[1859] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 8.10 (dd, J=8.8, 1.3Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.68 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.64-7.54 (m, 3H), 7.52-7.39 (m, 3H), 7.24 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.94 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.89-6.80 (m, 1H), 5.05 (dd, J=12.9, 6.2Hz, 1H), 4.10 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.41-3.33 (m, 4H), 3.30-3.27 (m, 6H), 2.88 (ddd, J=16.9, 13.8, 5.4Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.11-1.92 (m, 3H), 1.83 (bs, 2H)。

[1860] 实施例51. 2-((4-(3-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基) 甘氨酸基) 哌嗪-1-基) 丙氧基) 苯基) 磺酰胺基)-4-(4-甲基萘-1-基) 苯甲酸 (258)



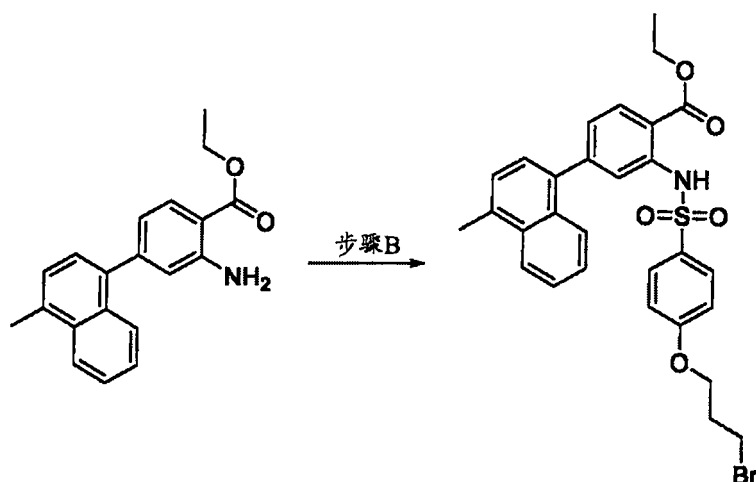
[1863]



[1864] 在氩气氛下,将(4-甲基萘-1-基)硼酸(16.2g,87.1mmol)、 Na_2CO_3 (18.4g,174mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2g,1.73mmol)添加到2-氨基-4-溴苯甲酸乙酯(14.1g,57.8mmol)在二恶烷和 H_2O (4:1)的混合物中的溶液中。在90℃下将混合物加热24小时。然后将其冷却至室温,倒入 H_2O (500mL)中,并用EtOAc($3 \times 200\text{mL}$)萃取。将合并的有机相用 H_2O 和盐水洗涤,并经无水硫酸钠干燥。将有机相浓缩并通过柱色谱法纯化,以得到2-氨基-4-(4-甲基萘-1-基)苯甲酸乙酯(13.7g,44.9mmol,78%产率)。

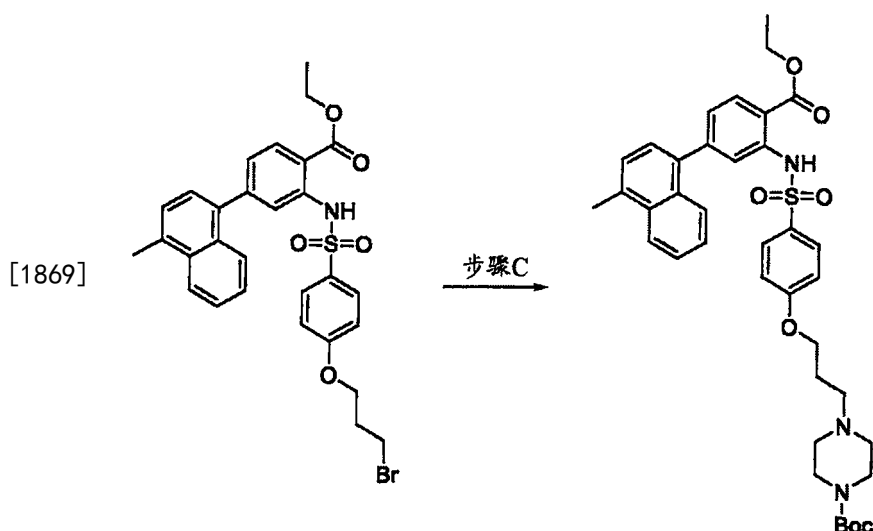
[1865] 步骤B

[1866]



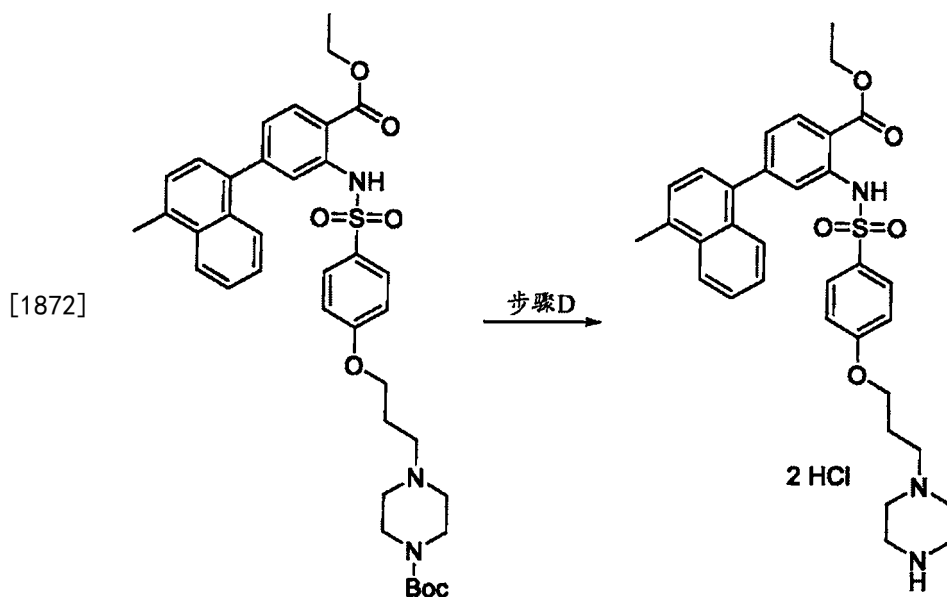
[1867] 将4-(3-溴丙氧基)苯磺酰氯(16.7g,53.3mmol)在无水THF(50mL)中的溶液缓慢添加到2-氨基-4-(4-甲基萘-1-基)苯甲酸乙酯(11.2g,36.7mmol)在吡啶和THF(1:2,100mL)的混合物中的溶液中,维持温度低于-5℃。将混合物缓慢温热至室温,并搅拌过夜。然后,将其倒入 H_2O 中并用EtOAc萃取(3次)。将合并的有机层用10% HCl 、 H_2O 、 NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤,并经 Na_2SO_4 干燥。减压蒸发溶液,以得到2-((4-(3-溴丙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(4-甲基萘-1-基)苯甲酸乙酯(11.2g,19.2mmol,57.6%产率)。

[1868] 步骤C



[1870] 在100℃下,将2-((4-(3-溴丙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(4-甲基萘-1-基)苯甲酸乙酯(11.2g,19.2mmol)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(10.7g,57.4mmol)和 K_2CO_3 (2.8g,20.3mmol)在N-甲基吡咯烷酮(100mL)中的混合物加热过夜。然后将其冷却至室温,倒入 H_2O (200mL)中,并用EtOAc萃取(3次)。将合并的有机层用 H_2O 和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并减压蒸发,以得到4-(3-(4-(N-(2-(乙氧基羰基)-5-(4-甲基萘-1-基)苯基)氨磺酰基)苯氧基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(9.8g,14.2mmol,74%产率)。

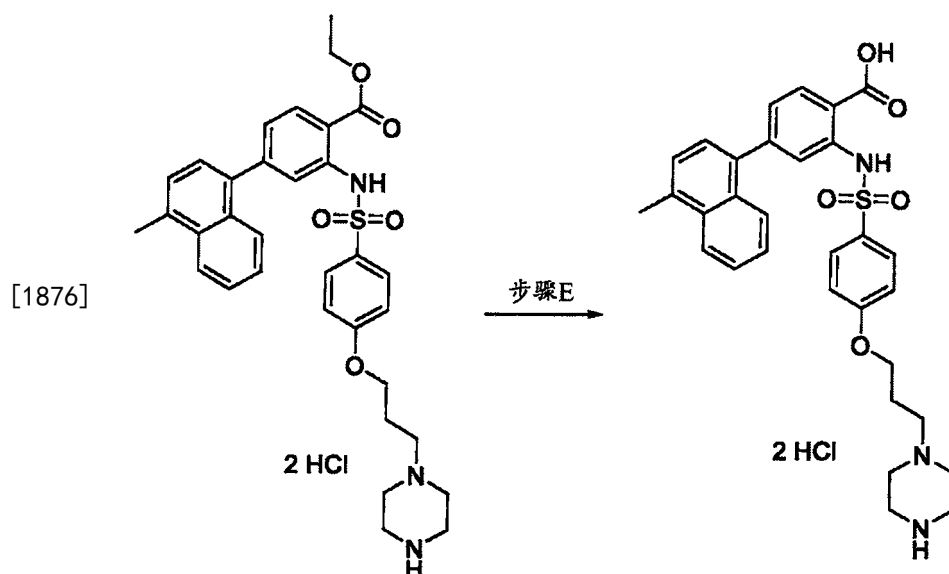
[1871] 步骤D



[1873] 在0℃下,将干燥HCl(气体)缓慢鼓泡通过4-(3-(4-(N-(2-(乙氧基羰基)-5-(4-甲基萘-1-基)苯基)氨磺酰基)苯氧基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(9.8g,14.2mmol)在无水 $CHCl_3$ 中的溶液。然后将混合物缓慢温热至室温,并搅拌过夜。过滤沉淀,用 $CHCl_3$ 和己烷洗涤,并减压干燥,以得到4-(4-甲基萘-1-基)-2-((4-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)苯基)磺酰胺基)苯甲酸乙酯(5.5g,8.24mmol,58%产率)的二盐酸盐。

[1874] LCMS(ESI⁺):m/z 588.4[M+H]⁺

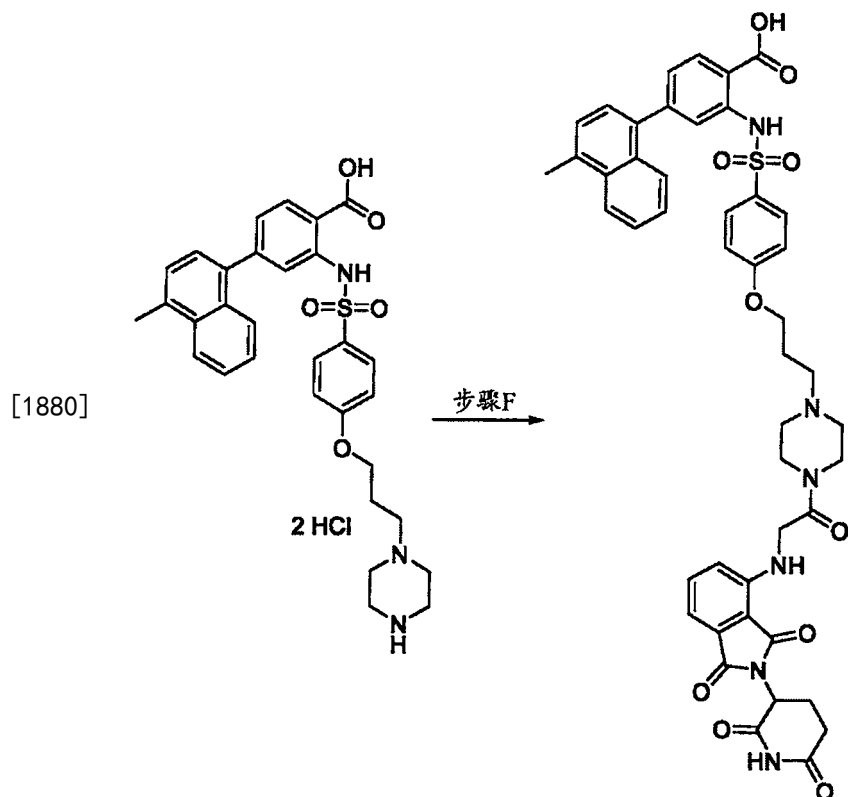
[1875] 步骤E



[1877] 将4-(4-甲基萘-1-基)-2-((4-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)苯基)磺酰胺基)苯甲酸乙酯(二盐酸盐)(25.0mg,0.0378mmol)和LiOH(5.1mg,0.213mmol)溶解在THF(0.500mL)和水(0.500mL)中,并且在60℃下将混合物搅拌16小时,此时LCMS表明反应完成。减压去除THF,并且用DCM洗涤水溶液(2次)。通过添加1M HCl水溶液来中和水相,并且将水相减压浓缩以得到4-(4-甲基萘-1-基)-2-((4-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)苯基)磺酰胺基)苯甲酸(23.8mg,粗品)的二盐酸盐,为白色固体,其无需进一步纯化即可使用。

[1878] LCMS(ESI⁺):m/z 560.9[M+H]⁺

[1879] 步骤F



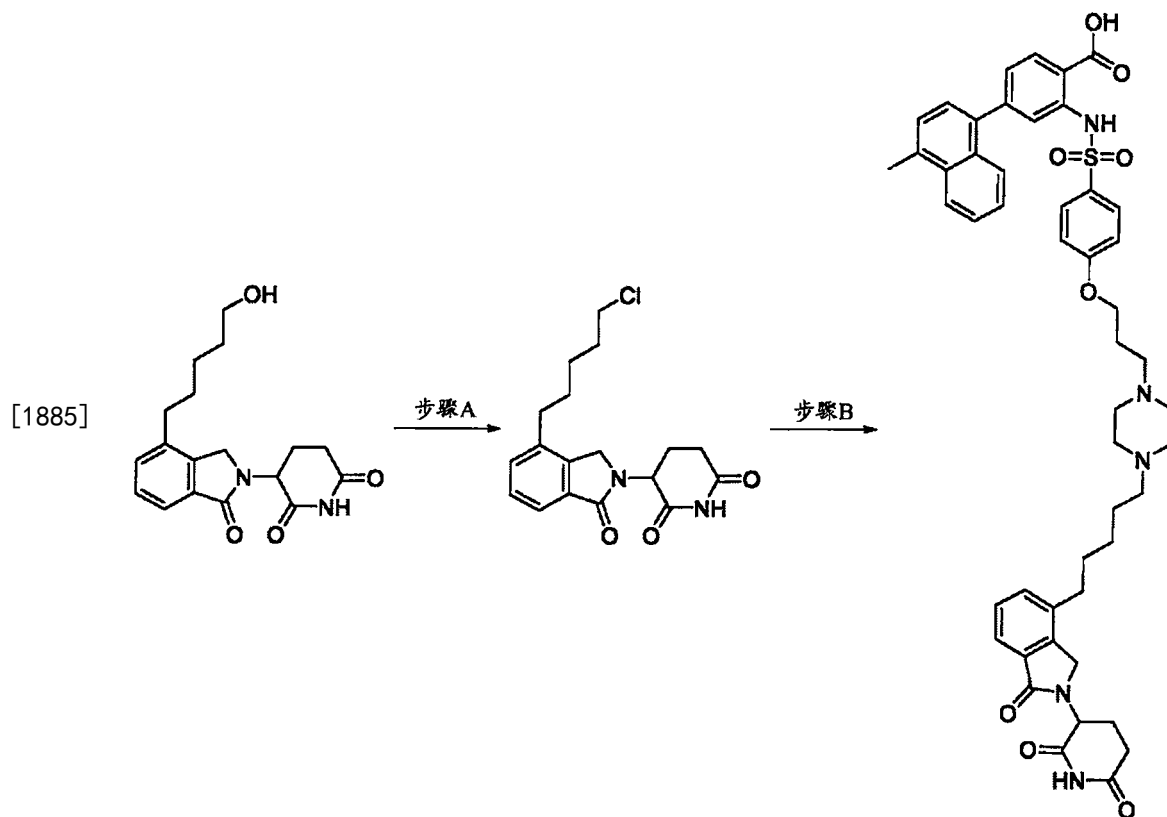
[1881] 将(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酸盐酸盐(17.2mg,0.047mmol)和HATU(19.4mg,0.510mmol)溶解在DMF(0.500mL)中,并且将混合物搅

拌16小时。LCMS (吗啉淬灭) 表明起始材料的消耗不完全。添加另一部分的HATU (19.4mg, 0.510mmol) 并且将混合物搅拌1小时, 此时LCMS (吗啉淬灭) 表明活性酯的形成完成。添加4-(4-甲基萘-1-基)-2-((4-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)苯基)磺酰胺基)苯甲酸二盐酸盐 (23.8mg粗品), 并且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物真空浓缩并通过快速色谱法 (SiO_2 , MeOH:DCM, 4-20%) 纯化, 以得到2-((4-(3-(4-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-4-基)甘氨酸基)哌嗪-1-基)丙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(4-甲基萘-1-基)苯甲酸 (24.0mg, 0.027mmol, 两步骤73%), 为黄色固体。

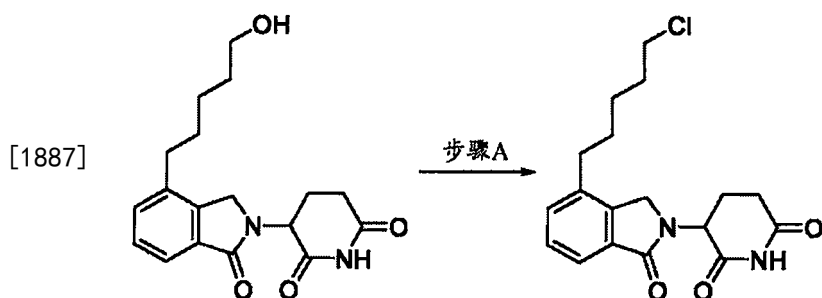
[1882] LCMS (ESI+): m/z 874.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1883] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.88 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.56 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.26 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.06 (m, 5H), 7.03 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 5.07 (dd, $J=12.8, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.22 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 4.13 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.90-3.53 (m, 4H), 3.04-2.83 (m, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.62-2.51 (m, 3H), 2.10-2.00 (m, 3H)。

[1884] 实施例52. 2-((4-(3-(4-(5-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)哌嗪-1-基)丙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(4-甲基萘-1-基)苯甲酸 (259)



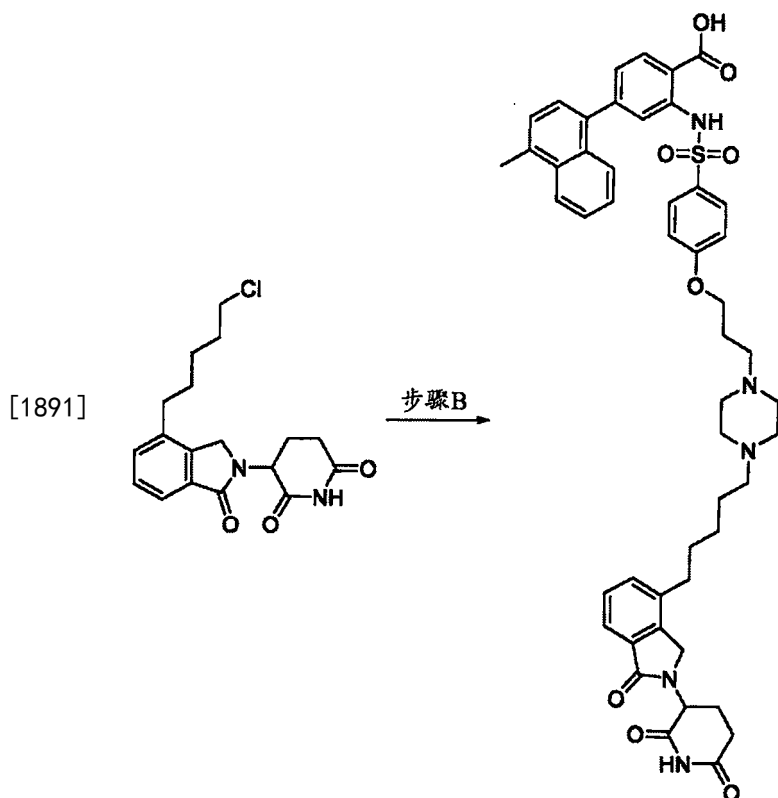
[1886] 步骤A



[1888] 将亚硫酸氯 (0.72g, 6mmol) 添加到3-(4-(5-羟基戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (1.65g, 5mmol) 在DCM (60mL) 中的悬浮液中。将混合物加热至60℃, 持续18小时, 得到澄清的橙色液体。将混合物冷却并在氩气氛下浓缩, 得到浓稠固体沉淀, 将其过滤, 用乙醚洗涤并真空干燥, 以得到3-(4-(5-氯戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮, 为米色固体 (0.842g, 2.4mmol, 48%)。

[1889] LCMS (ESI⁺): m/z 349.2 [M+H]⁺

[1890] 步骤B

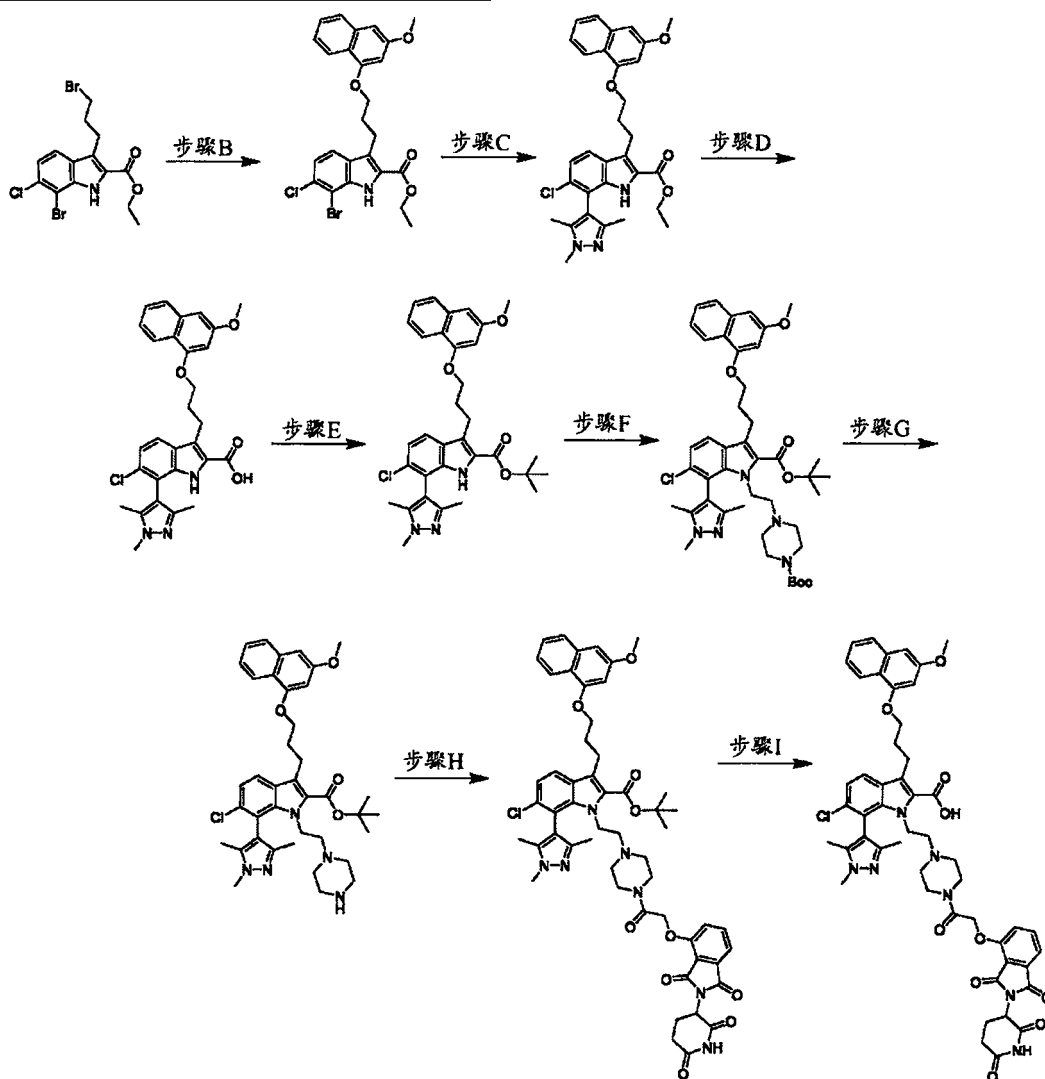


[1892] 将4-(4-甲基萘-1-基)-2-((4-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)苯基)磺酰胺基)苯甲酸二盐酸盐 (25.0mg, 0.045mmol)、3-(4-(5-氯戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (15.6mg, 0.045mmol)、KI (7.4mg, 0.045mmol) 和KHCO₃ (17.9mg, 0.179mmol) 溶解在DMF (0.500mL) 中, 将混合物温热至60℃并搅拌2小时。此后, LCMS添加第二部分的3-(4-(5-氯戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (7.0mg, 0.020mmol), 并且将混合物在60℃下搅拌1.5小时, 此时LCMS表明起始材料完全消耗。将反应混合物真空浓缩并通过快速柱色谱法 (SiO₂, MeOH:DCM, 10-30%) 纯化, 以得到2-((4-(3-(4-(5-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)哌嗪-1-基)丙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(4-甲基萘-1-基)苯甲酸 (23.6mg, 0.027mmol, 61%), 为黄色固体。

[1893] LCMS (ESI⁺) :m/z 872.9 [M+H]⁺

[1894] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ10.99 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.66-7.52 (m, 3H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.25 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.9Hz, 3H), 5.14 (dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.46 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.30 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.09 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.48-3.31 (m, 6H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.68-2.57 (m, 3H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.37-1.24 (m, 6H)。

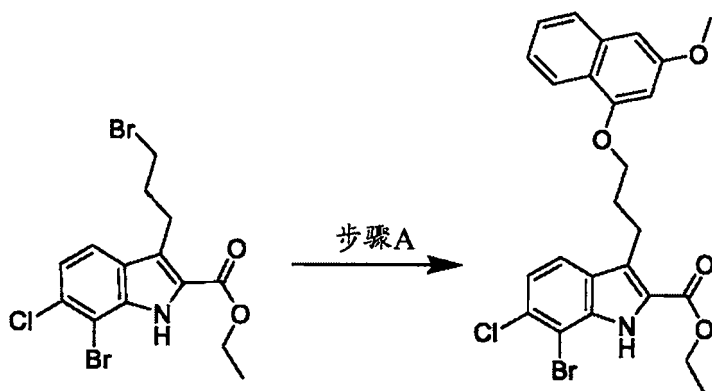
[1895] 实施例53. 6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((3-甲氧基萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (218)



[1896]

[1897] 步骤A

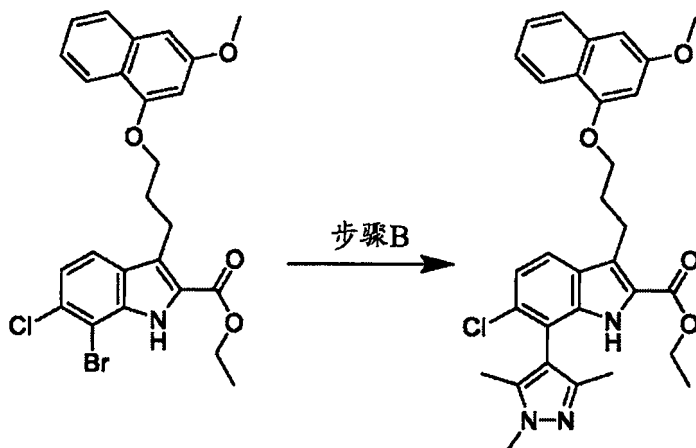
[1898]



[1899] 在室温下在氮气下,依次将3-甲氧基萘-1-酚(0.987g,5.674mmol)、KI(1.2g,7.096mmol)、 Cs_2CO_3 (6.95g,21.27mmol)添加到粗品7-溴-3-(3-溴丙基)-6-氯-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(3g,7.09mmol)在DMF(35mL)中的充分搅拌的溶液中。然后允许反应混合物在60℃下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后将粗化合物通过用 Et_2O 研磨来纯化,以得到2g(3.875mmol,两步骤45%)的灰白色固体。

[1900] 步骤B

[1901]

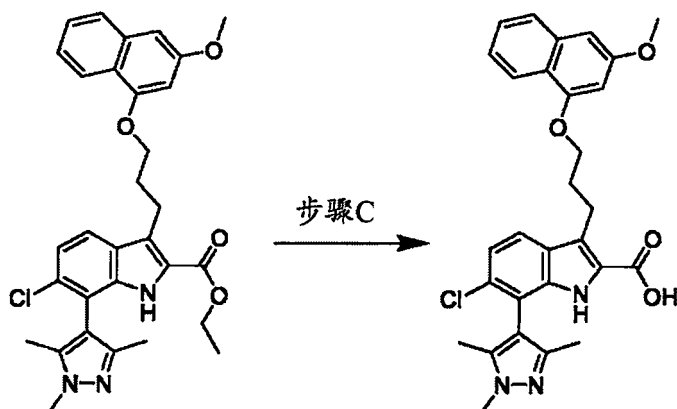


[1902] 在室温下,依次将1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶(2.058g,8.72mmol)和 K_2CO_3 (1.60g,11.62mmol)添加到7-溴-6-氯-3-(3-(3-甲氧基萘-1-基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(1.5g,2.907mmol)在二恶烷(15mL)和水(3mL)中的搅拌溶液中。使用氩气将混合物脱氧,并且在氩气氛下向混合物中添加Pd(dppf) Cl_2 (0.319g,0.436mmol)。然后将反应混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且减压蒸发滤液以得到粗材料。然后将其用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 ,20%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到1.2g(2.2mmol,75%)的6-氯-3-(3-(3-甲氧基萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯,为棕色固体。

[1903] LCMS(ESI+):m/z 545.9[M+H]⁺

[1904] 步骤C

[1905]

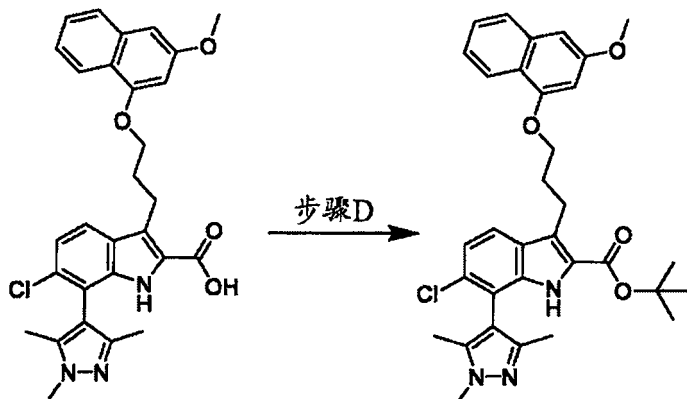


[1906] 将6-氯-3-(3-((3-甲氧基萆-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(1.2g, 2.2mmol)溶解在EtOH(20mL)中并且向其中添加NaOH(0.35g, 8.8mmol)在水(4mL)中的溶液。将混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物冷却至室温,减压蒸发溶剂,以得到粗反应混合物。然后将粗反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。水层用1M HCl小心地酸化以维持pH=3,用EtOAc(3×50mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到0.9g(1.73mmol, 79%)的6-氯-3-(3-((3-甲氧基萆-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸,为灰白色固体。

[1907] LCMS(ESI⁺):m/z 518.0[M+H]⁺

[1908] 步骤D

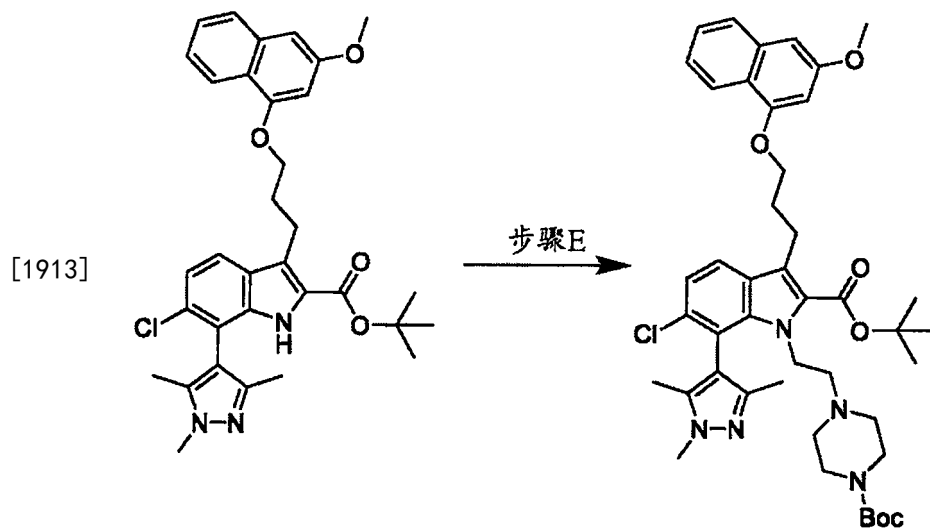
[1909]



[1910] 将6-氯-3-(3-((3-甲氧基萆-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(0.9g, 1.73mmol,)悬浮在甲苯(9mL)中,并且在氮气下将混合物加热至回流。将N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛(5mL, 20.85mmol)滴加至回流混合物中。将混合物在氮气下加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,然后将反应混合物用EtOAc稀释,依次用NaHCO₃(饱和)、水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂, 30%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到6-氯-3-(3-((3-甲氧基萆-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(700mg, 1.22mmol, 70%),为灰白色固体。

[1911] LCMS(ESI⁺):m/z 574.4[M+H]⁺

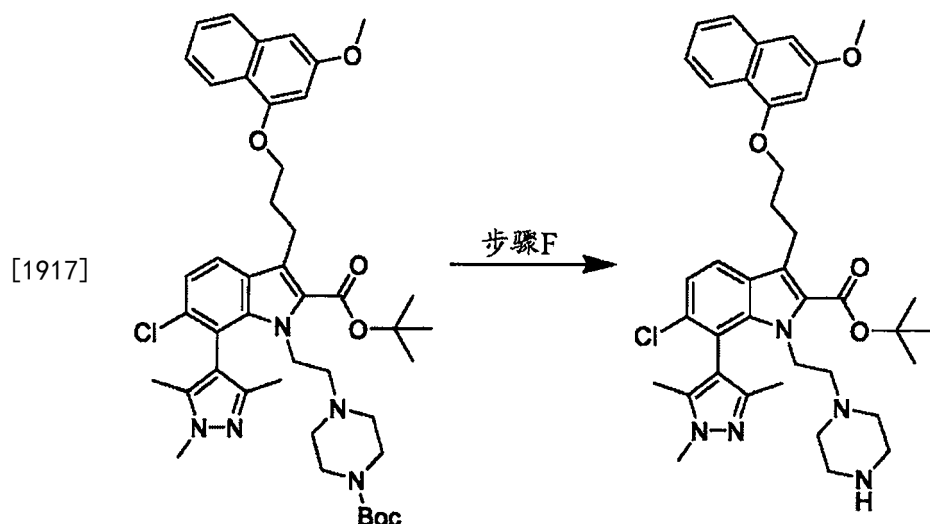
[1912] 步骤E



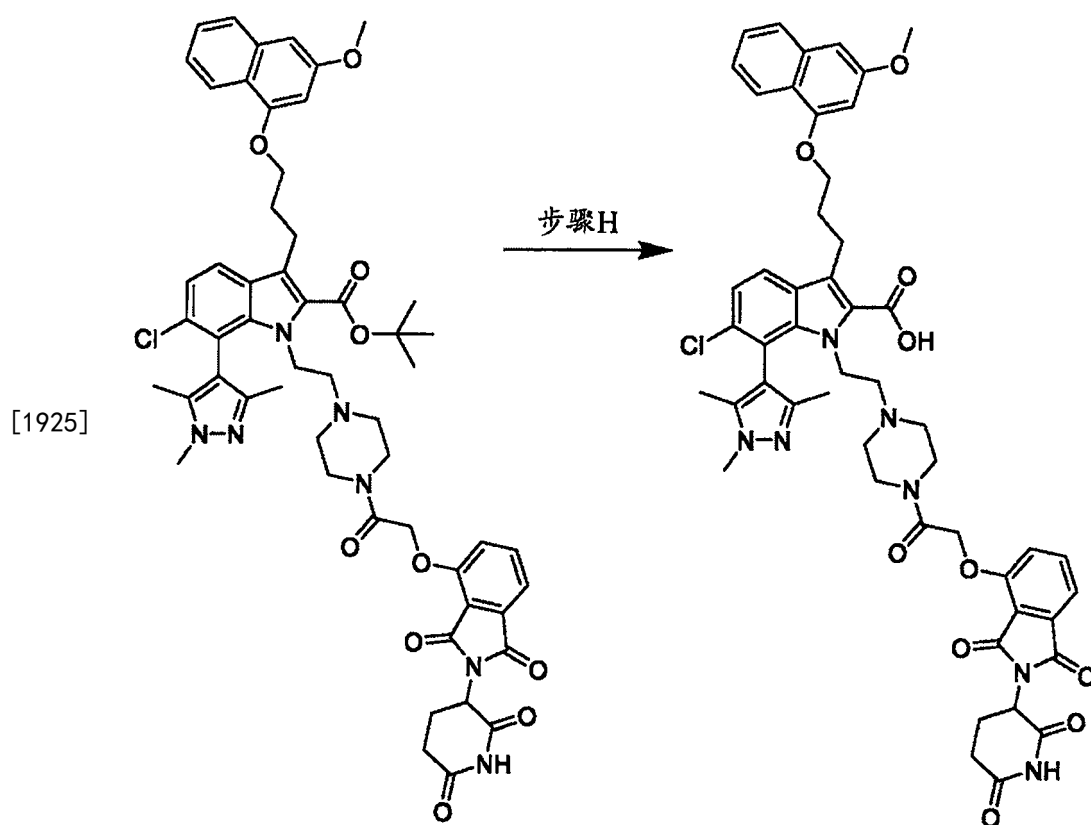
[1914] 在室温下在氮气下,将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.606g,2.44mmol)添加到6-氯-3-(3-((3-甲氧基苯-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(0.70g,1.22mmol)在DMF(6mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加 Cs_2CO_3 (1.98g,6.098mmol)。在90℃下在氮气下将反应混合物搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 ,50%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((3-甲氧基苯-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(650mg,0.827mmol,67.7%),为灰白色固体。

[1915] LCMS(ESI+):m/z 786.4[M+H]⁺

[1916] 步骤F



[1918] 在0℃下将1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((3-甲氧基苯-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(0.65g,0.827mmol)溶解在4M HCl的二恶烷(20mL)溶液中,并且在相同温度下在氮气下将混合物搅拌2小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,在0℃下将冷的1MNaOH溶液滴加到反应混合物中以维持pH~5至6。将水层用DCM萃取2-3次。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,以得到粗化合物,通过柱色谱法(胺 SiO_2 ,MeOH:DCM,5-10%)纯化粗化合物,以得到6-



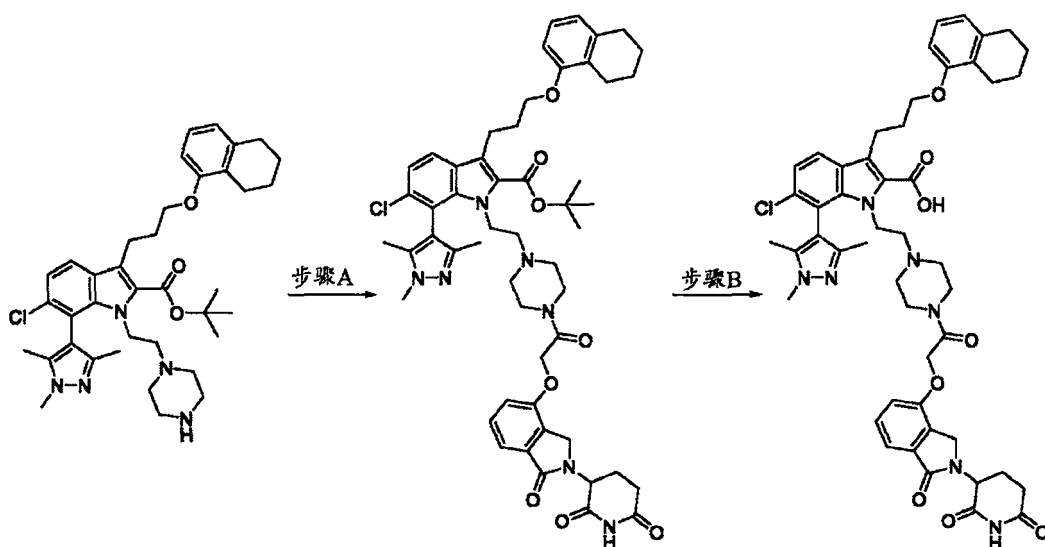
[1926] 将TFA (1.0mL, 13.059mmol) 添加到6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((3-甲氧基苯-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (85.0mg, 粗品) 的DCM (1.0mL) 溶液中, 并且在室温下将混合物搅拌18小时。反应完成 (通过LCMS监测) 后, 将粗混合物真空浓缩并通过制备型HPLC ($H_2O:MeCN+0.1\%FA$) 纯化。获得分离的产物6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((3-甲氧基苯-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (41.6mg, 0.044mmol, 2步骤60%), 为淡黄色固体。

[1927] LCMS (ESI⁺): m/z 944.3 [M+H]⁺

[1928] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 13.07 (bs, J=333.2Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 3H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.87 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.52 (d, J=2.2Hz, 1H), 5.13-5.06 (m, 3H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.17 (t, J=6.1Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 4H), 2.88 (ddd, J=16.9, 13.7, 5.4Hz, 1H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.48-2.46 (m, 1H), 2.20 (p, J=6.5Hz, 2H), 2.16-1.96 (m, 11H), 1.87 (s, 3H)。

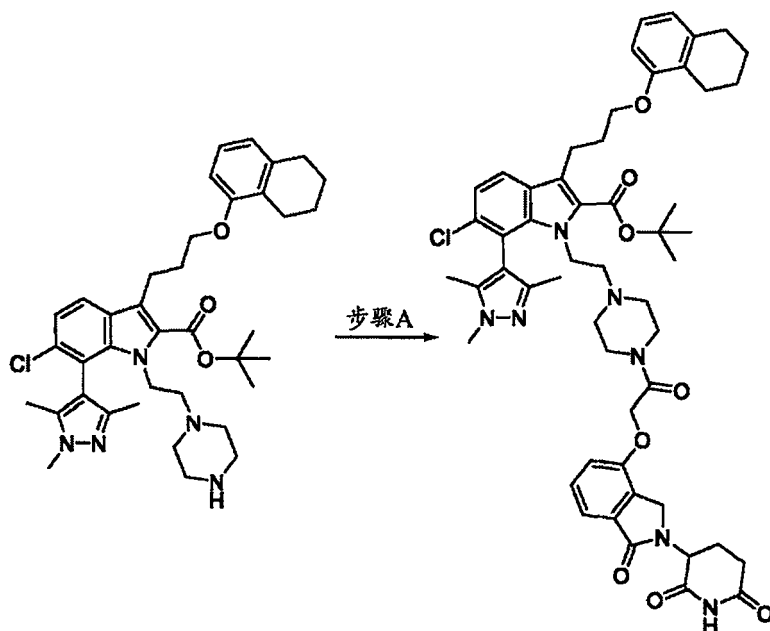
[1929] 实施例54. 6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((5,6,7,8-四氢萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (219)

[1930]



[1931] 步骤A

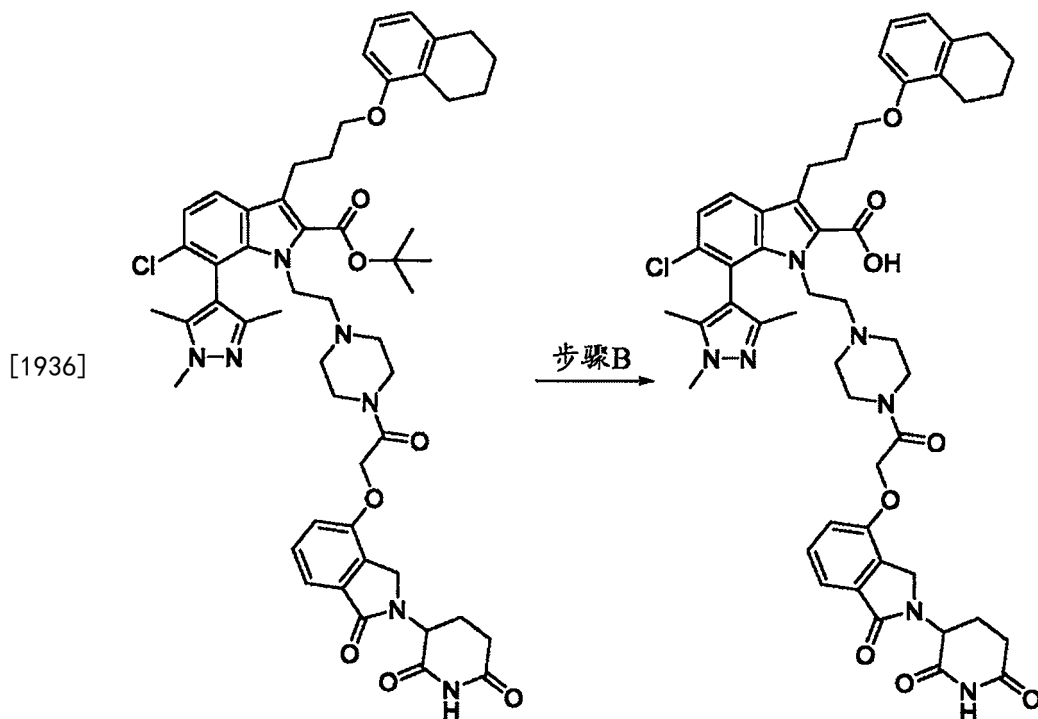
[1932]



[1933] 在氩气氛下将2- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸 (26.5mg, 0.083mmol) 溶解在无水DMF (1.5mL) 中, 并且添加DIPEA (0.040mL, 0.227mmol), 然后添加6-氯-1- (2- (哌嗪-1-基) 乙基) -3- (3- ((5,6,7,8-四氢萘-1-基) 氧基) 丙基) -7- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基) -1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (50.0mg, 0.076mmol)。将反应混合物冷却至0℃, 并且添加HATU (34.6mg, 0.091mmol) 的无水DMF (0.2mL) 溶液。在室温下在氩气下将反应物搅拌20分钟。将溶液用DCM稀释, 并用盐水、NaHCO₃ (2次)、再次盐水和水洗。将有机层经无水MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩并减压干燥, 以得到6-氯-1- (2- (4- (2- ((2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1-氧代异吲哚啉-4-基) 氧基) 乙酰基) 哌嗪-1-基) 乙基) -3- (3- ((5,6,7,8-四氢萘-1-基) 氧基) 丙基) -7- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基) -1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (70.7mg, 粗品), 为橙色油状物。产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[1934] LCMS (ESI⁺): m/z 960.2 [M+H]⁺

[1935] 步骤B



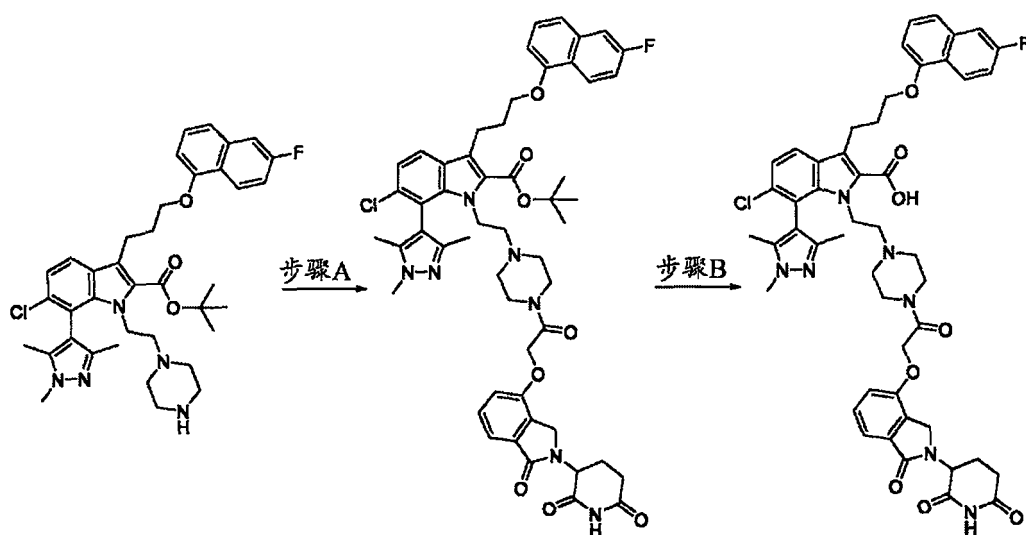
[1937] 在氩气氛下,将6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((5,6,7,8-四氢萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(70.7mg,粗品)溶解在无水DCM(0.56mL)中。添加TFA(0.56mL,7.358mmol),并且在室温下将反应物搅拌18小时。此后,LCMS表明起始材料完全消耗。减压蒸发DCM和TFA,并且将所得残余物溶解在DMSO(4mL)中。使溶液通过注射筒过滤器并且通过制备型HPLC($H_2O:MeCN+0.1\%FA$)纯化以得到6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((5,6,7,8-四氢萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(16.7mg,0.018mmol,两步骤24%),为白色固体。

[1938] LCMS(ESI+): m/z 903.7[M+H]⁺

[1939] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.35(s,1H),10.98(s,1H),7.71(d,J=8.5Hz,1H),7.46(t,J=7.8Hz,1H),7.33(d,J=7.5Hz,1H),7.27(d,J=8.5Hz,1H),7.13(d,J=8.2Hz,1H),7.00(t,J=7.9Hz,1H),6.65(t,J=7.5Hz,2H),5.12(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.97(s,2H),4.40(d,J=17.3Hz,1H),4.27(d,J=17.4Hz,2H),4.22-4.14(m,1H),4.00(t,J=6.3Hz,2H),3.77(d,J=1.8Hz,3H),3.38-3.36(m,1H),3.30-3.28(m,1H),3.18(t,J=7.5Hz,2H),2.93(ddd,J=17.2,13.5,5.3Hz,1H),2.69(t,J=6.1Hz,2H),2.64-2.59(m,3H),2.57-2.54(m,2H),2.48-2.41(m,1H),2.17-2.04(m,8H),2.03(s,3H),2.02-1.98(m,1H),1.90(s,3H),1.80-1.65(m,4H)。

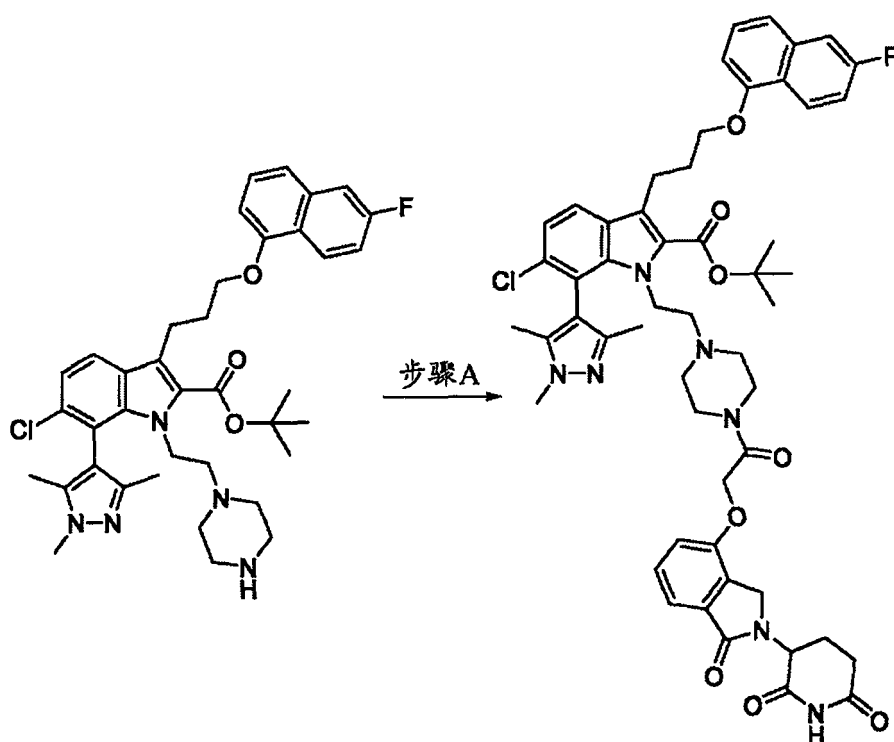
[1940] 实施例55. 6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(220)

[1941]



[1942] 步骤A

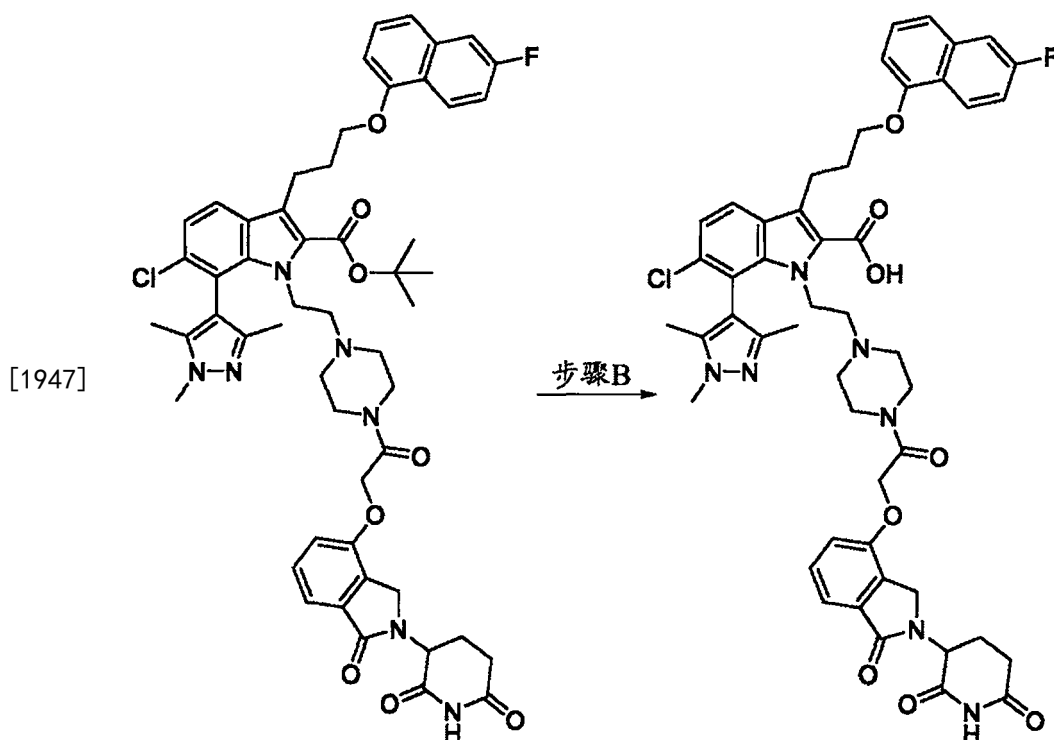
[1943]



[1944] 在氩气氛下将2- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸 (18.3mg, 0.058mmol) 溶解在无水DMF (1.0mL) 中, 并且添加DIPEA (0.025mL, 0.144mmol), 然后添加6-氯-3- {3- [(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基} -1- [2- (哌嗪-1-基) 乙基] -7- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基) -1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (32.3mg, 0.048mmol)。将溶液冷却至0℃并且滴加HATU (21.9mg, 0.058mmol) 在0.2mL无水DMF中的溶液。在氩气氛下搅拌反应物, 允许温热至室温。15分钟后观察到完全转化 (用LCMS监测)。将溶液用DCM稀释, 并用盐水、NaHCO₃ (饱和)、再次盐水和水洗涤。将有机层经无水MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩并减压干燥, 以得到6-氯-1- {2- [4- (2- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基) 哌嗪-1-基] 乙基} -3- {3- [(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基} -7- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基) -1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (44.7mg, 粗品), 为橙色油状物。产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[1945] LCMS (ESI⁺) : 974.6 [M+H]⁺

[1946] 步骤B

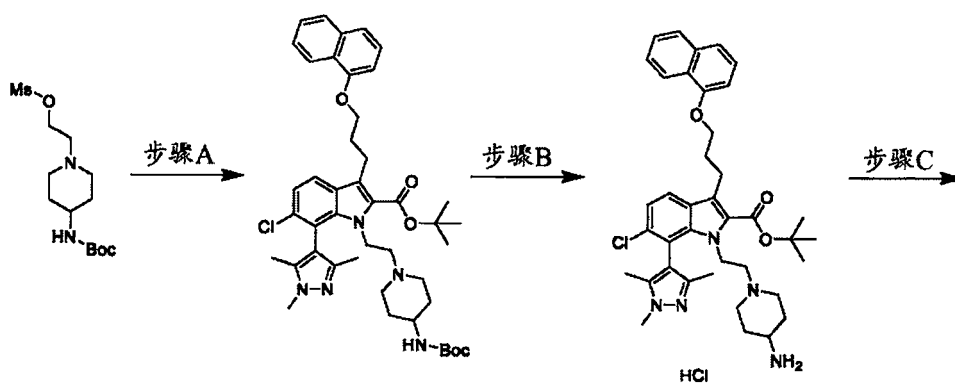


[1948] 在氩气下将6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(44.7mg,粗品)溶解在无水DCM(0.351mL)中。添加TFA(0.351mL,4.584mmol),并且在室温下将反应混合物搅拌18小时。将DCM和TFA减压蒸发,并且将所得残余物溶解在DMSO中,并用制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(12.6mg,0.014mmol,两步骤29%),为白色固体。

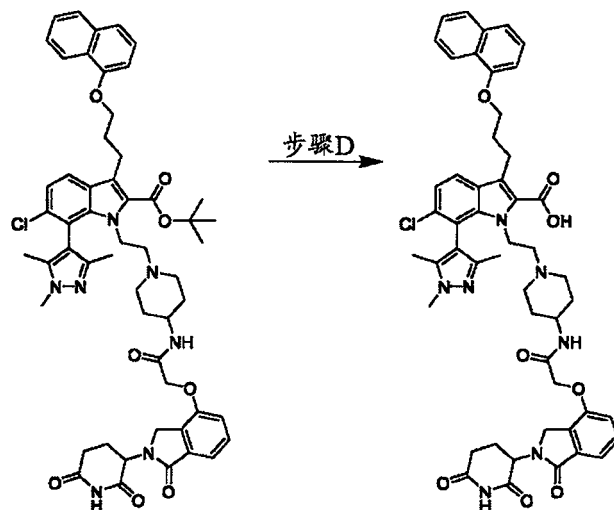
[1949] LCMS (ESI⁺) :m/z 917.6 [M+H]⁺

[1950] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ10.64 (s, 1H), 8.24 (dd, J=9.3, 5.9Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.58 (dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.87 (dd, J=5.8, 2.8Hz, 1H), 5.05 (dd, J=13.1, 5.2Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.40 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.32 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 3H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.76 (d, J=1.8Hz, 3H), 3.40-3.32 (m, 4H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.88 (ddd, J=17.2, 13.4, 5.5Hz, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.17-2.02 (m, 7H), 2.01 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

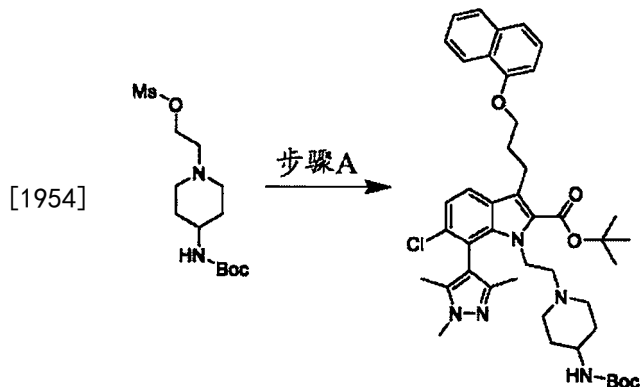
[1951] 实施例56. 6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰胺基)哌啶-1-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(221)



[1952]



[1953] 步骤A



[1954]

[1955] 将N- {1- [2- (甲磺酰基氧基) 乙基] 哌啶-4-基} 氨基甲酸叔丁酯 (40.0mg, 0.124mmol)、6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基) 丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (45.0mg, 0.083mmol) 和 Cs_2CO_3 (80.8mg, 0.248mmol) 置于小瓶中, 溶解在无水DMF (2.0mL) 中, 并在室温下搅拌4天。起始材料完全消耗 (通过LCMS监测) 后, 将溶剂减压蒸发。将残余物溶解在DCM中, 并用 H_2O 和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。产物1-[2-(4- {[(叔丁氧基) 羰基] 氨基} 哌啶-1-基) 乙基]-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基) 丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (49.1mg, 粗品) 无需进一步纯化即可用于下一步。

[1956] LCMS (ESI⁺) : m/z 769.9 [M+H]⁺

[1957] 步骤B

[1958]



步骤B

HCl

[1959] 将1-[2-(4-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}哌啶-1-基)乙基]-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(49.1mg,粗品)溶解在THF(5.0mL)中并冷却至0℃。向混合物中添加4M HCl的二恶烷(1.0mL,4.000mmol)溶液,并且在室温下将反应物搅拌18小时。将粗品真空浓缩,溶解在水中并冷冻干燥。产物1-[2-(4-氨基哌啶-1-基)乙基]-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐(52.3mg,粗品)为淡黄色固体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1960] LCMS (ESI+) : m/z 669.9 [M+H]⁺

[1961] 步骤C

[1962]

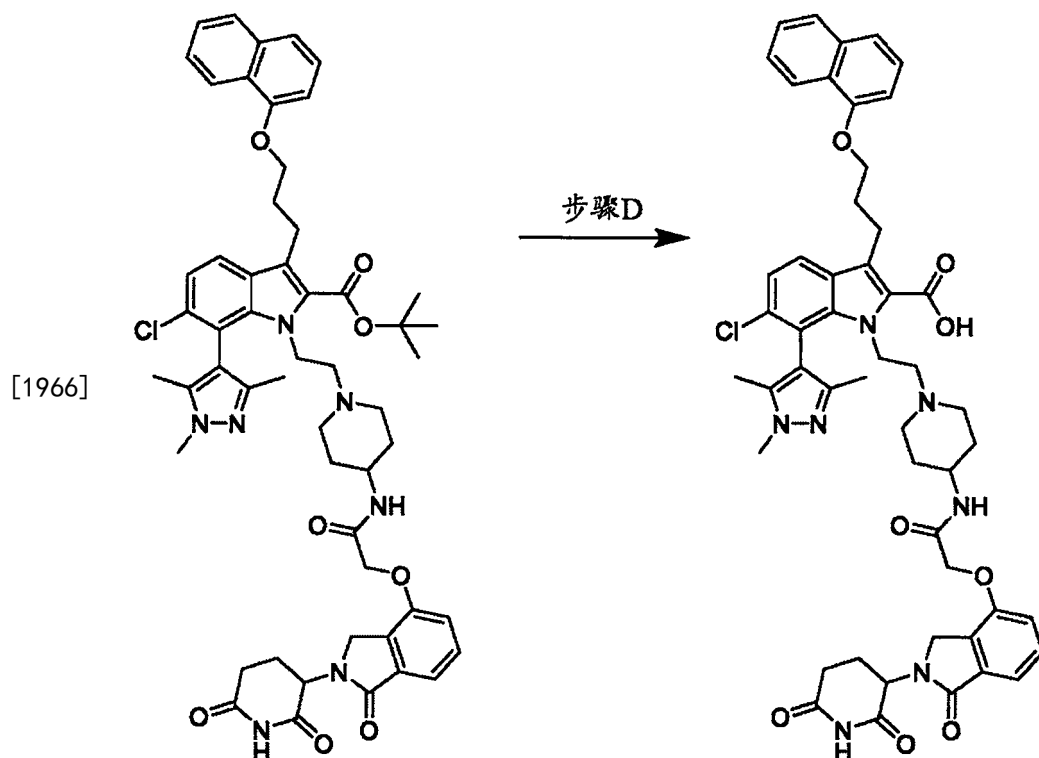
步骤C

[1963] 将1-[2-(4-氨基吡啶-1-基)乙基]-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐(42.2mg,粗品)、2-{[2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酸(22.8mg,0.072mmol)和HATU

(45.4mg, 0.119mmol) 溶解在无水DMF (2.0mL) 中, 并且向混合物中添加DIPEA (0.052mL, 0.298mmol)。在室温下将反应物搅拌2小时。蒸发溶剂。将残余物溶解在DCM中, 并用盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰胺基)哌啶-1-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(55mg, 粗品) 为棕色油状物, 并且无需进一步纯化即可用于下一步。

[1964] LCMS (ESI+): m/z 969.7 [M+H]⁺

[1965] 步骤D



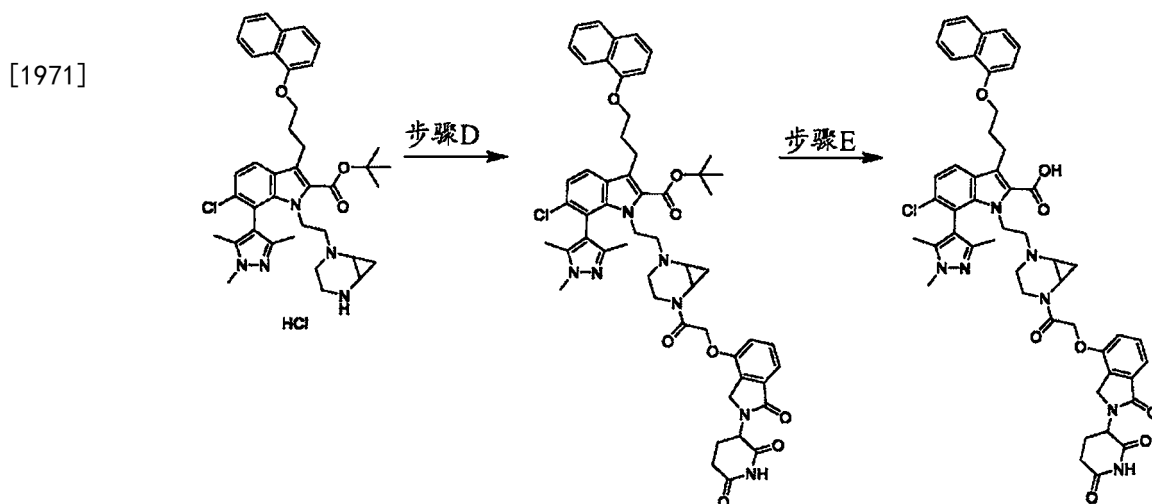
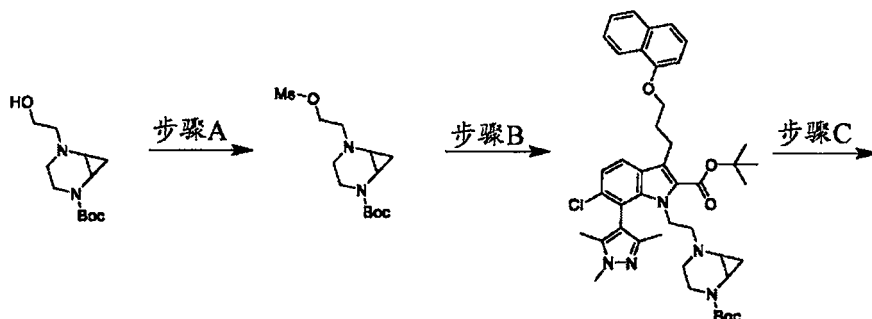
[1967] 将TFA (0.500mL, 6.529mmol) 添加到6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰胺基)哌啶-1-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(55.0mg, 粗品) 在DCM (1.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩, 将残余物溶解在DMSO中, 并通过制备型HPLC (H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化, 以得到6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰胺基)哌啶-1-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(8.3mg, 0.009mmol, 四步骤10%), 为白色固体。

[1968] LCMS (ESI+): m/z 914.3 [M+H]⁺

[1969] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.23 (dd, J=7.3, 2.0Hz, 1H), 8.07 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.88 (dd, J=7.4, 2.0Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.46 (dt, J=7.8, 3.7Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.13 (dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.61 (d, J=3.4Hz, 2H), 4.44 (d, J=17.5Hz, 1H), 4.33 (d, J=17.4Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.20 (t, J=6.3Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.23 (dd, J=8.6, 6.5Hz, 2H), 2.97-2.86 (m,

1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 4H), 2.21 (p, J=6.6Hz, 2H), 2.05-1.97 (m, 5H), 1.89 (s, 3H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.57-1.45 (m, 2H)。

[1970] 实施例57. 6-氯-1-{2-[5-(2-{[2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚-2-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(222)

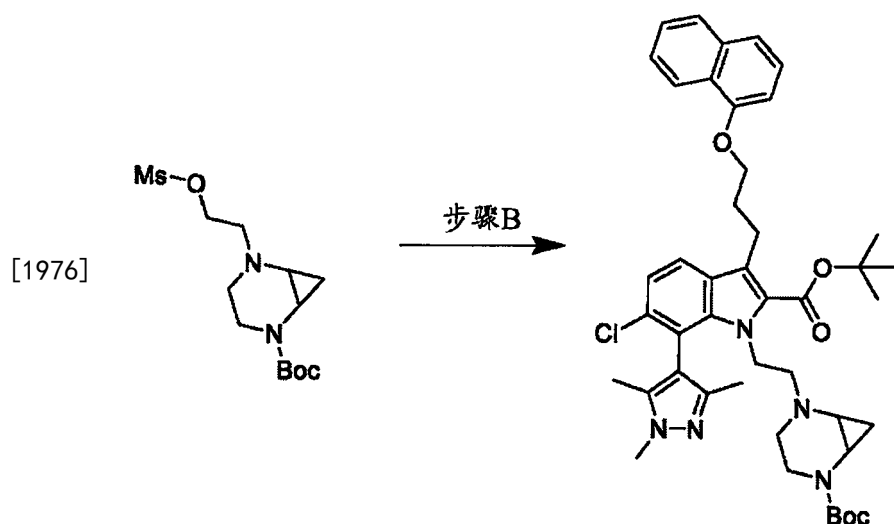


[1972] 步骤A



[1974] 将5-(2-羟基乙基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-羧酸叔丁酯(55.7mg, 0.230mmol)溶解在DCM(3.0mL)中,添加Et₃N(0.048mL, 0.345mmol)和DMAP(2.8mg, 0.023mmol),并且将反应混合物冷却至0℃。然后滴加MsCl(0.021mL, 0.276mmol)并且在室温下将反应混合物搅拌18小时。将粗品用盐水萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。产物5-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-羧酸叔丁酯(78.7mg,粗品)为橙色油状物,并且无需进一步纯化即可用于下一步(TLC, 5%MeOH的DCM溶液, R_f=0.7)。

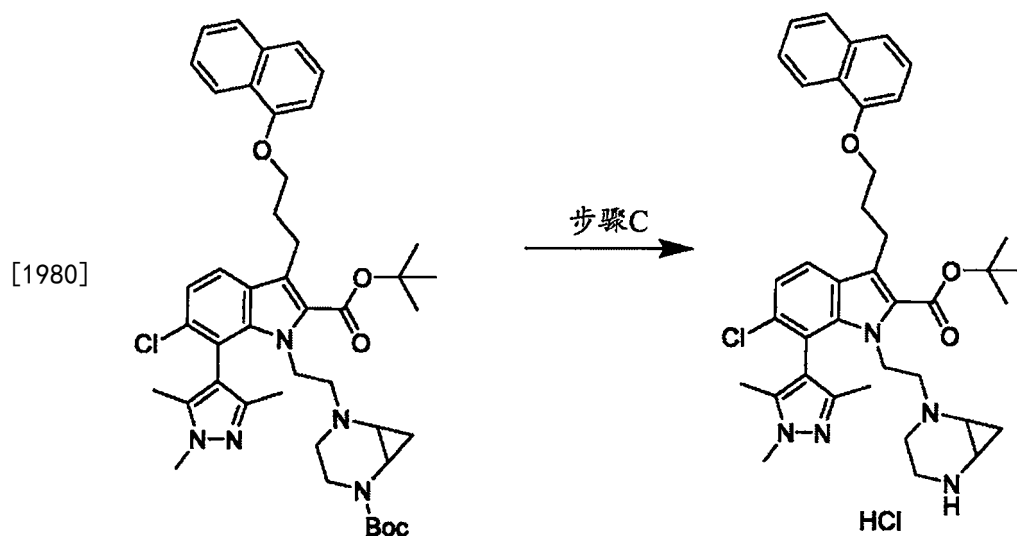
[1975] 步骤B



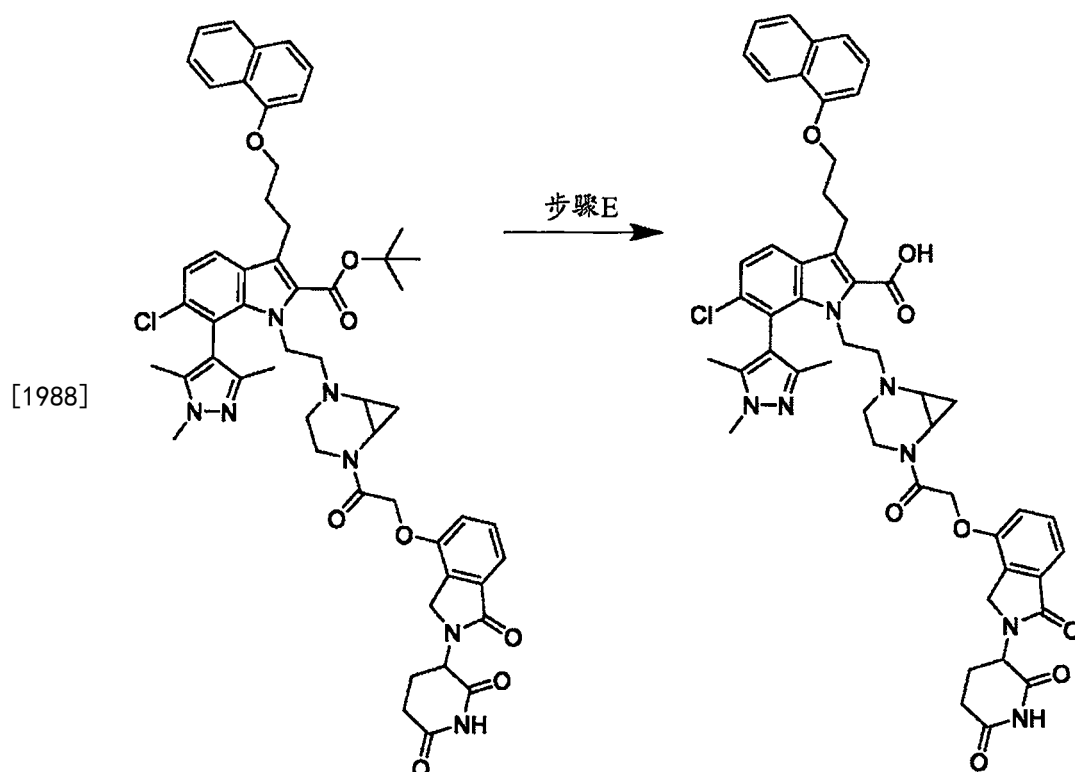
[1977] 将 Cs_2CO_3 (89.8mg, 0.276mmol) 添加到5-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (88.3mg, 0.276mmol) 和6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (50.0mg, 粗品) 在无水的DMF (1.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌6天。向混合物中添加DCM并用盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。产物1-(2-{5-[(叔丁氧基)羰基]-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚-2-基}乙基)-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (88.7mg, 粗品) 为淡黄色油状物, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1978] LCMS (ESI+): m/z 768.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1979] 步骤C



[1981] 将1-(2-{5-[(叔丁氧基)羰基]-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚-2-基}乙基)-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (102.0mg, 粗品) 溶解在THF (2.0mL) 中并冷却至 0°C 。向混合物中添加4M HCl的二恶烷 (0.184mL, 5.310mmol) 溶液, 并且在室温下将反应物搅拌18小时。将混合物真空浓缩。产物6-氯-1-(2-{2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚-2-基}乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯盐酸盐 (90.0mg, 粗品) 为淡黄色固体, 其无需进一步纯化即可用于下一步。



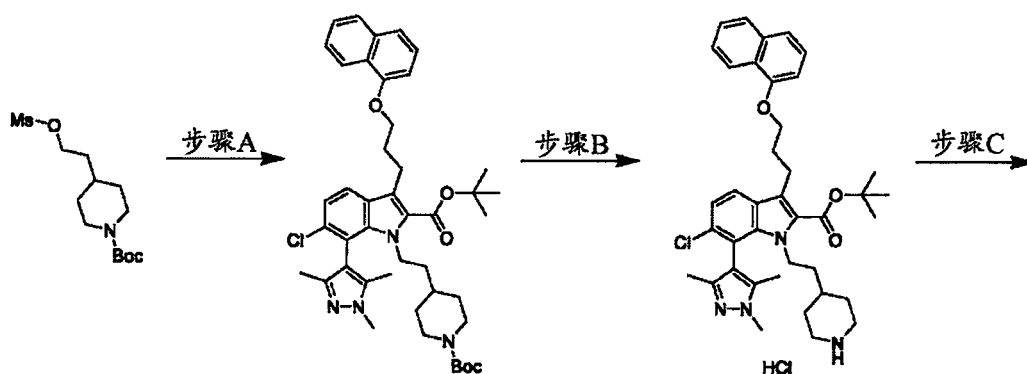
[1989] 将TFA(0.500mL,6.529mmol)添加到6-氯-1-{2-[5-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚-2-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(50.0mg,粗品)在DCM(1.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩,并通过制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到6-氯-1-{2-[5-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚-2-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(3.9mg,0.004mmol,五步骤8%),为白色固体。

[1990] LCMS(ESI⁺):m/z 912.3[M+H]⁺

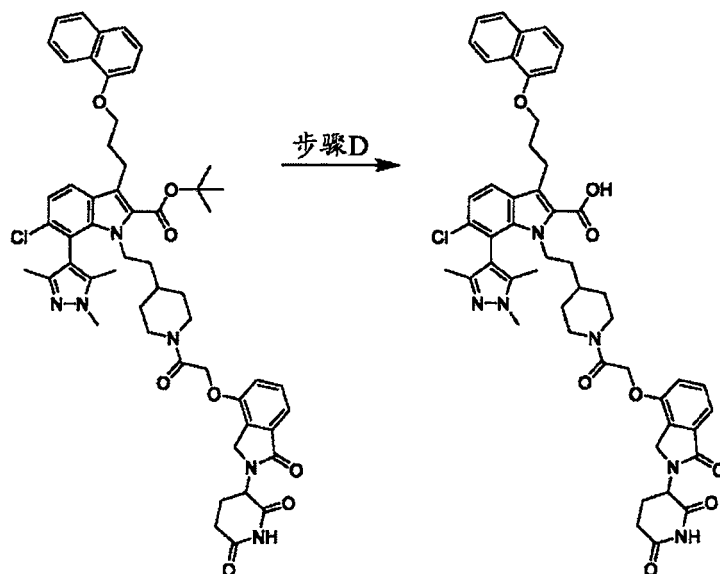
[1991] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ13.24(s,1H),10.97(s,1H),8.20(d,J=7.2Hz,1H),7.86(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.71(d,J=9.0Hz,1H),7.54-7.47(m,2H),7.48-7.42(m,2H),7.40-7.36(m,1H),7.31(d,J=7.4Hz,1H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),7.10(d,J=8.1Hz,1H),6.90(d,J=7.5Hz,1H),5.19-4.93(m,3H),4.45-4.15(m,7H),3.75-3.67(m,4H),2.96-2.84(m,2H),2.77-2.65(m,1H),2.62-2.27(m,3H),2.22(p,J=7.0Hz,2H),2.14-2.07(m,1H),2.05-1.96(m,6H),1.89(d,J=8.4Hz,3H),0.62-0.50(m,2H)。

[1992] 脂肪族区域中的2H与水重叠

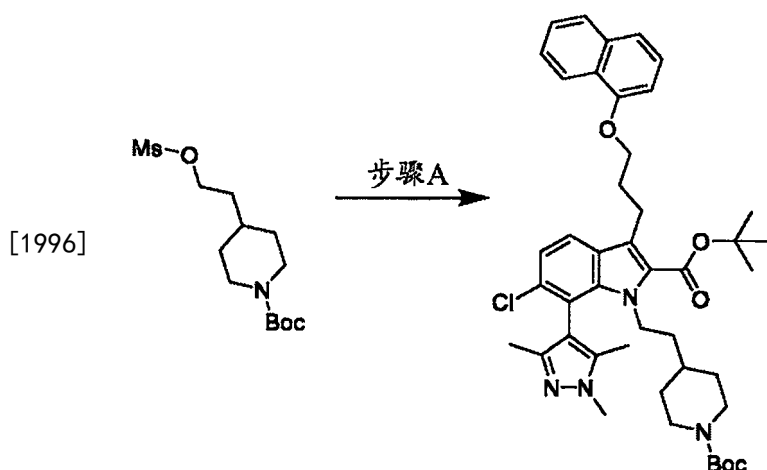
[1993] 实施例58. 6-氯-1-{2-[1-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)哌啶-4-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(223)



[1994]



[1995] 步骤A

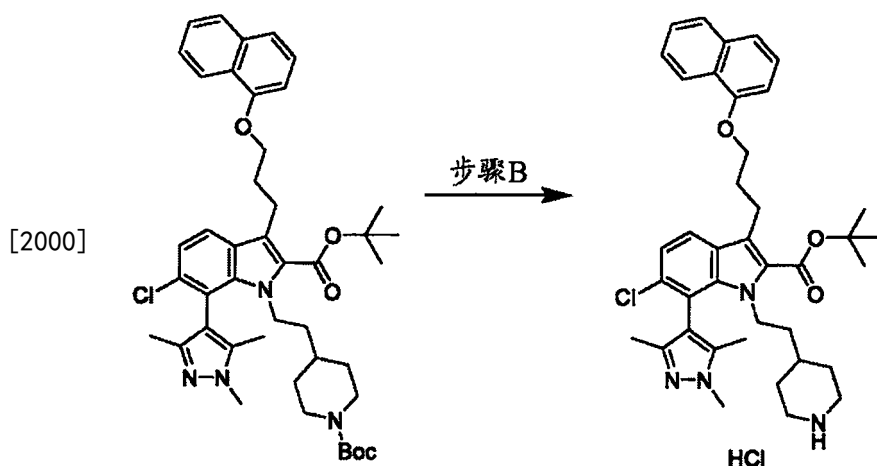


[1996]

[1997] 将N-Boc-4-(2-溴-乙基)-哌啶 (25.8mg, 0.088mmol)、6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (40.0mg, 0.074mmol) 和 Cs_2CO_3 (71.9mg, 0.221mmol) 置于小瓶中, 溶解在无水DMF (2.0mL) 中, 并在室温下搅拌4天。起始材料完全消耗 (通过LCMS监测) 后, 减压蒸发溶剂, 将残余物溶解在DCM中并用 H_2O 和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。产物1-(2-{1-[(叔丁氧基)羰基]哌啶-4-基}乙基)-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (49.1mg, 粗品) 无需进一步纯化即可用于下一步。

[1998] LCMS (ESI⁺) :m/z 754.9 [M+H]⁺

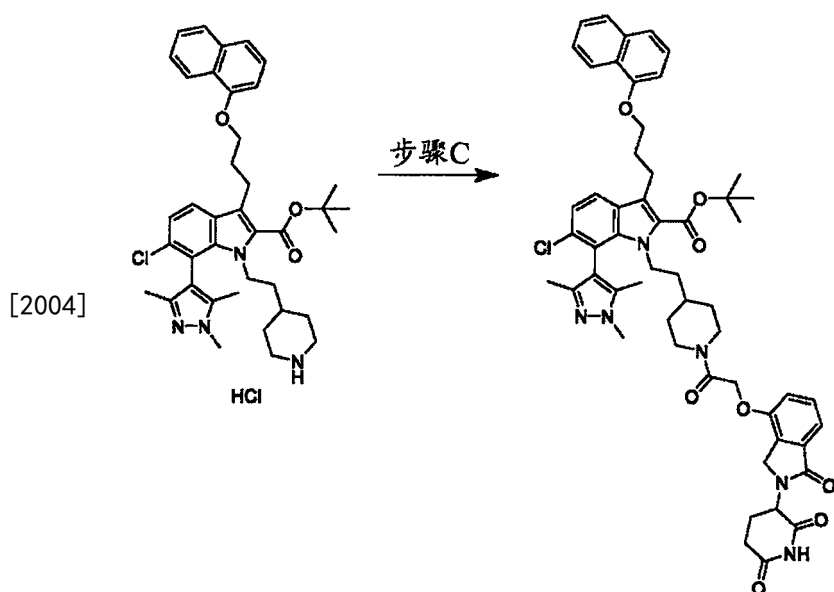
[1999] 步骤B



[2001] 在0℃下,将4M HCl的二恶烷(2.0mL,8.000mmol)溶液添加到1-(2-{1-[(叔丁氧基)羰基]哌啶-4-基}乙基)-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(49.1mg,粗品)在THF(5.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌36小时。底物完全消耗(通过LCMS监测)后,将粗品真空浓缩,并且6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-1-[2-(哌啶-4-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐(52.3mg,粗品)无需进一步纯化即可用于下一步。

[2002] LCMS (ESI⁺) :m/z 655.1 [M+H]⁺

[2003] 步骤C

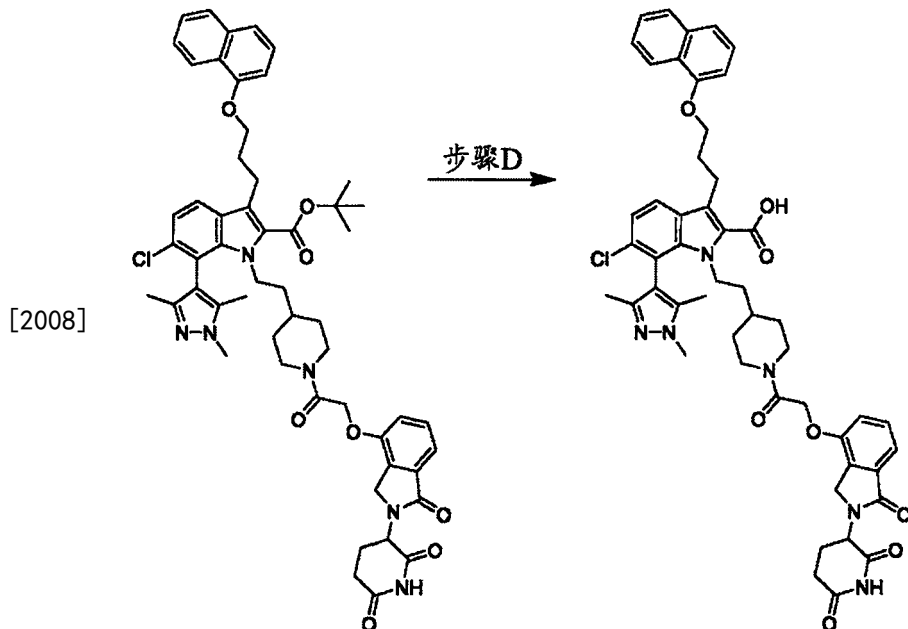


[2005] 将2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸(14.6mg,0.046mmol)、6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-1-[2-(哌啶-4-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐(25.0mg,粗品)和HATU(29.0mg,0.076mmol)溶解在无水DMF(2.0mL)中,并且向混合物中添加DIPEA(0.033mL,0.191mmol)。在室温下将反应物搅拌30分钟。蒸发溶剂。将残余物溶解在DCM中,并用盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。产物6-氯-1-{2-[1-(2-{2-(2,6-二氧代哌

啉-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)哌啶-4-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(44mg,粗品)无需进一步纯化即可用于下一步。

[2006] LCMS (ESI⁺): m/z 954.7 [M+H]⁺

[2007] 步骤D

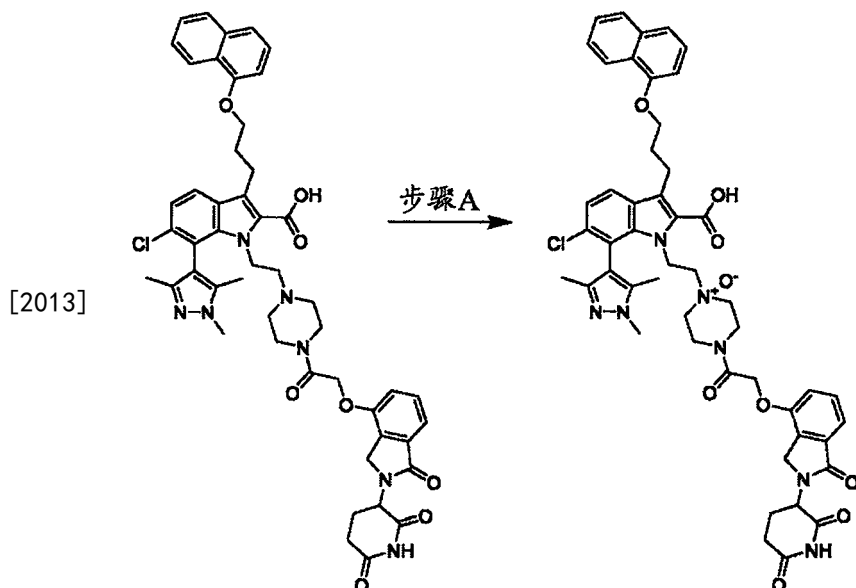


[2009] 将TFA(0.500mL,6.529mmol)添加到6-氯-1-{2-[1-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)哌啶-4-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(44.0mg,粗品)在DCM(1.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将混合物真空浓缩。将残余物溶解在DMSO中,并通过制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到6-氯-1-{2-[1-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)哌啶-4-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(7.0mg,0.008mmol,四步骤11%),为白色固体。

[2010] LCMS (ESI⁺): m/z 899.4 [M+H]⁺

[2011] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.52 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.20 (dd, J=7.9, 1.8Hz, 1H), 7.84 (dd, J=7.6, 1.8Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.18 (dd, J=11.6, 8.3Hz, 2H), 6.90 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.05 (dd, J=13.0, 5.2Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.24 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.22-4.17 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.75 (d, J=3.5Hz, 3H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.93-2.82 (m, 4H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.17-1.07 (m, 2H)。

[2012] 实施例59. 1-(2-(2-羧基-6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪1-氧化物(224)



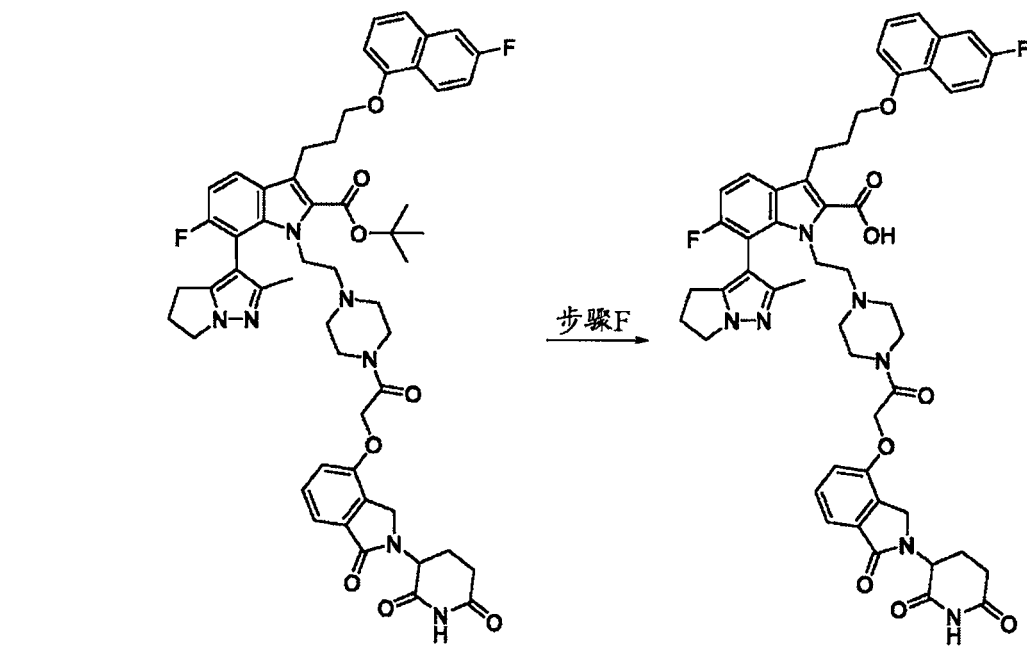
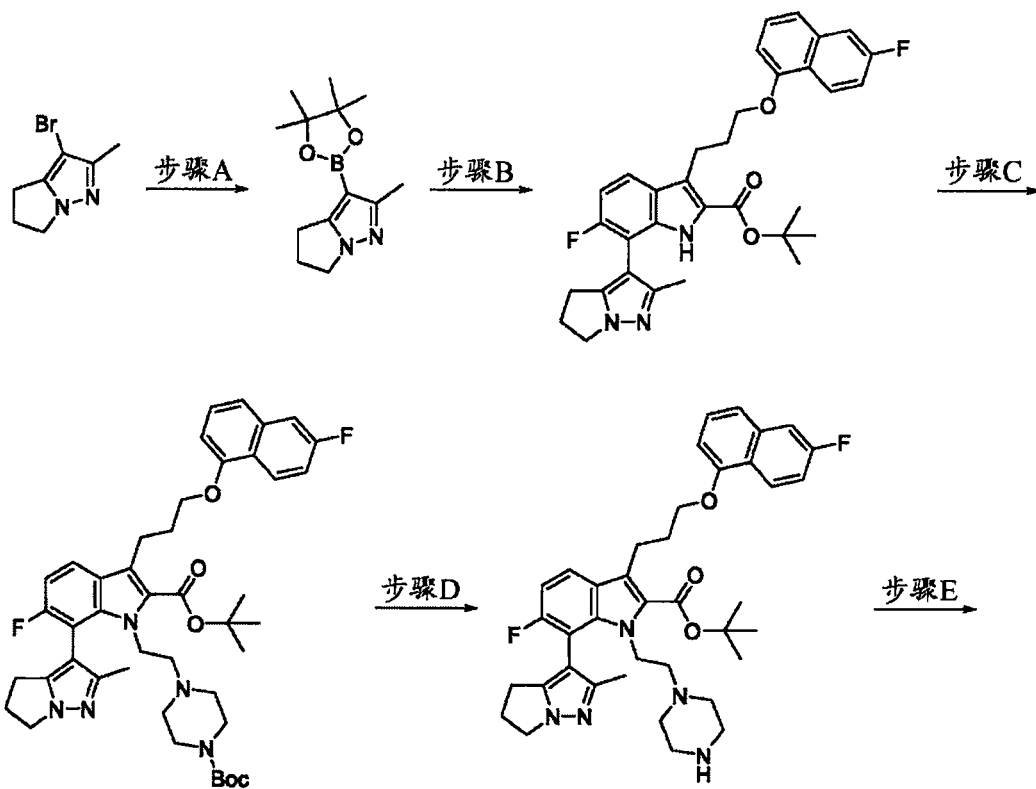
[2014] 步骤A

[2015] 将6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(5.0mg,0.006mmol)溶解在乙酸乙酯(222 μ L)中,并且将混合物冷却至0℃。添加m-CPBA(1.5mg,0.006mmol)并且5分钟后将混合物通过SiO₂垫过滤。使用MeOH从二氧化硅上洗涤反应产物,并且使用制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗产物。分离1-(2-(2-羧基-6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪1-氧化物(1.3mg,0.001mmol,24.6%),为白色固体。

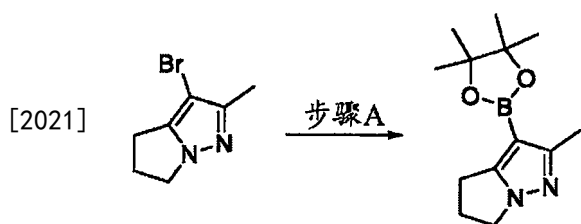
[2016] LCMS(ESI⁺):m/z 916.3[M+H]⁺

[2017] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 10.98(s,1H),8.25-8.15(m,2H),7.90-7.81(m,1H),7.55-7.47(m,2H),7.47-7.40(m,2H),7.40-7.28(m,2H),7.21-7.06(m,2H),6.95-6.85(m,1H),5.11(dd,J=13.2,5.1Hz,1H),4.95(s,2H),4.49-4.07(m,4H),3.77-3.72(m,3H),3.40-3.36(m,3H),2.97-2.85(m,1H),2.61-2.52(m,2H),2.46-2.45(m,2H),2.24-2.15(m,2H),2.15-2.08(m,2H),2.07-1.92(m,9H),1.87(d,J=3.0Hz,3H)。

[2018] 实施例60. 1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)-1H-吲哚-2-羧酸(225)



[2020] 步骤A

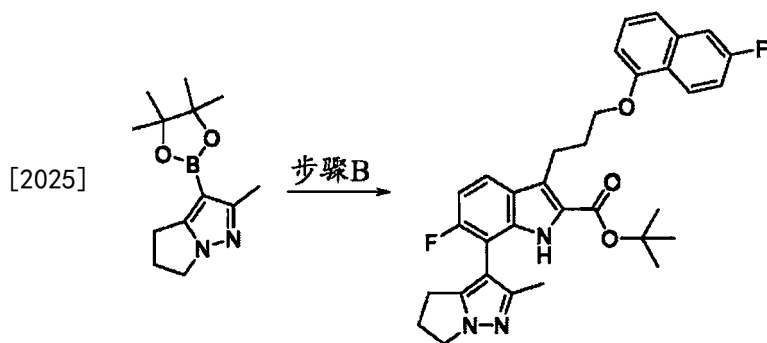


[2022] 在-78℃下在氩气下,将正丁基锂(1.8M,8mL,14.472mmol)添加到3-溴-2-甲基-5,

6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑 (1.2g, 6.03mmol) 和 2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (2.4mL, 18.09mmol) 在 THF (25mL) 中的充分搅拌的溶液中。然后允许所得混合物在 -78℃ 下搅拌 2 小时。将混合物缓慢温热至室温并且再搅拌 30 分钟。起始材料完全消耗 (通过 TLC 和 LCMS 监测) 后, 通过缓慢添加饱和氯化铵溶液来淬灭过量的正丁基锂。然后将其用 EtOAc 稀释, 依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法 (SiO₂, EtOAc: 己烷, 30-40%) 纯化粗化合物, 以得到 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑 (650mg, 2.62mmol, 44%), 为白色粘性液体。

[2023] LCMS (ESI⁺): m/z 247.8 [M+H]⁺

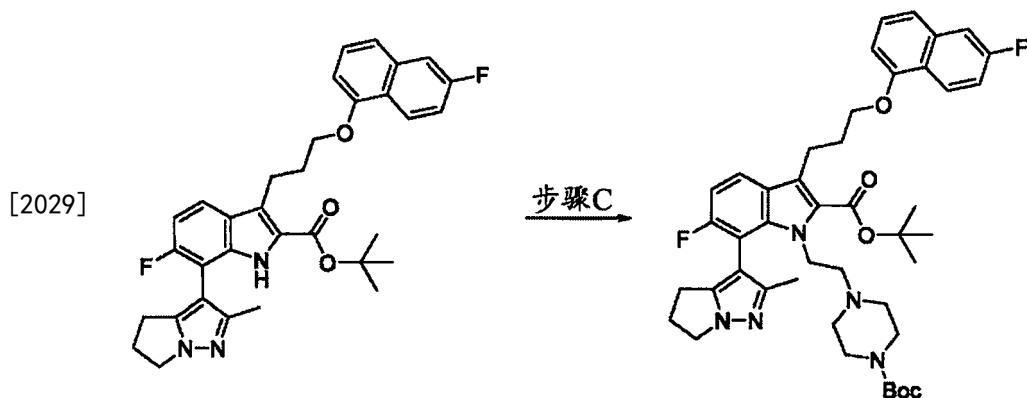
[2024] 步骤B



[2026] 将 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑 (672mg, 2.713mmol) 添加到 7-溴-6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (700mg, 1.357mmol) 在二恶烷 (12mL) 和水 (3mL) 中的搅拌溶液中, 然后添加磷酸钾 (862mg, 4.07mmol)。将混合物用氩气脱氧, 并且在氩气氛下向其中添加 [1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯 (II) (176mg, 0.0271mmol)。然后将反应混合物加热回流 16 小时。起始材料完全消耗 (通过 TLC 和 LCMS 监测) 后, 将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 并且减压蒸发滤液以得到粗材料。然后将其用 EtOAc 稀释, 依次用水和盐水洗涤, 将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法 (SiO₂, 30% EtOAc 的 DCM 溶液) 纯化粗化合物以得到 6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (650mg, 1.166mmol, 86%), 为棕色固体。

[2027] LCMS (ESI⁺): m/z 558.0 [M+H]⁺

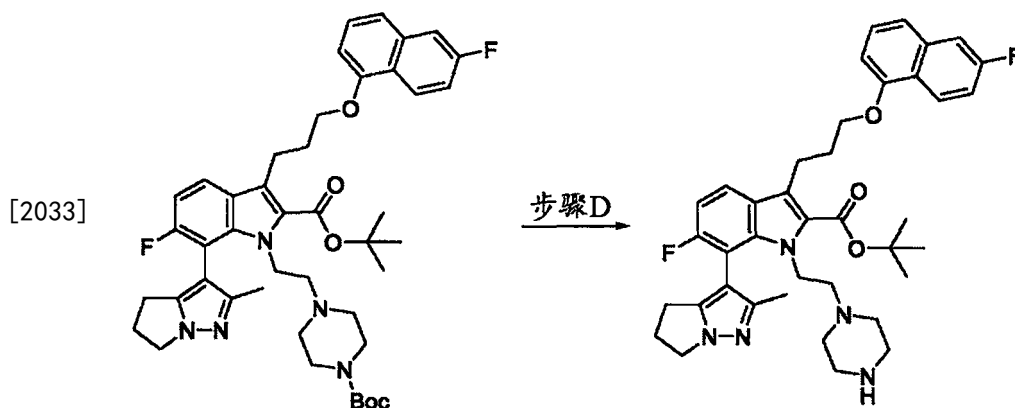
[2028] 步骤C



[2030] 将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(377mg, 1.517mmol)添加到6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(650mg, 1.167mmol)在DMF(8mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加 Cs_2CO_3 (568mg, 1.75mmol)的DMF溶液,并且在90℃下在氮气下将混合物搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 , 40% EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(635mg, 0.825mmol, 71%),为白色固体。

[2031] LCMS (ESI+): m/z 770.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2032] 步骤D

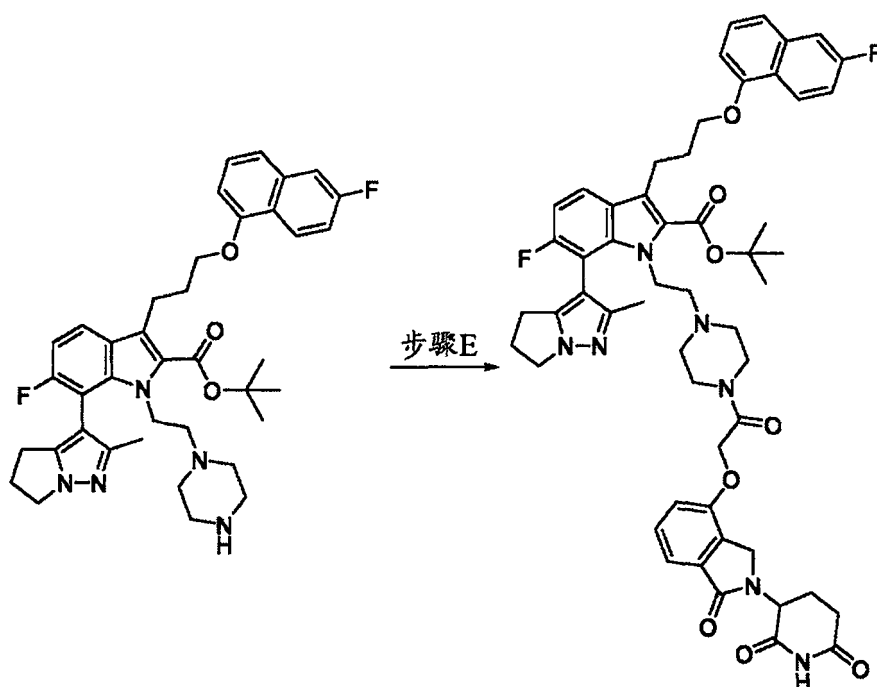


[2034] 将1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(630mg, 0.819mmol)溶解在二恶烷(20mL)中。在0℃下在氮气下向其中滴加4M HCl的二恶烷(10mL)溶液,并且允许混合物在相同温度下搅拌2小时。此时LCMS表明反应完成,通过在0℃下滴加冷的1M NaOH溶液以维持pH~7至8来淬灭反应混合物。将水层用DCM萃取2-3次。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(胺 SiO_2 , 70% EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-3-基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(343mg, 0.512mmol, 62%),为白色固体。

[2035] LCMS (ESI+): m/z 670.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2036] 步骤E

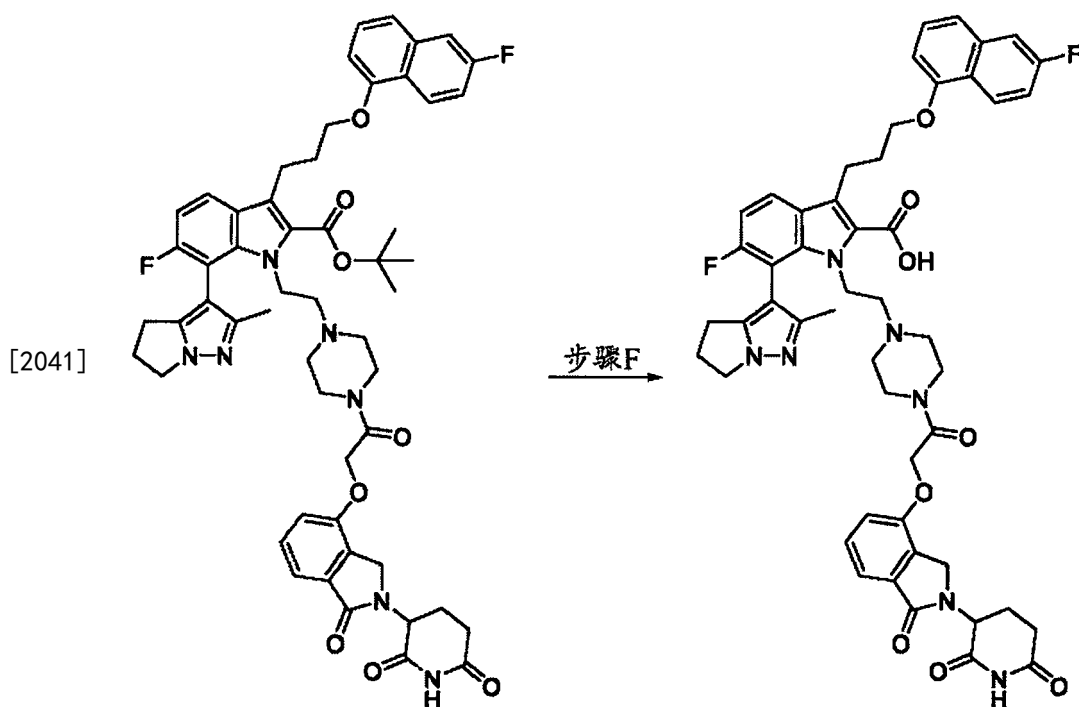
[2037]



[2038] 在氩气氛下将2- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸 (26.1mg, 0.082mmol) 溶解在无水DMF中, 并且添加DIPEA (0.039mL, 0.224mmol) 以及6-氟-3- (3- ((6-氟萘-1-基) 氧基) 丙基) -7- (2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基) -1- (2- (哌嗪-1-基) 乙基) -1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (50.0mg, 0.075mmol) 的DMF (1mL) 溶液。将反应混合物冷却至0℃, 并且滴加HATU (31.2mg, 0.082mmol) 的DMF (1mL) 溶液。允许反应物缓慢温热至室温, 并且在氩气氛下混合15分钟 (用LCMS监测)。起始材料完全消耗后, 用饱和NaHCO₃水溶液淬灭反应物, 用DCM和盐水稀释。将有机层再次用NaHCO₃水溶液、盐水和水洗涤, 收集并经无水MgSO₄干燥。将溶液过滤、浓缩并减压干燥, 以得到粗品1- (2- (4- (2- ((2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1-氧代异吲哚啉-4-基) 氧基) 乙酰基) 哌嗪-1-基) 乙基) -6-氟-3- (3- ((6-氟萘-1-基) 氧基) 丙基) -7- (2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基) -1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (72.5mg), 为黄色油状物, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2039] LCMS (ESI⁺): m/z 969.7 [M+H]⁺

[2040] 步骤F

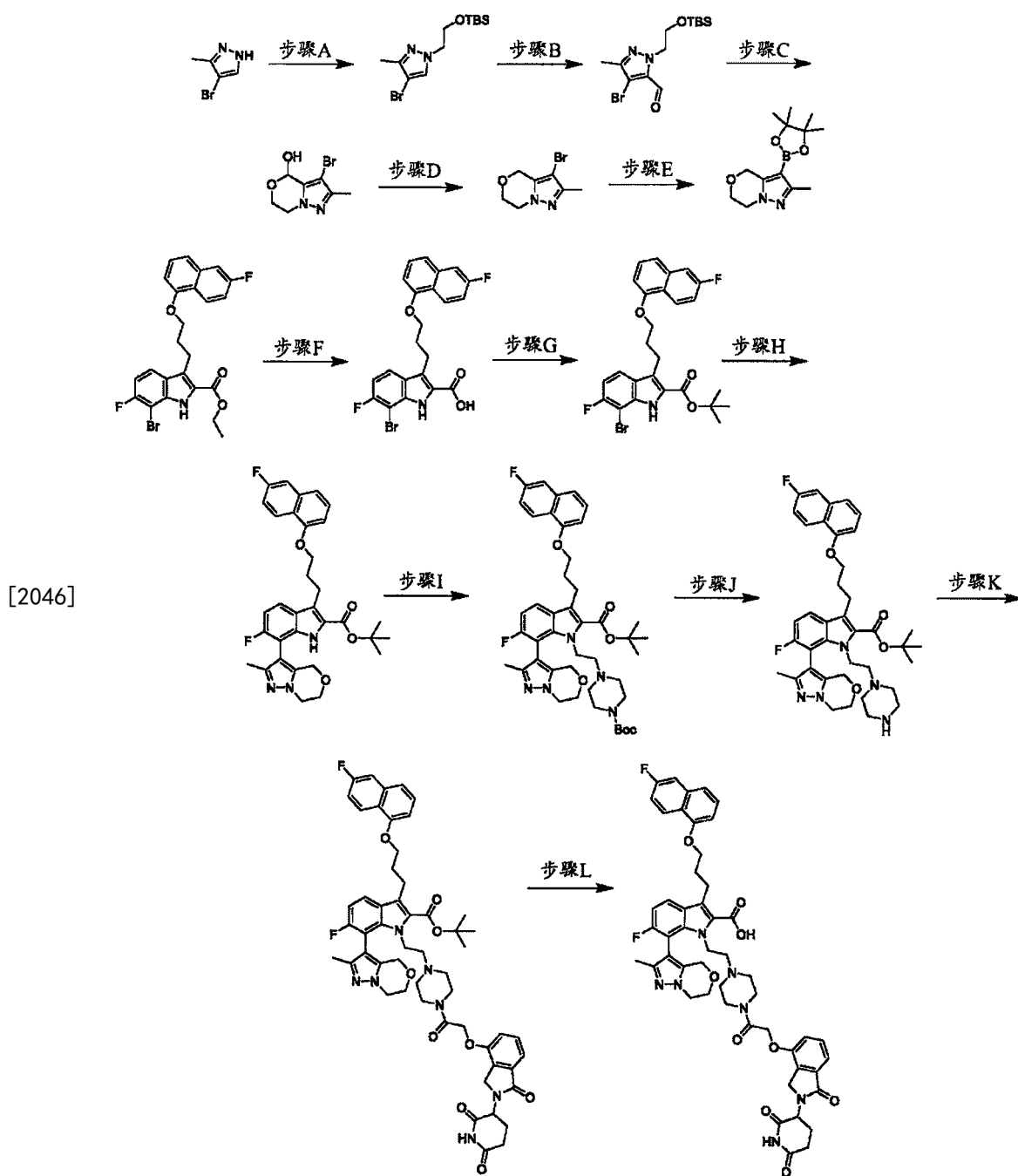


[2042] 在氩气氛下将1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(72.0mg,粗品)溶解在无水DCM(0.40mL)中,并且添加TFA(0.40mL,5.224mmol)。在室温下在氩气下将反应物(用LCMS监测)搅拌18小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用DCM稀释,并用盐水和水洗滌。将溶剂减压蒸发并溶解在DMSO中,并用制备型HPLC($H_2O:MeCN+0.1\%FA$)纯化,以得到1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)-1H-吲哚-2-羧酸(36.3mg,0.040mmol,两步骤53%),为白色粉末。

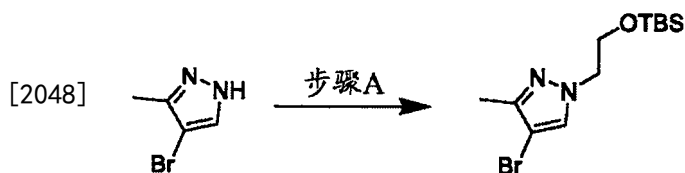
[2043] LCMS(ESI⁺):m/z 914.08[M+H]⁺

[2044] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ 12.80(s,1H),10.65(s,1H),8.25(dd,J=9.2,5.8Hz,1H),7.72(dd,J=8.7,5.4Hz,1H),7.60(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.51-7.39(m,3H),7.39-7.29(m,2H),7.15(d,J=8.1Hz,1H),7.04-6.95(m,1H),6.93-6.84(m,1H),5.06(dd,J=13.0,5.2Hz,1H),4.89(s,2H),4.47-4.30(m,4H),4.27(t,J=6.3Hz,2H),4.19-4.04(m,2H),3.39-3.27(m,6H),2.89(ddd,J=17.2,13.4,5.5Hz,1H),2.80-2.69(m,2H),2.64-2.55(m,2H),2.48-2.40(m,2H),2.31-2.21(m,2H),2.16-2.04(m,7H),2.00(s,3H)。

[2045] 实施例61. 1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氟-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-{2-甲基-4H,6H,7H-吡唑并[3,2-c][1,4]恶嗪-3-基}-1H-吲哚-2-羧酸(226)



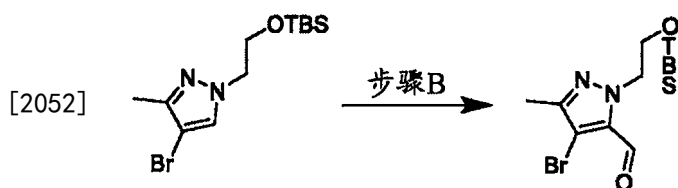
[2047] 步骤A



[2049] 在环境温度下在氮气下,将 Cs_2CO_3 (15.2g, 5.10mmol) 滴加到4-溴-3-甲基-1H-吡唑 (5g, 31.1mmol) 在乙腈 (120mL) 中的搅拌溶液中,然后滴加 (2-溴乙氧基)-叔丁基二甲基硅烷 (0.562mL, 3.57mmol) 在乙腈 (30mL) 中的溶液。在室温下将反应混合物搅拌16小时,然后将反应混合物通过硅藻土床过滤,用 Et_2O (50mL) 洗涤。将滤液浓缩,并且通过柱色谱法 (SiO_2 , EtOAc :己烷, 0-10%) 纯化所得残余物,以得到4-溴-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑 (6g, 18.8mmol, 60.5%), 为无色油状物。

[2050] LCMS (ESI⁺) :m/z 319.1 [M+H]⁺

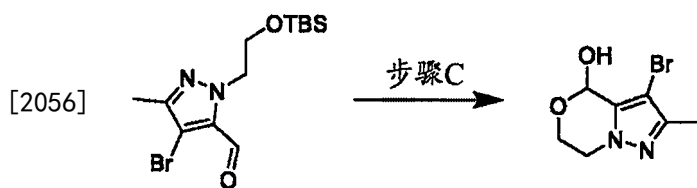
[2051] 步骤B



[2053] 在-78℃下在氮气下,将4-溴-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑(6g,18.8mmol)在THF(12mL)中的溶液滴加到2M LDA(18.8mL,37.6mmol)在THF中的充分搅拌的溶液中。允许反应混合物在相同温度下搅拌30分钟。在-78℃下向混合物中滴加DMF(2.6mL,33.85mmol)在THF(10mL)中的溶液,并且在相同温度下将所得反应混合物再搅拌1小时。起始材料完全消耗后,用饱和NH₄Cl溶液淬灭过量的LDA,并且将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂,EtOAc:己烷,5-10%)纯化粗化合物,以得到4-溴-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲醛(3g,8.64mmol,46%),为白色粘性固体。

[2054] LCMS (ESI⁺) :m/z 349.0 [M+H]⁺

[2055] 步骤C



[2057] 在室温下在氮气下,将TFA(30mL)添加到4-溴-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲醛(3g,8.64mmol)在2-甲基THF(15mL)和水(15mL)中的搅拌溶液中。允许反应混合物在室温下搅拌1小时。起始材料完全消耗后,将挥发物减压蒸发,将粗混合物用EtOAc稀释,依次用饱和NaHCO₃溶液、水和盐水洗涤,将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到4g粗品3-溴-2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪-4-醇,为白色固体,其无需进一步纯化直接用于下一步。

[2058] LCMS (ESI⁺) :m/z 234.8 [M+H]⁺

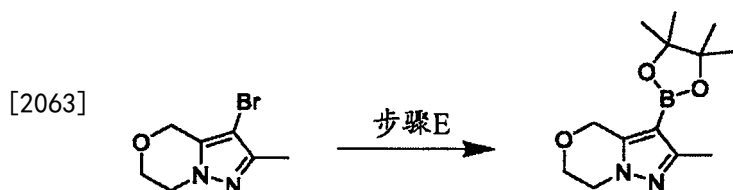
[2059] 步骤D



[2061] 在0℃下在氮气下,将TFA(8.8mL,77.2mmol)和Et₃SiH(4.48mL,38.6mmol)依次添加到粗品3-溴-2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪-4-醇(3g,12.8mmol)在DCM(50mL)中的充分搅拌的溶液中。允许反应混合物在0℃下搅拌1小时。此后再次依次添加TFA(4.4mL,38.6mmol)和Et₃SiH(2.3mL,19.4mmol),并且在室温下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压蒸发以得到粗品,将其用DCM稀释,依次用饱和NaHCO₃溶液和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂,EtOAc:己烷,30-40%)纯化粗化合物,以得到3-溴-2-甲基-6,7-二氢-

4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪(800mg, 3.68mmol, 两步骤42%), 为灰白色粘性固体。

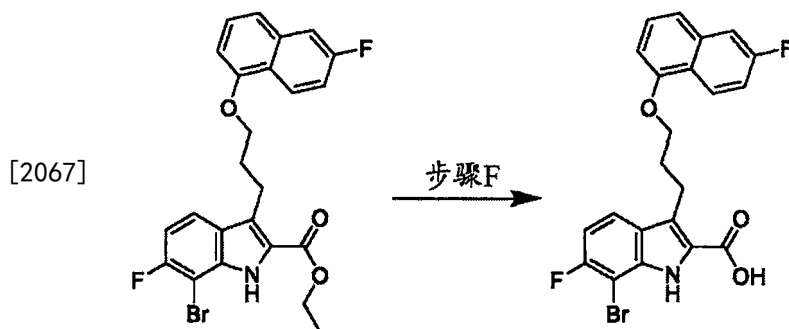
[2062] 步骤E



[2064] 在-78℃下在氩气下,将正丁基锂(1.7M, 7.9mL, 13.4mmol)添加到3-溴-2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪(1.2g, 5.6mmol)和2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.2mL, 16.7mmol)在THF(120mL)中的充分搅拌的溶液中。然后允许所得混合物在-78℃下搅拌2小时。将混合物缓慢温热至室温并且再搅拌30分钟。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,通过添加饱和NH₄Cl淬灭过量的正丁基锂,并且将其用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂, EtOAc:己烷, 10-20%)纯化粗化合物,以得到2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪(610mg, 2.31mmol, 41%),为白色粘性固体。

[2065] LCMS (ESI⁺): m/z 265.1 [M+H]⁺

[2066] 步骤F

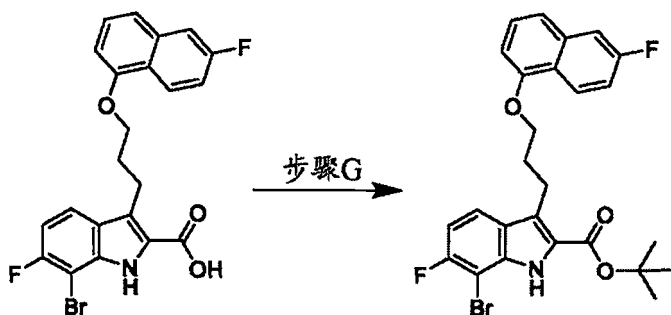


[2068] 将7-溴-6-氟-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(3.3g, 6.8mmol)溶解在EtOH(40mL)中,并且向其中添加NaOH(1.3g, 33.9mmol)在水(6mL)中的溶液。将混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物冷却至室温。减压蒸发溶剂,以得到粗反应混合物。然后将粗反应混合物用水稀释,用EtOAc萃取。使用1(N)HCl小心地将水层酸化至pH=3,用DCM(3x)萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到7-溴-6-氟-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸(2.8g, 6.1mmol, 90%),为棕色固体。

[2069] LCMS (ESI⁺): m/z 458.2 [M+H]⁺

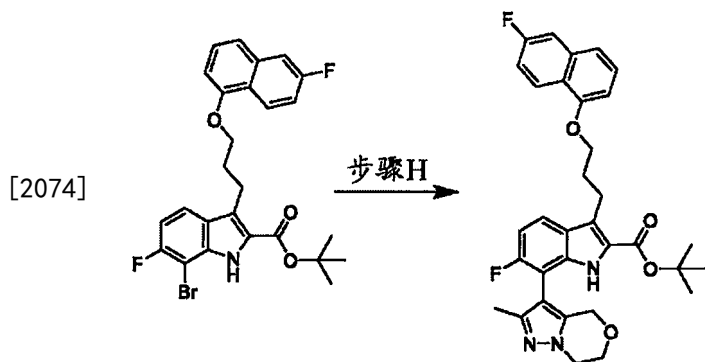
[2070] 步骤G

[2071]



[2072] 将7-溴-6-氟-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸(2.8g, 6.1mmol)悬浮在甲苯(40mL)中,并且在氮气下将混合物加热至回流。将N,N-二甲酰胺二叔丁基乙缩醛(9.9mL, 48.8mmol)滴加到回流的反应混合物中,并且在氮气下再搅拌16小时。16小时后,接下来向其中添加4.9mL(24.4mmol)的N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛,并且继续反应另外8小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用NaHCO₃(饱和)、水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压浓缩,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂, 10% EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到7-溴-6-氟-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(2.4g, 4.65mmol, 76.19%),为棕色胶状固体。

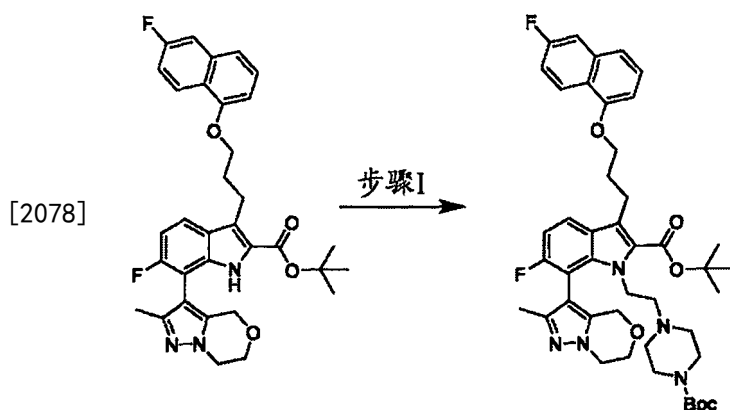
[2073] 步骤H



[2075] 将2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6,7-二氢-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]恶嗪(613mg, 2.3mmol)添加到7-溴-6-氟-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(600mg, 1.2mmol)在二恶烷(8mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中,然后添加磷酸钾(739mg, 3.5mmol)。用氩气将混合物脱氧,并且在氩气氛下向其中添加[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(151mg, 0.233mmol)。然后将反应混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物经硅藻土垫过滤,并且减压蒸发溶剂。将残余物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法纯化(SiO₂, 30% EtOAc的DCM溶液)粗化合物,以得到6-氟-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-6,7-二氢-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]恶嗪-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(550mg, 0.958mmol, 82%),为棕色固体。

[2076] LCMS(ESI⁺):m/z 574.0[M+H]⁺

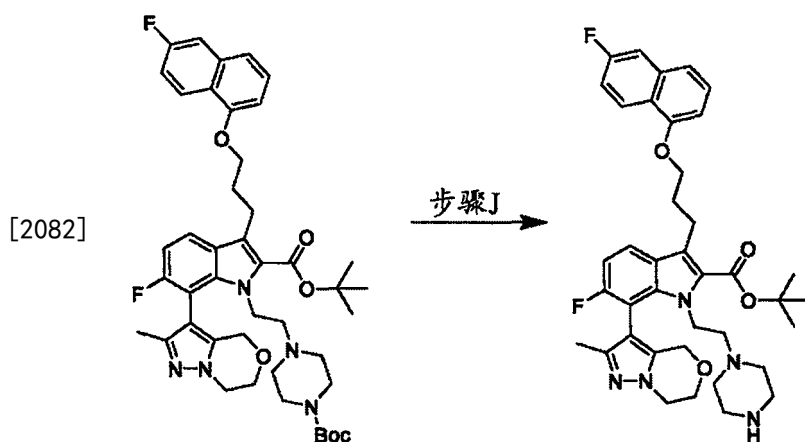
[2077] 步骤I



[2079] 将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(309mg,1.25mmol)添加到6-氟-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(550mg,0.96mmol)在DMF(6mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加 Cs_2CO_3 (467mg,1.4mmol)的DMF(5mL)溶液,并且允许混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 ,40%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(520mg,0.662mmol,69%),为白色固体。

[2080] LCMS(ESI+):m/z 786.4[M+H]⁺

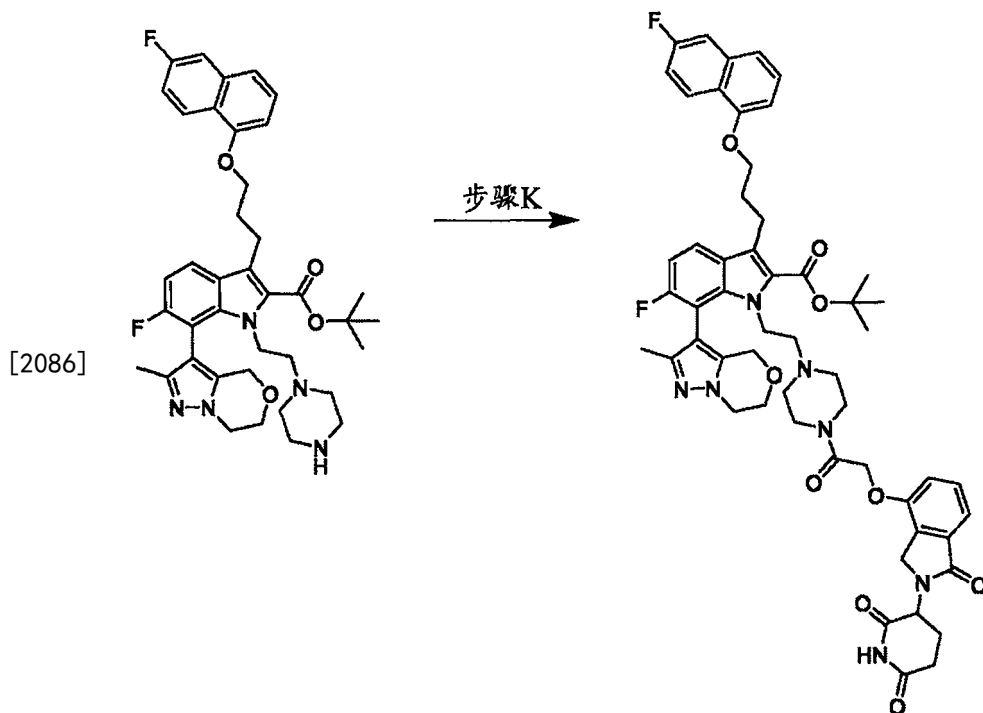
[2081] 步骤J



[2083] 在0℃下,将4(M)HCl的二恶烷(10mL)溶液滴加到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(520mg,0.662mmol)在DCM(20mL)中的溶液中,并且允许混合物在相同温度下在氮气下搅拌2小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,通过在0℃下滴加冷的1M NaOH溶液以维持pH~7至8来淬灭反应混合物。用DCM萃取水层(3次)。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(胺 SiO_2 ,70%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到6-氟-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪-3-基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(190mg,0.277mmol,42.92%),为白色固体。

[2084] LCMS(ESI+):m/z 686.5[M+H]⁺

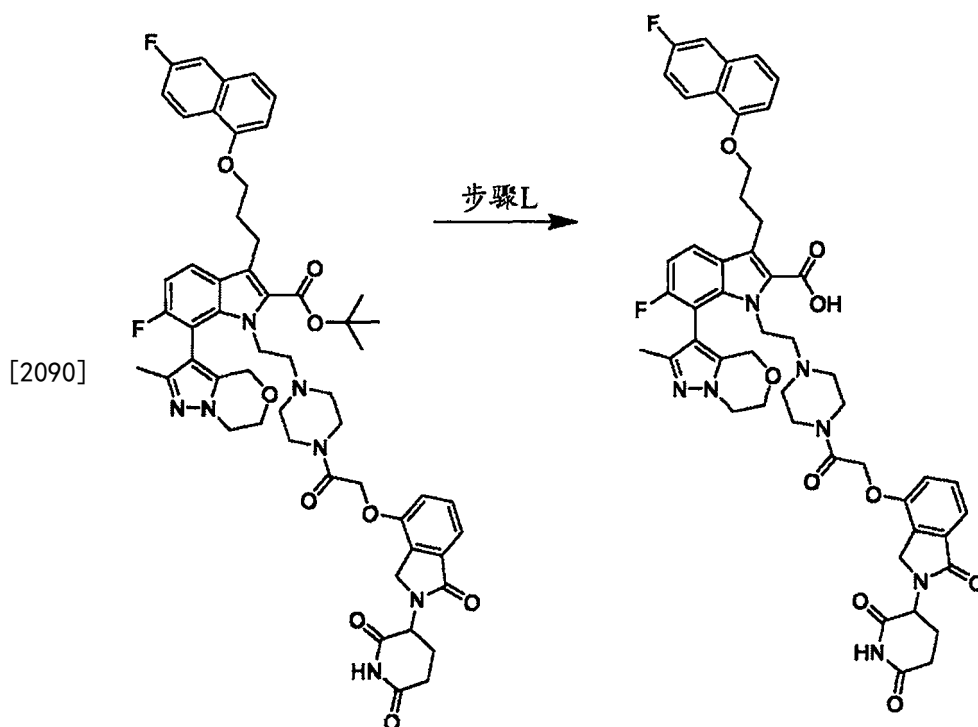
[2085] 步骤K



[2087] 将DIPEA(0.063mL,0.365mmol)和HATU(55.4mg,0.146mmol)添加到2- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸(27.8mg,0.087mmol)和6-氟-3- (3- ((6-氟萘-1-基)氧基)丙基) -7- (2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪-3-基) -1- (2- (哌嗪-1-基)乙基) -1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(50.0mg,0.073mmol)在DMF(2.0mL)中的充分搅拌的溶液中,并且允许混合物在室温下在氮气下搅拌1小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,然后将反应混合物用DCM稀释并用盐水洗涤两次。将有机层经MgSO₄干燥并减压蒸发。获得产物1- (2- (4- (2- ((2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基) -6-氟-3- (3- ((6-氟萘-1-基)氧基)丙基) -7- (2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪-3-基) -1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(55.0mg,粗品),为棕色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2088] LCMS(ESI⁺):m/z 985.6[M+H]⁺

[2089] 步骤L

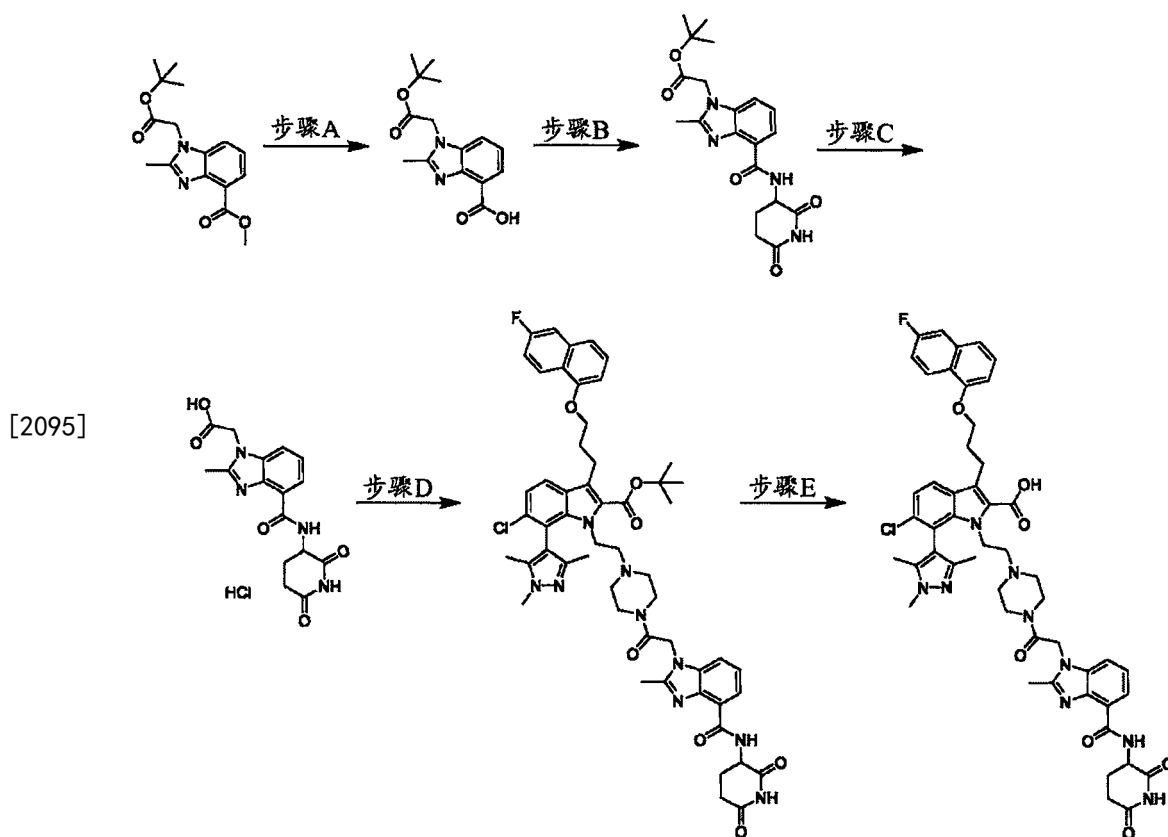


[2091] 将无水DCM(0.500mL)添加到55.0mg粗品1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶唑-3-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯中,然后添加TFA(0.5mL,6.529mmol),并且在室温下将混合物搅拌18小时。反应完成(通过LCMS监测)后,蒸发溶剂,并且将残余物溶解在DMSO中,并通过制备型HPLC($H_2O:MeCN+0.1\%FA$)纯化,以得到1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶唑-3-基)-1H-吲哚-2-羧酸(26.2mg,0.028mmol,50.5%),为白色固体。

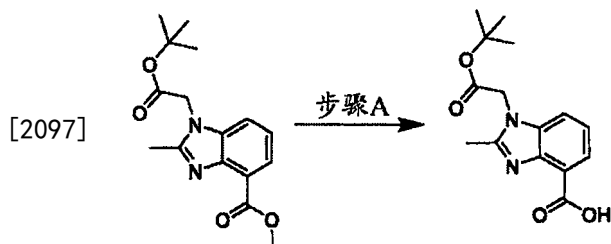
[2092] LCMS(ESI⁺):m/z 930.3[M+H]⁺

[2093] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.27(s,1H),10.96(s,1H),8.23(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.76(dd,J=8.7,5.4Hz,1H),7.64(dd,J=10.4,2.7Hz,1H),7.46-7.40(m,3H),7.36(td,J=8.9,2.7Hz,1H),7.31(d,J=7.4Hz,1H),7.10(d,J=8.2Hz,1H),7.02(t,J=9.2Hz,1H),6.87(p,J=4.8Hz,1H),5.10(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.98-4.88(m,2H),4.56(s,2H),4.46-4.33(m,2H),4.29-4.04(m,8H),3.29-3.24(m,4H),2.90(ddd,J=17.3,13.6,5.5Hz,1H),2.62-2.52(m,2H),2.47-2.39(m,1H),2.20(p,J=6.3Hz,2H),2.13-1.93(m,11H)。

[2094] 实施例62. 6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(268)



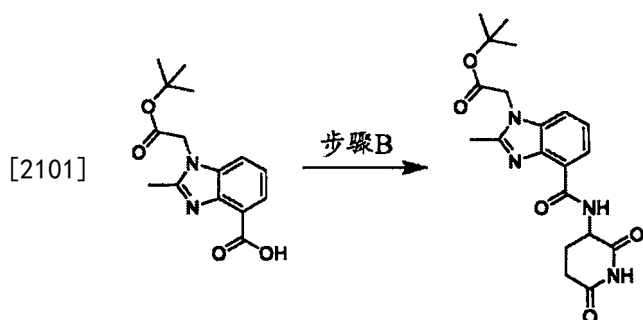
[2096] 步骤A



[2098] 将LiBr (867.4mg, 9.989mmol) 和Et₃N (0.695mL, 4.994mmol) 添加到1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯 (152.0mg, 0.499mmol) 在H₂O (0.500mL) 和MeCN (5.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌4天。将粗品真空浓缩并通过反相快速色谱法 (H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化, 以得到1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸 (75.0mg, 0.233mmol, 47%), 为黄色固体。

[2099] LCMS (ESI⁺): m/z 291.0 [M+H]⁺

[2100] 步骤B

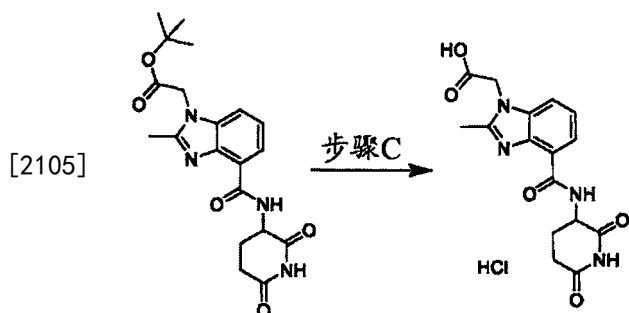


[2102] 将DIPEA (0.300mL, 1.722mmol) 和HATU (196.5mg, 0.517mmol) 添加到1-[2-(叔丁氧

基)-2-氧代乙基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(100.0mg,0.344mmol)和3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(68.0mg,0.413mmol)在无水DMF(2.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。此后,将粗品真空浓缩,并且将残余物溶解在DCM中并通过快速色谱法(SiO_2 , MeOH:DCM,0-50%)纯化,以分离2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸叔丁酯(74.0mg,0.185mmol,54%),为黄色固体。

[2103] LCMS (ESI+): m/z 401.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

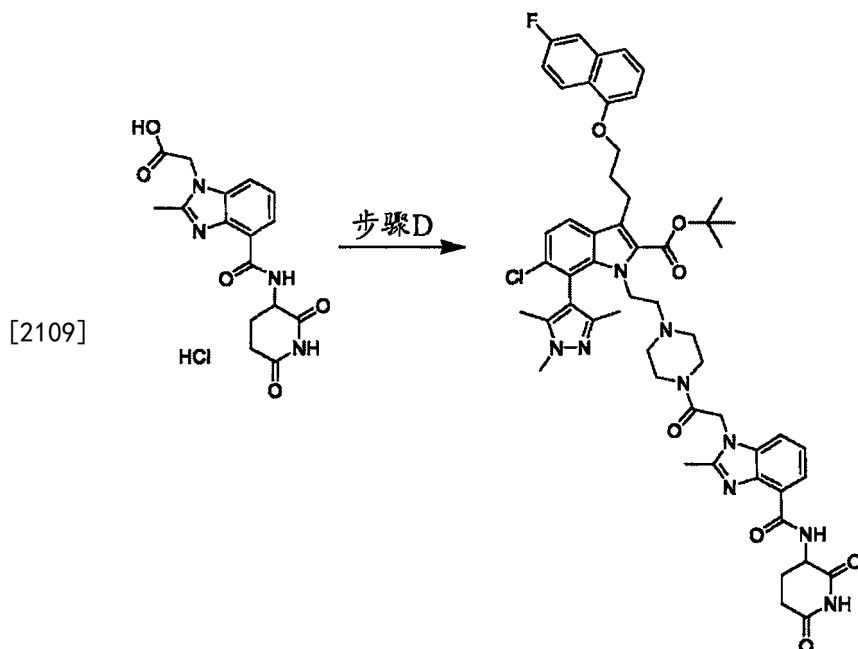
[2104] 步骤C



[2106] 将TFA(1.0mL,13.059mmol)添加到2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸叔丁酯(64.5mg,0.161mmol)在DCM(2.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并溶解在 H_2O 中。向溶液中添加1M HCl的水溶液并将其蒸发。分离产物2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸盐盐酸盐(58.8mg,0.154mmol,96%),为米色固体。

[2107] LCMS (ESI+): m/z 344.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2108] 步骤D

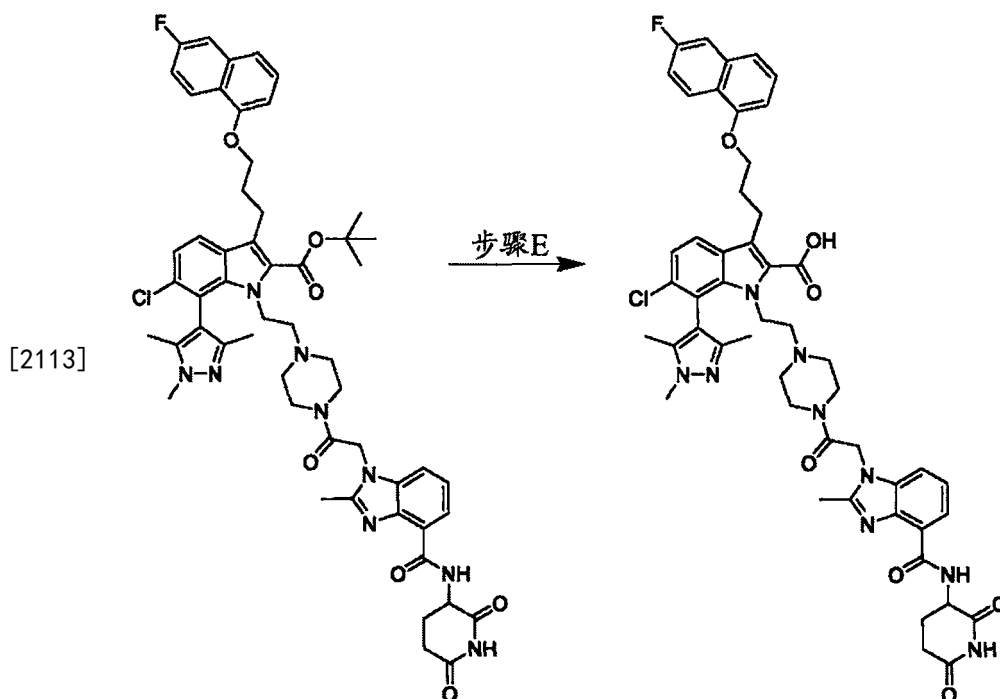


[2110] 将2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸盐盐酸盐(37.3mg,0.098mmol)、6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(55.0mg,0.082mmol)和HATU(62.0mg,0.163mmol)溶解在无水DMF(2.0mL)中,并且向混合物中添加DIPEA

(0.071mL, 0.408mmol)。在室温下将反应物搅拌2小时。蒸发溶剂。将残余物溶解在DCM中,并用盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(102.2mg,粗品),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2111] LCMS (ESI+): m/z 1001.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2112] 步骤E



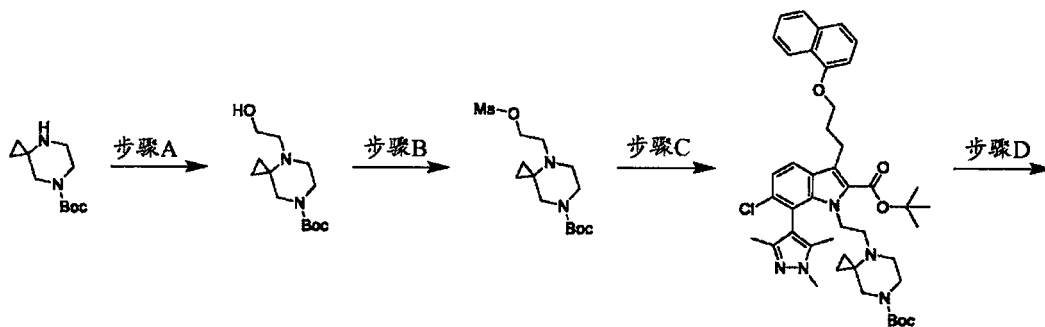
[2114] 将TFA(0.500mL, 6.529mmol)添加到6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(102.2mg,粗品)在DCM(1.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过制备型HPLC($\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}+0.1\%\text{FA}$)纯化,以得到6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(32.3mg, 0.034mmol, 35%),为白色固体。

[2115] LCMS (ESI+): m/z 944.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

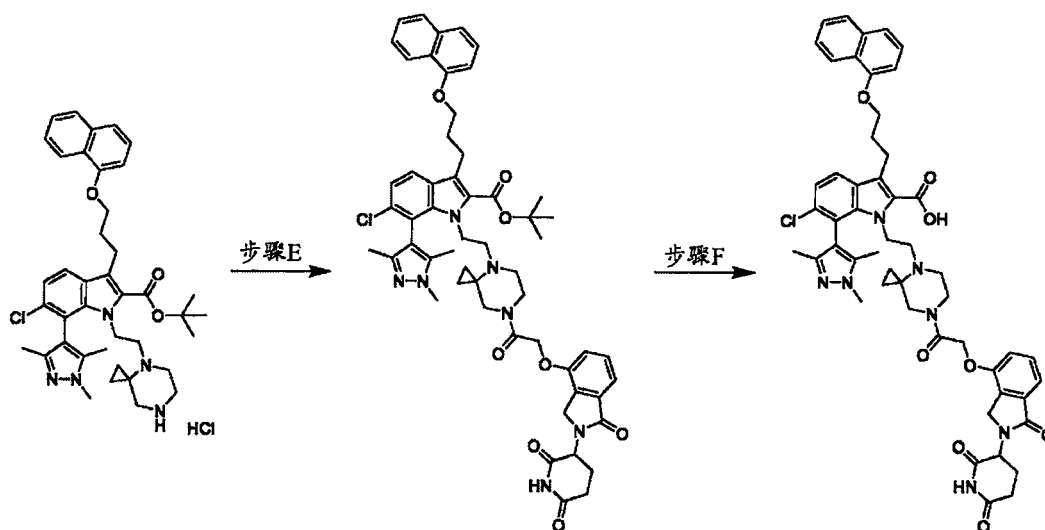
[2116] ^1H NMR (500MHz, DMSO , 353K) δ 10.57 (s, 1H), 10.17 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.25 (dd, $J=9.3, 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.86 (dd, $J=7.6, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.50-7.37 (m, 2H), 7.33 (td, $J=8.9, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.28 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J=5.5, 3.1\text{Hz}$, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.86 (ddd, $J=12.3, 7.2, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.37-4.14 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (bs, 4H), 3.35-3.26 (m, 2H), 2.81 (ddd, $J=18.1, 13.0, 5.5\text{Hz}$, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 2H), 2.23-2.07 (m, 7H), 2.04 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 3H), 1.91 (s, 3H)。

[2117] 脂肪族区域中的3个质子与溶剂重叠。

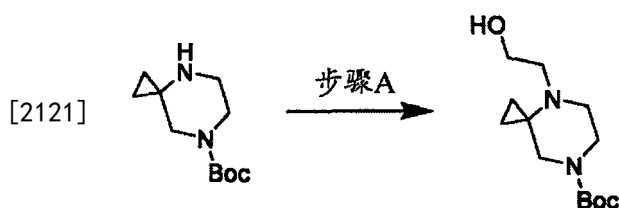
[2118] 实施例63. 6-氯-1-(2-(7-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (292)



[2119]



[2120] 步骤A

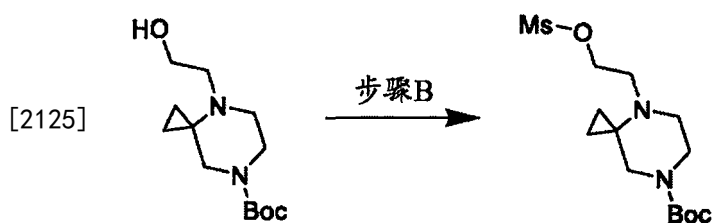


[2121]

[2122] 将4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-羧酸叔丁酯 (500.0mg, 2.355mmol)、 K_2CO_3 (976.5mg, 7.066mmol) 溶解在无水DMF (15.0mL) 中, 然后添加2-溴乙醇 (0.835mL, 11.776mmol)。在80℃下将反应物搅拌3天。将反应混合物稀释在EtOAc中并用盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 以得到4-(2-羟基乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-羧酸叔丁酯 (695mg, 粗品), 为黄色油状物, 其无需进一步纯化直接用于下一步。

[2123] LCMS (ESI+): m/z 257.1 $[M+H]^+$

[2124] 步骤B

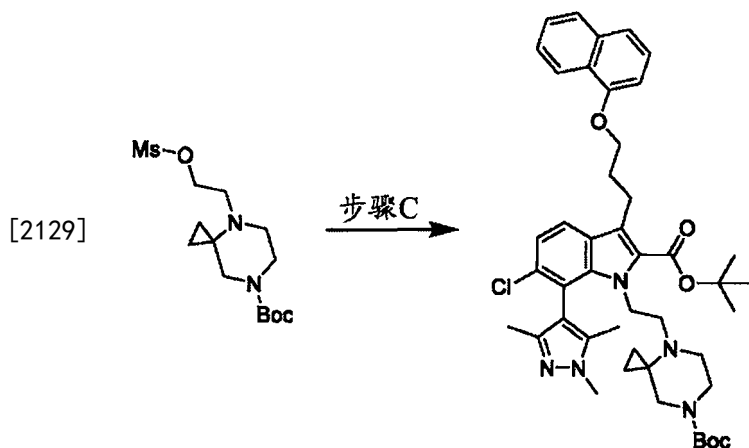


[2125]

[2126] 将4-(2-羟基乙基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-羧酸叔丁酯(695.0mg, 2.711mmol)溶解在DCM(27.1mL)中,添加Et₃N(0.566mL, 4.067mmol)和DMAP(33.1mg, 0.271mmol),并且将反应混合物冷却至0℃。然后滴加MsCl(0.252mL, 3.253mmol),并且在室温下将反应混合物搅拌2小时。将反应混合物稀释在EtOAc中并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。产物4-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-羧酸叔丁酯(649.0mg,粗品)无需进一步纯化直接用于下一步。

[2127] LCMS(ESI⁺):m/z 335.3[M+H]⁺

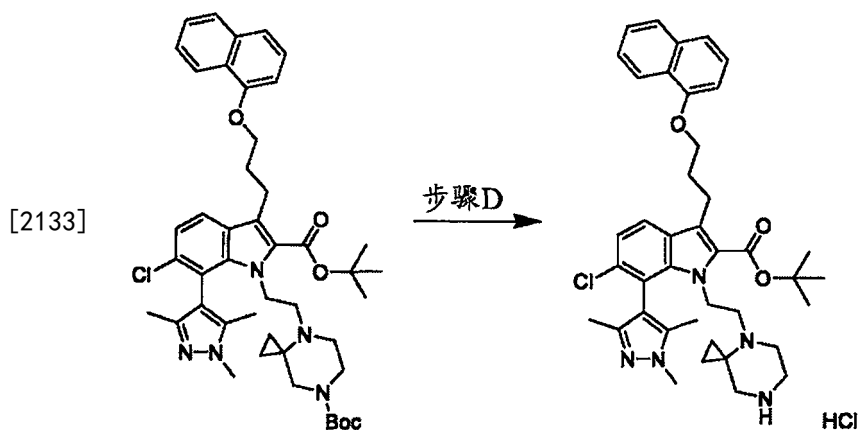
[2128] 步骤C



[2130] 将4-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-羧酸叔丁酯(73.8mg, 粗品)、6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(100.0mg, 0.184mmol)和Cs₂CO₃(179.6mg, 0.551mmol)溶解在无水DMF(4mL)中,并在60℃下搅拌18小时。将反应混合物稀释在EtOAc中并用盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到1-(2-{7-[(叔丁氧基)羰基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基}乙基)-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(246.0mg,粗品),为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2131] LCMS(ESI⁺):m/z 782.3[M+H]⁺

[2132] 步骤D

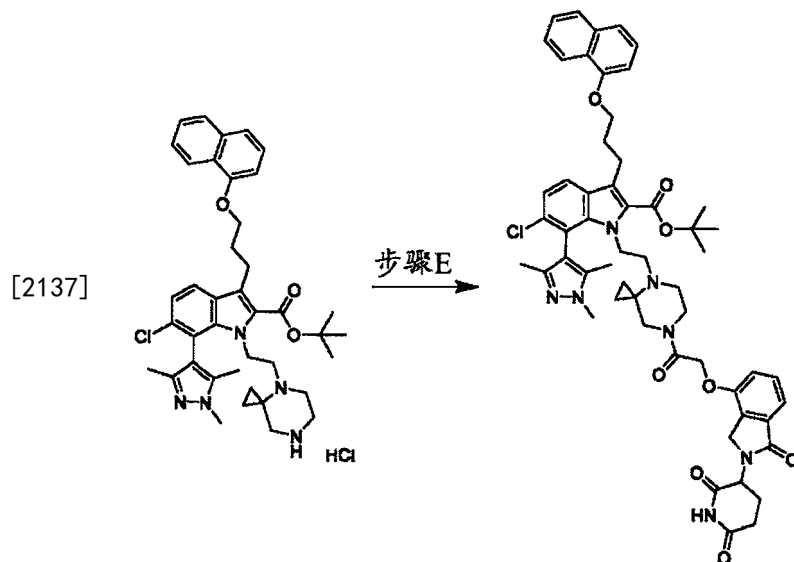


[2134] 将1-(2-{7-[(叔丁氧基)羰基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基}乙基)-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(246.0mg, 0.160mmol)溶解在THF(3.2mL)中,冷却至0℃,然后滴加4M HCl的二恶烷(1.0mL,

4.009mmol) 溶液。在室温下将反应物搅拌18小时。将溶剂蒸发,减压干燥,并且6-氯-1-(2-{4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基}乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐的224mg粗混合物直接用于下一步。

[2135] LCMS (ESI⁺): m/z 682.33 [M+H]⁺

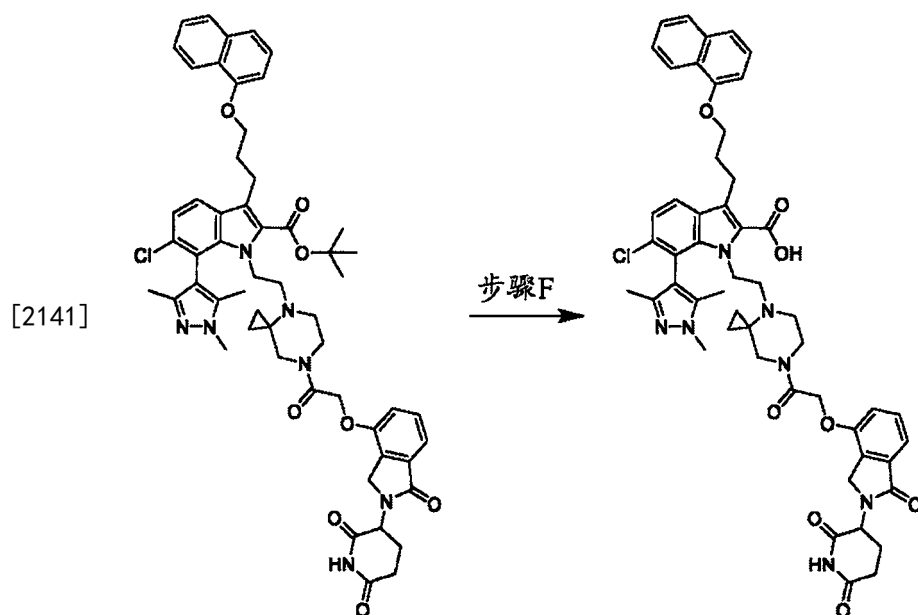
[2136] 步骤E



[2138] 将6-氯-1-(2-{4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基}乙基)-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐(75.0mg, 0.104mmol)、2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酸(39.9mg, 0.125mmol)和HATU(79.4mg, 0.209mmol)溶解在无水DMF(1.0mL)中,并且向混合物中添加DIPEA(0.091mL, 0.522mmol)。在室温下将反应物搅拌30分钟。蒸发溶剂。将残余物溶解在DCM中,并用盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到6-氯-1-{2-[7-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(85.0mg, 粗品),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2139] LCMS (ESI⁺): m/z 982.07 [M+H]⁺

[2140] 步骤F

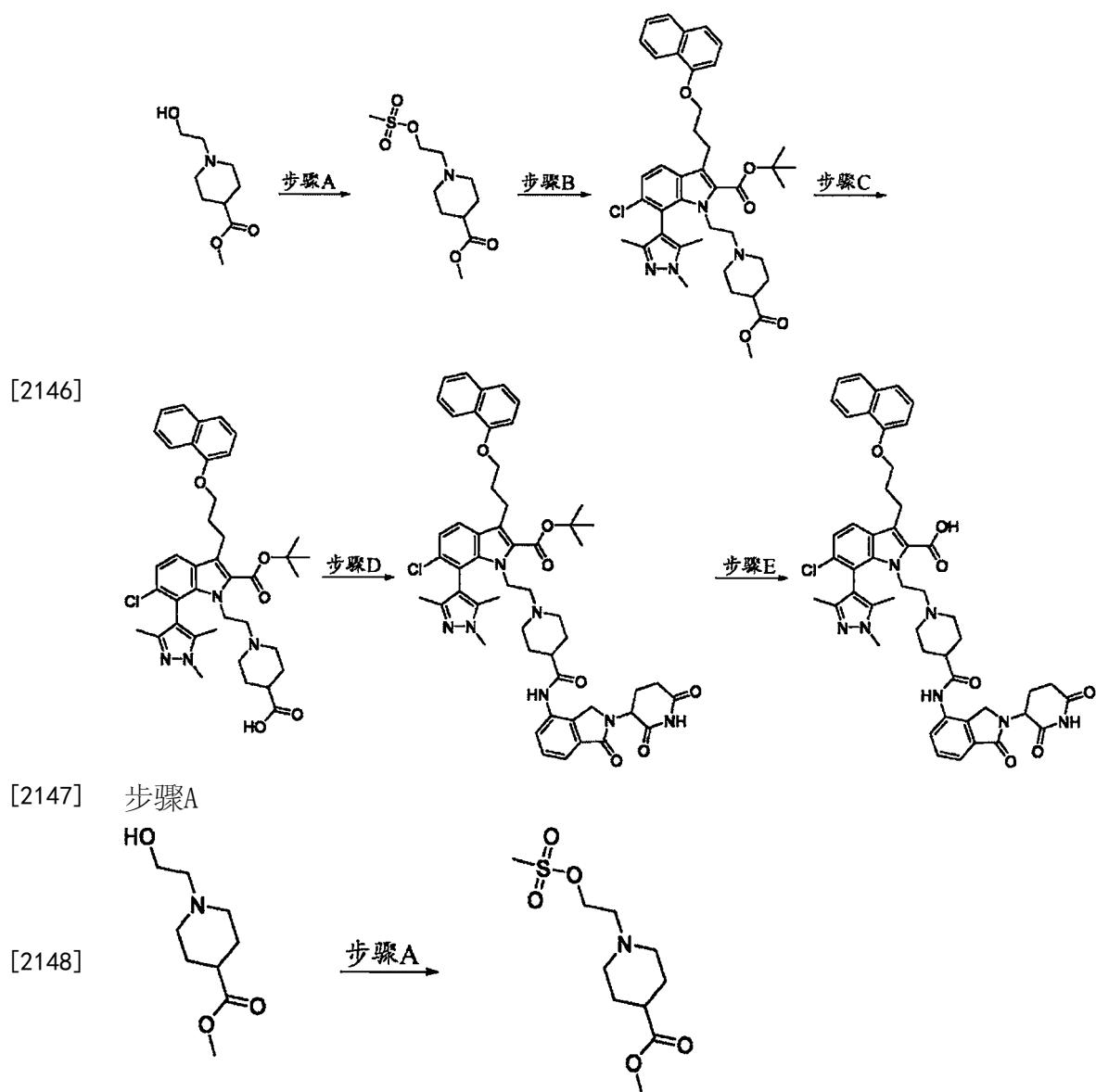


[2142] 将TFA (1.0mL, 13.059mmol) 添加到6-氯-1-{2-[7-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (85.0mg, 0.087mmol) 在DCM (1.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩, 并通过制备型HPLC (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化, 以得到6-氯-1-{2-[7-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (14.5mg, 0.016mmol, 六步骤产率: 8.7%), 为白色固体。

[2143] LCMS (ESI⁺): m/z 926.3 [M+H]⁺

[2144] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.64 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.38 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.15 (dd, J=16.5, 8.4Hz, 2H), 6.91 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.04 (dd, J=13.1, 5.2Hz, 1H), 4.85 (bs, 2H), 4.40 (d, JJ=17.1Hz, 1H), 4.32 (d, J=17.4Hz, 1H), 4.25 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.12 (q, J=6.6Hz, 2H), 3.76 (d, J=1.2Hz, 3H), 3.36 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.24 (p, J=6.5Hz, 2H), 2.09-1.98 (m, 5H), 1.91 (s, 3H), 0.29 (bs, 2H), 0.16 (bs, 2H)。脂肪族区域中的4个质子与水重叠。

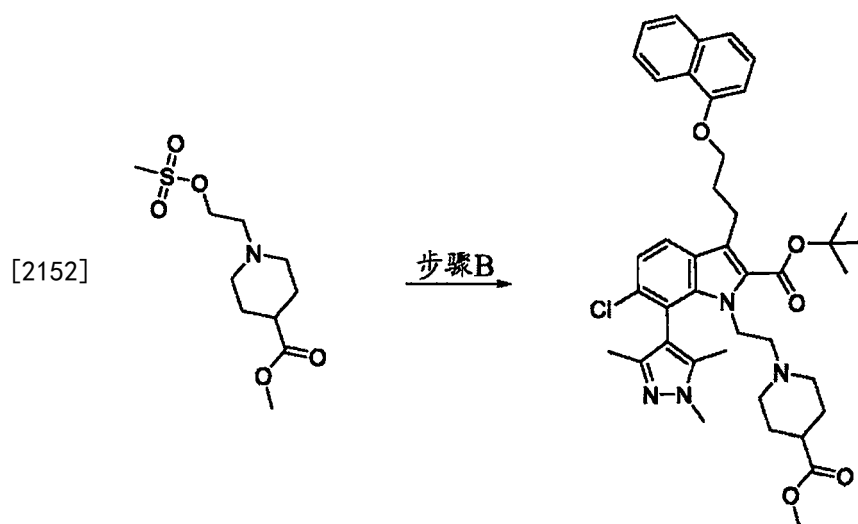
[2145] 实施例64. 6-氯-1-(2-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基甲酰基)哌啶-1-基)乙基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (293)



[2149] 在氩气氛下将1-(2-羟基乙基)哌啶-4-羧酸甲酯(584.5mg, 3.122mmol)溶解在无水DCM(31.2mL)中, 添加 Et_3N (0.651mL, 4.683mmol)以及DMAP(38.1mg, 0.312mmol)。将反应混合物冷却至0℃并且滴加MsCl(0.290mL, 3.746mmol)。允许反应物在环境温度下搅拌16小时。此后, TLC(SiO_2 , 10% MeOH的DCM溶液, 用茚三酮可视化)显示起始材料完全转化。将溶液用DCM(10mL)稀释并用盐水和水洗涤。将有机层经无水 MgSO_4 干燥, 通过Schott漏斗过滤, 浓缩并减压干燥, 得到粗品1-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]哌啶-4-羧酸甲酯(346.9mg)。所得产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[2150] LCMS (ESI⁺): m/z 354.0 [M+H]⁺

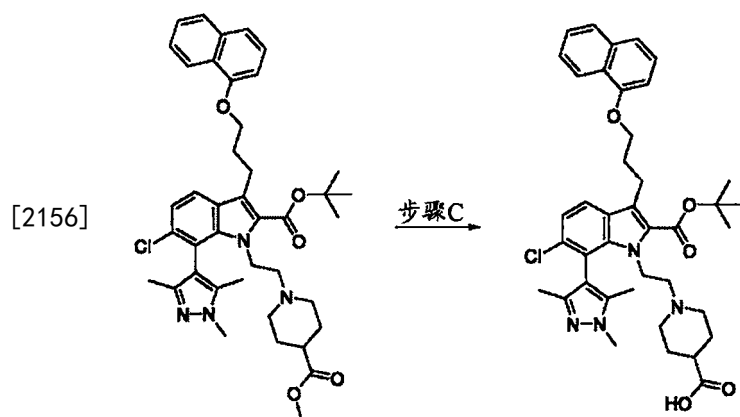
[2151] 步骤B



[2153] 将6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(50.0mg, 0.092mmol)溶解在DMF(2.2mL)中,并且添加 Cs_2CO_3 (89.8mg, 0.276mmol),然后添加粗品1-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]哌啶-4-羧酸甲酯(53.6mg, 0.202mmol)。在室温下将反应物(用LCMS监测)在密封小瓶中搅拌24小时。起始材料完全转化后,将溶液用DCM稀释,依次用盐水和水洗涤。将有机层经无水 MgSO_4 干燥,浓缩并减压干燥,以得到粗品6-氯-1-{2-[4-(甲氧基羰基)哌啶-1-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(76.5mg),为黄色油状物。

[2154] LCMS(ESI⁺):m/z 713.90[M+H]⁺

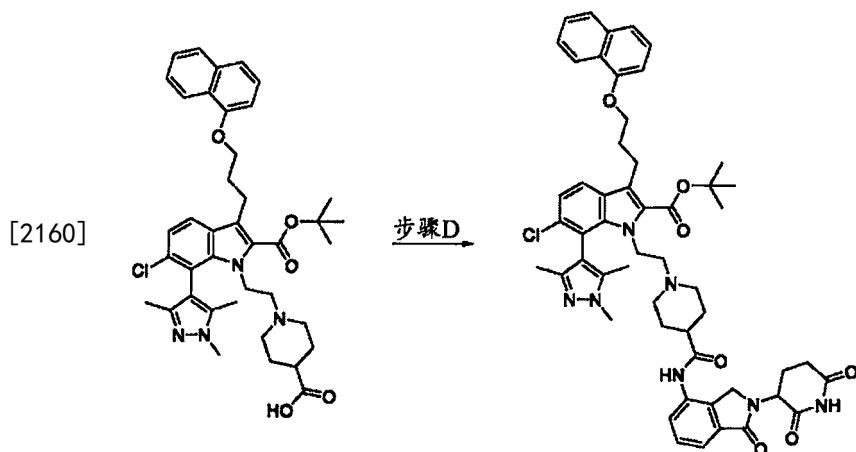
[2155] 步骤C



[2157] 将粗品6-氯-1-{2-[4-(甲氧基羰基)哌啶-1-基]乙基}-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(76.5mg, 0.107mmol)溶解在THF(2.1mL)中,并且添加1M LiOH(0.536mL, 0.536mmol)水溶液。在室温下将反应物(用LCMS监测)搅拌16小时。起始材料完全转化后,将溶液pH调节至~6,将所得混合物减压浓缩,并且将反应产物分配在n-BuOH和水之间。将有机层经无水 MgSO_4 干燥,浓缩并减压干燥,以得到粗品1-(2-{2-[(叔丁氧基)羰基]-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基}乙基)哌啶-4-羧酸(50.0mg, 0.072mmol, 66.7%),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2158] LCMS(ESI⁺):m/z 699.40[M+H]⁺

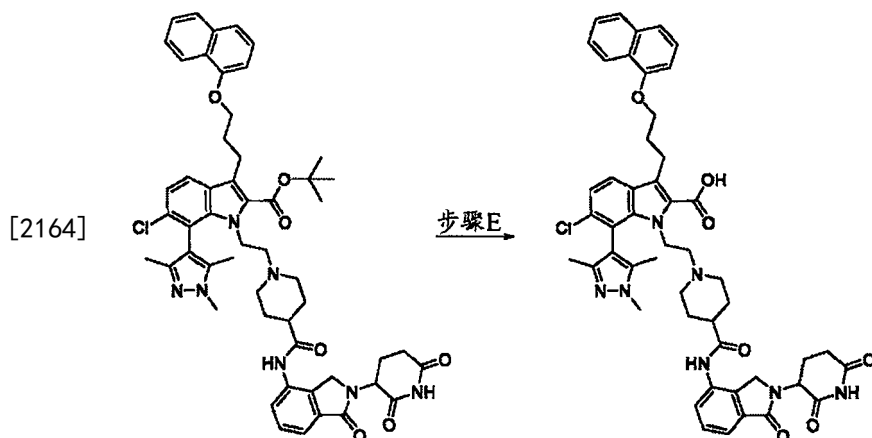
[2159] 步骤D



[2161] 将粗品1-(2-{2-[(叔丁氧基)羰基]-6-氯-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基}乙基)哌啶-4-羧酸(40.0mg,0.057mmol)、3-(4-氨基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮(16.3mg,0.063mmol)和吡啶(0.009mL,0.114mmol)溶解在无水DMF(1.1mL)中,冷却至0℃,并且接下来在6天内添加T3P(0.347mL,0.573mmol,50%的DMF溶液),维持反应在室温。蒸发DMF,并且将所得残余物溶解在无水THF(1.1mL)中,并在24小时内添加额外部分的T₃P(0.347mL,0.573mmol,50%的THF溶液),直至观察不到进一步的反应进展(用LCMS监测反应)。将混合物浓缩并且将所得残余物溶解在DCM中并用盐水和洗涤。将有机层经无水MgSO₄干燥,过滤,浓缩并减压干燥,以得到粗品6-氯-1-[2-(4-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基甲酰基}哌啶-1-基)乙基]-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,为黄色油状物,其直接用于下一步。

[2162] LCMS(ESI⁺):m/z 940.35[M+H]⁺

[2163] 步骤E



[2165] 在氩气氛下将粗品6-氯-1-[2-(4-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基甲酰基}哌啶-1-基)乙基]-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(40.0mg,0.043mmol)溶解在无水DCM(0.400mL)中,并且添加TFA(0.400mL,5.224mmol)。在室温下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗(用LCMS监测反应)后,用强氩气流浓缩混合物并真空干燥。将所得残余物溶解在DMSO中,通过注射筒过滤器,并用制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到6-氯-1-[2-(4-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基甲酰基}哌

啉-1-基)乙基]-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(7.1mg,0.008mmol,四步骤8.69%产率),为白色粉末。

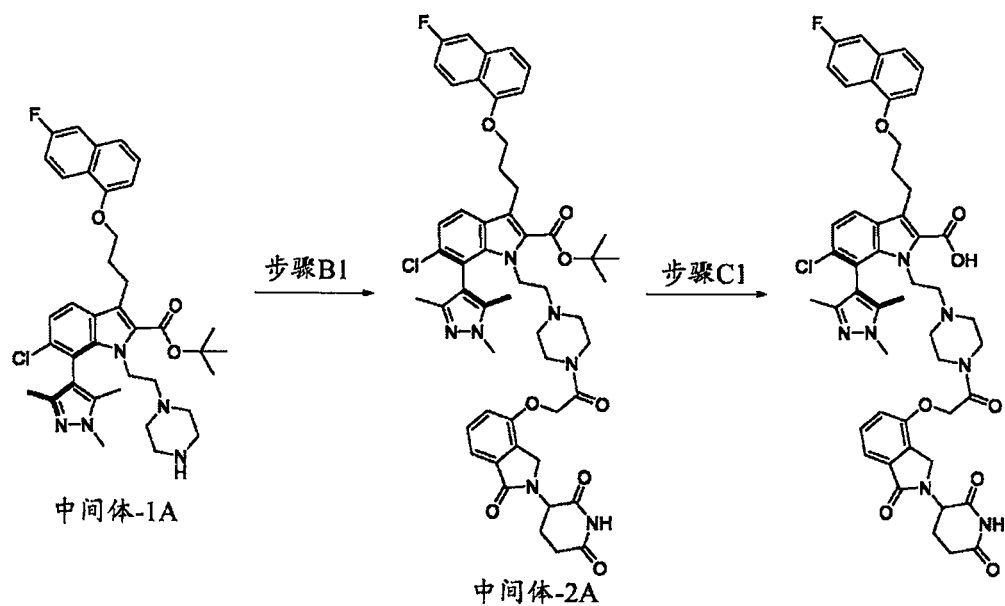
[2166] LCMS (ESI⁺):m/z 884.30[M+H]⁺。

[2167] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ10.67 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.24-8.19 (m, 1H), 7.84 (dd, J=7.6, 1.7Hz, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.2Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.54-7.42 (m, 5H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.90 (dd, J=7.6, 1.1Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.0, 5.2Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.33-4.16 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.39 (dd, J=9.4, 4.5Hz, 1H), 2.29-2.16 (m, 4H), 2.11-1.97 (m, 7H), 1.90 (s, 3H), 1.79-1.59 (m, 4H)。

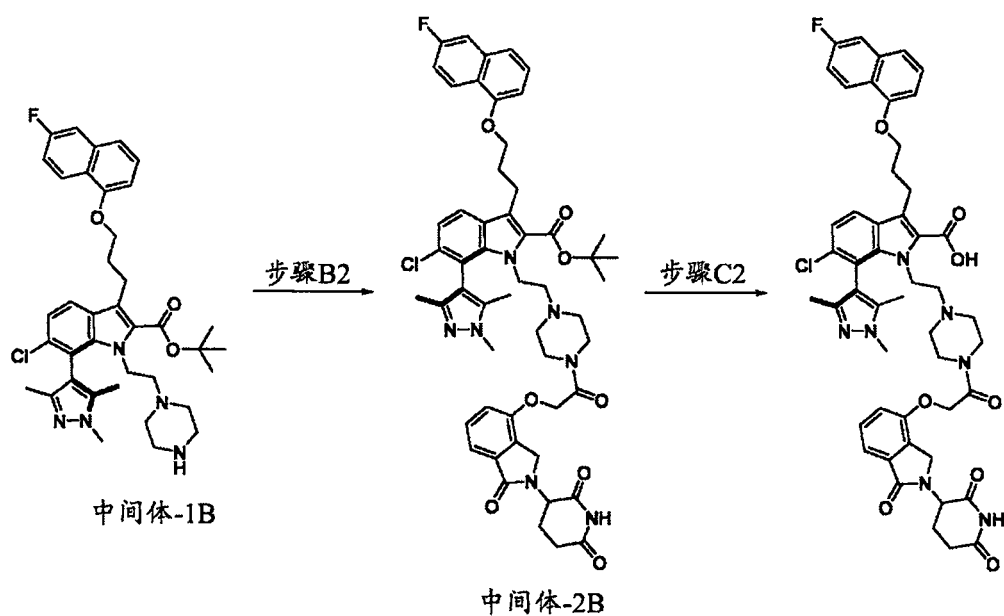
[2168] 实施例65:294和295

[2169] 实施例65a: (Ra)-6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(中间体3A)

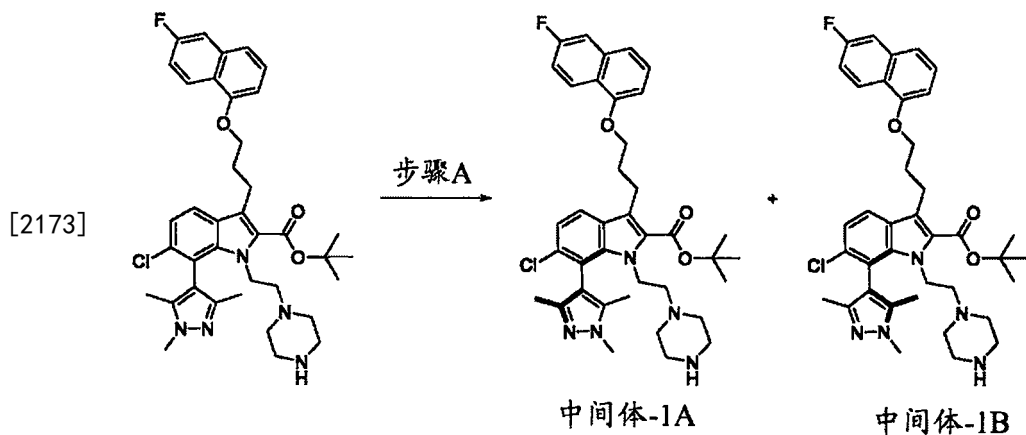
[2170] 实施例65b: (Sa)-6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(中间体3B)



[2171]



[2172] 步骤A



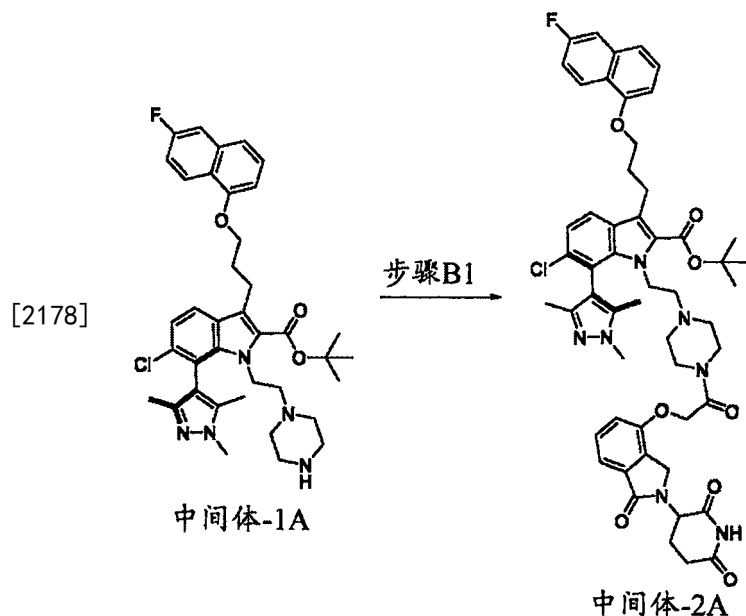
[2174] 通过手性分离纯化6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(150mg),以得到中间体1A

(50mg), 为白色固体, LCMS纯度为99.5%, 以及中间体1B (40mg), 为白色固体, LCMS纯度为99.7%。两个峰分别用于下一步。化合物中间体1A和中间体1B的绝对立体化学是任意指定的。

[2175] 中间体1A LCMS (ESI+) : m/z 674.49 $[M+H]^+$

[2176] 中间体1B LCMS (ESI+) : m/z 674.49 $[M+H]^+$

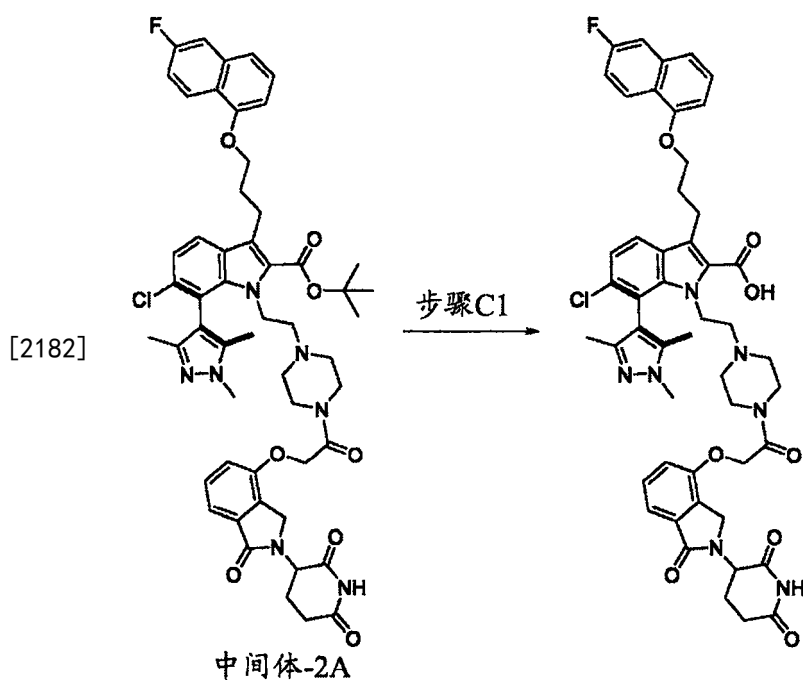
[2177] 步骤B1



[2179] 在0℃下在氮气下, 将HATU (33mg, 0.089mmol) 和DIPEA (0.023mL, 0.134mmol) 滴加到2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸 (17mg, 0.053mmol) 在DMF (4mL) 中的搅拌悬浮液中。然后允许反应混合物在环境温度下搅拌15分钟, 15分钟后将中间体1A (30mg, 0.045mmol) 的DMF (1mL) 溶液添加到反应混合物中, 并且在氮气下将混合物搅拌2小时。起始材料完全消耗后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 依次用水和盐水洗涤, 将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发, 以得到40mg粗品中间体2A, 其无需纯化即可用于下一步。

[2180] LCMS (ESI+) : m/z 975.7 $[M+H]^+$

[2181] 步骤C1

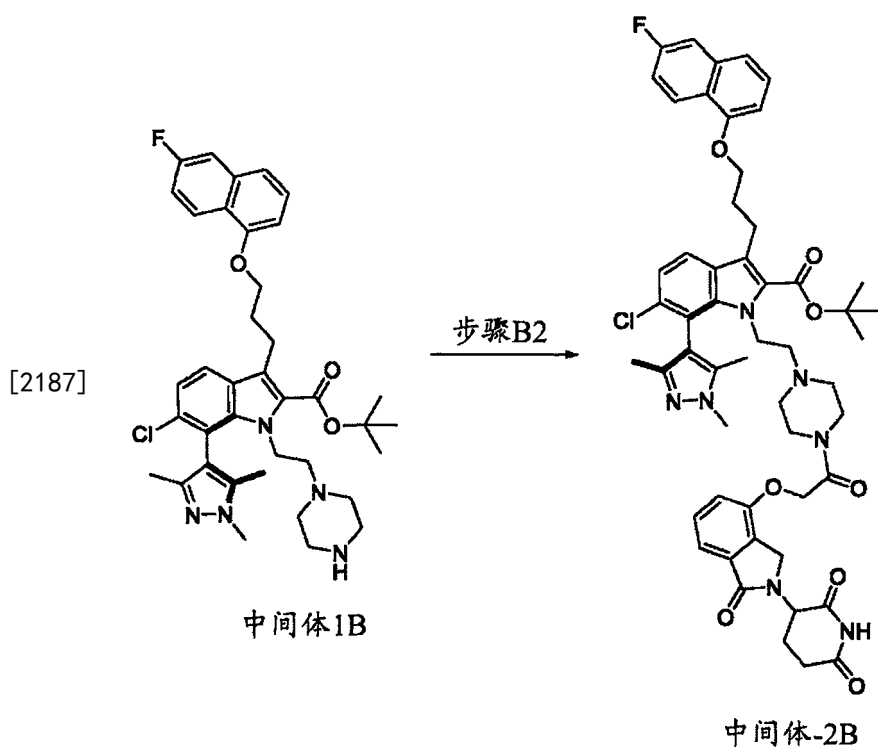


[2183] 在0℃下在氮气下,将TFA(2mL)滴加到中间体2A(40mg,粗品)在DCM(2mL)中的搅拌悬浮液中。允许混合物在室温下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将挥发物减压蒸发以得到粗化合物,然后通过反相制备型HPLC(10mM乙酸铵的H₂O:MeCN溶液)纯化粗化合物,以得到(Ra)-6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(16mg,0.017mmol,两步骤38%),为白色固体。

[2184] LCMS(ESI⁺):m/z 918.6[M+H]⁺

[2185] ¹H NMR(400MHz,DMSO)δ=10.98(s,1H),8.23(dd,.J=9.3,5.8,1H),7.74(d,J=8.6,1H),7.65(dd,J=10.4,2.7,1H),7.47-7.33(m,4H),7.31(d,J=7.4,1H),7.23(d,J=8.5,1H),7.10(d,J=8.2,1H),6.88(dd,J=5.1,3.5,1H),5.10(dd,J=13.3,5.1,1H),4.95(s,2H),4.37(d,J=17.4,1H),4.32-4.09(m,5H),3.75(d,J=1.5,3H),2.99-2.84(m,1H),2.63-2.53(m,1H),2.47-2.37(m,1H),2.20(p,J=6.7,2H),2.15-1.90(m,11H),1.87(s,3H)。

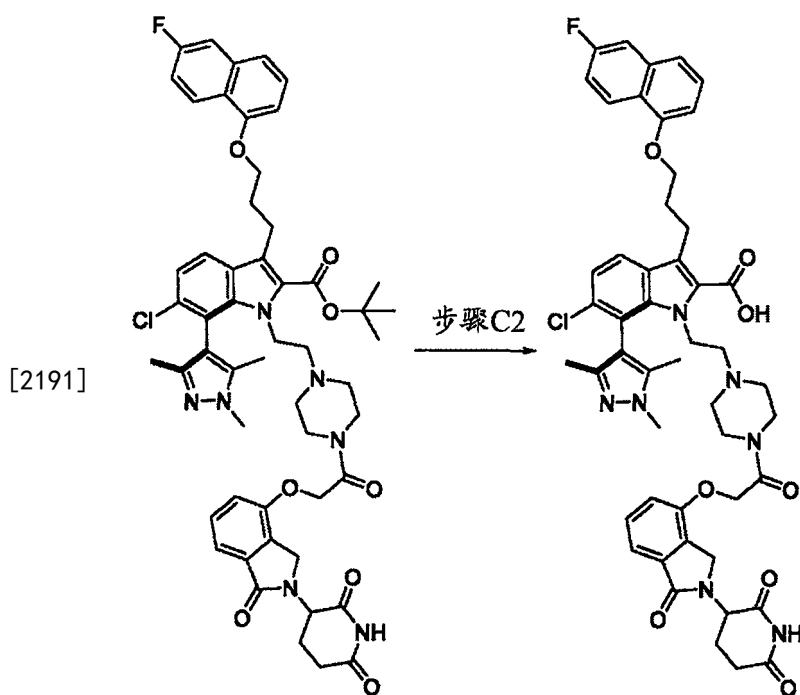
[2186] 步骤B2



[2188] 在0℃下在氮气下,将HATU(33mg,0.089mmol)和DIPEA(0.023mL,0.134mmol)滴加到2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸(17mg,0.053mmol)在DMF(4mL)中的搅拌悬浮液中。然后允许反应混合物在环境温度下搅拌15分钟,15分钟后将中间-1B(30mg,0.045mmol)的DMF(1mL)溶液添加到反应混合物中,并且在氮气下将混合物搅拌2小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到40mg粗品中间-2B,其无需纯化即可用于下一步。

[2189] LCMS(ESI⁺):m/z 975.7[M+H]⁺

[2190] 步骤C2



中间体-2B

[2192] 在0℃下在氮气下,将TFA(2mL)滴加到中间体2B(40mg,粗品)在DCM(2mL)中的搅拌悬浮液中。允许混合物在室温下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将挥发物减压蒸发以得到粗化合物,然后通过反相制备型HPLC(10mM乙酸铵的H₂O:MeCN溶液)纯化粗化合物,以得到(Sa)-6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(13mg,0.014mmol,两步骤31%),为白色固体。

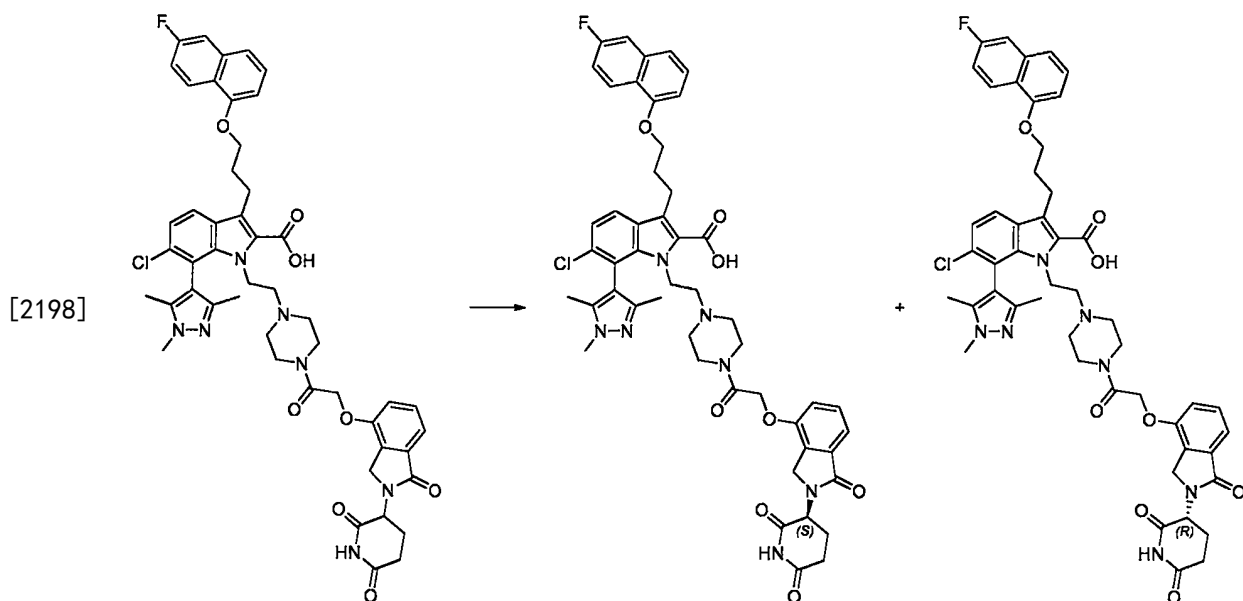
[2193] LCMS(ESI⁺):m/z 918.6[M+H]⁺

[2194] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ10.98(s,1H),8.23(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.74(d,J=8.6Hz,1H),7.65(dd,J=10.4,2.7Hz,1H),7.47-7.39(m,3H),7.36(td,J=8.9,2.7Hz,1H),7.31(d,J=7.5Hz,1H),7.23(d,J=8.5Hz,1H),7.10(d,J=8.2Hz,1H),6.92-6.80(m,1H),5.10(dd,J=13.3,5.0Hz,1H),4.95(s,2H),4.37(d,J=17.4Hz,1H),4.32-4.07(m,5H),3.75(d,3H),3.31-3.19(m,6H),2.97-2.85(m,1H),2.63-2.53(m,1H),2.46-2.36(m,1H),2.20(p,J=7.4Hz,2H),2.15-1.89(m,10H),1.87(s,3H)。

[2195] 实施例66:296和297:

[2196] (S)-6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(296)

[2197] (R)-6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(297)



[2199] 通过手性分离(Chiralpack IC, 0.1% TFA在20%己烷、40% DCM和40%异丙醇的混合物中的溶液)纯化6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(450mg, 0.49mmol), 以得到:

[2200] (S)-6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(160mg, 0.17mmol), 为白色固体。

[2201] LCMS (ESI⁺): m/z 918.5 [M+H]⁺

[2202] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ=10.66 (s, 1H), 8.26 (dd, J=9.2, 5.9, 1H), 7.76 (d, J=8.6, 1H), 7.61 (dd, J=10.4, 2.6, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.5, 1H), 7.18 (d, J=8.2, 0.7, 1H), 6.90 (dd, J=5.7, 2.9, 1H), 5.07 (dd, J=13.0, 5.2, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.43 (d, J=17.2, 1H), 4.39-4.25 (m, 5H), 3.78 (d, J=2.1, 3H), 3.50-3.47 (m, 4H), 3.34-3.31 (m, 2H), 2.90 (ddd, J=17.4, 13.4, 5.5, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 6H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 4H), 1.92 (s, 3H)。

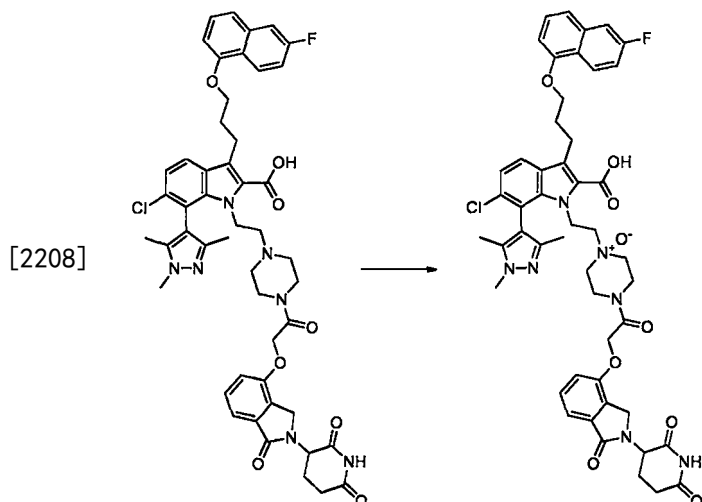
[2203] 以及(R)-6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(165mg, 0.18mmol), 为白色固体

[2204] LCMS (ESI⁺): m/z 918.5 [M+H]⁺

[2205] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ10.65 (s, 1H), 8.26 (dd, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.60 (dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.25 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.89 (dd, J=5.7, 2.9Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.0, 5.2Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.42 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.37-4.22 (m, 5H), 3.78 (d, J=1.9Hz, 3H), 3.46-3.40 (m, 4H), 3.34-3.29 (m, 2H), 2.90 (ddd, J=17.3, 13.4, 5.5Hz, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 7H), 2.11-2.00 (m, 4H), 1.91 (s, 3H)。

[2206] 化合物的绝对立体化学是任意指定的。

[2207] 实施例67. 1-(2-(2-羧基-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)-4-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪1-氧化物 (298)

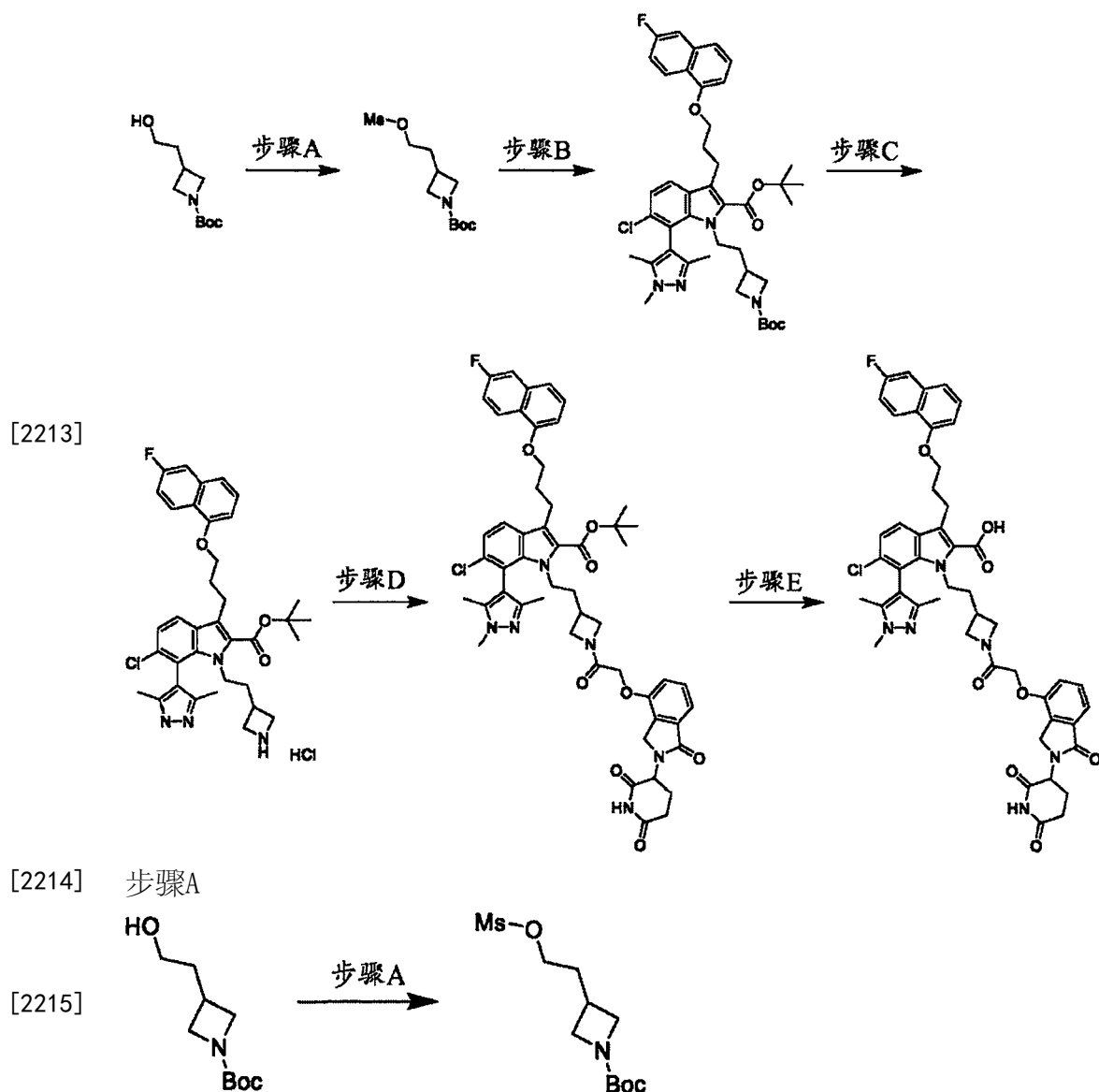


[2209] 将6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (50.0mg, 0.054mmol) 溶解在EtOAc (2.0mL) 中, 并且添加m-CPBA (13.4mg, 0.060mmol) 的EtOAc溶液 (0.7mL)。在室温下搅拌反应物并用LCMS监测。15分钟后, 注意到完全转化。将溶液通过硅胶垫过滤并用EtOAc洗涤。用MeOH从二氧化硅中去除反应产物, 并且将溶液减压浓缩。将所得残余物溶解在DMSO中, 通过注射筒过滤器, 并用制备型HPLC (H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化, 以得到1-(2-(2-羧基-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)-4-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪1-氧化物 (22.6mg, 0.024mmol, 44.4%), 为白色固体。

[2210] LCMS (ESI⁺): m/z 934.25 [M+H]⁺

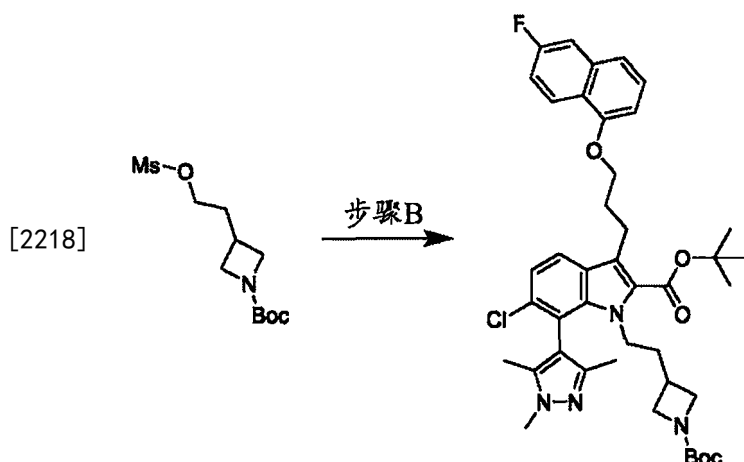
[2211] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 13.03 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.27 (dd, J=9.3, 5.9Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.46 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.38 (td, J=8.9, 2.7Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.88 (p, J=4.7Hz, 1H), 5.20-4.97 (m, 3H), 4.70-4.44 (m, 1H), 4.43-4.18 (m, 4H), 4.15 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.01-3.82 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 3H), 3.62 (s, 5H), 3.15-3.06 (m, 4H), 2.92 (ddd, J=17.2, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.12-1.93 (m, 5H), 1.92-1.79 (m, 3H)。

[2212] 实施例68. 6-氯-1-(2-(1-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)氧基)乙酰基)氯杂环丁-3-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (299)



[2216] 将3-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(100.0mg, 0.497mmol)溶解在DCM(5.0mL)中,并且添加 Et_3N (0.104mL, 0.745mmol)和DMAP(6.1mg, 0.050mmol),并且将反应混合物冷却至0℃。然后滴加 MsCl (0.046mL, 0.596mmol),并且在室温下将反应混合物搅拌1小时。起始材料完全消耗(通过TLC监测, 5% MeOH的DCM溶液)后,将粗品用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。分离的产物3-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(137.9mg, 粗品)为黄色油状物。

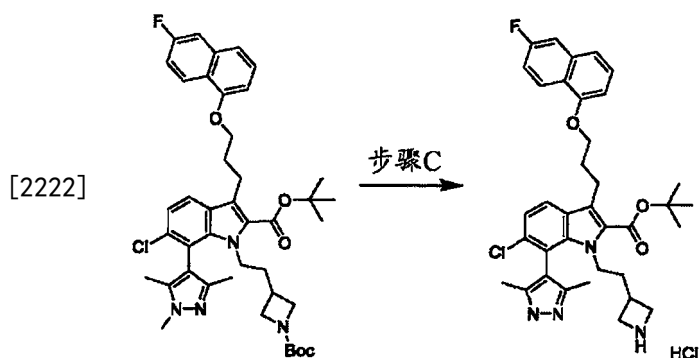
[2217] 步骤B



[2219] 在惰性气氛下将6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(30.0mg,0.053mmol)、3-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(22.4mg,0.080mmol)和 Cs_2CO_3 (52.2mg,0.160mmol)溶解在无水DMF(2.0mL)中,并在60℃下搅拌18小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将残余物溶解在DCM中并用盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,以得到32.3mg粗产物1-(2-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁-3-基}乙基)-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

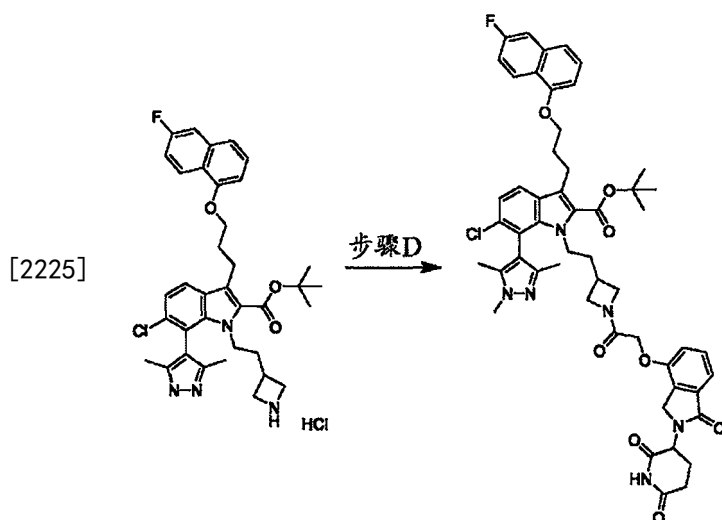
[2220] LCMS(ESI+):m/z 745.7[M+H]⁺

[2221] 步骤C



[2223] 将1-(2-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁-3-基}乙基)-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(32.3mg粗品)悬浮在无水THF(2mL)中,冷却至0℃,并且向混合物中添加4M HCl的二恶烷(1mL,28.799mmol)溶液。将反应物在室温下搅拌18小时。将粗品真空浓缩,以得到30mg粗品1-[2-(氮杂环丁-3-基)乙基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯盐酸盐,为淡黄色固体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

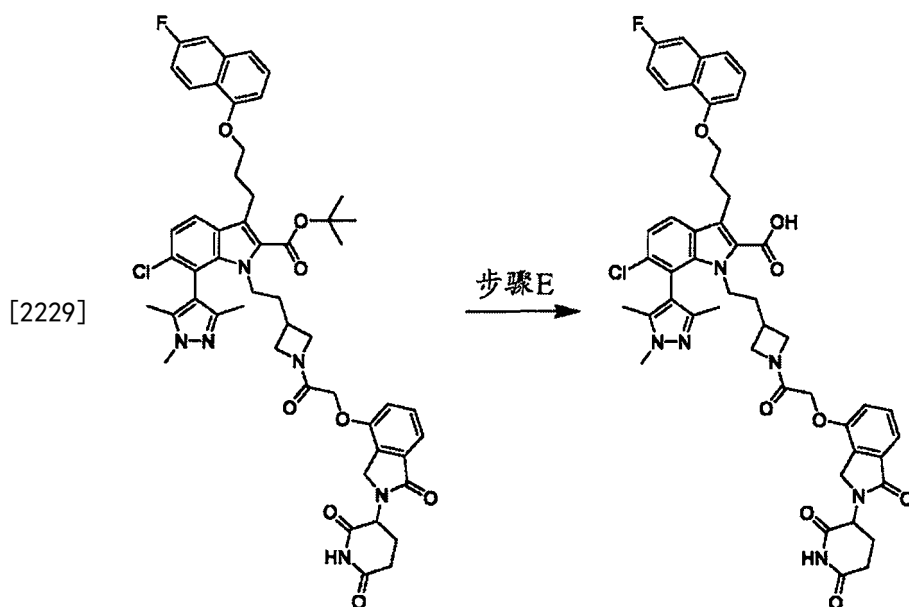
[2224] 步骤D



[2226] 将DIPEA(0.015mL,0.088mmol)添加到1-[2-(氮杂环丁-3-基)乙基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐(20mg,粗品)、2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酸(11.2mg,0.035mmol)和HATU(22.3mg,0.059mmol)在无水DMF(2.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌30分钟。将粗品用DCM稀释,并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到41mg粗品6-氯-1-{2-[1-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰基)氮杂环丁-3-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2227] LCMS(ESI⁺):m/z 945.35[M+H]⁺

[2228] 步骤E



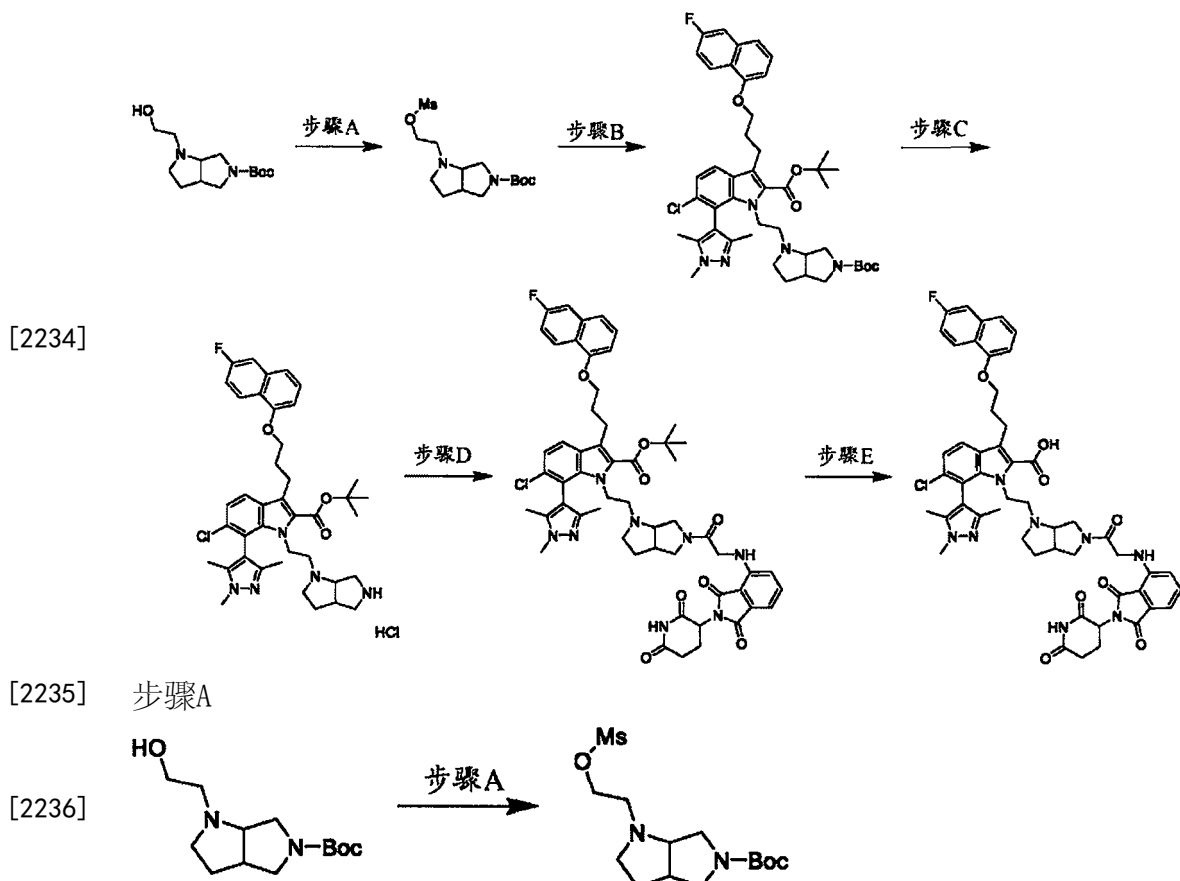
[2230] 将TFA(1.0mL,13.059mmol)添加到6-氯-1-{2-[1-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰基)氮杂环丁-3-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(41mg,粗品)在DCM(1.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过制

备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以获得6-氯-1-{2-[1-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)氮杂环丁-3-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(1.0mg, 0.001mmol,五步骤产率3%),为白色固体。

[2231] LCMS(ESI⁺):m/z 889.25[M+H]⁺

[2232] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ10.64(s,1H),8.24(dd,J=9.3,5.9Hz,1H),7.72-7.68(m,1H),7.58(dd,J=10.3,2.6Hz,1H),7.46(t,J=7.7Hz,1H),7.43-7.41(m,2H),7.35-7.30(m,2H),7.20(d,J=8.9Hz,1H),7.15(d,J=8.1Hz,1H),6.88(dd,J=5.5,3.3Hz,1H),5.05(dd,J=13.3,5.3Hz,1H),4.66(s,2H),4.45-4.31(m,2H),4.24(t,J=6.2Hz,2H),4.19-4.10(m,1H),4.10-4.02(m,1H),3.75(d,J=4.8Hz,3H),3.28(t,J=7.6Hz,2H),2.93-2.84(m,1H),2.63-2.57(m,2H),2.26-2.20(m,2H),2.07-1.98(m,9H),1.88(s,3H),1.52-1.48(m,2H)。

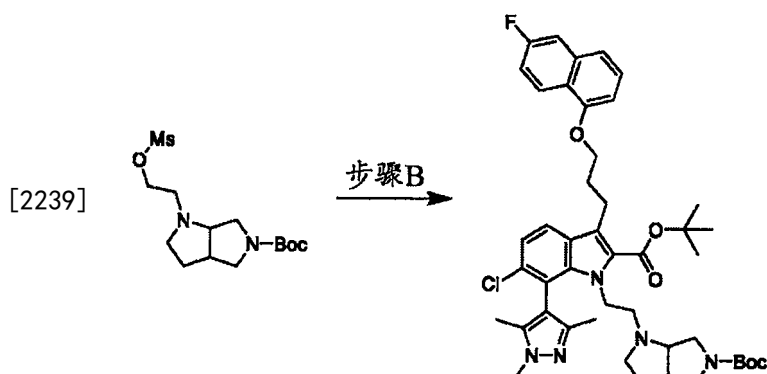
[2233] 实施例69. 6-氯-1-(2-(5-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)甘氨酸基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)乙基)-3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(300)



[2237] 将1-(2-羟基乙基)-八氢吡咯并[2,3-c]吡咯-5-羧酸叔丁酯(332.0mg, 1.295mmol)溶解在DCM(5.0mL)中,并且向混合物中添加Et₃N(0.270mL,1.943mmol),并且将反应物冷却至0℃。然后滴加MsCl(0.150mL,1.943mmol),并且在室温下将反应混合物搅拌18小时。将粗品用盐水萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过TLC(5%MeOH的DCM溶液)检查产物的存在。1-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]-八氢吡咯并[2,3-c]吡咯-5-羧酸叔丁酯

(292.0mg,粗品)为橙色固体,并且无需进一步纯化即可用于下一步。

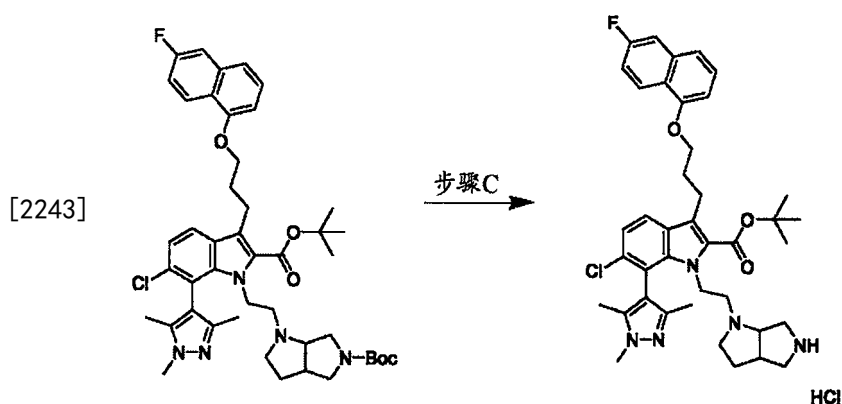
[2238] 步骤B



[2240] 在惰性气氛下将6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(60.0mg,0.107mmol)、1-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]-八氢吡咯并[2,3-c]吡咯-5-羧酸叔丁酯(53.5mg,粗品)和 Cs_2CO_3 (104.3mg,0.320mmol)溶解在无水DMF(2.0mL)中,并在60℃下搅拌18小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将残余物溶解在DCM中并用盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,以得到175mg粗品1-(2-{5-[(叔丁氧基)羰基]-八氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基}乙基)-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-3a,7a-二氢-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2241] LCMS(ESI+): m/z 802.1[M+H]⁺

[2242] 步骤C

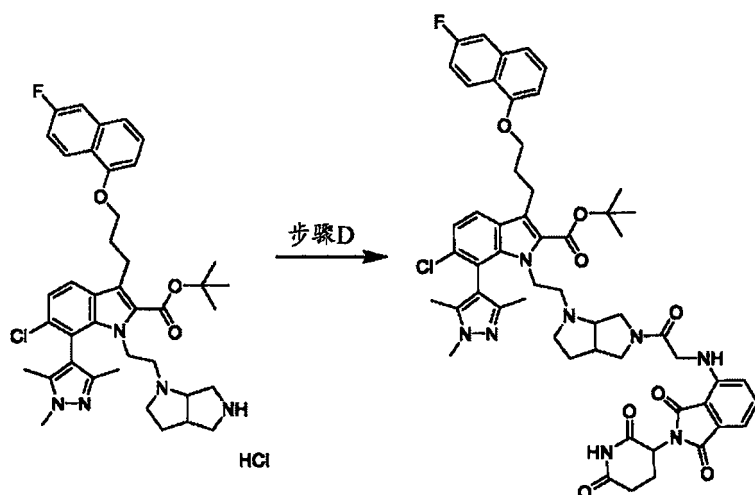


[2244] 将1-(2-{5-[(叔丁氧基)羰基]-八氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基}乙基)-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(175.0mg,粗品)溶解在THF(3.0mL)中,并冷却至0℃。将4M HCl的二恶烷(1.0mL,28.799mmol)溶液添加到混合物中,并且在室温下将反应物搅拌18小时。将粗品真空浓缩,以得到6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-(2-{八氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基}乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐(106mg,粗品),为淡黄色固体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2245] LCMS(ESI+): m/z 700.8[M+H]⁺

[2246] 步骤D

[2247]

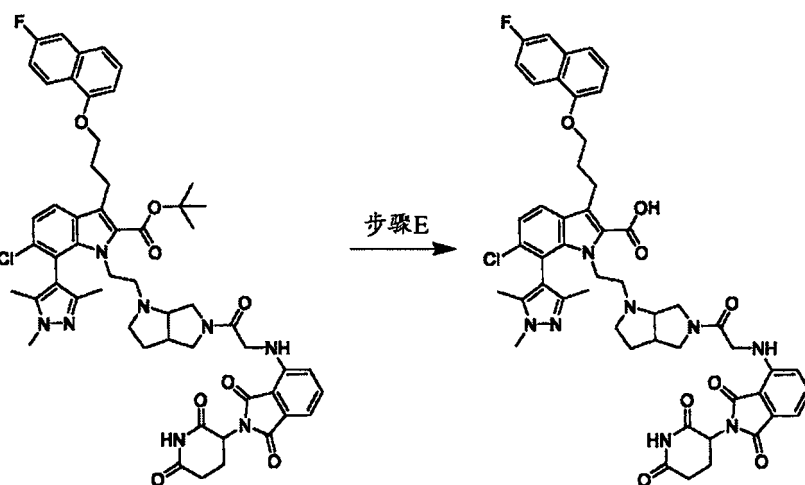


[2248] 将DIPEA (0.035mL, 0.203mmol) 添加到6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-(2-{八氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基}乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐 (50.0mg, 粗品)、2-[[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基]乙酸 (26.9mg, 0.081mmol) 和HATU (51.5mg, 0.135mmol) 在无水DMF (2.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌30分钟。将粗品用DCM稀释,并用盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,以得到58mg粗品6-氯-1-{2-[5-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}乙酰基)-八氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2249] LCMS (ESI⁺): m/z 1013.5 [M+H]⁺

[2250] 步骤E

[2251]



[2252] 将TFA (1.0mL, 13.059mmol) 添加到6-氯-1-{2-[5-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}乙酰基)-八氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (58mg粗品) 在DCM (1.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过制备型HPLC (C18, $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}+0.1\%\text{FA}$) 纯化,以获得6-氯-1-{2-[5-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}乙酰基)-八氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-

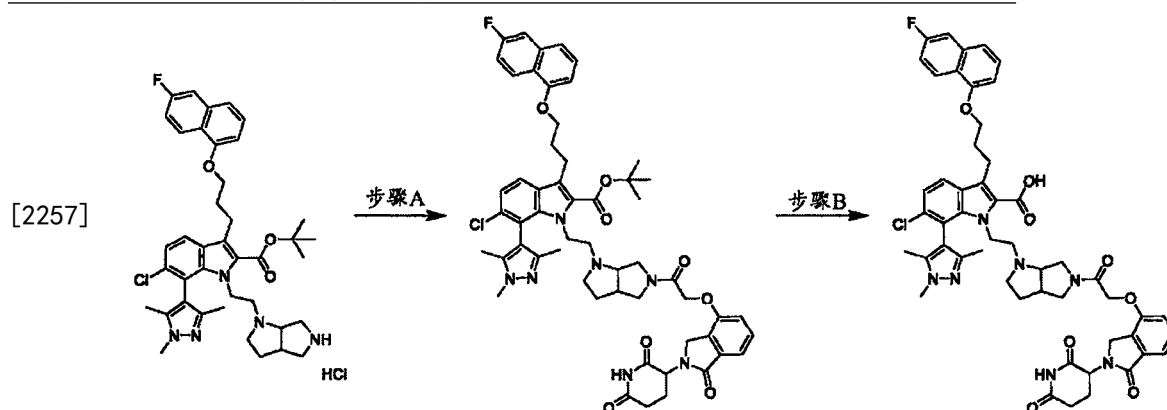
1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸(27.2mg,0.028mmol,产率51%),为黄色固体。

[2253] LCMS(ESI+):m/z 957.4[M+H]⁺

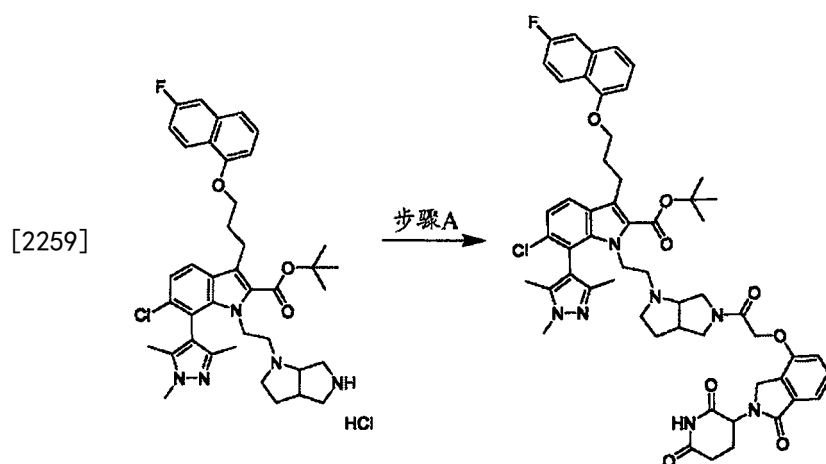
[2254] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ10.76(s,1H),8.22(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.66(s,1H),7.62-7.49(m,2H),7.45-7.36(m,2H),7.34-7.28(m,1H),7.19(s,1H),7.09-6.94(m,3H),6.83(s,1H),5.02(dd,J=12.7,5.3Hz,1H),4.40-4.30(m,1H),4.20(t,J=6.1Hz,2H),4.16-4.06(m,1H),4.05-3.94(m,2H),3.78-3.73(m,3H),3.71-3.60(m,1H),3.58-3.47(m,1H),3.35-3.18(m,4H),2.67-2.52(m,2H),2.19(p,J=7.2Hz,2H),2.13-1.86(m,11H),1.51(s,1H),1.38-1.25(m,1H)。

[2255] 脂肪族区域中的2个质子与水重叠,以及1个质子与DMSO重叠。

[2256] 实施例70. 6-氯-1-{2-[5-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-4-基]氧基}乙酰基)-八氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸(301)



[2258] 步骤A

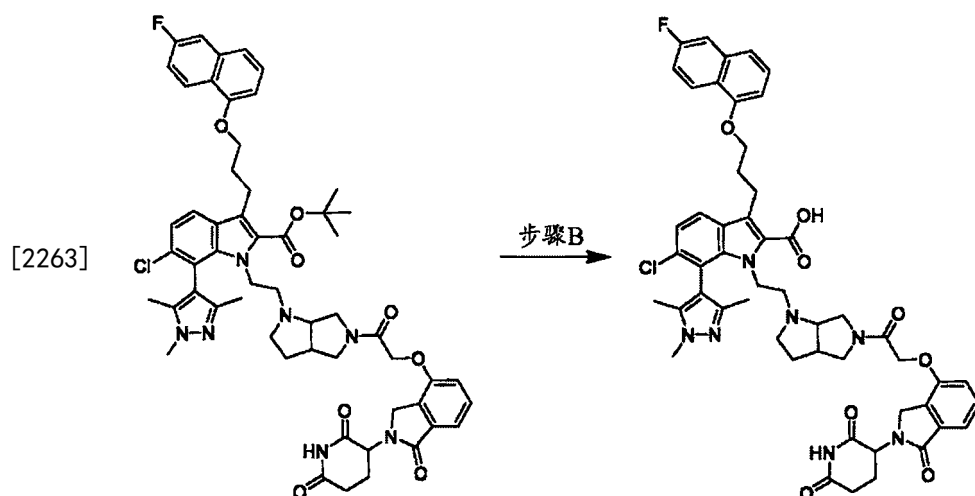


[2260] 将DIPEA(0.014mL,0.081mmol)添加到6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-(2-{八氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基]乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸叔丁酯盐酸盐(20.0mg,0.027mmol)、2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-4-基]氧基}乙酸(10.3mg,0.032mmol)和HATU(20.6mg,0.054mmol)在无水DMF(2.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌30分钟。将粗品用DCM稀释,并用盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到33mg粗品6-氯-1-{2-[5-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-4-基]氧基}乙酰基)-八氢吡咯并[2,3-c]

吡咯-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸叔丁酯,为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2261] LCMS (ESI⁺): m/z 1000.5 [M+H]⁺

[2262] 步骤B



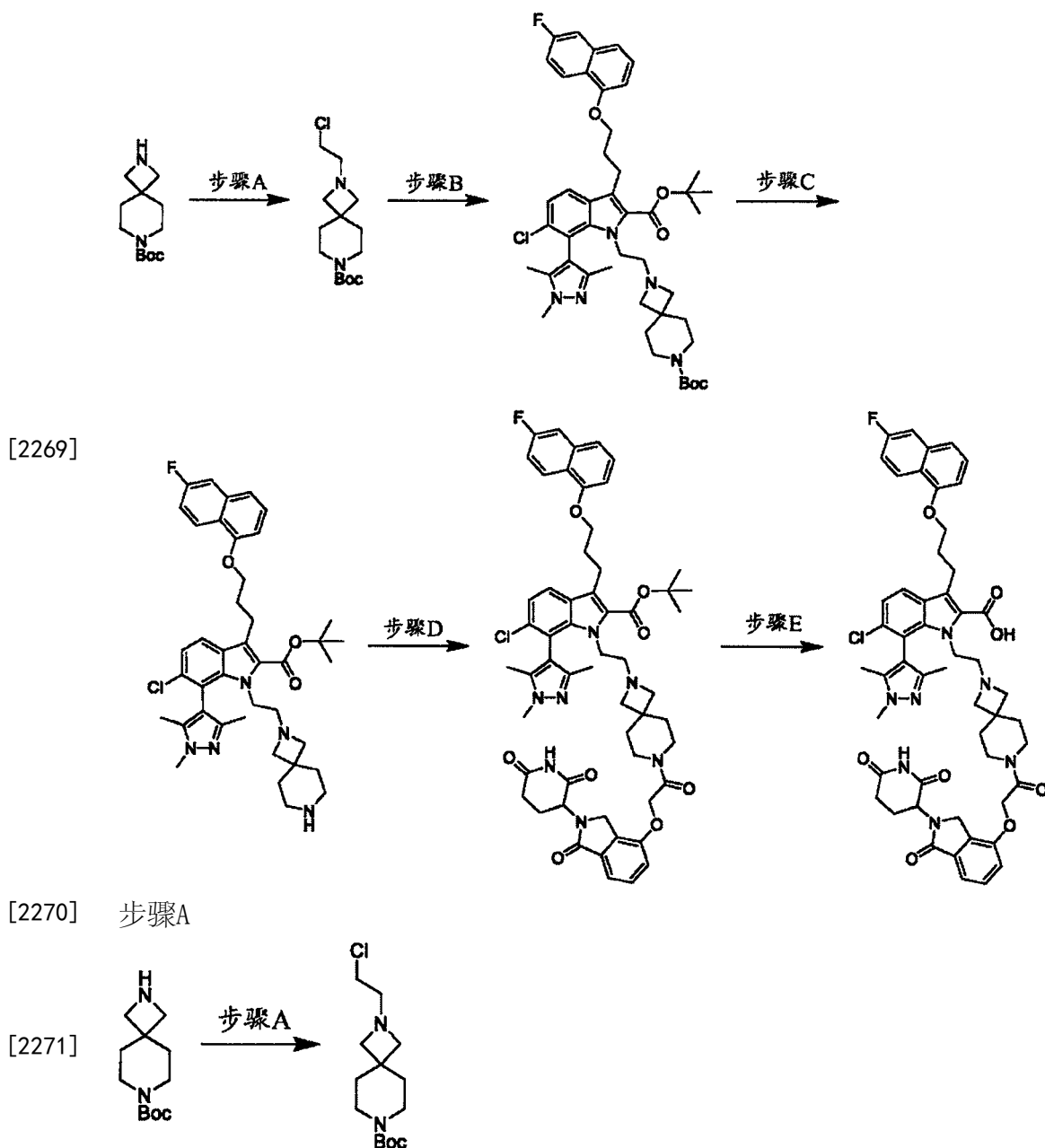
[2264] 将TFA(0.500mL,6.529mmol)添加到6-氯-1-{2-[5-(2-{[2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡咯-4-基]氧基}乙酰基)-八氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸叔丁酯(33mg,粗品)在DCM(0.500mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以获得6-氯-1-{2-[5-(2-{[2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡咯-4-基]氧基}乙酰基)-八氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸(10.5mg,0.011mmol,两步骤40%),为白色固体。

[2265] LCMS (ESI⁺): m/z 942.25 [M+H]⁺

[2266] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ10.65 (s, 1H), 8.26 (dd, J=9.3, 5.9Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.59 (dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.24-7.09 (m, 2H), 6.88 (dd, J=5.7, 3.0Hz, 1H), 5.06 (dd, J=13.0, 5.2Hz, 1H), 4.89-4.73 (m, 2H), 4.47-4.28 (m, 3H), 4.24 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.20-4.09 (m, 1H), 3.76 (d, J=4.0Hz, 3H), 3.32-3.21 (m, 4H), 2.89 (ddd, J=17.3, 13.4, 5.5Hz, 1H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.23 (p, J=6.9Hz, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 5H), 1.97-1.88 (m, 4H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H)。

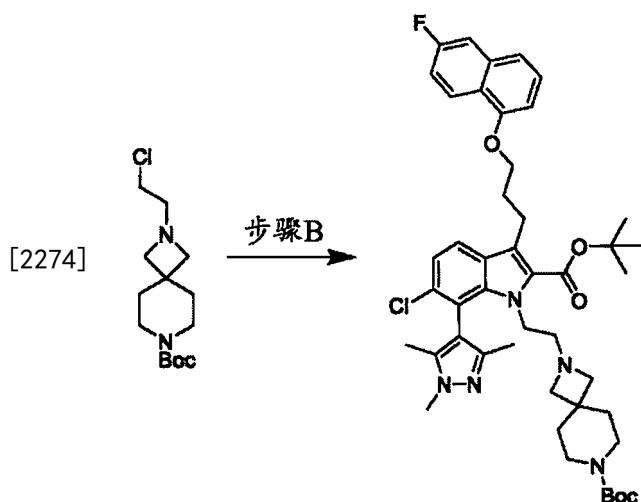
[2267] 脂肪族区域中的2个质子与水重叠

[2268] 实施例71: 6-氯-1-(2-(7-(2-((2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代异吡咯啉-4-基)氧基)乙酰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸 (302)



[2272] 将1-溴-2-氯乙烷(0.368mL, 4.41mmol)添加到K₂CO₃(1.53g, 11.05mmol)在无水MeCN(4.5mL)中的悬浮液中。允许混合物温热至70℃, 然后缓慢添加2, 7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(100.0mg, 0.441mmol)在N, N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的悬浮液。将反应物搅拌1小时, 然后添加水。用EtOAc萃取水层两次。将有机物用氯化锂水溶液(10%)和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩。通过柱色谱法(SiO₂, 0-15%MeOH的EtOAc溶液)纯化粗品以获得2-(2-氯乙基)-2, 7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(75mg, 0.260mmol, 59%), 为无色油状物。

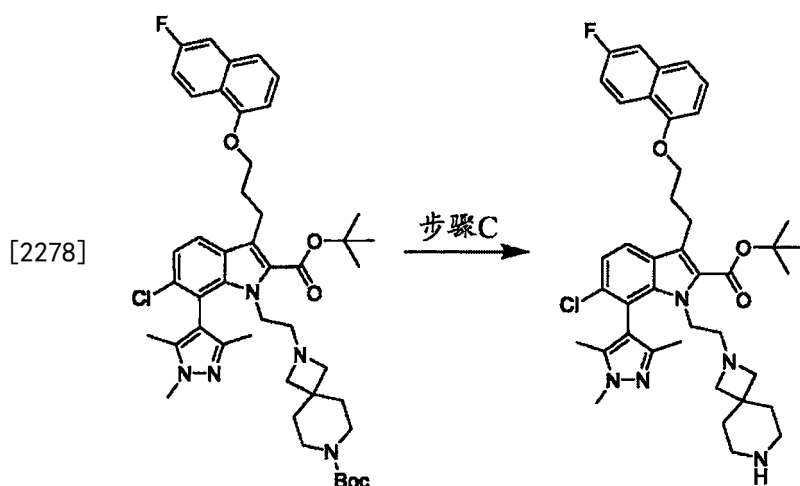
[2273] 步骤B



[2275] 将6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(100mg,0.178mmol)和2-(2-氯乙基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(51.4mg,0.178mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中。然后,添加KI(29.5mg,0.178mmol),再添加Cs₂CO₃(174.0mg,0.534mol)。在70℃下将混合物搅拌12小时。将反应物用水淬灭,并且用EtOAc萃取水层一次。将合并的有机物用盐水和水洗涤三次,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(SiO₂,0-15%MeOH的EtOAc溶液)纯化粗品,以获得2-(2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(140mg,0.172mmol,97%),为白色固体。

[2276] LCMS(ESI⁺):814.1m/z[M+H]⁺

[2277] 步骤C

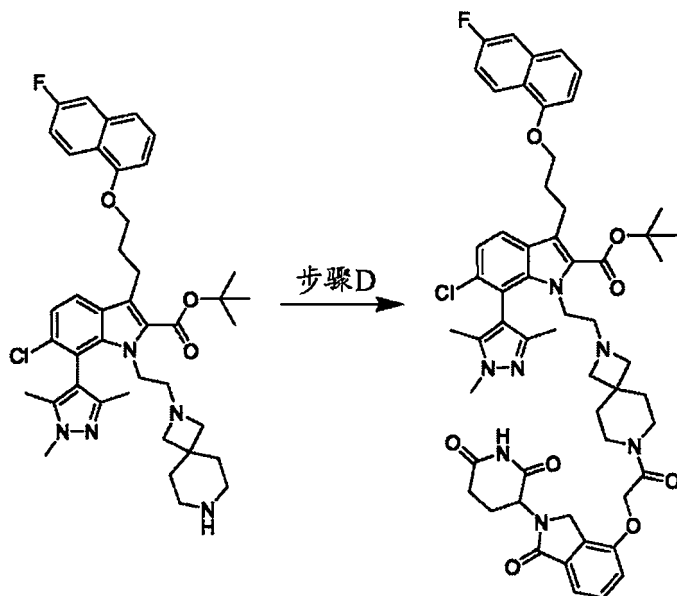


[2279] 将2-(2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(45.00mg,0.055mmol)溶解在DCM(1mL)中,并且在0℃下添加TFA(63.85μL,0.829mmol),并且将反应物搅拌3小时。完成后,将反应混合物真空浓缩,并且粗品1-(2-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯无需进一步纯化即可使用。

[2280] LCMS(ESI⁺):714.2m/z[M+H]⁺

[2281] 步骤D

[2282]

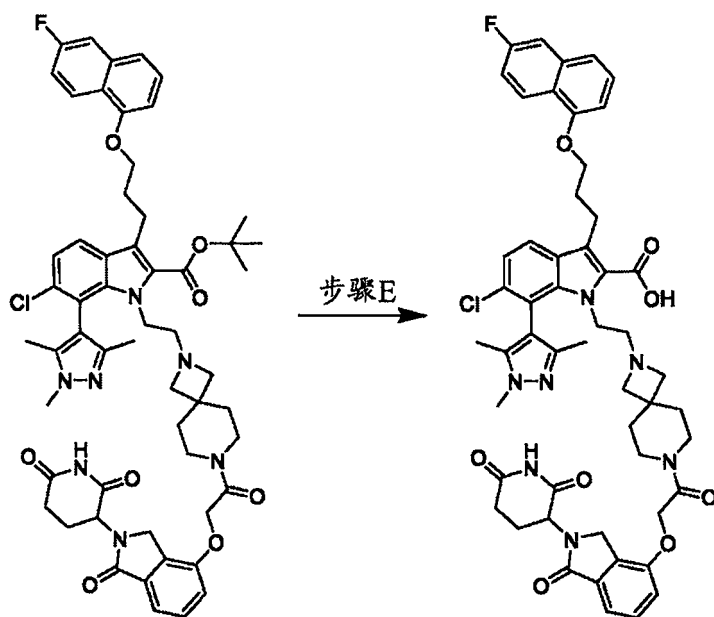


[2283] 将HATU (22.92mg, 0.060mmol)、1-(2-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (39.47mg, 0.055mmol) 添加到2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氧基)乙酸 (15.99mg, 0.050mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的溶液中, 然后添加DIPEA (42.9 μ L, 0.251mmol), 并且在室温下将反应混合物搅拌16小时。添加**Celite®**, 将反应混合物浓缩并通过反相色谱法 (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化, 以得到6-氯-1-(2-(7-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氧基)乙酰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (33.1mg, 0.032mmol, 65%), 为白色固体。

[2284] LCMS (ESI⁺): 1012.3m/z [M+H]⁺

[2285] 步骤E

[2286]



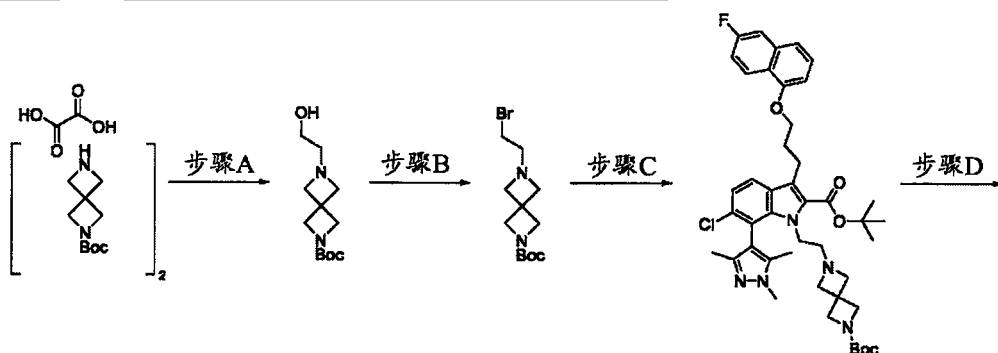
[2287] 在0℃下将TFA (0.068mL) 添加到6-氯-1-(2-(7-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-

1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(30.00mg, 0.030mmol)在DCM(0.591mL)中的溶液中。允许混合物温热至室温并搅拌过夜。然后,添加更多的TFA(0.230mL)并且将混合物搅拌2小时。将混合物真空浓缩并通过反相(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗品,以获得6-氯-1-(2-(7-(2-((2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(7.5mg, 0.008mmol, 26%),为白色固体。

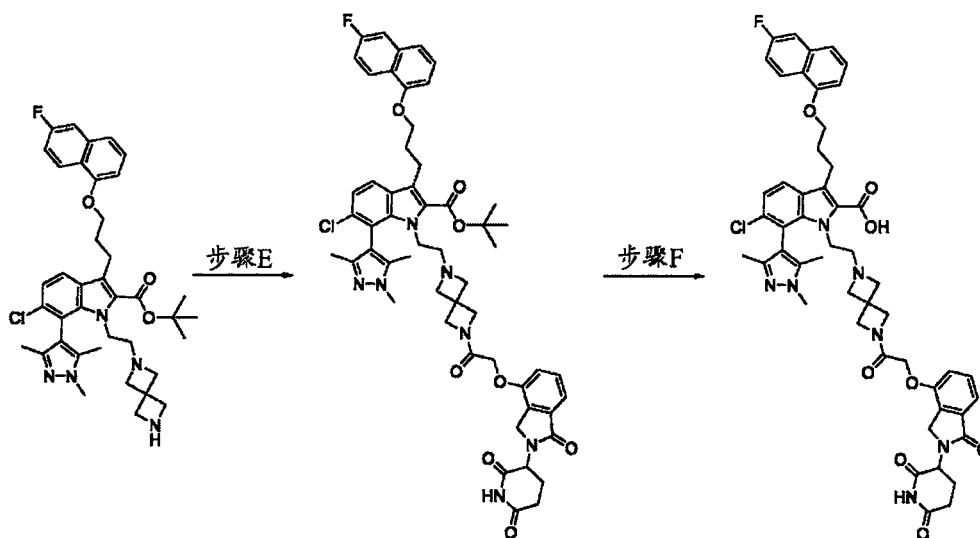
[2288] LCMS(ESI⁺): 958m/z [M+H]⁺

[2289] ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.98(s, 1H), 8.23(dd, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 7.67(d, J=8.5Hz, 1H), 7.63(dd, J=10.4, 2.7Hz, 1H), 7.44-7.39(m, 3H), 7.36(td, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 7.30(d, J=7.4Hz, 1H), 7.21(d, J=8.5Hz, 1H), 7.06(d, J=8.2Hz, 1H), 6.91-6.83(m, 1H), 5.10(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.89(s, 2H), 4.36(d, J=17.4Hz, 1H), 4.28-4.19(m, 3H), 4.16-4.06(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.26-3.14(m, 6H), 3.11-2.97(m, 4H), 2.91(ddd, J=18.0, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.63-2.55(m, 3H), 2.42(td, J=13.1, 4.4Hz, 1H), 2.19(p, J=7.0Hz, 2H), 2.04(s, 3H), 2.02-1.95(m, 1H), 1.92(s, 3H), 1.69-1.59(m, 2H), 1.58-1.46(m, 2H)。

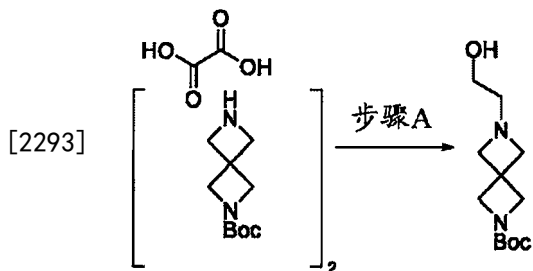
[2290] 实施例72: 6-氯-1-(2-(6-(2-((2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(303)



[2291]

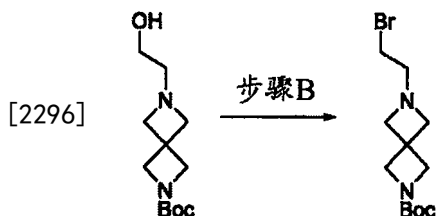


[2292] 步骤A



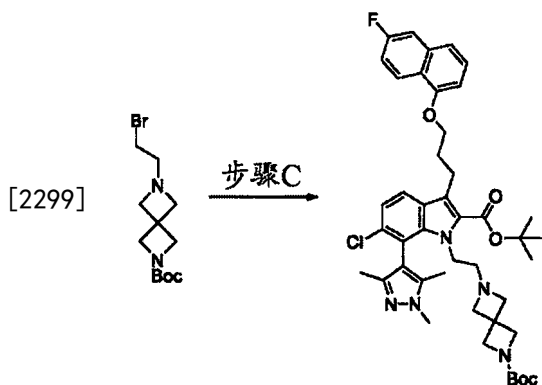
[2294] 将 K_2CO_3 (710mg, 5.14mmol) 和溴乙醇 (0.146mL, 2.06mmol) 添加到2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯半草酸盐 (500mg, 1.03mmol) 在MeCN (10.3mL) 中的搅拌溶液中, 然后将所得反应混合物回流16小时。起始材料完全转化后, 将反应混合物冷却至室温; 过滤并减压浓缩。通过柱色谱法 (SiO_2 , 0-40% MeOH的DCM溶液) 纯化粗品, 以得到6-(2-羟基乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (370mg, 1.53mmol, 61%), 为无色粘性油状物。

[2295] 步骤B



[2297] 将三苯基膦 (476mg, 1.82mmol) 添加到6-(2-羟基乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (400mg, 1.65mmol) 在DCM (8.25mL) 中的搅拌溶液中, 然后添加四溴化碳 (614mg, 1.82mmol), 然后在室温下将所得反应混合物搅拌16小时。起始材料完全转化后, 将反应混合物减压浓缩。通过柱色谱法 (SiO_2 , 0-25% MeOH的DCM溶液) 纯化粗品, 以得到期望化合物6-(2-溴乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (150mg, 0.491mmol, 30%), 为灰白色固体。

[2298] 步骤C

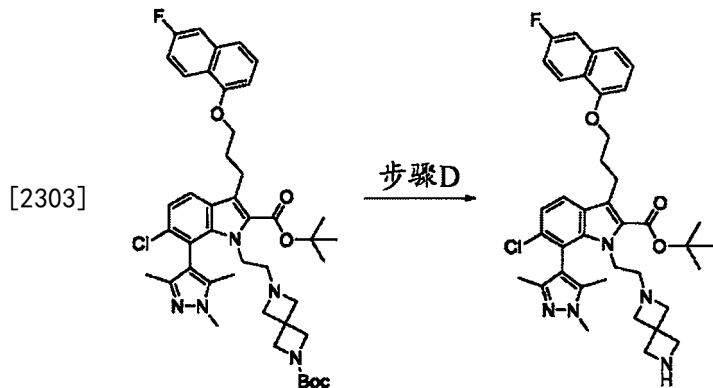


[2300] 将 Cs_2CO_3 (261mg, 0.801mmol) 和KI (44.3mg, 0.267mmol) 添加到6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (150mg, 0.267mmol) 在DMF (5.34mL) 中的搅拌溶液中, 然后添加6-(2-溴乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (89.6mg, 0.294mmol), 并且在室温下将所得反应混合物搅拌16小时。起始材料完全消耗后, 将反应混合物水稀释, 并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过柱色谱法 (SiO_2 , 0-10% MeOH的DCM溶液) 纯化粗品, 以得到1-(2-(6-(叔

丁氧基羰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(100mg,0.127mmol,48%),为灰白色粘性固体。

[2301] LCMS (ESI⁺):m/z 786 [M+H]⁺

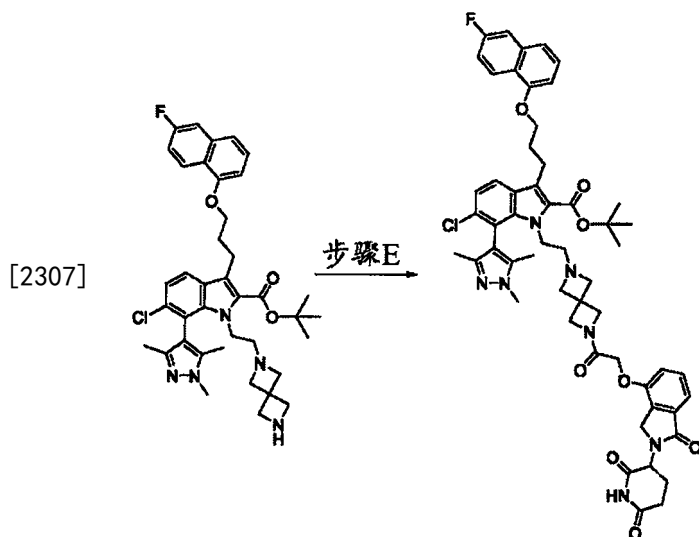
[2302] 步骤D



[2304] 在0℃下将TFA(0.22mL,2.86mmol)滴加到1-(2-(6-(叔丁氧基羰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(150mg,0.19mmol)在DCM(3.81mL)中的搅拌溶液中,并且在室温下将所得反应混合物搅拌3小时。起始材料完全转化后,将反应混合物减压浓缩以获得粗品。将粗品用环己烷研磨(3次),以得到期望化合物1-(2-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(140mg,粗品),为灰白色粘性固体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2305] LCMS (ESI⁺):m/z 686 [M+H]⁺

[2306] 步骤E

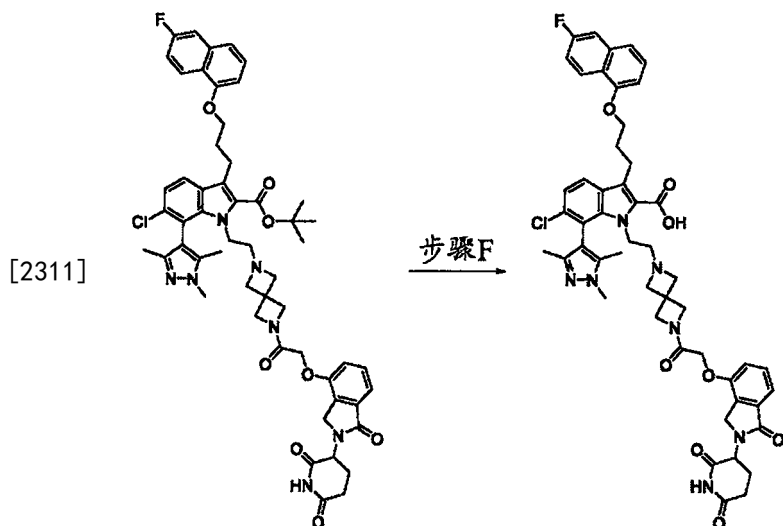


[2308] 将HATU(43.0mg,0.113mmol)和1-(2-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(81.3mg,0.104mmol)添加到2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氧基)乙酸(30.0mg,0.094mmol)在DCM(1.9mL)中的溶液中,然后添加DIPEA(0.082mL,

0.471mmol),并且在室温下将反应混合物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物减压浓缩。然后通过反相柱色谱法(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗品,以得到6-氯-1-(2-(6-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯,为白色固体(12.0mg,0.012mmol,11%)。

[2309] LCMS(ESI⁺):m/z 986[M+H]⁺

[2310] 步骤F

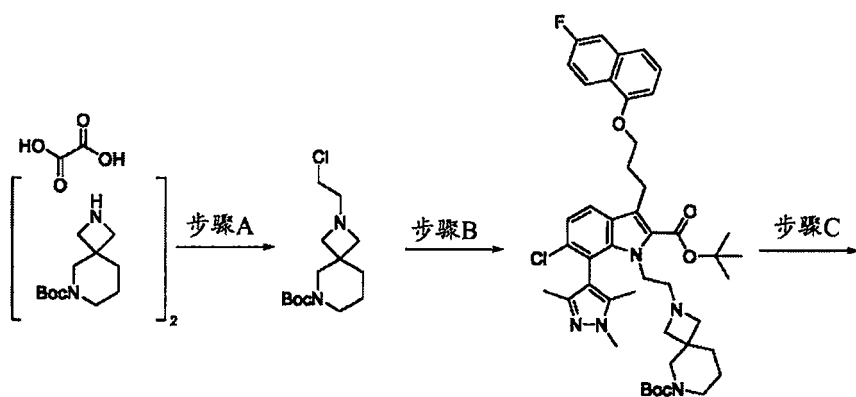


[2312] 在0℃下将FA(0.492mL,13.0mmol)添加到6-氯-1-(2-(6-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(22.0mg,0.022mmol)在DCM(0.791mL)中的溶液中。在80℃下将所得反应混合物搅拌过夜。此后,将所得反应混合物减压浓缩,并且通过反相(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗品,以获得6-氯-1-(2-(6-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(4.0mg,0.004mmol,18%),为白色固体。

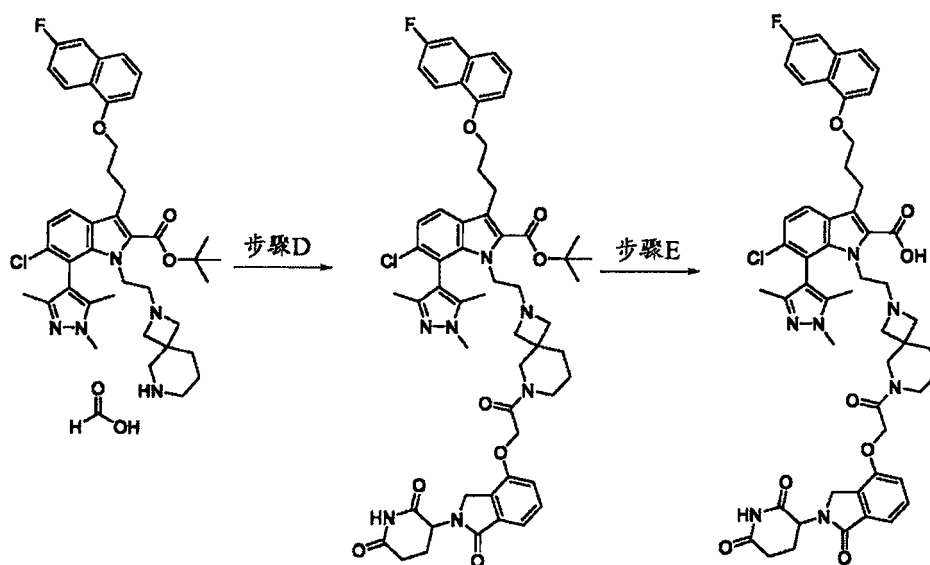
[2313] LCMS(ESI⁺):m/z 930[M+H]⁺

[2314] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ10.99(s,1H),8.21(dd,J=9.3,5.9Hz,1H),7.70(d,J=8.5Hz,1H),7.63(dd,J=10.3,2.7Hz,1H),7.48-7.37(m,3H),7.39-7.29(m,2H),7.22(d,J=8.5Hz,1H),7.09(d,J=8.2Hz,1H),6.90-6.83(m,1H),5.11(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.66(s,2H),4.39(d,J=17.4Hz,1H),4.25(d,J=17.4Hz,1H),4.23-4.16(m,5H),4.13-3.96(m,1H),3.88(s,2H),3.76(s,3H),3.27-3.18(m,2H),3.15-3.05(m,4H),2.98-2.80(m,1H),2.63-2.53(m,1H),2.45-2.38(m,1H),2.30-2.13(m,4H),2.04-1.96(m,4H),1.88(s,3H)。

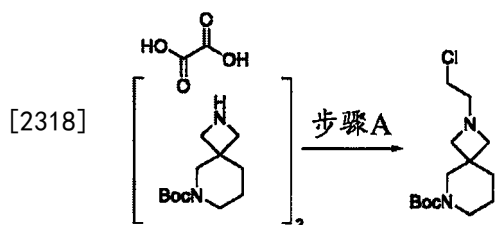
[2315] 实施例73:6-氯-1-(2-(6-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(304)



[2316]

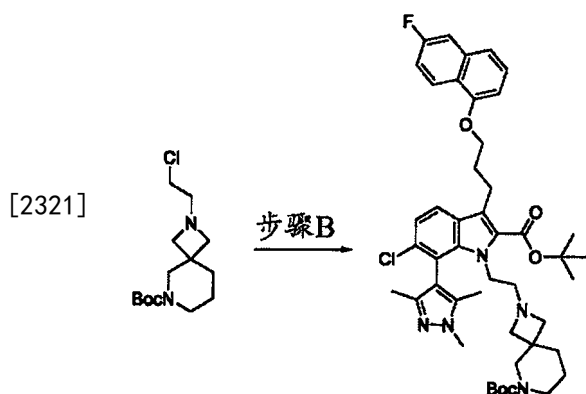


[2317] 步骤A



[2319] 将1-溴-2-氯乙烷(0.500mL,6.03mmol)添加到 K_2CO_3 (1.39g,10.0mmol)在无水MeCN(4.0mL)中的悬浮液中。允许混合物温热至70℃,然后在15分钟内分批添加2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-羧酸叔丁酯半草酸盐(218.0mg,0.40mmol)。将反应物搅拌1小时,并且滤出固体,用EtOAc洗涤,并且将滤液浓缩至干。通过柱色谱法(SiO_2 ,0-10%MeOH的EtOAc溶液)纯化粗品以获得2-(2-氯乙基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-羧酸叔丁酯(114mg,0.395mmol,98%),为无色油状物。

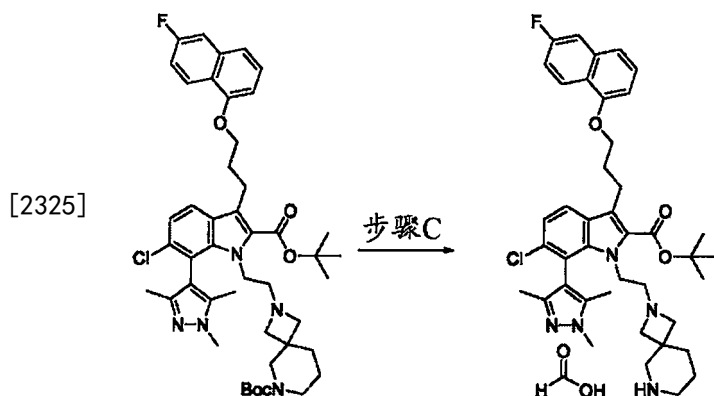
[2320] 步骤B



[2322] 将6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(100mg,0.178mmol)和2-(2-氯乙基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-羧酸叔丁酯(56.5mg,0.195mmol)溶解在DMF(4mL)中。然后添加KI(29.5mg,178.0 μ mol),然后添加Cs₂CO₃(174.0mg,0.534mmol)。在70℃下将混合物搅拌12小时。将反应物用水淬灭,并用EtOAc萃取水层一次。将合并的有机物用盐水和水洗涤三次,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(SiO₂,0-15%MeOH的EtOAc溶液)纯化粗品,以获得纯2-(2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-羧酸叔丁酯(142mg,0.174mol,98%),为白色固体。

[2323] LCMS(ESI⁺):m/z 814[M+H]⁺

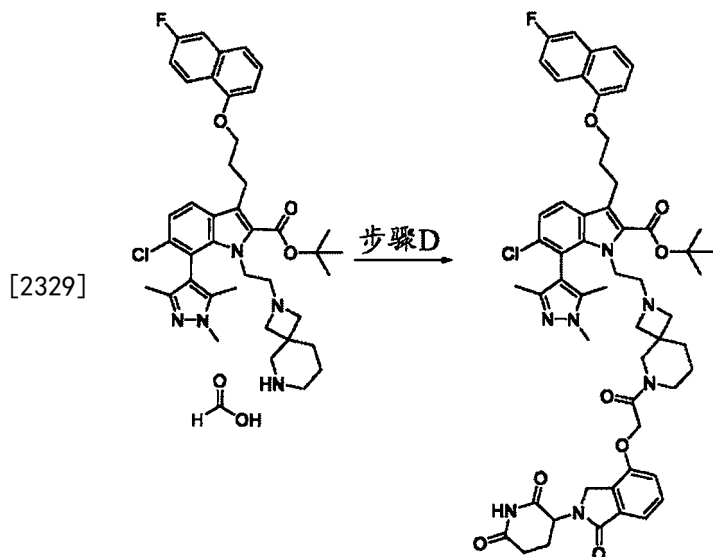
[2324] 步骤C



[2326] 在0℃下将甲酸(10.0mL,258mmol)添加到2-(2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-羧酸叔丁酯(350.0mg,430mmol)在DCM(10mL)中的溶液中。在室温下将所得反应混合物搅拌过夜。真空去除挥发物,并且将粗残余物用Et₂O研磨三次,以得到1-(2-(2,6-二氮杂螺[3.5]-壬-2-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸甲酸叔丁酯(280mg,368mmol,85%),为白色固体。

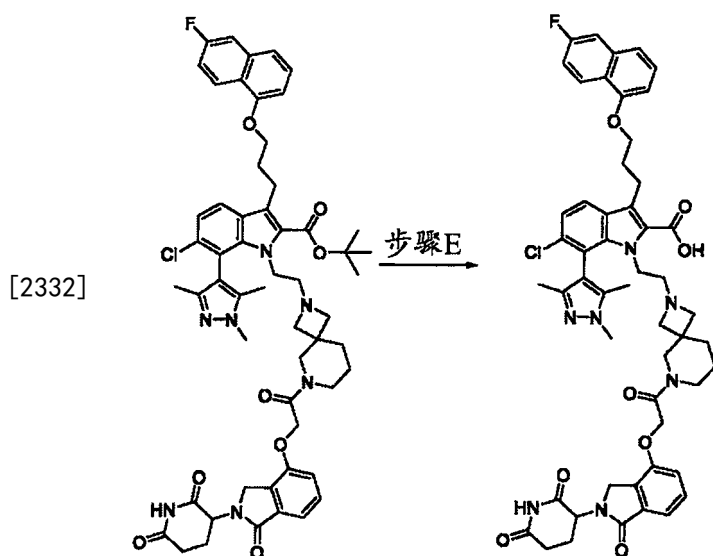
[2327] LCMS(ESI⁺):m/z 714.1[M+H]⁺

[2328] 步骤D



[2330] 将HATU(22.92mg,0.060mmol)、1-(2-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸甲酯叔丁酯(20.0mg,0.026mmol)、DIPEA(0.015mL,0.084mmol)添加到2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸(13.2mg,0.042mmol)在DCM(0.6mL)中的溶液中,并且在室温下将反应混合物搅拌1小时。添加饱和NaHCO₃水溶液,然后添加EtOAc。分离各层,并且用EtOAc萃取水层两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,然后浓缩。粗品6-氯-1-(2-(6-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯无需进一步纯化直接用于下一步。

[2331] 步骤E



[2333] 在0℃下将TFA(0.113mL,1.48mmol)添加到粗品6-氯-1-(2-(6-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯在DCM(0.500mL)中的溶液中。允许混合物温热至室温并搅拌过夜。将混合物真空浓缩并通过反相(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗品,以获得6-氯-1-(2-(6-(2-((2-(2,6-二氧

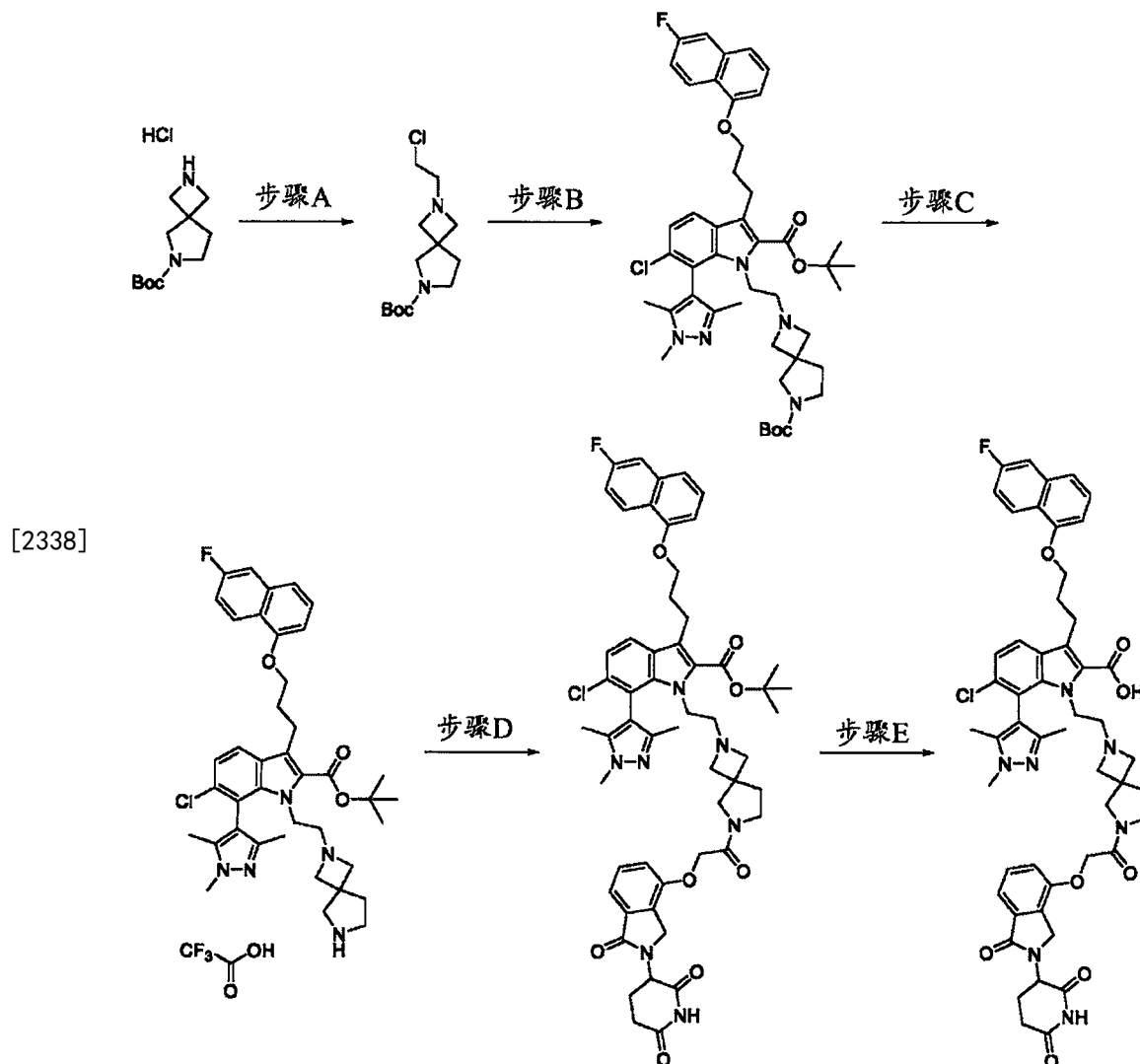
代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (14mg, 0.014mmol, 两步骤53%), 为白色固体。

[2334] LCMS (ESI⁺): m/z 958.1 [M+H]⁺

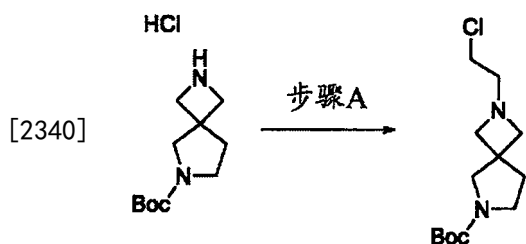
[2335] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ=10.98 (s, 1H), 8.23 (dd, J=9.3, 5.9, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.65 (dd, J=10.6, 2.7, 1H), 7.48-7.19 (m, 6H), 7.18-7.03 (m, 1H), 6.93-6.77 (m, 1H), 5.18-4.87 (m, 3H), 4.44-4.03 (m, 6H), 3.75 (s, 3H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 2H), 2.06-1.85 (m, 7H), 1.77-1.57 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 1H), 1.39-1.26 (m, 1H)。

[2336] 脂肪族区域中的11个质子与水重叠。

[2337] 实施例74: 6-氯-1-(2-(6-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (305)

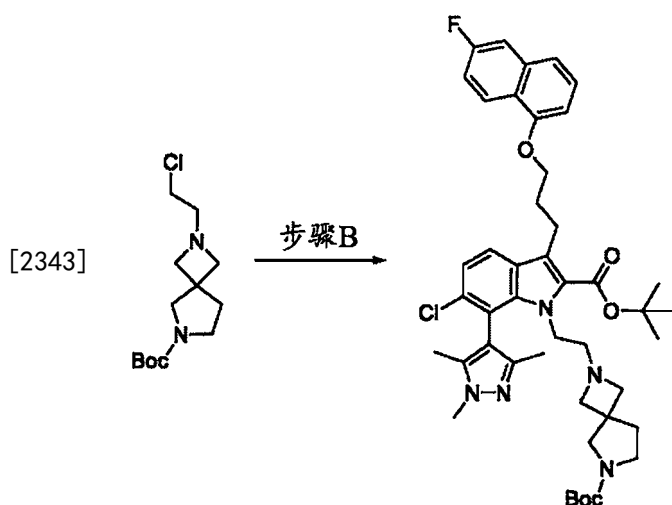


[2339] 步骤A



[2341] 将1-溴-2-氯乙烷(400mg, 2.80mmol)和 K_2CO_3 (960mg, 6.95mmol) 悬浮在MeCN (2.8mL) 中。在氮气氛下将悬浮液加热至70℃, 并在10分钟内滴加2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸叔丁酯盐酸盐(70.0mg, 0.28mmol)的DMF (1mL) 溶液。在70℃下将反应混合物进一步搅拌30分钟。将反应物冷却至室温后, 滤出固体, 用EtOAc彻底冲洗, 并且真空去除挥发物。通过柱色谱法(SiO_2 , 0-10% MeOH的EtOAc溶液) 进行纯化, 以得到2-(2-氯乙基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸叔丁酯(63.0mg, 0.23mmol, 81%), 为无色油状物。

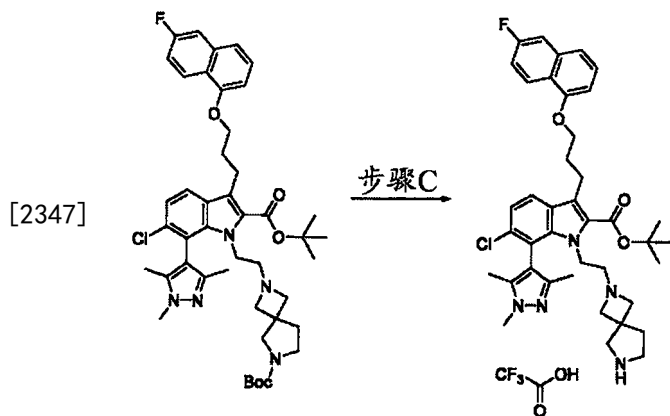
[2342] 步骤B



[2344] 将6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(100mg, 0.178mmol)和2-(2-氯乙基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸叔丁酯(53.7mg, 0.196mmol) 溶解在DMF (4mL) 中。然后添加KI (29.5mg, 178.0 μ mol), 然后添加 Cs_2CO_3 (174.0mg, 0.534mmol)。在70℃下将混合物搅拌12小时。将反应物用水淬灭, 并用EtOAc萃取水层一次。将合并的有机物用盐水和水洗涤三次, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(SiO_2 , 0-15% MeOH的EtOAc溶液) 纯化粗品, 以获得1-(2-(6-(叔丁氧基羰基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(142mg, 0.177mmol, 99%), 为白色固体。

[2345] LCMS (ESI⁺): m/z 800.1 [M+H]⁺

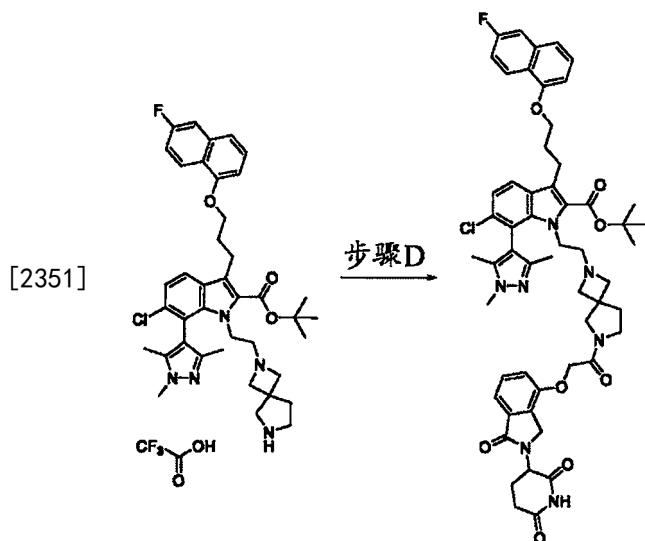
[2346] 步骤C



[2348] 在0℃下将TFA (0.144mL) 滴加到1-(2-(6-(叔丁氧基羰基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(100mg,0.125mmol)在DCM(2.50mL)中的搅拌溶液中,并且在室温下将所得反应混合物搅拌3小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物减压浓缩。将粗残余物用环己烷研磨(3次)并冻干,以得到期望化合物2-(2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-酮2,2,2-三氟乙酸盐(80mg,0.098mmol,78%),为灰白色固体。

[2349] LCMS (ESI⁺):m/z 700.2[M+H]⁺

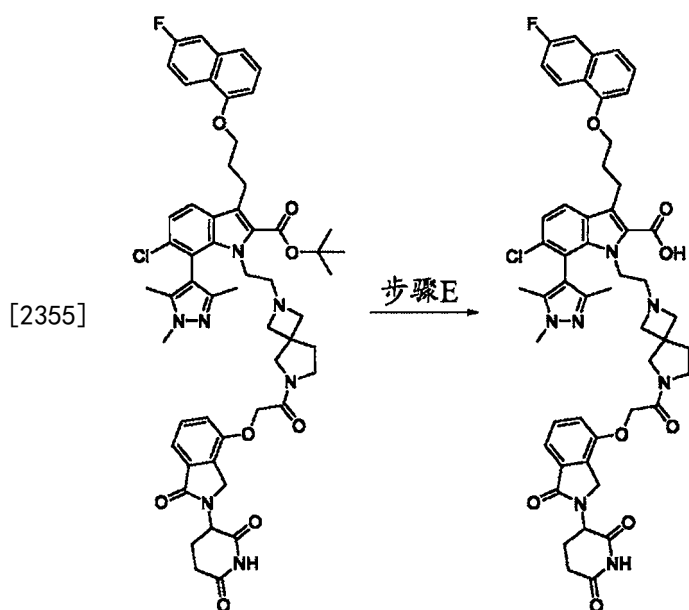
[2350] 步骤D



[2352] 将HATU(43.0mg,0.113mmol)和2-(2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-酮2,2,2-三氟乙酸盐(82.7mg,0.101mmol)添加到2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)氧基)乙酸(30.0mg,0.094mmol)在DCM(1.9mL)中的溶液中,然后添加DIPEA(0.084mL,0.471mmol),并且在室温下将反应混合物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物减压浓缩。然后,通过反相柱色谱法(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗品,以得到期望产物6-氯-1-(2-(6-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)氧基)乙酰基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(33.0mg,0.033mmol,35%),为白色固体。

[2353] LCMS (ESI⁺) :m/z 1000 [M+H]⁺

[2354] 步骤E



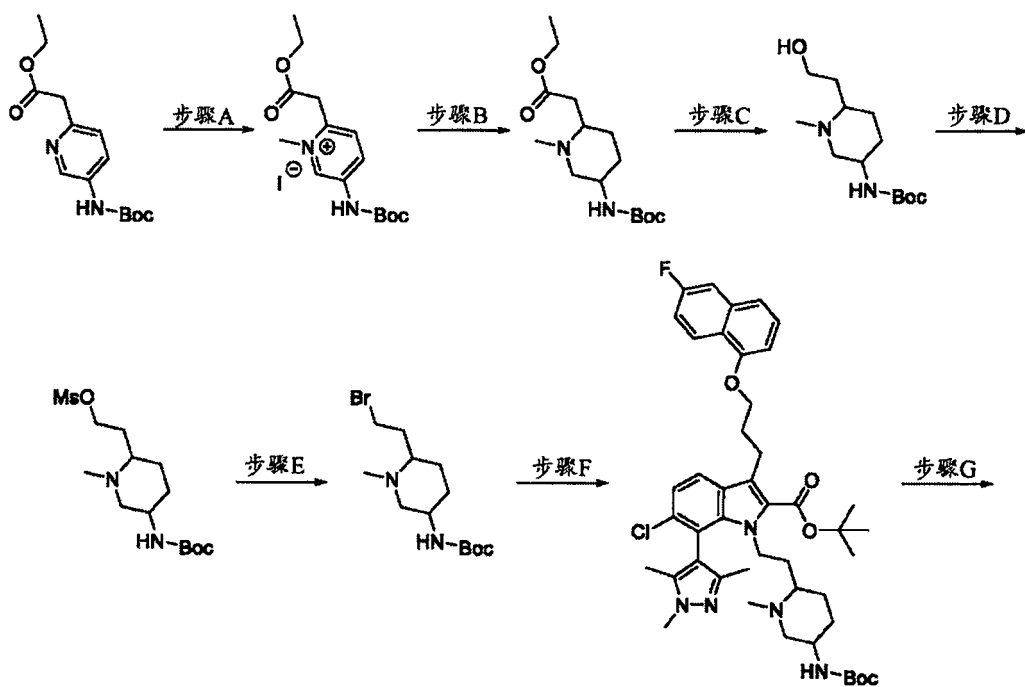
[2356] 在0℃下将TFA(1mL)滴加到6-氯-1-(2-(6-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(30.0mg, 0.030mmol)在DCM(1.8mL)中的搅拌溶液中,并且在室温下将所得反应混合物搅拌4天。起始材料完全消耗后,将反应混合物减压浓缩。然后通过反相柱色谱法(C18, H₂O:MeCN+0.1% FA)纯化粗品,以得到期望产物6-氯-1-(2-(6-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(5.5mg, 0.005mmol, 19%), 为白色固体。

[2357] LCMS (ESI⁺) :m/z 944 [M+H]⁺

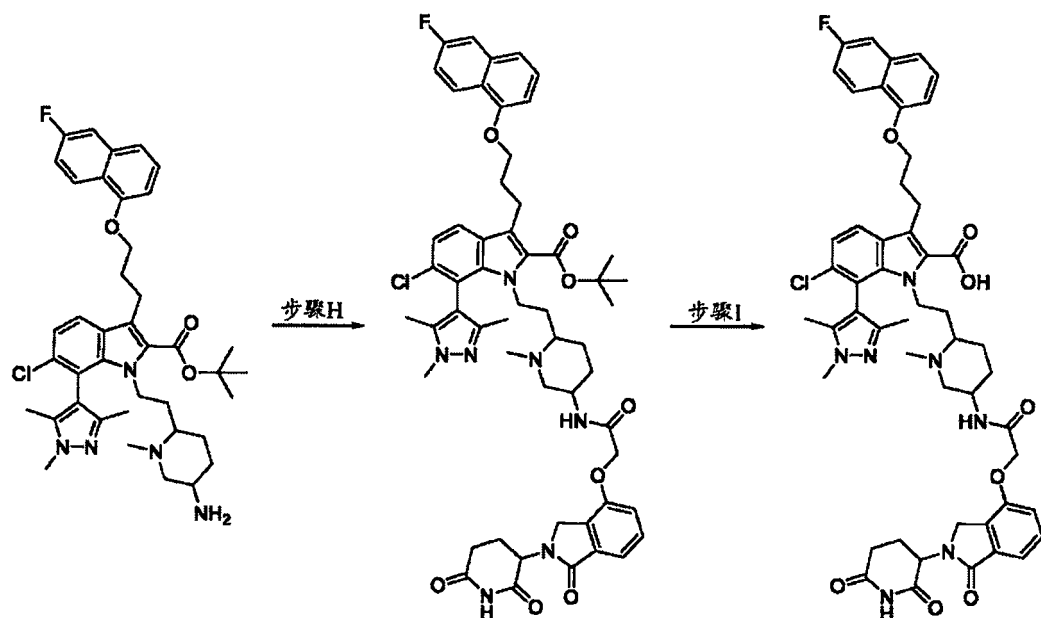
[2358] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 8.23 (dd, J=9.3, 5.9Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.5, 5.7Hz, 1H), 7.64 (dt, J=10.4, 2.4Hz, 1H), 7.48-7.31 (m, 4H), 7.30 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.2, 3.0Hz, 1H), 6.93-6.78 (m, 1H), 5.10 (dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H), 4.81 (d, J=7.6Hz, 2H), 4.36 (dd, J=17.4, 2.6Hz, 1H), 4.28-3.97 (m, 5H), 3.75 (s, 3H), 3.26-3.14 (m, 6H), 3.13-2.96 (m, 2H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 2H), 2.10-1.93 (m, 5H), 1.93-1.81 (m, 4H)。

[2359] 脂肪族区域中的4个质子与水重叠。

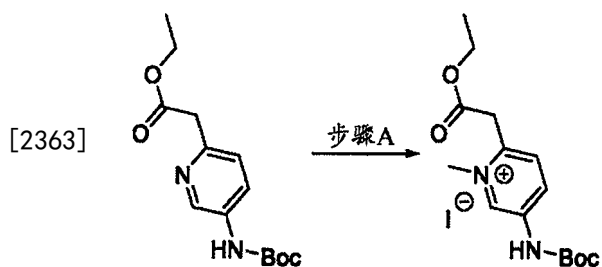
[2360] 实施例75. 6-氯-1-{2-[5-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰胺基)-1-甲基哌啶-2-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (306)



[2361]



[2362] 步骤A



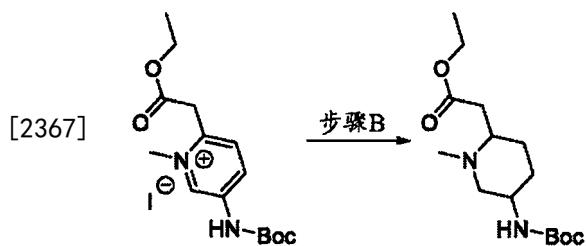
[2363]

[2364] 将碘甲烷(60.0mL, 820.4mmol)添加到2-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(23.0g, 82.0mmol)在THF(200mL)中的溶液中。允许反应混合物在室温下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用Et₂O和戊烷溶剂彻底稀释。将残余物真空干燥,以得到5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1-甲基吡啶-1-鎓碘化物

(27.0g, 63.9mmol, 78%), 为浅黄色固体。

[2365] LCMS (ESI+): m/z 294.9 $[M+H]^+$

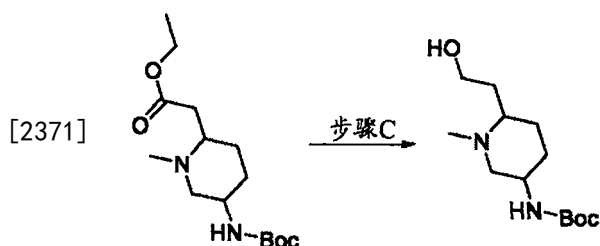
[2366] 步骤B



[2368] 在1L高压釜中,使用氮气将5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1-甲基吡啶-1-鎓碘化物(27.0g, 63.9mmol)在EtOH(500mL)中的充分搅拌的溶液脱氧15分钟。此后,添加 PtO_2 (6.235g, 27.5mmol),并且将反应容器用氢气回填。然后允许反应混合物在70℃下在80PSI压力下搅拌72小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物通过烧结漏斗通过**Celite®**垫过滤,并且浓缩滤液以得到20.0g粗品2-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基哌啶-2-基)乙酸乙酯,为红棕色粘性固体。

[2369] LCMS (ESI+): m/z 301.1 $[M+H]^+$

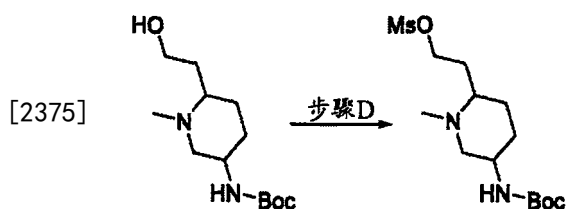
[2370] 步骤C



[2372] 在0℃下在氮气下,将 $LiAlH_4$ (1M的THF溶液;45.0mL)滴加到2-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基哌啶-2-基)乙酸乙酯(6.5g, 粗品)在无水THF(120mL)中的搅拌溶液中,持续15分钟。允许反应混合物在相同温度下在氮气下搅拌8小时。起始材料完全消耗后,用饱和 Na_2SO_4 溶液淬灭反应混合物。过滤反应混合物并且蒸发滤液以得到粗产物,通过反相制备型HPLC(C18, 20mM碳酸氢铵的 $H_2O:MeCN$ 溶液)纯化粗产物,以得到(6-(2-羟基乙基)-1-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 3.87mmol, 两步骤18.7%),为黄色固体。

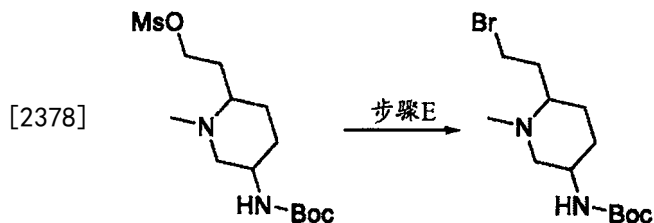
[2373] LCMS (ESI+): m/z 259.0 $[M+H]^+$

[2374] 步骤D



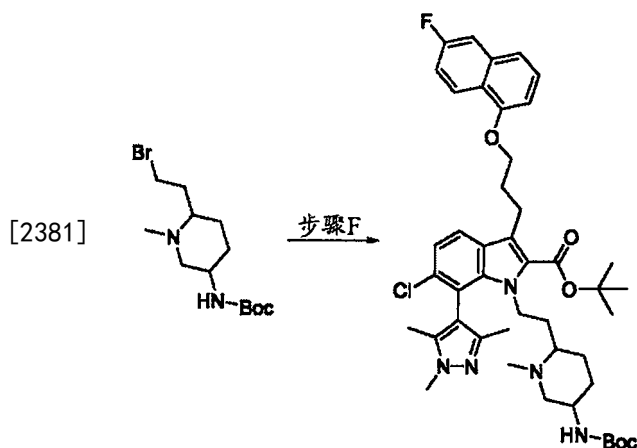
[2376] 在0℃下氮气下,将 $MsCl$ (0.3mL, 3.871mmol)和 Et_3N (0.65mL, 4.64mmol)添加到(6-(2-羟基乙基)-1-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 3.87mmol)在DCM(30mL)中的充分搅拌的溶液中。然后允许反应混合物在环境温度下搅拌2小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物减压蒸发,以得到1.3g粗品2-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基哌啶-2-基)乙基甲磺酸酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2377] 步骤E



[2379] 在室温下在氮气下,将LiBr (1.007g, 11.592mmol) 添加到2-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基哌啶-2-基)乙基甲磺酸酯 (1.3g, 粗品) 在THF (50.0mL) 中的搅拌溶液中。允许反应混合物在70℃下搅拌6小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物浓缩,用水稀释,并用5% MeOH在DCM溶剂系统中的溶液萃取。此后,将有机层经无水Na₂SO₄干燥,并减压蒸发,以得到400mg粗品 (6-(2-溴乙基)-1-甲基哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯,为红褐色粘性液体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

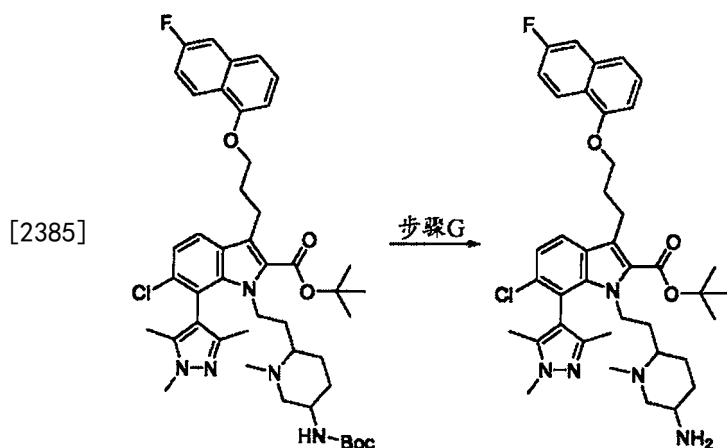
[2380] 步骤F



[2382] 将400mg粗品 (6-(2-溴乙基)-1-甲基哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯添加到6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (230.0mg, 0.41mmol) 在DMF (10.0mL) 中的充分搅拌的溶液中,然后添加Cs₂CO₃ (300mg, 0.82mmol) 和KI (68.06mg, 0.41mmol),并且允许混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用冷水和盐水彻底洗涤。然后将有机层蒸发至干,以得到粗品,通过柱色谱法 (SiO₂, 30% EtOAc的DCM溶液) 纯化粗品,以得到1-(2-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基哌啶-2-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (300mg, 0.374mmol, 91%), 为白色固体。

[2383] LCMS (ESI+): m/z 802.5 [M+H]⁺

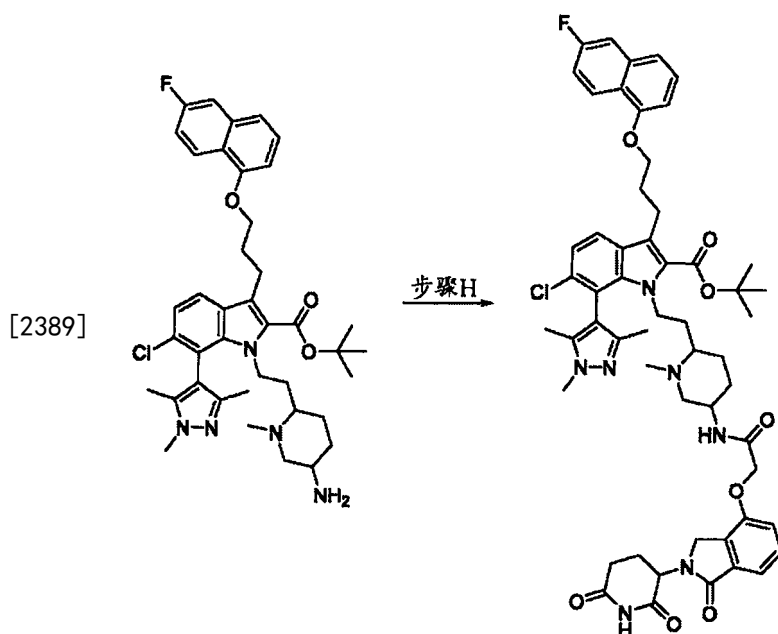
[2384] 步骤G



[2386] 在0℃下,将4M二恶烷的HCl (6.0mL) 溶液滴加到1-(2-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基哌啶-2-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (300.0mg, 0.374mmol) 在DCM (30.0mL) 中的搅拌溶液中,允许反应混合物在0℃下在氮气下搅拌4小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物倒入冷的1M NaOH溶液中,并用DCM萃取若干次。将合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(胺二氧化硅,2%MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到1-(2-(5-氨基-1-甲基哌啶-2-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (200.0mg, 0.285mmol, 76%), 为灰白色固体。

[2387] LCMS (ESI⁺): m/z 702.5 [M+H]⁺

[2388] 步骤H

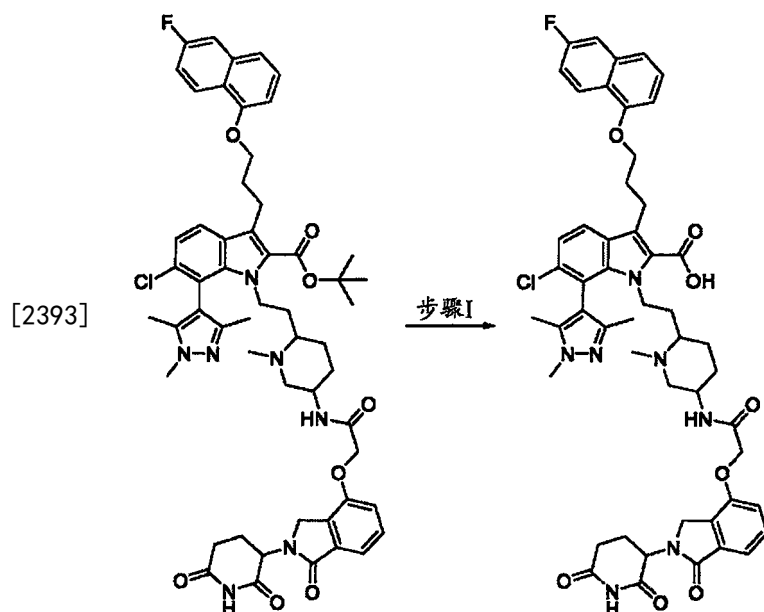


[2390] 在氩气氛下,将2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基]乙酸 (13.6mg, 0.043mmol) 和HATU (14.9mg, 0.039mmol) 溶解在无水DMF (1.0mL) 中,并且添加DIPEA (0.019mL, 0.107mmol)。在室温下将反应物搅拌10分钟,然后向其中添加1-[2-(5-氨基-1-甲基哌啶-2-基)乙基]-6-氟-3-[3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (25.0mg, 0.036mmol) 的DMF (0.5mL) 溶液。

在室温下在氩气氛下搅拌反应物。1小时后,在室温下,将另外部分的2- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸 (6.8mg, 0.021mmol)、HATU (7.4mg, 0.020mmol) 和DIPEA (0.009mL, 0.053mmol) 一起在单独的小瓶中在0.5mL DMF中混合10分钟。然后,合并溶液并且在45℃下继续反应30分钟。起始材料完全消耗后,将溶液用DCM稀释并用盐水和水洗涤。将有机层经无水MgSO₄干燥,过滤,浓缩并减压干燥。获得粗品6-氯-1- {2- [5- (2- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰胺基) -1-甲基哌啶-2-基]乙基} -3- {3- [(6-氟萘-1-基)氧基]丙基} -7- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基) -1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (41.3mg), 为黄色油状物,并且无需进一步纯化即可用于下一步。

[2391] LCMS (ESI⁺) :m/z 1002.7 [M+H]⁺

[2392] 步骤I



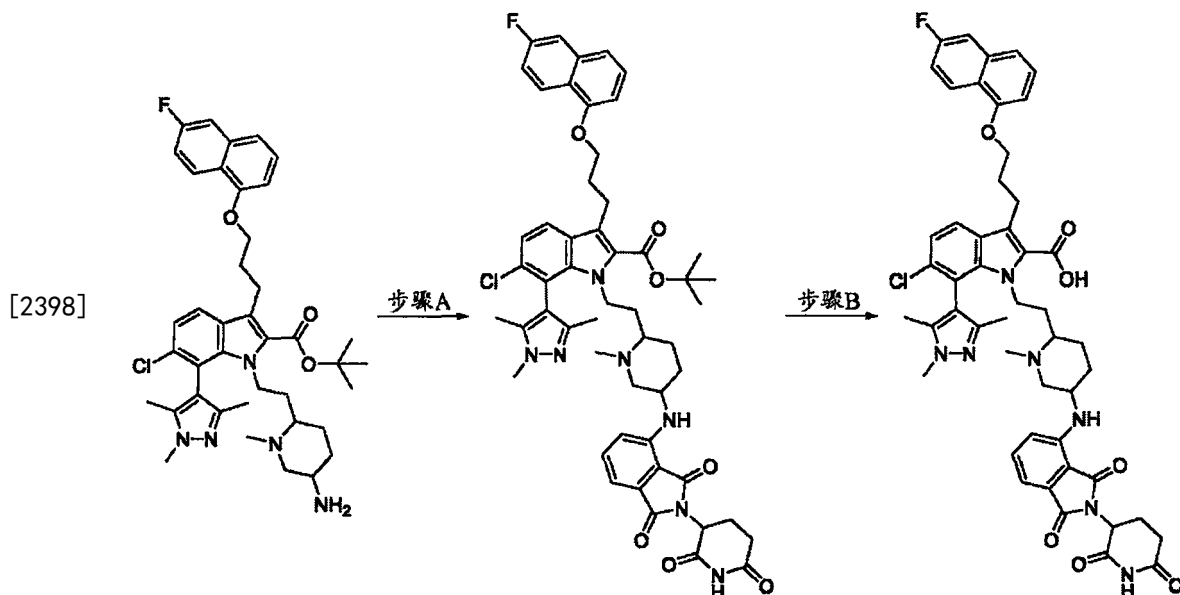
[2394] 在氩气氛下将粗品6-氯-1- {2- [5- (2- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰胺基) -1-甲基哌啶-2-基]乙基} -3- {3- [(6-氟萘-1-基)氧基]丙基} -7- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基) -1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (41.3mg, 0.041mmol) 溶解在无水DCM (0.315mL) 中,并且添加TFA (0.315mL, 4.119mmol)。在室温下在氩气氛下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将混合物减压浓缩并干燥。将所得残余物溶解在DMSO中,并用制备型HPLC (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化,以得到6-氯-1- {2- [5- (2- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰胺基) -1-甲基哌啶-2-基]乙基} -3- {3- [(6-氟萘-1-基)氧基]丙基} -7- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基) -1H-吲哚-2-羧酸 (11.7mg, 0.012mmol, 两步骤33%), 为白色固体。

[2395] LCMS (ESI⁺) :m/z 946.2 [M+H]⁺

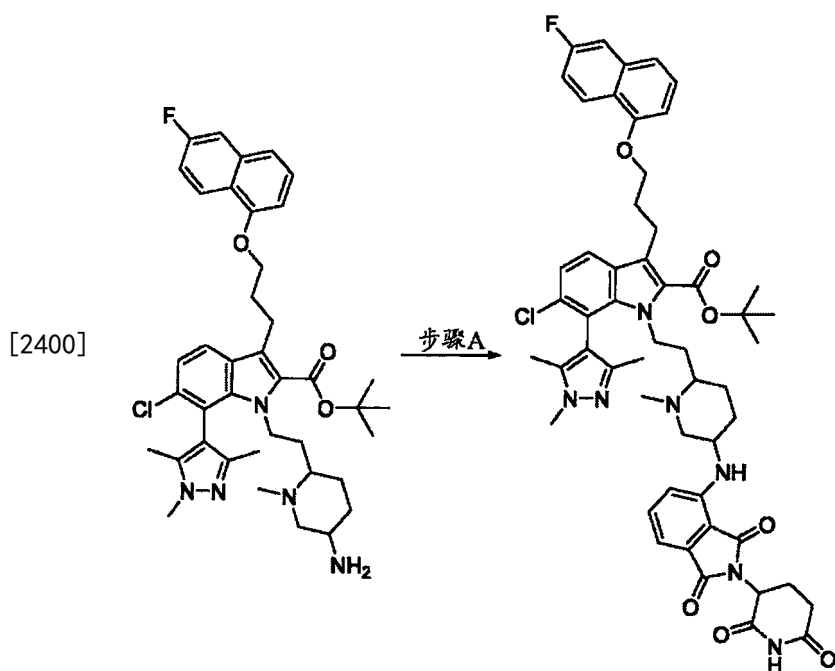
[2396] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.62 (s, 1H), 8.27 (ddd, J=9.2, 5.9, 1.5Hz, 1H), 7.71 (dt, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.60 (dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.90 (dd, J=5.9, 2.8Hz, 1H), 5.07-4.99 (m, 1H), 4.80-4.62 (m, 2H), 4.53-4.33 (m, 2H), 4.26 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.24-4.07 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.74 (dd, J=10.4, 3.0Hz, 3H), 3.29 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H),

2.50-2.32 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 3H), 2.07 (dd, $J=7.4, 3.7\text{Hz}$, 3H), 2.03 (s, 2H), 1.99 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.88 (dd, $J=23.7, 3.6\text{Hz}$, 3H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.49-1.34 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 1H), 1.15-1.03 (m, 1H)

[2397] 实施例76. 6-氯-1-(2-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-1-甲基哌啶-2-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (307)



[2399] 步骤A

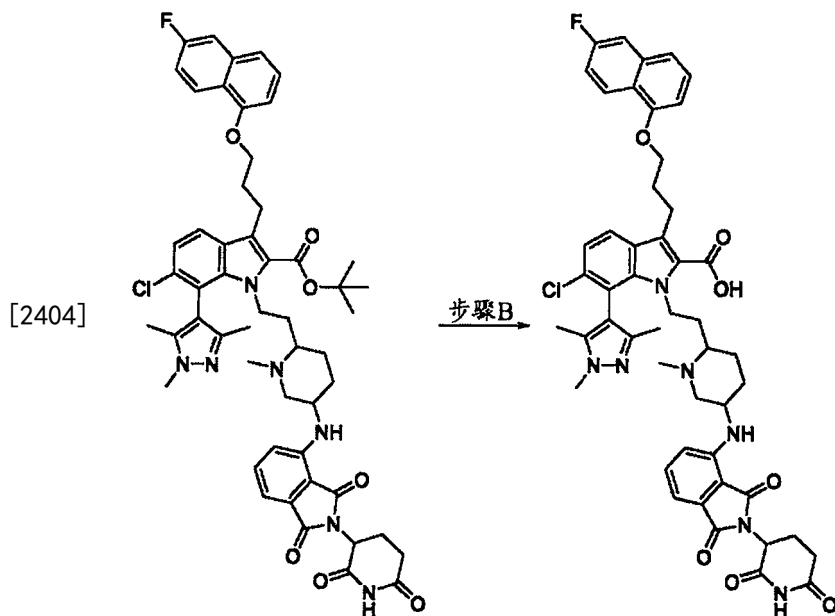


[2401] 将1-[2-(5-氨基-1-甲基哌啶-2-基)乙基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯 (15.0mg, 0.021mmol) 和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (8.8mg, 0.032mmol) 溶解在无水DMSO (1.1mL) 中, 并且添加DIPEA (0.019mL, 0.107mmol)。将反应物在90℃下搅拌20小时。起始材料完全消耗后, 将溶液冷却至室温并用制备型HPLC (C18, $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}+0.1\%\text{FA}$) 纯

化,以得到6-氯-1-[2-(5-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}-1-甲基哌啶-2-基)乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(11.2mg,0.012mmol,54.7%),为黄色固体。

[2402] LCMS (ESI⁺):m/z 959[M+H]⁺

[2403] 步骤B



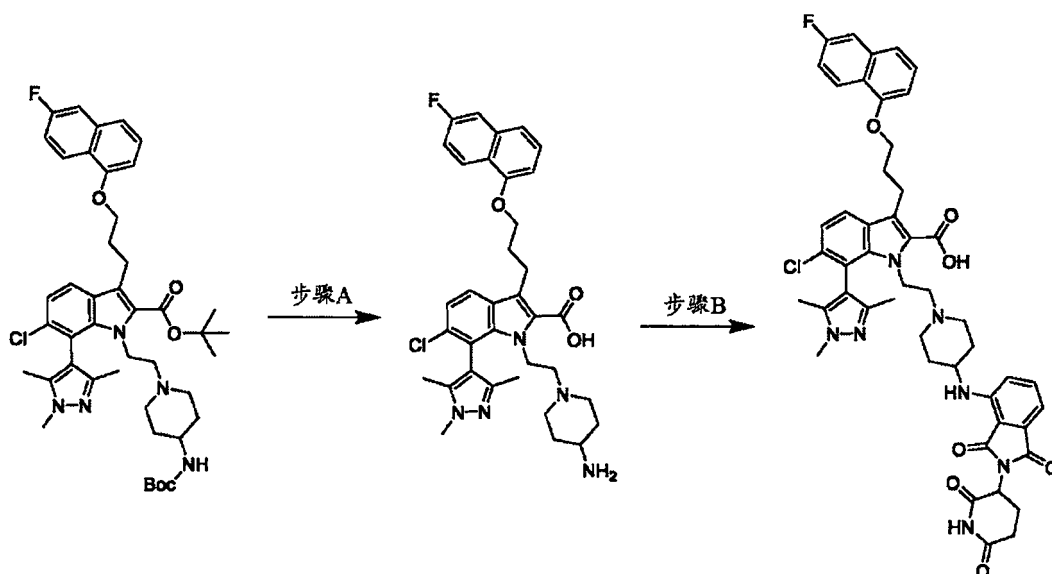
[2405] 将6-氯-1-[2-(5-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}-1-甲基哌啶-2-基)乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(10.7mg,0.011mmol)溶解在FA(2.1mL,50.076mmol)中,并且在室温下将反应物在密封小瓶中搅拌72小时,然后在60℃下搅拌4小时。起始材料消耗后,将反应物减压浓缩,悬浮在水中并干燥冷冻,得到6-氯-1-[2-(5-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}-1-甲基哌啶-2-基)乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(8.1mg,0.009mmol,80.4%),为黄色固体。

[2406] LCMS (ESI⁺):m/z 902.2[M+H]⁺

[2407] ¹H NMR (500MHz,DMSO,353K) δ10.88-10.65(m,1H),8.30-8.20(m,1H),7.76-7.66(m,1H),7.62-7.54(m,2H),7.46-7.39(m,2H),7.37-7.29(m,1H),7.24-7.18(m,1H),7.11-6.99(m,2H),6.91-6.85(m,1H),6.84-6.72(m,1H),5.07-4.96(m,1H),4.37-4.09(m,4H),3.88-3.73(m,1H),3.66-3.47(m,3H),3.34-3.24(m,2H),2.89-2.80(m,1H),2.75-2.54(m,3H),2.36-2.28(m,1H),2.28-2.17(m,2H),2.11(d,J=10.2Hz,3H),2.08-2.02(m,1H),2.02-1.96(m,3H),1.86(d,J=2.3Hz,3H),1.76-1.64(m,1H),1.63-1.35(m,3H),1.23-1.02(m,2H),0.99-0.88(m,1H)。

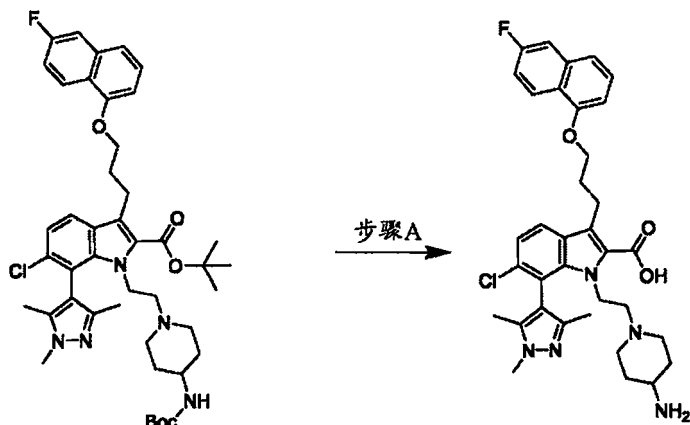
[2408] 实施例77. 6-氯-1-(2-(4-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-3a,7a-二氢-1H-吲哚-2-羧酸(308)

[2409]



[2410] 步骤A

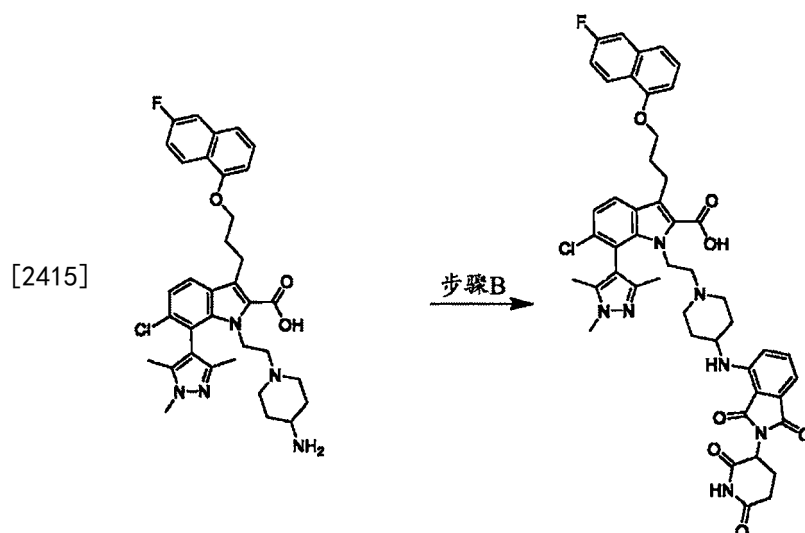
[2411]



[2412] 将TFA(1.0mL, 13.059mmol)添加到1-[2-(4-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}哌啶-1-基)乙基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-羧酸叔丁酯(45.0mg, 0.058mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过反相快速色谱法(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以获得1-[2-(4-氨基哌啶-1-基)乙基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-羧酸(33.0mg, 0.052mmol, 89%),为白色固体。

[2413] LCMS (ESI⁺): m/z 632.25 [M+H]⁺

[2414] 步骤B



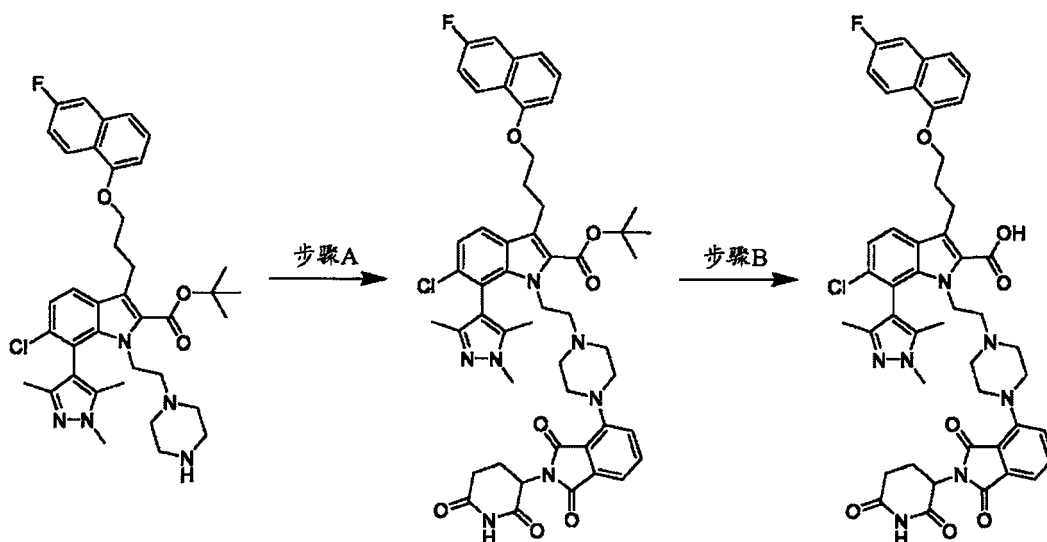
[2416] 将DIPEA (0.045mL, 0.261mmol) 添加到1-[2-(4-氨基哌啶-1-基)乙基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (33.0mg, 0.052mmol) 和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮 (21.6mg, 0.078mmol) 在DMSO (1.0mL) 中的溶液中。在90℃下将混合物搅拌18小时。通过制备型HPLC (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化粗品, 以获得6-氯-1-[2-(4-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (5.8mg, 0.007mmol, 12.5%), 为黄色固体。

[2417] LCMS (ESI⁺): m/z 888.25 [M+H]⁺

[2418] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.76 (s, 1H), 8.24 (dd, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.31 (td, J=8.9, 2.7Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.18 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.00 (dd, J=12.4, 5.5Hz, 1H), 4.34-4.21 (m, 3H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.75 (d, J=0.8Hz, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.25 (dd, J=8.3, 6.6Hz, 2H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.29-2.10 (m, 6H), 2.09-2.00 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H)。

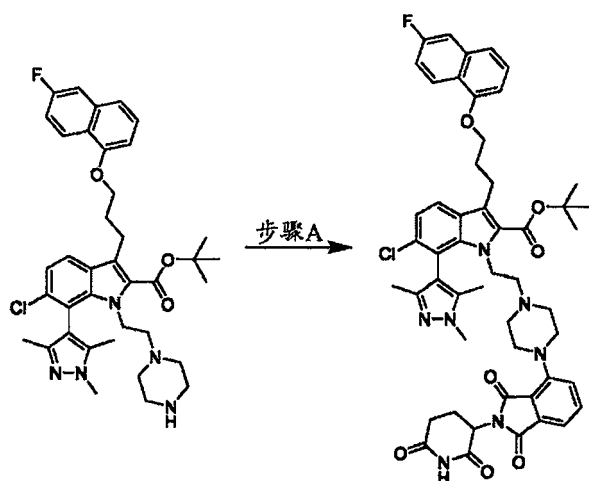
[2419] 实施例78: 6-氯-1-(2-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]哌啶-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (309)

[2420]



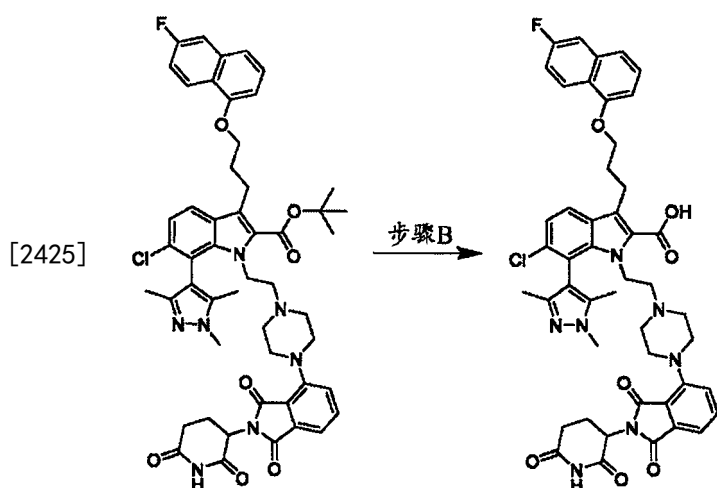
[2421] 步骤A

[2422]



[2423] 将6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(25.0mg,0.037mmol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(15.4mg,0.056mmol)溶解在DMSO(64 μ L)中,并且添加DIPEA(26 μ L,0.148mmol)。在90℃下将混合物加热过夜。然后将反应物减压浓缩,并且将混合物用DCM稀释并添加盐水。用DCM萃取水层。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并真空浓缩。粗品(13.5mg)6-氯-1-(2-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯无需进一步纯化即可用于下一步。

[2424] 步骤B

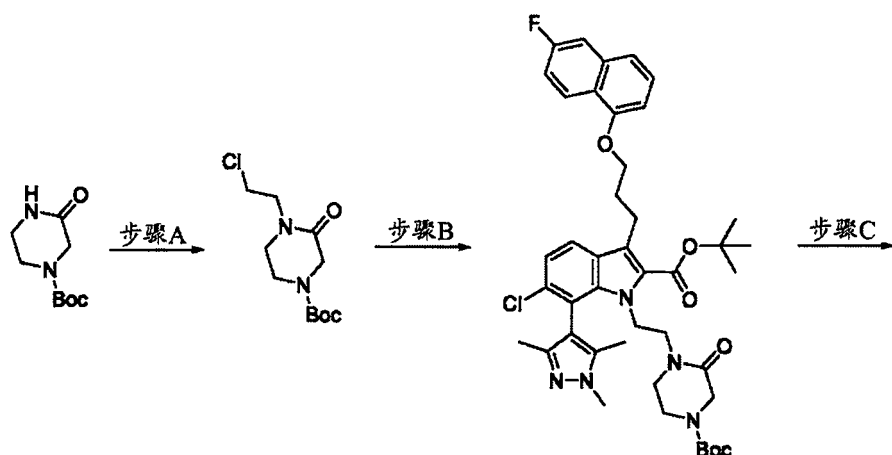


[2426] 将TFA(0.108mL)添加到6-氯-1-(2-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(13.5mg,粗品)在DCM(0.108mL)中的溶液中,并且在室温下将混合物搅拌过夜。然后将混合物用DCM稀释并添加水,并且真空去除有机溶剂。通过制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗品以得到对应的6-氯-1-(2-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(5.4mg,0.006mmol,两步骤16%),为黄色固体。

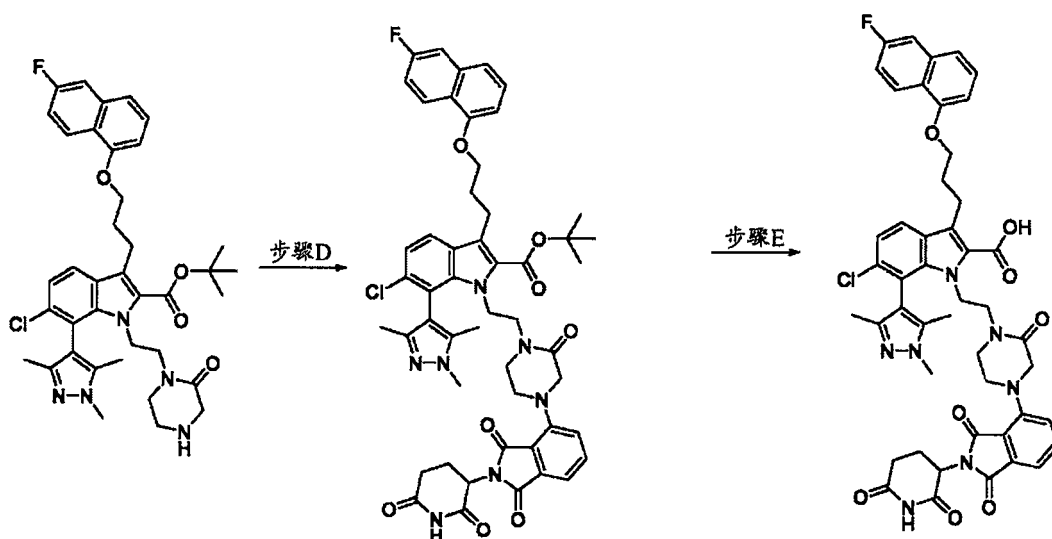
[2427] LCMS(ESI⁺):m/z 874.3[M+H]⁺

[2428] ¹H NMR(500MHz,DMSO)δ=11.07(d,J=2.5,1H),8.22(dd,J=9.3,5.9,1H),7.74(d,J=8.5,1H),7.68-7.60(m,2H),7.44-7.38(m,2H),7.38-7.31(m,2H),7.28-7.18(m,2H),6.86(dd,J=6.5,2.2,1H),5.07(dd,J=12.8,5.5,1H),4.42-4.29(m,1H),4.25-4.10(m,3H),3.77(s,3H),3.20-3.13(m,4H),2.90-2.81(m,1H),2.62-2.52(m,2H),2.46-2.39(m,1H),2.33-2.12(m,8H),2.12-1.96(m,5H),1.88(s,3H)。

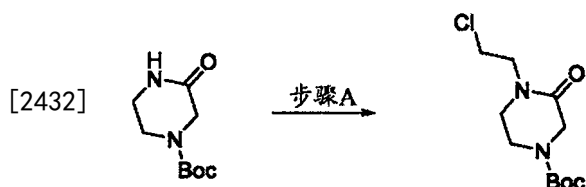
[2429] 实施例79. 6-氯-1-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)-2-氧代哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(310)



[2430]



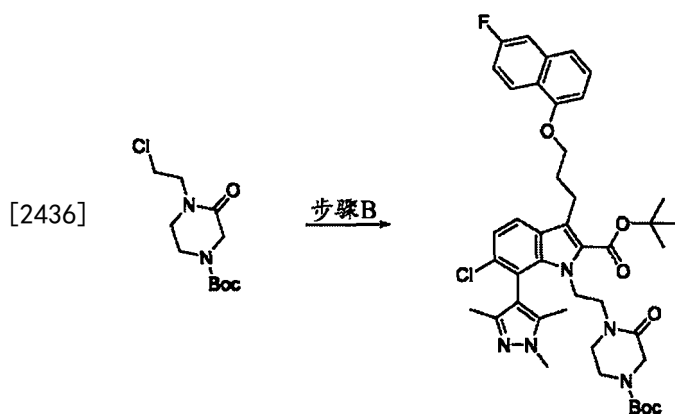
[2431] 步骤A



[2433] 在0℃下在氮气下,将无水(用正己烷洗涤)氢化钠(0.24g,10mmol)分批添加到3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.0g,5.0mmol)在DMF(20mL)中的搅拌溶液中。允许反应混合物在室温下搅拌30分钟。此后,再次将反应混合物冷却至0℃,并且滴加1-溴-2-氯乙烷(0.613mL,7.5mmol)。允许所得反应混合物在室温下在氮气下搅拌3小时。通过添加冰水来淬灭过量的氢化钠并用EtOAc稀释。将有机层依次用冰水和盐水洗涤,并经Na₂SO₄干燥,然后减压蒸发以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂,30-40%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物以得到300mg(1.14mmol,23%)的4-(2-氯乙基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯,为无色粘性固体。

[2434] LCMS(ESI⁺):m/z 263.2[M+H]⁺。

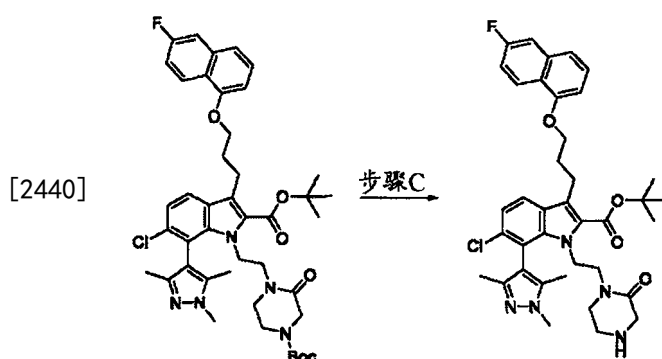
[2435] 步骤B



[2437] 将4-(2-氯乙基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(467mg, 1.8mmol)添加到6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(200mg, 0.357mmol)在甲苯(1mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加 Cs_2CO_3 (350mg, 1.07mmol),并且允许混合物在100℃下在氮气下搅拌6小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过硅胶上柱色谱法(50-60%EtOAc的二氯甲烷溶液)纯化粗化合物,以得到160mg (0.2mmol, 57%) 1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氧代哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯,为淡棕色胶状固体。

[2438] LCMS (ESI+): m/z 788.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

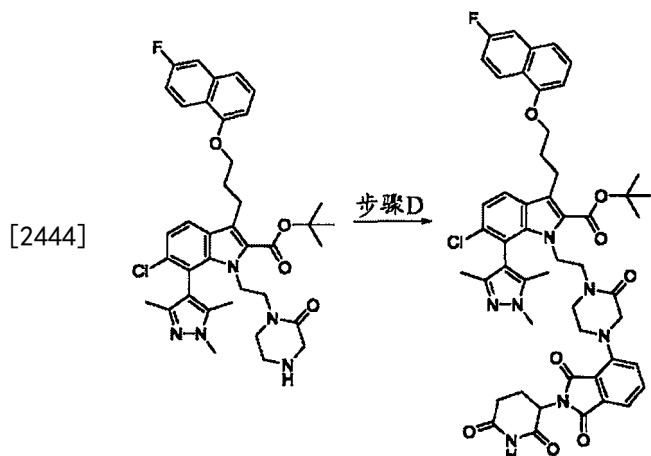
[2439] 步骤C



[2441] 在0℃下将6mL 4M HCl的二恶烷溶液添加到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氧代哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(160mg, 0.2mmol)在二恶烷(2mL)中的充分搅拌的溶液中,并且在相同温度下在氮气下将混合物搅拌2小时。当LCMS表明反应完成时,在0℃下将冷的1M NaOH溶液滴加到反应混合物中以维持pH ~ 5至6。用二氯甲烷萃取水层2-3次。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,以得到粗化合物,通过柱色谱法(SiO_2 , 3-5% MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到55mg (0.08mmol, 40%) 6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1-(2-(2-氧代哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯,为灰白色固体。

[2442] LCMS (ESI+): m/z 688.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

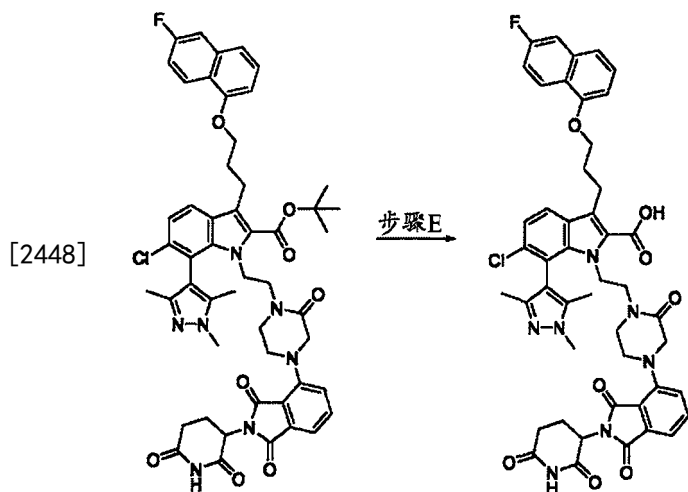
[2443] 步骤D



[2445] 将6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基}-1-[2-(2-氧代哌嗪-1-基) 乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(25.0mg, 0.036mmol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮(15.1mg, 0.054mmol)溶解在无水DMSO(0.726mL)并且添加DIPEA(0.025mL, 0.145mmol)。在90℃下将反应物(用LCMS监测)搅拌48小时。起始材料完全转化后,将溶液用DMSO稀释并用反相快速色谱法(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到6-氯-1-(2-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]-2-氧代哌嗪-1-基} 乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(13.2mg, 0.014mmol, 38.5%),为黄色固体。

[2446] LCMS (ESI⁺): m/z 943.6 [M+H]⁺。

[2447] 步骤E



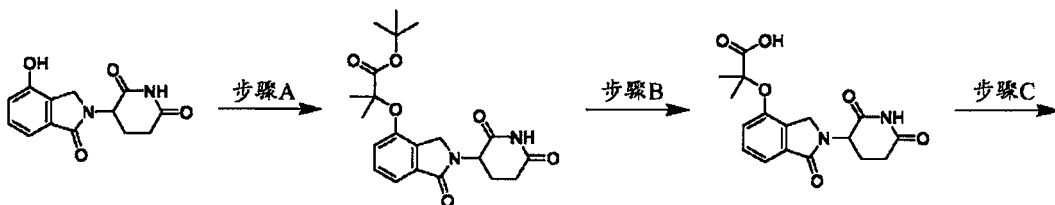
[2449] 在氩气氛下将6-氯-1-(2-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]-2-氧代哌嗪-1-基} 乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(13.2mg, 0.014mmol)溶解在无水DCM(0.50mL)中,并且添加TFA(0.500mL, 6.529mmol)。在室温下将反应物(用LCMS监测)搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将溶液减压浓缩并将所得残余物溶解在DMSO中。用制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗产物,以得到6-氯-1-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)-2-氧代哌嗪-1-基) 乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基) 氧基) 丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(6.9mg, 0.008mmol, 55.3%),为黄色固

体。

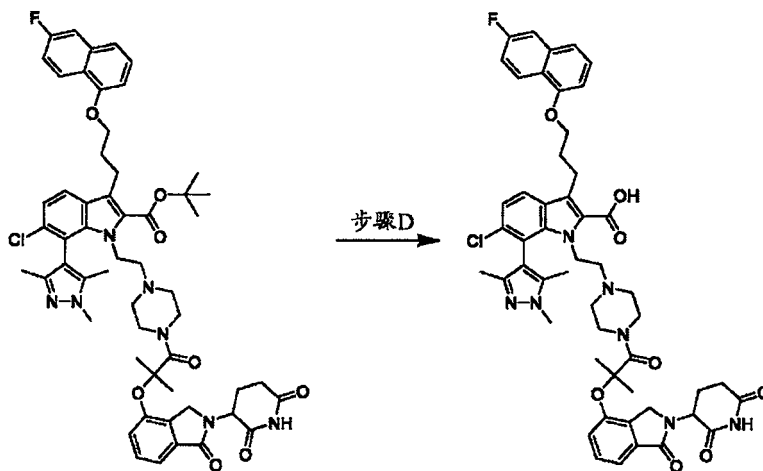
[2450] LCMS (ESI⁺): m/z 888.3 [M+H]⁺。

[2451] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 13.31 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.24 (dd, J=9.3, 5.8Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.25 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.87 (dd, J=5.4, 3.3Hz, 1H), 5.06 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 4.50-4.31 (m, 1H), 4.31-4.12 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.98-2.79 (m, 4H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.06 (d, J=3.9Hz, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.88 (d, J=3.7Hz, 3H)。

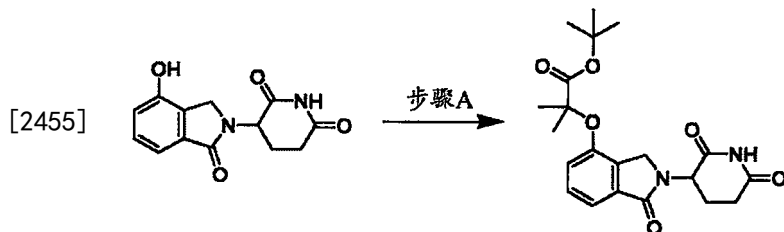
[2452] 实施例80. 6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(311)



[2453]



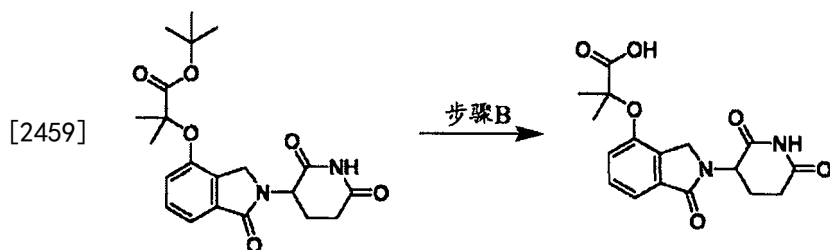
[2454] 步骤A



[2456] 在氮气下将DMF (1mL) 添加到3-(4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (150mg, 0.576mmol)、K₂CO₃ (319mg, 0.002mmol) 和MgSO₄ (71mg, 0.576mmol) 的混合物中, 然后添加2-溴异丁酸叔丁酯 (325μL, 1.7mmol)。在80℃下将所得混合物加热3小时。将反应物冷却至室温, 然后用水和盐水淬灭, 并用EtOAc萃取。通过快速柱色谱法 (SiO₂, 0-100% EtOAc 的环己烷溶液) 纯化粗品, 以获得2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯 (108mg, 0.268mmol, 47%), 为无色油状物。

[2457] LCMS (ESI⁺) :m/z 403.2 [M+H]⁺

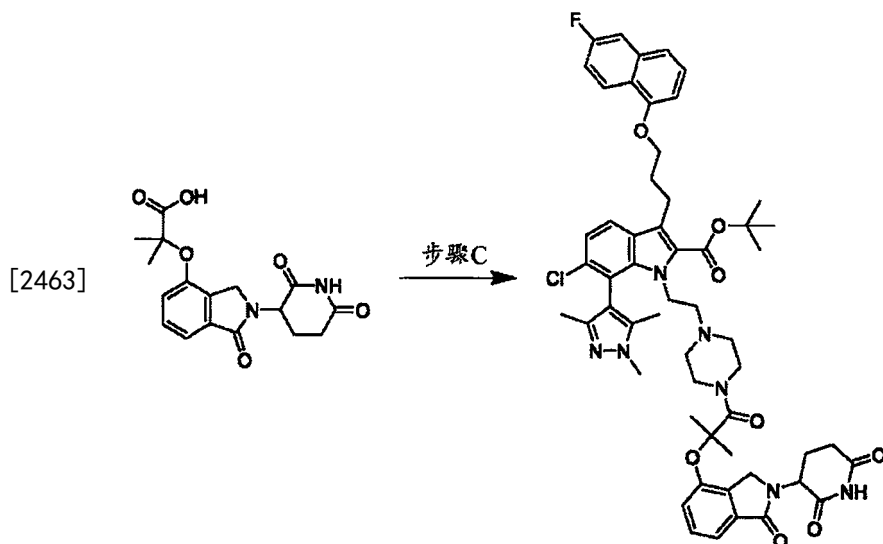
[2458] 步骤B



[2460] 在0℃下将TFA(1.15mL)添加到2-((2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(150mg,0.373mmol)在DCM(7.5mL)中的溶液中。允许混合物温热至室温,并搅拌5小时。真空去除挥发物。将粗残余物溶解在MeOH中并真空浓缩。所述操作重复三次以去除剩余的TFA。分离产物2-((2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)-2-甲基丙酸(121mg,0.349mmol,94%),为白色固体。

[2461] LCMS (ESI⁺) :m/z 347.0 [M+H]⁺

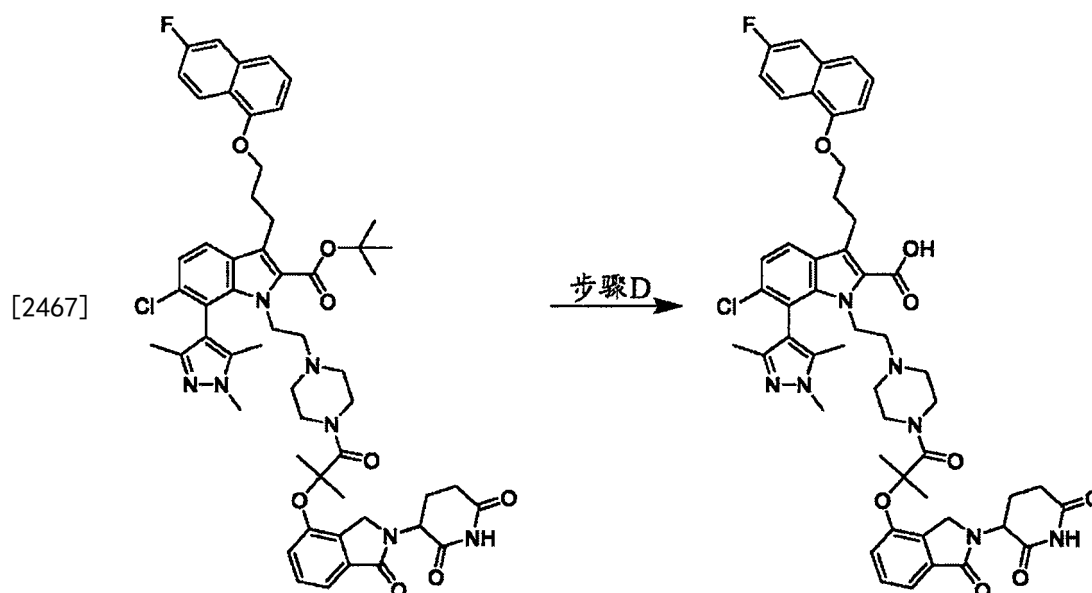
[2462] 步骤C



[2464] 将HATU(22.6mg,0.059mmol)和DIPEA(0.016mL,0.089mmol)添加到6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(20.0mg,0.030mmol)和2-((2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)-2-甲基丙酸(15.4mg,0.044mmol)在无水DMF(2.0mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌15分钟。将粗品稀释在DCM中并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,以获得6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(49mg,粗品),为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2465] LCMS (ESI⁺) :m/z 1003.2 [M+H]⁺

[2466] 步骤D

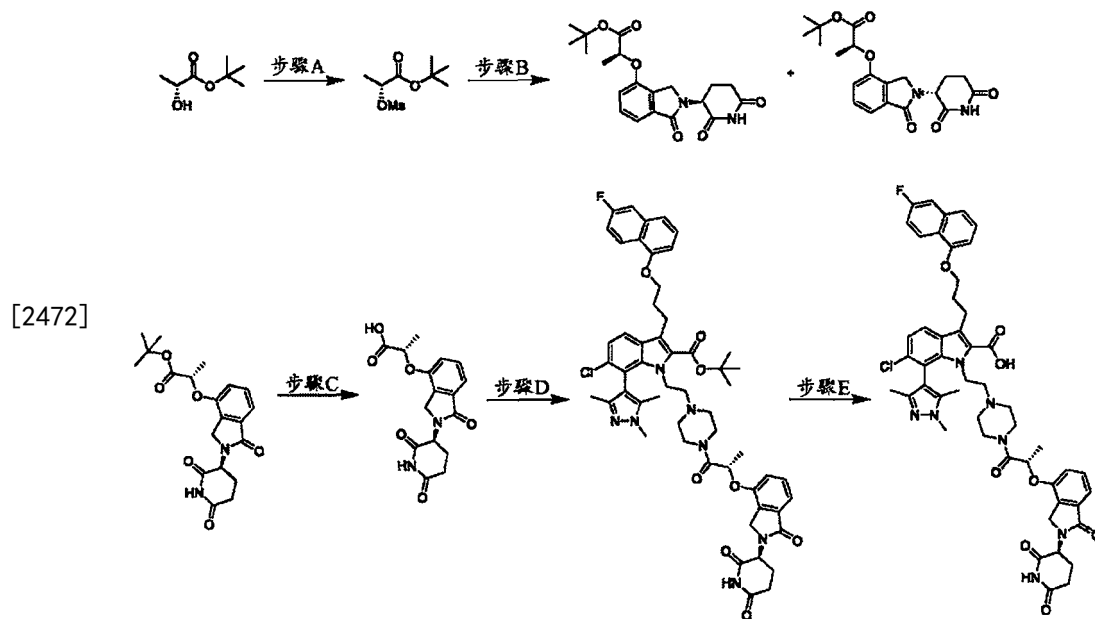


[2468] 将TFA(1.0mL)添加到6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(49mg,粗品)在DCM(1mL)中的溶液中,并且接下来将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以获得6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(16.0mg,0.017mmol,两步骤56.7%),为白色固体。

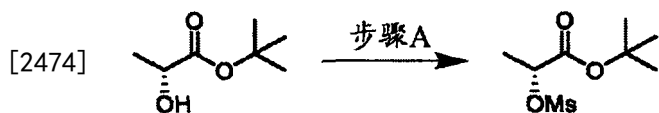
[2469] LCMS(ESI⁺):m/z 946.15[M+H]⁺

[2470] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ10.65(s,1H),8.22(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.67(d,J=8.5Hz,1H),7.58(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.43-7.38(m,3H),7.35-7.29(m,2H),7.20-7.16(m,1H),6.90-6.87(m,1H),6.85(dd,J=6.4,2.2Hz,1H),5.06(ddd,J=12.9,7.6,5.2Hz,1H),4.37(dd,J=17.2,7.7Hz,1H),4.28(dd,J=17.2,3.8Hz,1H),4.23-4.17(m,3H),4.12-4.06(m,1H),3.68(s,3H),3.52(bs,4H),3.24(dd,J=8.5,6.5Hz,2H),2.93-2.84(m,1H),2.66-2.60(m,1H),2.47-2.38(m,1H),2.24-2.17(m,2H),2.08-2.02(m,1H),1.99-1.88(m,9H),1.82(d,J=6.6Hz,3H),1.58(d,J=2.5Hz,3H),1.57(s,3H)。

[2471] 实施例81. 6-氯-1-(2-{4-[(2S)-2-({2-[(3S)-2,6-二氧化哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}氧基)丙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(313)

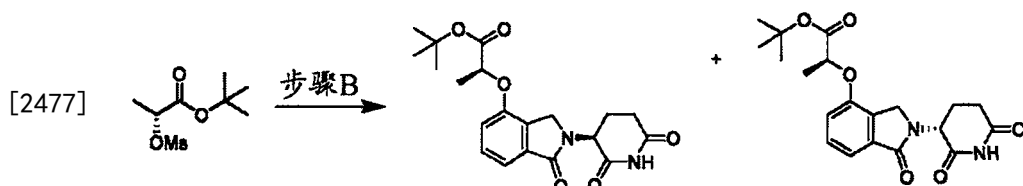


[2473] 步骤A



[2475] 在0℃下在氮气下将MsCl (0.530mL, 6.5mmol) 添加到 (R)-2-羟基丙酸叔丁酯 (500mg, 3.42mmol) 在DCM (15mL) 中的搅拌溶液中, 然后添加Et₃N (1.04mL, 10.27mmol), 并且允许反应混合物在相同温度下搅拌1小时。起始材料完全消耗 (通过TLC监测) 后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 依次用水和盐水洗涤, 将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法 (SiO₂, 10-20% EtOAc 的己烷溶液) 纯化粗化合物, 以得到 (R)-2-((甲基磺酰基) 氧基) 丙酸叔丁酯 (500mg, 2.23mmol, 65%), 为白色固体。

[2476] 步骤B



[2478] 在室温下在氮气下, 将KHC0₃ (184.6mg, 1.846mmol) 和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-羟基异吲哚啉-1,3-二酮 (400mg, 1.54mmol) 依次添加到 (R)-2-((甲基磺酰基) 氧基) 丙酸叔丁酯 (500mg, 2.23mmol) 在DMF (8mL) 中的充分搅拌的溶液中。允许反应混合物在60℃下搅拌3小时。起始材料完全消耗 (通过LCMS监测) 后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 依次用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法 (SiO₂, 50-60% EtOAc 的DCM溶液) 纯化粗化合物, 以得到300mg (2S)-2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基) 氧基) 丙酸叔丁酯。通过制备型手性HPLC纯化这种对映体混合物以分离 (S)-2-((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基) 氧基) 丙酸叔丁酯 (150mg, 0.39mmol, 25%)。

[2479] LCMS (ESI⁺): m/z 389.1 [M+H]⁺

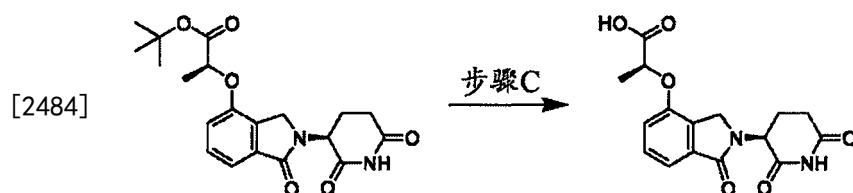
[2480] 和 (S)-2-((2-(R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基) 氧基) 丙酸叔

丁酯(100mg, 0.26mmol, 17%)。

[2481] LCMS (ESI⁺) :m/z 389.2 [M+H]⁺

[2482] 化合物的绝对立体化学是任意指定的。

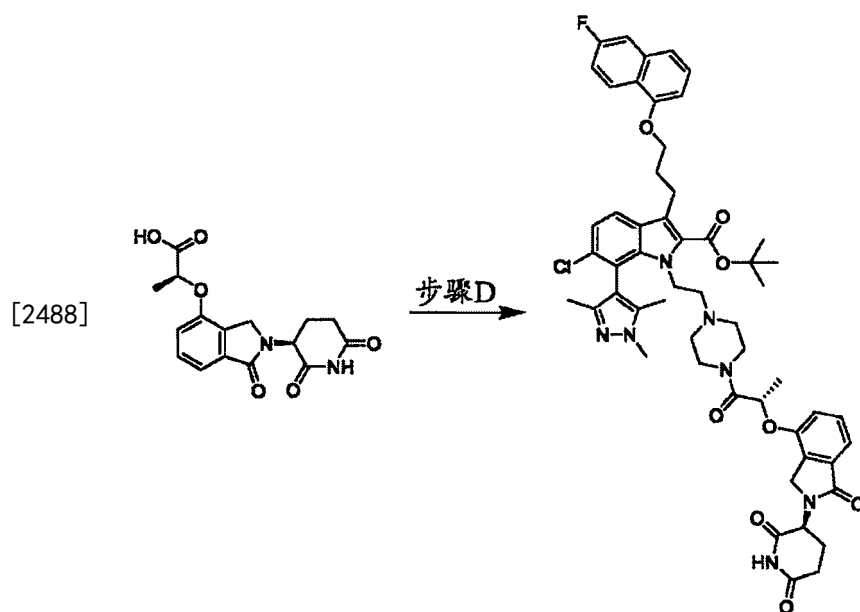
[2483] 步骤C



[2485] 在0℃下在氮气下将TFA(2mL)滴加到(S)-2-((2-((S)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸叔丁酯(150mg, 0.39mmol)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中,并且允许反应混合物在室温下搅拌16小时。起始材料消耗(通过LCMS监测)后,将挥发物减压蒸发以得到粗化合物,然后将粗化合物通过用Et₂O和戊烷研磨来纯化,以得到(S)-2-((2-((S)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸(70mg, 0.21mmol, 54%),为棕色固体。

[2486] LCMS (ESI⁺) :m/z 333.1 [M+H]⁺

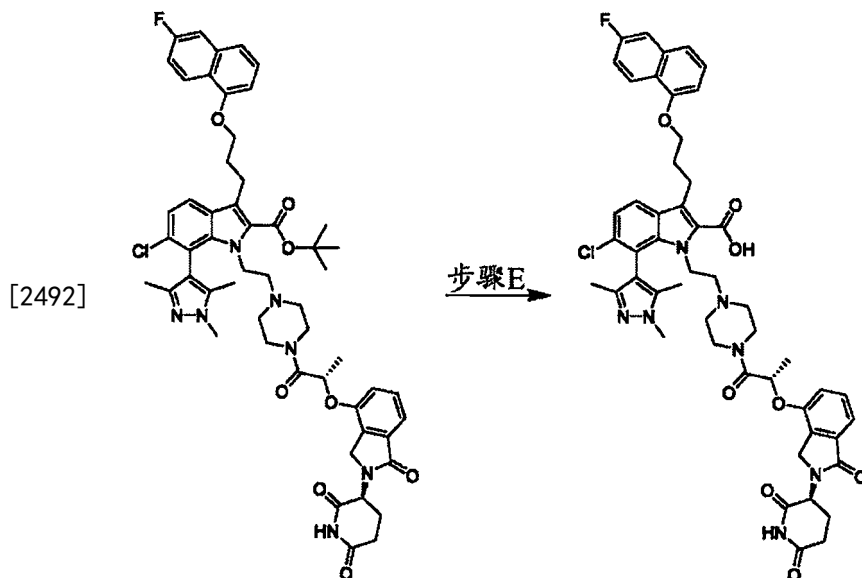
[2487] 步骤D



[2489] 将HATU(16.9mg, 0.044mmol)和DIPEA(0.019mL, 0.111mmol)添加到6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(15.0mg, 0.022mmol)和(S)-2-((2-((S)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸(8.9mg, 0.027mmol)在无水DMF(2.0mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌15分钟。将粗品稀释在DCM中并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,以获得6-氯-1-(2-{4-[(2S)-2-((2-[(3S)-2,6-二氧化哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚啉-4-基)氧基)丙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(29mg, 粗品),为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2490] LCMS (ESI⁺) :m/z 988.7 [M+H]⁺

[2491] 步骤E

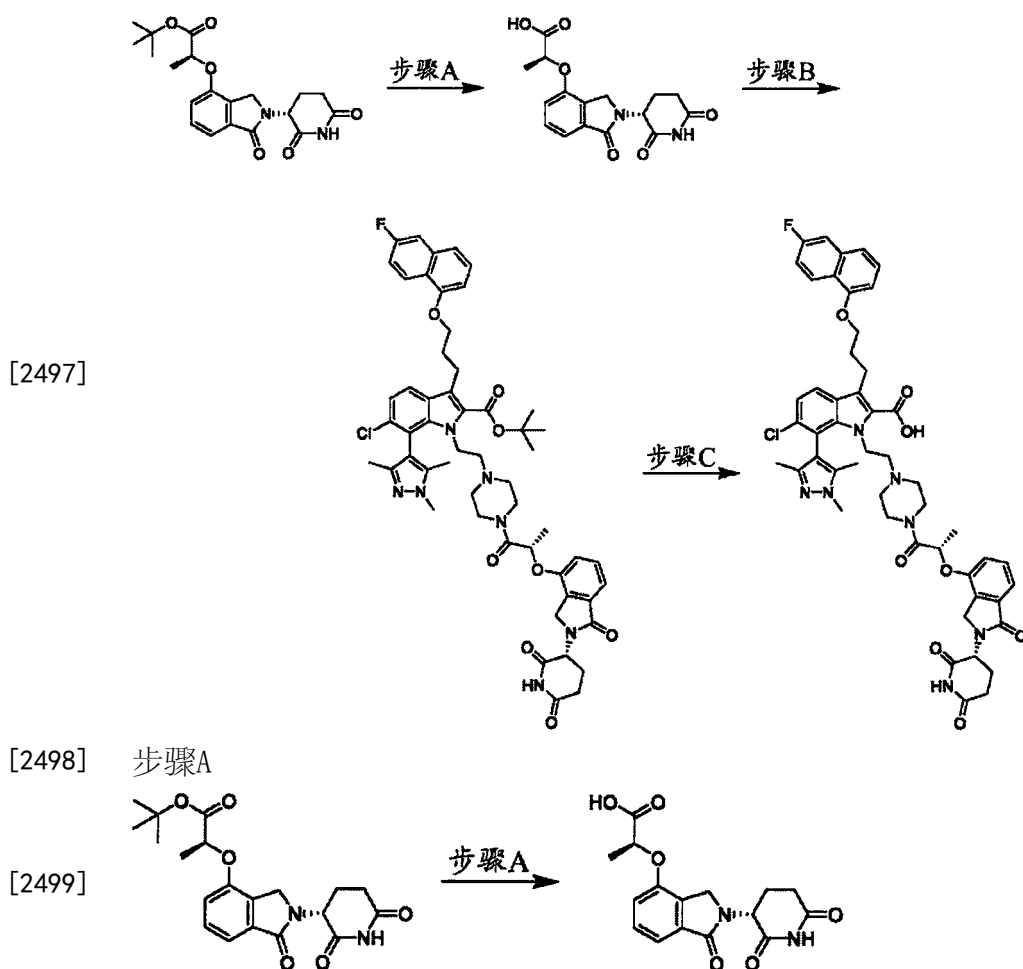


[2493] 将TFA(1.0mL, 13.059mmol)添加到6-氯-1-(2-{4-[(2S)-2-({2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}氧基)丙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(29mg, 粗品)在DCM(1.0mL)中的溶液中。在室温下将反应混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过制备型HPLC(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化, 以获得6-氯-1-(2-{4-[(2S)-2-({2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}氧基)丙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(16.5mg, 0.018mmol, 两步骤82%), 为白色固体。

[2494] LCMS(ESI⁺): m/z 932.15 [M+H]⁺

[2495] ¹H NMR(500MHz, DMSO, 353K) δ10.64(s, 1H), 8.23(dd, J=9.3, 5.8Hz, 1H), 7.71(d, J=8.5Hz, 1H), 7.58(dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.47-7.37(m, 3H), 7.36-7.28(m, 2H), 7.22(d, J=8.5Hz, 1H), 7.05(d, J=8.1Hz, 1H), 6.86(dd, J=6.1, 2.6Hz, 1H), 5.31(qd, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 5.05(dd, J=13.1, 5.2Hz, 1H), 4.38(d, J=17.2Hz, 1H), 4.32-4.21(m, 4H), 4.22-4.12(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.44-3.37(m, 4H), 3.28(dd, J=8.5, 6.5Hz, 2H), 2.88(ddd, J=17.3, 13.5, 5.6Hz, 1H), 2.66-2.58(m, 1H), 2.48-2.38(m, 1H), 2.28-2.19(m, 2H), 2.13-2.00(m, 7H), 1.99(d, J=2.9Hz, 3H), 1.87(d, J=1.9Hz, 3H), 1.45(d, J=6.5Hz, 3H)。

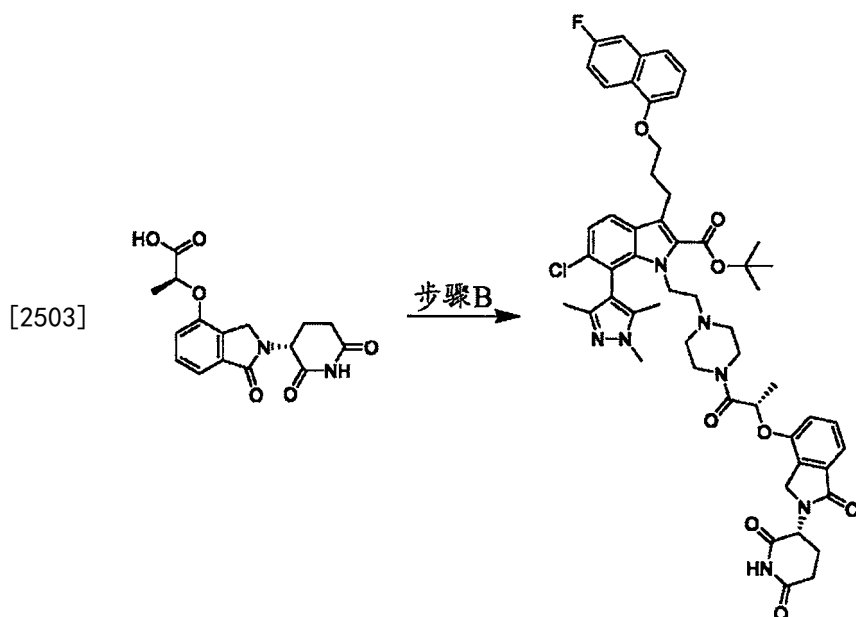
[2496] 实施例82. 6-氯-1-(2-{4-[(2S)-2-({2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}氧基)丙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(314)



[2500] 在0℃下在氮气下将TFA(2mL)滴加到(S)-2-((2-(R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸叔丁酯(150mg,0.39mmol)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中,并且允许反应混合物在室温下搅拌16小时。起始材料消耗(通过LCMS监测)后,将挥发物减压蒸发以得到粗化合物,然后将粗化合物通过用Et₂O和戊烷研磨来纯化,以得到(S)-2-((2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸(63.9mg,0.19mmol,75%),为棕色固体。

[2501] LCMS(ESI⁺):m/z 333.1[M+H]⁺

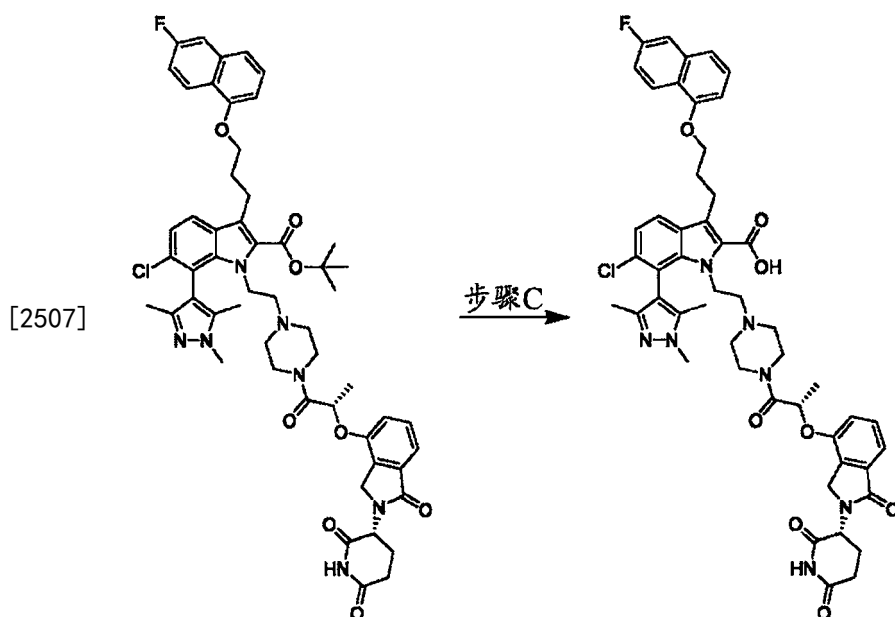
[2502] 步骤B



[2504] 将HATU (16.9mg, 0.044mmol) 和DIPEA (0.019mL, 0.111mmol) 添加到6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (15.0mg, 0.022mmol) 和(S)-2-((2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸 (8.9mg, 0.027mmol) 在无水的DMF (2.0mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌15分钟。将粗品稀释在DCM中并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 以获得6-氯-1-(2-{4-[(2S)-2-({2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}氧基)丙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (47mg, 粗品), 为黄色油状物, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2505] LCMS (ESI⁺): m/z 988.6 [M+H]⁺

[2506] 步骤C



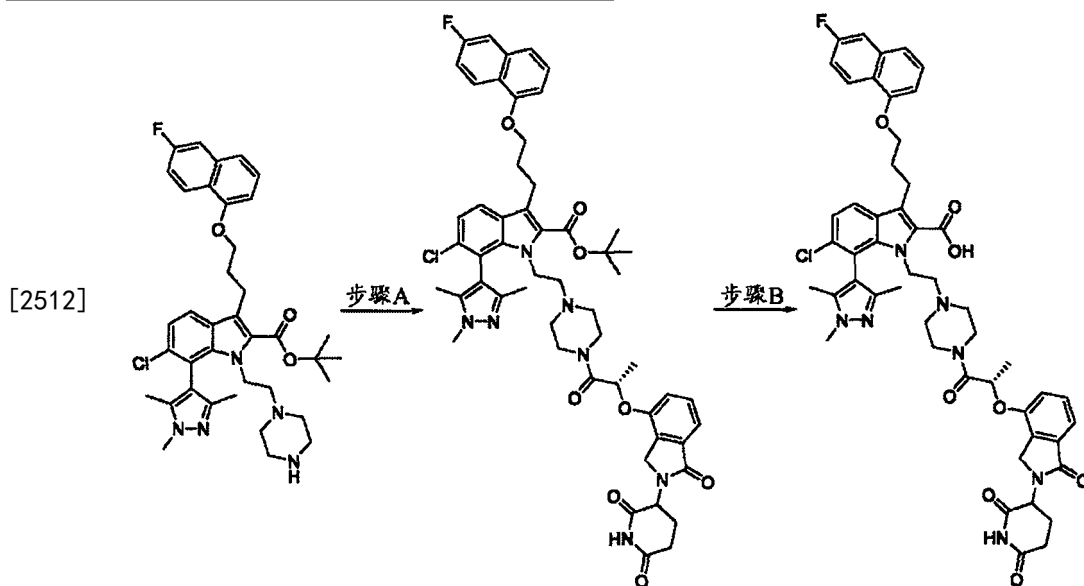
[2508] 将TFA (1.0mL) 添加到6-氯-1-(2-{4-[(2S)-2-({2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}氧基)丙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (47mg, 粗品) 中。将反应混合物在室温下搅拌15分钟。将粗品稀释在DCM中并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 以获得6-氯-1-(2-{4-[(2S)-2-({2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}氧基)丙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (47mg, 粗品), 为黄色油状物, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(47mg,粗品)在DCM(1.0mL)中的溶液中。在室温下将反应混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以获得6-氯-1-(2-{4-[(2S)-2-({2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基)氧基]丙酰基}哌嗪-1-基)乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(18.5mg,0.020mmol,两步骤91%),为白色固体。

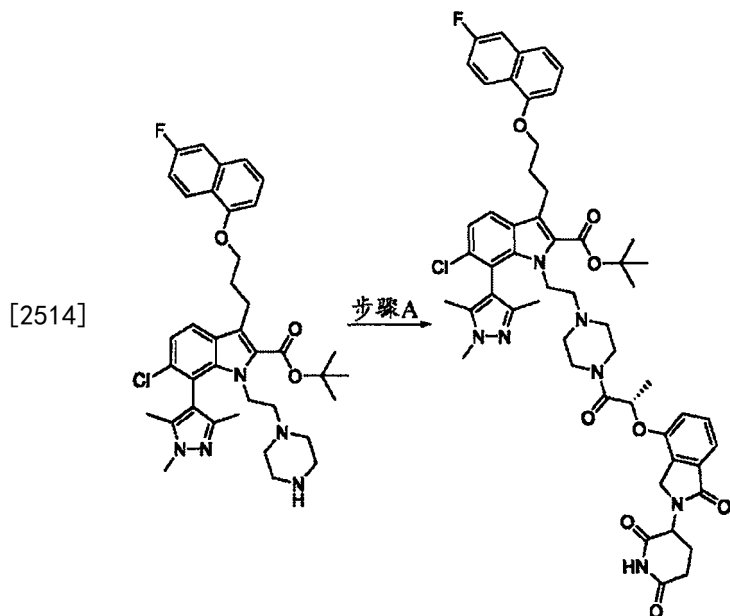
[2509] LCMS(ESI⁺):m/z 932.15[M+H]⁺

[2510] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ10.64(s,1H),8.23(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.71(d,J=8.6Hz,1H),7.58(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.46-7.38(m,3H),7.36-7.28(m,2H),7.22(d,J=8.5Hz,1H),7.05(dd,J=8.0,3.8Hz,1H),6.87(dd,J=6.2,2.5Hz,1H),5.32(q,J=6.5Hz,1H),5.04(dd,J=13.0,5.2Hz,1H),4.38(d,J=17.2Hz,1H),4.35-4.21(m,4H),4.21-4.12(m,1H),3.73(d,J=9.2Hz,3H),3.46-3.35(m,4H),3.31-3.25(m,2H),2.87(ddd,J=17.3,13.4,5.5Hz,1H),2.67-2.59(m,1H),2.49-2.39(m,1H),2.28-2.19(m,2H),2.12-1.99(m,7H),1.99(d,J=0.8Hz,3H),1.88(d,J=1.0Hz,3H),1.48-1.37(m,3H)。

[2511] 实施例83. 6-氯-1-(2-(4-((2S)-2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(312)



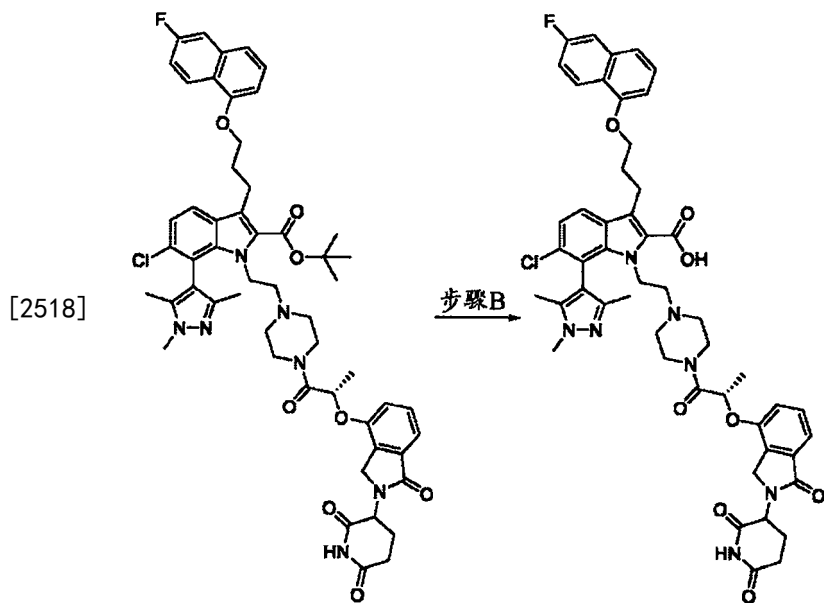
[2513] 步骤A



[2515] 将(S)-2-((2-((S)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸和(S)-2-((2-((R)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸(9.8mg, 0.029mmol)的等摩尔混合物溶解在无水DMF(0.979mL)中,并且添加DIPEA(0.013mL, 0.073mmol),然后添加HATU(9.8mg, 0.026mmol),并且在室温下在氩气下将溶液搅拌15分钟。向其中添加6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(16.5mg, 0.024mmol),并且在室温下在氩气下继续反应(用LCMS监测)15分钟。起始材料完全消耗后,将混合物用DCM稀释并用水和盐水洗涤。将有机层经无水MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩。获得粗品6-氯-1-(2-{4-[(2S)-2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}丙酰基]哌嗪-1-基)乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(25.0mg),为黄色油状物,并且无需进一步纯化即可用于下一步。

[2516] LCMS (ESI+) :m/z 988.2[M+H]⁺.

[2517] 步骤B

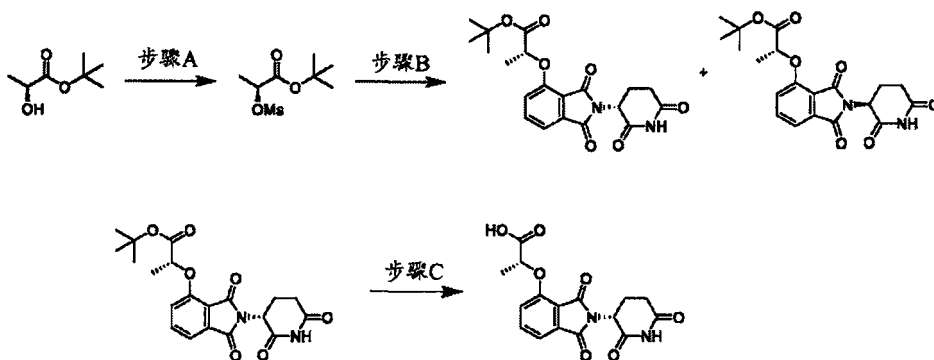


[2519] 在氩气下将粗品6-氯-1-(2-{4-[(2S)-2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}丙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(25.0mg)溶解在无水DCM(0.194mL)中,并且添加TFA(0.194mL,2.529mmol)。在室温下在氩气下搅拌反应物(用LCMS监测)。起始材料完全消耗后,将混合物减压浓缩至干。将所得残余物溶解在DMSO中,通过注射筒过滤器并用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到6-氯-1-(2-(4-((2S)-2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(11.4mg,0.012mmol,两步骤50.0%),为白色固体。

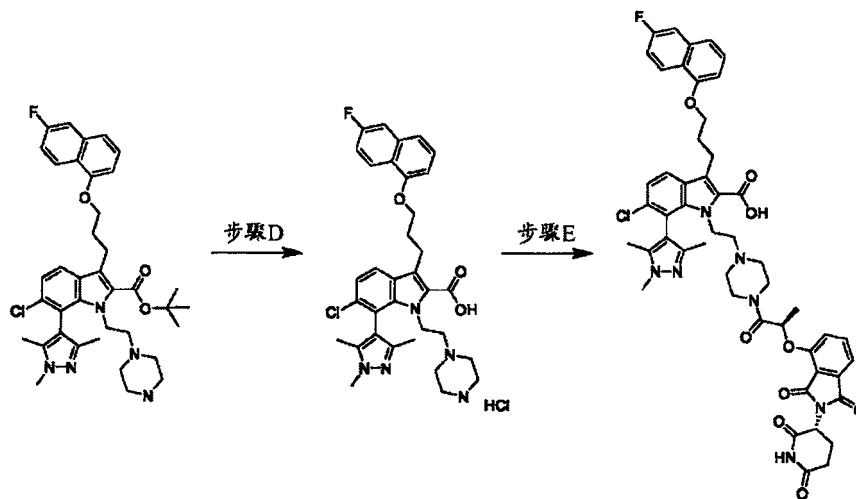
[2520] LCMS(ESI⁺):m/z 932.2[M+H]⁺。

[2521] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ10.64(s,1H),8.23(ddd,J=9.2,6.0,1.4Hz,1H),7.71(d,J=8.5Hz,1H),7.58(dd,J=10.4,2.7Hz,1H),7.47-7.38(m,3H),7.36-7.28(m,2H),7.21(d,J=8.5Hz,1H),7.09-7.02(m,1H),6.91-6.82(m,1H),5.37-5.27(m,1H),5.05(ddd,J=13.0,5.3,4.0Hz,1H),4.38(d,J=17.2Hz,1H),4.34-4.29(m,1H),4.29-4.21(m,3H),4.21-4.13(m,1H),3.77-3.70(m,3H),3.40(bs,4H),3.28(dd,J=8.3,6.7Hz,2H),2.92-2.83(m,1H),2.66-2.59(m,1H),2.47-2.40(m,1H),2.27-2.20(m,2H),2.13-2.01(m,7H),2.01-1.97(m,3H),1.90-1.84(m,3H),1.45(dd,J=6.6,1.3Hz,3H)。

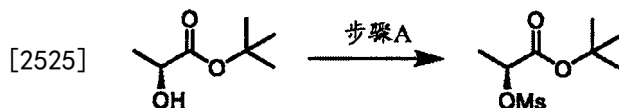
[2522] 实施例84. 6-氯-1-(2-{4-[(2R)-2-({2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}氧基)丙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(316)



[2523]

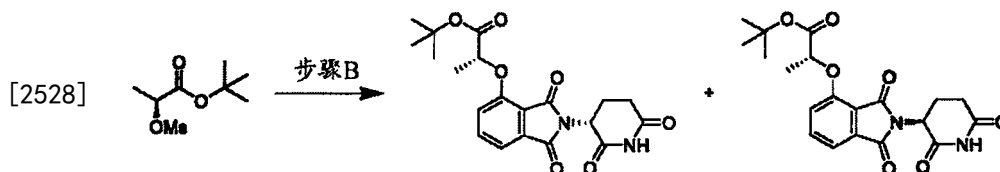


[2524] 步骤A



[2526] 在0℃下在氮气下将MsCl (0.530mL, 6.5mmol) 添加到(S)-2-羟基丙酸叔丁酯(500mg, 3.42mmol) 在DCM(15mL) 中的搅拌溶液中, 然后添加Et₃N(1.04mL, 10.27mmol), 并且允许反应混合物在相同温度下搅拌1小时。起始材料完全消耗(通过TLC监测)后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 依次用水和盐水洗涤, 将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法(SiO₂, 10-20% EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物, 以得到(S)-2-((甲基磺酰基)氧基)丙酸叔丁酯(500mg, 2.23mmol, 65%), 为白色固体。

[2527] 步骤B



[2529] 在室温下在氮气下, 将KHCO₃ (0.70mg, 7mmol) 和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(367mg, 1.33mmol) 依次添加到(S)-2-((甲基磺酰基)氧基)丙酸叔丁酯(250mg, 1.16mmol) 在DMF(8mL) 中的充分搅拌的溶液中。允许反应混合物在60℃下搅拌3小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 依次用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法(SiO₂, 30-40% EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物, 以得到250mg (2R)-2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸叔丁酯。通过制备型手性HPLC分离这种对映体混合物以获得(R)-2-((2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸叔丁酯(100mg, 0.25mmol, 22.7%)。

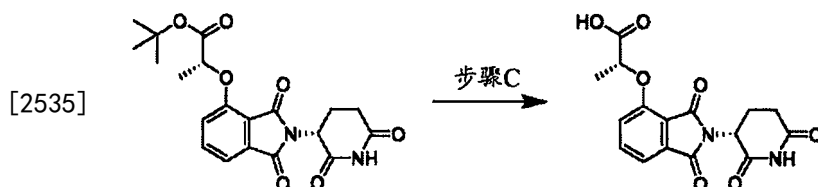
[2530] LCMS (ESI+): m/z 401.2 [M+H]⁺

[2531] 和(R)-2-((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸叔丁酯(120mg, 0.3mmol, 26.7%)

[2532] LCMS (ESI+): m/z 401.2 [M+H]⁺

[2533] 化合物的绝对立体化学是任意指定的。

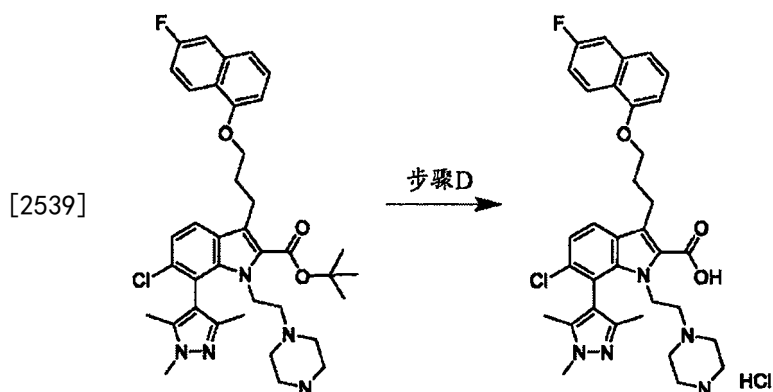
[2534] 步骤C



[2536] 在0℃下在氮气下将TFA(3mL)滴加到(R)-2-((2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸叔丁酯(100mg, 0.25mmol) 在DCM(3mL) 中的搅拌溶液中, 并且允许反应混合物在室温下搅拌16小时。起始材料消耗(通过LCMS监测)后, 将挥发物减压蒸发以得到粗化合物, 然后将粗化合物通过用Et₂O和戊烷研磨来纯化, 以得到(R)-2-((2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸(41mg, 0.115mmol, 47.6%), 为棕色固体。

[2537] LCMS (ESI⁺) :m/z 347.2 [M+H]⁺

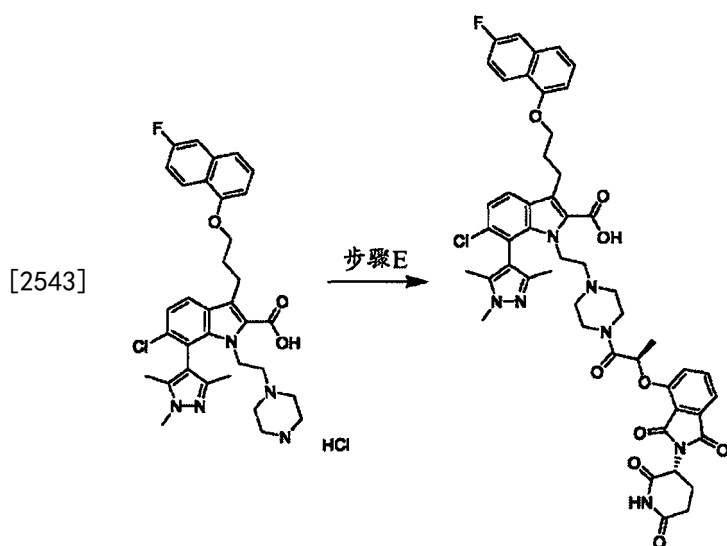
[2538] 步骤D



[2540] 将4M HCl的二恶烷溶液(2.1mL,61.053mmol)添加到6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(106.0mg,0.157mmol)在THF(1.0mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌18小时,接下来在40℃下搅拌18小时。将粗品真空浓缩并溶解在1M HCl中,以获得6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸盐(107.0mg,0.163mmol,定量),为白色固体。

[2541] LCMS (ESI⁺) :m/z 618.3 [M+H]⁺

[2542] 步骤E

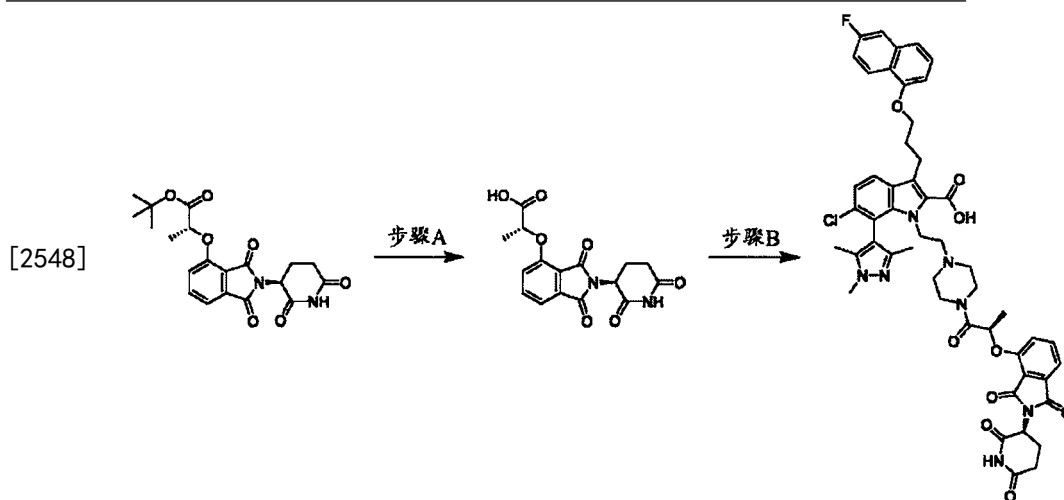


[2544] 将DIPEA(0.020mL,0.115mmol)添加到(R)-2-((2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氧基)丙酸(11.9mg,0.034mmol)和HATU(12.2mg,0.032mmol)在无水DMF(2.4mL)中的混合物中,并在室温下搅拌1小时。向混合物中添加6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸盐(15mg,0.023mmol)的溶液。接下来在室温下将反应物搅拌30分钟。通过制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗品,以获得6-氯-1-(2-{4-[(2R)-2-((2R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基)丙酰基]哌嗪-1-基)乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(5.4mg,0.006mmol,24.9%),为灰白色固体。

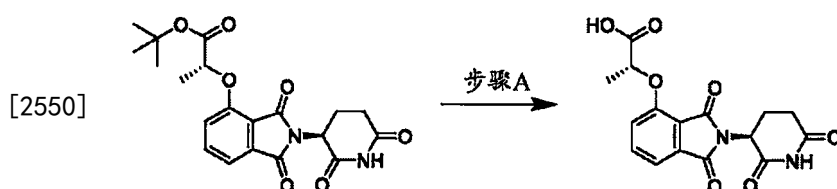
[2545] LCMS (ESI⁺) :m/z 946.35 [M+H]⁺

[2546] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ10.79 (s, 1H), 8.24 (dd, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 7.3Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.58 (dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.32 (td, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.87 (dd, J=6.0, 2.7Hz, 1H), 5.47-5.42 (m, 1H), 5.04 (dd, J=12.5, 5.5Hz, 1H), 4.31-4.22 (m, 3H), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.74 (d, J=5.3Hz, 3H), 3.42 (s, 4H), 3.26 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.87 (ddd, J=16.8, 13.4, 5.2Hz, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.23 (p, J=6.6Hz, 2H), 2.13-2.05 (m, 7H), 2.00-1.98 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.49 (dd, J=6.5, 1.2Hz, 3H)。

[2547] 实施例85. 6-氯-1-(2-{4-[(2R)-2-({2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}氧基)丙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (317)



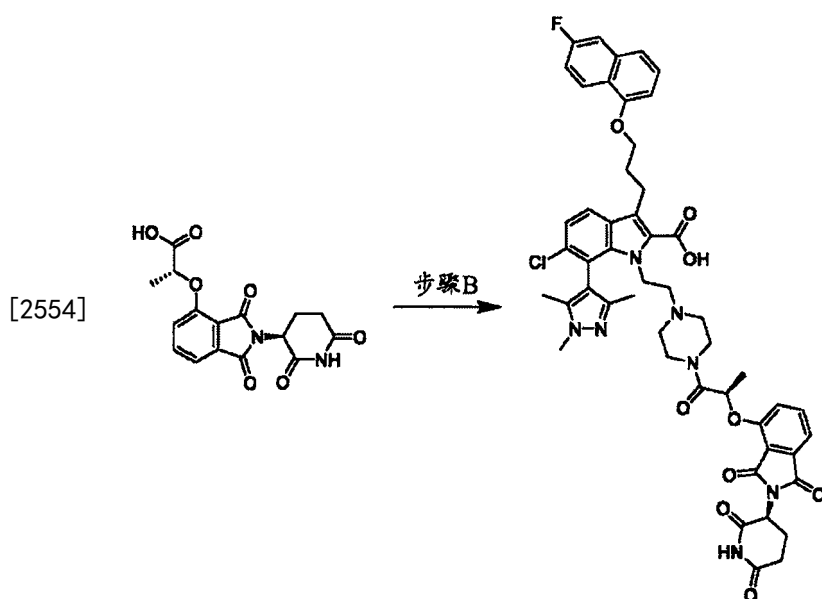
[2549] 步骤A



[2551] 在0℃下在氮气下将TFA(3mL)滴加到(R)-2-((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸叔丁酯(120mg, 0.3mmol)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中,并且允许反应混合物在室温下搅拌16小时。起始材料消耗(通过LCMS监测)后,将挥发物减压蒸发以得到粗化合物,然后将粗化合物通过用Et₂O和戊烷研磨来纯化,以得到(R)-2-((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸(40mg, 0.115mmol, 38.7%),为淡棕色固体。

[2552] LCMS (ESI⁺) :m/z 347.15 [M+H]⁺

[2553] 步骤B

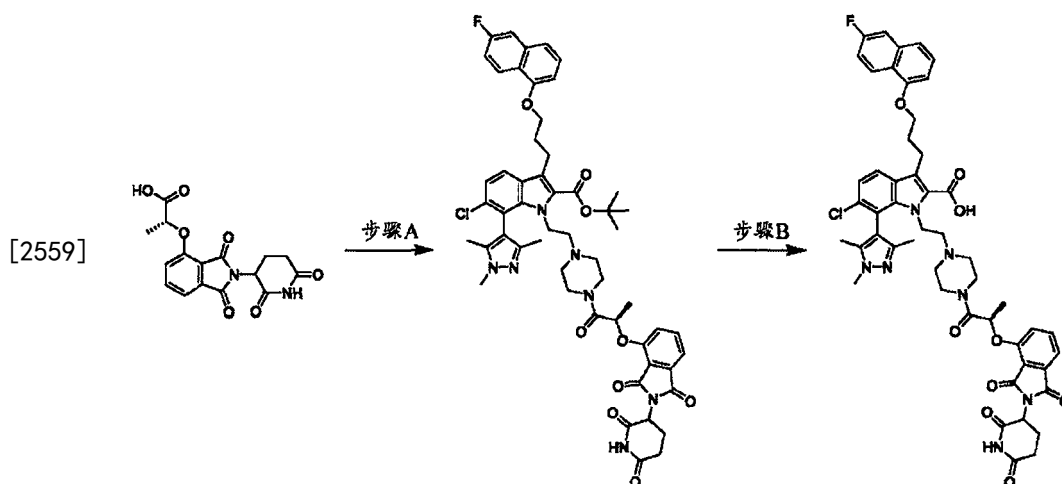


[2555] 将DIPEA(0.020mL,0.115mmol)添加到(R)-2-((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸(11.9mg,0.034mmol)和HATU(12.2mg,0.032mmol)在无水DMF(2.4mL)中的混合物中,并在室温下搅拌1小时。向混合物中添加6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸盐(15mg,0.23mmol)的溶液。接下来在室温下将反应物搅拌30分钟。通过制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗品,以获得6-氯-1-(2-{4-[(2R)-2-({2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}氧基)丙酰基]哌嗪-1-基)乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(6.5mg,0.007mmol,30.0%),为灰白色固体。

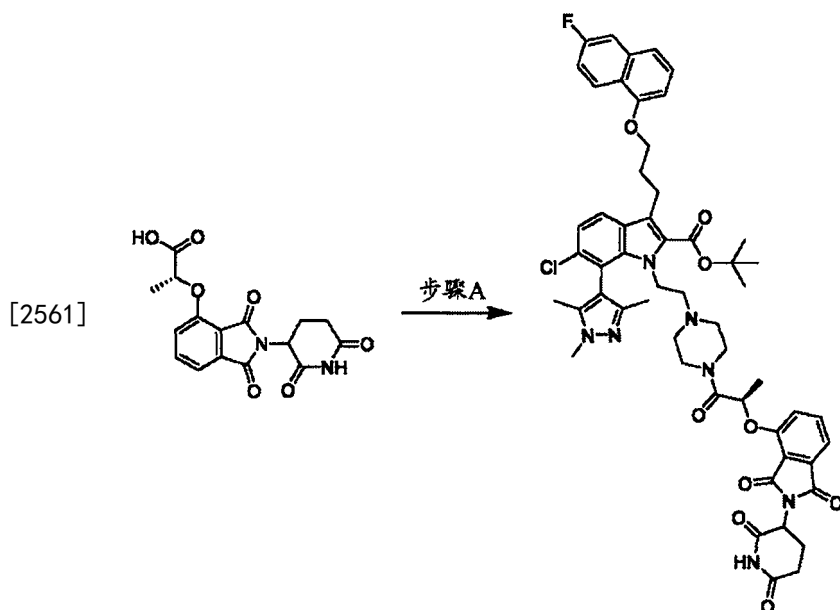
[2556] LCMS(ESI⁺):m/z 946.25[M+H]⁺

[2557] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ10.79(s,1H),8.24(dd,J=9.3,5.9Hz,1H),7.76(dd,J=8.5,7.3Hz,1H),7.69(d,J=8.5Hz,1H),7.58(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.45(dt,J=7.3,0.7Hz,1H),7.43-7.39(m,2H),7.32(td,J=8.9,2.6Hz,1H),7.21(dd,J=14.8,8.5Hz,2H),6.87(dd,J=6.0,2.6Hz,1H),5.47-5.41(m,1H),5.04(dd,J=12.4,5.5Hz,1H),4.30-4.22(m,3H),4.20-4.14(m,1H),3.74(d,J=4.2Hz,3H),3.42(s,4H),3.27(t,J=7.5Hz,2H),2.87(ddd,J=17.0,13.4,5.2Hz,1H),2.65-2.53(m,2H),2.23(p,J=6.5Hz,2H),2.14-2.03(m,7H),2.00(d,J=3.4Hz,3H),1.87(s,3H),1.49(d,J=6.5Hz,3H)。

[2558] 实施例86. 6-氯-1-(2-{4-[(2R)-2-({2-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)丙酰基]哌嗪-1-基)乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(315)



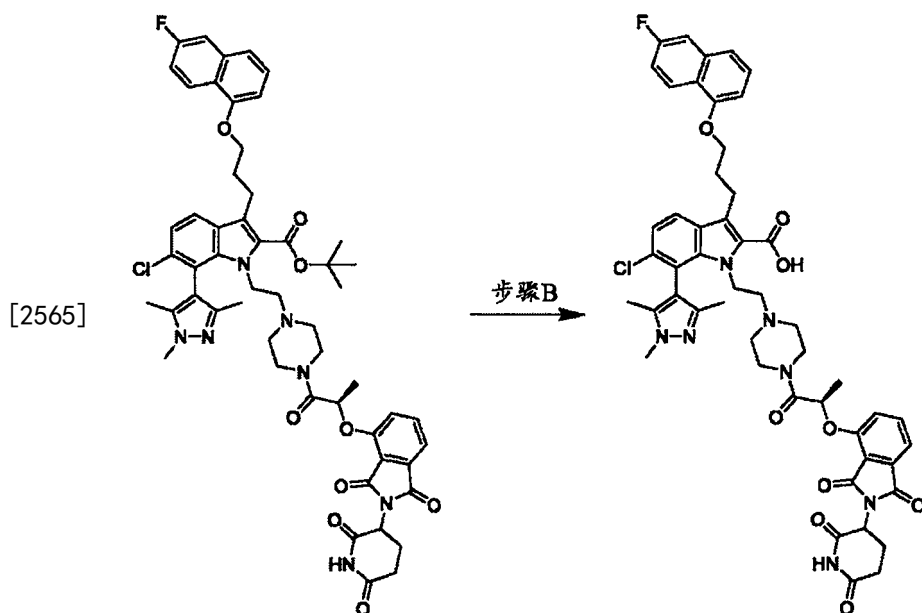
[2560] 步骤A



[2562] 将DIPEA (0.019mL, 0.111mmol) 添加到6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (25.0mg, 0.037mmol)、(2R)-2-({2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基}氧基)丙酸 (7.7mg, 0.022mmol)、(2R)-2-({2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基}氧基)丙酸 (7.7mg, 0.022mmol) 和HATU (28.2mg, 0.074mmol) 在无水DMF (2.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌30分钟。将粗品用DCM稀释,并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到59mg粗品6-氯-1-(2-{4-[(2R)-2-({2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基}氧基)丙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,为橙色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2563] LCMS (ESI⁺): m/z 618.3 [M+H]⁺

[2564] 步骤B

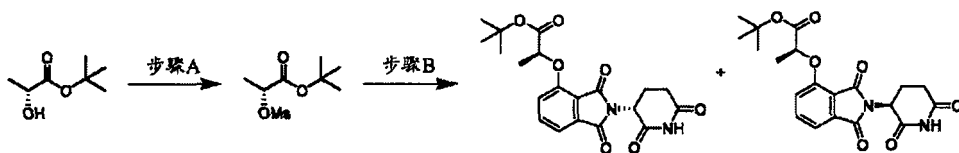


[2566] 将TFA(1.0mL)添加到6-氯-1-(2-{4-[(2R)-2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}丙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(59mg,粗品)在DCM(1.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以获得6-氯-1-(2-{4-[(2R)-2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}丙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(22.7mg, 0.024mmol,两步骤64.9%),为白色固体。

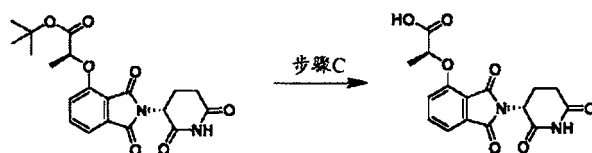
[2567] LCMS(ESI⁺):m/z 946.14[M+H]⁺

[2568] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ10.81(s,1H),8.23(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.76(dd,J=8.5,7.3Hz,1H),7.71(d,J=8.5Hz,1H),7.59(dd,J=10.4,2.7Hz,1H),7.47-7.39(m,3H),7.35-7.30(m,1H),7.22(dd,J=8.5,3.5Hz,2H),6.87(dd,J=6.0,2.6Hz,1H),5.48-5.41(m,1H),5.04(dd,J=12.5,5.5Hz,1H),4.30-4.22(m,3H),4.17(q,J=7.2Hz,1H),3.74(d,J=4.5Hz,3H),3.42(s,4H),3.32-3.25(m,2H),2.87(ddd,J=17.6,13.3,5.3Hz,1H),2.65-2.52(m,2H),2.27-2.20(m,2H),2.12-2.03(m,7H),2.02-1.98(m,3H),1.87(s,3H),1.49(d,J=6.5Hz,3H)。

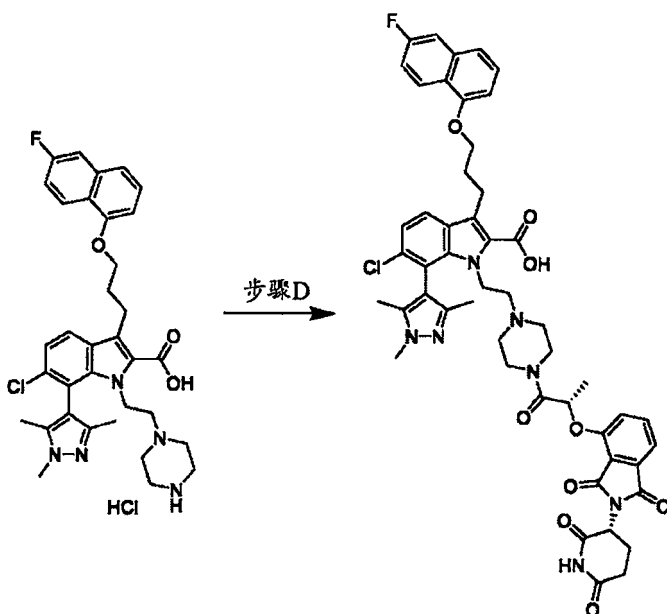
[2569] 实施例87. 6-氯-1-(2-(4-((S)-2-((2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(320)



[2570]



[2571]



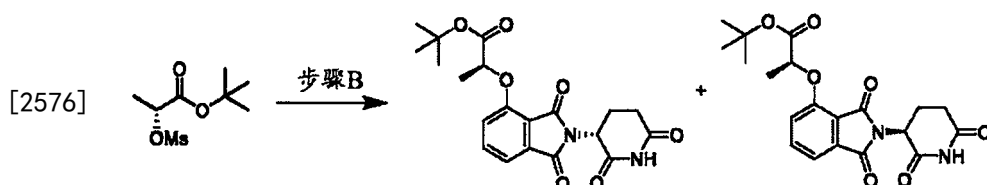
[2572] 步骤A

[2573]



[2574] 在0℃下在氮气下,将甲磺酰氯(0.530mL,6.5mmol)添加到(R)-2-羟基丙酸叔丁酯(500mg,3.42mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液中,然后添加三乙胺(1.04mL,10.27mmol),并且允许反应混合物在相同温度下搅拌1小时。起始材料完全消耗(通过TLC监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后用柱色谱法(SiO₂,10-20%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到(R)-2-((甲基磺酰基)氧基)丙酸叔丁酯(500mg,2.23mmol,65%),为白色固体。

[2575] 步骤B



[2577] 在室温下在氮气下,将KHCO₃(0.70mg,7.0mmol)和2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-4-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(0.367g,1.33mmol)添加到(R)-2-((甲基磺酰基)氧基)丙酸叔丁酯(250mg,1.16mmol)在DMF(8mL)中的充分搅拌的溶液中。允许反应混合物在60℃下搅拌3

小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 , 30-40% EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到250mg粗品 (2S) -2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸粗制叔丁酯。通过制备型手性HPLC分离这种对映体混合物,以获得(S) -2-((2-((S) -2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸叔丁酯(80mg, 0.2mmol, 17.2%),为灰白色固体

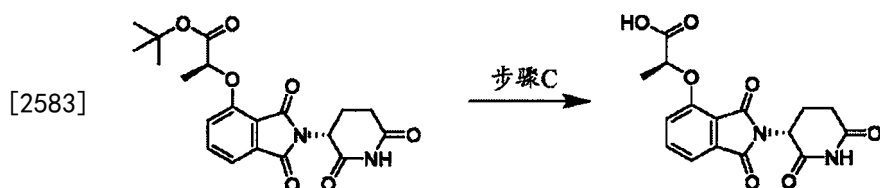
[2578] LCMS (ESI⁻): m/z 401.2 [M-H]⁻

[2579] 和(S) -2-((2-((R) -2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸叔丁酯(100mg, 0.248mmol, 22.72%),为灰白色固体。

[2580] LCMS (ESI⁻): m/z 401.2 [M-H]⁻

[2581] 化合物的绝对立体化学是任意指定的。

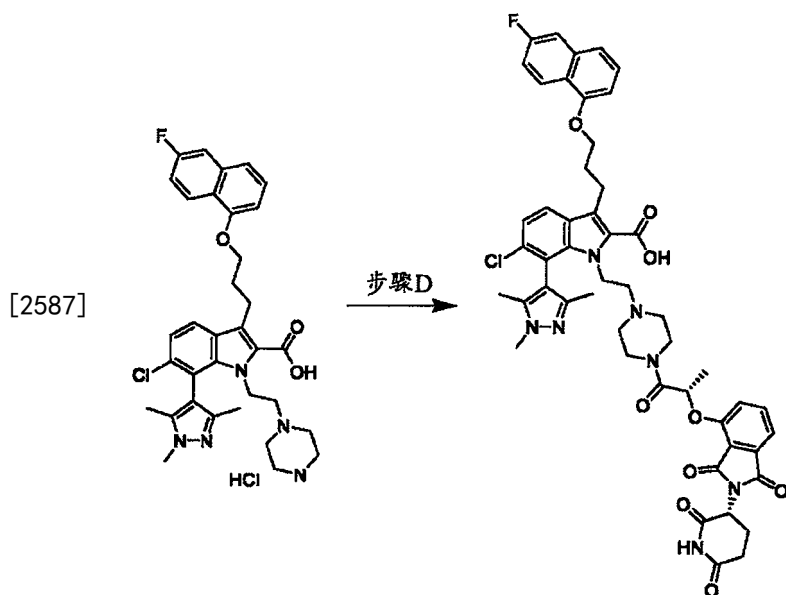
[2582] 步骤C



[2584] 在0℃下在氮气下将TFA(3mL)滴加到(S) -2-((2-((R) -2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸叔丁酯(100mg, 0.25mmol)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中,并且允许反应混合物在室温下搅拌16小时。起始材料消耗后,将挥发物减压蒸发以得到粗化合物,然后通过将粗化合物通过用二乙醚和戊烷研磨来纯化,以得到(S) -2-((2-((R) -2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸酯(60mg, 0.1734mmol, 69%),为棕色固体。

[2585] LCMS (ESI⁺): m/z 347.3 [M+H]⁺

[2586] 步骤D



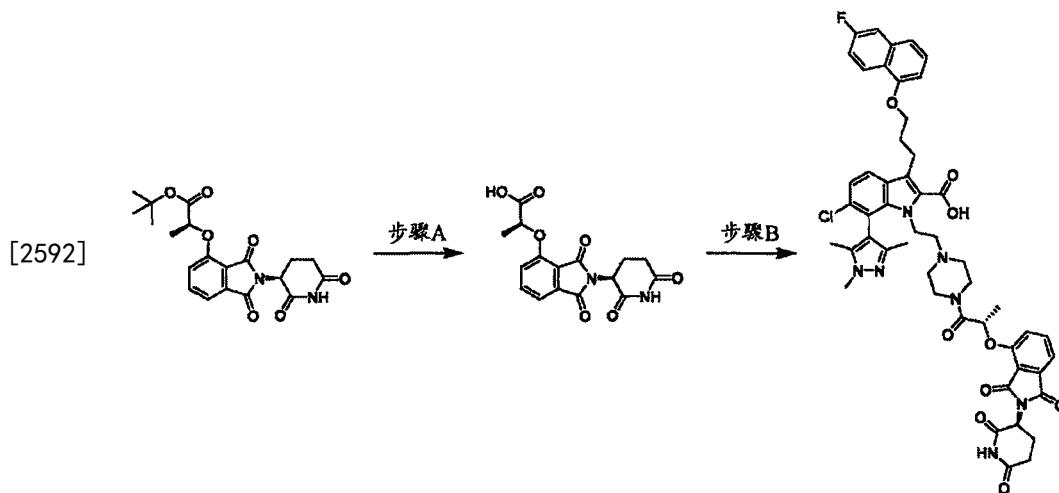
[2588] 在氩气氛下将(2S) -2-({2-[(3R) -2,6-二氧化哌啶-3-基]-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}氧基)丙酸(10.1mg, 0.029mmol)和HATU(10.3mg, 0.027mmol)溶解在无

水DMF (2.4mL) 中, 并且添加DIPEA (0.010mL, 0.058mmol)。在室温下将反应物搅拌1小时。将6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸盐 (12.7mg, 0.019mmol) 溶解在DMSO (0.600mL) 中, 缓慢地向反应物中滴加DIPEA (0.010mL, 0.058mmol), 然后在室温下在氩气氛下将反应物搅拌15分钟。起始材料完全消耗后, 将溶液用DMSO稀释至5mL并且用制备型HPLC (H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化粗产物, 以得到6-氯-1-(2-(4-((S)-2-((2-((R)-2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吡啶-4-基)氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (6.7mg, 0.007mmol, 36.2%), 为白色粉末。

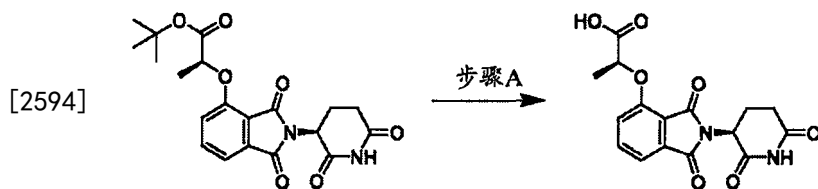
[2589] LCMS (ESI⁺): m/z 946 [M+H]⁺

[2590] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.77 (s, 1H), 8.23 (dd, J=9.1, 5.7Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 7.2Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.58 (dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 3H), 7.32 (td, J=8.9, 2.7Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.5, 7.0Hz, 2H), 6.87 (dd, J=6.0, 2.6Hz, 1H), 5.51-5.38 (m, 1H), 5.04 (dd, J=12.5, 5.5Hz, 1H), 4.34-4.09 (m, 4H), 3.74 (d, J=4.0Hz, 3H), 3.42 (bs, 4H), 3.33-3.23 (m, 2H), 2.87 (ddd, J=16.9, 13.4, 5.3Hz, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 7H), 2.02-1.97 (m, 3H), 1.87 (d, J=1.0Hz, 3H), 1.49 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[2591] 实施例88. 6-氯-1-(2-(4-((S)-2-((2-((S)-2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吡啶-4-基)氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (319)



[2593] 步骤A

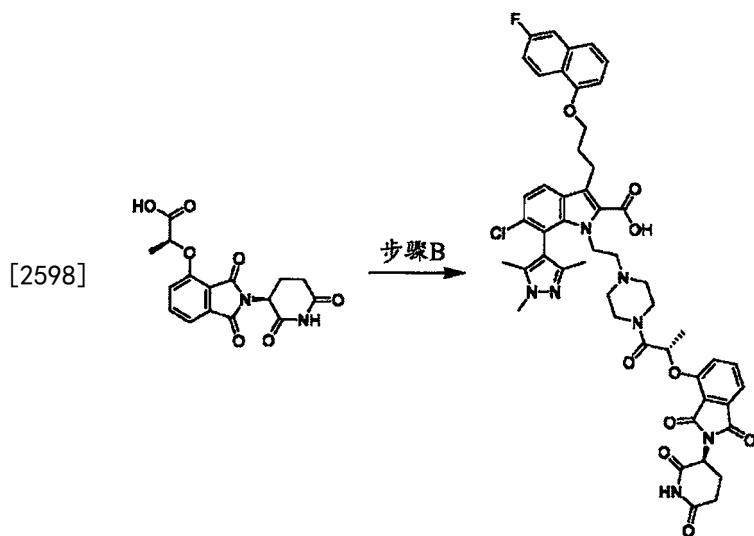


[2595] 在0℃下在氮气下, 将TFA (3mL) 滴加到 (S)-2-((2-((S)-2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吡啶-4-基)氧基)丙酸叔丁酯 (80mg, 0.2mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中, 并且允许反应混合物在室温下搅拌16小时。起始材料完全消耗后, 将挥发物减压蒸发以得到粗化合物, 然后将粗化合物通过用二乙醚和戊烷研磨来纯化, 以得到 (S)-2-((2-((S)-2,6-

二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸 (26mg, 0.075mmol, 37.5%), 为淡棕色固体。

[2596] LCMS (ESI⁺): m/z 347.3 [M+H]⁺。

[2597] 步骤B

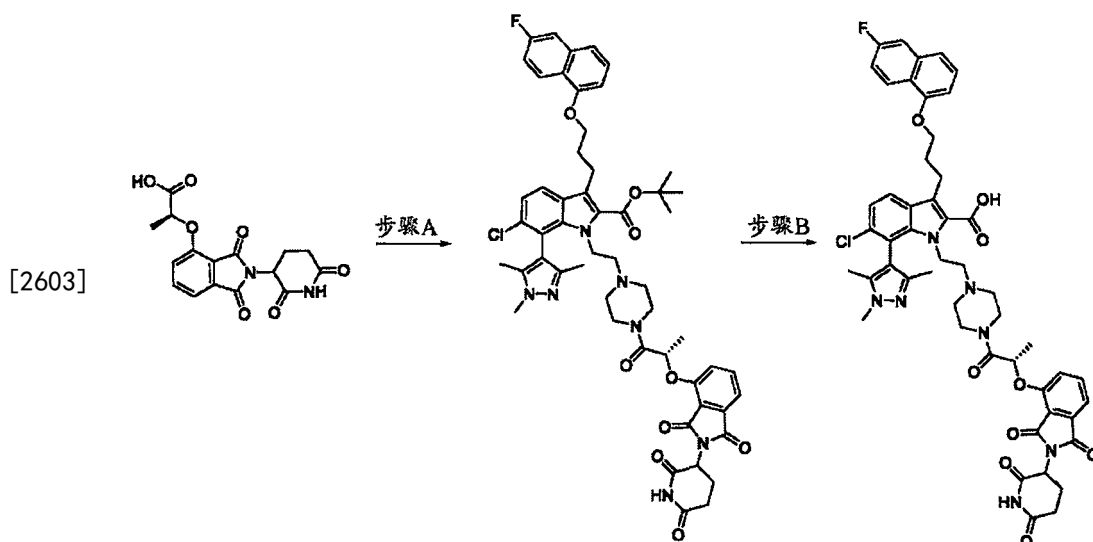


[2599] 在氩气氛下将 (2S)-2-({2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}氧基)丙酸 (10.1mg, 0.029mmol) 和 HATU (10.3mg, 0.027mmol) 溶解在无水 DMF (2.4mL) 中, 并且添加 DIPEA (0.010mL, 0.058mmol)。在室温下将反应物搅拌 1 小时。将 6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸盐 (12.7mg, 0.019mmol) 溶解在 DMSO (0.600mL) 中, 缓慢地向反应物中滴加 DIPEA (0.010mL, 0.058mmol) 和溶液, 然后在室温下在氩气氛下将反应物搅拌 15 分钟。起始材料完全消耗后, 将溶液用 DMSO 稀释至 5mL 并且用制备型 HPLC (H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化粗产物, 以得到 6-氯-1-(2-(4-((S)-2-((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (6.6mg, 0.007mmol, 36.0%), 为白色粉末。

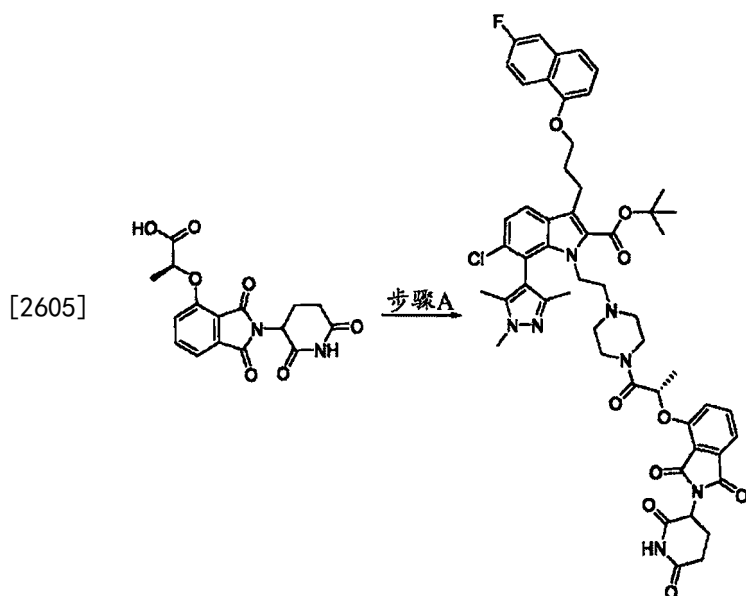
[2600] LCMS (ESI⁺): m/z 946 [M+H]⁺

[2601] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.78 (s, 1H), 8.24 (dd, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 7.3Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.58 (dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 3H), 7.32 (td, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 7.22 (dd, J=13.4, 8.5Hz, 2H), 6.87 (dd, J=5.9, 2.7Hz, 1H), 5.44 (qd, J=7.0, 6.5, 1.3Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.5, 5.5Hz, 1H), 4.32-4.11 (m, 4H), 3.74 (d, J=4.8Hz, 3H), 3.42 (bs, 4H), 3.32-3.22 (m, 2H), 2.87 (ddd, J=16.6, 13.4, 5.4Hz, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 7H), 2.02-1.96 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.49 (dd, J=6.6, 1.2Hz, 3H)。

[2602] 实施例 89. 6-氯-1-(2-(4-((2S)-2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (318)



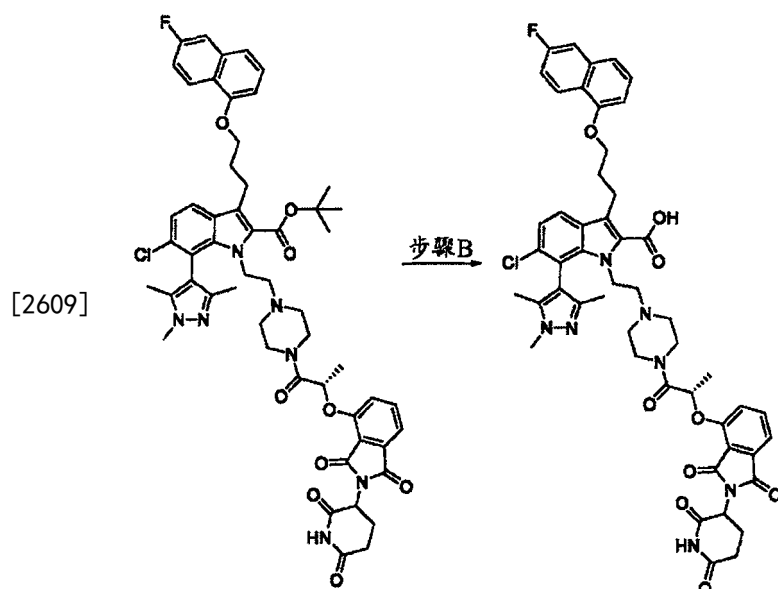
[2604] 步骤A



[2606] 将(S)-2-((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸和(S)-2-((2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酸(10.0mg,0.029mmol)的等摩尔混合物溶解在无水DMF(1.30mL)中,并且添加HATU(10.5mg,0.028mmol),然后添加DIPEA(0.014mL,0.079mmol)。在室温下将溶液搅拌15分钟,并且向其中添加6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(17.7mg,0.026mmol)。在室温下混合75分钟后,LCMS表明不完全转化。添加另外部分的HATU(5.25mg,0.024mmol)并且接下来继续反应10分钟。起始材料完全消耗后,将反应物用DCM稀释,用盐水和水洗涤,并且经无水MgSO₄干燥。将溶液过滤并减压干燥,以得到粗品6-氯-1-(2-(4-((2S)-2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(29.2mg),为黄绿色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2607] LCMS(ESI⁺):m/z 1002.5[M+H]⁺。

[2608] 步骤B

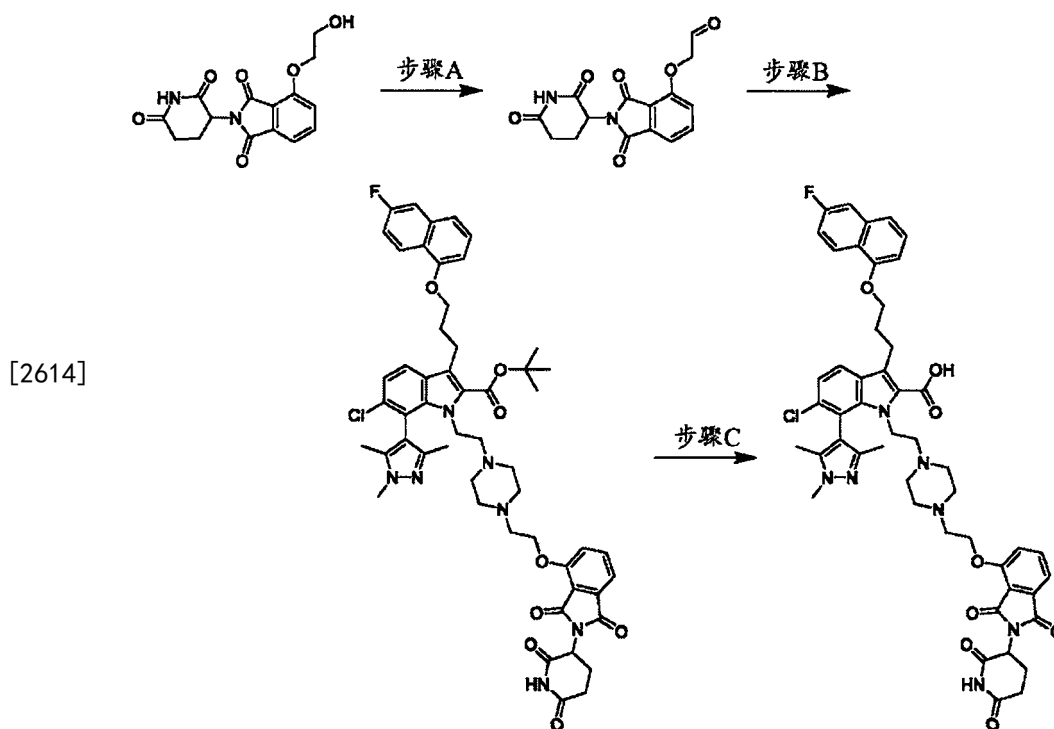


[2610] 在氩气氛下将粗品6-氯-1-(2-(4-((2S)-2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(29.2mg,0.029mmol)溶解在无水DCM中,并且添加TFA(0.300mL,3.918mmol)。在室温下在氩气氛下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将溶液减压浓缩,并且将所得残余物溶解在DMSO中并通过注射筒过滤器。用制备型HPLC($H_2O:MeCN+0.1\%FA$)纯化粗产物,以得到6-氯-1-(2-(4-((2S)-2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(12.4mg,0.013mmol,两步骤50%),为白色粉末。

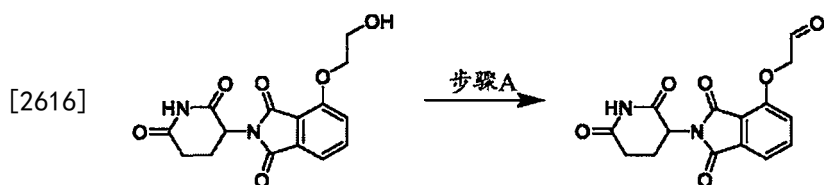
[2611] LCMS(ESI⁺):m/z 946[M+H]⁺

[2612] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ 10.78(s,1H),8.23(dd,J=9.2,5.8Hz,1H),7.76(dd,J=8.5,7.3Hz,1H),7.70(d,J=8.5Hz,1H),7.58(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.48-7.38(m,3H),7.32(td,J=8.9,2.6Hz,1H),7.22(dd,J=9.7,8.5Hz,2H),6.87(dd,J=6.0,2.6Hz,1H),5.50-5.39(m,1H),5.04(dd,J=12.5,5.5Hz,1H),4.32-4.21(m,3H),4.21-4.13(m,1H),3.74(d,J=4.1Hz,3H),3.42(s,4H),3.32-3.23(m,2H),2.87(ddd,J=17.3,13.5,5.3Hz,1H),2.63-2.51(m,2H),2.28-2.19(m,2H),2.16-2.02(m,7H),2.02-1.97(m,3H),1.87(s,3H),1.49(d,J=6.5Hz,3H)。

[2613] 实施例90. 6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-4-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(321)

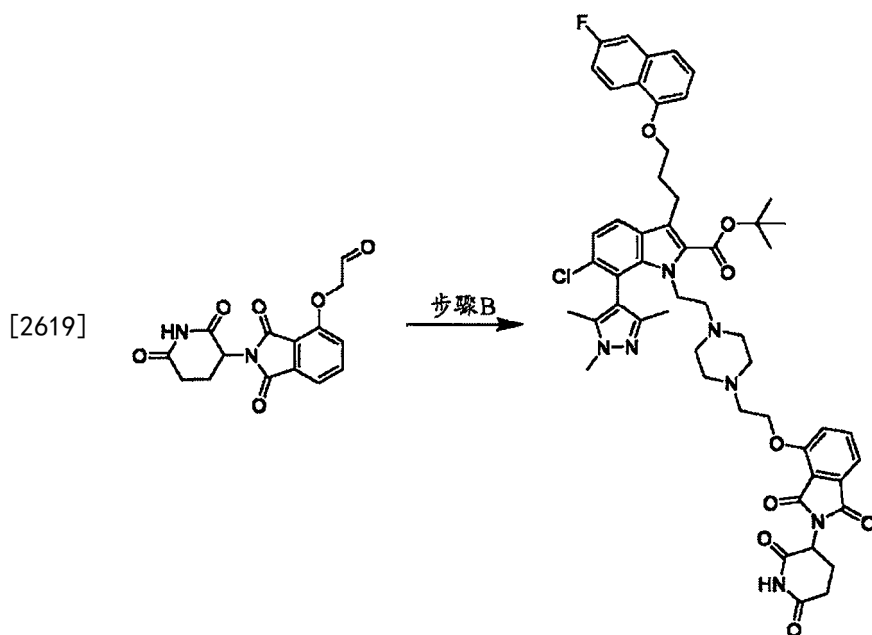


[2615] 步骤A



[2617] 将DMSO (0.518mL, 7.289mmol) 和DIPEA (0.317mL, 1.822mmol) 添加到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(2-羟基乙氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (116.0mg, 0.364mmol) 在无水DCM (3.6mL) 中的溶液中。将溶液冷却至0℃并且添加SO₃-吡啶络合物 (232.0mg, 1.458mmol)。接下来在0℃下将反应混合物搅拌1小时。在30分钟内将所得溶液温热至室温。将粗品用3N HCl和盐水萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 以得到2- {[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙醛 (65.0mg, 粗品)。

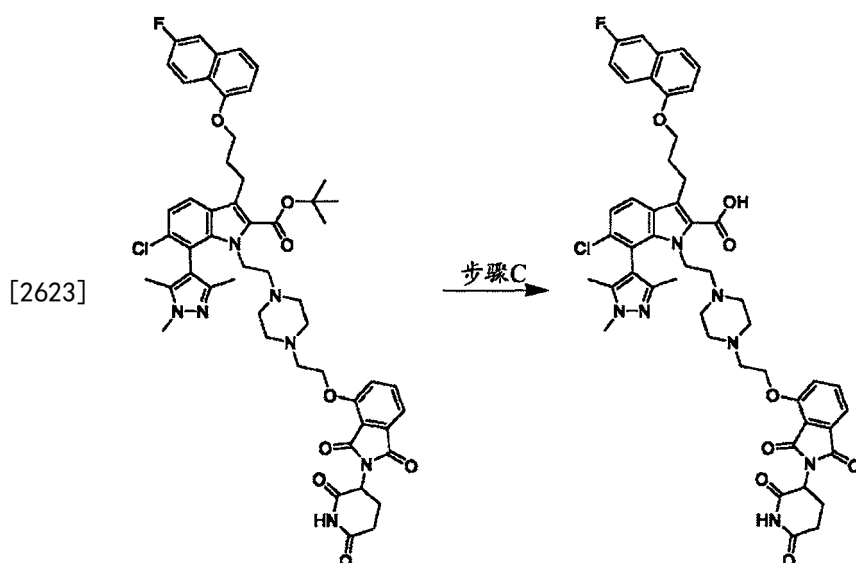
[2618] 步骤B



[2620] 将6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(60.0mg,0.089mmol)和2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-4-基]氧基}乙醛(56.3mg,0.178mmol)溶解在无水DCM(0.890mL)中,并且将混合物搅拌30分钟。随后,将混合物冷却至0℃并且添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (226.3mg,1.068mmol),并且在室温下将混合物搅拌96小时,此后观察到完全转化。将反应混合物用水淬灭,用DCM萃取,用饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。然后,通过制备型TLC(两次,5%MeOH的DCM溶液)纯化粗混合物,以得到6-氯-1-[2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-4-基]氧基}乙基)哌嗪-1-基]乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(26.0mg,0.027mmol,30.0%),为白色固体。

[2621] LCMS(ESI⁺):m/z 974.3[M+H]⁺

[2622] 步骤C



[2624] 将TFA(0.300mL,3.918mmol)添加到6-氯-1-[2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-4-基]氧基}乙基)哌嗪-1-基]乙基]-3-{3-[(6-氟

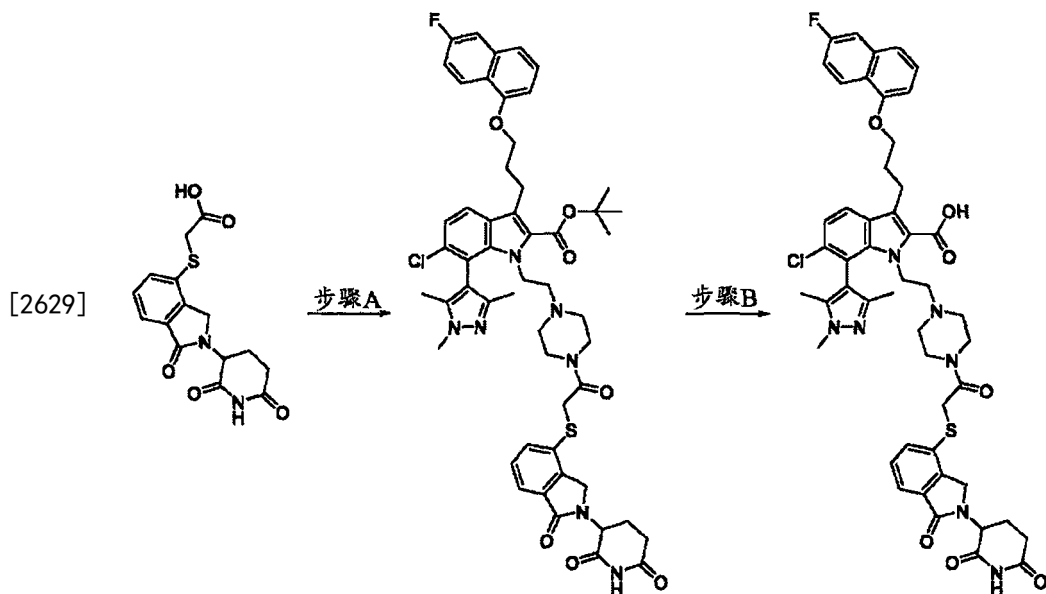
萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(26.0mg, 0.027mmol)在DCM(0.500mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌36小时。将粗品真空浓缩并通过制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(11.5mg,0.013mmol,46.9%),为白色固体。

[2625] LCMS(ESI⁺):m/z 918.3[M+H]⁺

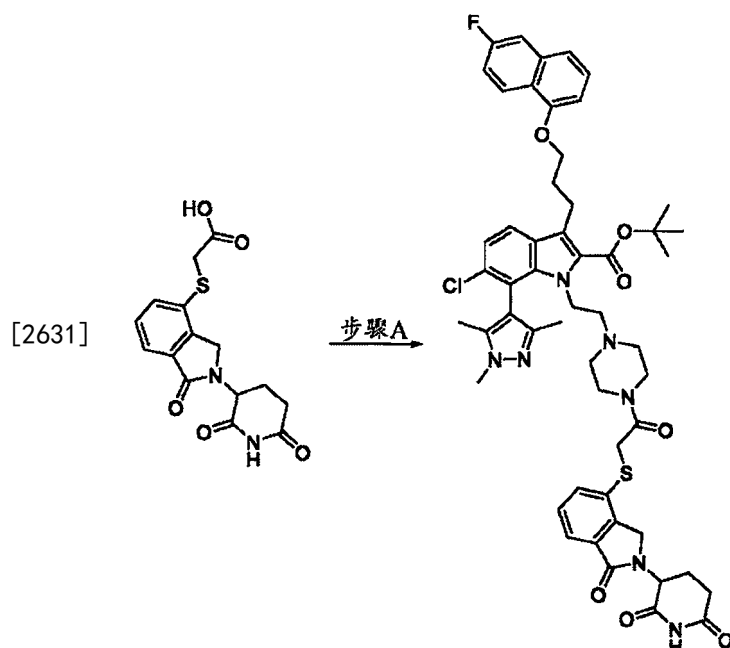
[2626] ¹H NMR(500MHz,DMSO)δ10.78(s,1H),8.24(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.78(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.69(d,J=8.5Hz,1H),7.58(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.47(d,J=8.5Hz,1H),7.45-7.40(m,3H),7.32(td,J=8.9,2.6Hz,1H),7.21(d,J=8.6Hz,1H),6.86(dd,J=5.3,3.3Hz,1H),5.03(dd,J=12.4,5.5Hz,1H),4.31-4.20(m,5H),4.19-4.10(m,1H),3.74(s,3H),3.30-3.23(m,2H),2.93-2.82(m,1H),2.74-2.68(m,2H),2.66-2.54(m,3H),2.28-2.19(m,2H),2.21-2.15(m,4H),2.17-2.08(m,2H),2.10-2.02(m,1H),2.01(s,3H),1.88(s,3H)。

[2627] 脂肪族区域中的3个质子与DMSO重叠。

[2628] 实施例91. 6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)硫基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(322)



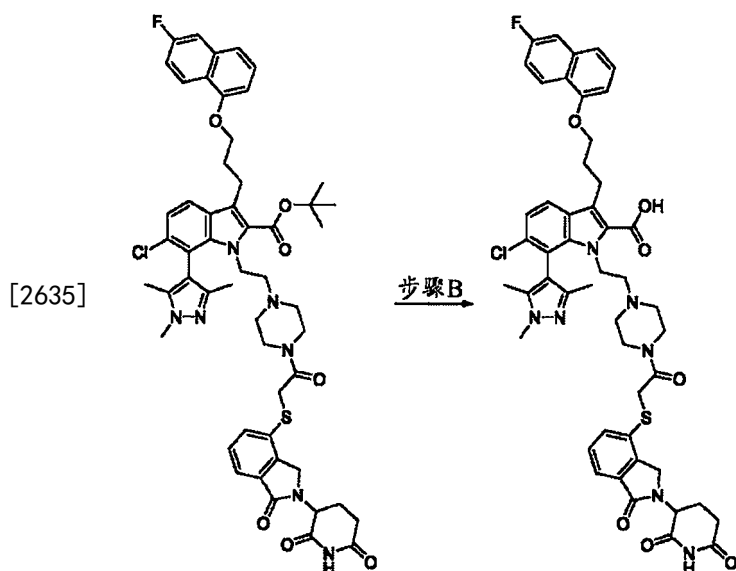
[2630] 步骤A



[2632] 在氩气氛下将2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]硫烷基(sulfanyl)}乙酸(13.6mg,0.041mmol)溶解在无水DMF(0.742mL)中,并且添加DIPEA(0.019mL,0.111mmol)以及HATU(14.8mg,0.039mmol)。在室温下在氩气下将溶液搅拌15分钟。向其中添加6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(25.0mg,0.037mmol)并且在室温下继续反应。90分钟后,添加另外部分的2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]硫烷基}乙酸(6.8mg,0.020mmol)、HATU(7.4mg,0.019mmol)和DIPEA(0.009mL,0.055mmol),并且将反应物加热至60℃,持续接下来的30分钟。将溶液用DCM稀释并用盐水和水洗涤。将有机层收集,经无水MgSO₄干燥,过滤并减压干燥,以得到59.9mg粗品6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)硫基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2633] LCMS(ESI⁺):m/z 990.15[M+H]⁺

[2634] 步骤B

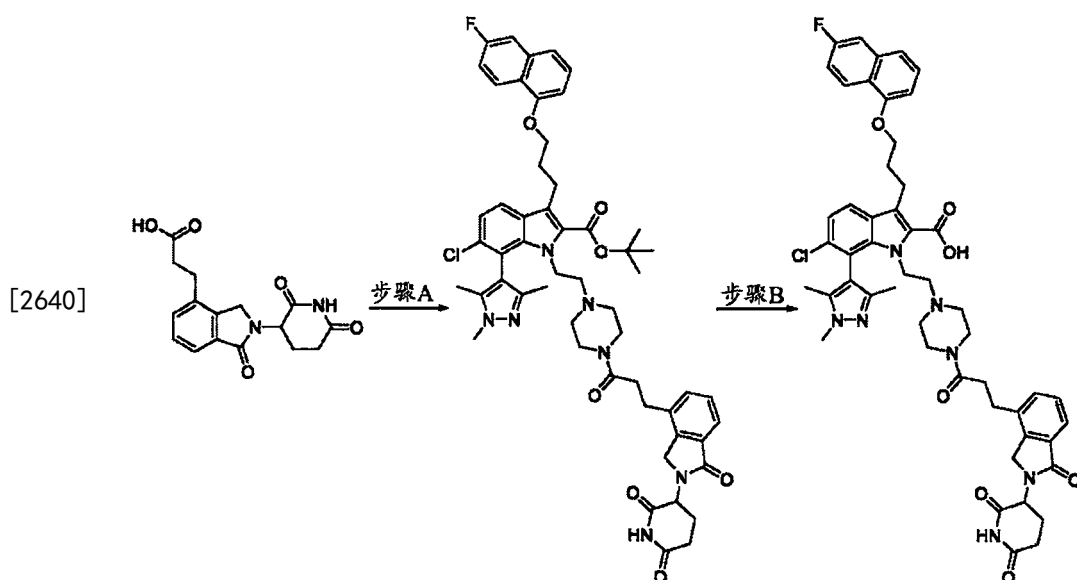


[2636] 在氩气氛下将6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)硫基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(59.9mg,粗品)溶解在无水DCM(0.600mL)中,并且添加TFA(0.600mL)。在室温下将反应混合物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将溶液减压浓缩并用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)和制备型TLC(SiO₂,40%MeOH的DCM溶液)纯化,以得到6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)硫基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(10.8mg,0.012mmol,两步骤32%),为白色固体。

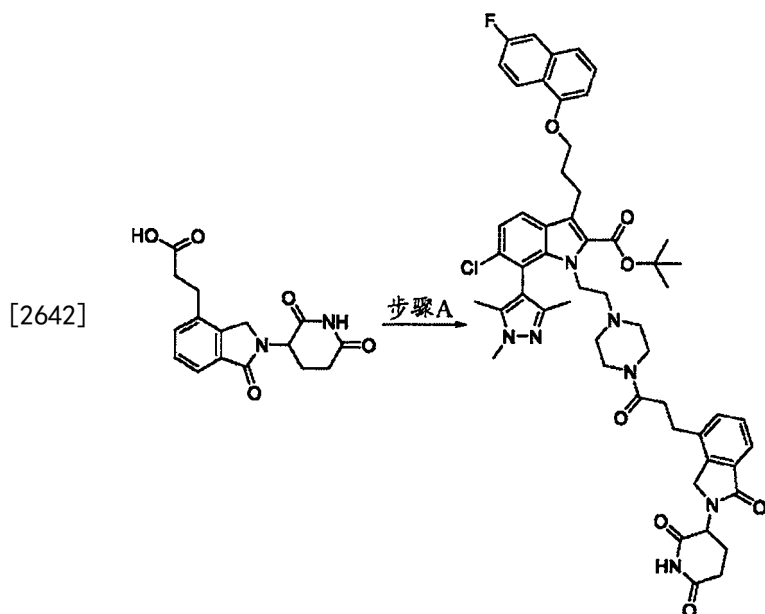
[2637] LCMS(ESI⁺):m/z 934.1[M+H]⁺

[2638] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ10.66(s,1H),8.24(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.75-7.66(m,2H),7.63-7.55(m,2H),7.50(t,J=7.6Hz,1H),7.45-7.38(m,2H),7.32(ddd,J=9.3,8.6,2.7Hz,1H),7.21(d,J=8.5Hz,1H),6.87(dd,J=5.8,2.8Hz,1H),5.07(dd,J=13.0,5.2Hz,1H),4.42(d,J=17.2Hz,1H),4.33(d,J=17.2Hz,1H),4.30-4.22(m,3H),4.17(ddd,J=14.7,8.2,6.4Hz,1H),3.96(s,2H),3.76(d,J=1.2Hz,3H),3.40-3.32(m,4H),3.32-3.24(m,2H),2.88(ddd,J=17.3,13.4,5.5Hz,1H),2.63(ddd,J=17.3,4.6,2.5Hz,1H),2.44(td,J=13.1,4.6Hz,1H),2.28-2.20(m,2H),2.16-2.02(m,7H),2.01(s,3H),1.88(s,3H)。

[2639] 实施例92. 6-氯-1-(2-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)丙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(323)



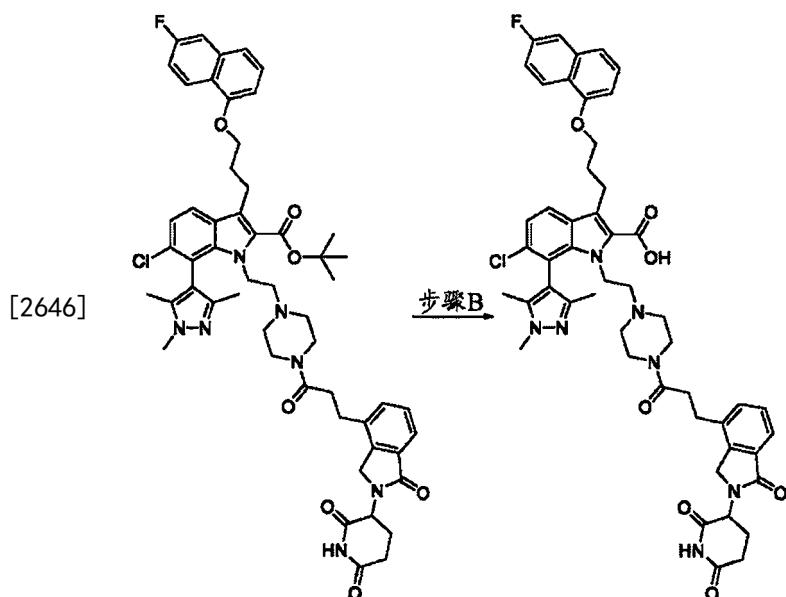
[2641] 步骤A



[2643] 在氩气氛下将6-氯-3-{3-[(6-氟吡啶-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(吡嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(25.0mg,0.037mmol)和3-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]丙酸(12.9mg,0.041mmol)溶解在无水DMF(0.742mL)中。然后,添加DIPEA(0.019mL,0.111mmol),再添加HATU(14.8mg,0.039mmol),并且在室温下在氩气下将反应物搅拌30分钟。起始材料完全消耗后,将溶液用DCM稀释并用盐水洗涤。将有机层经无水MgSO₄干燥,过滤并减压干燥,以得到39.8mg粗品6-氯-1-[2-(4-{3-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]丙酰基}哌啶-1-基)乙基]-3-{3-[(6-氟吡啶-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2644] LCMS (ESI⁺):m/z 973.0[M+H]⁺

[2645] 步骤B

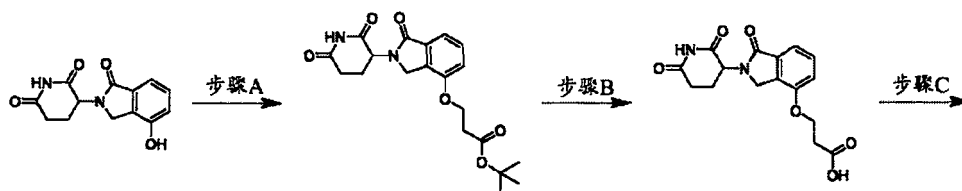


[2647] 在氩气氛下将粗品6-氯-1-[2-(4-{3-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]丙酰基}哌嗪-1-基)乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(39.8mg)溶解在无水DCM(0.400mL)中,并且添加TFA(0.400mL,5.224mmol)。在室温下在氩气下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将溶液浓缩并且将所得残余物溶解在DMSO中。用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗产物,以得到6-氯-1-(2-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚-4-基)丙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(17.2mg,0.019mmol,两步骤51%),为白色固体。

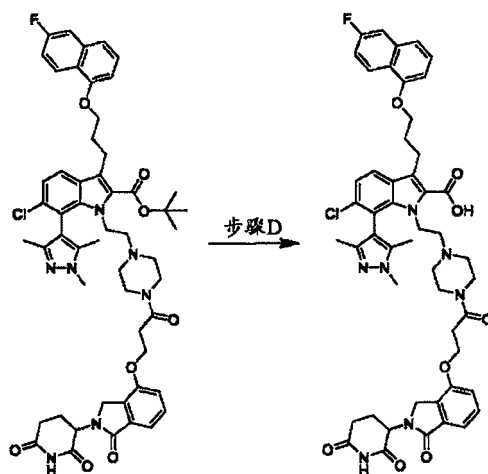
[2648] LCMS(ESI⁺):m/z 916.15[M+H]⁺

[2649] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ10.64(s,1H),8.24(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.70(d,J=8.5Hz,1H),7.58(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.55(dd,J=7.1,1.5Hz,1H),7.48-7.37(m,4H),7.35-7.29(m,1H),7.24-7.19(m,1H),6.87(dd,J=6.0,2.6Hz,1H),5.06(dd,J=13.0,5.3Hz,1H),4.48(dd,J=16.9,1.6Hz,1H),4.38(dd,J=16.9,1.9Hz,1H),4.30-4.20(m,3H),4.20-4.12(m,1H),3.75(s,3H),3.33-3.25(m,6H),2.93-2.85(m,3H),2.68-2.60(m,3H),2.44(qd,J=13.1,4.7Hz,1H),2.28-2.19(m,2H),2.13-2.01(m,7H),2.00(s,3H),1.88(s,3H)。

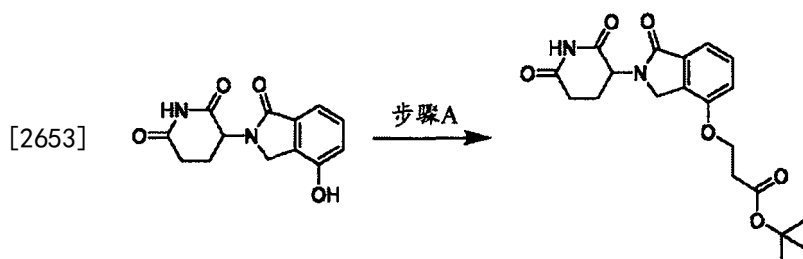
[2650] 实施例93. 6-氯-1-{2-[4-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}丙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(324)



[2651]

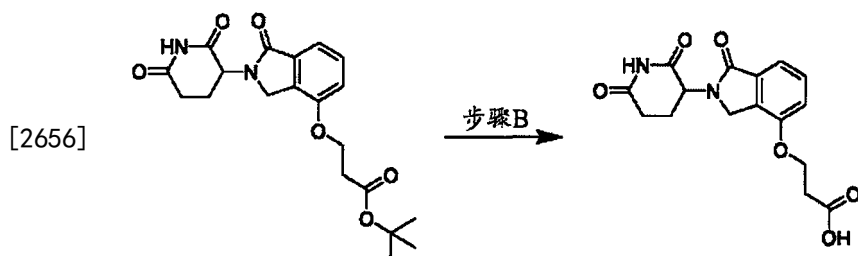


[2652] 步骤A



[2654] 将 K_2CO_3 (159.3mg, 1.153mmol) 和KI (63.8mg, 0.384mmol) 添加到3-(4-羟基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(100.0mg, 0.384mmol) 和3-溴丙酸叔丁酯(160.7mg, 0.768mmol) 在无水DMF (2.0mL) 中的搅拌溶液中。在60℃下将反应混合物搅拌2天。将粗品稀释在DCM中并用水和盐水洗涤。将有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩, 以获得3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}丙酸叔丁酯(98mg, 粗品), 为黄色油状物, 其无需进一步纯化直接用于下一步。

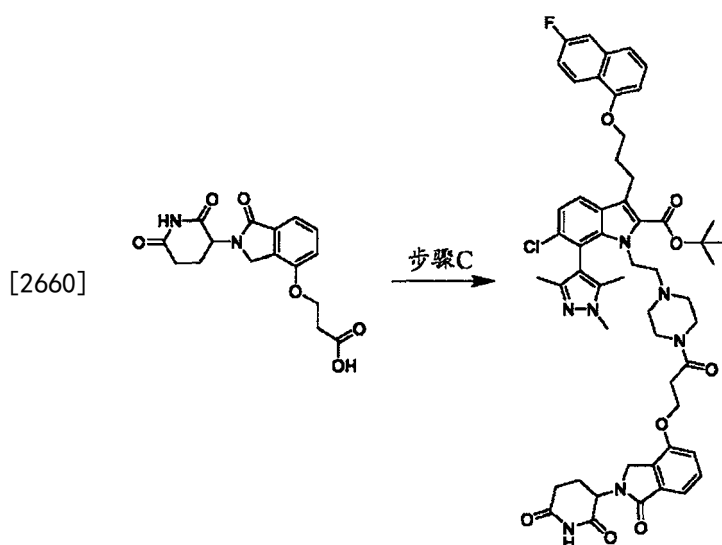
[2655] 步骤B



[2657] 将TFA (1.0mL, 13.059mmol) 添加到3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}丙酸叔丁酯 (98.0mg, 粗品) 在DCM (2.0mL) 中的溶液中, 并且接下来在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过反相快速色谱法 (C_{18} , H_2O : MeCN+0.1%FA) 纯化, 以获得3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}丙酸 (68.0mg, 0.205mmol, 两步骤53.4%产率), 为白色固体。

[2658] LCMS (ESI⁺) :m/z 333.1 [M+H]⁺

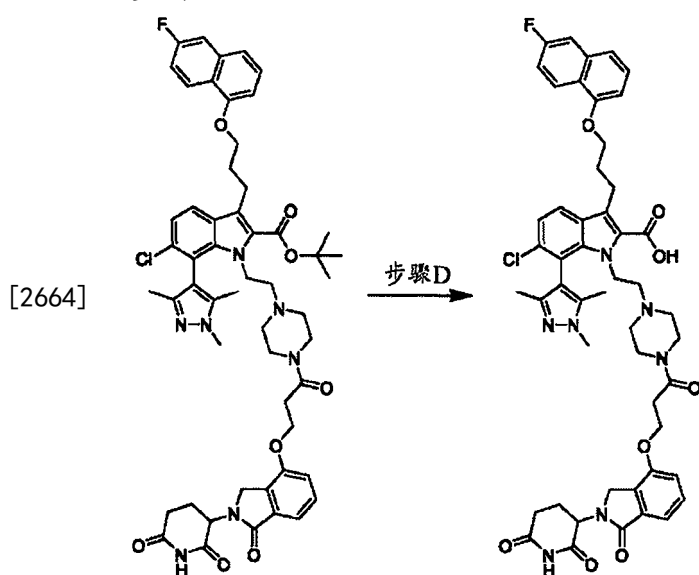
[2659] 步骤C



[2661] 将HATU (19.2mg, 0.050mmol) 和DIPEA (0.022mL, 0.126mmol) 添加到6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基}-1-[2-(咪唑-1-基) 乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸叔丁酯 (17.0mg, 0.025mmol) 和3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1-异吡咯-4-基] 氧基} 丙酸 (12.6mg, 0.038mmol) 在无水DMF (2.0mL) 中的溶液中。在室温下将反应物搅拌30分钟。将粗品稀释在DCM中并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物溶解在DMSO中并通过制备型HPLC (H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化, 以获得6-氯-1-{2-[4-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡咯-4-基] 氧基} 丙酰基) 咪唑-1-基] 乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯-2-羧酸叔丁酯 (15.0mg, 0.015mmol, 60.2%), 为白色固体。

[2662] LCMS (ESI⁺) :m/z 988.25 [M+H]⁺

[2663] 步骤D



[2665] 将TFA (1.0mL, 13.059mmol) 添加到6-氯-1-{2-[4-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡咯-4-基] 氧基} 丙酰基) 咪唑-1-基] 乙基}-3-{3-[(6-氟萘-

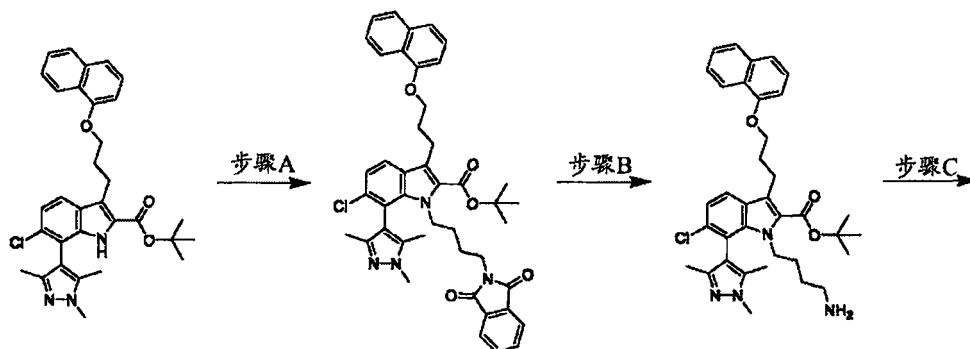
1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(15.0mg, 0.015mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液中,并且接下来在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过反向快速色谱法(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以获得6-氯-1-{2-[4-(3-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基]丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(6.8mg,0.007mmol,48.1%)},为白色固体。

[2666] LCMS(ESI+):m/z 932.2[M+H]⁺

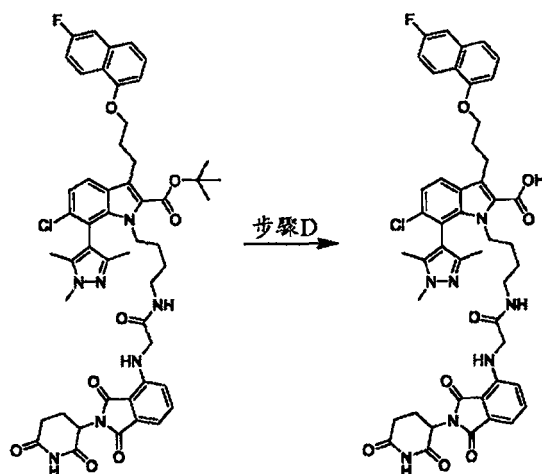
[2667] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ8.24(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.68(d,J=8.5Hz,1H),7.58(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.43-7.39(m,2H),7.34-7.30(m,2H),7.21-7.17(m,2H),7.03(dt,J=8.0,0.8Hz,1H),6.86(dd,J=6.3,2.4Hz,1H),5.10(ddd,J=13.1,5.2,1.2Hz,1H),4.35(d,J=16.9Hz,1H),4.32-4.23(m,4H),4.16(ddd,J=13.9,8.1,5.8Hz,1H),3.92-3.80(m,2H),3.74(d,J=1.8Hz,3H),3.31(t,J=4.9Hz,4H),3.28-3.24(m,2H),2.77(dt,J=17.3,3.9Hz,1H),2.48-2.33(m,3H),2.26-2.20(m,2H),2.15-2.03(m,7H),1.99(d,J=3.1Hz,3H),1.87(s,3H)。

[2668] 脂肪族区域中的1个质子与水重叠。

[2669] 实施例94. 6-氯-1-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}乙酰胺基)丁基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(325)

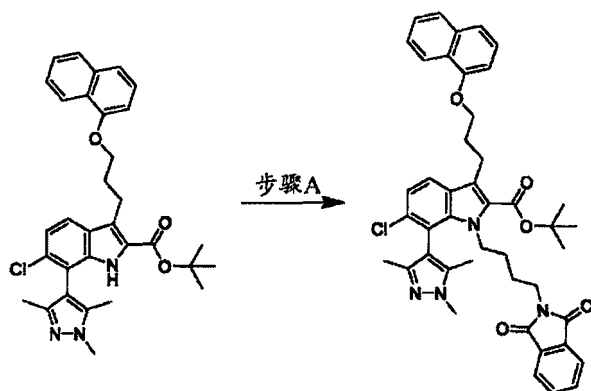


[2670]



[2671] 步骤A

[2672]

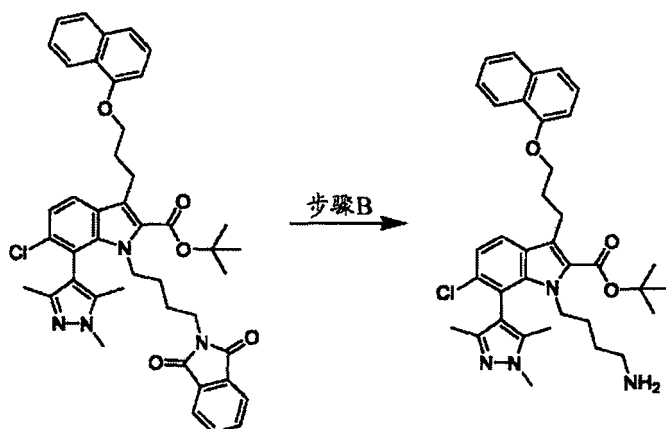


[2673] 将2-(4-溴丁基)异吲哚啉-1,3-二酮(200mg,0.713mmol)添加到6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(200mg,0.357mmol)在DMF(5mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加 Cs_2CO_3 (347mg,1.07mmol)的DMF溶液,并且允许混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到250mg粗化合物6-氯-1-(4-(1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)丁基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2674] LCMS(ESI⁺):m/z 781.4[M+H]⁺

[2675] 步骤B

[2676]

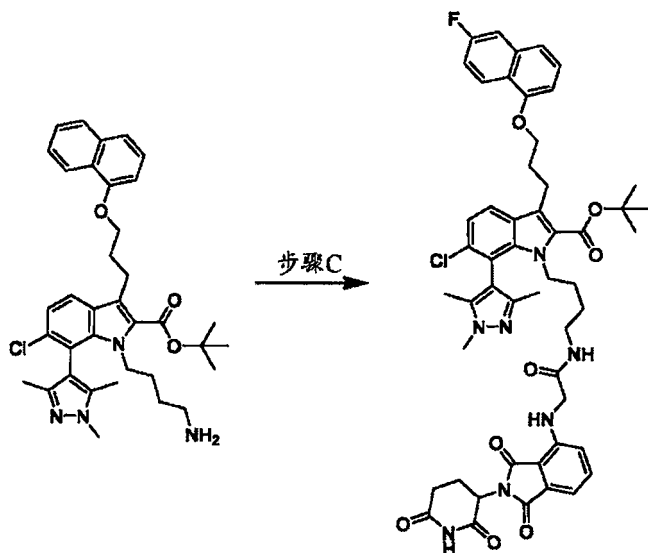


[2677] 在140℃下在氮气下,将6-氯-1-(4-(1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)丁基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(250mg,粗品)和水合肼(75mg,1.64mmol)在无水叔丁醇(3mL)中的混合物回流2小时。然后,允许其冷却至室温。将挥发物减压蒸发。通过制备型HPLC(C18,20mM碳酸氢铵的 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ 溶液)纯化残余物,以得到1-(4-氨基丁基)-6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(55mg,0.086mmol,两步骤24%),为白色固体。

[2678] LCMS(ESI⁺):m/z 633.4[M+H]⁺

[2679] 步骤C

[2680]

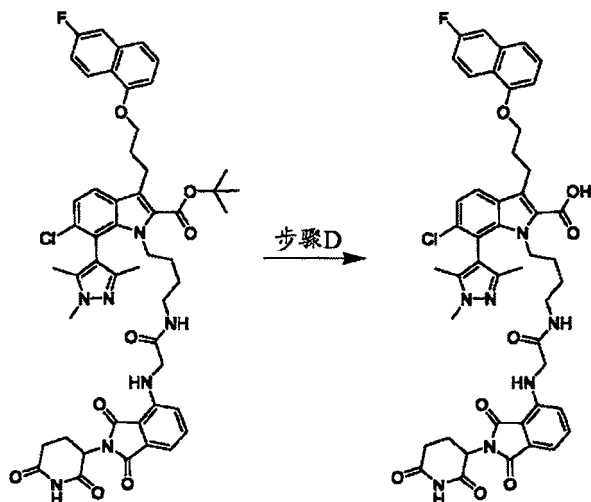


[2681] 将DIPEA (0.017mL, 0.095mmol) 添加到1-(4-氨基丁基)-6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (20.0mg, 0.032mmol)、2-{{2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基}氨基}乙酸 (12.6mg, 0.038mmol) 和HATU (24.0mg, 0.063mmol) 在无水的DMF (2.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌30分钟。将粗品用DCM稀释,并用盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,以得到45mg粗品6-氯-1-[4-(2-{{2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基}氨基}乙酰胺基)丁基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2682] LCMS (ESI⁺): m/z 946.3 [M+H]⁺

[2683] 步骤D

[2684]



[2685] 将TFA (1.0mL, 13.059mmol) 添加到6-氯-1-[4-(2-{{2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基}氨基}乙酰胺基)丁基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (45mg, 粗品) 在DCM (1.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过制备型HPLC ($\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}+0.1\%\text{FA}$) 纯化,以获得6-氯-1-[4-(2-{{2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧

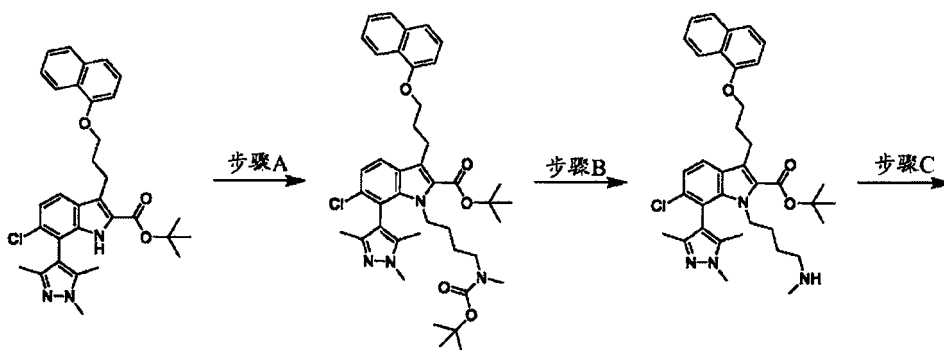
代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙酰胺基)丁基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(12.7mg,0.014mmol,两步骤44%),为白色固体。

[2686] LCMS (ESI⁺): m/z 890.3 [M+H]⁺

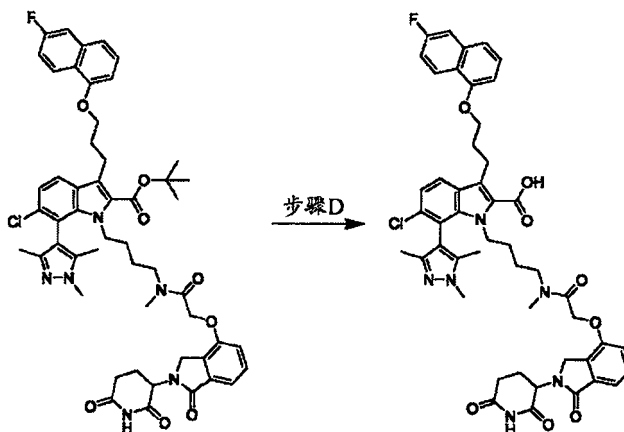
[2687] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.77 (s, 1H), 8.25 (dd, J=9.3, 5.9Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.58 (dd, J=10.3, 2.6Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.5, 7.1Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.33 (td, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.90-6.81 (m, 3H), 5.02 (dd, J=12.6, 5.5Hz, 1H), 4.24 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.15 (ddd, J=15.3, 10.0, 5.6Hz, 1H), 3.99 (ddd, J=14.2, 9.9, 5.2Hz, 1H), 3.88 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.29 (dd, J=8.6, 6.5Hz, 2H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.26-1.19 (m, 1H), 1.19-1.09 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 2H)。

[2688] 脂肪族区域中的3个质子与水重叠。

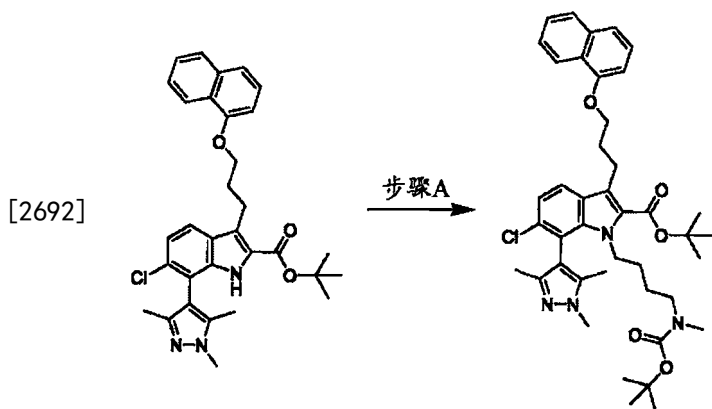
[2689] 实施例95. 6-氯-1-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}-N-甲基乙酰胺基)丁基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(326)



[2690]

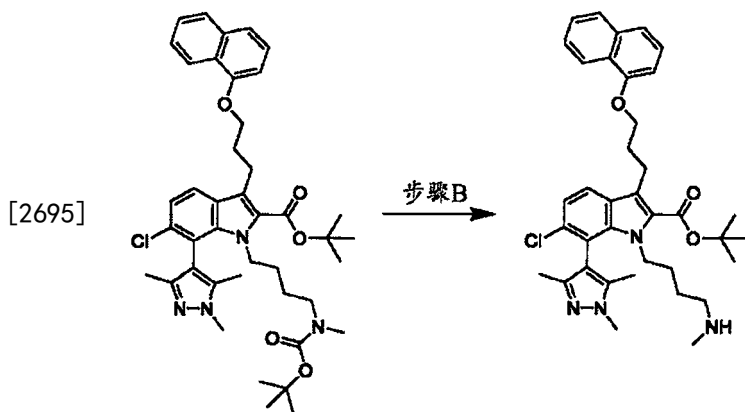


[2691] 步骤A



[2693] 将(4-溴丁基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(283mg, 1.07mmol)添加到6-氯-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(200mg, 0.357mmol)在DMF(3mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加 Cs_2CO_3 (289mg, 0.891mmol),并且允许混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 , 60% EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到1-(4-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)丁基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(160mg, 0.214mmol, 60%),为胶状固体。

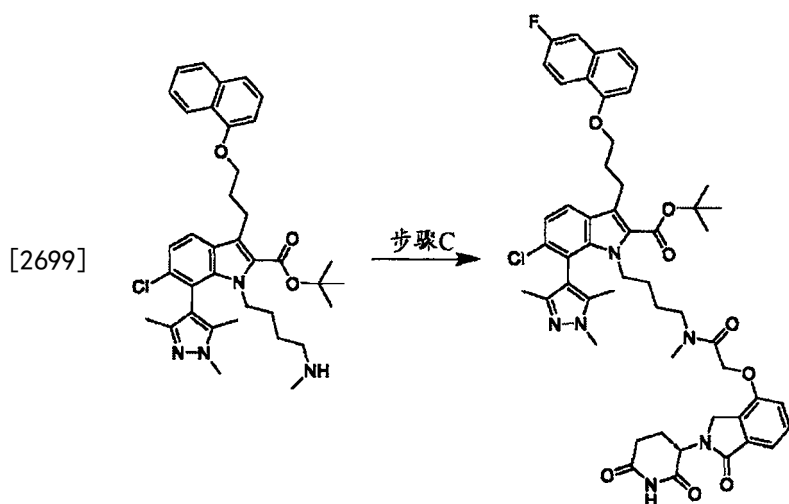
[2694] 步骤B



[2696] 在0℃下,将1-(4-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)丁基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(160mg, 0.214mmol)溶解在DCM中,然后添加4M HCl的二恶烷(5mL)溶液,并且在相同温度下在氮气下将混合物搅拌2小时。当LCMS表明反应完成时,在0℃下将冷的1M NaOH溶液滴加到反应混合物中以维持pH~5至6。用DCM萃取水层两次。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩,以得到粗化合物,通过制备型HPLC纯化粗化合物,以得到6-氯-1-(4-(甲基氨基)丁基)-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(26mg, 0.04mmol, 18.7%)。

[2697] LCMS (ESI+): m/z 647.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

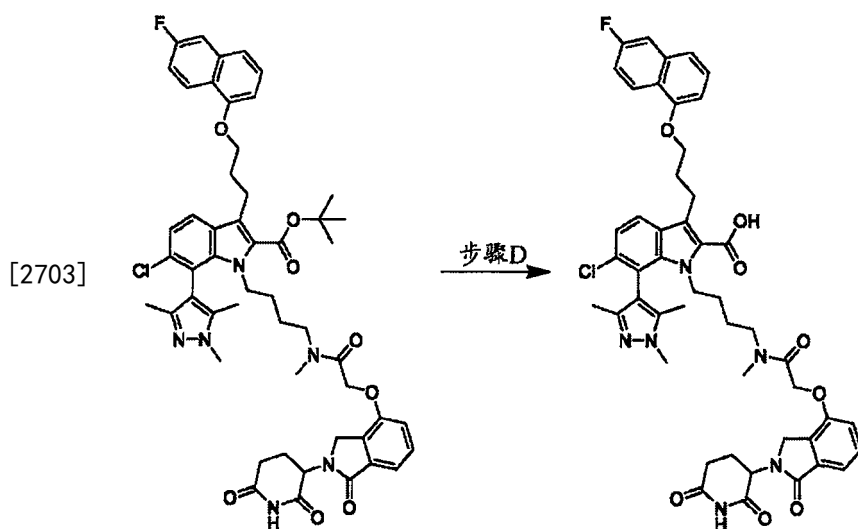
[2698] 步骤C



[2700] 将DIPEA(0.019mL,0.109mmol)添加到6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基} -1-[4-(甲基氨基) 丁基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(23.5mg,0.036mmol)、2-[[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基]乙酸(13.9mg,0.044mmol)和HATU(27.6mg,0.073mmol)在无水DMF(2.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌30分钟。将粗品用DCM稀释,并用盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到68mg粗品6-氯-1-[4-(2-[[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基]-N-甲基乙酰胺基) 丁基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,为橙色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2701] LCMS(ESI⁺):m/z 947.3[M+H]⁺

[2702] 步骤D



[2704] 将TFA(1.0mL,13.059mmol)添加到6-氯-1-[4-(2-[[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基]-N-甲基乙酰胺基) 丁基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(68mg,粗品)在DCM(1.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以获得6-氯-1-[4-(2-[[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基]-N-甲基乙酰胺基) 丁基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯。

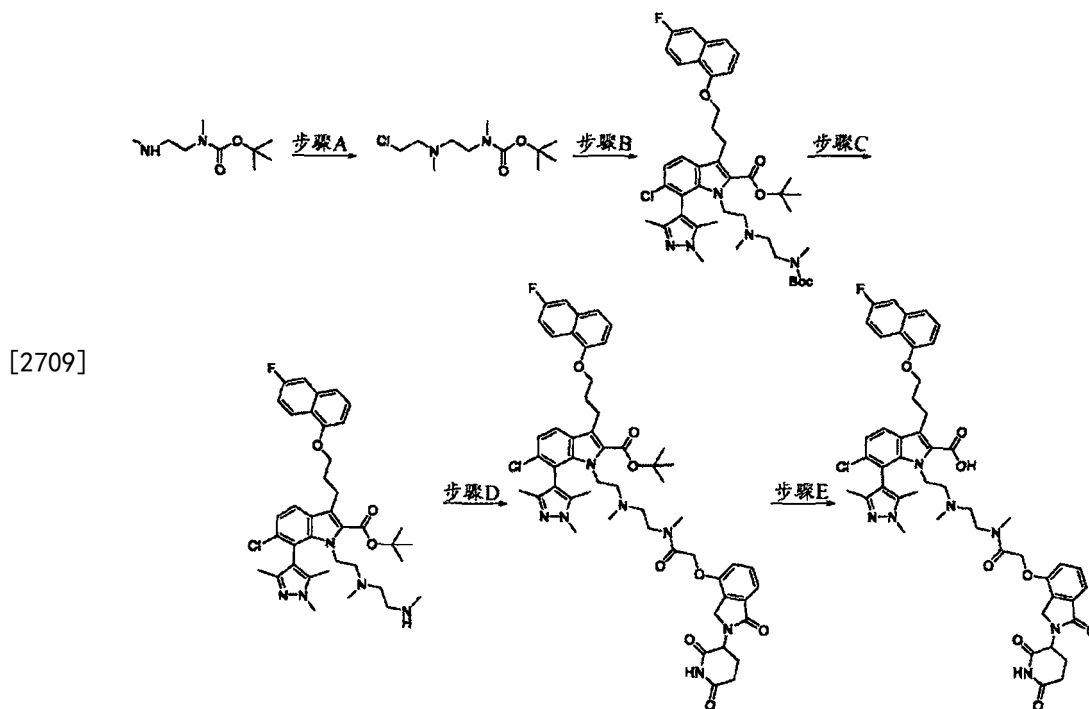
基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(16.7mg,0.019mmol,两步骤53%),为白色固体。

[2705] LCMS(ESI+):m/z 891.3[M+H]⁺

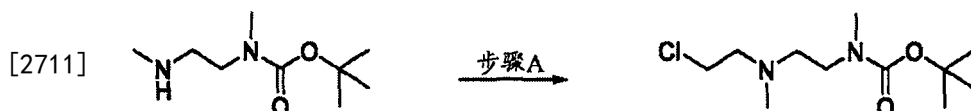
[2706] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ13.28(s,1H),10.96(s,1H),8.25(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.73(d,J=8.5Hz,1H),7.65(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.47-7.40(m,2H),7.38(tdd,J=9.2,6.2,2.7Hz,2H),7.29(dt,J=7.6,2.1Hz,1H),7.21(dd,J=8.6,4.3Hz,1H),7.06(dt,J=8.4,3.2Hz,1H),6.88(dd,J=5.3,3.4Hz,1H),5.14-5.06(m,1H),5.00-4.85(m,2H),4.38(dd,J=17.5,2.7,1H),4.25(dd,J=17.5,3.6,1H),4.23-4.12(m,3H),4.10-3.87(m,1H),3.77-3.66(m,3H),3.16-3.03(m,2H),3.01-2.85(m,4H),2.62-2.50(m,1H),2.43(tdd,J=13.3,4.6Hz,1H),2.19(p,J=6.3Hz,2H),2.05-1.93(m,4H),1.90-1.82(m,3H),1.22-1.09(m,2H),1.08-0.94(m,2H)。

[2707] 脂肪族区域中的2个质子与水重叠。

[2708] 实施例96. 6-氯-1-(2-((2-(2-((2,6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氧基)-N-甲基乙酰胺基)乙基)(甲基)氨基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(327)



[2710] 步骤A

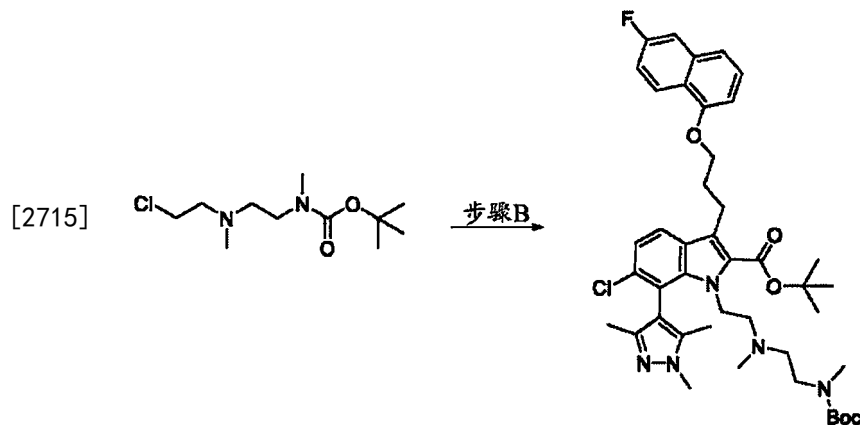


[2712] 在0℃下在氮气下,将NaH(144mg,6.00mmol)分批添加到甲基[2-(甲基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(700mg,3.72mmol)在DMF(15mL)中的溶液中,并且允许反应混合物在相同温度下搅拌1小时。此后,在0℃下向反应混合物中滴加1-溴-2-氯乙烷(2.1g,14.6mmol)在DMF(5mL)中的溶液,并且允许反应混合物在室温下在氮气下搅拌3小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物再次冷却至0℃,并且用NH₄Cl溶液淬灭过量的NaH。然后将反应物质用

EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。通过柱色谱法(SiO_2 , 30%EtOAc的己烷溶液)纯化粗品,以得到(2-((2-氯乙基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(400mg, 1.6mmol, 43%),为淡黄色粘稠液体。

[2713] LCMS(ESI+):m/z 251.2[M+H]⁺

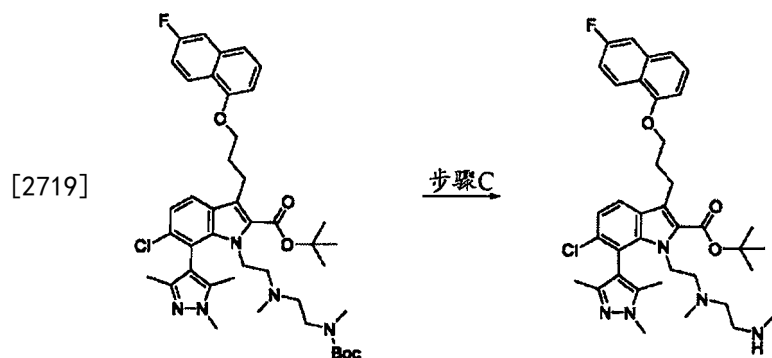
[2714] 步骤B



[2716] 将(2-((2-氯乙基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(267mg, 1.07mmol)添加到6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(300mg, 0.53mmol)在DMF(3mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加 Cs_2CO_3 (292mg, 0.90mmol),并且允许混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 , 60%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到1-(2-((2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(350mg, 0.45mmol, 84%),为胶状固体。

[2717] LCMS(ESI+):m/z 776.2[M+H]⁺

[2718] 步骤C

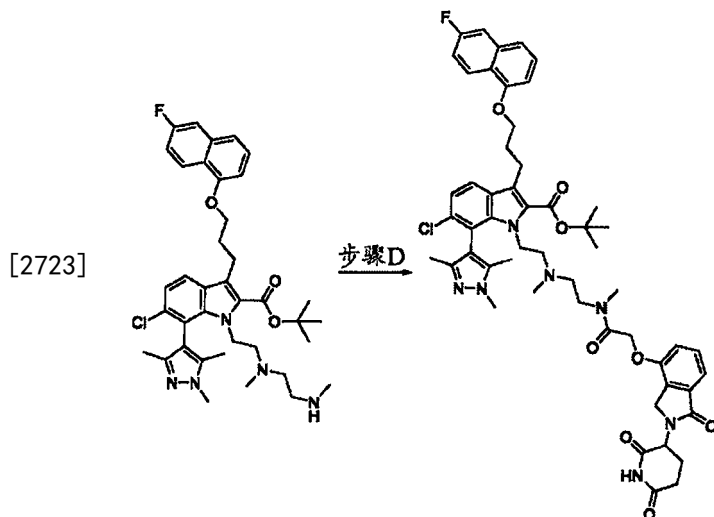


[2720] 在0℃下将1-(2-((2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(350mg, 0.45mmol)溶解在DCM(10mL)中,然后添加4M HCl的二恶烷(5mL)溶液,并且在相同温度下在氮气下将混合物搅拌2小时。起始材料完全消耗后,在0℃下向反应混合物中滴加冷的1M NaOH溶液以维持pH~5至6。用DCM萃取水层2-3次。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,以得到粗化合物,通过反向制备型HPLC(C_{18} , H_2O :MeCN中的20mM碳酸氢铵

缓冲液)纯化粗化合物,以得到6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1-(2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(180mg,0.266mmol,59%)。

[2721] LCMS (ESI⁺):m/z 676.3[M+H]⁺

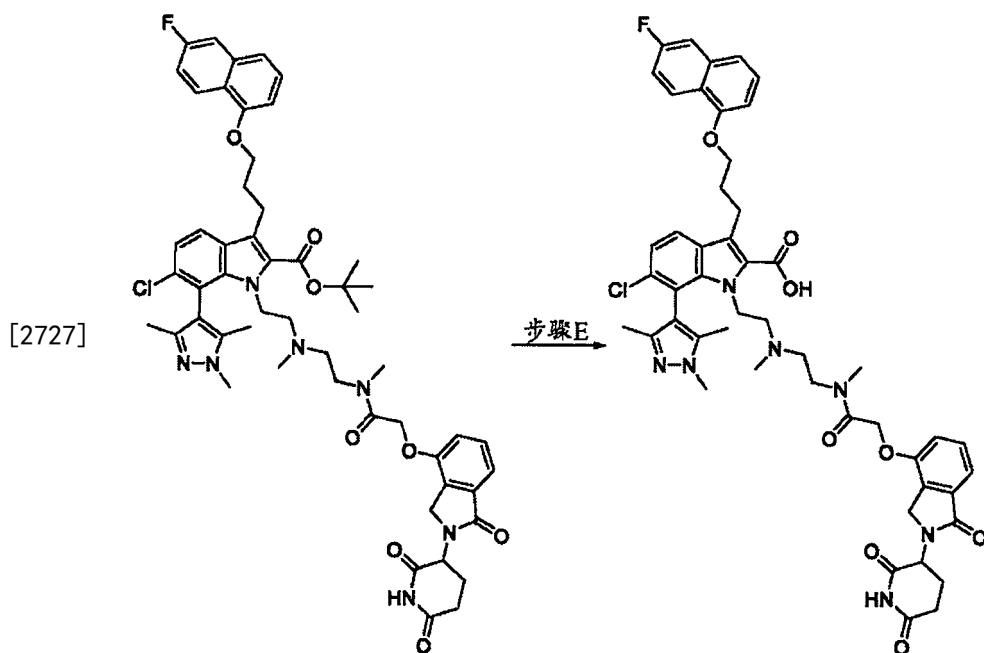
[2722] 步骤D



[2724] 在氩气氛下将2-{[2-(2,6-二氧化嘧啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸(20.7mg,0.065mmol)溶解在无水印MF(2.4mL)中,并且添加HATU(23.6mg,0.062mmol),然后添加DIPEA(0.031mL,0.177mmol)。在室温下将溶液搅拌15分钟,并且向其中添加6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-(2-{甲基[2-(甲基氨基)乙基]氨基}乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(40.0mg,0.059mmol)。将反应物搅拌20分钟。起始材料完全消耗后,将溶液用DCM稀释,并用盐水和水洗滌。将有机层经无水MgSO₄干燥,过滤并减压干燥,以获得6-氯-1-(2-((2-(2-(2-(2,6-二氧化嘧啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)-N-甲基乙酰胺基)乙基)(甲基氨基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(74.8mg,粗品),为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2725] LCMS (ESI⁺):m/z 975.8[M+H]⁺

[2726] 步骤E:

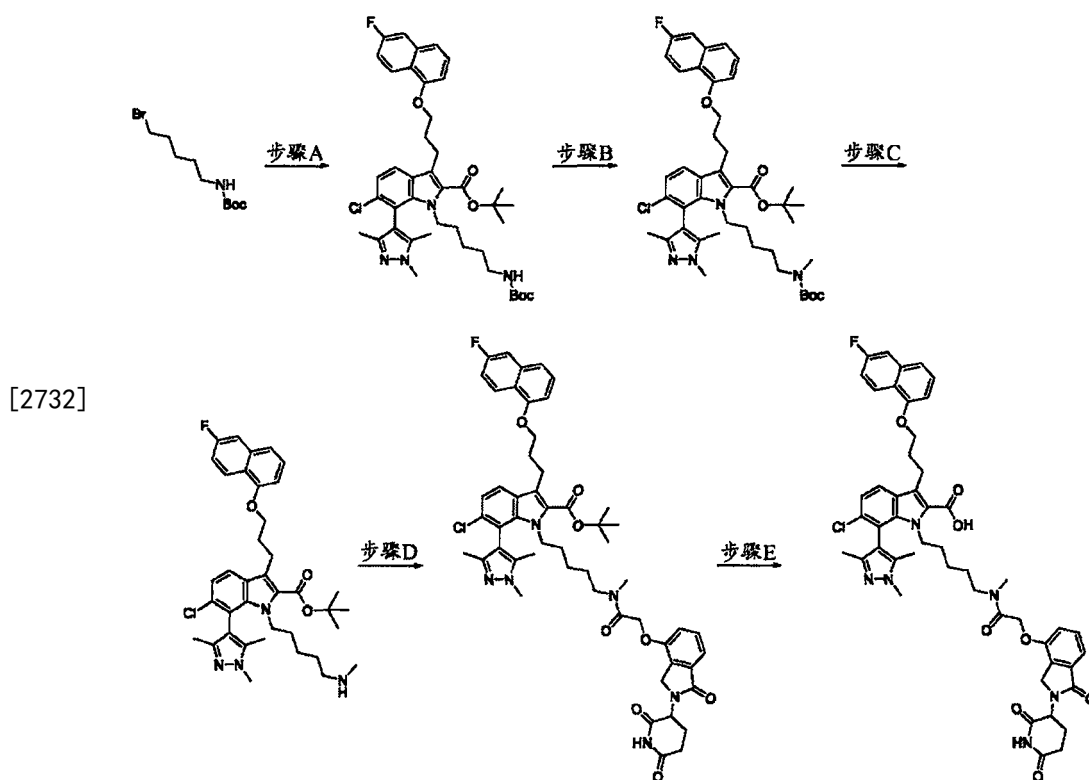


[2728] 在氩气氛下将6-氯-1-(2-((2-(2-((2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)-N-甲基乙酰胺基)乙基)(甲基)氨基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(74.8mg,粗品)溶解在干燥DCM(0.75mL)中,并且添加TFA(0.748mL)。在室温下将反应混合物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物减压干燥。将所得残余物溶解在DMSO中并用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到6-氯-1-(2-((2-(2-((2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)-N-甲基乙酰胺基)乙基)(甲基)氨基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(36.9mg,0.040mmol,两步骤67.8%),为白色固体。

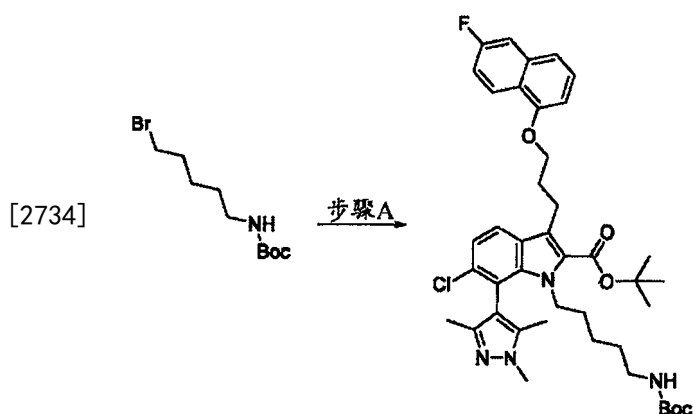
[2729] LCMS (ESI+) : m/z 920.7 [M+H]⁺

[2730] ^1H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.65 (s, 1H), 8.24 (dd, $J=9.3, 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=10.4, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.21 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.87 (dd, $J=5.8, 2.9\text{Hz}$, 1H), 5.05 (dd, $J=13.1, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.40 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 4.32 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.15 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.30-3.26 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.43 (qd, $J=13.0, 4.6\text{Hz}$, 1H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.29-2.15 (m, 4H), 2.08-1.97 (m, 7H), 1.89 (s, 3H)。

[2731] 实施例97. 6-氯-1-(5-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)-N-甲基乙酰胺基)戊基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(328)



[2733] 步骤A

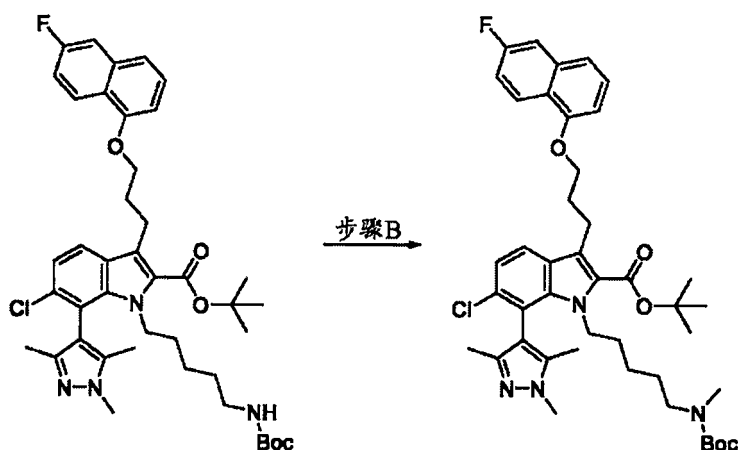


[2735] 将(5-溴戊基)氨基甲酸叔丁酯(566mg, 2.13mmol)添加到6-氯-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(400mg, 0.71mmol)在DMF(12mL)中的溶液中,然后添加 Cs_2CO_3 (695mg, 2.13mmol),并且允许混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到1-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)戊基)-6-氯-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(350mg,粗品),其无需进一步纯化直接用于下一步。

[2736] LCMS(ESI+): m/z 747.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2737] 步骤B

[2738]

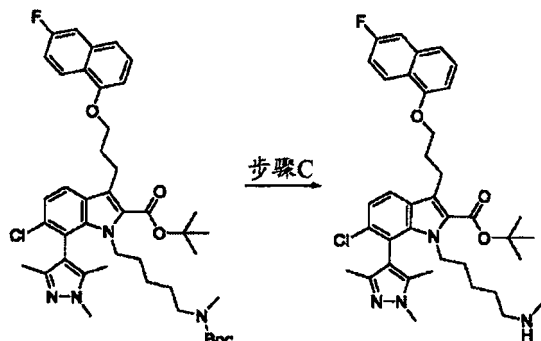


[2739] 在0℃下在氮气下,将无水NaH(22.5mg,0.94mmol)分批添加到1-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)戊基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(350mg,粗品)在DMF(3mL)中的搅拌溶液中。允许反应混合物在室温下搅拌30分钟,此后将反应混合物再次冷却至0℃,并且滴加MeI(0.30mL,4.7mmol)。允许所得反应混合物在室温下在氮气下搅拌3小时。起始材料完全消耗后,通过添加冰水来淬灭过量的NaH并用EtOAc稀释。将有机层用冰水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,然后减压蒸发,以得到粗品1-(5-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)戊基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(300mg),其无需进一步纯化直接用于下一步。

[2740] LCMS(ESI⁺):m/z 761.4[M+H]⁺

[2741] 步骤C

[2742]



[2743] 在0℃下将4M HCl的二恶烷(12mL)溶液添加到1-(5-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)戊基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(300mg,粗品)在二恶烷(3mL)中的溶液中,并且在相同温度下在氮气下将混合物搅拌2小时。当LCMS表明反应完成时,在0℃下将冷的1MNaOH溶液滴加到反应混合物至pH~5至6。用DCM萃取水层2-3次。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过反相色谱法(10mM乙酸铵缓冲水溶液:MeCN)纯化粗化合物,以得到6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1-(5-(甲基氨基)戊基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(85mg,0.128mmol,三步骤18%),为淡棕色固体。

[2744] LCMS(ESI⁺):m/z 661.45[M+H]⁺

[2745] 步骤D

[illegible]

[2747] 在氩气氛下将2-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸(5.3mg,0.017mmol)溶解在无水DMF(0.756mL)中,并且添加HATU(6.0mg,0.016mmol),然后添加DIPEA(0.008mL,0.045mmol)。在室温下将反应物搅拌15分钟,并且添加6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1-(5-(甲基氨基)戊基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(10.0mg,0.015mmol)。接下来在室温下在氩气下将反应物搅拌20分钟。起始材料完全消耗后,将混合物溶解在DCM中并用盐水和水洗滌。将有机层经无水MgSO₄干燥,过滤并减压干燥,以获得14.5mg粗品6-氯-1-(5-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)-N-甲基乙酰胺基)戊基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯,为黄色油状物并且无需进一步纯化即可用于下一步。

[2748] LCMS (ESI+) : m/z 961.0 [M+H]⁺

[2749] 步骤E

[2750]

步骤E

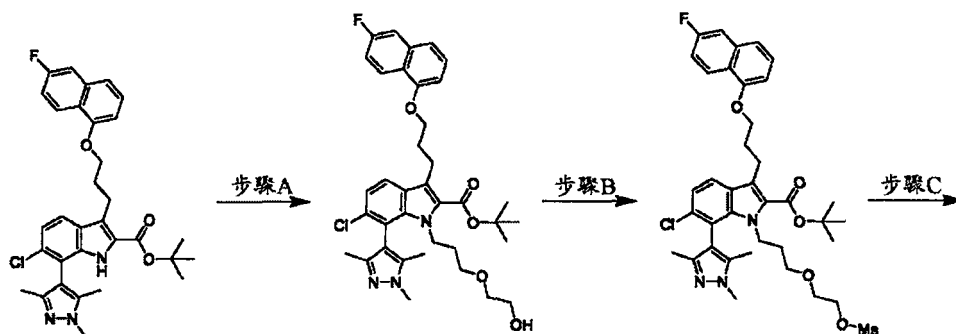
[2751] 在氩气氛下将6-氯-1-(5-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)-N-甲基乙酰胺基)戊基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(14.5mg,粗品)溶解在无水DCM(0.2mL)中,并且添加TFA(0.200mL)。在室温下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物减压浓缩。将所得残余物溶解在DMSO(4.0mL)中并用制备型HPLC(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,

以得到6-氯-1-(5-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)-N-甲基乙酰胺基)戊基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(6.1mg,0.007mmol,两步骤45%),为白色粉末。

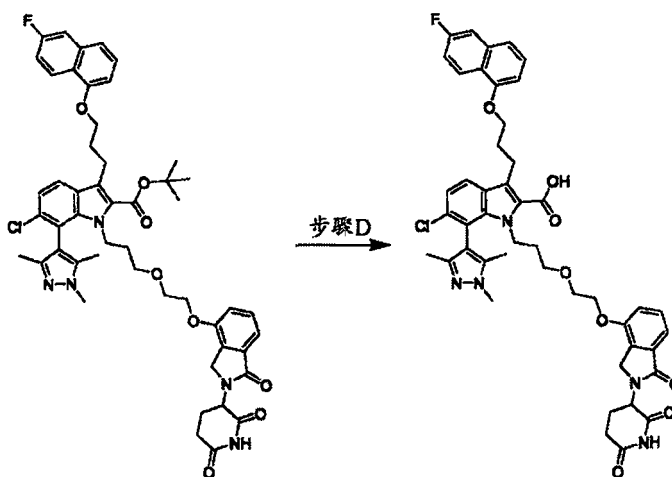
[2752] LCMS (ESI⁺):m/z 905.8[M+H]⁺

[2753] ¹H NMR (500MHz,DMSO) δ13.29(s,1H),10.97(s,1H),8.24(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.72(d,J=8.5Hz,1H),7.65(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.50-7.40(m,3H),7.37(td,J=8.9,2.7Hz,1H),7.31(d,J=7.5Hz,1H),7.20(d,J=8.5Hz,1H),7.10(d,J=8.2Hz,1H),6.88(dd,J=5.3,3.4Hz,1H),5.11(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.96(d,J=14.1Hz,2H),4.38(dd,J=17.2,9.6Hz,1H),4.31-4.23(m,1H),4.23-4.17(m,2H),4.17-3.92(m,2H),3.73(d,J=10.1Hz,3H),3.29-3.25(m,2H),3.20-3.11(m,2H),2.94(s,2H),2.93-2.86(m,1H),2.78(s,1H),2.62-2.55(m,1H),2.47-2.41(m,1H),2.24-2.13(m,2H),2.04-1.92(m,4H),1.89-1.81(m,3H),1.36-1.07(m,4H),0.91-0.64(m,2H)。

[2754] 实施例98. 6-氯-1-[3-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙氧基)丙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(329)

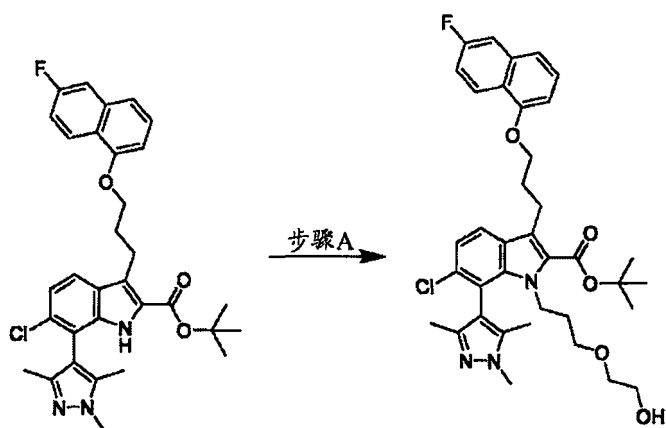


[2755]



[2756] 步骤A

[2757]

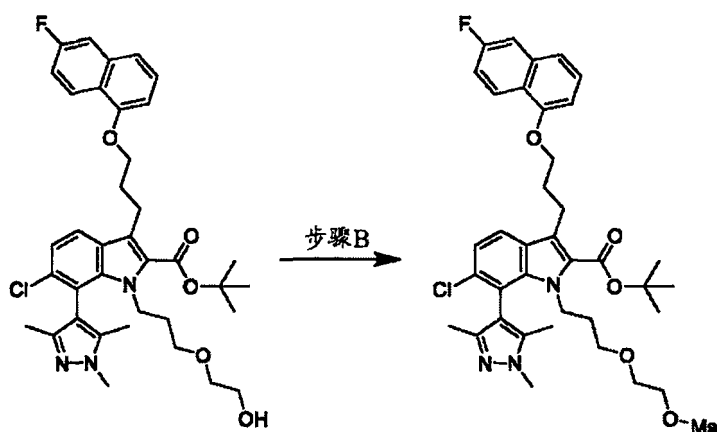


[2758] 在惰性气氛下将6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(50.0mg,0.089mmol)、2-(3-氯丙氧基)乙醇(14.8mg,0.107mmol)、KI(14.8mg,0.089mmol)和Cs₂CO₃(86.9mg,0.267mmol)溶解在无水DMF(2.0mL)中,并在60℃下搅拌一个周末。起始材料完全消耗后,将残余物溶解在DCM中,并用水和盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到53mg粗品黄色油状物6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[3-(2-羟基乙氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2759] LCMS(ESI⁺):m/z 663.4[M+H]⁺

[2760] 步骤B

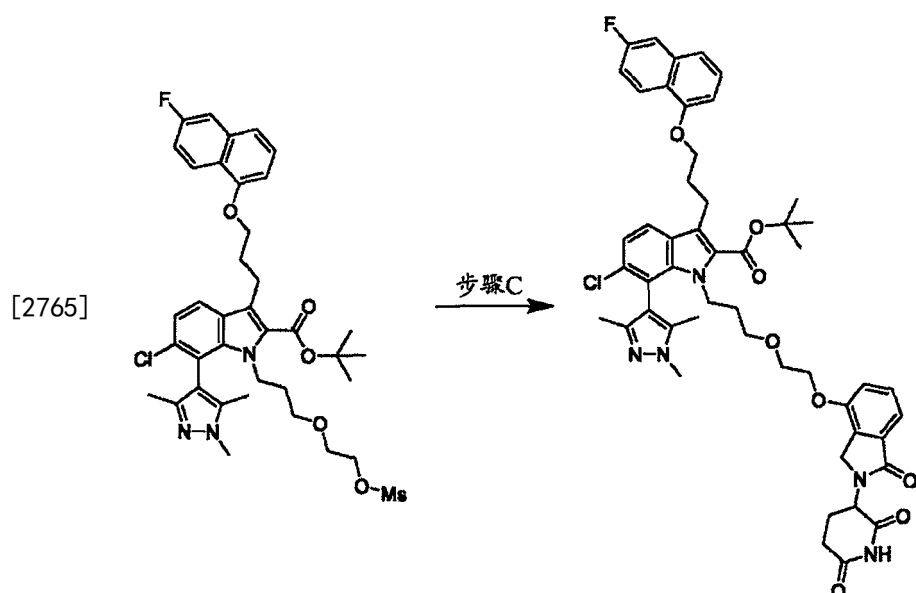
[2761]



[2762] 将6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[3-(2-羟基乙氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(52.0mg,0.078mmol)溶解在DCM(5.0mL)中,并且向混合物中添加Et₃N(0.033mL,0.235mmol)和DMAP(1.0mg,0.008mmol),并且将反应物冷却至0℃。然后滴加MsCl(0.012mL,0.157mmol),并且在室温下将反应混合物搅拌18小时。将粗品用NaHCO₃、水和盐水萃取,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[3-(2-(甲磺酰基氧基)乙氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(45mg,粗品)为淡黄色油状物并且无需进一步纯化即可用于下一步。

[2763] LCMS(ESI⁺):m/z 741.5[M+H]⁺

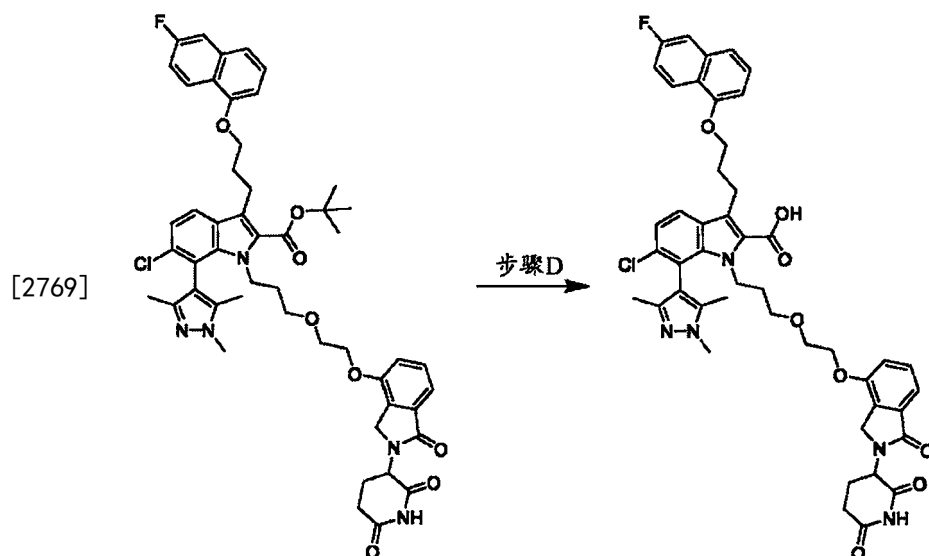
[2764] 步骤C



[2766] 在惰性气氛下将 KHCO_3 (18.2mg, 0.182mmol) 和 KI (10.1mg, 0.061mmol) 添加到6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-{3-[2-(甲磺酰基氧基)乙氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(45mg粗品)和3-(4-羟基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮(23.7mg, 0.091mmol)在无水DMF (2.0mL) 中的溶液中。将混合物在60℃下搅拌18小时。然后,向粗品中添加下一部分的 KHCO_3 (18.2mg, 0.182mmol) 和 KI (10.1mg, 0.061mmol), 并在60℃下搅拌48小时。将混合物悬浮在DCM中并用水和盐水洗涤。将有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 以获得6-氯-1-[3-(2-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙氧基)丙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(38mg, 粗品), 为黄色油状物, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2767] LCMS (ESI⁺): m/z 906.6 [M+H]⁺

[2768] 步骤D



[2770] 将TFA (1.0mL, 13.059mmol) 添加到6-氯-1-[3-(2-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙氧基)丙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(38mg, 粗品), 为黄色油状物, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

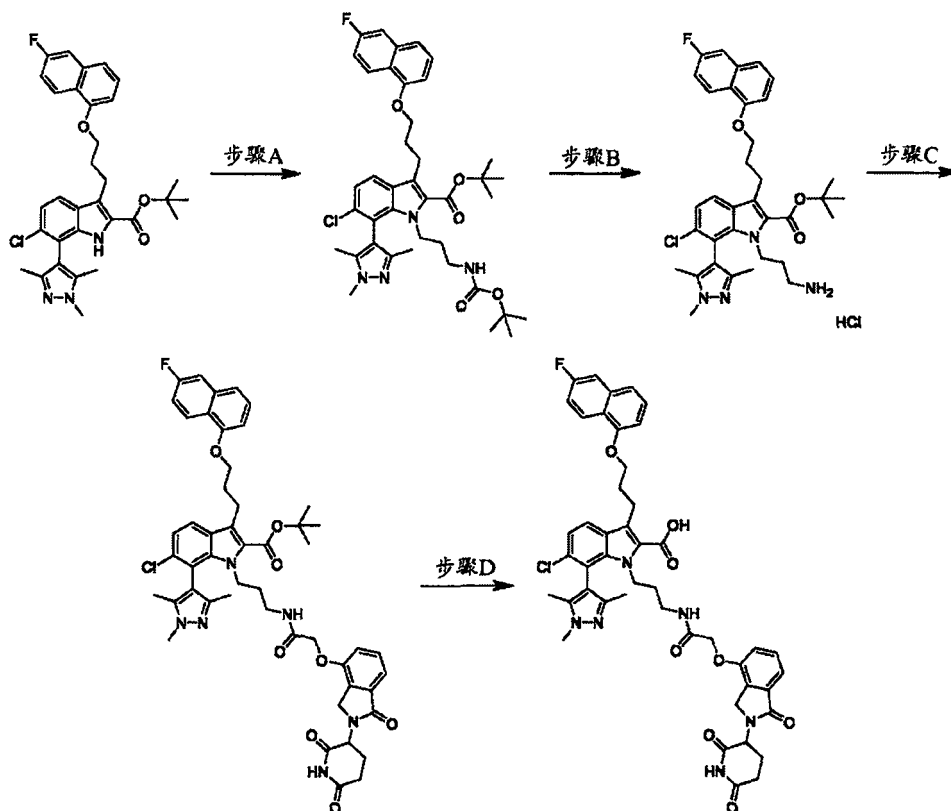
基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(38mg,粗品)的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)和制备型TLC(7%MeOH的DCM溶液)纯化,以获得6-氯-1-[3-(2-{[2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙氧基)丙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(6.3mg,0.007mmol,四步骤7.8%),为白色固体。

[2771] LCMS(ESI⁺):m/z 850.2[M+H]⁺

[2772] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ13.27(s,1H),10.95(s,1H),8.23(dd,J=9.3,5.9Hz,1H),7.71(d,J=8.5Hz,1H),7.64(dd,J=10.4,2.7Hz,1H),7.47(td,J=7.8,2.0Hz,1H),7.44-7.41(m,2H),7.36(td,J=8.9,2.7Hz,1H),7.31(dd,J=7.4,1.7Hz,1H),7.24-7.18(m,2H),6.87(dd,J=5.1,3.7Hz,1H),5.09(ddd,J=13.3,5.1,2.2Hz,1H),4.35(dd,J=17.4,4.7Hz,1H),4.23-4.15(m,6H),4.07-4.01(m,1H),3.70(d,J=11.6Hz,3H),3.59-3.54(m,2H),3.25(t,J=7.6Hz,2H),2.98-2.85(m,3H),2.22-2.16(m,2H),2.00-1.94(m,5H),1.83(d,J=4.0Hz,3H)。

[2773] 脂肪族区域中的3个质子与DMSO重叠。

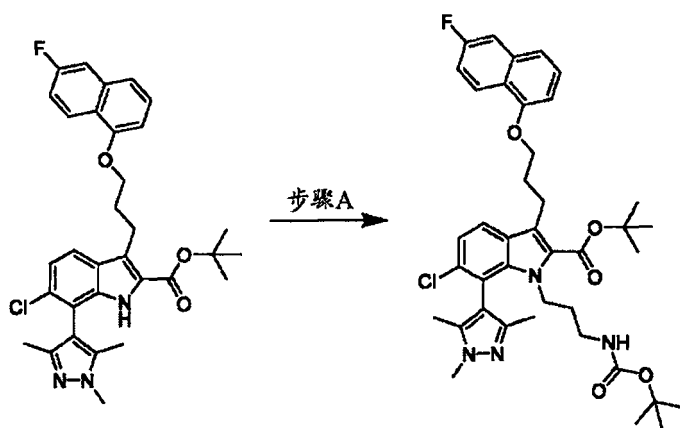
[2774] 实施例99. 6-氯-1-[3-(2-{[2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰胺基)丙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(330)



[2775]

[2776] 步骤A

[2777]

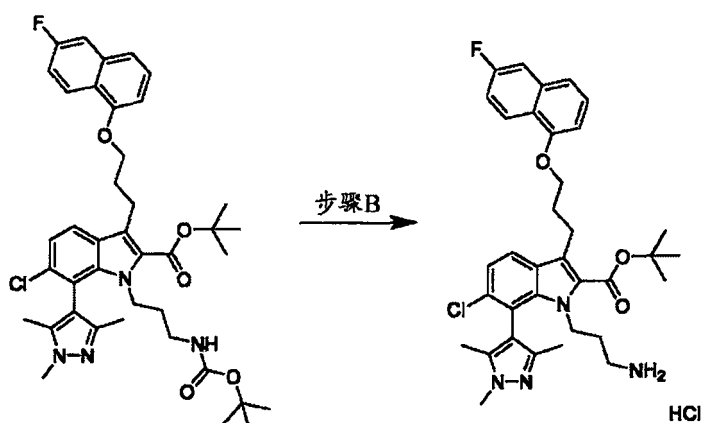


[2778] 在惰性气氛下将6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(50.0mg,0.089mmol)、N-(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(25.4mg,0.107mmol)、KI(14.8mg,0.089mmol)和 Cs_2CO_3 (86.9mg,0.267mmol)溶解在无水DMF(2.0mL)中,并在60℃下搅拌18小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将残余物溶解在DCM中并用盐水洗涤。将有机层经 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩,以得到93.2mg粗品黄色油状物1-(3-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}丙基)-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2779] LCMS(ESI+): m/z 720.4[M+H]⁺

[2780] 步骤B

[2781]



[2782] 将1-(3-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}丙基)-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(93mg,粗品)悬浮在无水THF(4.7mL)中,冷却至0℃,并且向混合物中添加4M HCl的二恶烷(1.6mL,45.492mmol)溶液。将反应物在室温下搅拌18小时。将粗品真空浓缩,以得到83mg粗品1-(3-氨基丙基)-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐,为淡黄色固体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2783] LCMS(ESI+): m/z 619.1[M+H]⁺

[2784] 步骤C

[2785]

Chemical reaction scheme showing the conversion of a starting material to a product via step C.

The starting material is a complex molecule featuring a 2-fluorophenyl group, a tert-butyl ester, a 3-amino-3-oxopropyl group, and a 4-chloro-2-methyl-1H-indazole ring. It reacts with HCl.

The reaction is labeled "步骤C" (Step C).

The product is a complex molecule where the amino group has been converted to a hydroxyl group, and the ester has been converted to a carboxylic acid. The product also features a 2-fluorophenyl group and a 4-chloro-2-methyl-1H-indazole ring.

[2786] 将DIPEA(0.013mL,0.076mmol)添加到1-(3-(氨基丙基)-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐(10.0mg,粗品)、2-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酸(5.8mg,0.018mmol)和HATU(11.6mg,0.031mmol)在无水DMF(1.3mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌30分钟。将粗品用DCM稀释,并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到30mg粗品6-氯-1-[3-(2-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰胺基)丙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,为橙色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2787] LCMS (ESI+) : m/z 919.1 [M+H]⁺

[2788] 步骤D

[2789]

The reaction scheme shows the conversion of a complex organic molecule into another complex organic molecule. The starting material on the left features a central indole ring system. It is substituted with a 2-fluorophenyl group via an ether linkage, a 2-chloro-4-methyl-1H-imidazole group, and a tert-butyl ester group. A side chain on the indole nitrogen is linked to a 2,6-dimethyl-1H-imidazole ring, which is further connected to a 2-((2-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridin-1(2H)-yl)oxy)acetyl group. The reaction, labeled '步骤D' (Step D), is indicated by a right-pointing arrow. The product on the right is identical to the starting material, except that the tert-butyl ester group has been hydrolyzed to a carboxylic acid group.

[2790] 将TFA(1.0mL,13.059mmol)添加到6-氯-1-[3-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰胺基)丙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙

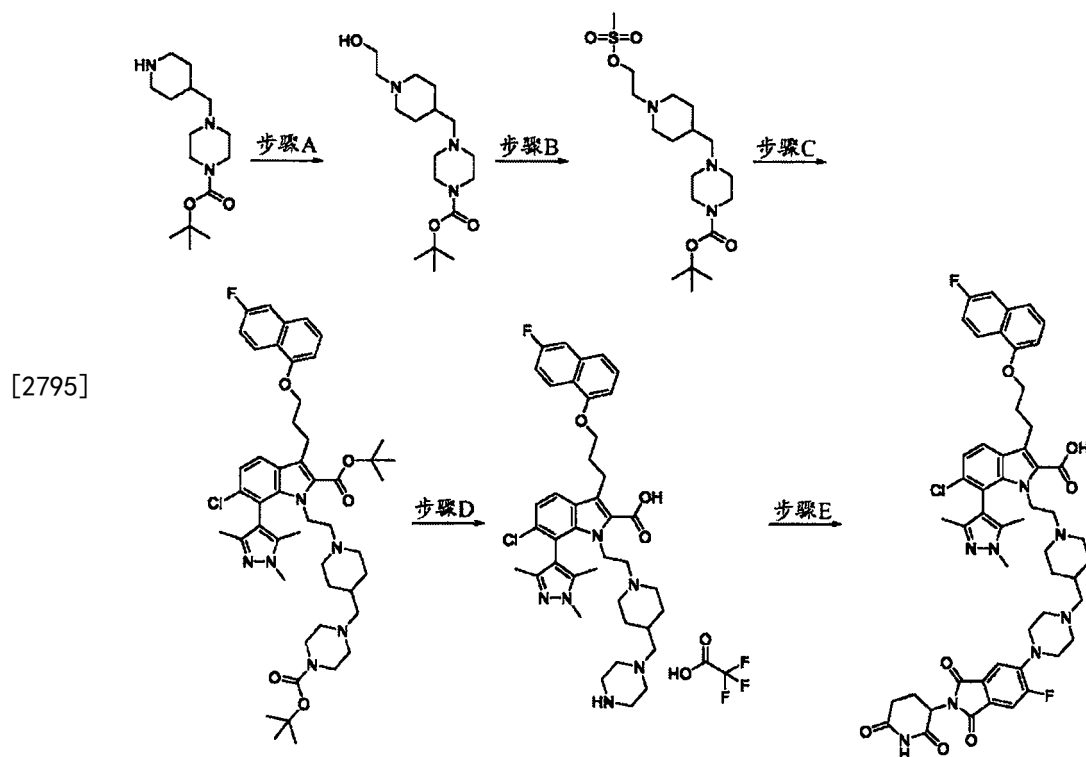
基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(30mg,粗品)在DCM(1.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以获得6-氯-1-[3-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰胺基)丙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(5.2mg,0.006mmol,四步骤60%),为白色固体。

[2791] LCMS(ESI⁺):m/z 863.2[M+H]⁺

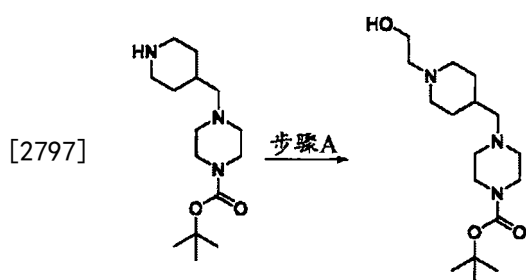
[2792] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ12.77(s,1H),10.64(s,1H),8.26(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.85(s,1H),7.65(d,J=8.5Hz,1H),7.58(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.46-7.39(m,3H),7.37-7.31(m,2H),7.16(d,J=8.5Hz,1H),7.13(dt,J=8.2,1.0Hz,1H),6.87(dd,J=5.9,2.7Hz,1H),5.06(ddd,J=13.1,5.3,1.0Hz,1H),4.59-4.51(m,3H),4.42(d,J=17.3Hz,1H),4.25-4.17(m,3H),4.05(ddd,J=14.3,9.1,5.8Hz,1H),3.76(d,J=2.9Hz,3H),3.25(t,J=7.5Hz,2H),2.88(ddd,J=17.0,13.4,5.4Hz,1H),2.79(ddq,J=10.2,6.7,3.4Hz,1H),2.71(dq,J=13.1,6.5Hz,1H),2.65-2.59(m,1H),2.25-2.19(m,2H),2.07-2.02(m,1H),1.97(d,J=2.7Hz,3H),1.87(s,3H),1.44-1.32(m,2H)。

[2793] 脂肪族区域中的1个质子与DMSO重叠。

[2794] 实施例100. 6-氯-1-(2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吡啶-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(331)



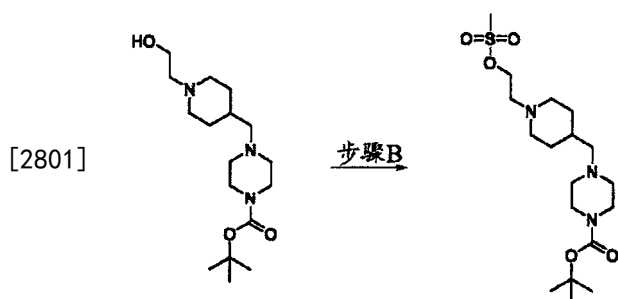
[2796] 步骤A



[2798] 将4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(100.0mg, 0.353mmol)和 Cs_2CO_3 溶解在无水DMF(1.4mL)中,在室温下一起搅拌10分钟,并且滴加2-溴乙醇(0.125mL, 1.764mmol)。在80℃下在氩气氛下将反应在封闭烧瓶中搅拌2小时。此后,蒸发DMF,所得残余物用DCM稀释并用盐水和洗涤。将有机相减压浓缩并干燥,以得到4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(95.4mg,粗品),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2799] LCMS (ESI+): m/z 328.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

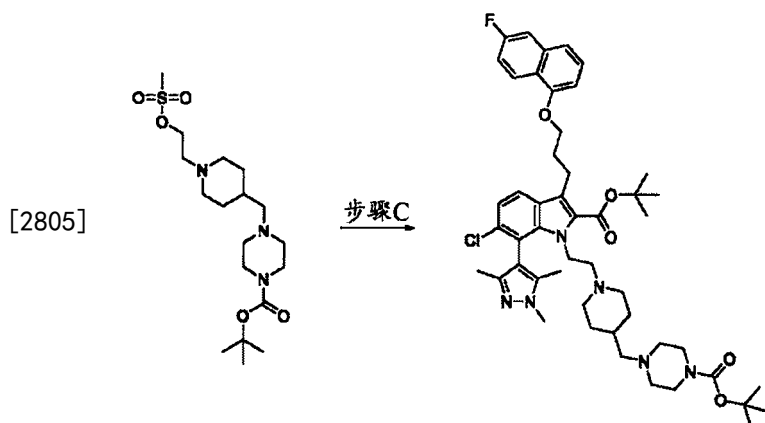
[2800] 步骤B



[2802] 在氩气氛下将4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(95.4mg,粗品)溶解在无水DCM(2.9mL)中,并且添加 Et_3N (0.061mL, 0.437mmol)和DMAP(0.004g, 0.029mmol)。将反应混合物冷却至0℃,并且滴加 MsCl (0.027mL, 0.350mmol)。允许反应物缓慢达到室温并搅拌2小时。此后,将溶液用DCM稀释并用盐水和洗涤。将有机层经无水 MgSO_4 干燥,过滤并减压干燥,以得到4-((1-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(89.8mg,粗品),为黄色油状物。所得产物无需另外的纯化即可用于下一步。

[2803] LCMS (ESI+): m/z 406.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2804] 步骤C

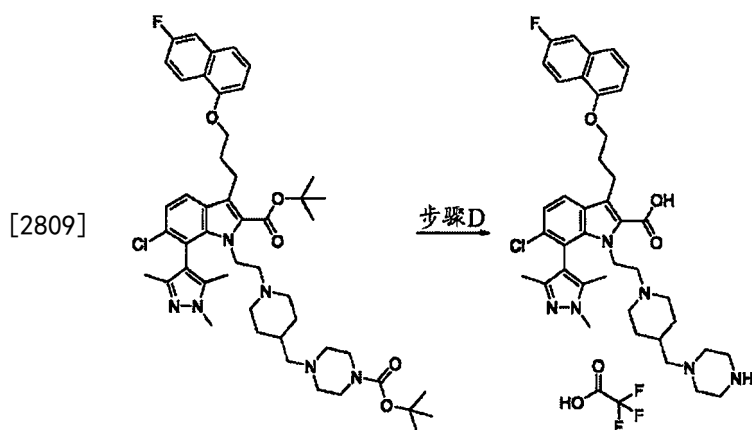


[2806] 在氩气氛下将6-氯-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡

唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(40.0mg, 0.071mmol)和 Cs_2CO_3 (69.6mg, 0.213mmol)溶解在DMF(0.70mL)中,并在室温下搅拌5分钟。向其中添加粗品4-(1-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(63.5mg, 0.157mmol)的DMF(0.70mL)溶液并且在室温下在氩气下将混合物搅拌17小时。LCMS表明起始材料完全转化。将混合物用DCM稀释并用盐水和洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,以得到1-(2-(4-((4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(90.5mg,粗品),为黄色油状物。反应产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[2807] LCMS(ESI+): m/z 871.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

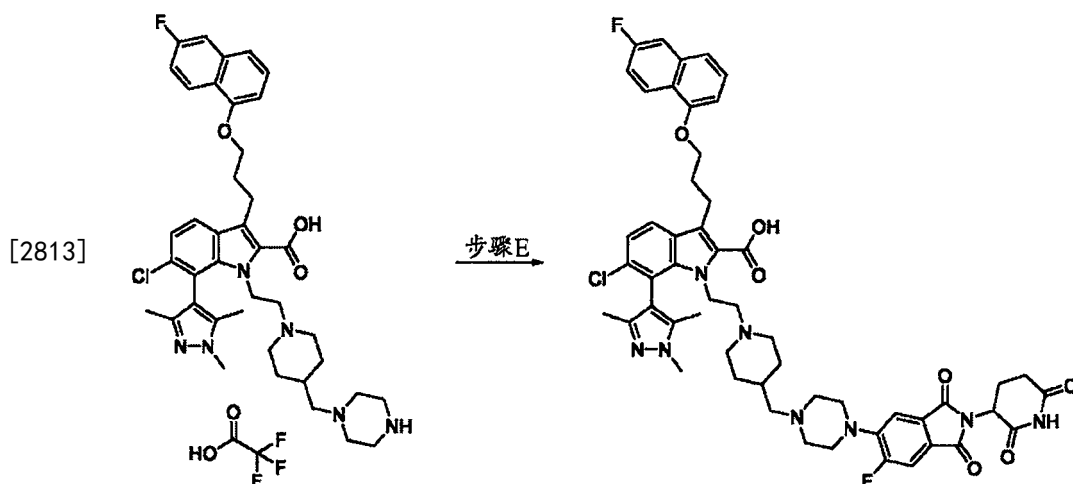
[2808] 步骤D



[2810] 将1-(2-(4-((4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(44.8mg,粗品)溶解在无水的DCM(0.500mL)中,并且添加TFA(0.500mL, 6.529mmol)。在室温下在氩气气氛下将反应物搅拌16小时。然后添加第二部分的TFA(0.500mL, 6.529mmol)并且继续反应4小时。起始材料完全消耗后,将溶液减压浓缩并干燥。6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-(2-{4-[(哌嗪-1-基)甲基]哌啶-1-基}乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(112.5mg,粗品)为TFA盐,无需进一步纯化直接用于下一步。

[2811] LCMS(ESI+): m/z 715.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2812] 步骤E



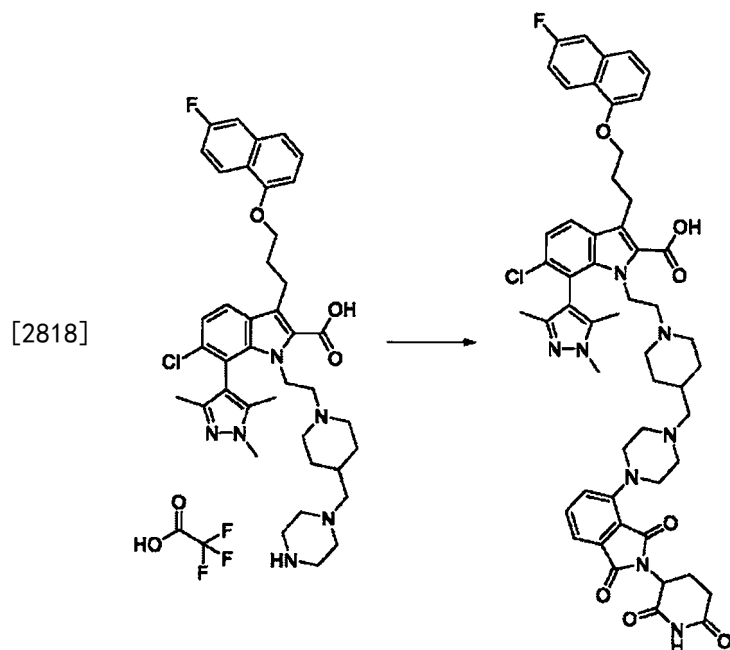
[2814] 将6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-(2-{4-[(哌嗪-1-基)甲基]哌啶-1-基}乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(112.5mg,粗品)溶解在无水的DCM(0.500mL)中,并且添加TFA(0.500mL, 6.529mmol)。在室温下在氩气气氛下将反应物搅拌16小时。然后添加第二部分的TFA(0.500mL, 6.529mmol)并且继续反应4小时。起始材料完全消耗后,将溶液减压浓缩并干燥。6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-(2-{4-[(哌嗪-1-基)甲基]哌啶-1-基}乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(112.5mg,粗品)为TFA盐,无需进一步纯化直接用于下一步。

基}乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(TFA盐,112.5mg,粗品)溶解在DMSO(1.6mL)中,并且添加DIPEA(0.274mL,1.573mmol)和2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5,6-二氟异吡啶-1,3-二酮(46.3mg,0.157mmol)。在90℃下将反应物在密封小瓶中搅拌15小时。将反应混合物冷却并且用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗产物,以得到6-氯-1-(2-(4-((4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧化异吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(11.4mg,0.012mmol,三步骤34%),为黄色固体。

[2815] LCMS(ESI+):m/z 989.2[M+H]⁺

[2816] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ10.77(s,1H),8.25(dd,J=9.3,5.9Hz,1H),7.67(d,J=8.5Hz,1H),7.63-7.54(m,2H),7.45-7.40(m,2H),7.39(d,J=7.5Hz,1H),7.35-7.29(m,1H),7.21(d,J=8.5Hz,1H),6.87(dd,J=5.2,3.4Hz,1H),5.05(dd,J=12.5,5.5Hz,1H),4.31-4.13(m,4H),3.77(s,3H),3.26-3.21(m,6H),2.88(ddd,J=16.9,13.5,5.5Hz,1H),2.66-2.52(m,4H),2.49-2.45(m,4H),2.35-2.28(m,2H),2.28-2.16(m,4H),2.13(d,J=7.1Hz,2H),2.10-2.04(m,1H),2.02(s,3H),1.89(s,3H),1.69-1.57(m,2H),1.57-1.40(m,1H),1.22-1.09(m,2H)。

[2817] 实施例101. 6-氯-1-(2-(4-((4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡啶-4-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(332)



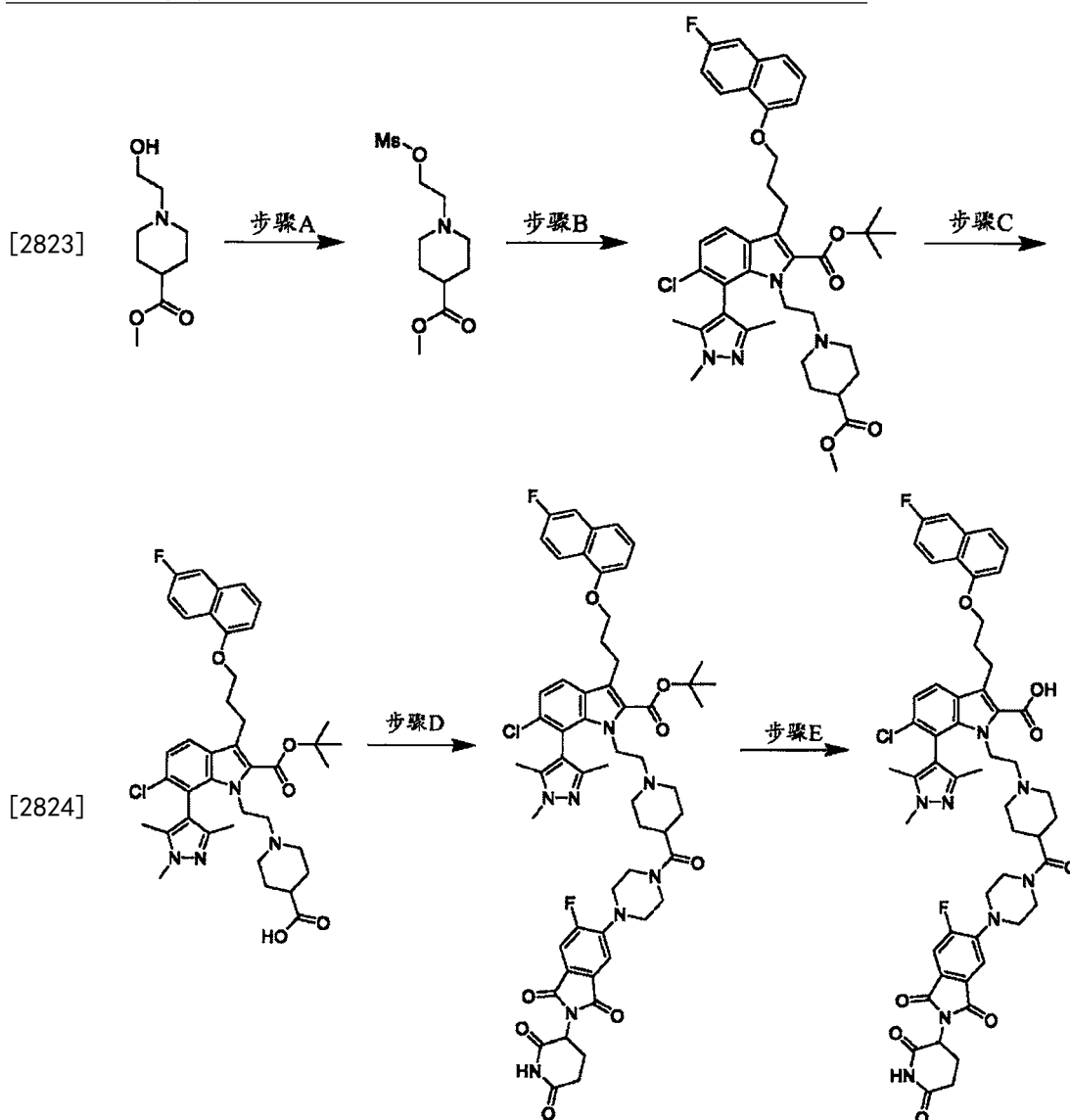
[2819] 将6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1-(2-(4-(哌啶-1-基甲基)哌啶-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(TFA盐;112.5mg,粗品)溶解在DMSO(1.6mL)中,并且添加DIPEA(0.274mL,1.573mmol)和2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮(43.4mg,0.157mmol)。在90℃下将反应物在密封小瓶中搅拌15小时。将反应混合物冷却并用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到6-氯-1-(2-(4-((4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡啶-4-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-

基)-1H-吡啶-2-羧酸(12.3mg,0.013mmol,三步骤37.1%-从6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸开始)。

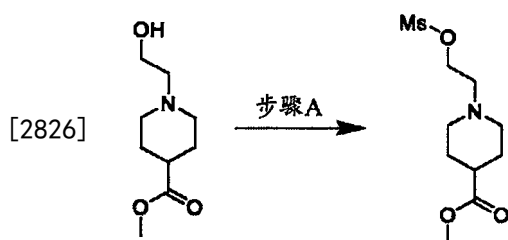
[2820] LCMS(ESI⁺):m/z 971.2[M+H]⁺

[2821] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ11.06(s,1H),8.25(dd,J=9.3,5.9Hz,1H),7.73-7.58(m,3H),7.47-7.40(m,2H),7.40-7.32(m,2H),7.27(d,J=8.5Hz,1H),7.20(d,J=8.5Hz,1H),6.92-6.83(m,1H),5.08(dd,J=12.8,5.5Hz,1H),4.32-4.07(m,4H),3.76(s,3H),3.22-3.14(m,6H),2.87(ddd,J=16.8,13.9,5.4Hz,1H),2.61-2.52(m,3H),2.48-2.35(m,9H),2.23-2.15(m,2H),2.07-1.95(m,6H),1.88(s,3H),1.67-1.57(m,2H),1.57-1.49(m,1H),1.18-1.07(m,2H)。

[2822] 实施例102. 6-氯-1-[2-(4-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基]哌嗪-1-基]哌啶-1-基)乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(333)



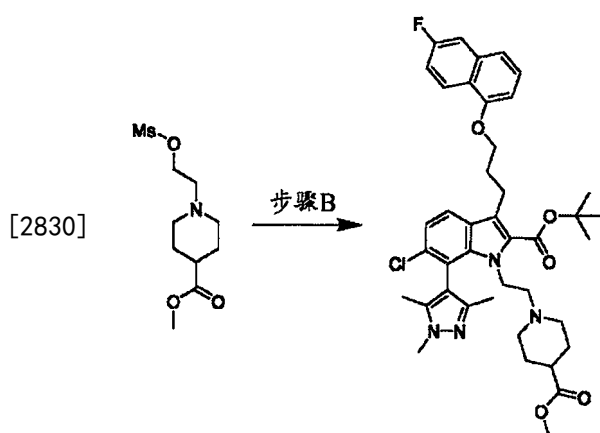
[2825] 步骤A



[2827] 将1-(2-羟基乙基)哌啶-4-羧酸甲酯(130.7mg, 0.698mmol)溶解在DCM(5.0mL)中, 并且添加Et₃N(0.291mL, 2.094mmol)和DMAP(8.5mg, 0.070mmol), 并且将反应混合物冷却至0℃。然后滴加MsCl(0.081mL, 1.047mmol), 并且在室温下将反应混合物搅拌2小时。将粗品用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。分离的产物1-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]哌啶-4-羧酸甲酯(180mg, 粗品)为橙色油状物。

[2828] LCMS (ESI⁺): m/z 266.0 [M+H]⁺

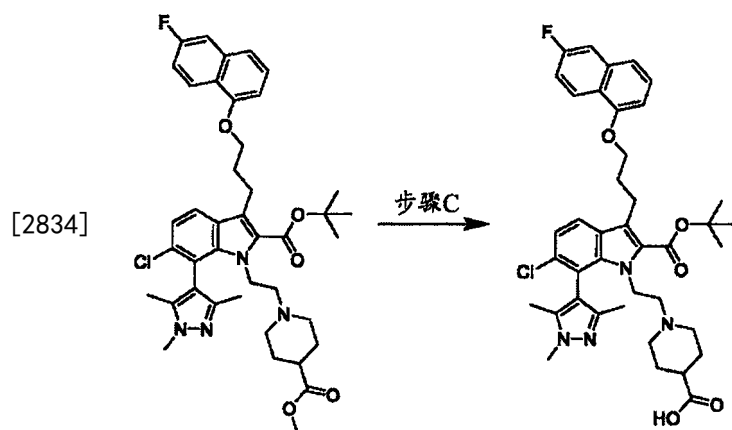
[2829] 步骤B



[2831] 向6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基} -7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(30.0mg, 0.044mmol)和Cs₂CO₃(145.0mg, 0.445mmol)中添加1-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]哌啶-4-羧酸甲酯(60mg, 粗品)在无水DMF(5.0mL)中的溶液。在80℃下将反应物搅拌36小时。将粗品稀释在DCM中并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 以获得6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基} -1-{2-[4-(甲氧基羰基)哌啶-1-基]乙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(23mg, 粗品), 为黄色油状物, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2832] LCMS (ESI⁺): m/z 731.5 [M+H]⁺

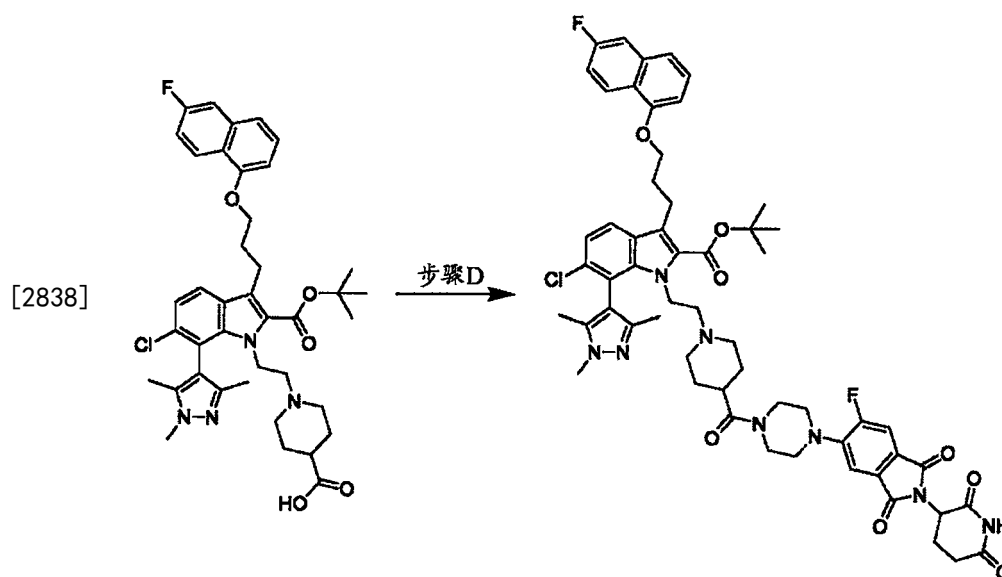
[2833] 步骤C



[2835] 将6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-{2-[4-(甲氧基羰基)哌啶-1-基]乙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(23mg,粗品)溶解在THF(1.0mL)和1M LiOH水溶液(0.315mL)中。在室温下将反应物搅拌16小时。起始材料完全转化(通过LCMS监测)后,将溶液pH调节至~6,将所得混合物减压浓缩,并且将粗品分配在1-丁醇和盐水之间。将有机层经无水MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到1-(2-{2-[(叔丁氧基)羰基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基}乙基)哌啶-4-羧酸(21mg,粗品),为黄色油状物。

[2836] LCMS(ESI⁺):m/z 717.8[M+H]⁺

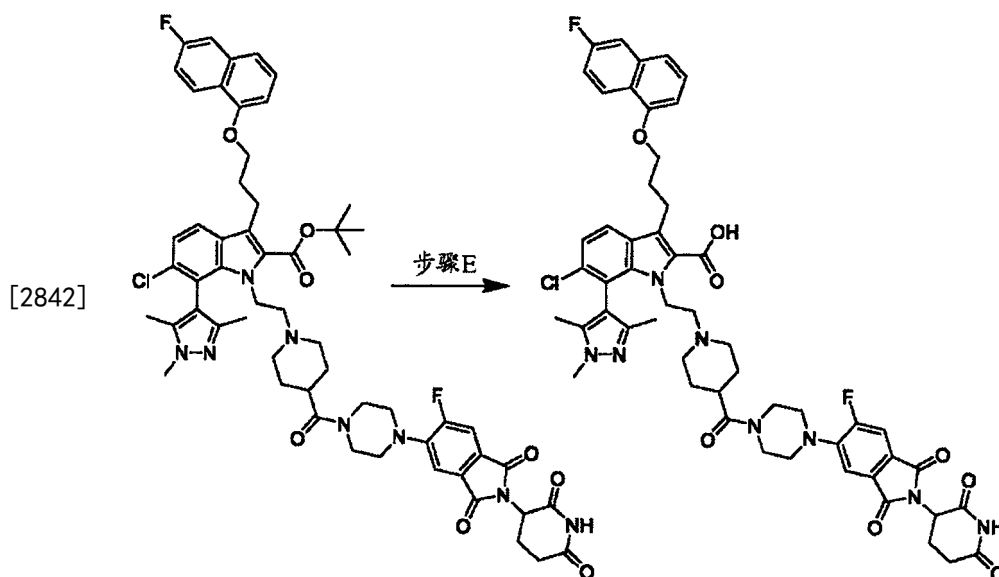
[2837] 步骤D



[2839] 将HATU(22.3mg,0.059mmol)和DIPEA(0.025mL,0.146mmol)添加到1-(2-{2-[(叔丁氧基)羰基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基}乙基)哌啶-4-羧酸(21mg,粗品)和2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5-氟-6-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮(15.8mg,0.044mmol)在无水DMF(2.0mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌1小时。将粗品稀释在DCM中并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,以获得6-氯-1-[2-(4-{4-[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基]哌嗪-1-羰基}哌啶-1-基)乙基]-3-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(68mg,粗品),为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2840] LCMS (ESI⁺) :m/z 1059.3 [M+H]⁺

[2841] 步骤E

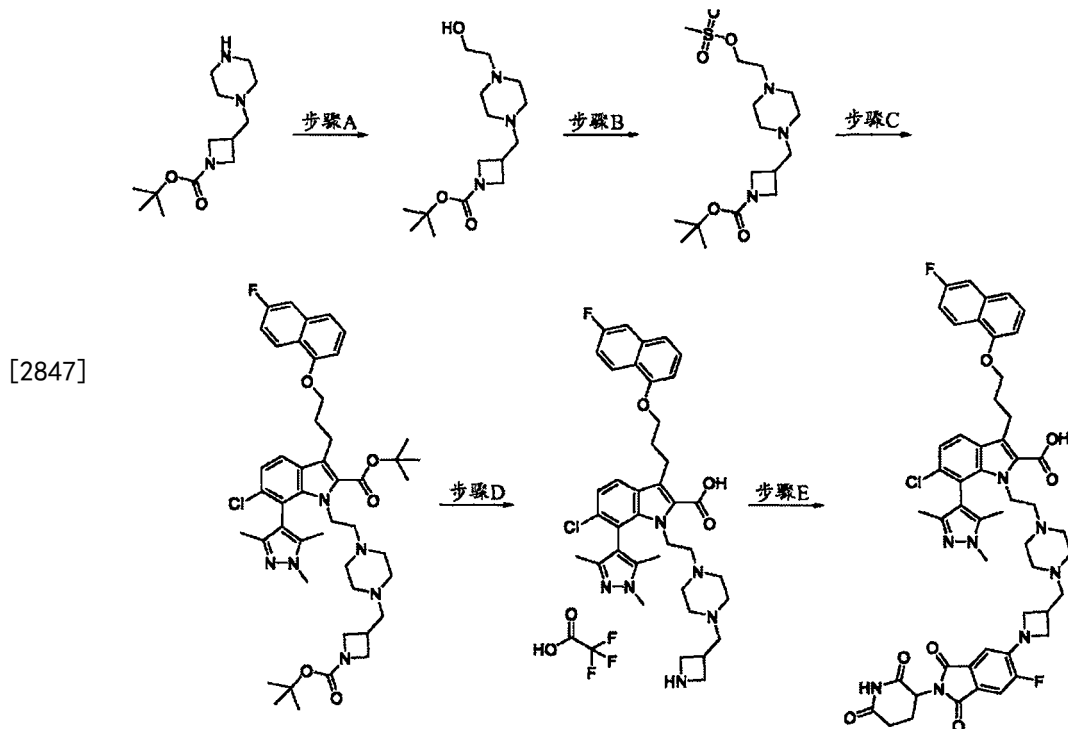


[2843] 将TFA(1mL)添加到6-氯-1-[2-(4-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-羰基}哌啶-1-基)乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(68mg,粗品)在DCM(1mL)中的溶液中。在室温下将反应物搅拌18小时。将粗品真空浓缩,溶解在DMSO中,并通过制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以获得6-氯-1-[2-(4-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-羰基}哌啶-1-基)乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(9.0mg,0.009mmol,四步骤20.5%),为淡黄色固体。

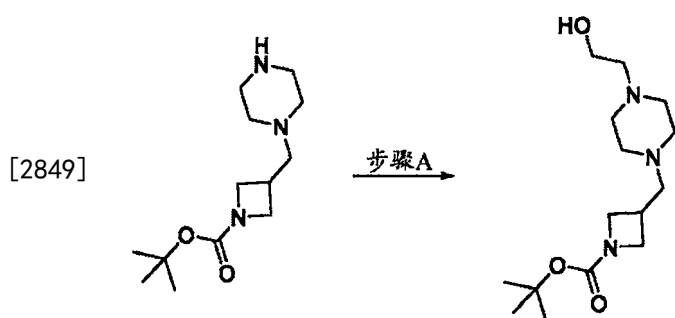
[2844] LCMS (ESI⁺) :m/z 1003.2 [M+H]⁺

[2845] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 8.25 (dd, J=9.3, 5.9Hz, 1H), 7.75 (d, J=11.2Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.62 (dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.36 (td, J=8.9, 2.7Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.87 (t, J=4.3Hz, 1H), 5.10 (dd, J=12.9, 5.4Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.61-3.54 (m, 4H), 3.23-3.13 (m, 8H), 2.88 (ddd, J=17.0, 13.8, 5.4Hz, 1H), 2.65-2.51 (m, 3H), 2.35-2.25 (m, 4H), 2.19 (p, J=6.6Hz, 2H), 2.06-2.00 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.63-1.52 (m, 4H)。

[2846] 实施例103. 6-氯-1-(2-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(334)



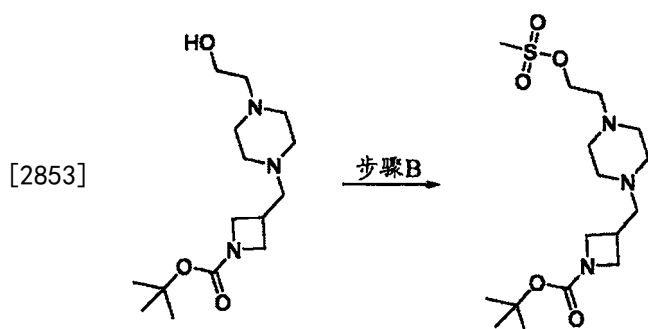
[2848] 步骤A



[2850] 将3-[(哌嗪-1-基)甲基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(66.9mg, 0.262mmol)溶解在无水DMF(2.6mL)中,并且添加 Cs_2CO_3 (256.1mg, 0.786mmol)。在室温下将悬浮液混合15分钟,并且添加2-溴乙醇(0.104mL, 1.310mmol)。将悬浮液加热至80℃,并且将反应物搅拌2小时。将混合物用DCM稀释,并用盐水和洗涤。将有机层收集,经无水 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将所得残余物减压干燥,以得到3-[[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]甲基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(64.5mg, 粗品),为黄色油状物,其无需进一步纯化直接用于下一步。

[2851] LCMS (ESI⁺): m/z 300.2 [M+H]⁺

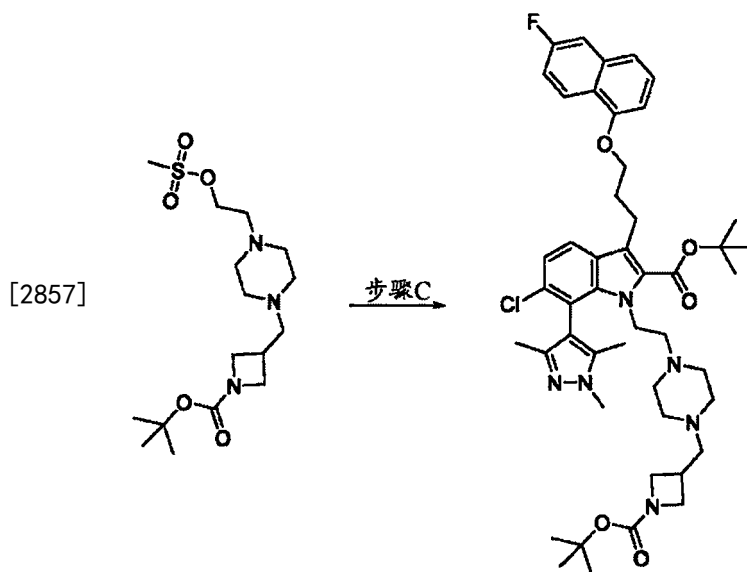
[2852] 步骤B



[2854] 在氩气氛下将3-([4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(64.5mg,粗品)溶解在无水DCM(2.2mL)中,并且添加Et₃N(0.090mL,0.647mmol)以及DMAP(2.6mg,0.022mmol)。将溶液冷却至0℃。向其中添加MsCl(0.025mL,0.323mmol)并且允许反应物缓慢达到环境温度。1小时后,将溶液减压浓缩,并且将所得残余物溶解在DCM中。将有机层用盐水和水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤,减压浓缩并干燥,以得到66.4mg粗品3-([4-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]哌嗪-1-基]甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯,为黄色固体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2855] LCMS (ESI⁺):m/z 378.1[M+H]⁺

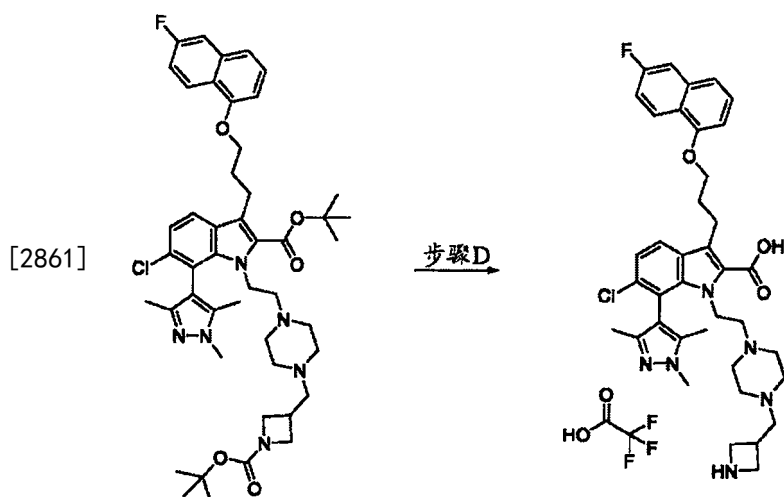
[2856] 步骤C



[2858] 将6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基} -7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(40.0mg,0.071mmol)溶解在无水DMF(2.8mL)中,并且添加Cs₂CO₃(69.6mg,0.213mmol)。在室温下将悬浮液搅拌15分钟,并且添加粗品3-([4-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]哌嗪-1-基]甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(67.2mg,0.178mmol)。在室温下将反应物在密封小瓶中搅拌16小时。此后,将混合物加热至80℃并在该温度下搅拌5小时。添加另外部分的Cs₂CO₃(46.4mg,0.142mmol)并且在80℃下继续反应3小时。LCMS表明没有进一步转化后,将反应混合物冷却至室温,用DCM稀释,并用盐水和水洗涤。将有机层收集,经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物减压干燥,以得到81.3mg粗品1-{2-[4-({1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁-3-基}甲基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基} -7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2859] LCMS (ESI⁺):m/z 843.5[M+H]⁺

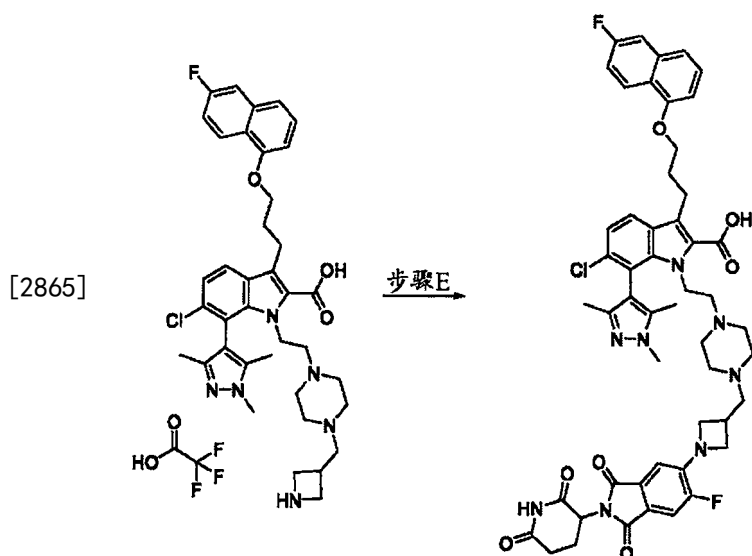
[2860] 步骤D



[2862] 在氩气氛下将1-(2-[4-((1-[(叔丁氧基)氨基]氮杂环丁-3-基)甲基)哌嗪-1-基]乙基)-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(81.3mg,粗品)溶解在无水DCM(0.740mL)中,并且添加TFA(0.740mL, 9.663mmol)。在室温下在氩气氛下将反应物搅拌16小时。起始材料完全转化后,将溶液浓缩并减压干燥,以得到1-(2-[4-[(氮杂环丁-3-基)甲基]哌嗪-1-基]乙基)-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(TFA盐; 149.8mg,粗品),为深色油状物。

[2863] LCMS(ESI⁺):m/z 687.3[M+H]⁺

[2864] 步骤E



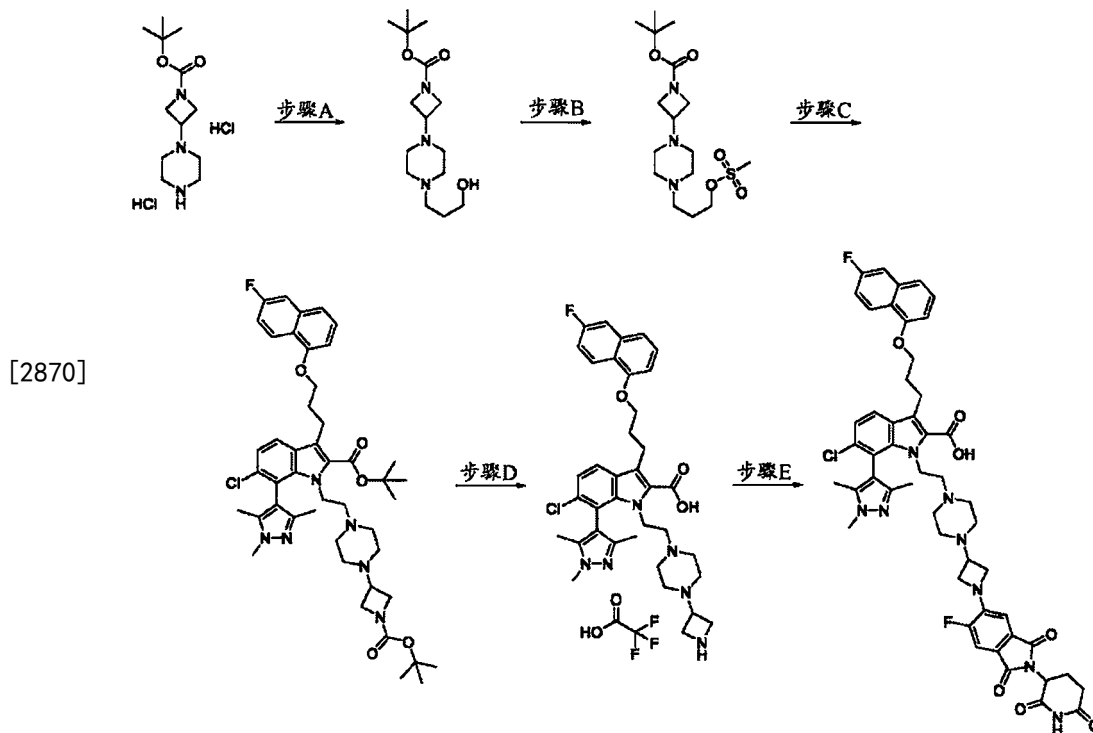
[2866] 将1-(2-[4-[(氮杂环丁-3-基)甲基]哌嗪-1-基]乙基)-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(TFA盐;149.8mg,粗品)溶解在无水DMSO(2.0mL)中,并且添加2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5,6-二氟-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮(60.5mg,0.206mmol),然后添加DIPEA(0.326mL,1.869mmol)。在90℃下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将溶液冷却至室温并用制备型HPLC(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化。获得6-氯-1-(2-[4-((1-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧化异吡啶-5-基)氮杂环丁-3-基)甲基)哌嗪-1-基]乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基

基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(3.6mg,0.004mmol,三步骤5.6%),为黄色固体。

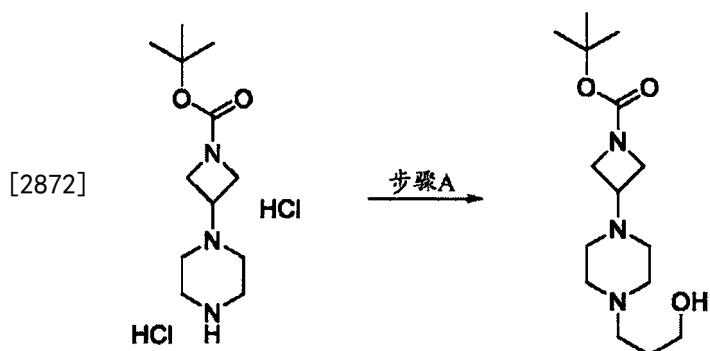
[2867] LCMS(ESI+):m/z 961.25[M+H]⁺

[2868] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ10.75(s,1H),8.25(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.69(d,J=8.5Hz,1H),7.57(dd,J=10.3,2.6Hz,1H),7.46(d,J=11.3Hz,1H),7.42(d,J=4.3Hz,2H),7.32(ddd,J=9.2,8.6,2.6Hz,1H),7.21(d,J=8.5Hz,1H),6.87(p,J=4.7Hz,1H),6.83(d,J=7.7Hz,1H),5.01(dd,J=12.5,5.5Hz,1H),4.32-4.10(m,6H),3.81-3.76(m,2H),3.76(s,3H),3.29-3.23(m,2H),2.91-2.81(m,2H),2.61-2.55(m,1H),2.55-2.51(m,3H),2.34-2.28(m,4H),2.28-2.21(m,2H),2.20-2.07(m,6H),2.07-2.02(m,1H),2.02(s,3H),1.89(s,3H)。

[2869] 实施例104. 6-氯-1-(2-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吡啶啉-5-基)氮杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(335)



[2871] 步骤A

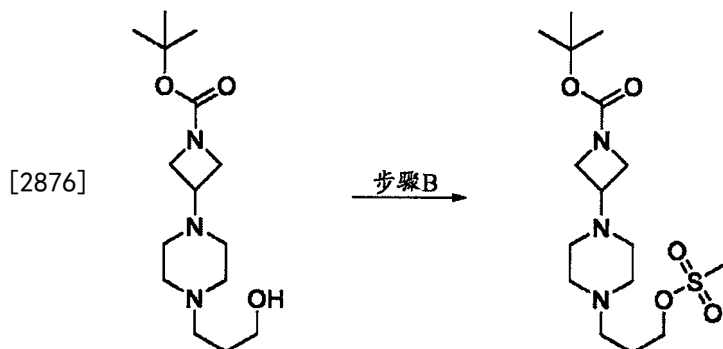


[2873] 在氩气氛下将3-(哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯二盐酸盐(75.0mg,0.239mmol)溶解在无水DMF(1.2mL)中,并且添加Cs₂CO₃(311.0mg,0.955mmol)。将悬浮液搅

拌10分钟,并且添加2-溴乙-1-醇(0.085mL,1.193mmol)。在80℃下将反应物搅拌3小时。起始材料完全消耗后,将溶液用DCM稀释,然后用盐水和水洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压干燥,以得到粗品3-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(73.8mg),为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

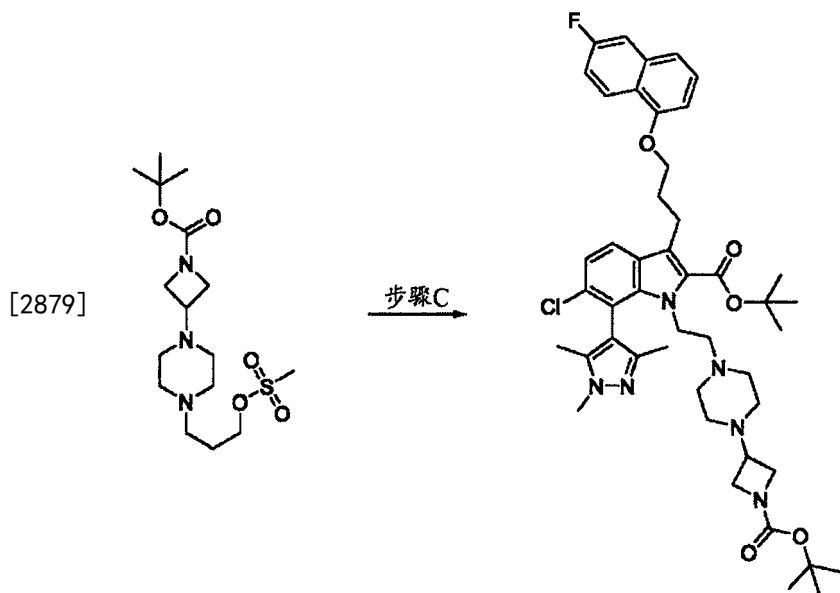
[2874] LCMS (ESI+): m/z 286.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2875] 步骤B



[2877] 在氩气氛下将粗品3-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(73.8mg)溶解在无水DCM(2.6mL)中,并且添加 Et_3N (0.054mL,0.388mmol),然后添加吡啶(0.002mL,0.026mmol)。将溶液冷却至0℃,并且添加 MsCl (0.024mL,0.311mmol)。允许反应达到室温,并且继续反应2小时。起始材料完全转化后,将溶液用DCM稀释,并用盐水和水洗涤。将有机层经无水 MgSO_4 干燥,过滤并减压干燥,以得到粗品3-[4-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]哌嗪-1-基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(81.4mg)。获得反应产物,为黄色油状物,并且无需进一步纯化即可用于下一步。

[2878] 步骤C

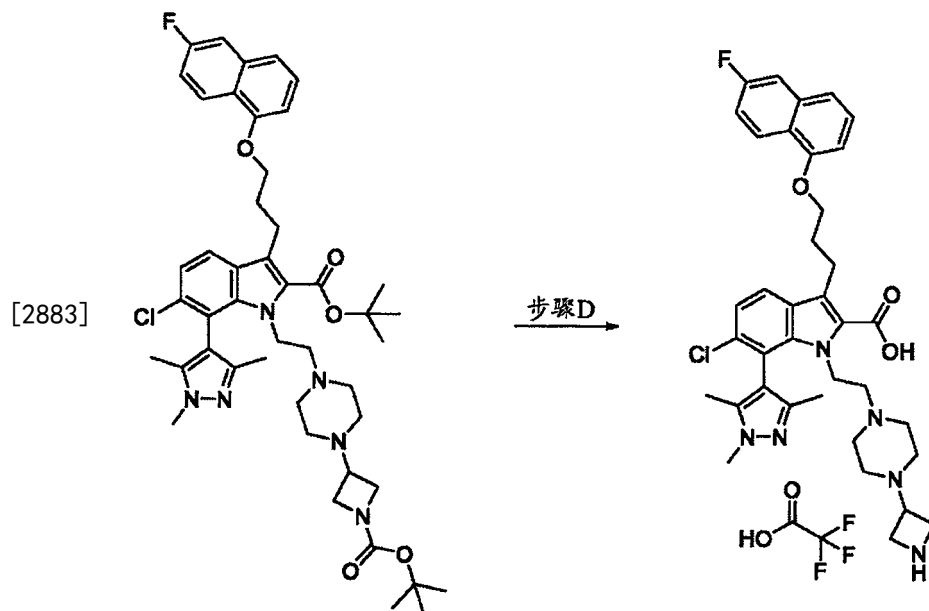


[2880] 在氩气下将6-氯-3-[3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(40.0mg,0.071mmol)和 Cs_2CO_3 (69.6mg,0.213mmol)溶解在DMF(2.0mL)中,并在室温下搅拌15分钟。向其中添加3-[4-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]哌嗪-1-基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(20.7mg)的DMF(0.40mL)溶液,并且在室温下在氩气下将混合物搅拌16小时。然后,添加额外部分的 Cs_2CO_3 (23.2mg,0.071mmol),并且接下来在40小

时将混合物加热至60℃。然后将反应物冷却至环境温度,用DCM稀释并用盐水和水洗涤。将有机层经无水MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩,以得到粗品1-[2-(4-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁-3-基}哌嗪-1-基)乙基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(66.0mg),为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2881] LCMS (ESI+): m/z 829.1 [M+H]⁺

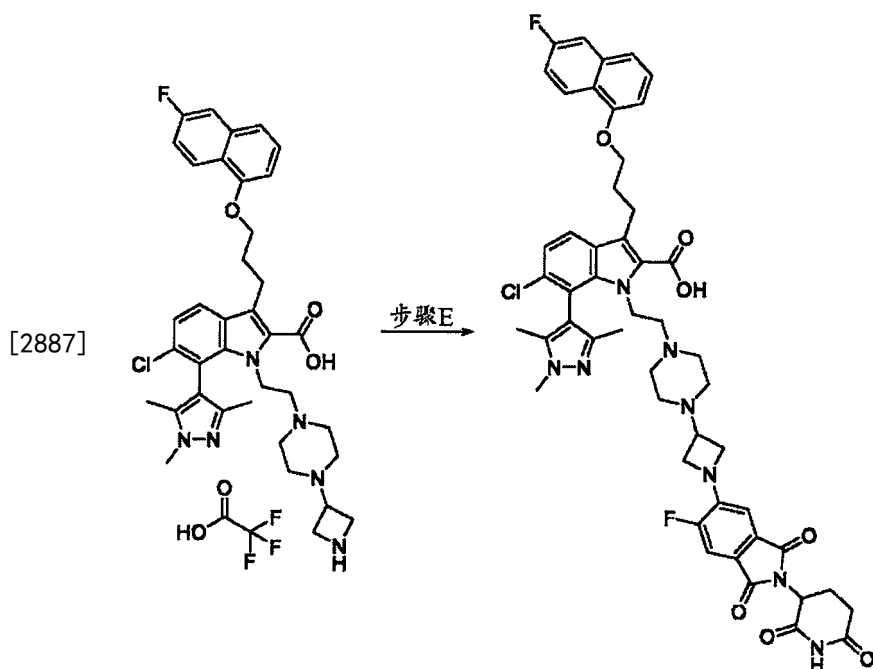
[2882] 步骤D



[2884] 在氩气氛下将1-[2-(4-{1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁-3-基}哌嗪-1-基)乙基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(66.0mg,粗品)溶解在无水DCM(0.800mL)中,并且添加TFA(0.800mL)。在室温下将反应物搅拌16小时,直到起始材料完全消耗。将溶液减压浓缩并干燥,以得到粗品1-{2-[4-(氮杂环丁-3-基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(TFA盐),为深色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2885] LCMS (ESI+): m/z 673.7 [M+H]⁺

[2886] 步骤E

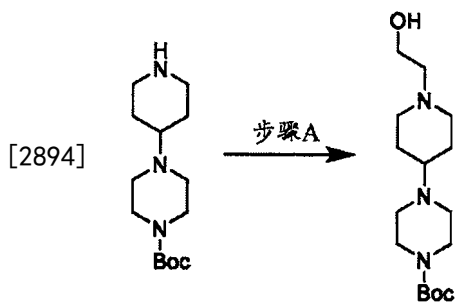


[2888] 将粗品1-{2-[4-(氮杂环丁-3-基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(TFA盐)溶解在DMSO(4.0mL)中,并且添加2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5,6-二氟-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮(28.2mg,0.096mmol),然后添加DIPEA(0.139mL,0.800mmol)。在90℃下将反应在密封小瓶中进行16小时。起始材料完全转化后,用制备型HPLC(C₁₈,H₂O:MeCN+0.1%FA)和制备型TLC(SiO₂,10%MeOH的DCM溶液)纯化溶液,以得到6-氯-1-(2-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吡啶-5-基)氮杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(6.5mg,0.007mmol,三步骤9.9%),为淡黄色固体。

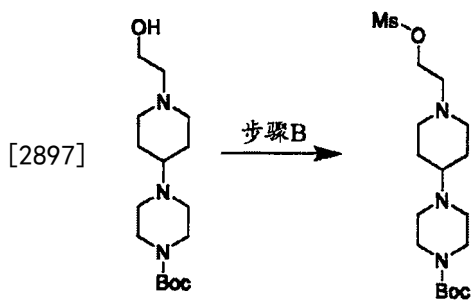
[2889] LCMS(ESI⁺):m/z 947.1[M+H]⁺

[2890] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ13.94(s,1H),11.07(s,1H),8.23(dd,J=9.3,5.9Hz,1H),7.72-7.66(m,1H),7.64(dd,J=10.4,2.7Hz,1H),7.57(d,J=11.1Hz,1H),7.45-7.41(m,2H),7.36(td,J=8.9,2.7Hz,1H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),6.93-6.80(m,2H),5.06(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.37-4.25(m,1H),4.19(t,J=6.3Hz,2H),4.17-4.08(m,3H),3.95-3.85(m,2H),3.74(s,3H),3.24-3.15(m,3H),2.87(ddd,J=17.0,13.9,5.5Hz,1H),2.62-2.53(m,2H),2.31-1.96(m,16H),1.86(s,3H)。

[2891] 实施例105. 6-氯-1-[2-(4-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基]哌嗪-1-基]哌啶-1-基)乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(336)



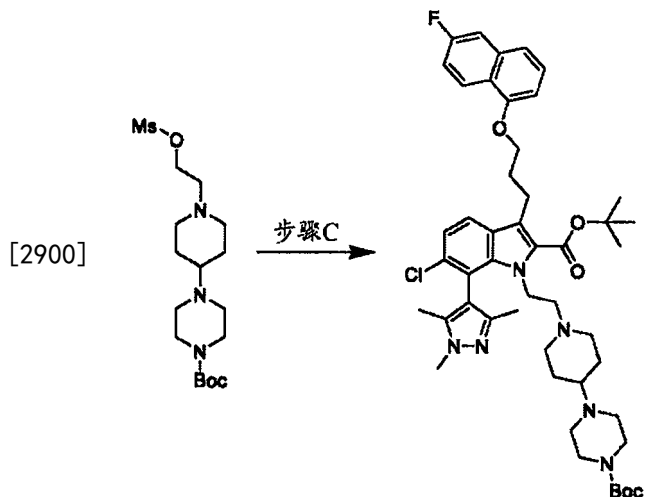
[2896] 步骤B



[2898] 将4-[1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(91mg,粗品)溶解在DCM

(5.0mL)中,添加 Et_3N (0.081mL,0.581mmol)和DMAP(3.5mg,0.029mmol),并且将反应混合物冷却至 0°C 。然后滴加 MsCl (0.027mL,0.348mmol),并且在室温下将反应混合物搅拌2小时。将粗品用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩。分离的产物4-{1-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]哌啶-4-基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(46.4mg,粗品)为橙色油状物。

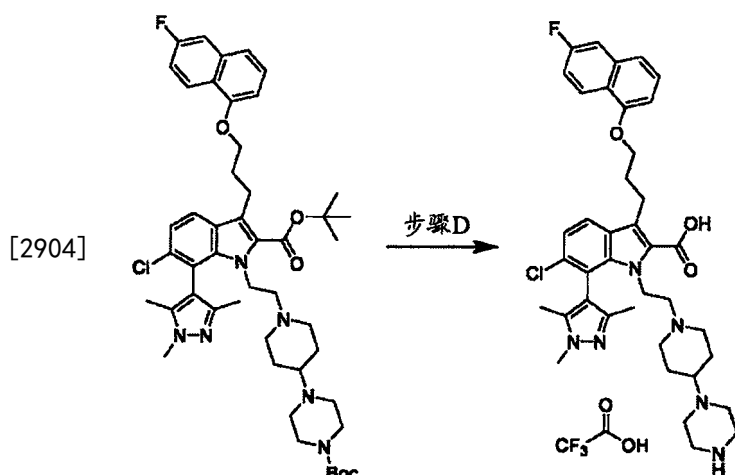
[2899] 步骤C



[2901] 向6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基} -7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(30.0mg,0.053mmol)和 Cs_2CO_3 (86.9mg,0.267mmol)中添加4-{1-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]哌啶-4-基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(46mg,粗品)的无水DMF(2.0mL)溶液。在 80°C 下在惰性气氛下将混合物搅拌18小时。将粗品稀释在DCM中并用盐水洗涤。将有机层经 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩,以获得1-[2-(4-{4-[(叔丁氧基)羰基]哌啶-1-基}哌啶-1-基)乙基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基} -7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(46.4mg,粗品),为棕色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2902] LCMS(ESI⁺):m/z 858.0[M+H]⁺

[2903] 步骤D

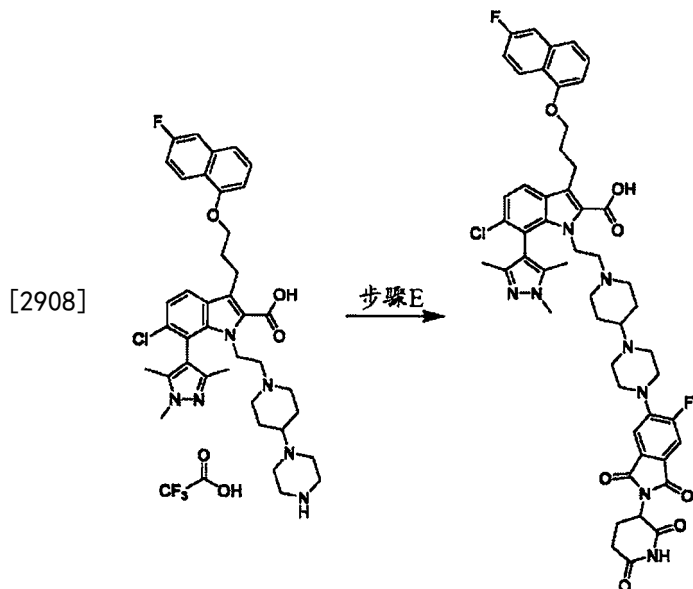


[2905] 将TFA(1.0mL,13.059mmol)添加到1-[2-(4-{4-[(叔丁氧基)羰基]哌啶-1-基}哌啶-1-基)乙基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基} -7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(46.4mg粗品)的DCM(1.0mL)溶液中。将反应物在室温下搅拌18

小时。将粗品真空浓缩,以得到69mg粗品6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-{2-[4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-基]乙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸三氟乙酸酯,为棕色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2906] LCMS (ESI⁺): m/z 701.7 [M+H]⁺

[2907] 步骤E

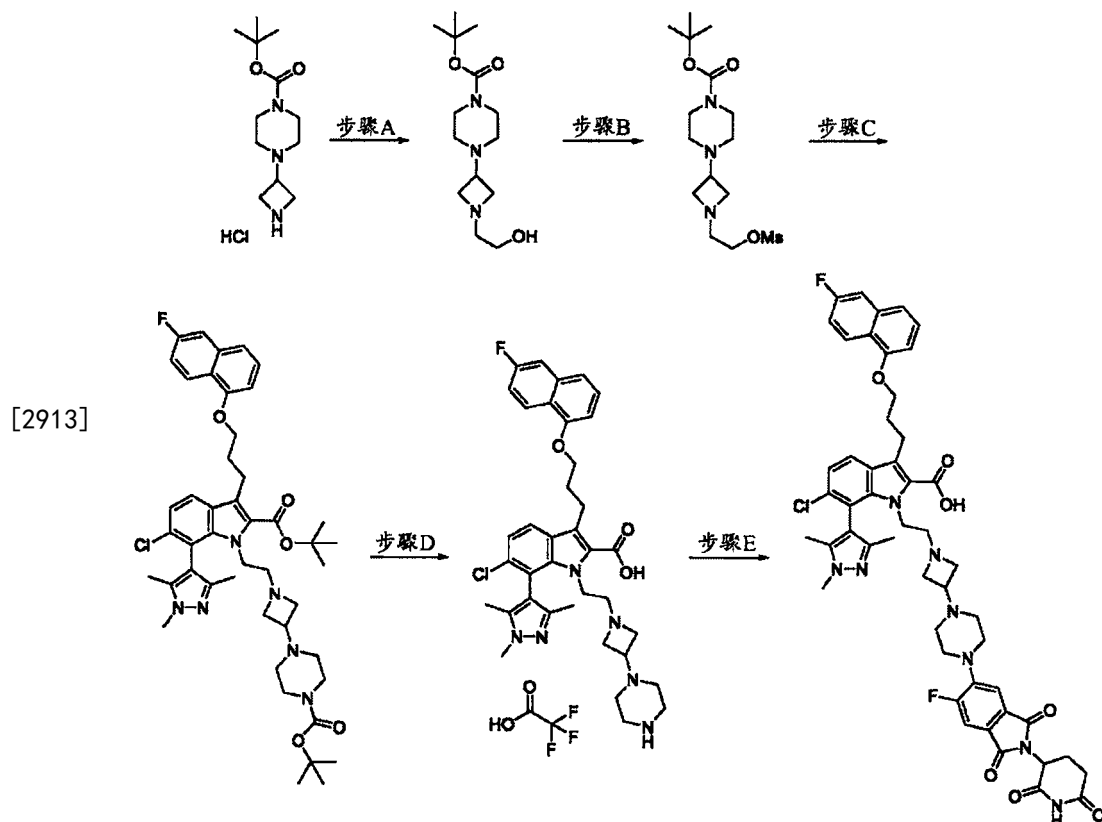


[2909] 将DIPEA (0.295mL, 1.693mmol) 添加到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5,6-二氟-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮 (29.9mg, 0.102mmol) 和6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-{2-[4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-基]乙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸三氟乙酸酯 (69mg粗品) 在DMSO (2.0mL) 中的溶液中,并且在90℃下将混合物搅拌18小时。用制备型HPLC (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化粗品,以获得6-氯-1-[2-(4-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基]哌嗪-1-基]哌啶-1-基]乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (18.7mg, 0.019mmol, 三步骤35.8%), 为淡黄色固体。

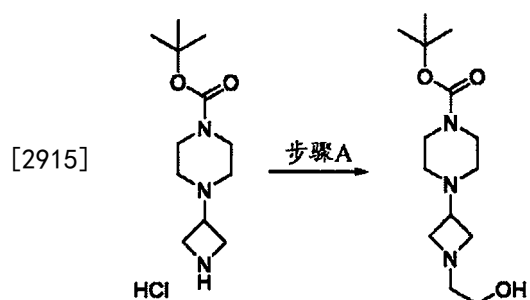
[2910] LCMS (ESI⁺): m/z 975.20 [M+H]⁺

[2911] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.77 (s, 1H), 8.25 (dd, J=9.3, 5.9Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.37 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.31 (ddd, J=9.3, 8.6, 2.6Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 5.05 (dd, J=12.5, 5.5Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 3H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.22-3.19 (m, 4H), 2.88 (ddd, J=16.7, 13.4, 5.3Hz, 1H), 2.66-2.51 (m, 8H), 2.28-2.17 (m, 5H), 2.12-2.04 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 2H)。

[2912] 实施例106. 6-氯-1-(2-(3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吡啶-5-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (337)



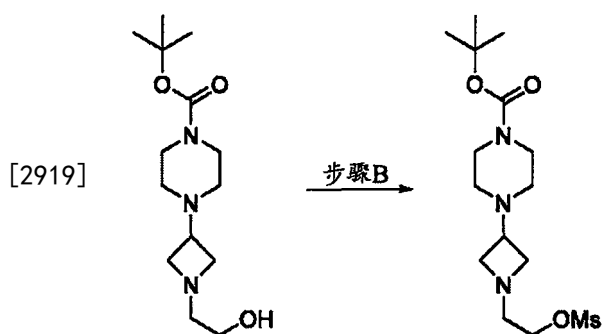
[2914] 步骤A



[2916] 在氩气氛下将4-(氮杂环丁-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯盐酸盐(100.0mg, 0.360mmol)和 Cs_2CO_3 (469.2mg, 1.440mmol)溶解在无水DMF(1.8mL)中,并且添加2-溴乙醇(0.128mL, 1.800mmol)。在80℃下将反应物搅拌2小时。起始材料完全消耗后,将混合物浓缩并且将所得残余物溶解在DCM中。将有机相用盐水和水洗涤,经无水 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗品4-[1-(2-羟基乙基)氮杂环丁-3-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(106.2mg)。获得的产物无需进一步纯化即可用于下一步。

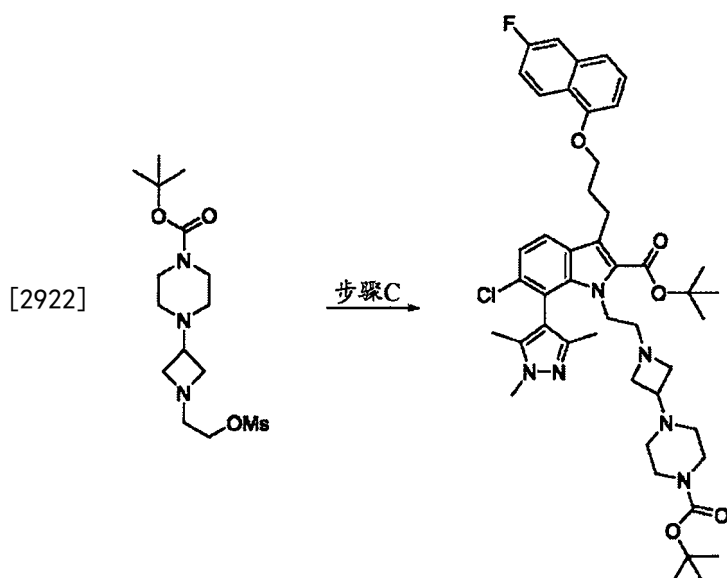
[2917] LCMS(ESI⁺):m/z 286.2[M+H]⁺

[2918] 步骤B



[2920] 在氩气氛下将4-[1-(2-羟基乙基)氮杂环丁-3-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(106.2mg, 粗品)溶解在无水的DCM(3.7mL)中,并且添加 Et_3N (0.078mL, 0.558mmol)以及吡啶(0.003mL)。将溶液冷却至0℃,并且添加 MsCl (0.035mL, 0.446mmol)。允许反应物达到室温。3小时后,将溶液用DCM稀释,并用盐水和洗涤。将有机层经无水 MgSO_4 干燥,过滤,减压浓缩并干燥。获得4-[1-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]氮杂环丁-3-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(73.2mg, 粗品),为黄色油状物,并且无需进一步纯化即可提供至下一步。

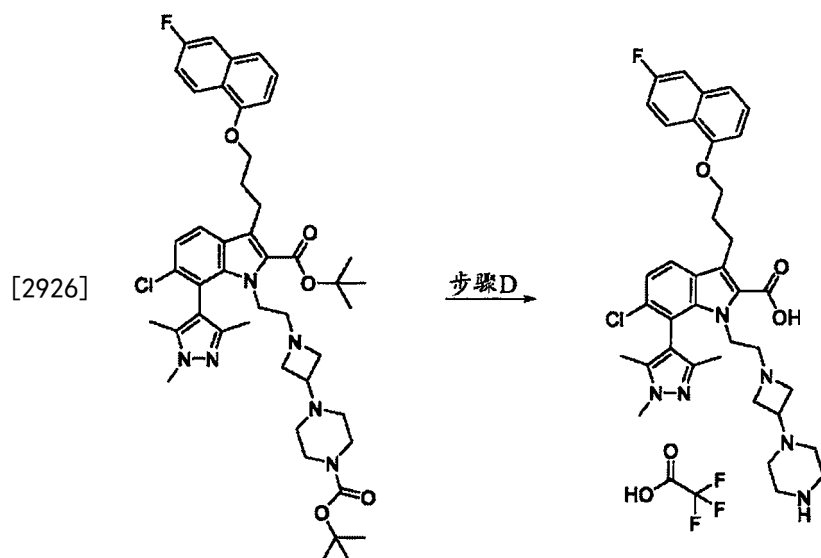
[2921] 步骤C



[2923] 在氩气氛下将6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(50.0mg, 0.089mmol)溶解在无水的DMF(1.8mL)中,并且添加 Cs_2CO_3 (86.9mg, 0.267mmol)。将悬浮液搅拌15分钟,并且添加4-[1-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]氮杂环丁-3-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(71.1mg, 粗品)。在60℃下在氩气氛下将反应物混合96小时。然后,添加另外部分的 Cs_2CO_3 (29.0mg, 0.089mmol)并且接下来在60℃下将反应物搅拌20小时。没有注意到进一步的反应进展后,将混合物用DCM稀释并用盐水和洗涤。将有机层收集,经无水 MgSO_4 干燥,过滤,减压浓缩并干燥。获得所得粗品1-[2-(3-{4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基}氮杂环丁-1-基)乙基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(101.1mg),为黄色油状物,并且无需进一步纯化即可用于下一步。

[2924] LCMS(ESI⁺):m/z 829.7[M+H]⁺

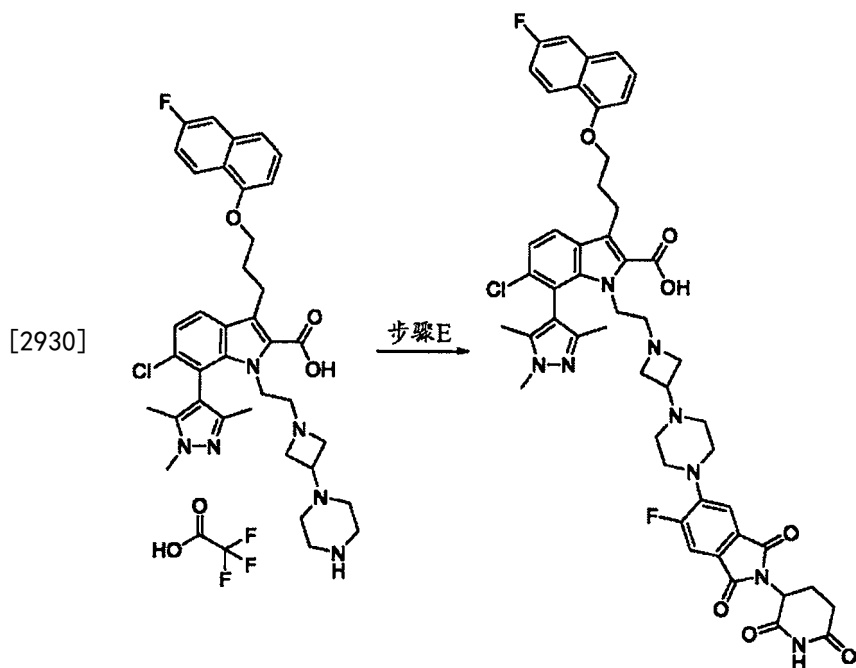
[2925] 步骤D



[2927] 在氩气氛下将1-[2-(3-{4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基}氮杂环丁-1-基)乙基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(101.1mg,粗品)溶解在无水DCM(0.800mL)并且添加TFA(0.800mL,10.447mmol)。将反应物在室温下搅拌16小时。起始材料完全转化后,将溶液减压浓缩并干燥。粗品6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-{2-[3-(哌嗪-1-基)氮杂环丁-1-基]乙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(作为TFA盐;248.2mg)无需进一步纯化即可用于下一步。

[2928] LCMS(ESI+):m/z 673.8[M+H]⁺

[2929] 步骤E



[2931] 在氩气氛下将6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-{2-[3-(哌嗪-1-基)氮杂环丁-1-基]乙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(作为TFA盐;248.8mg,粗品)和2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5,6-二氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(102.3mg,0.348mmol)溶解在无水DMSO(3.2mL)中。向其中添加DIPEA(0.551mL,

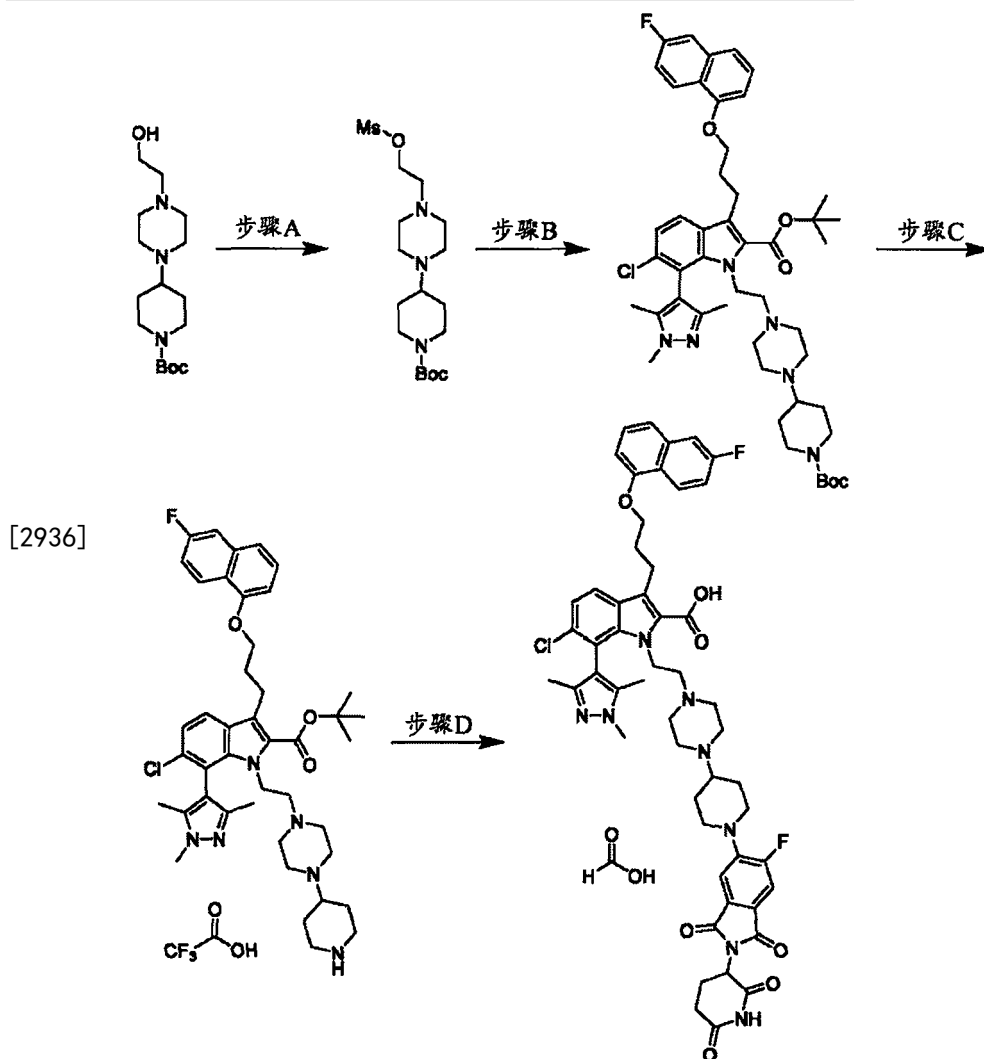
3.161mmol), 并且在90℃下将反应物搅拌16小时。将溶液冷却至室温, 并用制备型HPLC (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化, 以得到6-氯-1-(2-(3-(4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧化异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (6.1mg, 0.006mmol, 三步骤6.7%), 为暗黄色固体。

[2932] LCMS (ESI⁺): m/z 947.3 [M+H]⁺

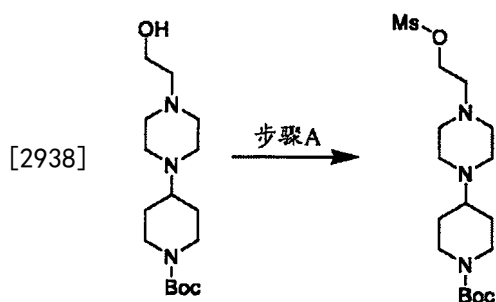
[2933] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) 810.78 (s, 1H), 8.23 (dd, J=9.3, 5.9Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.39 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.87 (p, J=4.7Hz, 1H), 5.05 (dd, J=12.5, 5.5Hz, 1H), 4.25 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.20-4.04 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 4H), 2.88 (ddd, J=16.7, 13.4, 5.2Hz, 1H), 2.66-2.54 (m, 3H), 2.48-2.45 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 4H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.14-1.94 (m, 6H), 1.91 (s, 3H)。

[2934] 脂肪族区域中的4个质子与水重叠。

[2935] 实施例107. 6-氯-1-[2-(4-{1-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}哌啶-1-基)乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (338)

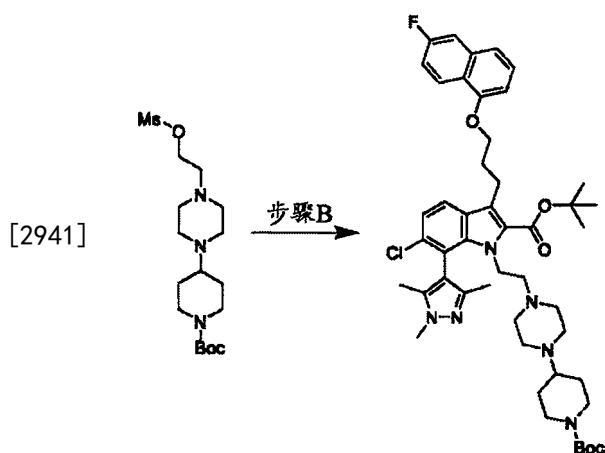


[2937] 步骤A



[2939] 将4-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(87.2mg, 0.278mmol)溶解在DCM(5.0mL)中,并且添加Et₃N(0.189mL, 1.356mmol)和DMAP(3.3mg, 0.027mmol),并且将反应混合物冷却至0℃。然后滴加MsCl(0.042mL, 0.542mmol),并且在室温下将反应混合物搅拌18小时。将粗品用NaHCO₃、水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。分离的产物4-{4-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]哌嗪-1-基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(30mg, 粗品)为黄色油状物。

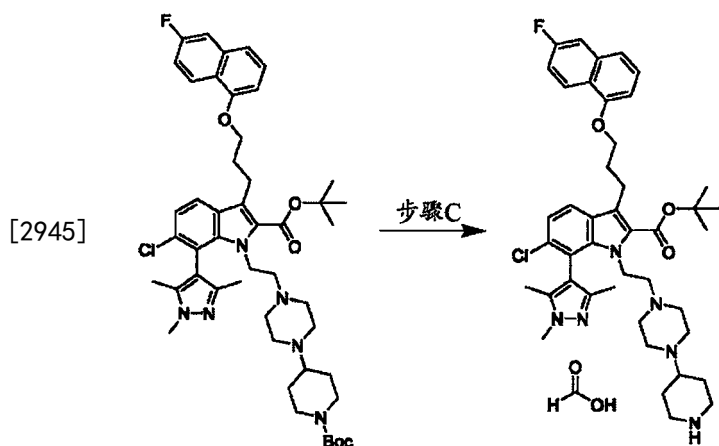
[2940] 步骤B



[2942] 在惰性气氛下将6-氯-3-{3-[(6-氟吡啶-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(25.0mg, 0.044mmol)、4-{4-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]哌嗪-1-基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(30mg, 粗品)和Cs₂CO₃(43.5mg, 0.133mmol)溶解在无水DMF(1.7mL)中,并在60℃下搅拌18小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将残余物溶解在DCM中并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到40mg粗产物1-[2-(4-{1-[(叔丁氧基)羰基]哌啶-4-基}哌嗪-1-基)乙基]-6-氯-3-{3-[(6-氟吡啶-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2943] LCMS(ESI⁺):m/z 857.2[M+H]⁺

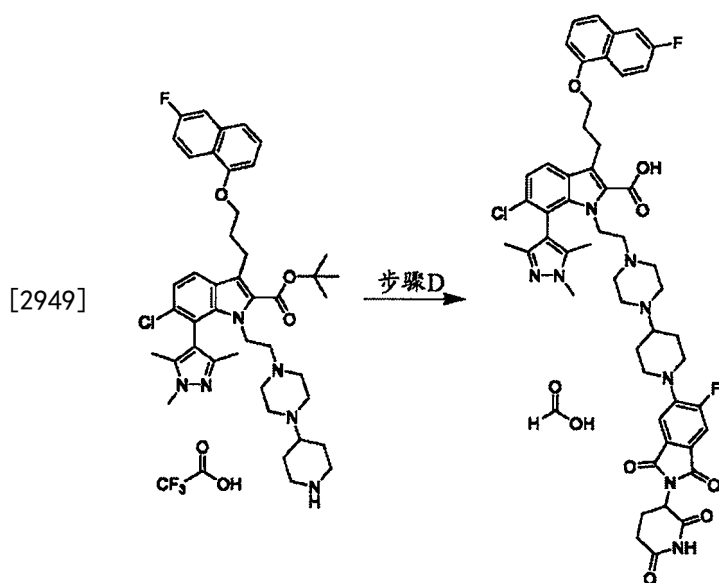
[2944] 步骤C



[2946] 将TFA(1.5mL, 19.588mmol)添加到1-[2-(4-{1-[(叔丁氧基)羰基]哌啶-4-基}哌啶-1-基)乙基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(40mg粗品)的DCM(1.0mL)溶液中。将反应物在室温下搅拌18小时。将粗品真空浓缩,以得到120mg粗品6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-{2-[4-(哌啶-4-基)哌啶-1-基]乙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸三氟乙酸酯,为淡黄色固体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2947] LCMS (ESI⁺): m/z 701.4 [M+H]⁺

[2948] 步骤D



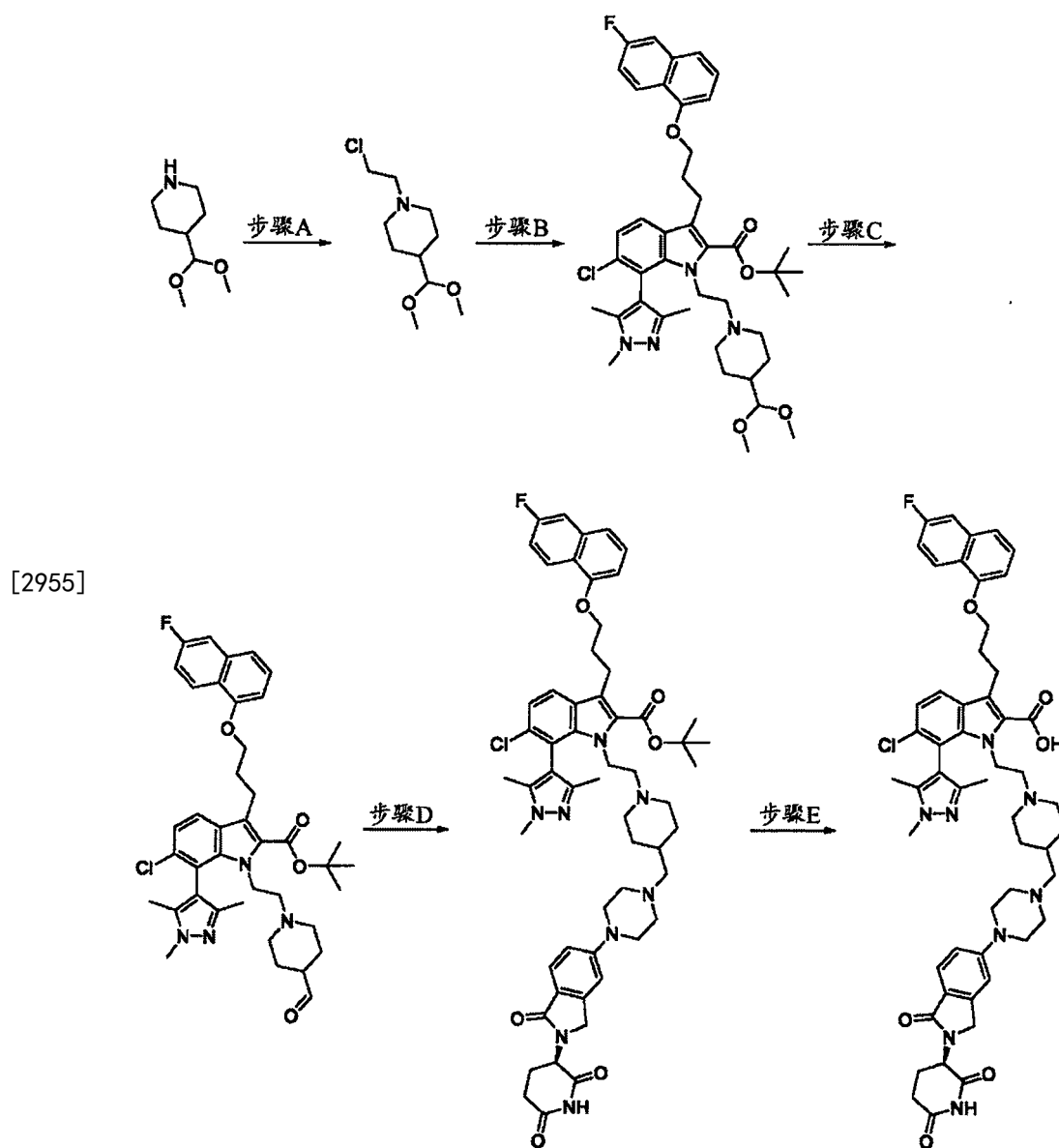
[2950] 将DIPEA(0.200mL, 1.148mmol)添加到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5,6-二氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(8.7mg, 0.029mmol)和6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-{2-[4-(哌啶-4-基)哌啶-1-基]乙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸三氟乙酸酯(20mg粗品)在DMSO(2.0mL)中的溶液中,并且在90℃下将混合物搅拌18小时。通过制备型HPLC(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗品,以获得6-氯-1-[2-(4-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}哌啶-1-基)乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(3.0mg, 0.003mmol, 三步骤41%),为淡棕色固体。

[2951] LCMS (ESI⁺): m/z 975.2 [M+H]⁺

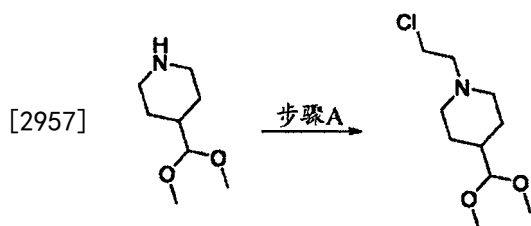
[2952] ^1H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.77 (s, 1H), 8.25 (dd, $J=9.2, 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 3H), 7.32 (td, $J=8.9, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.86 (dd, $J=5.4, 3.2\text{Hz}$, 1H), 5.05 (dd, $J=12.5, 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.22 (m, 3H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 3.24 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.42 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.29-1.99 (m, 12H), 1.89 (s, 3H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 3H)。

[2953] 脂肪族区域中的3个质子与水重叠。

[2954] 实施例108. (S)-6-氯-1-(2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (339)



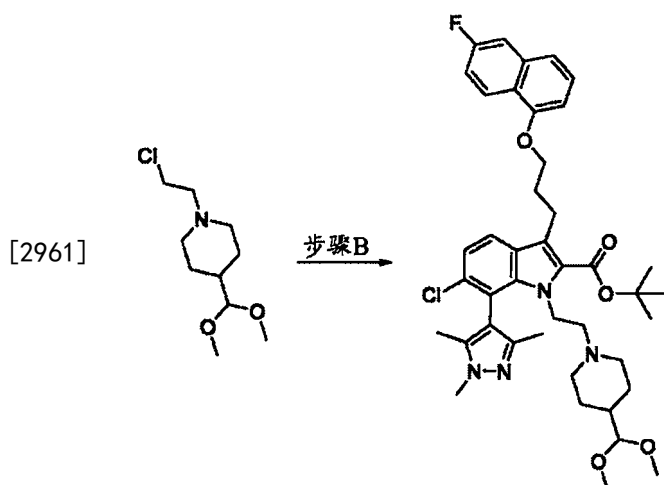
[2956] 步骤A



[2958] 在0℃下在氮气下,将无水(用正己烷洗涤)氢化钠(0.18g,7.5mmol)分批添加到4-(二甲氧基甲基)哌啶(0.4g,2.51mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中。允许反应混合物在室温下搅拌30分钟,此后将反应混合物再次冷却至0℃,并且滴加1-溴-2-氯乙烷(2.08mL,25.1mmol)。允许所得反应混合物在室温下在氮气下搅拌4小时。然后通过添加冰水来淬灭过量的氢化钠并用EtOAc稀释。将有机层用冰水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并减压蒸发。用柱色谱法(SiO₂,30-40%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到1-(2-氯乙基)-4-(二甲氧基甲基)哌啶(300mg,1.35mmol,54%),为淡棕色粘性固体。

[2959] LCMS(ESI⁺):m/z 222.2[M+H]⁺

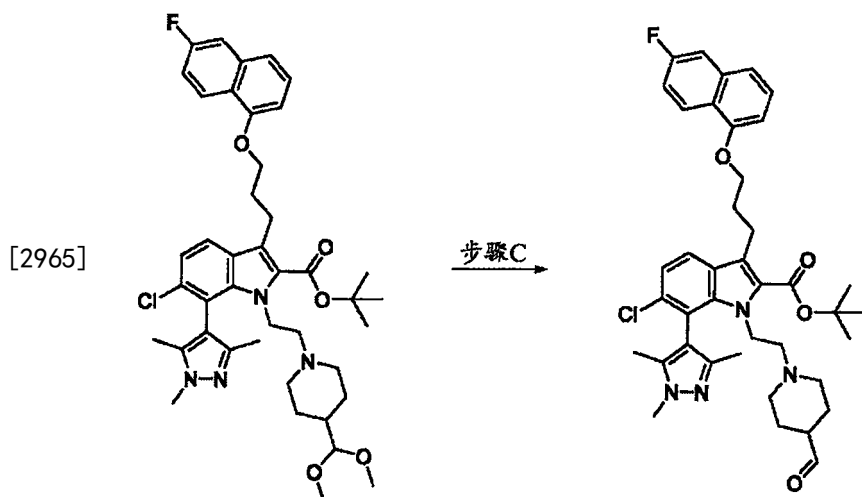
[2960] 步骤B



[2962] 将1-(2-氯乙基)-4-(二甲氧基甲基)哌啶(276mg,1.24mmol)添加到6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(350mg,0.62mmol)在DMF(3mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加Cs₂CO₃(304mg,0.93mmol),并且允许混合物在100℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂,60-70%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到6-氯-1-(2-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(120mg,0.16mmol,26%),为淡粉色固体。

[2963] LCMS(ESI⁺):m/z 747.6[M+H]⁺

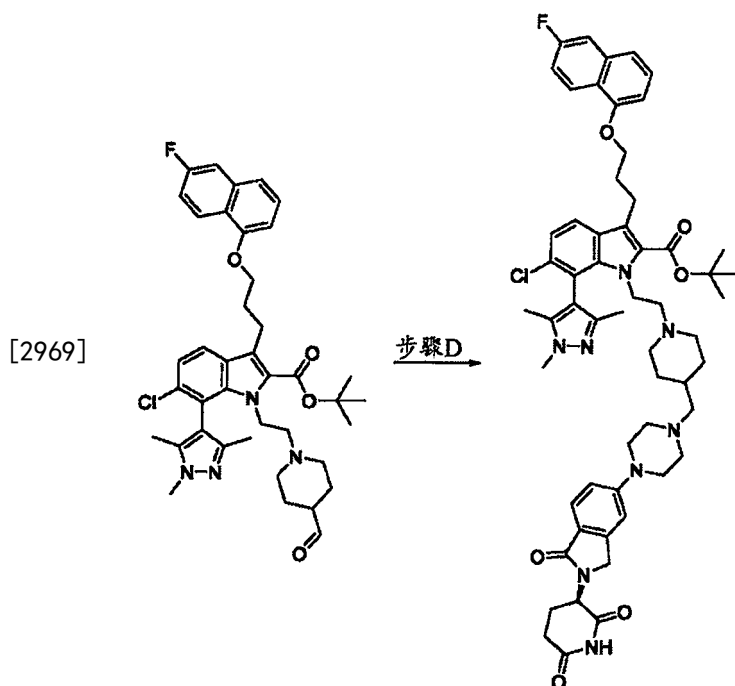
[2964] 步骤C



[2966] 将6-氯-1-{2-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(10.0mg,0.013mmol)溶解在THF(0.535mL)中,并且添加H₂SO₄(0.268mL,0.535mmol)的2M水溶液。在70℃下将反应在密封小瓶中搅拌1小时。起始材料完全转化后,添加1M NaOH_{水溶液}至pH=7,并用DCM萃取反应产物。将有机层用盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤并减压干燥。获得粗品6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(4-甲酰基哌啶-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(7.5mg),为灰白色固体,并且直接用于下一步。

[2967] LCMS(ESI⁺):m/z 701.4[M+H]⁺

[2968] 步骤D

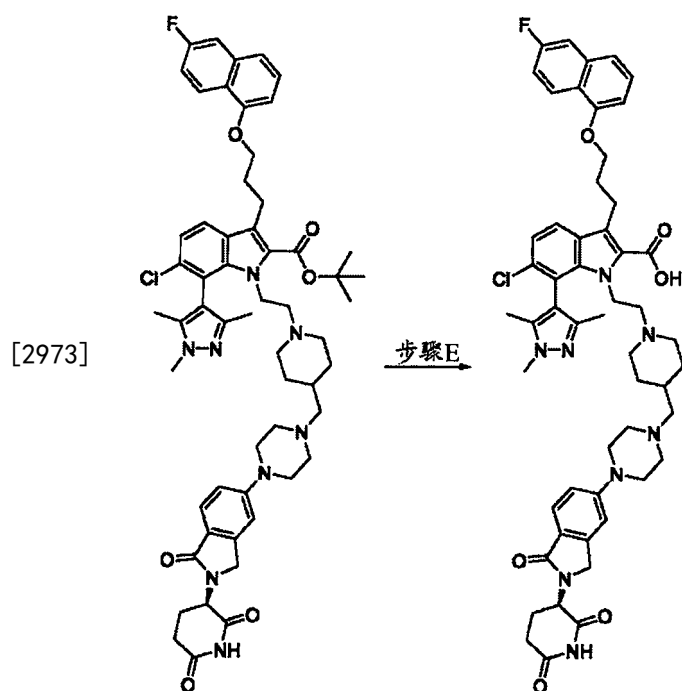


[2970] 在氩气氛下将粗品6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(4-甲酰基哌啶-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(7.5mg)和(3S)-3-[1-氧代-5-(哌啶-1-基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(4.8mg,0.015mmol)溶解在无水DCM(0.531mL)和MeOH(0.133mL)中。向其中添加STAB(14.2mg,

0.067mmol)和AcOH(0.001mL,0.017mmol),并且在室温下在氩气下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将混合物用DCM稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液、盐水和水洗涤。将有机层经无水MgSO₄干燥,过滤并减压干燥,以得到(S)-6-氯-1-(2-(4-((4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(8.4mg,粗品),为米色薄膜。粗产物无需进一步纯化直接提供至下一步。

[2971] LCMS(ESI⁺):m/z 1013.3[M+H]⁺

[2972] 步骤E



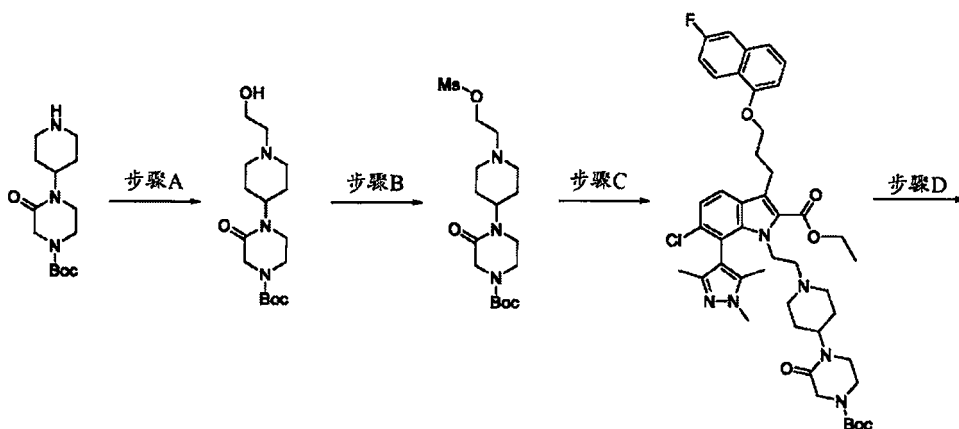
[2974] 在氩气氛下将(S)-6-氯-1-(2-(4-((4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(8.4mg,粗品)溶解在无水DCM(0.300mL)中,并且添加TFA(0.300mL,3.918mmol)。在室温下在氩气下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将溶液减压浓缩至干并溶解在DMSO中。用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗产物,以得到(S)-6-氯-1-(2-(4-((4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(2.8mg,0.003mmol,三步骤23%),为白色固体。

[2975] LCMS(ESI⁺):m/z 957.25[M+H]⁺

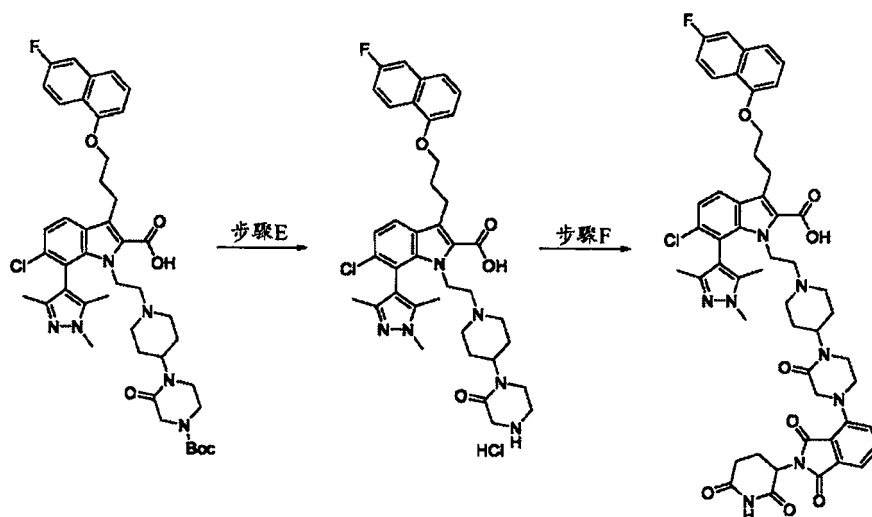
[2976] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ10.92(s,1H),8.25(dd,J=9.3,5.8Hz,1H),7.71-7.59(m,2H),7.50(d,J=8.6Hz,1H),7.46-7.40(m,2H),7.36(td,J=8.9,2.7Hz,1H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),7.05-6.95(m,2H),6.86(p,J=4.7Hz,1H),5.03(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.31(d,J=16.8Hz,1H),4.28-4.09(m,5H),3.75(s,3H),3.20-3.15(m,6H),2.89(ddd,J=18.0,13.4,5.4Hz,1H),2.60-2.52(m,2H),2.48-2.30(m,10H),2.19(p,J=7.0Hz,2H),2.06-1.98(m,5H),1.98-1.92(m,1H),1.88(s,3H),1.65-1.57(m,2H),1.57-1.48(m,1H),1.18-1.06

(m, 2H)。

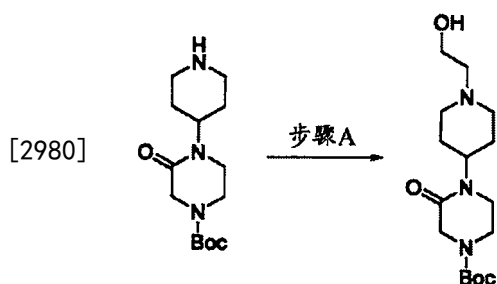
[2977] 实施例109:6-氯-1-(2-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)-2-氧代哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(340)



[2978]



[2979] 步骤A

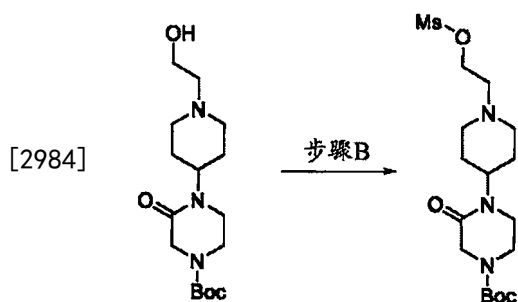


[2980]

[2981] 在90℃下在氮气氛围下将3-氧代-4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(200.0mg, 0.706mmol)、2-溴乙醇(250μL, 3.529mmol)和K₂CO₃(390.2mg, 2.823mmol)在MeCN(2.0mL)中的混合物在密封小瓶中搅拌2天。通过过滤去除固体,并且将滤液真空浓缩。向其中添加1M HCl在水中的溶液,并且用DCM洗涤水层。向水层中添加1M NaOH溶液直至pH~8,并且用DCM萃取水层。将有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩,以得到4-[1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基]-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(98.1mg, 0.300mmol, 42.5%),为橙色油状物。

[2982] LCMS: (ESI+) m/z 328.2 $[M+H]^+$

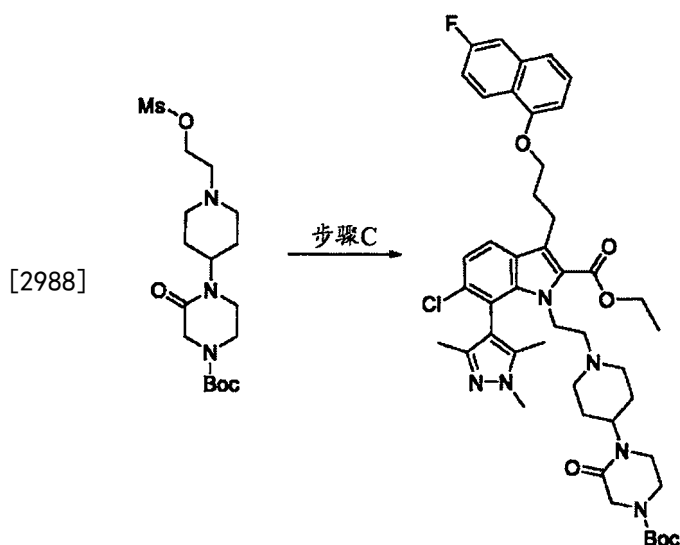
[2983] 步骤B



[2985] 在0℃下在氮气下,将DIPEA(3.7mL,0.021mol)添加到4-[1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基]-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(95.0mg,0.290mmol)在DCM(1.204mL)中的搅拌溶液中,然后添加甲磺酰氯(28μL,0.363mmol),并且允许反应混合物在室温下搅拌1小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用DCM稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并蒸发,以得到4-[1-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]哌啶-4-基]-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(112.0mg,0.276mmol,95.2%),为橙色油状物。

[2986] LCMS: (ESI+) m/z 406.1 $[M+H]^+$

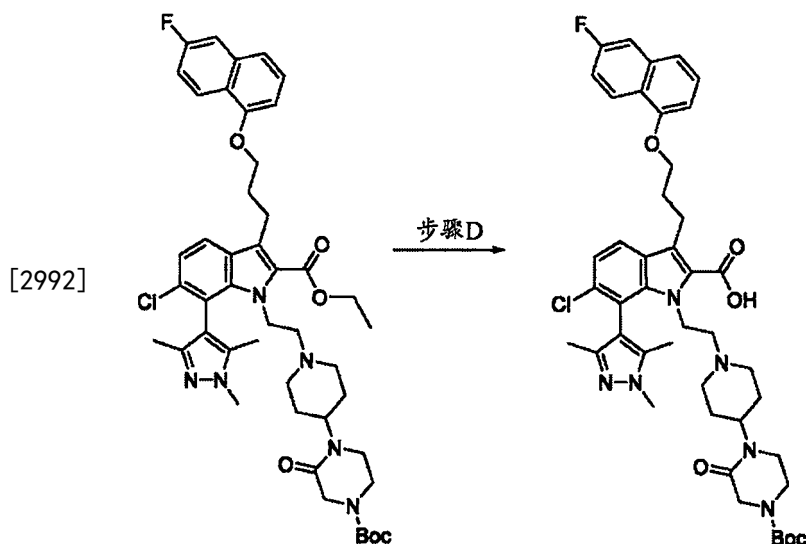
[2987] 步骤C



[2989] 将6-氯-3-[3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-羧酸乙酯(50.0mg,0.094mmol)溶解在MeCN(0.100mL)中。添加Cs₂CO₃(45.8mg,0.140mmol)、4-[1-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]哌啶-4-基]-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(112.0mg,0.276mmol),并且在70℃下将反应物搅拌过夜。蒸发溶剂,并且将残余物溶解在DCM中。将有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且蒸发溶剂。将反应产物减压干燥,以得到110mg粗品1-[2-(4-[4-[(叔丁氧基)羰基]-2-氧代哌嗪-1-基]哌啶-1-基)乙基]-6-氯-3-[3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-羧酸乙酯,为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2990] LCMS: (ESI+) m/z 843.7 $[M+H]^+$

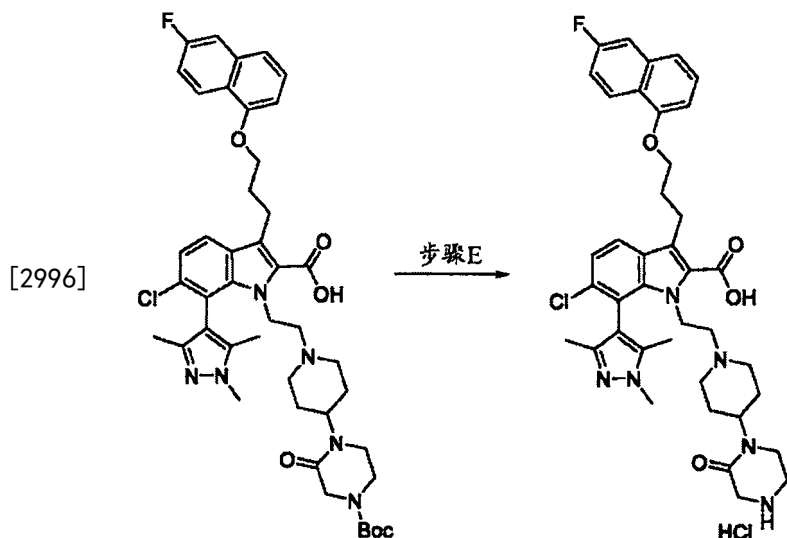
[2991] 步骤D



[2993] 将1M LiOH(1.3mL,1.304mmol)的溶液添加到装有110mg粗品1-[2-(4-{4-[(叔丁氧基)羰基]-2-氧代哌嗪-1-基}哌啶-1-基)乙基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯的MeOH(1.0mL)溶液的烧瓶中,并且在室温下将混合物搅拌24小时。减压去除溶剂。向混合物中添加1M HCl和DCM。用DCM萃取水层。将合并的有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩,以得到粗品1-[2-(4-{4-[(叔丁氧基)羰基]-2-氧代哌嗪-1-基}哌啶-1-基)乙基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-羧酸(105mg),为橙色固体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2994] LCMS: (ESI+) m/z 815.9 $[M+H]^+$

[2995] 步骤E

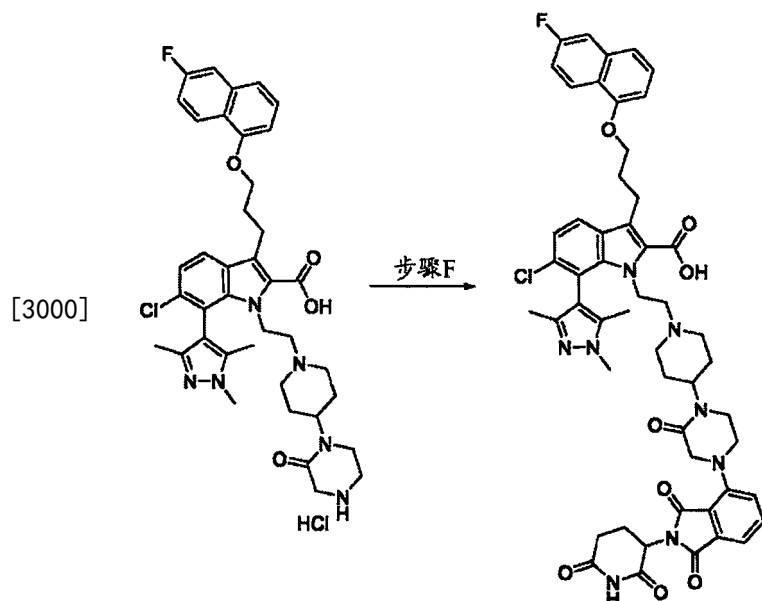


[2997] 将4M HCl的二恶烷溶液(0.447mL,12.877mmol)添加到105mg粗品1-[2-(4-{4-[(叔丁氧基)羰基]-2-氧代哌嗪-1-基}哌啶-1-基)乙基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-羧酸在THF(1.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌过夜。此后,添加MeOH(1.0mL)以促进溶解,然后添加另外部分的4M HCl的二恶烷溶液(0.447mL,12.877mmol)。在室温下将混合物搅拌2小时。减压去除溶剂,并

且粗品6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基} -1-{2-[4-(2-氧代哌嗪-1-基) 哌啶-1-基] 乙基} -7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸盐(110mg) 无需进一步纯化即可用于下一步。

[2998] LCMS: (ESI+) m/z 715.7 [M+H]⁺

[2999] 步骤F

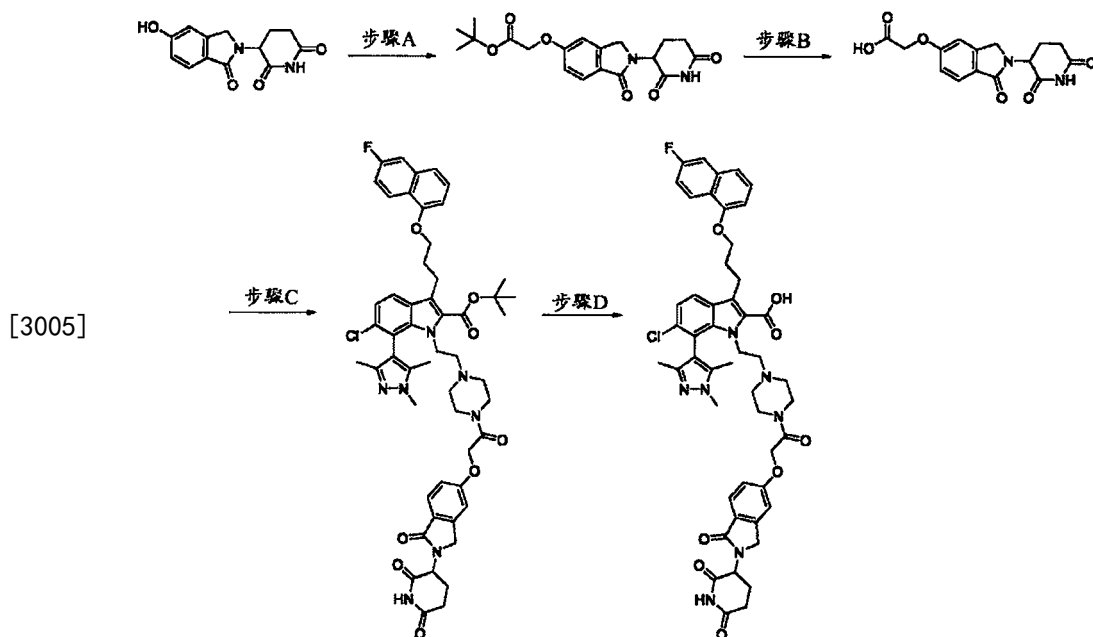


[3001] 将110.0mg粗品6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基} -1-{2-[4-(2-氧代哌嗪-1-基) 哌啶-1-基] 乙基} -7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸盐添加到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮(80.8mg, 0.293mmol) 在DMSO (3.0mL) 中的溶液中, 然后添加DIPEA (0.127mL, 0.732mmol)。将混合物加热至90℃过夜。起始材料完全消耗后, 将溶液冷却至室温, 通过注射筒过滤器并用制备型HPLC (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化, 以得到6-氯-1-[2-[4-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]-2-氧代哌嗪-1-基] 哌啶-1-基] 乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基} -7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(17.2mg, 0.018mmol, 四步骤18.9%产率), 为黄色固体。

[3002] LCMS: (ESI+) m/z 971.2 [M+H]⁺

[3003] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.77 (s, 1H), 8.24 (dd, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.57 (dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.37 (dd, J=7.2, 0.7Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.90-6.84 (m, 1H), 5.06 (dd, J=12.6, 5.5Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 3H), 4.22-4.11 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (dd, J=6.3, 4.4Hz, 2H), 3.39 (dd, J=6.3, 4.4Hz, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.87 (ddd, J=17.1, 13.6, 5.0Hz, 1H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 3H), 2.04-1.99 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 2H)。

[3004] 实施例110: 6-氯-1-[2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基] 氧基} 乙酰基) 哌嗪-1-基] 乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基} -7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(341)



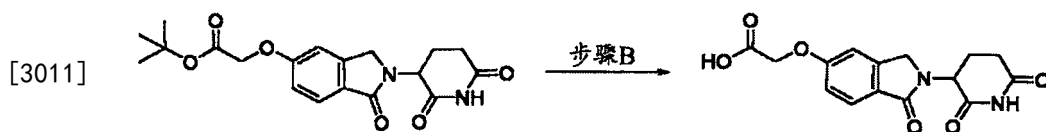
[3006] 步骤A



[3008] 将3-(5-羟基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(100.0mg, 0.384mmol)溶解在DMF(1.054mL)中,并且添加KI(63.8mg, 0.384mmol)和KHC₃(115.4mg, 1.153mmol),然后滴加溴乙酸叔丁酯(57μL, 0.384mmol)的DMF(1.054mL)溶液。在室温下将反应物搅拌2天。将反应物直接注射到反相快速色谱柱(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)中,以得到对应的2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}乙酸叔丁酯(48.7mg, 0.130mmol, 34%),为白色固体。

[3009] LCMS(ESI⁺):m/z 375.1[M+H]⁺

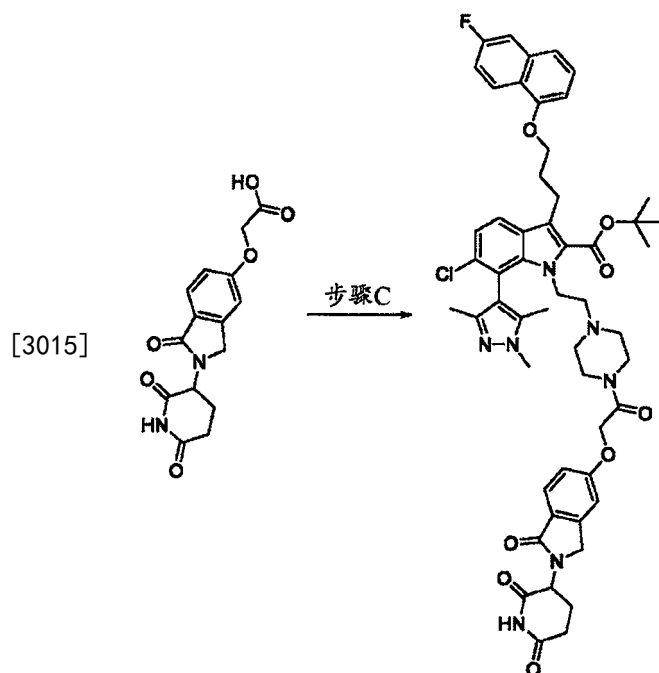
[3010] 步骤B



[3012] 将2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}乙酸叔丁酯(35.1mg, 0.094mmol)溶解在DCM(0.718mL)中,并且添加MeCN(0.800mL)和TFA(0.717mL)。在室温下将混合物搅拌4小时。减压去除溶剂,并且将产物与1M HCl水溶液一起蒸发。分离2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}乙酸(23.9mg, 0.075mmol, 80%),为白色固体。

[3013] LCMS(ESI⁺):m/z 319.2[M+H]⁺

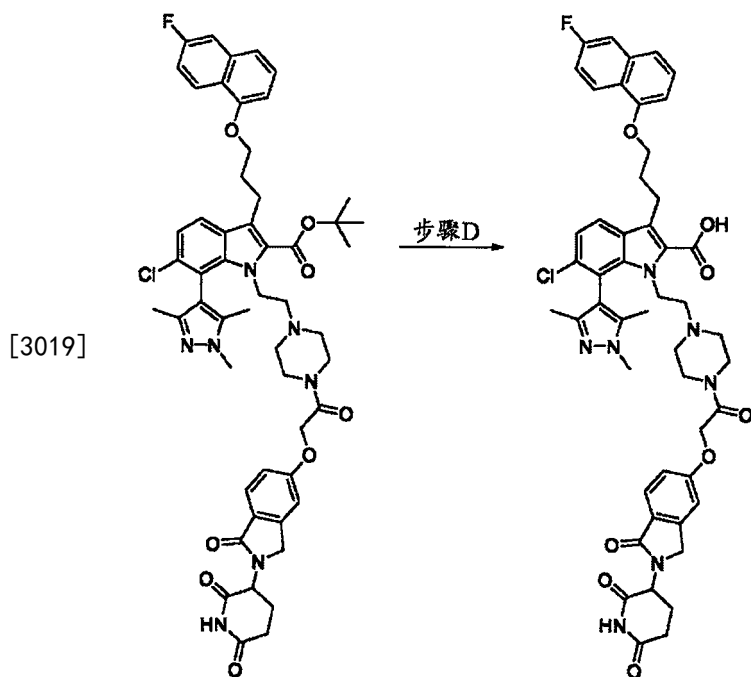
[3014] 步骤C



[3016] 将2- {[2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}乙酸(14.2mg,0.044mmol)、6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(吡嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(25.0mg,0.037mmol)和HATU(18.3mg,0.048mmol)溶解在无水DMF(0.882mL)中,并且向混合物中添加DIPEA(32 μ L,0.185mmol)。在室温下将反应物搅拌18小时,将混合物用DCM稀释,并且添加盐水(饱和)。用DCM萃取水层。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并真空浓缩,以得到6-氯-1-{2-[4-(2- {[2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}乙酰基)吡嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(20.0mg,粗品),其直接用于下一步。

[3017] LCMS(ESI⁺):m/z 975.0[M+H]⁺

[3018] 步骤D

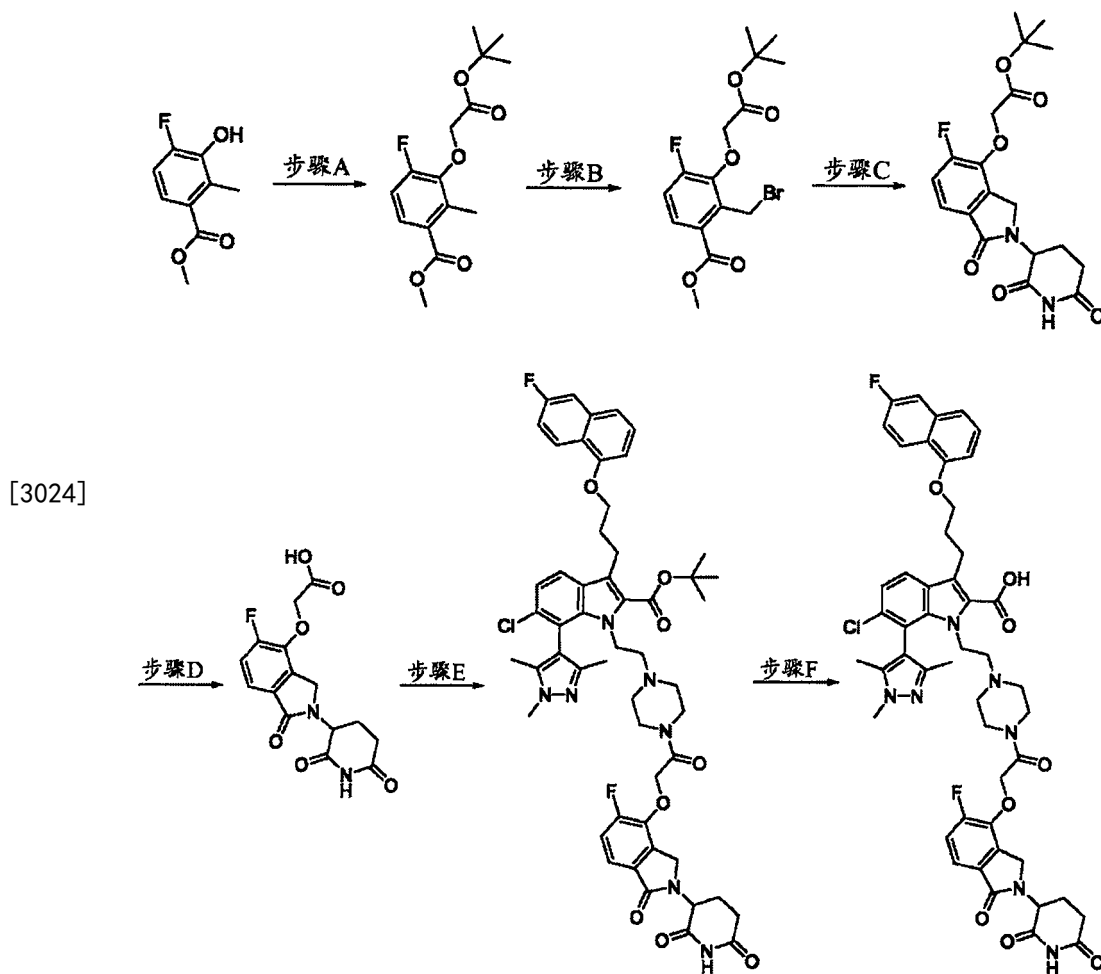


[3020] 将TFA(0.676mL,8.831mmol)添加到6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(20.0mg,粗品)在DCM(0.676mL)中的溶液中,并且在室温下将混合物搅拌2天。完成后,减压去除溶剂,并且通过制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗品,以得到对应的6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(12.0mg,0.013mmol,两步骤35%),为白色固体。

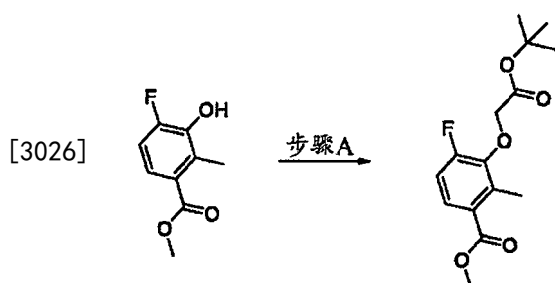
[3021] LCMS(ESI⁺):m/z 918.15[M+H]⁺

[3022] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ=10.62(s,1H),8.24(dd,J=9.3,5.8,1H),7.71(d,J=8.5,1H),7.62(d,J=8.4,1H),7.58(dd,J=10.4,2.7,1H),7.45-7.37(m,2H),7.32(td,J=8.9,2.6,1H),7.22(d,J=8.5,1H),7.11(d,J=2.3,1H),7.04(dd,J=8.4,2.3,1H),6.87(dd,J=5.9,2.8,1H),5.01(dd,J=13.0,5.2,1H),4.83(s,2H),4.39(d,J=16.9,1H),4.36-4.14(m,5H),3.76(s,3H),3.42-3.32(m,4H),3.33-3.23(m,2H),2.87(ddd,J=17.3,13.5,5.5,1H),2.63(ddd,J=17.3,4.5,2.5,1H),2.38(qd,J=13.1,4.6,1H),2.24(dq,J=8.6,6.4,2H),2.11(dt,J=17.6,6.0,6H),2.08-1.98(m,4H),1.89(s,3H)。

[3023] 实施例111.6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(342)



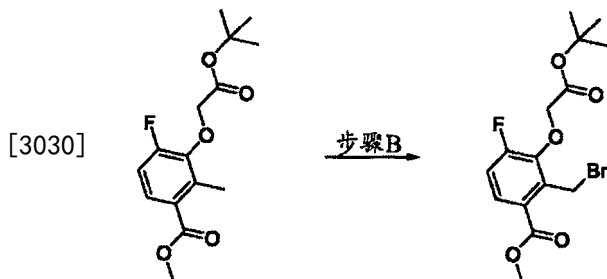
[3025] 步骤A



[3027] 将KI (405.978mg, 2.446mmol) 添加到4-氟-3-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯(900mg, 4.891mmol) 在DMF(40mL) 中的充分搅拌的溶液中, 然后添加KHC0₃ (978.261mg, 9.783mmol)。然后将溴乙酸叔丁酯(1.444mL, 9.783mmol) 滴加到反应混合物中, 并且允许所得反应混合物在60℃下在氮气下搅拌24小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测) 后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 依次用水和盐水洗涤, 将有机层经无水Na₂SO₄干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 通过快速柱色谱法(SiO₂, 3%EtOAc的己烷溶液) 纯化粗化合物, 以得到3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(1.035g, 3.47mmol, 70%), 为白色固体。

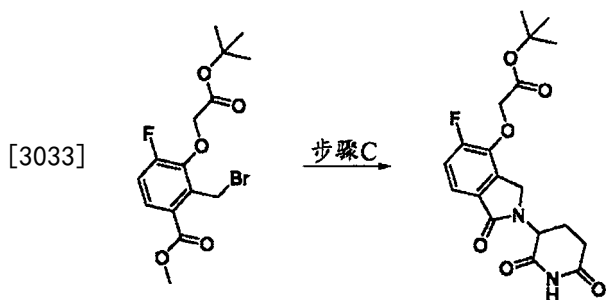
[3028] GCMS(+): m/z 298.1 [M+H]⁺

[3029] 步骤B



[3031] 在0℃下在氮气下,将NBS(0.988g,5.551mmol)添加到3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(1.035g,3.47mmol)在无水CCl₄(40mL)中的搅拌溶液中,然后添加AIBN(0.114g,0.694mmol)。然后允许反应混合物在70℃下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经无水Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗品,通过快速柱色谱法(SiO₂,3%EtOAc的己烷溶液)纯化粗品,以得到2-(溴甲基)-3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-4-氟苯甲酸甲酯(1.165g,3.09mmol,89%),为胶状液体。

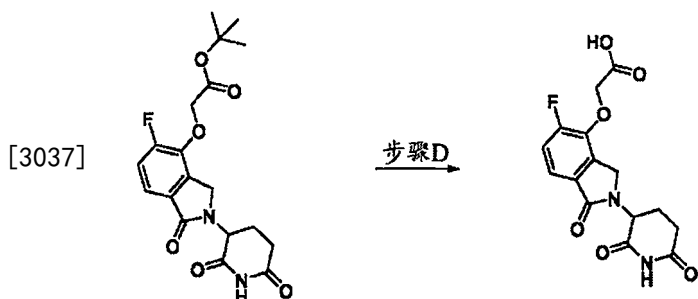
[3032] 步骤C



[3034] 在氮气氛下,将3-氨基哌啶-2,6-二酮(0.763g,4.633mmol)和DIPEA(1.224mL,9.265mmol)添加到2-(溴甲基)-3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-4-氟苯甲酸甲酯(1.165g,3.088mmol)在MeCN(40.0mL)中的搅拌溶液中。在70℃下将反应混合物搅拌16小时,并通过LCMS和TLC监测。反应完成后,将混合物浓缩,并且通过快速柱色谱法(SiO₂,50%EtOAc的DCM溶液)纯化粗材料,以得到2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸叔丁酯(450mg,1.15mmol,37%),为棕色固体。

[3035] LCMS(ESI⁺):m/z 392.9[M+H]⁺

[3036] 步骤D

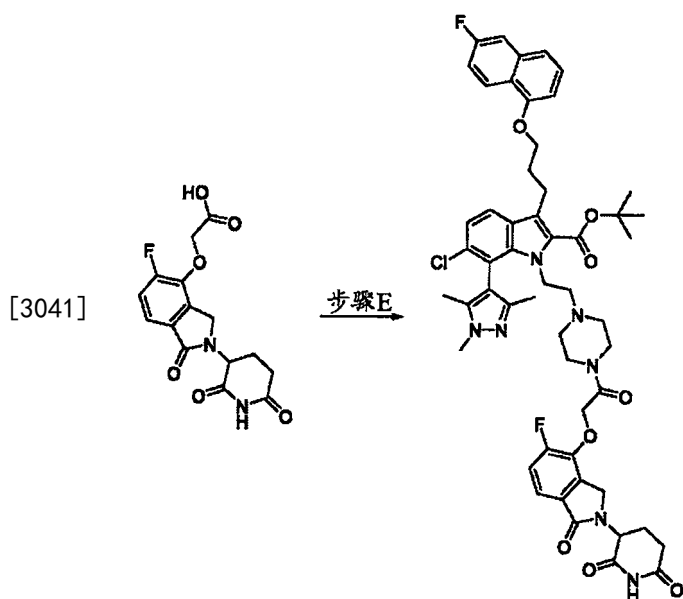


[3038] 在0℃下将TFA(6.0mL)滴加到作为棕色固体的2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸叔丁酯(450.0mg,1.147mmol)在DCM(12.0mL)中的搅拌溶液中。允许反应混合物在环境温度下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过

TLC和LCMS监测)后,将挥发物减压蒸发。然后通过将粗化合物用二乙醚和戊烷研磨来纯化,以得到(350mg,90%,1.04mmol)的目标分子,为淡紫色固体。

[3039] LCMS (ESI⁺):m/z 337.2[M+H]⁺

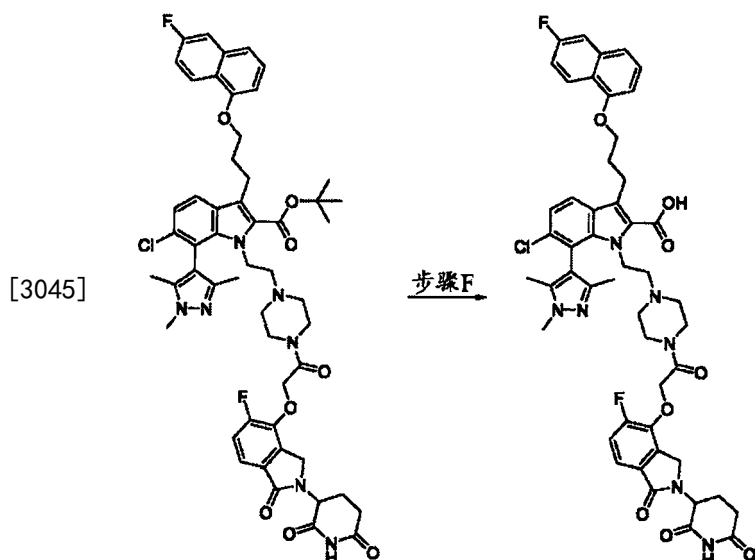
[3040] 步骤E



[3042] 在氩气氛下将2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基]乙酸(29.9mg,0.089mmol)溶解在无水DMF中,并且添加HATU(29.6mg,0.078mmol)以及DIPEA(0.039mL,0.222mmol),并且将反应物搅拌10分钟。向其中添加6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(50.0mg,0.074mmol),并且在室温下在氩气下继续反应(用LCMS监测)15分钟。起始材料完全消耗后,将溶液用DCM稀释,并用盐水和洗涤。将有机层经无水MgSO₄干燥,过滤,并减压干燥。获得粗品6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(80.3mg),为黄色油状物,并且无需进一步纯化即可用于下一步。

[3043] LCMS (ESI⁺):m/z 992.6[M+H]⁺

[3044] 步骤F

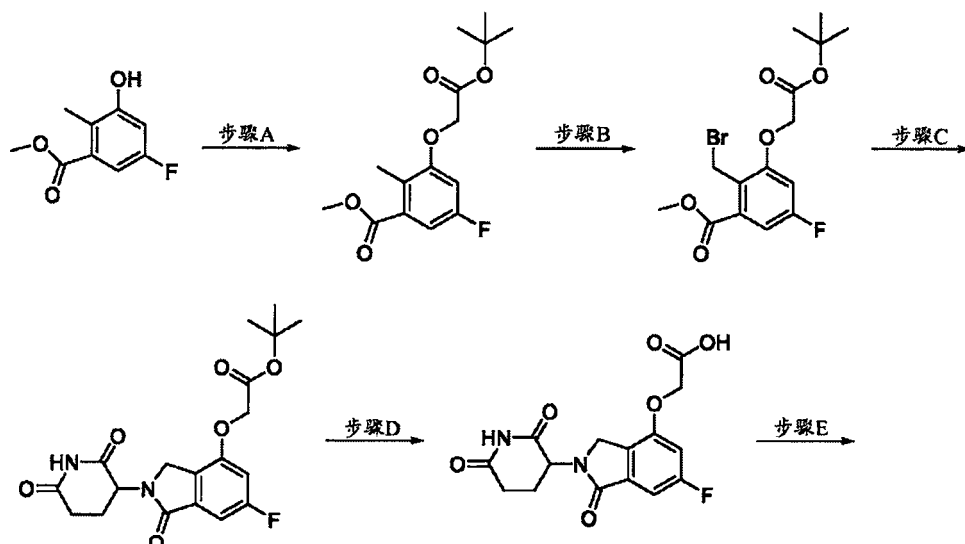


[3046] 在氩气氛下将6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5-氟-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(80.3mg,0.081mmol)溶解在无水DCM(0.700mL)中,并且添加TFA(0.700mL,9.141mmol)。在室温下将反应物(用LCMS监测)搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将混合物减压浓缩,并且将所得残余物溶解在DMSO中并通过注射筒过滤器。用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗产物,以得到6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5-氟-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(30.6mg,0.033mmol,两步骤44.6%),为白色固体。

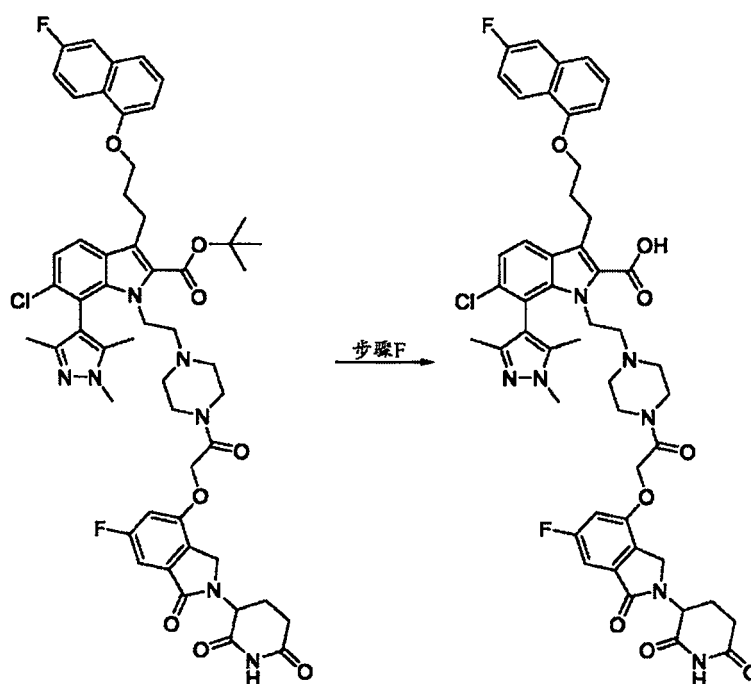
[3047] LCMS(ESI⁺):m/z 936.3[M+H]⁺

[3048] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ10.69(s,1H),8.24(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.71(d,J=8.6Hz,1H),7.59(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.45-7.38(m,3H),7.38-7.29(m,2H),7.22(d,J=8.5Hz,1H),6.87(dd,J=5.8,2.8Hz,1H),5.03(dd,J=13.0,5.2Hz,1H),4.94(s,2H),4.53(d,J=16.9Hz,1H),4.45(dd,J=17.4,2.1Hz,1H),4.31-4.21(m,3H),4.21-4.13(m,1H),3.76(s,3H),3.36-3.30(m,4H),3.30-3.25(m,2H),2.88(ddd,J=17.7,13.5,5.5Hz,1H),2.66-2.59(m,1H),2.48-2.37(m,1H),2.28-2.19(m,2H),2.15-2.09(m,5H),2.09-2.02(m,2H),2.01(s,3H),1.88(s,3H)。

[3049] 实施例112.6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(343)

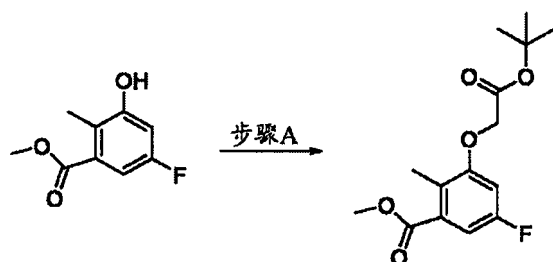


[3050]



[3051] 步骤A

[3052]

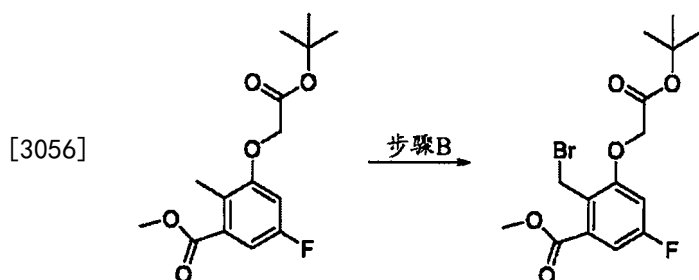


[3053] 将KI (1.13g, 6.8mmol) 添加到粗品5-氟-3-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯 (4.0g, 21.7mmol) 在DMF (40mL) 中的充分搅拌的溶液中, 然后添加KHC₃O₃ (2.72g, 27.16mmol)。然后将溴乙酸叔丁酯 (4.1mL, 27.2mmol) 滴加到反应物中, 并且允许所得混合物在60℃下在氮气下搅拌24小时。起始材料完全消耗 (通过TLC和LCMS监测) 后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 依次用冷水和盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并减压蒸发, 以得到粗材料, 然后用快速

柱色谱法(SiO_2 , 3%EtOAc的己烷溶液)纯化粗材料,以得到3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(2.3g, 7.71mmol, 35.5%),为白色固体。

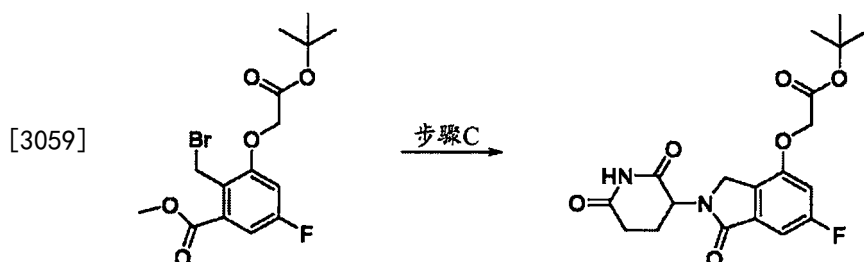
[3054] LCMS(ESI⁺):m/z 298.2[M+H]⁺

[3055] 步骤B



[3057] 在0℃下在氮气下,将NBS(1.78g, 10.02mmol)添加到3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(2.3g, 7.71mmol)在无水 CCl_4 (100.0mL)中的溶液中,然后添加AIBN(0.255g, 1.54mmol)。然后允许反应混合物在70℃下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发以得到粗品,通过快速柱色谱法(SiO_2 , 3%EtOAc的己烷溶液)纯化粗品,以得到2-(溴甲基)-3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-5-氟苯甲酸甲酯(2.5g, 6.63mmol, 86%),为胶状液体。

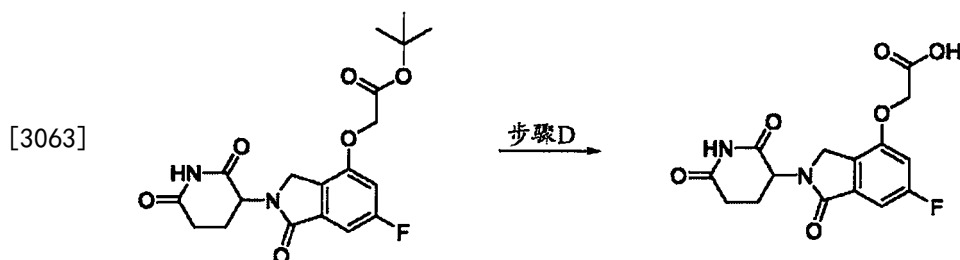
[3058] 步骤C



[3060] 在氮气氛下,将3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(1.53g, 9.3mmol)和DIPEA(2.7mL, 19.9mmol)添加到2-(溴甲基)-3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-5-氟苯甲酸甲酯(2.5g, 6.63mmol)在MeCN(80.0mL)中的搅拌溶液中。在70℃下将反应混合物搅拌16小时。反应完成后,将混合物浓缩,并且用快速柱色谱法(SiO_2 , 50%EtOAc的DCM溶液)纯化粗材料,以得到2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸叔丁酯(1.2g, 3.06mmol, 46%),为棕色固体。

[3061] LCMS(ESI⁺):m/z 393.2[M+H]⁺

[3062] 步骤D

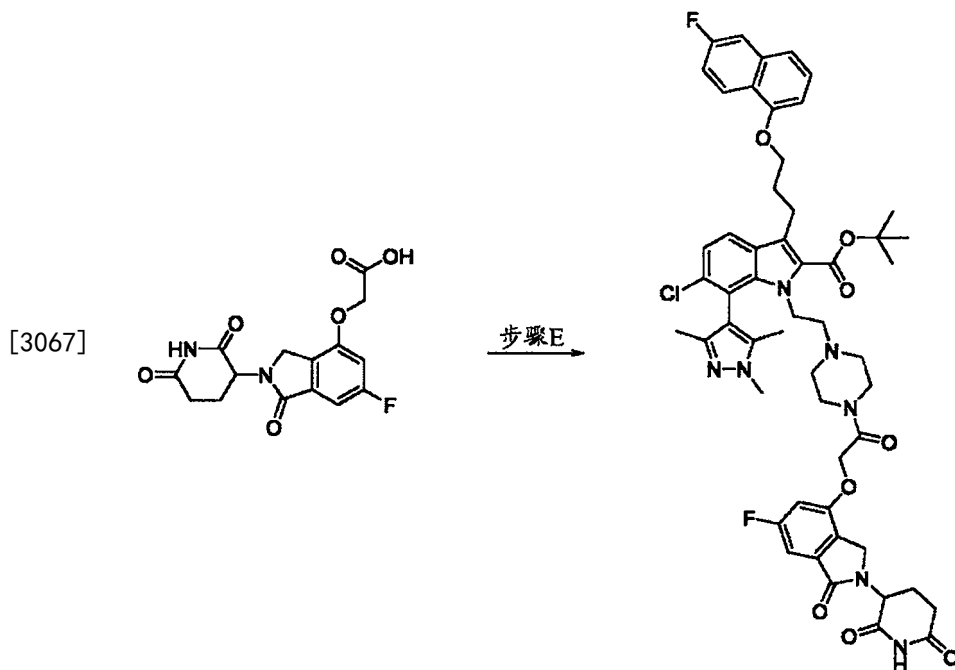


[3064] 在0℃下将TFA(18.0mL)滴加到2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲

啉-4-基)氧基)乙酸叔丁酯(1.2g,3.06mmol)在DCM(42.0mL)中的搅拌溶液中,并且允许反应混合物在环境温度下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将挥发物减压蒸发以得到粗化合物,然后通过将反应物质用Et₂O和戊烷研磨来纯化粗化合物,以得到2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸(1.0g,2.97mmol,97%),为灰白色固体。

[3065] LCMS (ESI⁺):m/z 336.95[M+H]⁺

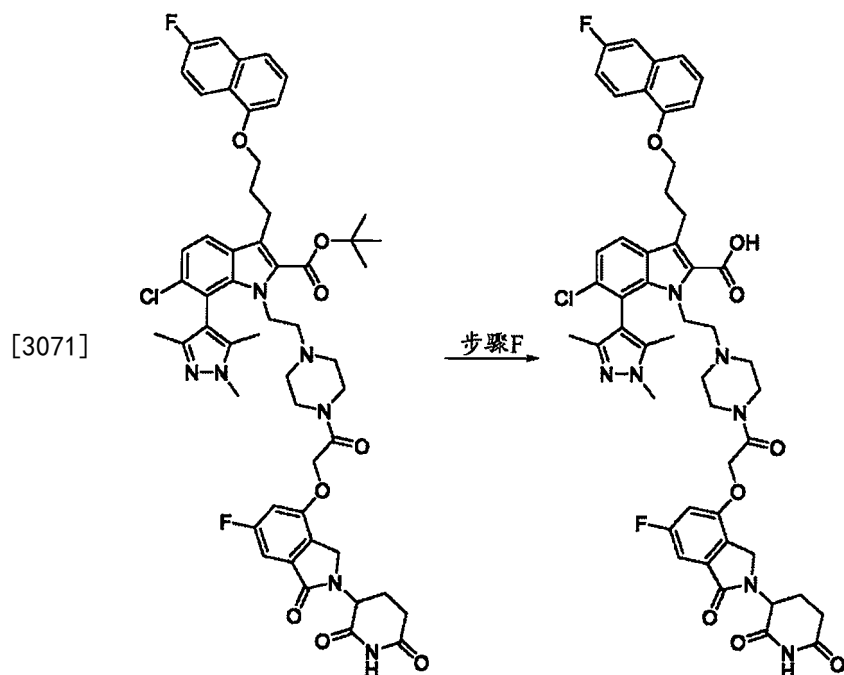
[3066] 步骤E



[3068] 在氩气氛下将2-[[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基]乙酸(13.7mg,0.041mmol)和6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(25.0mg,0.037mmol)溶解在无水的DMF(1.0mL)中,并且添加DIPEA(0.019mL,0.111mmol)。向其中滴加HATU(14.8mg,0.039mmol)的DMF(0.2mL)溶液,并且在室温下在氩气氛下将反应物搅拌20分钟。起始材料完全消耗后,将混合物用DCM稀释,并用盐水和水洗。将有机层经无水MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩,以得到45.4mg粗品6-氯-1-{2-[4-(2-[[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基]乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯,为黄色油状物。

[3069] LCMS (ESI⁺):m/z 992.4[M+H]⁺

[3070] 步骤F

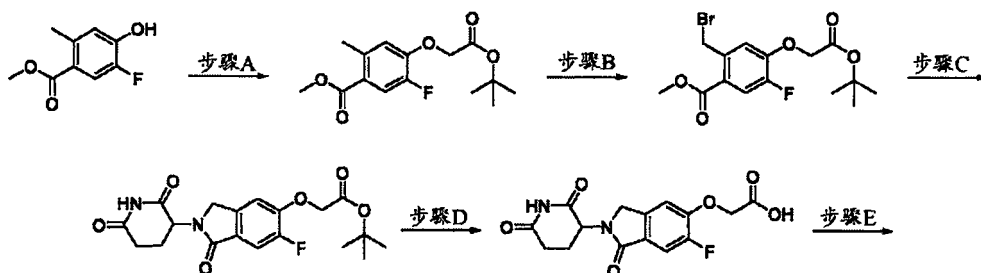


[3072] 将6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(45.4mg,粗品)溶解在无水DCM(0.500mL)中,并且添加TFA(0.500mL,6.529mmol)。在室温下在氩气氛下将反应物搅拌16小时。起始材料完全转化后,将溶液减压浓缩至干。将所得残余物溶解在DMSO中,并用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(13.2mg,0.014mmol,两步骤37.8%),为白色固体。

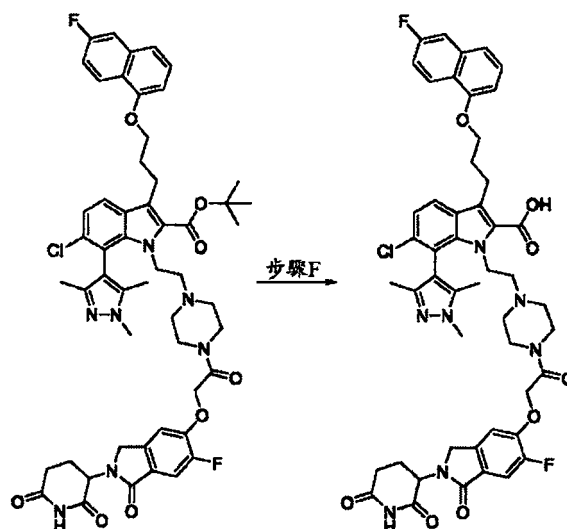
[3073] LCMS(ESI⁺):m/z 936.2[M+H]⁺

[3074] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ10.66(s,1H),8.24(dd,J=9.2,5.8Hz,1H),7.71(d,J=8.6Hz,1H),7.58(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.46-7.39(m,2H),7.36-7.29(m,1H),7.22(d,J=8.5Hz,1H),7.10-7.03(m,2H),6.87(dd,J=5.7,3.0Hz,1H),5.04(dd,J=13.1,5.2Hz,1H),4.93(s,2H),4.37(d,J=16.5Hz,1H),4.33-4.22(m,4H),4.22-4.15(m,1H),3.76(d,J=1.4Hz,3H),3.38-3.32(m,4H),3.30-3.26(m,2H),2.87(ddd,J=17.4,13.4,5.5Hz,1H),2.66-2.58(m,1H),2.44(qd,J=13.0,4.6Hz,1H),2.28-2.20(m,2H),2.17-2.10(m,5H),2.10-2.02(m,2H),2.01(s,3H),1.89(s,3H)。

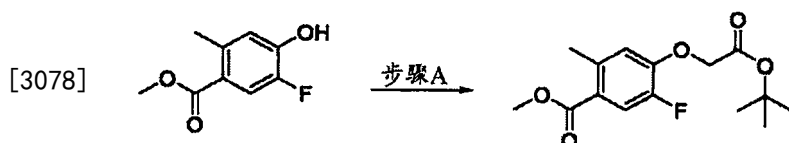
[3075] 实施例113.6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(344)



[3076]

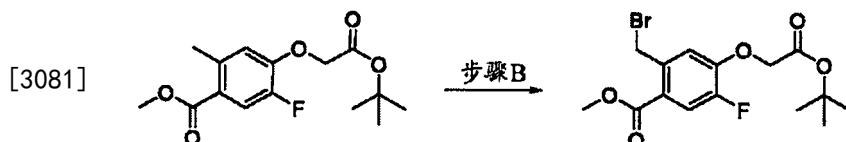


[3077] 步骤A



[3079] 将 K_2CO_3 (2.5g, 18.1mmol) 添加到5-氟-4-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯 (3g, 16.3mmol) 在DMF (70mL) 中的充分搅拌的溶液中。然后滴加溴乙酸叔丁酯 (4.8mL, 24.451mmol), 并且允许所得反应混合物在60℃下在氮气下搅拌24小时。起始材料完全消耗 (通过TLC和LCMS监测) 后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 并依次用冷水和盐水洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发, 以得到粗品, 然后用快速柱色谱法 (SiO_2 , 10% EtOAc的己烷溶液) 纯化粗品, 以得到4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯 (3g, 10.06mmol, 62%), 为白色固体。

[3080] 步骤B

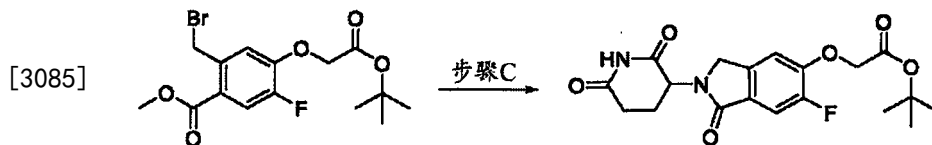


[3082] 在0℃下在氮气下, 将NBS (2.3g, 13.07mmol) 添加到4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯 (3g, 10.06mmol) 在无水 CCl_4 (100mL) 中的溶液中, 然后添加AIBN (0.33g, 2.01mmol)。然后允许反应混合物在70℃下搅拌3小时。起始材料完全消耗 (通过TLC和LCMS监测) 后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 并依次用水和盐水洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发, 以得到2.5g粗品2-(溴甲基)-4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-

5-氟苯甲酸甲酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3083] LCMS (ESI⁺) :m/z 321.0 [M-tBu+H]

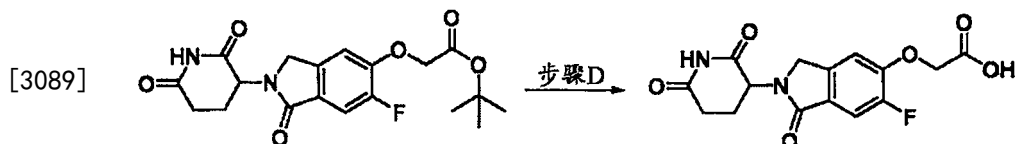
[3084] 步骤C



[3086] 在氮气氛围下,将3-氨基吡啶-2,6-二酮盐酸盐(1.53g,9.29mmol)添加到2-(溴甲基)-4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-5-氟苯甲酸甲酯(2.5g,粗品)在MeCN(80.0mL)中的溶液中,然后添加DIPEA(2.7mL,19.9mmol)。在70℃下将反应混合物搅拌16小时。起始材料完全消耗(用LCMS监测)后,将反应混合物浓缩并且用快速柱色谱法(SiO₂,50%EtOAc的DCM溶液)纯化粗材料,以得到2-((2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙酸叔丁酯(1.8g,4.59mmol,两步骤45%),为棕色固体。

[3087] LCMS (ESI⁺) :m/z 393.0 [M+H]⁺

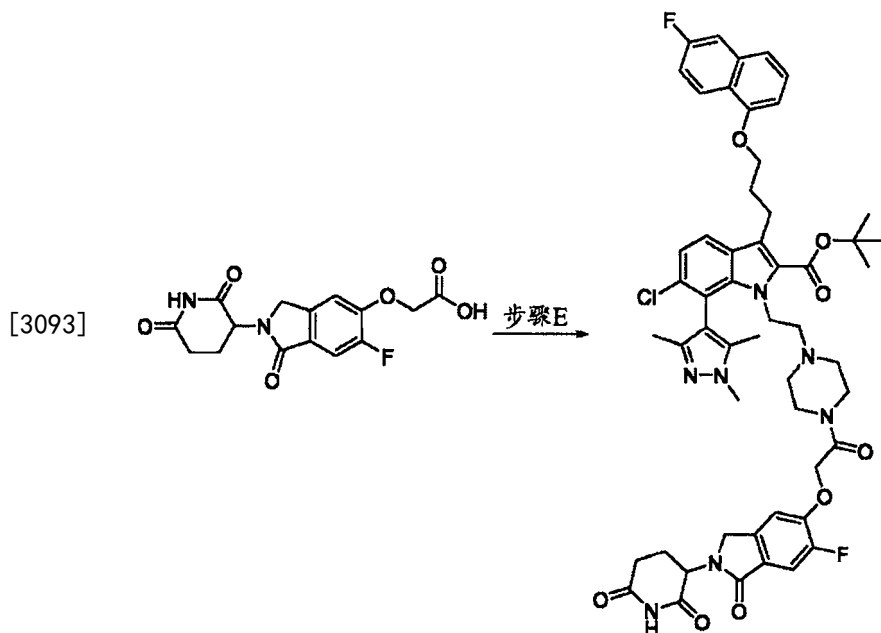
[3088] 步骤D



[3090] 在0℃下将TFA(20mL)滴加到2-((2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙酸叔丁酯(1.8g,4.59mmol)在DCM(20mL)中的溶液中,并且允许反应混合物在环境温度下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将挥发物减压蒸发以得到粗化合物,然后将粗化合物通过用Et₂O和戊烷研磨来纯化,以得到(1.2g,3.57mmol,78%)的2-((2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙酸,为白色固体。

[3091] LCMS (ESI⁺) :m/z 337.15 [M+H]⁺

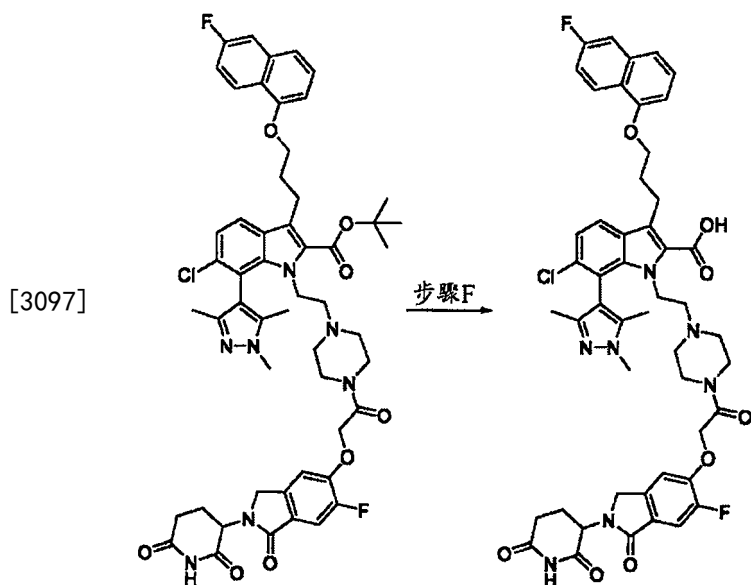
[3092] 步骤E



[3094] 在氩气下将2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}乙酸(13.7mg,0.041mmol)和6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(25.0mg,0.037mmol)溶解在无水DMF(1.0mL)中,并且添加DIPEA(0.019mL,0.111mmol)。向其中添加HATU(14.8mg,0.039mmol)并且在室温下在氩气下将反应物(用LCMS监测)搅拌10分钟。起始材料完全消耗后,将溶液用DCM稀释,并用盐水和洗涤。将有机层经无水MgSO₄干燥,过滤并减压干燥,以得到粗品6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(41.1mg),为黄色油状物,其直接用于下一步。

[3095] LCMS(ESI⁺):m/z 992.5[M+H]⁺

[3096] 步骤F

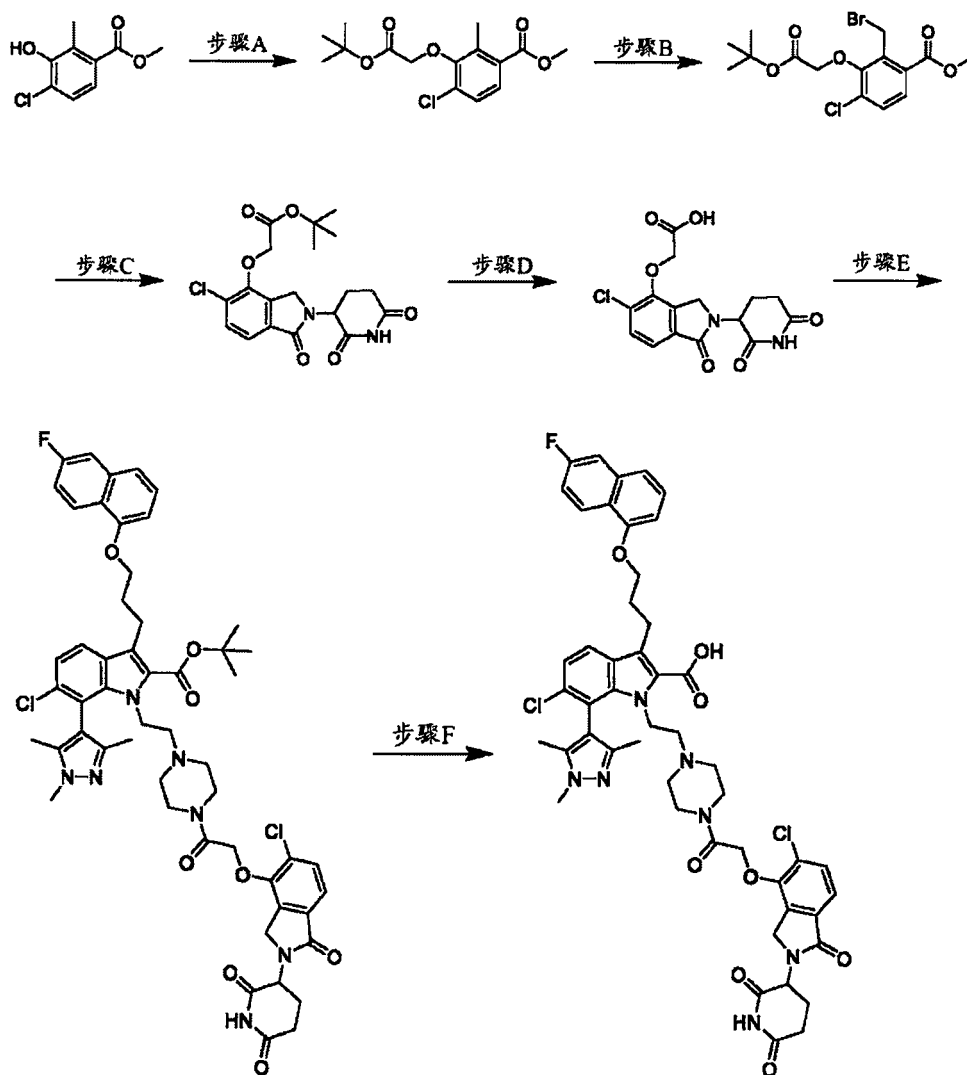


[3098] 在氩气下将6-氯-1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(41.1mg,粗品)溶解在无水DCM(0.400mL)中,并且添加TFA(0.400mL,5.224mmol)。在室温下在氩气下将反应物(用LCMS监测)搅拌16小时。起始材料完全转化后,将溶液减压浓缩至干。将所得残余物溶解在DMSO中,并用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吡啶-5-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(16.2mg,0.017mmol,两步骤46%)。

[3099] LCMS (ESI⁺):m/z 936.15[M+H]⁺

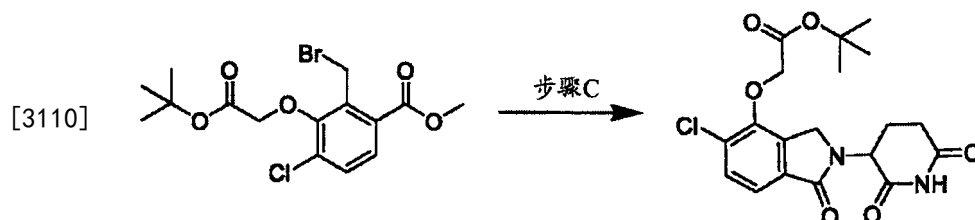
[3100] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ10.64 (s, 1H), 8.24 (dd, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.58 (dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.47 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.32 (ddd, J=9.3, 8.6, 2.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.87 (dd, J=5.7, 2.9Hz, 1H), 5.01 (dd, J=13.1, 5.2Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.38 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.34-4.22 (m, 4H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41-3.32 (m, 4H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.87 (ddd, J=17.4, 13.4, 5.5Hz, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.38 (qd, J=13.1, 4.6Hz, 1H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 4H), 2.12-2.02 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

[3101] 实施例114.6-氯-1-{2-[4-(2-{[5-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(345)



3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-4-氯-2-甲基苯甲酸甲酯(1.7g, 5.41mmol)在四氯化碳(20mL)中的搅拌溶液中。允许混合物在回流下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过粗NMR监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发。然后通过柱色谱法(SiO₂, 5-10% EtOAc的己烷溶液)纯化粗品,以得到2-(溴甲基)-3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-4-氯苯甲酸甲酯(1.3g, 3.3mmol, 61%),为无色粘稠液体。

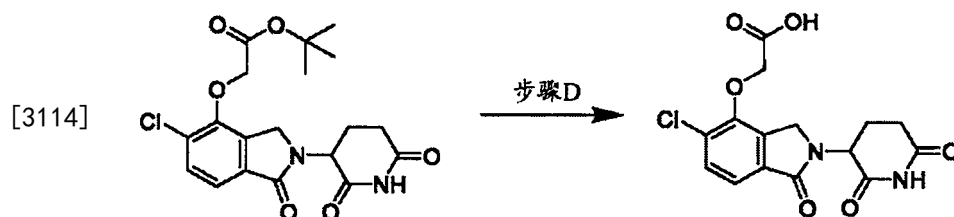
[3109] 步骤C



[3111] 在室温下在氮气下,将3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.55g, 3.3mmol)和DIPEA(1.4mL, 7.7mmol)依次添加到2-(溴甲基)-3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-4-氯苯甲酸甲酯(1g, 2.45mmol)在MeCN(15mL)中的搅拌溶液中。然后允许在氮气下在回流下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将所得反应混合物减压蒸发以得到粗化合物,然后通过烧结漏斗依次用水和Et₂O洗涤粗化合物,以得到2-((5-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸叔丁酯(600mg, 1.47mmol, 57%),为灰色固体。

[3112] LCMS (ESI⁺): m/z 409.0 [M+H]⁺

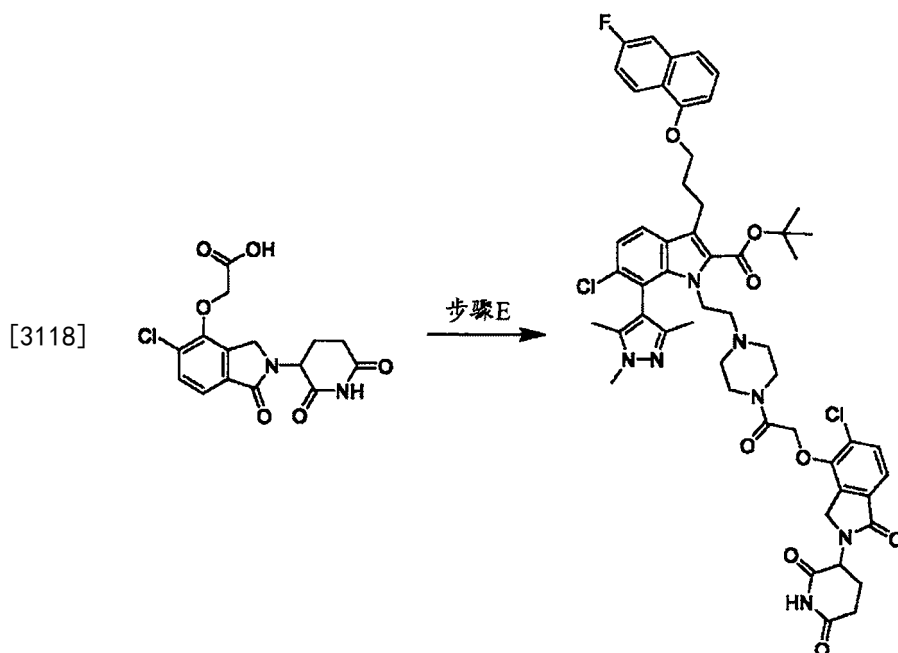
[3113] 步骤D



[3115] 在0℃下在氮气下将TFA(6mL)滴加到2-((5-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸叔丁酯(0.6g, 1.47mmol)在DCM(18mL)中的搅拌溶液中,并且允许反应混合物在室温下搅拌3小时。起始材料消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将挥发物减压蒸发以得到粗化合物,然后将粗化合物通过用Et₂O和戊烷研磨来纯化,以得到2-((5-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸(0.38g, 1.09, 74%),为灰白色固体。

[3116] LCMS (ESI⁺): m/z 353.1 [M+H]⁺

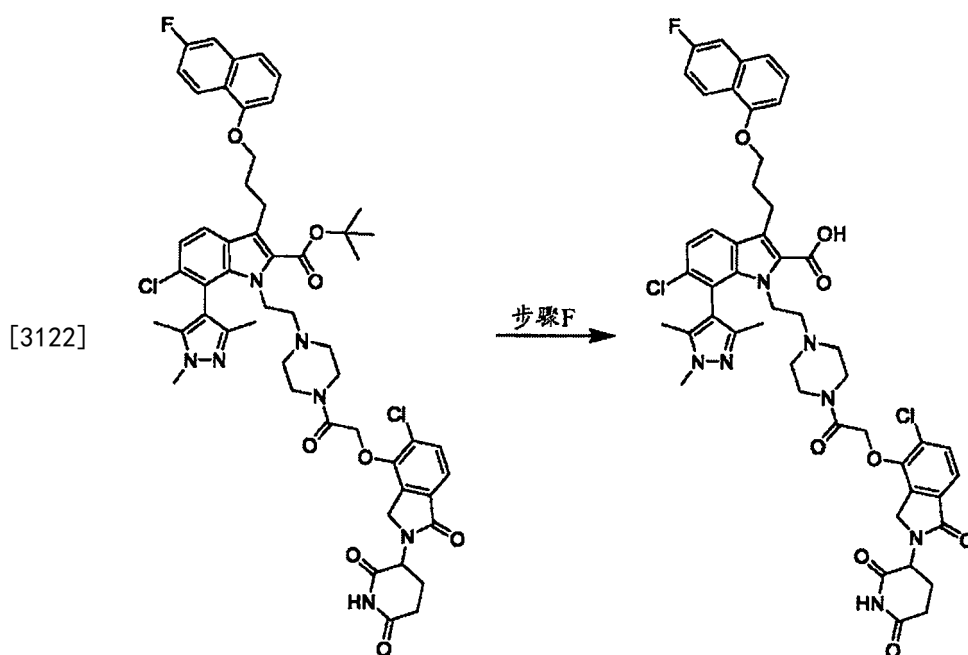
[3117] 步骤E



[3119] 将DIPEA(0.023mL,0.133mmol)添加到6-氯-3-[[3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基]-1-(2-{八氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基}乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐(30.0mg,0.044mmol)、2-((5-氯-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氧基)乙酸(18.8mg,0.053mmol)和HATU(33.8mg,0.089mmol)在无水DMF(2.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌30分钟。将粗品用DCM稀释,并用盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到52mg粗品6-氯-1-{2-[4-(2-{[5-氯-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰基)哌啶-1-基]乙基}-3-[[3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3120] LCMS(ESI⁺):m/z 1008.25[M+H]⁺

[3121] 步骤F

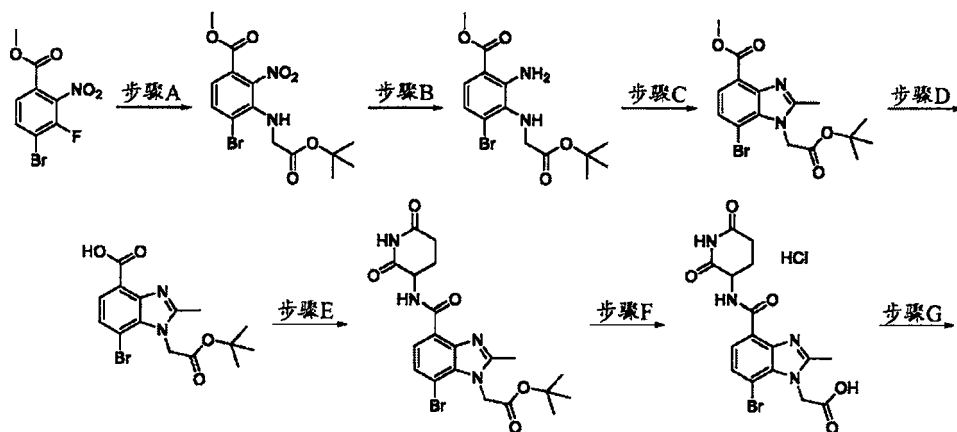


[3123] 将TFA (1.0mL, 13.059mmol) 添加到6-氯-1-{2-[4-(2-{[5-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-羧酸叔丁酯(52mg, 粗品)在DCM(1.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过制备型HPLC(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以获得6-氯-1-{2-[4-(2-{[5-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-羧酸(22.0mg, 0.023mmol, 两步骤产率:52%),为白色固体。

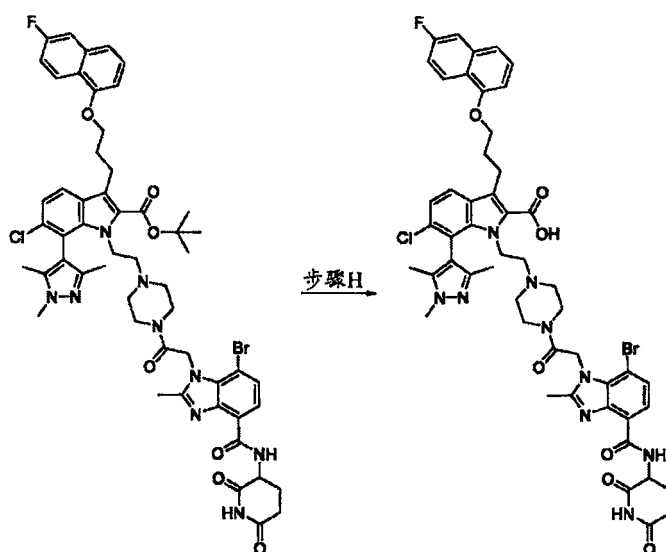
[3124] LCMS(ESI⁺):m/z 952.2[M+H]⁺

[3125] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ10.68 (s, 1H), 8.24 (dd, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.32 (td, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.87 (dd, J=5.8, 2.9Hz, 1H), 5.04 (dd, J=13.0, 5.2Hz, 1H), 4.95-4.87 (m, 2H), 4.61 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.52 (dd, J=17.2, 2.7Hz, 1H), 4.31-4.22 (m, 3H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.39-3.32 (m, 4H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.88 (ddd, J=17.4, 13.4, 5.5Hz, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 7H), 2.01 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

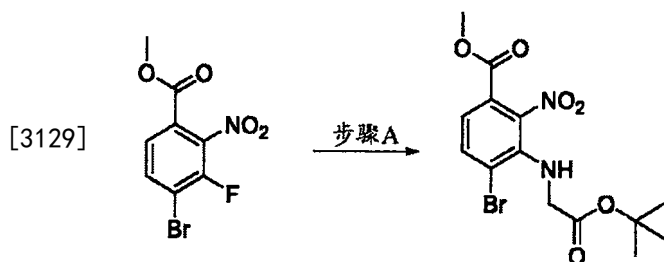
[3126] 实施例115.1-(2-(4-(2-(7-溴-4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-羧酸(269)



[3127]



[3128] 步骤A

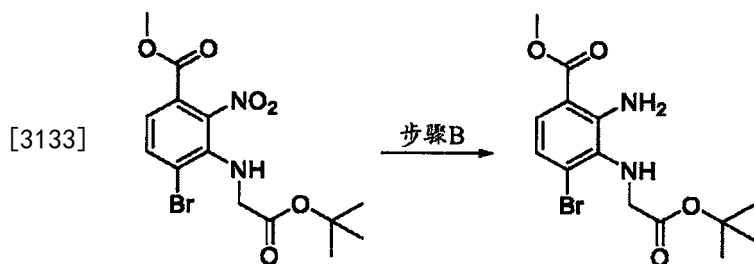


[3129]

[3130] 将甘氨酸叔丁酯(10.1mL, 74.1mmol)和DIPEA(18.5mL, 111.1mmol)添加到4-溴-3-氟-2-硝基苯甲酸甲酯(10.3g, 37.0mmol)在DMSO(120mL)中的溶液中。然后在70℃下将反应混合物搅拌2小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,浓缩并通过柱色谱法(SiO₂, 20%EtOAc的己烷溶液)纯化,以得到4-溴-3-((2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)氨基)-2-硝基苯甲酸甲酯(7.5g, 19.3mmol, 52%),为黄色固体。

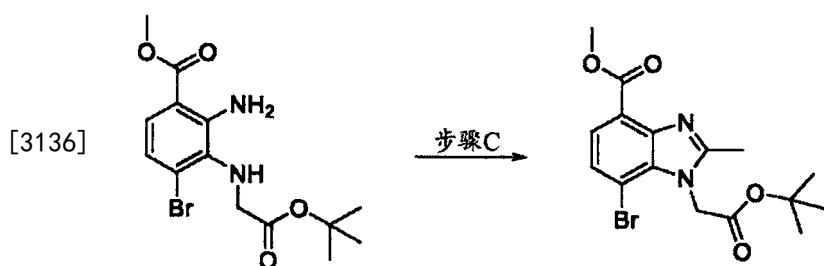
[3131] LCMS (ESI⁺): m/z 389.0 [M+H]⁺

[3132] 步骤B



[3134] 将碳载硫化铂(1.6g)添加到4-溴-3-((2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)氨基)-2-硝基苯甲酸甲酯(3.2g, 8.2mmol)在EtOAc(100mL)中的搅拌溶液中。然后在室温下在氢气氛下将反应混合物搅拌2小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物通过**Celite®**垫过滤并用EtOAc洗涤。将滤液减压浓缩,以得到粗品2-氨基-4-溴-3-((2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)氨基)苯甲酸甲酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

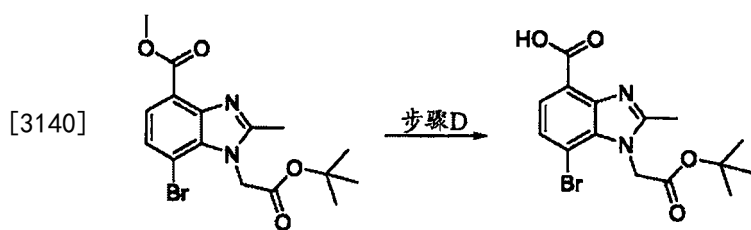
[3135] 步骤C



[3137] 将1,1,1-三乙氧基乙烷(6.525g, 40.2mmol)添加到2-氨基-4-溴-3-((2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)氨基)苯甲酸甲酯(3.2g, 粗品)在HFIP(40mL)中的溶液中,然后在室温下将反应混合物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将挥发物减压蒸发以得到粗混合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 , 80% EtOAc的己烷溶液)纯化粗混合物,以得到7-溴-1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(1.0g, 2.6mmol, 两步骤32%),为灰白色固体。

[3138] LCMS (ESI+): m/z 383.1 & 385.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

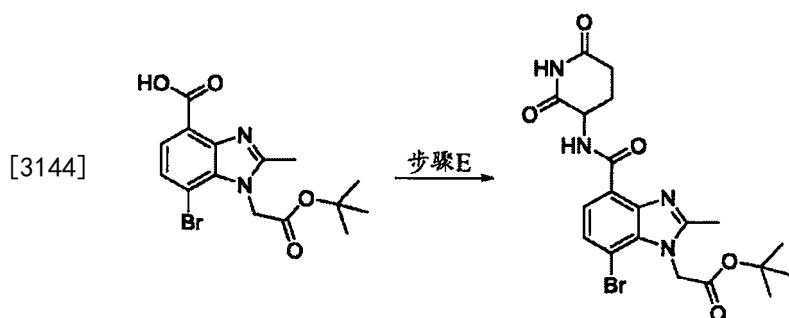
[3139] 步骤D



[3141] 将7-溴-1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(75.0mg, 0.196mmol)溶解在无水MeCN(3.9mL)中,并且添加LiBr(339.9mg, 3.914mmol),然后添加 Et_3N (0.327mL, 2.348mmol)。在室温下将反应物搅拌72小时。起始材料完全消耗后,将混合物减压浓缩并用反相快速色谱法(C_{18} , $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}+0.1\%\text{FA}$)纯化,以得到7-溴-1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸,为白色固体。

[3142] LCMS (ESI+): m/z 369.0 & 370.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

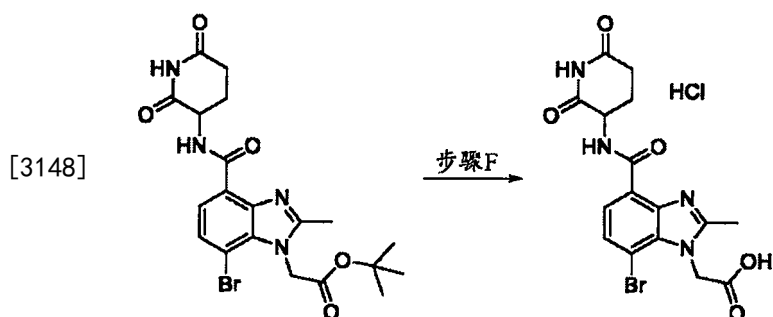
[3143] 步骤E



[3145] 在氩气氛下将先前步骤中获得的7-溴-1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸溶解在无水DMF (2.0mL) 中,并且添加DIPEA (0.104mL, 0.595mmol),然后添加HATU (90.5mg, 0.238mmol) 和3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (49.0mg, 0.298mmol)。在室温下将反应物搅拌10分钟。起始材料完全消耗后,将溶剂减压蒸发,将所得残余物溶解在DMSO中并用反相快速色谱法 (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化,以得到2-{7-溴-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸叔丁酯 (54.7mg, 0.114mmol, 两步骤58%), 为白色固体。

[3146] LCMS (ESI⁺): m/z 479.0&480.95 [M+H]⁺

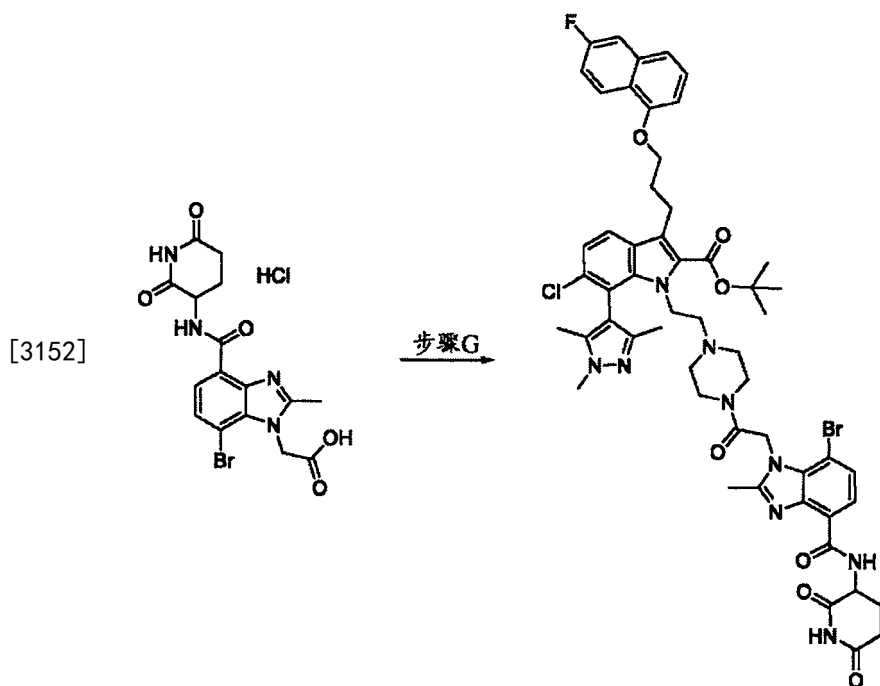
[3147] 步骤F



[3149] 在氩气氛下将2-{7-溴-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸叔丁酯 (20.0mg, 0.042mmol) 溶解在无水DCM (0.300mL) 中,并且添加TFA (0.320mL, 4.172mmol)。在室温下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将溶剂和TFA减压蒸发,并且添加1M HCl水溶液。将溶液浓缩至干,并且将所述程序重复两次。将所得残余物溶解在水中并冷冻干燥,以得到2-{7-溴-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸盐盐酸盐 (19.1mg, 0.042mmol, 99.6%), 为淡黄色固体。

[3150] LCMS (ESI⁺): m/z 422.9 [M+H]⁺

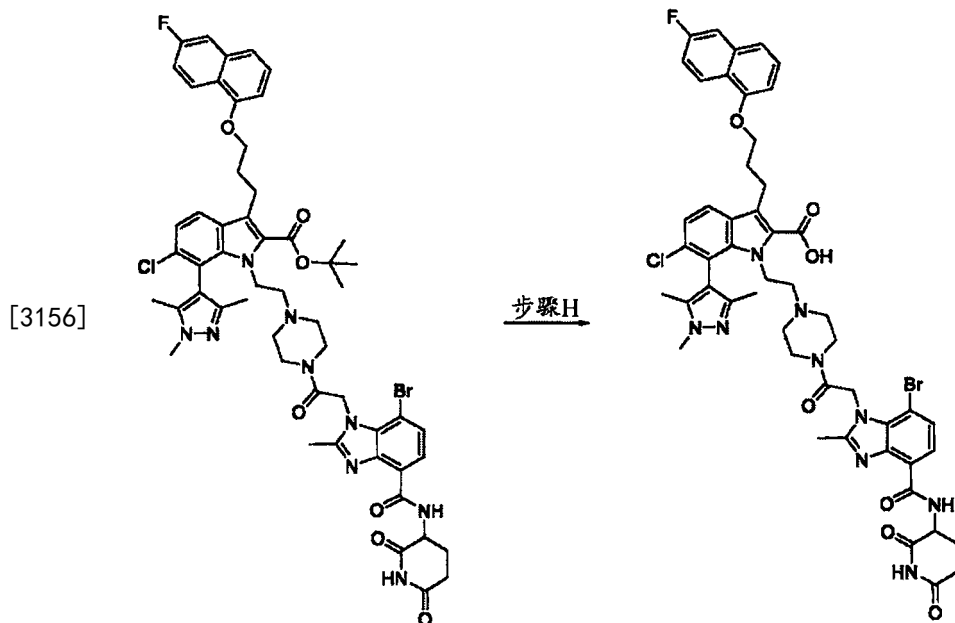
[3151] 步骤G



[3153] 在氩气氛下将2-{7-溴-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸盐酸盐(18.0mg, 0.039mmol)溶解在无水DMF(1.4mL)中,并且添加DIPEA(0.019mL, 0.107mmol),然后添加6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(24.0mg, 0.036mmol)。向其中滴加HATU(14.2mg, 0.037mmol)的DMF(0.6mL)溶液并且将反应物搅拌30分钟。起始材料完全消耗后,将反应混合物用DCM稀释并且倒入盐水中。用DCM萃取水层,并且用饱和NaHCO₃水溶液、再次盐水以及水洗涤合并的有机物。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压干燥。粗品1-{2-[4-(2-{7-溴-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(30.1mg)无需进一步纯化即可用于下一步。

[3154] LCMS(ESI⁺):m/z 1080.15[M+H]⁺

[3155] 步骤H

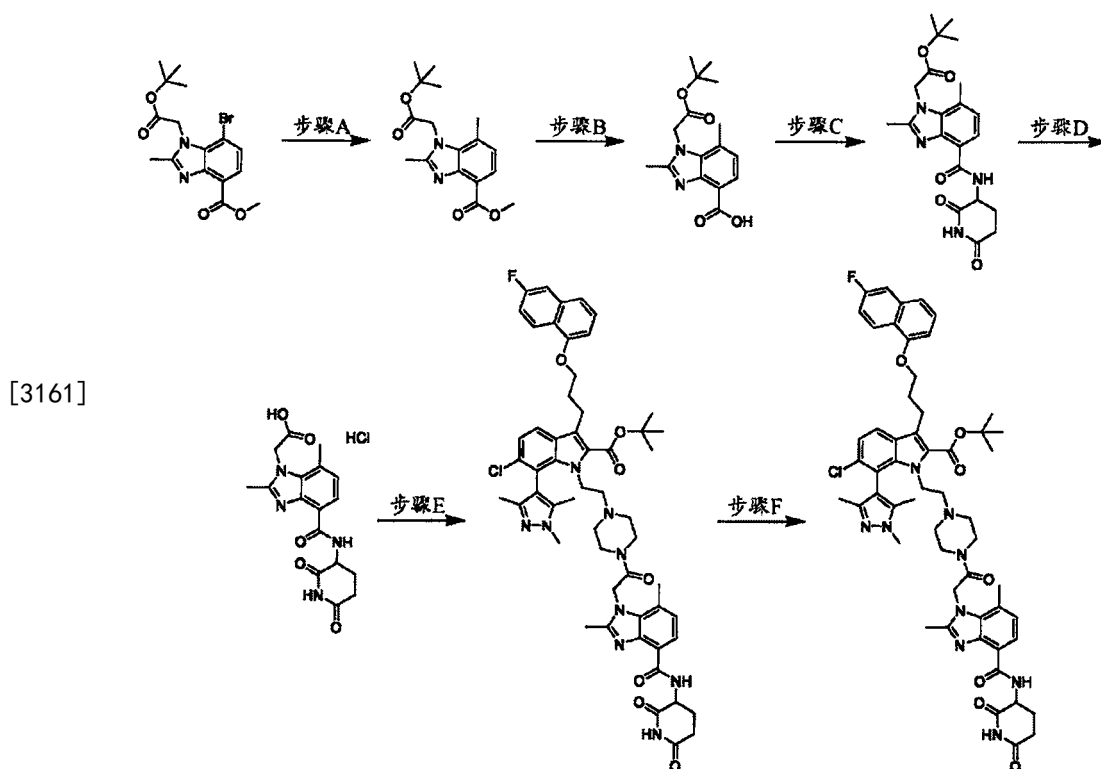


[3157] 在氩气氛下将粗品1-{2-[4-(2-{7-溴-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(30.1mg)溶解在无水DCM(0.201mL)中,并且添加TFA(0.214mL,2.788mmol)。在室温下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物减压浓缩。将所得残余物溶解在DMSO中,通过注射筒过滤器,并且用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化反应产物,以得到1-{2-[4-(2-{7-溴-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(21.7mg,0.021mmol,两步骤58%),为白色固体。

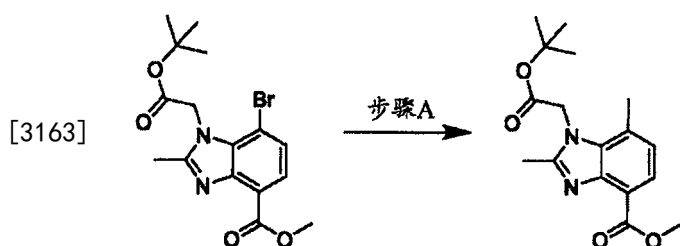
[3158] LCMS (ESI⁺):m/z 1024.1[M+H]⁺

[3159] ¹H NMR (500MHz,DMSO,353K) δ10.61 (s,1H),10.18 (d,J=7.1Hz,1H),8.27 (dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.78 (d,J=8.2Hz,1H),7.75 (d,J=8.5Hz,1H),7.61 (dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.48 (d,J=8.2Hz,1H),7.47-7.42 (m,2H),7.34 (td,J=8.9,2.6Hz,1H),7.25 (d,J=8.5Hz,1H),6.90 (dd,J=5.3,3.3Hz,1H),5.51-5.41 (m,2H),4.87 (ddd,J=12.3,7.1,5.2Hz,1H),4.38-4.20 (m,4H),3.80 (s,3H),3.54-3.40 (m,4H),3.32 (dd,J=8.5,6.5Hz,2H),2.83 (ddd,J=17.5,13.1,5.5Hz,1H),2.66-2.60 (m,1H),2.54 (s,3H),2.39-2.01 (m,13H),1.93 (s,3H)。

[3160] 实施例116.6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2,7-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(270)



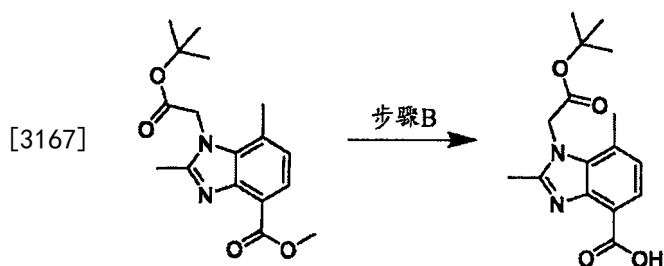
[3162] 步骤A



[3164] 将甲基硼酸(1.19g, 20.1mmol)添加到7-溴-1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(2.2g, 5.7mmol)在二恶烷(40mL)中的溶液中,然后添加 K_3PO_4 (3.6g, 17.2mmol)。然后用氩气将反应混合物脱氧10分钟。在氩气氛下将S-PHOS(0.7g, 1.7mmol)和 $Pd(OAc)_2$ (193mg, 0.86mmol)依次添加到反应混合物中,并且允许反应混合物在90℃下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应物冷却至室温,通过**Celite®**垫过滤并减压浓缩,以得到粗材料。通过柱色谱法(SiO_2 , 80%EtOAc的己烷溶液)纯化残余物,以得到1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-2,7-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯(950mg, 2.98mmol, 52%),为灰白色固体。

[3165] LCMS(ESI+): m/z 319.2 $[M+H]^+$

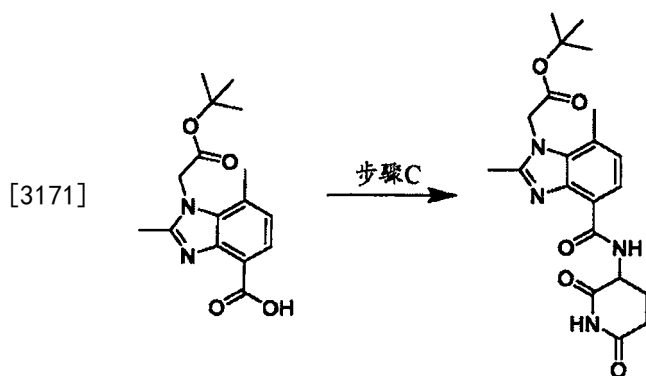
[3166] 步骤B



[3168] 将1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-2,7-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯(105.0mg, 0.330mmol)溶解在MeCN(5.0mL)中并且添加Et₃N(0.459mL, 3.298mmol)。将溶解在水(1.0mL)中的LiBr(572.8mg, 6.596mmol)添加到此混合物中,并且在室温下将混合物搅拌5天。通过反相快速色谱法(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化混合物,以得到对应的1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-2,7-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(98.0mg, 0.322mmol, 97.6%),为灰白色固体。

[3169] LCMS (ESI⁺): m/z 619.1 [M+H]⁺

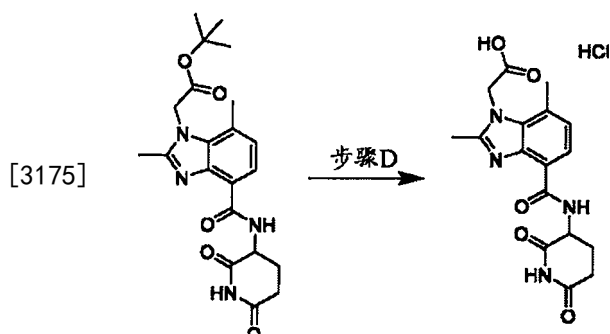
[3170] 步骤C



[3172] 将DIPEA(0.046mL, 0.266mmol)添加到1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-2,7-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(27.0mg, 0.089mmol)、3-氨基吡啶-2,6-二酮盐酸盐(17.5mg, 0.106mmol)和HATU(67.5mg, 0.177mmol)在无水DMF(1.1mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。通过反相快速色谱法(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗品,以获得2-{4-[(2,6-二氧代吡啶-3-基)氨基甲酰基]-2,7-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸叔丁酯(24.0mg, 0.042mmol, 47.0%),为白色固体。

[3173] LCMS (ESI⁺): m/z 415.1 [M+H]⁺

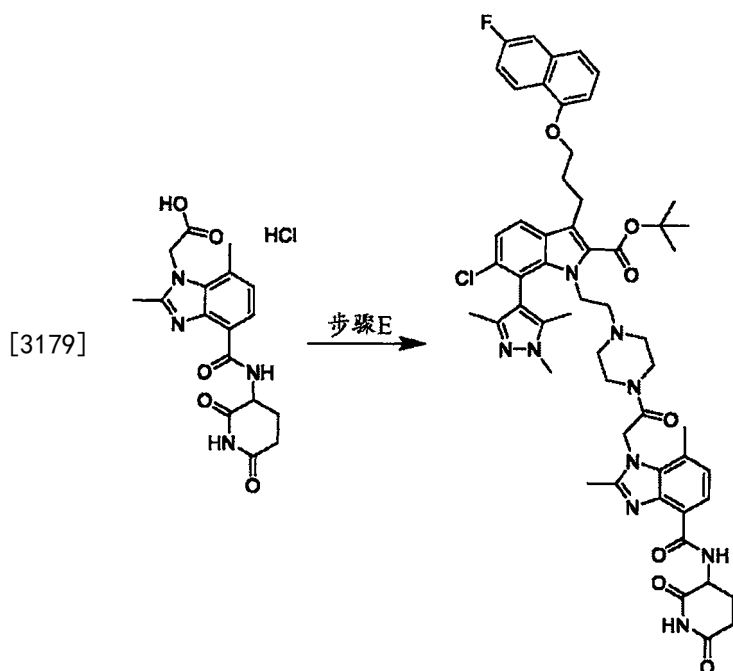
[3174] 步骤D



[3176] 将TFA(1.0mL, 13.059mmol)添加到2-{4-[(2,6-二氧代吡啶-3-基)氨基甲酰基]-2,7-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸叔丁酯(65.0mg, 0.157mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并溶解在H₂O中。向溶液中添加HCl,并将其蒸发。分离产物2-{4-[(2,6-二氧代吡啶-3-基)氨基甲酰基]-2,7-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸盐盐酸盐(62.0mg, 粗品),为米色固体。

[3177] LCMS (ESI⁺): m/z 358.8 [M+H]⁺

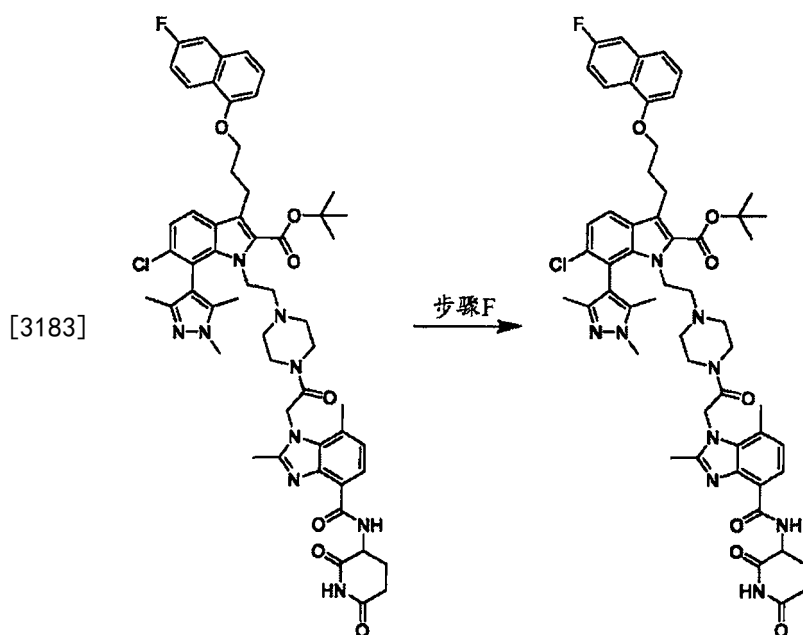
[3178] 步骤E



[3180] 将DIPEA (0.023mL, 0.133mmol) 添加到6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (30.0mg, 0.044mmol)、2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2,7-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸盐 (21.1mg, 0.053mmol) 和HATU (33.8mg, 0.089mmol) 在无水DMF (1.7mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌30分钟。将粗品用DCM稀释,并用盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,以得到51mg粗品6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2,7-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,为橙色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3181] LCMS (ESI⁺): m/z 1013.6 [M+H]⁺

[3182] 步骤F



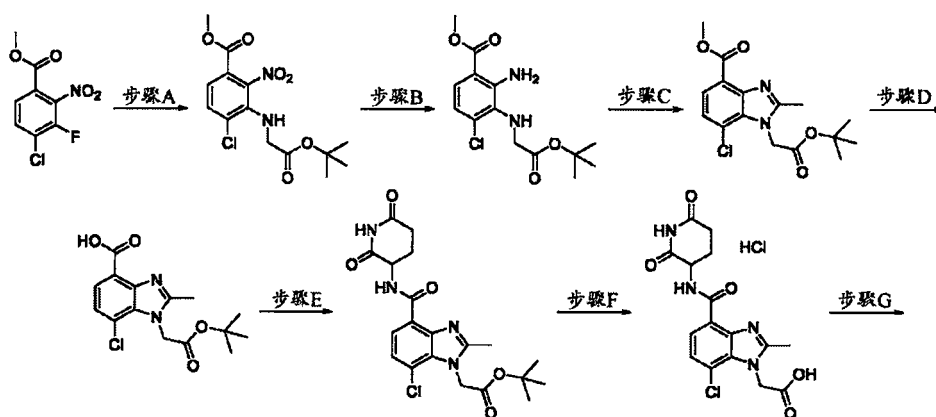
[3184] 将TFA (1.0mL, 13.059mmol) 添加到6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2,7-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (51mg, 粗品) 在DCM(1.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过制备型HPLC (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化, 以获得6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2,7-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (8.5mg, 0.009mmol, 两步骤20%), 为白色固体。

[3185] LCMS (ESI+): m/z 958.2 [M+H]⁺

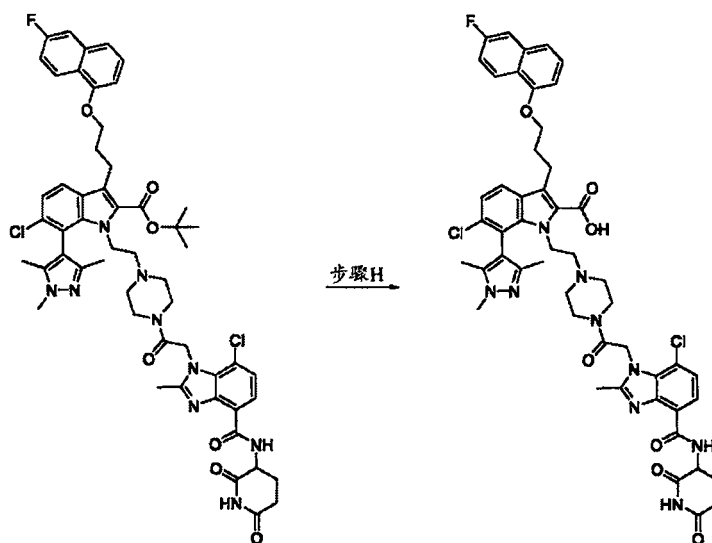
[3186] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.54 (s, 1H), 10.27 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.25 (dd, J=9.3, 5.9Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.59 (dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.00 (dd, J=7.7, 0.9Hz, 1H), 6.88 (dd, J=5.6, 3.1Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.83 (ddd, J=12.3, 7.2, 5.2Hz, 1H), 4.33-4.19 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.50-3.41 (m, 4H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.80 (ddd, J=17.4, 12.9, 5.5Hz, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.34-2.06 (m, 10H), 2.03 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。

[3187] 脂肪族区域中的3个质子与DMSO重叠

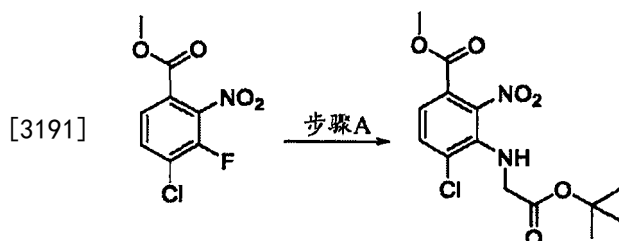
[3188] 实施例117. 6-氯-1-(2-(4-(2-(7-氯-4-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (271)



[3189]



[3190] 步骤A

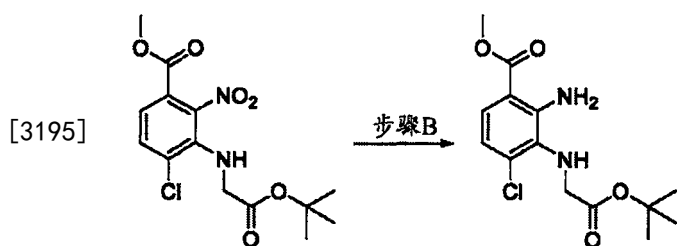


[3191]

[3192] 将甘氨酸叔丁酯 (1.99mL, 14.6mmol) 和DIPEA (3.643mL, 21.888mmol) 添加到4-氯-3-氟-2-硝基苯甲酸甲酯 (1.7g, 7.2mmol) 在DMSO (36mL) 中的搅拌溶液中。然后在70℃下将反应混合物搅拌2小时。起始材料完全消耗后, 将反应混合物冷却至室温, 用EtOAc稀释, 并依次用水和盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过快速柱色谱法 (SiO₂, 20% EtOAc的己烷溶液) 纯化。获得3-((2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)氨基)-4-氯-2-硝基苯甲酸甲酯 (1.4g, 4.06mmol, 56%), 为黄色固体。

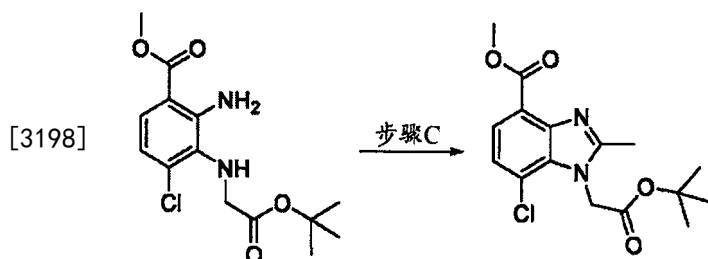
[3193] LCMS (ESI⁺): m/z 345.2 [M+H]⁺

[3194] 步骤B



[3196] 将碳载硫化铂(700mg)添加到3-((2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)氨基)-4-氯-2-硝基苯甲酸甲酯(1.4g, 4.06mmol)在EtOAc(60mL)中的溶液中。然后在室温下在氢气氛下将反应混合物搅拌2小时。将反应混合物通过Celite®垫过滤并用EtOAc洗涤。将滤液减压浓缩, 以得到2-氨基-3-((2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)氨基)-4-氯苯甲酸甲酯(1.0g, 粗品), 其无需进一步纯化即可用于下一步。

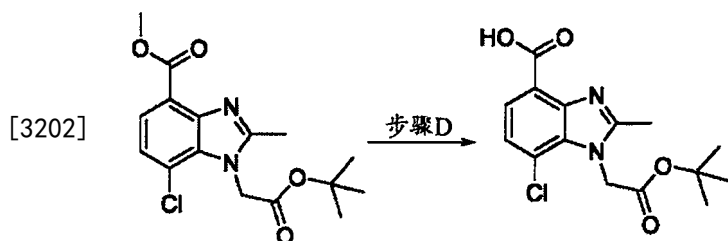
[3197] 步骤C



[3199] 将1,1,1-三乙氧基乙烷(4.123g, 25.415mmol)添加到粗品2-氨基-3-((2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)氨基)-4-氯苯甲酸甲酯(1.0g, 粗品)在HFIP(20mL)中的溶液中, 然后在室温下将反应混合物搅拌16小时。起始材料完全消耗后, 将挥发物减压蒸发以得到粗产物, 然后通过柱色谱法(SiO₂, 80%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物, 以得到1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-7-氯-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(820mg, 2.42mmol, 59%), 为灰白色固体。

[3200] LCMS (ESI+): m/z 339.15 [M+H]⁺

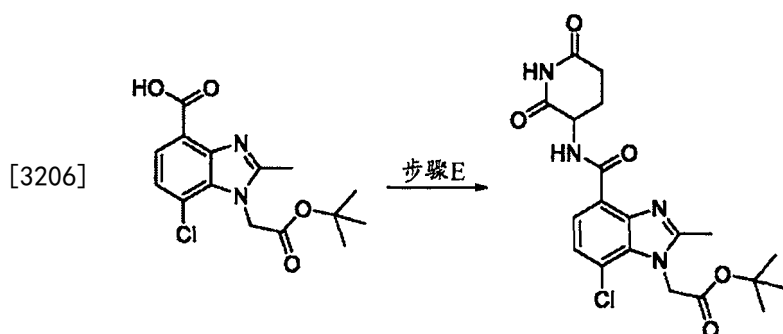
[3201] 步骤D



[3203] 将1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-7-氯-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯(40.0mg, 0.118mmol)溶解在MeCN(2.4mL)中, 并且添加LiBr(0.59mL, 205.1mg, 2.361mmol)的水溶液, 然后添加Et₃N(0.197mL, 1.417mmol)。在室温下将反应物搅拌72小时。起始材料完全消耗后, 将混合物减压浓缩, 用DMSO稀释, 并用反相快速色谱法(C18, H₂O:MeCN+0.1% FA)纯化, 以得到1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-7-氯-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(38.1mg, 0.117mmol, 99.4%), 为白色固体。

[3204] LCMS (ESI+): m/z 324.7 [M+H]⁺

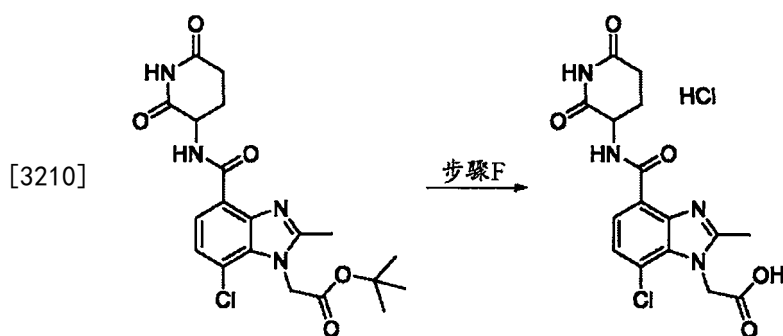
[3205] 步骤E



[3207] 在氩气氛下将1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-7-氯-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(38.1mg, 0.117mmol)溶解在无水DMF(2.3mL)中,并且添加DIPEA(0.061mL, 0.352mmol),然后添加HATU(53.5mg, 0.141mmol)和3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(29.0mg, 0.176mmol)。在室温下将反应物搅拌1小时。起始材料完全消耗后,将溶剂减压蒸发。将所得残余物溶解在DMSO中并用反相快速色谱法(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到2-{7-氯-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸叔丁酯(37.1mg, 0.085mmol, 72.7%),为白色固体。

[3208] LCMS(ESI⁺):m/z 435.1[M+H]⁺

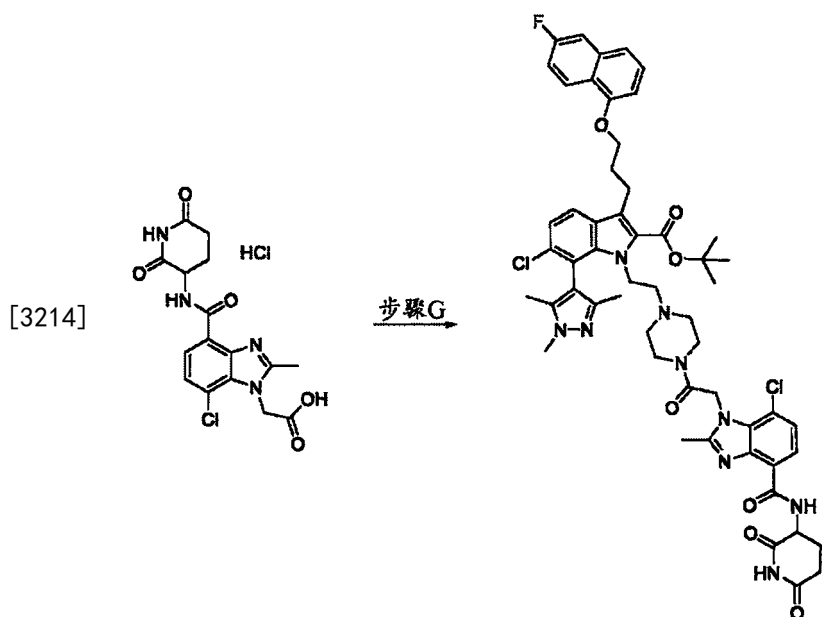
[3209] 步骤F



[3211] 在氩气氛下将2-{7-氯-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸叔丁酯(33.3mg, 0.077mmol)溶解在无水DCM(1.0mL)中,并且添加TFA(1.0mL, 13.059mmol)。在室温下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将溶剂和TFA减压蒸发,并且添加1M HCl(2mL)的水溶液。将溶液浓缩至干,并且将所述程序重复两次。将所得残余物溶解在水中并冷冻干燥,以得到2-{7-氯-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸盐盐酸盐(31.6mg, 0.076mmol, 99.4%)。

[3212] LCMS(ESI⁺):m/z 379.5

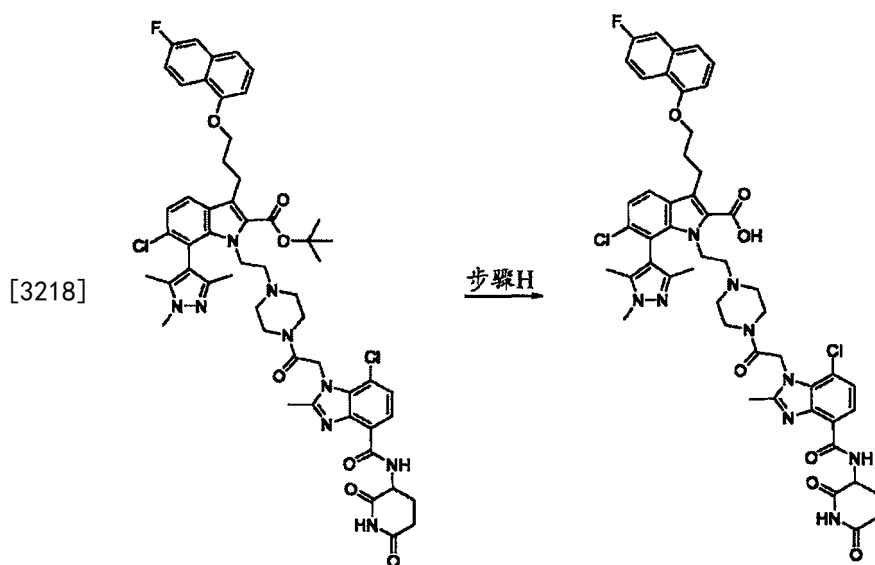
[3213] 步骤G



[3215] 在氩气氛下将2-{7-氯-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸盐(27.1mg, 0.065mmol)溶解在无水DMF (0.6mL) 中, 并且添加DIPEA (0.031mL, 0.178mmol), 然后添加6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(40.0mg, 0.059mmol)。向其中滴加HATU (23.7mg, 0.062mmol) 的DMF (0.6mL) 溶液并且将反应物搅拌15分钟。起始材料完全消耗后, 将反应混合物用DCM稀释并倒入盐水中。用DCM萃取水层, 并用饱和NaHCO₃水溶液、再次用盐水和水洗涤合并的有机物。将有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压干燥。粗品6-氯-1-{2-[4-(2-{7-氯-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基)乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(54.7mg) 无需进一步纯化即可用于下一步。

[3216] LCMS (ESI⁺): m/z 1034.9m/z [M+H]⁺

[3217] 步骤H



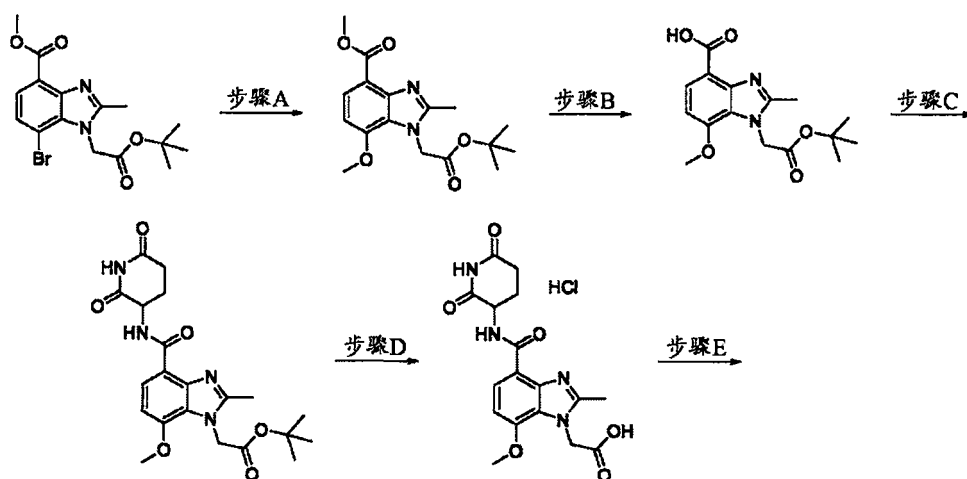
[3219] 在氩气氛下将6-氯-1-{2-[4-(2-{7-氯-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基)乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(54.7mg) 无需进一步纯化即可用于下一步。

基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(54.7mg,粗品)溶解在无水DCM(0.500mL)中,并且添加TFA(0.500mL,6.529mmol)。在室温下在氩气氛下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,用强氩气流将混合物浓缩并减压干燥。将所得残余物溶解在DMSO中并用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到6-氯-1-{2-[4-(2-{7-氯-4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(27.4mg,0.028mmol,两步骤47%),为白色粉末。

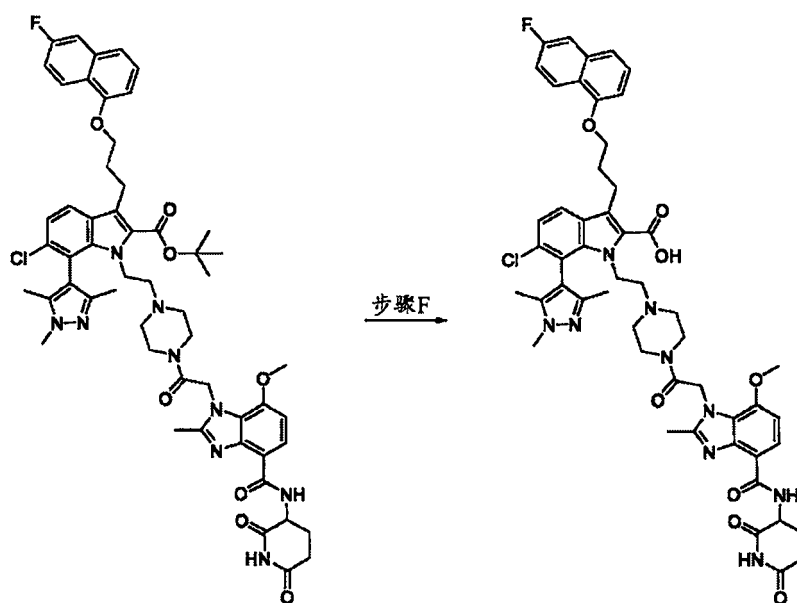
[3220] LCMS(ESI+):m/z 978.4[M+H]⁺

[3221] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ10.60(s,1H),10.14(d,J=7.1Hz,1H),8.26(dd,J=9.3,5.9Hz,1H),7.85(d,J=8.3Hz,1H),7.75(d,J=8.5Hz,1H),7.60(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.49-7.39(m,2H),7.34(td,J=8.9,2.6Hz,1H),7.30(d,J=8.3Hz,1H),7.25(d,J=8.5Hz,1H),6.90(dd,J=5.3,3.3Hz,1H),5.44(s,2H),4.87(ddd,J=12.3,7.1,5.2Hz,1H),4.42-4.16(m,4H),3.80(s,3H),3.58-3.36(m,4H),3.32(dd,J=8.4,6.5Hz,2H),2.82(ddd,J=17.4,13.1,5.5Hz,1H),2.65-2.59(m,1H),2.55(s,3H),2.37-2.31(m,1H),2.31-2.24(m,2H),2.24-2.07(m,7H),2.05(s,3H),1.92(s,3H)

[3222] 实施例118. 6-氯-1-(2-(4-(2-(4-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(272)

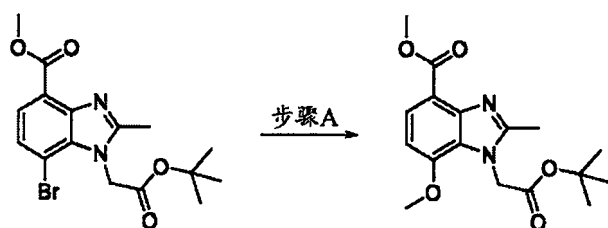


[3223]



[3224] 步骤A

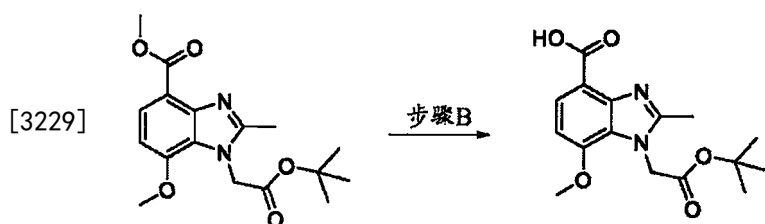
[3225]



[3226] 将MeOH (0.635mL) 添加到7-溴-1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯 (2.0g, 5.2mmol) 的搅拌溶液中, 然后添加 Cs_2CO_3 (3.40g, 10.47mmol)。然后将反应混合物用氩气吹扫10分钟。然后添加Adamantyl-BippyPhos (520mg, 0.785mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (479mg, 0.52mmol), 并再次用氩气吹扫反应混合物5分钟。最后在100℃下在密封管中将反应混合物搅拌20小时。起始材料完全消耗后, 将反应混合物冷却至室温, 然后通过**Celite®**垫过滤。将滤液减压浓缩以得到粗材料, 通过柱色谱法 (SiO_2 , 3% MeOH的DCM溶液) 纯化粗材料, 以得到1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-7-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯 (564mg, 1.7mmol, 33%), 为灰白色固体。

[3227] LCMS (ESI⁺): m/z 335.2 [M+H]⁺

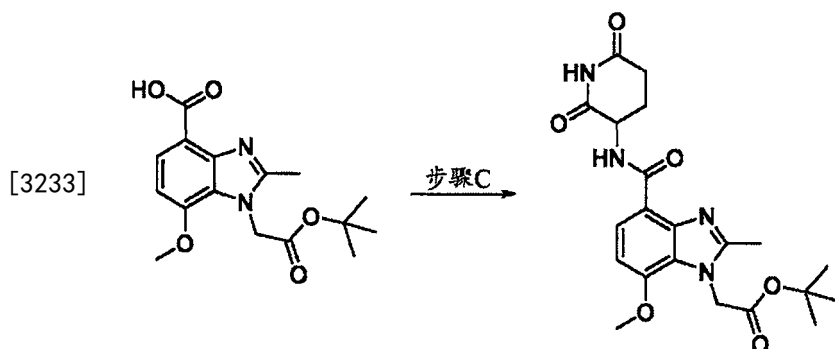
[3228] 步骤B



[3230] 将1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-7-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯(75.0mg, 0.224mmol)溶解在MeCN(4.5mL)中,并且添加1mL的LiBr(389.6mg, 4.486mmol)的水溶液,然后添加Et₃N(0.374mL, 2.692mmol)。在室温下将反应物搅拌6天。然后,将混合物减压蒸发至干,并且将残余物溶解在THF(4.5mL)中。再次添加LiBr(1.0mL, 389.6mg, 4.486mmol)水溶液和Et₃N(0.374mL, 2.692mmol),并且接下来在室温下继续反应48小时。没有注意到进一步的反应进展后,将混合物减压浓缩,用DMSO稀释并用反相快速色谱法(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-7-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(30.0mg, 0.094mmol, 41.8%),为白色固体。

[3231] LCMS(ESI⁺):m/z 321.0[M+H]⁺

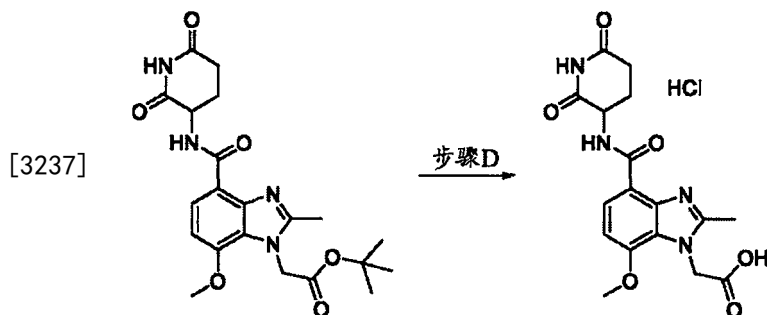
[3232] 步骤C



[3234] 在氩气氛下将1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-7-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(30.0mg, 0.094mmol)溶解在无水DMF(3.1mL)中,并且添加DIPEA(0.049mL, 0.281mmol),然后添加HATU(42.7mg, 0.112mmol)。在室温下将反应物搅拌15分钟并且添加3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(23.1mg, 0.140mmol)。在室温下将反应混合物搅拌20分钟。起始材料完全消耗后,将DMF减压蒸发。将所得残余物溶解在DMSO中,并且用反相快速色谱法(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化反应产物,以得到2-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酸叔丁酯(25.1mg, 0.058mmol, 62.3%),为白色固体。

[3235] LCMS(ESI⁺):m/z 431.5[M+H]⁺

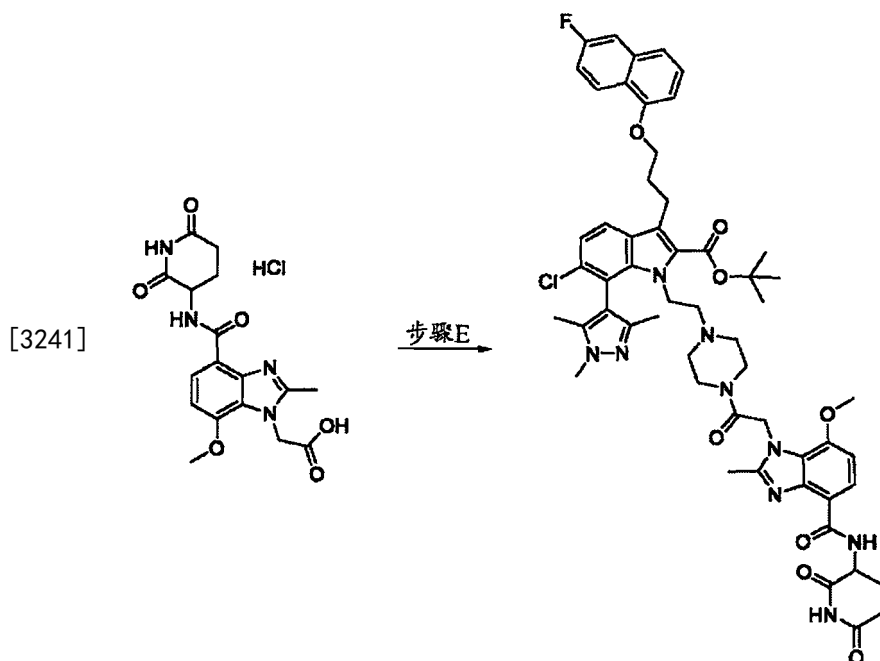
[3236] 步骤D



[3238] 在氩气氛下将2-(4-((2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酸叔丁酯(23.1mg,0.054mmol)溶解在无水DCM(0.5mL)中,并且添加TFA(0.500mL,6.529mmol)。在室温下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将溶剂和TFA减压蒸发,并且添加1M HCl(2mL)的水溶液。将溶液浓缩至干,并且将所述程序重复两次。将所得残余物溶解在水中并冷冻干燥,以得到2-{4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-7-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸盐(22.0mg,0.054mmol,99.8%),其直接用于下一步。

[3239] LCMS (ESI+): m/z 374.7 $[M+H]^+$

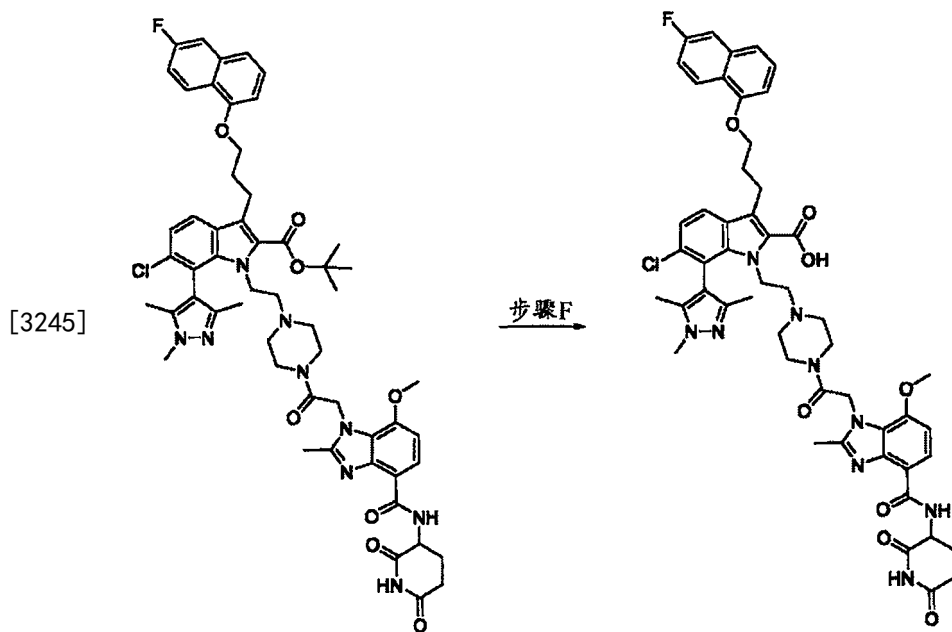
[3240] 步骤E



[3242] 在氩气氛下将2-{4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-7-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸盐(23.5mg,0.057mmol)溶解在无水DMF(2.0mL)中,并且添加DIPEA(0.027mL,0.156mmol),然后添加6-氯-3-{3-[(6-氟吡啶-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(35.0mg,0.052mmol)。向其中滴加HATU(20.7mg,0.055mmol)的DMF(0.6mL)溶液并且将反应物搅拌15分钟。起始材料完全消耗后,将反应混合物用DCM稀释并倒入盐水中。用DCM萃取水层,并用饱和 NaHCO_3 水溶液、再次用盐水和水洗合并的有机物。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压干燥。粗品6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-7-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟吡啶-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯无需进一步纯化即可用于下一步。

[3243] LCMS (ESI+): m/z 1029.7 $[M+H]^+$

[3244] 步骤F

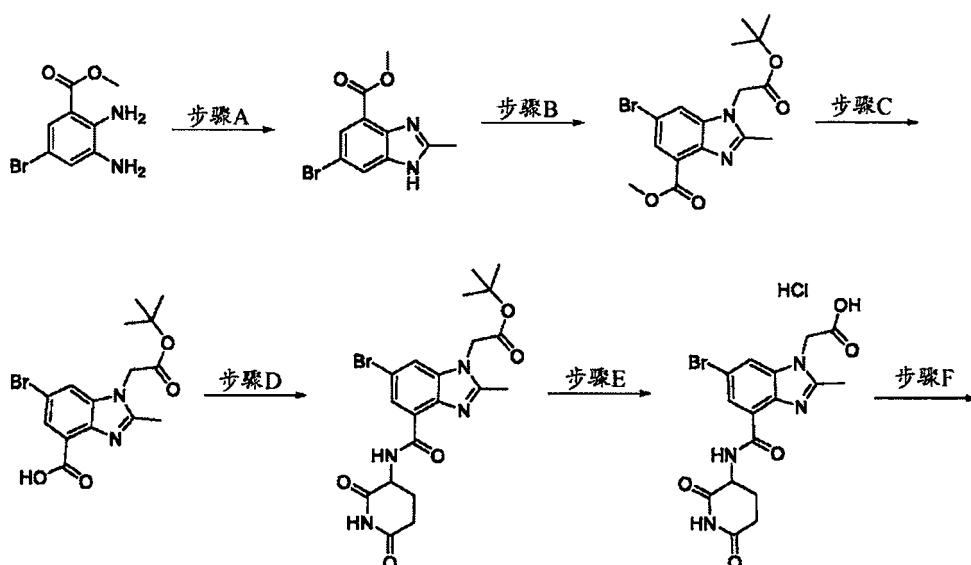


[3246] 在氩气氛下将6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-7-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(72.2mg)溶解在无水DCM(0.537mL)中,并且添加TFA(0.537mL,7.010mmol)。在室温下在氩气氛下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,用强氩气流将混合物浓缩并减压干燥。将所得残余物溶解在DMSO中并用制备型HPLC(C₁₈,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到6-氯-1-(2-(4-(2-(4-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(12.0mg,0.012mmol,两步骤23%),为白色粉末。

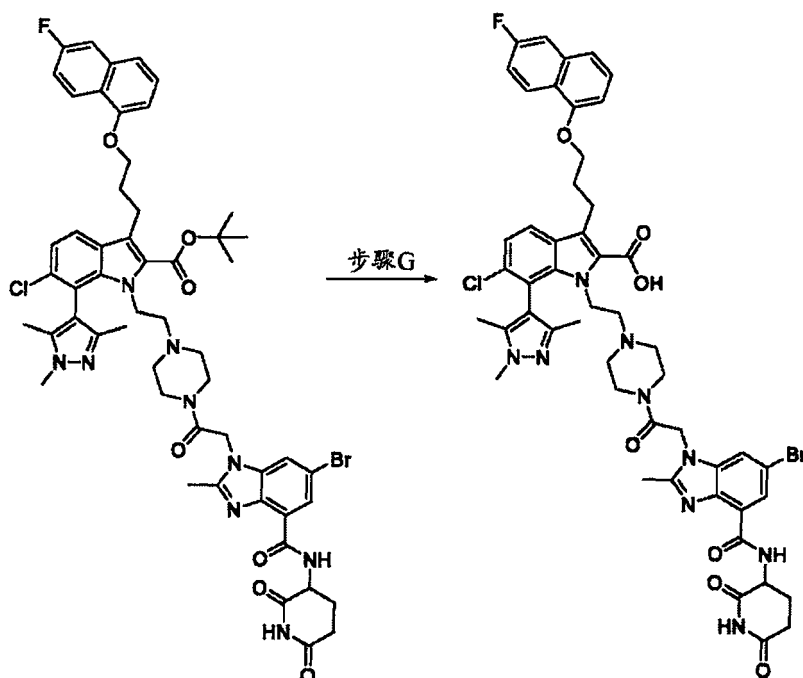
[3247] LCMS(ESI⁺):m/z 974.6[M+H]⁺

[3248] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ10.56(s,1H),10.05(d,J=7.2Hz,1H),8.26(dd,J=9.3,5.9Hz,1H),7.82(d,J=8.4Hz,1H),7.79-7.71(m,1H),7.60(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.50-7.39(m,2H),7.34(td,J=8.9,2.6Hz,1H),7.29-7.22(m,1H),6.90(dd,J=5.4,3.2Hz,1H),6.86(d,J=8.6Hz,1H),5.35-5.24(m,2H),4.84(ddd,J=12.3,7.2,5.2Hz,1H),4.38-4.19(m,4H),3.92(s,3H),3.80(s,3H),3.55-3.36(m,4H),3.35-3.26(m,2H),2.81(ddd,J=17.4,13.0,5.5Hz,1H),2.65-2.59(m,1H),2.48(s,3H),2.36-2.24(m,3H),2.24-2.06(m,7H),2.05(s,3H),1.93(s,3H)。

[3249] 实施例119:1-{2-[4-(2-{6-溴-4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(273)

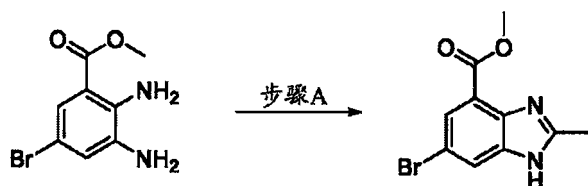


[3250]



[3251] 步骤A

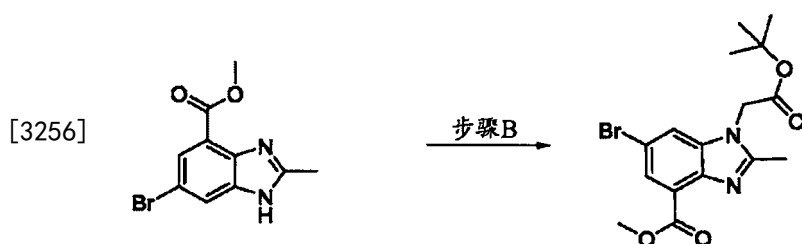
[3252]



[3253] 在室温下将 Et_3N (1.33mL, 8.16mmol) 添加到2,3-二氨基-5-溴苯甲酸甲酯 (4.0g, 16.3mmol) 在AcOH (25mL) 中的溶液中, 并且在氮气下将反应混合物加热至回流, 持续16小时。起始材料完全消耗后, 将挥发物减压蒸发, 然后将其溶解在EtOAc中并用水洗涤, 然后用盐水溶液洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并且通过柱色谱法 (SiO_2 , 80% EtOAc的己烷溶液) 纯化粗品, 以得到6-溴-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯 (2.5g, 9.29mmol, 57%), 为灰白色固体。

[3254] LCMS (ESI⁺) :m/z 268.5 [M+H]⁺

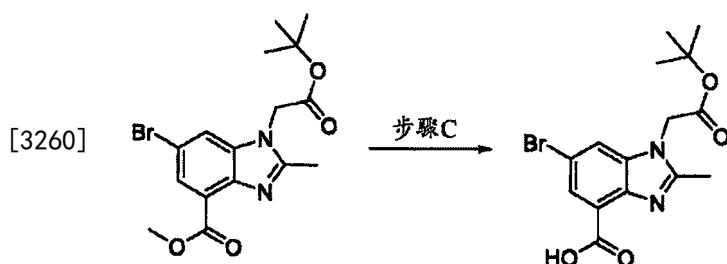
[3255] 步骤B



[3257] 在0℃下在氮气下,将NaH(2.14g,55.7mmol)分批添加到6-溴-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(10.0g,37.2mmol)在THF(250mL)中的搅拌溶液中。允许反应混合物在相同温度下搅拌20分钟。然后将溴乙酸叔丁酯(8.7g,44.6mmol)添加到反应混合物中,并在室温下搅拌2小时。起始材料完全消耗后,使用冰淬灭反应混合物,然后将其用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,浓缩,并且通过柱色谱法(SiO₂,80% EtOAc的己烷溶液)纯化粗品,以得到6-溴-1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯(9.0g,23.5mmol,63%),为灰白色固体。

[3258] LCMS (ESI⁺) :m/z 383.2&385.2 [M+H]⁺

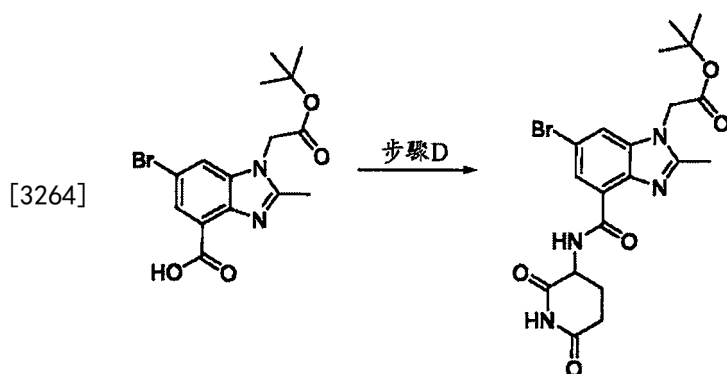
[3259] 步骤C



[3261] 将6-溴-1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯(105.0mg,0.274mmol)溶解在MeCN(2.8mL)中,并且添加Et₃N(0.381mL,2.740mmol)。将溶解在水(0.698mL)中的LiBr(475.8mg,5.480mmol)添加到此混合物中,并且在室温下将混合物搅拌16小时。此后,观察到白色沉淀。减压去除有机溶剂,并且过滤沉淀,用水洗涤并真空干燥,以得到6-溴-1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(67.3mg,0.182mmol,66.5%),为灰白色固体。

[3262] LCMS (ESI⁺) :m/z 368.95&370.6 [M+H]⁺

[3263] 步骤D

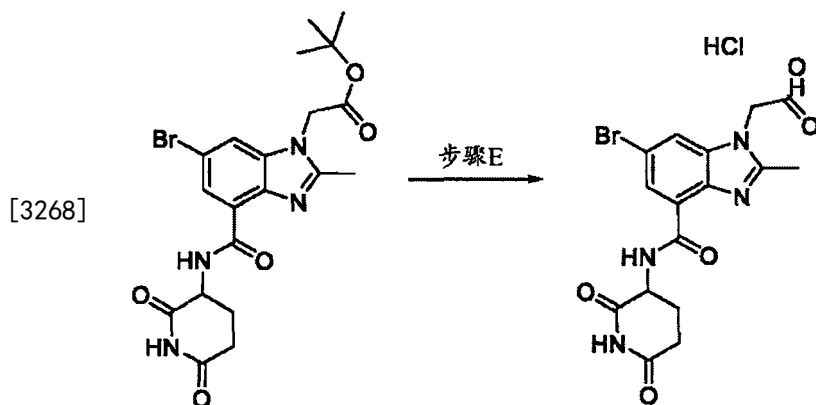


[3265] 将6-溴-1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸

(65.0mg, 0.176mmol) 溶解在无水DMF (3.5mL) 中。添加DIPEA (0.092mL, 0.528mmol), 然后添加HATU (70.3mg, 0.185mmol), 并且在室温下将反应混合物搅拌15分钟。添加3-氨基哌啶-2, 6-二酮盐酸盐 (58.0mg, 0.352mmol), 并且在室温下将反应混合物搅拌30分钟。使用反相色谱法 (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化反应混合物, 以得到2- {6-溴-4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基) 氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基} 乙酸叔丁酯 (64.0mg, 0.127mmol, 72.3%), 为白色固体。

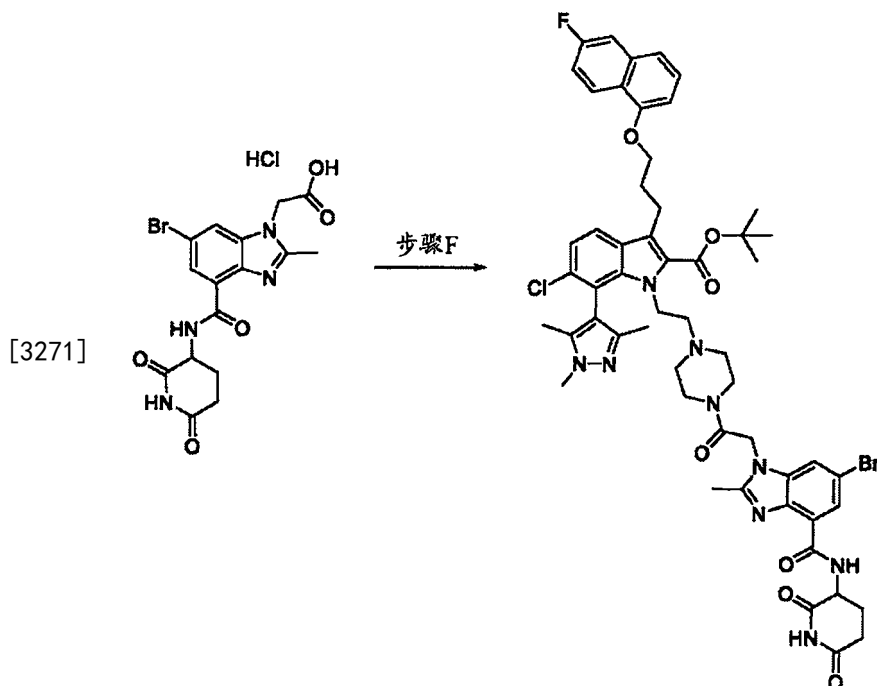
[3266] LCMS (ESI+): m/z 479.1&481.1 [M+H]⁺

[3267] 步骤E



[3269] 将TFA (0.162mL, 2.109mmol) 添加到2- {6-溴-4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基) 氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基} 乙酸叔丁酯 (58.0mg, 0.121mmol) 在DCM (1.6mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌72小时。减压去除溶剂。将混合物与1M HCl水溶液共蒸发两次, 以得到2- {6-溴-4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基) 氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基} 乙酸盐盐酸盐 (49.5mg, 0.108mmol, 89.0%), 为白色固体。

[3270] 步骤F

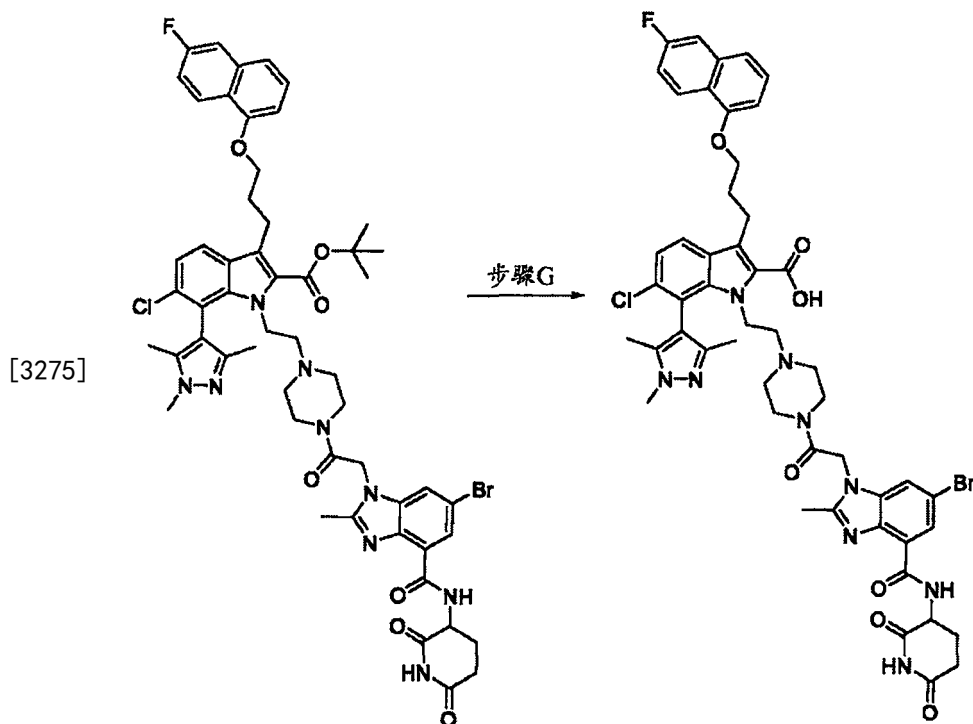


[3272] 将2- {6-溴-4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基) 氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基} 乙酸盐盐酸盐 (22.5mg, 0.049mmol)、6-氯-3- {3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基}-1- [2-(哌

嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(30.0mg, 0.044mmol)和HATU(33.8mg, 0.089mmol)溶解在无水DMF(1.1mL)中,并且向混合物中添加DIPEA(0.039mL, 0.222mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时。蒸发溶剂。将残余物溶解在DCM中,并用盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。1-{2-[4-(2-{6-溴-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(35.0mg,粗品)无需进一步纯化即可用于下一步。

[3273] LCMS(ESI+):m/z 1078.3&1080.25[M+H]⁺

[3274] 步骤G



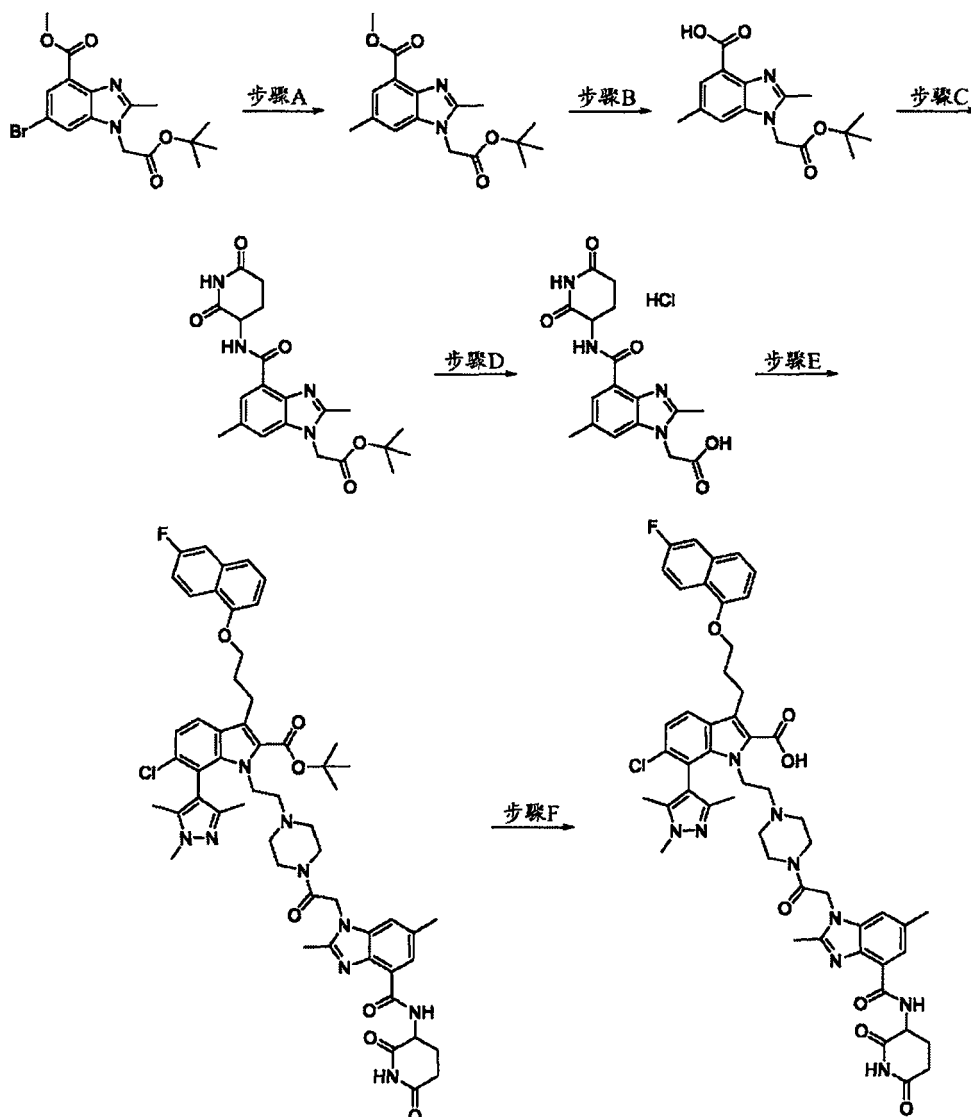
[3276] 将TFA(107 μL , 1.399mmol)添加到1-{2-[4-(2-{6-溴-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(35.0mg,粗品)在DCM(107 μL)中的溶液中,并且在室温下将混合物搅拌2天。完成后,将混合物用DCM稀释并添加水,并且真空去除有机溶剂。通过制备型HPLC(C_{18} , H_2O :MeCN+0.1%FA)纯化粗品,以得到对应的1-{2-[4-(2-{6-溴-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(8.8mg, 0.009mmol, 两步骤20%),为白色固体。

[3277] LCMS(ESI+):m/z 1022.2[M+H]⁺

[3278] ¹H NMR(500MHz, DMSO, 353K) δ =10.58(s, 1H), 10.04(d, J=7.2, 1H), 8.25(dd, J=9.2, 5.9, 1H), 7.91(q, J=1.9, 2H), 7.73(d, J=8.5, 1H), 7.59(dd, J=10.4, 2.6, 1H), 7.46-7.40(m, 2H), 7.33(td, J=8.9, 2.7, 1H), 7.23(d, J=8.6, 1H), 6.88(dd, J=5.4, 3.3, 1H), 5.24(s, 2H), 4.86(ddd, J=12.4, 7.2, 5.2, 1H), 4.35-4.17(m, 4H), 3.78(s, 3H), 3.43(bs, 4H), 3.34-3.25(m, 2H), 2.81(ddd, J=17.5, 13.1, 5.5, 1H), 2.63-2.56(m, 1H), 2.53-2.51

(m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.35-2.10 (m, 9H), 2.03 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。

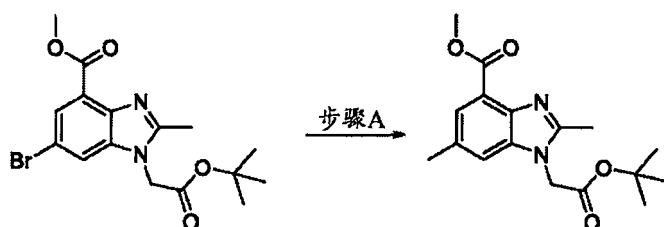
[3279] 实施例120. 6-氯-1-(2-(4-(2-(4-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (274)



[3280]

[3281] 步骤A

[3282]

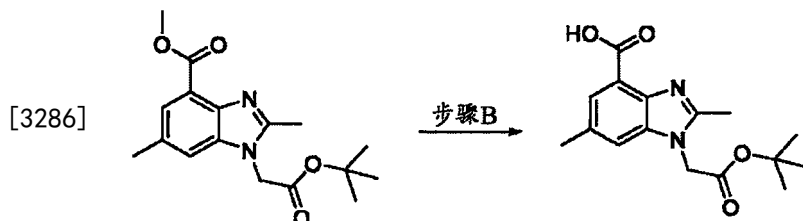


[3283] 将甲基硼酸 (1.89g, 31.98mmol) 和磷酸钾 (5.81g, 27.42mmol) 添加到6-溴-1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯 (3.5g, 9.13mmol) 在1,4-二恶烷 (60mL) 中的搅拌溶液中。然后将反应混合物用氩气吹扫10分钟。然后将S-PHOS (1.12g, 2.73mmole) 和Pd(OAc)₂ (307mg, 1.37mmol) 添加到反应混合物中, 并再次用氩气吹扫反应容器10分钟。然后在90℃下将反应混合物搅拌16小时。起始材料完全消耗后, 然后将

反应混合物升至室温并通过**Celite®**过滤。将滤液减压浓缩。通过柱色谱法(SiO_2 , 80% EtOAc的己烷溶液)纯化粗材料,以得到1.2g 1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(3.77mmol, 41%),为浅棕色粘性胶体。

[3284] LCMS (ESI+): m/z 319.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

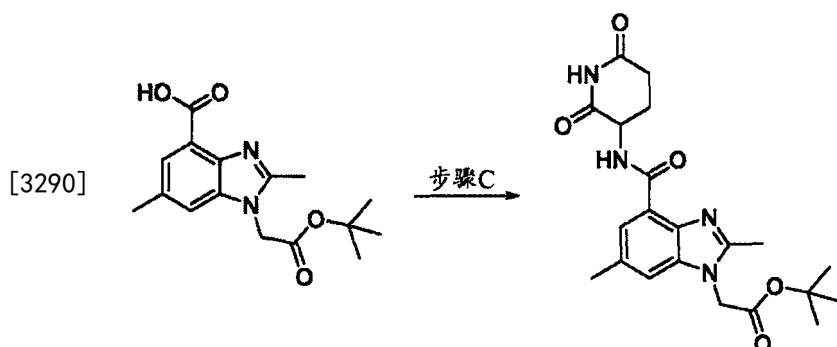
[3285] 步骤B



[3287] 将1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-2,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯(50.0mg, 0.157mmol)溶解在MeCN(1.6mL)中,并且添加LiBr(272.8mg, 3.141mmol)的水溶液(0.4mL),然后添加 Et_3N (0.218mL, 1.570mmol)。将反应物搅拌96小时。蒸发溶剂,将所得残余物溶解在DMSO中并用反相快速色谱法(C_{18} , $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}+0.1\%\text{FA}$)纯化,以得到1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-2,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(27.5mg, 0.090mmol, 57.5%),为白色粉末。

[3288] LCMS (ESI+): m/z 305.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

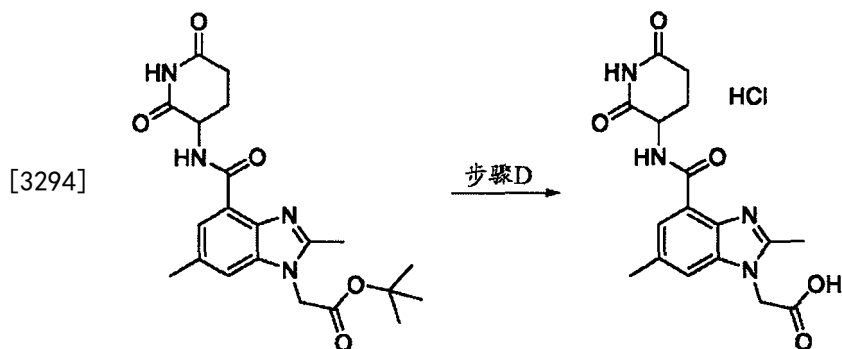
[3289] 步骤C



[3291] 将1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-2,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(27.5mg, 0.090mmol)和3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(22.3mg, 0.136mmol)溶解在无水DMF(1.0mL)中,并且添加DIPEA(0.047mL, 0.271mmol)。向其中添加HATU(41.2mg, 0.108mmol)的DMF(0.8mL)溶液,并且在室温下在氩气氛下搅拌反应物。1小时后,注意到起始材料完全消耗。蒸发DMF并且将所得残余物溶解在DMSO中。用反相快速色谱法(C_{18} , $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}+0.1\%\text{FA}$)纯化溶液,以得到2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸叔丁酯(20.6mg, 0.050mmol, 55.0%),为白色固体。

[3292] LCMS (ESI+): m/z 415.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

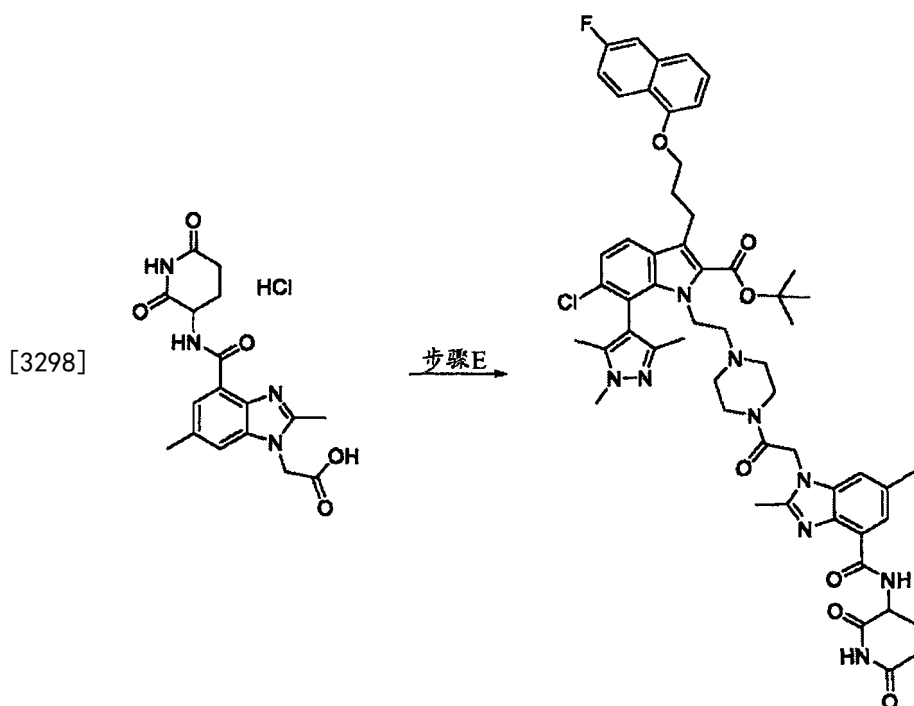
[3293] 步骤D



[3295] 在氩气氛下将2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸叔丁酯(20.6mg,0.050mmol)溶解在DCM(0.381mL)中,并且添加TFA(0.381mL,4.970mmol)。在室温下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将混合物减压浓缩至干,并且添加1M HCl(1.0mL,1.000mmol)的水溶液。将溶液减压浓缩并且将所述程序重复两次。将所得残余物溶解在水中并冷冻干燥,以得到2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸盐盐酸盐(19.2mg,0.049mmol,97.6%)。

[3296] LCMS (ESI+): m/z 359.05 $[M+H]^+$

[3297] 步骤E

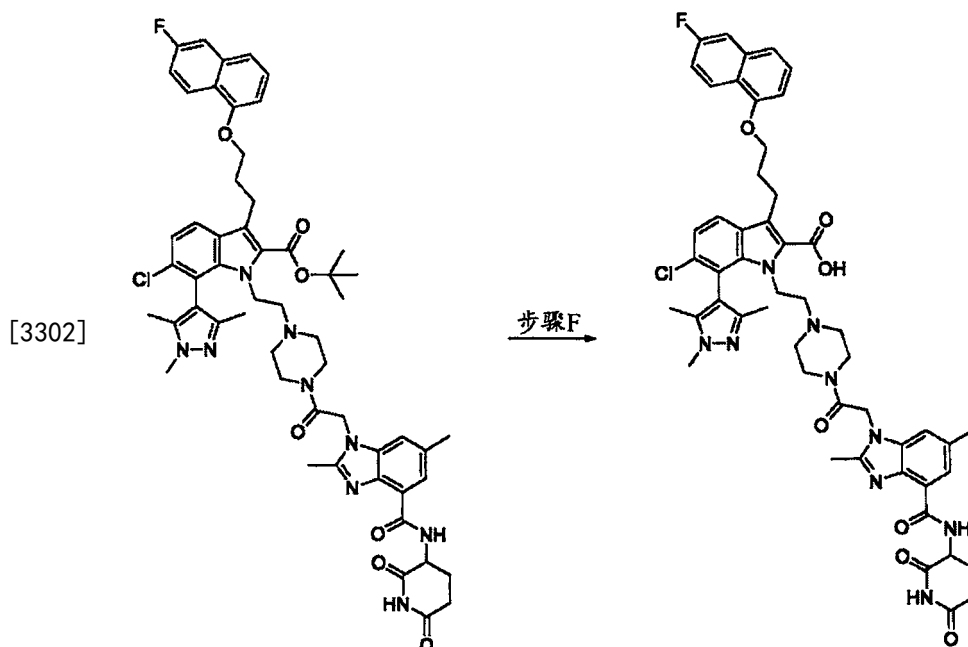


[3299] 在氩气氛下将6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(22.5mg,0.033mmol)和2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸盐盐酸盐(14.5mg,0.037mmol)溶解在无水DMF(1.0mL)中。向其中添加DIPEA(0.029mL,0.167mmol),然后添加HATU(13.3mg,0.035mmol)的DMF(0.7mL)溶液。在室温下将反应物搅拌30分钟。起始材料完全消耗后,将溶液用DCM稀释并倒入盐水中,分离,然后用NaHCO₃水溶液(饱和),再次盐水和水洗。然后,将有机层收集,经无水MgSO₄干燥并减压浓缩,以得到粗品6-氯-1-

{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(40.0mg),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3300] LCMS (ESI⁺):m/z 1014.5[M+H]⁺

[3301] 步骤F

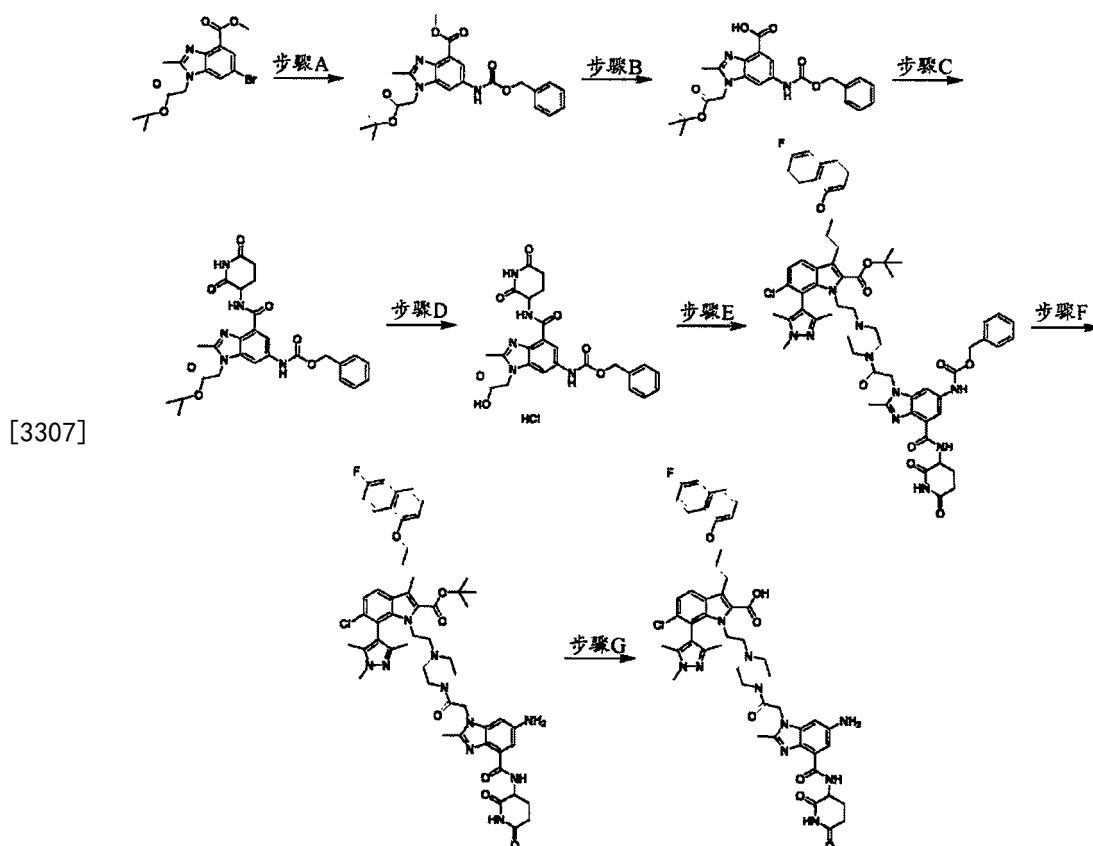


[3303] 在氩气氛下将6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(40.9mg,粗品)溶解在无水DCM(0.40mL)中,并且添加TFA(0.40mL)。将反应物在室温下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将溶液用氩气流浓缩并进一步减压干燥。将所得残余物溶解在DMSO中并用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到6-氯-1-(2-(4-(2-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(13.3mg,0.014mmol,两步骤42.4%),为灰白色固体。

[3304] LCMS (ESI⁺):m/z 958.3[M+H]⁺

[3305] ¹H NMR (500MHz,DMSO,353K) δ10.55(s,1H),10.12(d,J=7.2Hz,1H),8.25(dd,J=9.3,5.9Hz,1H),7.72(d,J=8.5Hz,1H),7.68(dd,J=1.6,0.7Hz,1H),7.59(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.43(s,1H),7.43-7.42(m,1H),7.40-7.38(m,1H),7.33(ddd,J=9.3,8.6,2.6Hz,1H),7.23(d,J=8.5Hz,1H),6.88(dd,J=5.3,3.4Hz,1H),5.16(s,2H),4.85(ddd,J=12.3,7.3,5.2Hz,1H),4.34-4.19(m,4H),3.78(s,3H),3.53-3.37(m,4H),3.33-3.26(m,2H),2.85-2.76(m,1H),2.63-2.54(m,2H),2.47-2.46(m,6H),2.33-2.08(m,8H),2.08-1.98(m,4H),1.91(s,3H)。

[3306] 实施例121. 1-{2-[4-(2-{6-氨基-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(275)

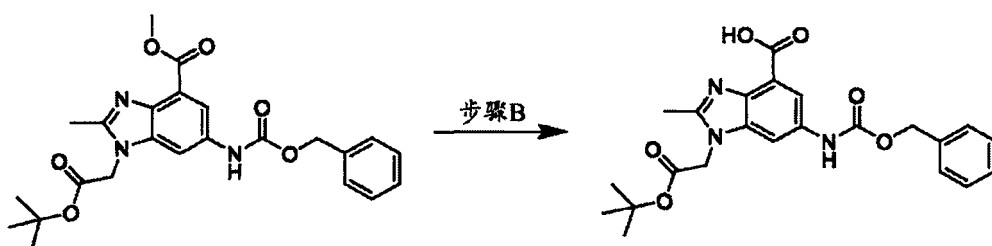


[3310] 将6-溴-1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(4.0g, 10.47mmol)、氨基甲酸苄酯和 Cs_2CO_3 (5.11g, 15.70mmol) 在1,4-二恶烷(120mL)中的搅拌溶液用氩气脱氧5分钟。然后将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.96g, 1.05mmol) 和XPhos (0.75g, 1.57mmol) 添加到反应混合物中,并且用氩气再次将反应容器脱氧10分钟。然后在90℃下将反应混合物搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将反应混合物冷却至室温并通过**Celite®**过滤。将滤液减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO_2 , 80%EtOAc的己烷溶液)纯化粗材料,以得到6-{[(苄氧基)羰基]氨基}-1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯(2.5g, 5.51mmol, 52%),为白色固体。

[3311] LCMS (ESI⁺): m/z 454.3 [M+H]⁺

[3312] 步骤B

[3313]

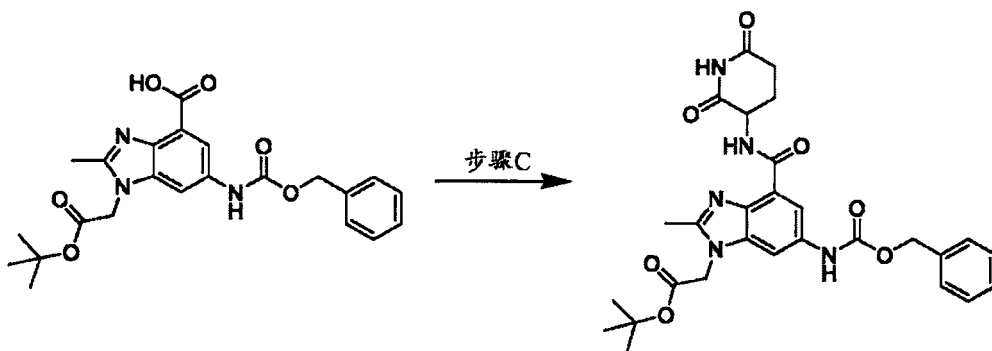


[3314] 将LiBr (766.0mg, 8.820mmol) 和Et₃N (0.613mL, 4.410mmol) 添加到6- {[(苄氧基) 羰基] 氨基} -1-[2- (叔丁氧基) -2-氧代乙基] -2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯 (200.0mg, 0.441mmol) 在H₂O (1.0mL) 和MeCN (5.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌3天。将粗品真空浓缩并通过反相快速色谱法 (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化, 以得到6- {[(苄氧基) 羰基] 氨基} -1-[2- (叔丁氧基) -2-氧代乙基] -2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸 (113.0mg, 0.257mmol, 58.3%), 为白色固体。

[3315] LCMS (ESI⁺): m/z 440.15 [M+H]⁺

[3316] 步骤C

[3317]

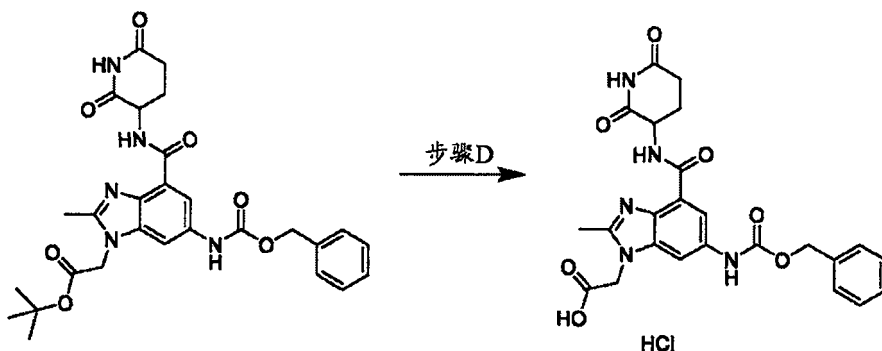


[3318] 将DIPEA (0.224mL, 1.286mmol) 添加到6- {[(苄氧基) 羰基] 氨基} -1-[2- (叔丁氧基) -2-氧代乙基] -2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸 (113.0mg, 0.257mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (50.8mg, 0.309mmol) 和HATU (195.5mg, 0.514mmol) 在无水DMF (2.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌30分钟。通过反相快速色谱法 (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化粗品, 以获得2- (6- {[(苄氧基) 羰基] 氨基} -4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基) 氨基甲酰基] -2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基) 乙酸叔丁酯 (87.0mg, 0.158mmol, 61.6%), 为白色固体。

[3319] LCMS (ESI⁺): m/z 550.1 [M+H]⁺

[3320] 步骤D

[3321]

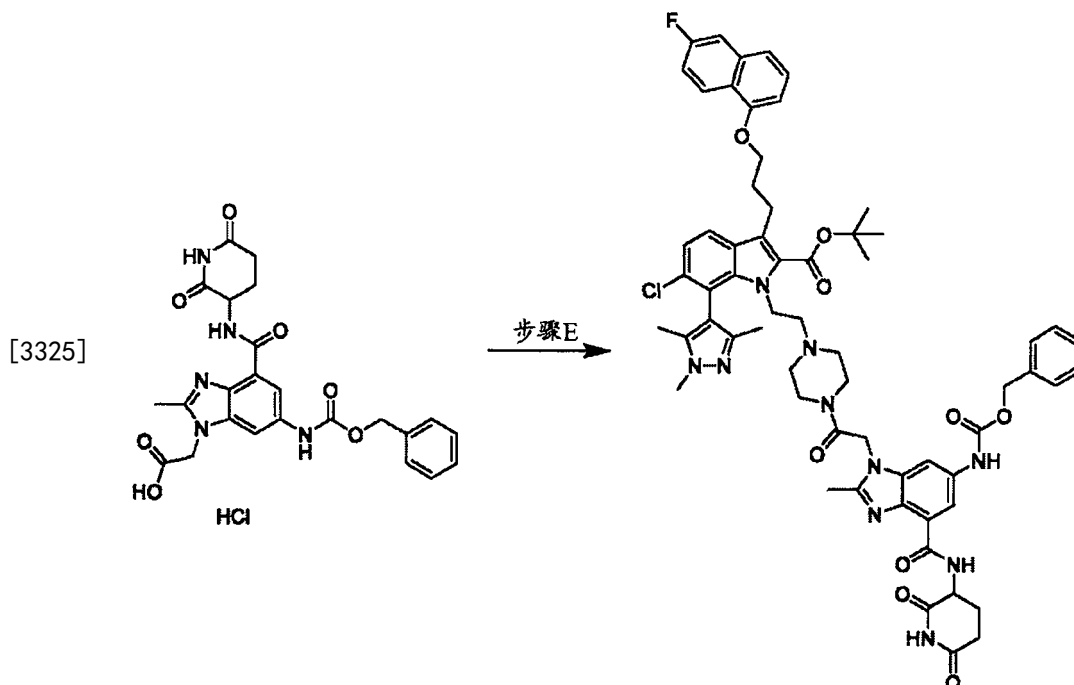


[3322] 将2- (6- {[(苄氧基) 羰基] 氨基} -4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基) 氨基甲酰基] -2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基) 乙酸叔丁酯 (72.0mg, 0.131mmol) 溶解在DCM (1.0mL) 中, 并且向混合物中添加TFA (1.0mL, 13.059mmol)。将反应物在室温下搅拌18小时。将粗品真空浓缩,

并且向所得残余物中添加1M HCl (3mL) 水溶液,并减压蒸发。获得产物2-(6-[(苄氧基)羰基]氨基)-4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)乙酸盐酸盐(62.0mg,0.117mmol,89.3%),为灰白色固体。

[3323] LCMS (ESI⁺):m/z 494.05 [M+H]⁺

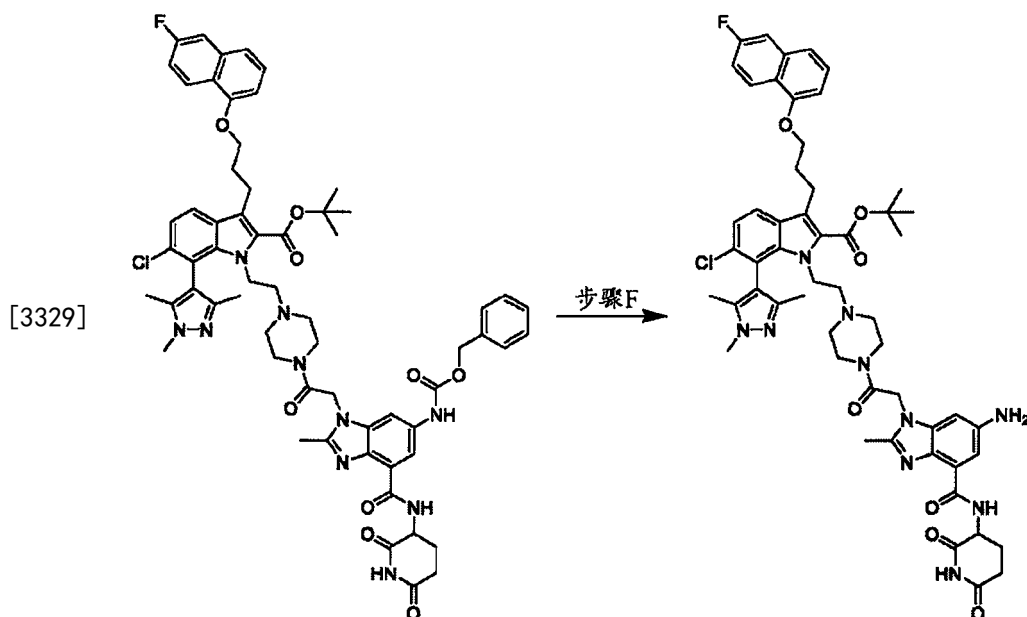
[3324] 步骤E



[3326] 将DIPEA (0.023mL,0.133mmol) 添加到6-氯-3-{3-[(6-氟吡啶-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-羧酸叔丁酯 (30.0mg,0.044mmol)、2-(6-[(苄氧基)羰基]氨基)-4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)乙酸盐酸盐 (28.3mg,0.053mmol) 和HATU (33.8mg,0.089mmol) 在无水DMF (2.0mL) 中的溶液中,并且在室温下将混合物搅拌30分钟。将粗品用DCM稀释,并用盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到58mg粗品1-(2-{4-[2-(6-[(苄氧基)羰基]氨基)-4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)乙酰基]哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-{3-[(6-氟吡啶-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-羧酸叔丁酯,为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3327] LCMS (ESI⁺):m/z 1149.35 [M+H]⁺

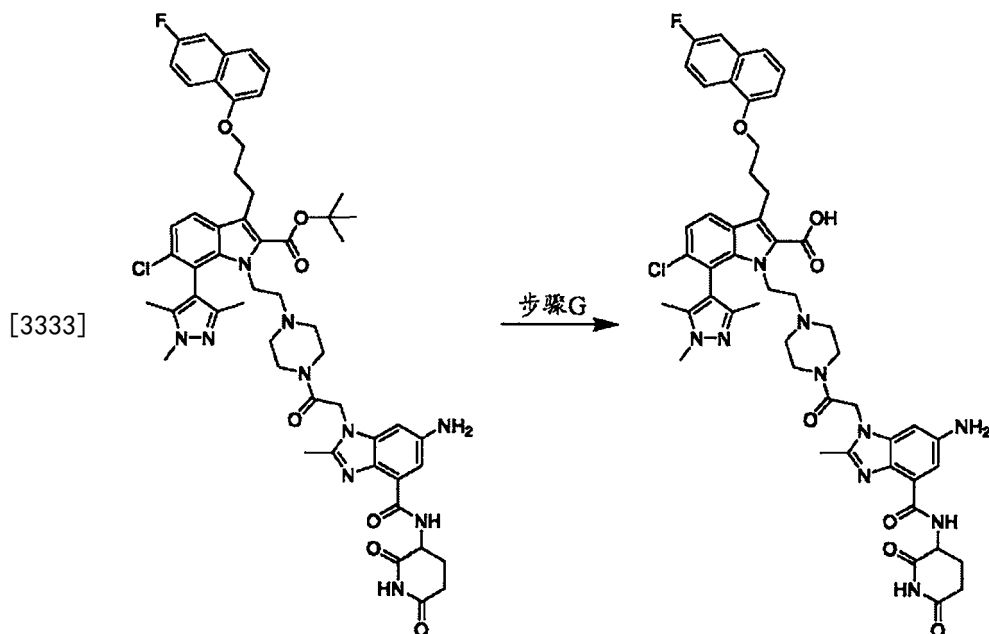
[3328] 步骤F



[3330] 将Pd/C(10.0mg)添加到1-(2-[4-(2-{6-氨基-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基)-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(58mg,粗品)在EtOH(2.0mL)和EtOAc(2.0mL)中的溶液中,并且用氩气将反应混合物脱气15分钟。然后在室温下将氢气鼓泡通过反应混合物4天。将反应混合物通过Celite®垫过滤并减压浓缩,以获得粗品1-{2-[4-(2-{6-氨基-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基)-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(50mg,粗品),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3331] LCMS(ESI⁺):m/z 1015.3[M+H]⁺

[3332] 步骤G



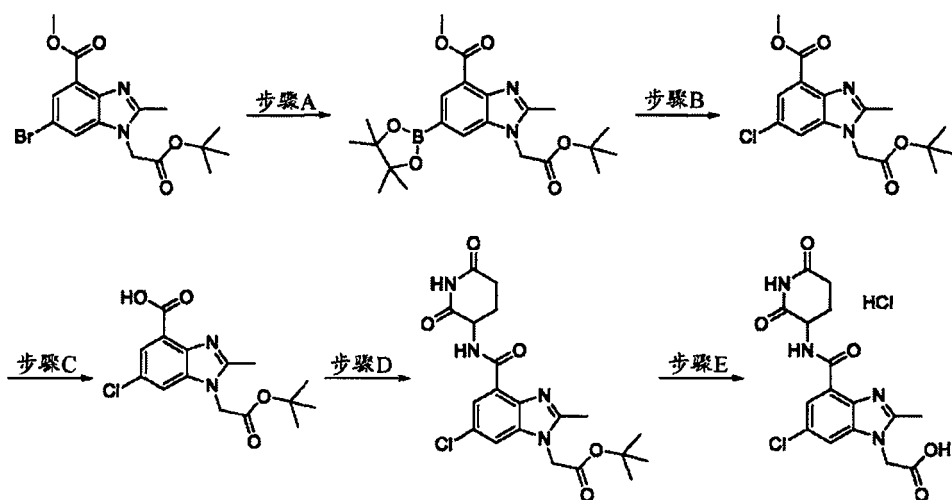
[3334] 将TFA(1.0mL,13.059mmol)添加到1-{2-[4-(2-{6-氨基-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-

基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (50mg,粗品)在DCM(1.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并用制备型HPLC (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以获得1-{2-[4-(2-{6-氨基-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (6.5mg, 0.007mmol, 三步骤15.9%), 为白色固体。

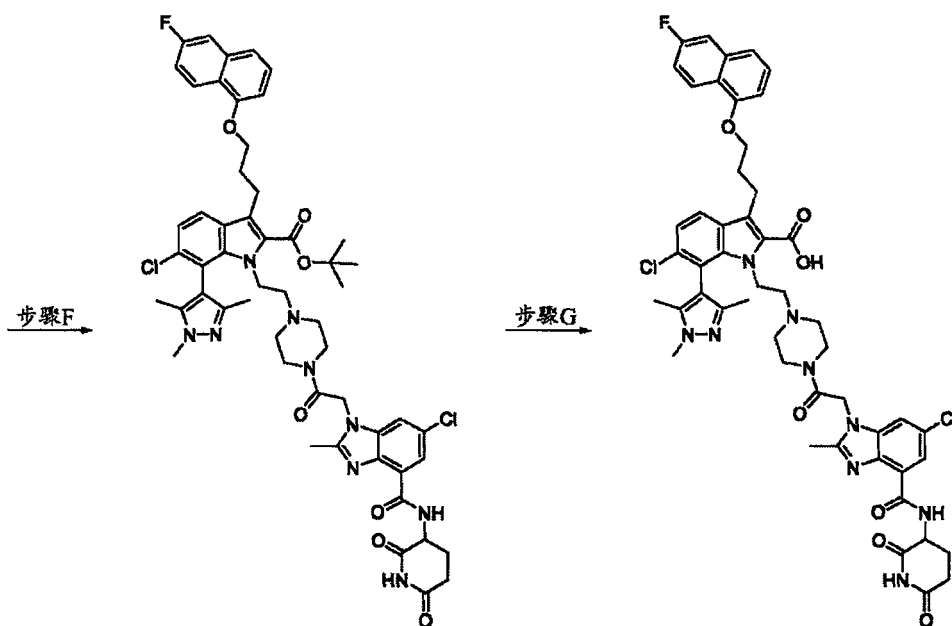
[3335] LCMS (ESI⁺): m/z 959.35 [M+H]⁺

[3336] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 10.12 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.25 (dd, J=9.3, 5.9Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.59 (dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.33 (td, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.88 (dd, J=5.6, 3.1Hz, 1H), 6.66 (d, J=2.1Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.82 (ddd, J=12.3, 7.3, 5.2Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.44 (s, 4H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.31-2.00 (m, 15H), 1.91 (s, 3H)。

[3337] 实施例122. 6-氯-1-(2-(4-(2-(6-氯-4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (276)

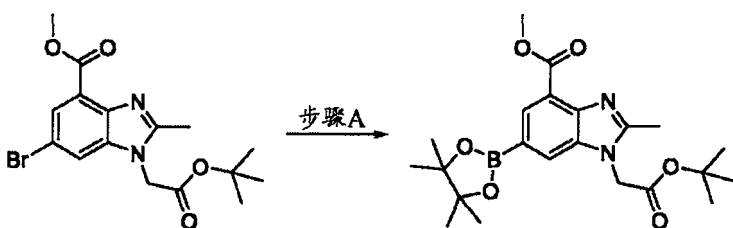


[3338]



[3339] 步骤A

[3340]

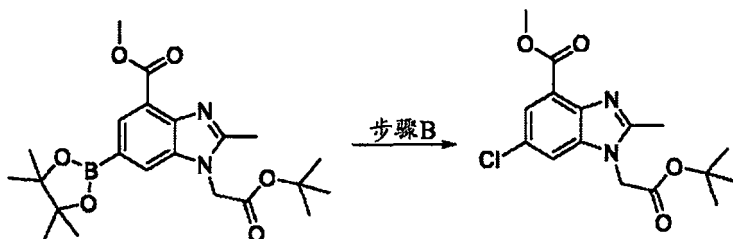


[3341] 将6-溴-1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯 (2.0g, 5.22mmol)、BISPIN (1.46g, 5.74mmol) 和乙酸钾 (1.54g, 15.67mmol) 在1,4-二恶烷 (45mL) 中的搅拌悬浮液用氩气吹扫10分钟。将Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.213g, 0.261mmol) 添加到反应混合物中并且再次用氩气吹扫10分钟。最后在90℃下在密封管中将反应混合物搅拌15小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物冷却至室温,并通过**Celite®**垫过滤。将滤液减压浓缩。通过柱色谱法(SiO₂, 80% EtOAc的己烷溶液)纯化粗材料,以得到1.5g的1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯 (1.50g, 3.48mmol, 66%), 为灰白色固体。

[3342] LCMS (ESI⁺): m/z 430.6 [M+H]⁺

[3343] 步骤B

[3344]

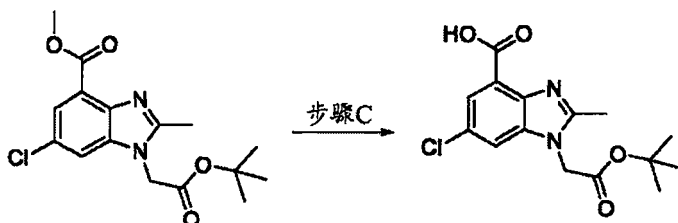


[3345] 在室温下将 CuCl_2 (2.06g, 15.35mmol) 添加到1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯 (2.2g, 5.1mmol) 在MeOH和 H_2O (2:1) (90mL) 的混合物中的搅拌溶液中。然后在60℃下将反应混合物搅拌4小时。起始材料完全消耗后, 将挥发物减压蒸发, 然后将残余物溶解在水中并用DCM萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 以得到粗材料, 通过柱色谱法 (SiO_2 , 80% EtOAc的己烷溶液) 纯化粗材料, 以得到1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-6-氯-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯 (0.95g, 2.8mmol, 55%), 为淡棕色粘性胶体。

[3346] LCMS (ESI+): m/z 338.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3347] 步骤C

[3348]

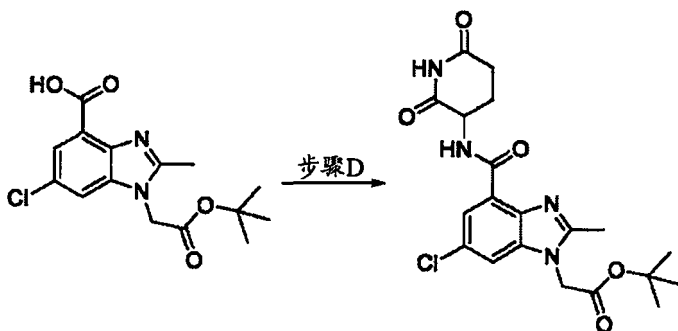


[3349] 将LiBr (512.6mg, 5.903mmol) 和 Et_3N (0.411mL, 2.952mmol) 添加到1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-6-氯-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯 (100.0mg, 0.295mmol) 在 H_2O (1.0mL) 和MeCN (5.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌3天。将粗品真空浓缩并通过反相快速色谱法 (C_{18} , H_2O :MeCN+0.1%FA) 纯化, 以得到1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-6-氯-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸 (85.9mg, 0.265mmol, 89.6%), 为白色固体。

[3350] LCMS (ESI+): m/z 325.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3351] 步骤D

[3352]

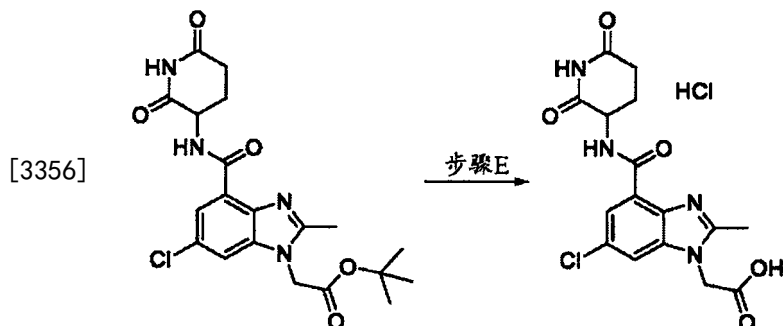


[3353] 在氩气氛下将1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-6-氯-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸 (85.9mg, 0.265mmol) 溶解在无水DMF (2.6mL) 中。向其中添加DIPEA (0.138mL, 0.794mmol), 然后添加HATU (120.7mg, 0.317mmol), 并且在室温下将反应物搅拌15分钟。接下来, 添加3-氨基吡啶-2,6-二酮盐酸盐 (65.3mg, 0.397mmol) 并且继续反应20分钟。起始材料完全消耗后, 蒸发DMF, 将所得残余物溶解在DMSO (4.0mL) 中, 并且用反相快速色谱法

(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化反应产物。将含有产物的样品合并, 并且蒸发MeCN, 滤出白色沉淀, 用水洗涤并减压干燥, 以得到2-{6-氯-4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸叔丁酯(70.1mg, 0.161mmol, 61.0%), 为白色固体。

[3354] LCMS (ESI⁺): m/z 435.2 [M+H]⁺

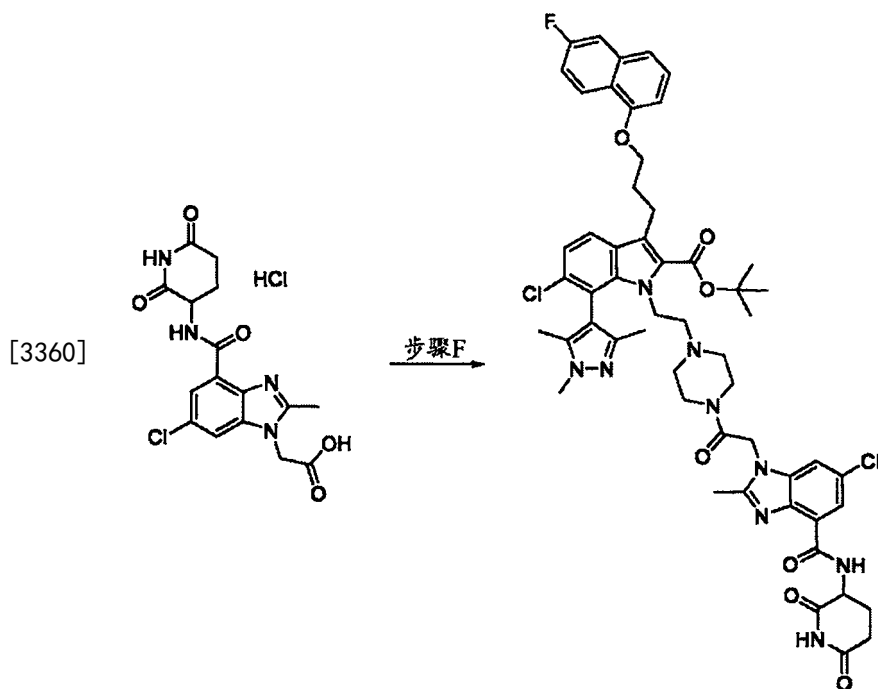
[3355] 步骤E



[3357] 在氩气氛下将2-{6-氯-4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸叔丁酯(66.0mg, 0.152mmol) 溶解在无水的DCM(1.2mL)中, 并且添加TFA(1.2mL, 15.177mmol)。在室温下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗后, 将溶液用强氩气流浓缩并减压干燥。将所得残余物三次溶解在1M HCl水溶液中并浓缩至干, 以得到粗品2-{6-氯-4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸盐(61.1mg), 为白色固体。

[3358] LCMS (ESI⁺): m/z 378.9 [M+H]⁺

[3359] 步骤F

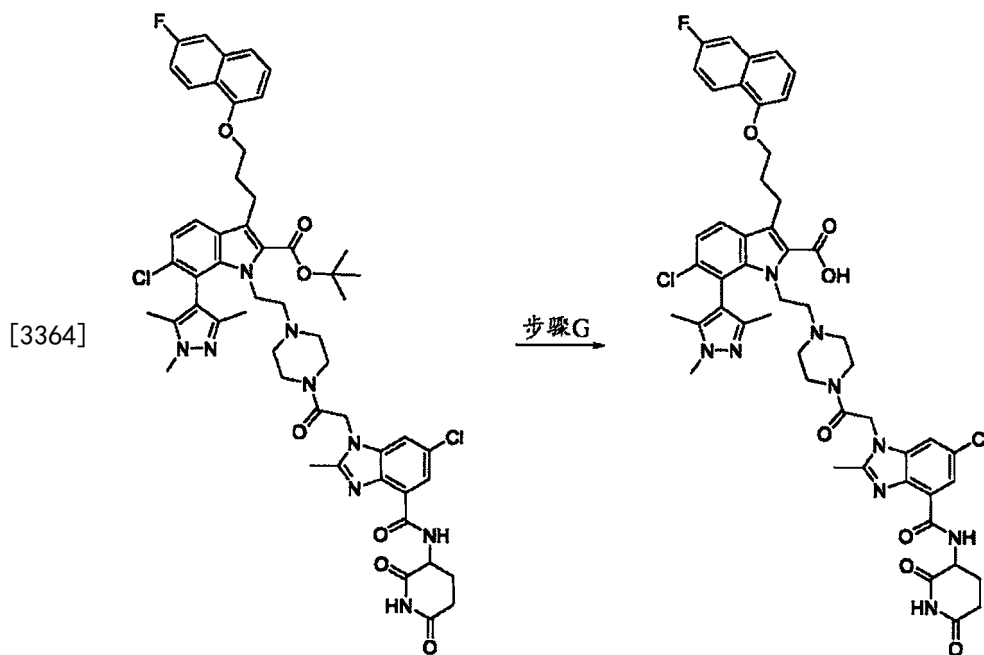


[3361] 在氩气氛下将2-{6-氯-4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸盐(20.3mg, 粗品) 溶解在无水的DMF(2.0mL)中, 并且添加DIPEA(0.039mL, 0.222mmol)。向其中添加6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-羧酸叔丁酯(30mg,

0.044mmol), 然后滴加HATU(17.8mg, 0.047mmol)的DMF(2.0mL)溶液。在室温下在氩气下将反应物搅拌15分钟。起始材料完全消耗后, 将溶液用DCM稀释, 并倒入盐水中。将有机层分离, 并用NaHCO₃、再次盐水和水洗。将有机层收集, 经无水MgSO₄干燥, 过滤并减压干燥, 以得到6-氯-1-{2-[4-(2-{6-氯-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(37.8mg, 粗品), 为橙色油状物, 其无需进一步纯化直接用于下一步。

[3362] LCMS (ESI+): m/z 1034.3 [M+H]⁺

[3363] 步骤G

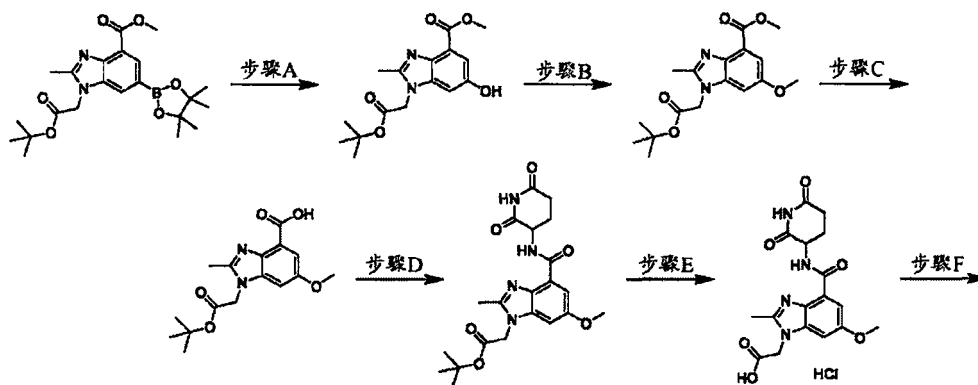


[3365] 在氩气氛下将粗品6-氯-1-{2-[4-(2-{6-氯-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(37.8mg)溶解在无水DCM(0.300mL)中, 并且添加TFA(0.296mL, 3.87mmol)。在室温下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗后, 将混合物用强氩气流浓缩并真空干燥。将所得残余物溶解在DMSO中并用制备型HPLC(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化, 以得到6-氯-1-(2-(4-(2-(6-氯-4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(19.7mg, 0.020mmol, 两步骤45%), 为白色粉末。

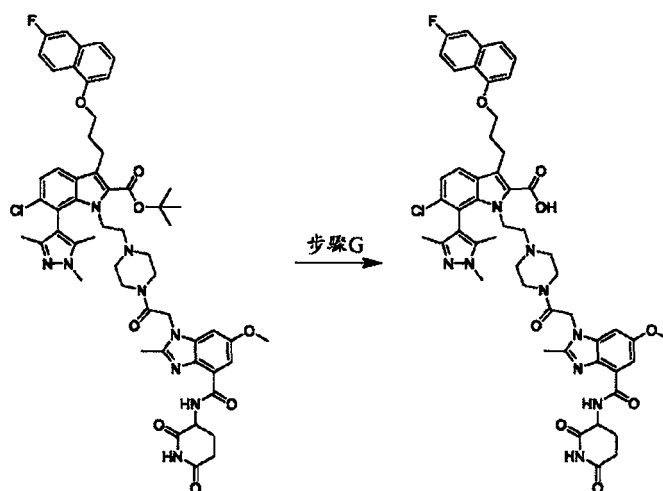
[3366] LCMS (ESI+): m/z 978.20 [M+H]⁺

[3367] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.61 (s, 1H), 10.07 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.27 (dd, J=9.3, 5.9Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.74 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.61 (dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.34 (td, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.90 (dd, J=5.3, 3.4Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.88 (ddd, J=12.4, 7.2, 5.2Hz, 1H), 4.38-4.18 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.57-3.36 (m, 4H), 3.31 (dd, J=8.5, 6.5Hz, 2H), 2.83 (ddd, J=17.3, 13.1, 5.5Hz, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.37-2.09 (m, 10H), 2.05 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

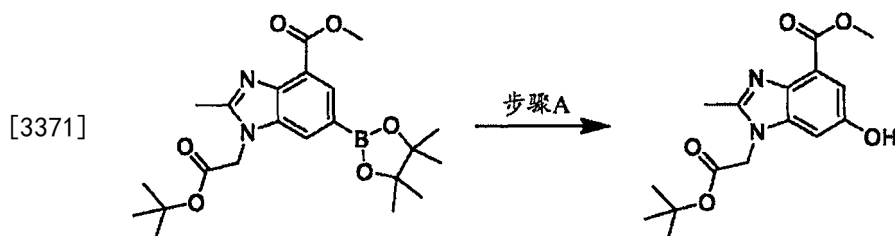
[3368] 实施例123. 6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-6-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (277)



[3369]



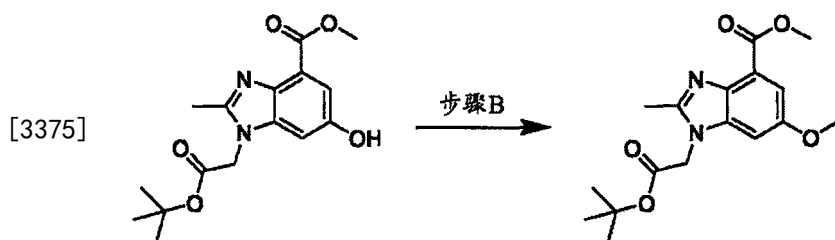
[3370] 步骤A



[3372] 将mCPBA (0.78g, 4.53mmol) 添加到1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯 (1.5g, 3.49mmol) 在EtOH和H₂O (2:1) (60mL) 的混合物中的搅拌溶液中。在室温下将反应混合物搅拌4小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将挥发物减压蒸发。然后将残余物溶解在MeOH和DCM (1:10) 的混合物中,并用饱和NaHCO₃溶液洗涤。然后用MeOH和DCM (1:10) 的混合物萃取水性部分,并且用盐水洗涤合并的有机层。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩。通过快速色谱法(SiO₂, 5%MeOH的DCM溶液)纯化粗材料,以获得1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-6-羟基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯 (750mg, 2.34mmol, 67%), 为灰白色固体。

[3373] LCMS (ESI+): m/z 321.2 [M+H]⁺

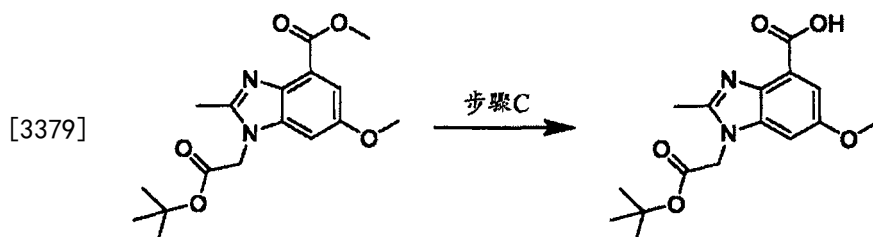
[3374] 步骤B



[3376] 将 K_2CO_3 (323mg, 2.34mmol) 添加到1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-6-羟基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯 (250mg, 0.781mmol) 在DMF (7mL) 中的搅拌溶液中。然后在室温下将反应混合物搅拌1小时。然后将碘甲烷 (0.243mL, 3.91mmol) 添加至反应混合物中并在室温下搅拌16小时。起始材料完全消耗 (通过LCMS监测) 后, 将反应混合物通过烧结漏斗过滤。将滤液用EtOAc稀释并用水和盐水溶液洗涤两次。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过快速色谱法 (SiO_2 , 5% MeOH的DCM溶液) 纯化粗材料, 以获得1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-6-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯 (90mg, 0.27mmol, 34.5%), 为灰白色固体。

[3377] LCMS (ESI+): m/z 335.2 $[M+H]^+$

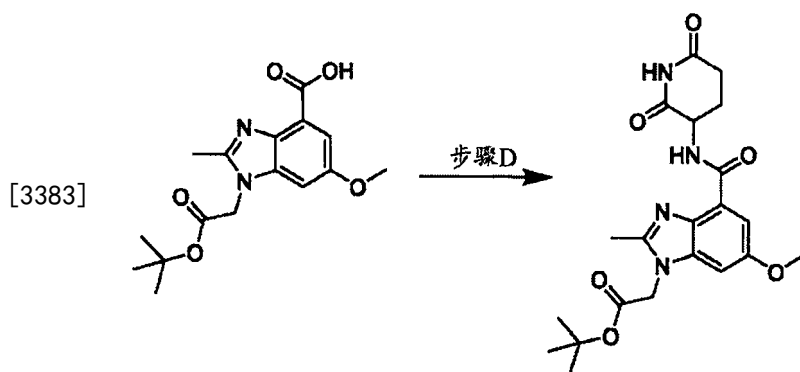
[3378] 步骤C



[3380] 将LiBr (420.7mg, 4.845mmol) 和 Et_3N (0.337mL, 2.422mmol) 添加到1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-6-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸甲酯 (81.0mg, 0.242mmol) 在 H_2O (1.0mL) 和MeCN (5.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌3天。将粗品真空浓缩并通过反相快速色谱法 (C_{18} , H_2O :MeCN+0.1% FA) 纯化, 以获得1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-6-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸 (73.0mg, 0.228mmol, 94.1%), 为白色固体。

[3381] LCMS (ESI+): m/z 321.0 $[M+H]^+$

[3382] 步骤D

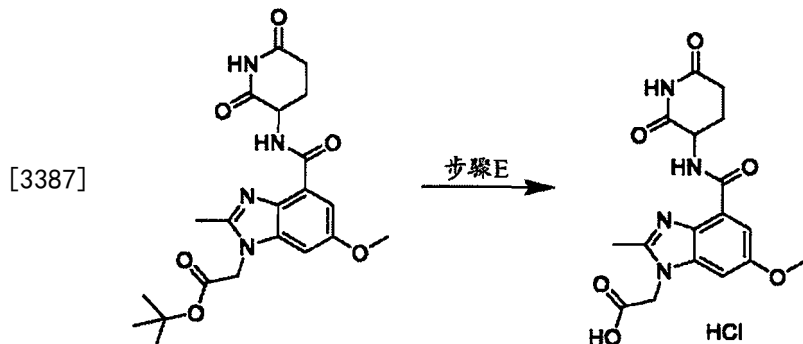


[3384] 将DIPEA (0.119mL, 0.684mmol) 添加到1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-6-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸 (73.0mg, 0.228mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (45.0mg, 0.273mmol) 和HATU (173.3mg, 0.456mmol) 在无水DMF (2.0mL) 中的溶液中。在室温

下将混合物搅拌30分钟。通过反相快速色谱法 (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化粗品, 以获得 2- {4- [(2,6-二氧代哌啶-3-基) 氨基甲酰基]-6-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基} 乙酸叔丁酯 (63.0mg, 0.146mmol, 64.2%), 为白色固体。

[3385] LCMS (ESI+): m/z 431.15 [M+H]⁺

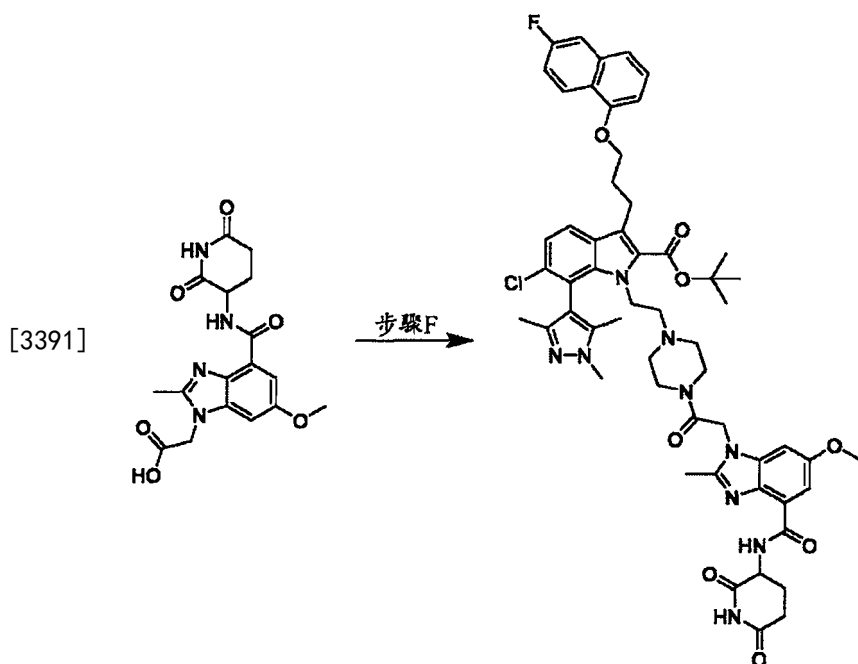
[3386] 步骤E



[3388] 将2- {4- [(2,6-二氧代哌啶-3-基) 氨基甲酰基]-6-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基} 乙酸叔丁酯 (57.0mg, 0.132mmol) 溶解在DCM (0.500mL) 中, 并且向混合物中添加 TFA (0.500mL)。将反应物在室温下搅拌18小时。将粗品真空浓缩。向所得残余物中添加1M HCl水溶液 (3mL) 并减压浓缩至干。获得粗品2- {4- [(2,6-二氧代哌啶-3-基) 氨基甲酰基]-6-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基} 乙酸盐 (54.0mg), 为白色固体。

[3389] LCMS (ESI+): m/z 375.1 [M+H]⁺

[3390] 步骤F

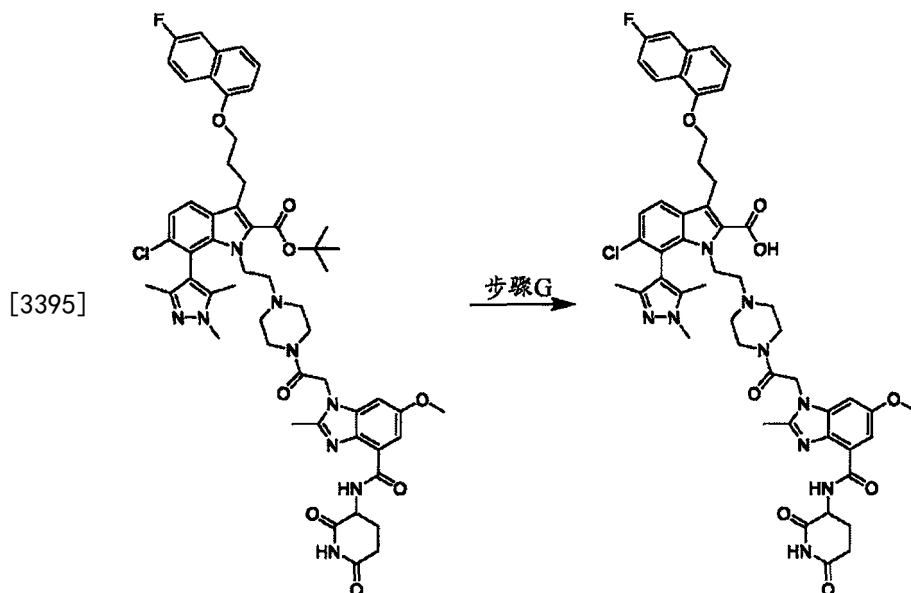


[3392] 将DIPEA (0.023mL, 0.133mmol) 添加到粗品2- {4- [(2,6-二氧代哌啶-3-基) 氨基甲酰基]-6-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基} 乙酸叔丁酯 (21.9mg)、6-氯-3- {3- [(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基} -1- [2- (哌嗪-1-基) 乙基] -7- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基) -1H-吡唑-2-羧酸叔丁酯 (30.0mg, 0.044mmol) 和HATU (33.8mg, 0.089mmol) 在无水DMF (2.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌30分钟。将粗品用DCM稀释, 并用盐水洗涤。将有机层经

Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到58mg粗品6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-6-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3393] LCMS (ESI⁺):m/z 1030.3[M+H]⁺

[3394] 步骤G

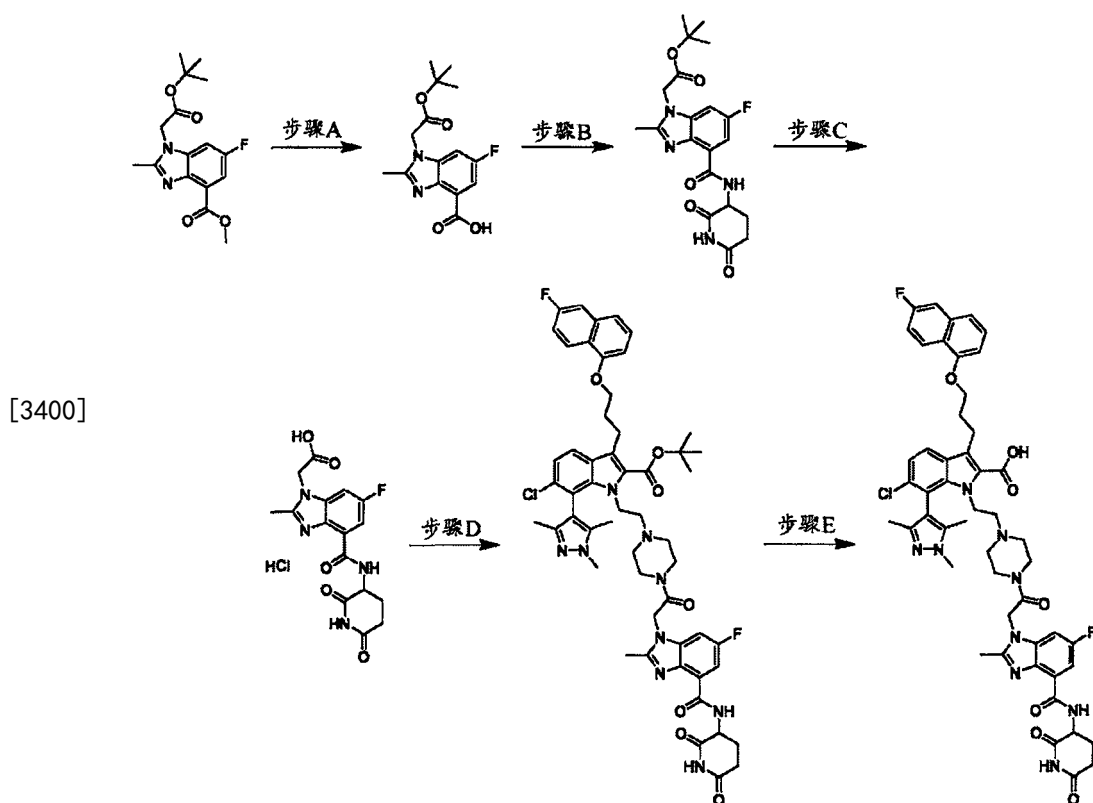


[3396] 将TFA (1.0mL)添加到6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-6-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(58mg,粗品)在DCM(1.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以获得6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-6-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(17.8mg,0.018mmol,两步骤40.9%),为白色固体。

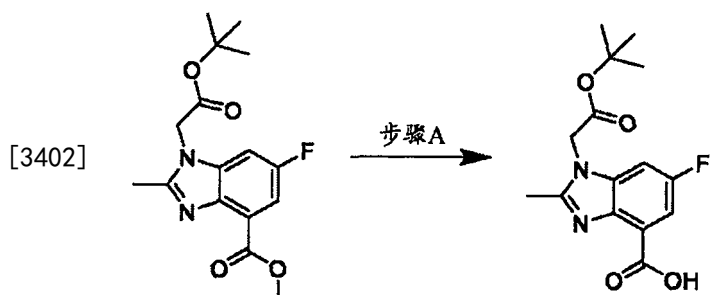
[3397] LCMS (ESI⁺):m/z 974.4[M+H]⁺

[3398] ¹H NMR (500MHz,DMSO,353K) δ10.56(s,1H),10.14(d,J=7.2Hz,1H),8.25(dd,J=9.2,5.8Hz,1H),7.72(d,J=8.5Hz,1H),7.59(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.47-7.40(m,3H),7.32(td,J=8.9,2.6Hz,1H),7.22(d,J=8.5Hz,1H),7.19(d,J=2.5Hz,1H),6.88(dd,J=5.5,3.1Hz,1H),5.16(s,2H),4.84(ddd,J=12.4,7.3,5.2Hz,1H),4.34-4.18(m,4H),3.84(s,3H),3.78(s,3H),3.55-3.36(m,4H),3.32-3.27(m,2H),2.80(ddd,J=17.5,13.0,5.5Hz,1H),2.65-2.57(m,1H),2.44(s,3H),2.34-2.06(m,10H),2.03(s,3H),1.91(s,3H)。

[3399] 实施例124. 6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-6-氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(278)



[3401] 步骤A

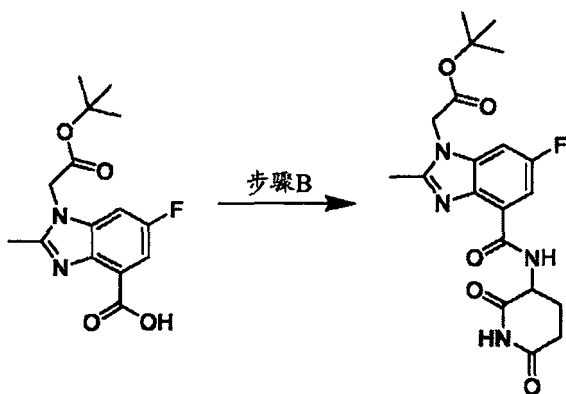


[3403] 在室温下将LiBr (4g, 46.0mmol) 和Et₃N (4.3mL, 31.06mmol) 添加到1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯 (500mg, 1.55mmol) 在H₂O (1mL) 和MeCN (9mL) 中的搅拌溶液中。在室温下将混合物搅拌24小时。起始材料完全消耗 (通过LCMS和TLC监测) 后, 将反应混合物在低温下真空浓缩。将残余物溶解在水中并用Et₂O洗涤。在0℃下将水层小心地酸化至pH= ~7, 并用EtOAc萃取, 并用盐水溶液洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发, 以得到粗化合物, 将粗化合物通过用Et₂O研磨来纯化, 以得到1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-6-氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸 (372mg, 1.21mmol, 78%), 为灰白色固体。

[3404] LCMS (ESI⁺): m/z 309.1 [M+H]⁺

[3405] 步骤B

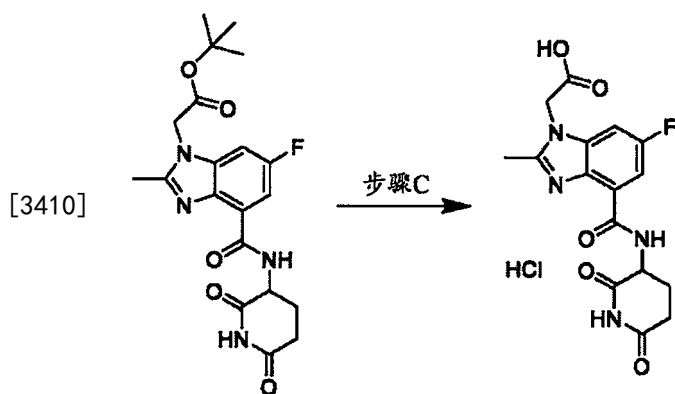
[3406]



[3407] 将DIPEA (0.169mL, 0.973mmol) 和HATU (246.7mg, 0.649mmol) 添加到1-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-6-氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸 (100.0mg, 0.324mmol) 和3-氨基吡啶-2,6-二酮盐酸盐 (64.1mg, 0.389mmol) 在无水DMF (2.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。此后,通过反相色谱法 (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化粗品,以分离出2-[4-[(2,6-二氧代吡啶-3-基)氨基甲酰基]-6-氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基]乙酸叔丁酯 (104.7mg, 0.250mmol, 77%), 为灰白色固体。

[3408] LCMS (ESI⁺): m/z 419.3 [M+H]⁺

[3409] 步骤C

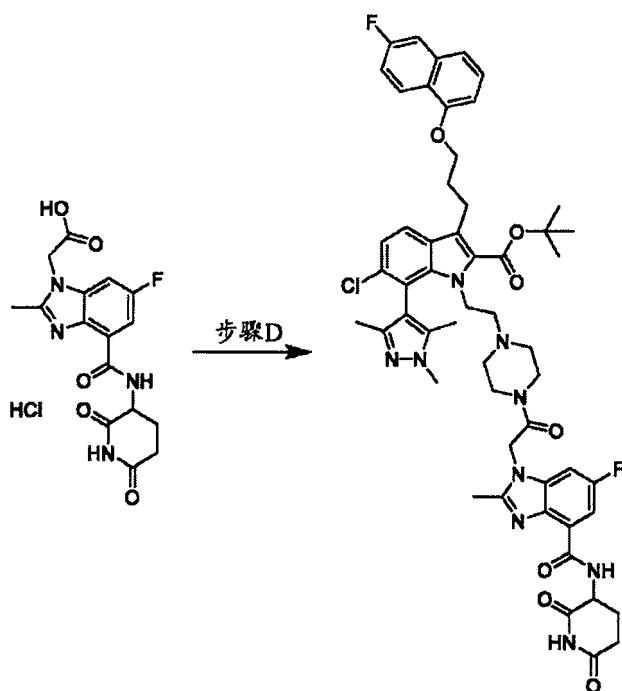


[3411] 将TFA (1.0mL) 添加到2-[4-[(2,6-二氧代吡啶-3-基)氨基甲酰基]-6-氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基]乙酸叔丁酯 (104.7mg, 0.250mmol) 在DCM (1.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌5小时。将粗品真空浓缩并溶解在H₂O中。向溶液中添加36% HCl, 并将其蒸发。分离产物2-[4-[(2,6-二氧代吡啶-3-基)氨基甲酰基]-6-氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基]乙酸盐盐酸盐 (86.0mg, 0.216mmol, 86%), 为淡棕色固体。

[3412] LCMS (ESI⁺): m/z 363.0 [M+H]⁺

[3413] 步骤D

[3414]

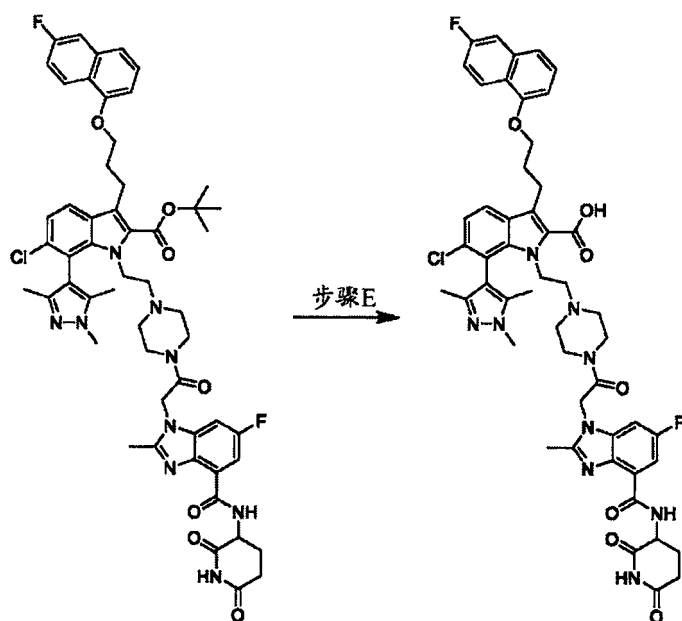


[3415] 将HATU (22.6mg, 0.059mmol) 和DIPEA (0.026mL, 0.148mmol) 添加到2- {4- [(2,6-二氧代哌啶-3-基) 氨基甲酰基] -6-氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基} 乙酸盐酸盐 (12.9mg, 0.032mmol) 和6-氯-3- {3- [(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基} -1-[2-(哌嗪-1-基) 乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (20.0mg, 0.030mmol) 在无水DMF (5.0mL) 中的溶液中。在室温下将反应物搅拌15分钟。将粗品用DCM稀释并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 以获得6-氯-1-{2-[4-(2-{4- [(2,6-二氧代哌啶-3-基) 氨基甲酰基] -6-氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基} 乙酰基) 哌嗪-1-基] 乙基}-3-{3- [(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (65mg, 粗品), 为黄色油状物, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3416] LCMS (ESI⁺): m/z 510.4 [M+2H]²⁺

[3417] 步骤E

[3418]

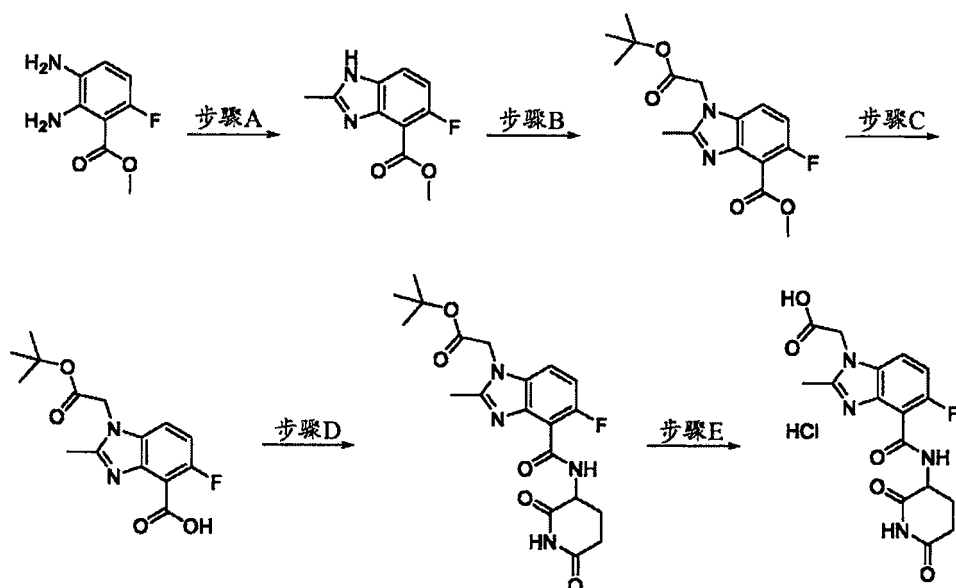


[3419] 将TFA (1.0mL, 13.059mmol) 添加到6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-6-氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (65mg, 粗品) 在DCM (1.0mL) 中的溶液中。在室温下将反应混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过制备型HPLC (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化, 以获得6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-6-氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (11.2mg, 0.012mmol, 两步骤40%), 为黄色固体。

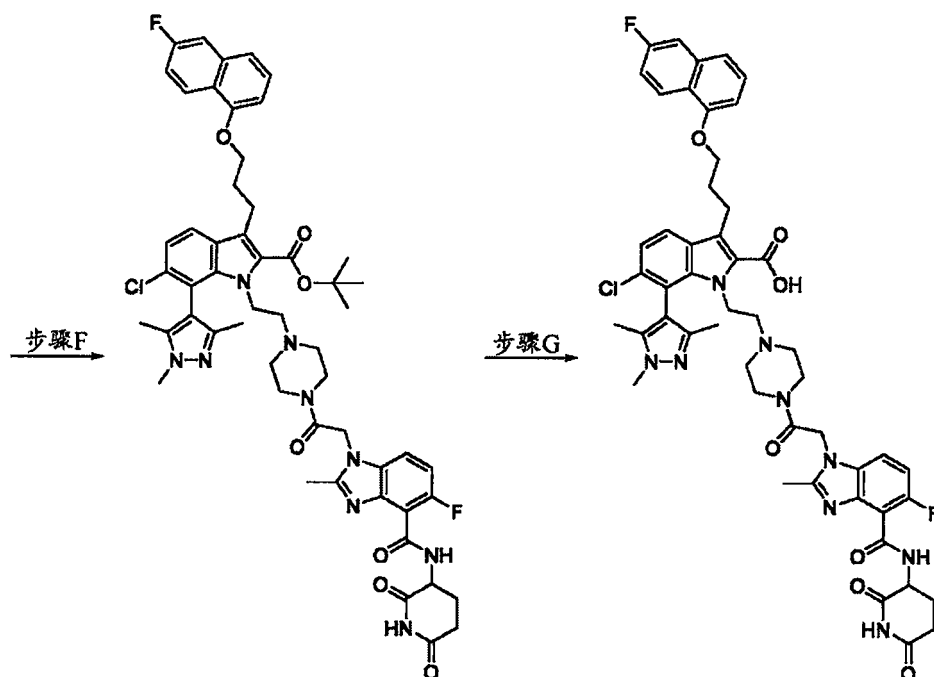
[3420] LCMS (ESI+): m/z 962.1 [M+H]⁺

[3421] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.59 (s, 1H), 10.12 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.25 (dd, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.33 (ddd, J=9.3, 8.7, 2.6Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.88 (dd, J=5.3, 3.4Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.86 (ddd, J=12.4, 7.2, 5.2Hz, 1H), 4.34-4.19 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.51-3.36 (m, 4H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.81 (ddd, J=17.5, 13.1, 5.5Hz, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.35-2.08 (m, 10H), 2.03 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。

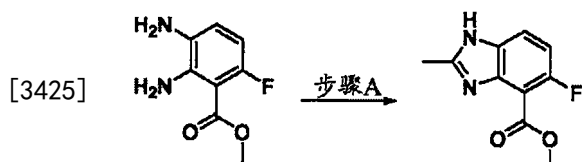
[3422] 实施例125. 6-氯-1-(2-(4-(2-(4-((2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基)-5-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (279)



[3423]



[3424] 步骤A

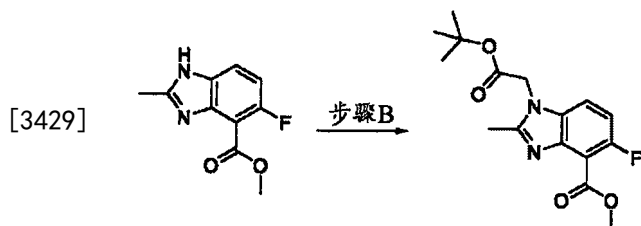


[3425]

[3426] 在0℃下将Et₃N (0.45mL) 添加到2,3-二氨基-6-氟苯甲酸甲酯 (750mg, 4.07mmol) 在乙酸 (4.5mL) 中的溶液中, 然后允许反应混合物在110℃下搅拌12小时。起始材料消耗 (通过LCMS和TLC监测) 后, 将挥发物减压蒸发以得到粗化合物, 通过柱色谱法 (SiO₂, 50% EtOAc 的DCM溶液) 纯化粗化合物, 以得到500mg (2.40mmol, 59%) 的5-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯, 为棕色固体粉末。

[3427] LCMS (ESI⁺): m/z 208.8 [M+H]⁺

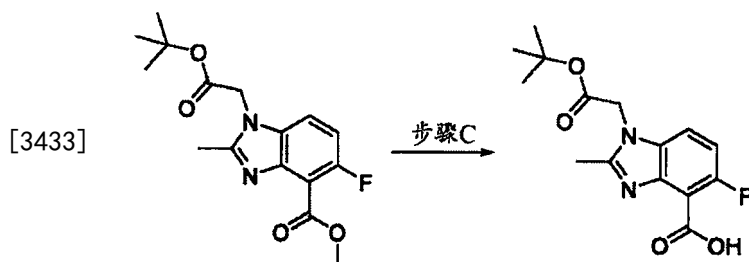
[3428] 步骤B



[3430] 在0℃下将氢化钠(60%)(130mg, 2.885mmol)分批添加到5-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(500mg, 2.40mmol)在THF(15.0mL)中的溶液中。将反应混合物搅拌30分钟后,在0℃下添加溴乙酸叔丁酯(0.426mL, 3.125mmol),然后允许反应混合物缓慢达到室温并在氮气下继续1小时。起始材料完全消耗(通过LCMS和TLC监测)后,向反应物中添加5mL冷水以淬灭未反应的氢化钠,然后用EtOAc萃取反应混合物。将合并的有机层用蒸馏水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液减压蒸发以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂, 40% EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到500mg(1.55mmol, 64%)的1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-5-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯,为棕色固体。

[3431] LCMS(ESI⁺):m/z 323.2[M+H]⁺

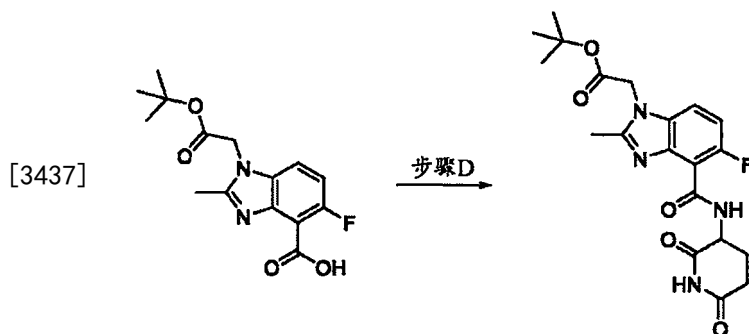
[3432] 步骤C



[3434] 在0℃下将LiBr(8.08g, 93.2mmol)和Et₃N(8.6mL, 62.08mmol)添加到1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-5-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(1g, 3.1mmol)在MeCN(40mL)和H₂中的搅拌溶液中。然后将所得反应混合物温热至室温并搅拌16小时。起始材料完全消耗(用LCMS监测)后,在25℃下将反应混合物真空蒸发。将残余物溶解在水中并用Et₂O洗涤。在0℃下将水层小心地酸化至pH=~3,并用10%MeOH的DCM溶液萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发,以得到粗化合物,通过将粗化合物通过用Et₂O研磨来纯化,以得到0.5g(1.62mmol, 52%)的1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-5-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸,为灰白色固体。

[3435] LCMS(ESI⁺):m/z 309.1[M+H]⁺

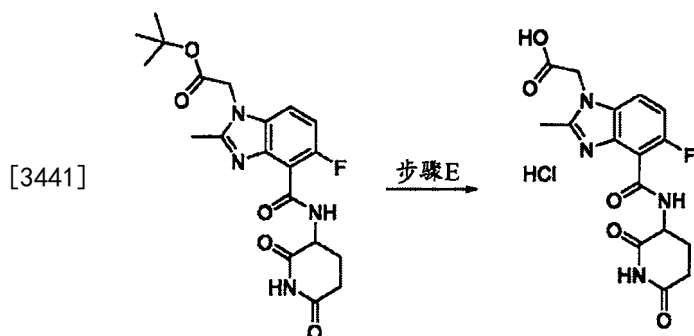
[3436] 步骤D



[3438] 在氩气氛下将1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-5-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(30.0mg, 0.097mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(19.2mg, 0.117mmol)和HATU(74.0mg, 0.195mmol)溶解在无水DMF(1.2mL)中。向其中添加DIPEA(0.051mL, 0.292mmol), 并且将反应物(用LCMS监测)在室温下在氩气下搅拌15分钟。起始材料完全转化后, 将反应物减压浓缩。将所得残余物溶解在DMSO中并用反相快速色谱法(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化, 以得到2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-5-氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸叔丁酯(22.9mg, 0.055mmol, 56%), 为灰白色固体。

[3439] LCMS(ESI⁺):m/z 419.3[M+H]⁺

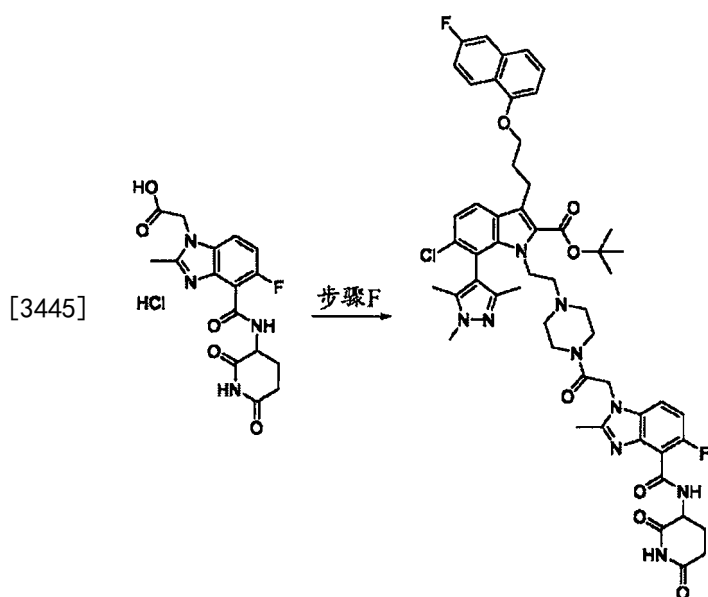
[3440] 步骤E



[3442] 在氩气氛下将2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-5-氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸叔丁酯(22.9mg, 0.055mmol)溶解在无水DCM(0.500mL)中, 并且添加TFA(0.500mL, 6.529mmol)。在室温下将反应物(用LCMS监测)搅拌4小时。起始材料完全转化后, 蒸发挥发物, 并且向所得残余物中加入1M HCl水溶液(1mL), 随后将混合物减压浓缩至干。1M HCl_{水溶液}的添加和蒸发重复两次。将所得产物冷冻干燥, 以得到2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-5-氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酸盐(21.8mg, 0.055mmol, 99.7%), 为淡黄色固体。

[3443] LCMS(ESI⁺):m/z 363.0[M+H]⁺

[3444] 步骤F

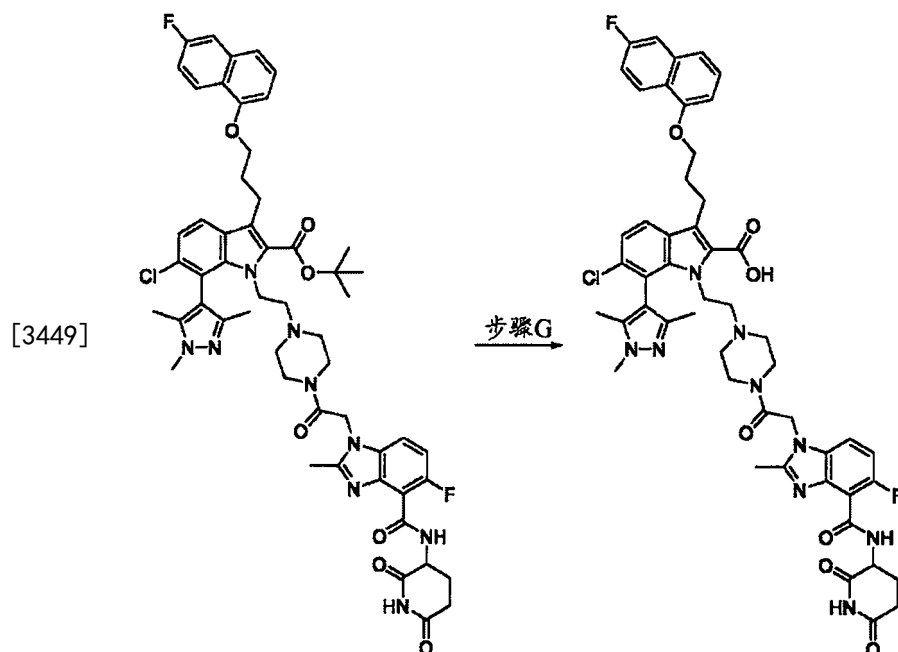


[3446] 在氩气氛下将6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌啶-1-基)乙基]-

7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(25.0mg,0.037mmol)和2-[4-[(2,6-二氧化吡啶-3-基)氨基甲酰基]-5-氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基]乙酸盐(22.2mg,0.056mmol)溶解在无水DMF(1.2mL)中,并且添加DIPEA(0.019mL,0.111mmol),然后添加HATU(14.8mg,0.039mmol)。在室温下在氩气氛下将反应物(用LCMS监测)搅拌15分钟。起始材料完全转化后,将溶液用DCM稀释,并用盐水和洗涤。将有机层经无水MgSO₄干燥,过滤并减压干燥,以得到粗品6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧化吡啶-3-基)氨基甲酰基]-5-氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基]乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(45.5mg),为黄色油状物。粗产物直接用于后续步骤。

[3447] LCMS(ESI⁺):m/z 1018.2[M+H]

[3448] 步骤G



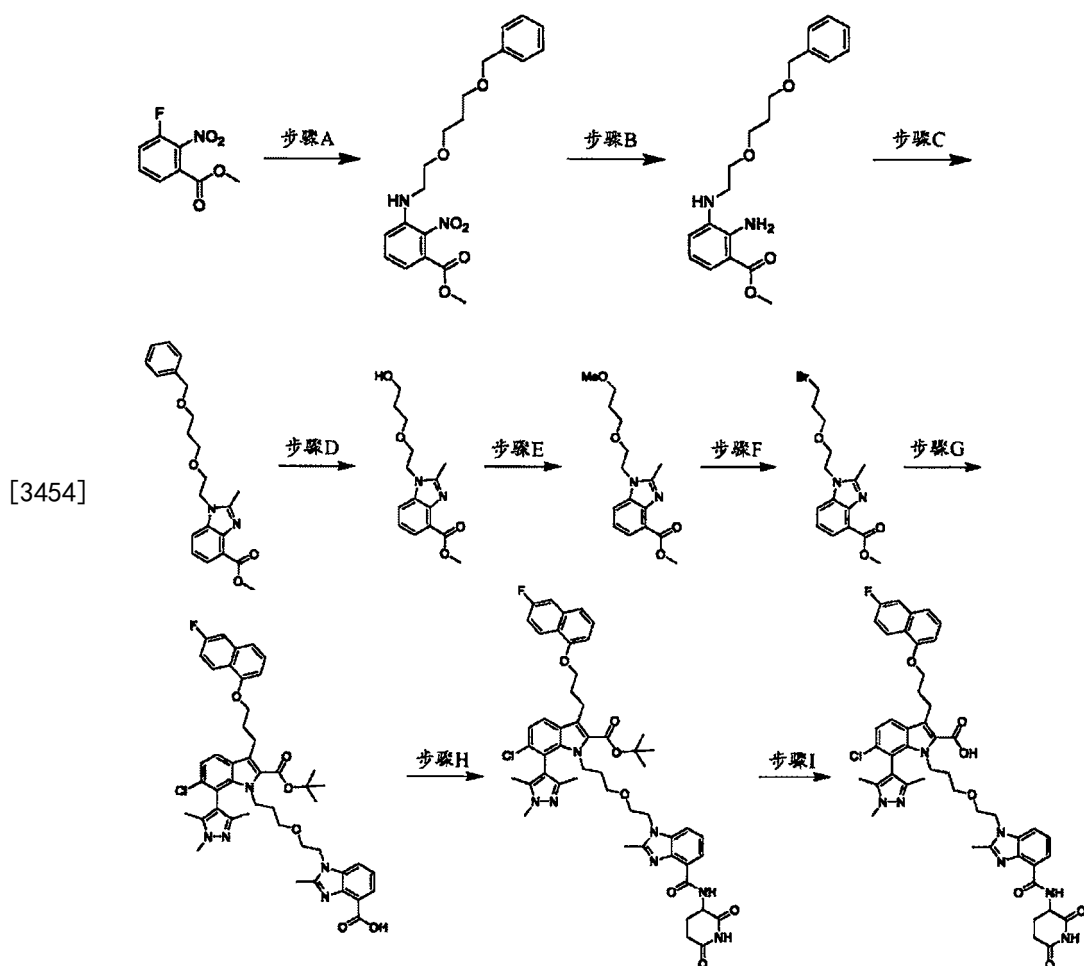
[3450] 在氩气氛下将6-氯-1-{2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧化吡啶-3-基)氨基甲酰基]-5-氟-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基]乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(45.5mg,粗品)溶解在无水DCM(0.400mL)中,并且添加TFA(0.400mL,5.224mmol)。在室温下在氩气氛下将反应物(用LCMS监测)搅拌16小时。起始材料完全转化后,将溶液减压浓缩并溶解在DMSO中。用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗产物,以得到6-氯-1-(2-(4-(2-(4-((2,6-二氧化吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(9.8mg,0.010mmol,两步骤27%),为白色固体。

[3451] LCMS(ESI⁺):m/z 962.2[M+H]⁺

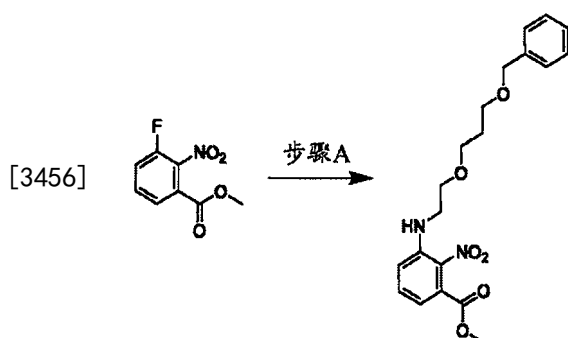
[3452] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ10.54(s,1H),9.83(d,J=7.2Hz,1H),8.25(dd,J=9.3,5.9Hz,1H),7.71(d,J=8.6Hz,1H),7.59(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.54(dd,J=8.8,3.9Hz,1H),7.45-7.40(m,2H),7.33(td,J=8.9,2.6Hz,1H),7.22(d,J=8.5Hz,1H),7.06(dd,J=11.8,8.8Hz,1H),6.88(dd,J=5.5,3.1Hz,1H),5.19(s,2H),4.80(ddd,J=12.1,

7.3, 5.2Hz, 1H), 4.35-4.17 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.43 (bs, 4H), 3.29 (dd, J=8.4, 6.5Hz, 2H), 2.79 (ddd, J=17.9, 12.7, 5.5Hz, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.05 (m, 10H), 2.03 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。

[3453] 实施例126. 6-氯-1-[3-(2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙氧基)丙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(280)



[3455] 步骤A

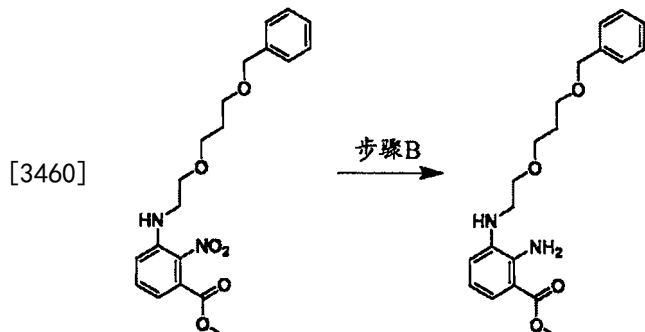


[3457] 在室温下在氮气下在密封管中将2-(3-(苄氧基)丙氧基)乙-1-胺(2.0g, 9.56mmol)和DIPEA(4mL, 24.12mmol)添加到3-氟-2-硝基苯甲酸甲酯(1.6g, 8.04mmol)在DMSO(30mL)中的充分搅拌的溶液中。允许反应混合物在70℃下搅拌3小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经

Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂,20%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以获得3-((2-(3-(苄氧基)丙氧基)乙基)氨基)-2-硝基苯甲酸甲酯(2.5g,6.44mmol,80%),为黄色固体。

[3458] LCMS (ESI⁺):m/z 389.2[M+H]⁺

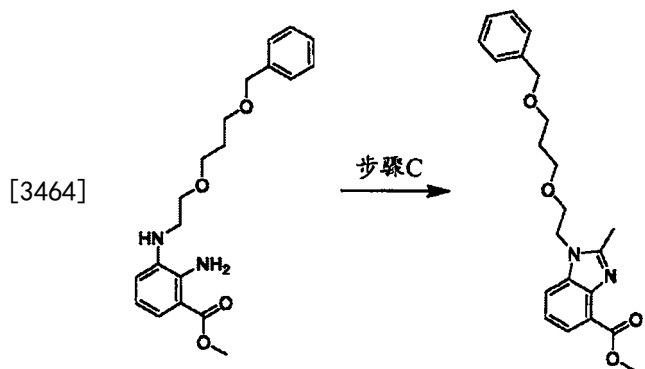
[3459] 步骤B



[3461] 将Fe粉末(3.6g,64.43mmol)和NH₄Cl(3.4g,64.43mmol)在水(10mL)中的溶液添加到3-((2-(3-(苄氧基)丙氧基)乙基)氨基)-2-硝基苯甲酸甲酯(2.5g,6.44mmol)在MeOH(40mL)中的搅拌溶液中,并且允许反应物在70℃下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将混合物冷却至室温并通过**Celite®**垫过滤,然后用MeOH洗涤。将挥发物减压蒸发并且用EtOAc稀释粗材料。将有机层依次用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并减压蒸发。用柱色谱法(SiO₂,30%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以获得2-氨基-3-((2-(3-(苄氧基)丙氧基)乙基)氨基)苯甲酸甲酯(2.0g,5.58mmol,86.6%),为棕色固体。

[3462] LCMS (ESI⁺):m/z 359.0[M+H]⁺

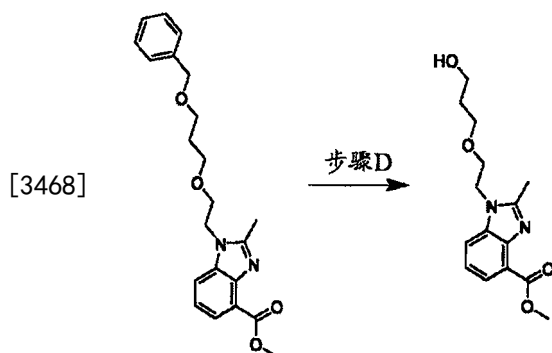
[3463] 步骤C



[3465] 在室温下在氮气氛下,将原乙酸三甲酯(7.5mL,44.70mmol)添加到2-氨基-3-((2-(3-(苄氧基)丙氧基)乙基)氨基)苯甲酸甲酯(2.0g,5.58mmol)在六氟异丙醇(10mL)中的溶液中。在室温下将所得溶液搅拌18小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将反应物减压蒸发并且将残余物溶解在DCM中。用柱色谱法(SiO₂,2%MeOH的DCM溶液)纯化粗产物,以获得1-(2-((2-(3-(苄氧基)丙氧基)乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(1.9g,4.97mmol,89%),为胶状液体。

[3466] LCMS (ESI⁺):m/z 382.7[M+H]⁺

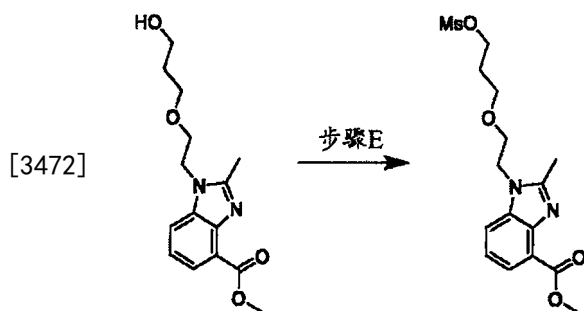
[3467] 步骤D



[3469] 将1-(2-(3-(苄氧基)丙氧基)乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(1.9g, 4.97mmol)置于250mL帕尔摇瓶中,并浸入50mL MeOH中,然后是Pd/C(20%重量)。在室温下在氢气氛下在65psi压力下搅拌反应混合物。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将反应混合物通过**Celite®**垫过滤,并且将滤液减压浓缩,以得到750mg粗品1-(2-(3-羟基丙氧基)乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯,其然后无需进一步纯化即可用于下一步。

[3470] LCMS (ESI⁺):m/z 293.5 [M+H]⁺

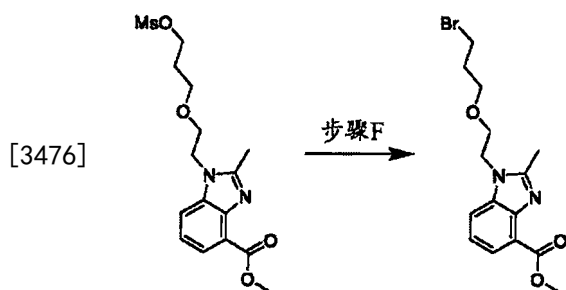
[3471] 步骤E



[3473] 在0℃下在氮气下将MsCl(0.4mL, 5.17mmol)和Et₃N(1.1mL, 7.70mmol)添加到1-(2-(3-羟基丙氧基)乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(750mg, 粗品)在DCM(20mL)中的充分搅拌的溶液中。然后允许反应混合物在环境温度下搅拌2小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,用饱和NaHCO₃溶液淬灭过量的MsCl并用DCM萃取(2次)。将有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到500mg粗品2-甲基-1-(2-(3-((甲基磺酰基)氧基)丙氧基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3474] LCMS (ESI⁺):m/z 370.6 [M+H]⁺

[3475] 步骤F

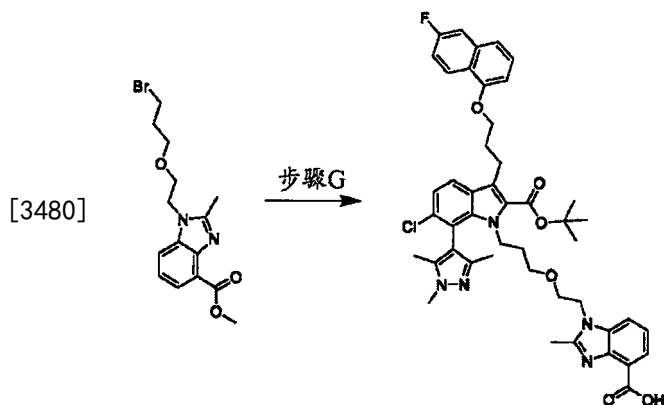


[3477] 在室温下在氮气下将LiBr(586mg, 6.76mmol)添加到2-甲基-1-(2-(3-((甲基磺酰基)氧基)丙氧基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(500mg, 粗品)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中。允许反应混合物在80℃下搅拌2小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,然后

将反应混合物用EtOAc稀释,依次用冷水(3次)和盐水溶液洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗材料,然后通过柱色谱法(SiO_2 , 4% MeOH的DCM溶液)纯化粗材料,以获得1-(2-(3-溴丙氧基)乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(200mg, 0.563mmol, 三步骤11.3%),为棕色固体。

[3478] LCMS (ESI+): m/z 355.3 & 357.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

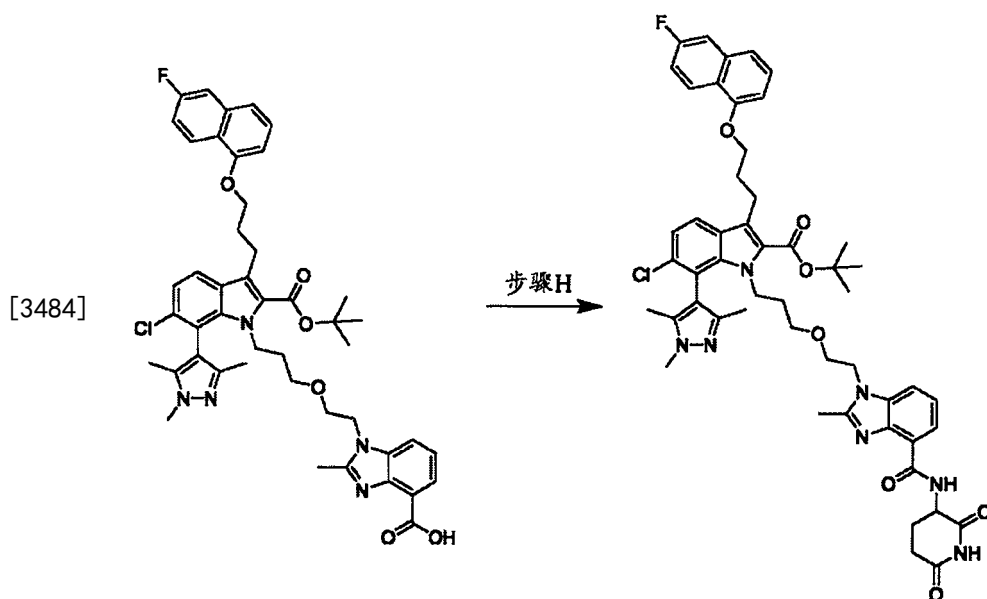
[3479] 步骤G



[3481] 将1-(2-(3-溴丙氧基)乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(164mg, 0.46mmol)添加到6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-羧酸叔丁酯(200mg, 0.36mmol)在DMF(5mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加 Cs_2CO_3 (357mg, 1.07mmol),并且允许混合物在90°C下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将反应混合物用1(N)HCl酸化,并用EtOAc萃取,以得到粗材料,通过制备型HPLC(C_{18} , H_2O :MeCN+0.1%FA)纯化粗材料,以得到1-[2-(3-{2-[(叔丁氧基)羰基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-1-基}丙氧基)乙基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(105mg, 0.127mmol, 36%),为白色固体。

[3482] LCMS (ESI+): m/z 822.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$

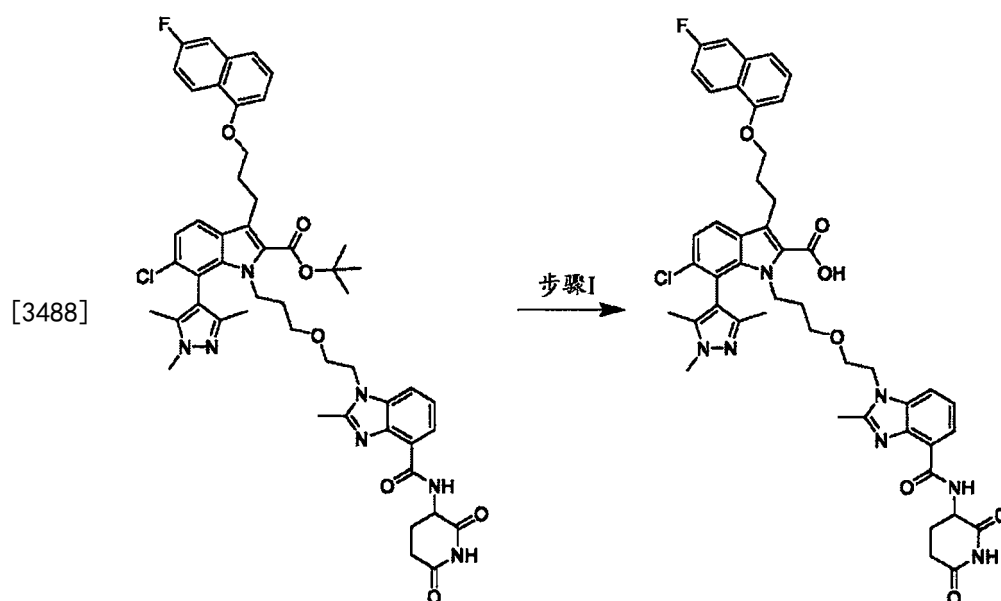
[3483] 步骤H



[3485] 将DIPEA (0.032mL, 0.182mmol) 添加到1-[2-(3-{2-[(叔丁氧基)羰基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基}丙氧基)乙基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸 (50mg, 0.061mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮酸盐 (12.0mg, 0.073mmol) 和HATU (46.2mg, 0.122mmol) 在DMF (2.0mL) 中的混合物中。在室温下将反应物搅拌30分钟。将粗品用DCM稀释, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 以得到6-氯-1-[3-(2-{4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙氧基)丙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (84.0mg, 粗品), 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3486] LCMS (ESI⁺): m/z 932.5 [M+H]⁺

[3487] 步骤I



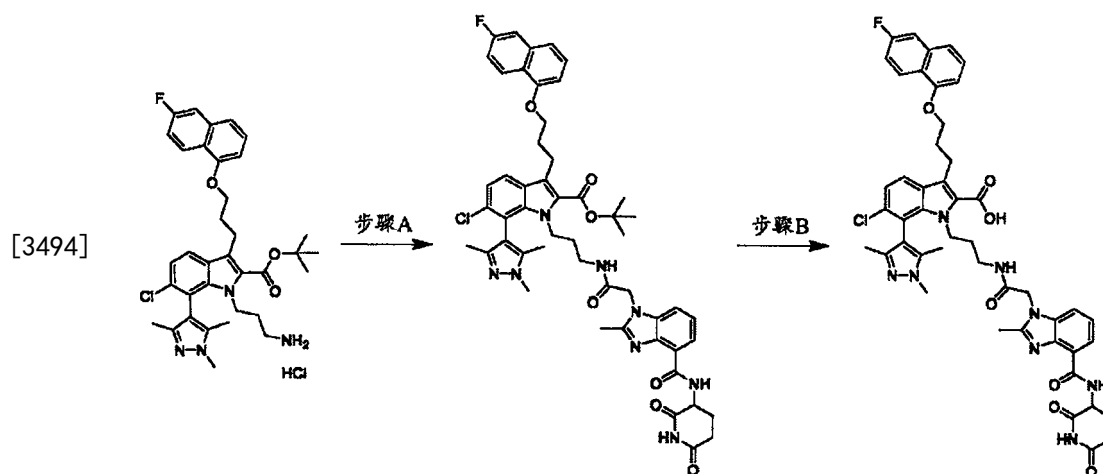
[3489] 将TFA (1.0mL) 添加到6-氯-1-[3-(2-{4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙氧基)丙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (84mg, 粗品) 在DCM (1.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并用制备型HPLC (C18, H₂O: MeCN+0.1% FA) 纯化, 以得到6-氯-1-[3-(2-{4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙氧基)丙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (35.5mg, 0.041mmol, 两步骤67%), 为白色固体。

[3490] LCMS (ESI⁺): m/z 876.3 [M+H]⁺

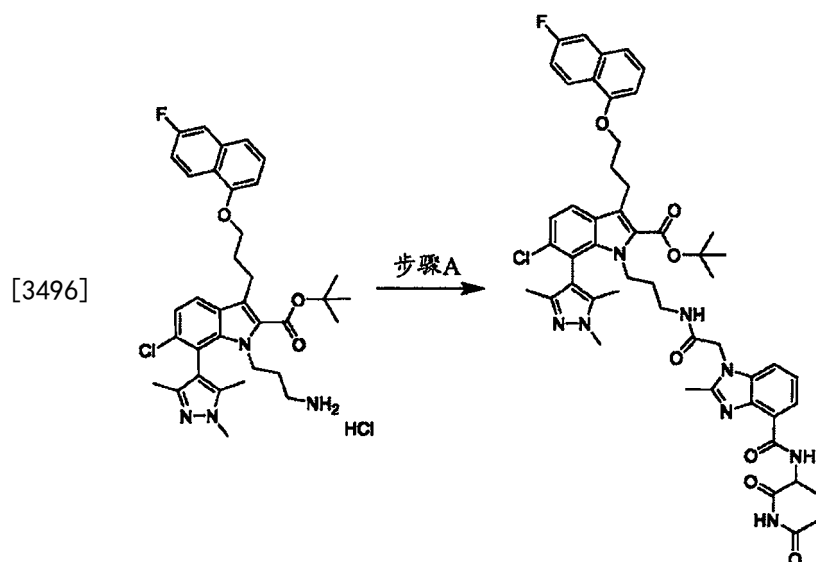
[3491] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 13.34 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.23 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.23 (dd, J=9.3, 5.9Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.65 (dd, J=10.4, 2.7Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.36 (td, J=8.9, 2.7Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.88 (dd, J=5.7, 3.1Hz, 1H), 4.87 (dt, J=12.8, 6.3Hz, 1H), 4.41-4.33 (m, 2H), 4.21 (t, J=6.1Hz, 2H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.98 (d, J=7.7Hz, 1H), 3.56 (d, J=3.9Hz, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 3H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 6H), 1.38-1.25 (m, 2H)。

[3492] 脂肪族区域中的2个质子与水重叠。

[3493] 实施例127. 6-氯-1-[3-(2-{4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰胺基)丙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(281)



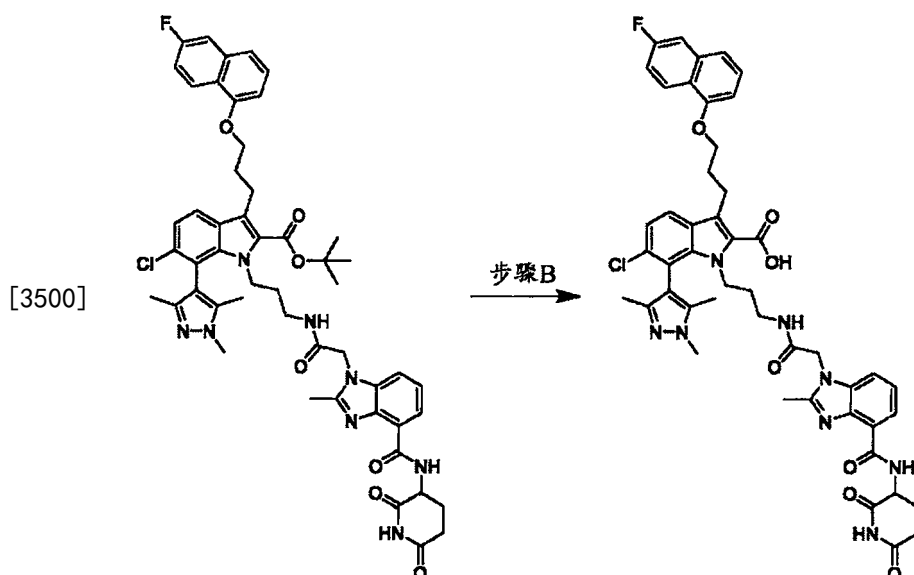
[3495] 步骤A



[3497] 将DIPEA(0.012mL,0.069mmol)添加到1-(3-氨基丙基)-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯盐酸盐(15.0mg,粗品)、2-{4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰胺盐酸盐(10.5mg,0.027mmol)和HATU(17.4mg,0.046mmol)在无水DMF(2.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌30分钟。将粗品用DCM稀释,并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到35mg粗品6-氯-1-[3-(2-{4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰胺基)丙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,为橙色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3498] LCMS(ESI⁺):m/z 945.1[M+H]⁺

[3499] 步骤B

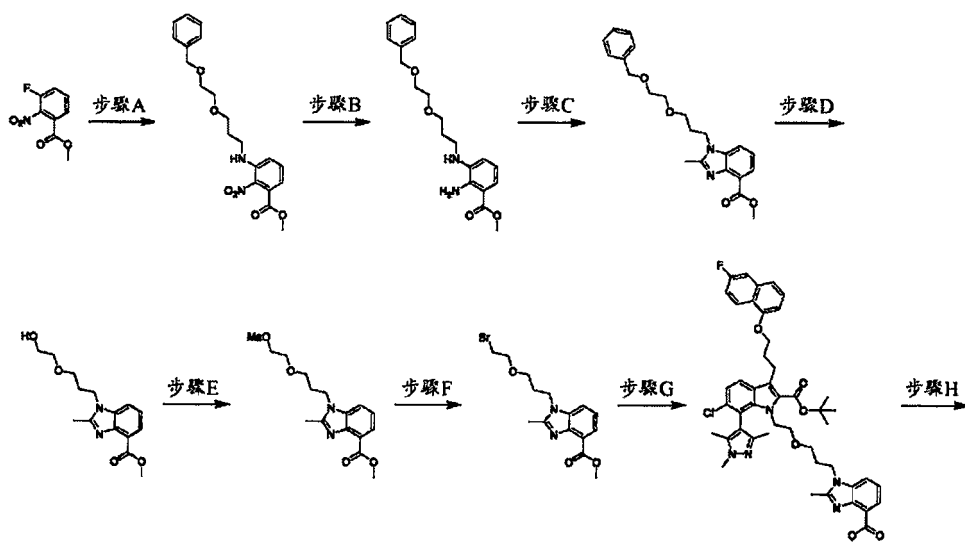


[3501] 将TFA(1.0mL,13.059mmol)添加到6-氯-1-[3-(2-{4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰胺基)丙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(35mg,粗品)在DCM(1.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以获得6-氯-1-[3-(2-{4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰胺基)丙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(5.0mg,0.006mmol,四步骤40%-配体330),为白色固体。

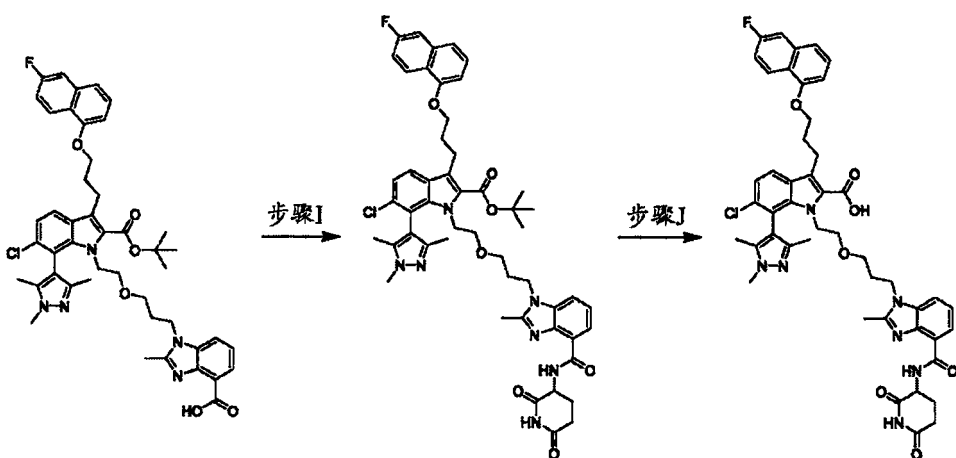
[3502] LCMS(ESI⁺):m/z 889.2[M+H]⁺

[3503] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ12.79(s,1H),10.57(s,1H),10.16(d,J=7.2Hz,1H),8.26(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.97-7.92(m,1H),7.86(dd,J=7.6,1.1Hz,1H),7.71(d,J=8.5Hz,1H),7.62-7.56(m,2H),7.46-7.38(m,2H),7.34(td,J=8.9,2.7Hz,1H),7.29(t,J=7.8Hz,1H),7.21(d,J=8.6Hz,1H),6.87(dd,J=6.5,2.1Hz,1H),4.91-4.80(m,3H),4.24(t,J=6.3Hz,2H),4.18(ddd,J=14.2,9.8,5.6Hz,2H),4.05(ddd,J=14.6,9.7,5.6Hz,1H),3.75(s,3H),3.33-3.26(m,2H),2.86-2.71(m,2H),2.68-2.57(m,2H),2.56(s,3H),2.31(dtd,J=12.8,5.5,2.9Hz,1H),2.27-2.18(m,2H),2.12(qd,J=12.8,4.7Hz,1H),1.96(d,J=1.1Hz,3H),1.88(s,3H),1.46-1.39(m,1H),1.39-1.31(m,1H)。

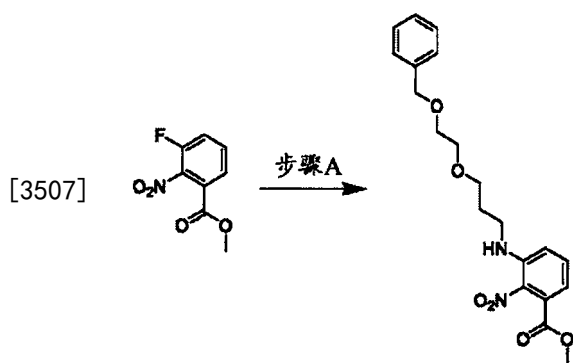
[3504] 实施例128. 6-氯-1-[2-(3-{4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}丙氧基)乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(282)



[3505]



[3506] 步骤A

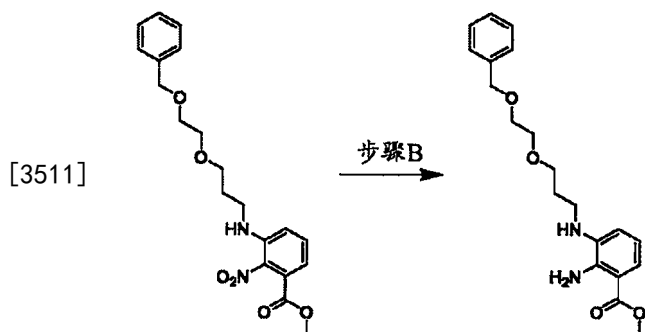


[3507]

[3508] 在室温下在氮气下在密封管中将3-(2-(苄氧基)乙氧基)丙-1-胺(662mg, 3.164mmol)和DIPEA(1.504mL, 9.039mmol)添加到3-氟-2-硝基苯甲酸甲酯(600.0mg, 3.013mmol)在DMSO(8.0mL)中的溶液中。允许反应混合物在70℃下搅拌3小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂, 20%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以获得3-((3-(2-(苄氧基)乙氧基)丙基)氨基)-2-硝基苯甲酸甲酯(1.1g, 2.83mmol, 94%),为黄色固体。

[3509] LCMS(ESI⁺):m/z 389.0[M+H]⁺

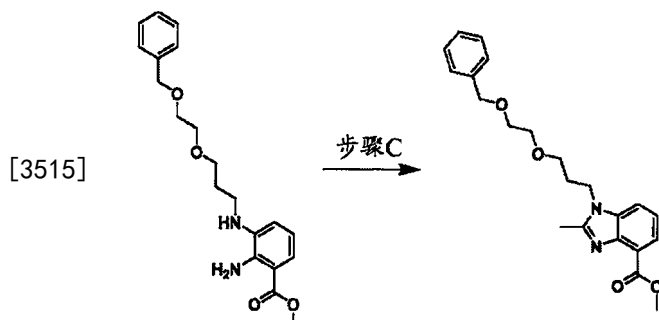
[3510] 步骤B



[3512] 在帕尔摇瓶中使用氮气将3-((3-(2-(苄氧基)乙氧基)丙基)氨基)-2-硝基苯甲酸甲酯(750mg, 1.93mmol)在MeOH(50.0mL)中的溶液脱氧15分钟。此后添加10%Pd/C(700.0mg),并且将反应容器用氢气回填。然后允许反应混合物在室温下在50psi压力下搅拌2小时。起始材料完全消耗(通过TLC监测)后,将反应混合物通过 **Celite®** 垫过滤,并且浓缩滤液,以得到650mg粗品2-氨基-3-((3-(2-(苄氧基)乙氧基)丙基)氨基)苯甲酸甲酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3513] LCMS(ESI+):m/z 359.0[M+H]⁺

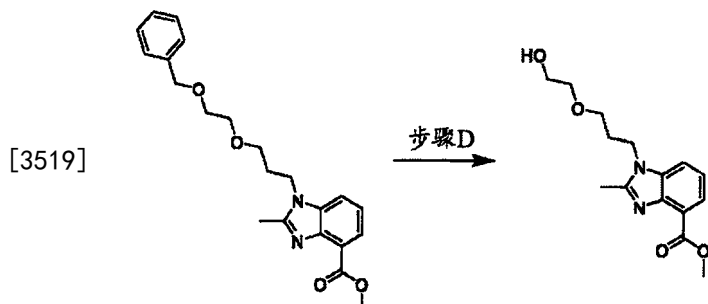
[3514] 步骤C



[3516] 在室温下在氮气氛下将原乙酸三甲酯(1.818mL, 14.525mmol)添加到2-氨基-3-((3-(2-(苄氧基)乙氧基)丙基)氨基)苯甲酸甲酯(650mg, 粗品)在HFIP(5.0mL)中的溶液中。在室温下将所得溶液搅拌18小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将反应物减压蒸发,以得到800.0mg粗品1-(3-(2-(苄氧基)乙氧基)丙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯,为胶状液体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3517] LCMS(ESI+):m/z 382.8[M+H]⁺

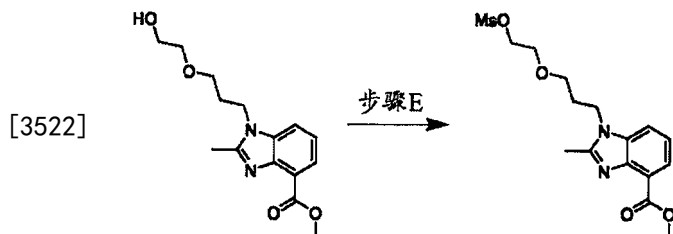
[3518] 步骤D



[3520] 将1-(3-(2-(苄氧基)乙氧基)丙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯

(800mg,粗品)溶解在MeOH(50mL)中,然后在250mL帕尔摇瓶中用氮气脱氧15分钟。此后向反应容器中添加10%Pd/C(700.0mg),并且将反应容器用氢气回填。然后允许反应混合物在室温下在50psi压力下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物减压蒸发,以得到500.0mg粗品1-(3-(2-羟基乙氧基)丙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

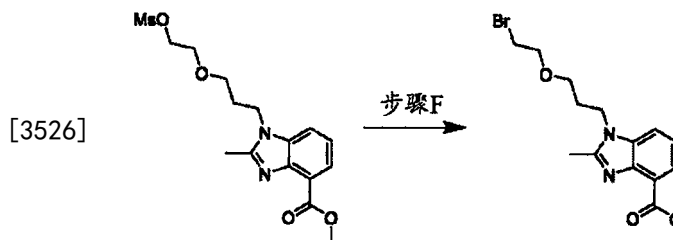
[3521] 步骤E



[3523] 在0℃下在氮气下将MsCl(0.132mL,1.71mmol)和三乙胺(0.286mL,2.052mmol)添加到1-(3-(2-羟基乙氧基)丙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(500mg,粗品)在DCM(10mL)中的溶液中。然后允许反应混合物在环境温度下搅拌2小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,用饱和NaHCO₃溶液淬灭过量的MsCl,用DCM萃取(2次),并依次用水和盐水洗涤。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂,3%MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以获得2-甲基-1-(3-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙氧基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(230.0mg,0.621mmol,四步骤33%),为胶状液体。

[3524] LCMS(ESI⁺):m/z 371.1[M+H]⁺

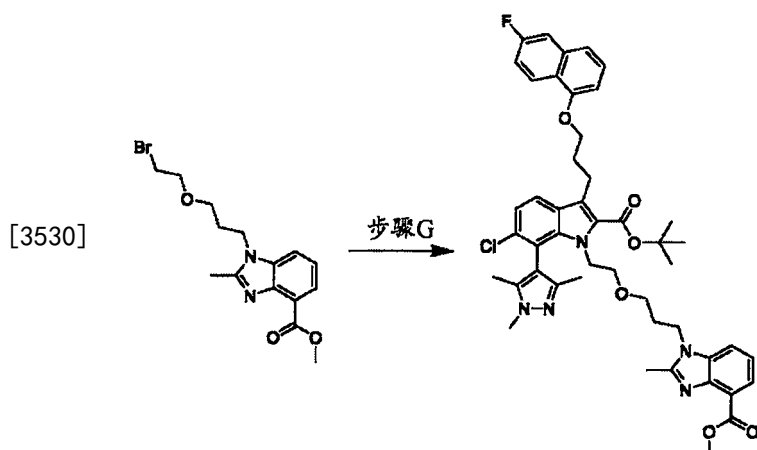
[3525] 步骤F



[3527] 在室温下在氮气下将LiBr(269mg,3.105mmol)添加到2-甲基-1-(3-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙氧基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(230.0mg,0.621mmol)在DMF(10.0mL)中的溶液中。允许反应混合物在80℃下搅拌2小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,然后将反应混合物用EtOAc稀释,用冷水和盐水彻底洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,并减压蒸发,以得到粗品,通过柱色谱法(SiO₂,2%MeOH的DCM溶液)纯化粗品,以得到1-(3-(2-溴乙氧基)丙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(120.0mg,0.338mmol,54%),为淡棕色固体。

[3528] LCMS(ESI⁺):m/z 355.4[M+H]⁺

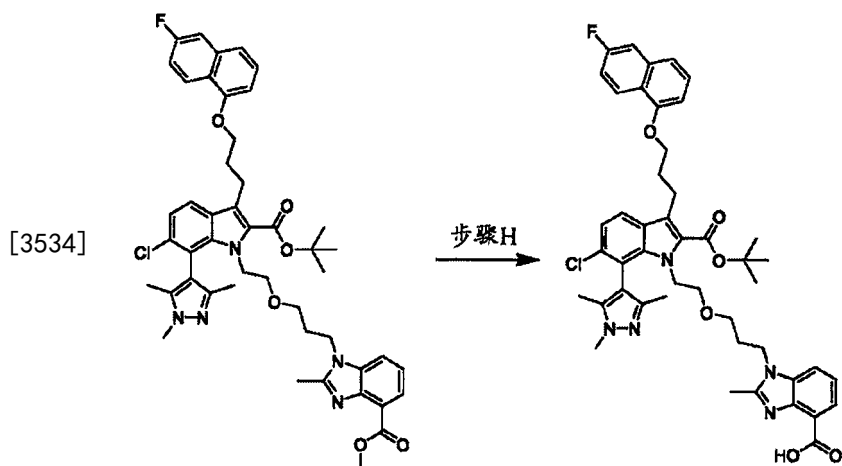
[3529] 步骤G



[3531] 将1-(3-(2-溴乙氧基)丙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(118.727mg, 0.334mmol)添加到6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-羧酸叔丁酯(125mg, 0.223mmol)在DMF(3mL)中的溶液中,然后添加 Cs_2CO_3 (162.656mg, 0.446mmol)和KI(36.988mg, 0.223mmol),并且允许混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,用冷水和盐水彻底洗涤。然后将有机层蒸发至干,以得到粗品,通过柱色谱法(SiO_2 , 2% MeOH的DMC)纯化粗品,以得到1-(3-(2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-1-基)乙氧基)丙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(100mg, 0.12mmol, 54%),为白色固体。

[3532] LCMS (ESI+): m/z 836.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3533] 步骤H

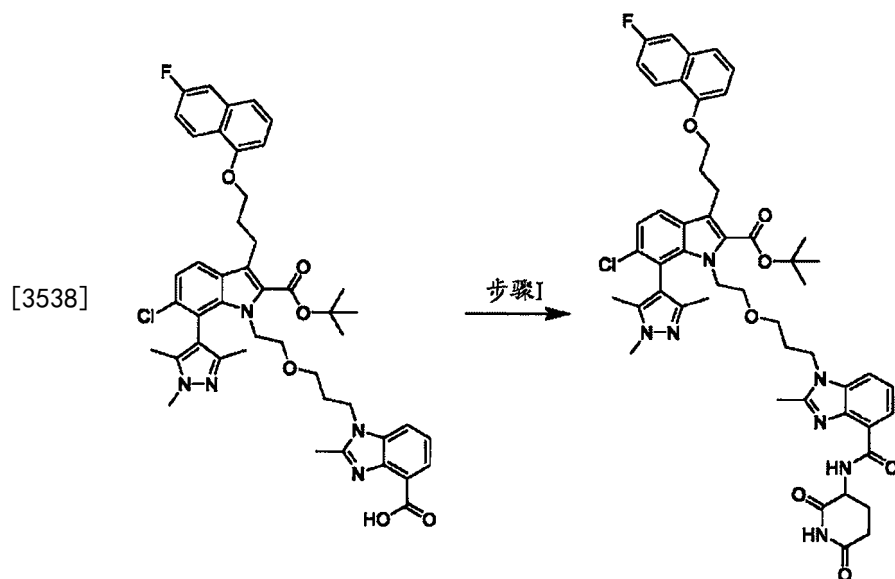


[3535] 在0℃下将1-(3-(2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-1-基)乙氧基)丙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(70.0mg, 0.084mmol)溶解在THF: H_2O (3:1; 1.5mL)中,并且添加LiOH(17.581mg, 0.419mmol),然后添加几滴MeOH。在室温下将反应物质搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,减压蒸发溶剂以得到粗反应混合物。然后将粗反应混合物用水稀释并用EtOAc洗涤。使用1M HCl小心地将水层酸化至 $\text{pH}=3$,用EtOAc萃取,经 Na_2SO_4 干燥,并且将有机层真空浓缩,以获得1-[3-(2-{2-[叔丁氧基羰基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-1-基}乙氧基)丙基]-2-甲基-

1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(35.0mg,0.043mmol,51%),为白色固体。

[3536] LCMS (ESI⁺):m/z 822.4[M+H]⁺

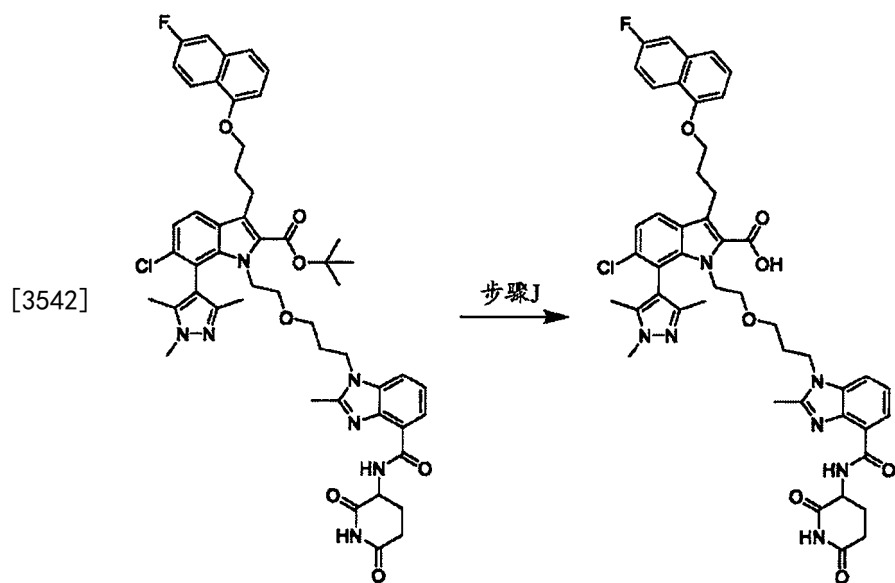
[3537] 步骤I



[3539] 将DIPEA (0.024mL,0.141mmol)添加到1-[3-(2-{2-[(叔丁氧基)羰基]-6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-1-基}乙氧基)丙基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(38.6mg,0.047mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(11.6mg,0.070mmol)和HATU(35.6mg,0.094mmol)在dry DMF(2.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物物搅拌45分钟。将粗品稀释在DCM中并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,以获得6-氯-1-[2-(3-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}丙氧基)乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(51mg,粗品),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3540] LCMS (ESI⁺):m/z 933.1[M+H]⁺

[3541] 步骤J

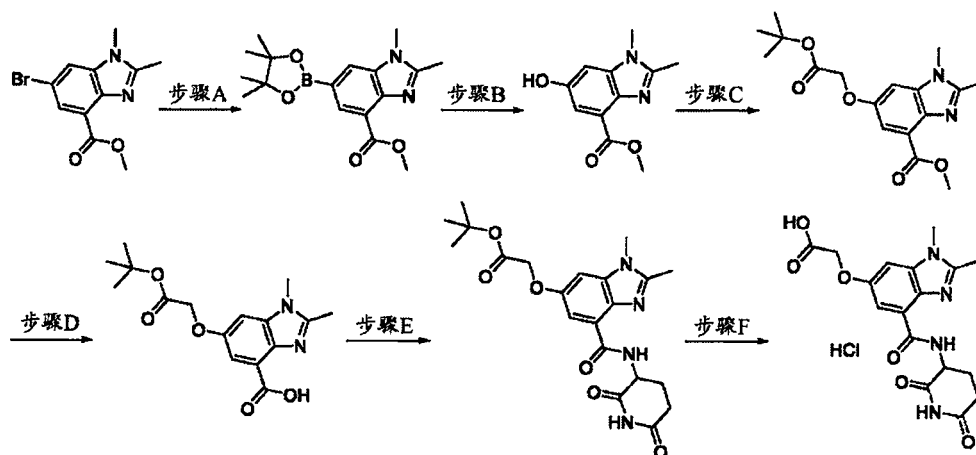


[3543] 将TFA(1.0mL)添加到6-氯-1-[2-(3-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}丙氧基)乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(51mg,粗品)在DCM(1.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗品,以获得6-氯-1-[2-(3-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}丙氧基)乙基]-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(20.0mg,0.023mmol,两步骤49%),为白色固体。

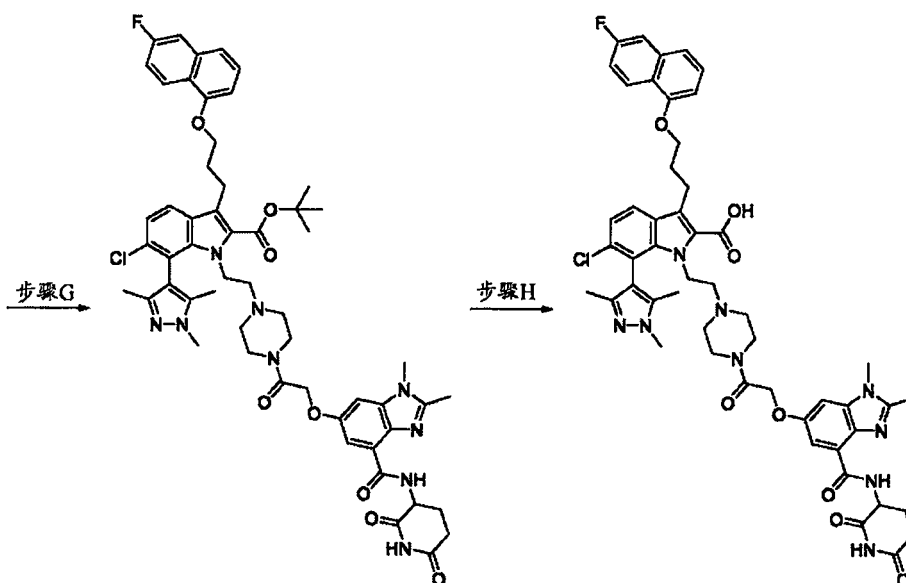
[3544] LCMS(ESI⁺):m/z 876.15[M+H]⁺

[3545] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ13.35(s,1H),10.90(s,1H),10.17(d,J=7.3Hz,1H),8.17-8.10(m,1H),7.77-7.71(m,2H),7.61(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.42-7.25(m,4H),7.10(d,J=8.0Hz,1H),6.89(td,J=7.8,1.8Hz,1H),6.71(d,J=7.5Hz,1H),4.86(ddd,J=12.6,7.3,5.3Hz,1H),4.43-4.27(m,2H),4.13(t,J=6.3Hz,2H),4.02(t,J=6.7Hz,2H),3.72(s,3H),3.26-3.21(m,2H),3.02(t,J=5.4Hz,2H),2.99-2.89(m,2H),2.81(ddd,J=17.3,13.4,5.5Hz,1H),2.59-2.50(m,1H),2.40(s,3H),2.25-2.03(m,4H),1.95(d,J=1.5Hz,3H),1.86(s,3H),1.77-1.68(m,2H)。

[3546] 实施例129. 6-氯-1-(2-(4-(2-((4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(283)

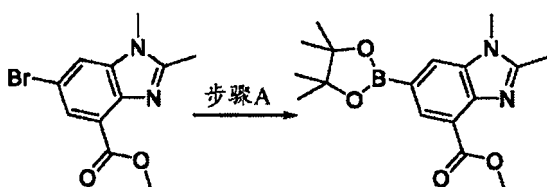


[3547]



[3548] 步骤A

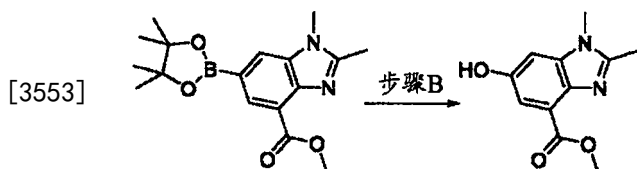
[3549]



[3550] 在室温下将双(频哪醇合)二硼(2g, 7.9mmol)和K₂OAc(1.2g, 12.2mmol)依次添加到6-溴-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(1.1g, 3.9mmol)在二恶烷(20mL)中的充分搅拌的溶液中。将反应混合物用氩气脱氧并且向其中添加Pd(dppf)Cl₂(0.426g, 0.58mmol)。然后允许所得混合物在90℃下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗品1,2-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(1.4g),为淡棕色粘性固体,其然后无需任何纯化直接用于下一步。

[3551] LCMS(ESI⁺): m/z 331.3 [M+H]⁺

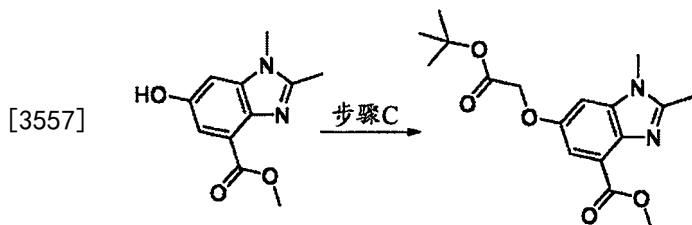
[3552] 步骤B



[3554] 在0℃下将m-CPBA (1.12g, 4.49mmol) 添加到粗品1,2-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(1.4g)在MeOH(10mL)和水(5mL)中的溶液中。在室温下将所得反应混合物搅拌6小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压浓缩。然后将其用EtOAc稀释,并用饱和NaHCO₃溶液、水和盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,并减压蒸发。用柱色谱法(SiO₂, 30-40%EtOAc的正己烷溶液)纯化粗产物,以得到6-羟基-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(0.13g, 0.59mmol, 两步骤15%),为灰白色固体。

[3555] LCMS (ESI+): m/z 221.0 [M+H]⁺。

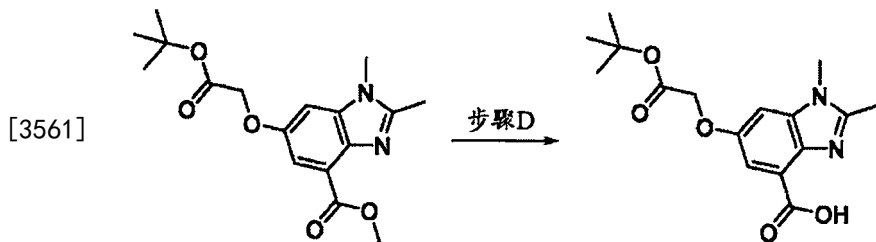
[3556] 步骤C



[3558] 在室温下在氮气下将KI (30mg, 0.18mmol)、K₂CO₃ (205mg, 1.48mmol) 和2-溴乙酸叔丁酯(0.096mL, 0.654mmol)添加到6-羟基-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(131mg, 0.59mmol)在DMF(3mL)中的充分搅拌的溶液中。允许反应混合物在60℃下搅拌1小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以获得粗化合物,然后通过柱色谱法纯化(SiO₂, 40%EtOAc的DCM溶液)粗化合物,以得到6-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(170mg, 0.51mmol, 86%),为灰白色固体。

[3559] LCMS (ESI+): m/z 334.8 [M+H]⁺。

[3560] 步骤D

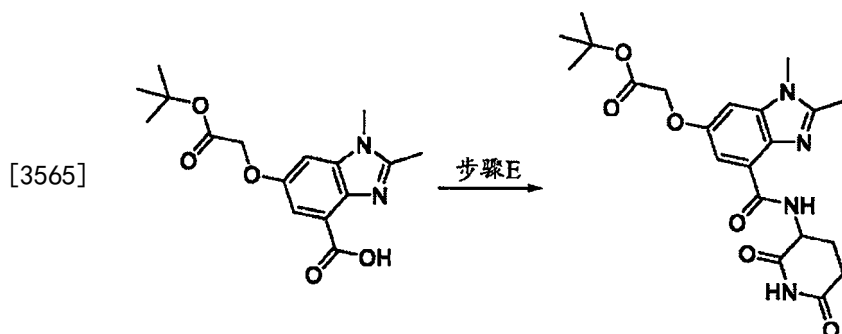


[3562] 在室温下将LiBr (1.33g, 15.3mmol) 和Et₃N (1.42mL, 10.18mmol) 添加到6-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(170mg, 0.51mmol)在H₂O (0.5mL) 和MeCN (5mL) 中的溶液中,并且将混合物搅拌24小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,在环境温度下将粗品真空浓缩。将残余物溶解在水中,在0℃下小心地酸化至pH= ~6,并直接提供至反相制备型HPLC纯化(C18, 20mM碳酸氢铵的H₂O:MeCN溶液),以得到6-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(53mg,

0.16mmol, 31%), 为灰白色固体。

[3563] LCMS (ESI⁺): m/z 321.2 [M+H]⁺.

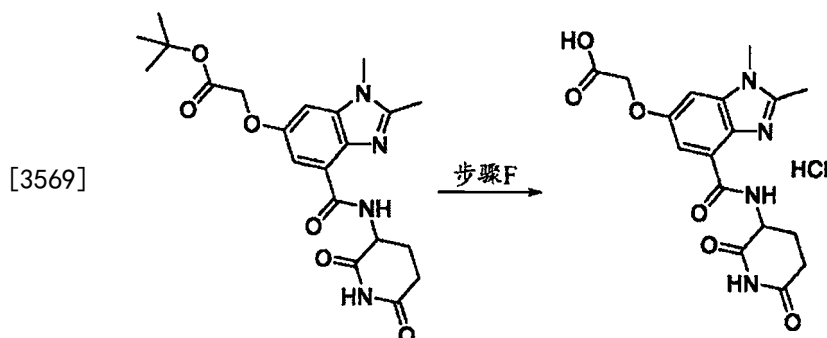
[3564] 步骤E



[3566] 在氩气氛下将6-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基]-1,2-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸 (25.0mg, 0.078mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (15.4mg, 0.094mmol) 和HATU (59.3mg, 0.156mmol) 溶解在DMF (0.976mL) 中。向其中添加DIPEA (0.041mL, 0.234mmol), 并且将反应物 (用LCMS监测) 在室温下在氩气下搅拌15分钟。起始材料完全转化后, 将反应物减压浓缩并将所得残余物溶解在DMSO中。用反相快速色谱法 (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化粗产物, 以得到2-({4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-1,2-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基}氧基)乙酸叔丁酯 (15.2mg, 0.035mmol, 45.3%), 为灰白色固体。

[3567] LCMS (ESI⁺): m/z 431.2 [M+H]⁺.

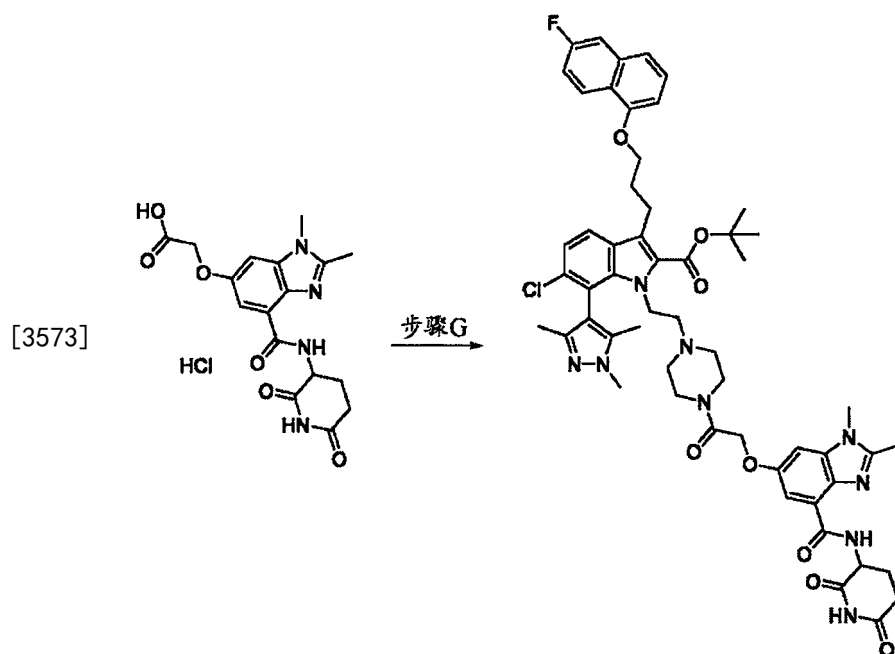
[3568] 步骤F



[3570] 在氩气氛下将2-({4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-1,2-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基}氧基)乙酸叔丁酯 (15.2mg, 0.035mmol) 溶解在无水的DCM (0.400mL) 中, 并且添加TFA (0.400mL, 5.224mmol)。在室温下将反应物 (用LCMS监测) 搅拌4小时。起始材料完全转化后, 蒸发挥发物, 并且向所得残余物中加入1M HCl水溶液 (1mL)。然后将混合物减压浓缩至干。1M HCl的添加和蒸发重复两次。将所得产物冷冻干燥, 以得到2-({4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-1,2-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基}氧基)乙酸盐 (12.6mg, 0.031mmol, 86.9%), 为淡白色固体。

[3571] LCMS (ESI⁺): m/z 375.0 [M+H]⁺

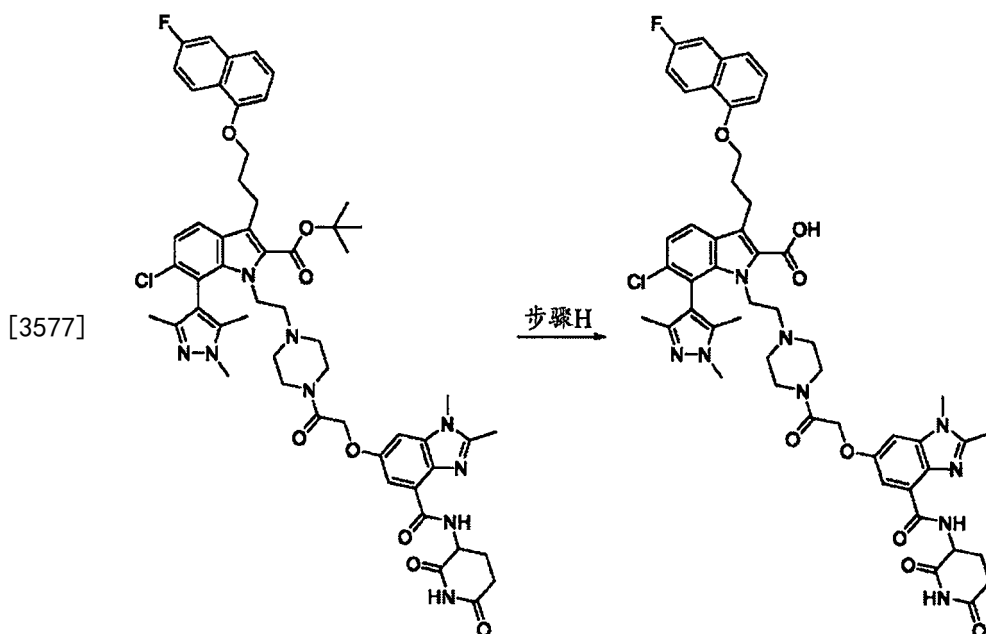
[3572] 步骤G



[3574] 在氩气氛下将6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(15.0mg,0.022mmol)和2-({4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-1,2-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基}氧基)乙酸盐(11.0mg,0.027mmol)溶解在无水DMF(1.1mL)中,并且添加DIPEA(0.012mL,0.067mmol),然后添加HATU(8.9mg,0.023mmol)。在室温下在氩气将反应物(用LCMS监测)搅拌15分钟。起始材料完全转化后,将溶液用DCM稀释,并用盐水和洗涤。将有机层经无水MgSO₄干燥,过滤并减压干燥,以得到粗品6-氯-1-(2-{4-[2-({4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-1,2-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基}氧基)乙酰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(29.1mg),为黄色油状物。粗产物直接用于下一步。

[3575] LCMS(ESI⁺):m/z 1030.7[M+H]⁺

[3576] 步骤H

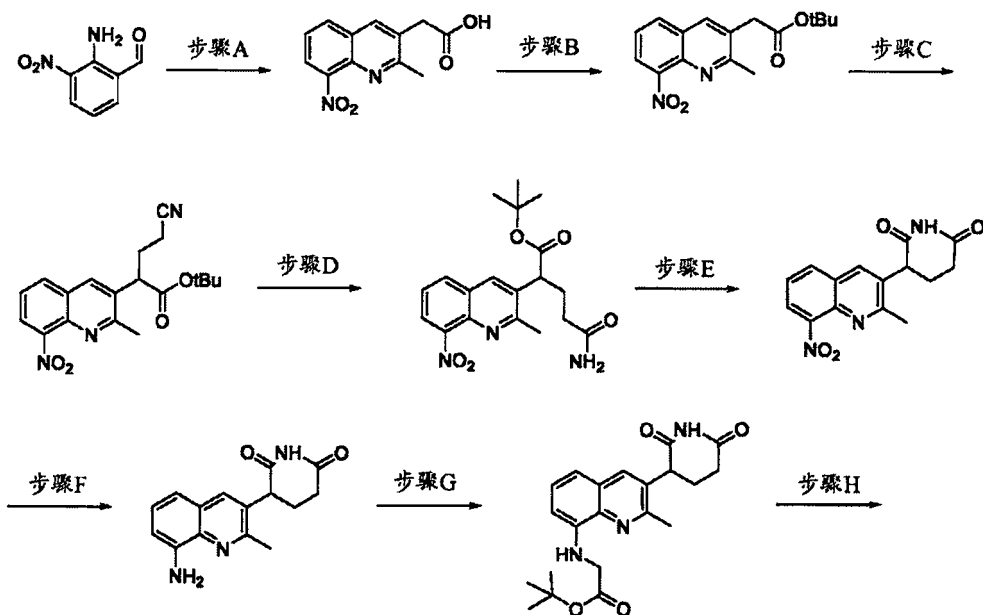


[3578] 在氩气氛下将粗品6-氯-1-(2-{4-[2-({4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基) 氨基甲酰基]-1,2-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基) 氧基] 乙酰基} 哌嗪-1-基) 乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(29.1mg) 溶解在无水DCM(0.400mL) 中, 并且添加TFA(0.401mL, 5.240mmol)。在室温下在氩气下将反应物(用LCMS监测) 搅拌16小时。起始材料完全转化后, 将溶液减压浓缩并溶解在DMSO中。用制备型HPLC(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化粗产物, 以得到6-氯-1-(2-(4-(2-((4-((2,6-二氧代哌啶-3-基) 氨基甲酰基)-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 氧基) 乙酰基) 哌嗪-1-基) 乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基) 氧基) 丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧基(9.7mg, 0.010mmol, 两步骤45%), 为白色固体。

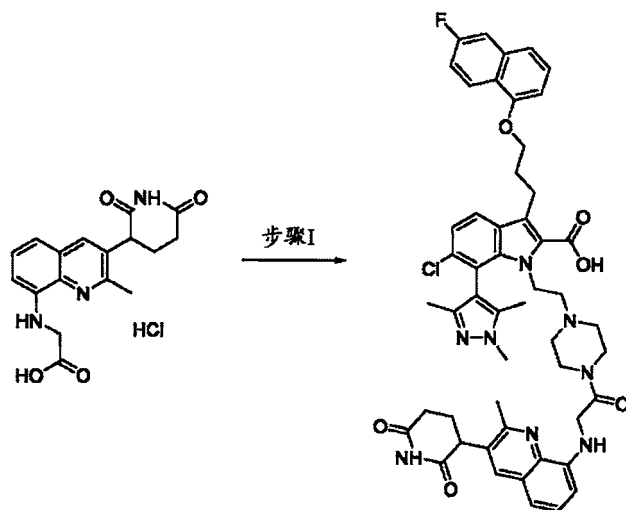
[3579] LCMS (ESI⁺): m/z 974.2 [M+H]⁺

[3580] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.57 (s, 1H), 10.13 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.24 (dd, J=9.3, 5.8Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.58 (dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.28 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.87 (dd, J=5.6, 3.0Hz, 1H), 4.83 (ddd, J=12.3, 7.2, 5.2Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.29 (ddd, J=13.9, 7.9, 5.9Hz, 1H), 4.24 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.19 (ddd, J=13.9, 8.0, 5.8Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 4H), 3.27 (dd, J=8.5, 6.6Hz, 2H), 2.79 (ddd, J=17.5, 13.1, 5.6Hz, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 7H), 2.01 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

[3581] 实施例130: 6-氯-1-{2-[4-(2-[[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-8-基] 氨基] 乙酰基) 哌嗪-1-基] 乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(284)



[3582]



[3583] 步骤A

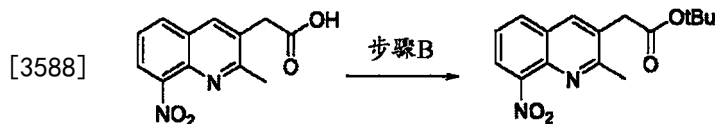


[3584]

[3585] 在室温下将4-氧代戊酸 (3.4mL, 33.045mmol) 滴加到2-氨基-3-硝基苯甲醛 (5g, 30.041mmol) 在MeOH (50.0mL) 中的搅拌溶液中, 然后滴加2M氢氧化钠水溶液 (10.0mL)。然后允许所得反应混合物回流16小时。起始材料消耗后, 将反应混合物减压浓缩。然后用乙酸中和反应混合物, 并且将所得沉淀过滤, 用乙醚和戊烷洗涤, 以得到2-(2-甲基-8-硝基喹啉-3-基)乙酸 (3g, 12.15mmol, 40.53%)。

[3586] LCMS (ESI⁺): m/z 247.0 [M+H]⁺

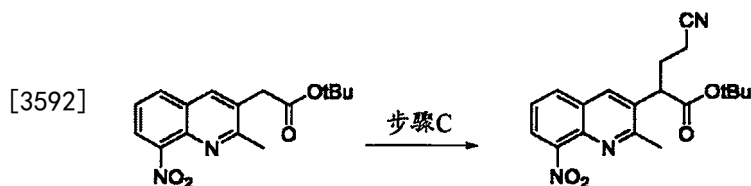
[3587] 步骤B



[3589] 在0℃下将DMAP(1.18g, 9.72mmol)添加到DCC(2.76g, 13.36mmol)在DCM(30.0mL)中的冷溶液中,然后添加2-(2-甲基-8-硝基喹啉-3-基)乙酸(3.0g, 12.15mmol),并且在0℃下将所得混合物搅拌5分钟。然后添加叔丁醇(0.406mL, 13.7mmol),并且允许所得反应混合物温热至室温,持续12小时。起始材料消耗后,将反应混合物用EtOAc和冰冷的水稀释。将产物用EtOAc萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。用柱色谱法(SiO₂, 25%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物,以得到2-(2-甲基-8-硝基喹啉-3-基)乙酸叔丁酯(450mg, 1.48mmol, 12.2%)。

[3590] LCMS (ESI⁺): m/z 303.4 [M+H]⁺

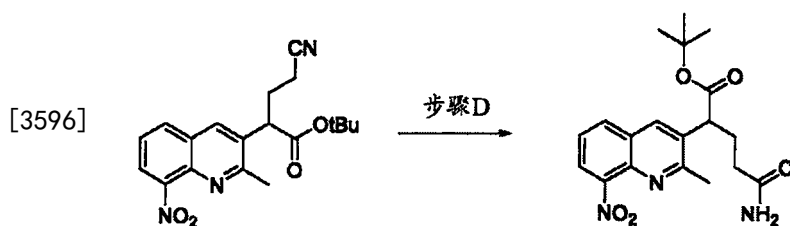
[3591] 步骤C



[3593] 在0℃下在氮气氛围下,将K₂CO₃(549mg, 3.97mmol)添加到2-(2-甲基-8-硝基喹啉-3-基)乙酸叔丁酯(1.2g, 3.97mmol)在DMF(12mL)中的搅拌溶液中,然后添加TEBAC(905mg, 3.97mmol)。然后在室温下将丙烯腈(0.264mL, 3.974mmol)添加到反应混合物中。然后允许所得反应混合物在室温下搅拌16小时。起始材料完成后,将反应混合物用EtOAc稀释,并且添加冰冷的水。然后将产物用EtOAc萃取,将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到粗品,通过柱色谱法(SiO₂, 15-25%EtOAc的己烷溶液)纯化粗品,以得到4-氰基-2-(2-甲基-8-硝基喹啉-3-基)丁酸叔丁酯(310.0mg, 0.87mmol, 22%)。

[3594] LCMS (ESI⁺): m/z 356.2 [M+H]⁺

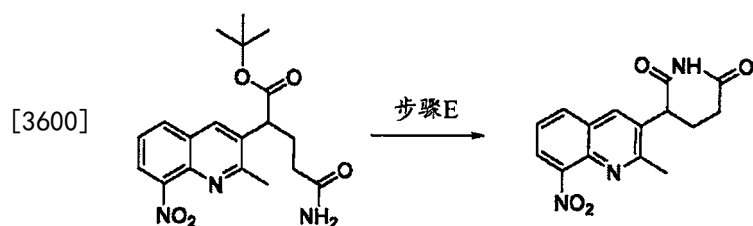
[3595] 步骤D



[3597] 在0℃下在氮气氛围下将H₂O₂(0.444mL, 4.354mmol)添加到4-氰基-2-(2-甲基-8-硝基喹啉-3-基)丁酸叔丁酯(310.0mg, 0.871mmol)在DMSO(4.0mL)中的搅拌溶液中,然后添加K₂CO₃(12.034mg, 0.087mmol)。然后允许所得反应混合物在室温下搅拌16小时。起始材料完全转化后,将反应混合物用EtOAc稀释,并且添加冰冷的水,并用EtOAc萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到粗产物,用柱色谱法(SiO₂, 90%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物,以得到5-氨基-2-(2-甲基-8-硝基喹啉-3-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(150mg, 0.402mmol, 46.1%)。

[3598] LCMS (ESI⁺): m/z 374.3 [M+H]⁺

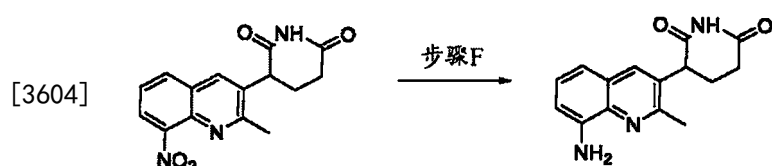
[3599] 步骤E



[3601] 向反应小瓶中添加5-氨基-2-(2-甲基-8-硝基喹啉-3-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(106.0mg, 0.284mmol)、MeCN(7.1mL)和p-TsOH·H₂O(540.0mg, 2.839mmol)。将小瓶密封,并且在80℃下将反应进行18小时。通过反相快速柱色谱法(H₂O:MeCN+0.1%FA)直接纯化粗品。将级分收集,浓缩并冷冻干燥,以得到3-(2-甲基-8-硝基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(84.0mg, 0.272mmol, 95.9%),为黄色固体。产物直接用于下一步。

[3602] LCMS(ESI⁺):m/z 300.26[M+H]⁺

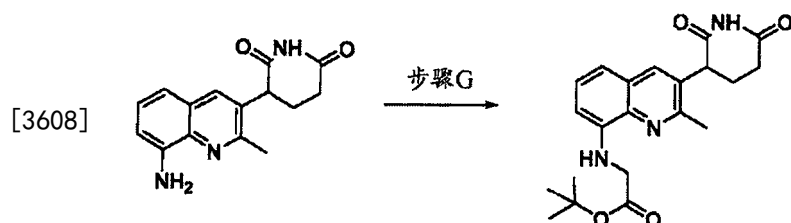
[3603] 步骤F



[3605] 将EtOH(9.8mL)添加到装有3-(2-甲基-8-硝基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(84.0mg, 0.281mmol)的烧瓶中,并且用氩气吹扫混合物,然后添加Pd/C(3.0mg)。用H₂置换氩气,并且在氢气氛下将反应进行4小时。将混合物过滤并蒸发,然后冷冻干燥,以得到3-(8-氨基-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(79.0mg, 0.279mmol, 99.3%),为黄色固体。产物直接用于下一步。

[3606] LCMS:(ESI⁺)m/z 270.05[M+H]⁺

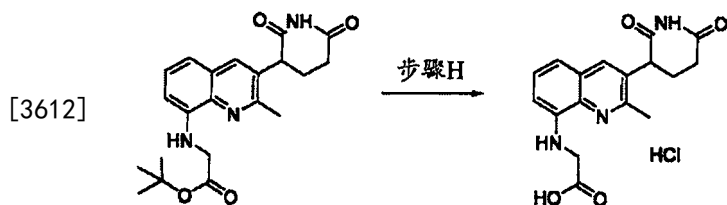
[3607] 步骤G



[3609] 将3-(8-氨基-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(84.0mg, 0.312mmol)溶解在DMF(855μL)中,并且添加KI(51.8mg, 0.312mmol)和KHCO₃(93.7mg, 0.936mmol),然后滴加溴乙酸叔丁酯(46μL, 0.312mmol)的DMF(855μL)溶液。在室温下将反应物搅拌5天。用反相快速色谱法(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)直接纯化反应混合物,以得到对应的2-({3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-8-基}氨基)乙酸叔丁酯(9.4mg, 0.025mmol, 7.9%),为白色固体。产物直接用于下一步。

[3610] LCMS(ESI⁺):m/z 384.28[M+H]⁺

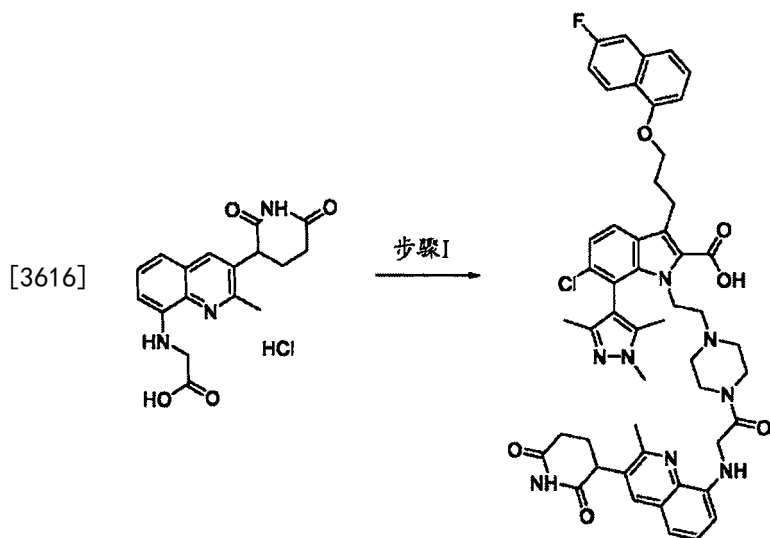
[3611] 步骤H



[3613] 将2- {[3- (2,6-二氧化哌啶-3-基) -2-甲基喹啉-8-基]氨基} 乙酸叔丁酯 (9.4mg, 0.025mmol) 溶解在DCM (188μL) 中, 然后添加TFA (188μL, 2.451mmol)。在室温下将混合物搅拌过夜。减压去除溶剂, 并且将产物与1M HCl共蒸发3次。分离2- {[3- (2,6-二氧化哌啶-3-基) -2-甲基喹啉-8-基]氨基} 乙酸盐 (8.9mg, 0.024mmol, 99.8%), 为橙色固体。

[3614] LCMS (ESI+) : m/z 327.9 [M+H]⁺

[3615] 步骤I

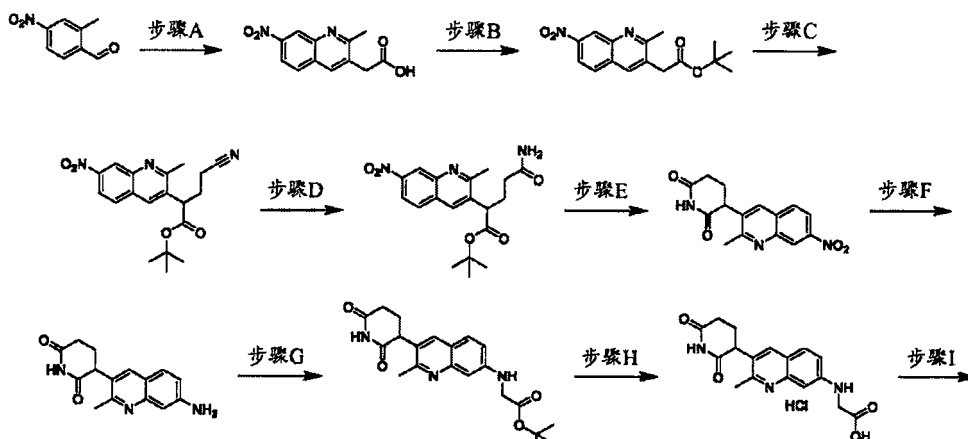


[3617] 将2-[[3-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-8-基]氨基]乙酸盐酸盐(8.9mg, 0.024mmol)溶解在DMF(3.1mL)中,并且添加DIPEA(0.017mL,0.098mmol),然后添加HATU(8.7mg,0.023mmol)。在室温下将混合物搅拌1小时,然后滴加6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(12.1mg,0.020mmol)在DMSO(0.756mL)中的溶液,并且将混合物搅拌15分钟。用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)直接纯化粗混合物,以得到对应的6-氯-1-{2-[4-(2-{[3-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-8-基]氨基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(5.0mg,0.005mmol, 22.0%),为黄色固体。

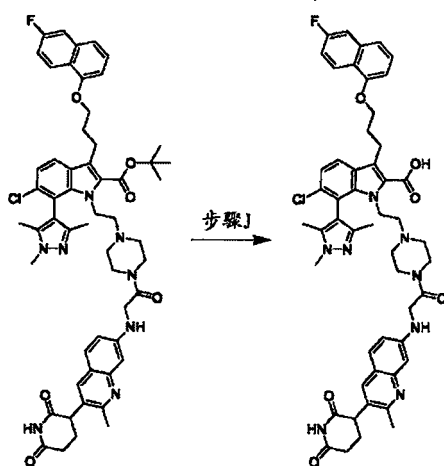
[3618] LCMS (ESI-) :m/z 925.35 [M-H]⁻

[3619] ^1H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ = 10.56 (s, 1H) , 8.24 (dd, J = 9.2, 5.9, 1H) , 7.92 (s, 1H) , 7.72 (d, J = 8.5, 1H) , 7.58 (dd, J = 10.4, 2.6, 1H) , 7.45-7.39 (m, 2H) , 7.32 (td, J = 8.9, 2.6, 1H) , 7.27 (t, J = 7.8, 1H) , 7.23 (d, J = 8.5, 1H) , 7.01 (dd, J = 8.2, 1.2, 1H) , 6.92-6.81 (m, 2H) , 6.63 (dd, J = 7.7, 1.2, 1H) , 4.33-4.14 (m, 5H) , 4.04 (s, 2H) , 3.77 (s, 3H) , 3.48-3.35 (m, 4H) , 3.29 (dd, J = 8.5, 6.5, 2H) , 2.81 (ddd, J = 17.6, 12.5, 5.4, 1H) , 2.67 (s, 3H) , 2.65-2.59 (m, 1H) , 2.42-2.32 (m, 1H) , 2.29-2.21 (m, 2H) , 2.20-2.06 (m, 7H) , 2.02 (s, 3H) , 1.90 (s, 3H) 。

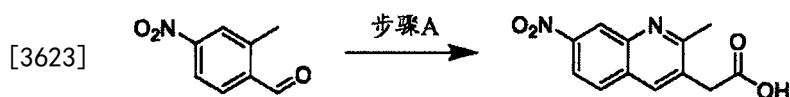
[3620] 实施例131. 6-氯-1-(2-(4-((3-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-基)甘氨酸基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (285)



[3621]



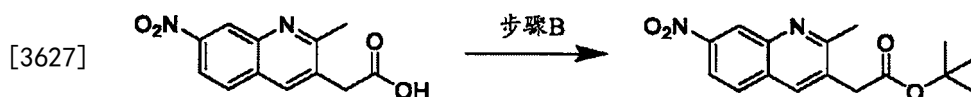
[3622] 步骤A



[3624] 将4-氧代戊酸 (0.35mL, 3.37mmol) 添加到2-氨基-4-硝基苯甲醛 (560mg, 3.37mmol) 在MeOH(4mL)中的溶液中,然后添加2M NaOH的H₂O(1mL)溶液。将反应混合物回流18小时,减压浓缩,并用乙酸中和。过滤固体并用Et₂O/戊烷稀释,以得到2-(2-甲基-7-硝基喹啉-3-基)乙酸 (830mg, 3.37mmol, 定量)。

[3625] LCMS (ESI⁺): m/z 247.1 [M+H]⁺

[3626] 步骤B

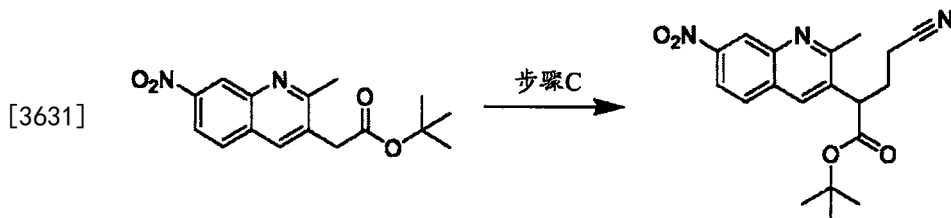


[3628] 在0℃下将DMAP (534mg, 4.37mmol) 添加到DCC (1.39g, 6.72mmol) 在DCM(20mL)中的冷溶液中,然后添加2-(2-甲基-7-硝基喹啉-3-基)乙酸 (830mg, 3.36mmol),并且在0℃下将所得混合物搅拌5分钟。然后添加叔丁醇 (0.5mL, 16.8mmol),并且允许反应混合物在室温下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将反应混合物的溶剂减压蒸

发,以得到粗化合物,将其用EtOAc稀释并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 ,60%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以获得2-(2-甲基-7-硝基喹啉-3-基)乙酸叔丁酯(460mg,1.52mmol,45%),为灰白色固体。

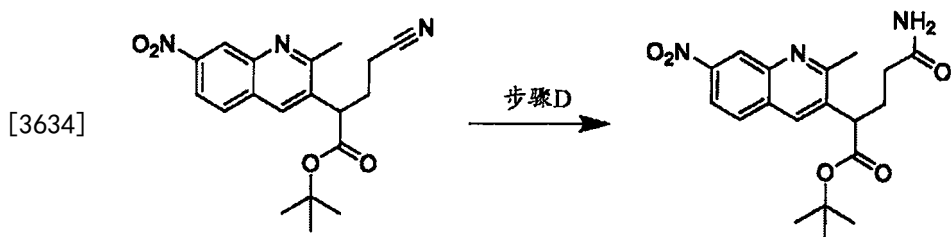
[3629] LCMS (ESI⁺):m/z 302.8[M+H]⁺

[3630] 步骤C



[3632] 在0℃下在氮气氛下,将 K_2CO_3 (210mg,1.52mmol)添加到2-(2-甲基-7-硝基喹啉-3-基)乙酸叔丁酯(460mg,1.52mmol)在DMF (10mL)中的搅拌溶液中,然后添加TEBAC (346.56mg,1.52mmol)。然后在室温下将丙烯腈(0.1mL,1.52mmol)添加到反应混合物中,并且允许所得反应混合物在室温下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用冷水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 ,50%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以获得4-氰基-2-(2-甲基-7-硝基喹啉-3-基)丁酸叔丁酯(255mg,0.72mmol,47%),为淡棕色液体。

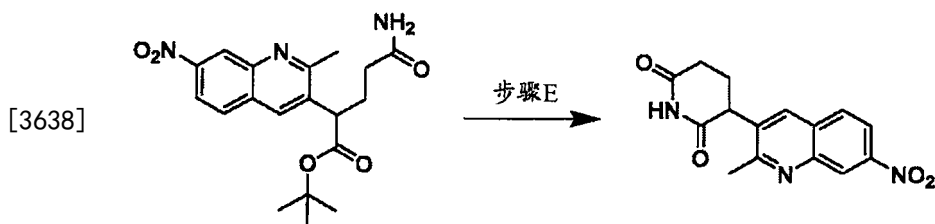
[3633] 步骤D



[3635] 在0℃下在氮气氛下将 H_2O_2 (0.12mL,3.66mmol)添加到4-氰基-2-(2-甲基-7-硝基喹啉-3-基)丁酸叔丁酯(255mg,0.72mmol)在DMSO (5.0mL)中的搅拌溶液中,然后添加 K_2CO_3 (14mg,0.10mmol)。然后允许所得反应混合物在室温下在氮气下搅拌48小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用冷水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 ,80%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以获得5-氨基-2-(2-甲基-7-硝基喹啉-3-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(95mg,0.254mmol,35%),为灰白色粘性固体。

[3636] LCMS (ESI⁺):m/z 374.2[M+H]⁺

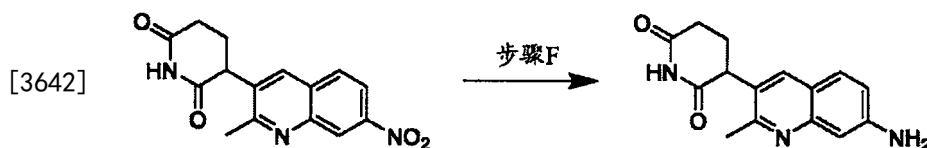
[3637] 步骤E



[3639] 将对甲苯磺酸一水合物 (331.1mg, 1.741mmol) 添加到溶解在 MeCN (4.3mL) 中的 5-氨基-2-(2-甲基-7-硝基喹啉-3-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 (65.0mg, 0.174mmol) 中。在 80℃ 下在密封小瓶中将混合物搅拌 18 小时。向粗品中添加 Et₃N (0.242mL, 1.741mmol), 蒸发溶剂并且将残余物悬浮在 DCM 中并通过快速色谱法 (SiO₂, DCM:MeOH 0 至 7%) 纯化, 以得到对应的 3-(2-甲基-7-硝基喹啉-3-基) 哌啶-2,6-二酮 (42.0mg, 0.140mmol, 80.4%), 为淡橙色固体。

[3640] LCMS (ESI+): m/z 299.9 [M+H]⁺

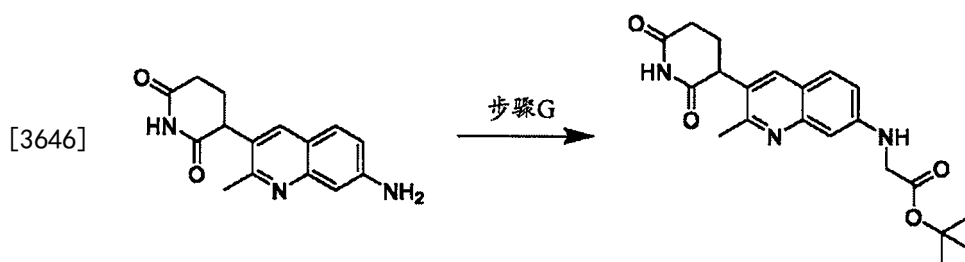
[3641] 步骤 F



[3643] 将 3-(2-甲基-7-硝基喹啉-3-基) 哌啶-2,6-二酮 (80.0mg, 0.267mmol) 与钯活性碳 (25.0mg) 混合, 并用氩气吹扫。添加 EtOH (15.0mL), 并且将浆料抽空并用氢气回填三次。然后在室温下在氢气氛下将浆料搅拌 2 小时。LCMS 表明完全转化。滤出固体残余物, 用 EtOH 洗涤, 并且将收集的有机滤液蒸发。将 3-(7-氨基-2-甲基喹啉-3-基) 哌啶-2,6-二酮 (71.4mg, 粗品) 真空干燥并且直接用于下一步。

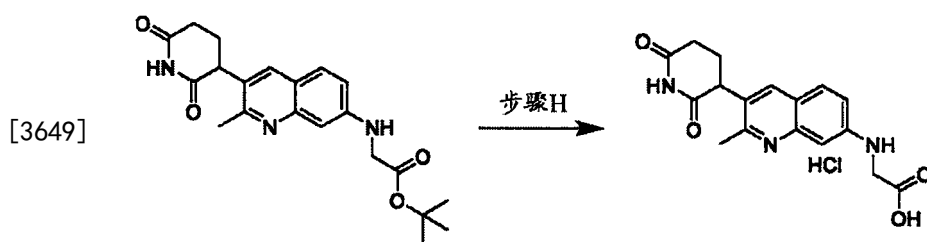
[3644] LCMS (ESI+): m/z 270.0 [M+H]⁺

[3645] 步骤 G



[3647] 将 3-(7-氨基-2-甲基喹啉-3-基) 哌啶-2,6-二酮 (71.4mg, 粗品) 和 TBAI (0.265mL, 0.265mmol) 用氩气吹扫并溶解在无水 DMF (15.0mL) 中。然后添加 DIPEA (0.185mL, 1.060mmol), 然后添加 1M 溴乙酸叔丁酯的 DMF 溶液 (97.9mg, 0.265mmol)。在 60℃ 下将反应物搅拌 4 小时, 并且 LCMS 显示部分转化。添加额外部分的 DIPEA (0.185mL, 1.060mmol) 和 1M 溴乙酸叔丁酯的 DMF (0.265mL, 0.265mmol) 溶液, 并且在相同温度下延长搅拌过夜。通过反相快速色谱法 (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化粗品, 以获得 (3-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-基) 甘氨酸叔丁酯 (14.0mg, 0.037mmol, 两步骤 13.8%)。LCMS (ESI+): m/z 384.2 [M+H]⁺

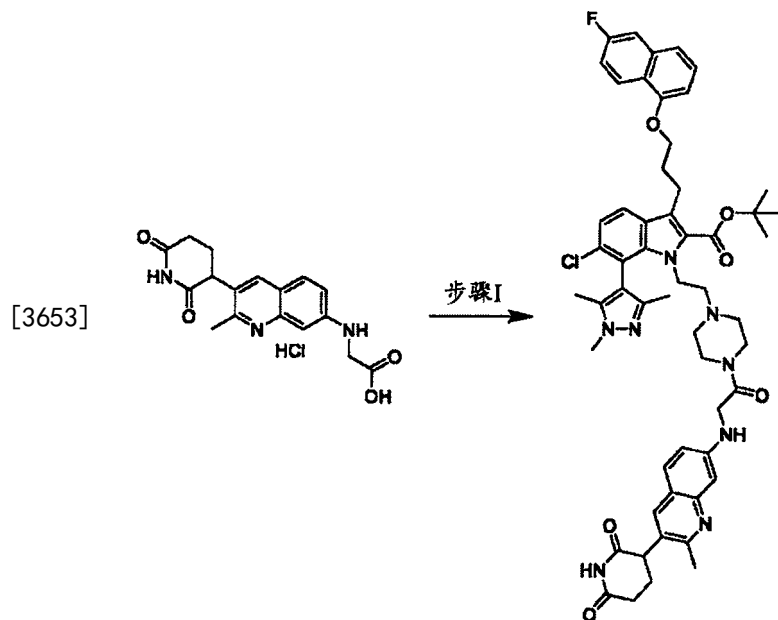
[3648] 步骤 H



[3650] 将(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-基)甘氨酸叔丁酯(9.3mg, 0.018mmol)溶解在二恶烷(1mL)中,并且添加36% HCl水溶液(2.0mL, 23.2mmol)。将澄清的淡黄色溶液在室温下搅拌2小时。LCMS表明完全转化。蒸发溶液,以获得(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-基)甘氨酸盐酸盐(8.0mg, 0.024mmol, 定量),其直接用于下一步。

[3651] LCMS (ESI+): m/z 328.0 [M+H]⁺

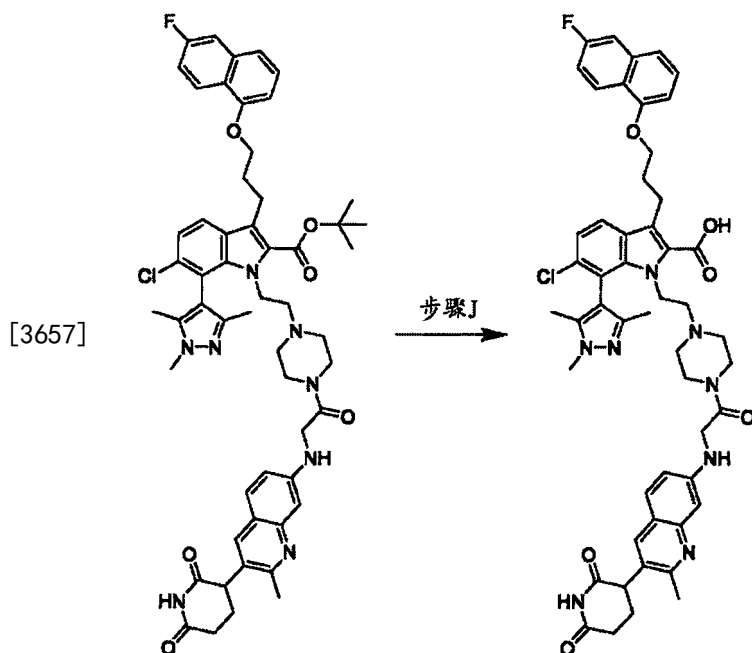
[3652] 步骤I



[3654] 将DIPEA(0.011mL, 0.066mmol)添加到2-{[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-基]氨基}乙酸盐盐酸盐(8.0mg, 0.024mmol)、6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(16.3mg, 0.024mmol)和HATU(16.7mg, 0.044mmol)在无水DMF(2.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌30分钟。将粗品用DCM稀释,并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到31mg粗品6-氯-1-{2-[4-(2-{[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-基]氨基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3655] LCMS (ESI+): m/z 983.4 [M+H]⁺

[3656] 步骤J

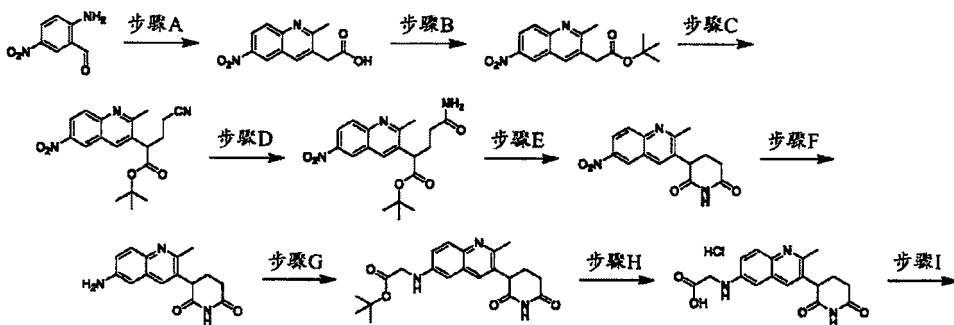


[3658] 将TFA (1.0mL, 13.059mmol) 添加到6-氯-1-{2-[4-(2-{[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-基]氨基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (31mg, 粗品) 在DCM (1.0mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并用制备型HPLC (C18, H₂O: MeCN+0.1%FA) 纯化, 以获得6-氯-1-{2-[4-(2-{[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-基]氨基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (7.0mg, 0.008mmol, 两步骤33%), 为黄色固体。

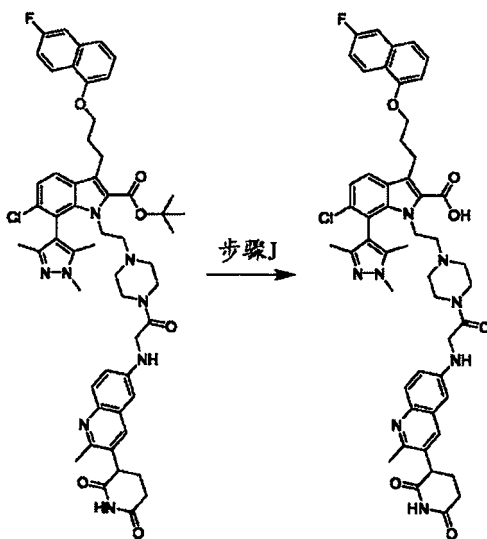
[3659] LCMS (ESI⁺): m/z 927.4 [M+H]⁺

[3660] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.51 (s, 1H), 8.24 (dd, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.58 (dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.22 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 6.87 (dd, J=5.4, 3.3Hz, 2H), 6.85 (d, J=2.3Hz, 1H), 5.92-5.83 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.25 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.12 (dd, J=11.8, 5.0Hz, 1H), 3.98 (d, J=4.9Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 4H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.78 (ddd, J=17.4, 12.3, 5.4Hz, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.36-2.20 (m, 3H), 2.18-2.03 (m, 7H), 2.01 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

[3661] 实施例132. 6-氯-1-(2-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-基)甘氨酸基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (286)



[3662]



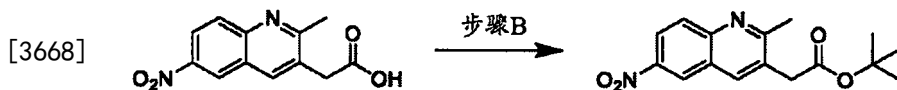
[3663] 步骤A



[3665] 在室温下将4-氧代戊酸(1.2mL, 12.0mmol)滴加到2-氨基-5-硝基苯甲醛(2.0g, 12.0mmol)在MeOH(32mL)中的搅拌溶液中,然后滴加2(N)氢氧化钠水溶液(8mL)。然后允许所得反应混合物回流18小时。将粗品减压浓缩。然后用乙酸中和反应混合物,并且将所得沉淀过滤,并用乙醚和戊烷洗涤,以得到2-(2-甲基-6-硝基喹啉-3-基)乙酸(2.0g, 8.1mmol, 67%),为棕色固体。

[3666] LCMS (ESI⁺): m/z 247.2 [M+H]⁺

[3667] 步骤B

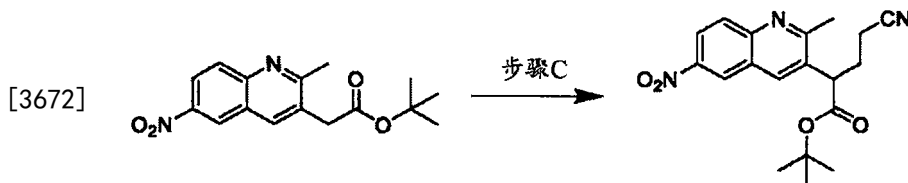


[3669] 在0℃下将DMAP(646mg, 5.28mmol)添加到DCC(1.68g, 8.13mmol)在DCM(20mL)中的冷溶液中,然后添加2-(2-甲基-6-硝基喹啉-3-基)乙酸(1.0g, 4.05mmol),并且在0℃下将所得混合物搅拌5分钟。然后添加叔丁醇(0.60mL, 20.3mmol),并且允许所得反应混合物在室温下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将溶剂减压蒸发以得到粗化合物。然后将其用EtOAc稀释并依次用水和盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂, 40% EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以获得2-(2-甲

基-6-硝基喹啉-3-基)乙酸叔丁酯(500mg,1.65mmol,40.7%),为白色固体。

[3670] LCMS (ESI⁺):m/z 302.8[M+H]⁺

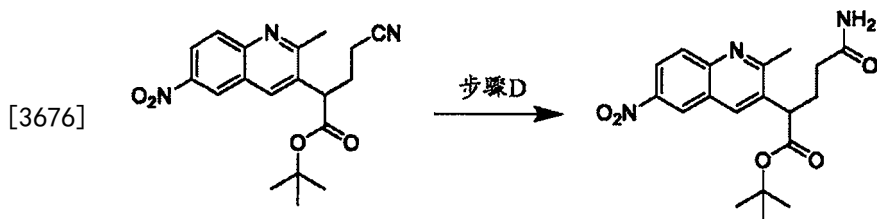
[3671] 步骤C



[3673] 在0℃下在氮气氛下,将K₂CO₃(132.7mg,0.96mmol)添加到2-(2-甲基-6-硝基喹啉-3-基)乙酸叔丁酯(290mg,0.96mmol)在DMF(250mL)中的搅拌溶液中,然后添加TEBAC(218.7g,0.96mmol)。然后在室温下将丙烯腈(0.126mL,1.92mmol)添加到反应混合物中。然后允许所得反应混合物在室温下在氮气下搅拌4小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用冷水和盐水洗涤,将有机层经无水Na₂SO₄干燥并减压蒸发。用柱色谱法(SiO₂,30%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到4-氰基-2-(2-甲基-6-硝基喹啉-3-基)丁酸叔丁酯(150mg,0.422mmol,44%),为淡黄色液体。

[3674] LCMS (ESI⁺):m/z 356.2[M+H]⁺

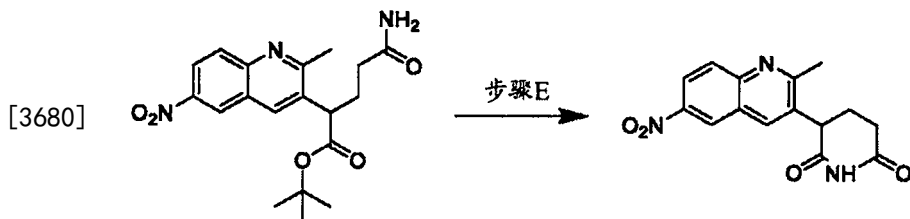
[3675] 步骤D



[3677] 在0℃下在氮气氛下将H₂O₂(0.066mL,2.15mmol)添加到4-氰基-2-(2-甲基-6-硝基喹啉-3-基)丁酸叔丁酯(150mg,0.422mmol)在DMSO(5.0mL)中的搅拌溶液中,然后添加K₂CO₃(8.18mg,0.06mmol)。然后允许所得反应混合物在室温下在氮气下搅拌48小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用冷水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂,80%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到4-氨基甲酰基-2-(2-甲基-6-硝基喹啉-3-基)丁酸叔丁酯(44mg,0.12mmol,28%),为黄色固体。

[3678] LCMS (ESI⁺):m/z 374.3[M+H]⁺

[3679] 步骤E

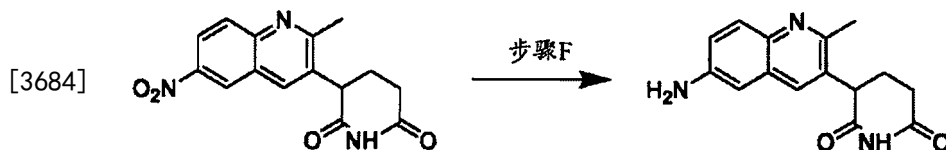


[3681] 将4-氨基甲酰基-2-(2-甲基-6-硝基喹啉-3-基)丁酸叔丁酯(100.0mg,0.268mmol)和对甲苯磺酸一水合物(509.4mg,2.678mmol)溶解在MeCN(6.7mL)中。向溶液中添加Et₃N(0.372mL,2.678mmol)。接下来在80℃下将反应混合物搅拌3天。起始材料完全消耗后,蒸发溶剂并且通过反相快速色谱法(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗品,以获得3-(2-

甲基-6-硝基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(62.0mg,0.201mmol,75%),为黄色固体。

[3682] LCMS (ESI+): m/z 300.3 $[M+H]^+$

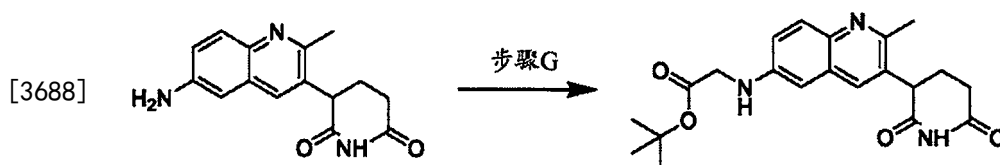
[3683] 步骤F



[3685] 将Pd/C (10mg) 添加到3-(2-甲基-6-硝基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(18.0mg, 0.060mmol)在EtOH(2.0mL)中的溶液中,并且将反应混合物脱气。然后在室温下将氢气鼓泡通过反应混合物1天。将反应混合物过滤并减压浓缩,以获得3-(6-氨基-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(11.0mg,0.041mmol,68%),为黄色薄膜。

[3686] LCMS (ESI+): m/z 270.1 $[M+H]^+$

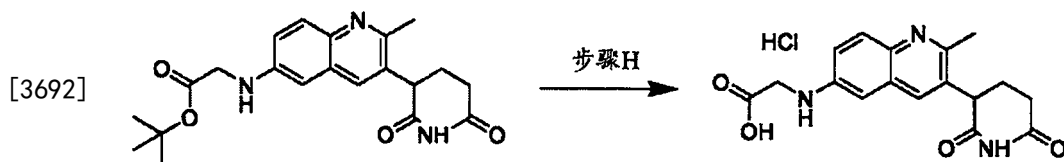
[3687] 步骤G



[3689] 将3-(6-氨基-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(6.0mg,0.022mmol)溶解在DMF(1.0mL)中。将KI(3.7mg,0.022mmol)和KHCO₃(6.7mg,0.067mmol)添加到溶液中,然后添加溴乙酸叔丁酯(0.003mL,0.022mmol)的DMF(1.0mL)溶液。在室温下将反应物搅拌18小时。通过反相快速色谱法(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗品,以获得2-{[3-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-基]氨基}乙酸叔丁酯(5.0mg,0.013mmol,58%),为黄色固体。

[3690] LCMS (ESI+): m/z 384.1 $[M+H]^+$

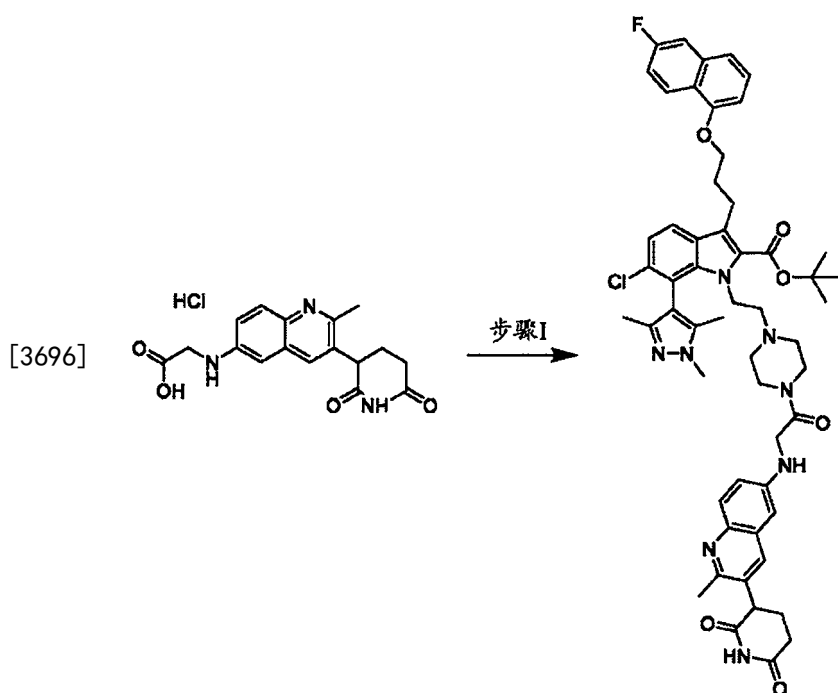
[3691] 步骤H



[3693] 将(3-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-基)甘氨酸叔丁酯(5.0mg, 0.013mmol)溶解在二恶烷(2.0mL)中,并且添加36%HCl水溶液(2.0mL)。在室温下将混合物搅拌18小时。将挥发物减压去除,并且将残余物真空干燥。粗品(3-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-基)甘氨酸盐酸盐(4.0mg)直接用于下一步。

[3694] LCMS (ESI+): m/z 328.2 $[M+H]^+$

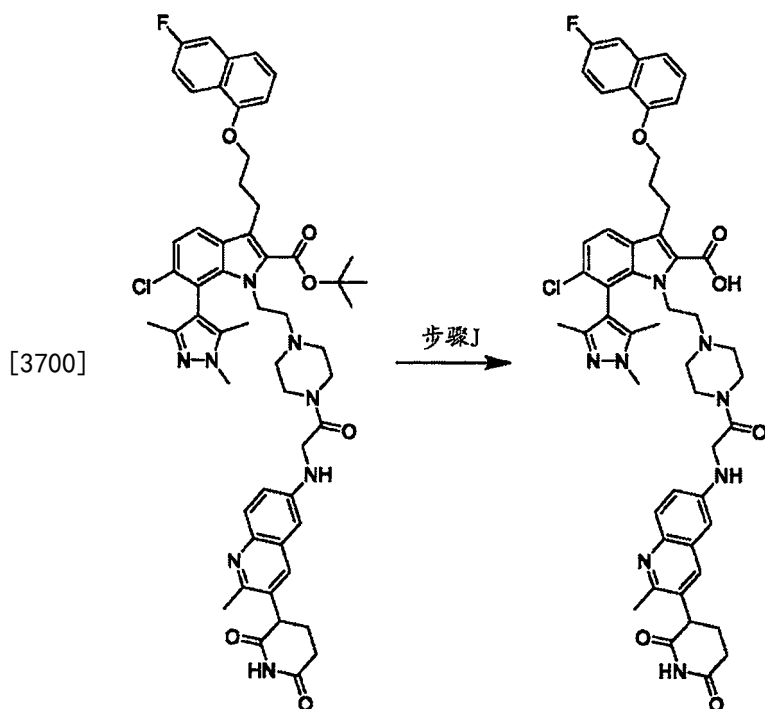
[3695] 步骤I



[3697] 将HATU (11.3mg, 0.030mmol) 和DIPEA (0.008mL, 0.044mmol) 添加到2- {[3- (2,6-二氧化哌啶-3-基) -2-甲基喹啉-6-基]氨基} 乙酸盐酸盐 (5.8mg, 粗品) 和6-氯-3- {3- [(6-氟萘-1-基) 氧基]丙基} -1-[2- (哌嗪-1-基) 乙基]-7- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基) -1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (10.0mg, 0.015mmol) 在无水DMF (2.0mL) 中的溶液中。在室温下将反应物搅拌15分钟。将粗品稀释在DCM中并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 以得到6-氯-1-{2-[4-(2- {[3- (2,6-二氧化哌啶-3-基) -2-甲基喹啉-6-基]氨基} 乙酰基) 哌嗪-1-基]乙基} -3- {3- [(6-氟萘-1-基) 氧基]丙基} -7- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基) -1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (26.2mg, 粗品), 为黄色油状物, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3698] LCMS (ESI+) : m/z 983.7 [M+H]⁺

[3699] 步骤J

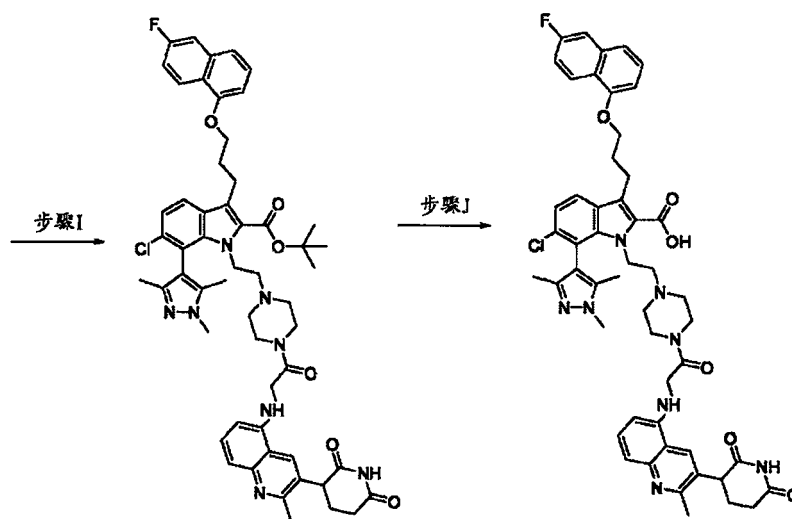
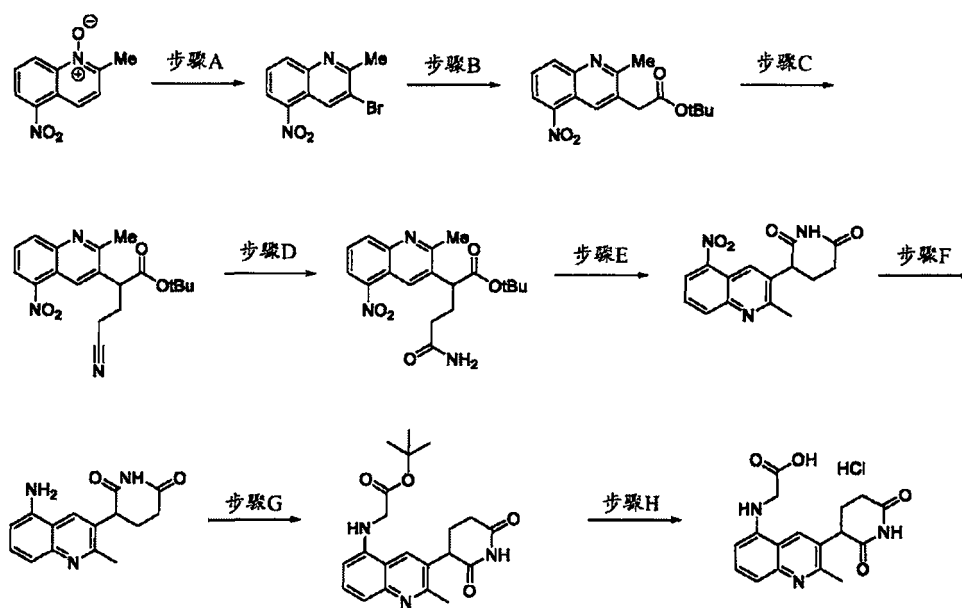


[3701] 将TFA(1.0mL)添加到6-氯-1-{2-[4-(2-{[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-基]氨基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(26.2mg,粗品)在DCM(1.0mL)中的溶液中。在室温下将反应混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并通过制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以获得6-氯-1-{2-[4-(2-{[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-基]氨基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(3.8mg,0.004mmol,两步骤26%),为黄色固体。

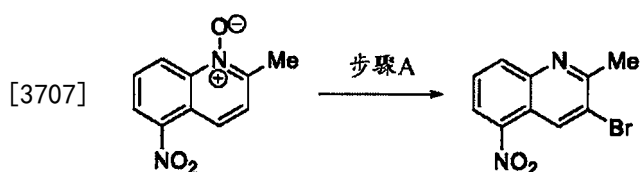
[3702] LCMS(ESI⁺):m/z 927.2[M+H]⁺

[3703] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ10.56(s,1H),8.24(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.70-7.67(m,2H),7.62(d,J=9.0Hz,1H),7.57(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.43-7.41(m,2H),7.35-7.30(m,1H),7.24(dd,J=9.0,2.6Hz,1H),7.19(d,J=8.5Hz,1H),6.87(dd,J=5.3,3.4Hz,1H),6.71(d,J=2.6Hz,1H),5.75-5.70(m,1H),4.33-4.13(m,5H),3.94(d,J=4.6Hz,2H),3.76(s,3H),3.43-3.39(m,4H),3.29-3.24(m,2H),2.78(ddd,J=17.3,12.0,5.3Hz,1H),2.63-2.57(m,1H),2.56(s,3H),2.34-2.21(m,3H),2.19-2.04(m,7H),2.01(d,J=1.7Hz,3H),1.89(s,3H)。

[3704] 实施例133:6-氯-1-{2-[4-(2-{[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-5-基]氨基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(287)



[3706] 步骤A



[3708] 在0℃下将POBr₃ (1.4g, 4.9mmol) 的DCM (5mL) 溶液分批添加到2-甲基-5-硝基喹啉1-氧化物 (500.0mg, 2.44mmol) 在DCM (5mL) 中的冰冷溶液中。然后允许所得反应混合物在室温下搅拌48小时。起始材料消耗后, 将冰水添加到反应混合物中, 然后在室温下将其搅拌1小时。然后将其用10%NH₃水溶液中和并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到粗品, 用柱色谱法 (SiO₂, 10%EtOAc的己烷溶液) 纯化粗品, 以得到2-甲基-3-溴-5-硝基喹啉1-氧化物 (100mg, 0.37mmol, 14.4%)。

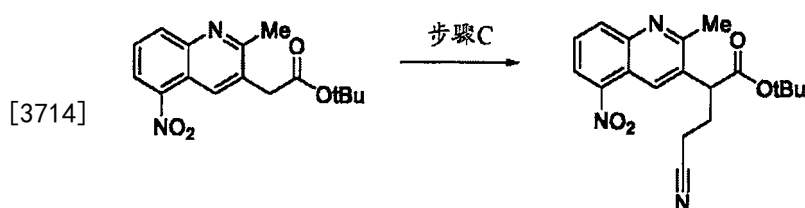
[3709] 步骤B



[3711] 在室温下在氮气氛下在密封小管中,将KOAc (441mg, 4.49mmol) 添加到2-甲基-3-溴-5-硝基喹啉1-氧化物 (600mg, 2.24mmol) 在二恶烷 (8.0mL) 中的搅拌溶液中,然后添加 ((1-(叔丁氧基) vinyl) 氧基) (叔丁基) 二甲基硅烷 (2.07g, 8.98mmol), 然后在氮气下将反应混合物脱气15分钟。然后添加Pd[(O-Tol)₃P]Cl₂ (353.2mg, 0.449mmol), 并在室温下再次脱气10分钟。将反应混合物加热至130℃并在该温度下搅拌48小时。将混合物用EtOAc稀释, 并通过**Celite®**垫过滤并减压浓缩, 以得到粗品, 用柱色谱法 (SiO₂, 10% EtOAc的己烷溶液) 纯化粗品, 以得到2-(2-甲基-5-硝基喹啉-3-基) 乙酸叔丁酯 (400mg, 1.32mmol, 58.89%)。

[3712] LCMS (ESI+) : m/z 303.2 [M+H]⁺

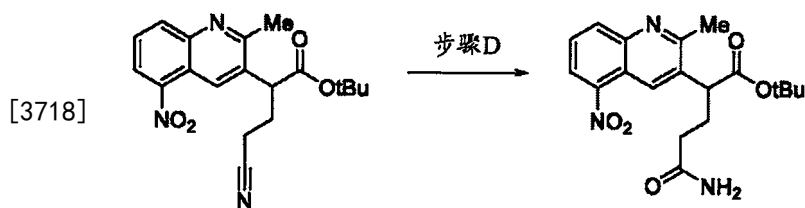
[3713] 步骤C



[3715] 在室温下在氮气氛下,将K₂CO₃ (150.6mg, 0.662mmol) 添加到2-(2-甲基-5-硝基喹啉-3-基) 乙酸叔丁酯 (200mg, 0.662mmol) 在DMF (10.0mL) 中的搅拌溶液中,然后添加TEBAC (91.4mg, 0.662mmol), 并搅拌10分钟。然后添加丙烯腈 (0.043mL, 0.662mmol) 并且在室温下将反应物搅拌16小时。完成后,将反应混合物分配在EtOAc和冰冷的水之间。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 以得到粗品用硅胶柱色谱法 (SiO₂, 55% EtOAc的己烷溶液) 纯化粗品, 以得到4-氰基-2-(2-甲基-5-硝基喹啉-3-基) 丁酸叔丁酯 (95mg, 0.267mmol, 40.41%)。

[3716] LCMS (ESI+) : m/z 356.2 [M+H]⁺

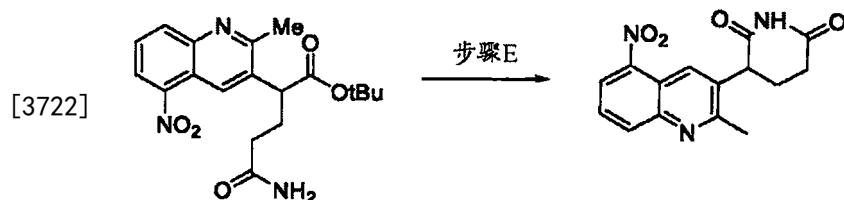
[3717] 步骤D



[3719] 在0℃下在氮气氛下将H₂O₂ (0.052mL, 1.688mmol) 添加到4-氰基-2-(2-甲基-5-硝基喹啉-3-基) 丁酸叔丁酯 (120.0mg, 0.338mmol) 在DMSO (5.0mL) 中的溶液中,然后添加K₂CO₃ (6.533mg, 0.047mmol), 然后允许在室温下搅拌16小时。完成后,将反应混合物分配在EtOAc和所添加的冰冷的水之间。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 以得到粗品, 通过SFC (60% CO₂的MeOH溶液) 纯化粗品, 以得到5-氨基-2-(2-甲基-5-硝基喹啉-3-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 (65mg, 0.17mmol, 51%), 为黄色固体。

[3720] LCMS (ESI+) : m/z 374.2 [M+H]⁺

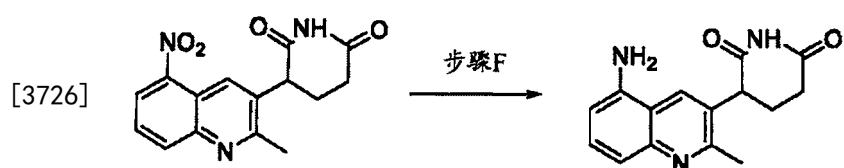
[3721] 步骤E



[3723] 在小瓶中装入5-氨基-2-(2-甲基-5-硝基喹啉-3-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(250mg, 0.67mmol)和PTSA(1.273g, 6.695mmol), 然后装入MeCN(19.3mL)。将小瓶密封并加热至80℃, 持续18小时。减压去除溶剂, 将残余物溶解在DCM中, 并用NaHCO₃水溶液洗涤, 将有机层浓缩并且使用快速色谱法(SiO₂, DCM:MeOH梯度为5至10%MeOH)纯化粗品, 以得到对应的3-(2-甲基-5-硝基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.139g, 0.464mmol, 69.4%), 为橙色固体。

[3724] LCMS(ESI⁺):m/z 300.0[M+H]⁺

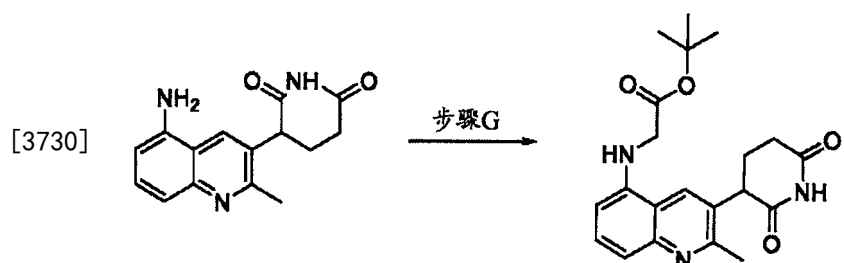
[3725] 步骤F



[3727] 将EtOH(14.8mL)添加到装有3-(2-甲基-5-硝基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(139.0mg, 0.464mmol)的烧瓶中, 并且在80℃下在冷凝器下将混合物加热。起始材料溶解后, 用氩气吹扫溶液, 然后在氩气氛下添加Pd/C(14.0mg)。然后, 用H₂置换Ar, 并且在H₂气氛下将反应进行18小时。将混合物过滤, 并且将滤液蒸发并冷冻干燥, 以得到3-(5-氨基-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(131mg, 0.462mmol, 99%), 为黄色固体。

[3728] LCMS(ESI⁺):m/z 269.9[M+H]⁺

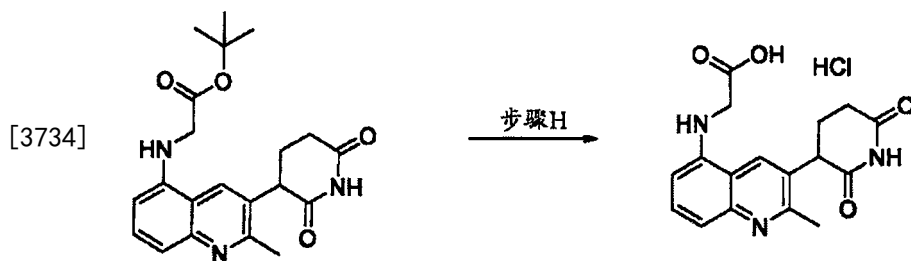
[3729] 步骤G



[3731] 在小瓶中, 将3-(5-氨基-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(50.0mg, 0.186mmol)溶解在DMF(509μL)中, 并且添加KI(30.8mg, 0.186mmol)以及KHCO₃(55.8mg, 0.557mmol), 然后滴加溴乙酸叔丁酯(27μL, 0.186mmol)的DMF(509μL)溶液。在60℃下将反应物搅拌5小时。用反相快速色谱法(H₂O:MeCN+0.1%FA)直接纯化反应混合物, 以得到对应的2-[[3-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-5-基]氨基]乙酸叔丁酯(30.0mg, 0.078mmol, 42.1%), 为黄色固体。

[3732] LCMS(ESI⁺):m/z 384.1[M+H]⁺

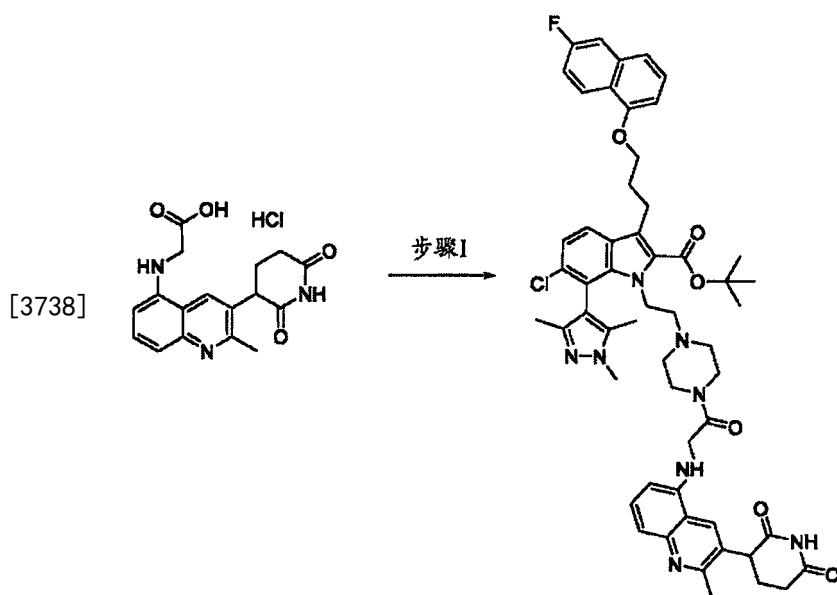
[3733] 步骤H



[3735] 将2- {[3- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -2-甲基喹啉-5-基]氨基} 乙酸叔丁酯 (24.0mg, 0.063mmol) 溶解在DCM (480 μ L) 中, 并且添加TFA (200 μ L, 2.608mmol)。在室温下将混合物搅拌过夜。减压去除溶剂, 并且将产物与1M HCl共蒸发3次。分离2- {[3- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -2-甲基喹啉-5-基]氨基} 乙酸盐酸盐 (22.0mg, 0.060mmol, 96.6%), 为橙色固体。

[3736] LCMS (ESI⁺) :m/z 328.0 [M+H]⁺

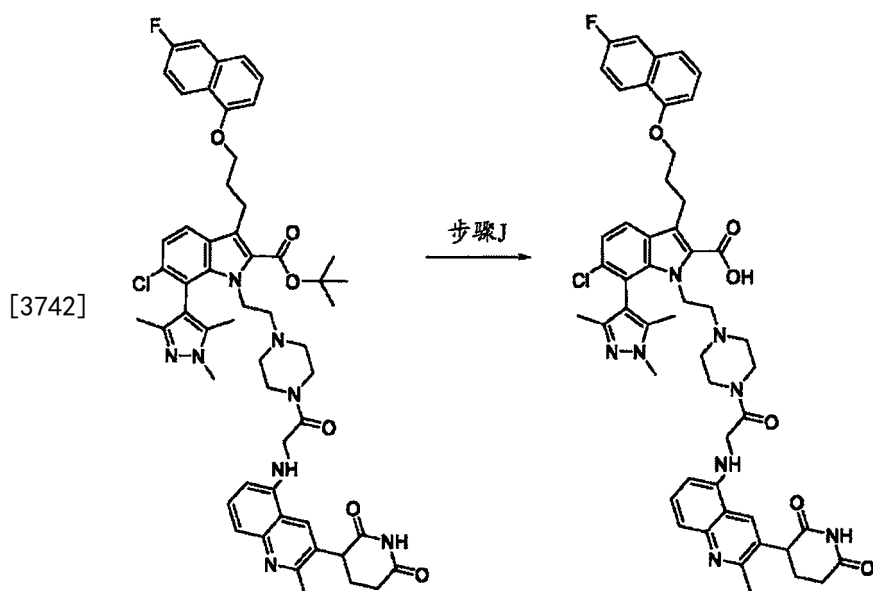
[3737] 步骤I



[3739] 将2- {[3- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -2-甲基喹啉-5-基]氨基} 乙酸盐酸盐 (19.4mg, 0.053mmol)、6-氯-3- {3- [(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基} -1-[2- (哌嗪-1-基) 乙基]-7- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基) -1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (30.0mg, 0.044mmol) 和HATU (22.0mg, 0.058mmol) 溶解在无水的DMF (1.1mL) 中, 并且向混合物中添加DIPEA (0.039mL, 0.222mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时。蒸发溶剂。将残余物溶解在DCM中, 并用盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。粗品6-氯-1- {2-[4- (2- {4- [(2,6-二氧代哌啶-3-基) 氨基] 甲酰基} -2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基) 乙酰基) 哌嗪-1-基] 乙基} -3- {3- [(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基} -7- (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基) -1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (20.0mg) 无需进一步纯化即可用于下一步。

[3740] LCMS (ESI⁺) :m/z 983.95 [M+H]⁺

[3741] 步骤J

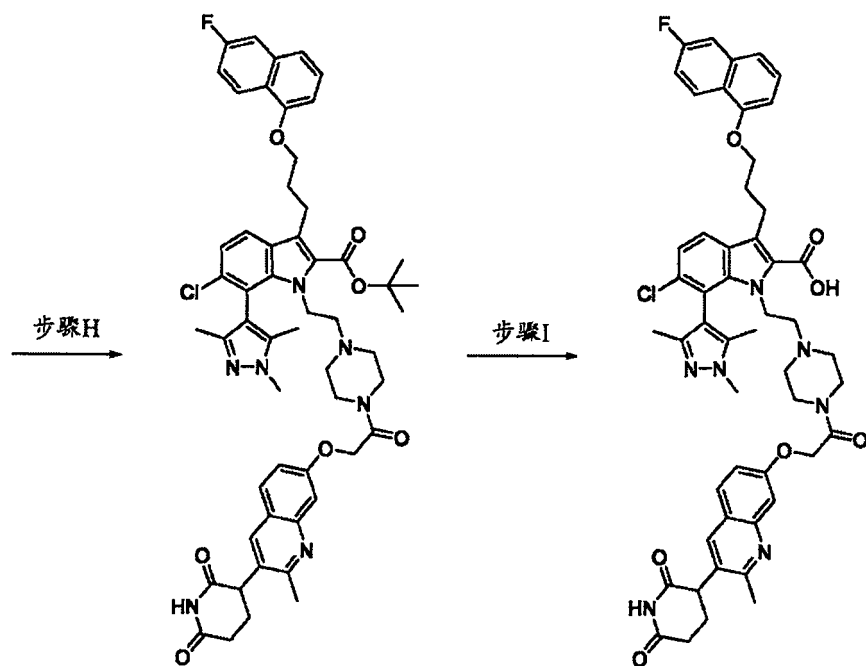
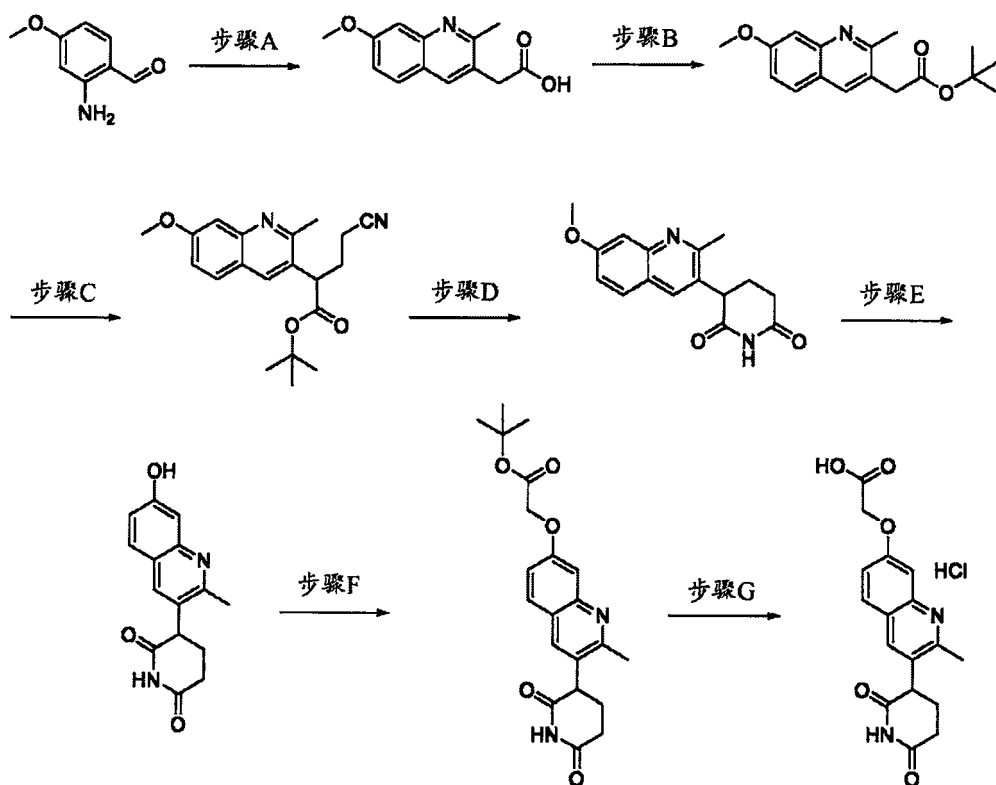


[3743] 将TFA(670μL, 8.749mmol)添加到粗品6-氯-1-{2-[4-(2-{[3-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-5-基]氨基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(20.0mg)在DCM(670μL)中的溶液中,并且在室温下将混合物搅拌过夜。完成后,减压去除溶剂,并且通过制备型HPLC(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗品,以得到对应的6-氯-1-{2-[4-(2-{[3-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-5-基]氨基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(12.1mg, 0.013mmol, 两步收率29.5%),为白色固体。

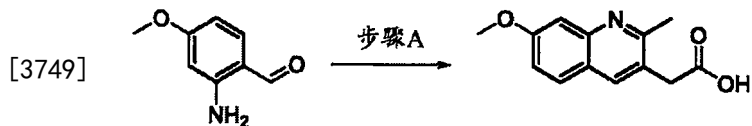
[3744] LCMS (ESI+) : m/z 927.4 [M+H]⁺

[3745] ^1H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ = 10.57 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 9.2, 5.9, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.5, 1H), 7.58 (dd, J = 10.4, 2.7, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.32 (td, J = 8.9, 2.6, 1H), 7.22 (d, J = 8.5, 1H), 7.17 (d, J = 8.3, 1H), 6.87 (dd, J = 5.2, 3.4, 1H), 6.47 (d, J = 7.7, 1H), 6.16-6.07 (m, 1H), 4.33-4.15 (m, 5H), 4.02 (d, J = 4.9, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 4H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.84 (ddd, J = 17.1, 12.8, 5.4, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.42 (qd, J = 12.8, 4.3, 1H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.19-2.01 (m, 7H), 2.01 (d, J = 1.4, 3H), 1.89 (s, 3H) .

[3746] 实施例134:6-氯-1-(2-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3--3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(288)



[3748] 步骤A

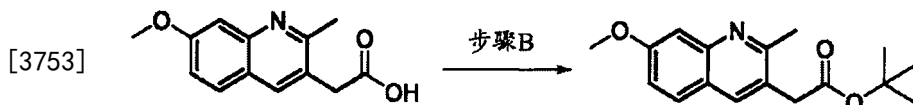


[3750] 在0℃下将2M NaOH溶液(20mL)添加到2-氨基-4-甲氧基苯甲醛(5g, 33.11mmol)和4-氧代戊酸(3.84g, 33.11mmol)在MeOH(60mL)中的搅拌溶液中。然后允许所得反应混合物在室温下搅拌16小时。起始材料消耗后,将反应混合物浓缩以得到粗产物,将其用乙酸酸化(pH=6)并用EtOAc萃取。将所得有机层减压蒸发,以得到2-(7-甲氧基-2-甲基喹啉-3-基)

乙酸 (3.6g, 15.58mmol, 47%), 为灰白色固体。

[3751] LCMS (ESI+): m/z 232.0 $[M+H]^+$

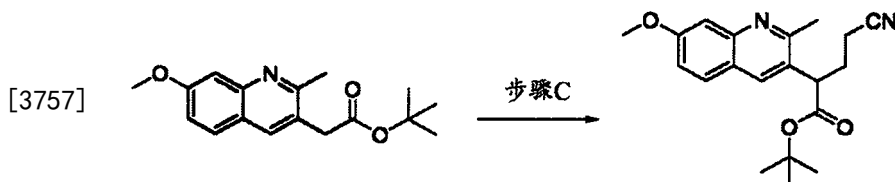
[3752] 步骤B



[3754] 在0℃下将DMAP (349.057mg, 2.857mmol) 添加到DCC (786mg, 3.81mmol) 在DCM (5mL) 中的冷溶液中, 然后添加2-(7-甲氧基-2-甲基喹啉-3-基) 乙酸 (440.0mg, 1.905mmol), 并且在0℃下将所得混合物搅拌5分钟。然后添加叔丁醇 (0.9mL, 0.905mmol) 并且允许所得反应混合物在室温下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后, 将挥发物减压蒸发。将粗产物用EtOAc稀释, 依次用水和盐水洗涤, 将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。用柱色谱法 (SiO_2 , 50-60% EtOAc的己烷溶液) 纯化粗产物, 以得到2-(7-甲氧基-2-甲基喹啉-3-基) 乙酸叔丁酯 (400mg, 1.39mmol, 73.08%), 为灰白色固体。

[3755] LCMS (ESI+): m/z 231.6 $[M+H]^+$

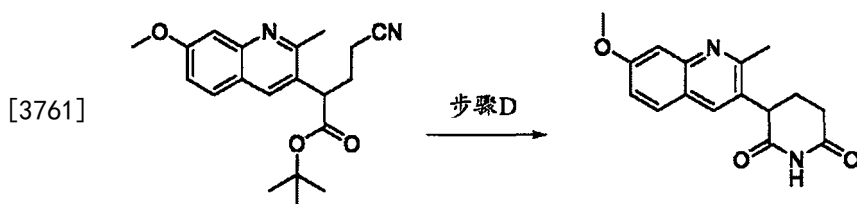
[3756] 步骤C



[3758] 在0℃下将TEBAC (198.3mg, 0.871mmol) 和 K_2CO_3 (120.3mg, 0.871mmol) 添加到2-(7-甲氧基-2-甲基喹啉-3-基) 乙酸叔丁酯 (250mg, 0.871mmol) 在DMF (3mL) 中的搅拌溶液中, 然后在相同温度下将所得反应混合物搅拌15分钟。此后在0℃下添加丙烯腈 (0.085mL, 1.306mmol)。在室温下将所得反应混合物搅拌16小时。通过TLC监测反应进展。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取, 然后将有机层用冷盐水溶液洗涤。将有机层减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法 (SiO_2 , 50% EtOAc的己烷溶液) 纯化粗化合物, 以得到4-氰基-2-(7-甲氧基-2-甲基喹啉-3-基) 丁酸叔丁酯 (100mg, 0.293mmol, 33.74%), 为淡黄色固体。

[3759] LCMS (ESI+): m/z 340.8 $[M+H]^+$

[3760] 步骤D

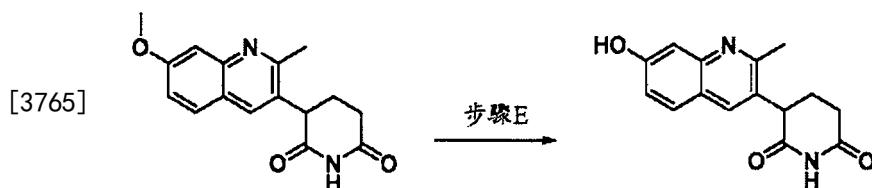


[3762] 在0℃下将 H_2O_2 (0.5mL, 0.293mmol) 和 K_2CO_3 (40.521mg, 0.293mmol) 添加到4-氰基-2-(7-甲氧基-2-甲基喹啉-3-基) 丁酸叔丁酯 (100.0mg, 0.293mmol) 在MeOH (5mL) 中的冷溶液中。在室温下将所得混合物搅拌16小时。起始材料完全消耗后, 蒸馏反应混合物得到粗品, 将粗品溶解在MeCN中, 然后在0℃下添加PTSA (100.976mg, 0.586mmol)。将所得反应混合物回流16小时。起始材料完全消耗后, 将挥发物减压蒸发以得到粗品, 将粗品用EtOAc稀释并依次用 $NaHCO_3$ 溶液和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。然后通过柱色谱法 (SiO_2 , 50-60% EtOAc的己烷溶液) 纯化粗品, 以得到3-(7-甲氧基-2-甲基喹啉-3-基) 哌啶-

2,6-二酮(10mg,0.025mmol,30%),为灰白色固体。

[3763] LCMS (ESI+): m/z 285.43 $[M+H]^+$

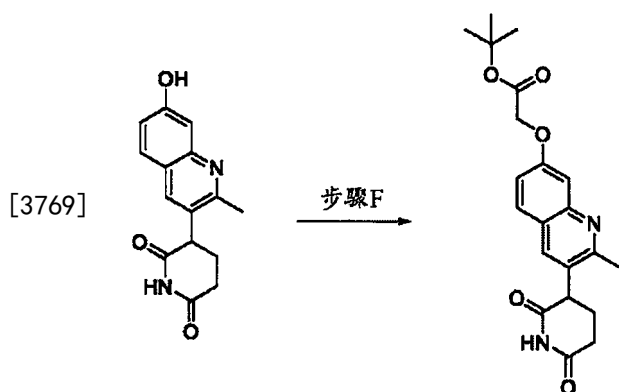
[3764] 步骤E



[3766] 在190℃下在微波辐照下将3-(7-甲氧基-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.246mmol)、苯硫酚(0.25mL,2.46mmol)和 K_2CO_3 (17mg,0.123mmol)在NMP(3mL)中的混合物搅拌30分钟。起始材料完全消耗后,将反应混合物过滤并且通过制备型HPLC(乙酸铵缓冲液:MeCN)纯化滤液,以得到3-(7-羟基-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(40mg,0.148mmol,60%),为灰白色固体。

[3767] LCMS (ESI+): m/z 271.1 $[M+H]^+$

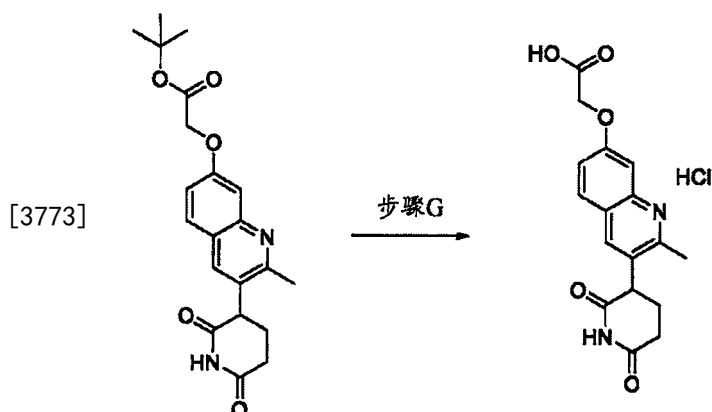
[3768] 步骤F



[3770] 在小瓶中,将3-(7-羟基-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(50.0mg,0.185mmol)溶解在DMF(507 μ L)中,并且添加KI(30.7mg,0.185mmol)以及 $KHCO_3$ (55.6mg,0.555mmol),然后滴加溴乙酸叔丁酯(27 μ L,0.185mmol)的DMF(507 μ L)溶液。在60℃下将反应物搅拌5小时。通过反相快速色谱法(H_2O :MeCN+0.1%FA)直接纯化反应混合物,以得到对应的2-[[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-基]氧基]乙酸叔丁酯(36.0mg,0.094mmol,50.6%),为白色固体。

[3771] LCMS (ESI+): m/z 385.11 $[M+H]^+$

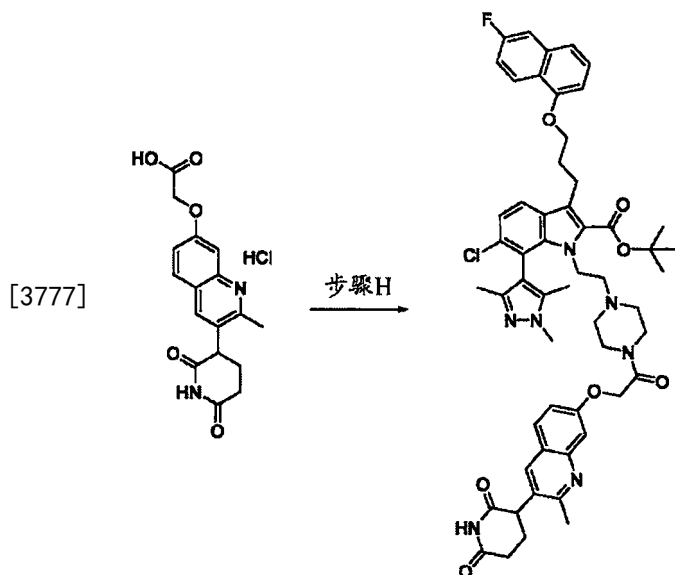
[3772] 步骤G



[3774] 将2- {[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-基]氧基}乙酸叔丁酯(36.0mg, 0.094mmol)溶解在DCM(718 μ L)中,并且添加TFA(200 μ L, 2.608mmol)。在室温下将混合物搅拌过夜。减压去除溶剂,并且将产物与1M HCl共蒸发3次。分离2- {[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-基]氧基}乙酸盐酸盐(27.4mg, 0.075mmol, 79.8%),为绿色固体。

[3775] LCMS (ESI+): m/z 329.05 [M+H]⁺

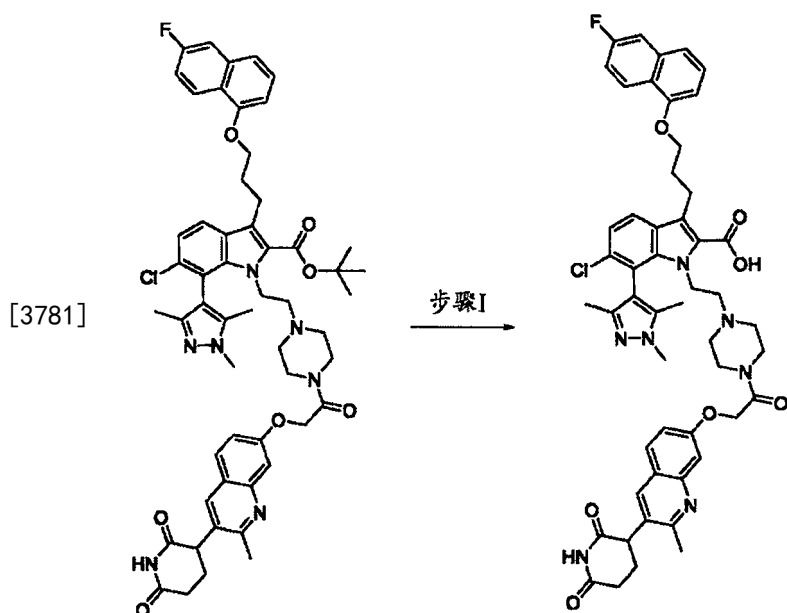
[3776] 步骤H



[3778] 将2- {[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-基]氧基}乙酸盐酸盐(14.9mg, 0.041mmol)、6-氯-3- {3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(25.0mg, 0.037mmol)和HATU(18.3mg, 0.048mmol)溶解在无水DMF(882 μ L)中,并且向混合物中添加DIPEA(32 μ L, 0.185mmol)。将反应物在室温下搅拌18小时。通过制备型HPLC (H₂O:MeCN+0.1%FA),然后通过制备型TLC (SiO₂10%MeOH的DCM溶液)来纯化粗混合物。期望产物6-氯-1- {2-[4-(2-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3- {3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(13.9mg, 0.014mmol, 38.1%)直接用于下一步。

[3779] LCMS (ESI+): m/z 984.41 [M+H]⁺

[3780] 步骤I

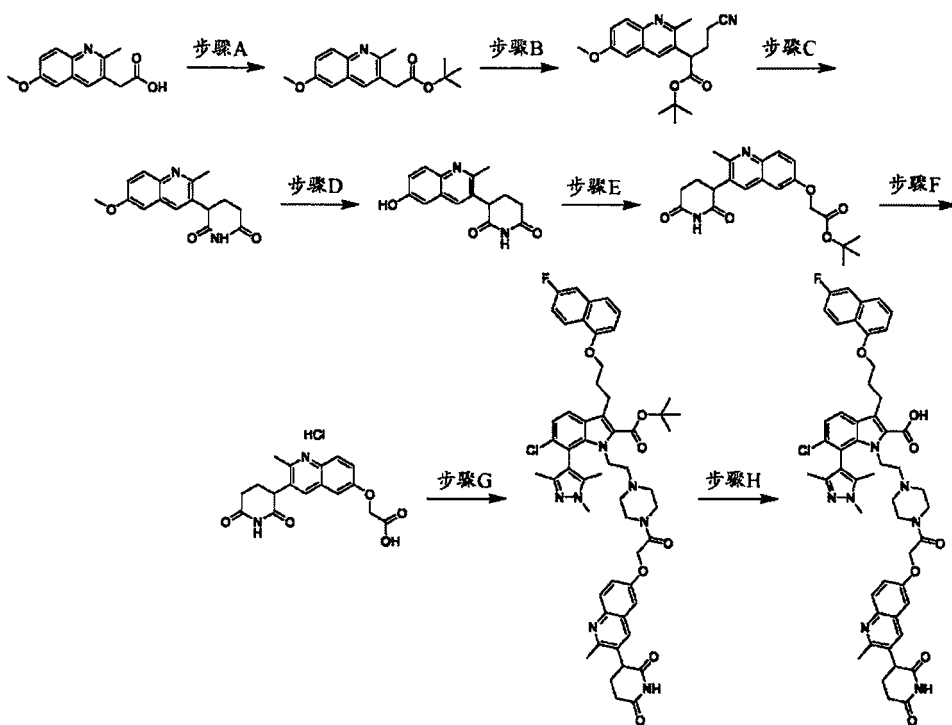


[3782] 将TFA(436 μ L, 5.687mmol)添加到6-氯-1-{2-[4-(2-{[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(13.0mg, 0.013mmol)在DCM(436 μ L)中的溶液中,然后在室温下将混合物搅拌过夜。完成后,减压去除溶剂,并且用制备型HPLC(H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗品,以得到对应的6-氯-1-{2-[4-(2-{[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(8.2mg, 0.009mmol, 66.5%),为白色固体。

[3783] LCMS(ESI⁺):m/z 928.2[M+H]⁺

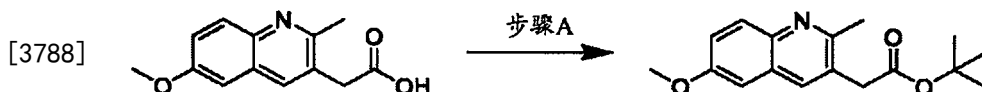
[3784] ¹H NMR(500MHz[z, DMSO, 353K]) δ =10.56(s, 1H), 8.24(dd, J=9.2, 5.9, 1H), 7.97(s, 1H), 7.76(d, J=8.9, 1H), 7.70(d, J=8.5, 1H), 7.58(dd, J=10.4, 2.6, 1H), 7.44-7.38(m, 2H), 7.35-7.28(m, 2H), 7.21(d, J=8.5, 1H), 7.18(dd, J=8.9, 2.6, 1H), 6.87(dd, J=5.6, 3.0, 1H), 4.88(s, 2H), 4.34-4.13(m, 5H), 3.75(s, 3H), 3.43-3.36(m, 4H), 3.31-3.23(m, 2H), 2.81(ddd, J=17.6, 12.5, 5.4, 1H), 2.65-2.59(m, 4H), 2.39-2.30(m, 1H), 2.29-2.19(m, 2H), 2.19-2.04(m, 7H), 2.00(s, 3H), 1.88(s, 3H)。

[3785] 实施例135. 6-氯-1-{2-[4-(2-{[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(289)



[3786]

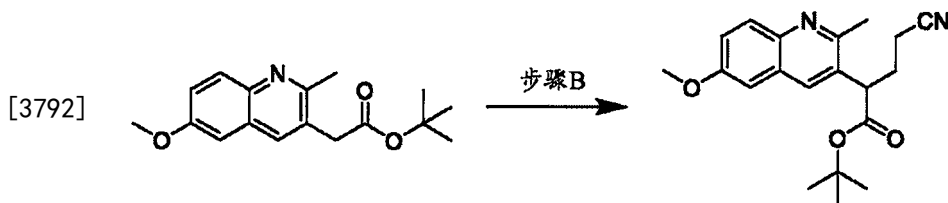
[3787] 步骤A



[3789] 在0℃下将DMAP (1.34g, 10.9mmol) 添加到DCC (3.5g, 16.9mmol) 在DCM (24mL) 中的冷溶液中, 然后添加2-(6-甲氧基-2-甲基喹啉-3-基) 乙酸 (1.95g, 8.43mmol), 并且在0℃下将所得混合物搅拌5分钟。然后添加叔丁醇 (12.1mL, 126.6mmol) 并且允许所得反应混合物在室温下在氮气下搅拌12小时。起始材料完全消耗 (通过TLC和LCMS监测) 后, 将溶剂减压蒸发以得到粗化合物。然后将其用EtOAc稀释并依次用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后用柱色谱法 (SiO₂, 20-30% EtOAc的己烷溶液) 纯化粗化合物, 以得到2-(6-甲氧基-2-甲基喹啉-3-基) 乙酸叔丁酯 (1g, 3.48mmol, 41%), 为灰白色固体。

[3790] LCMS (ESI⁺): m/z 287.8 [M+H]⁺

[3791] 步骤B

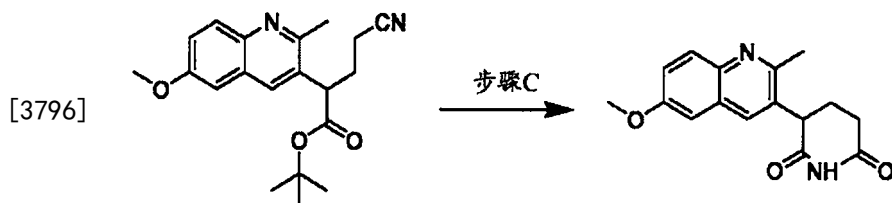


[3793] 在0℃下在氮气氛下, 将K₂CO₃ (0.48g, 3.48mmol) 添加到2-(6-甲氧基-2-甲基喹啉-3-基) 乙酸叔丁酯 (1g, 3.48mmol) 在DMF (15mL) 中的搅拌溶液中, 然后添加TEBAC (0.792g, 3.48mmol)。然后将丙烯腈 (0.185mL, 3.82mmol) 添加到反应混合物中, 并且允许所得反应混合物在室温下在氮气下搅拌6小时。起始材料完全消耗 (通过TLC和LCMS监测) 后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 并依次用冷水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后用柱色谱法 (SiO₂, 30-40% EtOAc的己烷溶液) 纯化粗化合物, 以得到4-氰基-

2-(6-甲氧基-2-甲基喹啉-3-基)丁酸叔丁酯(0.75g, 2.2mmol, 63%), 为淡黄色粘性固体。

[3794] LCMS (ESI+): m/z 341.0 $[M+H]^+$

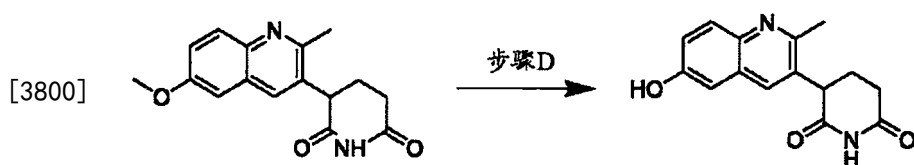
[3795] 步骤C



[3797] 在0℃下在氮气氛下,将 H_2O_2 (0.3mL, 8.8mmol) 添加到4-氰基-2-(6-甲氧基-2-甲基喹啉-3-基)丁酸叔丁酯(0.6g, 1.76mmol) 在MeOH (8mL) 中的搅拌溶液中,然后添加 K_2CO_3 (242mg, 1.75mmol)。然后允许所得反应混合物在室温下在氮气下搅拌24小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将挥发物减压蒸发以得到粗化合物,然后将粗化合物悬浮在MeCN (5mL) 中,并且向其中添加PTSA (0.42g, 2.24mmol)。将所得反应混合物回流16小时。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,通过 Et_3N 中和和酸并蒸发以得到粗化合物,然后用柱色谱法(SiO_2 , 5-10% MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到3-(6-甲氧基-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.22g, 0.774mmol, 44%), 为灰白色固体。

[3798] LCMS (ESI+): m/z 285.1 $[M+H]^+$

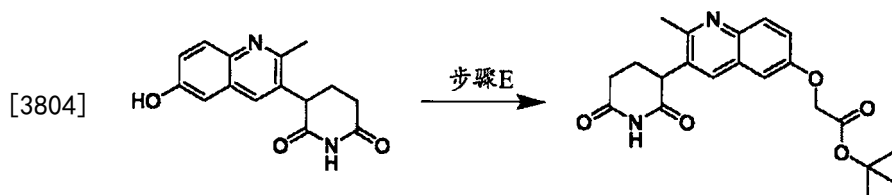
[3799] 步骤D



[3801] 在190℃下在微波下将3-(6-甲氧基-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(100mg, 0.35mmol)、苯硫酚(0.38mL, 3.5mmol) 和 K_2CO_3 (24mg, 0.17mmol) 在NMP (3mL) 中的混合物辐照30分钟。起始材料完全消耗(通过LCMS监测)后,将反应混合物过滤,并且通过反相制备型HPLC(C18, 20mM乙酸铵的 H_2O :MeCN溶液)纯化滤液,以得到3-(6-羟基-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(30mg, 0.111mmol, 32%), 为灰白色固体。

[3802] LCMS (ESI+): m/z 277.1 $[M+H]^+$

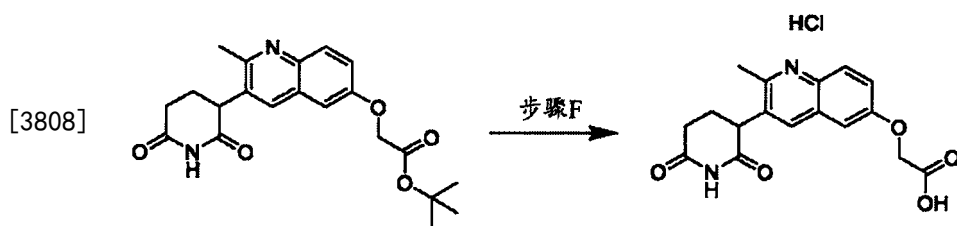
[3803] 步骤E



[3805] 将3-(6-羟基-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(35.0mg, 0.129mmol) 溶解在DMF (2.0mL) 中,并且添加KI (21.5mg, 0.129mmol) 和 $KHCO_3$ (38.9mg, 0.388mmol), 然后添加溴乙酸叔丁酯(0.023mL, 0.155mmol)。在60℃下将反应物搅拌6小时。用反相快速色谱法(C18, H_2O :MeCN+0.1%FA) 直接纯化粗品,以得到对应的2-[[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-基]氧基]乙酸叔丁酯(23.5mg, 0.061mmol, 47%), 为白色固体。

[3806] LCMS (ESI+): m/z 385.4 $[M+H]^+$

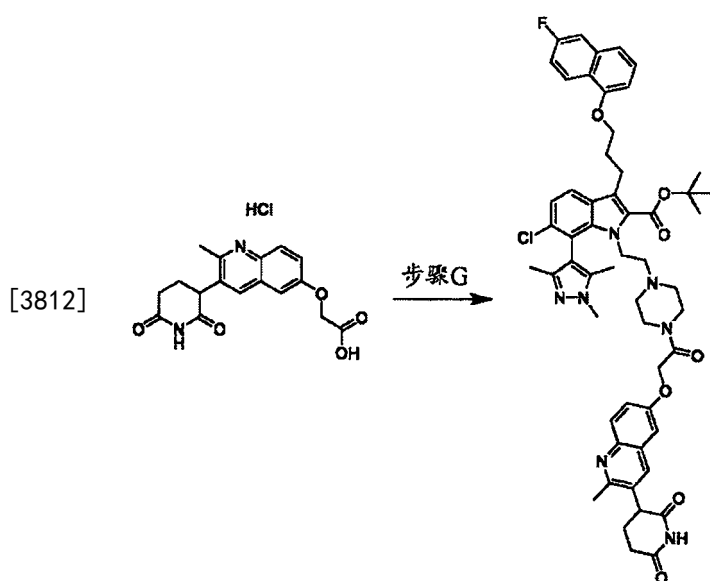
[3807] 步骤F



[3809] 将TFA(1.0mL, 13.059mmol)添加到2-{[3-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-基]氧基}乙酸叔丁酯(23.5mg, 0.061mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌5小时。将粗品真空浓缩并溶解在H₂O中。向溶液中添加36% HCl, 并将其蒸发。分离产物2-{[3-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-基]氧基}乙酸盐酸盐(6.8mg, 0.019mmol, 31.1%), 为淡棕色固体。

[3810] LCMS (ESI⁺): m/z 328.95 [M+H]⁺

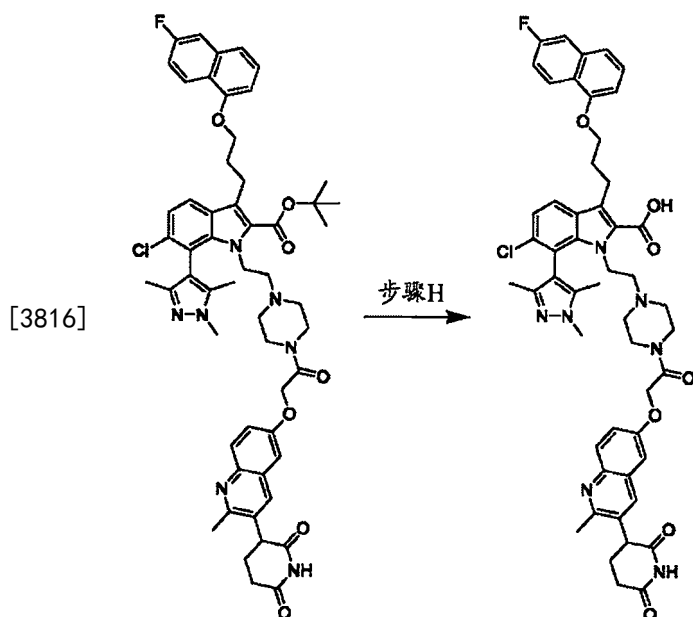
[3811] 步骤G



[3813] 将HATU(11.3mg, 0.030mmol)和DIPEA(0.008mL, 0.044mmol)添加到2-{[3-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-基]氧基}乙酸盐酸盐(5.8mg, 0.016mmol)和6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(10.0mg, 0.015mmol)在无水DMF(2.0mL)中的溶液中。在室温下将反应物搅拌15分钟。将粗品用DCM稀释并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 以得到6-氯-1-{2-[4-(2-{[3-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(45.9mg, 粗品), 为黄色油状物, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3814] LCMS (ESI⁺): m/z 493.8 [M+2H]²⁺

[3815] 步骤H

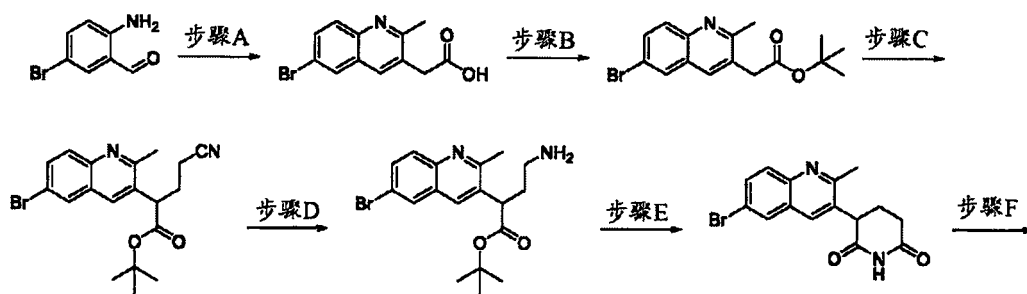


[3817] 将TFA (1.0mL, 13.059mmol) 添加到6-氯-1-{2-[4-(2-{[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (45.9mg, 粗品) 在DCM (1.0mL) 中的溶液中。在室温下将反应混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并用制备型HPLC (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化, 以获得6-氯-1-{2-[4-(2-{[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (8.2mg, 0.009mmol, 两步骤56%), 为黄色固体。

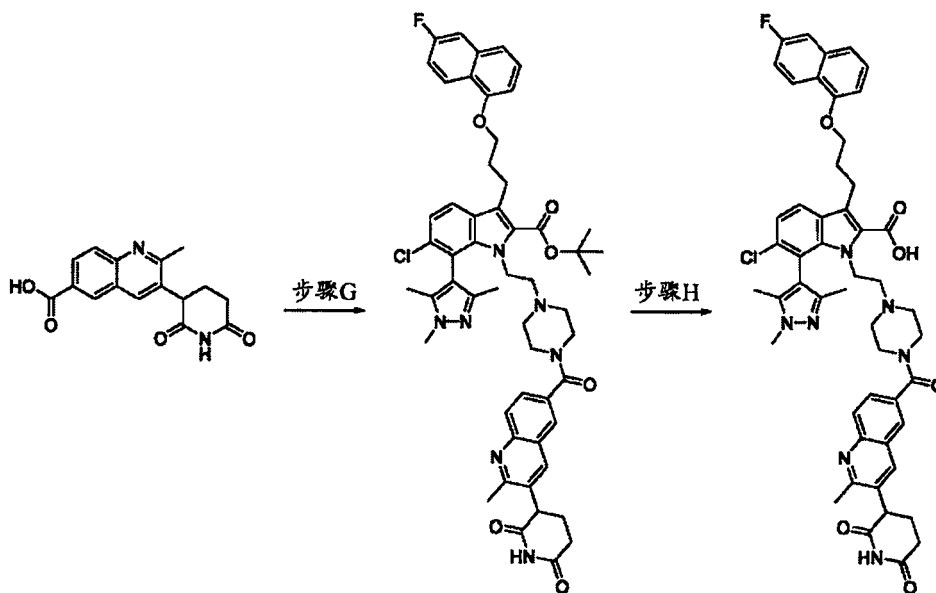
[3818] LCMS (ESI⁺): m/z 928.15 [M+H]⁺

[3819] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.58 (s, 1H), 8.24 (dd, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.58 (dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.22 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.87 (dd, J=5.6, 3.1Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.32-4.16 (m, 5H), 3.74 (d, J=1.4Hz, 3H), 3.41-3.36 (m, 4H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.80 (ddd, J=17.5, 12.3, 5.4Hz, 1H), 2.64-2.59 (m, 4H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 7H), 2.00 (d, J=2.6Hz, 3H), 1.88 (s, 3H)。

[3820] 实施例136. 6-氯-1-(2-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (290)



[3821]



[3822] 步骤A

[3823]



[3824] 在0℃下将4-氧代戊酸(10.34mL, 101.5mmol)滴加到2-氨基-5-溴苯甲醛(5.8g, 28.99mmol)在MeOH(140mL)中的搅拌溶液中,然后滴加2M氢氧化钠水溶液(20mL)。允许所得反应混合物回流18小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物减压浓缩。用最少量的水溶解残余物并用Et₂O洗涤(2-3次)。然后将水层用乙酸中和,并且过滤得到的沉淀,用乙醚和戊烷洗涤,以得到5g粗品2-(6-溴-2-甲基喹啉-3-基)乙酸,为黄色固体,其无需进一步纯化直接用于下一步。

[3825] LCMS (ESI+): m/z 280.0 & 282.0 [M+H]⁺

[3826] 步骤B

[3827]

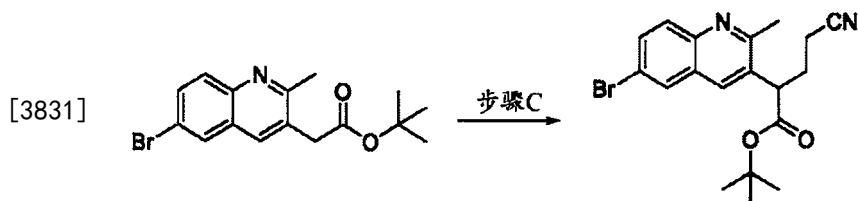


[3828] 在0℃下将DMAP(3.29g, 26.93mmol)添加到DCC(8.55g, 41.43mmol)在DCM(100mL)中的冷溶液中,然后添加粗品2-(6-溴-2-甲基喹啉-3-基)乙酸(5g),并且在0℃下将所得混合物搅拌5分钟。然后将叔丁醇(3.071mL, 103.57mmol)添加到反应混合物中并且允许所得反应混合物在室温下在氮气下搅拌12小时。起始材料完全消耗后,将溶剂减压蒸发以得到粗化合物。然后将粗化合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后用柱色谱法(SiO₂, 30-40% EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合

物,以得到2-(6-溴-2-甲基喹啉-3-基)乙酸叔丁酯(4g,11.89mmol,两步骤41%),为灰白色固体。

[3829] LCMS(ESI+):m/z 335.4[M+H]⁺

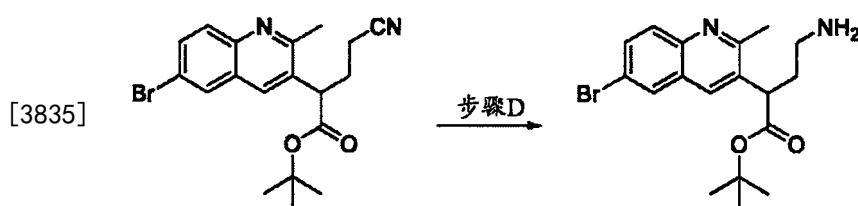
[3830] 步骤C



[3832] 在0℃下在氮气氛下,将K₂CO₃(1.81g,13.095mmol)添加到2-(6-溴-2-甲基喹啉-3-基)乙酸叔丁酯(4g,11.89mmol)在DMF(50mL)中的搅拌溶液中,然后添加TEBAC(2.712g,11.905mmol)。然后将丙烯腈(0.858mL,13.095mmol)添加到反应混合物中,并且允许所得反应混合物在室温下在氮气下搅拌3小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用冷水和盐水洗涤,将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂,30-50%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到2-(6-溴-2-甲基喹啉-3-基)-4-氰基丁酸叔丁酯(1.4g,3.6mmol,30%,为淡黄色粘性固体。

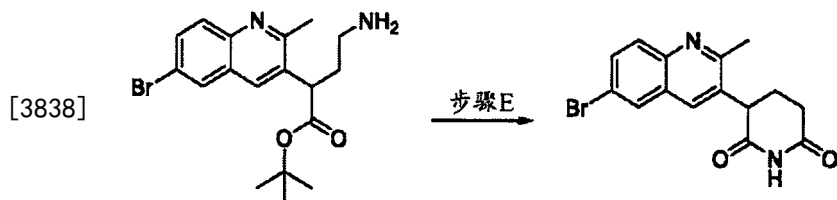
[3833] LCMS(ESI+):m/z 387.4[M+H]⁺

[3834] 步骤D



[3836] 在0℃下在氮气氛下,将H₂O₂(1.5mL,3.6mmol)添加到2-(6-溴-2-甲基喹啉-3-基)-4-氰基丁酸叔丁酯(1.4g,3.6mmol)在MeOH(18mL)中的溶液中,然后添加K₂CO₃(995mg,7.209mmol)。然后允许所得反应混合物在室温下在氮气下搅拌16小时。起始材料消耗后,将反应混合物真空浓缩,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO₂,2-3%MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到4-氨基-2-(6-溴-2-甲基喹啉-3-基)丁酸叔丁酯(700.0mg,1.85mmol,51%),为白色固体。

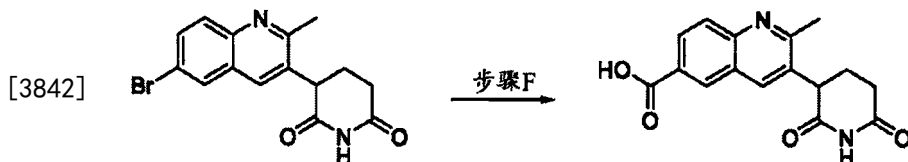
[3837] 步骤E



[3839] 在室温下将PTSA(980g,5.156mmol)添加到4-氨基-2-(6-溴-2-甲基喹啉-3-基)丁酸叔丁酯(700mg,1.85mmol)在MeCN(10.0mL)中的搅拌溶液中,然后将反应混合物回流16小时。起始材料完全消耗后,通过在0℃下添加Et₃N来中和反应混合物,然后蒸发以得到粗化合物,然后用柱色谱法(SiO₂,5%MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到3-(6-溴-2-甲基喹啉-3-基)吡啶-2,6-二酮(350mg,1.05mmol,57%),为白色固体。

[3840] LCMS(ESI+):m/z 333.1&335.0[M+H]⁺

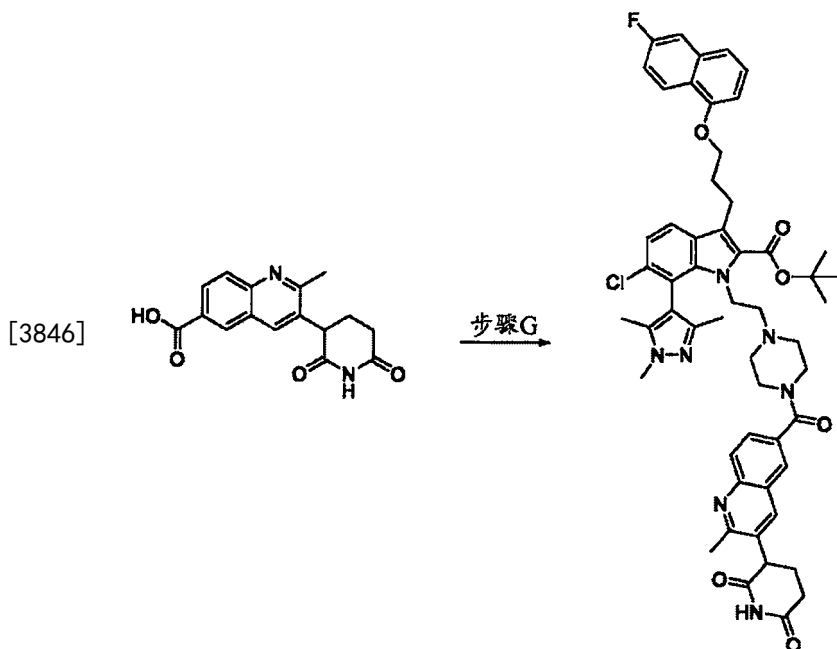
[3841] 步骤F



[3843] 在室温下将BINAP (65.34mg, 0.105mmol)、Mo(CO)₆ (277.32mg, 1.05mmol) 和CsF (160mg, 1.05mmol) 依次添加到3-(6-溴-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮 (350.0mg, 1.05mmol) 在DMF (5.0mL)、H₂O (3mL)、MeCN (5mL) 中的溶液中。将反应混合物用氩气脱氧10分钟,然后向其中添加Pd(OAc)₂ (11.8mg, 0.053mmol)。允许反应混合物在90℃下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物通过**Celite®**垫过滤,并且通过反相制备型HPLC (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化滤液,以得到3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-羧酸 (130mg, 0.436mmol, 41.5%), 为白色固体。

[3844] LCMS (ESI⁺): m/z 299.2 [M+H]⁺

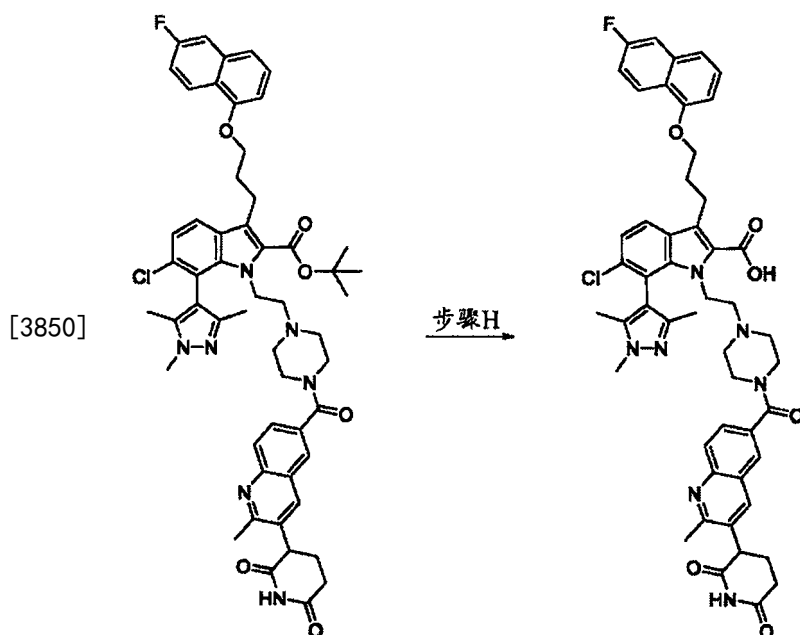
[3845] 步骤G



[3847] 将DIPEA (0.019mL, 0.111mmol) 和HATU (14.8mg, 0.039mmol) 添加到3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-羧酸 (25.0mg, 0.037mmol) 在无水DMF (1.2mL) 中的溶液中。在氩气氛下将反应物搅拌15分钟,并且添加6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (25.0mg, 0.037mmol)。将反应物搅拌60分钟。起始材料完全消耗后,将溶液用DCM稀释,并用盐水和水洗。将有机层经无水MgSO₄干燥并过滤。将所得物质减压干燥,以得到粗品6-氯-1-(2-{4-[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-羧基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯,其直接用于下一步。

[3848] LCMS (ESI⁺): m/z 954.4 [M+H]⁺

[3849] 步骤H

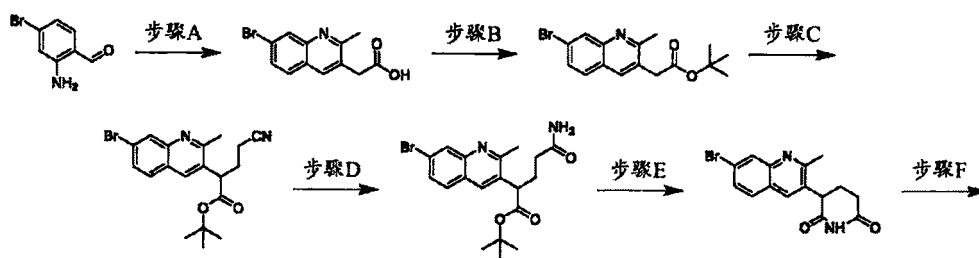


[3851] 在氩气氛下将先前步骤中获得的粗品6-氯-1-(2-{4-[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-羰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-茛-2-羧酸叔丁酯溶解在DCM(0.4mL)中,并且添加TFA(0.400mL,5.224mmol)。在室温下将反应物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将溶液减压浓缩至干,溶解在DMSO中并用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以得到6-氯-1-(2-{4-[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-6-羰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-茛-2-羧酸(18.2mg,0.020mmol,两步骤54%),为白色固体。

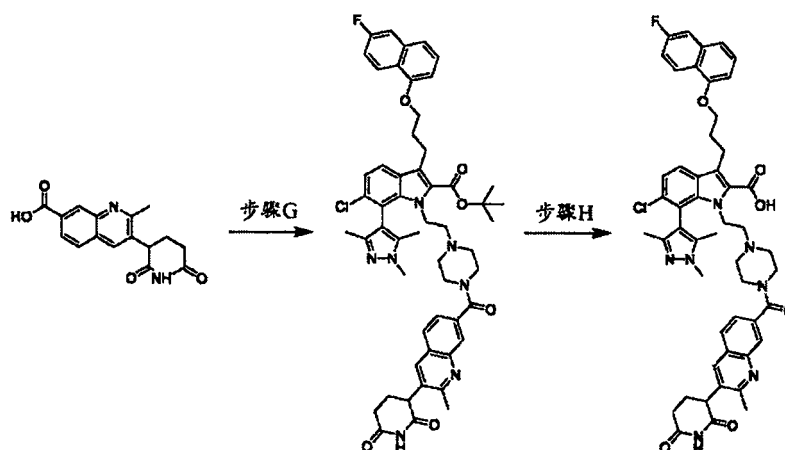
[3852] LCMS(ESI⁺):m/z 898.15[M+H]⁺

[3853] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ10.61(s,1H),8.23(dd,J=9.3,5.9Hz,1H),8.14-8.13(m,1H),7.93(d,J=8.6Hz,1H),7.86(d,J=1.9Hz,1H),7.70(d,J=8.5Hz,1H),7.61(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.58(dd,J=10.3,2.6Hz,1H),7.43-7.37(m,2H),7.32(td,J=8.9,2.6Hz,1H),7.21(d,J=8.5Hz,1H),6.86(dd,J=6.4,2.2Hz,1H),4.34-4.14(m,5H),3.73(d,J=2.6Hz,3H),3.49-3.34(m,4H),3.32-3.25(m,2H),2.83(ddd,J=17.6,12.5,5.4Hz,1H),2.69(s,3H),2.68-2.61(m,1H),2.44-2.32(m,1H),2.27-2.20(m,2H),2.20-2.07(m,7H),2.01(s,3H),1.88(s,3H)。

[3854] 实施例137. 6-氯-1-(2-{4-[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-羰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(291)



[3855]



[3856] 步骤A

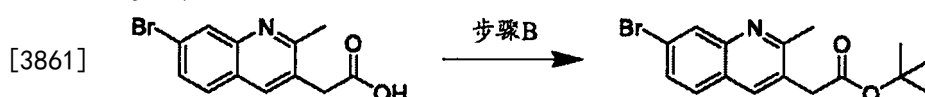


[3857]

[3858] 在室温下将4-氧代戊酸 (5.24g, 44.99mmol) 添加到2-氨基-4-溴苯甲醛 (6.0g, 29.99mmol) 在MeOH (100mL) 中的溶液中, 然后滴加2M氢氧化钠水溶液 (24mL)。然后允许所得反应混合物回流16小时。起始材料完全消耗 (通过LCMS监测) 后, 将反应混合物减压浓缩。然后用乙酸中和反应混合物, 并且将所得沉淀过滤, 并用乙醚和戊烷洗涤, 以得到2-(7-溴-2-甲基喹啉-3-基) 乙酸 (8.0g, 28.57mmol, 95%), 为淡黄色粘性固体。

[3859] LCMS (ESI⁺): m/z 280.0 [M+H]⁺

[3860] 步骤B

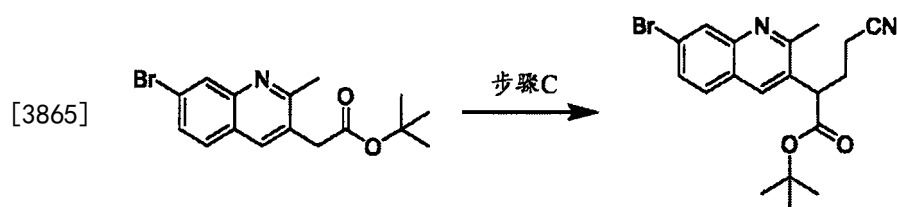


[3861]

[3862] 在0℃下将DMAP (4.55g, 37.27mmol) 添加到DCC (11.83g, 57.35mmol) 在DCM (150mL) 中的冷溶液中, 然后添加2-(7-溴-2-甲基喹啉-3-基) 乙酸 (8.0g, 28.67mmol), 并且在0℃下将所得混合物搅拌5分钟。然后添加叔丁醇 (4.25mL, 143.37mmol) 并且允许所得反应混合物在室温下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗 (通过LCMS监测) 后, 将溶剂减压蒸发以得到粗化合物。然后将其用EtOAc稀释并依次用水和盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法 (SiO₂, 25% EtOAc的己烷溶液) 纯化粗化合物, 以获得2-(7-溴-2-甲基喹啉-3-基) 乙酸叔丁酯 (5.0g, 14.88mmol, 52%), 为白色粘性固体。

[3863] LCMS (ESI⁺): m/z 335.3 [M+H]⁺

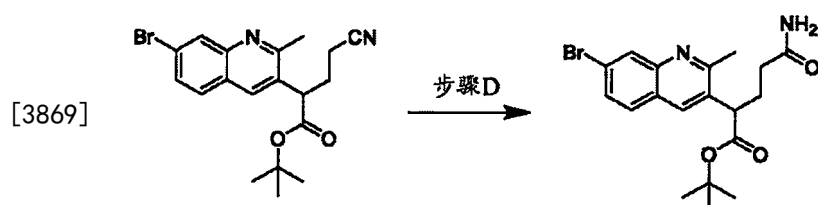
[3864] 步骤C



[3866] 在0℃下在氮气氛下将 K_2CO_3 (2g, 14.88mmol) 添加到2-(7-溴-2-甲基喹啉-3-基) 乙酸叔丁酯 (5.0g, 14.88mmol) 在DMF (250mL) 中的溶液中, 然后添加TEBAC (3.4g, 14.88mmol)。然后在室温下将MeCN (0.8mL, 14.88mmol) 添加到反应混合物中。然后允许所得反应混合物在室温下在氮气下搅拌4小时。起始材料完全消耗 (通过LCMS监测) 后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 并依次用冷水和盐水洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后用柱色谱法 (SiO_2 , 20-25% EtOAc的己烷溶液) 纯化粗化合物, 以得到2-(7-溴-2-甲基喹啉-3-基) -4-氰基丁酸叔丁酯 (2.7g, 6.94mmol, 47%), 为白色粘性液体。

[3867] LCMS (ESI⁺) : m/z 390.8 [M+H]⁺

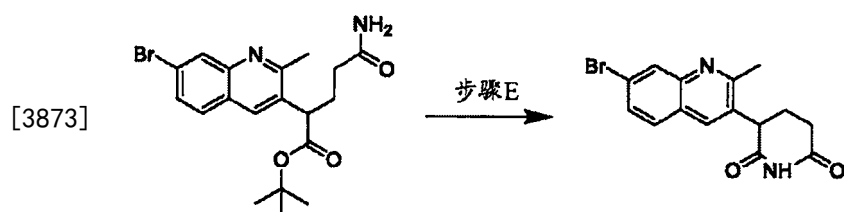
[3868] 步骤D



[3870] 在0℃下在氮气氛下, 将 H_2O_2 (1.061mL, 31.21mmol) 添加到2-(7-溴-2-甲基喹啉-3-基) -4-氰基丁酸叔丁酯 (2.7g, 6.94mmol) 在MeOH (100mL) 中的搅拌溶液中, 然后添加 K_2CO_3 (0.191g, 1.39mmol)。然后允许所得反应混合物在室温下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后, 减压去除溶剂, 以获得5-氨基-2-(7-溴-2-甲基喹啉-3-基) -5-氧代戊酸叔丁酯 (2.7g, 粗品), 其无需进一步纯化直接用于下一步。

[3871] LCMS (ESI⁺) : m/z 407.1 [M+H]⁺

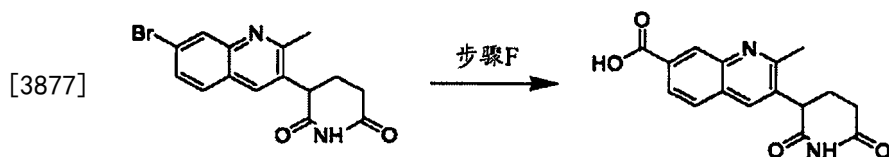
[3872] 步骤E



[3874] 将粗品5-氨基-2-(7-溴-2-甲基喹啉-3-基) -5-氧代戊酸叔丁酯 (2.7g, 粗品) 溶解在150.0mL MeCN中, 并且添加对甲苯磺酸一水合物 (4.56mg, 26.515mmol), 然后允许所得反应混合物在80℃下加热16小时。反应完成 (通过LCMS监测) 后, 将反应混合物减压浓缩并用EtOAc稀释并过滤。将获得的粗产物用柱色谱法 (SiO_2 , 40-45% EtOAc的DCM溶液) 纯化, 以得到3-(7-溴-2-甲基喹啉-3-基) 吡啶-2,6-二酮 (1.5g, 4.50mmol, 两步骤64.8%), 为白色固体。

[3875] LCMS (ESI⁺) : m/z 334.9 [M+H]⁺

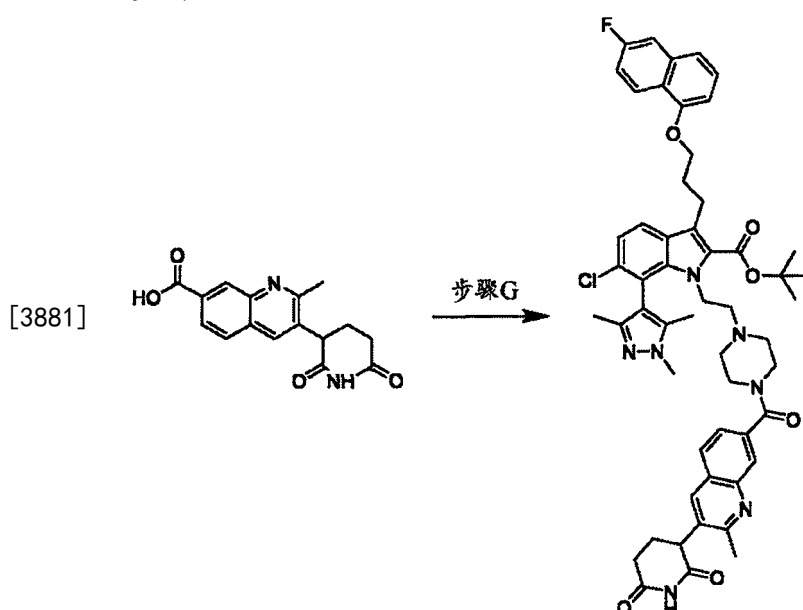
[3876] 步骤F



[3878] 将CsF (0.46g, 3.01mmol) 添加到3-(7-溴-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮 (1.0g, 3.01mmol)、Mo(CO)₆ (0.795g, 3.01mmol) 在MeCN (10mL)、DMF (10mL) 和水 (8mL) 中的溶液中。将反应混合物用氩气流脱氧10分钟。将BINAP (0.19g, 0.30mmol) 添加到反应混合物中, 然后添加Pd(OAc)₂ (0.034g, 0.15mmol), 并且允许在90℃下搅拌16小时。起始材料完全消耗后, 将反应混合物通过**Celite®**过滤并用MeCN洗涤, 然后减压浓缩以得到粗材料, 用制备型HPLC (C18, 10mM乙酸铵缓冲液:MeCN) 纯化粗材料, 以获得3-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-羧酸 (325mg, 1.1mmol, 36.5%), 为灰白色固体。

[3879] LCMS (ESI⁺): m/z 299.0 [M+H]⁺

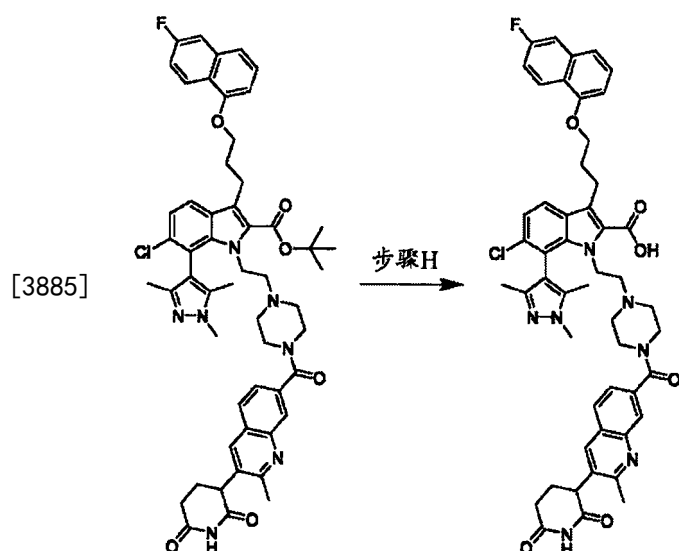
[3880] 步骤G



[3882] 将HATU (22.6mg, 0.059mmol) 和DIPEA (0.026mL, 0.148mmol) 添加到6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (20.0mg, 0.030mmol) 和3-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-羧酸 (10.6mg, 0.036mmol) 在无水的DMF (2.0mL) 中的溶液中。在室温下将反应物搅拌30分钟。将粗品稀释在DCM中并用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 以获得6-氯-1-(2-{4-[3-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-羧基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯 (50mg, 粗品), 为黄色油状物, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3883] LCMS (ESI⁺): m/z 954.4 [M+H]⁺

[3884] 步骤H

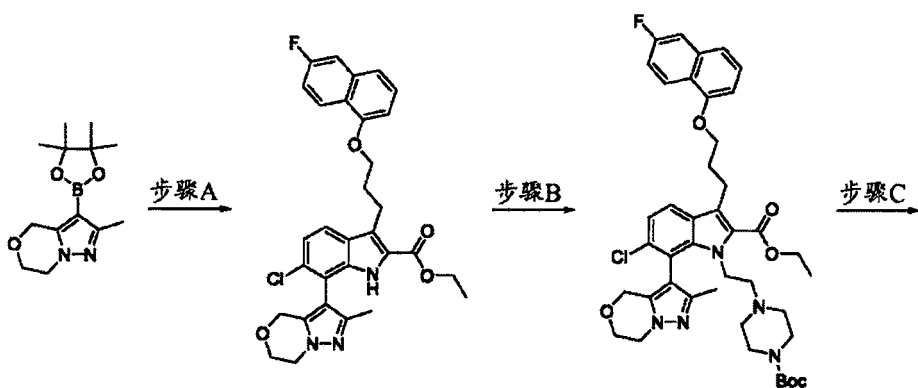


[3886] 将TFA(1.0mL)添加到6-氯-1-(2-{4-[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-羰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(50mg,粗品)在DCM(1.0mL)中的溶液中,并且接下来在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品真空浓缩并用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化,以获得6-氯-1-(2-{4-[3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基喹啉-7-羰基]哌嗪-1-基}乙基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(12.75mg,0.014mmol,两步骤46.7%),为白色固体。

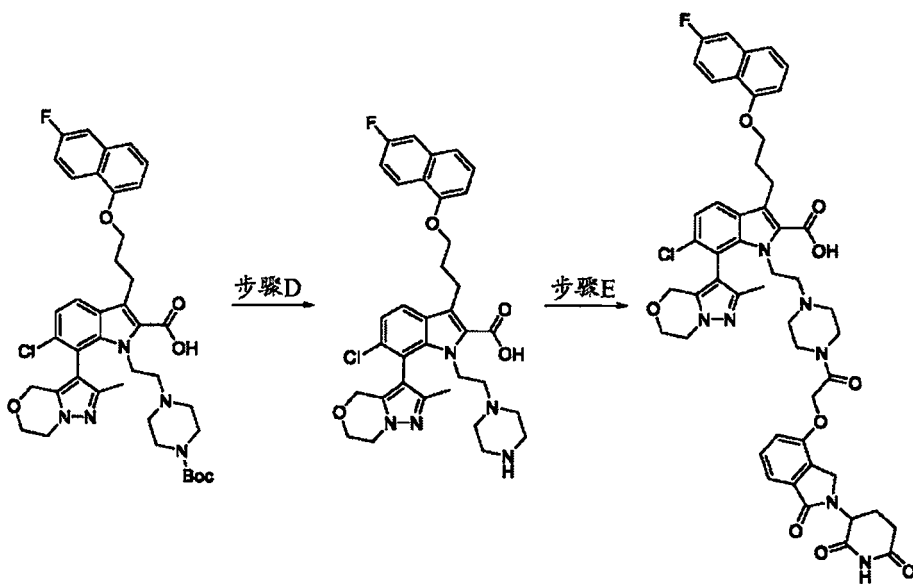
[3887] LCMS(ESI⁺):m/z 898.25[M+H]⁺

[3888] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ12.73(s,1H),10.61(s,1H),8.23(dd,J=9.3,5.9Hz,1H),8.12(s,1H),7.92(d,J=8.3Hz,1H),7.82(s,1H),7.69(d,J=8.5Hz,1H),7.58(dd,J=10.4,2.7Hz,1H),7.44(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.42-7.38(m,2H),7.32(td,J=8.9,2.6Hz,1H),7.20(d,J=8.5Hz,1H),6.86(dd,J=6.4,2.3Hz,1H),4.32-4.26(m,2H),4.24(t,J=6.3Hz,2H),4.22-4.16(m,1H),3.75(s,3H),3.41(bs,4H),3.29-3.26(m,2H),2.83(ddd,J=17.6,12.6,5.4Hz,1H),2.69(s,3H),2.68-2.62(m,1H),2.45-2.36(m,1H),2.27-2.21(m,2H),2.20-2.10(m,7H),2.02(s,3H),1.88(s,3H)。

[3889] 实施例138. 6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸(346)

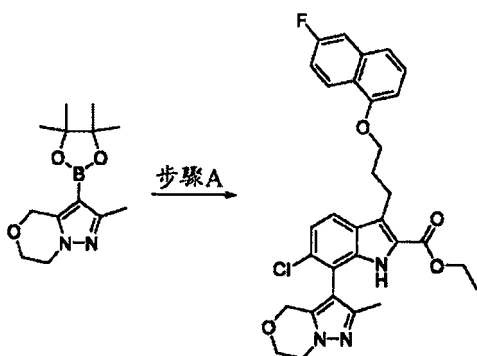


[3890]



[3891] 步骤A

[3892]

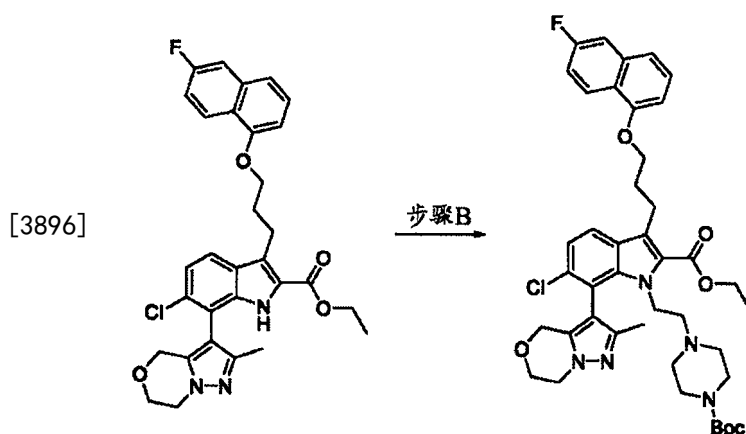


[3893] 在室温下在氮气氛下将2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪(154mg,0.58mmol)和 K_3PO_4 (184mg,0.872mmol)添加到7-溴-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(150mg,0.30mmol)在二恶烷(3.6mL)和水(0.9mL)中的溶液中。使用氩气将混合物脱氧,并且在氩气氛下向混合物中添加 $PdCl_2(dtbpf)$ (38mg,0.058mmol)。然后将反应混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过**Celite®**垫过滤,并且减压蒸发滤液以得到残余物。然后将其用EtOAc稀释并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 ,20-30%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-6,7-二氢-

4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(120mg,0.213mmol,71%),为棕色固体。

[3894] LCMS(ESI+):m/z 562.3[M+H]⁺

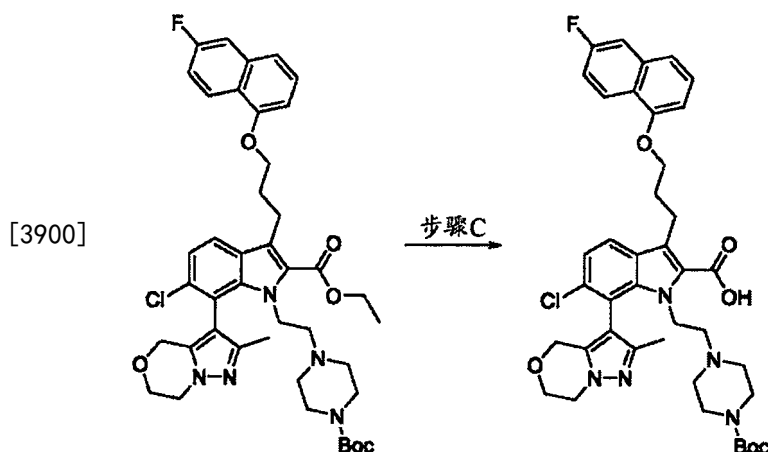
[3895] 步骤B



[3897] 在室温下在氮气氛下将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(70mg,0.281mmol)添加到6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(120mg,0.213mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,然后添加Cs₂CO₃(104mg,0.32mmol)。允许所得混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到150mg粗品1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯,为棕色固体,其无需进一步纯化直接用于下一步。

[3898] LCMS(ESI+):m/z 774.0[M+H]⁺

[3899] 步骤C

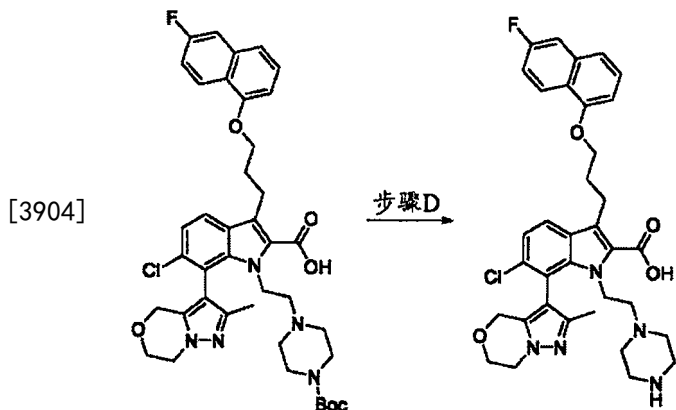


[3901] 将粗品1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(150mg)溶解在EtOH(4mL)中,并且向其中添加NaOH(30mg,0.78mmol)在水(1mL)中的溶液。将混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物冷却至室温,并且减压蒸发溶剂。然后将其用水稀释并用EtOAc洗涤。使用1M HCl水溶液小心地将水层酸化至pH=3,用EtOAc萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。获得粗品1-(2-(4-

(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸(70mg),为暗棕色胶状固体,其无需进一步纯化直接用于下一步。

[3902] LCMS (ESI+): m/z 746.1 $[M+H]^+$

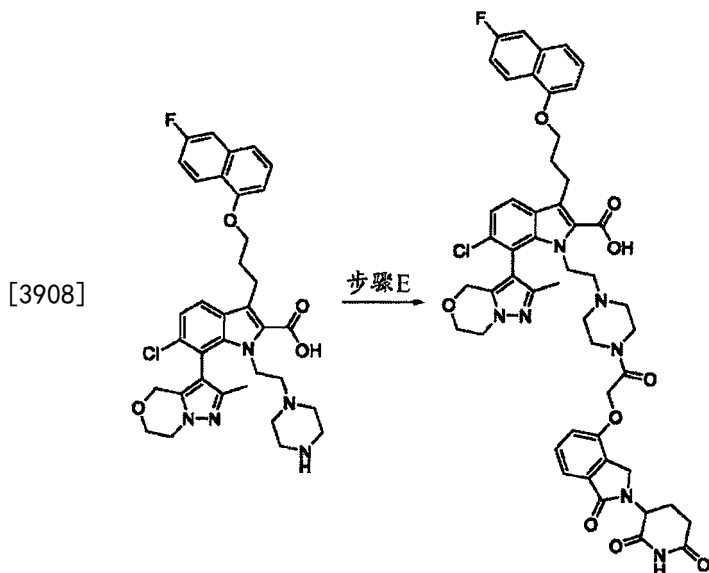
[3903] 步骤D



[3905] 在0℃下将粗品1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸(70mg)溶解在4M HCl的二恶烷(2mL)溶液中,并且在室温下在氮气下将混合物搅拌2小时。当LCMS表明反应完成后,将挥发物真空浓缩,以得到粗化合物,然后通过反相制备型HPLC(H_2O (20mM碳酸氢铵溶液):MeCN)纯化粗化合物,以得到6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶嗪-3-基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶-2-羧酸(25mg,0.039mmol,三步骤18%),为白色固体。

[3906] LCMS (ESI+): m/z 646.4 $[M+H]^+$

[3907] 步骤E



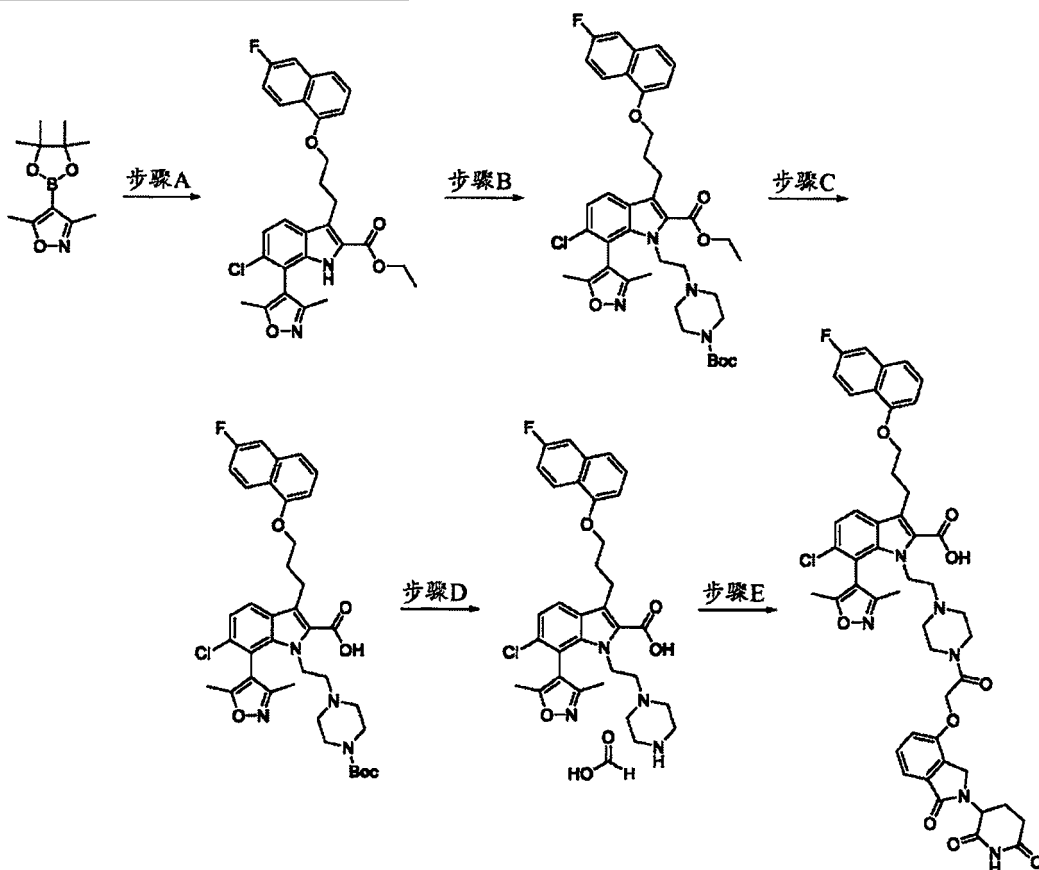
[3909] 在氩气氛下将2-([2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基)乙酸(30.6mg,0.096mmol)溶解在无水DMF(6.2mL)中,并且添加DIPEA(0.025mL,0.144mmol),然后添加HATU(32.9mg,0.087mmol)。在室温下在氩气下将溶液搅拌1小时。将6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶

噻-3-基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶-2-羧酸(31.1mg,0.048mmol)和DIPEA(0.025mL,0.144mmol)溶解在无水DMSO(1.6mL)中,并滴加到反应物中,然后接下来在室温下在氩气氛下继续反应20分钟,并用LCMS监测。起始材料完全消耗后,将溶液减压浓缩,用DMSO稀释,并且用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗产物,以得到6-氯-1-(2-(4-(2-((2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(2-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]恶唑-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸(33.7mg,0.036mmol,74.0%),为白色粉末。

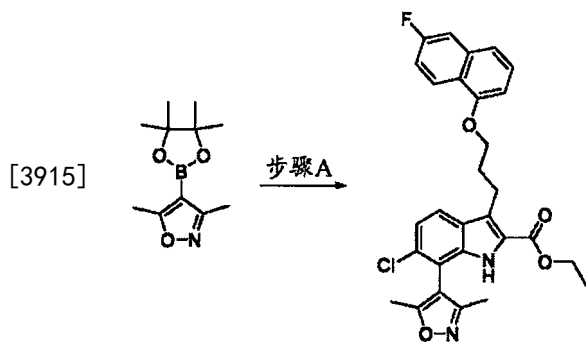
[3910] LCMS(ESI+):m/z 946.15[M+H]⁺

[3911] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ10.64(s,1H),8.23(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.73(d,J=8.5Hz,1H),7.58(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),7.48-7.37(m,3H),7.36-7.28(m,2H),7.22(d,J=8.6Hz,1H),7.14(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),6.87(dd,J=5.7,3.0Hz,1H),5.04(dd,J=13.1,5.2Hz,1H),4.89(s,2H),4.54(d,J=15.0Hz,1H),4.50(d,J=15.2Hz,1H),4.40(d,J=17.1Hz,1H),4.37-4.28(m,2H),4.24(t,J=6.2Hz,2H),4.21-4.13(m,2H),4.13-4.04(m,3H),3.40-3.32(m,4H),3.32-3.25(m,2H),2.88(ddd,J=17.4,13.4,5.5Hz,1H),2.66-2.59(m,1H),2.43(td,J=13.1,4.6Hz,1H),2.28-2.20(m,2H),2.20-2.09(m,6H),2.05(dtd,J=12.8,5.4,2.6Hz,1H),1.93(s,3H)。

[3912] 实施例139. 6-氯-7-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-(2-(4-(2-((2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸(347)



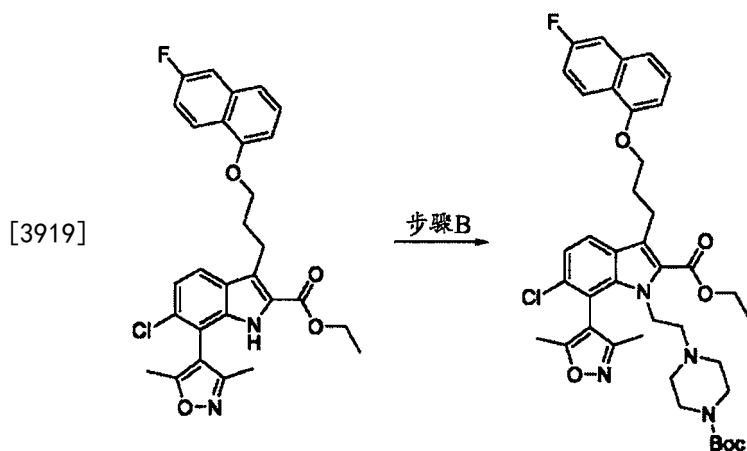
[3914] 步骤A



[3916] 在室温下在氮气下,将3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异恶唑(220mg,0.986mmol)和 K_3PO_4 (1.325g,1.482mmol)添加到7-溴-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(250mg,0.495mmol)在二恶烷(3.6mL)和水(0.9mL)中的搅拌溶液中。使用氩气将混合物脱氧,并且在氩气氛下向混合物中添加 $PdCl_2(dtbpf)$ (65mg,0.099mmol)。然后在100℃下将反应混合物加热16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过**Celite®**垫过滤,并且减压蒸发滤液。然后将其用EtOAc稀释并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 ,30-50%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到6-氯-7-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(180mg,0.345mmol,70%),为棕色固体。

[3917] LCMS(ESI+):m/z 521.0[M+H]⁺

[3918] 步骤B

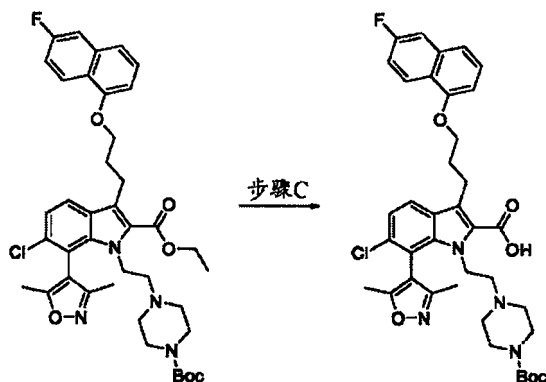


[3920] 在室温下在氮气下,将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(130mg,0.52mmol)添加到6-氯-7-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(180mg,0.345mmol)在DMF(2mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加 CS_2CO_3 (169mg,0.519mmol)。允许所得混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 ,50-60%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-7-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(150mg,0.205mmol,59%),为淡棕色固体。

[3921] LCMS(ESI+):m/z 733.0[M+H]⁺

[3922] 步骤C

[3923]

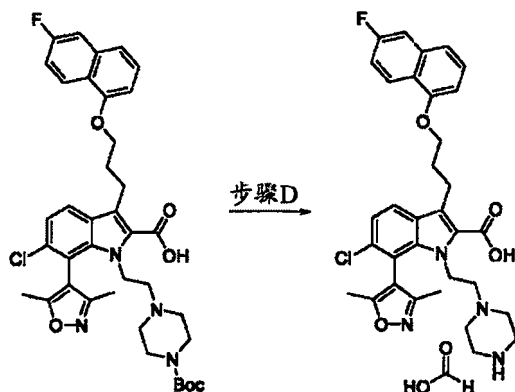


[3924] 将1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-7-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(150mg,0.205mmol)溶解在EtOH(4mL)中,并且向其中添加NaOH(33mg,0.82mmol)在水(1mL)中的溶液。将混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物冷却至室温,并且减压蒸发溶剂。然后将其用EtOAc稀释并用水洗涤。使用1M HCl小心地将水层酸化至pH=3,用EtOAc萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。获得粗品1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-7-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸(100mg),为棕色胶状固体,其无需进一步纯化直接用于下一步。

[3925] LCMS (ESI⁺):m/z 705.4[M+H]⁺

[3926] 步骤D

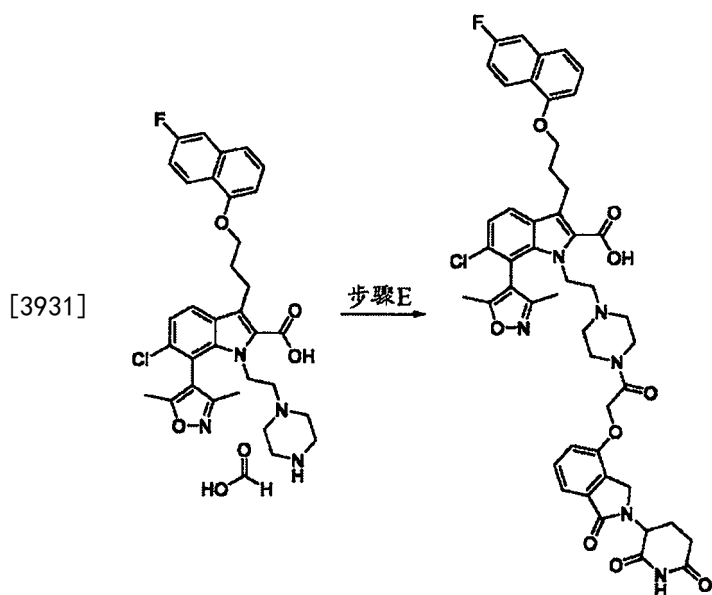
[3927]



[3928] 在0℃下将粗品1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-7-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸(100mg)溶解在4M HCl的二恶烷(2mL)溶液中,并且在室温下在氮气下将混合物搅拌2小时。当LCMS表明反应完成后,将挥发物真空浓缩,以得到粗化合物,然后通过反相制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化粗化合物,以得到4-{2-[2-羧基-6-氯-7-(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1H-吡啶-1-基]乙基}哌嗪-1-鎓甲酸盐(22mg,0.036mmol,两步骤18%)。获得产物,为白色固体。

[3929] LCMS (ESI⁺):m/z 605.4[M+H]⁺

[3930] 步骤E

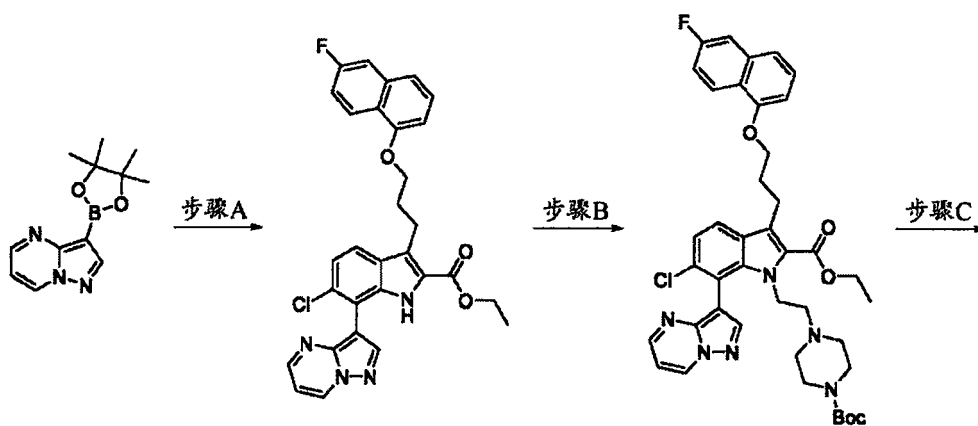


[3932] 将2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸(18.7mg, 0.059mmol)和HATU(20.1mg, 0.053mmol)溶解在无水DMF(3.7mL)中,并且添加DIPEA(0.015mL, 0.088mmol)。在室温下将反应物搅拌1小时。将4-{2-[2-羧基-6-氯-7-(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1H-吡啶-1-基]乙基}哌嗪-1-鎓甲酸盐(17.3mg, 0.027mmol)溶解在1M HCl(2mL)水溶液中并蒸发至干。所述程序重复两次,并且将添加有DIPEA(0.015mL, 0.088mmol)的所得残余物溶解在DMSO(0.916mL)中并滴加到反应物中。在室温下将反应(用LCMS监测)继续20分钟。起始材料完全消耗后,将混合物减压浓缩并用DMSO稀释,并且用制备型HPLC(C18, H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化产物,以得到6-氯-7-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸(5.9mg, 0.007mmol, 22%),为白色固体。

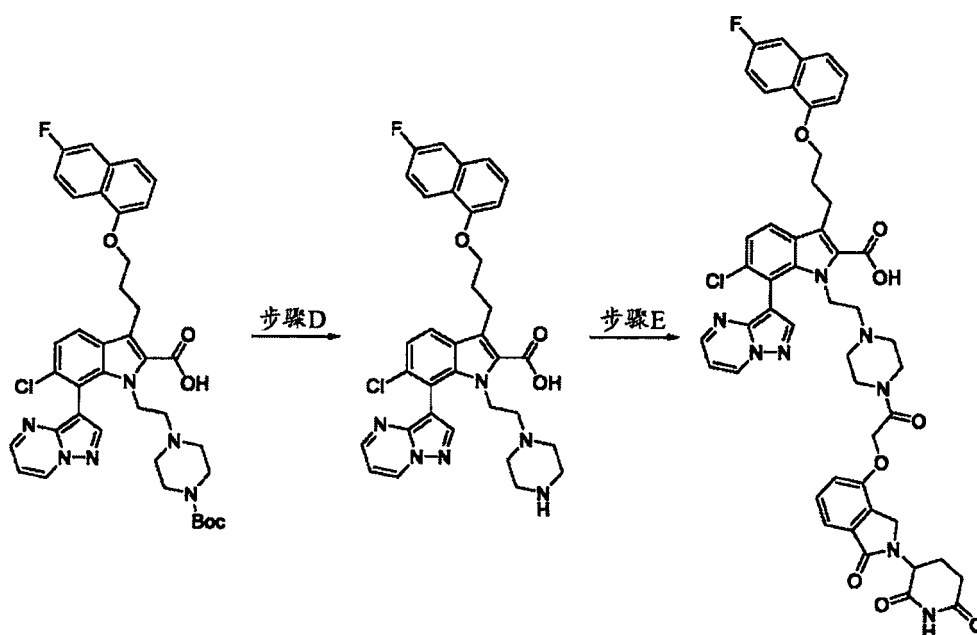
[3933] LCMS(ESI⁺):m/z 905.15[M+H]⁺

[3934] ¹H NMR(500MHz, DMSO, 353K) δ10.64(s, 1H), 8.23(dd, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 7.81(d, J=8.6Hz, 1H), 7.58(dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.49-7.37(m, 3H), 7.36-7.30(m, 2H), 7.28(d, J=8.5Hz, 1H), 7.14(d, J=8.1Hz, 1H), 6.87(dd, J=5.7, 2.9Hz, 1H), 5.04(dd, J=13.0, 5.2Hz, 1H), 4.89(s, 2H), 4.40(d, J=17.1Hz, 1H), 4.37-4.28(m, 2H), 4.25(t, J=6.2Hz, 2H), 4.22-4.14(m, 1H), 3.41-3.33(m, 4H), 3.32-3.26(m, 2H), 2.88(ddd, J=17.3, 13.4, 5.5Hz, 1H), 2.66-2.58(m, 1H), 2.48-2.40(m, 2H), 2.28-2.21(m, 5H), 2.21-2.13(m, 6H), 2.08-2.02(m, 1H), 2.01(s, 3H)。

[3935] 实施例140. 6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸(348)

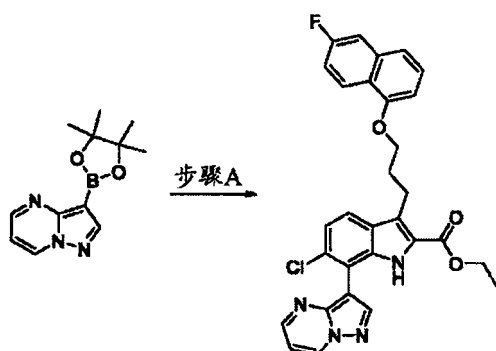


[3936]



[3937] 步骤A

[3938]

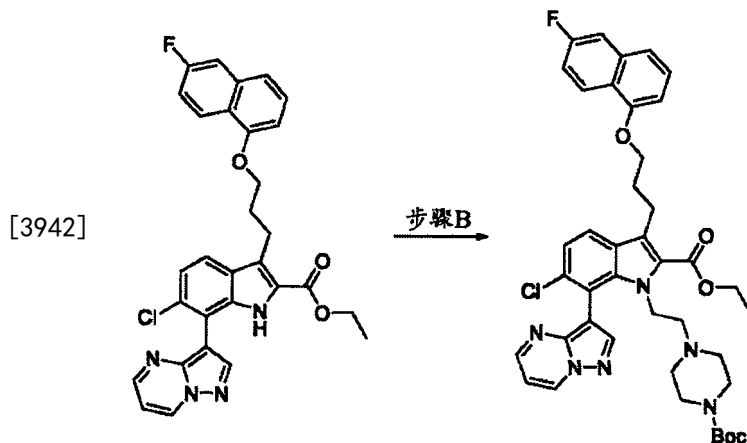


[3939] 在室温下在氮气下,将3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(218mg,0.90mmol)和 K_3PO_4 (378mg,1.78mmol)添加到7-溴-6-氯-3-(3-((6-氟苯-1-基)氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(300mg,0.594mmol)在二恶烷(3.6mL)和水(0.9mL)中的搅拌溶液中。使用氩气将混合物脱氧,并且在氩气氛下向混合物中添加 $PdCl_2(dtbpf)$ (77mg,0.118mmol)。然后将反应混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过**Celite®**垫过滤并减压蒸发。然后将其用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色

谱法(SiO_2 , 30-50% EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(250mg, 0.46mmol, 77%), 为棕色固体。

[3940] LCMS (ESI+): m/z 543.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

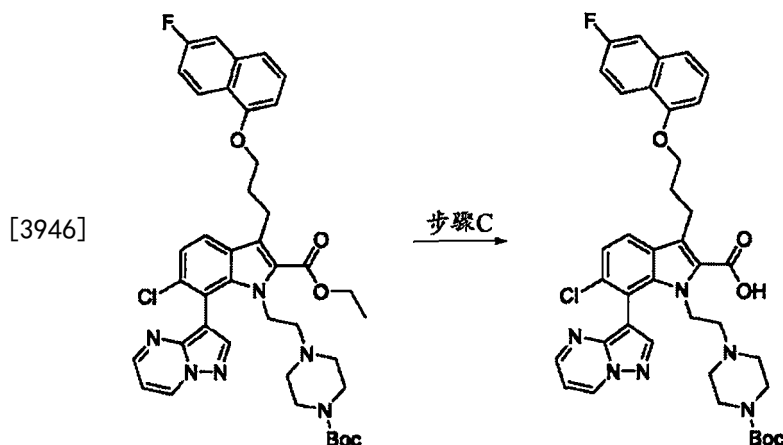
[3941] 步骤B



[3943] 在室温下在氮气下,将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(103mg, 0.414mmol)添加到6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(250mg, 0.46mmol)在DMF(2mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加 Cs_2CO_3 (225mg, 0.69mmol)。允许所得混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。通过柱色谱法(SiO_2 , 2% MeOH的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(200mg, 0.265mmol, 57%), 为棕色固体。

[3944] LCMS (ESI+): m/z 755.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3945] 步骤C

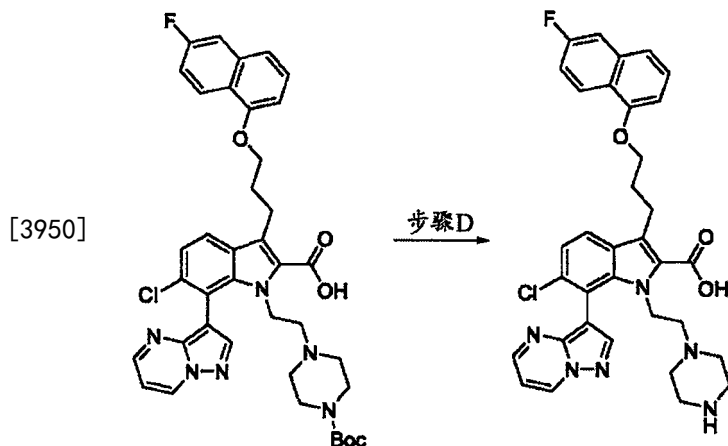


[3947] 将1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(200mg, 0.265mmol)溶解在EtOH(4mL)中,并且向其中添加NaOH(44mg, 1.1mmol)在水(1mL)中的溶液。将混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物冷却至室温,并且减压蒸发溶剂。然后将其用EtOAc稀释并用水洗涤。使用1M HCl水溶液小心地将水层酸化至pH

=3, 用EtOAc萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 以得到150mg粗品1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸, 为暗棕色胶状固体, 其无需进一步纯化直接用于下一步。

[3948] LCMS (ESI+): m/z 727.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

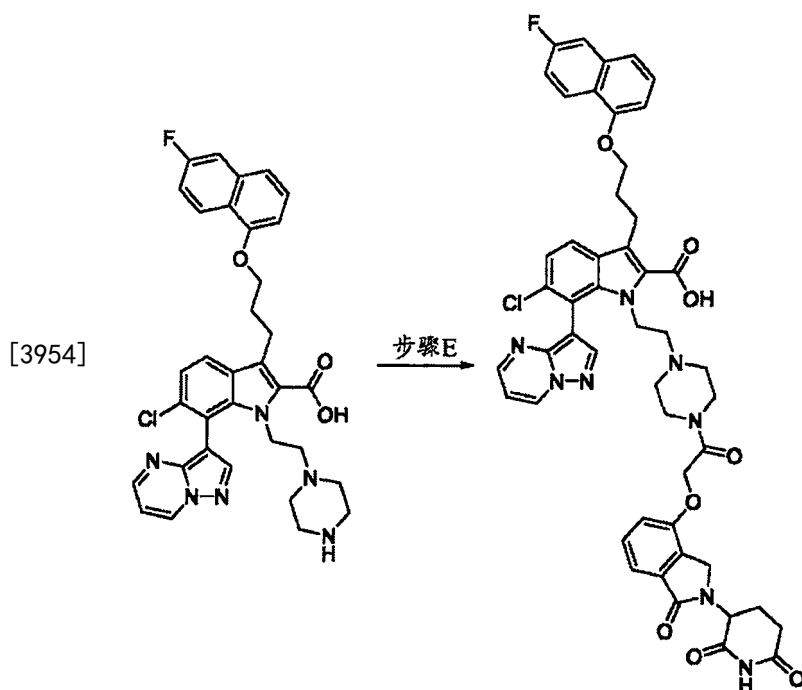
[3949] 步骤D



[3951] 在0℃下将粗品1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸(150mg)溶解在4M HCl的二恶烷(2mL)溶液中, 并且在室温下在氮气下将混合物搅拌2小时。当LCMS表明反应完成后, 将挥发物真空浓缩, 以得到粗化合物, 然后通过反相制备型HPLC (C18, H_2O +20mM碳酸氢铵:MeCN) 纯化粗化合物, 以得到6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸(65mg, 0.103mmol, 两步骤39%), 为白色固体。

[3952] LCMS (ESI+): m/z 627.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3953] 步骤E



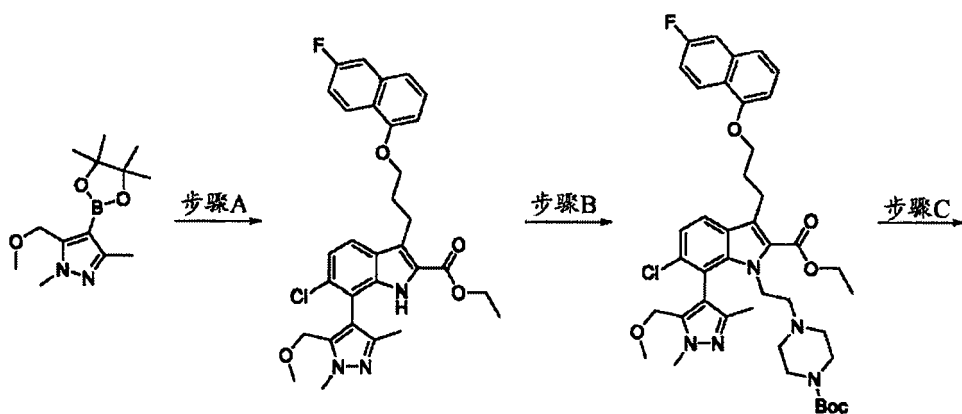
[3955] 在氩气氛下将2-[[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-

基]氧基}乙酸(13.7mg,0.043mmol)和HATU(14.6mg,0.038mmol)溶解在无水DMF(3.0mL)中,并且添加DIPEA(0.012mL,0.072mmol)。在室温下将溶液搅拌1小时。向其中添加6-氯-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸(15.0mg,0.024mmol)与DIPEA(0.012mL,0.072mmol)在无水DMSO(0.747mL)中的悬浮液,并且在室温下在氩气氛下将反应物(用LCMS监测)搅拌30分钟。完全转化后,用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)直接纯化粗产物。获得6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸(15.9mg,0.017mmol,71.5%),为白色固体。

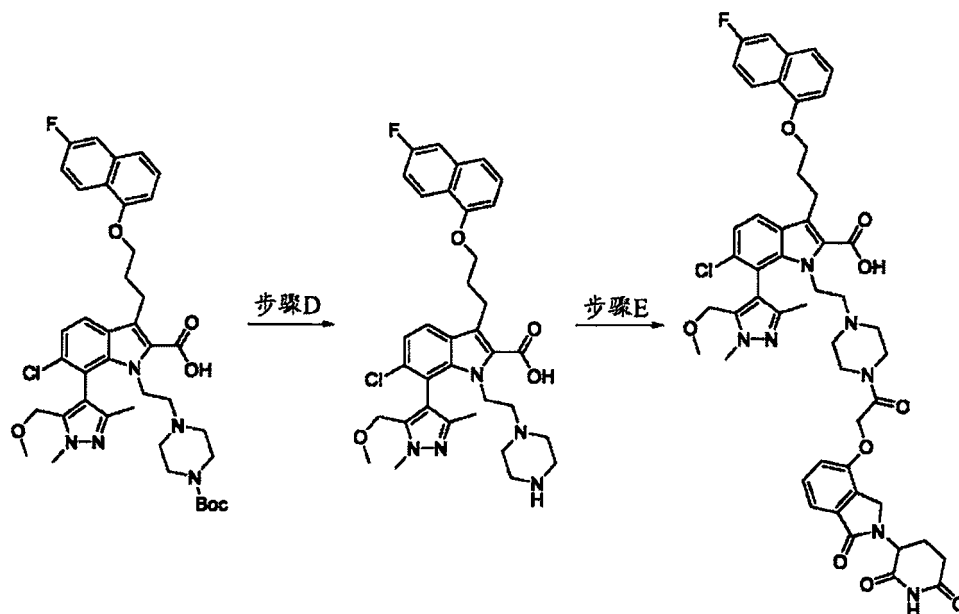
[3956] LCMS (ESI+): m/z 927.15 [M+H]⁺

[3957] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.64 (s, 1H), 9.16 (dt, J=7.0, 1.6Hz, 1H), 8.55 (dd, J=4.0, 1.7Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (dd, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.59 (dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 3H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.25 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.10 (dd, J=7.0, 4.0Hz, 1H), 6.89 (p, J=4.7Hz, 1H), 5.04 (dd, J=13.0, 5.2Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.39 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.31 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.26 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.16-4.03 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 4H), 2.88 (ddd, J=17.3, 13.4, 5.5Hz, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 3H), 1.98-1.87 (m, 4H)。

[3958] 实施例141. 6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(5-(甲氧基甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(349)

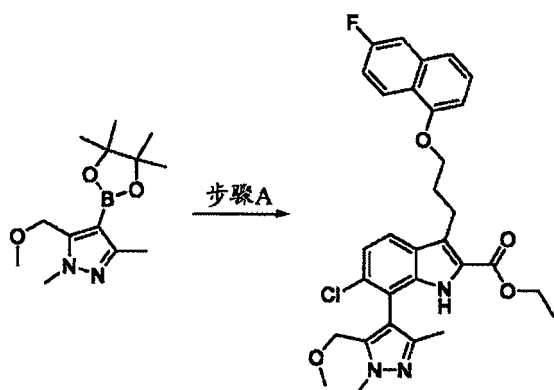


[3959]



[3960] 步骤A

[3961]

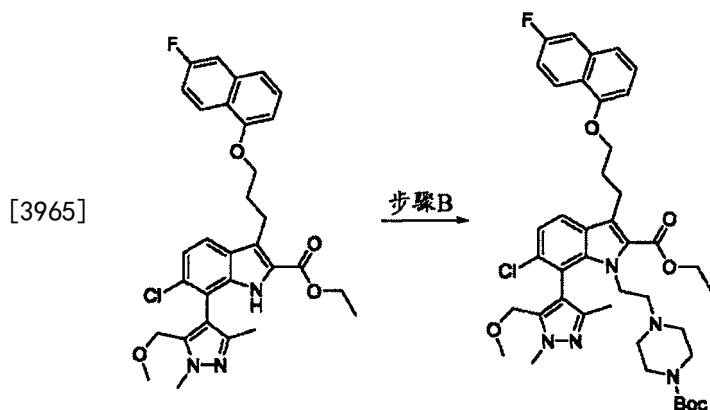


[3962] 在室温下在氮气下,将5-(甲氧基甲基)-1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(263mg,0.99mmol)和 K_3PO_4 (314mg,1.48mmol)添加到7-溴-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1H-吡唑-2-羧酸乙酯(250mg,0.495mmol)在二恶烷(3.6mL)和水(0.9mL)中的搅拌溶液中。使用氩气将混合物脱氧,并且在氩气氛下向混合物中添加 $PdCl_2(dtbpf)$ (64mg,0.099mmol)。然后将反应混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过**Celite®**垫过滤,并且减压蒸发滤液。然后将其用EtOAc稀释并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到

220mg粗品6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(5-(甲氧基甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯,为棕色固体,其然后无需任何纯化直接用于下一步。

[3963] LCMS(ESI+):m/z 564.3[M+H]⁺

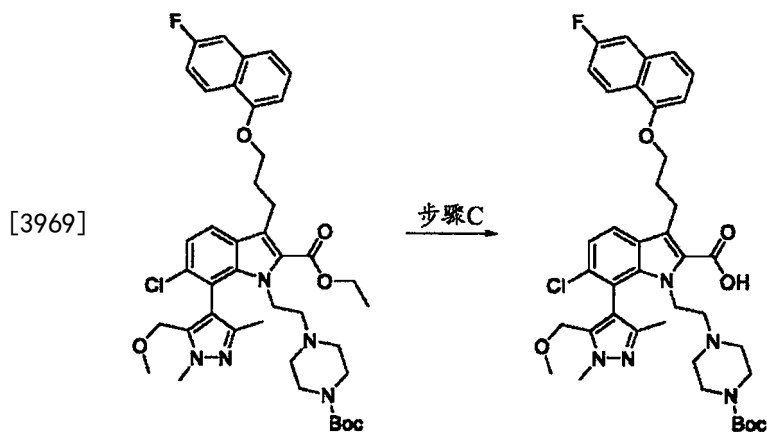
[3964] 步骤B



[3966] 在室温下在氮气下,将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(145mg,0.583mmol)添加到6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(5-(甲氧基甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(220mg,粗品)在DMF(2mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加Cs₂CO₃(191mg,0.586mmol)。允许所得混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到200mg粗品1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(5-(甲氧基甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯,为棕色固体,其然后无需进一步纯化直接用于下一步。

[3967] LCMS(ESI+):m/z 776.4[M+H]⁺

[3968] 步骤C

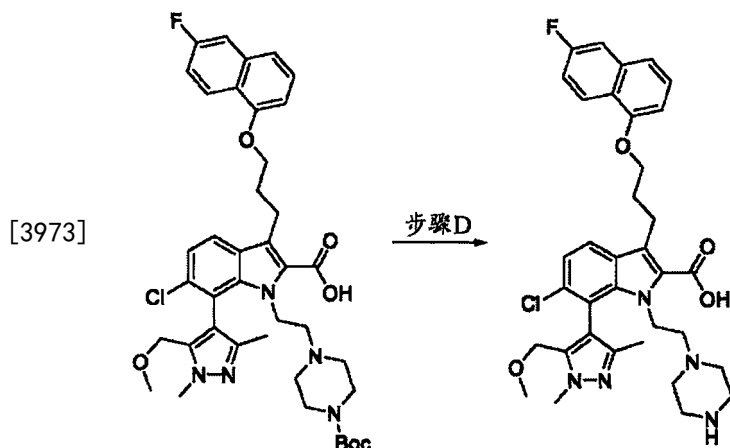


[3970] 将1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(5-(甲氧基甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(200mg,粗品)溶解在EtOH(4mL)中,并且向其中添加NaOH(41mg,1.03mmol)在水(1mL)中的溶液。将混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物冷却至室温,减压蒸发溶剂。然后将其用EtOAc稀释并用水洗涤。使用1M HCl小心地将水层酸化至pH=3,用EtOAc萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。获得1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(5-(甲氧基甲基)-1,3-二甲基-1H-

吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(150mg,粗品),为淡棕色胶状固体,其无需进一步纯化直接用于下一步。

[3971] LCMS (ESI+): m/z 748.2 $[M+H]^+$

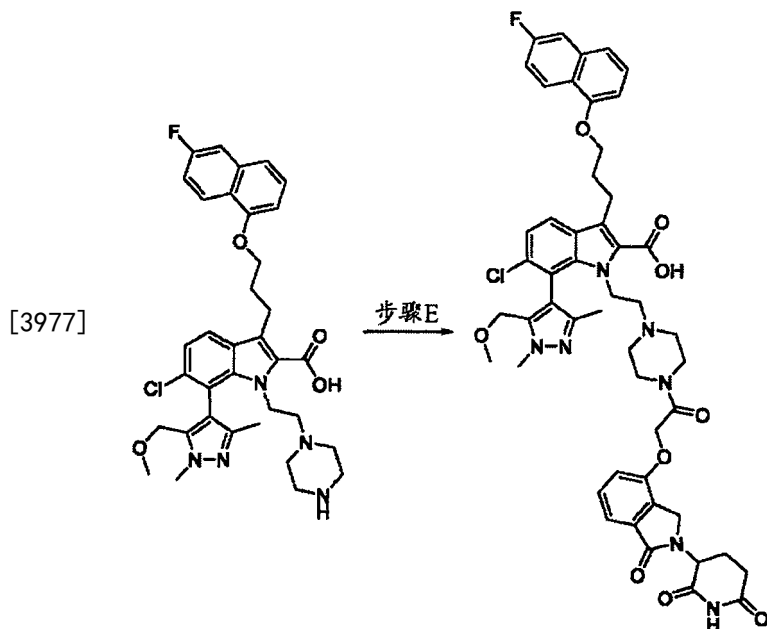
[3972] 步骤D



[3974] 在0℃下,将粗品1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(5-(甲氧基甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(150mg)溶解在4M HCl的二恶烷(2mL)溶液中,并且在室温下在氮气下将混合物搅拌2小时。当LCMS表明反应完成后,将挥发物真空浓缩,以得到粗化合物,然后通过反相制备型HPLC (C18,20mM碳酸氢铵的H₂O:MeCN溶液)纯化粗化合物,以得到6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(5-(甲氧基甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶-2-羧酸(50mg,0.077mmol,四步骤15%),为灰白色固体。

[3975] LCMS (ESI+): m/z 648.4 $[M+H]^+$

[3976] 步骤E



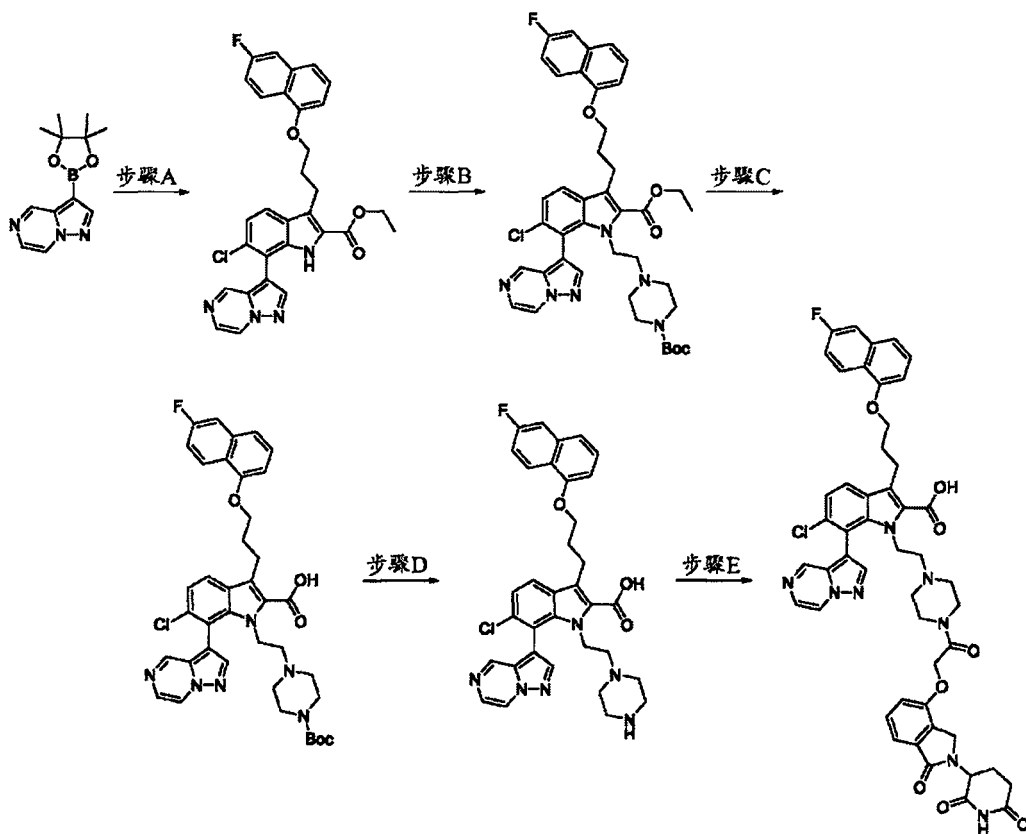
[3978] 在氩气氛下将2-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酸(13.2mg,0.020mmol)和HATU(13.9mg,0.037mmol)溶解在无水DMF(2.5mL)中,并且添加DIPEA(0.011mL,0.061mmol)。在室温下将溶液搅拌1小时。接下来,缓慢滴加6-氯-

3-{3-[(6-氟萘-1-基) 氧基] 丙基}-7-[5-(甲氧基甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基]-1-[2-(哌嗪-1-基) 乙基]-1H-吡啶-2-羧酸 (13.2mg, 0.020mmol) 和DIPEA (0.011mL, 0.061mmol) 的溶液, 并且将反应物在室温下在氩气氛下搅拌30分钟。LCMS表明起始材料完全转化。将溶液用DMSO稀释并用制备型HPLC (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化, 以得到6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基) 氧基) 乙酰基) 哌嗪-1-基) 乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基) 氧基) 丙基)-7-(5-(甲氧基甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (12.4mg, 0.013mmol, 64.5%), 为白色固体。

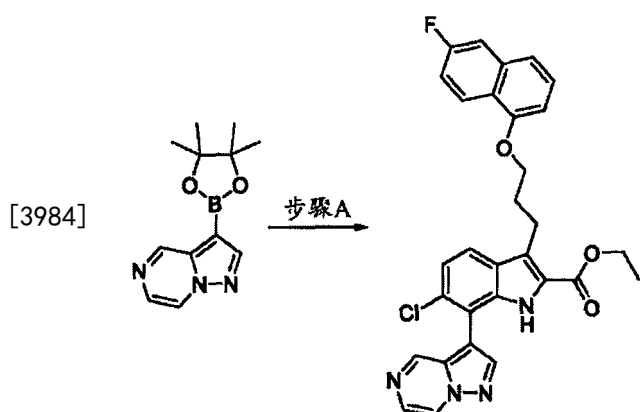
[3979] LCMS (ESI+): m/z 948.2 [M+H]⁺

[3980] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.65 (s, 1H), 8.25 (dd, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.58 (dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.87 (dd, J=6.1, 2.6Hz, 1H), 5.05 (dd, J=13.0, 5.2Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.40 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.32 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.27-4.18 (m, 5H), 4.13 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.84 (d, J=1.5Hz, 3H), 3.36 (t, J=5.1Hz, 4H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.88 (ddd, J=17.4, 13.5, 5.5Hz, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.27-2.21 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 6H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.93 (s, 3H)。

[3981] 实施例142. 6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基) 氧基) 乙酰基) 哌嗪-1-基) 乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基) 氧基) 丙基)-7-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (350)



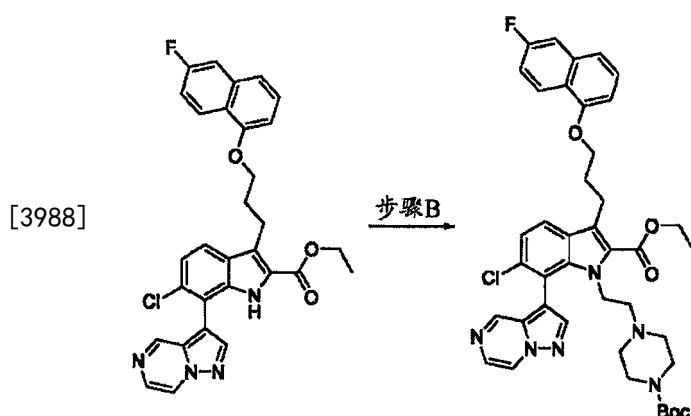
[3983] 步骤A



[3985] 在室温下在氮气下,将3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(194mg,0.791mmol)和 K_3PO_4 (252mg,1.2mmol)添加到7-溴-6-氯-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(200mg,0.395mmol)在二恶烷(3.6mL)和水(0.9mL)中的溶液中。使用氩气将混合物脱氧,并且在氩气氛下向混合物中添加 $PdCl_2(dtbpf)$ (51mg,0.079mmol)。然后将反应混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过**Celite®**垫过滤,并且减压蒸发滤液。然后将其用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗品6-氯-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-7-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(120mg),为棕色固体,其然后无需任何纯化直接用于下一步。

[3986] LCMS (ESI+): m/z 543.1 $[M+H]^+$

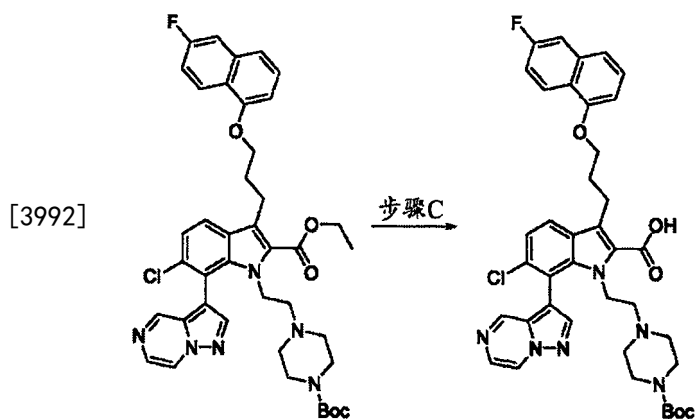
[3987] 步骤B



[3989] 在室温下在氮气下将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(83mg,0.33mmol)添加到粗品6-氯-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-7-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(120mg,粗品)在DMF(2mL)中的溶液中,然后添加 Cs_2CO_3 (108mg,0.331mmol)。允许所得混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩,以得到粗化合物,用柱色谱法(SiO_2 ,30-40%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟吡啶-1-基)氧基)丙基)-7-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(120mg,0.16mmol,两步骤40.5%),为淡棕色固体。

[3990] LCMS (ESI+): m/z 755.3 $[M+H]^+$

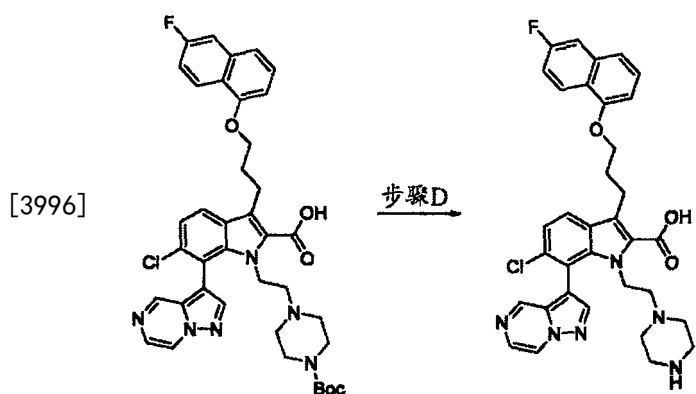
[3991] 步骤C



[3993] 将1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(120mg, 0.16mmol)溶解在EtOH (4mL)中,并且向其中添加NaOH(41mg, 1.03mmol)在水(1mL)中的溶液。将混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物冷却至室温,并且减压蒸发溶剂。然后将所得残余物用水稀释并用EtOAc洗涤。使用1M HCl小心地将水层酸化至pH=3,用EtOAc萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。获得粗品1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1H-吲哚-2-羧酸(80mg),为棕色胶状固体,其无需进一步纯化直接用于下一步。

[3994] LCMS(ESI⁺):m/z 727.4[M+H]⁺.

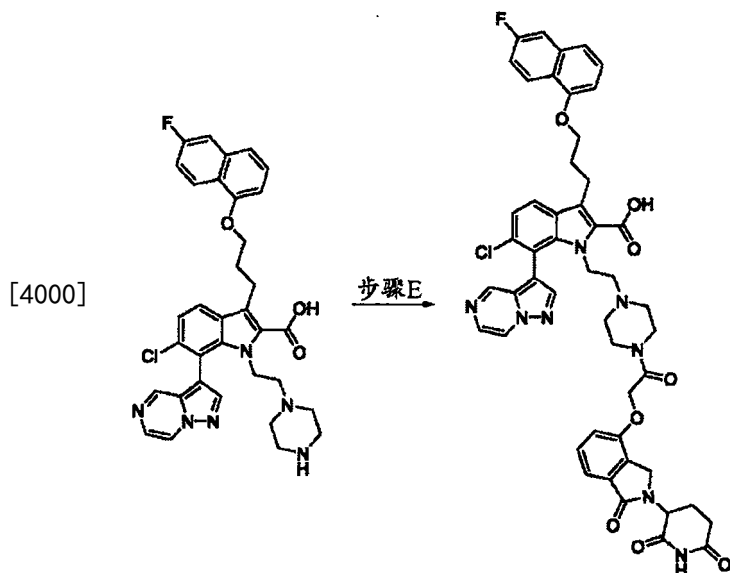
[3995] 步骤D



[3997] 在0℃下将粗品1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1H-吲哚-2-羧酸(80mg)溶解在4M HCl的二恶烷(2mL)溶液中,并且在室温下在氮气下将混合物搅拌2小时。起始材料完全消耗(由LCMS表明)后,将挥发物减压浓缩。通过制备型HPLC(C18, 20mM碳酸氢铵:MeCN)纯化粗化合物,以得到6-氯-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1H-吲哚-2-羧酸(10mg, 0.016mmol, 两步骤10%),为灰白色固体。

[3998] LCMS(ESI⁺):m/z 627.4[M+H]⁺

[3999] 步骤E

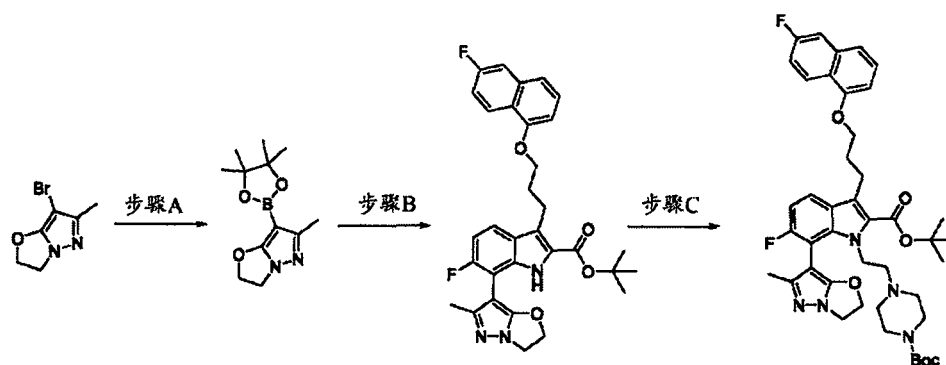


[4001] 在氩气氛下将2- {[2- (2,6- 二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸(7.4mg,0.023mmol)溶解在无水DMF(1.6mL)中,并且添加DIPEA(0.007mL,0.039mmol),然后添加HATU(7.8mg,0.021mmol)。在室温下在氩气下将溶液搅拌1小时。将6-氯-3- {3- [(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-7-{吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基}-1H-吲哚-2-羧酸(8.1mg,0.013mmol)和DIPEA(0.007mL,0.039mmol)溶解在无水DMSO(0.40mL)中,滴加到反应物中,并且接下来在室温下搅拌30分钟。然后添加额外部分的HATU(7.8mg,0.021mmol)和DIPEA(0.007mL,0.039mmol)的DMF(1.0mL)溶液,并且在60℃下将反应物搅拌4小时。起始材料完全消耗(用LCMS监测)后,将溶液减压浓缩,用DMSO稀释,并且用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)直接纯化。获得6-氟-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1H-吲哚-2-羧酸(4.4mg,0.005mmol,37%),为白色固体。

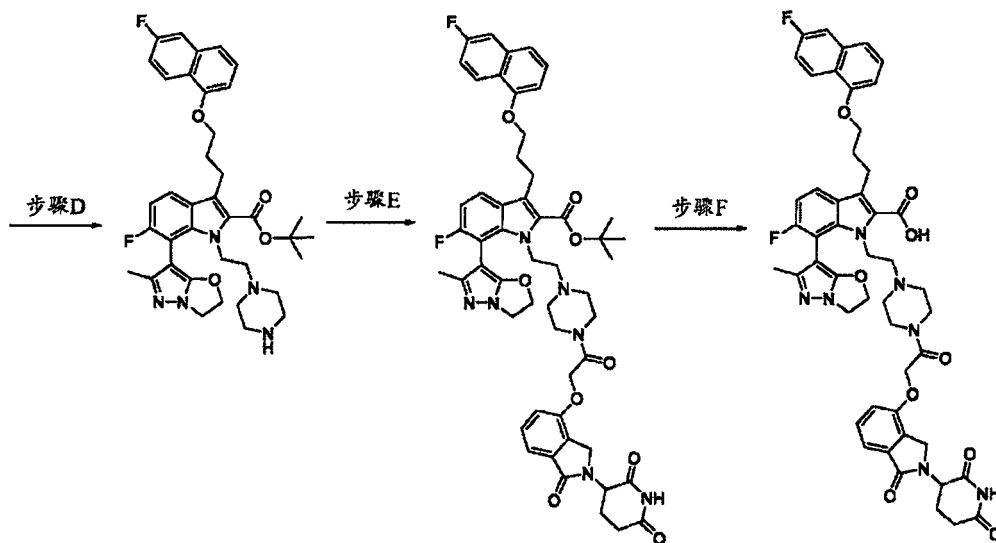
[4002] LCMS (ESI+) : m/z 927.1 [M+H]⁺

[4003] ^1H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.65 (s, 1H), 8.89-8.76 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (dd, J=9.2, 5.8Hz, 1H), 7.99 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.59 (dd, J=10.4, 2.7Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.12 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.89 (p, J=4.7Hz, 1H), 5.05 (dd, J=13.0, 5.2Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.39 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.31 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.26 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.20-4.09 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.22 (t, J=5.1Hz, 4H), 2.88 (ddd, J=18.2, 13.4, 5.5Hz, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.26 (p, J=6.9Hz, 2H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 5H)。

[4004] 实施例143:1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异
吡啶-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氟-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-
{6-甲基-2H,3H-吡啶并[3,2-b][1,3]恶唑-7-基}-1H-吡啶-2-羧酸(351)

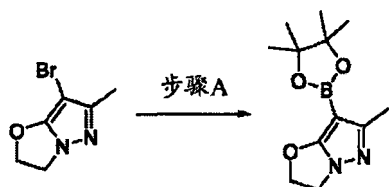


[4005]



[4006] 步骤A

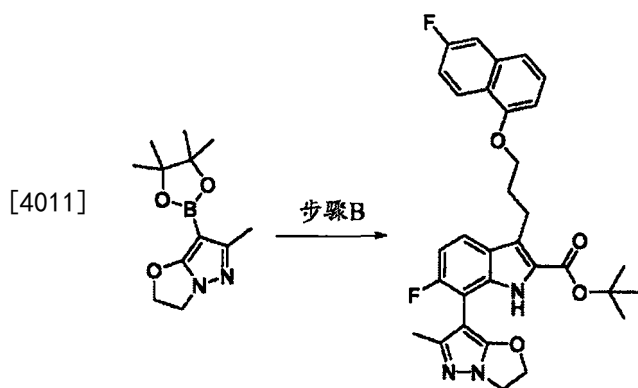
[4007]



[4008] 在-78℃下在氩气下将正丁基锂(1.8M,16.4mL,29.55mmol)添加到7-溴-6-甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]恶唑(2g,9.85mmol)和2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(10.04mL,49.26mmol)在THF(60mL)中的充分搅拌的溶液中。然后允许所得混合物在-78℃下搅拌2小时。将混合物缓慢温热至室温并且再搅拌30分钟。起始材料完全消耗后,通过添加饱和氯化铵来淬灭过量的丁基锂,并将其用EtOAc稀释并依次用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发以获得粗化合物,然后使用快速色谱法(SiO₂,50-60%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到(750mg,3mmol,30%)的6-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]恶唑,为白色粘性固体。

[4009] LCMS(ESI⁺):m/z 250.0[M+H]⁺

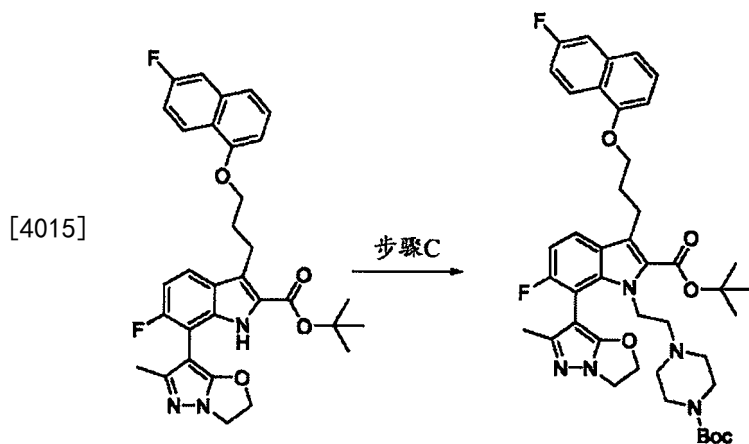
[4010] 步骤B



[4012] 将6-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]恶唑(679mg, 2.718mmol)和磷酸钾(862mg, 4.07mmol)添加到7-溴-6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(700mg, 1.359mmol)在二恶烷(12mL)和水(3mL)中的搅拌溶液中。用氩气将混合物脱氧,并且在氩气氛下向其中添加[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]氯化钯(II)(Pd118)(176mg, 0.0272mmol)。然后将反应混合物加热至回流,持续16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过**Celite®**垫过滤,并且减压蒸发溶剂以得到粗材料。然后将其用EtOAc稀释并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后使用快速谱法(SiO_2 , 30% EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(6-甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]恶唑-7-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(650mg, 1.162mmol, 85.5%),为棕色固体。

[4013] LCMS (ESI+): m/z 560.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4014] 步骤C

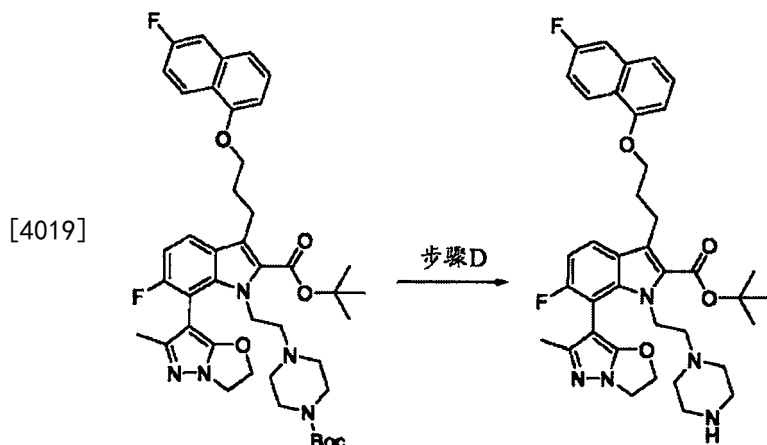


[4016] 将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(377mg, 1.512mmol)添加到6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(6-甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]恶唑-7-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(650mg, 1.162mmol)在DMF(8mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加 Cs_2CO_3 (566mg, 1.74mmol)的DMF溶液,并且在90℃下在氮气下将混合物搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后用柱色谱法(SiO_2 , 40% EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(6-甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]恶唑-7-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(630mg, 0.82mmol,

70.19%), 为白色固体。

[4017] LCMS (ESI⁺): m/z 772.5 [M+H]⁺

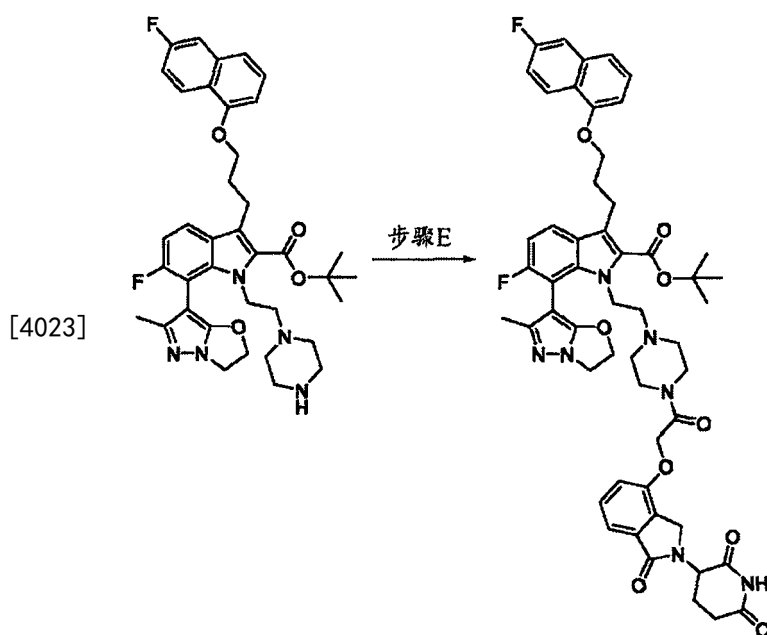
[4018] 步骤D



[4020] 在0℃下将4M HCl的二恶烷(10mL)溶液滴加到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(6-甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]恶唑-7-基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(600mg, 0.78mmol)在二恶烷(20mL)中的搅拌溶液中, 并且允许混合物在相同温度下在氮气下搅拌2小时。当LCMS表明反应完成时, 通过在0℃下滴加冷的1M NaOH溶液将pH调整至7-8来淬灭反应混合物。用二氯甲烷萃取水层2-3次。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 以得到粗化合物, 然后用制备型HPLC (H₂O: MeCN+0.1% FA) 纯化粗化合物, 以得到6-氟-3-(3-((6-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(6-甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]恶唑-7-基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(115mg, 0.17mmol, 22%), 为白色固体。

[4021] LCMS (ESI⁺): m/z 672.3 [M+H]⁺

[4022] 步骤E

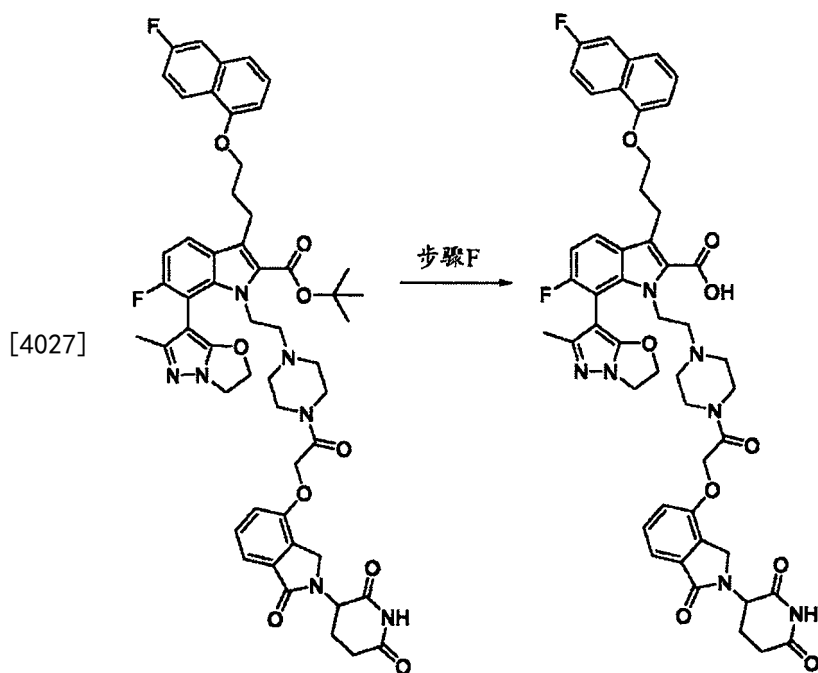


[4024] 将DIPEA(0.039mL, 0.223mmol)添加到0℃的2-([2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基)乙酸(26.1mg, 0.082mmol)和HATU(31.1mg,

0.082mmol) 在DMF (0.744mL) 中的充分搅拌的溶液中,并且15分钟后添加6-氟-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-{6-甲基-2H,3H-吡唑并[3,2-b][1,3]恶唑-7-基}-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(50.0mg,0.074mmol)。允许混合物在氮气下搅拌15分钟。起始材料完全消耗后,将反应混合物用DCM稀释,依次用盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发。使用制备型TLC(SiO₂,5%MeOH的DCM溶液)纯化期望产物。1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氟-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-{6-甲基-2H,3H-吡唑并[3,2-b][1,3]恶唑-7-基}-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(13.7mg,0.014mmol,18.9%)直接用于下一步。

[4025] LCMS (ESI+) : m/z 972.4 [M+H]⁺

[4026] 步骤F



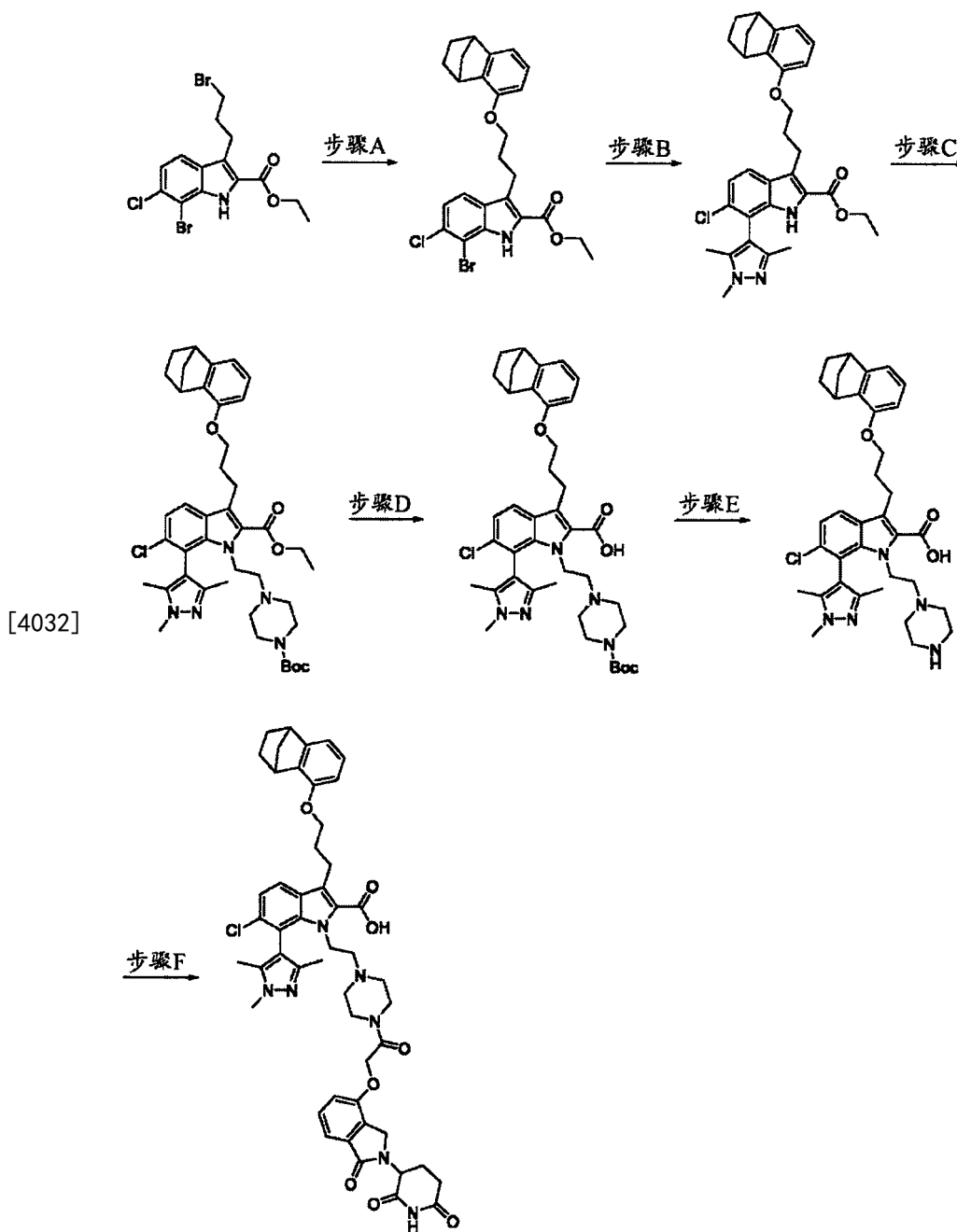
[4028] 将TFA(0.108mL,1.409mmol)添加到1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氟-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-{6-甲基-2H,3H-吡唑并[3,2-b][1,3]恶唑-7-基}-1H-吡啶-2-羧酸叔丁酯(13.7mg,0.014mmol)在DCM(0.108mL)中的溶液中,并且在室温下将混合物搅拌过夜。完成后,将混合物用DCM稀释并添加水,并且真空去除有机溶剂。通过制备型HPLC(H₂O:MeCN和0.1%FA)纯化粗品,以得到对应的1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}-6-氟-3-{3-[(6-氟萘-1-基)氧基]丙基}-7-{6-甲基-2H,3H-吡唑并[3,2-b][1,3]恶唑-7-基}-1H-吡啶-2-羧酸(5.7mg,0.006mmol,41.9%),为白色固体。

[4029] LCMS (ESI+) :m/z 916.35 [M+H]⁺

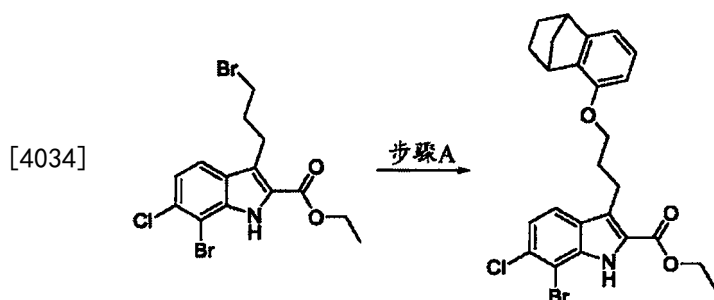
[4030] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ = 10.65 (s, 1H) , 8.21 (dd, J = 9.2, 5.8, 1H) , 7.70 (dd, J = 8.7, 5.4, 1H) , 7.58 (dd, J = 10.4, 2.6, 1H) , 7.47-7.37 (m, 3H) , 7.36-7.28 (m, 2H) , 7.14 (dd, J = 8.2, 0.8, 1H) , 6.95 (dd, J = 9.7, 8.7, 1H) , 6.86 (dd, J = 5.6, 3.0, 1H) , 5.14-5.01 (m, 3H) , 4.88 (s, 2H) , 4.45 (td, J = 7.0, 3.1, 2H) , 4.40 (d, J = 17.1, 1H) , 4.36-4.29 (m, 2H) , 4.29-4.20 (m, 3H) , 3.38-3.32 (m, 4H) , 3.32-3.24 (m, 2H) , 2.88 (ddd, J = 17.4, 13.5, 5.5, 1H) ,

2.64-2.57 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.28-2.10 (m, 8H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.95 (s, 3H)。

[4031] 实施例144. 6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (352)



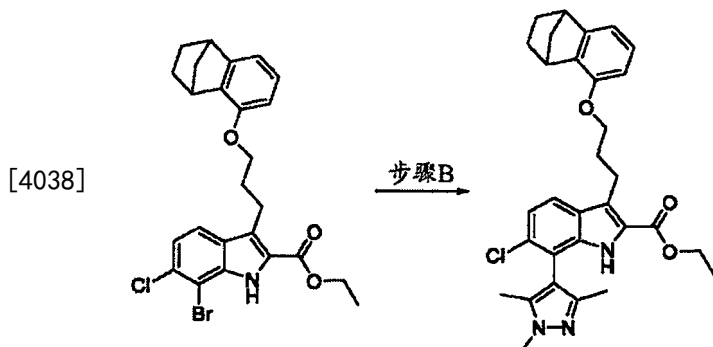
[4033] 步骤A



[4035] 在室温下在氮气下,将1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-醇(190mg,1.19mmol)、KI(197mg,1.19mmol)和 Cs_2CO_3 (1.15g,3.53mmol)添加到7-溴-3-(3-溴丙基)-6-氯-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(400mg,0.94mmol)在DMF(3mL)中的溶液中。允许反应混合物在70℃下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,通过柱色谱法(SiO_2 ,5% EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到7-溴-6-氯-3-(3-((1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(300mg,0.597mmol,63%),为灰褐色固体。

[4036] LCMS(ESI+):m/z 500.0&502.0[M+H]⁺

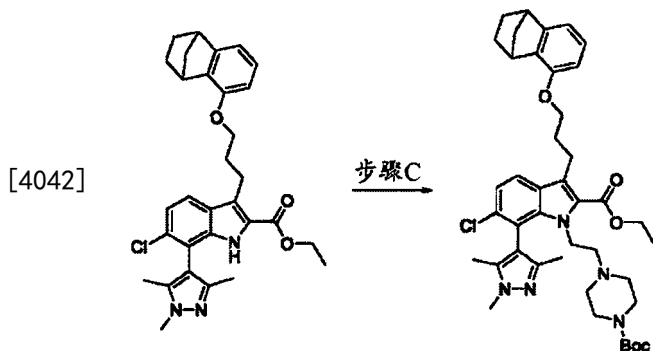
[4037] 步骤B



[4039] 将1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶(424mg,1.796mmol)和 K_2CO_3 (331mg,2.395mmol)添加到7-溴-6-氯-3-(3-((1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(300mg,0.597mmol)在二恶烷(4mL)和水(1mL)中的溶液中。将混合物用氩气脱氧并在氩气氛下向其中添加Pd(dppf) Cl_2 (73mg,0.09mmol)。然后将反应混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过Celite®垫过滤,并且减压蒸发溶剂。然后将其用EtOAc稀释并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 ,30%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到6-氯-3-(3-((1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(220mg,0.413mmol,69%),为棕色固体。

[4040] LCMS(ESI+):m/z 532.4[M+H]⁺

[4041] 步骤C

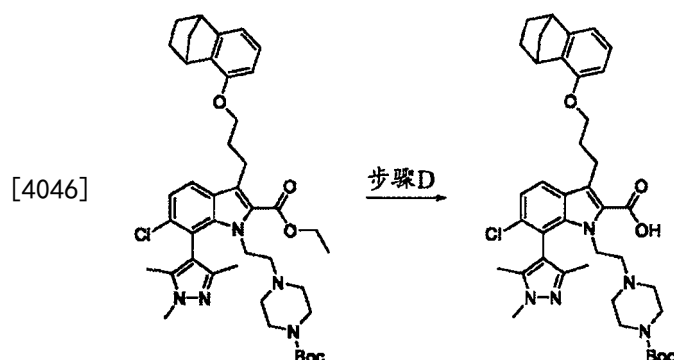


[4043] 将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(134mg,0.539mmol)添加到6-氯-3-(3-((1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(220mg,0.413mmol)在DMF(3mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加 Cs_2CO_3

(201mg, 0.617mmol) 的DMF溶液, 并且允许混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 并依次用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法(SiO₂, 50%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物, 以得到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(200mg, 0.269mmol, 65%), 为棕色固体。

[4044] LCMS (ESI+): m/z 744.3 [M+H]⁺.

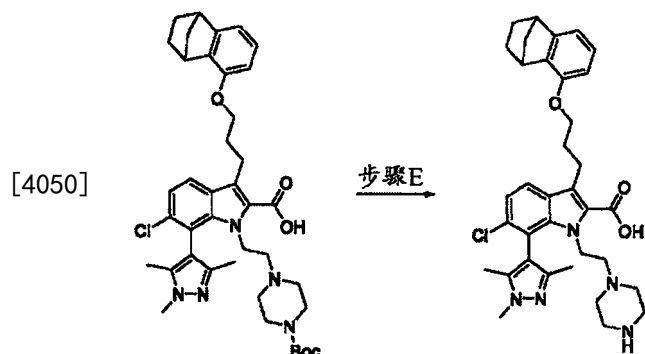
[4045] 步骤D



[4047] 将1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(200mg, 0.269mmol)溶解在EtOH(10mL)中, 并且向其中添加NaOH(43mg, 1.077mmol)在水(2mL)中的溶液。将混合物加热回流6小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后, 将反应混合物冷却至室温, 并且减压蒸发溶剂。然后将粗反应混合物用水稀释并用EtOAc洗涤。使用1M HCl小心地将水层酸化至pH=3, 用DCM萃取, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 以得到170mg粗品1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸, 为棕色固体。

[4048] LCMS (ESI+): m/z 716.35 [M+H]⁺

[4049] 步骤E

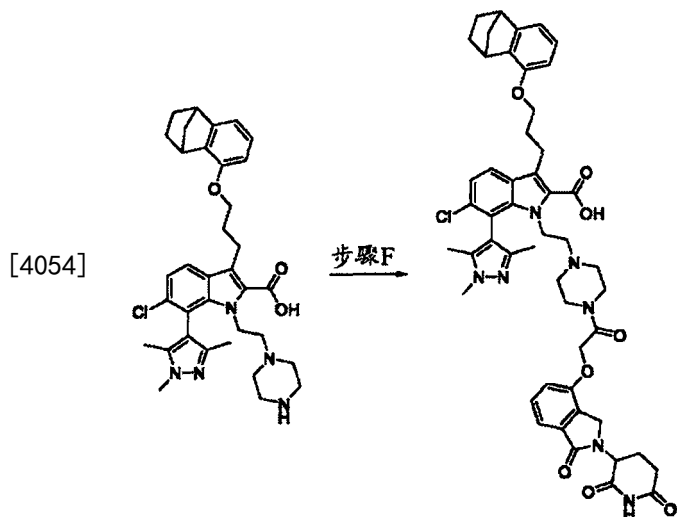


[4051] 将TFA的DCM溶液(25%, 3mL)添加到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(170mg, 粗品)在DCM(7mL)中的溶液中, 并且允许混合物在室温下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后, 将反应混合物减压蒸发以得到粗化合物, 通过反相色谱法(C18, 20mM乙酸铵的H₂O:MeCN溶液)纯化粗化合物, 以得到

6-氯-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(76mg,0.123mmol,两步骤46%),为白色固体。

[4052] LCMS(ESI⁺):m/z 616.6[M+H]⁺

[4053] 步骤F

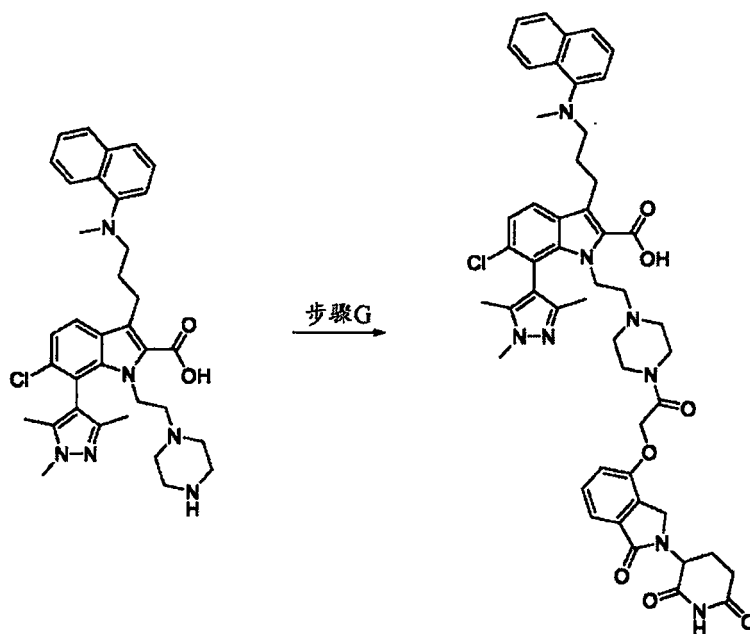
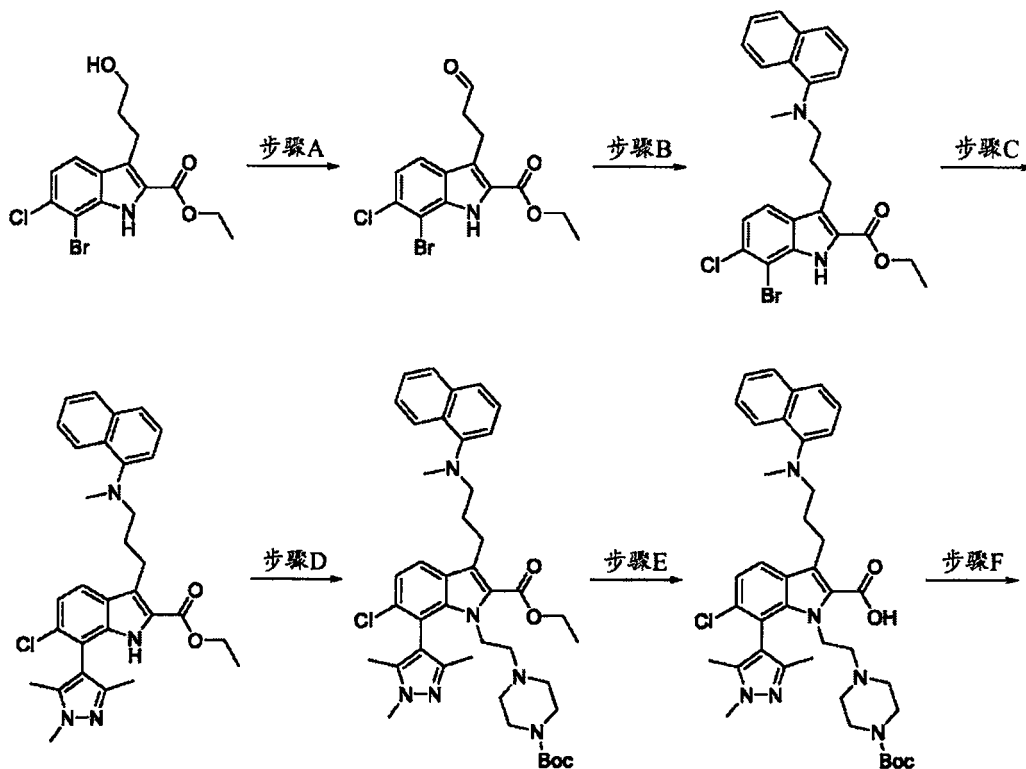


[4055] 将2-[[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基]乙酸(25.8mg,0.081mmol)溶解在无水DMF(1.0mL)中,并且添加DIPEA(0.028mL,0.162mmol),然后添加HATU(14.8mg,0.039mmol)。在室温下将反应物搅拌1小时,并且添加6-氯-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(20.0mg,0.032mmol)的DMSO(1.0mL)溶液。将反应物(用LCMS监测)搅拌1小时。此后,起始材料仍存在于混合物中。在室温下将第二部分的2-[[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基]乙酸(25.8mg,0.081mmol)、DIPEA(0.028mL,0.162mmol)和HATU(14.8mg,0.039mmol)的无水DMF(1.0mL)溶液搅拌1小时,并且将两种溶液合并。接下来的1小时后,观察到完全转化。用制备型HPLC(C18,H₂O:MeCN+0.1%FA)纯化溶液,以得到6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(20.4mg,0.022mmol,68%),为白色固体。

[4056] LCMS(ESI⁺):m/z 916.30[M+H]⁺

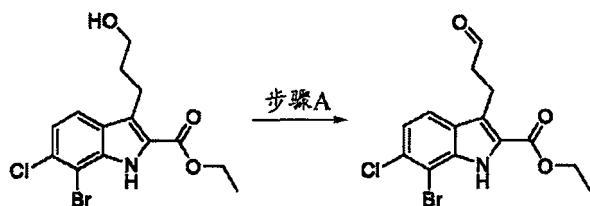
[4057] ¹H NMR(500MHz,DMSO,353K) δ10.64(s,1H),7.66(d,J=8.5Hz,1H),7.44(t,J=7.8Hz,1H),7.33(d,J=7.4Hz,1H),7.21(d,J=8.5Hz,1H),7.15(d,J=8.2Hz,1H),6.94(dd,J=8.3,7.2Hz,1H),6.77(m,1H),6.62(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),5.05(dd,J=13.1,5.2Hz,1H),4.89(s,2H),4.40(d,J=17.1Hz,1H),4.32(dd,J=17.2,1.5Hz,1H),4.30-4.23(m,1H),4.23-4.15(m,1H),4.04(qt,J=9.9,6.5Hz,2H),3.77-3.74(m,3H),3.56-3.52(m,1H),3.39-3.34(m,4H),3.33-3.31(m,1H),3.18(dd,J=8.4,6.4Hz,2H),2.88(ddd,J=17.4,13.4,5.5Hz,1H),2.66-2.59(m,1H),2.48-2.40(m,1H),2.19-2.12(m,5H),2.11-2.03(m,4H),2.02(s,3H),1.90(s,3H),1.89-1.82(m,2H),1.59(dp,J=8.3,2.0Hz,1H),1.45(dt,J=8.6,1.5Hz,1H),1.08-1.00(m,2H)。

[4058] 实施例145. 6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-(甲基(萘-1-基)氨基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(353)



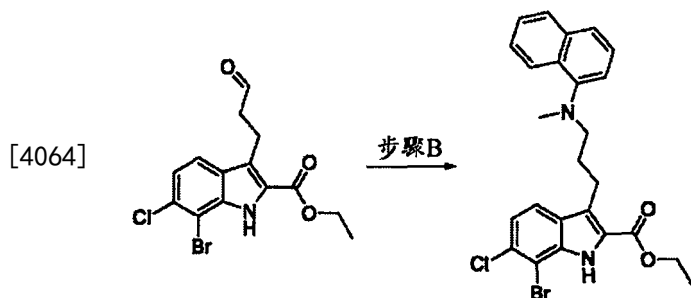
[4060] 步骤A

[4061]



[4062] 在0℃下在氮气下,将戴斯-马丁过碘烷(Dess-Martin Periodinane) (2.3g, 5.42mmol) 添加到7-溴-6-氯-3-(3-羟基丙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(1g, 2.77mmol) 在DCM (20mL) 中的搅拌溶液中。允许反应混合物在室温下搅拌3小时。起始材料完全消耗(通过TLC监测)后,添加几滴水,将固体通过**Celite®**垫过滤并用DCM彻底洗涤。将滤液减压蒸发,以得到粗化合物,通过柱色谱法(SiO_2 , 20% EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到7-溴-6-氯-3-(3-氧代丙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(700mg, 1.95mmol, 70%), 为白色固体。

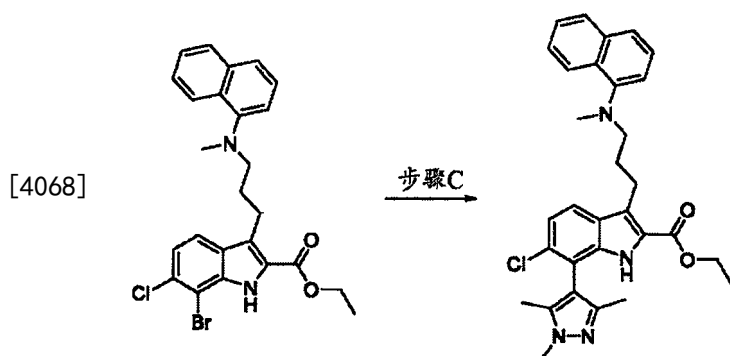
[4063] 步骤B



[4065] 将二丁基二氯化锡(893mg, 2.94mmol) 添加到7-溴-6-氯-3-(3-氧代丙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(700mg, 1.95mmol) 和N-甲基萘-1-胺(306mg, 1.95mmol) 在THF (10mL) 中的搅拌溶液中,然后添加DIPEA(0.7mL, 3.933mmol)。将反应混合物的pH调整至8~9,并且允许反应混合物在环境温度下在氮气下搅拌30分钟。然后将苯基硅烷(6mg, 0.055mmol) 添加到反应混合物中,并且在85℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将挥发物减压蒸发。将反应混合物用EtOAc稀释并依次用水和盐水洗涤。将有机层减压蒸发,以得到粗化合物,通过柱色谱法(SiO_2 , 5% EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到7-溴-6-氯-3-(3-(N-甲基-N-(萘-1-基)氨基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(300mg, 0.60mmol, 31%), 为棕色固体。

[4066] LCMS (ESI+): m/z 500.8 $[M+H]^+$

[4067] 步骤C

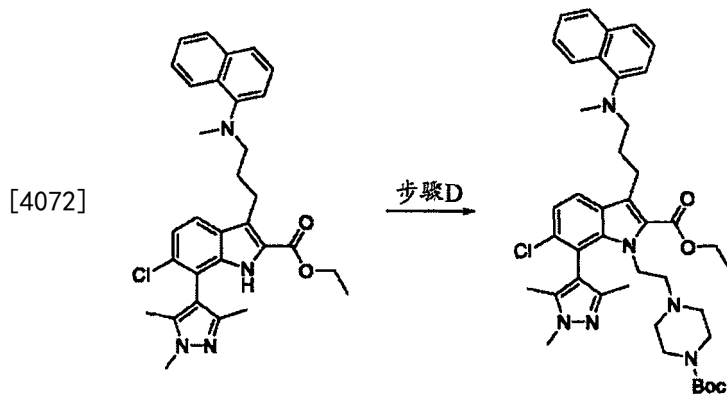


[4069] 将1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶(426mg, 1.80mmol) 和 K_3PO_4 (510mg, 2.4mmol) 添加到7-溴-6-氯-3-(3-(N-甲基-N-(萘-1-基)氨基)丙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(300mg, 0.60mmol) 在二恶烷(10mL) 和水(2mL) 中的溶液中。使用氩气将混合物脱氧,并且在氩气氛下向混合物中添加 $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (58mg, 0.089mmol)。然后将反应混合物加热回流16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过**Celite®**垫过滤,并且减压蒸发溶剂以得到粗材料。然后将其用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法

(SiO₂, 30% EtOAc 的 DCM 溶液) 纯化粗化合物以得到 6-氯-3-(3-(甲基(萘-1-基)氨基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (250mg, 0.47mmol, 78%), 为棕色固体。

[4070] LCMS (ESI⁺): m/z 529.2 [M+H]⁺

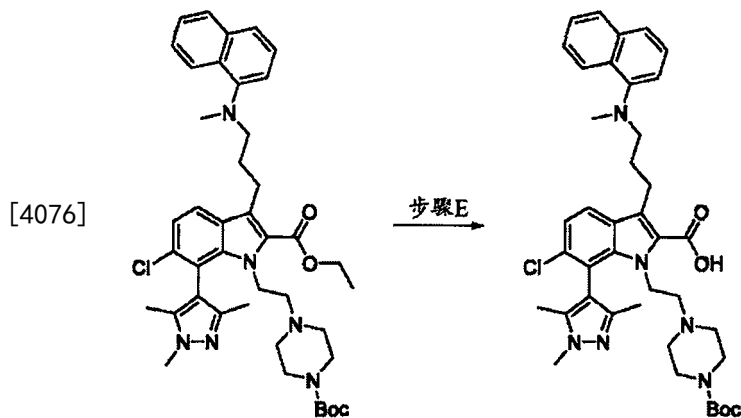
[4071] 步骤D



[4073] 将 4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (176mg, 0.71mmol) 添加到 6-氯-3-(3-(甲基(萘-1-基)氨基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (250mg, 0.47mmol) 在 DMF (4mL) 中的溶液中, 然后添加 DMF 中的 Cs₂CO₃ (230mg, 0.71mmol), 并且允许混合物在 90℃ 下在氮气下搅拌 16 小时。起始材料完全消耗 (通过 TLC 和 LCMS 监测) 后, 将反应混合物用 EtOAc 稀释, 并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并减压蒸发。通过柱色谱法 (SiO₂, 50% EtOAc 的 DCM 溶液) 纯化粗化合物, 以得到 1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-(甲基(萘-1-基)氨基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (200mg, 0.27mmol, 57%), 为棕色固体。

[4074] LCMS (ESI⁺): m/z 741.4 [M+H]⁺

[4075] 步骤E

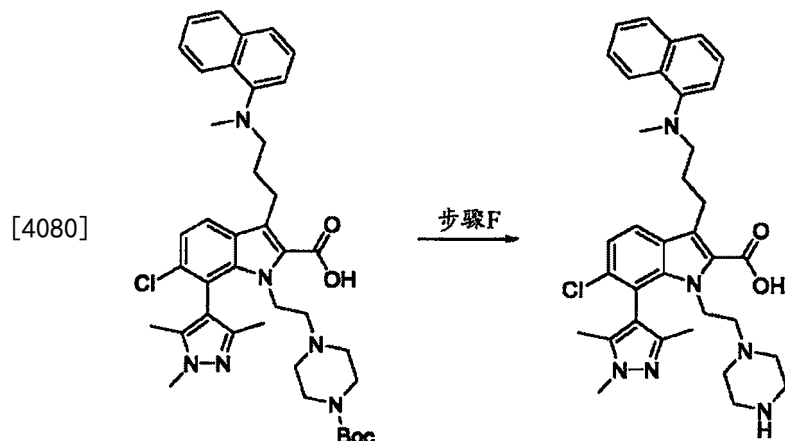


[4077] 将 1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-(甲基(萘-1-基)氨基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (200mg, 0.27mmol) 溶解在 EtOH (10mL) 中, 并且向其中添加 NaOH (43mg, 1.08mmol) 在水 (2mL) 中的溶液。将混合物加热回流 6 小时。起始材料完全消耗 (通过 TLC 和 LCMS 监测) 后, 将反应混合物冷却至室温, 并且减压蒸发溶剂。然后将其用 EtOAc 稀释并用水洗涤。使用 1M HCl 小心地将水层酸化至 pH=3, 用 DCM 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 以得到 160mg 粗品 1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-(甲基(萘-1-基)氨基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-

1H-吡啶-2-羧酸,为棕色固体。

[4078] LCMS (ESI⁺):m/z 713.5 [M+H]⁺

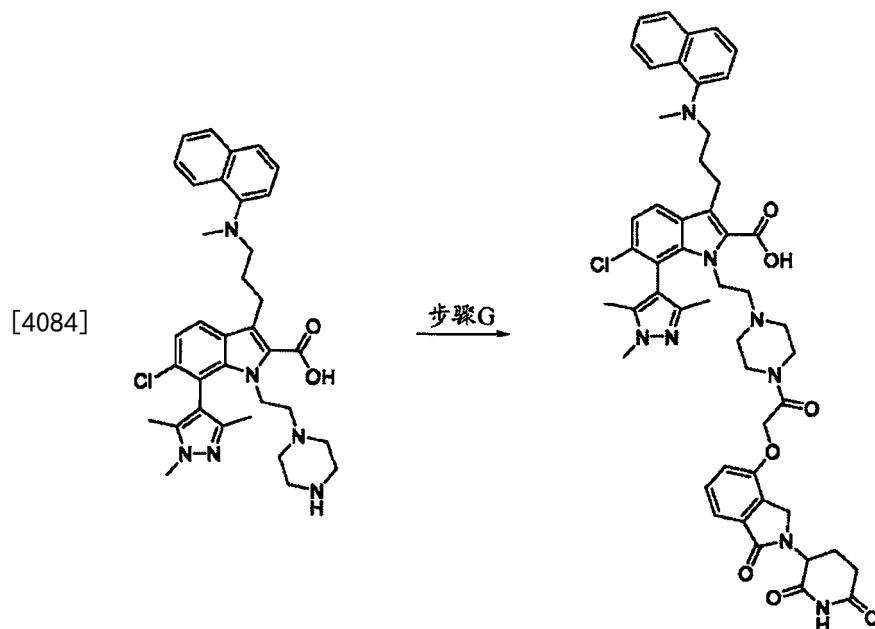
[4079] 步骤F



[4081] 将4M HCl的二恶烷(3mL)溶液添加到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-(甲基(萘-1-基)氨基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(160mg,粗品)在DCM(7mL)中的溶液中,并且允许化合物在室温下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压蒸发以得到粗化合物,通过反相色谱法(C18,10mM乙酸铵的H₂O:MeCN溶液)纯化粗化合物,以得到6-氯-3-(3-(甲基(萘-1-基)氨基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(60mg,0.098mmol,两步骤36%),为白色固体。

[4082] LCMS (ESI⁺):m/z 613.45 [M+H]⁺

[4083] 步骤G



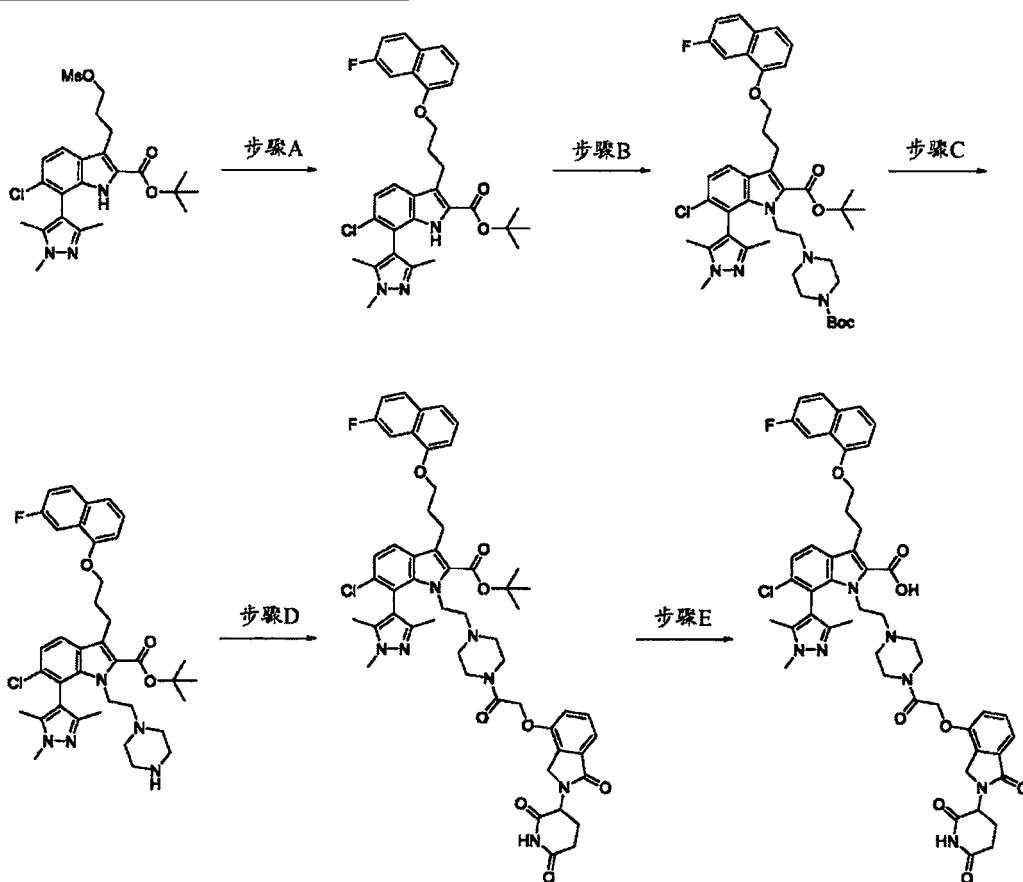
[4085] 在氩气氛下,将2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酸(31.1mg,0.098mmol)溶解在DMF(6.1mL)中,并且添加DIPEA(0.026mL,0.147mmol)以及HATU(35.3mg,0.093mmol)。在室温下在氩气下将反应物搅拌1小时。向其中滴加6-氯-3-(3-(甲基(萘-1-基)氨基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-

1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (30.0mg, 0.049mmol) 的DMSO (1.6mL) 溶液以及DIPEA (0.026mL, 0.147mmol)。在室温下在氩气下将反应物(用LCMS监测) 搅拌20分钟。起始材料完全消耗后, 将混合物减压浓缩, 用DMSO稀释并用制备型HPLC (C18, H₂O:MeCN+0.1%FA) 纯化, 以得到6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基) 氧基) 乙酰基) 哌嗪-1-基) 乙基)-3-(3-(甲基(萘-1-基) 氨基) 丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (30.2mg, 0.033mmol, 67%), 为白色固体。

[4086] LCMS (ESI+): m/z 913.3 [M+H]⁺

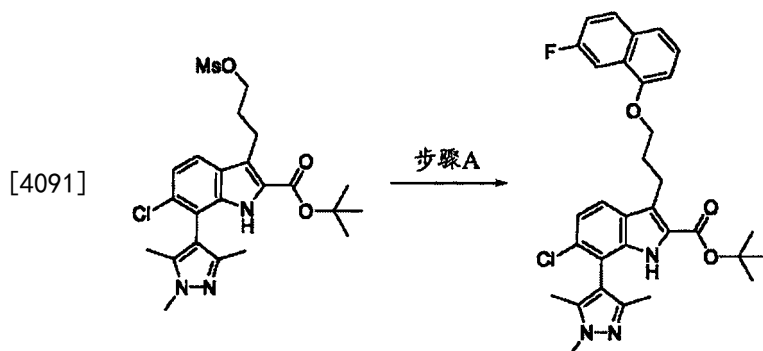
[4087] ¹H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ 10.64 (s, 1H), 8.15-8.09 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.16 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.11 (dd, J=7.5, 1.1Hz, 1H), 5.05 (dd, J=13.0, 5.2Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.40 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.75 (d, J=1.9Hz, 3H), 3.33-3.27 (m, 4H), 3.16-3.12 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.88 (ddd, J=17.4, 13.4, 5.5Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 7H), 2.00 (s, 3H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.88 (s, 3H)。

[4088] 实施例146: 6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基) 氧基) 乙酰基) 哌嗪-1-基) 乙基)-3-(3-((7-氟萘-1-基) 氧基) 丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸 (354)



[4089]

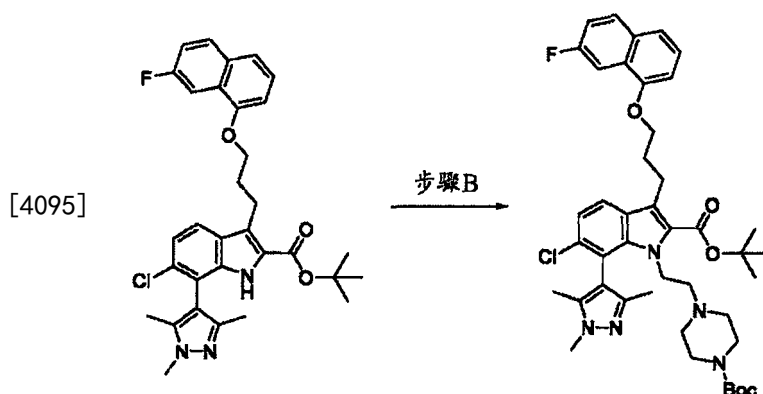
[4090] 步骤A



[4092] 将7-氟萘-1-酚(220mg, 1.358mmol)添加到6-氯-3-(3-((甲基磺酰基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(537mg, 1.086mmol)在DMF(6mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加 Cs_2CO_3 (1.3g, 4.074mmol)和KI(225mg, 1.358mmol)允许混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后用柱色谱法(SiO_2 , 30%EtOAc的己烷溶液)纯化粗化合物,以得到6-氯-3-(3-((7-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(400mg, 0.711mmol, 65.46%),为灰褐色固体。

[4093] LCMS(ESI+): m/z 562.1 [M+H]⁺

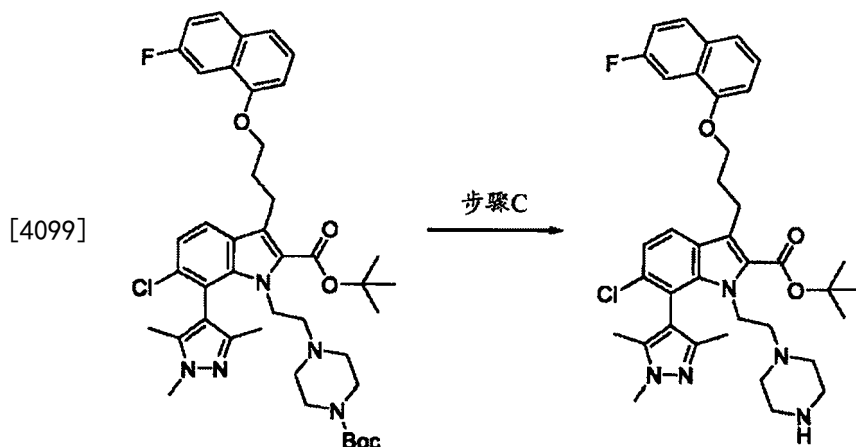
[4094] 步骤B



[4096] 将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(266mg, 1.07mmol)添加到6-氯-3-(3-((7-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(400mg, 0.713mmol)在DMF(5mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加 Cs_2CO_3 (347mg, 1.07mmol),并且允许混合物在90℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱法(SiO_2 , 50%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((7-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(450mg, 0.582mmol, 81.5%),为白色固体。

[4097] LCMS(ESI+): m/z 774.1 [M+H]⁺

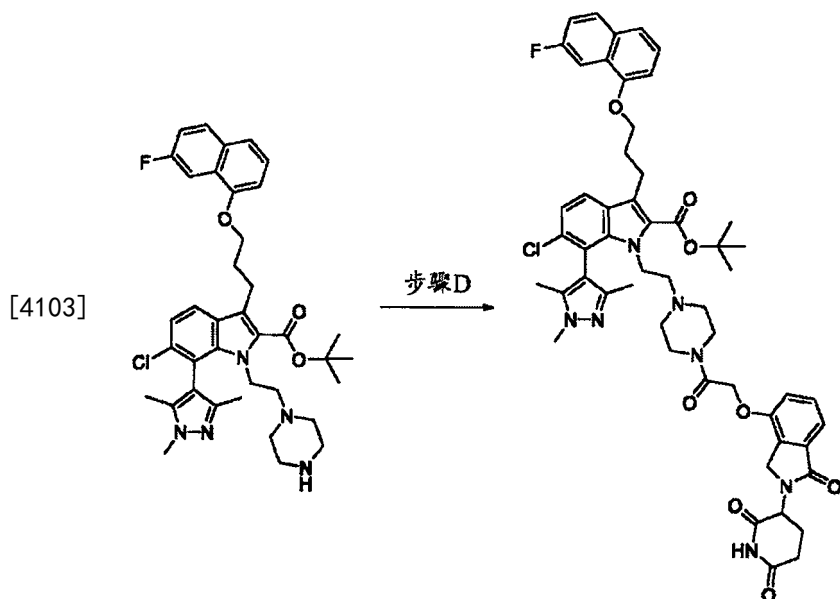
[4098] 步骤C



[4100] 在0℃下将4M HCl的二恶烷(3mL)溶液添加到溶解在DCM(8mL)中的1-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)-6-氯-3-(3-((7-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-羧酸叔丁酯(400mg,0.517mmol)中,并且在相同温度下在氮气下将混合物搅拌2小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物倒入冷的1M NaOH溶液中,并用二氯甲烷萃取若干次。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,以得到粗化合物,然后用柱色谱法(胺SiO₂,DCM:MeOH,10%)纯化粗化合物,以得到6-氯-3-(3-((7-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-羧酸叔丁酯(200mg,0.297mmol,57.4%),为白色固体。

[4101] LCMS(ESI⁺):m/z 674.5[M+H]⁺

[4102] 步骤D

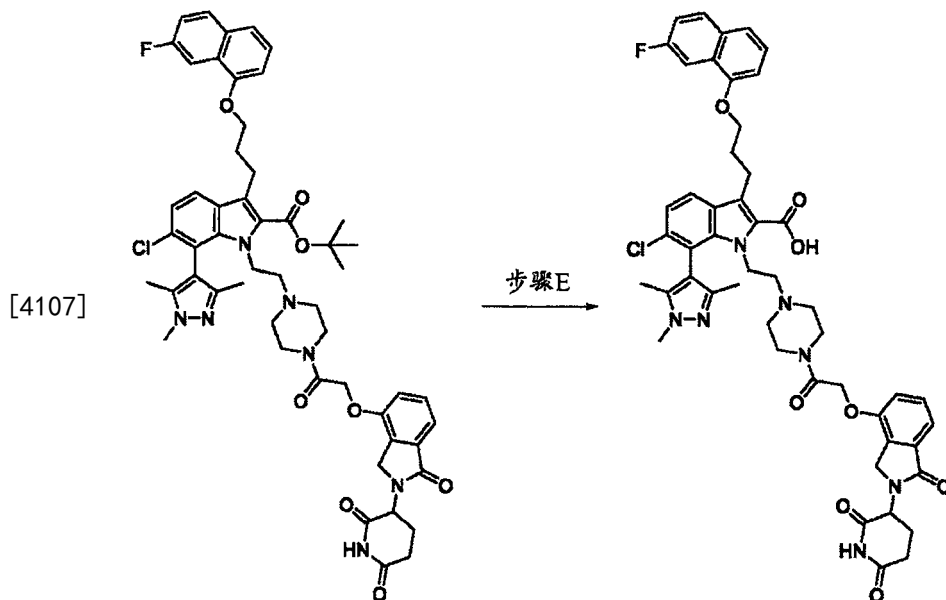


[4104] 在0℃下在氮气下,将HATU(231mg,0.609mmol)添加到2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡唑啉-4-基)氧基)乙酸(116mg,0.366mmol)在DMF(3mL)中的搅拌悬浮液中,然后添加DIPEA(0.15mL,0.914mmol)。然后允许反应混合物在环境温度下搅拌15分钟,15分钟后向其中添加6-氯-3-(3-((7-氟萘-1-基)氧基)丙基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-羧酸叔丁酯(200mg,0.297mmol)的DMF(1mL)溶液,并且允许混合物在氮气下搅拌1小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物用EtOAc稀释,依次用水和盐水洗涤,将有机层经Na₂SO₄干燥并减压蒸发,以得到粗化合物,然后通过柱色谱

法(SiO_2 , 70%EtOAc的DCM溶液)纯化粗化合物,以得到6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((7-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(150mg, 0.154mmol, 51.8%, 为白色固体。

[4105] LCMS (ESI⁺): m/z 974.5 [M+H]⁺

[4106] 步骤E



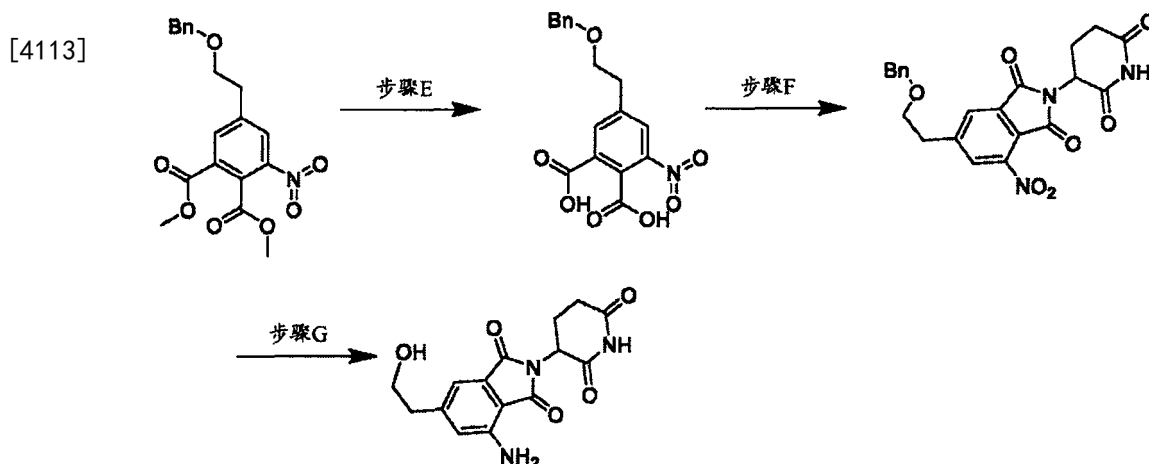
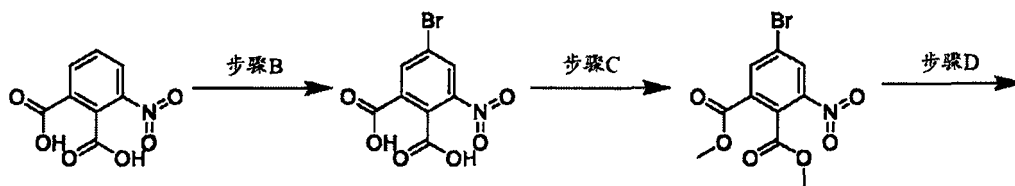
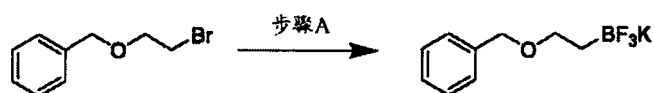
[4108] 在0℃下在氮气下将TFA(2mL)添加到6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((7-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸叔丁酯(150mg, 0.154mmol)在DCM(2mL)中的搅拌悬浮液中。允许混合物在室温下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将挥发物减压蒸发以得到粗化合物,然后用反相制备型HPLC(20mM碳酸氢铵的 H_2O :MeCN溶液)纯化粗化合物,以得到6-氯-1-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(3-((7-氟萘-1-基)氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-pyrazol-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(60mg, 0.065mmol, 42.2%), 为灰白色固体。

[4109] LCMS (ESI⁺): m/z 918.6 [M+H]⁺

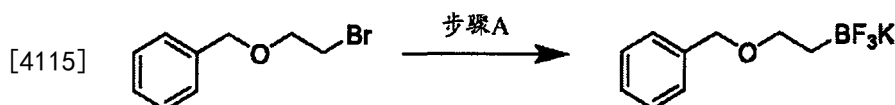
[4110] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ = 10.98 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 9.1, 5.7, 1H), 7.76 (dd, J = 10.9, 2.7, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.3, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.9, 1H), 7.31 (d, J = 7.4, 1H), 7.19 (d, J = 8.6, 1H), 7.11 (d, J = 8.2, 1H), 6.95 (d, J = 7.6, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.38 (d, J = 17.4, 1H), 4.33-4.10 (m, 5H), 3.74 (d, J = 1.9, 3H), 3.29-3.19 (m, 6H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.14-1.94 (m, 10H), 1.86 (s, 3H)。

[4111] 连接酶配体部分的合成-化合物111

[4112] 实施例147: 4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-(2-羟基乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物111)

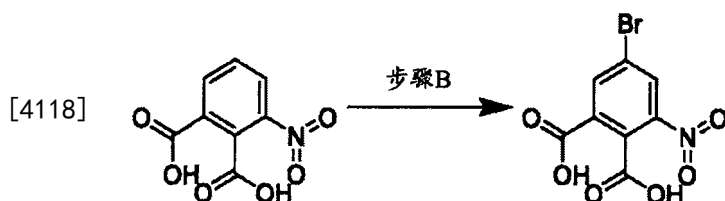


[4114] 步骤A



[4116] 在氩气氛下,将BISPIN(8.855g,34.869mmol)、LiOMe(1.766g,46.492mmol)、聚合物结合的三苯基膦(2.3g,3.022mmol)和CuI(0.433g,2.325mmol)称取在配置有搅拌棒的圆底烧瓶中。用隔膜封闭烧瓶,抽真空,并用氮气回填。用注射筒添加((2-溴乙氧基)甲基)苯(5.0g,23.246mmol)的DMF(116ml)溶液,并且在室温下将所得混合物剧烈搅拌20小时。然后将反应混合物用二氯甲烷稀释并通过硅藻土垫过滤。将所得溶液浓缩,倒入饱和NH₄Cl水溶液中,并用Et₂O(2x150ml)萃取。将有机层依次用H₂O(3x100ml)和盐水(100ml)洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并浓缩,以得到粗产物,将其溶解在THF(100ml)中。向其中添加KHF₂的饱和溶液(15ml,91.547mmol)并且在室温下将反应混合物搅拌2小时。将反应混合物干燥,并且用热丙酮(2x100ml)萃取所得盐。将有机部分浓缩,并且通过在0℃下滴加二乙醚来实现沉淀。通过过滤收集所得产物并干燥,以得到(2-苄氧基乙基)三氟硼酸钾(5g,13.6mmol,59%),为白色固体。

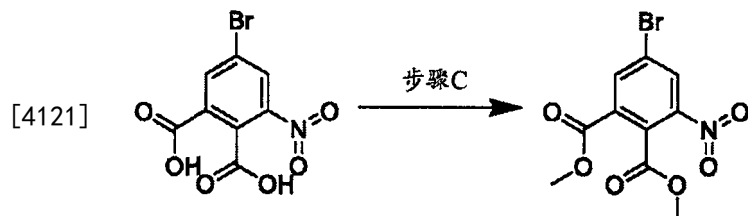
[4117] 步骤B



[4119] 在0℃下将1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(11g,38.38mmol)添加到3-硝基邻苯二

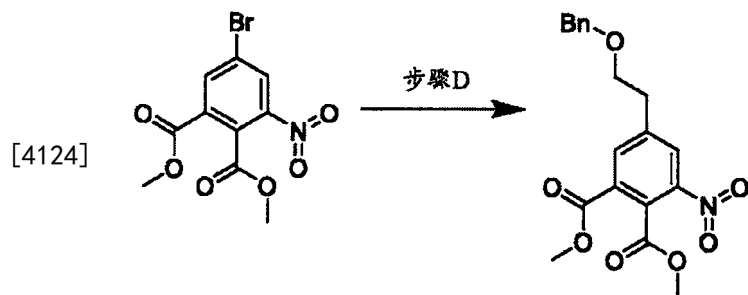
甲酸 (15g, 71mmol) 在浓H₂SO₄ (60ml) 中的充分搅拌的溶液中, 并且允许反应混合物在环境温度下搅拌16小时。然后将反应混合物倒入冰冷的水中以得到白色沉淀。过滤沉淀, 用冷水洗涤残余物若干次, 然后真空干燥, 以得到5-溴-3-硝基邻苯二甲酸 (15g, 51.7mmol; 72%), 为白色固体。

[4120] 步骤C



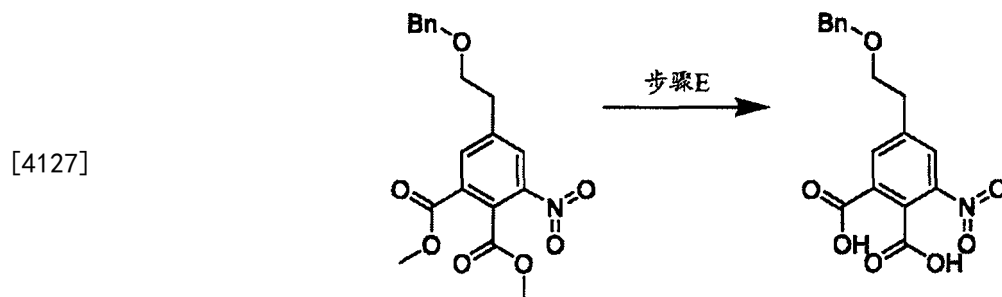
[4122] 将碳酸氢钠 (23.2g, 276mmol) 添加到5-溴-3-硝基邻苯二甲酸 (10g, 34.5mmol) 在DMF (5ml) 中的溶液中, 然后添加碘甲烷 (12.9ml, 206.9mmol), 并且允许反应混合物在100℃下在氮气下搅拌16小时。起始材料完全消耗后, 将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 依次用水和盐水洗涤, 将有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法 (SiO₂, 30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化粗化合物, 以得到5-溴-3-硝基邻苯二甲酸二甲酯 (6g, 21mmol, 60%), 为灰白色固体。

[4123] 步骤D



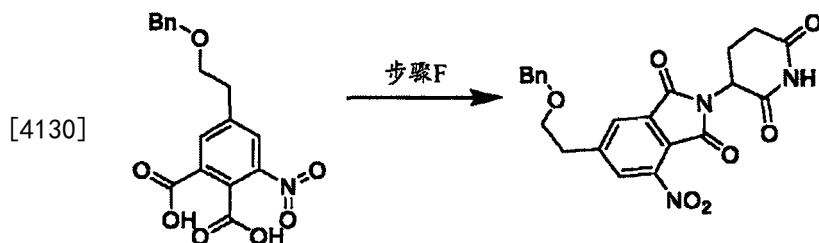
[4125] 使用氩气将5-溴-3-硝基邻苯二甲酸二甲酯 (2.0g, 6.289mmol)、(2-苄氧基乙基) 三氟硼酸钾 (3.805g, 15.723mmol) 和Cs₂CO₃ (6.148g, 18.868mmol) 在甲苯:水混合物 (4:1, 30ml) 中的悬浮液脱氧10分钟。将Pd (amphos)₂Cl₂ (0.891g, 1.258mmol) 添加到反应混合物中并且允许其在100℃下搅拌16小时。起始材料完全消耗后, 将挥发物减压蒸发以得到粗化合物, 将粗化合物用乙酸乙酯稀释, 依次用水和盐水洗涤, 将有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发, 以得到粗化合物, 然后通过柱色谱法 (SiO₂, 20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化粗化合物, 以得到5-(2-(苄氧基) 乙基)-3-硝基邻苯二甲酸二甲酯 (1.6g, 4.28mmol, 68%), 为胶状固体。

[4126] 步骤E



[4128] 将NaOH(1.714g, 42.853mmol)添加到5-(2-(苄氧基)乙基)-3-硝基邻苯二甲酸二甲酯(1.6g, 4.285mmol)在甲醇(30ml)中的溶液中,并且然后将反应混合物回流4小时。将反应混合物冷却至室温;将挥发物减压蒸发。将残余物溶解在水(100ml)中并通过2M HCl溶液酸化。通过乙酸乙酯来萃取水性部分。接下来,将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩,以得到5-(2-(苄氧基)乙基)-3-硝基邻苯二甲酸(1.4g, 4.05mmol, 94.6%),为灰白色固体。

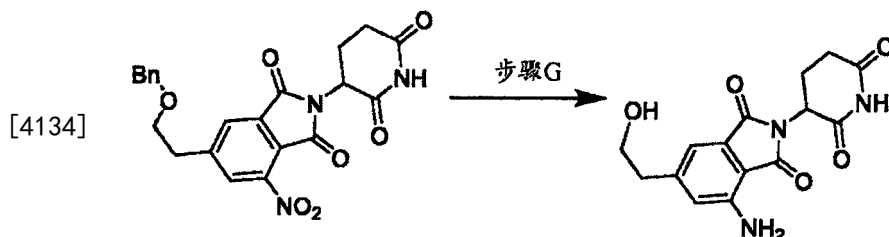
[4129] 步骤F



[4131] 将3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(670mg, 4.06mmol)添加到5-(2-(苄氧基)乙基)-3-硝基邻苯二甲酸(1.4g, 4.06mmol)在乙酸(40ml)中的溶液中,然后添加乙酸钠(1g, 12.17mmol),并且允许反应混合物在120℃下在氮气下搅拌4小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物减压蒸发以得到粗材料,然后通过柱色谱法(SiO₂, 10%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液)纯化粗材料,以得到6-(2-(苄氧基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-硝基异吲哚啉-1,3-二酮(1g, 2.28mmol, 56%),为淡棕色固体。

[4132] LCMS(ESI⁺):m/z 438.3[M+H]⁺

[4133] 步骤G

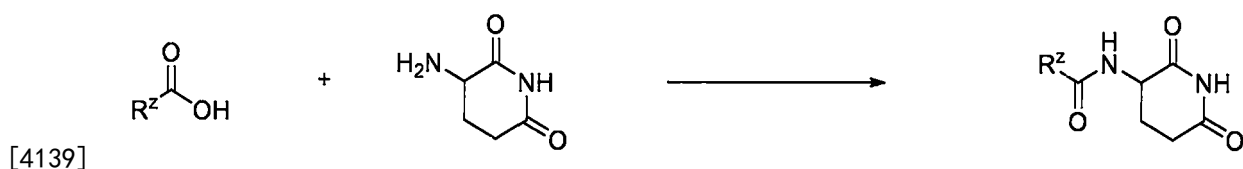


[4135] 将6-(2-(苄氧基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-硝基异吲哚啉-1,3-二酮(500mg, 1.14mmol)溶解在乙酸(10ml)中。向其中添加10%Pd/C(50mg),然后用氢气(使用气球)填充反应容器,并且允许反应混合物在室温下搅拌16小时。起始材料完全消耗后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤并减压蒸发,以得到粗化合物,通过柱色谱法(SiO₂, 5%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化粗化合物,得到4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-(2-羟基乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(200mg, 0.63mmol, 55%),为黄色固体。

[4136] LCMS(ESI⁺):m/z 318.2[M+H]⁺

[4137] ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ11.07(s, 1H), 6.90(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.42(s, 2H), 5.02(dd, J=12.9, 5.4Hz, 1H), 4.69(t, J=5.2Hz, 1H), 3.61(q, J=6.2Hz, 2H), 2.94-2.80(m, 1H), 2.72(t, J=6.6Hz, 2H), 2.62-2.52(m, 2H), 2.06-1.94(m, 1H)。

[4138] 连接酶配体部分的合成-式(II)和式(III)的化合物



反应方案 1

(R^z 为 R^x 或 R^y)

[4140] 合成条件A

[4141] 将适当的酸(上述反应方案1中的R^zCOOH)(1当量)、DMAP(0.04当量)和EDC(1.2当量)添加到3-氨基哌啶-2,6-二酮(1当量)和N-羟基苯并三唑(1.2当量)在DMF(0.5M)中的溶液中。将反应混合物在室温(20-25℃)下搅拌过夜。减压除去溶剂后,通过制备型HPLC、快速柱色谱法或制备型TLC纯化粗产物。

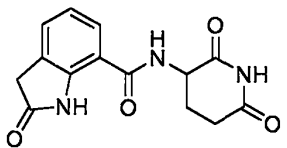
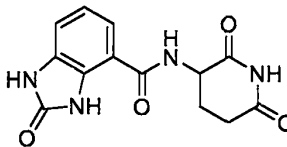
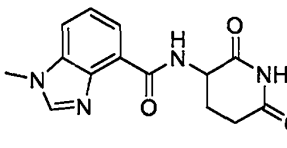
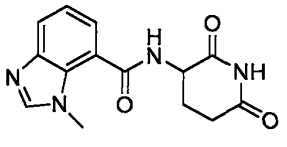
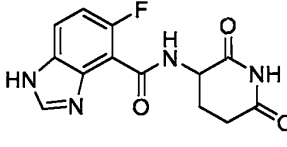
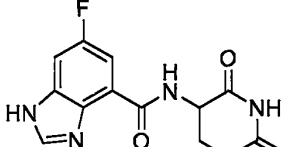
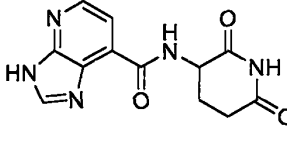
[4142] 合成条件B

[4143] 将DIPEA(2-3当量)添加到适当的酸(上述反应方案1中的R^zCOOH)、DMAP(0-0.1当量)、HATU(1.0-1.5当量)和3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(1.2-3.0当量)在DMF(0.1-0.5M)中的溶液中。将反应混合物在室温(20-25℃)下搅拌过夜。减压除去溶剂后,通过制备型HPLC、快速柱色谱法或制备型TLC纯化粗产物。

[4144] 合成条件C

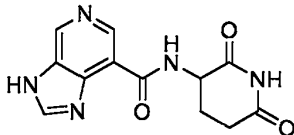
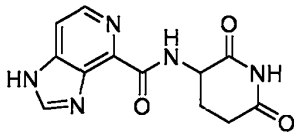
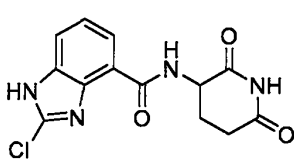
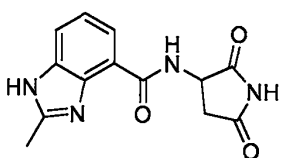
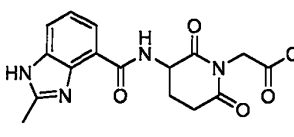
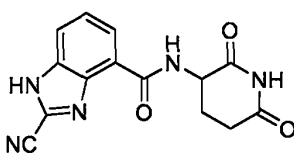
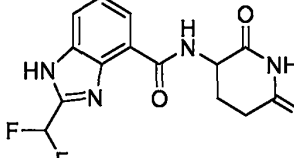
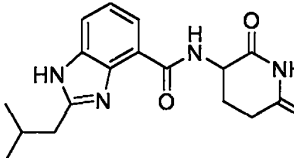
[4145] 将CDI(1.2-2当量)添加到适当的酸(上述反应方案1中的R^zCOOH)在DMF(0.1-0.5M)中的溶液中,并在50℃下搅拌1小时。冷却至室温后,添加3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(1.2-1.5当量)并且在室温(20-25℃)下将反应混合物搅拌过夜。减压除去溶剂后,通过制备型HPLC、快速柱色谱法或制备型TLC纯化粗产物。

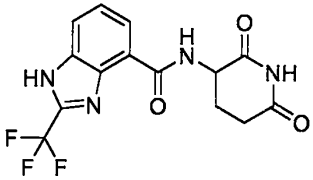
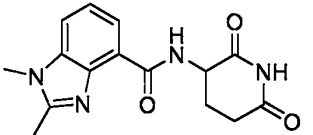
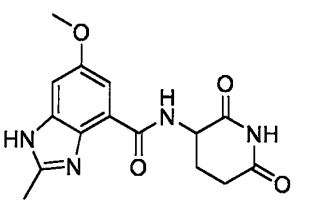
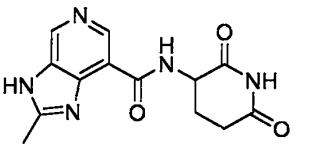
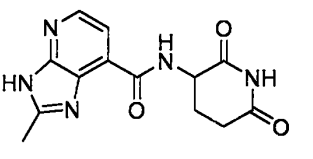
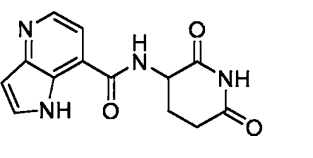
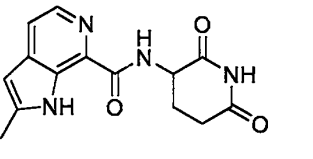
[4146] 表6:

化合物编号	结构	合成方法
1		合成条件 A
3		合成条件 B
4		合成条件 B
5		合成条件 B (也在下文中详细描述)
7		合成条件 C
8		合成条件 B
9		合成条件 C

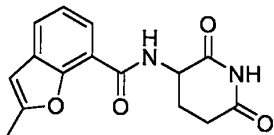
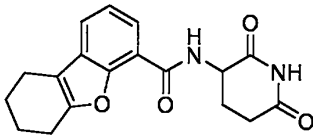
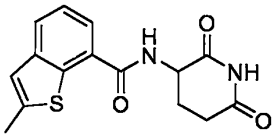
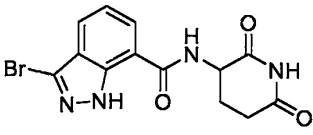
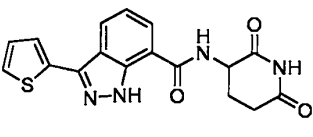
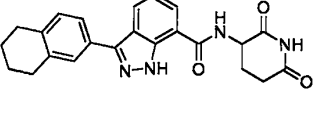
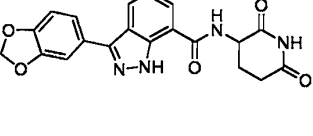
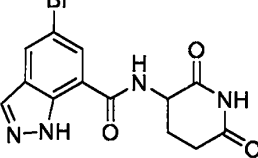
[4147]

[4148]

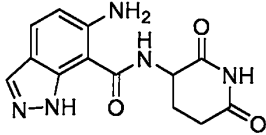
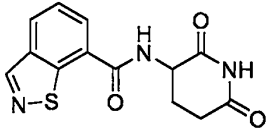
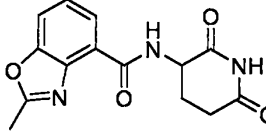
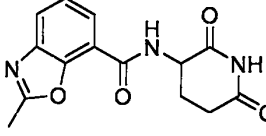
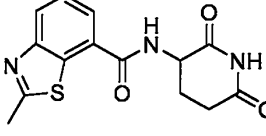
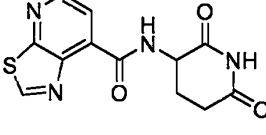
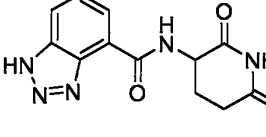
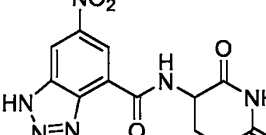
10		合成条件 C
11		合成条件 C
12		合成条件 B
14		合成条件 C
17		合成条件 B
22		合成条件 B
23		合成条件 B
24		合成条件 B

25		合成条件 B
29		合成条件 B
30		合成条件 B
35		合成条件 B
36		合成条件 B
37		合成条件 B
38		合成条件 B

[4149]

39		合成条件 B
40		合成条件 B
41		合成条件 B
42		合成条件 B
43		合成条件 B
45		合成条件 B
46		合成条件 B
47		合成条件 B

[4150]

48		合成条件 B
50		合成条件 B
51		合成条件 B
52		合成条件 B
53		合成条件 B
54		合成条件 B
55		合成条件 C
57		合成条件 C

[4151]

58		合成条件 B
62		合成条件 B

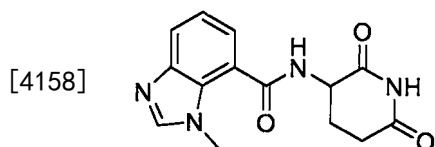
[4153] 实施例148:N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-7-甲酰胺 (2) 的合成

[4154] 将1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸 (8.25g, 1.3mmol)、DMAP (37mg, 0.30mmol) 和EDC (1.40g, 9.0mmol) 添加到3-氨基哌啶-2,6-二酮 (0.96g, 7.5mmol) 和N-羟基苯并三唑 (1.22g, 9.0mmol) 在DMF (15mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。添加水 (30mL) 并用二氯甲烷 (3×20mL) 萃取所得溶液。将合并的有机层用水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并减压浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物, 以获得目标化合物 (0.41g, 20% 产率)。

[4155] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.67-9.52 (m, 1H), 9.45-9.28 (m, 1H), 8.12 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.64 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.90-4.78 (m, 1H), 3.85 (brs, 1H), 2.92-2.77 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.36-2.16 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H)

[4156] LCMS (m/z [M+H]⁺): 273.1

[4157] 实施例149:N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺 (5) 的合成

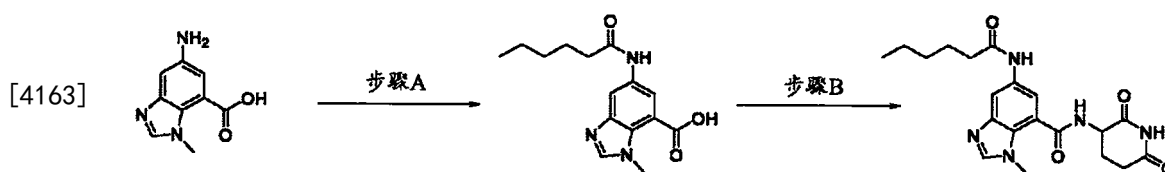


[4159] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的一般程序 (4% 产率), 并且使用1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸 (20mg) 作为起始材料, 合成这种化合物。

[4160] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 8.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84-7.71 (m, 1H), 7.37 (dt, J=7.4, 3.7Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.0, 7.5Hz, 1H), 4.80 (ddd, J=12.5, 8.4, 5.5Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.83 (ddd, J=17.4, 13.1, 5.7Hz, 1H), 2.56 (ddd, J=9.9, 5.2, 2.5Hz, 1H), 2.15 (qd, J=12.9, 4.5Hz, 1H), 2.07 (tdd, J=8.5, 5.6, 2.8Hz, 1H)。

[4161] LCMS (m/z [M+H]⁺): 286.7

[4162] 实施例150:N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-己酰胺基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺 (6) 的合成



[4164] 步骤A: 将5-氨基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸二盐酸盐 (20mg, 0.076mmol) 和己酰氯 (1.1当量) 溶解在4mL无水DCM中, 并在水/冰浴中冷却。将TEA (4当量) 缓慢注入反应

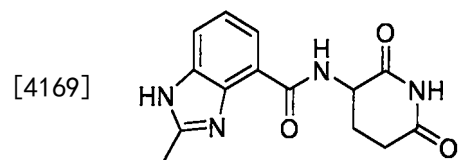
混合物中。去除冰浴,并且允许反应物温热至环境温度。通过LCMS监测,在两小时内完成反应。将溶液用DCM(10mL)稀释并用7mL 3% HCl水溶液洗涤。然后蒸发水相,以得到灰白色晶体,并且5-己酰胺基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸直接用于下一步。

[4165] 步骤B:使用上述反应方案1和合成条件B中所示的一般程序(29%产率),并且使用5-己酰胺基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(20mg)作为起始材料,合成这种化合物。

[4166] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.97 (t, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 4.79 (ddd, $J=12.6, 8.4, 5.4\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.82 (ddd, $J=17.4, 13.1, 5.6\text{Hz}$, 1H), 2.57 (dt, $J=16.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 2.31 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.37-1.25 (m, 4H), 0.87 (dt, $J=7.1, 5.0\text{Hz}$, 3H)。

[4167] LCMS (m/z [$M+H$] $^+$): 400.2

[4168] 实施例151:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(15)的合成

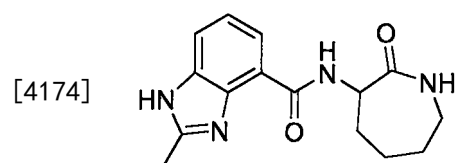


[4170] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的一般程序(20%产率),并且使用2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(20mg)作为起始材料,合成这种化合物。

[4171] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.73 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.29 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 4.87 (ddd, $J=12.6, 7.1, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.55 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H)。

[4172] LCMS (m/z [$M+H$] $^+$): 286.5

[4173] 实施例152:2-甲基-N-(2-氧代氮杂环庚-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-4-甲酰胺(19)的合成

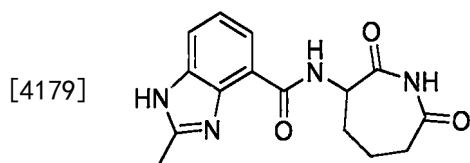


[4175] 向小瓶中装入2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(60.0mg, 0.341mmol, 1.000当量)、3-氨基氮杂环庚-2-酮盐酸盐(67.3mg, 0.409mmol, 1.200当量)、DMAP(4.2mg, 0.034mmol, 0.100当量),并用氩气吹扫15分钟。经由注射筒添加DMF(10mL),然后添加DIPEA(0.119mL, 0.681mmol, 2.000当量)和HATU(155.4mg, 0.409mmol, 1.200当量),并且将反应混合物搅拌过夜。减压蒸发溶剂并且通过制备型TLC纯化粗化合物,以得到81mg(82%产率)产物。

[4176] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.90-7.73 (m, 2H), 7.61 (dd, $J=7.8, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.73 (ddd, $J=10.9, 6.6, 1.3\text{Hz}$, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.53 (dd, $J=24.4, 11.9\text{Hz}$, 1H), 1.34-1.21 (m, 1H)。

[4177] LCMS (m/z $[M+H]^+$): 286.9

[4178] 实施例153: N-(2,7-二氧化氮杂环庚-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (20) 的合成

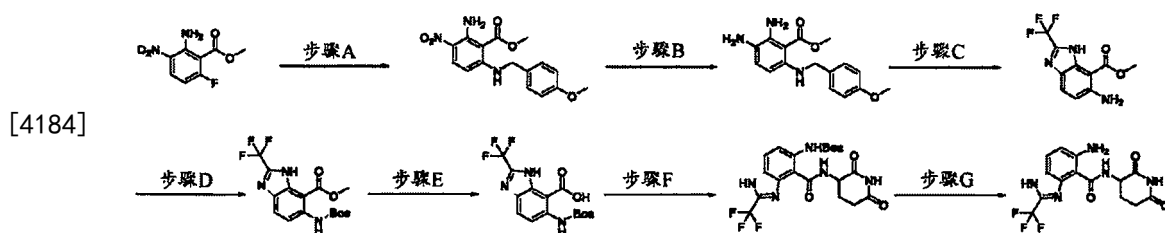


[4180] 将戴斯-马丁过碘烷 (74.1mg, 0.175mmol, 2.500当量) 添加到2-甲基-N-(2-氧代氮杂环庚-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-4-甲酰胺 (20.0mg, 0.070mmol, 1.000当量) 在MeCN (4.0mL)/DMSO (0.085mL)/水 (0.010mL) 中的溶液中。在80℃下将悬浮液加热1小时。减压蒸发溶剂并且通过制备型TLC和HPLC纯化粗产物, 以得到16mg (76%) 产物。

[4181] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.73 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 10.38 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=7.6, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.27 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 5.19-5.06 (m, 1H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.89-1.69 (m, 2H)。

[4182] LCMS (m/z $[M+H]^+$): 301.1

[4183] 实施例154: 6-氨基-N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-7-甲酰胺 (26) 的合成



[4185] 步骤A: 将 K_2CO_3 (2.58g, 18.67mmol) 添加到2-氨基-6-氟-3-硝基苯甲酸甲酯 (2g, 9.339mmol) 在DMSO (20mL) 中的搅拌溶液中, 然后添加 (4-甲氧基苄基) 甲胺 (1.59mL, 12.14mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌16小时。反应完成后, 用冰水淬灭, 并且过滤沉淀并干燥, 以得到2.0g的2-氨基-6-((4-甲氧基苄基) 氨基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (64% 产率)。

[4186] 步骤B: 在0℃下将Zn (1.5g, 21.6mmol) 添加到2-氨基-6-((4-甲氧基苄基) 氨基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (550mg, 1.66mmol) 在THF (16mL) 中的搅拌溶液中, 然后添加 NH_4Cl (1.15g, 21.6mmol) 在水 (3mL) 中的溶液, 并且在室温下搅拌1小时。反应完成后, 通过硅藻土过滤反应混合物, 用乙酸乙酯洗涤。将有机层用水、盐水洗涤。经硫酸钠干燥并减压浓缩以得到2,3-二氨基-6-((4-甲氧基苄基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (250mg, 粗品), 为淡棕色固体。

[4187] 步骤C: 在室温下将2,3-二氨基-6-((4-甲氧基苄基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (2g, 6.645mmol) 的TFA (20mL) 溶液搅拌16小时。反应完成后, 去除TFA, 并用 NaHCO_3 水溶液淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 并通过快速柱色谱法纯化, 以得到200mg的6-氨基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯 (13% 产率)。

[4188] 步骤D: 在0℃下将NaOH水溶液 (1N) (15mL) 添加到6-氨基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯 (600mg, 2.317mmol) 在二恶烷 (5mL) 中的搅拌溶液中, 然后添加 Boc_2O

(3.2mL, 13.9mmol), 并在室温下搅拌72小时。反应完成后, 用冰水淬灭并用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗产物, 以得到600mg的6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯(72%产率)。

[4189] 步骤E: 在80℃下将6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯在50% NaOH水溶液(13mL)中的溶液搅拌4小时。反应完成后, 用2M HCl酸化反应混合物并且过滤沉淀, 以得到300mg的6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(52%产率)。

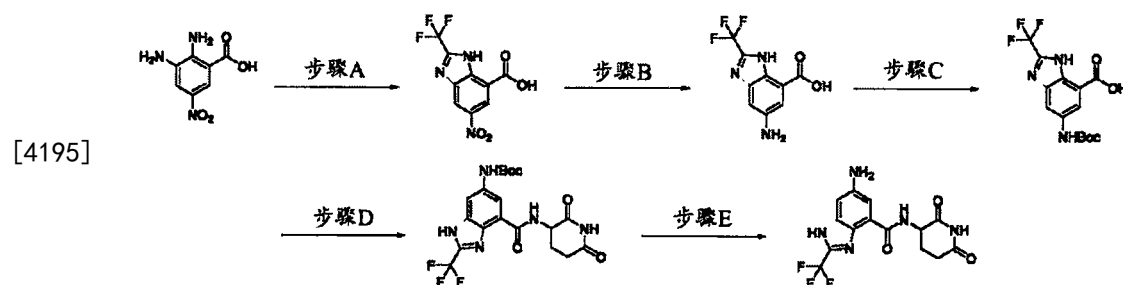
[4190] 步骤F: 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的一般程序(36%产率), 使用5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(30.0mg)作为起始材料, 合成N-{7-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基}氨基甲酸叔丁酯。

[4191] 步骤G: 将-(4-((2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(10.0mg, 0.022mmol, 1.000当量)溶解在THF(0.220mL)中, 并且添加4M HCl的二恶烷溶液(0.038mL, 1.098mmol, 50.000当量)。在室温下将混合物搅拌4小时。减压蒸发溶剂, 以得到8.0mg的6-氨基-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-7-甲酰胺盐酸盐(88.0%产率)。

[4192] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 14.15 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.54 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.86-4.77 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.10 (qd, $J=12.9, 4.4\text{Hz}$, 1H)。

[4193] LCMS (m/z [$M+H$] $^+$): 356.3

[4194] 实施例155: 5-氨基-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺 (27) 的合成



[4196] 步骤A: 将TFA(2mL)和4(N)HCl(5mL)添加到2,3-二氨基-5-硝基苯甲酸(500mg, 2.54mmol)中。然后允许所得反应混合物回流12小时。反应完成后, 将反应混合物冷却至0℃, 然后小心地用10MNaOH溶液中和。通过DCM(100mL x 3)萃取水性部分。将有机层用盐水洗涤, 并经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 以得到粗品。最后将粗品用戊烷和乙醚研磨, 以得到粗化合物5-硝基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(500mg), 为暗棕色固体。化合物无需进一步纯化即可用于下一步。

[4197] 步骤B: 将10% Pd/C(193mg)添加到5-硝基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(500.0mg, 1.82mmol)在MeOH(10mL)中的搅拌溶液中。允许反应混合物在室温下在氢气氛下搅拌4小时。反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土过滤并减压浓缩, 以得到甲基5-氨基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(500mg), 为粗品, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[4198] 步骤C:将TEA(0.85mL,6.1mmol)添加到甲基5-氨基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(1.0g,4.1mmol)在二恶烷(5.0mL)和H₂O(5.0mL)中的冰冷溶液中。允许反应混合物在冰冷条件下搅拌2-3分钟。添加Boc₂O(1.0mL,4.49mmol),并且在室温下将反应混合物搅拌6小时。反应完成后,蒸发溶剂,并且通过制备型HPLC纯化粗产物,以得到5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(50mg),为白色固体(三步骤2.8%)。

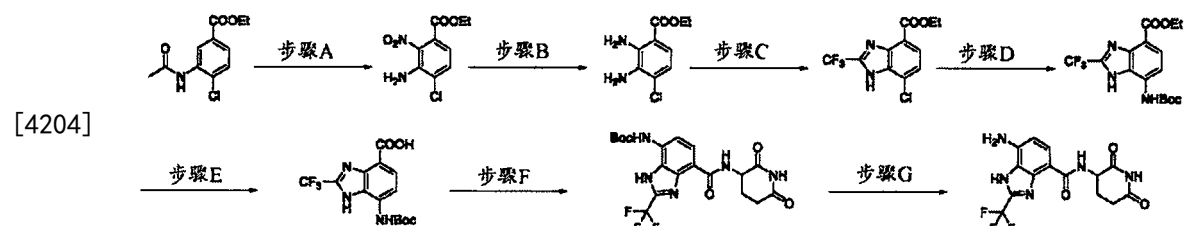
[4199] 步骤D:使用上述反应方案1和合成条件B中所示的一般程序(37%产率),使用5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(30.0mg)作为起始材料,合成(7-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯。

[4200] 步骤E:将(7-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(10.0mg,0.022mmol,1.000当量)溶解在THF(0.220mL)中,并且添加4M HCl的二恶烷溶液(0.038mL,1.098mmol,50.000当量)。在室温下将混合物搅拌4小时。减压蒸发溶剂,以得到5-氨基-N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺盐酸盐。

[4201] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.67(s,1H),10.91(s,1H),9.71(s,1H),7.48-7.34(m,1H),6.86(d,J=2.1Hz,1H),5.53(s,1H),4.84(ddd,J=12.4,7.0,5.2Hz,2H),2.80(ddd,J=17.3,13.5,5.5Hz,1H),2.59-2.52(m,1H),2.32-2.21(m,1H),2.15-2.03(m,1H)。

[4202] LCMS(m/z[M+H]⁺):355.9

[4203] 实施例156:7-氨基-N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(28)的合成



[4205] 步骤A:在-15℃下将40.0mL的100% HNO₃滴加到3-乙酰胺基-4-氯苯甲酸乙酯(20.0g,82.97mmol)中,然后将所得反应混合物在2小时期间搅拌并缓慢温热至10℃,然后在室温下搅拌12小时,倒入碎冰中,过滤固体,减压干燥,并且硝基化合物(16g)的混合物直接用于下一步。将7.5mL浓H₂SO₄添加到硝基化合物在160mL乙醇中的搅拌溶液中。将反应混合物回流16小时,减压浓缩,并且添加冰冷的水。将产物萃取到DCM中,将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗产物,以得到3-氨基-4-氯-2-硝基苯甲酸乙酯(6.3g,30%)。

[4206] 步骤B:将Fe粉末添加到3-氨基-4-氯-2-硝基苯甲酸乙酯(6.3g,25.753mmol)在乙醇(60.0mL)和水(30.0mL)中的搅拌溶液中,然后添加NH₄Cl(1.791g)。将反应混合物回流12小时,减压浓缩,用DCM稀释,通过硅藻土床过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗产物,以得到2,3-二氨基-4-氯苯甲酸乙酯(5g,90.45%)。

[4207] 步骤C:将15mL TFA添加到2,3-二氨基-4-氯苯甲酸乙酯(2.0g,9.317mmol,1.0当量)中,并且将反应混合物回流12小时并减压浓缩。向残余物中添加NaHCO₃溶液,并且将产物用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗产物,以得

到7-氯-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯(2.4g, 88%产率)。

[4208] 步骤D:在氩气氛下将7-氯-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯(1.0g, 3.417mmol)在二恶烷(12mL)中的溶液脱气10-15分钟。添加 Cs_2CO_3 (2.22g, 6.834mmol)、 NH_2Boc (1.60g, 13.669mmol)、X-phos(326mg, 0.683mmol)和X-phosPdG3(0.289g, 0.342mmol)并且在85℃下将混合物搅拌16小时。将反应混合物通过硅藻土床过滤,浓缩并通过快速柱色谱法纯化,以得到7-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯(800mg, 62%产率)。

[4209] 步骤E:在冰冷条件下将50% NaOH水溶液(6.0mL)缓慢添加到7-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯(500.0mg, 1.339mmol)在MeOH(3.0mL)和THF(3.0mL)中的搅拌溶液中。然后允许所得反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应化合物减压浓缩,然后将其用水稀释并用乙酸乙酯洗涤。此后,在冰冷条件下用饱和柠檬酸水溶液温和地中和水性部分,然后用乙酸乙酯萃取。然后将合并的有机层用盐水洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,以得到粗品,将粗品用戊烷和乙醚研磨以得到7-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(250mg, 54.06%产率),为白色固体。

[4210] 步骤F:使用上述反应方案1和合成条件B中所示的一般程序(80%产率),并且使用7-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(30mg)作为起始材料,合成(4-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氨基甲酸叔丁酯。

[4211] ^1H NMR(500MHz, DMSO) δ 14.02(s, 1H), 10.93(s, 1H), 9.57(s, 1H), 8.93(s, 1H), 7.98(s, 2H), 4.86(dt, $J=12.3, 5.9\text{Hz}$, 1H), 2.88-2.79(m, 1H), 2.57(s, 1H), 2.29(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 2.11(td, $J=13.1, 4.5\text{Hz}$, 1H), 1.53(s, 9H)。

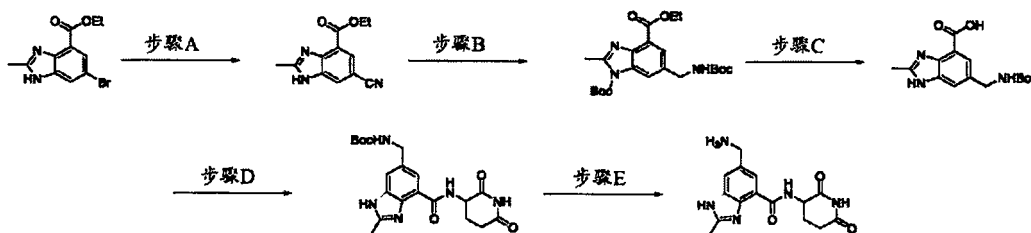
[4212] LCMS(m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$): 456.5

[4213] 步骤G:将TFA(0.1mL)添加到(4-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氨基甲酸叔丁酯(8mg, 0.018mmol)在DCM(0.5mL)中的混合物中,并且在室温下将反应混合物搅拌18小时。将混合物减压浓缩并通过HPLC纯化,以得到7-氨基-N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-4-三氟乙酸甲酰胺(44%产率)。

[4214] ^1H NMR(500MHz, DMSO) δ 10.51(s, 1H), 7.75(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.58(s, 1H), 5.97(d, $J=72.1\text{Hz}$, 2H), 4.76(d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 2.81-2.73(m, 1H), 2.60(dd, $J=17.5, 3.9\text{Hz}$, 1H), 2.12(d, $J=26.4\text{Hz}$, 2H)。

[4215] LCMS(m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$): 356.0

[4216] 实施例157:6-(氨基甲基)-N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(31)的合成



[4218] 步骤A:将 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (518mg, 4.41mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (408mg, 0.35mmol)添加到6-溴-

2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯(500mg, 1.76mmol)在DMF(12mL)中的脱气溶液中,并且反应混合物在120℃下搅拌16小时,用冰水淬灭,用乙酸乙酯萃取,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩并通过快速柱色谱法纯化,以得到6-氰基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯(27%产率)。

[4219] 步骤B:将雷尼镍(Raney-nickel)和Boc₂O(2.1ml, 8.734mmol)添加到6-氰基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯(400mg, 1.747mmol)在乙醇(13ml)中的溶液中,并且在氢气(15psi)下将反应混合物搅拌16小时,通过硅藻土床过滤,将滤液减压浓缩并通过快速柱色谱法纯化,以得到6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1,4-二羧酸1-(叔丁酯)4-乙酯(47%产率)。

[4220] 步骤C:将50% NaOH水溶液(4mL)添加到6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1,4-二羧酸1-(叔丁酯)4-乙酯(430mg, 0.993mmol)在THF:MeOH 1:1(10mL)中的溶液中,并且将反应混合物在室温下搅拌16小时,用1M HCl中和并过滤。将固体干燥,以得到6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(62%产率)。

[4221] 步骤D:使用上述反应方案1和合成条件B中所示的一般程序(45%产率),并且使用6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(30mg)作为起始材料,合成((4-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。

[4222] ¹H NMR(500MHz, DMSO) δ 12.64(s, 1H), 10.89(s, 1H), 10.24(d, J=7.3Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.45(t, J=6.4Hz, 1H), 4.88(dt, J=12.6, 6.4Hz, 1H), 4.24(d, J=6.2Hz, 2H), 2.82(ddd, J=17.3, 13.3, 5.5Hz, 1H), 2.61-2.52(m, 4H), 2.27-2.20(m, 1H), 2.11(qd, J=12.9, 4.3Hz, 1H), 1.40(s, 9H)。

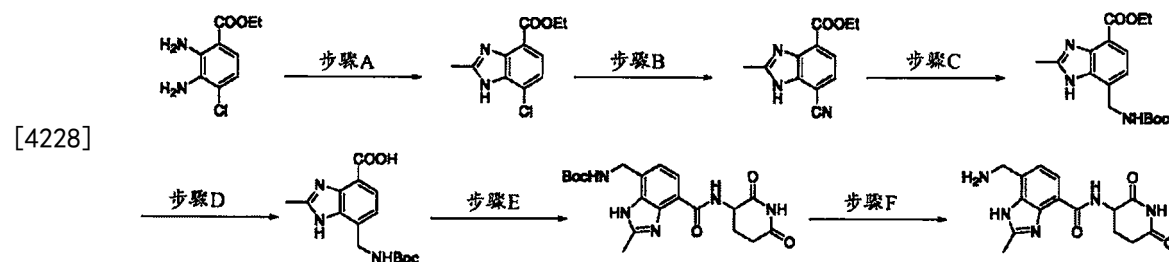
[4223] LCMS(m/z [M+H]⁺): 416.0

[4224] 步骤E:将((4-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯悬浮在DCM(0.5mL)中。向混合物中添加TFA(0.1mL)并在室温下搅拌2小时。将粗品真空浓缩,溶解在水中并冷冻干燥,以得到6-(氨基甲基)-N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺。

[4225] ¹H NMR(500MHz, DMSO) δ 10.93(s, 1H), 10.12(s, 1H), 8.14(s, 3H), 7.97(d, J=1.6Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 4.88(dt, J=13.0, 7.1Hz, 1H), 4.20(q, J=5.8Hz, 2H), 2.84(ddd, J=17.3, 13.0, 6.0Hz, 1H), 2.67-2.53(m, 4H), 2.25-2.09(m, 2H)。

[4226] LCMS(m/z [M+H]⁺): 315.8

[4227] 实施例158: 7-(氨基甲基)-N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(32)的合成



[4229] 步骤A:将原乙酸三乙酯(5.1mL,27.95mmol)和PTSA(0.337g,1.957mmol)分别添加到2,3-二氨基-4-氯苯甲酸乙酯(1.5g,6.99mmol)在甲苯(20.0mL)中的搅拌溶液中,并且将反应混合物回流16小时,减压浓缩,并且通过快速柱色谱法纯化粗产物,以得到1.2g的7-氯-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯(71%产率)。

[4230] 步骤B:将7-氯-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯(400mg,1.676mmol)在DMF(10mL)中的溶液在氩气氛下脱气10-15分钟。添加Zn(CN)₂(492mg,4.19mmol)、X-phos(159.792mg,0.335mmol)和X-phosPdG3(0.141.86mg,0.168mmol),并且将反应混合物加热至110℃,持续16小时。将混合物通过硅藻土床过滤,用水稀释,将产物用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗产物,以得到251mg的7-氰基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯(65%产率)。

[4231] 步骤C:将Boc₂O(0.564mL,2.454mmol)和雷尼镍(200mg)添加到7-氰基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯(3)(375mg,1.636mmol)在乙醇(10mL)中的搅拌溶液中,并且将反应混合物在室温下在氢气气氛下搅拌16小时,通过硅藻土床过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗产物,以得到230mg的7-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯(42%产率)。

[4232] 步骤D:在0℃下将50% NaOH溶液(2mL)添加到7-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯(200.0mg,0.6mmol)在MeOH(1mL)和THF(1mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,减压浓缩,用水稀释并用DCM洗涤。用柠檬酸溶液温和地酸化水相,并且将产物用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩。将粗产物用二乙醚研磨以得到60mg的7-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(32%)。

[4233] 步骤E:使用上述反应方案1和合成条件B中所示的一般程序(47%产率),并且使用7-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(20mg)作为起始材料,合成((4-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。

[4234] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.66(s,1H),10.89(s,1H),10.24(d,J=7.3Hz,1H),8.15(s,1H),7.79(d,J=7.8Hz,1H),7.47(t,J=6.1Hz,1H),7.13(d,J=7.9Hz,1H),4.86(ddd,J=12.5,7.2,5.2Hz,1H),4.42(d,J=6.1Hz,2H),2.81(ddd,J=17.3,13.5,5.5Hz,1H),2.61-2.51(m,4H),2.26-2.20(m,1H),2.16-2.07(m,1H),1.40(s,9H)。

[4235] LCMS(m/z[M+H]⁺):416.0

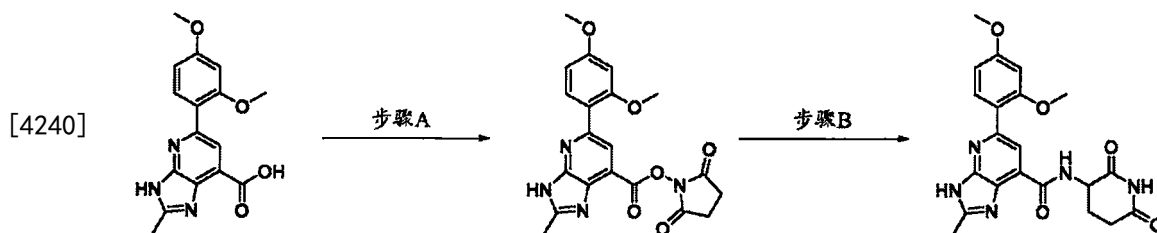
[4236] 步骤F:将((4-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯悬浮在DCM(0.5mL)中。向混合物中添加TFA(0.1mL)并在室温下搅拌2小时。将粗品真空浓缩,溶解在水中并冷冻干燥,以得到7-(氨基甲基)-N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺。

[4237] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 10.91(s,1H),10.12(s,1H),9.20(s,1H),8.30(s,3H),7.85(d,J=7.8Hz,1H),7.37(d,J=7.9Hz,1H),4.82(d,J=10.7Hz,1H),4.39(d,J=5.7Hz,2H),2.88-2.77(m,1H),2.64(s,3H),2.62-2.50(m,1H),2.17(s,2H)。

[4238] LCMS(m/z[M+H]⁺):316.1

[4239] 实施例159:5-(2,4-二甲氧基苯基)-N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-甲基-3H-咪唑

并[4,5-b]吡啶-7-甲酰胺(33)的合成



[4241] 步骤A:将DCC(7.9mg,38.300 μ mol,1.200当量)在DCM(0.500mL)中的溶液添加到5-(2,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸(10.0mg,31.917 μ mol,1.000当量)和HOSu(4.4mg,38.300 μ mol,1.200当量)在DCM(1.0mL)中的悬浮液中。在室温下将反应混合物搅拌18小时。将反应混合物减压浓缩并通过制备型TLC纯化,以得到2,5-二氧代吡咯烷-1-基5-(2,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸酯(71%产率)。

[4242] 步骤B:将2,5-二氧代吡咯烷-1-基5-(2,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸酯(7.0mg,17.057 μ mol,1.000当量)一次性添加到3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(8.4mg,51.171 μ mol,3.000当量)和DIPEA(9 μ L,51.171 μ mol,3.000当量)在DMF(2.0mL)中的溶液中。在室温下将反应混合物搅拌18小时。将溶剂减压蒸发,并且通过制备型TLC纯化残余物以得到4.1mg(56%)产物。

[4243] ^1H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.04(s,1H),10.54(s,1H),8.72(d,J=8.0Hz,1H),7.76(d,J=8.5Hz,1H),7.65(s,1H),6.73(d,J=2.4Hz,1H),6.70(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),4.81(q,J=8.2Hz,1H),3.87(s,3H),3.87(s,3H),2.81(dt,J=18.0,9.5Hz,1H),2.67-2.57(m,1H),2.53(s,3H),2.15(dq,J=9.1,5.2,4.1Hz,2H)。

[4244] LCMS(m/z [M+H] $^+$):423.9

[4245] 实施例160:N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-甲酰胺(59)的合成



[4247] 步骤A:将4,5-二氨基噻吩-3-羧酸甲酯(400mg,2.04mmol)在二恶烷(3mL)、原乙酸三乙酯(3mL)和PTSA(102mg,0.40mmol)中的混合物加热至回流,持续16小时,将反应混合物减压浓缩并且通过快速柱色谱法纯化粗材料,以得到200mg的2-甲基-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-羧酸甲酯(50%产率)。

[4248] 步骤B:将NaOH(27mg,0.68mmol)的水(0.5mL)溶液添加到2-甲基-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-羧酸甲酯(0.13g,1.02mmol)在甲醇(0.5mL)和THF(2mL)中的搅拌溶液中,并且在室温下将所得溶液搅拌16小时。将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯洗涤。用6N HCl将水性部分酸化至pH~5,并且将所得沉淀过滤,用水洗涤并通过HPLC纯化,以得到70mg(37%)的2-甲基-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-羧酸。

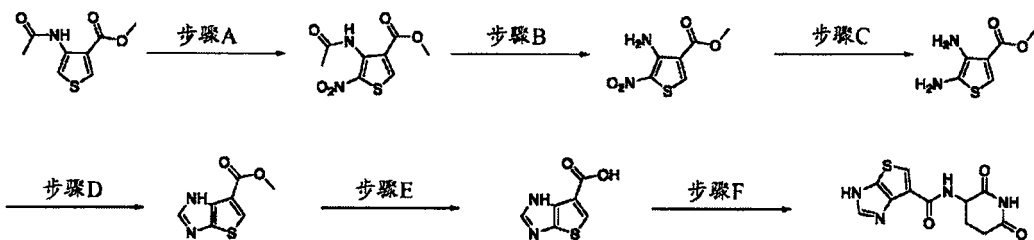
[4249] 步骤C:使用上述反应方案1和合成条件B中所示的一般程序(17%产率),并且使用2-甲基-3H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-羧酸(20mg)作为起始材料,合成N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-甲酰胺。

[4250] ^1H NMR(500MHz,DMSO): δ 12.53(s,1H),10.87(s,1H),8.70(d,J=8.0Hz,1H),7.82(s,1H),4.78-4.67(m,1H),2.81(ddd,J=17.4,13.3,5.5Hz,1H),2.56(ddd,J=17.1,

4.1, 2.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.16 (qd, $J=12.9, 4.5$ Hz, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H)。

[4251] LCMS (m/z [M+H]⁺) : 293.0

[4252] 实施例161:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-甲酰胺 (60) 的合成



[4254] 步骤A: 将4-乙酰胺基噻吩-3-羧酸甲酯 (3g, 12.3mmol) 在乙酸酐 (40mL) 中的溶液在-15℃下冷却。在搅拌下向其中非常缓慢地添加浓硝酸在30mL乙酸酐中的预冷却溶液 (-15℃)。30分钟后, 将反应混合物倒入碎冰中, 并且过滤所得的淡黄色固体。用水和二乙醚彻底地洗涤固体, 以得到2.4g (81%) 的4-乙酰胺基-5-硝基噻吩-3-羧酸甲酯。

[4255] 步骤B:将甲醇(10mL)添加到4-乙酰氨基-5-硝基噻吩-3-羧酸甲酯(2g,8.19mmol)在4N HCl-二恶烷(20mL)中的搅拌溶液中,并且在100℃下将所得溶液加热16小时。冷却后,减压去除二恶烷。将残余物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,并经Na₂SO₄干燥。减压浓缩后,850mg(51%)粗品4-氨基-5-硝基噻吩-3-羧酸甲酯无需进一步纯化即可用于下一步。

[4256] 步骤C:将SnCl₂添加到4-氨基-5-硝基噻吩-3-羧酸甲酯(1g, 4.95mmol)在二恶烷-HCl (10mL) 和甲醇 (10mL) 的混合物中的搅拌溶液中,并且在室温下将所得溶液搅拌2小时。然后将反应混合物倒入预冷却的氢氧化铵溶液中,并用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。700mg (82%) 粗品4,5-二氨基-噻吩-3-羧酸甲酯无需进一步纯化即可用于下一步。

[4257] 步骤D: 将催化量的PTSA (189mg, 0.75mmol) 添加到4,5-二氨基噻吩-3-羧酸甲酯 (650mg, 3.78mmol) 在原甲酸三甲酯 (2.5mL) 和甲苯 (2.5mL) 的混合物中的搅拌溶液中, 并且在110℃下将所得溶液加热2小时。此后, 减压去除挥发物, 并且通过快速柱色谱法纯化粗材料, 以得到350mg (50%) 的1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-羧酸甲酯。

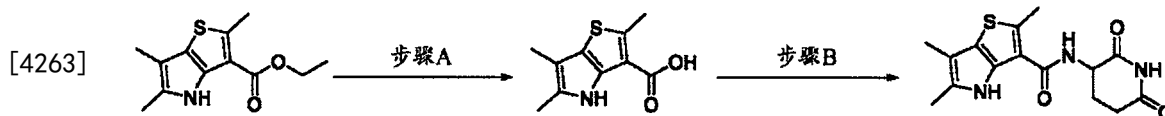
[4258] 步骤E:将溶解在水(1mL)中的NaOH(439mg,10.9mmol)添加到1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-羧酸甲酯(400mg,2.2mmol)在甲醇(3mL)和THF(3mL)中的搅拌溶液中,并且将所得溶液搅拌16小时。将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯洗涤。用6N HCl将水性部分酸化至pH~5,并且将所得棕色沉淀过滤,用水和二乙醚洗涤,以获得230mg(62%)的H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-羧酸。

[4259] 步骤F:使用上述反应方案1和合成条件B中所示的一般程序(40%产率),并且使用1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-羧酸(20mg)作为起始材料,合成N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-甲酰胺。

[4260] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.74 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.74 (ddd, $J=13.3, 8.1, 5.3\text{Hz}$, 1H), 2.81 (ddd, $J=17.2, 13.3, 5.5\text{Hz}$, 1H), 2.57 (dt, $J=18.0, 4.1\text{Hz}$, 1H), 2.16 (qd, $J=12.9, 4.5\text{Hz}$, 1H), 2.01 (dtd, $J=13.1, 5.4, 2.8\text{Hz}$, 1H)。

[4261] LCMS (m/z [$M+H$] $^+$): 279.0

[4262] 实施例162: N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2,5,6-三甲基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-3-甲酰胺 (61) 的合成



[4264] 步骤A: 将1M LiOH (2.0mL, 2.000mmol, 17.702当量) 添加到2,5,6-三甲基-4H-噻吩并[3,2-b]-吡咯-3-羧酸乙酯 (10.0mg, 0.042mmol, 1.000当量) 在H₂O (1.0mL)、THF (1.0mL) 和MeOH (1.0mL) 的混合物中的溶液中。在室温下将反应物搅拌24小时。此后, 向混合物中添加1M HCl (2.0mL, 2.000mmol, 17.702当量) 以中和pH。将粗品真空浓缩并且无需进一步纯化即可用于下一步。

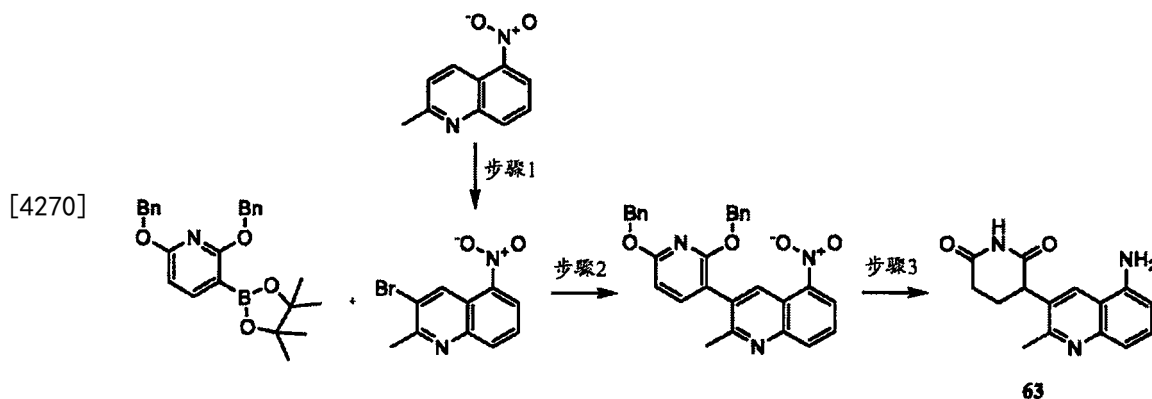
[4265] 步骤B: 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的一般程序 (23% 产率), 并且使用2,5,6-三甲基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-3-羧酸 (8.8mg) 作为起始材料, 合成N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2,5,6-三甲基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-3-甲酰胺。

[4266] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.76 (ddd, $J=12.3, 8.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.80 (ddd, $J=17.3, 13.4, 5.6$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (qd, $J=13.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.05 (qd, $J=4.8, 2.3$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H)。

[4267] LCMS (m/z [$M+H$] $^+$): 319.8

[4268] 连接酶配体部分的合成-式 (IV) 的化合物

[4269] 实施例163: 3-(5-氨基-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮 (63) 的合成



[4271] 步骤1: 3-溴-2-甲基-5-硝基-8,8a-二氢喹啉的合成

[4272] 将2-甲基-5-硝基-8,8a-二氢喹啉 (19.8g, 105.3mmol) 溶解在二氯甲烷 (250mL) 中, 并在冰浴中冷却至5℃。向其中分批添加m-CPBA (32.9g, 133.4mmol, 70%), 并且将反应混合物在室温 (20-25℃) 下搅拌12小时。将混合物用2M NaOH溶液 (2×150mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并真空蒸发, 以得到黄色固体 (22g)。将固体溶解在CHCl₃ (200mL) 中, 将所得溶液在冰浴中冷却至5℃, 并且将磷酸溴 (62.6g, 218.3mmol) 的CHCl₃ (300mL) 溶液滴加到反应混合物中。在室温 (20-25℃) 下将混合物搅拌12小时, 倒入冰水中, 用固体碳酸钾碱化至pH=12, 并用CHCl₃ (3 x 100mL) 萃取。将合并的萃取物经无水硫酸钠干燥并真空蒸发。通过快速柱色谱法 (洗脱剂己烷-MTBE 0-100%) 纯化粗产物, 以得到2.9g的3-溴-2-甲基-5-硝基-8,8a-二氢喹啉 (10% 产率), 为棕色固体。

[4273] 步骤2: 3-[2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基]-2-甲基-5-硝基-8,8a-二氢喹啉的合成

[4274] 将2,6-双(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(4.55g, 10.9mmol)、磷酸三钾(4.8g, 22.6mmol)和Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂(0.86g, 1mmol)依次添加到3-溴-2-甲基-5-硝基-8,8a-二氢喹啉(2.9g, 10.86mmol)在1,4-二恶烷(50mL)和水(5mL)中的溶液中。在100℃下在氩气氛下将所得混合物搅拌12小时。真空去除溶剂,用EtOAc(100mL)稀释残余物并通过硅胶垫过滤。将滤液真空蒸发并从EtOAc中重结晶,以得到2.05g 3-[2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基]-2-甲基-5-硝基-8,8a-二氢喹啉(4.3mmol, 39%产率),为淡黄色固体。

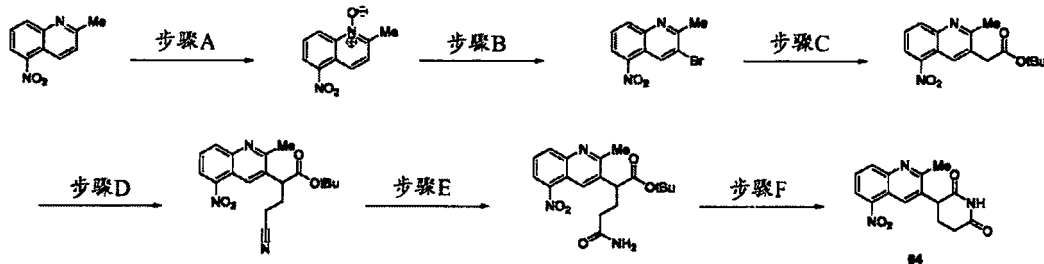
[4275] 步骤4: 3-(5-氨基-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[4276] 将钯活性炭(1.2g)添加到3-[2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基]-2-甲基-5-硝基-8,8a-二氢喹啉(2.05g, 4.29mmol)在THF/甲醇(5:1, 300mL)中的溶液中。在H₂气氛下将反应混合物搅拌96小时。通过过滤去除催化剂,并且将滤液真空蒸发。通过HPLC(洗脱剂水-乙腈)纯化所得粗产物,以得到0.05g目标化合物3-(5-氨基-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(4%产率),为白色固体。

[4277] ¹H NMR: (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.33 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.61 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.86 (brs, 2H), 4.25-4.17 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H)

[4278] LCMS (m/z [M+H]⁺): 270.2

[4279] 实施例164: 3-(2-甲基-5-硝基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(64)的合成



[4281] 步骤A: 将m-CPBA(2.3g, 13.67mmol)添加到5-硝基-2-甲基喹啉(2.3g, 12.22mmol)在DCM(25mL)中的冰冷溶液中。将反应混合物温热至室温并搅拌16小时。将混合物过滤,并且将滤液用1M KOH溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩,以得到2-甲基-5-硝基喹啉1-氧化物(88%产率)。

[4282] 步骤B: 将POBr₃(1.4g, 4.9mmol)的DCM(5mL)溶液添加到2-甲基-5-硝基喹啉1-氧化物(500.0mg, 2.44mmol)在DCM(5mL)中的冰冷溶液中。将反应混合物温热至室温并搅拌48小时。添加冰水,将溶液用10% NH₃溶液中和,用DCM萃取,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩,并通过快速柱色谱法纯化,以得到2-甲基-3-溴-5-硝基喹啉(14%产率)。

[4283] 步骤C: 将KOAc(441mg, 4.49mmol)添加到2-甲基-3-溴-5-硝基喹啉(600mg, 2.24mmol)在二恶烷(8mL)中的溶液中,然后添加1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-叔丁氧基乙烯(2.07g, 8.98mmol),并且在N₂下将反应混合物脱气15分钟。添加Pd[P(o-Tol)₃]₂Cl₂(353.2mg, 0.449mmol)并且在130℃下将反应混合物搅拌48小时,用乙酸乙酯稀释,通过硅藻土床过滤,减压浓缩,并通过快速柱色谱法纯化,以得到2-(2-甲基-5-硝基喹啉-3-基)乙酸叔丁酯(58%产率)。

[4284] 步骤D: 将 K_2CO_3 (150.6mg, 0.662mmol)、苄基三乙基氯化铵 (91.4mg, 0.662mmol) 和丙烯腈 (0.043mL, 0.662mmol) 添加到2-(2-甲基-5-硝基喹啉-3-基) 乙酸叔丁酯 (200mg, 0.662mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中, 并且在室温下将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 并通过快速柱色谱法纯化, 以得到4-氰基-2-(2-甲基-5-硝基喹啉-3-基) 丁酸叔丁酯 (40%产率)。

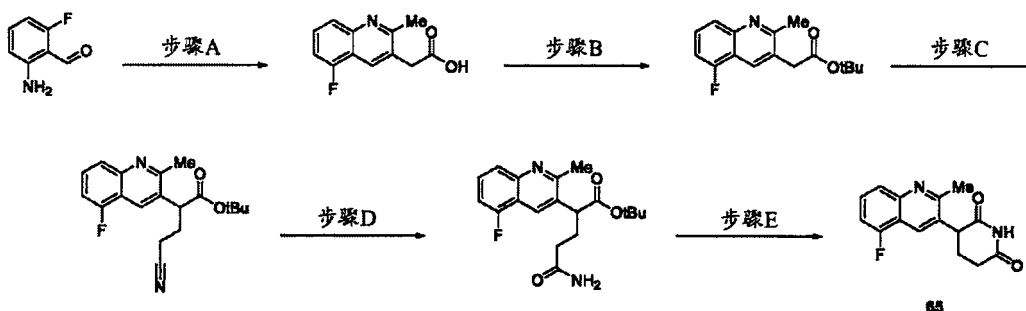
[4285] 步骤E: 将 H_2O_2 (0.052mL, 1.688mmol) 和 K_2CO_3 (6.533mg, 0.047mmol) 添加到4-氰基-2-(2-甲基-5-硝基喹啉-3-基) 丁酸叔丁酯 (120.0mg, 0.338mmol) 在DMSO (5mL) 中的冰冷溶液中。将反应混合物温热至室温并搅拌16小时, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 并通过SFC纯化, 以得到5-氨基-2-(2-甲基-5-硝基喹啉-3-基) -5-氧代戊酸叔丁酯 (51%产率)。

[4286] 步骤F: 在小瓶中装入5-氨基-2-(2-甲基-5-硝基喹啉-3-基) -5-氧代戊酸叔丁酯 (5.0mg, 0.013mmol, 1.000当量)、对甲苯磺酸 (25.5mg, 0.134mmol, 10.000当量) 和乙腈 (0.5mL), 并且在80℃下将反应混合物搅拌2小时。将混合物减压浓缩并通过HPLC纯化, 以得到3-(2-甲基-5-硝基喹啉-3-基) 哌啶-2,6-二酮 (77%产率)。

[4287] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40-8.30 (m, 2H), 7.89 (dd, $J=8.5, 7.7$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J=12.5, 4.7$ Hz, 1H), 2.82 (ddd, $J=17.8, 12.8, 5.3$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.44 (dd, $J=12.8, 4.3$ Hz, 1H), 2.14 (ddt, $J=10.0, 7.8, 3.9$ Hz, 1H)。

[4288] LCMS (m/z [$M+H$] $^+$): 299.9

[4289] 实施例165: 3-(5-氟-2-甲基喹啉-3-基) 哌啶-2,6-二酮 (65) 的合成



[4290]

[4291] 步骤A: 将4-氧代戊酸 (0.739mL, 7.194mmol) 添加到2-氨基-6-氟苯甲醛 (1.0g, 7.19mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液中, 然后添加2M NaOH (5.0mL)。将反应混合物回流18小时, 减压浓缩, 用乙酸中和, 将固体过滤并用乙醚和戊烷洗涤, 以得到2-(5-氟-2-甲基喹啉-3-基) 乙酸 (38%)。

[4292] 步骤B: 将DMAP (446mg, 3.653mmol) 和2-(5-氟-2-甲基喹啉-3-基) 乙酸 (1.0g, 4.566mmol) 添加到DCC (1.036g, 5.023mmol) 在DCM (5.0mL) 中的溶液中。添加叔丁醇 (0.406mL, 13.7mmol) 并且将反应混合物温热至室温并搅拌12小时。将反应混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 并通过快速柱色谱法纯化, 以得到2-(5-氟-2-甲基喹啉-3-基) 乙酸叔丁酯 (35%产率)。

[4293] 步骤C: 将 K_2CO_3 (251mg, 1.816mmol)、苄基三乙基氯化铵 (413.6mg, 1.816mmol) 和丙烯腈 (0.119mL, 1.816mmol) 添加到2-(5-氟-2-甲基喹啉-3-基) 乙酸叔丁酯 (500mg, 1.816mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中, 并且在室温下将反应混合物搅拌16小时。将反应混合

物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,经 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩,并通过快速柱色谱法纯化,以得到4-氰基-2-(5-氟-2-甲基喹啉-3-基)丁酸叔丁酯(50%产率)。

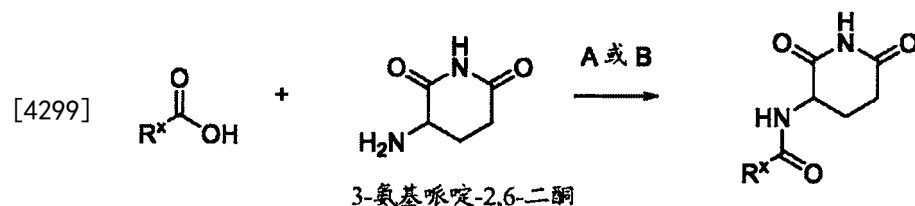
[4294] 步骤D:将 H_2O_2 (0.238mL, 7.77mmol) 和 K_2CO_3 (29.5mg, 0.14mmol) 添加到4-氰基-2-(5-氟-2-甲基喹啉-3-基)丁酸叔丁酯(500mg, 1.524mmol) 在DMSO(5mL) 中的冰冷溶液中。将反应混合物温热至室温并搅拌16小时,用水稀释,用乙酸乙酯萃取,经 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩,并通过快速柱色谱法纯化,以得到5-氨基-2-(5-氟-2-甲基喹啉-3-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(45%产率)。

[4295] 步骤E:在小瓶中装入5-氨基-2-(5-氟-2-甲基喹啉-3-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(5.0mg, 0.014mmol, 1.000当量)、对甲苯磺酸(27.5mg, 0.144mmol, 10.000当量) 和乙腈(0.5mL), 并且在80℃下将反应混合物搅拌2小时。将混合物减压浓缩并通过HPLC纯化,以得到3-(5-氟-2-甲基喹啉-3-基)哌啶-2,6-二酮(84%产率)。

[4296] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.94 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.70 (td, $J=8.2, 6.2\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=10.0, 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.36 (dd, $J=12.7, 4.7\text{Hz}$, 1H), 2.82 (ddd, $J=17.8, 13.2, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.61 (dd, $J=17.4, 3.5\text{Hz}$, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.12 (dtd, $J=12.8, 5.1, 2.6\text{Hz}$, 1H)。

[4297] LCMS (m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$): 272.9

[4298] 连接酶配体部分的合成-式 (Va) 和 (Vb) 的化合物



[4300] 反应方案2:一般程序

[4301] 合成条件D

[4302] 将适当的酸(上述反应方案中的 R^xCOOH) (1.1当量)、DMAP (0.04当量) 和EDC (1.2当量) 添加至3-氨基哌啶-2,6-二酮(1当量) 和N-羟基苯并三唑 (1.2当量) 在DMF (0.5M) 中的溶液中。将反应混合物在室温 (20-25℃) 下搅拌过夜。添加水 (2 x DMF 体积) 并用二氯甲烷 (3 x DMF 体积) 萃取所得溶液。将合并的有机层用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过制备型HPLC或通过柱色谱法纯化粗产物。

[4303] 合成条件E

[4304] 将适当的酸(上述反应方案中的 R^xCOOH) (1当量) 和EDC (1.2当量) 添加至3-氨基哌啶-2,6-二酮(盐酸盐, 1.1当量)、三乙胺 (1.2当量) 和N-羟基苯并三唑 (1.2当量) 在DMA (0.5M) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加水 (2 x DMA 体积) 并用二氯甲烷 (3 x DMA 体积) 萃取所得混合物。将合并的有机层用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过制备型HPLC或通过柱色谱法分离粗产物。

[4305] 合成条件F

[4306] 将3-氨基哌啶-2,6-二酮(盐酸盐, 1.2当量) 和DIPEA (3当量) 添加至适当的酸(上述反应方案中的 R^xCOOH) (1当量) 和HATU (1.5当量) 在无水DMF中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过制备型HPLC或/和通过制备型TLC纯化粗产物。

[4307] 合成条件G

[4308] 在惰性气氛下将DIPEA (2.2当量) 和HATU (1.5当量) 的无水DMF溶液添加到适当的酸(上述反应方案中的R^xCOOH) (1当量)、3-氨基哌啶-2,6-二酮(盐酸盐, 1.2当量) 和DMAP (0.1当量) 在无水DMF中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过制备型HPLC或/和通过制备型TLC纯化粗产物。

[4309] 实例方法1:形成R^xCOOH(或其酯R^xCOOR') 的氯化R^x基团

[4310] 将N-氯代琥珀酰亚胺 (1.1当量) 添加至适当的起始材料 (1当量) 在DMF (0.5M) 中的溶液中, 并且将反应混合物在室温 (20-25℃) 下搅拌2小时。将反应混合物倒入水 (2×DMF体积) 中并过滤出现的沉淀。固体用水洗涤并真空干燥, 以得到酸R^xCOOH。

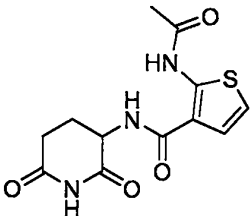
[4311] 实例方法2:由对应的酯R^xCOOR' 合成R^xCOOH

[4312] 将LiOH (1.1当量) 添加到适当的酯 (1当量) 在THF:水混合物 (3:1或5:1, 85mM) 中的溶液中, 并且将所得混合物在室温 (20-25℃) 下搅拌过夜。将混合物减压浓缩, 用水稀释, 并用浓盐酸酸化至pH=2-3。将沉淀过滤, 用水洗涤并真空干燥, 以得到目标羧酸。

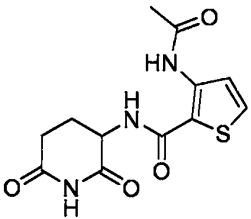
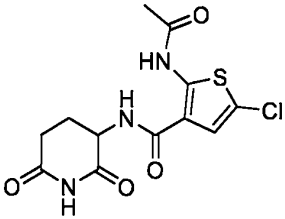
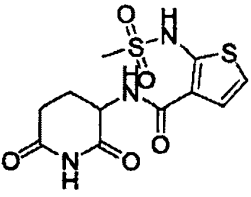
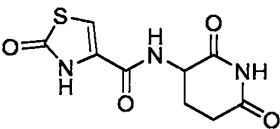
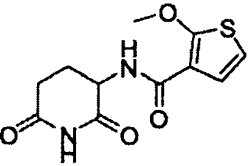
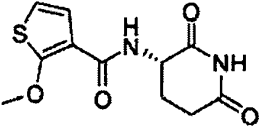
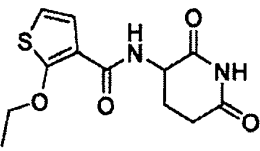
[4313] 实例方法3:形成R^xCOOR' 的乙酰化R^x基团

[4314] 将适当的胺 (1当量)、Ac₂O (3当量) 和DMAP (0.2当量) 在二恶烷 (0.2M) 中的混合物加热至80℃, 持续2小时。完成后, 将混合物冷却至室温 (20-25℃), 并减压浓缩。将残余物用水 (1×二恶烷体积) 稀释, 并用EtOAc (3×二恶烷体积) 萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并蒸发至干, 以得到酰化产物, 其通常无需进一步纯化即可使用。

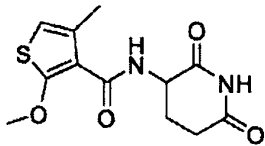
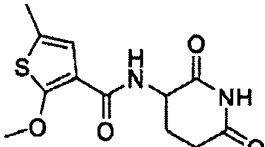
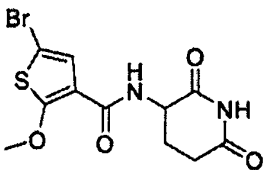
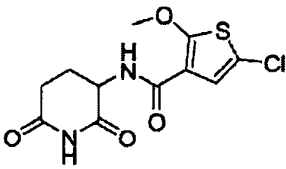
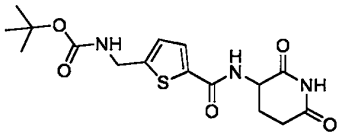
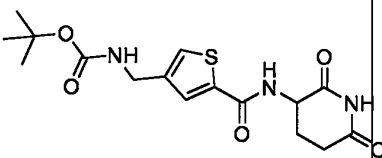
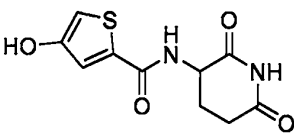
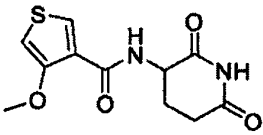
[4315] 表7:

化合物编号	结构	合成方法
[4316] 67		合成条件 E (2-乙酰胺基噻吩-3-羧酸起始材料)

[4317]

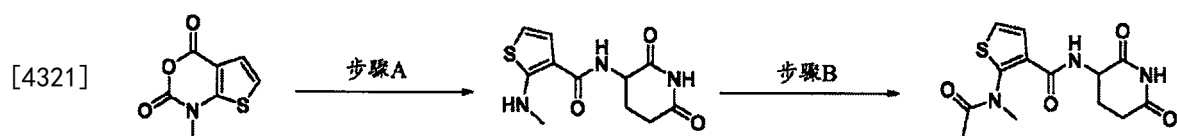
69		合成条件 E (N-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-3-乙酰胺基噻吩-2-甲酰胺起始材料)
72		合成条件 E (5-氯-2-乙酰胺基噻吩-3-羧酸起始材料)
73		合成条件 E (2-(甲基磺酰胺基)噻吩-3-羧酸起始材料)
75		合成条件 F (2-氧代-2,3-二氢噻唑-4-羧酸起始材料)
78		合成条件 E (2-甲氧基噻吩-3-羧酸 起始材料)
79		合成条件 G (2-甲氧基噻吩-3-羧酸 (20 mg) 和 (S)-3-氨基吡啶-2,6-二酮起始材料)
80		合成条件 G (2-乙氧基噻吩-3-羧酸起始材料)

[4318]

81		合成条件 F (2-甲氧基-4-甲基噻吩-3-羧酸起始材料)
82		合成条件 F (2-甲氧基-5-甲基噻吩-3-羧酸起始材料)
85		合成条件 G (5-溴-2-甲氧基噻吩-3-羧酸起始材料)
88		合成条件 D (5-氯-2-甲氧基噻吩-3-羧酸起始材料)
93		合成条件 F (5-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]噻吩-2-羧酸起始材料)
94		合成条件 F (4-((叔丁氧基羰基)氨基甲基)噻吩-2-羧酸起始材料)
95		合成条件 G (4-羟基噻吩-2-羧酸起始材料)
96		合成条件 G (4-甲氧基噻吩-3-羧酸起始材料)

97		合成条件 G (5-苯基噻吩-3-羧酸起始材料)
98		合成条件 F (2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-5-羧酸起始材料)
[4319] 99		合成条件 F (2-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)噻唑-4-羧酸起始材料)
104		合成条件 F (4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸起始材料)
105		合成条件 F (5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸起始材料)

[4320] 实施例166:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-(N-甲基乙酰胺基)噻吩-3-甲酰胺 (66) 的合成



[4322] 步骤A:将3-氨基哌啶-2,6-二酮(3.3g,25.8mmol)和三乙胺(2.45g,24.2mmol)添加到1-甲基-1H,2H,4H-噻吩并[2,3-d][1,3]恶唑-2,4-二酮(3.7g,20.2mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中。将反应混合物回流16小时并过滤。用水洗涤沉淀,以得到N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-(甲基氨基)噻吩-3-甲酰胺(19%产率)。

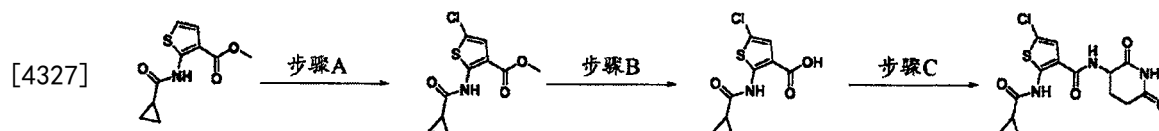
[4323] 步骤B:将乙酸酐(0.265g,2.60mmol)和DMAP(0.026g,0.213mmol)添加到N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-(甲基氨基)噻吩-3-甲酰胺(0.579g,2.17mmol)和三乙胺(0.263g,2.60mmol)在二恶烷(10mL)中的溶液中。在60℃下将反应混合物搅拌16小时,用水洗涤并用EtOAc(3 x 10mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩并通过HPLC纯化,以得到N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-(N-甲基乙酰胺基)噻吩-3-甲酰胺(11%产率)。

[4324] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 10.86(s,1H),8.53(d,J=8.0Hz,1H),7.56(d,J=5.7Hz,

1H), 7.34 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.19-2.02 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.81 (s, 3H)。

[4325] LCMS (m/z [M+H]⁺): 310.2

[4326] 实施例167: 5-氯-2-环丙酰胺基噻吩-3-基) 噻吩-3-甲酰胺 (68) 的合成



[4328] 步骤A: 使用上述实例方法1 (80%产率), 使用2-环丙酰胺基噻吩-3-羧酸甲酯作为起始材料, 合成5-氯-2-环丙酰胺基噻吩-3-羧酸甲酯。

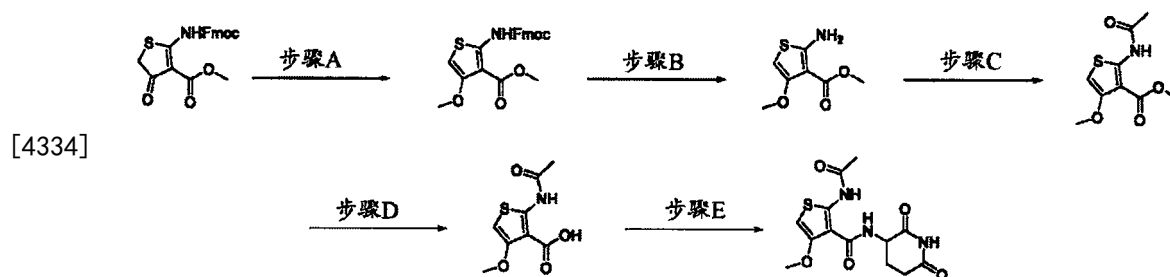
[4329] 步骤B: 使用上述实例方法2 (86%产率), 使用5-氯-2-环丙酰胺基噻吩-3-羧酸甲酯作为起始材料, 合成5-氯-2-环丙酰胺基噻吩-3-羧酸。

[4330] 步骤C: 使用上述反应方案1和合成条件E (30%产率), 使用5-氯-2-环丙酰胺基噻吩-3-羧酸作为起始材料, 合成5-氯-2-环丙酰胺基-N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基) 噻吩-3-甲酰胺。

[4331] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.11 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.69-8.60 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 2H), 0.98-0.84 (m, 4H)。

[4332] LCMS (m/z [M+H]⁺): 356.2

[4333] 实施例168: N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-乙酰胺基-4-甲氧基噻吩-3-甲酰胺 (70) 的合成



[4335] 步骤A: 将H₂SO₄ (1mL) 滴加到2-([(9H-苈-9-基) 甲氧基] 羰基) 氨基)-4-氧代-4,5-二氢噻吩-3-羧酸甲酯 (9.65g, 24.4mmol) 在MeOH (200mL) 中的搅拌悬浮液中。将反应混合物回流16小时, 冷却至室温并过滤, 以得到2-([(9H-苈-9-基) 甲氧基] 羰基) 氨基)-4-甲氧基噻吩-3-羧酸酯 (63%产率)。

[4336] 步骤B: 将吗啉 (13.5g, 155mmol) 添加到2-([(9H-苈-9-基) 甲氧基] 羰基) 氨基)-4-甲氧基噻吩-3-羧酸甲酯 (6.3g, 15.4mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中, 并且在室温下将反应混合物搅拌过夜, 减压浓缩, 用MTBE稀释, 过滤, 并用少量MTBE冲洗。将滤液真空蒸发以得到粗品2-氨基-4-甲氧基噻吩-3-羧酸甲酯, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[4337] 步骤C: 使用上述实例方法3, 使用2-氨基-4-甲氧基噻吩-3-羧酸甲酯作为起始材料, 以73%的产率获得2-乙酰胺基-4-甲氧基噻吩-3-羧酸甲酯。

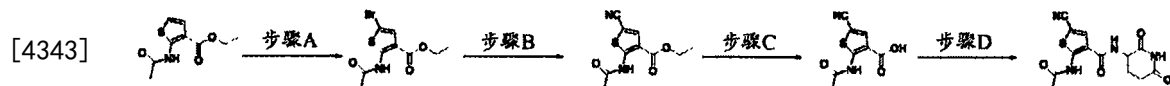
[4338] 步骤D: 使用上述实例方法2, 使用2-乙酰胺基-4-甲氧基噻吩-3-羧酸甲酯作为起始材料, 以20%的产率获得2-乙酰胺基-4-甲氧基噻吩-3-羧酸。

[4339] 步骤E:使用上述反应方案1和合成条件E中所示的一般程序(47%产率),并且使用2-乙酰胺基-4-甲氧基噻吩-3-羧酸作为起始材料,合成N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-乙酰胺基-4-甲氧基噻吩-3-甲酰胺。

[4340] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.30 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.76-4.66 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 2H)

[4341] LCMS (m/z [$M+H$] $^+$): 326.2

[4342] 实施例169:5-氰基-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-乙酰胺基噻吩-3-甲酰胺 (71) 的合成



[4344] 步骤A:将2-乙酰胺基噻吩-3-羧酸乙酯(11g, 51.6mmol)溶解在AcOH(110mL)中,并且在室温下在15分钟内滴加溴(3.2mL, 61.9mmol)在AcOH(55mL)中的溶液。在室温下将反应混合物搅拌18小时,减压浓缩并用水稀释。过滤沉淀,用水洗涤并干燥,以得到5-溴-2-乙酰胺基噻吩-3-羧酸乙酯(93%产率)。

[4345] 步骤B:将 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (8.45g, 72mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (3.92g, 4.8mmol)添加到5-溴-2-乙酰胺基噻吩-3-羧酸乙酯(14g, 48mmol)在DMF(120mL)中的溶液中。将氩气鼓泡通过反应混合物10分钟,然后在150℃下将反应混合物搅拌16小时,冷却至室温,过滤并用EtOAc洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩并通过快速柱色谱法纯化,以得到5-氰基-2-乙酰胺基噻吩-3-羧酸酯(83%产率)。

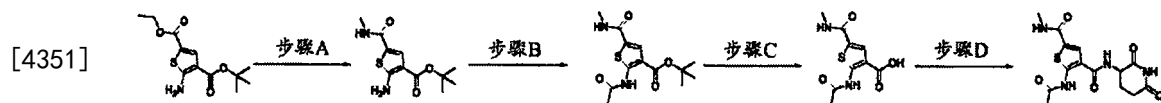
[4346] 步骤C:将5-氰基-2-乙酰胺基噻吩-3-羧酸乙酯(9.45g, 39.7mmol)溶解在EtOH:THF溶液(120mL:360mL)中,将溶液冷却至+5℃,并且在20分钟内滴加氢氧化锂一水合物的 H_2O (120mL)溶液。在室温下将反应混合物搅拌18小时,减压浓缩,并用15%柠檬酸酸化。用EtOAc萃取产物,经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发,以得到5-氰基-2-乙酰胺基噻吩-3-羧酸(57%产率)。

[4347] 步骤D:使用上述反应方案1和合成条件D中所示的一般程序(35%产率),并且使用5-氰基-2-乙酰胺基噻吩-3-羧酸作为起始材料,合成5-氰基-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-乙酰胺基噻吩-3-甲酰胺。

[4348] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.08 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.89 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.82-4.65 (m, 1H), 2.87-2.72 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24-2.08 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 1H)

[4349] LCMS (m/z [$M+H$] $^+$): 321.0

[4350] 实施例170:5-乙酰胺基- N^1 -(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-乙酰胺基- N^2 -甲基噻吩-2,4-二甲酰胺 (74) 的合成



[4352] 步骤A:将5-氨基噻吩-2,4-二羧酸4-叔丁酯2-乙酯(3.71g, 13.7mmol)添加到20%甲胺在甲醇(20mL)中的溶液中,并且在70℃下将反应混合物搅拌5天,减压浓缩,并用异丙

醇:己烷(1:1)研磨。过滤沉淀,以得到2-氨基-5-(甲基氨基甲酰基)噻吩-3-羧酸叔丁酯(93%产率)。

[4353] 步骤B:将三乙胺(3.3g,32.6mmol)、DMAP(0.13g,1.06mmol)和乙酸(1.67g,27.8mmol)添加到2-氨基-5-(甲基氨基甲酰基)噻吩-3-羧酸叔丁酯(2.8g,10.9mmol)在无水MeCN(30mL)中的溶液中。在50℃下将反应混合物搅拌过夜,冷却至室温,用水稀释,用DCM萃取,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩,以得到2-乙酰胺基-5-(甲基氨基甲酰基)噻吩-3-羧酸叔丁酯(95%产率)。

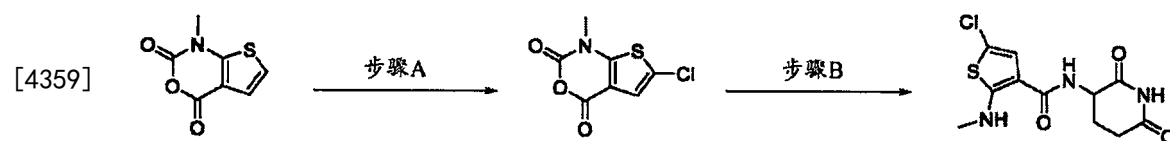
[4354] 步骤C:将10% HCl的二恶烷(20mL)溶液添加到2-乙酰胺基-5-(甲基氨基甲酰基)噻吩-3-羧酸叔丁酯(3.1g,10.4mmol)在DCM(20mL)中的溶液中,并且在室温下将反应混合物搅拌3天。将沉淀过滤,用DCM洗涤并干燥,以得到2-乙酰胺基-5-(甲基氨基甲酰基)噻吩-3-羧酸(60%产率)。

[4355] 步骤D:使用上述反应方案1和合成条件E中所示的一般程序(44%产率),并且使用2-乙酰胺基-5-(甲基氨基甲酰基)噻吩-3-羧酸作为起始材料,合成N⁴-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-乙酰胺基-N²-甲基噻吩-2,4-二甲酰胺。

[4356] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.84(s,1H),10.92(s,1H),8.78(d,J=8.1Hz,1H),8.35-8.25(m,1H),7.96(s,1H),4.81-4.68(m,1H),2.85-2.74(m,1H),2.73(d,J=4.4Hz,3H),2.62-2.52(m,1H),2.24(s,3H),2.20-2.07(m,1H),2.04-1.93(m,1H)

[4357] LCMS(m/z[M+H]⁺):352.9

[4358] 实施例171:5-氯-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-(甲基氨基)噻吩-3-甲酰胺(76)的合成



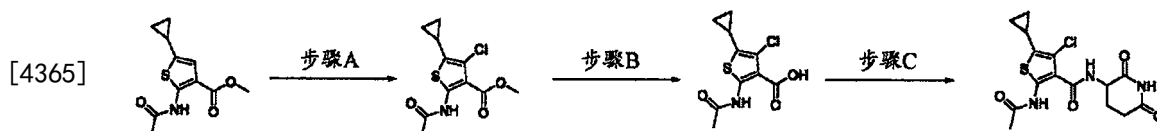
[4360] 步骤A:将N-氯代琥珀酰亚胺(0.884g,6.62mmol)添加到1-甲基-1H,2H,4H-噻吩并[2,3-d][1,3]恶嗪-2,4-二酮(1g,5.46mmol)在甲苯(4mL)和乙酸(4mL)的混合物中的溶液中。在70℃下将反应混合物搅拌2小时,减压浓缩,用水洗涤并过滤。将固体用水洗涤并干燥,6-氯-1-甲基-1H,2H,4H-噻吩并[2,3-d][1,3]恶嗪-2,4-二酮(72%产率)。

[4361] 步骤B:将3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.655g,3.98mmol)和三乙胺(0.483g,4.77mmol)添加到6-氯-1-甲基-1H,2H,4H-噻吩并[2,3-d][1,3]恶嗪-2,4-二酮(0.865g,3.97mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中,并且将反应混合物回流18小时,减压浓缩,并用水稀释。将沉淀过滤,用水和异丙醇洗涤并干燥,以得到5-氯-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-(甲基氨基)噻吩-3-甲酰胺(44%产率)。

[4362] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 10.79(s,1H),8.18-8.04(m,1H),8.03-7.91(m,1H),7.26(s,1H),4.68-4.52(m,1H),2.85(s,3H),2.79-2.67(m,1H),2.60-2.53(m,1H),2.16-2.01(m,1H),1.99-1.85(m,1H)。

[4363] LCMS(m/z[M+H]⁺):302.2

[4364] 实施例172:4-氯-5-环丙基-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-乙酰胺基噻吩-3-甲酰胺(77)的合成



[4366] 步骤A: 将 SO_2Cl_2 (0.207g, 1.53mmol) 添加到5-环丙基-2-乙酰胺基噻吩-3-羧酸乙酯 (0.306g, 1.28mmol) 在 CHCl_3 (15mL) 中的溶液中。将反应混合物回流2小时, 减压浓缩, 并用水稀释。将产物用EtOAc萃取, 经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 以得到4-氯-5-环丙基-2-乙酰胺基噻吩-3-羧酸甲酯 (81%产率)。

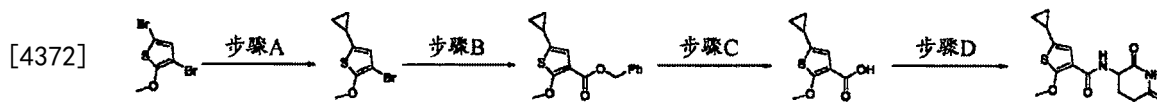
[4367] 步骤B: 使用上述实例方法2, 使用4-氯-5-环丙基-2-乙酰胺基噻吩-3-羧酸甲酯作为起始材料, 以78%的产率获得4-氯-5-环丙基-2-乙酰胺基噻吩-3-羧酸。

[4368] 步骤C: 在 0°C 下将HATU (0.370g, 0.973mmol) 添加到4-氯-5-环丙基-2-乙酰胺基噻吩-3-羧酸 (0.211g, 0.812mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮 (0.134g, 1.05mmol) 和N-甲基吗啉 (0.205g, 2.03mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中。在室温下将反应混合物搅拌过夜, 用水稀释, 用AcOEt萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩并通过HPLC纯化, 以得到4-氯-5-环丙基-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-乙酰胺基噻吩-3-甲酰胺 (41%产率)。

[4369] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.54 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.90-4.78 (m, 1H), 2.89-2.72 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.71-0.58 (m, 2H)。

[4370] LCMS (m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$): 369.8

[4371] 实施例173: 5-环丙基-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲氧基噻吩-3-甲酰胺 (83) 的合成



[4373] 步骤A: 将环丙基硼酸 (206mg, 2.399mmol) 和 K_3PO_4 (784mg, 3.69mmol) 的水 (3mL) 溶液添加到3,5-二溴-2-甲氧基噻吩 (500.0mg, 1.845mmol) 在甲苯 (9mL) 中的搅拌溶液中, 将反应混合物用氩气吹扫15分钟, 然后添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (320mg, 0.277mmol)。在 90°C 下将反应物搅拌20小时, 通过硅藻土床过滤, 减压浓缩并通过快速柱色谱法纯化, 以得到3-溴-5-环丙基-2-甲氧基噻吩 (34%产率)。

[4374] 步骤B: 在 -78°C 下将n-BuLi (1.8M的THF溶液) (3.4mL, 6.005mmol) 滴加到3-溴-5-环丙基-2-甲氧基噻吩 (700mg, 3mmol) 在THF (20mL) 中的搅拌溶液中。在 -78°C 下将反应混合物搅拌1小时并且滴加氯甲酸苄酯 (0.86mL, 6mmol)。继续反应1小时, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取并减压浓缩。通过快速柱色谱法纯化产物, 以得到5-环丙基-2-甲氧基噻吩-3-羧酸苄酯 (23%产率)。

[4375] 步骤C: 在 $5-10^\circ\text{C}$ 下将50% NaOH (12mL) 水溶液添加到5-环丙基-2-甲氧基噻吩-3-羧酸苄酯 (350mg, 1.215mmol) 在THF (6mL) 和甲醇 (6mL) 中的搅拌溶液中。在室温下将反应混合物搅拌16小时, 并用6M HCl酸化。将固体过滤, 用戊烷洗涤并干燥, 以得到5-环丙基-2-甲氧基噻吩-3-羧酸 (76%产率)。

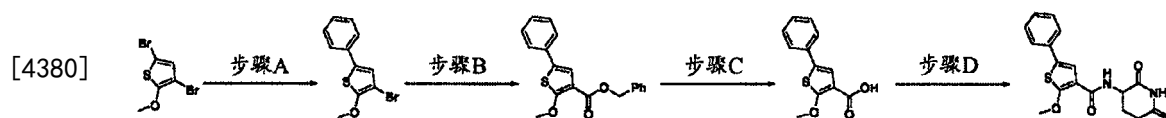
[4376] 步骤D: 使用上述反应方案1和合成条件C中所示的一般程序 (76%产率), 并且使用5-环丙基-2-甲氧基噻吩-3-羧酸 (20mg) 作为起始材料, 合成5-环丙基-N-(2,6-二氧代哌

啉-3-基)-2-甲氧基噻吩-3-甲酰胺。

[4377] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 4.67 (ddd, $J=12.1, 7.5, 5.8\text{Hz}$, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.77 (ddd, $J=17.3, 13.1, 6.1\text{Hz}$, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 3H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.65-0.59 (m, 2H)。

[4378] LCMS (m/z [$M+H$] $^+$): 309.0

[4379] 实施例174: N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-甲氧基-5-苯基噻吩-3-甲酰胺 (84) 的合成



[4381] 步骤A: 在 -78°C 下在氩气下将2.5M n-BuLi己烷溶液(6.47mL, 16.2mmol)添加到3,5-二溴-2-甲氧基噻吩(4.0g, 14.71mmol)的无水THF(30mL)溶液中, 并且将溶液搅拌1小时。将硼酸三正丁酯(8.35mL, 29.42mmol)添加到反应混合物中, 将混合物搅拌1.5小时并温热至室温。添加20% Na_2CO_3 (33.6mL)、碘苯(1.65mL, 14.71mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.85g, 0.73mmol), 并且将反应混合物回流16小时。将反应混合物用乙醚萃取, 经 MgSO_4 干燥, 减压浓缩并通过快速柱色谱纯化, 以得到3-溴-2-甲氧基-5-苯基噻吩(50%产率)。

[4382] 步骤B: 3-溴-2-甲氧基-5-苯基噻吩(900mg, 3.34mmol)溶解在THF(15mL)中并冷却至 -78°C 。在 -78°C 滴加1.8M n-BuLi的己烷溶液(3.7mL, 6.68mmol)。在 -78°C 下将反应混合物搅拌1小时并且滴加氯甲酸苄酯(0.95mL, 6.68mmol)。继续反应1小时, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取并减压浓缩。通过快速柱色谱法纯化产物, 以得到2-甲氧基-5-苯基噻吩-3-羧酸苄酯(23%产率)。

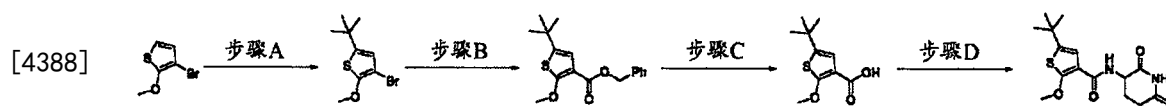
[4383] 步骤C: 将2-甲氧基-5-苯基噻吩-3-羧酸苄酯(230mg, 0.71mmol)溶解在THF(5mL)中。添加MeOH(5mL)和50% NaOH溶液(10mL)溶液, 并且在室温下将反应混合物搅拌16小时, 并用6M HCl酸化。将固体过滤, 用戊烷洗涤并干燥, 以得到2-甲氧基-5-苯基噻吩-3-羧酸(130mg, 78%), 为灰白色固体。

[4384] 步骤D: 使用上述反应方案1和合成条件C中所示的一般程序(71%产率), 并且使用2-甲氧基-5-苯基噻吩-3-羧酸(20mg)作为起始材料, 合成N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-甲氧基-5-苯基噻吩-3-甲酰胺。

[4385] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 7.87 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 4.73 (ddd, $J=12.7, 7.6, 5.6\text{Hz}$, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.79 (ddd, $J=17.3, 13.4, 5.8\text{Hz}$, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.19-2.03 (m, 2H)。

[4386] LCMS (m/z [$M+H$] $^+$): 345.2

[4387] 实施例175: 5-(叔丁基)-N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-甲氧基噻吩-3-甲酰胺 (86) 的合成



[4389] 步骤A: 在 -78°C 下将叔丁基溴(1.9g, 13.472mmol)的DCM(10mL)溶液添加到 -78°C 的 AlCl_3 (2.1g, 15.544mmol)在DCM(20mL)中的搅拌溶液中, 并搅拌20分钟。滴加3-溴-2-甲氧基噻吩(2g, 10.363mmol)的DCM(10mL)溶液并搅拌2小时。将反应混合物温热至室温并搅

拌另外16小时。将反应混合物用水淬灭并用DCM萃取,减压浓缩并通过快速柱色谱法纯化,以得到3-溴-5-(叔丁基)-2-甲氧基噻吩(31%产率)。

[4390] 步骤B:在-78℃下将n-BuLi (1.8M的THF溶液) (4ml, 7.229mmol) 滴加到3-溴-5-(叔丁基)-2-甲氧基噻吩(900mg, 3.614mmol) 在THF (22mL) 中的搅拌溶液中。在-78℃下将反应混合物搅拌1小时并且滴加氯甲酸苄酯(1.03ml, 7.229mmol)。继续反应1小时,用水淬灭,用乙酸乙酯萃取并减压浓缩。通过快速柱色谱法纯化产物,以得到5-(叔丁基)-2-甲氧基噻吩-3-羧酸苄酯(220mg, 20%产率),为淡黄色油状物。

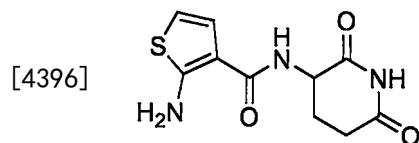
[4391] 步骤C:在5℃下将50% NaOH (16mL) 水溶液添加到5-(叔丁基)-2-甲氧基噻吩-3-羧酸苄酯(450mg, 1.47mmol) 在THF (8mL) 和甲醇 (8mL) 中的搅拌溶液中。在室温下将反应混合物搅拌16小时,并用6M HCl酸化。将固体过滤,用戊烷洗涤并干燥,以得到5-(叔丁基)-2-甲氧基噻吩-3-羧酸(69%产率)。

[4392] 步骤D:使用上述反应方案1和合成条件C中所示的一般程序(75%产率),并且使用5-(叔丁基)-2-甲氧基噻吩-3-羧酸(20mg) 作为起始材料,合成5-(叔丁基)-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲氧基噻吩-3-甲酰胺。

[4393] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.68 (ddd, $J=12.2, 7.5, 5.7\text{Hz}$, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.77 (ddd, $J=17.3, 13.3, 6.0\text{Hz}$, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.31 (s, 9H)。

[4394] LCMS (m/z [$M+H$] $^+$): 325.2

[4395] 实施例176:2-氨基-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)噻吩-3-甲酰胺(87)的合成

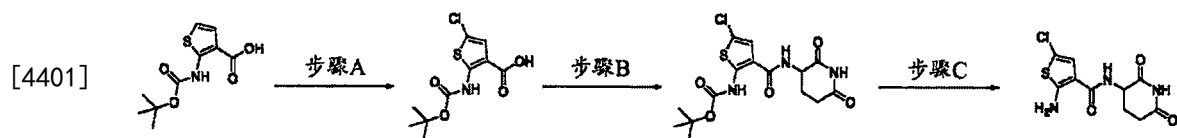


[4397] 将(3-((2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基)噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 2.8mmol) 溶解在二氯甲烷(10mL)中,并且滴加10% HCl的二恶烷(3mL)溶液。在室温下将反应混合物搅拌48小时。将混合物减压浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到2-氨基-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)噻吩-3-甲酰胺(4%产率)。

[4398] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.07 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 6.28 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H)。

[4399] LCMS (m/z [$M+H$] $^+$): 254.0

[4400] 实施例177:2-氨基-5-氯-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)噻吩-3-甲酰胺(89)的合成



[4402] 步骤A:将N-氯代琥珀酰亚胺(2.2g, 16.5mmol) 添加到2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻吩-3-羧酸(3.3g, 13.6mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液中,并且在室温下将反应混合物搅拌2小时。将混合物用水稀释并过滤。将固体用水洗涤并干燥,以得到2-[[叔丁氧基羰基]氨基]-5-氯噻吩-3-羧酸(84%产率)。

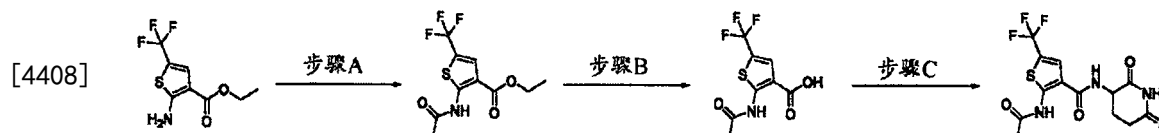
[4403] 步骤B:使用上述反应方案1和合成条件D中所示的一般程序(81%产率),并且使用2-[(叔丁氧基)羰基]氨基-5-氯噻吩-3-羧酸作为起始材料,合成N-{5-氯-3-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]噻吩-2-基}氨基甲酸叔丁酯。

[4404] 步骤C:将10% HCl的二恶烷(2mL)溶液滴加到N-{5-氯-3-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]噻吩-2-基}氨基甲酸叔丁酯(2.0g, 5.16mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液中,并且将混合物在超声波浴下搅拌8小时,减压浓缩并通过HPLC纯化,以得到2-氨基-5-氟N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)噻吩-3-甲酰胺(15%产率)。

[4405] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.41 (brs, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 2.83-2.68 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 1H)

[4406] LCMS (m/z [$M+H$] $^+$): 288.1

[4407] 实施例178:N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-乙酰胺基-5-(三氟甲基)噻吩-3-甲酰胺(90)的合成



[4409] 步骤A:将三乙胺(0.397g, 3.92mmol)和乙酸酐(0.400g, 3.92mmol)添加到2-氨基-5-(三氟甲基)噻吩-3-羧酸乙酯(0.852g, 3.56mmol)在MeCN(15mL)中的溶液中。将反应混合物在50℃下搅拌过夜,冷却至室温,减压浓缩,并用DCM萃取,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩,以得到2-乙酰胺基-5-(三氟甲基)噻吩-3-羧酸乙酯(91%产率)。

[4410] 步骤B:将10% LiOH溶液(0.081g, 3.4mmol)添加到2-乙酰胺基-5-(三氟甲基)噻吩-3-羧酸乙酯(0.911g, 3.24mmol)在THF(15mL)中的溶液中,并且在室温下将所得混合物搅拌5天。将溶剂减压蒸发,将残余物用水稀释,并用MTBE洗涤。将水层用柠檬酸酸化,并且将沉淀过滤,用水洗涤,并干燥,以得到2-乙酰胺基-5-(三氟甲基)噻吩-3-羧酸(28%产率)。

[4411] 步骤C:使用上述反应方案1和合成条件D中所示的一般程序(26%产率),并且使用2-乙酰胺基-5-(三氟甲基)噻吩-3-羧酸作为起始材料,合成N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-乙酰胺基-5-(三氟甲基)噻吩-3-甲酰胺。

[4412] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.98 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.00-8.81 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.87-4.62 (m, 1H), 2.98-2.65 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.20-2.08 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 1H)。

[4413] LCMS (m/z [$M+H$] $^+$): 364.2

[4414] 实施例179:5-环丙基-N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-乙酰胺基噻吩-3-甲酰胺(91)的合成



[4416] 步骤C:使用上述实例方法3,使用2-氨基-5-环丙基噻吩-3-羧酸酯作为起始材料,以69%的产率合成5-环丙基-2-乙酰胺基噻吩-3-羧酸甲酯。

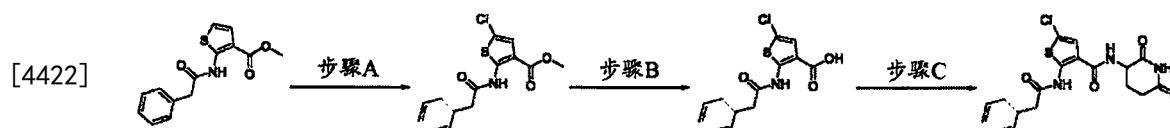
[4417] 步骤B:使用上述实例方法2,并且使用5-环丙基-2-乙酰胺基噻吩-3-羧酸甲酯作为起始材料,以57%的产率合成5-环丙基-2-乙酰胺基噻吩-3-羧酸。

[4418] 步骤C:使用上述反应方案1和合成条件E中所示的一般程序(56%产率),并且使用5-环丙基-2-乙酰胺基噻吩-3-羧酸作为起始材料,合成5-环丙基-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-乙酰胺基噻吩-3-甲酰胺。

[4419] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.52 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.76-4.64 (m, 1H), 2.85-2.71 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.22-2.04 (m, 4H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.00-0.87 (m, 2H), 0.68-0.57 (m, 2H)

[4420] LCMS (m/z [$M+H$] $^+$): 336.2

[4421] 实施例180:5-氯-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-(2-苯基乙酰胺基)噻吩-3-甲酰胺(92)的合成



[4423] 步骤A:使用上述实例方法1(75%产率),使用2-(2-苯基乙酰胺基)噻吩-3-羧酸甲酯作为起始材料,合成5-氯-2-(2-苯基乙酰胺基)噻吩-3-羧酸甲酯。

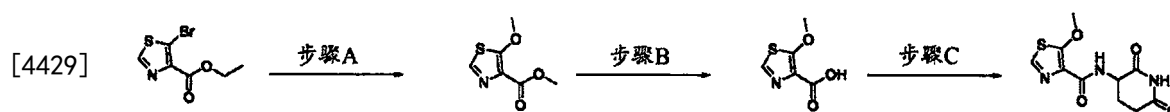
[4424] 步骤B:使用上述实例方法2(82%产率),使用5-氯-2-(2-苯基乙酰胺基)噻吩-3-羧酸甲酯作为起始材料,合成5-氯-2-(2-苯基乙酰胺基)噻吩-3-羧酸。

[4425] 步骤C:使用上述反应方案1和合成条件D中所示的一般程序(15%产率),使用5-氯-2-(2-苯基乙酰胺基)噻吩-3-羧酸作为起始材料,合成5-氯-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-(2-苯基乙酰胺基)噻吩-3-甲酰胺。

[4426] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.94 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.72-8.54 (m, 1H), 7.66-7.45 (m, 2H), 7.43-7.21 (m, 4H), 4.82-4.64 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.89-2.71 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.17-2.02 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 1H)

[4427] LCMS (m/z [$M+H$] $^+$): 406.2

[4428] 实施例181:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-甲氧基噻唑-4-甲酰胺(100)的合成



[4430] 步骤A:将NaOMe(25%的MeOH溶液)(3.8mL, 16.95mmol, 2当量)添加到5-溴噻唑-4-羧酸乙酯(2.0g, 8.475mmol, 1当量)在甲醇(24mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物回流2小时,冷却至室温并用饱和氯化铵溶液(10mL)淬灭。将混合物减压浓缩并通过快速柱色谱法纯化,以得到5-甲氧基噻唑-4-羧酸甲酯(27%产率)。

[4431] 步骤B:将LiOH·H₂O(73mg, 1.734mmol, 3当量)添加到5-甲氧基噻唑-4-羧酸甲酯(100mg, 0.578mmol, 1当量)在THF、MeOH、H₂O(4:2:1)(7mL)的溶液中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,蒸发,再溶解在水中并用乙酸乙酯洗涤。将水层用0.5M HCl酸化,用10% MeOH的DCM溶液萃取,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩并通过快速柱色谱法纯化,以得到5-甲氧基噻唑-4-羧酸(32%产率)。

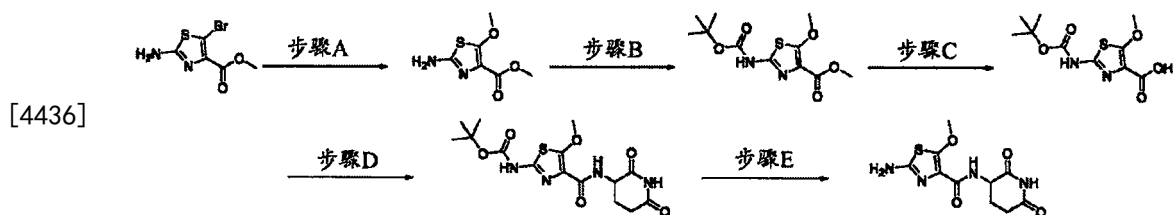
[4432] 步骤C:使用上述反应方案1和合成条件C中所示的一般程序(9%产率),并且使用

5-甲氧基噻唑-4-羧酸 (20mg) 作为起始材料,合成N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-甲氧基噻唑-4-甲酰胺。

[4433] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.67 (ddd, J=12.5, 8.2, 5.3Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.52 (dt, J=3.9, 2.5Hz, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.97 (dtd, J=12.7, 5.5, 2.6Hz, 1H)。

[4434] LCMS (m/z [M+H] $^+$): 269.8

[4435] 实施例182:2-氨基-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-甲氧基噻唑-4-甲酰胺 (101) 的合成



[4437] 步骤A:将NaOMe (25%的MeOH溶液) (2.3ml, 10.638mmol, 2.5当量) 添加到2-氨基-5-溴噻唑-4-羧酸甲酯 (1g, 4.255mmol, 1当量) 在甲醇 (30mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物回流1.5小时,冷却至室温并用饱和氯化铵溶液 (10mL) 淬灭。将混合物减压浓缩并通过快速柱色谱法纯化,以得到2-氨基-5-甲氧基噻唑-4-羧酸甲酯 (50%产率)。

[4438] 步骤B:将2-氨基-5-甲氧基噻唑-4-羧酸甲酯 (400mg, 2.128mmol, 1当量) 溶解在DCM中,并且添加三乙胺 (0.532mmol, 2当量) 和Boc₂O (0.532mmol, 2当量)。将反应混合物在室温下搅拌18小时,用DCM稀释并依次用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩并通过快速柱色谱法纯化,以得到2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-甲氧基噻唑-4-羧酸甲酯 (49%产率)。

[4439] 步骤C:将LiOH·H₂O (131mg, 3.125mmol, 3当量) 添加到2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-甲氧基噻唑-4-羧酸甲酯 (300mg, 1.042mmol, 1当量) 在THF:MeOH:H₂O 3:2:1 (12mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,蒸发,再溶解在水中并用乙酸乙酯洗涤。将水层用0.5M HCl酸化,用10%MeOH的DCM溶液萃取,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩并用乙醚和戊烷研磨,以得到2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-甲氧基噻唑-4-羧酸 (49%产率)。

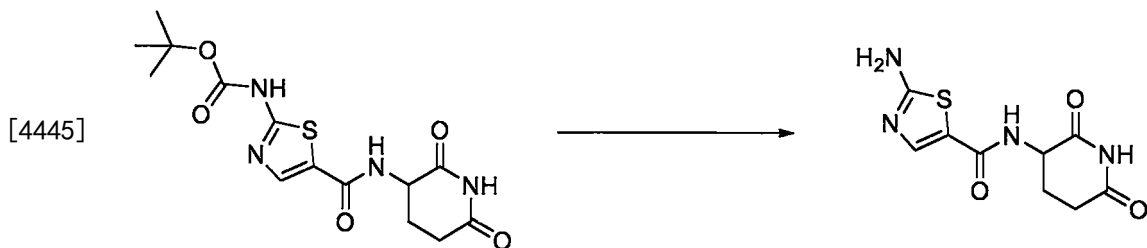
[4440] 步骤D:使用上述反应方案1和合成条件F中所示的一般程序 (50%产率),并且使用2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-甲氧基噻唑-4-羧酸 (20mg) 作为起始材料,合成(4-((2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基)-5-甲氧基噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[4441] 步骤E:将36% HCl (1.5mL) 添加到(4-((2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基)-5-甲氧基噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (19.6mg, 0.051mmol, 1当量) 在水 (3mL) 和二恶烷 (3mL) 中的溶液中。将反应物在室温下搅拌3小时并减压浓缩,以得到2-氨基-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-甲氧基噻唑-4-甲酰胺盐酸盐 (100%产率)。

[4442] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.41-6.65 (m, 2H), 4.63 (ddd, J=12.0, 7.8, 5.8Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.75 (ddd, J=17.3, 13.1, 6.2Hz, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 2H)。

[4443] LCMS (m/z [M+H] $^+$): 285.0

[4444] 实施例183:2-氨基-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)噻唑-5-甲酰胺 (102) 的合成



[4446] 将TFA(0.2mL)添加到(5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(71,30mg,0.085mmol,1当量)在DCM(1.5mL)中的悬浮液中,并且将混合物在室温下搅拌18小时,减压浓缩并通过HPLC纯化,以得到2-氨基-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)噻唑-5-甲酰胺(37%产率)。

[4447] ^1H NMR(500MHz,DMSO) δ 10.81(s,1H),8.35(d,J=8.4Hz,1H),7.64(s,1H),7.49(s,2H),4.64(ddd,J=12.5,8.4,5.4Hz,1H),2.76(ddd,J=17.4,13.3,5.6Hz,1H),2.53-2.51(m,2H),2.05(qd,J=12.8,4.3Hz,1H),1.93(dddd,J=10.7,8.1,5.3,2.9Hz,1H)。

[4448] LCMS(m/z [M+H] $^+$):255.2

[4449] 连接酶配体部分的合成-式(IIa)和(IIb)的化合物

[4450] 实施例184:7-溴-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)噻吩并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(103)的合成

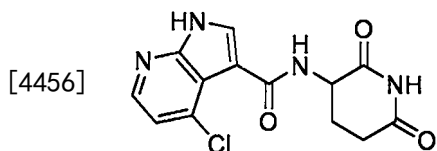


[4452] 在环境温度下将N-溴代琥珀酰亚胺(96.8mg,0.544mmol,1.1当量)添加到N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)噻吩并[3,4-b]吡啶-7-甲酰胺(143.0mg,0.494mmol,1.000当量,)在DMF(4.9mL)中的悬浮液中。将反应混合物加热至60℃并搅拌3小时。通过HPLC纯化所得的粗化合物,得到5-溴-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)噻吩并[3,4-b]吡啶-7-甲酰胺(15%产率)。

[4453] ^1H NMR(500MHz,DMSO) δ 10.97(s,1H),9.53(d,J=7.4Hz,1H),8.87(dd,J=4.0,1.5Hz,1H),8.11(dd,J=8.9,1.5Hz,1H),7.41(dd,J=8.9,4.0Hz,1H),4.91(ddd,J=12.8,7.3,5.6Hz,1H),2.84(ddd,J=17.5,13.4,5.7Hz,1H),2.57(ddd,J=17.4,4.3,2.3Hz,1H),2.30-2.13(m,2H)

[4454] LCMS(m/z [M+H] $^+$):368.37

[4455] 实施例185:4-氯-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酰胺(104)的合成



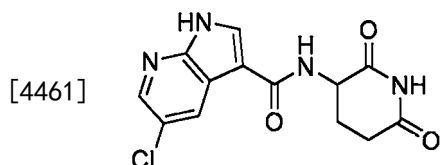
[4457] 使用上述反应方案1和合成条件C中所示的一般程序(15%产率),使用4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(20mg)作为起始材料,合成这种化合物。

[4458] ^1H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.40(s,1H),10.82(s,1H),8.38(d,J=8.3Hz,1H),8.22(d,J=5.1Hz,1H),7.96(s,1H),7.25(d,J=5.1Hz,1H),4.79-4.72(m,1H),2.79(ddd,J=

17.9, 9.7, 7.0 Hz, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H)。

[4459] LCMS (m/z [M+H]⁺): 306.9

[4460] 实施例186: 5-氯-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酰胺 (105) 的合成

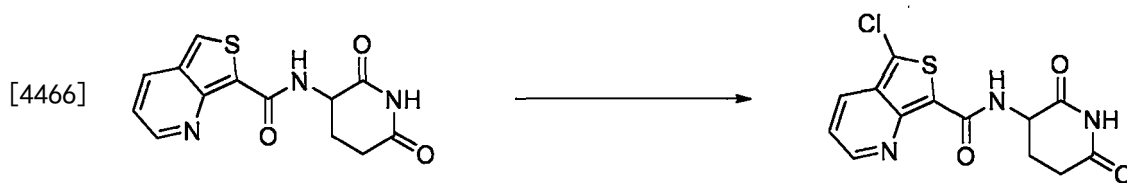


[4462] 使用上述反应方案1和合成条件C中所示的一般程序 (31% 产率), 使用5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 (20mg) 作为起始材料, 合成这种化合物。

[4463] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.39 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.30 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.9Hz, 1H), 4.79 (ddd, J=12.2, 8.3, 5.3Hz, 1H), 2.81 (ddd, J=17.3, 13.2, 5.5Hz, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.11 (qd, J=12.8, 4.4Hz, 1H), 2.01 (dtd, J=13.0, 5.4, 2.9Hz, 1H)。

[4464] LCMS (m/z [M+H]⁺): 307.2

[4465] 实施例187: 5-氯-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)噻吩并[3,4-b]吡啶-7-甲酰胺 (106) 的合成

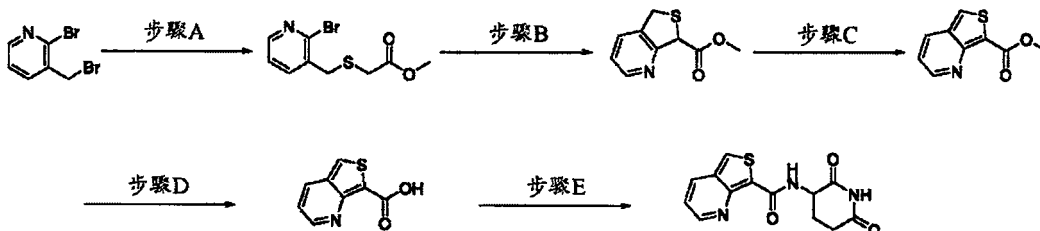


[4467] 在室温下将N-氯代琥珀酰亚胺 (0.059g, 0.442mmol, 1.1当量) 添加到N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)噻吩并[3,4-b]吡啶-7-甲酰胺 (0.116g, 0.401mmol) 在DMF (5mL) 中的悬浮液中。将反应混合物加热至60℃并搅拌3小时。通过HPLC纯化所得的粗化合物, 得到5-氯-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)噻吩并[3,4-b]吡啶-7-甲酰胺 (43% 产率)。

[4468] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 9.51 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.91-8.83 (m, 1H), 8.19 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 4.95-4.84 (m, 1H), 2.89-2.74 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.28-2.11 (m, 2H)

[4469] LCMS (m/z [M+H]⁺): 323.8

[4470] 实施例188: N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)噻吩并[3,4-b]吡啶-7-甲酰胺 (107) 的合成



[4472] 步骤A: 在搅拌下将巯基乙酸甲酯 (4.089g, 18.124mmol) 添加到2-溴-3-(溴甲基)吡啶2 (10.5g, 42.0mmol) 在THF (100mL) 中的冰冷溶液中, 然后添加Et₃N。将混合物温热至室温并再搅拌30分钟。将反应混合物用水稀释并用DCM萃取, 经Na₂SO₄干燥, 减压浓缩并通过快

速柱色谱法纯化,以得到2- {[(2-溴吡啶-3-基) 甲基] 硫烷基} 乙酸甲酯 (53%产率)。

[4473] 步骤B:将2- {[(2-溴吡啶-3-基) 甲基] 硫烷基} 乙酸甲酯 (4.5g, 16.295mmol) 在THF (25mL) 中的溶液缓慢添加至KH (1.307g, 32.591mmol) 的悬浮液中,并在室温下搅拌20分钟。然后将反应混合物冷却至-78℃并用饱和NH₄Cl水溶液处理,温热至RT,用DCM萃取,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩并通过快速柱色谱法纯化以得到5H,7H-噻吩并[3,4-b]吡啶-7-羧酸甲酯 (56%产率)。

[4474] 步骤C:将活化的MnO₂ (13.375g, 153.846mmol) 添加到5H,7H-噻吩并[3,4-b]吡啶-7-羧酸甲酯 (3g, 15.385mmol) 在CHCl₃ (25mL) 中的搅拌溶液中,并且将反应混合物在室温下搅拌16小时,通过硅藻土床过滤,减压浓缩,并通过快速柱色谱法纯化,以得到噻吩并[3,4-b]吡啶-7-羧酸甲酯 (46%产率)。

[4475] 步骤D:在0℃下将LiOH·H₂O (1.304g, 31.088mmol) 添加到噻吩并[3,4-b]吡啶-7-羧酸甲酯 (1.5g, 7.772mmol) 在THF:MeOH:H₂O, 4:2:1 (14mL) 中的搅拌溶液中,然后去除冰浴,并且在室温下将混合物搅拌2.5小时。添加饱和柠檬酸水溶液并用10%MeOH的DCM溶液萃取产物,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩并通过HPLC纯化以得到噻吩并[3,4-b]吡啶-7-羧酸 (72mg, 5%)。

[4476] 步骤E:使用上述反应方案1和合成条件C中所示的一般程序 (69%产率),并且使用噻吩并[3,4-b]吡啶-7-羧酸 (25.0mg) 作为起始材料,合成N- (2,6-二氧化哌啶-3-基) 噻吩并[3,4-b]吡啶-7-甲酰胺。

[4477] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ10.95 (s, 1H), 9.71 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.83 (dd, J=4.0, 1.6Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.7, 4.0Hz, 1H), 4.92 (ddd, J=12.7, 7.4, 5.4Hz, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.30-2.11 (m, 2H)。

[4478] LCMS (m/z [M+H]⁺): 290.0

[4479] 复合物形成和蛋白质降解实例

[4480] 实施例189:三元复合物形成测定

[4481] 使用两种方法来研究本发明的双功能化合物对由[MCL-1]-[式(I)的化合物]-[CRBN/DDB1]组成的三元复合物的形成的影响:AlphaLISA剂量反应测定或HTRF三元复合物测定。

[4482] AlphaLISA剂量反应测定:

[4483] 制备了两种类型的蛋白质溶液:

[4484] -40nM生物素酰化的hMCL-1、40μg/ml AlphaScreen链霉亲和素包被的供体珠在具有0.1%Tween-20和1mM DTT的PBS缓冲液中的溶液;

[4485] -200nM 6XHis-CRBN/Strep-DDB1、40μg/ml AlphaLISA抗-6xHis受体珠在具有0.1%Tween-20和1mM DTT的PBS缓冲液中的溶液。

[4486] 将制备的溶液在室温下孵育45分钟,然后将含有供体珠的溶液与含有受体珠的溶液混合。

[4487] 将测试的化合物分配到白色384孔AlphaPlate 384SW上。将DMSO回填到所有孔中,使最终DMSO含量为2%。仅含有DMSO的孔充当背景。接下来,将10μl含有供体珠和受体珠的溶液添加到孔中。

[4488] 将板用透明膜密封,并且在室温下使用VibroTurbulator以3级水平摇动60秒。然

后将板快速旋转(10秒,1000rcf,室温)并在25℃下孵育30分钟。

[4489] 使用PerkinElmer Enspire多模式读板仪(AlphaLISA 384孔低体积方法,滤光片组: $\lambda_{exc}=680\text{nm}$, $\lambda_{em}=615\text{nm}$)来执行读数。

[4490] 结果分析如下:

[4491] 1) 计算背景信号的发光平均值并用作阴性对照;

[4492] 2) 计算233的最大测量发光的平均值并用作内部阳性对照;

[4493] 3) 原始发光值针对阳性和阴性对照进行归一化;

[4494] 4) 排除钩点以上的集中点;

[4495] 5) 确定EC50和pEC50值。

[4496] 如表8所示,本发明的化合物具有诱导[MCL-1]-[式(I)的化合物]-[CRBN/DDB1]复合物形成的能力。

[4497] HTRF三元复合物测定:

[4498] 研究本发明的双功能化合物对由[MCL-1]-[式(I)的化合物]-[CRBN/DDB1]组成的三元复合物的形成的影响。

[4499] 制备了蛋白质溶液的混合物:

[4500] -在具有2mM DTT的PPI铈监测缓冲液中制备48nM hMcl-1和105.6nM CRBN。

[4501] -受体和供体储备溶液在PPI铈检测缓冲液中稀释100倍。将等体积的两种试剂混合。最后给予3nM的链霉亲和素-Eu穴状化合物(受体)和6.67nM的抗-6Xhis-d2(供体)。

[4502] 将5 μl 蛋白质混合物分配至所有孔中。将剂量反应中的测试化合物分配到白色384孔低体积板(Greiner,784075)上。将DMSO回填到所有孔中,使最终DMSO含量为0.5%。仅含有DMSO的孔充当背景。接下来,将5 μl 含有供体和受体的溶液添加到孔中。

[4503] 将板用透明膜密封,并使用VibroTurbulator以3级水平摇动60秒。然后将板快速旋转(10秒,1000rcf)并在25℃下孵育180分钟。

[4504] 使用读板器(Pherastar,BMG Labtech)以时间分辨荧光模式执行读数。滤光片组:TR 337 665 620。

[4505] 结果分析如下:

[4506] 1) 计算背景信号的荧光平均值并用作阴性对照;

[4507] 2) 将测试化合物的原始荧光值针对阴性对照进行归一化;

[4508] 3) 使用非线性最小二乘高斯-牛顿算法将钟形曲线拟合为高斯分布;

[4509] 4) 确定EC50和pEC50值。

[4510] 如表8所示,本发明的化合物具有诱导[MCL-1]-[式(I)的化合物]-[CRBN/DDB1]复合物形成的能力。

[4511] 表8:本发明的化合物的三元复合物测定结果

[4512]

化合物	AlphaLISA 剂量反应 分子的平均 pEC50	HTRF 三元复合物 分子的平均 pEC50
201	>7	
203	>7	
204	>7	
206	>7	
207	>7	
208	>7	
209	>7	
210	>7	
211	>7	
213	>7	
214	>8	
215	>7	
216	>8	>8
217	>7	
218	>7	
219	>8	
220	>7	>7
221	>7	>7
222	>7	
223	>7	
224	>7	

[4513]

225	>7	
226	>7	
227	>6	
232	>6	
233	>6	
241	>7	
245	>6	
247	>6	
248	>6	
249	>7	
251	>7	
252		>7
261	>6	
263	>7	
266	>7	
267	>7	
268		>8
292	>8	
294	>7	
295	>7	>7
296	>7	
298	>8	
299		>7
300	>8	
301	>8	>8
302		>8
303		>7
304		>7
305		>7
306		>8
308	>7	>7

[4514]

311		>7
315	>7	
316	>6	
317	>7	
318	>7	
319	>7	
321	>8	>7
322		>7
325	>8	
326	>7	>8
327	>7	>8
328	>7	>7
329	>7	
330	>7	>7
331	>7	
332	>7	
333		>8
334		>8
335		>8
336		>8
337		>8
338		>8
342	>7	
345	>7	
269	>7	>8
270	>7	>8
271	>7	
272	>7	
273	>8	
274	>8	
275	>7	

[4515]

276	>7	
277	>7	
278	>7	
280	>8	>8
281	>7	>8
282		>7
284	>7	
285		>8
288		>7
290		>8
291		>7
346	>7	
347		>7
348		>7
349		>7
351	>8	
352	>6	
353	>6	
354	>7	>7

[4516] 实施例190:OPM-2细胞:MCL-1蛋白降解,蛋白质印迹

[4517] 使用下文的降解测定方案研究了本发明的各种化合物和参考化合物对OPM-2细胞系中的MCL-1蛋白降解的影响。

[4518] OPM-2细胞维持在补充有青霉素/链霉素和10%胎牛血清(FBS)的RPMI-1640培养基中。治疗期间,FBS浓度降低至1%。

[4519] 化合物原液在DMSO中预稀释并直接添加到细胞生长培养基中(最终DMSO浓度:0.5%)。

[4520] 收集OPM-2细胞,离心(250rcf,5分钟),重悬于含有1%FBS的生长培养基中并计数。然后使用含有1%FBS的生长培养基将细胞悬浮液调节至 1×10^6 细胞/ml。然后,将 0.5×10^6 个细胞接种到24孔板上,每孔含有0.5mL培养基。接种细胞后,立即将适当浓度的化合物添加到细胞培养基中。

[4521] 用化合物处理后,从板中收集细胞并悬浮在裂解缓冲液中(2%SDS,50mM Tris,pH 8.0,100U/ml Pierce细胞裂解通用核酸酶,不含EDTA的完全蛋白酶抑制剂混合物)并在冰上孵育45分钟。经由BCA测定来确定蛋白质的量,并且将等量的每个样品加载到预制凝胶上用于蛋白质分离。电泳并转移至膜后,用丽春红(0.1%(重量/体积)丽春红的5%乙酸溶液)对膜进行染色。总蛋白检测后,使用TBST洗去染色剂。对MCL-1和 α -微管蛋白进行抗体染色

后,洗涤膜并产生信号。

[4522] MCL-1的光密度值归一化为总蛋白水平(丽春红染色)。蛋白质减少的[%]是与用DMSO处理的细胞(代表0%)进行比较来计算的。

[4523] 用100nM化合物处理6小时的结果显示在表9中,使用以下标签:

[4524] MCL-1蛋白减少0-29%, <30%,

[4525] MCL-1蛋白减少30-49%, ≥30%,

[4526] MCL-1蛋白减少50-100%, ≥50%。

[4527] 如表9中所示,与已知化合物dMCL1-2相比,本发明的化合物具有以改进的效力诱导MCL-1蛋白降解的能力。

[4528] 实施例191:OPM-2细胞:MCL-1蛋白降解,Simple Western

[4529] 使用下文的降解测定方案研究了本发明的各种化合物和参考化合物对OPM-2细胞系中的MCL-1蛋白降解的影响。

[4530] OPM-2细胞维持在补充有青霉素/链霉素和10%胎牛血清(FBS)的RPMI-1640培养基中。治疗期间,FBS浓度降低至1%。

[4531] 化合物原液在DMSO中预稀释并直接添加到细胞生长培养基中(最终DMSO浓度:0.5%)。

[4532] 收集OPM-2细胞,离心(250rcf,5分钟),重悬于含有1%FBS的生长培养基中并计数。然后使用含有1%FBS的生长培养基将细胞悬浮液调节至 1×10^6 细胞/ml。然后,将 0.5×10^6 个细胞接种到24孔板上,每孔含有0.5mL培养基。接种细胞后,立即将适当浓度的化合物添加到细胞培养基中。

[4533] 用化合物处理后,从板中收集细胞并悬浮在裂解缓冲液中(2%SDS,50mM Tris,pH 8.0,100U/ml Pierce细胞裂解通用核酸酶,不含EDTA的完全蛋白酶抑制剂混合物)并在冰上孵育45分钟。

[4534] 以下步骤,包括样品加载、蛋白质分离、免疫探测或标记、洗涤和检测分析,使用来自ProteinSimple的Jess来执行,这是一种用于分析细胞裂解物中蛋白质水平的自动系统(12-230kDa Jess或Wes分离模块 8×25 毛细管,蛋白质归一化测定,编号SM-PN01-1)。使用MCL-1(D35A5)兔单克隆抗体(Cell Signaling,#5453,LOT:4)检测感兴趣的蛋白质。抗体在抗体稀释液中以1:100的比例稀释。

[4535] 蛋白质减少的[%]是与用DMSO处理的细胞(代表0%)进行比较来计算的。

[4536] 用100nM化合物处理6小时的结果显示在表9中,使用以下标签:

[4537] MCL-1蛋白减少0-19%, <20%,

[4538] MCL-1蛋白减少20-39%, ≥20%,

[4539] MCL-1蛋白减少40-100%, ≥40%。

[4540] 如表9中所示,与已知化合物dMCL1-2相比,本发明的化合物具有以改进的效力诱导MCL-1蛋白降解的能力。

[4541] 表9:本发明的化合物和参考化合物的MCL-1蛋白降解结果

[4542]

化合物	OPM-2 细胞系	
	蛋白质印迹, 蛋白质减少百分比	Simple Western, 蛋白质减少百分比
201	≥50	≥20
204	≥50	≥40
206	≥50	≥40
213	-	≥40
214	≥50	≥40
215	≥50	≥20
217	-	≥40
220	≥50	-
241	≥50	≥20
245	-	≥20
249	-	≥20
260	-	≥20
263	≥50	≥40
264	-	≥20
266	-	≥40
268	≥50	-
346	≥50	-
dMCL1-2	<30%	<20%

[4543] 实施例192:DMS 114细胞:MCL-1蛋白降解,蛋白质印迹

[4544] 使用下文的降解测定方案研究了本发明的各种化合物对DMS114细胞系中的MCL-1蛋白降解的影响。

[4545] DMS 114细胞维持在补充有青霉素/链霉素和10%胎牛血清(FBS)的Waymouth MB 752/1培养基中。

[4546] 化合物原液在DMSO中预稀释并直接添加到细胞生长培养基中(最终DMSO浓度:0.5%)。

[4547] 将DMS 114细胞分离,收集,离心(250rcf,5分钟),重悬于含有10%FBS的生长培养基中并计数。然后使用含有10%FBS的生长培养基将细胞悬浮液调节至 0.25×10^6 细胞/ml。然后,将 0.5×10^6 个细胞接种到6孔板上,每孔含有2mL培养基。然后将板置于37°C培养箱中直至处理。第二天,将适当浓度的化合物添加到孔中,并将板再孵育6或24小时。DMSO用作对照(最终浓度0.5%)。

[4548] 用化合物处理后,在板上洗涤细胞,用裂解缓冲液裂解(2%SDS,50mM Tris,pH

8.0,100U/ml Pierce细胞裂解通用核酸酶,不含EDTA的完全蛋白酶抑制剂混合物)并在冰上孵育45分钟。经由BCA测定来确定蛋白质的量,并且将等量的每个样品加载到预制凝胶上用于蛋白质分离。电泳并转移至膜后,用丽春红(0.1%(重量/体积)丽春红的5%乙酸溶液)对膜进行染色。总蛋白检测后,使用TBST洗去染色剂。对MCL-1、PARP、切割的半胱天冬酶3和 α -微管蛋白进行抗体染色后,洗涤膜并产生信号。

[4549] MCL-1的光密度值归一化为总蛋白水平(丽春红染色)。蛋白质减少的[%]是与用DMSO处理的细胞(代表0%)进行比较来计算的。

[4550] 用1 μ M化合物处理6小时的结果显示在表10中,使用以下标签:

[4551] MCL-1蛋白减少0-49%,<50%,

[4552] MCL-1蛋白减少50-74%, $\geq$ 50%,

[4553] MCL-1蛋白减少75-100%, $\geq$ 75%。

[4554] 如表10中所示,本发明的化合物具有诱导DMS 114细胞系中的MCL-1蛋白降解的能力。

[4555] 表10:本发明的化合物的MCL-1蛋白降解结果

[4556]	化合物	蛋白质印迹, 蛋白质减少百分比
	204	$\geq$ 50
	220	$\geq$ 75
	268	$\geq$ 75
	346	$\geq$ 75

[4557] 实施例193:癌细胞中的剂量依赖性MCL-1蛋白降解和细胞凋亡的诱导,蛋白质印迹

[4558] 实验如“OPM-2细胞:MCL-1蛋白降解,蛋白质印迹”和“DMS 114细胞:MCL-1蛋白降解,蛋白质印迹”所述执行。

[4559] 除了MCL-1和 α -微管蛋白之外,还检测了PARP和切割的半胱天冬酶-3以监测细胞凋亡。

[4560] 图2呈现了如图指示,用0.01、0.1或1 μ M浓度的204或215处理6小时或24小时的OPM-2细胞的MCL-1蛋白降解和细胞凋亡诱导的结果。

[4561] 所有测试化合物均以剂量依赖性方式降低MCL-1蛋白水平。在1 μ M浓度下,所有化合物在6小时和24小时的时间点均降解了超过80%的Mc11-L蛋白。通过出现切割的半胱天冬酶3和切割的PARP而观察到,所有化合物在1 μ M浓度下在处理6小时内以及在1 μ M浓度下在处理24小时内诱导细胞凋亡。

[4562] 图3A呈现了如图指示,用0.01、0.03、0.1、0.3或1 μ M浓度的204和对照化合物dMCL1-2(Papatzimas等人,J.Med.Chem.2019,62,11,5522-5540)处理3小时、6小时或24小时的OPM-2细胞的MCL-1蛋白降解和细胞凋亡诱导的结果。

[4563] 图3B呈现了如图指示,用0.1、1或10 μ M浓度的204和对照化合物C3(Wang Z等人,J.Med.Chem.2019,62,17,8152-8163)处理24小时的MV-4-11细胞的MCL-1蛋白降解和细胞

凋亡诱导的结果。

[4564] 结果显示本发明化合物,例如204,在MCL-1蛋白降解和诱导细胞凋亡方面更有效。

[4565] 图3C呈现了如图指示,用0.03、0.1、0.3、1 μ M浓度的220、268、346和对照化合物dMCL1-2处理6小时的OPM-2细胞的MCL-1蛋白降解和细胞凋亡诱导的结果。

[4566] 图3D呈现了如图指示,用0.1、1、10 μ M浓度的220或342处理6小时的OPM-2细胞的MCL-1蛋白降解和细胞凋亡诱导的结果。

[4567] 图3E呈现了如图指示,用0.1、1、10 μ M浓度的204、220、268、346处理6小时的DMS 114细胞的MCL-1蛋白降解和细胞凋亡诱导的结果。

[4568] 如图2和图3所示,与已知化合物dMCL1-2和C3相比,本发明的化合物,例如204、215、220、268和346,具有以改进的效力诱导OPM2细胞的MCL-1蛋白降解和细胞凋亡的能力。此外,本发明的化合物具有诱导DMS 114细胞的MCL-1蛋白降解和细胞凋亡的能力。

[4569] 实施例194:细胞活力测定

[4570] OPM-2、MV-4-11、ARH-77细胞:

[4571] 使用下述CTG方案研究了本发明的各种化合物对OPM-2、MV-4-11和ARH-77细胞系的活力的影响。

[4572] OPM-2和MV-4-11细胞系分别衍生自多发性骨髓瘤和急性髓性白血病。文献中将这两种细胞系描述为MCL-1依赖性细胞系,而不是淋巴母细胞样ARH-77细胞系,后者被描述为独立于MCL-1 (Tron AE等人Nat Commun.2018;9:5341;Caenepeel S等人Cancer Discov.2018 Dec;8(12):1582-1597)。

[4573] 将细胞(OPM-2、MV-4-11或ARH-77)接种到384孔板的生长培养基中,FBS减少至1%。接下来,化合物原液在DMSO中预稀释并直接添加到细胞生长培养基中(最终DMSO浓度:0.5%)。本测定中使用的化合物浓度:从30 μ M开始进行1/3稀释(9至12点)。

[4574] 孵育24小时后,使用CellTiter-Glo发光细胞活力测定(Promega,目录号G7572)评价细胞活力。使用CLARIOstar Plus多模式微板读数器(574-590nm)测量发光信号。

[4575] 结果归一化为DMSO对照。使用GraphPad Prism分析收集的数据以计算pIC50值,如表11所示。204的代表性剂量反应图在图4中示出。

[4576] DMS 114细胞:

[4577] 使用下述CTG方案研究了本发明的各种化合物对DMS 114细胞系的活力的影响。

[4578] DMS 114细胞系衍生自小细胞肺癌,文献中将其描述为MCL-1依赖性细胞系[Yasuda Y等人Cell Death&Disease 2020;11:177]。

[4579] 用胰蛋白酶分离DMS 114细胞,重悬于含有10%FBS的生长培养基中并计数。然后使用含有10%FBS的生长培养基将细胞悬浮液调节至 5×10^4 细胞/ml。然后,以3000个细胞/孔接种到384孔板(50 μ l)上。然后将板置于培养箱中过夜直至处理。第二天,使用ECHO 555液体处理器添加化合物。本测定中使用的化合物浓度:从30 μ M开始进行1/3稀释(9至12点)。

[4580] 孵育72小时后,使用CellTiter-Glo发光细胞活力测定(Promega,目录号G7572)评价细胞活力。使用CLARIOstar Plus多模式微板读数器(574-590nm)测量发光信号。

[4581] 表11:本发明的各种化合物对OPM-2、MV-4-11、DMS 114和ARH-77细胞系活力的影响

[4582]

化合物	分子的平均 pIC50 OPM-2	分子的平均 pIC50 MV-4-11	分子的平均 pIC50 DMS 114	分子的平均 pIC50 ARH-77
201	≥6.0	≥7.0		
203		≥6.0		
204	≥6.0	≥7.0		
205		≥6.5		
206	≥6.5	≥7.0		
207	≥6.0	≥6.5		<5.0
210	≥6.0	≥7.0		<5.0
211	≥5.5	≥6.5		<5.0
213		≥6.5		<5.0
214	≥6.5	≥7.0		
215	≥6.0	≥7.0		
216	≥7.0	≥7.0	≥5.5	<5.0
217		≥6.0		
218		≥6.0		<5.0
220		≥7.5	≥6.5	<5.0

[4583]

221		≥ 5.0		< 4.5
222		≥ 6.5		< 5.0
223		≥ 6.5		< 5.0
224		≥ 6.5		< 5.0
225		≥ 6.5		< 5.0
226		≥ 7.0		< 5.0
241		≥ 6.0		
249		≥ 6.0		
263	≥ 6.0	≥ 6.5		
265		≥ 6.0		
266	≥ 6.5	≥ 7.0		
292		≥ 7.0		< 5.0
294		≥ 7.5	≥ 6.0	< 5.0
295		≥ 7.5		< 5.0
296		≥ 7.5		< 5.0
297		≥ 7.0		< 5.0
298		≥ 7.0	≥ 6.0	< 5.0
299		≥ 7.0		< 5.0
300		≥ 7.0		< 5.5
301		≥ 7.0		< 5.0
306		≥ 7.0		< 5.0
308		≥ 6.5		< 5.5
315		≥ 7.5		< 5.5
316		≥ 7.0		< 5.5
317		≥ 7.5		< 5.5
318		≥ 7.5		< 5.0
319		≥ 7.5	≥ 5.5	< 5.0
320		≥ 7.0		< 5.0
321		≥ 6.5		< 5.0
325		≥ 7.0		< 5.0
326		≥ 6.5		< 5.0

[4584]

327		≥ 7.0		< 5.0
328		≥ 7.5		< 5.5
329		≥ 6.5		< 5.0
330		≥ 7.0		< 5.0
331		≥ 6.5		< 5.0
332		≥ 6.0		< 4.5
333		≥ 6.0		
334		≥ 7.0		< 5.5
335		≥ 7.5		< 5.5
336		≥ 7.0		< 5.0
337		≥ 6.5		< 5.0
338		≥ 7.5	≥ 5.0	< 5.0
342		≥ 7.5	≥ 6.0	< 5.0
345		≥ 7.0		< 5.0
269		≥ 7.0	≥ 5.5	< 5.0
270		≥ 7.0		< 5.0
271		≥ 7.0		< 5.0
272		≥ 7.0		< 5.0
273		≥ 6.5		< 5.0
274		≥ 7.0		< 5.0
275		≥ 7.0	≥ 5.5	< 5.0
276		≥ 7.0		< 5.0
277		≥ 7.0	≥ 5.5	< 5.0
278		≥ 7.0	≥ 5.5	< 5.0
280		≥ 7.0		< 5.5
281		≥ 7.0		< 5.0
282		≥ 7.5		< 5.5
284		≥ 7.0		< 5.5
285		≥ 7.0		< 5.0
287		≥ 6.0		< 5.5
346		≥ 7.0	≥ 5.5	< 5.0

[4585]

348		≥ 6.5		< 5.0
349		≥ 7.5	≥ 6.0	< 5.0
351		≥ 6.5		< 4.5
354		≥ 7.0		< 5.0
C3		5.0		

[4586] 如表11和图4所示,本发明的化合物具有降低多发性骨髓瘤和急性髓性白血病细胞以及小细胞肺癌细胞系的活力的能力,因此可用于治疗癌症。同时,本发明的化合物对ARH-77的活力没有/几乎没有影响,这进一步支持了所述化合物的特异性、MCL-1依赖性活性。

[4587] 实施例195:心脏安全性评估;半胱天冬酶3和7激活

[4588] 通过使用来自FUJIFILM Cellular Dynamics (目录号11713)的iCELL™心肌细胞中的Caspase-Glo 3/7测定 (Promega; G8092) 评价半胱天冬酶3和7的激活,研究了本发明的各种化合物和参考化合物AZD5991对心脏安全性的影响。在Caspase-Glo®3/7测定中,发光(以相对荧光素酶单位(RLU)测量)与每个样品中存在的半胱天冬酶活性量成正比。

[4589] 按照用户指南中的规定,通过解冻和接种iCell®心肌细胞来启动测定。48小时后,洗涤细胞以去除未附着的细胞和碎片,并且立即用稀释在维持培养基(FCDI; 目录号:M1003)中的化合物或DMSO处理。本测定中使用的化合物浓度:从100uM开始的7点1/3稀释曲线。用化合物孵育24小时后,通过添加Caspase-Glo®3/7试剂,然后进行发光测量来测量半胱天冬酶活性。

[4590] 通过计算给定化合物浓度下半胱天冬酶3/7活性的倍数变化来执行结果分析。倍数变化由以下公式计算:

[4591]
$$\text{倍数变化} = [(\text{RLU } X_i) - (\text{RLU } BG)] / \{\text{平均}[(\text{RLU } C) - (\text{RLU } BG)]\}$$

[4592] 其中:

[4593] RLU X_i 为样品I的相对荧光素酶单位;

[4594] RLU BG为背景相对荧光素酶单位;

[4595] RLU C为对照(DMSO)的相对荧光素酶单位。

[4596] 实验以技术重复的方式执行。结果在表12中呈现。代表性的剂量反应曲线在图5中呈现。

[4597] 表12:本发明的各种化合物和参考化合物对心肌细胞中的半胱天冬酶3/7活性的影响

[4598]

化合物	1.2 uM 下的 倍数变化
204	$\leq 1.5 \pm 0.2$
206	$\leq 1.5 \pm 0.2$
266	$\leq 1.5 \pm 0.2$
214	$\leq 1.5 \pm 0.2$
AZD5991	2.9 ± 0.5

[4599] 如表12和图5所示,与参考化合物AZD5991相比,本发明的化合物,例如204、206、266、214,在心肌细胞中的半胱天冬酶活性测定中显示出几乎没有或没有活性。

[4600] 总而言之,实施例192、193和194中描述的结果证明了本发明化合物的令人惊讶的技术效果,其能够诱导癌细胞凋亡,同时心肌细胞中没有/几乎没有活性。

[4601] 实施例196:心脏安全性评估:hiPSC-CM细胞活力测定

[4602] 通过使用来自FUJIFILM Cellular Dynamics (目录号11713)的iCELL™心肌细胞中的CTG测定 (Promega; 目录号G7572) 评价活力,研究了本发明的各种化合物和参考化合物AZD5991和MIK665对心脏安全性的影响。

[4603] 按照iCELL心肌细胞用户指南的说明,将细胞解冻,使用自动细胞计数器 (TC20, Bio-Rad) 进行计数,并且使用铺板培养基 (#M1001) 接种到预先涂有0.1%明胶 (Sigma-Aldrich; G1890) 的96孔板 (Greiner-BioOne; 655098) 中。使用四十毫升铺板培养基将细胞均匀分布在四个96孔板中。然后将细胞置于37℃、5%CO₂的培养箱中并静置48小时。将化合物在DMSO中连续稀释,然后使用维持培养基 (#M1003) 进一步稀释至最终测定浓度。最终DMSO浓度为0.5%。铺板四十八小时后,如用户指南中所述洗涤非贴壁细胞和碎片。然后用含有稀释的化合物或DMSO (作为对照) 的维持培养基替换铺板培养基。然后每2天用含有化合物或DMSO的新鲜培养基更换培养基,直到处理结束。第14天,即将CTG测定之前仅使用不含化合物的培养基。使用CLARIOstar Plus多模式微板读数器 (574-590nm) 测量发光信号。

[4604] 表13:本发明的各种化合物和参考化合物对hiPSC-CM活力的影响

[4605]

化合物	分子的平均 pIC ₅₀ hiPSC-CM
346	5,0
268	<4,4
220	5,0
AZD5991	6,2
MIK665	6,9

[4606] 如表13所示,与参考化合物MIK665和AZD5991相比,本发明的化合物,例如220、268、346,在心肌细胞中的活力测定中显示出显著更低的活性。

[4607] 实施例197:癌细胞中细胞凋亡的诱导,流式细胞术

[4608] 使用以下方案研究本发明的化合物204对MV-4-11细胞的影响。

[4609] 将MV-4-11细胞接种在24孔板(1ml)的含有1%FBS的生长培养基中。接种后,立即将适当浓度的化合物直接添加到细胞培养基中。孵育24小时后,用冷DPBS将细胞洗涤两次,并且使用FITC膜联蛋白V细胞凋亡检测试剂盒I(BD Pharmingen;556547)执行染色。然后在1小时内通过流式细胞术(LSR Fortessa X-20;BD Biosciences)分析样品。使用FlowJo(V10)软件评价结果。

[4610] 图6呈现了如图指示,用1、3、10、30和100nM浓度的204处理24小时的MV-4-11细胞的细胞凋亡诱导。

[4611] 如图6所示,本发明的化合物,例如204,在治疗24小时后引起晚期凋亡/细胞死亡(膜联蛋白+/PI+)细胞群的浓度依赖性增加。

[4612] 实施例198:使用流式细胞术监测癌细胞中线粒体电位的变化

[4613] 使用以下方案研究本发明的化合物220和268对MV-4-11细胞的影响。

[4614] 将MV-4-11细胞接种在384孔板(0.05ml)的含有1%FBS和50nM四甲基罗丹明乙酯(TMRE)的生长培养基中。接种后,立即将适当浓度的化合物直接添加到细胞培养基中。孵育5小时后,通过流式细胞术(LSR Fortessa X-20;BD Biosciences)分析细胞。使用FlowJo(V10)软件评价结果。

[4615] 图7呈现了化合物对用220处理5小时的MV-4-11细胞的线粒体电位的影响。化合物浓度在每个直方图的左上角指定;二甲基亚砜(DMSO)用作媒介物对照。感兴趣的群体和所包括的细胞百分比分别用红色条突出显示并以粗体红色墨水显示。

[4616] 图8呈现了用化合物220和268处理MV-4-11细胞5小时后,具有正常极化线粒体的细胞群的浓度依赖性减少(与DMSO对照相比)。

[4617] 如图7和8所示,本发明的化合物,例如220和268,引起线粒体的浓度依赖性去极化,这通过感兴趣群体的计数事件的减少(峰值为 1.5×10^4 a.u.)而清楚地观察到,表明细胞凋亡/细胞死亡的开始。

[4618] 缩写和定义

[4619] 本申请中使用的缩写列表如下表14所示:

[4620] 表14:缩写

缩写	含义
CRBN	Cereblon
DDB1	受损的 DNA 结合蛋白 1
TFA	三氟乙酸
CDI	羰基二咪唑
FA	甲酸
MsCl	甲磺酰氯
DBAD	偶氮二甲酸二叔丁酯
Tris	三(羟甲基)氨基甲烷
DMSO	二甲亚砜
THF	四氢呋喃
DMF	二甲基甲酰胺
DMA	二甲基乙酰胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
HPLC	高效液相色谱法
NCS	N-氯代琥珀酰亚胺
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
MTBE	甲基叔丁基醚
HATU	六氟磷酸盐 氮杂苯并三唑 四甲基脲鎓 (1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶鎓-2-氧化物
	六氟磷酸盐)
m-CPBA	间氯过苯甲酸
Pd(amphos)Cl ₂	双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)
Pd(dppf)Cl ₂ CH ₂ Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II), 与二氯甲烷络合
DTT	二硫苏糖醇
RT	室温

[4623] 如本文所用,术语“室温”是指20℃至25℃之间的温度。

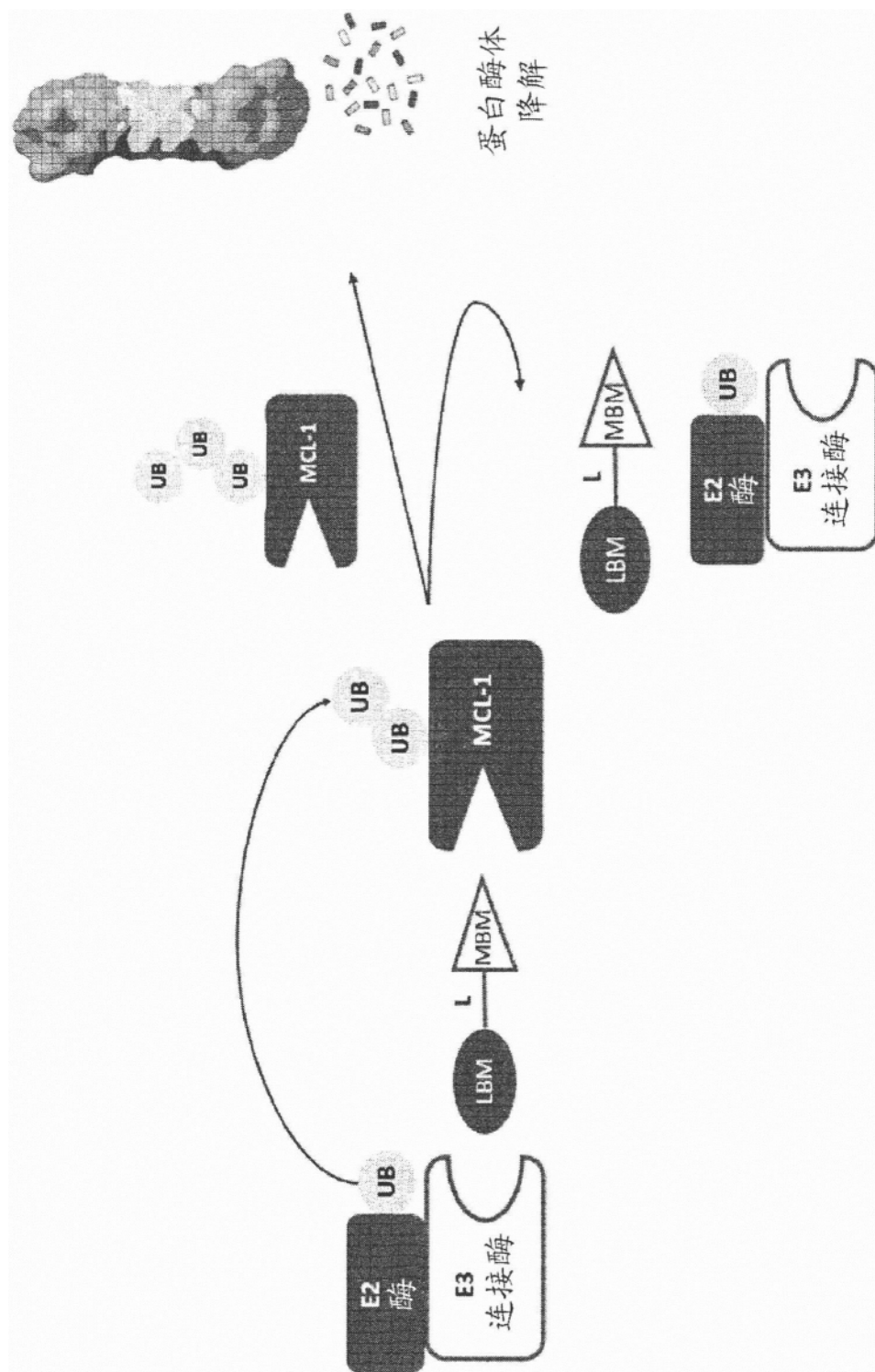


图1

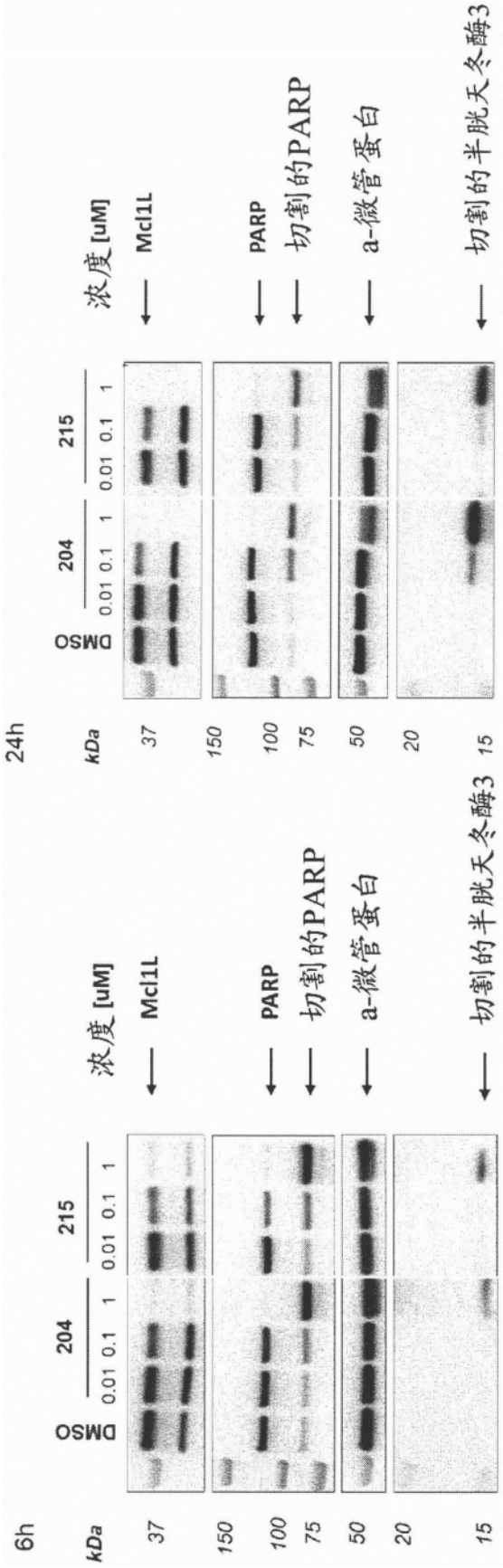


图2

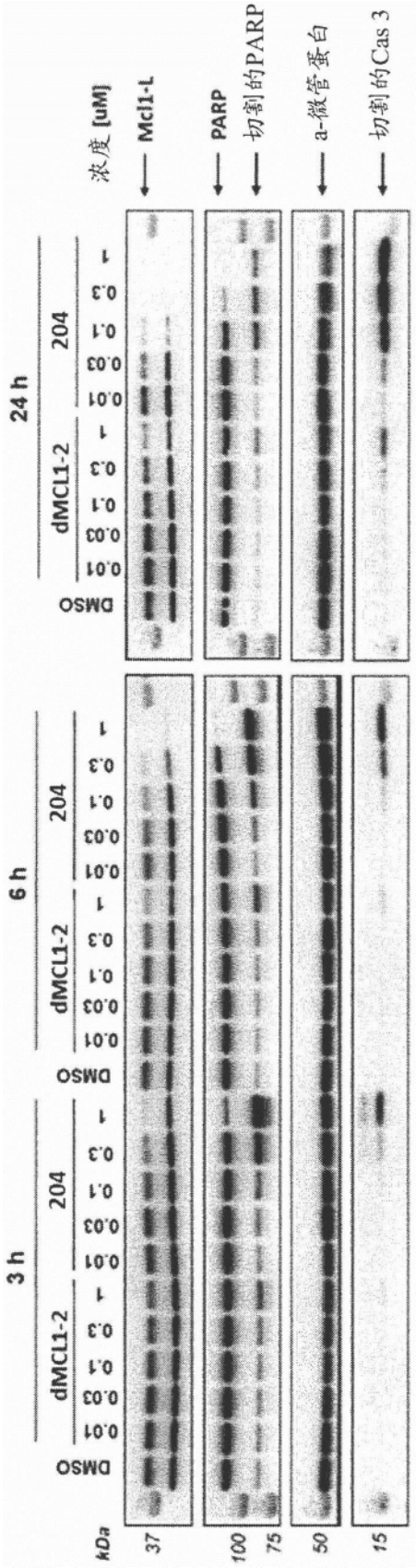


图3A

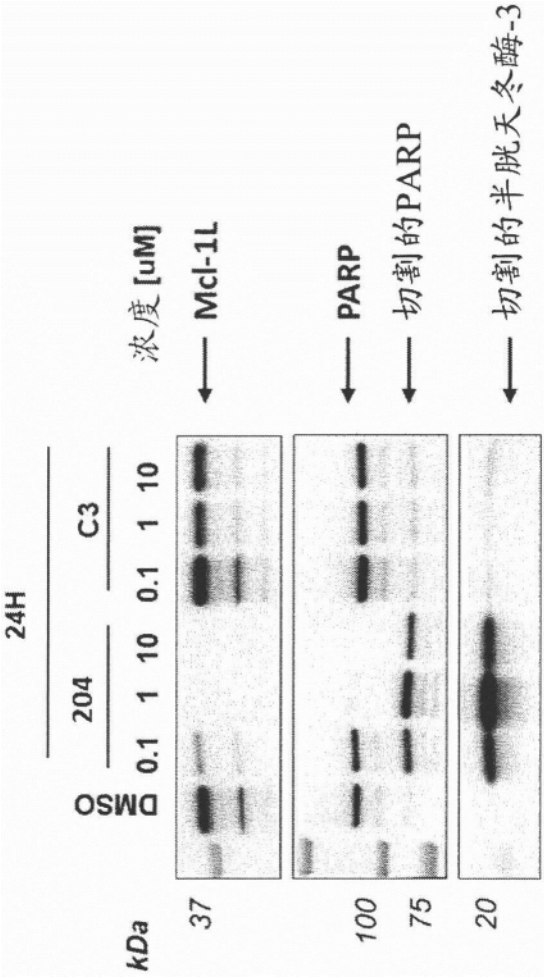


图3B

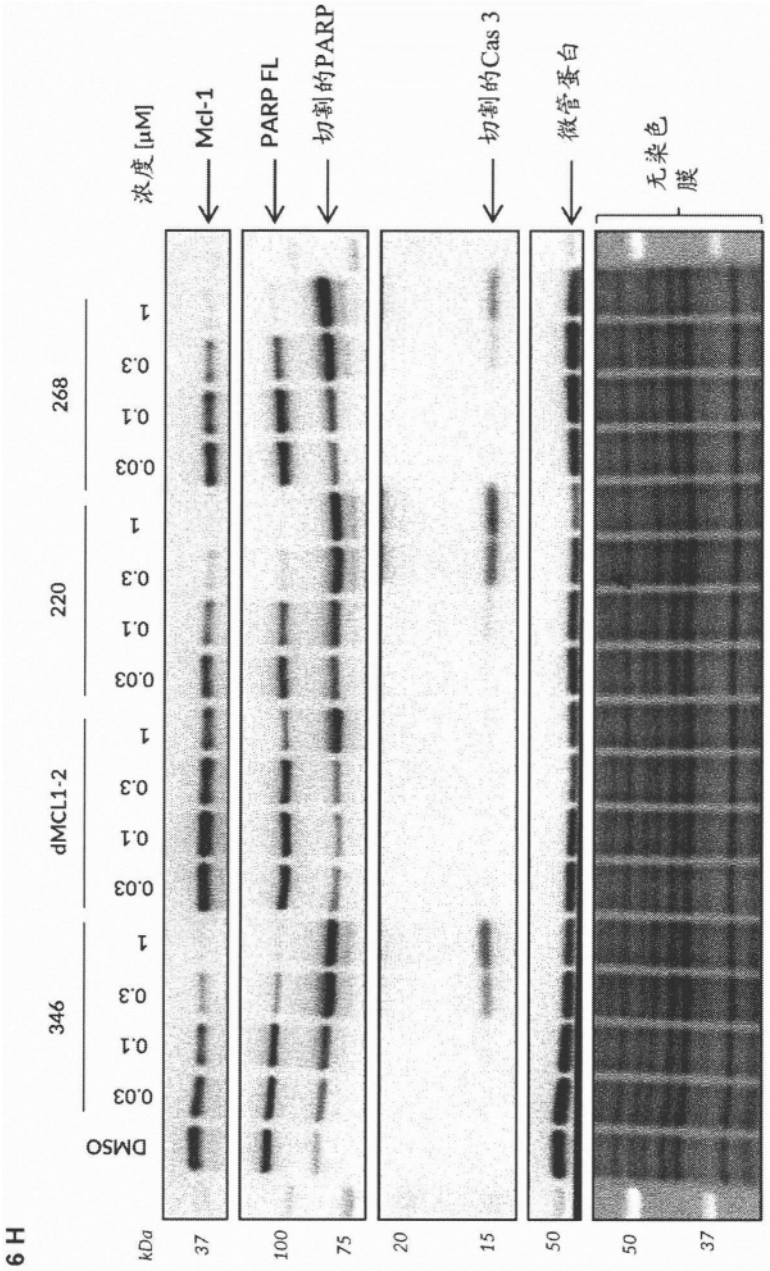


图3C

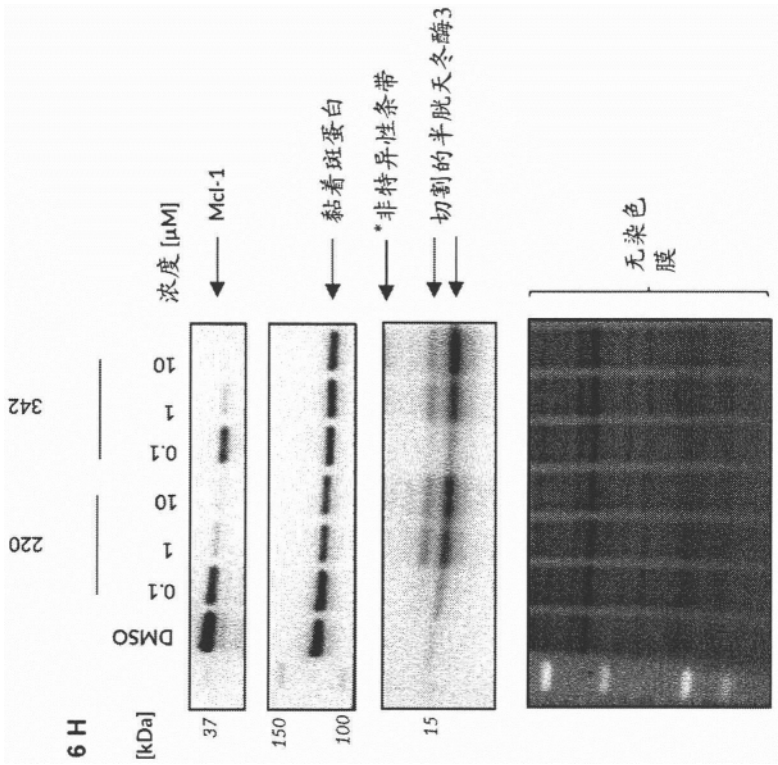


图3D

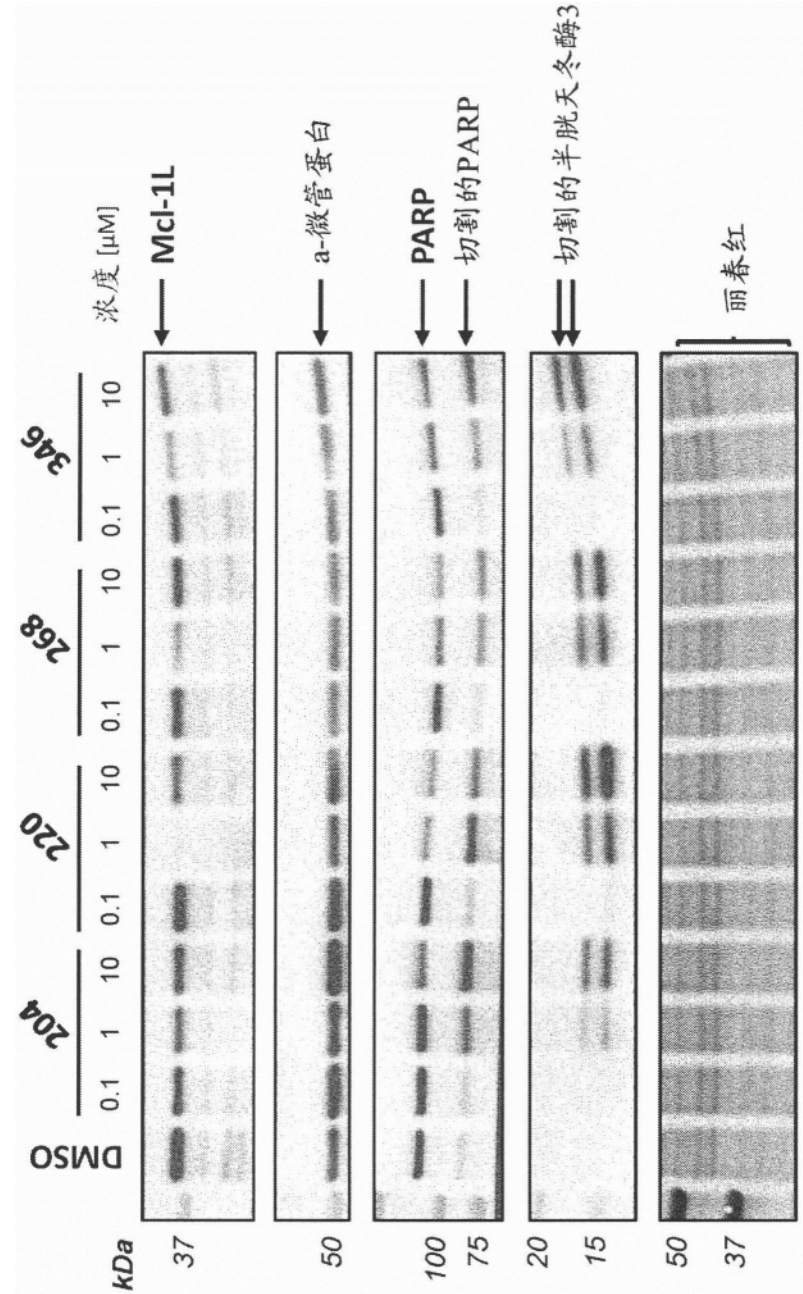


图3E

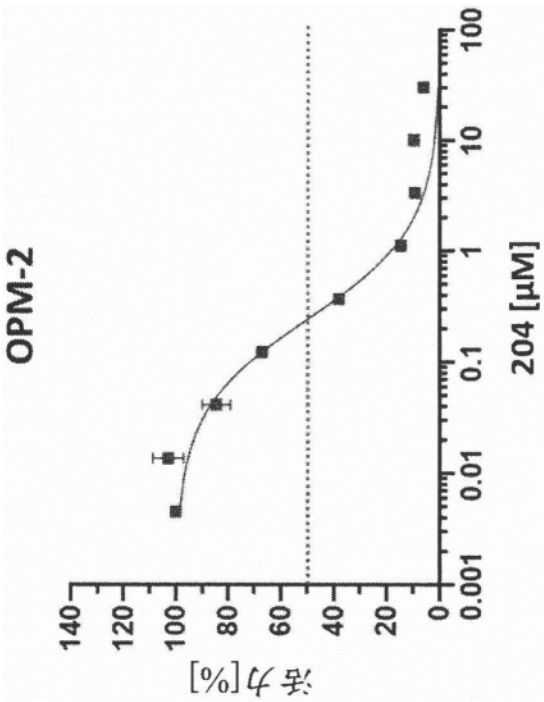


图4A

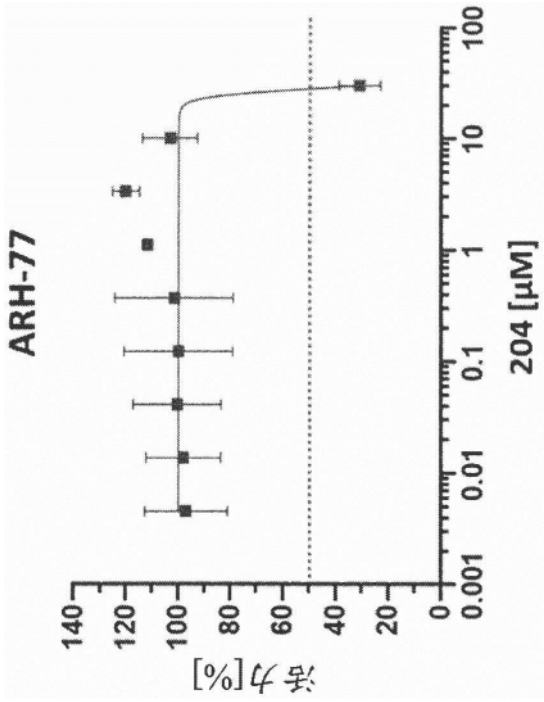


图4B

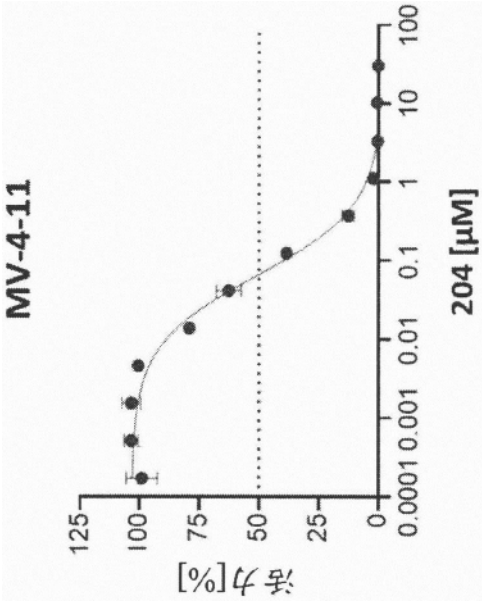


图4C

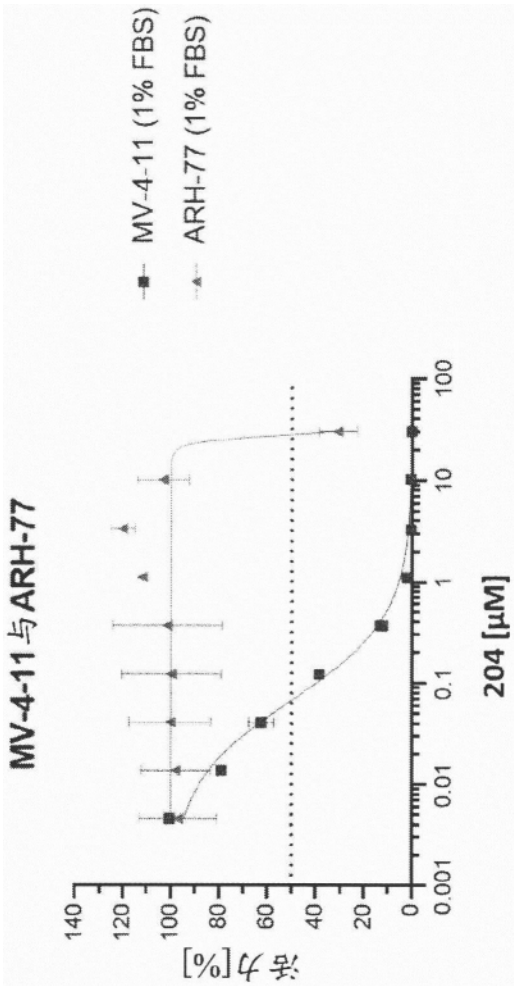


图4D

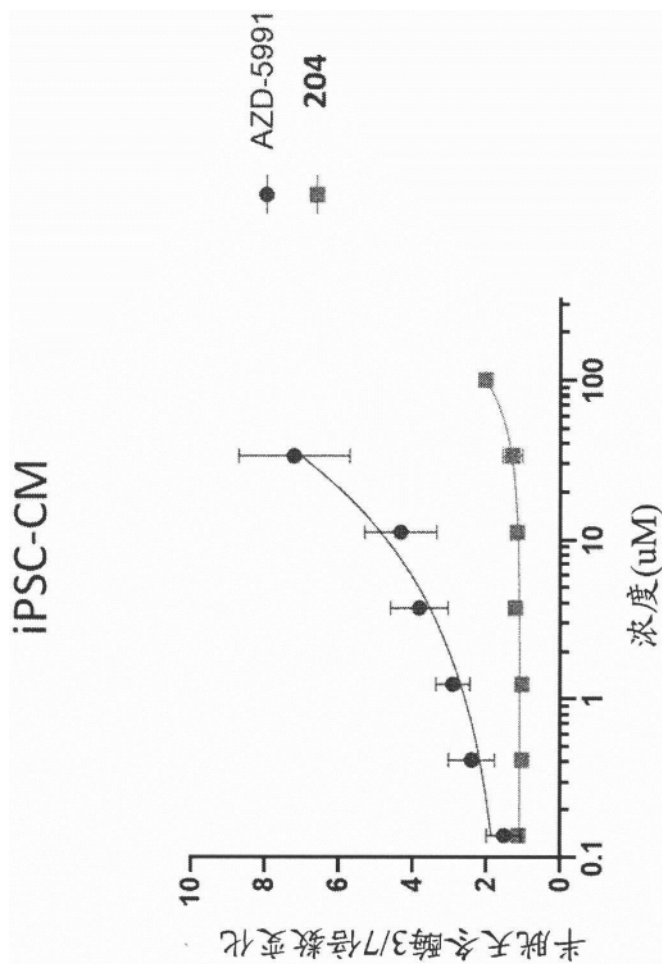


图5

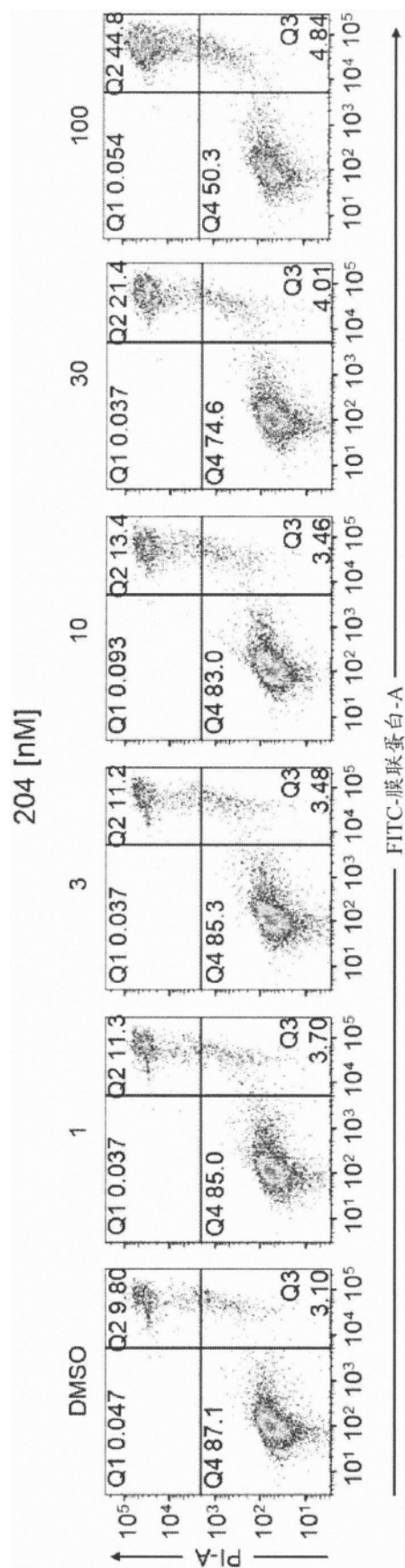


图6

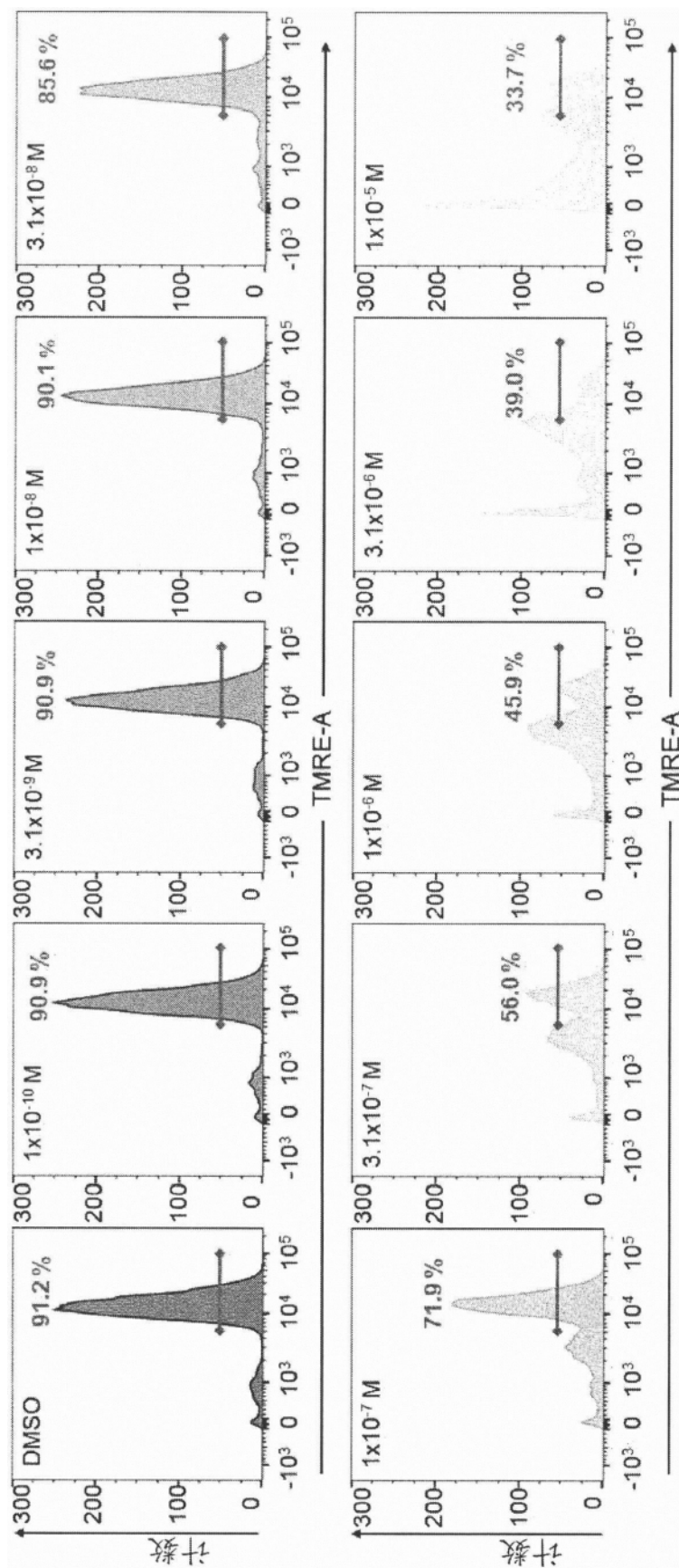


图7

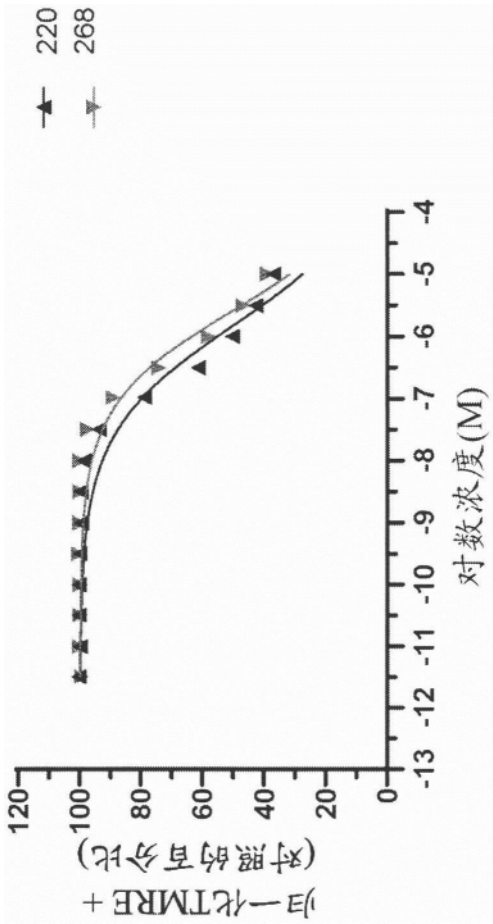


图8