(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117279910 A
(43)申请公布日 2023.12.22

(21)申请号 202280034072.0
(22)申请日 2022.04.15
(30)优先权数据
63/175,678 2021.04.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.11.09
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/025041 2022.04.15
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/221673 EN 2022.10.20
(71)申请人 阿尔维纳斯运营股份有限公司
地址 美国康涅狄格
(72)发明人 M·伯林 董汉清 D·舍曼 L·B·辛德尔 王警 张伟
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 王娜
(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)

权利要求书64页 说明书516页 附图2页

(54)发明名称

BCL6蛋白水解的调节剂和其相关使用方法

(57)摘要

本文描述了可用作B细胞淋巴瘤6蛋白(BCL6;靶蛋白)的调节剂的双官能化合物。具体地,本公开的双官能化合物在一端上含有与相应的E3泛素连接酶结合的小脑蛋白配体并且在另一端上含有与靶蛋白结合的部分,使得所述靶蛋白置于所述泛素连接酶附近以实现靶蛋白的降解(和抑制)。本公开的双官能化合物表现出与靶蛋白的降解/抑制相关的宽范围的药理学活性。由所述靶蛋白的聚集或累积引起的疾病或病症用本公开的化合物和组合物治疗或预防。

CN 117279910 A

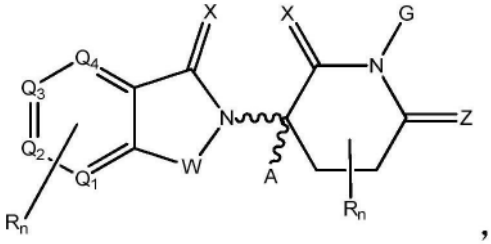
1.一种化合物,其具有以下化学结构:

CLM－L－PTM,

或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体和氘化形式,

其中:

(a)所述CLM是由以下表示的小脑蛋白(cereblon)E3泛素连接酶结合部分:



,

其中:

W为CH_2、O、CHR(例如,CH(CH_3))、C＝O、NH或N;

每个X不存在或独立地选自O、S和CH_2;

Z为O、S或CH_2;

G为H、甲基或OH;

Q_1、Q_2、Q_3和Q_4中的每一者独立地表示被H或R取代的N或C;

A为H、未经取代的或经取代的直链或支链烷基、Cl或F;

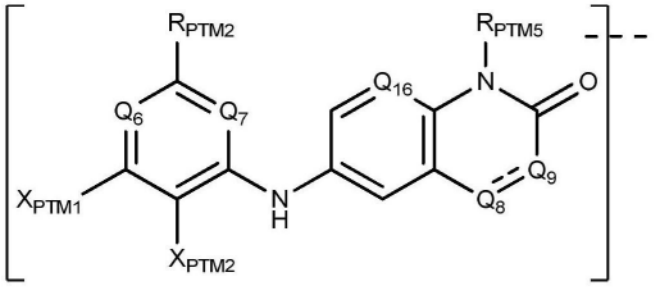
n为1至4的整数(例如,1或2、1至3、1、2、3或4);

每个R独立地为键、H、-OR'、-NR'R"、-CR'R"-、-未经取代的或经取代的直链或支链C1-C6直链或支链烷基(例如,C1-C3烷基和/或任选地被一个或多个卤素取代)、未经取代的或经取代的烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丁氧基、丙氧基、戊氧基或己氧基;其中所述烷氧基任选地被一个或多个卤素、C1-C3烷基、卤代烷基或C1-C3氟烷基取代)、任选地经取代的4-6元环烷基、任选地经取代的4-6元杂环烷基、-Cl、-F、-Br、-I、-CF_3、-CN或-NO_2,其中一个R与所述L共价连接;

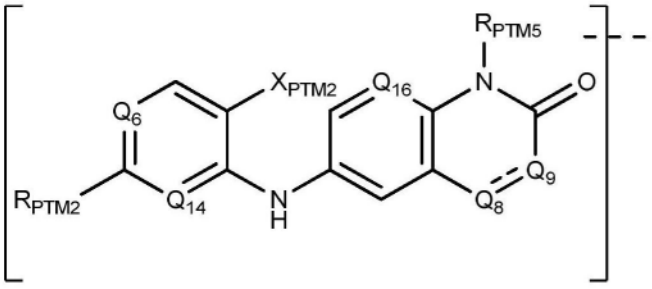
R'和R"各自独立地选自键H和经取代的或未经取代的C1-C4烷基(例如,甲基或乙基);并且

〰表示可为立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键;

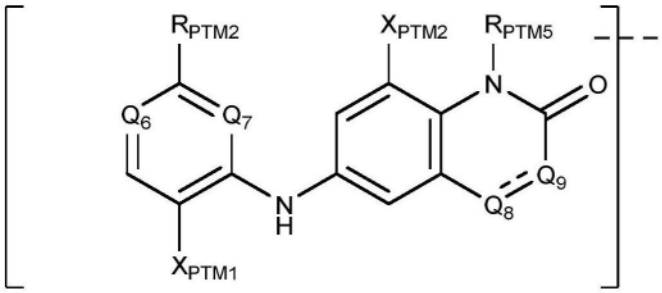
(b)所述PTM为包括B细胞淋巴瘤6蛋白(BCL6)靶向部分的小分子,所述靶向部分选自:



（PTMIIa1）、



（PTMIIa2）和



（PTMIIa4），

其中：

R_{PTM5}为H、任选地经取代的支链或支链C1-C6烷基(例如,甲基、乙基或异丙基)、C1-C4烷基-O(C1-C3烷基)、C1-C4烷基-O-、C1-C4烷基-NH(C1-C3烷基)、C1-C4烷基-N(C1-C3烷基)$_2$、任选地经取代的C5-C10芳基、任选地经取代的C5-C10杂芳基、任选地经取代的C3-C10环烷基或任选地经取代的C3-C10杂环基；

Q_6和Q_{16}各自独立地为N或CH；

Q_7和Q_{14}各自独立地为N或CH；

X_{PTM1}为H、Cl或F；

X_{PTM2}为H、Cl、F或CN；

Q_8和Q_9的 是单键或双键,其中

当Q_8和Q_9通过单键连接时：

Q_8为CH_2;并且

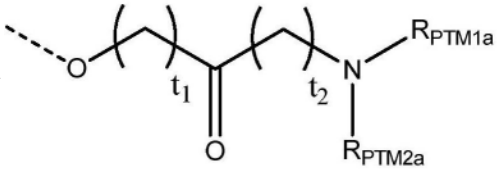
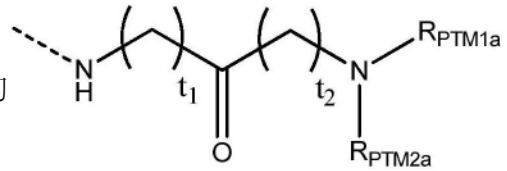
Q_9为CH(R_{PTM3})或N(R_{PTM3})；

当Q_8和Q_9通过双键连接时：

Q_8为CH;并且

Q_9为C(R_{PTM3})；

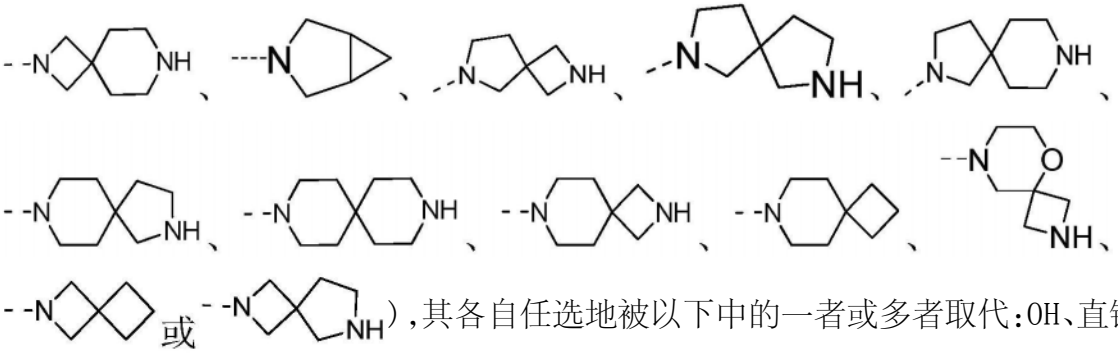
R_{PTM3}为:-OH;-Cl;-F;-CN;任选地经取代的直链或支链C1-C6烷基、任选地经取代的C1-

C6烷氧基(例如,-OCH_3或-OCH_2CH_3);任选地经取代的  (例如,任选地被直链或支链C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、-Cl、-F、-CN或-OH取代);或者任选地经取代的  (例如,任选地被直链或支链C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、-Cl、-F、-CN或-OH取代);

每个R_{PTM1a}和R_{PTM2a}独立地为H、任选地经取代的C1-C4烷基(例如,CH_3或CH_2CH_3)、任选地经取代的C1-C4烷氧基(例如,-OCH_3或-OCH_2CH_3)或CH_2OCH_3;

每个t_1独立地为1、2、3、4或5;并且

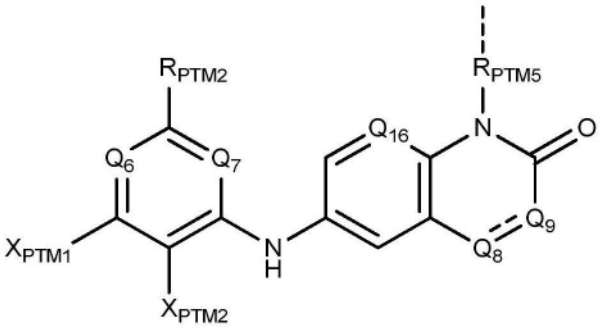
每个t_2独立地为0、1、2、3、4或5;

R_{PMT2}为H、OH、CN、-F、-Cl、任选地经取代的直链或支链C1-C4烷基、任选地经取代的-NH_2(例如,-N(C1-C3烷基)$_2$或-NH(C1-C3烷基))、任选地经取代的直链或支链-O-C1-C4烷基、任选地经取代的单环或双环C3-C12杂环烷基(例如,氮杂环丁烷1-基、氮杂环丁烷1-基-3-醇、吡咯烷-1-基、哌啶-1基、哌嗪-1-基或吗啉-4-基、高哌嗪-1-基、 、  、或),其各自任选地被以下中的一者或多者取代:OH、直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2、任选地经取代的-O-C_{3-12}单环或双环杂环烷基(例如,任选地被一个或多个OH、直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2取代)或任选地经取代的C3-C12环烷基(例如,任选地被以下中的一者或多者取代:OH、直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2)、任选地经取代的C5-C6杂芳基(例如,任选地被一个或多个直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2取代)或任选地经取代的C5-C6芳基(例如,任选地被一个或多个直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2取代);并且

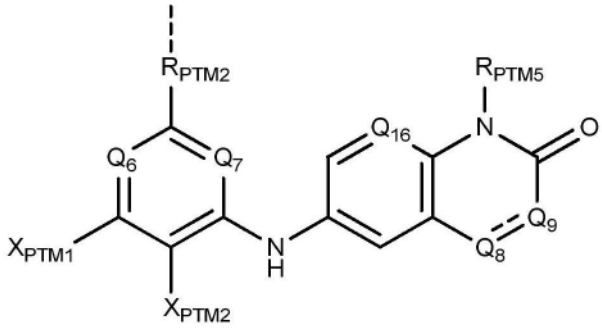
所述PTM的-‘-指示与所述L的连接点;并且

(c)所述L为共价连接所述CLM和所述PTM的化学接头基团。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中PTM具有选自以下的化学结构:



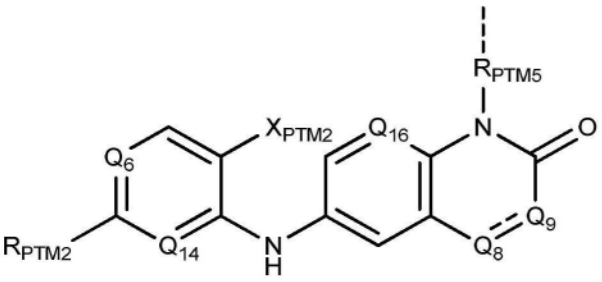
（PTMIIb1）以及



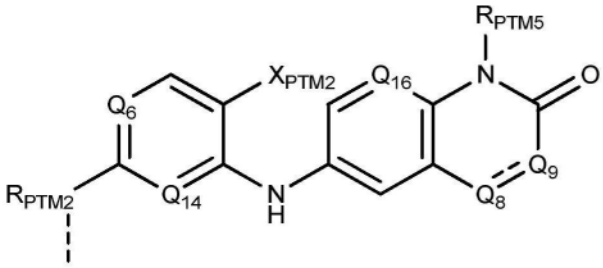
（PTMIIc1），

其中所述PTM的‑‑指示与所述L的连接点。

3.根据权利要求1所述的化合物,其中所述PTM具有选自以下的化学结构：



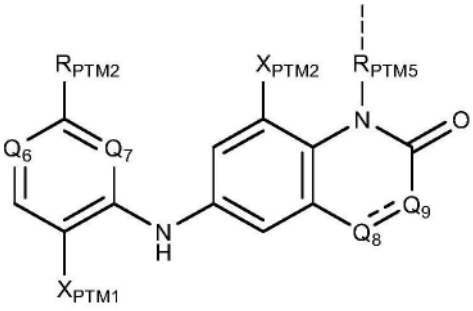
（PTMIIb2）和



（PTMIIc2），

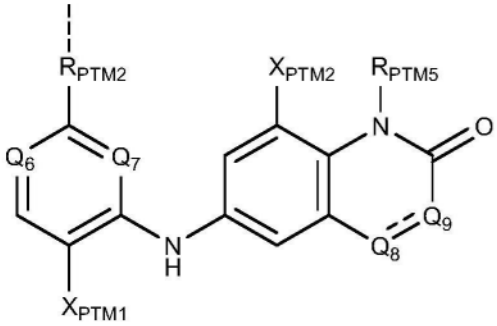
其中所述PTM的‑‑指示与所述L的连接点。

4.根据权利要求1所述的化合物,其中所述PTM具有选自以下的化学结构：



以及

（PTMIIb4）

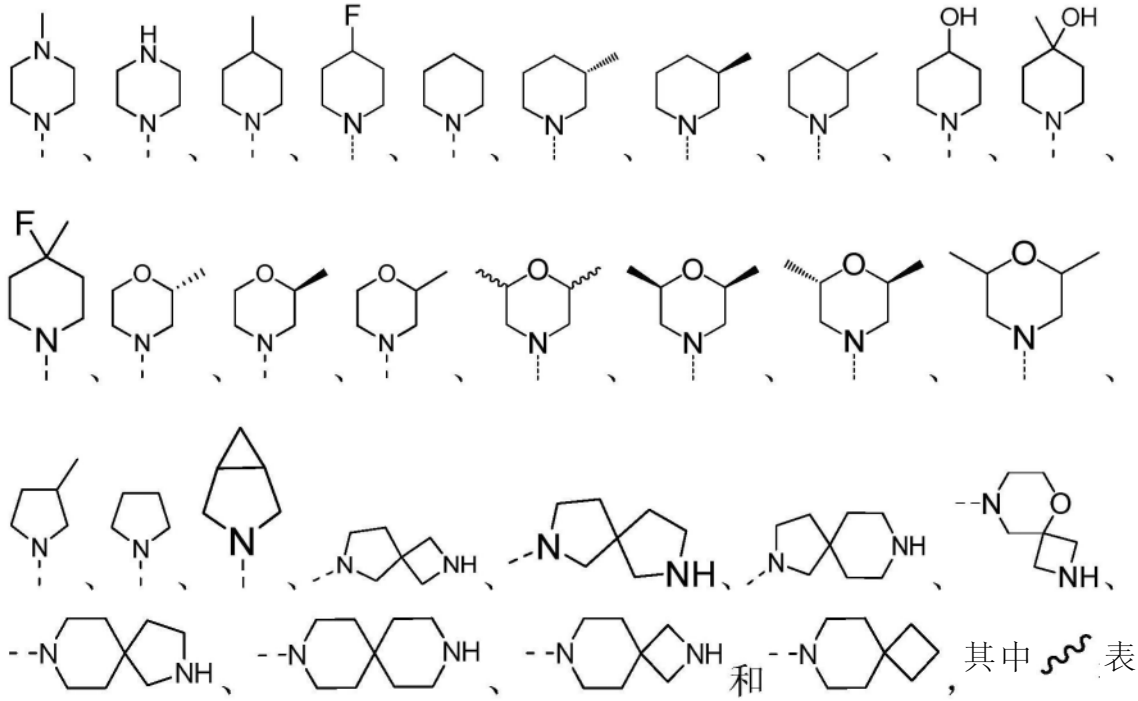


(PTMIIc4),

其中所述PTM的指示与所述L的连接点。

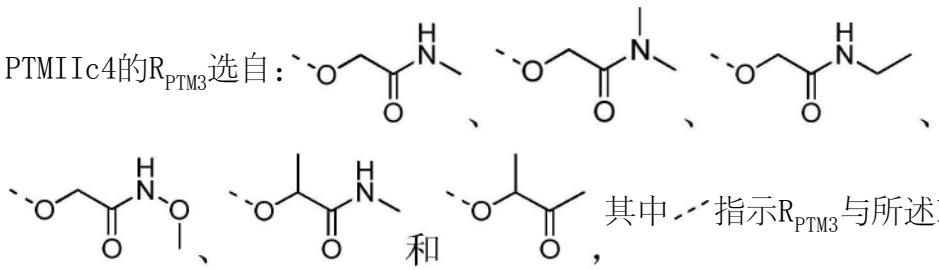
5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中以下中的至少一项成立:

(a)PTMIIa1、PTMIIa2、PTMIIa4、PTMIIb1、PTMIIb2、PTMIIb4、PTMIIc1、PTMIIc2和PTMIIc4的R_{PTM2}选自:H、OH、NH_2、$-N(CH_3)_2$、甲基、乙基、



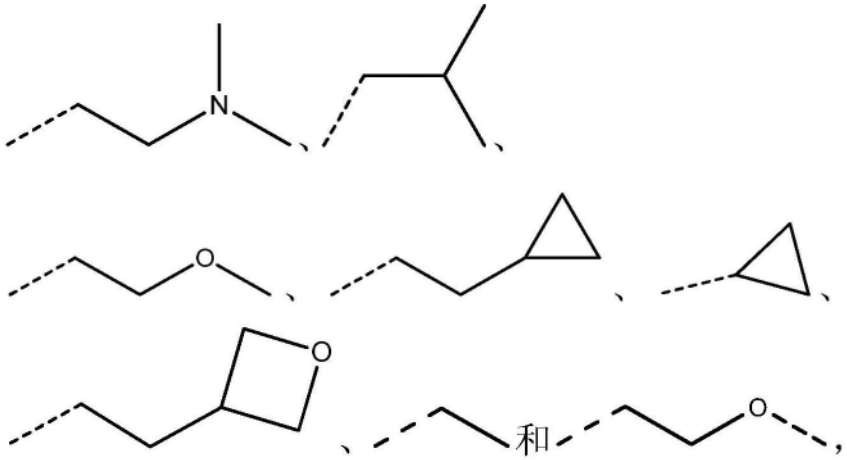
其中表示可为立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键,并且指示与所述PTM的芳基或杂芳基的连接点;

(c)PTMIIa1、PTMIIa2、PTMIIa4、PTMIIb1、PTMIIb2、PTMIIb4、PTMIIc1、PTMIIc2和PTMIIc4的R_{PTM3}选自:



其中指示R_{PTM3}与所述PTM的双杂芳基或双杂环的连接点;或者

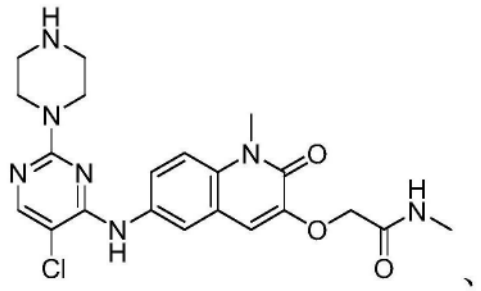
(d)PTMIIa1、PTMIIa2、PTMIIa4、PTMIIb1、PTMIIb2、PTMIIb4、PTMIIc1、PTMIIc2和PTMIIc4的R_{PTM5}选自:H、甲基、CFH_2、CF_2H、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、戊基、己基、



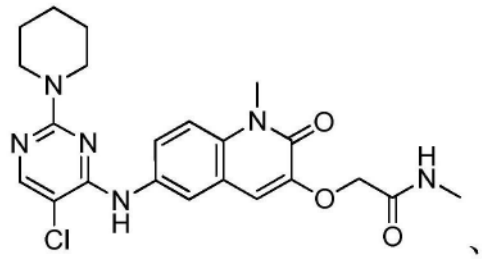
其中 指示R_{PTM5}与所述PTM的双杂芳基或双杂环的氮的连接点;或者

(e)其组合。

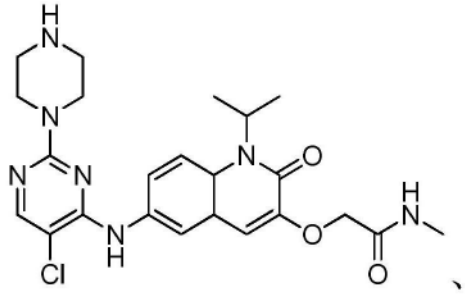
6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中PTM由以下化学结构表示:



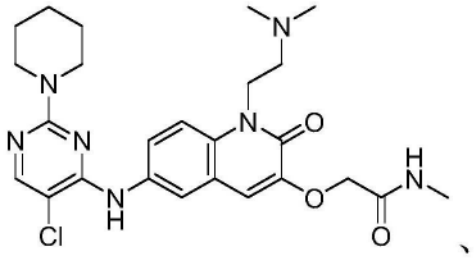
、



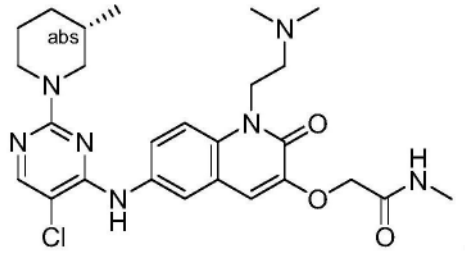
、



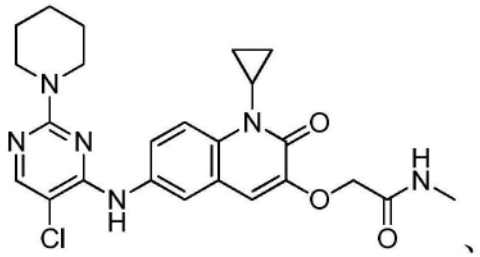
、



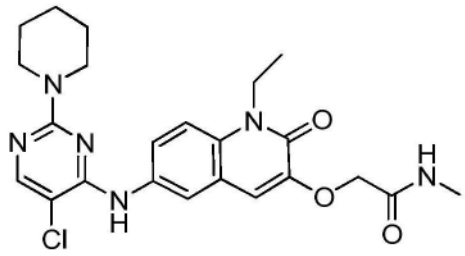
、



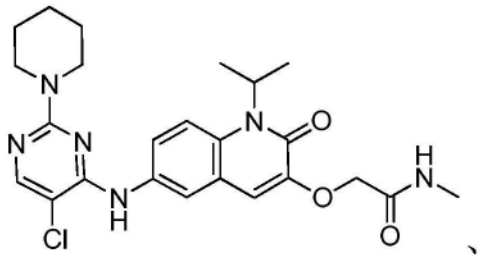
、



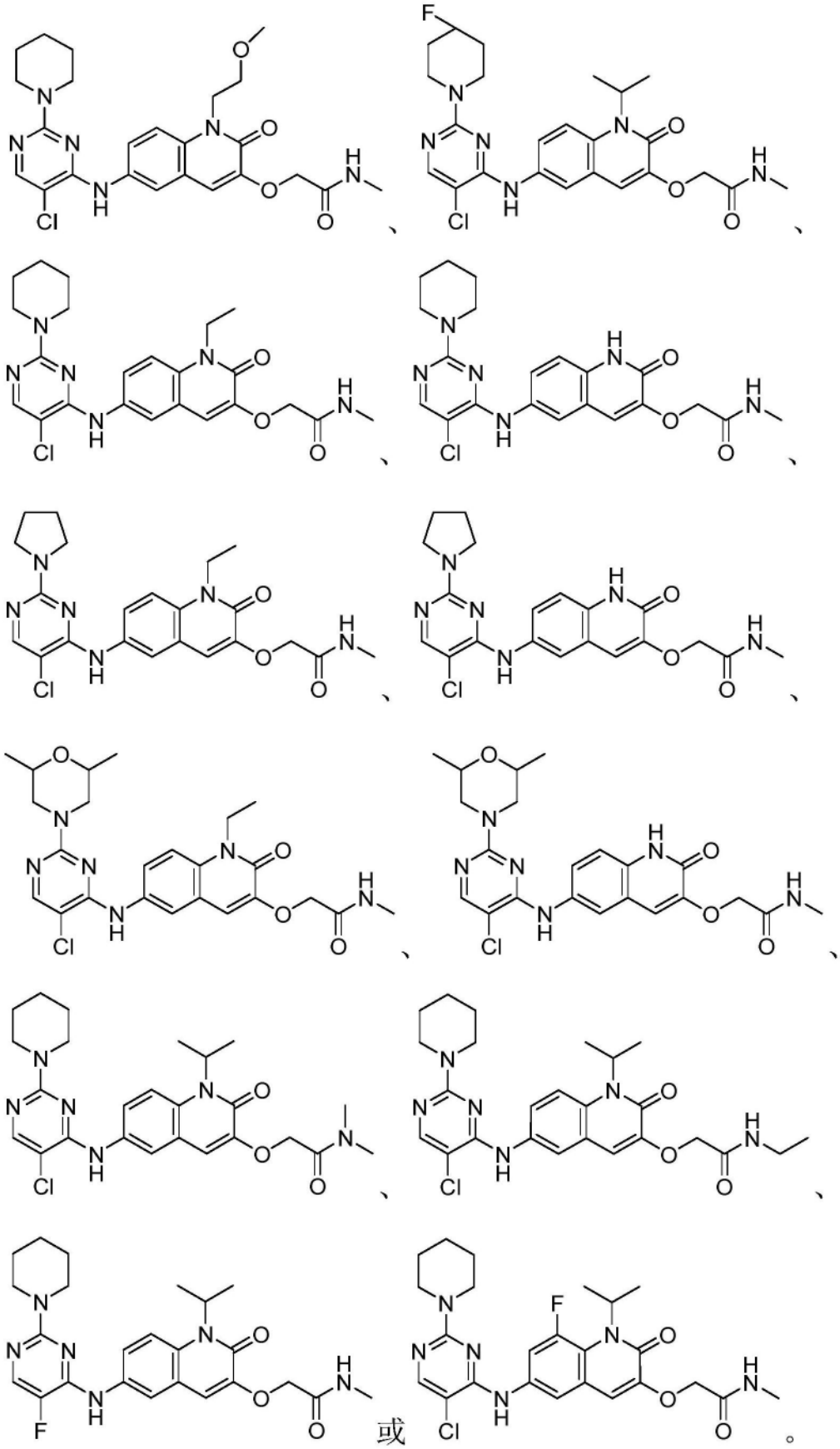
、



、

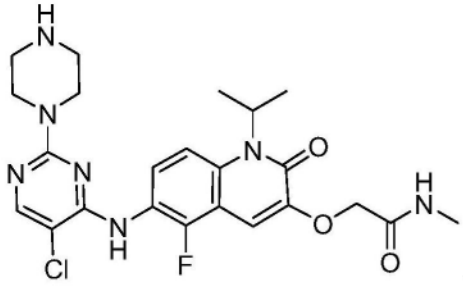
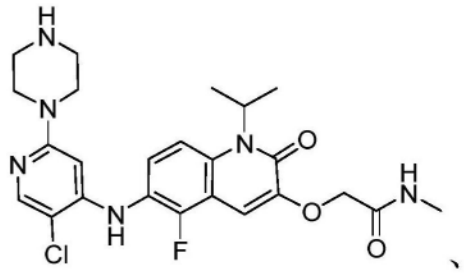
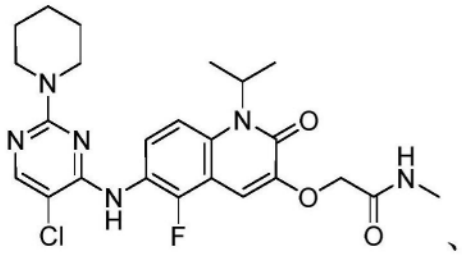
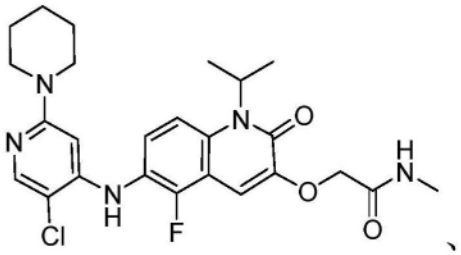
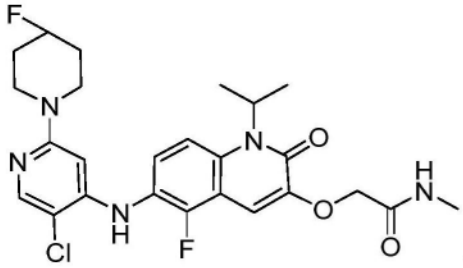
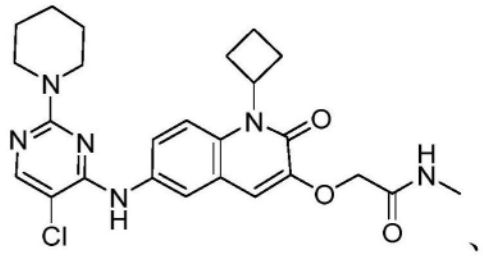
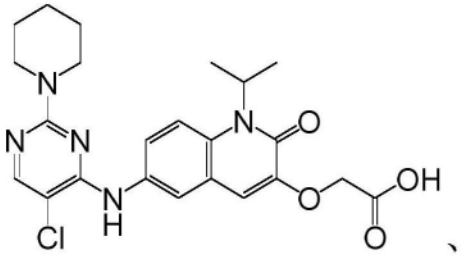
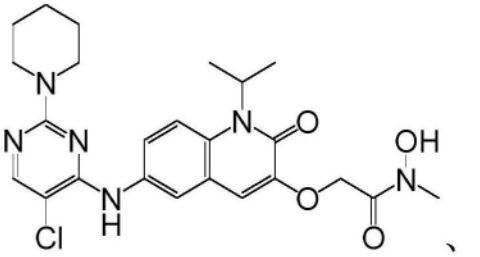
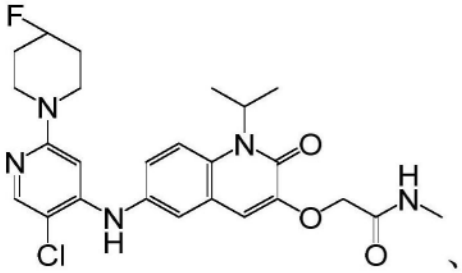
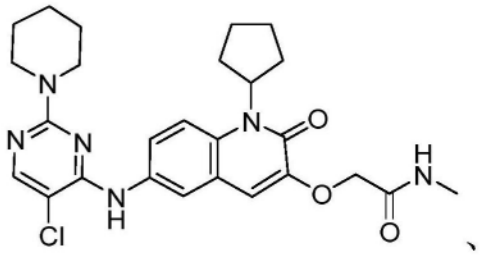


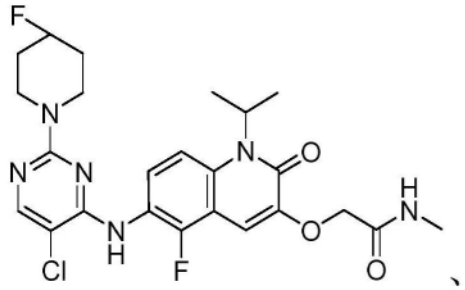
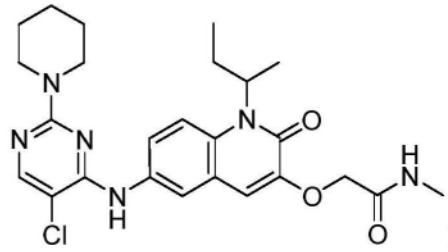
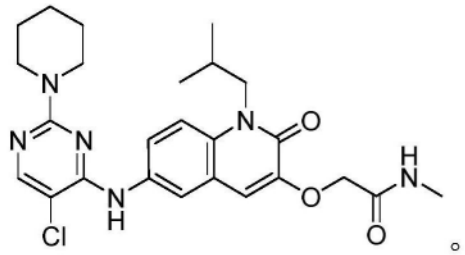
、



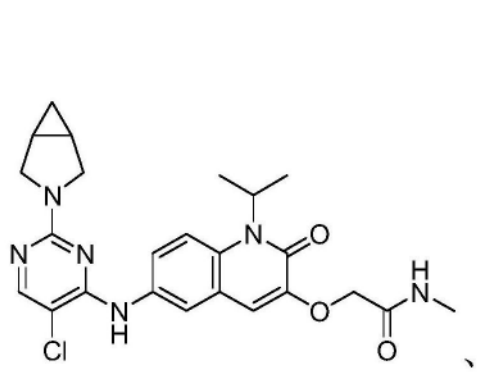
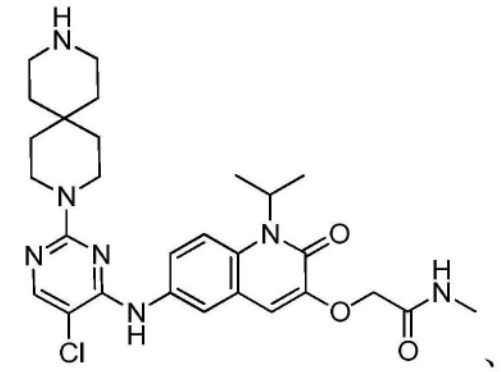
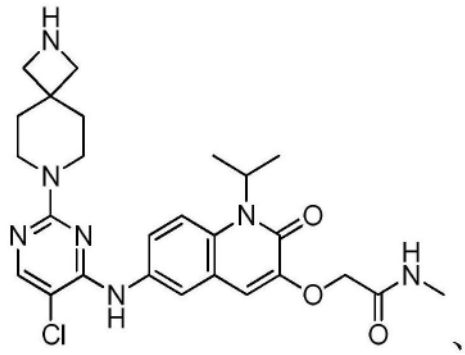
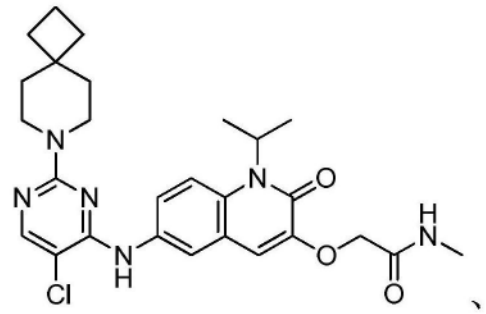
或

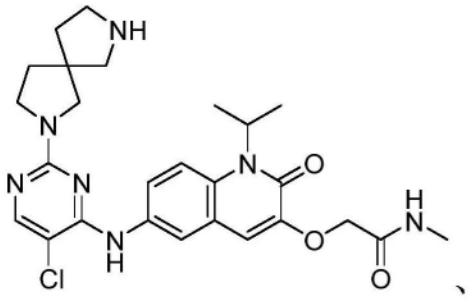
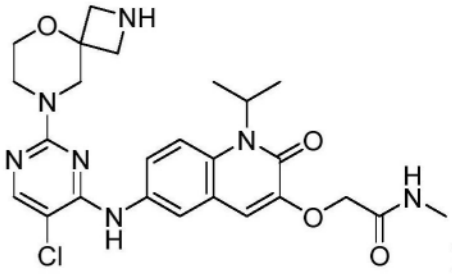
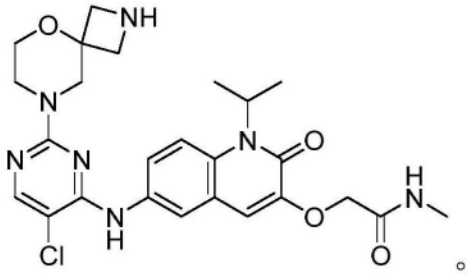
7.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中所述PTM由以下表示:


、

、

、

、

、

、

、

、

、


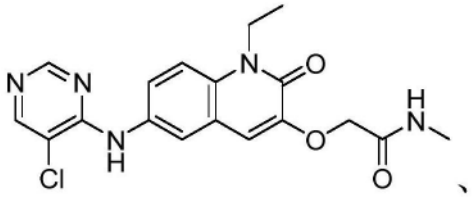
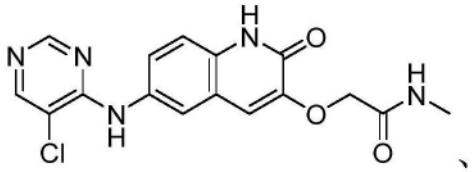
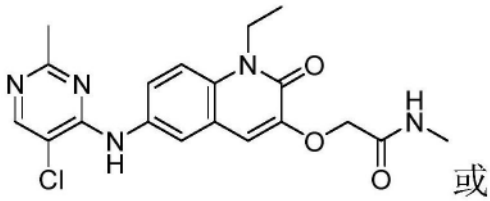
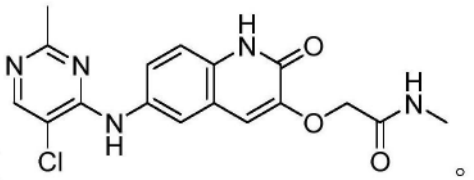

、

或

。

8.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中所述PTM由以下表示:

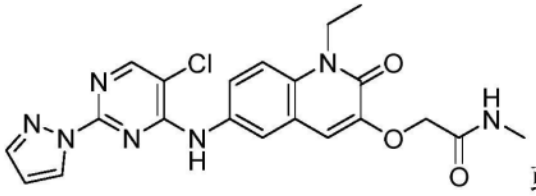
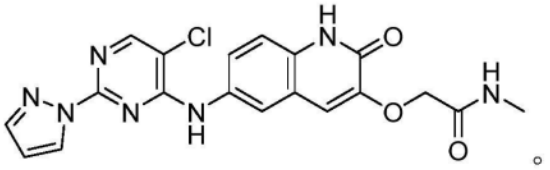

、

、

、

、


、

或

。

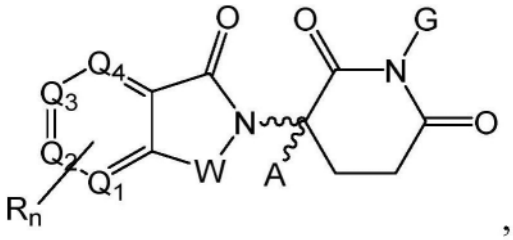
9.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中所述PTM由以下表示:


、

、

或

。

10.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中所述PTM由以下表示:


或

。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中所述CLM具有由以下表示的化学结构:


,

其中:

W为CH_2、O、CH(C_{1-3}烷基)(例如,CH(CH_3))或C=O;

G为H、甲基或OH；

Q_1、Q_2、Q_3和Q_4中的每一者独立地表示N、CH或CR；

A为H、未经取代的或经取代的直链或支链烷基、Cl或F；

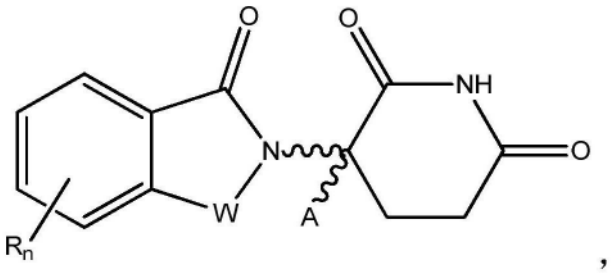
n为1至4的整数；

R为键、H、-OR'、-NR'R"、-CR'R"-、-未经取代的或经取代的直链或支链C1-C6直链或支链烷基(例如,C1-C3烷基和/或任选地被一个或多个卤素取代)、未经取代的或经取代的烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丁氧基、丙氧基、戊氧基或己氧基;其中所述烷氧基任选地被一个或多个卤素、C1-C3烷基、卤代烷基或C1-C3氟烷基取代)、任选地经取代的4-6元环烷基、任选地经取代的4-6元杂环烷基、-Cl、-F、-Br、-I、-CF_3、-CN或-NO_2,其中一个R与所述L共价连接；

R'和R"各自独立地选自键H和经取代的或未经取代的C1-C4烷基(例如,甲基或乙基)；

〰表示可为立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键。

12.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中所述CLM具有由以下表示的化学结构：



式（g）

其中：

W为CH_2、O、CH(C_{1-3}烷基)(例如,CH(CH_3))或C=O；

A为H、甲基或任选地经取代的直链或支链烷基；

n为1至4的整数；

R独立地选自H、O、OH、N、NH、NH_2、甲基、任选地经取代的直链或支链烷基(例如,任选地经取代的直链或支链C1-C6烷基)、C1-C6烷氧基以及-烷基-芳基(例如,包括C1-C6烷基、C4-C7芳基或其组合中的至少一者的-烷基-芳基)、芳基(例如,C5-C7芳基)、胺、酰胺或羧基),其中一个R或W任选地被修饰为与PTM、化学接头基团(L)、ULM、

CLM(或CLM')或其组合共价连接;并且

〰式(g)的表示可为立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物,其中所述化学接头基团包括由下式表示的化学结构单元：

-$(A^L)_q$-,

其中：

-$(A^L)_q$-是与所述CLM和所述PTM连接的基团；

q为大于或等于1的整数；

每个A独立地选自$CR^{L1}R^{L2}$、O、S、SO、SO_2、NR^{L3}、SO_2NR^{L3}、

$SONR^{L3}$、$CONR^{L3}$、$NR^{L3}CONR^{L4}$、$NR^{L3}SO_2NR^{L4}$、CO、CR^{L1}=CR^{L2}、C≡C、

任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}单环或双环环烷基、任选地被1-9个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺环烷基、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}单环或双环杂环基、任选地被1-8个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺杂环基、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的芳基以及任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的杂芳基;并且

每个R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4}和R^{L5}独立地为H、卤素、C_{1-8}烷基、OC_{1-8}烷基、SC_{1-8}烷基、NHC_{1-8}烷基、$N(C_{1-8}烷基)_2$、C_{3-11}环烷基、5元或6元芳基、5元或6元杂芳基、C_{3-11}杂环基、OC_{3-8}环烷基、SC_{3-8}环烷基、NHC_{3-8}环烷基、$N(C_{3-8}环烷基)_2$、$N(C_{3-8}环烷基)(C_{1-8}烷基)$、OH、NH_2、SH、

SO_2C_{1-8}烷基、CC-C_{1-8}烷基、CCH、$CH=CH(C_{1-8}烷基)$、$C(C_{1-8}烷基)=CH(C_{1-8}烷基)$、$C(C_{1-8}烷基)=C(C_{1-8}烷基)_2$、$COC_{1-8}$烷基、$CO_2H$、CN、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2F$、$NO_2$、$SF_5$、$SO_2NHC_{1-8}$烷基、$SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、$SONHC_{1-8}$烷基、

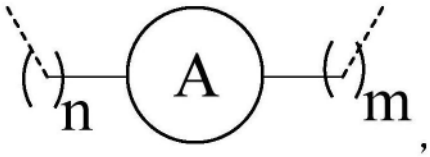
$SON(C_{1-8}烷基)_2$、$CONHC_{1-8}$烷基、$CON(C_{1-8}烷基)_2$、$N(C_{1-8}烷基)CONH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)CON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH(C_{1-8}烷基)$、$NHCON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH_2$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、NH $SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、NH $SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$或NH SO_2NH_2。

14.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物,其中所述化学接头基团包含任选地经取代的C_1-C_{50}烷基(例如,C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{31}、C_{32}、C_{33}、C_{34}、C_{35}、C_{36}、C_{37}、C_{38}、C_{39}、C_{40}、C_{41}、C_{42}、C_{43}、C_{44}、C_{45}、C_{46}、C_{47}、C_{48}、C_{49}或C_{50}烷基),其中:

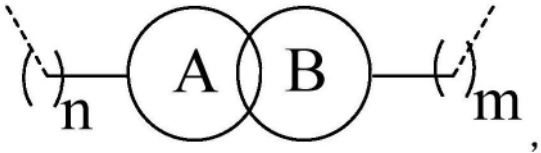
每个碳任选地被以下替代:$CR^{L1}R^{L2}$、O、S、SO、SO_2、NR^{L3}、SO_2NR^{L3}、$SONR^{L3}$、$CONR^{L3}$、$NR^{L3}CONR^{L4}$、$NR^{L3}SO_2NR^{L4}$、CO、$CR^{L1}=CR^{L2}$、C≡C、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}单环或双环环烷基、任选地被1-9个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺环烷基、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的单环或双环C_{3-11}杂环基、任选地被1-8个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺杂环基、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的芳基或任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的杂芳基;并且

每个R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4}和R^{L5}独立地为H、卤素、C_{1-8}烷基、OC_{1-8}烷基、SC_{1-8}烷基、NHC_{1-8}烷基、$N(C_{1-8}烷基)_2$、C_{3-11}环烷基、芳基、杂芳基、C_{3-11}杂环基、OC_{3-8}环烷基、SC_{3-8}环烷基、NHC_{3-8}环烷基、$N(C_{3-8}环烷基)_2$、$N(C_{3-8}环烷基)(C_{1-8}烷基)$、OH、NH_2、SH、SO_2C_{1-8}烷基、CC-C_{1-8}烷基、CCH、$CH=CH(C_{1-8}烷基)$、$C(C_{1-8}烷基)=CH(C_{1-8}烷基)$、$C(C_{1-8}烷基)=C(C_{1-8}烷基)_2$、$COC_{1-8}$烷基、$CO_2H$、CN、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2F$、$NO_2$、$SF_5$、$SO_2NHC_{1-8}$烷基、$SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、$SONHC_{1-8}$烷基、$SON(C_{1-8}烷基)_2$、$CONHC_{1-8}$烷基、$CON(C_{1-8}烷基)_2$、$N(C_{1-8}烷基)CONH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)CON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH(C_{1-8}烷基)$、$NHCON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH_2$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、NH $SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、NH $SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$或NH SO_2NH_2。

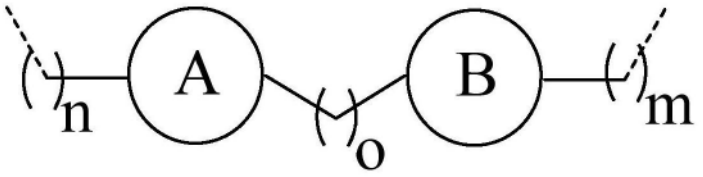
15.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中所述化学接头基团选自:



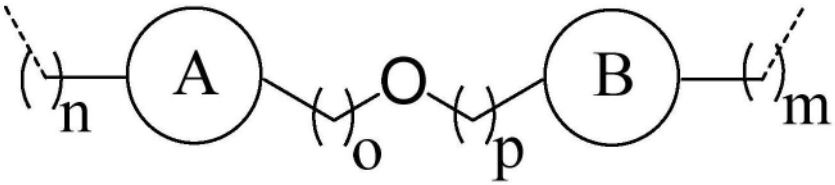
，



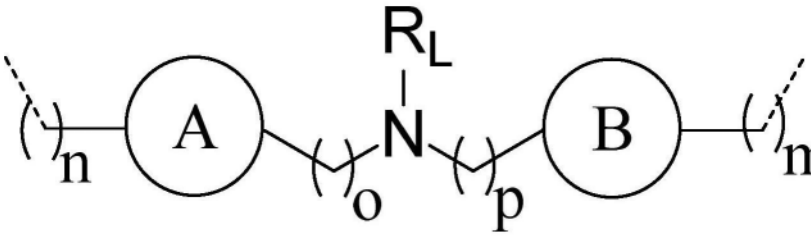
，



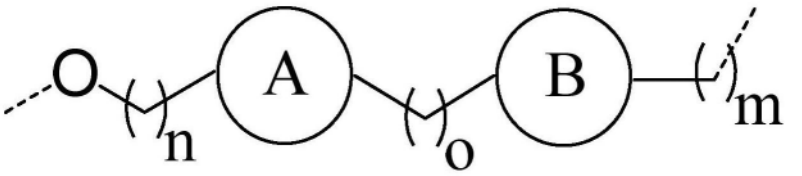
，



，

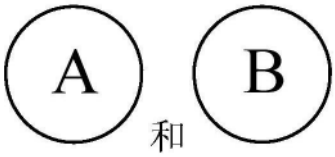


以及



，

其中：



和 各自独立地为3-7元环烷基或3-7元杂环烷基(例如,4-6元环烷基或4-6元杂环烷基),其中重叠的圆圈指示螺环；

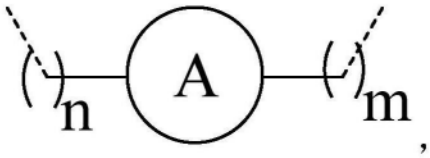
每个m、n、o和p独立地为0、1、2、3、4、5或6；

R_L选自H和C_{1-3}烷基；

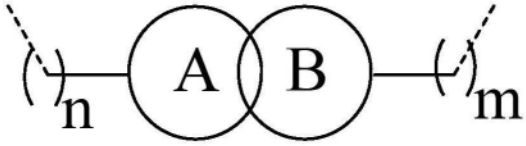
接头任选地被以下中的至少一项取代：(i)＝O以及(ii)1-4个(例如,1个、2个、3个或4个)独立地选自C_{1-3}烷基(例如,甲基)和卤素(例如,F、Cl或Br)的取代；并且

指示与所述PTM或所述CLM的连接点。

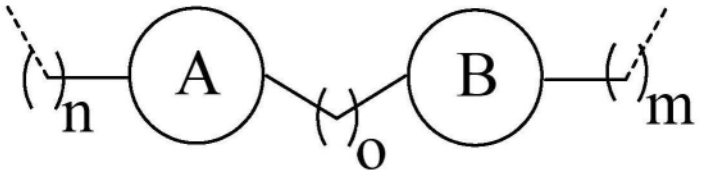
16.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中化学接头具有以下化学结构：


A
n
m

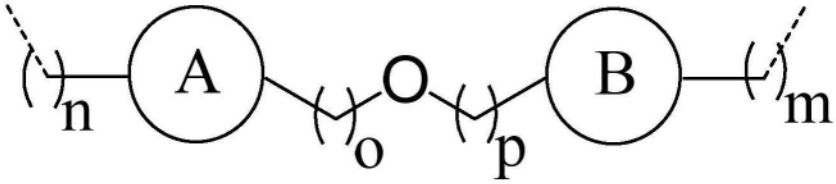
,


A
B
n
m

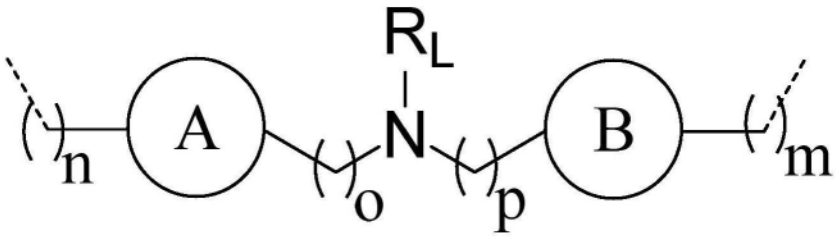
,


A
B
n
o
m

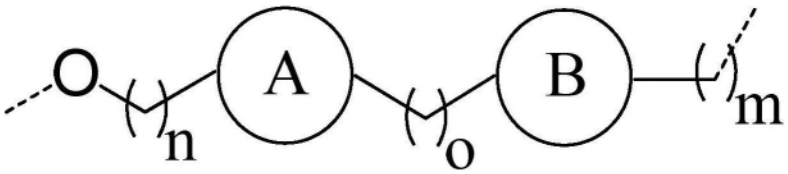
,


A
O
B
n
o
p
m

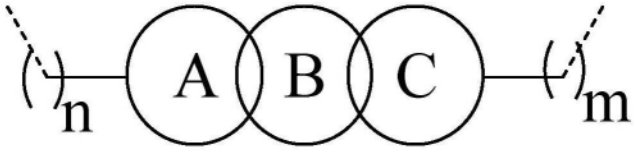
,


R
L
A
N
B
n
o
p
m

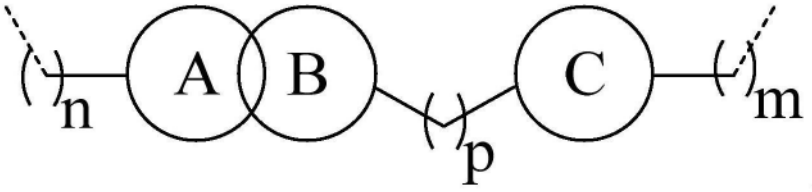
,


O
A
B
n
o
m

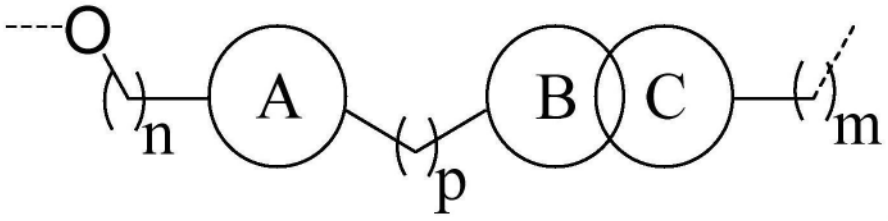
,


A
B
C
n
m

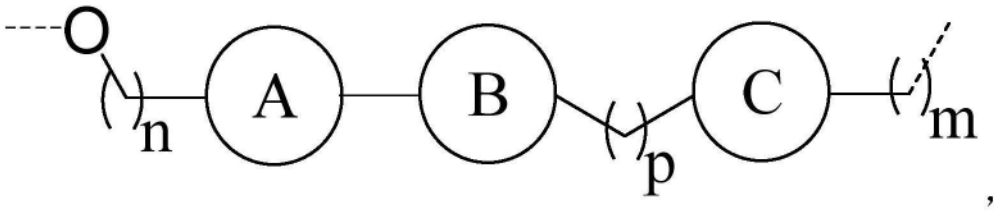
,



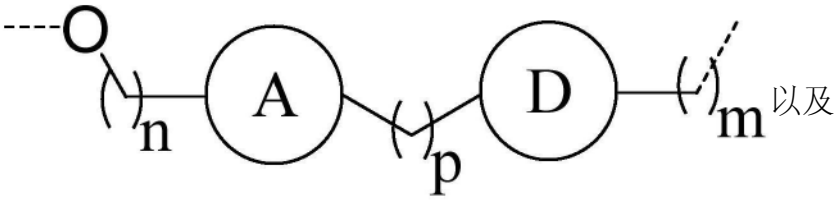
,



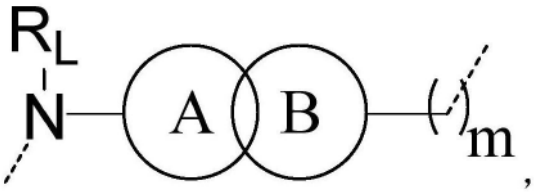
,



,



以及



,

其中：

、 和 各自独立地为3-7元环烷基或3-7元杂环烷基(例如,4-6元环烷基或4-6元杂环烷基),其中重叠的圆圈指示螺环;

为8-10元桥接环烷基、8-10元桥接杂环烷基、具有一个或两个双键的3-7元杂环基(例如,具有一个或两个双键的3-7元杂环基)或7-10元稠合双环杂环烷基(例如,7-9元稠合双环杂环烷基);

每个m、n、o和p独立地为0、1、2、3、4、5或6;

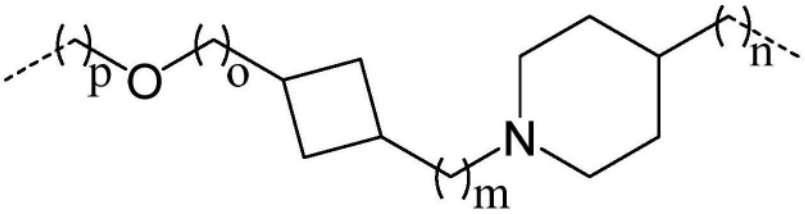
R_L选自H和C_{1-3}烷基;

所述接头任选地被以下中的至少一项取代:(i)=O以及(ii)1-4个(例如,1个、2个、3个

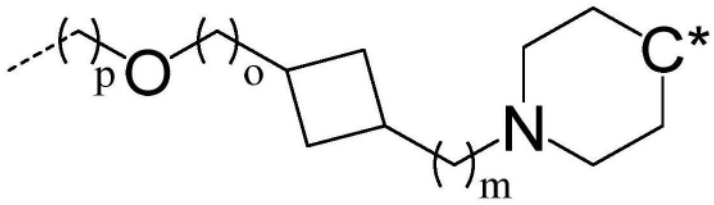
或4个)独立地选自C_{1-3}烷基(例如,甲基)、OH和卤素(例如,F、Cl或Br)的取代;并且

指示与所述PTM或所述CLM的连接点。

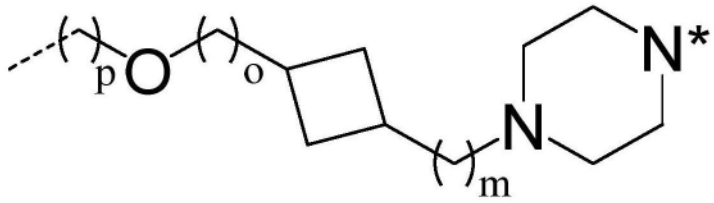
17.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其中所述化学接头基团为:



、



或



,

其中:

不包含取代的上述化学接头基团任选地被以下中的至少一项取代:(i)=O以及(ii)1-4个(例如,1个、2个、3个或4个)独立地选自C_{1-3}烷基(例如,甲基)和卤素(例如,F、Cl或Br)的取代;

*指示与所述CLM或所述PTM共价连接的或者与所述CLM或所述PTM共用的原子(例如,氮、碳或氧);

指示与所述PTM或所述CLM的连接点;并且

m、n、o和p中的每一者独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10(优选地0、1、2或3)。

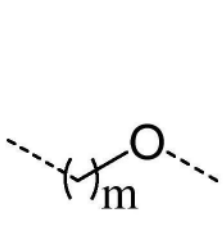
18.根据权利要求17所述的化合物,其中:

所述化学接头基团任选地被1个或2个独立地选自C_{1-3}烷基(优选地甲基)的取代取代;

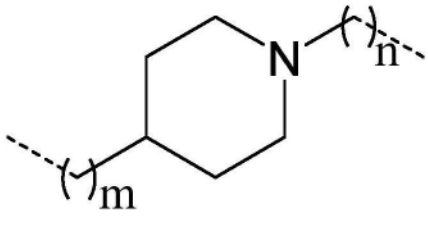
p和o各自为0;并且

m为1。

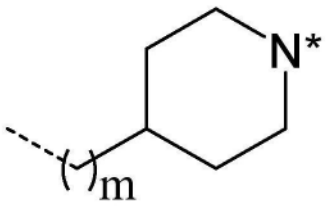
19.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其中所述化学接头基团选自:


O
m

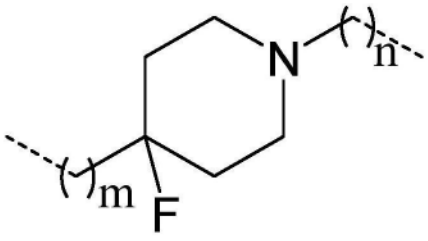
、


N
n
m

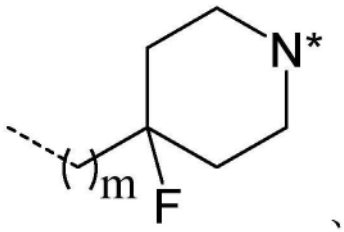
、


N*
m

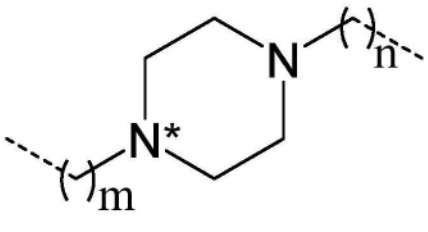
、


N
n
m
F

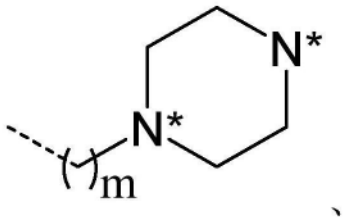
、


N*
m
F

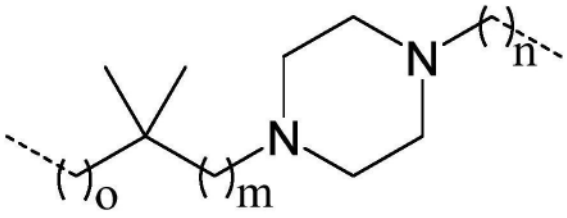
、


N
n
N*
m

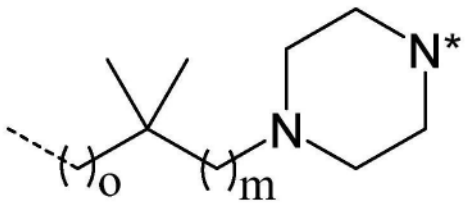
、


N*
N*
m

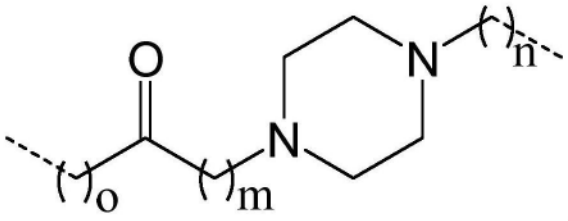
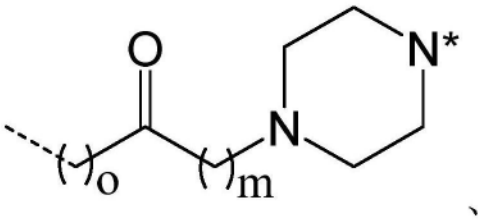
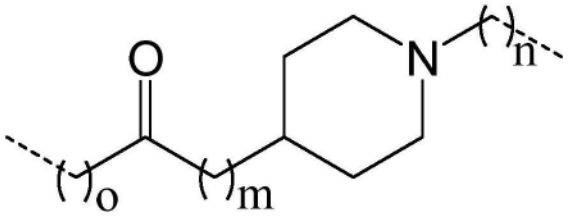
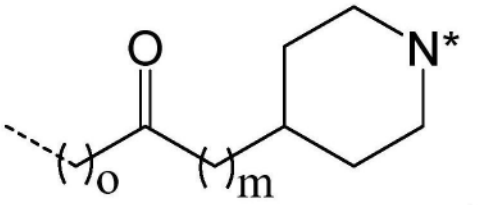
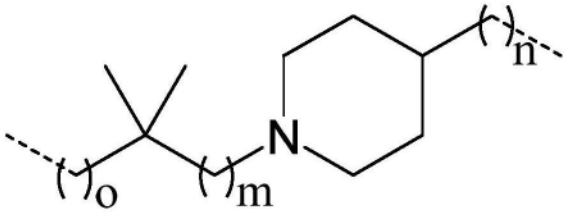
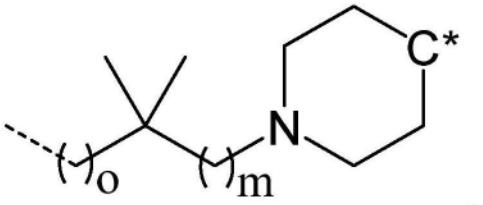
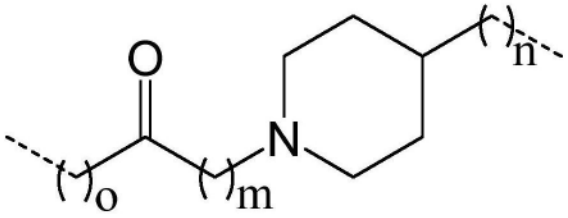
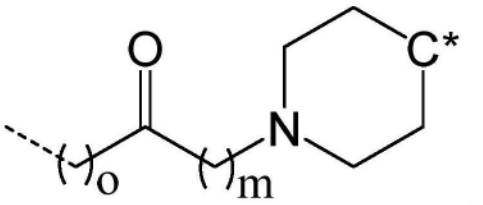
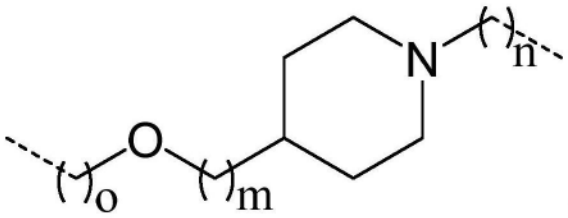
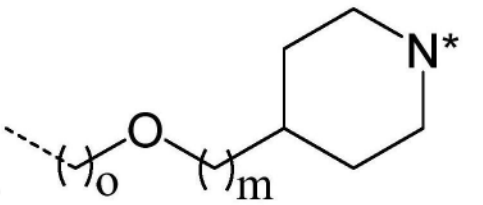
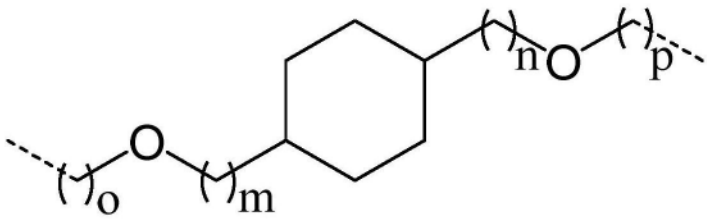
、


N
n
N
o
m

、


N*
N
o
m

、











和


其中：

不包含取代的上述化学接头基团任选地被以下中的至少一项取代：

(i)＝O以及(ii)1-4个(例如,1个、2个、3个或4个)独立地选自C_{1-3}烷基(例如,甲基)和

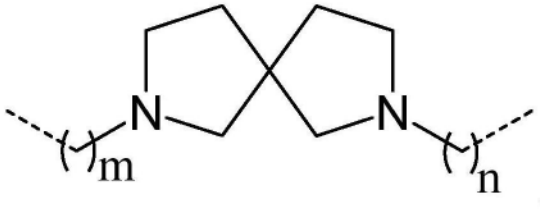
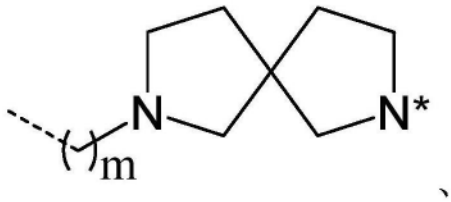
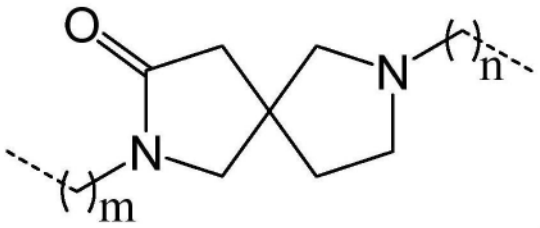
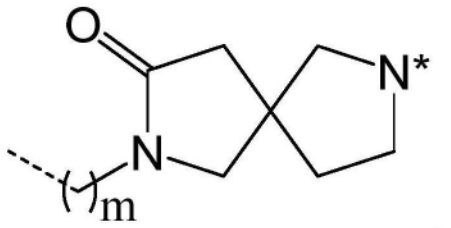
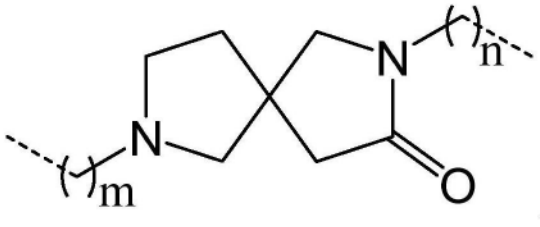
卤素(例如,F、Cl或Br)的取代;

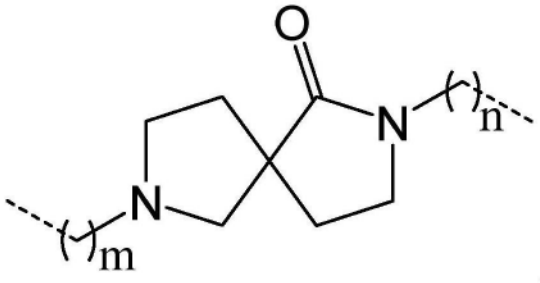
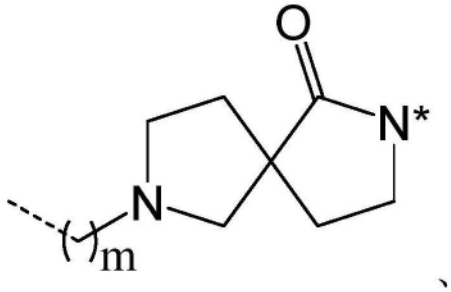
*指示与所述CLM或所述PTM共价连接的或者与所述CLM或所述PTM共用的原子(例如,氮或碳);

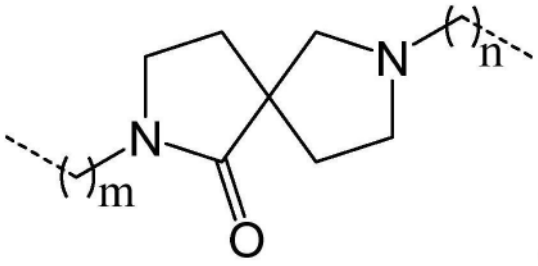
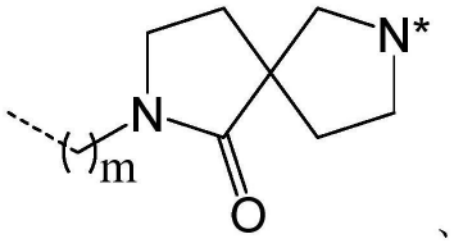
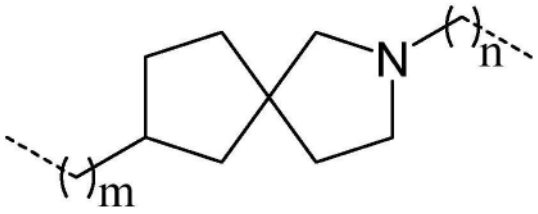
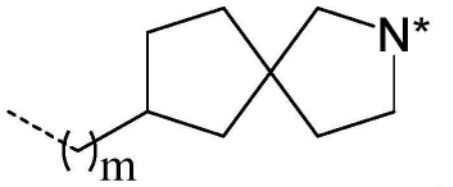
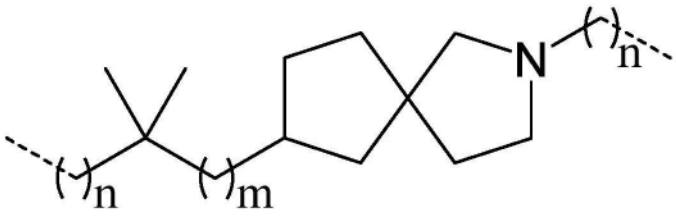
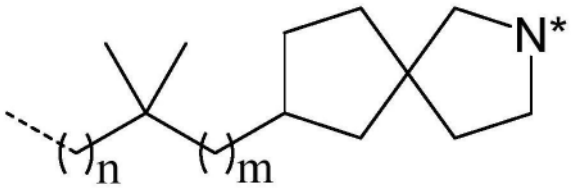
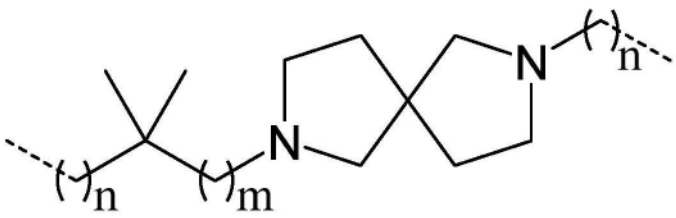
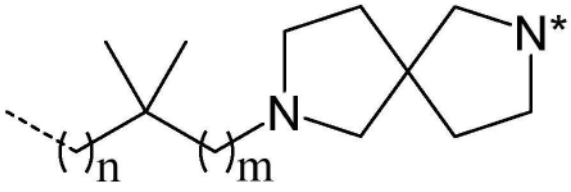
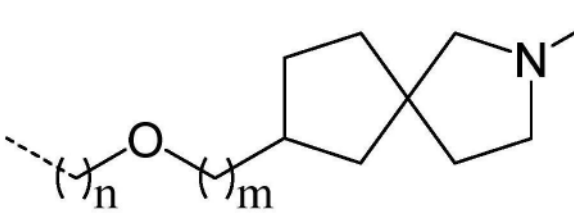
指示与所述PTM或所述CLM的连接点;并且

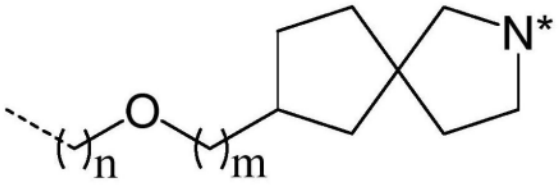
每个m、n、o和p独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10(优选地0、1、2或3)。

20.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其中所述化学接头基团选自:

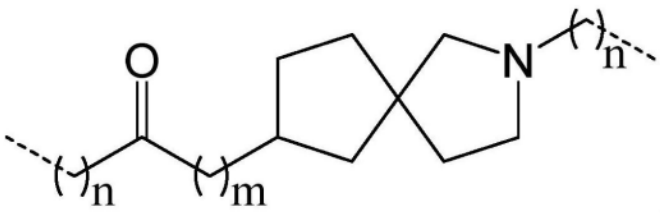






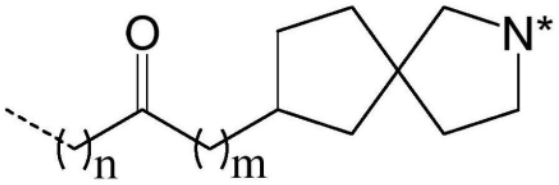












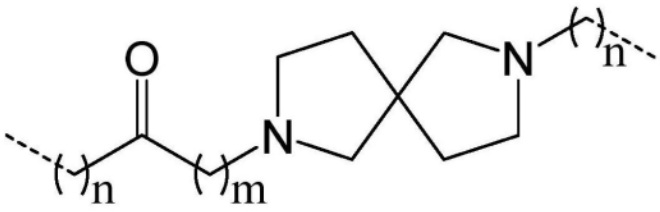
、



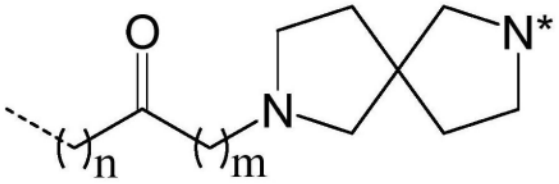
、



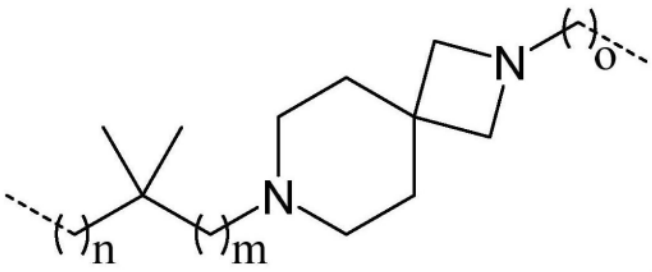
、



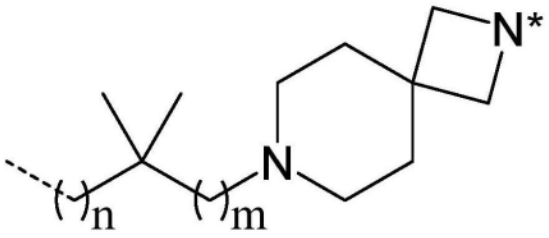
、



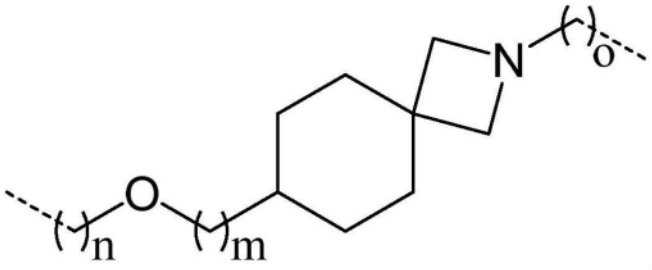
、



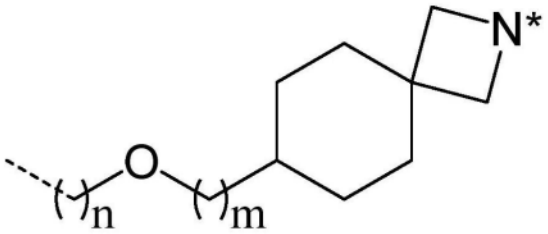
、



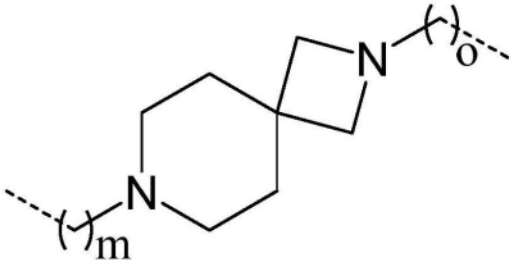
、



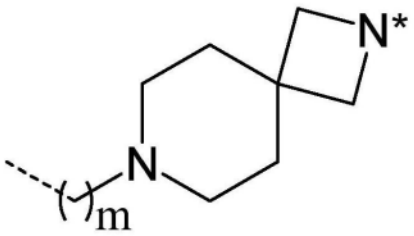
、



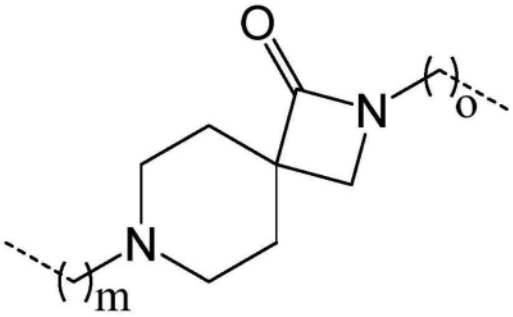
、



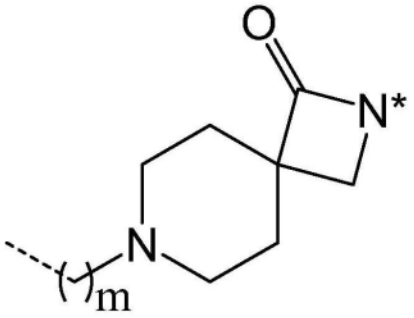
、



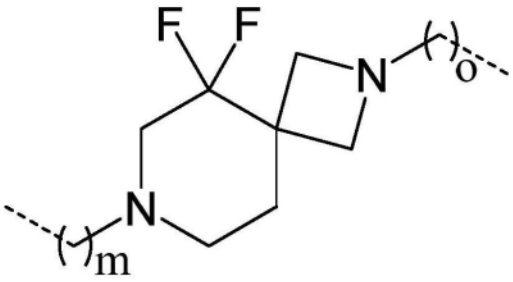
、



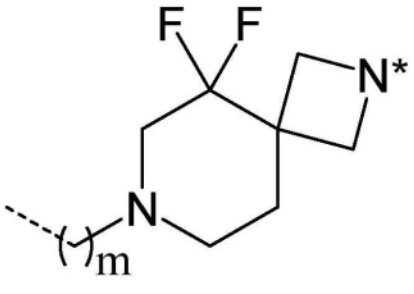
、



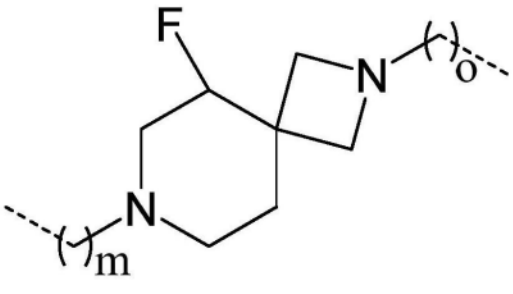
、



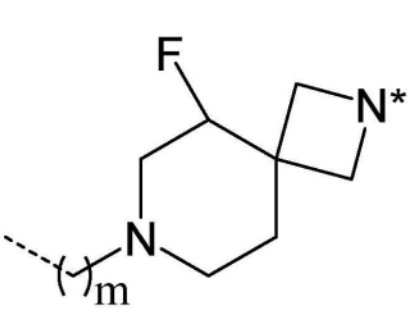
、



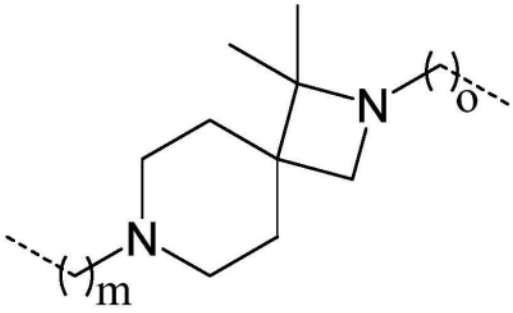
、



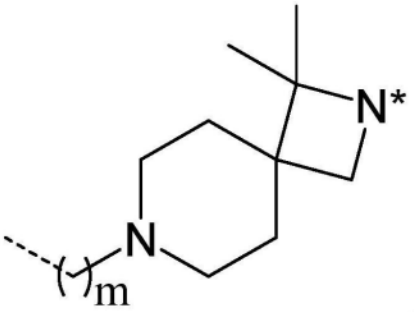
、


F
N*
N
m

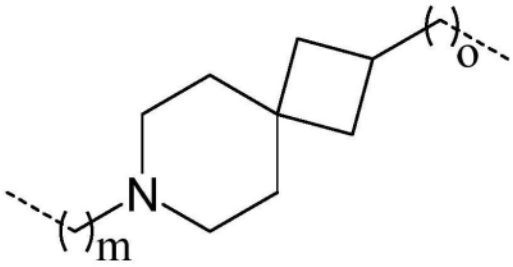
、


N
o
N
m

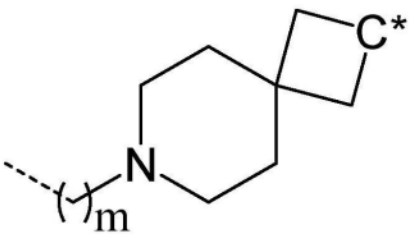
、


N*
N
m

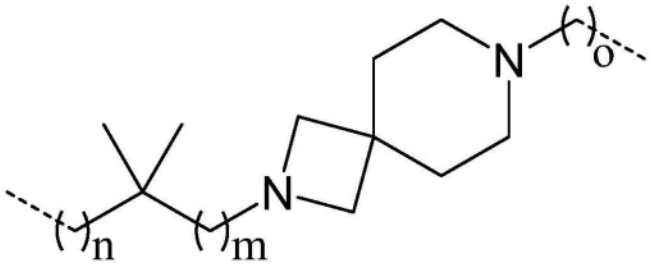
、


o
N
m

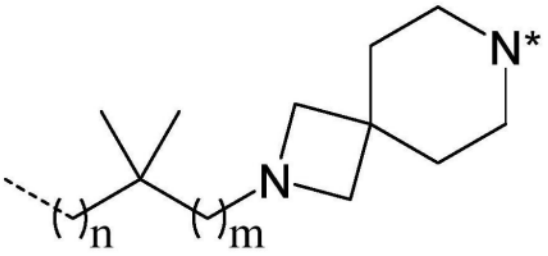
、


C*
N
m

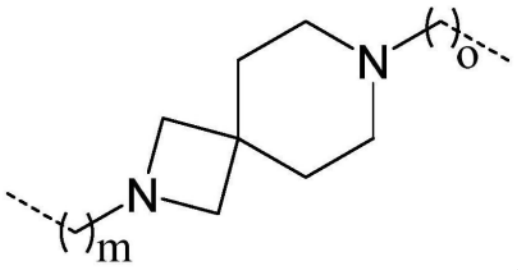
、


N
o
N
n
m

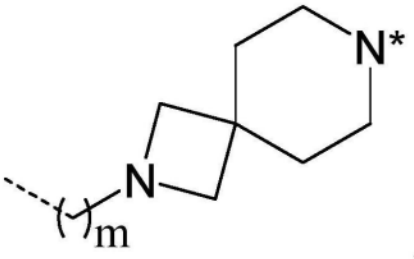
、


N*
N
n
m

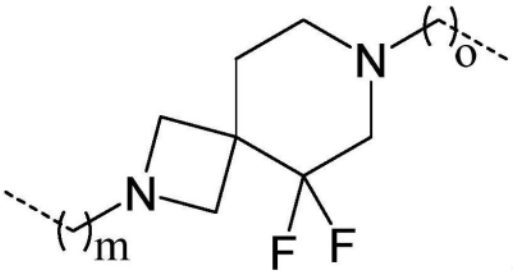
、


N
o
N
m

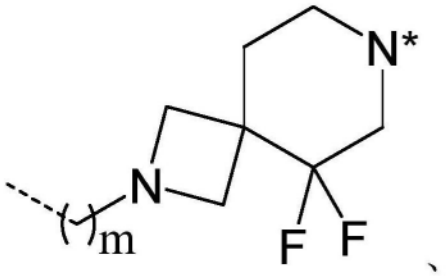
、


N*
N
m

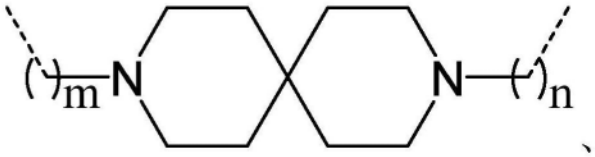
、


N
o
N
m
F
F

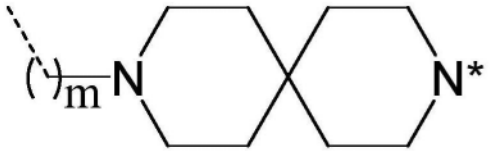
、


N*
N
m
F F

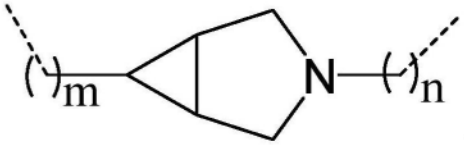
、


m
N
N
n

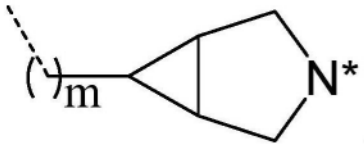
、


m
N
N*

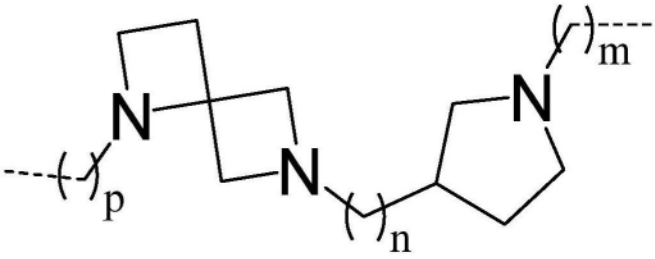
、


m
N
n

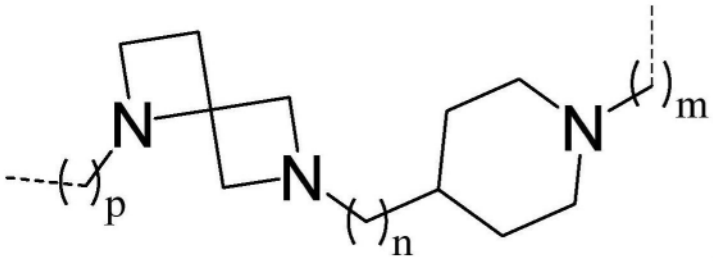
、


m
N*

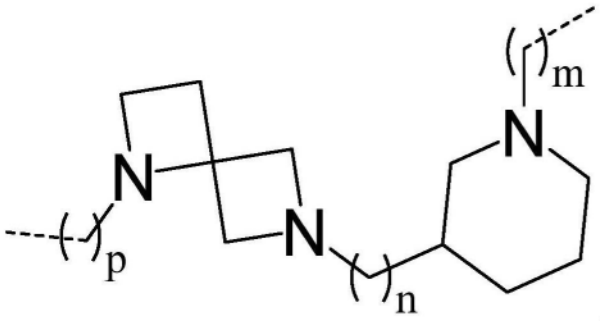
、


m
N
N
N
p
n

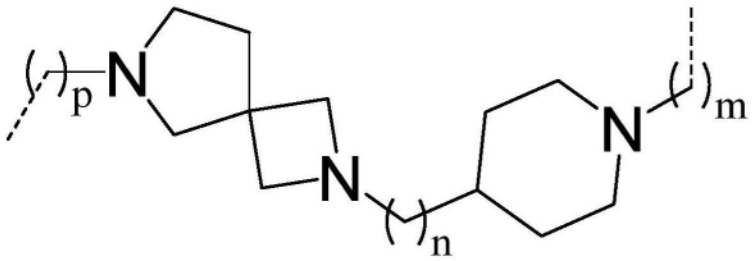
、


m
N
N
N
p
n

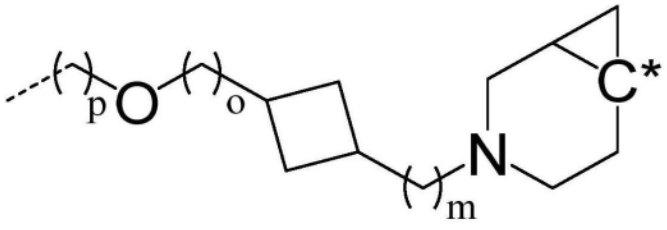
、


m
N
N
N
p
n

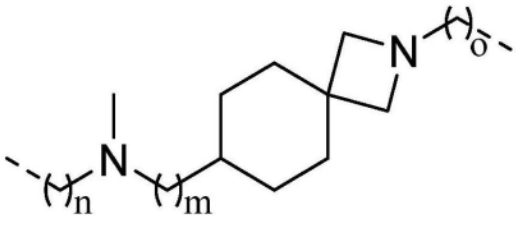
、


p
N
N
m
N
n

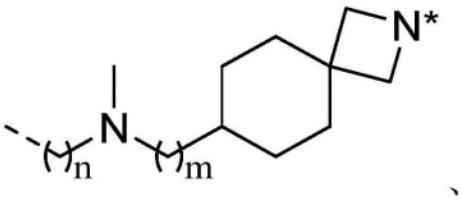
、



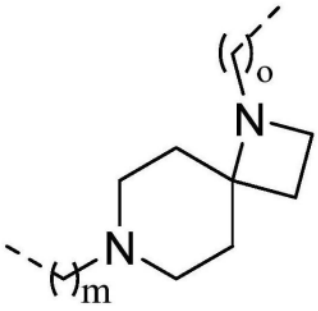
、



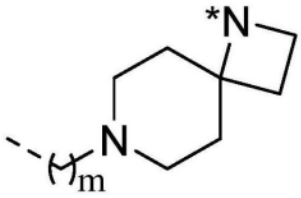
、



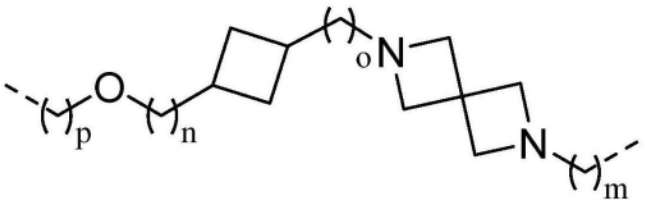
、



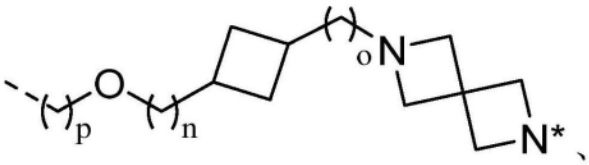
、



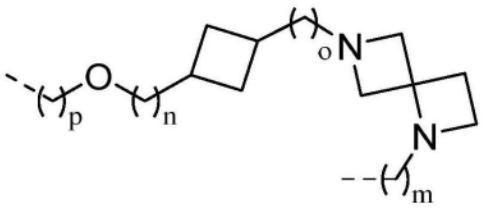
、



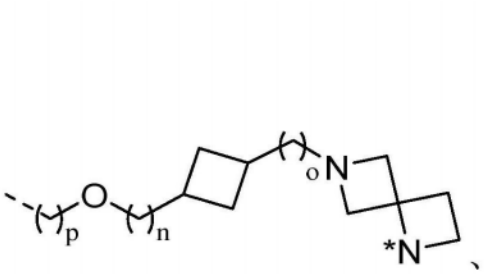
、

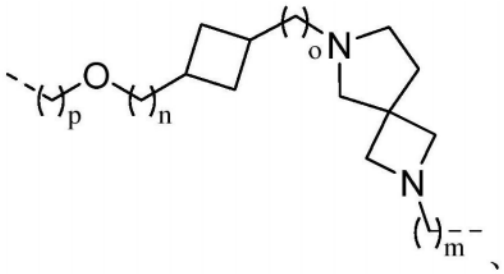


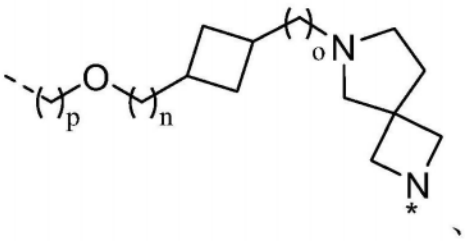
、

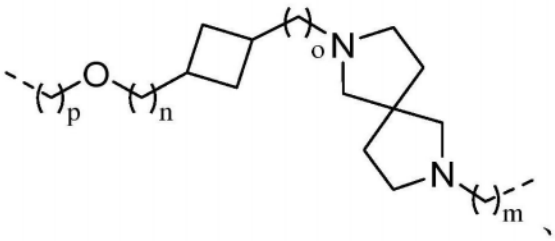


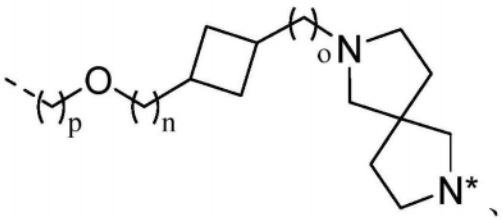
、

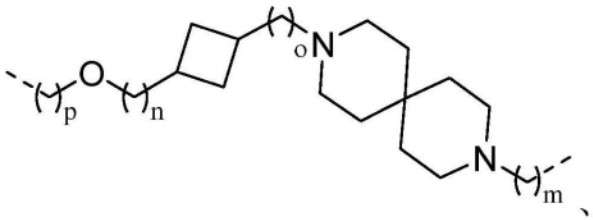


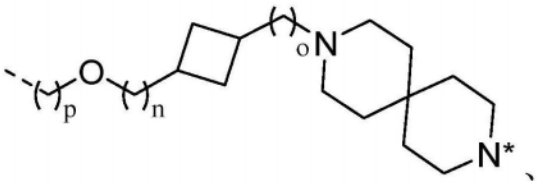


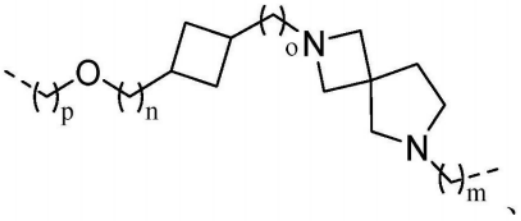


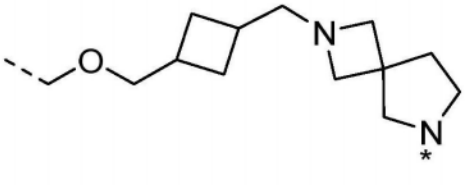


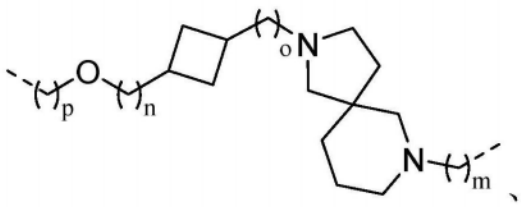


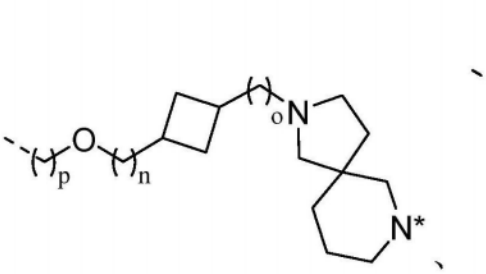


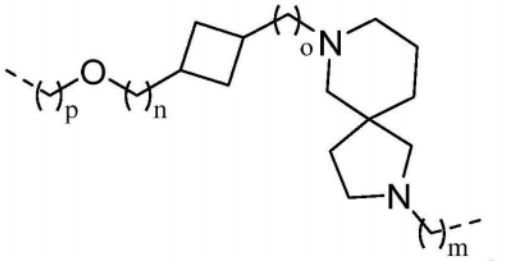


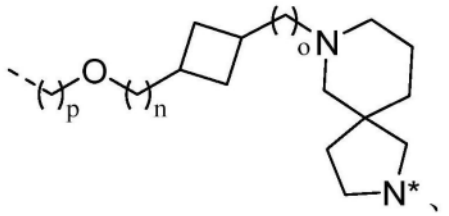
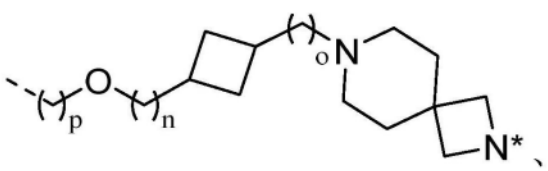
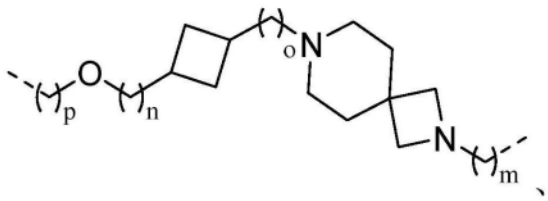
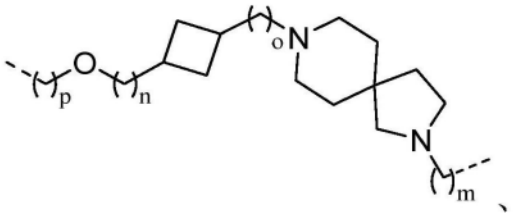
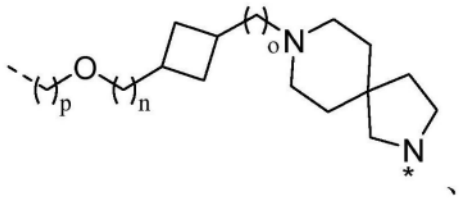
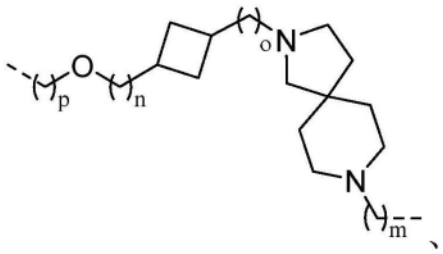
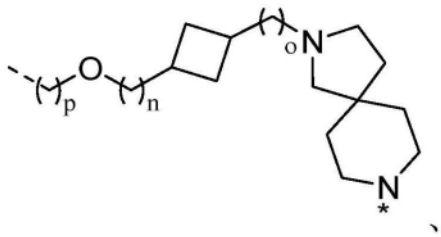
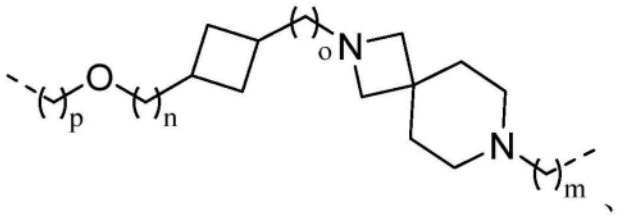
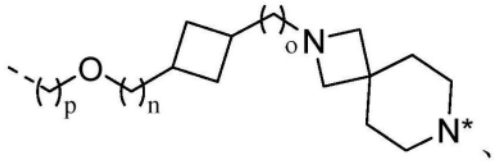
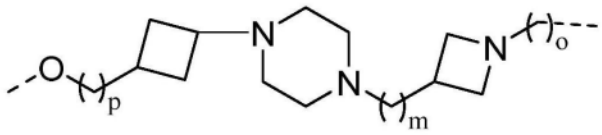
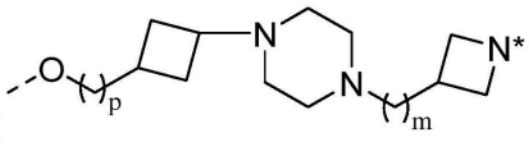











、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

和

，

其中：

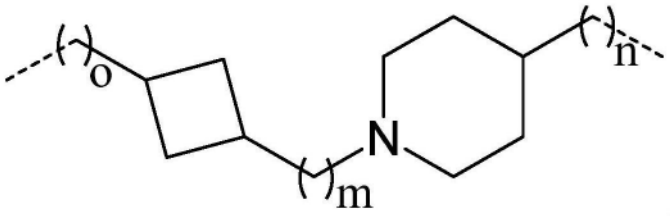
不包含取代的上述化学接头基团任选地被以下中的至少一项取代：(i)＝O以及(ii)1-4个(例如,1个、2个、3个或4个)独立地选自C_{1-3}烷基(例如,甲基)和卤素(例如,F、Cl或Br)的取代；

*指示与所述CLM或所述PTM共价连接的或者与所述CLM或所述PTM共用的原子(例如,氮或碳)；

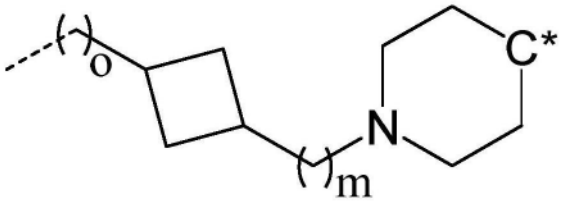
指示与所述PTM或所述CLM的连接点;并且

每个m、n和o独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10(优选地0、1、2或3)。

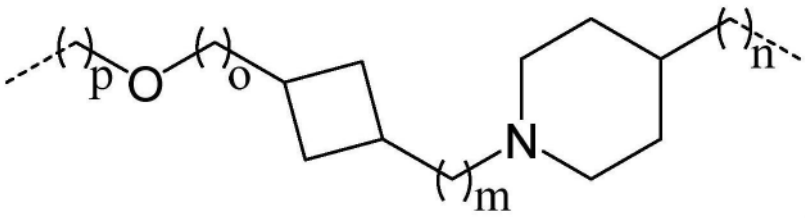
21.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其中所述化学接头基团选自:



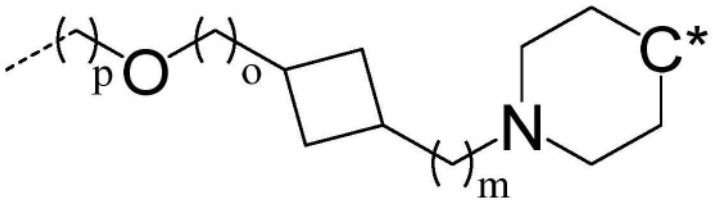
、



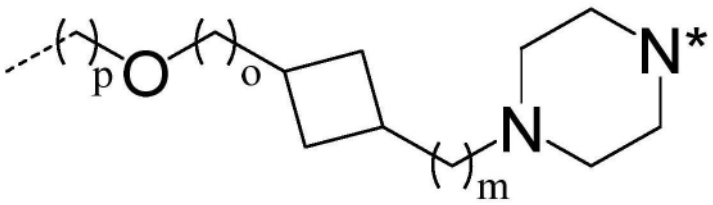
、



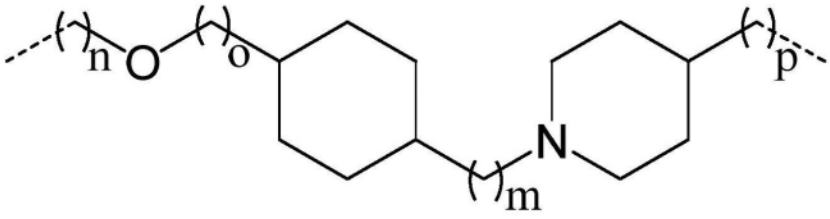
、



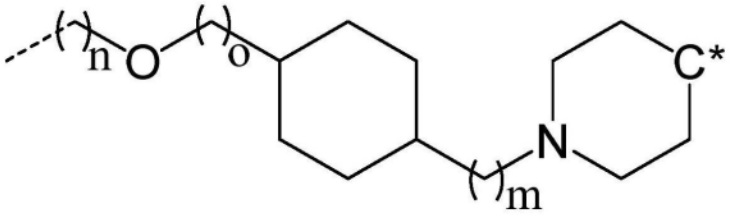
、



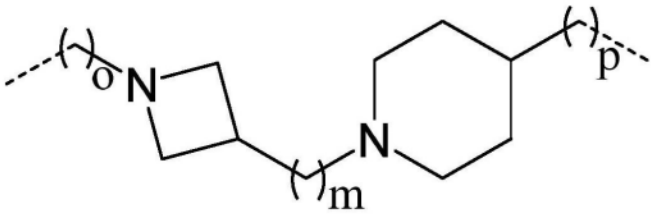
、



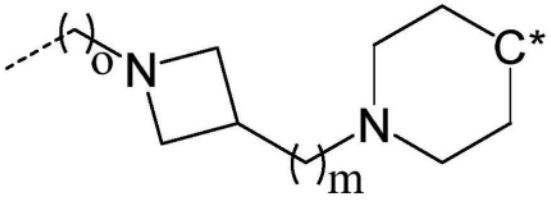
、



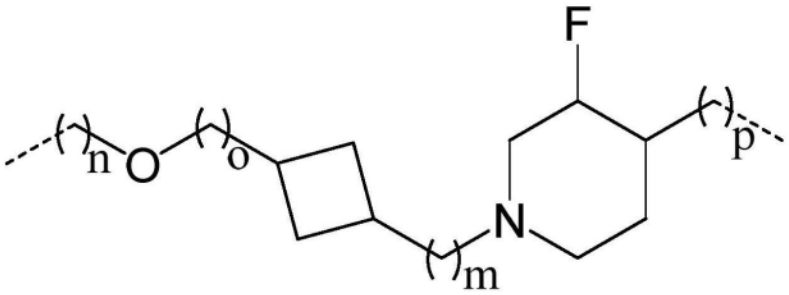
、



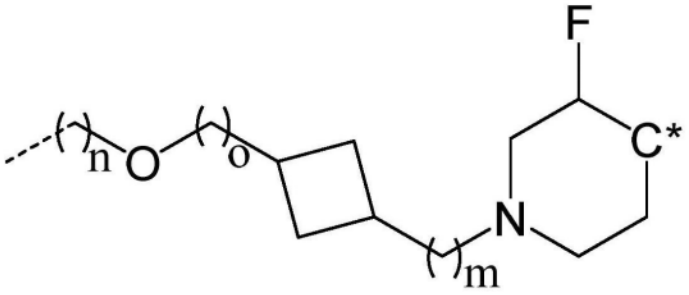
、



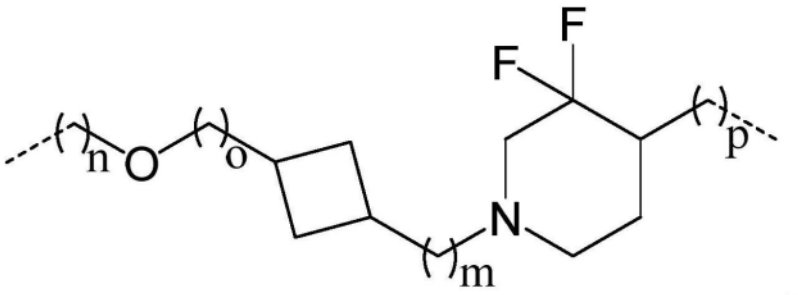
、



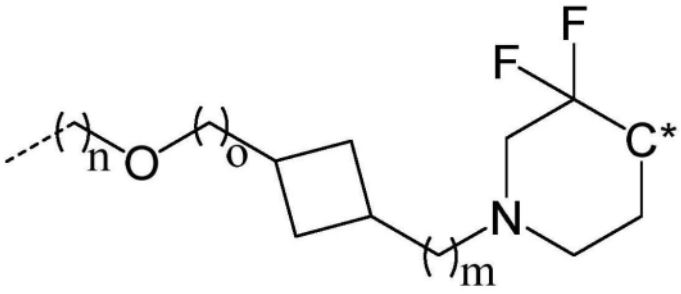
、



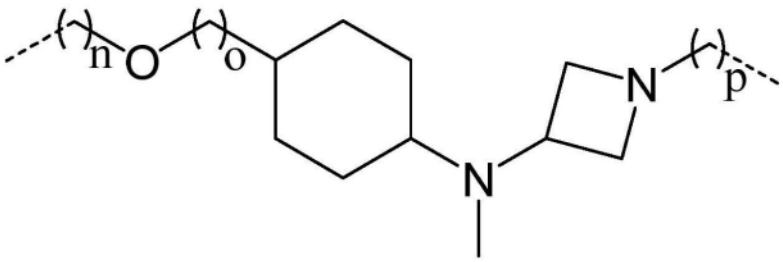
、



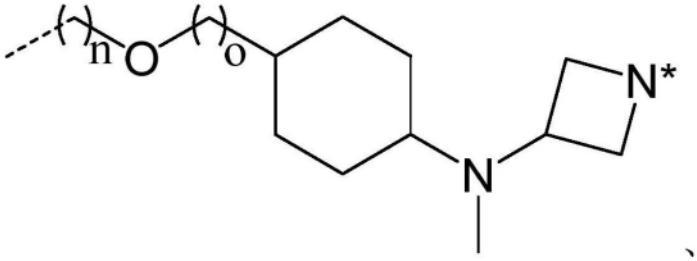
、



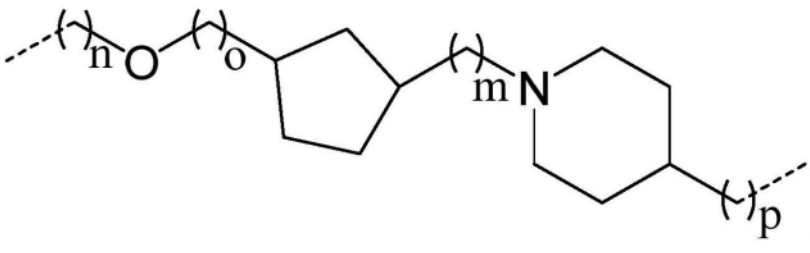
、



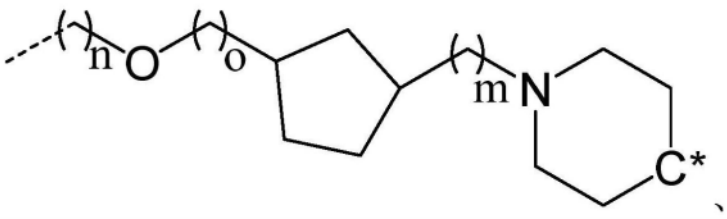
、



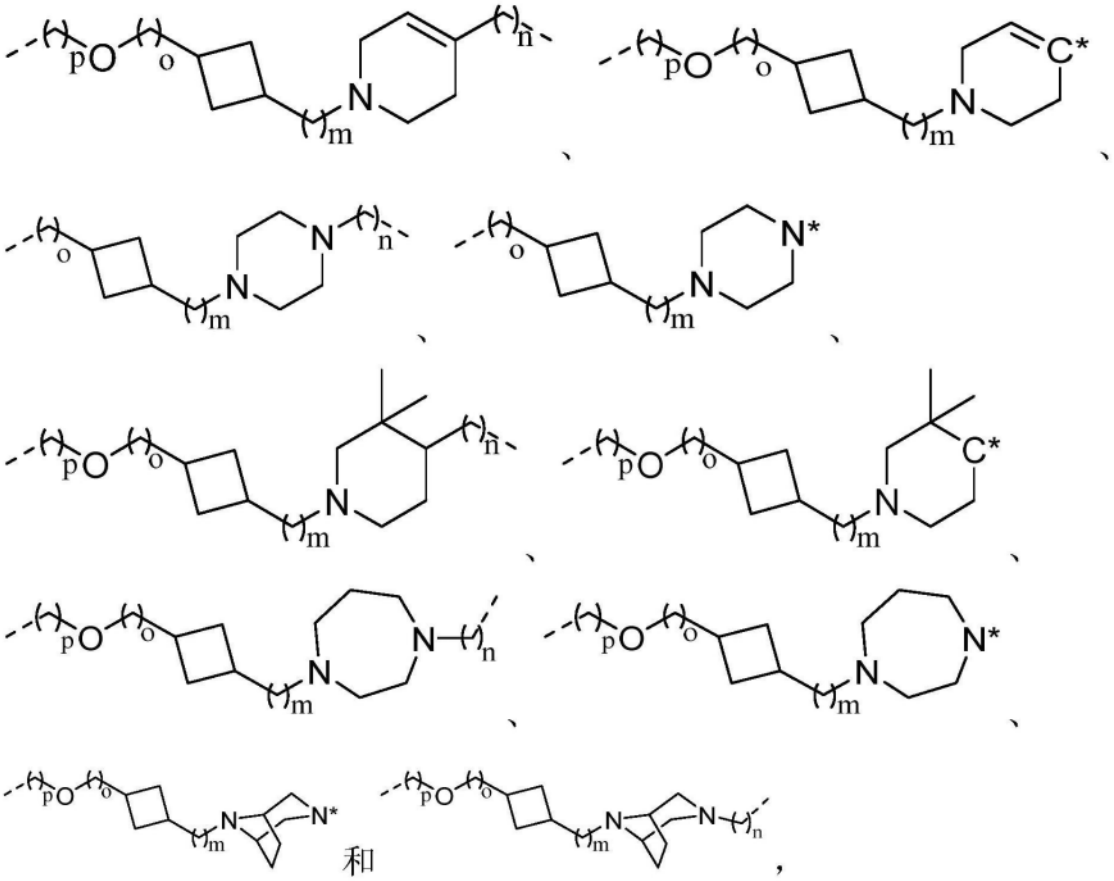
、



、



、



其中：

不包含取代的上述化学接头基团任选地被以下中的至少一项取代：

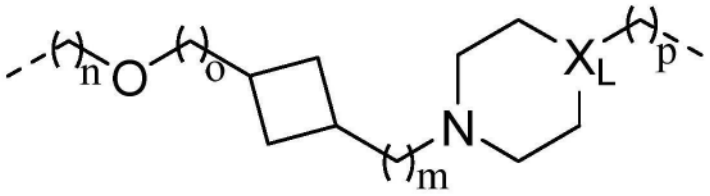
(i)＝O以及(ii)1-4个(例如,1个、2个、3个或4个)独立地选自C_{1-3}烷基(例如,甲基)和卤素(例如,F、Cl或Br)的取代；

*指示与所述CLM或所述PTM共用或共价连接的原子(例如,氮或碳)；

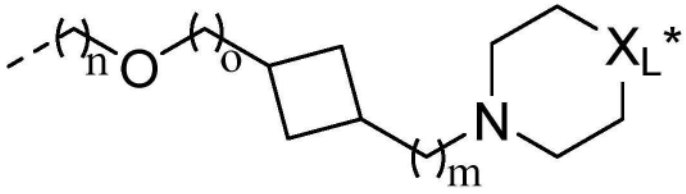
指示与所述PTM或所述CLM的连接点；并且

每个m、n、o和p独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10(优选地0、1、2或3)。

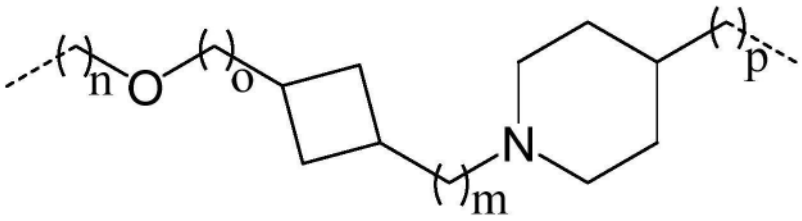
22.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其中所述化学接头具有以下化学结构：



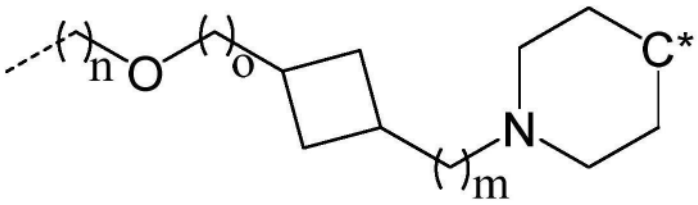
,



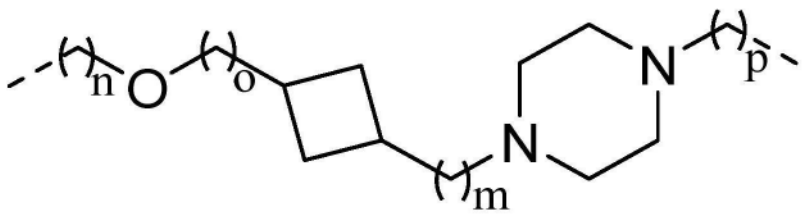
,



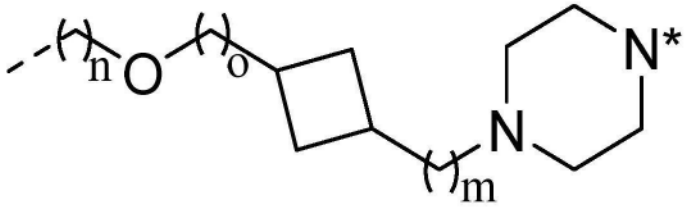
,



,



,



,

其中:

X_L为N或CH基团;

每个m、n、o和p独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10(优选地0、1、2或3);

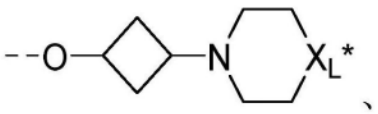
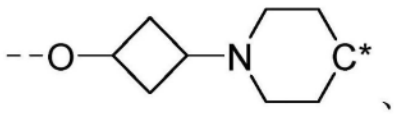
*指示与所述CLM或所述PTM共用或共价连接的原子(例如,氮或碳);

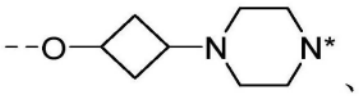
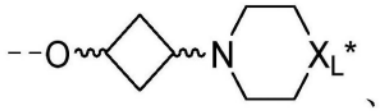
指示与所述PTM或所述CLM的连接点;并且

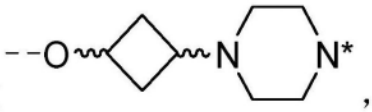
所述化学接头包含0-4个取代(优选地0个、1个或2个取代),每个取代独立地为C_{1-3}烷基

(优选地甲基)。

23.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其中所述化学接头具有以下化学结构:


、

、


、

、

或

,

其中:

X_L为N或CH基团;

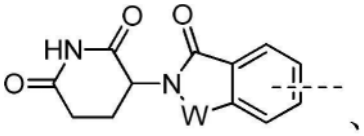
〰表示立体特异性键,其中一者具有(R)构型,并且另一者具有(S)构型;

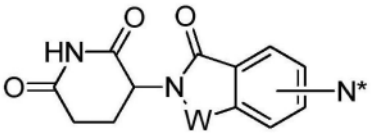
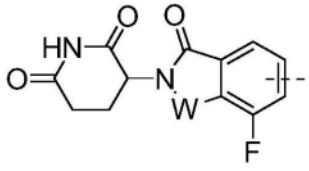
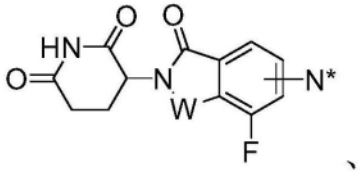
*指示与所述CLM或所述PTM共用或共价连接的原子(例如,氮或碳);

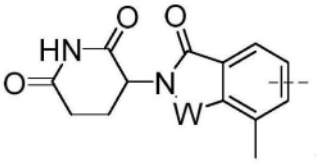
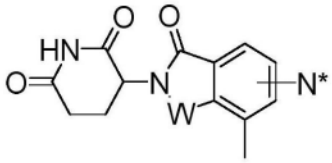
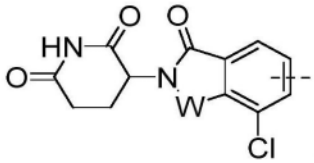
指示与所述PTM或所述CLM的连接点;并且

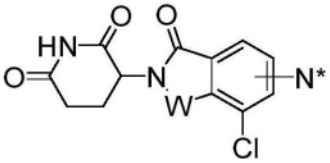
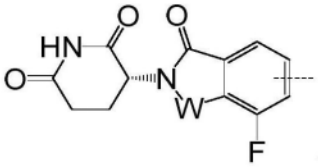
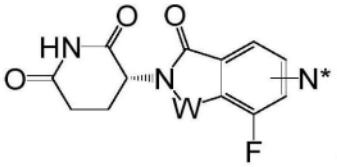
所述化学接头包含0-4个取代(优选地0个、1个或2个取代),每个取代独立地为C_{1-3}烷基(优选地甲基)。

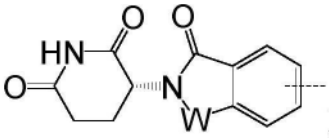
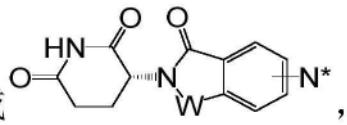
24.根据权利要求1所述的化合物,其中:

(a)所述CLM由以下表示:

、


、

、

、


、

、

、

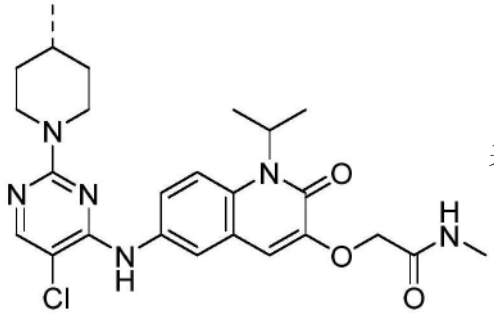

、

、

、


或

，其中：

所述CLM的--指示与所述L的连接点;并且

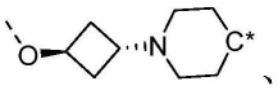
N*为与所述化学接头基团共用的氮原子;

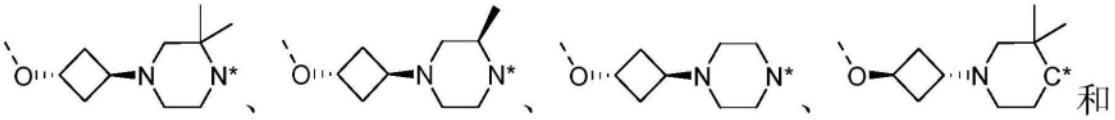
(b)所述PTM由

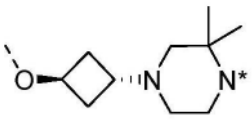


表示,其中所述PTM的--指示与所述L的连接点;并且

(c)所述L为选自以下的化学接头基团：

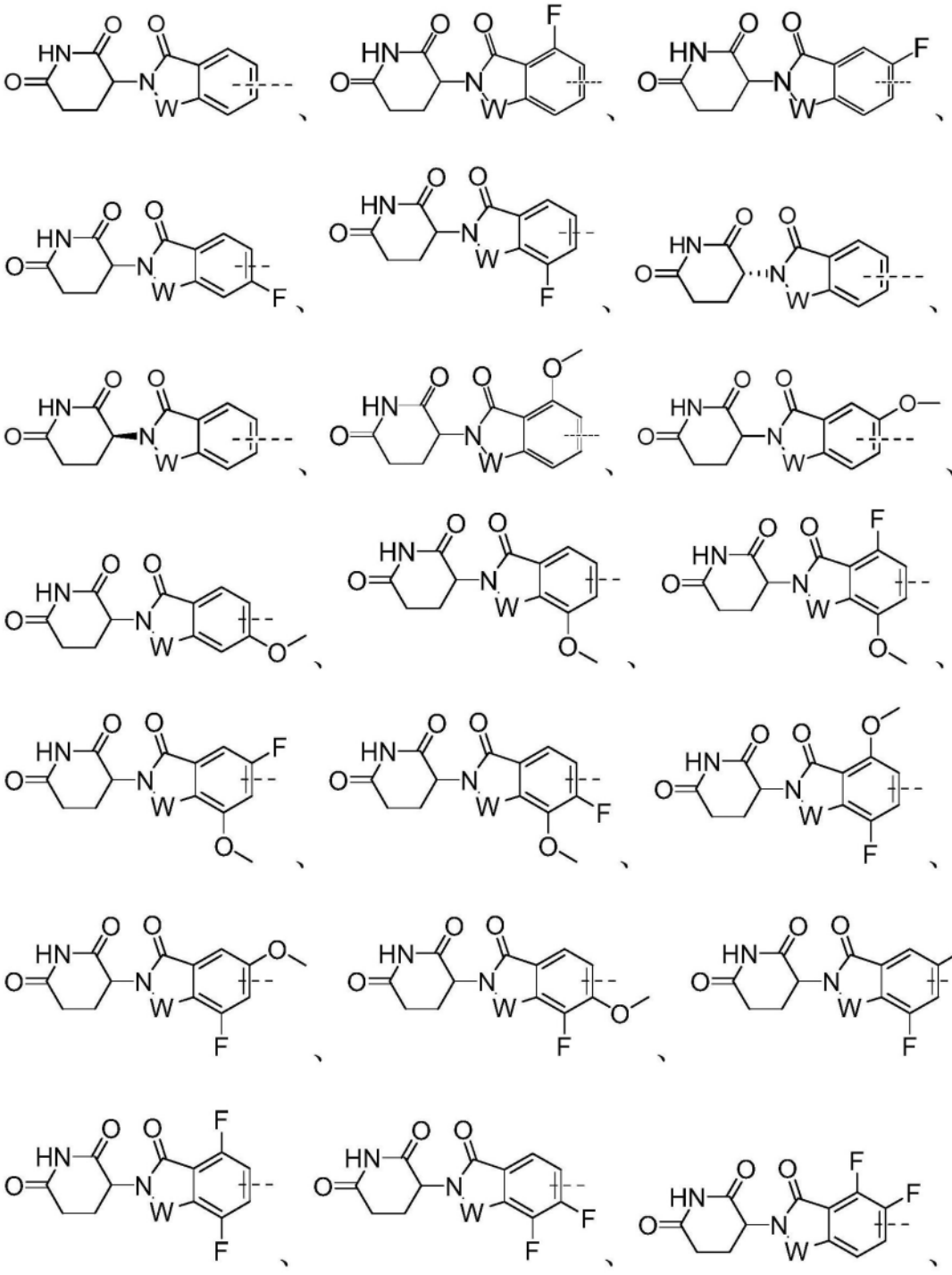

、

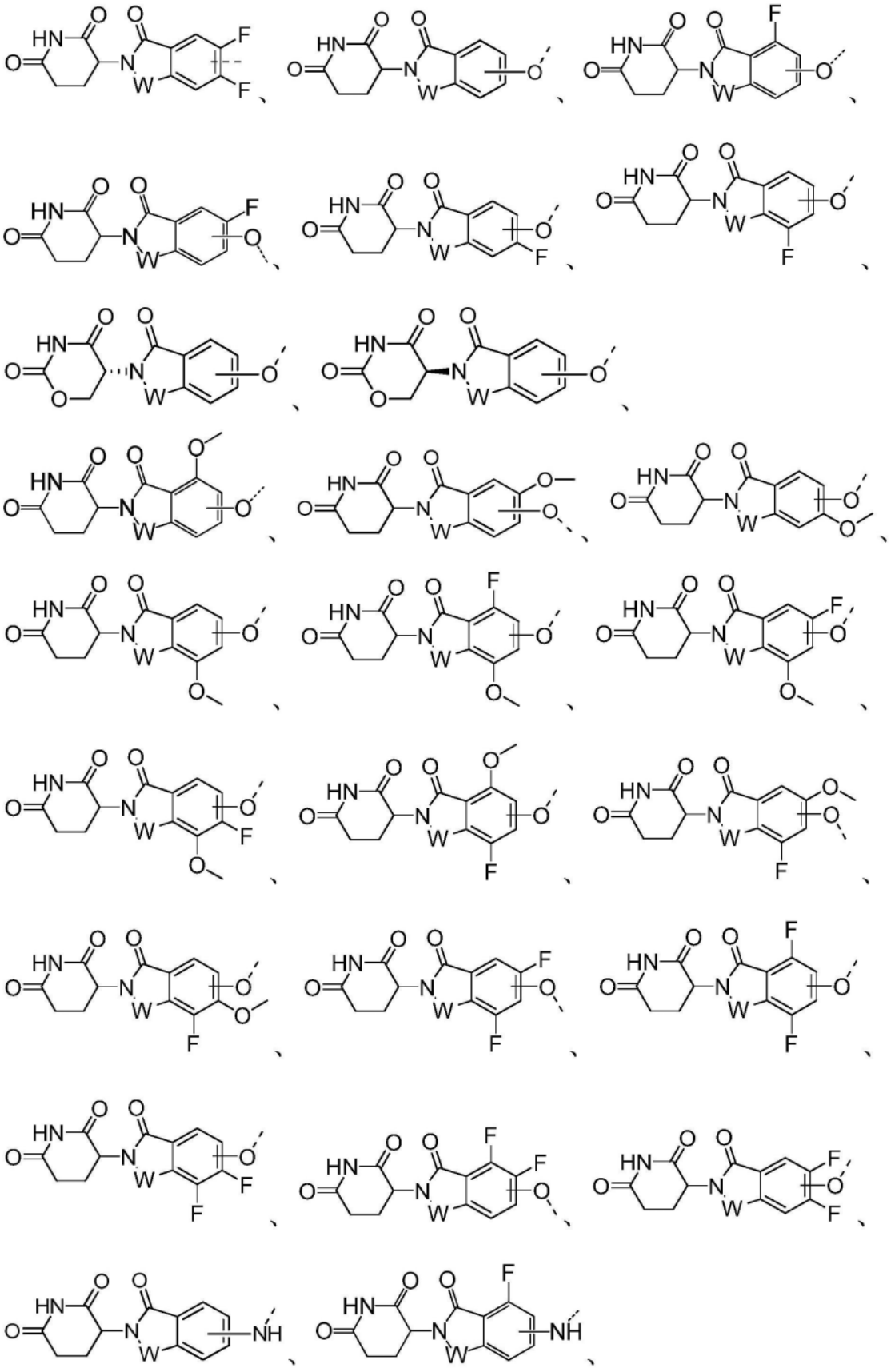

和

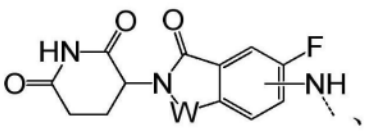
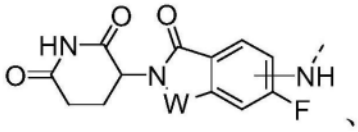

，其中*指示与所述CLM或所述PTM共价连接的或者与所述CLM或所述PTM共用的原子(例如,碳或氮),并且--中的每一个指示与所述CLM或所述PTM的连接点。

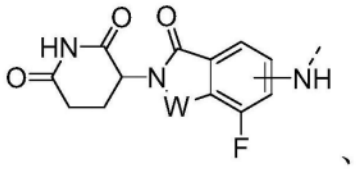
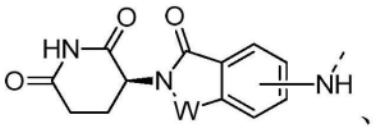
25.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物,其中：

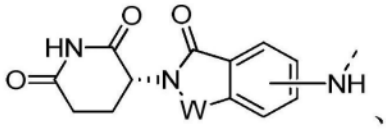
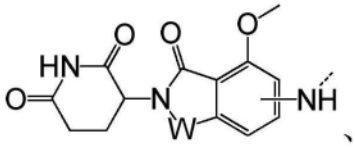
(a)所述CLM由以下表示：

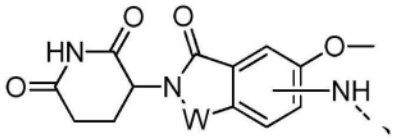
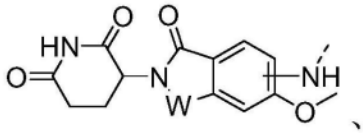


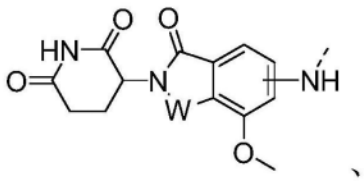
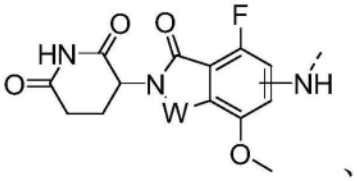


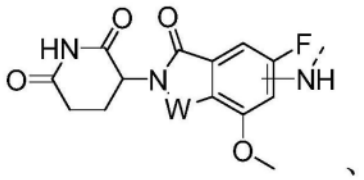
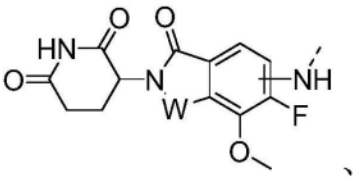
 、  、

 、  、

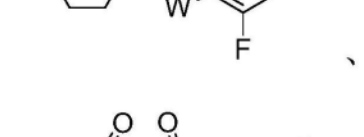
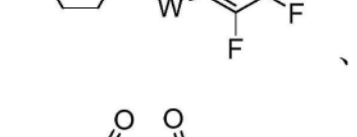
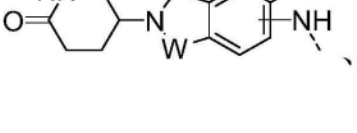
 、  、

 、  、

 、  、

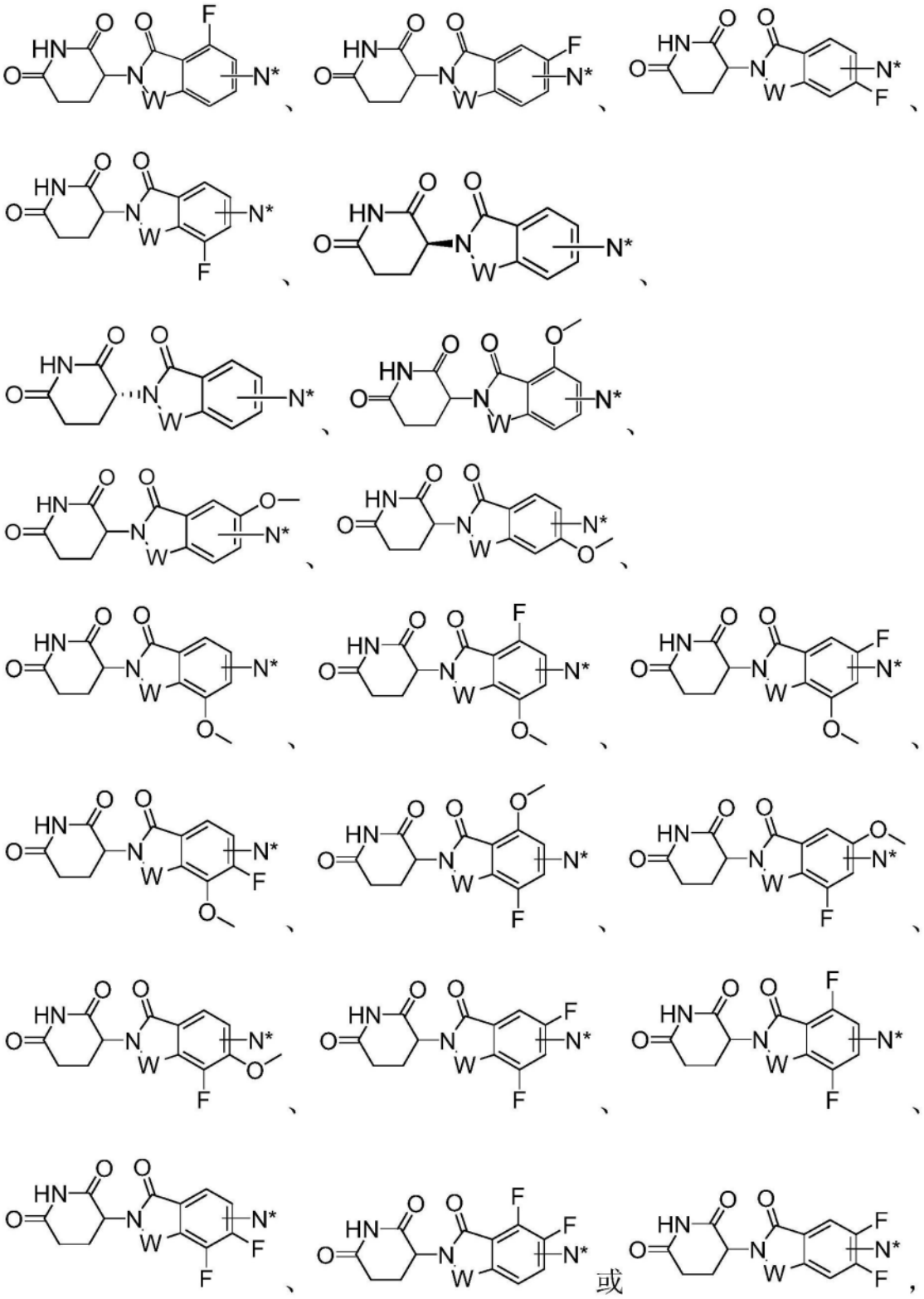
 、  、

、、、

 、  、  、

、、、

、、



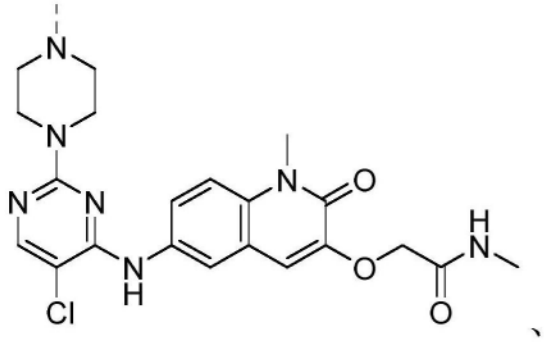
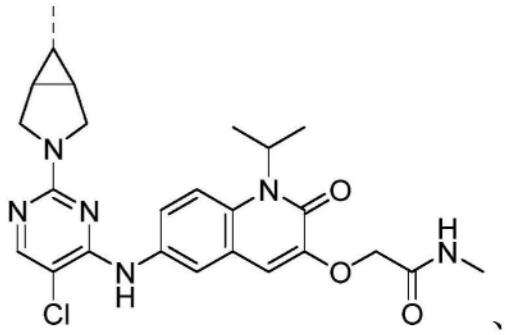
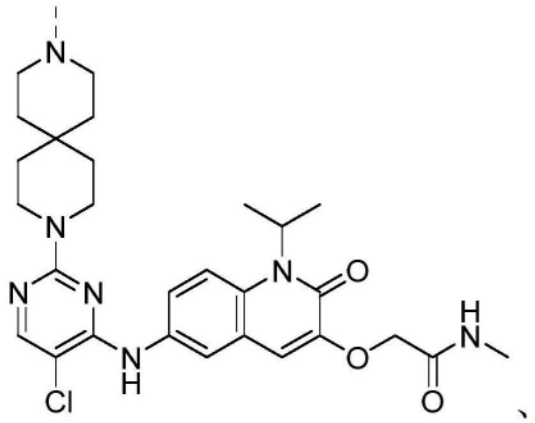
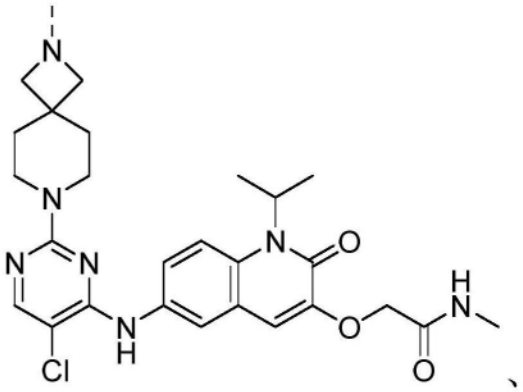
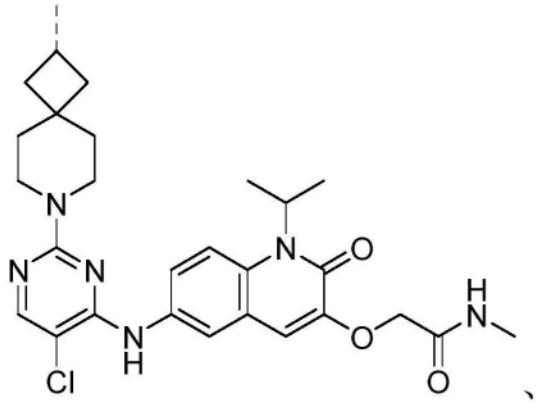
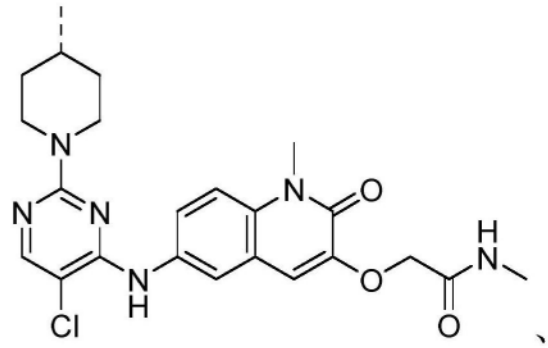
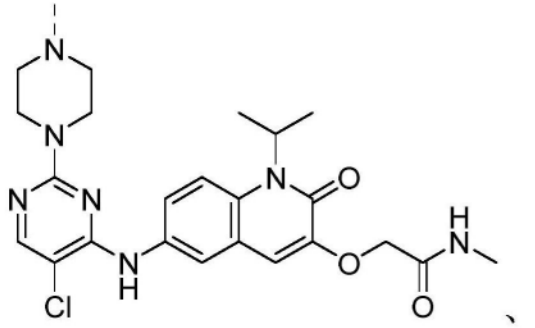
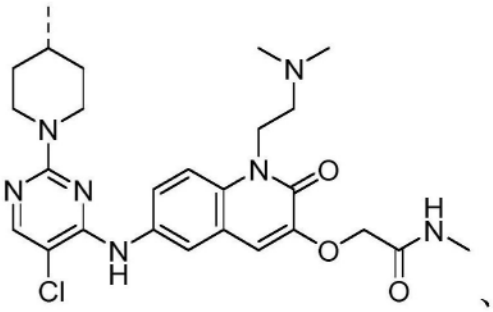
或

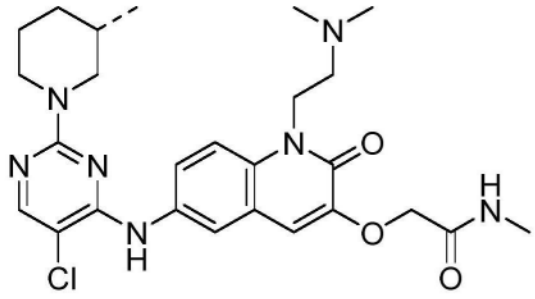
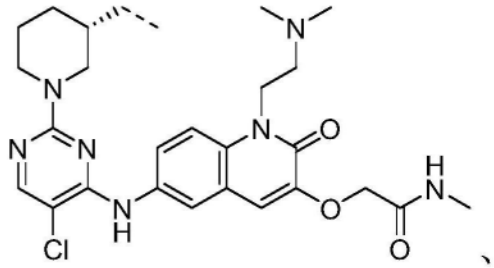
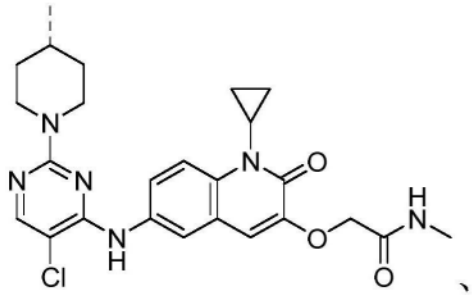
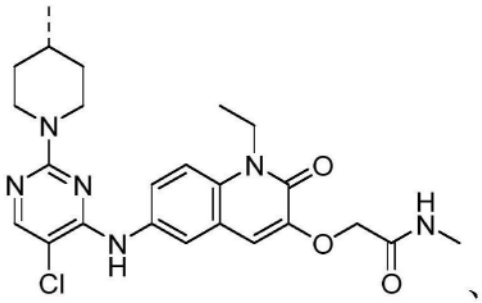
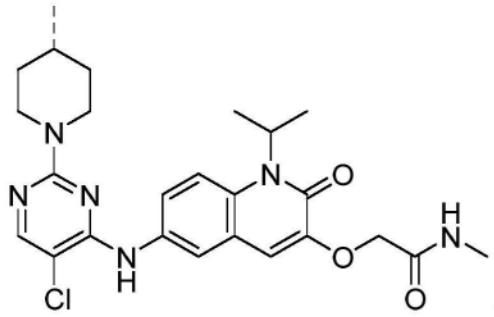
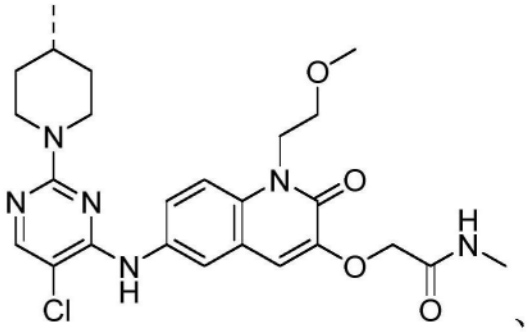
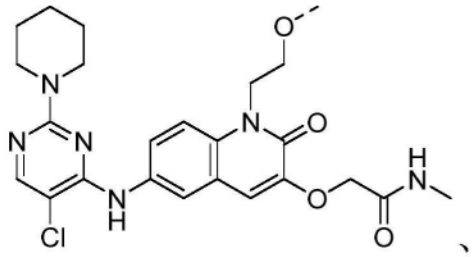
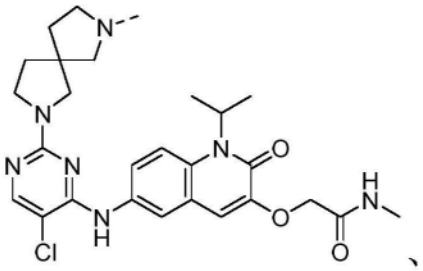
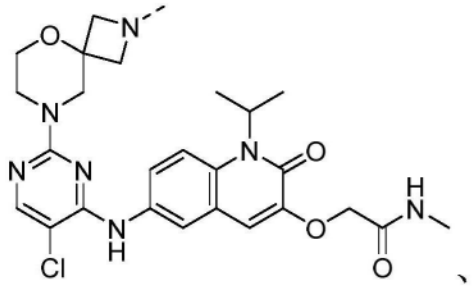
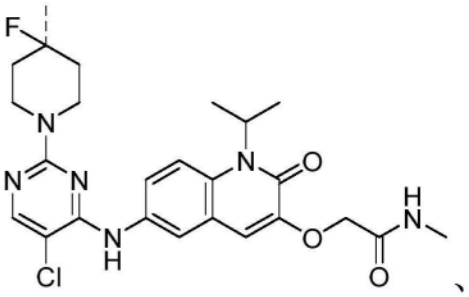
其中：

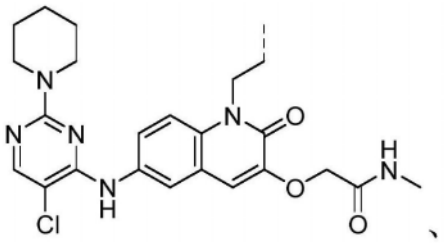
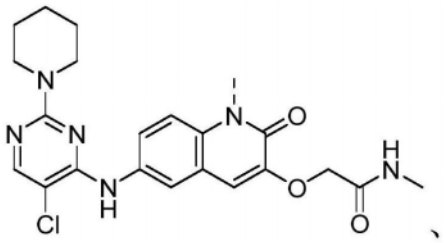
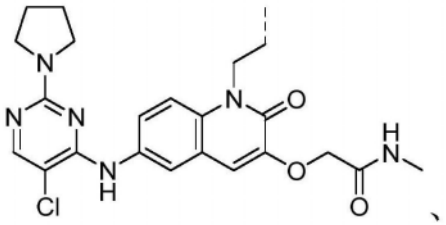
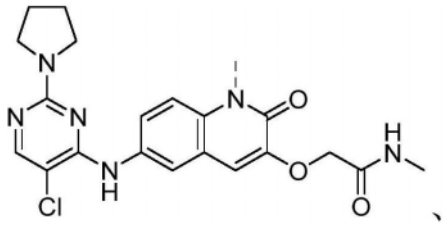
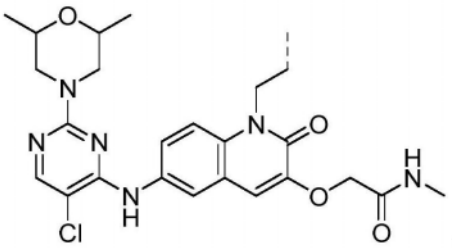
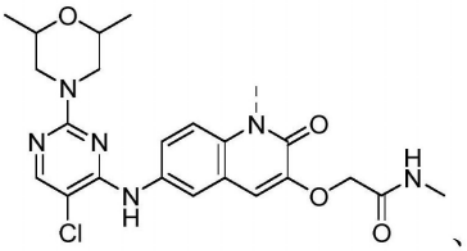
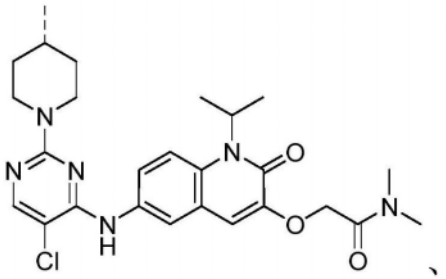
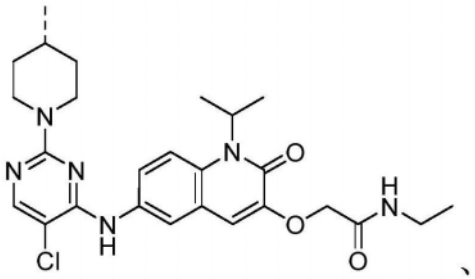
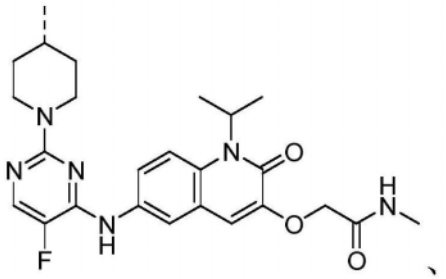
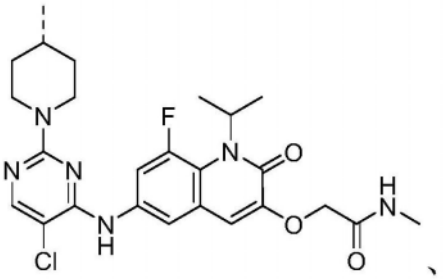
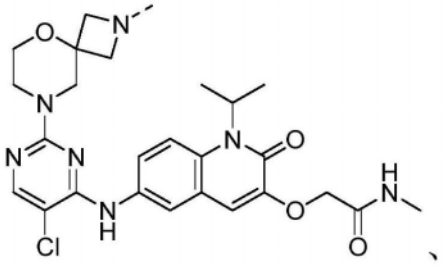
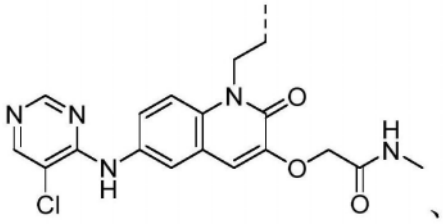
所述CLM的---指示与所述L的连接点；并且

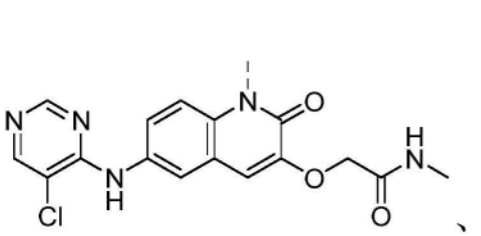
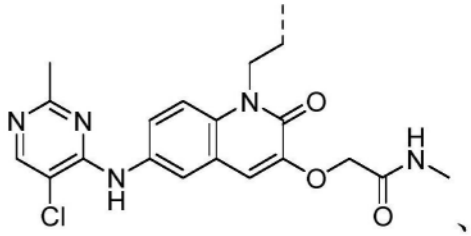
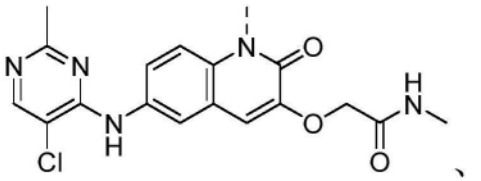
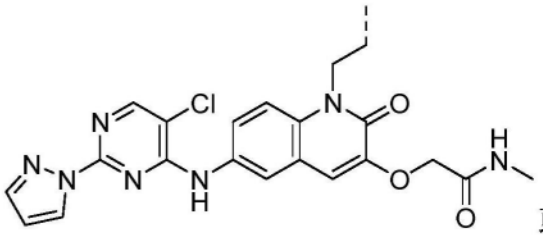
N*为与所述化学接头基团共用的氮原子；

(b)所述PTM由以下表示：


、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、


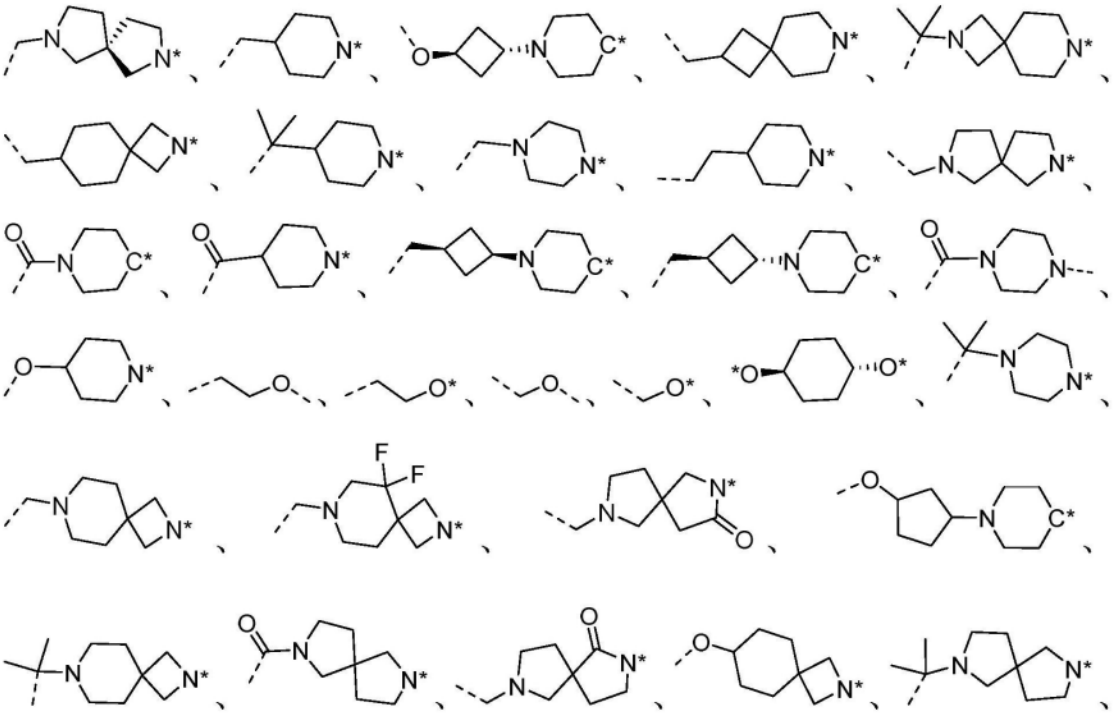

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

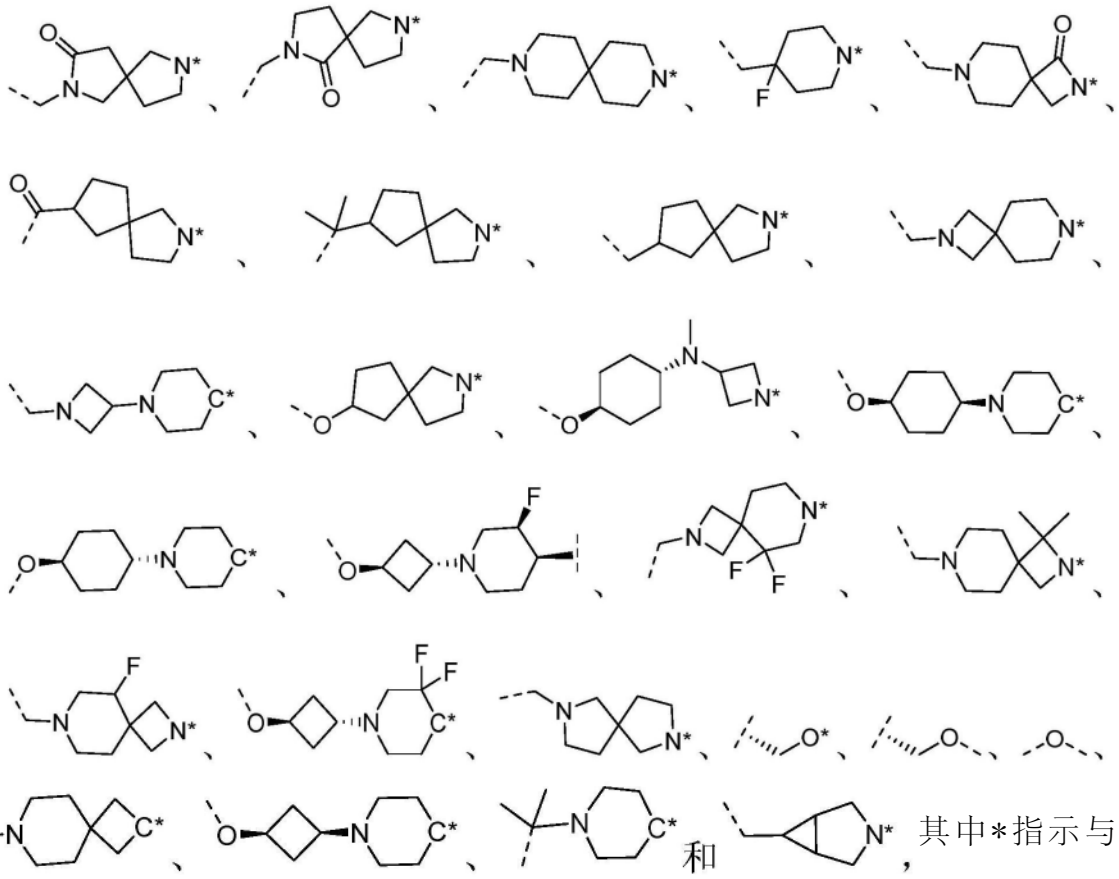

、

、

、

或

，

其中所述PTM的 指示与所述L的连接点；

(c)所述L为选自以下的化学接头基团：





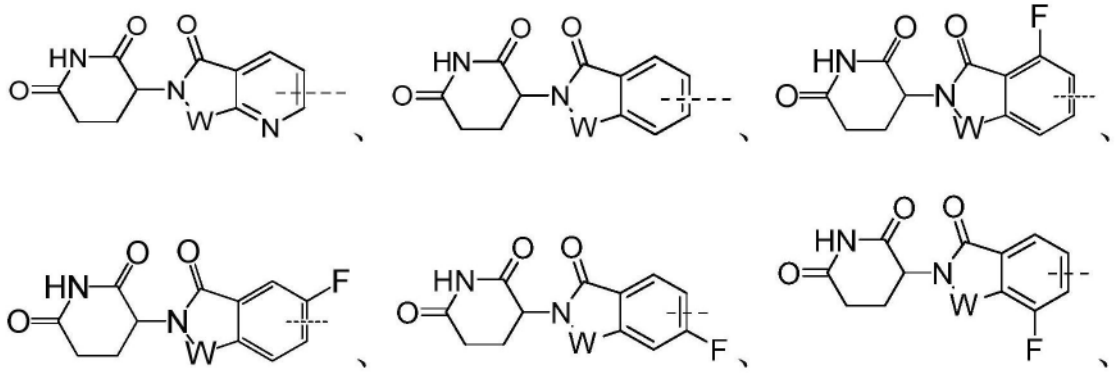
和 ，其中*指示与所述CLM或所述PTM共价连接的或者与所述CLM或所述PTM共用的原子(例如,碳、氮或氧),并且

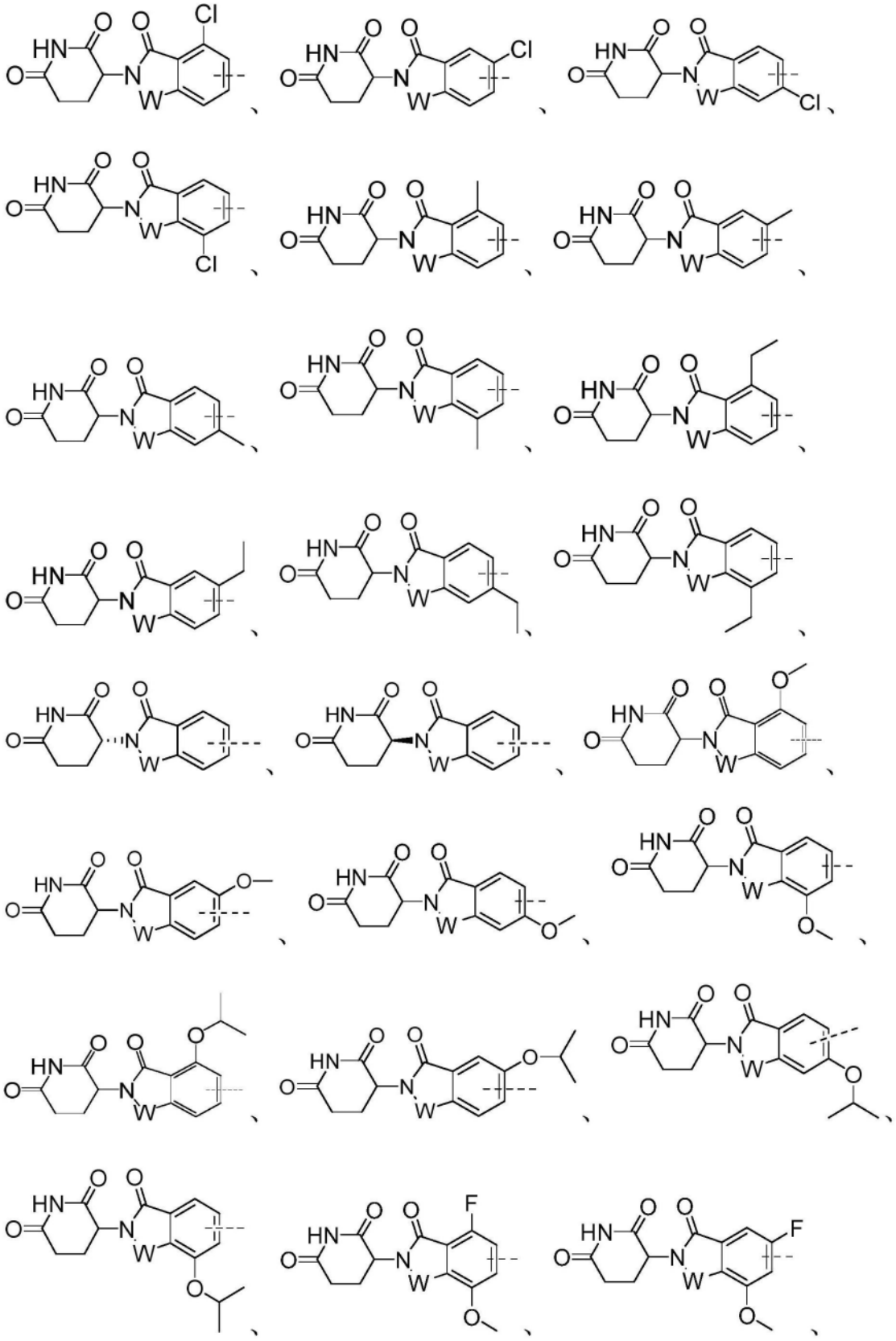
和 中的每一者指示与所述CLM或所述PTM的连接点;或者

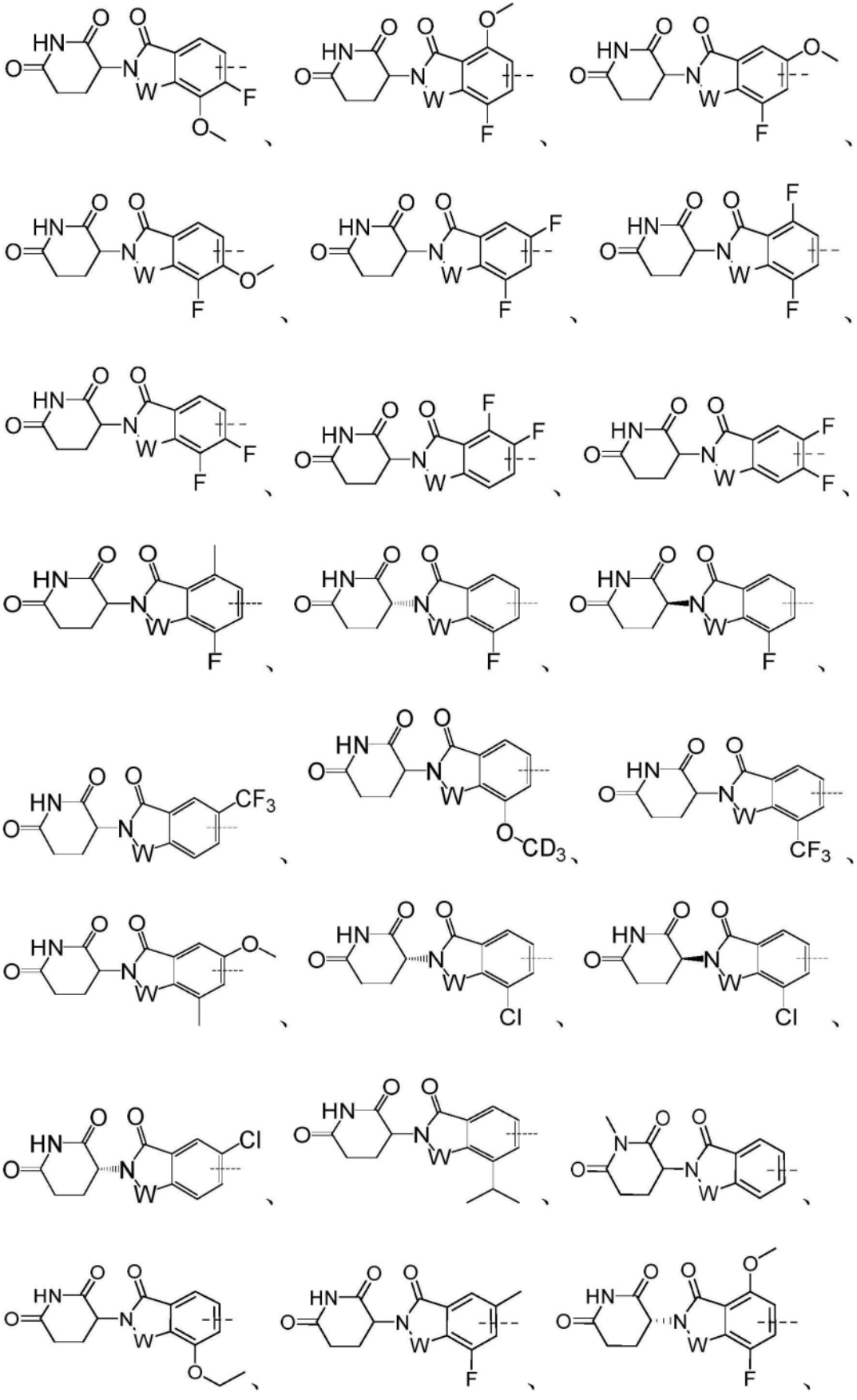
(d)其组合。

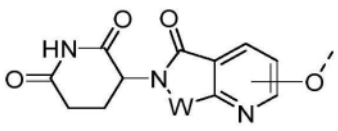
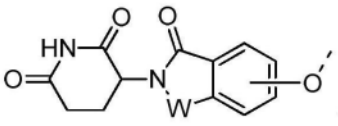
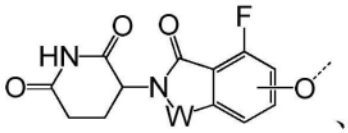
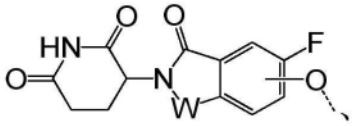
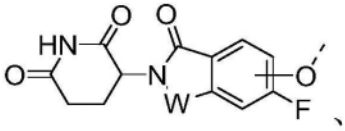
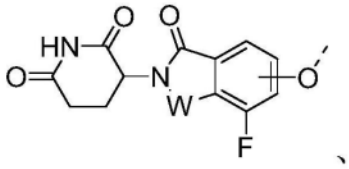
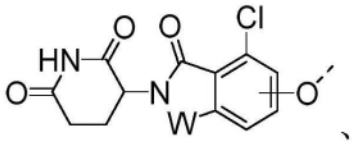
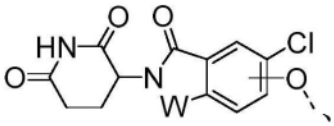
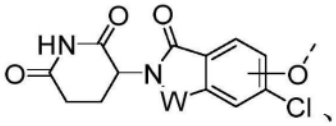
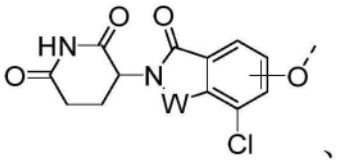
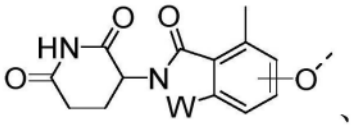
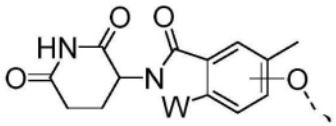
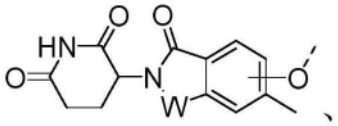
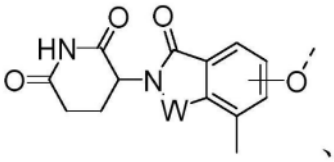
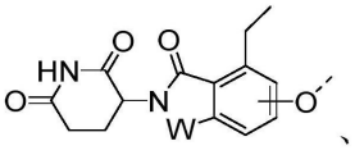
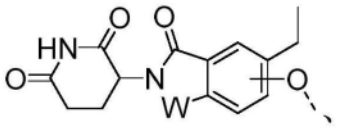
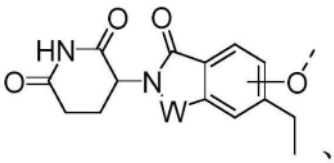
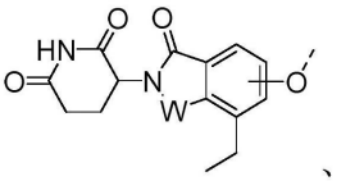
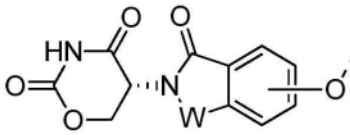
26.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物,其中:

(a)所述CLM由以下表示:








、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

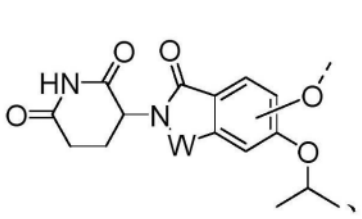
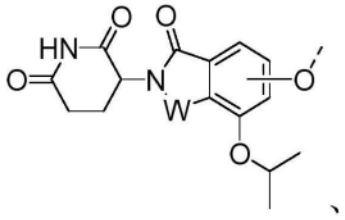
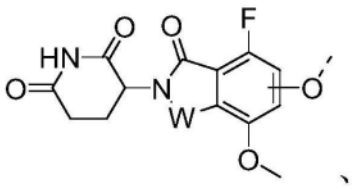
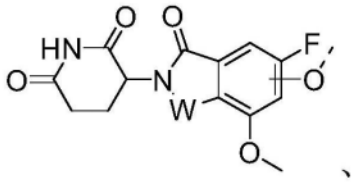
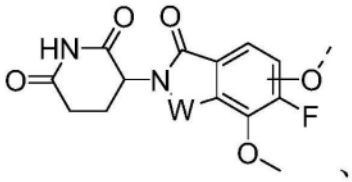
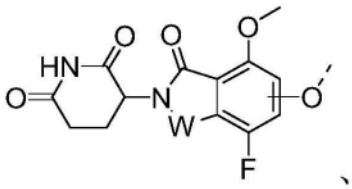
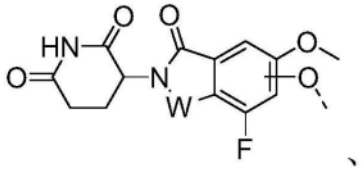
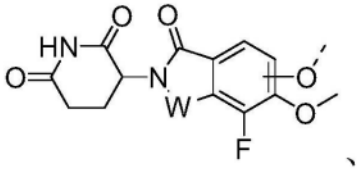
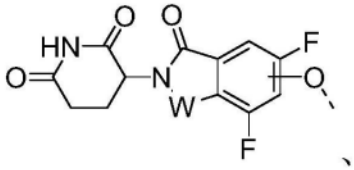
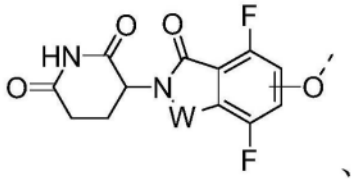
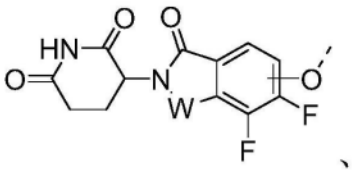
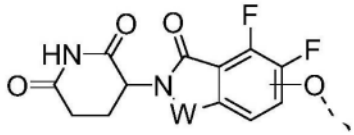
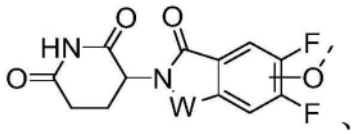
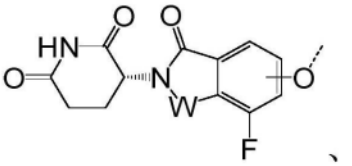
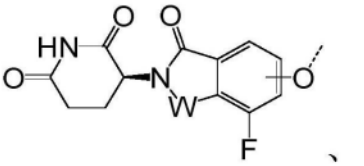
、

、

、

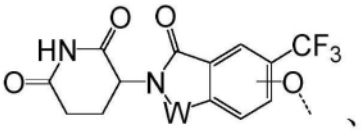
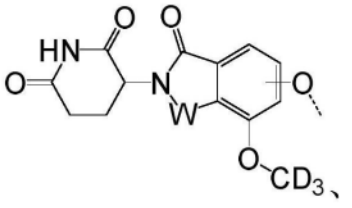
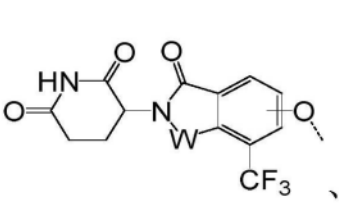
、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

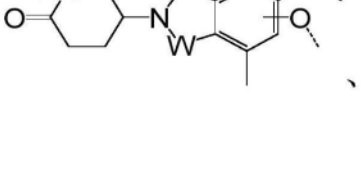
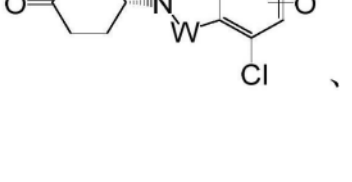
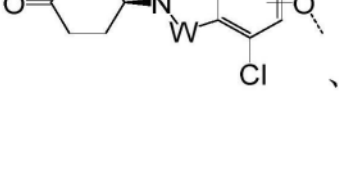
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

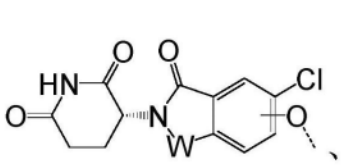
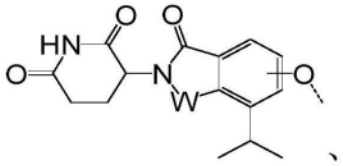
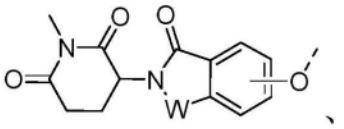
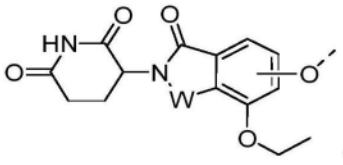
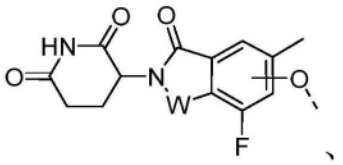
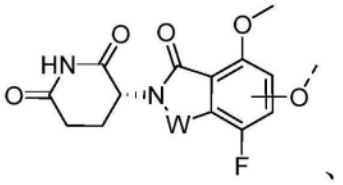
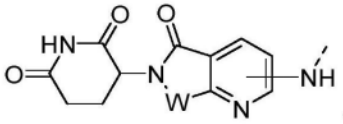
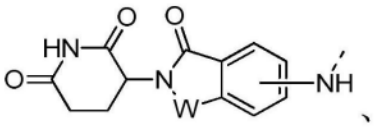
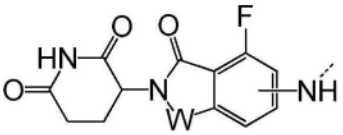
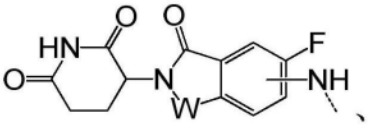
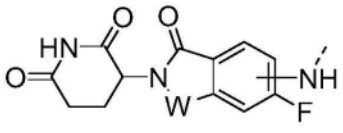
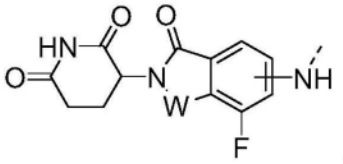
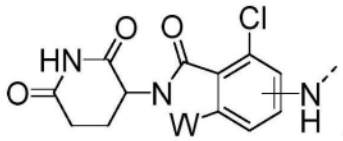
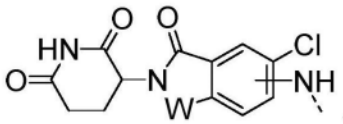
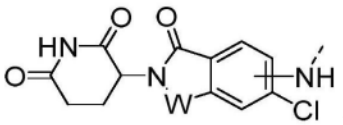
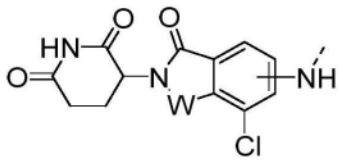
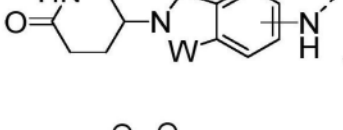
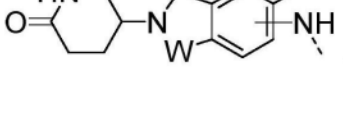
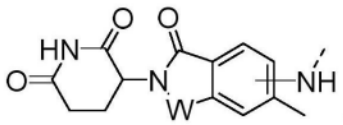
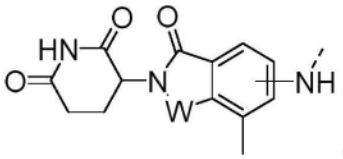
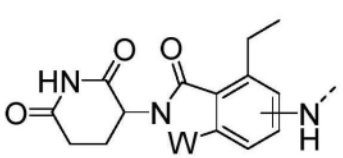
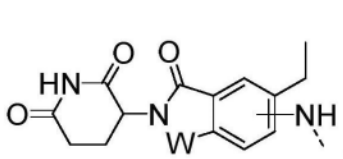
、

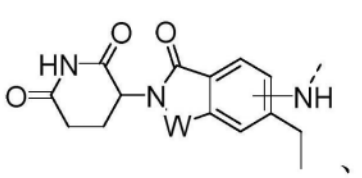
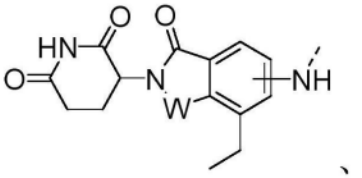
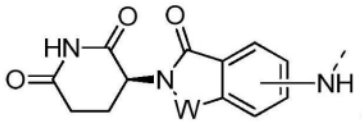
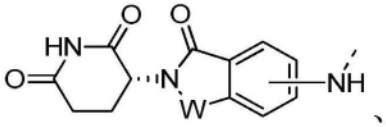
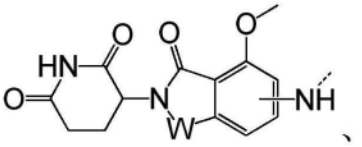
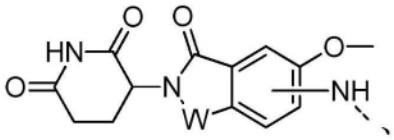
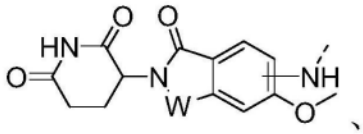
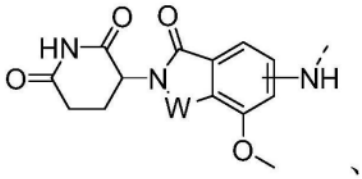
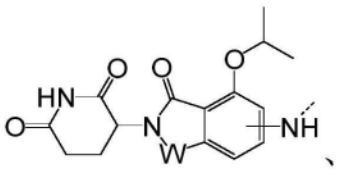
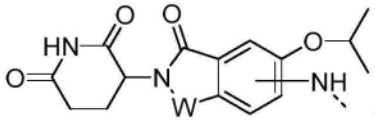
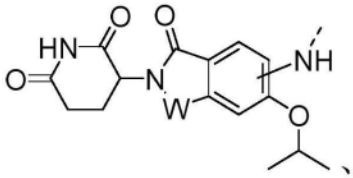
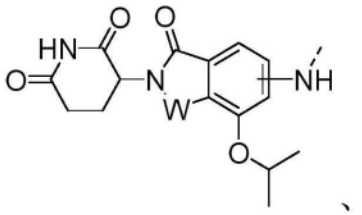
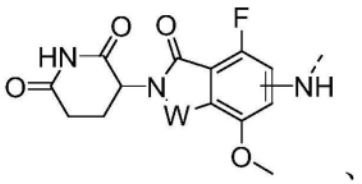
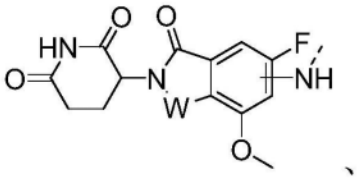
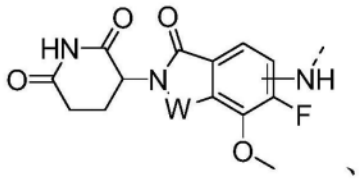
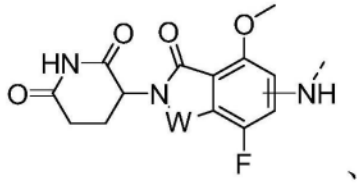
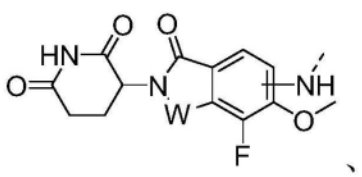
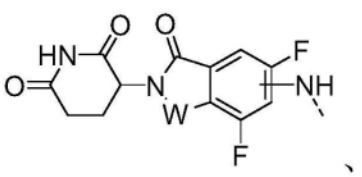
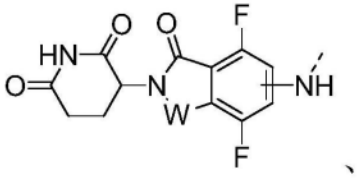
、

、

、

、

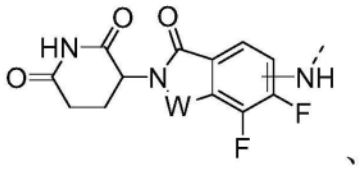
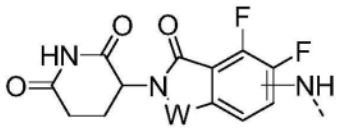
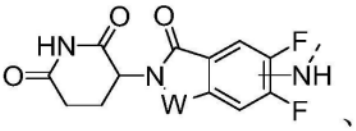
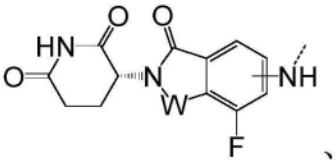
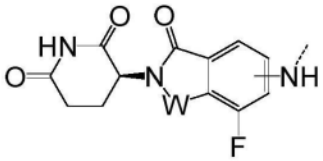
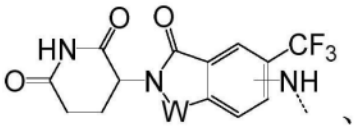
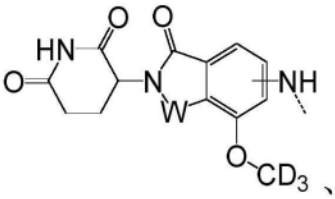
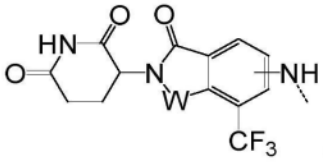
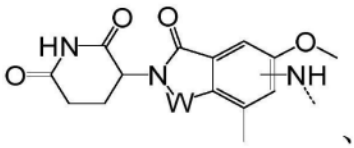
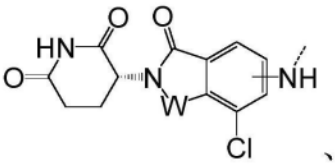
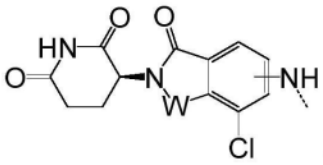
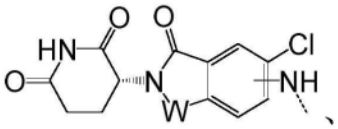
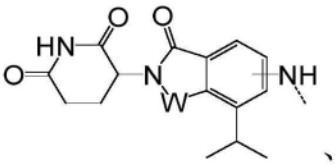
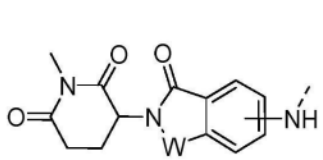
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
、
、
、
 、
 、
 、
 、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

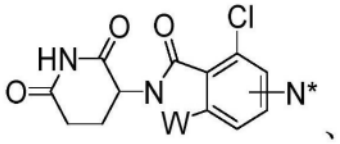
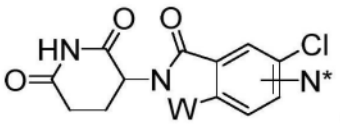
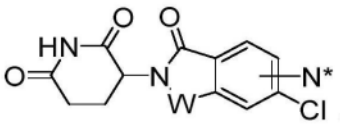
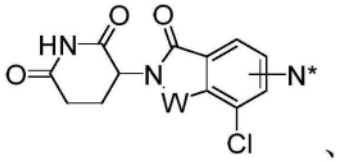
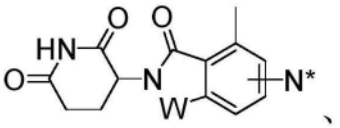
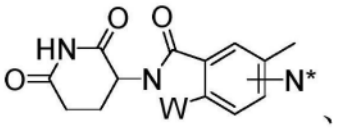
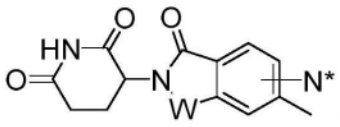
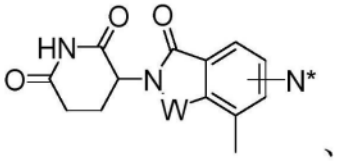
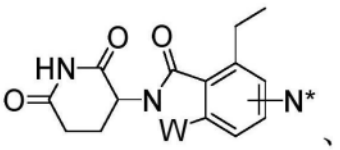
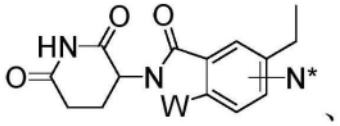
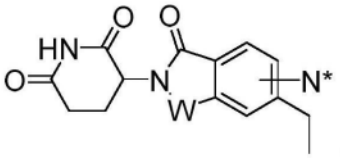
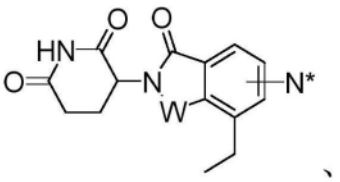
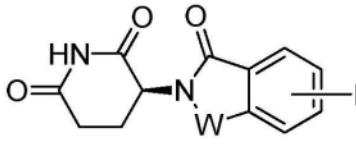
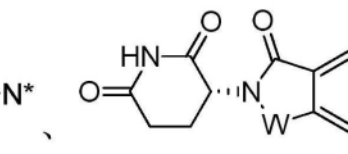
、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

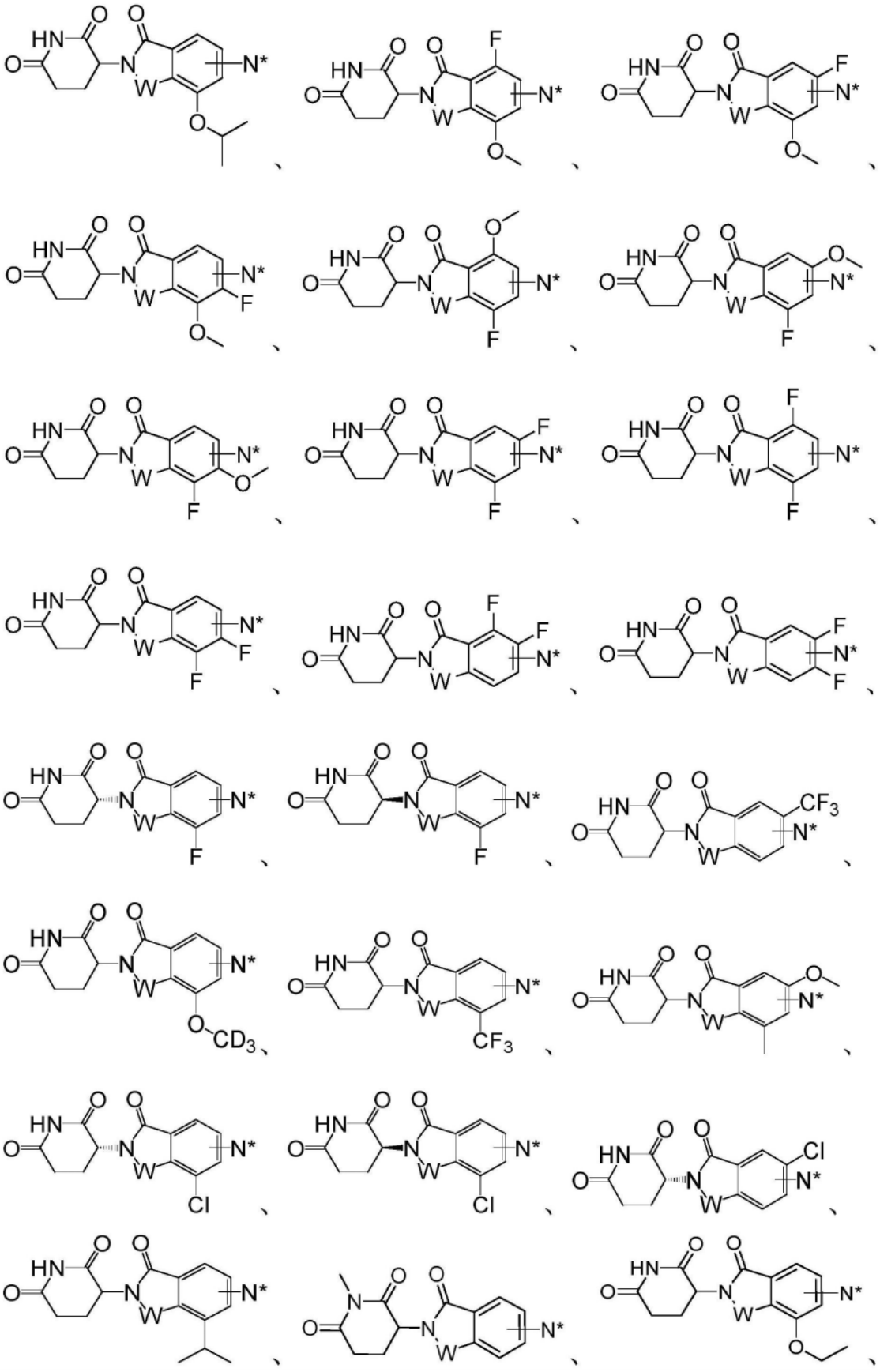
、

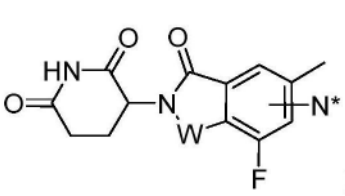
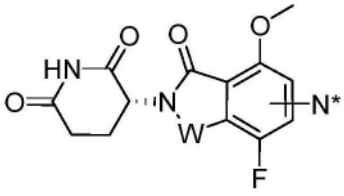
、

、

、

、

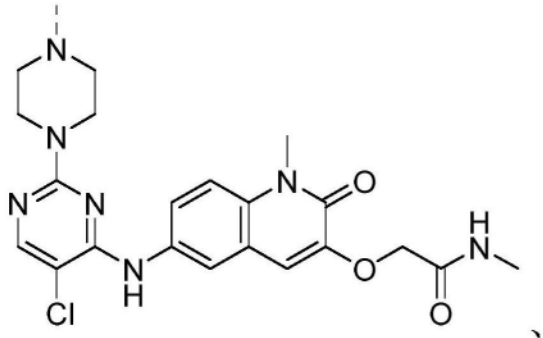
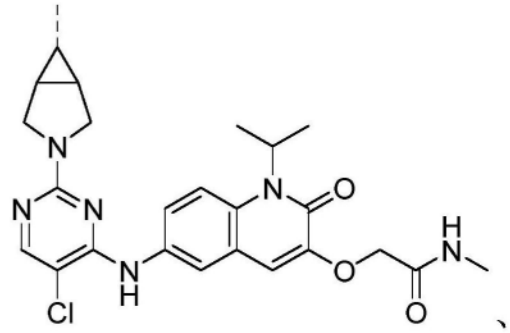
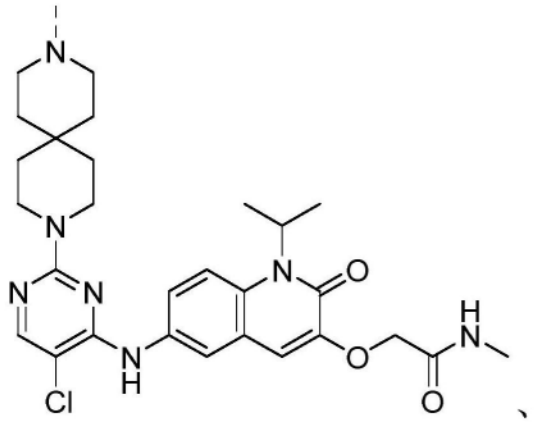
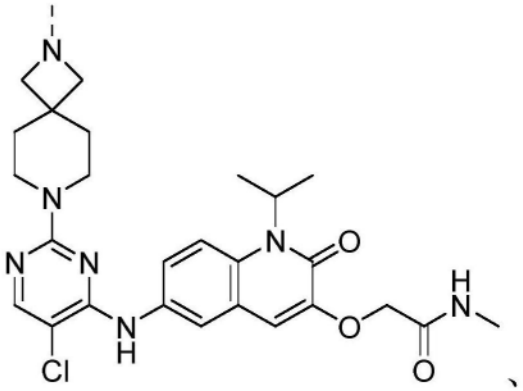
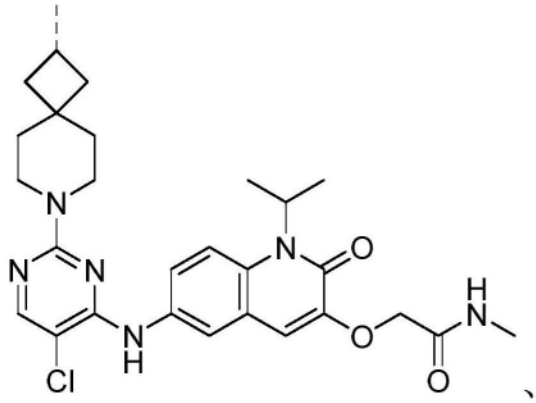
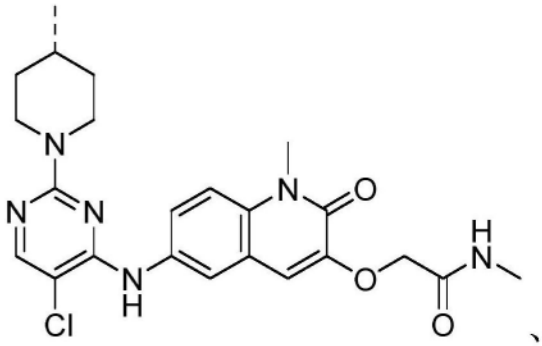


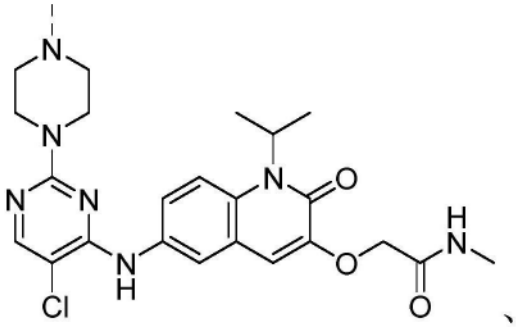
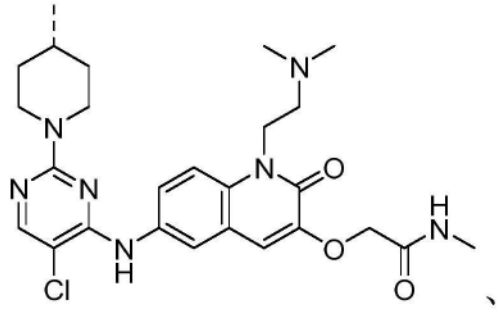
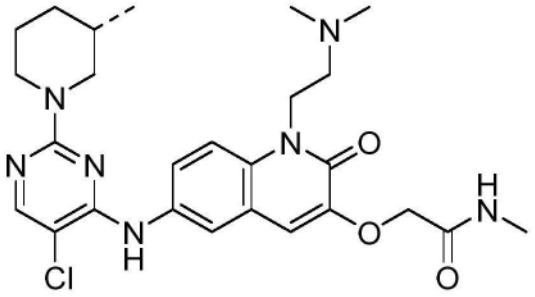
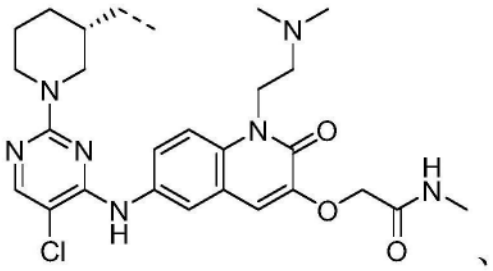
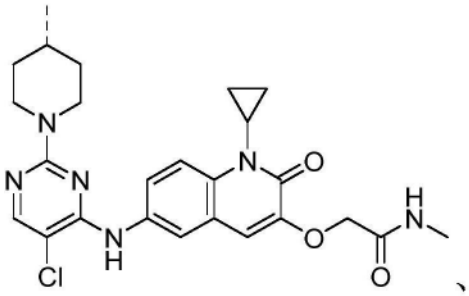
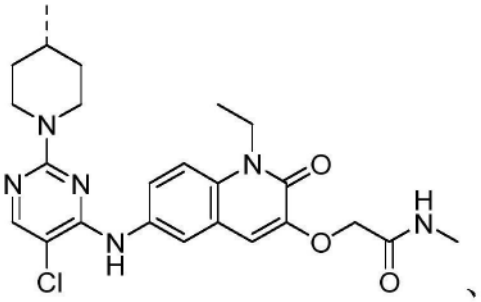
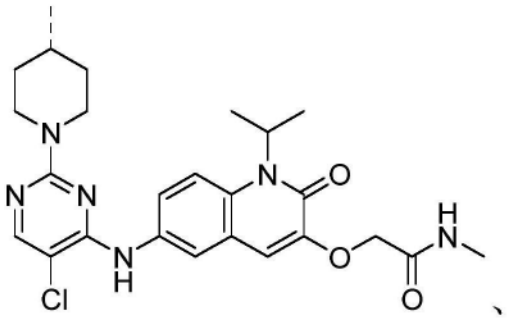
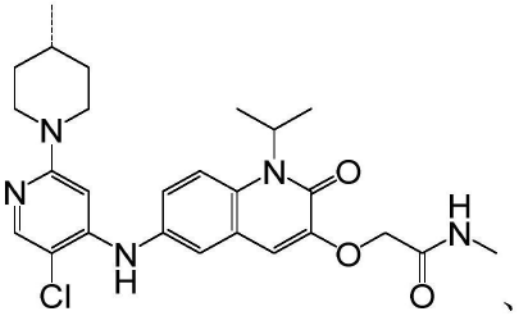
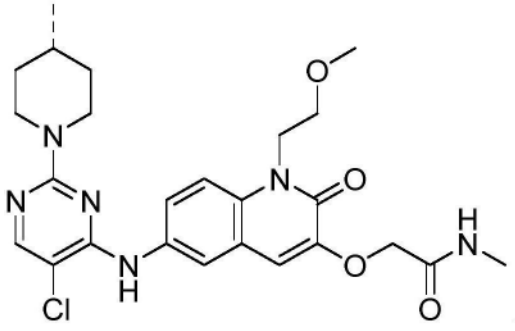
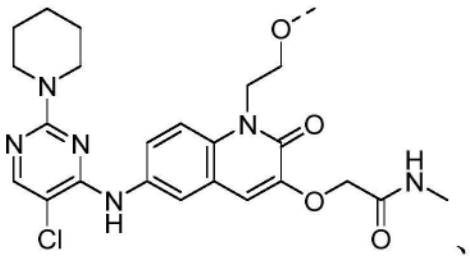

或

，其中：

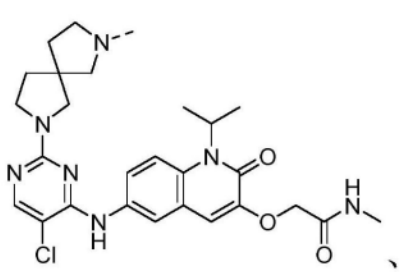
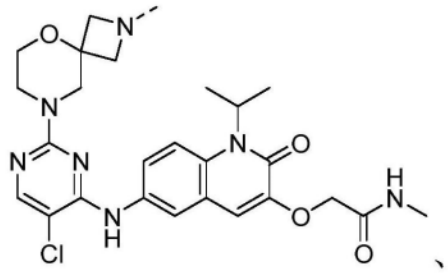
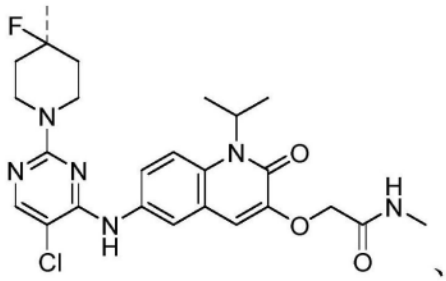
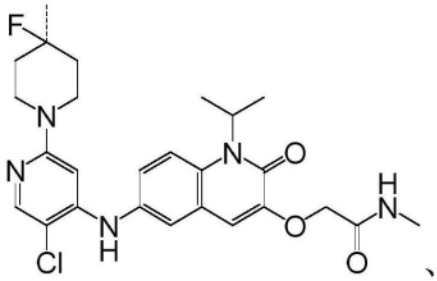
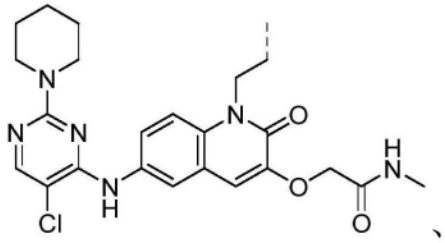
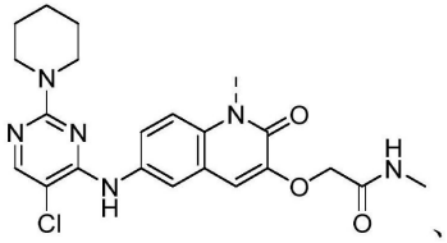
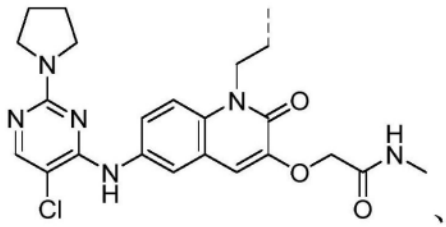
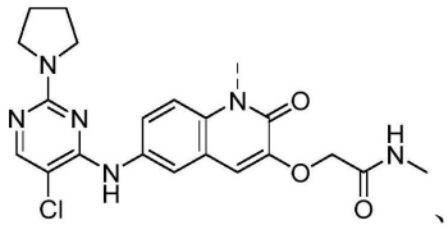
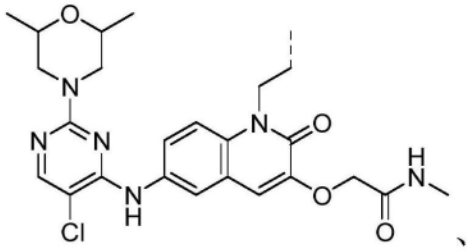
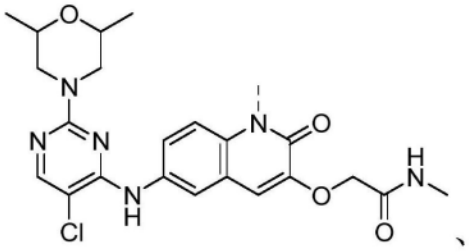
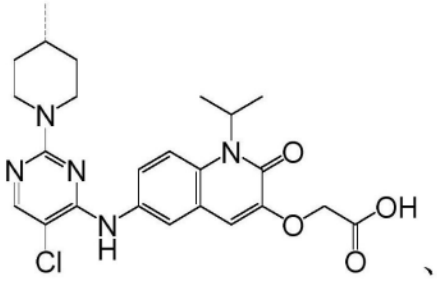
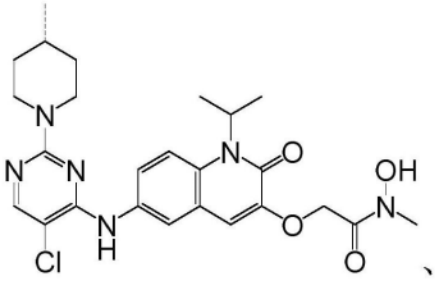
所述CLM的---指示与所述L的连接点;并且

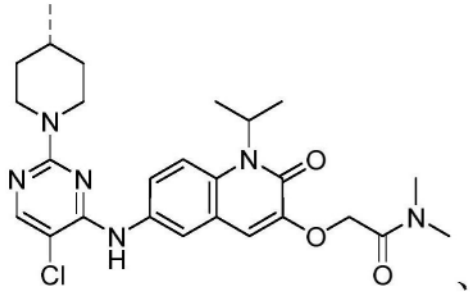
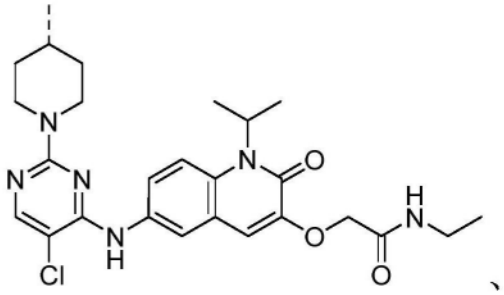
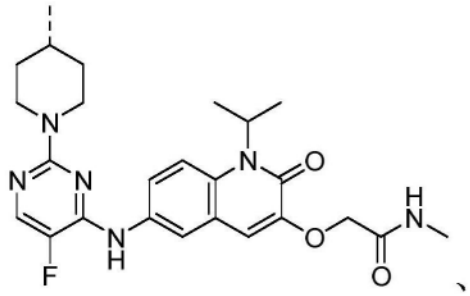
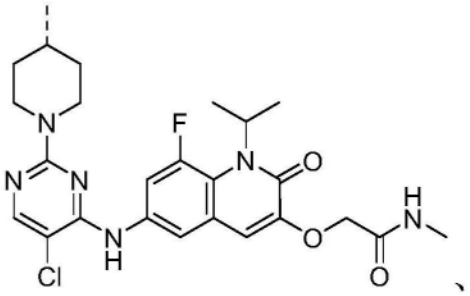
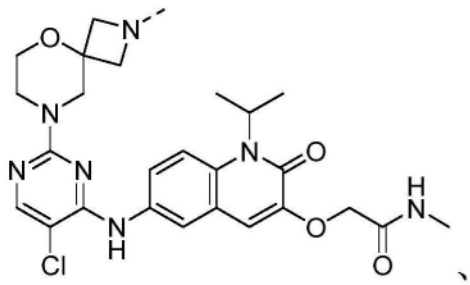
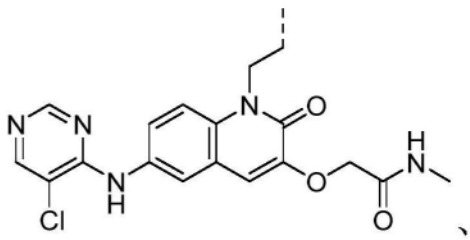
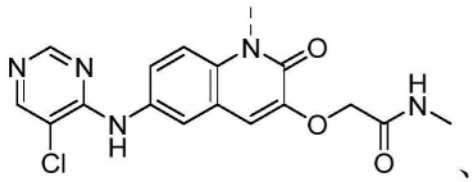
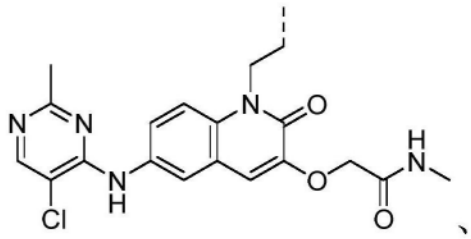
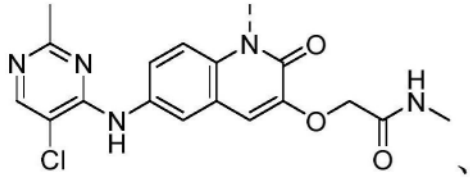
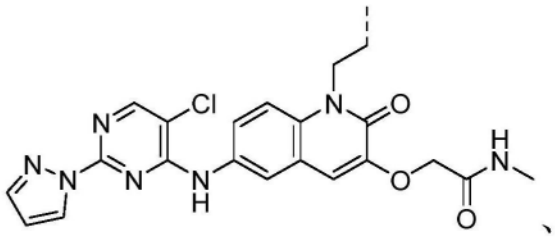
N*为与所述化学接头基团共用的氮原子;

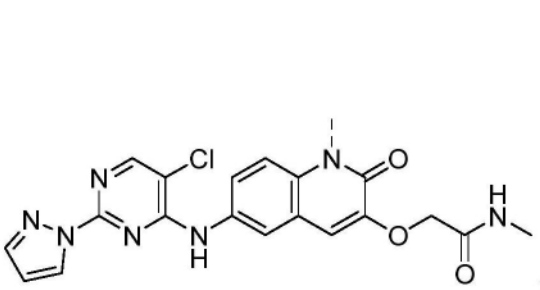
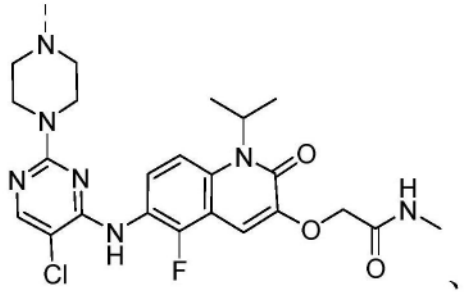
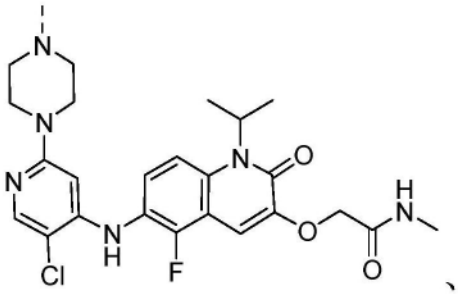
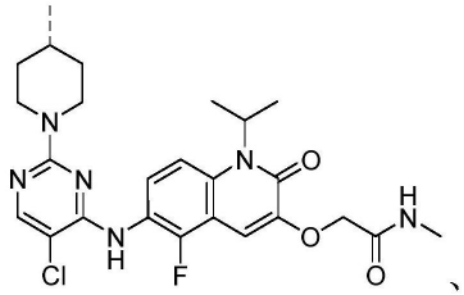
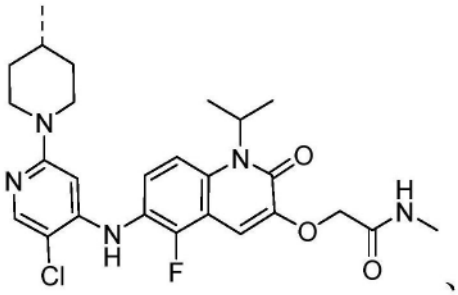
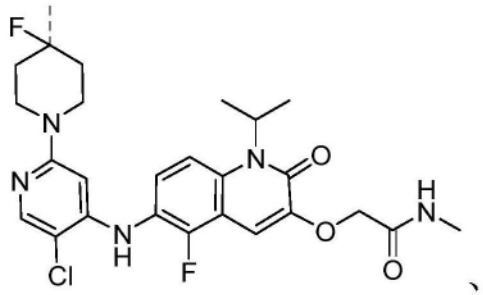
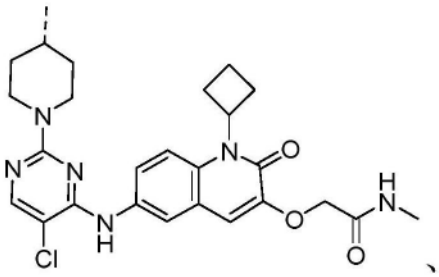
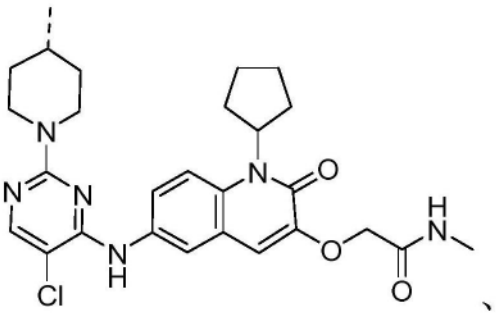
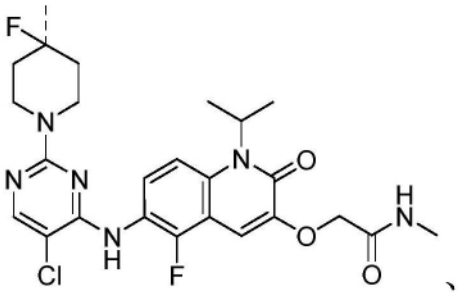
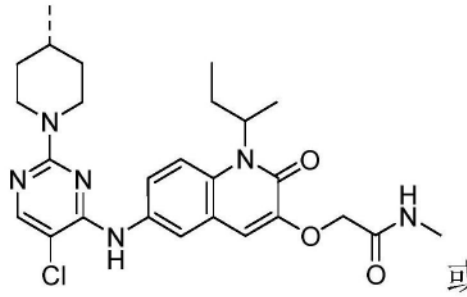
(b)所述PTM由以下表示：

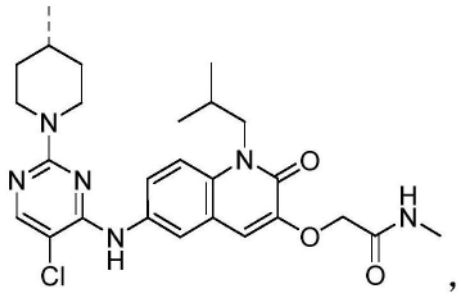

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

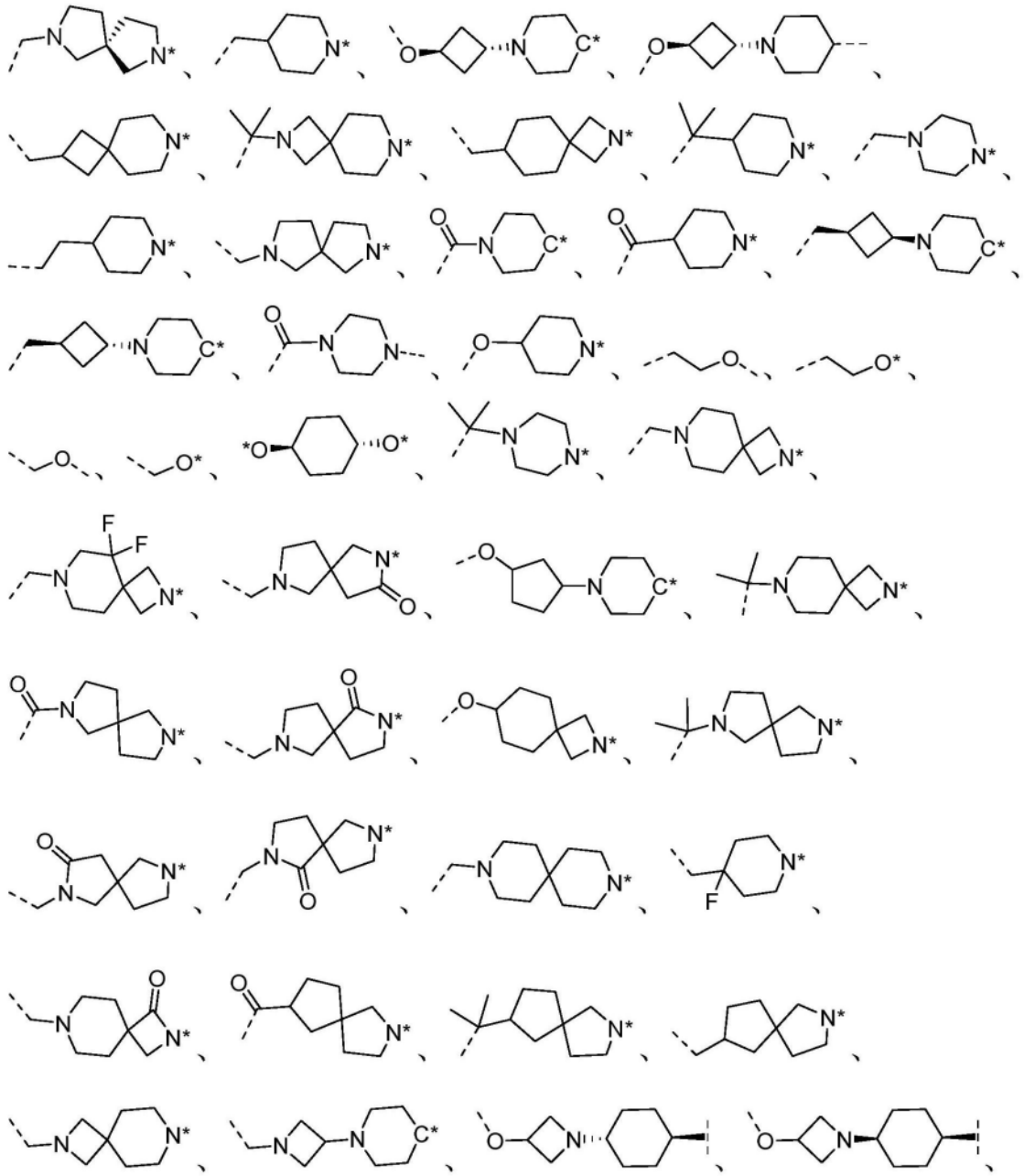

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

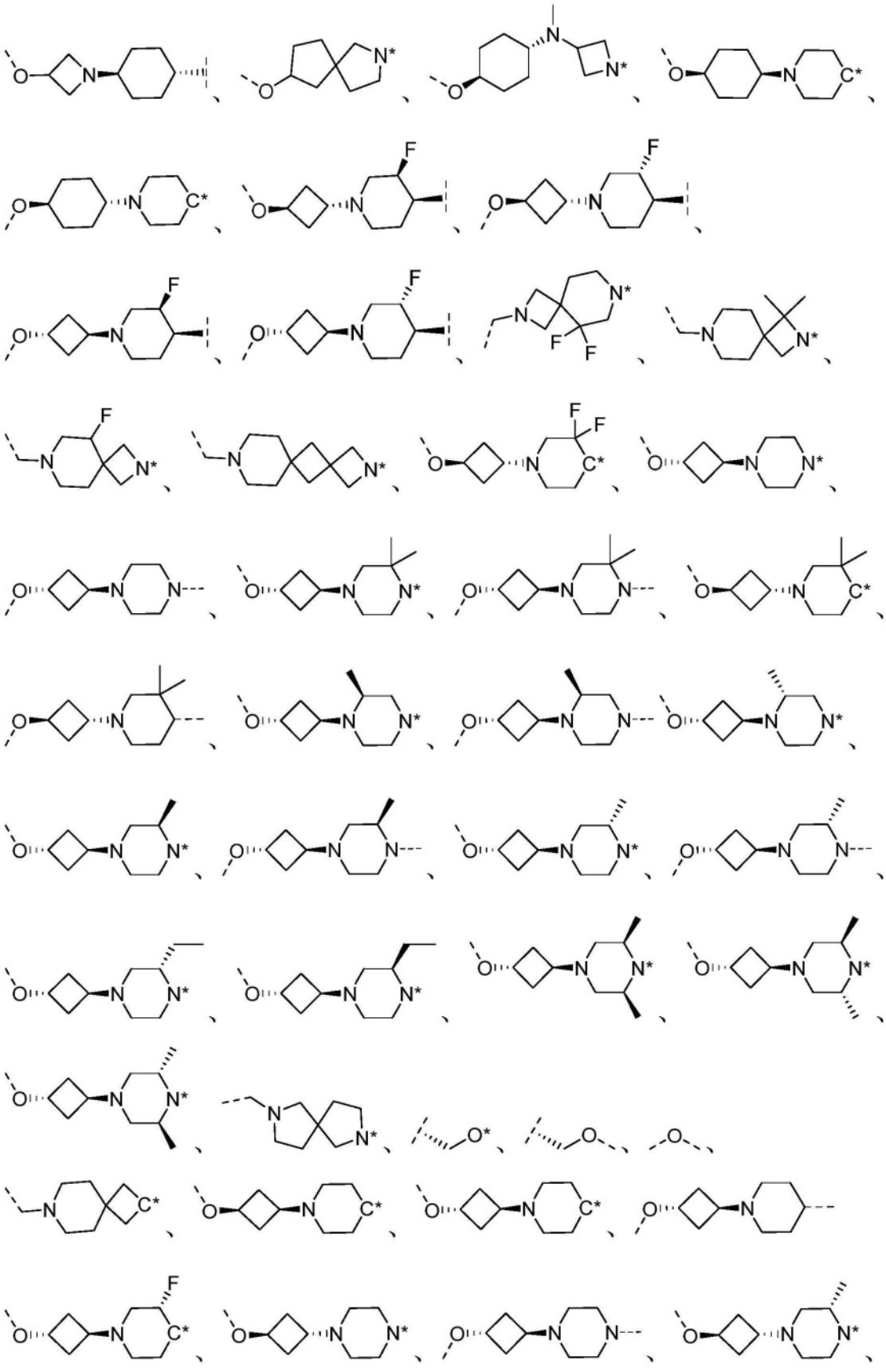

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

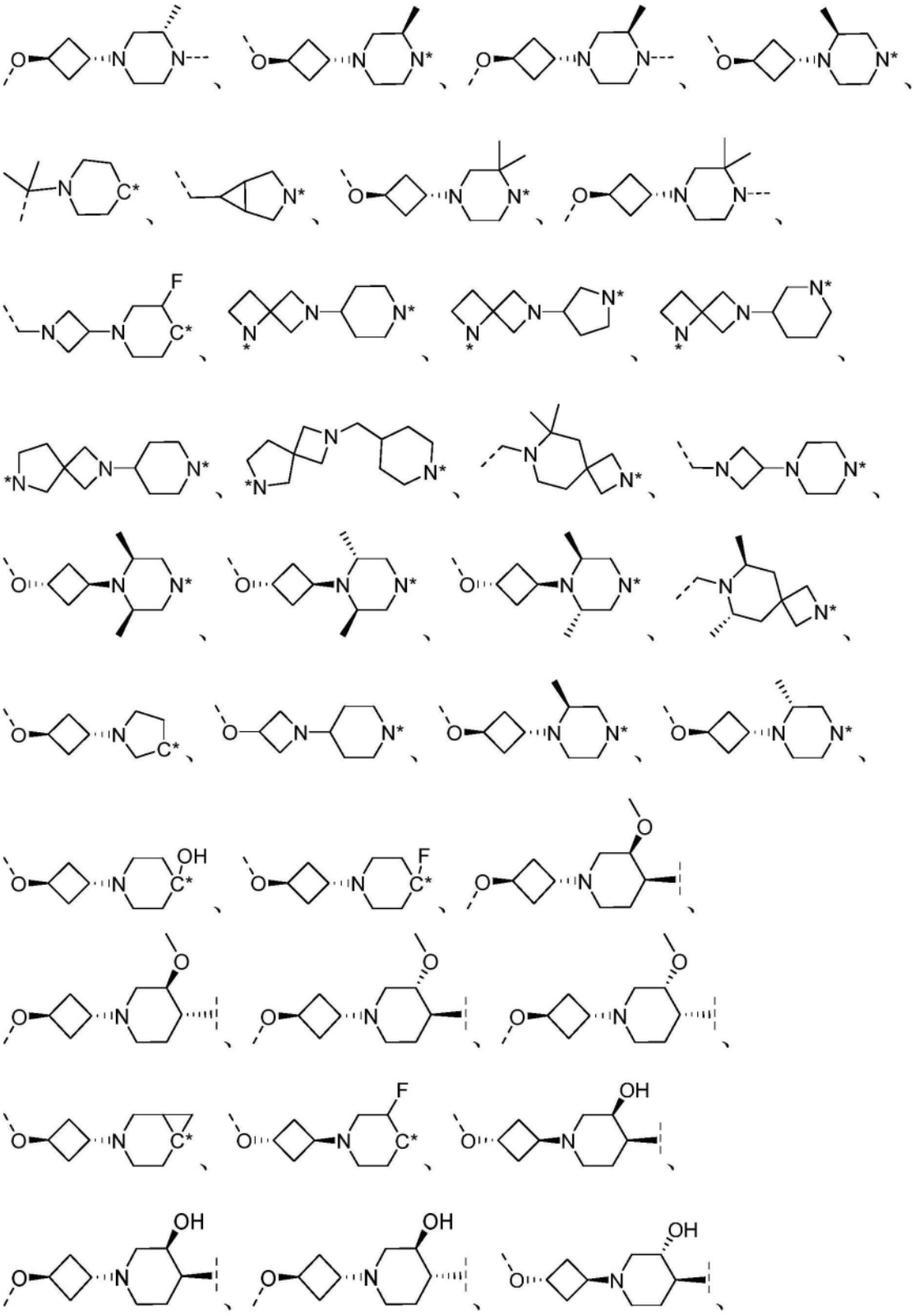

、

、

、

、

、

、

、

、

、

或

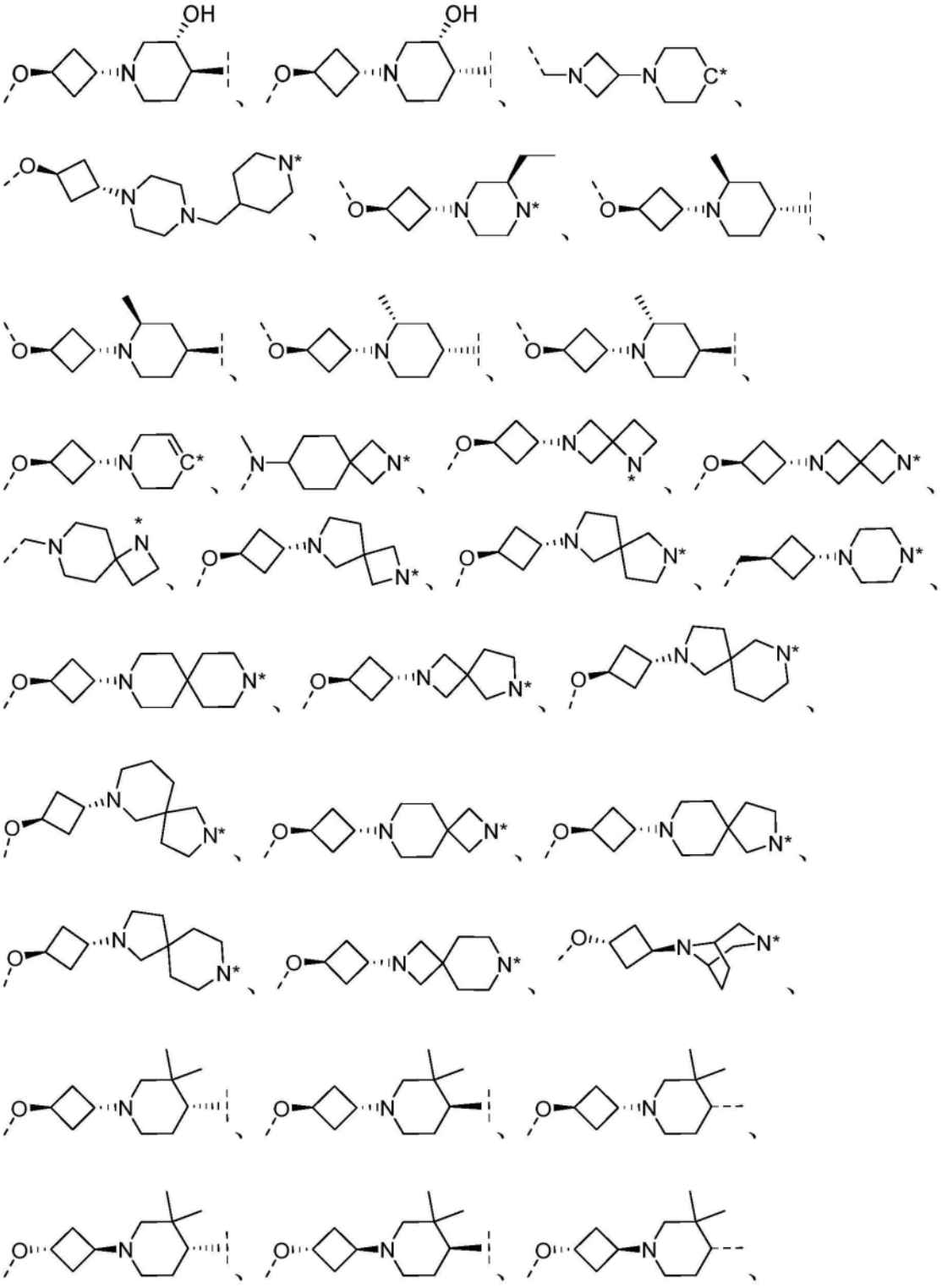


其中所述PTM的'---'指示与所述L的连接点；(c)所述L为选自以下的化学接头基团：









和 ，其中*指示与所述CLM或所述PTM共价连接的或者与所述CLM或所述PTM共用的原子（例如，碳、氮或氧），并且

和 中的每一者指示与所述CLM或所述PTM

的连接点;或者

(d)其组合。

27.根据权利要求1所述的化合物,其中以下中的至少一项成立:

所述PTM是选自表1-3的化合物(例如,选自化合物1-431)的PTM;

所述CLM是选自表1-3的化合物(例如,选自化合物1-431)的CLM;并且

所述L是选自表1-3的化合物(例如,选自化合物1-431)的L。

28.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自化合物1-3、5-9、11-22、25-28、31、34-29、41、44-56、58-62、64-69、71-117、119-140、144-147、151、155、156、159-212、214、216-219、221、222、224-227、229-242、244-248、250-255、257-260、262-269、272、273、275、277-280、282-287、289-295、297-302、304-329、332-339、342-351、353-358、360-369、371-377、379-397、399-403、405-407、409-411和414-431。

29.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自化合物4、10、29、30、32、40、42、43、57、63、40、118、150、152、154、157、158、213、215、220、223、228、243、249、256、261、274、276、281、288、303、330、331、340、341、352、359、370、378、404、408、412和413。

30.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自化合物23、24、33、141-143、148和153。

31.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自化合物149、270、271、296和398。

32.一种组合物,其包括有效量的权利要求1至31中任一项的双官能化合物以及药学上可接受的载体。

33.根据权利要求32所述的组合物,其中所述组合物进一步包括另外的生物活性剂或另一种权利要求1至31中任一项的双官能化合物中的至少一者。

34.根据权利要求33所述的组合物,其中所述另外的生物活性剂是抗癌剂。

35.一种组合物,其包括药学上可接受的载体和有效量的至少一种根据权利要求1至31中任一项所述的化合物,所述组合物用于治疗受试者的疾病或病症,所述方法包括向有需要的受试者施用所述组合物,其中所述化合物对治疗或改善所述疾病或病症的至少一种症状是有效的。

36.根据权利要求35所述的组合物,其中所述疾病或病症与异常BCL6的表达和/或活性相关。

37.根据权利要求35或36所述的组合物,其中所述疾病或病症是与异常BCL6表达和/或活性相关的癌症。

38.根据权利要求35至37中任一项所述的组合物,其中所述疾病或病症是鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱癌、肠癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、头癌、肾癌、肝癌、肺癌、颈癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、白血病、良性淋巴瘤、恶性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma)、良性黑色素瘤、恶性黑色素瘤和骨髓增殖性疾病、肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、脂肪肉瘤、肌肉瘤、外周神经上皮瘤、滑膜肉瘤、胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、神经节瘤、神经节神经胶质瘤、髓母细胞瘤、松果体细胞瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、纤维神经

瘤和神经鞘瘤(Schwannomas)、前列腺癌、子宫癌、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、胃癌、黑色素瘤、癌肉瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、维尔姆斯瘤(Wilms'tumor)、畸胎瘤、T系急性淋巴细胞白血病(T-ALL)、T系淋巴细胞淋巴瘤(T-LL)、外周T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病、前体B ALL、前体B淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、B细胞ALL、费城染色体阳性ALL(Philadelphia chromosome positive ALL)、费城染色体阳性CML(Philadelphia chromosome positive CML)、滤泡性淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、B细胞白血病、慢性髓系白血病或非小细胞肺癌。

39.根据权利要求35至37中任一项所述的组合物,其中所述疾病或病症为淋巴瘤、B细胞非霍奇金淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、B细胞白血病、B细胞急性淋巴细胞白血病、慢性髓系白血病或非小细胞肺癌。

BCL6蛋白水解的调节剂和其相关使用方法

[0001] 相关申请交叉引用

[0002] 本公开要求于2021年4月16日提交的题为BCL6蛋白水解的调节剂和其相关使用方法(MODULATORS OF BCL6 PROTEOLYSIS AND ASSOCIATED METHODS OF USE)的美国临时申请第63/175,678号的优先权和权益,所述美国临时申请出于所有目的整体并入本文。

[0003] 通过引用并入

[0004] 于2020年10月16日提交的美国专利申请序列号17/073,135;以及于2017年10月11日提交的公开为美国专利申请公开第2018/0099940号的美国专利申请序列号15/730,728;以及于2015年4月14日提交的公开为美国专利申请公开第2015/0291562号的美国专利申请序列号14/686,640;以及于2015年7月6日提交的公开为美国专利申请公开第2016/0058872号的美国专利申请序列号14/792,414通过引用整体并入本文。此外,本文引用的所有参考文献都以引用的方式整体并入本文。

技术领域

[0005] 本说明书提供了包含靶蛋白结合部分和E3泛素连接酶结合部分的双官能化合物,以及相关使用方法。所述双官能化合物可用作靶向泛素化,如B细胞淋巴瘤6蛋白(BCL6)的调节剂,所述调节剂被根据本公开的双官能化合物降解和/或以其它方式抑制。

背景技术

[0006] 大多数小分子药物在紧密和明确界定的口袋中结合酶或受体。另一方面,由于蛋白-蛋白相互作用的所涉及接触表面大且沟槽浅或界面平坦,所以蛋白-蛋白相互作用众所周知地难以使用小分子进行靶向。E3泛素连接酶(其中数百种在人中已知)赋予关于泛素化的底物特异性,并且因此,由于其对于某些蛋白质底物的特异性,是比一般蛋白酶体抑制剂更有吸引力的治疗靶标。E3连接酶配体的开发已证明是挑战性的,部分是由于它们必须破坏蛋白质-蛋白质相互作用的事实。然而,最近的发展已提供了与这些连接酶结合的特异性配体。例如,自从发现第一个小分子E3连接酶抑制剂nutlin以来,已报道了靶向E3连接酶的另外化合物,但该领域仍是发展不完全的。

[0007] 小脑蛋白(Cereblon)是在人体中由CRBN基因编码的蛋白质。CRBN直系同源物从植物到人类都是高度保守的,这强调了其生理重要性。小脑蛋白与受损的DNA结合蛋白1(DDB1)、Cullin-4A(CUL4A)和cullin 1的调节剂(ROC1)形成E3泛素连接酶复合物。这种复合物使许多其它蛋白质泛素化。通过尚未完全阐明的机制,靶蛋白的小脑蛋白泛素化导致成纤维细胞生长因子8(FGF8)和成纤维细胞生长因子10(FGF10)的水平增加。FGF8依次又调节许多发育过程,例如肢体和听泡形成。最终结果是,此泛素连接酶复合物对于胚胎中的肢体生长是重要的。在不存在小脑蛋白的情况下,DDB1与DDB2形成充当DNA损伤结合蛋白的复合物。

[0008] 双官能化合物(诸如美国专利申请公布2015-0291562和2014-0356322(以引用方式并入本文)中描述的那些)用于将内源蛋白质募集到E3泛素连接酶上以进行降解。确切地

说,本公布提供了双官能或蛋白分解靶向嵌合(PROTAC)化合物,其适用作多种多肽和其它蛋白质的靶向泛素化调节剂,所述多肽和其它蛋白质在靶向泛素化之后被双官能化合物降解和/或以其它方式抑制。

[0009] 本领域持续需要有效治疗与(i)异常BCL 6表达和/或活性和/或(ii)B细胞淋巴瘤6蛋白(BCL6)的过表达或聚集相关的疾病。然而,非特异性效果以及不能靶向和调节BCL6仍然是开发有效治疗的障碍。因此,靶向BCL6并利用或增强E3泛素连接酶(例如,小脑蛋白(cereblon))底物特异性的小分子治疗剂将非常有用。

发明内容

[0010] 本公开描述了双官能化合物及其使用方法,所述双官能化合物用于将内源蛋白质募集到E3泛素连接酶上以进行降解。具体而言,本公开提供了双官能或蛋白水解靶向嵌合化合物,所述双官能或蛋白水解靶向嵌合化合物适合用作多种多肽和其它蛋白质的靶向泛素化调节剂,所述多种多肽和其它蛋白质然后被如本文所述的双官能化合物降解和/或抑制。本文所提供化合物的优势在于,与来自几乎任何蛋白质类别或家族的靶向多肽的降解/抑制一致,可以存在广谱药理学活性。此外,本说明书提供了使用有效量的如本文所描述的化合物用于治疗或改善如癌症等疾病状况的方法,所述癌症例如,淋巴瘤、B细胞非霍奇金淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、B细胞白血病、B细胞急性淋巴细胞白血病、慢性髓系白血病、非小细胞肺癌。

[0011] 因此,一方面,本公开提供了双官能化合物,所述双官能化合物包括E3泛素连接酶结合部分(即,E3泛素连接酶或“ULM”基团的配体)和与靶蛋白(即,靶向配体或“PTM”基团的蛋白质/多肽)结合的部分,使得所述靶蛋白/多肽位于所述泛素连接酶附近以实现所述蛋白质的降解(和抑制)。在优选的实施例中,ULM(泛素化连接酶调节剂)可以是小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分(CLM)。例如,可以将所述双官能化合物的结构描绘为:

[0012]

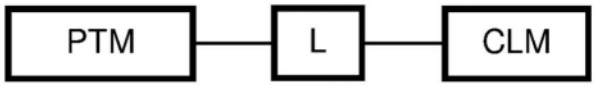
[0013] 如本文所展示的PTM和ULM部分(例如,CLM)的相应位置以及其数目仅以举例的方式提供,并且不旨在以任何方式限制所述化合物。如本领域技术人员将理解的,可以合成如本文所描述的双官能化合物使得相应官能部分的数目和位置可以根据需要变化。

[0014] 在某些实施例中,所述双官能化合物进一步包括化学接头(“L”)。在本实例中,可以将所述双官能化合物的结构描绘为:

[0015]

[0016] 其中PTM是蛋白质/多肽靶向部分,L是接头,例如将PTM与ULM偶联的键或化学基团,并且ULM是小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分(CLM)。

[0017] 例如,可以将所述双官能化合物的结构描绘为:

[0018] 

[0019] 其中:PTM是蛋白质/多肽靶向部分;“L”是将PTM与CLM偶联的接头(例如键或化学

接头基团);并且CLM是与小脑蛋白结合的小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分。

[0020] 在某些实施例中,如本文所述的化合物包括多个独立选择的ULM、多个PTM、多个化学接头或其组合。

[0021] 在实施例中,CLM包括衍生自酰亚胺、硫代酰亚胺、酰胺或硫代酰胺的化学基团。在一个具体实施例中,化学基团是邻苯二甲酰亚胺基团或其类似物或衍生物。在某一实施例中,CLM是沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、其类似物、其电子等排物或其衍生物。其它设想的CLM在美国专利申请公布No.2015/0291562中有所描述,该申请公布全文并入本文。

[0022] 在某些实施例中,"L"是键。在另外的实施例中,接头"L"是具有1至20范围内的线性非氢原子数的接头。接头"L"可包含但不限于官能团,例如醚、酰胺、烷烃、烯烃、炔烃、酮、羟基、羧酸、硫醚、亚砜和砜。接头可包含芳族、杂芳族、环状、双环和三环部分。卤素如Cl、F、Br和I的取代可包含在接头中。在氟取代的情况下,可包含单个或多个氟。

[0023] 在某些实施例中,CLM是哌啶-2,6-二酮的衍生物,其中哌啶-2,6-二酮可以在3-位被取代,并且3-取代可以是具有C-N键或C-C键连接的双环杂芳香族。CLM的实例可以是但不限于泊马度胺、来那度胺和沙利度胺以及它们的衍生物。

[0024] 在另一方面,本说明书提供了治疗组合物,其包含有效量的如本文所述化合物或其盐形式和药学上可接受的载体。治疗组合物调节患者或受试者(例如动物,例如人)中的蛋白质降解和/或抑制,并且可以用于治疗或改善通过降解/抑制的蛋白质调节的疾病状态或状况。在某些实施例中,如本文所述的治疗组合物可用于实现所关注蛋白质的降解,以治疗或改善疾病,例如癌症。在又一方面,本公开提供了泛素化/降解细胞中的靶蛋白的方法。在某些实施例中,所述方法包括施用如本文所描述的双官能化合物,所述双官能化合物包括PTM和CLM,优选地通过接头部分连接,本文以其它方式描述的,其中所述CLM通过接头与所述PTM偶联以靶向与PTM结合以进行降解的蛋白质。类似地,所述PTM可以通过接头与CLM偶联,以靶向蛋白质或多肽进行降解。当靶蛋白被置于E3泛素连接酶附近时,将发生靶蛋白的降解,从而导致靶蛋白的作用的降解/抑制和蛋白质水平的控制。通过本公开提供的蛋白质水平的控制提供了疾病状态或状况的治疗,其通过降低患者细胞中该蛋白质的水平而通过靶蛋白调节。

[0025] 在另一方面,本说明书提供了用于治疗或改善受试者或患者(例如动物,例如人类)的疾病、病症或其症状的方法,该方法包括向有需要的受试者施用组合物,该组合物包含有效量(例如治疗有效量)的本文所述化合物或其盐形式,和药学上可接受的载体,其中所述组合物能够有效治疗或改善受试者的疾病或病症或其症状。

[0026] 另一方面,本说明书提供了用于使用根据本公开的化合物鉴别生物系统中的所关注的蛋白质降解的影响的方法。

[0027] 前述一般实用领域仅为了举例而给出,并且不希望对本公开的范围和所附权利要求书构成限制。根据本发明的权利要求、说明书和实例,本领域的普通技术人员将理解与本公开的组合物、方法和工艺相关的另外的目的和优点。例如,本公开的各个方面和实施例可以众多组合利用,所有这些组合都由本说明书明确地加以考虑。这些另外的方面和实施例明确地包含在本公开的范围内。本文用于阐明本公开的背景并且在特定情况下提供关于实践的另外细节的出版物和其它材料以引用方式并入。

附图说明

[0028] 并入本说明书中且构成本说明书的一部分的附图示出了本公开的若干实施例,并且连同本说明书一起用于解释本公开的原理。附图仅用于示出本公开的实施例的目的,并且不应理解为对本公开的限制。根据与附图结合的下述详细描述,本公开的另外的目的、特征和优点将变得显而易见,所述附图示出了本公开的例示性实施例,其中:

[0029] 图1A和1B.本公开的异双官能降解性化合物的一般原理的展示。(A)示例性异双官能降解性化合物包括蛋白质靶向部分(PTM;深色阴影矩形)、泛素连接酶结合部分(ULM;浅色阴影三角形)以及任选地将PTM偶联或栓系至ULM的接头部分(L;黑线)。(B)展示了如本文所描述的异双官能降解性化合物的功能用途。简而言之,ULM识别并结合特定的E3泛素连接酶,并且PTM结合并募集靶蛋白,使其紧密接近E3泛素连接酶。典型地,E3泛素连接酶与E2泛素结合的蛋白质复合,且单独或通过E2蛋白质催化泛素(深色圆圈)附接到靶蛋白上的赖氨酸,此附接是通过异肽键达成。然后靶向聚泛素化蛋白质(最右侧)以便细胞的蛋白酶体机器使其降解。

具体实施方式

[0030] 下述是提供以帮助本领域技术人员实践本公开的详细描述。本领域普通技术人员可以在本文描述的实施例中进行修改和变化,而不脱离本公开的实质或范围。本文提及的所有出版物、专利申请、专利、附图和其它参考文献均全文以引用方式明确并入。

[0031] 当前描述了涉及以下令人惊讶且出乎意料的发现的组合物和方法:一旦E3泛素连接酶蛋白(例如,小脑蛋白E3泛素连接酶)和靶蛋白通过结合E3泛素连接酶蛋白和靶蛋白的双官能或嵌合构建体相邻地放置,所述E3泛素连接酶蛋白就使靶蛋白泛素化。因此,本公开提供了包括E3泛素连接酶结合部分("ULM")的此类化合物和组合物,所述ULM与蛋白靶标结合部分("PTM")偶联,这引起所选靶蛋白的泛素化,从而导致通过蛋白酶体使靶蛋白降解(参见图1A和1B)。本公开还提供了组合物文库及其用途。

[0032] 在某些方面,本公开提供了包括配体,例如小分子配体(即,分子量低于2,000、1,000、500或200道尔顿)的化合物,所述配体能够与泛素连接酶,如小脑蛋白结合。该化合物还包含能够与靶蛋白结合的部分,以这样的方式使得靶蛋白置于泛素连接酶附近,以实现该蛋白的降解(和/或抑制)。除上述之外,小分子还可以意指该分子是非肽基的,即,它一般不视为肽,例如包含少于4、3或2个氨基酸。根据本说明书,PTM、ULM或双官能降解分子可以是小分子。

[0033] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。本说明书中所用的术语仅用于描述特定实施例,并非旨在限制本公开。

[0034] 在提供值范围时,应当理解,在本公开内涵盖了每个中间值,至下限单位的十分之一,除非上下文另有明确规定(例如在含有多个碳原子的基团的情况下,在这种情况下,提供了落入该范围内的每个碳原子数),在该范围的上限和下限之间,以及在该所述范围内的任何其它所述值或中间值。可以独立地包括在较小范围内的这些较小范围的上限和下限也涵盖在本公开内,遭受在所述范围内的任何特别排除的限制。当所述范围包括限制之一或两者时,排除这两个限制中任一的范围也包括在本公开中。

[0035] 下述术语用于描述本公开。在其中术语在本文中没有具体定义的情况下,所述术语给予由普通技术人员在描述本公开中其使用的背景下应用所述术语的领域公认含义。

[0036] 如本文和所附权利要求中使用的冠词“一个”和“一种”在本文中用于指冠词的一个或多于一个(即,至少一个)语法对象,除非上下文另有明确说明。例如,“要素”意指一个要素或多于一个要素。

[0037] 如本文在说明书和权利要求中所使用的,短语“和/或”应当理解为意指如此结合的要素中的“任一个或两个”,即要素在一些情况下结合地存在而在其它情况下分开存在。用“和/或”列出的多个要素应以相同的方式解释,即如此结合的要素中的“一个或多个”。除了由“和/或”从句具体标识的要素之外,其它要素可以任选地存在,无论是与具体标识的那些要素相关还是不相关。因此,作为非限制性实例,当结合开放性语言如“包括”使用时,对“A和/或B”的引用在一个实施例中可以是仅指A(任选地包含B以外的要素);在另一个实施例中可以是仅指B(任选地包含A以外的要素);在又另一个实施例中可以是指A和B两者(任选地包含其它要素);等等。

[0038] 如本文中在本说明书和权利要求中所使用的,“或”应被理解为具有与如上所定义的“和/或”相同的含义。例如,当将列表中的项分开时,“或”或“和/或”应被解释为包含性的,即包含许多要素或要素列表中的至少一个要素,但还包含多于一个要素以及任选地其它未列出的项目。仅仅明确地指示相反的术语,如“…中的仅一个”或“…中的恰好一个”或者在权利要求中使用时,“由…组成”将指代包含多个要素或要素列表中的恰好一个要素。一般而言,当之前为排他性术语例如“任一”、“之一”、“仅一个”或“恰好一个”时,如本文使用的,术语“或”应该仅解释为指示排他性替代物(即“一个或另一个但不是两者”)。

[0039] 在权利要求以及上文说明书中,所有过渡短语、例如“包含”、“包括”、“携带”、“具有”、“含有”、“涉及”、“持有”、“组成”等等应理解为开放式的,即,意指包括但不限于。仅过渡短语“由……组成”和“基本上由……组成”应该分别为闭合式或半闭合式过渡短语,如美国专利局专利审查程序手册(United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures)第2111.03节中所述。

[0040] 如本文在说明书和权利要求中使用的,提及一个或多个要素的列表,短语“至少一个”应该理解为意指选自要素列表中的任何一个或多个要素的至少一个要素,但不一定包括要素列表中具体列出的每个和每一个要素中的至少一个,并且不排除要素列表中的任何要素组合。该定义还允许除了在短语“至少一个”所指的要素列表内具体鉴定的要素之外,可以任选地存在无论与具体鉴定的那些要素相关还是不相关的要素。因此,作为非限制性实例,“A和B中的至少一个”(或等效地“A或B中的至少一个”或等效地“A和/或B中的至少一个”)在一个实施例中可以指代至少一个、任选地包含多于一个A,而不存在B(并且任选地包含除了B之外的要素);在另一个实施例中可以指代至少一个、任选地包含多于一个B,而不存在A(并且任选地包含除了A之外的要素);在又另一个实施例中可以指代至少一个、任选地包含多于一个A,以及至少一个、任选地包含多于一个B(并且任选地包含其它要素);等。

[0041] 还应该理解,在本文描述的包括多于一个步骤或动作的某些方法中,该方法的步骤或动作的次序不一定限于其中叙述该方法的步骤或动作的次序,除非上下文另有说明。

[0042] 术语“共同施用”或“联合疗法”指并行施用(同时施用两种或更多种治疗剂)和不同时间施用(一种或多种治疗剂的施用时间不同于其它治疗剂或药剂的施用时间),只要治

疗剂在一定程度上,优选按照有效量同时存在于患者中。在某些优选方面,本文所述的一种或多种本发明化合物与至少一种其它生物活性剂(尤其包括抗癌剂)联合共同施用。在特别优选的方面,化合物的共同施用产生协同活性和/或治疗(包括抗癌)活性。

[0043] 除非另外说明,否则如本文所用,术语“化合物”是指本文所公开的任何具体化合物,并且包括其互变异构体、区域异构体、几何异构体和适用的立体异构体,包括光学异构体(对映体)和其它立体异构体(非对映异构体),以及在上下文中,适用的药学上可接受的盐和其衍生物(包含前药形式)。设想的氘代小分子是其中药物分子中包含的一个或多个氢原子已被氘取代的那些。

[0044] 在其在上下文中的使用内,术语化合物一般指单一化合物,但也可包括其它化合物,例如立体异构体、区域异构体和/或光学异构体(包括外消旋混合物)以及所公开化合物的特定对映异构体或富含对映异构体的混合物。在上下文中,该术语还指已进行修饰以促进化合物对活性部位的施用和递送的化合物的前药形式。应注意,在描述本文化合物中,尤其描述了许多取代基以及与其相关的变量。普通技术人员应理解,本文所述的分子是如下文一般描述的稳定化合物。示出键时,双键和单键均在所示化合物和众所周知的价态相互作用规则的背景内表示或理解。

[0045] 术语“泛素连接酶”是指促进泛素向特定底物蛋白质的转移以靶向底物蛋白质从而进行降解的蛋白质家族。例如,小脑蛋白E3泛素连接酶蛋白,其单独地或与E2泛素缀合酶结合引起泛素附接到靶蛋白上的赖氨酸,并随后靶向特异性蛋白底物以通过蛋白酶体进行降解。因此,单独地或与E2泛素缀合酶复合的E3泛素连接酶负责将泛素转移到靶向蛋白。一般而言,泛素连接酶涉及多泛素化,使得第二泛素附接于第一泛素;第三泛素附接于第二泛素,如此等等。多泛素化将蛋白质标记用于被蛋白酶体降解。然而,存在一些泛素化事件,其限于单泛素化,其中仅单个泛素通过泛素连接酶加入底物分子。单泛素化蛋白质不被靶向蛋白酶体进行降解,而是可以在其细胞位置或功能方面改变,例如,经由结合具有能够结合泛素的结构域的其它蛋白质。更复杂的是,泛素的不同赖氨酸可被E3靶向以制备链。最常见的赖氨酸是泛素链上的Lys48。这是用于制备被蛋白酶体识别的聚泛素的赖氨酸。

[0046] 术语“患者”或“受试者”在说明书自始至终用于描述用根据本公开的组合物对其提供治疗,包括预防性治疗的动物,优选人或驯养动物。对于特定动物(例如人患者)特异性的那些感染、状况或疾病状态的治疗,术语患者指该特定动物,包括驯养动物如犬或猫或者农场动物如马、牛、绵羊等。一般而言,在本公开中,除非另有说明或由该术语使用的上下文暗示,否则术语患者指人类患者。

[0047] 术语“有效”用于描述化合物、组合物或组分的量,当在其预期用途的上下文内使用时,所述量实现预期结果。术语有效包含在本申请中另外描述或使用的所有其它有效量或有效浓度项。

[0048] 化合物和组合物

[0049] 一方面,本说明书提供了化合物,所述化合物包括E3泛素连接酶结合部分(“ULM”),所述ULM是小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分(“CLM”)。在一示例性实施例中,根据以下结构,ULM经由化学接头(L)偶联至靶蛋白结合部分(PTM):

[0050] (A)PTM-L-ULM

[0051] 其中L是键或化学接头基团,ULM是E3泛素连接酶结合部分,并且PTM是靶蛋白结合

部分。本文示出的化合物中的部分的数目和/或相对位置仅为了举例而提供。如技术人员将理解的那样,本文所述的化合物可以按照各个官能部分的任何所需数目和/或相对位置来合成。

[0052] 除非上下文另外说明,否则术语ULM和CLM以其包含性意义使用。例如,术语ULM包含所有包含那些结合小脑蛋白(即,CLM)的ULM。进一步地,术语CLM包含所有小脑蛋白结合部分。

[0053] 另一方面,本公开提供了用于通过诱导靶蛋白降解来调节蛋白活性的双官能或多功能化合物。在某些实施例中,所述化合物包括与结合靶蛋白的部分(即,蛋白质靶向部分或"PTM")直接或间接偶联(例如,共价连接)的CLM。在某些实施例中,CLM和PTM经由化学接头(L)接合或偶联。CLM结合小脑蛋白E3泛素连接酶,并且PTM识别靶蛋白,并且相应部分与其靶标的相互作用促进通过将靶蛋白放置在泛素连接酶蛋白附近来使靶蛋白降解。可以将示例性双官能化合物描绘为:

[0054] (B)PTM—CLM

[0055] 在某些实施例中,所述双官能化合物进一步包括化学接头("L")。例如,双官能化合物可以描绘为:

[0056] (C)PTM—L—CLM

[0057] 其中PTM是蛋白质/多肽靶向部分,L是化学接头,并且CLM是小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分。

[0058] 在某些实施例中,ULM(例如,CLM)显示活性或与E3泛素连接酶(例如,小脑蛋白E3泛素连接酶)结合,其中IC_{50}小于约200μM。IC_{50}可根据本领域已知的任何方法测定,例如荧光偏振分析。

[0059] 在某些另外的实施例中,本文所述的双官能化合物显示出IC_{50}小于约100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001mM或小于约100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001μM或小于约100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001nM或小于约100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001pM的活性。

[0060] 在某些实施例中,如本文所描述的化合物包括多个PTM(靶向相同或不同的蛋白靶标)、多个ULM、一个或多个ULM(即与多种/不同E3泛素连接酶(例如,小脑蛋白)特异性地结合的部分)或其组合。在本文所描述的各方面或实施例中的任一者中,PTM和ULM(例如,CLM)可以直接偶联或通过一个或多个化学接头或其组合偶联。在其中化合物具有多个ULM的另外的实施例中,ULM可以用于相同的E3泛素连接酶,或者每个相应的ULM可以特异性地结合至不同的E3泛素连接酶。在其中化合物具有多个PTM的另外的实施例中,PTM可以结合相同靶蛋白,或者每个相应的PTM可以特异性地结合至不同靶蛋白。

[0061] 在其中化合物包含多个ULM的某些实施例中,ULM是相同的。在化合物包含多个ULM(例如,ULM、ULM'等)的另外的实施例中,至少一个PTM直接或经由化学接头(L)或这两者偶联至ULM。在某些另外的实施例中,包含多个ULM的化合物还包含多个PTM。在另外的实施例中,PTM是相同的或任选地不同的。在其中PTM不同的另外的实施例中,各个PTM可以结合相同的蛋白质靶标或特异性地结合至不同的蛋白质靶标。

[0062] 在某些实施例中,化合物可包含多个ULM和/或多个ULM'。在化合物包含至少两个不同ULM的另外的实施例中,多个ULM和/或多个ULM'还包含直接偶联或经由化学接头偶联

或以这两种方式偶联至ULM或ULM'的至少一个PTM。在本文所述的任何实施例中,包含至少两个不同ULM的化合物还可以包含多个PTM。在另外的实施例中,PTM是相同的或任选地不同的。在其中PTM不同的另外的实施例中,各个PTM可以结合相同的蛋白质靶标或特异性地结合至不同的蛋白质靶标。在仍另外的实施例中,PTM本身是ULM(或ULM'),如CLM和/或CLM'。

[0063] 在另外的实施例中,本说明书提供了如本文所述的化合物,包括其对映异构体、非对映异构体、溶剂化物和多晶型物,包括其药学上可接受的盐形式,例如酸和碱盐形式。

[0064] 术语"独立地"在本文中用于指示被独立地应用、随应用而独立地变化的变量。

[0065] 术语"烷基"在其上下文中应指直链、支链或环状完全饱和的烃基或烷基,优选地C_1-C_{10},更优选地C_1-C_6,可替代地C_1-C_3烷基,其可以是任选被取代的。烷基的实例是甲基、乙基、正丁基、仲丁基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、异丙基、2-甲基-丙基、环丙基、环丙基-甲基、环丁基、环戊基、环戊基乙基、环己基乙基和环己基等。在某些实施例中,烷基被卤素基团(At、Br、Cl、F或I)封端。在某些优选的实施例中,根据本公开的化合物可用于共价结合到脱卤素酶。这些化合物一般含有烷基封端的侧链(通常通过聚乙二醇基团连接),所述烷基的远端具有卤素取代基(通常为氯或溴),从而使含有此类部分的化合物共价结合到蛋白质。

[0066] 术语"烯基"指代含有至少一个C=C键的直链、支链或环状C_2-C_{10}(优选地C_2-C_6)烃基。

[0067] 术语"炔基"指代含有至少一个C≡C键的直链、支链或环状C_2-C_{10}(优选地C_2-C_6)烃基。

[0068] 术语"亚烷基"在使用时指代可以被任选地取代的-$(CH_2)_n$-基团(n通常为0-6的整数)。亚烷基在被取代时优选地在亚甲基中的一个或多个上被C_1-C_6烷基(包含环丙基或叔丁基)取代,但是还可以被一个或多个卤基,优选地如本文另外公开的1至3个卤基或一个或两个羟基、O-(C_1-C_6烷基)基团或氨基酸侧链取代。在某些实施例中,亚烷基可以被氨基甲酸酯或烷氧基(或其它基团)取代,所述氨基甲酸酯或烷氧基(或其它基团)进一步被聚乙二醇链(1至10个,优选1至6个,通常1至4个乙二醇单元的聚乙二醇链)取代,所述聚乙二醇链被取代(优选地,但非排他性地在聚乙二醇链的远端被取代);被单个卤素基团(优选氯基团)取代的烷基链。在其它实施例中,亚烷基(通常为亚甲基)基团可以被氨基酸侧链基团取代,例如天然或非天然氨基酸的侧链基团,例如丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸。

[0069] 术语"未取代的"应该意指仅被氢原子取代。包括C_0的碳原子范围意指碳不存在且替换为H。因此,C_0-C_6的碳原子范围包括1、2、3、4、5和6个碳原子,并且对于C_0,H代替碳。

[0070] 术语"取代的"或"任选被取代的"应该独立地(即,当存在多于一个取代基时,每个取代基独立于另一个取代基)意指在上下文内的分子上的任何地方的碳(或氮)位置处的一个或多个取代基(根据本公开内容的化合物中的部分上的独立地至多五个取代基,优选至多三个取代基,经常为1或2个取代基,并且可以包括其自身可以进一步取代的取代基),并且包括羟基、硫醇、羧基、氰基(C≡N)、硝基(NO_2)、卤素(优选1、2或3个卤素,尤其是烷基,尤其是甲基如三氟甲基上)、烷基(优选C_1-C_{10},更优选C_1-C_6)、芳基(尤其是苯基和取代的苯基,例如苄基或苯甲酰基)、烷氧基(优选C_1-C_6烷基或芳基,包括苯基和取代的苯基)、硫醚(C_1-

C_6烷基或芳基)、酰基(优选C_1-C_6酰基)、酯或硫酯(优选C_1-C_6烷基或芳基)包括亚烷基酯(使得附接在亚烷基上,而不是在酯官能团处,所述酯官能团优选被C_1-C_6烷基或芳基取代),优选C_1-C_6烷基或芳基、卤素(优选F或Cl)、胺(包括五或六元环状亚烷基胺,还包括C_1-C_6烷基胺或C_1-C_6二烷基胺,所述烷基可以被一个或两个羟基取代)或任选被取代的-N(C_0-C_6烷基)C(O)(O-C_1-C_6烷基)基团(其可以任选被聚乙二醇链进一步取代,含有单个卤素,优选氯取代基的烷基与所述聚乙二醇链进一步结合)、肼、酰氨基,其优选被一个或两个C_1-C_6烷基取代(包括任选被一个或两个C_1-C_6烷基取代的甲酰胺)、链烷醇(优选C_1-C_6烷基或芳基)、或链烷酸(优选C_1-C_6烷基或芳基)作为取代基。根据本公开的取代基可包括例如-$SiR_1R_2R_3$基团,其中R_1和R_2各自如本文其他地方描述的,且R_3是H或C_1-C_6烷基,在本上下文中优选R_1、R_2、R_3是C_1-C_3烷基(包括异丙基或叔丁基)。上述基团中的每一个可以直接连接到被取代的部分,或者可替代地,取代基可通过任选被取代的-$(CH_2)_m$-或可替代地任选被取代的-$(OCH_2)_m$-、-$(OCH_2CH_2)_m$-或-$(CH_2CH_2O)_m$-基团(其可被任一个或多个上述取代基取代)连接到被取代的部分(优选在芳基或杂芳基部分的情况下)。如上文所识别的亚烷基-$(CH_2)_m$-或-$(CH_2)_n$-基团或其它链(例如乙二醇链)可以在链上的任何地方被取代。亚烷基上的优选取代基包括卤素或C_1-C_6(优选C_1-C_3)烷基,其可以任选被一个或两个羟基、一个或两个醚基(O-C_1-C_6基团)、至多三个卤素基团(优选F)或如本文其它地方描述的氨基酸的侧链和任选被取代的酰胺(优选如上所述取代的甲酰胺)或氨基甲酸酯基团(经常具有一个或两个C_0-C_6烷基取代基,所述基团可以进一步被取代)取代。在某些实施例中,亚烷基(通常为单个亚甲基)被一个或两个任选被取代的C_1-C_6烷基,优选C_1-C_4烷基、最通常为甲基或O-甲基或者如本文其它地方描述的氨基酸的侧链取代。在本公开中,分子中的部分可以任选地被至多五个取代基、优选地至多三个取代基取代。最经常地,在本公开中,经取代的部分被一个或两个取代基取代。

[0071] 术语“经取代的”(每个取代基独立于任何其它取代基)在其使用的上下文中还应该意指C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤素、酰胺基、羧酰胺基、砜类(包含磺酰胺)、酮基、羧基、C_1-C_6酯(氧基酯或羰基酯)、C_1-C_6酮基、尿烷-O-C(O)-NR_1R_2或-N(R_1)-C(O)-O-R_1、硝基、氰基和胺(特别地包含C_1-C_6亚烷基-NR_1R_2、单或双C_1-C_6烷基取代的胺,其可以任选地被一个或两个羟基取代)。除非另有说明,否则这些基团中的每个基团在上下文中均含有介于1个与6个之间的碳原子。在某些实施例中,优选的取代基将包含例如,-NH-、-NHC(O)-、-O-、=O、-$(CH_2)_m$-(在此,m和n在上下文中是1、2、3、4、5或6)、-S-、-S(O)-、SO_2-或-NH-C(O)-NH-、-$(CH_2)_n$OH、-$(CH_2)_n$SH、-$(CH_2)_n$COOH、C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_n$O-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$C(O)-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$OC(O)-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$C(O)O-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$NHC(O)-R_1、-$(CH_2)_n$C(O)-NR_1R_2、-$(OCH_2)_n$OH、-$(CH_2O)_n$COOH、C_1-C_6烷基、-$(OCH_2)_n$O-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6烷基)、-$(OCH_2)_n$NHC(O)-R_1、-$(CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2、-S(O)$_2$-R_S、-S(O)-R_S(R_S为C_1-C_6烷基或-$(CH_2)_m$-NR_1R_2基团)、NO_2、CN或卤素(F、Cl、Br、I,优选地F或Cl),取决于取代基的使用的上下文。在上下文中,R_1和R_2各自为H或C_1-C_6烷基(其可以任选地被一个或两个羟基或至多三个卤素,优选地氟取代)。在所定义的化合物和所使用的取代基的化学上下文中,术语“经取代的”还应意指如本文另外描述的任选地经取代的芳基或杂芳基或任选地经取代的杂环基。亚烷基还可以如本文另外公开的那样被取代,优选地被任选地经取代的C_1-C_6烷基(甲基、乙基或羟甲基或羟乙基是优选的,因此提供手性中心)、如本文另外描述的氨基酸基团的侧链、如上文所描述的酰胺基、或尿烷基团O-C(O)-NR_1R_2基团(其中R_1和R_2如本文另外描

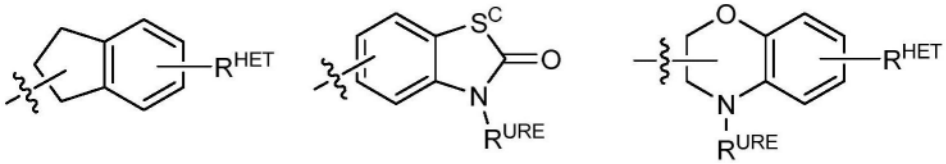
述的)取代,即使许多其它基团还可以用作取代基。各种任选地经取代的部分可以被3个或更多个取代基,优选地不超过3个取代基,并且优选地被1或2个取代基取代。应注意,在其中需要在分子取代的特定位置处的化合物(主要是由于效价)但未指出取代的情况下,该取代基被解释或理解是H,除非取代的上下文提示并非如此。

[0072] 在上下文中,术语"芳基"或"芳香族"是指具有单环(例如苯、苯基、苯甲基)或稠环(例如萘基、蒽基、菲基等)的被取代(如本文另外所述)或未被取代的单价芳香族基团,并且能够在环上的任何可用稳定位置或如所呈现的化学结构中另外指示结合到根据本公开的化合物。在上下文中,芳基的其它实例可包括杂环芳香族环系,在环(单环)中具有一个或多个氮、氧或硫原子的"杂芳基",例如咪唑、呋喃基、吡咯、呋喃基、噻吩、噻唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、三唑、噁唑或稠环系统,例如吲哚、喹啉、吲哚嗪、氮杂吲哚嗪、苯并呋喃等,其可以任选地如上文所述被取代。可以提及的杂芳基包含:含氮杂芳基,如吡咯、吡啶、吡啶酮、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡唑、咪唑、三唑、三嗪、四唑、吲哚、异吲哚、吲哚嗪、氮杂吲哚嗪、噁呤、吲唑、喹啉、二氢喹啉、四氢喹啉、异喹啉、二氢异喹啉、四氢异喹啉、喹嗪、酞嗪、萘啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、喋啶、咪唑并吡啶、咪唑并三嗪、吡嗪并哒嗪、吖啶、啡啶、咔唑、咔唑啉、嘧啶、菲咯啉、菲烯、噁二唑、苯并咪唑、吡咯并吡啶、吡咯并嘧啶和吡啶并嘧啶;含硫芳香族杂环,如噻吩和苯并噻吩;含氧芳香族杂环,如呋喃、吡喃、环戊二烯并吡喃、苯并呋喃和异苯并呋喃;以及包括2个或更多个选自氮、硫和氧的杂原子的芳香族杂环,如噻唑、噻二唑、异噻唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并噻二唑、吩噻嗪、异噁唑、呋咱、吩噁嗪、吡唑并噁唑、咪唑并噻唑、噻吩并呋喃、呋喃并吡咯、吡啶并噁嗪、呋喃并吡啶、呋喃并嘧啶、噻吩并嘧啶和噁唑等,所有这些可以任选地被取代。

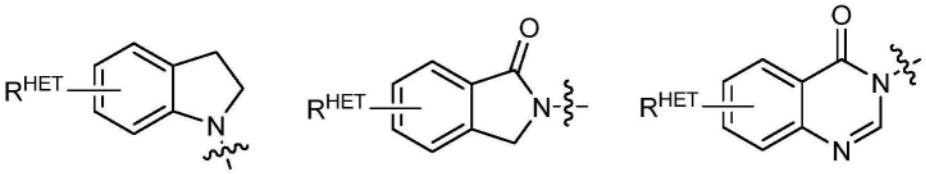
[0073] 术语"经取代的芳基"指代包括至少一个芳香族环或多个稠环的芳香族碳环基,其中至少一个为芳香族,其中环被一个或多个取代基取代。例如,芳基可以包括选自以下的取代基:-$(CH_2)_n$OH、-$(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-(C_1-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-C(O)(C_0-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-C(O)O(C_0-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-OC(O)(C_0-C_6)烷基、胺、单或双(C_1-C_6烷基)胺(其中所述胺上的烷基任选地被1或2个羟基或至多三个卤基(优选地F、Cl)基团取代)、OH、COOH、C_1-C_6烷基,优选地CH_3、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2或CN基团(其中每一个可以在苯环的邻位、间位和/或对位,优选地对位被取代)、任选地经取代的苯基(所述苯基本身优选地经由接头基团连接到PTM基团,包含ULM基团),和/或F、Cl、OH、COOH、CH_3、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2或CN基团中的至少一个(在苯环的邻位、间位和/或对位,优选地对位)、萘基(其可以任选地被取代)、任选地经取代的杂芳基(优选地任选地经取代的异噁唑(包含经甲基取代的异噁唑、任选地经取代的噁唑(包含经甲基取代的噁唑)、任选地经取代的噻唑(包含经甲基取代的噻唑)、任选地经取代的异噻唑(包含经甲基取代的异噻唑)、任选地经取代的吡咯(包含经甲基取代的吡咯)、任选地经取代的咪唑(包含甲基咪唑)、任选地经取代的苯并咪唑或甲氧基苯并咪唑、任选地经取代的氧杂咪唑或甲基氧杂咪唑、任选地经取代的二唑基团(包含甲基二唑基团)、任选地经取代的三唑基团(包含经甲基取代的三唑基团)、任选地经取代的吡啶基团(包含经卤基(优选地F)或甲基取代的吡啶基团或氧杂吡啶基团(其中吡啶基团通过氧与苯基连接))、任选地经取代的呋喃、任选地经取代的苯并呋喃、任选地经取代的二氢苯并呋喃、任选地经取代的吲哚、吲哚嗪或氮杂吲哚嗪(2、3或4-氮杂吲哚嗪)、任选地经取代的喹啉)和其组合。

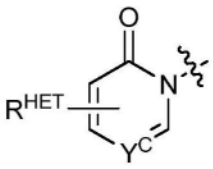
[0074] “羧基”表示基团--C(O)OR,其中R是氢、烷基、被取代的烷基、芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基,然而这些通用取代基的含义与本文所定义的相应基团的定义相同。

[0075] 术语“杂芳基(heteroaryl)”或“杂芳基(hetaryl)”可以指(但决不限于)任选被取代的喹啉(其可以连接到药效团或在喹啉环内的任何碳原子上被取代)、任选被取代的吲哚(包括二氢吲哚)、任选被取代的吲哚嗪、任选被取代的氮杂吲哚嗪(2-氮杂吲哚嗪、3-氮杂吲哚嗪或4-氮杂吲哚嗪)、任选被取代的苯并咪唑、苯并二唑、苯并呋喃、任选被取代的咪唑、任选被取代的异噁唑、任选被取代的噁唑(优选被甲基取代)、任选被取代的二唑、任选被取代的三唑、四唑、任选被取代的苯并呋喃、任选被取代的噻吩、任选被取代的噻唑(优选被甲基和/或硫醇取代)、任选被取代的异噻唑、任选被取代的三唑(优选被以下取代的1,2,3-三唑:甲基、三异丙基甲硅烷基、任选被取代的-$(CH_2)_m$-O-C_1-C_6烷基或任选被取代的-$(CH_2)_m$-C(O)-O-C_1-C_6烷基)、任选地被取代的吡啶(2-吡啶、3-吡啶或4-吡啶),或符合以下化学结构的基团:



[0076]





[0077] 其中:

[0078] S^c是CHR^{SS}、NR^{URE}或O;

[0079] R^{HET}是H、CN、NO_2、卤基(优选地Cl或F)、任选地经取代的C_1-C_6烷基(优选地被一个或两个羟基或至多三个卤基(例如,CF_3)取代)、任选地经取代的O(C_1-C_6烷基)(优选地被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)或任选地经取代的炔基-C≡C-R_a,其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选地C_1-C_3烷基);

[0080] R^{SS}是H、CN、NO_2、卤基(优选地F或Cl)、任选地经取代的C_1-C_6烷基(优选地被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)、任选地经取代的O-(C_1-C_6烷基)(优选地被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)或任选地经取代的-C(O)(C_1-C_6烷基)(优选地被一个或两个羟基或至多三个卤基取代);

[0081] R^{URE}是H、C_1-C_6烷基(优选地H或C_1-C_3烷基或-C(O)(C_1-C_6烷基)),所述基团中的每一个任选地被以下取代:一个或两个羟基或至多三个卤素(优选地氟基团)或任选地经取代的杂环,例如哌啶、吗啉、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪,其中每一个被任选地取代,并且

[0082] Y^C是N或C-R^{YC}，其中R^{YC}是H、OH、CN、NO_2、卤基(优选地Cl或F)、任选地经取代的C_1-C_6烷基(优选地被一个或两个羟基或至多三个卤基(例如，CF_3)取代)、任选地经取代的O(C_1-C_6烷基(优选地被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)或任选地经取代的炔基-C≡C-R_a，其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选地C_1-C_3烷基)。

[0083] 术语“芳烷基”和“杂芳基烷基”是指分别包括芳基或杂芳基以及符合上述定义的烷基和/或杂烷基和/或碳环和/或杂环烷基环系统的基团。

[0084] 如本文所使用的，术语“芳烷基”是指附接到上文所定义的烷基的如上文所定义的芳基。芳烷基通过烷基附接到母体部分，其中所述烷基具有一到六个碳原子。芳烷基中的芳基可以如上文所定义被取代。

[0085] 术语“杂环”指代含有至少一个杂原子(例如，N、O或S)的环状基团，并且可以是芳香族(杂芳基)或非芳香族的。因此，取决于其使用的上下文，杂芳基部分包含在杂环的定义下。在上文中描述了示例性杂芳基。

[0086] 示例性杂环包含：氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、1,4-苯并二噁烷基、1,3-苯并二氧代、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、二氢咪唑基、二氢吡喃基、二氢呋喃基、二噁烷基、二氧代戊环基(dioxolanyl)、亚乙基脲、1,3-二氧代戊环、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、呋喃基、高哌啶基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吲哚基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑烷基、异噻唑基、异噁唑烷基、异噁唑基、吗啉基、萘啶基、噁唑烷基、噁唑基、吡啶酮、2-吡咯烷酮、吡啶、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、哌啶基、邻苯二甲酰亚胺、琥珀酰亚胺、吡嗪基、吡唑啉基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢喹啉、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、四氢噻吩、噁烷、氧杂环丁烷基、氧硫杂环戊烷基(oxathiolanyl)、硫化环戊烷(thiane)等。

[0087] 杂环基可以任选地被选自由以下组成的组的成员取代：烷氧基、经取代的烷氧基、环烷基、经取代的环烷基、环烯基、经取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨酰基、氨基酰氧基、氧基氨酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代酮基、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、经取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO芳基、-SO-杂芳基、-SO2-烷基、-SO2-经取代的烷基、-SO2-芳基、氧基(=O)和-SO2-杂芳基。此类杂环基可以具有单个环或多个稠环。氮杂环和杂芳基的实例包含但不限于吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲哚嗪、异吲哚、吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉嗪、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、咔唑、咔啉、菲啶、吖啶、菲咯啉、异噻唑、吩嗪、异噁唑、吩噁嗪、吩噻嗪、咪唑烷、咪唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吗啉代、哌啶基、四氢呋喃基等以及含N-烷氧基-氮的杂环。术语“杂环”还包括双环基团，其中杂环中的任一个与苯环或环己烷环或另一杂环(例如吲哚基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基等)稠合。

[0088] 术语“环烷基”可以指(但决不限于)衍生自如本文中所定义的单环或多环烷基或环烷烃的单价基团，例如环中具有三个至二十个碳原子的饱和单环烃基，包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。术语“被取代的环烷基”可以指(但决不限于)单环或多环烷基，且被一个或多个取代基取代，例如氨基、卤素、烷基、被取代的烷基、碳氧基、碳基巯基、芳基、硝基、巯基或磺酸基，而这些通用取代基具有与如此图例中所定义的相应

基团的定义相同的含义。

[0089] “杂环烷基”是指单环或多环烷基，其中其环状结构中的至少一个环碳原子被选自由N、O、S或P组成的组的杂原子替换。“经取代的杂环烷基”是指单环或多环烷基，其中其环状结构中的至少一个环碳原子被选自由N、O、S或P组成的组的杂原子替换，并且所述基团含有一个或多个选自由以下组成的组的取代基：卤素、烷基、经取代的烷基、二价碳基氧基、二价碳基巯基、芳基、硝基、巯基或磺酸基，而这些通用取代基的含义与如此图例中所定义的相应基团的定义相同。

[0090] 术语“烃基”应该意指含有碳和氢并且可以是完全饱和的、部分不饱和的或芳香族的并且包含芳基、烷基、烯基和炔基的化合物。

[0091] 术语“独立地”在本文中用于指示被独立地应用、随应用而独立地变化的变量。

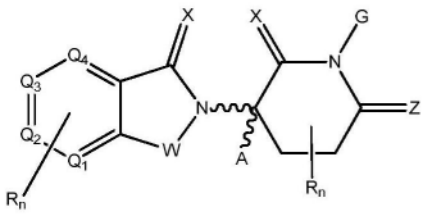
[0092] 术语“低级烷基”指代甲基、乙基或丙基。

[0093] 术语“低级烷氧基”指代甲氧基、乙氧基或丙氧基。

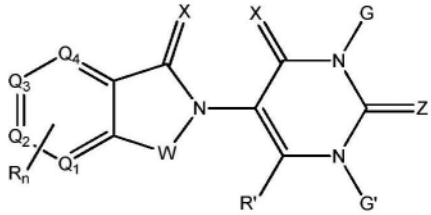
[0094] 示例性CLM

[0095] 新酰亚胺化合物

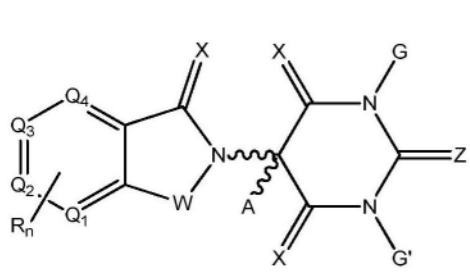
[0096] 一方面，本说明书提供了可用于结合和/或抑制人小脑蛋白的化合物。在某些实施例中，化合物选自以下化学结构：

[0097] 

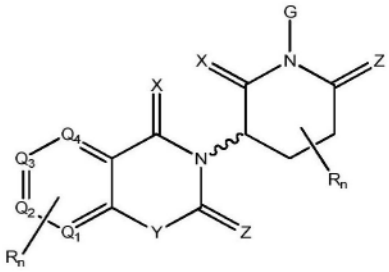
(a1)



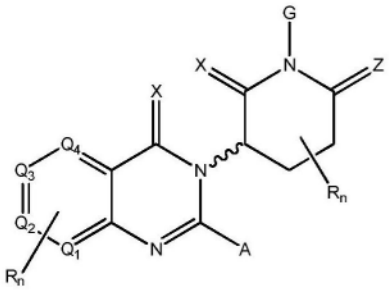
(b)



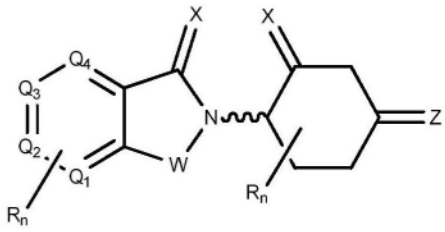
（c）



（d1）

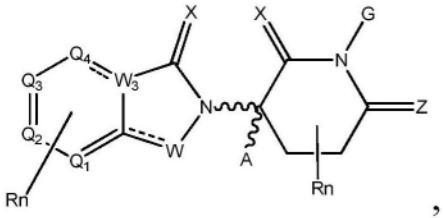


（e）



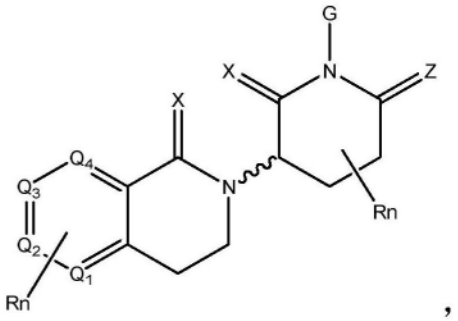
（f）、

[0098]



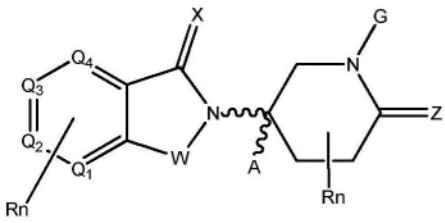
，

（a2）



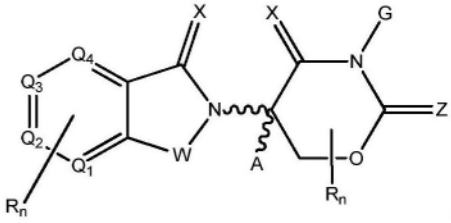
，

（d2）



、或

（a3）



、

（a4）

[0099] 其中：

[0100] 式(a)至(f)的W选自基团CH_2、O、CHR、C＝O、SO_2、NH、N、任选地经取代的环丙基、任选地经取代的环丁基和N-烷基；

[0101] W_3为C或N；

[0102] 式(a)至(f)的X不存在或独立地选自O、S和CH_2；

[0103] 式(a)至(f)的Y独立地选自CH_2、-C＝CR’、NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S；

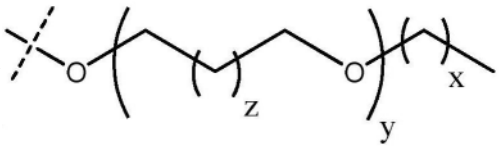
[0104] 式(a)至(f)的Z不存在或独立地选自基团O、S和CH_2，除了X和Z两者不能都是CH_2或都不存在以外；

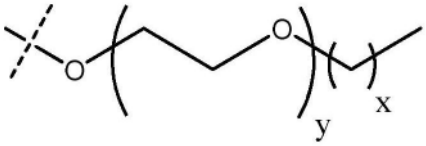
[0105] 式(a)至(f)的G和G'独立地选自基团H、任选地经取代的直链或支链烷基、OH、R'OCOOR、R'OCONRR"、任选地被R'取代的CH_2-杂环基以及任选地被R'取代的苄基;

[0106] 式(a)至(f)的Q1-Q4中的每一者独立地表示被独立地选自H、R、N或N-氧化物的基团取代的碳C或N;或者式(a)至(f)的Q1-Q4中的每一者独立地表示N、CH或CR;

[0107] 式(a)至(f)的A选自基团H、任选地经取代的直链或支链烷基、环烷基、Cl和F;

[0108] 式(a)至(f)的n表示1至10的整数(例如,1-4、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10);

[0109] 式(a)至(f)的R包括但不限于:H、-C(=O)R'(例如,羧基)、-CONR'R"(例如,酰胺基团)、-OR'(例如,OH或OCH_3)、-NR'R"(例如,胺基团)、-SR'、-SO_2R'、-SO_2NR'R"、-CR'R"-、-CR'NR'R"-、$(-CR'O)_{n'}$R"、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的芳基(例如,任选地经取代的C5-C7芳基)、任选地经取代的烷基-芳基(例如,包含以下中的至少一者的烷基-芳基:任选地经取代的C1-C6烷基、任选地经取代的C5-C7芳基或其组合)、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的烷基(例如,任选地被一个或多个卤素、环烷基(例如,C3-C6环烷基)或芳基(例如,C5-C7芳基)取代的C1-C6直链或支链烷基)、任选地经取代的烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丁氧基、丙氧基、戊氧基或已氧基;其中所述烷氧基可以被一个或多个卤素、烷基、卤代烷基、氟烷基、环烷基(例如,C3-C6环烷基)或芳基(例如,C5-C7芳基)取代)、任选地经取代的 

(例如,任选地被一个或多个卤素、烷基、卤代烷基、氟烷基、环烷基(例如,C3-C6环烷基)或芳基(例如,C5-C7芳基)取代)、任选地经取代的 

(例如,任选地被一个或多个卤素、烷基、卤代烷基、氟烷基、环烷基(例如,C3-C6环烷基)或芳基(例如,C5-C7芳基)取代)、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环基、-P(O)(OR')R"、-P(O)R'R"、-OP(O)(OR')R"、-OP(O)R'R"、-Cl、-F、-Br、-I、-CF_3、-CN、-NR'SO_2NR'R"、-NR'CONR'R"、-CONR'COR"、-NR'C(=N-CN)NR'R"、-C(=N-CN)NR'R"、-NR'C(=N-CN)R"、-NR'C(=C-NO_2)NR'R"、-SO_2NR'COR"、-NO_2、-CO_2R'、-C(C=N-OR')R"、-CR'=CR'R"、-CCR'、-S(C=O)(C=N-R')R"、-SF_5和-OCF_3;

[0110] x、y和z中的每一者独立地为0、1、2、3、4、5或6;

[0111] 式(a)至(f)的R'和R"各自独立地选自H、任选地经取代的直链或支链烷基(例如,甲基或乙基)、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的杂环、-C(=O)A、任选地经取代的杂环基;

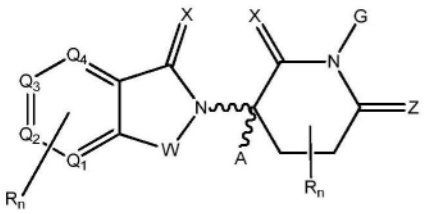
[0112] 式(a)至(f)的n'为1至10的整数(例如1-4、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10);

[0113] 表示单键或双键;和

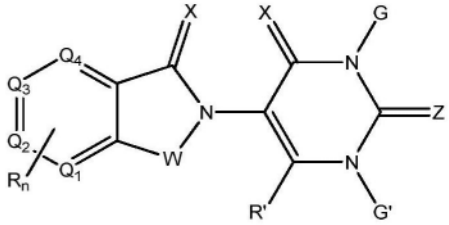
[0114] 式(a)至(f)的表示可以是立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键。

[0115] 示例性CLM

[0116] 在本文所述的任何化合物中,CLM包含选自以下的化学结构:

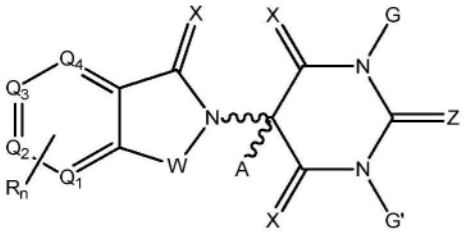


（a1）

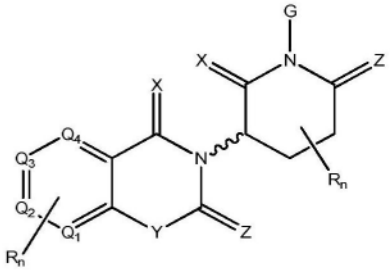


（b）

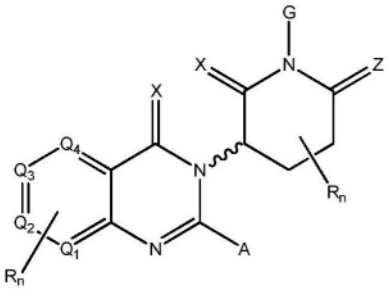
[0117]



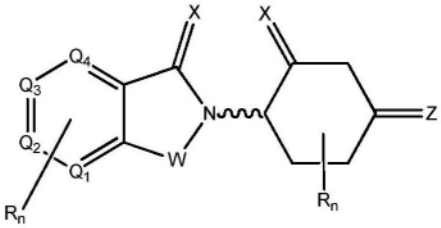
（c）



（d2）

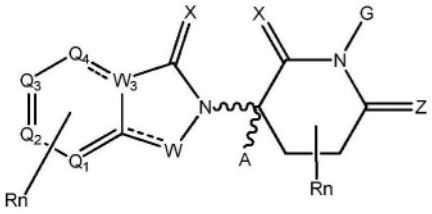


（e）

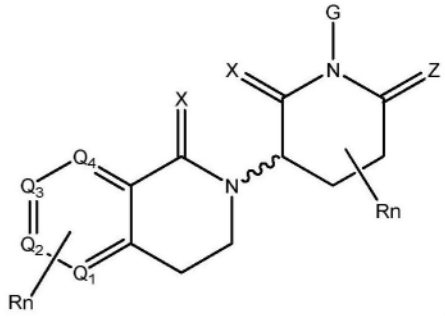


（f）

[0118]



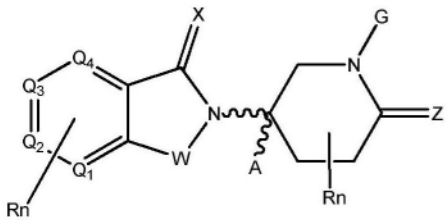
，



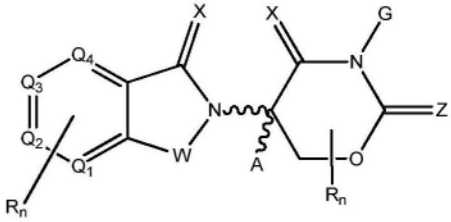
，

（a2）

（d2）



、或



、

（a3）

（a4）

[0119] 其中：

[0120] 式(a)至(f)的W选自基团CH_2、O、CHR、C＝O、SO_2、NH、N、任选地经取代的环丙基、任选地经取代的环丁基和N-烷基；

[0121] W_3为C或N；

[0122] 式(a)至(f)的X不存在或独立地选自O、S和CH_2；

[0123] 式(a)至(f)的Y独立地选自CH_2、-C＝CR'、NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S；

[0124] 式(a)至(f)的Z不存在或独立地选自基团O、S和CH_2，除了X和Z两者不能都是CH_2或都不存在以外；

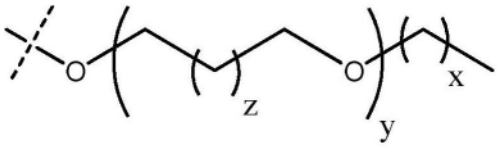
[0125] 式(a)至(f)的G和G'独立地选自基团H、任选地经取代的直链或支链烷基、OH、R'OCOOR、R'OCONRR"、任选地被R'取代的CH_2-杂环基以及任选地被R'取代的苄基；

[0126] 式(a)至(f)的Q1-Q4中的每一者独立地表示被独立地选自H、R、N或N-氧化物的基团取代的碳C或N；或者式(a)至(f)的Q1-Q4中的每一者独立地表示N、CH或CR；

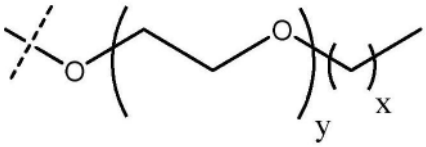
[0127] 式(a)至(f)的A选自基团H、任选地经取代的直链或支链烷基、环烷基、Cl和F；

[0128] 式(a)至(f)的n表示1至10的整数(例如，1-4、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)；

[0129] 式(a)至(f)的R包括但不限于：H、-C(＝O)R'(例如，羧基)、-CONR'R"(例如，酰胺基团)、-OR'(例如，OH)、-NR'R"(例如，胺基团)、-SR'、-SO2R'、-SO2NR'R"、-CR'R"-、-CR'NR'R"-、$(-CR'O)_{n'}R"$、任选地经取代的芳基(例如，任选地经取代的C5-C7芳基)、任选地经取代的烷基-芳基(例如，包含以下中的至少一者的烷基-芳基：任选地经取代的C1-C6烷基、任选地经取代的C5-C7芳基或其组合)、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的直链或支链烷基(例如，任选地被一个或多个卤素、环烷基(例如，C3-C6环烷基)或芳基(例如，C5-C7芳基)取代的C1-C6直链或支链烷基)、任选地经取代的烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丁氧基、丙氧基、戊氧基或己氧基；其中所述烷氧基可以被一个或多个卤素、烷基、卤代烷基、氟烷基、环烷基(例如，C3-C6环烷基)或芳基(例如，C5-C7芳基)取代)、任选地经取代的



(例如，任选地被一个或多个卤素、烷基、卤代烷基、氟烷基、环烷基(例如，C3-C6环烷基)或芳基(例如，C5-C7芳基)取代)、任选地经取代的



(例如，任选地被一个或多个卤素、烷基、卤代烷基、氟烷基、环烷基(例如，C3-C6环烷基)或芳基(例如，C5-C7芳基)取代)、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环基、-P(O)(OR')R"、-P(O)R'R"、-OP(O)(OR')R"、-OP(O)R'R"、-Cl、-F、-Br、-I、-CF3、-CN、-NR'SO2NR'R"、-NR'CONR'R"、-CONR'COR"、-NR'C(＝N-CN)NR'R"、-C(＝N-CN)NR'R"、-NR'C(＝N-CN)R"、-NR'C(＝C-NO2)NR'R"、-SO2NR'COR"、-NO2、-CO2R'、-C(C＝N-OR')R"、-CR'＝CR'R"、-CCR'、-S(C＝O)(C＝N-R')R"、-SF5和-OCF3；

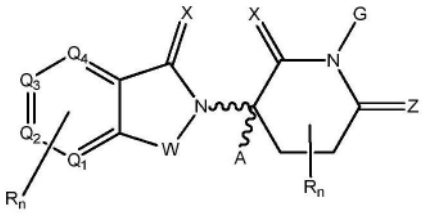
[0130] x、y和z中的每一者独立地为0、1、2、3、4、5或6；

[0131] 式(a)至(f)的R'和R"各自独立地选自键、H、任选地经取代的直链或支链烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的杂环、-C(＝O)A、任选地经取代的杂环基；

[0132] 式(a)至(f)的n'为1至10的整数(例如1-4、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)；并且

[0133] 式(a)至(f)的〰表示可以是立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键。

[0134] 在本文所描述的任何方面或实施例中,CLM或ULM包括选自以下基团的化学结构:

[0135] 

[0136] 其中:

[0137] W选自由以下组成的组:CH_2、O、CHR、C=O、NH和N;

[0138] 每个X不存在或独立地选自由以下组成的组:O、S和CH_2;

[0139] Z不存在或选自由以下组成的组:O、S和CH_2;

[0140] G选自由以下组成的组:H、甲基、OH;

[0141] Q_1、Q_2、Q_3和Q_4中的每一者独立地表示被独立地选自H、R、N或N-氧化物的基团取代的N或C;或者Q_1、Q_2、Q_3和Q_4中的每一者独立地表示N、CH或CR;

[0142] A独立地选自基团H、未经取代的或经取代的直链或支链烷基、环烷基、Cl和F;

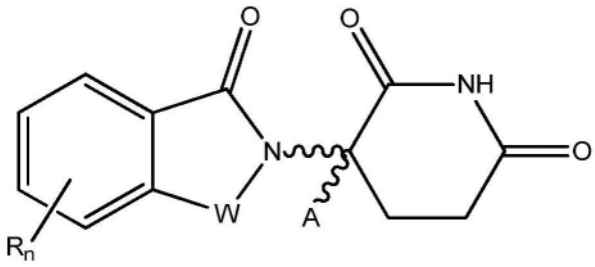
[0143] n为1至4的整数(例如,1或2、1至3、1、2、3或4);

[0144] R包括键、H、-OR'、-NR'R"、-CR'R"-、-未经取代的或经取代的直链或支链C1-C6直链或支链烷基(例如,C1-C3烷基和/或任选地被一个或多个卤素取代)、未经取代的或经取代的烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丁氧基、丙氧基、戊氧基或己氧基;其中所述烷氧基任选地被一个或多个卤素、C1-C3烷基、卤代烷基或C1-C3氟烷基取代)、任选地经取代的4-6元环烷基、任选地经取代的4-6元杂环烷基、-Cl、-F、-Br、-I、-CF_3、-CN和-NO_2,其中一个R与所述L共价连接;

[0145] R'和R"独立地选自由以下组成的组:键H和经取代的或未经取代的C1-C4烷基(例如,甲基或乙基);

[0146] 〰表示可为立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键。

[0147] 在本文所描述的任何方面或实施例中,CLM或ULM包括选自以下基团的化学结构:

[0148] 

式(g)

[0149] 其中:

[0150] 式(g)的W选自基团CH_2、O、C=O、NH和N-烷基;

[0151] 式(g)的A为H、甲基或任选地经取代的直链或支链烷基;

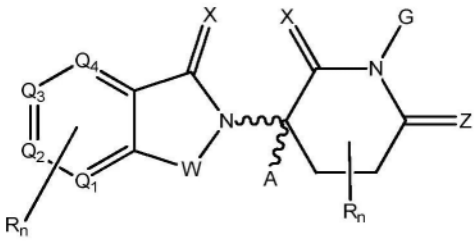
[0152] n为1至4的整数;

[0153] 式(g)的R独立地选自H、O、OH、N、NH、NH_2、甲基、任选地经取代的直链或支链烷基(例如,任选地经取代的直链或支链C1-C6烷基)、C1-C6烷氧基、-烷基-芳基(例如,包括C1-

C6烷基、C4-C7芳基或其组合中的至少一者的-烷基-芳基)、芳基(例如,C5-C7芳基)、胺、酰胺或羧基),其中一个R或W任选地被修饰为与PTM、化学接头基团(L)、ULM、CLM(或CLM')或其组合共价连接;并且

[0154] 式(g)的〰表示可为立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键。

[0155] 在本文所描述的任何方面或实施例中,CLM或ULM具有以下结构:

[0156] 

[0157] 其中:

[0158] W为CH_2、O、CHR(例如,CH(CH_3))、C=O、NH或N;

[0159] 每个X不存在或独立地选自O、S和CH_2;

[0160] Z为O、S或CH_2;

[0161] G为H、甲基或OH;

[0162] Q_1、Q_2、Q_3和Q_4中的每一者独立地表示被H或R取代的N或C;

[0163] A为H、未经取代的或经取代的直链或支链烷基、Cl或F;

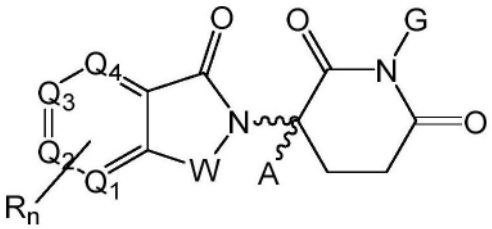
[0164] n为1至4的整数(例如,1或2、1至3、1、2、3或4);

[0165] 每个R独立地为键、H、-OR'、-NR'R"、-CR'R"-、-未经取代的或经取代的直链或支链C1-C6直链或支链烷基(例如,C1-C3烷基和/或任选地被一个或多个卤素取代)、未经取代的或经取代的烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丁氧基、丙氧基、戊氧基或己氧基;其中所述烷氧基任选地被一个或多个卤素、C1-C3烷基、卤代烷基或C1-C3氟烷基取代)、任选地经取代的4-6元环烷基、任选地经取代的4-6元杂环烷基、-Cl、-F、-Br、-I、-CF_3、-CN或-NO_2,其中一个R与所述L共价连接;

[0166] R'和R"各自独立地选自键H和经取代的或未经取代的C1-C4烷基(例如,甲基或乙基);并且

[0167] 〰表示可为立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键。

[0168] 在本文所描述的任何方面或实施例中,CLM或ULM具有以下结构:

[0169] 

[0170] 其中:

[0171] W为CH_2、O、CH(C_{1-3}烷基)(例如,CH(CH_3))、C=O;

[0172] G为H、甲基或OH;

[0173] Q_1、Q_2、Q_3和Q_4中的每一者独立地表示N、CH或CR;

[0174] A为H、未经取代的或经取代的直链或支链烷基、Cl或F;

[0175] n为1至4的整数;

[0176] R为键、H、-OR'、-NR'R"、-CR'R"-、-未经取代的或经取代的直链或支链C1-C6直链或支链烷基(例如,C1-C3烷基和/或任选地被一个或多个卤素取代)、未经取代的或经取代的烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丁氧基、丙氧基、戊氧基或己氧基;其中所述烷氧基任选地被一个或多个卤素、C1-C3烷基、卤代烷基或C1-C3氟烷基取代)、任选地经取代的4-6元环烷基、任选地经取代的4-6元杂环烷基、-Cl、-F、-Br、-I、-CF_3、-CN或-NO_2,其中一个R与所述L共价连接;

[0177] R'和R"各自独立地选自键H和经取代的或未经取代的C1-C4烷基(例如,甲基或乙基);并且

[0178] ~~~表示可为立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键。

[0179] 在本文所述的任何方面或实施例中,R选自:O、OH、N、NH、NH_2、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-烷基-芳基(例如,包括C1-C6烷基、C4-C7芳基或其组合中的至少一者的-烷基-芳基)、芳基(例如,C5-C7芳基)、胺、酰胺或羧基。

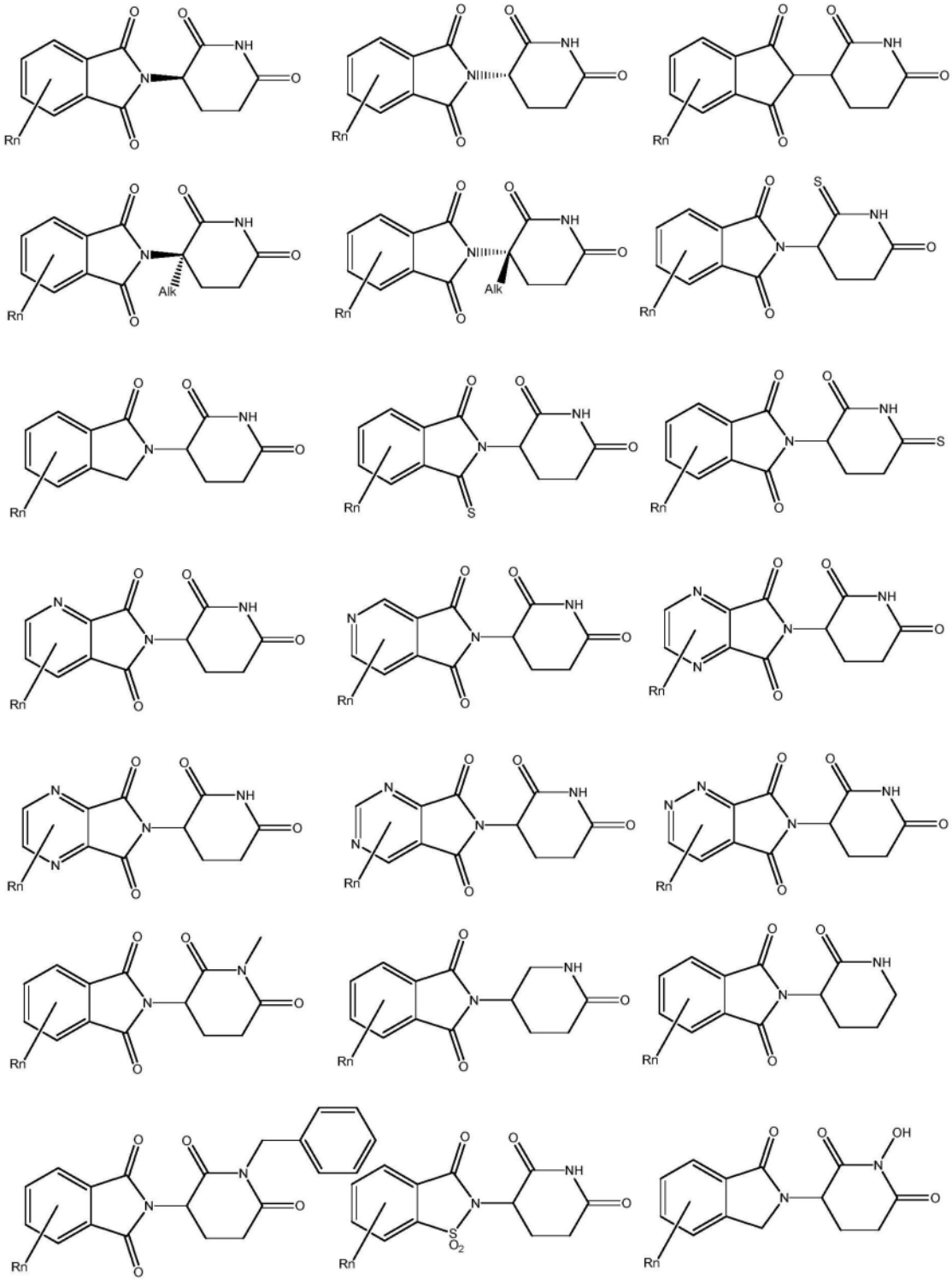
[0180] 在本文所描述的任何方面或实施例中,至少一个R(例如,选自以下的R基团:O、OH、N、NH、NH_2、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-烷基-芳基(例如,包括C1-C6烷基、C4-C7芳基或其组合中的至少一者的-烷基-芳基)、芳基(例如,C5-C7芳基)、胺、酰胺或羧基)或W被修饰成与PTM、化学接头基团(L)、ULM、CLM'(例如,CLM'是与第一CLM具有相同或不同结构的另外的CLM)或其组合共价连接。

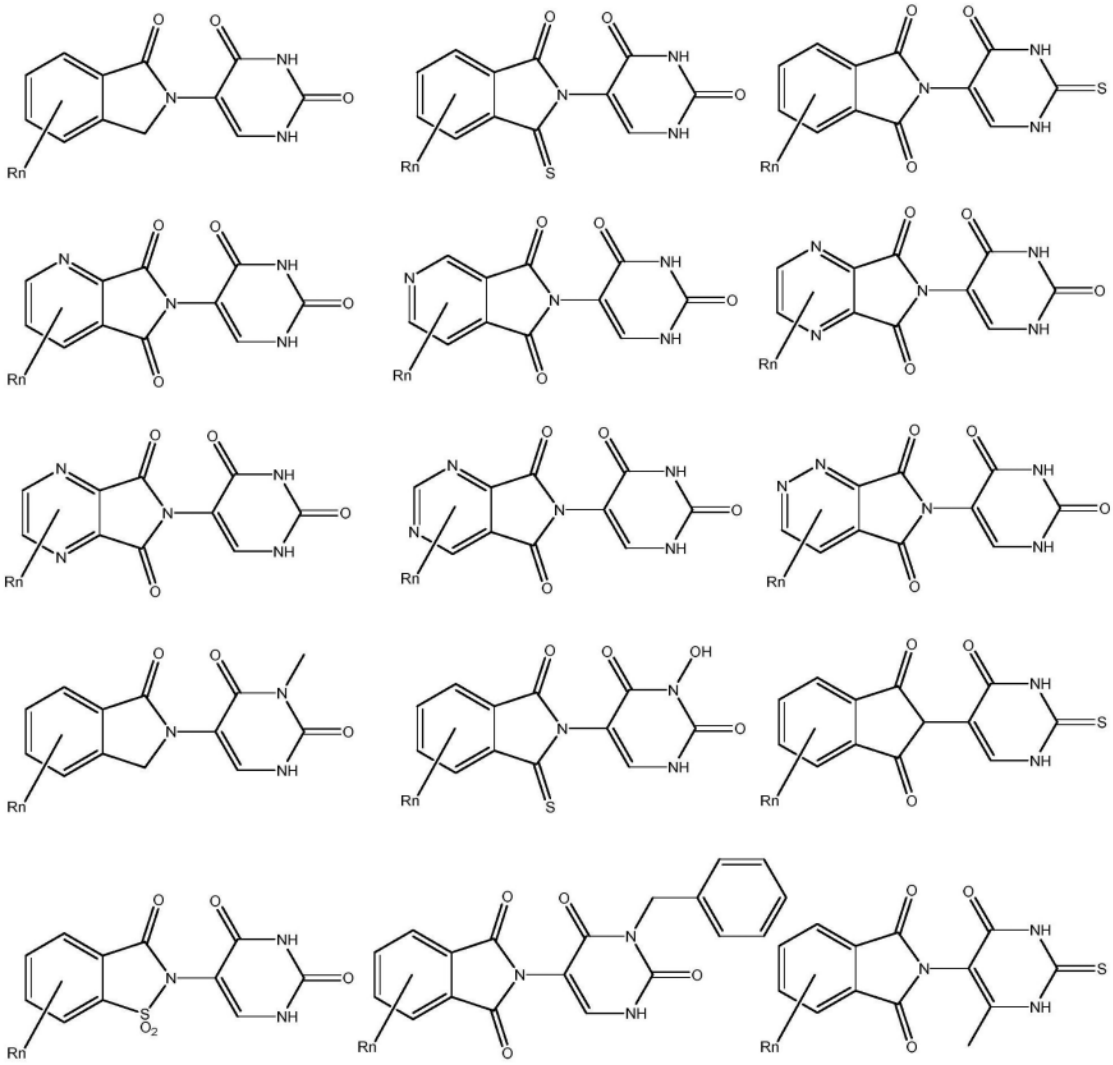
[0181] 在本文所描述的实施例中的任一者中,式(a)至(g)的W、X、Y、Z、G、G'、R、R'、R"、Q1-Q4、A和Rn可以独立地与接头和/或一个或多个PTM、ULM、CLM或CLM'基团所附接的接头共价偶联。

[0182] 在本文所描述的各方面或实施例中的任一者中,在CLM的芳基或杂芳基上,R_n包括1至4个独立选择的官能团或原子,例如,O、OH、N、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-烷基-芳基(例如,-烷基-芳基,其包括C1-C6烷基、C4-C7芳基或其组合中的至少一种)、芳基(例如,C5-C7芳基)、胺、酰胺或羧基,并且任选地,其中一个被修饰成与PTM、化学接头基团(L)、ULM、CLM(或CLM')或其组合共价连接。

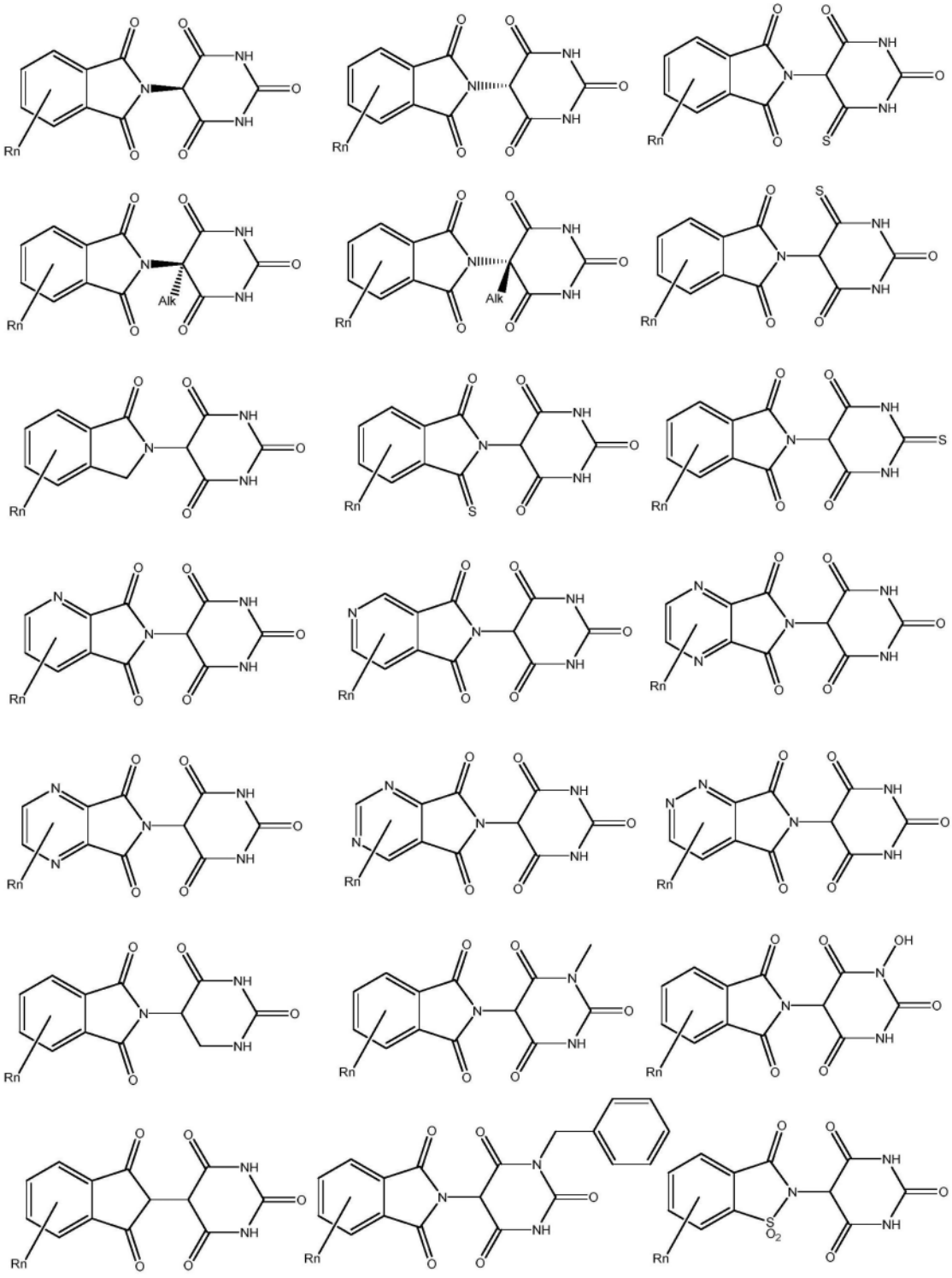
[0183] 更具体地讲,CLM的非限制性实例包括下文所示的那些以及起于下文分子中所示的1种或多种不同特征的组合的那些"杂合"分子。

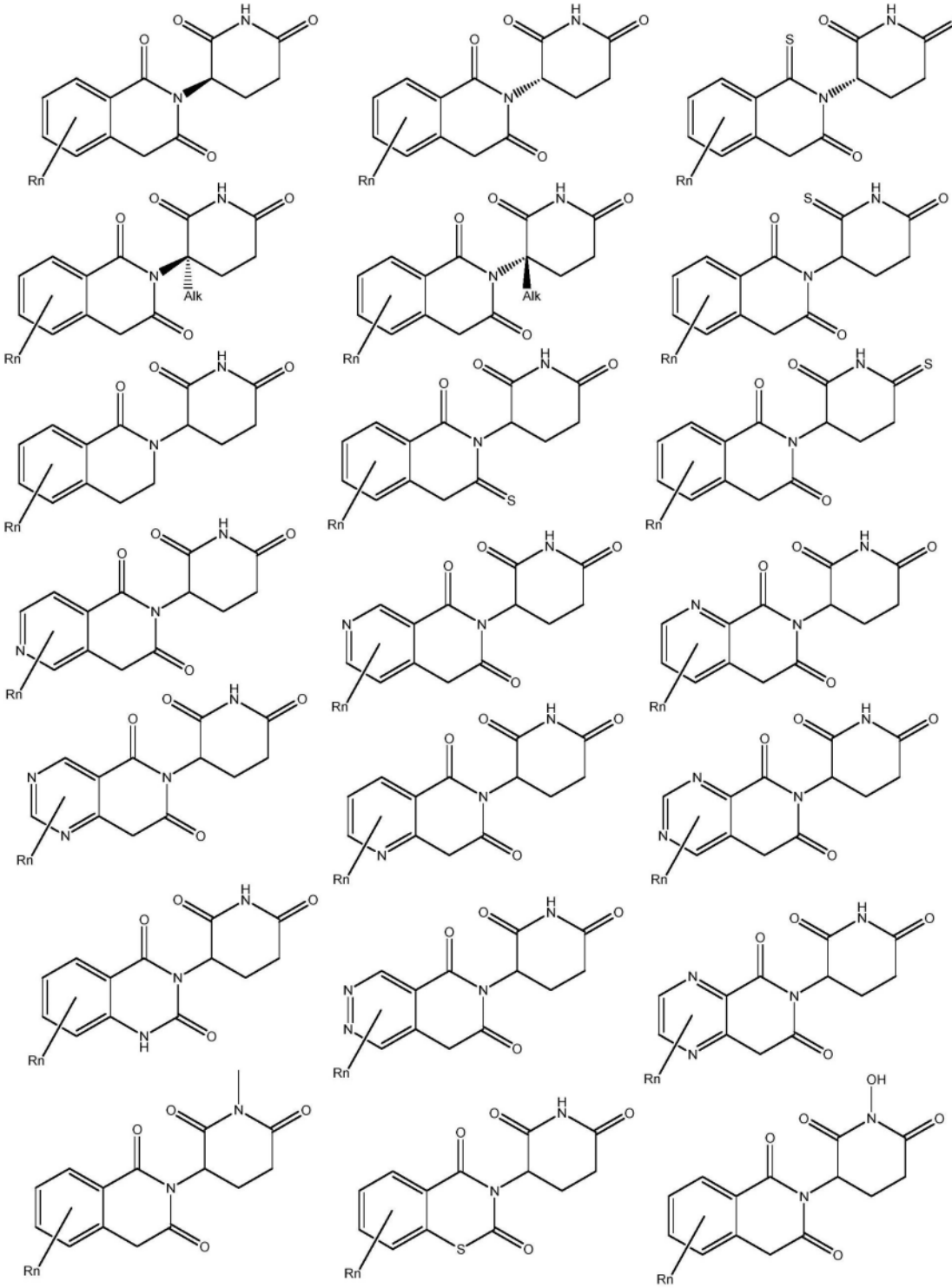
[0184]

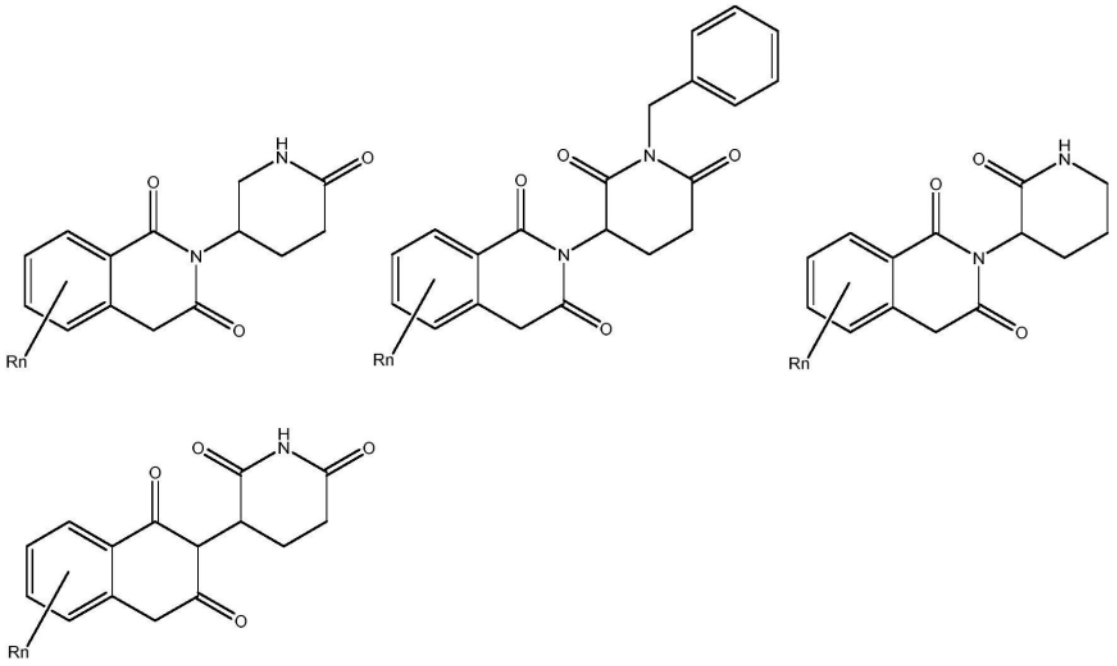


[0185] 

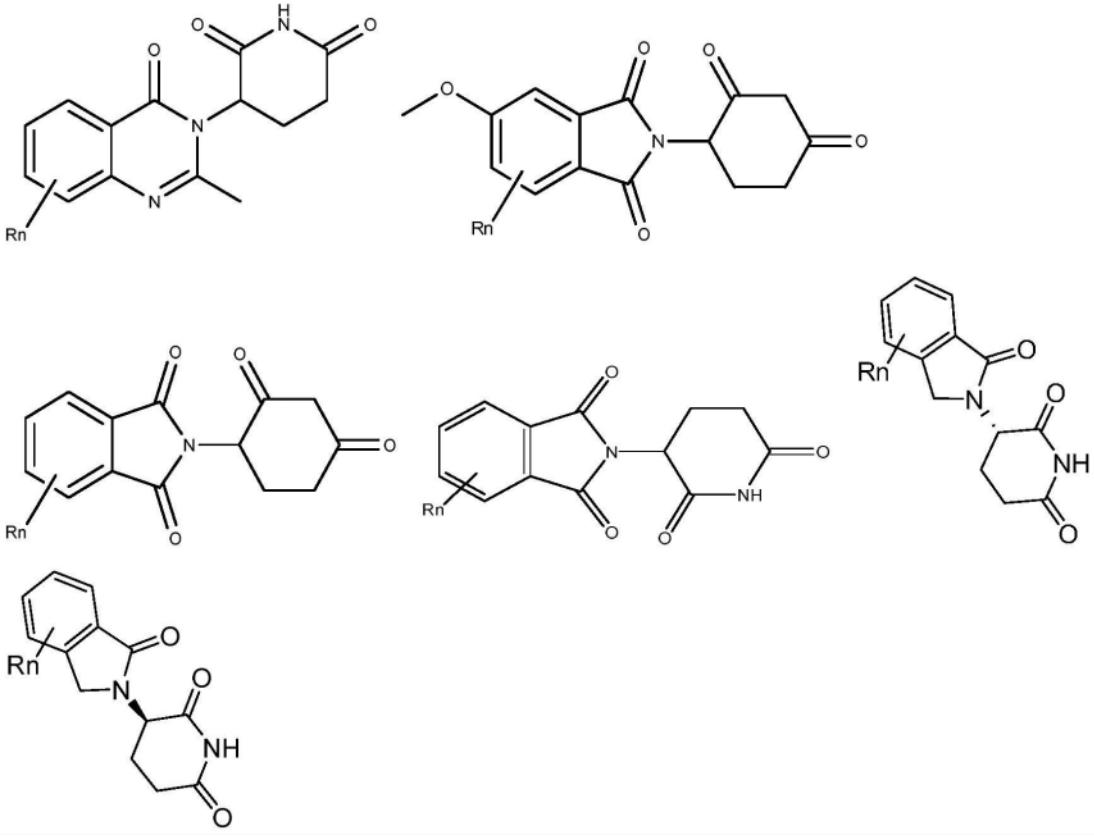
[0186]



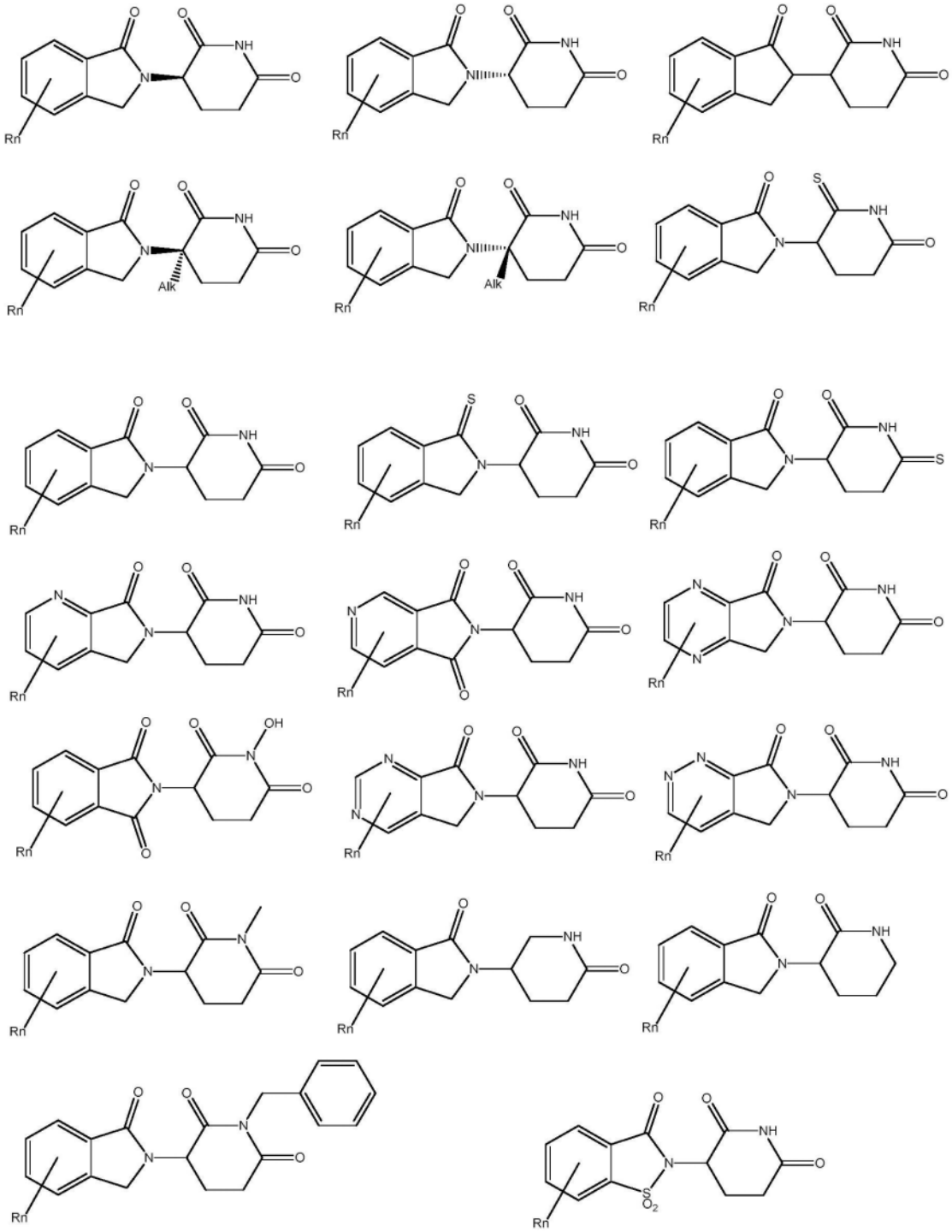
[0187] 



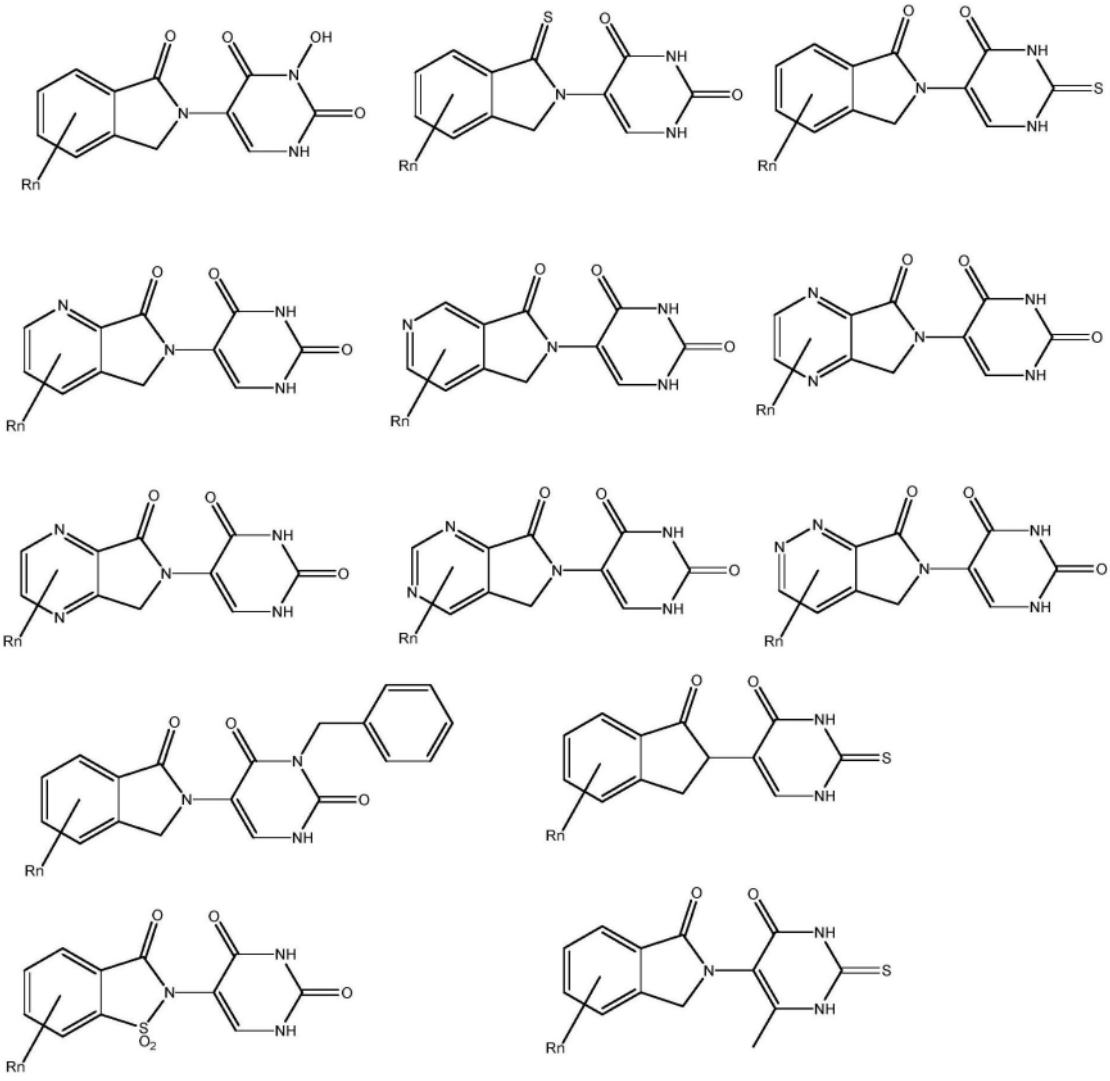
[0188]

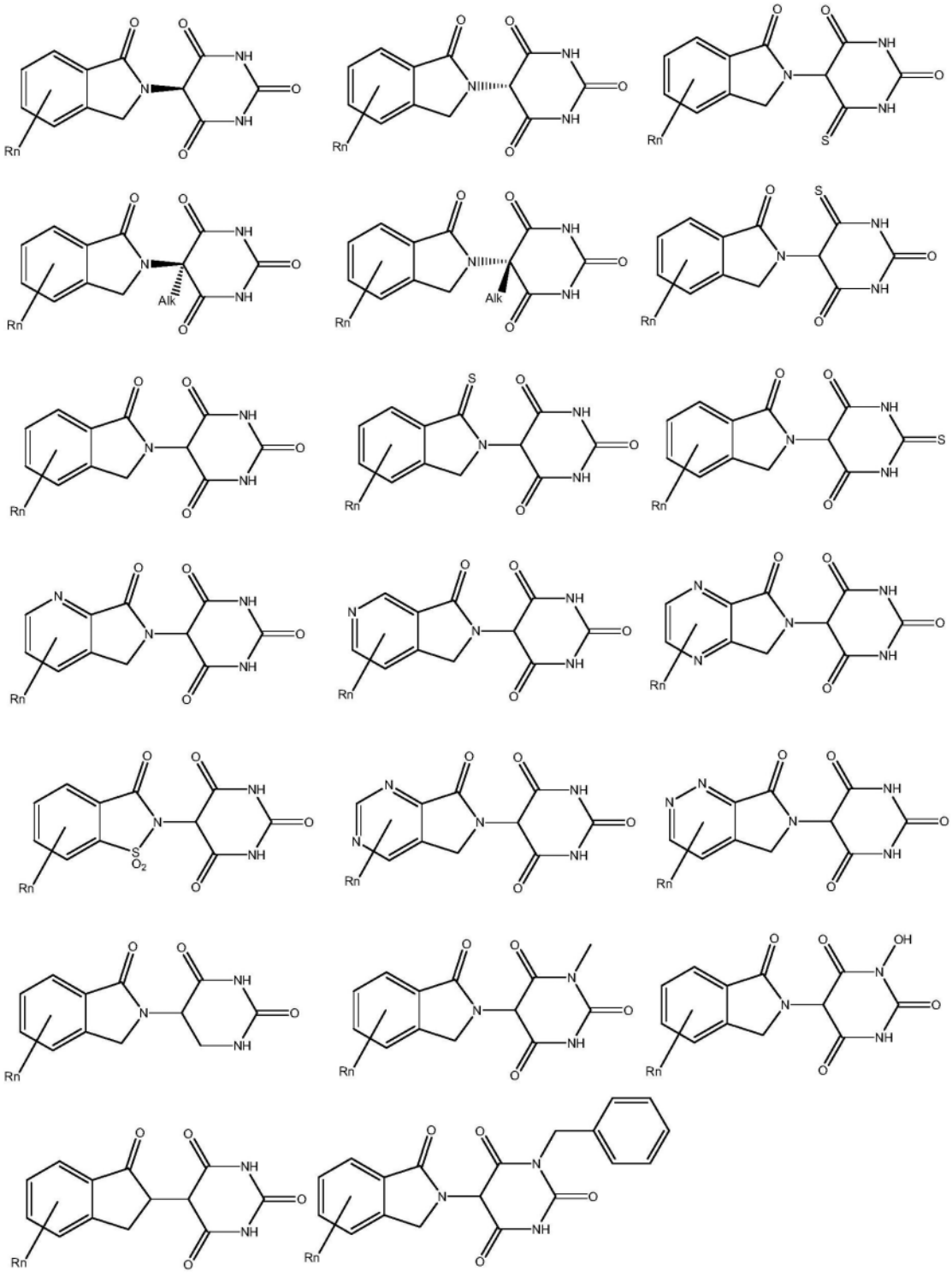


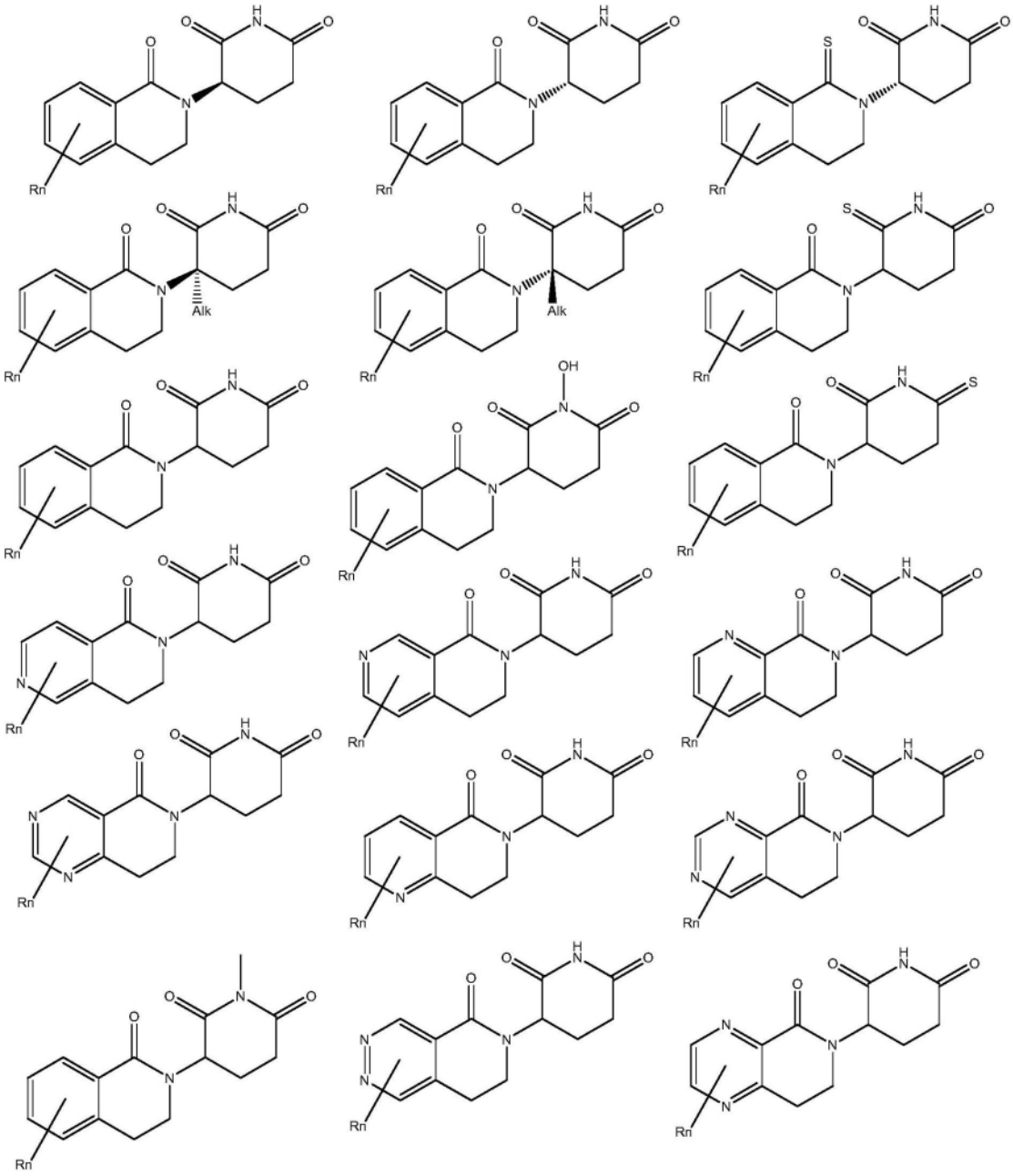
[0189]

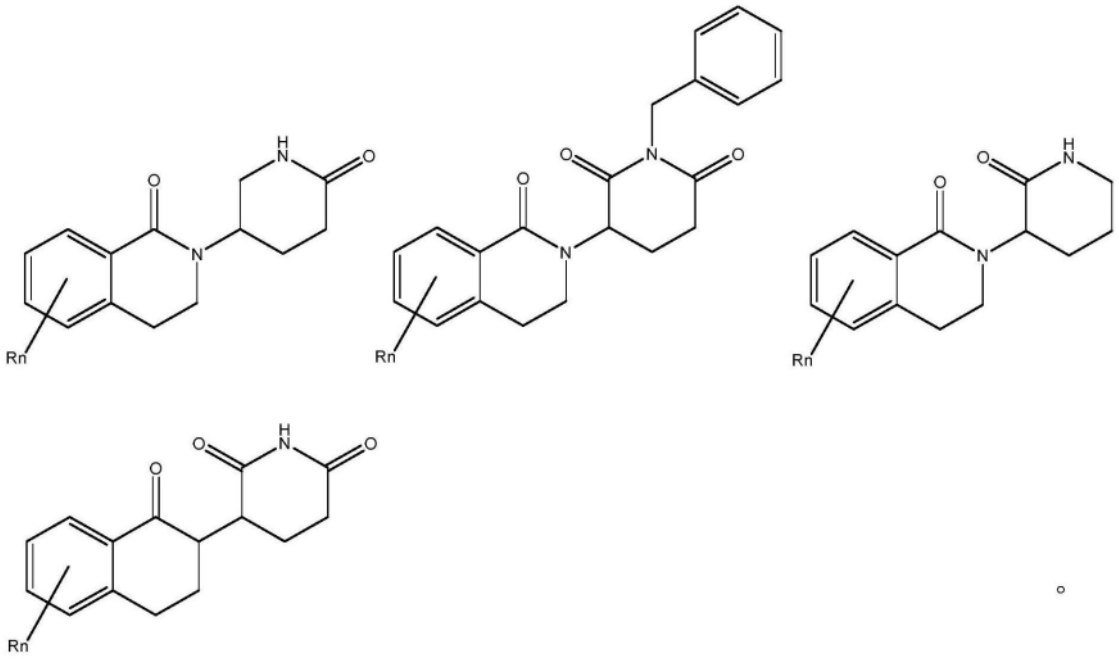


[0190]



[0191] 

[0192] 

[0193] 

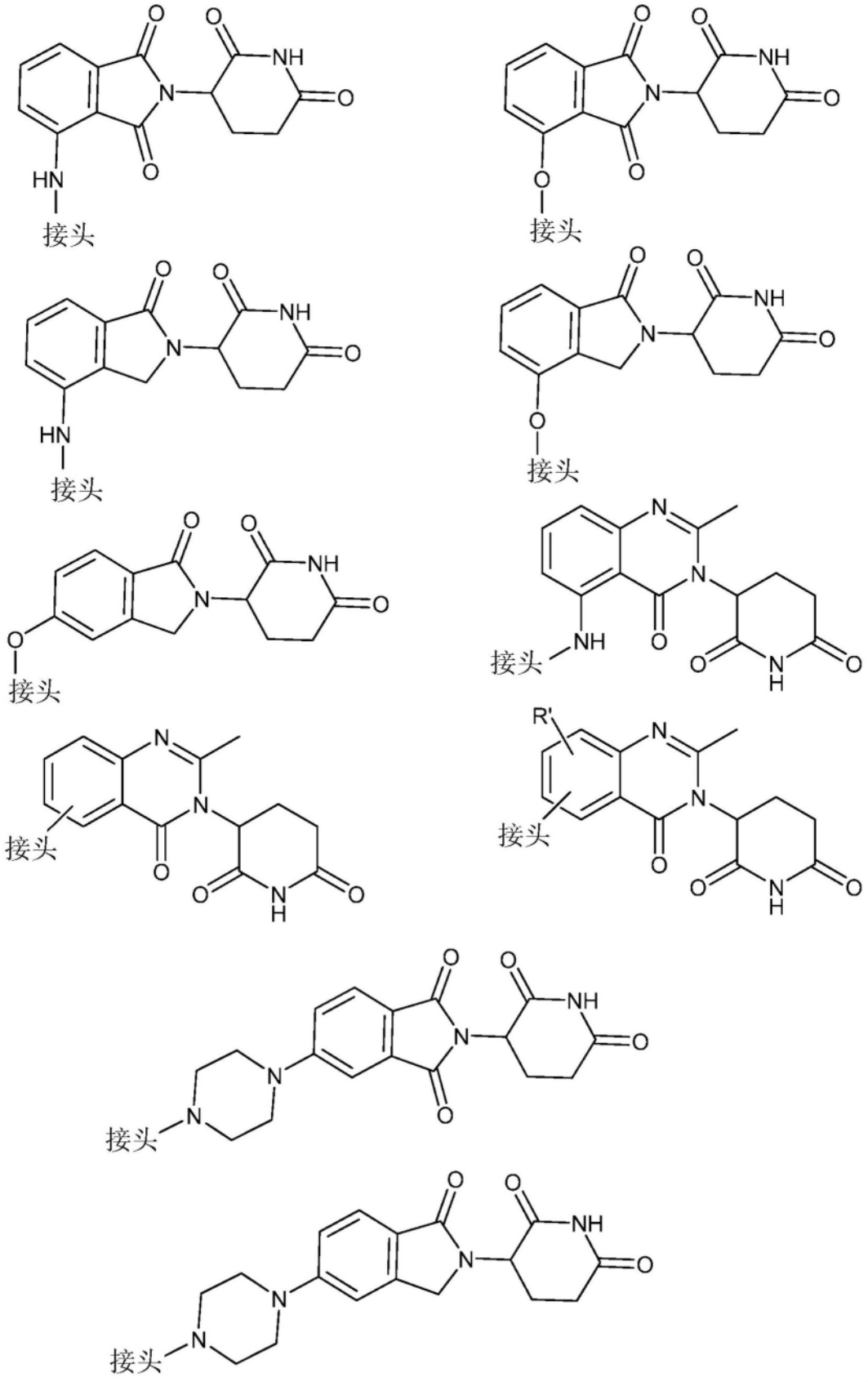
[0194] 在本文所描述的实施例中的任一者中,W、R^1、R^2、Q_1、Q_2、Q_3、Q_4和Rn可以独立地与接头和/或一个或多个PTM、ULM、ULM'、CLM或CLM'基团所附接的接头共价偶联。

[0195] 在本文所描述的实施例中的任一者中,R^1、R^2、Q_1、Q_2、Q_3、Q_4和Rn可以独立地与接头和/或一个或多个PTM、ULM、ULM'、CLM或CLM'基团所附接的接头共价偶联。

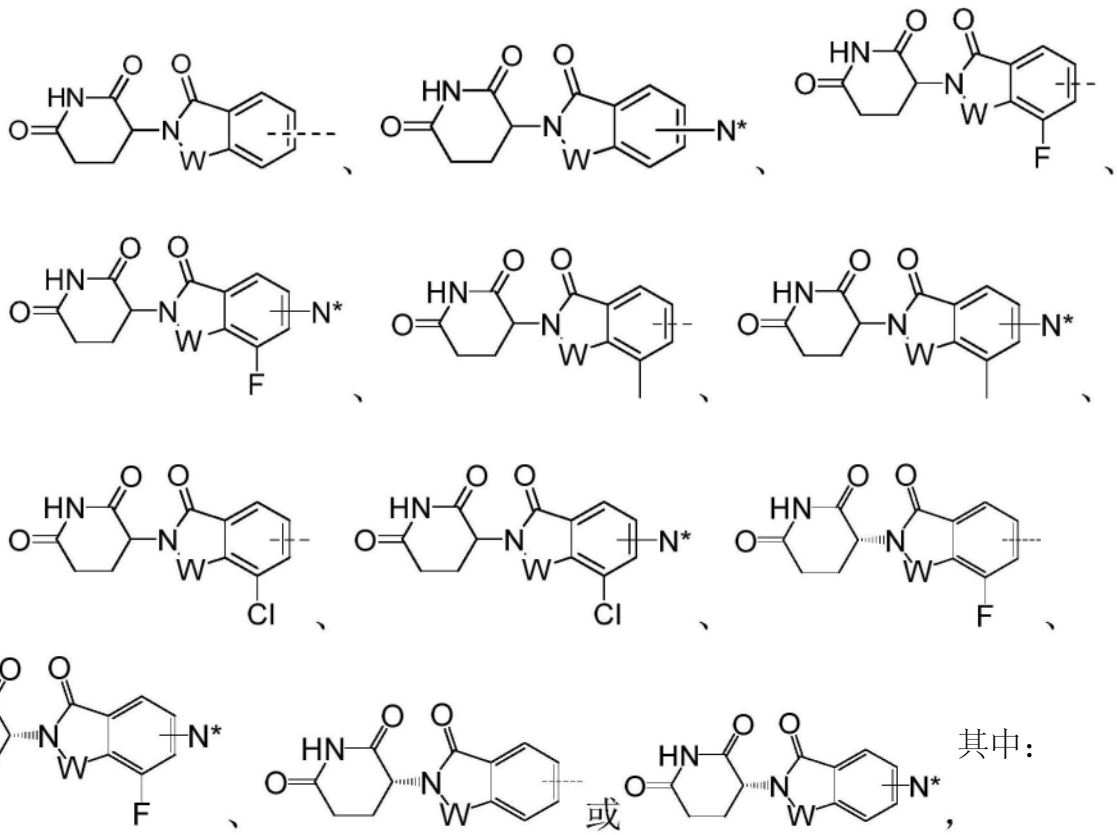
[0196] 在本文所描述的实施例中的任一者中,Q_1、Q_2、Q_3、Q_4和Rn可以独立地与接头和/或一个或多个PTM、ULM、ULM'、CLM或CLM'基团所附接的接头共价偶联。

[0197] 在本文所描述的任何方面或实施例中,R_n被修饰成与接头基团(L)、PTM、ULM、具有与CLM相同的化学结构的第二CLM、CLM'、第二接头或其中任何多个或其组合共价接合。

[0198] 在某些情况下,"CLM"可以是结合至人小脑蛋白E3连接酶的酰亚胺。这些酰亚胺和接头附接点可以是但不限于下述结构:

[0199] 

[0200] 在本文所描述的任何方面或实施例中,CLM选自:

[0201] 

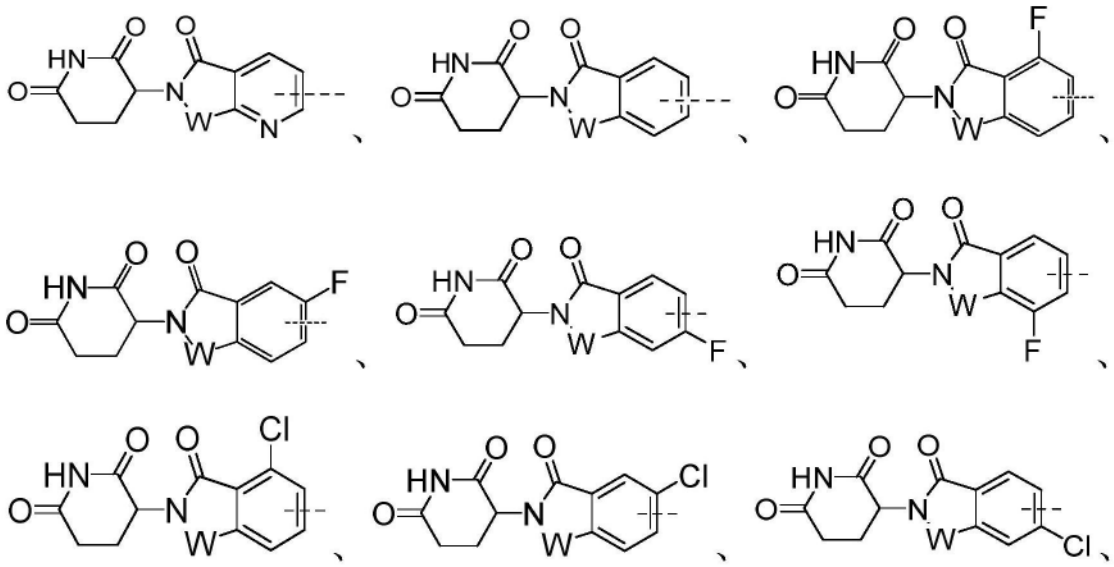
或

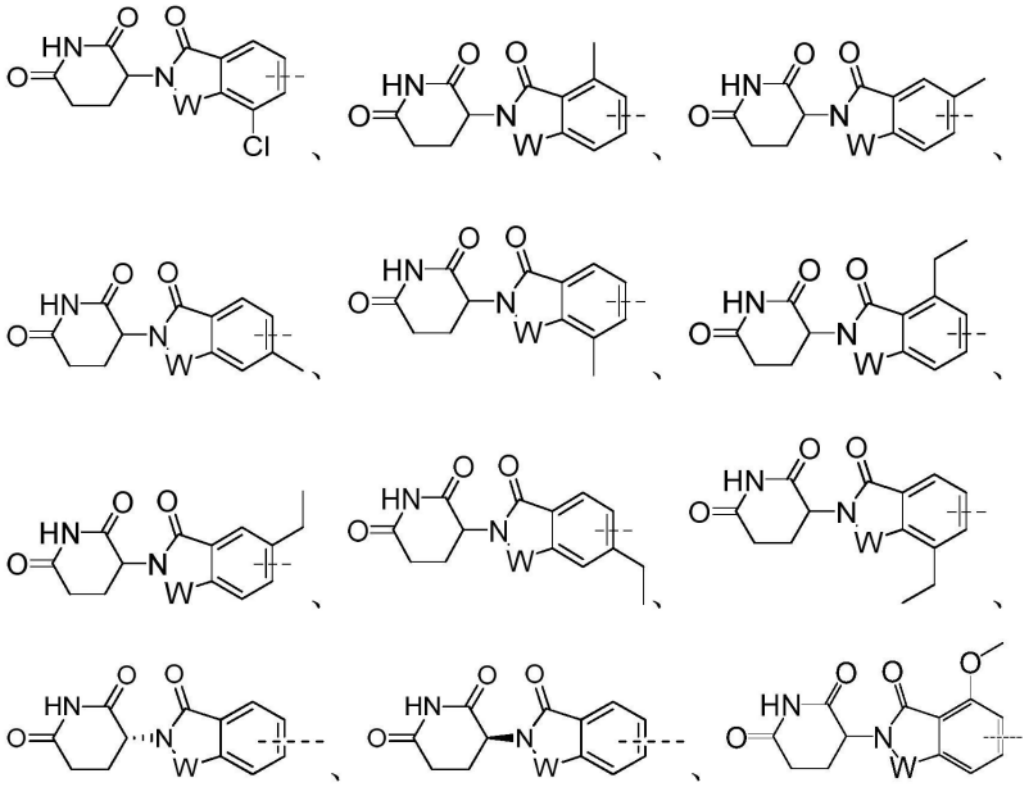
，其中：

[0202] 所述CLM的--指示与所述L的连接点;并且

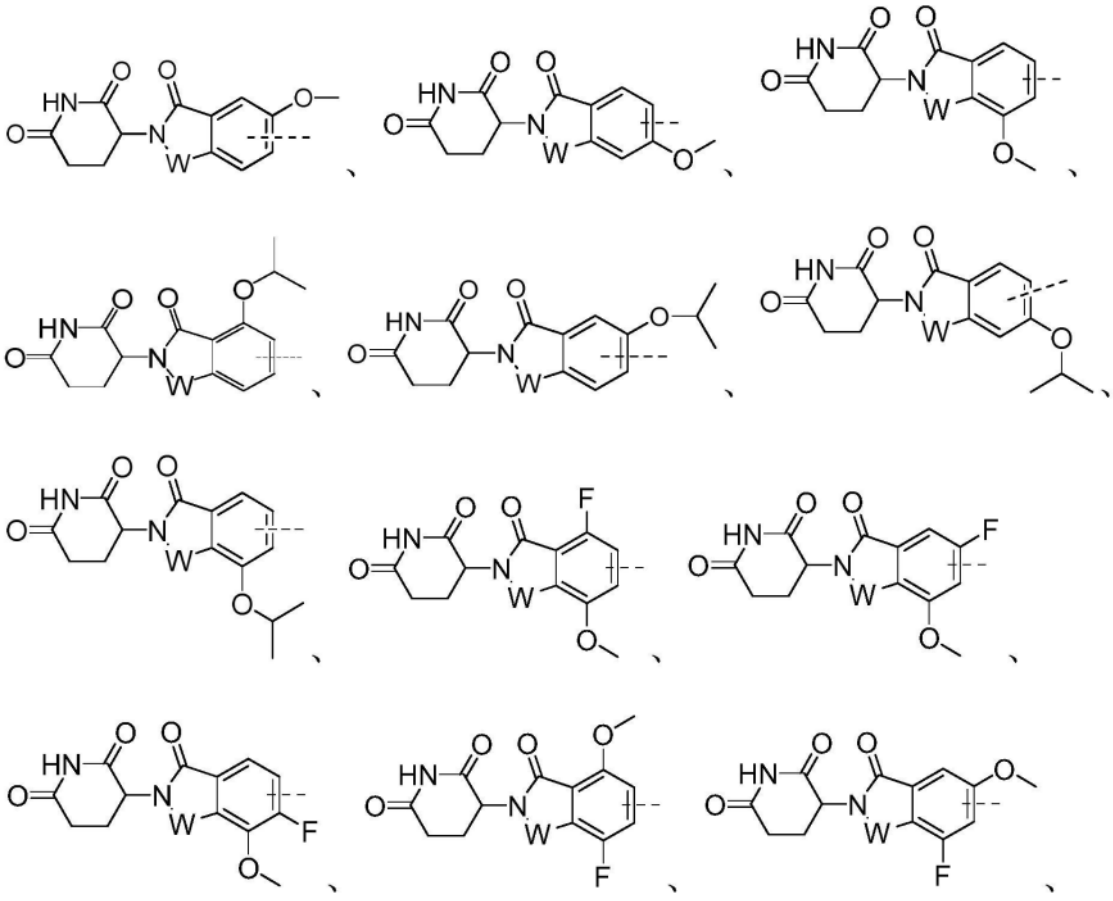
[0203] N*为与所述化学接头基团共用的氮原子。

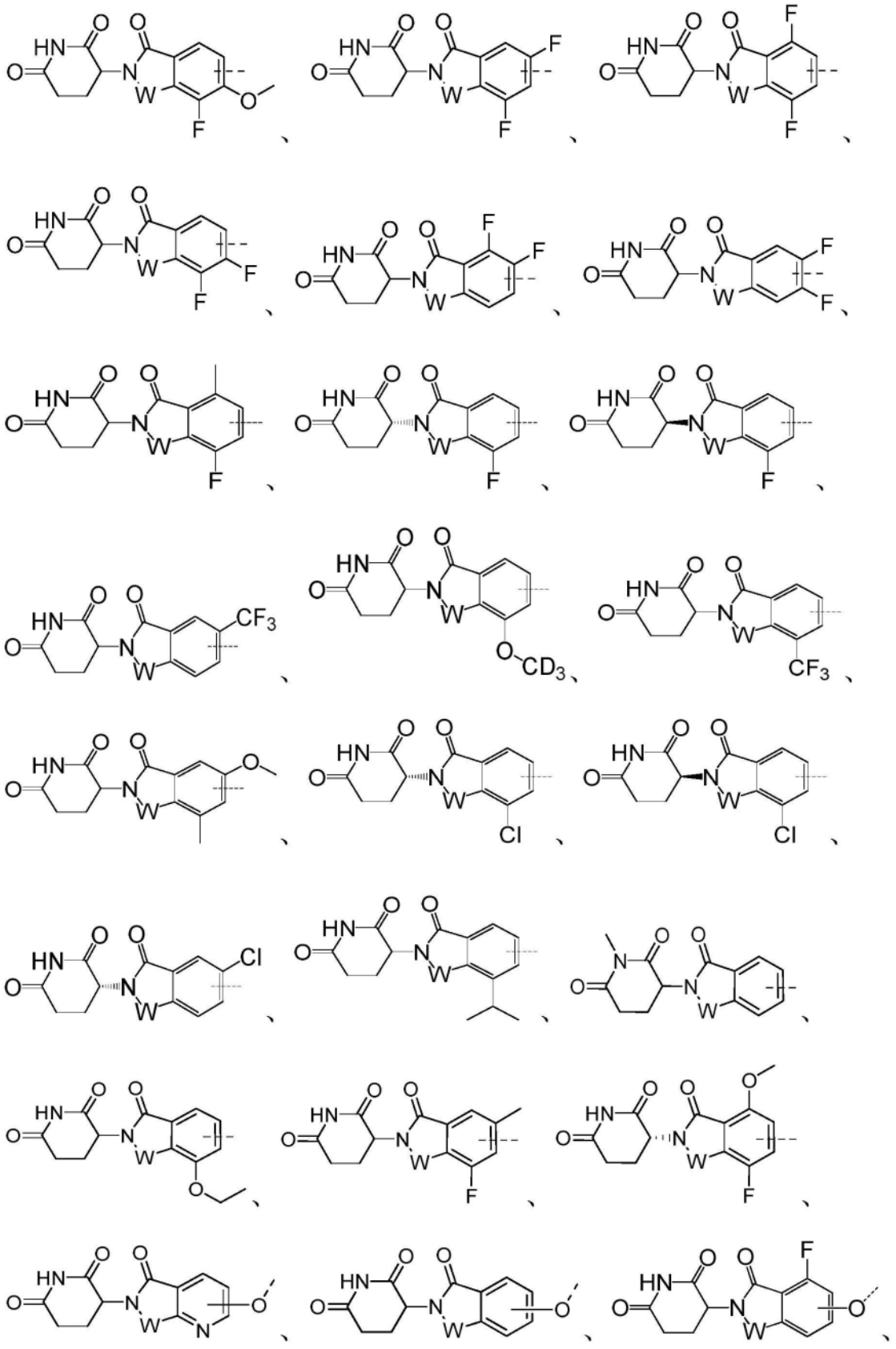
[0204] 在本文所描述的任何方面或实施例中,CLM选自：

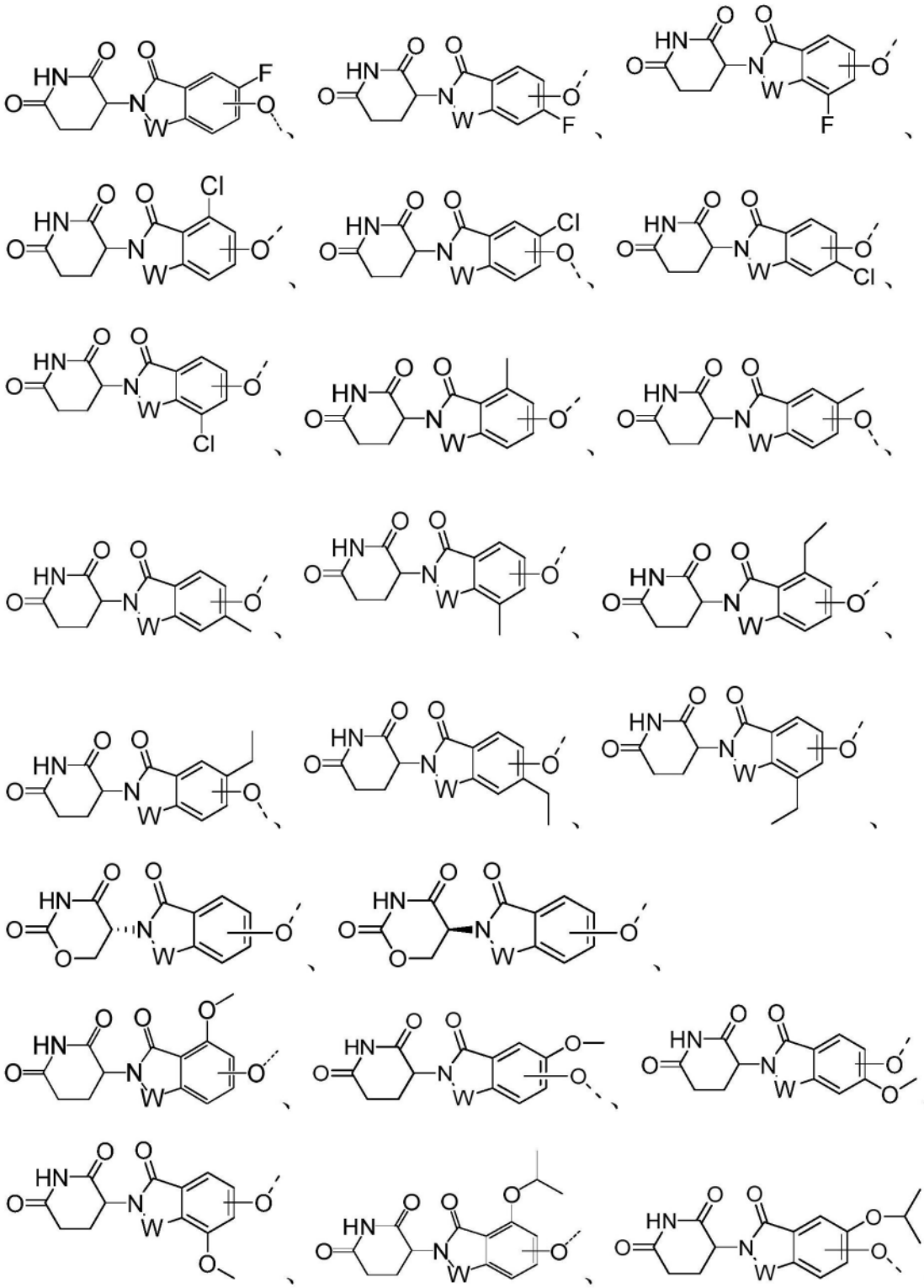
[0205] 

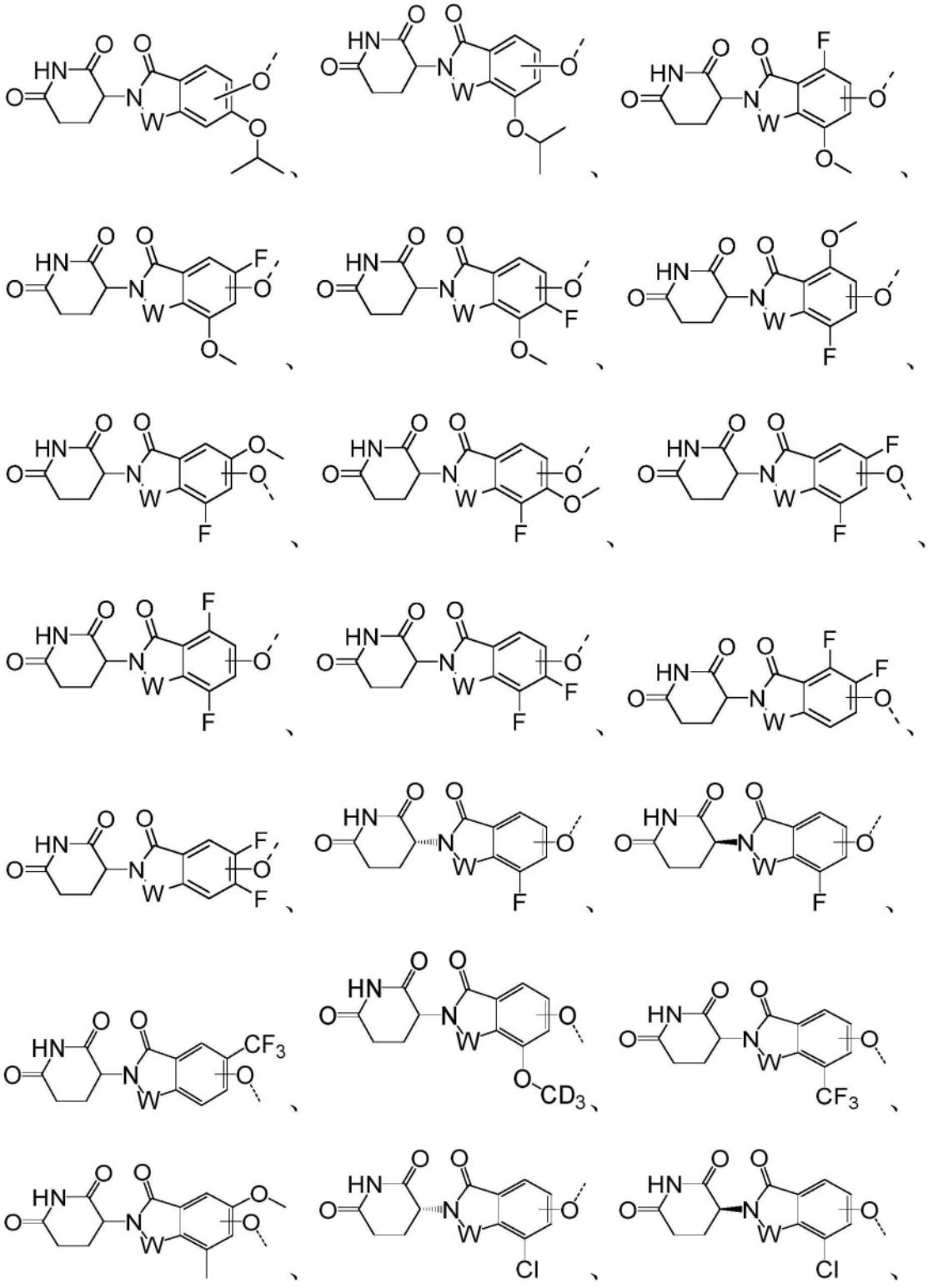


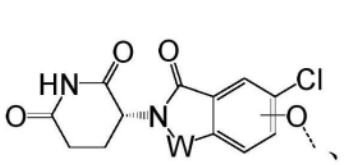
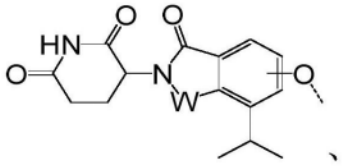
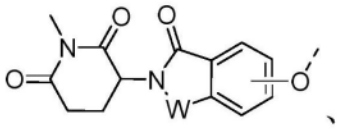
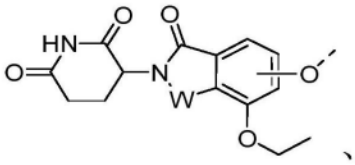
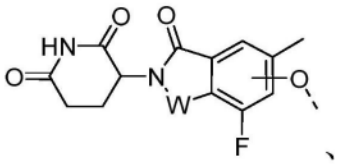
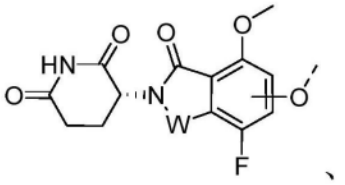
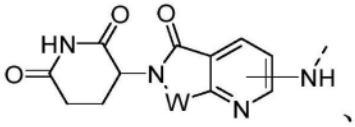
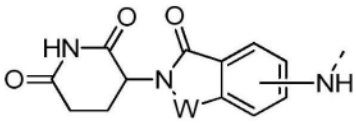
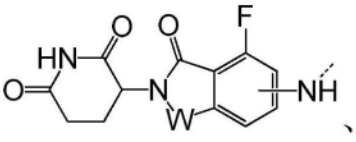
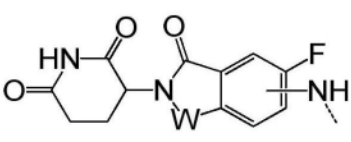
[0206]



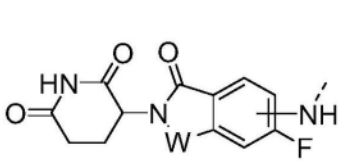
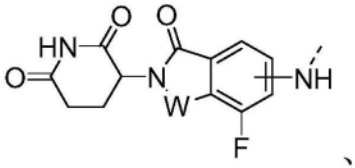
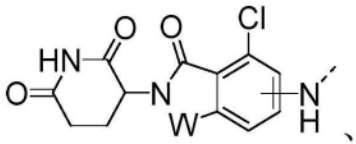
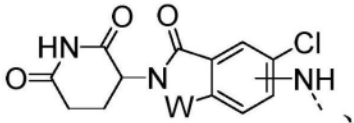
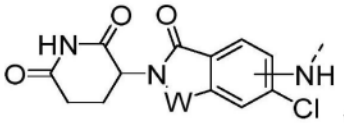
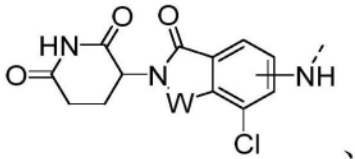
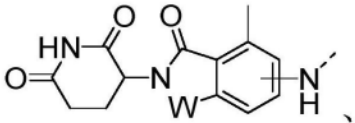
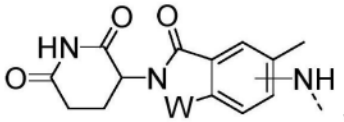
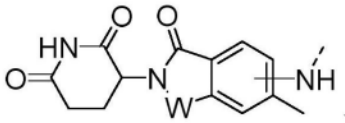
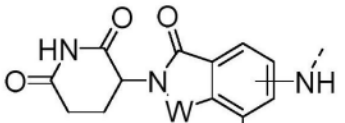
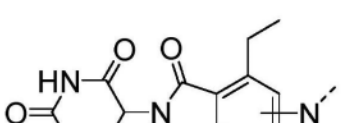
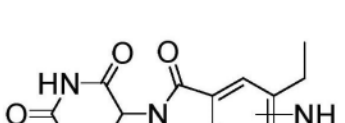
[0207] 

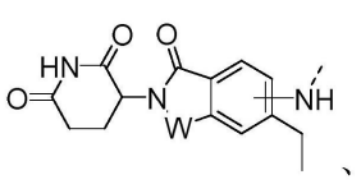
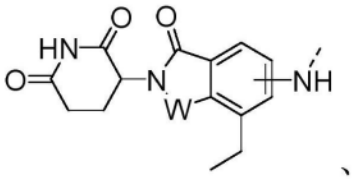
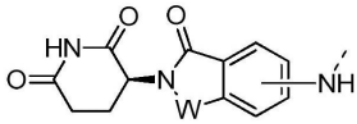
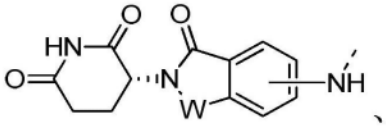
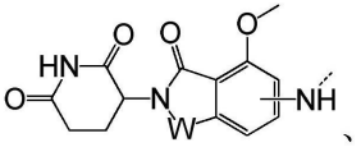
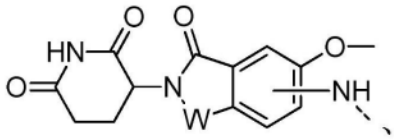
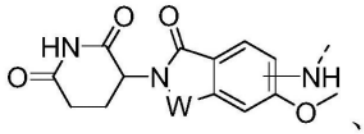
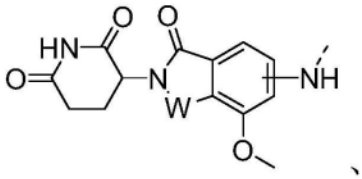
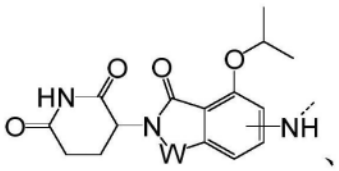
[0208] 

[0209] 

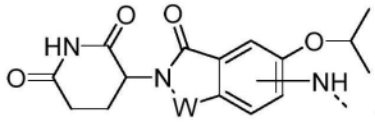
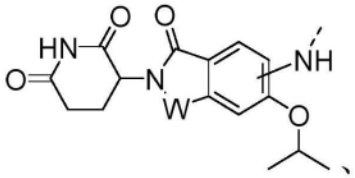
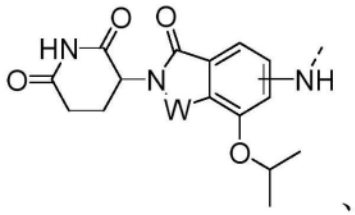
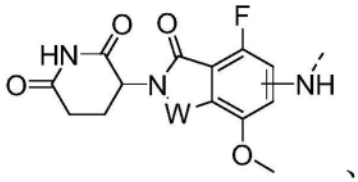
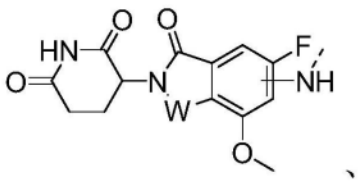
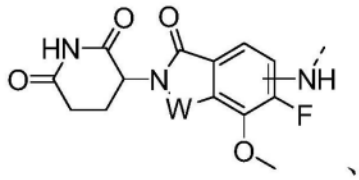
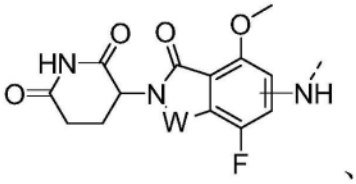
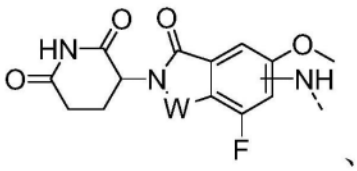
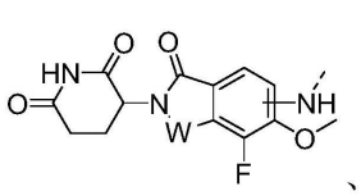
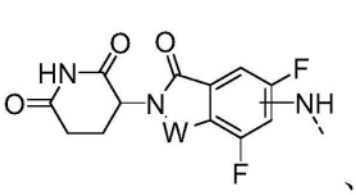
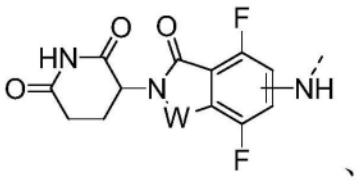











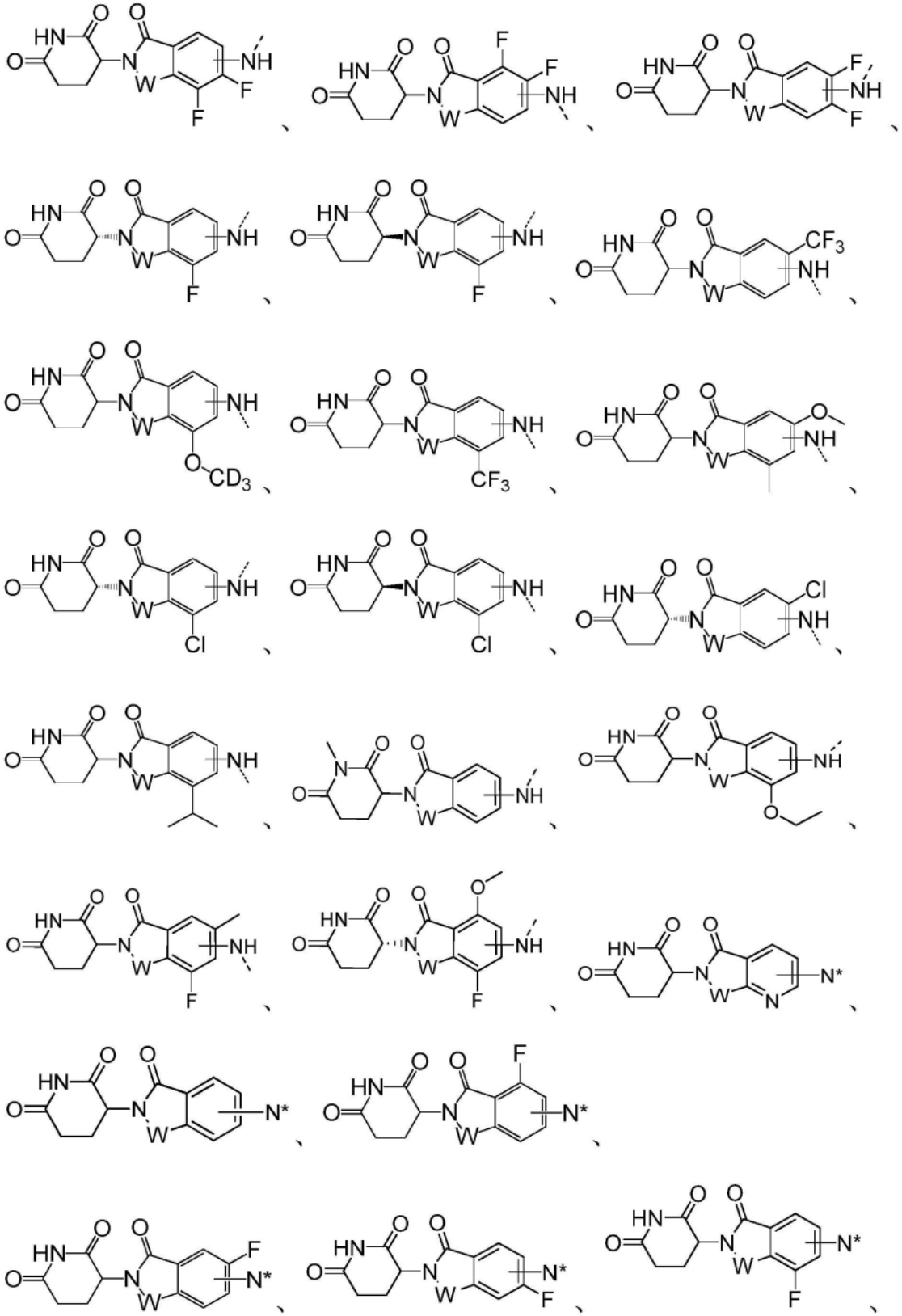
[0210]

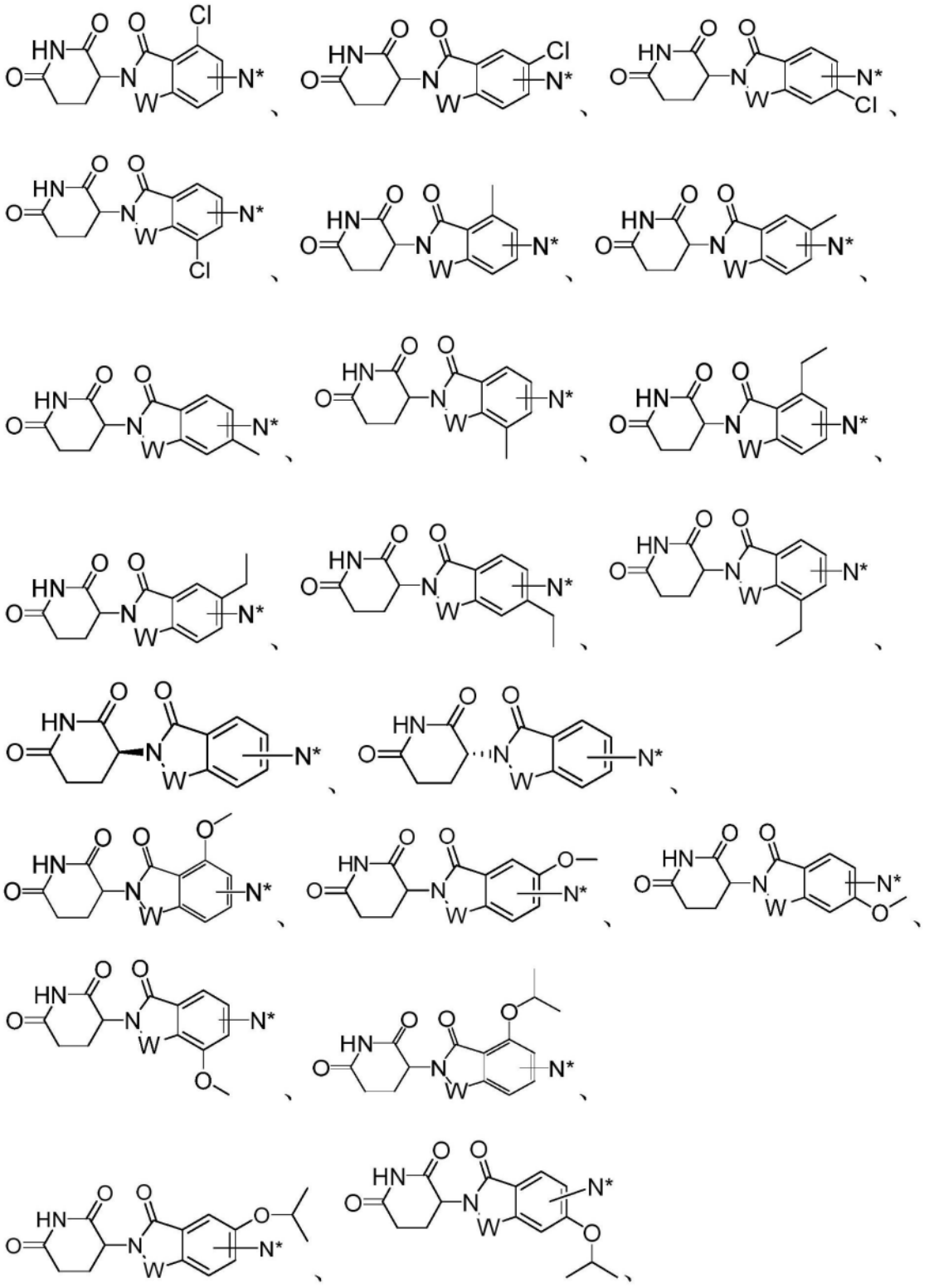













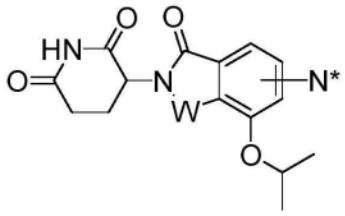
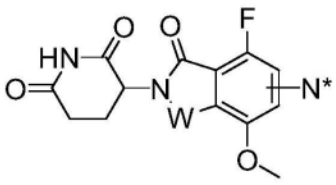
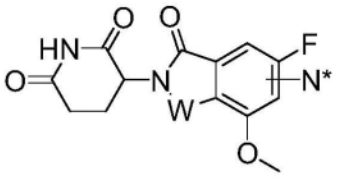
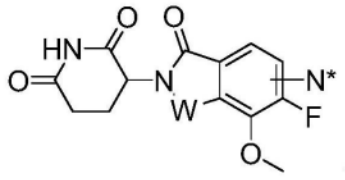
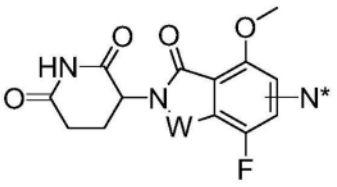
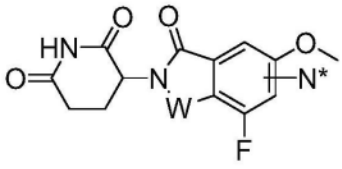
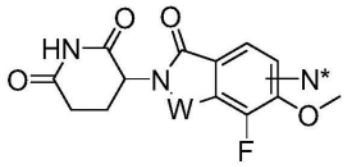
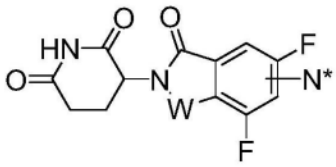
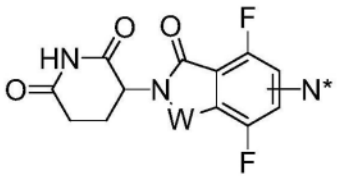

、

、

、

、

、

、

、

、

、

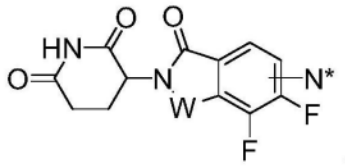
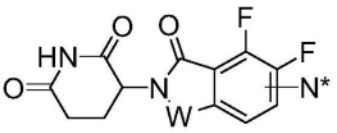
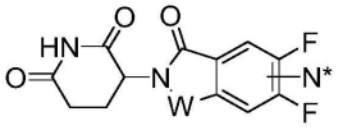
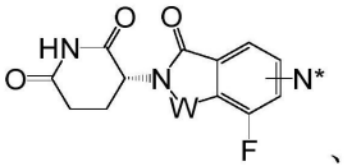
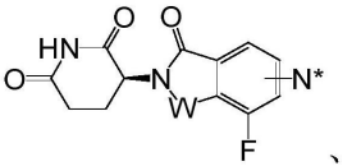
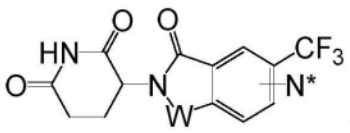
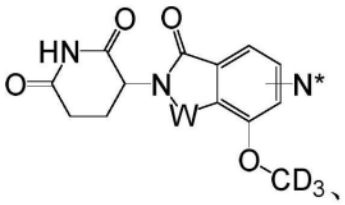
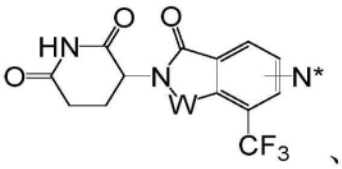
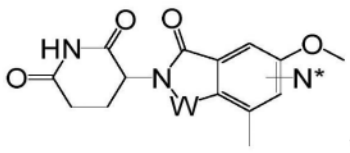
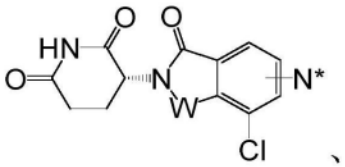
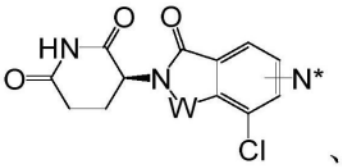
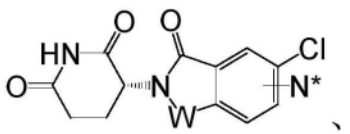
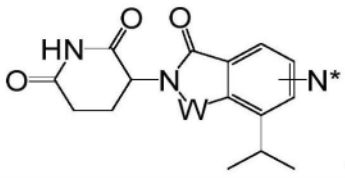
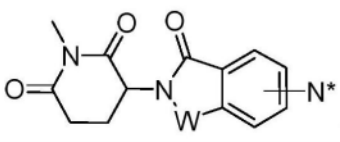
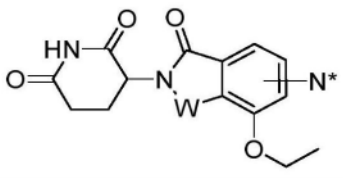
[0211]

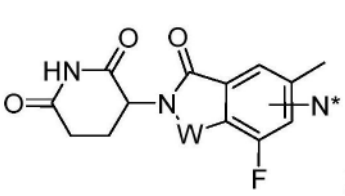
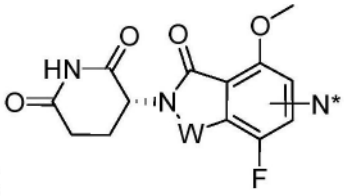

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

[0212] 

[0213] 


、

、

、

、

、

、

、

、

、

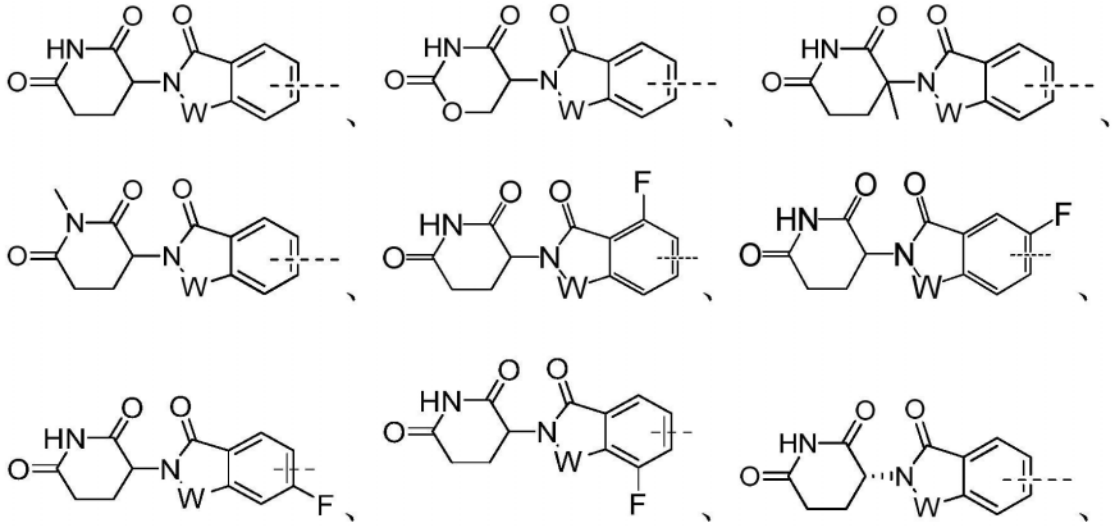
[0214]

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


或

，其中：

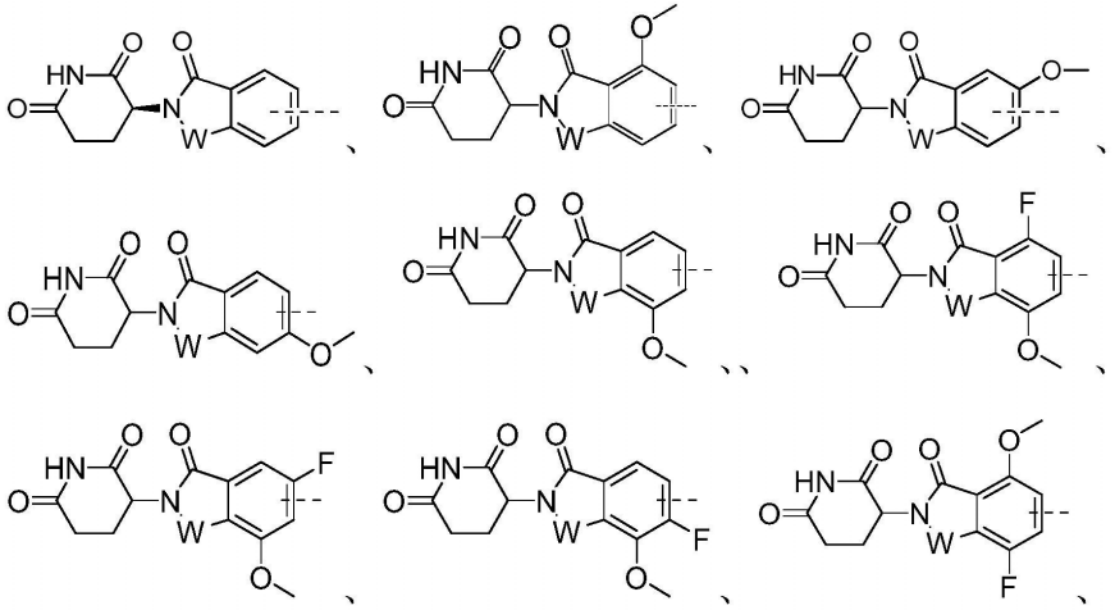
[0215] 所述CLM的"指示与所述L的连接点;并且

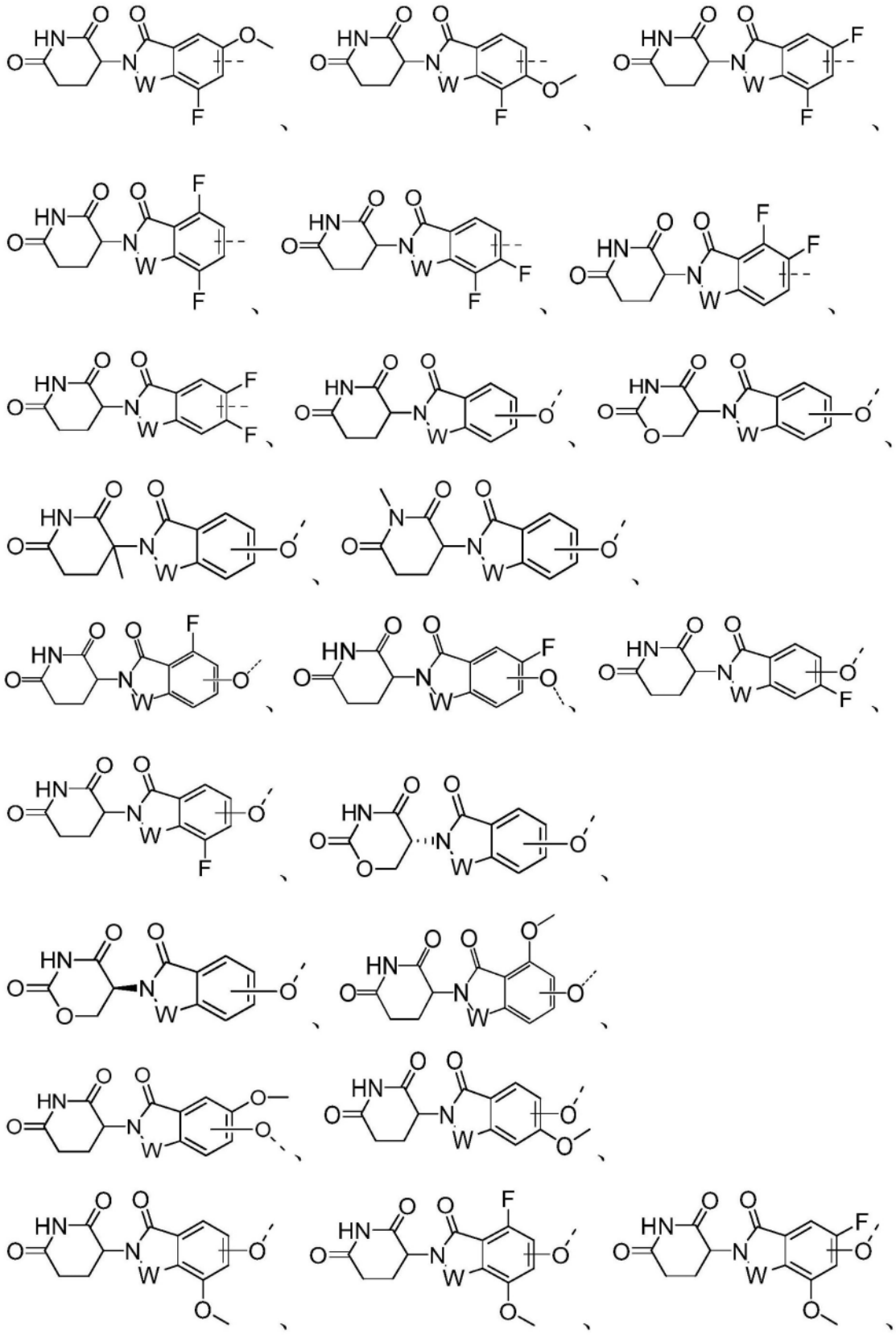
[0216] N*为与所述化学接头基团共用的氮原子。

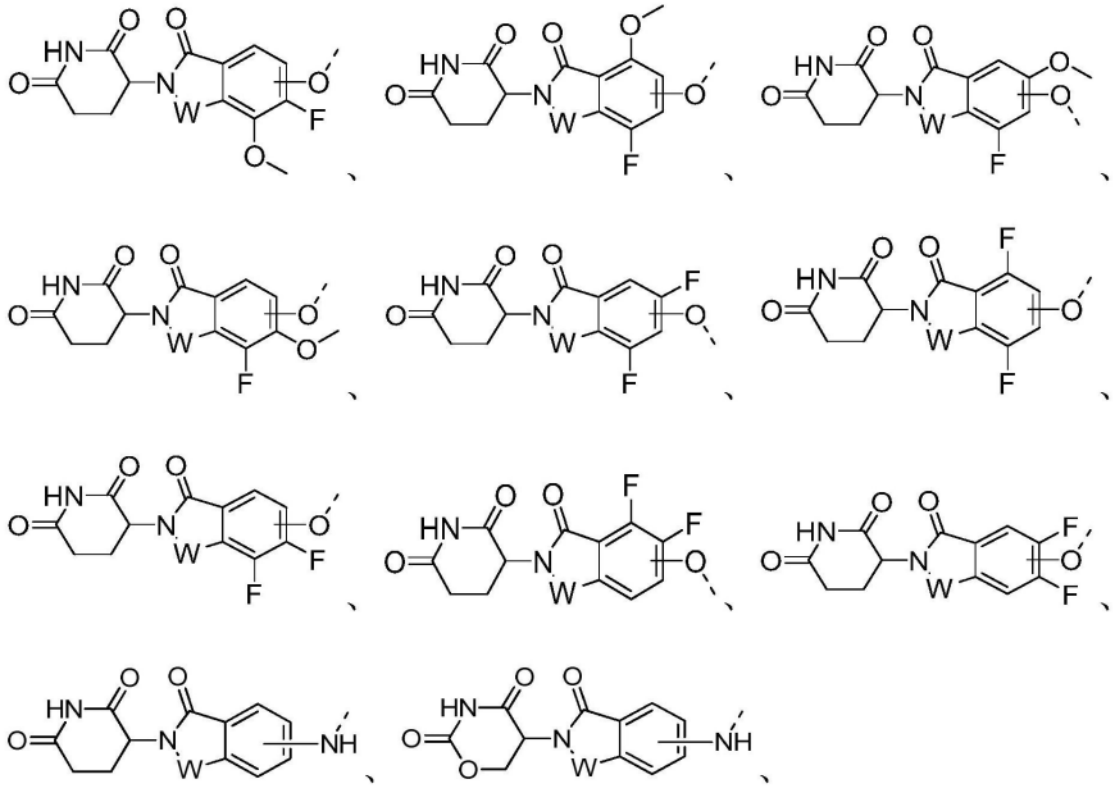
[0217] 在本文所描述的任何方面或实施例中,CLM选自：



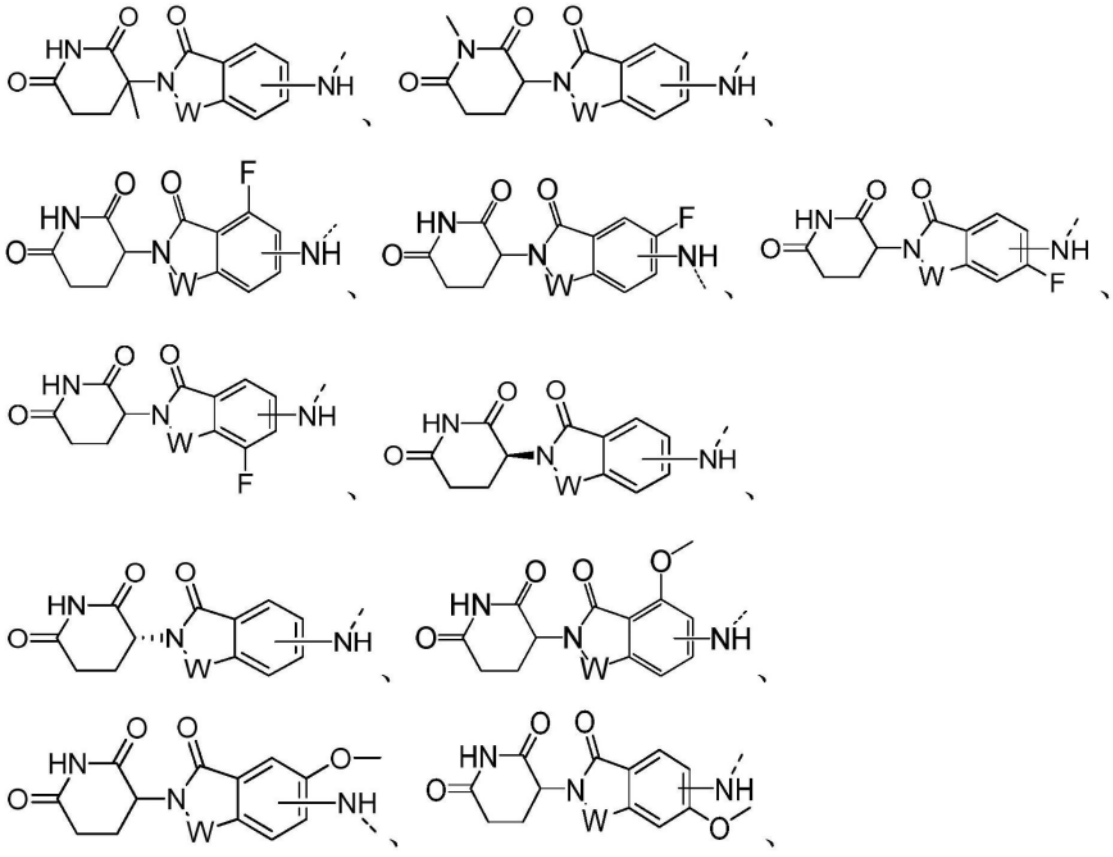
[0218]

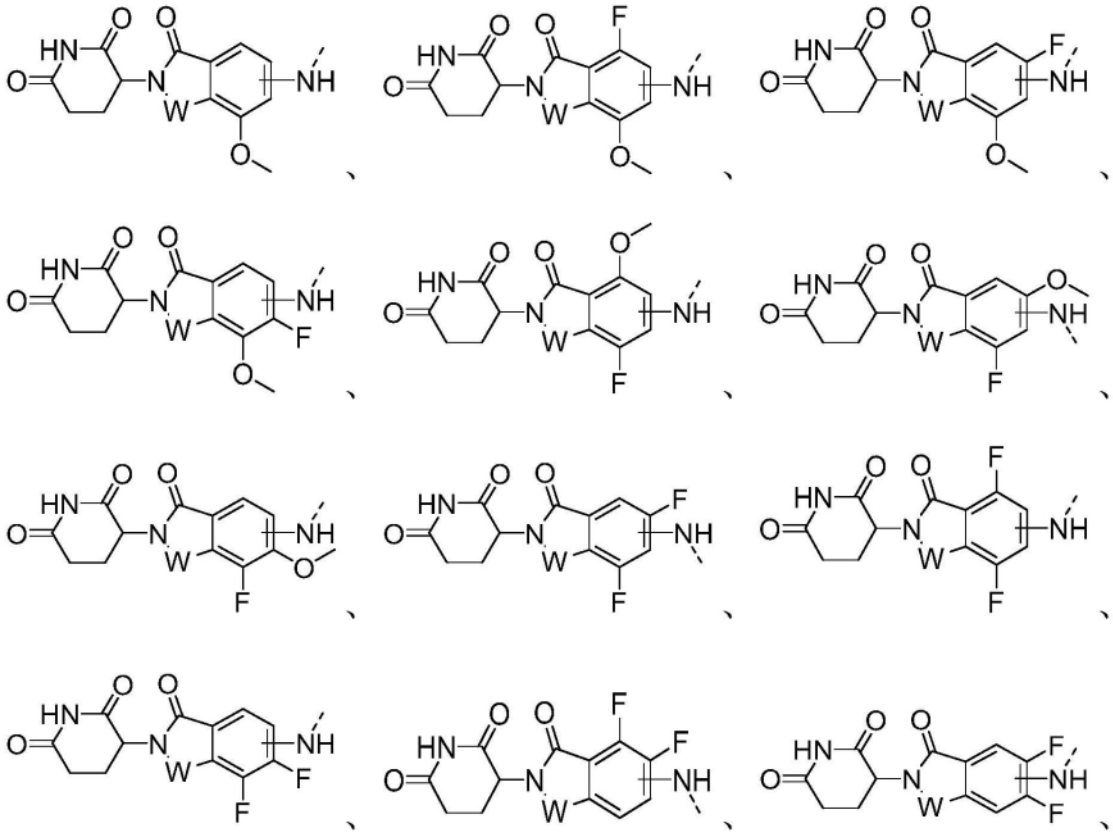


[0219] 

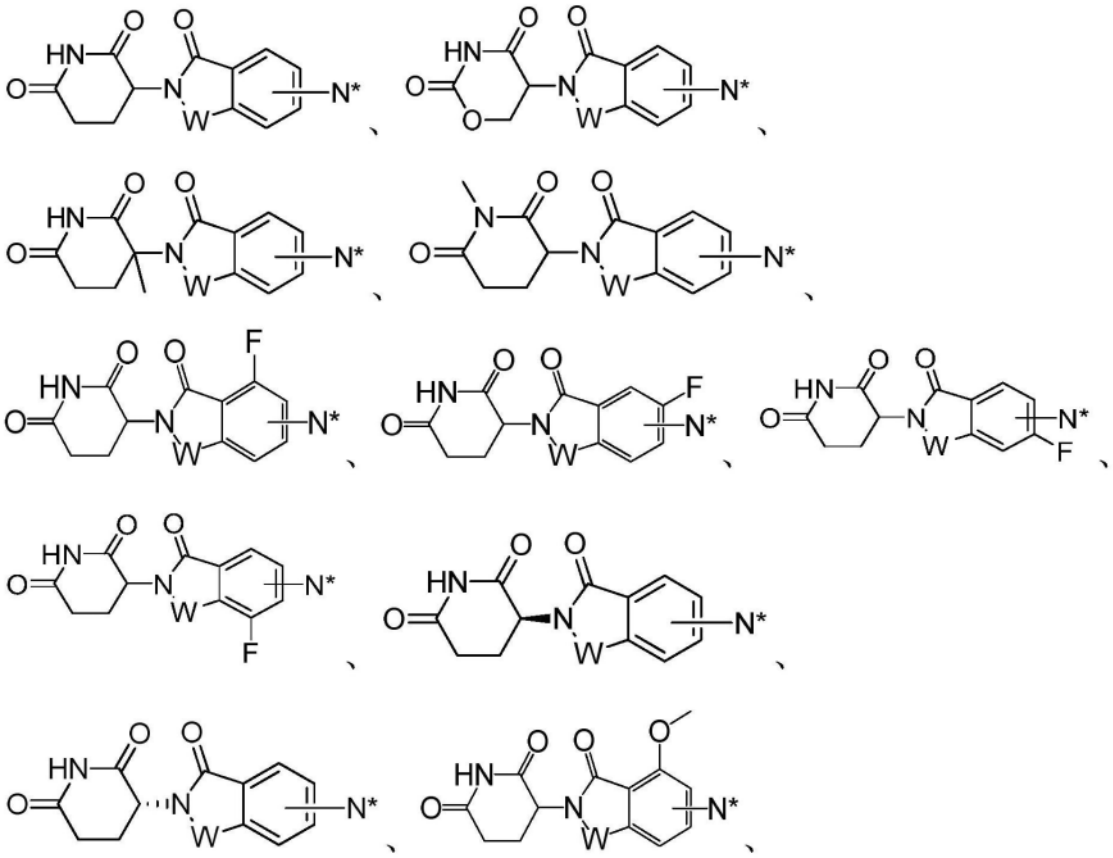


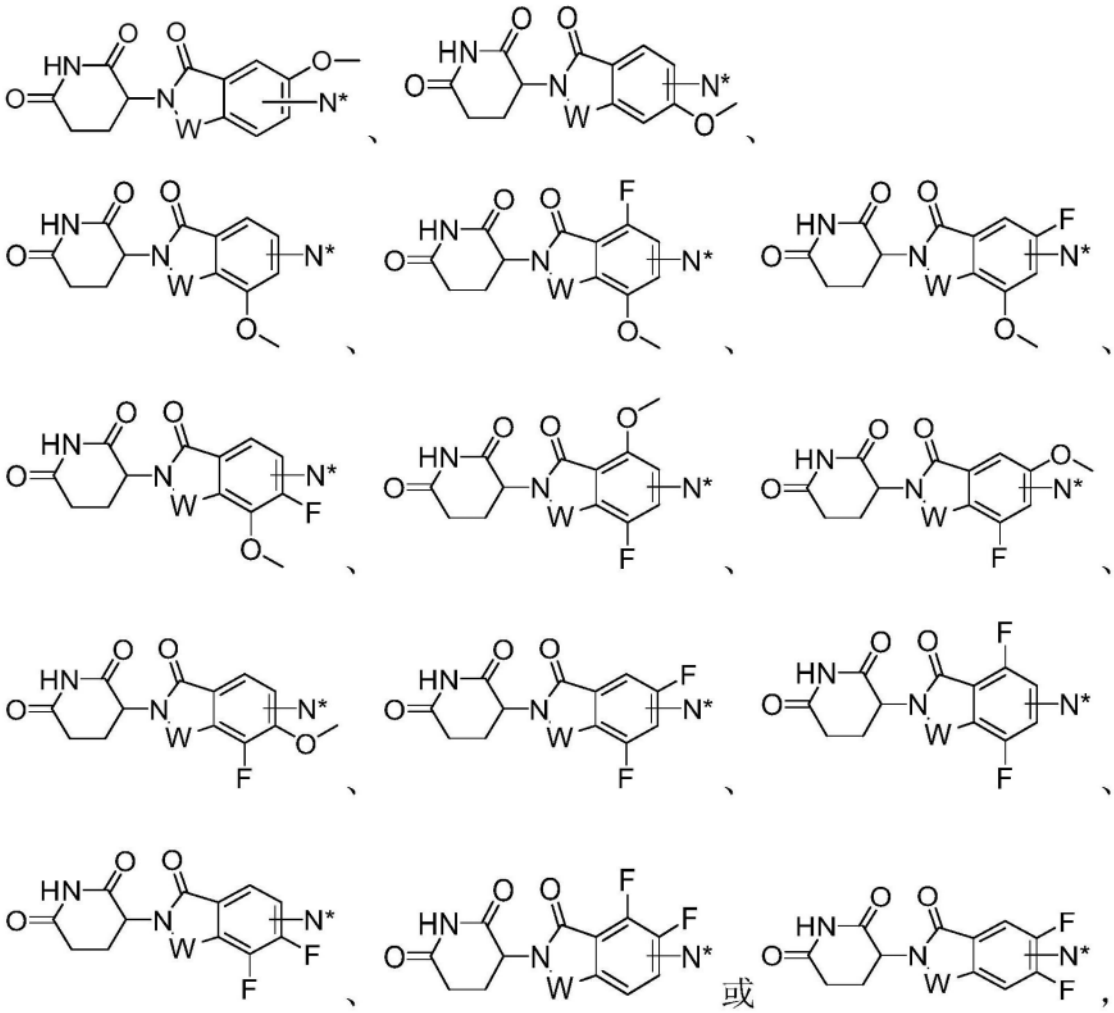
[0220]





[0221]



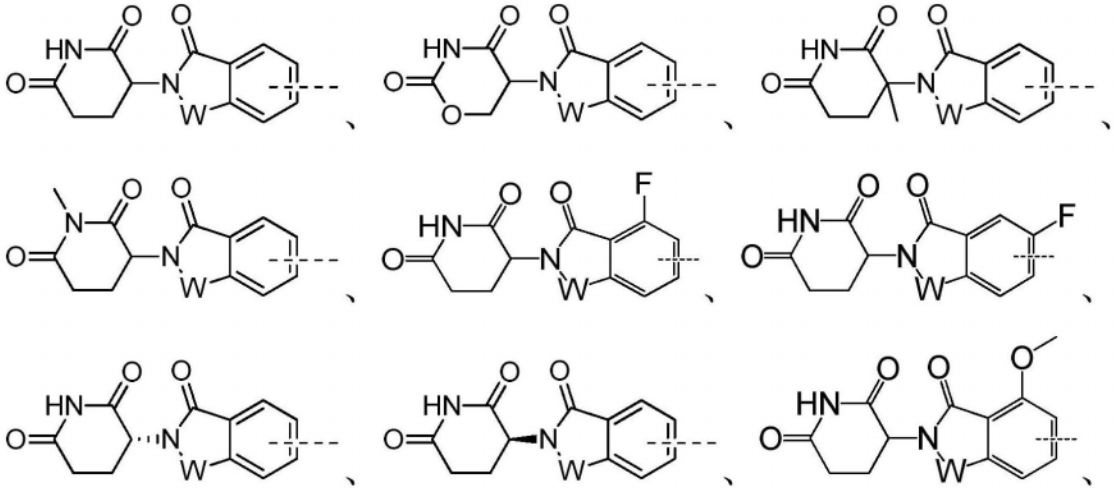
[0222] 

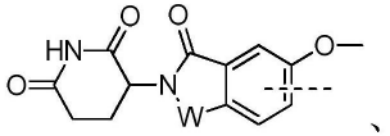
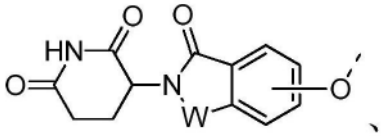
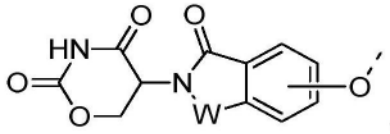
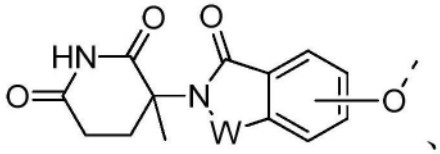
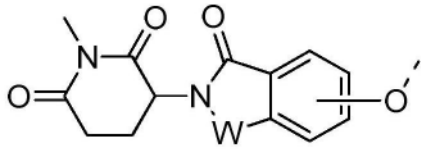
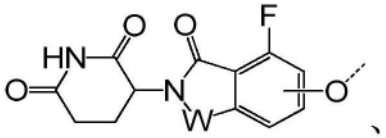
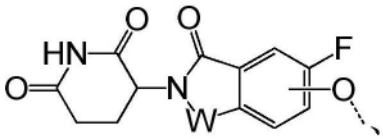
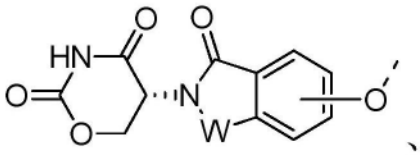
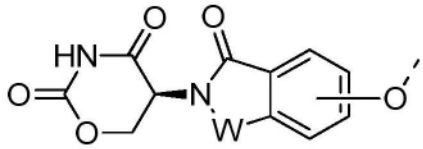
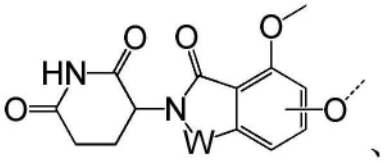
[0223] 其中：

[0224] ULM的---指示与接头基团或PTM的连接点;并且

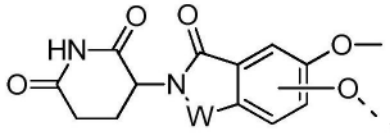
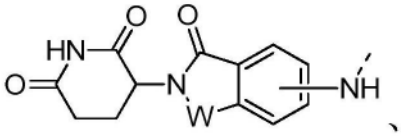
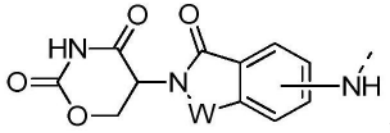
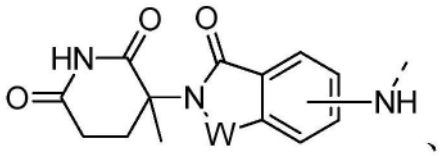
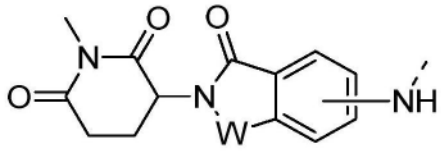
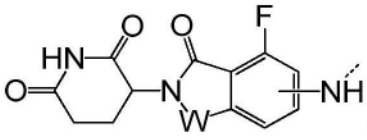
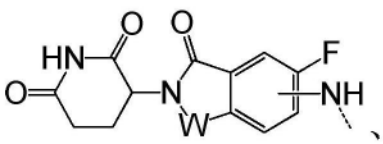
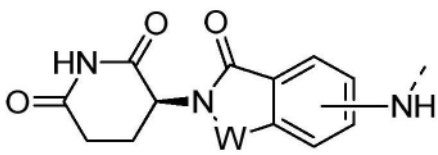
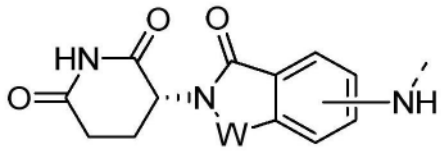
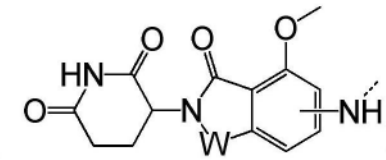
[0225] N*为与化学接头基团或PTM共用的氮原子。

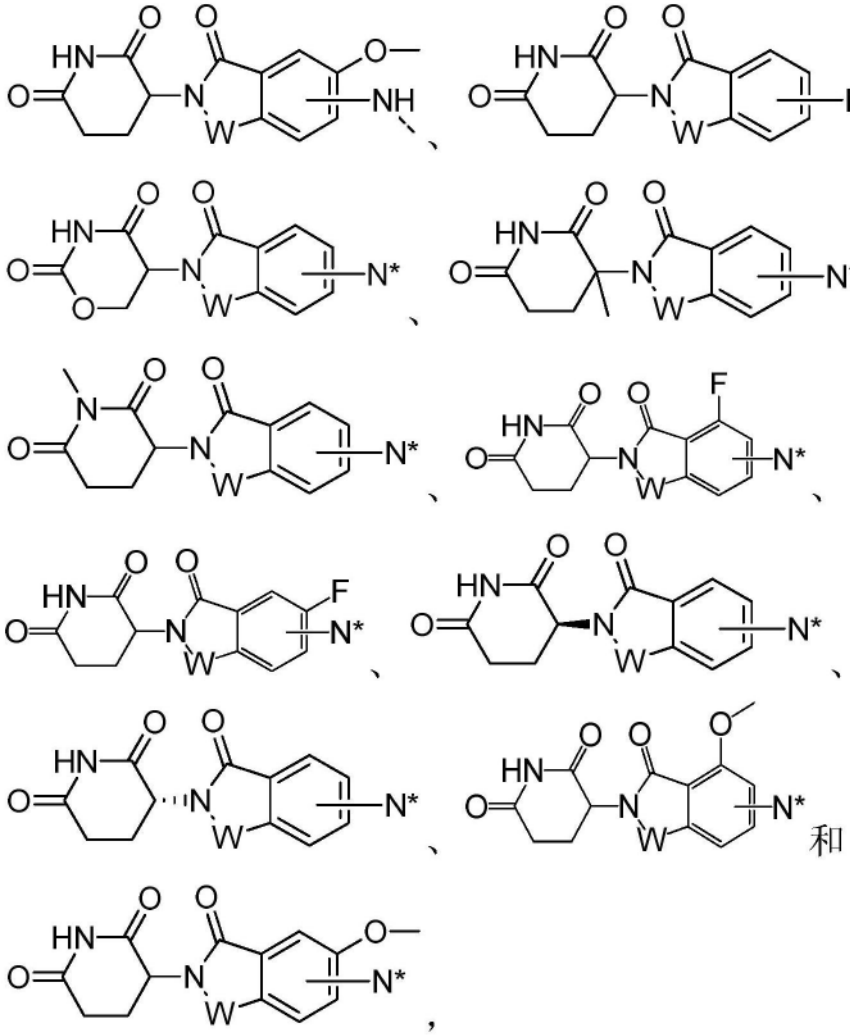
[0226] 在本文所述的任何方面或实施例中,ULM选自由以下组成的组：

[0227] 


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

[0228]


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

[0229] 

[0230] 其中：

[0231] ULM的指示与化学接头基团或PTM的连接点;并且

[0232] N*为与化学接头基团或PTM共用的氮原子。

[0233] 示例性接头

[0234] 在某些实施例中,如本文所描述的化合物包含一个或多个PTM,所述一个或多个PTM通过化学接头(L)与一个或多个ULM(例如,至少一个CLM)化学连接或偶联。在某些实施例中,接头基团L是包含一个或多个共价连接的结构单元(例如,$-A^L_1...(A^L)_q-$或$-(A^L)_q-$)的基团,其中A^L_1是偶联至PTM的基团,并且$(A^L)_q$是偶联至ULM的基团。

[0235] 在本文所描述的任何方面或实施例中,接头(L)与ULM(例如,CLM)的连接或偶联是稳定的L-ULM连接。例如,在本文所述的任何方面或实施例中,当接头(L)和ULM经由杂原子连接时,任何随后的杂原子(如果存在)被至少一个单碳原子(例如,$-CH_2-$)隔开,诸如与缩醛或氨基隔开。通过另外的实例,在本文所描述的任何方面或实施例中,当接头(L)和ULM经由杂原子连接时,所述杂原子不是酯的一部分。

[0236] 在本文所描述的任何方面或实施例中,接头基团L是由式$-(A^L)_q-$表示的键或化学接头基团,其中A是化学部分,并且q是1-100(例如,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,

65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,或80)的整数,并且其中L与PTM和ULM共价结合,并提供PTM与蛋白靶标的充分结合以及ULM与E3泛素连接酶的充分结合以引起靶蛋白泛素化。

[0237] 在本文所述的任何方面或实施例中,接头基团L是-$(A^L)_q$-,其中:

[0238] $(A^L)_q$是与ULM(如CLM)、PTM部分或其组合中的至少一者连接的基团;

[0239] 接头的q是大于或等于1的整数;

[0240] 每个A^L独立地选自键、$CR^{L1}R^{L2}$、O、S、SO、SO_2、NR^{L3}、SO_2NR^{L3}、$SONR^{L3}$、$CONR^{L3}$、$NR^{L3}CONR^{L4}$、$NR^{L3}SO_2NR^{L4}$、CO、CR^{L1}=CR^{L2}、C≡C、$SiR^{L1}R^{L2}$、$P(O)R^{L1}$、$P(O)OR^{L1}$、$NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$、$NR^{L3}C(=NCN)$、$NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$、任选地被0-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的单环或双环C_{3-11}环烷基、任选地被1-9个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺环烷基、任选地被0-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的单环或双环C_{3-11}杂环基、任选地被1-8个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺杂环基、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的芳基以及任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的杂芳基,其中R^{L1}或R^{L2}各自独立地任选地连接至其它基团以形成环烷基和/或杂环基部分,任选地被1-4个R^{L5}基团取代;并且

[0241] R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4}和R^{L5}各自独立地为H、卤素、C_{1-8}烷基、OC_{1-8}烷基、SC_{1-8}烷基、NHC_{1-8}烷基、$N(C_{1-8}烷基)_2$、C_{3-11}环烷基、单环或双环芳基、单环或双环杂芳基、C_{3-11}杂环基、OC_{3-8}环烷基、SC_{3-8}环烷基、NHC_{3-8}环烷基、$N(C_{3-8}环烷基)_2$、$N(C_{3-8}环烷基)(C_{1-8}烷基)$、OH、NH_2、SH、SO_2C_{1-8}烷基、$P(O)(OC_{1-8}烷基)(C_{1-8}烷基)$、$P(O)(OC_{1-8}烷基)_2$、CC-$C_{1-8}$烷基、CCH、CH=CH($C_{1-8}$烷基)、$C(C_{1-8}烷基)$=$CH(C_{1-8}烷基)$、$C(C_{1-8}烷基)$=$C(C_{1-8}烷基)_2$、$Si(OH)_3$、$Si(C_{1-8}烷基)_3$、$Si(OH)(C_{1-8}烷基)_2$、$COC_{1-8}$烷基、$CO_2H$、卤素、CN、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2F$、$NO_2$、$SF_5$、$SO_2NHC_{1-8}$烷基、$SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、$SONHC_{1-8}$烷基、$SON(C_{1-8}烷基)_2$、$CONHC_{1-8}$烷基、$CON(C_{1-8}烷基)_2$、$N(C_{1-8}烷基)CONH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)CON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH(C_{1-8}烷基)$、$NHCON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH_2$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、NH $SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、NH $SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$或NH SO_2NH_2。

[0242] 在本文所描述的任何方面或实施例中,优选地每个A独立地选自$CR^{L1}R^{L2}$、O、S、SO、SO_2、NR^{L3}、SO_2NR^{L3}、$SONR^{L3}$、$CONR^{L3}$、$NR^{L3}CONR^{L4}$、$NR^{L3}SO_2NR^{L4}$、CO、CR^{L1}=CR^{L2}、C≡C、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}单环或双环环烷基、任选地被1-9个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺环烷基、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}单环或双环杂环基、任选地被1-8个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺杂环基、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的芳基以及任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的杂芳基。

[0243] 在本文所描述的任何方面或实施例中,每个R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4}和R^{L5}独立地为H、卤素、C_{1-8}烷基、OC_{1-8}烷基、SC_{1-8}烷基、NHC_{1-8}烷基、$N(C_{1-8}烷基)_2$、C_{3-11}环烷基、5或6元芳基、5或6元杂芳基、C_{3-11}杂环基、OC_{3-8}环烷基、SC_{3-8}环烷基、NHC_{3-8}环烷基、$N(C_{3-8}环烷基)_2$、$N(C_{3-8}环烷基)(C_{1-8}烷基)$、OH、NH_2、SH、SO_2C_{1-8}烷基、CC-C_{1-8}烷基、CCH、CH=CH(C_{1-8}烷基)、$C(C_{1-8}烷基)$=$CH(C_{1-8}烷基)$、$C(C_{1-8}烷基)$=$C(C_{1-8}烷基)_2$、COC_{1-8}烷基、CO_2H、CN、CF_3、CHF_2、CH_2F、NO_2、SF_5、SO_2NHC_{1-8}烷基、$SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、$SONHC_{1-8}$烷基、$SON(C_{1-8}烷基)_2$、$CONHC_{1-8}$烷基、$CON(C_{1-8}烷基)_2$、$N(C_{1-8}烷基)CONH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)CON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH(C_{1-8}烷基)$、$NHCON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH_2$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、NH $SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、NH $SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$或NH SO_2NH_2。

[0244] 在本文所述的任何方面或实施例中,接头的q是大于或等于0的整数。在某些实施例中,q是大于或等于1的整数。

[0245] 在本文所描述的任何方面或实施例中,例如,当接头的q大于2时,$(A^L)_q$是作为A^L_1和$(A^L)_q$的基团,其中单元A^L将PTM与ULM偶联。

[0246] 在本文所述的任何方面或实施例中,例如,当接头的q为2时,$(A^L)_q$为连接至A^L_1和ULM的基团。

[0247] 在本文所述的任何方面或实施例中,例如,当接头的q为1时,接头基团L的结构是-A^L_1-,并且A^L_1是连接至ULM部分和PTM部分的基团。

[0248] 在本文所述的任何方面或实施例中,接头(L)的单元A^L包括由选自由以下组成的组的一般结构表示的基团:

[0249] -NR$(CH_2)_n$-(低级烷基)-、-NR$(CH_2)_n$-(低级烷氧基)-、-NR$(CH_2)_n$-(低级烷氧基)-OCH_2-、-NR$(CH_2)_n$-(低级烷氧基)-(低级烷基)-OCH_2-、-NR$(CH_2)_n$-(环烷基)-(低级烷基)-OCH_2-、-NR$(CH_2)_n$-(杂环烷基)-、-NR$(CH_2CH_2O)_n$-(低级烷基)-O-CH_2-、-NR$(CH_2CH_2O)_n$-(杂环烷基)-O-CH_2-、-NR$(CH_2CH_2O)_n$-芳基-O-CH_2-、-NR$(CH_2CH_2O)_n$-(杂芳基)-O-CH_2-、-NR$(CH_2CH_2O)_n$-(环烷基)-O-(杂芳基)-O-CH_2-、-NR$(CH_2CH_2O)_n$-(环烷基)-O-芳基-O-CH_2-、-NR$(CH_2CH_2O)_n$-(低级烷基)-NH-芳基-O-CH_2-、-NR$(CH_2CH_2O)_n$-(低级烷基)-O-芳基-CH_2、-NR$(CH_2CH_2O)_n$-环烷基-O-芳基-、-NR$(CH_2CH_2O)_n$-环烷基-O-(杂芳基)1-、-NR$(CH_2CH_2)_n$-(环烷基)-O-(杂环基)-CH_2、-NR$(CH_2CH_2)_n$-(杂环基)-(杂环基)-CH_2、-N(R1R2)-(杂环基)-CH_2;其中

[0250] 接头的n可以是0至10;

[0251] 接头的R可以是H、低级烷基;

[0252] 接头的R1和R2可以与连接N形成环。

[0253] 在本文所描述的任何方面或实施例中,接头(L)包含任选地经取代的C_1-C_{50}烷基(例如,C_1,C_2,C_3,C_4,C_5,C_6,C_7,C_8,C_9,C_{10},C_{11},C_{12},C_{13},C_{14},C_{15},C_{16},C_{17},C_{18},C_{19},C_{20},C_{21},C_{22},C_{23},C_{24},C_{25},C_{26},C_{27},C_{28},C_{29},C_{30},C_{31},C_{32},C_{33},C_{34},C_{35},C_{36},C_{37},C_{38},C_{39},C_{40},C_{41},C_{42},C_{43},C_{44},C_{45},C_{46},C_{47},C_{48},C_{49}或C_{50}烷基),其中每个碳任选地被以下各项取代:(1)选自N、S、P或Si原子的杂原子,所述杂原子具有适当数量的氢、取代或两者以完成化合价;(2)任选地经取代的环烷基或双环环烷基;(3)任选地经取代的杂环烷基或双环杂环烷基;(4)任选地经取代的芳基或双环芳基;或(5)任选地经取代的杂芳基或双环杂芳基。在本文所述的任何方面或实施例中,所述接头(L)不具有杂原子-杂原子键合(例如,没有杂原子是共价接头或相邻定位的)。

[0254] 在本文所描述的任何方面或实施例中,接头(L)包含任选地经取代的C_1-C_{50}烷基(例如,C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{31}、C_{32}、C_{33}、C_{34}、C_{35}、C_{36}、C_{37}、C_{38}、C_{39}、C_{40}、C_{41}、C_{42}、C_{43}、C_{44}、C_{45}、C_{46}、C_{47}、C_{48}、C_{49}或C_{50}烷基),其中:

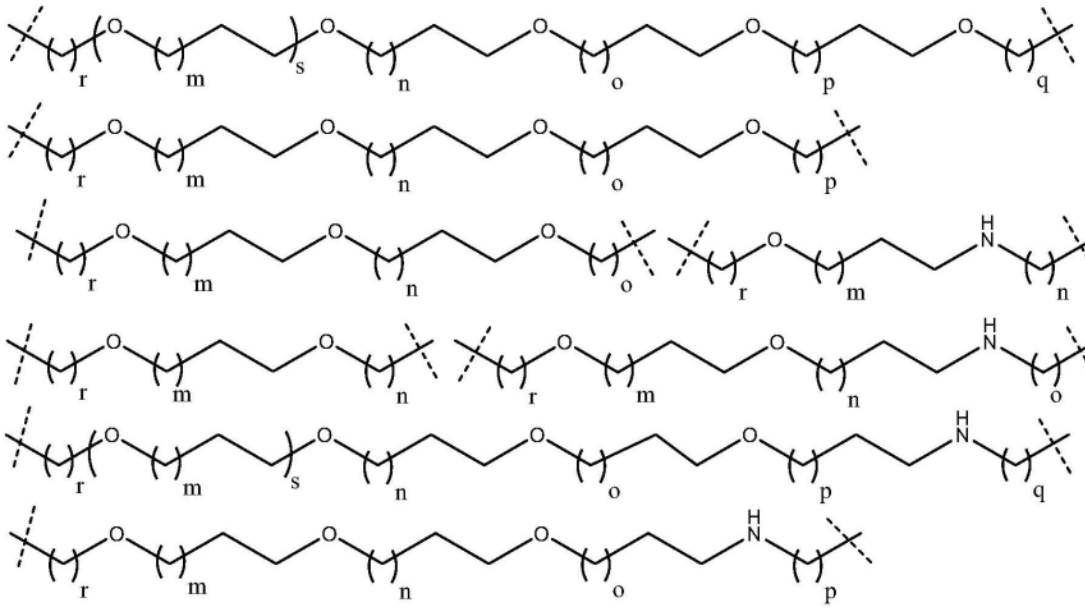
[0255] 每个碳任选地被以下各项替代:$CR^{L1}R^{L2}$、O、S、SO、SO_2、NR^{L3}、SO_2NR^{L3}、$SONR^{L3}$、$CONR^{L3}$、$NR^{L3}CONR^{L4}$、$NR^{L3}SO_2NR^{L4}$、CO、CR^{L1}=CR^{L2}、C≡C、$SiR^{L1}R^{L2}$、$P(O)R^{L1}$、$P(O)OR^{L1}$、$NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$、$NR^{L3}C(=NCN)$、$NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的单环或双环C_{3-11}环烷基、任选地被1-9个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺环烷基、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的单环或双环C_{3-11}杂环基、任选地被1-8个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺杂环基、任选

地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的单环或双环芳基或任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的单环或双环杂芳基,其中R^{L1}或R^{L2}各自独立地任选地连接至其它基团以形成环烷基和/或杂环基部分,任选地被1-4个R^{L5}基团取代;并且

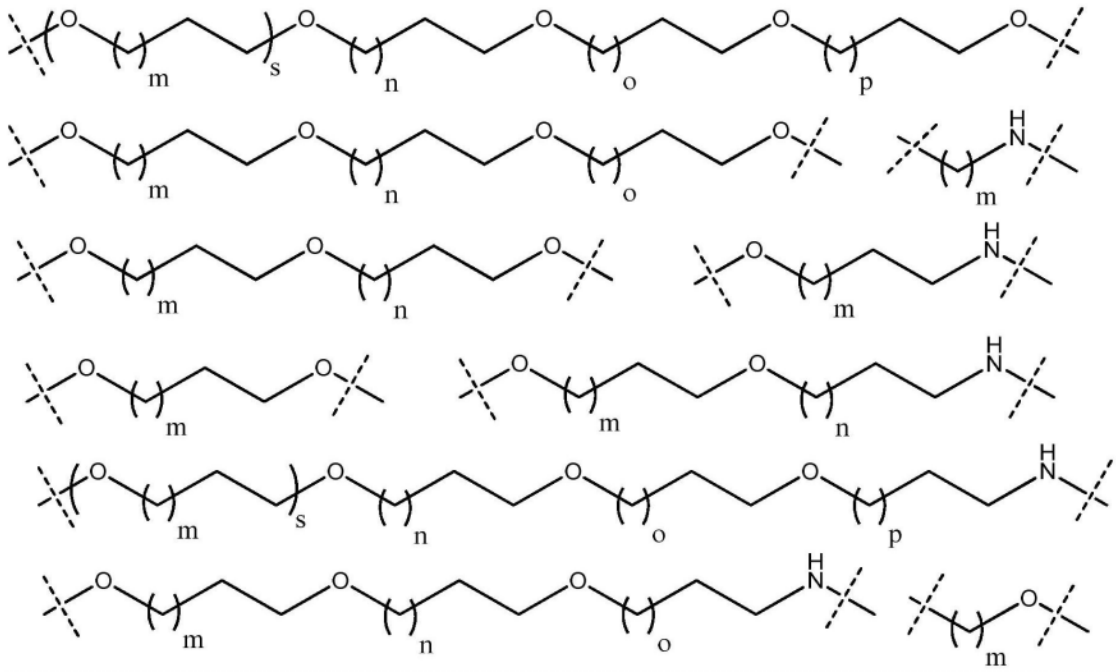
[0256] R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4}和R^{L5}各自独立地为H、卤素、C_{1-8}烷基、OC_{1-8}烷基、SC_{1-8}烷基、NHC_{1-8}烷基、$N(C_{1-8}烷基)_2$、C_{3-11}环烷基、芳基、杂芳基、C_{3-11}杂环基、OC_{1-8}环烷基、SC_{1-8}环烷基、NHC_{1-8}环烷基、$N(C_{1-8}环烷基)_2$、$N(C_{1-8}环烷基)(C_{1-8}烷基)$、OH、NH_2、SH、SO_2C_{1-8}烷基、$P(O)(OC_{1-8}烷基)(C_{1-8}烷基)$、$P(O)(OC_{1-8}烷基)_2$、$CC-C_{1-8}$烷基、CCH、$CH=CH(C_{1-8}烷基)$、$C(C_{1-8}烷基)=CH(C_{1-8}烷基)$、$C(C_{1-8}烷基)=C(C_{1-8}烷基)_2$、$Si(OH)_3$、$Si(C_{1-8}烷基)_3$、$Si(OH)(C_{1-8}烷基)_2$、$COC_{1-8}$烷基、$CO_2H$、CN、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2F$、$NO_2$、$SF_5$、$SO_2NHC_{1-8}$烷基、$SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、$SONHC_{1-8}$烷基、$SON(C_{1-8}烷基)_2$、$CONHC_{1-8}$烷基、$CON(C_{1-8}烷基)_2$、$N(C_{1-8}烷基)CONH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)CON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH(C_{1-8}烷基)$、$NHCON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH_2$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、NH $SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、NH $SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$或NH SO_2NH_2。在本文所述的任何方面或实施例中,所述接头(L)不具有杂原子-杂原子键合(例如,没有杂原子是共价接头或相邻定位的)。

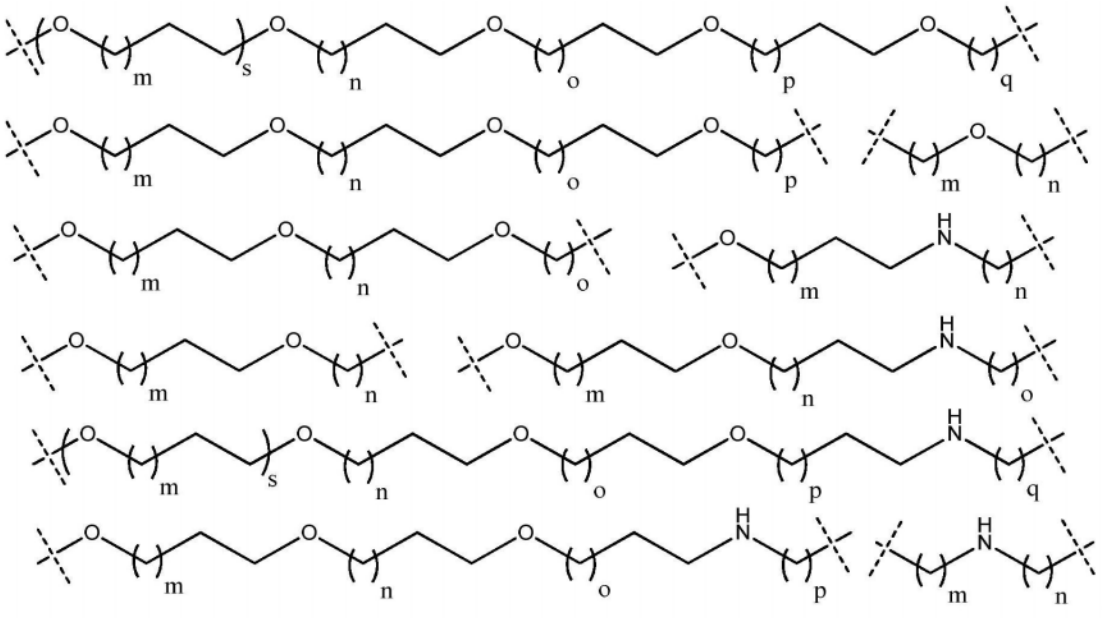
[0257] 在本文所描述的任何方面或实施例中,接头的每个碳任选地经取代的C_1-C_{50}烷基(以及本文所描述子组)任选地被以下替代:$CR^{L1}R^{L2}$、O、S、SO、SO_2、NR^{L3}、SO_2NR^{L3}、$SONR^{L3}$、$CONR^{L3}$、$NR^{L3}CONR^{L4}$、$NR^{L3}SO_2NR^{L4}$、CO、$CR^{L1}=CR^{L2}$、C≡C、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}单环或双环环烷基、任选地被1-9个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺环烷基、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的单环或双环C_{3-11}杂环基、任选地被1-8个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺杂环基、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的芳基或任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的杂芳基。

[0258] 在本文所描述的任何方面或实施例中,接头(L)包含约1个至约50个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个)任选地经取代的亚烷基二醇单元,其中碳或氧可以被选自N、S、P或Si原子的具有适当数量的氢的杂原子取代,以完成化合价。例如,在本文所述的任何方面或实施例中,接头(L)具有选自以下的化学结构:



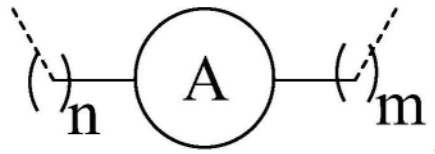
[0259]

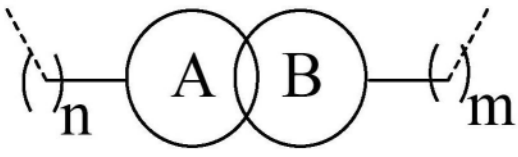


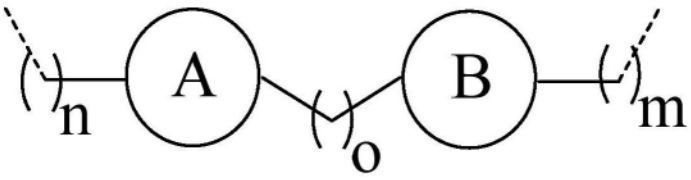
[0260] 

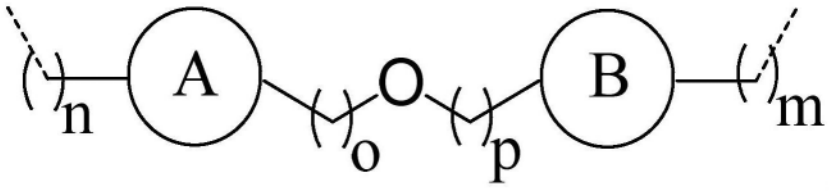
[0261] 其中碳或氧可以被选自具有适当数量的氢的N、S、P或Si原子的杂原子取代以完成化合价,并且m、n、o、p、q、r和s独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20。

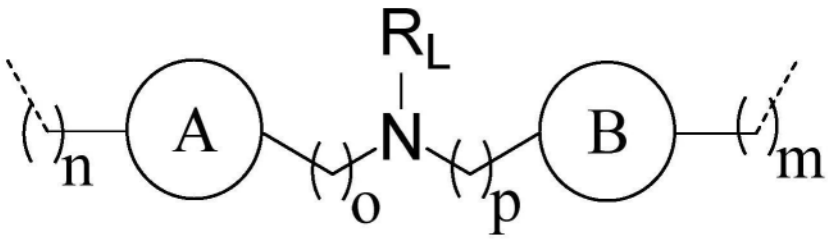
[0262] 在本文所描述的任何方面或实施例中,接头(L)的单元A^L包括由选自由以下组成的组的一般结构表示的基团:



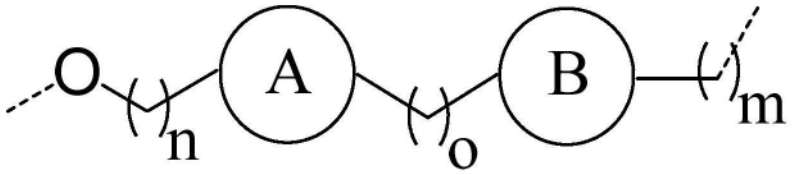


[0263] 



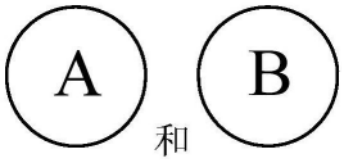
[0264] 

以及

[0265] 

，

[0266] 其中：

[0267] 

各自独立地为3-7元环烷基或3-7元杂环烷基(例如,4-6元环烷基或4-6元杂环烷基),其中重叠的圆圈指示螺环；

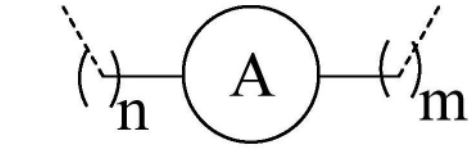
[0268] 每个m、n、o和p独立地为0、1、2、3、4、5或6；

[0269] R_L选自H和C_{1-3}烷基；

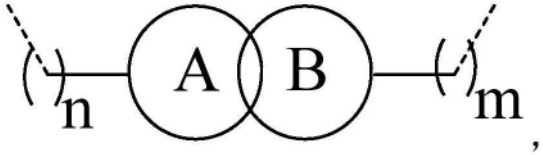
[0270] 所述接头任选地被以下中的至少一项取代：(i)＝O以及(ii)1-4个(例如,1个、2个、3个或4个)独立地选自C_{1-3}烷基(例如,甲基)和卤素(例如,F、Cl或Br)的取代；并且

[0271]
指示与所述PTM或所述ULM的连接点。

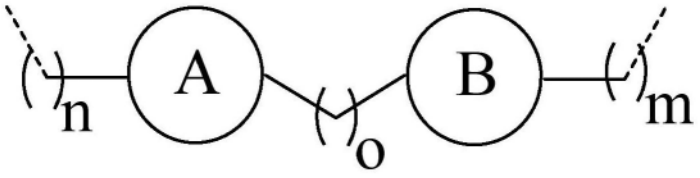
[0272] 在本文所描述的任何方面或实施例中,接头(L)具有选自以下的化学结构：

[0273] 

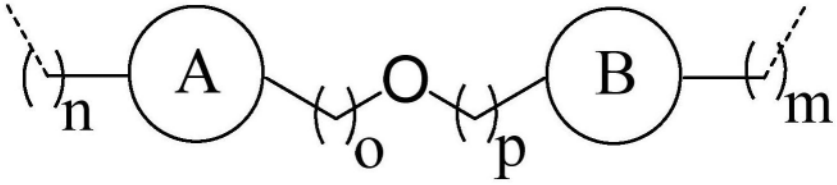
，



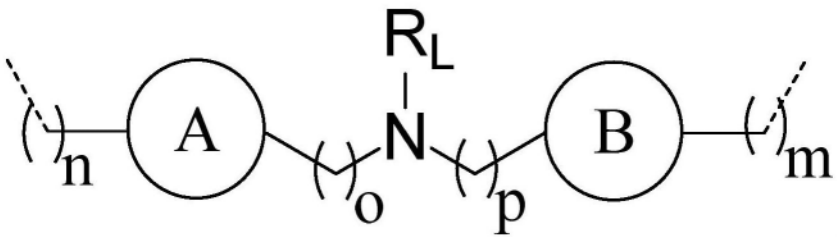
，



,

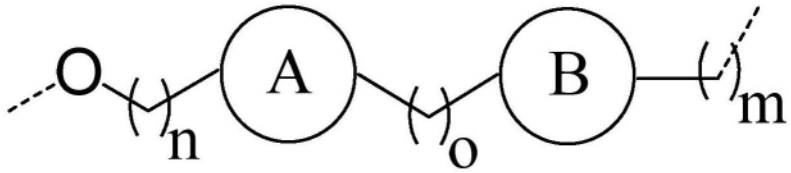


,

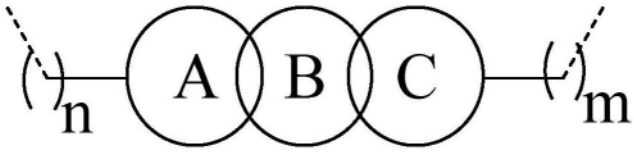


,

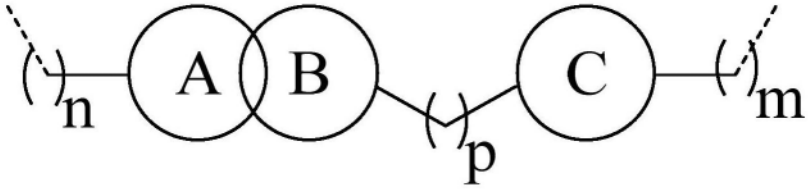
[0274]



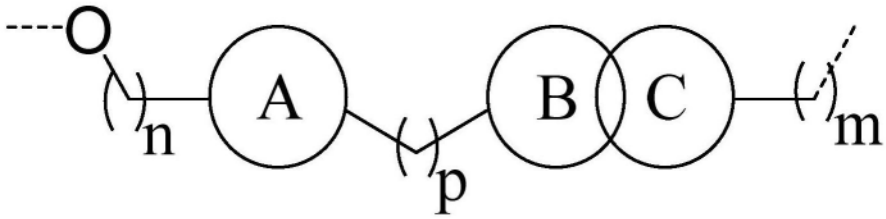
,



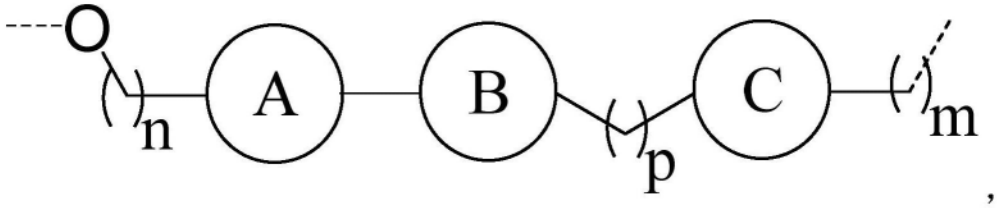
,



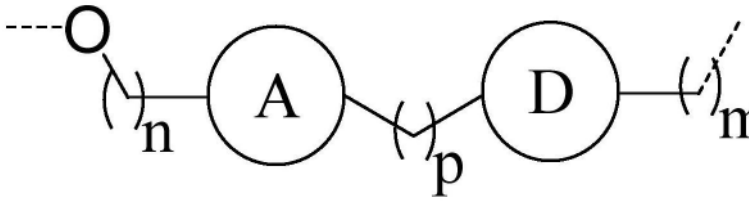
,



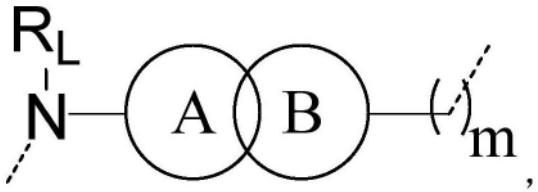
,

[0275] 

，

[0276] 

以及

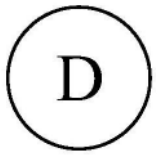
[0277] 

，

[0278] 其中：

[0279]

各自独立地为3-7元环烷基或3-7元杂环烷基(例如,4-6元环烷基或4-6元杂环烷基),其中重叠的圆圈指示螺环；

[0280] 

为8-10元桥接环烷基、8-10元桥接杂环烷基、具有一个或两个双键的3-7元杂环基(例如,具有一个或两个双键的3-7元杂环基)或7-10元稠合双环杂环烷基(例如,7-9元稠合双环杂环烷基)；

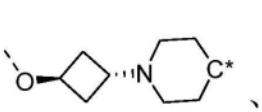
[0281] 每个m、n、o和p独立地为0、1、2、3、4、5或6；

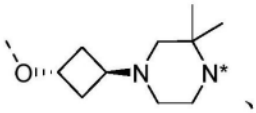
[0282] R_L选自H和C_{1-3}烷基；

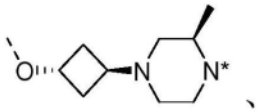
[0283] 所述接头任选地被以下中的至少一项取代：(i)＝O以及(ii)1-4个(例如,1个、2个、3个或4个)独立地选自C_{1-3}烷基(例如,甲基)、OH和卤素(例如,F、Cl或Br)的取代；并且

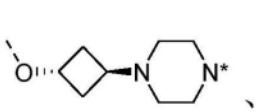
[0284]
指示与所述PTM或所述CLM的连接点。

[0285] 在本文所描述的任何方面或实施例中，化学接头基团选自

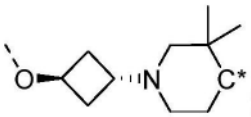


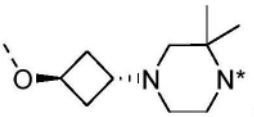
、


、


、


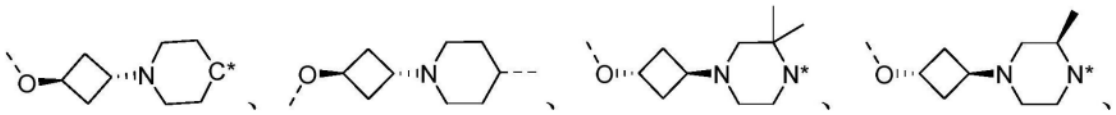
、



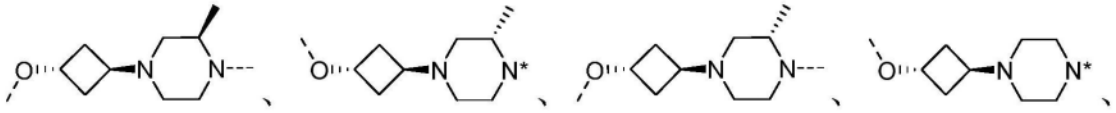
和


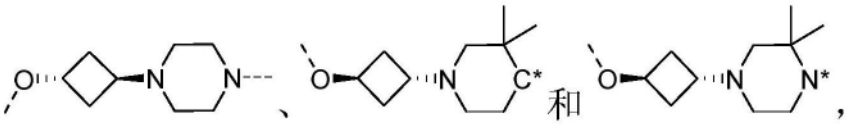
，其中*指示与所述CLM或所述PTM共价连接的或者与所述CLM或所述PTM共用的原子(例如,碳或氮),并且
中的每一个指示与所述CLM或所述PTM的连接点。

[0286] 在本文所描述的任何方面或实施例中,化学接头基团选自



[0287]

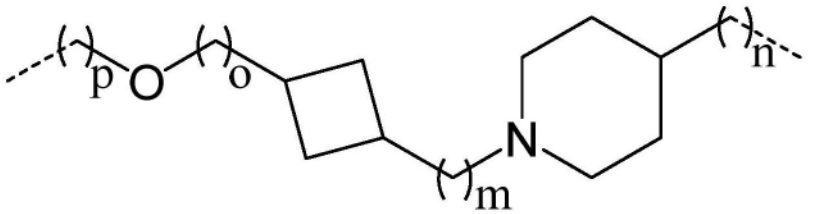




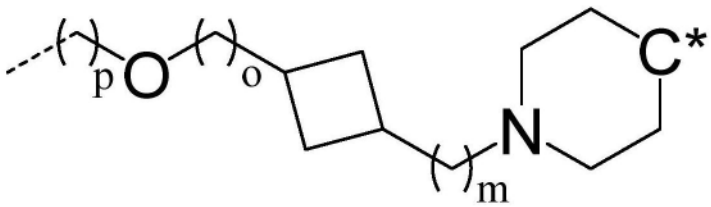
和

,其中*指示与所述CLM或所述PTM共价连接的或者与所述CLM或所述PTM共用的原子(例如,碳或氮),并且 中的每一个指示与所述CLM或所述PTM的连接点。

[0288] 在本文所描述的任何方面或实施例中,化学接头基团为:

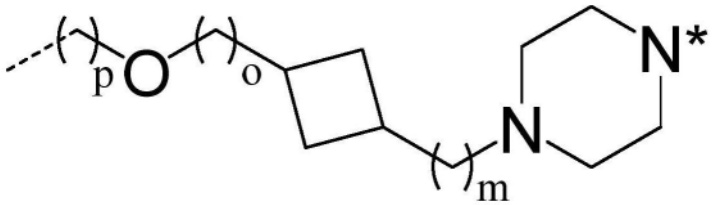


[0289]



或

[0290]



,

[0291] 其中:

[0292] 不包含取代的上述化学接头基团任选地被以下中的至少一项取代:(i)=O以及(ii)1-4个(例如,1个、2个、3个或4个)独立地选自C_{1-3}烷基(例如,甲基)和卤素(例如,F、Cl或Br)的取代;

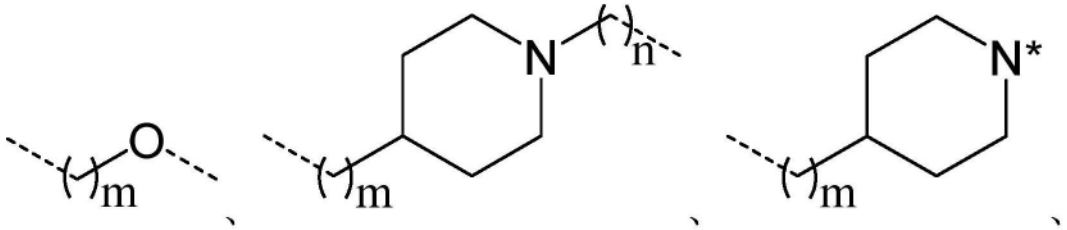
[0293] *指示与所述CLM或所述PTM共价连接的或者与所述CLM或所述PTM共用的原子(例如,氮、碳或氧);

[0294] 指示与所述PTM或所述CLM的连接点;并且

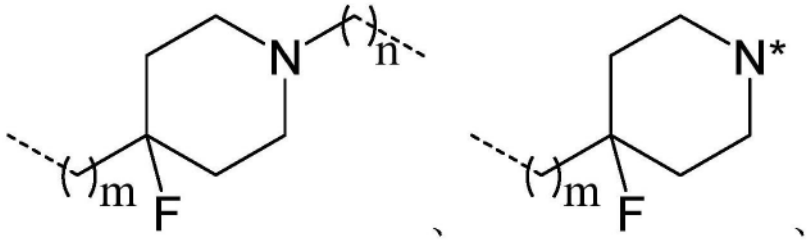
[0295] m、n、o和p中的每一者独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10(优选地0、1、2或3)。

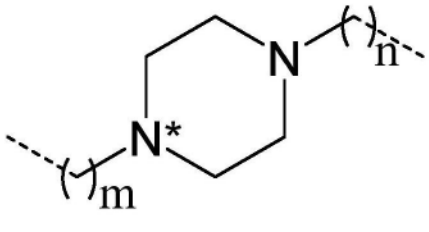
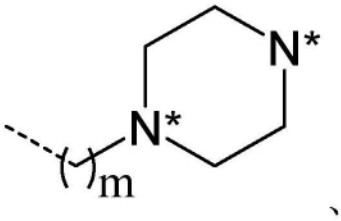
[0296] 在本文所描述的任何方面或实施例中:化学接头基团任选地被1个或2个独立地选自C_{1-3}烷基(优选地甲基)的取代取代;p和o各自为0;并且m为1。

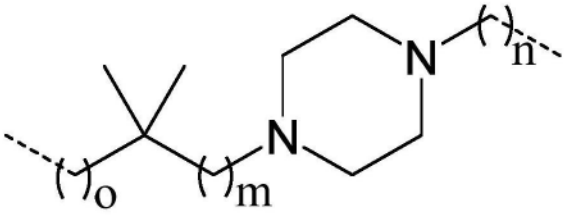
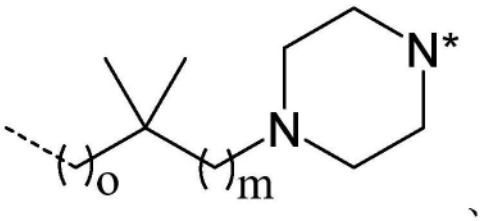
[0297] 在本文所描述的任何方面或实施例中,化学接头基团为:

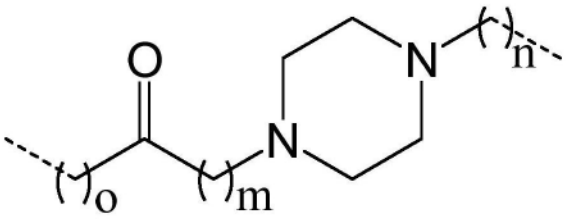
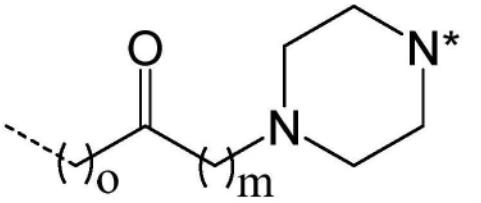


[0298]

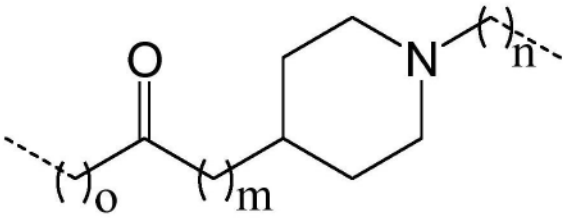
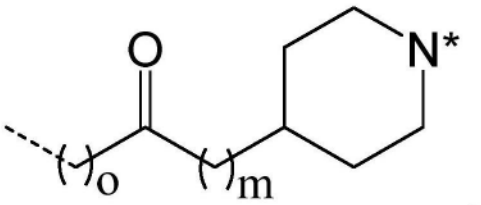


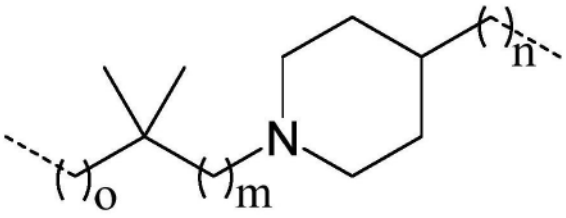
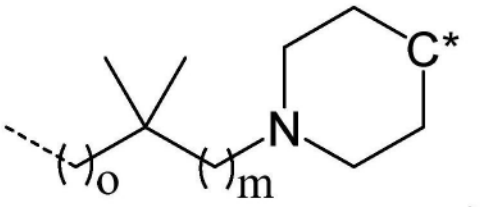



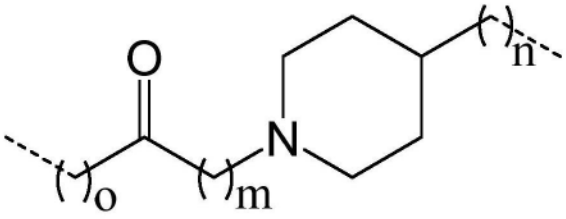
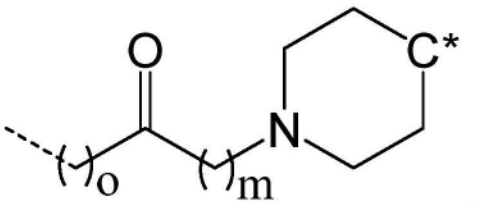



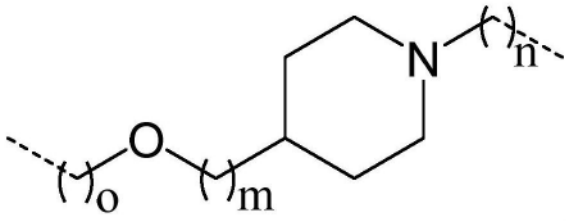
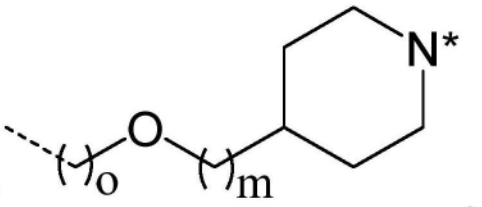



[0299]

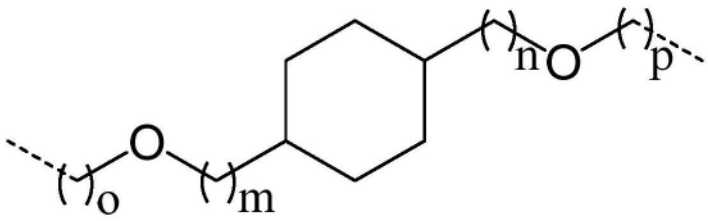



和

[0300]



[0301] 其中：

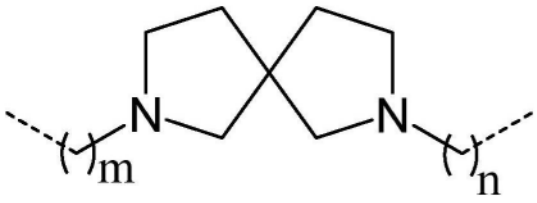
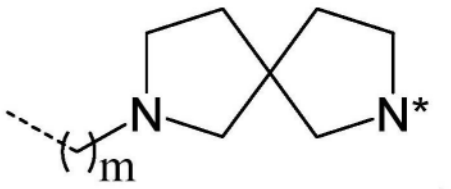
[0302] 不包含取代的上述化学接头基团任选地被以下中的至少一项取代：(i)＝O以及(ii)1-4个(例如,1个、2个、3个或4个)独立地选自C_{1-3}烷基(例如,甲基)和卤素(例如,F、Cl或Br)的取代；

[0303] *指示与所述CLM或所述PTM共价连接的或者与所述CLM或所述PTM共用的原子(例如,氮或碳)；

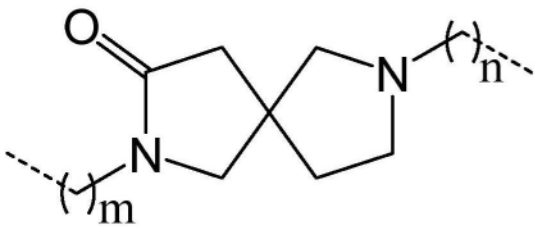
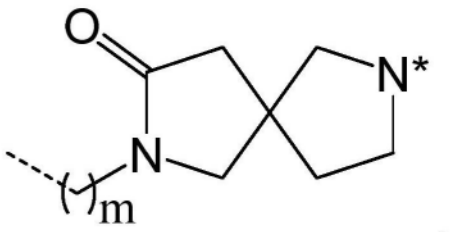
[0304] 指示与所述PTM或所述CLM的连接点;并且

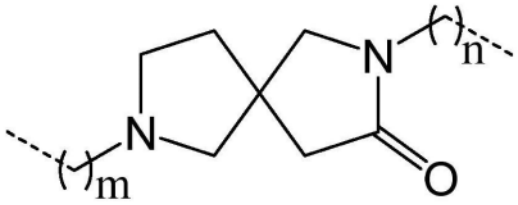
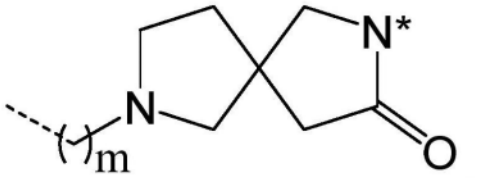
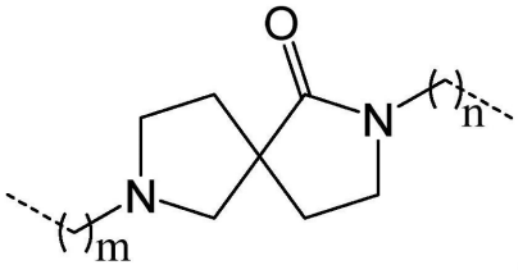
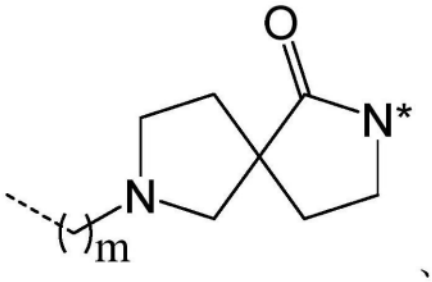
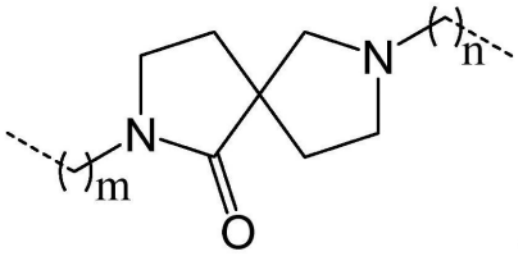
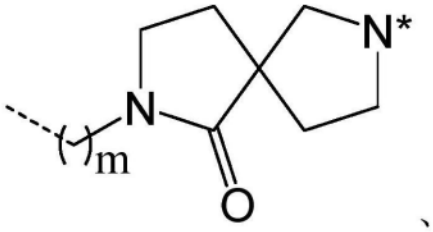
[0305] 每个m、n、o和p独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10(优选地0、1、2或3)。

[0306] 在本文所描述的任何方面或实施例中,化学接头基团为：

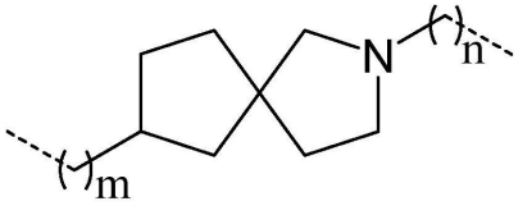
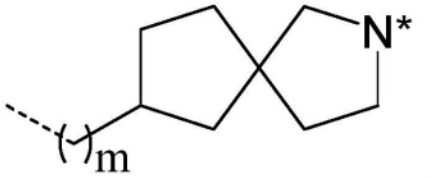
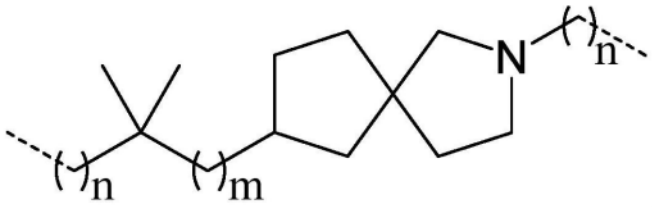
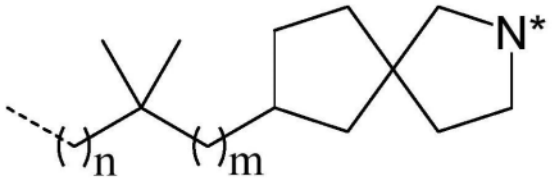
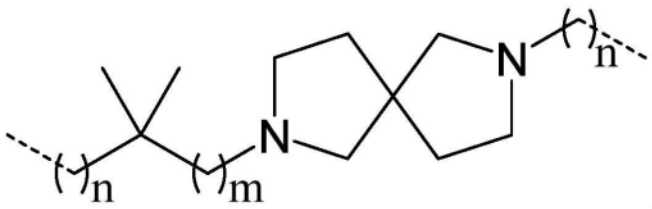



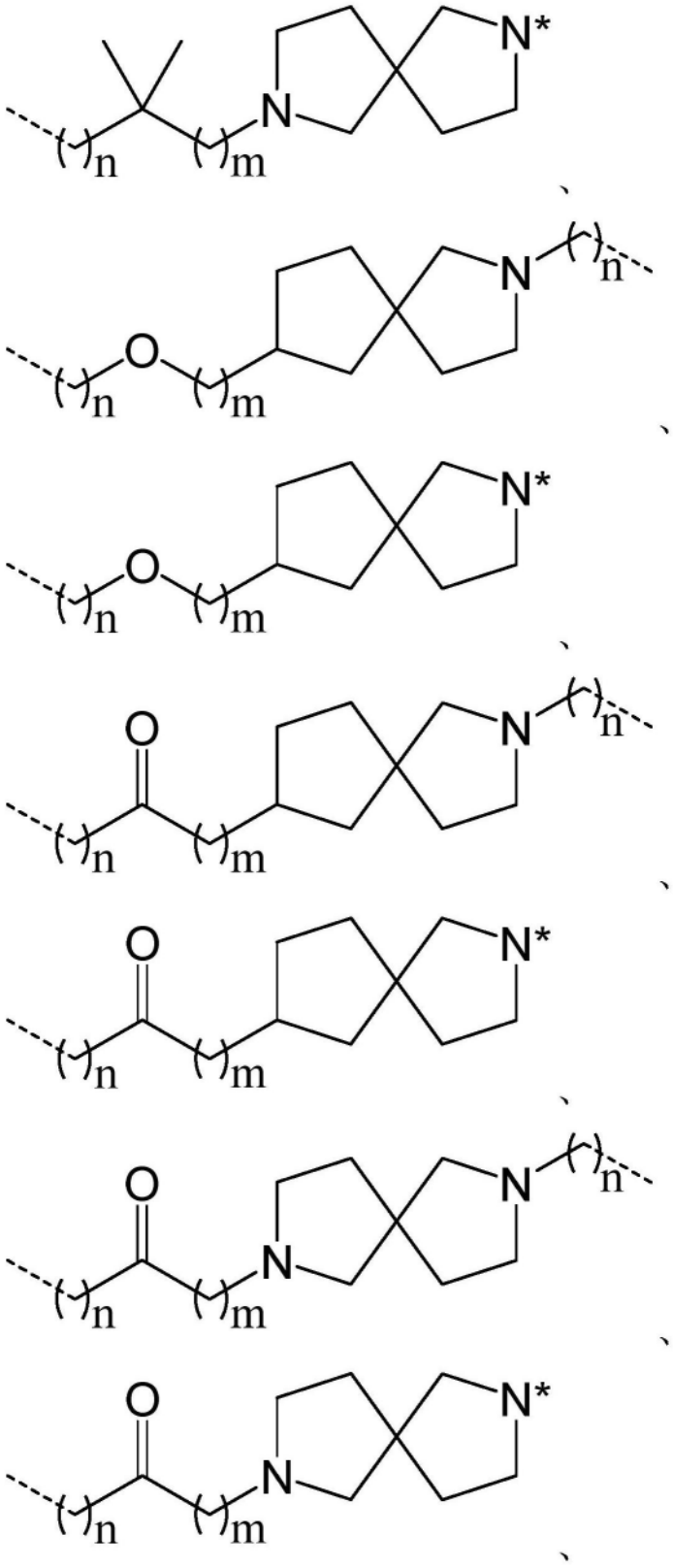
[0307]

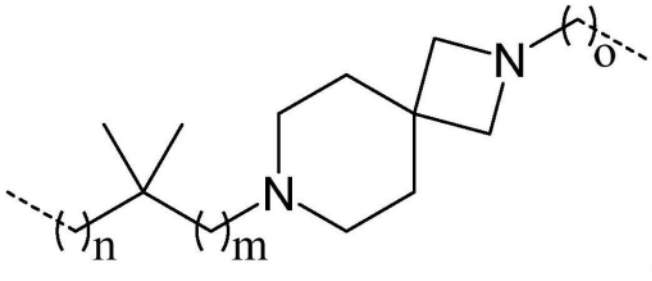



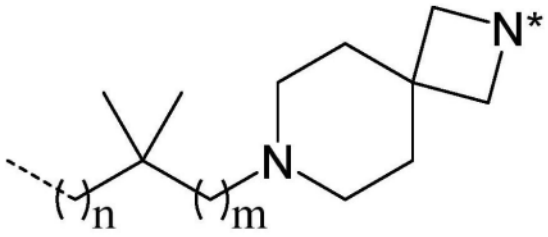







[0308]

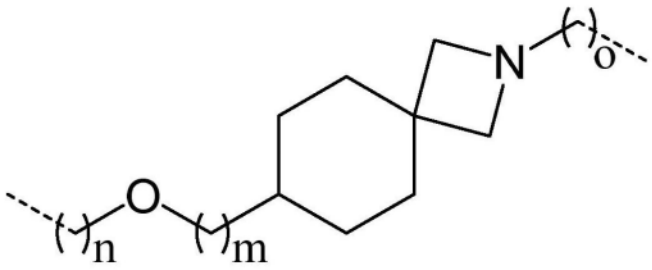






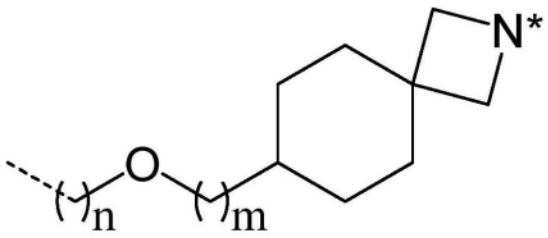
[0309] 

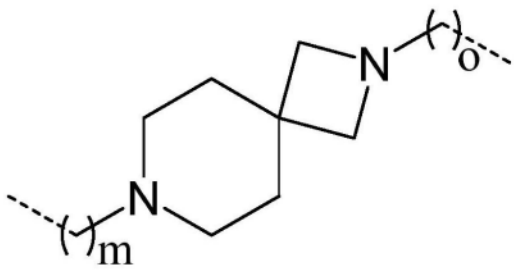


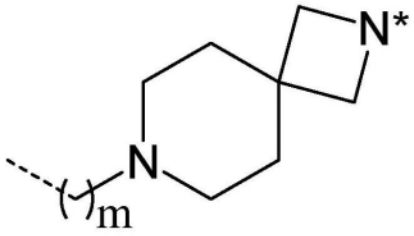


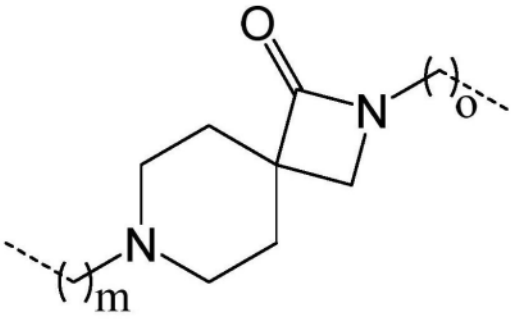
[0310]



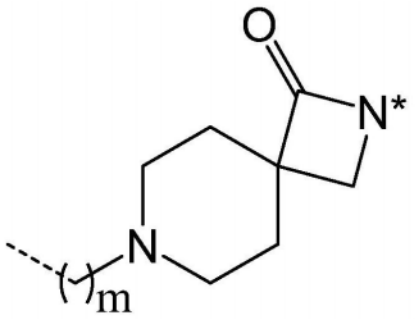
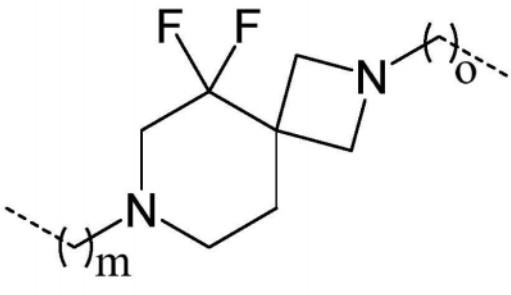
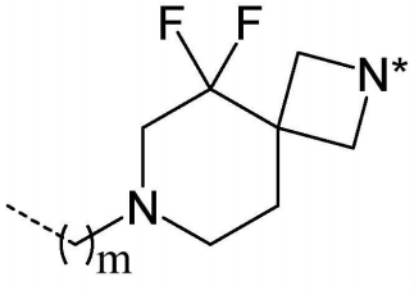
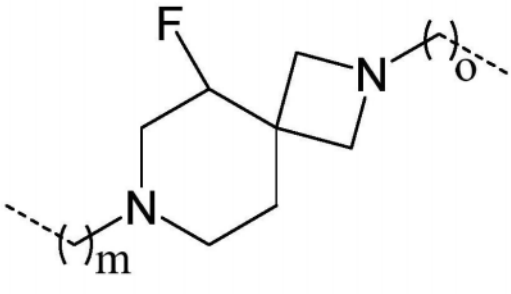
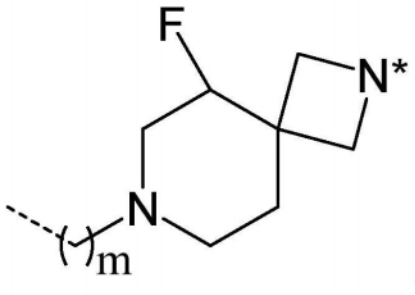
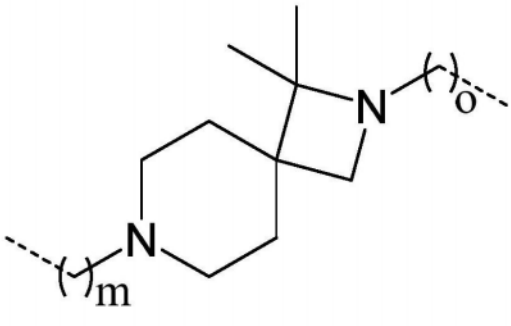
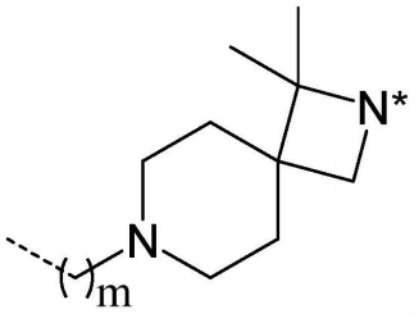
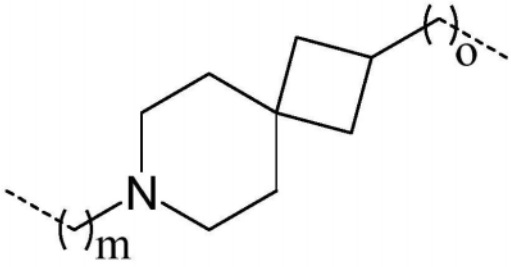
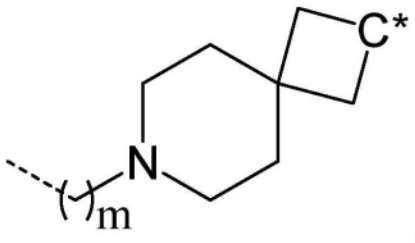
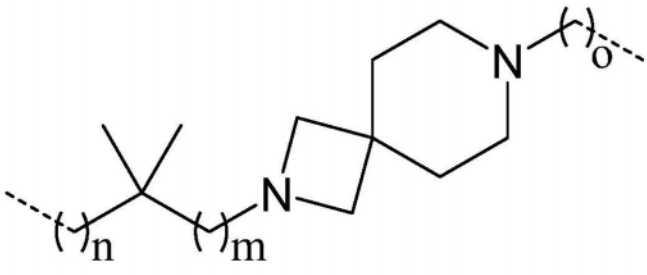




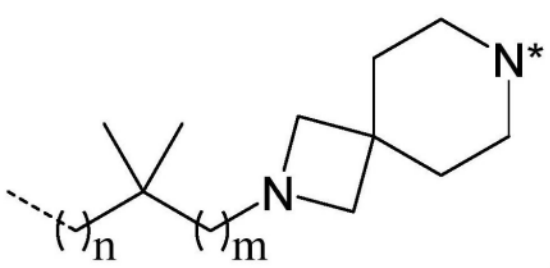
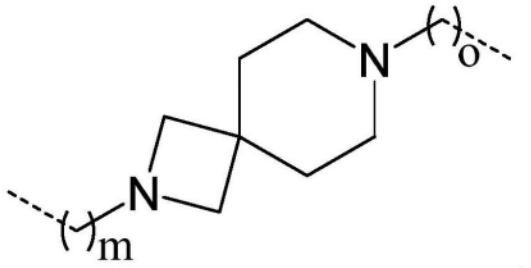
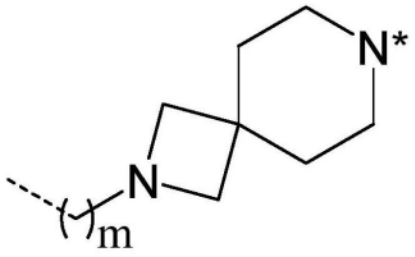
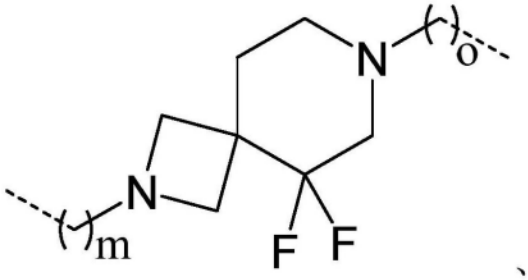
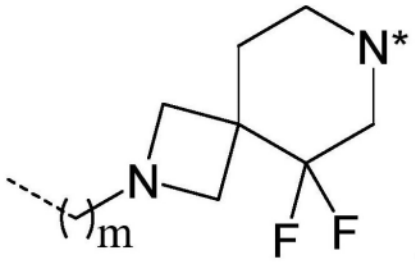
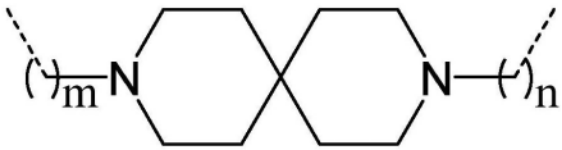
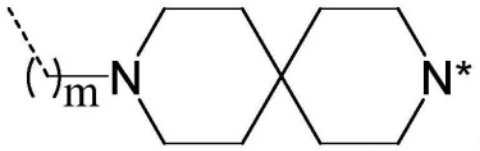
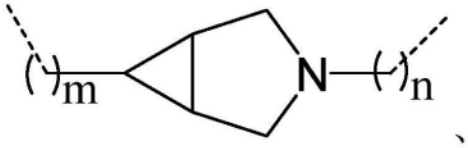
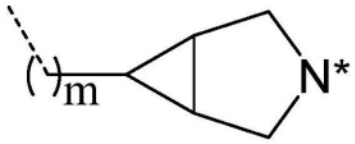
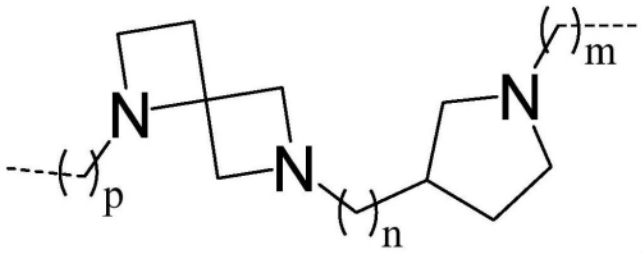
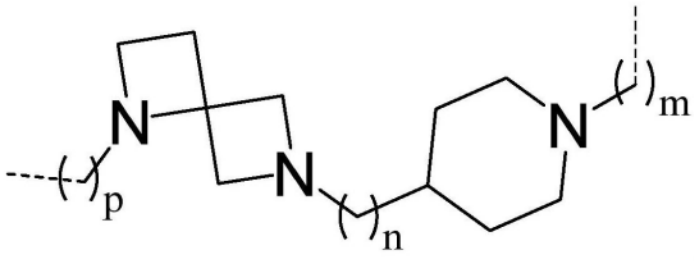


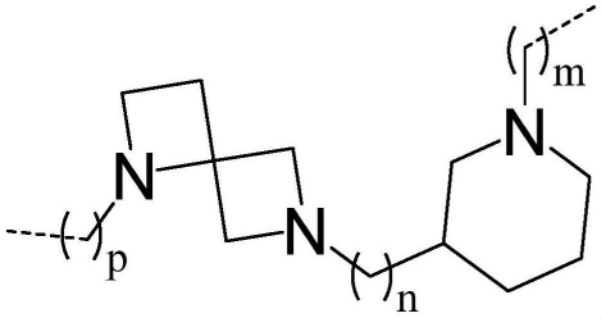


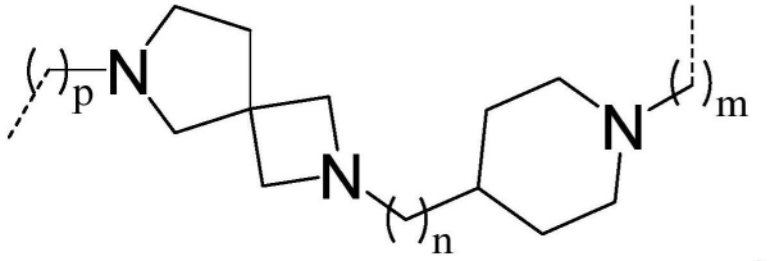
[0311]

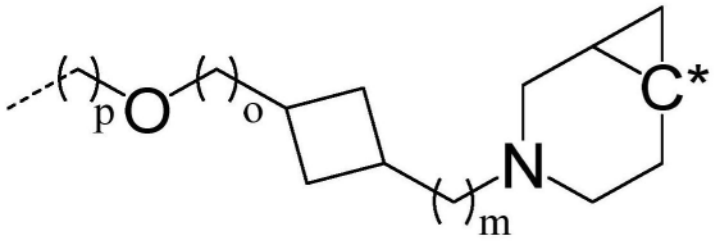
[0312]

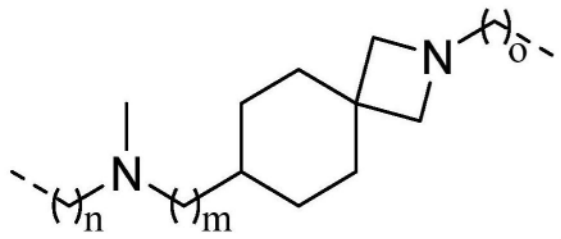












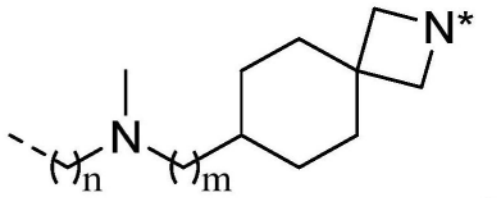


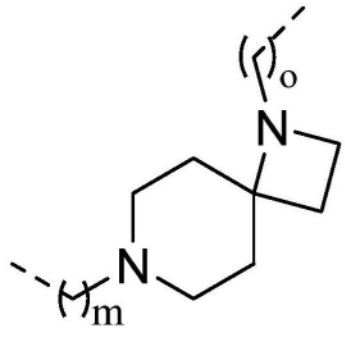


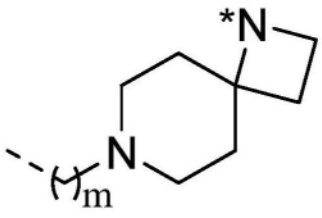
[0313]

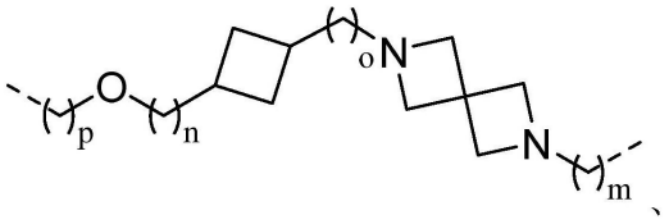


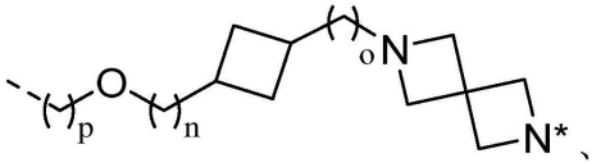


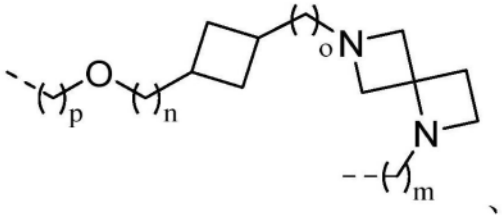


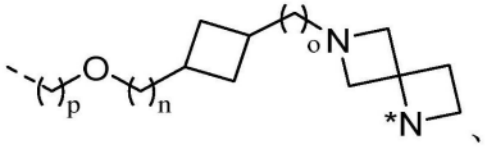


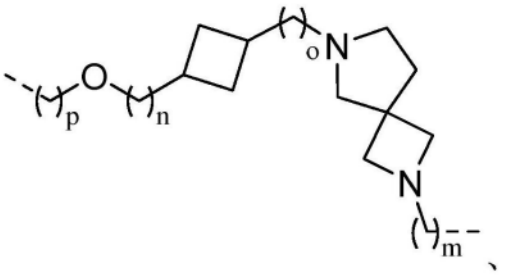




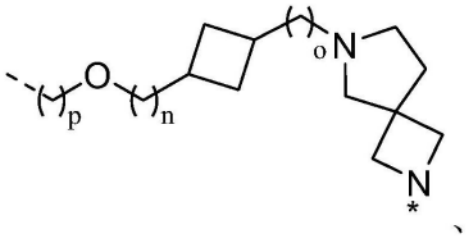


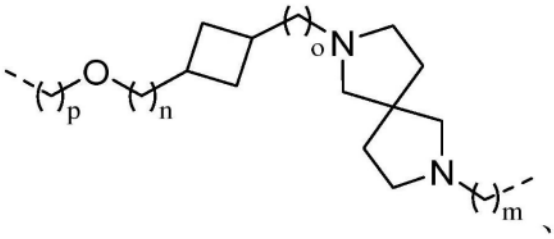


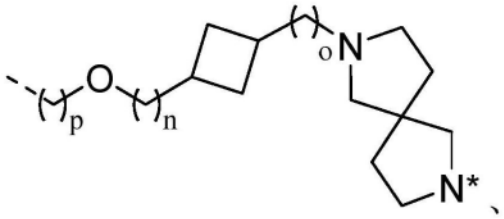


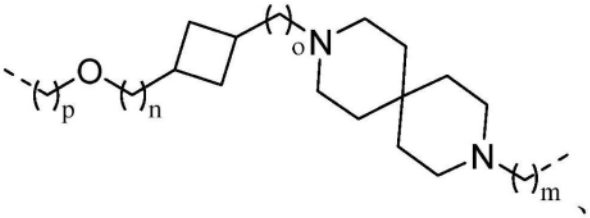


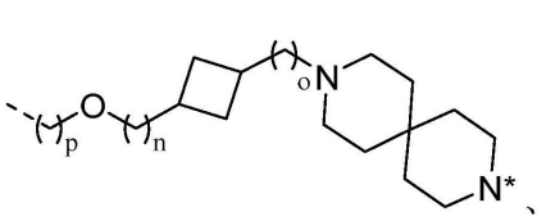
[0314]

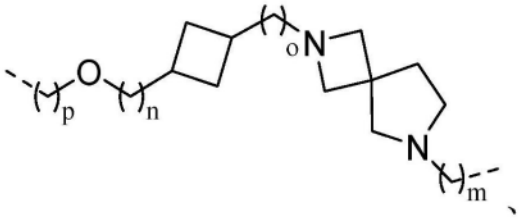


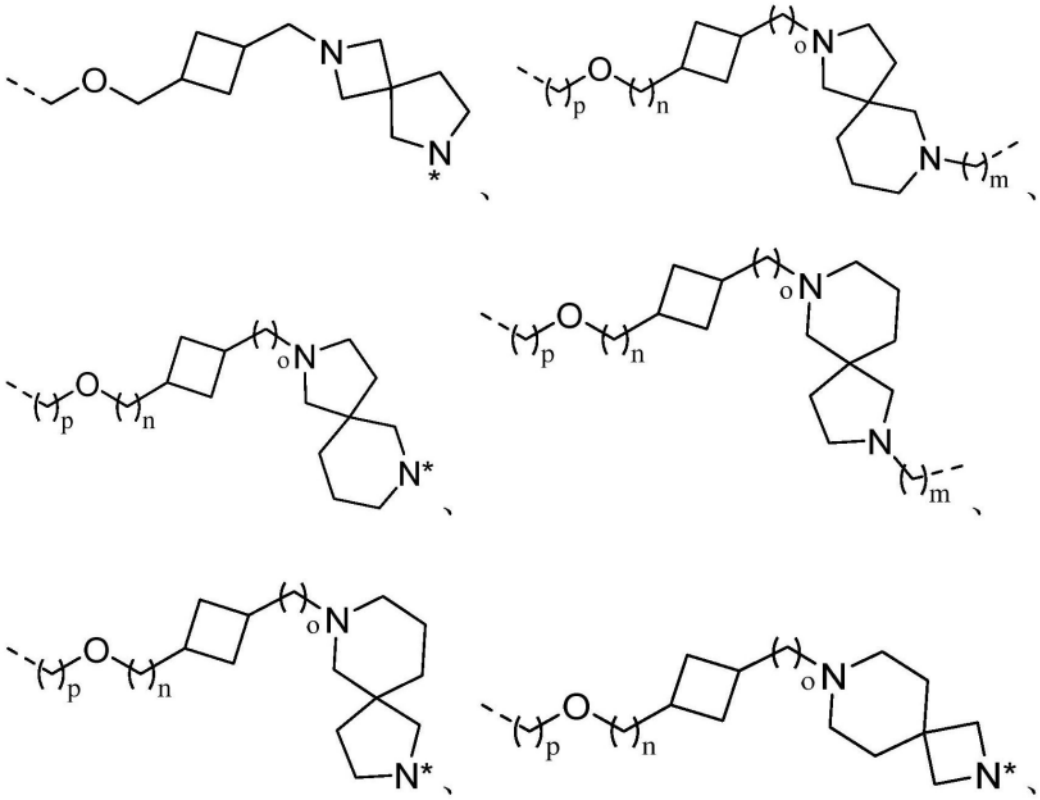




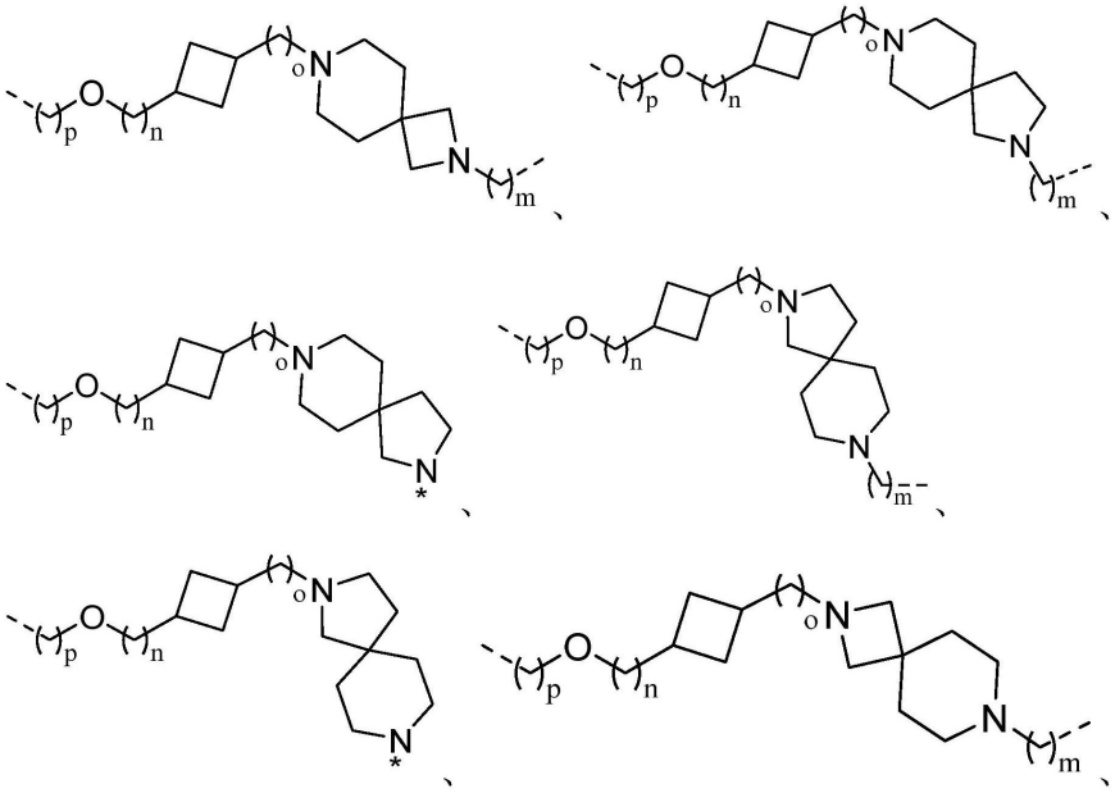


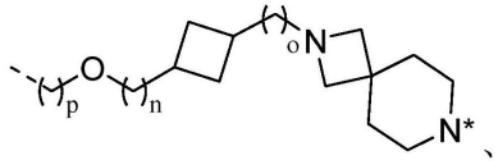
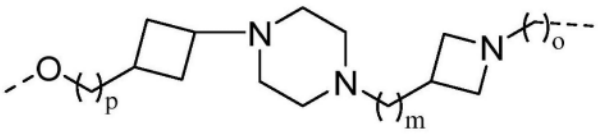


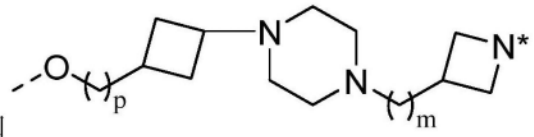




[0315]



[0316]  、 



和 ，

[0317] 其中：

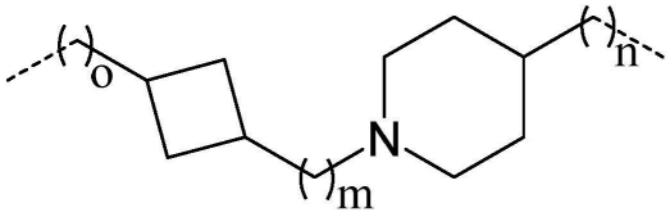
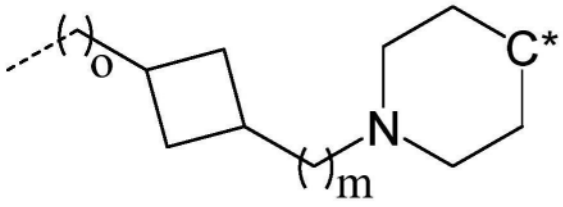
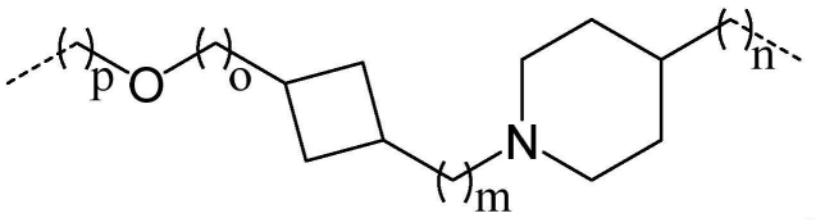
[0318] 不包含取代的上述化学接头基团任选地被以下中的至少一项取代：(i)＝O以及(ii)1-4个(例如,1个、2个、3个或4个)独立地选自C_{1-3}烷基(例如,甲基)和卤素(例如,F、Cl或Br)的取代；

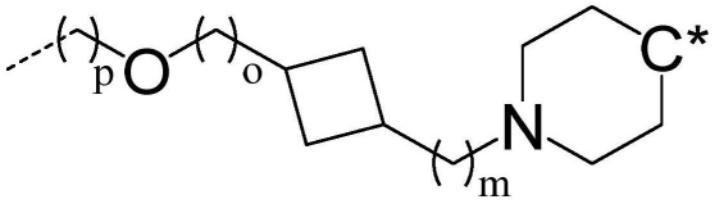
[0319] *指示与所述CLM或所述PTM共价连接的或者与所述CLM或所述PTM共用的原子(例如,氮或碳)；

[0320] 指示与所述PTM或所述CLM的连接点;并且

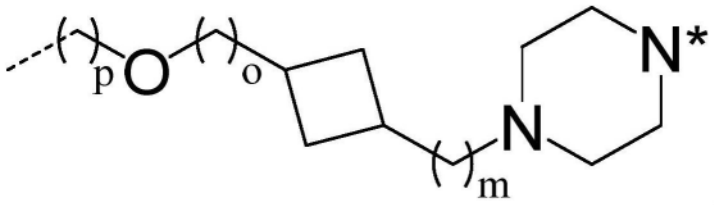
[0321] 每个m、n和o独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10(优选地0、1、2或3)。

[0322] 在本文所描述的任何方面或实施例中,化学接头基团为：

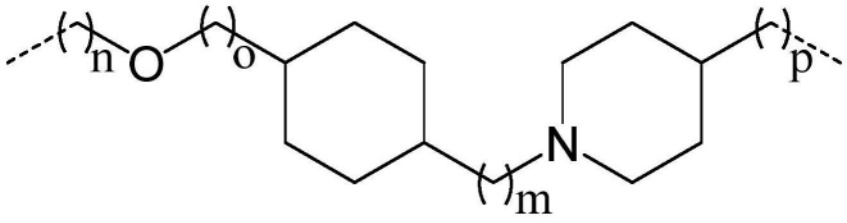
[0323]  、  、  、



、

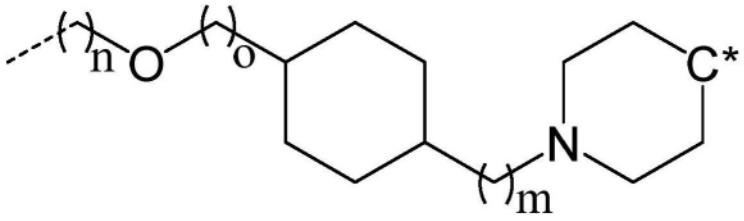


、

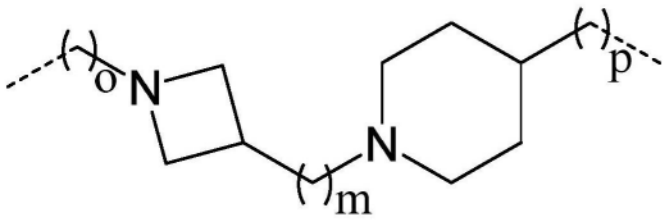


、

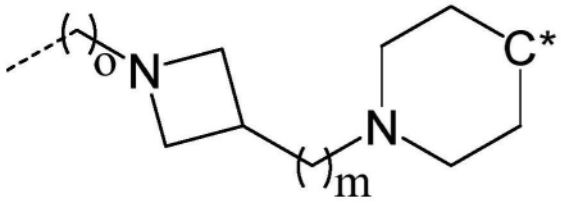
[0324]



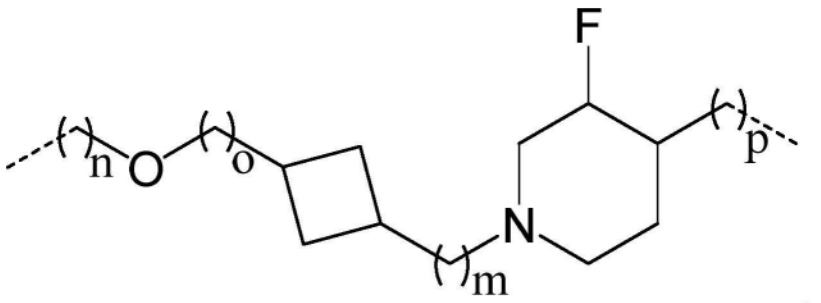
、

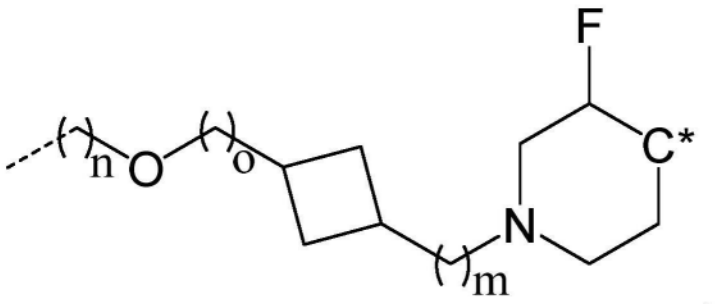


、

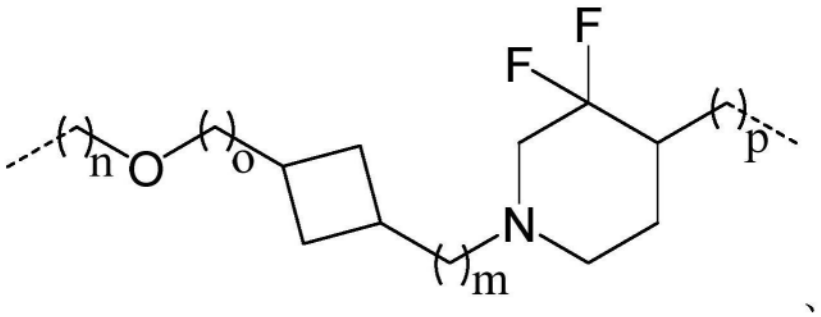


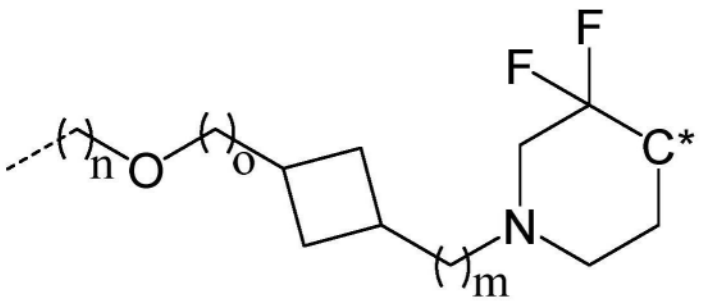
、

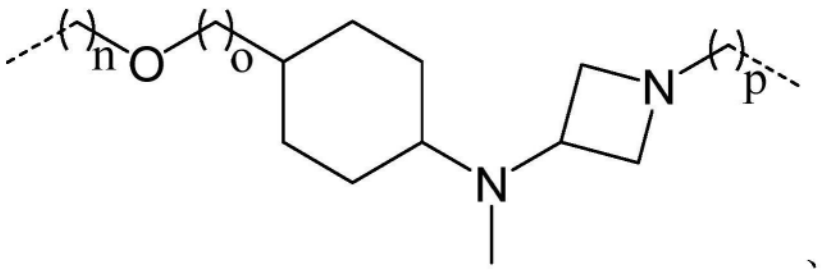


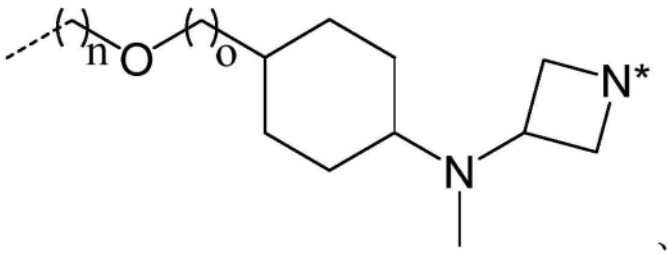


[0325]

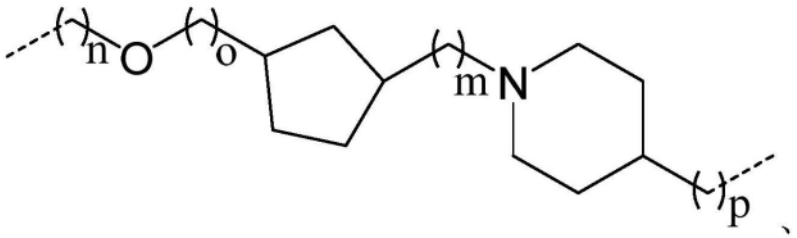




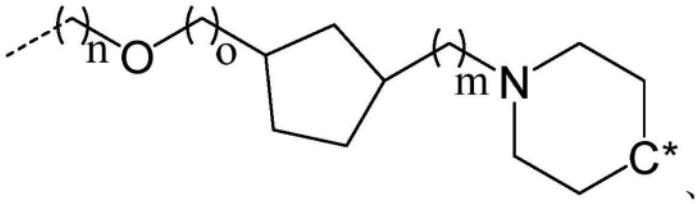




、

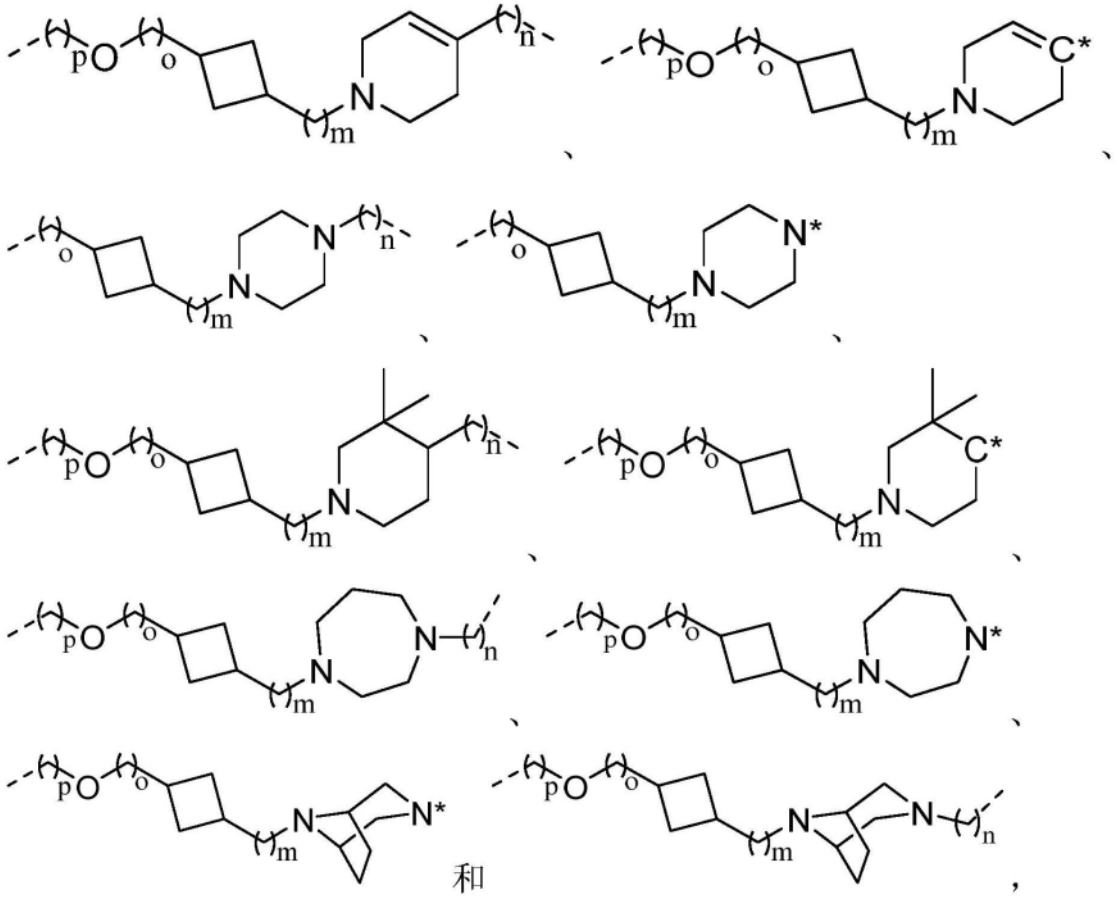


、



、

[0326]



和

[0327] 其中：

[0328] 不包含取代的上述化学接头基团任选地被以下中的至少一项取代：(i)＝O以及(ii)1-4个(例如,1个、2个、3个或4个)独立地选自C_{1-3}烷基(例如,甲基)和卤素(例如,F、Cl

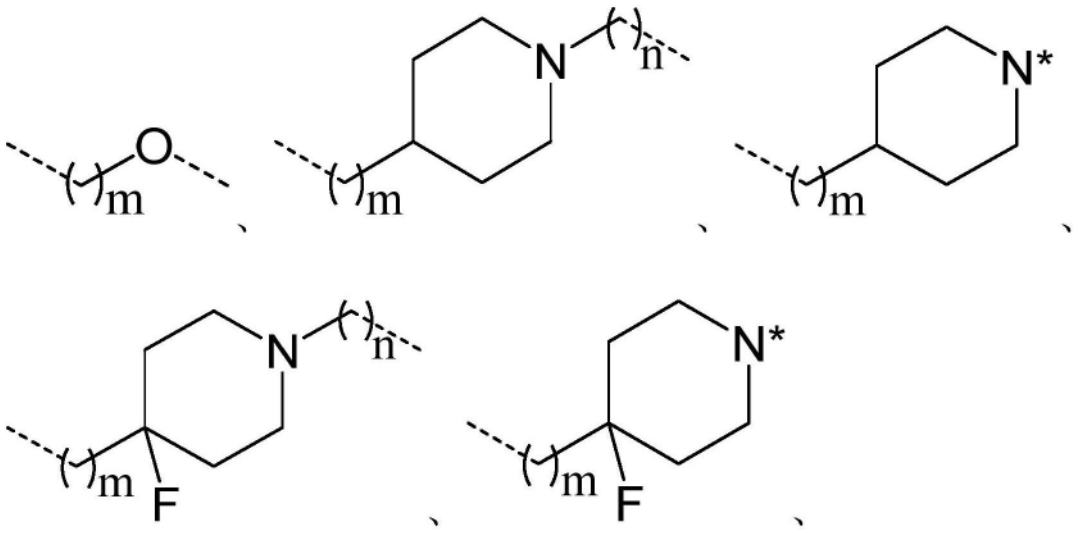
或Br)的取代;

[0329] *指示与所述CLM或所述PTM共价连接的或者与所述CLM或所述PTM共用的原子(例如,氮或碳);

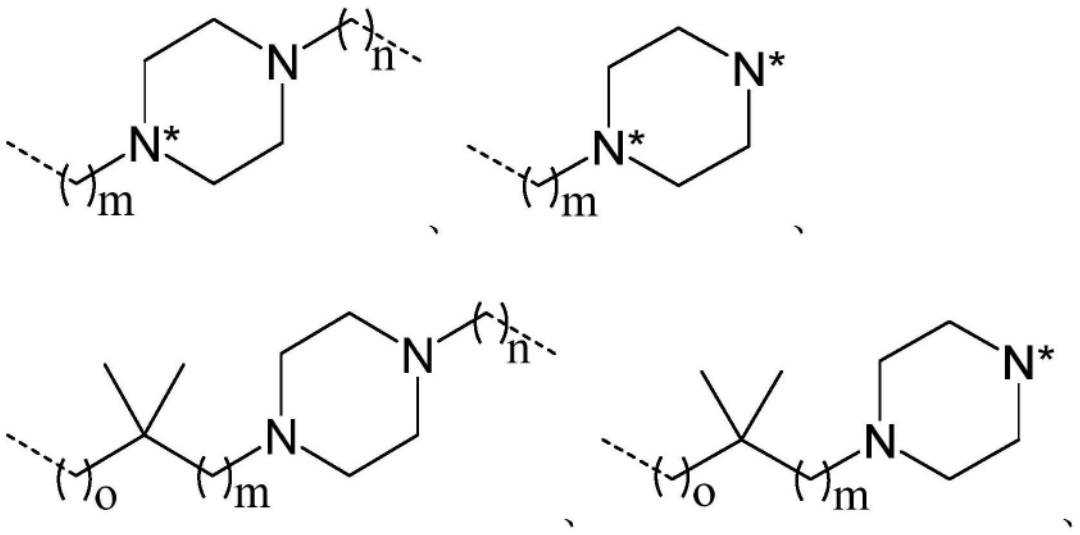
[0330] 指示与所述PTM或所述CLM的连接点;并且

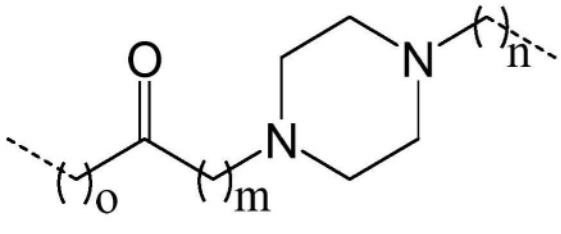
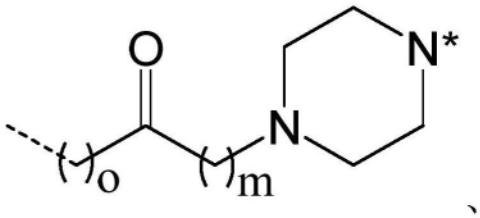
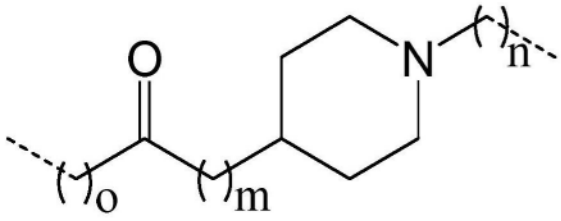
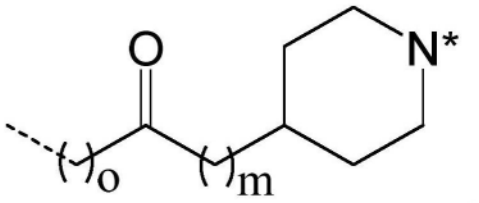
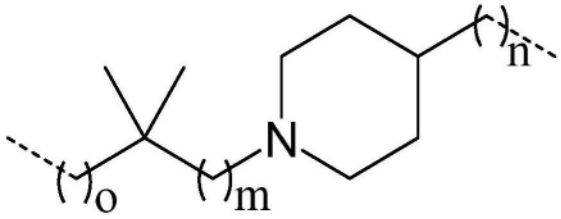
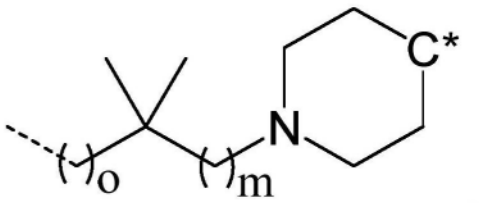
[0331] 每个m、n、o和p独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10(优选地0、1、2或3)。

[0332] 在本文所描述的任何方面或实施例中,接头(L)的单元A^L包括由选自以下的一般结构表示的基团:

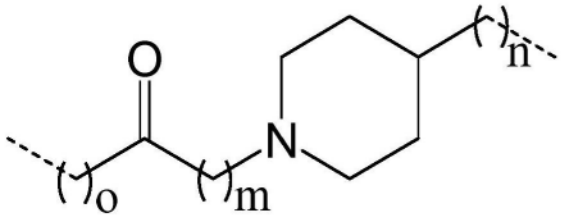
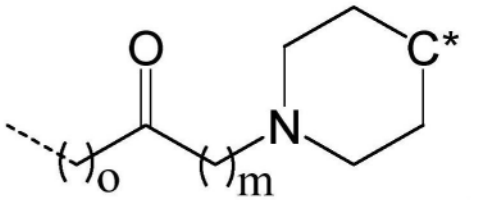
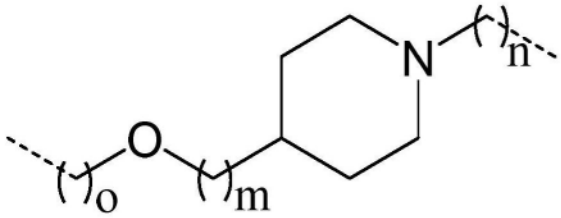
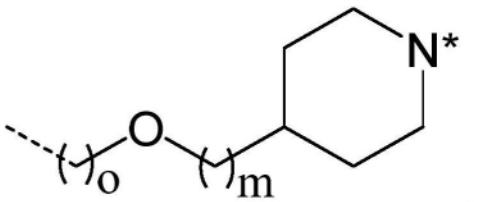
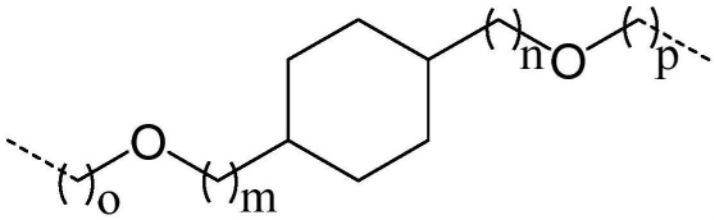


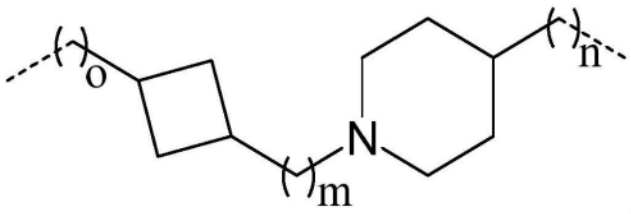
[0333]



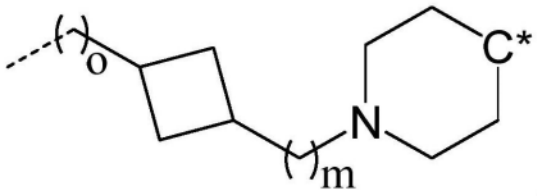

、

、

、

、

、

、

[0334]

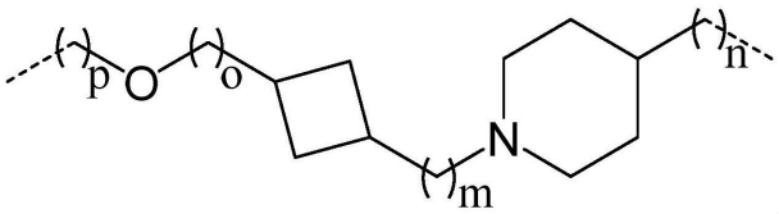

、

、

、

、

、



、

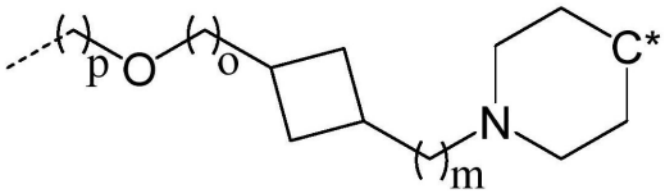


、

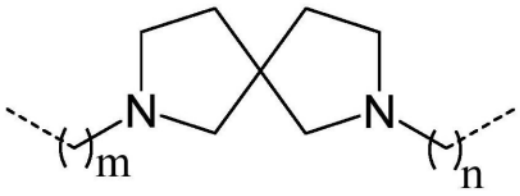


、

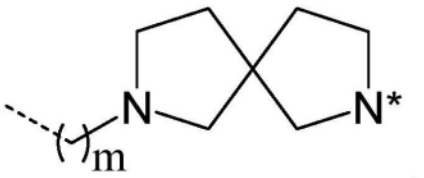
[0335]



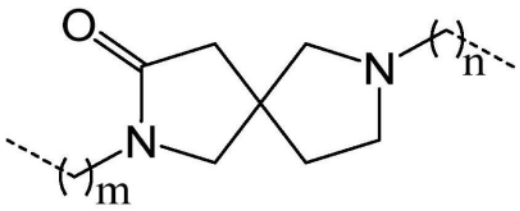
、



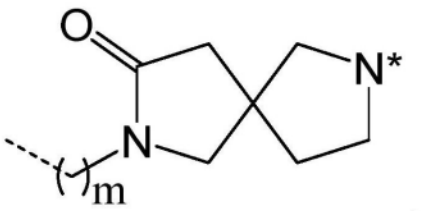
、



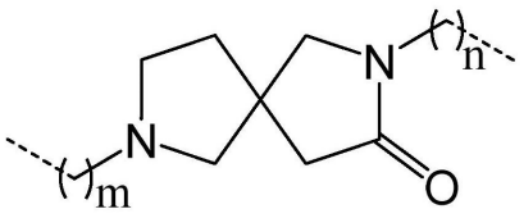
、



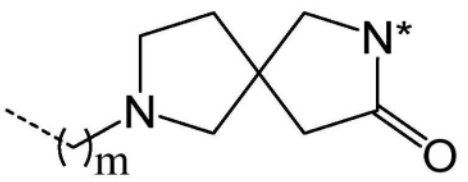
、



、

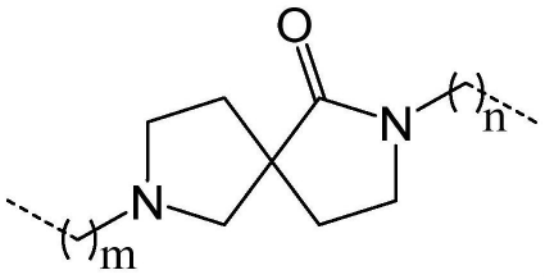
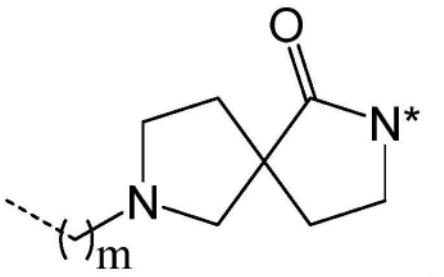
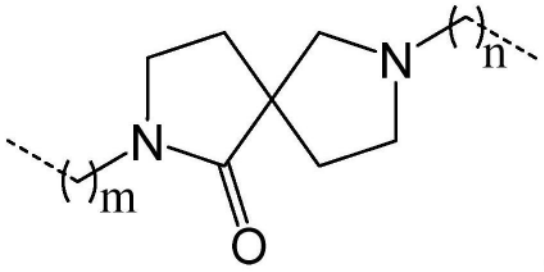
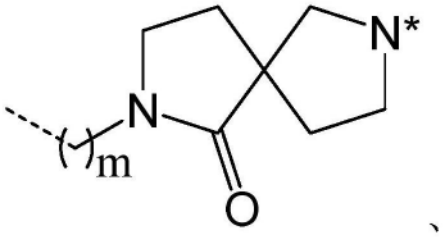
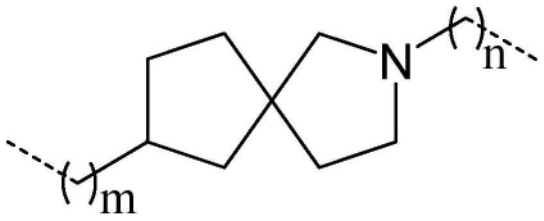
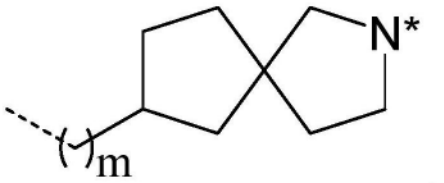
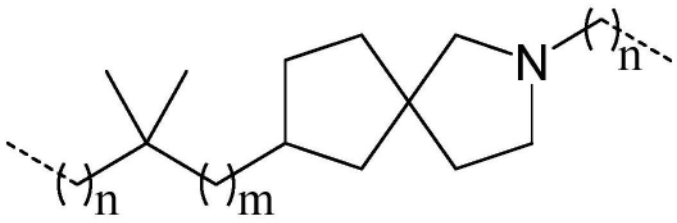
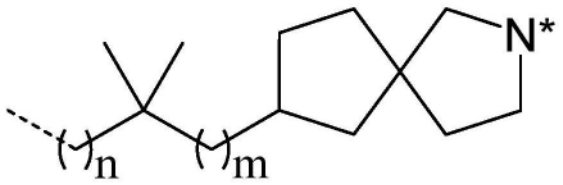
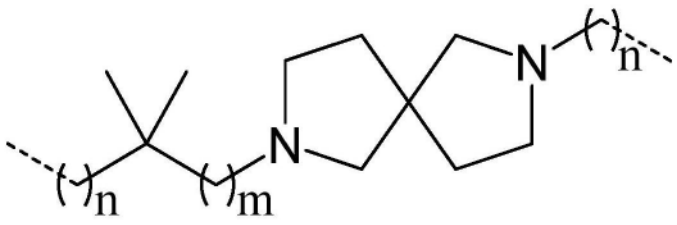


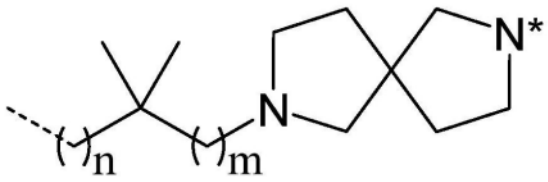
、



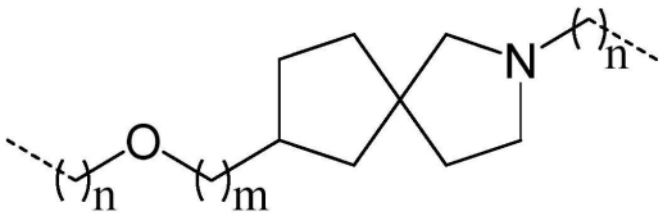
、

[0336]

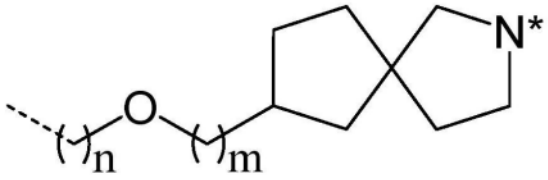












、

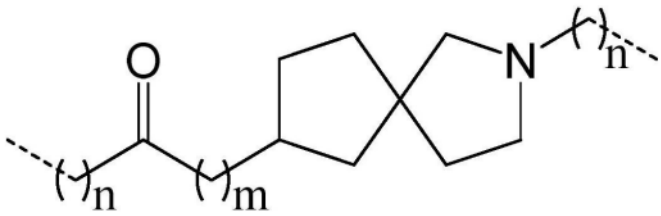


、

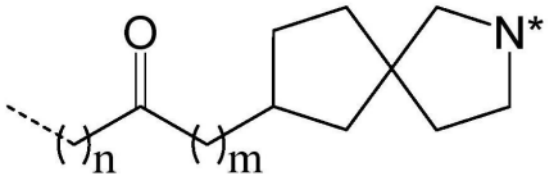


、

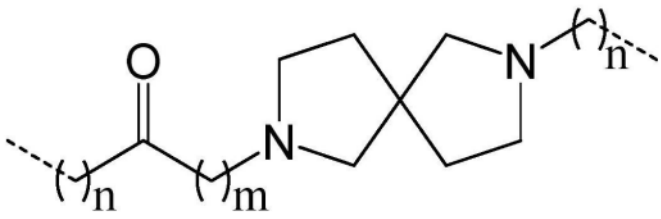
[0337]



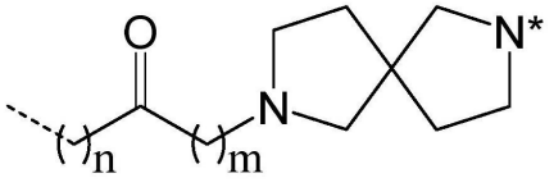
、



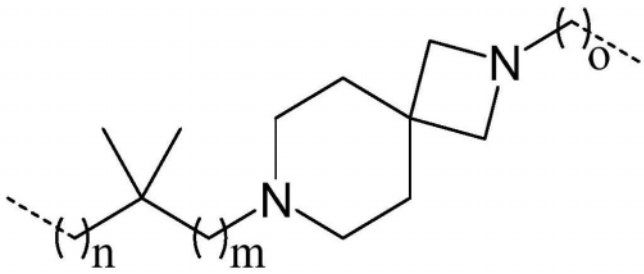
、



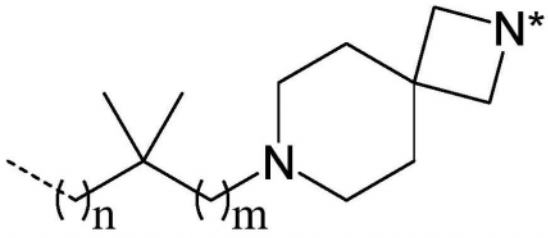
、



、

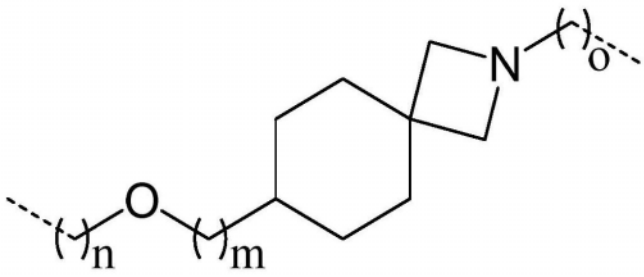


、

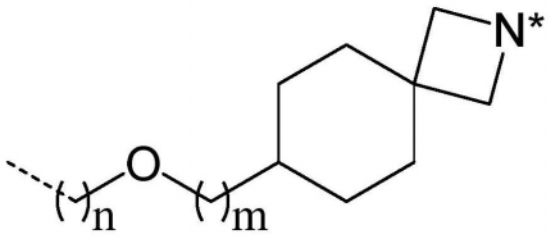


、

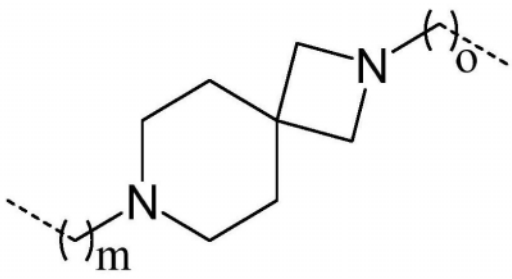
[0338]



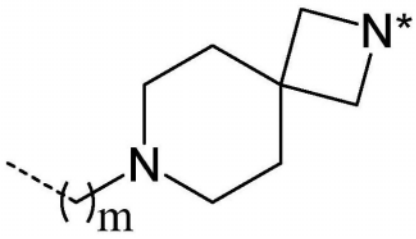
、



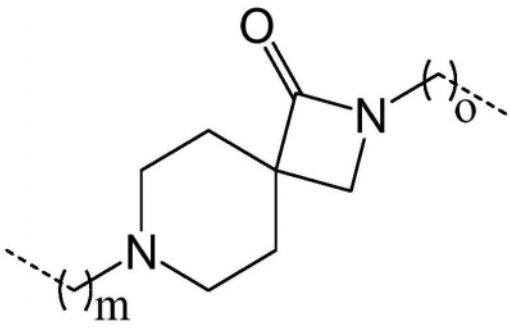
、



、

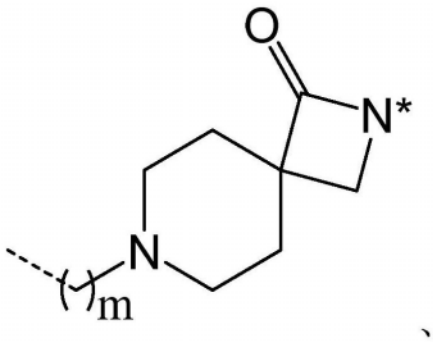
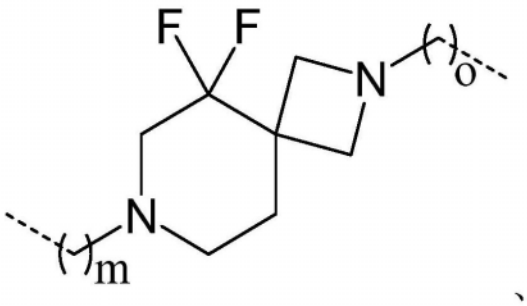
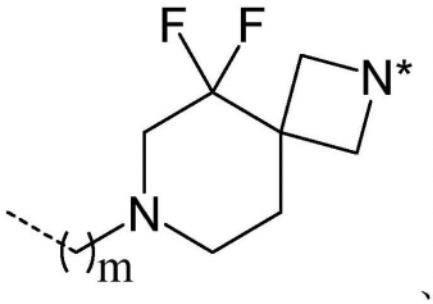
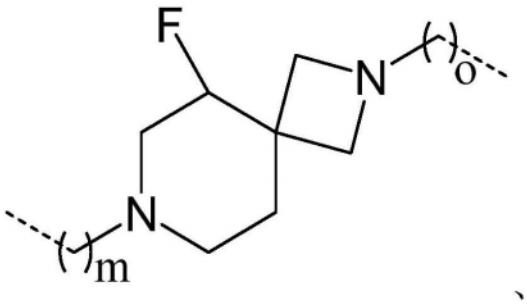
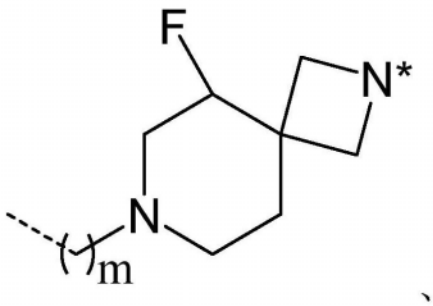
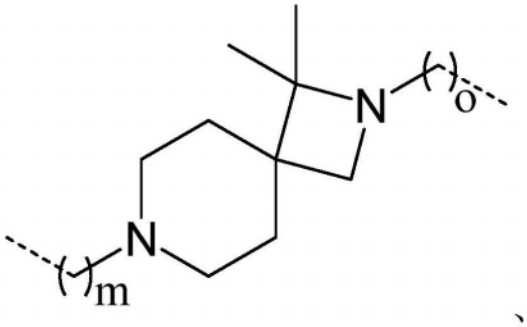
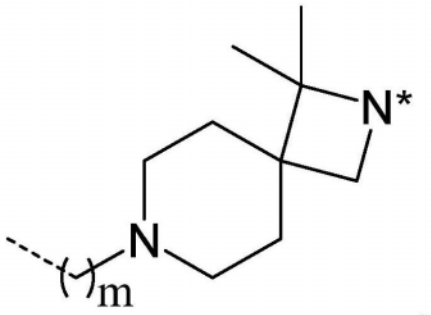
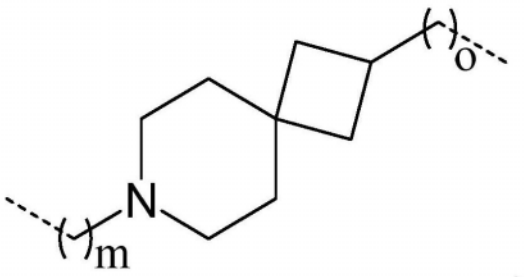
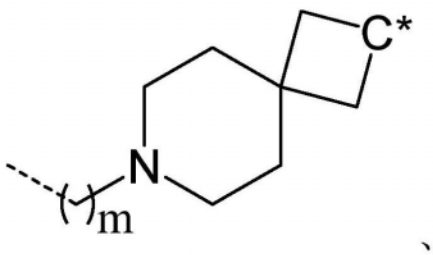
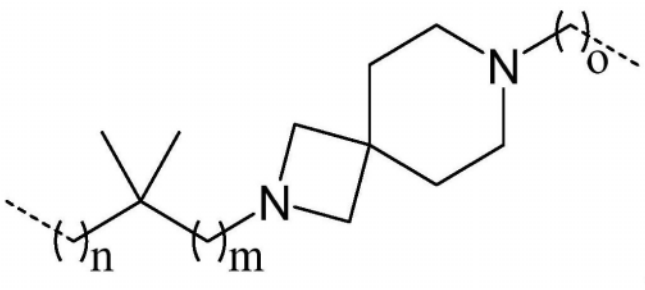


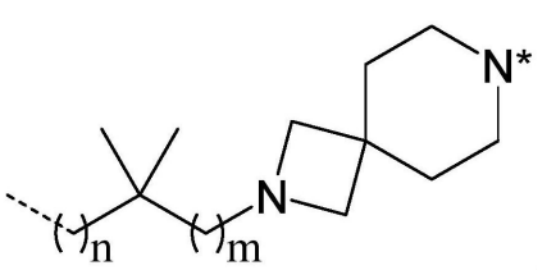
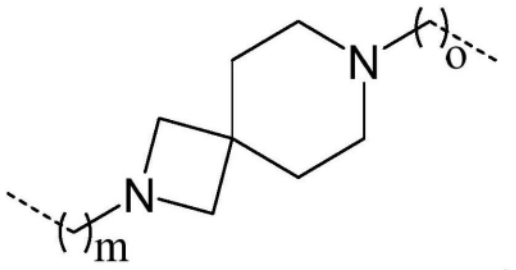
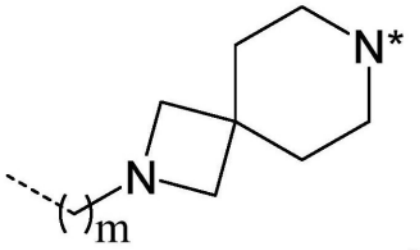
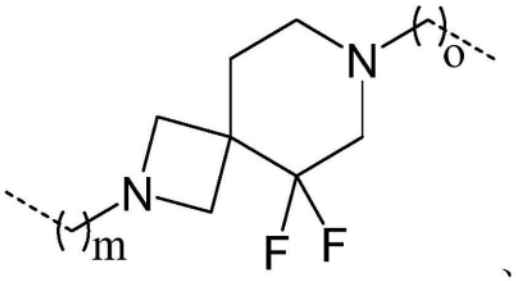
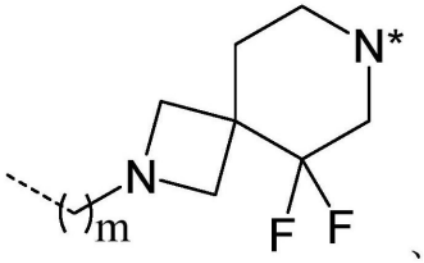
、



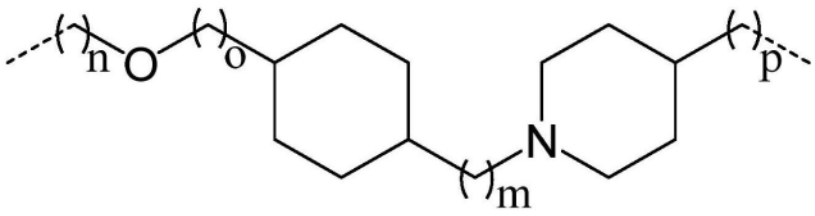
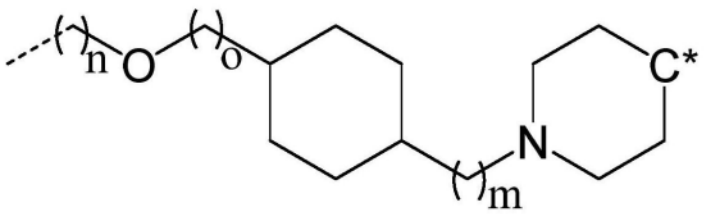
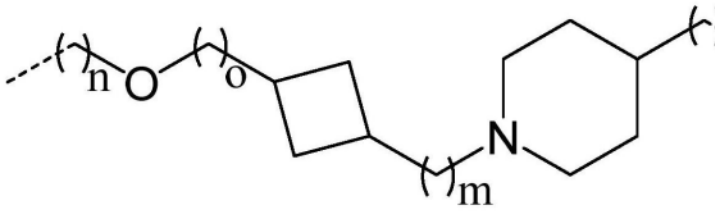
、

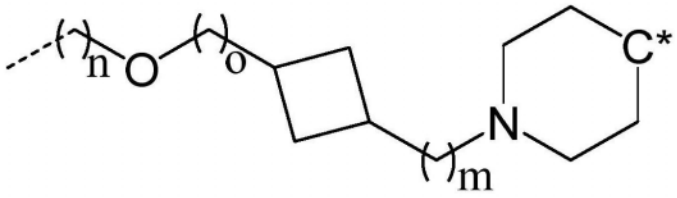
[0339]

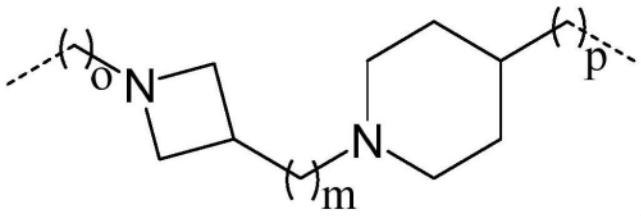











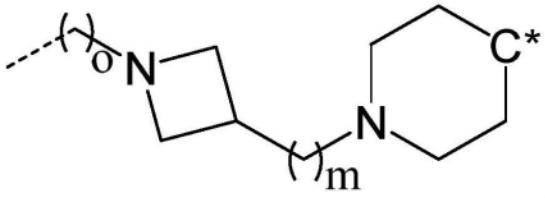






[0340]

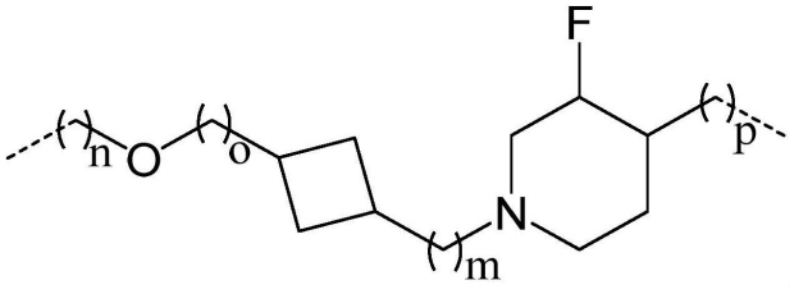




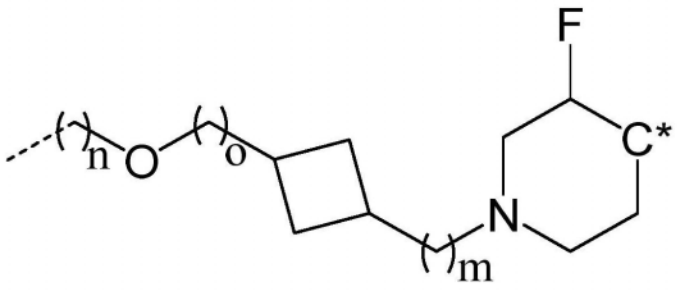


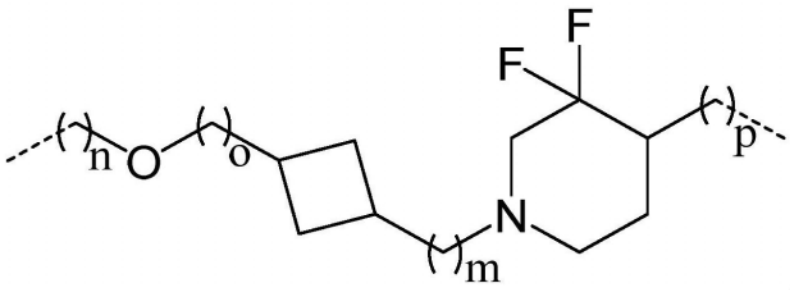


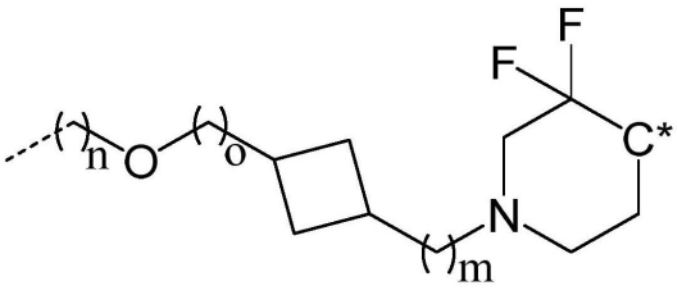


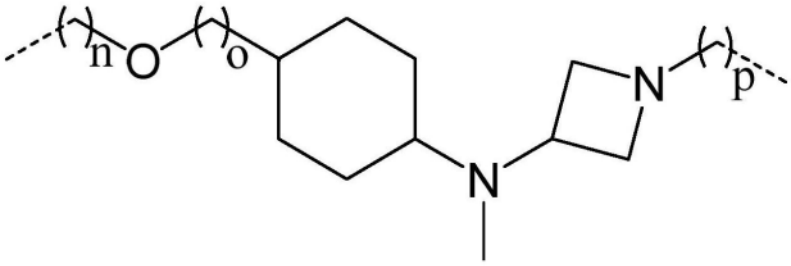
[0341]

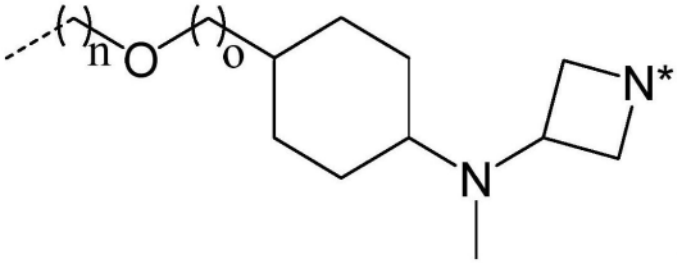




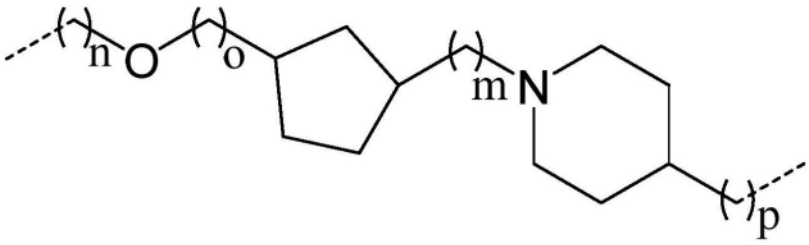


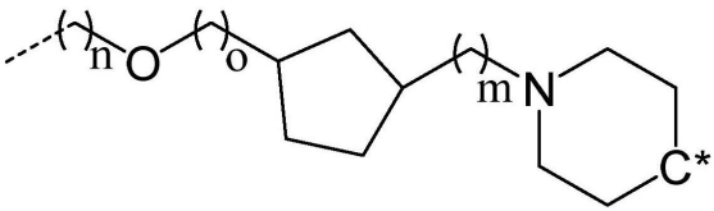


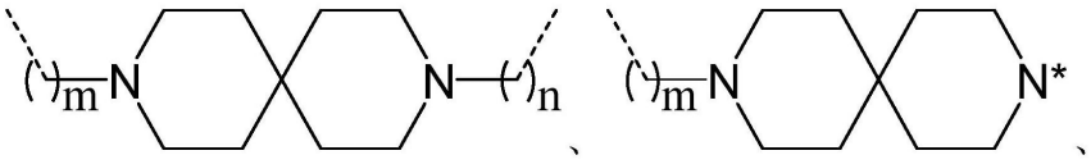


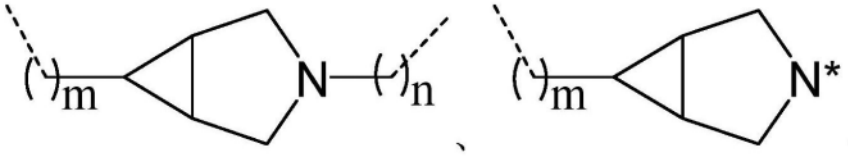


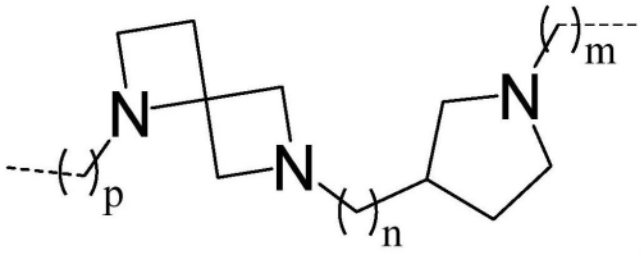
[0342]



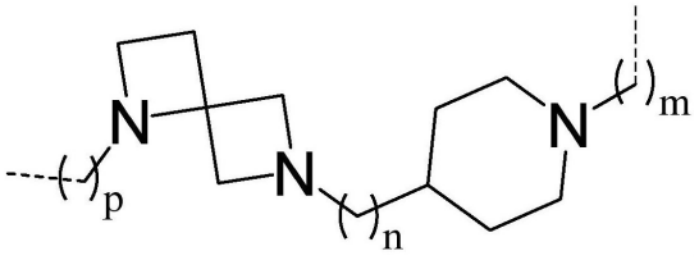




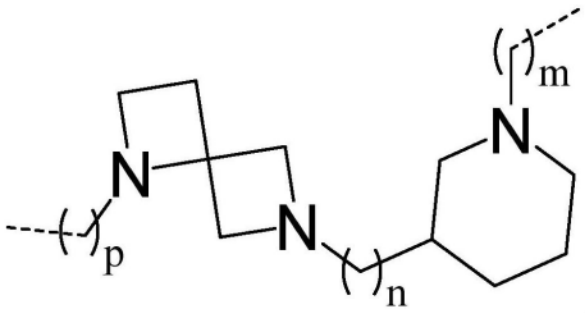




、

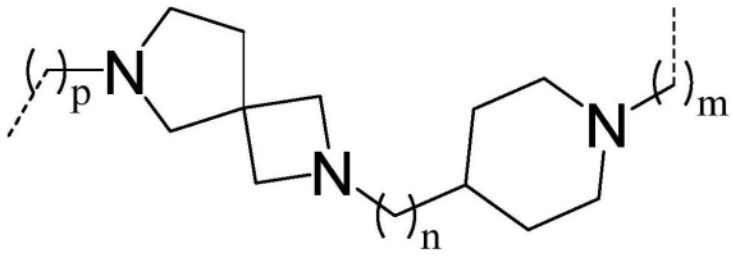


、

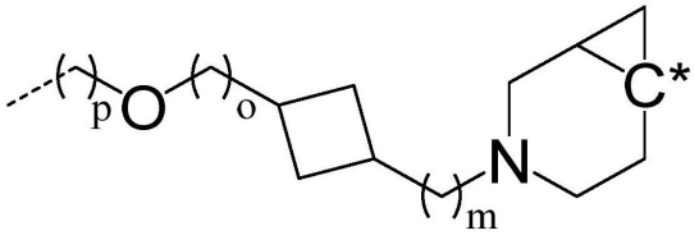


、

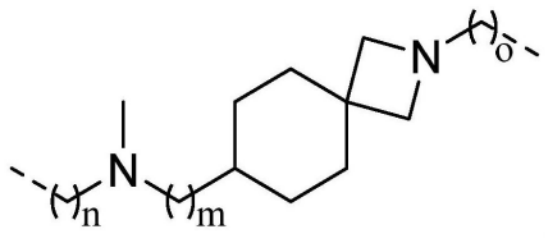
[0343]



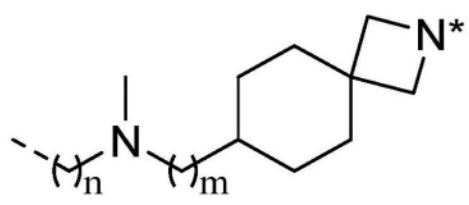
、



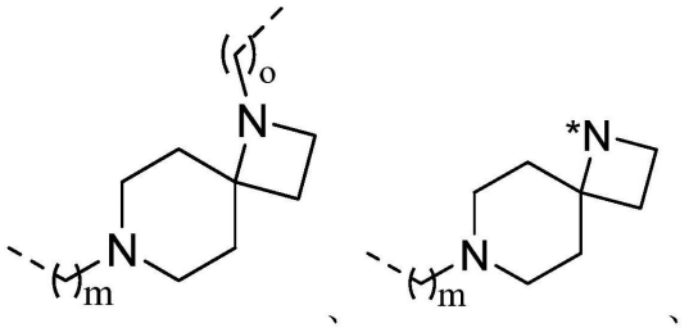
、

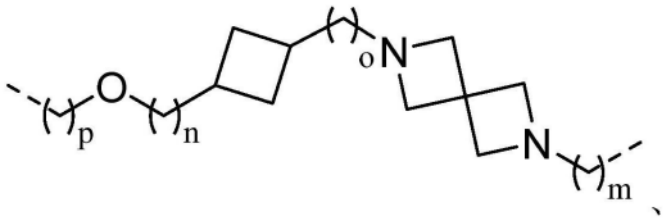


、

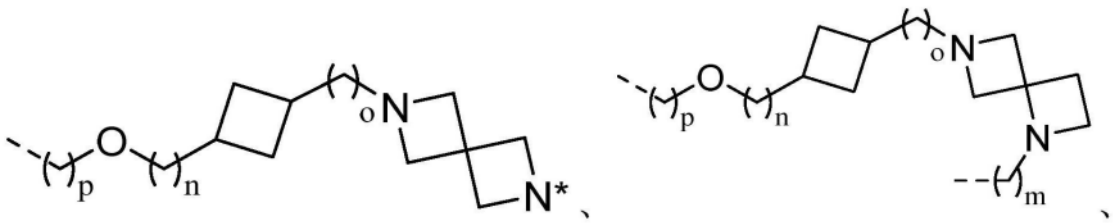


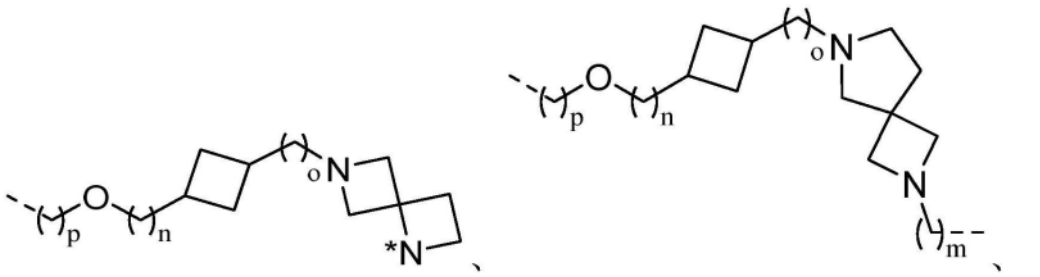
、

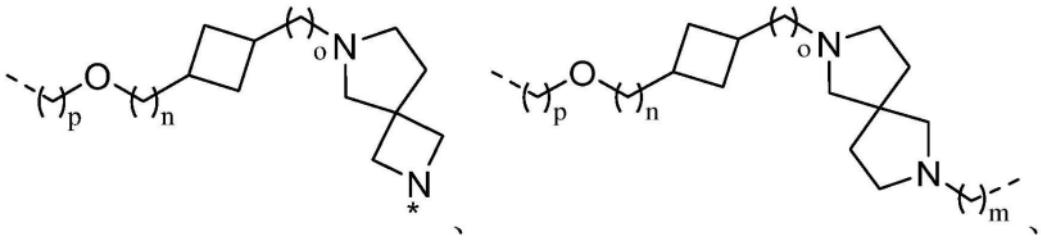


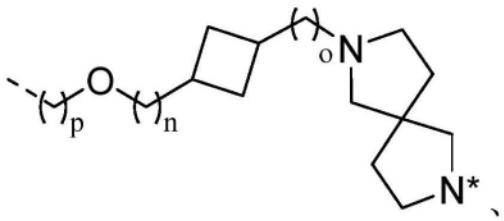
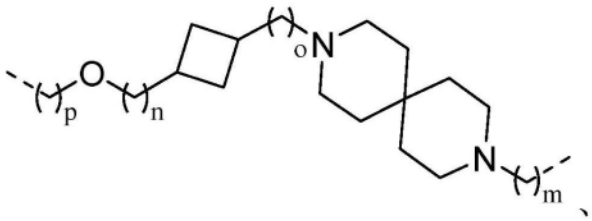
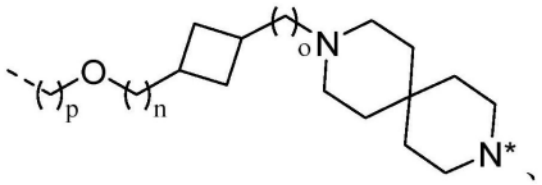
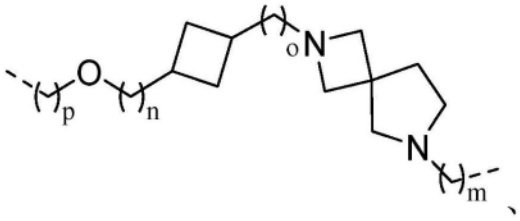
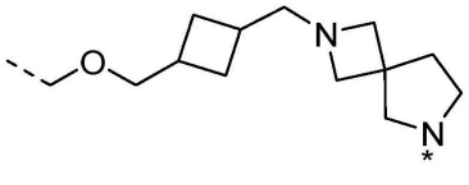
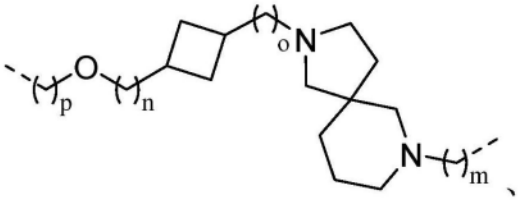


[0344]

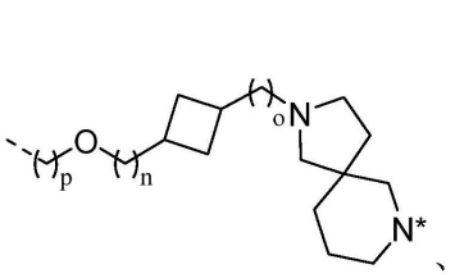
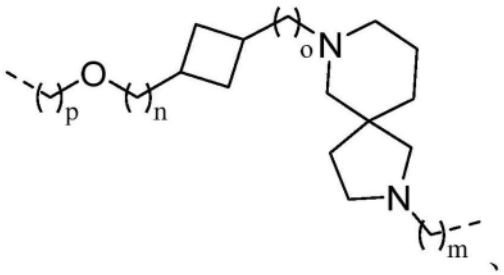
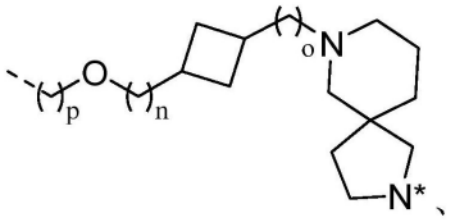
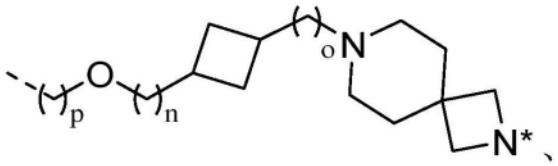
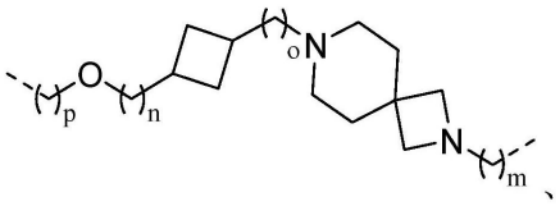
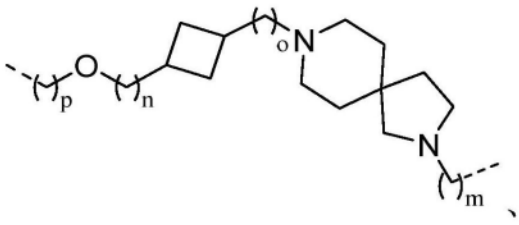


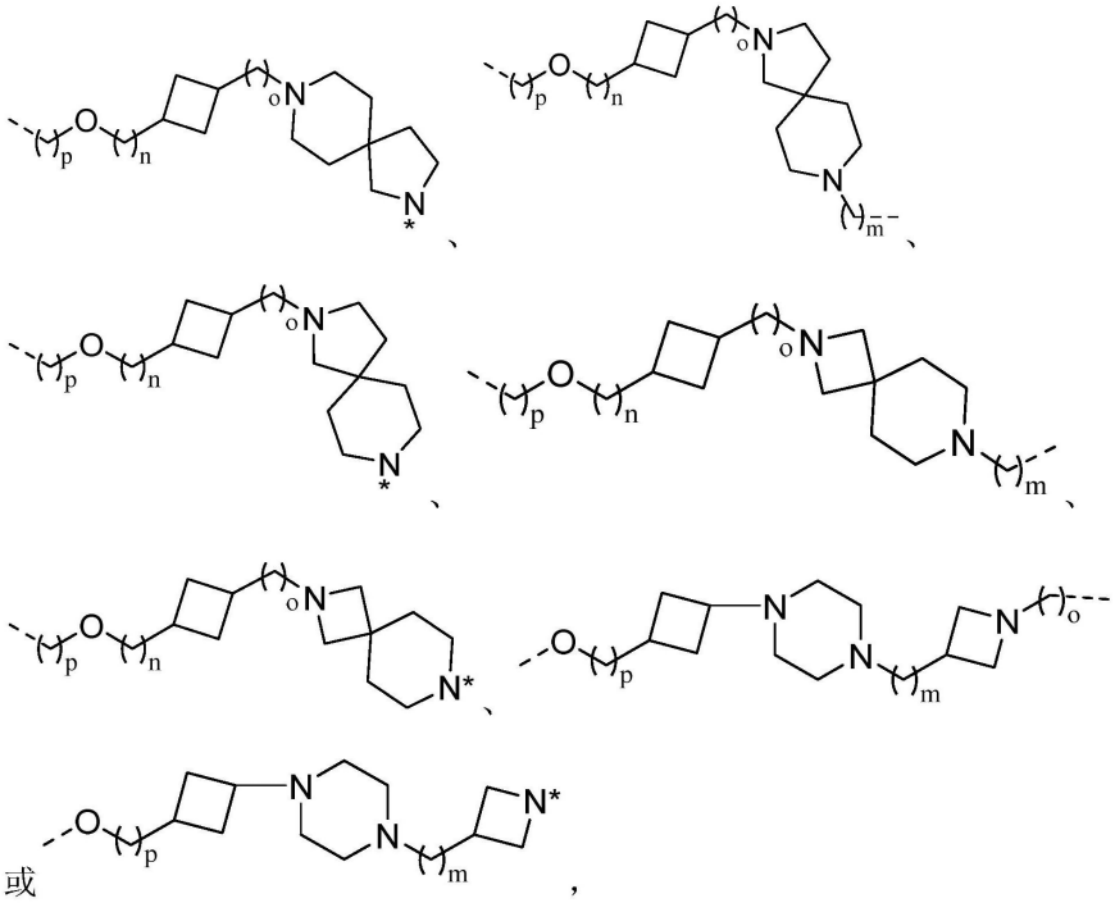




[0345]

[0346] 

[0347] 其中：

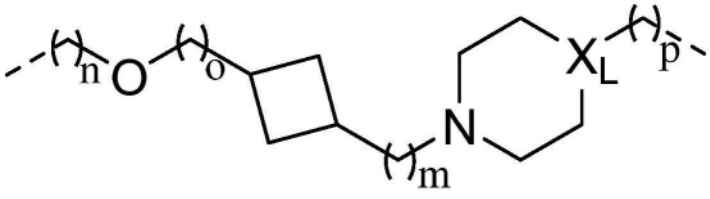
[0348] 不包含取代的上述接头(L)任选地被以下中的至少一项取代：(i)＝O以及(ii)1-4个(例如,1个、2个、3个或4个)独立地选自C_{1-3}烷基(例如,甲基)和卤素(例如,F、Cl或Br)的取代；

[0349] *指示与所述ULM或所述PTM共价连接的或者与所述ULM或所述PTM共用的原子(例如,氮、碳或氧)；

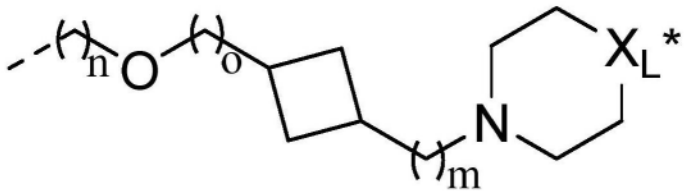
[0350] ----指示与所述PTM或所述ULM的连接点;并且

[0351] 每个m、n、o和独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10(优选地0、1、2或3)。

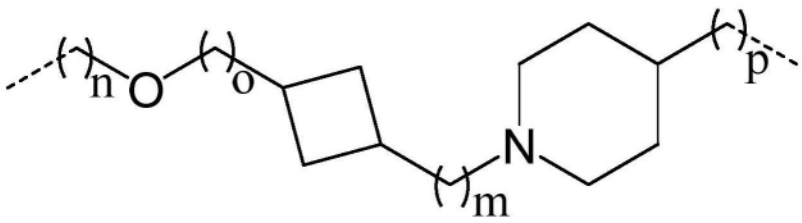
[0352] 在本文所描述的任何方面或实施例中,接头具有以下化学结构：

[0353] 

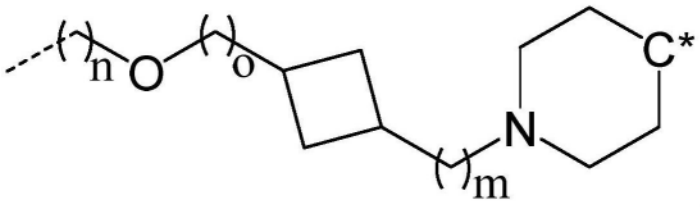
[0354]



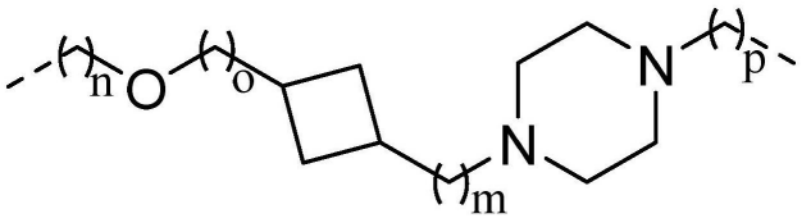
,



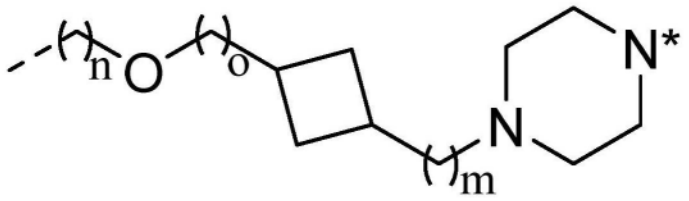
,



,



,



,

[0355] 其中:

[0356] X_L为N或CH基团;

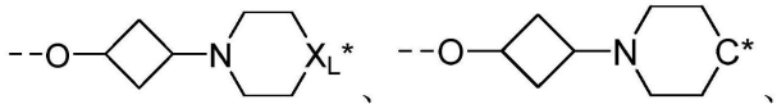
[0357] 每个m、n、o和p独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10(优选地0、1、2或3);

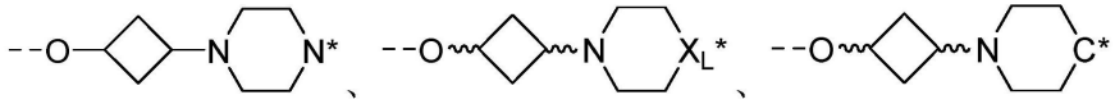
[0358] *指示与所述CLM或所述PTM共价连接的或者与所述CLM或所述PTM共用的原子(例如,氮或碳);

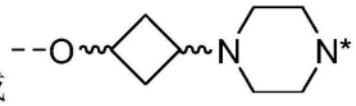
[0359] 指示与所述PTM或所述CLM的连接点;并且

[0360] 所述化学接头包含0-4个取代(优选地0个、1个或2个取代),每个取代独立地为C_{1-3}烷基(优选地甲基)。

[0361] 在本文所描述的任何方面或实施例中,接头具有以下化学结构:



[0362] 



或 ，

[0363] 其中：

[0364] X_L为N或CH基团；

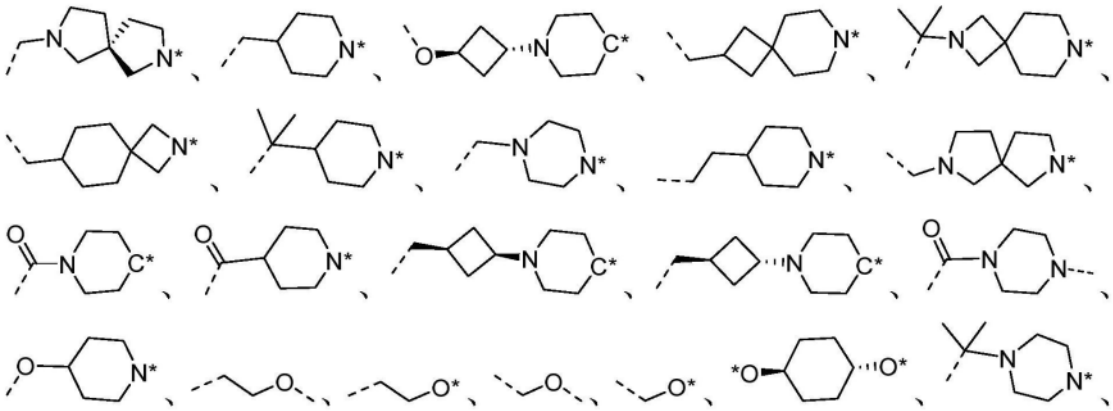
[0365] 表示立体特异性键，其中一者具有(R)构型，并且另一者具有(S)构型；

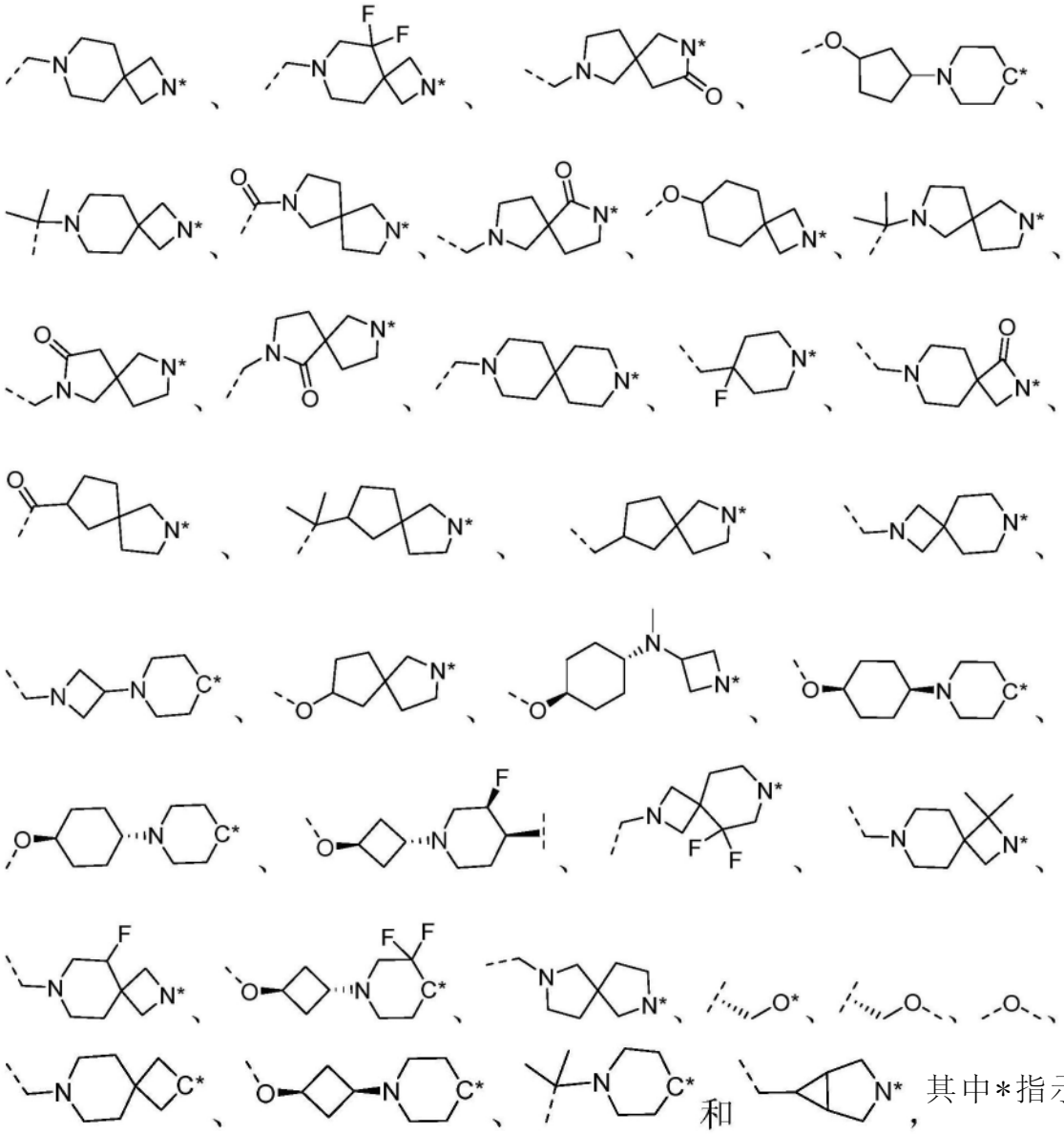
[0366] *指示与所述CLM或所述PTM共价连接的或者与所述CLM或所述PTM共用的原子(例如，氮或碳)；

[0367] 指示与所述PTM或所述CLM的连接点；并且

[0368] 所述化学接头包含0-4个取代(优选地0个、1个或2个取代)，每个取代独立地为C_{1-3}烷基(优选地甲基)。

[0369] 在本文所描述的任何方面或实施例中，接头(L)的单元A^L包括由选自由以下组成的组的结构表示的基团：

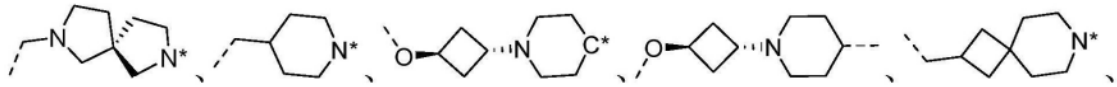
[0370] 

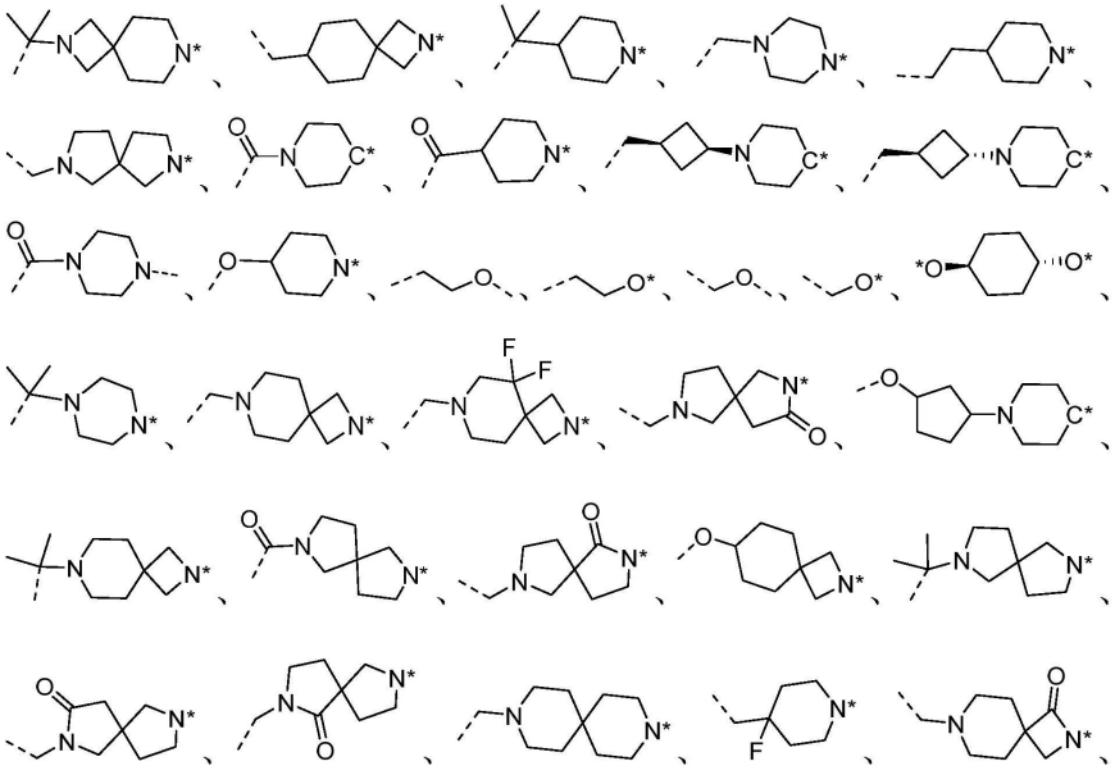


ULM或所述PTM共价连接的或者与所述ULM或所述PTM共用的原子(例如,碳、氮或氧),并且

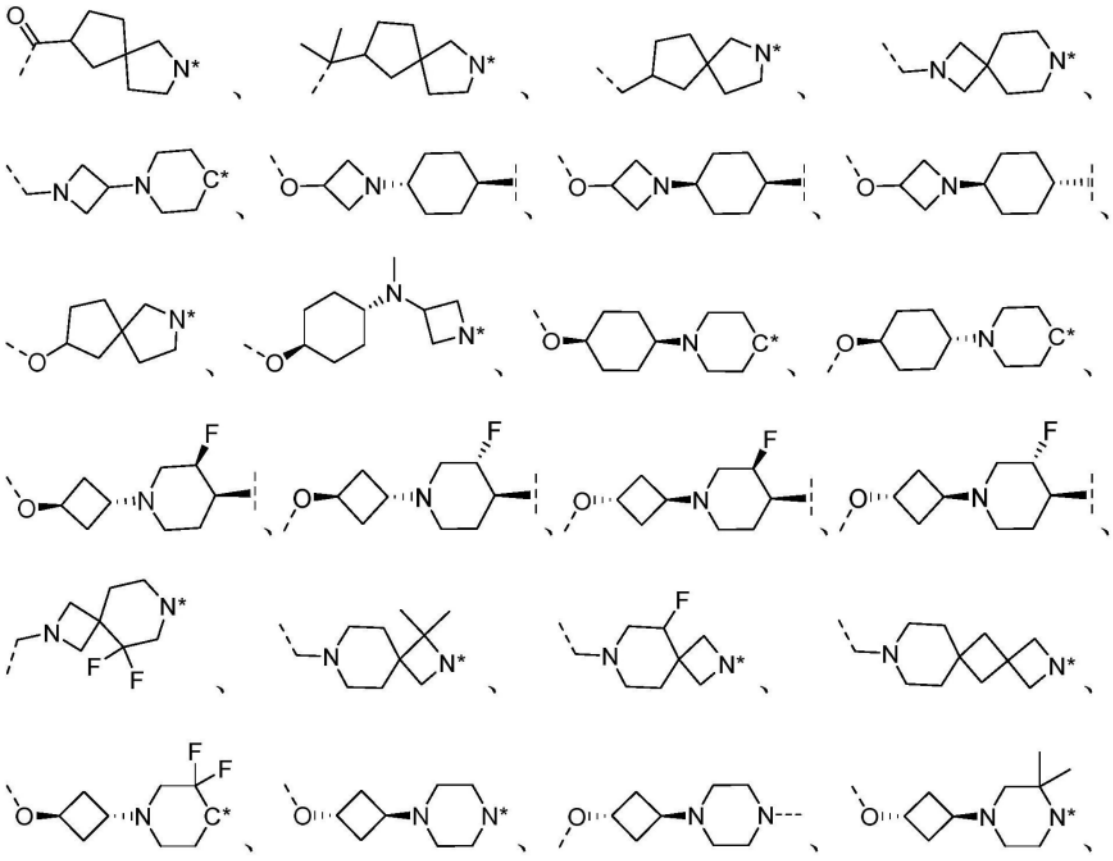
中的每一者指示与所述ULM或所述PTM的连接点。

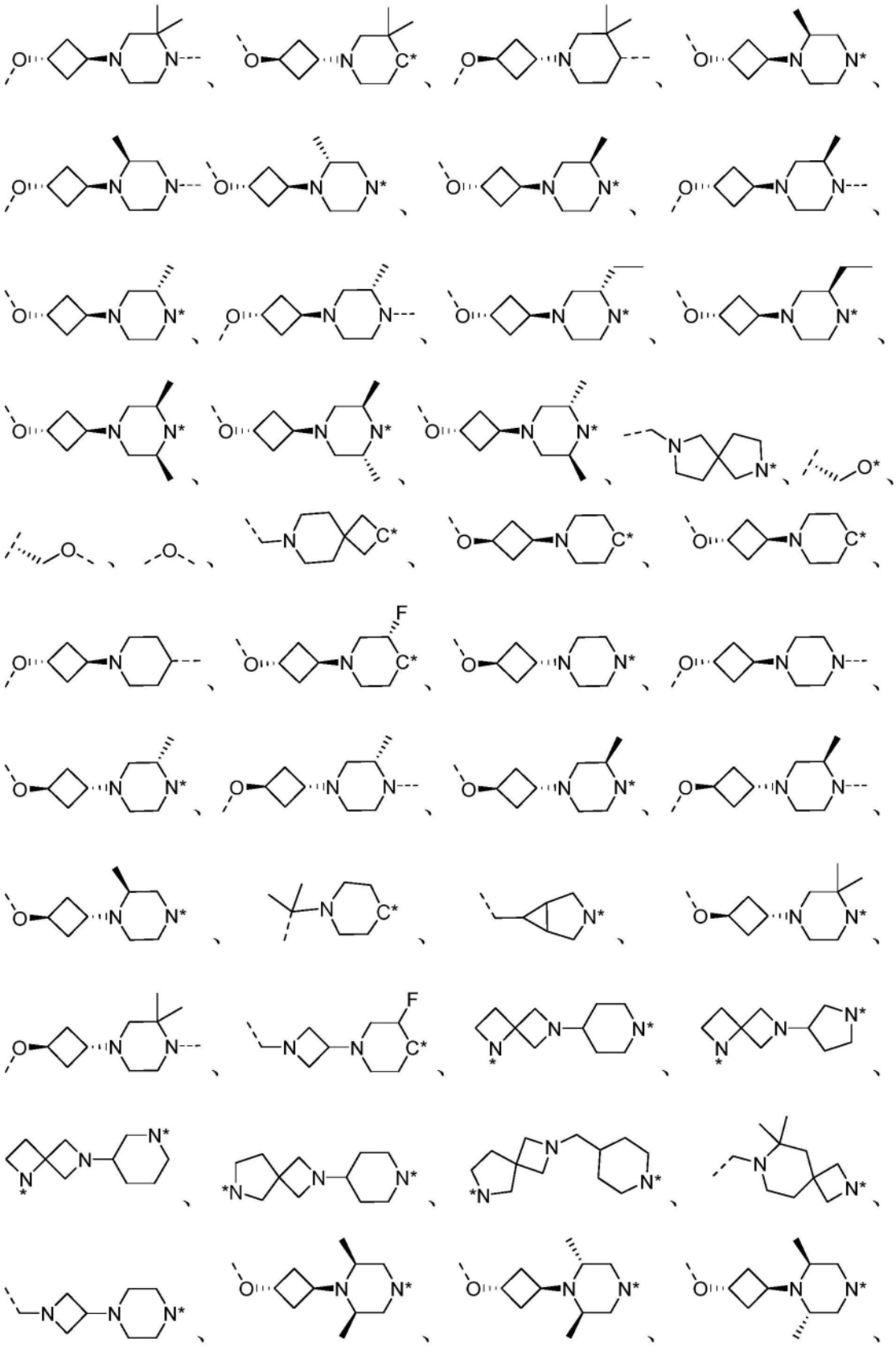
[0371] 在本文所描述的任何方面或实施例中,接头(L)的单元A^L包括由选自由以下组成的组的结构表示的基团:

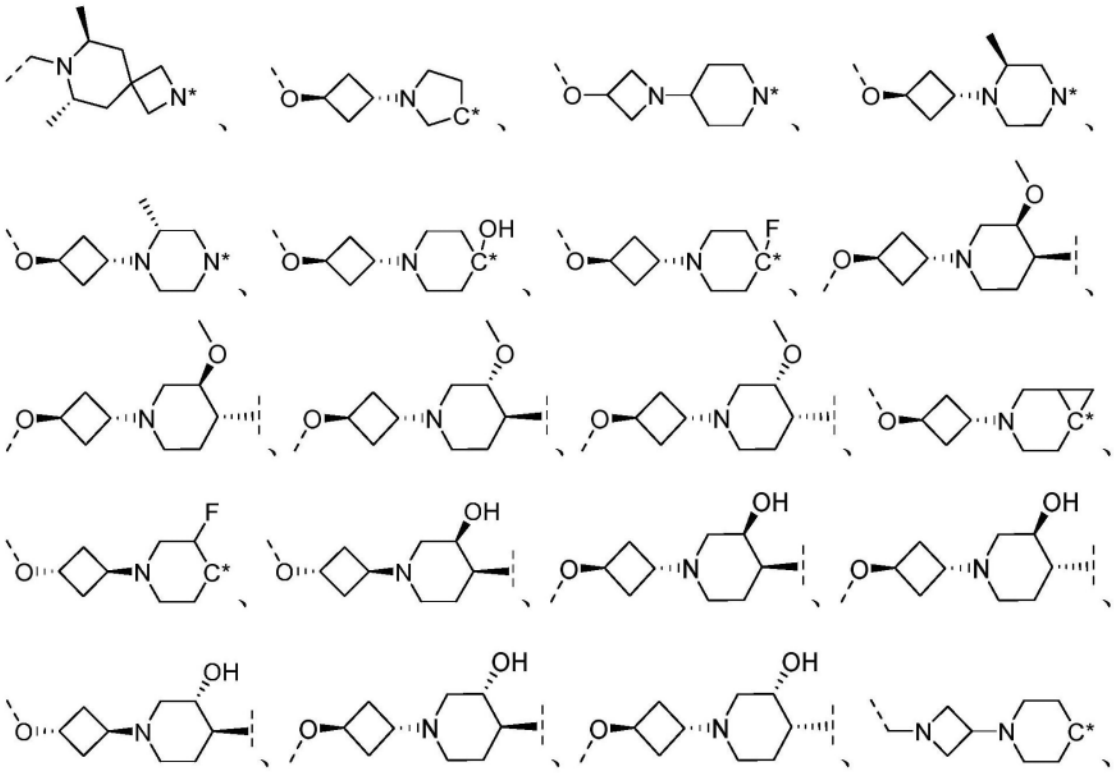
[0372] 



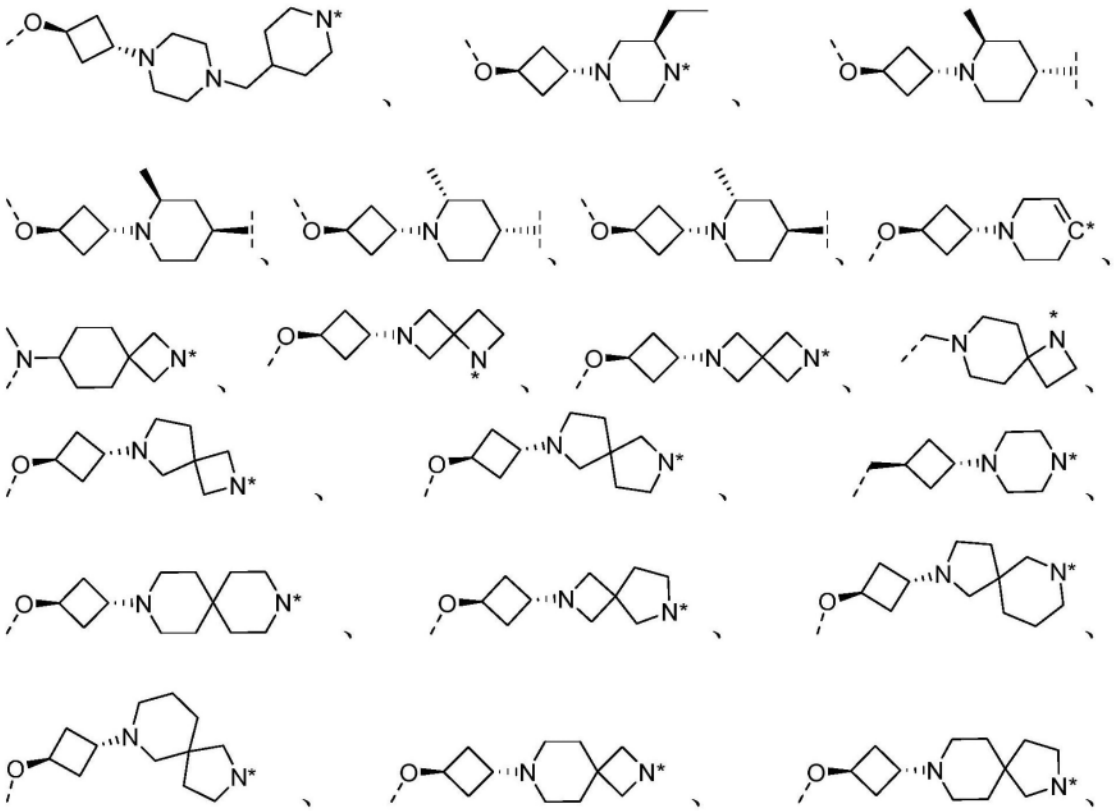
[0373]

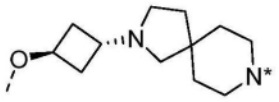
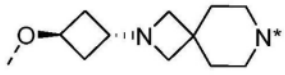
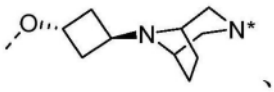
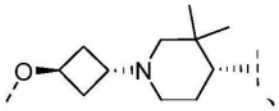
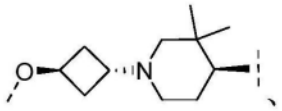
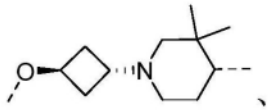
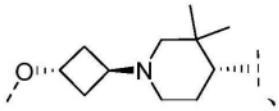
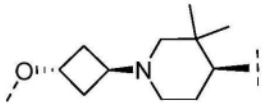
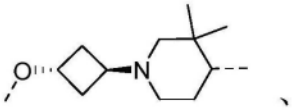
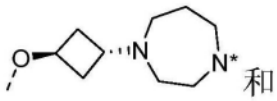
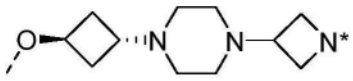


[0374] 



[0375]

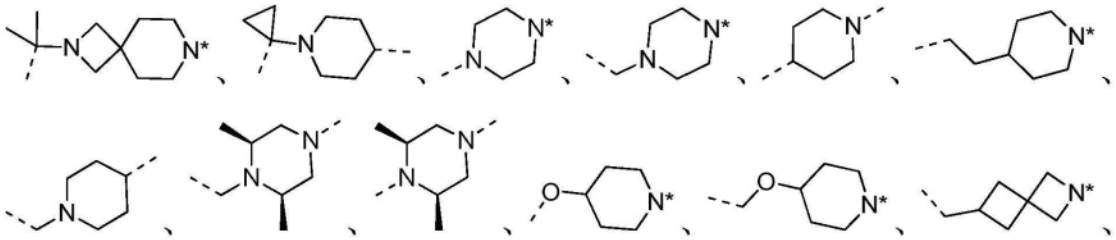


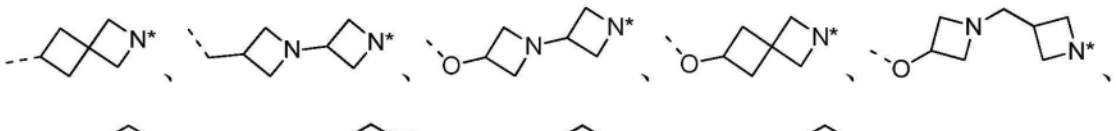
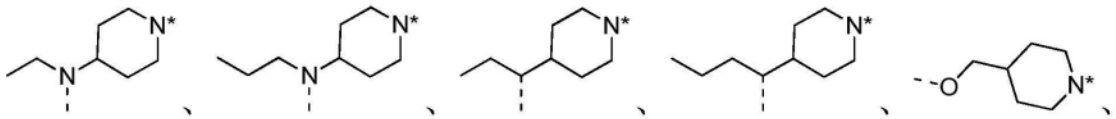
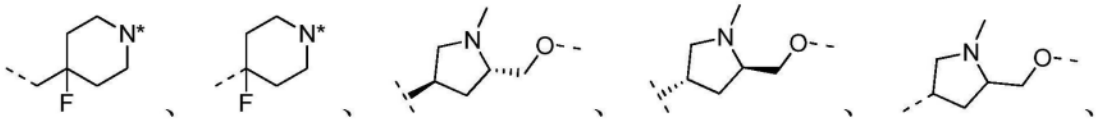










和

，其中*指示与所述CLM或所述PTM共价连接的或者与所述CLM或所述PTM共用的原子(例如,碳、氮或氧),并且

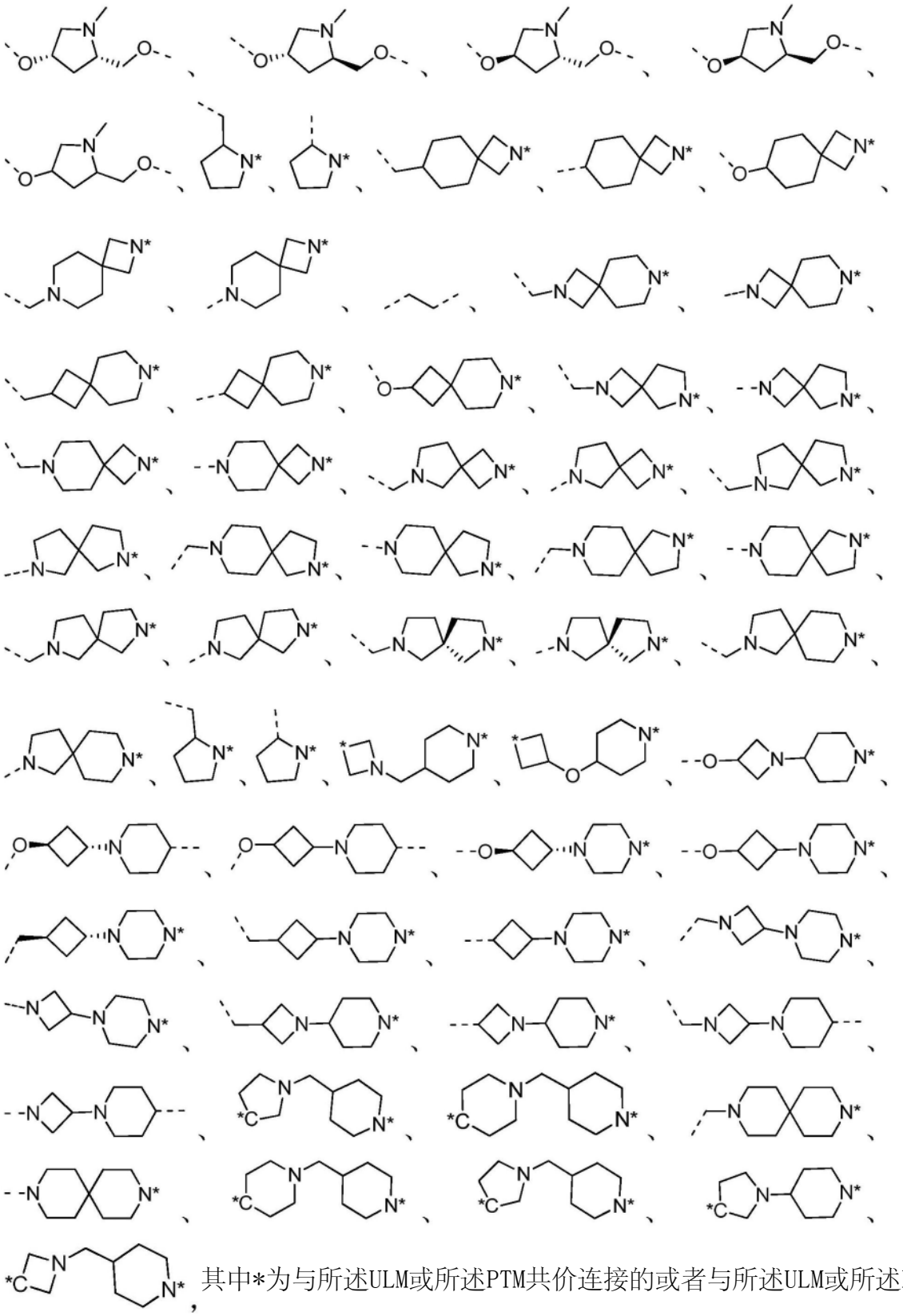
和

中的每一者指示与所述CLM或所述PTM的连接点。

[0376] 在本文所描述的任何方面或实施例中,接头(L)的单元A^L包括由选自由以下组成的组的一般结构表示的基团:



[0377]






其中*为与所述ULM或所述PTM共价连接的或者与所述ULM或所述PTM共用的氮或碳原子,并且~~指示与所述ULM或所述PTM的连接点。

[0378] 尽管ULM基团和PTM基团可通过对于接头化学性质来说适当且稳定的任何基团共价连接至接头基团,但在本公开的优选方面,接头独立地共价结合至ULM基团和PTM基团,优选地通过酰胺、酯、硫酯、酮基、氨基甲酸酯(氨甲酸酯)、碳或醚共价结合,所述基团中的每

一个可插入到ULM基团和PTM基团上的任何地方,以使得泛素连接酶上的ULM基团与待降解的靶蛋白上的PTM基团达成最大的结合。(需注意,在其中PTM基团是ULM基团的某些方面,用于降解的靶蛋白可以是泛素连接酶本身)。在某些优选方面,接头可连接到ULM和/或PTM基团上的任选被取代的烷基、亚烷基、烯基或炔基、芳基或杂环基。

[0379] 示例性PTM

[0380] 在本公开的优选方面,PTM基团是结合至靶蛋白的基团。PTM基团的靶标具有多种类型,并且选自在细胞中表达的蛋白质,使得序列的至少一部分存在于细胞中并且可结合至PTM基团。术语"蛋白质"包括足够长度的寡肽和多肽序列,使得它们可结合至根据本公开的PTM基团。如本文其它地方所述,真核系统或微生物系统中的任何蛋白质(包括病毒、细菌或真菌)是由根据本公开的化合物介导的泛素化的靶标。优选地,靶蛋白是真核蛋白质。

[0381] 根据本公开的PTM基团包含例如特异性结合蛋白质(结合靶蛋白)并包括小分子靶蛋白部分的以下非限制性实例的任何部分:Hsp90抑制剂、激酶抑制剂、BCL6抑制剂、HDM2和MDM2抑制剂、靶向人BET含溴结构域蛋白的化合物、HDAC抑制剂、人赖氨酸甲基转移酶抑制剂、血管生成抑制剂、核激素受体化合物、免疫抑制化合物和靶向芳烃受体(AHR)的化合物等。下文所述的组合物举例说明了小分子靶蛋白结合部分的一些成员。此类小分子靶蛋白结合部分还包括这些组合物的药学上可接受的盐、对映异构体、溶剂化物和多晶型物,以及可靶向所关注蛋白质的其它小分子。这些结合部分优选通过接头连接至泛素连接酶结合部分,以便在泛素连接酶附近呈递靶蛋白(蛋白质靶标部分与之结合)以进行泛素化和降解。

[0382] 可以与蛋白质靶部分或PTM基团结合并且通过泛素连接酶起作用或降解的任何蛋白质是根据本公开的靶蛋白。通常,靶蛋白可包括例如结构蛋白、受体、酶、细胞表面蛋白、与细胞整合功能相关的蛋白质(包括参与催化活性、芳香酶活性、运动活性、解旋酶活性、代谢过程(合成代谢和分解代谢)、抗氧化活性、蛋白水解、生物合成的蛋白质)、具有激酶活性、氧化还原酶活性、转移酶活性、水解酶活性、裂解酶活性、异构酶活性、连接酶活性、酶调节剂活性、信号转导活性、结构分子活性、结合活性(蛋白质、脂质碳水化合物)、受体活性、细胞运动性、膜融合、细胞通讯、生物过程调节、发育、细胞分化、对刺激的反应的蛋白质、行为蛋白、细胞粘附蛋白、参与细胞死亡的蛋白质、参与运输的蛋白质(包括蛋白质转运活性、核转运、离子转运蛋白活性、通道转运蛋白活性、载体活性、通透酶活性、分泌活性、电子转运蛋白活性、发病、分子伴侣调节蛋白活性、核酸结合活性、转录调节蛋白活性、细胞外组织和生物发生活性、翻译调节蛋白活性。所关注蛋白质可以包括来自真核生物和原核生物的蛋白质,包括作为药物治疗靶的人、其它动物包括驯养动物、用于测定抗生素和其它抗微生物剂的靶的微生物和植物、以及甚至病毒,以及许多其它。

[0383] 本公开可以用于治疗众多疾病状态和/或状况,包括其中蛋白质失调以及其中患者将受益于蛋白质的降解和/或抑制的任何疾病状态和/或状况。

[0384] 在另一方面,本说明书提供了治疗组合物,其包含有效量的如本文所述化合物或其盐形式,以及药学上可接受的载体、添加剂或赋形剂,和任选地另外的生物活性剂。治疗组合物调节患者或受试者(例如动物,例如人)中的蛋白质降解,并且可以用于治疗或改善通过降解的蛋白质调节的疾病状态或状况。在某些实施例中,如本文所述的治疗组合物可用于实现所关注蛋白质的降解,以治疗或改善疾病,例如癌症。在某些另外的实施例中,所述疾病为淋巴瘤、B细胞非霍奇金淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、

血管内大B细胞淋巴瘤、B细胞白血病、B细胞急性淋巴细胞白血病、慢性髓系白血病、非小细胞肺癌。

[0385] 在替代的方面,本公开涉及一种通过降解用以调节疾病状态或状况的蛋白质或多肽来治疗有需要的受试者的疾病状态或者改善疾病或病症的症状的方法,该方法包括向所述患者或受试者施用有效量例如治疗有效量的至少一种如上所述的化合物,任选地与药学上可接受的载体、添加剂或赋形剂和任选地另外的生物活性剂组合,其中所述组合物能够有效治疗或改善受试者的疾病或病症或其症状。根据本公开的方法可用于通过施用有效量的至少一种本文所述化合物治疗多种疾病状态或状况,包括癌症。疾病状态或状况可以是由微生物剂或其它外源性剂(例如病毒、细菌、真菌、原生动物或其它微生物)引起的疾病,或者可以是由蛋白质的过表达引起的疾病状态,其导致疾病状态和/或状况。

[0386] 另一方面,本说明书提供了用于使用根据本公开的化合物鉴别生物系统中的所关注的蛋白质降解的影响的方法。

[0387] 术语“靶蛋白”用于描述蛋白质或多肽,其是用于结合根据本公开的化合物和通过下文的泛素连接酶降解的靶标。此类小分子靶蛋白结合部分还包括这些组合物的药学上可接受的盐、对映异构体、溶剂化物和多晶型物,以及可靶向所关注蛋白质的其它小分子。这些结合部分通过至少一个接头基团L与至少一个ULM基团(例如,CLM)连接。

[0388] 可结合至蛋白质靶标部分并被泛素连接酶结合部分所结合的连接酶降解的靶蛋白包括任何蛋白质或肽,包括其片段、其类似物和/或其同源物。靶蛋白包括具有任何生物功能或活性(包括结构、调节、激素、酶、遗传、免疫、收缩、储存、运输和信号转导)的蛋白质和肽。更具体地讲,多种用于人类治疗的药物靶标代表蛋白质靶标部分可结合到其上并掺入根据本公开的化合物中的蛋白质靶标。这些包含可以用于在许多多基因疾病中恢复功能的蛋白质,包含例如B7.1和B7、TINFRlm、TNFR2、NADPH氧化酶、BclIBax和凋亡通路中的其它配偶体、C5a受体、HMG-CoA还原酶、PDE V磷酸二酯酶类型、PDE IV磷酸二酯酶类型4、PDEI、PDEII、PDEIII、角鲨烯环化酶抑制剂、CXCR1、CXCR2、一氧化氮(NO)合酶、环加氧酶1、环加氧酶2、5HT受体、多巴胺受体、G蛋白(即Gq)、组胺受体、5-脂氧合酶、类胰蛋白酶丝氨酸蛋白酶、胸苷酸合酶、嘌呤核苷磷酸化酶、GAPDH锥虫、糖原磷酸化酶、碳酸酐酶、趋化因子受体、JAW STAT、RXR和类似物、HIV 1蛋白酶、HIV 1整合酶、流感、神经酰胺酶、乙型肝炎逆转录酶、钠通道、多重耐药性(MDR)、蛋白P-糖蛋白(和MRP)、酪氨酸激酶、CD23、CD124、酪氨酸激酶p56 lck、CD4、CD5、IL-2受体、BCL6、IL-1受体、TNF-αR、ICAM1、Cat+通道、VCAM、VLA-4整合素、选择素、CD40/CD40L、神经激肽和受体、肌苷单磷酸脱氢酶、p38 MAP激酶、RaslRaflMEWERK通路、白介素1转化酶、胱天蛋白酶、HCV、NS3蛋白酶、HCV NS3 RNA解旋酶、甘氨酰胺核糖核苷酸甲酰转移酶、鼻病毒3C蛋白酶、单纯疱疹病毒1(HSV-1)、蛋白酶、巨细胞病毒(CMV)蛋白酶、聚(ADP-核糖)聚合酶、细胞周期蛋白依赖性激酶、血管内皮生长因子、催产素受体、微粒体转移蛋白抑制剂、胆汁酸转运抑制剂、5α还原酶抑制剂、血管紧张素11、甘氨酸受体、去甲肾上腺素再摄取受体、内皮素受体、神经肽Y和受体、雌激素受体、雄激素受体、腺苷受体、腺苷激酶和AMP脱氨酶、嘌呤能受体(P2Y1、P2Y2、P2Y4、P2Y6、P2X1-7)、法呢基转移酶、香叶基香叶基转移酶、NGF的TrkA a受体,β-淀粉样蛋白、酪氨酸激酶Flk-IIKDR、玻连蛋白受体、整合素受体、Her-21中性粒细胞、端粒酶抑制、胞质磷脂酶A2和EGF受体酪氨酸激酶。另外的蛋白质靶标包括例如蜕皮激素20-单加氧酶、GABA门控氯离子通道、乙酰胆

碱酯酶、电压敏感性钠通道蛋白质、钙释放通道和氯离子通道。另外的靶蛋白包括乙酰辅酶A羧化酶、腺苷酸琥珀酸合成酶、原卟啉原氧化酶和烯醇丙酮莽草酸磷酸合酶。

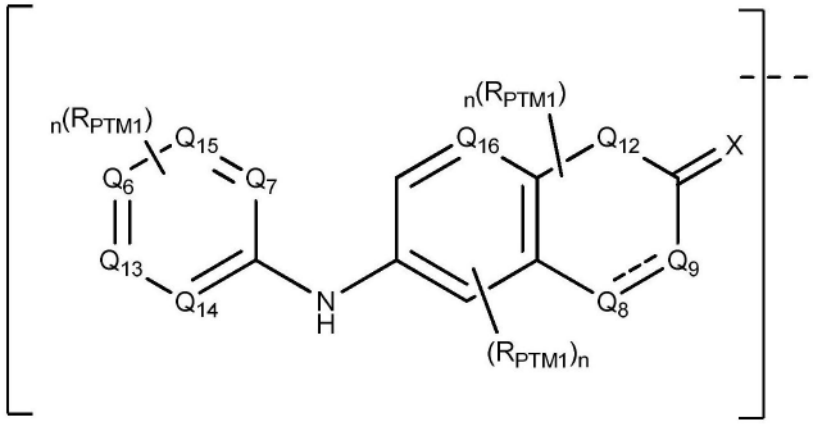
[0389] 这些蛋白质靶标可用于鉴定与蛋白质结合的化合物部分的筛查中,并且通过将该部分掺入根据本公开的化合物内,可以改变蛋白质的活性水平以实现治疗最终结果。

[0390] 术语“蛋白质靶标部分”或PTM用于描述这样的小分子,其与靶蛋白或者其它所关注蛋白质或多肽结合,并且将该蛋白质或多肽置于/呈递于泛素连接酶附近,使得可发生通过泛素连接酶的蛋白质或多肽的降解。下文所述的组合物举例说明了小分子靶蛋白的一些成员。根据本公开的示例性蛋白靶标部分包含卤代烷烃卤化酶抑制剂、Hsp90抑制剂、激酶抑制剂、BCL6抑制剂、MDM2抑制剂、靶向人BET含溴结构域蛋白的化合物、HDAC抑制剂、人赖氨酸甲基转移酶抑制剂、血管生成抑制剂、免疫抑制化合物和靶向芳烃受体(AHR)的化合物。

[0391] 本文描述的组合物例证了这些类型的小分子靶蛋白结合部分的一些成员。此类小分子靶蛋白结合部分还包括这些组合物的药学上可接受的盐、对映异构体、溶剂化物和多晶型物,以及可靶向所关注蛋白质的其它小分子。下文引用的参考文献以引用的方式整体并入本文。

[0392] 在本文所描述的任何方面或实施例中,PTM是结合BCL6的小分子。例如,在本文所描述的任何方面或实施例中,PTM由化学结构PTMI、PTMII、PTMIII或PTMIV表示:

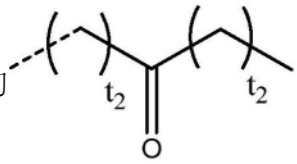
[0393]

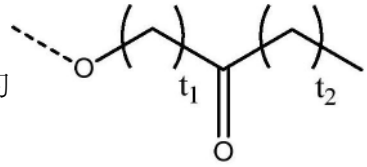


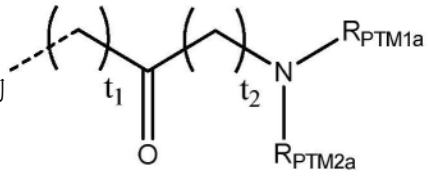
(PTMII)

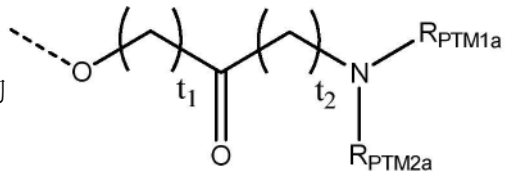
[0394] 其中:

[0395] 每个R_{PTM1}独立地为:H;卤素(例如,Cl或F);-CN;-OH;-NO_2;-NH_2;任选地经取代的直链或支链烷基(例如,任选地经取代的直链或支链C1-C6烷基或任选地经取代的直链或支链C1-C4烷基或任选地被OH或异丙基取代的C1-C8烷基);O-任选地经取代的直链或支链C1-C4烷基;任选地经取代的C1-C4炔基;任选地经取代的C1-C4炔烃;任选地经取代的直链或支链羟烷基(例如,任选地经取代的直链或支链C1-C7羟烷基);任选地经取代的烷基环烷基(例如,包含任选地经取代的C1-C6烷基、任选地经取代的C3-C10环烷基或两者);任选地经取代的烷基-芳基(例如,包含任选地经取代的直链或支链C1-C6烷基、任选地经取代的5-10元杂芳基或两者);任选地经取代的烷基-杂芳基(例如,包含任选地经取代的直链或支链C1-C6烷基、任选地经取代的5-10元杂芳基或两者);任选地经取代的烷基-杂芳基(例如,包含C1-C6烷基、任选地经取代的5或6元杂芳基,任选地被C1-C4烷基取代;杂芳基选自噁唑-4-基、1,3,4-三唑-2-基和咪唑-1-基;或其组合);任选地经取代的-NH-烷基-杂芳基(例如,任选地经取代的直链或支链C1-C5烷基、任选地经取代的5-8元杂芳基,任选地被C1-C4烷基、N-

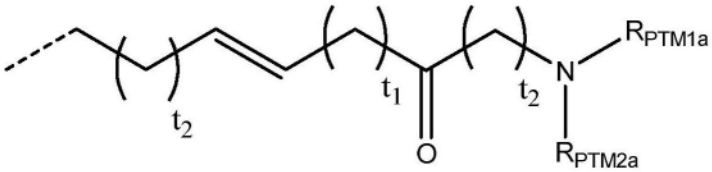
CH_2-吡唑-4-基或其组合取代)；任选地经取代的烷氧基(例如，任选地经取代的直链或支链C1-C6烷基或-OCH_3)；任选地经取代的O-杂环基(例如，包含任选地经取代的3-12元或4-7元杂环基；任选地经取代的杂环烷基；任选地经取代的C_{3-12}单环或双环杂环烷基；任选地被至少一个OH、C1-C5烷基(如甲基)、=O、NH_2或其组合取代；或其组合)；任选地经取代的S-杂环基(例如，包含任选地经取代的4-7元杂环基；任选地经取代的杂环烷基；任选地被至少一个C1-C4烷基(如甲基)、=O或其组合取代；或其组合)；任选地经取代的 

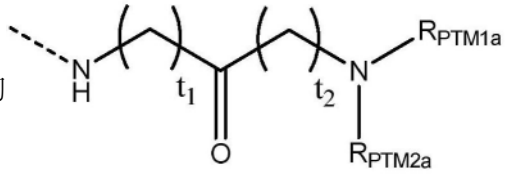
(例如，任选地被直链或支链C1-C4烷基、-$(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$、-$COCH_3$或-$CH_2CH_2COCH_3$取代，其中每个u和v独立地选自1、2、3、4或5)；任选地经取代的 

(例如，任选地被直链或支链C1-C4烷基、-$O(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$、-$O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_vCH_3$、-O-$CH_2COCH_3$、-O-$CH_2COCH_2CH_3$、-O-$CH(CH_3)COCH_3$、-$OCH_2COCH_3$或-$OCH_2(CH_3)COCH_3$取代，其中每个u、v、w和x独立地选自1、2、3、4或5)；任选地经取代的 

(例如，任选地被直链或支链C1-C4烷基、-$(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、-$CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、-$CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、-$CH_2CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、-$CONHCH_3$或-$CH_2CONHCH_3$取代，其中每个u和v独立地选自1、2、3、4或5)；任选地经取代的 

(例如，任选地被直链或支链C1-C4烷基、-$O(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、-$O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、-O-$CH(CH_3)CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、-O-$CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$或-$OCH_2C(O)NHOCH_3$取代，其中每个u、v、w和x独立地选自1、2、3、4或5)；任选地经取代的



(例如，任选地被直链或支链C1-C4烷基、-$(CH_2)_uCHCH(CH_2)_wCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$或-$CHCHCONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$取代，其中每个u、v和w独立地选自1、2、3、4或5)；任选地经取代的 

(例如，任选地被直链或支链C1-C4烷基、-NH-$(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$或-NH-$CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$取代，其中

每个u和v独立地选自1、2、3、4或5)；氟烷氧基(例如,单氟烷氧基、二氟烷氧基和/或三氟烷氧基)；任选地经取代的单或双环环烷基(例如,任选地经取代的3-12元环烷基；任选地被OH、=O、直链或支链C1-C6烷基(如甲基、乙基或丁基)或NH_2中的至少一者取代；或其组合)；任选地经取代的羟基环烷基；任选地经取代的芳基(例如,任选地经取代的C5-C10芳基、任选地经取代的5-7元芳基；任选地被至少一个卤素或C1-C3烷基(例如,甲基或乙基)取代；或其组合)；任选地经取代的杂芳基(例如,任选地经取代的5-10或元杂芳基、任选地经取代的5-7元杂芳基；任选地经取代的5元杂芳基；任选地被至少一个卤素或C1-C3烷基(例如,甲基或乙基)取代；或其组合),通过杂芳基的C或N原子任选地与Q_6、Q_7、Q_8、Q_9、Q_{10}、Q_{11}、Q_{12}、Q_{13}、Q_{14}或Q_{15}连接(例如,以下中的至少一项:任选地与Q_{16}连接、任选地通过任选地经取代的-$(CH_2)_uO(CH_2)_vO(CH_2)_x$-连接或其组合)；任选地经取代的单环或双环杂环基(例如,任选地经取代的3-12元杂环基；C3-C12单环或双环杂环烷基、氮杂环丁烷1-基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基或吗啉-4-基或高哌嗪-1-基,其各自任选地被OH、直链或支链C1-C5烷基(甲基、乙基或丁基)或NH_2取代),通过杂环基的C或N原子任选地与Q_6、Q_7、Q_8、Q_9、Q_{10}、Q_{11}、Q_{12}、Q_{13}、Q_{14}或Q_{15}连接(例如,以下中的至少一项:任选地与Q_{16}连接、任选地通过任选地经取代的-$(CH_2)_uO(CH_2)_vO(CH_2)_x$-连接或两者)；

[0396] 每个t_1独立地为1、2、3、4或5；

[0397] 每个t_2独立地为0、1、2、3、4或5；

[0398] 每个R_{PTM1a}和R_{PTM2a}独立地为H、任选地经取代的C1-C4烷基(例如,CH_3或CH_2CH_3)、任选地经取代的C1-C4烷氧基(例如,-OCH_2或-CH_2CH_3)、CH_2OCH_3或者R_{PTM1a}和R_{PTM2a}连接在一起形成3-10元环；

[0399] Q_6、Q_7、Q_8、Q_9、Q_{12}、Q_{13}、Q_{14}和Q_{15}各自独立地为N、O或C,其各自任选地被一个或多个独立选择的R_{PTM1}(例如,1个、2个或3个独立选择的R_{PTM1},取决于化合价)取代；

[0400] Q_{16}为被以下取代的C:H、卤素(例如,Cl或F)、-CN、-OH、-NO_2、-NH_2、任选地经取代的直链或支链烷基(例如,任选地经取代的直链或支链C1-C6烷基或任选地经取代的直链或支链C1-C4烷基或任选地被OH或异丙基取代的C1-C8烷基)、O-任选地经取代的直链或支链C1-C4烷基、任选地经取代的C1-C4炔基、任选地经取代的C1-C4炔烃或任选地经取代的直链或支链羟烷基(例如,任选地经取代的直链或支链C1-C7羟烷基),优选地H、卤素、-CN、-OH、-NO_2、-NH_2或任选地经取代的直链或支链烷基；

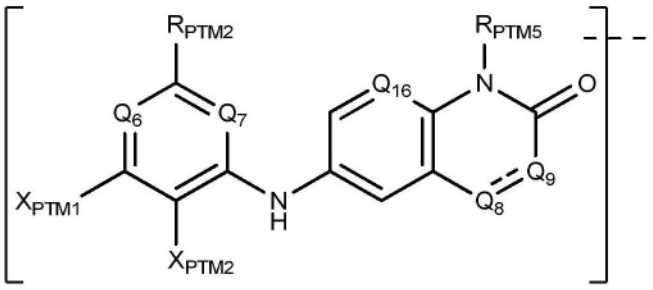
[0401] X为O、S或CH_2；

[0402] 为单键或双键；

[0403] n为0至10的整数；

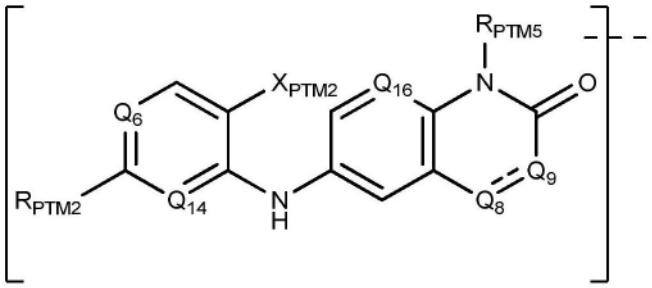
[0404] PTM的指示与化学接头基团或ULM的连接点。

[0405] 在本文所描述的任何方面或实施例中,PTM选自：



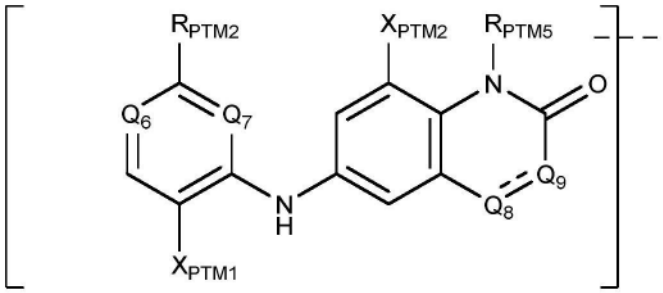
（PTMIIa1）、

[0406]



（PTMIIa2）和

[0407]



（PTMIIa4），

[0408] 其中：

[0409] R_{PTM5}为H、任选地经取代的支链或支链C1-C6烷基(例如,甲基、乙基或异丙基)、C1-C4烷基-O(C1-C3烷基)、C1-C4烷基-O-、C1-C4烷基-NH(C1-C3烷基)、C1-C4烷基-N(C1-C3烷基)$_2$、任选地经取代的C5-C10芳基、任选地经取代的C5-C10杂芳基、任选地经取代的C3-C10环烷基或任选地经取代的C3-C10杂环基；

[0410] Q_6和Q_{16}各自独立地为N或CH；

[0411] Q_7和Q_{14}各自独立地为N或CH；

[0412] X_{PTM1}为H、Cl或F；

[0413] X_{PTM2}为H、Cl、F或CN；

[0414] Q_8和Q_9的 是单键或双键,其中

[0415] 当Q_8和Q_9通过单键连接时：

[0416] Q_8为CH_2;并且

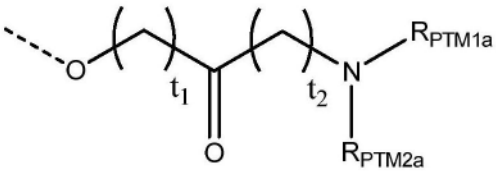
[0417] Q_9为CH(R_{PTM3})或N(R_{PTM3})；

[0418] 当Q_8和Q_9通过双键连接时：

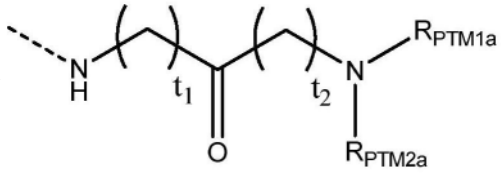
[0419] Q_8为CH;并且

[0420] Q_9为C(R_{PTM3})；

[0421] R_{PTM3}为:-OH;-Cl;-F;-CN;任选地经取代的直链或支链C1-C6烷基、任选地经取代的C1-C6烷氧基(例如,-OCH$_3$或-OCH$_2$CH$_3$)；任选地经取代的



(例如,任选地被直链或支链C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、-Cl、-F、-CN或-OH取代);或者任选地经取代的



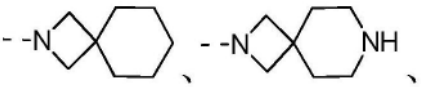
(例如,任选地被直链或支链C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、-Cl、-F、-CN或-OH取代);

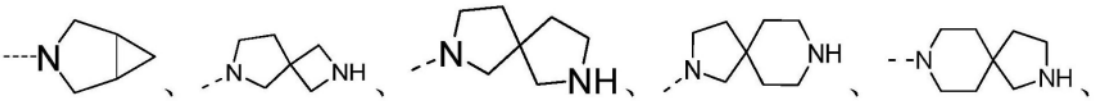
[0422] 每个R_{PTM1a}和R_{PTM2a}独立地为H、任选地经取代的C1-C4烷基(例如,CH_3或CH_2CH_3)、任选地经取代的C1-C4烷氧基(例如,$-OCH_3$或$-OCH_2CH_3$)或CH_2OCH_3;

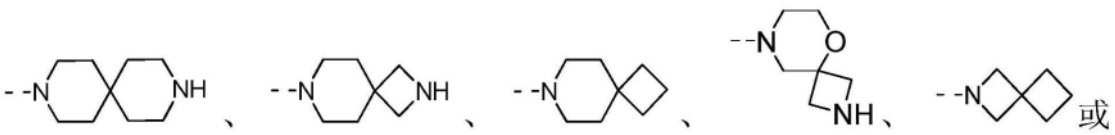
[0423] 每个t_1独立地为1、2、3、4或5;并且

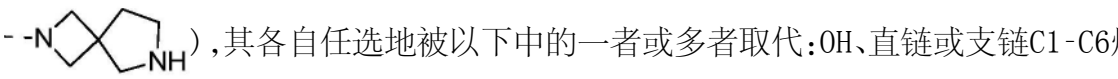
[0424] 每个t_2独立地为0、1、2、3、4或5;

[0425] R_{PMT2}为H、OH、CN、-F、-Cl、任选地经取代的直链或支链C1-C4烷基、任选地经取代的$-NH_2$(例如,-N(C1-C3烷基)$_2$或-NH(C1-C3烷基))、任选地经取代的直链或支链-O-C1-C4烷基、任选地经取代的单环或双环C3-C12杂环烷基(例如,氮杂环丁烷1-基、氮杂环丁烷1-基-3-醇、吡咯烷-1-基、哌啶-1基、哌嗪-1-基或吗啉-4-基、高哌嗪-1-基、









或

),其各自任选地被以下中的一者或多者取代:OH、直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2、任选地经取代的$-O-C_{3-12}$单环或双环杂环烷基(例如,任选地被一个或多个OH、直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2取代)或任选地经取代的C3-C12环烷基(例如,任选地被以下中的一者或多者取代:OH、直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2)、任选地经取代的C5-C6杂芳基(例如,任选地被一个或多个直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2取代)或任选地经取代的C5-C6芳基(例如,任选地被一个或多个直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2取代);并且

[0426] 所述PTM的指示与所述L的连接点。

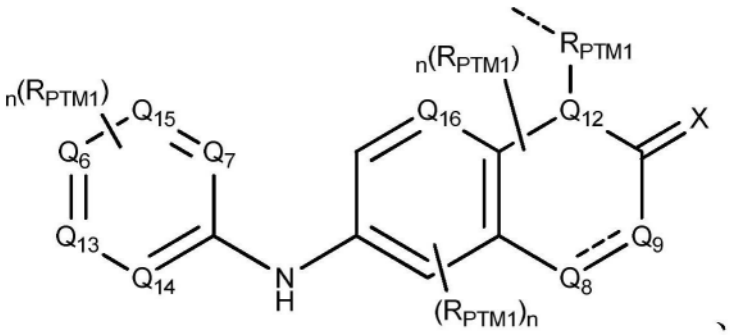
[0427] 在本文所描述的任何方面或实施例中,Q_8和Q_9的 为双键,Q_8为CH,并且Q_9为C(R_{PTM3})。

[0428] 在本文所描述的任何方面或实施例中,PTMII的至少一个R_{PMT1}或本文所描述的其它PTM结构的相关位置被修饰成与接头基团(L)或ULM共价连接。在本文所描述的任何方面

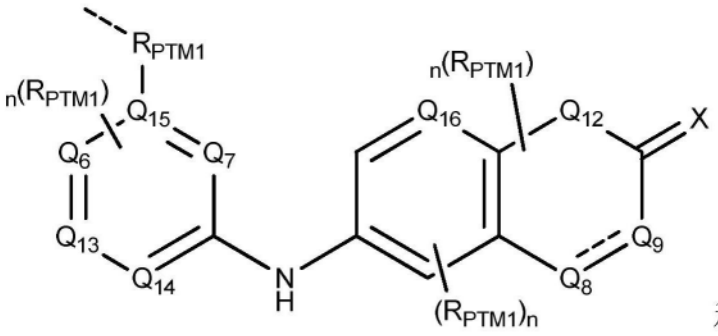
或实施例中,PTMII的Q_6-Q_{15}或本文所描述的其它PTM结构的相关位置中的至少一者被修饰成与化学接头基团(L)或ULM共价连接。

[0429] 在本文所描述的任何方面或实施例中,PTM的X(例如,PTMII,或本文所描述的其它PTM结构的相关位置)为O。

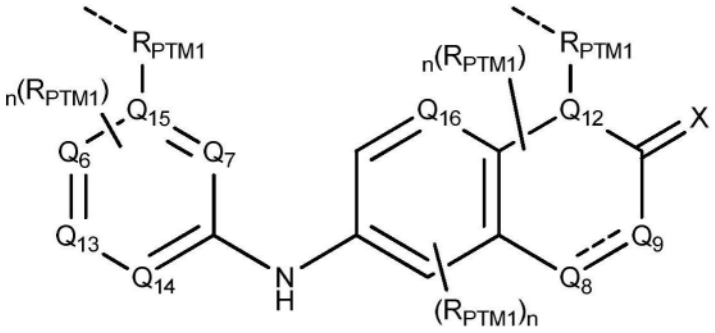
[0430] 在本文所描述的任何方面或实施例中,PTM选自:



[0431]

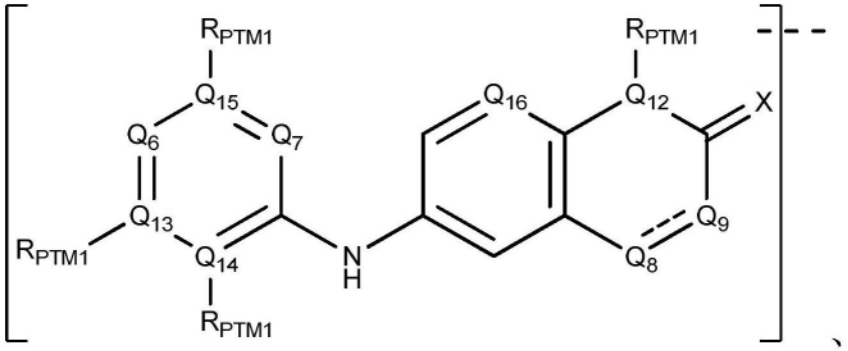


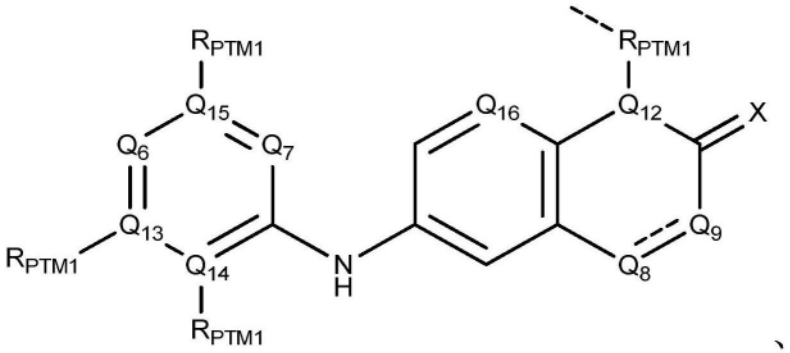
和



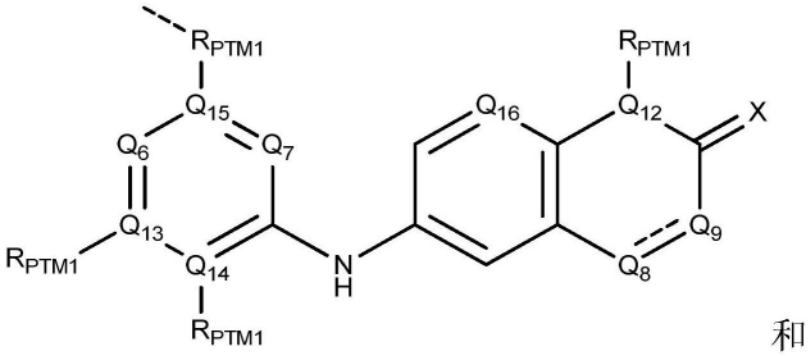
[0432] 其中所述PTM的"~"指示与化学接头基团(L)或ULM的连接点。

[0433] 在本文所描述的任何方面或实施例中,PTM选自:

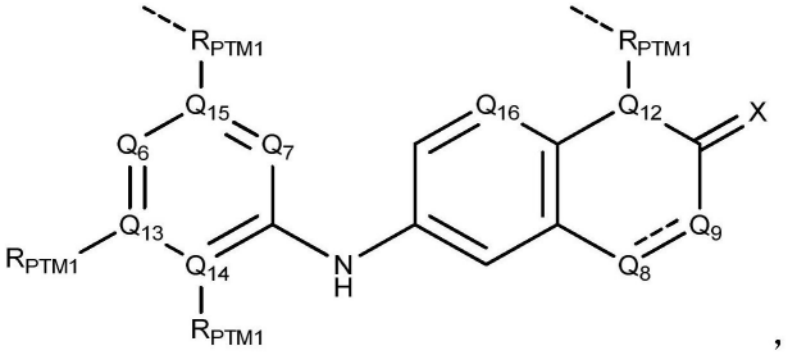




[0434]

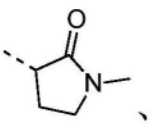


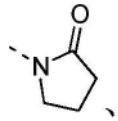
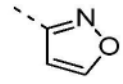
和



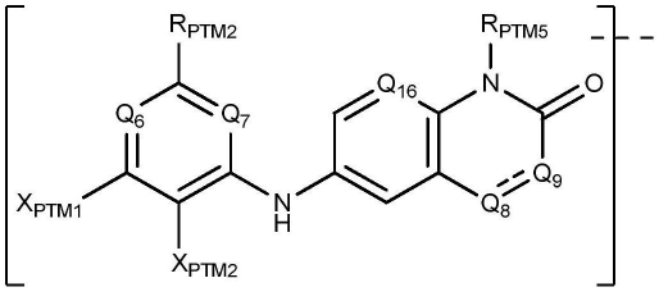
，

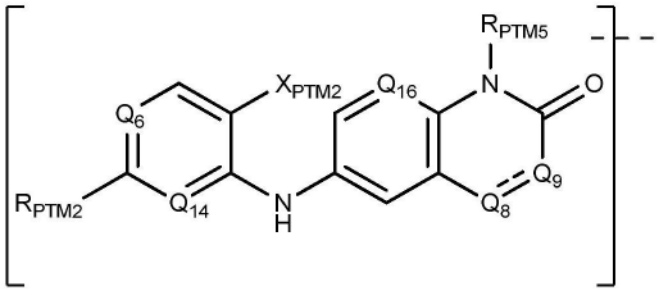
[0435] 其中所述PTM的指示与化学接头基团(L)或ULM的连接点。

[0436] 在本文所描述的任何方面或实施例中，至少一个R_{PTM1}选自  、

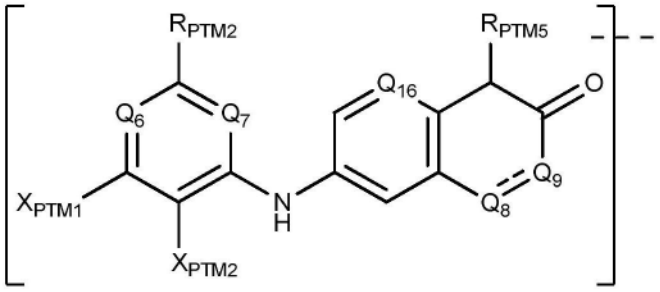
 、  和 。

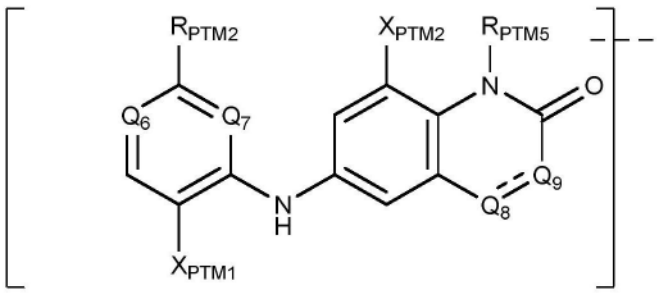
[0437] 在本文所描述的任何方面或实施例中,PTM具有以下化学结构:

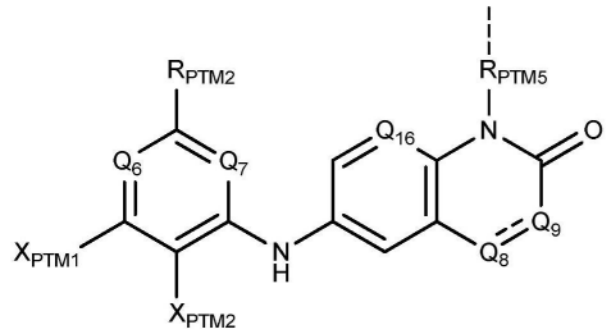
 （PTMIIa1）、

 （PTMIIa2）、

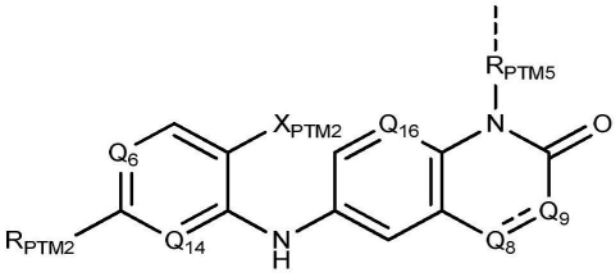
[0438]

 （PTMIIa3）、

 （PTMIIa4）、

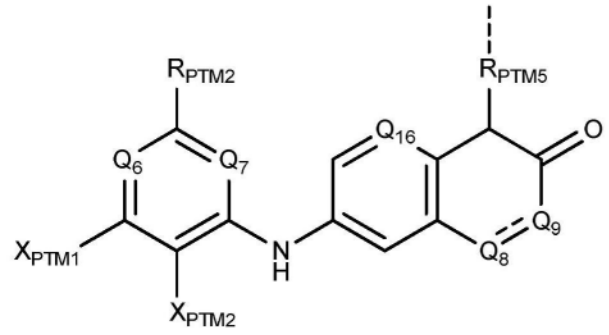


（PTMIIb1）、

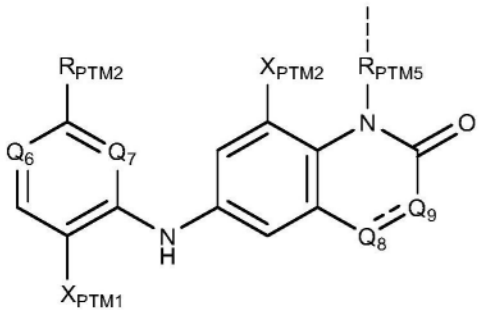


（PTMIIb2）、

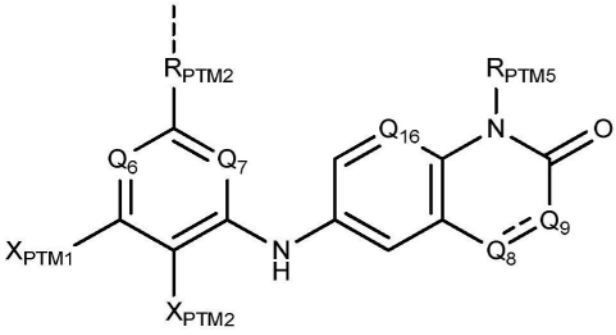
[0439]



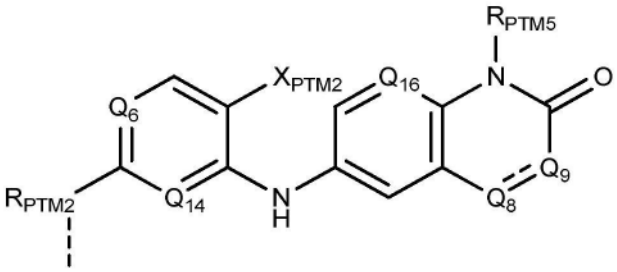
（PTMIIb3）、



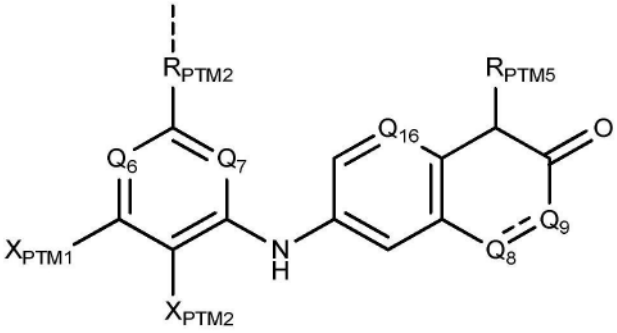
（PTMIIb4）、



（PTMIIc1）、

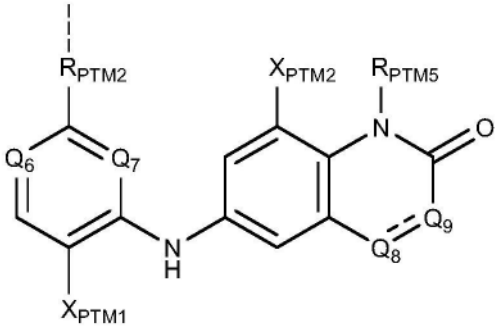


（PTMIIc2）、

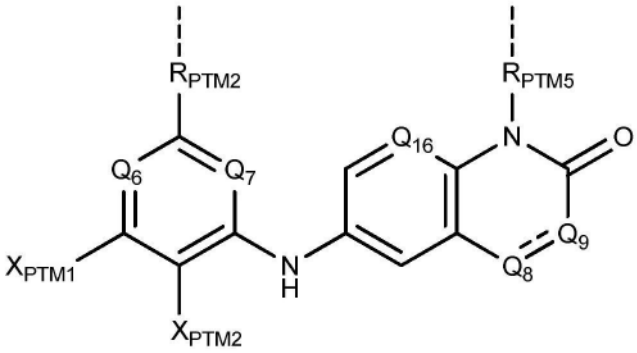


（PTMIIc3）、

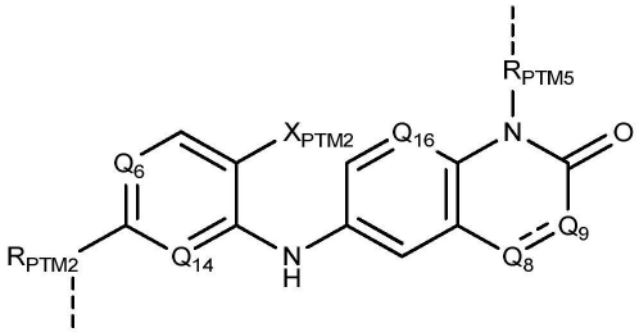
[0440]



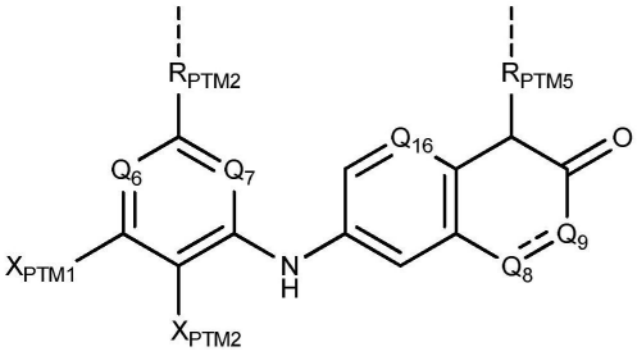
（PTMIIc4）、



（PTMIId1）、

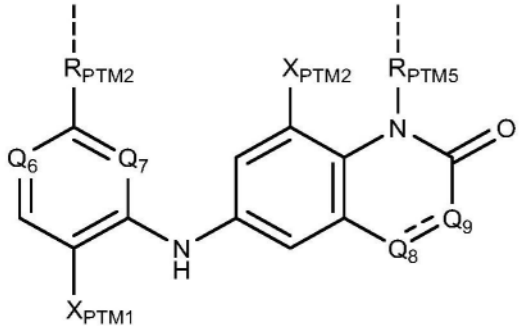


（PTMIId2）、



(PTMIId3)、

[0441]



(PTMIId4),

[0442] 其中:

[0443] R_{PTM5}为H、任选地经取代的直链或支链烷基(例如,任选地经取代的直链或支链C1-C6烷基、甲基、乙基或异丙基、C1-C4烷基-O(C1-C3烷基)、C1-C4烷基-O-、C1-C4烷基-NH(C1-C3烷基)或C1-C4烷基-N(C1-C3烷基)$_2$)、任选地经取代的-烷基-芳基(例如,任选地经取代的C1-C6烷基、任选地经取代的C5-C10芳基或两者)、任选地经取代的-烷基-杂芳基(例如,任选地经取代的C1-C6烷基、任选地经取代的C5-C10杂芳基或两者)、任选地经取代的芳基(例如,任选地经取代的C5-C10芳基)、任选地经取代的杂芳基(例如,任选地经取代的C5-C10杂芳基)、任选地经取代的环烷基(例如,任选地经取代的C3-C10环烷基)、任选地经取代的-烷基-环烷基(例如,任选地经取代的C1-C6烷基、任选地经取代的C3-C10环烷基或两者)、任选地经取代的杂环基(例如,任选地经取代的C3-C10杂环基);

[0444] Q_6为N、CH、C(NO_2)或C(CN);

[0445] Q_7和Q_{14}各自独立地为N或CH;

[0446] X_{PTM1}为H、Cl或F;

[0447] X_{PTM2}为H、Cl、F或CN;

[0448] Q_8和Q_9的 为单键、双键,或者当Q_8不存在时,为不存在;

[0449] 当Q_8不存在时, 不存在并且Q_{10}不存在;

[0450] 当Q_8和Q_9通过单键连接时:

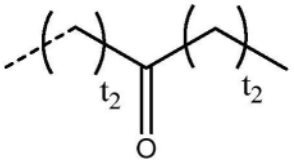
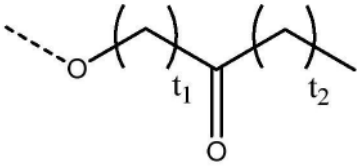
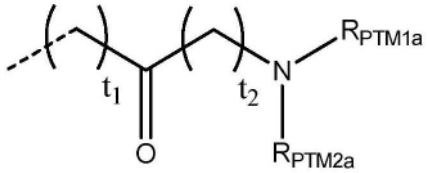
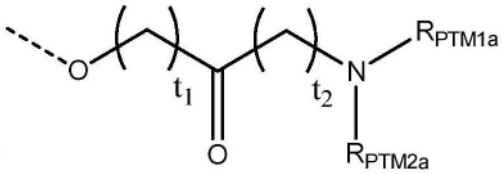
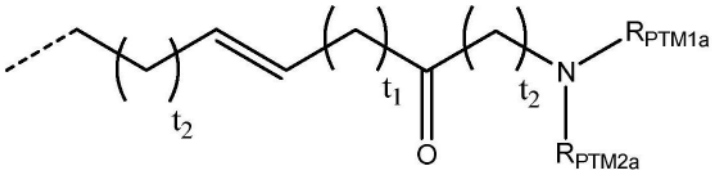
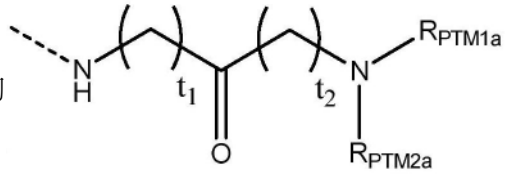
[0451] Q_8为CH_2、O、CH(R_{PTM3})、NH、N(R_{PTM3})或N(CH_3);并且

[0452] Q_9为CH_2、O、CH(R_{PTM3})、NH、N(R_{PTM3})、N(CH_3)、N($CH_2CH_2CONHCH_3$)或N($CH_2CH_2COCH_3$);

[0453] 当Q_8和Q_9通过双键连接时:

[0454] Q_8为CH、C(R_{PTM3})、N(R_{PTM3})、N或任选地经取代的C(NH-烷基-杂芳基)(如任选地经取代的C1-C5烷基、任选地经取代的5-7元杂芳基或两者);

[0455] Q_9为CH、C(R_{PTM3})、N或N(R_{PTM3})；并且

[0456] R_{PTM3}为：-OH；-Cl；-F；-CN；任选地经取代的直链或支链C1-C6烷基、任选地经取代的C1-C6烷氧基(例如，任选地被直链或支链C1-C4烷基、$-OCH_3$或$-OCH_2CH_3$取代)；任选地经取代的  (例如，任选地被直链或支链C1-C4烷基、$-(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$、$-COCH_3$或$-CH_2CH_2COCH_3$取代，其中每个u和v独立地选自1、2、3、4或5)；任选地经取代的  (例如，任选地被直链或支链C1-C4烷基、$-O(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$、$-O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_vCH_3$、$-O-CH_2COCH_3$、$-O-CH_2COCH_2CH_3$、$-O-CH(CH_3)COCH_3$、$-OCH_2COCH_3$或$-OCH_2(CH_3)COCH_3$取代，其中每个u、v、w和x独立地选自1、2、3、4或5)；任选地经取代的  (例如，任选地被直链或支链C1-C4烷基、$-(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、$-CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、$-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、$-CH_2CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、$-CONHCH_3$或$-CH_2CONHCH_3$取代，其中每个u和v独立地选自1、2、3、4或5)；任选地经取代的  (例如，任选地被直链或支链C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、-Cl、-F、-CN、-OH、$-O(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、$-O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、$-O-CH(CH_3)CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、$-O-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$或$-OCH_2C(O)NHOCH_3$取代，其中每个u、v、w和x独立地选自1、2、3、4或5)；任选地经取代的  (例如，任选地被直链或支链C1-C4烷基、$-(CH_2)_uCHCH(CH_2)_wCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$或$-CHCHCONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$取代，其中每个u、v和w独立地选自1、2、3、4或5)；任选地经取代的 

[0457] (例如，任选地被直链或支链C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、-Cl、-F、-CN、-OH、$-NH-(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$或$-NH-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$取代，其中每个u和v独立地选自1、2、3、4或5)；任选地经取代的-烷基-杂芳基(例如，任选地被C1-C4烷基、$-(CH_2)_{t2}$-任选地经取代的

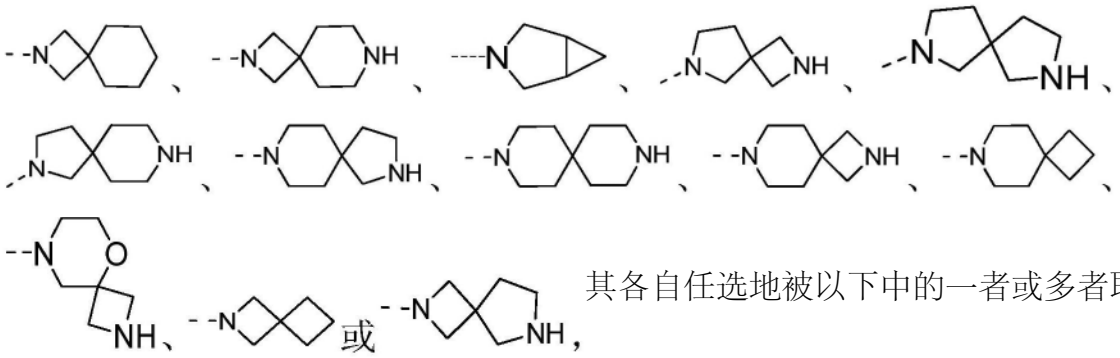
5或6元杂芳基取代;杂芳基选自噁唑-4-基、1,3,4-三唑-2-基和咪唑-1-基;和其组合);任选地经取代的-NH-烷基-杂芳基(例如,任选地被C1-C4烷基、-NH-$(CH_2)_{t2}$-任选地经取代的5或6元杂芳基、N-CH_2-吡唑-4-基或其组合取代);任选地经取代的烷基-环烷基或烷基-杂环烷基(例如,任选地被C1-C4烷基、-$(CH_2)_{t2}$-任选地经取代的3-6元环烷基或杂环烷基取代);任选地经取代的-NH-烷基-环烷基或-NH-烷基-杂环烷基(例如,任选地被C1-C4、-NH-$(CH_2)_{t2}$-任选地经取代的3-6元环烷基或杂环烷基取代);任选地经取代的-O-环烷基或-O-杂环烷基(例如,任选地经取代的3-5元环烷基或杂环烷基;-O-(氧杂环丁-3-基));任选地经取代的-O-烷基-环烷基或-O-烷基-杂环烷基(例如,O-$(CH_2)_{t2}$-任选地经取代的3-5元环烷基或杂环烷基;任选地被=O、OH和C1-C4烷基中的至少一者取代);任选地经取代的S-杂环基(例如,包含任选地经取代的4-7元杂环基;任选地经取代的杂环烷基;任选地被至少一个C1-C4烷基(如甲基)、=O或其组合取代;或其组合);

[0458] 每个R_{PTM1a}和R_{PTM2a}独立地为H、任选地经取代的C1-C4烷基(例如,CH_3或CH_2CH_3)、任选地经取代的C1-C4烷氧基(例如,-OCH_3或-CH_2CH_3或-OCH_2CH_3)、CH_2OCH_3或者R_{PTM1a}与R_{PTM2a}连接在一起形成3-10元环;

[0459] 每个t_1独立地选自1、2、3、4或5;并且

[0460] 每个t_2独立地独立地选自0、1、2、3、4或5;

[0461] R_{PMT2}为H、OH、CN、任选地经取代的直链或支链C1-C4烷基、任选地经取代的-NH_2(例如,-N(C1-C3烷基)或-NH(C1-C3烷基))、任选地经取代的直链或支链-O-C1-C4烷基、O-任选地经取代的直链或支链C1-C4烷基、任选地经取代的C1-C4炔基、任选地经取代的C1-C4炔烃、任选地经取代的单环或双环C3-C12杂环烷基(例如,任选地经取代的C3-C12单环或双环杂环烷基,如C3-C12单环或双环杂环烷基、氮杂环丁烷1-基、氮杂环丁烷1-基-3-醇、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基或吗啉-4-基、高哌嗪-1-基、

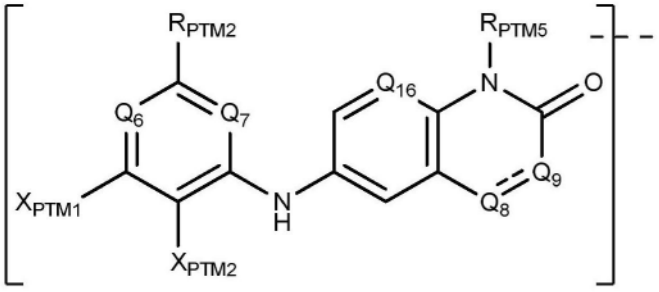


其各自任选地被以下中的一者或多者取代:OH、直链或支链C1-C5烷基、直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2)或任选地经取代的-O-C_{3-12}单环或双环杂环基(例如,任选地经取代的-O-C_{3-12}单环或双环杂环烷基,如任选地被一个或多个OH、直链或支链C1-C5烷基、直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl、直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2取代的-O-C_{3-12}单环或双环杂环烷基)、任选地经取代的C5-C6杂芳基(例如,任选地被一个或多个直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2取代)或任选地经取代的C5-C6芳基(例如,任选地被一个或多个直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2取代)或任选地经取代的C3-C12元环(例如,任选地被OH、直链或支链C1-C5烷基或NH_2中的一者或多者取代的任选地经取代的C3-C12非芳基元环),其中当R_{PTM2}为环结构时,其任选地通过R_{PTM2}环的C或N与Q_{16}

共价连接;并且

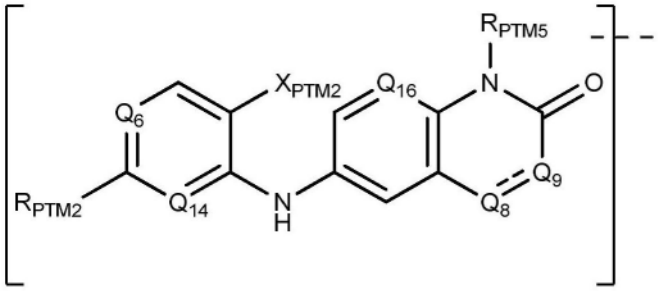
[0462] PTM的~~指示与化学接头基团(L)或ULM的连接点。

[0463] 在本文所描述的任何方面或实施例中,PTM具有以下化学结构:

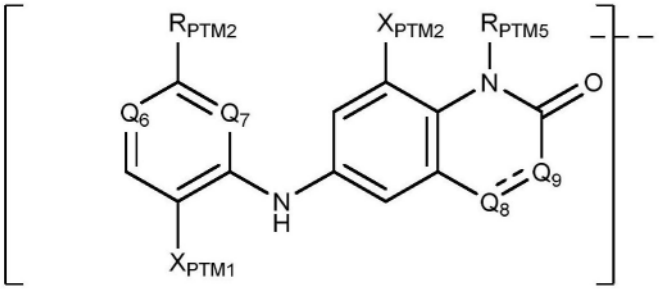


(PTMIIa1)、

[0464]



(PTMIIa2)和



(PTMIIa4),

[0465] 其中:

[0466] R_{PTM5}为H、任选地经取代的支链或支链C1-C6烷基(例如,甲基、乙基或异丙基)、C1-C4烷基-O(C1-C3烷基)、C1-C4烷基-O-、C1-C4烷基-NH(C1-C3烷基)、C1-C4烷基-N(C1-C3烷基)$_2$、任选地经取代的C5-C10芳基、任选地经取代的C5-C10杂芳基、任选地经取代的C3-C10环烷基或任选地经取代的C3-C10杂环基;

[0467] Q_6为N或CH;

[0468] Q_7和Q_{14}各自独立地为N或CH;

[0469] X_{PTM1}为H、Cl或F;

[0470] X_{PTM2}为H、Cl、F或CN;

[0471] Q_8和Q_9的~~是单键或双键,其中

[0472] 当Q_8和Q_9通过单键连接时:

[0473] Q_8为CH_2、CH(R_{PTM3})、NH或N(R_{PTM3});并且

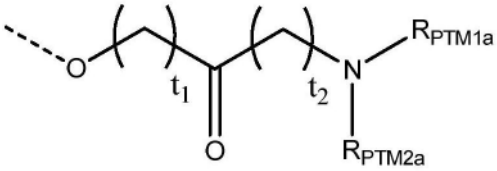
[0474] Q_9为CH_2、O、CH(R_{PTM3})、NH或N(R_{PTM3});

[0475] 当Q_8和Q_9通过双键连接时:

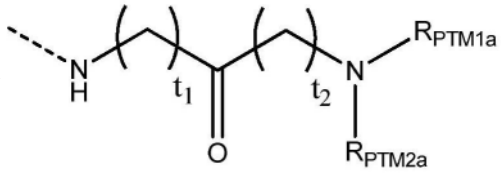
[0476] Q_8为CH、C(R_{PTM3})、N(R_{PTM3})或N;

[0477] Q_9为CH、C(R_{PTM3})、N或N(R_{PTM3});并且

[0478] R_{PTM3}为:-OH;-Cl;-F;-CN;任选地经取代的直链或支链C1-C6烷基、任选地经取代的C1-C6烷氧基(例如,$-OCH_3$或$-OCH_2CH_3$);任选地经取代的



(例如,任选地被直链或支链C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、-Cl、-F、-CN或-OH取代);或者任选地经取代的



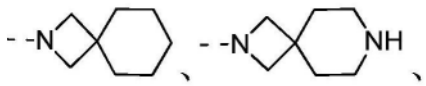
(例如,任选地被直链或支链C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、-Cl、-F、-CN或-OH取代);

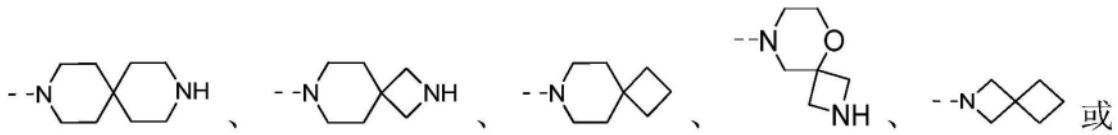
[0479] 每个R_{PTM1a}和R_{PTM2a}独立地为H、任选地经取代的C1-C4烷基(例如,CH_3或CH_2CH_3)、任选地经取代的C1-C4烷氧基(例如,$-OCH_3$或$-OCH_2CH_3$)或CH_2OCH_3;

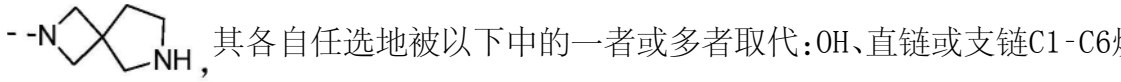
[0480] 每个t_1独立地为1、2、3、4或5;并且

[0481] 每个t_2独立地为0、1、2、3、4或5;

[0482] R_{PMT2}为H、OH、CN、-F、-Cl、任选地经取代的直链或支链C1-C4烷基、任选地经取代的$-NH_2$(例如,-N(C1-C3烷基)$_2$或-NH(C1-C3烷基))、任选地经取代的直链或支链-O-C1-C4烷基、任选地经取代的单环或双环C3-C12杂环烷基(例如,氮杂环丁烷1-基、氮杂环丁烷1-基-3-醇、吡咯烷-1-基、哌啶-1基、哌嗪-1-基或吗啉-4-基、高哌嗪-1-基、







或

其各自任选地被以下中的一者或多者取代:OH、直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2)、任选地经取代的-O-C_{3-12}单环或双环杂环烷基(例如,任选地被一个或多个OH、直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2取代)或任选地经取代的C3-C12环烷基(例如,任选地被以下中的一者或多者取代:OH、直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2)、任选地经取代的C5-C6杂芳基(例如,任选地被一个或多个直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2取代)或任选地经取代的C5-C6芳基(例如,任选地被一个或多个直链或支链C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-CN、-F、-Cl或NH_2取代);并且

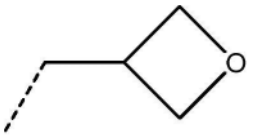
[0483] PTM的-·-·-指示与所述L或ULM的连接点。

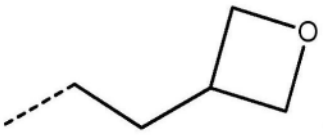
[0484] 在本文所描述的任何方面或实施例中,PTMII的R_{PTM1}、R_{PTM2}、Q_6、Q_7、Q_8、Q_9、X_{PTM1}、X_{PTM2}或本文所描述的其它PTM结构的相关位置中的至少一(例如,1、2或3)者直接或间接与ULM或化学接头基团(L)共价连接。

[0485] 在本文所描述的任何方面或实施例中,本文所描述的R_{PTM2}或PTM的对应位置(例如,PTMII和其衍生物)可以被选自以下的一个或多个基团取代:OH、直链或支链C1-C5烷基或NH_2。

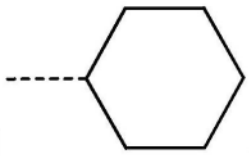
[0486] 在本文所描述的任何方面或实施例中,本文所描述的R_{PTM5}或任何PTM的对应位置(例如,PTMII和其衍生物)为:H、任选地经取代的直链或支链烷基(例如,任选地经取代的直链或支链C1-C6烷基或C1-C4烷基-NH(C1-C3烷基)或C1-C4烷基-N(C1-C3烷基)$_2$)、任选地经取代的-烷基-芳基(例如,任选地经取代的C1-C6烷基、任选地经取代的C5-C10芳基或两者)、任选地经取代的-烷基-杂芳基(例如,任选地经取代的C1-C6烷基、任选地经取代的C5-C10杂芳基或两者)、任选地经取代的芳基(例如,任选地经取代的C5-C10芳基)、任选地经取代的杂芳基(例如,任选地经取代的C5-C10杂芳基)、任选地经取代的环烷基(例如,任选地经取代的C3-C10环烷基)、任选地经取代的-烷基-环烷基(例如,任选地经取代的C1-C6烷基、任选地经取代的C3-C10环烷基或两者)、任选地经取代的杂环基(例如,任选地经取代的C3-C10杂环基)。

[0487] 在本文所描述的任何方面或实施例中,R_{PTM5}或本文所描述的PTM的对应位置(例如,PTMII和其衍生物)选自H、甲基、CFH_2、CF_2H、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、戊基、己基、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2CHN(CH_3)_2$、$-CH_2$-环丙基、$-CH_2-CH_2$-环丙基、

 、

 、

和

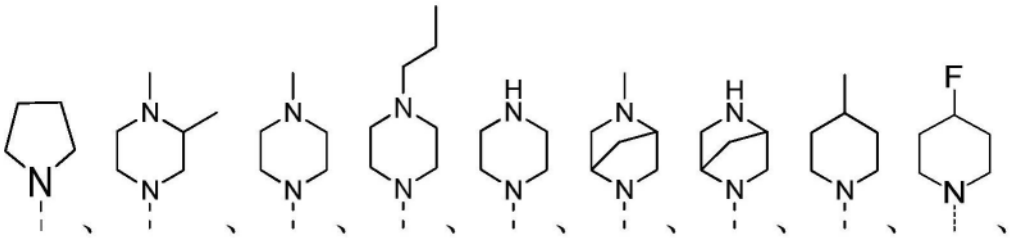
 ,其中

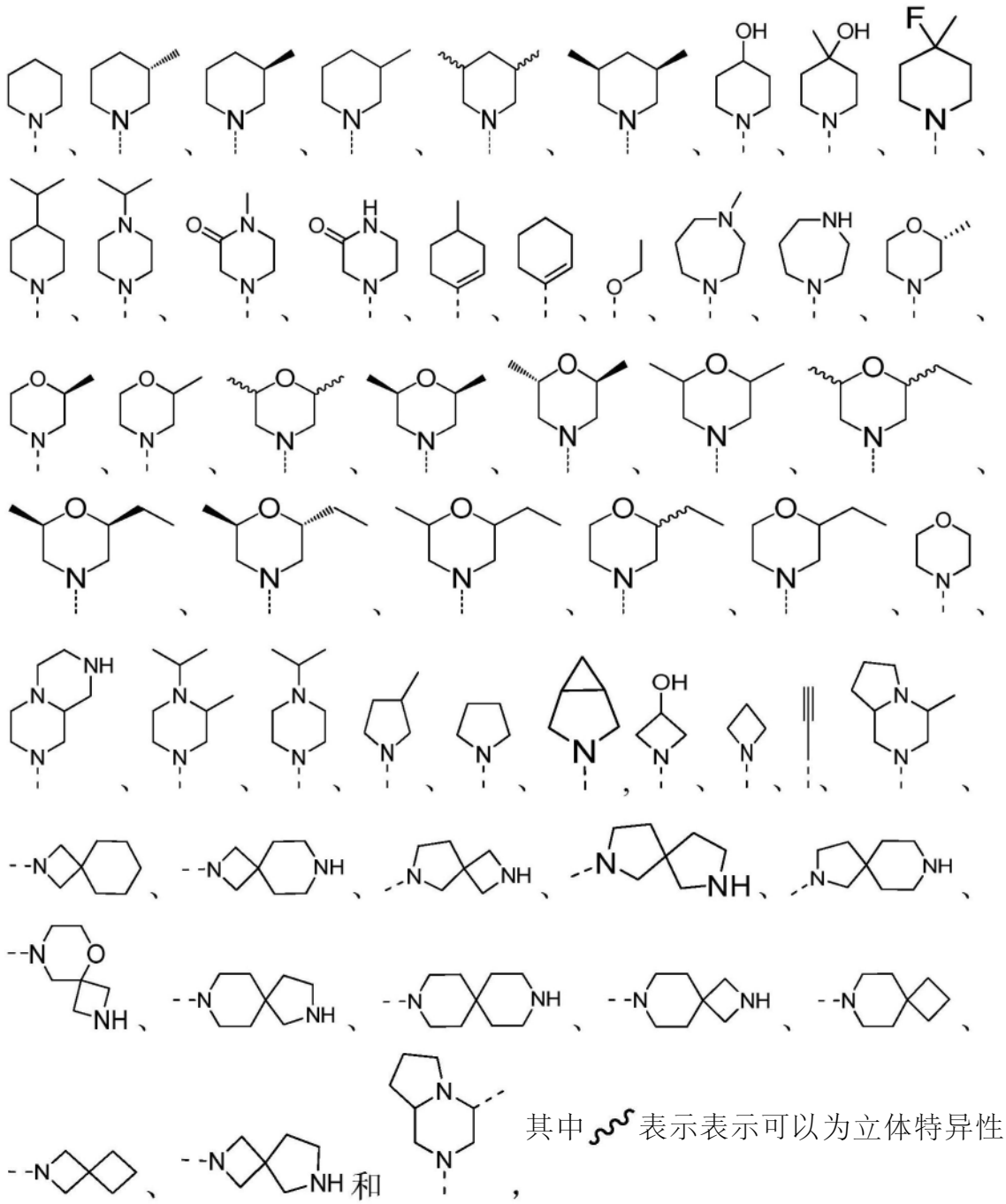
指示R_{PTM5}与PTM的双杂芳基或双杂环的氮的连接点。

[0488] 在本文所描述的任何方面或实施例中,本文所描述的X_{PTM1}或任何PTM的对应位置(例如,PTMII和其衍生物)为H或F。

[0489] 在本文所描述的任何方面或实施例中,本文所描述的X_{PTM2}或任何PTM的对应位置(例如,PTMII和其衍生物)为H、Cl、F或CN。

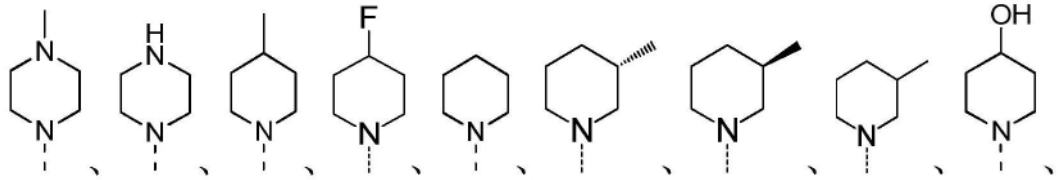
[0490] 在本文所描述的任何方面或实施例中,本文所描述的R_{PTM2}或PTM的对应位置(例如,PTMII和其衍生物)选自:H、OH、乙基、NH_2、$-N(CH_3)_2$、甲基、乙基、

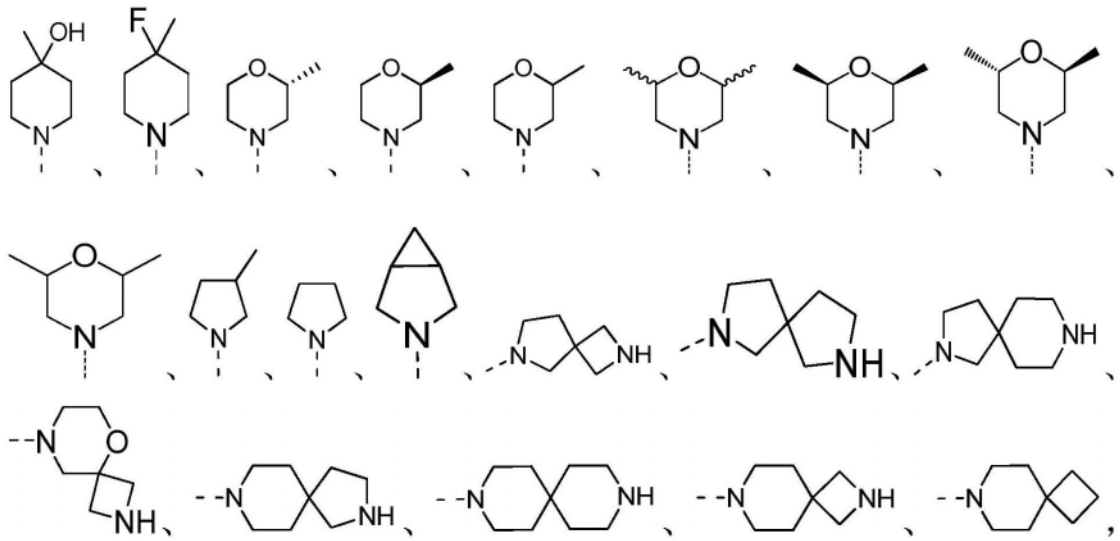




其中 表示表示可以为立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键,并且 指示R_{PTM2}与所述PTM的芳基或杂芳基的连接点。

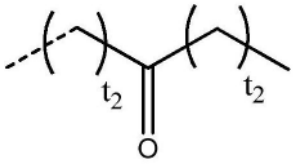
[0491] 在本文所描述的任何方面或实施例中,本文所描述的R_{PTM2}或PTM的对应位置(例如,PTMII和其衍生物)选自:H、OH、NH_2、-N(CH_3)$_2$、甲基、乙基、



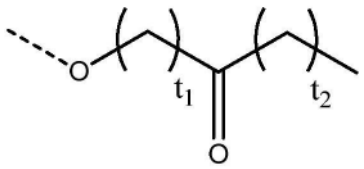


其中 表示可以为立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键,并且指示R_{PTM2}与所述PTM的芳基或杂芳基的连接点。

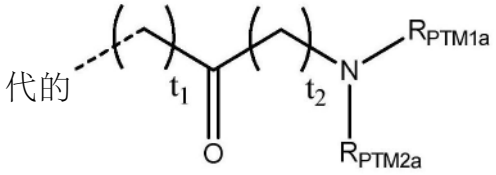
[0492] 在本文所描述的任何方面或实施例中,本文所描述的R_{PTM3}或任何PTM的对应位置(例如,PTMI、PTMIII和其衍生物)为:OH;任选地经取代的直链或支链烷基、任选地经取代的烷氧基(例如,任选地被直链或支链C1-C4烷基或-OCH_3取代);任选地经取代的



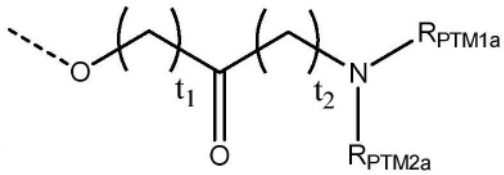
(例如,任选地被直链或支链C1-C4烷基、-$(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$、-$COCH_3$或-$CH_2CH_2COCH_3$取代,其中每个u和v独立地选自1、2、3、4或5);任选地经取代的



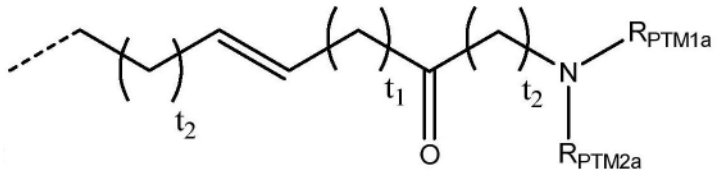
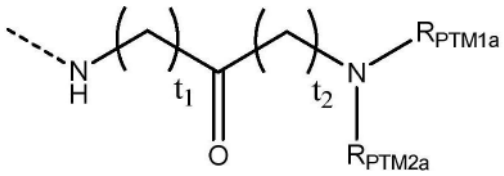
(例如,任选地被直链或支链C1-C4烷基、-$O(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$、-$O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_vCH_3$、-O-$CH_2COCH_3$、-O-$CH_2COCH_2CH_3$、-O-$CH(CH_3)COCH_3$、-$OCH_2COCH_3$或-$OCH_2(CH_3)COCH_3$取代,其中每个u、v、w和x独立地选自1、2、3、4或5);任选地经取代的

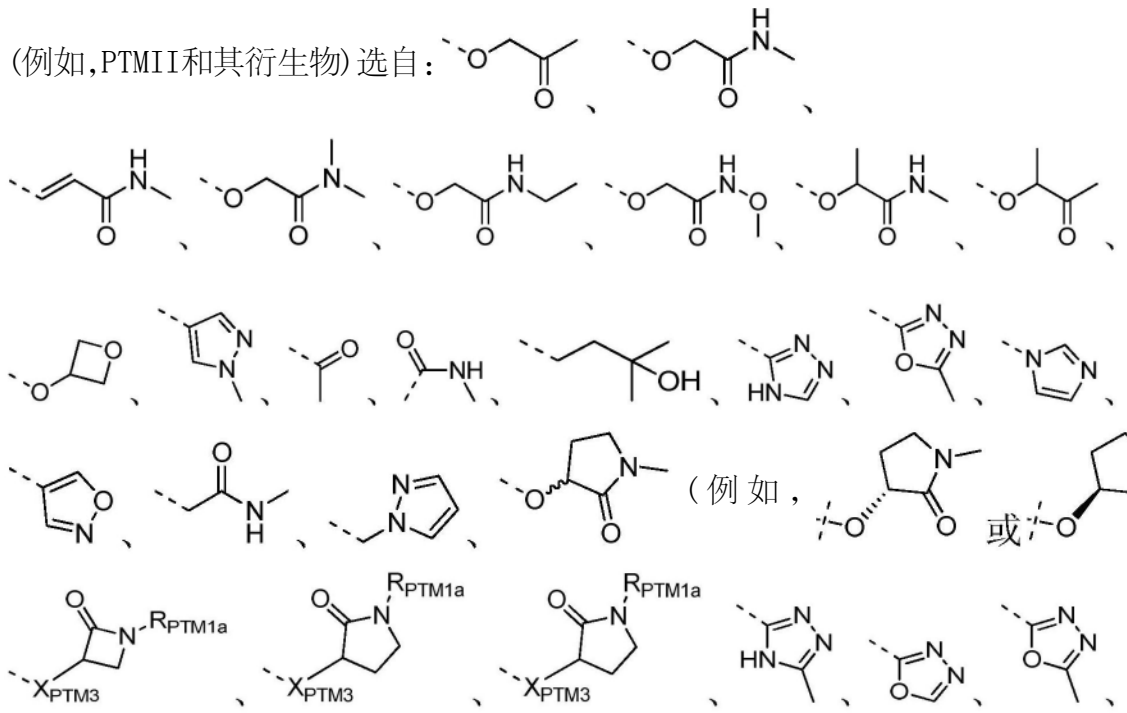
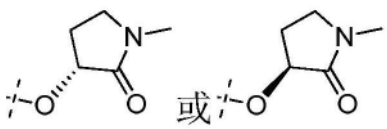


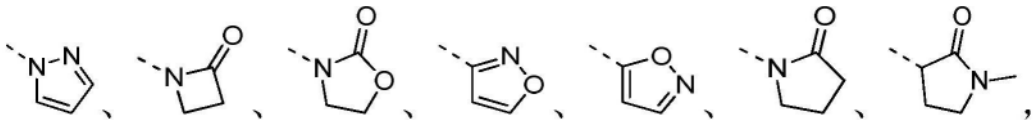
(例如,任选地被直链或支链C1-C4烷基、-$(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、-$CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、-$CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、-$CH_2CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、-$CONHCH_3$或-$CH_2CONHCH_3$取代,其中每个u和v独立地选自1、2、3、4或5);任选地经取代的

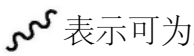


(例如,任选地被直链或支链C1-C4烷基、-$O(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、-$O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_v$ $NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、-O-$CH(CH_3)CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$、-O-$CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$或-$OCH_2C(O)NHOCH_3$取代,其中每个u、v、w和x独立地选自

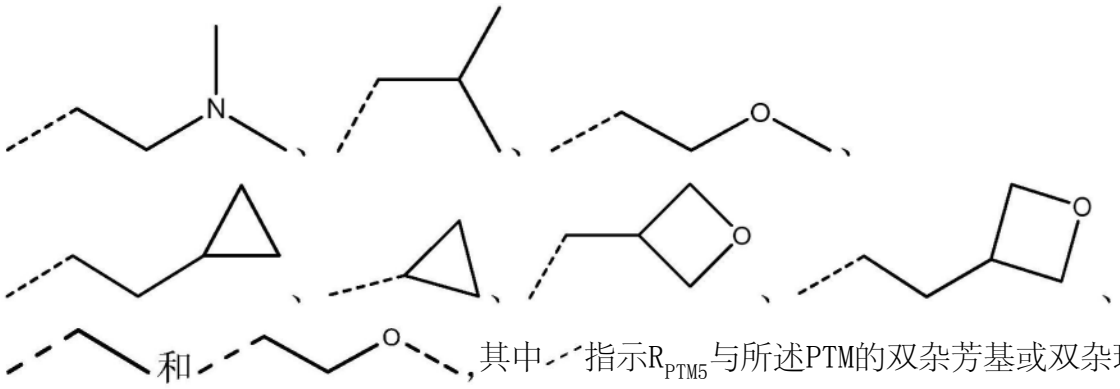
1、2、3、4或5)；任选地经取代的  (例如，任选地被直链或支链C1-C4烷基、-$(CH_2)_uCHCH(CH_2)_wCO(CH_2)_v$ $NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$或-$CHCHCONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$取代，其中每个u、v和w独立地选自1、2、3、4或5)；任选地经取代的  (例如，任选地被直链或支链C1-C4烷基、-NH-$(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$或-$NH-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$取代，其中每个u和v独立地选自1、2、3、4或5)；任选地经取代的-烷基-杂芳基(例如，任选地被C1-C4烷基、-$(CH_2)_{t2}$-任选地经取代的5或6元杂芳基取代；杂芳基选自噁唑-4-基、1,3,4-三唑-2-基和咪唑-1-基；和其组合)；任选地经取代的-NH-烷基-杂芳基(例如，任选地被C1-C4烷基、-NH-$(CH_2)_{t2}$-任选地经取代的5或6元杂芳基、N-CH_2-吡唑-4-基或其组合取代)；任选地经取代的烷基-环烷基或烷基-杂环烷基(例如，任选地被C1-C4烷基、-$(CH_2)_{t2}$-、任选地经取代的3-6元环烷基或杂环烷基取代)；任选地经取代的-NH-烷基-环烷基或-NH-烷基-杂环烷基(例如，任选地被C1-C4烷基、-NH-$(CH_2)_{t2}$-任选地经取代的3-6元环烷基或杂环烷基取代)；任选地经取代的-O-环烷基或-O-杂环烷基(例如，任选地经取代的3-5元环烷基或杂环烷基、-O-(氧杂环丁-3-基))；任选地经取代的-O-烷基-环烷基或-O-烷基-杂环烷基(例如，O-$(CH_2)_{t2}$-任选地经取代的3-5元环烷基或杂环烷基；任选地被=O、OH和C1-C4烷基中的至少一者取代)；任选地经取代的S-杂环基(例如，包含任选地经取代的4-7元杂环基；任选地经取代的杂环烷基；任选地被至少一个C1-C4烷基(如甲基)、=O或其组合取代；或其组合)。

[0493] 在本文所描述的任何方面或实施例中，本文所描述的R_{PTM3}或任何PTM的对应位置(例如，PTMII和其衍生物)选自：  (例如， )、

[0494]  其中：

 表示可为立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键，其中 指示R_{PTM3}与所述PTM的双杂芳基或双杂环的连接点，并且X_{PTM3}选自CH_2、O和S。

[0495] 在本文所描述的任何方面或实施例中，本文所描述的R_{PTM5}或任何PTM的对应位置选自：H、甲基、CFH_2、CF_2H、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、戊基、己基、

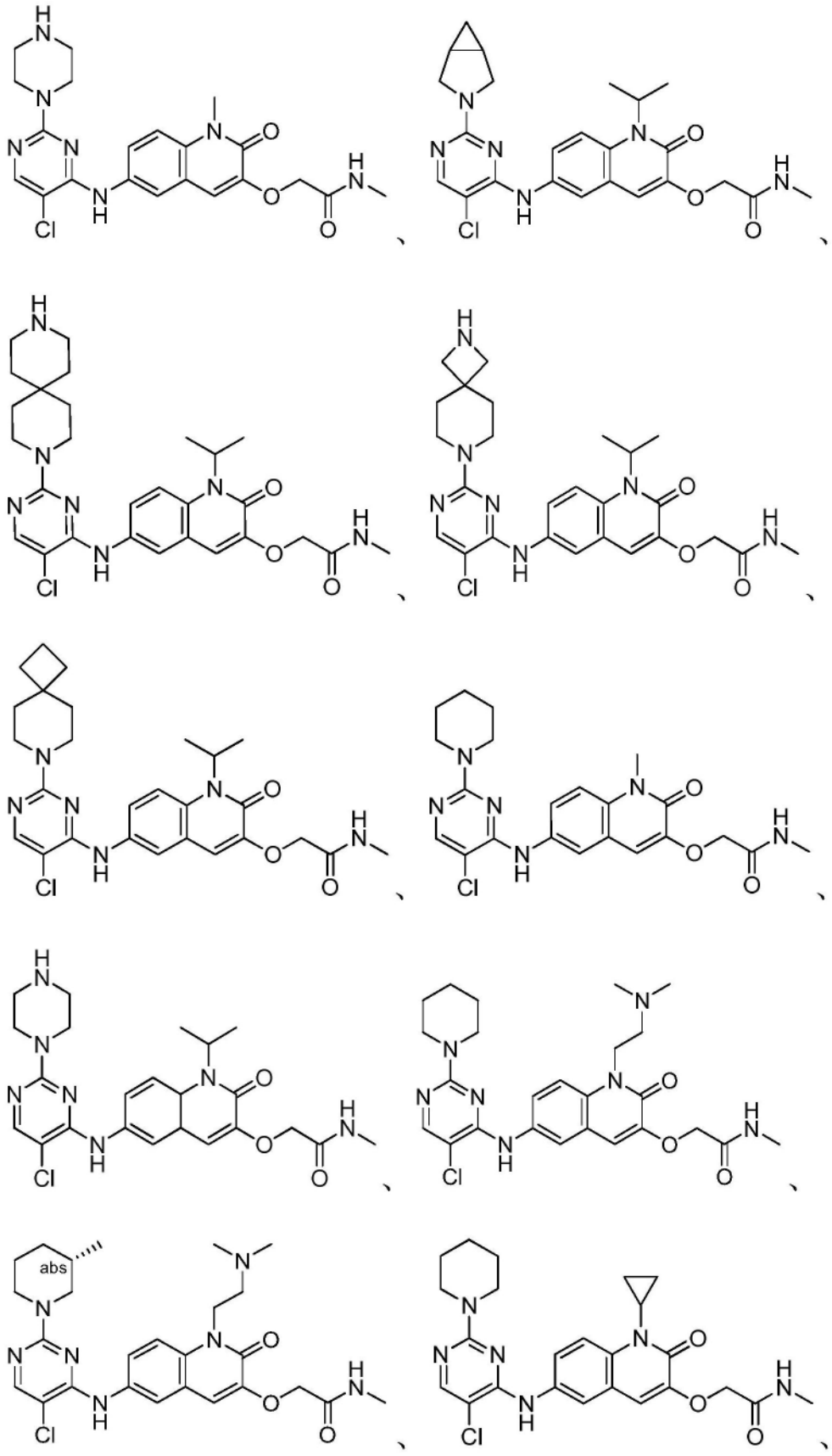


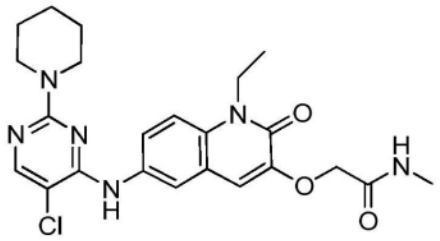
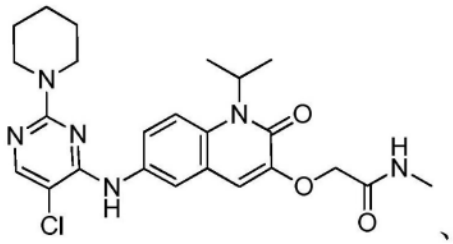
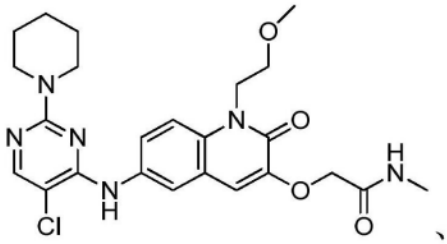
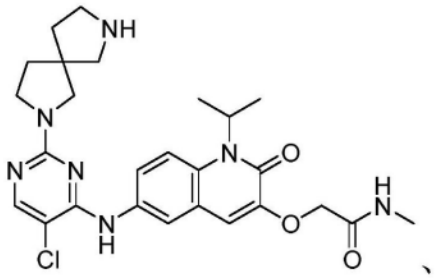
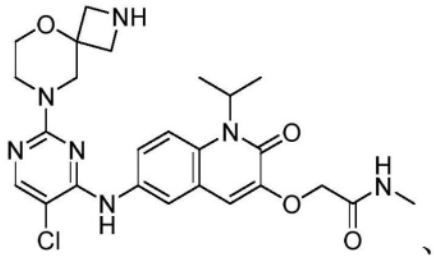
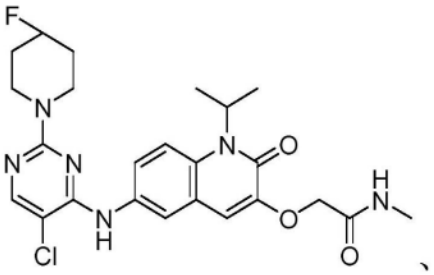
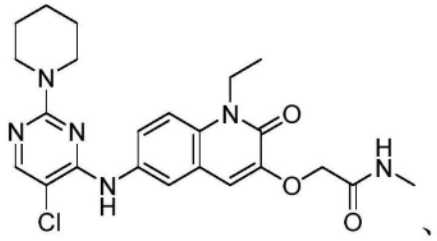
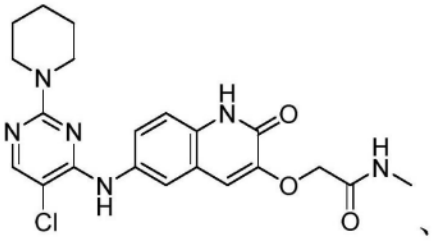
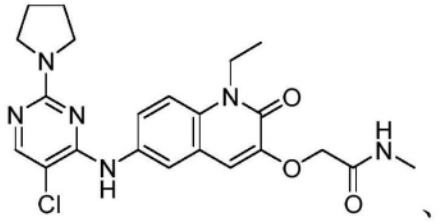
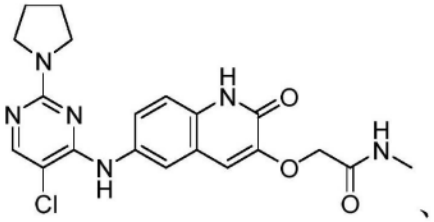
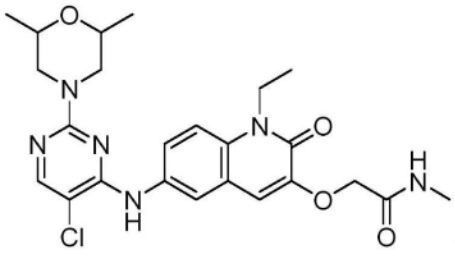
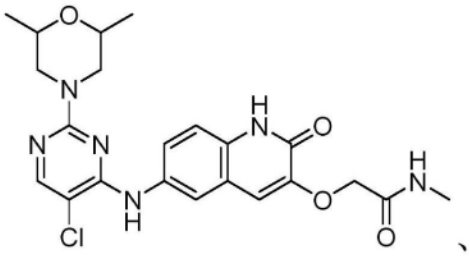
和，其中指示R_{PTM5}与所述PTM的双杂芳基或双杂环的氮的连接点。

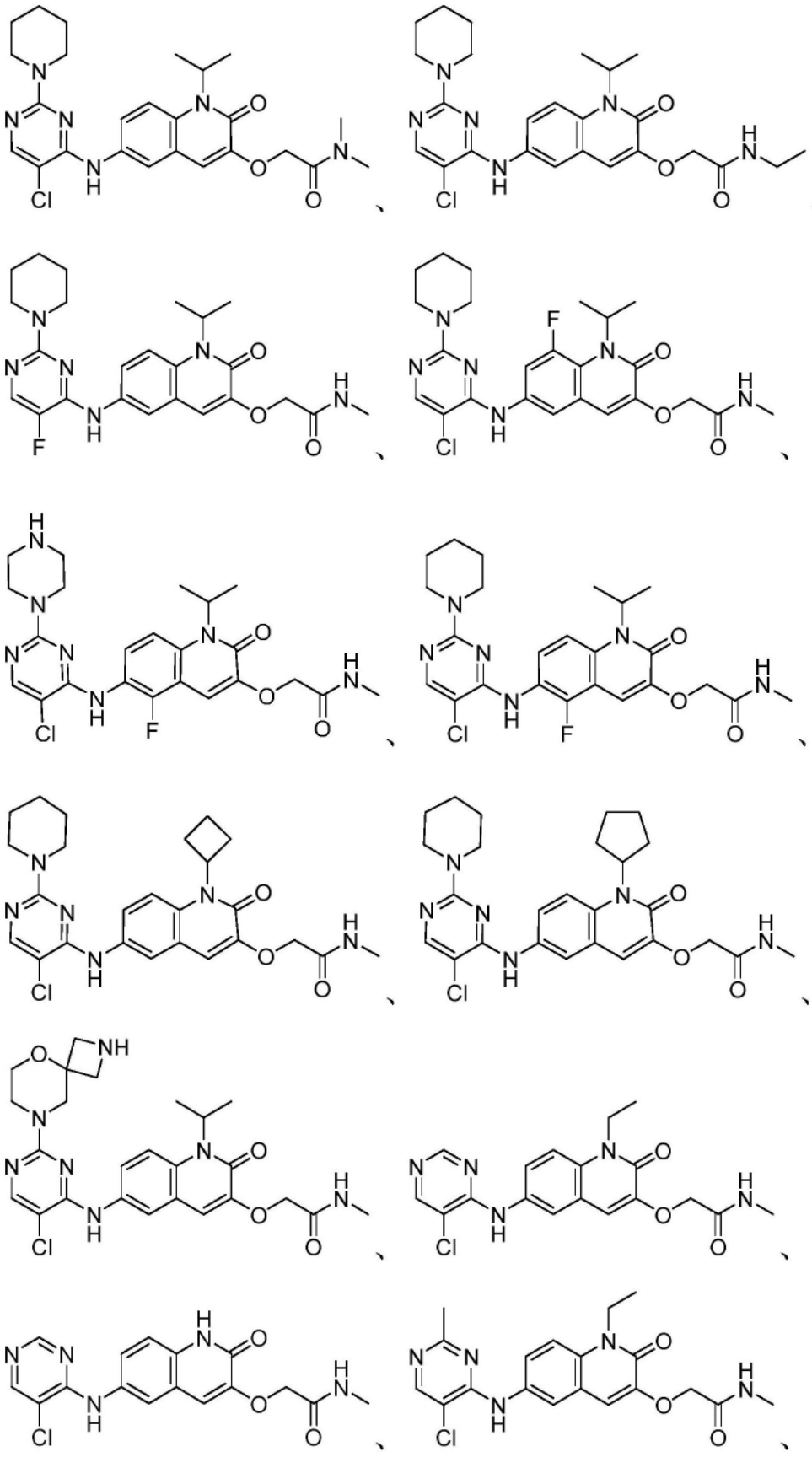
[0496] 在本文所描述的任何方面或实施例中，本文所描述的R_{PTM4}或任何PTM的对应位置(例如，PTMII和其衍生物)为任选地被OH取代的直链或支链C1-C8烷基。

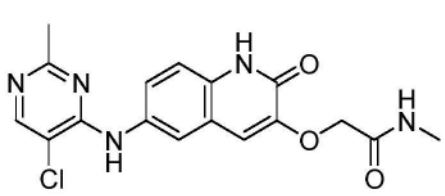
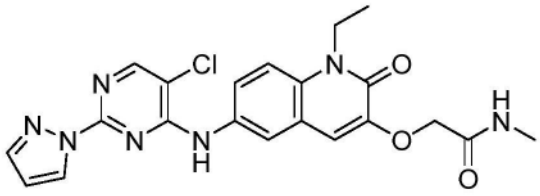
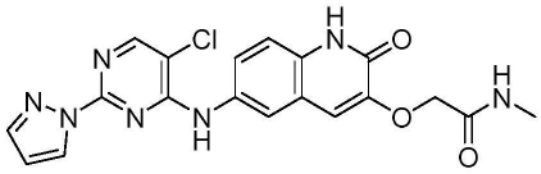
[0497] 在本文所描述的任何方面或实施例中，R_{PMT2}或本文所描述的任何PTM的对应位置(例如，PTMII和其衍生物)为H、OH、CN、任选地经取代的直链或支链C1-C4烷基、任选地经取代的$-NH_2$(例如，-N(C1-C3烷基)或-NH(C1-C3烷基)或$-N(CH_3)_2$)、O-任选地经取代的直链或支链C1-C4烷基、任选地经取代的C1-C4炔基、任选地经取代的C1-C4炔烃、任选地经取代的单环或双环C3-C12杂环基(例如，任选地经取代的C3-C12单环或双环杂环烷基，如C3-C12单环或双环杂环烷基、氮杂环丁烷1-基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基或吗啉-4-基或高哌嗪-1-基，其各自任选地被OH、直链或支链C1-C5烷基或NH_2中的一者或多者取代)或任选地经取代的$-O-C_{3-12}$单环或双环杂环基(例如，任选地经取代的$-O-C_{3-12}$单环或双环杂环烷基，如任选地被至少一个OH、直链或支链C1-C5烷基或NH_2取代的$-O-C_{3-12}$单环或双环杂环烷基)或任选地经取代的C3-C12元环(例如，任选地被OH、直链或支链C1-C5烷基或NH_2中的一者或多者取代的任选地经取代的C3-C12非芳基元环)，其中当R_{PTM2}为环结构时，其任选地通过R_{PTM2}环的C或N与Q_{16}共价连接。

[0498] 在本文所述的任何方面或实施例中，PTM由选自以下的化学结构表示：

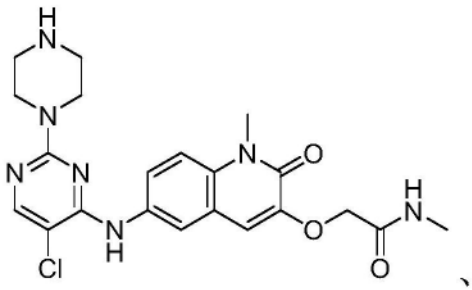
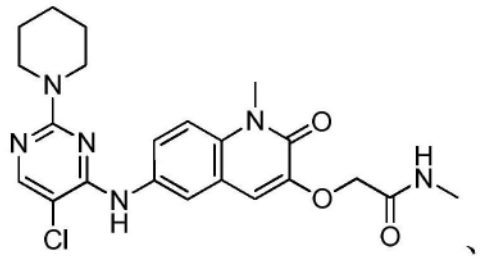
[0499] 

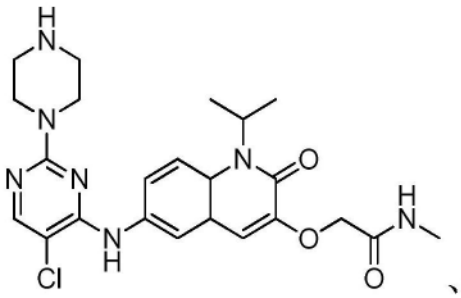
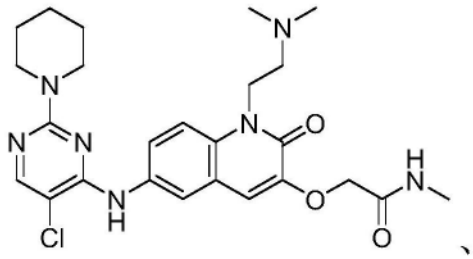
[0500]            

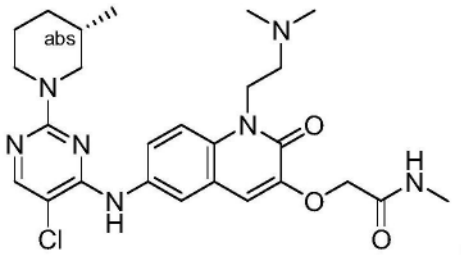
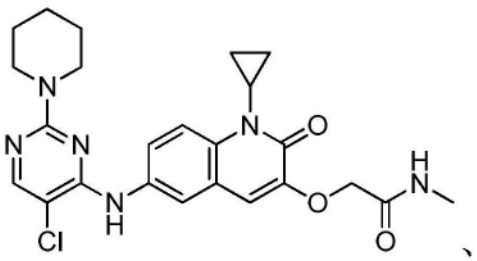
[0501] 

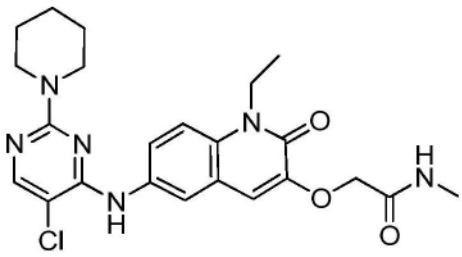
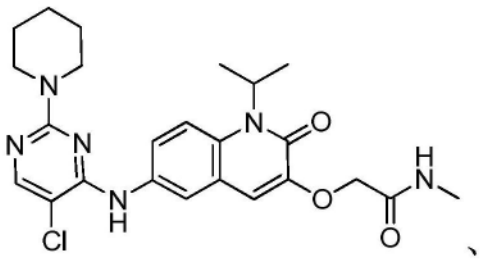
[0502]  、  和  。

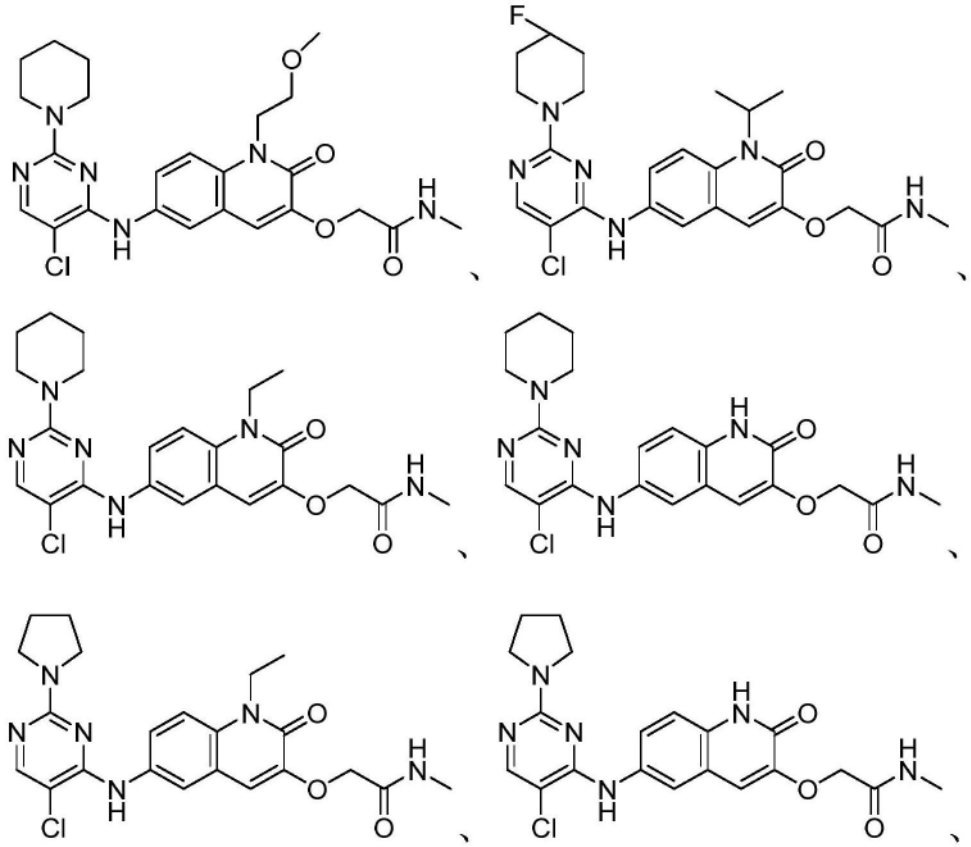
[0503] 在本文所描述的任何方面或实施例中,PTM选自:

 、  、

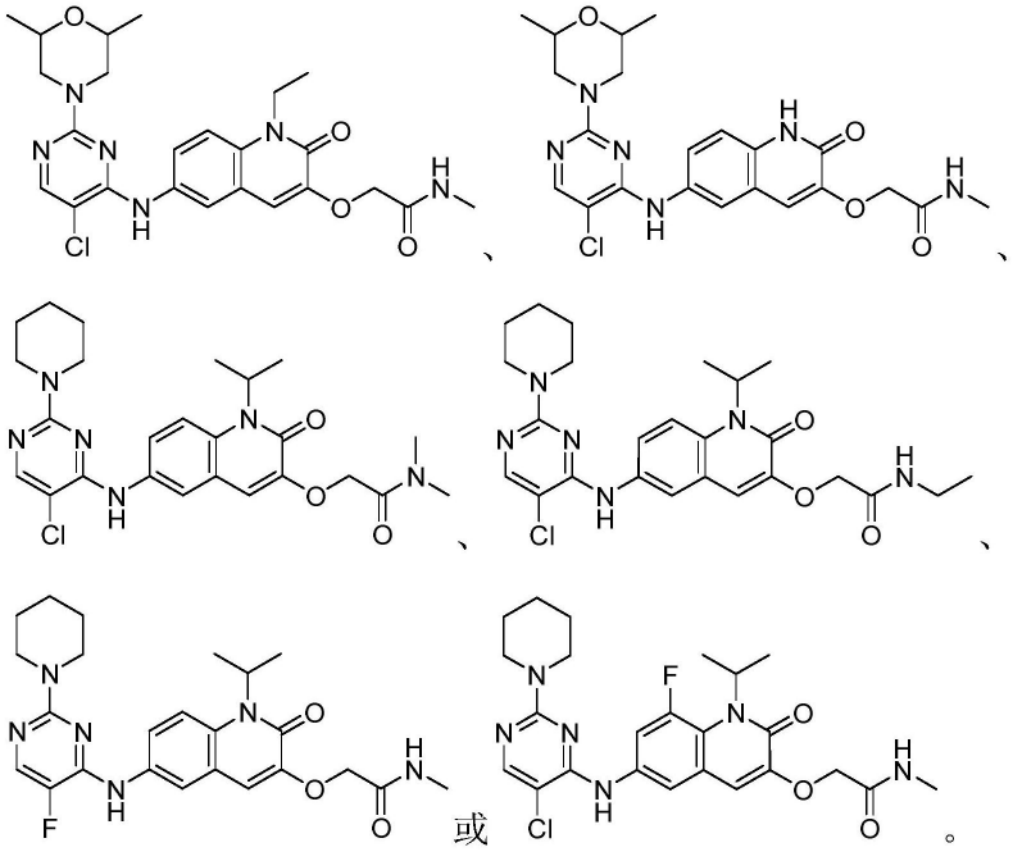
[0504]  、  、

 、  、

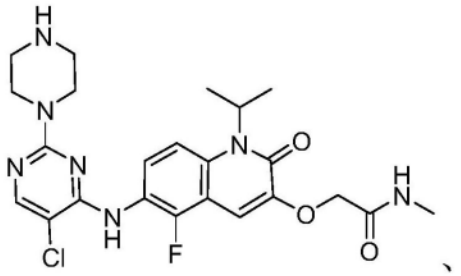
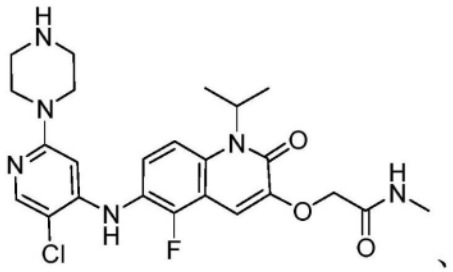
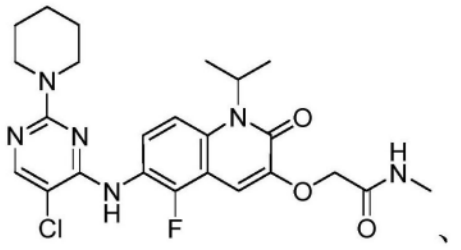
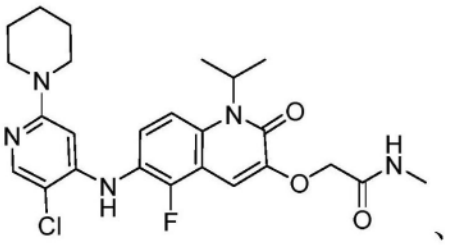
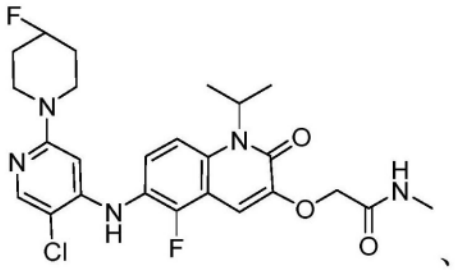
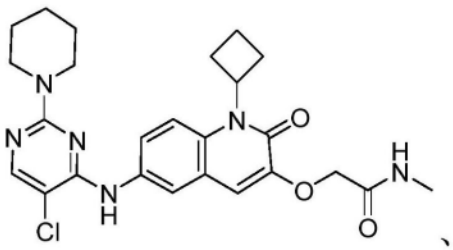
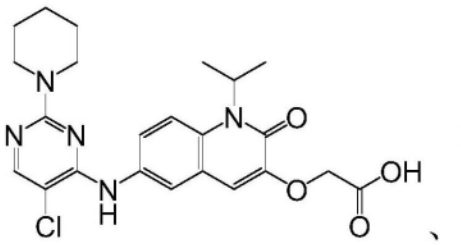
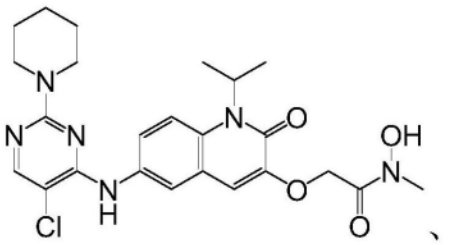
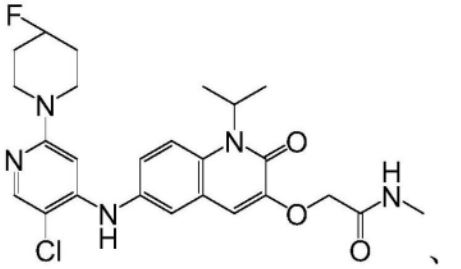
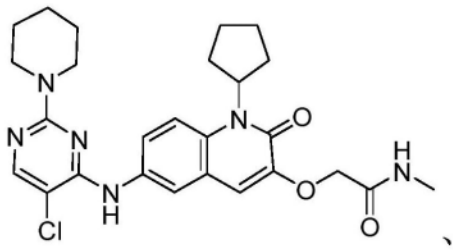
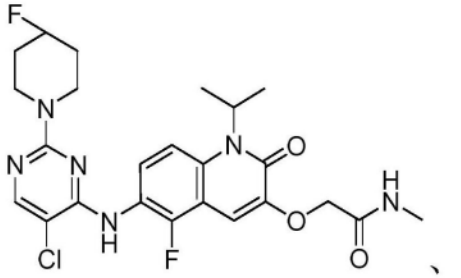
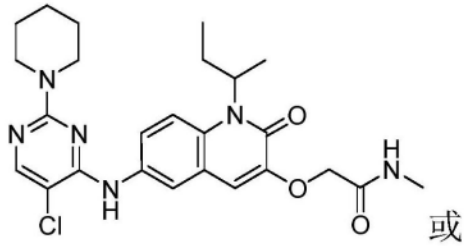
 、  、

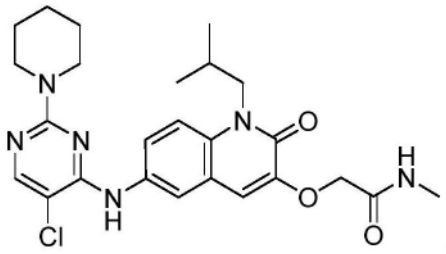


[0505]

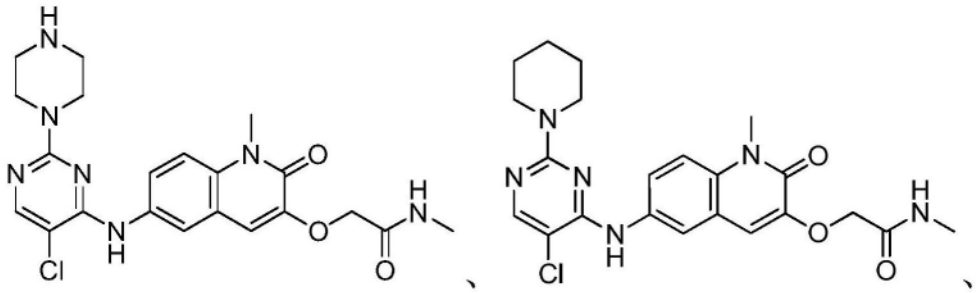


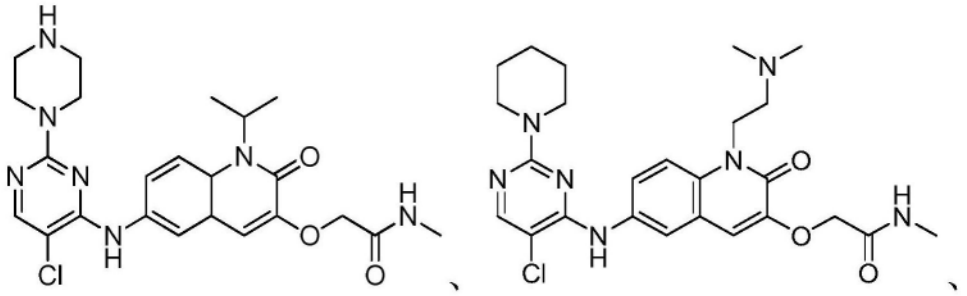
[0506] 在本文所描述的任何方面或实施例中,PTM选自:

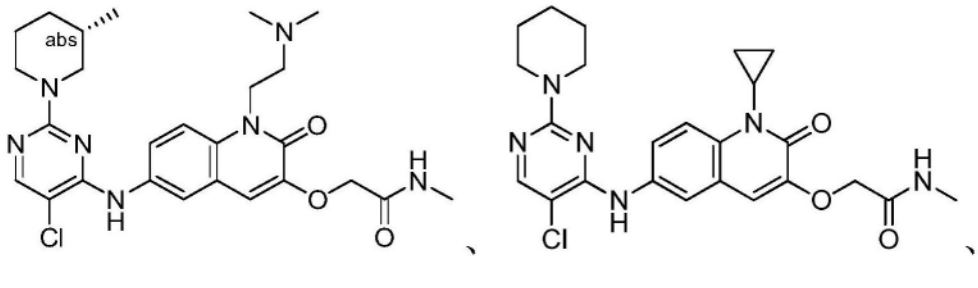
[0507]  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或

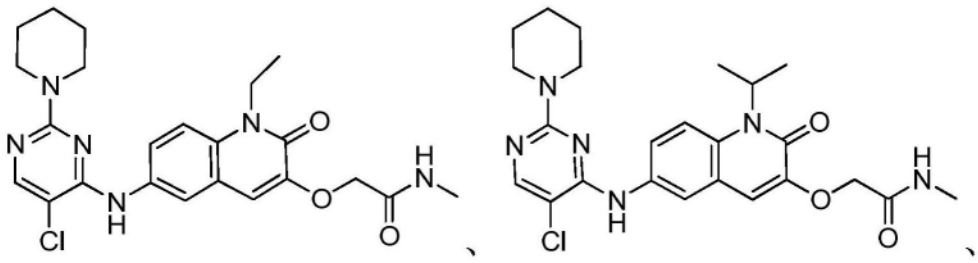
[0508]  。

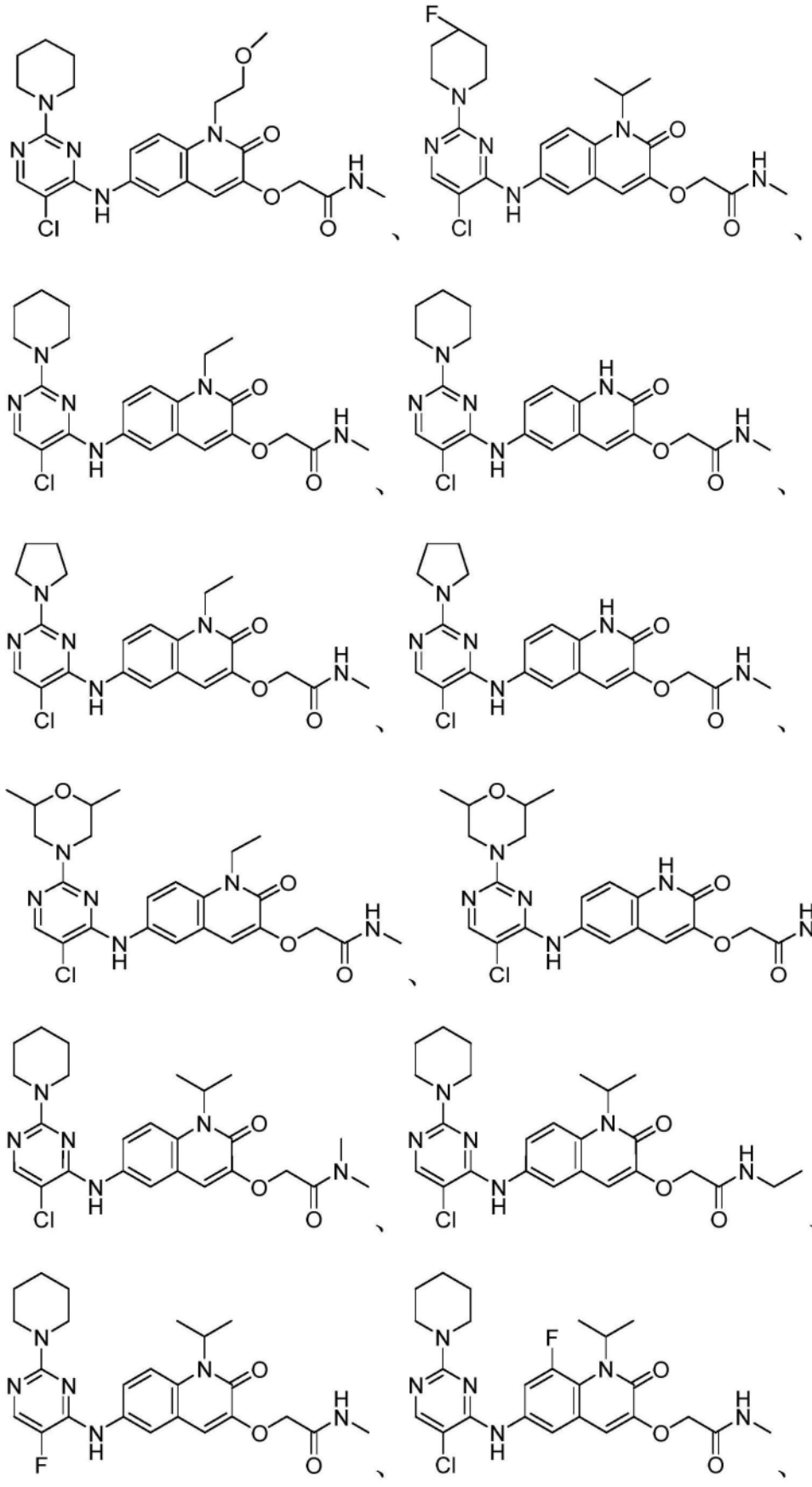
[0509] 在本文所描述的任何方面或实施例中,PTM选自:

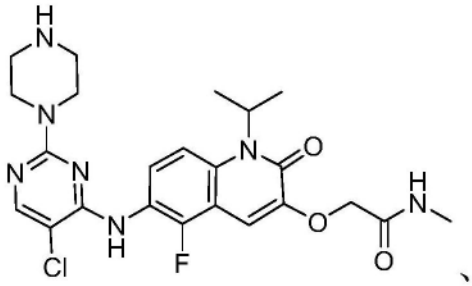
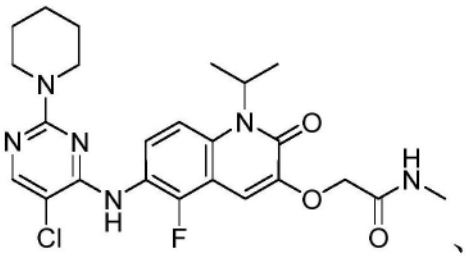
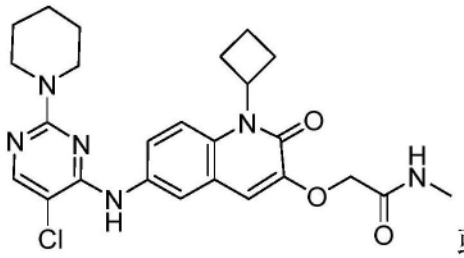
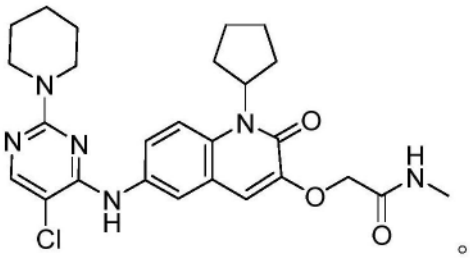


[0510] 

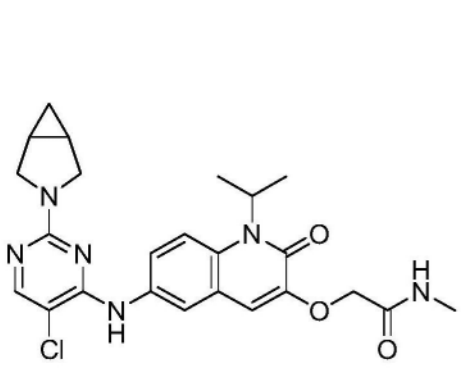
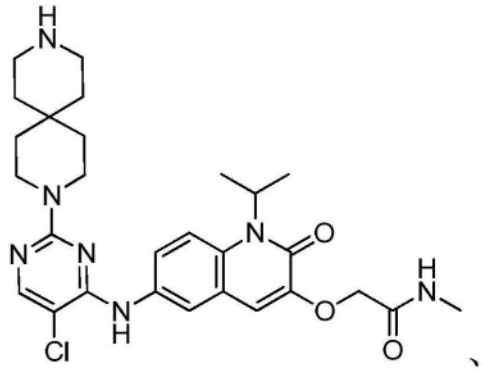


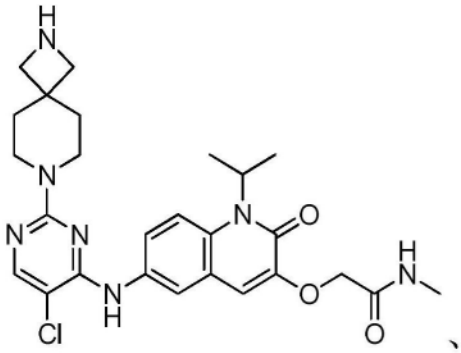
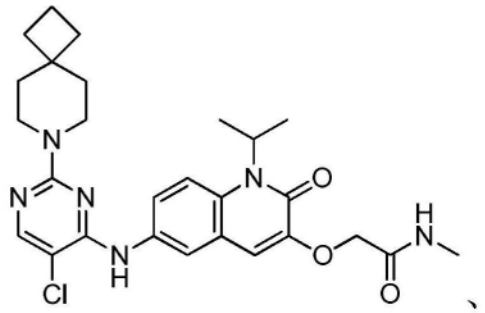


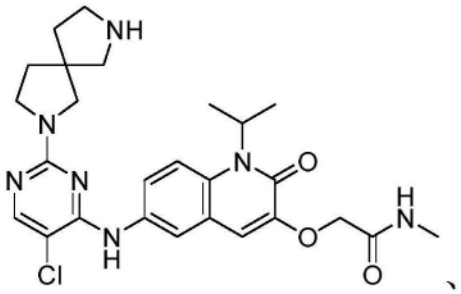
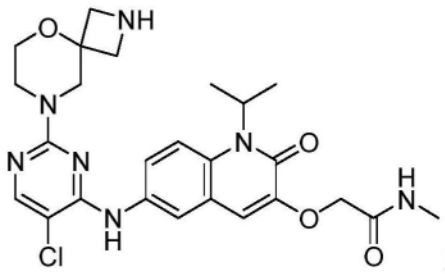
[0511] 

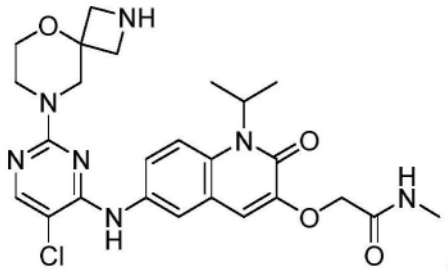
[0512]  、  、  或  。

[0513] 在本文所描述的任何方面或实施例中,PTM选自:

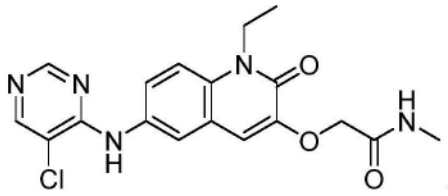
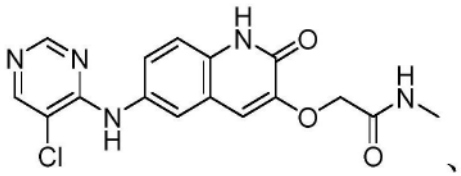
 、  、

[0514]  、  、

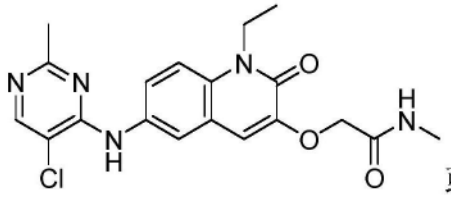
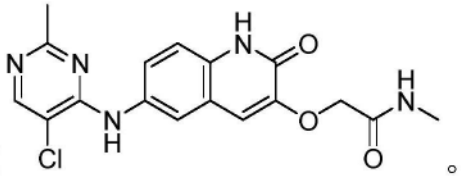
 、  或

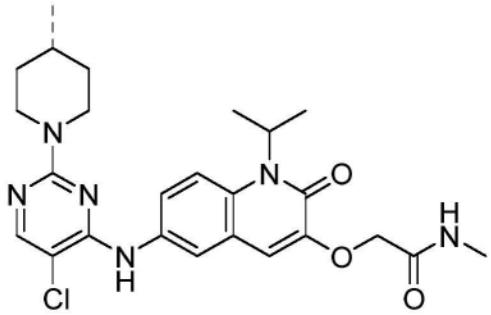
[0515]  。

[0516] 在本文所描述的任何方面或实施例中,PTM选自:

 、  、

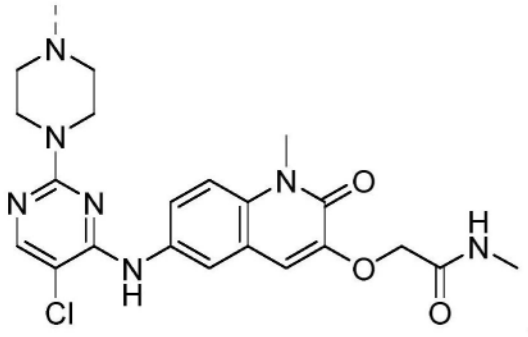
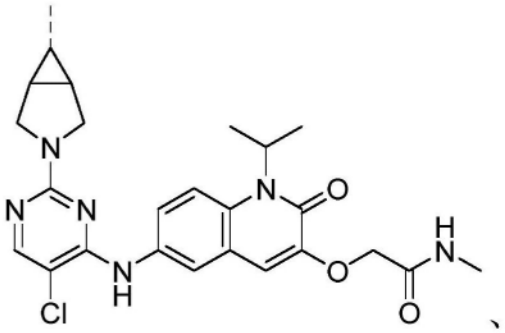
[0517]

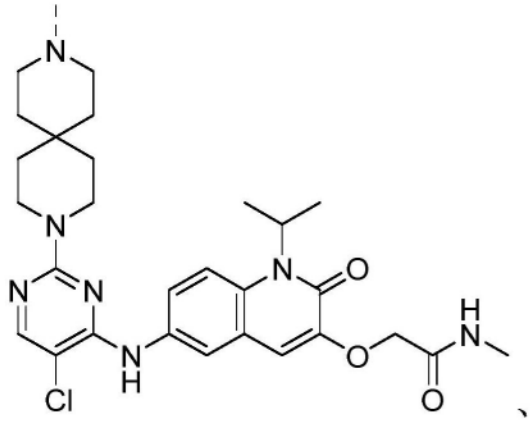
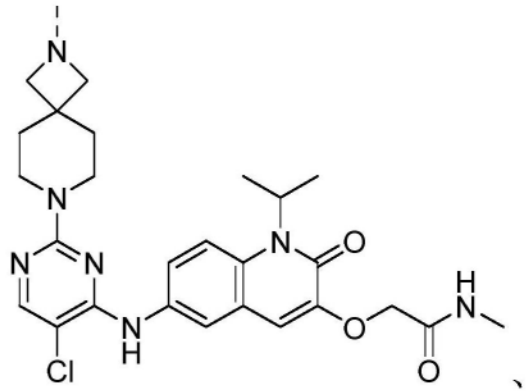
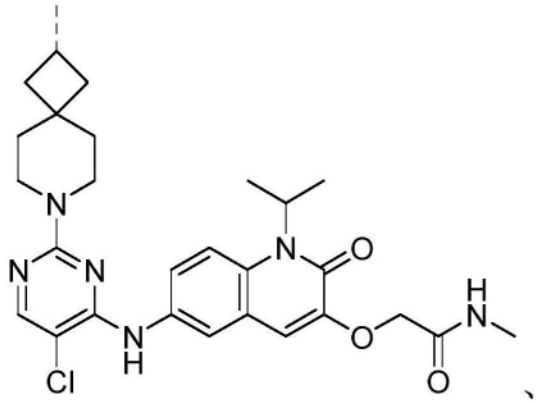
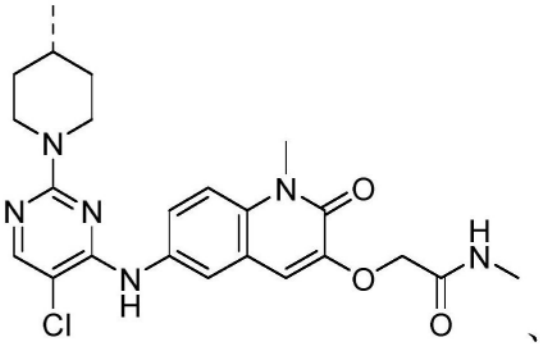
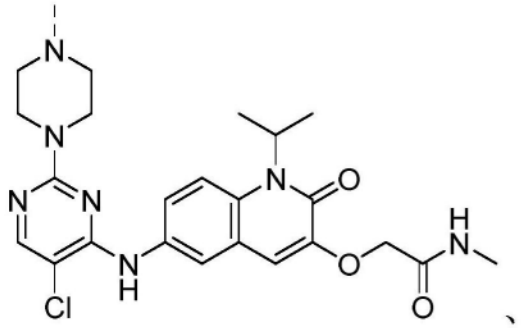
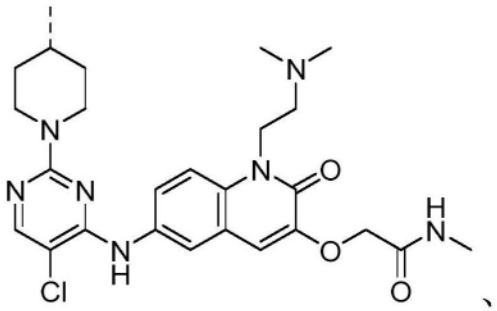
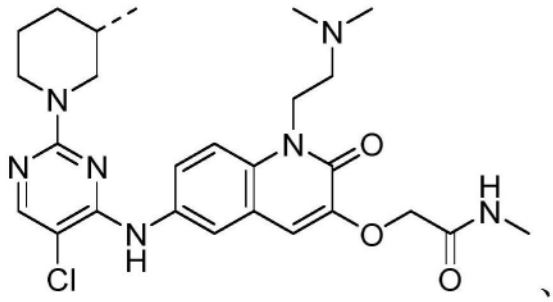
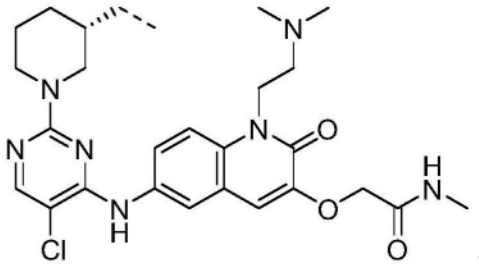
 或  。

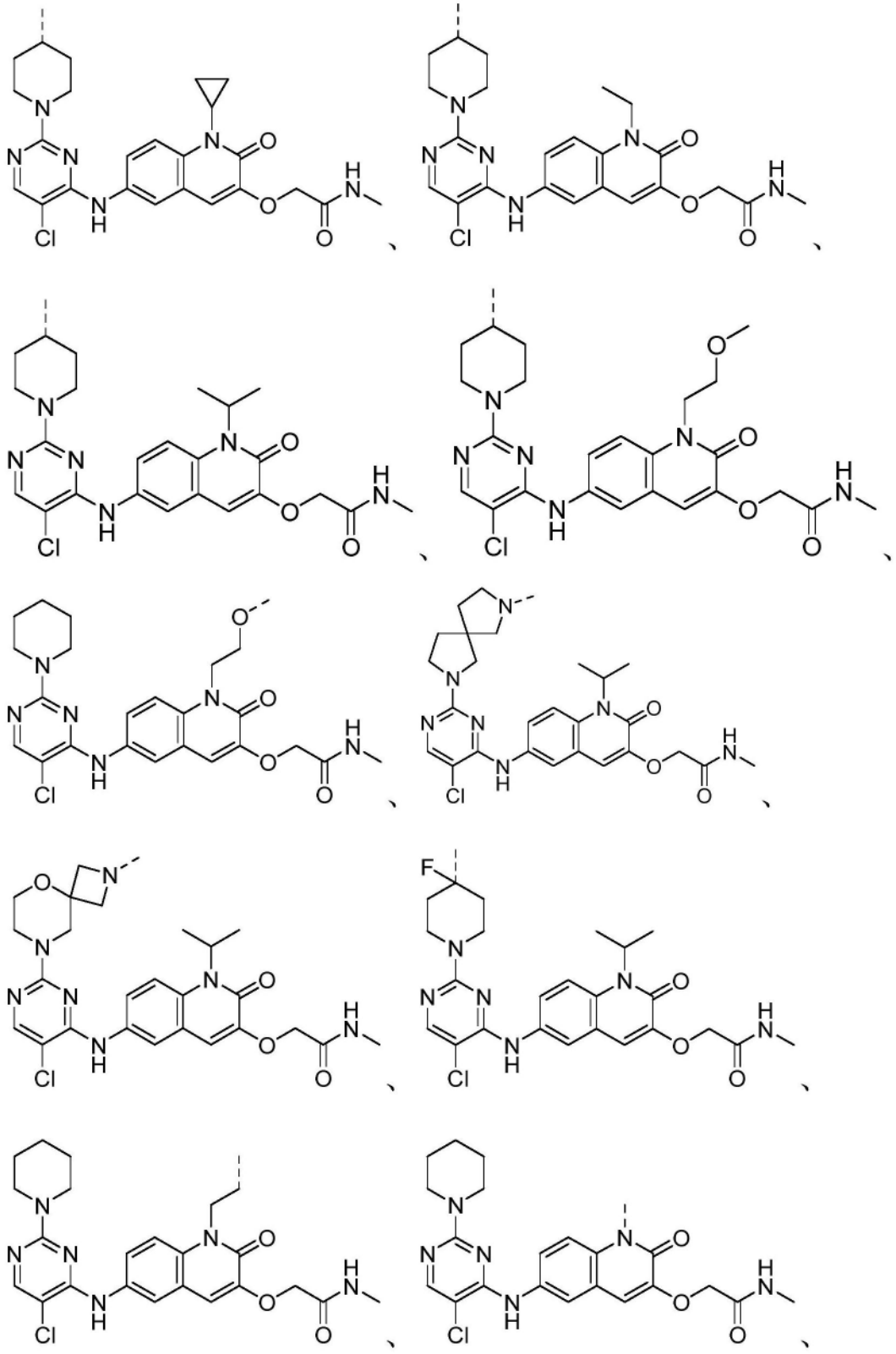
[0518] 在本文所描述的任何方面或实施例中,PTM由  表示,其中所述PTM的---指示与所述L的连接点。

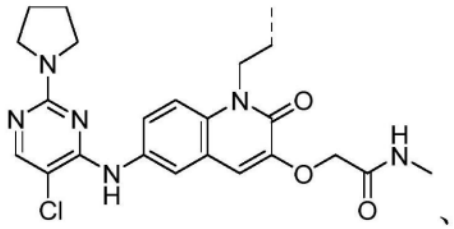
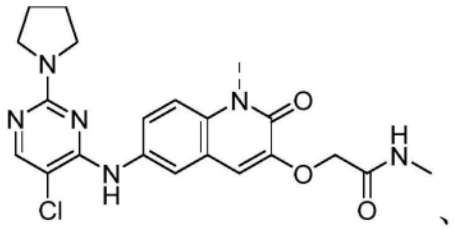
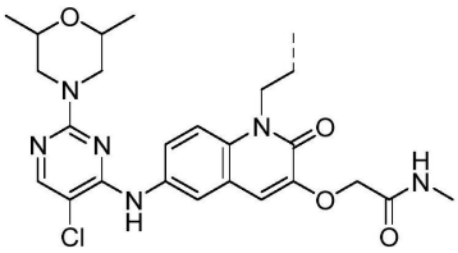
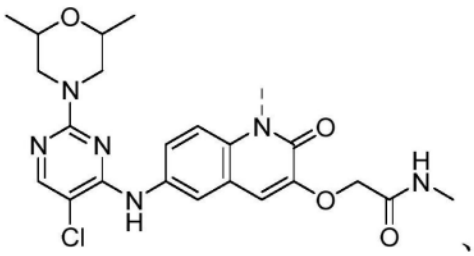
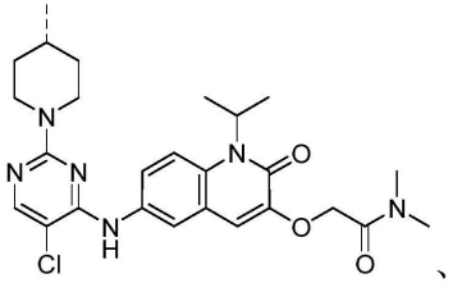
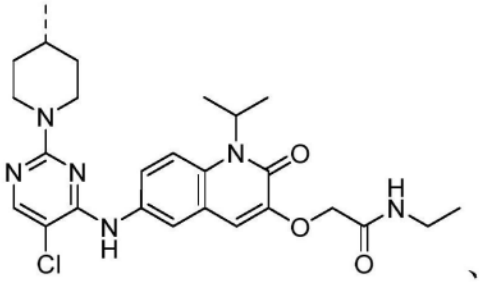
[0519] 在本文所描述的任何方面或实施例中,PTM选自:

[0520]

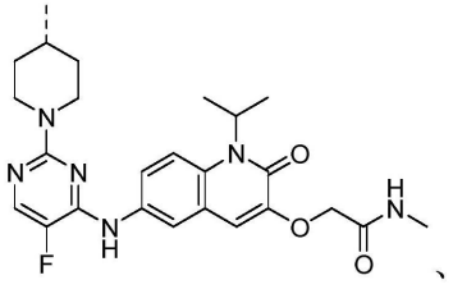
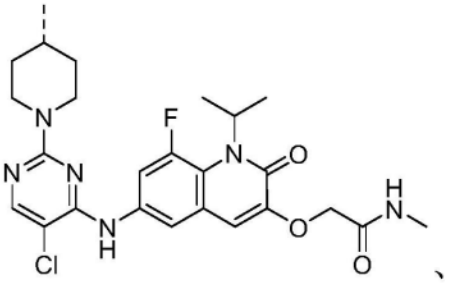
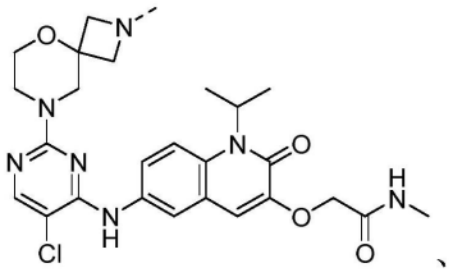
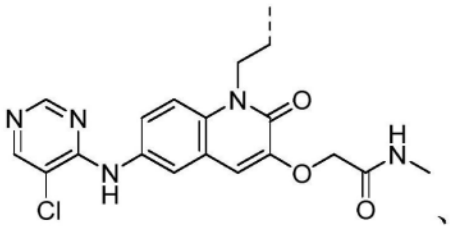
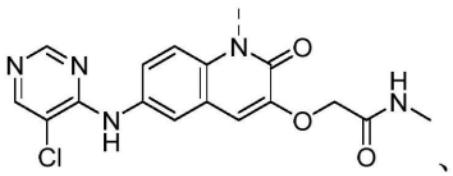
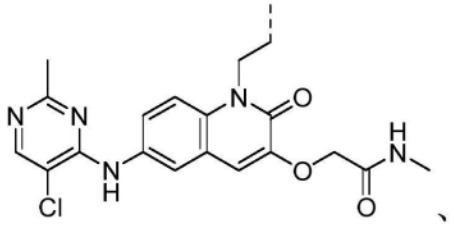
 、  、

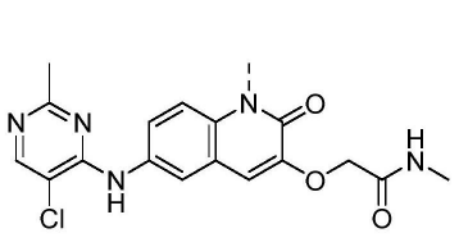
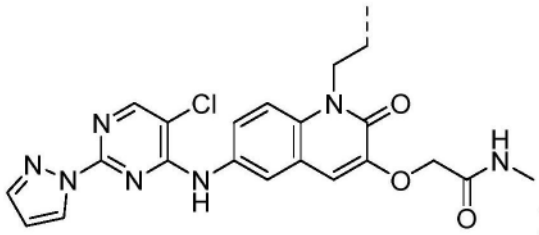
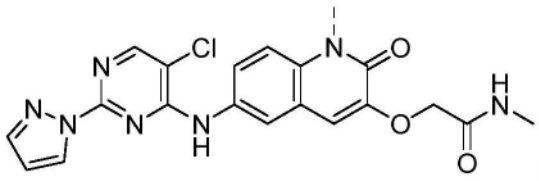
[0521]  、  、  、  、  、  、  、  。

[0522] 

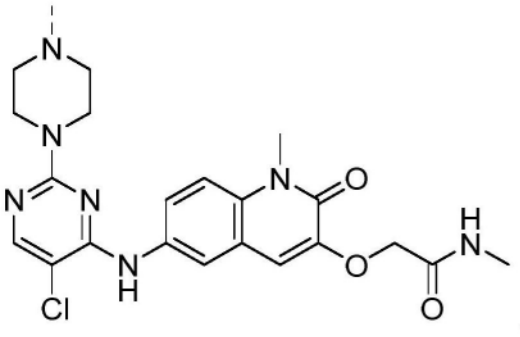
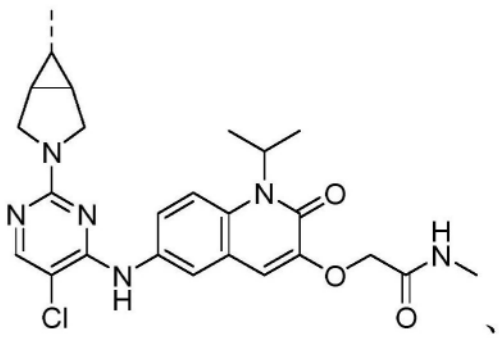
[0523]

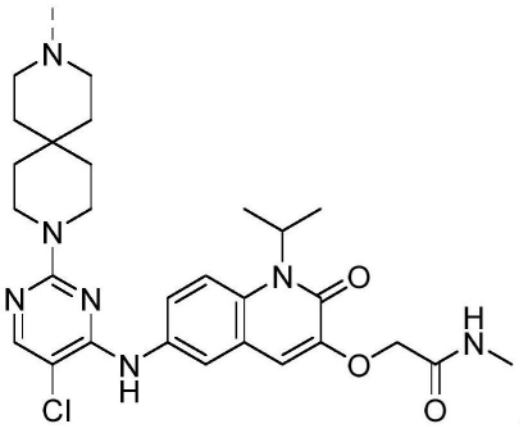
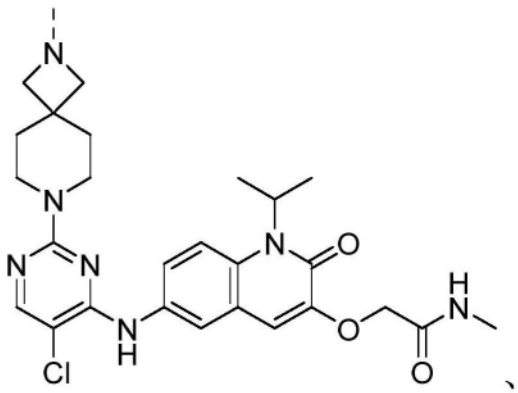







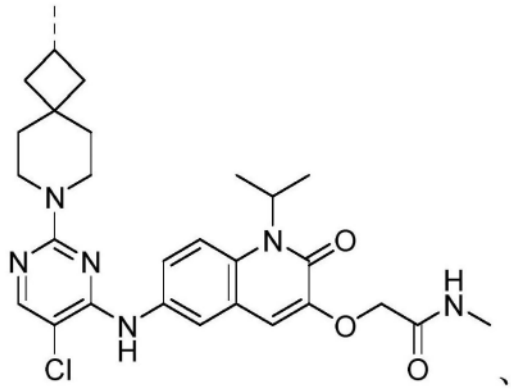
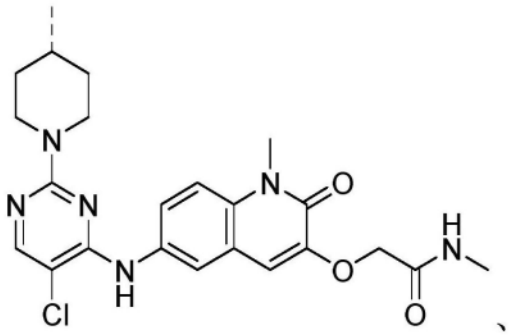
[0524]  、  或  ，

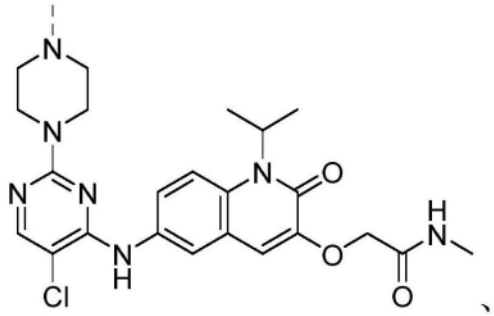
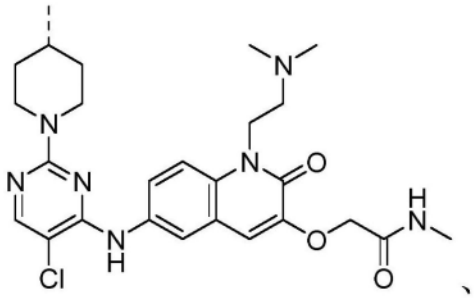
[0525] 其中所述PTM的---指示与所述L的连接点。

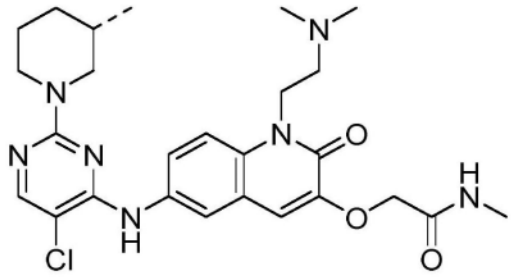
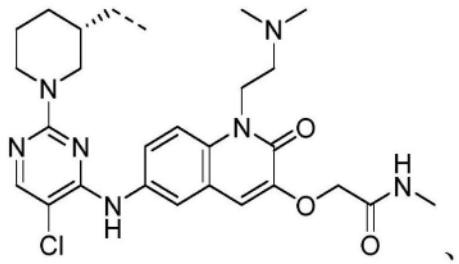
[0526] 在本文所描述的任何方面或实施例中,PTM选自:

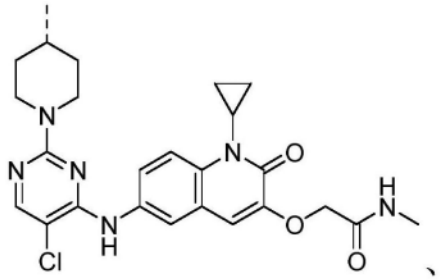
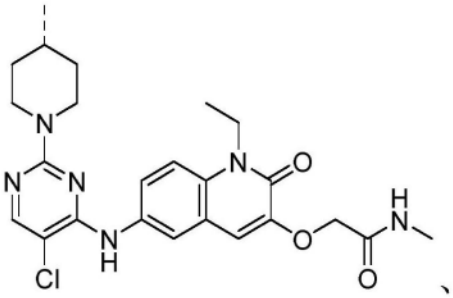
 、  、

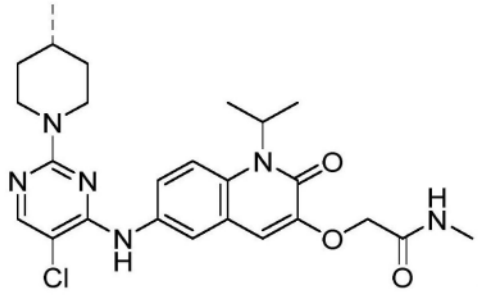
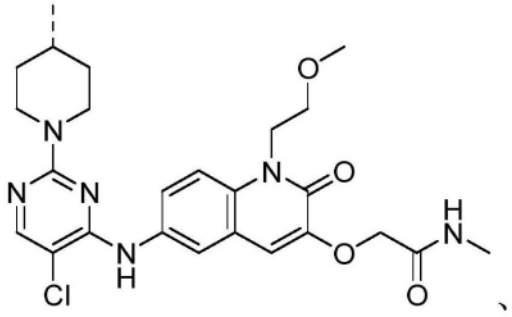
[0527]  、  、

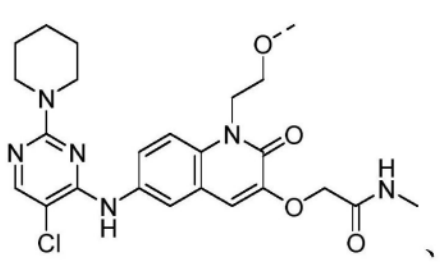
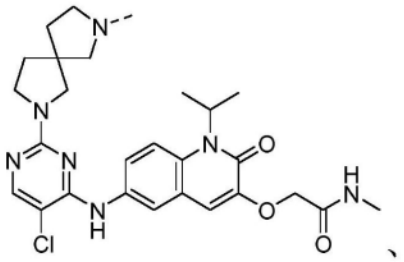
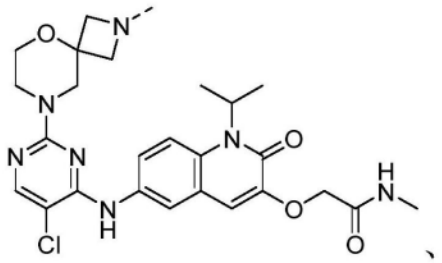
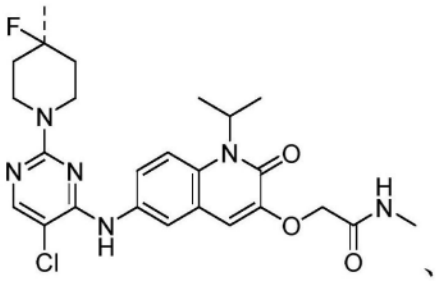
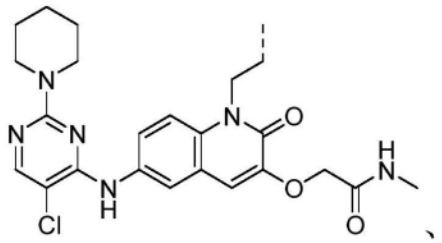
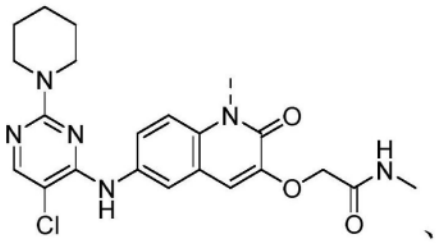
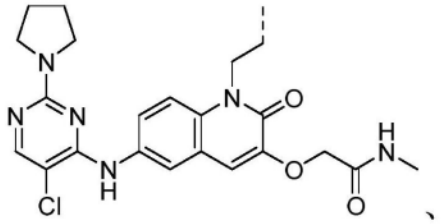
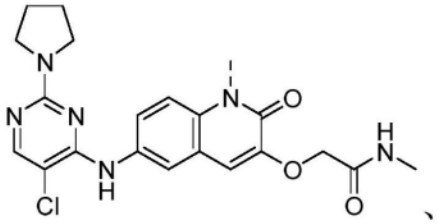
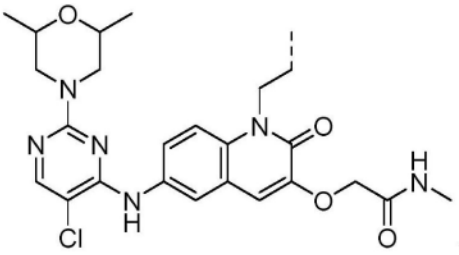
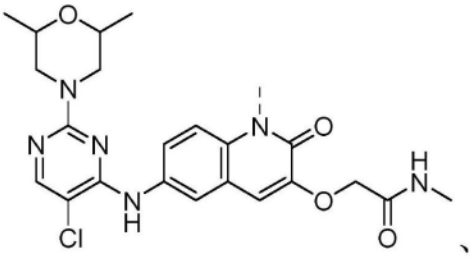
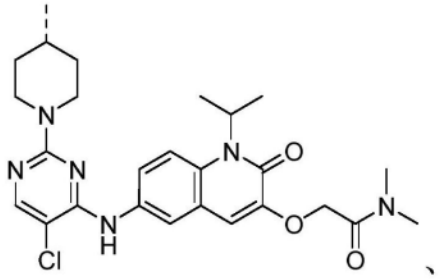
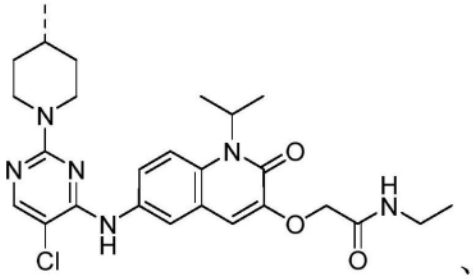
[0528]  

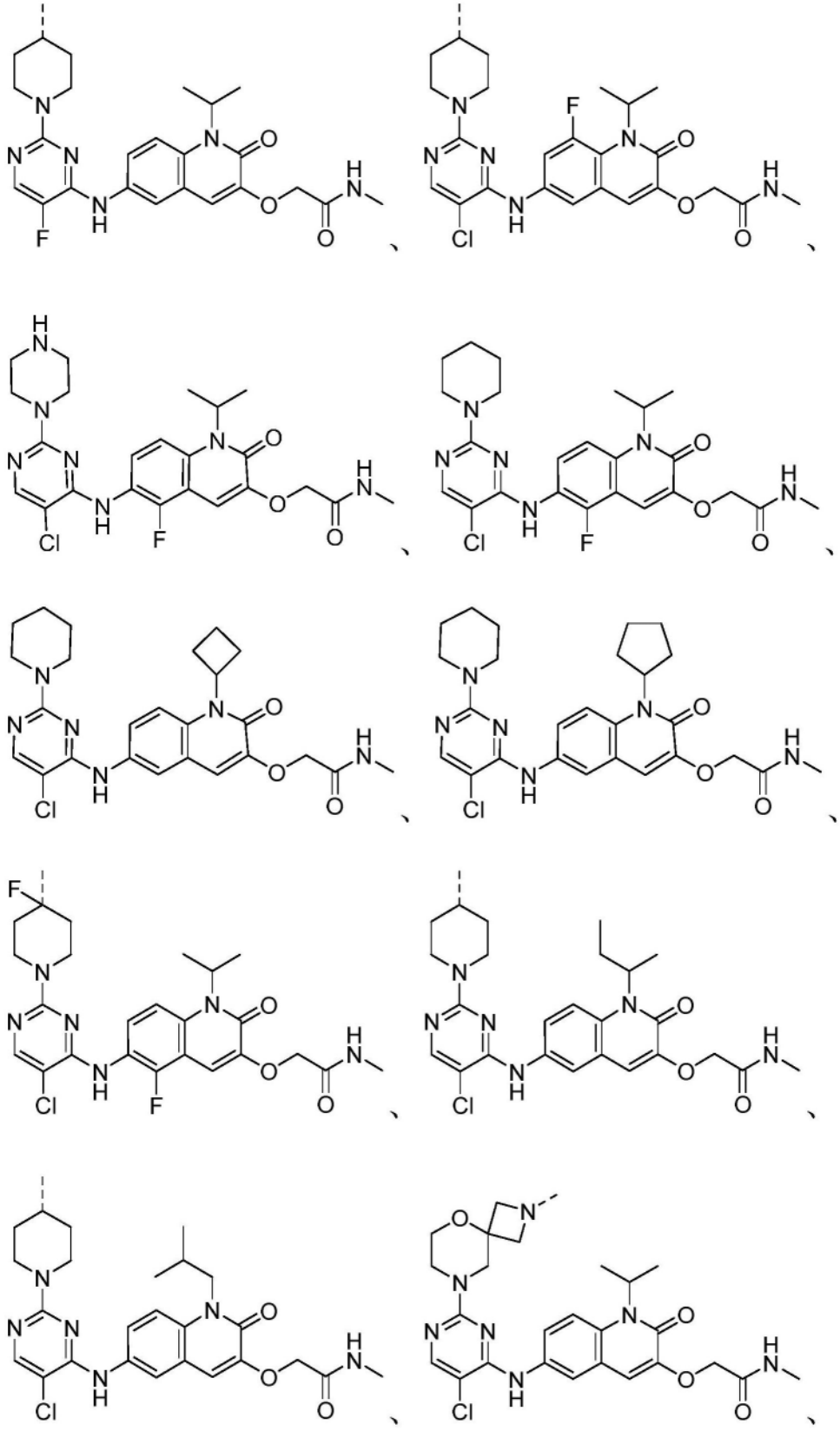
 

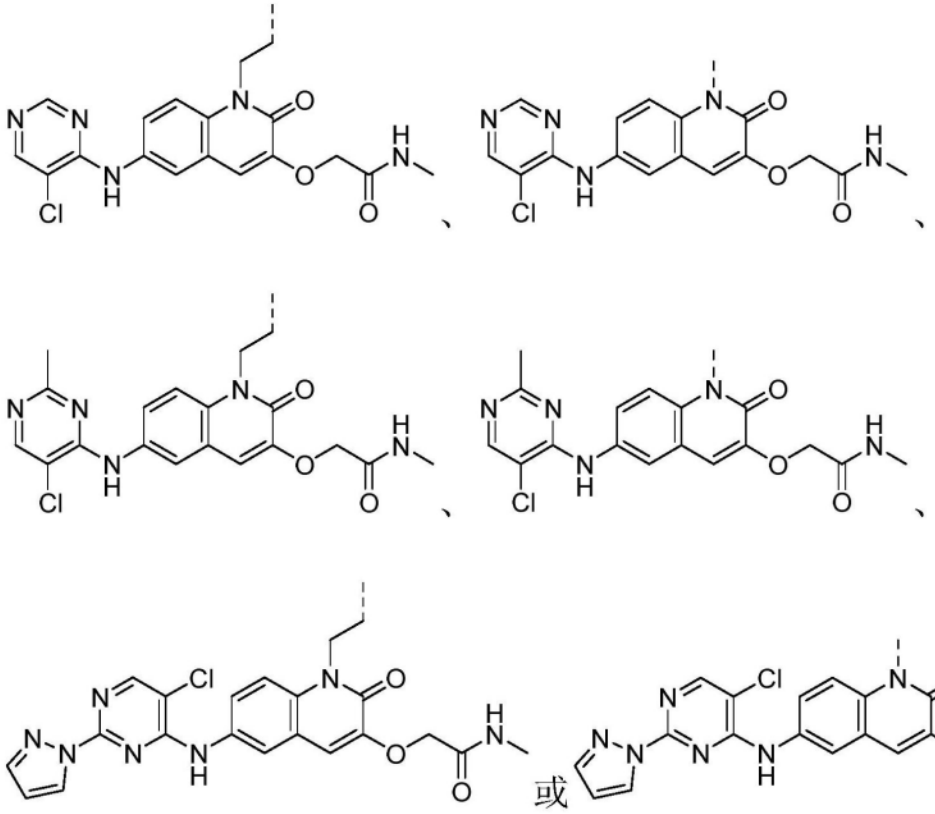
 

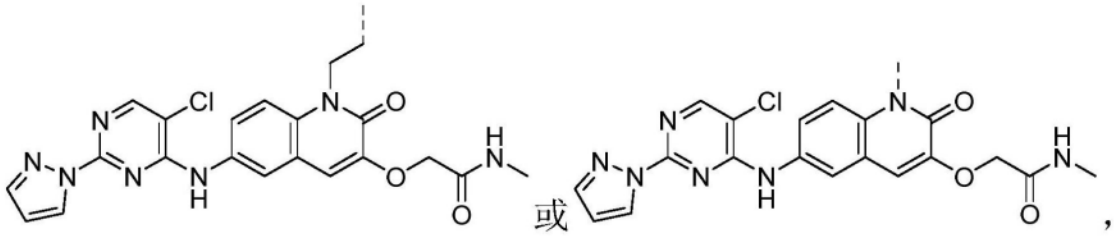
 

[0529]  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

[0530] 

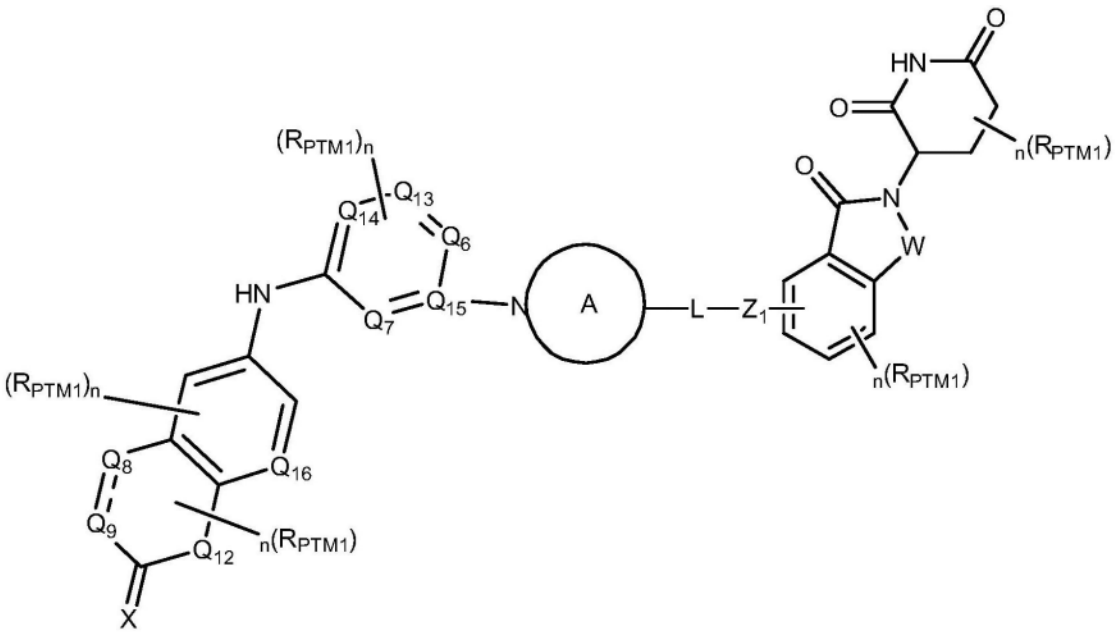
[0531] 

或

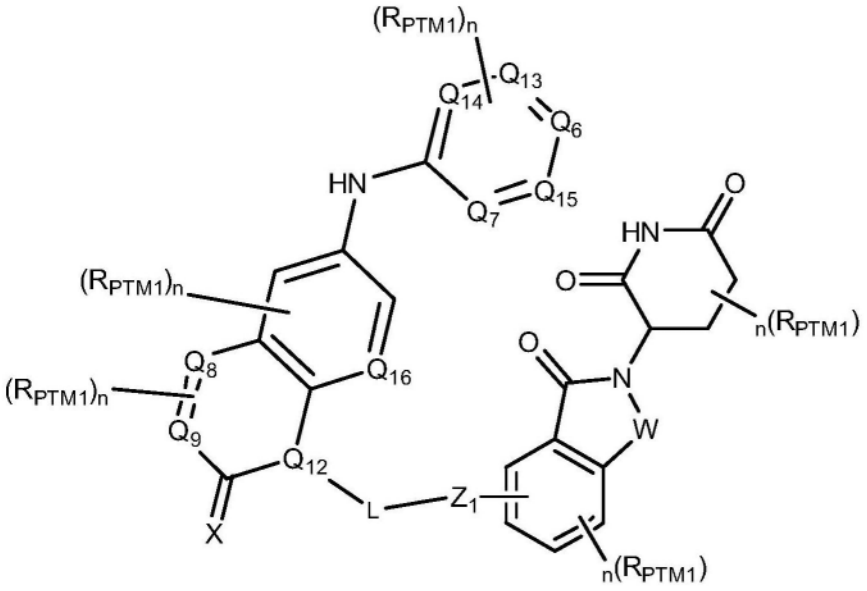


[0532] 其中所述PTM的---指示与接头基团(L)或ULM的连接点。

[0533] 双官能化合物由以下表示：

[0534] 

（BFMI）或

[0535] 

（BFMII），

[0536] 其中：

[0537] R_{PTM1}、Q_6、Q_7、Q_8、Q_9、Q_{12}、Q_{13}、Q_{14}、Q_{15}、Q_{16}、n、W和L中的每一者如本文所描述的任何方面或实施例中所描述；

[0538] A为任选地经取代的N-杂环基(例如,包含任选地经取代的3-12或4-7元杂环基;任选地经取代的杂环烷基;任选地经取代C_{3-12}单环或双环杂环烷基;任选地被至少一个OH、卤素(如F、Cl、Br)、C1-C5烷基(如甲基)、=O、NH_2或其组合取代;或其组合);并且

[0539] Z_1是如本文所描述的任何方面或实施例中所描述的CLM的R基团,其被修饰成与L共价连接,这样的基团选自-C(=O)-、-CONR'-、-O-、-NR'-、与L的环状基团共用的碳或与L的环状基团共用的氮。

[0540] 治疗组合物

[0541] 药物组合物代表本公开的另外方面,所述药物组合物包含与药学有效量的载体、添加剂或赋形剂组合的、有效量的如本文所述的至少一种双官能化合物和均呈有效量的本文其它地方所述的一种或多种化合物的组合。

[0542] 适用时,本公开包括包含药学上可接受的盐,特别是如本文所述的化合物的酸或碱加成盐的组合物。用于制备可根据此方面使用的上述基础化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成无毒酸加成盐的那些酸,即含有药学上可接受的阴离子的盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、蔗糖酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐[即1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3萘甲酸)]盐等等。

[0543] 药学上可接受的碱加成盐也可以用于制备根据本公开的化合物或衍生物的药学上可接受的盐形式。在性质中为酸性的、可以用作制备本文化合物的药学可接受的碱性盐的试剂的化学碱是与此类化合物形成无毒碱性盐的那些化学碱。此类无毒碱性盐包括但不限于源自此类药学上可接受的阳离子的那些,所述阳离子例如碱金属阳离子(例如钾和钠)和碱土金属阳离子(例如钙、锌和镁)、铵或水溶性胺加成盐如N-甲基葡糖胺-(葡甲胺),以及低级烷醇铵和药学上可接受的有机胺的其它碱性盐等等。

[0544] 如本文所述的化合物可根据本公开通过经口、肠胃外或局部途径以单一剂量或分份剂量施用。活性化合物的施用范围可以从连续(静脉内滴注)到每天几次经口施用(例如,Q.I.D.),并且可以包括经口、局部、肠胃外、肌内、静脉内、皮下、透皮(其可以包括渗透增强剂)、经颊、舌下和栓剂施用,以及其它施用途径。肠溶衣经口片剂也可以用于增强来自经口施用途径的化合物的生物利用度。最有效的剂型将取决于所选择的特定药剂的药代动力学以及患者疾病的严重程度。还可以使用根据本公开的化合物的施用作为喷雾剂、雾剂或气溶胶用于鼻内、气管内或肺内施用。因此,本公开还涉及药物组合物,其包括有效量的如本文所述的化合物,所述化合物任选地与药学上可接受的载剂、添加剂或赋形剂组合。根据本公开的化合物可以立即释放、中间释放或持续或控制释放形式施用。持续或控制释放形式优选经口施用,也可以栓剂和透皮或其它局部形式施用。以脂质体形式的肌内注射也可以用于控制或维持化合物在注射部位处的释放。

[0545] 如本文所述的组合物可使用一种或多种药学上可接受的载体以常规方式配制,并且还可以在控制释放制剂中施用。可以用于这些药物组合物的药学上可接受的载剂包含但不局限于:离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如醇溶蛋白硫酸盐、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

[0546] 如本文所述的组合物可以口服、肠胃外、吸入喷雾、局部、直肠、鼻腔、口腔、阴道或经由植入的储库施用。如本文所使用的,术语“肠胃外”包含皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内以及颅内注射或输注技术。优选地,组合物口服、腹腔内或静脉内施用。

[0547] 如本文所述的组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性悬浮液。这些悬浮液可以根据本领域中已知的技术、使用适当的分散剂或湿润剂以及悬浮剂来调配。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的媒剂和溶剂是水、林格氏溶液(Ringer’s solution)和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发性油照常规用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包含合成的甘油单酯或甘油二酯。如油酸等脂肪酸以及其甘油酯衍生物可用于制备可注射物,天然的药学上可接受的油,如橄榄油或蓖麻油,特别是以其聚氧乙烯化形式也是如此。这些油溶液或悬浮液也可以含有长链醇稀释剂或分散剂,如Ph.Helv或类似醇。

[0548] 如本文所述的药物组合物可以以任何口服可接受的剂型口服施用,包含但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在用于口服使用的片剂情况下,常见使用的载体包含乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂,如硬脂酸镁。对于以胶囊形式的经口施用,有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当需要水性悬浮液用于经口使用时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂混合。需要时,还可以加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0549] 可替代地,如本文所述的药物组合物可以以栓剂的形式施用用于直肠施用。可以通过将药剂与合适的非刺激性赋形剂混合来制备这些,其在室温下呈固体但在直肠温度下呈液体并且因此将在直肠中融化以释放药物。此类材料包含可可脂、蜂蜡以及聚乙二醇。

[0550] 如本文所述的药物组合物也可以局部施用。对于这些区域或器官中的每一个,容易制备合适的局部制剂。对于下肠道的局部施用可以以直肠栓剂制剂(参见上文)或以合适的灌肠剂制剂实现。也可以使用局部可接受的透皮贴剂。

[0551] 对于局部应用,药物组合物可以配制成合适的软膏,所述软膏含有悬浮或溶解于一种或多种载体中的活性组分。用于局部施用本公开的化合物的载体包含但不限于矿物油、液体石蜡油、白石蜡油、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。在本公开的某些优选的方面,可以将化合物涂覆到支架上,所述支架将要被外科手术植入患者体内,以便抑制或减少支架在患者中发生阻塞的可能性。

[0552] 可替代地,可以将药物组合物调配成合适的洗剂或乳膏,所述洗剂或乳膏含有悬浮或溶解于一种或多种药学可接受的载体中的活性组分。合适的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[0553] 对于眼部使用,药物组合物可以配制为在等渗、pH调节的无菌盐水中的微粉化悬浮液,或者优选地,配制为在等渗、pH调节的无菌盐水中的溶液,使用或不使用防腐剂如苯扎氯铵。可替代地,对于眼科使用,可以将药物组合物调配在如凡士林等软膏中。

[0554] 如本文所述的药物组合物还可通过鼻气溶胶或吸入施用。此类组合物根据药物制剂领域众所周知的技术制备,并且可以制备为在盐水中的溶液,采用苯甲醇或其它合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规增溶剂或分散剂。

[0555] 可以与载体材料组合以制备单一剂型的如本文所述的药物组合物中化合物的量将根据所治疗的宿主和疾病、特定的施用模式而变。优选地,组合物应配制成包含约0.05毫克至约750毫克或更多、更优选地约1毫克至约600毫克、甚至更优选地约10毫克至约500毫克的活性成分,该活性成分单独存在或与至少一种根据本公开的其它化合物组合。

[0556] 还应该理解,用于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于各种因素,包括所采用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合、以及治疗医师的判断和待治疗的特定疾病或状况的严重程度。

[0557] 需要使用根据本文所述方法的化合物的治疗的患者或受试者可以通过向患者(受试者)施用单独或与如本文其它地方鉴定的其它已知治疗剂组合的有效量的根据本公开的化合物来治疗,所述化合物包括其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物,任选地在药学上可接受的载体或稀释剂中。

[0558] 这些化合物可通过任何适当的途径施用,例如经口、肠胃外、静脉内、皮内、皮下或局部,包括透皮、在液体中、乳膏、凝胶或固体形式或通过气溶胶形式。

[0559] 活性化合物包括在药学可接受的载体或稀释剂中,其量足以向患者递送对于所需适应症的治疗有效量,而不在所治疗的患者中引起严重的毒性效应。用于所有本文提及状况的活性化合物的优选剂量在约10ng/kg至300mg/kg的范围内,优选地0.1至100mg/kg/天,更一般地0.5至约25mg/千克接受者/患者的体重/天。典型的局部剂量范围为在合适的载体中0.01-5重量%。

[0560] 该化合物方便地以任何合适的单位剂型施用,包括但不限于每单位剂型含有小于1mg、1mg至3000mg,优选5至500mg的活性成分的单位剂型。约25-250mg的经口剂量通常是方便的。

[0561] 优选施用活性成分以达到约0.00001-30mM,优选约0.1-30μM的活性化合物的峰值血浆浓度。这可以例如通过任选地在盐水或含水介质中的活性成分溶液或制剂的静脉内注射来实现,或作为活性成分的推注来施用。经口施用也适合于生成活性剂的有效血浆浓度。

[0562] 药物组合物中活性化合物的浓度将取决于药物的吸收、分布、失活和排泄速率,以及本领域技术人员已知的其它因素。应注意,剂量值还将随着待减轻的病状的严重程度而变化。应进一步理解,对于任何具体受试者,应根据个体需要和施用或监督组合物的施用的人员的专业判断随时间调整特定给药方案,并且本文所示的浓度范围仅仅是示例性的并且不旨在限制所要求的组合物的范围和实践。活性成分可以一次施用,或者可以分成许多较小的剂量来以不同的时间间隔施用。

[0563] 口服组合物通常将包含惰性稀释剂或可食用载体。其可以被封装在明胶胶囊中或压制成片剂。出于口服治疗施用的目的,可以将活性化合物或其前药衍生物与赋形剂一起并入并以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。可以包含药学上相容的粘结剂和/或佐剂材料作为组合物的一部分。

[0564] 片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可以含有下述成分或类似性质的化合物中的任一种:粘合剂,如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,如淀粉或乳糖;分散剂,如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂如胶体二氧化硅;甜味剂,如蔗糖或糖精;或调味剂如薄荷、水杨酸甲酯或橙调味料。当剂量单位形式是胶囊时,除上述类型的材料之外,还可以含有液体载体,如脂肪油。另外,剂量单位形式可以含有改变剂量单位的物理形式的各种其它材料,例如糖、紫胶或肠溶剂的包衣。

[0565] 活性化合物或其药学上可接受的盐可以作为酏剂、悬浮液、糖浆剂、糯米纸囊剂、口香糖等的组分施用。除了活性化合物之外,糖浆还可以含有蔗糖作为甜味剂以及某些防腐剂、染料和着色剂和调味剂。

[0566] 活性化合物或其药学上可接受的盐也可以与不损害所需作用的其它活性材料混合,或与补充所需作用的材料混合,如抗癌剂,如本文所述的等等。在本公开的某些优选方面,根据本公开的一种或多种化合物与另一种生物活性剂,例如抗癌剂或伤口愈合剂包括抗生素共施用,如本文其它地方描述的。

[0567] 用于肠胃外、皮内、皮下或局部施用的溶液或悬浮液可包含下列组分:无菌稀释剂如注射用水、盐水溶液、不挥发性油、聚乙二醇、丙三醇、丙二醇或其它合成溶剂;抗菌剂如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂如乙二胺四乙酸;缓冲剂如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐和用于调节张力的试剂如氯化钠或葡萄糖。亲本制剂可以包封在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0568] 如果静脉内施用,则优选的载体是生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[0569] 在一个实施例中,活性化合物与载体一起制备,所述载体将保护化合物免于从体内快速消除,例如控制释放制剂,包括植入物和微囊化递送系统。可以使用可生物降解的、生物相容的聚合物,例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备此类调配物的方法对本领域技术人员而言是显而易见的。

[0570] 脂质体悬浮液也可以是药学上可接受的载体。这些可以根据本领域技术人员已知的方法制备,例如,如美国专利第4,522,811号中所描述的(所述美国专利通过引用整体并入本文)。例如,脂质体调配物可以通过以下制备:将适当的脂质(如硬脂酰磷脂酰乙醇胺、

硬脂酰磷脂酰胆碱、花生四烯酰基磷脂酰胆碱和胆固醇)溶解于无机溶剂中来制备,然后蒸发所述无机溶剂,从而在容器的表面上留下干燥脂质的薄膜。然后,将活性化合物的水溶液引入容器中。然后用手旋转容器以从容器的侧面释放脂质材料并且分散脂质聚集体,从而形成脂质体悬浮液。

[0571] 治疗方法

[0572] 在另一方面,本说明书提供了治疗组合物,其包含有效量的如本文所述化合物或其盐形式和药学上可接受的载体。治疗组合物调节患者或受试者(例如动物,例如人)中的蛋白质降解,并且可以用于治疗或改善通过降解的蛋白质调节的疾病状态或状况。

[0573] 如本文使用的,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”等指对患者提供益处的任何动作,对于所述患者可以施用本文化合物,所述益处包括通过本文化合物与之结合的蛋白质调节的任何疾病状态或状况的治疗。上文示出了可以使用根据本公开的化合物治疗的疾病状态或病状,包含癌症。

[0574] 本说明书提供了如本文所述的治疗组合物,用于实现所关注蛋白质的降解,以治疗或改善疾病,例如癌症。在某些另外的实施例中,疾病是多发性骨髓瘤。如此,另一方面,本说明书提供了泛素化/降解细胞中的靶蛋白的方法。在某些实施例中,所述方法包括施用包括例如ULM和PTM的如本文所描述的双官能化合物,优选地通过接头部分连接的双官能化合物,如本文另外描述的,其中所述ULM与PTM偶联,并且其中所述ULM识别泛素途径蛋白(例如,泛素连接酶,如E3泛素连接酶,包含小脑蛋白)并且所述PTM识别靶蛋白,使得当靶蛋白位于泛素连接酶附近时,靶蛋白将发生降解,从而导致降解/抑制靶蛋白的作用和控制蛋白质水平。通过本公开提供的蛋白质水平的控制提供了疾病状态或状况的治疗,其通过降低细胞(例如,患者的细胞)中该蛋白质的水平而通过靶蛋白调节。在某些实施例中,该方法包括施用有效量的如本文所述的化合物,任选地包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂、另一种生物活性剂或它们的组合。

[0575] 在另外的实施例中,本说明书提供了用于治疗或改善受试者或患者,例如动物(如人)的疾病、病症或其症状的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用组合物,所述组合物包括有效量(例如治疗有效量)的如本文所述的化合物或其盐形式,和药学上可接受的赋形剂、载体、助剂、另一种生物活性剂或其组合,其中所述组合物可有效治疗或改善受试者的疾病或病症或其症状。

[0576] 在本文所描述的任何方面或实施例中,所述疾病或病症与异常BCL6的表达和或活性相关。

[0577] 在本文所描述的任何方面或实施例中,所述疾病或病症是与异常BCL6表达和或活性相关的癌症。

[0578] 在本文所描述的任何方面或实施例中,所述疾病或病症与BCL6累积和聚集相关。

[0579] 在本文所描述的任何方面或实施例中,所述疾病或病症是与BCL6累积和聚集相关的癌症。

[0580] 另一方面,本说明书提供了用于使用根据本公开的化合物鉴别生物系统中的所关注的蛋白质降解的影响的方法。

[0581] 在另一个实施例中,本公开涉及治疗需要治疗通过蛋白质调节的疾病状态或状况治疗的人类患者的方法,其中该蛋白质的降解在该患者中产生治疗效果,所述方法包括向

有需要的患者施用有效量的根据本公开的化合物,任选地与另一种生物活性剂组合。疾病状态或状况可以是由微生物剂或其它外源性剂(例如病毒、细菌、真菌、原生动物或其它微生物)引起的疾病,或者可以是由蛋白质的过表达引起的疾病状态,其导致疾病状态和/或状况。

[0582] 术语“疾病状态或状况”用于描述任何疾病状态或状况,其中发生蛋白质失调(即,患者中表达的蛋白质的量升高),并且其中患者中一种或多种蛋白质的降解可以为对此有需要的患者提供有益疗法或症状的缓解。在某些情况下,疾病状态或状况可以被治愈。

[0583] 可使用根据本公开的化合物治疗的疾病状态或状况包括例如哮喘、自体免疫疾病如多发性硬化症、各种癌症、纤毛病、腭裂、糖尿病、心脏病、高血压、发炎性肠病、智力迟钝、情绪障碍、肥胖症、屈光不正、不育症、Angelman综合征、Canavan病、乳糜泻、夏-马-图三氏病(Charcot-Marie-Tooth disease)、囊肿性纤维化、杜氏肌营养不良、血色病、血友病、克氏综合征、神经纤维瘤病、苯丙酮尿症、多囊性肾病(PKD1)或4(PKD2)、Prader-Willi综合征、镰状细胞病、Tay-Sachs病、Turner综合征。

[0584] 在整个说明书中使用术语“瘤形成”或“癌症”是指导致癌性或恶性肿瘤(即,通过细胞增殖而生长的异常组织)形成和生长的病理过程,所述形成和生长通常比正常组织更快并且在引发新增长的刺激停止后继续生长。恶性肿瘤显示出部分或完全缺乏与正常组织的结构组织和功能协调,并且大多数侵入周围组织,转移到若干个部位,并且在尝试移除后可能复发并且除非充分治疗,否则导致患者死亡。如本文所用,术语瘤形成用于描述所有癌性疾病状态,并且包括或涵盖与恶性血源性、腹水和实体肿瘤相关的病理过程。可以由本发明化合物单独或与至少一种另外的抗癌剂组合治疗的示例性癌症包含鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱癌、肠癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、头癌、肾癌、肝癌、肺癌、颈癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、白血病、良性淋巴瘤、恶性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt’s lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin’slymphoma)、良性黑色素瘤、恶性黑色素瘤和骨髓增殖性疾病、肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing’s sarcoma)、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi’s sarcoma)、脂肪肉瘤、肌肉瘤、外周神经上皮瘤、滑膜肉瘤、胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、神经节瘤、神经节神经胶质瘤、髓母细胞瘤、松果体细胞瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、纤维神经瘤和神经鞘瘤(Schwannomas)、前列腺癌、子宫癌、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、胃癌、黑色素瘤、癌肉瘤、霍奇金氏病(Hodgkin’s disease)、维尔姆斯瘤(Wilms’tumor)、畸胎瘤、T系急性淋巴细胞白血病(T-ALL)、T系淋巴细胞淋巴瘤(T-LL)、外周T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病、前体B ALL、前体B淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、B细胞ALL、费城染色体阳性ALL(Philadelphia chromosome positive ALL)、费城染色体阳性CML(Philadelphia chromosome positive CML)、滤泡性淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、B细胞白血病、慢性髓系白血病、非小细胞肺癌。

[0585] 术语“生物活性剂”用于描述除了根据本公开的化合物之外的试剂,其与本发明化合物组合用作具有生物活性的试剂,以帮助实现对于其使用本发明化合物的预期疗法、抑制和/或防止/预防。本文使用的优选生物活性剂包括药理学活性与所用或所施用的本发明化合物类似的那些试剂,并且包括例如抗癌剂、抗病毒剂,尤其包括抗HIV剂和抗HCV剂、抗微生物剂、抗真菌剂等。

[0586] 术语“另外的抗癌剂”用于描述可以与根据本公开的化合物组合以治疗癌症的抗癌剂。这些试剂包括例如依维莫司、曲贝替定、白蛋白结合型紫杉醇、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼、GSK690693、RTA744、ON 0910.Na、AZD6244(ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩扎妥林(enzastaurin)、凡德他尼、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3抑制剂、VEGFR抑制剂、EGFR TK抑制剂、极光激酶抑制剂、PIK-1调节剂、Bcl-2抑制剂、HDAC抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、Cdk抑制剂、EGFR TK抑制剂、IGFR-TK抑制剂、抗HGF抗体、PI3激酶抑制剂、AKT抑制剂、mTORC1/2抑制剂、JAK/STAT抑制剂、检查点-1或2抑制剂、局灶性粘附激酶抑制剂、Map激酶(mek)抑制剂、VEGF捕获剂抗体、培美曲塞、埃罗替尼、达沙替尼、尼洛替尼、达卡替尼、帕尼单抗、氨柔比星、奥戈伏单抗、Lep-etu、洛拉曲塞、azd2171、巴巴布林(batabulin)、奥法木单抗、扎木单抗(zanolimumab)、edotecarin、倒地拱素、鲁比替康、替米利芬、奥利默森、ticilimumab、易普利单抗、棉酚、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO140、CC 8490、西仑吉肽、吉马替康、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR$_1$ KRX-0402、硫蒽酮、LY317615、neuradiab、vitespan、Rta 744、Sdx 102、他仑帕奈、阿曲生坦、Xr 311、罗咪酯肽、ADS-100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、伏立诺他、依托泊苷、吉西他滨、阿霉素、阿霉素脂质体、5’-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱、替莫唑胺、ZK-304709、seliciclib;PD0325901、AZD-6244、卡培他滨、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-、二钠盐、七水化物、喜树碱、PEG标记的依立替康、他莫昔芬、柠檬酸托瑞米芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、DES(己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、结合雌激素、贝伐单抗、IMC-1C11、CHIR-258);3-[5-(甲基磺酰基哌啶甲基)-吲哚基-喹诺酮、瓦他拉尼碱、AG-013736、AVE-0005、醋酸性瑞林、醋酸亮丙瑞林、双羟萘酸曲普瑞林、醋酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、乙酸甲地孕酮、雷洛昔芬、比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、乙酸甲地孕酮、CP-724714;TAK-165、HKI-272、埃罗替尼、拉帕替尼、卡奈替尼、ABX-EGF抗体、爱必妥、EKB-569、PKI-166、GW-572016、艾那法尼(Ionafarnib)、BMS-214662、替吡法尼;氨磷汀、NVP-LAQ824、辛二酰苯胺异羟肟酸(suberoyl analide hydroxamic acid)、丙戊酸、曲古抑菌素A、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、氨鲁米特、arnsacrine、阿那格雷、L-天冬酰胺酶、卡介苗(BCG)疫苗、阿霉素、博来霉素、布舍瑞林、白消安、卡铂、卡莫司汀、氮芥苯丁酸、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸盐、环丙孕酮、阿糖胞苷、氮烯唑胺、放线菌素、柔红霉素、己烯雌酚、表柔比星、氟达拉滨、氟氢可的松、氟烃甲基睾丸素、氟他胺、格列卫、吉西他滨、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、亮丙瑞林、左旋四咪唑、洛莫司汀、氮芥、美法仑、6-巯基嘌呤、美司钠、氨甲蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、奥曲肽、奥沙利铂、帕米膦酸二钠、喷司他丁、普卡霉素、卟菲尔钠、甲基苄肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲霉素、替尼泊苷、睾酮、沙利度胺、硫鸟嘌呤、硫替派、维甲酸、长春地辛、13-顺式-视黄酸、苯基丙氨酸氮芥、尿嘧啶氮芥、雌氮芥、六甲蜜胺、氟尿苷、5-脱氧尿苷、阿糖胞苷、6-硫基嘌呤、脱氧柯福霉素、钙三醇、戊柔比星、光神霉素、长春花碱、长春瑞滨、拓扑替康、雷佐生、马立马司他、COL-3、癌立消、BMS-275291、角鲨胺、内皮抑素、SU5416、SU6668、EMD121974、白介素-12、IM862、制管张素、vitaxin、屈洛昔芬、idoxyfene、螺甾内酯、非那雄胺、甲腈咪胍、曲妥单抗、地尼白介素(denileukin diftitox)、吉非替尼、硼替佐米(bortezimib)、紫杉醇、无克列莫佛的紫杉醇、多西他赛、epithilone B、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、哌喷昔芬、ERA-923、阿佐昔芬、氟维司群、阿考比

芬、拉索昔芬、艾多昔芬、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、拓扑替康、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素、40-O-(2-羟基乙基)-雷帕霉素、替西罗莫司、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭、达贝泊汀、促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、唑来膦酸盐(zolendronate)、强的松、西妥昔单抗、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组氨瑞林、聚乙二醇化干扰素α-2a、干扰素α-2a、聚乙二醇化干扰素α-2b、干扰素α-2b、阿扎胞苷、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺、吉妥单抗、氢化可的松、白介素-11、右雷佐生、阿来组单抗、全反式维甲酸、酮康唑、白细胞介素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥、甲基强的松龙、替伊莫单抗、雄激素、地西他滨、六甲蜜胺、蓓萨罗丁、托西莫单抗、三氧化二砷、可的松、editronate、米托坦、环孢菌素、柔红霉素脂质体、Edwina-天冬酰胺酶、锶89、卡索匹坦、奈妥吡坦、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼、阿瑞匹坦、苯海拉明、羟嗪、灭吐灵、氯羟安定、阿普唑仑、氟哌丁苯、达哌啶醇、屈大麻酚、地塞米松、甲基强的松龙、丙氯拉嗪、格拉司琼、昂丹司琼、多拉司琼、托烷司琼、乙二醇化非格司亭、促红细胞生成素、阿法依泊汀(darbepoetin alfa)、达依泊汀α以及它们的混合物。

[0587] 术语“抗HIV剂”或“另外的抗HIV剂”包括例如核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、其它非核苷类逆转录酶抑制剂(即不能代表本公开的那些)、蛋白酶抑制剂、融合抑制剂等,其示例性化合物可包括例如3TC(拉米夫定)、AZT(齐多夫定),(-)-FTC、ddI(地达诺新)、ddC(扎西他滨)、阿巴卡韦(ABC)、替诺福韦(PMPA)、D-D4FC(Reverset)、D4T(司他夫定)、Racivir、L-FddC、L-FD4C、NVP(奈韦拉平)、DLV(地拉夫定)、EFV(依法韦仑)、SQVM(甲磺酸沙奎那韦)、RTV(利托那韦)、IDV(茚地那韦)、SQV(沙奎那韦)、NFV(奈非那韦)、APV(安普那韦)、LPV(洛匹那韦)、融合抑制剂如T20等、其融合物和混合物,包括目前正处于临床试验或开发阶段的抗HIV化合物。

[0588] 可用于与根据本公开内容的化合物共同施用的其它抗HIV剂包括,例如,其它NNRTI(即,除了根据本公开内容的NNRTI之外),可选自由以下组成的组:奈韦拉平(BI-R6-587)、地拉韦啶(U-90152S/T)、依法韦仑(DMP-266)、UC-781(N-[4-氯-3-(3-甲基-2-丁烯氧基)苯基]-2甲基3-呋喃硫代甲酸硫羰胺)、依曲韦林(TMC125)、曲韦定(Ly300046.HCl)、MKC-442(乙米韦林,coactinon)、HI-236、HI-240、HI-280、HI-281、利匹韦林(TMC-278)、MSC-127、HBY 097、DMP266、黄芩苷(TJN-151)ADAM-II(3',3'-二氯-4',4″-二甲氧基-5',5″-双(甲氧羰基)-6,6-二苯基己烯酸甲酯)、3-溴-5-(1-5-溴-4-甲氧基-3-(甲氧羰基)苯基)庚-1-烯基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(烯基二芳基甲烷类似物,Adam类似物)、(5-氯-3-(苯基亚硫酰基)-2'-吲哚甲酰胺)、AAP-BHAP(U-104489或PNU-104489)、Capravirine(AG-1549,S-1153)、阿替韦啶(U-87201E)、金精三羧酸(SD-095345)、1-[(6-氰基-2-吲哚基)羰基]-4-[3-(异丙基氨基)-2-吡啶基]哌嗪、1-[5-[[N-(甲基)甲基磺酰基氨基]-2-吲哚基羰基-4-[3-(异丙基氨基)-2-吡啶基]哌嗪、1-[3-(乙基氨基)-2-[吡啶基]-4-[(5-羟基-2-吲哚基)羰基]哌嗪、1-[(6-甲酰基-2-吲哚基)羰基]-4-[3-(异丙基氨基)-2-吡啶基]哌嗪、1-[[5-(甲基磺酰氧基)-2-吲哚基)羰基]-4-[3-(异丙基氨基)-2-吡啶基]哌嗪、U88204E、双(2-硝基苯基)砜(NSC 633001)、胡桐内酯A(NSC675451)、胡桐内酯B、6-苄基-5-甲基-2-(环己氧基)嘧啶-4-酮(DABO-546)、DPC 961、E-EBU、E-EBU-dm、E-EPSeU、E-EPU、膦甲酸钠(Foscavir)、HEPT(1-[(2-羟基乙氧基)甲基]-6-(苯硫基)胸腺嘧啶)、HEPT-M(1-[(2-羟基

乙氧基)甲基]-6-(3-甲基苯基)硫代)胸腺嘧啶)、HEPT-S(1-[(2-羟基乙氧基)甲基]-6-(苯硫基)-2-硫代胸腺嘧啶)、海棠果素P、L-737,126、米歇尔胺A(NSC650898)、米歇尔胺B(NSC649324)、米歇尔胺F、6-(3,5-二甲基苄基)-1-[(2-羟基乙氧基)甲基]-5-异丙基尿嘧啶、6-(3,5-二甲基苄基)-1-(乙氧基甲基)-5-异丙基尿嘧啶、NPPS、E-BPTU(NSC648400)、奥替普拉(4-甲基-5-(吡嗪基)-3H-1,2-二硫杂环戊二烯-3-硫酮)、N-{2-(2-氯-6-氟苯乙基]-N'-(2-噻唑基)硫脲(PETT Cl、F衍生物)、N-{2-(2,6-二氟苯乙基]-N'-[2-(5-溴吡啶基)]硫脲{PETT衍生物)、N-{2-(2,6-二氟苯乙基]-N'-[2-(5-甲基吡啶基)]硫脲{PETT吡啶基衍生物)、N-[2-(3-氟代呋喃基)乙基]-N'-[2-(5-氯吡啶基)]硫脲、N-[2-(2-氟-6-乙氧基苯乙基)]-N'-[2-(5-溴吡啶基)]硫脲、N-(2-苯乙基)-N'-(2-噻唑基)硫脲(LY-73497)、L-697,639、L-697,593、L-697,661、3-[2-(4,7-二氟苯并噁唑-2-基)乙基}-5-乙基-6-甲基(吡啶-2(1H)-硫酮(2-吡啶酮衍生物)、3-[[(2-甲氧基-5,6-二甲基-3-吡啶基)甲基]胺]-5-乙基-6-甲基(吡啶-2(1H)-硫酮、R82150、R82913、R87232、R88703、R89439(洛韦胺)、R90385、S-2720、舒拉明钠、TBZ(噻唑并苯并咪唑,NSC 625487)、噻唑并异吲哚-5-酮、(+)(R)-9b-(3,5-二甲基苯基-2,3-二氢噻唑并[2,3-a]异吲哚-5(9bH)-酮、替韦拉平(R86183)、UC-38及UC-84等等。

[0589] 适用时,术语“药学上可接受的盐”在本说明书中通篇用于描述本文所述的一种或多种化合物的盐形式,其用于增加化合物在患者的胃肠道的胃液中的溶解度,以便促进化合物的溶出度和生物利用度。适用时,药学上可接受的盐包括源自药学上可接受的无机或有机碱和酸的盐。合适的盐包括源自碱金属如钾和钠的盐,碱土金属如钙、镁和铵盐,以及制药领域中众所周知的众多其它酸和碱。钠盐和钾盐作为根据本公开的磷酸盐的中和盐是特别优选的。

[0590] 术语“药学上可接受的衍生物”在本说明书中通篇用于描述任何药学上可接受的前药形式(例如酯、酰胺、其它前药基团),在施用于患者时,其直接或间接提供本发明化合物或本发明化合物的活性代谢产物。

[0591] 一般合成方法

[0592] 如本文所述的双官能分子的合成实现和优化可以逐步或模块化的方式进行。例如,如果不能立即获得合适的配体,则鉴定与靶分子结合的化合物可涉及高通量或中通量的筛查活动。初始配体需要迭代设计和优化循环来改善次优方面并不罕见,如通过合适的体外和药理学和/或ADMET测定所确定的那样。优化/SAR活动的一部分将是探测配体的耐受取代的位置,并且可能是附接本文先前提到的化学接头的合适位置。在可获得晶体学或NMR结构数据的情况下,这些可用于集中这样的合成任务。

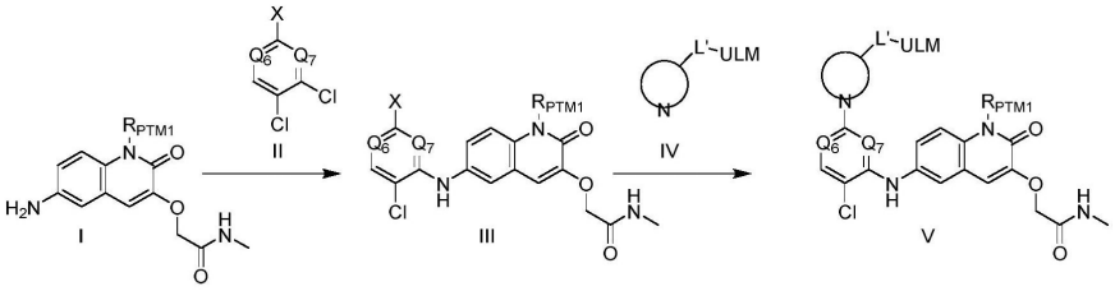
[0593] 以非常相似的方式,可以鉴定和优化E3连接酶的配体,即ULM//CLM。

[0594] 在PTM和ULM(例如,CLM)的情况下,本领域技术人员可以使用已知的合成方法将其与或不与接头部分组合。接头部分可以合成为具有一系列组成、长度和柔韧性,并且被官能化,使得PTM和ULM基团可以顺序地附接至接头的远端。因此,可以在体外和体内药理学和ADMET/PK研究中实现和分析双官能分子文库。与PTM和ULM基团一样,最终的双官能分子可以进行迭代设计和优化循环,以鉴定具有期望特性的分子。

[0595] 在一些情况下,为了促进所需材料的制备,可能需要保护基团策略和/或官能团相互转化(FGI)。此类化学工艺是有机合成化学工作者众所周知的并且其中许多可见于教材

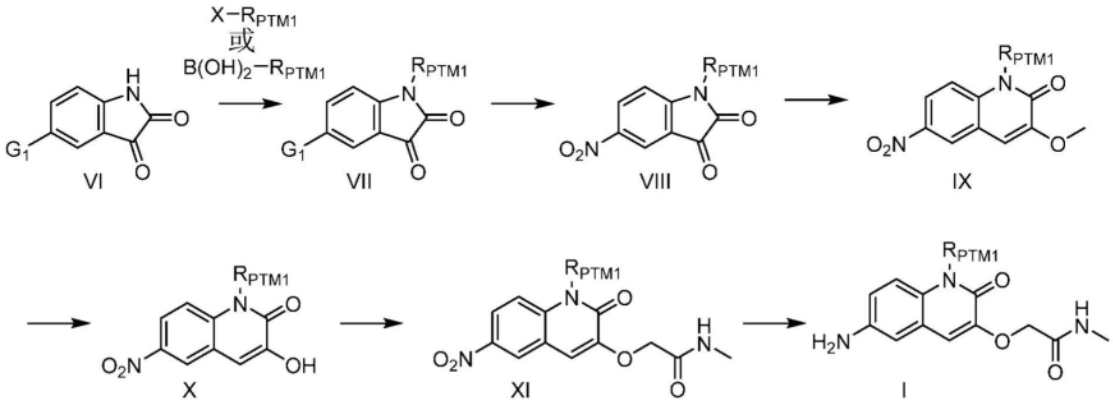
中,如“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis(格林的有机合成中的保护基团)”Peter G.M.Wuts和Theodora W.Greene(威立出版社(Wiley)),以及“有机合成:断开方法(Organic Synthesis:The Disconnection Approach)”Stuart Warren和Paul Wyatt(威立出版社)。

[0596] 方案1

[0597] 

[0598] 式I化合物(可商购获得或易于使用本领域技术人员已知的标准反应技术制备)可以与式II化合物(也可商购获得或易于由本领域技术人员制备)在溶剂,如DMSO或DMF中与碱,如三乙胺或DIEA反应并加热,以产生式III化合物。在此情况下,化合物II上的X可以是离去基团,如卤素,并且Q6和Q7使得这里显示的选择性置换是有利的。非限制性实例为其中X=Cl并且Q_6和Q_7两者均为N。式III化合物可以通过在存在碱(如DIEA)的情况下在溶剂(如DMSO)中加热,通过与式IV化合物反应产生式V的PROTAC™。式IV化合物是高级构建块,其中ULM、接头和PTM的一部分形成完整的亚基。其中 表示4-8元环胺或螺环胺(4,4、4,5、4,6、5,4、5,5、5,6、6,4、6,5和6,6的任何2环组合),如果其之间有>2个碳,则任选地包含第二个N。L’可以是键、接头或接头的一部分。

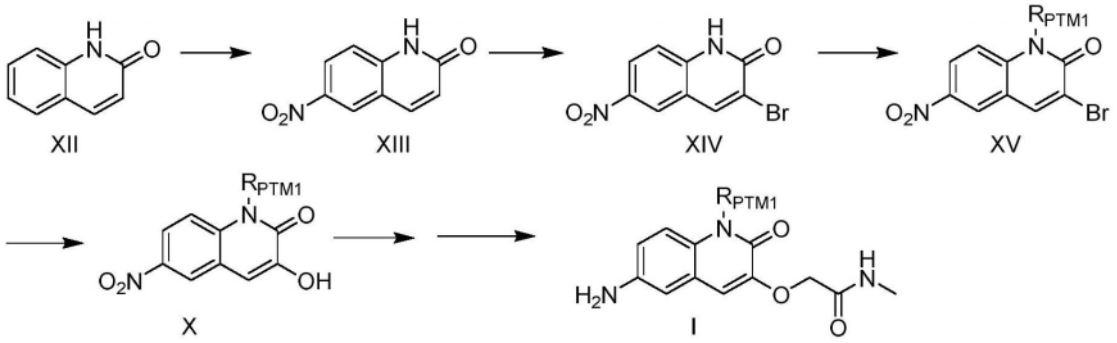
[0599] 方案2

[0600] 

[0601] 方案I中的式I化合物可以使用Kerres等人,2017,《细胞报告(Cell Reports)》20,2860-2875中找到和/或改编的程序制备,并且如方案2中所示。当G_1为NO_2时,式VI化合物可以溶解于溶剂(如DMF)中,用碱(如但不限于K_2CO_3)处理,并用R_{PTM1}-X烷基化。在此情况下,X可以为离去基团,如但不限于碘或溴。通常,R_{PTM1}-X可商购获得或由本领域技术人员容易地制备。可替代地,R_{PTM1}的硼酸类似物可以使用Chan-Lam偶联反应与式VI化合物连接(综述参见Chen等人,2020,《高级合成与催化(Advanced Synthesis and Catalysis)》62(16),3311-3331),其中硼酸和式VI化合物与铜盐(如$Cu(OAc)_2$)、碱(如Na_2CO_3)在溶剂(如DCE)中合并并加热。在此情况下,可以优选G_1=H,并在酸性条件下使用KNO_3进行如方案2的第三步

骤所示的硝化。本领域技术人员将意识到,当用R_{PTM1}-X使5-硝基靛红(VI,其中G_1=NO_2)烷基化时,跳过硝化步骤,因为直接产生式VIII化合物。式VIII化合物可以在碱性条件下与TMS-重氮甲烷反应(参见Duplantier等人,2009,《药物化学杂志(J.Med.Chem.)》52,3576-3585以及其中引用的参考文献),以得到式IX的扩环化合物。式X化合物的羟基可以通过用BBR_3处理式IX化合物来去除掩蔽。式I化合物可以通过X的羟基与2-卤代乙酰胺的烷基化,随后进行硝基的还原,在2个另外的步骤中获得。本领域技术人员可使用各种方法来实现硝基还原。

[0602] 方案3

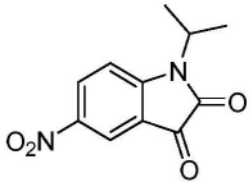
[0603] 

[0604] 来自方案的式I化合物也可以使用方案3中所示的方法获得。式XII化合物(可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法容易制备)可以用硝酸在硫酸中处理,以形成式XIII化合物。在溴酸钠/HBr的混合物中加热式XIII化合物可以得到式XIV化合物。类似地,如在方案2中,式XIV化合物可以在碱性条件下用R_{PTM1}-X烷基化,以得到式XV化合物。在二噁烷、水和KOH的混合物中用BrettPhos Palladacycle Gen4加热此化合物可以提供式X化合物。最后两个步骤如方案2中所示。

[0605] 合成程序

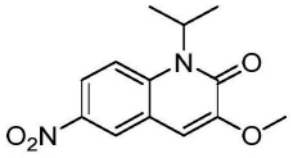
[0606] 实例1:2-{[6-({5-氯-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}丙-2-基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(化合物13)

[0607] 步骤1:1-异丙基-5-硝基-吲哚啉-2,3-二酮的合成

[0608] 

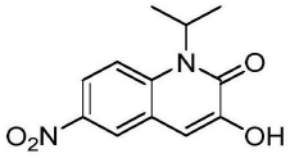
[0609] 向5-硝基吲哚啉-2,3-二酮(5.00g,26.02mmol,1.00当量)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的混合物中添加碳酸钾(7.19g,52.05mmol,2.00当量)和2-碘丙烷(6.64g,39.04mmol,3.90mL,1.50当量)。将混合物在25℃下搅拌48小时。将反应混合物倒入水(300mL)中并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的1-异丙基-5-硝基-吲哚啉-2,3-二酮(4.00g,17.08mmol,66%产率),其直接用于下一步骤中。H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=8.46(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),8.21(d,J=2.4Hz,1H),7.52(d,J=8.8Hz,1H),4.60-4.45(m,1H),1.46(d,J=6.8Hz,6H)。

[0610] 步骤2:1-异丙基-3-甲氧基-6-硝基-喹啉-2-酮的合成

[0611] 

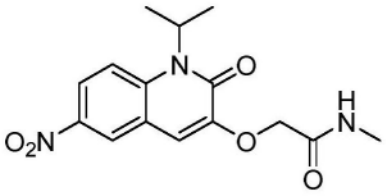
[0612] 在25℃下,向1-异丙基-5-硝基-吲哚啉-2,3-二酮(25.00g,106.74mmol,1.00当量)于乙醇(400mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(234.83mmol,33mL,2.20当量),随后添加含TMS-重氮甲烷的己烷(2M,117mL,2.20当量)。在25℃下搅拌12小时后,将反应混合物倒入水(1500mL)中并用二氯甲烷(500mL x 3)萃取。将有机层合并,并在减压下浓缩。将残余物在乙酸乙酯(50mL)和石油醚(500mL)的混合物中在25℃下搅拌2小时,然后过滤。将滤饼在减压下干燥,以得到呈黄色固体的1-异丙基-3-甲氧基-6-硝基-喹啉-2-酮(45.00g,粗产物)。LCMS(ESI)m/z:263.1[M+1]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=8.59(d,J=2.8Hz,1H),8.17(dd,J=9.6,2.8Hz,1H),7.52(d,J=9.6Hz,1H),7.49(s,1H),5.45-5.28(m,1H),3.84(s,3H),1.55(d,J=6.8Hz,6H)。

[0613] 步骤3:3-羟基-1-异丙基-6-硝基-喹啉-2-酮的合成

[0614] 

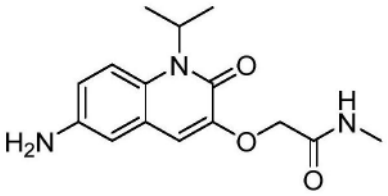
[0615] 在0℃下,将三溴化硼(46.14mmol,4.5mL,1.10当量)于二氯甲烷(40mL)中的溶液滴加到1-异丙基-3-甲氧基-6-硝基-喹啉-2-酮(11.00g,41.94mmol,1.00当量)于400mL二氯甲烷中的混合物中。在0℃下搅拌2小时后,将混合物倒入饱和碳酸氢钠(1000mL)中并用二氯甲烷(500mL x 3)萃取。将有机层合并,用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯(50mL)、石油醚(500mL)和乙腈(50mL)的混合物在25℃下搅拌12小时,然后过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的3-羟基-1-异丙基-6-溴-喹啉-2-酮(28.00g,112.80mmol,90%产率)。LCMS(ESI)m/z:280.2[M+23]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.95(s,1H),8.54(d,J=2.8Hz,1H),8.14(dd,J=9.2,2.4Hz,1H),7.92(d,J=9.2Hz,1H),7.33(s,1H),5.58-5.14(m,1H),1.59(d,J=6.8Hz,6H)。

[0616] 步骤4:2-[(1-异丙基-6-硝基-2-氧代-3-喹啉基)氧基]-N-甲基-乙酰胺的合成

[0617] 

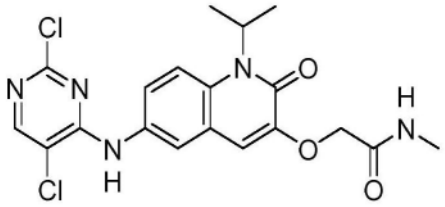
[0618] 此化合物与2-[(6-氨基-1-乙基-2-氧代-3-喹啉基)氧基]-N-甲基-乙酰胺类似地制备。LCMS(ESI)m/z:320.1[M+1]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=8.60(d,J=2.8Hz,1H),8.21(dd,J=9.6,2.8Hz,1H),8.01-7.88(m,2H),7.48(s,1H),5.70-5.15(m,1H),4.57(s,2H),2.68(d,J=4.8Hz,3H),1.58(d,J=7.2Hz,6H)。

[0619] 步骤5:2-[(6-氨基-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺的合成

[0620] 

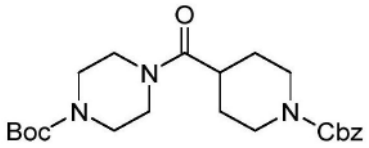
[0621] 在氮气下,将2-[(1-异丙基-6-硝基-2-氧代喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺(300.00mg,0.94mmol,1.00当量)添加到50-mL圆底烧瓶中,并溶于DMF(15mL)和MeOH(15mL)中。在添加Pd/C(30.00mg,0.28mmol,0.30当量)之后,将烧瓶排空并用氢气冲洗。使混合物在室温下搅拌4小时,然后通过硅藻土垫过滤并在减压下浓缩,以得到253mg呈浅黄色固体的2-[(6-氨基-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺(92%)。LC-MS(ES$^+$):m/z 290.00[M+H$^+$],t_R=0.59分钟(1.20分钟运行)。

[0622] 步骤6:2-([6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基)-N-甲基乙酰胺的合成

[0623] 

[0624] 在50-mL圆底烧瓶中,将DIEA(268.01mg,2.07mmol,3当量)、2,4,5-三氯嘧啶(152.14mg,0.83mmol,1.2当量)添加到2-[(6-氨基-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺(200.00mg,0.69mmol,1.00当量)、DMSO(5mL)的混合物中。将所得溶液在100℃下搅拌2小时。通过快速-制备型HPLC纯化粗产物,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,H2O:ACN=100:0增加至H2O:ACN=60:40,在30分钟内;检测器:254nm。以得到183mg(60%)呈浅黄色固体的2-([6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基)-N-甲基乙酰胺。LC-MS(ES+):m/z 436.00[M+H+],tR=0.81分钟(1.20分钟运行)。

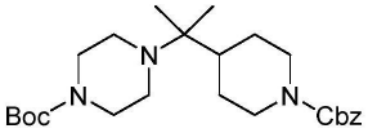
[0625] 步骤7:4-(1-苄氧基羰基哌啶-4-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0626] 

[0627] 在25℃下,向1-苄氧基羰基哌啶-4-甲酸(70.68g,268.45mmol,1当量)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸脲(153.11g,402.68mmol,1.5当量)于N,N-二甲基甲酰胺(500mL)中的溶液中添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50g,268.45mmol,1当量)和N,N-二异丙基乙胺(104.09g,805.36mmol,140.3mL,3当量),然后将混合物在25℃下搅拌2小时。LCMS显示期望的m/z,并且反应完成。将混合物倒入水(500mL)中并用乙酸乙酯(500mL x 3)萃取。将有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:40%-60%,18分钟)纯化。获得呈白色固体的4-(1-苄氧基羰基哌啶-4-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100g,231.74mmol,86.32%产率)。MS(ESI)m/z:432.2[M+1]$^+$。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d6)δ:7.37-7.15(m,5H),5.07(s,2H),4.02-3.95(m,2H),3.66-3.55(m,

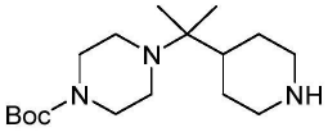
1H),3.52-3.47(m,2H),3.35-3.25(m,5H),2.95-2.80(m,3H),1.70-1.57(m,2H),1.40(s,9H),1.28-1.22(m,2H)。

[0628] 步骤8:4-[1-(1-苄氧基羰基-4-哌啶基)-1-甲基-乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0629] 

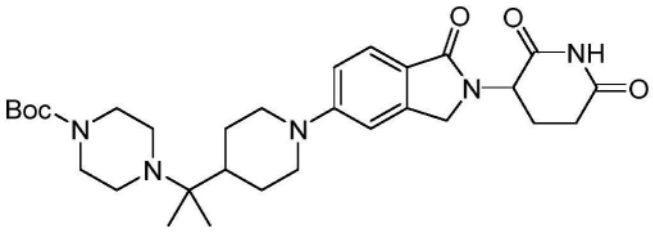
[0630] 在-60℃下在氮气下,在30分钟的时间段内向四氯化锆(18.15g,77.86mmol,6.5mL,1.6当量)于四氢呋喃(200mL)中的混合物中滴加4-(1-苄氧基羰基哌啶-4-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(21g,48.66mmol,1当量)于四氢呋喃(600mL)中的溶液。然后,在-60℃下向混合物中添加甲基溴化镁(3M,64.9mL,4当量)并搅拌30分钟。将所得混合物温热至25℃并搅拌6小时。将混合物用饱和氯化铵溶液(2L)淬灭,并用乙酸乙酯(2L x 3)萃取,将合并的有机相用盐水(2L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18(250*70mm,10um);流动相:[水(0.1% TFA)-ACN];B%:25%-55%,20分钟)纯化。获得呈黄色油的4-[1-(1-苄氧基羰基-4-哌啶基)-1-甲基-乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10g,22.44mmol,46%产率)。MS(ESI)m/z:446.1[M+1]+。

[0631] 步骤9:4-[1-甲基-1-(4-哌啶基)乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0632] 

[0633] 在30℃下,向4-[1-(1-苄氧基羰基-4-哌啶基)-1-甲基-乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(40g,89.77mmol,1当量)于三氟乙醇(100mL)和四氢呋喃(300mL)中的溶液中添加钯/活性炭催化剂(5g,10%纯度)和氢氧化钯/活性炭催化剂(10g,20%纯度),然后将混合物在氢气(Psi=50Psi)下在30℃下搅拌12小时。TLC(二氯甲烷/甲醇=10/1)显示反应完成。将混合物通过硅藻土过滤,并将滤液在真空下浓缩,以得到粗产物。获得呈白色固体的4-[1-甲基-1-(4-哌啶基)乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(25g,80.27mmol,89%产率)。MS(ESI)m/z:312.3[M+1]+。

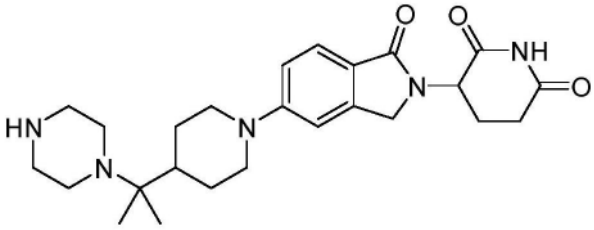
[0634] 步骤10:4-[1-[1-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-4-哌啶基]-1-甲基-乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0635] 

[0636] 将3-(5-溴-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(6g,18.57mmol,1当量)、4-[1-甲基-1-(4-哌啶基)乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6.94g,22.28mmol,1.2当量)、碳酸铯(12.10g,37.14mmol,2当量)和Pd-PEPPSI-IPentCl-O-皮考啉(903mg,0.93mmol,0.05当量)于N,N-二甲基甲酰胺(60mL)中的混合物在氮气下在100℃下搅拌8小时。LCMS显示期望的m/z,并且反应完成。将混合物倒入水(50mL)中并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层用盐

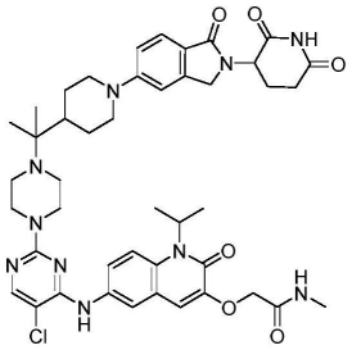
水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18(250*70mm,10um);流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:5%-40%,25分钟)纯化。获得呈黄色固体的4-[1-[1-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-4-哌啶基]-1-甲基-乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.5g,6.32mmol,34%产率)。(ESI)m/z:554.2[M+1]$^+$。

[0637] 步骤11:3-[5-[4-(1-甲基-1-哌嗪-1-基-乙基)-1-哌啶基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮的制备

[0638] 

[0639] 向4-[1-[1-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-4-哌啶基]-1-甲基-乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.00g,7.22mmol,1当量)于二氯甲烷(50mL)中的混合物中添加三氟乙酸(30.80g,270.12mmol,20.00mL,37.39当量),并在25℃下搅拌1小时。LCMS显示期望的m/z。将混合物在真空中浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚(50mL)研磨。获得呈黄色固体的3-[5-[4-(1-甲基-1-哌嗪-1-基-乙基)-1-哌啶基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(4.10g,7.22mmol,100%产率,三氟乙酸盐)。MS(ESI)m/z:454.5[M+1]$^+$。

[0640] 步骤12:2-[[6-[[5-氯-2-[4-[1-[1-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-4-哌啶基]-1-甲基-乙基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺的制备

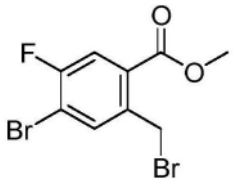
[0641] 

[0642] 向3-[5-[4-[1-甲基-1-(4-哌啶基)乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(4.10g,7.22mmol,1当量,三氟乙酸盐)于二甲亚砜(80mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(5.60g,43.34mmol,7.6mL,6当量)和2-[[6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(2.84g,6.50mmol,0.9当量)。将混合物在120℃下搅拌3小时。LCMS显示期望的m/z,并且反应完成。将混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释。将合并的有机相用盐水(50mL x 3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物首先通过硅胶色谱法(二氯甲烷/甲醇=100/1至20/1)纯化;然后通过制备HPLC(柱:Phenomenex luna C18(250*70mm,10um);流动相:[水(0.1% TFA)-ACN];B%:15%-45%,20分钟)进一步纯化。获得呈灰白色固体的2-[[6-[[5-氯-2-[4-[1-[1-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-4-哌啶基]-1-甲基-乙基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]氨

基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(4.3g,4.99mmol,71%产率,99%纯度)。MS(ESI)m/z:853.3[M]$^+$。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d6)δ:10.94(s,1H),8.82(s,1H),8.05(s,1H),8.02-7.95(m,2H),7.75-7.65(m,2H),7.52-7.45(m,1H),7.10-7.00(m,3H),5.50-5.11(m,1H),5.04(dd,J=13.2,5.2Hz,1H),4.55(s,2H),4.36-4.28(m,1H),4.25-4.15(m,1H),3.95(d,J=11.6Hz,2H),3.65-3.60(m,3H),2.97-2.85(m,1H),2.82-2.72(m,2H),2.66(d,J=4.8Hz,3H),2.63-2.52(m,6H),2.45-2.27(m,1H),2.00-1.90(m,1H),1.85-1.75(m,3H),1.57(d,J=6.8Hz,6H),1.38-1.20(m,2H),0.89(s,6H)。

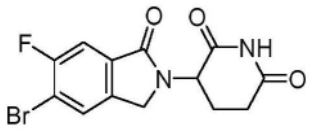
[0643] 实例2:2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(化合物15)

[0644] 步骤1:4-溴-2-(溴甲基)-5-氟苯甲酸甲酯的制备

[0645] 

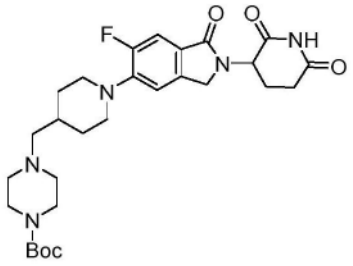
[0646] 向4-溴-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(1.4g,5.7mmol,1.0当量)和AIBN(0.1g,0.9mmol,0.2当量)于CCl_4中的混合物中添加NBS(1.2g,6.8mmol,1.2当量)。将所得混合物在氮气气氛下在70℃下搅拌过夜。将反应用饱和NH_4Cl(水溶液)洗涤。将所得混合物用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。通过快速-制备型HPLC纯化粗产物,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3)=0:100增加至乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3)=80:20,在30分钟内;检测器,254nm。以得到呈黑色固体的4-溴-2-(溴甲基)-5-氟苯甲酸甲酯(1.3g,68%)。

[0647] 步骤2:3-(5-溴-6-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[0648] 

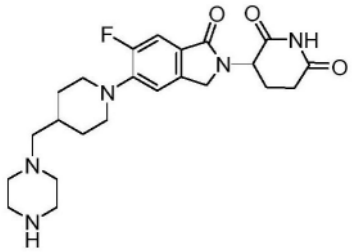
[0649] 向4-溴-2-(溴甲基)-5-氟苯甲酸甲酯(1.3g,3.9mmol,1.0当量)和3-氨基哌啶-2,6-二酮(0.6g)于乙腈中的搅拌混合物中添加TEA(0.7g)。将所得混合物在氮气气氛下在60℃下搅拌过夜。将所得混合物在减压下浓缩。向上述混合物中添加HOAC(5mL)。将所得混合物在120℃下搅拌另外4小时。将所得混合物在减压下浓缩。向上述混合物中添加冷水。将沉淀的固体通过过滤收集并用冷水洗涤。这得到635.0mg(48%)呈黑色固体的3-(5-溴-6-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮。MS(ES$^+$):m/z 341.05[MH$^+$]。

[0650] 步骤3:4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[0651] 

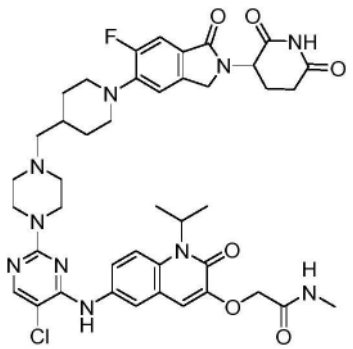
[0652] 向3-(5-溴-6-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(350.0mg,1.0mmol,1.0当量)和4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(348.9mg,1.2mmol,1.2当量)于DMF中的混合物中添加Pd-PEPPSI-pentCl-O-皮考啉(86.2mg,0.1mmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(1002.9mg,3.0mmol,3.0当量)。将所得混合物在氮气气氛下在80℃下搅拌4小时。将所得混合物用CH_2Cl_2稀释。向上述混合物中添加HOAC。将所得混合物用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。通过快速-制备型HPLC纯化粗产物,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3)=0:100增加至乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3)=80:20,在30分钟内;检测器,254nm。以得到呈黄色固体的4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(145.0mg,26%)。MS(ES^+):m/z 544.25[MH^+]

[0653] 步骤4:3-{6-氟-1-氧代-5-[4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基]-3H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮的合成

[0654] 

[0655] 将4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(145.0mg,0.3mmol,1.0当量)和氯化氢(2mL)于二噁烷中的混合物在空气气氛下在室温下搅拌过夜。将所得混合物在减压下浓缩。以得到呈固体的3-{6-氟-1-氧代-5-[4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基]-3H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(118.3mg,100%)。MS(ES^+):m/z 444.25[MH^+]

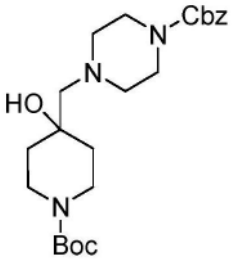
[0656] 步骤5:2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺的合成

[0657] 

[0658] 将3-{6-氟-1-氧代-5-[4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基]-3H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(117.6mg,0.3mmol,1.3当量)、2-({6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(89.0mg,0.2mmol,1.0当量)、DMSO、DIEA(2mL)放置到10-mL密封管中。将所得溶液在100℃下搅拌6小时。通过快速-制备型HPLC纯化粗产物,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3)=0:100增加至乙腈/水(10mmol/LNH_4HCO_3)=80:20,在30分钟内;检测器,254nm。这得到54.7mg(31.8%)呈灰白色固体的2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm):δ10.98(s,1H),8.86(s,1H),8.06(s,1H),7.96(s,2H),7.70(s,2H),7.42-7.39(m,1H),7.24-7.22(m,1H),7.03(s,1H),5.09-5.05(m,1H),4.55(s,2H),4.33(s,1H),4.25(s,1H),3.65(s,4H),3.47(s,2H),2.87-2.90(m,1H),2.77-2.74(m,2H),2.67-2.66(m,3H),2.51-2.49(m,1H),2.40(s,6H),2.22-2.08(m,2H),1.99-1.96(m,1H),1.85-1.82(m,3H),1.60-1.50(m,6H),1.35-1.20(m,2H)MS(ES$^+$):m/z 843.15[MH$^+$]。

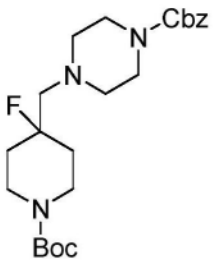
[0659] 实例3:2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-4-氟哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(化合物113)

[0660] 步骤1:4-{[1-(叔丁氧基羰基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0661] 

[0662] 向1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(3.9g,18mmol,1.5当量)和哌嗪-1-甲酸苄酯(2.7g,12mmol,1当量)于乙醇中的搅拌溶液中添加DIEA(4mL)。将所得混合物在80℃下搅拌2小时。将所得混合物在减压下浓缩。将水层用EtOAc萃取。将残余物通过反向快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3),10%至50%梯度,30分钟内;检测器,UV 254nm。这得到呈棕色油的4-{[1-(叔丁氧基羰基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸苄酯(3.6g,67%)。MS(ES+):m/z434.10,[MH$^+$]

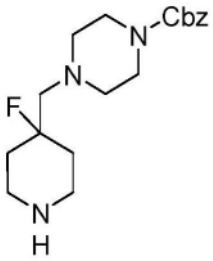
[0663] 步骤2:4-{[1-(叔丁氧基羰基)-4-氟哌啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0664] 

[0665] 在氮气氛下在-78℃下,向4-{[1-(叔丁氧基羰基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸苄酯(3.6g,8mmol,1当量)于CH_2Cl_2中的搅拌溶液中滴加DAST(2g,12mmol,1.5当量)。将所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌2小时。将水层用CH_2Cl_2萃取。将残余物通过反向

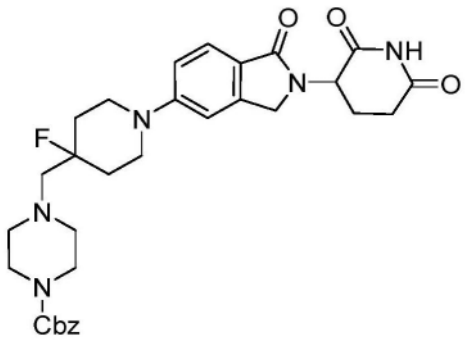
快速色谱法纯化,条件如下:柱,硅胶;流动相,乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3),10%至50%梯度,30分钟内;检测器,UV 254nm。这得到呈灰白色固体的4-{[1-(叔丁氧基羰基)-4-氟哌啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸苄酯(1.2g,33%)。MS(ES+):m/z 436.20,[MH^+]。

[0666] 步骤3:4-[(4-氟哌啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0667] 

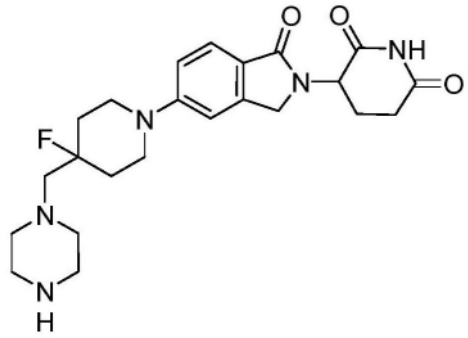
[0668] 在室温下,向4-{[1-(叔丁氧基羰基)-4-氟哌啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸苄酯(900mg,2mmol,1当量)于DCM中的搅拌溶液中滴加TFA(2mL)。将所得混合物在室温下搅拌另外2小时。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物用饱和Na_2CO_3(水溶液)中和至pH 7。将水层用CH_2Cl_2萃取。这得到呈灰白色固体的4-[(4-氟哌啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸苄酯(660mg,95%)。MS(ES+):m/z 336.20,[MH^+]。

[0669] 步骤4:4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-4-氟哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0670] 

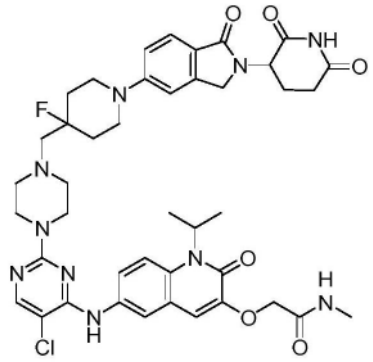
[0671] 向4-[(4-氟哌啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸苄酯(300mg,0.89mmol,1当量)和3-(5-溴-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(289mg,0.89mmol,1当量)于DMF(10mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(582mg,1.78mmol,2当量)和Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(o-皮考啉)(75mg,0.089mmol,0.1当量)。在氮气气氛下在80℃下搅拌4小时后,将所得混合物在减压下浓缩。将水层用CH_2Cl_2和酸性水(10mL H_2O+0.5mL HOAc)萃取。将残余物通过反向快速色谱法纯化,条件如下:柱,硅胶;流动相,乙腈/水(10mmol/LNH_4HCO_3),10%至50%梯度,30分钟内;检测器,UV 254nm。这得到呈灰白色固体的4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-4-氟哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(280mg,54%)。MS(ES+):m/z 578.25,[MH^+]。

[0672] 步骤5:3-{5-[4-氟-4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基]-1-氧代-3H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮的制备

[0673] 

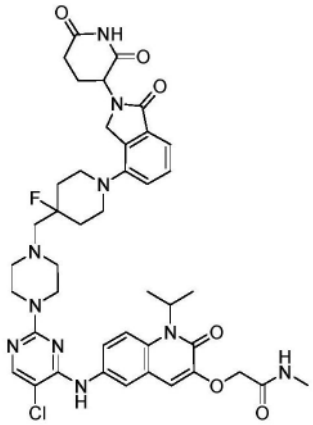
[0674] 在氮气气氛下,在50mL圆底烧瓶中,向4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-4-氟哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(280mg,0.48mmol,1当量)于10mL i-PrOH和THF(5mL)中的溶液中添加$Pd(OH)_2/C$(100mg)(10%)。将混合物在氢气气氛下使用氢气球在室温下氢化4小时,通过硅藻土垫过滤,并在下浓缩

[0675] 步骤7:2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-4-氟哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺的制备

[0676] 

[0677] 在室温下,向3-{5-[4-氟-4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基]-1-氧代-3H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(182mg,0.4mmol,1.5当量)和2-({6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(120mg,0.2mmol,1当量)于DMSO中的搅拌溶液中滴加DIEA(0.5mL)。将所得混合物在100℃下搅拌另外2小时。将残余物通过反向快速色谱法纯化,条件如下:柱,硅胶;流动相,乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3),10%至50%梯度,30分钟内;检测器,UV 254nm。这得到呈灰白色固体的2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-4-氟哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(55.3mg,23%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6,ppm)10.93(s,1H),8.84(s,1H),8.05(s,1H),7.94-7.89(m,2H),7.70-7.67(m,2H),7.53-7.51(m,1H),7.08-7.05(m,3H),5.06-5.02(m,1H),4.53(s,2H),4.34-4.30(m,1H),4.22-4.18(m,1H),3.64-3.33(m,5H),3.18-3.13(m,2H),2.90-2.89(m,1H),2.66-2.60(m,3H),2.53-2.50(m,2H),2.50-2.34(m,7H),2.33-2.32(m,1H),1.97-1.94(m,3H),1.81-1.73(m,2H),1.57-1.55(m,6H).MS(ES+):m/z=843.40[M+]

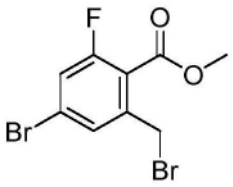
[0678] 实例4:2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-4-氟哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(化合物114)

[0679] 

[0680] 类似于实例3制备实例4,用3-(4-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮替代3-(5-溴-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,ppm)10.97(s,1H),8.84(s,1H),8.05(s,1H),7.94-7.89(m,2H),7.72-7.70(m,2H),7.43-7.42(m,1H),7.32-7.31(m,1H),7.22-7.20(m,1H),7.05(s,1H),5.11-5.10(m,1H),4.53(s,2H),4.47-4.43(m,1H),4.32-4.28(m,1H),3.64-3.63(m,4H),3.31-3.30(m,2H),2.97-2.89(m,3H),2.67-2.62(m,5H),2.55-2.50(m,7H),2.03-1.98(m,3H),1.97-1.94(m,2H),1.57-1.55(m,6H).MS(ES+):m/z843.45[M+]

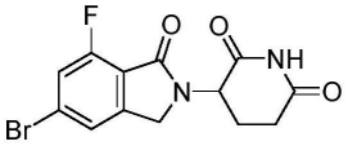
[0681] 实例5:2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(化合物18)

[0682] 步骤1:4-溴-2-(溴甲基)-6-氟苯甲酸甲酯的制备

[0683] 

[0684] 向4-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯(1.5g,6.0mmol,1.0当量)和AIBN(0.2g,1.2mmol,0.2当量)于CCl_4中的混合物中添加NBS(1.3g,7.3mmol,1.2当量)。将所得混合物在氮气气氛下在65℃下搅拌过夜。将反应用饱和NH_4Cl(水溶液)淬灭。将所得混合物用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。通过快速-制备型HPLC纯化粗产物,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3)=0:100增加至乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3)=80:20,在30分钟内;检测器,254。以得到呈黄色油的4-溴-2-(溴甲基)-6-氟苯甲酸甲酯(1.4g,68%)。MS(ES^+):m/z 324.05[MH^+]。

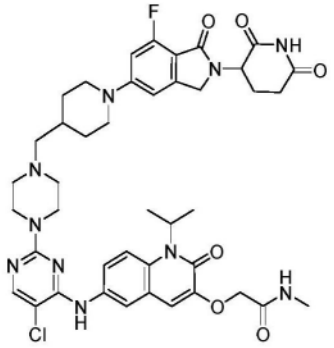
[0685] 步骤2:3-(5-溴-7-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[0686] 

[0687] 向4-溴-2-(溴甲基)-6-氟苯甲酸甲酯(1.4g,4.1mmol,1.0当量)和3-氨基-2,6-二氧代哌啶盐酸盐(0.5g,4.1mmol,1当量)于乙腈中的混合物中添加TEA(0.8g,8.3mmol,2.0

当量)。将所得混合物在氮气气氛下在60℃下搅拌过夜。将所得混合物在减压下浓缩。向上述混合物中添加HOAc(5mL)。将所得混合物在120℃下搅拌另外3小时。将所得混合物在减压下浓缩。向上述混合物中添加冷水。将沉淀的固体通过过滤收集并用冷水洗涤。这得到718.0mg(51%)呈黑色固体的3-(5-溴-7-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮。MS(ES^+):m/z 341.05[MH^+]

[0688] 步骤3-5:2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺的制备

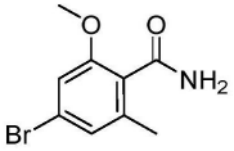
[0689] 

[0690] 类似于实例2制备实例5,用3-(5-溴-7-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮替代步骤3中的3-(5-溴-6-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮。通过快速-制备型HPLC纯化粗产物,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3)=0:100增加至乙腈/水(10mmol/LNH_4HCO_3)=80:20,在30分钟内;检测器,254nm。以得到呈棕黄色固体的2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧

[0691] 基}-N-甲基乙酰胺(57.4mg,30%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm):δ10.93(s,1H),8.83(s,1H),8.04-7.95(m,3H),7.69(s,2H),7.03(s,1H),6.85(m,2H),5.10-4.90(m,1H),4.54(s,2H),4.40-4.21(m,2H),4.00-3.80(m,2H),3.64(s,4H),2.95-2.86(m,3H),2.65(s,4H),2.38(s,5H),2.17(s,2H),2.00-1.80(m,4H),1.70-1.55(m,7H),1.35-1.20(m,2H).MS(ES^+):m/z 843.35[MH^+]。

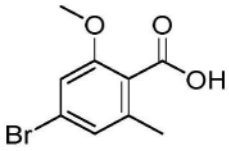
[0692] 实例6:2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(化合物26)

[0693] 步骤1:4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲酰胺的合成

[0694] 

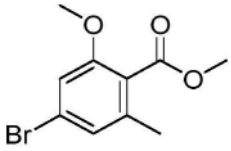
[0695] 向250-mL圆底烧瓶中放入4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲腈(2.00g,8.847mmol,1.00当量)、MeOH(50mL)、H2O(50mL)、NaOH(1.06g,26.540mmol,3.00当量)。将所得溶液在油浴中在100℃下搅拌20小时。将所得溶液用乙酸乙酯(3x50mL)萃取,并且经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到1.56g(72%)呈黄色固体的4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲酰胺。

[0696] 2.4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸的合成

[0697] 

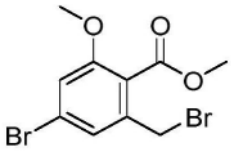
[0698] 向100-mL圆底烧瓶中放入4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲酰胺(1.50g,6.145mmol,1.00当量)、二氯甲烷(30mL)、H2O(10mL)、亚硝基硫酸(10mL)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。然后,将反应通过添加水(10mL)淬灭。将所得溶液用二氯甲烷(2x40mL)萃取,并且经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到1.2g(80%)呈黄色固体的4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸。

[0699] 步骤3:4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸甲酯的合成

[0700] 

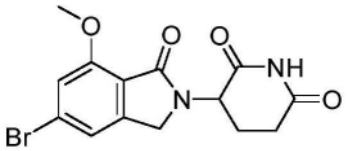
[0701] 向100-mL圆底烧瓶中放入4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸(1.20g,4.897mmol,1.00当量)、DMF(15mL)、K2CO3(2.03g,14.690mmol,3.00当量)、CH3I(1.04g,7.345mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温下搅拌3小时。然后,将反应通过添加水(20mL)淬灭。将所得溶液用乙酸乙酯(2x40mL)萃取。将所得混合物用盐水(1x30mL)洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥。将残余物施加到使用乙酸乙酯/石油醚(1/2)的硅胶柱上。将收集的级分合并,并在真空下浓缩。这得到1.1g(87%)呈黄色固体的4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸甲酯。

[0702] 步骤4:4-溴-2-(溴甲基)-6-甲氧基苯甲酸甲酯的合成

[0703] 

[0704] 向100-mL圆底烧瓶中放入4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸甲酯(1.10g,4.245mmol,1.00当量)、四氯化碳(15mL)、NBS(831.19mg,4.670mmol,1.10当量)、2,2-偶氮二异丁腈(69.71mg,0.425mmol,0.10当量)。将所得溶液在油浴中在70℃下搅拌过夜。然后,将反应通过添加水(20mL)淬灭。将所得溶液用二氯甲烷(2x30mL)萃取。将所得混合物用盐水(2x20mL)洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥。将残余物施加到使用乙酸乙酯/石油醚(1/2)的硅胶柱上。将收集的级分合并,并在真空下浓缩。这得到1.3g(91%)呈黄色油的4-溴-2-(溴甲基)-6-甲氧基苯甲酸甲酯。MS(ES+):m/z 338.95[MH+]

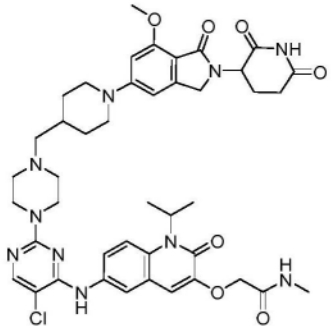
[0705] 步骤5:3-(5-溴-7-甲氧基-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[0706] 

[0707] 向100-mL圆底烧瓶中放入3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(949.57mg,5.769mmol,1.50当量)、乙腈(15mL)、二异丙基乙胺(1.49g,11.539mmol,3.00当量)、4-溴-2-(溴甲基)-6-甲氧基苯甲酸甲酯(1.30g,3.846mmol,1.00当量)。将所得溶液在油浴中在60℃下搅拌1小时。然后,向混合物中添加HOAC(15mL),使所得溶液在油浴中在搅拌下反应另外1小时,同

时将温度保持在120℃。然后,将反应通过添加水(50mL)淬灭。通过过滤收集固体。这得到1.1g(81%)呈深蓝色固体的3-(5-溴-7-甲氧基-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮。MS(ES+):m/z 353.05[MH+]

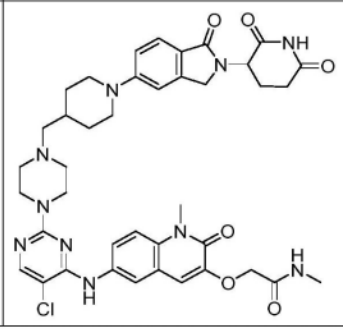
[0708] 步骤6-8:2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲氧基-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺的制备

[0709] 

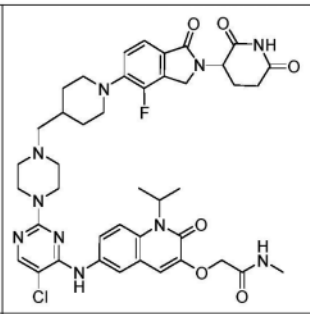
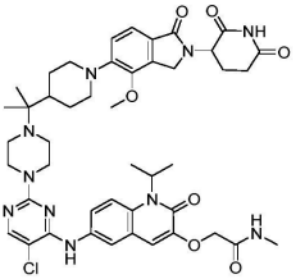
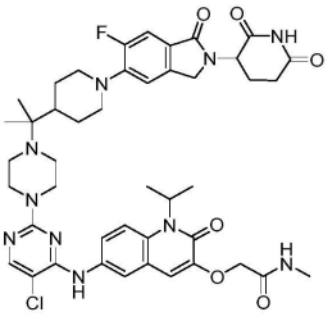
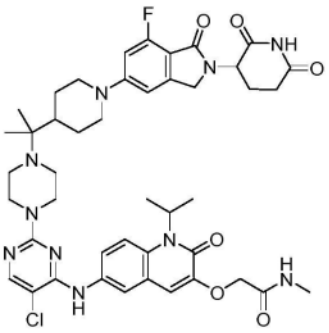
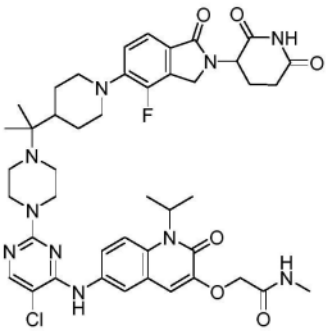
[0710] 类似于实例2制备实例6,用3-(5-溴-7-甲氧基-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮替代步骤3中的3-(5-溴-6-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮。将粗产物通过反相快速色谱法纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3),0%至60%梯度,30分钟内;检测器,UV 254nm。以得到呈浅黄色固体的2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲氧基-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(58.0mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm):δ10.91(s,1H),8.86(s,1H),8.06(s,1H),7.97(s,2H),7.69(d,J=1.6Hz,2H),7.03(s,1H),6.59(s,1H),6.45(s,1H),4.99(d,J=13.2,5.2Hz,1H),4.55(s,2H),4.22(s,1H),4.09(s,1H),3.89(s,2H),3.82(s,3H),3.64(s,4H),3.29(s,1H),2.99-2.86(m,3H),2.66(s,3H),2.56(d,J=16.6Hz,1H),2.40(s,4H),2.35-2.24(m,1H),2.18(s,2H),1.91(s,1H),1.80(d,J=12.4Hz,3H),1.56(d,J=6.8Hz,6H),1.25-1.14(m,2H).MS(ES^+):m/z 855.25[MH^+]。

[0711] 使用与实例1-6中的程序类似的程序制备以下化合物:

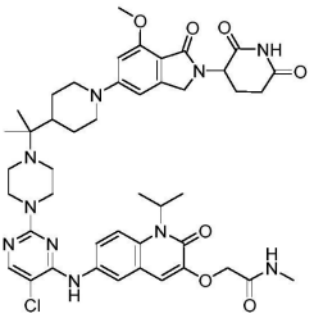
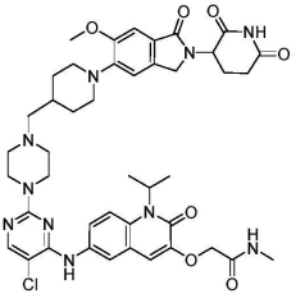
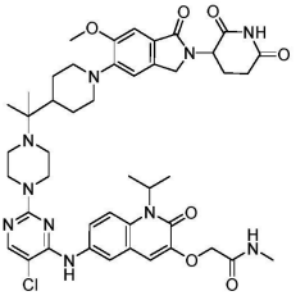
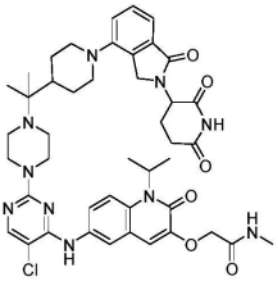
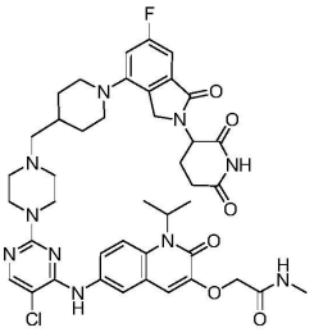
[0712]

化合物	结构
67	

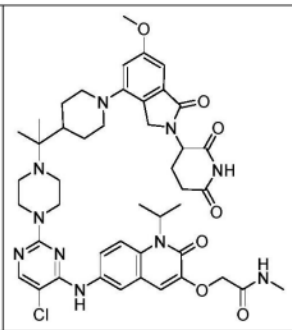
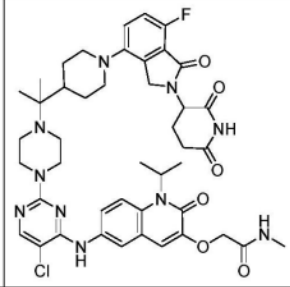
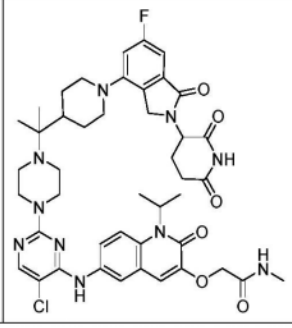
[0713]

25	
78	
62	
76	
89	

[0714]

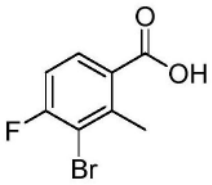
77	
21	
112	
104	
105	

[0715]

119	
120	
121	

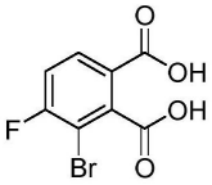
[0716] 实例21:2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(化合物35)

[0717] 步骤1:3-溴-4-氟-2-甲基苯甲酸的制备

[0718] 

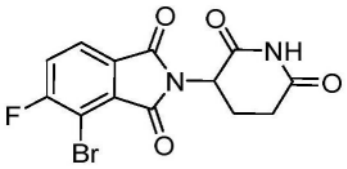
[0719] 在氮气气氛下在-20℃下,将2,2,6,6-四甲基哌啶(14.2g,100.5mmol,2.2当量)和丁基锂(100.5mL,100.5mmol,2.2当量)于THF中的混合物搅拌30分钟。在-50℃下,向上述混合物中添加3-溴-4-氟苯甲酸(10.0g,45.7mmol,1.0当量)。将所得混合物在-50℃下搅拌另外1小时。向上述混合物中添加甲基碘(25.9g,182.6mmol,4.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌另外过夜。然后,将反应通过添加水淬灭。用HCl(1mol/L)将溶液的pH值调节至3-4。将所得溶液用100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并。将所得混合物用30mL盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC在以下条件下纯化:(柱,C18硅胶;流动相,乙腈/水(10mmol/L TFA)=0:100增加至MeCN:H_2O(10mmol/L TFA)=80:20,在30分钟内;检测器,254nm),以得到呈棕色固体的3-溴-4-氟-2-甲基苯甲酸(14.0g)。MS(ES$^+$):m/z233.65[MH^+]。

[0720] 步骤2:3-溴-4-氟苯-1,2-二甲酸的合成

[0721] 

[0722] 向$KMnO_4$(5.4g,34.4mmol,8.0当量)和NaOH(0.5g,12.9mmol,3.0当量)于水中的混合物中添加3-溴-4-氟-2-甲基苯甲酸(1.0g,4.3mmol,1.0当量)。将所得混合物在100℃下搅拌2小时。将所得混合物过滤。将滤液用HCl(3M)中和,在减压下浓缩。以得到呈白色固体的3-溴-4-氟苯-1,2-二甲酸(3.0g)。MS(ES^+):m/z 263.15[MH^+]。

[0723] 步骤3:4-溴-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮的制备

[0724] 

[0725] 向3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(1.4g,8.6mmol,1.5当量)和3-溴-4-氟苯-1,2-二甲酸(3.0g,5.7mmol,1.0当量)于AcOH中的搅拌混合物中添加NaOAc(2.3g,17.1mmol,3.0当量)。将所得混合物在氮气气氛下在120℃下搅拌5小时。将所得混合物在减压下浓缩。向上述混合物中添加冷水。通过过滤收集沉淀的固体。将所得固体干燥。这得到呈黑色固体的4-溴-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(600.0mg,30%)。MS(ES^+):m/z 355.00[MH^+]。

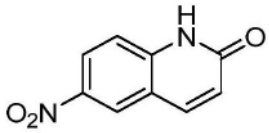
[0726] 步骤4-6:2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺的制备

[0727] 类似于与实例2中的步骤3-5制备实例21,用4-溴-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮替代3-(5-溴-6-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮,并且在最后的步骤中,用2-({6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-甲基-2-氧代喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺替代2-({6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺。2-({6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-甲基-2-氧代喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺。将粗产物通过制备型HPLC纯化,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3)=0:100增加至乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3)=80:20,在30分钟内;检测器,254nm,以得到呈黄色固体的2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1,3-二氧代异吲哚-4-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-甲基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(17.5mg,39%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6,ppm):δ11.10(s,1H),8.87(s,1H),8.06(s,1H),7.99(s,1H),7.94(m,1H),7.75(m,1H),7.54-7.48(m,2H),7.38(m,1H),7.13(s,1H),5.08(m,1H),4.59(s,2H),3.68(s,3H),3.64(s,4H),3.48(m,1H),3.45(s,1H),3.20(s,2H),2.93-2.80(m,1H),2.66(m,4H),2.61(s,1H),2.40(s,4H),2.21(s,2H),2.02(m,1H),1.78(m,3H),1.32(m,2H).MS(ES^+):m/z 829.35[MH^+].

[0728] 实例22:2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异

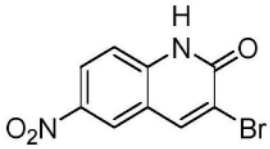
吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-乙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(化合物5)

[0729] 步骤1:6-溴-1H-喹啉-2-酮的合成3-溴-1-乙基-6-硝基喹啉-2-酮的合成

[0730] 

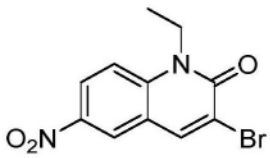
[0731] 在0℃下,向1H-喹啉-2-酮(3.50g,24.11mmol,1.00当量)于浓硫酸(15mL)中的混合物中滴加浓硝酸(11.11mmol,0.5mL,0.46当量)。将混合物在0℃下搅拌3小时。然后,向混合物中添加硝酸(22.22mmol,1mL,0.92当量)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。LCMS显示反应完成。然后,将反应混合物倒入冰水(100mL)中。将形成的沉淀物过滤并用水(100mL)洗涤。将固体在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的6-溴-1H-喹啉-2-酮(2.50g,13.15mmol,55%产率),其直接用于下一步骤中。LC/MS(ESI)m/z:191.2[M+1]$^+$。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.67(s,1H),8.31(dd,J=9.2,2.4Hz,1H),8.11(d,J=9.6Hz,1H),7.44(d,J=9.2Hz,1H),6.66(d,J=9.6Hz,1H)。

[0732] 步骤2:3-溴-6-硝基-1H-喹啉-2-酮的合成

[0733] 

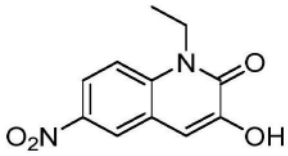
[0734] 向6-溴-1H-喹啉-2-酮(12.00g,63.11mmol,1.00当量)、溴酸钠(12.38g,82.04mmol,1.30当量)和水(100mL)的悬浮液中添加溴化氢(2120mmol,240mL,48%纯度,33.62当量),并将反应混合物在100℃下加热4小时。LCMS显示反应完成。然后,将反应混合物倒入冰水(300mL)中。将混合物过滤。将滤饼在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的3-溴-6-硝基-1H-喹啉-2-酮(15.00g,55.75mmol,88%产率),其直接用于下一步骤中。LC/MS(ESI)m/z:269.0[M+1]$^+$。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d6)δ=12.77(brs,1H),8.76(s,1H),8.68(d,J=2.8Hz,1H),8.34(dd,J=9.6,2.8Hz,1H),7.47(d,J=9.2Hz,1H)。

[0735] 步骤3:3-溴-1-乙基-6-硝基-喹啉-2-酮的合成

[0736] 

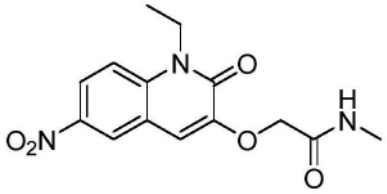
[0737] 向3-溴-6-溴-1H-喹啉-2-酮(6.00g,22.30mmol,1.00当量)于N,N'-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中添加碳酸钾(10.90g,78.86mmol,3.54当量)和碘乙烷(44.60mmol,3.57mL,2.00当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。LCMS显示反应完成。然后,将反应混合物倒入冰水(100mL)中并过滤。将滤饼用石油醚(300mL)和乙酸乙酯(30mL)的溶液处理。将混合物在25℃下搅拌0.5小时并过滤。将滤饼收集并在减压下干燥,以得到呈黄色固体的3-溴-1-乙基-6-硝基-喹啉-2-酮(4.00g,13.46mmol,30%产率),其直接用于下一步骤中。LCMS(ESI)m/z:299.0[M+1]$^+$。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d6)δ=8.79-8.74(m,2H),8.42(dd,J=9.6,2.8Hz,1H),7.83(d,J=9.6Hz,1H),4.39(q,J=7.2Hz,2H),1.26(t,J=7.2Hz,3H)。

[0738] 步骤4:1-乙基-3-羟基-6-硝基-喹啉-2-酮的合成

[0739] 

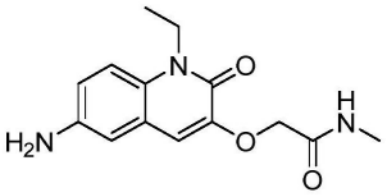
[0740] 向3-溴-1-乙基-6-硝基-喹啉-2-酮(3.00g,10.10mmol,1.00当量)于二噁烷(50mL)和水(100mL)中的溶液中添加氢氧化钾(1.70g,30.29mmol,3.00当量)和甲烷磺酸(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(0.92g,1.01mmol,0.10当量)。将混合物在氮气气氛下在100℃下加热12小时。将反应混合物在减压下浓缩。用盐酸(1M)将残余物调节至pH=6,并将混合物过滤。将滤饼在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的1-乙基-3-羟基-6-硝基-喹啉-2-酮(2.20g,9.39mmol,93%产率)。LCMS:(ESI)m/z:235.1[M+1]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.10(s,1H),8.59(s,1H),8.21(dd,J=9.6,2.8Hz,1H),7.75(d,J=9.2Hz,1H),7.38(s,1H),4.40(q,J=7.2Hz,2H),1.26(t,J=7.2Hz,3H)。

[0741] 步骤5:2-[(1-乙基-6-溴-2-氧代-3-喹啉基)氧基]-N-甲基-乙酰胺的合成

[0742] 

[0743] 向1-乙基-3-羟基-6-硝基-喹啉-2-酮(1.00g,4.27mmol,1.00当量)于乙腈(5mL)中的溶液中添加碳酸钾(1.77g,12.81mmol,3.00当量)和2-溴-N-甲基-乙酰胺(0.65g,4.27mmol,1.00当量)。将反应在80℃下搅拌0.5小时。向混合物中添加水(50mL)。将混合物过滤。将滤饼在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的2-[(1-乙基-6-溴-2-氧代-3-喹啉基)氧基]-N-甲基-乙酰胺(1.20g,3.93mmol,92%产率)。LCMS(ESI)m/z:328.2[M+23]$^+$。HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ=8.64(d,J=2.8Hz,1H),8.27(dd,J=9.2,2.8Hz,1H),7.96(d,J=3.6Hz,1H),7.77(d,J=9.6Hz,1H),7.53(s,1H),4.60(s,2H),4.38(q,J=7.2Hz,2H),2.68(d,J=4.8Hz,3H),1.26(t,J=7.2Hz,3H)。

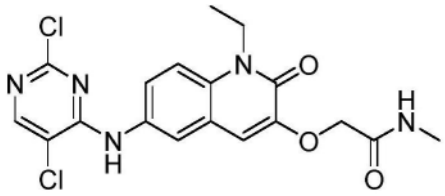
[0744] 步骤6:2-[(6-氨基-1-乙基-2-氧代-3-喹啉基)氧基]-N-甲基-乙酰胺

[0745] 

[0746] 向2-[(1-乙基-6-溴-2-氧代-3-喹啉基)氧基]-N-甲基-乙酰胺(1.00g,3.28mmol,1.00当量)于四氢呋喃(25mL)和甲醇(30mL)中的混合物中添加钯/碳(0.15g,10%纯度)。将混合物在1气氛的氢气气氛下在25℃下搅拌12小时。然后,将反应混合物过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的2-[(6-氨基-1-乙基-2-氧代-3-喹啉基)氧基]-N-甲基-乙酰胺(1.00g,粗产物),其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤中。LCMS(ESI)m/z:276.1[M+1]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=7.99(d,J=4.0Hz,1H),7.25(d,J=8.8Hz,1H),7.04(s,1H),6.81(dd,J=9.2,2.8Hz,1H),6.71(d,J=2.8Hz,1H),5.06(s,2H),4.51(s,2H),

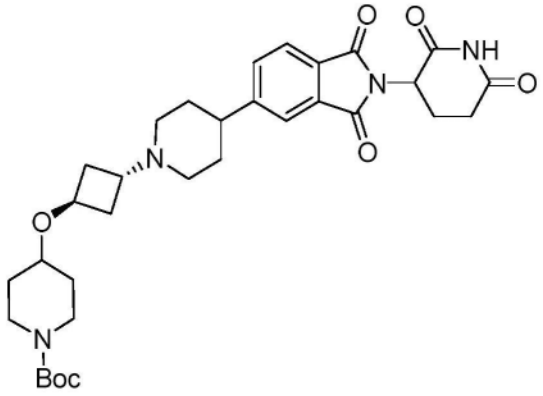
4.24(q,J＝7.2Hz,2H),2.67(d,J＝4.8Hz,3H),1.20(t,J＝7.2Hz,3H)。

[0747] 步骤7:2-[[6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-乙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺的合成

[0748] 

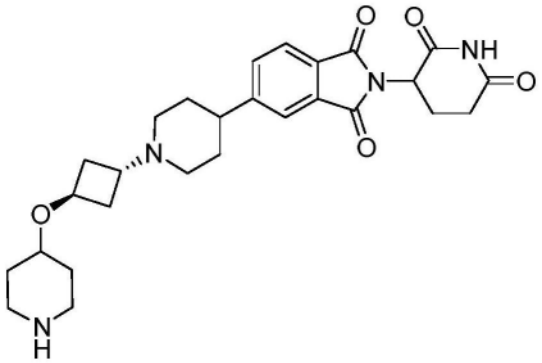
[0749] 向2-[(6-氨基-1-乙基-2-氧代-3-喹啉基)氧基]-N-甲基-乙酰胺(1.00g,3.63mmol,1.00当量)和二异丙基乙胺(10.90mmol,1.90mL,3.00当量)于二甲亚砜(30mL)中的混合物中添加2,4,5-三氯嘧啶(1.33g,7.26mmol,2.00当量)。将混合物在100℃下搅拌1小时,倒入冰水(50mL)中并过滤。将滤饼用石油醚(50mL)和乙酸乙酯(10mL)的溶液处理并过滤,以得到呈白色固体的2-[[6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-乙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(1.20g,2.84mmol,78%产率),其直接用于下一步骤中。LCMS(ESI)m/z:422.3[M+1]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ＝9.66(s,1H),8.39(s,1H),7.97(d,J＝4.0Hz,1H),7.77(d,J＝2.4Hz,1H),7.68(dd,J＝9.6,2.4Hz,1H),7.59(d,J＝9.2Hz,1H),7.23(s,1H),4.59(s,2H),4.35(q,J＝7.2Hz,2H),2.68(d,J＝4.8Hz,3H),1.25(t,J＝7.2Hz,3H)。

[0750] 步骤8:1的合成。4-[(1R,3R)-3-[4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0751] 

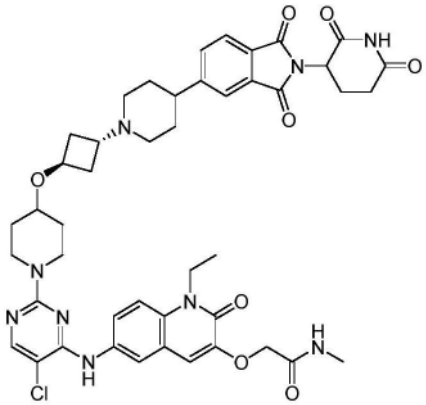
[0752] 向用氮气惰性气氛吹扫并保持的20-mL密封管中放入2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌啶-4-基)异吲哚-1,3-二酮(200mg,0.6mmol,1.0当量)、DMF(20ml)、DIEA(227mg,1.8mmol,3.0当量)、4-[(1S,3S)-3-[(4-硝基苯磺酰基)氧基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(WO2018102725,267.5mg,0.6mmol,1.0当量)。将所得溶液在油浴中在65℃下搅拌36小时。通过快速-制备型HPLC纯化粗产物,条件如下:柱,C18硅胶;流动相,乙腈/水＝10增加至乙腈/水＝70,在25分钟内;检测器,254nm。这得到60mg(17%)呈黄色油的4-[(1R,3R)-3-[4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。MS(ES$^+$):m/z 595.30[MH$^+$]。

[0753] 步骤9:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[1-[(1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)环丁基]哌啶-4-基]异吲哚-1,3-二酮的合成

[0754] 

[0755] 向25-mL圆底烧瓶中放入4-[(1r,3r)-3-[4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(60mg,0.1mmol,1.0当量)、DCM(10mL)、TFA(3mL)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。将所得混合物浓缩。这得到55mg(99%)呈黄色油的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[1-[(1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)环丁基]哌啶-4-基]异吲哚-1,3-二酮。LC-MS(ES^+):m/z 495.30[MH^+]。

[0756] 步骤10:2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-乙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺

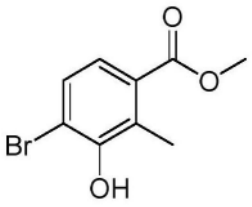
[0757] 

[0758] 在25℃下,向2-[[6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-乙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(120mg,0.28mmol,1当量)和N,N-二异丙基乙胺(110mg,0.85mmol,0.1mL,3当量)于二甲亚砜(6mL)中的溶液中添加2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[1-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]-4-哌啶基]异吲哚啉-1,3-二酮(190mg,0.31mmol,1.1当量,三氟乙酸盐),然后将混合物在120℃下搅拌12小时。LCMS显示期望的m/z,并且反应完成。将水(10mL)添加到混合物中,并用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取,将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物首先通过制备型HPLC(柱:Welch Ultimate XB-SiOH 250*50*10um;流动相:[己烷-EtOH];B%:20%-60%,15分钟)纯化。然后通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um;流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:12%-42%,7分钟)进一步纯化。获得呈灰白色固体的2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-乙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(35.08mg,0.04mmol,13%产率,96.5%纯度)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.13(s,1H),8.85(s,1H),8.04(s,1H),8.03-7.99(m,1H),7.95(d,J=2.4Hz,1H),7.87-7.82(m,1H),7.79-7.76(m,2H),7.74-

7.69(m,1H),7.55-7.49(m,1H),7.08(s,1H),5.13(dd,J＝12.8,5.2Hz,1H),4.57(s,2H),4.37-4.27(m,2H),4.20-4.05(m,3H),3.25-3.22(m,2H),3.02-2.95(m,2H),2.92-2.80(m,2H),2.77-2.70(m,1H),2.67(d,J＝4.8Hz,3H),2.63-2.53(m,3H),2.20-2.10(m,2H),2.08-1.95(m,3H),1.85-1.75(m,6H),1.72-1.60(m,2H),1.43-1.30(m,2H),1.23(t,J＝7.2Hz,3H).MS(ESI)m/z:880.3[M+1]$^+$。

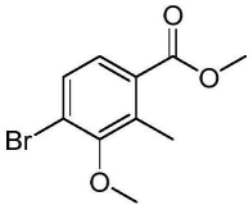
[0759] 实例23:2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)4-甲氧基-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(化合物72)

[0760] 步骤1:4-溴-3-羟基-2-甲基-苯甲酸甲酯的制备

[0761] 

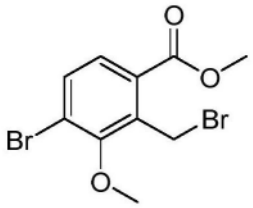
[0762] 在-70℃下,向2-甲基丙-2-胺(440mg,6.02mmol,0.6mL,1当量)于二氯甲烷(40mL)中的溶液中滴加溴(961mg,6.02mmol,0.3mL,1当量)于二氯甲烷(2mL)中的溶液,并将混合物在-70℃下搅拌1小时。然后,滴加3-羟基-2-甲基-苯甲酸甲酯(1g,6.02mmol,1当量)于二氯甲烷(2mL)中的溶液,并使所得混合物温热至25℃并搅拌11小时。将反应混合物用水(200mL)稀释并用二氯甲烷(200mL x 2)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝1/0至150/1)纯化。获得呈白色固体的化合物4-溴-3-羟基-2-甲基-苯甲酸甲酯(780mg,3.18mmol,52%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.38(s,1H),7.46(d,J＝8.4Hz,1H),7.18(d,J＝8.4Hz,1H),3.81(s,3H),2.38(s,3H).MS(ESI)m/z:246.9[M+1]$^+$

[0763] 步骤2:4-溴-3-甲氧基-2-甲基-苯甲酸甲酯的制备

[0764] 

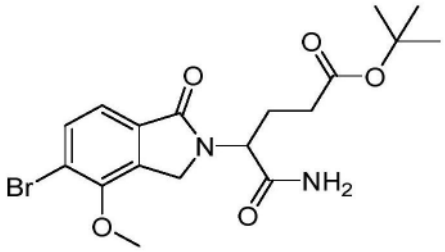
[0765] 向4-溴-3-羟基-2-甲基-苯甲酸甲酯(780mg,3.18mmol,1当量)于乙腈(6mL)中的溶液中添加碳酸钾(527mg,3.82mmol,1.2当量)和碘甲烷(1.36g,9.55mmol,0.5mL,3当量)。将混合物在50℃下搅拌5小时。LCMS上显示若干新峰,并且检测到期望的化合物。将反应混合物过滤并用水(100mL)稀释,并且用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝1/0至50/1)纯化。获得呈白色固体的化合物4-溴-3-甲氧基-2-甲基-苯甲酸甲酯(740mg,2.86mmol,89%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.58-7.50(m,1H),7.50-7.43(m,1H),3.91(s,3H),3.82(s,3H),2.58(s,3H)。MS(ESI)m/z:259.0[M+1]$^+$

[0766] 步骤3:WX-ARV-DS-021F-3,4-溴-2-(溴甲基)-3-甲氧基-苯甲酸甲酯的制备

[0767] 

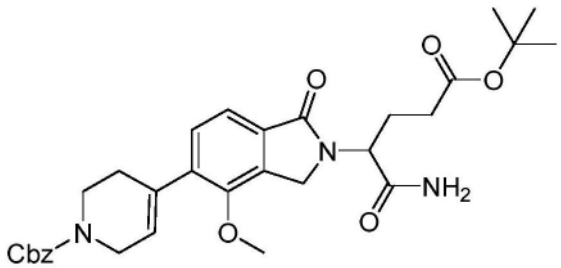
[0768] 向4-溴-3-甲氧基-2-甲基-苯甲酸甲酯(145mg,0.55mmol,1当量)于四氯化碳(1mL)中的溶液中添加n-溴代琥珀酰亚胺(119mg,0.67mmol,1.2当量)和AIBN(2mg,0.02mmol,0.03当量)。将混合物在氮气气氛下在70℃下搅拌3小时。将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化。获得呈白色固体的标题化合物(170mg,0.50mmol,89%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.62(dd,J=8.4,13.6Hz,2H),5.11(s,2H),4.04(s,3H),3.06(s,3H)

[0769] 步骤4:5-氨基-4-(5-溴-4-甲氧基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)-5-氧代-戊酸叔丁酯的制备

[0770] 

[0771] 向4-溴-2-(溴甲基)-3-甲氧基-苯甲酸甲酯(750mg,2.22mmol,1当量)和4,5-二氨基-5-氧代-戊酸叔丁酯(673mg,3.33mmol,1.5当量)于N,N-二甲基甲酰胺(7mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(860mg,6.66mmol,1.16mL,3当量)。将混合物在110℃下搅拌1小时。将反应混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/2)纯化。获得呈白色固体的化合物5-氨基-4-(5-溴-4-甲氧基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)-5-氧代-戊酸叔丁酯(880mg,2.06mmol,92%产率)。MS(ESI)m/z:427.1 $[M+1]^+$。

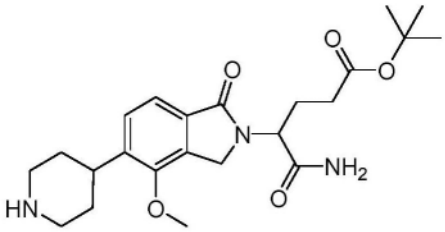
[0772] 步骤5:4-[2-(4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基)-4-甲氧基-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸苄酯的制备

[0773] 

[0774] 将5-氨基-4-(5-溴-4-甲氧基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)-5-氧代-戊酸叔丁酯(780mg,1.83mmol,1当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸苄酯(751mg,2.19mmol,1.2当量)、二叔丁基(环戊基)膦;二氯钯;铁(118mg,0.18mmol,0.1当量)和氟化铯(831mg,5.48mmol,0.2mL,3当量)于二噁烷(10mL)和

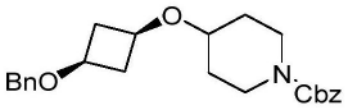
水(1mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后将所述混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌6小时。将反应混合物用水(200mL)稀释。将有机层用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18(250*70mm,10um);流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:50%-75%,17分钟)纯化。获得呈白色固体的化合物4-[2-(4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基)-4-甲氧基-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸苄酯(900mg,1.60mmol,87%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.56-7.49(m,1H),7.46-7.32(m,5H),7.30-7.23(m,1H),6.54(s,1H),5.96-5.78(m,1H),5.69(br s,1H),5.21(m,2H),4.93(dd,J=6.4,8.4Hz,1H),4.58(d,J=17.2Hz,2H),4.23-4.14(m,2H),3.84(s,3H),3.72(t,J=5.2Hz,2H),2.53(br s,2H),2.42-2.14(m,4H),1.42(s,9H).MS(ESI)m/z:564.4[M+1]$^+$。

[0775] 步骤6:5-氨基-4-[4-甲氧基-1-氧代-5-(4-哌啶基)异吲哚啉-2-基]-5-氧代-戊酸叔丁酯的制备

[0776] 

[0777] 在氮气气氛下,向4-[2-(4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基)-4-甲氧基-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸苄酯(900mg,1.60mmol,1当量)于2,2,2-三氟乙醇(10mL)和四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加钯/活性炭催化剂(200mg,10%纯度)和氢氧化钯/活性炭催化剂(200mg,20%纯度)。将悬浮液脱气并用氢气吹扫三次。将混合物在氢气(50Psi)下在30℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物5-氨基-4-[4-甲氧基-1-氧代-5-(4-哌啶基)异吲哚啉-2-基]-5-氧代-戊酸叔丁酯(680mg,1.58mmol,98%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.47(br d,J=7.6Hz,1H),7.28(d,J=7.6Hz,1H),4.82(br t,J=7.2Hz,1H),4.62-4.41(m,2H),3.96-3.96(m,2H),3.85(s,3H),3.65(q,J=7.2Hz,2H),2.81-2.63(m,2H),2.36-2.08(m,4H),1.75-1.65(m,2H),1.62-1.56(m,1H),1.34(s,9H)。

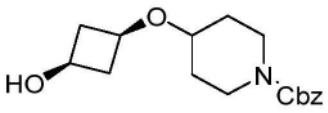
[0778] 步骤7:4-((1s,3s)-3-(苄氧基)环丁氧基)哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[0779] 

[0780] 将顺式-3-苄氧基环丁醇(100g,561.08mmol,1当量)和4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯(143.97g,617.19mmol、123.1mL,1.1当量)于乙腈(2000mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后在0℃下添加氯(二甲基)硅烷(53.09g,561.08mmol,1当量)。将混合物在氮气气氛下在25℃下搅拌12小时。LCMS显示检测到期望的质量。将反应混合物用水(2L)稀释。将有机层用乙酸乙酯(1L×2)萃取。用盐水(500mL)洗涤合并有机层。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=30/1,20/1)纯化,以得到产物。获得呈无色油的标题化合物(89g,225.04mmol,40%产率)。

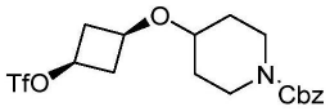
MS(ESI)m/z:396.3[M+1]$^+$。

[0781] 步骤8:4-((1s,3s)-3-羟基环丁氧基)哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[0782] 

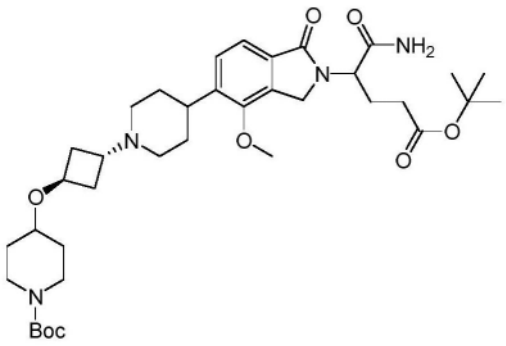
[0783] 在氮气气氛下,向4-((1s,3s)-3-(苄氧基)环丁氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(65g,164.35mmol,1当量)于乙醇(300mL)和四氢呋喃(300mL)中的溶液中添加钯/活性炭催化剂(6g,1.44mmol,10%纯度)、氢氧化钯/活性炭催化剂(6g,8.54mmol,20%纯度)和二碳酸二叔丁酯(53.80g,246.53mmol,56.6mL,1.5当量)。将悬浮液脱气并用氢气吹扫三次。将混合物在氢气(50Psi)下在40℃下搅拌16小时。薄层色谱法(石油醚:乙酸乙酯=1:1)指示起始材料被完全消耗并且形成了两个新斑点。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=50/1,0/1)纯化。获得呈白色的标题产物(30.8g,113.51mmol,69%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:3.94-3.85(m,1H),3.82-3.71(m,2H),3.68-3.57(m,1H),3.49-3.35(m,1H),3.08-2.92(m,2H),2.76-2.64(m,2H),1.96-1.88(m,2H),1.84-1.72(m,2H),1.54-1.37(m,11H)

[0784] 步骤9:4-((1s,3s)-3-((叔丁基磺酰基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[0785] 

[0786] 在0℃下,向4-((1s,3s)-3-羟基环丁氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(4g,14.74mmol,1当量)和三乙胺(4.47g,44.22mmol,6.16mL,3当量)于二氯甲烷(120mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸酐(4.57g,16.22mmol,2.68mL,1.1当量)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。TLC示出反应完成。将反应用水(20mL)淬灭。将溶液用二氯甲烷(20mL x 2)萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(2-5%乙酸乙酯/石油醚)纯化。获得呈黄色固体的标题化合物(2.5g,6.20mmol,42%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:4.83(quin,J=7.2Hz,1H),3.76-3.61(m,3H),3.43-3.34(m,1H),2.99(ddd,J=3.6,9.6,13.2Hz,2H),2.88-2.74(m,2H),2.48-2.21(m,2H),1.74-1.65(m,2H),1.45-1.36(m,11H)。

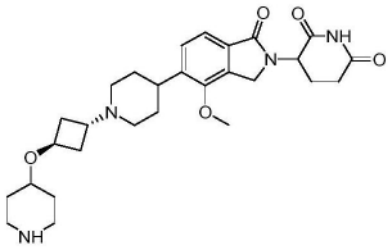
[0787] 步骤10:4-((1r,3r)-3-(4-(2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-4-甲氧基-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[0788] 

[0789] 向5-氨基-4-[4-甲氧基-1-氧代-5-(4-哌啶基)异吲哚啉-2-基]-5-氧代-戊酸叔丁酯(330mg,0.76mmol,1当量)和4-((1s,3s)-3-((叔丁基磺酰基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-

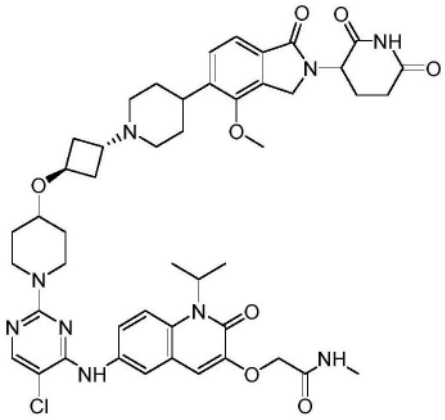
甲酸苄酯(339mg,0.84mmol,1.1当量)于乙腈(10mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(296mg,2.29mmol,0.3mL,3当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(100mL)稀释。将有机层用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18(250*70mm,10um);流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:10%-40%,20分钟)纯化,以获得呈黄色油的标题化合物(290mg,0.42mmol,55%产率)。MS(ESI)m/z:685.3[M+1]$^+$。

[0790] 步骤11:3-(4-甲氧基-1-氧代-5-(1-((1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)环丁基)哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[0791] 

[0792] 将4-((1r,3r)-3-(4-(2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-4-甲氧基-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(290mg,0.42mmol,1当量)和[(1R,4S)-7,7-二甲基-2-氧代-降冰片烷-1-基]甲磺酸(245mg,1.06mmol,2.5当量)于乙腈(10mL)中的混合物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物用N,N-二异丙基乙胺碱化,并且然后在减压下浓缩,以得到残余物。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。获得呈无色胶的标题化合物(260mg,0.41mmol,98%产率,三氟乙酸盐)。MS(ESI)m/z:529.3[M+18]$^+$。

[0793] 步骤12:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-乙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

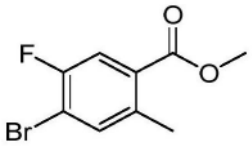
[0794] 

[0795] 向3-(4-甲氧基-1-氧代-5-(1-((1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)环丁基)哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(260mg,0.41mmol,1当量,三氟乙酸盐)和2-[[6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(181mg,0.41mmol,1当量)于二甲亚砜(3mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(161mg,1.25mmol,0.2mL,3当量)。将混合物在120℃下搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到

残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10um;流动相:[水(0.1% TFA)-ACN];B%:18%-48%,10分钟)纯化。获得呈白色固体的标题化合物(47.8mg,0.05mmol,12%产率,98%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.9(s,1H),8.83(s,1H),8.05(s,1H),8.01-7.92(m,2H),7.69(s,2H),7.40(s,2H),7.03(s,1H),5.59-5.19(m,1H),5.10(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),4.70-4.60(m,1H),4.55(s,2H),4.50-4.42(m,1H),4.24-4.11(m,2H),3.91(s,3H),3.54(br s,1H),3.30(s,3H),3.27-3.19(m,2H),3.05-2.86(m,4H),2.68(d,J=4.4Hz,3H),2.65-2.59(m,2H),2.16(br s,2H),2.04-19.6(m,3H),1.88-1.76(m,4H),1.72-1.66(m,3H),1.58(d,J=7.2Hz,6H),1.43-1.33(m,2H).MS(ESI)m/z:910.2[M+1]$^+$。

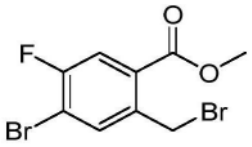
[0796] 实例24:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物79)

[0797] 步骤1:4-溴-5-氟-2-甲基-苯甲酸甲酯的制备

[0798] 

[0799] 在20℃下,向4-溴-5-氟-2-甲基-苯甲酸(10.50g,45.06mmol,1.00当量)于二甲基甲酰胺(110mL)中的溶液中添加碳酸钾(15.57g,112.64mmol,2.50当量)和碘甲烷(19.19g,135.17mmol,8.4mL,3.00当量),并将混合物在20℃下搅拌2小时。薄层色谱法(二氯甲烷:甲醇=10:1)显示反应完成。将混合物过滤,并将滤液用水(600mL)稀释,并且用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层用水(600mL x 2)、盐水(600mL x 2)洗涤,经硫酸钠干燥,并且然后在减压下浓缩,以得到呈黄色油的4-溴-5-氟-2-甲基-苯甲酸甲酯(11.00g,44.52mmol,99%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.68(d,J=9.2Hz,1H),7.46(d,J=6.4Hz,1H),3.91(s,3H),2.56(s,3H)。

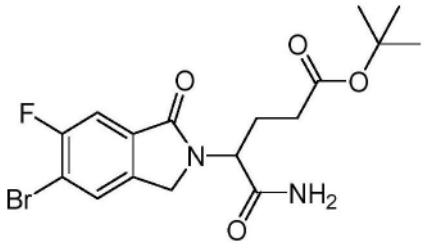
[0800] 步骤2:4-溴-2-(溴甲基)-5-氟-苯甲酸甲酯的制备

[0801] 

[0802] 在20℃下,向4-溴-5-氟-2-甲基-苯甲酸甲酯(11g,44.52mmol,1.00当量)于二氯乙烷(150mL)中的溶液中添加N-溴代琥珀酰亚胺(8.72g,48.98mmol,1.10当量)和2,2-偶氮双异丁腈(731mg,4.45mmol,0.10当量),并将混合物温热至80℃。将混合物在80℃下搅拌6小时。薄层色谱法(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示反应完成。将混合物过滤,并将滤液用饱和硫代硫酸钠(500mL)稀释,并用二氯甲烷(300mL)萃取。将有机层用水(500mL x 2)、盐水(500mL x 2)洗涤,经硫酸钠干燥,并且然后在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=30:1至20:1)纯化,以得到呈无色油的4-溴-2-(溴甲基)-5-氟-苯甲酸甲酯(13.00g,39.88mmol,90%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.75-7.67(m,2H),4.89(s,2H),3.95(s,3H)。

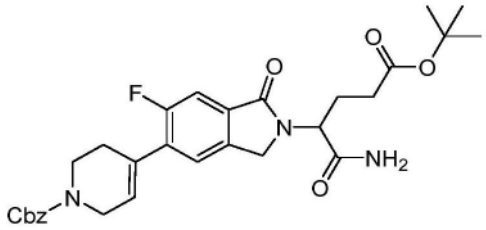
[0803] 步骤3:5-氨基-4-(5-溴-6-氟-1-氧代-异吲哚啉-2-基)-5-氧代-戊酸叔丁酯的制

备

[0804] 

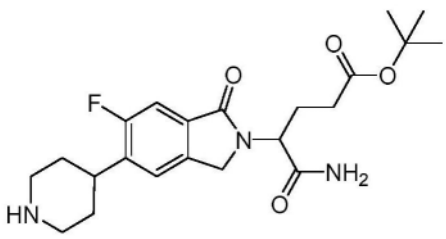
[0805] 在80℃下,向4-溴-2-(溴甲基)-5-氟-苯甲酸甲酯(2.00g,6.14mmol,1.00当量)于二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中添加二异丙基乙胺(3.17g,24.54mmol,4.3mL,4.00当量)和4,5-二氨基-5-氧代-戊酸叔丁酯(1.24g,6.14mmol,1.00当量),并将混合物在80℃下搅拌12小时。薄层色谱法(二氯甲烷:甲醇=20:1)显示反应完成。将混合物用水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(100mL)萃取。将有机层用水(100mL x 2mL)、盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且然后在减压下浓缩,以得到浅黄色固体。将固体用石油醚:乙酸乙酯(80mL,3:1)研磨,以得到呈白色固体的5-氨基-4-(5-溴-6-氟-1-氧代-异吲哚啉-2-基)-5-氧代-戊酸叔丁酯(4.50g,10.84mmol,88%产率)。δ:8.02(d,J=6.0Hz,1H),7.72-7.54(m,2H),7.24(s,1H),4.79-4.67(m,1H),4.65-4.55(m,1H),4.52-4.35(m,1H),2.23-2.09(m,3H),2.05-1.90(m,1H),1.33(s,9H)。

[0806] 步骤4:4-[2-(4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基)-6-氟-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸苄酯的制备

[0807] 

[0808] 类似于实例23步骤5制备标题化合物。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=5:1至0:1)纯化,以得到呈浅棕色固体的4-[2-(4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基)-6-氟-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸苄酯(2.20g,3.91mmol,81%产率,98%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.47(d,J=9.6Hz,1H),7.44-7.28(m,6H),6.40(s,1H),5.97(d,J=9.6Hz,1H),5.54(s,1H),5.19(s,2H),4.90(dd,J=6.4,8.4Hz,1H),4.58-4.48(m,1H),4.45-4.36(m,1H),4.18(d,J=2.4Hz,2H),3.72(t,J=5.2Hz,2H),2.53(br s,2H),2.43-2.09(m,4H),1.42(s,9H).MS(ESI)m/z:552.2[M+1]$^+$。

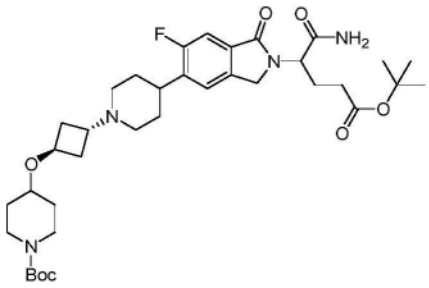
[0809] 步骤5:5-氨基-4-[6-氟-1-氧代-5-(4-哌啶基)异吲哚啉-2-基]-5-氧代-戊酸叔丁酯的制备

[0810] 

[0811] 类似于实例23步骤6制备标题化合物。粗产物(720mg,1.72mmol,95%产率)无需进

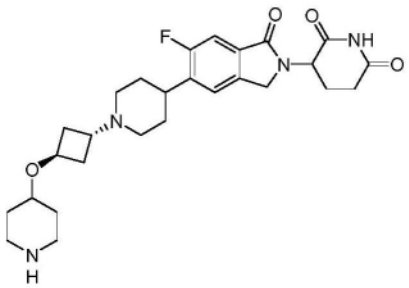
一步纯化即可用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.66-7.51(m,2H),7.42(d,J＝9.2Hz,1H),7.20(s,1H),4.76-4.67(m,1H),4.62-4.51(m,1H),4.47-4.36(m,1H),3.12-2.93(m,3H),2.66(t,J＝11.2Hz,2H),2.16(s,3H),2.00-1.94(m,1H),1.78-1.55(m,4H),1.32(s,9H).MS(ESI)m/z:420.2[M+1]$^+$。

[0812] 步骤6:4-((1r,3r)-3-(4-(2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[0813] 

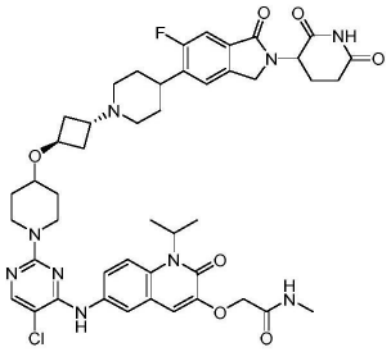
[0814] 类似于实例23步骤10制备标题化合物。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯＝1:1至二氯甲烷:甲醇＝20:1)纯化,以得到呈浅黄色油的标题产物(600mg,0.89mmol,53%产率)。MS(ESI)m/z:673.3[M+1]$^+$。

[0815] 步骤7:3-(6-氟-1-氧代-5-(1-((1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)环丁基)哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[0816] 

[0817] 类似于实例23步骤11制备标题化合物。将粗产物通过制备型高效液相色谱法(柱:3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:2%-32%,7分钟)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(200mg,0.33mmol,56%产率,三氟乙酸盐)。MS(ESI)m/z:613.2[M+1]$^+$。

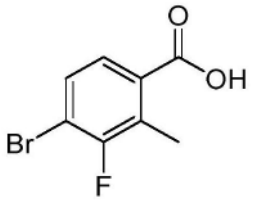
[0818] 步骤8:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[0819] 

[0820] 类似于实例23步骤12制备标题化合物。将粗产物通过制备型高效液相色谱法(柱:Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10um;流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:11%-41%,10分钟)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(77.4mg,25%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.00(s,1H),8.83(s,1H),8.16(s,1H),8.05(s,1H),7.99-7.90(m,2H),7.69(s,2H),7.62(d,J=6.0Hz,1H),7.50-7.43(m,1H),7.03(s,1H),5.64-5.18(m,1H),5.16-5.05(m,1H),4.61-4.50(m,2H),4.47-4.39(m,1H),4.33-4.26(m,1H),4.22-4.16(m,1H),4.15-4.07(m,2H),3.57-3.50(m,1H),3.24(t,J=10.4Hz,2H),3.02(d,J=10.4Hz,2H),2.94-2.86(m,2H),2.68(d,J=4.8Hz,3H),2.64-2.58(m,2H),2.42-2.36(m,2H),2.21-2.14(m,2H),2.03-1.98(m,2H),1.86-1.79(m,4H),1.77-1.69(m,4H),1.57(d,J=6.8Hz,6H),1.43-1.34(m,2H)。

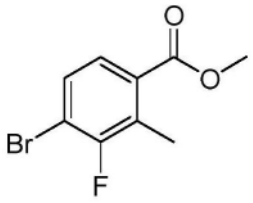
[0821] 实例25:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物81)

[0822] 步骤1:4-溴-3-氟-2-甲基-苯甲酸的制备

[0823] 

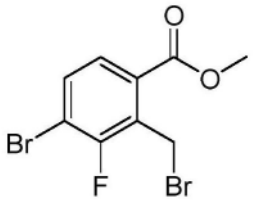
[0824] 在-70℃下,向4-溴-3-氟-苯甲酸(20.00g,91.32mmol,1.00当量)于四氢呋喃(200mL)中的溶液中添加二异丙基氨基锂(2M,96.0mL,2.10当量),并将混合物在-70℃下搅拌1小时。然后,在-70℃下添加碘甲烷(38.89g,273.96mmol,17.1mL,3.00当量)。然后,将混合物温热至20℃,并将混合物在20℃下搅拌12小时。将混合物用饱和氯化铵溶液(400mL)淬灭,并用乙酸乙酯(400mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,并且然后在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的4-溴-3-氟-2-甲基-苯甲酸(16.00g,68.66mmol,75%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.55-7.47(m,1H),7.46-7.36(m,1H),2.42(d,J=2.0Hz,3H)。

[0825] 步骤2:4-溴-3-氟-2-甲基-苯甲酸甲酯的制备

[0826] 

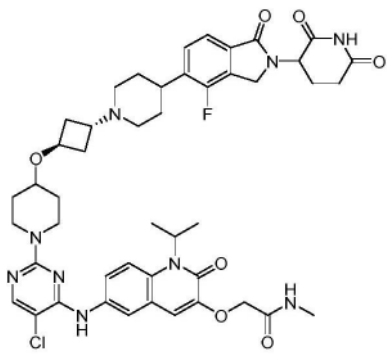
[0827] 在20℃下,向4-溴-3-氟-2-甲基-苯甲酸(14.00g,60.08mmol,1.00当量)于甲醇(100mL)中的溶液中添加亚硫酰氯(42.88g,360.46mmol,26.1mL,6.00当量),并将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物用饱和碳酸氢钠溶液(1000mL)淬灭,并用乙酸乙酯(500mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并且然后在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化,以得到呈无色油的4-溴-3-氟-2-甲基-苯甲酸甲酯(6.00g,24.09mmol,40%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.58-7.52(m,1H),7.45-7.39(m,1H),3.90(s,3H),2.53(d,J=2.6Hz,3H)。

[0828] 步骤3:4-溴-2-(溴甲基)-3-氟-苯甲酸甲酯的制备

[0829] 

[0830] 在20℃下,向4-溴-3-氟-2-甲基-苯甲酸甲酯(6.20g,25.10mmol,1.00当量)于二氯乙烷(70mL)中的溶液中添加N-溴代琥珀酰亚胺(4.91g,27.60mmol,1.10当量)和2,2-偶氮双异丁腈(412.09mg,2.51mmol,0.10当量),并将混合物温热至80℃。将混合物在80℃下搅拌6小时。将混合物过滤,并将滤液用饱和硫代硫酸钠溶液(100mL)稀释,并用二氯甲烷(50mL)萃取。将有机层用水(100mL x 2)、盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且然后在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=30:1至20:1)纯化,以得到呈无色油的4-溴-2-(溴甲基)-3-氟-苯甲酸甲酯(7.00g,21.48mmol,86%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.71-7.62(m,1H),7.62-7.51(m,1H),5.00(s,2H),3.96(s,3H)。

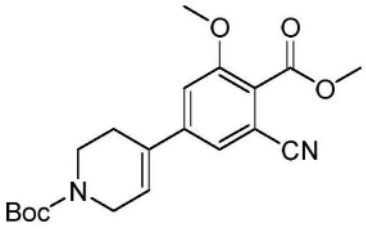
[0831] 步骤4-9:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[0832] 

[0833] 用本实例的步骤3中制备的材料,按照步骤3-8,类似于实例24制备实施例25。将粗产物通过制备型高效液相色谱法(柱:Phenomenex Synergi C18150*25mm*10um;流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:11%-41%,10分钟)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(83.5mg,22%产率,甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.00(s,1H),8.83(s,1H),8.18(s,1H),8.04(s,1H),7.99-7.91(m,2H),7.69(s,2H),7.61-7.47(m,2H),7.03(s,1H),5.58-5.15(m,1H),5.11(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),4.59-4.50(m,3H),4.37(d,J=17.4Hz,1H),4.24-4.06(m,3H),3.56-3.51(m,1H),3.24(t,J=10.4Hz,2H),3.01(d,J=10.0Hz,2H),2.97-2.82(m,3H),2.68(d,J=4.8Hz,3H),2.60(d,J=16.0Hz,1H),2.46-2.39(m,1H),2.21-2.13(m,2H),2.05-1.96(m,3H),1.87-1.79(m,4H),1.78-1.69(m,4H),1.57(d,J=6.8Hz,6H),1.43-1.34(m,2H).MS(ESI)m/z:748.2$[M+1]^+$。

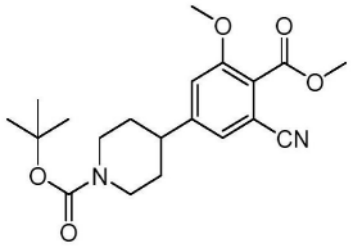
[0834] 实例26:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物103)

[0835] 步骤1:4-(3-氰基-5-甲氧基-4-甲氧基羰基-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[0836] 

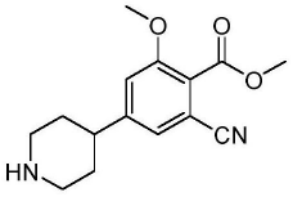
[0837] 在氮气下,向2-氰基-6-甲氧基-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁基磺酰基)苯甲酸甲酯(4g,8.45mmol,1当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(2.87g,9.30mmol,1.1当量)于二噁烷(40mL)和水(8mL)中的溶液中添加氟化铯(3.21g,21.13mmol,2.5当量)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(618mg,0.84mmol,0.1当量)。将反应混合物在80℃下搅拌6小时。向混合物中添加水(100mL),将水相用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=100:1至1:1)纯化,以得到获得呈黄色固体的标题产物(2.9g,7.79mmol,92%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.21(s,1H),7.06(s,1H),6.09(br s,1H),4.09-4.02(m,2H),3.91(s,3H),3.85(s,3H),3.58(br t,J=5.6Hz,2H),2.43(br s,2H),1.42(s,9H)。MS(ESI)m/z:373.1[M+1]$^{+}$。

[0838] 步骤2:4-(3-氰基-5-甲氧基-4-甲氧基羰基-苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[0839] 

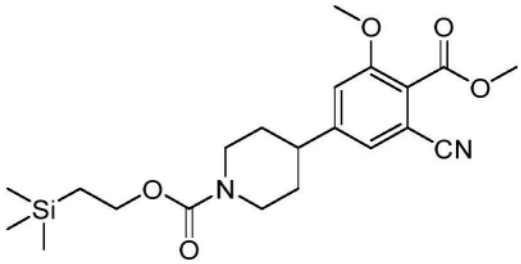
[0840] 在氮气下,向4-(3-氰基-5-甲氧基-4-甲氧基羰基-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(2.9g,7.79mmol,1当量)于四氢呋喃(20mL)和乙醇(60mL)中的溶液中添加钯/活性炭催化剂(300mg,10%纯度)。将反应混合物在氢气(50Psi)下在30℃下搅拌12小时。将混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。获得呈黄色油的期望产物(2.8g,7.48mmol,96%产率)。MS(ESI)m/z:375.1[M+1]$^{+}$。

[0841] 步骤3:2-氰基-6-甲氧基-4-(哌啶-4-基)苯甲酸甲酯的制备

[0842] 

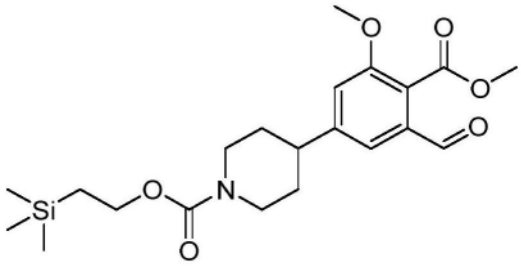
[0843] 向4-(3-氰基-5-甲氧基-4-甲氧基羰基-苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.3g,6.14mmol,1当量)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加三氟乙酸(7.70g,67.53mmol,5mL,10.99当量)。将反应混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩。获得呈黄色油的2-氰基-6-甲氧基-4-(哌啶-4-基)苯甲酸甲酯(2.3g,5.92mmol,96%产率,三氟乙酸盐)。MS(ESI)m/z:275.4[M+1]$^{+}$。

[0844] 步骤4:4-(3-氰基-5-甲氧基-4-甲氧基羰基-苯基)哌啶-1-甲酸2-三甲基硅基乙酯的制备

[0845] 

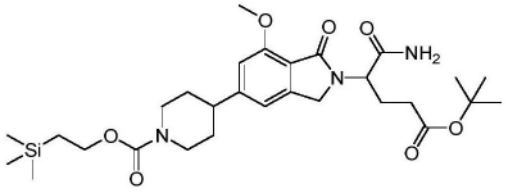
[0846] 向2-氰基-6-甲氧基-4-(4-哌啶基)苯甲酸甲酯(2.3g,5.92mmol,1当量,三氟乙酸盐)于四氢呋喃(20mL)和水(20mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(2.49g,29.61mmol,5当量)和2-三甲基硅基乙基碳酸(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯(1.84g,7.11mmol,1.2当量)。将反应混合物在20℃下搅拌12小时。向混合物中添加水(20mL),将水相用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=100:1至5:1)纯化。获得呈浅黄色油的期望产物(1.3g,3.11mmol,52%产率)。δ:7.14(s,1H),7.00(s,1H),4.34(br d,J=12.0Hz,2H),4.25-4.18(m,2H),3.98(s,3H),3.90(s,3H),2.86(br t,J=12.4Hz,2H),2.73(tt,J=3.6,12.0Hz,1H),1.85(br d,J=12.8Hz,2H),1.64-1.56(m,2H),1.12-0.99(m,2H),0.06(s,9H)

[0847] 步骤5:4-(3-甲酰基-5-甲氧基-4-甲氧基羰基-苯基)哌啶-1-甲酸2-三甲基硅基乙酯的制备

[0848] 

[0849] 向4-(3-氰基-5-甲氧基-4-甲氧基羰基-苯基)哌啶-1-甲酸2-三甲基硅基乙酯(1.3g,3.11mmol,1当量)于吡啶(10mL)、乙酸(5mL)和水(4mL)中的溶液中添加磷酸二氢钠水合物(2.14g,15.53mmol,5当量)和雷尼镍(Raney-Ni)(266mg,3.11mmol,1当量)。将反应混合物在50℃下在氮气下搅拌2小时。将混合物过滤,并且将滤液用水(50mL)稀释。将水相用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL x 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。获得呈黄色油的4-(3-甲酰基-5-甲氧基-4-甲氧基羰基-苯基)哌啶-1-甲酸2-三甲基硅基乙酯(1.3g,粗产物)。MS(ESI)m/z:444.1[M+23]$^+$。

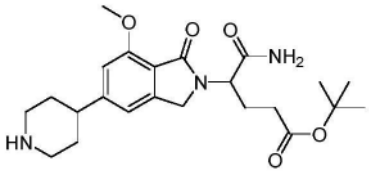
[0850] 步骤6:4-[2-(4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基)-7-甲氧基-1-氧代-异吲哚啉-5-基]哌啶-1-甲酸2-三甲基硅基乙酯的制备

[0851] 

[0852] 向4-(3-甲酰基-5-甲氧基-4-甲氧基羰基-苯基)哌啶-1-甲酸2-三甲基硅基乙酯(1.3g,3.08mmol,1当量)、4,5-二氨基-5-氧代-戊酸叔丁酯(624mg,3.08mmol,1当量)于甲醇(10mL)和1,2-二氯乙烷(10mL)中的溶液中添加乙酸(185mg,3.08mmol,1当量),将混合物

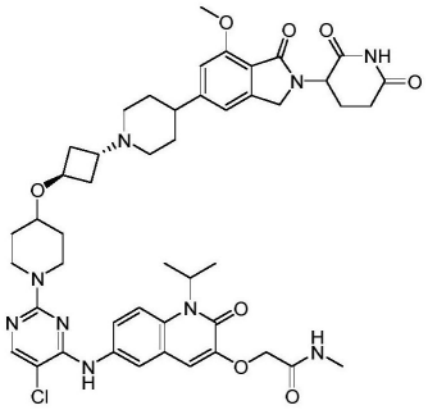
在40℃下搅拌0.5小时。然后,向混合物中添加氰基硼氢化钠(387mg,6.17mmol,2当量),将反应混合物在40℃下搅拌11.5小时。向混合物中添加水(50mL),将水相用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL x 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=10:1至0:1)纯化,以得到呈浅黄色固体的期望产物(660mg,1.09mmol,35%产率,95%纯度)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:6.91(s,1H),6.78-6.63(m,2H),5.71(br s,1H),4.81(br t,J=7.2Hz,1H),4.54-4.45(m,1H),4.42-4.27(m,3H),4.25-4.18(m,2H),3.96(s,3H),2.95-2.70(m,3H),2.38-2.05(m,5H),1.85(br d,J=11.6Hz,2H),1.64(br d,J=11.2Hz,2H),1.39(s,9H),1.07-0.99(m,2H),0.05(s,9H).MS(ESI)m/z:576.4[M+1]$^+$。

[0853] 步骤7:5-氨基-4-[7-甲氧基-1-氧代-5-(4-哌啶基)异吲哚啉-2-基]-5-氧代-戊酸叔丁酯的制备

[0854] 

[0855] 向4-[2-(4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基)-7-甲氧基-1-氧代-异吲哚啉-5-基]哌啶-1-甲酸2-三甲基硅基乙酯(660mg,1.15mmol,1当量)于四丁基氟化铵(1M,3mL,2.62当量)中的溶液中。将反应混合物在30℃下搅拌12小时。向混合物中添加水(20mL),将水相用乙酸乙酯(20mL x3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL x 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(二氯甲烷:甲醇=100:1至8:1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(400mg,0.92mmol,80%产率)。MS(ESI)m/z:432.2[M+1]$^+$

[0856] 步骤7-9:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

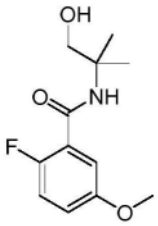
[0857] 

[0858] 使用5-氨基-4-[7-甲氧基-1-氧代-5-(4-哌啶基)异吲哚啉-2-基]-5-氧代-戊酸叔丁酯,通过实例24步骤6-8,类似于实例24制备实例26。将粗产物通过制备型HPLC(柱:Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3um;流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:15%-45%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的实例26(36.5mg,4%产率,甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.95(s,1H),8.85(s,1H),8.05(s,1H),7.96(s,2H),7.70(s,2H),

7.02(d,J＝9.6Hz,2H),6.92(s,1H),5.56-5.52(m,1H),5.02(dd,J＝5.2,13.2Hz,1H),4.55(s,2H),4.37-4.29(m,1H),4.25-4.08(m,4H),3.90-3.84(m,3H),3.59-3.40(m,1H),3.29-3.16(m,2H),3.07(br d,J＝8.8Hz,2H),3.01-2.84(m,2H),2.71-2.53(m,4H),2.48-2.35(m,1H),2.33-2.32(m,1H),2.23-2.10(m,2H),2.04(br s,2H),2.00-1.89(m,2H),1.89-1.68(m,7H),1.58(d,J＝6.8Hz,6H),1.45-1.37(m,2H).MS(ESI)m/z:910.3[M+1]$^+$。

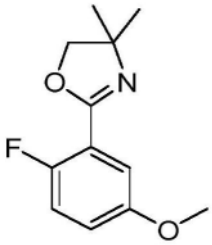
[0859] 实例27:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-4-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物128)

[0860] 步骤1:2-氟-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-5-甲氧基-苯甲酰胺的制备

[0861] 

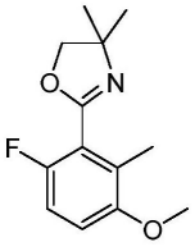
[0862] 将2-氟-5-甲氧基-苯甲酸(1g,5.88mmol,1当量)和亚硫酰氯(5mL)的混合物在85℃下搅拌1小时。然后,将混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物溶解于二氯甲烷(15mL)中,然后在0℃下添加2-氨基-2-甲基-丙-1-醇(1.05g,11.76mmol,1.1mL,2当量)于二氯甲烷(12mL)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物溶于乙酸乙酯中并过滤,将滤液用10％氯化氢、水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝10/1至1:1)纯化,以得到呈黄色油的期望产物(1.35g,5.60mmol,95％产率)。

[0863] 步骤2:2-(2-氟-5-甲氧基-苯基)-4,4-二甲基-5H-噁唑

[0864] 

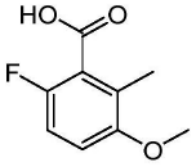
[0865] 在0℃下,向2-氟-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-5-甲氧基-苯甲酰胺(1.2g,4.97mmol,1当量)于二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加亚硫酰氯(2.38g,1.5mL)。将混合物在25℃下搅拌20分钟。TLC显示反应完成。将反应混合物通过添加饱和碳酸氢钠溶液50mL淬灭,并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物无需进一步纯化即可用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物2-(2-氟-5-甲氧基-苯基)-4,4-二甲基-5H-噁唑(1.1g,4.93mmol,99％产率)。

[0866] 步骤3:2-(6-氟-3-甲氧基-2-甲基-苯基)-4,4-二甲基-5H-噁唑

[0867] 

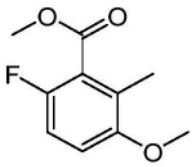
[0868] 在-78℃下,向2-(2-氟-5-甲氧基-苯基)-4,4-二甲基-5H-噁唑(1g,4.48mmol,1当量)于四氢呋喃(30mL)中的溶液中添加正丁基锂(2.5M,2.3mL,1.3当量)。将混合物在-78℃下搅拌0.5小时。然后,在-78℃下添加碘甲烷(3.18g,22.40mmol,1.4mL,5当量),并将混合物在-78℃下搅拌20分钟。将反应混合物通过添加氯化氢(4N)100mL淬灭,并且然后用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18(250*70mm,10um);流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:10%-45%,20分钟)纯化。获得呈黄色油的化合物2-(6-氟-3-甲氧基-2-甲基-苯基)-4,4-二甲基-5H-噁唑(530mg,2.23mmol,50%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.28-7.08(m,2H),4.07(s,2H),3.79(s,3H),2.13(s,3H),1.30(s,6H)。MS(ESI)m/z:237.9$[M+1]^+$

[0869] 步骤4:WX-ARV-DS-021L-4,6-氟-3-甲氧基-2-甲基-苯甲酸的制备

[0870] 

[0871] 向2-(6-氟-3-甲氧基-2-甲基-苯基)-4,4-二甲基-5H-噁唑(10g,42.15mmol,1当量)于丙酮(50mL)中的溶液中添加碳酸钾(17.47g,126.44mmol,3当量)和碘甲烷(59.82g,421.46mmol,26.2mL,10当量)。将混合物在25℃下搅拌15小时。然后,将混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物溶解于甲醇(50mL)和氢氧化钠水溶液1N(200mL)中。将混合物在75℃下搅拌3小时。将反应混合物通过添加氯化氢(6N)100mL淬灭,并且然后用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物无需进一步纯化即可用于下一步骤。获得呈白色固体的化合物6-氟-3-甲氧基-2-甲基-苯甲酸(5.1g,27.69mmol,66%产率)。^{1}HNMR(400MHz,CDCl3)δ:7.08-6.81(m,2H),3.91(s,1H),3.86(s,2H),2.36(s,3H).(ESI)m/z:185.1$[M+1]^+$。

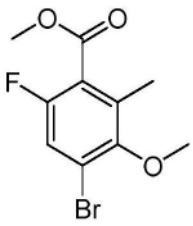
[0872] 步骤5:6-氟-3-甲氧基-2-甲基-苯甲酸甲酯的制备

[0873] 

[0874] 向6-氟-3-甲氧基-2-甲基-苯甲酸(8.5g,46.15mmol,1当量)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中添加碳酸钾(19.14g,138.46mmol,3当量)和碘甲烷(19.65g,138.46mmol,8.6mL,3当量)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液500mL稀释,并用乙酸乙酯(500mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水50mL洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=50/1

至20:1)纯化,以得到呈无色油的期望产物(7.6g,38.35mmol,83%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.02-6.78(m,2H),3.96(s,3H),3.83(s,3H),2.23(s,3H)。

[0875] 步骤6:4-溴-6-氟-3-甲氧基-2-甲基-苯甲酸甲酯的制备

[0876] 

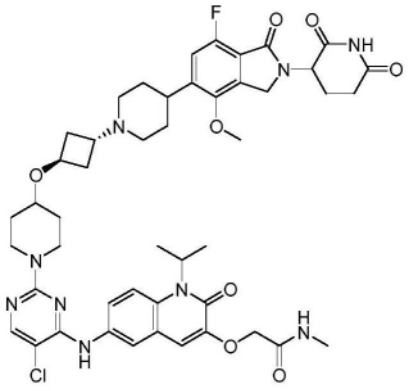
[0877] 在0℃下,向6-氟-3-甲氧基-2-甲基-苯甲酸甲酯(1.9g,9.59mmol,1当量)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中添加n-溴代琥珀酰亚胺(1.71g,9.59mmol,1当量)。将混合物在70℃下搅拌12小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠100mL稀释,并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水50mL洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=50/1至20:1)纯化,以得到呈黄色油的期望产物(0.9g,3.25mmol,17%产率)。MS(ESI)m/z:279.0[M+1]$^+$。

[0878] 步骤7:4-溴-2-(溴甲基)-6-氟-3-甲氧基-苯甲酸甲酯的制备

[0879]

[0880] 向4-溴-6-氟-3-甲氧基-2-甲基-苯甲酸甲酯(200mg,0.72mmol,1当量)于过溴甲烷(perbromomethane)(3mL)中的溶液中添加n-溴代琥珀酰亚胺(167mg,0.94mmol,1.3当量)和偶氮双异丁腈(50mg,0.29mmol,0.4当量)。将混合物在80℃下搅拌1小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠100mL稀释,并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水50mL洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物,将所述残余物通过制备型TLC(20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,以得到呈黄色油的期望产物(150mg,0.42mmol,58%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.28(d,J=8.4Hz,1H),4.69(s,2H),3.90(d,J=7.6Hz,6H)。

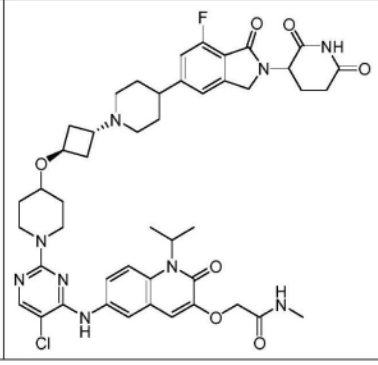
[0881] 步骤8-13:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-4-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[0882] 

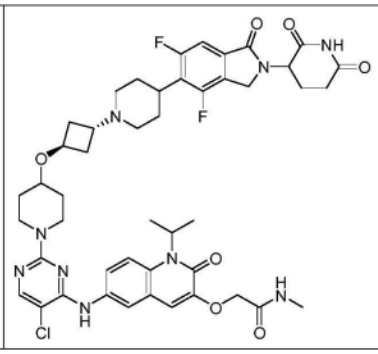
[0883] 用本实例的步骤7中制备的材料,按照步骤3-8,类似于实例24制备实施例27。将粗产物通过制备型HPLC(柱:Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:15%-45%,10分钟)纯化,以得到呈灰白色固体的期望产物(50.1mg,0.05mmol,30%产率,甲酸盐)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.01(s,1H),8.84(s,1H),8.25(s,1H),8.05(s,1H),8.00-7.89(m,2H),7.70(s,2H),7.21(br d,J=10.4Hz,1H),7.03(s,1H),5.33(br s,1H),5.07(br dd,J=4.8,13.2Hz,1H),4.64-4.51(m,3H),4.42(br d,J=17.6Hz,1H),4.23-4.06(m,3H),3.84(s,3H),3.54(br s,1H),3.29-3.24(m,1H),3.04-2.80(m,6H),2.69(d,J=4.8Hz,3H),2.62(br s,2H),2.40(br s,1H),2.21-2.10(m,2H),2.01(br d,J=7.2Hz,3H),1.89-1.77(m,3H),1.73-1.65(m,4H),1.58(d,J=6.8Hz,6H),1.46-1.36(m,2H).MS(ESI)m/z:928.4[M+1]$^+$。

[0884] 使用与在实例22-27中找到的方法类似的方法制备以下实例:

[0885]

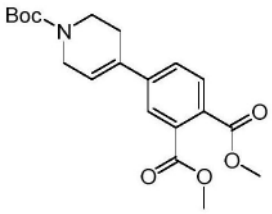
化合物	结构
92	

[0886]

116	

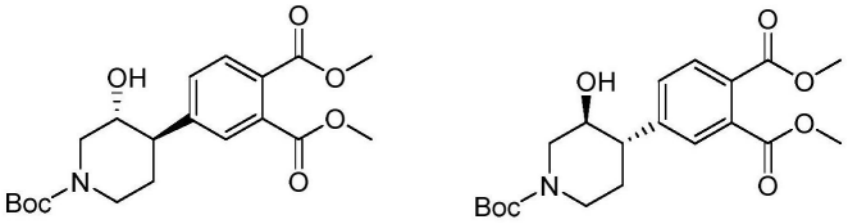
[0887] 实例30:2-((6-((5-氯-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺和2-((6-((5-氯-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物118)

[0888] 步骤1:4-(1-叔丁氧基羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯-1,2-二甲酸二甲酯的制备

[0889] 

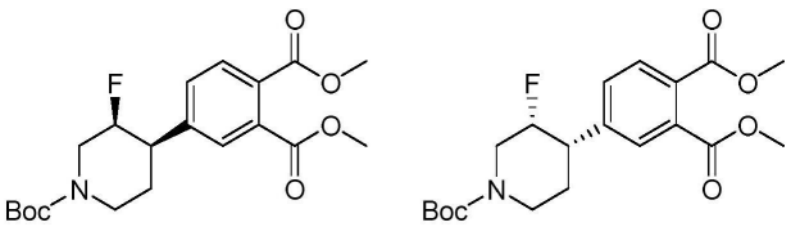
[0890] 将4-溴苯-1,2-二甲酸二甲酯(5g,18.31mmol,1当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(6.79g,21.97mmol,1.2当量)、二叔丁基(环戊基)膦;二氯钯;铁(1g,1.53mmol,8.38e-2当量)和氟化铯(8.34g,54.93mmol,3当量)于二噁烷(50mL)和水(5mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后将所述混合物在氮气气氛下在100℃下搅拌3小时。将反应混合物过滤并用水400mL稀释,并且用乙酸乙酯(200mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/0至20/1)纯化,以得到呈黄色的期望产物(6g,15.98mmol,87%产率)。MS(ESI)m/z:376.4[M+1]$^+$。

[0891] 步骤2:4-((3R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-3-羟基哌啶-4-基)邻苯二甲酸二甲酯和4-((3S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-3-羟基哌啶-4-基)邻苯二甲酸二甲酯的制备

[0892] 

[0893] 在0℃下,向4-(1-叔丁氧基羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯-1,2-二甲酸二甲酯(3.3g,8.79mmol,1当量)于四氢呋喃(30mL)中的溶液中添加硼;甲基硫烷基甲烷(10M,1.9mL,2.2当量),然后将混合物在25℃下搅拌2小时。之后,在0℃下添加钠;3-氧负离子基二氧硼杂环己烷;四水合物(4.06g,26.37mmol,5.1mL,3当量)于水(20mL)中的溶液,然后将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用饱和亚硫酸钠溶液(50mL)淬灭,并将混合物用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至1/1)纯化。将期望产物分离为含有反式异构体的混合物的黄色油(2.8g,7.12mmol,81%产率)。^{1}NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.74(d,J=8.0Hz,1H),7.61(s,1H),7.44(d,J=8.0Hz,1H),4.50-4.35(m,1H),4.27-4.17(m,1H),3.91(d,J=3.2Hz,6H),3.80-3.67(m,1H),2.85-2.71(m,1H),2.70-2.60(m,2H),1.88-1.77(m,1H),1.65-1.60(m,1H),1.49(s,9H)。

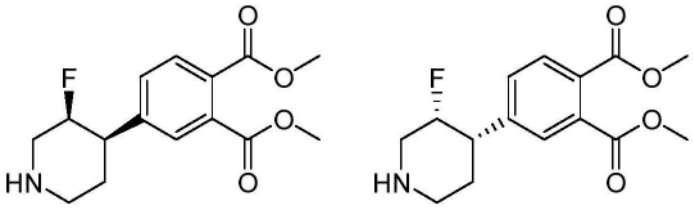
[0894] 步骤3:4-((3S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-3-氟哌啶-4-基)邻苯二甲酸二甲酯和4-((3R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-3-氟哌啶-4-基)邻苯二甲酸二甲酯的制备

[0895] 

[0896] 在-78℃下,向4-((3R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-3-羟基哌啶-4-基)邻苯二甲酸二

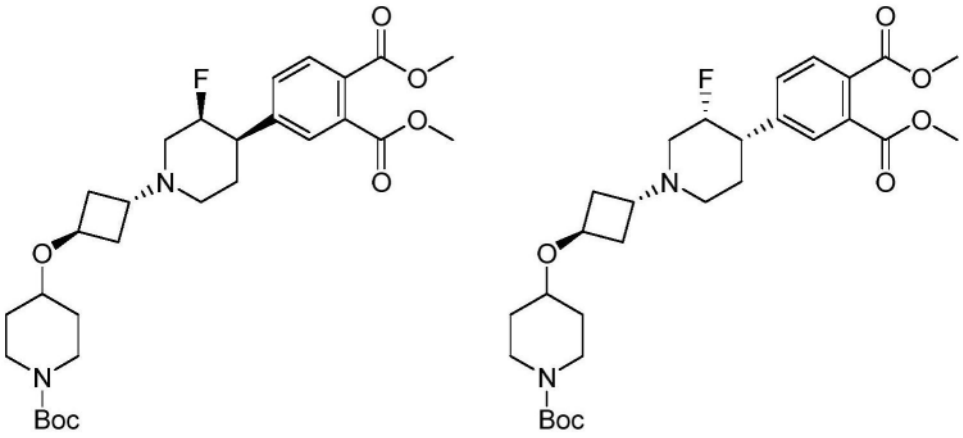
甲酯和4-((3S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-3-羟基哌啶-4-基)邻苯二甲酸二甲酯(2.3g,5.85mmol,1当量)于二氯甲烷(40mL)中的溶液中滴加2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(三氟-λ^4-磺酰基)乙胺(1.94g,8.77mmol,1.9mL,1.5当量),然后将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)淬灭,并且将混合物用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至1/1)纯化,以得到含有顺式异构体的混合物的呈黄色油的期望产物(1.8g,4.55mmol,78%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.73(d,J=8.0Hz,1H),7.61(s,1H),7.47-7.40(m,1H),4.70-4.40(m,2H),4.30-4.15(m,1H),3.92(d,J=3.6Hz,6H),3.00-2.70(m,3H),1.95-1.85(m,1H),1.84-1.70(m,1H),1.49(s,9H).MS(ESI)m/z:418.2[M+23]$^+$。

[0897] 步骤4:4-((3S,4R)-3-氟哌啶-4-基)邻苯二甲酸二甲酯和4-((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基)邻苯二甲酸二甲酯的制备

[0898] 

[0899] 向4-((3S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-3-氟哌啶-4-基)邻苯二甲酸二甲酯和4-((3R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-3-氟哌啶-4-基)邻苯二甲酸二甲酯(4.00g,10.12mmol,1当量)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加三氟乙酸(30.80g,270.13mmol,20mL,26.70当量),然后将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物在真空中浓缩,将残余物用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)淬灭,并且将混合物用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。获得呈黄色油的期望产物混合物(2.5g,8.47mmol,84%产率)。MS(ESI)m/z:296.2[M+1]$^+$。

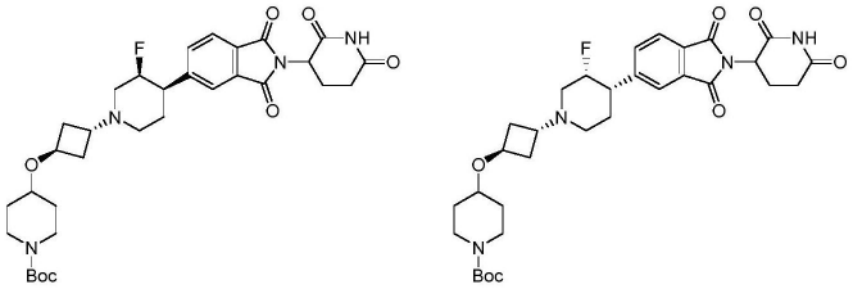
[0900] 步骤5:4-((3S,4R)-1-((1r,3S)-3-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氧基)环丁基)-3-氟哌啶-4-基)邻苯二甲酸二甲酯和4-((3R,4S)-1-((1r,3R)-3-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氧基)环丁基)-3-氟哌啶-4-基)邻苯二甲酸二甲酯的制备

[0901] 

[0902] 将4-[3-(三氟甲基磺酰氧基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.66g,6.60mmol,1.3当量)、4-((3S,4R)-3-氟哌啶-4-基)邻苯二甲酸二甲酯和4-((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基)邻苯二甲酸二甲酯(1.50g,5.08mmol,1当量)和N,N-二异丙基乙胺(1.97g,15.24mmol,

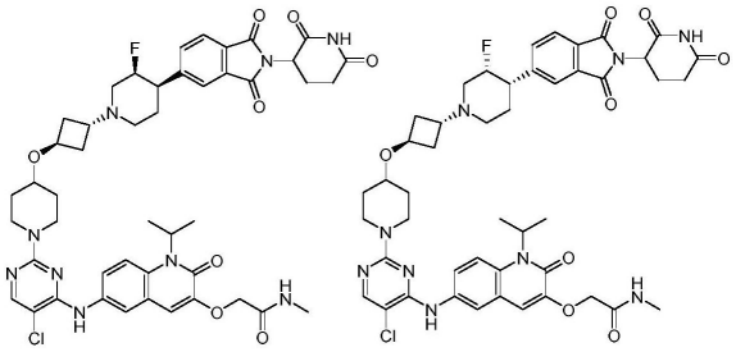
2.7mL,3当量)于乙腈(20mL)中的溶液在35℃下搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩以得到残余物,将所述残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至1/1)纯化,以得到呈黄色油的期望产物(1.6g,2.92mmol,57%产率)。MS(ESI)m/z:571.2[M+23]$^+$。

[0903] 步骤6:4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[0904] 

[0905] 在25℃下,向4-((3S,4R)-1-((1r,3S)-3-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氧基)环丁基)-3-氟哌啶-4-基)邻苯二甲酸二甲酯和4-((3R,4S)-1-((1r,3R)-3-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氧基)环丁基)-3-氟哌啶-4-基)邻苯二甲酸二甲酯(700mg,1.28mmol,1当量)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(420mg,2.55mmol,2当量)于吡啶(10mL)中的溶液中添加碘化锂(1.37g,10.21mmol,8当量),然后将混合物在130℃下搅拌12小时。将反应混合物在真空中浓缩,并通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至0/1)纯化,以得到呈黄色油的期望产物(500mg,0.82mmol,64%产率)。MS(ESI)m/z:613.3[M+1]$^+$。

[0906] 步骤7和8:2-((6-((5-氯-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺和2-((6-((5-氯-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

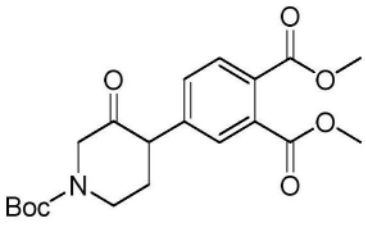
[0907] 

[0908] 用本实例的步骤6中制备的材料,按照步骤7-8,类似于实例24制备实施例30。将粗产物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:13%-43%,10分钟)纯化,以得到呈灰白色固体的期望产物(40.9mg,0.04mmol,31%产率,95%纯度)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.29(s,1H),8.84(s,1H),8.06(s,1H),7.98-7.92(m,2H),7.91-7.88(m,1H),7.87-7.83(m,2H),7.72-7.62(m,2H),7.02

(s,1H),5.60-5.10(m,2H),5.00-4.70(m,1H)4.54(s,2H),4.22-4.05(m,3H),3.60-3.45(m,1H),3.25-3.20(m,1H),3.05-2.80(m,4H),2.67(d,J＝4.8Hz,3H),2.64-2.56(m,2H),2.25-2.13(m,2H),2.10-1.96(m,4H),1.92-1.69(m,7H),1.57(d,J＝6.8Hz,6H),1.42-1.31(m,2H).MS(ESI)m/z:912.5[M]$^+$。

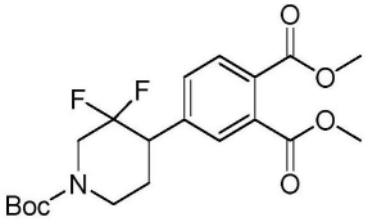
[0909] 实例31:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,3-二氟哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物137)

[0910] 步骤1:4-(1-叔丁氧基羰基-3-氧代-4-哌啶基)苯-1,2-二甲酸二甲酯的制备

[0911] 

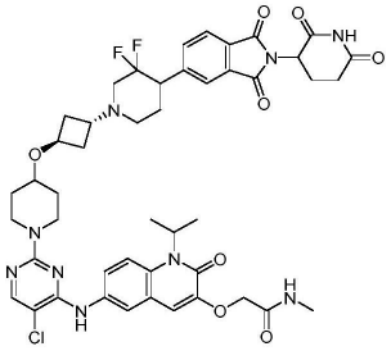
[0912] 在0℃下,向4-(1-叔丁氧基羰基-3-羟基-4-哌啶基)苯-1,2-二甲酸二甲酯(2g,5.08mmol,1当量)于二氯甲烷(40mL)中的溶液中添加戴斯-马丁试剂(Dess-Martin reagent)(3.23g,7.63mmol,1.5当量),然后将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)淬灭,并将混合物用乙酸乙酯(50Ml x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝20/1至1/1)纯化,以得到呈黄色油的4-(1-叔丁氧基羰基-3-氧代-4-哌啶基)苯-1,2-二甲酸二甲酯(1.4g,3.58mmol,70%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.74(d,J＝8.0Hz,1H),7.52-7.48(m,1H),7.35-7.30(m,1H),4.32-4.22(m,1H),4.10-3.98(m,2H),3.91(d,J＝1.6Hz,6H),3.77-3.68(m,1H),3.59-3.50(m,1H),2.38-2.17(m,2H),1.49(s,9H).MS(ESI)m/z:336.1[M-55]$^+$。

[0913] 步骤2:4-(1-叔丁氧基羰基-3,3-二氟-4-哌啶基)苯-1,2-二甲酸二甲酯的制备

[0914] 

[0915] 在-78℃下,向4-(1-叔丁氧基羰基-3-氧代-4-哌啶基)苯-1,2-二甲酸二甲酯(1.40g,3.58mmol,1当量)于二氯甲烷(40mL)中的溶液中滴加2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(三氟-λ^4-磺酰基)乙胺(1.98g,8.94mmol,2.0mL,2.5当量),然后将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)淬灭,并且将混合物用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Welch Ultimate XB-SiOH 250*50*10um;流动相:[己烷-EtOH(0.1% FA)];B%:1%-30%,15分钟)纯化,以得到期望产物黄色油(650mg,1.57mmol,44%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.73(d,J＝8.0Hz,1H),7.67(s,1H),7.50(d,J＝7.6Hz,1H),4.38-4.25(m,2H),3.92(s,6H),3.20-3.10(m,1H),3.05-2.70(m,2H),2.30-2.10(m,1H),1.95-1.80(m,1H),1.49(s,9H)。MS(ESI)m/z:436.3[M+23]$^+$。

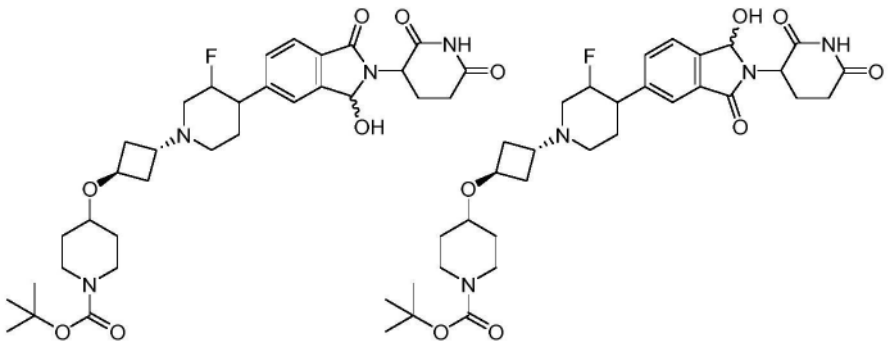
[0916] 步骤4-8:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,3-二氟哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

[0917] 

[0918] 通过用4-(1-叔丁氧基羰基-3,3-二氟-4-哌啶基)苯-1,2-二甲酸二甲酯(在本实例的步骤2中制备)替换实例30的步骤4中的4-((3S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-3-氟哌啶-4-基)邻苯二甲酸二甲酯和4-((3R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-3-氟哌啶-4-基)邻苯二甲酸二甲酯,类似于实例30制备实例31。将粗产物通过制备型HPLC(柱:Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3um;流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:25%-55%,10分钟)纯化,以得到呈白色固体的期望产物(19.3mg,0.02mmol,14%产率,100%纯度)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.12(s,1H),8.84(s,1H),8.04(s,1H),7.98-7.92(m,3H),7.86-7.80(m,2H),7.69(s,2H),7.02(s,1H),5.70-5.23(m,1H),5.20-5.10(m,1H),4.54(s,2H),4.25-4.05(m,3H),3.60-3.40(m,2H),3.25-3.14(m,3H),3.07-2.97(m,2H),2.95-2.82(m,1H),2.67(d,J=4.8Hz,3H),2.64-2.56(m,1H),2.28-2.09(m,5H),2.08-1.96(m,4H),1.91-1.77(m,3H),1.57(d,J=6.8Hz,6H),1.45-1.31(m,2H).MS(ESI)m/z:930.6[M]$^{+}$。

[0919] 实例32:2-((6-((5-氯-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)羟基)-N-甲基乙酰胺和2-((6-((5-氯-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)羟基)-N-甲基乙酰胺(化合物131)

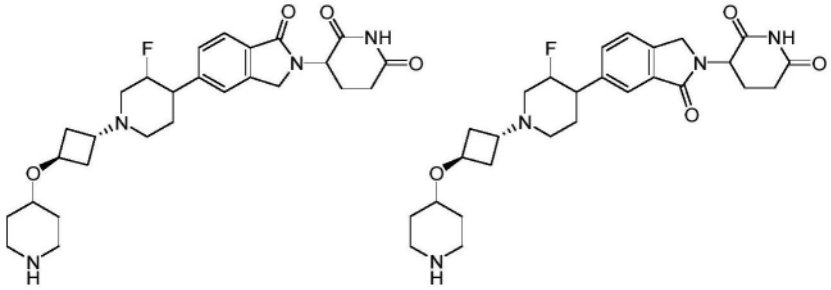
[0920] 步骤1:叔丁基3-(5-(3-氟-1-((1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)环丁基)哌啶-4-基)-3-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮和3-(5-(3-氟-1-((1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)环丁基)哌啶-4-基)-1-羟基-3-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[0921] 

[0922] 向4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚

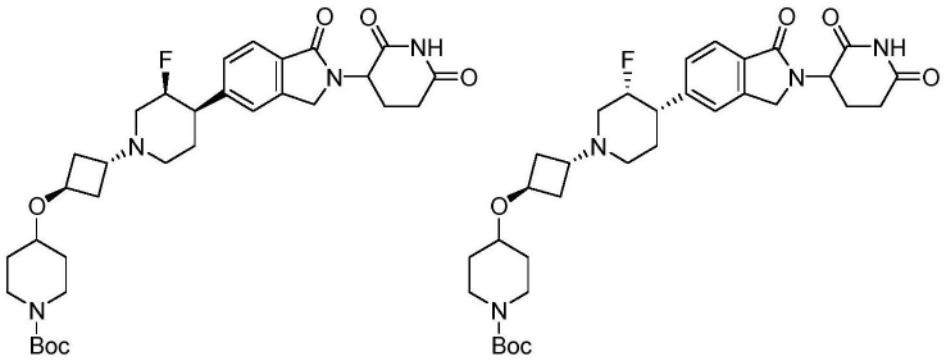
啉-5-基)-3-氟哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(实例30,步骤6;450mg,0.73mmol,1当量)于乙酸(10mL)中的溶液中添加锌粉(816mg,12.49mmol,17当量)。将混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(500mL)淬灭,并且将混合物用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(500mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。获得呈黄色油的期望产物的混合物(400mg,0.6mmol,88%产率)。MS(ESI)m/z:615.2[M+1]$^+$。

[0923] 步骤2:3-(5-((顺式)-3-氟-1-((1r,3s)-3-(哌啶-4-基羟基)环丁基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮和3-(5-((顺式)-3-氟-1-((1r,3r)-3-(哌啶-4-基羟基)环丁基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[0924] 

[0925] 在0℃下,向来自实例32步骤1的产物(400mg,0.64mmol,1当量)于二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加三乙基硅烷(378mg,3.25mmol,5当量)和三氟乙酸(1.48g,13.01mmol,1.0mL,20当量),然后将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10um;流动相:[水(0.1% TFA)-ACN];B%:8%-38%,10分钟)纯化,以分离2种不纯级分。级分1:获得呈黄色油的3-[5-[3-氟-1-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]-4-哌啶氧基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(150mg,0.30mmol,46%产率,Rt=0.233分钟,其也含有第2峰)。级分2:获得呈黄色油的3-[6-[3-氟-1-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]-4-哌啶氧基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(150mg,0.30mmol,46%产率,Rt=0.317分钟,其也含有峰1)。MS(ESI)m/z:499.3[M+1]$^+$。

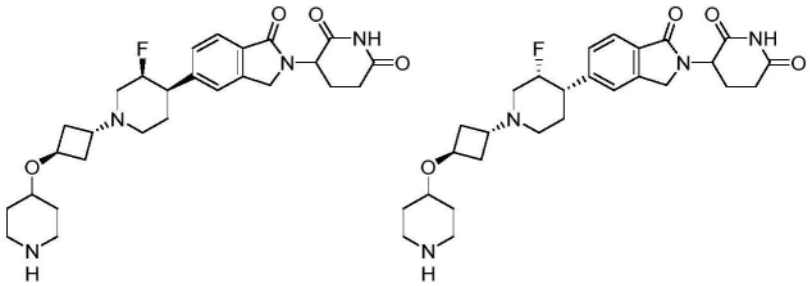
[0926] 步骤3:4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[0927] 

[0928] 在25℃下,向来自步骤2的级分1(150mg,0.30mmol,1当量)和三乙胺(91mg,0.90mmol,0.1mL,3当量)于二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加(2-甲基丙-2-基)氧基羰基碳酸

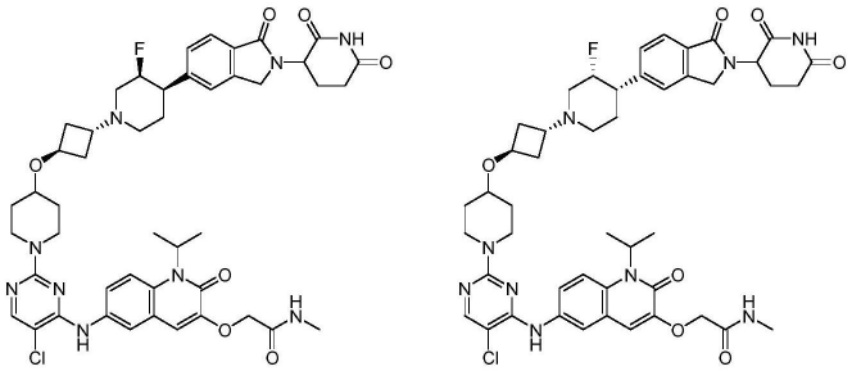
叔丁酯(131mg,0.60mmol,0.1mL,2当量),然后将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化,以得到呈白色固体的期望产物。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.00(s,1H),7.90-7.80(m,1H),7.45-7.35(m,2H),5.27-5.17(m,1H),4.85-4.60(m,1H),4.55-4.45(m,1H),4.40-4.30(m,1H),4.25-4.15(m,1H),3.90-3.75(m,2H),3.50-3.40(m,1H)3.39-3.30(m,1H),3.10-2.95(m,4H),2.90-2.70(m,3H),2.45-2.30(m,1H),2.25-2.10(m,5H),1.97-1.80(m,5H),1.67-1.55(m,2H),1.54-1.47(m,2H),1.45(s,9H).MS(ESI)m/z:599.3[M+1]$^{+}$。

[0929] 步骤4:3-(5-((3S,4R)-3-氟-1-((1r,3S)-3-(哌啶-4-基羟基)环丁基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮和3-(5-((3R,4S)-3-氟-1-((1r,3R)-3-(哌啶-4-基羟基)环丁基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[0930] 

[0931] 向4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-3-氟-1-哌啶基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.17umol,1.0当量)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加三氟乙酸(3.85g,33.74mmol,2.5mL,202.02当量),然后将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色油的粗期望产物(80mg,0.16mmol,96%产率)。MS(ESI)m/z:499.3[M+1]$^{+}$。

[0932] 步骤5:2-((6-((5-氯-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)羟基)-N-甲基乙酰胺和2-((6-((5-氯-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

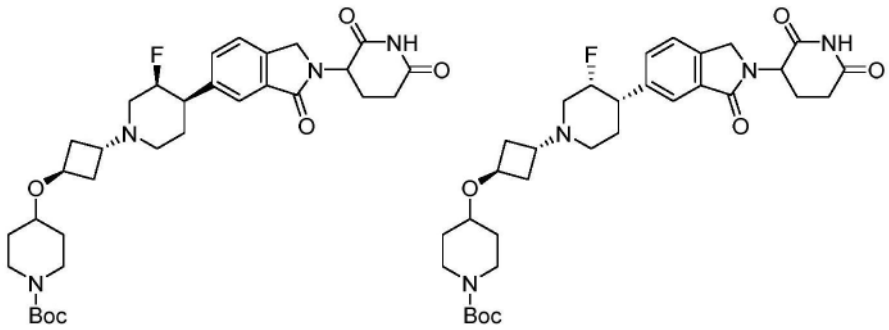
[0933] 

[0934] 类似于实例23步骤12制备实例32。将粗产物通过制备型HPLC(柱:Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3um;流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:17%-47%,10分钟)纯化,以得到呈灰白色固体的期望产物(56.6mg,0.06mmol,38%产率,98%纯度)。^{1}HNMR(400MHz,$DMSO\text{-}d_6$)δ:10.98(s,1H),8.04(s,1H),7.98-7.92(m,2H),7.71-7.62(m,3H),7.60-7.54(m,

1H),7.50-7.42(m,1H),7.02(s,1H),5.57-5.25(m,1H),5.15-5.05(m,1H),4.88-4.65(m,1H),4.54(s,2H),4.48-4.40(m,1H),4.35-4.25(m,1H),4.22-4.07(m,3H),3.58-3.50(m,1H),3.26-3.18(m,1H),3.00-2.80(s,4H),2.67(d,J＝4.8Hz,3H),2.63-2.53(m,1H),2.45-2.30(m,3H),2.25-2.15(m,2H),2.05-1.95(m,3H),1.90-1.80(m,5H),1.77-1.67(m,1H),1.57(d,J＝6.8Hz,6H),1.45-1.31(m,2H).MS(ESI)m/z:898.4[M]$^+$。

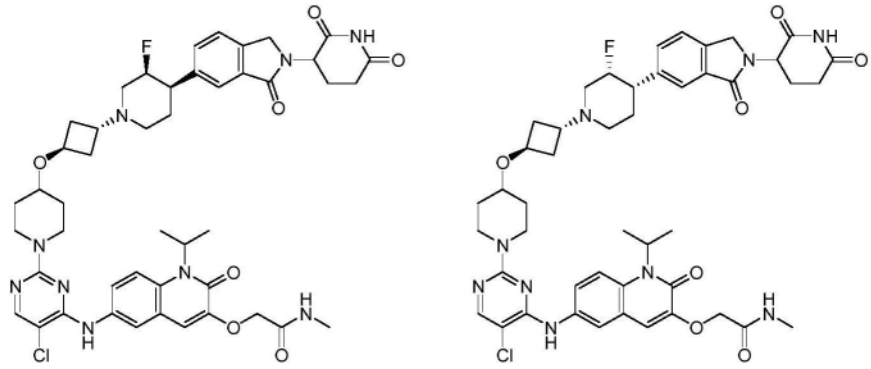
[0935] 实例33:2-((6-((5-氯-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)羟基)-N-甲基乙酰胺和2-((6-((5-氯-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)羟基)-N-甲基乙酰胺(化合物132)

[0936] 步骤1:4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[0937] 

[0938] 在25℃下,向来自实例32步骤2的级分2(150mg,0.30mmol,1当量)和三乙胺(91mg,0.90mmol,3当量)于二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加(2-甲基丙-2-基)氧基羰基碳酸叔丁酯(131mg,0.60mmol,2当量),然后将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇＝15:1,Rf＝0.43)纯化,以得到呈白色的期望产物(110mg,0.18mmol,61%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.00(s,1H),7.90-7.80(m,1H),7.55-7.35(m,2H),5.25-5.20(m,1H),4.82-4.57(m,1H),4.55-4.45(m,1H),4.40-4.30(m,1H),4.25-4.15(m,1H),3.90-3.75(m,2H),3.50-3.40(m,1H)3.39-3.30(m,1H),3.10-2.95(m,4H),2.90-2.70(m,3H),2.45-2.30(m,1H),2.25-2.10(m,5H),1.97-1.80(m,5H),1.67-1.55(m,2H),1.54-1.47(m,2H),1.45(s,9H).MS(ESI)m/z:599.3[M+1]$^+$。

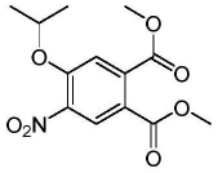
[0939] 步骤2-3:3-(6-((3S,4R)-3-氟-1-((1r,3S)-3-(哌啶-4-基羟基)环丁基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮和3-(6-((3R,4S)-3-氟-1-((1r,3R)-3-(哌啶-4-基羟基)环丁基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[0940] 

[0941] 类似于实例32步骤4和5制备实例33。将粗物质通过制备型HPLC{柱:Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3um;流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:15%-45%,10分钟}纯化,以得到呈灰白色固体的期望产物(52.2mg,54.17umol,38.58%产率,98%纯度,甲酸盐)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.05(s,1H),8.81(s,1H),8.23(s,1H),8.04(s,1H),7.98-7.92(m,2H),7.71-7.66(m,2H),7.65-7.45(m,3H),7.03(s,1H),5.57-5.25(m,1H),5.15-5.05(m,1H),4.88-4.65(m,1H),4.54(s,2H),4.48-4.40(m,1H),4.35-4.25(m,1H),4.22-4.07(m,3H),3.58-3.50(m,1H),3.26-3.18(m,1H),3.00-2.80(s,4H),2.67(d,J=4.8Hz,3H),2.63-2.53(m,1H),2.45-2.30(m,3H),2.25-2.15(m,2H),2.05-1.95(m,3H),1.90-1.80(m,5H),1.77-1.67(m,1H),1.57(d,J=6.8Hz,6H),1.45-1.31(m,2H).MS(ESI)m/z:898.4[M]$^+$。

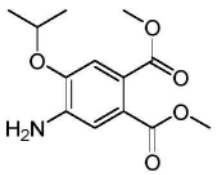
[0942] 实例34:2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-6-异丙氧基-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(化合物159)的合成

[0943] 步骤1:4-异丙氧基-5-溴-苯-1,2-二甲酸二甲酯的制备

[0944] 

[0945] 在25℃下在氮气下,向4-羟基-5-硝基-苯-1,2-二甲酸二甲酯(3.00g,11.8mmol,1当量)和2-碘丙烷(3.00g,17.6mmol,1.5当量)于N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的混合物中一次性添加碳酸钾(4.87g,35.3mmol,3当量)。将混合物在80℃下搅拌2小时,然后冷却至25℃,并且倒入冰水(w/w=1/1)(50mL)中并搅拌5分钟。将水相用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(3x100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1,5/1)纯化,以得到呈黄色油的4-异丙氧基-5-硝基-苯-1,2-二甲酸二甲酯(2.9g,82%)。

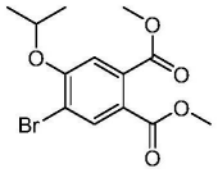
[0946] 步骤2:4-氨基-5-异丙氧基-苯-1,2-二甲酸二甲酯的制备

[0947] 

[0948] 在25℃下在氮气下,向4-异丙氧基-5-硝基-苯-1,2-二甲酸二甲酯(2.9g,9.8mmol,1当量)和氯化铵(5.22g,97.6mmol,10当量)于乙醇(50mL)和水(5mL)中的混合物

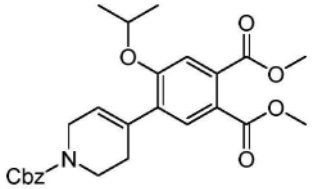
中一次性添加铁(2.18g,39.0mmol,4当量)。然后,将混合物在50℃下搅拌2小时,冷却至25℃,并在45℃下在减压下浓缩。将残余物倒入冰水(w/w=1/1)(50mL)中并搅拌15分钟。将水相用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色油的4-氨基-5-异丙氧基-苯-1,2-二甲酸二甲酯(2.6g,99%)。此材料不经任何进一步纯化而用于下一步骤。MS(ESI)m/z:268.1[M+H]$^+$。

[0949] 步骤3:4-溴-5-异丙氧基-苯-1,2-二甲酸二甲酯的制备

[0950] 

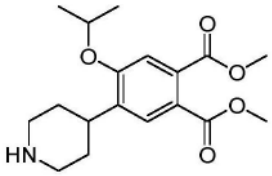
[0951] 在0℃下在氮气下,向4-氨基-5-异丙氧基-苯-1,2-二甲酸二甲酯(2.6g,9.7mmol,1当量)和溴化铜(1.81g,12.6mmol,1.3当量)于乙腈(60mL)中的混合物中添加亚硝酸叔丁酯(3.0g,29.1mmol、2.99当量)。然后,将反应温热至25℃并搅拌6小时。将混合物倒入冰水(w/w=1/1)(100mL)中并搅拌5分钟。将水相用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(3x100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化,以得到呈黄色油的4-溴-5-异丙氧基-苯-1,2-二甲酸二甲酯(1.71g,53%)。MS(ESI)m/z:352.7[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.03(s,1H),7.07(s,1H),4.69-4.66(m,1H),3.91(s,3H).3.88(s,3H),1.42(d,J=6.0Hz,6H)。

[0952] 步骤4:4-(1-苄氧基羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-异丙氧基-苯-1,2-二甲酸二甲酯的制备

[0953] 

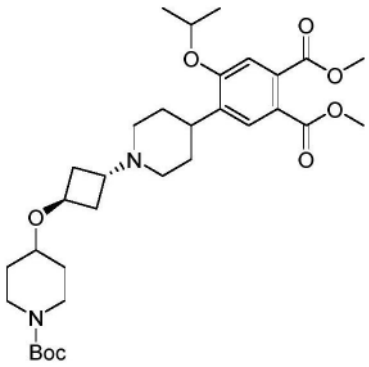
[0954] 将4-溴-5-异丙氧基-苯-1,2-二甲酸二甲酯(1.70g,5.1mmol,1当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸苄酯(2.64g,7.7mmol,1.5当量)、二叔丁基(环戊基)膦;二氯钯;铁(167mg,0.2mmol,0.05当量)和氟化铯(1.56g,10.3mmol,2当量)于1,4-二噁烷(30mL)和水(5mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后将所述混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌2小时。将混合物冷却至25℃,并在45℃下在减压下浓缩。将残余物倒入冰水(w/w=1/1)(100mL)中并搅拌5分钟。将水相用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至5/1)纯化,以得到呈黄色油的4-(1-苄氧基羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-异丙氧基-苯-1,2-二甲酸二甲酯(2.2g,91%)。MS(ESI)m/z:468.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.53(s,1H),7.32-7.26(s,5H),6.97(s,1H),5.76-5.75(m,1H),5.15(s,2H),4.59-4.56(m,1H),4.07-4.01(m,2H),3.83(s,3H),3.81(s,3H),3.59-3.57(m,2H),2.41(br s,2H),1.20(s,3H),1.19(s,3H),1.18(s,9H)。

[0955] 步骤5:4-(1-苄氧基羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-异丙氧基-苯-1,2-二甲酸二甲酯的制备

[0956] 

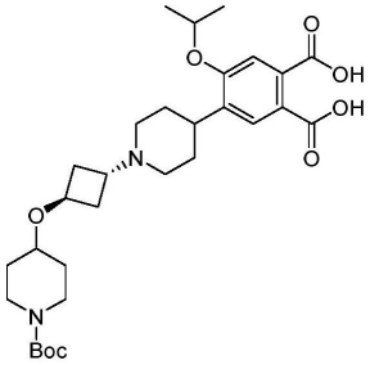
[0957] 在氮气下,向4-(1-苄氧基羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-异丙氧基-苯-1,2-二甲酸二甲酯(2.2g,4.7mmol,1当量)于四氢呋喃(20mL)和三氟乙醇(20mL)中的溶液中添加10%钯/碳(0.5g)和10%氢氧化钯/碳(0.5g)。将悬浮液在真空下脱气,并用氢气吹扫若干次。将混合物在氢气(50psi)下在35℃下搅拌6小时,之后将反应混合物过滤并将滤液溶液浓缩,以得到呈黄色油的4-异丙氧基-5-(4-哌啶基)苯-1,2-二甲酸二甲酯(1.5g,95%)。粗产物无需任何进一步纯化即可用于下一步骤。MS(ESI)m/z:336.1[M+H]$^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.64(s,1H),7.04(s,1H),4.69-4.64(m,1H),3.97-3.93(m,2H),3.90(s,3H),3.87(s,3H),3.24-3.21(m,2H),2.96-2.82(m,1H),2.76-2.75(m,2H),1.83-1.80(m,2H),1.65-1.64(m,2H),1.39(d,J=6.0Hz,6H),1.36(s,9H)。

[0958] 步骤6:4-[1-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]环丁基]-4-哌啶基]-5-异丙氧基-苯-1,2-二甲酸二甲酯的制备

[0959] 

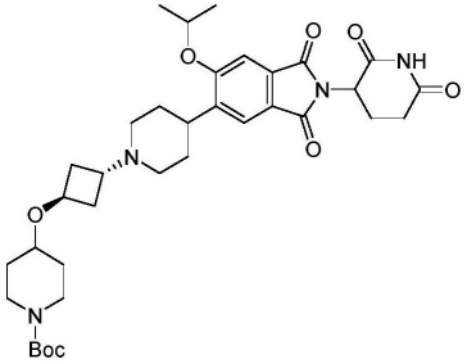
[0960] 向4-异丙氧基-5-(4-哌啶基)苯-1,2-二甲酸二甲酯(1.5g,4.5mmol,1当量)和4-[3-(三氟甲基磺酰氧基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.89g,4.7mmol,1.05当量)于乙腈(30mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(1.73g,13.4mmol,3当量),并在氮气下在25℃下搅拌1小时。向此混合物中添加水(50mL),在25℃下搅拌5分钟。然后,将水相用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:25%-55%,20分钟)纯化,以得到呈黄色油的4-[1-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]环丁基]-4-哌啶基]-5-异丙氧基-苯-1,2-二甲酸二甲酯(2.1g,79%)。MS(ESI)m/z:589.3[M+H]$^+$。

[0961] 步骤7:4-[1-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)羟基]环丁基]-4-哌啶基]-5-异丙氧基-邻苯二甲酸的制备

[0962] 

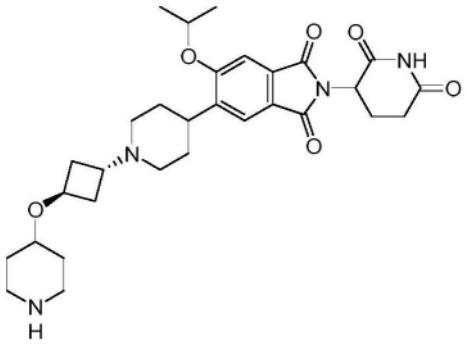
[0963] 向4-[1-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]环丁基]-4-哌啶基]-5-异丙氧基-苯-1,2-二甲酸二甲酯(2.0g,3.4mmol,1当量)于四氢呋喃(10mL)、甲醇(10mL)和水(10mL)中的混合物中添加氢氧化钾(953mg,17.0mmol,5当量),并加热至50℃,持续6小时。然后,将反应冷却至0℃,并通过三氟乙酸将pH调节至5-6。将水相在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:30%-60%,20分钟)纯化,以得到呈白色固体的4-[1-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)羟基]环丁基]-4-哌啶基]-5-异丙氧基-邻苯二甲酸(1.4g,73%)。MS(ESI)m/z:561.3[M+H]$^+$。

[0964] 步骤8:4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-6-异丙氧基-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[0965] 

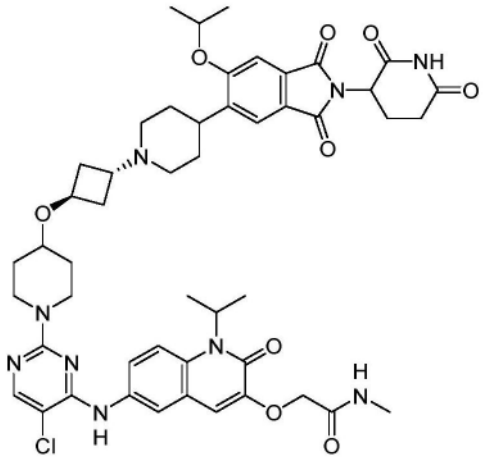
[0966] 将4-[1-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)羟基]环丁基]-4-哌啶基]-5-异丙氧基-邻苯二甲酸(0.7g,1.2mmol,1当量)和3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(410mg,2.5mmol,2当量)于吡啶(10mL)中的混合物加热至110℃,并在氮气下搅拌6小时。然后,将反应冷却至25℃,并在45℃下在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/甲醇=50/1至10/1)纯化,以得到呈蓝色固体的4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-6-异丙氧基-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.7g,85%)。MS(ESI)m/z:653.4[M+H]$^+$。

[0967] 步骤9:2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-异丙氧基-6-[1-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]-4-哌啶基]异吲哚啉-1,3-二酮的制备

[0968] 

[0969] 向4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-6-异丙氧基-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g,1.5mmol,1当量)于四氢呋喃(20mL)中的混合物中添加氯化氢/二噁烷(4M,20mL,52.22当量),并在25℃下搅拌1小时。然后,将混合物冷却至25℃并在45℃下在减压下浓缩,以得到呈蓝色固体的2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-异丙氧基-6-[1-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]-4-哌啶基]异吲哚啉-1,3-二酮二氢氯化物(0.86g,90%)。此材料不经进一步纯化即可用于下一步骤。MS(ESI)m/z:552.69[M+H]$^+$。

[0970] 步骤10:2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-6-异丙氧基-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺的制备

[0971] 

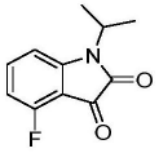
[0972] 向2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-异丙氧基-6-[1-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]-4-哌啶基]异吲哚啉-1,3-二酮二氢氯化物(680mg,1.1mmol,1当量)和2-[[6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(379.39mg,869.6umol,0.8当量)于(甲基亚磺酰基)甲烷(10mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(1mL,5.4mmol,5当量),并且在氮气下在100℃下搅拌6小时。将混合物冷却至25℃,并且倒入冰水(w/w=1/1)(100mL)中并搅拌5分钟。将水相用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(3x100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:15%-45%,10分钟)纯化,以得到呈粉色固体的2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-6-异丙氧基-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺甲酸盐(135mg,13%)。MS(ESI)m/z:952.4[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.10(s,1H),8.83(s,1H),8.25(s,1H),8.07(s,1H),8.04-7.95(m,2H),7.69(s,

2H),7.64(s,1H),7.47(s,1H),7.03(s,1H),5.59-5.19(m,1H),5.14(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),5.00-4.92(m,1H),4.55(s,2H),4.18-4.13(m,3H),3.55-3.43(m,1H),3.26-3.23(m,2H),3.02(d,J=10.4Hz,2H),2.94-2.84(m,3H),2.69(d,J=8.4Hz,3H),2.62-3.57(m,2H),2.22-2.13(m,2H),2.08-1.99(m,3H),1.93-1.76(m,6H),1.72-1.60(m,2H),1.58(d,J=6.8Hz,6H),1.42-1.37(m,2H),1.58(d,J=6.0Hz,6H)。

[0973] 可以通过类似于化合物159的程序制备化合物160。

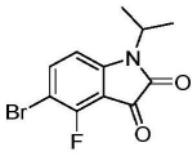
[0974] 实例35:2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(化合物161)的合成

[0975] 步骤1:4-氟-1-异丙基吲哚-2,3-二酮的制备

[0976] 

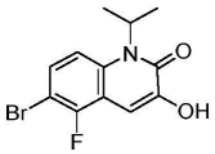
[0977] 在0℃下在氮气气氛下,向DMF(40mL)的搅拌溶液中添加4-氟吲哚啉-2,3-二酮(5g,30mmol,1当量)和NaH(0.87g,36mmol,1.2当量)。将所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌1小时。在0℃下,在5分钟内向上述混合物中滴加2-碘丙烷(7.7g,45mmol,1.5当量)。将所得混合物在40℃下搅拌过夜。将反应冷却至室温,用HCl将pH调节至5。将水层用EtOAc(100mL)萃取,将有机层在真空中浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(流动相:MeCN/水(10mmol/L NH_4HCO_3),10%至50%梯度,在30分钟内;检测器:UV 254nm)纯化,以得到呈棕色固体的4-氟-1-异丙基吲哚-2,3-二酮(3g,47%)。MS(ESI):m/z 208.10。

[0978] 步骤2:5-溴-4-氟-1-异丙基吲哚-2,3-二酮的制备

[0979] 

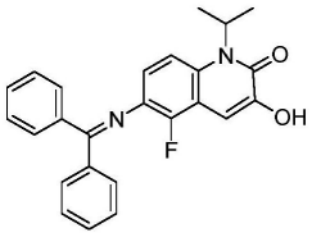
[0980] 在室温下,向4-氟-1-异丙基吲哚-2,3-二酮(2g,9.6mmol,1当量)于MeCN(10mL)和水(10mL)中的搅拌溶液中分批添加NBS(2.2g,12mmol,1.3当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤收集沉淀的固体并用水洗涤,以得到呈棕色固体的5-溴-4-氟-1-异丙基吲哚-2,3-二酮(2.1g,76%)。MS(ESI):m/z 285.90。

[0981] 步骤3:6-溴-5-氟-3-羟基-1-异丙基喹啉-2-酮的制备

[0982] 

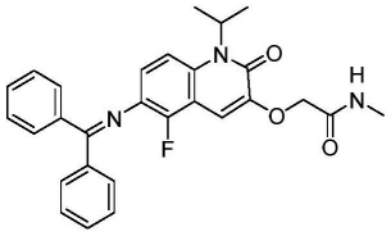
[0983] 在0℃下在氮气气氛下,向5-溴-4-氟-1-异丙基吲哚-2,3-二酮(2.1g,7.3mmol,1当量)和TEA(1.5g,14.6mmol,2当量)于乙醇中的搅拌溶液中滴加$TMSCHN_2$(0.84g,7.3mmol,1当量)。将所得混合物在室温下在氮气气氛下搅拌过夜,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(CH_2Cl_2/PE=8:1)纯化,以得到呈黄色固体的6-溴-5-氟-3-羟基-1-异丙基喹啉-2-酮(1.2g,54%)。MS(ESI):m/z 300.25。

[0984] 步骤4:2-({6-[(二苯基亚甲基)氨基]-5-氟-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺)的制备

[0985] 

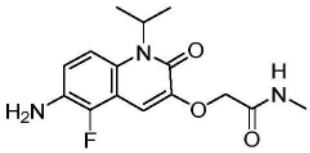
[0986] 向6-溴-5-氟-3-羟基-1-异丙基喹啉-2-酮(700mg,2.3mmol,1当量)和二苯基甲烷亚胺(422mg,2.3mmol,1当量)于THF(15mL)中的溶液中添加2-甲基丙-2-醇钠(448mg,4.6mmol,2当量)、BINAP(290mg,0.46mmol,0.2当量)和$Pd_2(dba)_3$(213.mg,0.2mmol,0.1当量)。在氮气气氛下在90℃下搅拌过夜后,将混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=10:1)纯化,以得到呈棕色固体的6-[(二苯基亚甲基)氨基]-5-氟-3-羟基-1-异丙基喹啉-2-酮(470mg,50%)。MS(ESI):m/z 401.20。

[0987] 步骤5:2-({6-[(二苯基亚甲基)氨基]-5-氟-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

[0988] 

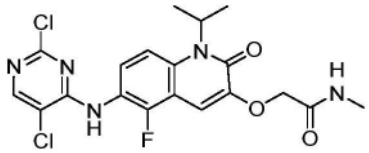
[0989] 在室温下,向6-[(二苯基亚甲基)氨基]-5-氟-3-羟基-1-异丙基喹啉-2-酮(420mg,1.0mmol,1当量)和2-溴-N-甲基乙酰胺(159mg,1mmol,1当量)于DMF(2mL)中的搅拌溶液中分批添加K_2CO_3(289mg,2mmol,2当量)。将所得混合物在室温下搅拌2小时,然后悬浮在冰冷水中,通过过滤收集固体,以得到呈棕色固体的2-({6-[(二苯基亚甲基)氨基]-5-氟-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(350mg,70%)。MS(ESI):m/z472.15。

[0990] 步骤6:2-[(6-氨基-5-氟-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺的制备

[0991] 

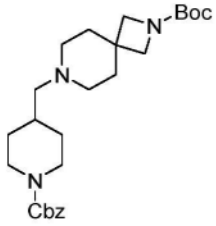
[0992] 向2-({6-[(二苯基亚甲基)氨基]-5-氟-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(350mg,0.7mmol,1当量)和NaOAc(61mg,0.7mmol,1当量)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中滴加盐酸羟胺(154mg,2.2mmol,3当量)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。将水层用EtOAc萃取。将有机层在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH=96%)纯化,以得到呈棕色固体的2-[(6-氨基-5-氟-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺(150mg,65%)。MS(ESI):m/z 308.20。

[0993] 步骤7:2-({6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-5-氟-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

[0994] 

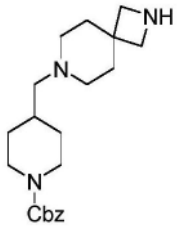
[0995] 向10mL密封管中添加2-[(6-氨基-5-氟-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺(320mg,1mmol,1当量)和2,4,5-三氯嘧啶(381mg,2mmol,2当量)、BuOH(5mL)和DIEA(0.5mL)。将所得混合物在120℃下搅拌过夜,然后冷却至室温并在减压下浓缩。将所得残余物悬浮于PE中,过滤,并将滤饼用PE洗涤,以得到呈棕色固体的2-({6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-5-氟-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(420mg,88%)。MS(ESI):m/z 454.25。

[0996] 步骤8:7-([1-[(苄氧基)羰基]哌啶-4-基]甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[0997] 

[0998] 在室温下在氮气气氛下,向2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(10.0g,44.2mmol,1.00当量)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中添加4-甲酰基哌啶-1-甲酸苄酯(10.93g,44.2mmol,1.00当量)。将混合物在氮气气氛下在25℃下搅拌过夜。向上述混合物中添加$NaBH(OAc)_3$(28.1g,132.5mmol,3.00当量)。将反应在室温下搅拌另外2小时。将所得混合物用CH_2Cl_2(2x200mL)萃取。将合并的有机层用水(2x200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液溶液在减压下浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(流动相,MeOH/水,10%至60%梯度,在20分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈棕色油的7-([1-[(苄氧基)羰基]哌啶-4-基]甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(20g,98%)。MS(ESI):m/z 458.29[MH^+]。

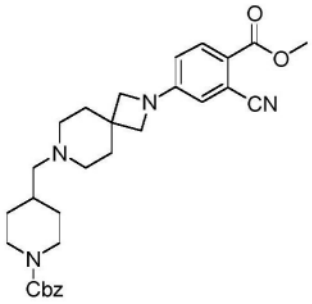
[0999] 步骤9:4-{2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基甲基}哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1000] 

[1001] 在室温下,向7-({1-[(苄氧基)羰基]哌啶-4-基}甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(5.5g,1当量)于DCM(60mL)中的搅拌溶液中添加TFA(15mL)。将反应在室温下搅拌过夜,然后在减压下浓缩。通过添加Na_2CO_3水溶液(10mL)将残余物的PH调节至8,用DCM(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,过滤,并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的4-{2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基甲基}哌啶-1-甲酸苄酯(3.46g,80%)。MS(ESI):m/z 357.5[$M+H]^+$。

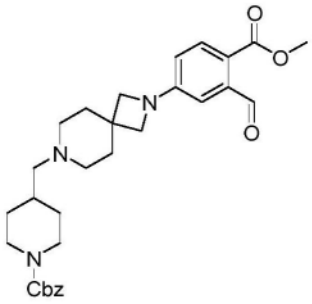
[1002] 步骤10:4-([2-[3-氰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲

基)哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1003] 

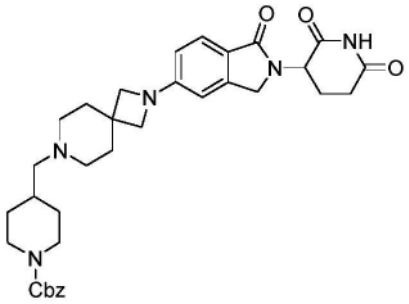
[1004] 向4-[2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基甲基]哌啶-1-甲酸苄酯(1.0g,2.8mmol,1.0当量)和2-氰基-4-氟苯甲酸甲酯(0.75g,0.004mmol,1.5当量)于DMSO(10mL)中的混合物中添加DIEA(1.0mL)。将所得混合物在氮气气氛下在100℃下搅拌4小时。然后冷却至室温并用水(100mL)稀释,用CH_2Cl_2(2x 200mL)萃取。将合并的有机层用水(2x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液溶液在减压下浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(流动相,乙腈/NH_4HCO_3/水,10%至65%梯度,在25分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈黄色固体的4-([2-[3-氰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(800mg,55%)。MS(ESI):m/z 517.20$[M+H]^+$。

[1005] 步骤11:4-([2-[3-甲酰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基)哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1006] 

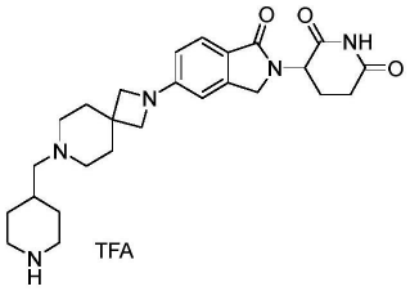
[1007] 向4-([2-[3-氰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(800.0mg,1.5mmol,1.0当量)于吡啶(40mL)、AcOH(20mL)和水(20mL)中的搅拌溶液中添加雷尼镍(Raney Nickel)(454.4mg,7.7mmol,5.0当量)和次磷酸钠(1362.3mg,15.5mmol,10.0当量)。将所得混合物在70℃下搅拌过夜,然后冷却至室温并过滤。将滤饼用CH_2Cl_2(2x 100mL)洗涤,将滤液溶液在减压下浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(流动相,乙腈/NH_4HCO_3/水,10%至60%梯度,在25分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈黄色固体的4-([2-[3-甲酰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(400mg,50%)。

[1008] 步骤12:4-([2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基)哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1009] 

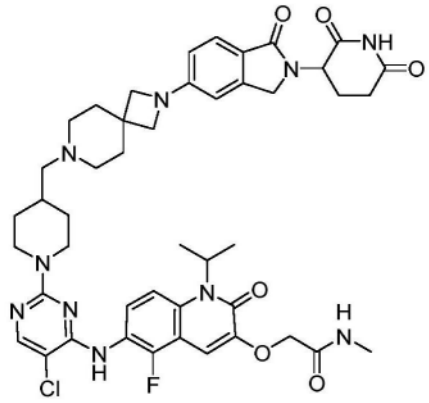
[1010] 向4-([2-[3-甲酰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(400.0mg,0.8mmol,1.0当量)于DCE(20mL)/MeOH(4mL)、HOAc(两滴)中的搅拌溶液中添加3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(190.0mg,1.2mmol,1.5当量)。将所得混合物在35℃下搅拌过夜。向上述混合物中添加$NaBH_3CN$(145.1mg,2.3mmol,3当量)。将反应物在室温下搅拌另外2小时,然后用水(50mL)稀释,用CH_2Cl_2(2x100mL)萃取。将合并的有机层用水(2x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液溶液在减压下浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(流动相,乙腈/水(10mmol/L)NH_4HCO_3,10%至65%梯度,在25分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈棕色固体的4-([2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(270mg,58%)。MS(ESI):m/z 600.30$[M+H]^+$。

[1011] 步骤13:3-[1-氧代-5-[7-(哌啶-4-基甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]-3H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮的制备

[1012] 

[1013] 将4-([2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(270.0mg,0.4mmol,1.0当量)于TFA(5mL)中的溶液在60℃下搅拌3小时,然后在减压下浓缩,以得到呈棕色油的3-[1-氧代-5-[7-(哌啶-4-基甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]-3H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮,三氟乙酸(200mg,95%)。MS(ESI):m/z 466.4$[M+H]^+$。

[1014] 步骤14:2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-5-氟-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺的制备

[1015] 

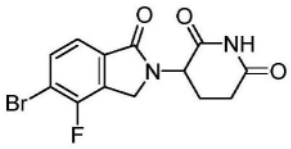
[1016] 向10mL密封管中添加3-{1-氧代-5-[7-(哌啶-4-基甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]-3H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(200mg,0.4mmol,1当量)和2-({6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-5-氟-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(195mg,0.4mmol,1当量)。向上述混合物中添加DIEA(0.5mL)和DMSO(5mL)。将所得混合物在100℃下搅拌另外5小时。将粗物质通过反向快速色谱法(流动相,MeCN/水(10mmol/L NH_4HCO_3),10%至50%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈灰白色固体的2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-5-氟-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(75.2mg,19%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,ppm)10.09(s,1H),8.69(s,1H),8.01-7.99(m,2H),7.56-7.55(m,2H),7.48-7.45(m,1H),7.12(s,1H),6.50-6.48(m,2H),,5.06-5.04(m,1H),5.02-5.01(m,1H),4.60(s,2H),4.33-4.19(m,4H),3.61(s,4H),2.70-2.68(m,1H),2.66-2.60(m,5H),2.50-2.49(m,1H),2.37-2.27(m,5H),2.07-2.00(m,2H),1.95-1.90(m,1H),1.73-1.70(m,5H),1.67-1.60(m,2H),1.57-1.48(m,6H),0.98-0.88(m,2H);MS(ESI):m/z 881.45$[M+H]^+$。

[1017] 可以通过类似于化合物161的程序制备化合物169和171。

[1018] 可以通过类似于化合物159和161的程序制备化合物172和173。

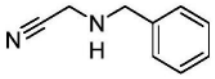
[1019] 实例36:2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(化合物162)的合成

[1020] 步骤1:3-(5-溴-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1021] 

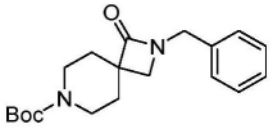
[1022] 在室温下在氮气气氛下,向4-溴-2-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯(1.15g,3.5mmol,1当量)和3-氨基哌啶-2,6-二酮(0.45g,3.5mmol,1当量)于乙腈中的搅拌溶液中添加TEA(1mL)。将所得混合物在氮气气氛下在60℃下搅拌过夜。然后,将所得混合物在真空下浓缩。将所得残余物在120℃下在氮气气氛下在乙酸中搅拌2小时,然后在真空下浓缩。向上述混合物中添加冰水。将悬浮液过滤,并且将滤饼干燥,以得到呈棕色固体的3-(5-溴-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(650mg,54%)。MS(ESI):m/z 340.95$[M+H]^+$。

[1023] 步骤2:2-(苄氨基)乙腈的制备

[1024] 

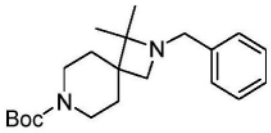
[1025] 向苄胺(30g,279.9mmol,1.00当量)和氯乙腈(21g,279.9mmol,1.0当量)于500mL乙腈中的溶液中添加K_2CO_3(46.5g,335.8mmol,1.2当量)。将反应在空气气氛下在60℃下搅拌4小时。将反应混合物在减压中浓缩,将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=1:1)纯化,以得到呈油的2-(苄氨基)乙腈(36.0g,88%)。MS(ESI):m/z 147.35$[M+H]^+$。

[1026] 步骤3:2-苄基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯的制备

[1027] 

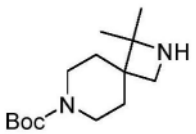
[1028] 在1L圆底烧瓶中,在-78℃下在N_2气氛下,向4-乙基哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯(68.02g,264.3mmol,1.0当量)于THF(300mL)中的溶液中滴加二异丙基酰胺锂(2M于THF中,247mL,2当量)。将所得混合物在-78℃下搅拌60分钟,并且然后滴加2-{[(3Z)-2-亚甲基戊-3-烯-1-基]氨基}乙腈(36g,264.3mmol,1.00当量)于100mL THF中的溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌60分钟,在60分钟时间段内缓慢升温至室温,并持续搅拌另外6小时。将反应用NH_4Cl(200mL)淬灭,将所得混合物用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液溶液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(2:1)洗脱,以得到呈油的2-苄基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯(26.2g,32%)。MS(ESI):m/z 331.35$[M+H]^+$。

[1029] 步骤4:2-苄基-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯的制备

[1030] 

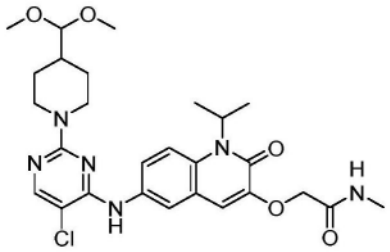
[1031] 在1L圆底烧瓶中,在-78℃下在N_2气氛下,向在室温下的2-苄基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯(26.2g,78.7mmol,1.00当量)和2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶(19.54g,95.1mmol,1.2当量)于DCM(500mL)中的溶液中滴加三氟甲磺酸酐(26.84g,95.1mmol,1.2当量)。将所得混合物在-78℃下搅拌45分钟,并且然后滴加MeMgBr(于3M Et_2O中,28.15g,236.0mmol,3.0当量)于50mL DCM中的溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟,(在30分钟时间段内缓慢升温至室温,并持续搅拌另外过夜)。将反应用饱和NH_4Cl(水溶液)(100mL)在室温下淬灭。将所得混合物用CH_2Cl_2(3x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液溶液在减压下浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(流动相,CH_3CN/水(10mmol/L NH_4HCO_3),5%至65%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈白色固体的1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(2.7g,10%)。MS(ESI):m/z345.30$[M+H]^+$。

[1032] 步骤5:1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯的制备

[1033] 

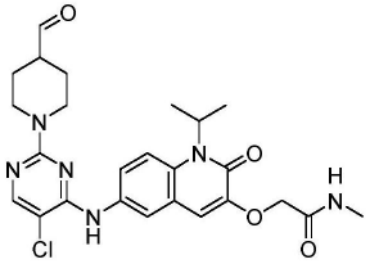
[1034] 在压力罐中向2-苄基-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(1.8g,5.2mmol,1.0当量)于15mL MeOH中的溶液中添加$Pd(OH)_2/C$(0.37g,2.6mmol,0.5当量)。将所得混合物在40℃下在20psi的氢气压力下搅拌20小时,然后通过硅藻土垫过滤,并且将滤液溶液在减压下浓缩,以得到呈灰白色固体的1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(1.3g,98%)。MS(ESI):m/z 255.35$[M+H]^+$。

[1035] 步骤6:2-{[6-({5-氯-2-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺的制备

[1036] 

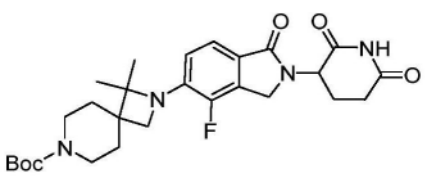
[1037] 向2-({6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(2g,4.6mmol,1.00当量)和4-(二甲氧基甲基)哌啶(1.09g,6.9mmol,1.5当量)于10mL DMSO中的搅拌混合物中添加DIEA(2.40mL,13.8mmol,3当量)。将所得混合物在空气气氛下在100℃下搅拌4小时。之后,将反应冷却至室温,添加冷水。将悬浮液过滤,将滤饼用水洗涤,以得到呈白色固体的2-{[6-({5-氯-2-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(2.45g,96%)。

[1038] 步骤7:2-((6-((5-氯-2-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1039] 

[1040] 将2-[[6-([5-氯-2-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基]氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基]-N-甲基乙酰胺(220mg)、水(1.0mL)、TFA(2.0mL)和DCM(4.0mL)合并到50-mL圆底烧瓶中。将所得混合物在空气气氛下在40℃下搅拌过夜。然后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色油的2-[(6-[[5-氯-2-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺(202mg),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

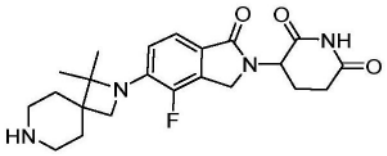
[1041] 步骤8:2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯的制备

[1042] 

[1043] 向1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(450.0mg,1.8mmol,1.0当

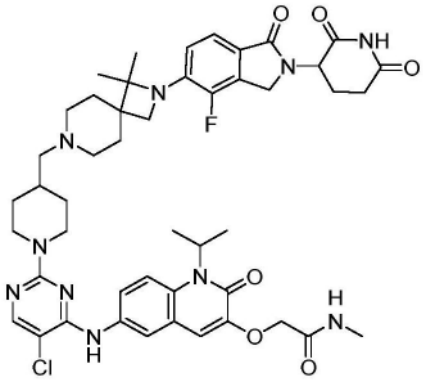
量)和3-(5-溴-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(603.5mg,1.8mol,1.0当量)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPent^{Cl}-o-皮考啉(148.8mg,0.2mmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(1729.2mg,5.3mmol,3.0当量)。将所得混合物在氮气气氛下在80℃下搅拌3小时。将粗物质通过反向快速色谱法(柱,C18硅胶;流动相,乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3),0%至65%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈固体的2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(420mg,45%)。MS(ESI):m/z 513.25[M+H]$^+$。

[1044] 步骤9:3-(5-{1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1045] 

[1046] 在室温下,将2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(420.0mg,0.8mmol,1.0当量)和TMSOTf(544.2mg,2.5mmol,3.0当量)溶于DCM(12mL)中。将所得混合物搅拌2小时,然后在减压下浓缩,以得到呈固体的3-(5-{1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(362mg,粗产物)。MS(ESI):m/z 415.25[M+H]$^+$。

[1047] 步骤10:2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺的制备

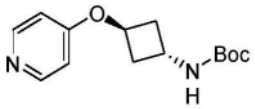
[1048] 

[1049] 将3-(5-{1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(169.0mg,0.4mmol,1.0当量)和2-[(6-{[5-氯-2-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺(209.2mg,0.4mmol,1.0当量)在DCE(15mL)中合并。将所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌过夜。然后添加$NaBH(OAc)_3$(259.3mg,1.2mmol,3.0当量),并在氮气气氛下在室温下搅拌另外2小时。将反应用水(30mL)淬灭,将混合物用CH_2Cl_2/MeOH(10:1,3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(流动相,乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3),0%至60%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈白色固体的2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}

氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(77.6mg,21%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.95(s,1H),8.79(s,1H),8.03(s,1H),7.97-7.92(m,2H),7.76-7.65(m,2H),7.35(d,J=8.2Hz,1H),7.03(s,1H),6.73(d,J=7.8Hz,1H),5.42-5.10(m,1H),5.04(d,J=13.2Hz,1H),4.51(s,2H),4.43(d,J=16.8Hz,3H),4.26(d,J=16.6Hz,1H),3.66(s,2H),2.83-2.70(s,5H),2.68(d,J=4.6Hz,3H),2.58(d,J=17.3Hz,1H),2.35(s,1H),2.10(s,2H),1.88-1.71(m,7H),1.57(d,J=7.0Hz,8H),1.32(s,6H),1.23(s,1H),1.02(d,J=12.4Hz,2H);MS(ESI)m/z 911.40[M+H]$^+$。

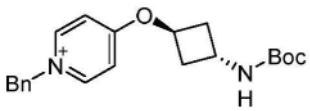
[1050] 实例37:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物163)的合成

[1051] 步骤1:N-[3-(4-吡啶基氧基)环丁基]氨基甲酸叔丁酯的制备

[1052] 

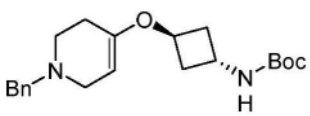
[1053] 在0℃下,向N-(3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(28.5g,152.2mmol,1当量)、吡啶-4-醇(21.71g,228.3mmol,1.5当量)和三苯基膦(99.81g,380.5mmol,2.5当量)于甲苯(200mL)中的溶液中添加偶氮二甲酸二异丙酯(67.71g,334.9mmol,65.1mL,2.2当量)。将反应溶液在110℃下搅拌2小时,然后冷却至25℃并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至0:1)纯化,以得到粗产物,将所述粗产物进一步悬浮于石油醚/乙酸乙酯(3/1,300mL)中,过滤,并将滤液溶液在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:5%-35%,25分钟)纯化,以得到呈白色固体的N-[3-(4-吡啶基氧基)环丁基]氨基甲酸叔丁酯(32.1g,79%)。MS(ESI)m/z:265.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.43-8.29(m,2H),7.31(br d,J=7.2Hz,1H),6.86-6.74(m,2H),4.93-4.82(m,1H),4.20-3.99(m,1H),2.46-2.25(m,4H),1.38(s,9H)。

[1054] 步骤2:N-[3-(1-苄基吡啶-1-鎓-4-基)氧基环丁基]氨基甲酸叔丁酯的制备

[1055] 

[1056] 向N-[3-(4-吡啶基氧基)环丁基]氨基甲酸叔丁酯(32.1g,121.4mmol,1当量)于甲苯(320mL)中的溶液中添加苄基溴(22.85g,133.6mmol,15.9mL,1.1当量)。将反应溶液在80℃下搅拌12小时,然后冷却至25℃并在真空下浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚(500mL)研磨并在真空下过滤。将滤饼用甲醇溶解并在真空下浓缩,以得到呈白色固体的N-[3-(1-苄基吡啶-1-鎓-4-基)氧基环丁基]氨基甲酸叔丁酯(45g,粗产物)。

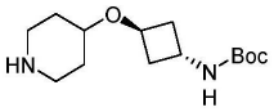
[1057] 步骤3:N-[3-[(1-苄基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)氧基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯的制备

[1058] 

[1059] 在0℃下在氮气下,向N-[3-(1-苄基吡啶-1-鎓-4-基)氧基环丁基]氨基甲酸叔丁酯(45g,126.6mmol,1当量)于乙醇(700mL)中的溶液中添加硼氢化钠(7.18g,189.9mmol,

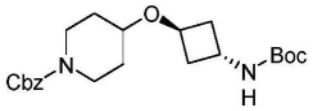
1.5当量)。将反应溶液在25℃下搅拌1小时,然后用饱和氯化铵溶液(200mL)淬灭,在25℃下搅拌10分钟,并用水(300mL)稀释。将混合物在真空下浓缩以去除乙醇,将残余物用乙酸乙酯(2x300mL)萃取。将有机层用盐水(2x100mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至1:2)纯化,以得到呈白色固体的N-[3-[(1-苄基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)氧基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯(30.5g,67%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.32-7.28(m,4H),7.23(dt,J=2.8,5.6Hz,2H),4.42(br t,J=5.6Hz,1H),4.33(br s,1H),4.00-3.93(m,1H),3.50(s,2H),2.85(br s,2H),2.60-2.50(m,2H),2.20(t,J=6.0Hz,4H),2.05(br s,2H),1.36(s,9H)。

[1060] 步骤4:N-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]氨基甲酸叔丁酯的制备

[1061] 

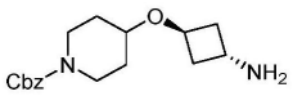
[1062] 在氮气下,向N-[3-[(1-苄基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)氧基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯(30.5g,85.1mmol,1当量)于四氢呋喃(400mL)和乙醇(600mL)中的溶液中添加5%钯/碳(10g)和5%氢氧化钯/碳(10g)。将反应在氢气(50Psi)下在30℃下搅拌24小时。将混合物通过硅藻土垫过滤,将滤液溶液在真空下浓缩,以得到呈浅绿色胶的N-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]氨基甲酸叔丁酯(20.41g,粗产物),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.73(br d,J=1.2Hz,1H),4.31-4.20(m,1H),4.11(br s,1H),3.39-3.24(m,1H),3.07(td,J=4.0,12.8Hz,2H),2.65-2.50(m,2H),2.42-2.28(m,2H),2.15(br dd,J=6.0,10.8Hz,2H),1.86(br s,2H),1.45-1.37(m,11H)。

[1063] 步骤5:4-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1064] 

[1065] 在0℃下,向N-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]氨基甲酸叔丁酯(20.41g,75.5mmol,1当量)和氯甲酸苄酯(15.45g,90.6mmol,12.9mL,1.2当量)于四氢呋喃(230mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(1M,226.5mL,3当量)。将反应溶液在25℃下搅拌12小时,然后用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至1:2)纯化,以得到呈白色固体的4-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯(25.8g,84%)。^{1}H NMR(400MHz,400MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.29(m,5H),5.12(s,2H),4.94-4.70(m,1H),4.32-4.17(m,1H),3.97-3.79(m,2H),3.43(tt,J=4.0,8.0Hz,1H),3.16(ddd,J=3.2,9.6,13.2Hz,2H),2.47-2.25(m,2H),2.20-2.04(m,2H),1.77(br dd,J=2.8,7.6Hz,2H),1.65-1.48(m,2H),1.44(s,9H)。

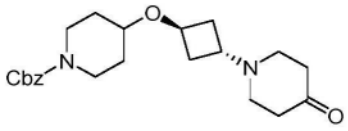
[1066] 步骤6:4-(3-氨基环丁氧基)哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1067] 

[1068] 将4-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯(25.8g,63.8mmol,1当量)于氯化氢/甲醇(4M,230mL,14当量)中的溶液在25℃下搅拌2小时。将溶液在真空下浓缩,以得到呈白色固体的4-(3-氨基环丁氧基)哌啶-1-甲酸苄酯盐酸盐(21.8g,粗产物),其

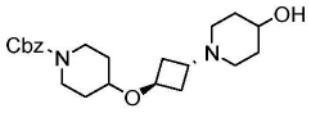
无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[1069] 步骤7:2-[[6-[[5-氯-2-[2-[[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-基]甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺的制备

[1070] 

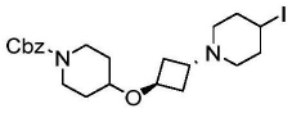
[1071] 向4-(3-氨基环丁氧基)哌啶-1-甲酸苄酯盐酸盐(21.8g,64.0mmol,1当量)和1,1-二甲基-4-氧代哌啶-1-碘化鎓(27.41g,107.4mmol,1.7当量)于乙醇(200mL)和水(200mL)中的溶液中添加碳酸钾(10.96g,79.3mmol,1.2当量)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时,然后冷却至25℃并在真空下浓缩。将混合物用水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(2x300mL)萃取。将有机层用盐水(2x100mL)洗涤,将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至0:1)纯化,以得到呈浅黄色胶的4-[3-(4-氧代-1-哌啶基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯(8.89g,36%)。MS(ESI)m/z:405.3[M+H_2O+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.44-7.29(m,5H),5.13(s,2H),4.22(br t,J=4.0Hz,1H),3.87(br d,J=13.2Hz,2H),3.47(tt,J=4.0,8.4Hz,1H),3.15(ddd,J=3.6,9.6,13.2Hz,2H),3.08-2.99(m,1H),2.72-2.59(m,4H),2.51-2.42(m,4H),2.40-2.06(m,4H),1.80(br d,J=2.0Hz,2H),1.58-1.45(m,2H)。

[1072] 步骤8:4-[3-(4-羟基-1-哌啶基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1073] 

[1074] 在0℃下,向4-[3-(4-氧代-1-哌啶基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯(18.9g,48.9mmol,1当量)于乙醇(250mL)中的溶液中添加硼氢化钠(2g,52.9mmol,1.08当量)并搅拌1小时。将反应混合物通过在0℃下添加饱和氯化铵水溶液(30mL)淬灭,然后用水30mL释稀释,并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水50mL洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型反相HPLC(水(0.225% FA)-ACN)纯化,以得到呈无色油的4-[3-(4-羟基-1-哌啶基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯甲酸盐(18.3g,86%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.42-7.29(m,5H),5.13(s,2H),4.19(br s,1H),3.87(br d,J=11.6Hz,2H),3.81-3.68(m,1H),3.51-3.42(m,1H),3.14(ddd,J=3.2,9.6,13.2Hz,2H),2.99-2.87(m,1H),2.79-2.65(m,2H),2.35-2.02(m,5H),2.04-1.71(m,6H),1.57-1.34(m,4H)。

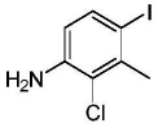
[1075] 步骤9:4-[3-(4-碘-1-哌啶基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1076] 

[1077] 将4-[3-(4-羟基-1-哌啶基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯(1g,2.6mmol,1当量)、咪唑(526mg,7.7mmol,3当量)、三苯基膦(1.35g,5.2mmol,2当量)和碘(980mg,3.9mmol,1.5当量)于甲苯(25mL)中的混合物在120℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型反相HPLC(水(0.225% FA)-ACN)纯化,以得到呈黄色油的4-[3-(4-

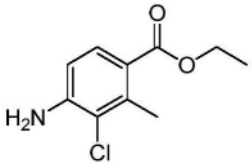
碘-1-哌啶基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯(0.76g,59%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.41-7.29(m,5H),5.13(s,2H),4.54-4.01(m,2H),3.91-3.77(m,2H),3.51-3.40(m,1H),3.20-3.10(m,2H),3.02-2.86(m,1H),2.75-2.35(m,3H),2.26-2.07(m,7H),1.79(br d,J=2.0Hz,2H),1.60-1.48(m,4H)。

[1078] 步骤10:2-氯-4-碘-3-甲基-苯胺的制备

[1079] 

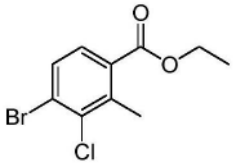
[1080] 在0℃下在氮气下,向2-氯-3-甲基-苯胺(10g,70.6mmol,1当量)于二氯甲烷(200mL)中的溶液中添加1-碘吡咯烷-2,5-二酮(15.89g,70.6mmol,1当量)。将混合物温热至30℃并搅拌5小时。将反应混合物倒入水(50mL)中并搅拌5分钟。将水相用二氯甲烷(3x30mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1,5/1)纯化,以得到呈黄色固体的2-氯-4-碘-3-甲基-苯胺(4.8g,25%)。MS(ESI)m/z:267.7$[M+H]^+$。

[1081] 步骤11:4-氨基-3-氯-2-甲基-苯甲酸乙酯的制备

[1082] 

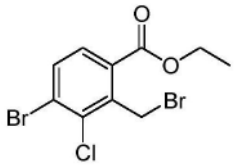
[1083] 在氮气下,向2-氯-4-碘-3-甲基-苯胺(4.8g,17.9mmol,1当量)和三乙胺(3.63g,35.9mmol,5.0mL,2当量)于乙醇(80mL)中的溶液中添加双(三苯基膦)二氯化钯(II)(1.26g,1.8mmol,0.1当量)。将悬浮液在真空下脱气并用CO吹扫若干次。然后,将混合物在CO(50psi)下在80℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至20C,并在40℃下在减压中浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1至2/1)纯化,以得到呈黄色固体的4-氨基-3-氯-2-甲基-苯甲酸乙酯(1.15g,30%)。

[1084] 步骤12:4-溴-3-氯-2-甲基-苯甲酸乙酯的制备

[1085] 

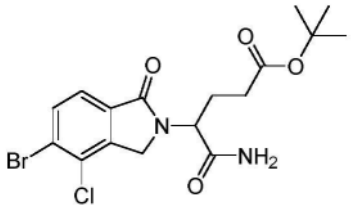
[1086] 在0℃下在氮气下,向4-氨基-3-氯-2-甲基-苯甲酸乙酯(1.2g,5.6mmol,1当量)和溴铜(1.21g,8.4mmol,1.5当量)于乙腈(50mL)中的混合物中一次性添加亚硝酸叔丁酯(1.74g,16.8mmol,3当量)。将混合物在25℃下搅拌16小时,然后在减压中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1,2/1)纯化,以得到呈黄色固体的4-溴-3-氯-2-甲基-苯甲酸乙酯(1.42g,粗产物)。

[1087] 步骤13:4-溴-2-(溴甲基)-3-氯-苯甲酸乙酯的制备

[1088] 

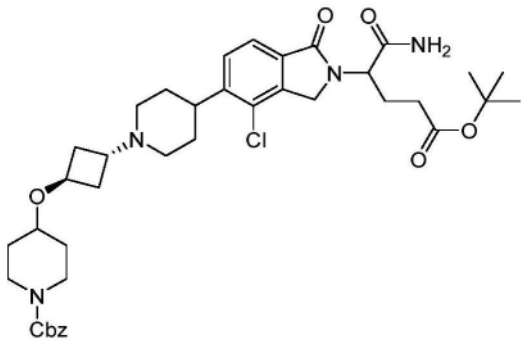
[1089] 在80℃下在氮气下,向4-溴-3-氯-2-甲基-苯甲酸乙酯(1.2g,4.3mmol,1当量)和NBS(1.15g,6.5mmol,1.5当量)于四氯化碳(15mL)中的混合物中一次性添加AIBN(355mg,2.2mmol,0.5当量)。将混合物在80℃下搅拌16小时,然后冷却至20℃并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=30/1,5/1)纯化,以得到呈黄色油的4-溴-2-(溴甲基)-3-氯-苯甲酸乙酯(1.42g,92%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.70-7.53(m,2H),5.08(s,2H),4.35(q,J=7.2Hz,2H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)

[1090] 步骤14:5-氨基-4-(5-溴-4-氯-1-氧代-异吲哚啉-2-基)-5-氧代-戊酸叔丁酯的制备

[1091] 

[1092] 在40℃下,向4-溴-2-(溴甲基)-3-氯-苯甲酸乙酯(1.41g,4.0mmol,1当量)和4,5-二氨基-5-氧代-戊酸叔丁酯(960mg,4.8mmol,1.2当量)于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的混合物中一次性添加N,N-二异丙基乙胺(1.53g,11.9mmol,3当量)。将混合物在40℃下搅拌30分钟,然后加热至100℃并搅拌16小时。将混合物冷却至20℃,并在45℃下在减压中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至0/1)纯化,以得到呈黄色固体的5-氨基-4-(5-溴-4-氯-1-氧代-异吲哚啉-2-基)-5-氧代-戊酸叔丁酯(1.51g,88%)。MS(ESI)m/z:455.3$[M+Na]^+$。

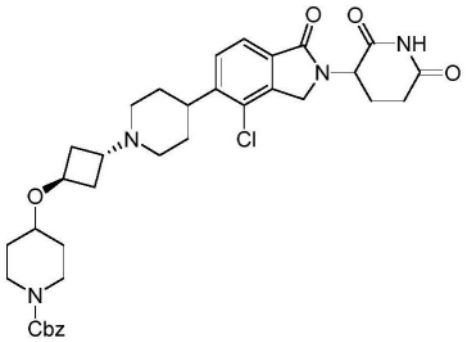
[1093] 步骤15:4-[3-[4-[2-(4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基)-4-氯-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1094] 

[1095] 在氮气下,向配备有搅拌棒的15mL小瓶中添加含5-氨基-4-(5-溴-4-氯-1-氧代-异吲哚啉-2-基)-5-氧代-戊酸叔丁酯(285mg,0.7mmol,1.3当量)、4-[3-(4-碘-1-哌啶基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯(300mg,0.6mmol,1当量)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$(7mg,0.01mmol,0.01当量)、二氯化镍(II)(4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶)(1mg,0.003mmol,0.005当量)、双(三甲基硅基)硅基-三甲基硅烷(149mg,0.6mmol,0.2mL,1当量)和碳酸钠(127mg,1.2mmol,2当量)的1,2-二甲氧基乙烷(5mL)。将小瓶密封并用34W蓝色LED灯(在7cm

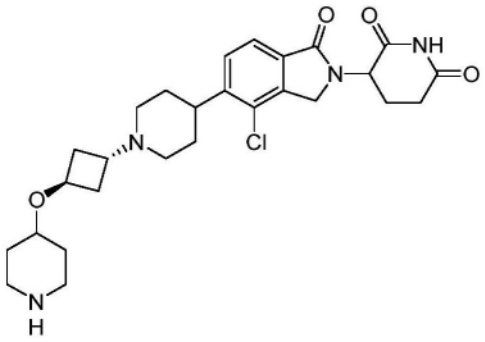
外)照射,用冷却风扇将反应温度保持在25℃,持续14小时。将混合物在45℃下在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1,0/1)纯化,以得到呈黄色固体的4-[3-[4-[2-(4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基)-4-氯-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯(130mg,30%)。MS(ESI)m/z:723.5[M+H]$^+$。

[1096] 步骤16:4-[3-[4-[2-(4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基)-4-氯-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1097] 

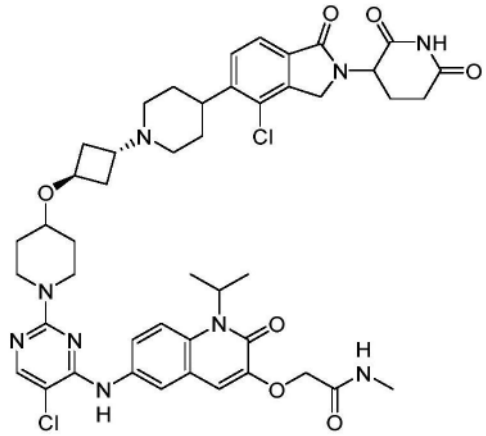
[1098] 在氮气下,向4-[3-[4-[2-(4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基)-4-氯-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯(250mg,0.3mmol,1当量)于乙腈(10mL)中的混合物中添加(1R)-(-)-10-樟脑磺酸(401mg,1.7mmol,5当量)。然后,将反应加热至80℃,持续6小时。将混合物冷却至25℃,并在45℃下在减压下浓缩。将残余物倒入冰水(50mL)中,通过固体碳酸氢钠将pH调节至7-8并搅拌5分钟。将水相用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化,以得到呈白色固体的4-[3-[4-[4-氯-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯(220mg,98%)。MS(ESI)m/z:649.5[M+H]$^+$。

[1099] 步骤17:3-[4-氯-1-氧代-5-[1-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]-4-哌啶基]异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮的制备

[1100] 

[1101] 在0℃下在氮气下,向4-[3-[4-[4-氯-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯(220mg,0.3mmol,1.0当量)于三氟乙酸(2mL)中的混合物中添加三氟甲磺酸(0.1mL,1.1mmol,3.34当量)。然后,将混合物温热至25℃并搅拌30分钟。将混合物在45℃下在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(流动相:[水(FA)-ACN];B%:1%-25%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的3-[4-氯-1-氧代-5-[1-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]-4-哌啶基]异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮甲酸盐(120mg,63%)。MS(ESI)m/z:515.0[M+H]$^+$。

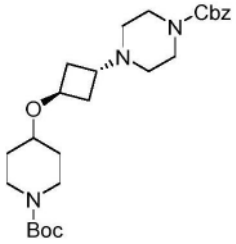
[1102] 步骤18:2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[4-氯-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺的制备

[1103] 

[1104] 在氮气下在25℃下,向3-[4-氯-1-氧代-5-[1-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]-4-哌啶基]异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮甲酸盐(120mg,0.2mmol,1当量)和2-[[6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(83mg,0.2mmol,0.9当量)于(甲基亚磺酰基)甲烷(3mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(138mg,1.1mmol,5当量)。然后,将混合物加热至100℃,并在100℃下搅拌2小时。将混合物冷却至25℃,用二氯甲烷(100mL)稀释,用盐水(3x50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(流动相:[水(FA)-ACN];B%:10%-40%,10分钟)纯化,以得到呈白色固体的2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[4-氯-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺甲酸盐(63.5mg,30%)。MS(ESI)m/z:914.4[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$DMSO_6$)δ11.00(s,1H),8.83(s,1H),8.04(s,1H),7.97-7.95(m,2H),7.70-7.68(m,3H),7.59(d,J=7.6Hz,1H),7.03(s,1H),5.50-5.24(m,1H),5.15(dd,J=5.2Hz,13.6Hz,1H),4.55(s,2H),4.49(d,J=17.6Hz,1H),4.32(d,J=17.6Hz,1H),4.20-4.11(m,3H),3.55-3.45(m,1H),3.27-3.14(m,2H),3.05-3.03(m,2H),2.96-2.87(m,2H),2.69(d,J=4.8Hz,3H),2.62-2.58(m,1H),2.45-2.42(m,1H),2.20-2.17(m,2H),2.02-2.00(m,3H),1.85-1.66(m,8H),1.58(d,J=6.8Hz,6H),1.43-1.35(m,2H)。

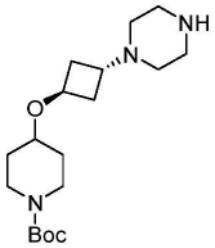
[1105] 实例38:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物164)的合成

[1106] 步骤1:4-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)羟基]环丁基]哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[1107] 

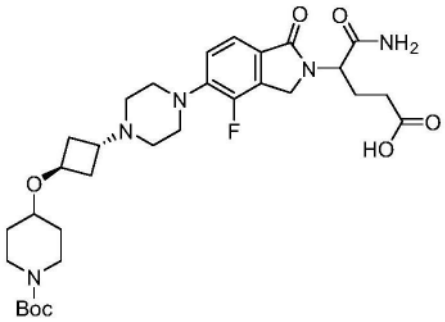
[1108] 向哌嗪-1-甲酸苄酯(1g,4.5mmol,0.9mL,1当量)于二甲亚砜(2mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.76g,13.6mmol,2.37mL,3当量)和4-[3-(三氟甲基磺酰氧基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.83g,4.5mmol,1当量)。将混合物在35℃下搅拌1小时,然后在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18(250*70mm,10um);流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:30%-50%,15分钟)纯化,以得到呈黄色油的4-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)羟基]环丁基]哌嗪-1-甲酸苄酯(2g,93%)。MS(ESI)m/z:474.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.42-7.31(m,5H),5.15(s,2H),4.25-4.17(m,1H),3.91-3.76(m,2H),3.59-3.51(m,4H),3.43(tt,J=4.0,8.4Hz,1H),3.02(br s,2H),2.92(br t,J=6.0Hz,1H),2.34(br s,4H),2.21(td,J=6.0,12.4Hz,2H),2.11(dt,J=4.0,8.4Hz,2H),1.86-1.75(m,2H),1.47(s,11H)。

[1109] 步骤2:4-(3-哌嗪-1-基环丁氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1110] 

[1111] 在氮气下,向4-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)羟基]环丁基]哌嗪-1-甲酸苄酯(2g,4.2mmol,1当量)于三氟乙醇(10mL)中的溶液中添加10%钯/碳(100mg)。将悬浮液在真空下脱气,并用氢气吹扫若干次。将混合物在氢气(15psi)下在25℃下搅拌12小时,然后过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色油的4-(3-哌嗪-1-基环丁氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.4g,98%),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

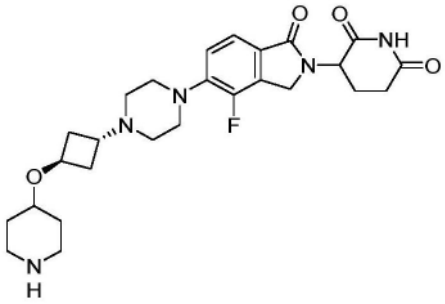
[1112] 步骤3:5-氨基-4-[5-[4-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]环丁基]哌嗪-1-基]-4-氟-1-氧代-异吲哚啉-2-基]-5-氧代-戊酸的制备

[1113] 

[1114] 在25℃下在氮气下,向3-(5-溴-4-氟-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(700mg,2.1mmol,1当量)和4-(3-哌嗪-1-基环丁氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(835mg,2.5mmol,1.2当量)于N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的混合物中一次性添加碳酸铯(2.01g,6.2mmol,3当量)和Pd-PEPPSI-IPent^{Cl}-o-皮考啉(100mg,0.1mmol,0.05当量)。将混合物在80℃下搅拌16小时,然后冷却至20℃,并且倒入冰水(30mL)中并搅拌5分钟。将水相用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过半制备型反相HPLC(TFA条件;流动相:[水(0.1% TFA)-ACN];B%:20%-50%,18分钟)纯化,以得到呈黄色固体的5-氨基-4-[5-[4-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-

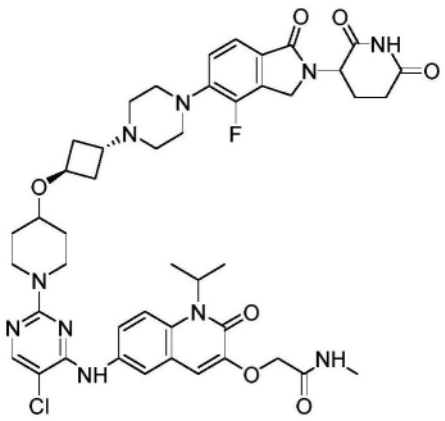
哌啶基)氧基]环丁基]哌嗪-1-基]-4-氟-1-氧代-异吲哚啉-2-基]-5-氧代-戊酸(620mg,49%)。MS(ESI)m/z:618.5[M+1]$^+$。

[1115] 步骤4:3-[4-氟-1-氧代-5-[4-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮的制备

[1116] 

[1117] 将5-氨基-4-[5-[4-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]环丁基]哌嗪-1-基]-4-氟-1-氧代-异吲哚啉-2-基]-5-氧代-戊酸(297mg,0.5mmol,1当量)和(1R)-(-)-10-樟脑磺酸(335mg,1.4mmol,3当量)于乙腈(13mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。将混合物在45℃下在减压下浓缩。将残余物通过半制备型反相HPLC(FA条件;流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:0%-20%,7分钟)纯化,以得到呈黄色固体的3-[4-氟-1-氧代-5-[4-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(160mg,67%)。MS(ESI)m/z:500.4[M+1]$^+$。

[1118] 步骤5:2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[7-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺的制备

[1119] 

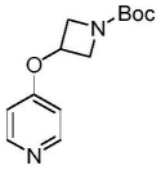
[1120] 将3-[4-氟-1-氧代-5-[4-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(160mg,0.3mmol,1当量)、2-[[6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(154mg,0.4mmol,1.1当量)和N,N-二异丙基乙胺(0.17mL,3当量)于二甲亚砜(4mL)中的混合物在100℃下搅拌3小时。将反应冷却至室温,并用水(30mL)稀释,用二氯甲烷(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减下浓缩。将残余物通过半制备型反相HPLC(FA条件;流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:15%-45%,7分钟)纯化,以得到呈白色固体的2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-氟-1-氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺甲酸

盐(49.5mg,16%)。MS(ESI)m/z:899.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.00(s,1H),8.85(s,1H),8.17(s,1H),8.04(s,2H),7.95(s,1H),7.69(s,2H),7.49(d,J=8.0Hz,1H),7.16(br t,J=8.0Hz,1H),7.04(s,1H),5.08(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),4.62-4.42(m,3H),4.31(br d,J=16.8Hz,1H),4.25-4.07(m,3H),3.24(br d,J=10.8Hz,3H),3.14(br s,4H),2.97-2.80(m,3H),2.68(d,J=4.8Hz,3H),2.64-2.57(m,1H),2.48-2.32(m,5H),2.25-2.14(m,2H),1.98(br dd,J=4.8,7.6Hz,3H),1.89-1.78(m,2H),1.57(d,J=6.8Hz,6H),1.45-1.30(m,2H)。

[1121] 可以通过类似于化合物164的程序制备化合物175、176、178和182。

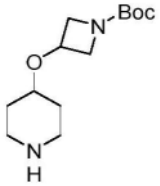
[1122] 实例39:4-((1-((1r,4r)-4-(2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)环已基)氮杂环丁烷-3-基)羟基)哌啶-1-甲酸苄酯和4-((1-((1s,4s)-4-(2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)环已基)氮杂环丁烷-3-基)羟基)哌啶-1-甲酸苄酯(化合物165)的合成

[1123] 步骤1:3-(吡啶-4-基羟基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1124] 

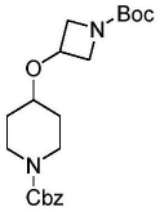
[1125] 在0℃下,向吡啶-4-醇(4g,42.1mmol,1当量)、3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(7.29g,42.1mmol,1当量)于四氢呋喃(100mL)中的溶液中添加三苯基膦(16.55g,63.1mmol,1.5当量)和偶氮二甲酸二异丙酯(12.76g,63.1mmol,1.5当量)。将混合物在80℃下在氮气下搅拌12小时。将反应用水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(2x150mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型高效液相色谱法(流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:5%-30%,25分钟)纯化,以得到呈黄色固体的3-(4-吡啶氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(9g,79%)。MS(ESI)m/z:251.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.48-8.32(m,2H),6.94-6.81(m,2H),5.11-5.06(m,1H),4.41-4.27(m,2H),3.88-3.75(m,2H),1.39(s,9H)。

[1126] 步骤2:3-(哌啶-4-基羟基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1127] 

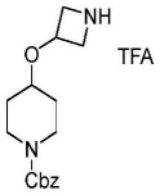
[1128] 在氮气下,向3-(4-吡啶氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(8g,32.0mmol,1当量)于乙酸(80mL)中的溶液中加入二氧化铂(1.45g,6.4mmol,0.2当量)。将悬浮液在真空下脱气,并用氢气吹扫若干次。将混合物在氢气(50psi)下在70℃下搅拌24小时,然后过滤,并将滤液溶液在减压下浓缩,以得到呈无色油的3-(4-哌啶氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯乙酸(14g,粗产物)。

[1129] 步骤3:4-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)羟基)哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1130] 

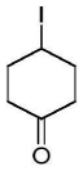
[1131] 在0℃下,向3-(4-哌啶氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯乙酸(10g,31.6mmol,1当量)于二氯甲烷(100mL)中的溶液中添加三乙胺(15.99g,158.0mmol,5当量),并在0℃下搅拌15分钟。在0℃下添加含苄基(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸苄酯(9.45g,37.9mmol,1.2当量)的二氯甲烷(30mL),并将所得混合物在15℃下搅拌12小时。将反应用水(60mL)稀释并用二氯甲烷(2x120mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~7%乙酸乙酯/石油醚,60毫升/分钟)纯化,以得到呈无色油的4-(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-基)氧基哌啶-1-甲酸苄酯(10.3g,83%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.44-7.28(m,5H),5.13(s,2H),4.39-4.27(m,1H),4.12-4.10(m,2H),3.84-3.81(m,4H),3.49-3.48(m,1H),3.23-3.16(m,2H),1.78(s,2H),1.57-1.48(m,2H),1.44(s,9H)。

[1132] 步骤4:4-(氮杂环丁烷-3-基羟基)哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1133] 

[1134] 向4-(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-基)氧基哌啶-1-甲酸苄酯(7.5g,19.2mmol,1当量)于二氯甲烷(75mL)中的溶液中添加三氟乙酸(11.55g,101.3mmol,5.27当量)。将混合物在15℃下搅拌3小时。将反应在减压下浓缩,以得到呈无色油的4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)哌啶-1-甲酸苄酯三氟乙酸(7.8g,粗产物),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS(ESI)m/z:290.8$[M+H]^+$。

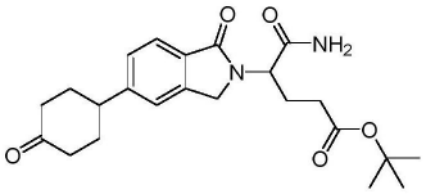
[1135] 步骤5:4-碘环己酮的制备

[1136] 

[1137] 将1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇(11g,69.5mmol,1当量)和咪唑(5.68g,83.4mmol,1.2当量)、三苯基膦(21.89g,83.4mmol,1.2当量)于四氢呋喃(150mL)中的混合物在氮气下冷却至5℃。然后,向此混合物中添加碘(21.18g,83.4mmol,1.2当量)于四氢呋喃(100mL)中的溶液,同时保持内部温度为5-12℃。添加完成后,将反应混合物温热至25℃,并在25℃下搅拌6小时,然后用乙酸乙酯(200mL)稀释,用盐水(3x100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1,5/1)纯化,以得到呈黄色油的4-碘环己酮(1.2g,8%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.52(s,1H),2.53-2.50(m,2H),2.32-2.17(m,4H),2.10-2.03(m,2H)。

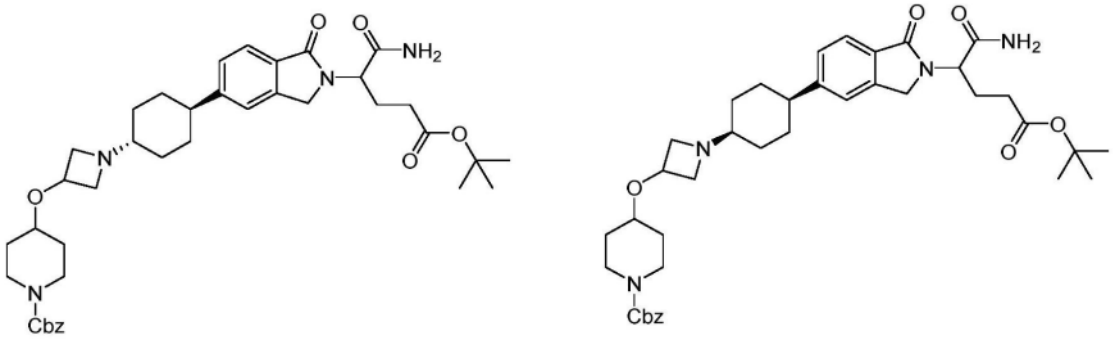
[1138] 步骤6:5-氨基-5-氧代-4-[1-氧代-5-(4-氧代环己基)异吲哚啉-2-基]戊酸叔丁

酯的制备

[1139] 

[1140] 向配备有搅拌棒的15mL小瓶中添加含5-氨基-4-(5-溴-1-氧代-异吲哚啉-2-基)-5-氧代-戊酸叔丁酯(2g,5.0mmol,1当量)、4-碘环己酮(1.47g,6.5mmol,1.3当量)、双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]铱(1+);4-叔丁基-2-(4-叔丁基-2-吡啶基)吡啶;六氟磷酸盐(56mg,0.05mmol,0.01当量)、二氯化镍;1,2-二甲氧基乙烷(6mg,0.03mmol,0.005当量)、双(三甲基硅基)硅基-三甲基-硅烷(1.25g,5.0mmol,1.6mL,1当量)和碳酸钠(1.07g,10.1mmol,2当量)的乙二醇二甲醚(20mL)。将小瓶在氮气下密封。将反应搅拌并用34W蓝色LED灯(在7cm外)照射,用冷却风扇将反应温度保持在25℃,持续14小时。将水(20mL)添加到混合物中,并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取,将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=100/1至10/1)纯化,以得到呈黄色固体的5-氨基-5-氧代-4-[1-氧代-5-(4-氧代环己基)异吲哚啉-2-基]戊酸叔丁酯(1.4g,67%)。MS(ESI)m/z:415.9$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 7.81(d,J=7.6Hz,1H),7.40-7.32(m,2H),6.37(s,1H),5.34(s,1H),4.95-4.85(m,1H),4.57-4.50(m,1H),4.47-4.41(m,1H),3.42-3.37(m,1H),3.21-3.10(m,1H),2.59-2.49(m,3H),2.41-2.13(m,6H),2.05-1.89(m,2H),1.42(s,9H)。

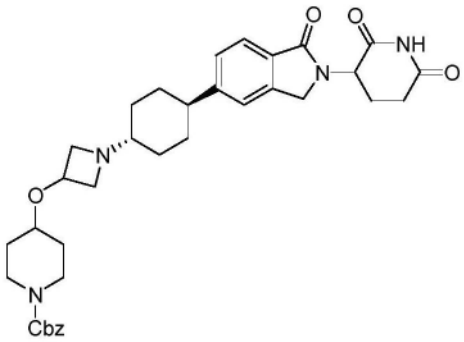
[1141] 步骤7:4-((1-((1r,4r)-4-(2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)环己基)氮杂环丁烷-3-基)羟基)哌啶-1-甲酸苄酯和4-((1-((1s,4s)-4-(2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)环己基)氮杂环丁烷-3-基)羟基)哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1142] 

[1143] 向4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)哌啶-1-甲酸苄酯三氟乙酸(975mg,3.4mmol,1.2当量)于1,2-二氯乙烷(20mL)和二甲亚砜(10mL)中的溶液中添加4-甲基吗啉(283mg,2.8mmol,1当量),并在25℃下搅拌15分钟。然后,添加5-氨基-5-氧代-4-[1-氧代-5-(4-氧代环己基)异吲哚啉-2-基]戊酸叔丁酯(1.16g,2.8mmol,1当量),将混合物在25℃下搅拌0.5小时,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.78g,8.4mmol,3当量)并将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(流动相:[水(0.1% TFA)-ACN];B%:25%-55%,20分钟)纯化,以得到2种异构体。暂时指定为4-

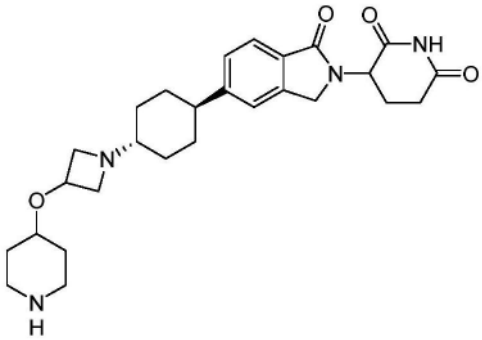
((1-((1r,4r)-4-(2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)环己基)氮杂环丁烷-3-基)羟基)哌啶-1-甲酸苄酯(550mg,29%)的第一洗脱异构体为黄色固体。暂时指定为4-((1-((1s,4s)-4-(2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)环己基)氮杂环丁烷-3-基)羟基)哌啶-1-甲酸苄酯(500mg,26%)的第二洗脱异构体也为黄色固体。MS(ESI)m/z:689.4[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ12.16(s,1H),7.79-7.74(m,2H),7.52(d,J=8.0Hz,1H),7.39-7.31(m,5H),6.31(s,1H),5.29(s,1H),5.13(s,2H),4.88(dd,J=8.8,6.4Hz,1H),4.81-4.74(m,1H),4.71-4.64(m,2H),4.47(d,J=6.4Hz,2H),3.93-3.80(m,2H),3.66-3.53(m,3H),3.41-3.28(m,1H),3.21-3.07(m,2H),2.69-2.56(m,1H),2.44-2.10(m,7H),2.06-1.93(m,2H),1.86-1.72(m,6H),1.43(s,9H).^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.45-7.27(m,8H),6.36(s,1H),5.31(s,1H),5.13(s,2H),4.89(dd,J=8.8,6.4Hz,1H),4.55-4.46(m,1H),4.45-4.35(m,1H),4.15-4.05(m,1H),3.90-3.80(m,2H),3.57-3.47(m,1H),3.35-3.25(m,1H),3.20-3.10(m,2H),2.72-2.60(m,1H),2.40-2.10(m,5H),2.05-1.90(m,5H),1.85-1.75(m,2H),1.55-1.42(m,6H),1.42(s,9H)。

[1144] 步骤8:4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)环己基)氮杂环丁烷-3-基)羟基)哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1145] 

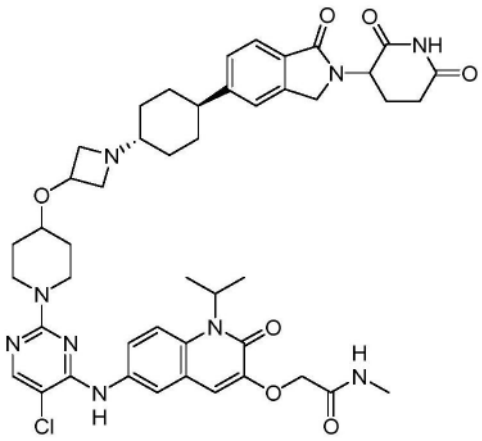
[1146] 将4-((1-((1r,4r)-4-(2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)环己基)氮杂环丁烷-3-基)羟基)哌啶-1-甲酸苄酯(550mg,0.8mmol,1当量)、(1R)-(-)-10-樟脑磺酸(927mg,4.0mmol,5当量)于乙腈(10mL)中的溶液在80℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,以得到呈白色固体的4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)环己基)氮杂环丁烷-3-基)羟基)哌啶-1-甲酸苄酯(300mg,61%)。MS(ESI)m/z:615.3[M+H]$^+$。

[1147] 步骤9:3-(1-氧代-5-((1r,4r)-4-(3-(哌啶-4-基羟基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1148] 

[1149] 在0℃下,向4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)环己基)氮杂环丁烷-3-基)羟基)哌啶-1-甲酸苄酯(120mg,0.2mmol,1当量)于三氟乙酸(1mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸(85mg,0.6mmol,2.90当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时,然后在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(流动相:[水(0.1% TFA)-ACN];B%:3%-33%,7分钟)纯化,以得到呈白色固体的3-(1-氧代-5-((1r,4r)-4-(3-(哌啶-4-基羟基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮三氟乙酸盐(107mg,92%)。MS(ESI)m/z:481.3[M+H]$^+$。

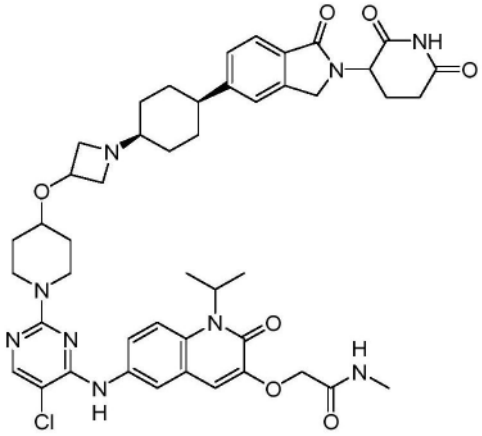
[1150] 步骤10:2-((6-((5-氯-2-(4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)环己基)氮杂环丁烷-3-基)羟基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1151] 

[1152] 向2-[[6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(71mg,0.2mmol,0.9当量)和3-(1-氧代-5-((1r,4r)-4-(3-(哌啶-4-基羟基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮三氟乙酸盐(107mg,0.2mmol,1当量)于二甲亚砜(3mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(70mg,0.5mmol,3当量),将混合物在120℃下搅拌2小时,然后冷却至室温。将水(20mL)添加到混合物中,并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取,将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:15%-35%,10分钟)纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)环己基)氮杂环丁烷-3-基)羟基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)羟基)-N-甲基乙酰胺(33.8mg,21%)。MS(ESI)m/z:880.4[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(s,1H),8.83(s,1H),8.04(s,1H),8.00-7.95(m,1H),7.94(s,1H),7.68(s,2H),7.62(d,J=8.0Hz,1H),7.42(s,1H),7.34(d,J=

8.0Hz,1H),7.02(s,1H),5.50-5.20(m,1H),5.13-5.05(m,1H),4.54(s,2H),4.45-4.37(m,1H),4.32-4.25(m,1H),4.24-4.17(m,1H),4.15-4.07(m,2H),3.63-3.57(m,3H),3.32-3.22(m,3H),2.98-2.85(m,1H),2.75-2.69(m,2H),2.67(d,J＝4.4Hz,3H),2.64-2.56(m,2H),2.44-2.30(m,2H),2.03-1.93(m,1H),1.86-1.73(m,4H),1.72-1.63(m,2H),1.57(d,J＝6.8Hz,6H),1.50-1.44(m,3H),1.42-1.32(m,2H)。

[1153] 实例40:2-[[6-[[5-氯-2-[4-[1-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]环己基]氮杂环丁烷-3-基]羟基-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(化合物166)的合成

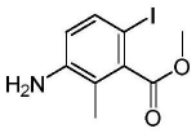
[1154] 

[1155] 通过使步骤7中分离的第二洗脱异构体经受步骤8-10,类似于化合物165制备标题化合物,以得到呈灰白色固体的标题化合物(65.5mg,24%)。MS(ESI)m/z:880.4[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.83(s,1H),8.18(s,1H),8.04(s,1H),7.98-7.90(m,2H),7.74-7.65(m,2H),7.62(d,J＝8.0Hz,1H),7.45(s,1H),7.36(d,J＝8.0Hz,1H),7.02(s,1H),5.53-5.14(m,1H),5.13-5.05(m,1H),4.54(s,2H),4.45-4.37(m,1H),4.31-4.23(m,1H),4.21-4.15(m,1H),4.14-4.06(m,2H),3.62-3.59(m,1H),3.21-3.17(m,1H),2.97-2.85(m,2H),2.84-2.78(m,2H),2.67(d,J＝4.4Hz,3H),2.64-2.56(m,3H),2.45-2.30(m,2H),2.12-2.02(m,1H),2.00-1.95(m,1H),1.87-1.75(m,6H),1.57(d,J＝6.8Hz,6H),1.52-1.42(m,2H),1.40-1.30(m,2H),1.10-0.97(m,2H)。

[1156] 可以通过类似于化合物165和166的程序制备化合物183、184、185和186。

[1157] 实例41:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物167)的合成

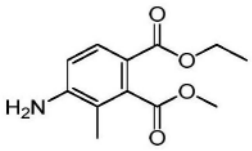
[1158] 步骤1:3-氨基-6-碘-2-甲基-苯甲酸甲酯的制备

[1159] 

[1160] 在0℃下,向3-氨基-2-甲基-苯甲酸甲酯(50g,302.7mmol,1当量)于N,N-二甲基甲酰胺(800mL)中的溶液中添加N-碘代琥珀酰亚胺(71.50g,317.8mmol,1.05当量),然后在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用2L水稀释,然后用乙酸乙酯萃取(3x1.5L)。将合并的有机

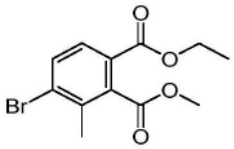
层用盐水(4x1L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至3:1)纯化,以得到呈棕色油的3-氨基-6-碘-2-甲基-苯甲酸甲酯(82.5g,93%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.43(d,J=8.4Hz,1H),6.52(d,J=8.4Hz,1H),3.95(s,3H),2.12(s,3H)。

[1161] 步骤2:4-氨基-3-甲基-苯-1,2-二甲酸01-乙酯02-甲酯的制备

[1162] 

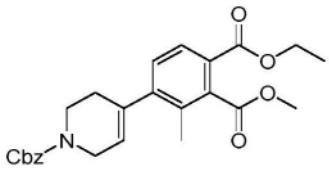
[1163] 将3-氨基-6-碘-2-甲基-苯甲酸甲酯(41.2g,141.5mmol,1当量)、三乙胺(42.97g,424.6mmol,59.1mL,3当量)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(ii)(8.29g,11.3mmol,0.08当量)于乙醇(340mL)和N,N-二甲基甲酰胺(45mL)中的混合物用一氧化碳脱气若干次,将混合物在一氧化碳(50psi)气氛下在80℃下搅拌32小时。将反应冷却至20℃,通过硅胶垫(100~200目)过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液用乙酸乙酯(2L)稀释。将有机层用盐水(4x1L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至3:1)纯化,以得到呈红色油的4-氨基-3-甲基-苯-1,2-二甲酸01-乙酯02-甲酯(32.5g,96%)。

[1164] 步骤3:4-溴-3-甲基-苯-1,2-二甲酸01-乙酯02-甲酯的制备

[1165] 

[1166] 在0℃下,向4-氨基-3-甲基-苯-1,2-二甲酸01-乙酯02-甲酯(65g,273.9mmol,1当量)和溴化铜(i)(58.95g,411.0mmol,1.5当量)于乙腈(1300mL)中的溶液中添加亚硝酸叔丁酯(84.76g,821.9mmol,3当量),然后在25℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤,并将滤饼用乙酸乙酯(3x800mL)洗涤。将滤液溶液用饱和氯化铵溶液(5x1L)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=50/1至12:1)纯化,以得到呈白色固体的4-溴-3-甲基-苯-1,2-二甲酸01-乙酯02-甲酯(53g,64%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.77-7.71(m,1H),7.70-7.64(m,1H),4.35(q,J=7.2Hz,2H),3.96(s,3H),2.39(s,3H),1.37(t,J=7.2Hz,3H)。

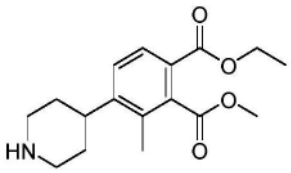
[1167] 步骤4:4-(1-苄氧基羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-3-甲基-苯-1,2-二甲酸01-乙酯02-甲酯的制备

[1168] 

[1169] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸苄酯(72.49g,211.2mmol,1.2当量)、4-溴-3-甲基-苯-1,2-二甲酸01-乙酯02-甲酯(53g,176.0mmol,1当量)、氟化铯(80.20g,528.0mmol,3当量)、$PdCl_2$(dppf)(8.03g,12.3mmol,0.07当量)于二噁烷(540mL)和水(90mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后将所

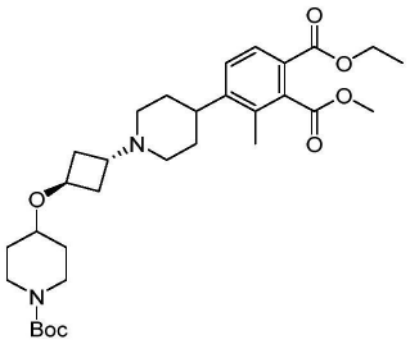
述混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却至25℃,添加水(1L),并用乙酸乙酯(3x1L)萃取。将有机层用盐水(3x500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至3:1)纯化,以得到呈棕色油的4-(1-苄氧基羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-3-甲基-苯-1,2-二甲酸01-乙酯02-甲酯(78g,粗产物)。MS(ESI)m/z:438.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.45-7.30(m,5H),7.17(d,J=8.0Hz,1H),5.59(br d,J=11.6Hz,1H),5.20(s,2H),4.35(q,J=7.2Hz,2H),4.19-4.12(m,2H),3.96(s,3H),3.72(t,J=5.6Hz,2H),2.33(br s,2H),2.23(s,3H),1.37(t,J=7.2Hz,3H)。

[1170] 步骤5:3-甲基-4-(4-哌啶基)苯-1,2-二甲酸01-乙酯02-甲酯的制备

[1171] 

[1172] 在氮气下,向4-(1-苄氧基羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-3-甲基-苯-1,2-二甲酸01-乙酯02-甲酯(39g,89.2mmol,1当量)于四氢呋喃(400mL)和2,2,2-三氟乙醇(600mL)中的溶液中添加10%钯/碳(8g)和20%氢氧化钯/碳(8g)。将悬浮液在真空下脱气,并用氢气吹扫若干次。将混合物在氢气(50psi)下在35℃下搅拌16小时,过滤并将滤液溶液浓缩,以得到呈浅黄色固体的3-甲基-4-(4-哌啶基)苯-1,2-二甲酸01-乙酯02-甲酯(29g,粗产物),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS(ESI)m/z:306.4[M+H]$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.44(d,J=8.0Hz,1H),4.25(q,J=7.2Hz,2H),3.91-3.84(m,1H),3.82(s,3H),3.02(br d,J=12.0Hz,2H),2.91-2.78(m,1H),2.60(dt,J=2.4,12.0Hz,2H),2.21(s,3H),1.67-1.57(m,2H),1.55-1.43(m,2H),1.27(t,J=7.2Hz,3H)。

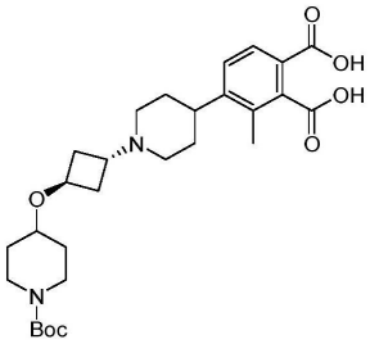
[1173] 步骤6:4-[1-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]环丁基]-4-哌啶基]-3-甲基-苯-1,2-二甲酸01-乙酯02-甲酯的制备

[1174] 

[1175] 向3-甲基-4-(4-哌啶基)苯-1,2-二甲酸01-乙酯02-甲酯(19g,62.2mmol,1当量)和4-[3-(三氟甲基磺酰氧基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(25.10g,62.2mmol,1当量)于乙腈(350mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(24.12g,186.6mmol,32.51mL,3当量),然后在25℃下搅拌30分钟。将反应混合物用500mL水稀释,然后用乙酸乙酯(3x300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,以得到呈棕色胶的4-[1-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]环丁基]-4-哌啶基]-3-甲基-苯-1,2-二

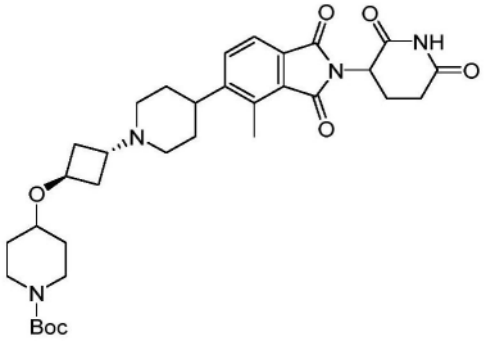
甲酸01-乙酯02-甲酯(29g,粗产物)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.86(d,J=8.4Hz,1H),7.40(d,J=8.4Hz,1H),4.36-4.22(m,3H),3.94(s,3H),3.80(br d,J=11.6Hz,2H),3.55-3.38(m,1H),3.31(br d,J=9.6Hz,3H),3.01(ddd,J=3.2,10.0,13.2Hz,2H),2.93-2.81(m,1H),2.48(br d,J=5.2Hz,2H),2.34-2.16(m,7H),2.01-1.94(m,1H),1.91-1.71(m,4H),1.46-1.41(m,12H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)。

[1176] 步骤7:4-[1-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)羟基]环丁基]-4-哌啶基]-3-甲基-邻苯二甲酸的制备

[1177] 

[1178] 向4-[1-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]环丁基]-4-哌啶基]-3-甲基-苯-1,2-二甲酸01-乙酯02-甲酯(36g,64.6mmol,1当量)于四氢呋喃(120mL)、甲醇(120mL)和水(120mL)中的溶液中添加氢氧化钾(36.15g,644.4mmol,10当量),然后在60℃下搅拌16小时。向溶液中添加氢氧化钾(36.15g,644.4mmol,10当量),然后在60℃下搅拌16小时。将混合物冷却至25℃,并在45℃下在减压下浓缩,以去除大多数四氢呋喃和甲醇。将残余物冷却至-5℃,并通过氯化氢(6N)将pH调节至5-6,并在-5℃下搅拌30分钟。将悬浮液过滤,并将滤饼在真空中干燥,以得到呈浅黄色固体的4-[1-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]环丁基]-4-哌啶基]-3-甲基-邻苯二甲酸(30g,粗产物)。MS(ESI)m/z:517.5$[M+H]^+$。

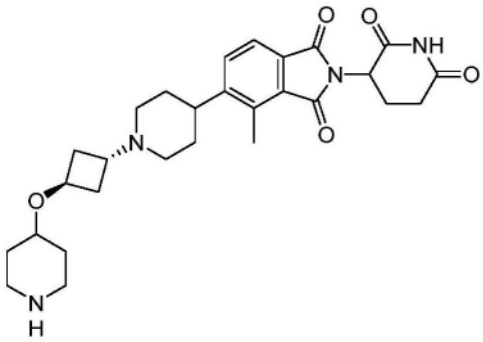
[1179] 步骤8:4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-甲基-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1180] 

[1181] 将3-氨基哌啶-2,6-二酮(14.34g,87.1mmol,1.5当量,盐酸盐)和4-[1-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)氧基]环丁基]-4-哌啶基]-3-甲基-邻苯二甲酸(30g,58.1mmol、1当量)于吡啶(350mL)中的溶液在125℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却至25℃,并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,以得到粗产物。将粗产物用叔丁基甲基醚(100mL)进一步研磨,过滤,并将滤饼在真空下干燥,以得到呈灰色固体的4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-甲基-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(19.3g,54%)。MS(ESI)m/z:609.6

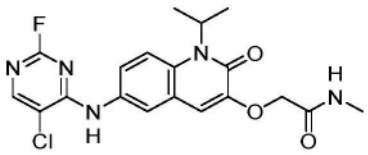
[M+H]$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.11(s,1H),7.80-7.63(m,2H),5.11(dd,J=5.2,12.8Hz,1H),4.19(br s,1H),3.66(td,J=4.4,8.8Hz,2H),3.48-3.39(m,3H),3.15(br d,J=2.4Hz,2H),3.08-2.81(m,5H),2.68(s,3H),2.63-2.54(m,2H),2.44-2.19(m,3H),2.17-1.95(m,4H),1.84-1.65(m,6H),1.39(s,9H)。

[1182] 步骤9:2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-甲基-5-[1-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]-4-哌啶基]异吲哚啉-1,3-二酮的制备

[1183] 

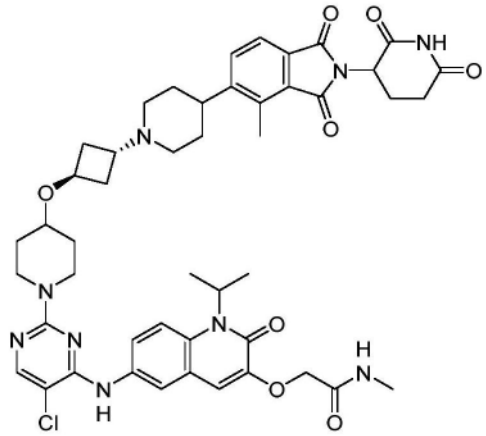
[1184] 向4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-甲基-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(10g,16.4mmol,1当量)于二氯甲烷(150mL)中的溶液中添加三氟乙酸(46.20g,405.2mmol,24.66当量),然后在25℃下搅拌1小时。将反应浓缩,然后将残余物从叔丁基甲基醚(3x 60mL)中研磨,过滤,并将滤饼在真空下干燥,以得到呈灰色固体的2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-甲基-5-[1-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]-4-哌啶基]异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐(10.2g,粗产物)。MS(ESI)m/z:509.4[M+H]$^+$。

[1185] 步骤10:2-[[6-[(5-氯-2-氟-嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺的制备

[1186] 

[1187] 类似于化合物13,根据步骤6制备标题化合物,用5-氯-2,4-二氟-嘧啶取代2,4,5-三氯嘧啶。MS(ESI)m/z:420.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.70(s,1H),8.38(s,1H),7.95(br d,J=4.4Hz,1H),7.81-7.69(m,2H),7.61(dd,J=2.4,9.2Hz,1H),7.18(s,1H),5.73-5.05(m,1H),4.55(s,2H),2.67(d,J=4.8Hz,3H),1.57(d,J=6.8Hz,6H。

[1188] 步骤11:2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-甲基-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺的制备

[1189] 

[1190] 向2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-甲基-5-[1-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]-4-哌啶基]异吲哚啉-1,3-二酮(10.20g,16.4mmol,1.25当量,三氟乙酸盐)和2-[[6-[(5-氯-2-氟-嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(5.5g,13.1mmol,1当量)于二甲亚砜(80mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(8.47g,65.5mmol,5当量)。将反应溶液在60℃下搅拌2小时。向混合物中添加2-[[6-[(5-氯-2-氟-嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(550mg,1.3mmol,0.1当量),将溶液在60℃下搅拌4小时,然后冷却至25℃,用乙酸乙酯(1.5L)稀释并用盐水(4x500mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1至二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(流动相:[水(TFA)-ACN];B%:15%-45%,19分钟)纯化。通过添加碳酸氢钠固体将所得溶液的pH调节至8~9。将水层用二氯甲烷(3x500mL)萃取。将合并的有机层用碳酸氢钠水溶液(5x400mL)洗涤,然后用水(5x500mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物重新溶解于乙腈(300mL)中,并在真空下浓缩三次以去除残余的二氯甲烷。将产物用纯水(300mL)溶解,冻干,以得到呈白色固体的2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-甲基-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(11.29g,84%)。MS(ESI)m/z:908.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.11(s,1H),8.83(s,1H),8.04(s,1H),8.00-7.89(m,2H),7.77-7.61(m,4H),7.02(s,1H),5.65-5.21(m,1H),5.11(dd,J=5.2,12.8Hz,1H),4.54(s,2H),4.24-4.04(m,3H),3.59-3.45(m,1H),3.22(br t,J=10.4Hz,2H),2.99(br d,J=10.4Hz,2H),2.94-2.77(m,3H),2.70-2.63(m,6H),2.61(br s,1H),2.56(br d,J=9.2Hz,1H),2.20-2.10(m,2H),2.07-1.93(m,3H),1.81(br t,J=10.0Hz,4H),1.75-1.61(m,4H),1.57(d,J=6.8Hz,6H),1.43-1.28(m,2H)。

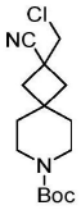
[1191] 实例42:2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,9-二氮杂二螺[3.1.56.14]十二烷-9-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(化合物168)的合成

[1192] 步骤1:2-氰基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯的制备

[1193]

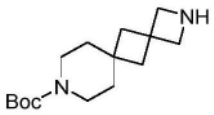
[1194] 在0℃下在N_2气氛下,向2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(10g,41.8mmol,1.00当量)和TosMIC(8.97g,46.0mmol,1.1当量)于DME(50mL)中的混合物中滴加含t-BuOK(9.38g,83.6mmol,2.0当量)的乙醇(50mL)和DME(50mL)。将沉淀物通过过滤收集并用DCM洗涤。将滤液溶液用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液溶液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=3/1)纯化,以得到呈白色固体的2-氰基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(3.6g,34%)。

[1195] 步骤2:2-(氯甲基)-2-氰基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯的制备

[1196] 

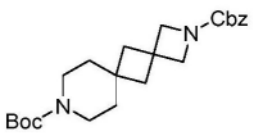
[1197] 在-40℃下在N_2气氛下,向2-氰基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(3400mg,13.6mmol,1当量)于THF中的搅拌溶液中滴加LDA(2M THF,13.6mL,127.0mmol,9.35当量),然后在-40℃下滴加$ClCH_2I$(4.79g,27.2mmol,2.0当量)。将所得混合物在0℃下搅拌另外6小时。将反应用NH_4Cl(水溶液)淬灭。将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=1/1)纯化,以得到呈浅黄色油的2-(氯甲基)-2-氰基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(458mg,11%)。

[1198] 步骤3:2,9-二氮杂二螺[3.1.5^{6}.1^{4}]十二烷-9-甲酸叔丁酯的制备

[1199] 

[1200] 在0℃下在N_2气氛下,向2-(氯甲基)-2-氰基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(465mg,1.6mmol,1当量)于THF(10mL)中的搅拌溶液/混合物中分批添加$LiAlH_4$(177.19mg,4.7mmol,3.00当量)。将所得混合物在N_2气氛下在室温下搅拌3小时。将反应用水、15%NaOH、水淬灭。将所得混合物过滤,将滤饼用DCM洗涤。将滤液溶液在减压下浓缩,以得到2,9-二氮杂二螺[3.1.5^{6}.1^{4}]十二烷-9-甲酸叔丁酯(403mg,97%),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

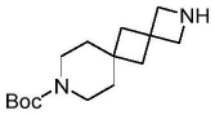
[1201] 步骤4:2,9-二氮杂二螺[3.1.5^{6}.1^{4}]十二烷-2,9-二甲酸2-苄酯9-叔丁酯的制备

[1202] 

[1203] 在室温下在N_2气氛下,向2,9-二氮杂二螺[3.1.5^{6}.1^{4}]十二烷-9-甲酸叔丁

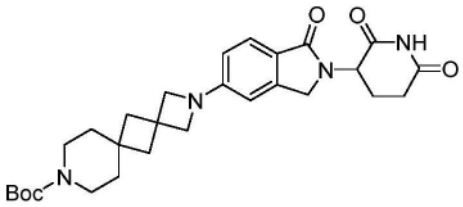
酯(403mg,1.5mmol,1当量)和三乙胺(459mg,4.5mmol,3.0当量)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中滴加氯甲酸苄酯(387mg,2.3mmol,1.5当量)。将所得混合物在N_2气氛下在室温下搅拌3小时。然后,将反应用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液溶液在减压下浓缩。将残余物通过反相快速色谱法(流动相,乙腈/水,10%至50%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈黄色油的2,9-二氮杂二螺[3.1.5^{6}.1^{4}]十二烷-2,9-二甲酸2-苄酯9-叔丁酯(160mg,26%)。MS(ESI):m/z 401.15$[M+H]^+$。

[1204] 步骤5:2,9-二氮杂二螺[3.1.5^{6}.1^{4}]十二烷-9-甲酸叔丁酯的制备

[1205] 

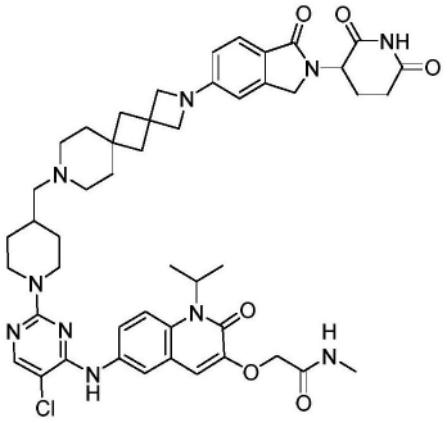
[1206] 在氮气气氛下,向2,9-二氮杂二螺[3.1.5^{6}.1^{4}]十二烷-2,9-二甲酸2-苄酯9-叔丁酯(160mg,0.4mmol,1当量)于异丙醇(5mL,83.2mmol,208当量)中的溶液中添加$Pd(OH)_2/C$(80mg,0.6mmol,1.4当量)。将混合物在氢气气氛下使用氢气球在室温下氢化5小时。然后将混合物通过硅藻土垫过滤,并将滤液溶液在减压下浓缩,以得到呈黄色油的2,9-二氮杂二螺[3.1.5^{6}.1^{4}]十二烷-9-甲酸叔丁酯(110mg,粗产物)。

[1207] 步骤6:2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-2,9-二氮杂二螺[3.1.5^{6}.1^{4}]十二烷-9-甲酸叔丁酯的制备

[1208] 

[1209] 在室温下,向微波管中添加含2,9-二氮杂二螺[3.1.5^{6}.1^{4}]十二烷-9-甲酸叔丁酯(197.0mg,0.7mmol,1.0当量)、3-(5-溴-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(262.8mg,0.8mmol,1.1当量)、Cs_2CO_3(602.4mg,1.9mmol,2.5当量)和Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(o-皮考啉)(62.2mg,0.1mmol,0.1当量)的DMF(5.0mL)。将所得混合物在N_2气氛下在80℃下搅拌6小时。然后,将反应悬浮于EtOAc中。将所得混合物过滤,将滤饼用EtOAc洗涤。将滤液溶液在减压下浓缩。然后,将残余物通过反向快速色谱法(流动相,乙腈/水,5%至50%梯度,在10分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈浅黄色固体的2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-2,9-二氮杂二螺[3.1.5^{6}.1^{4}]十二烷-9-甲酸叔丁酯(181.0mg,48%)。MS(ESI):m/z 509.20$[M+H]^+$。

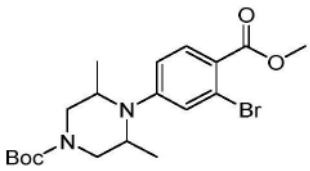
[1210] 步骤7-8:2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-2,9-二氮杂二螺[3.1.5^{6}.1^{4}]十二烷-9-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺的制备

[1211] 

[1212] 用本实例的步骤6中制备的材料,按照步骤9-10,类似于化合物162制备化合物168。将粗产物通过反相快速色谱法(流动相,CH_3CN/水(10mmol/LNH_4HCO_3),5%至75%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈灰白色固体的2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-2,9-二氮杂二螺[3.1.5^{6}.1^{4}]十二烷-9-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(77.6mg,21%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ10.92(s,1H),8.79(s,1H),8.03(s,1H),7.94(d,J=10.5Hz,2H),7.76-7.65(m,2H),7.47(d,J=8.2Hz,1H),7.02(s,1H),6.49-6.40(m,2H),5.02(d,J=13.6Hz,1H),4.53(s,2H),4.48(d,J=12.8Hz,2H),4.29(d,J=17.0Hz,1H),4.16(d,J=17.0Hz,1H),3.89(s,4H),2.85(d,J=12.4Hz,3H),2.67(d,J=4.6Hz,3H),2.58(d,J=16.8Hz,1H),2.40(s,1H),2.23(s,3H),2.07(s,2H),2.01(s,4H),1.94(s,1H),1.72(d,J=12.9Hz,3H),1.57(d,J=6.8Hz,7H),1.48(s,4H),1.24(s,1H),1.00(d,J=8.5Hz,2H).MS(ESI):m/z 905.45[M+H]$^+$。

[1213] 实例43:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,5S)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,5-二甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物174)的合成

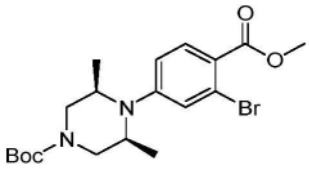
[1214] 步骤1:4-(3-溴-4-甲氧基羰基-苯基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1215] 

[1216] 将N,N-二乙酰氨基氨基甲酸叔丁酯(7.4g,32.3mmol,1当量)、4-氨基-2-溴-苯甲酸甲酯(7.43g,32.3mmol,1当量)、2-甲基吡啶硼烷络合物(17.26g,161.4mmol,5当量)于甲醇(50mL)和乙酸(5mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后将混合物在50℃下在氮气气氛下搅拌4小时。将反应混合物用水(200mL)稀释,并用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将合并的有机相用饱和盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(流动相:[水(FA)-ACN];B%:50%-80%,20分钟)纯化,以得到呈白色固体的4-(3-溴-4-甲氧基羰基-苯基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4g,29%)。MS(ESI)m/z:429.1[M+H]$^+$。

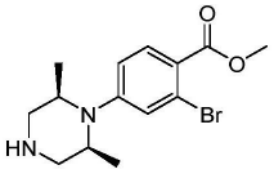
[1217] 步骤2:(3S,5R)-4-(3-溴-4-甲氧基羰基-苯基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯

的制备

[1218] 

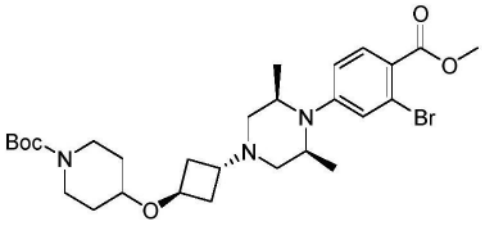
[1219] 将外消旋4-(3-溴-4-甲氧基羰基-苯基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.5g,10.5mmol,1当量)通过SFC(流动相:乙醇(0.1% NH_3H_2O)/CO_2,20%至20%;流速:55毫升/分钟;220nm)纯化,以得到呈浅黄色固体的(3S,5R)-4-(3-溴-4-甲氧基羰基-苯基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.8g,62%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.79-7.73(m,1H),7.07-7.02(m,1H),6.88(dd,J=2.4,9.2Hz,1H),4.05(br s,2H),3.91-3.78(m,2H),3.76(s,3H),3.23-2.98(m,2H),1.43(s,9H),1.08(d,J=6.4Hz,6H)。

[1220] 步骤3:2-溴-4-[(2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-基]苯甲酸甲酯的制备

[1221] 

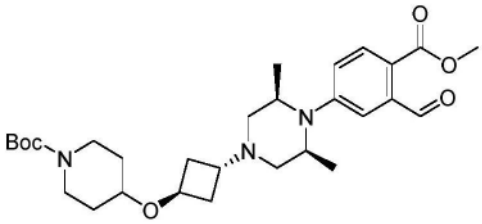
[1222] 向(3S,5R)-4-(3-溴-4-甲氧基羰基-苯基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g,2.3mmol,1当量)于二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加三氟乙酸(3.08g,27.0mmol,12当量)。将混合物在25℃下搅拌30分钟,然后将混合物过滤并在减压下浓缩。将粗产物用叔丁基醚在25℃下研磨10分钟,将悬浮液过滤,并将滤饼在真空中干燥,以得到呈浅黄色固体的2-溴-4-[(2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-基]苯甲酸甲酯(1g,96%)。MS(ESI)m/z:329.0[M+H]$^+$。

[1223] 步骤4:4-[3-[(3S,5R)-4-(3-溴-4-甲氧基羰基-苯基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1224] 

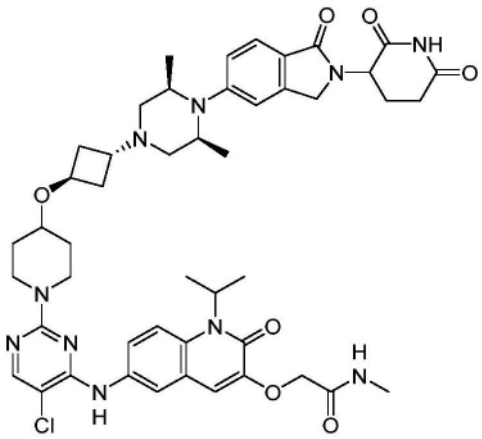
[1225] 向2-溴-4-[(2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-基]苯甲酸甲酯三氟乙酸盐(1g,3.1mmol,1当量)和4-[3-(三氟甲基磺酰氧基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.47g,6.1mmol,2当量)于乙腈(10mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.18g,9.2mmol,3当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时,并且然后用水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将合并的有机相用饱和盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(流动相:[水(FA)-ACN];B%:30%-50%,20分钟)纯化,以得到呈黄色固体的4-[3-[(3S,5R)-4-(3-溴-4-甲氧基羰基-苯基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.7g,95%)。MS(ESI)m/z:582.3[M+H]$^+$。

[1226] 步骤5:4-[3-[(3S,5R)-4-(3-甲酰基-4-甲氧基羰基-苯基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1227] 

[1228] 向4-[3-[(3S,5R)-4-(3-溴-4-甲氧基羰基-苯基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.7g,2.9mmol,1当量)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中添加二乙酰氧基钯(65mg,0.3mmol,0.1当量)、三环己基膦(82mg,0.3mmol,0.1当量)、碳酸二钠(310mg,2.9mmol,1当量)、三乙基硅烷(1.02g,8.8mmol,3当量eq)和2-异氰基-2-甲基-丙烷(486mg,5.9mmol,2当量eq),将混合物在特氟龙(teflon)反应容器中在65℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机相用饱和盐水(3x100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝1/0至3/1)纯化,以得到呈黄色固体的4-[3-[(3S,5R)-4-(3-甲酰基-4-甲氧基羰基-苯基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(800mg,51％)。MS(ESI)m/z:530.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.53(s,1H),7.90-7.77(m,1H),7.12-6.99(m,2H),4.24-4.16(m,1H),4.13-4.03(m,2H),3.82(s,3H),3.71-3.58(m,2H),3.49-3.40(m,1H),3.05-2.90(m,2H),2.84-2.71(m,3H),2.21-2.12(m,2H),2.06-1.95(m,4H),1.78-1.71(m,2H),1.39(s,9H),1.29-1.25(m,2H),1.21-1.18(m,6H)。

[1229] 步骤6-8:2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[(3S,5R)-4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺的制备

[1230] 

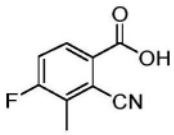
[1231] 用本实例的步骤5中制备的材料,按照步骤12-14,类似于化合物161制备化合物174。将粗产物通过制备型HPLC(流动相:[水(FA)-ACN];B％:13％-43％,15分钟)纯化,以得到呈白色固体的2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[(3S,5R)-4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(85.6mg,20％)。MS(ESI)m/z:909.4[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.94(s,1H),8.83(s,1H),8.04(s,1H),8.02-7.97(m,1H),7.94(s,1H),7.68(s,2H),7.54(d,J＝8.4Hz,1H),7.03(s,1H),7.01-6.94(m,2H),5.59-5.13(m,1H),5.04(dd,J＝5.2,13.6Hz,1H),4.54(s,2H),4.39-4.30(m,1H),4.28-4.17(m,2H),

4.17-4.07(m,2H),3.97-3.83(m,2H),2.97-2.88(m,1H),2.86-2.73(m,2H),2.67(d,J＝4.8Hz,3H),2.60(br s,2H),2.36-2.28(m,2H),2.24-2.08(m,5H),2.07-1.92(m,4H),1.89-1.78(m,2H),1.57(d,J＝6.8Hz,6H),1.45-1.34(m,2H),1.11(d,J＝6.4Hz,6H)。

[1232] 可以通过类似于化合物174的程序制备化合物179和180。

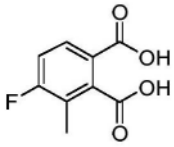
[1233] 实例44:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(化合物177)的合成

[1234] 步骤1:2-氰基-4-氟-3-甲基苯甲酸的制备

[1235] 

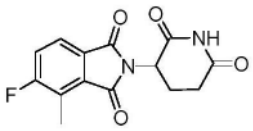
[1236] 将2-溴-4-氟-3-甲基苯甲酸(1.0g,4.3mmol,1.0当量)和氰化亚铜(0.8g,8.6mmol,2.0当量)于NMP(10mL)中的溶液/混合物在140℃下在空气气氛下搅拌2小时。向上述混合物中添加水,将所得混合物过滤,将滤饼用乙酸乙酯洗涤,以得到呈黄色固体的2-氰基-4-氟-3-甲基苯甲酸(460.0mg,60%)。MS(ESI):m/z 180.05[M+H]$^+$。

[1237] 步骤2:4-氟-3-甲基苯-1,2-二甲酸的制备

[1238] 

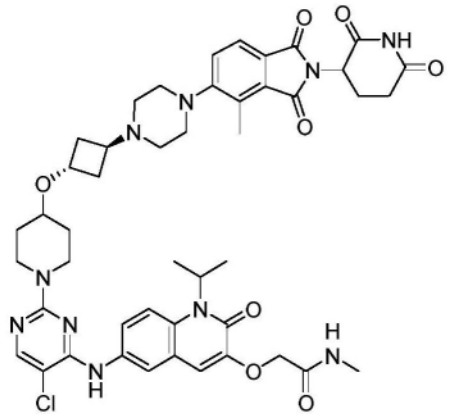
[1239] 向2-氰基-4-氟-3-甲基苯甲酸(770.0mg,4.3mmol,1.0当量)和水(5mL)于二噁烷中的搅拌溶液中添加烧碱(859.5mg,21.5mmol,5.0当量)。将所得混合物在空气气氛下在100℃下搅拌过夜。将反应在真空下浓缩,以得到呈白色固体的4-氟-3-甲基苯-1,2-二甲酸(852.0mg)。MS(ESI):m/z199.05[M+H]$^+$。

[1240] 步骤3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-4-甲基异吲哚-1,3-二酮的制备

[1241] 

[1242] 向4-氟-3-甲基苯-1,2-二甲酸(852.0mg,4.3mmol,1.0当量)和3-氨基哌啶-2,6-二酮(881.5mg,6.9mmol,1.6当量)于乙酸(8mL)中的搅拌溶液中添加NaOAc(1.1g,12.9mmol,3.0当量)。将所得混合物在空气气氛下在100℃下搅拌3小时,并且然后倒入冰水中。通过过滤收集沉淀物,并将滤饼用水洗涤,以得到呈黑色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-4-甲基异吲哚-1,3-二酮(650mg,52%)。MS(ESI):m/z 291.00[M+H]$^+$。

[1243] 步骤4-6:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

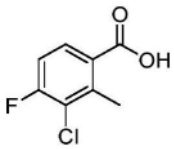
[1244] 

[1245] 用本实例的步骤3中制备的材料,按照步骤3-5,类似于化合物164制备化合物177。将粗产物通过反相快速色谱法(流动相,MeCN/水(10mmol/LNH_4HCO_3),10%至80%梯度,在10分钟内;254nm)纯化,以得到呈黄色固体的2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(75.7mg,60%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.11(s,1H),8.84(s,1H),8.04(s,1H),7.96(m,2H),7.69(m,3H),7.36(m,1H),7.02(s,1H),5.09(m,1H),4.54(s,2H),4.20-4.12(m,3H),3.60(m,1H),3.30(s,1H),3.10(s,2H),3.00(s,4H),2.98(s,2H),2.80(s,4H),2.70(s,1H),2.59(m,6H),2.35(m,1H),2.19(s,2H),2.00(m,3H),1.83(m,2H),1.57(m,6H),1.38(m,2H).MS(ESI):m/z 907.35[MH^+]。

[1246] 可以通过类似于化合物177的程序制备化合物194、195、199和207。

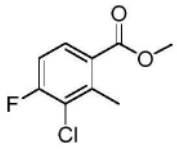
[1247] 实例45:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物181)的合成

[1248] 步骤1:3-氯-4-氟-2-甲基苯甲酸的制备

[1249] 

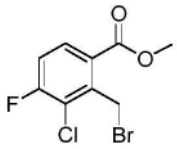
[1250] 向50mL 3颈圆底烧瓶中添加2,2,6,6-四甲基哌啶(17mL,126mmol,2.2当量)和THF(100mL)。在-20℃下向上述混合物中滴加丁基锂(8g,126mmol,2.2当量),并在-20℃搅拌另外1小时。在-50℃下向上述混合物中滴加3-氯-4-氟苯甲酸(10g,57mmol,1当量),并在-50℃下搅拌另外1小时。在-50℃下向上述混合物中滴加甲基碘(32g,229mmol,4当量),并在室温下在氮气气氛下搅拌1小时。将反应混合物用1M HCl溶液酸化至pH 3。将水层用EtOAc萃取,将有机层经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(流动相,MeCN/水(0.5% FA),10%至50%梯度,在300分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈灰白色固体的3-氯-4-氟-2-甲基苯甲酸(10.3g,95%)。

[1251] 步骤2:3-氯-4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯的制备

[1252] 

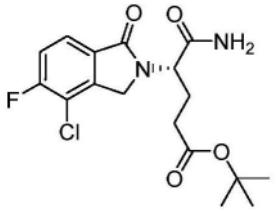
[1253] 在室温下向3-氯-4-氟-2-甲基苯甲酸(9g,47mmol,1当量)和K_2CO_3(13g,95mmol,2当量)于DMF中的搅拌溶液中滴加甲基碘(3.3mL,23mmol,0.5当量)。将所得混合物搅拌1小时,然后用水稀释。将水层用EtOAc萃取。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈棕色油的3-氯-4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(9g,93%)。

[1254] 步骤3:2-(溴甲基)-3-氯-4-氟苯甲酸甲酯的制备

[1255] 

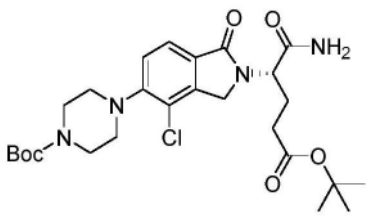
[1256] 在室温下,向3-氯-4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(9g,44mmol,1当量)和NBS(11g,66mmol,1.5当量)于CCl_4(200mL)中的搅拌溶液中添加AIBN(1g,6.6mmol,0.15当量)。将所得混合物在70℃下在氮气气氛下搅拌过夜,然后冷却至室温并用水稀释,将水层用CH_2Cl_2萃取。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈棕色油的2-(溴甲基)-3-氯-4-氟苯甲酸甲酯(9g,75%)。

[1257] 步骤4:(4S)-4-氨基甲酰基-4-(4-氯-5-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)丁酸叔丁酯的制备

[1258] 

[1259] 向100mL圆底烧瓶中添加2-(溴甲基)-3-氯-4-氟苯甲酸甲酯(9g,3mmol,1当量)和(4S)-4-氨基-4-氨基甲酰基丁酸叔丁酯(6g,3mmol,1当量)。向上述混合物中添加DIEA(10mL)、MeCN(100mL)。将所得混合物在70℃下搅拌过夜。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(柱,硅胶;流动相,MeCN/水(10mmol/L NH_4HCO_3),10%至50%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈灰白色固体的(4S)-4-氨基甲酰基-4-(4-氯-5-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)丁酸叔丁酯(3.9g,32%)。MS(ESI):m/z 371.05[M+H]$^+$。

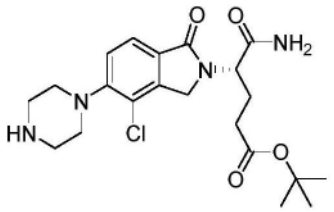
[1260] 步骤5:4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氯-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1261] 

[1262] 向10mL密封管中添加(4S)-4-氨基甲酰基-4-(4-氯-5-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-

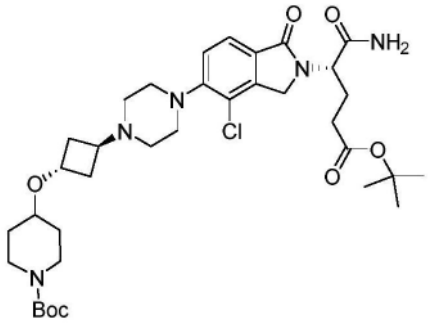
基)丁酸叔丁酯(1g,2.5mmol,1当量)和4-[(1r,3r)-3-(哌嗪-1-基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.5g,2.5mmol,1当量)。向上述混合物中添加DIEA(2mL)和DMSO(10mL)。将所得混合物在140℃下搅拌另外7天。将粗反应通过反向快速色谱法(柱,硅胶;流动相,MeCN/水(10mmol/LNH_4HCO_3),10%至80%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈灰白色固体的4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氯-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯(600mg,41%)。MS(ESI):m/z 537.35$[M+H]^+$。

[1263] 步骤6:4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氯-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1264] 

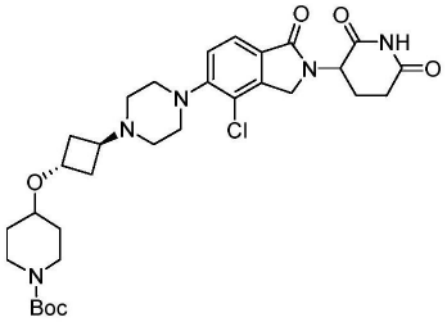
[1265] 在0℃下,向含4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氯-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯(600mg,1.1mmol,1当量)的二噁烷中滴加含HCl(气体)的1,4-二噁烷(10mL)。将所得混合物在0℃下搅拌1小时。通过$NaHCO_3$(水溶液)将溶液的pH调节至7,在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的(4S)-4-羰基-4-[4-氯-1-氧代-5-(哌嗪-1-基)-3H-异吲哚-2-基]丁酸叔丁酯(252mg,50%)。MS(ESI):m/z 437.25$[M+H]^+$。

[1266] 步骤7:4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氯-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}哌嗪-1-基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1267] 

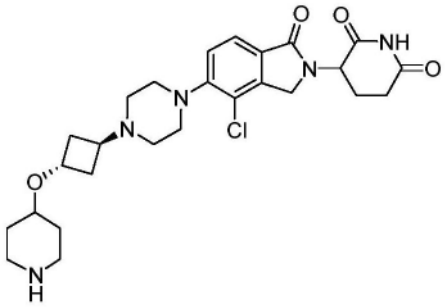
[1268] 向20mL密封管中添加含(4S)-4-羰基-4-[4-氯-1-氧代-5-(哌嗪-1-基)-3H-异吲哚-2-基]丁酸叔丁酯(252mg,0.6mmol,1当量)和4-[(1s,3s)-3-(三氟甲磺酰氧基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(348mg,0.9mmol,1.5当量)的ACN(10mL),添加DIEA(2mL)。将所得混合物在氮气气氛下在30℃下搅拌2小时,然后浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(柱,硅胶;流动相,MeCN/水(10mmol/L NH_4HCO_3),10%至50%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈棕色固体的4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氯-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}哌嗪-1-基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(275mg,69%)。MS(ESI):m/z 690.35$[M+H]^+$。

[1269] 步骤8:4-[(1r,3r)-3-{4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1270] 

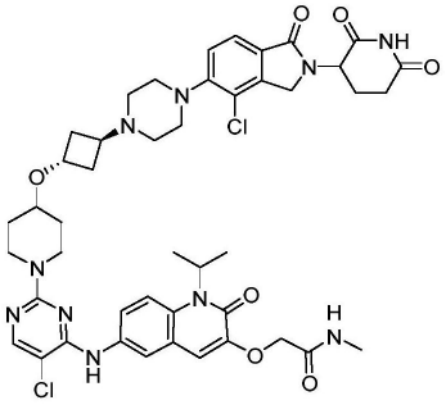
[1271] 向10mL密封管中添加含4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氯-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}哌嗪-1-基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(275mg,0.2mmol,1当量)和Cs_2CO_3(280mg,0.5mmol,3当量)的MeCN(5mL)。将所得混合物在80℃下搅拌过夜,然后冷却至室温并用水稀释,用EtOAc萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈棕色固体的4-[(1r,3r)-3-{4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(176mg,71%)。MS(ESI):m/z 616.35$[M+H]^+$。

[1272] 步骤9:3-(4-氯-1-氧代-5-{4-[(1r,3r)-3-(哌啶-4-基羟基)环丁基]哌嗪-1-基}-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1273] 

[1274] 向4-[(1r,3r)-3-{4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(176mg,0.3mmol,1当量)于1,4-二噁烷(3mL)中的溶液中添加氯化氢(3mL)并在室温下搅拌4小时。将反应在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的3-(4-氯-1-氧代-5-{4-[(1r,3r)-3-(哌啶-4-基羟基)环丁基]哌嗪-1-基}-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(147mg,99%)。MS(ESI):m/z 516.25$[M+H]^+$。

[1275] 步骤10:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

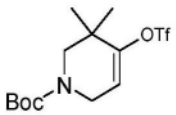
[1276] 

[1277] 向10mL密封管中添加含3-(4-氯-1-氧代-5-{4-[(1r,3r)-3-(哌啶-4-基羟基)环丁基]哌嗪-1-基}-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(147mg,0.3mmol,1当量)和2-({6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(124mg,0.3mmol,1当量)的DMSO(3mL)。向上述混合物中添加DIEA(2mL)。将所得混合物在100℃下搅拌5小时,然后冷却至室温。将粗物质通过反向快速色谱法(柱,硅胶;流动相,MeCN/水(10mmol/LNH_4HCO_3),10%至50%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈灰白色固体的2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(67.2mg,24%)。MS(ESI):m/z 937.20$[M+Na]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.83(s,1H),8.04-8.01(m,2H),8.00-7.94(m,1H),7.67-7.64(m,3H),7.29-7.26(m,1H),7.03(s,1H),5.45-5.23(m,1H),5.23-5.02(m,1H)4.54-4.50(m,3H),4.48-4.44(m,2H),4.41-4.39(m,1H),4.28-4.10(m,4H),3.90-3.85(m,1H),3.67-3.64(m,1H),3.19-3.08(m,3H),2.94-2.86(m,4H),2.68-2.61(m,4H),2.50-2.42(m,3H),2.19-1.99(m,2H),1.79-1.55(m,5H),1.38-1.36(m,5H),1.23-1.20(m,2H),1.18-1.16(m,5H),1.08-1.00(s,1H),0.85(s,1H)。

[1278] 可以通过类似于化合物181的程序制备化合物196、202、205和206。

[1279] 实例46:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-3,3-二甲基哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(化合物187)的合成

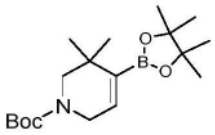
[1280] 步骤1:3,3-二甲基-4-(三氟甲磺酰氧基)-2,6-二氢吡啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1281] 

[1282] 向1L 3颈圆底烧瓶中添加含3,3-二甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(10g,43mmol,1当量)的无水THF(100mL)。然后,在-78℃下在5分钟内滴加LiHMDS(10mL,61mmol,1.4当量),在氮气气氛下在-78℃下搅拌1小时。在-78℃下在5分钟内向上述混合物中滴加含1,1,1-三氟-N-苯基-N-三氟甲磺酰基甲磺酰胺(17g,48mmol,1.1当量)的无水THF(100mL)。将反应温热至室温并搅拌过夜。将反应用饱和NH_4Cl(水溶液)在0℃下淬灭。将水层用EtOAc萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=5:1)纯化,以得到呈无色油的3,3-二甲基-4-(三氟甲磺酰氧基)-2,6-二氢吡啶-1-甲酸

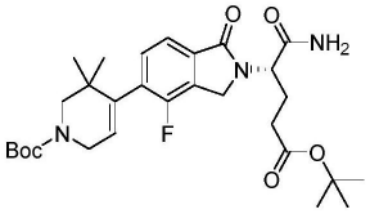
叔丁酯(10g,63%)。MS(ESI):m/z 345.10,[M-15+H]$^+$。

[1283] 步骤2:3,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2,6-二氢吡啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1284] 

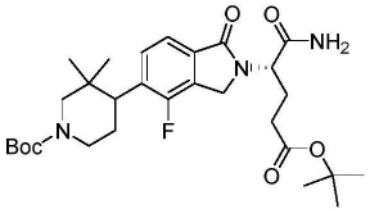
[1285] 向3,3-二甲基-4-(三氟甲磺酰氧基)-2,6-二氢吡啶-1-甲酸叔丁酯(17g,47mmol,1当量)和双(频哪醇合)二硼(18g,70mmol,1.5当量)于二噁烷(200mL)中的溶液中添加KOAc(9g,94mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl_2(3.5g,4.7mmol,0.1当量)。在氮气气氛下在80℃下搅拌3小时后,将混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=5:1)纯化,以得到呈无色油的3,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2,6-二氢吡啶-1-甲酸叔丁酯(7g,43%)。MS(ESI):m/z 323.24,[M-15+H]$^+$。

[1286] 步骤3:4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3,3-二甲基-2,6-二氢吡啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1287] 

[1288] 向(4S)-4-(5-溴-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)-4-甲酰基丁酸叔丁酯(2.5g,6mmol,1当量)和3,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2,6-二氢吡啶-1-甲酸叔丁酯(2.4g,mmol,1.2当量)于二噁烷(75mL)和H_2O(15mL)中的溶液中添加CsF(2.7g,18mmol,3当量)和Pd(DtBPF)Cl_2(0.4g,0.6mmol,0.1当量)。在氮气气氛下在100℃下搅拌2小时后,将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=1:1)纯化,以得到呈棕色固体的4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3,3-二甲基-2,6-二氢吡啶-1-甲酸叔丁酯(2g,60%)。MS(ESI):m/z 546.30[M+H]$^+$。

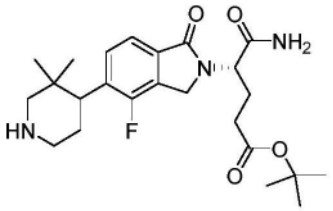
[1289] 步骤4:4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3,3-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1290] 

[1291] 向4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3,3-二甲基-2,6-二氢吡啶-1-甲酸叔丁酯(650mg,1.2mmol,1当量)于四氢呋喃(2mL)和丙-2-醇(10mL)中的溶液中添加Pd(OH)$_2$/C(217mg)。使用氢气球在氢气气氛下将混合物在室温下氢化过夜,通过硅藻土垫过滤并在减压下浓缩,以得到呈无色固体的4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3,3-

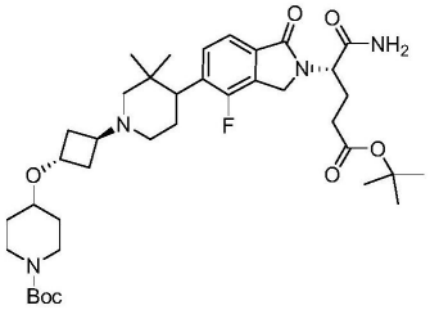
二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(550mg,84%)。MS(ESI):m/z 548.35[M+H]$^+$。

[1292] 步骤5:(4S)-4-氨基甲酰基-4-[5-(3,3-二甲基哌啶-4-基)-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基]丁酸叔丁酯的制备

[1293] 

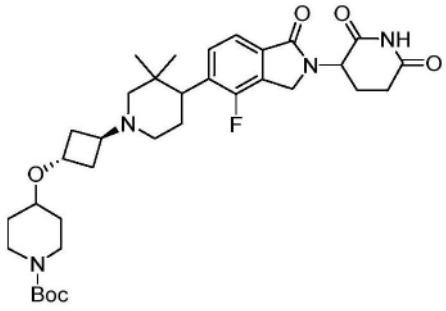
[1294] 向10mL小瓶中添加含4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3,3-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(550mg,1mmol,1当量)和三甲基氯硅烷(1g,10mmol,10当量)的异丙醇(13mL)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。用饱和$NaHCO_3$(水溶液)将混合物的pH调节至8。将水层用CH_2Cl_2萃取。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈无色油的(4S)-4-氨基甲酰基-4-[5-(3,3-二甲基哌啶-4-基)-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基]丁酸叔丁酯(420mg,93%)。MS(ESI):m/z 448.25[M+H]$^+$。

[1295] 步骤6:4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3,3-二甲基哌啶-1-基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1296] 

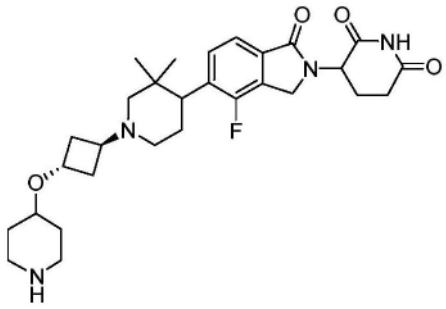
[1297] 向10mL密封管中添加含(4S)-4-氨基甲酰基-4-[5-(3,3-二甲基哌啶-4-基)-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基]丁酸叔丁酯(300mg,0.7mmol,1当量)、4-[(1s,3s)-3-(三氟甲磺酰氧基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(324mg,0.8mmol,1.2当量)的MeCN(5mL)和DIEA(1mL)。将所得混合物在氮气气氛下在30℃下搅拌过夜,然后浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(柱,硅胶;流动相,MeCN/水(10mmol/L NH_4HCO_3),10%至50%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈无色固体的4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3,3-二甲基哌啶-1-基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,53%)。MS(ESI):m/z701.50[M+H]$^+$。

[1298] 步骤7:4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-3,3-二甲基哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1299] 

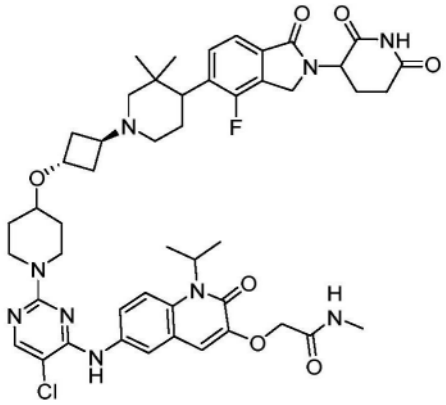
[1300] 向10mL密封管中添加含4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3,3-二甲基哌啶-1-基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(270mg,0.4mmol,1当量)和Cs_2CO_3(251mg,0.8mmol,2当量)的MeCN(5mL)。将所得混合物在氮气气氛下在80℃下搅拌6小时,然后用水稀释,用EtOAc提取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈无色固体的4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-3,3-二甲基哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(120mg,49%)。MS(ESI):m/z 627.76$[M+H]^+$。

[1301] 步骤8:3-(5-{3,3-二甲基-1-[(1r,3r)-3-(哌啶-4-基羟基)环丁基]哌啶-4-基}-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1302] 

[1303] 向4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-3,3-二甲基哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(120mg,0.2mmol,1当量)于1,4-二噁烷(2mL)中的搅拌溶液中滴加氯化氢(2mL)。将所得混合物在室温下搅拌2小时,然后在减压下浓缩,以得到呈灰白色固体的3-(5-{3,3-二甲基-1-[(1r,3r)-3-(哌啶-4-基羟基)环丁基]哌啶-4-基}-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,99%)。MS(ESI):m/z 527.35$[M+H]^+$。

[1304] 步骤9:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-3,3-二甲基哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

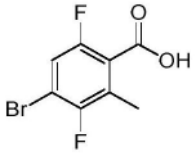
[1305] 

[1306] 向10mL密封管中添加含3-(5-{3,3-二甲基-1-[(1r,3r)-3-(哌啶-4-基羟基)环丁基]哌啶-4-基}-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.2mmol,1当量)、2-({6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(82mg,0.2mmol,1当量)的DMSO(2mL)和DIEA(0.5mL)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜。将反应通过反向快速色谱法(柱,硅胶;流动相,MeCN/水(10mmol/L NH_4HCO_3),10%至50%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈灰白色固体的2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-3,3-二甲基哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(77mg,43%)。MS(ESI):m/z 926.30[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.82(s,1H),8.04(m,1H),7.99-7.95(m,2H),7.69(m,2H),7.55-7.53(m,1H),7.46-7.44(m,1H),7.03(s,1H),5.13-5.11(m,1H),4.54-4.50(m,3H),4.40-4.37(m,1H),4.18-4.10(m,3H),3.26-3.30(m,1H),3.32-3.26(m,2H),3.22-2.68(m,4H),2.67-2.63(m,4H),2.56-2.50(m,3H),2.46-2.44(m,2H),2.21-2.16(m,5H),1.99-1.81(m,3H),1.71-1.61(m,3H),1.58-1.55(m,6H),1.47-1.35(m,4H),0.89-0.88(m,3H),0.72-0.71(m,3H)。

[1307] 可以通过类似于化合物187的程序制备化合物209和210。

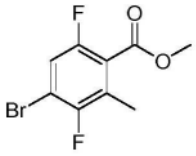
[1308] 实例47:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4,7-二氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}哌啶-1-基)环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物188)的合成

[1309] 步骤1:4-溴-3,6-二氟-2-甲基-苯甲酸的制备

[1310] 

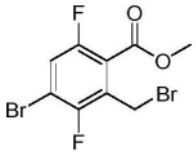
[1311] 在-70℃下在氮气气氛下,向4-溴-2,5-二氟-苯甲酸(25g,105.5mmol,1当量)于四氢呋喃(280mL)中的混合物中滴加二异丙酰胺锂(2M,132mL,2.5当量),将混合物在-70℃下搅拌30分钟,然后在-70℃下添加碘甲烷(44.92g,316.5mmol,3当量)。将反应混合物温热至25℃并且搅拌另外16小时。将混合物用冰水(200mL)淬灭。将水相的pH用浓盐酸调节至3,用乙酸乙酯(2x300mL)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=30/1至5/1)纯化,以得到呈黄色固体的4-溴-3,6-二氟-2-甲基-苯甲酸(27g,粗产物)。

[1312] 步骤2:4-溴-3,6-二氟-2-甲基-苯甲酸甲酯的制备

[1313] 

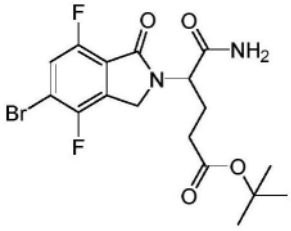
[1314] 在25℃下在氮气下,向4-溴-3,6-二氟-2-甲基-苯甲酸(26g,103.6mmol,1当量)和碘甲烷(29.40g,207.1mmol,2当量)于N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中的混合物中一次性添加碳酸钾(28.63g,207.2mmol,2当量)。将混合物在25℃下搅拌16小时,并且然后倒入冰水(200mL)中并搅拌5分钟。将水相用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1)纯化,以得到呈黄色固体的4-溴-3,6-二氟-2-甲基-苯甲酸甲酯(24.8g,粗产物)。

[1315] 步骤3:4-溴-2-(溴甲基)-3,6-二氟-苯甲酸甲酯的制备

[1316] 

[1317] 在25℃下在氮气下,向4-溴-3,6-二氟-2-甲基-苯甲酸甲酯(24.8g,93.6mmol,1当量)和1-溴吡咯烷-2,5-二酮(33.31g,187.1mmol,2当量)于四氯化碳(300mL)中的混合物中一次性添加2,2-偶氮二异丁腈(12.29g,74.9mmol,0.8当量)。将混合物在80℃下搅拌16小时,然后将其冷却至20℃,并在45℃下在减压中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100/1至10/1)纯化,以得到呈黄色固体的4-溴-2-(溴甲基)-3,6-二氟-苯甲酸甲酯(33g,粗产物)。

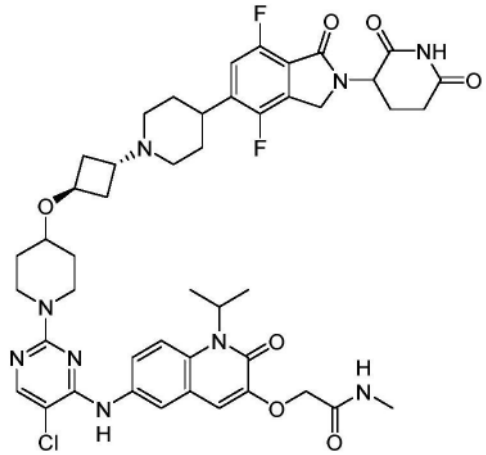
[1318] 步骤4:5-氨基-4-(5-溴-4,7-二氟-1-氧代-异吲哚啉-2-基)-5-氧代-戊酸叔丁酯的制备

[1319] 

[1320] 在40℃下在氮气下,向4,5-二氨基-5-氧代-戊酸叔丁酯(13.58g,67.2mmol,0.7当量)和4-溴-2-(溴甲基)-3,6-二氟-苯甲酸甲酯(33g,95.9mmol,1当量)于N,N-二甲基甲酰胺(300mL)中的混合物中一次性添加N,N-二异丙基乙胺(49.60g,383.8mmol,4当量)。将混合物在40℃下搅拌30分钟,然后加热至100℃并搅拌16小时。将反应冷却至20℃,并在45℃下在减压中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至0/1)纯化,以得到粗产物。将此物质通过半制备型反相HPLC(流动相:[水(FA)-ACN];B%:35%-65%,21分钟)进一步纯化,以得到呈黄色固体的5-氨基-4-(5-溴-4,7-二氟-1-氧代-异吲哚啉-2-基)-5-氧代-戊酸叔丁酯(4.6g,11%)。MS(ESI)m/z:455.1[M+Na]$^+$。

[1321] 步骤5-9:2-((6-((5-氯-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4,7-二氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙

基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

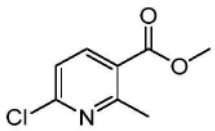
[1322] 

[1323] 用本实例的步骤4中制备的材料,按照步骤5-12,类似于化合物72制备化合物188。将粗产物通过硅胶色谱法(二氯甲烷:甲醇=100/1至10/1)纯化,然后通过半制备型反相HPLC(流动相:[水(FA)-ACN];B%:15%-45%,7分钟)进一步纯化,以得到呈黄色固体的2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4,7-二氟-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-1-哌啶基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺甲酸盐(76.4mg,30%)。MS(ESI)m/z:916.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(br s,1H),8.83(s,1H),8.25(s,1H),8.04(s,1H),8.02-7.94(m,2H),7.70(s,2H),7.34(dd,J=10.0,4.8Hz,1H),7.04(s,1H),5.52-5.18(m,1H),5.16-5.01(m,1H),4.66-4.50(m,3H),4.38(br d,J=17.6Hz,1H),4.25-4.03(m,4H),3.57-3.50(m,2H),3.30-3.20(m,2H),3.04-2.82(m,5H),2.69(d,J=4.8Hz,3H),2.60(br d,J=16.4Hz,2H),2.46-2.34(m,1H),2.20-2.10(m,2H),2.05-1.92(m,3H),1.87-1.70(m,8H),1.58(d,J=6.8Hz,6H),1.45-1.32(m,2H)。

[1324] 可以通过类似于化合物188的程序制备化合物197。

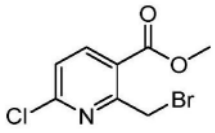
[1325] 实例48:2-((6-((5-氯-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)哌嗪-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)羟基)-N-甲基乙酰胺(化合物189)的合成

[1326] 步骤1:6-氯-2-甲基烟酸甲酯的制备

[1327] 

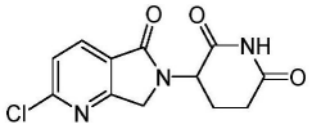
[1328] 向6-氯-2-甲基烟酸(30g,174.84mmol,1当量)于N,N-二甲基甲酰胺(300mL)中的溶液中加入碳酸钾(60.41g,437.1mmol,2.5当量)和碘甲烷(99.27g,699.4mmol,44mL,4当量),然后将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应用水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯javascript:;javascript:;(2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈棕色油的6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸甲酯(34.93g,粗产物),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS(ESI)m/z:186.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(br d,J=8.0Hz,1H),7.46(br d,J=8.0Hz,1H),3.85(s,3H),2.66(s,3H)。

[1329] 步骤2:2-(溴甲基)-6-氯烟酸甲酯的制备

[1330] 

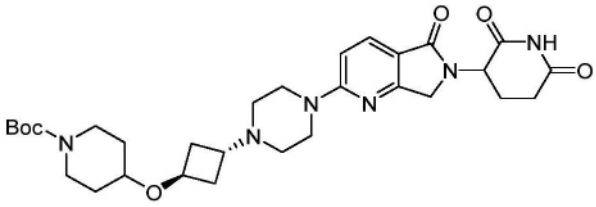
[1331] 向6-氯-2-甲基烟酸甲酯(34.93g,188.2mmol,1当量)于四氯化碳(350mL)中的溶液中添加2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)(927mg,5.7mmol,0.03当量)和N-溴代琥珀酰亚胺(40.19g,225.8mmol,1.2当量),然后将混合物在80℃下搅拌16小时。将反应用水(150mL)稀释,并用乙酸乙酯(2x150mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠(2x50mL)和盐水(2x50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18(250*70mm,10um);流动相:[水(FA)-ACN];B%:45%-70%,21分钟)纯化,以得到呈白色固体的2-(溴甲基)-6-氯烟酸甲酯(10.05g,20%)。MS(ESI)m/z:266.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.29(d,J=8.4Hz,1H),7.64(d,J=8.4Hz,1H),4.92(s,2H),3.93-3.85(m,3H)。

[1332] 步骤3:3-(2-氯-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1333] 

[1334] 向2-(溴甲基)-6-氯烟酸甲酯(9g,34.0mmol,1当量)和3-氨基哌啶-2,6-二酮(5.60g,34.0mmol,1当量,盐酸盐)于N,N-二甲基甲酰胺(90mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(13.19g,102.1mmol,17.8mL,3当量),然后将混合物在110℃下搅拌6小时。将混合物冷却至25℃,并且倒入冰水(w/w=1/1)(50mL)中并搅拌5分钟。将悬浮液过滤,并将滤饼用甲基叔丁基醚(30mL)洗涤。将滤液溶液用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚(30mL)研磨,以得到呈紫色固体的3-(2-氯-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)哌啶-2,6-二酮(5.68g,59%)。MS(ESI)m/z:280.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.20(d,J=8.0Hz,1H),7.68(d,J=8.0Hz,1H),5.17(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),4.61-4.35(m,2H),2.97-2.90(m,1H),2.65-2.56(m,1H),2.45-2.35(m,1H),2.02(dtd,J=2.0,5.2,12.4Hz,1H)。

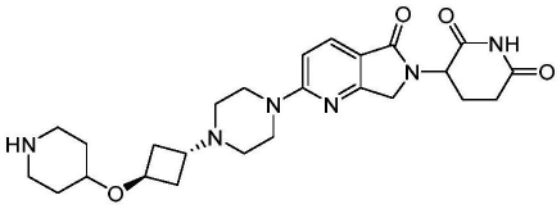
[1335] 步骤4:4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)哌嗪-1-基)环丁氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1336] 

[1337] 向3-(2-氯-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)哌啶-2,6-二酮(500mg,1.8mmol,1当量)和4-((1r,3r)-3-(哌嗪-1-基)环丁氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(607mg,1.8mol,1当量)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(693mg,

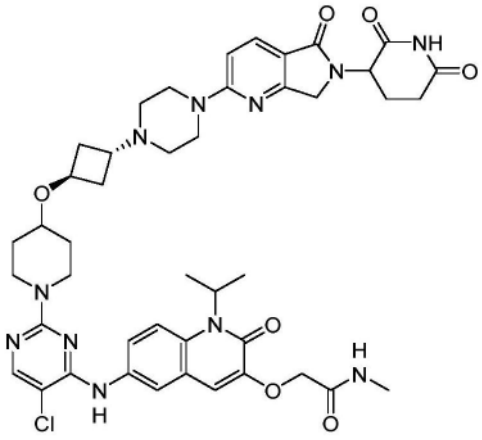
5.4mmol,0.9mL,3当量),然后将混合物在120℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(30mL)稀释并且用二氯甲烷(2x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/0至二氯甲烷/javascript:;甲醇=10/1)纯化,以得到呈棕色固体的4-[3-[4-[6-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基]哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(535mg,51%)。MS(ESI)m/z:583.3[M+H]$^+$。

[1338] 步骤5:3-(5-氧代-2-(4-((1r,3r)-3-(哌啶-4-基羟基)环-丁基)哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1339] 

[1340] 向4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)哌嗪-1-基)环丁氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(580mg,1.0mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加三氟乙酸(5mL),并在25℃下搅拌30分钟。将反应混合物浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*40mm*15um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:1%-17%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的3-[5-氧代-2-[4-[3-(4-哌啶氧基)环丁基]哌嗪-1-基]-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]哌啶-2,6-二酮甲酸盐(304mg,57%)。MS(ESI)m/z:483.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.96(s,1H),8.73-8.41(m,2H),7.88(d,J=8.8Hz,1H),7.04(br d,J=8.8Hz,1H),5.09(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),4.71-4.37(m,2H),4.36-4.07(m,4H),3.92-3.68(m,1H),3.61-3.51(m,2H),3.17(br s,3H),3.03-2.84(m,5H),2.63-2.53(m,3H),2.46-2.30(m,2H),2.23(br s,2H),2.03-1.86(m,3H),1.67-1.52(m,2H)。

[1341] 步骤6:2-((6-((5-氯-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)哌嗪-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1342] 

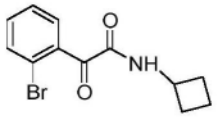
[1343] 向3-(5-氧代-2-(4-((1r,3r)-3-(哌啶-4-基羟基)环丁基)哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(300mg,0.6mmol,1当量)和2-((6-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

(235mg,0.6mmol,9.86e-1当量)于二甲亚砜(3mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(401mg,3.1mmol,0.54mL,5.5当量)。将混合物在50℃下搅拌2小时,然后用水(30mL)稀释,并用二氯甲烷(2x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*40mm*15um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:10%-40%,10分钟)纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)哌嗪-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)羟基)-N-甲基乙酰胺甲酸盐(150.4mg,27%)。MS(ESI)m/z:442.1 $[M/2+1]^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.94(s,1H),8.82(s,1H),8.22(s,1H),8.04(s,1H),7.99-7.92(m,2H),7.77(d,J=8.8Hz,1H),7.68(s,2H),7.02(s,1H),6.90(d,J=8.8Hz,1H),5.32(br s,1H),5.07(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),4.54(s,2H),4.19(br t,J=5.2Hz,1H),4.14-4.03(m,3H),3.64(br s,4H),3.52(br dd,J=4.0,7.6Hz,2H),3.22(br t,J=10.0Hz,3H),2.97-2.83(m,1H),2.82-2.74(m,1H),2.67(d,J=4.8Hz,3H),2.36(br d,J=4.4Hz,5H),2.23-2.14(m,2H),2.03-1.91(m,3H),1.86-1.76(m,2H),1.43-1.30(m,2H)。

[1344] 可以通过类似于化合物189的程序制备化合物192和198。

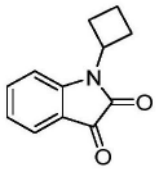
[1345] 实例49:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-环丁基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物190)的合成

[1346] 步骤1:2-(2-溴苯基)-N-环丁基-2-氧代乙酰胺的制备

[1347] 

[1348] 在室温下在氮气气氛下,向(2-溴苯基)(氧代)乙酸(8g,34.9mmol,1当量)和环丁胺(2.48g,34.9mmol,1当量)于DMF(80mL)中的搅拌溶液中滴加DIEA(13.54g,104.8mmol,3当量)和T_3P(44.46g,139.7mmol,4当量)。将所得混合物在室温下在氮气气氛下搅拌3小时,并且然后用EtOAc(3x100mL)萃取。。将合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液溶液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=8:1)纯化,以得到呈黄色固体2-(2-溴苯基)-N-环丁基-2-氧代乙酰胺(6.8g,69%)。

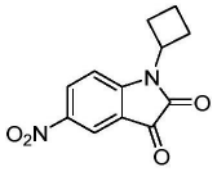
[1349] 步骤2:1-环丁基吲哚-2,3-二酮的制备

[1350] 

[1351] 在室温下在氮气气氛下,向2-(2-溴苯基)-N-环丁基-2-氧代乙酰胺(6.8g,24.1mmol,1当量)和TBAB(10.88g,33.7mmol,1.4当量)于甲苯(200mL)中的搅拌溶液中滴加K_2CO_3(9.99g,72.3mmol,3当量)、1,10-菲咯啉(0.87g,4.8mmol,0.2当量)和CuI(0.46g,2.4mmol,0.1当量)。将所得混合物在室温下在氮气气氛下搅拌3小时,之后使其冷却至室温。将所得混合物用EtOAc(3x60mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液溶液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=

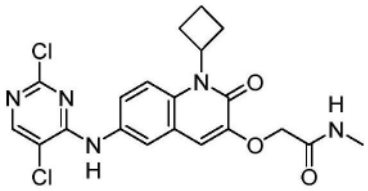
6:1)纯化,以得到呈黄色油的1-环丁基吲哚-2,3-二酮(2.5g,52%)。MS(ESI):m/z 202.20 $[M+H]^+$。

[1352] 步骤3:1-环丁基-5-硝基吲哚-2,3-二酮的制备

[1353] 

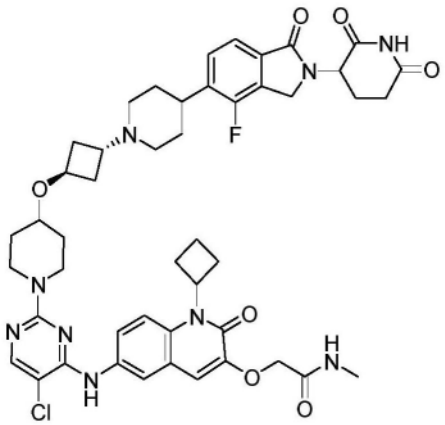
[1354] 将1-环丁基吲哚-2,3-二酮(2.5g,12.4mmol,1当量)和亚硝酸氧钾(potassiooxy nitrite)(1.88g,18.6mmol,1.5当量)于H_2SO_4(20mL)中的溶液在室温下在氮气气氛下搅拌2小时。将反应在0℃下用水淬灭,。将所得混合物用CH_2Cl_2(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液溶液在减压下浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(PE/EA=8:1)纯化,以得到呈黄色油的1-环丁基-5-硝基吲哚-2,3-二酮(880mg,29%)。MS(ESI):m/z 247.05$[M+H]^+$。

[1355] 步骤4-8:2-((1-环丁基-6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1356] 

[1357] 用本实例的步骤3中制备的材料,按照步骤2-6,类似于化合物13制备标题化合物。

[1358] 步骤9:2-((6-((5-氯-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-环丁基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1359] 

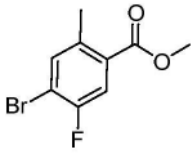
[1360] 使用3-(4-氟-1-氧代-5-{1-[(1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)环丁基]哌啶-4-基}-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮,类似于化合物187的步骤9制备标题化合物。将粗产物通过快速柱色谱法(CH_2Cl_2/MeOH=15:1)纯化,以得到呈灰白色固体的2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-环丁基-2-氧代喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(75mg,33%)。MS(ESI):m/z910.40$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d6,ppm)δ11.00(s,1H),

8.83(s,1H),8.09-8.00(m,2H),7.90(d,J＝2.5Hz,1H),7.65(m,1H),7.52(m,3H),7.04(s,1H),5.11(m,2H),4.58-4.49(m,3H),4.36(d,J＝17.2Hz,1H),4.18-4.10(m,3H),3.51(s,2H),3.21(m,2H),3.02(s,2H),2.90-2.87(m,3H),2.76-2.65(m,5H),2.65-2.51(m,2H),2.42(m,1H),2.01(s,2H),1.97(s,3H),1.87-1.72(m,9H),1.36(m,2H),1.22(s,1H)。

[1361] 可以通过类似于化合物190的程序制备化合物191。

[1362] 实例50:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-7-甲基-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(化合物208)的合成

[1363] 步骤1:4-溴-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯的制备

[1364] 

[1365] 将4-溴-5-氟-2-甲基苯甲酸(2g,8.6mmol,1当量)和H_2SO_4(2mL,37.5mmol,4当量)于MeOH(25mL)中的溶液在60℃下在氮气气氛下搅拌过夜。使混合物冷却至室温并在真空下浓缩,以得到呈黄色油的4-溴-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(2.1g,99%)。

[1366] 步骤2:4-[2-氟-4-(甲氧基羰基)-5-甲基苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1367]

[1368] 向4-溴-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(2.1g,8.5mmol,1当量)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(3.15g,10.2mmol,1.2当量)于24mL 1,4-二噁烷:H_2O(5:1)中的搅拌溶液中添加CsF(3.87g,25.5mmol,3当量)和Pd(dtbpf)Cl_2(553.98mg,0.9mmol,0.1当量)。将混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌。然后,冷却至室温,用水淬灭,用EtOAc(3x60mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(PE/EA＝3:1)纯化,以得到呈黄色固体的4-[2-氟-4-(甲氧基羰基)-5-甲基苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g,74%)。

[1369] 步骤3:4-[2-氟-4-(甲氧基羰基)-5-甲基苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1370]

[1371] 在氮气氛下,向4-[2-氟-4-(甲氧基羰基)-5-甲基苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g,6.3mmol,1当量)于20mL THF中的溶液中添加10%Pd/C(0.3g)。将混合物脱气并用氢气吹扫3次。然后,将反应在氢气球下搅拌过夜,然后通过硅藻土垫过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的4-[2-氟-4-(甲氧基羰基)-5-甲基苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

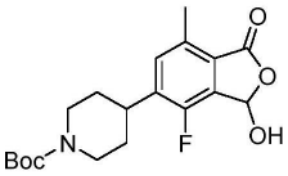
(1.9g,86%)。MS(ESI):m/z 335.10[M+H]$^+$。

[1372] 步骤4:4-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-5-氟-2-甲基苯甲酸的制备

[1373]

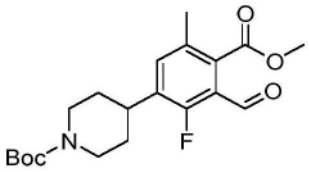
[1374] 将4-[2-氟-4-(甲氧基羰基)-5-甲基苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.9g,5.4mmol,1当量)和烧碱(0.87g,21.6mmol,4当量)于20mL THF:H_2O(1:1)中的溶液在40℃下在氮气气氛下搅拌过夜。将反应的pH用浓HCl酸化至5。将所得混合物用CH_2Cl_2(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液溶液在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的4-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-5-氟-2-甲基苯甲酸(1.6g,88%)。

[1375] 步骤5:4-(4-氟-3-羟基-7-甲基-1-氧代-3H-2-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1376] 

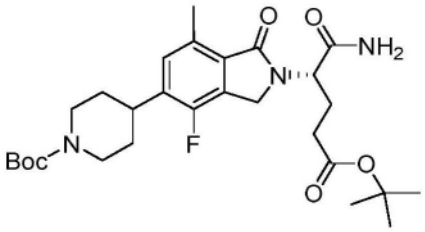
[1377] 在-78℃下在N_2气氛下,向4-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-5-氟-2-甲基苯甲酸(1.6g,4.7mmol,1当量)于THF(10mL)中的溶液中滴加正丁基锂溶液(2.5M于己烷中,4.7mL,2.5mmol),在-78℃下搅拌2小时。然后,滴加二甲基甲酰胺(1.73g,23.7mmol,5当量)于5mL THF中的溶液,并将混合物搅拌另外40分钟。将反应用饱和NH_4Cl(30mL)淬灭,将混合物用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机提取物用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到呈黄色油的4-(4-氟-3-羟基-7-甲基-1-氧代-3H-2-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,58%)。

[1378] 步骤6:4-[2-氟-3-甲酰基-4-(甲氧基羰基)-5-甲基苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1379] 

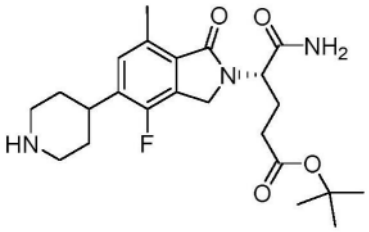
[1380] 在室温下在氮气气氛下,向4-(4-氟-3-羟基-7-甲基-1-氧代-3H-2-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,2.7mmol,1当量)和K_2CO_3(1.13g,8.2mmol,3当量)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中滴加CH_3I(388.45mg,2.7mmol,1当量)。将反应在室温下用水淬灭,用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法用PE/EA(1:1)洗脱进行纯化,,以得到呈黄色油的4-[2-氟-3-甲酰基-4-(甲氧基羰基)-5-甲基苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(680mg,65%)。

[1381] 步骤7:4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氟-7-甲基-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1382] 

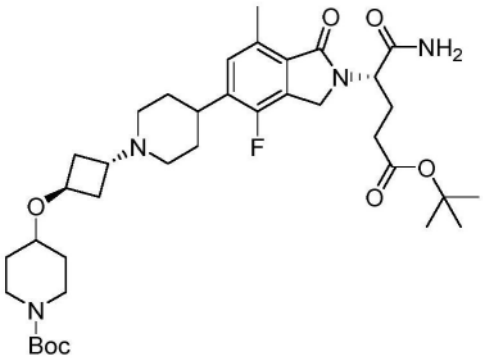
[1383] 将4-[2-氟-3-甲酰基-4-(甲氧基羰基)-5-甲基苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(680mg,1.8mmol,1当量)和(4S)-4-氨基-4-氨基甲酰基丁酸叔丁酯(398.72mg,2.0mmol,1.1当量)于30mL DCE中的溶液在40℃下在氮气气氛下搅拌过夜。然后,添加$NaBH_3CN$(3mg,0.05mmol,0.03当量),并将混合物在40℃下在氮气气氛下搅拌1小时。将反应在室温下用水淬灭,用CH_2Cl_2(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法用EA/DCM(1:3)洗脱进行纯化,以得到呈黄色固体的4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氟-7-甲基-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}哌啶-1-甲酸叔丁酯(380mg,40%)。

[1384] 步骤8:(4S)-4-氨基甲酰基-4-[4-氟-7-甲基-1-氧代-5-(哌啶-4-基)-3H-异吲哚-2-基]丁酸叔丁酯的制备

[1385] 

[1386] 将4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氟-7-甲基-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}哌啶-1-甲酸叔丁酯(380mg,0.7mmol,1当量)和三甲基氯硅烷(773.61mg,7.1mmol,10当量)于i-PrOH(15mL)中的溶液在室温下在氮气气氛下搅拌过夜。将反应的pH用Na_2CO_3(水溶液)调节至8,用DCM萃取。将有机层在真空中浓缩,以得到呈黄色油的(4S)-4-氨基甲酰基-4-[4-氟-7-甲基-1-氧代-5-(哌啶-4-基)-3H-异吲哚-2-基]丁酸叔丁酯(260mg,84%)。

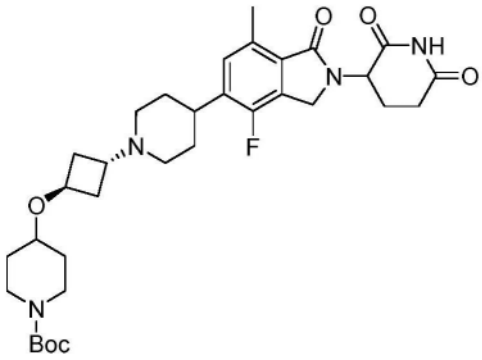
[1387] 步骤9:4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氟-7-甲基-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}哌啶-1-基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1388] 

[1389] 在30℃下在氮气气氛下,向(4S)-4-氨基甲酰基-4-[4-氟-7-甲基-1-氧代-5-(哌啶-4-基)-3H-异吲哚-2-基]丁酸叔丁酯(260mg,0.6mmol,1当量)和4-[(1s,3s)-3-(三氟甲磺酰氧基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(314.52mg,0.8mmol,1.3当量)于MeCN(12mL)中的

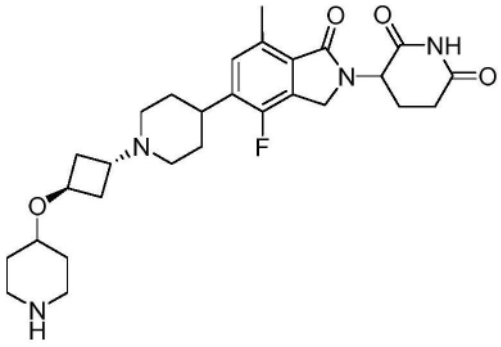
搅拌溶液中滴加DIEA(232.54mg,1.8mmol,3当量),并搅拌3小时。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(流动相,MeCN/水(10mmol/L NH_4HCO_3),40%至70%梯度,在30分钟内;254nm)纯化,以得到呈黄色固体的4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氟-7-甲基-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}哌啶-1-基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(210mg,51%)。MS(ESI):m/z 687.50$[M+H]^+$。

[1390] 步骤10:4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-7-甲基-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1391] 

[1392] 将4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氟-7-甲基-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}哌啶-1-基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(210mg,0.3mmol,1当量)和Cs_2CO_3(298.84mg,0.9mmol,3当量)于15mL乙腈中的溶液在80℃下在氮气气氛下搅拌过夜。使混合物冷却至室温,过滤,将滤饼用DCM(3x50mL)洗涤。将滤液溶液在减压下浓缩,以得到呈黄色油的4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-7-甲基-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(120mg,64%)。MS(ESI):m/z 687.50$[M+H]^+$。

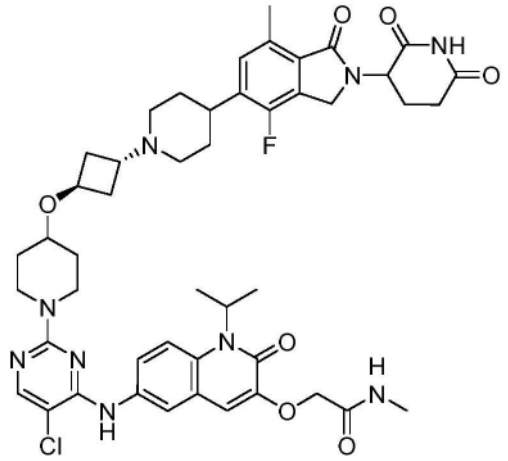
[1393] 步骤11:3-(4-氟-7-甲基-1-氧代-5-{1-[(1r,3r)-3-(哌啶-4-基羟基)环丁基]哌啶-4-基}-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1394] 

[1395] 在室温下,向50mL圆底烧瓶中添加含4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-7-甲基-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(120mg,0.2mmol,1当量)和HCl(气体)的1,4-二噁烷(2mL,65.8mmol)。将所得混合物在室温下在氮气气氛下搅拌2小时,然后在真空下浓缩,以得到呈黄色固体的3-(4-氟-7-甲基-1-氧代-5-{1-[(1r,3r)-3-(哌啶-4-基羟基)环丁基]哌啶-4-基}-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(90mg,90%)。

[1396] 步骤12:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-7-甲基-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-

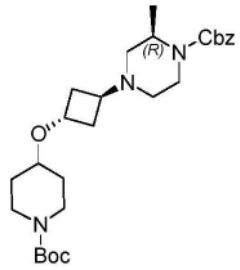
异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1397] 

[1398] 向3-(4-氟-7-甲基-1-氧代-5-{1-[(1r,3r)-3-(哌啶-4-基羟基)环丁基]哌啶-4-基}-3H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(126.98mg,0.2mmol,1.3当量)和2-({6-[(5-氯-2-氟嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(80mg,0.2mmol,1.00当量)于DMSO(5mL)中的搅拌溶液中滴加DIEA(73.88mg,0.6mmol,3当量),并在50℃下在氮气气氛下搅拌4小时。使混合物冷却至室温,然后通过反向快速色谱法(流动相,MeCN/水,45%至65%梯度,在30分钟内;254nm)纯化,以得到呈白色固体的2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-7-甲基-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(59.4mg,34%)。MS(ESI):m/z 912.55[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.00(s,1H),8.84(s,1H),8.04-7.96(m,3H),7.69(s,2H),7.27(d,J=6.1Hz,1H),7.03(s,1H),5.29(s,1H),5.07(m,1H),4.55-4.45(m,3H),4.28-4.09(m,4H),3.52(s,1H),3.23(m,2H),2.99-2.62(m,5H),2.57(s,3H),2.42(m,4H),2.22(m,1H),2.14(s,2H),2.04-1.94(m,3H),1.86-1.68(m,8H),1.57(d,J=6.8Hz,6H),1.44-1.34(m,2H)。

[1399] 实例51:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(化合物193)的合成

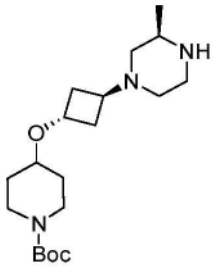
[1400] 步骤1:(2R)-2-甲基-4-[(1r,3r)-3-{[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]氧基}环丁基]哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[1401] 

[1402] 向30mL密封管中添加4-[(1s,3s)-3-(三氟甲磺酰氧基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(700mg,1.7mmol,1.0当量)、(2R)-2-甲基哌嗪-1-甲酸苄酯(406mg,1.7mmol,1.0当量)、DIEA(1.0mL)和ACN(20mL)。将所得混合物在30℃下在氮气气氛下搅拌6小时。通过在室温下通过添加水(30mL)将反应淬灭,并将所得混合物用CH_2Cl_2(3x50mL)萃取。将合并的有机

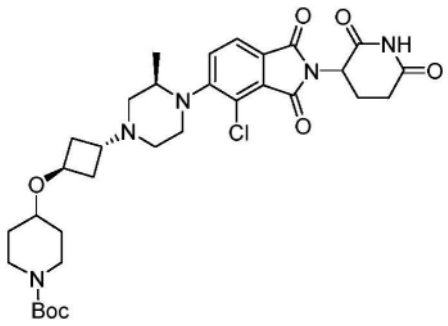
层用盐水(3x30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(流动相,CH_3CN/水(10mmol/L NH4HCO3),0%至55%梯度,在30分钟内;254nm)纯化,以得到呈棕色油的(2R)-2-甲基-4-[(1r,3r)-3-{[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]氧基}环丁基]哌嗪-1-甲酸苄酯(570mg,67%)。MS(ESI):m/z 488.30[MH^+]。

[1403] 步骤2:4-[(1r,3r)-3-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1404] 

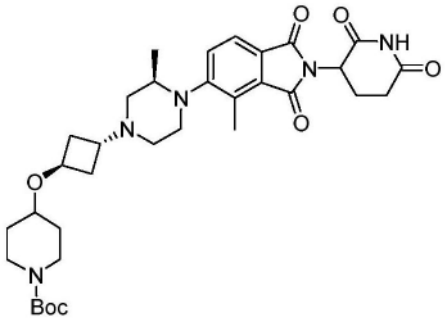
[1405] 向(2R)-2-甲基-4-[(1r,3r)-3-{[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]氧基}环丁基]哌嗪-1-甲酸苄酯(620mg,1.3mmol,1.0当量)于50mLi-PrOH中的溶液中添加Pd/C(10%,600mg)。将混合物在真空下脱气,并用氢气吹扫若干次。使用氢气球在氢气气氛下将反应在室温下搅拌6小时,通过硅藻土垫过滤并在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的4-[(1r,3r)-3-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,67%)。MS(ESI):m/z 354.40[MH^+]。

[1406] 步骤3:4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1407] 

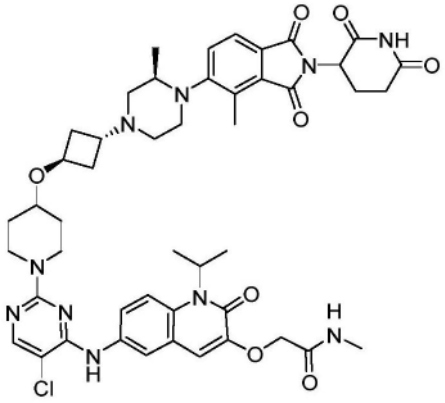
[1408] 向4-[(1r,3r)-3-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(386mg,1.1mmol,1.0当量)和4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(339mg,1.1mmol,1.0当量)于DMSO中的搅拌溶液/混合物中添加DIEA(0.5mL)。将所得混合物在氮气气氛下在100℃下搅拌3小时。将残余物通过反向快速色谱法(流动相,MeCN/水,10%至50%梯度,在30分钟内;254nm)纯化,以得到呈白色固体的4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,43%)。MS(ESI):m/z 382.25[MH^+]。

[1409] 步骤4:4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1410] 

[1411] 在8mL密封管中添加4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(330mg,0.5mmol,1.0当量)、三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼环己烷(321mg,2.6mmol,5.0当量)、[1,3-双[2,6-双(丙-2-基)苯基]-2,3-二氢-1H-咪唑-2-基]二氯(3-氯吡啶-1-鎓-1-基)钯(34mg,0.05mmol,0.1当量)、K_2CO_3(212mg,1.5mmol,3.0当量)和二噁烷(5mL),将混合物在100℃下搅拌2小时。然后,使反应冷却至室温。将所得混合物用EtOAc(500mL)稀释,并用盐水(3x100mL)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法用DCM/MeOH(10:1)洗脱进行纯化,以得到呈棕色固体的4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(234mg,73%)。MS(ESI):m/z 624.30$[M+H]^+$。

[1412] 步骤5-6:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

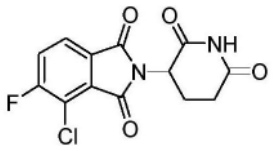
[1413] 

[1414] 使用本实例的步骤4中制备的材料,按照步骤8-9,类似于化合物187制备化合物193。将粗产物通过反向快速色谱法(流动相,CH_3CN/水(10mmol/L NH_4HCO_3),0%至70%梯度,在30分钟内;254nm)纯化,以得到呈黄色固体的2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(78.1mg,21%)。MS(ESI):m/z 911.30$[MH^+]$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.11(s,1H),8.85(s,1H),8.05(s,1H),7.96(d,J=7.0Hz,2H),7.75-7.67(m,3H),7.03(s,1H),5.31(s,1H),5.10(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.55(s,2H),4.13(d,J=12.4Hz,3H),3.54(s,1H),3.47(m,1H),3.35(m,1H),3.23(t,J=11.2Hz,2H),3.07(s,1H),2.92-2.83(m,2H),2.68(d,J=4.7Hz,6H),2.62(s,4H),2.55(s,3H),2.20-2.01(d,J=13.0Hz,4H),1.94(m,2H),1.84(d,J

＝12.3Hz,6H),1.57(d,J＝6.8Hz,2H),0.84(d,J＝6.0Hz,3H)。

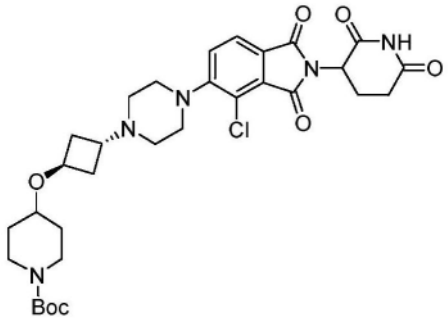
[1415] 实例52:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-乙基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物200)的合成

[1416] 步骤1-2:4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮的制备

[1417] 

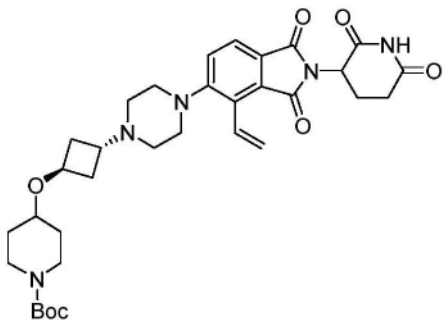
[1418] 使用3-氯-4-氟苯-1,2-二甲酸,按照步骤2-3,类似于化合物35制备标题化合物。

[1419] 步骤3:4-[(1r,3r)-3-{4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1420] 

[1421] 向10mL管中添加含4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(440mg,1.4mmol,1.2当量)和4-[(1r,3r)-3-(哌嗪-1-基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg,1.1mmol,1当量)的DMSO(1.5mL)。向上述混合物中添加DIEA(0.5mL,2.8mmol,2当量)。将所得混合物密封并在90℃下搅拌过夜。将反应通过反向快速色谱法(流动相,MeCN/水(10mmol/LNH_4HCO_3),10％至50％梯度,在30分钟内;254nm)纯化,以得到呈黄色固体的4-[(1r,3r)-3-{4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(480mg,64％)。MS(ESI):m/z 630.20[MH^+]。

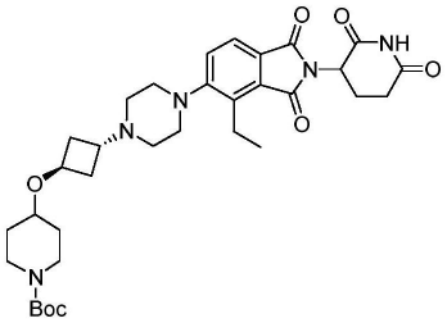
[1422] 步骤4:4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-乙烯基-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1423] 

[1424] 向30mL密封管中添加4-[(1r,3r)-3-{4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.5mmol,1.0当量)、2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(733mg,4.8mmol,10.0当量)、Pd-

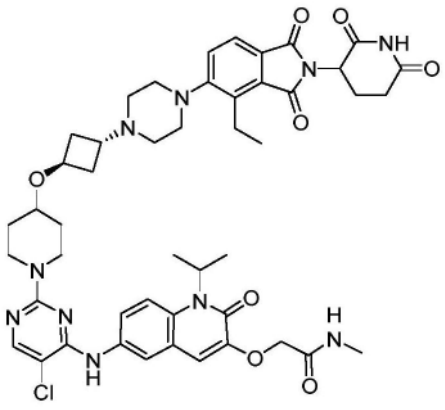
PEPPSI-IPent^{Cl}-o-皮考啉催化剂(38mg,0.05mmol,0.1当量)、K_2CO_3(197mg,1.4mmol,3.0当量)和二噁烷(10mL)。将所得混合物在氮气气氛下在105℃下搅拌过夜。使反应冷却至室温,将所得混合物过滤,将滤饼用EtOAc(2x50mL)洗涤。将滤液溶液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法用EA洗脱进行纯化,以得到呈黄色固体的4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-乙烯基-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(180mg,61%)。MS(ESI):m/z 622.35[M+H]$^+$。

[1425] 步骤5:4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-乙基-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1426] 

[1427] 在50mL圆底烧瓶中添加4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-乙烯基-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(180mg,0.3mmol,1.0当量)、THF(5mL)和10% Pd/C(90mg)。将所得混合物用真空吹扫,并且然后在室温下用氢气球在氢气气氛下搅拌过夜。将反应过滤,将滤饼用THF(2x100mL)洗涤。将滤液溶液在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-乙基-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(180mg,99%)。MS(ESI):m/z 624.40[MH$^+$]。

[1428] 步骤6-7:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-乙基-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

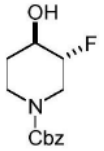
[1429] 

[1430] 使用本实例的步骤5中制备的材料,按照步骤11-12,类似于化合物208制备化合物200。将粗产物通过反相快速色谱法(流动相,CH_3CN:水(c(NH_4HCO_3)=0.01M)=0至55%梯度,在30分钟内;220/254nm)纯化,以得到呈黄色固体的2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-乙基-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(81.3mg,

39%)。MS(ES⁻):m/z 921.25[MH⁺].¹H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.10(s,1H),8.84(s,1H),8.04(s,1H),8.01-7.93(m,2H),7.74-7.67(m,3H),7.47(d,J=8.1Hz,1H),7.03(s,1H),5.10(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),4.55(s,2H),4.25-4.05(m,3H),3.53(s,1H),3.23(t,J=10.9Hz,2H),3.03(d,J=7.5Hz,3H),2.98-2.91(m,3H),2.90-2.80(m,2H),2.68(d,J=4.7Hz,4H),2.64-2.52(m,2H),2.26-2.15(m,2H),2.10-1.90(m,4H),1.89-1.73(m,2H),1.62-1.53(d,J=6.9Hz,7H),1.44-1.35(m,2H),1.25-1.10(m,4H)。

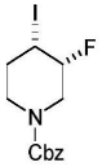
[1431] 实例53:2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-氟-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-3-氟-1-哌啶基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(化合物201)的合成

[1432] 步骤1:3-氟-4-羟基-哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1433] 

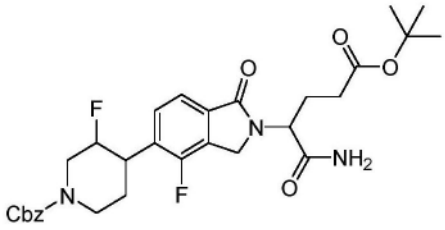
[1434] 在0℃下,向3-氟-4-氧代-哌啶-1-甲酸苄酯(35g,139.3mmol,1当量)于乙醇(350mL)中的混合物中添加硼氢化钠(5.8g,153.2mmol,1.1当量),并且然后将混合物在0-25℃下在氮气气氛下搅拌2小时。将反应在0℃下缓慢添加到水(200mL)中,然后温热至25℃并搅拌30分钟。将水性混合物用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。将合并的有机层用氯化钠(3x200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18(250*70mm,10um);流动相:[水(TFA)-ACN];B%:20%-50%,20分钟)纯化,以得到呈黄色油的3-氟-4-羟基-哌啶-1-甲酸苄酯(20g,56%)和呈黄色油的3-氟-4-羟基-哌啶-1-甲酸苄酯(7g,19%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.31-7.47(m,5H),5.28-5.17(m,2H),4.47-4.35(m,1H),4.22-3.87(m,2H),3.82-3.73(m,2H),3.44-3.35(m,1H),1.90-1.78(m,1H),1.53-1.42(m,1H)。

[1435] 步骤2:3-氟-4-碘-哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1436] 

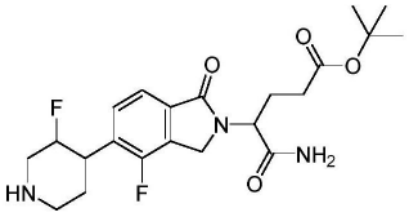
[1437] 将3-氟-4-羟基-哌啶-1-甲酸苄酯(5g,19.7mmol,1当量)、三苯基膦(10.36g,39.5mmol,2当量)、咪唑(4.03g,59.2mmol,3当量)和碘(7.5g,29.6mmol,1.5当量)于甲苯(70mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,然后将混合物在120℃下在氮气气氛下搅拌6小时。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至5/1)纯化,以得到呈黄色油的3-氟-4-碘-哌啶-1-甲酸苄酯(2g,27%)。¹HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.44-7.29(m,5H),5.14-5.03(m,2H),4.72-4.60(m,1H),4.13-4.00(m,2H),3.85-3.71(m,1H),3.17-2.92(m,1H),2.19-2.04(m,2H)。

[1438] 步骤3:4-[2-(4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基)-4-氟-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-3-氟-哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1439] 

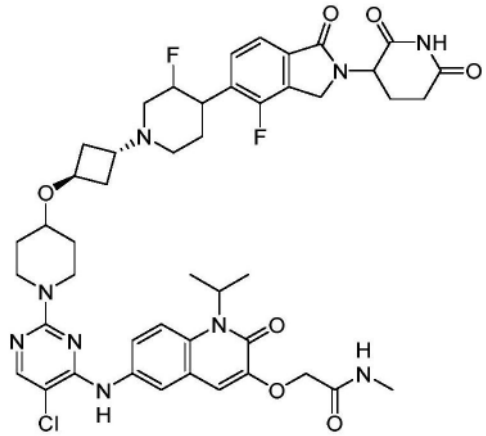
[1440] 向配备有搅拌棒的15mL小瓶中添加3-氟-4-碘-哌啶-1-甲酸苄酯(1.8g,5.0mmol,1当量)、5-氨基-4-(5-溴-4-氟-1-氧代-异吲哚啉-2-基)-5-氧代-戊酸叔丁酯(2.1g,5.0mmol,1当量)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$(56mg,0.05mmol,0.01当量)、$NiCl_2$.dtbbpy(9.86mg,0.2mmol,0.005当量)、TTMSS(1.23g,5.0mmol,1.53mL,1当量)、碳酸钠(1.1g,9.9mmol,2当量)和1,2-二氯乙烷(20mL),将小瓶在氮气下密封,将反应搅拌并用34W蓝色LED灯(在7cm外)照射,用冷却风扇以将反应温度保持在25℃,持续14小时。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18(250*70mm,10um);流动相:[水(TFA)-ACN];B%:40%-70%,20分钟)纯化,以得到呈黄色油的4-[2-(4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基)-4-氟-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-3-氟-哌啶-1-甲酸苄酯(700mg,24%)。MS(ESI)m/z:572.2$[M+H]^+$。

[1441] 步骤4:5-氨基-4-[4-氟-5-(3-氟-4-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-2-基]-5-氧代-戊酸叔丁酯的制备

[1442] 

[1443] 向4-[2-(4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基)-4-氟-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-3-氟-哌啶-1-甲酸苄酯(700mg,1.2mmol,1当量)于三氟乙醇(10mL)、四氢呋喃(10mL)中的混合物中添加10%钯/活性炭(300mg)、20%氢氧化钯/活性炭(200mg),并且然后将混合物在40℃下在氢气(50psi)气氛下搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色油的5-氨基-4-[4-氟-5-(3-氟-4-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-2-基]-5-氧代-戊酸叔丁酯(400mg,74%),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

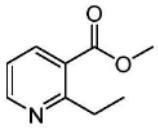
[1444] 步骤5-7:2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-氟-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-3-氟-1-哌啶基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺的制备

[1445] 

[1446] 使用本实例的步骤4中制备的材料,按照步骤7-9,类似于化合物188制备化合物201。将粗产物通过制备型HPLC(流动相:[水(FA)-ACN];B%:12%-42%,10分钟)纯化,以得到呈白色固体的2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-氟-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-3-氟-1-哌啶基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺甲酸盐(65.2mg,28%)。MS(ESI)m/z:916.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08-10.95(m,1H),8.89-8.80(m,1H),8.29-8.21(m,1H),8.07-8.04(m,1H),8.02-7.94(m,2H),7.72-7.65(m,3H),7.60-7.53(m,1H),7.06-7.01(m,1H),5.57-5.20(m,1H),5.16-5.08(m,1H),4.92-4.72(m,1H),4.62-4.52(m,3H),4.44-4.35(m,1H),4.22-4.09(m,3H),3.54(br dd,J=8.0,4.2Hz,3H),2.95-2.84(m,3H),2.71-2.67(m,3H),2.65-2.62(m,1H),2.55(s,1H),2.47-2.33(m,2H),2.27-2.10(m,3H),2.07-1.96(m,4H),1.89-1.79(m,4H),1.58(d,J=6.8Hz,6H),1.45-1.34(m,2H)。

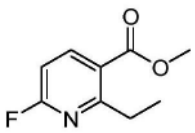
[1447] 实例54:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[6-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲基-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物203)的合成

[1448] 步骤1:2-乙基吡啶-3-甲酸甲酯的制备

[1449] 

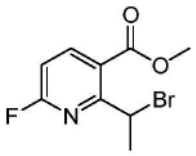
[1450] 在20℃下在氮气下,向2-氯吡啶-3-甲酸甲酯(7g,40.8mmol,5.3mL,1当量)和二乙基锌(1M,49.0mL,1.2当量)于二噁烷(70mL)中的混合物中一次性添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(2.39g,3.3mmol,0.08当量)。将混合物在60℃下搅拌2小时,然后用水(200mL)稀释,并用乙酸乙酯(3x300mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1,5/1)纯化,以得到呈黄色油的2-乙基吡啶-3-甲酸甲酯(6.4g,95%)。MS(ESI)m/z:166.2[M+H]$^+$。

[1451] 步骤2:2-乙基-6-氟-吡啶-3-甲酸甲酯的制备

[1452] 

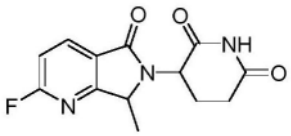
[1453] 将2-乙基吡啶-3-甲酸甲酯(500mg,3.0mmol,1当量)和氟化银(ii)(1.32g,9.1mmol,3当量)于乙腈(8mL)中的混合物在25℃下在氮气下搅拌16小时。将混合物过滤,并将滤液溶液在45℃下在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=30/1至7/1)纯化,以得到呈无色油的2-乙基-6-氟-吡啶-3-甲酸甲酯(280mg,50%)。

[1454] 步骤3:2-(1-溴乙基)-6-氟-吡啶-3-甲酸甲酯的制备

[1455] 

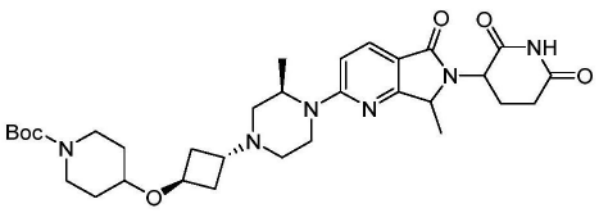
[1456] 在25℃下在氮气下,向2-乙基-6-氟-吡啶-3-甲酸甲酯(3.93g,21.4mmol,1当量)于四氯化碳(60mL)中的混合物中一次性添加AIBN(3.52g,21.4mmol,1当量)和N-溴代琥珀酰亚胺(5.73g,32.2mmol,1.5当量)。将混合物在25℃下搅拌5分钟,然后加热至80℃并搅拌16小时。将反应混合物冷却至25℃并过滤。将滤液溶液在45℃下在真空中浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~20%乙酸乙酯/石油醚,120毫升/分钟)纯化,以得到呈黄色油的2-(1-溴乙基)-6-氟-吡啶-3-甲酸甲酯(4.87g,86%)。

[1457] 步骤4:3-(2-氟-7-甲基-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1458] 

[1459] 在20℃下在氮气下,向3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(3.06g,18.6mmol,1当量)和2-(1-溴乙基)-6-氟-吡啶-3-甲酸甲酯(4.87g,18.6mmol,1当量)于N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的混合物中一次性添加N,N-二异丙基乙胺(12.01g,92.9mmol,5当量)。将混合物在90℃下搅拌16小时,然后冷却至25℃。将混合物倒入水(200mL)中并搅拌5分钟。将水相用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-(2-氟-7-甲基-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)哌啶-2,6-二酮(2.14g,42%)。MS(ESI)m/z:276.1[M+1]$^+$。

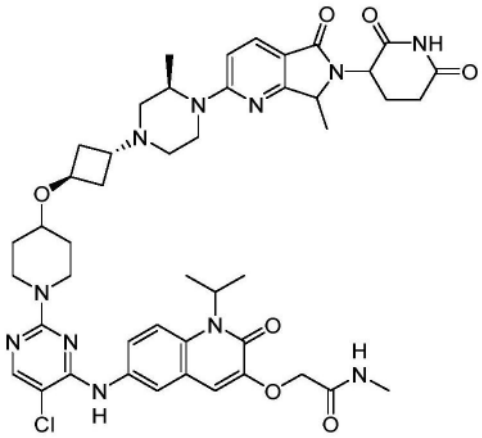
[1460] 步骤5:4-[3-[(3R)-4-[6-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-7-甲基-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1461] 

[1462] 向3-(2-氟-7-甲基-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)哌啶-2,6-二酮(313mg,1.1mmol,1当量)和4-[3-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg,1.1mmol,1当量)于二甲亚砜(8mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(584mg,4.5mmol,0.8mL,4当量)。将混合物在100℃下搅拌2小时。将混合物冷却至25℃并在减压下

浓缩。将残余物倒入水(20mL)中并搅拌5分钟。将水相用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(流动相:[水(FA)-ACN];B%:15%-35%,10分钟)纯化,以得到呈白色固体的4-[3-[(3R)-4-[6-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-7-甲基-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(178mg,26%)。MS(ESI)m/z:611.3[M+1]$^+$。

[1463] 步骤6-7:2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[(3R)-4-[6-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-7-甲基-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺的制备

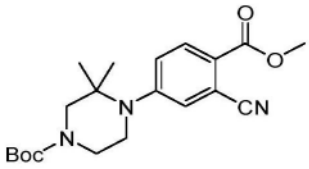
[1464] 

[1465] 使用本实例的步骤5中制备的材料,按照步骤5-6,类似于化合物189制备化合物203。将粗产物通过制备型HPLC(流动相:[水(FA)-ACN];B%:10%-40%,10分钟)纯化,以得到呈白色固体的2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[(3R)-4-[6-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-7-甲基-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺甲酸盐(101mg,36%)。MS(ESI)m/z:910.3[M+1]$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.90(br d,J=12.4Hz,1H),8.84(s,1H),8.22(s,1H),8.05(s,1H),8.01-7.94(m,2H),7.70(s,2H),7.04(s,1H),6.82(dt,J=3.2,8.8Hz,1H),5.52-5.17(m,1H),4.71(br dd,J=5.2 12.4Hz,1H),4.66-4.59(m,1H),4.55(s,2H),4.43(br d,J=6.8Hz,1H),4.22(br d,J=4.8Hz,2H),4.15-4.10(m,2H),3.58-3.52(m,2H),3.24(br t,J=10.4Hz,2H),3.06-2.95(m,2H),2.80-2.74(m,2H),2.69(d,J=4.5Hz,3H),2.63-2.54(m,3H),2.25-2.13(m,2H),2.03-1.93(m,4H),1.87-1.78(m,3H),1.58(d,J=6.8Hz,6H),1.39(br dd,J=6.8,14.4Hz,5H),1.19(dd,J=3.2,6.4Hz,3H)。

[1466] 可以通过类似于化合物203的程序制备化合物204。

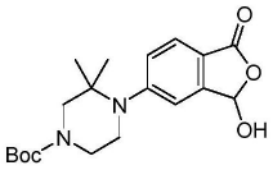
[1467] 实例55:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,3-二甲基哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物211)的合成

[1468] 步骤1:4-(3-氰基-4-甲氧基羰基-苯基)-3,3-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1469] 

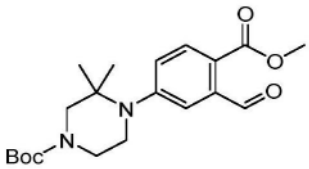
[1470] 将3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.5g,7.0mmol,1当量)、4-溴-2-氰基-苯甲酸甲酯(1.68g,7.0mmol,1当量)、碳酸铯(6.84g,21.0mmol,3当量)和甲烷磺酸(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)(2'-甲氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(476mg,0.3mmol,0.08当量)在二噁烷(30mL)中合并,并用氮气脱气3次。将混合物在90℃下搅拌16小时,然后冷却至20℃,用硅藻土垫过滤。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至4:1)纯化,以得到呈黄色胶的4-(3-氰基-4-甲氧基羰基-苯基)-3,3-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.76g,67%)MS(ESI)m/z:374.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ8.06(d,J=8.8Hz,1H),7.50(br s,2H),3.99(s,3H),3.71(br s,2H),3.50(br s,2H),3.33-3.23(m,2H),1.50(s,9H),1.21(s,6H)。

[1471] 步骤2:4-[3-甲酰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1472] 

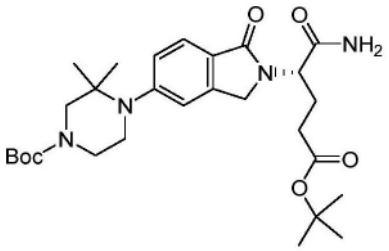
[1473] 向4-({1-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-甲基丙-2-基}(甲基)氨基)-2-氰基苯甲酸甲酯(34.6g,83.0mmol,1.0当量)和NaH_2PO_4(49.8g,415.0mmol,5.0当量)于吡嗪:AcOH:H_2O(4:2:1,350ml)中的搅拌溶液中添加雷尼Ni(Raney Ni)(21.3g,249.0mmol,3.0当量)。将所得混合物在氮气气氛下在70℃下搅拌3天。将反应过滤,将滤饼用EtOAc(3x200mL)洗涤。将滤液用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=5:1)纯化,以得到呈油的4-[3-甲酰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(24g,77%)。MS(ESI):m/z 361.2[MH$^+$]。

[1474] 步骤3:4-[3-甲酰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1475] 

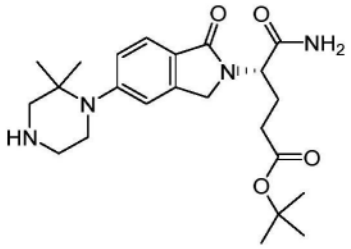
[1476] 将4-(3-羟基-1-氧代-3H-2-苯并呋喃-5-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(12.2g,33.6mmol,1.0当量)于100mL DMF中的溶液用K_2CO_3(13.9g,100.9mmol,3.0当量)在室温下在氮气气氛下处理3分钟,随后在室温下滴加MeI(7.2g,50.5mmol,1.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌2小时,然后用水稀释,用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=4:1)纯化,以得到呈固体的4-[3-甲酰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(9.5g,75%)。

[1477] 步骤4:4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1478] 

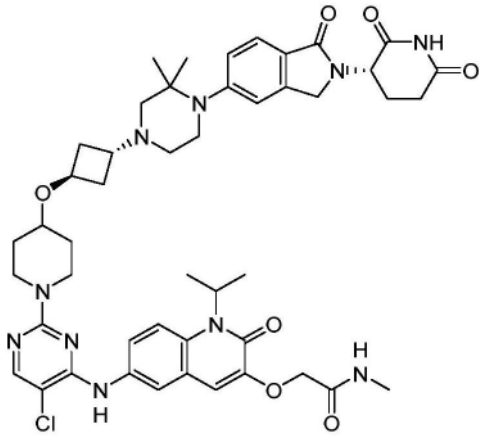
[1479] 将4-[3-甲酰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(9.5g,23.9mmol,1.0当量)和(4S)-4-氨基-4-氨基甲酰基丁酸叔丁酯盐酸盐(5.7g,23.9mmol,1.0当量)在DCE(100mL)中合并。将所得混合物在氮气气氛下在40℃下搅拌过夜。然后,添加$NaBH_3CN$(4.1g,71.7mmol,3.0当量)。将所得混合物在氮气气氛下在40℃下搅拌过夜。通过在室温下通过添加水(50mL)将反应淬灭,并将所得混合物用CH_2Cl_2(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(流动相,CH_3CN/水(10mmol/LNH_4HCO_3),5%至70%梯度,在50分钟内;254nm)纯化,以得到呈固体的4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(9.6g,76%)。MS(ESI):m/z 531.40[MH^+]。

[1480] 步骤5:(4S)-4-氨基甲酰基-4-[5-(2,2-二甲基哌嗪-1-基)-1-氧代-3H-异吲哚-2-基]丁酸叔丁酯的制备

[1481] 

[1482] 在室温下向4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(9.6g,17.9mmol,1.0当量)于100mL i-PrOH中的搅拌混合物中添加TMSCl(29.2g,268.0mmol,15.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后,用水(500mL)稀释,用饱和Na_2CO_3(水溶液)将pH中和至7。将所得混合物用CH_2Cl_2(3x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈固体的(4S)-4-氨基甲酰基-4-[5-(2,2-二甲基哌嗪-1-基)-1-氧代-3H-异吲哚-2-基]丁酸叔丁酯(6.3g,82%)。MS(ESI):m/z 471.30[MH^+]。

[1483] 步骤6-8:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3,3-二甲基哌嗪-1-基)环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

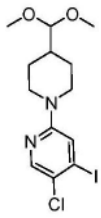
[1484] 

[1485] 使用本实例的步骤5中制备的材料,按照步骤5-7,类似于化合物201制备化合物211。将粗产物通过反相快速色谱法(流动相,THF/水(10mmol/LNH_4HCO_3),5%至40%梯度,在45分钟内;254nm)纯化,以得到呈灰白色固体的2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3,3-二甲基哌嗪-1-基)环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(3.3g,54%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.98(s,1H),8.83(s,1H),8.04(s,1H),7.95(q,J=4.8,3.9Hz,2H),7.69(d,J=1.5Hz,2H),7.58(d,J=8.2Hz,1H),7.28(s,1H),7.20(d,J=8.2Hz,1H),7.01(s,1H),5.360-5.10(m,1H),5.07(d,J=13.2Hz,1H),4.53(s,2H),4.38(d,J=17.3Hz,2H),4.31-4.11(m,3H),,3.52(s,1H),3.22(d,J=9.9Hz,2H),3.11(s,2H),2.93-2.81(m,1H),2.70(s,1H),2.53(s,3H),2.51(s,1H),2.38(s,3H),2.16(d,J=13.5Hz,4H),1.97(s,3H),1.82(d,J=12.3Hz,2H),1.56(d,J=6.8Hz,6H),1.50(s,2H),1.05(s,6H).MS(ESI):m/z 909.30[MH^+]。

[1486] 可以通过类似于化合物211的程序制备化合物170。

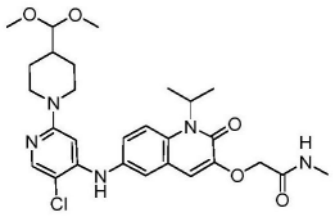
[1487] 实例56:2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(化合物215)的合成

[1488] 步骤1:5-氯-2-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]-4-碘吡啶的制备

[1489] 

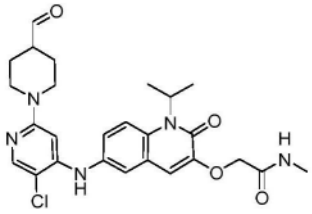
[1490] 在室温下,向5-氯-2-氟-4-碘吡啶(2.0g,7.8mmol,1.0当量)和4-(二甲氧基甲基)哌啶(1.2g,7.8mmol,1.0当量)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液中添加DIEA(3.0g,23.3mmol,3.0当量)。将所得混合物在100℃下搅拌2小时。将粗反应物通过反向快速色谱法(柱,C18硅胶;流动相,乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3),0%至80%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈油的5-氯-2-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]-4-碘吡啶(2.2g,71%)。MS(ESI):m/z 396.95[MH^+]。

[1491] 步骤2:2-{[6-({5-氯-2-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺的制备

[1492] 

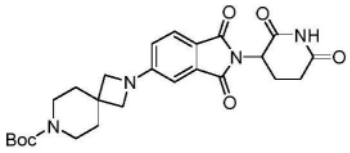
[1493] 向5-氯-2-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]-4-碘吡啶(1.2g,3.0mmol,1.0当量)和2-[(6-氨基-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺(0.9g,3.0mmol,1.0当量)于THF(60mL)中的搅拌溶液中添氯(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(0.5g,0.6mmol,0.2当量)和Cs_2CO_3(2.9g,9.1mmol,3.0当量)。将所得混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌2小时,然后冷却至室温,用水稀释。将水层用CH_2Cl_2(3x 30mL)萃取,在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)纯化,以得到呈固体的2-{[6-({5-氯-2-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(1.5g,90%)。MS(ESI):m/z 558.40[MH^+]。

[1494] 步骤3:2-[(6-{[5-氯-2-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶-4-基]氨基}-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺的制备

[1495] 

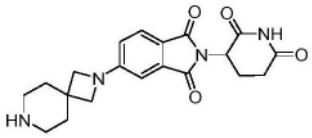
[1496] 向2-{[6-({5-氯-2-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(500.0mg,0.9mmol,1.0当量)于8mL DCM中的搅拌溶液中添加H_2O(2mL)和TFA(4mL)。将所得混合物在40℃下搅拌2小时,然后在真空下浓缩,以得到呈油的2-[(6-{[5-氯-2-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶-4-基]氨基}-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺(420mg)。MS(ESI):m/z 512.30[MH^+]。

[1497] 步骤4:2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯的制备

[1498] 

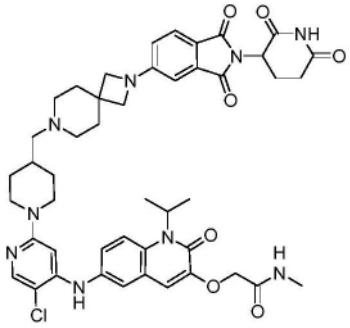
[1499] 在室温下,向2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(400.0mg,1.8mmol,1.0当量)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(488.2mg,1.8mmol,1.0当量)于DMSO(4mL)中的搅拌溶液中添加DIEA(685.3mg,5.3mmol,3.0当量)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜,然后冷却至室温,通过反向快速色谱法(柱,C18硅胶;流动相,乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3),0%至60%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以提供呈黄色固体的2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(280mg,32%)。MS(ESI):m/z 483.30[MH^+]。

[1500] 步骤5:5-{2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮的制备

[1501] 

[1502] 在室温下,向2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(280.0mg,0.6mmol,1.0当量)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1.5mL)。将反应搅拌2小时,然后在减压下浓缩,以得到呈油的5-{2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(222mg)。MS(ESI):m/z 383.15[MH^+]。

[1503] 步骤6:2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺的制备

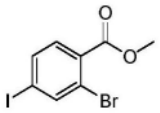
[1504] 

[1505] 将5-{2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(222.0mg,0.6mmol,1.0当量)和2-[(6-{[5-氯-2-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶-4-基]氨基}-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺(297.2mg,0.6mmol,1.0当量)于DCE(15mL)中的混合物在室温下在氮气气氛下搅拌过夜。添加$NaBH(OAc)_3$(369.1mg,1.7mmol,3.0当量),并将所得混合物在室温下在氮气气氛下搅拌2小时。通过添加水(30mL)将反应淬灭,将所得混合物用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL x 3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(柱,C18硅胶;流动相,乙腈/水(10mmol/LNH_4HCO_3),0%至55%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈黄色固体的2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(89.2mg,17%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 11.06(s,1H),8.01(s,1H),7.92(d,J=9.2Hz,2H),7.73(d,J=9.3Hz,1H),7.62(d,J=8.3Hz,1H),7.49(d,J=2.6Hz,1H),7.36(d,J=9.2,Hz,1H),7.19(s,1H),6.76(d,J=2.1Hz,1H),6.64(d,J=8.4,Hz,1H),6.26(s,1H),5.05(d,J=12.8,Hz,1H),4.52(s,2H),4.00(d,J=12.4Hz,2H),3.73(s,4H),2.94-2.81(m,1H),2.67(d,J=4.7Hz,4H),2.61-2.51(m,2H),2.40(s,2H),2.28(s,4H),2.08(d,J=6.3Hz,2H),2.00(d,J=11.9Hz,1H),1.73-1.67(m,7H),1.57(d,J=6.9Hz,6H),1.01(d,J=12.5Hz,2H);MS(ESI):m/z 878.25[MH^+]。

[1506] 使用上述程序和本申请其它地方找到的条件,本领域技术人员可以制备以下化合物:化合物229、化合物230、化合物231、化合物232、化合物233、化合物237、化合物240、化合物243、化合物247、化合物251、化合物252、化合物257和化合物258。

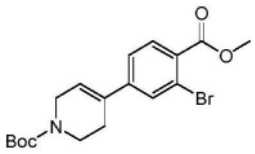
[1507] 实例57:2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-3,3-二氟-1-哌啶基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(化合物218)的合成

[1508] 步骤1:2-溴-4-碘-苯甲酸甲酯的制备

[1509] 

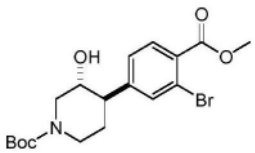
[1510] 向2-溴-4-碘-苯甲酸(10g,30.59mmol,1当量)和碳酸钾(12.68g,91.77mmol,3当量)于N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液中添加甲基碘(8.68g,61.18mmol,3.8mL,2),然后将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(100mL)淬灭,并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=50/1至5/1)纯化,以得到呈黄色油的2-溴-4-碘-苯甲酸甲酯(10g,96%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.06(d,J=1.6Hz,1H),7.72(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.53(d,J=8.0Hz,1H),3.93(s,3H)。

[1511] 步骤2:4-(3-溴-4-甲氧基羰基-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1512] 

[1513] 将2-溴-4-碘-苯甲酸甲酯(6.2g,18.19mmol,1当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(5.62g,18.19mmol,1当量)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)二氯甲烷(1.33g,1.82mmol,0.1当量)和碳酸钾(5.03g,36.37mmol,2当量)于水(10mL)和二噁烷(100mL)中的混合物在55℃下在氮气气氛下搅拌12小时。将反应混合物用水(100mL)淬灭,用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100/1至10/1)纯化,以得到呈黄色油的4-(3-溴-4-甲氧基羰基-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(6.5g,90%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.67(d,J=1.6Hz,1H),7.35(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),6.17(s,1H),4.13-4.08(m,2H),3.93(s,3H),3.65(t,J=5.6Hz,2H),2.55-2.45(m,2H),1.49(s,9H)。

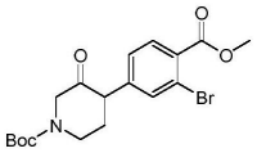
[1514] 步骤3:4-(3-溴-4-甲氧基羰基-苯基)-3-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1515] 

[1516] 在0℃下,向4-(3-溴-4-甲氧基羰基-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(1g,2.52mmol,1当量)于四氢呋喃(20mL)中的溶液中滴加二甲基硫硼烷(10M,0.8mL,3当量),然后将混合物在25℃下搅拌12小时。之后,在0℃下添加过硼酸钠四水合物(1.16g,7.57mmol,1.5mL,3当量)于水(15mL)中的溶液,然后将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用饱和亚硫酸钠溶液(50mL)淬灭,并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法

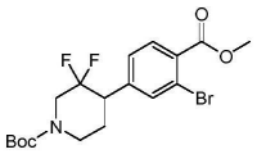
(石油醚/乙酸乙酯＝20/1至1/1)纯化,以得到呈黄色油的4-(3-溴-4-甲氧基羰基-苯基)-3-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.8g,77%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.80(d,J＝8.0Hz,1H),7.58(s,1H),7.27-7.23(m,1H),4.47-4.35(m,1H),4.27-4.15(m,1H),3.93(s,3H),3.80-3.65(m,1H),2.85-2.55(m,3H),1.90-1.65(m,2H),1.49(s,9H)。

[1517] 步骤4:4-(1-叔丁氧基羰基-3-氧代-4-哌啶基)苯-1,2-二甲酸二甲酯的制备

[1518] 

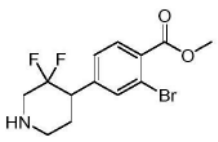
[1519] 在0℃下,向4-(1-叔丁氧基羰基-3-羟基-4-哌啶基)苯-1,2-二甲酸二甲酯(3.6g,9.15mmol,1当量)于二氯甲烷(40mL)中的溶液中添加戴斯-马丁试剂(15.52g,36.60mmol,4当量),然后将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)淬灭,并用二氯甲烷(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝20/1至1/1)纯化,以得到呈黄色油的4-(1-叔丁氧基羰基-3-氧代-4-哌啶基)苯-1,2-二甲酸二甲酯(3.2g,89%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.73(d,J＝8.0Hz,1H),7.52-7.48(m,1H),7.35-7.30(m,1H),4.30-4.22(m,1H),4.07-4.00(m,1H),3.95-3.93(m,1H),3.91(d,J＝1.6Hz,6H),3.77-3.68(m,1H),3.59-3.47(m,1H),2.40-2.20(m,2H),1.49(s,9H)。

[1520] 步骤5:4-(1-叔丁氧基羰基-3,3-二氟-4-哌啶基)苯-1,2-二甲酸二甲酯的制备

[1521] 

[1522] 在-78℃下,向4-(1-叔丁氧基羰基-3-氧代-4-哌啶基)苯-1,2-二甲酸二甲酯(3.2g,8.18mmol,1当量)于二氯甲烷(40mL)中的溶液中滴加2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(三氟-λ^4-磺酰基)乙胺(4.52g,20.44mmol,4.5mL,2.5当量),然后将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)淬灭,并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝0/1至1/1)纯化,以得到呈黄色油的4-(1-叔丁氧基羰基-3,3-二氟-4-哌啶基)苯-1,2-二甲酸二甲酯(2g,59%)。MS(ESI)m/z:357.9[M-55]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.72(d,J＝8.0Hz,1H),7.67(s,1H),7.50(d,J＝7.6Hz,1H),4.70-4.21(m,2H),3.92(s,6H),3.20-3.07(m,1H),3.05-2.75(m,2H),2.30-2.15(m,1H),1.93-1.80(m,1H),1.49(s,9H)。

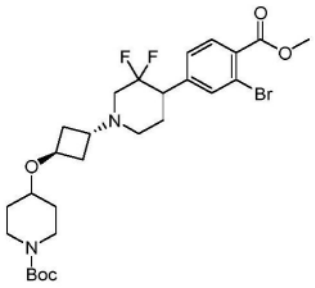
[1523] 步骤6:2-溴-4-(3,3-二氟-4-哌啶基)苯甲酸甲酯的制备

[1524] 

[1525] 在25℃下,向4-(3-溴-4-甲氧基羰基-苯基)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,2.3mmol,1当量)于二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加三氟乙酸(8.14g,71.4mmol,31.02当量),然后将混合物在25℃下搅拌30分钟。将反应在真空中浓缩,将残余物用饱和碳酸氢钠

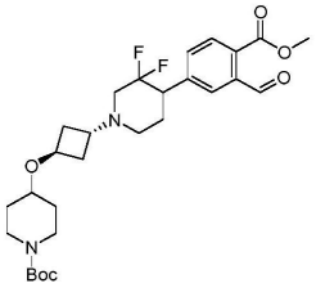
溶液(50mL)淬灭,并且将混合物用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩,以得到呈黄色油的2-溴-4-(3,3-二氟-4-哌啶基)苯甲酸甲酯(760mg,99%)。MS(ESI)m/z:336.0[M+H]$^+$。

[1526] 步骤7:4-[3-[4-(3-溴-4-甲氧基羰基-苯基)-3,3-二氟-1-哌啶基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1527] 

[1528] 将4-[3-(三氟甲基磺酰氧基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(956mg,2.37mmol,1.2当量)、2-溴-4-(3,3-二氟-4-哌啶基)苯甲酸甲酯(660mg,1.98mmol,1当量)和N,N-二异丙基乙胺(766mg,5.93mmol,1mL,3当量)于乙腈(30mL)中的溶液在35℃下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至0/1)纯化,以得到呈黄色油的4-[3-[4-(3-溴-4-甲氧基羰基-苯基)-3,3-二氟-1-哌啶基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(860mg,74%)。MS(ESI)m/z:589.1[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.67(s,1H),7.50(d,J=7.6Hz,1H),4.28-4.17(m,1H),3.93(s,3H),3.87-3.75(m,2H),3.50-3.40(m,1H),3.30-3.20(m,1H),3.17-2.90(m,5H),2.35-2.10(m,6H),2.00-1.90(m,2H),1.85-1.75(m,2H),1.55-1.50(m,2H),1.46(s,9H)。

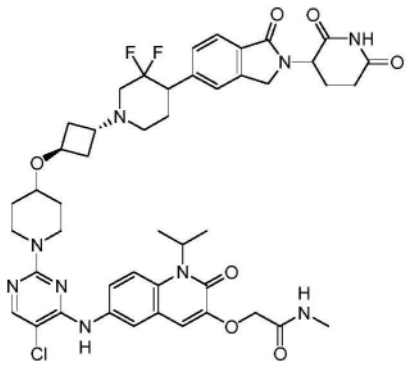
[1529] 步骤8:4-[3-[3,3-二氟-4-(3-甲酰基-4-甲氧基羰基-苯基)-1-哌啶基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1530] 

[1531] 向4-[3-[4-(3-溴-4-甲氧基羰基-苯基)-3,3-二氟-1-哌啶基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(860mg,1.46mmol,1当量)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中添加乙酸钯(33mg,1.46mmol,0.1当量)、三环己基膦(41mg,0.15mmol,0.1当量)、碳酸钠(155mg,1.46mmol,1当量)、三乙基硅烷(511mg,4.39mmol,3当量)和2-异氰基-2-甲基-丙烷(243mg,2.93mmol,2当量)。将混合物在特氟龙反应容器中在65℃下搅拌12小时。将反应用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(20mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL x 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈黄色油的4-[3-[3,3-二氟-4-(3-甲酰基-4-甲氧基羰基-苯基)-1-哌啶基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(690mg,88%)。MS(ESI)m/z:537.3[M+1]$^+$。

[1532] 步骤9-11:2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲

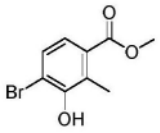
哚啉-5-基]-3,3-二氟-1-哌啶基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺的制备

[1533] 

[1534] 用本实例的步骤8中制备的材料,按照步骤12-14,类似于化合物161制备标题化合物。将粗产物通过制备型HPLC(柱:Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3um;流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:16%-46%,10分钟)纯化,以得到呈灰白色固体的2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]-3,3-二氟-1-哌啶基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺甲酸盐(48.5mg,15%)。MS(ESI)m/z:916.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.84(s,1H),8.43(s,1H),8.04(s,1H),7.98-7.92(m,2H),7.72-7.65(m,3H),7.60-7.52(m,1H),7.44-7.40(m,1H),7.05-7.00(m,1H),5.70-5.23(m,1H),5.20-5.10(m,1H),4.54(s,2H),4.50-4.43(m,1H),4.37-4.27(m,1H),4.23-4.07(m,3H),3.60-3.50(m,1H),3.22-3.10(m,3H),3.05-2.97(m,2H),2.95-2.85(m,1H),2.70-2.66(m,3H),2.64-2.56(m,1H),2.45-2.31(m,2H),2.28-2.09(m,4H),2.06-1.96(m,4H),1.89-1.79(m,3H),1.60-1.55(m,6H),1.45-1.31(m,2H)。

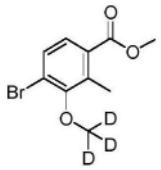
[1535] 实例58:2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(甲氧基-d3)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)羟基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)羟基)-N-甲基乙酰胺(化合物225)的合成

[1536] 步骤1:4-溴-3-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯的制备

[1537] 

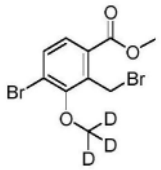
[1538] 在-78℃下,在30分钟内向叔丁胺(13.20g,180.531mmol,1当量)于二氯甲烷(500mL)中的溶液中滴加溴(28.85g,180.531mmol,1当量)于50mL二氯甲烷中的溶液。将溶液在-78℃下搅拌30分钟。在将温度保持在-78℃的同时,在30分钟内向反应混合物中滴加3-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯(30g,180.531mmol,1当量)于150mL二氯甲烷中的溶液。使混合物温热至室温,并且搅拌15小时。将混合物用20%柠檬酸水溶液洗涤,然后用盐水洗涤,并且经无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(10% EA/己烷)纯化,以得到呈白色固体的4-溴-3-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯(19.0g,43%)。

[1539] 步骤2:4-溴-3-(甲氧基-d_3)-2-甲基苯甲酸甲酯的制备

[1540] 

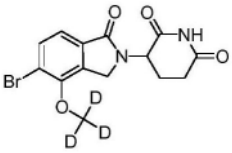
[1541] 向250mL圆底烧瓶中添加4-溴-3-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯(2.43g,9.915mmol,1.00当量)、甲烷-d_3-醇(1.80g,50mmol)和三苯基膦(5.24g,20mmol)于THF(50mL)中的溶液。然后将偶氮二甲酸二异丙酯(4.04g,20mmol)于THF(50mL)中的溶液在0℃下在15分钟内缓慢添加到反应系统中。温热至室温并搅拌1小时后,使所得溶液在60℃下搅拌12小时。将反应在真空下浓缩,将残余物通过硅胶柱色谱法(EtOAc/PE=1/100)纯化,以得到呈无色油的4-溴-3-(甲氧基-d3)-2-甲基苯甲酸甲酯(2.2g,85%)。^{1}H NMR(300MHz,CDCl3)δ7.51(d,J=8.5Hz,1H),7.44(d,J=8.5Hz,1H),3.89(s,3H),2.56(s,3H)。

[1542] 步骤3:4-溴-2-(溴甲基)-3-(甲氧基-d3)苯甲酸甲酯的制备

[1543] 

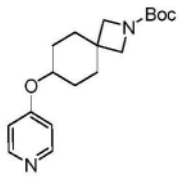
[1544] 将4-溴-3-(甲氧基-d3)-2-甲基苯甲酸甲酯(1.0g,3.815mmol,1.00当量)、N-溴代琥珀酰亚胺(0.68g,3.821mmol,1.00当量)和偶氮二异丁腈(0.10g,0.609mmol,0.16当量)在CCl_4(10mL)中合并。将反应在70℃下搅拌过夜,在真空下浓缩,以得到呈黄色油的4-溴-2-(溴甲基)-3-(甲氧基-d_3)苯甲酸甲酯(1.3g),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[1545] 步骤4:3-(5-溴-4-(甲氧基-d3)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1546] 

[1547] 将4-溴-2-(溴甲基)-3-(甲氧基-d3)苯甲酸甲酯(1.3g,3.8mmol,1.00当量)、2,6-二氧代哌啶-3-氯化铵(0.63g,3.8mmol,1.00当量)、三乙胺(1mL,7.2mmol,1.89当量)在乙腈(10mL)中合并。在60℃下搅拌12小时,随后去除反应溶剂之后,添加乙酸(2mL)。并且将所得溶液在120℃下搅拌2小时,然后在真空中浓缩。将粗产物通过H_2O(100mL)洗涤,并在60℃下在真空下干燥超过2小时,以得到呈黑色固体的3-(5-溴-4-(甲氧基-d3)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(0.84g,62%)。MS(ESI):m/z 356.15[MH^+]。

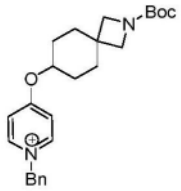
[1548] 步骤5:7-(吡啶-4-基羟基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[1549] 

[1550] 在室温下,向4-氯吡啶(8.8g,77mmol,1当量)和7-羟基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(18g,77mmol,1当量)于DMSO(200mL)中的搅拌溶液中滴加含叔丁醇钾的THF(1M,395mg,3.5mmol,4当量)。将反应用水稀释,将水层用EtOAc萃取,在真空中浓缩。将残余物通

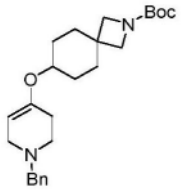
过硅胶柱色谱法(PE/EA＝1/1)纯化,以得到呈白色固体的7-(吡啶-4-基羟基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(10g,40％)。MS(ESI):m/z 379.20[MH^+]。

[1551] 步骤6:1-苄基-4-{[2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基]氧基}吡啶-1-鎓的制备

[1552] 

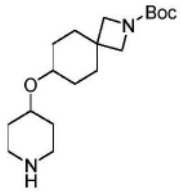
[1553] 在0℃下,向7-(吡啶-4-基羟基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(10g,31mmol,1当量)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中滴加苄基溴(8g,47mmol,1.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌2小时,然后在减压下浓缩。将所得混合物悬浮于PE中,过滤,将滤饼干燥,以得到呈白色固体的1-苄基-4-{[2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基]氧基}吡啶-1-鎓(13g,100％)。MS(ESI):m/z 409.25[MH^+]。

[1554] 步骤7:7-[(1-苄基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[1555] 

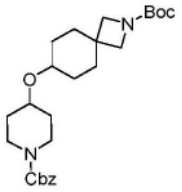
[1556] 在0℃下,向1-苄基-4-{[2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基]氧基}吡啶-1-鎓(13g,31mmol,1当量)于MeOH(100mL)中的搅拌溶液中添加$NaBH_4$(4.8g,126mmol,4当量)。将所得混合物在减压下浓缩,用水稀释,将水层用CH_2Cl_2萃取,浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA＝1/1)纯化,以得到呈白色固体的7-[(1-苄基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(9g,68％)。MS(ES+):m/z 413.30[MH^+]。

[1557] 步骤8:7-(哌啶-4-基羟基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[1558] 

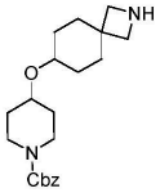
[1559] 在氮气气氛下,向7-[(1-苄基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)氧基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(9g,21mmol,1当量)于100mL MeOH中的溶液中添加$Pd(OH)_2/C$(3g)。将混合物脱气并用氢气吹扫几次,然后使用氢气球将其在氢气气氛下搅拌过夜。将反应通过硅藻土垫过滤并在减压下浓缩,以得到呈灰白色固体的7-(哌啶-4-基羟基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(8g,100％)。MS(ESI):m/z 319.15[MH^+]。

[1560] 步骤9:7-({1-[(苄氧基)羰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基}羟基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[1561] 

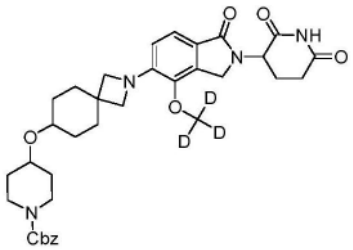
[1562] 在0℃下,向7-(哌啶-4-基羟基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(7g,21mmol,1当量)和Et_3N(6g,64mmol,3当量)于DCM(70mL)中的搅拌溶液中滴加氯甲酸苄酯(4g,23mmol,1.1当量)。将所得混合物在室温下搅拌3小时,然后用水稀释。将水层用CH_2Cl_2萃取并浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(柱,硅胶;流动相,乙腈/水(10mmol/L NH_4HCO_3),10%至50%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈灰白色固体的7-({1-[(苄氧基)羰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基}羟基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(5g,51%)。MS(ESI):m/z 459.35[MH^+]。

[1563] 步骤10:4-{2-氮杂螺[3.5]壬-7-基羟基}哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1564] 

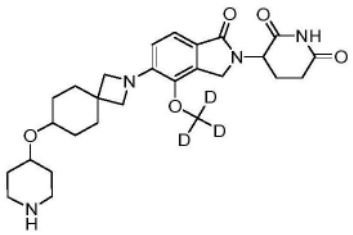
[1565] 在室温下,向7-({1-[(苄氧基)羰基]哌啶-4-基}氧基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(5g,10mmol,1当量)于DCM(40mL)中的搅拌溶液中添加TFA(10mL)。将所得混合物在室温下搅拌2小时,然后在减压下浓缩。将残余物用饱和Na_2CO_3(水溶液)中和至pH 7。将水层用CH_2Cl_2萃取,浓缩,以得到呈白色固体的4-{2-氮杂螺[3.5]壬-7-基羟基}哌啶-1-甲酸苄酯(3.7g,94%)。MS(ESI):m/z 359.20[MH^+]。

[1566] 步骤11:4-((2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(甲氧基-d3)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)羟基)哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1567] 

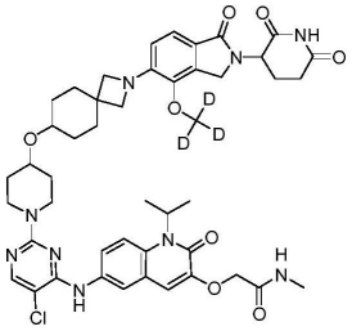
[1568] 向4-{2-氮杂螺[3.5]壬-7-基羟基}哌啶-1-甲酸苄酯(602mg,1.679mmol,1.20当量)和3-(5-溴-4-(甲氧基-d3)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(500mg,1.404mmol,1.00当量)于DMF(18mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(1.48g,4.528mmol,2.99当量)和[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)二氯钯(II)(118mg,0.140mmol,0.10当量)。在氮气气氛下在100℃下搅拌4小时后,将反应冷却至室温,将H_2O(100mL)添加到混合物中,并将水层用EtOAc萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(柱,C18;流动相,MeCN/水(10mmol/LNH_4HCO_3),10%至55%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈黄色固体的4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(2H3)甲氧基-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(367mg,41%)。MS(ESI):m/z 634.25[MH^+]。

[1569] 步骤12:3-(4-(甲氧基-d3)-1-氧代-5-(7-(哌啶-4-基羟基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1570] 

[1571] 向100mL圆底烧瓶中添加含4-((2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(甲氧基-d3)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)羟基)哌啶-1-甲酸苄酯(367mg,0.6mmol,1.00当量)的异丙醇(15mL)和四氢呋喃(3mL)。然后,一次性添加Pd(OH)$_2$/C(220mg,1.6mmol,2.71当量),将混合物脱气并用H_2吹扫若干次,并将所得混合物在室温下在H_2气氛下搅拌24小时。将反应混合物过滤,并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的3-(4-(甲氧基-d3)-1-氧代-5-(7-(哌啶-4-基羟基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(280mg,97%),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS(ESI):m/z 500.40[MH^+]。

[1572] 步骤13:2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(甲氧基-d3)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)羟基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

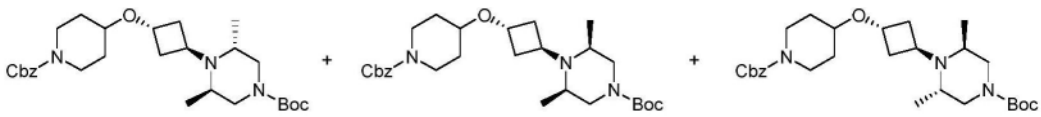
[1573] 

[1574] 在10mL密封管中,将3-(4-(甲氧基-d3)-1-氧代-5-(7-(哌啶-4-基羟基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(225mg,0.5mmol,1.50当量)、DIEA(0.8mL,4.6mmol,15.32当量)和DMSO(5mL)合并。向上述混合物中添加2-({6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(130.8mg,0.3mmol,1.00当量)。将所得混合物在氮气气氛下在100℃下搅拌4小时。将粗产物通过反向快速色谱法(柱,C18;流动相,MeCN/H_2O(10mmol/L NH_4HCO_3),10%至60%梯度,在30分钟内;检测器254nm)纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(甲氧基-d3)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)羟基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)羟基)-N-甲基乙酰胺(80mg,30%)。MS(ESI):m/z 899.40[M+1]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm)δ10.94(s,1H),8.82(s,1H),8.04(s,1H),7.95(s,2H),7.69(s,2H),7.28(d,J=8.1Hz,1H),7.02(s,1H),6.50(d,J=8.1Hz,1H),5.03(dd,J=13.1,5.1Hz,1H),4.55(s,2H),4.50-4.21(m,2H),4.17-4.01(m,2H),3.66-3.69(m,5H),3.54-3.41(m,1H),3.25(s,1H),3.06-2.82(m,1H),2.78-2.57(m,4H),2.46-2.23(m,2H),2.08-1.69(m,8H),1.57(d,J=6.8Hz,8H),1.44-1.24(m,4H)。

[1575] 使用上述程序和本申请其它地方找到的条件,本领域技术人员可以制备以下化合物:化合物227。

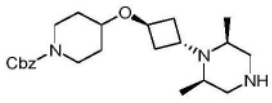
[1576] 实例59:2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺(化合物248)的制备

[1577] 步骤1:(3S,5R)-4-[3-[(1-苄氧基羰基-4-哌啶基)氧基]环丁基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1578] 

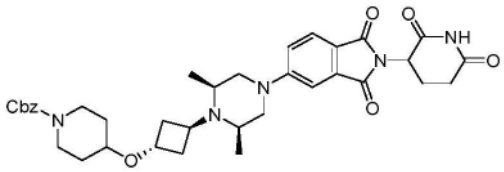
[1579] 在25℃下,向4-(3-氨基环丁氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(5.04g,16.6mmol,1当量)和N,N-二乙酰氨基氨基甲酸叔丁酯(3.8g,16.6mmol,1当量)于甲醇(50mL)和乙酸(5mL)中的溶液中添加2-甲基吡啶硼烷(8.86g,82.3mmol,5当量),然后将混合物在50℃下搅拌12小时。将反应在真空中浓缩,将残余物用碳酸氢钠(100mL)稀释,并将混合物用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18(250*70mm,10um);流动相:[水(TFA)-ACN];B%:25%-55%,20分钟)纯化。将产物通过手性SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AD 250mm*50mm,I.D,10um;流动相:甲醇(0.1% NH3H2O)/CO_2,35%至35%;流速:50毫升/分钟;波长:220nm)分离,然后进一步通过手性SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AS-H 250mm*30mm,I.D,5um;流动相:甲醇(0.1%NH_3H_2O)/CO_2,15%至15%;流速:50毫升/分钟;波长:220nm)分离。获得呈黄色油的峰1,暂时指定为(3R,5R)-4-((1r,3R)-3-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)氧基)环丁基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.6g,19%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.42-7.27(m,5H),5.13(s,2H),4.20-4.10(m,1H),3.95-3.80(m,2H),3.75-3.60(m,1H),3.55-3.40(m,2H),3.20-3.05(m,3H),3.04-2.90(m,1H),2.30-2.10(m,2H),1.90-1.75(m,2H),1.70-1.57(m,4H),1.55-1.47(m,3H),1.46(s,9H),1.11-1.10(m,4H)。获得呈黄色油的峰2,暂时指定为(3S,5R)-4-((1r,3R)-3-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)氧基)环丁基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(600mg,7%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.42-7.28(m,5H),5.13(s,2H),4.32-4.10(m,1H),3.97-3.75(m,4H),3.53-3.42(m,2H),3.20-3.06(m,3H),2.26-2.05(m,2H),1.88-1.75(m,2H),1.71-1.57(m,5H),1.55-1.51(m,2H),1.47(s,9H),1.30-0.90(m,6H)。获得呈黄色油的峰3,暂时指定为(3S,5S)-4-((1r,3S)-3-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)氧基)环丁基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.28(m,5H),5.13(s,2H),4.15-4.05(m,1H),3.95-3.80(m,2H),3.75-3.50(m,3H),3.47-3.40(m,2H),3.18-3.06(m,3H),3.02-2.80(m,1H),2.65 -2.40(m,1H),2.28 2.10(m,2H),1.90-1.75(m,2H),1.70-1.50(m,4H),1.47(s,9H),1.20-0.80(m,6H).MS(ESI)m/z:502.3$[M+1]^+$.(2.8g,33%)。

[1580] 步骤2:4-[3-[(2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1581] 

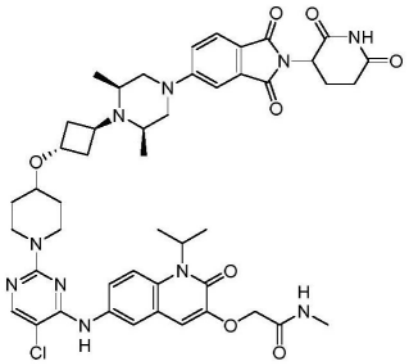
[1582] 将(3S,5R)-4-[3-[(1-苄氧基羰基-4-哌啶基)氧基]环丁基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.0mmol,1当量)和盐酸/二噁烷(4M,3mL,12.04当量)在二氯甲烷(9mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,然后将混合物在25℃下在氮气气氛下搅拌1小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的4-[3-[(2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯盐酸盐(436mg,粗产物)。

[1583] 步骤3:4-[3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1584] 

[1585] 将4-[3-[(2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯盐酸盐(436mg,0.96mmol,1当量)、2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(302mg,1.09mmol,1.1当量)和二异丙基乙胺(386mg,2.99mmol、0.5mL,3当量)于二甲亚砜(5mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后将混合物在120℃下在氮气气氛下搅拌6小时。将反应混合物用水稀释并用二氯甲烷(120mL)萃取,将有机层在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1至1/3)纯化,以得到呈黄色固体的4-[3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸苄酯(530mg,80%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.07(s,1H),7.64(d,J=8.4Hz,1H),7.40-7.29(m,5H),7.24-7.17(m,1H),7.10(br d,J=9.2Hz,1H),5.06(s,2H),4.13-4.03(m,1H),3.79-3.59(m,4H),3.52-3.41(m,2H),3.07(br s,4H),2.63-2.54(m,1H),2.63-2.54(m,2H),2.14-1.98(m,6H),1.78(br d,J=11.2Hz,2H),1.41-1.28(m,3H),1.00(br d,J=6.4Hz,4H),0.91(br s,2H)。

[1586] 步骤4-5:2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺的制备

[1587] 

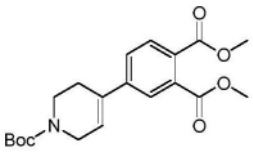
[1588] 根据本实例的步骤3中制备的材料,按照步骤17-18,类似于化合物163制备标题化合物。将粗产物通过制备型HPLC(柱:Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:11%-41%,15分钟)纯化,以得到呈黄色固体的2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]环丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-异丙基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-

甲基-乙酰胺甲酸盐(170.2mg,29%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),8.83(s,1H),8.23(s,1H),8.05(s,1H),7.99-7.94(m,2H),7.69(s,2H),7.64(d,J=8.5Hz,1H),7.23-7.17(m,1H),7.10(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),7.02(s,1H),5.32(br s,1H),5.06(dd,J=5.6,12.8Hz,1H),4.55(s,2H),4.14(br d,J=14.8Hz,3H),3.70(br d,J=7.6Hz,1H),3.62(br dd,J=4.4,12.8Hz,2H),3.44(br d,J=10.0Hz,1H),3.37-3.30(m,2H),3.26-3.18(m,3H),3.10-3.04(m,2H),3.02-2.97(m,1H),2.93-2.83(m,1H),2.68(d,J=4.4Hz,3H),2.58-2.54(m,1H),2.17-1.98(m,4H),1.84(br d,J=10.0Hz,2H),1.57(d,J=6.8Hz,6H),1.39(br d,J=9.6Hz,2H),1.00(d,J=6.4Hz,4H),0.92(d,J=6.4Hz,2H);MS(ESI)m/z:924.49[M+1]$^+$。

[1589] 使用上述程序和本申请其它地方找到的条件,本领域技术人员可以制备以下化合物:化合物249、化合物250、化合物253和化合物254。

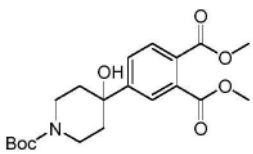
[1590] 实例60:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-4-羟基哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(化合物275)的制备

[1591] 步骤1:4-[1-(叔丁氧基羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]邻苯二甲酸1,2-二甲酯的制备

[1592] 

[1593] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中添加4-溴邻苯二甲酸1,2-二甲酯(4.5g,16.5mmol,1当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(6.11g,19.8mmol,1.2当量)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(1.07g,1.6mmol,0.1当量)、Cs_2CO_3(16.11g,49.4mmol,3当量)、二噁烷(50mL)和H_2O(10mL)。将所得混合物在氮气气氛下在100℃下搅拌3小时。使混合物冷却至室温。通过添加水(50mL)将反应淬灭,用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(柱,硅胶;流动相,MeCN/水,10%至50%梯度,在60分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈灰白色固体的4-[1-(叔丁氧基羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]邻苯二甲酸1,2-二甲酯(5g,81%)。MS(ES$^+$):m/z 294.2[MH$^+$]。

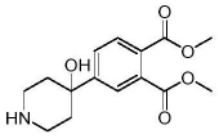
[1594] 步骤2:4-[1-(叔丁氧基羰基)-4-羟基哌啶-4-基]邻苯二甲酸1,2-二甲酯的制备

[1595] 

[1596] 在0℃下,向100mL圆底烧瓶中添加4-[1-(叔丁氧基羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]邻苯二甲酸1,2-二甲酯(100mg,0.3mmol,1.0当量)、苯基硅烷(5mL)和i-PrOH(7mL)。将所得混合物在0℃下在O_2气氛下搅拌15分钟。然后,在0℃下在O_2气氛下添加三(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮酸)锰(III)(3mg,0.005mmol,0.02当量)。使混合物温热至室温,用水(50mL)稀释,并用CH_2Cl_2(2x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA =3:1)

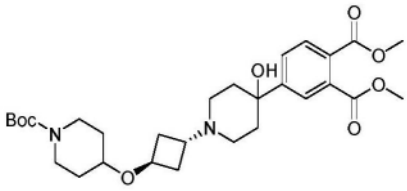
纯化,以得到呈灰白色油的4-[1-(叔丁氧基羰基)-4-羟基哌啶-4-基]邻苯二甲酸1,2-二甲酯(63mg,60%)。MS(ESI):m/z416.5[MH^+]。

[1597] 步骤3:4-(4-羟基哌啶-4-基)邻苯二甲酸1,2-二甲酯的制备

[1598] 

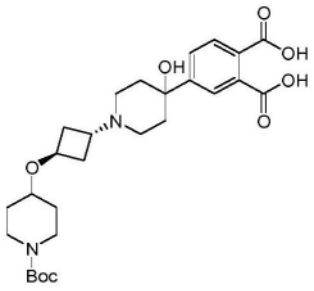
[1599] 在室温下,向含4-[1-(叔丁氧基羰基)-4-羟基哌啶-4-基]邻苯二甲酸1,2-二甲酯(500mg,1.271mmol,1.0当量)的DCM(5mL)中添加TFA(2mL)。将所得混合物搅拌2小时,然后在减压下浓缩,以得到呈黄色油的4-(4-羟基哌啶-4-基)邻苯二甲酸1,2-二甲酯三氟乙酸(346mg,93%)。MS(ES^-):m/z 294.3[MH^-]。

[1600] 步骤4:7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代-1H-异吲哚-5-基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[1601] 

[1602] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中添加4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)邻苯二甲酸1,2-二甲酯(456mg,1.7mmol,1.0当量)、DIEA(642mg,5.0mmol,3当量)和MeCN(25mL)。将所得混合物在氮气气氛下搅拌15分钟。然后,在30℃下在氮气气氛下,添加4-[(1s,3s)-3-(三氟甲磺酰氧基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(668mg,1.7mmol,1.0当量)。将反应通过添加饱和NaCl(水溶液)(50mL)淬灭。将所得混合物用CH_2Cl_2(2x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC(CH_2Cl_2/PE 1:1)纯化,以得到呈灰白色固体的4-{1-[(1r,3r)-3-{[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]氧基}环丁基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基}邻苯二甲酸1,2-二甲酯(348mg,38%)。MS(ESI):m/z 547.1[MH^+]。

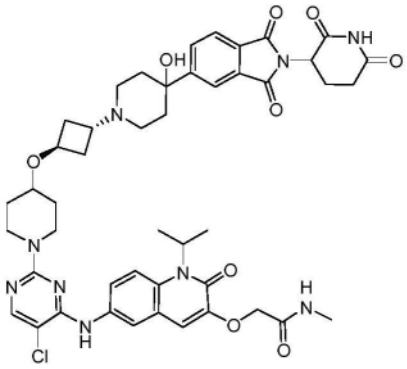
[1603] 步骤5:4-{4-羟基-1-[(1r,3r)-3-{[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]氧基}环丁基]哌啶-4-基}苯-1,2-二甲酸的制备

[1604] 

[1605] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中添加4-{4-羟基-1-[(1r,3r)-3-{[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]氧基}环丁基]哌啶-4-基}邻苯二甲酸1,2-二甲酯(570mg,1.0mmol,1.0当量)和H_2O(38mL)。将所得混合物在50℃下搅拌过夜。将反应用HCl酸化至pH 6-7。将所得混合物在减压下浓缩,以得到呈灰白色固体的4-{4-羟基-1-[(1r,3r)-3-{[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]氧基}环丁基]哌啶-4-基}苯-1,2-二甲酸(500mg,92%)。MS(ESI):m/z

519.3[MH^+]。

[1606] 步骤6-8:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-4-羟基哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

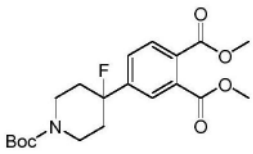
[1607] 

[1608] 使用本实例的步骤5中制备的材料,按照步骤8-10,类似于化合物159制备标题化合物。将残余物通过反向快速色谱法(柱,硅胶;流动相,MeCN/水,10%至80%梯度,在40分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈灰白色固体的2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-4-羟基哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(83.39mg,45%)。MS(ESI):m/z 456.2[MH^+];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.84(s,1H),8.04(s,1H),8.01-7.93(m,4H),7.88(m,1H),7.69(m,2H),7.02(s,1H),5.33(s,1H),5.15(m,1H),4.55(s,2H),4.21(m,1H),4.12(m,2H),3.54(m,1H),3.23(m,2H),2.90(m,2H),2.78(s,2H),2.68(s,3H),2.65-2.51(m,2H),2.23(s,4H),2.11-2.01(m,5H),1.87-1.78(m,2H),1.70(m,2H),1.65(m,7H),1.38(m,2H)。

[1609] 可以以类似的方式制备以下化合物:化合物277。

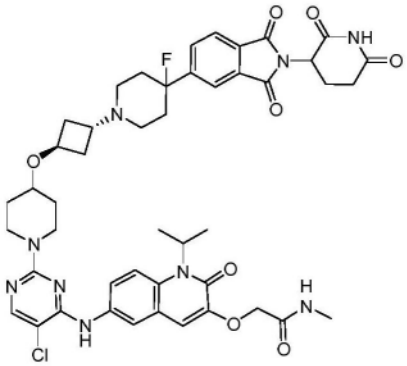
[1610] 实例61:4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-4-羟基哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物276)的制备

[1611] 步骤1:4-[1-(叔丁氧基羰基)-4-氟哌啶-4-基]邻苯二甲酸1,2-二甲酯的制备

[1612] 

[1613] 在-78℃下,向100mL 3颈圆底烧瓶中添加4-[1-(叔丁氧基羰基)-4-羟基哌啶-4-基]邻苯二甲酸1,2-二甲酯(在实例60的步骤2中制备,1.4g,3.6mmol,1.0当量)和DCM(25mL)。将所得混合物在-78℃下在氮气气氛下搅拌15分钟。然后,在氮气气氛下在-78℃下添加DAST(1.72g,10.7mmol,3.0当量)。使混合物温热至室温。将反应通过添加饱和NaCl(水溶液)(50mL)淬灭。将所得混合物用CH_2Cl_2(2x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,以得到呈黄色油的4-[1-(叔丁氧基羰基)-4-氟哌啶-4-基]邻苯二甲酸1,2-二甲酯(1.2g,85%)。MS(ESI):m/z 416.1[MH^+]。

[1614] 步骤2-7:4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-4-羟基哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

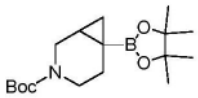
[1615] 

[1616] 使用本实例中步骤1的材料,按照步骤3-8,类似于实例60制备标题化合物。将粗物质通过反向快速色谱法(柱,硅胶;流动相,MeCN/水,10%至80%梯度,在40分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈白色固体的2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-4-氟哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺(54.6mg,33%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.13(s,1H),8.83(s,1H),8.04(s,7H),7.69(m,1H),6.31(s,1H),6.16(m,1H),4.54(s,2H),4.12(m,3H),3.52(m,1H),3.23(m,2H),2.87(m,3H),2.81(m,2H),2.71(m,4H),2.25(m,5H),2.05(s,6H),1.83(m,2H),1.57(m,9H),1.39(s,3H),1.23(s,1H);MS(ES+):m/z 910.5[MH$^+$]。

[1617] 可以以类似的方式制备以下化合物:化合物278。

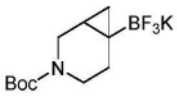
[1618] 实例62:3-[4-([1-[5-氯-4-([1-异丙基-3-[(甲基氨基甲酰基)甲氧基]-2-氧代喹啉-6-基]氨基)嘧啶-2-基]哌啶-4-基]甲基)哌嗪-1-基]-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-5-甲氧基苯甲酰胺(化合物280)的制备

[1619] 步骤1:6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯的制备

[1620] 

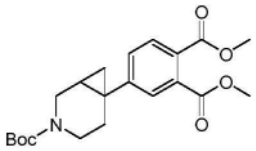
[1621] 将$ZnEt_2$(15.98g,129.4mmol,8当量)在-40℃下在N_2气氛下悬浮于DCM(200mL)中。在-40℃下,向上述混合物中滴加CH_2I_2(69.30g,258.7mmol,16当量)。将所得混合物在-40℃下搅拌1小时。然后,在-40℃下滴加含TFA(14.75g,129.4mmol,8当量)的DCM(30mL),在-15℃下搅拌1小时。最后,在-15℃下滴加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(5g,16.2mmol,1当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后在减压下浓缩。在室温下,向上述残余物中添加THF(200mL)和Boc_2O(17.65g,80.9mmol,5当量)以及DMAP(0.49g,4.0mmol,0.25当量)。将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后用水稀释,用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用NaHCO3(3x10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。将残余物用THF:H20=2:1(100mL)稀释。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,然后用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x10mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=10:1)纯化,以得到呈白色固体的6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(1.5g,29%)。MS(ES$^+$):m/z 324.35[MH$^+$]。

[1622] 步骤2:6-(三氟-λ4-硼烷基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯钾的制备

[1623] 

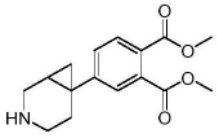
[1624] 在室温下,向6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(2g,6.2mmol,1当量)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加氟化氢钾(1933.00mg,24.7mmol,4当量)。将所得混合物搅拌2小时,然后在真空下浓缩。将残余物用ACN稀释,在70℃下搅拌2小时。将所得混合物在70℃下过滤,将滤饼用ACN(3x10mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的6-(三氟-λ4-硼烷基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯钾(830mg,44%)。MS(ES$^+$):m/z 304.35[MH$^+$]。

[1625] 步骤3:4-[3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚-6-基]邻苯二甲酸1,2-二甲酯的制备

[1626] 

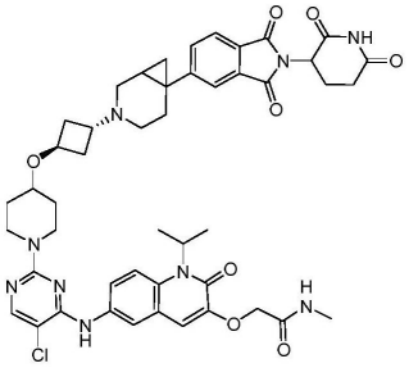
[1627] 向6-(三氟-λ4-硼烷基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯钾(770mg,2.5mmol,1当量)和4-溴邻苯二甲酸1,2-二甲酯(693.58mg,2.5mmol,1当量)于甲苯(10mL)和水(1mL)中的搅拌混合物中添加Cs_2CO_3(2482.57mg,7.6mmol,3当量)和甲磺酸酯[(二(1-金刚烷基)-正丁基膦)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(92.49mg,0.1mmol,0.05当量)。将所得混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌4小时。将所得混合物用CH_2Cl_2(3x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过反向快速色谱法(柱,硅胶;流动相,MeCN/水,10%至50%梯度,在10分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈棕色油的4-[3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚-6-基]邻苯二甲酸1,2-二甲酯(450mg,45%)。MS(ES$^+$):m/z 390.25[MH$^+$]。

[1628] 步骤4:4-{3-氮杂双环[4.1.0]庚-6-基}邻苯二甲酸1,2-二甲酯的制备

[1629] 

[1630] 将4-[3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚-6-基]邻苯二甲酸1,2-二甲酯(650mg,1.7mmol,1当量)和三氟乙醛(3mL,0.005mmol,0.10当量)于DCM(3mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。用饱和NaHCO3(水溶液)将溶液pH调节至8。将所得混合物用CH_2Cl_2(3x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x10mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈棕色油的4-{3-氮杂双环[4.1.0]庚-6-基}邻苯二甲酸1,2-二甲酯(482mg,100%)。MS(ESI):m/z 290.35[MH$^+$]。

[1631] 步骤5-9:3-[4-([1-[5-氯-4-([1-异丙基-3-[(甲基氨基甲酰基)甲氧基]-2-氧代喹啉-6-基]氨基)嘧啶-2-基]哌啶-4-基]甲基)哌嗪-1-基]-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-5-甲氧基苯甲酰胺的制备

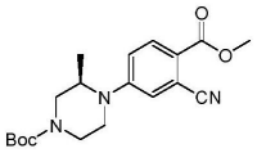
[1632] 

[1633] 用本实例的步骤4中制备的材料,按照步骤6-10,类似于化合物159制备标题化合物。将粗产物通过反向快速色谱法(柱,C18硅胶;流动相,CH_3CN/水(10mmol/L NH_4HCO_3),0%至55%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈灰白色固体的3-[4-([1-[5-氯-4-([1-异丙基-3-[(甲基氨基甲酰基)甲氧基]-2-氧代喹啉-6-基]氨基)嘧啶-2-基]哌啶-4-基]甲基)哌嗪-1-基]-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-5-甲氧基苯甲酰胺(73.3mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.13(s,1H),8.84(s,1H),8.04(s,1H),7.96(d,J=10.8Hz,2H),7.83(d,J=7.8Hz,1H),7.76-7.66(m,4H),7.02(s,1H),5.14(dd,J=12.9,5.3Hz,1H),4.54(s,2H),4.19-4.08(m,3H),3.51(s,3H),3.22(t,J=11.5Hz,1H),2.88(d,J=13.6Hz,1H),2.75(s,3H),2.67(d,J=4.6Hz,2H),2.63-2.52(m,4H),2.21(s,1H),2.12(s,4H),1.97(s,2H),1.81(s,2H),1.57(d,J=6.9Hz,7H),1.37(d,J=11.0Hz,2H),1.05(s,1H),1.06-0.96(m,2H).MS(ESI):m/z 906.35[MH^+]。

[1634] 可以以类似的方式制备以下化合物:化合物283。

[1635] 实例63:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-氯-2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(化合物267)和2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-氯-2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(化合物268)的合成

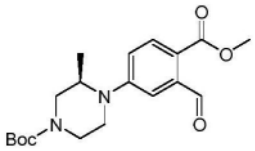
[1636] 步骤1:(3R)-4-[3-氰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1637] 

[1638] 向(3R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(26.5g,132.3mmol,1当量)和4-溴-2-氰基苯甲酸甲酯(28.59g,119.1mmol,0.9当量)于1,4-二噁烷(300mL)中搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(129.33g,396.9mmol,3当量)和RuPhos Pd G4(8.85g,10.6mmol,0.08当量),将反应混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌过夜。使混合物冷却至室温,用水稀释。将所得混合物用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=5:1)纯化,以得到呈黄色固体的(3R)-4-[3-氰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(28.7g,60%)。MS(ESI):m/z

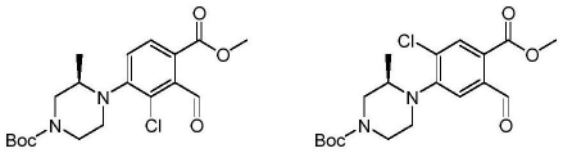
304.15[MH^+]。

[1639] 步骤2:(3R)-4-[3-甲酰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1640] 

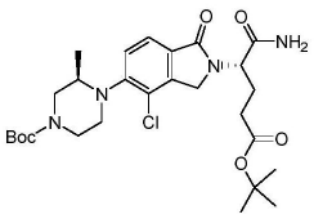
[1641] 向(3R)-4-[3-氰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(28.7g,79.9mmol,1当量)和NaH_2PO_4(47.90g,399.3mmol,5当量)于200mL AcOH/H_2O/吡啶(1/1/2)中的搅拌溶液中添加雷尼Ni(20.52g,239.6mmol,3当量)。将所得混合物在50℃下在氮气气氛下搅拌过夜,,然后在真空下浓缩。将所得混合物用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=1:1)纯化,以得到呈黄色固体的(3R)-4-[3-甲酰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(16.8g,58%)。MS(ESI):m/z 363.20[MH^+]。

[1642] 步骤3:(3R)-4-[2-氯-3-甲酰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1643] 

[1644] 将(3R)-4-[3-甲酰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(16.8g,46.3mmol,1当量)和NCS(6.19g,46.4mmol,1.00当量)于乙腈(200mL)中的溶液在40℃下在氮气气氛下搅拌过夜。将所得混合物用EtOAc(3x150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=2:1)纯化,以得到两种区域异构体。获得呈灰白色固体的(3R)-4-[2-氯-3-甲酰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10g,54%)。MS(ESI):m/z 397.10[MH^+]。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.35(s,1H),7.86-7.69(m,1H),7.44(d,J=8.5Hz,1H),3.99-3.76(m,3H),3.67-3.48(m,3H),3.40(s,1H),3.32(s,1H),2.78-2.67(m,1H),1.43(s,9H),0.88(d,J=6.1Hz,3H)。获得呈灰白色固体的(3R)-4-(2-氯-5-甲酰基-4-(甲氧基羰基)苯基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.3g,29%)。MS(ESI):m/z 397.05[MH^+]。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.40(s,1H),7.93(s,1H),7.50(s,1H),3.88(s,3H),3.79-3.64(m,2H),3.62-3.46(m,2H),3.36-3.19(m,1H),2.80(m,1H),1.43(s,9H),0.88(d,J=6.4Hz,3H)。

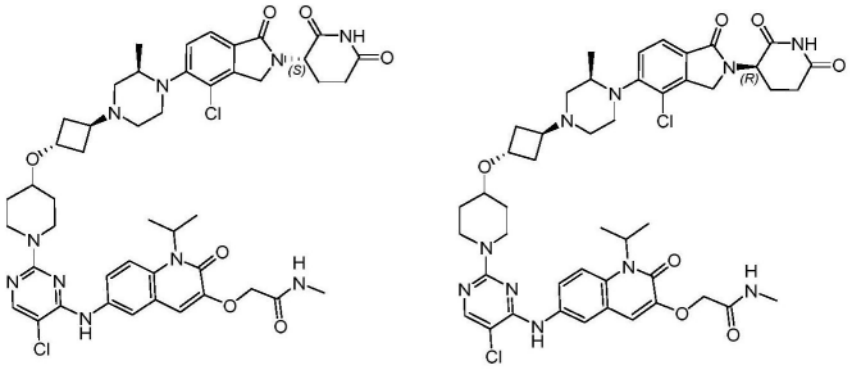
[1645] 步骤4:(3R)-4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氯-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1646] 

[1647] 将(3R)-4-[2-氯-3-甲酰基-4-(甲氧基羰基)苯基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

(9.8g,24.7mmol,1当量)和(4S)-4-氨基-4-氨基甲酰基丁酸叔丁酯(4.99g,24.7mmol,1当量)于DCE(120mL)中的溶液在50℃下在氮气气氛下在室温下搅拌过夜。然后,添加$NaBH_3CN$(4.66g,74.1mmol,3当量),将所得混合物在50℃下在氮气气氛下搅拌3小时。将反应混合物通过水(100mL)淬灭。将水层用二氯甲烷(100mL)萃取。将有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/EA=1:2)进一步纯化,以得到呈灰白色固体的(3R)-4-{2-[(1S)-4-(叔丁氧基)-1-氨基甲酰基-4-氧代丁基]-4-氯-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10g,74%)。MS(ESI):m/z 551.40 [MH^+]。

[1648] 步骤5-8:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-氯-2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺和2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-氯-2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

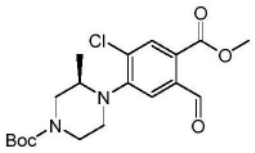
[1649] 

[1650] 使用本实例的步骤4中制备的材料,按照步骤5-8,类似于化合物211制备标题化合物。将粗产物通过反向快速色谱法(柱,C18硅胶;流动相,THF/水,45%至65%梯度,在50分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,然后进一步通过SFC(柱:CHIRALPAK IH-3,4.6*50mm,3μm;流动相B:IPA:DCM=1:1(0.1% DEA);流速:2毫升/分钟;梯度:等度50% B;UV:220nm)分离。获得呈白色固体的2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-氯-2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(1g,21%)。^1H NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δ11.01(s,1H),8.85(s,1H),8.05(s,1H),8.00-7.92(m,2H),7.71-7.64(m,3H),7.38(d,J=8.2Hz,1H),7.02(s,1H),5.36-5.11(m,2H),4.55(s,2H),4.44(d,J=17.6Hz,1H),4.28-4.11(m,4H),3.54(s,2H),3.23(m,3H),2.98-2.84(m,2H),2.81-2.68(m,6H),2.63-2.52(m,3H),2.20-2.15(m,2H),2.03-1.96(m,4H),1.83(d,J=12.1Hz,2H),1.57(d,J=6.9Hz,6H),1.37(d,J=13.8Hz,2H),0.89(d,J=6.1Hz,3H);MS(ESI):m/z929.40[MH^+]。获得呈白色固体的2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-氯-2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(0.8g,16%)。^1H NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δ11.01(s,1H),8.85(s,1H),8.05(s,1H),8.01-7.92(m,2H),7.74-7.64(m,3H),7.38(d,J=8.2Hz,1H),7.02(s,1H),5.27(m,1H),5.11(m,1H),4.55(s,2H),4.43

(d,J＝17.6Hz,1H),4.27-4.12(m,4H),3.58-3.50(m,2H),3.28-3.18(m,3H),2.91(m,2H),2.82-2.68(m,6H),2.63-2.54(m,3H),2.45-2.16(m,2H),2.03-1.95(m,6H),1.83-1.57(m,6H),1.44-1.37(m,2H),0.89(d,J＝6.2Hz,3H).MS(ESI):m/z 929.35[MH^+]。

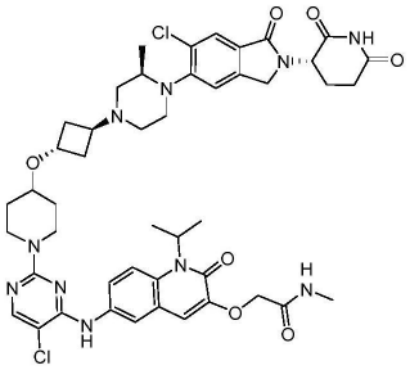
[1651] 实例64:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{6-氯-2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(化合物269)的合成

[1652] 步骤1:(3R)-4-(2-氯-5-甲酰基-4-(甲氧基羰基)苯基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1653] 

[1654] 如实例63的步骤2所描述制备标题化合物。

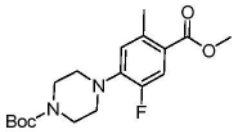
[1655] 步骤2-6:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{6-氯-2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1656] 

[1657] 使用本实例的步骤1中制备的材料,按照步骤4-8,类似于化合物211制备标题化合物。将粗产物通过反向快速色谱法(柱,C18硅胶;流动相,MeCN/水(10mmol/L NH4HCO3),10%至80%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254/220nm)纯化,以得到呈白色固体的2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{6-氯-2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-3H-异吲哚-5-基}-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(38.1mg,21%)。MS(ESI):m/z 928.36[MH^+];^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.9(s,1H),8.83(s,1H),8.05(s,1H),8.01-7.92(m,2H),7.70(m,1H),7.77-7.66(m,2H),7.48(m,1H),7.03(s,1H),5.15(s,1H),5.01(m,1H),4.55(s,2H),4.24(m,2H),4.23-4.08(m,3H),3.55(s,2H),3.25(s,2H),2.94-2.80(m,2H),2.69(m,7H),2.37(s,2H),2.12(m,3H),2.18-1.94(m,4H),1.88-1.77(m,2H),1.58(m,6H),1.31(m,2H),0.91(m,3H)。

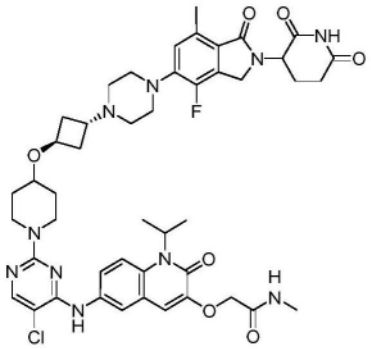
[1658] 实例65:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-7-甲基-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(化合物296)的合成

[1659] 步骤1:4-[2-氟-4-(甲氧基羰基)-5-甲基苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1660] 

[1661] 向4-溴-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(3g,12.1mmol,1当量)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.26g,12.1mmol,1当量)于1,4-二噁烷(30mL)中的搅拌溶液中添加RuPhos Pd G4(1.02g,1.2mmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(11.87g,36.4mmol,3当量),然后在90℃下在氮气气氛下搅拌过夜。使混合物冷却至室温,用水稀释。将所得混合物用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=1:1)纯化,以得到呈黄色固体的4-[2-氟-4-(甲氧基羰基)-5-甲基苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.5g,82%)。MS(ESI):m/z 353.10[MH^+]。

[1662] 步骤2-10:2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-7-甲基-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1663] 

[1664] 使用本实例的步骤1中制备的材料,按照步骤4-12,类似于化合物208制备标题化合物。将粗产物通过反向快速色谱法(柱,C18硅胶;流动相,MeCN/水,45%至65%梯度,在30分钟内;检测器,UV 254nm)纯化,以得到呈灰白色固体的2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-7-甲基-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-异丙基-2-氧代喹啉-3-基}羟基)-N-甲基乙酰胺(53mg,28%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(s,1H),8.85(s,1H),8.04-7.97(m,3H),7.71-7.67(m,2H),7.02(s,1H),6.89(d,J=7.4Hz,1H),5.31-5.03(m,2H),4.55(s,2H),4.40(d,J=16.9Hz,1H),4.24-4.12(m,4H),3.51(s,1H),3.21(m,2H),3.13(s,3H),2.85(s,2H),2.68(d,J=4.6Hz,3H),2.60-2.54(m,3H),2.44(m,4H),2.18(s,2H),1.98(s,3H),1.85-1.75(m,2H),1.57(m,6H),1.38(d,J=8.8Hz,2H),1.23(s,1H),0.91(m,1H);MS(ESI):m/z 913.50[MH^+]。

[1665] 蛋白质水平控制

[1666] 本说明书还提供了通过细胞控制蛋白质水平的方法。这基于本文所描述的化合物的使用,已知所述化合物与特定靶蛋白相互作用,使得靶蛋白的体内降解将引起生物系统中蛋白质的量的控制,优选地具有特定的治疗益处。

[1667] 以下实例用于辅助描述本公开,但不应被视为以任何方式限制本公开。

[1668] 本公开的具体实施例

[1669] 本公开涵盖可以包含在本文所描述的其它实施例中所述的特征的实施例。例如,

在适用的情况下,本文所描述的实施例还可以包含在任何其它实施例(例如,在实施例之前(precede)或之前(procede)的实施例)中所述的特征,包含在内或作为替代方案(例如,第八实施例可以包含在第一实施例中所述的特征,如所述举的,和/或第二至第七实施例中的任一项的特征)。作为进一步实例,除非语言另有指示,否则相互连贯的权利要求中的每一项还可以包含本文所描述的其它权利要求或实施例中的任一项中所述的特征。

[1670] 在某些实施例中,本说明书提供了以下示例性BCL6双官能分子(表1-4的化合物或化合物1-431),包含其盐、前药、多晶型物、类似物、衍生物和氘化形式。

[1671] 在本文所描述的任何方面或实施例中,如本文所描述的双官能化合物具有以下中的至少一者:PTM,其为选自表1-4的化合物(例如,选自示例性化合物1-431)的PTM;CLM,其为选自表1-4的化合物(例如,选自示例性化合物1-431);L,其为选自表1-4的化合物(例如,选自示例性化合物1-431)的L;和其组合。

[1672] 实例

[1673] 蛋白质合成。按照制造商的说明,通过用GS63525 pET24a-His-SUMO-TEV-BCLm-Avitag质粒转化英杰公司(Invitrogen)One Shot细胞来表达BCL6蛋白。此外,将最终浓度为50μM的生物素和最终浓度为1mM的IPTG添加到培养物中,并在室温下振荡过夜。

[1674] BCL6 TR-FRET方案

[1675] 测定缓冲液A:50mM HEPES pH 7.5,125mM NaCl,0.01% TritonX。

[1676] 测定缓冲液B(新鲜制备):缓冲液A+1mM谷胱甘肽(或0.5mM DTT)。

[1677] 测定缓冲液C(新鲜制备):缓冲液B+0.03% BSA。

[1678] 黑色Proxy板,96孔。

[1679] 15μl最终反应体积(BCoR-Cy5 100nM,SA-Eu 2nM,BCL6-avitag 2nM)。

[1680] 134μM BCL6-Avitag-生物素储备液:通过将2μl的BCL6-Avitag-生物素添加到31.5ml缓冲液C中新鲜制备。

[1681] 含1mM BCoR-Cy5肽(LifeTein公司(LifeTein))储备液的二甲基甲酰胺(DMF)。

[1682] 300nM BCoR-Cy5工作储备液:通过将4.5μl的1mM BCoR-Cy5肽储备液添加到15ml缓冲液B中新鲜制备。

[1683] 10μM Eu-链霉亲和素(Lance Eu-W1024链霉亲和素,珀金埃尔默(PerkinElmer))储备溶液。

[1684] 6nM Eu-链霉亲和素工作储备液:通过将9μl Eu-链霉亲和素储备溶液添加到15ml缓冲液A中新鲜制备。

[1685] 将化合物稀释至10mM。将二十微升的DMSO等分到微量滴定板的每个孔中。从10mM化合物储备液中,将8.7ul等分到20ul DMSO中,并进行3倍系列稀释(12pt 3-0.01μM滴定板,96孔,100% DMSO)。将来自滴定板孔的五μl等分到45μl Buff C(中间稀释板,10% DMSO)中。

[1686] 将1.5μl化合物滴定到384孔板中,一式两份,并将3.5μl[8.5nM]BCL6生物蛋白点到每个孔中。将板短暂混合,离心,并在室温下温育30分钟。

[1687] 将14ml的BCoR-Cy5[300nM]与14ml[6nM]Eu-链霉亲和素混合。将10μl BCoR-Cy5/SA-Eu(1:1)混合物点到每个孔中。将板温育2小时,并且然后在Envision读板器上读取。

[1688] BCL6高含量成像的免疫荧光方案

[1689] 将T47D细胞接种在96孔黑色/透明底板中的100μl体积的RPMI1640-10％ FBS中，用于粘附系(康宁(Corning)#3904)。

[1690] 第1天.将T47D乳腺癌上皮细胞以一定的密度接种，使得终点处的汇合为约70％-90％。在添加示例性双功能降解化合物之前一天的早上，以7K/0.1ml/孔接种细胞。

[1691] 化合物处理

[1692] 第2天.在DMSO中制备示例性双官能化合物的11点3倍连续稀释液，并将适当体积等分到细胞生长培养基中，以产生2倍最终浓度的示例性双官能化合物。将等体积(0.1ml)的2倍示例性双官能化合物/培养基混合物添加到先前铺板的细胞中，使水性细胞生长培养基中的最终最高浓度为0.1μM或1μM。在37℃、5％ CO_2下温育3天。

[1693] 第5天免疫荧光.丢弃细胞培养基。用200μl室温磷酸盐缓冲盐水(PBS)冲洗各孔。使用1倍PBS，从16％ PFA(电子显微镜科学公司(Electron Microscopy Sciences)#15710)制备4％多聚甲醛(PFA)。向每个孔中添加五十μl的4％ PF，并在室温下温育15分钟，以固定细胞。吸取PFA，并将细胞用PBS(200μl)洗涤两次。

[1694] 使用10％triton X-100储备液制备含0.1％ Triton X-100的PBS。通过向每个孔中添加100μl含0.1％ Triton X-100的PBS使细胞透化并在室温下温育15分钟来使细胞透化。将细胞用PBS洗涤两次。

[1695] 制备3％ BSA/PBS(从含赛默飞世尔公司(Thermofisher)#37515阻断剂BSA的TBS，10％)，并向每个孔中添加100ul。将细胞在室温下温育至少1小时。

[1696] 使用阻断剂BSA/PBS制备1％ BSA/PBS，并从孔中去除3％ BSA/PBS。

[1697] 对于无一级抗体对照，添加50μl 1％ BSA/PBS。

[1698] 使用阻断剂BSA/PBS在1％ BSA/PBS中以1:300稀释一级抗体(BCL6Rb Ab，CST-14895，细胞信号传导公司(Cell Signaling))。

[1699] 将五十μl一级抗体添加到所有剩余的孔(即，除一级抗体对照之外的所有孔)中，并将细胞在4℃下温育过夜，同时进行缓慢轨道移动。

[1700] 第6天.去除孔中的内容物，并将细胞用200ul PBS洗涤四次。使用含阻断剂BSA的PBS制备1％ BSA/PBS。

[1701] 稀释的二级抗体山羊抗Rb IgG Alexa-488 1:1000和含细胞掩蔽-Alexa-647 1:3000的1％ BSA/PBS在同一混合物中。将50μl添加到每个孔中并在室温下在黑暗中温育1小时。

[1702] 将细胞用200μl PBS洗涤三次，并且然后用1μg/mL的100μl Hoechst染料(20mM储备液)温育10分钟，以将细胞核染色。然后将孔用200μlPBS洗涤，并将100ul PBS添加到每个孔中，并用不透明塑料盖将板覆盖。将板储存在4℃下，并覆盖在铝箔中，直到成像为止。

[1703] 在读取之前，将板平衡至室温。在成像之前，立即用70％异丙醇擦拭板的底部。

[1704] 成像：

[1705] 10倍，4个场/孔，包含分析方案中的顶帽平滑处理(Top hat smoothing)。供应品/试剂：

[1706] 16％多聚甲醛：电子显微镜科学公司#15710

[1707] Hoechst：赛默飞世尔公司#62249

[1708] 含阻断剂BSA的PBS，10％：赛默飞世尔公司#37515

[1709] 含阻断剂BSA的TBS,10%:赛默飞世尔公司#37520

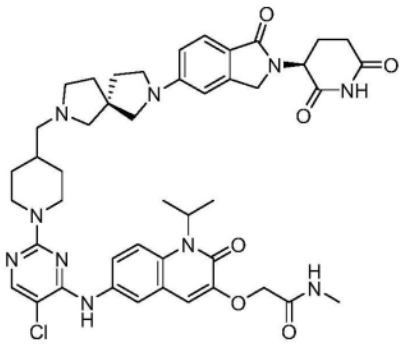
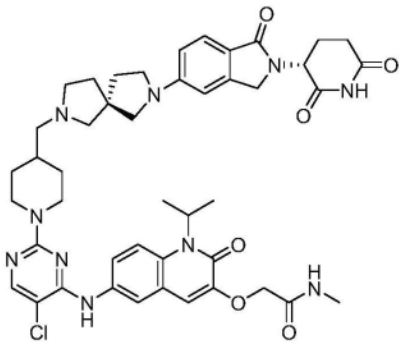
[1710] 山羊抗兔或小鼠AlexaFluor-488:赛默飞世尔公司#A11008

[1711] 细胞掩蔽深红色AlexaFluor-647:赛默飞世尔公司#C10046

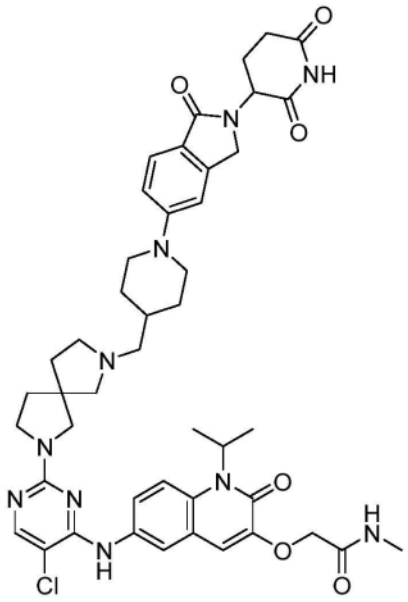
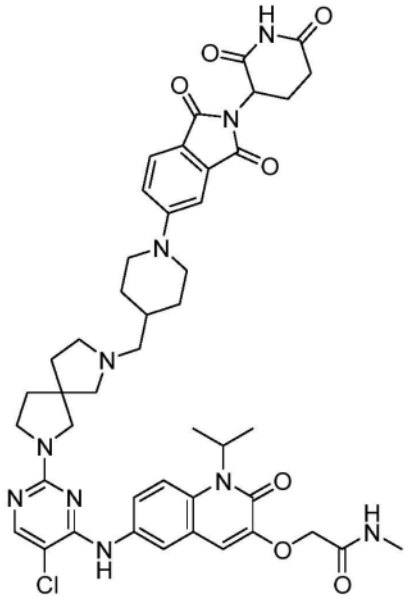
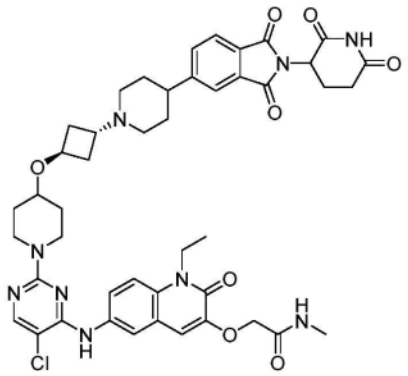
[1712] 洗涤缓冲液,PBS:20倍PBS,赛默飞世尔公司

[1713] 表1:本公开的示例性双官能化合物

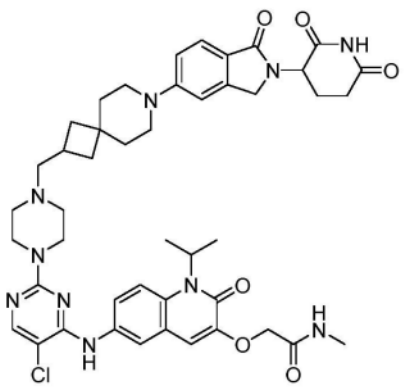
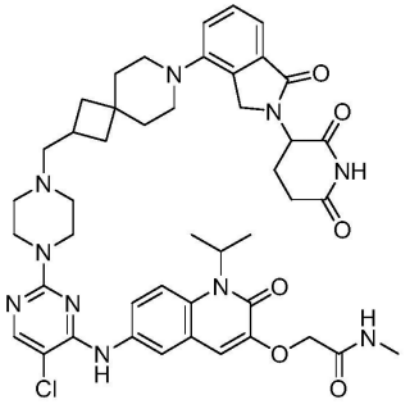
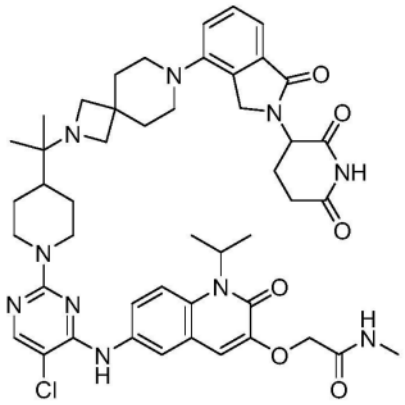
[1714]

化合物编号	母体分子结构	IUPAC 名称
1		2-[(6-{[5-氯-2-(4-{[(5S)-7-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基]甲基}哌啶-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺
2		2-[(6-{[5-氯-2-(4-{[(5S)-7-{2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基]甲基}哌啶-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺

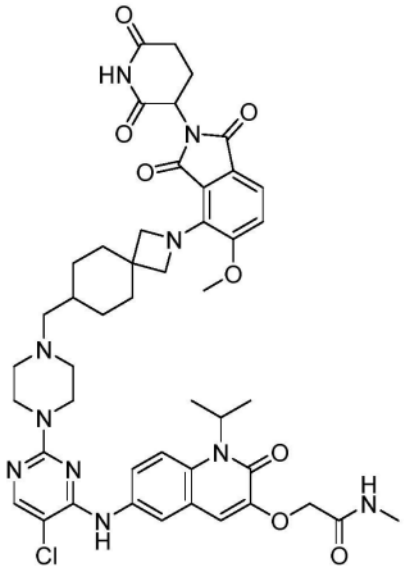
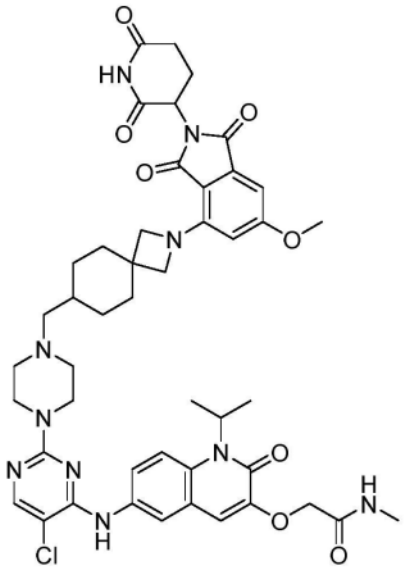
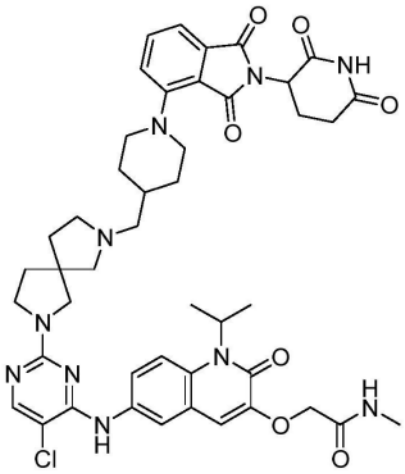
[1715]

3		2-{[6-({5-氯-2-[7-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
4		2-{[6-({5-氯-2-[7-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
5		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-乙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

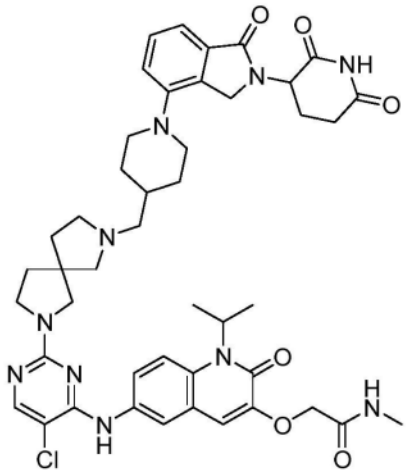
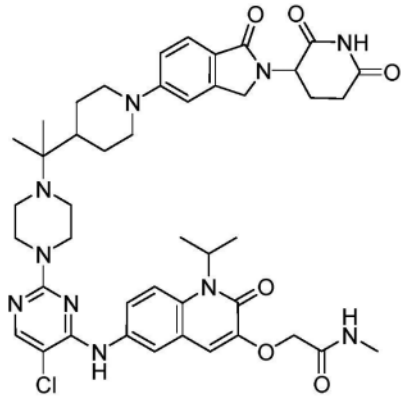
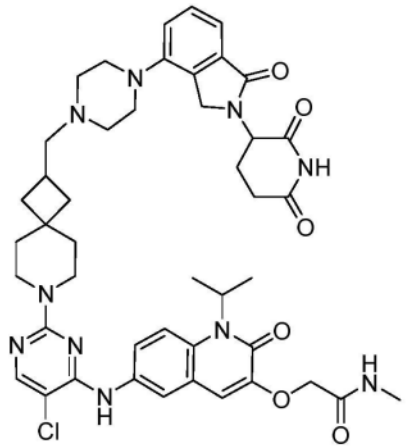
[1716]

6		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
7		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
8		2-{[6-({5-氯-2-[4-(2-{7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}丙-2-基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

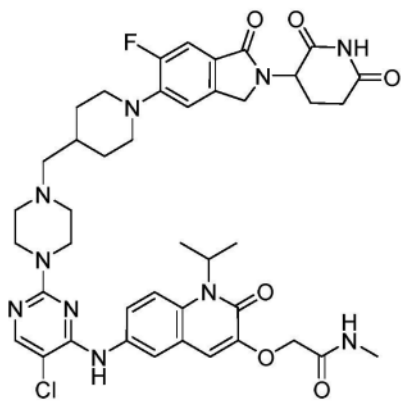
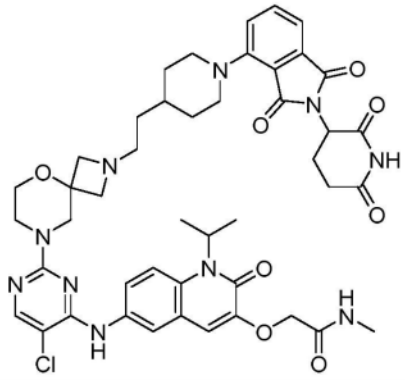
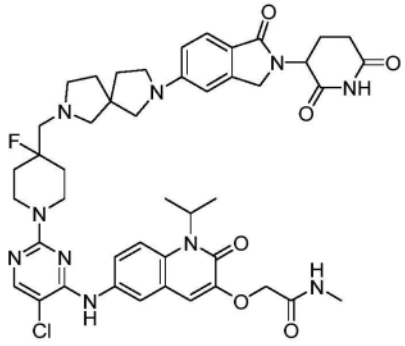
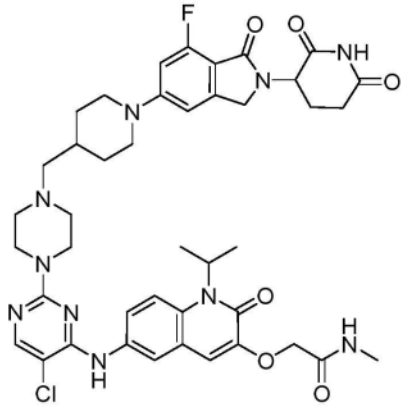
[1717]

9		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-甲氧基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
10		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-甲氧基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
11		2-{[6-({5-氯-2-[7-({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]哌啶-4-基}甲基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

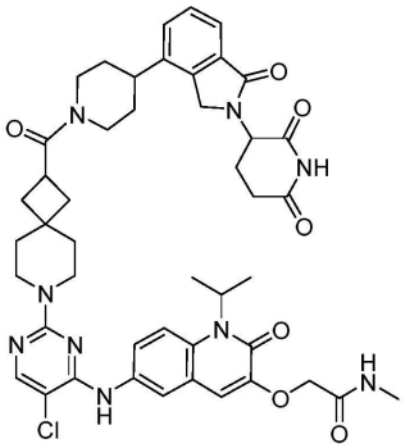
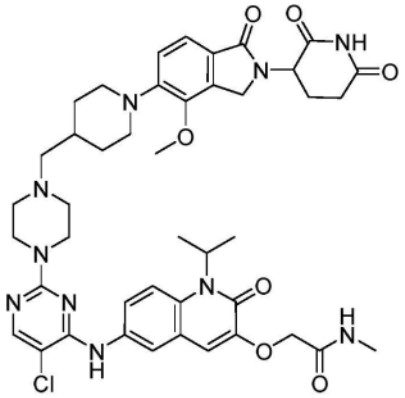
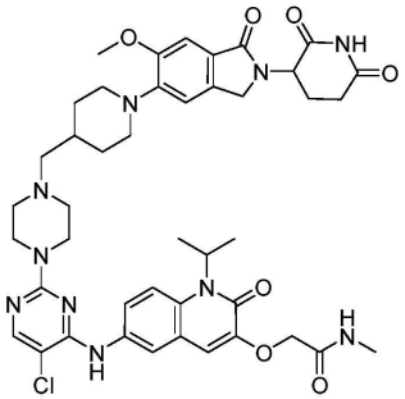
[1718]

12		2-{[6-({5-氯-2-[7-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}甲基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
13		2-{[6-({5-氯-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}丙-2-基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
14		2-{[6-({5-氯-2-[2-({4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌嗪-1-基}甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

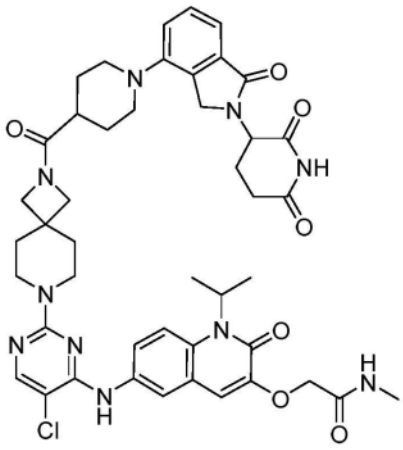
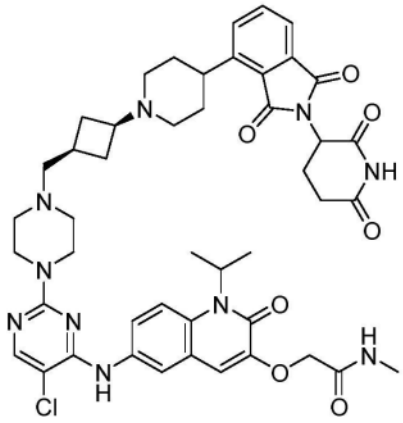
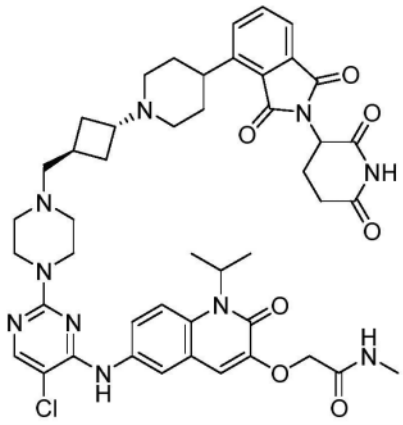
[1719]

15		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[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]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
16		
17		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
18		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

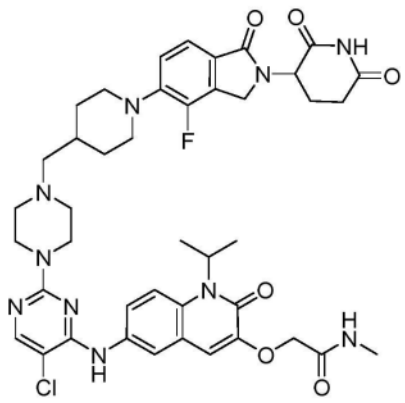
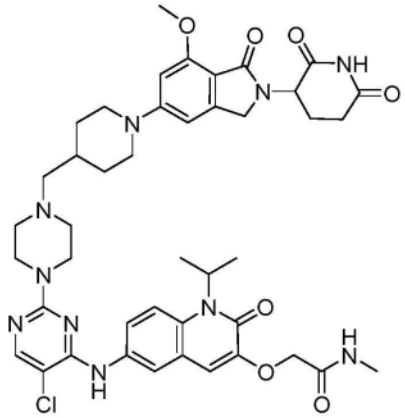
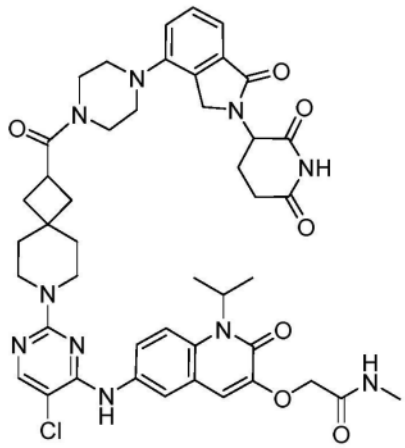
[1720]

19		2-[(6-{[5-氯-2-(2-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-1-羰基}-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺
20		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
21		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

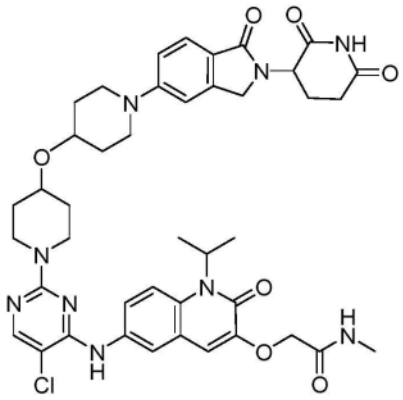
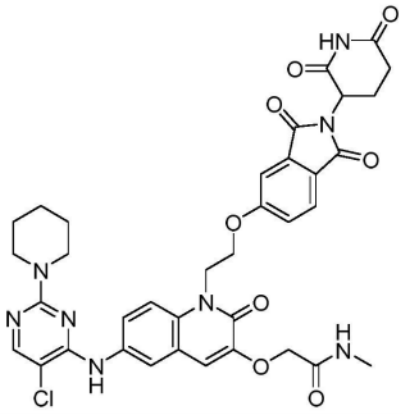
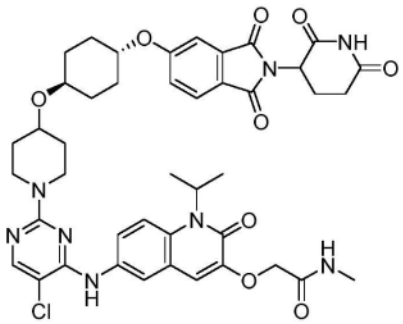
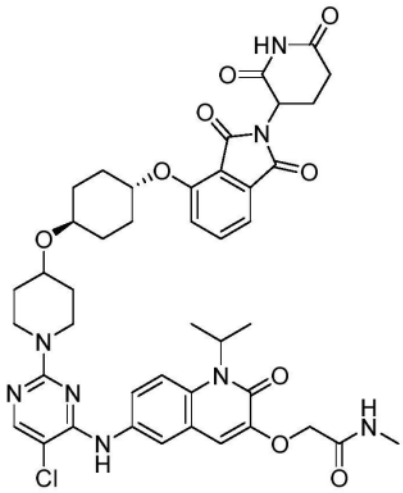
[1721]

22		2-[(6-{[5-氯-2-(2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-羰基}-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺
23		2-[(6-{[5-氯-2-(4-{[(1s,3s)-3-{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]哌啶-1-基}环丁基]甲基}哌嗪-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺
24		2-[(6-{[5-氯-2-(4-{[(1r,3r)-3-{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]哌啶-1-基}环丁基]甲基}哌嗪-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺

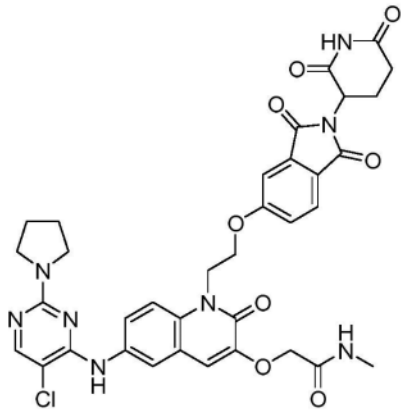
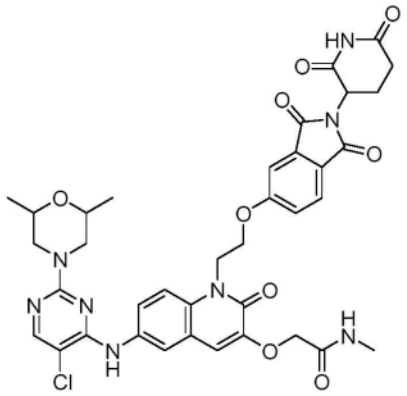
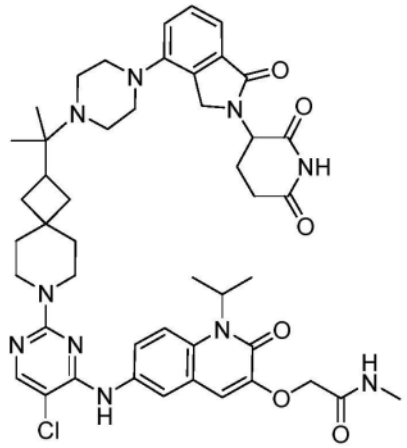
[1722]

25		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
26		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
27		2-[(6-{[5-氯-2-(2-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌嗪-1-羰基}-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺

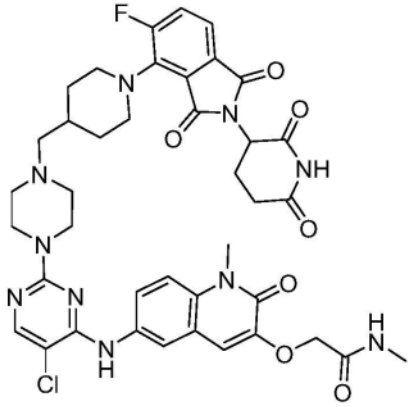
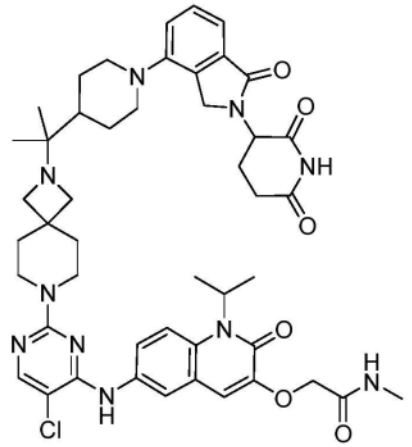
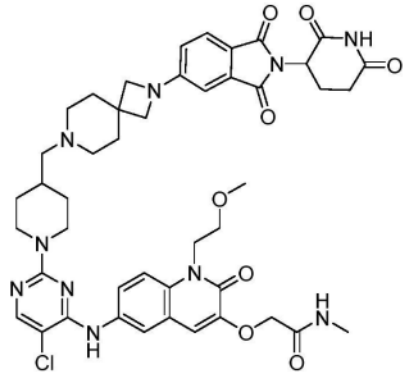
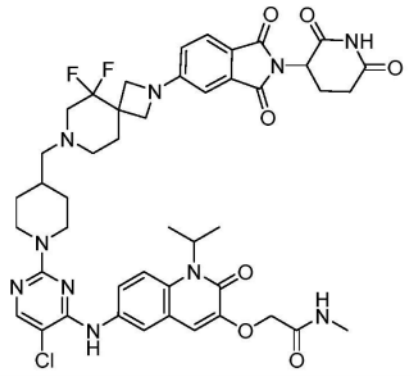
[1723]

28		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
29		2-[(6-{[5-氯-2-(哌啶-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-1-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺
30		2-[(6-{[5-氯-2-(4-{[(1r,4r)-4-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}环己基]氧基}哌啶-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺
31		2-[(6-{[5-氯-2-(4-{[(1r,4r)-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]氧基}环己基]氧基}哌啶-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺

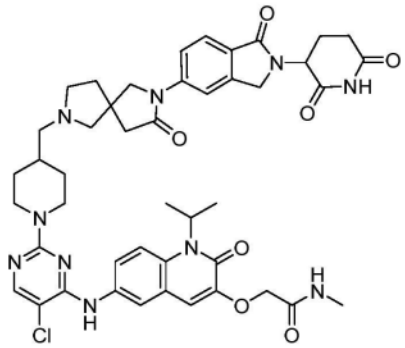
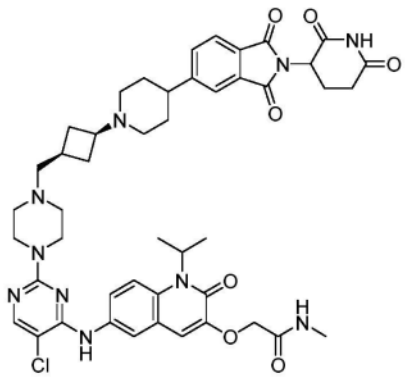
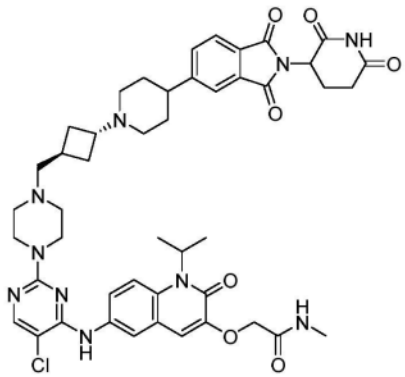
[1724]

32		2-[(6-{[5-氯-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-1-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺
33		2-[(6-{[5-氯-2-(2,6-二甲基吗啉-4-基)嘧啶-4-基]氨基}-1-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺
34		2-{[6-({5-氯-2-[2-(2-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌嗪-1-基}丙-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

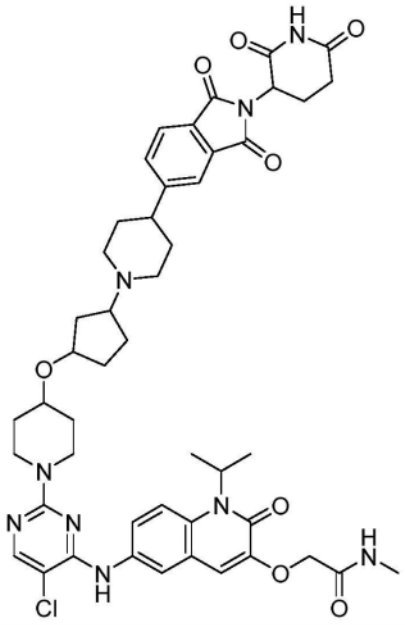
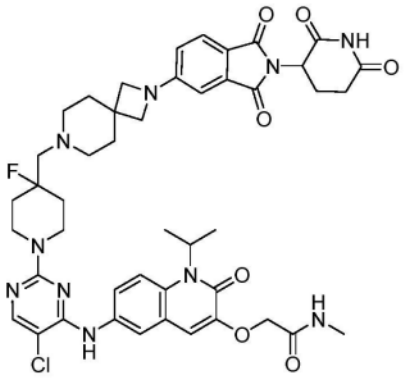
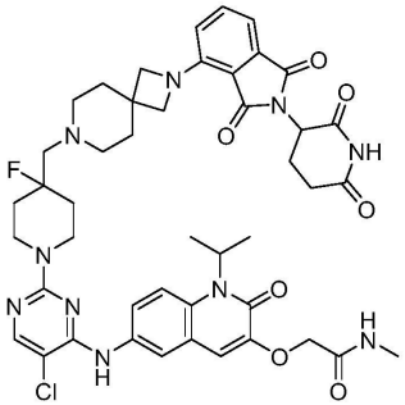
[1725]

35		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
36		2-{[6-({5-氯-2-[2-(2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}丙-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
37		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
38		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

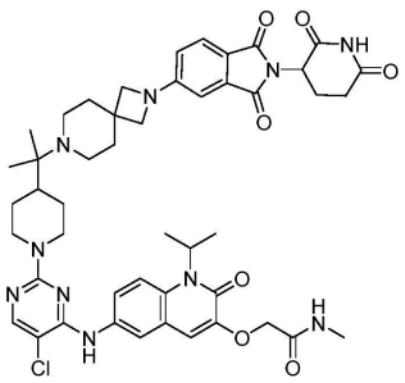
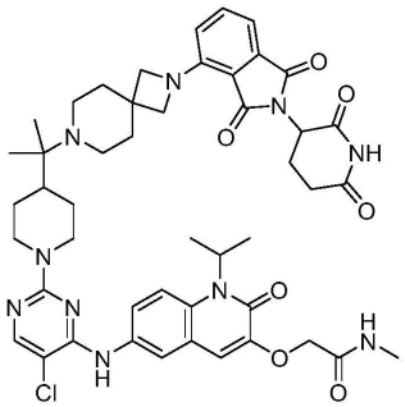
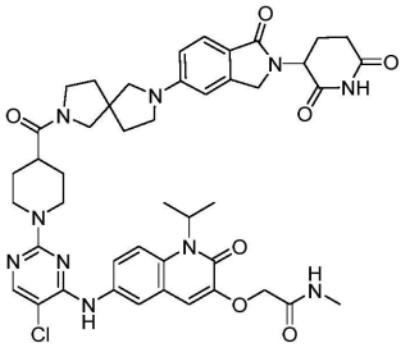
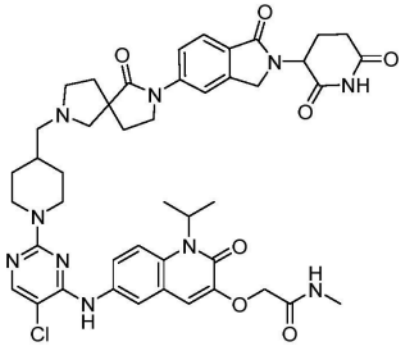
[1726]

39		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-8-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
40		2-[(6-{[5-氯-2-(4-{[(1s,3s)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁基]甲基}哌嗪-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺
41		2-[(6-{[5-氯-2-(4-{[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁基]甲基}哌嗪-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺

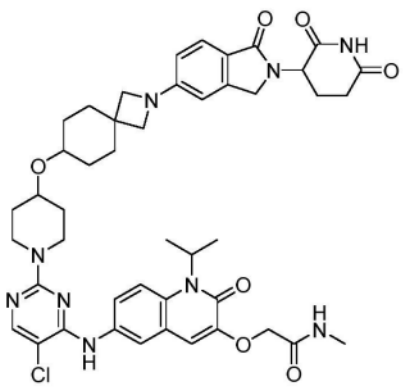
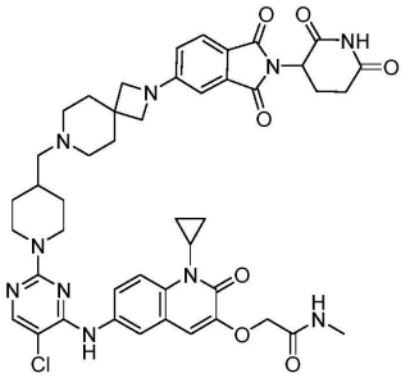
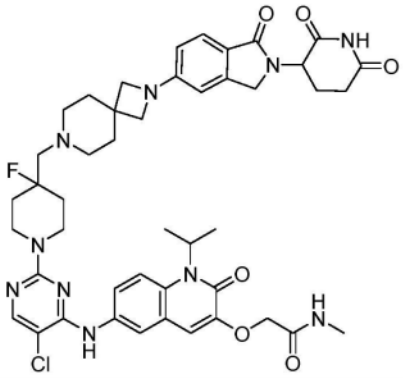
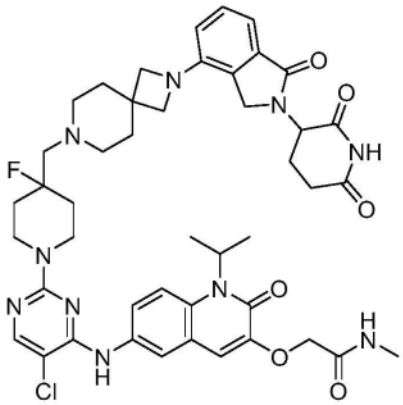
[1727]

42		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环戊基)氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
43		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
44		2-{[6-({5-氯-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]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

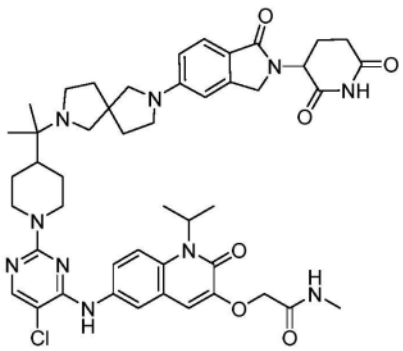
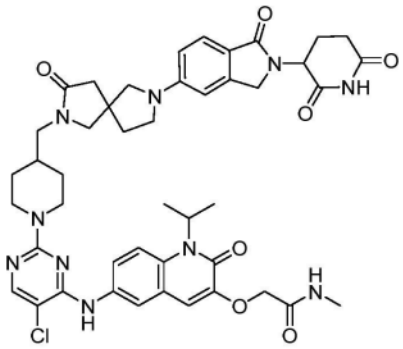
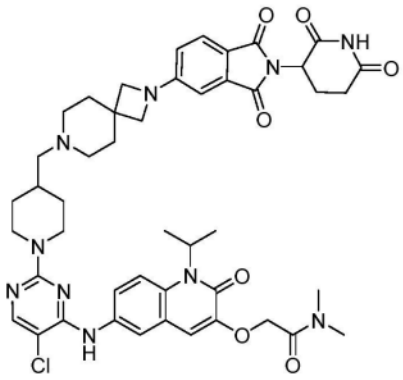
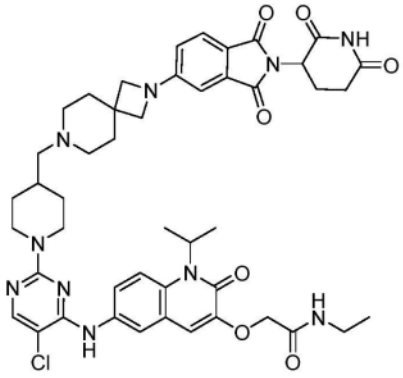
[1728]

45		2-{[6-({5-氯-2-[4-(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-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}丙-2-基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
46		2-{[6-({5-氯-2-[4-(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]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}丙-2-基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
47		2-[(6-{[5-氯-2-(4-{7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-羰基}哌啶-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺
48		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

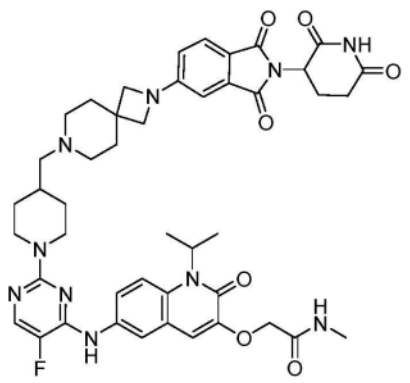
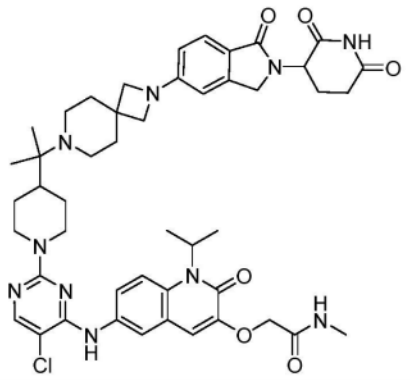
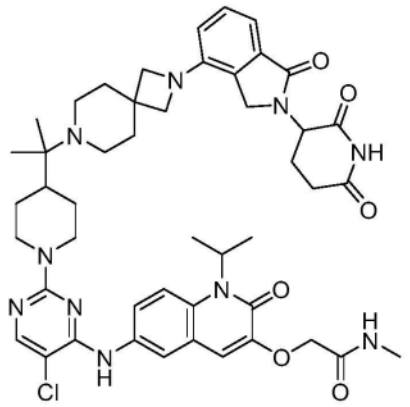
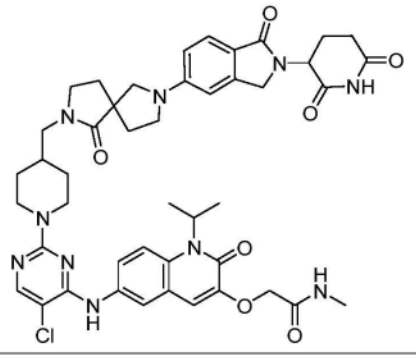
[1729]

49		2-{[6-({5-氯-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]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}氧基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
50		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-环丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
51		2-{[6-({5-氯-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]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
52		2-{[6-({5-氯-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]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

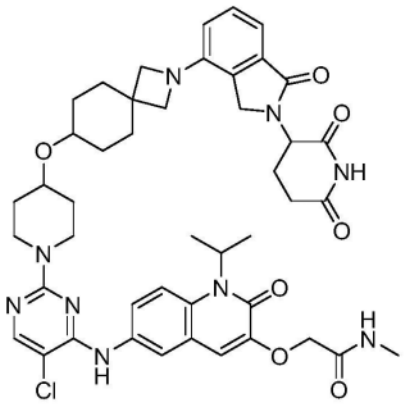
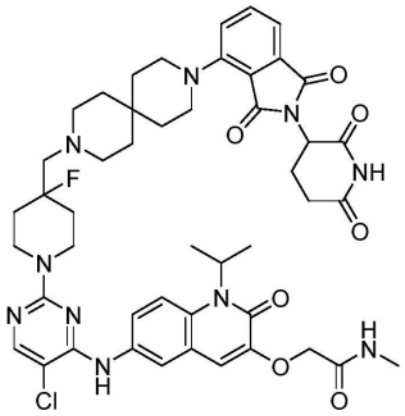
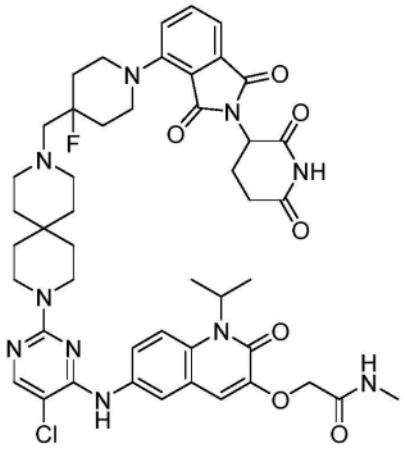
[1730]

53		2-{[6-({5-氯-2-[4-(2-{7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基}丙-2-基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
54		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
55		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N,N-二甲基乙酰胺
56		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-乙基乙酰胺

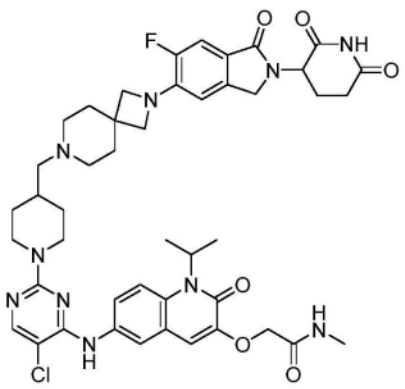
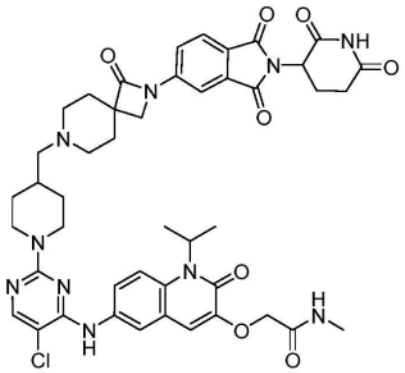
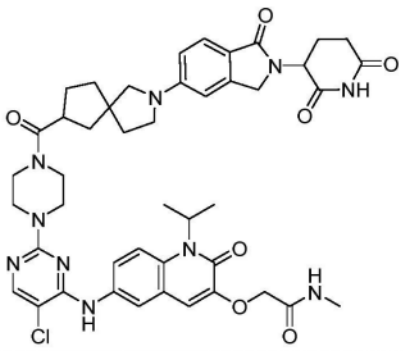
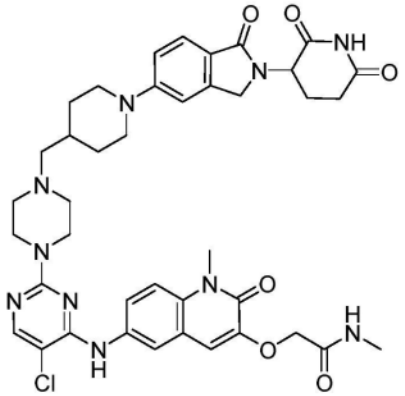
[1731]

57		2-{[6-({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-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]-5-氟嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
58		2-{[6-({5-氯-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}丙-2-基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
59		2-{[6-({5-氯-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}丙-2-基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
60		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

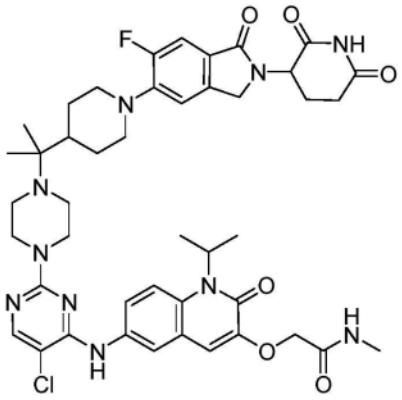
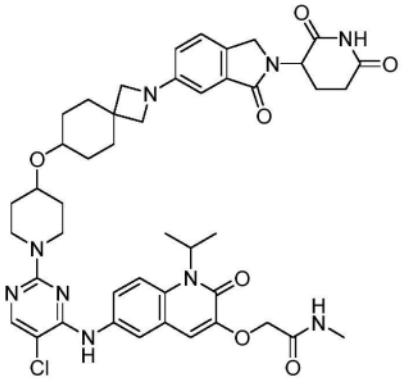
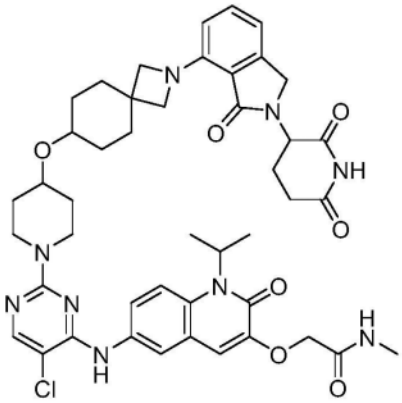
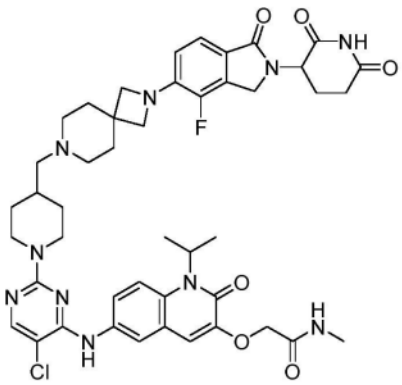
[1732]

61		2-{[6-({5-氯-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]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}氧基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
62		2-{[6-({5-氯-2-[4-({9-[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]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
63		2-{[6-({5-氯-2-[9-({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]-4-氟哌啶-4-基}甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

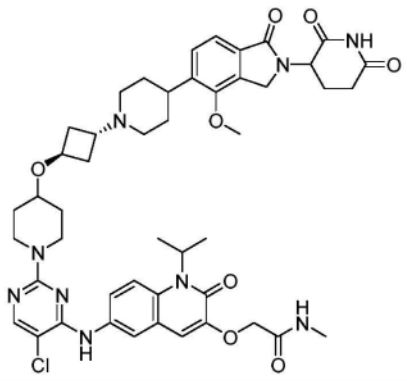
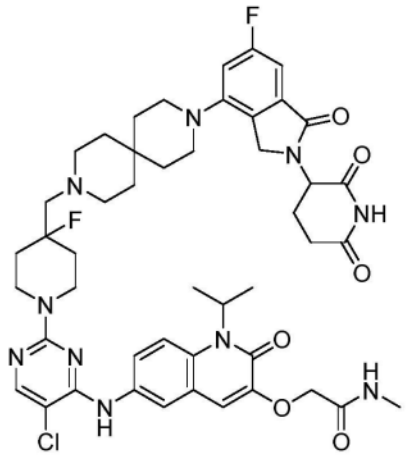
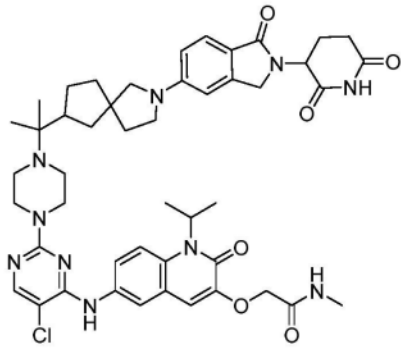
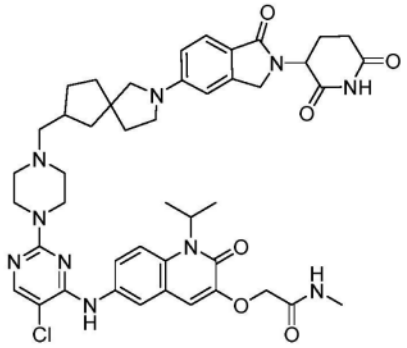
[1733]

64		2-{[6-({5-氯-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]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
65		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
66		2-[(6-{[5-氯-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]-2-氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基}哌嗪-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺
67		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

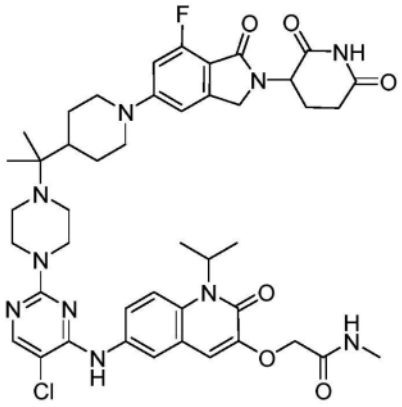
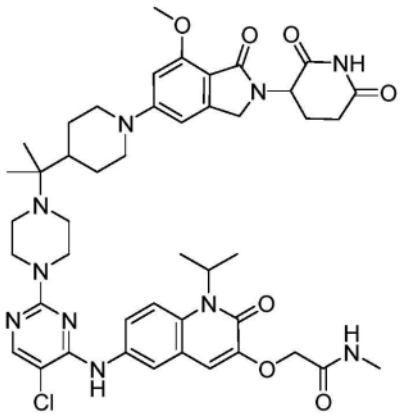
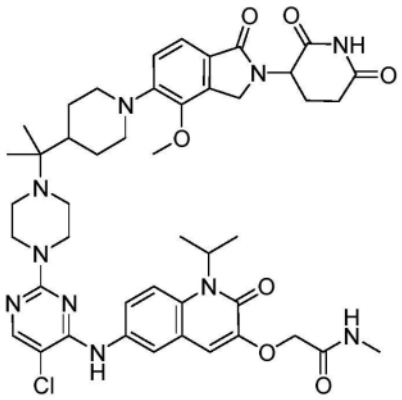
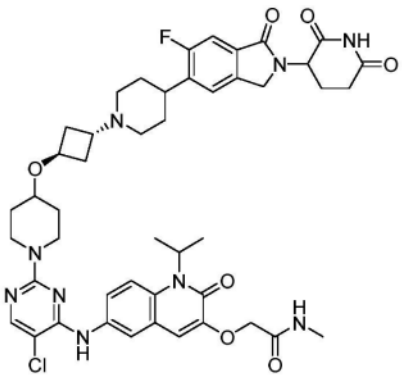
[1734]

68		2-{[6-({5-氯-2-[4-(2-{1-[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]哌啶-4-基}丙-2-基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
69		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}氧基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
70		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}氧基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
71		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

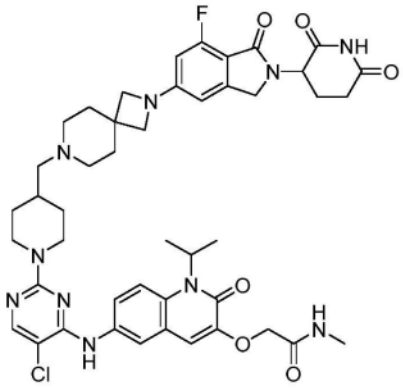
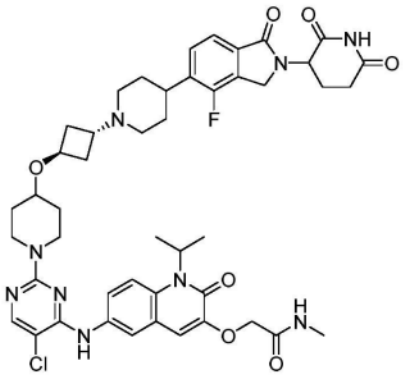
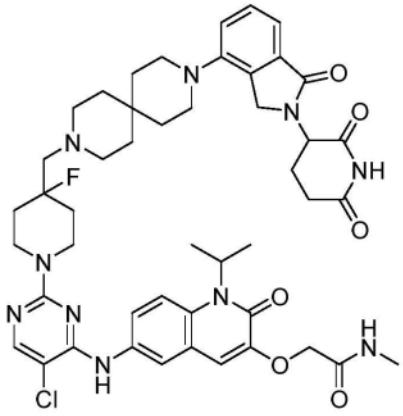
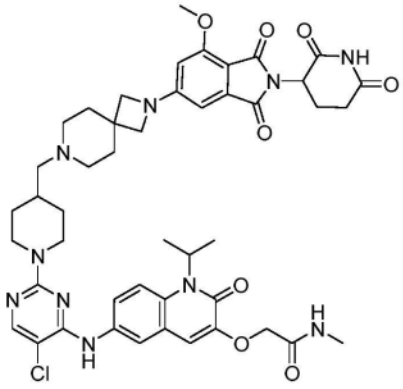
[1735]

72		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
73		2-{[6-({5-氯-2-[4-({9-[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]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
74		2-{[6-({5-氯-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2-氮杂螺[4.4]壬-7-基}丙-2-基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
75		2-{[6-({5-氯-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]-2-氮杂螺[4.4]壬-7-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

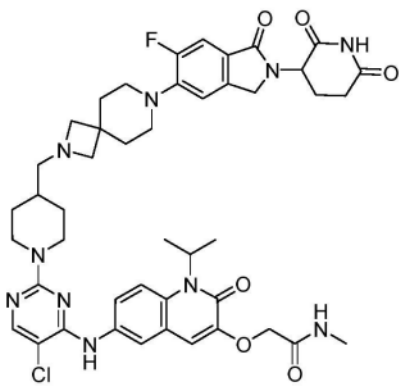
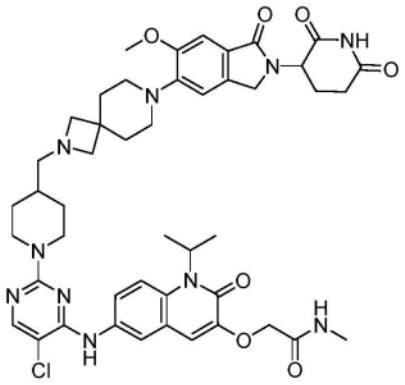
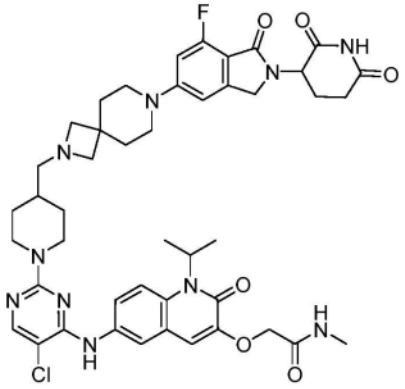
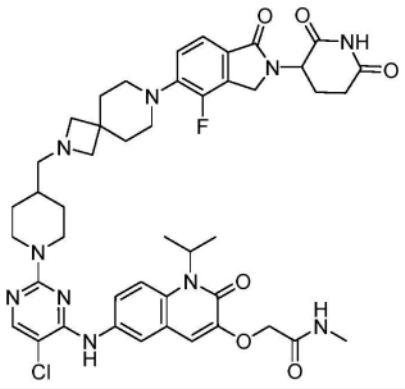
[1736]

76		2-{[6-({5-氯-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}丙-2-基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
77		2-{[6-({5-氯-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}丙-2-基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
78		2-{[6-({5-氯-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}丙-2-基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
79		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[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]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

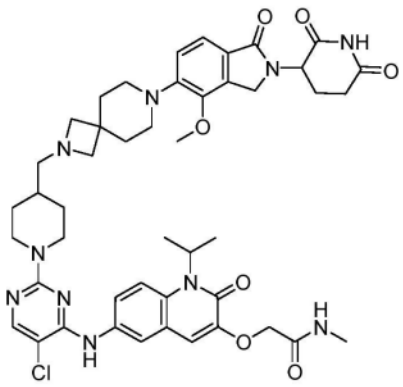
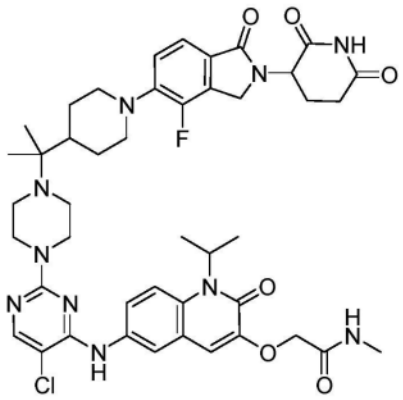
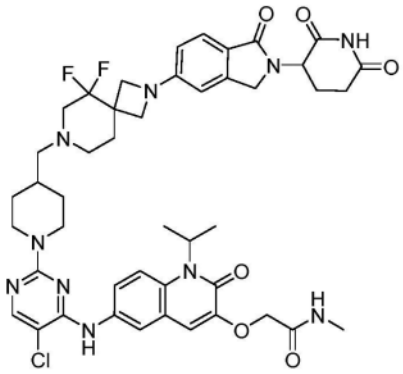
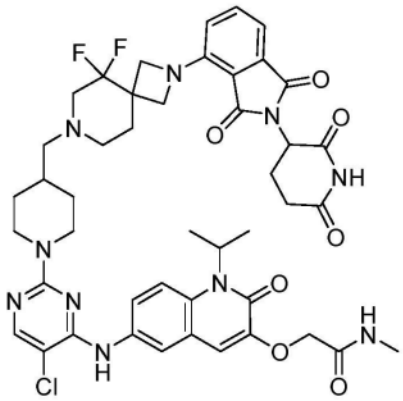
[1737]

80		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
81		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
82		2-{[6-({5-氯-2-[4-({9-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
83		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲氧基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

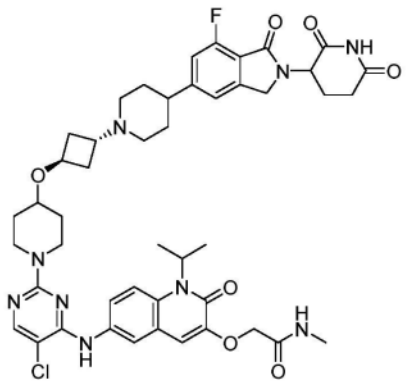
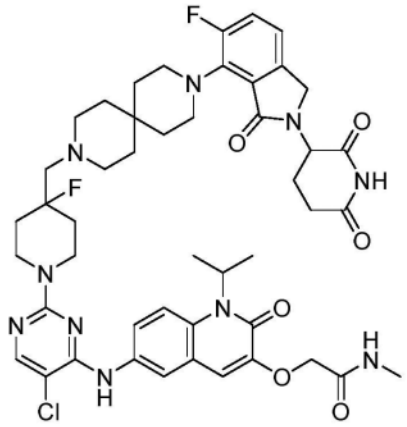
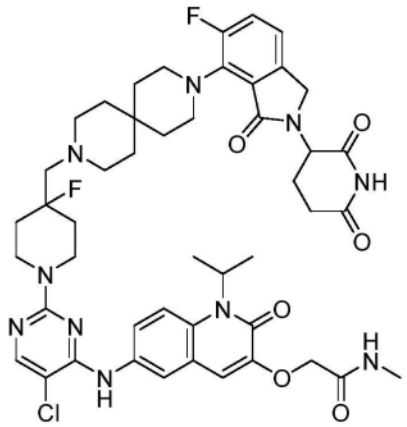
[1738]

84		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[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]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
85		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
86		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
87		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

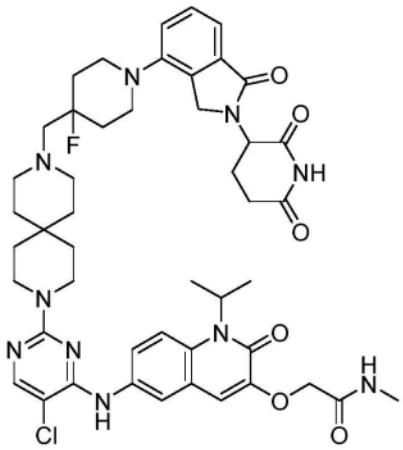
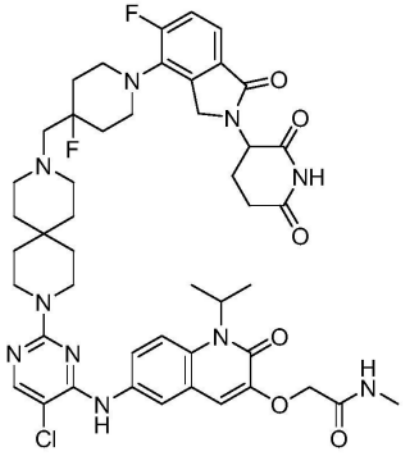
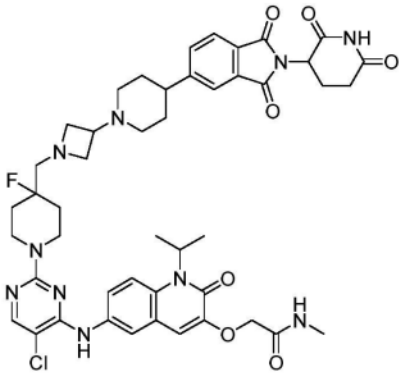
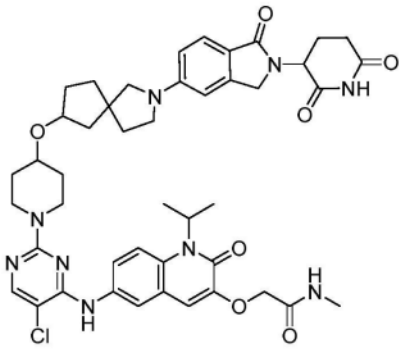
[1739]

88		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
89		2-{[6-({5-氯-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}丙-2-基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
90		2-{[6-({5-氯-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]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
91		2-{[6-({5-氯-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]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

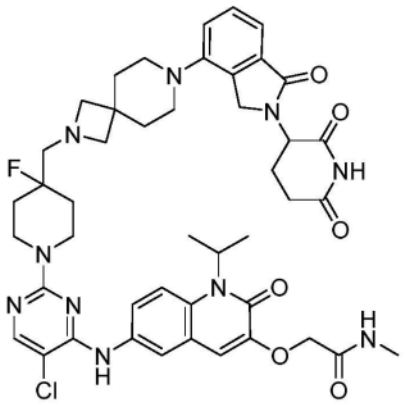
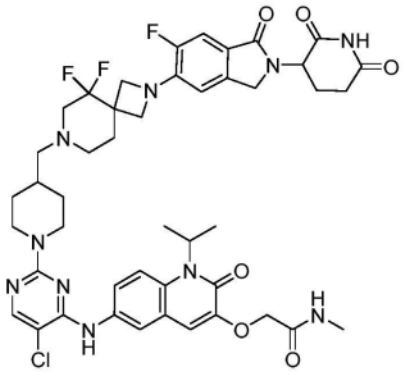
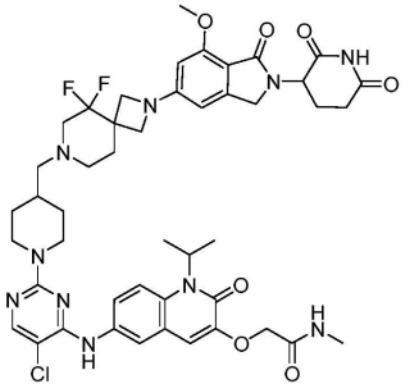
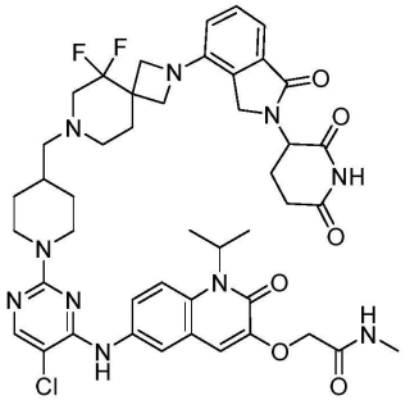
[1740]

92		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
93		2-{[6-({5-氯-2-[4-({9-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
94		2-{[6-({5-氯-2-[4-({9-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

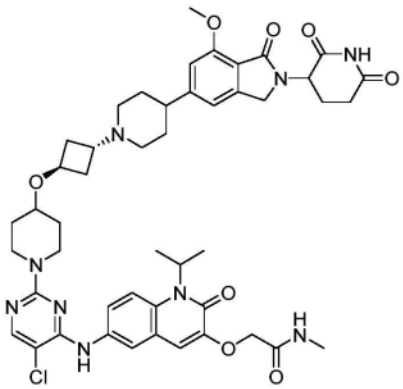
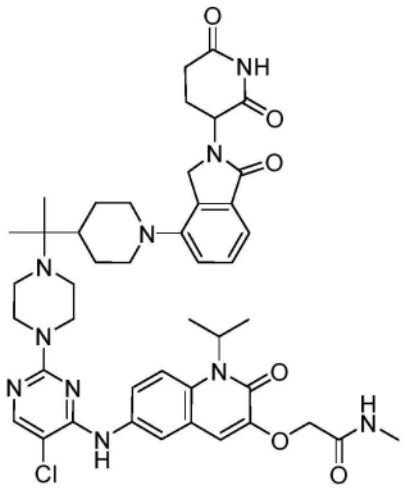
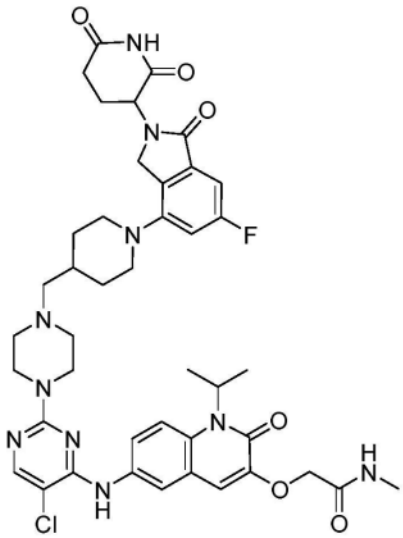
[1741]

95		2-{[6-({5-氯-2-[9-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-4-氟哌啶-4-基}甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
96		2-{[6-({5-氯-2-[9-({1-[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]-4-氟哌啶-4-基}甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
97		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}氮杂环丁烷-1-基)甲基]-4-氟哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
98		2-{[6-({5-氯-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]-2-氮杂螺[4.4]壬-7-基}氧基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

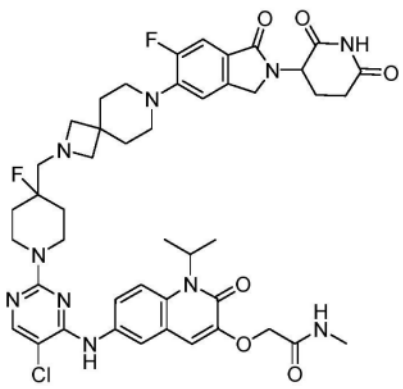
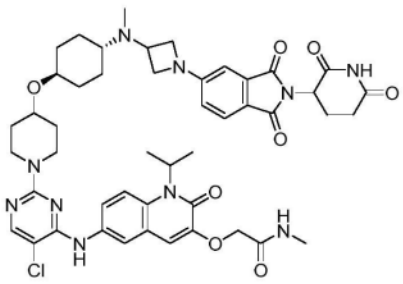
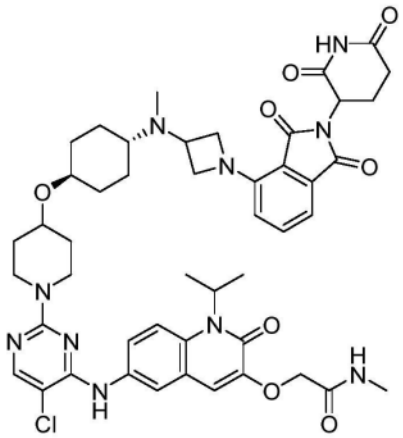
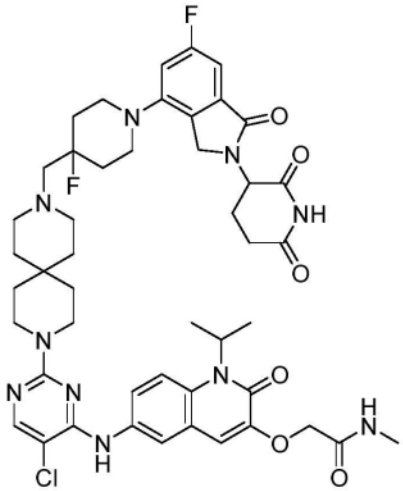
[1742]

99		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
100		2-{[6-({5-氯-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]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
101		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
102		2-{[6-({5-氯-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]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

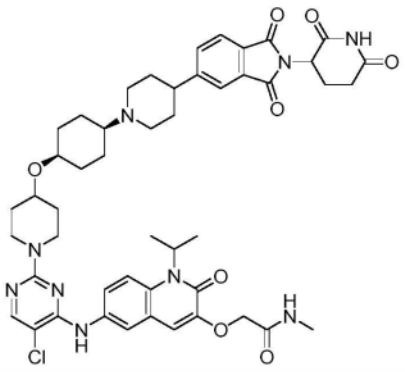
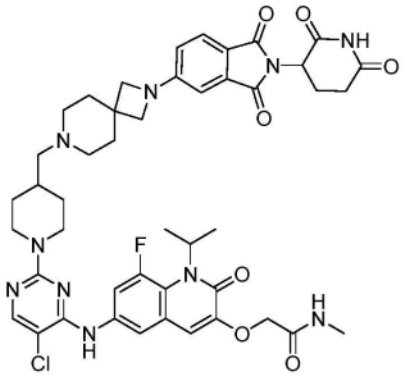
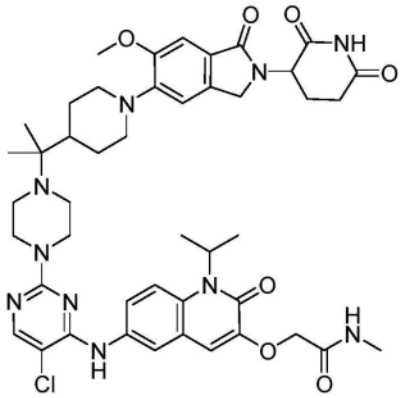
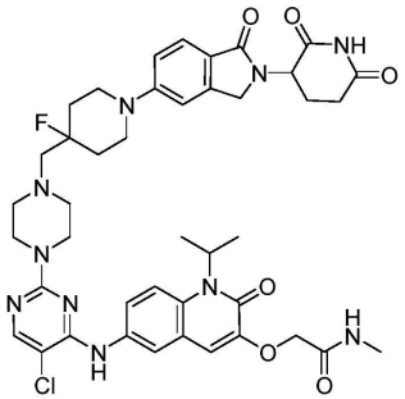
[1743]

103		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
104		2-{[6-({5-氯-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}丙-2-基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
105		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[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]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

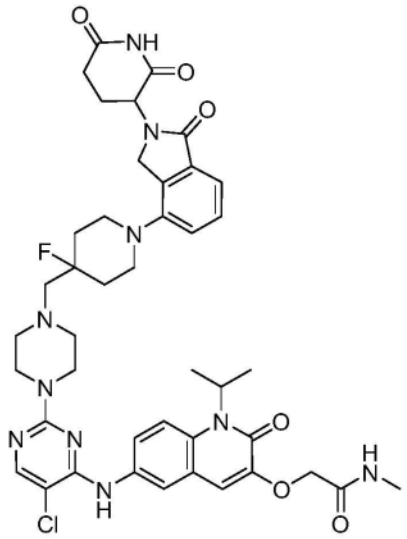
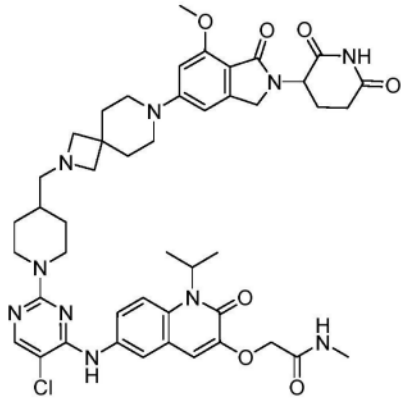
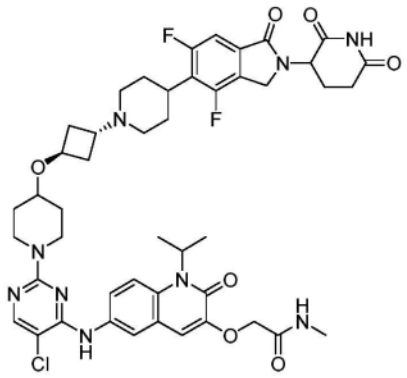
[1744]

106		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[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]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
107		2-[(6-{[5-氯-2-(4-{[(1r,4r)-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-5-基]氮杂环丁烷-3-基}(甲基)氨基)环己基]氧基}哌啶-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺
108		2-[(6-{[5-氯-2-(4-{[(1r,4r)-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]氮杂环丁烷-3-基}(甲基)氨基)环己基]氧基}哌啶-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺
109		2-{[6-({5-氯-2-[9-({1-[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]-4-氟哌啶-4-基}甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

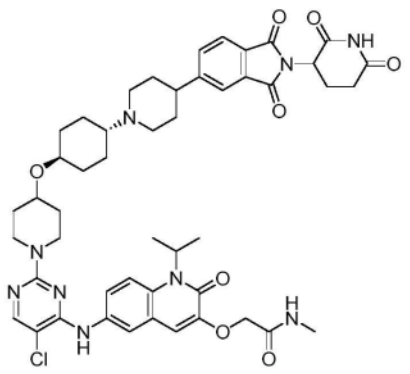
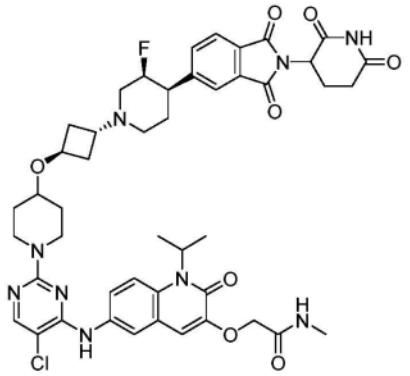
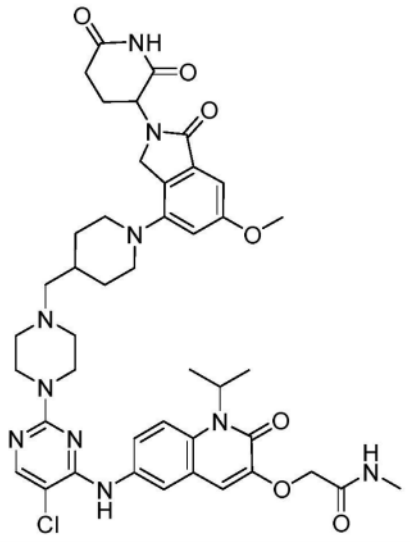
[1745]

110		2-[(6-{[5-氯-2-(4-{[(1s,4s)-4-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环己基]氧基}哌啶-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺
111		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-8-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
112		2-{[6-({5-氯-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}丙-2-基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
113		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-4-氟哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

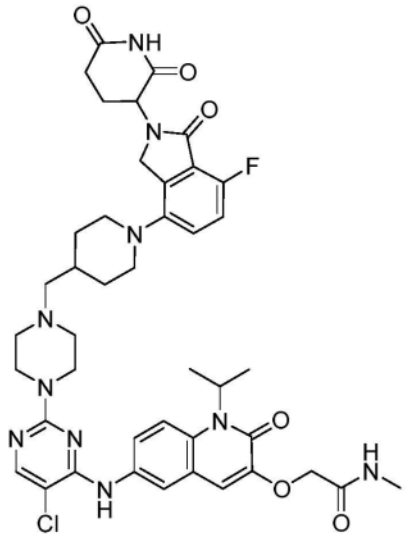
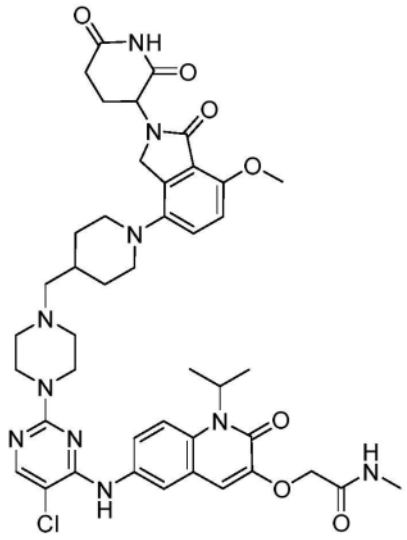
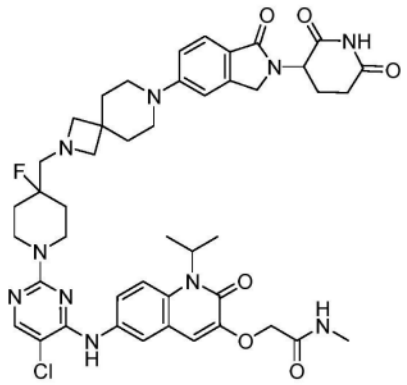
[1746]

114		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-4-氟哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
115		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
116		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4,6-二氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

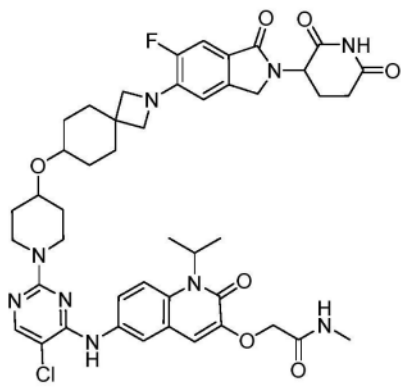
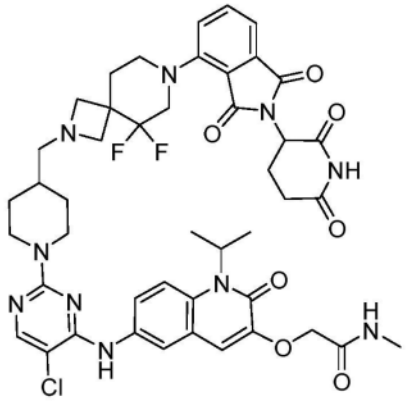
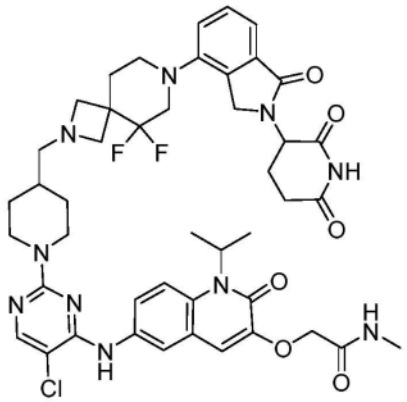
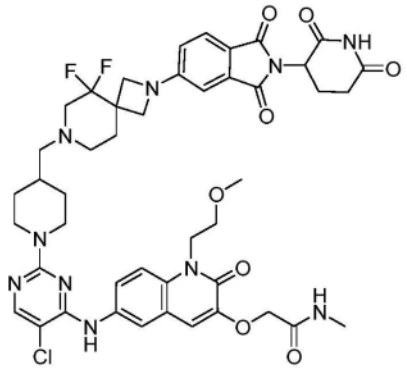
[1747]

117		2-[(6-{[5-氯-2-(4-{[(1r,4r)-4-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环己基]氧基}哌啶-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺
118		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-氟哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
119		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

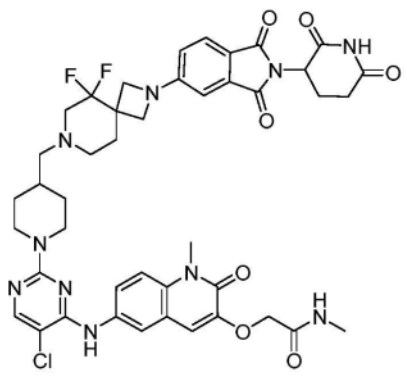
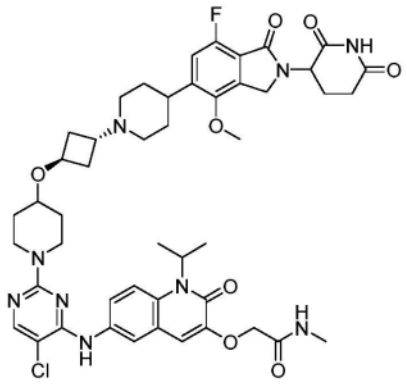
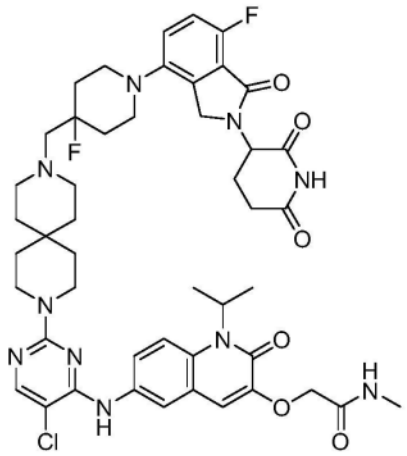
[1748]

120		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
121		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
122		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

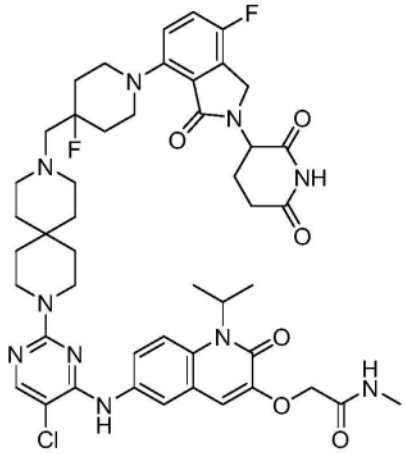
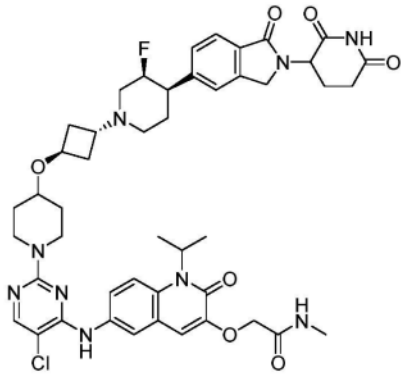
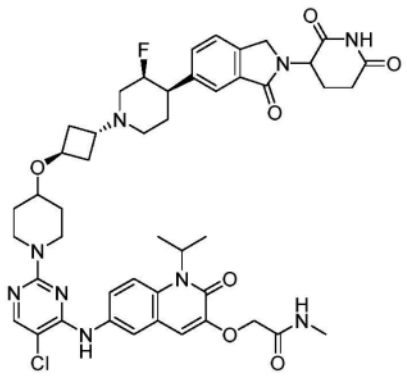
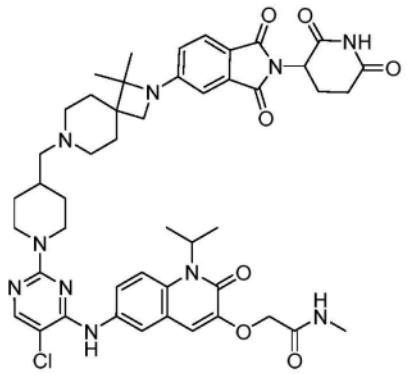
[1749]

123		2-{[6-({5-氯-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]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}氧基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
124		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[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]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
125		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
126		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

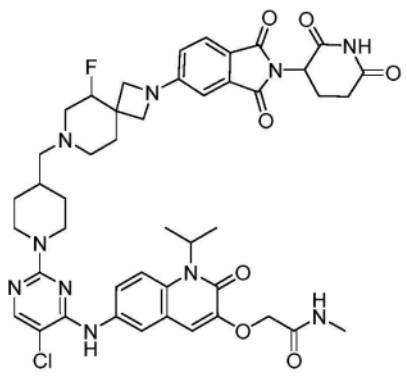
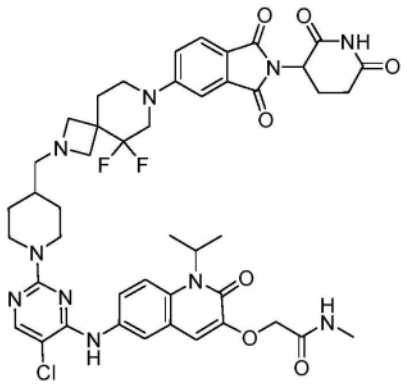
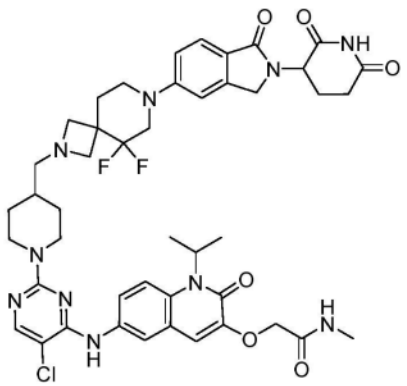
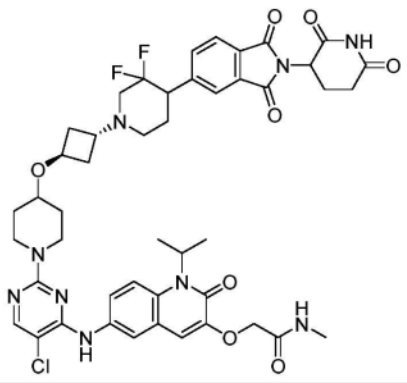
[1750]

127		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
128		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-4-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
129		2-{[6-({5-氯-2-[9-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-4-氟哌啶-4-基}甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

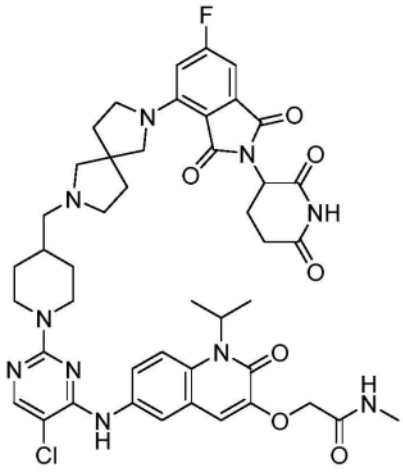
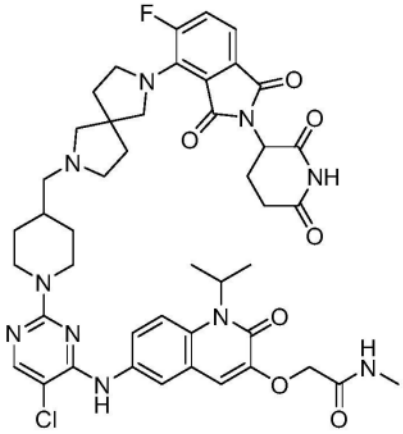
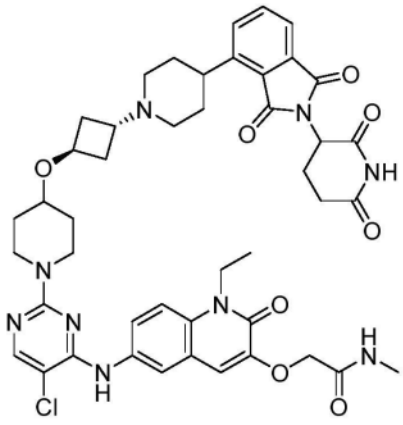
[1751]

130		2-{[6-({5-氯-2-[9-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-4-氟哌啶-4-基}甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
131		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-氟哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
132		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-氟哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
133		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

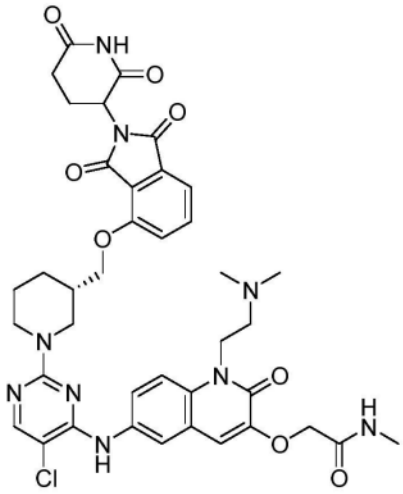
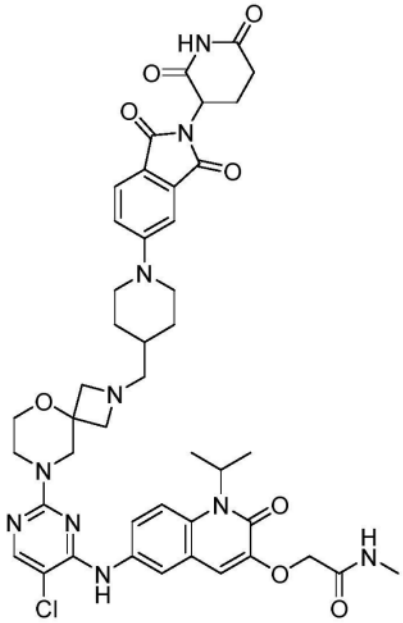
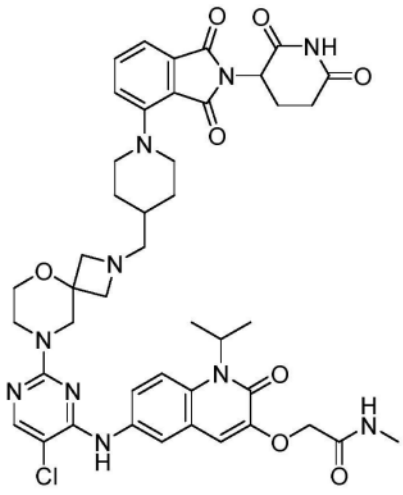
[1752]

134		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-5-氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
135		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
136		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
137		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,3-二氟哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

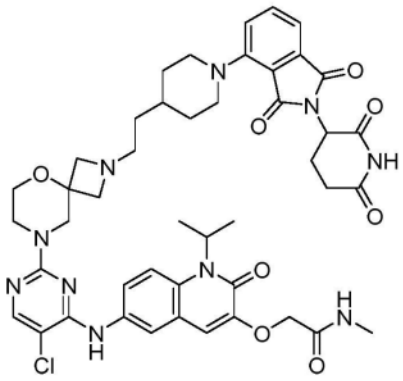
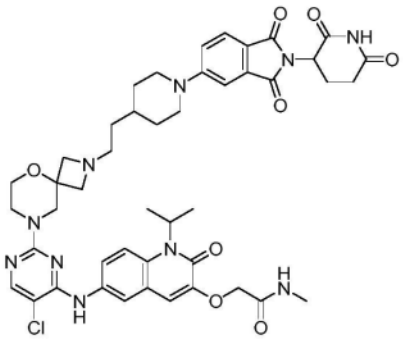
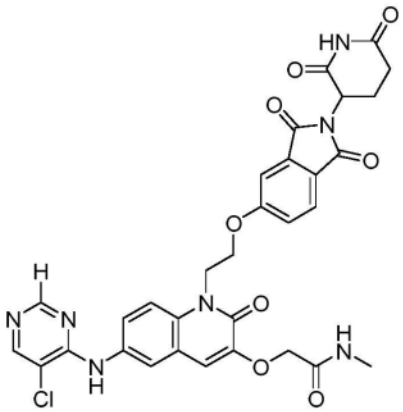
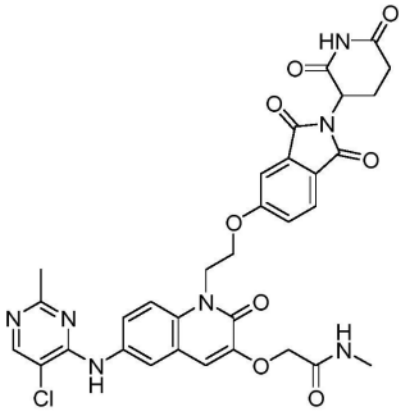
[1753]

138		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[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-4-基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
139		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
140		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{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]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-乙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

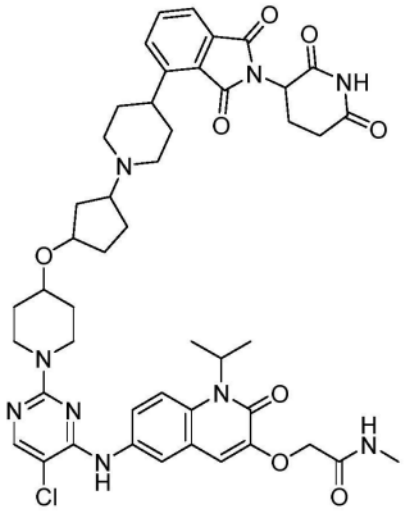
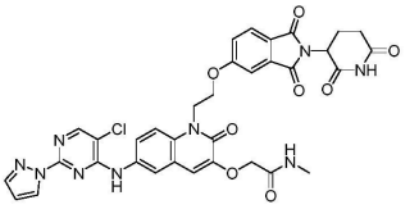
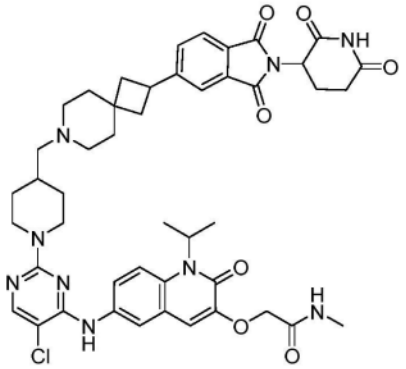
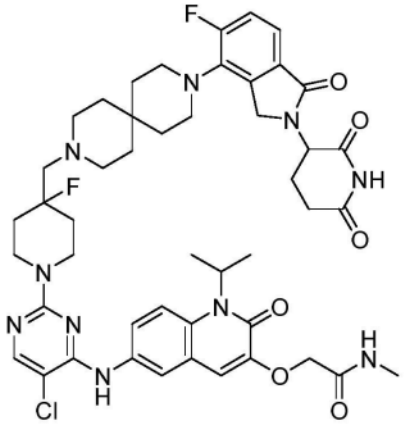
[1754]

141		2-{[6-({5-氯-2-[(3S)-3-({[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}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-1-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
142		2-{[6-({5-氯-2-[2-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)-5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
143		2-{[6-({5-氯-2-[2-({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]哌啶-4-基}甲基)-5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

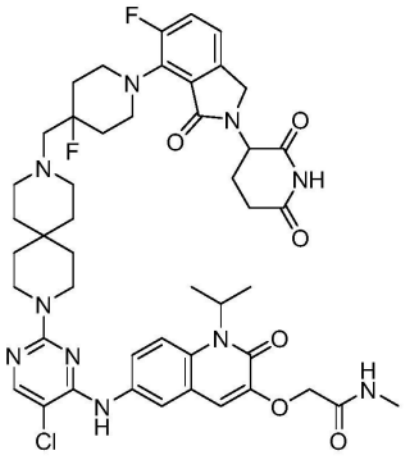
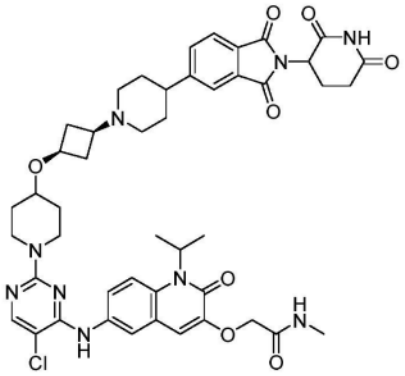
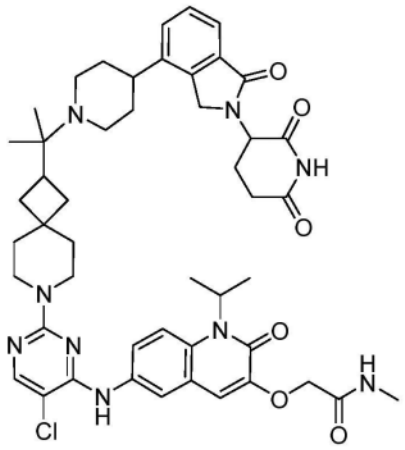
[1755]

144		2-{[6-({5-氯-2-[2-(2-{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]哌啶-4-基}乙基)-5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
145		2-{[6-({5-氯-2-[2-(2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}乙基)-5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
146		2-({6-[(5-氯嘧啶-4-基)氨基]-1-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
147		2-({6-[(5-氯-2-甲基嘧啶-4-基)氨基]-1-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

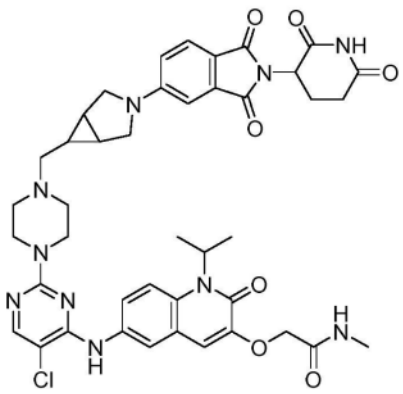
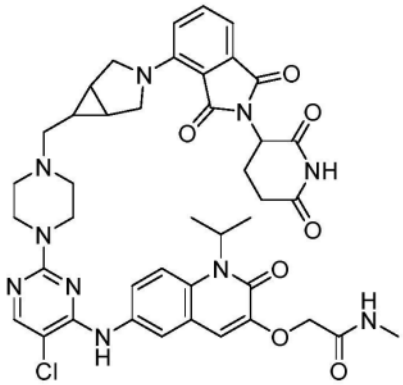
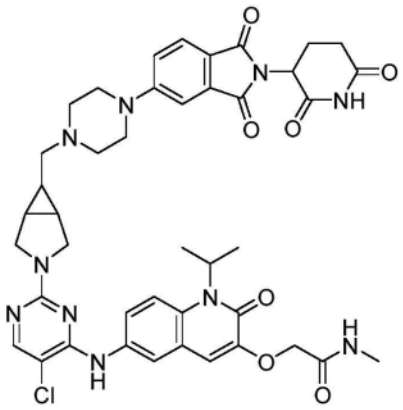
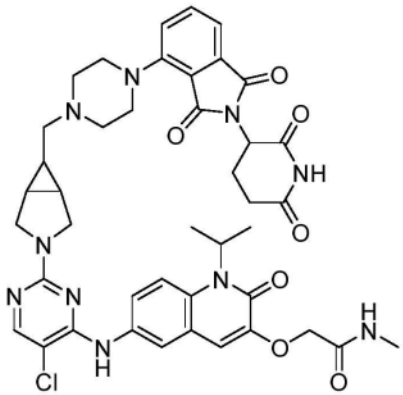
[1756]

148		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(3-{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]哌啶-1-基}环戊基)氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
149		2-[(6-{[5-氯-2-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-1-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺
150		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
151		2-{[6-({5-氯-2-[4-({9-[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]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

[1757]

152		2-{[6-({5-氯-2-[9-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-4-氟哌啶-4-基}甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
153		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1s,3s)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
154		2-{[6-({5-氯-2-[2-(2-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-1-基}丙-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

[1758]

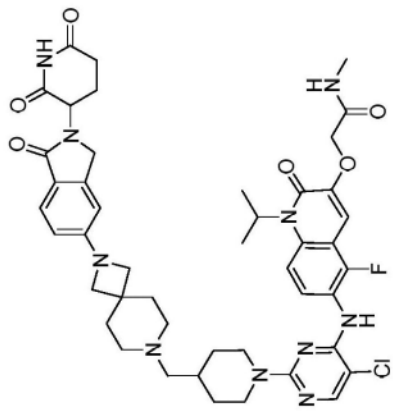
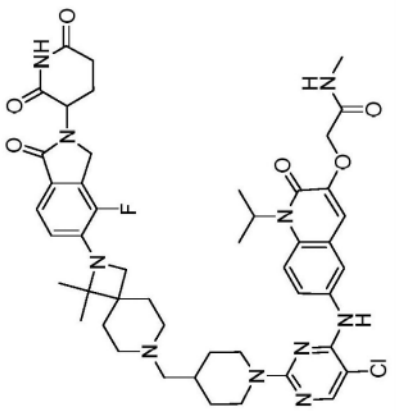
155		2-{[6-({5-氯-2-[4-({3-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
156		2-{[6-({5-氯-2-[4-({3-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
157		2-{[6-({5-氯-2-[6-({4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
158		2-{[6-({5-氯-2-[6-({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}甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

[1759]

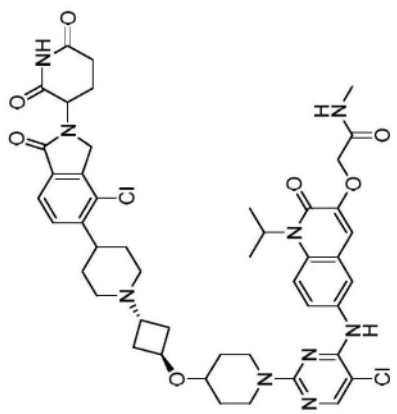
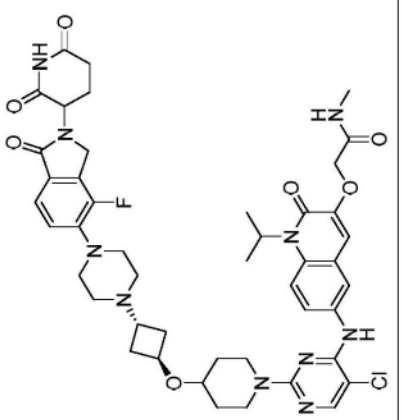
表 2：本公开的另外的示例性双官能化合物

化合物编号	母体分子结构	IUPAC 名称	类似于实验程序实例编号制备
159		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-6-(丙-2-基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	34
160		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-甲氧基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	34

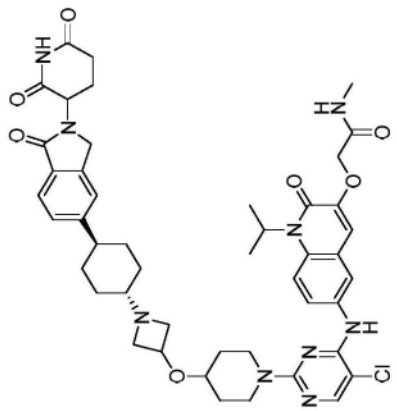
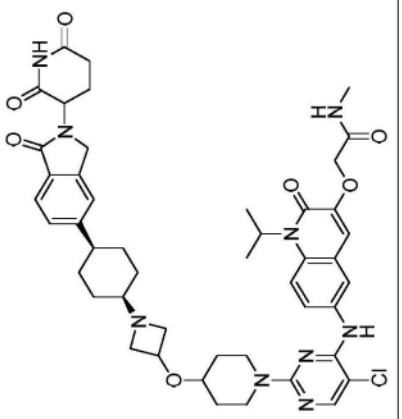
[1760]

161		2-{[6-({5-氯-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]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺 35
162		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺 36

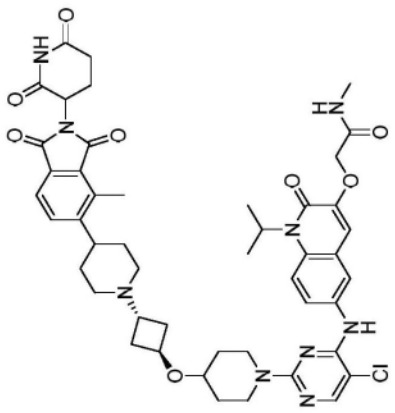
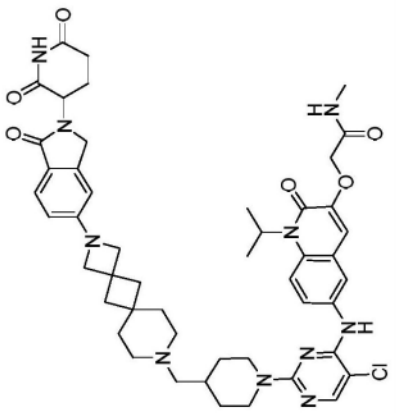
[1761]

163		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺 37
164		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺 38

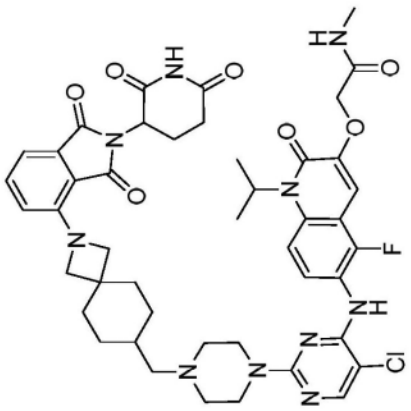
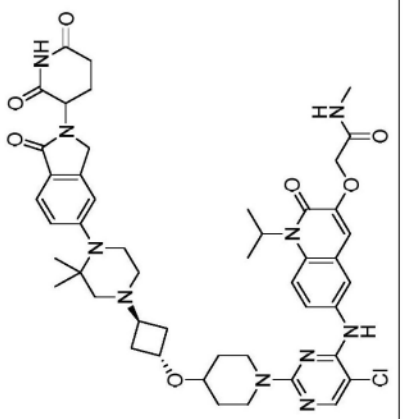
[1762]

165		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[(1r,4r)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]环己基}氮杂环丁烷-3-基}氧基)哒啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	39
166		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[(1s,4s)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]环己基}氮杂环丁烷-3-基}氧基)哒啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	40

[1763]

167		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	41
168		2-{[6-({5-氯-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]-2,9-二氮杂二螺[3.1.5⁶.1⁴]十二烷-9-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	42

[1764]

169		2-{[6-({5-氯-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]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	35
170		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,3-二甲基哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	55

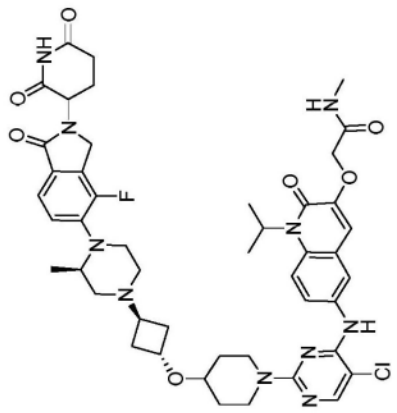
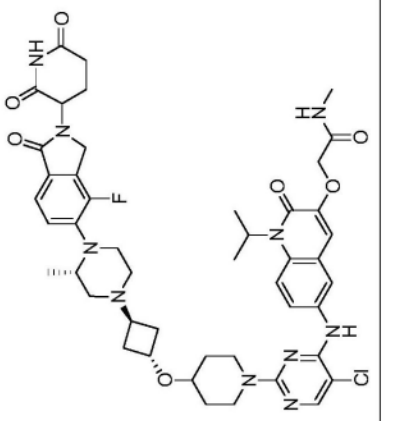
[1765]

171		2-{[6-({5-氯-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]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	35
172		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	34，35

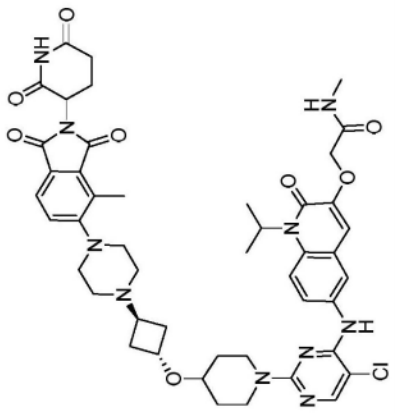
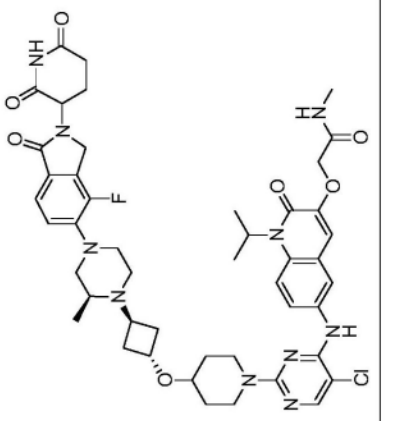
[1766]

173		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	34，35
174		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,5S)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,5-二甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	43

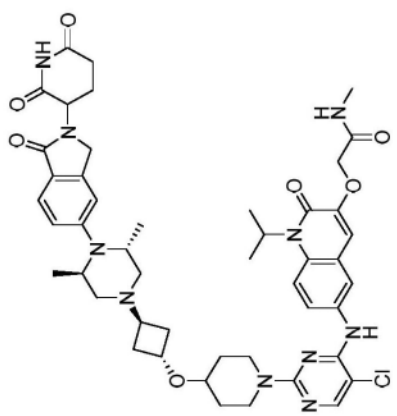
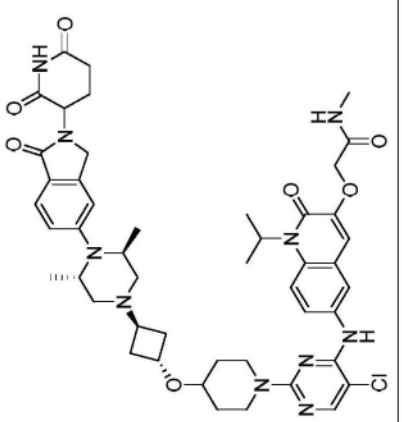
[1767]

175		2-{[6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	38
176		2-{[6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	38

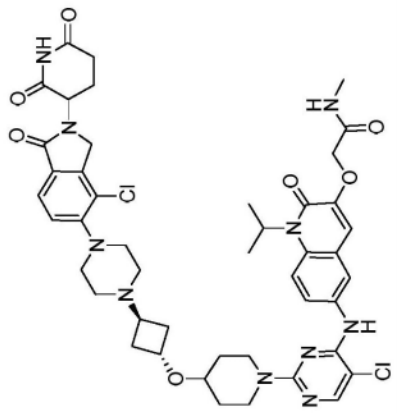
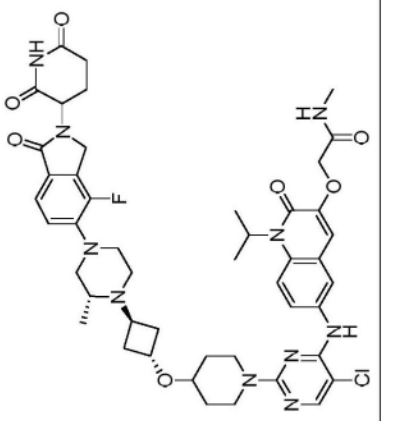
[1768]

177		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	44
178		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	38

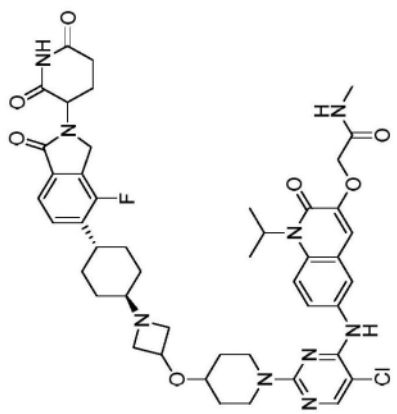
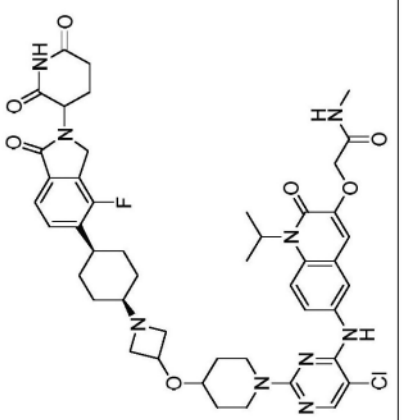
[1769]

179		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R*,5R*)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,5-二甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	43
180		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R*,5R*)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,5-二甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	43

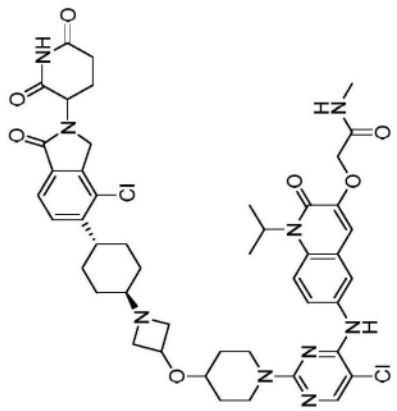
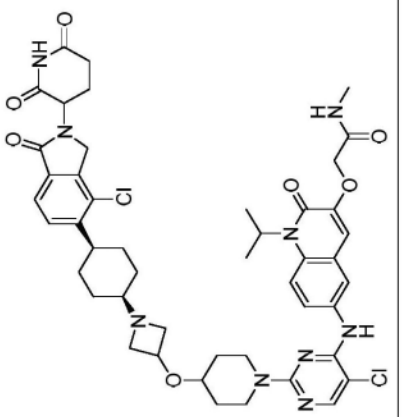
[1770]

181		2-{[6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	45
182		2-{[6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	38

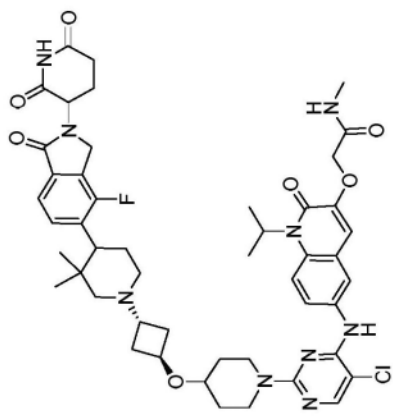
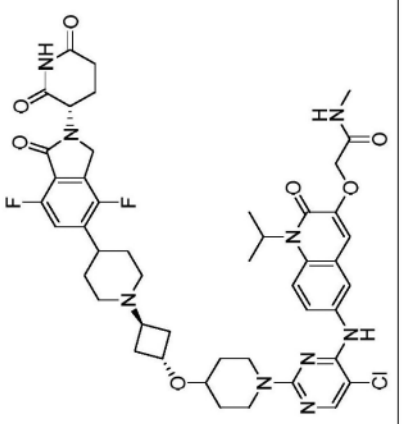
[1771]

183		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[(1r,4r)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]环己基]氮杂环丁烷-3-基}氧基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	39
184		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[(1s,4s)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]环己基]氮杂环丁烷-3-基}氧基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	40

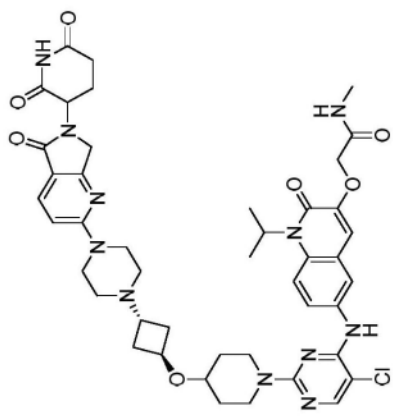
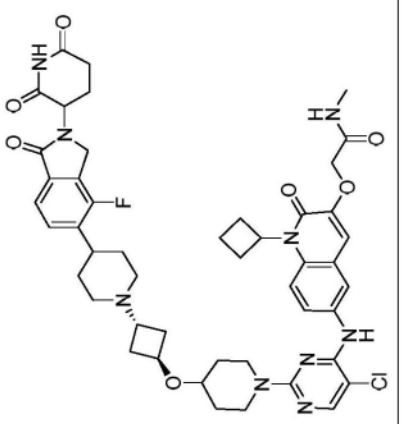
[1772]

185		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[(1r,4r)-4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]环己基]氮杂环丁烷-3-基}氧基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	39，40
186		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[(1s,4s)-4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]环己基]氮杂环丁烷-3-基}氧基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	40

[1773]

187		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,3-二甲基哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	46
188		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4,7-二氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}哌啶-1-基)环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	47

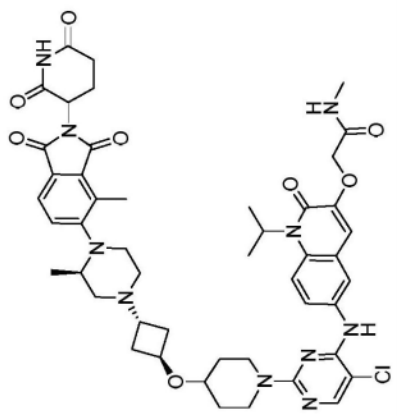
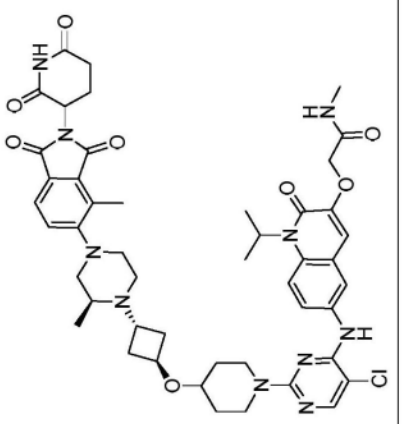
[1774]

189		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[6-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	48
190		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-环丁基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	49

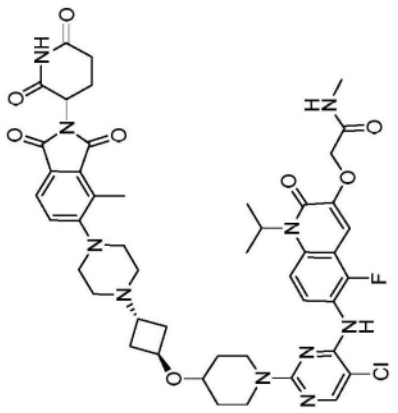
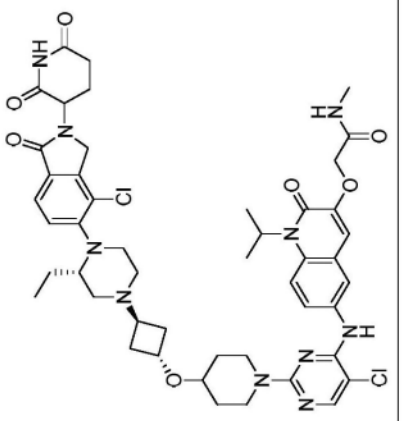
[1775]

191		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-环戊基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	49
192		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[6-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	48

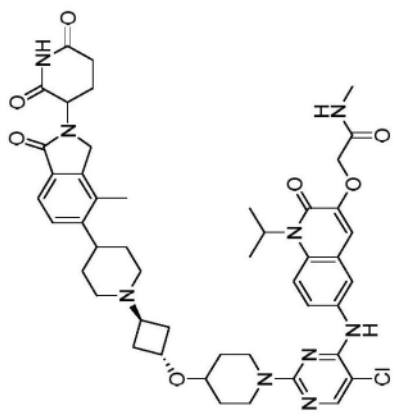
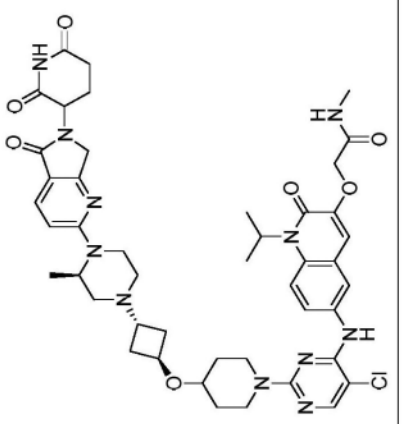
[1776]

193		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	51
194		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	44

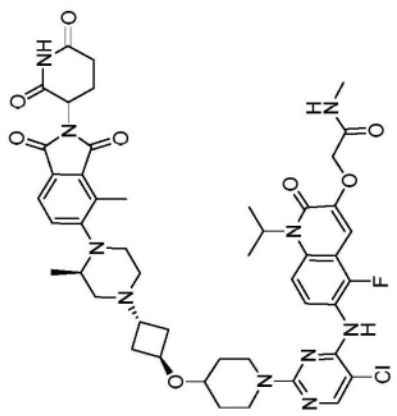
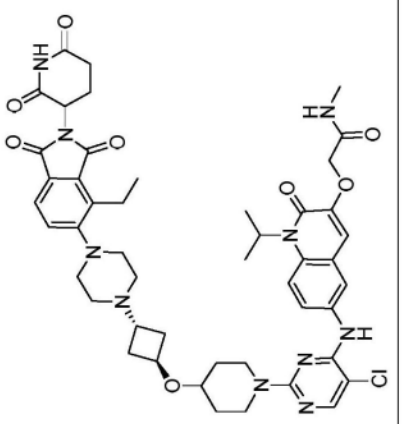
[1777]

195		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺 44
196		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-乙基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺 45

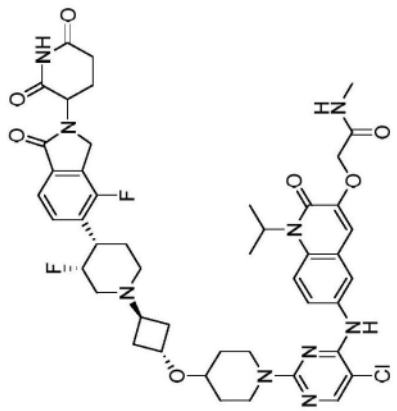
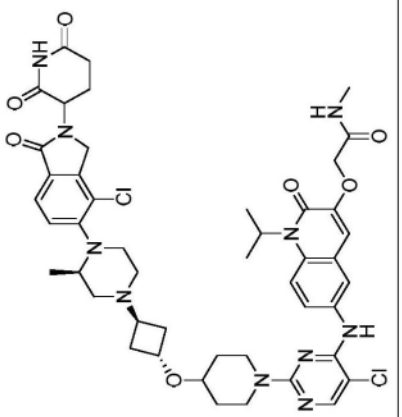
[1778]

197		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
198		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[6-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

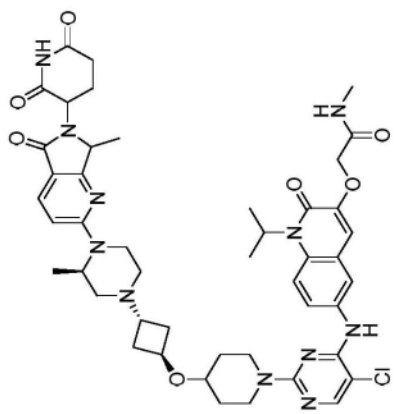
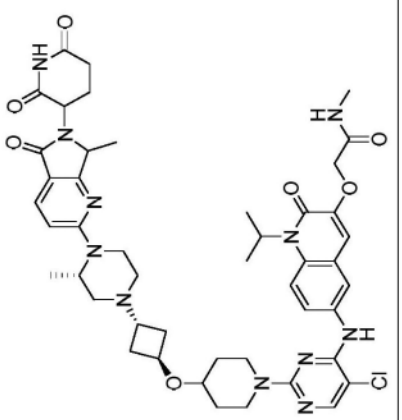
[1779]

199		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺 44
200		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-乙基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺 52

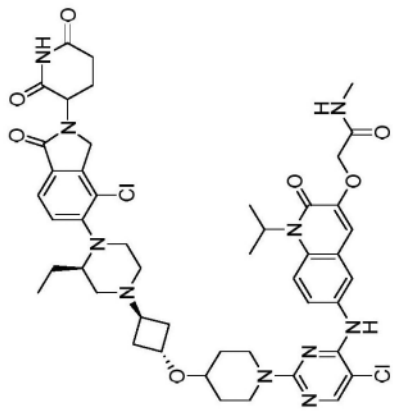
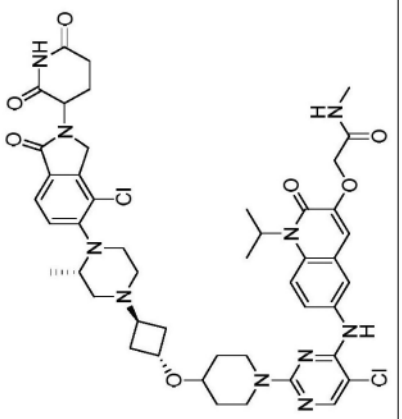
[1780]

201		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,4S)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-氟哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	53
202		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	45

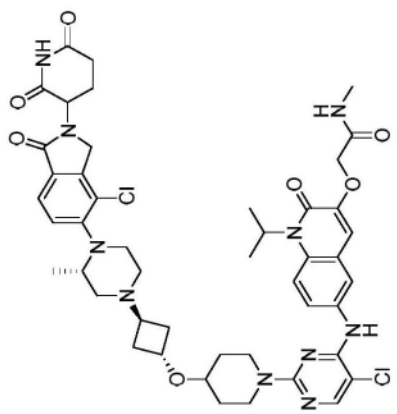
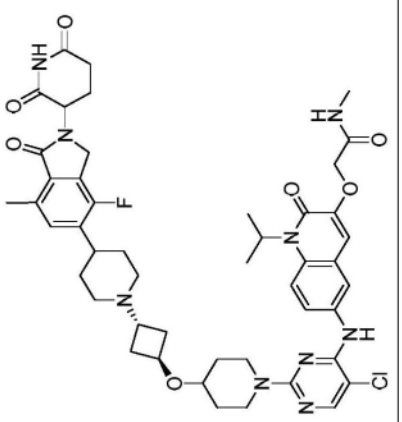
[1781]

203		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[6-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲基-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	54
204		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[6-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲基-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	54

[1782]

205		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-乙基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	45
206		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	45

[1783]

207		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,5R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,5-二甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	44
208		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	50

[1784]

209		2-{[6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4R)-4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-3,3-二甲基哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	46
210		2-{[6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4S)-4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-3,3-二甲基哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	46

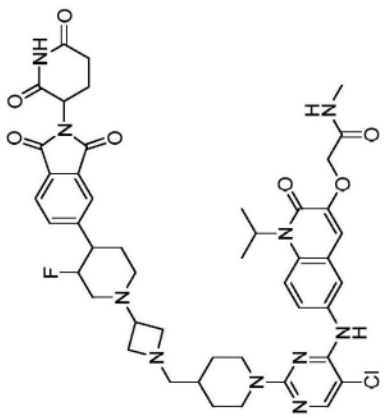
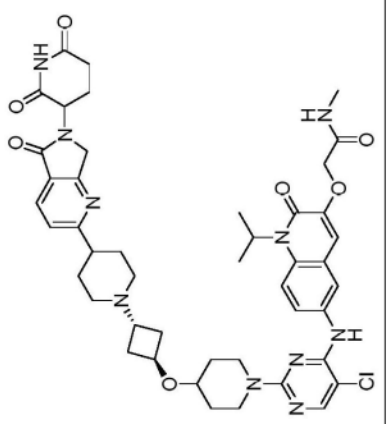
[1785]

211		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-3,3-二甲基哌嗪-1-基)环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢吡啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	55

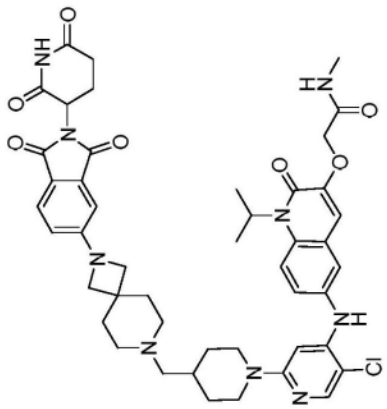
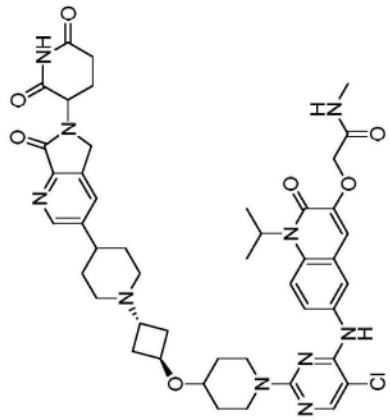
表 3：本公开的另外的示例性双官能化合物

化合物编号	母体分子结构	IUPAC 名称
212		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢吡啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

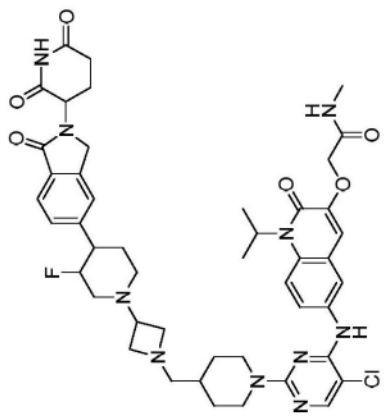
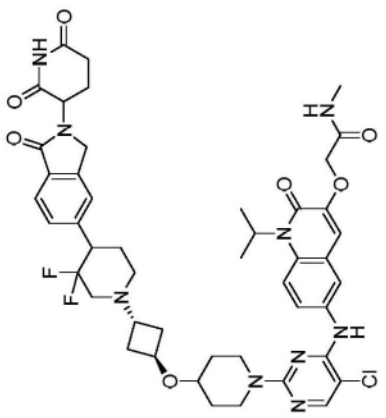
[1786]

213		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-氟哌啶-1-基}氮杂环丁烷-1-基)甲基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
214		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[6-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

[1787]

215		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
216		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[6-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

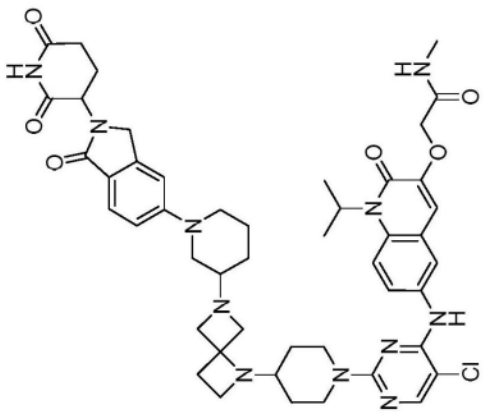
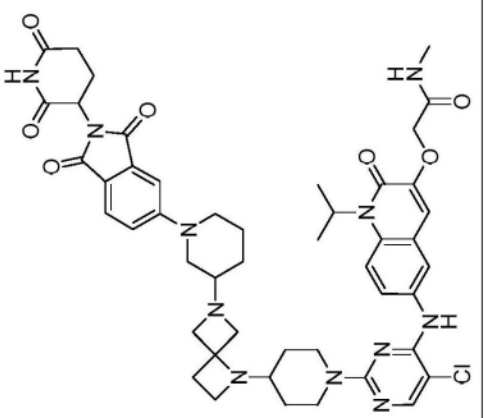
[1788]

217		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-氟哌啶-1-基}氮杂环丁烷-1-基)甲基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
218		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,3-二氟吡啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

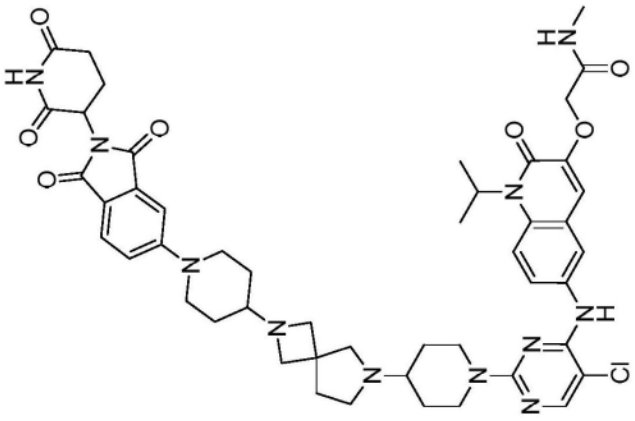
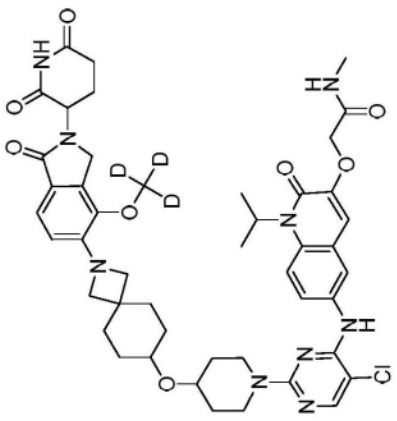
[1789]

219		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-6-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
220		2-{[6-({5-氯-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}-1,6-二氮杂螺[3.3]庚-1-基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
221		2-{[6-({5-氯-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基}-1,6-二氮杂螺[3.3]庚-1-基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

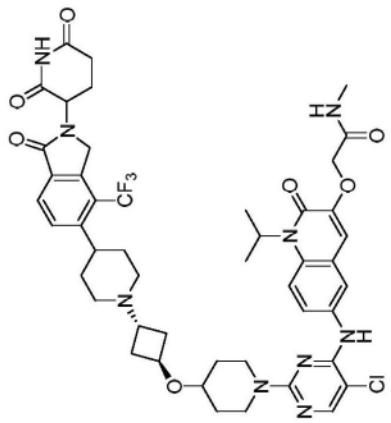
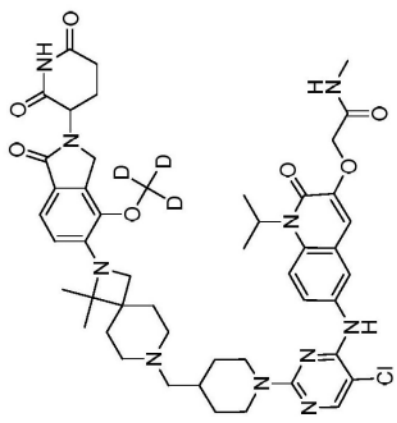
[1790]

222		2-{[6-({5-氯-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-3-基}-1,6-二氮杂螺[3.3]庚-1-基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
223		2-{[6-({5-氯-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-3-基}-1,6-二氮杂螺[3.3]庚-1-基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

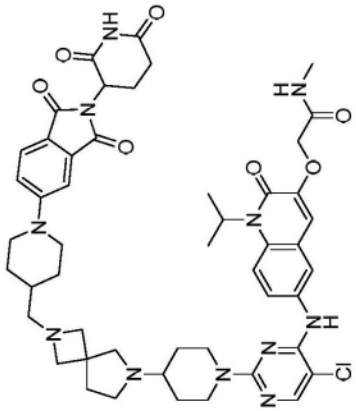
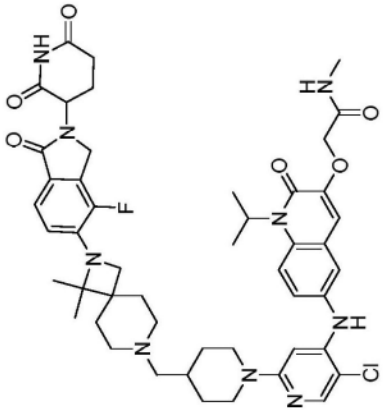
[1791]

224		2-{[6-({5-氯-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
225		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-($^2H_3$)甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}氧基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

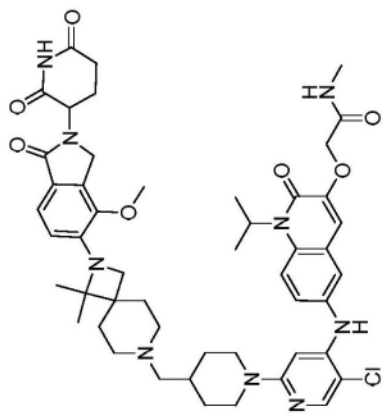
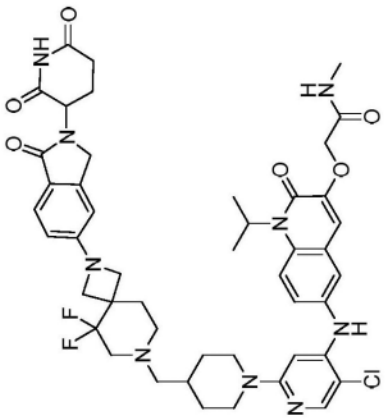
[1792]

226		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
227		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-($^{2}H_3$)甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

[1793]

228		2-({6-[(5-氯-2-{4-[2-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
229		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

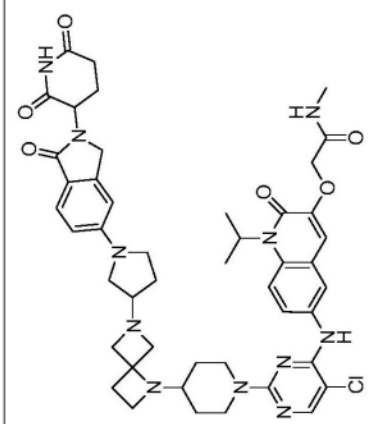
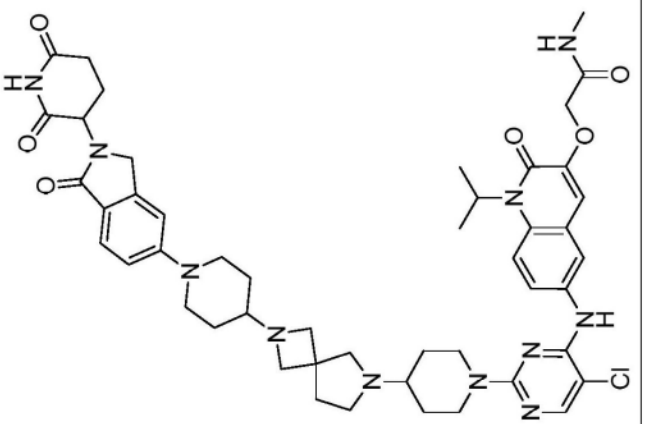
[1794]

230		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
231		2-{[6-({5-氯-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]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

[1795]

232		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
233		2-{[6-({5-氯-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]-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

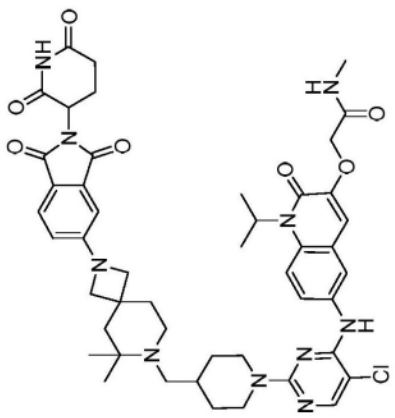
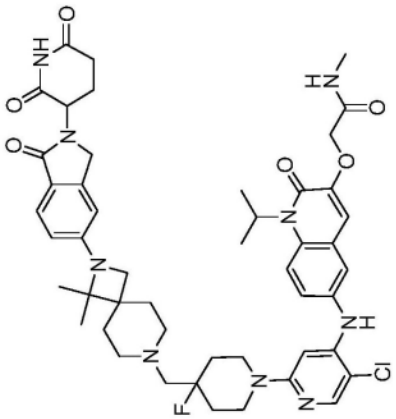
[1796]

234		2-{[6-({5-氯-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基}-1,6-二氮杂螺[3.3]庚-1-基)哒啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
235		2-{[6-({5-氯-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)哒啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

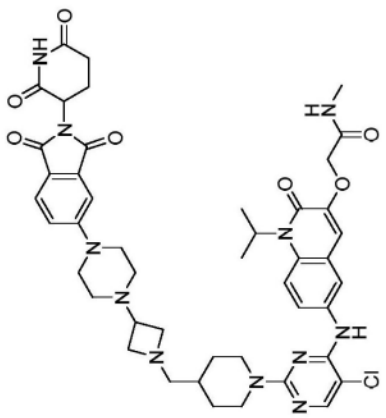
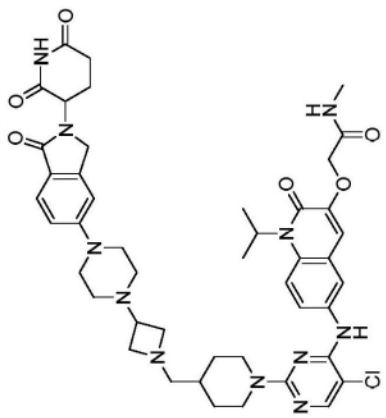
[1797]

236		2-({6-[(5-氯-2-{4-[2-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
237		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
238		2-{[6-({5-氯-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}-1,6-二氮杂螺[3.3]庚-1-基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

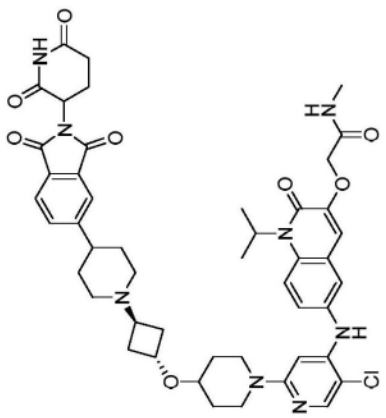
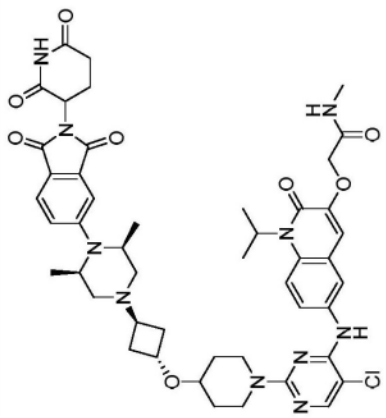
[1798]

239		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-6,6-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
240		2-{[6-({5-氯-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]-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

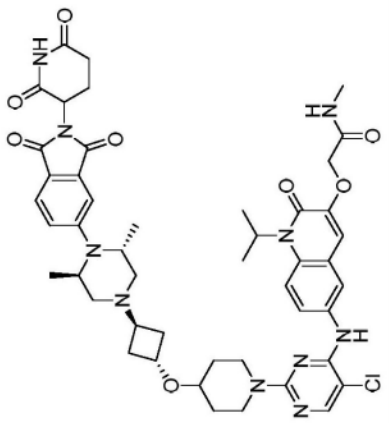
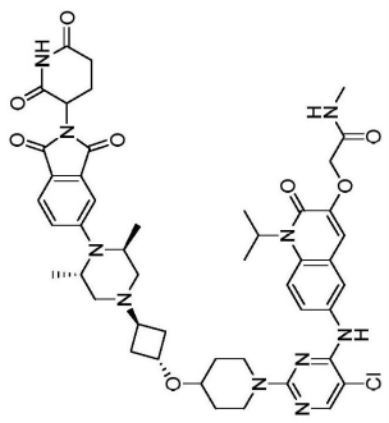
[1799]

241		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}氮杂环丁烷-1-基)甲基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
242		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}氮杂环丁烷-1-基)甲基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

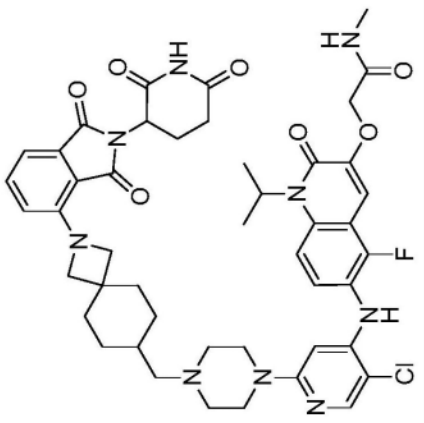
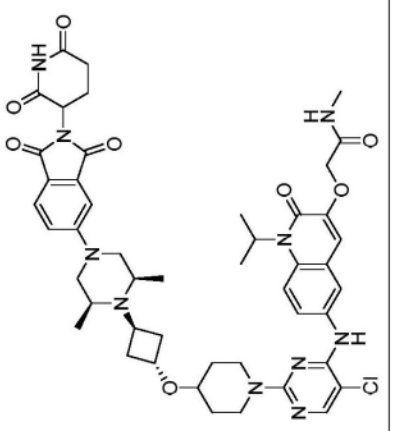
[1800]

243		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}吡啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
244		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,5S)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,5-二甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

[1801]

245		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,5R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,5-二甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
246		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,5S)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,5-二甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

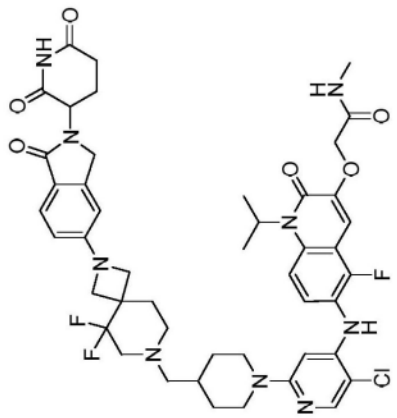
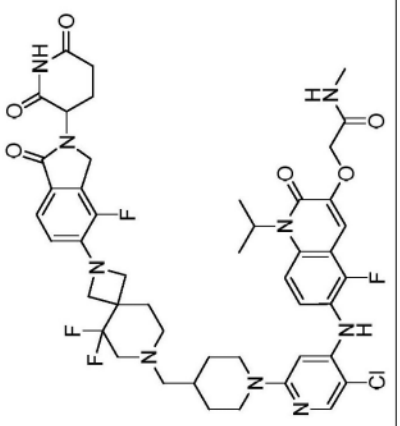
[1802]

247		2-{[6-({5-氯-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]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌嗪-1-基]吡啶-4-基}氨基)-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
248		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,6-二甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

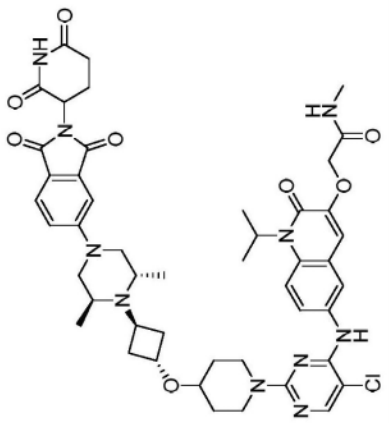
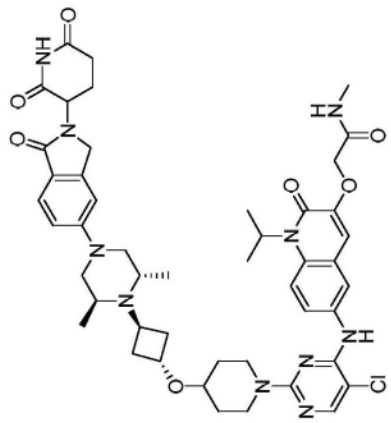
[1803]

249		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,6R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,6-二甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
250		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,6R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,6-二甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

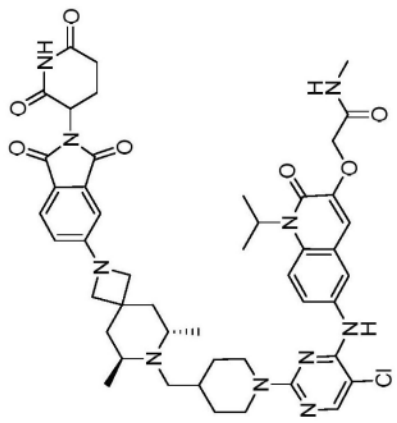
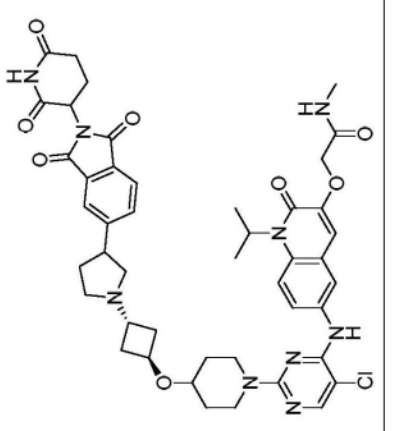
[1804]

251		2-{[6-({5-氯-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]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
252		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

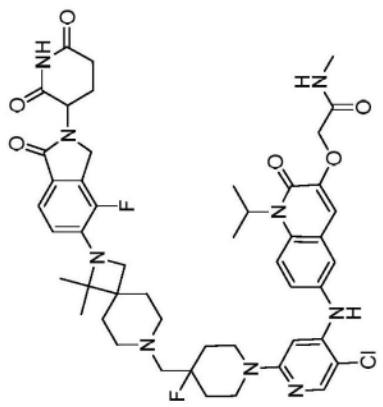
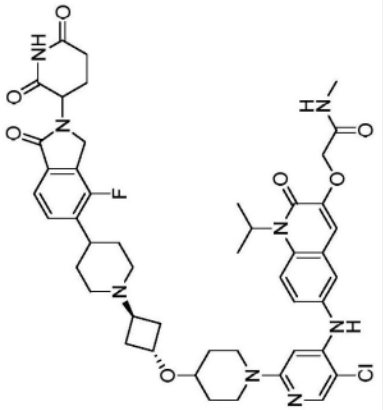
[1805]

253		2-{6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,6S)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,6-二甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
254		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,6S)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,6-二甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

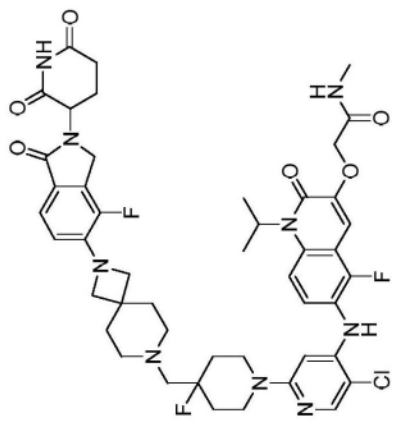
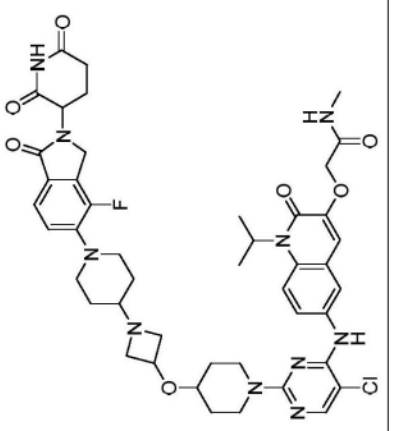
[1806]

255		2-[(6-{[5-氯-2-(4-{[(6S,8S)-2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-6,8-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基}哌啶-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺
256		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{3-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]吡咯烷-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

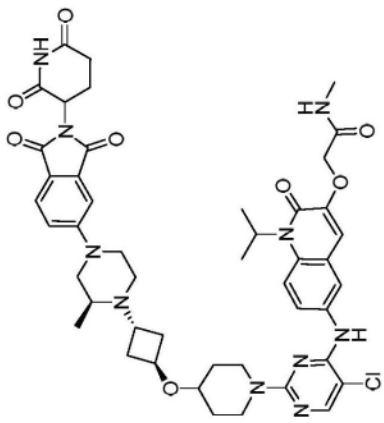
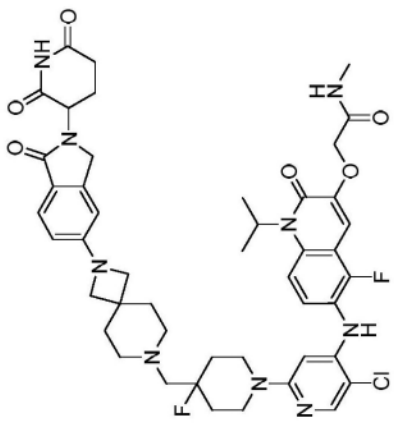
[1807]

257		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
258		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}吡啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

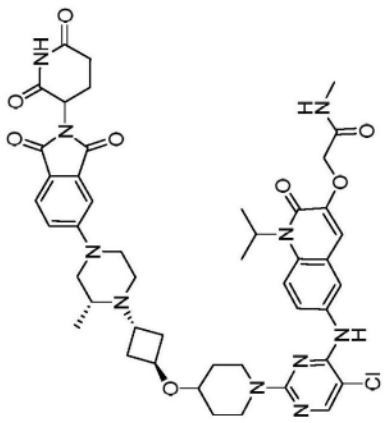
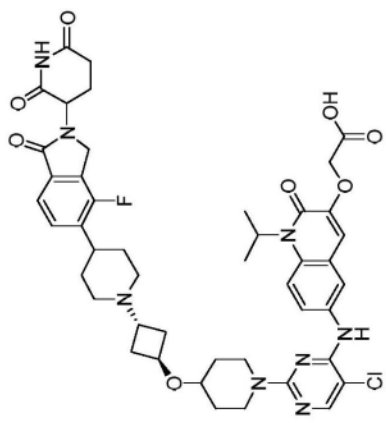
[1808]

259		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺
260		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

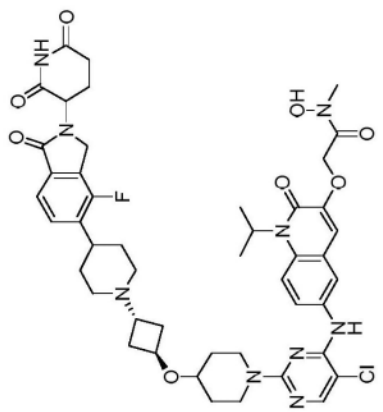
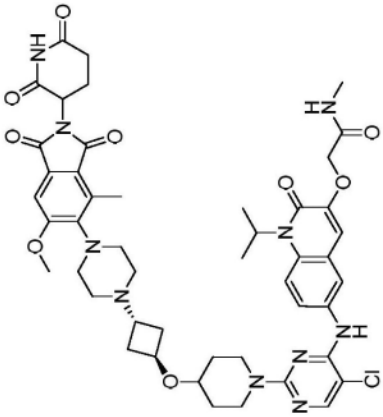
[1809]

261		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
262		2-{[6-({5-氯-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]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

[1810]

263		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
264		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)乙酸

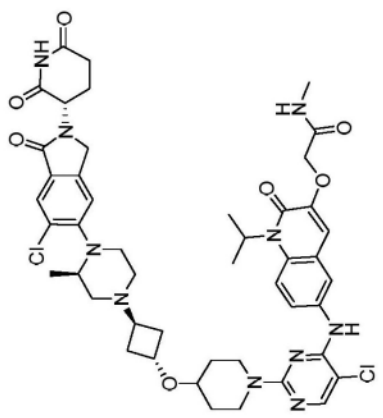
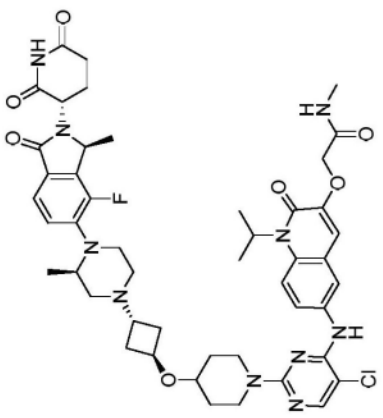
[1811]

265		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-羟基-N-甲基乙酰胺
266		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-甲氧基-4-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

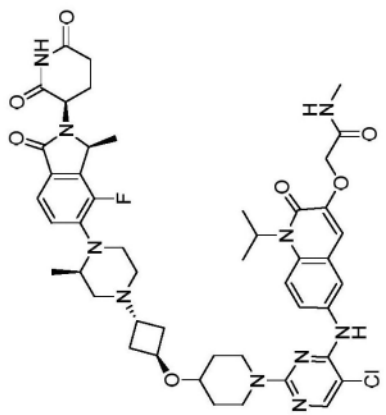
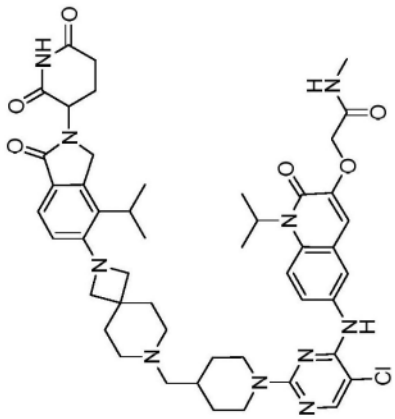
[1812]

267		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-氯-2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
268		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-氯-2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

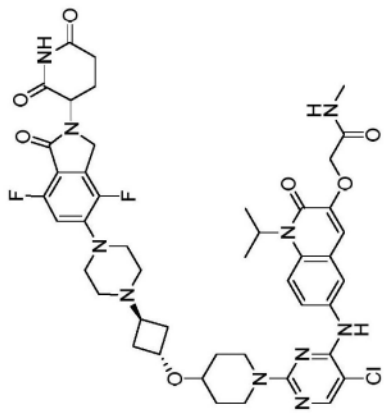
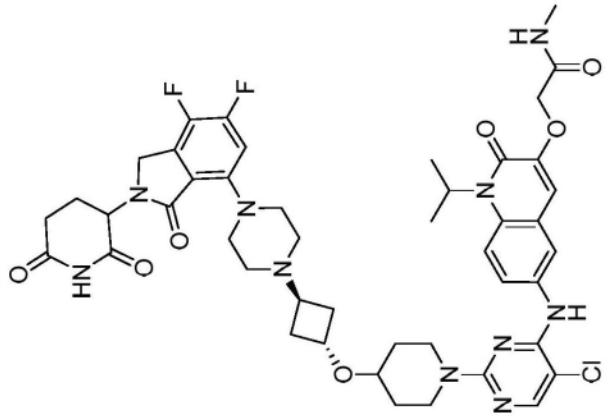
[1813]

269		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{6-氯-2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哒啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
270		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哒啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

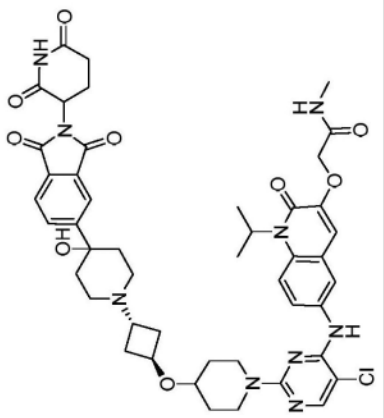
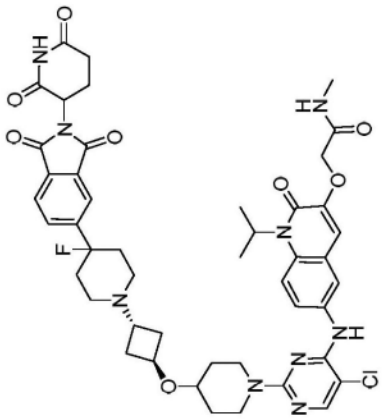
[1814]

271		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[(3S)-2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
272		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-4-(丙-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺

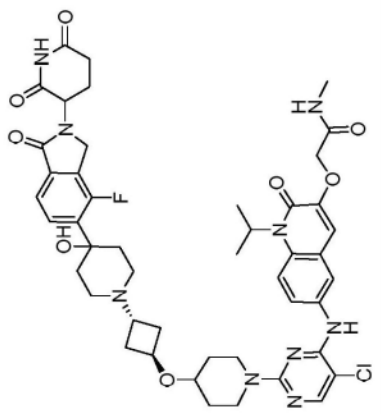
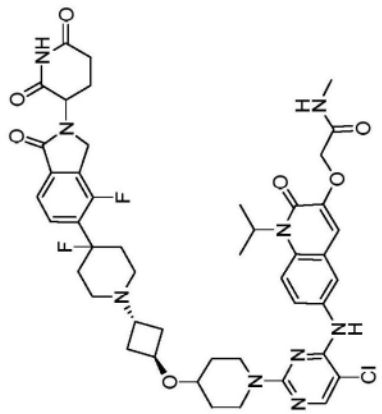
[1815]

273		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4,7-二氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
274		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6,7-二氟-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

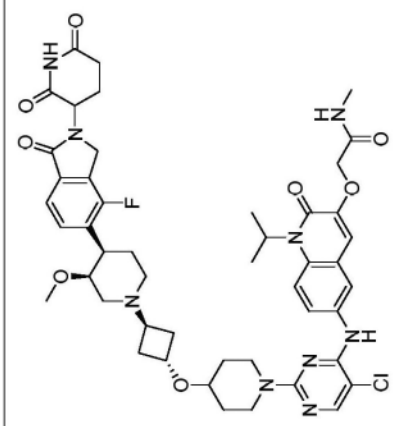
[1816]

275		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-4-羟基哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
276		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-4-氟哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

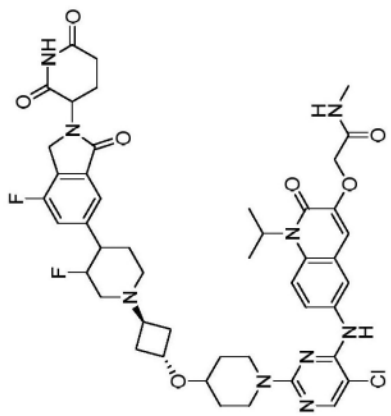
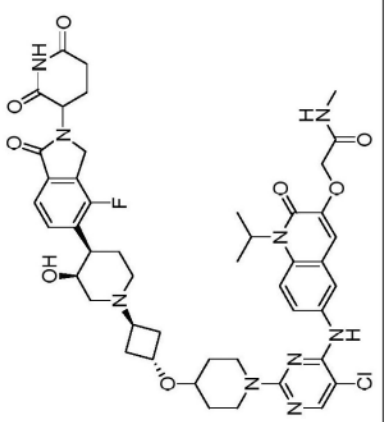
[1817]

277		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-4-羟基哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
278		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-4-氟哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

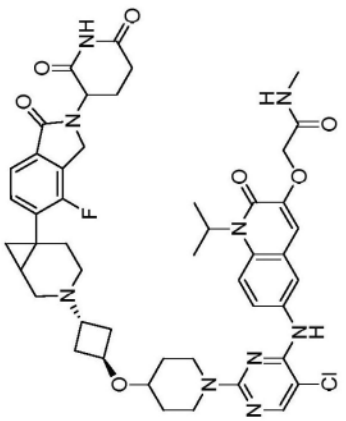
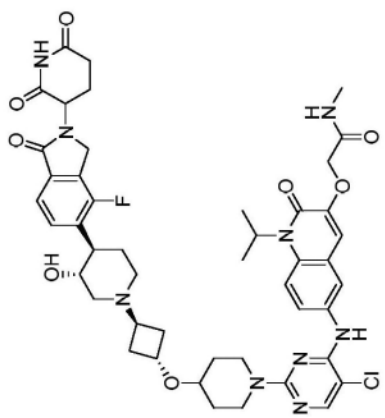
[1818]

279		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-甲基哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
280		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-氮杂双环[4.1.0]庚-3-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

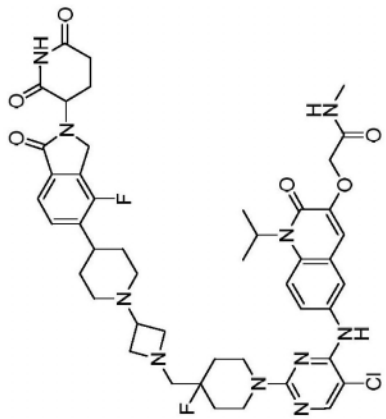
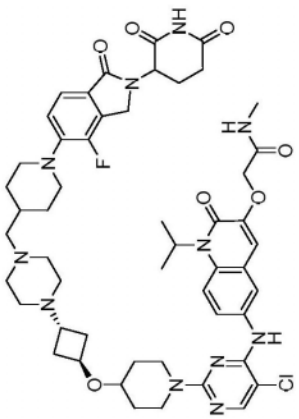
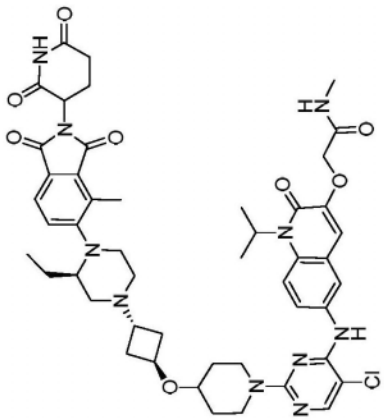
[1819]

281		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-氟哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
282		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-羟基哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

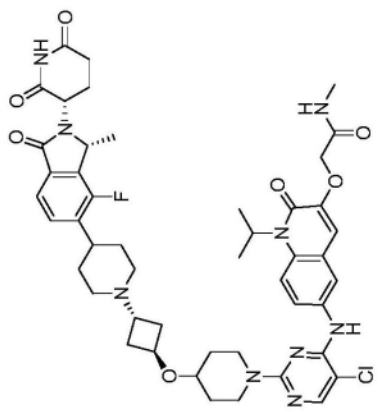
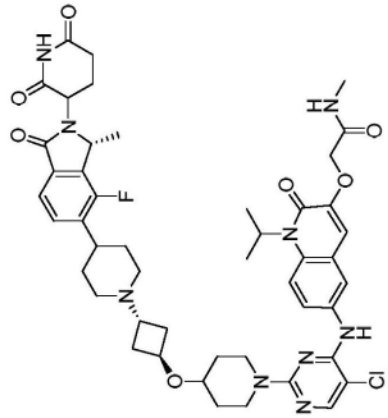
[1820]

283		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-氮杂双环[4.1.0]庚-3-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
284		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,4R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-羟基哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

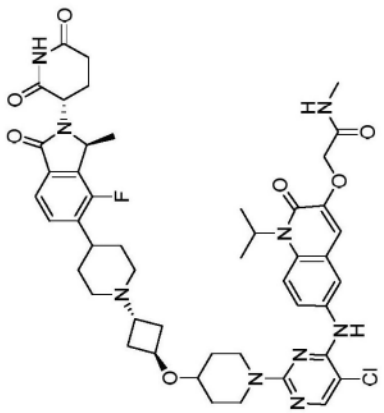
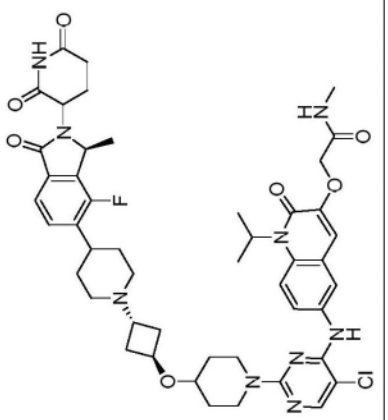
[1821]

285		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}氮杂环丁烷-1-基)甲基]-4-氟哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
286		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]环丁氧基}哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
287		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-乙基哌嗪-1-基]环丁氧基}哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

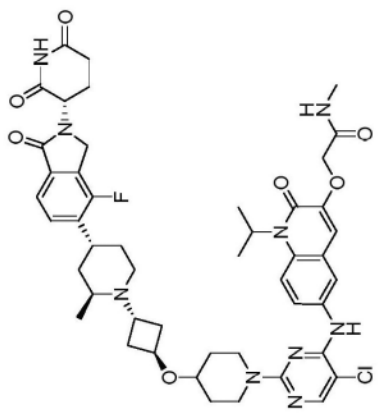
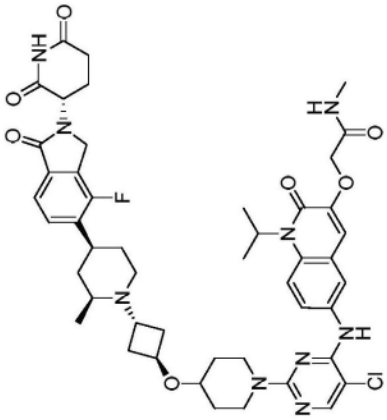
[1822]

288		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(3R)-2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
289		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(3R)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

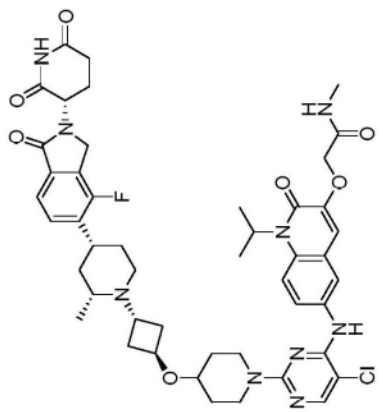
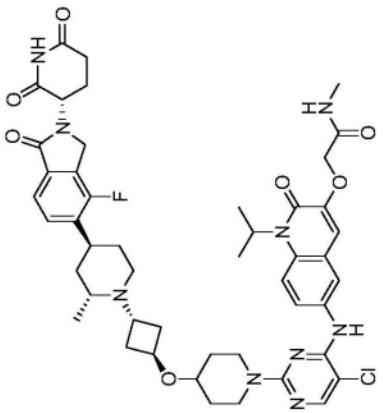
[1823]

290		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(3S)-2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
291		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(3S)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

[1824]

292		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,4R)-4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-2-甲基哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
293		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,4S)-4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-2-甲基哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

[1825]

294		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,4R)-4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-2-甲基哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺
295		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,4S)-4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-2-甲基哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

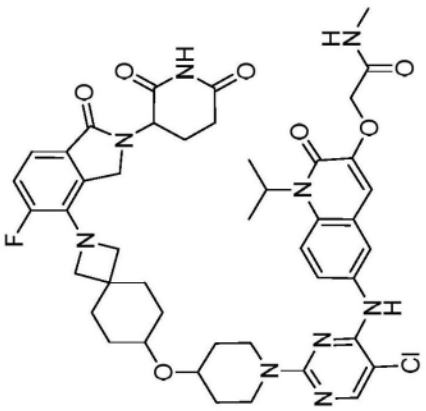
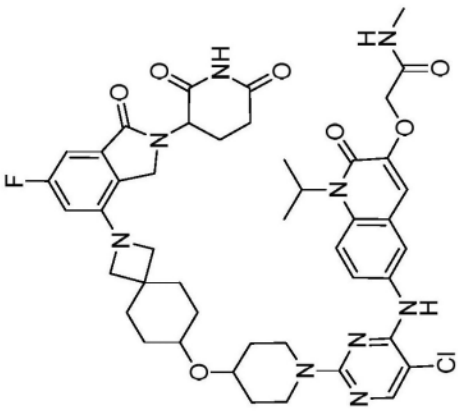
[1826]

296		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺

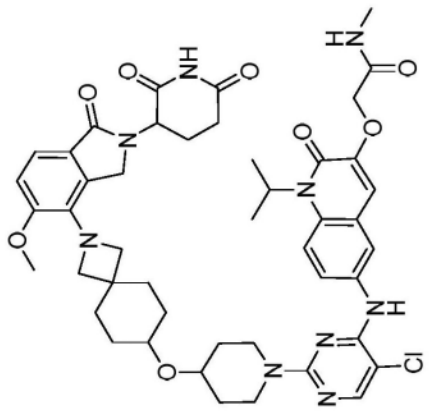
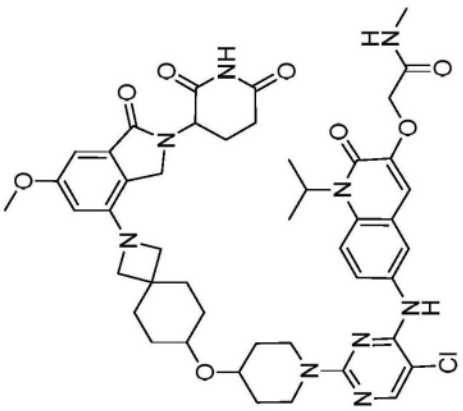
表 4：本公开的另外的示例性双官能化合物

化合物编号	母体分子结构	IUPAC 名称	类似于化合物编号制备
297		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[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]哌啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	105

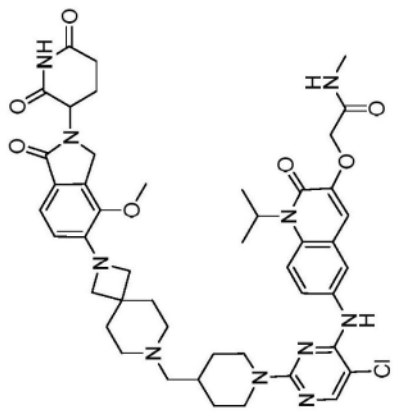
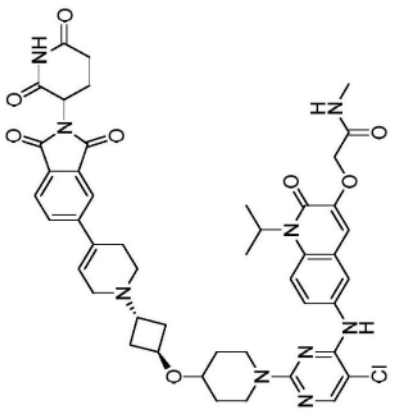
[1827]

298		2-{[6-({5-氯-2-[4-({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]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}氧基)哒啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	61
299		2-{[6-({5-氯-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]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}氧基)哒啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	61

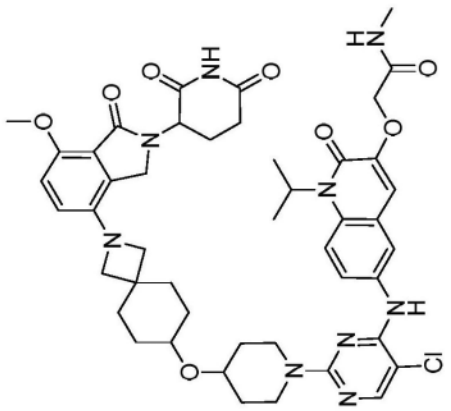
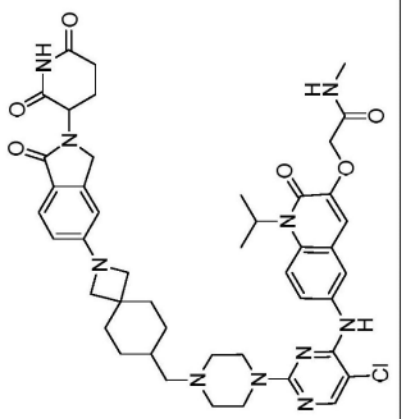
[1828]

300		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}氧基)哒啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	61
301		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}氧基)哒啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	61

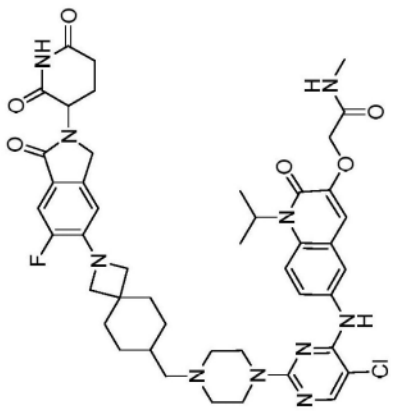
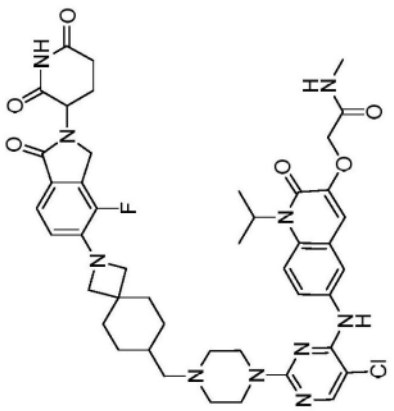
[1829]

302		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	1
303		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	167

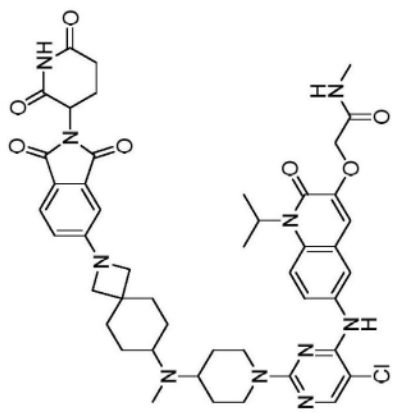
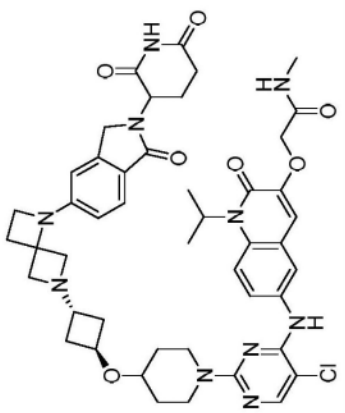
[1830]

304		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}氧基)哒啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	61
305		2-{[6-({5-氯-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]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	6

[1831]

306		2-{[6-({5-氯-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]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	6
307		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	6

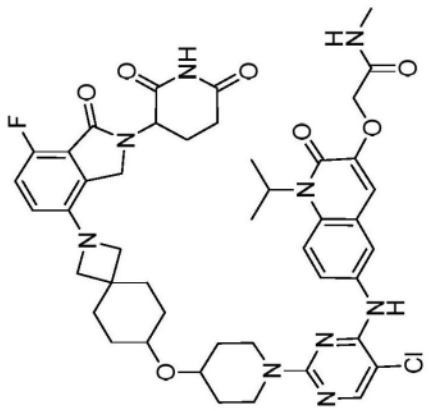
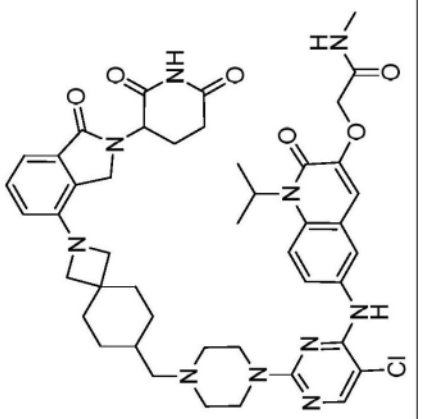
[1832]

308		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}(甲基)氨基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	6
309		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-1,6-二氮杂螺[3.3]庚-6-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164

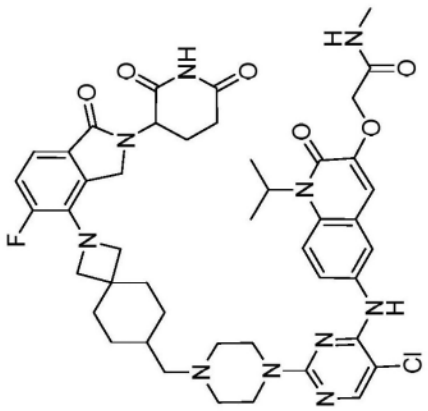
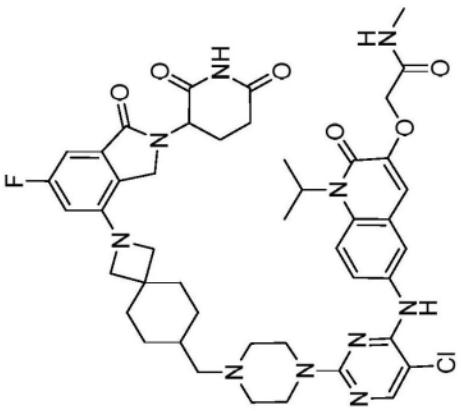
[1833]

310		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-1,6-二氮杂螺[3.3]庚-6-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164
311		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177

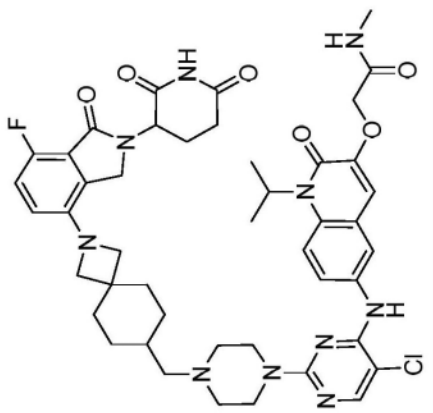
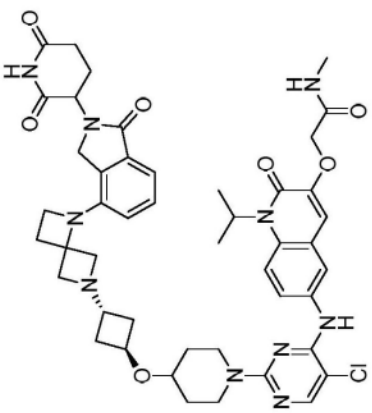
[1834]

312		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}氧基)哒啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	61
313		2-{[6-({5-氯-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]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	6

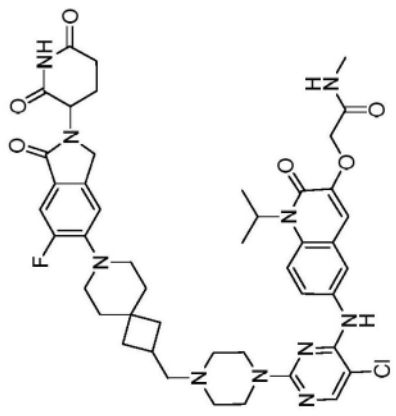
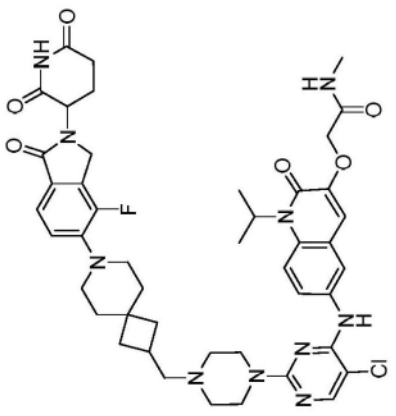
[1835]

314		2-{[6-({5-氯-2-[4-({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]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	6
315		2-{[6-({5-氯-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]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	6

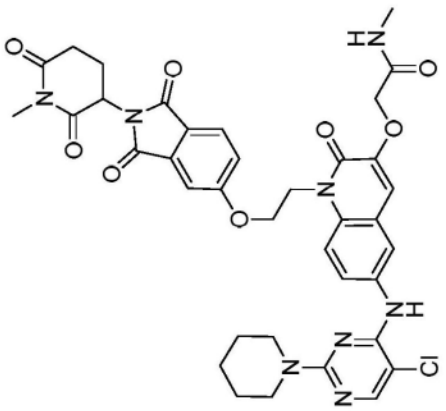
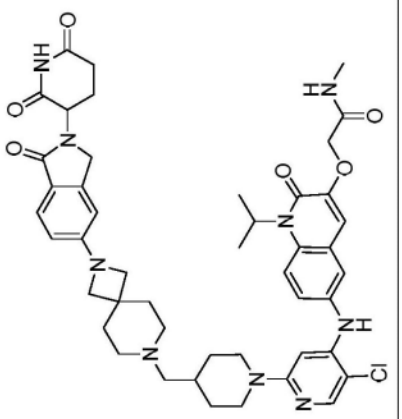
[1836]

316		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	6
317		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-1,6-二氮杂螺[3.3]庚-6-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢吡啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164

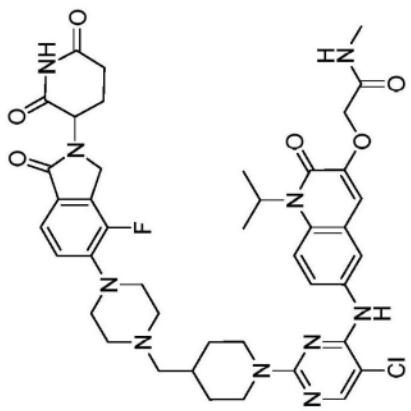
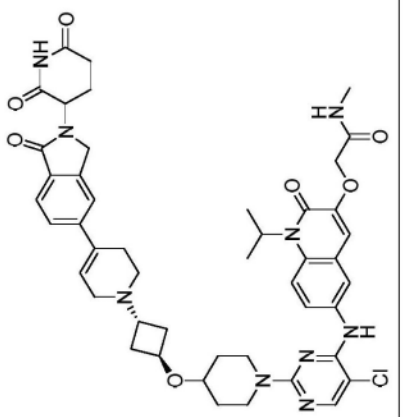
[1837]

318		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[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]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	6
319		2-{[6-({5-氯-2-[4-({7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	6

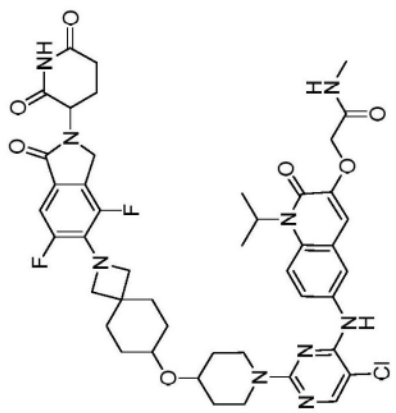
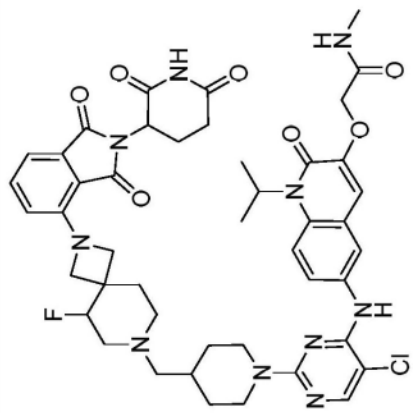
[1838]

320		2-[(6-{[5-氯-2-(哌啶-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-1-(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-5-基]氧基}乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺 29
321		2-{[6-({5-氯-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]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺 215

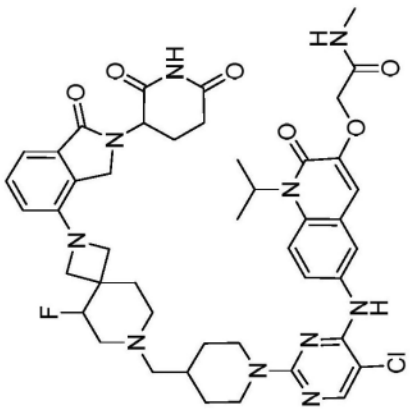
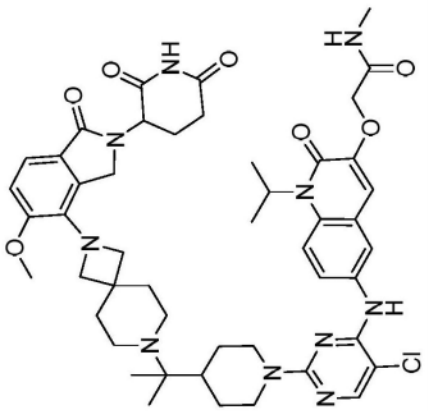
[1839]

322		2-{[6-({5-氯-2-[4-({4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	1
323		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	81

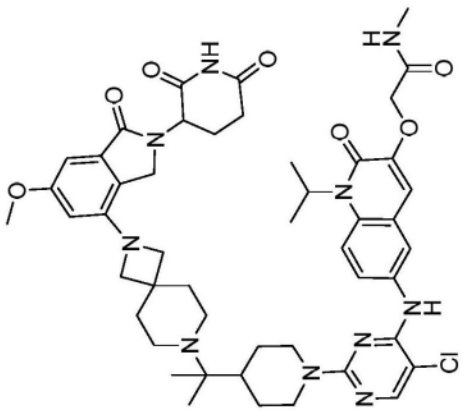
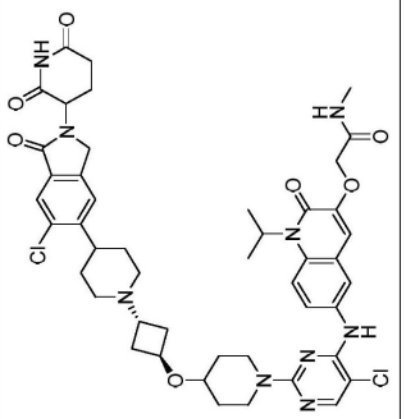
[1840]

324		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4,6-二氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}氧基)哒啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	49
325		2-{[6-({5-氯-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]-5-氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哒啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	1

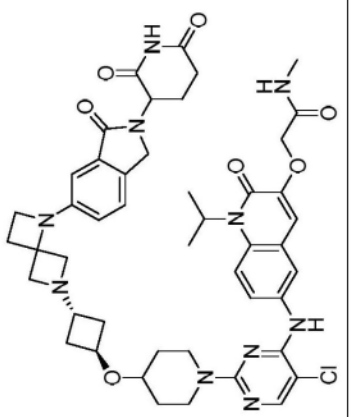
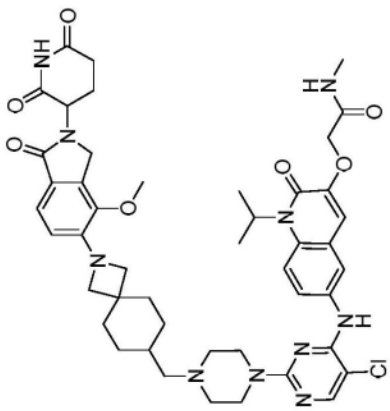
[1841]

326		2-{[6-({5-氯-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]-5-氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	1
327		2-{[6-({5-氯-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}丙-2-基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	8

[1842]

328		2-{[6-({5-氯-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}丙-2-基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	8
329		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[6-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	163

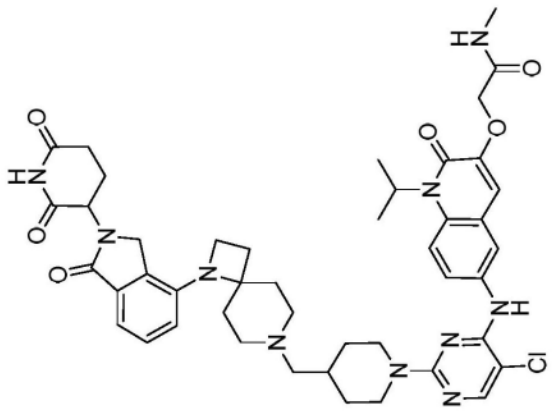
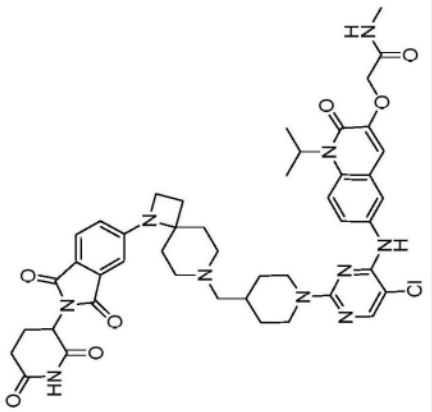
[1843]

330		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-1,6-二氮杂螺[3.3]庚-6-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164
331		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	6

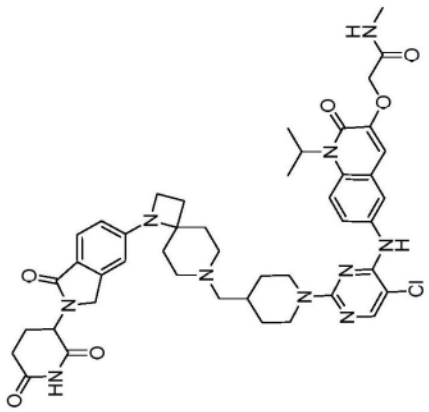
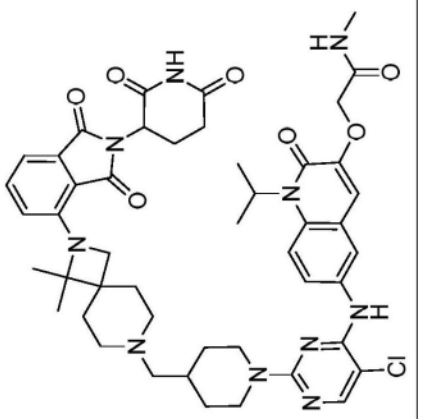
[1844]

332		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	90
333		2-{[6-({5-氯-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]-1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	38

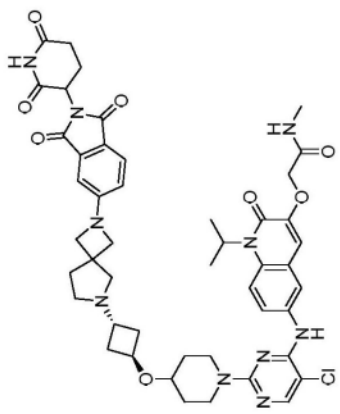
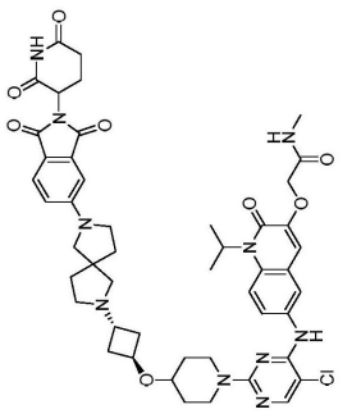
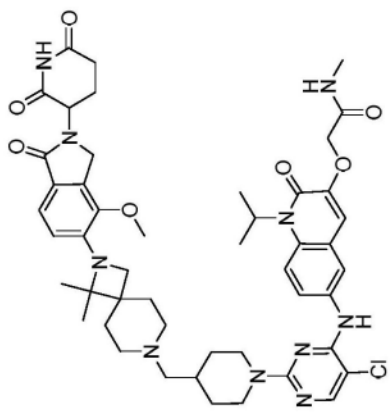
[1845]

334		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	1
335		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	38

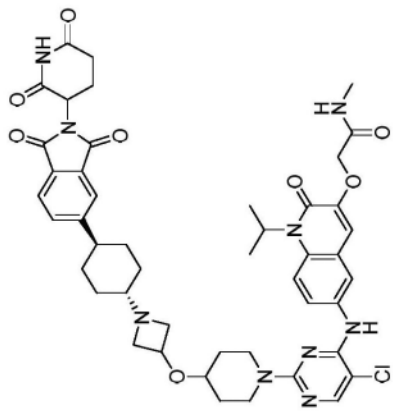
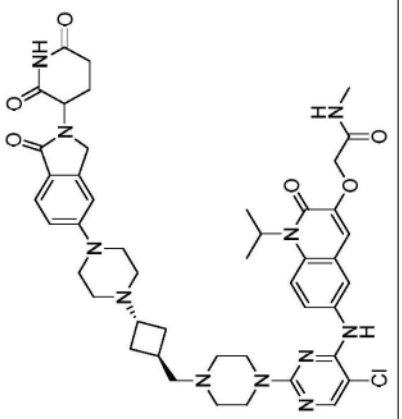
[1846]

336		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	1
337		2-{[6-({5-氯-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]-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	162

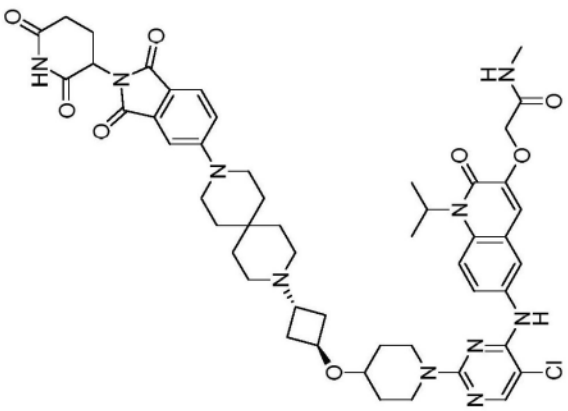
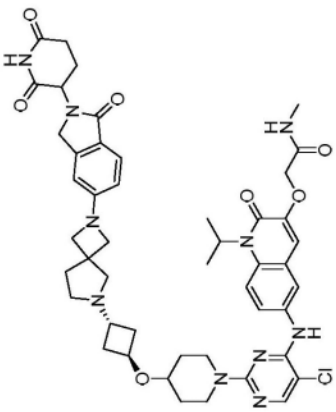
[1847]

338		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177
339		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177
340		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	162

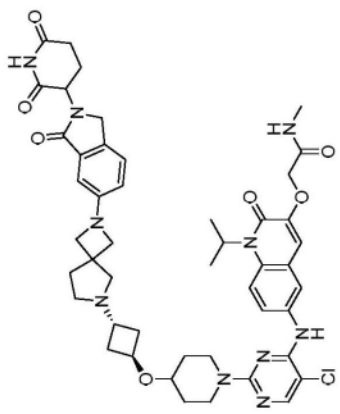
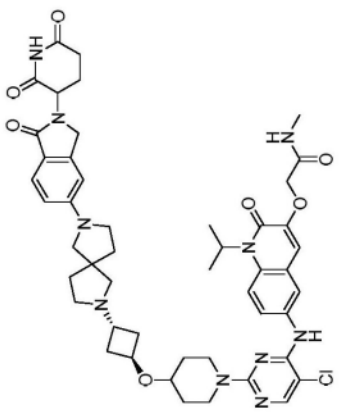
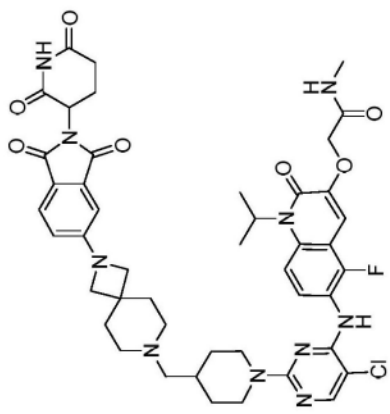
[1848]

341		2-{[6-({5-氯-2-[4-({1-[(1r,4r)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]环己基]氮杂环丁烷-3-基}氧基)哒啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	183
342		2-[(6-{[5-氯-2-(4-{[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁基]甲基}哌嗪-1-基)嘧啶-4-基]氨基}-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基]-N-甲基乙酰胺	40, 164

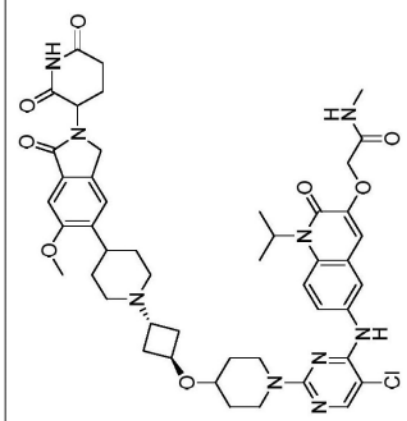
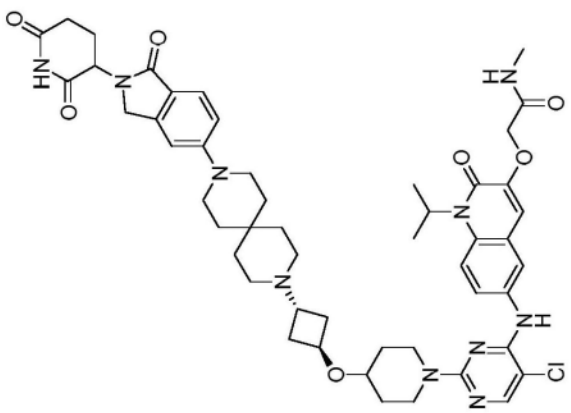
[1849]

343		2-{{6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{9-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177
344		2-{{6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164

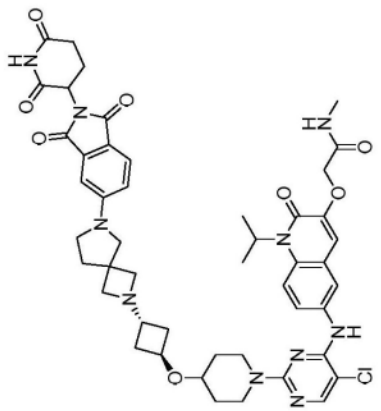
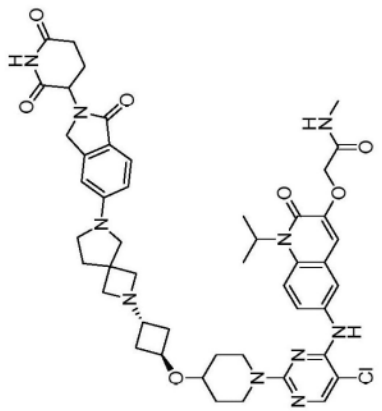
[1850]

345		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164
346		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164
347		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	195

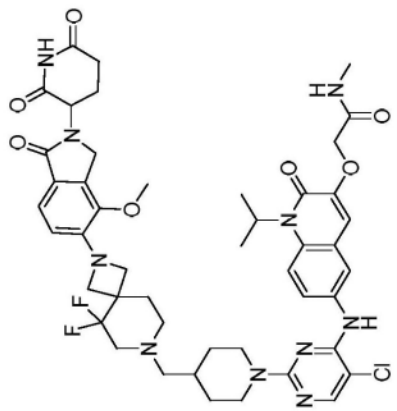
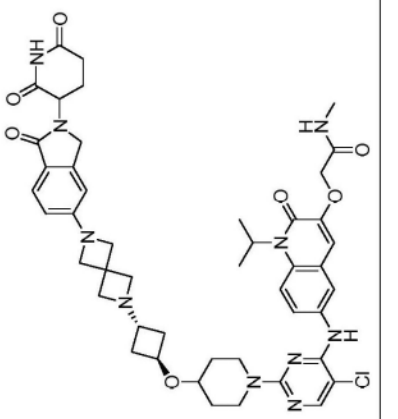
[1851]

348		2-{{6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺 103
349		2-{{6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{9-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺 164

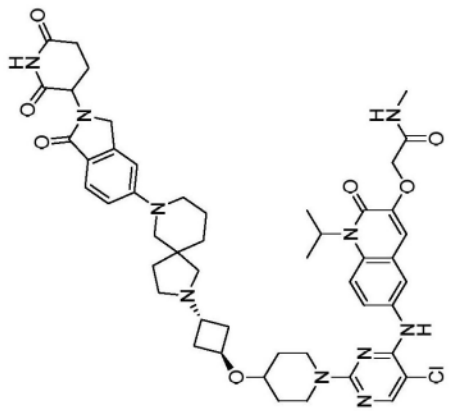
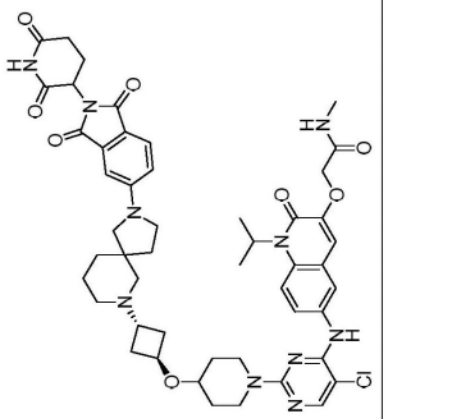
[1852]

350		2-{{6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177
351		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164

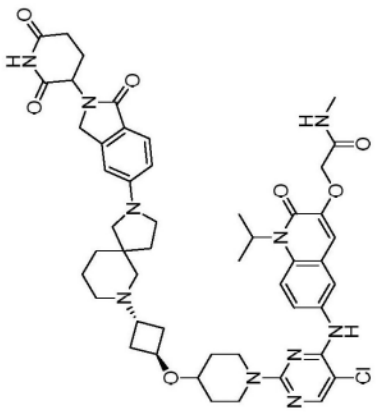
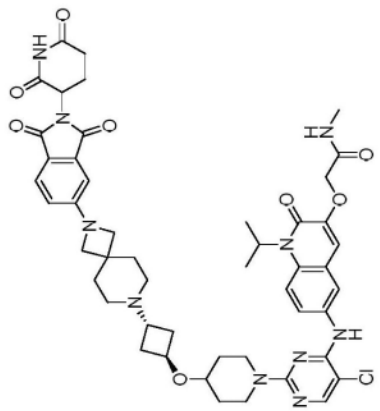
[1853]

352		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	162
353		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164

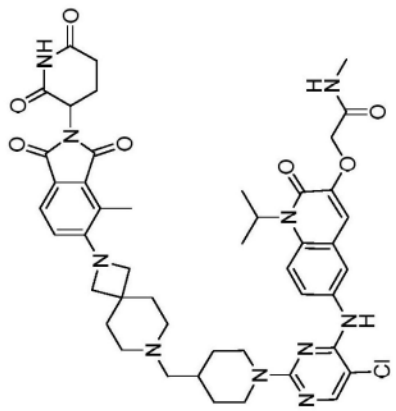
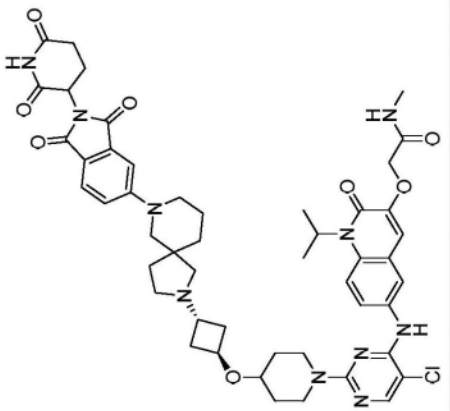
[1854]

354		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-2-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164
355		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-7-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177

[1855]

356		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-7-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164
357		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177

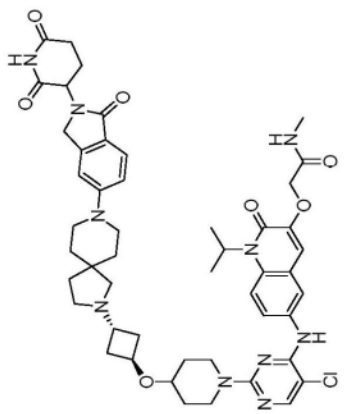
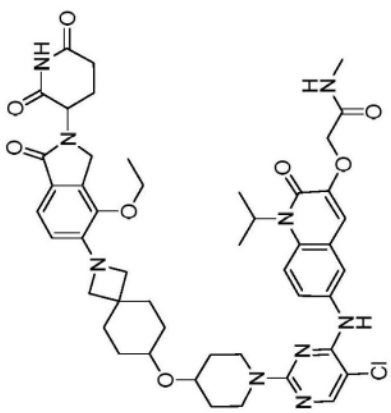
[1856]

358		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	38
359		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-2-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177

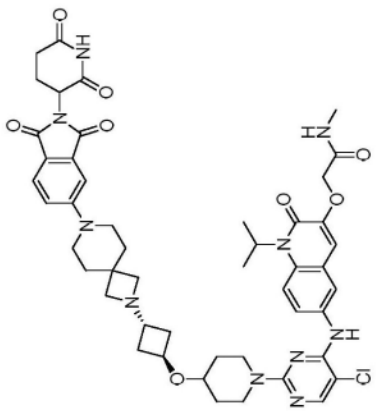
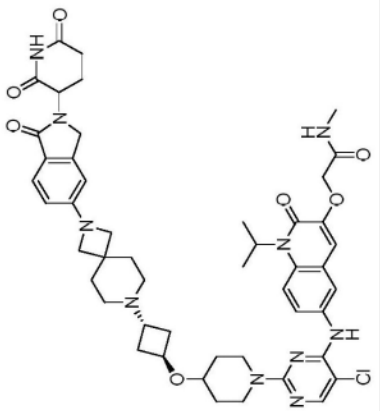
[1857]

360		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177
361		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164
362		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{8-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177

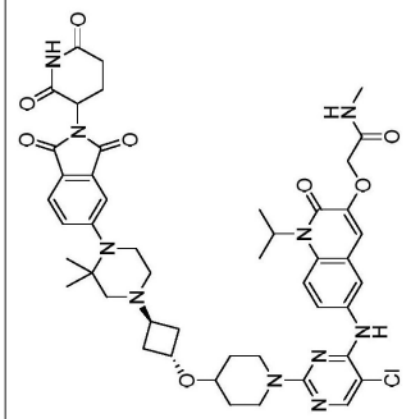
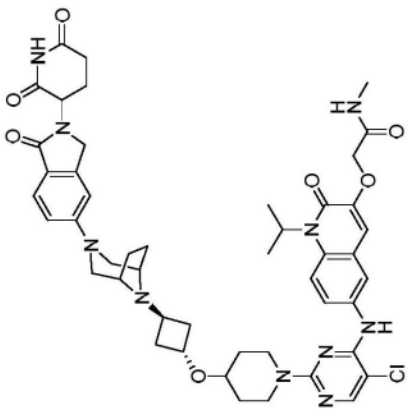
[1858]

363		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{8-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164
364		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-乙氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}氧基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	49

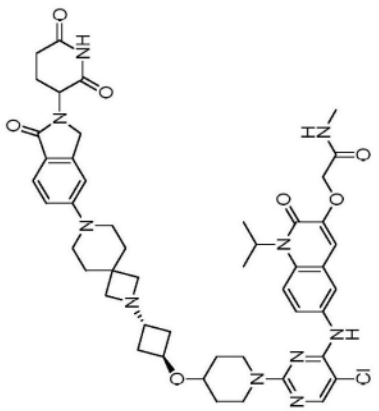
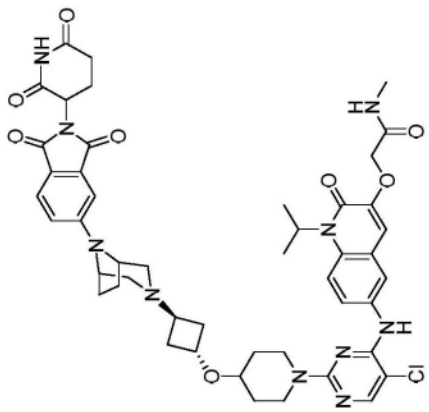
[1859]

365		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177
366		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164

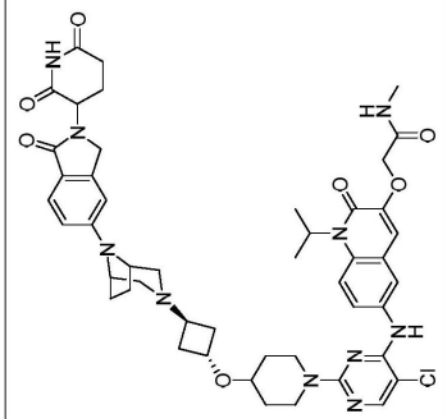
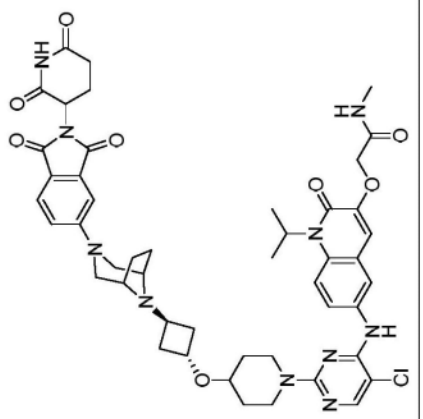
[1860]

367		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,3-二甲基哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177
368		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{3-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164

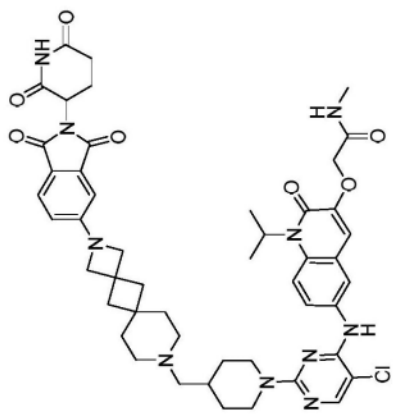
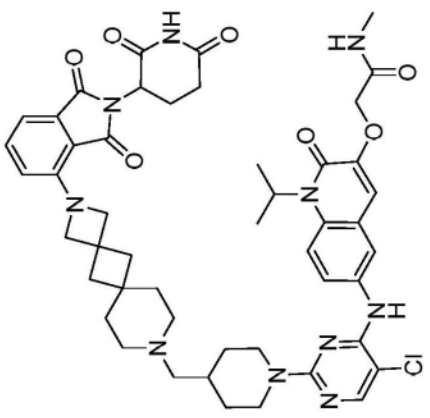
[1861]

369		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164
370		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{8-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177

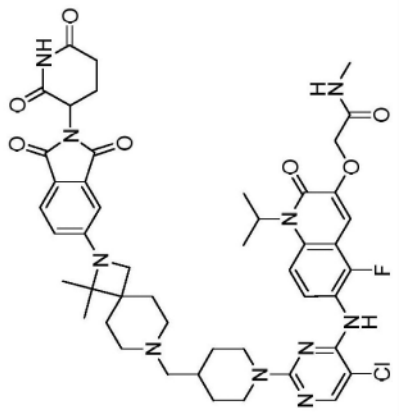
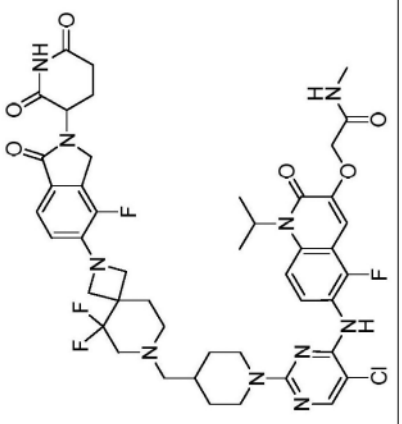
[1862]

371		2-{{6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{8-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164
372		2-{{6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{3-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177

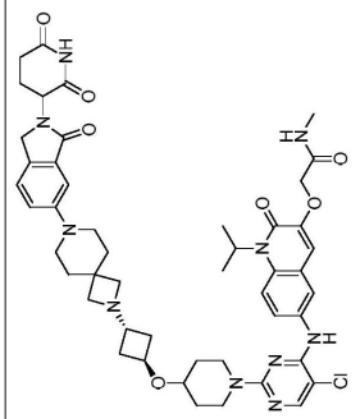
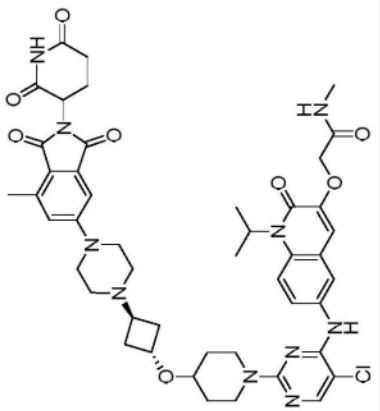
[1863]

373		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-2,9-二氮杂二螺[3.1.5^6.1^4]十二烷-9-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	38, 168
374		2-{[6-({5-氯-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]-2,9-二氮杂二螺[3.1.5^6.1^4]十二烷-9-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	38, 168

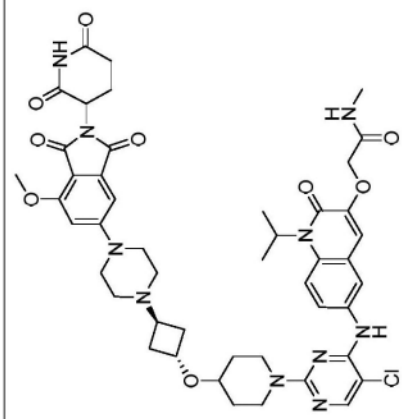
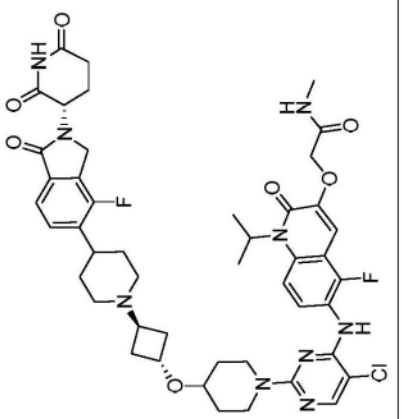
[1864]

375		2-{[6-({5-氯-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-5-基]-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	161, 162
376		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-5,5-二氟-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	171

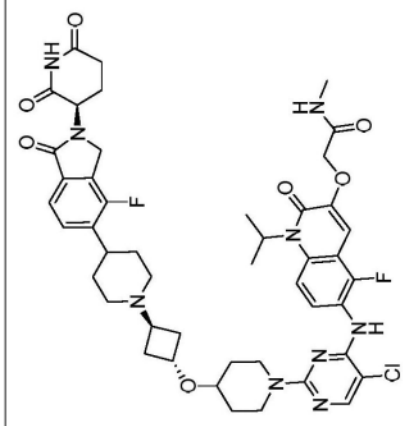
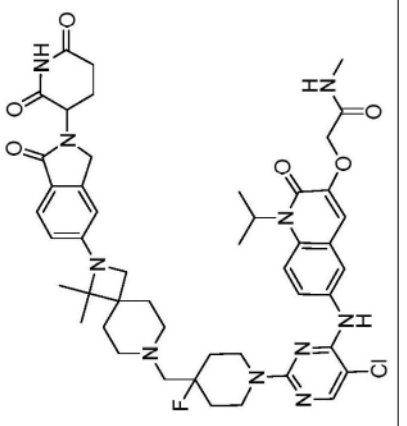
[1865]

377		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164
378		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177

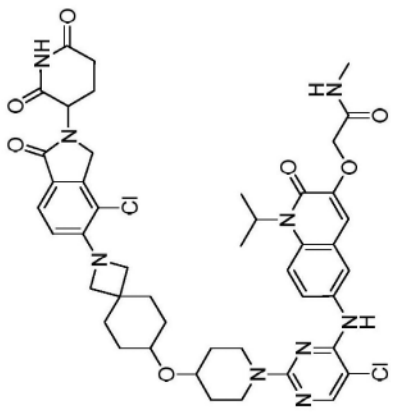
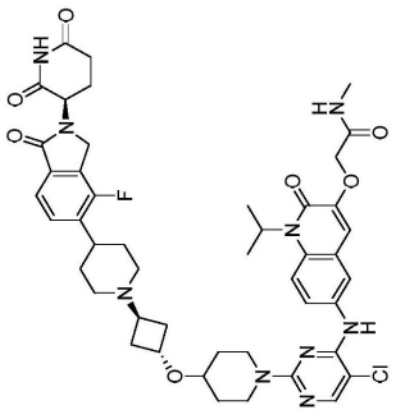
[1866]

379		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲氧基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177
380		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}哌啶-1-基)环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	173

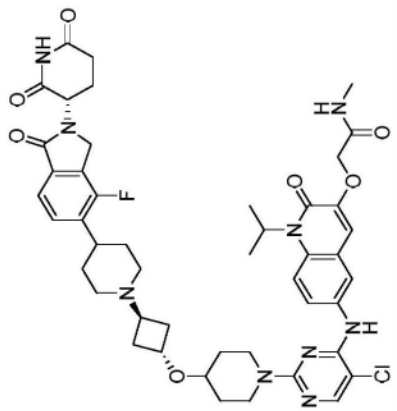
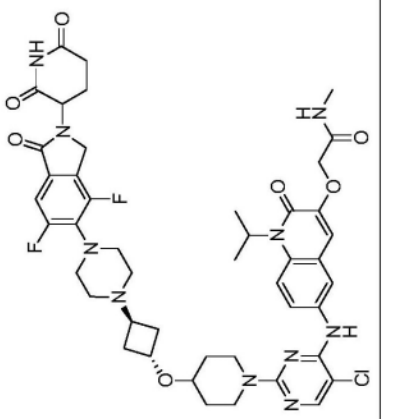
[1867]

381		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}哌啶-1-基)环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	173
382		2-{[6-({5-氯-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]-1,1-二甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	51, 162

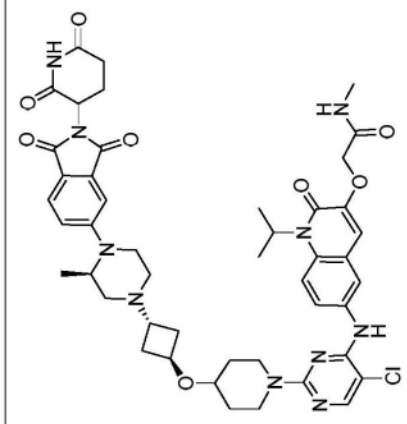
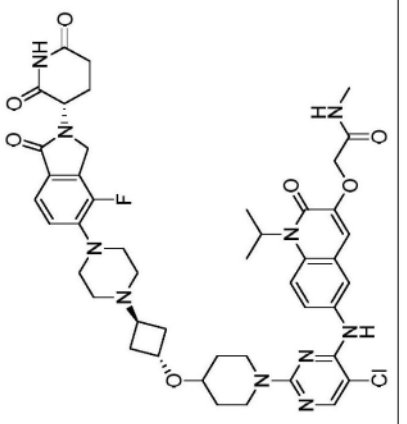
[1868]

383		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}氧基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	49, 181
384		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}哌啶-1-基)环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	81

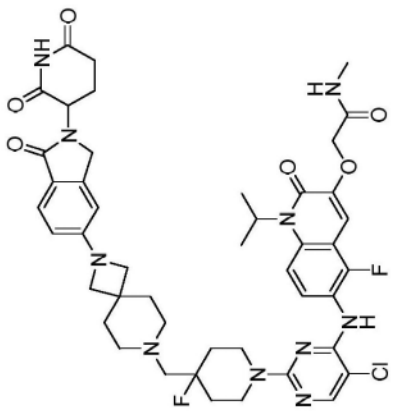
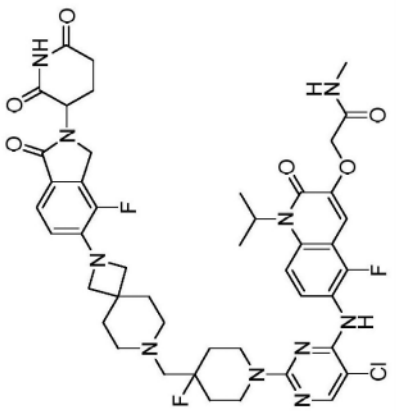
[1869]

385		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}哌啶-1-基)环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	81
386		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4,6-二氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	181

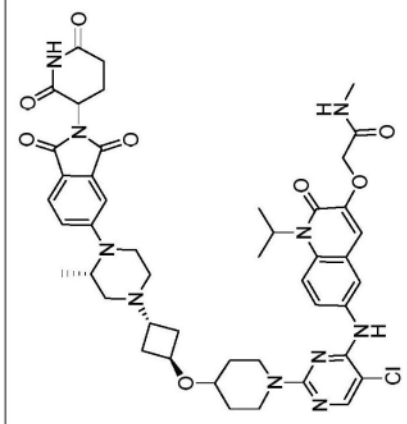
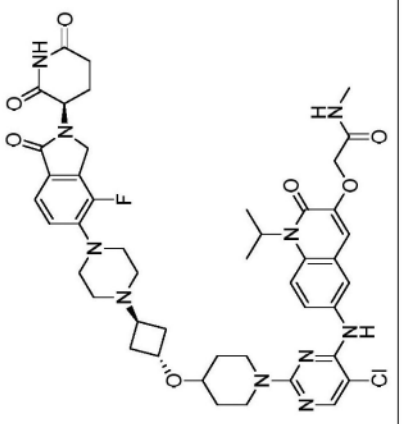
[1870]

387		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177
388		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}哌嗪-1-基)环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164

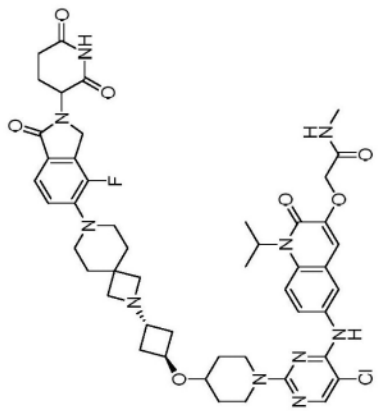
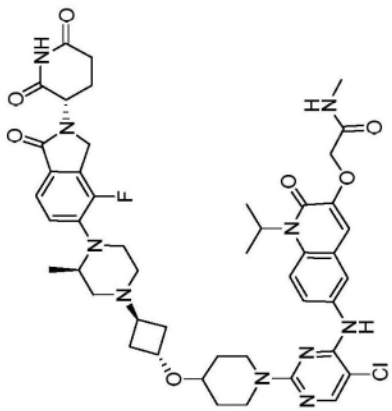
[1871]

389		2-{[6-({5-氯-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]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	51, 171
390		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	51, 171

[1872]

391		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177
392		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}哌嗪-1-基)环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	175

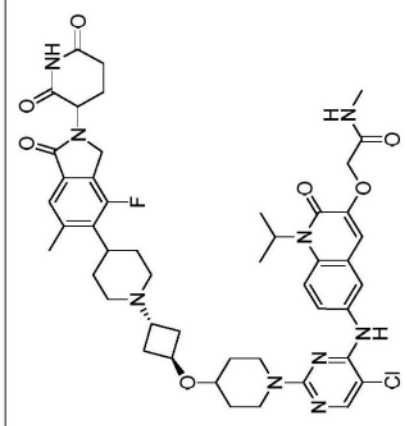
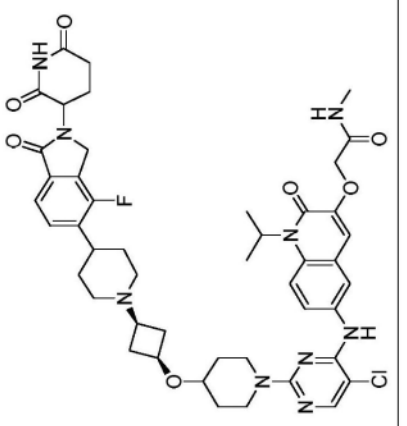
[1873]

393		2-{[6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164
394		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	175

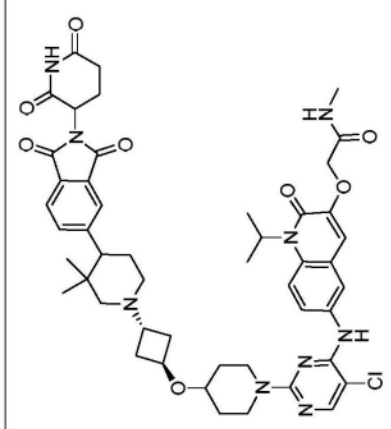
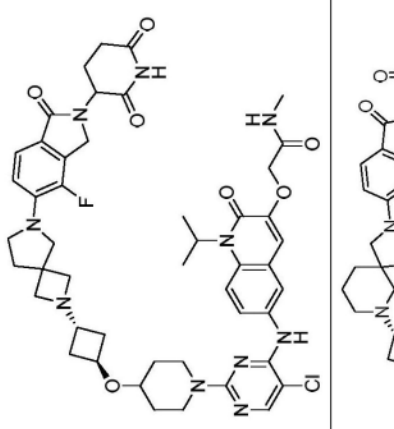
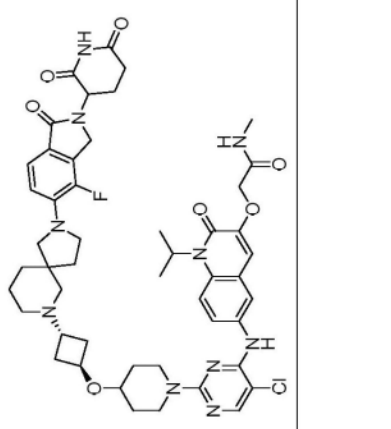
[1874]

395		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	175
396		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4R)-4-{2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-3,3-二甲基哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	209

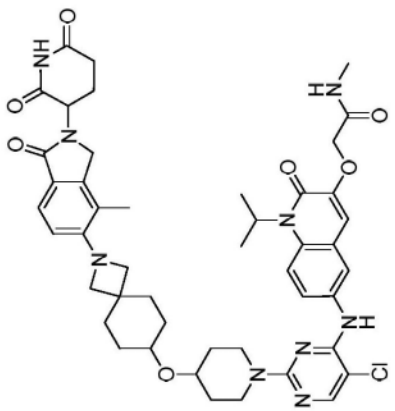
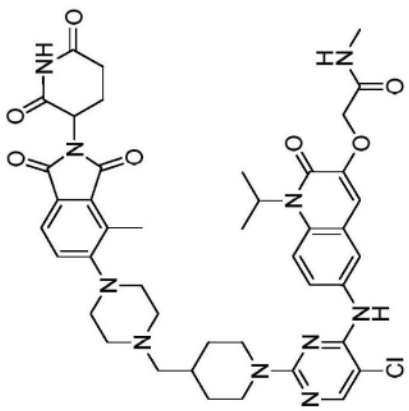
[1875]

397		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-6-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	208
398		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1s,3s)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	81

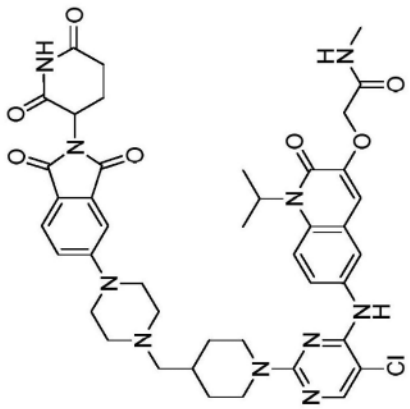
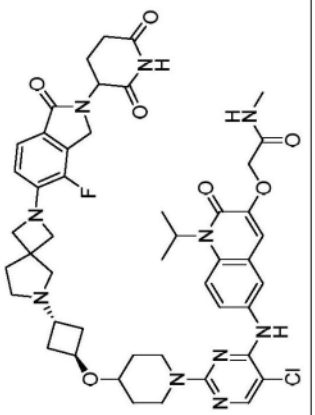
[1876]

399		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,3-二甲基哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	209
400		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164
401		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-7-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164

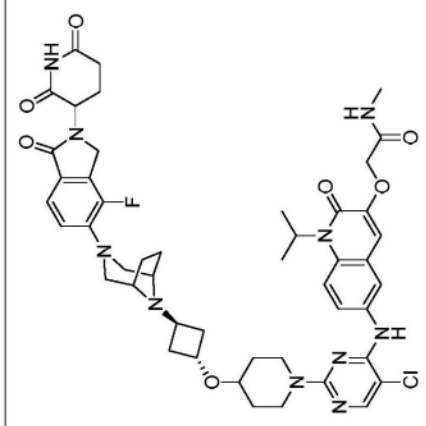
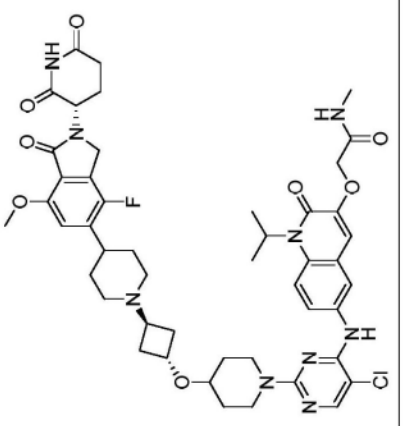
[1877]

402		2-{[6-({5-氯-2-[4-({2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基}氧基)哒啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	49
403		2-{[6-({5-氯-2-[4-({4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	38

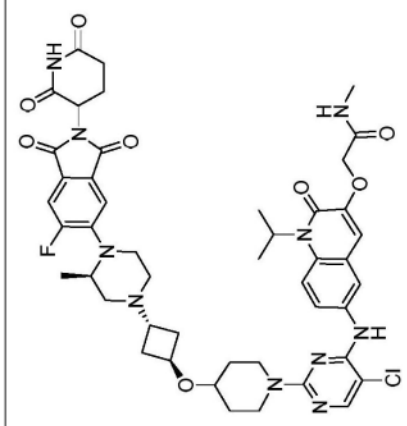
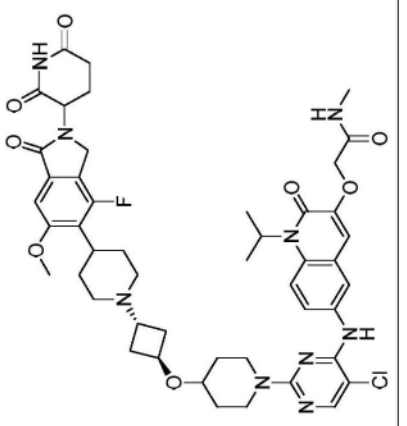
[1878]

404		2-{[6-({5-氯-2-[4-({4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	38
405		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164

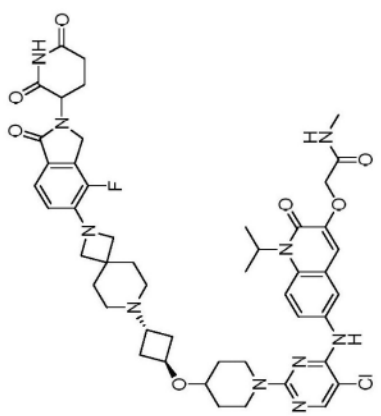
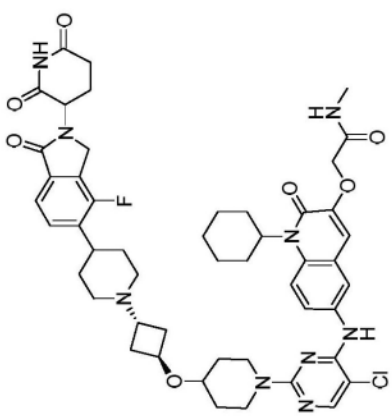
[1879]

406		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{3-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164
407		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-4-氟-7-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}哌啶-1-基)环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	81

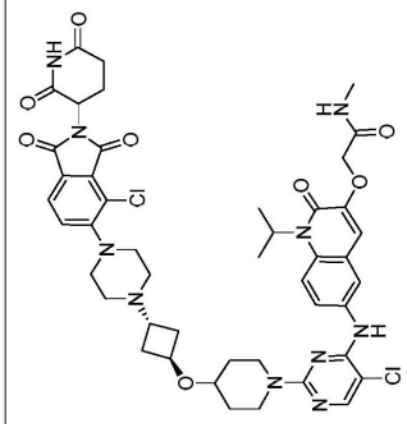
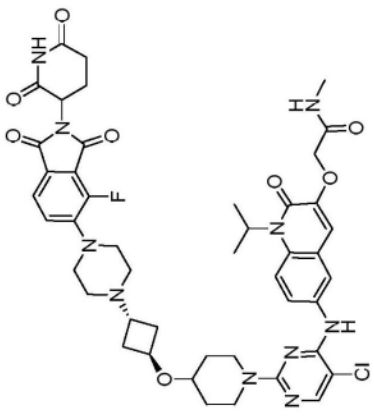
[1880]

408		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-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]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	199
409		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-6-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	81

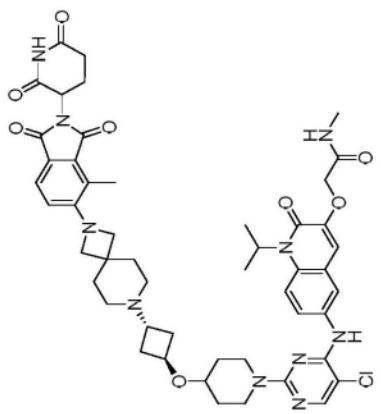
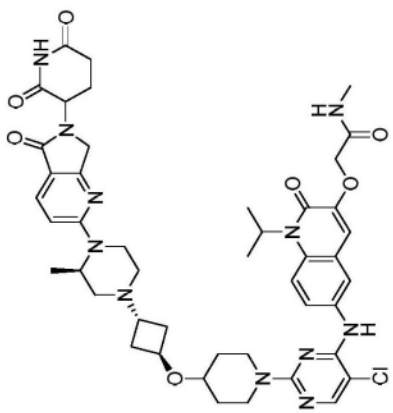
[1881]

410		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164
411		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-环己基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	190

[1882]

412		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177
413		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177

[1883]

414		2-{{6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177
415		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[6-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基]-3-甲基哌嗪-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	192

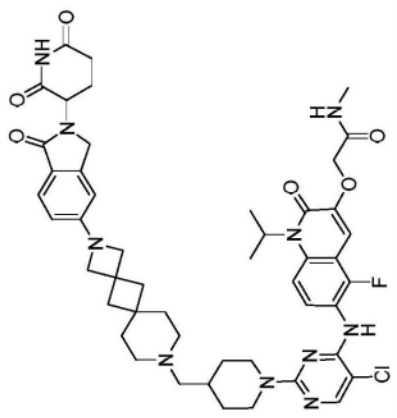
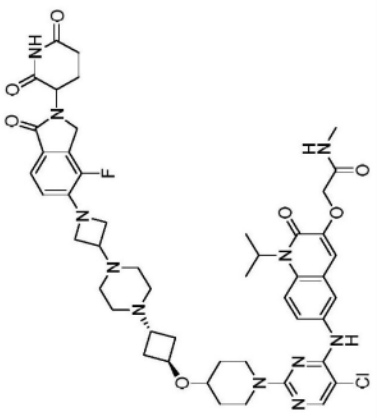
[1884]

416		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164
417		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-1,4-二氮杂环庚-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177
418		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177

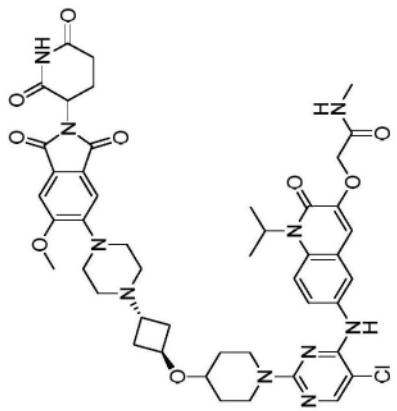
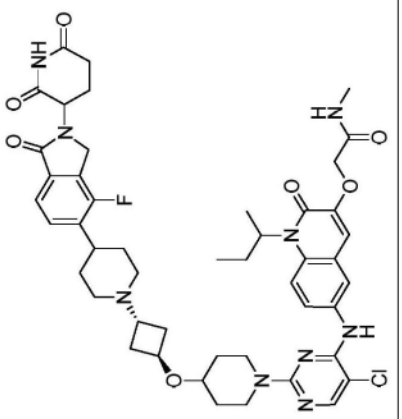
[1885]

419		2-{{6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	172
420		2-{{6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177

[1886]

421		2-{[6-({5-氯-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]-2,9-二氮杂二螺[3.1.5^{6}.1^{4}]十二烷-9-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}氨基)-5-氟-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	161, 168
422		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氮杂环丁烷-3-基}哌嗪-1-基)环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	164

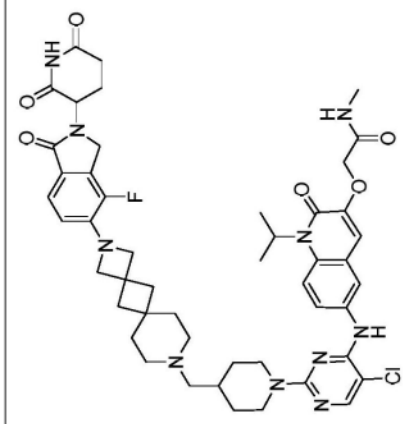
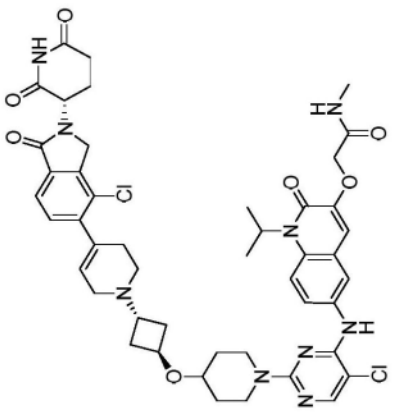
[1887]

423		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-甲氧基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	177
424		2-{[1-(丁-2-基)-6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]氧基}-N-甲基乙酰胺	81

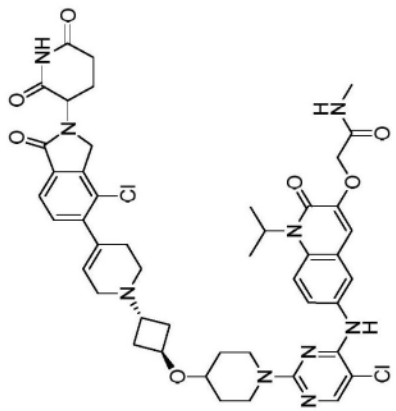
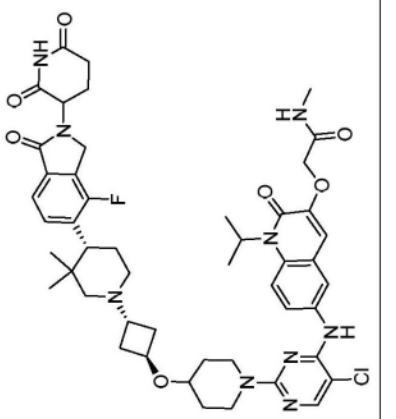
[1888]

425		2-{{6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	81
426		2-{{6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	81

[1889]

168	81
	
427	428

[1890]

429		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	81
430		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4R)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,3-二甲基哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	209

[1891]

431		2-({6-[(5-氯-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4S)-4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,3-二甲基哌啶-1-基]环丁氧基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)氨基]-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-基}氧基)-N-甲基乙酰胺	210

表 5：本公开的示例性双官能化合物的降解和表征

化合物 #	分子量	平均观察质量 一 [二]	NMR	平均 DC50（nM）* 类别	平均 Dmax（%）** 类别
1	865.43			A	B
2	865.43			A	A
3	865.43	865.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) δ 10.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96-7.78 (m, 2H), 7.68 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 3H), 5.04 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.66 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 2.50 (s, 2H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.27 (s, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.76 (s, 5H), 1.65-1.57 (m, 6H), 1.15 (s, 2H).	A	B
4	879.42	879.36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) δ 11.07 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.19-8.01 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.50-5.20 (m, 1H), 5.06	B	C

[1892]

			(s, 1H), 4.53 (s, 2H) 3.70-3.48 (m, 5H), 2.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.66 (d, J = 4.6 Hz, 5H), 2.27 (s, 2H), 2.04-1.97 (m, 4H), 1.77 (s, 6H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 8H), 1.13 (s, 3H).		
5	880.40	880.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.13 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 2H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 4.20 - 4.05 (m, 3H), 3.25 - 3.22 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.67 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 6H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	A	A
6	865.43	865.4	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.93 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 3H), 5.54 - 5.12 (m, 1H), 5.03 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.94 - 2.54 (m, 12H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 3H), 1.67 (s, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 10H).	A	B
7	865.43	865.4	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.93 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 3H), 5.54 - 5.12 (m, 1H), 5.03 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.94 - 2.54 (m, 12H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 3H), 1.67 (s, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 10H).	A	A
8	893.49	893.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.98 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.65 - 5.00 (m, 2H), 4.75 - 4.65 (m, 1H),	A	A

[1893]

			4.64 - 4.56 (m, 2H), 4.55 - 4.47 (m, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 8H), 2.63 - 2.52 (m, 4H), 2.47 - 2.40 (m, 3H), 2.03 - 1.67 (m, 6H), 1.65 - 1.60 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.17 - 1.05 (m, 2H), 0.90 - 0.85 (m, 6H).		
9	909.44	909.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm) δ: 11.03 (br d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 5.82 - 5.05 (m, 1H), 4.99 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (br s, 4H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.66 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.36 - 2.32 (m, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.86 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.69 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 0.87 (br d, J = 12.8 Hz, 2H)	A	C
10	909.44	909.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 8.85 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 5.01 (dd, J=5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 7H), 3.64(s, 3H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.68 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.37 (br s, 4H), 2.21 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.89 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.62 - 1.40 (m, 9H), 1.01 - 0.84 (m, 2H)	B	B
11	879.42	879.4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) 11.07 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.32-7.29 (s, 2H), 7.07 (m, 1H), 5.13-5.12 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.79-3.45 (m,7H), 2.87-2.83 (m, 3H), 2.65-2.61 (m, 6H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.08-1.55 (m, 8H),1.65-1.55 (m, 7H),1.11-1.35 (m, 3H).	B	A
12	865.43	865.45	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) 10.97 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.12-8.03 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 5.13-5.12 (m, 2H), 4.53-4.30 (m, 4H), 3.49-3.45 (m, 4H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 7H), 2.50-2.41 (m, 4H), 2.08-1.75 (m,	A	B

[1894]

			8H),1.65-1.55 (m, 9H),1.11-1.35 (m, 3H).		A	A
13	853.42					
14	865.43	865.45	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) 10.97 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.01-7.94 (m, 3H), 7.68 (s, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.46-4.25 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 4H), 3.43-3.32 (m, 5H),3.24-3.23 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 6H), 2.97-2.91 (m, 4H),2.06-2.00 (m, 4H), 1.79-1.37 (m,13H).	A	A
15	843.36	843.16 [845.16]	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm):δ 10.98 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.87-2.90 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.67-2.66 (m, 3H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.35-1.20 (m, 2H).	A	B
16				D	A	
17	883.42	883.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) 10.94 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.60-6.58 (m, 2H), 5.05-5.04 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.26-4.21 (m, 4H), 3.23-3.21 (m, 4H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 11H), 1.98-1.94 (m, 6H),1.94-1.92 (m, 3H), 1.91-1.89 (m, 8H),1.76-1.75 (m,1H).	A	C
18	843.36	843.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm):δ 10.93 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04-7.95 (m, 3H), 7.69 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 5.10-4.90 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.40-4.21 (m, 2H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.64 (s, 4H), 2.95-2.86 (m, 3H), 2.65 (s, 4H), 2.38 (s, 5H), 2.17 (s, 2H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.70-1.55 (m, 7H), 1.35-1.20 (m, 2H).	A	B
19	878.43	878.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$,ppm) δ 10.98 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.02	A	B

[1895]

		(s, 1H), 5.17-5.11 (m, 1H), 4.55-4.51 (m, 4H), 3.62-3.55 (m, 4H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.08-2.72 (m, 4H), 2.68-2.50 (m, 6H), 2.00 (s, 5H), 1.78 (s, 3H), 1.65-1.40 (m, 13H).			
20	855.39	855.4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6,ppm) 10.97 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 5.05-5.04 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.46-4.24 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.65-3.57 (m, 4H),3.56-3.53 (m, 2H), 2.90-2.89 (m, 1H), 2.67-2.66 (m, 4H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.59-2.54 (m,5H), 2.51-2.50 (m,2H), 1.98-1.96 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.74-1.73 (m, 1H),1.57-1.56 (m, 6H), 1.32-1.29 (m, 2H).	D	A
21	855.39	855.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm) δ 10.96 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.93–2.84 (m, 1H), 2.67 (m, 3H), 2.58 (m, 3H), 2.40 (s, 5H), 2.21 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.57 (m, 6H), 1.29 (m, 2H).	A	C
22	879.42	879.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) δ 11.0 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.75-3.60 (m, 6H), 3.36 (s, 4H), 2.95 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.88-2.80 (s, 2H), 2.66 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.77 (s, 8H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	A	B
23	893.44	893.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11.15 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 3H), 7.69 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.93 - 4.67 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.60 (br s, 5H), 3.41 (s, 1H), 3.05 - 2.80 (m, 3H), 2.66 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 6H), 2.24 - 2.11 (m, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.72 (br s, 6H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.43 (br d, J = 5.6 Hz, 2H)	C	C

[1896]

24	893.44	893.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ: 11.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.87 - 7.73 (m, 3H), 7.69 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.12 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.73 - 3.52 (m, 5H), 3.15 (s, 1H), 3.03 - 2.75 (m, 4H), 2.68 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 6H), 2.10 - 1.93 (m, 4H), 1.86 - 1.69 (m, 7H), 1.64 - 1.51 (m, 6H), 1.24 (s, 2H)	C	C
25	843.36	843.16 [845.16]		A	C
26	855.39	855.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm):δ 10.91 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.99 (d, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 4H), 3.29 (s, 1H), 2.99-2.86 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.56 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 4H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.18 (s, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.80 (d, *J* = 12.4 Hz, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.25-1.14 (m, 2H).	A	B
27	879.42	879.35	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) 10.98 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 3H), 7.66 (s, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 4H), 3.90-3.54 (m, 11H), 3.0.2-2.79 (m, 5H), 2.68-2.62 (m, 4H), 2.06-1.89 (m, 5H), 1.62-1.55 (m, 8H), 1.44-1.43 (m, 2H).	A	B
28	826.35	826.45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm):δ 10.94 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.78–3.64 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.66 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.90 (m, 5H), 1.56 (m, 8H), 1.51 (m, 2H).	A	B
29	743.17	743.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): *δ* 11.11 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.86-7.65 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.11 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.83-4.68 (m, 2H), 4.62-4.45 (m, 4H), 3.64 (t, *J* =	B	B

[1897]

			5.3 Hz, 4H), 2.96-2.80 (m, 1H), 2.65 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 4H).		
30	855.35		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ: 11.10 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.45 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.11 (dd, J=5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.09 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.67 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 3H), 1.92 (s, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.57 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.54 - 1.30 (m, 7H)	B	B
31	855.35		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 11.10 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.07 (dd, J=5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.09 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 1H), 2.67 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.57 - 2.53 (m, 2H),2.05 - 1.98 (m, 3H), 1.95 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.84 (d, J=10.0 Hz, 2H), 1.57 (d, J=7.2 Hz, 8H), 1.50 - 1.33 (m, 4H), 1.26 - 1.16 (m, 3H)	A	B
32	729.15	729.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11.10 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.15-8.04 (m, 2H), 8.02-7.93 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.82-4.72 (m, 2H), 4.62-4.38 (m, 4H), 3.50-3.42 (m, 5H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.70-2.53 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.92 (s, 4H).	B	B
33	773.20	773.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11.12 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79-7.66 (m, 2H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.81-4.72 (m, 2H), 4.63-4.49 (m, 4H), 4.33 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.67-3.49 (s, 1H), 2.99-2.80 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 5H), 2.46 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.04 (d, J = 12.0	C	C

[1898]

			Hz, 1H), 1.11 (d, J = 6.1 Hz, 6H).		
34	893.49	893.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6* ppm) 10.98 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.69-7.68 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.14-5.10 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 4H), 2.99-2.91 (m, 5H), 2.68-2.60 (m, 9H), 2.57-2.54 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 10H), 1.57-1.56 (m, 2H), 0.95 (s, 6H).	A	B
35	829.29	829.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm):δ 11.10 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.66 (m, 4H), 2.61 (s, 1H), 2.40 (s, 4H), 2.21 (s, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 1.32 (m, 2H).	A	B
36	893.49		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, ppm):δ 10.98 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.11 (d, J = 13.2, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.43 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.43-3.30 (m, 3H), 2.93 (s, 5H), 2.71 (s, 3H), 2.61-2.52 (m, 3H), 1.99 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 5.4 Hz, 4H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.32-1.20 (m, 4H), 0.83 (s, 6H).	A	A
37	895.42			A	B
38	915.40			A	B
39	879.42	879.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10.89 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97-7.85 (m, 3H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.79-4.57 (m, 3H), 4.56-4.23 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.89-2.80 (m, 3H), 2.70-2.61 (m, 8H), 2.47-2.31 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H),	A	B

[1899]

			1.95-1.82 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 3H), 1.62-1.56 (m, 6H), 1.30-1.12 (m, 1H), 1.04 (d, J = 12.0 Hz, 2H).		
40	893.44	893.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11.13 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.74 - 5.16 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.61 (br s, 4H), 2.91 (br d, J = 11.6 Hz, 3H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.67 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 7H), 2.18 (br d, J = 4.8 Hz, 4H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.49 - 1.38 (m, 2H)	B	B
41	893.44	893.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11.11 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.50 - 5.19 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.62 (br s, 4H), 2.97 - 2.84 (m, 3H), 2.67 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.61 (br d, J = 3.2 Hz, 2H), 2.43 (br s, 6H), 2.09 - 1.91 (m, 4H), 1.80 (br d, J = 1.6 Hz, 5H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.23 (s, 2H)	C	A
42	908.45			B	B
43	897.41		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm):δ 11.07 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.21 (m, 2H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.67 (m, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.72 (s, 5H), 1.57 (m, 8H).	B	B
44	897.41	897.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm):δ 11.07 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.21 (m, 2H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.67 (m, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.72 (s, 5H), 1.57 (m, 8H).	A	A

[1900]

45	907.47	907.39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11.08 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J =2.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, J =9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J =9.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J =8.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.76 (d, J =2.1 Hz, 1H), 6.63 (dd, J =8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.05 (dd, J =12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.61 (d, J =12.3 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.71 (s, 4H), 2.95–2.81 (m, 1H), 2.79–2.65 (m, 5H), 2.62–2.51 (m, 2H), 2.43 (s, 4H), 2.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H),1.71 (s, 7H), 1.57 (d, J =6.8 Hz, 6H), 1.12–1.04 (m, 2H), 0.84 (s, 6H).	A	B
46	907.47	907.39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11.07 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (dd, J= 15.5, 3.6 Hz, 2H), 7.77–7.66 (m, 2H), 7.54 (dd, J =8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.12–7.02 (m, 2H), 6.76 (d, J =8.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.04 (dd, J=12.8,5.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J =12.4 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.87 (s, 4H), 2.94–2.81 (m, 1H), 2.73 (t, J =12.5 Hz, 5H), 2.67 (d, J =4.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 4H), 1.99 (d, J =12.3 Hz, 1H), 1.70 (s, 7H), 1.57 (d, J =6.8 Hz, 6H), 1.09 (s, 2H), 0.84 (s, 6H).	A	A
47	879.42	879.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10.91 (s, 1H), 8.83 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.64 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 5.03 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.61-4.41 (m, 4H), 4.39-4.11 (m, 2H), 3.78-3.63 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.48-3.40 (m, 3H), 3.01-2.83 (m, 3H), 2.81-2.63 (m, 5H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.36 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.11-1.81 (m, 6H), 1.79-1.31 (m, 11H).	A	B
48	879.42	879.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10.98 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01-1.90 (m, 3H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78-7.66 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.59-4.46 (m, 4H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.98-2.71 (m, 5H), 2.70-2.60 (m, 3H), 2.47-2.39 (m, 3H), 2.34-2.27 (m, 3H), 2.25-1.93 (m, 6H), 1.88-1.79 (m, 3H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.25 (s, 1H), 1.06 (d, J = 12.3 Hz, 2H).	A	B
49	866.42	866.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.92 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.04 (s,	A	B

[1901]

50	877.40		1H), 7.99 - 7.86 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.54 - 6.39 (m, 2H), 5.48 - 5.11 (m, 1H), 5.02 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.61 (d, J = 9.6 Hz, 4H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.68 - 2.67 (m, 3H), 2.33 - 2.32 (m, 2H), 1.98 - 1.73 (m, 8H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 9H), 1.44 - 1.31 (m, 4H)	A	B
51	883.42			A	B
52	883.42			A	A
53	893.49	893.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.78-7.67 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.65-6.55 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.70-4.41 (m, 4H), 4.29 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 16.7, 5.7 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.79-2.64 (m, 8H), 2.60-2.51 (m, 5H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.84-1.76 (m, 4H), 1.68-1.51 (m, 7H), 1.18-1.08 (m, 2H), 0.88 (d, J = 3.2 Hz, 6H).	A	B
54	879.42	879.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10.93 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.65-6.57 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.62-4.41 (m, 4H), 4.31 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.46-3.33 (m, 6H), 3.18-3.03 (m, 2H), 2.98-2.80 (m, 3H), 2.67 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.42-2.38 (m, 3H), 2.10-1.80 (m, 5H), 1.70-1.50 (m, 9H), 1.15-1.04 (m, 2H).	A	C
55	893.44			D	A
56	893.44			D	A
57	862.96	862.39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$d6$, ppm) 11.06 (s, 1H), 9.34 (s, 1H),	B	B

[1902]

			8.02-8.00 (m, 2H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.78-6.77 (m, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 5.05-5.04 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 2H), 4.50-4.48 (m, 2H), 3.74 (s, 4H), 2.87-2.84 (m, 3H), 2.68-2.67 (m, 3H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.33-2.32 (m, 4H), 2.12-2.11 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.77-1.76 (m, 7H), 1.57-1.56 (m, 6H), 1.15-1.01 (m, 2H).		
58	893.49	893.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$,ppm)δ: 10.97 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.46 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.23 (s, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.60 (s, 2H), 2.44 (s, 4H), 1.97 (s, 1H), 1.72 (s, 7H), 1.57 (s, 6H), 1.11 (s, 2H), 0.85 (s, 6H).	A	A
59	893.49	893.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ 10.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.54-6.44 (m, 2H), 5.03 (d, J = 13.4, 1H), 4.61 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.29 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 4H), 2.90 (s, 1H), 2.74 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 2.60 (s, 2H), 2.44 (s, 4H), 1.95 (s, 1H), 1.72 (s, 7H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.09 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 0.85 (s, 6H).	A	B
60	879.42	879.3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.70-6.53 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.92 (dd, J = 13.1, 5.0 Hz, 1H), 4.59-4.45 (m, 4H), 4.34-4.13 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 2H) 3.41-3.37 (m, 3H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.97-2.80 (m, 3H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.41-2.28 (m, 2H), 2.15-1.90 (m, 7H), 1.70-1.54 (m, 9H), 1.18-0.98 (m, 2H).	A	B
61	866.42	866.6	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ: 10.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02	A	B

[1903]

			(t, J = 3.6 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.54 - 5.17 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.29 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 2H), 3.75 - 3.62 (m, 5H), 3.50 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.67 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 3H), 1.85 - 1.70 (m, 4H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 8H), 1.36 (br dd, J = 9.2, 12.4 Hz, 4H)		
62	925.46	925.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 11.09 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 2H), 7.79 - 7.61 (m, 3H), 7.41 - 7.25 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.55 - 5.18 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.32 - 4.17 (m, 2H), 3.31 (br s, 2H), 3.29 - 3.16 (m, 6H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.68 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 6H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.58 (br d, J = 6.8 Hz, 12H), 1.53 - 1.44 (m, 4H)	A	A
63	925.46		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.94 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.75 – 7.65 (m, 3H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.45 – 5.05 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.73 – 3.60 (m, 4H), 3.57 – 3.47 (m, 2H), 3.31 – 3.29 (m, 2H), 3.17 – 3.06 (m, 2H), 2.95 – 2.81 (m, 1H), 2.71 – 2.64 (m, 4H), 2.63 – 2.56 (m, 4H), 2.10 – 1.75 (m, 6H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.50 – 1.37 (m, 8H).	B	B
64	883.42	883.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 10.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.97 - 5.10 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.53 - 4.45 (m, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 4H), 2.97 - 2.79 (m, 3H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.40 - 2.21 (m, 5H), 2.11 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 7H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.05 - 0.95 (m, 2H).	A	B
65	893.40	893.45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 11.12 (s, 1H), 8.79 (s, 1H),	D	A

[1904]

		8.03 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 3H), 7.76-7.70 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.16-5.14 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 6H), 2.68-2.66 (m,1H), 2.33-2.32 (m, 4H), 2.16-2.15 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 4H), 1.77-1.74 (m, 3H), 1.58-1.56 (m, 7H), 1.04-1.01 (m, 2H).	A	C
66	879.42	879.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 10.92 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.47 (dd, *J*=9.1, 3.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.03 (ddd, *J*=13.2, 4.9, 3.0 Hz, 1H), 4.55 (d, *J*=2.6 Hz, 2H), 4.30 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 4.22–4.13 (m, 1H), 3.70 (m, 9H), 3.66 (s, 1H), 3.61 (s, 4H), 2.90 (t, *J*=15.1 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J*=6.6, 4.6 Hz, 3H), 2.58 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 1H), 1.90-2.01 (s, 4H), 1.98–1.81 (m, 3H), 1.72 (s, 2H), 1.70–1.54 (m, 6H).	A	B
67	797.31	797.35	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$,ppm):δ 10.94 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.32-4.20 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 7H), 2.85 (m, 3H), 2.70-2.50 (m, 4H), 2.39-2.38 (m, 5H), 2.18 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.19 (m, 2H).	A	B
68	871.41	871.35	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6， ppm):δ 10.97 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00-7.91 (m, 2H), 7.79-7.65 (m, 2H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.13-5.01 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.37-4.24 (m, 2H), 3.62-3.54 (s, 6H), 2.91 (m, 1H), 2.67 (m, 7H), 2.55 (s, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.81 (m, 4H), 1.58 (m, 6H), 1.40 (m, 3H), 0.91 (m, 7H).	A	B
69	866.42	866.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 10.95 (br d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.75 - 6.62 (m, 2H), 5.67 - 5.20 (m, 1H), 5.07 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 2H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.55 (d, *J* = 10.0 Hz, 4H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 2.98 - 2.81 (m, 1H), 2.67 (d, *J*	A	B

[1905]

			= 4.4 Hz, 4H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 6H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 8H), 1.44 - 1.29 (m, 4H)		
70	866.42	866.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.93 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.62 - 5.09 (m, 1H), 4.96 (dd, *J* = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 4H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 1H), 2.67 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.58 (br dd, *J* = 2.8, 16.8 Hz, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.89 - 1.70 (m, 6H), 1.60 - 1.47 (m, 8H), 1.44 - 1.27 (m, 4H)	B	B
71	883.42	883.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.96 (s, 1H), 8.69 - 8.69 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.54 - 5.06 (m, 1H), 5.06 - 4.90 (m, 1H), 4.60 - 4.46 (m, 4H), 4.43 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 4H), 3.02 - 2.79 (m, 3H), 2.68 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 5H), 2.15 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 7H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.11 - 0.97 (m, 2H).	A	B
72	910.47	910.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.9 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.59 - 5.19 (m, 1H), 5.10 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.54 (br s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 3.05 - 2.86 (m, 4H), 2.68 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.16 (br s, 2H), 2.04 - 19.6 (m, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 4H), 1.72 - 1.66 (m, 3H), 1.58 (d, *J* = 7.2Hz, 6H), 1.43 - 1.33 (m, 2H)	A	B
73	929.47			A	B
74	893.49	893.42	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (d,	A	C

[1906]

			J = 1.7 Hz, 1H), 7.95 (t, J=2.9 Hz, 2H), 7.76–7.65 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.29 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.22–4.13 (m, 1H), 3.58 (s, 4H), 3.20 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.90 (t, J=14.6 Hz, 1H), 2.66 (t, J=4.4 Hz, 3H), 2.55 (d, J=6.3 Hz, 7H), 1.98–1.85 (m, 4H), 1.57 (d, J=6.9 Hz, 13H), 1.43 (q, J=12.1, 11.6 Hz, 1H), 0.92 (dd, J=8.0, 3.1 Hz, 6H).		
75	865.43	865.25	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.05 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.47 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J=6.5 Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.03 (dd, J=13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.30 (d, J=16.7 Hz, 2H), 3.63 (s, 4H), 3.3 (s, 1H), 3.21 (d, J=8.8 Hz, 2H), 2.94–2.82 (m, 1H), 2.67 (dd, J=4.7, 2.3 Hz, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.41 (s, 9H), 1.86 (ddd, J=20.9, 12.6, 6.6 Hz, 5H), 1.57 (d, J=6.8 Hz, 8H), 1.34 (d, J=8.7 Hz, 3H).	A	B
76	871.41	871.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6， ppm): δ 10.94 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.80-6.71 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.61 (s, 4H), 2.96-2.82 (m, 3H), 2.66 (m, 3H), 2.60-2.54 (m, 6H), 2.35 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.57 (m, 6H), 1.25 (m, 2H), 0.88 (s, 6H).	A	B
77	883.45	883.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm)δ: 10.89 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.22 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79-3.61 (m, 4H), 2.89 (s, 1H), 2.77 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.55 (d, J = 4.9 Hz, 5H), 2.32-2.24 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.40-1.21 (m, 2H), 0.95 (s, 6H).	A	B
78	883.45	883.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) 10.97 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.37-7.35 (m,	A	C

[1907]

			1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 6H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 5H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.52-2.51 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 1H), 1.98-1.98 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 1H) 1.58-1.56 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 2H), 0.99-0.89 (m, 6H).		
79	898.43	898.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.62 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.64 - 5.18 (m, 1H), 5.16 - 5.05 (m, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.24 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 2.03 - 1.98 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 4H), 1.77 - 1.69 (m, 4H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.43 - 1.34 (m, 2H).	A	B
80	883.42	883.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d`) δ: 10.93 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.20 (d, J= 11.2 Hz, 1H), 5.60 – 5.10 (m, 1H) 4.98 (dd, J= 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.51 – 4.45 (m, 2H), 4.33 – 4.26 (m, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.95 – 2.75 (m, 3H), 2.68 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 2.38 – 2.50 (m, 5H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.78 – 1.68 (m, 7H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.10 – 0.90 (m, 2H).	A	B
81	898.43	748.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.58 - 5.15 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 3H), 4.37 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.06 (m, 3H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.24 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 3H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 4H), 1.78 - 1.69 (m, 4H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz,	A	B

[1908]

			6H), 1.43 - 1.34 (m, 2H).		
82	911.48	911.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 10.97 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.59 - 5.14 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 3H), 3.09 - 2.81 (m, 5H), 2.67 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 2.53 (br s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.52 (m, 12H), 1.48 (br s, 4H), 1.30 - 1.19 (m, 2H)	A	A
83	909.44	909.19 [911.19]		A	B
84	883.42	883.20 [885.20]		A	A
85	895.46	895.22 [897.22]		A	B
86	883.42	883.20 [885.20]		A	B
87	883.42	883.20 [885.20]		A	B
88	895.46	895.22 [897.22]		A	C
89	871.41	871.20 [873.20]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) 10.97 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 6H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.66-2.61 (m,4H), 2.54-2.49 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.87-1.64 (m, 3H), 1.58-1.56 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 2H), 0.99-0.89 (m, 6H).	A	B

[1909]

90	901.41	901.19 [903.19]		A	B
91	915.40	915.16 [917.16]		A	B
92	898.43	898.19 [900.19]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 10.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, J= 11.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.70 – 5.10 (m, 1H), 5.06 (dd, J= 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H) 4.47 – 4.40 (m, 1H), 4.34 – 4.25 (m, 1H), 4.20 – 4.05 (m, 3H), 3.57 – 3.47 (m, 1H), 3.27 – 3.17 (m, 2H), 3.01 – 2.95 (m, 2H), 2.93 – 2.75 (m, 2H), 2.68 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 2.42 – 2.30 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 3H), 1.85 – 1.72 (m, 6H), 1.70 – 1.62 (m, 2H),1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.43 – 1.30 (m, 2H).	A	A
93	929.47	929.21 [931.21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.70 (dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.0, 13.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (dd, J=3.6, 8.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.07 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.50 - 4.41 (m, 3H), 4.38 (br d, J=10.0 Hz, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.84 - 2.80 (m, 1H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.23 - 2.07 (m, 6H), 1.97 - 1.81 (m, 6H), 1.72 (d, J=6.8 Hz, 8H), 1.33 (br d, J=17.6 Hz, 3H), 1.20 (t, J=7.2 Hz, 2H)	D	A
94	929.47	929.21 [931.21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.98 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.51 - 5.15 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.32 - 4.15 (m, 3H), 3.32 (s, 5H), 3.21 (br t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 5H), 2.67 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.56 (br d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.57 (br d, J = 6.8 Hz, 8H), 1.50 (br d, J = 1.6 Hz, 6H).	A	B
95	911.48	911.23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.98 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H),	A	B

[1910]

		[913.22]	8.36 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.60 - 5.16 (m, 1H), 5.15 - 5.07 (m, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 2H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 3.64 (br s, 5H), 3.45 (br s, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 4H), 3.08 - 2.82 (m, 4H), 2.67 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.05 - 1.68 (m, 6H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.51 - 1.37 (m, 8H)		
96	929.47	929.21 [931.21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.99 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.77 - 7.66 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.59 - 5.16 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 3H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 4H), 3.31 (s, 6H), 3.27 - 3.05 (m, 4H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.02 - 1.69 (m, 5H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.54 - 1.46 (m, 4H), 1.45 - 1.34 (m, 4H)	A	B
97	911.43	911.19 [913.19]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.12 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 2H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.56 - 5.18 (m, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 4H), 2.80 (br d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 4H), 2.65 - 2.53 (m, 4H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 6H), 1.74 - 1.61 (m, 3H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 6H)	A	B
98	866.42	866.18 [868.18]		A	C
99	883.42	883.18 [885.18]		A	B
100	919.40	919.16 [921.16]		A	B
101	931.44	931.17 [933.17]		A	B

[1911]

102	901.41	901.17 [903.17]		A	B
103	910.47	910.20 [912.20]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 10.95 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.02 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.56 – 5.52 (m, 1H), 5.02 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.25 - 4.08 (m, 4H), 3.90 - 3.84 (m, 3H), 3.59 - 3.40 (m, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 2H), 3.07 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.01 - 2.84 (m, 2H), 2.71 - 2.53 (m, 4H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 2.33 - 2.32 (m, 1H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 2.04 (br s, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.68 (m, 7H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 – 1.37 (m, 2H).	A	B
104	853.42	853.21 [855.21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm):δ 10.97 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.12 (d, J = 13.2Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.44 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 12.6 Hz, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.77-2.63 (m, 6H), 2.61 (s, 4H), 2.55 (s, 2H), 1.99 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.38 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 0.92 (s, 6H).	A	B
105	843.36	843.17 [845.17]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm): δ 10.98 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (d, J = 7.2, 1H), 6.94 (d, J = 12.2, 1H), 5.11 (d, J = 13.2, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.43 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.45 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.77 (d, J = 10.8, 2H), 2.67 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.59-2.47 (m, 2H), 2.41 (s, 5H), 2.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.83-1.77 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.25 (d, J = 13.2 Hz, 2H).	A	B
106	901.41	901.19 [903.19]		A	B

[1912]

107	923.47	923.19 [925.19]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 11.06 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 5.64 - 5.17 (m, 1H), 5.06 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.15 - 4.02 (m, 4H), 3.93 - 3.76 (m, 3H), 3.74 - 3.59 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.69 - 2.67 (m, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.16 (br s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 6H), 1.41 - 1.14 (m, 7H)	A	B
108	923.47	923.20 [925.19]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm δ: 11.06 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (br s, 2H), 7.69 (br s, 2H), 7.62 - 7.44 (m, 1H), 7.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 - 5.14 (m, 1H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.54 (br s, 2H), 4.35 - 4.20 (m, 2H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.98 - 3.84 (m, 2H), 3.79 - 3.59 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.94 - 2.76 (m, 1H), 2.68 - 2.66 (m, 3H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.54 (m, 6H), 1.40 - 1.16 (m, 7H)	A	B
109	929.47	929.20 [931.20]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.98 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.04 – 6.97 (m, 3H), 5.67 – 5.24 (m, 1H), 5.12 (dd, J= 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.47 – 4.37 (m, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 3.67 – 3.60 (m, 4H), 3.30 – 3.20 (m, 3H), 3.07 – 2.80 (m, 4H), 2.67 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 2.47 – 2.40 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 3H), 1.89 – 1.70 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.50 – 1.40 (m, 9H).	A	B
110	922.48	922.20 [924.20]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.10 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (br s, 2H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.62 - 5.17 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 5.3, 13.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.19 - 3.90 (m, 2H), 3.75 - 3.49 (m, 2H), 3.12 - 2.78 (m, 3H), 2.65 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.95 (br s, 8H), 1.71 - 1.59 (m, 3H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 8H), 1.46 - 1.31 (m, 5H)	D	A

[1913]

111	897.41	897.16 [899.16]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) 11.05 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93-7.92 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.63-7.61 (m, 1H), 6.99-6.98 (m, 1H), 6.78-6.77 (m, 1H), 6.65-6.63 (m, 1H), 5.06-5.02 (m, 2H), 4.55-4.53 (m, 2H), 4.51-4.48 (m, 2H), 3.74 (s, 4H), 2.91-2.84 (m, 3H), 2.67-2.60 (m, 3H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.50-2.34 (m, 4H), 2.33-2.32 (m, 2H), 2.12-2.10 (m,1H),1.76-1.57 (m, 7H), 1.57-1.56 (m, 6H), 1.04-1.01 (m, 2H).	A	B
112	883.45	883.21 [885.21]	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 10.94 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 6H), 2.90 (m, 1H), 2.66 (m, 4H), 2.55 (s, 6H), 2.40 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.80-1.72 (m, 3H), 1.57 (m, 7H), 1.40 (m, 2H), 1.24 (s, 1H), 0.92 (s, 5H).	A	B
113	843.36	843.16 [845.16]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) 10.93 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 3H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.64-3.33 (m, 5H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.90-2.89 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 3H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.50-2.34 (m, 7H), 2.33-2.32 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 3H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 6H).	A	B
114	843.36	843.16 [845.16]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) 10.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.43-7.42 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.11-5.10 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.64-3.63 (m, 4H), 3.31-3.30 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 3H), 2.67-2.62 (m, 5H), 2.55-2.50 (m, 7H), 2.03-1.98 (m, 3H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 6H).	A	B
115	895.46	895.21 [897.20]	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6,ppm):δ 10.91 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.04-7.95 (m, 3H), 7.70 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.96 (d, *J* = 13.1Hz, 1H), 4.55-4.46 (m, 4H), 4.22-4.09 (m, 2H),	A	B

[1914]

			3.83 (s, 3H), 3.28 (s, 6H), 2.86-2.50 (m, 9H), 2.60 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.91 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.24 (s, 1H).		
116	916.42	916.17 [918.17]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.02 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.72 - 5.17 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 3H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.26 - 4.01 (m, 3H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 3.07 - 2.76 (m, 5H), 2.70 - 2.67 (m, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 5H), 1.88 - 1.66 (m, 6H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.44 - 1.32 (m, 2H)	A	B
117	922.48	922.20 [924.20]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 2H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 5.47 - 5.16 (m, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.27 - 3.97 (m, 2H), 3.65 (br d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.23 (br s, 1H), 2.99 - 2.80 (m, 3H), 2.76 - 2.57 (m, 5H), 2.35 - 2.22 (m, 4H), 2.15 - 1.91 (m, 4H), 1.79 (br d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.43 - 1.08 (m, 7H)	A	B
118	912.42	912.16 [914.16]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.29 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.91 – 7.88 (m, 1H), 7.87 – 7.83 (m, 2H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.60 – 5.10 (m, 2H), 5.00 – 4.70 (m, 1H) 4.54 (s, 2H), 4.22 – 4.05 (m, 3H), 3.60 – 3.45 (m, 1H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 3.05 – 2.80 (m, 4H), 2.67 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.64 – 2.56 (m, 2H), 2.25 – 2.13 (m, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 4H), 1.92 – 1.69 (m, 7H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.42 – 1.31 (m, 2H).	B	B
119	855.39	855.25 [857.25]		A	B
120	843.36	843.24 [845.24]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 10.98 (s, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.33-4.21 (m,	A	B

[1915]

			1H), 3.64 (s, 4H), 3.25 (s, 2H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 6H), 2.48-2.36 (m, 5H), 2.20 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.57 (m, 6H), 1.29-1.24 (m, 2H).		
121	855.39	855.26 [857.25]		A	B
122	883.42	883.26 [885.26]		A	B
123	884.41	884.31 [886.30]		A	A
124	915.40	915.29 [917.29]		A	B
125	901.41	901.31 [903.31]		A	B
126	931.40	931.28 [933.28]		A	C
127	887.34	887.26 [889.26]		A	C
128	928.46	928.33 [930.33]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.01 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.21 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.33 (br s, 1H), 5.07 (br dd, J=4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.64 - 4.51 (m, 3H), 4.42 (br d, J=17.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.54 (br s, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.04 - 2.80 (m, 6H), 2.69 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.62 (br s, 2H), 2.40 (br s, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.01 (br d, J=7.2 Hz, 3H), 1.89 - 1.77 (m, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 4H), 1.58 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.46 - 1.36 (m, 2H).	A	B
129	929.47	929.34 [931.34]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.01 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.71 (br s, 2H), 7.32 - 7.15 (m, 2H), 7.01 (s,	A	B

[1916]

			1H), 5.64 - 5.16 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 3.64 (br s, 4H), 3.31 (s, 6H), 3.09 (br dd, J = 4.0, 18.4 Hz, 2H), 3.01 - 2.85 (m, 3H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.02 - 1.72 (m, 5H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.49 (br s, 4H), 1.43 (br s, 4H)		
130	929.47	929.34 [931.34]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.78 - 7.66 (m, 2H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 5.74 - 5.09 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.50 - 4.37 (m, 1H), 4.30 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.65 (br s, 4H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.31 (s, 6H), 3.03 - 2.80 (m, 3H), 2.71 - 2.67 (m, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.04 - 1.81 (m, 5H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.50 (br s, 4H), 1.43 (br s, 4H)	D	A
131	898.43	898.32 [900.32]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 10.98 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.71 – 7.62 (m, 3H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.57 – 5.25 (m, 1H), 5.15 – 5.05 (m, 1H), 4.88 – 4.65 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48 – 4.40 (m, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 1H), 4.22 – 4.07 (m, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 3.00 – 2.80 (s, 4H), 2.67 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 3H), 1.90 – 1.80(m, 5H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 – 1.31 (m, 2H).	A	B
132	898.43	898.32 [900.32]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.71 – 7.66 (m, 2H), 7.65 – 7.45 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 5.57 – 5.25 (m, 1H), 5.15 – 5.05 (m, 1H), 4.88 – 4.65 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48 – 4.40 (m, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 1H), 4.22 – 4.07 (m, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 3.00 – 2.80 (s, 4H), 2.67 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 3H), 1.90 – 1.80(m, 5H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 – 1.31 (m, 2H).	A	B

[1917]

133	907.47			A	B
134	897.41			A	C
135	915.40			A	B
136	901.41			A	B
137	930.41		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 3H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.70 – 5.23 (m, 1H), 5.20 – 5.10 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.25 – 4.05 (m, 3H), 3.60 – 3.40 (m, 2H), 3.25 – 3.14 (m, 3H), 3.07 – 2.97 (m, 2H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.67 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.28 – 2.09 (m, 5H), 2.08 – 1.96 (m, 4H), 1.91 – 1.77 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 – 1.31 (m, 2H).	D	A
138	897.41	897.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.07 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 5.51 - 5.14 (m, 1H), 5.13 - 4.96 (m, 1H), 4.58 - 4.43 (m, 4H), 3.59 - 3.45 (m, 4H), 2.94 - 2.75 (m, 3H), 2.65 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.61 - 2.52 (m, 4H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 2.27 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.06 - 1.86 (m, 3H), 1.81 - 1.67 (m, 5H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.10 - 0.92 (m, 2H).	A	B
139	897.41		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.08 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 7.6, 15.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 3.6, 7.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.29 (br s, 1H), 5.06 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.39 (m, 4H), 3.76 (br s, 2H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 2.94 - 2.76 (m, 3H), 2.68 - 2.63 (m, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 4H), 2.47 - 2.43 (m, 2H), 2.28 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.63 (m, 5H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.10 - 0.94 (m, 2H).	A	B
140	880.40	880.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.12 (dd, J	C	A

[1918]

			= 12.8, 5.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.32 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 3H), 3.65 - 3.47 (m, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.91 - 2.77 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 3H), 1.85 - 1.69 (m, 8H), 1.43 - 1.30 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).		
141	800.27	800.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) δ 11.10 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.76 (d, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 2H), 7.45 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.51 (s, 3H), 4.38 (s, 3H), 4.15 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.66 (d, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.58 (s, 2H), 2.29 (s, 5H), 2.00 (s, 3H),1.73 (s, 1H), 1.48 (s, 2H).	D	
142	881.39	881.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) *δ*: 11.09 (s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.12 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.98 (br d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.73 - 7.60 (m, 3H), 7.41 - 6.96 (m, 3H), 5.99 - 5.13 (m, 1H), 5.10 - 4.98 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.32 - 3.80 (m, 6H), 3.76 - 3.47 (m, 6H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 3.02 - 2.76 (m, 4H), 2.66 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 1H), 1.78 - 1.61 (m, 2H), 1.57 (br d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.33 - 0.98 (m, 2H)	D	
143	881.39	881.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) *δ*: 11.10 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 1H), 8.03 (br d, *J*=4.0 Hz, 2H), 7.76 - 7.62 (m, 3H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.14 (br s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.09 (dd, *J*=5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.88 (br s, 2H), 3.74 - 3.58 (m, 6H), 3.34 - 3.18 (m, 5H), 3.00 - 2.73 (m, 4H), 2.67 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 2.62 (br s, 1H), 2.58 (br s, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.57 (d, *J*=6.8 Hz, 8H), 1.33 (br d, *J*=2.0 Hz, 2H)	D	
144	895.42	896.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) *δ*: 11.09 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 3H), 7.32 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.10 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.08 (dd, *J*=5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 6H), 3.36 - 3.27 (m, 5H), 2.96 - 2.81 (m, 1H), 2.76 (br d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.68 (d, *J*=4.4	D	A

[1919]

			Hz, 4H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.46 (br s, 1H), 2.03 (br dd, *J*=4.8, 10.4 Hz, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.55 (br d, *J*=6.8 Hz, 6H), 1.46 - 1.21 (m, 6H)		
145	895.42	895.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$,ppm) *δ*: 11.10 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.97 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 3H), 7.30 - 7.15 (m, 3H), 5.62 - 5.14 (m, 1H), 5.13 - 5.02 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.06 - 3.91 (m, 2H), 3.87 (br s, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 5H), 3.34 (br s, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 3H), 2.73 - 2.68 (m, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.61 - 1.49 (m, 7H), 1.27 - 1.04 (m, 4H)	A	
146	660.04			A	
147	674.07			A	
148	908.45	908.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$, ppm)*δ*: 11.13 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.87 - 7.73 (m, 3H), 7.69 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.64 - 5.19 (m, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.19 - 4.00 (m, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.68 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.27 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 4H), 1.93 - 1.60 (m, 10H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.43 - 1.30 (m, 3H)	C	C
149	726.10				
150	878.43	878.37	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$, ppm) δ 11.11 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (dd, *J*=10.0, 3.5 Hz, 2H), 7.84 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.80–7.65 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.52 (d, *J*=13.7 Hz, 4H), 3.70 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.2-3.3(s,2H), 2.85 (t, *J*=15.9 Hz, 3H), 2.67 (d, *J*=4.6 Hz, 5H), 2.65–2.52 (m, 1H), 2.32–2.23 (m, 3H), 2.17 (s, 2H), 2.10–2.01 (m, 2H), 1.87 (t, *J* =10.4 Hz, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.57 (d, *J*=6.9 Hz, 9H), 1.02 (d, *J*=12.5 Hz, 2H).	B	B
151	929.47	929.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$, ppm) *δ*: 10.98 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 1H),	A	B

[1920]

			7.30 (br d, J=12.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.09 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 3H), 4.40 (d, J=17.6 Hz, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.30 (br s, 4H), 3.22 (br s, 2H), 3.08 (br s, 4H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.68 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 2.00 (br s, 1H), 1.86 (br s, 2H), 1.58 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.55 - 1.45 (m, 8H), 1.24 (br s, 2H)		
152	929.47	929.21 [931.21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 10.98 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.55 - 5.10 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.38 - 4.17 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 4H), 3.31 (br s, 6H), 2.97 - 2.81 (m, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 5H), 2.64 - 2.58 (m, 4H), 2.02 - 1.85 (m, 5H), 1.60 - 1.56 (m, 6H), 1.53 - 1.48 (m, 4H), 1.46 - 1.41 (m, 4H)	B	
153	894.43	894.17 [896.16]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.12 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.87 - 7.73 (m, 3H), 7.69 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.37 – 5.27 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.16 – 4.04 (m, 2H), 3.88 – 3.81 (m, 1H), 3.55 (br s, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 2H), 3.07 - 2.80 (m, 3H), 2.74 - 2.71 (m, 1H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.33 (br s, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 6H), 1.75 - 1.64 (m, 4H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.38 (br d, J = 9.2 Hz, 2H).	C	C
154	892.50	892.31		D	B
155	837.34	837.21 [839.21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 11.07 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.29 (br s, 1H), 5.05 (br dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.69 (br d, J = 10.4 Hz, 4H), 3.44 (br d, J = 8.4 Hz, 4H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.76 - 2.60 (m, 7H), 2.54 (br s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.71 (br s, 2H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.81 (br s, 1H).	A	C
156	837.34	837.21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 11.06 (s, 1H), 8.90 (s, 1H),	A	

[1921]

		[839.21]	8.08 (s, 1H), 7.93 (br s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.57 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.50 - 5.14 (m, 1H), 5.06 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.70 (br s, 3H), 3.51 (br d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.95 - 2.80 (m, 2H), 2.67 (br s, 7H), 2.57 - 2.51 (m, 3H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.65 (br s, 2H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.85 (br s, 1H).		
157	837.34	837.21 [839.21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 11.07 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.2, 11.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.06 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.73 (br d, J = 9.2 Hz, 3H), 3.52 (br s, 4H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.62 - 2.51 (m, 7H), 2.32 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.65 - 1.45 (m, 8H), 0.75 - 0.63 (m, 1H).	B	C
158	837.34	837.21 [839.21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 11.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.84 (br dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.38 - 7.21 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 5.49 - 5.19 (m, 1H), 5.08 (br dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.79 - 3.63 (m, 2H), 3.47 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.96 - 2.79 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 7H), 2.56 (br s, 4H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.64 - 1.47 (m, 8H), 0.76 - 0.63 (m, 1H).	B	C
159	998.52		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.10 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.59 - 5.19 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 5.00 – 4.92 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.18 – 4.13 (m, 3H), 3.55 – 3.43 (m, 1H), 3.26 – 3.23 (m, 2H), 3.02 (d, J=10.4Hz, 2H), 2.94 – 2.84 (m, 3H), 2.69 (d, J=8.4Hz, 3H), 2.62 – 3.57 (m, 2H), 2.22 – 2.13 (m, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 3H), 1.93 – 1.76 (m, 6H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.42 – 1.37 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	A	A

[1922]

160	924.44		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.10 - 7.88 (m, 3H), 7.76 - 7.60 (m, 3H), 7.55 - 7.42 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.49 - 5.23 (m, 1H), 5.12 (br dd, J=5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 2H), 4.24 - 4.09 (m, 3H), 4.06 - 3.93 (m, 3H), 3.64 - 3.46 (m, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 3H), 3.09 - 2.77 (m, 5H), 2.69 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.25 - 1.95 (m, 5H), 1.89 - 1.64 (m, 7H), 1.58 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.46 - 1.32 (m, 2H)	A	A
161	883.41		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.09 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.50-6.48 (m, 2H), 5.06-5.04 (m, 1H), 5.02-5.01 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.33-4.19 (m, 4H), 3.61 (s, 4H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 5H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 5H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 5H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 6H), 0.98-0.88 (m, 2H).	A	A
162	911.46		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.42-5.10 (m, 1H), 5.04 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.43 (d, J = 16.8 Hz, 3H), 4.26 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.83-2.70 (s, 5H), 2.68 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.58 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.88-1.71 (m, 7H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 8H), 1.32 (s, 6H), 1.23 (s, 1H), 1.02 (d, J = 12.4 Hz, 2H).	A	A
163	937.89		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 – 7.95 (m, 2H), 7.70 – 7.68 (m, 3H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.50 – 5.24 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 5.2 Hz, 13.6Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.49 (d, J =17.6Hz, 1H), 4.32 (d, J =17.6 Hz, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 3H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 3.27 – 3.14 (m, 2H), 3.05 – 3.03 (m, 2H), 2.96 – 2.87 (m, 2H), 2.69 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.62 – 2.58 (m, 1H), 2.45 – 2.42 (m, 1H), 2.20 – 2.17 (m, 2H), 2.02 – 2.00 (m, 3H), 1.85 – 1.66 (m, 8H), 1.58 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.43 – 1.35 (m, 2H).	A	A

[1923]

164	945.43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.42 (m, 3H), 4.31 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.07 (m, 3H), 3.24 (br d, J = 10.8 Hz, 3H), 3.14 (br s, 4H), 2.97 - 2.80 (m, 3H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 5H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 1.98 (br dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 3H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.30 (m, 2H)	A	A
165	903.94		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 – 7.95 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.50 – 5.20 (m, 1H), 5.13 – 5.05 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 2H), 3.63 – 3.57 (m, 3H), 3.32 – 3.22 (m, 3H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.75 – 2.69 (m, 2H), 2.67 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.64 – 2.56 (m, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.86 – 1.73 (m, 4H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.50 – 1.44 (m, 3H), 1.42 – 1.32 (m, 2H).	A	B
166	926.45		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.53 – 5.14 (m, 1H), 5.13 – 5.05 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 2H), 3.62 – 3.59 (m, 1H), 3.21 – 3.17 (m, 1H), 2.97 – 2.85 (m, 2H), 2.84 – 2.78 (m, 2H), 2.67 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.64 – 2.56 (m, 3H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 2.00 – 1.95 (m, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 6H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.40 – 1.30 (m, 2H), 1.10 – 0.97 (m, 2H).	A	B
167	931.95		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.77 - 7.61 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.65 - 5.21 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.24 - 4.04 (m,	A	A

[1924]

			3H), 3.59 - 3.45 (m, 1H), 3.22 (br t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.99 (br d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.94 - 2.77 (m, 3H), 2.70 - 2.63 (m, 6H), 2.61 (br s, 1H), 2.56 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 3H), 1.81 (br t, J = 10.0 Hz, 4H), 1.75 - 1.61 (m, 4H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.43 - 1.28 (m, 2H)		
168	905.48		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.92 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, J =10.5 Hz, 2H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.49-6.40 (m, 2H), 5.02 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.48 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 4H), 2.85 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 2.67 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.58 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.07 (s, 2H), 2.01 (s, 4H), 1.94 (s, 1H), 1.72 (d, J = 12.9 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.48 (s, 4H), 1.24 (s, 1H), 1.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H).	A	B
169	897.39		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.07 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 3H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.48 (s, 4H), 2.93 – 2.81 (m, 1H), 2.67 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 6.9 Hz, 7H), 1.49 – 1.39 (m, 4H), 0.89 (d, J = 12.8 Hz, 2H).	A	A
170	909.47		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.96 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (br s, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.56 - 5.12 (m, 1H), 5.08 (br dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 4H), 2.04 - 1.93 (m, 3H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.30 (m, 2H), 1.06 (s, 6H)	A	A

[1925]

171	919.39		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8.69 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.69–7.33 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.68–6.37 (m, 2H), 5.04 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.38–4.13 (m, 4H), 4.01–3.89 (m, 2H), 3.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 4H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.45–2.30 (m, 3H), 2.18 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.84–1.69 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 8H), 1.23 (s, 1H), 1.04–0.81 (m, 2H).	A	A
172	912.40		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.13 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.99 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.75 (s, 1H), 2.71 – 2.54 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.97 (s, 2H), 1.80 (s, 8H), 1.71 (q, J = 13.1, 12.4 Hz, 6H), 1.32 – 1.22 (m, 2H).	A	A
173	917.42		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.01 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 7.60-7.47 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 5.62-5.05 (m, 2H), 4.68-4.50 (m, 3H), 4.36 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.05-3.80 (m, 2H), 3.58-3.43 (m, 1H), 3.18-2.80 (m, 7H), 2.67 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 12.1, 6.2 Hz, 2H), 2.03-1.90 (m, 3H), 1.81-1.70 (m, 7H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.33-1.19 (m, 3H).	A	A
174	909.47		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.94 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 5.59 - 5.13 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.67 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (br s, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 5H), 2.07 - 1.92 (m, 4H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 6H)	A	A

[1926]

175	913.43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.99 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.59-4.57(m,2H), 4.51 (d, J = 27.4 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.12 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.82-3.77(s,1H), 3.71 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.24 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 2.94 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.68 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 4H), 2.38 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 2.03-1.92 (s, 3H), 1.91-1.83 (m,2H), 1.76-1.63 (m,6H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.23 (s, 1H), 0.99 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	A	A
176	913.43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8.83 (s, 1H), 8.04-7.95 (m, 3H), 8.05 (s,2H), 7.69 (s, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.26-7.12(m, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.50-5.20 (m, 1H), 5.18-4.98 (m, 1H), 4.62-4.49 (m, 3H), 4.38-4.00 (m, 3H), 3.90–3.65 (m, 1H), 3.60-3.50(m, 2H), 3.30–3.20 (m, 4H), 3.00-2.80 (m, 3H), 2.70-2.69 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.50-2.10(m, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.95-1.70 (s, 2H), 1.69-1.45 (m, 6H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.20-0.82 (m, 3H).	A	B
177	909.43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.20-4.12 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.00 (s, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.80 (s, 4H), 2.70 (s, 1H), 2.59 (m, 6H), 2.35 (m, 1H), 2.19 (s, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.57 (m, 6H), 1.38 (m, 2H).	A	A
178	913.43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00-7.91 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18-7.06 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.07 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 4.52-4.41 (m, 1H), 4.38-4.27 (m, 1H), 4.22-4.01 (m, 3H), 3.60-3.47 (m, 1H), 3.31-3.16 (m, 4H), 3.15-3.02 (m, 3H), 2.99-2.72 (m, 3H), 2.70-2.65 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.22-2.03 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H),1.45-1.29 (m, 2H) 1.00 (d, J =	A	A

[1927]

			6.3 Hz, 3H).		
179	932.48		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.03 (br s, 1H), 5.51 - 5.13 (m, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 4.32 - 4.07 (m, 4H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.70 - 2.66 (m, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.28 - 2.11 (m, 4H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.46 - 1.32 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 6H)	A	A
180	909.47		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.04 (br s, 1H), 5.51 - 5.13 (m, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 4.32 - 4.07 (m, 4H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.71 - 2.68 (m, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.28 - 2.11 (m, 4H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.46 - 1.32 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 6H)	A	A
181	915.86		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8.83 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 2H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.45-5.23 (m, 1H), 5.23-5.02 (m, 1H) 4.54-4.50 (m, 3H), 4.48-4.44 (m, 2H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.28-4.10 (m, 4H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 3H), 2.94-2.86 (m, 4H), 2.68-2.61 (m, 4H),2.50–2.42 (m, 3H), 2.19–1.99 (m, 2H), 1.79-1.55 (m, 5H), 1.38-1.36 (m, 5H), 1.23-1.20 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 5H), 1.08-1.00 (s, 1H), 0.85 (s, 1H).	A	A
182	913.43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.08 (dd,	A	A

[1928]

			J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.49 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 15.1 Hz, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.22 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.78 (s, 5H), 2.68 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 2.41 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 3H), 2.17-1.99 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H),1.45-1.27(m,3H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H).		
183	898.42		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.99 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.02(s, 1H), 5.65 – 5.20 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 3H), 4.38 – 4.31 (m, 1H), 4.20 – 4.05 (m, 3H), 3.60 – 3.55 (m, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 1H), 2.95 – 2.75 (m, 5H), 2.67 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.62 – 2.55 (m, 2H), 2.43 – 2.35 (m, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.88 – 1.75 (m, 6H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.54 – 1.45 (m, 2H), 1.42 – 1.32 (m, 2H), 1.15 – 1.00 (m, 2H).	A	A
184	944.44		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.99 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.02(s, 1H), 5.60 – 5.20 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 3H), 4.39 – 4.31 (m, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 3.63 – 3.61 (m, 1H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 2.98 – 2.84 (m, 2H), 2.74 – 2.69 (m, 2H), 2.67 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 3H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.88 – 1.77 (m, 4H), 1.74 – 1.66 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.50 – 1.30 (m, 7H).	A	A
185	960.90		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.99 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.55 – 5.20 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48 – 4.42 (m, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 3.35 – 3.15 (m, 2H), 3.02 – 2.86 (m, 3H), 2.85 – 2.78 (m, 2H), 2.67 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.44 – 2.37 (m, 1H), 2.14 – 1.95 (m, 2H), 1.90 – 1.75 (m, 6H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.52 – 1.42 (m,	A	B

[1929]

			2H), 1.41 – 1.30 (m, 2H), 1.15 – 1.00 (m, 2H)		
186	960.90		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.99 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.54 – 5.19 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48 – 4.42 (m, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 3.65 – 3.58 (m, 1H), 3.31 – 3.16 (m, 2H), 3.09 – 2.94 (m, 2H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.74 – 2.69 (m, 2H), 2.67 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.45 – 2.40 (m, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 6H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.52 – 1.43 (m, 4H), 1.41 – 1.33 (m, 2H)	A	C
187	926.47		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.02 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 3H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 3H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 2H), 3.22-2.68 (m, 4H), 2.67-2.63 (m, 4H), 2.56–2.50 (m, 3H), 2.46–2.44 (m, 2H), 2.21–2.16 (m, 5H),1.99-1.81 (m, 3H), 1.71-1.61 (m, 3H), 1.58-1.55 (m, 6H), 1.47-1.35 (m, 4H), 0.89-0.88 (m, 3H), 0.72-0.71 (m, 3H)	A	A
188	962.43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.02 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.34 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.52-5.18 (m, 1H), 5.16-5.01 (m, 1H), 4.66-4.50 (m, 3H), 4.38 (br d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.25-4.03 (m, 4H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.04-2.82 (m, 5H), 2.69 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (br d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.46-2.34 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.87-1.70 (m, 8H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45-1.32 (m, 2H)	A	A
189	918.87		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.94 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.07	A	B

[1930]

			(dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.19 (br t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 3H), 3.64 (br s, 4H), 3.52 (br dd, J = 4.0, 7.6 Hz, 2H), 3.22 (br t, J = 10.0 Hz, 3H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.67 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.36 (br d, J = 4.4 Hz, 5H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 2H)		
190	910.43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.90 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 5.11 (m, 2H), 4.58-4.49 (m, 3H), 4.36 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.18-4.10 (m, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.90-2.87 (m, 3H), 2.76-2.65 (m, 5H), 2.65-2.51 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.87-1.72 (m, 9H), 1.36 (m, 2H), 1.22 (s, 1H)	A	A
191	924.46		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.01 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.44 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.59 – 4.51 (m, 3H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 3.64-3.51(s,1H), 3.23 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.99 – 2.85 (m, 3H), 2.68 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.42 (td, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 2.04 – 1.96 (m, 6H), 1.94-1.70 (t, J = 5.7 Hz, 11H), 1.38 (d, J = 8.9 Hz, 2H)	A	A
192	942.46		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.14 - 10.81 (m, 2H), 9.46 - 9.18 (m, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.02 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.49 - 5.16 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.86 (m, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 3H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 4.15 (dd, J = 2.0, 17.6 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 4H), 3.30 (br d, J = 10.0 Hz, 3H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 3H), 2.68 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.60 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.51 - 1.37 (m, 5H)	A	A

[1931]

193	923.45		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.75 – 7.67 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.13 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.47(m,1H), 3.35(m,1H), 3.23 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 2H), 2.68 (d, J = 4.7 Hz, 6H), 2.62 (s, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.20 - 2.01 (d, J = 13.0 Hz, 4H), 1.94(m,2H), 1.84 (d, J = 12.3 Hz, 6H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 3H)	A	A
194	923.45		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8.83 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 3H), 7.71-7.64 (m, 3H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.13 (d, J=13.6 Hz, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.22 (m, 3H), 2.95 (d, J=8.4 Hz, 4H), 2.94-2.82 (m, 3H), 2.76 (d, J=13.0 Hz, 3H), 2.68 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.55-2.39 (m, 2H), 2.17-1.92 (m, 3H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57 (d, J=6.8 Hz, 5H), 1.41-1.35 (m, 3H), 1.03 (d, J=5.6 Hz, 3H)	A	A
195	927.42		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.09 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.10-7.99 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.51-3.43 (m, 1H) 3.11-3.03 (m, 2H), 2.97 (s, 4H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.67 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.49-2.40 (m, 3H), 2.20-2.12 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.72 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 6.9 Hz, 7H), 1.35-1.21 (m, 2H).	A	A
196	989.94		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.99 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 - 7.86 (m, 2H), 7.72 - 7.58 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.63 - 5.16 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.42 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 3H), 3.56 - 3.51 (m, 2H), 3.44 (br s, 2H), 3.35 - 3.16 (m, 4H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.80 (br dd, J = 5.2, 7.3 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 3H), 1.88 -	A	A

[1932]

			1.76 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.46 - 1.33 (m, 2H), 1.30 - 1.21 (m, 1H), 0.70 (t, J = 7.2 Hz, 3H)		
197	940.48		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.99 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.66 - 5.21 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 3.03 (br d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.95 - 2.78 (m, 3H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (td, J = 5.6, 11.0 Hz, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 3H), 1.93 - 1.79 (m, 4H), 1.74 - 1.63 (m, 4H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.30 (m, 2H)	A	A
198	942.46		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.95 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.51 - 5.12 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.68 - 4.49 (m, 3H), 4.31 - 4.17 (m, 3H), 4.17 - 4.05 (m, 3H), 3.57 - 3.52 (m, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 4H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 2H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 4H), 1.87 - 1.72 (m, 3H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.46 - 1.32 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	A	A
199	941.44		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.09 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 5.33 - 5.10 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.95 (s, 2H),3.5(s,2H), 3.06 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 2.68 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 5H), 2.55 (s, 4H), 2.20 – 2.15 (m, 3H), 1.97 (s, 4H), 1.73 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.32 – 1.22 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.1 Hz, 3H)	A	A
200	923.45		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.74 – 7.67 (m, 3H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.25-4.05	B	A

[1933]

			(m, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.23 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 2.98-2.91 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.68 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.62-1.53 (d, J = 6.9 Hz, 7H), 1.44-1.35 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 4H).		
201	962.43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.08 - 10.95 (m, 1 H), 8.89 - 8.80 (m, 1 H), 8.29 - 8.21 (m, 1 H), 8.07 - 8.04 (m, 1 H), 8.02 – 7.94 (m, 2 H), 7.72 - 7.65 (m, 3 H), 7.60 - 7.53 (m, 1 H), 7.06 - 7.01 (m, 1 H), 5.57 - 5.20 (m, 1 H), 5.16 - 5.08 (m, 1 H), 4.92 - 4.72 (m, 1 H), 4.62 - 4.52 (m, 3 H), 4.44 - 4.35 (m, 1 H), 4.22 - 4.09 (m, 3 H), 3.54 (br dd, J=8.0, 4.2 Hz, 3 H), 2.95 – 2.84 (m, 3 H), 2.71 - 2.67 (m, 3 H), 2.65 - 2.62 (m, 1 H), 2.55 (s, 1 H), 2.47 - 2.33 (m, 2 H), 2.27 - 2.10 (m, 3 H), 2.07 – 1.96 (m, 4 H), 1.89 - 1.79 (m, 4 H), 1.58 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 1.45 - 1.34 (m, 2 H)	A	A
202	975.91		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02-7.93 (m, 2H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.38 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.60-5.19 (m, 1H), 5.11 (br dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.49-4.39 (m, 1H), 4.36-4.06 (m, 5H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.24 (br t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.96-2.79 (m, 2H), 2.76-2.55 (m, 7H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.27-2.12 (m, 2H), 2.10-1.92 (m, 4H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.47-1..32 (m, 2H), 0.89 (br d, J = 4.4 Hz, 3H)	A	A
203	956.48		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.90 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.82 (dt, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 5.52 - 5.17 (m, 1H), 4.71 (br dd, J = 5.2 12.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.43 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 3.24 (br t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.06 - 2.95 (m, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.69 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 4H), 1.87 - 1.78 (m, 3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.39 (br dd, J = 6.8, 14.4 Hz, 5H), 1.19 (dd, J = 3.2,	A	A

[1934]

204	956.48		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.90 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.88 - 8.82 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 5.73 - 4.99 (m, 1H), 4.75 - 4.57 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 3.08 - 2.93 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 2H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 5H), 1.87 - 1.76 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.39 (br dd, J = 7.2, 14.0 Hz, 5H), 1.18 (dd, J = 2.8, 6.4 Hz, 3H)	A	A
205	989.94		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.99 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.53 - 5.17 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 4H), 2.97 - 2.76 (m, 3H), 2.71 - 2.67 (m, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 3H), 2.49 - 2.35 (m, 3H), 2.30 - 2.13 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.22 (m, 3H), 0.72 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	A	A
206	975.91		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02-7.93 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 3H), 7.50-7.35 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.65-5.18 (m, 1H), 5.16-5.03 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.48-4.38 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.23 (br t, J = 10.0 Hz, 6H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.73-2.54 (m, 8H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.38 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 0.94-0.85 (m, 3H)	A	A
207	937.48		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.10 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.75 – 7.67 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.3 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.16 (s, 3H),	A	A

[1935]

			3.54 (s, 1H), 3.21 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 3.01 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 2.69 (d, J = 4.6 Hz, 5H), 2.62 (s, 5H), 2.57 (s, 2H), 2.37 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.20 (s, 1H), 2.12 (s, 3H) , 1.84 (s, 2H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.40 (s, 2H), 0.95 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 5.9 Hz, 3H)		
208	912.44	911.95		A	A
209	926.47	925.52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.02 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.69 (d, J=1.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.28-5.12 (m, 2H), 4.55-4.51 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.22-4.01 (m, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.03 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.82 (d, J=14.2 Hz, 2H), 2.68 (d, J=4.7 Hz, 3H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.19 (d, J=11.6 Hz, 3H), 2.10 (m, 3H), 1.83 (d, J=11.7 Hz, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.57 (d, J=6.9 Hz, 7H), 1.38 (m, 3H), 0.88 (d, J=4.5 Hz, 3H), 0.71 (d, J=2.6 Hz, 3H)	A	A
210	926.47	924.30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.01 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.72 (m, 3H), 4.41 (m, 1H), 4.12(m, 3H), 3.51(m, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.01(m, 1H), 2.81 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.61 (s, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (m, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.62 (m, 6H), 1.42 (m, 3H), 0.93 (m, 3H), 0.81(m, 3H)	A	A

*DC_{50}（nM）范围：A < 10；10 <= B < 50；50 <= C < 100；D >= 100

**D_{MAX}（%）范围：A >= 70；50 <= B < 70；C < 50

[1936] 表5:本公开的示例性双官能化合物的降解和表征

[1937]

化合物编号	分子量	平均观察质量一[二]	平均 DC50（nM）* 类别	平均 Dmax（%）** 类别
211	909.47	909.30	A	A
212	948.43		A	B
213	911.42		B	B
214	881.42		A	B
215	878.41		B	B
216	881.42		A	B
217	897.43		A	B
218	916.41		A	A
219	881.42		A	B
220	920.45		B	B
221	906.43		A	B
222	906.47		A	B
223	920.45		B	B
224	934.48		B	A
225	899.45		A	A
226	948.43		A	A
227	926.51		A	B
228	948.51		B	B
229	910.47		A	A
230	922.51		A	
231	900.41		A	B
232	930.44		A	
233	892.48		A	B
234	892.44		A	B
235	920.49		A	B
236	934.52		A	B
237	918.40		A	B
238	906.47		A	B
239	907.45		A	A
240	910.47		A	A
241	894.41		B	A

[1938]

242	880.43		A	A
243	893.42		B	C
244	923.45		B	A
245	923.45		B	A
246	923.45		A	B
247	896.40		A	A
248	923.45		A	B
249	923.45		B	C
250	909.47		A	B
251	918.40		A	A
252	936.39		A	B
253	923.45		B	A
254	909.47		A	A
255	907.45		A	B
256	880.39		B	B
257	928.46		A	B
258	897.43		A	B
259	918.40		A	B
260	899.41		A	B
261	909.43		B	B
262	900.41		A	B
263	909.43		A	B
264	885.38	885.30	A	A
265	914.42	457.70	A	A
266	939.45	939.53	A	A
267	929.89	929.40	A	B
268	929.89	929.35	A	A
269	929.89	931.60	A	A
270	927.46	927.35		
271	927.46	927.30		
272	907.50		A	B
273	917.40		A	B
274	917.40		B	C
275	910.41		A	A

[1939]

276	912.40		B	B
277	914.42		A	B
278	916.41		A	A
279	928.44		A	A
280	906.42		A	A
281	916.41		B	C
282	914.42		A	B
283	910.43		A	A
284	914.42		A	B
285	915.42		A	A
286	996.56		A	B
287	937.48	937.75	A	A
288	912.44	912.30	B	C
289	912.44	912.35	A	A
290	912.44	910.50	A	A
291	912.44	910.45	A	A
292	912.44	912.35	A	A
293	912.44	912.35	A	B
294	912.44	910.50	A	A
295	912.44	910.45	A	A
296	913.43	912.38		
297	843.34		A	B
298	884.39		A	B
299	884.39		A	B
300	896.43		A	B
301	896.43		A	B
302	895.44		A	B
303	892.40		C	B
304	896.43		A	B
305	865.42		A	B
306	883.41		A	B
307	883.41		A	B
308	893.43		A	B
309	893.43		A	B

[1940]

310	893.43		A	B
311	907.41		A	B
312	884.39		A	B
313	865.42		A	B
314	883.41		A	B
315	883.41		A	B
316	883.41		A	B
317	893.43		A	B
318	883.41		A	B
319	883.41		A	B
320	757.19		A	
321	864.43		A	B
322	843.34		A	B
323	878.41		A	B
324	902.38		A	B
325	897.39		A	B
326	883.41		A	A
327	923.50		A	A
328	923.50		A	B
329	914.87		A	B
330	893.43		B	C
331	895.44		B	B
332	919.39		A	A
333	879.40		A	A
334	865.42		A	B
335	879.40		A	A
336	865.42		A	A
337	907.45		A	B
338	921.44		B	A
339	935.46		A	B
340	923.50		B	
341	894.41		B	B
342	880.43		A	A
343	963.52		A	B

[1941]

344	907.45		A	C
345	907.45		A	A
346	921.48		A	A
347	897.39		A	A
348	910.45		A	A
349	949.53		A	A
350	921.44		A	A
351	907.45		A	A
352	931.42		B	C
353	893.43		A	A
354	935.51		A	B
355	949.49		A	A
356	935.51		A	A
357	935.46		A	A
358	893.43		A	B
359	949.49		B	B
360	949.49		A	B
361	935.51		A	B
362	949.49		B	A
363	935.51		A	A
364	910.45		A	B
365	935.46		A	B
366	921.48		A	A
367	923.45		B	A
368	907.45		A	B
369	921.48		A	A
370	921.44		B	C
371	907.45		A	C
372	921.44		A	B
373	919.46		A	A
374	919.46		A	A
375	925.44		A	A
376	937.38		A	A
377	921.48		C	A

[1942]

378	909.43		B	B
379	925.43		A	B
380	916.41		A	B
381	916.41		A	A
382	911.46		A	A
383	900.85		A	A
384	898.42	898.300 [900.30]	A	B
385	898.42	898.300 [900.30]	A	B
386	917.40		A	B
387	909.43		A	B
388	899.41		A	B
389	901.40		A	A
390	919.39		A	A
391	909.43		A	A
392	899.41		A	A
393	939.47		A	A
394	913.43	913.450	A	A
395	913.43	913.450	A	A
396	926.47	926.550	A	A
397	912.44	912.450	A	A
398	898.42	898.200		
399	922.46		B	A
400	925.44		A	A
401	953.50		A	A
402	880.43		A	A
403	853.36		A	B
404	839.34		B	B
405	925.44		A	A
406	925.44		A	B
407	928.44		A	A
408	927.42		C	B
409	928.44		A	A
410	939.47		A	A

[1943]

411	938.48		A	A
412	929.84		B	B
413	913.39		B	C
414	949.49		A	A
415	896.43		A	A
416	895.44		A	A
417	923.45		A	A
418	949.49		A	A
419	926.43		A	A
420	921.44		A	A
421	923.47		A	A
422	954.48		A	A
423	925.43		A	A
424	912.44	910.200	A	A
425	912.44	912.500	A	A
426	896.40	894.400	A	A
427	923.47	523.300	A	A
428	912.86	912.250	A	A
429	912.86	910.400	A	A
430	926.47	924.450	A	A
431	926.47	924.250	A	A

[1944] *DC_{50}(nM)范围:A<10;10<=B<50;50<=C<100;D>=100

[1945] **D_{MAX}(%)范围:A>=70;50<=B<70;C<50

[1946] 描述了新型双官能分子,所述新型双官能分子含有BCL6募集部分和E3泛素连接酶募集部分。本公开的双官能分子主动降解BCL6,导致强健的细胞增殖抑制和细胞凋亡诱导。由本公开的双官能化合物介导的蛋白质降解提供了通过传统方法靶向“无成药性”病理蛋白质提供了有效策略。

[1947] 本申请中通篇引用的所有参考文献、专利、待决专利申请和已公布专利的内容以引用方式明确并入本文。

[1948] 本领域的技术人员仅仅使用常规实验将认识到或能够确认本文中描述的公开的具体实施例的许多等效物。这些等效形式旨在被以下附权利要求书涵盖。应当理解,本文所述的详细实例和实施例仅为了举例说明目的而给出,且决不视为对本公开的限制。根据其的各种修改或变化将被所属领域的技术人员考虑到,并且包含在本申请的实质和范围内且被视为在所附权利要求书的范围内。例如,可以改变成分的相对数量以优化所期望的效应,可以添加其它成分,和/或可以用类似成分取代一种或多种所述成分。与本公开的系统、方法和工艺相关的其它有利特点和功能从所附权利要求书将显而易见。此外,所属领域的技术人员仅使用常规实验就认识到或能够确定本文所述的本公开的特定实施例的许多等效物。这些等效形式旨在被以下附权利要求书涵盖。

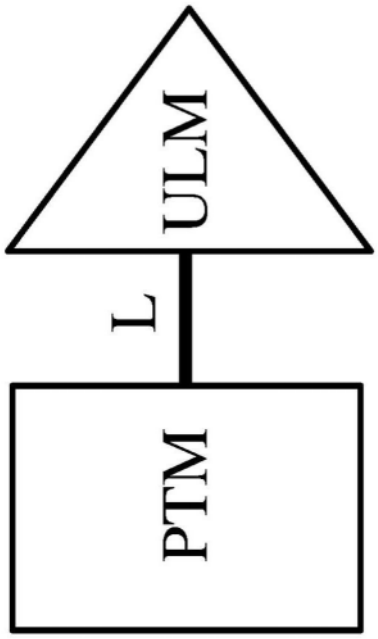


图1A

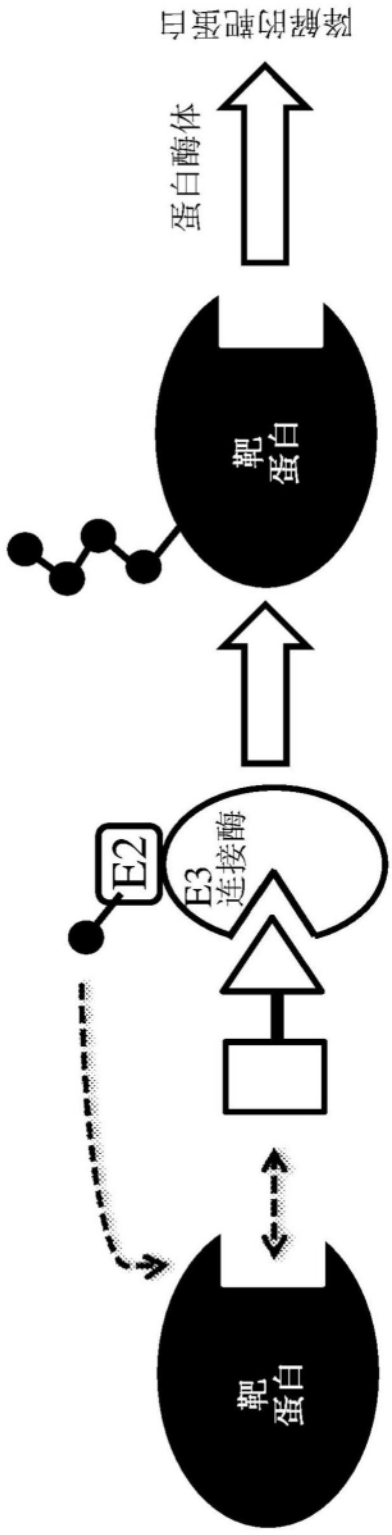


图1B