(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118059104 A
(43)申请公布日 2024.05.24

(21)申请号 202410290062.4

(22)申请日 2020.12.18

(30)优先权数据
62/950,815 2019.12.19 US
63/032,473 2020.05.29 US
63/089,497 2020.10.08 US

(62)分案原申请数据
202080092856.X 2020.12.18

(71)申请人 阿尔维纳斯运营股份有限公司
地址 美国

(72)发明人 A·P·克鲁 董汉清
L·B·辛德尔 王警

(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 陈樱璎

(51)Int.Cl.
A61K 31/496(2006.01)
A61K 47/54(2017.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 13/08(2006.01)
A61P 35/04(2006.01)

权利要求书1页 说明书247页
序列表（电子公布） 附图5页

(54)发明名称

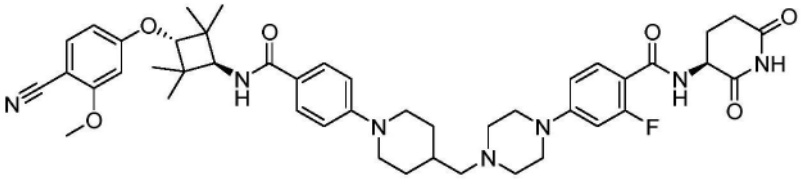
用于雄激素受体的靶向降解的化合物和方法

(57)摘要

本公开涉及化合物、所述化合物的制备以及这些化合物在治疗有需要的受试者的前列腺癌包括转移性和/或去势抵抗性前列腺癌中的用途。

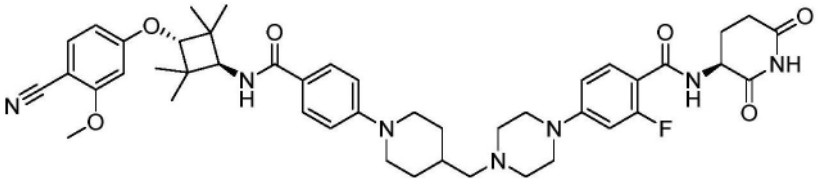
CN 118059104 A

1.化合物在制备用于治疗受试者的前列腺癌的药物中的用途,所述化合物为:



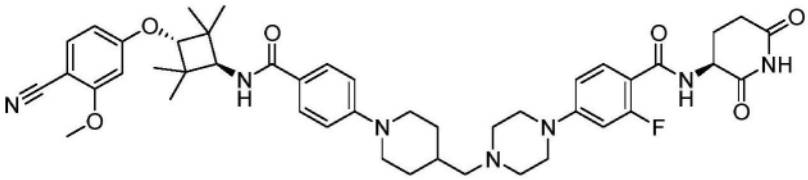
。

2.化合物的药学上可接受的盐在制备用于治疗受试者的前列腺癌的药物中的用途,所述化合物为:



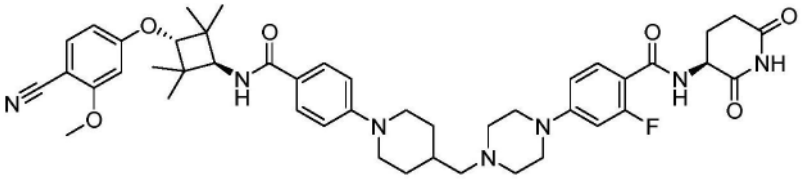
。

3.药物组合物在制备用于治疗受试者的前列腺癌的药物中的用途,所述药物组合物包含化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述化合物为:



。

4.药物组合物在制备用于治疗受试者的前列腺癌的药物中的用途,所述药物组合物包含化合物的药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述化合物为:



。

5.根据权利要求1或权利要求3所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的量为约1mg至约1000mg。

6.根据权利要求1或权利要求3所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的量为约5mg至约750mg。

7.根据权利要求1或权利要求3所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的量为约10mg至约500mg。

8.根据权利要求1或权利要求3所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的量为约20mg至约250mg。

9.根据权利要求1或权利要求3所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的量为约100mg。

10.根据权利要求1或权利要求3所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的量为约150mg。

用于雄激素受体的靶向降解的化合物和方法

[0001] 本申请是申请日为2020年12月18日、申请号为202080092856.X、发明名称为“用于雄激素受体的靶向降解的化合物和方法”的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2020年10月8日提交的美国申请号63/089,497、2020年5月29日提交的美国申请号63/032,473、2019年12月19日提交的美国申请号62/950,815的优先权和权益,它们中的每篇的全部内容以引用的方式并入本文。

[0004] 序列表的以引用方式并入

[0005] 名称为“ARVN-007_001WO_SeqList_ST25”的文本文件的内容创建于2020年12月16日,大小为9KB,据此以引用的方式整体并入。

技术领域

[0006] 本公开提供了基于酰亚胺的化合物,包括包含基于酰亚胺的化合物的双官能化合物,以及相关的使用方法。双官能化合物可用作靶向泛素化的调节剂,尤其是关于多种多肽和其他蛋白质,它们被根据本公开的双官能化合物降解和/或以其他方式抑制。

背景技术

[0007] 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,由于其大接触表面以及所牵涉的浅沟或平坦界面,蛋白质-蛋白质相互作用众所周知难以使用小分子靶向。E3泛素连接酶(其中在人类中的数百种是已知的)赋予泛素化以底物特异性,因此是具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。

[0008] 一种具有治疗潜力的E3泛素连接酶是人小脑蛋白(cereblon)。人小脑蛋白是人体中由CRBN基因编码的蛋白质。沙利度胺及其类似物,例如泊马度胺和来那度胺,已知可结合人小脑蛋白。这些药剂结合至人小脑蛋白,改变复合物的特异性,从而诱导多发性骨髓瘤生长必需的转录因子的泛素化和降解。事实上,人小脑蛋白的表达较高与酰亚胺药物治疗多发性骨髓瘤的功效提高有关。

[0009] 雄激素受体(AR)属于核激素受体家族,其被如睾酮和二氢睾酮等雄激素活化(《药理学评论(Pharmacol.Rev.)》2006,58(4),782-97;《维生素和激素(Vitam.Horm.)》1999,55:309-52.)。缺乏雄激素时,AR被细胞溶质中的热休克蛋白90(Hsp90)结合。当雄激素结合AR时,其构形发生变化,从Hsp90释放AR并且暴露核定位信号(NLS)。后者使得AR能够易位到细胞核中,其中AR充当转录因子以促进负责雄性性特征的基因表达(《内分泌学评论(Endocr.Rev.)》1987,8(1):1-28;《分子内分泌学(Mol.Endocrinol.)》2002,16(10),2181-7)。AR缺乏导致雄激素不敏感综合征,以前称为睾丸女性化症。

[0010] 虽然AR负责雄性性特征的发育,但它也是某些形式的癌症(包含前列腺癌)中有充分记录的致癌基因(《内分泌学评论》2004,25(2),276-308)。具AR活性的常测靶基因是分泌

型前列腺特异性抗原(PSA)蛋白质。前列腺癌的当前治疗方案涉及利用两种方法抑制雄激素-AR轴。第一种方法依赖于雄激素的减少,而第二种策略旨在抑制AR功能(《自然评论:药物发现(Nat.Rev.Drug Discovery)》,2013,12,823-824)。尽管开发了有效的靶向疗法,但大多数患者产生耐药性并且疾病进展。治疗前列腺癌的替代方法涉及消除AR蛋白质。

[0011] 由于AR是多种形式的前列腺癌中肿瘤发生的关键驱动因素,因此消除它应该会产生治疗上有益的响应。本领域存在对疾病,尤其是癌症、前列腺癌和肯尼迪病(Kennedy's Disease)的有效治疗的持续需求。

[0012] 然而,非特异性效果以及不能完全靶向和调节某些类别的蛋白质(如转录因子)仍然是开发有效抗癌药剂的障碍。因此,利用或增强人小脑蛋白的底物特异性并同时"可调"使得可以特异性地靶向并调节广泛的蛋白质类别的小分子治疗剂作为治疗剂时将是非常有用的。

发明内容

[0013] 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他蛋白质的靶向泛素化调节剂,所述多种多肽和其他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述的化合物来治疗或改善疾病病症诸如癌症(例如,多发性骨髓瘤或前列腺癌)的方法。

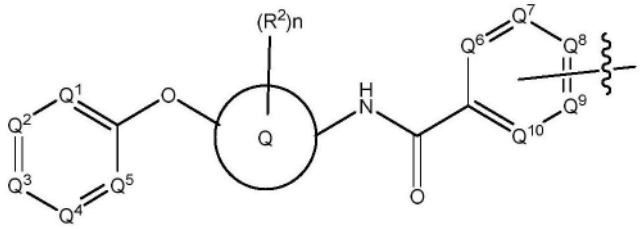
[0014] 在一个方面,本申请提供了具有以下结构的双官能化合物:

[0015] ABM-L-CLM,

[0016] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、对映异构体、立体异构体或同位素衍生物,

[0017] 其中:

[0018] (a)ABM是具有以下结构的雄激素受体(AR)结合部分:

[0019] 

[0020] 其中:

[0021] Q^1、Q^2、Q^3、Q^4和Q^5各自独立地是CR^1或N;

[0022] 

是4-6元环烷基、C_6-C_{10}芳基、4-6元杂环烷基或4-6元杂芳基,其中所述杂环烷基或杂芳基包含0-4个杂原子;

[0023] Q^6、Q^7、Q^8、Q^9和Q^{10}各自独立地是CR^3或N;

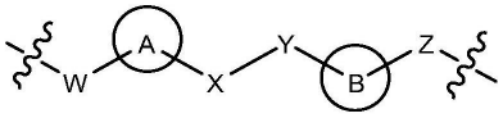
[0024] 每个R^1独立地选自由以下各项组成的组:H、任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基、氰基、卤素和任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基,其中所述烷基或烷氧基任选地被一个或多个卤基取代;

[0025] 每个R^2独立地选自由以下各项组成的组:任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基、氰基、卤素和任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基,其中所述烷基或烷氧基任选地被一个或多个卤基取代;

[0026] 每个R^3独立地选自由以下各项组成的组:任选取代的H、直链或支链C_1-C_6烷基、氰基、卤素和任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基,其中所述烷基或烷氧基任选地被一个或多个卤基取代;并且

[0027] n为0、1、2、3或4;

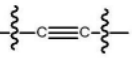
[0028] (b)L是具有以下结构的化学连接部分:

[0029] 

[0030] 其中:

[0031] 所述ABM连接至W,并且所述CLM连接至Z,或者

[0032] 所述ABM连接至Z,并且所述CLM连接至W;

[0033] W不存在或是

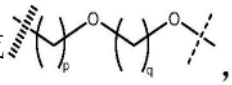
[0034] 是4-7元环烷基、4-7元杂环或螺二环杂环烷基,其中所述螺二环中的每个环是4-7元的;

[0035] X是-CH_2-或不存在;

[0036] Y是-NR^6-、-O-或不存在;

[0037] 是4-7元环烷基或4-7元杂环;

[0038] Z是-$C(R^7)_2$-、-NR^7-、-O-或不存在;

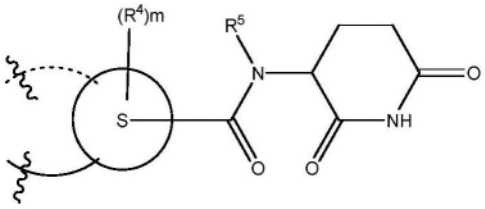
[0039] R^6是H、直链或支链C_{1-6}烷基、直链或支链C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、或,其中表示与Y连接的键,并且表示与连接的键;

[0040] 每个R^7独立地选自由以下各项组成的组:H、直链或支链C_{1-6}烷基、和直链或支链C_{1-6}烷氧基;

[0041] p为1、2、3或4;并且

[0042] q为1、2、3、4或5;

[0043] (c)CLM是具有以下结构的人小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分:

[0044] 

[0045] 其中:

[0046] 是C_6-C_{10}芳基、4-7元杂芳基或桥联双环环烷基；

[0047] 表示连接部分L通过一个或两个共价键与环S连接；

[0048] 每个R^4独立地选自由以下各项组成的组：任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基、氰基、卤素和任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基，其中所述烷基或烷氧基任选地被一个或多个卤基取代；

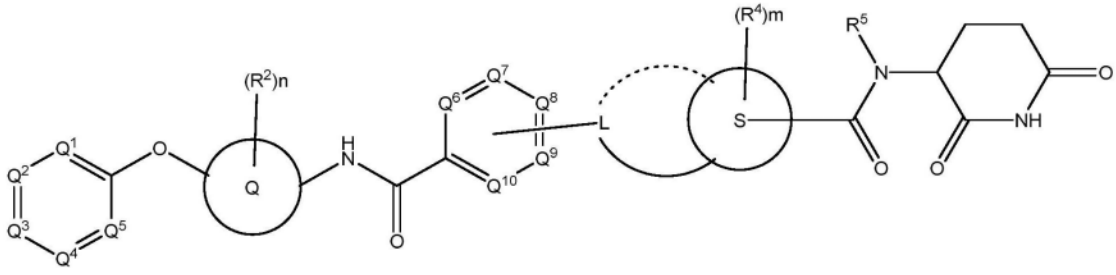
[0049] R^5是H、任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基、或任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基，其中所述烷基或烷氧基任选地被一个或多个卤基取代；并且

[0050] m为0、1、2、3或4。

[0051] 在一些实施方案中，当是吡啶基时，是四甲基环丁基，Q2是CR1，Q4是CR1；R1不是氯。

[0052] 在一些实施方案中，进一步提供以下化合物：所述化合物不是N-(4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺。

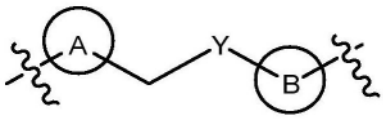
[0053] 在另一个方面，本申请提供了如权利要求1所述的双官能化合物，其中所述化合物是式(I)的化合物：

[0054] 

(I)

[0055] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、对映异构体、立体异构体或同位素衍生物。

[0056] 在一些实施方案中，L是

[0057] 

[0058] 其中：

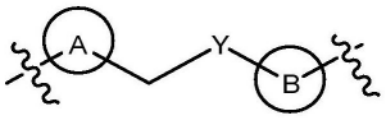
[0059] 是4-7元环烷基或4-7元杂环；

[0060] Y是-NR^6-、-O-或不存在；

[0061] R^6是H、直链或支链C_{1-6}烷基、或直链或支链C_{1-6}烷氧基；并且

[0062] 是4-7元环烷基或4-7元杂环。

[0063] 在一些实施方案中,L是

[0064] 

[0065] 其中:

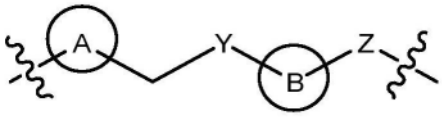
[0066] A是4-7元环烷基或4-7元杂环;

[0067] Y是-NR^6-或-O-;

[0068] R^6是H、直链或支链C_{1-6}烷基、或直链或支链C_{1-6}烷氧基;并且

[0069] B是4-7元环烷基或4-7元杂环。

[0070] 在一些实施方案中,L是

[0071] 

[0072] 其中:

[0073] A是哌啶基或吗啉基;

[0074] Y是-NR^6-或-O-;

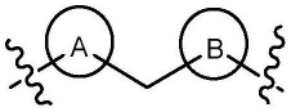
[0075] R^6是

;

[0076] B是环丁基;并且

[0077] Z是-O-。

[0078] 在一些实施方案中,L是

[0079] 

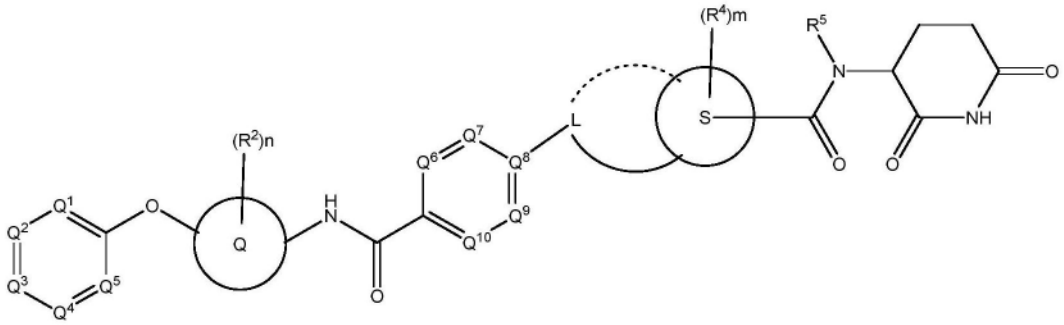
[0080] 其中:

[0081] A是哌啶基或吗啉基;以及

[0082] B是哌嗪基。

[0083] 在一些实施方案中,A是哌啶基。

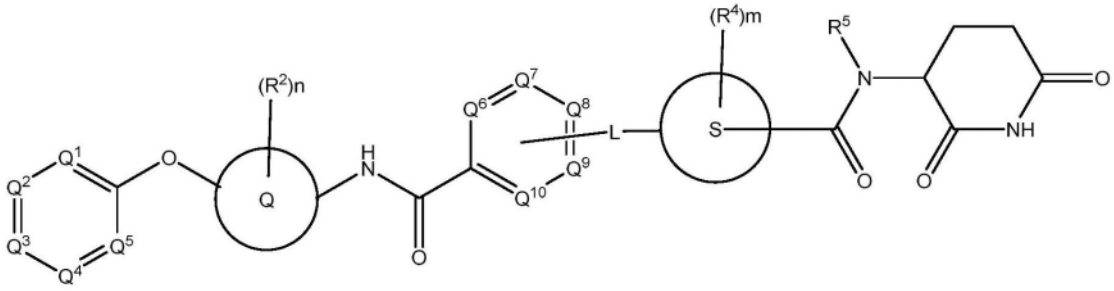
[0084] 在一些实施方案中,所述化合物是式(Ib)的化合物:

[0085] 

(Ib)

[0086] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、对映异构体、立体异构体或同位素衍生物。

[0087] 在一些实施方案中,所述化合物是式(Ic)的化合物:

[0088] 

(Ic)

[0089] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、对映异构体、立体异构体或同位素衍生物。

[0090] 在一些实施方案中,Q^1-Q^5各自是CR^1。

[0091] 在一些实施方案中,Q^1-Q^5中恰好有1个是N。

[0092] 在一些实施方案中,Q^1-Q^5中恰好有2个是N。

[0093] 在一些实施方案中,Q^1-Q^5中恰好有3个是N。

[0094] 在一些实施方案中,Q^6-Q^{10}各自是CR^3。

[0095] 在一些实施方案中,Q^6-Q^{10}中恰好有1个是N。

[0096] 在一些实施方案中,Q^6-Q^{10}中恰好有2个是N。

[0097] 在一些实施方案中,Q^6-Q^{10}中恰好有3个是N。

[0098] 在一些实施方案中,Q^1是CH,Q^2是$C(CH_3)$,Q^3是C(CN),Q^4是$C(CH_3)$,并且Q^5是CH。

[0099] 在一些实施方案中,Q^1是CH,Q^2是$C(OCH_3)$,Q^3是C(CN),Q^4是CH,并且Q^5是CH。

[0100] 在一些实施方案中,Q^1是CH,Q^2是C(Cl),Q^3是C(CN),Q^4是CH,并且Q^5是CH。

[0101] 在一些实施方案中,  是4-6元环烷基。

[0102] 在一些实施方案中,  是环丁基或环己基。

[0103] 在一些实施方案中,  是环丁基。

[0104] 在一些实施方案中,n为4。

[0105] 在一些实施方案中,每个R^2是甲基。

[0106] 在一些实施方案中,Q是环己基。

[0107] 在一些实施方案中,n为0。

[0108] 在一些实施方案中,R^2是直链或支链C_1-C_6烷基。

[0109] 在一些实施方案中,是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

[0110] 在一些实施方案中,是苯基。

[0111] 在一些实施方案中,是吡啶基。

[0112] 在一些实施方案中,是哒嗪基。

[0113] 在一些实施方案中,是嘧啶基。

[0114] 在一些实施方案中,是吡嗪基。

[0115] 在一些实施方案中,每个R^4独立地选自由以下各项组成的组:F、甲氧基、乙氧基、甲基和乙基。

[0116] 在一些实施方案中,每个R^4独立地选自由以下各项组成的组:F、甲氧基和甲基。

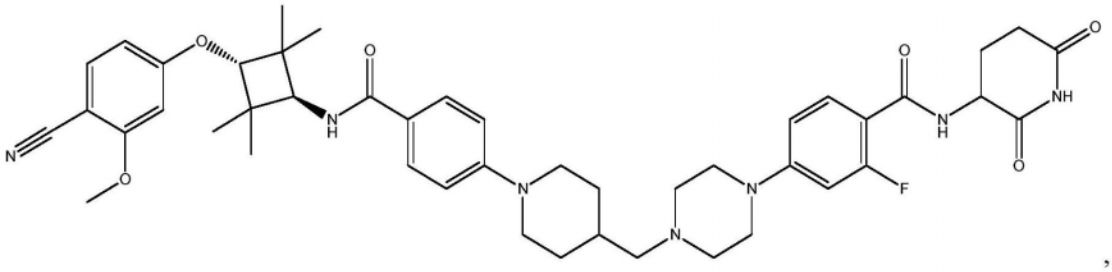
[0117] 在一些实施方案中,m为0、1或2。

[0118] 在一些实施方案中,m为0。

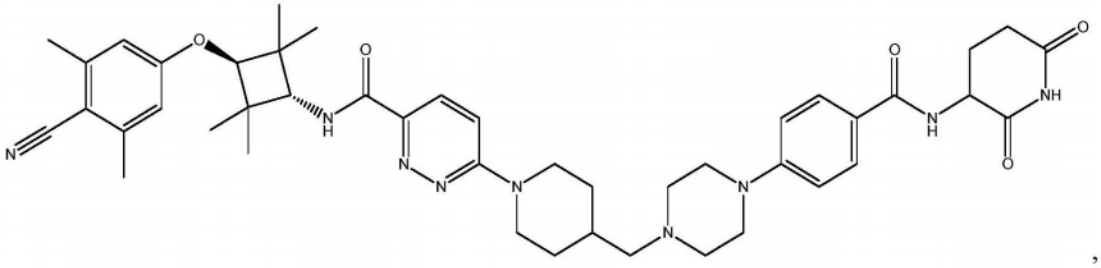
[0119] 在一些实施方案中,m为1。

[0120] 在一些实施方案中,m为2。

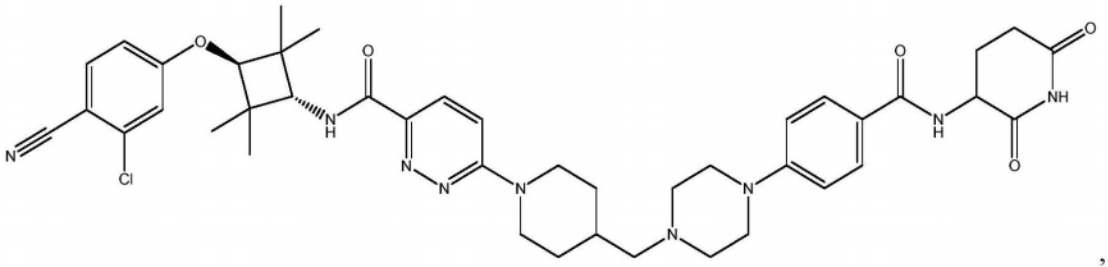
[0121] 在一个方面,本申请提供了一种双官能化合物,其中所述化合物是:

[0122] 

,

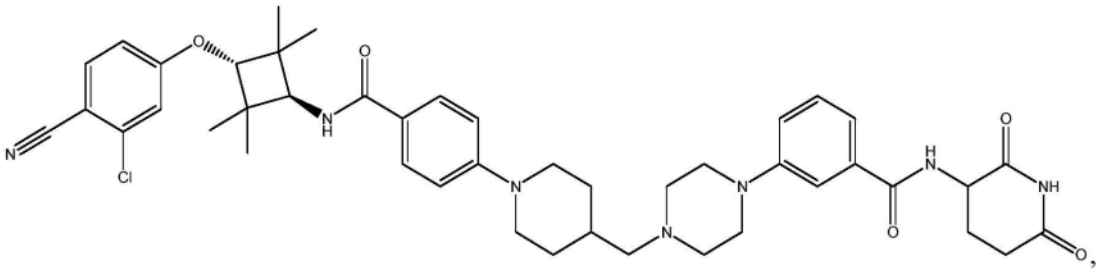


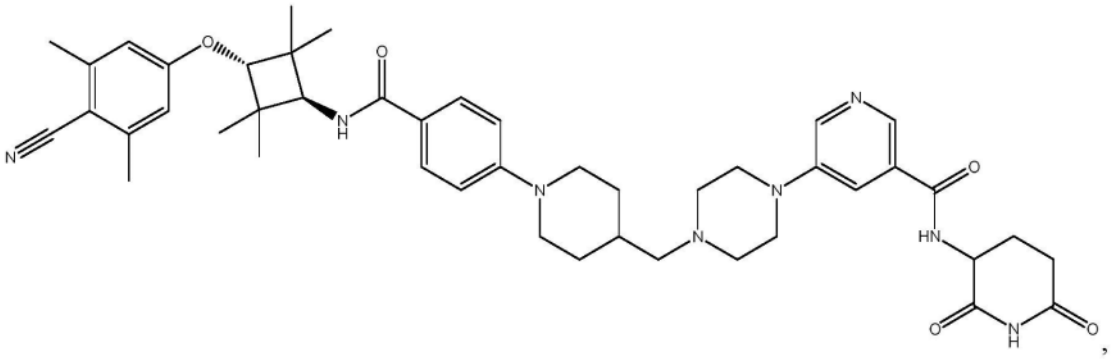
,

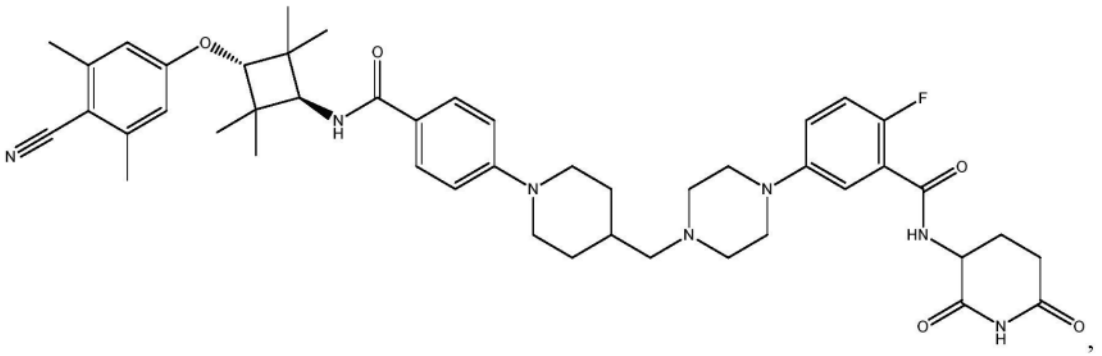


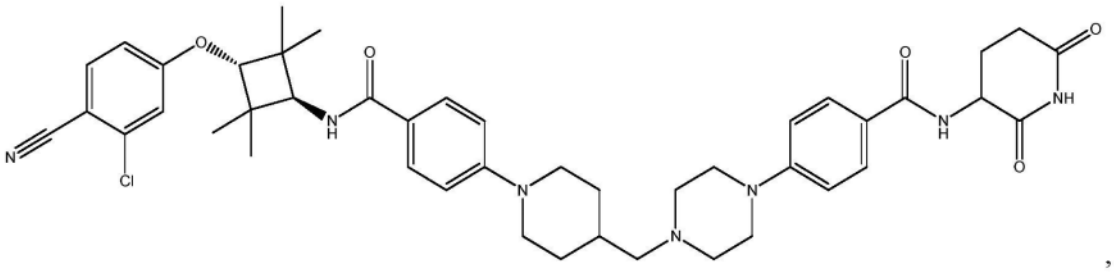
,

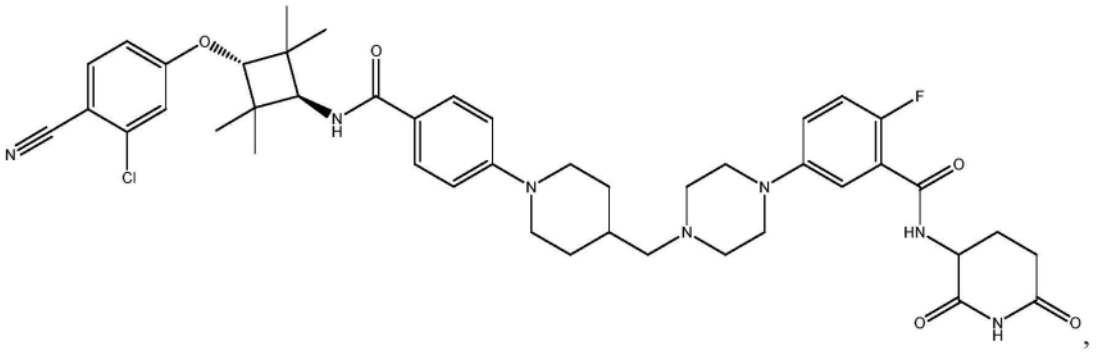
[0123]

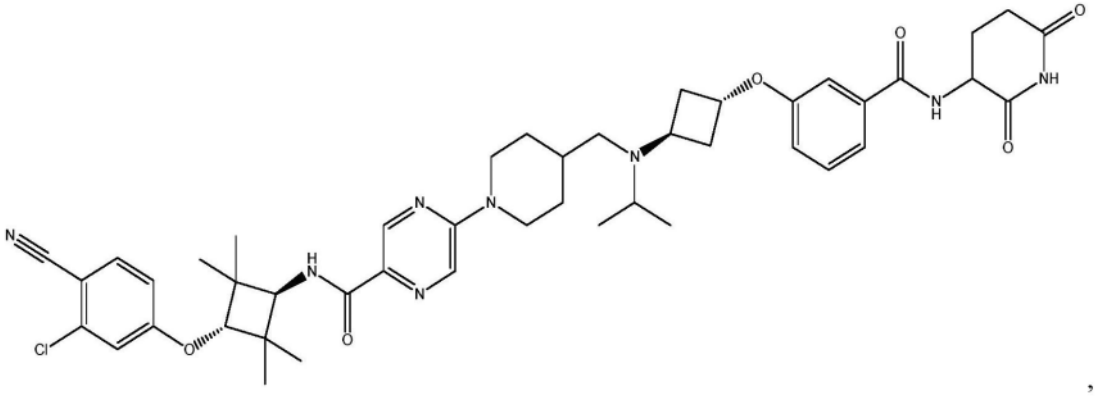




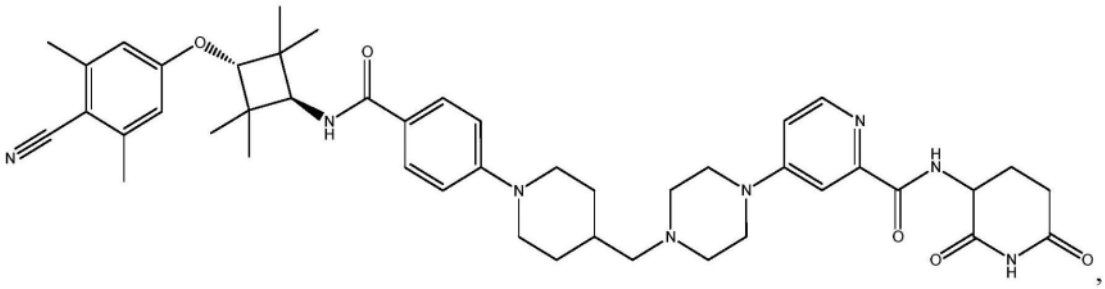






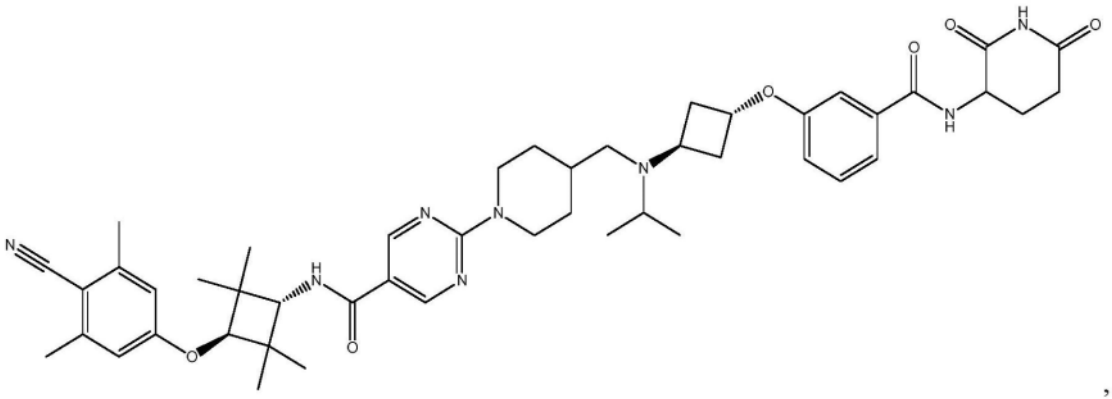


,

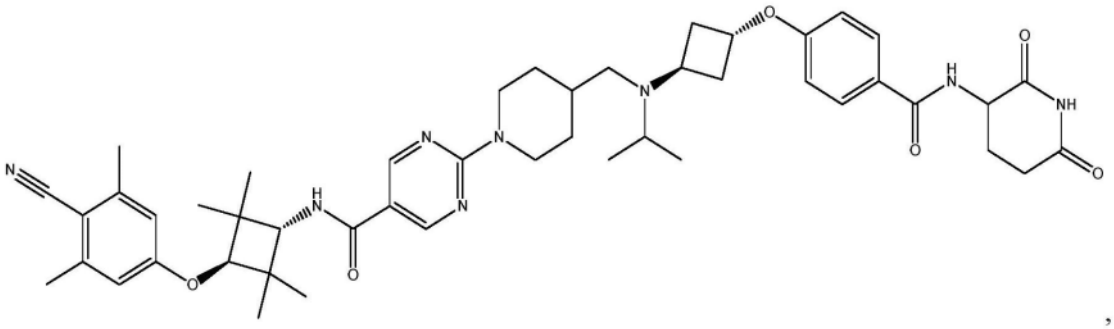


,

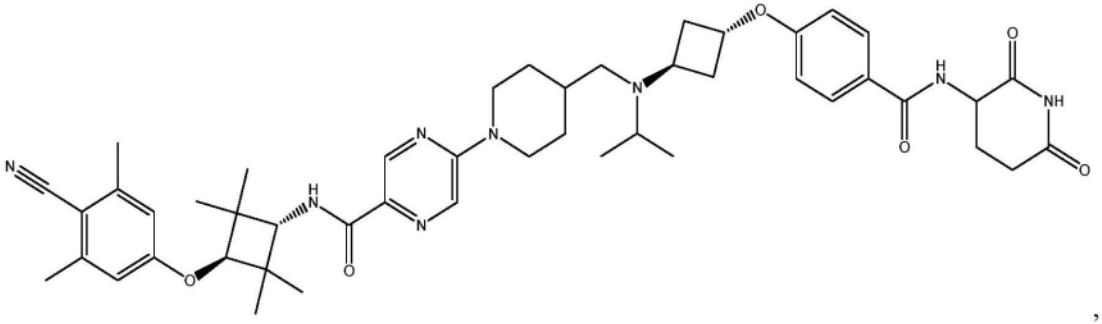
[0124]



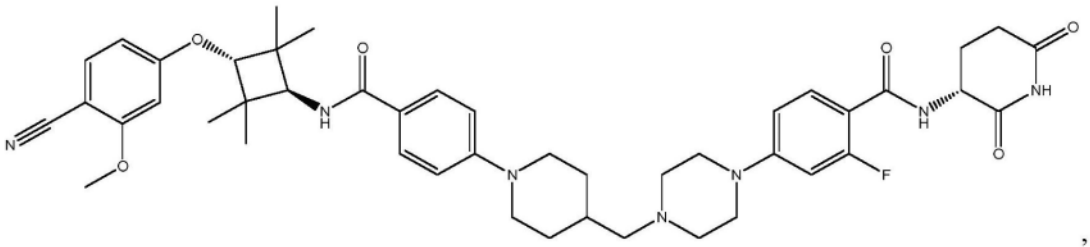
,



,

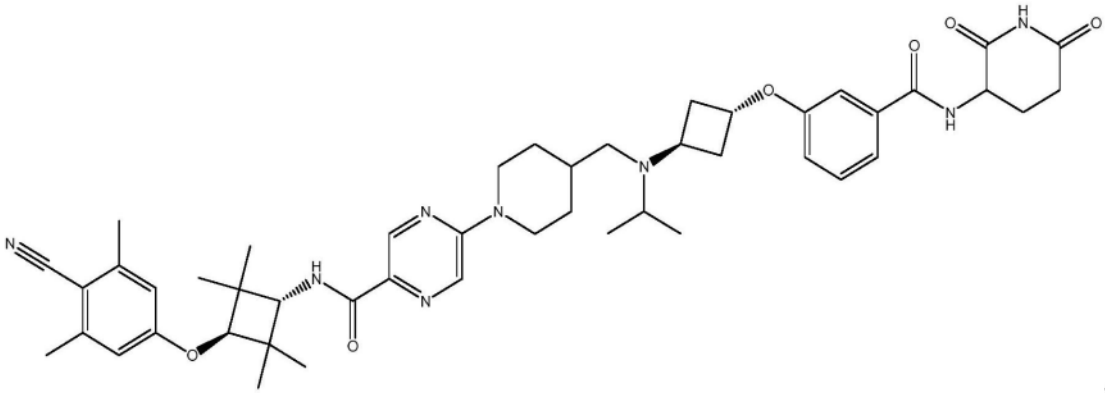


,

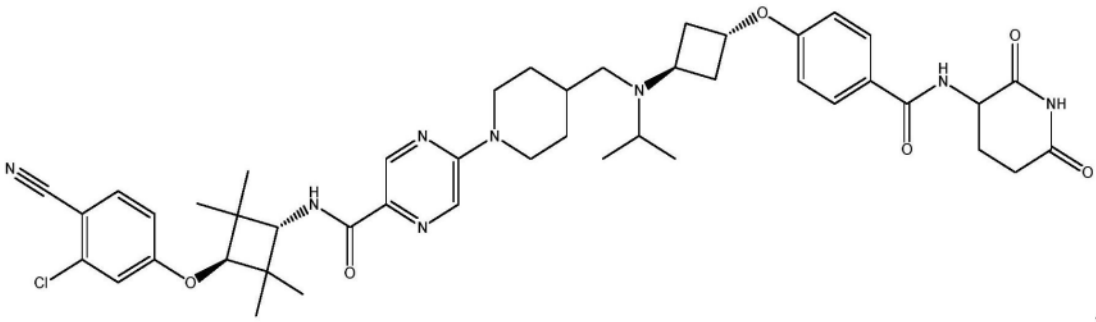


,

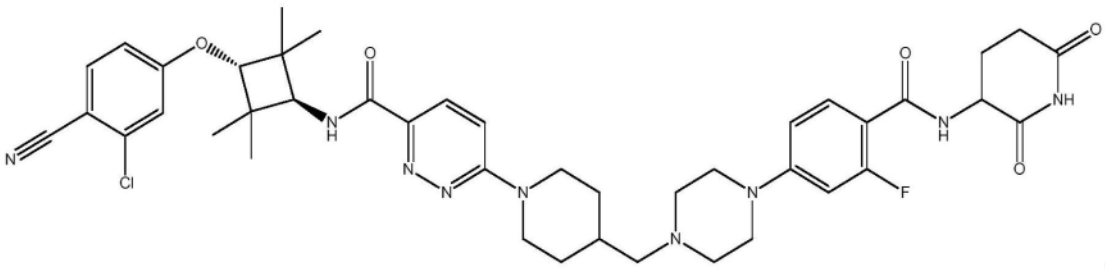
[0125]



,

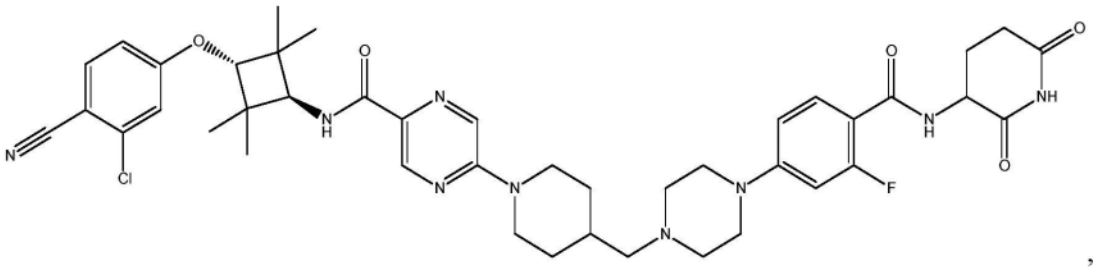


,

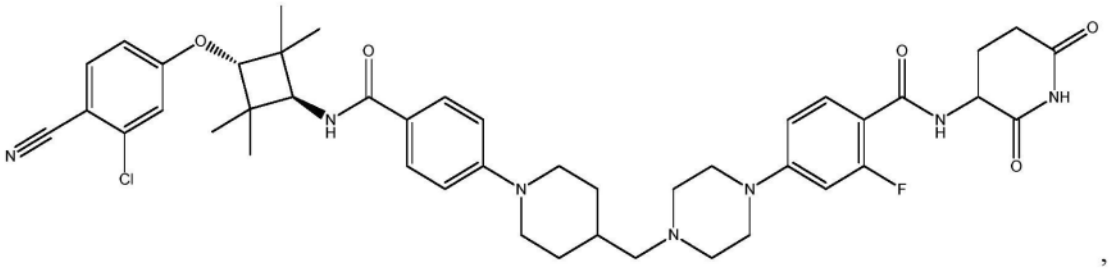


,

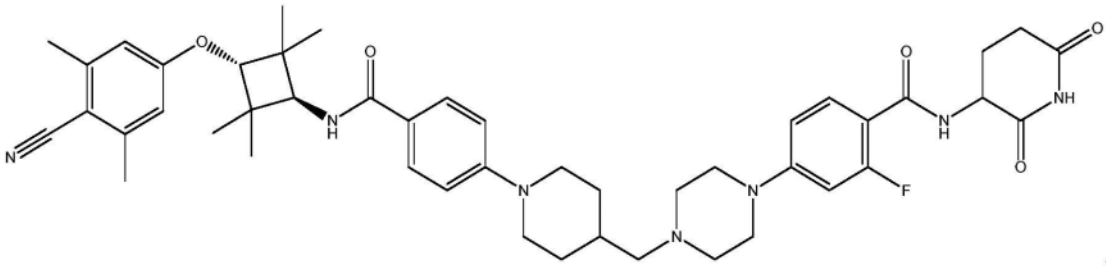
[0126]



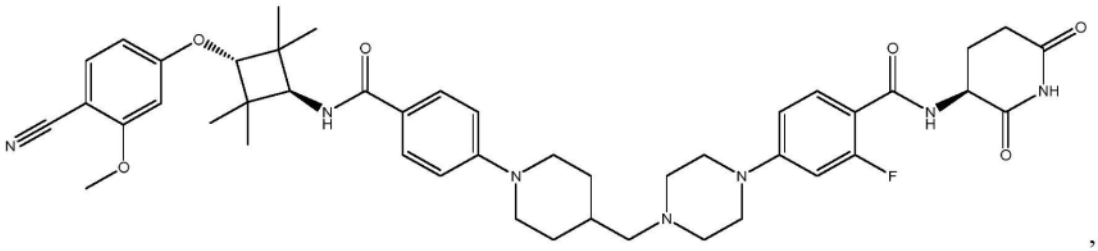
,



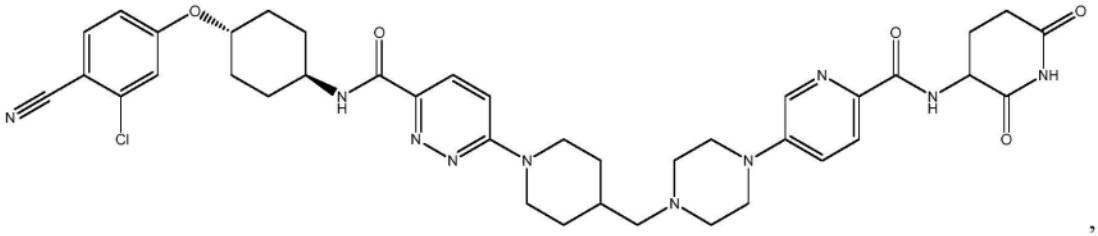
,



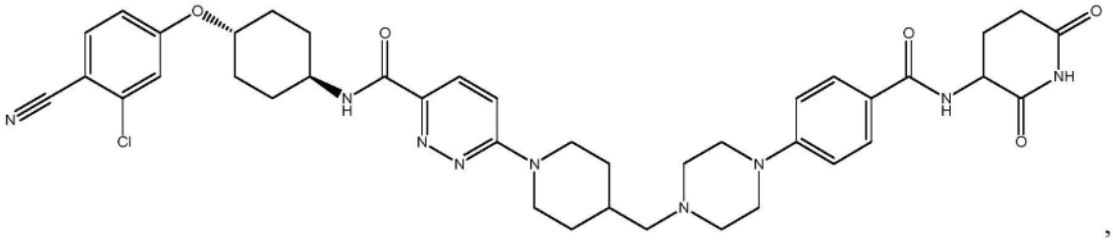
,



,

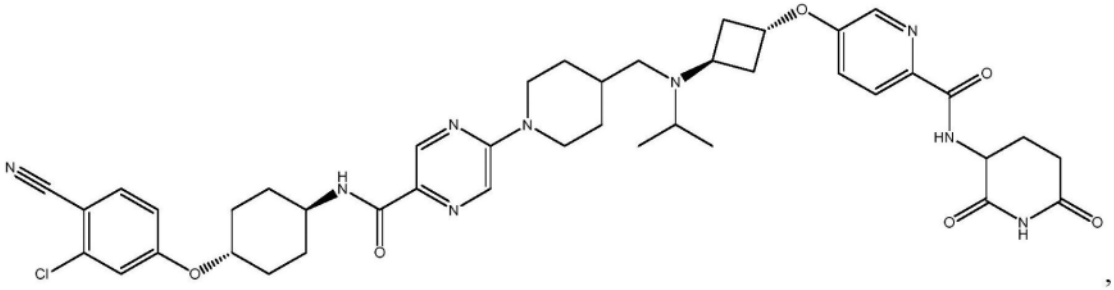


,

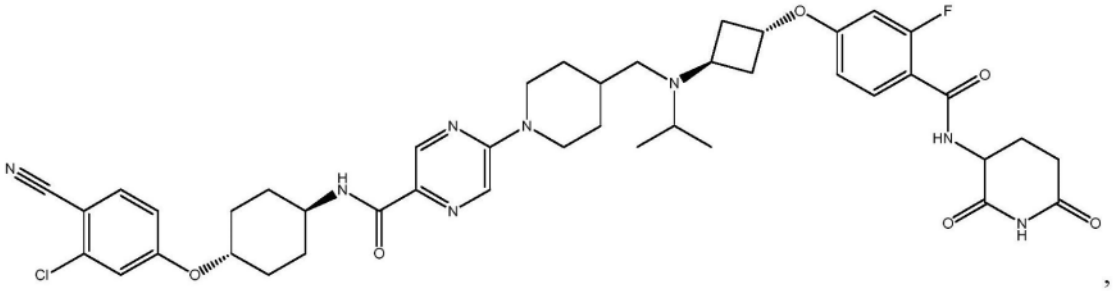


,

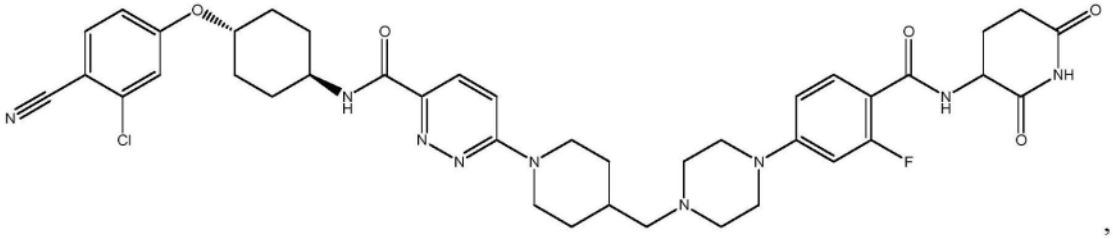
[0127]



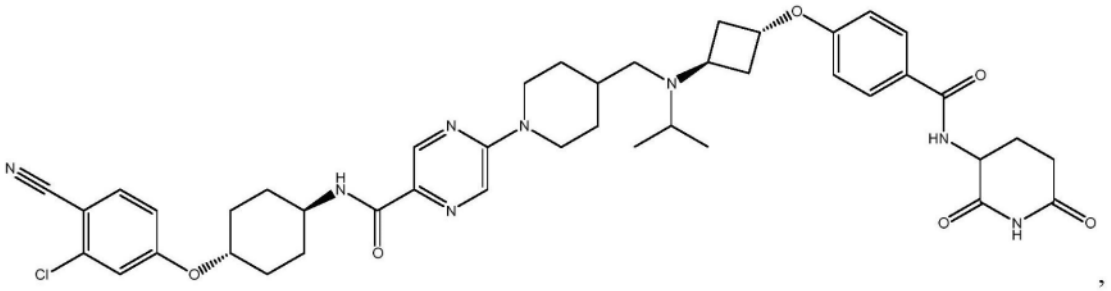
,



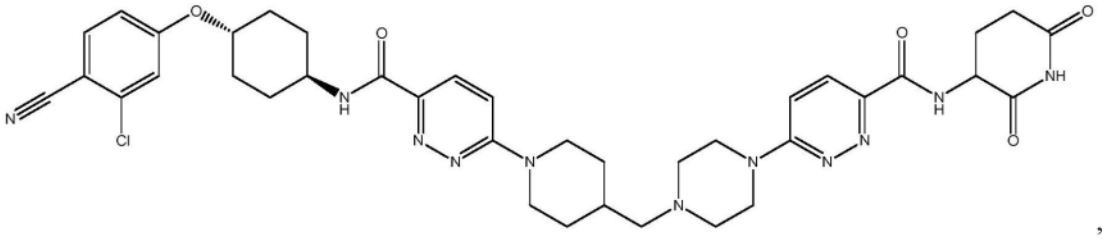
,



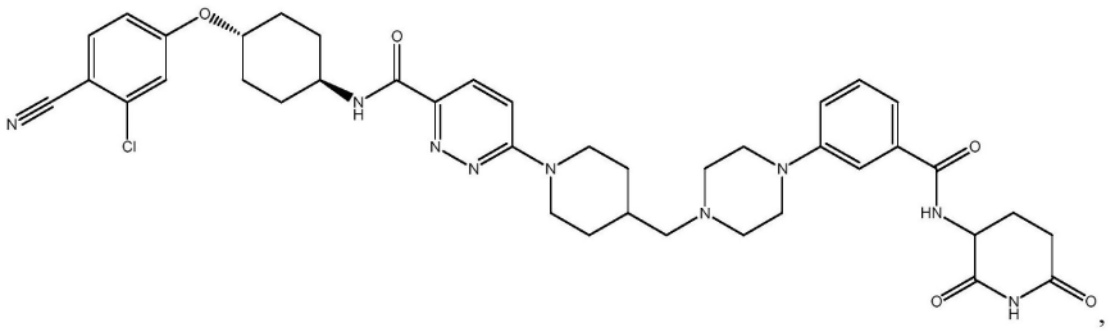
,



,

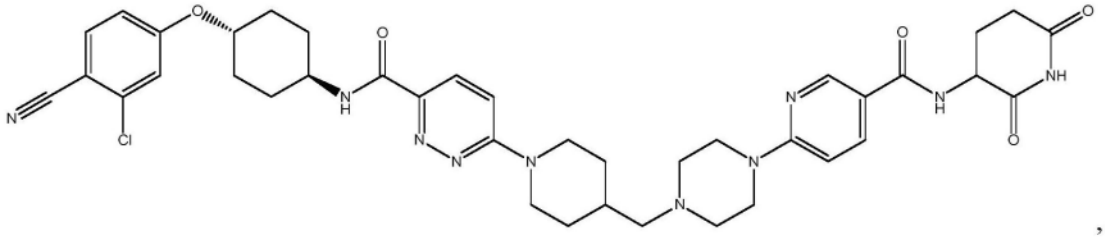


,

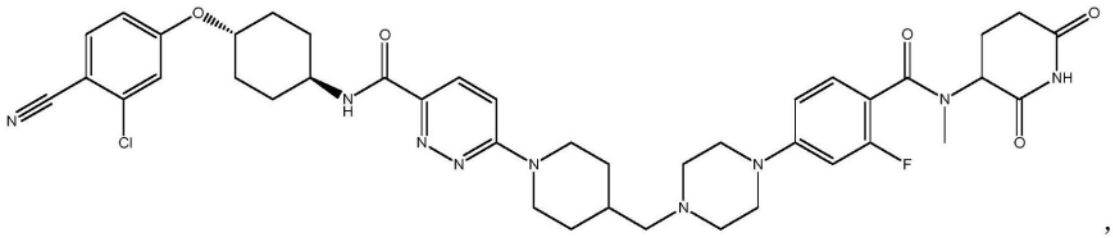


,

[0128]

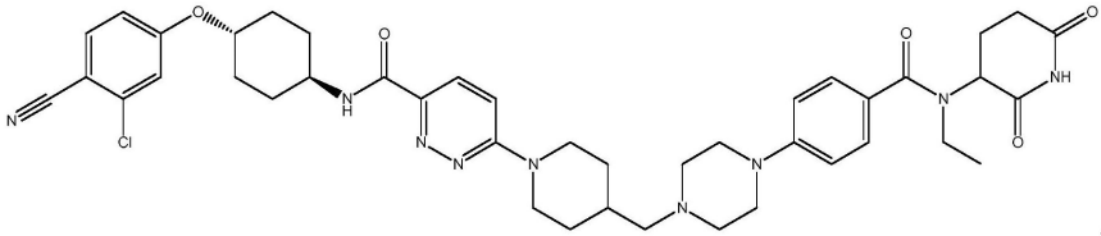


,



,

或

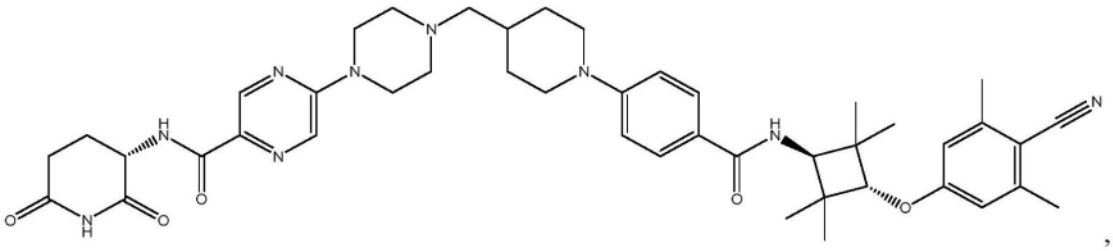


,

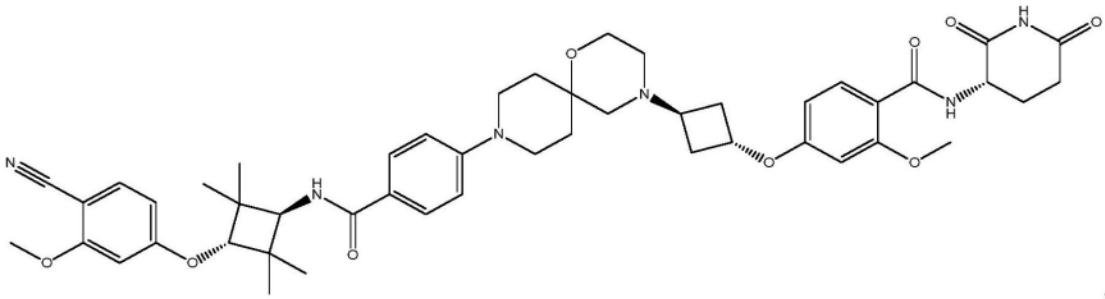
[0129] 或前述化合物中的任一者的药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或同位素衍生物。

[0130] 在一个方面,本申请提供了双官能化合物,其中所述化合物是:

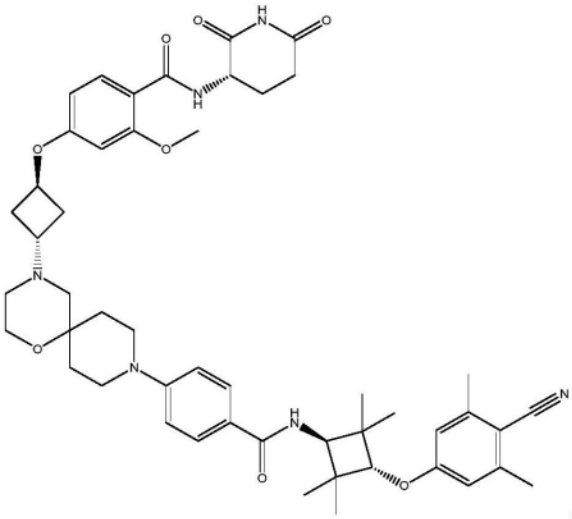
[0131]



,

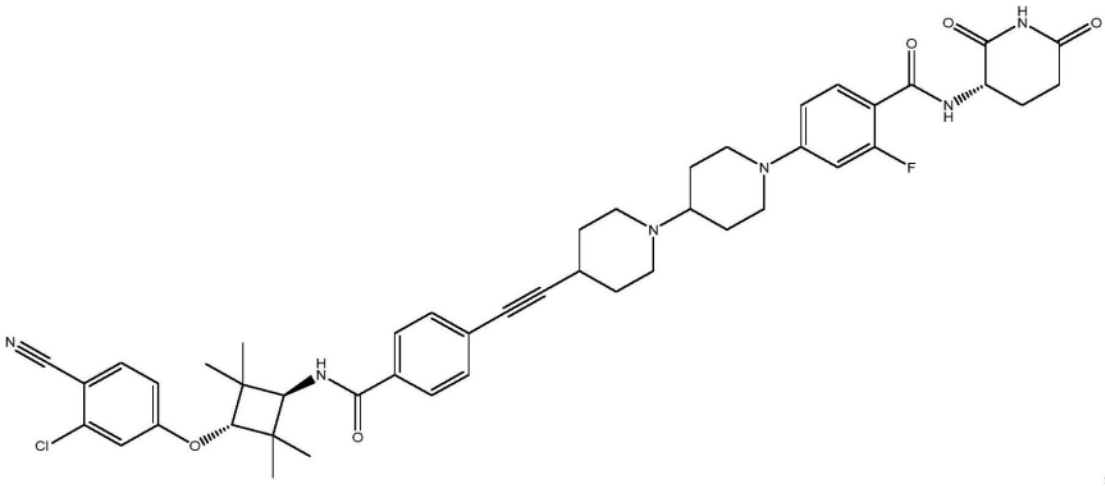


,

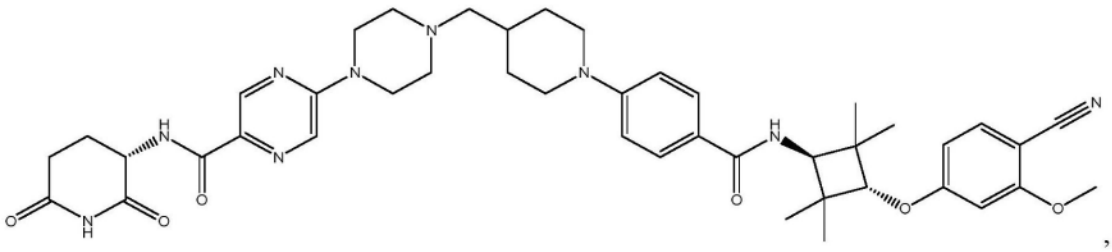


,

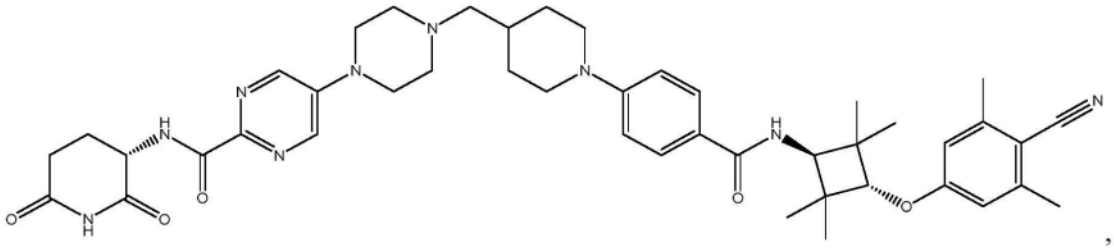
[0132]

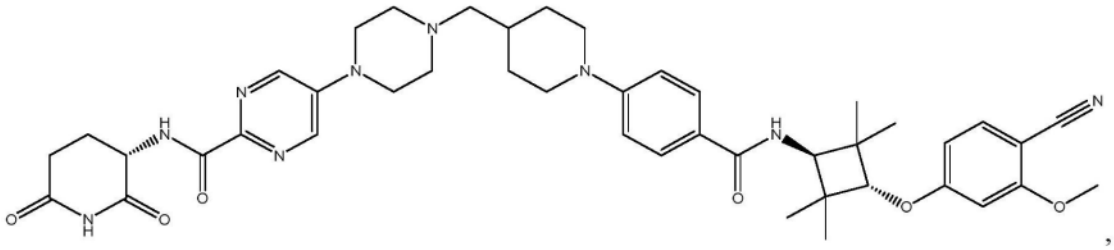


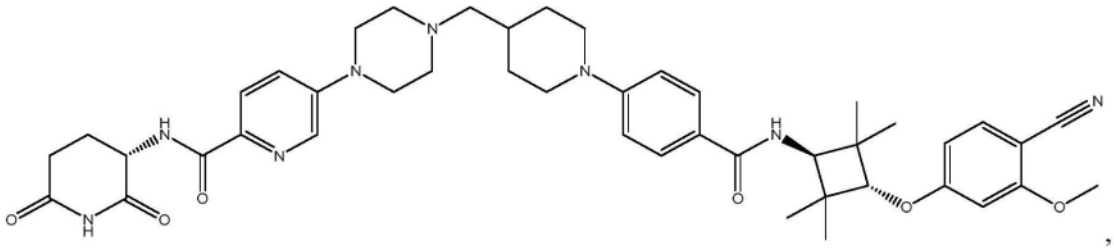
,

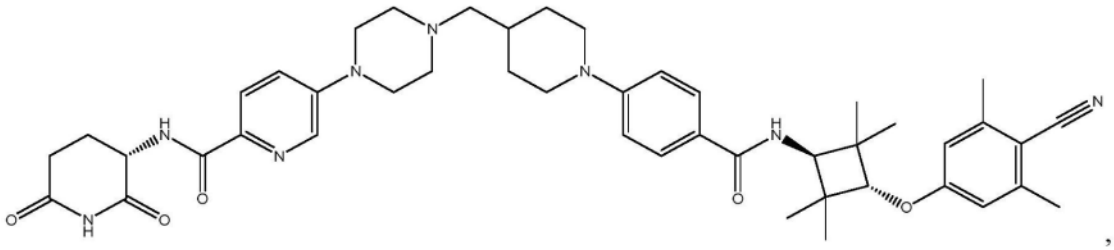


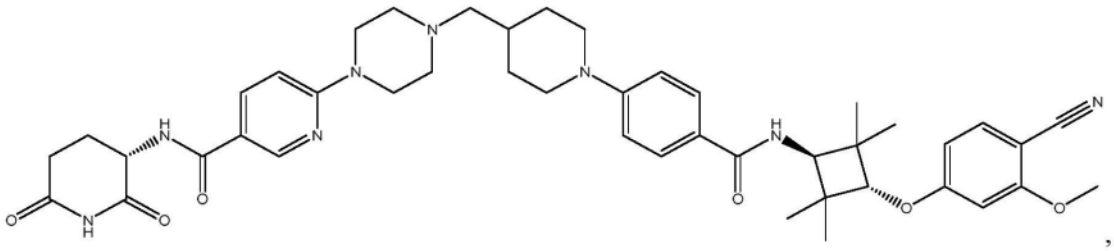
,

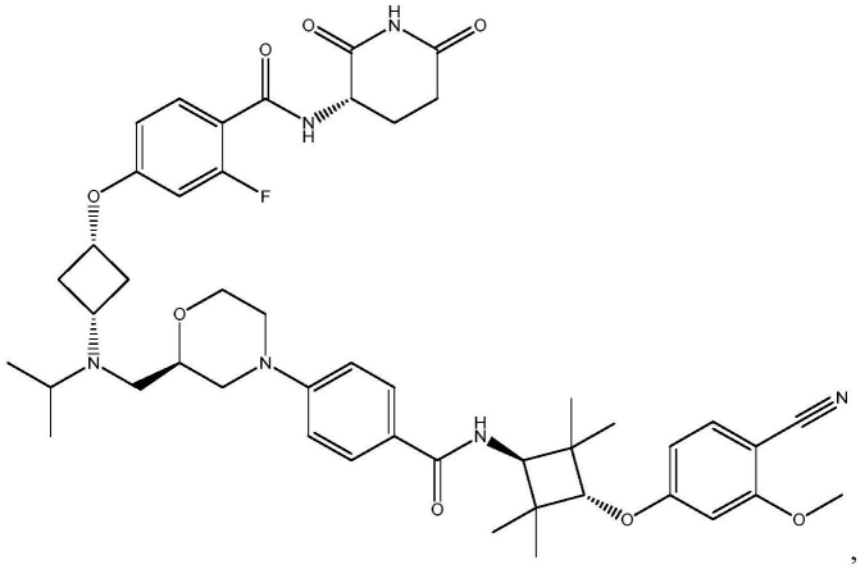
[0133] ,

,

,

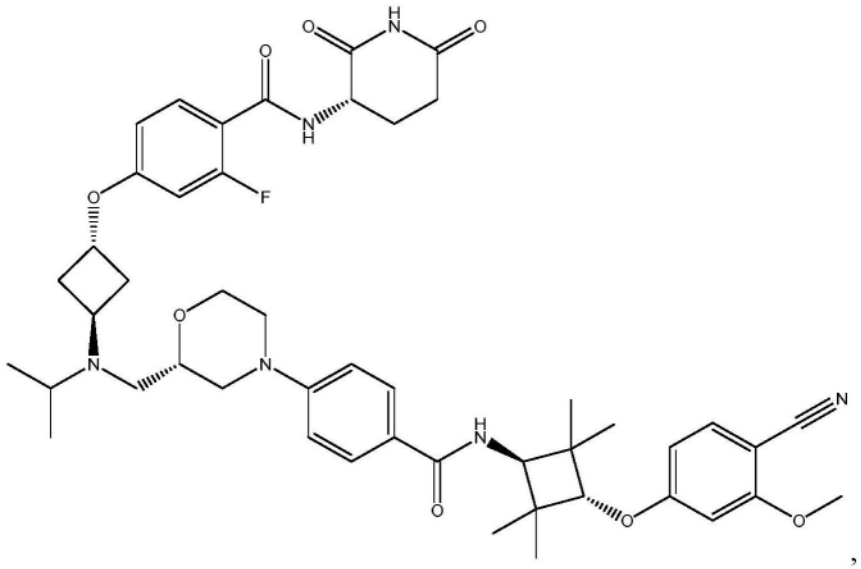
,

,

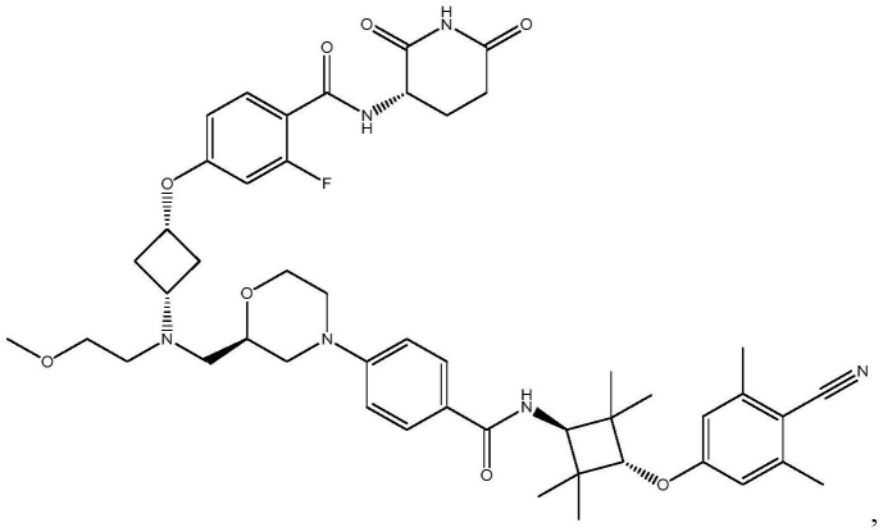


,

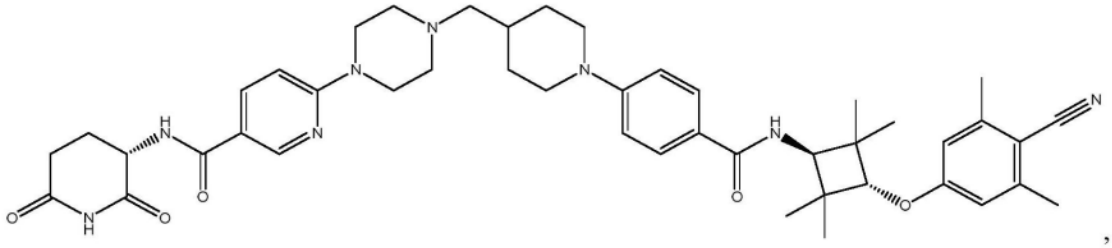
[0134]



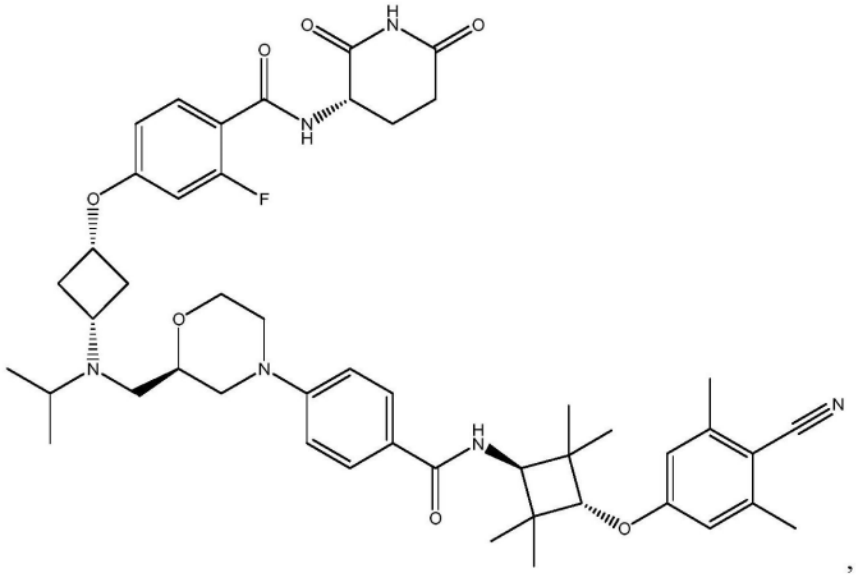
,



,

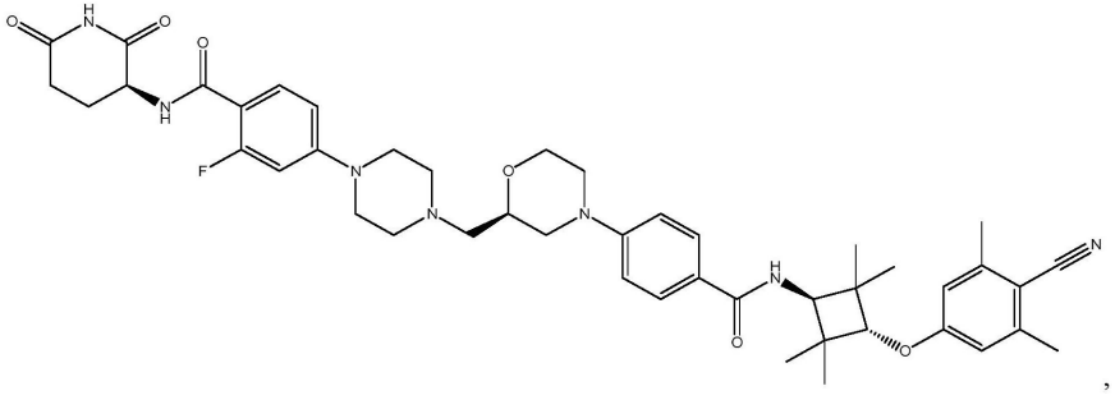


,

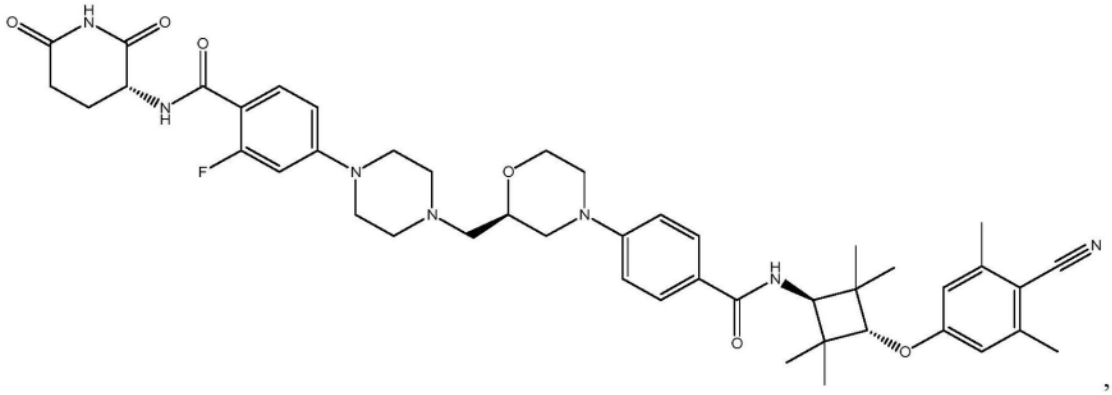


,

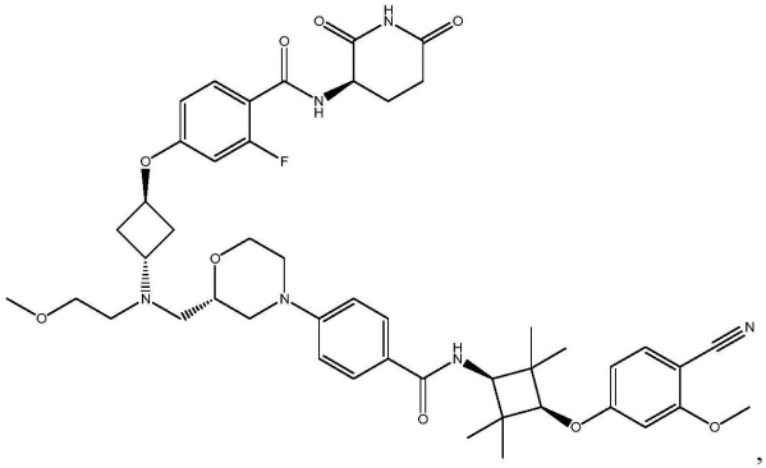
[0135]



,

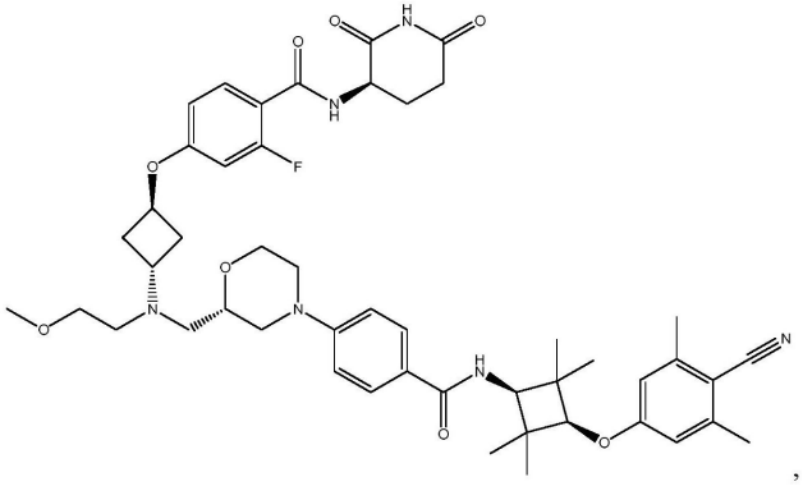


,

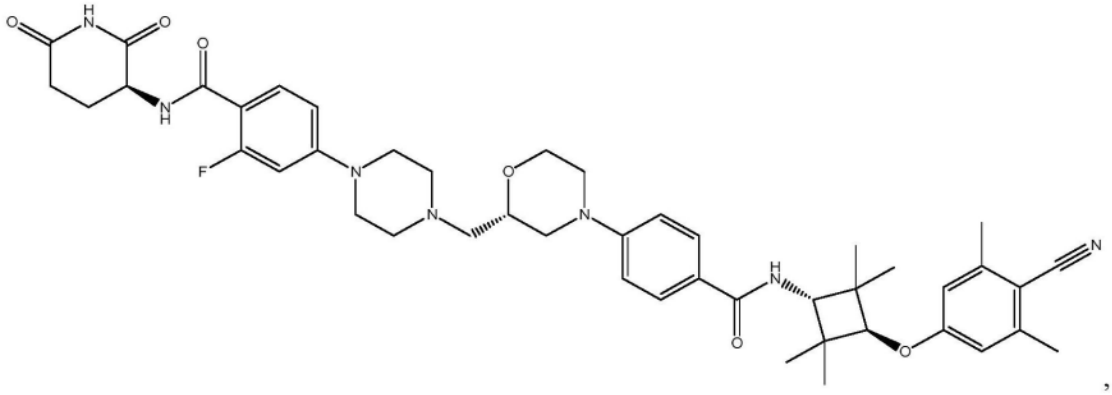


,

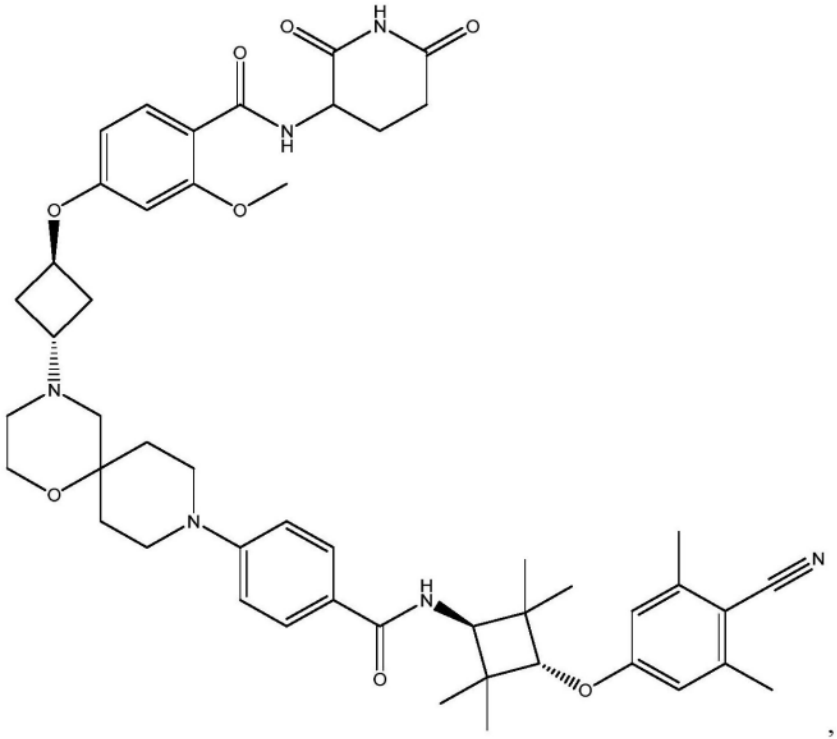
[0136]



,

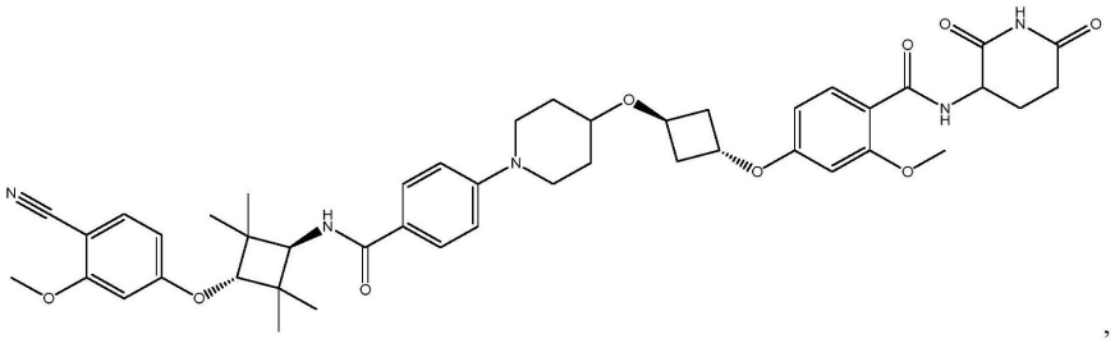


,

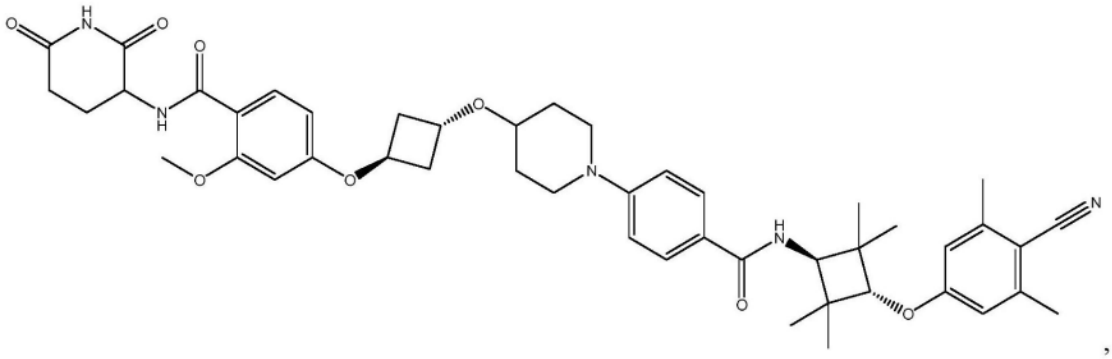


,

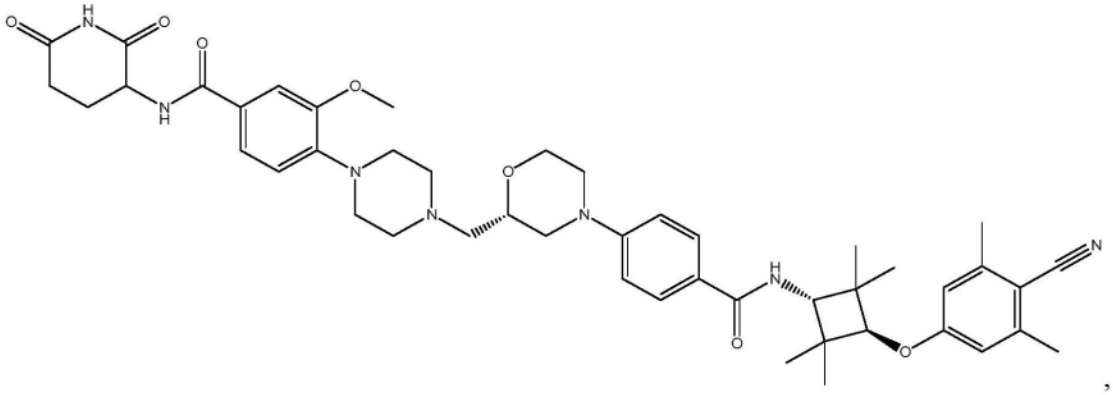
[0137]



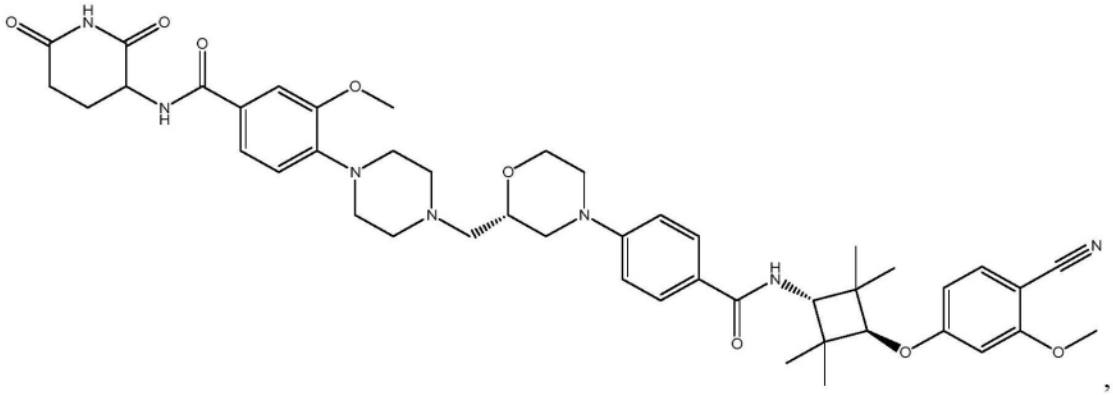
,



,

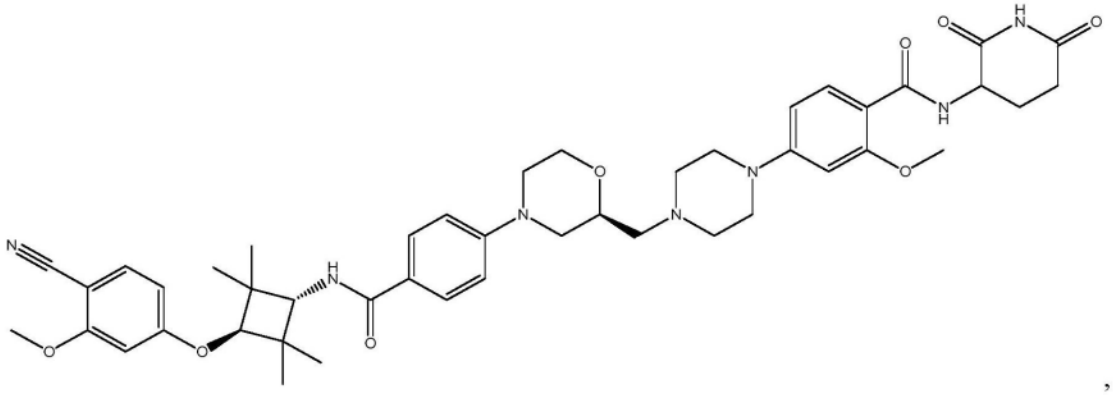


,

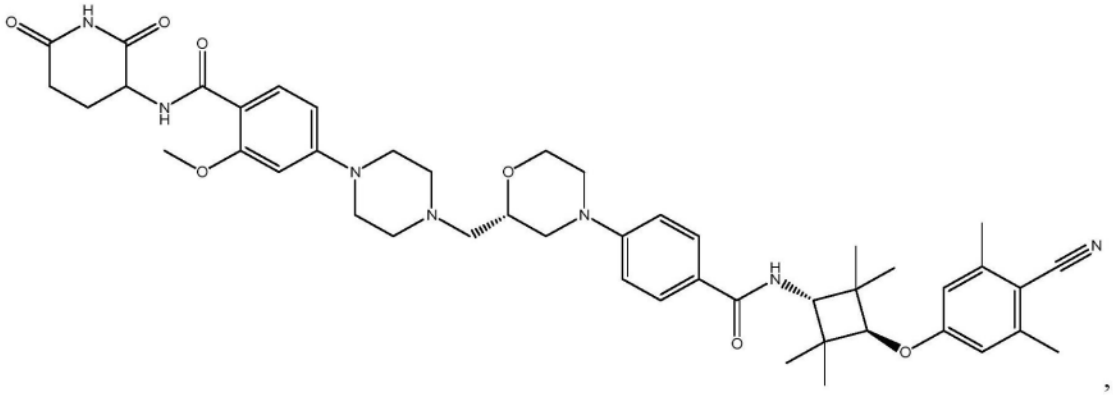


,

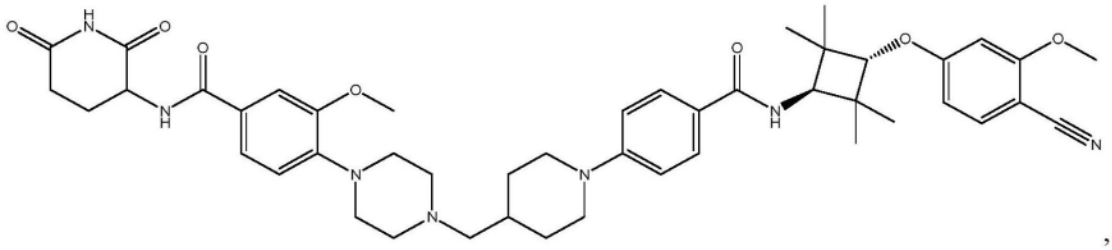
[0138]



,

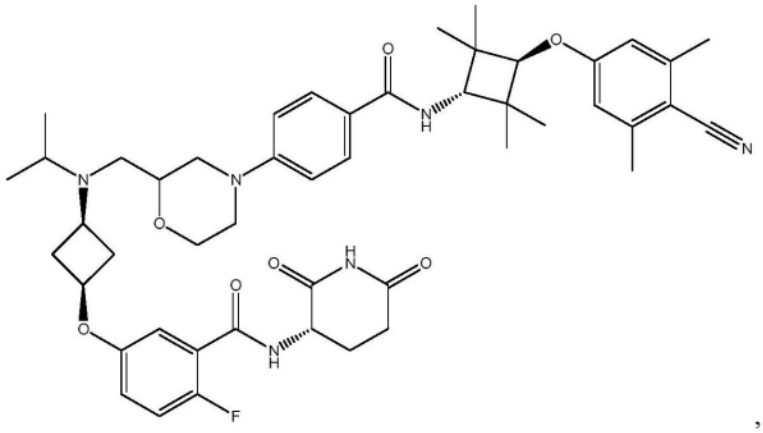


,

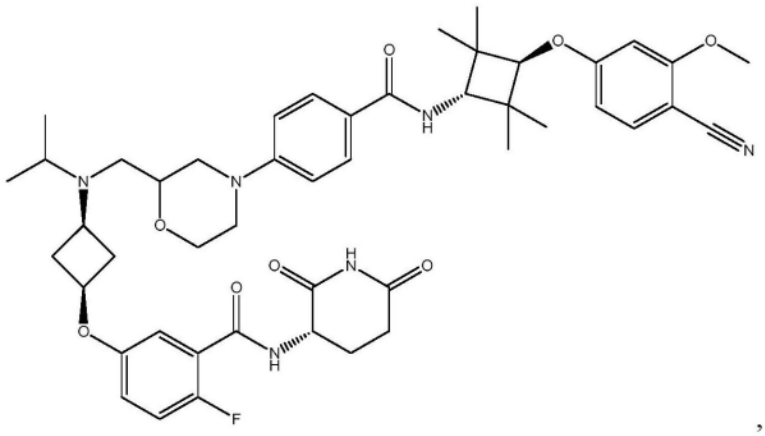


,

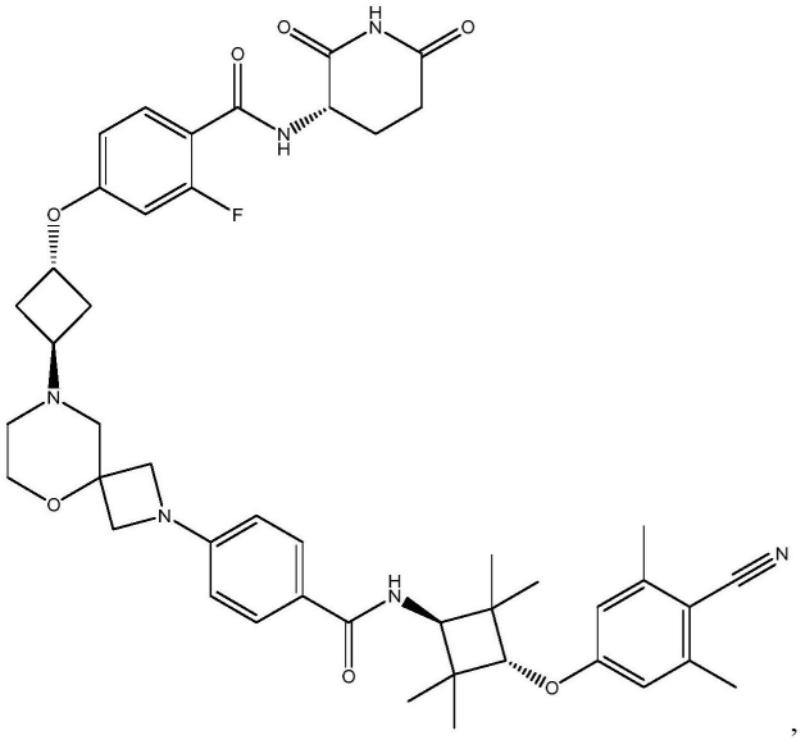
[0139]



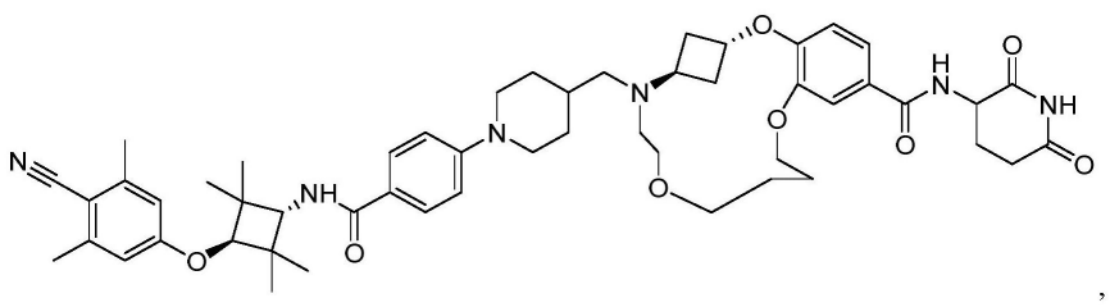
,

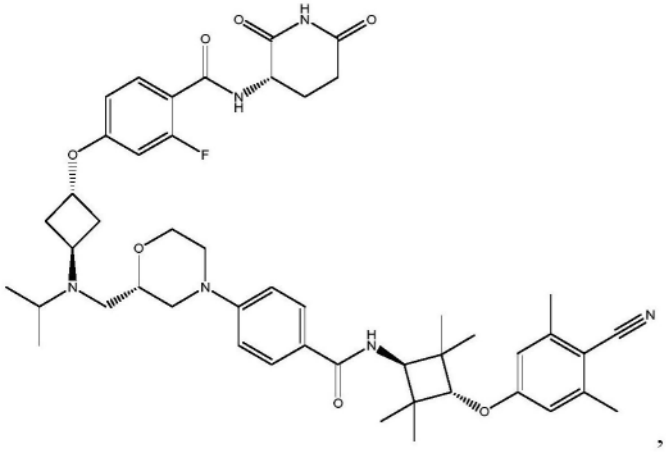


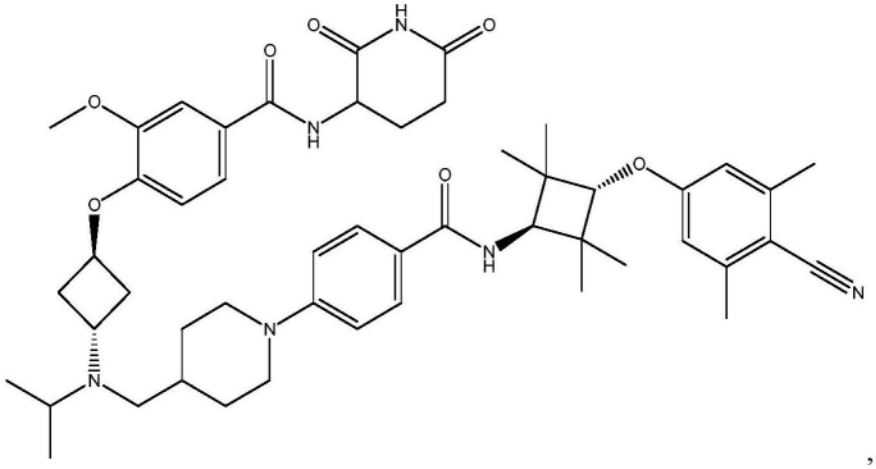
,



[0140]

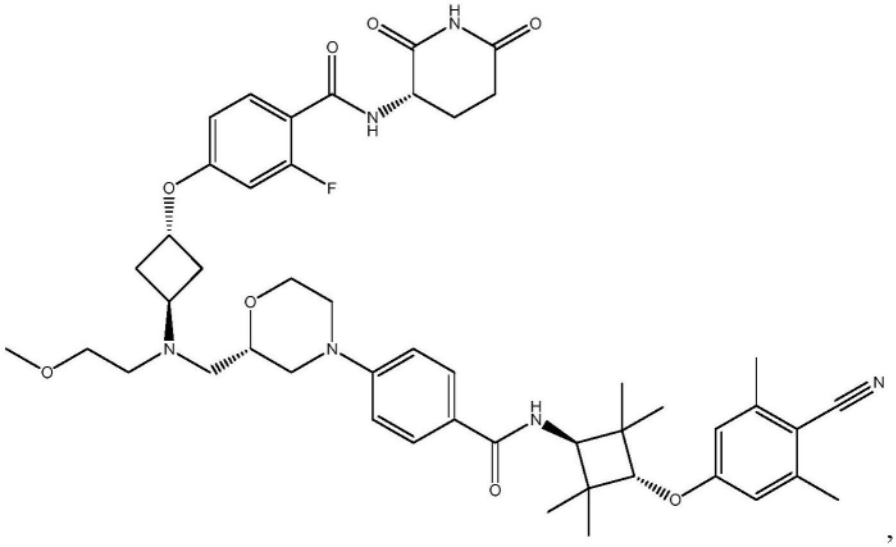




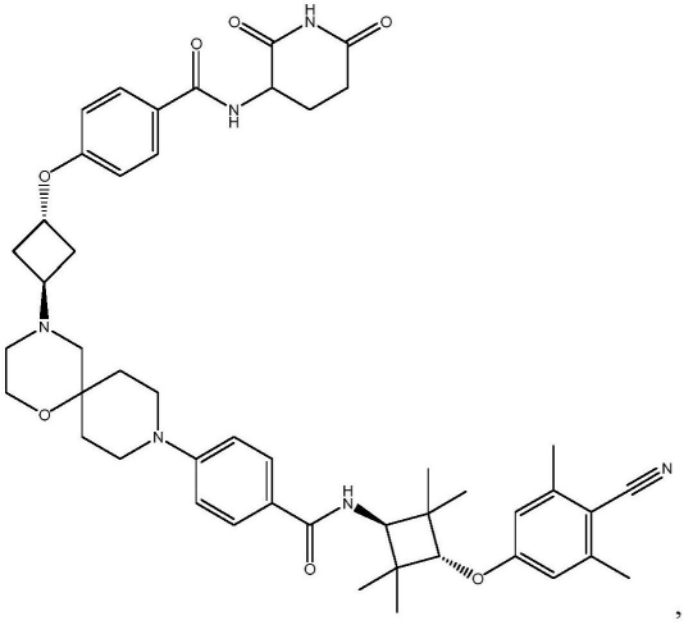


,

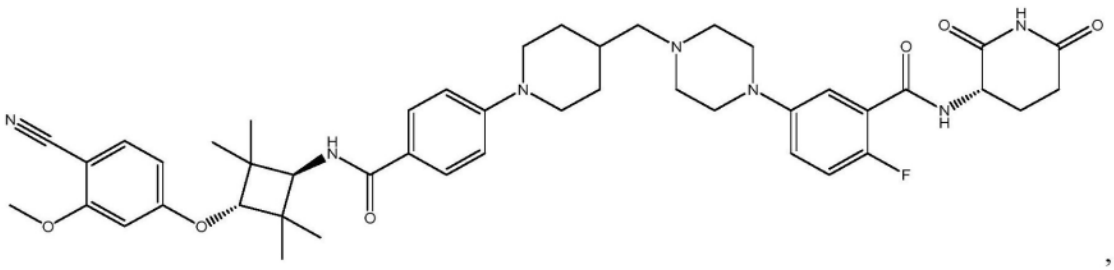
[0141]



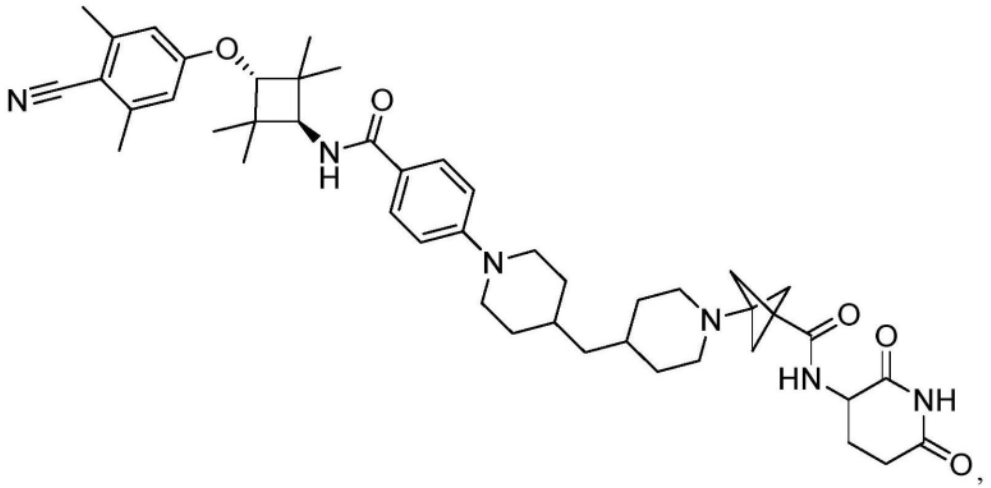
,



,

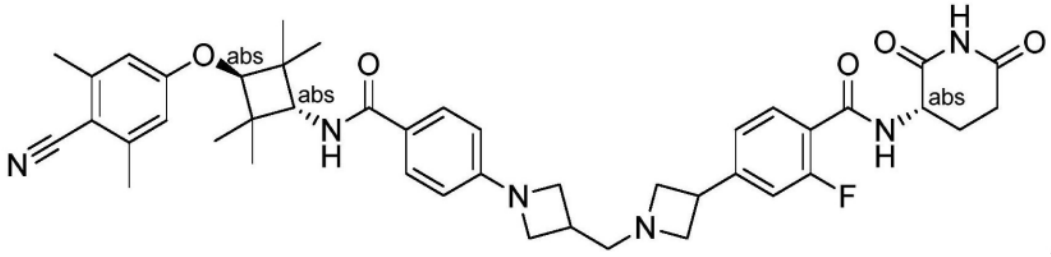


,

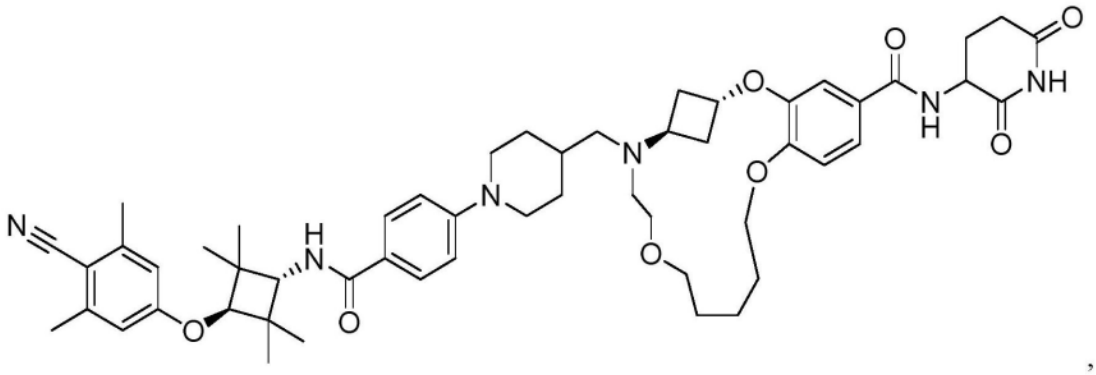


,

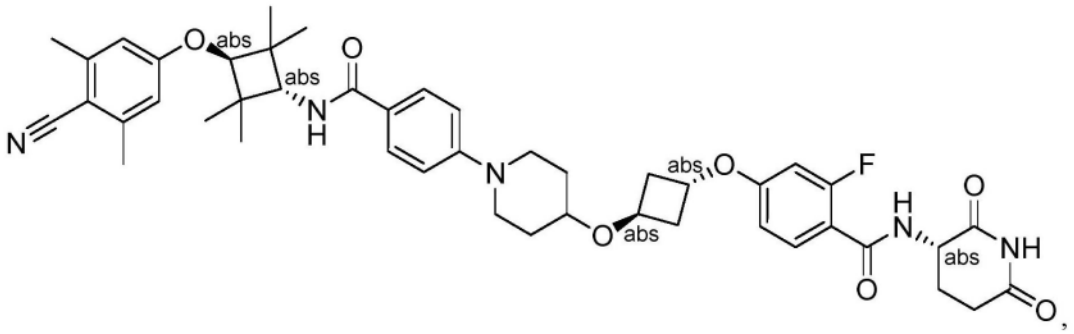
[0142]

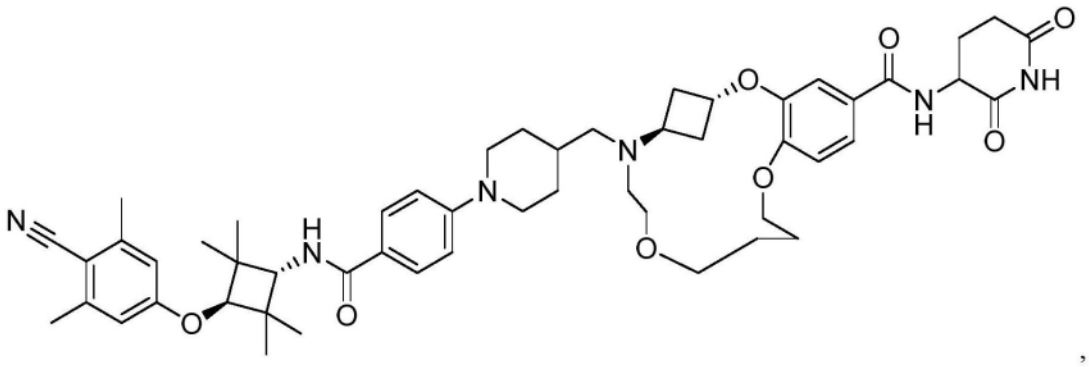


,

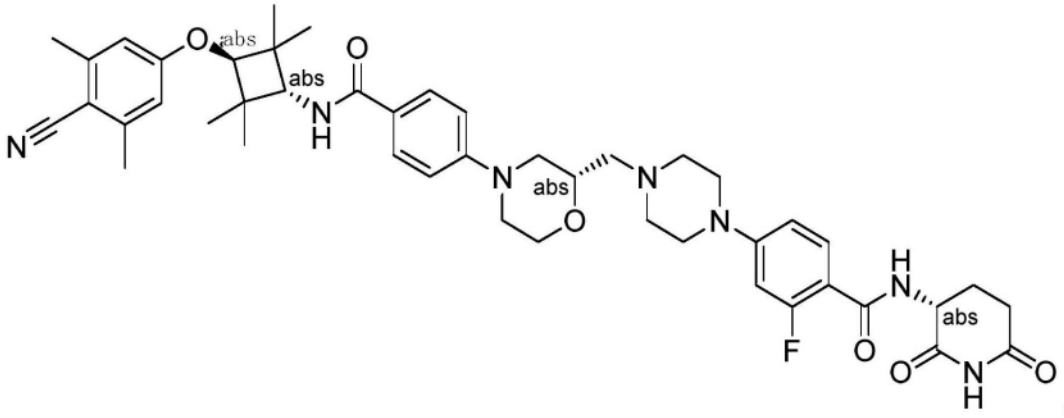


,

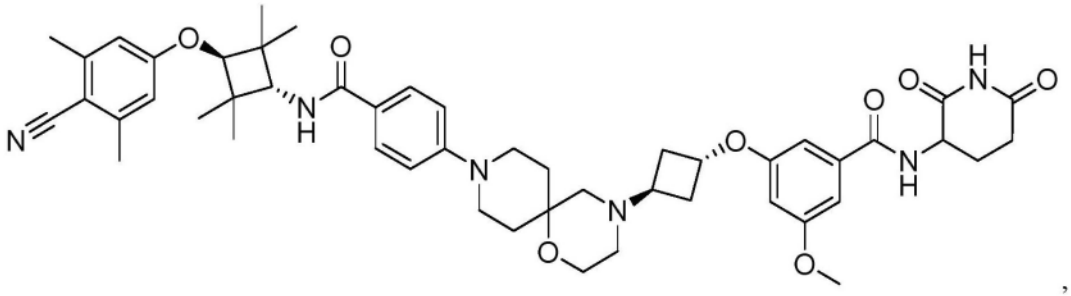




[0143]



，或



，

[0144] 或前述化合物中的任一者的药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或同位素衍生物。

[0145] 在一个实施方案中，本申请提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的双官能化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0146] 在一个实施方案中，所述组合物被配制为片剂，并且包含下列中的一者或多者：乳化剂；表面活性剂；粘合剂；崩解剂；助流剂；和润滑剂。

[0147] 在一个实施方案中，所述组合物还包含有效量的至少一种另外的抗癌剂。

[0148] 在一个实施方案中,抗癌剂是雌莫司汀、多西他赛、酮康唑、戈舍瑞林、组氨瑞林、曲普瑞林、布舍瑞林、环丙孕酮、氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、帕米膦酸盐或唑来膦酸盐。

[0149] 在一个实施方案中,本申请提供了一种治疗受试者的前列腺癌的方法,所述方法包括将治疗有效量的本文所述的双官能化合物或治疗有效量的本文所述的药物组合物施用于有需要的受试者。

[0150] 在一个实施方案中,将所述治疗有效量的所述双官能化合物口服施用于所述受试者。

[0151] 在一个实施方案中,将所述治疗有效量的所述双官能化合物一天一次、一天两次、一天三次或一天四次施用于所述受试者。

[0152] 在一个实施方案中,将所述治疗有效量的所述双官能化合物一天一次施用于所述受试者。

[0153] 在一个实施方案中,将所述治疗有效量的所述双官能化合物一次性施用,或者以两个、三个或四个分剂量施用于所述受试者。

[0154] 在一个实施方案中,所述双官能化合物的所述治疗有效量为约1mg至约1000mg。

[0155] 在一个实施方案中,所述双官能化合物的所述治疗有效量为约5mg至约750mg。

[0156] 在一个实施方案中,所述双官能化合物的所述治疗有效量为约10mg至约500mg。

[0157] 在一个实施方案中,所述双官能化合物的所述治疗有效量为约20mg至约250mg。

[0158] 在一个实施方案中,所述受试者在施用时处于进食状态。

[0159] 在一个实施方案中,所述受试者在施用时处于禁食状态。

[0160] 在一个实施方案中,所述方法还包括将有效量的至少一种另外的抗癌剂施用于所述有需要的受试者。

[0161] 在一个实施方案中,抗癌剂是阿比特龙、雌莫司汀、多西他赛、酮康唑、戈舍瑞林、组氨瑞林、曲普瑞林、布舍瑞林、环丙孕酮、氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、帕米膦酸盐或唑来膦酸盐。

[0162] 在一个实施方案中,患有前列腺癌的受试者包含至少一个体细胞AR肿瘤突变。

[0163] 在一个实施方案中,所述前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌。

[0164] 在一个实施方案中,所述前列腺癌是转移性前列腺癌。

[0165] 在一个实施方案中,本申请提供了一种治疗前列腺癌受试者亚群的前列腺癌的方法,所述方法包括:

[0166] 根据受试者的体细胞AR肿瘤生物标志物状态选择前列腺癌受试者进行治疗;以及

[0167] 施用治疗有效量的式(I)的双官能化合物、或包含有效量的式(I)的双官能化合物的药物组合物。

[0168] 在一个实施方案中,所述受试者的体细胞AR肿瘤生物标志物状态包括至少一个体细胞AR肿瘤突变。

[0169] 在一个实施方案中,所述受试者的AR生物标志物状态通过ctDNA分析、荧光原位杂交、免疫组织化学、PCR分析或测序来确定。

[0170] 在一个实施方案中,所述受试者的所述AR生物标志物状态在来源于所述受试者的血液样品中确定。

[0171] 在一个实施方案中,所述受试者的所述AR生物标志物状态在来源于所述受试者的

所述肿瘤的实体活检中确定。

[0172] 在一个实施方案中,所述前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌。

[0173] 在一个实施方案中,所述前列腺癌是转移性前列腺癌。

[0174] 在一个实施方案中,所述至少一个体细胞AR肿瘤突变选自由以下各项组成的组:L702H、M895V、M896V、T878A、F877L和H875Y。

附图说明

[0175] 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方案,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方案的目的,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方案,其中:

[0176] 图1A和1B是蛋白水解靶向嵌合化合物的功能的一般原理的图示。图1A表示示例性蛋白水解靶向嵌合化合物,所述蛋白水解靶向嵌合化合物包含蛋白质靶向部分(PTM;深色阴影矩形)、人小脑蛋白泛素连接酶结合部分(CLM;无阴影三角形)以及将PTM偶联或栓系至CLM的接头部分(黑线)。图1B展示了如本文所述的蛋白水解靶向嵌合化合物的功能用途。简而言之,CLM识别并结合至人小脑蛋白、E3泛素连接酶,并且PTM结合并募集胞内靶蛋白,使其紧密接近人小脑蛋白E3泛素连接酶。典型地,人小脑蛋白E3泛素连接酶与E2泛素缀合的蛋白质复合,并且单独或通过E2蛋白质催化泛素(深色圆圈)与靶蛋白上的赖氨酸通过异肽键的连接。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。

[0177] 图2是显示4号化合物的合成的方案。

[0178] 图3是显示9号化合物的合成的方案。

[0179] 图4是显示17号化合物的合成的方案。

具体实施方式

[0180] 定义

[0181] 对雄激素受体中的氨基酸突变的所有引用都相对于特此提供的SEQ ID NO:1而编号。

[0182] 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,人小脑蛋白是E3泛素连接酶蛋白,其单独或与E2泛素缀合酶组合引起泛素与靶蛋白上的赖氨酸的附接,并且随后靶向特定蛋白质底物以被蛋白酶体降解。因此,单独或与E2泛素缀合酶复合的E3泛素连接酶负责泛素至靶蛋白的转移。一般而言,泛素附接酶涉及多泛素化,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他蛋白质。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。

[0183] 如本文所用,本文所用的“化合物”、“双官能化合物”或“本公开的化合物”是指通过以下表格和实例中的结构公开的化合物。

[0184] 术语“取代的”或“任选取代的”应独立地表示(即,当存在多个取代基时,每个取代基独立于另一个取代基)在上下文中的分子上的任何碳(或氮)位置处的一个或多个取代基(在根据本公开的化合物中的部分上的独立地最多五个取代基,优选地最多三个取代基,通常1或2个取代基,并且可以包括本身可以被进一步取代的取代基),并且包括诸如以下取代基:羟基、硫醇、羧基、氰基(C≡N)、硝基(NO_2)、卤素(优选地1、2或3个卤素,尤其是在烷基上,尤其是甲基,诸如三氟甲基)、烷基(优选地,C_1-C_{10},更优选地,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(优选地,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(优选地,C_1-C_6酰基)、酯或硫酯(优选地,C_1-C_6烷基或芳基)包括亚烷基酯(以使得连接在亚烷基上,而不是在优选地被C_1-C_6烷基或芳基取代的酯官能团上)优选地C_1-C_6烷基或芳基、卤素(优选地,F或Cl)、胺(包括五元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,其中烷基可以被一个或两个羟基取代)或任选取代的-N(C_0-C_6烷基)C(O)(O-C_1-C_6烷基)基团(它可以任选地被聚乙二醇链取代,所述聚乙二醇链还与含有单个卤素优选地氯取代基的烷基结合)、肼、胺基(它优选地被一个或两个C_1-C_6烷基(包括任选地被一个或两个C_1-C_6烷基取代的甲酰胺)取代)、链烷醇(优选地,C_1-C_6烷基或芳基)、或链烷酸(优选地,C_1-C_6烷基或芳基)。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-$(CH_2)_n$-基团或其他链(例如乙二醇链)可以在链上的任何地方被取代。亚烷基上的优选的取代基包括卤素或C_1-C_6(优选地C_1-C_3)烷基,它可以任选地被一个或两个羟基、一个或两个醚基(O-C_1-C_6基团)、至多三个卤基(优选地F)、或如本文另外描述的氨基酸的侧链和任选取代的酰胺(优选地如上文所述取代的甲酰胺)或氨基甲酸乙酯基团(通常具有一个或两个C_0-C_6烷基取代基,其中一个或多个基团可以被进一步取代)取代。在某些实施方案中,亚烷基(通常为单个亚甲基)被一个或两个任选取代的C_1-C_6烷基,优选C_1-C_4烷基、最通常为甲基或O-甲基或者如本文其他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。

[0185] 术语“取代的”(每个取代基独立于任何其他取代基)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、甲酰胺基、砜砜(包括磺酰胺)、酮基、羧基、C_1-C_6酯(氧基酯或羰基酯)、C_1-C_6酮基、氨基甲酸酯-O-C(O)-NR_1R_2或-N(R_1)-C(O)-O-R_1、硝基、氰基和胺(尤其包括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)。在上下文内,除非另有说明,否则这些基团中的每一个都含有1至6个碳原子。在某些实施方案中,优选的取代基将包括例如-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)、-

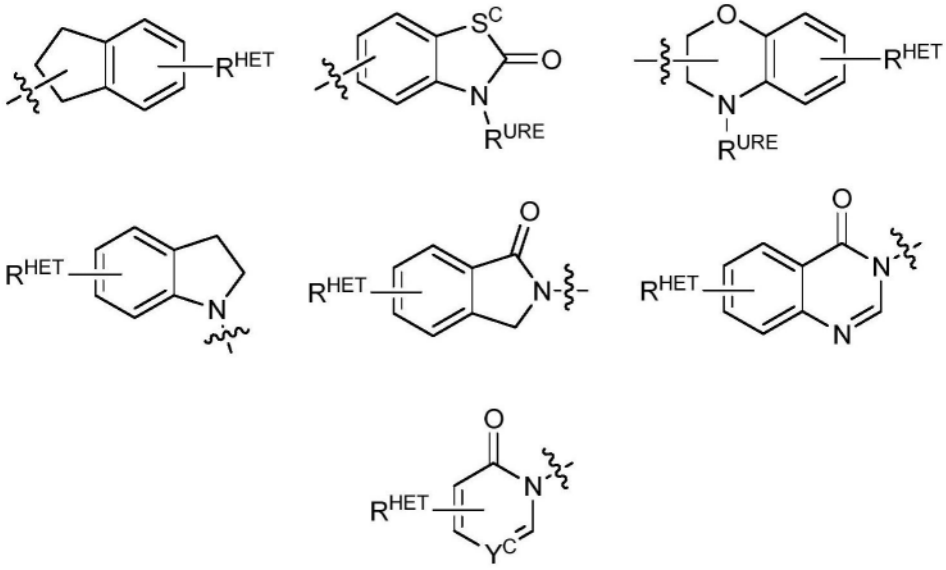
$(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$、$-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$、$-S(O)_2-R_S$、$-S(O)-R_S$(R_S为C_1-C_6烷基或$-(CH_2)_m-NR_1R_2$基团)、NO_2、CN或卤素(F、Cl、Br、I,优选F或Cl),具体取决于取代基的使用上下文。在上下文内,R_1和R_2各自是H或C_1-C_6烷基(其可以任选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团,优选氟取代)。在所定义的化合物和所使用的取代基的化学上下文内,术语"取代的"还应该意指任选取代的芳基或杂芳基或者如本文其他地方描述的任选取代的杂环基。如本文其他地方所公开,亚烷基也可以被取代,优选具有任选取代的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)、如本文其他地方描述的氨基酸基团的侧链、如上所述的酰胺基、或氨基甲酸酯基$O-C(O)-NR_1R_2$基团,其中R_1和R_2如本文其他地方所述,但许多其他基团也可用作取代基。各种任选取代的部分可以被3个或更多个取代基取代,优选不超过3个取代基,优选1或2个取代基。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。

[0186] 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,芳基的其他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括含氮杂芳基,例如吡咯、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、嘌呤、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、喹噁、酞嗪、萘啶、喹喏啉、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、啡啉、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,例如噻吩和苯并噻吩;含氧芳香族杂环,例如呋喃、吡喃、环戊二烯并吡喃、苯并呋喃和异苯并呋喃;和包含2个或更多个选自氮、硫和氧的杂原子的芳香族杂环,例如噻唑、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、呋呫、啡噁嗪、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。

[0187] 术语"经取代的芳基"是指包含至少一个芳环或多个稠环的芳族碳环基团,所述多个稠环中的至少一个是芳族,其中所述环被一个或多个取代基取代。例如,芳基可包含选自以下的取代基:$-(CH_2)_nOH$、$-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$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、单或二($C_1-C_6$烷基)胺(其中胺上的烷基任选地被1个或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(它们中的每个可以在苯环的邻位、间位和/或对位(优选地对位)被取代)、任选取代的苯基(苯基本身优选地被连接至ABM基团包括ULM基团的接头基团取代)、和/或以下中的至少一者:F、Cl、OH、COOH、CH_3、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2、或CN基团(在苯环的邻位、间位和/或对位(优选地对位))、萘基(它可以任选地被取代)、任选取代的杂芳基(优选地任选取代的异噁唑,包括甲基取代的异噁唑)、任选取代的噁唑(包括甲基取代的噁唑)、任选取代的噻唑(包括甲基取代的噻唑)、任选取

代的异噻唑(包括甲基取代的异噻唑)、任选取代的吡咯(包括甲基取代的吡咯)、任选取代的咪唑(包括甲基咪唑)、任选取代的苯并咪唑或甲氧基苯并咪唑、任选取代的噁咪唑或甲基噁咪唑、任选取代的二唑基团(包括甲基二唑基团)、任选取代的三唑基团包括甲基取代的三唑基团)、任选取代的吡啶基团(包括卤代(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连接至苯基))、任选取代的呋喃、任选取代的苯并呋喃、任选取代的二氢苯并呋喃、任选取代的吲哚、吲嗪或氮杂吲嗪(2-氮杂吲嗪、3-氮杂吲嗪或4-氮杂吲嗪)、任选取代的喹啉以及它们的组合。

[0188] 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:

[0189] 

[0190] 其中

[0191] S^C是CHR^{SS}、NR^{URE}或O;

[0192] R^{HET}是H、CN、NO_2、卤基(优选Cl或F)、任选取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基(例如CF_3)取代)、任选取代的O(C_1-

[0193] C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)或任选取代的炔基-C≡C-R_a,其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基);

[0194] R^{SS}是H、CN、NO_2、卤基(优选F或Cl)、任选取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)、任选取代的O-(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)或任选取代的-

[0195] C(O)(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代);

[0196] R^{URE}是H、C_1-C_6烷基(优选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一个或两个羟基或至多三个卤素(优选氟基团)取代,或任选取代的杂环,例如哌啶、吗啉、吡咯啶、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪,其中的每一个任选地被取代,并且

[0197] Y^C是N或C-R^{YC},其中R^{YC}是H、OH、CN、NO_2、卤基(优选Cl或F)、任选取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基(例如CF_3)取代)、任选取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)或任选取代的炔基-C≡C-R_a,其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基)。

[0198] 术语"杂环"是指含有至少一个杂原子(例如N、O或S)的环基,且可以是芳香族(杂芳基)或非芳香族。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。示例性杂芳基如上所述。

[0199] 示范性杂环包括:氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、1,4-苯并二氧杂环己烷基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、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、二氧杂环己烷基、二氧杂环戊烷基、亚乙基脲、1,3-二氧杂环戊烷、1,3-二氧杂环己烷、1,4-二氧杂环己烷、呋喃基、高哌啶基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啶基、吲哚啉基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑啶基、异噻唑基、异噁唑啶基、异噁唑基、吗啉基、萘啶基、噁唑啶基、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、丁二酰亚胺、吡嗪基、吡唑啉基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢喹啉、噻唑啶基、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、噻烷等等。

[0200] 杂环基团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、酰基氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫酮基、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、羟胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、被-SO-取代的烷基、-SO芳基、-SO-杂芳基、-SO2-烷基、被-SO2-取代的烷基、-SO2-芳基、氧代(=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括(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、喹嗪、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶、喹喏啉、喹唑啉、噌啉、喋啶、呔唑、呔啉、啡啶、吖啶、啡啉、异噻唑、吩嗪、异噁唑、啡噁嗪、吩噻嗪、咪唑啶、咪唑啉、哌啶啶、哌啶啉、吲哚啉、N-吗啉基、哌啶基、四氢呋喃基和其类似基团,以及N-烷氧基-含氮杂环。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。

[0201] 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。

[0202] "杂环烷基"是指这样的单环或多环烷基:其中环状结构的至少一个环碳原子被选

自由以下各项组成的组的杂原子取代:N、O、S和P。“取代的杂环烷基”是指这样的单环或多环烷基:其中环状结构的至少一个环碳原子被选自由以下各项组成的组的杂原子取代:N、O、S和P,并且所述基团含有一个或多个选自由以下各项组成的组的取代基:卤素、烷基、取代的烷基、羰基氧基、羰基巯基、芳基、硝基、巯基和磺基,而这些通用取代基具有与该图例中定义的相应的基团的定义相同的含义。

[0203] 术语“螺环”或“螺稠合环烷基”是指连续至少两个环的多环烷基,其中两个环恰好共有一个环原子。术语“螺杂环”或“螺稠合杂环烷基”是指这样的螺稠合环烷基:其中环状结构的至少一个环碳原子被选自由以下各项组成的组的杂原子取代:N、O、S和P。螺稠合环烷基和螺稠合杂环烷基可以进一步由它们的环数定义,例如双环、三环、四环等。

[0204] 术语“桥联环烷基”是指连续至少两个环的多环烷基,其中两个环共有至少三个环原子。术语“桥联杂环”是指这样的桥联环烷基:其中环状结构的至少一个环碳原子被选自由以下各项组成的组的杂原子取代:N、O、S和P。桥联环烷基和螺稠合杂环烷基可以进一步由它们的环数定义,例如双环、三环、四环等。

[0205] “卤素”或“卤基”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[0206] “C_1-C_6烷基”是指含有1-6个碳原子的直链或支链饱和烃。(C_1-C_6)烷基基团的实例包含但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、新戊基和异己基。

[0207] 如本文所用,关于本公开的化合物的“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的盐形式以及存在一个或多个水分子的盐形式的水合物。此类盐和水合物形式保留了本公开的化合物的生物活性并且在非生物学或其他不期望的方面,即,表现出最小的(如果有的话)毒理学作用。代表性的“药学上可接受的盐”包含例如,水溶性和水不溶性盐,例如乙酸盐、氨芪磺酸盐(amsonate)(4,4-二氨基芪-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐(clavulariate)、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基对氨基苯胂酸盐、六氟磷酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、镁、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐(1,1-亚甲基-双-2-羟基-3-萘甲酸盐,einbonate)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、多聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式醋酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、suramate、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘以及戊酸盐。

[0208] 术语“异构体”是指具有相同组合物和分子量但在物理性质和/或化学性质上不同的盐和/或化合物。结构差异可以在于组成(几何异构体)或使偏振光的平面旋转的能力(立体异构体)。关于立体异构体,本公开的化合物的盐可以具有一个或多个不对称碳原子并且可以作为外消旋体、外消旋混合物以及作为单独的对映异构体或非对映异构体存在。

[0209] 本公开的化合物可以以非溶剂化以及溶剂化形式例如水合物存在。

[0210] “溶剂化物”意指含有化学计量或非化学计量的量的溶剂的溶剂添加形式。合适的溶剂化物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等等。一些化合物具有在结晶固态中捕

获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂化物的趋势。如果溶剂是水,则所形成的溶剂化物是水合物,当溶剂是醇时,所形成的溶剂化物是醇化物(alcoholate)。水合物通过一种或多种水分子与其中水保留其分子状态为H2O的物质之一的组合而形成,此类组合能够形成一种或多种水合物。在水合物中,水分子通过分子间力,特别是氢桥,通过副价连接。固体水合物包含水作为化学计量比率的所谓的结晶水,其中水分子不必与其结合状态等同。水合物的实例是倍半水合物、一水合物、二水合物或三水合物。同样合适的是本公开的化合物的盐的水合物。

[0211] 如本文所指,“同位素衍生物”涉及用一种或多种稳定同位素来进行同位素富集或标记(关于化合物的一个或多个原子)的本公开的化合物。因此,在本申请中,本公开的化合物包括例如用一种或多种原子诸如氘来进行同位素富集或标记的化合物。

[0212] 转移性前列腺癌或转移瘤是指已经扩散到前列腺以外到身体其他部位(例如,骨骼、淋巴结、肝、肺、脑)的前列腺癌。

[0213] 去势抵抗性前列腺癌(castrate-resistant prostate cancer或castration-resistant prostate cancer)(或对去势具有抵抗性的前列腺癌)是一种前列腺癌,即使体内睾酮的含量降低到非常低的水平,它也会继续增长。

[0214] 转移性去势抵抗性前列腺癌是一种已经转移并且即使体内的睾酮含量降低到非常低的水平仍继续生长的前列腺癌。

[0215] 如本文所使用的,“治疗”描述了用于对抗疾病、病状或病症的目的的受试者的管理和护理,并且包含减少或减轻症状或并发症,或消除疾病、病状或病症。

[0216] 如本文所使用的,“预防”描述了停止疾病、病状或病症的症状或并发症的发作。

[0217] “施用”是指将药剂诸如本公开的化合物引入受试者。相关术语“施用(administering)”和“…的施用(administration of)”(和语法等同物)均指直接施用,其可以由医学专业人员施用于受试者或由受试者自行施用;和/或间接施用,其可以为开处方药物的行为。例如,指导患者自行施用药物和/或为患者提供药物的处方的医生将药物施用于患者。

[0218] 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他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。在某些优选的方面,本文所述的一种或多种本发明化合物与至少一种另外的生物活性剂(尤其包括抗癌剂)组合共施用。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。

[0219] 如本文所用,“治疗有效量”是指足以治疗、改善或预防特定疾病(例如前列腺癌)、疾病症状、障碍或病症或者表现出可检测的治疗或抑制作用的本公开的化合物的游离碱的量。所述作用可以通过本领域已知的任何测定方法来检测。特定受试者的有效量可能取决于受试者的体重、体型和健康状况;病状的性质和程度;以及是否要向受试者施用额外的治疗剂。对于给定情况的治疗有效量可以通过在临床医生的技能和判断内的常规实验来确定。

[0220] 如本文所用,“C_{max}”是指在向受试者施用一定剂量的特定化合物后在受试者中观察到的该化合物的最大(峰值)血浆浓度。

[0221] 如本文所使用的,“AUC”是指血浆浓度-时间曲线下的总面积,其是目标化合物的

暴露的量度,并且是单剂量或稳态后的浓度-时间曲线的积分。AUC以ng*H/mL(ng×H/mL)为单位表示,其中"H"是指小时。

[0222] 如本文所用,"AUC_{tau}"是指从0小时到给药间隔结束的AUC。

[0223] "AUC_{0-24}"意指施用单个剂量后0小时到24小时的AUC。

[0224] 如本文所用,关于口服剂型的"控释"或"CR"是指根据预定分布从剂型中释放的本公开的化合物,所述预定分布可包括在口服施用后何时何地发生释放和/或在指定时间期内的指定释放速率。

[0225] 如本文所用,关于本公开的口服剂型的"控释剂"是指一种或多种调节本公开的化合物从剂型中释放的物质或材料。控释剂可以是有机的或无机的、天然存在的或合成的材料,诸如聚合物材料、甘油三酯、甘油三酯的衍生物、脂肪酸和脂肪酸盐、滑石、硼酸、胶体二氧化硅以及它们的组合。

[0226] 如本文所用,关于本公开的剂型的"肠溶包衣"是指围绕包含本公开的化合物的核心并且在胃的酸性环境中保持基本上完整但溶解于肠道的pH环境中的pH依赖性材料。

[0227] 如应用于本文所述的CR口服剂型的"胃耐受"或"GR"是指本公开的化合物在受试者的胃中的释放不应超过该剂型中的本公开的化合物的总量的5%、2.5%、1%或0.5%。

[0228] 如本文所用,"口服剂型"是指包含特定量(剂量)的作为活性成分的本公开的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物以及非活性组分(赋形剂)的药物产品,所述药物产品被配制为适合口服施用的特定构型,诸如口服片剂、液体剂或胶囊剂。在一个实施方案中,组合物呈可以被评分的片剂的形式。

[0229] 如在本公开中所用,术语"载体"涵盖药学上可接受的赋形剂和稀释剂,并且是指材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料,它涉及将药剂从一个器官或身体的一部分携带或运输到另一个器官或受试者的身体的另一部分。

[0230] 术语"约"作为如"约X"的定量表达的一部分,包含高于或低于X的10%的任何值,并且还包含落在X-10%与X+10%之间的任何数值。因此,例如,约40g的重量包含36至44g的重量。

[0231] 如应用于本文所述或要求保护的特定剂型、组合物、用途、方法或工艺的"包括(comprising或comprises)"意指所述剂型、组合物、用途、方法或工艺包含具体描述或权利要求中所述的所有要素,但不排除其他要素。

[0232] "基本上由...组成(consists essentially of和consisting essentially of)"意指所述或要求保护的组合物、剂型、方法、用途或工艺不排除对所述组合物、剂型、方法、用途或工艺的物理、药理学、药代动力学性质或治疗效果不产生实质影响的其他材料或步骤。"由...组成(consists of和consisting of)"意指排除超过微量元素的其他成分和实质性方法或工艺步骤。

[0233] 用于描述受试者的"禁食状况"或"禁食状态"是指受试者在所关注的时间点(诸如施用本公开的化合物的时间)之前至少4小时没有进食。在一个实施方案中,处于禁食状态的受试者在施用本公开的化合物之前至少6、8、10或12小时中的任一者没有进食。

[0234] 用于描述受试者的"进食状况"或"进食状态"是指受试者已经在所关注的时间点(诸如施用本公开的化合物的时间)之前少于4小时进食。在一个实施方案中,处于进食状态的受试者已经在施用本公开的化合物之前至少3、2、1或0.5小时中的任一者内进食。

[0235] 如本文所用,术语“抗癌剂”用于描述抗癌剂或与抗癌剂(例如,帕洛诺司琼)同时施用的治疗剂,它可与本公开的化合物共施用和/或共配制,以治疗癌症以及与癌症治疗相关的副作用。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、RTA 744、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、Bio111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西仑吉肽、吉马替康、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR1 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)、泼尼松、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、甲基泼尼松龙、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、甲基泼尼松龙、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。在一个实施方案中,抗癌剂选自由以下各项组成的组:阿比特龙、雌莫司汀、多西他赛、酮康唑、戈舍瑞林、组氨瑞林、曲普瑞林、布舍瑞林、环丙孕酮、氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、帕米膦酸盐或唑来膦酸盐。在一个实施方案中,抗癌剂选自由以下各项组成的组:FLT-3抑制剂、雄激素受体抑制剂、VEGFR抑制剂、EGFR TK抑制剂、奥罗拉激酶抑制剂、PIK-1调节剂、Bcl-2抑制剂、HDAC抑制剂、c-Met抑制剂、PARP抑制剂、CDK 4/6抑制剂、抗HGF抗体、IGFR TK抑制剂、PI3激酶抑制剂、AKT抑制剂、JAK/STAT抑制剂、检查点1抑制剂、检查点2抑制剂、粘着斑激酶抑制剂、Map激酶激酶抑制剂、VEGF trap抗体和化学去势剂。

[0236] 在一个实施方案中,抗癌剂选自由以下各项组成的组:替莫唑胺、卡培他滨、伊立替康、他莫昔芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、DES、雌二醇、雌激素、贝伐单抗、醋酸戈舍瑞林、醋酸亮丙瑞林、双羟萘酸曲普瑞林、醋酸甲羟孕酮、己酸氢孕酮、雷洛昔芬、醋酸甲地孕酮、卡铂、顺铂、达卡巴嗪、氨甲蝶呤、长春花碱、长春瑞滨、托泊替康、非那雄胺、阿佐昔芬、氟维司群、泼尼松、阿比特龙、恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达洛鲁胺、西普鲁塞-T、帕博利珠单抗、纳武单抗、西米普利单抗、阿特珠单抗(Tecentriq)、阿维鲁单抗(Bavencio)、德瓦鲁单抗(Imfinzi)、多西他赛(Taxotere)、卡巴他赛(Jevtana)、米托蒽醌(Novantrone)、雌莫司汀(Emcyt)、多西他赛、酮康唑、组氨瑞林、曲普瑞林、布舍瑞林、环丙孕酮、氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、帕米膦酸盐和唑来膦酸盐。

[0237] 醋酸阿比特龙是由杨森(Janssen)开发并以Zytiga?品牌销售的用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的市售药物。

[0238] 在本公开中使用冠词“一个/种(a/an)”来指代一个或多于一个(即,至少一个)的所述冠词的语法对象。例如,“要素”意指一个要素或多于一个要素。

[0239] 除非另有说明,否则在本公开中,术语“和/或”用于意指“和”或“或”。

[0240] 术语“患者”和“受试者”在本文中可互换使用,并且指哺乳动物,例如人、小鼠、大鼠、豚鼠、犬、猫、马、牛、猪,或非人灵长类动物,如猴、黑猩猩、狒狒或恒河猴。

[0241] 在一个实施方案中,受试者是人。

[0242] 在一个实施方案中,受试者是已被诊断为患有前列腺癌的人。

[0243] 在一个实施方案中,受试者是已被诊断为患有转移性前列腺癌的人。

[0244] 在一个实施方案中,受试者是已被诊断为患有去势抵抗性前列腺癌的人。

[0245] 在一个实施方案中,受试者是已被诊断为患有转移性去势抵抗性前列腺癌的人。

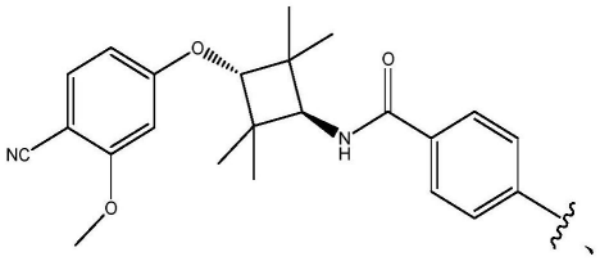
[0246] 本公开的化合物

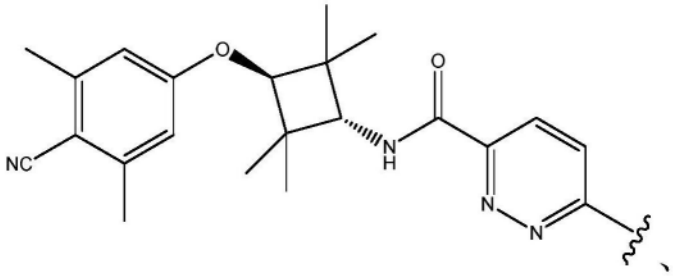
[0247] 在一个方面,本申请涉及一种用于通过诱导靶蛋白的降解来调节蛋白质活性的双官能或多官能化合物。在一些实施方案中,所述双官能化合物包含E3泛素连接酶结合部分和蛋白质靶向部分,优选地通过接头部分连接,如本文另外描述的,其中E3泛素连接酶结合部分与蛋白质靶向部分偶联,并且其中E3泛素连接酶结合部分识别泛素途径蛋白(例如,泛素连接酶,优选地,E3泛素连接酶)并且蛋白质靶向部分识别靶蛋白,使得当靶蛋白位于泛素连接酶附近时,靶蛋白将发生降解,从而导致降解/抑制靶蛋白的作用和控制蛋白质水平。在某些实施方案中,所述双官能化合物包含偶联(例如共价、直接或间接连接)至化学接头L的CLM以及PTM,所述双官能化合物可以被描述为:

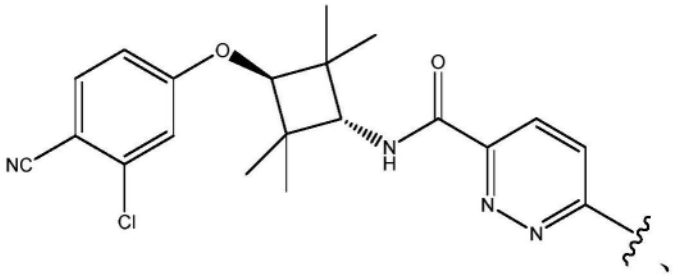
[0248] PTM-L-CLM

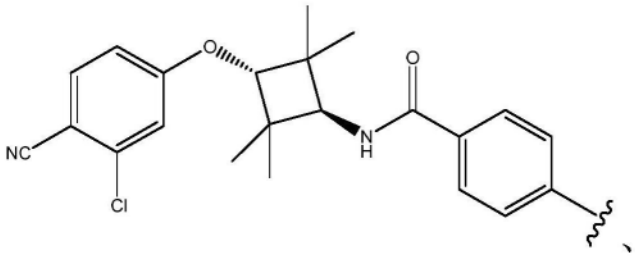
[0249] CLM识别并结合至E3泛素连接酶人小脑蛋白。PTM是小分子蛋白结合部分,它结合并募集胞内靶蛋白或多肽,使其靠近CLM以实现靶蛋白的降解,从而导致靶蛋白泛素化。在某些实施方案中,PTM是AR结合部分(ABM)。

[0250] 在本文所述的化合物中的任一者中,PTM包含以下化学结构:

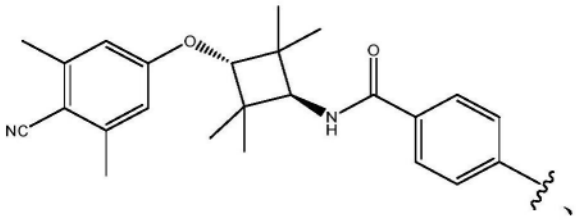
[0251] 

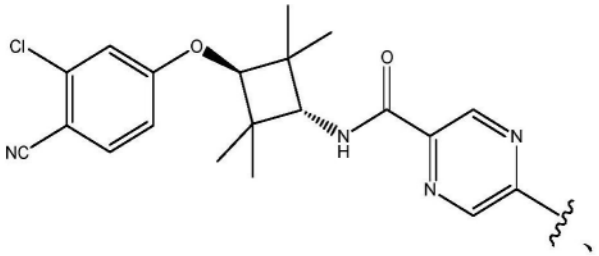


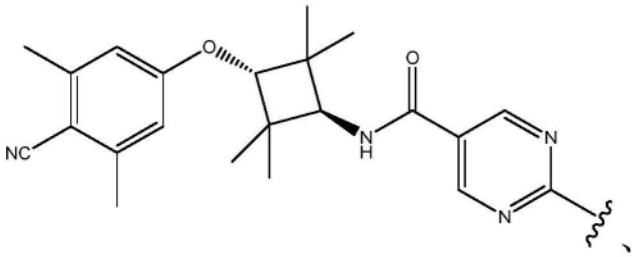


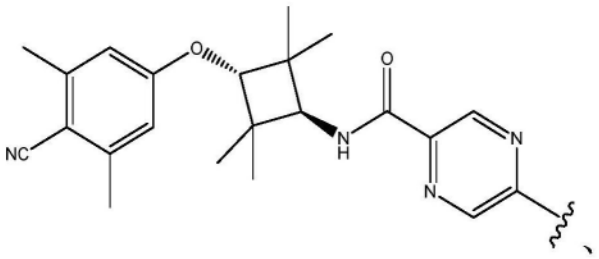


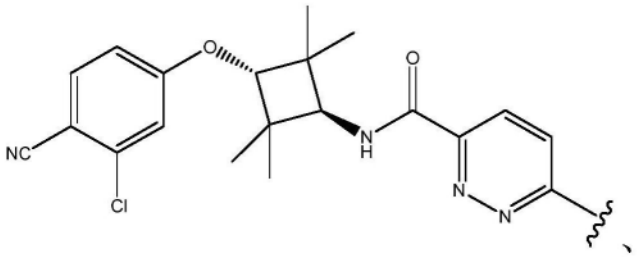
[0252]



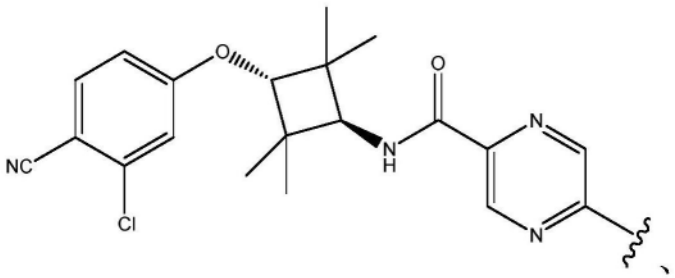


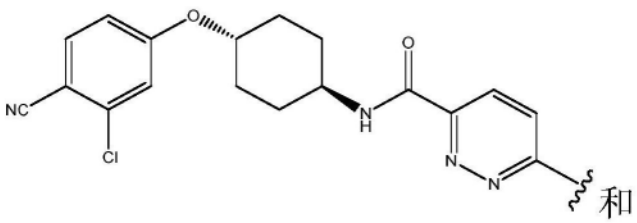


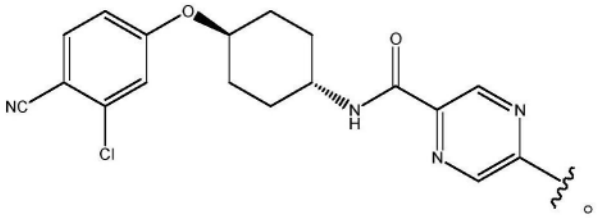




[0253]

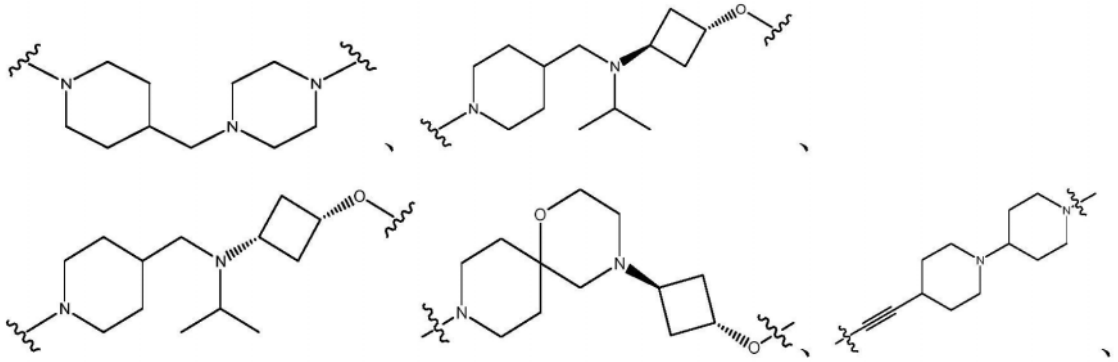


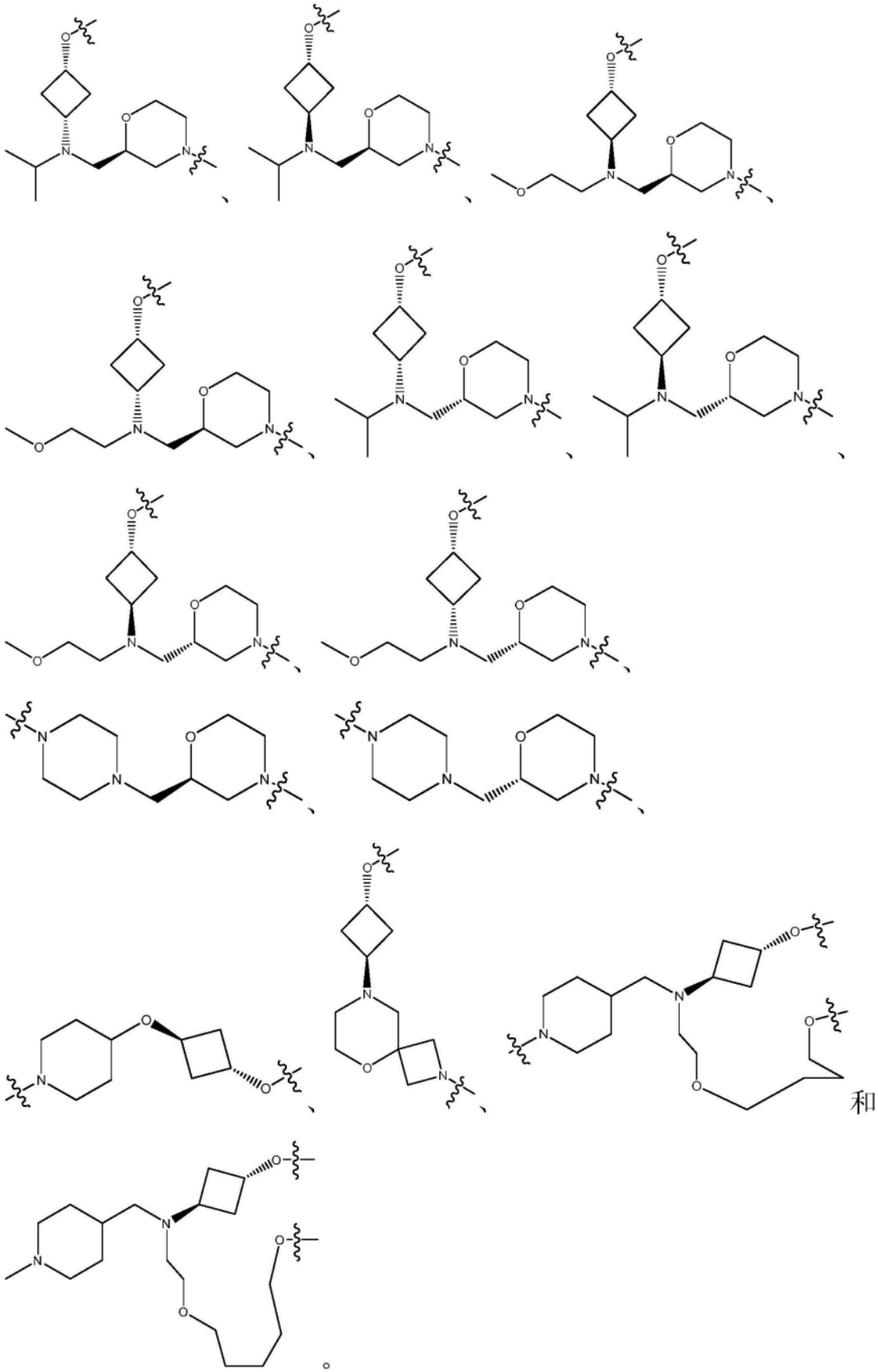

和



[0254] 在本文所述的化合物中的任一者中,L包含以下化学结构:

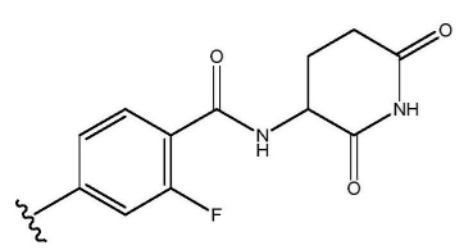
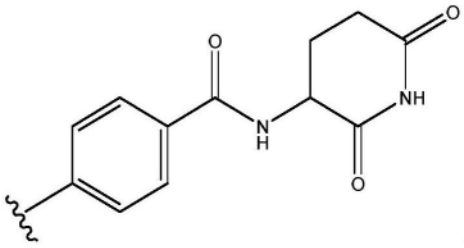
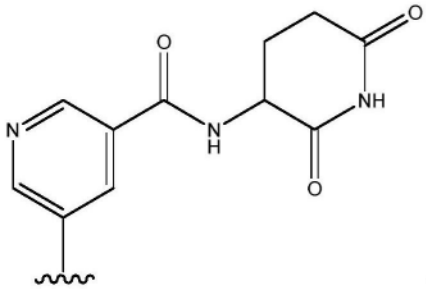
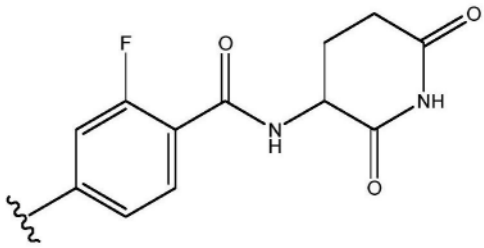
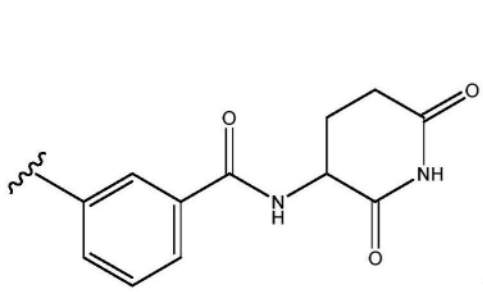
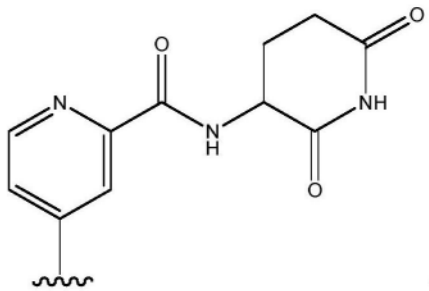
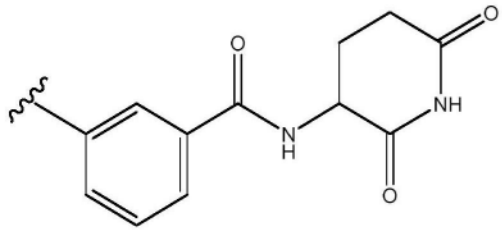
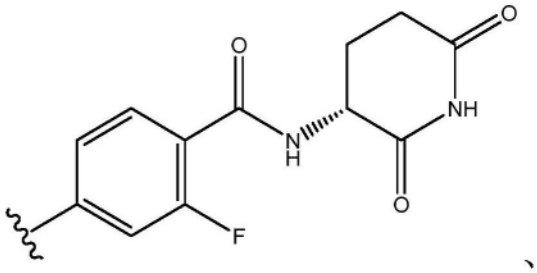
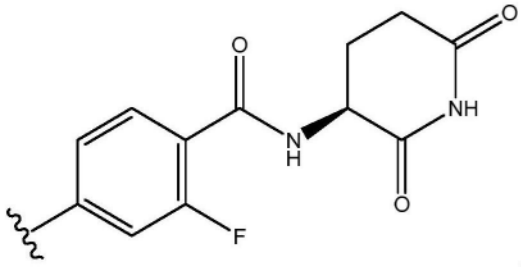
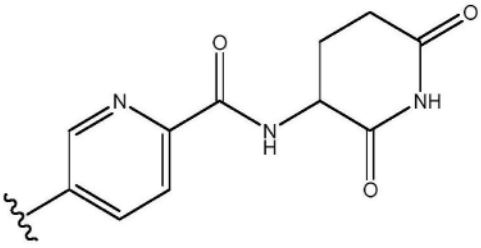
[0255]

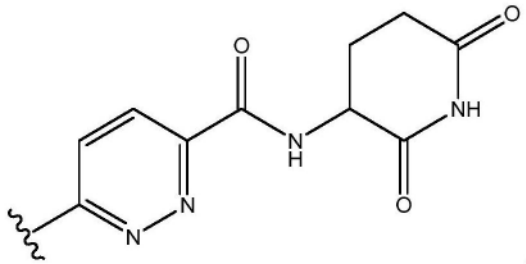
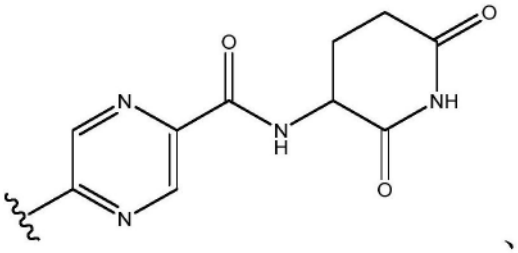
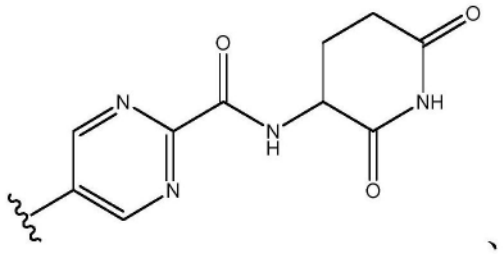
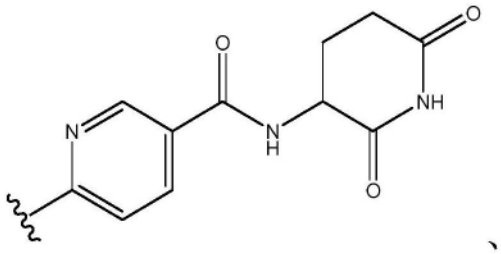
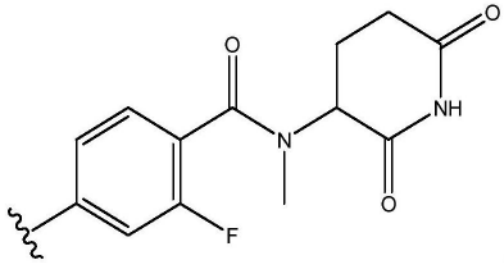
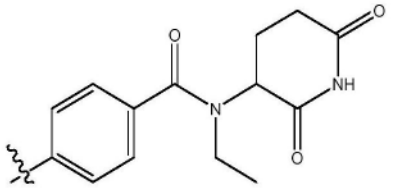
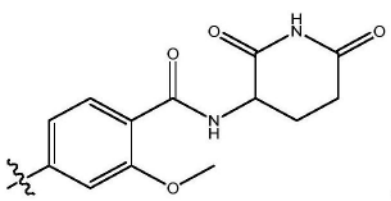
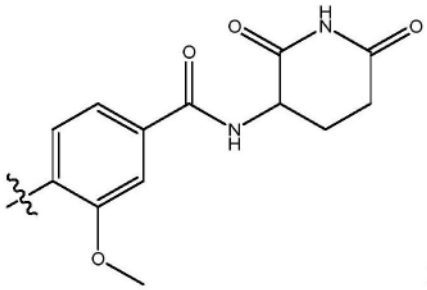
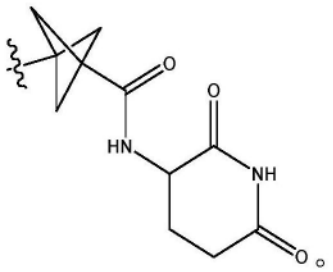


[0256] 

和

[0257] 在本文所述的化合物中的任一者中,CLM包含以下化学结构:

[0258] 、、、、、、、、、。

[0259] 、、、、、、、和。

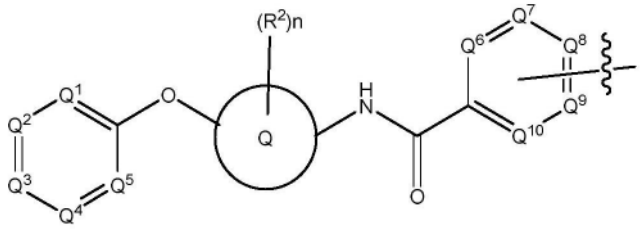
[0260] 在另一个方面,本申请涉及具有以下结构的双官能化合物:

[0261] ABM-L-CLM,

[0262] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、对映异构体、立体异构体或同位素衍生物,

[0263] 其中:

[0264] (a)ABM是具有以下结构的雄激素受体(AR)结合部分:

[0265] 

[0266] 其中：

[0267] Q^1、Q^2、Q^3、Q^4和Q^5各自独立地是CR^1或N；

[0268] Q是4-6元环烷基、C_6-C_{10}芳基、4-6元杂环烷基或4-6元杂芳基，其中所述杂环烷基或杂芳基包含0-4个杂原子；

[0269] Q^6、Q^7、Q^8、Q^9和Q^{10}各自独立地是CR^3或N；

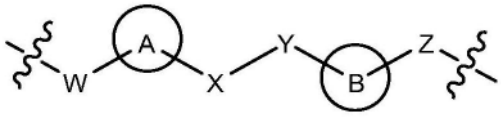
[0270] 每个R^1独立地选自由以下各项组成的组：H、任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基、氰基、卤素和任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基，其中所述烷基或烷氧基任选地被一个或多个卤基取代；

[0271] 每个R^2独立地选自由以下各项组成的组：任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基、氰基、卤素和任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基，其中所述烷基或烷氧基任选地被一个或多个卤基取代；

[0272] 每个R^3独立地选自由以下各项组成的组：任选取代的H、直链或支链C_1-C_6烷基、氰基、卤素和任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基，其中所述烷基或烷氧基任选地被一个或多个卤基取代；并且

[0273] n为0、1、2、3或4；

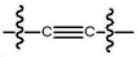
[0274] (b)L是具有以下结构的化学连接部分：

[0275] 

[0276] 其中：

[0277] 所述ABM连接至W，并且所述CLM连接至Z，或者

[0278] 所述ABM连接至Z，并且所述CLM连接至W；

[0279] W不存在或是

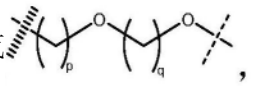
[0280] A是4-7元环烷基、4-7元杂环或螺二环杂环烷基，其中所述螺二环中的每个环是4-7元的；

[0281] X是-CH_2-或不存在；

[0282] Y是-NR^6-、-O-或不存在；

[0283] B是4-7元环烷基或4-7元杂环；

[0284] Z是-$C(R^7)_2$-、-NR^7-、-O-或不存在；

[0285] R^6是H、直链或支链C_{1-6}烷基、直链或支链C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、或，

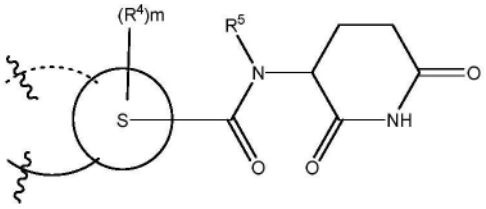
其中表示与Y连接的键，并且表示与连接的键；

[0286] 每个R^7独立地选自由以下各项组成的组：H、直链或支链C_{1-6}烷基、和直链或支链C_{1-6}烷氧基；

[0287] p为1、2、3或4；并且

[0288] q为1、2、3、4或5；

[0289] (c)CLM是具有以下结构的人小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分：

[0290] 

[0291] 其中：

[0292] 是C_6-C_{10}芳基、4-7元杂芳基或桥联双环环烷基；

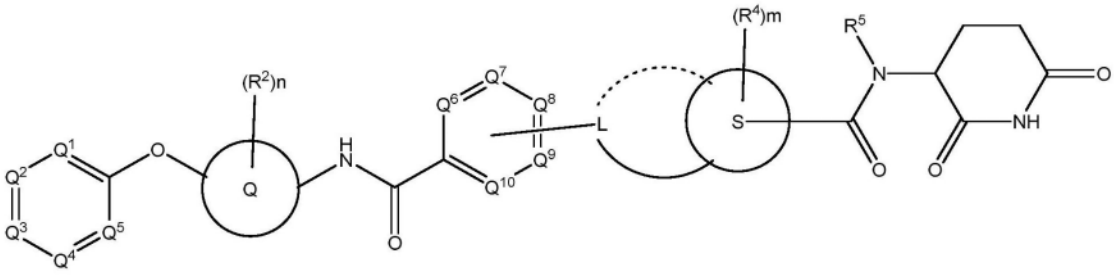
[0293] 表示连接部分L通过一个或两个共价键与环S连接；

[0294] 每个R^4独立地选自由以下各项组成的组：任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基、氰基、卤素和任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基，其中所述烷基或烷氧基任选地被一个或多个卤基取代；

[0295] R^5是H、任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基、或任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基，其中所述烷基或烷氧基任选地被一个或多个卤基取代；并且

[0296] m为0、1、2、3或4。

[0297] 在另一个方面，本申请涉及式(I)的化合物：

[0298] 

(I)

[0299] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、对映异构体、立体异构体或同位素衍生物，

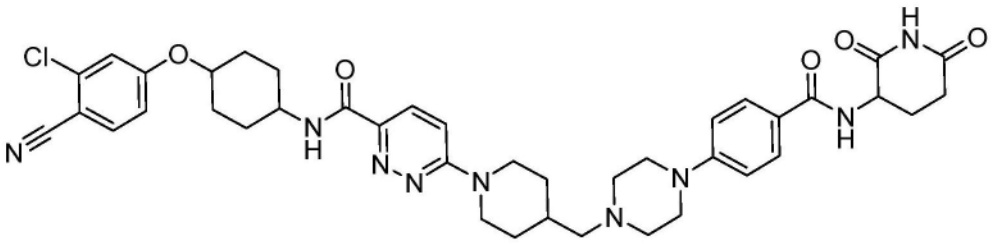
[0300] 其中所有变量如本文所定义。

[0301] 在一些实施方案中，当是吡啶基时，是四甲基环丁基，Q^2是CR^1，Q^4是

CR^1,则R^1不是氯。

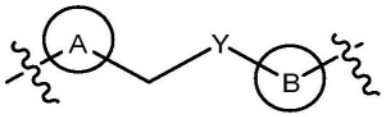
[0302] 在一些实施方案中,式(I)的化合物不是N-(4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺。

[0303] 在一些实施方案中,式(I)的化合物不是

[0304] 

。

[0305] 在一些实施方案中,L是

[0306] 

[0307] 其中:

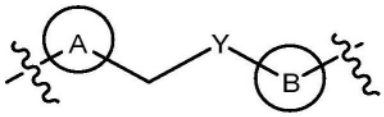
[0308] A是4-7元环烷基或4-7元杂环;

[0309] Y是$-NR^6-$、-O-或不存在;

[0310] R^6是H、直链或支链C_{1-6}烷基、或直链或支链C_{1-6}烷氧基;并且

[0311] B是4-7元环烷基或4-7元杂环。

[0312] 在一些实施方案中,L是

[0313] 

[0314] 其中:

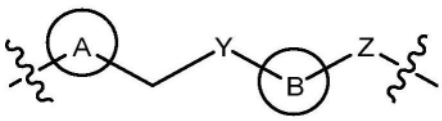
[0315] A是4-7元环烷基或4-7元杂环;

[0316] Y是$-NR^6-$或-O-;

[0317] R^6是H、直链或支链C_{1-6}烷基、或直链或支链C_{1-6}烷氧基;并且

[0318] B是4-7元环烷基或4-7元杂环。

[0319] 在一些实施方案中,L是

[0320] 

[0321] 其中:

[0322] A是哌啶基或吗啉基;

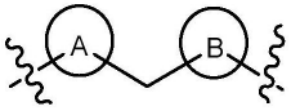
[0323] Y是-NR^6-或-O-；

[0324] R^6是；

[0325] 是环丁基;并且

[0326] Z是-O-。

[0327] 在一些实施方案中,L是

[0328] 

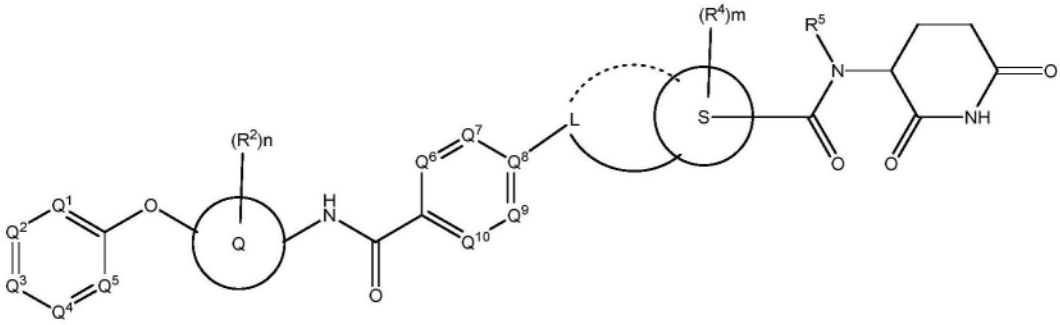
[0329] 其中：

[0330] 是哌啶基或吗啉基;以及

[0331] 是哌嗪基。

[0332] 在一些实施方案中,是哌啶基。

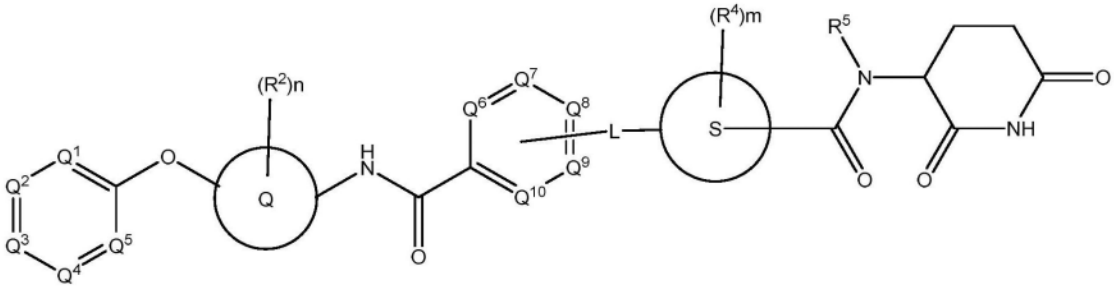
[0333] 在一些实施方案中,所述化合物是式(Ib)的化合物：

[0334] 

(Ib),

[0335] 其中所有变量如本文所定义。

[0336] 在一些实施方案中,所述化合物是式(Ic)的化合物：

[0337] 

(Ic),

[0338] 其中所有变量如本文所定义。

[0339] 在一些实施方案中,Q^1-Q^5各自是CR^1。在一些实施方案中,Q^1-Q^5中的1-3个是N。在一

些实施方案中,Q^1-Q^5中恰好有1个是N。在一些实施方案中,Q^1-Q^5中恰好有2个是N。在一些实施方案中,Q^1-Q^5中恰好有3个是N。

[0340] 在一些实施方案中,Q^6-Q^{10}各自是CR^1。在一些实施方案中,Q^6-Q^{10}中的1-3个是N。在一些实施方案中,Q^6-Q^{10}中恰好有1个是N。在一些实施方案中,Q^6-Q^{10}中恰好有2个是N。在一些实施方案中,Q^6-Q^{10}中恰好有3个是N。

[0341] 在一些实施方案中,Q^1是CH,Q^2是$C(CH_3)$,Q^3是C(CN),Q^4是$C(CH_3)$,并且Q^5是CH。

[0342] 在一些实施方案中,Q^1是CH,Q^2是$C(OCH_3)$,Q^3是C(CN),Q^4是CH,并且Q^5是CH。

[0343] 在一些实施方案中,Q^1是CH,Q^2是C(Cl),Q^3是C(CN),Q^4是CH,并且Q^5是CH。

[0344] 在一些实施方案中,R^1选自由以下各项组成的组:CN和CH_3。在一些实施方案中,R^1选自由以下各项组成的组:CN和OCH^3。在一些实施方案中,R^1选自由以下各项组成的组:CN和Cl。在一些实施方案中,至少一个R1是CF_3。

[0345] 在一些实施方案中,是4-6元环烷基。在一些实施方案中,是环丁基或环己基。在一些实施方案中,是环丁基。在一些实施方案中,是环戊基。在一些实施方案中,是环己基。

[0346] 在一些实施方案中,n为0。在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,n为2。在一些实施方案中,n为3。在一些实施方案中,n为4。

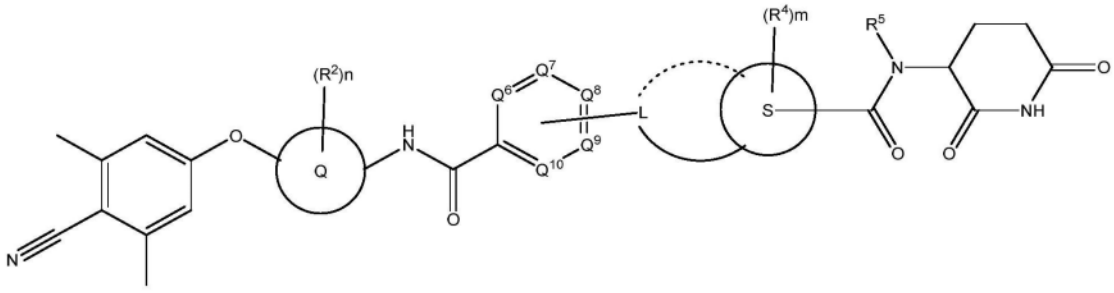
[0347] 在一些实施方案中,R^2是直链或支链C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^2是甲基。在一些实施方案中,R^2是乙基。在一些实施方案中,R^2是丙基。在一些实施方案中,R^2是正丙基。在一些实施方案中,R^2是异丙基。在一些实施方案中,R^2是丁基。在一些实施方案中,R^2是正丁基。在一些实施方案中,R^2是异丁基。在一些实施方案中,R^2是仲丁基。在一些实施方案中,R^2是叔丁基。在一些实施方案中,R^2是戊基。在一些实施方案中,R^2是己基。

[0348] 在一些实施方案中,是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。在一些实施方案中,是苯基。在一些实施方案中,是吡啶基。在一些实施方案中,是哒嗪基。在一些实施方案中,是嘧啶基。在一些实施方案中,是吡嗪基。

[0349] 在一些实施方案中,每个R^4独立地选自由以下各项组成的组:F、甲氧基、乙氧基、甲基和乙基。在一些实施方案中,每个R^4独立地选自由以下各项组成的组:F、甲氧基和甲基。

[0350] 在一些实施方案中,m为0、1或2。在一些实施方案中,m为0。在一些实施方案中,m为1。在一些实施方案中,m为2。

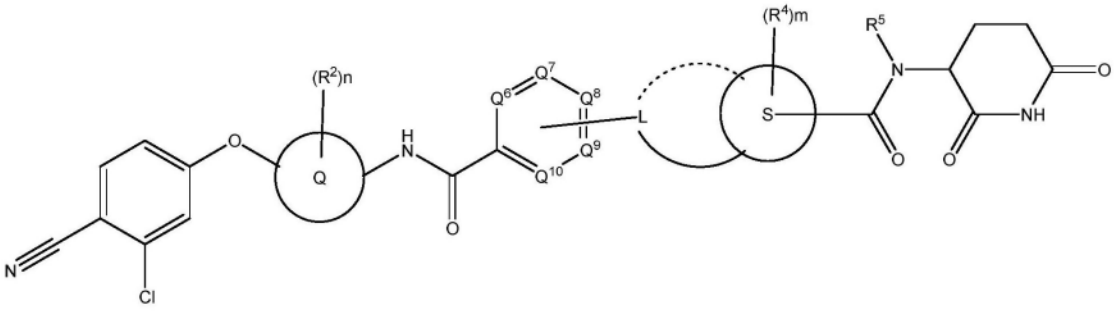
[0351] 在一个方面,本申请涉及式(Id)的化合物:

[0352] 

(Id),

[0353] 其中所有变量如本文所定义。

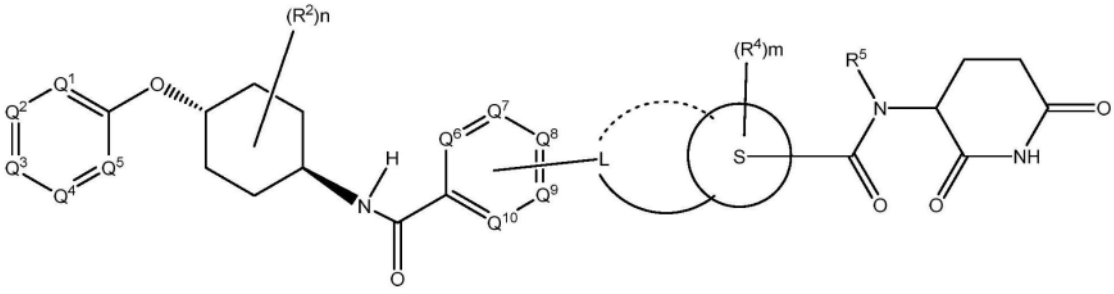
[0354] 在一个方面,本申请涉及式(Ie)的化合物:

[0355] 

(Ie),

[0356] 其中所有变量如本文所定义。

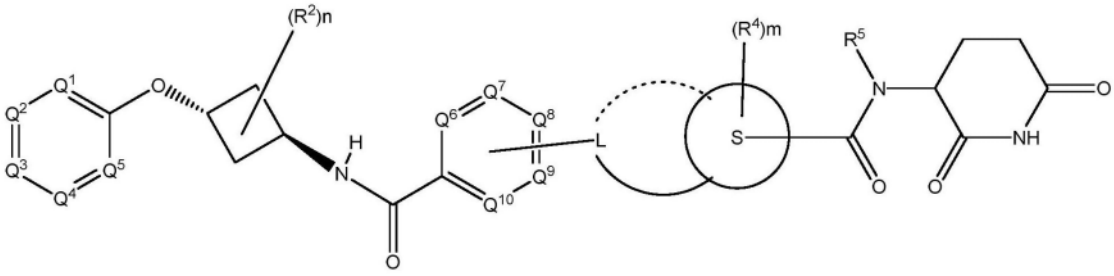
[0357] 在一个方面,本申请涉及式(If)的化合物:

[0358] 

(If),

[0359] 其中所有变量如本文所定义。

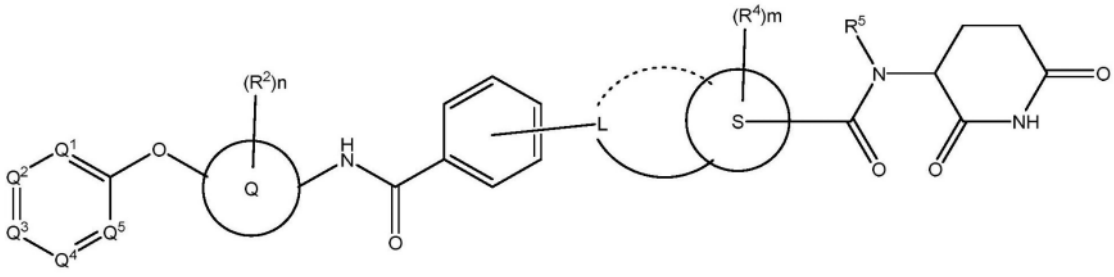
[0360] 在一个方面,本申请涉及式(Ig)的化合物:

[0361] 

(Ig),

[0362] 其中所有变量如本文所定义。

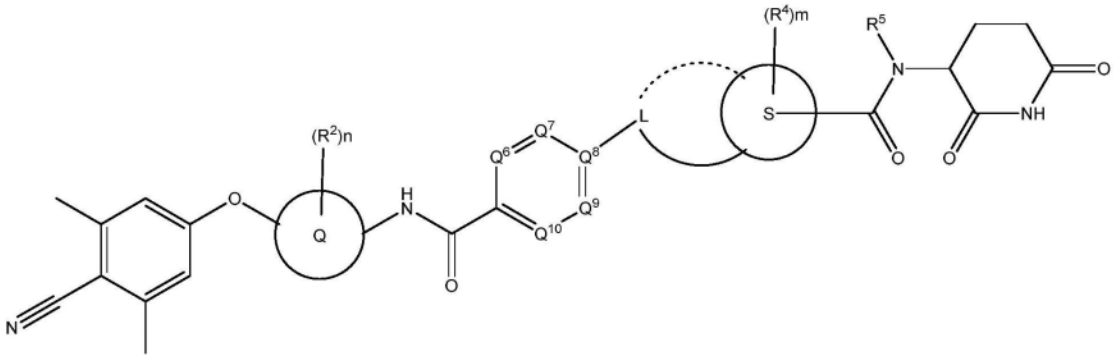
[0363] 在一个方面,本申请涉及式(Ih)的化合物:

[0364] 

(Ih),

[0365] 其中所有变量如本文所定义。

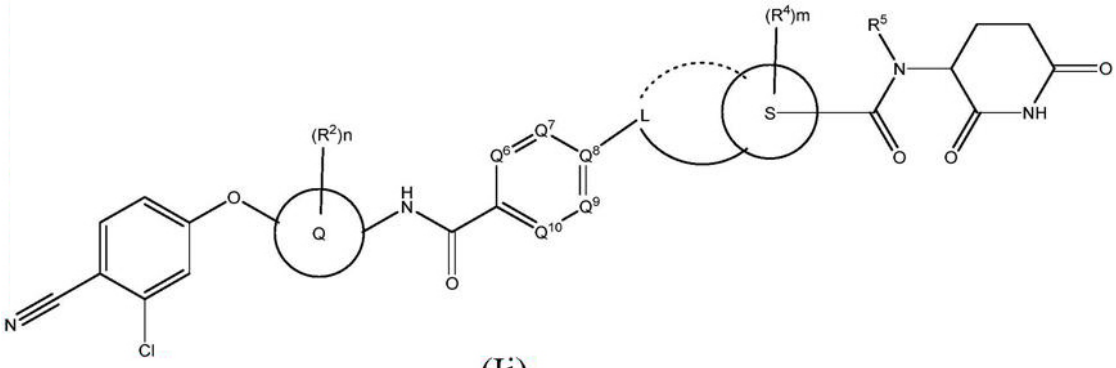
[0366] 在一个方面,本申请涉及式(Ii)的化合物:

[0367] 

(Ii),

[0368] 其中所有变量如本文所定义。

[0369] 在一个方面,本申请涉及式(Ij)的化合物:

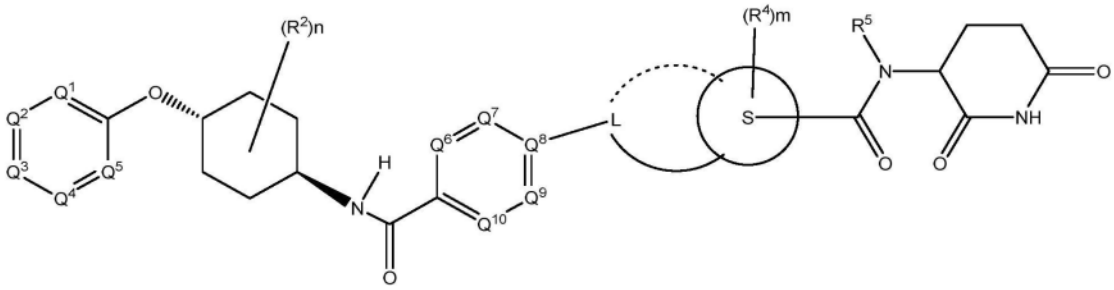
[0370] 

(Ij),

[0371]

[0372] 其中所有变量如本文所定义。

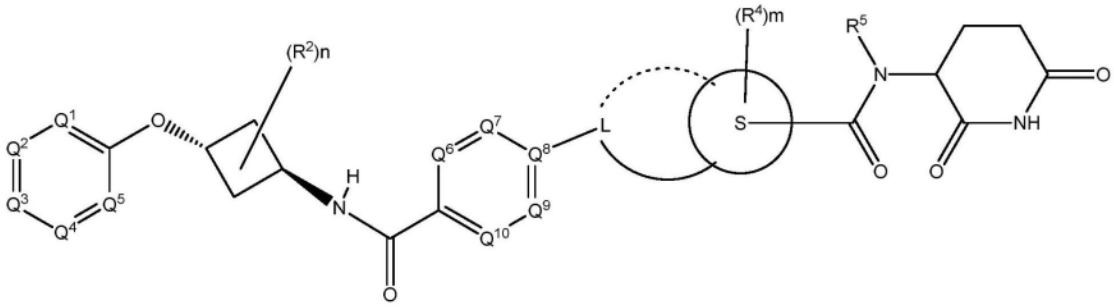
[0373] 在一个方面,本申请涉及式(Ik)的化合物:

[0374] 

(Ik),

[0375] 其中所有变量如本文所定义。

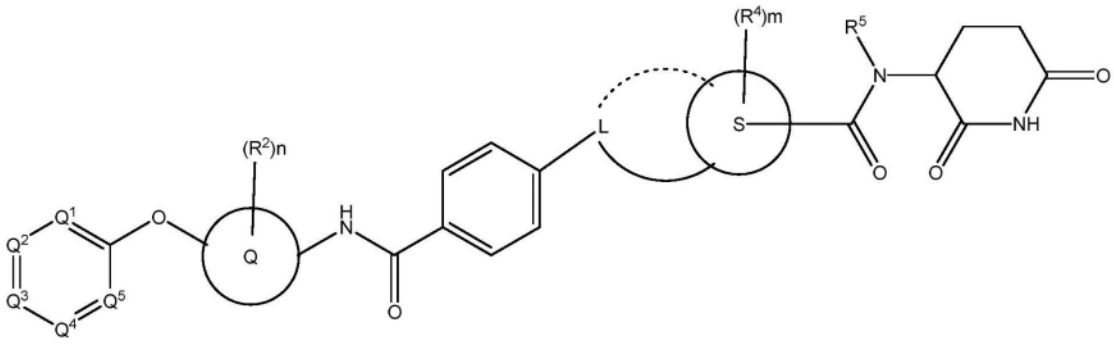
[0376] 在一个方面,本申请涉及式(Il)的化合物:

[0377] 

(Il),

[0378] 其中所有变量如本文所定义。

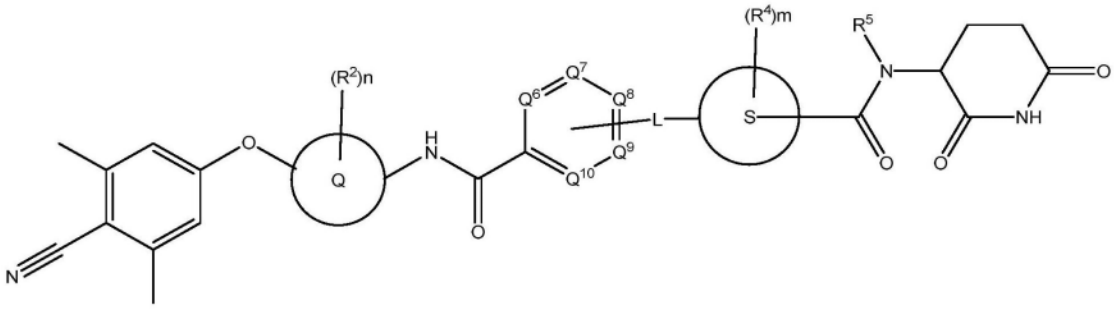
[0379] 在一个方面,本申请涉及式(Im)的化合物:

[0380] 

(Im),

[0381] 其中所有变量如本文所定义。

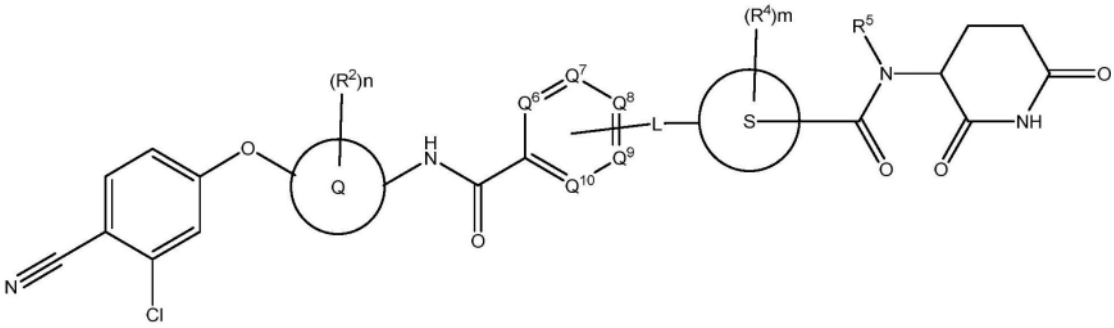
[0382] 在一个方面,本申请涉及式(Io)的化合物:

[0383] 

(In),

[0384] 其中所有变量如本文所定义。

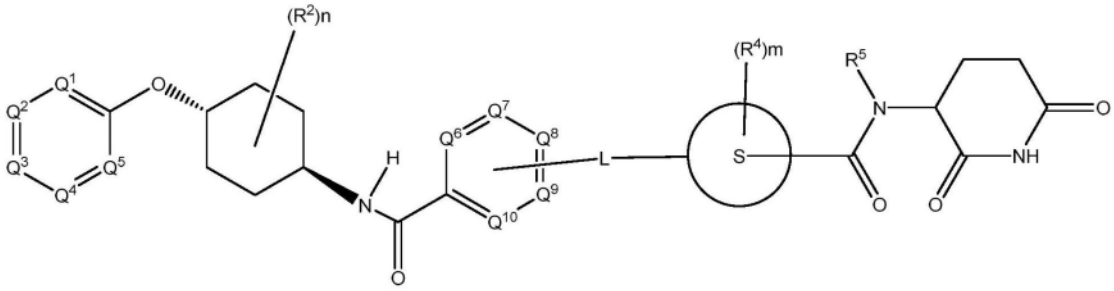
[0385] 在一个方面,本申请涉及式(Ip)的化合物:

[0386] 

(Io),

[0387] 其中所有变量如本文所定义。

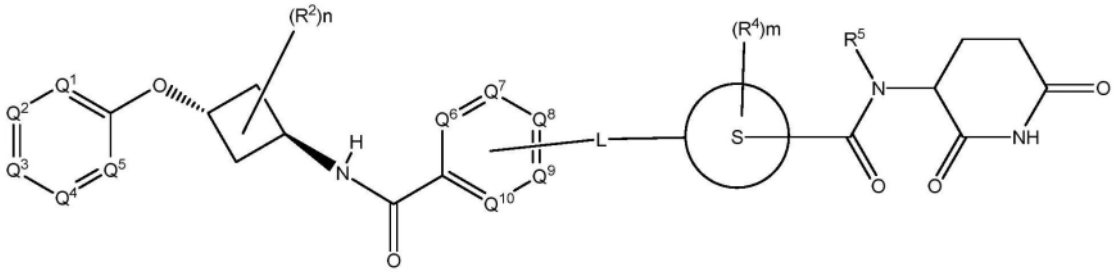
[0388] 在一个方面,本申请涉及式(Iq)的化合物:

[0389] 

(Ip),

[0390] 其中所有变量如本文所定义。

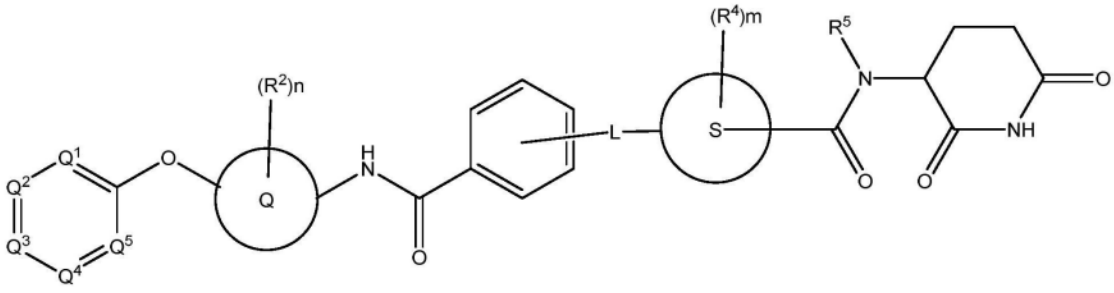
[0391] 在一个方面,本申请涉及式(Ir)的化合物:

[0392] 

(Iq),

[0393] 其中所有变量如本文所定义。

[0394] 在一个方面,本申请涉及式(Is)的化合物:

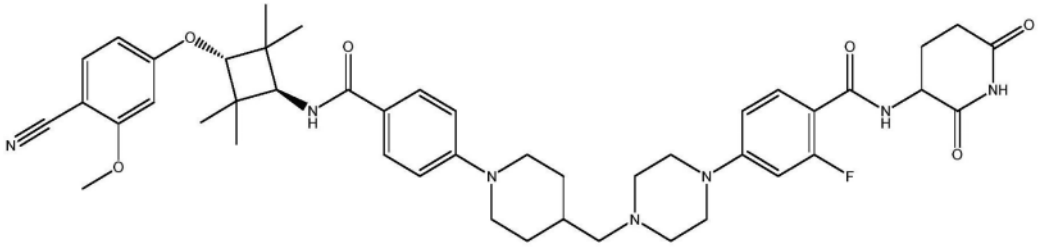
[0395] 

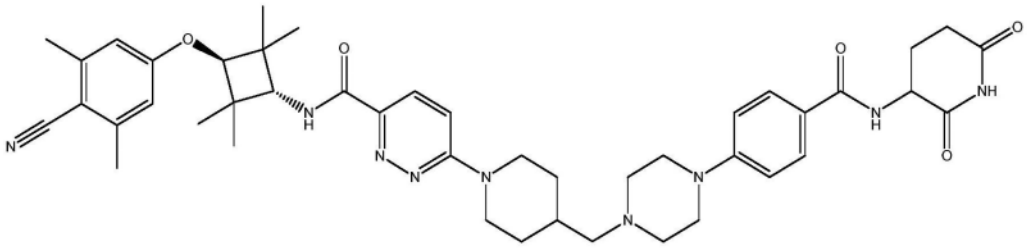
(Ir),

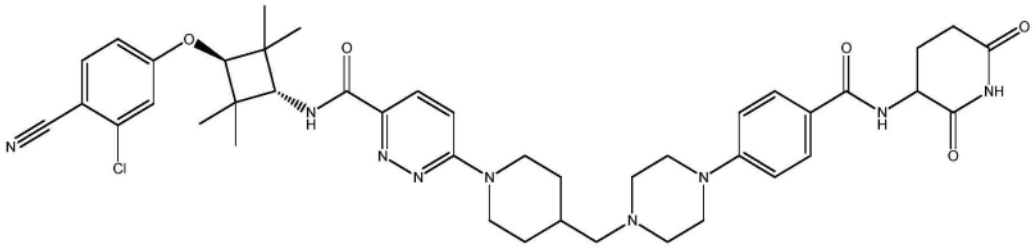
[0396] 其中所有变量如本文所定义。

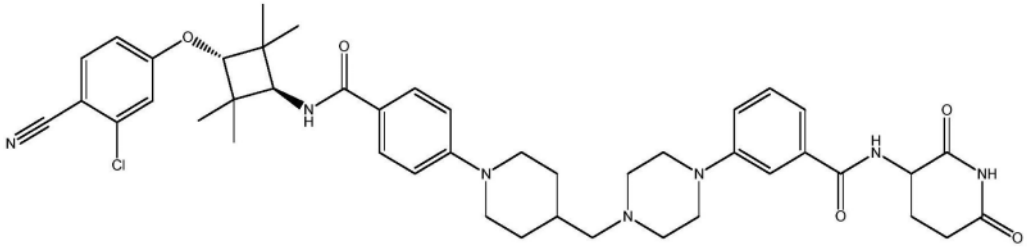
[0397] 在另一个方面,本申请涉及一种化合物,其中所述化合物是:

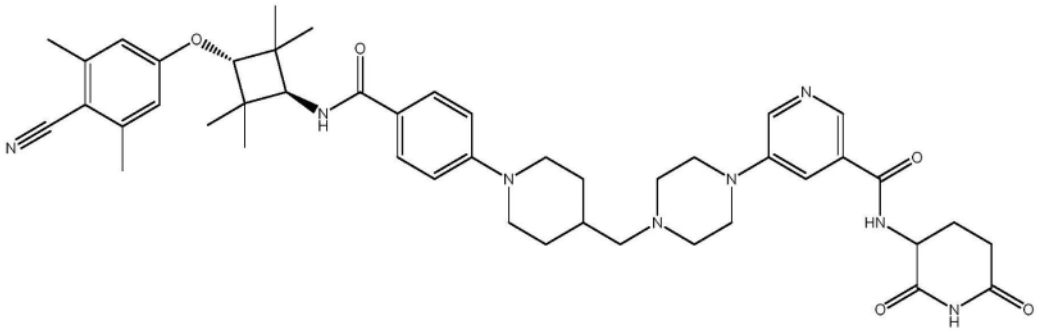
[0398]

1 

2 

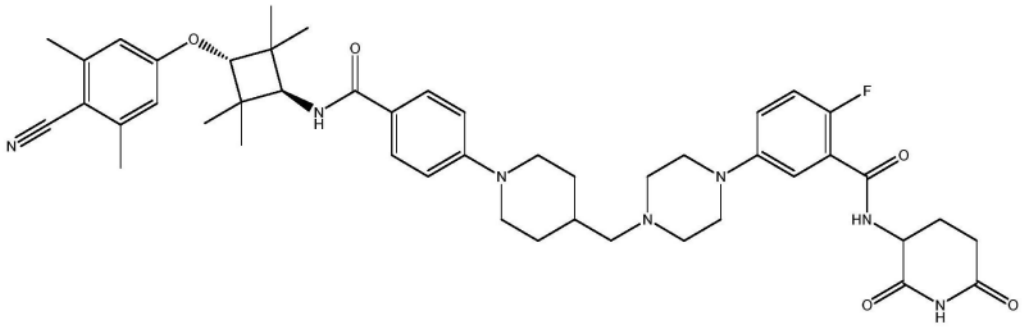
3 

4 

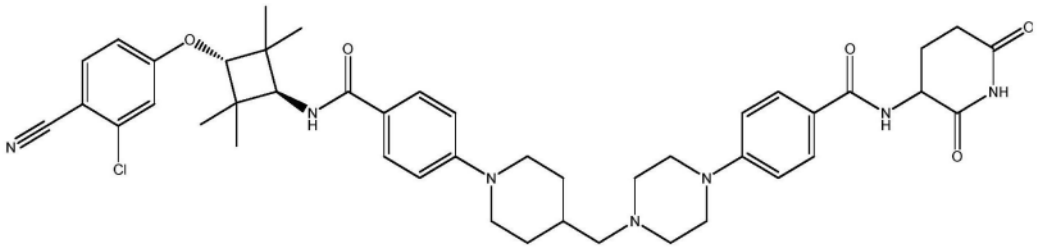
5 

[0399]

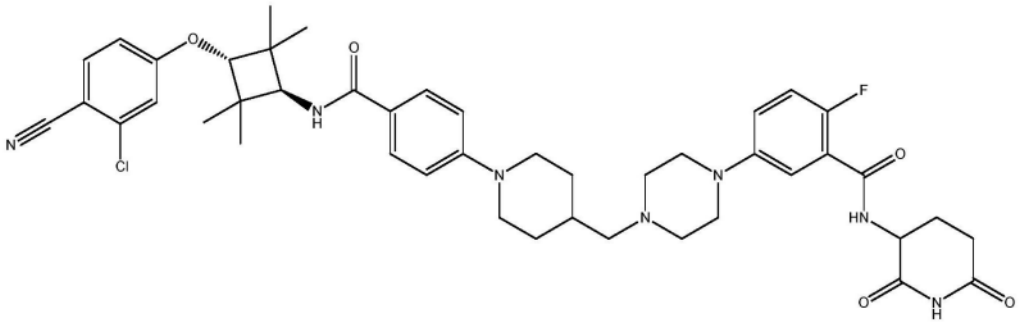
6



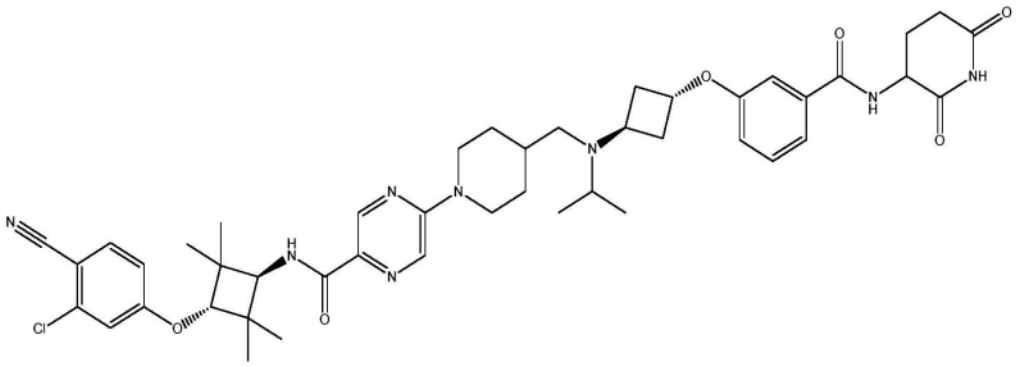
7



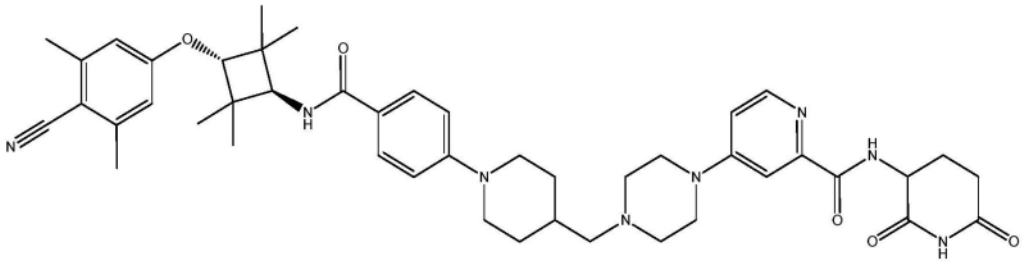
8



9

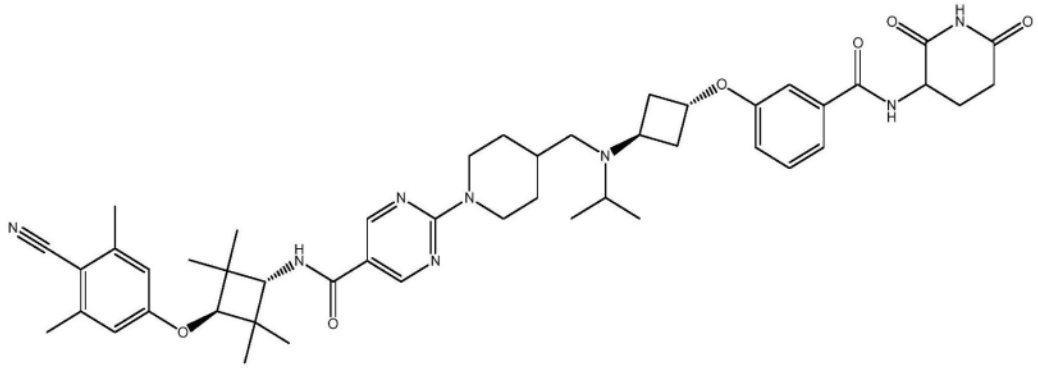


10

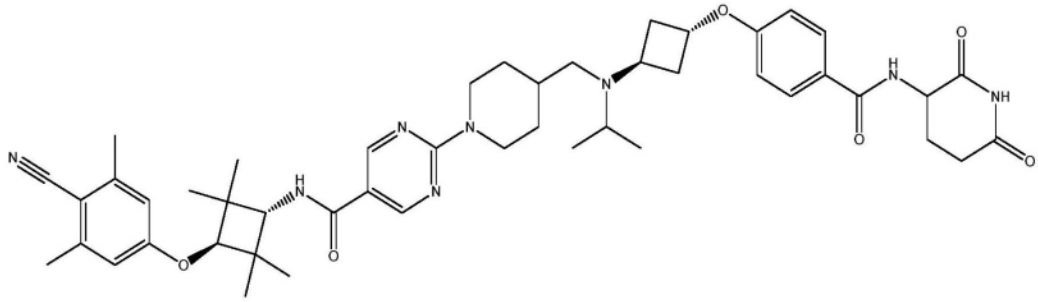


[0400]

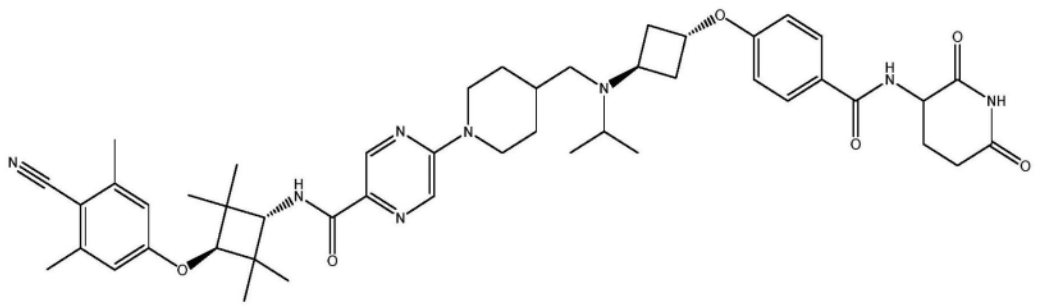
11



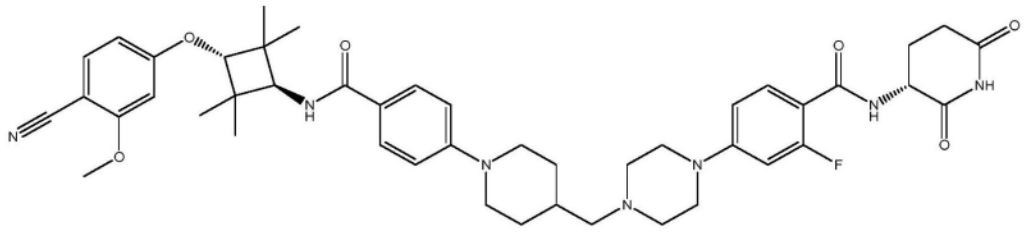
12



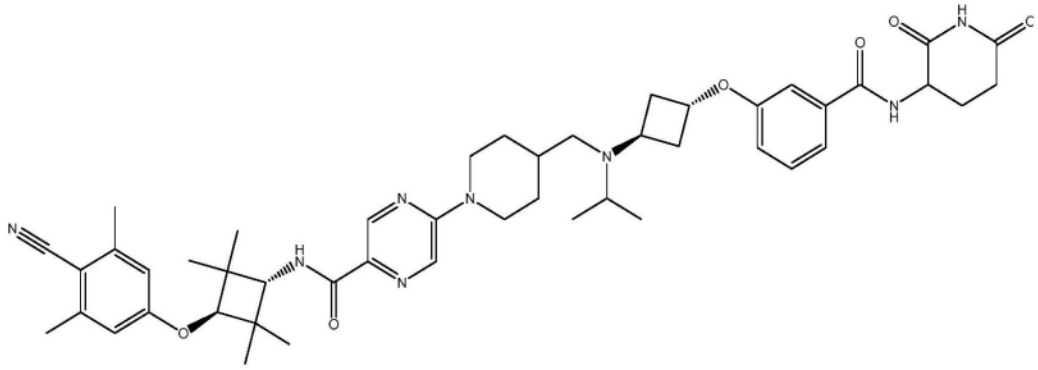
13



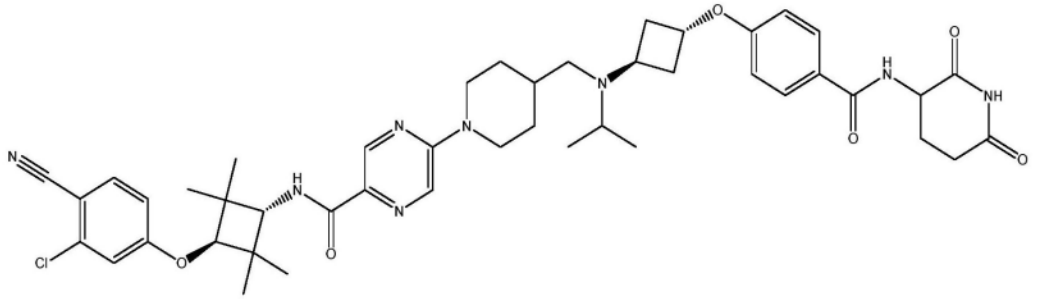
14



15

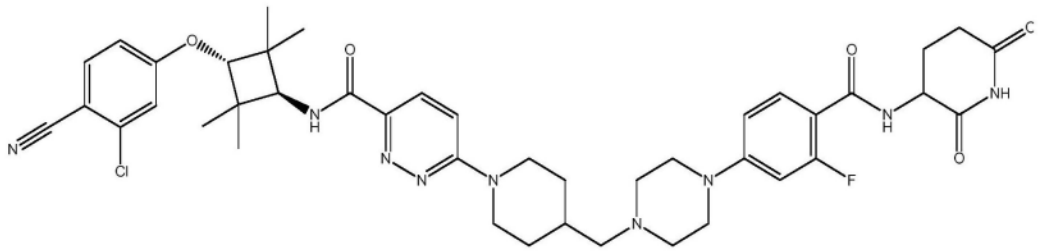


16

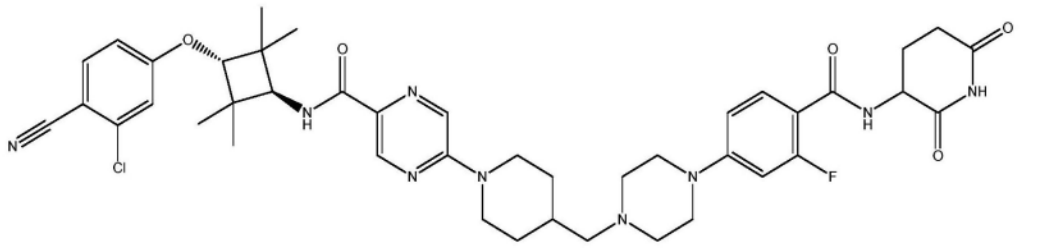


[0401]

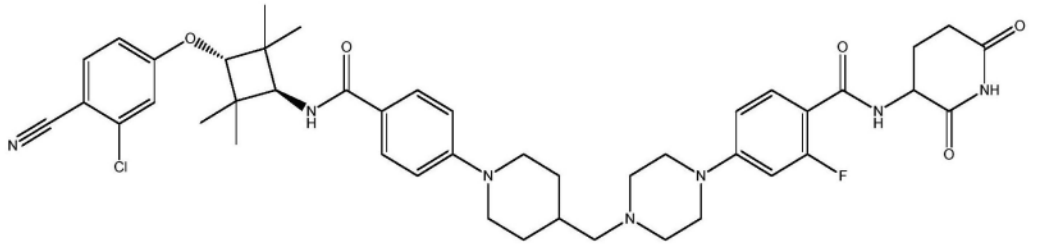
17

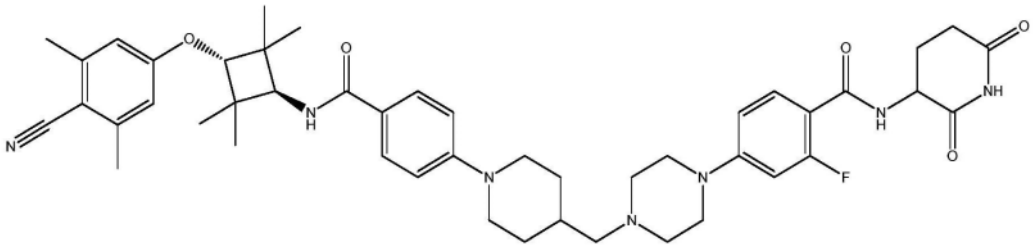


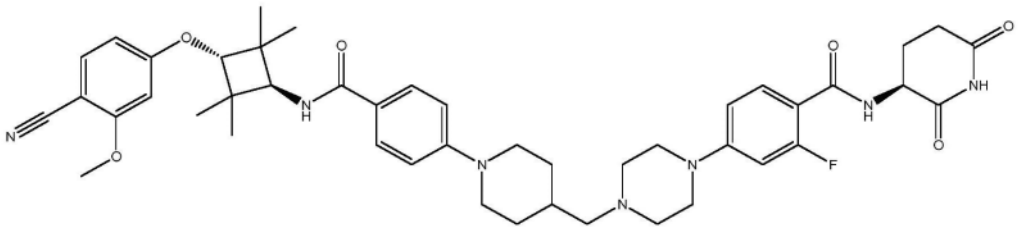
18

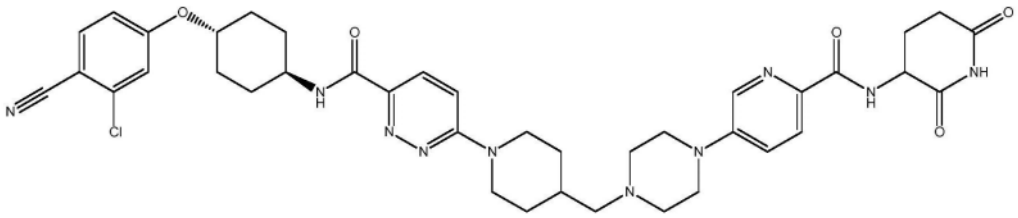


19

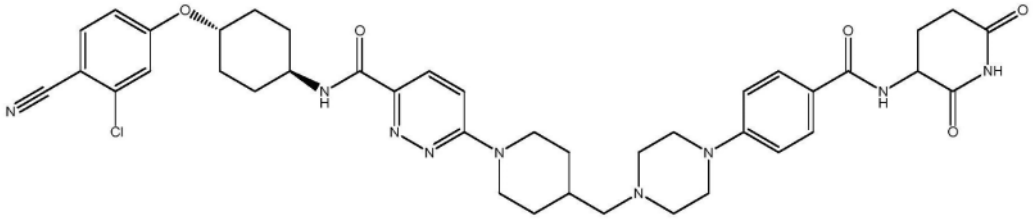


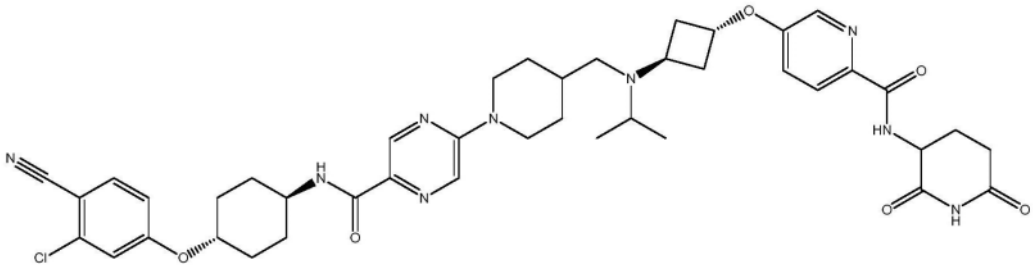
20 

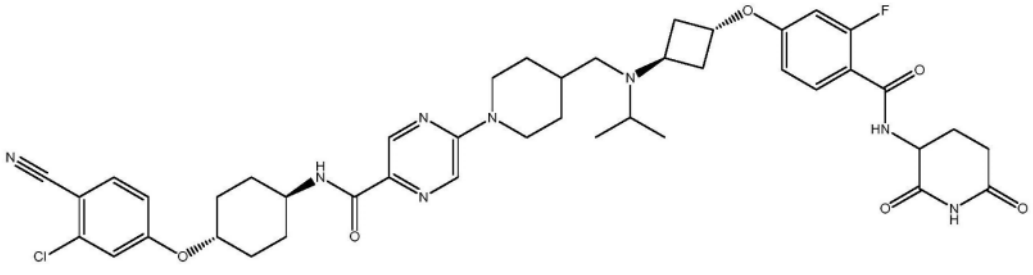
21 

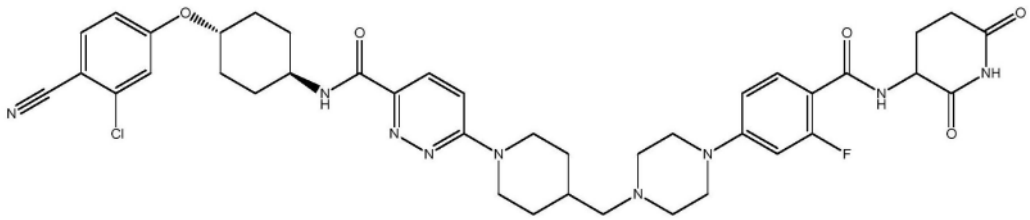
22 

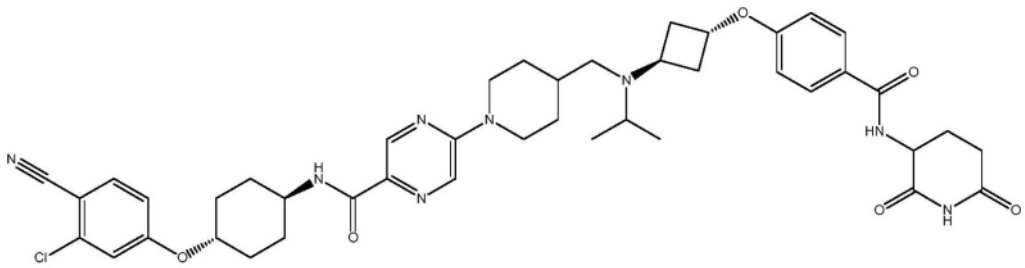
[0402]

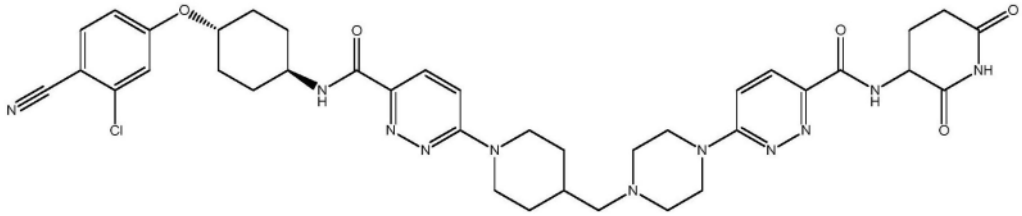
23 

24 

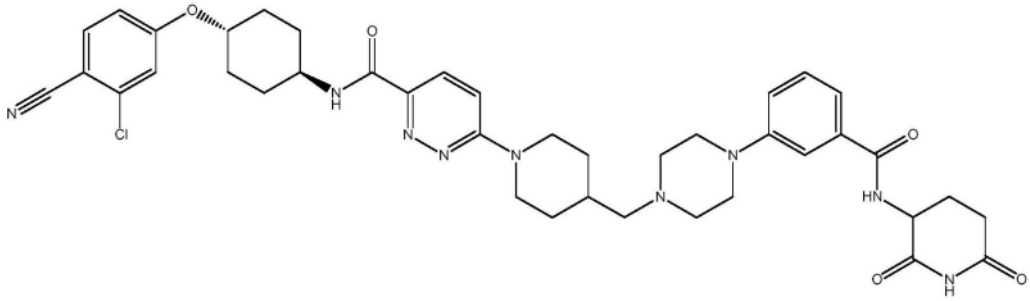
25 

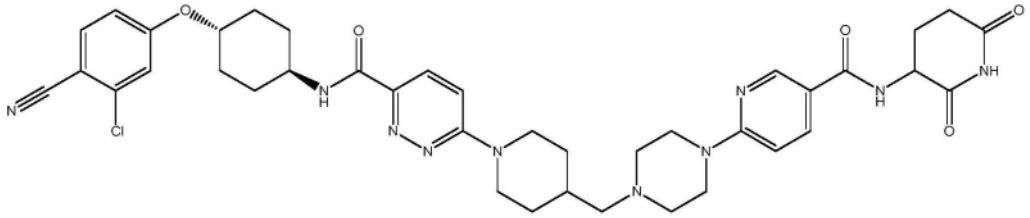
26 

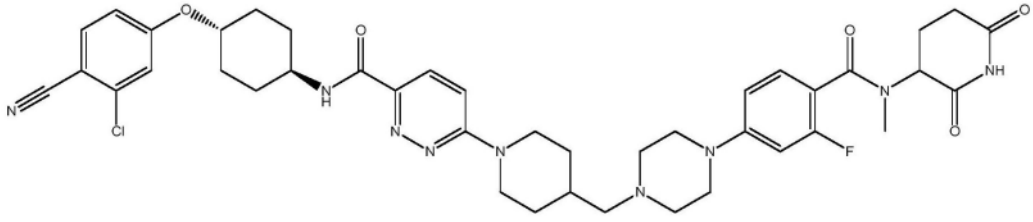
27 

28 

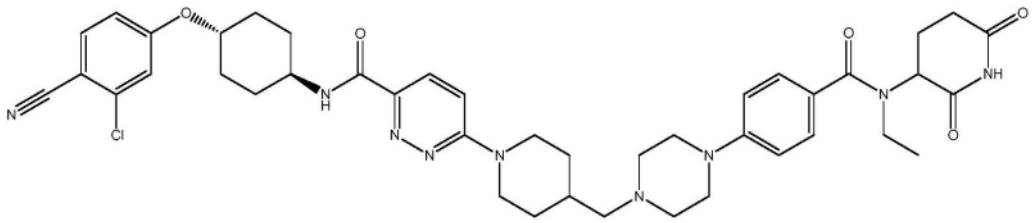
[0403]

29 

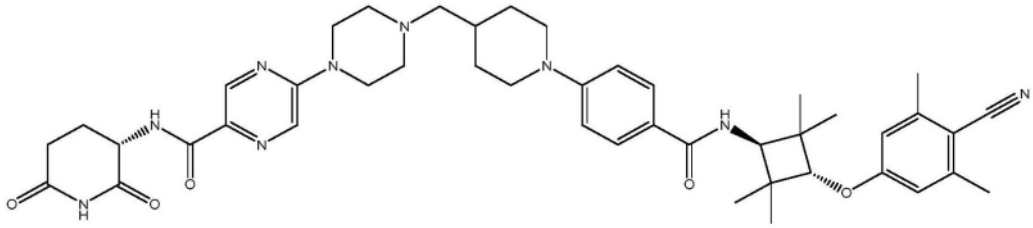
30 

31 

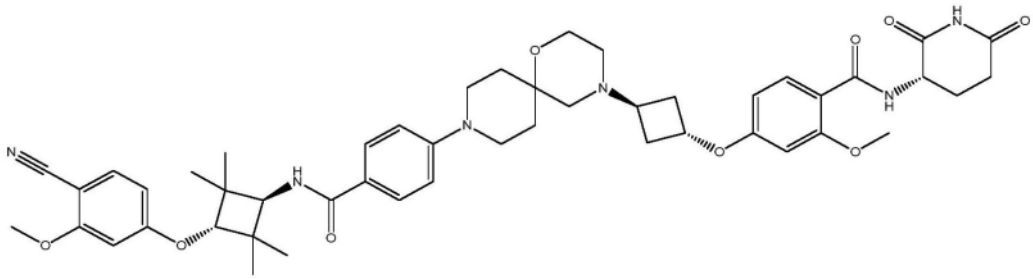
32



33

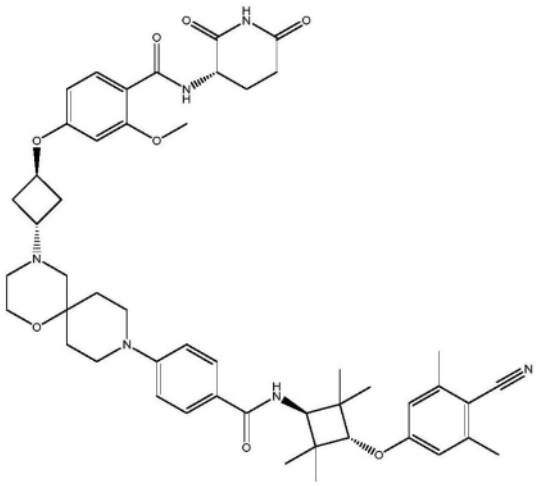


34

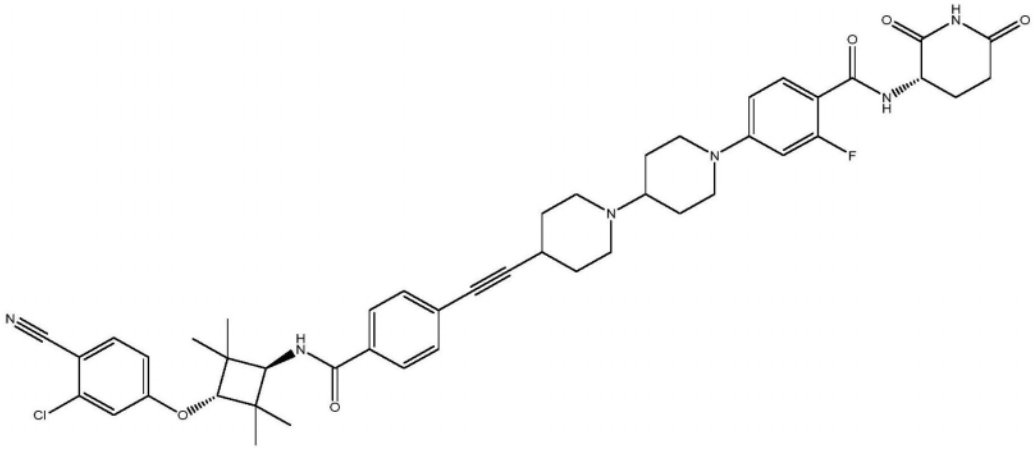


[0404]

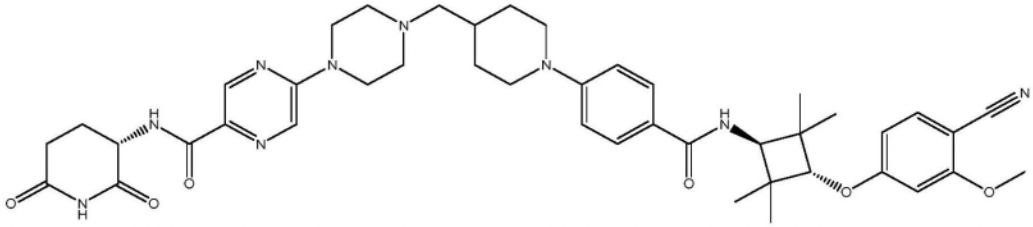
35



36

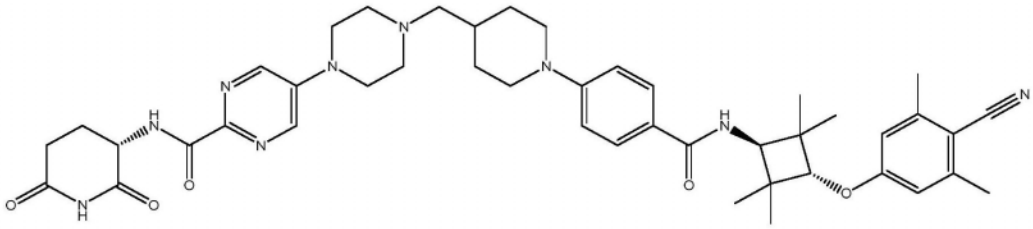


37

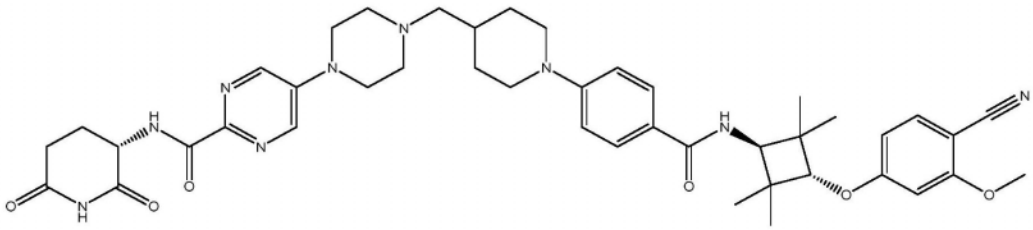


[0405]

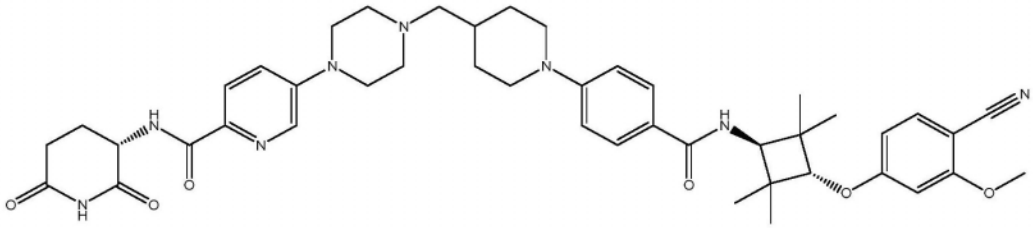
38



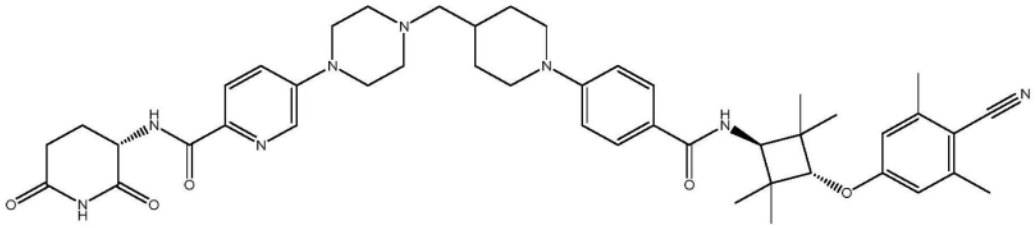
39



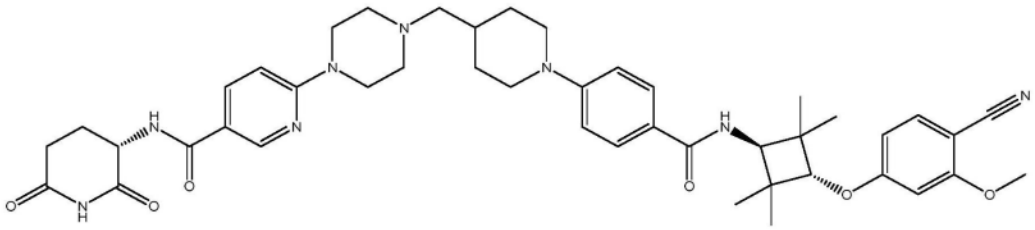
40



41

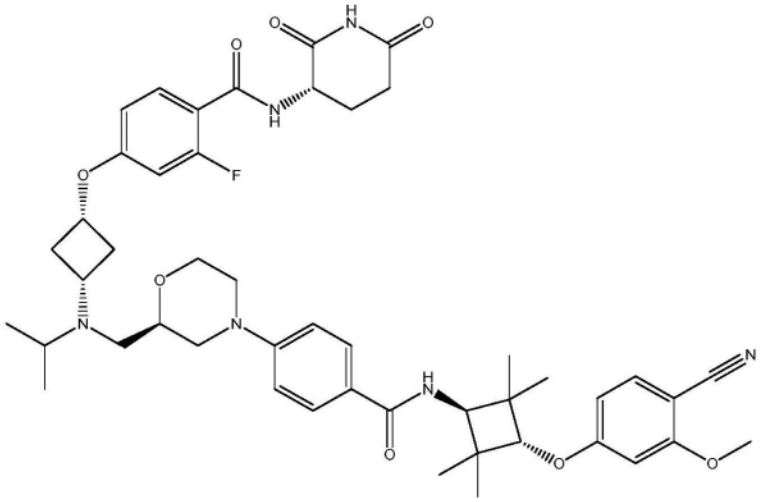


42

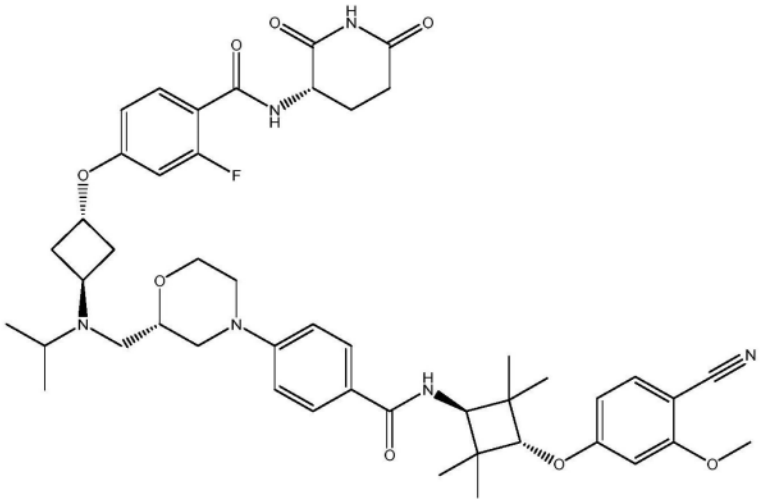


43

[0406]

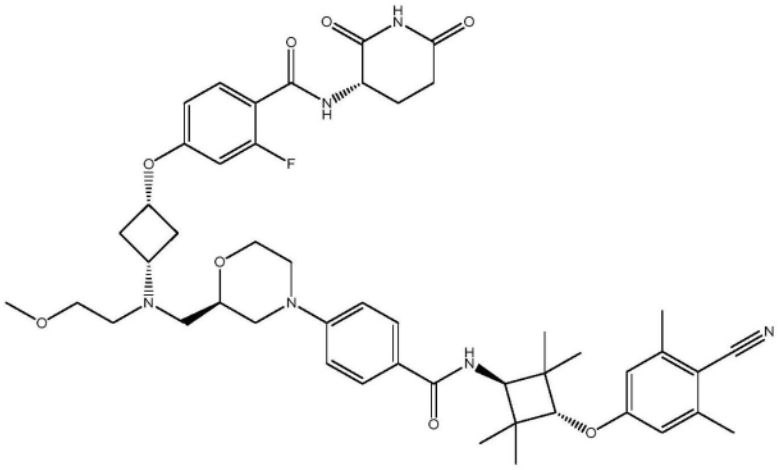


44

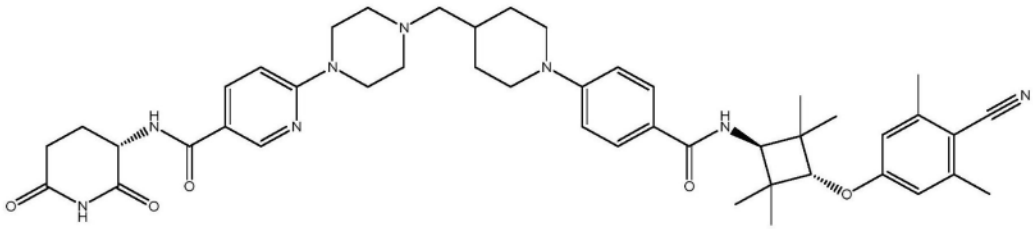


[0407]

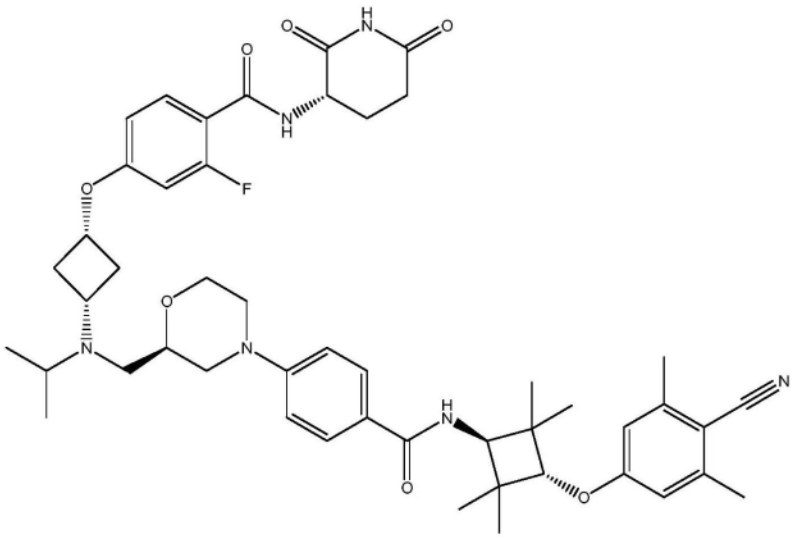
45



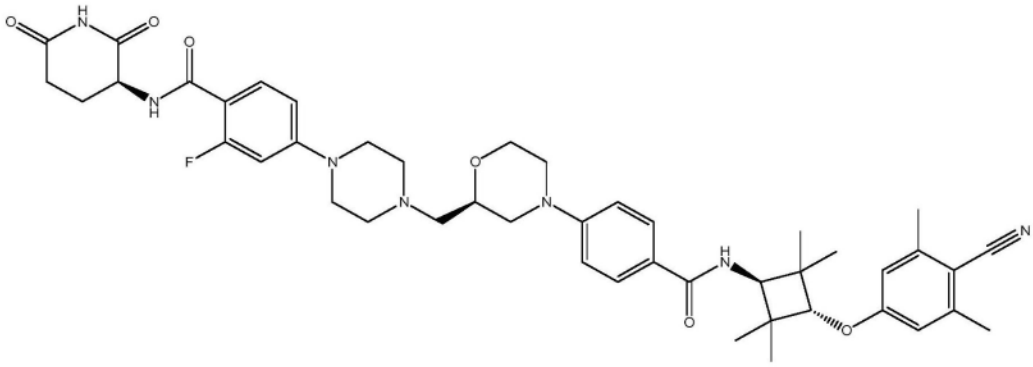
46

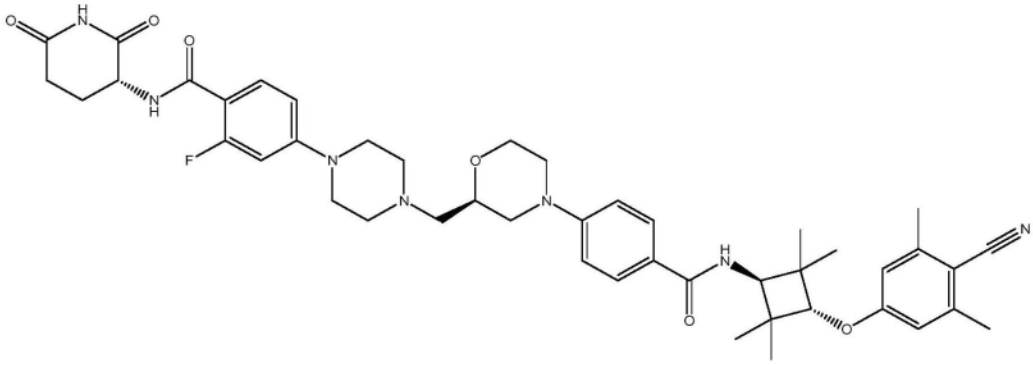


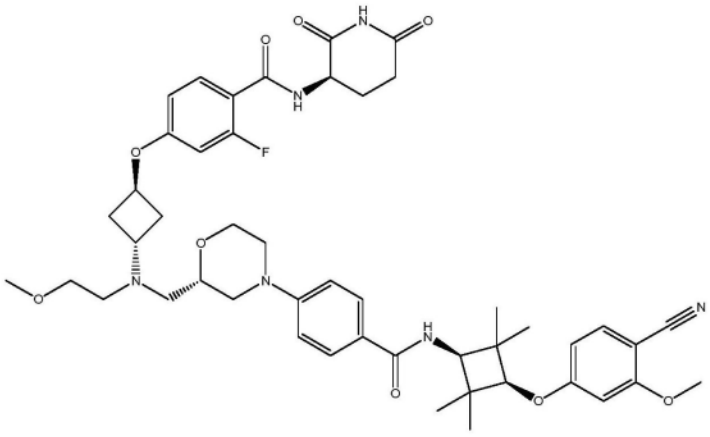
47



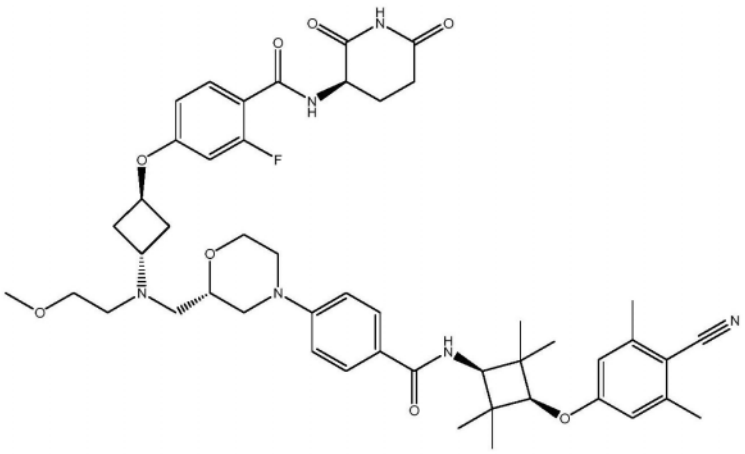
[0408]

48 

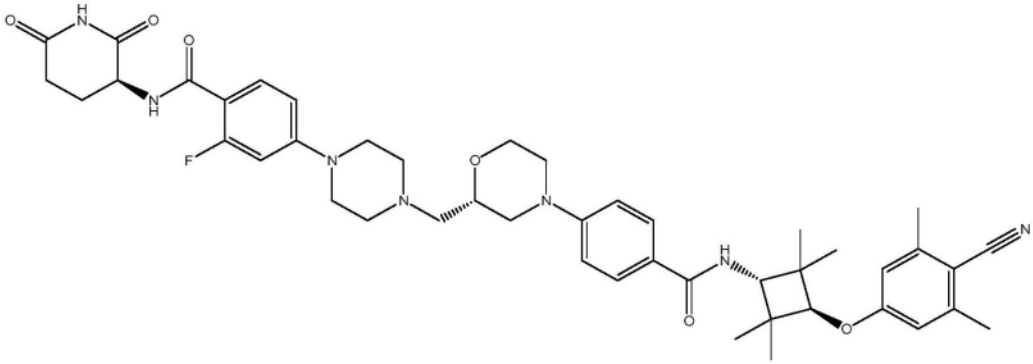
49 

50 

51

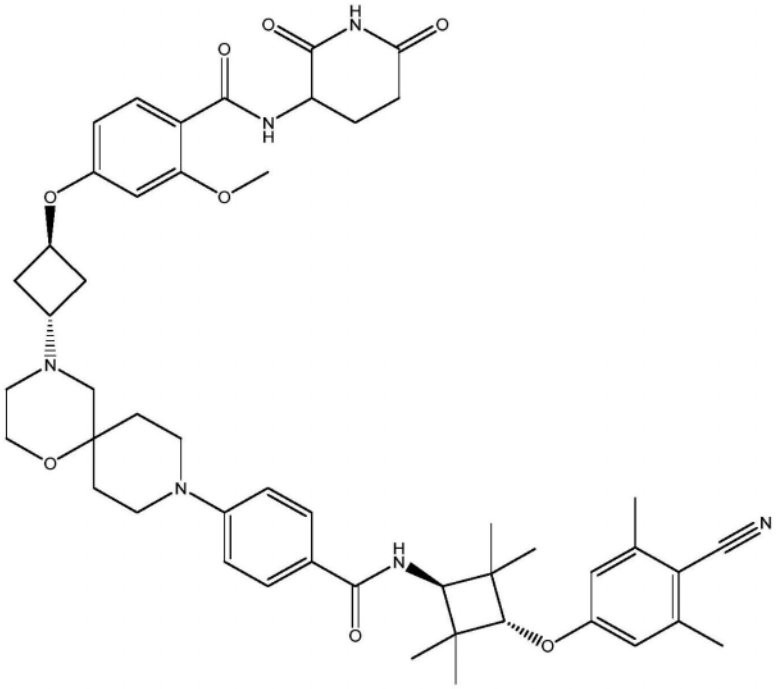


52

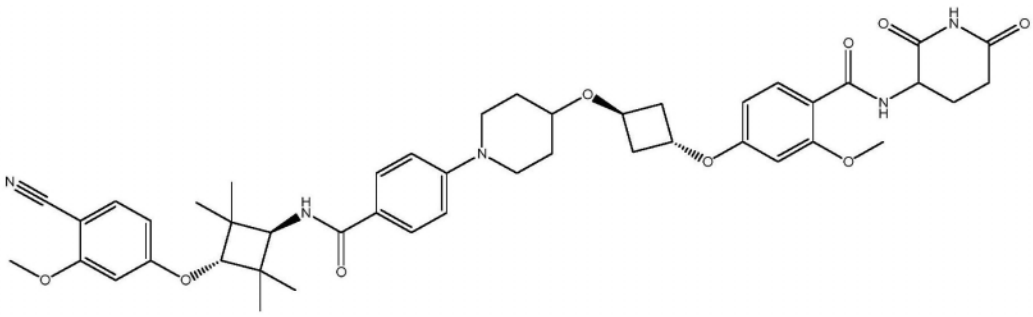


[0409]

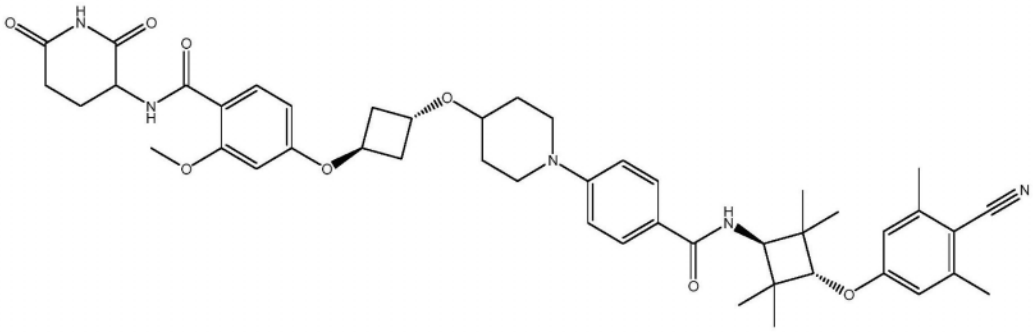
53



54

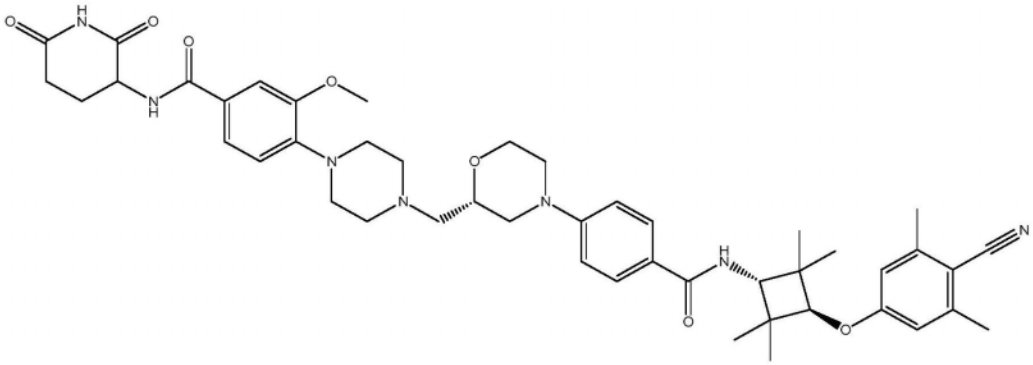


55

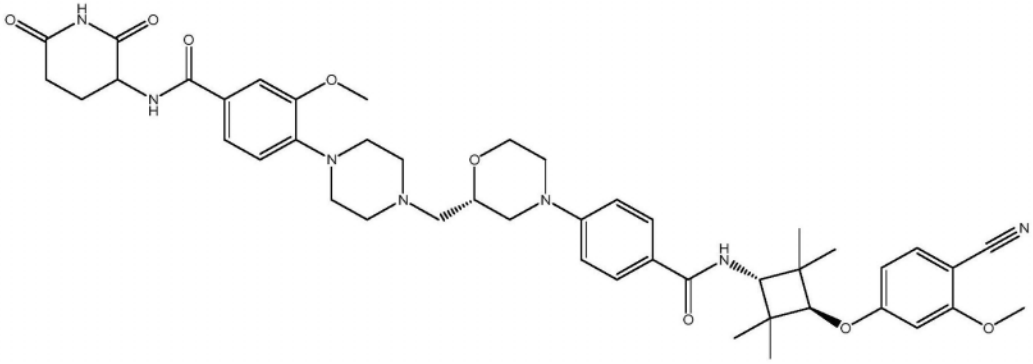


[0410]

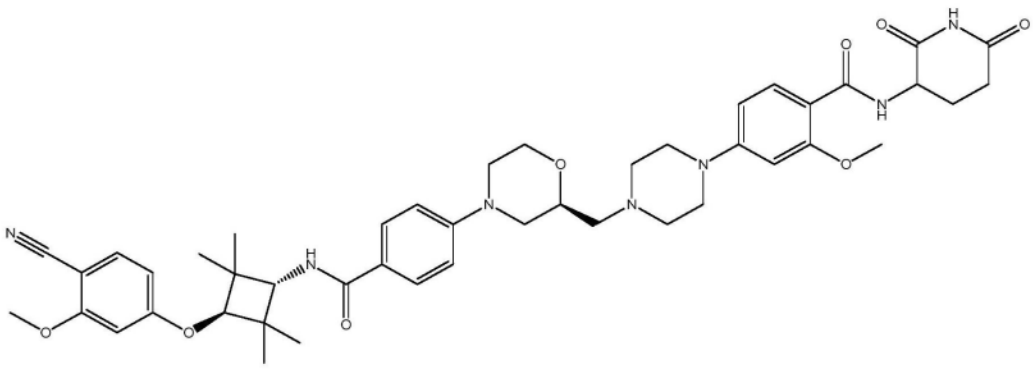
56



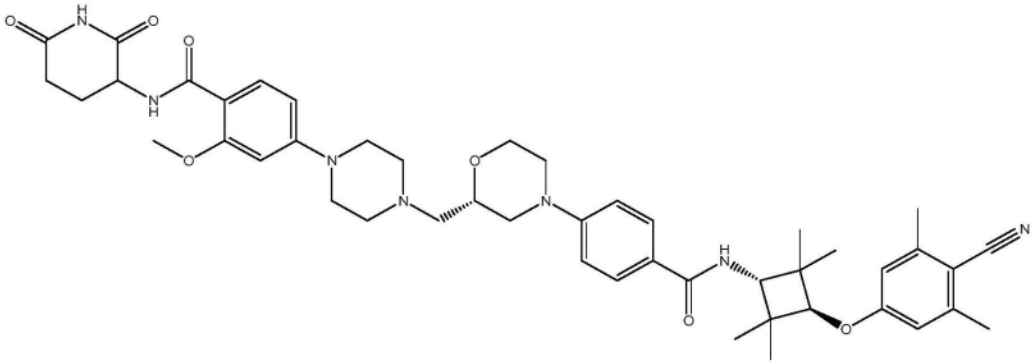
57



58

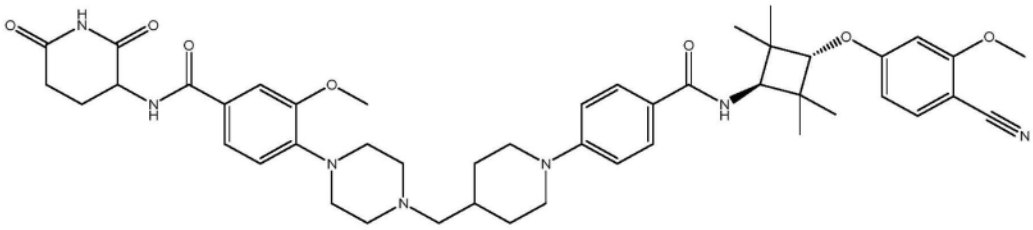


59

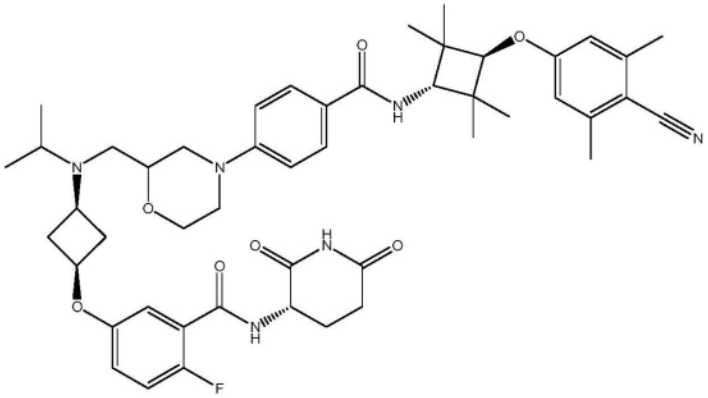


[0411]

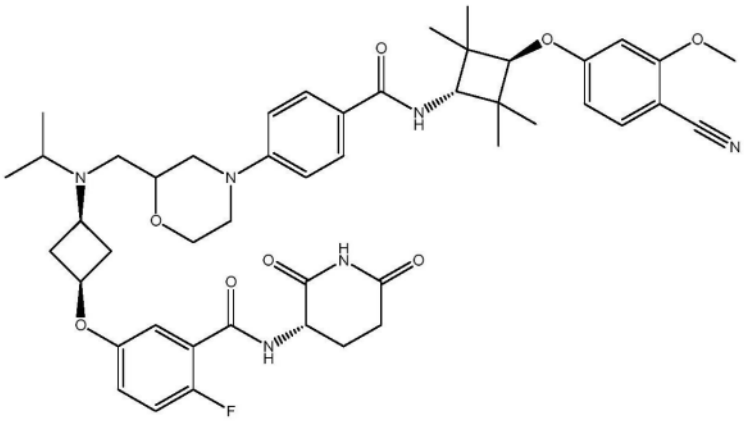
60



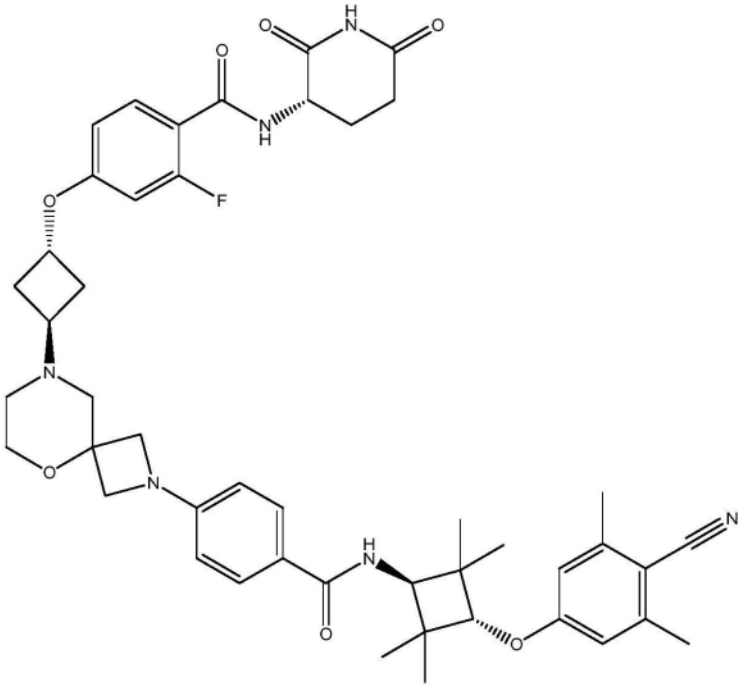
61



62

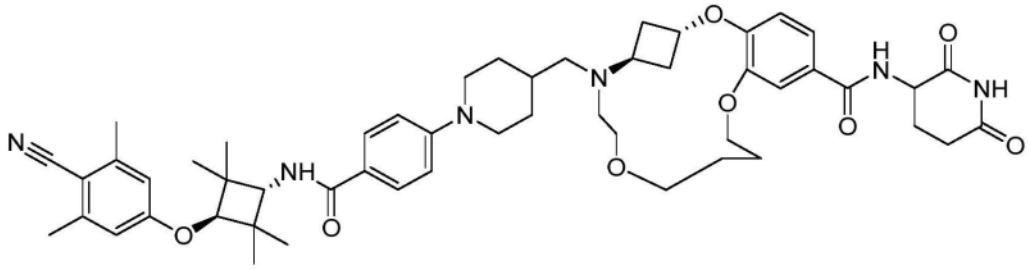


63

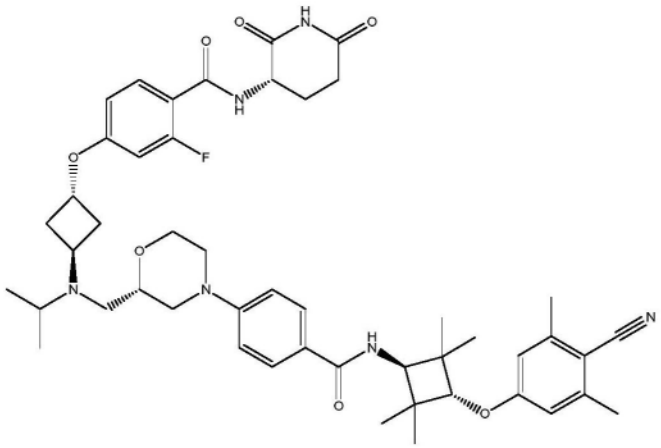


[0412]

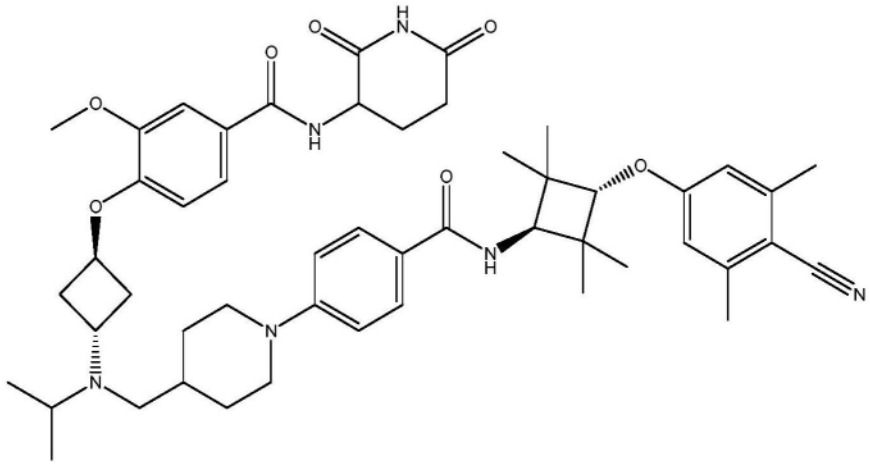
64



65

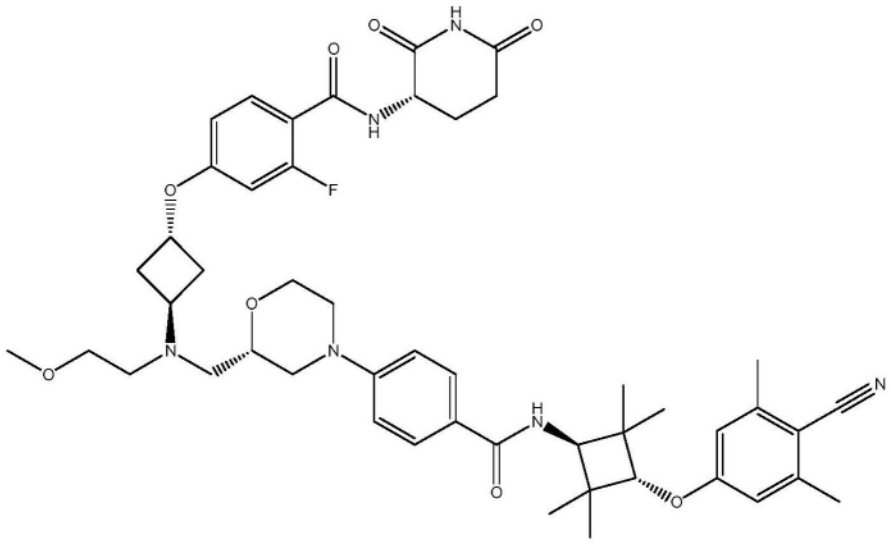


66



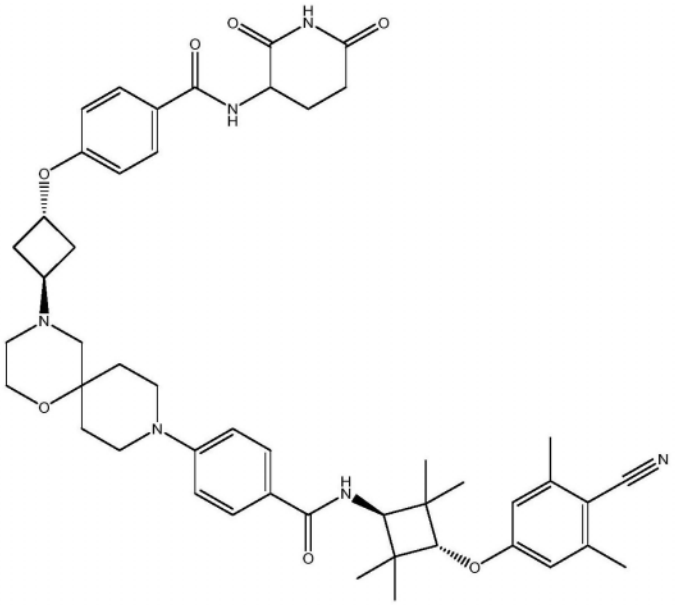
[0413]

67

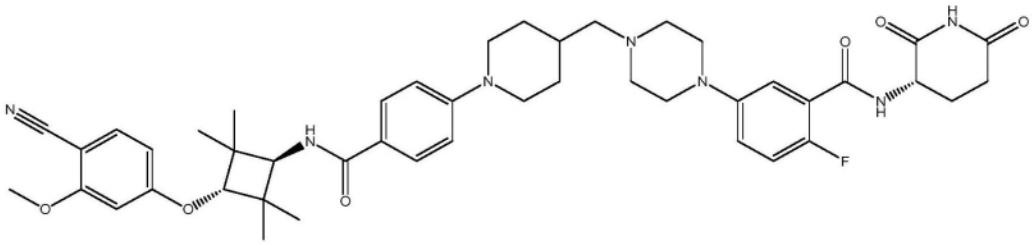


[0414]

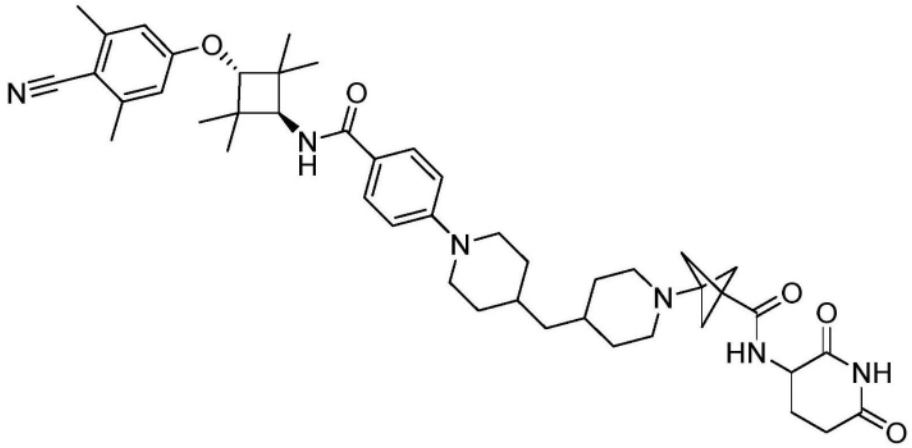
68



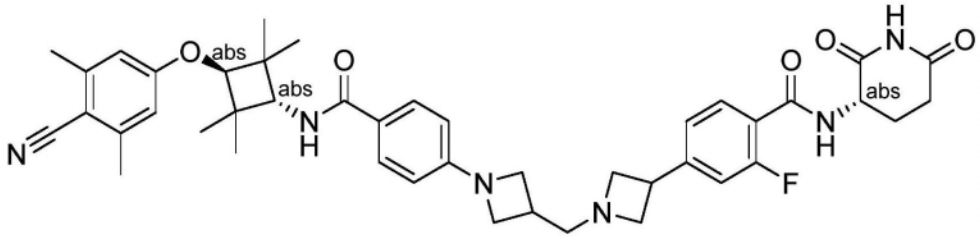
69



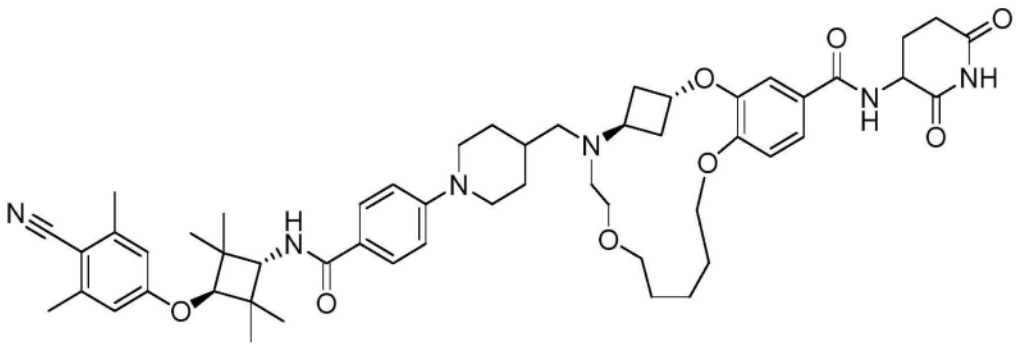
70



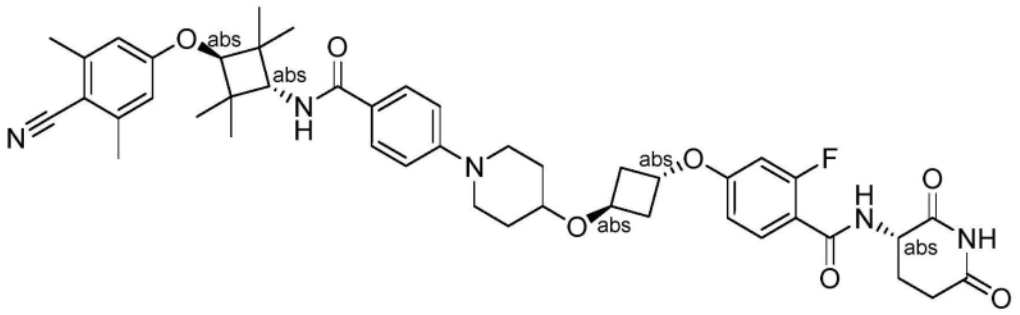
71



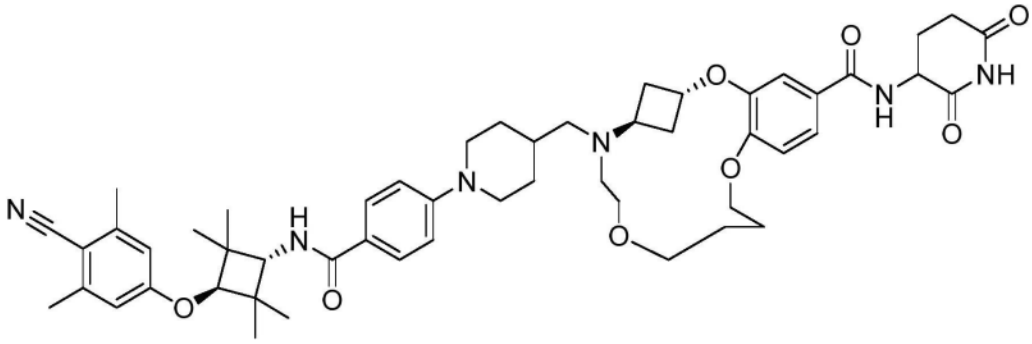
72



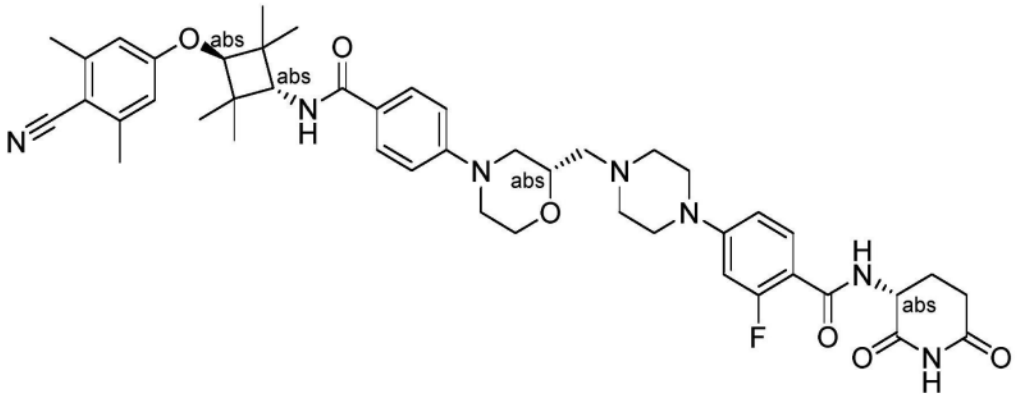
73



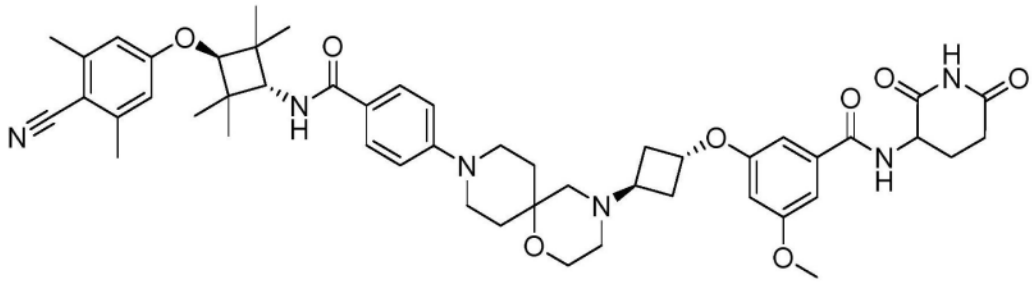
[0415] 74



75



76



[0416]

[0417] 或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物或同位素衍生物。

[0418] 本公开的化合物可以使用用于制备有机分子和官能团转变和操作的标准合成方法和程序合成,包括使用保护基团,如可以从相关科学文献或从鉴于本公开的领域中的标准参考教科书中所获得。尽管不局限于任何一种或多种来源,但公认的有机合成参考教科书包含:Smith,M.B.;March,J.《玛奇高等有机化学:反应、机理和结构(March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure)》,第5版;约翰威利父子出版公司(John Wiley&Sons):纽约,2001;以及Greene,T.W.;Wuts,P.G.M.《有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)》,第3版;约翰威利父子出版公司(John Wiley&Sons):纽约,1999。美国专利申请公开号2018/0099940和国际公开号2018/144649中描述的合成方法以引用的方式整体并入本文。

[0419] 在一个实施方案中,本公开的化合物可以根据本文公开的程序和方法制备,包括例如表1中列出的程序和方法。本公开的其他双官能化合物可以使用类似的方法从常见的中间体或其衍生物制备。

[0420] 表1.制备本公开的各种化合物的合成路线

[0421]

化合物编号	合成路线
1	实例3
3	实例4
4	图2

[0422]

5	实例5
9	图3
14	实例6
15	实例7
16	图4
21	实例8
23	实例9
24	实例10
27	实例11
28	实例12
33	实例13
34	实例14
35	实例15
37	实例16
38	实例17
39	实例18
40	实例19
41	实例20
43 和 44	实例21
48 和 49	实例22
64	实例23
70	实例24

[0423] 在细胞中泛素化/降解靶蛋白的方法

[0424] 本公开提供了一种泛素化/降解细胞中的靶蛋白的方法。所述方法包括施用双官能组合物,所述双官能组合物包含E3泛素连接酶结合部分和蛋白质靶向部分,优选地通过接头部分连接,如本文另外描述的,其中E3泛素连接酶结合部分与蛋白质靶向部分偶联,并且其中E3泛素连接酶结合部分识别泛素途径蛋白(例如,泛素连接酶,优选地,E3泛素连接酶)并且蛋白质靶向部分识别靶蛋白,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,其通过降低患者细胞中该蛋白质的水平而通过靶蛋白调节。

[0425] 在一个方面,本申请提供了一种降解雄激素受体(AR)蛋白的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药。在一个实施方案中,被式(I)的化合物降解的AR是野生型AR。在一个实施方案中,被式(I)的化合物降解的AR是AR的突变形式。

[0426] 在一个实施方案中,被式(I)的化合物降解的AR的突变形式包含至少一个AR体细胞肿瘤突变。在一个实施方案中,至少一个体细胞AR肿瘤突变选自L702H、M895V、M896V、T878A、F877L和H875Y。

[0427] 在一个实施方案中,被式(I)的化合物降解的AR的突变形式包含至少两个AR体细胞肿瘤突变。在一个实施方案中,至少两个体细胞AR肿瘤突变选自L702H、M895V、M896V、T878A、F877L和H875Y。

[0428] 在一个实施方案中,本公开涉及一种治疗有需要的患者的通过蛋白质调节的疾病状态或状况的方法,其中所述蛋白质的降解将在所述患者中产生治疗效果,所述方法包括将有效量的(I)的化合物任选地与另一种抗癌剂组合施用于有需要的患者。疾病状态或状况可以是由微生物剂或其他外源性剂(例如病毒、细菌、真菌、原生动物或其他微生物)引起的疾病,或者可以是由引起疾病状态和/或状况的蛋白质的过表达引起的疾病状态。

[0429] 治疗方法

[0430] 在一个方面,本申请涉及一种治疗和/或预防癌症的方法,所述方法包括将治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物或同位素衍生物施用于有需要的受试者。

[0431] 在一个方面,本申请涉及一种治疗和/或预防癌症的方法,所述方法包括将治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药与一种或多种另外的抗癌剂组合施用于有需要的受试者。

[0432] 本文所述的治疗癌症的方法导致肿瘤大小减小。可替代地或另外地,癌症是转移性癌症,并且该治疗方法包含抑制转移性癌细胞侵入。

[0433] 在一个实施方案中,癌症是前列腺癌。

[0434] 在一个实施方案中,癌症是转移性前列腺癌。

[0435] 在一个实施方案中,癌症是去势抵抗性前列腺癌。

[0436] 在一个实施方案中,癌症是转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)。

[0437] 在一个实施方案中,患有前列腺癌(例如,mCRPC)的受试者将对用本公开的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药的治疗产生不同的反应,这取决于受试者的AR生物标志物状态,即受试者是否具有一个或多个针对AR的体细胞肿瘤突变。

[0438] 在一个实施方案中,患有前列腺癌的受试者包含至少一个体细胞AR肿瘤突变。

[0439] 在一个实施方案中,患有前列腺癌的受试者包含至少L702的体细胞AR肿瘤突变。

[0440] 在一个实施方案中,患有前列腺癌的受试者包含至少L702H的体细胞AR肿瘤突变。

[0441] 在一个实施方案中,患有前列腺癌的受试者包含至少M895的体细胞AR肿瘤突变。

[0442] 在一个实施方案中,患有前列腺癌的受试者包含至少M895V的体细胞AR肿瘤突变。

[0443] 在一个实施方案中,患有前列腺癌的受试者包含至少M896的体细胞AR肿瘤突变。

[0444] 在一个实施方案中,患有前列腺癌的受试者包含至少M896V的体细胞AR肿瘤突变。

[0445] 在一个实施方案中,患有前列腺癌的受试者包含至少T878的体细胞AR肿瘤突变。

[0446] 在一个实施方案中,患有前列腺癌的受试者包含至少T878A的体细胞AR肿瘤突变。

[0447] 在一个实施方案中,患有前列腺癌的受试者包含至少F877的体细胞AR肿瘤突变。

[0448] 在一个实施方案中,患有前列腺癌的受试者包含至少F877L的体细胞AR肿瘤突变。

[0449] 在一个实施方案中,患有前列腺癌的受试者包含至少H875的体细胞AR肿瘤突变。

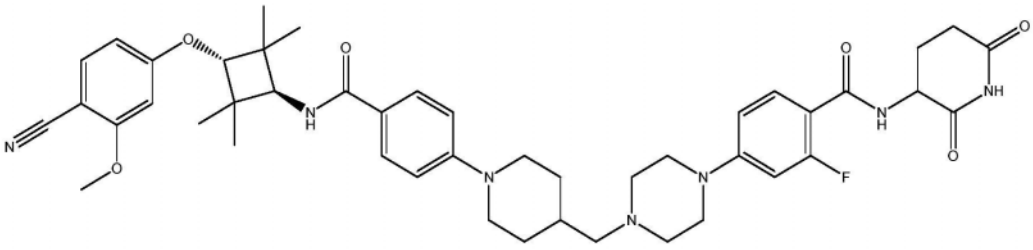
[0450] 在一个实施方案中,患有前列腺癌的受试者包含至少H875Y的体细胞AR肿瘤突变。

[0451] 在一个实施方案中,患有前列腺癌的受试者包含至少两个体细胞AR肿瘤突变。

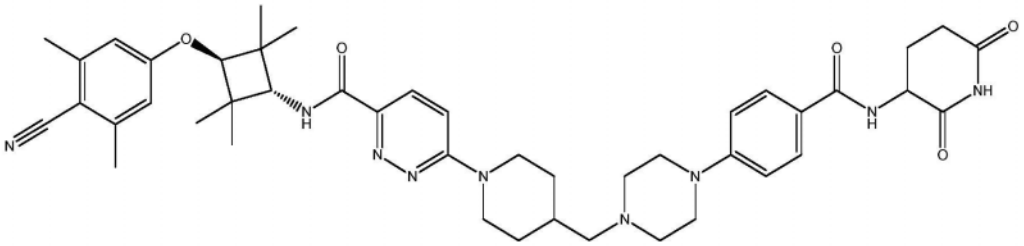
[0452] 在一个方面,本申请涉及一种用本公开的化合物来治疗前列腺癌的方法,其中本公开的化合物是:

[0453]

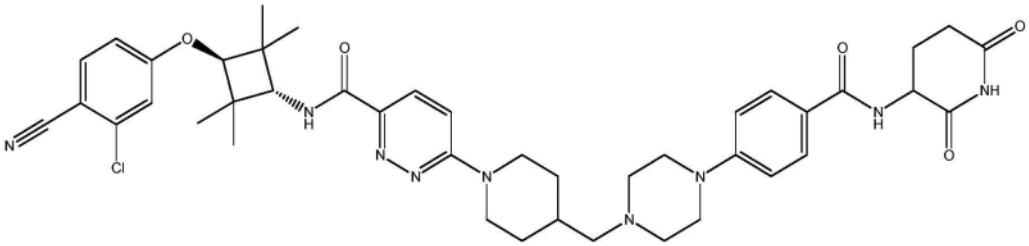
1



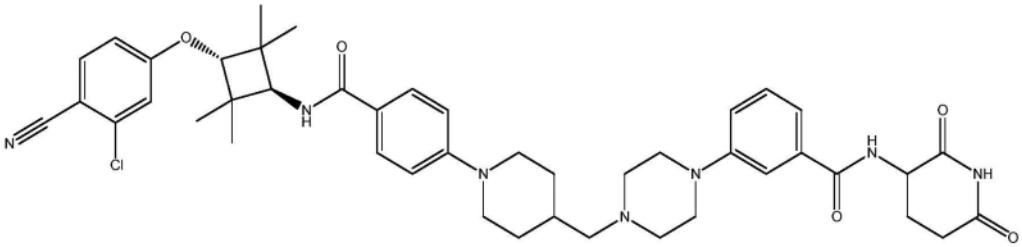
2



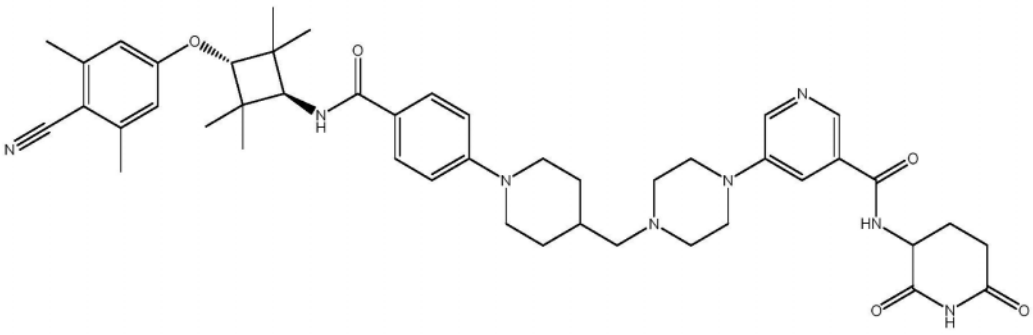
3



4

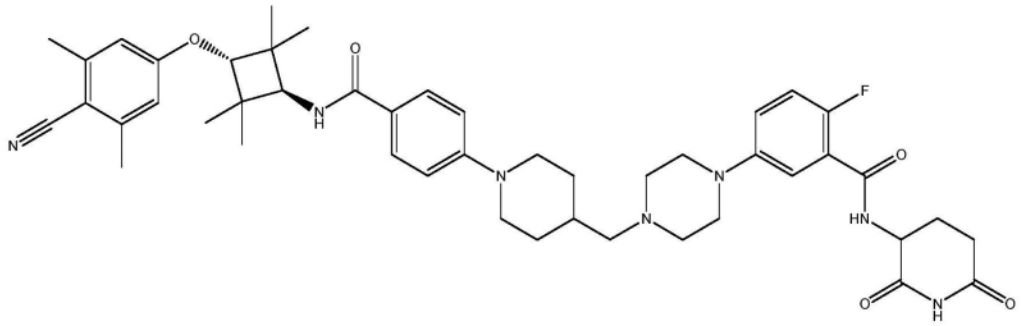


5

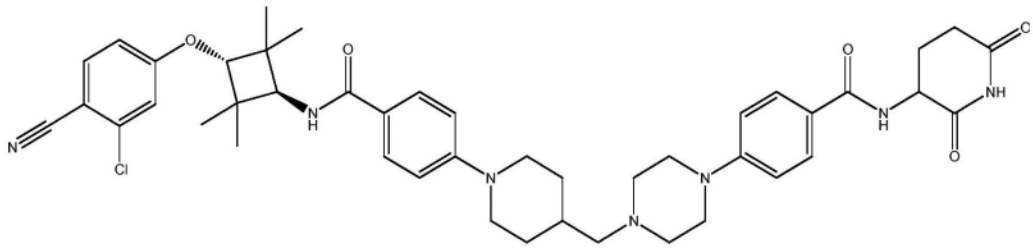


[0454]

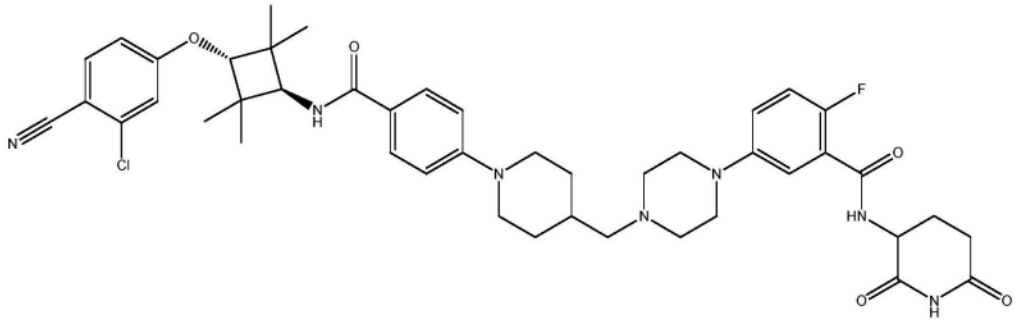
6



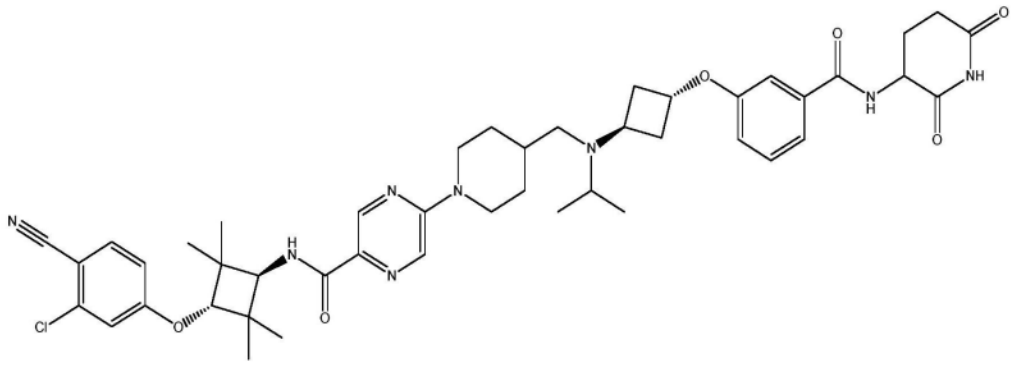
7



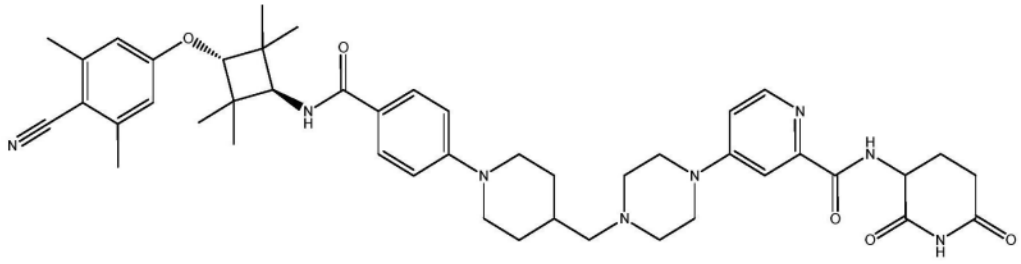
8



9

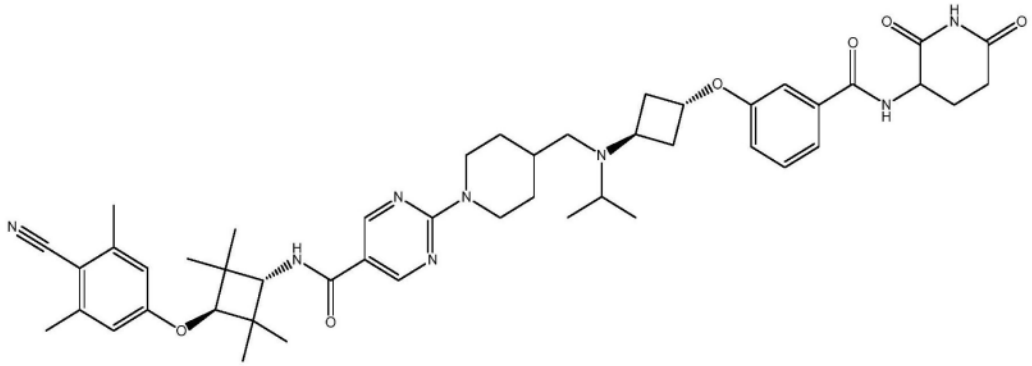


10

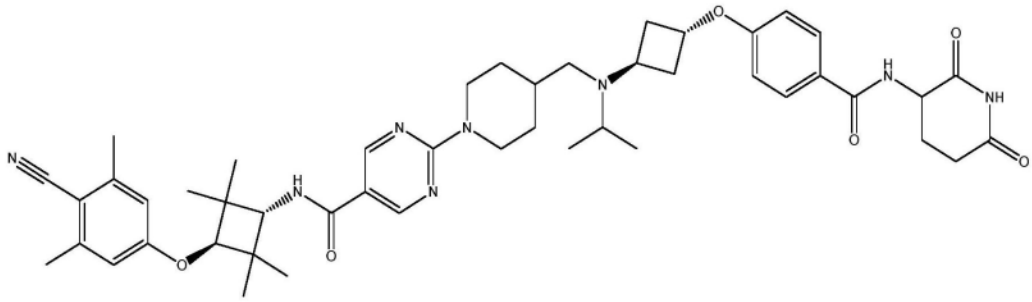


[0455]

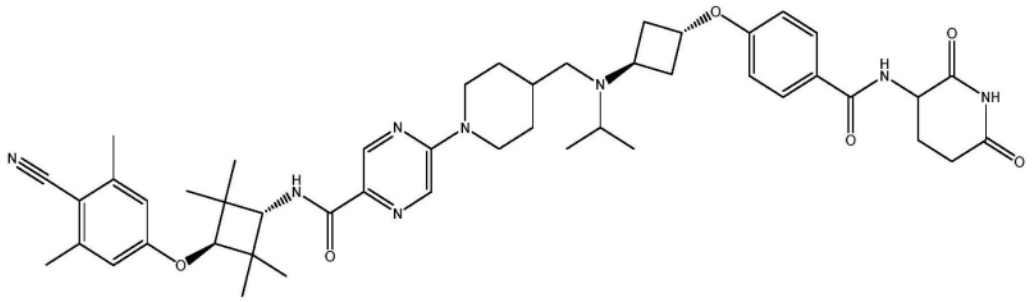
11



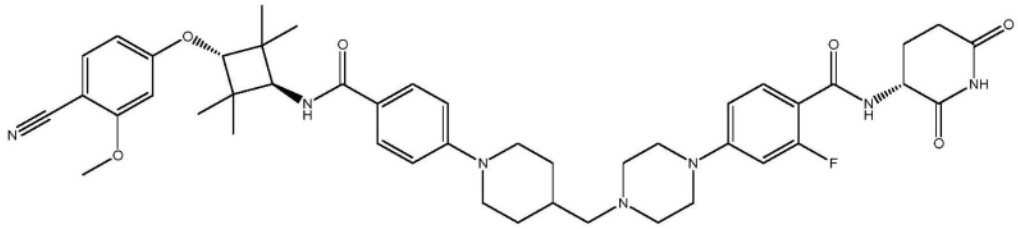
12



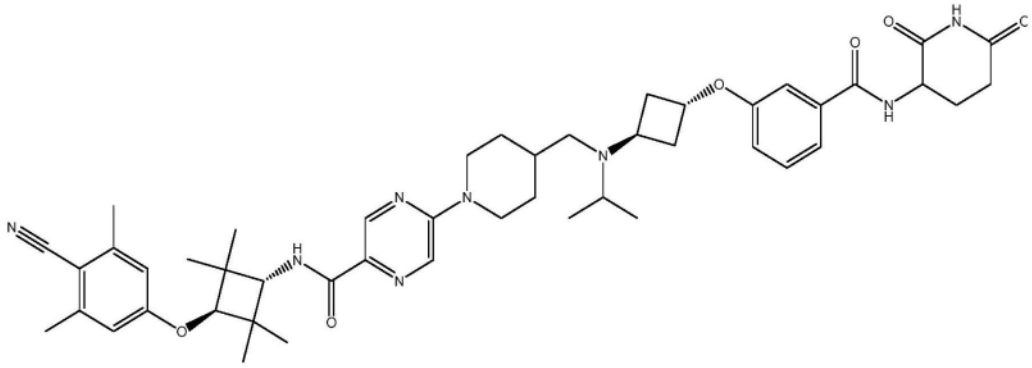
13



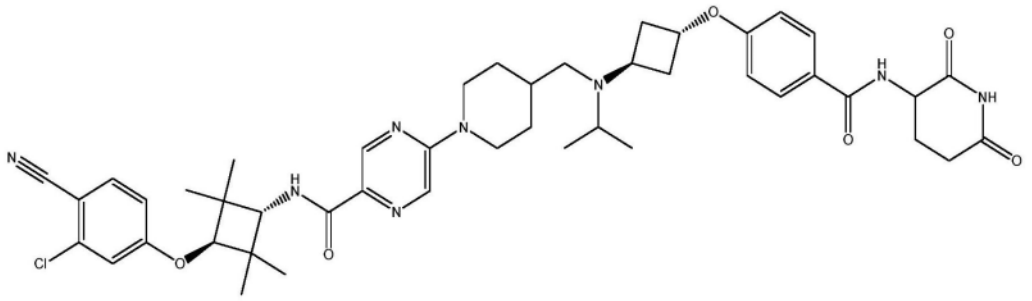
14



15

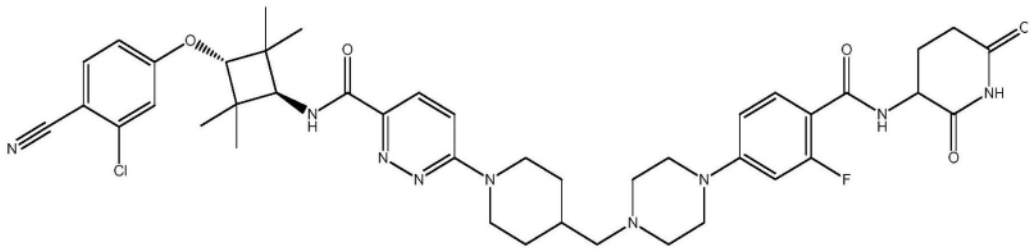


16

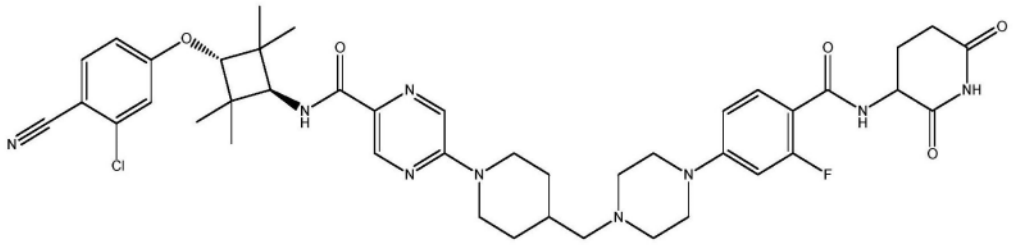


[0456]

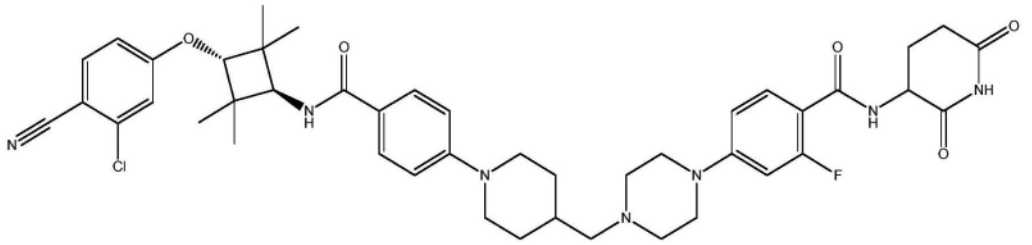
17

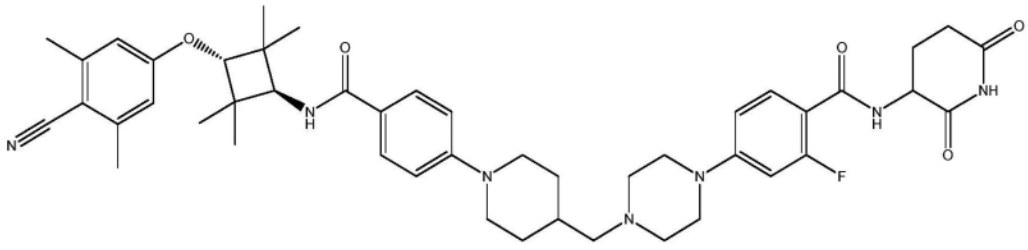


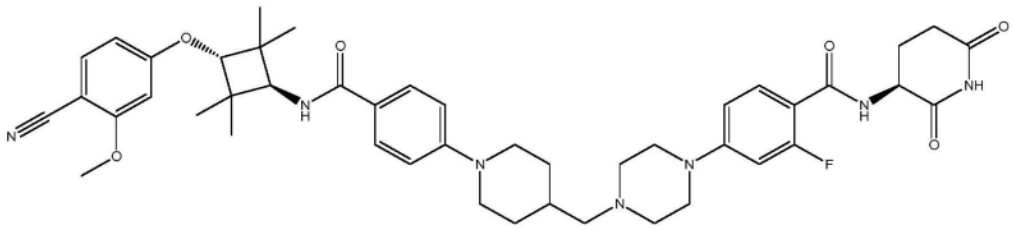
18

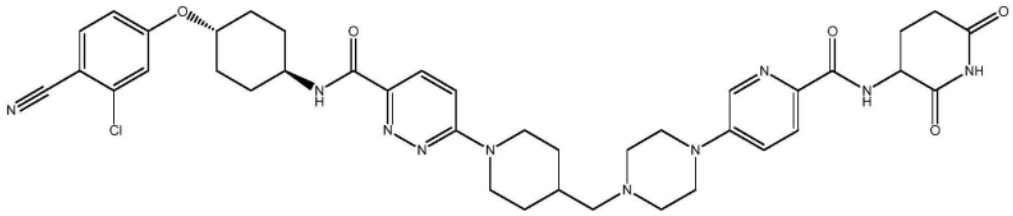


19

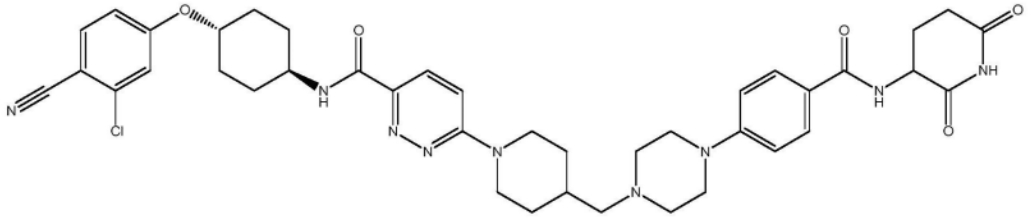


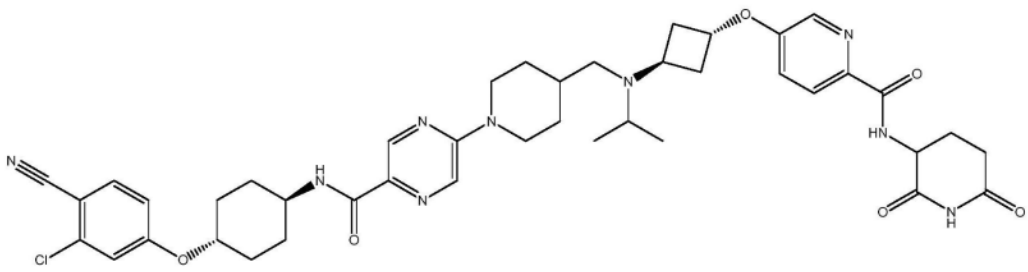
20 

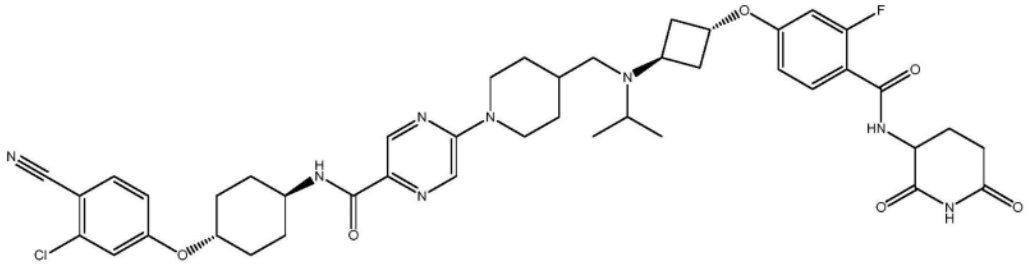
21 

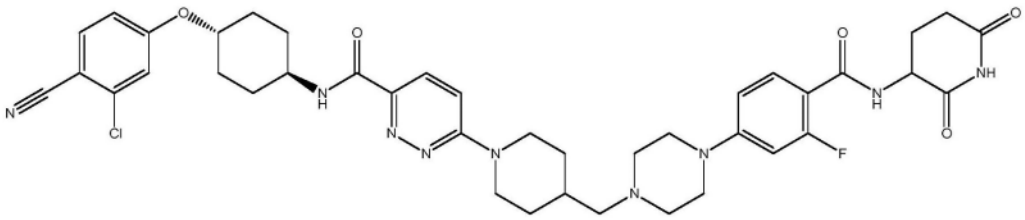
22 

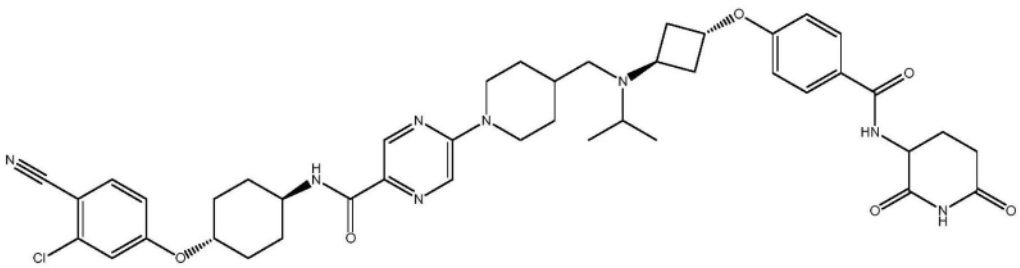
[0457]

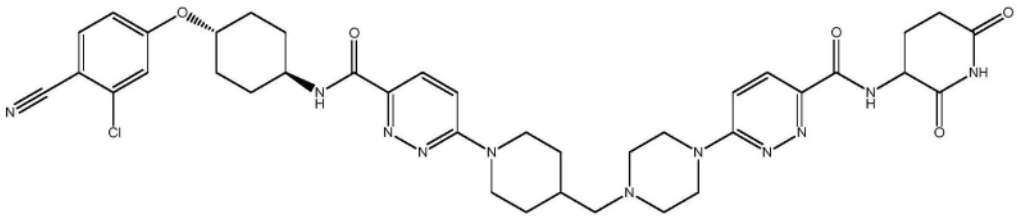
23 

24 

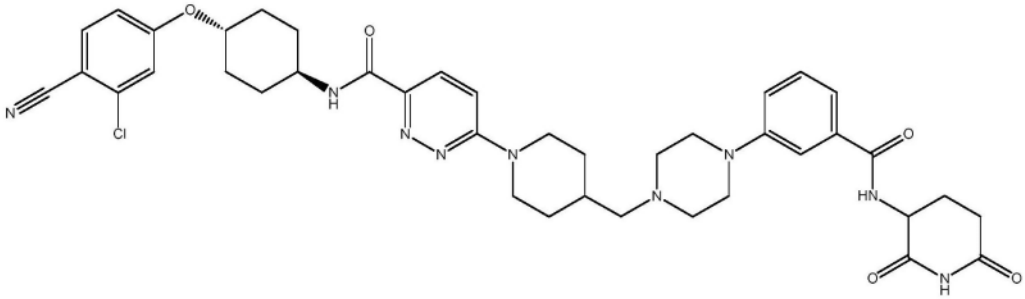
25 

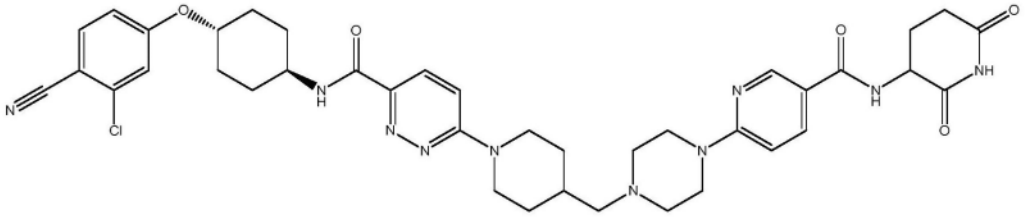
26 

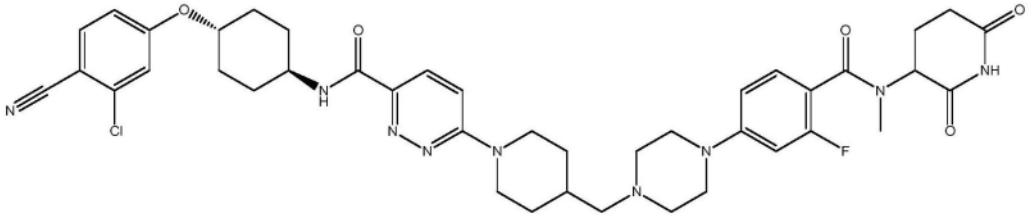
27 

28 

[0458]

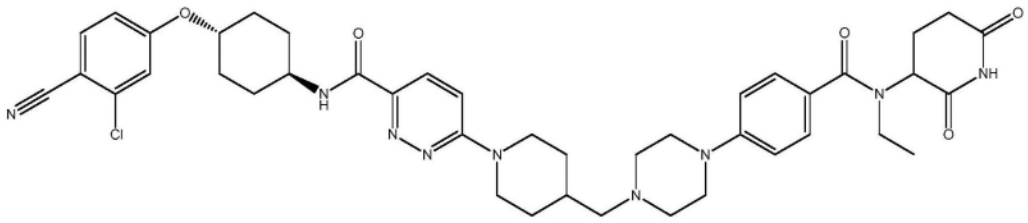
29 

30 

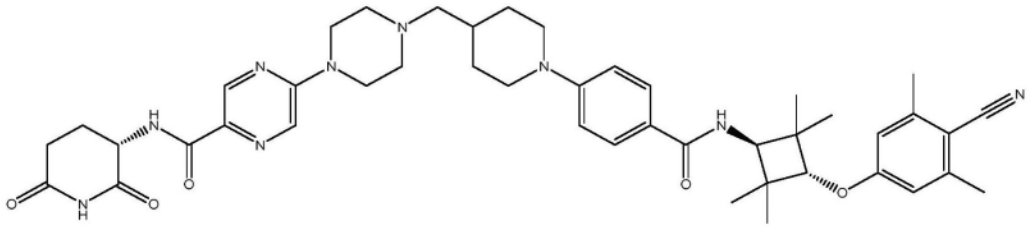
31 

[0459]

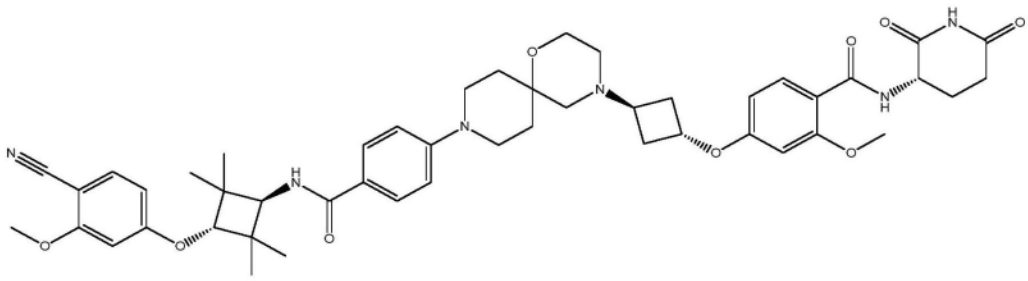
32



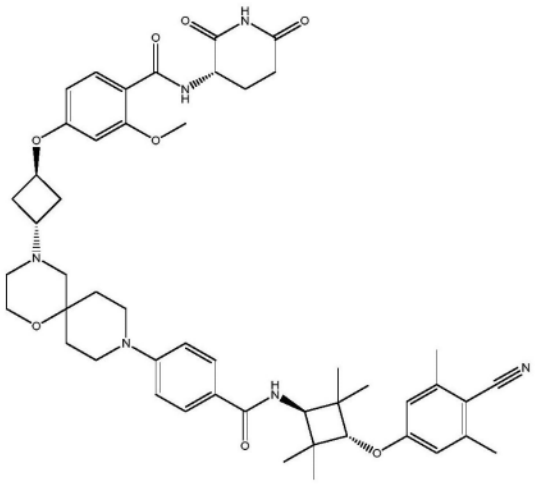
33



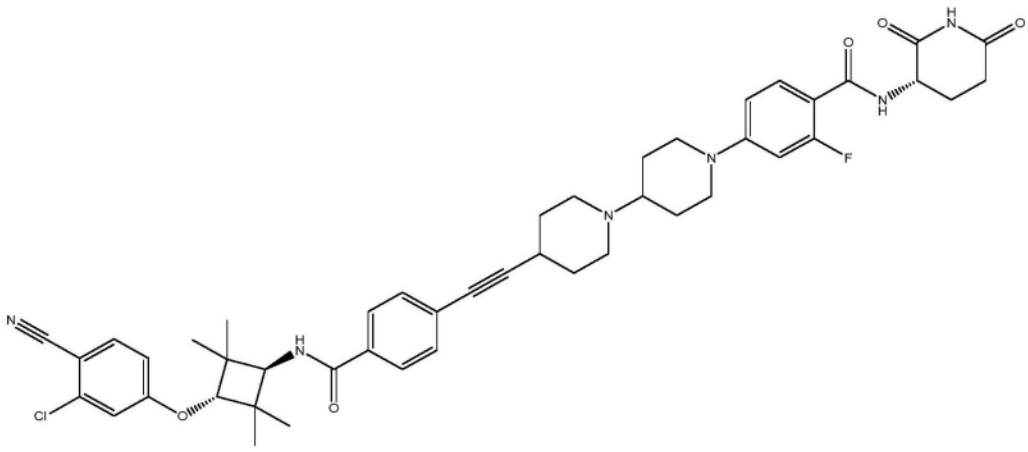
34



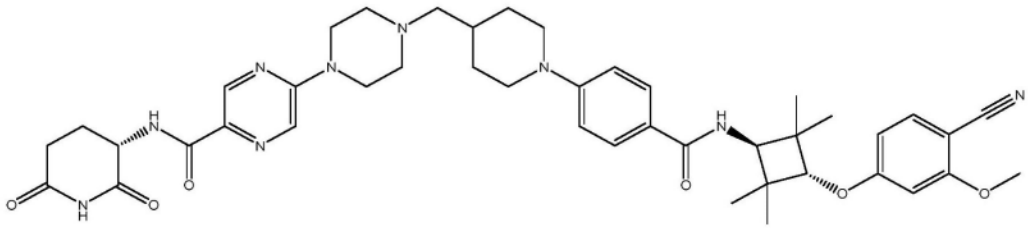
35



36

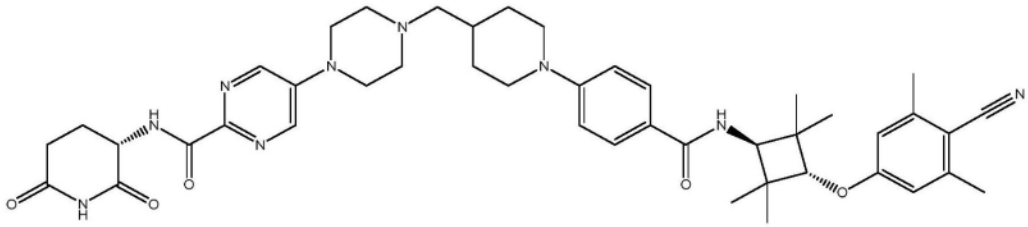


37

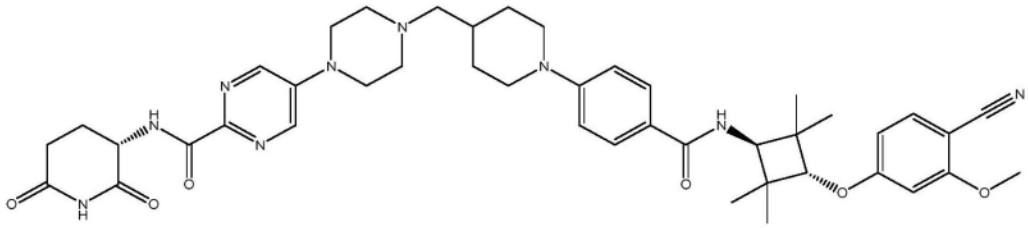


[0460]

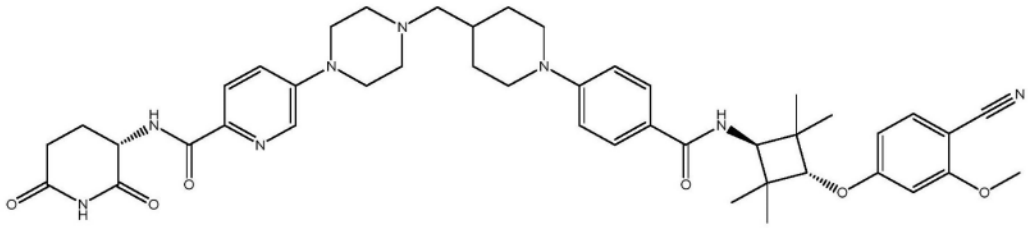
38



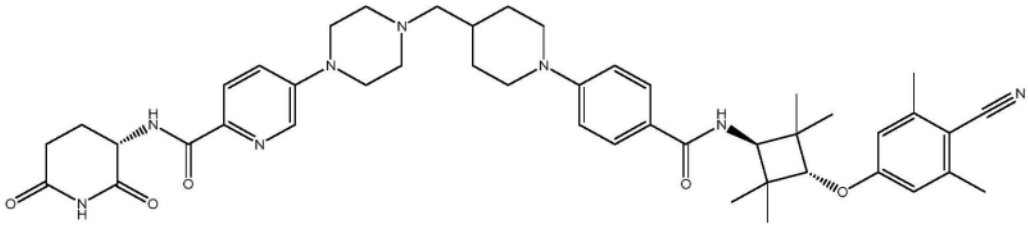
39



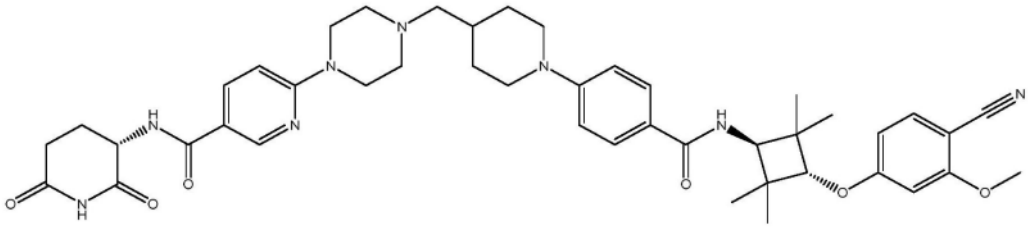
40



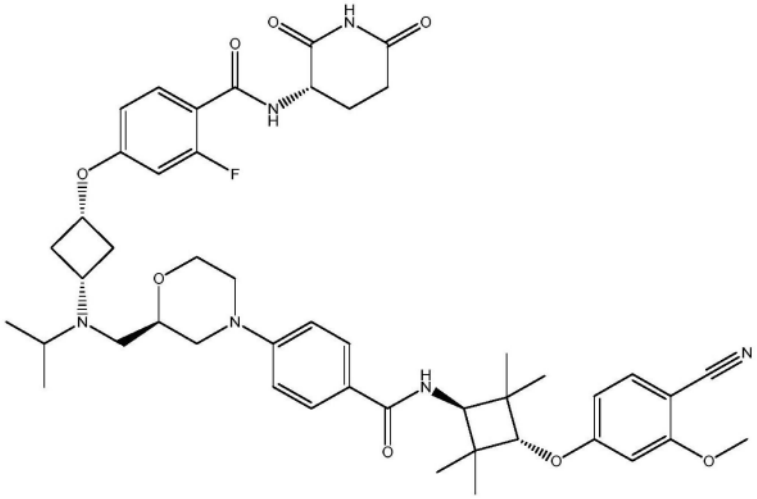
41



42

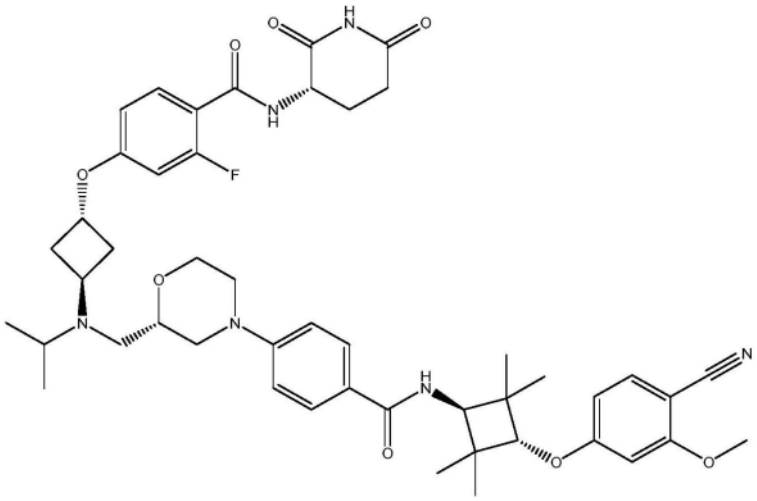


43



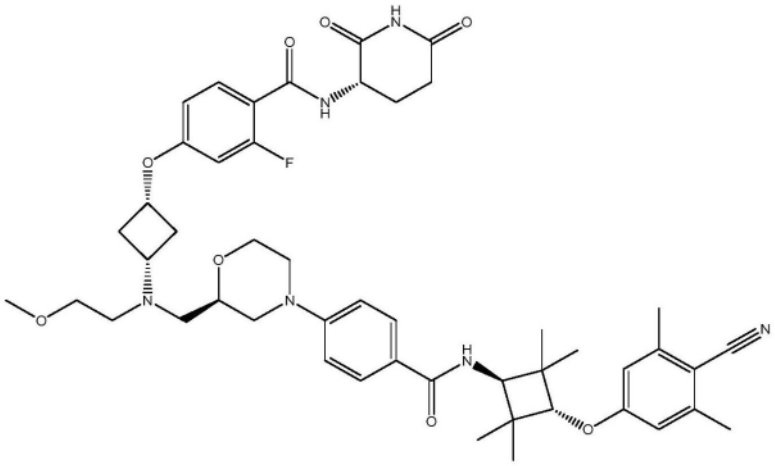
[0461]

44

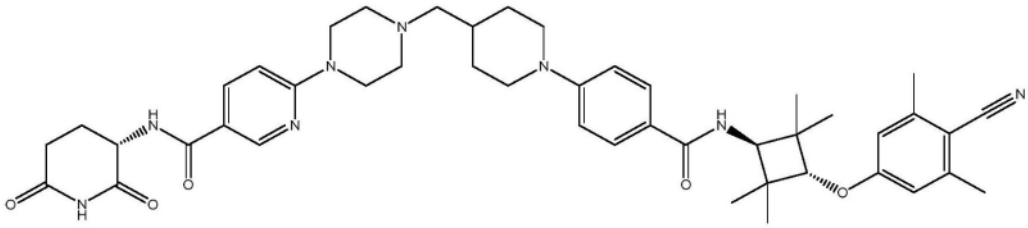


[0462]

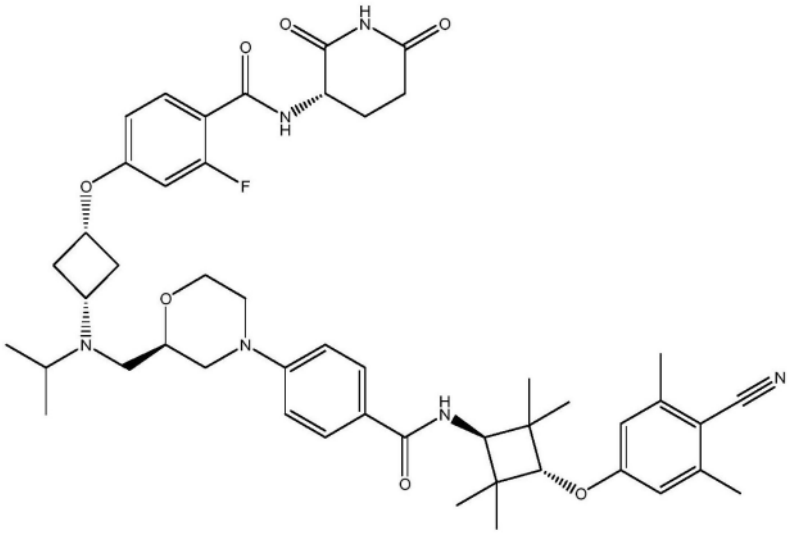
45



46

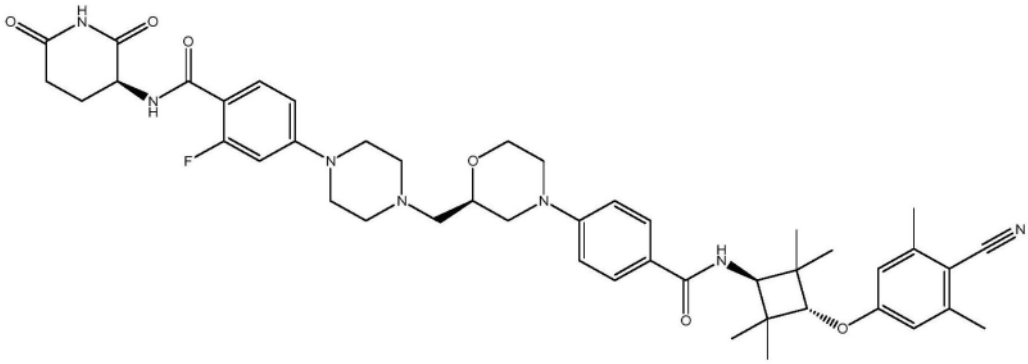


47

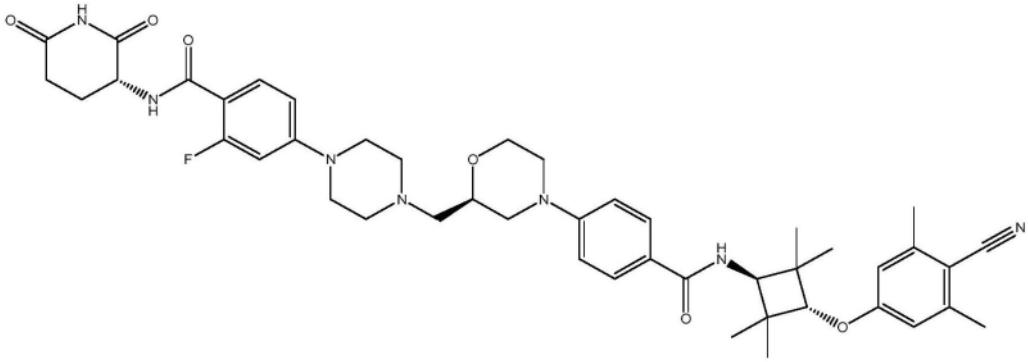


[0463]

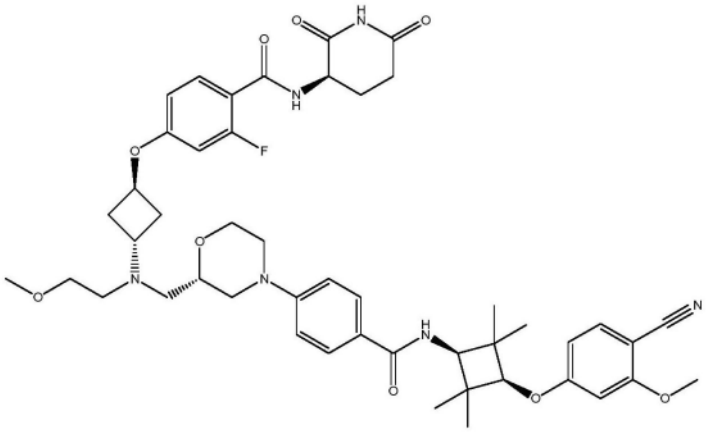
48



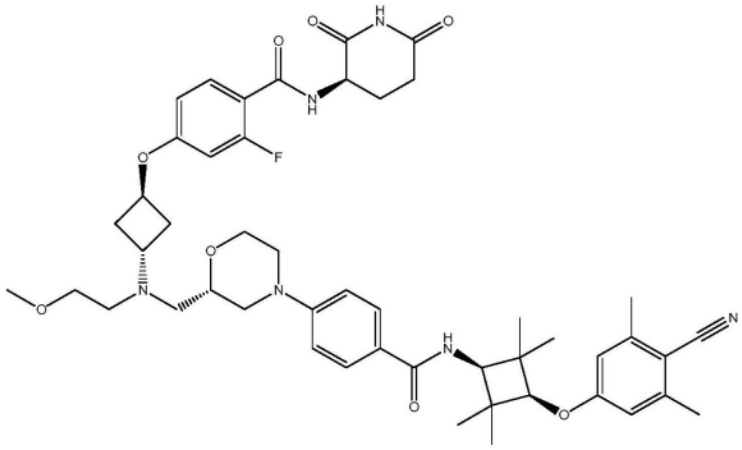
49



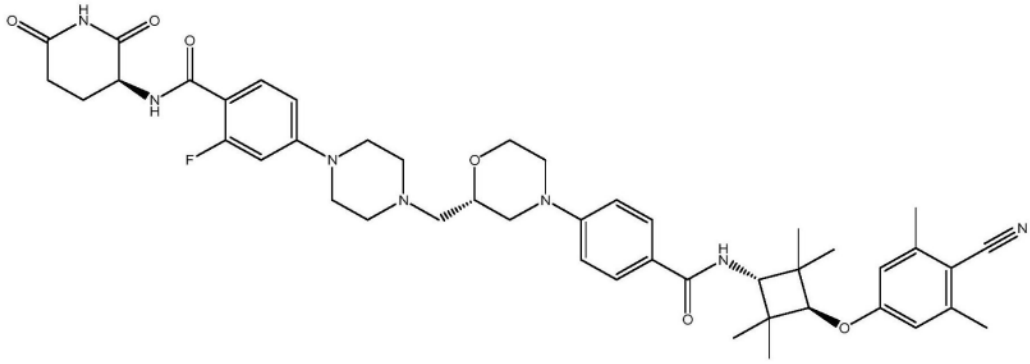
50



51

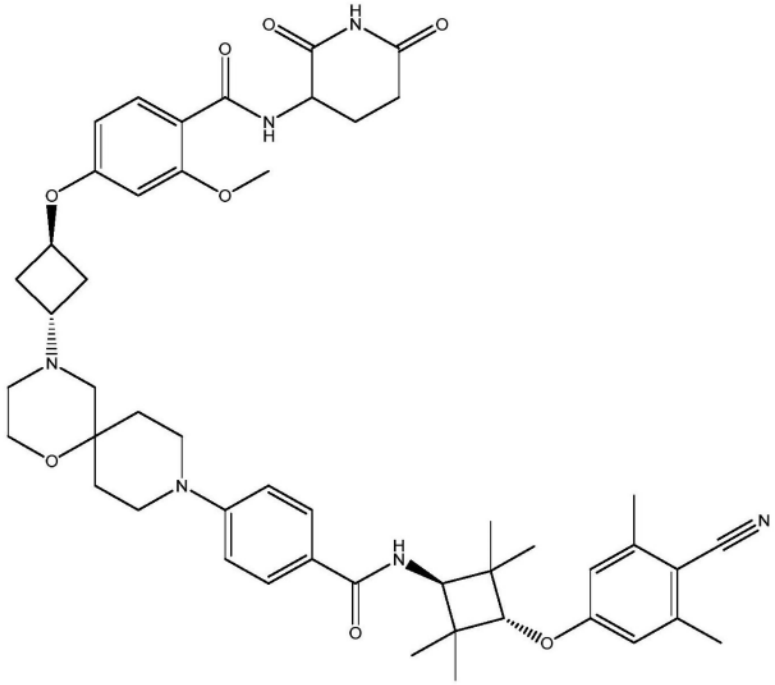


52

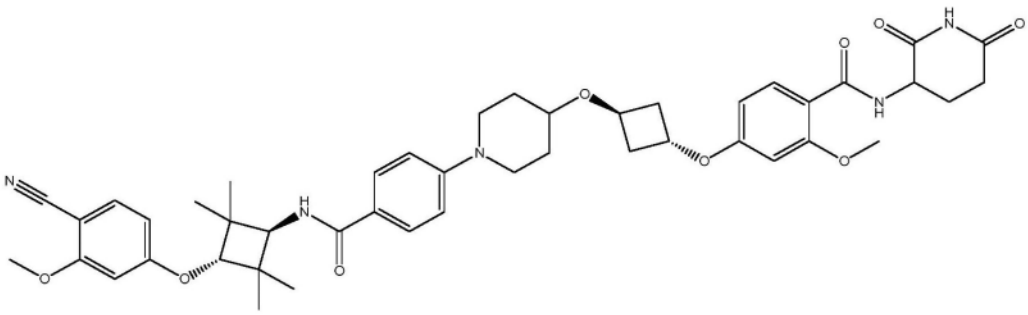


[0464]

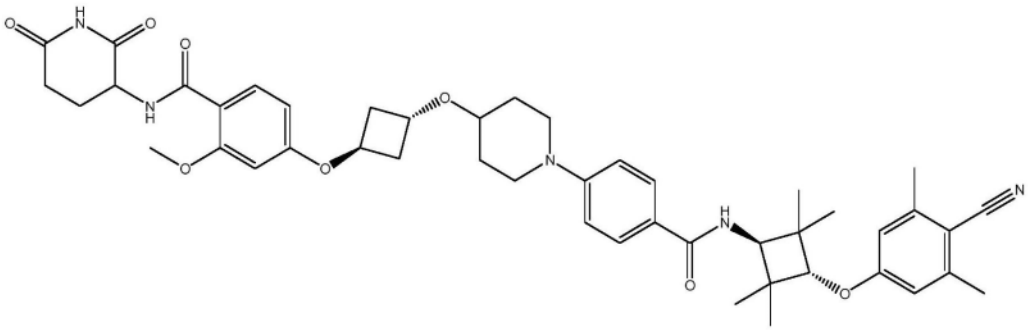
53



54

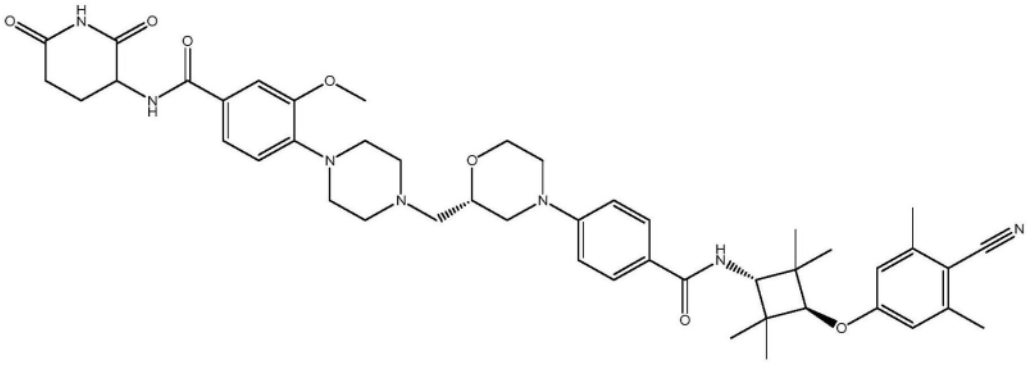


55

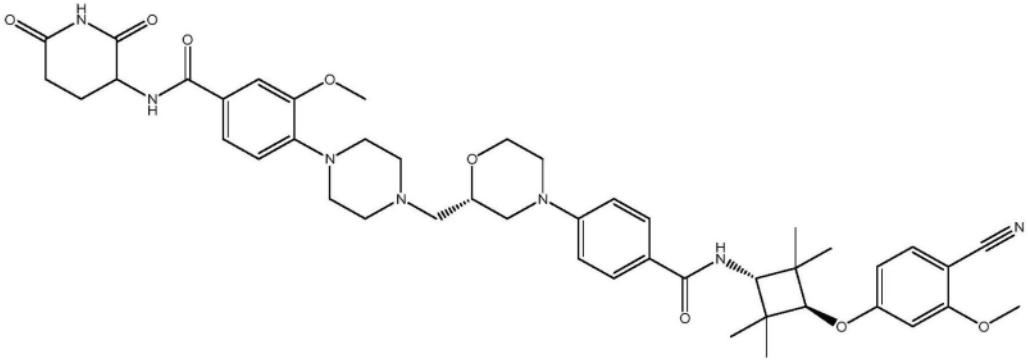


[0465]

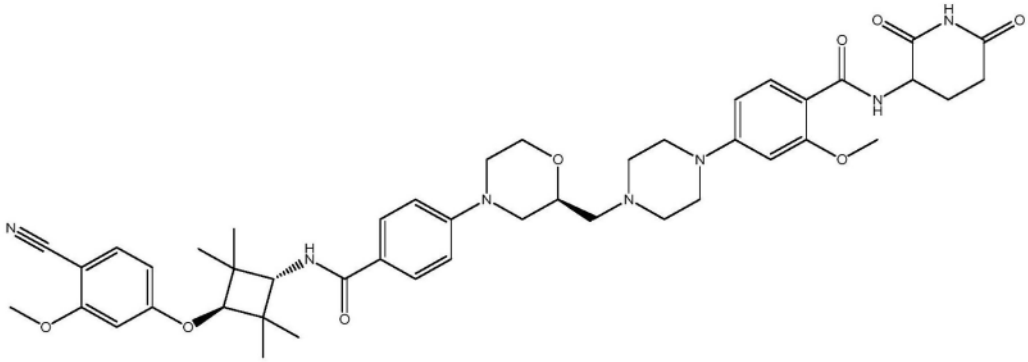
56



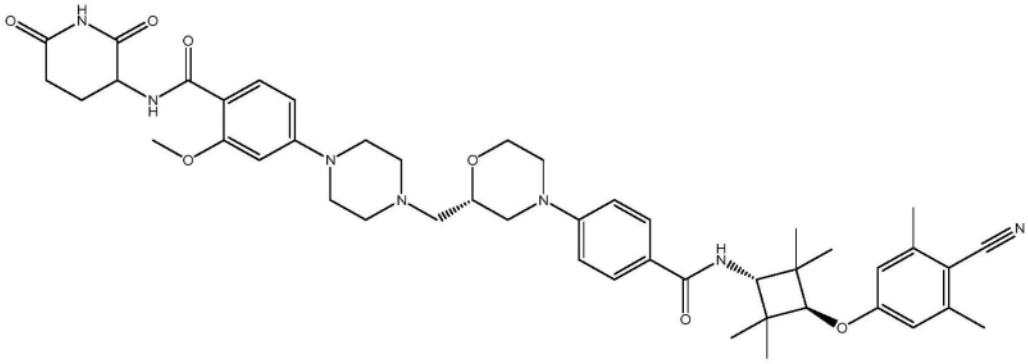
57



58

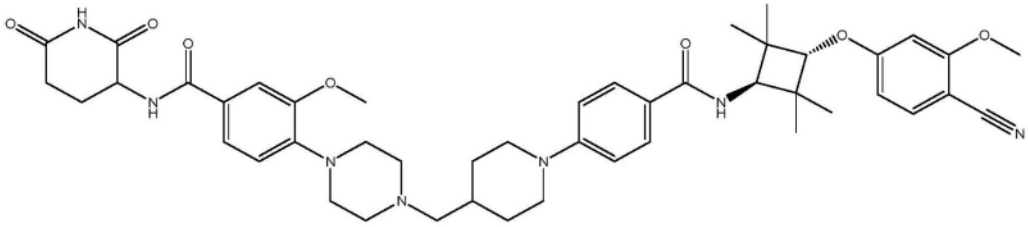


59

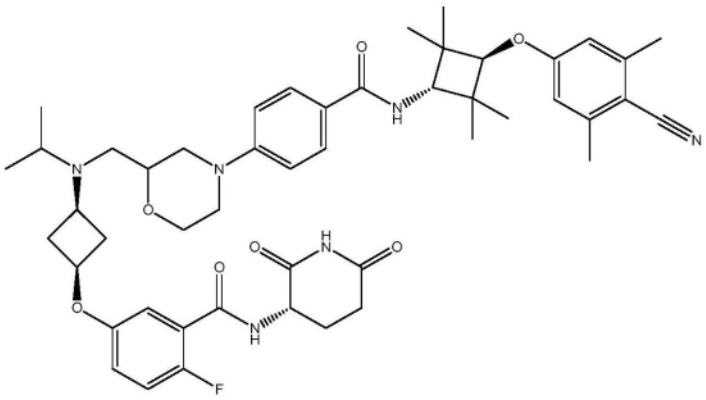


[0466]

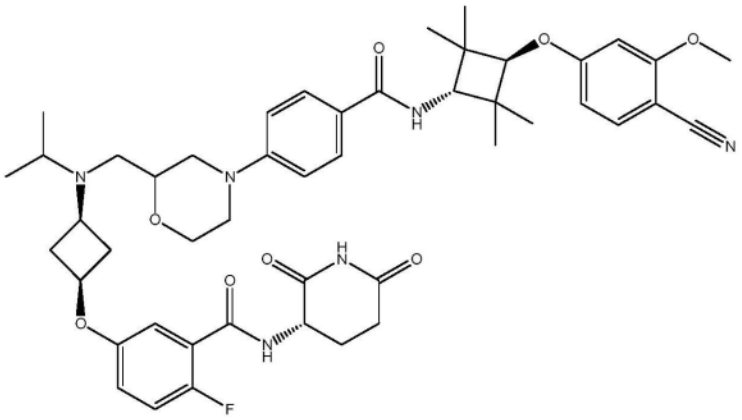
60



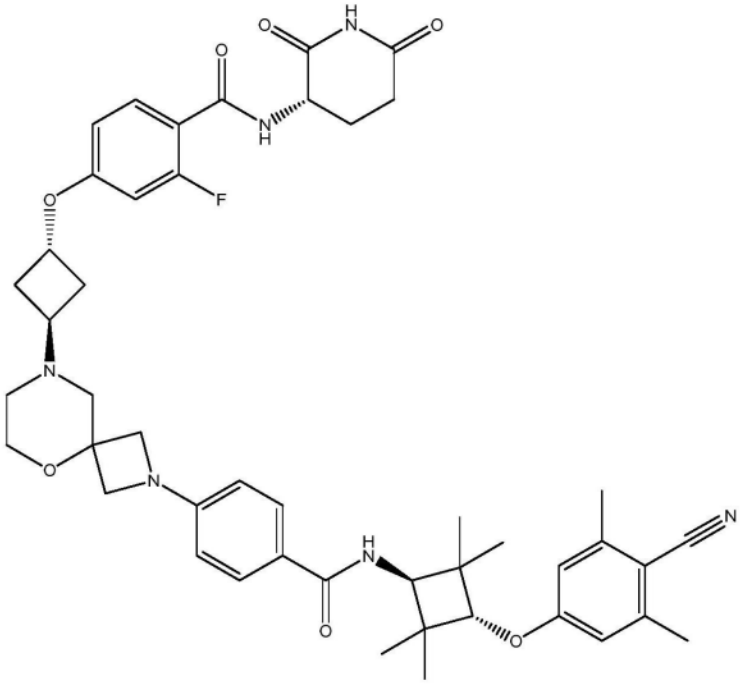
61



62

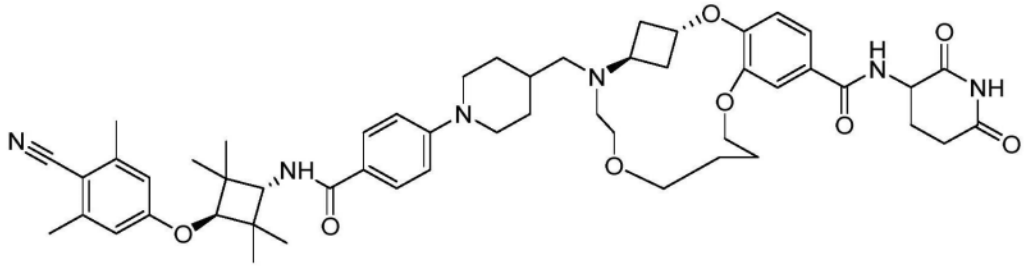


63

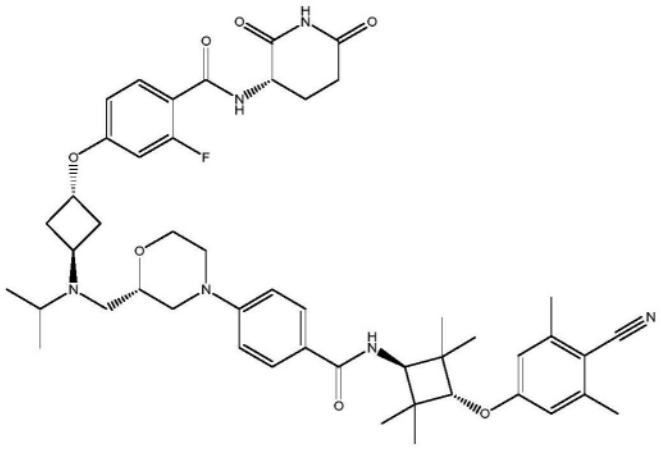


[0467]

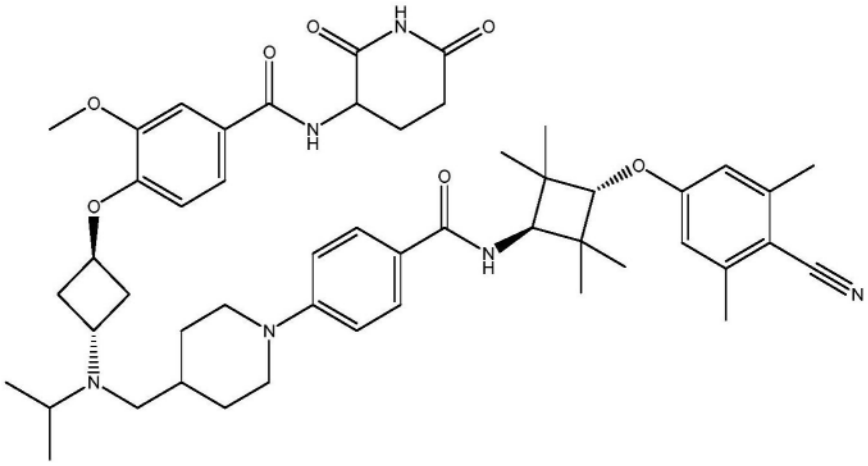
64



65

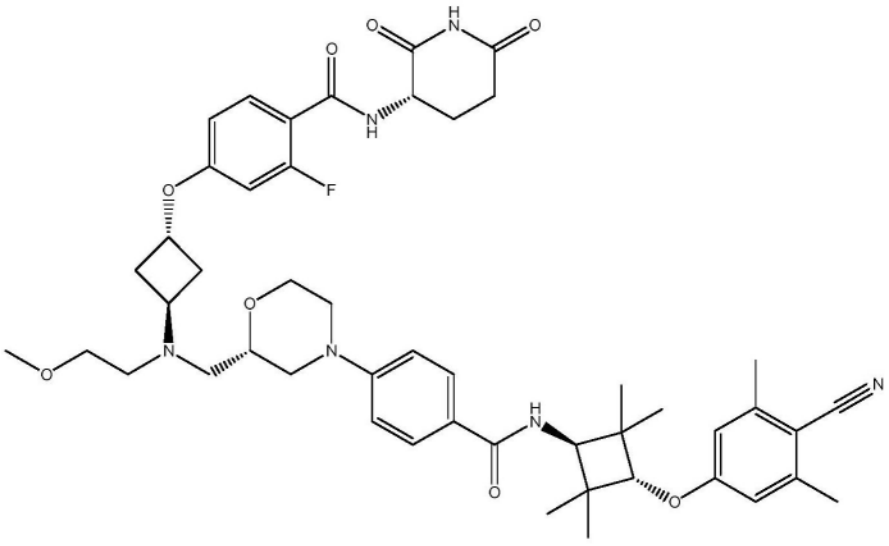


66

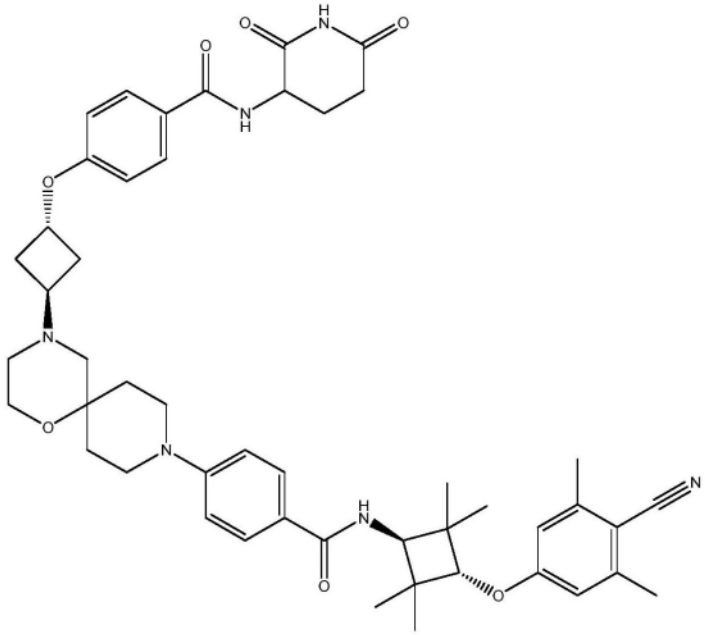


[0468]

67

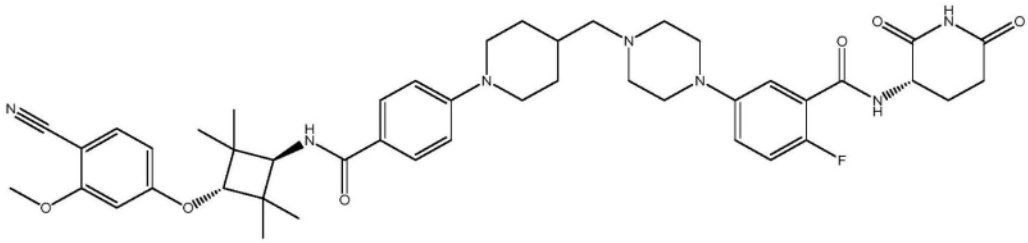


68

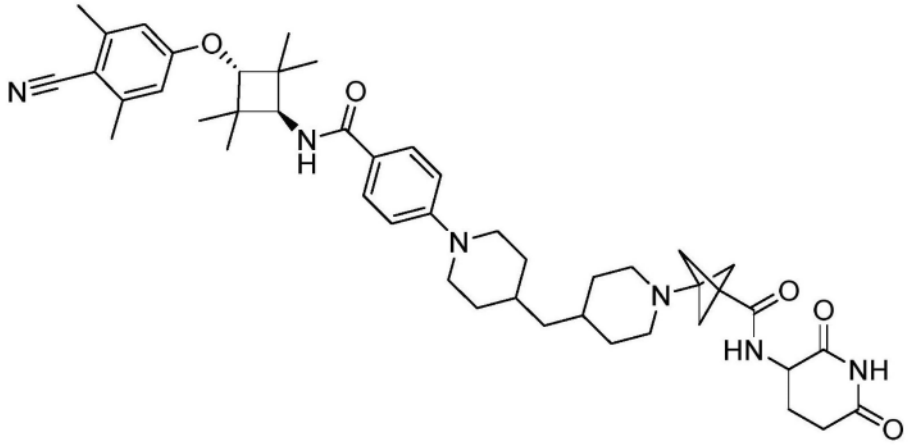


[0469]

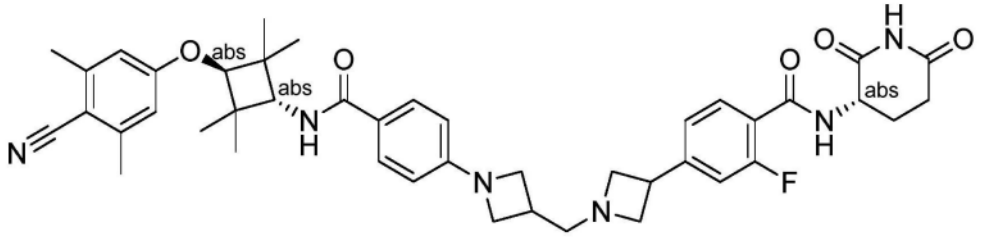
69



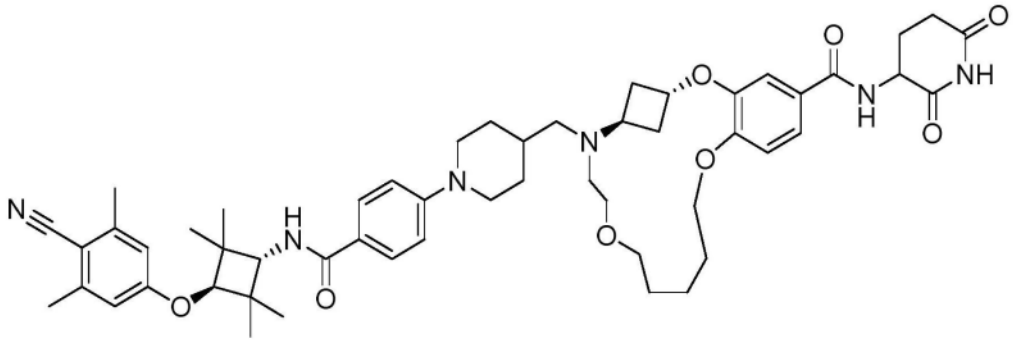
70



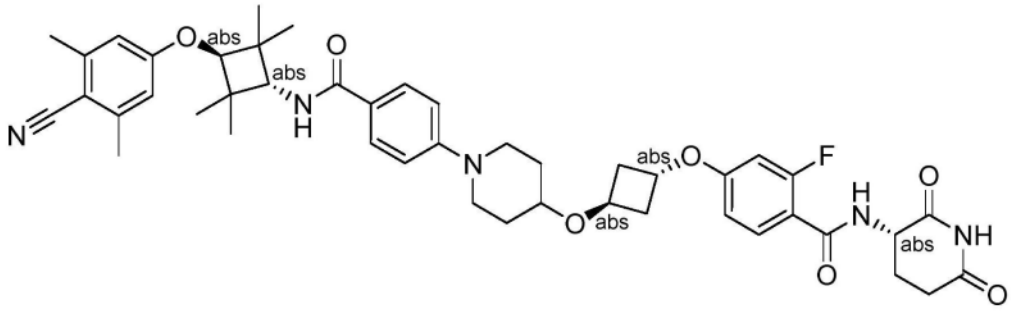
71



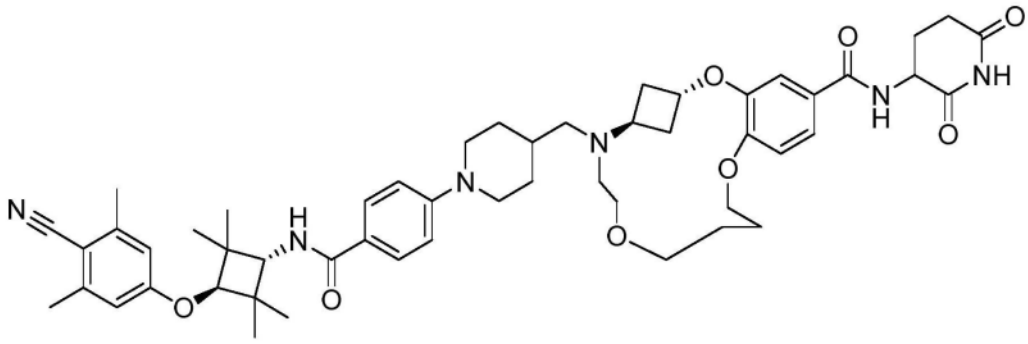
72



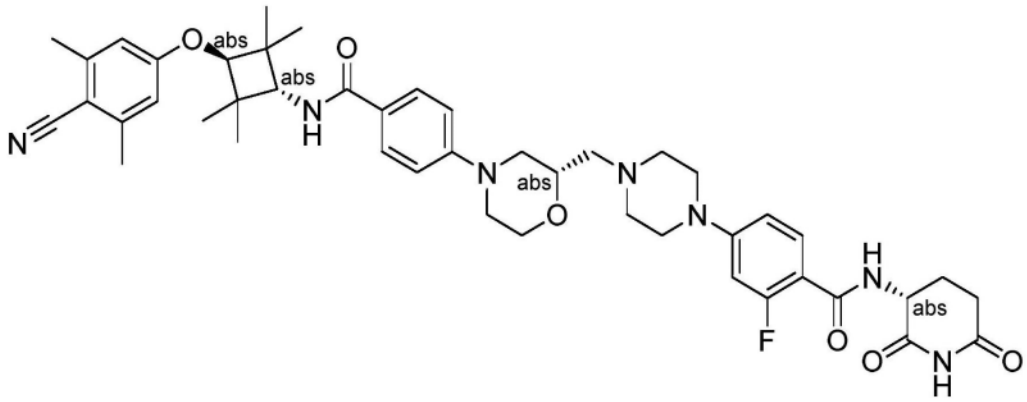
[0470] 73



74

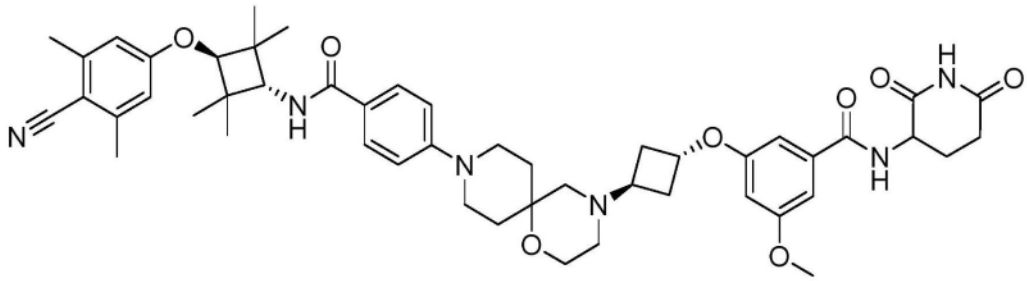


75



[0471]

76



[0472] 或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物或同位素衍生物。

[0473] 在一个方面,本申请涉及用本公开的化合物与另一种抗癌剂组合来治疗前列腺癌。在一个实施方案中,用本公开的化合物和另一种抗癌剂的组合治疗的前列腺癌是转移性前列腺癌。在一个实施方案中,用本公开的化合物和另一种抗癌剂的组合治疗的前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌或对去势具有抵抗性的前列腺癌。在一个实施方案中,用本公开的化合物和另一种抗癌剂的组合治疗的前列腺癌是转移性去势抵抗性前列腺癌。在一个实施方案中,另一种抗癌剂是阿比特龙、雌莫司汀、多西他赛、酮康唑、戈舍瑞林、组氨瑞林、曲普瑞林、布舍瑞林、环丙孕酮、氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、帕米膦酸盐、唑来膦酸盐或它们的药学上可接受的盐。在一个实施方案中,另一种抗癌剂是阿比特龙或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,另一种抗癌剂是醋酸阿比特龙。

[0474] 在一个方面,治疗癌症导致肿瘤大小的减小。肿瘤大小的减小也可以被称为“肿瘤消退”。优选地,治疗后,肿瘤大小相对于其治疗前的大小减小5%或更多;更优选地,肿瘤大小减小10%或更多;更优选地,减小20%或更多;更优选地,减小30%或更多;更优选地,减小40%或更多;甚至更优选地,减小50%或更多;并且最优选地,减小多于75%或更多。肿瘤大小可以通过任何可重现的测量手段来测量。在一个优选的方面中,肿瘤大小可以被测量为肿瘤的直径。

[0475] 在另一个方面中,治疗癌症导致肿瘤体积的减小。优选地,治疗后,肿瘤体积相对于其治疗前的体积减小5%或更多;更优选地,肿瘤体积减小10%或更多;更优选地,减小20%或更多;更优选地,减小30%或更多;更优选地,减小40%或更多;甚至更优选地,减小50%或更多;并且最优选地,减小多于75%或更多。肿瘤体积可以通过任何可重现的测量手段来测量。

[0476] 在另一个方面中,治疗癌症导致肿瘤数量的减少。优选地,治疗后,肿瘤数量相对于治疗前的数量减少5%或更多;更优选地,肿瘤数量减少10%或更多;更优选地,减少20%或更多;更优选地,减少30%或更多;更优选地,减少40%或更多;甚至更优选地,减少50%

或更多;并且最优选地,减少多于75%。肿瘤数量可以通过任何可重现的测量手段来测量。在一个优选的方面中,可以通过对裸眼可见的或在指定的放大率下可见的肿瘤进行计数来测量肿瘤数量。在一个优选的方面中,指定的放大率为2x、3x、4x、5x、10x或50x。

[0477] 在另一个方面中,治疗癌症导致远离原发性肿瘤部位的其他组织或器官中的转移性病灶的数量减少。优选地,治疗后,转移性病灶的数量相对于治疗前的数量减少5%或更多;更优选地,转移性病灶数量减少10%或更多;更优选地,减少20%或更多;更优选地,减少30%或更多;更优选地,减少40%或更多;甚至更优选地,减少50%或更多;并且最优选地,减少多于75%。转移性病灶数量可以通过任何可重现的测量手段来测量。在一个优选的方面中,可以通过对裸眼可见的或在指定的放大率下可见的转移性病灶进行计数来测量转移性病灶的数量。在一个优选的方面中,指定的放大率为2x、3x、4x、5x、10x或50x。

[0478] 在另一个方面中,与仅接受载体的群体相比,治疗癌症导致经治疗的受试者群体的平均存活时间增加。优选地,平均存活时间增加超过30天;更优选地,超过60天;更优选地,超过90天;并且最优选地,超过120天。群体的平均存活时间的增加可以通过任何可重现的手段来测量。在一个优选的方面,可以测量群体的平均存活时间的增加,例如,通过计算群体在用本公开的活性剂或化合物的初始治疗后的平均存活时间。在另一个优选的方面,还可以测量群体的平均存活时间的增加,例如,通过计算群体在用本公开的活性剂或化合物的第一轮治疗完成后的平均存活时间。

[0479] 在另一个方面中,与未经治疗的受试者的群体相比,治疗癌症导致经治疗的受试者群体的平均存活时间增加。优选地,平均存活时间增加超过30天;更优选地,超过60天;更优选地,超过90天;并且最优选地,超过120天。群体的平均存活时间的增加可以通过任何可重现的手段来测量。在一个优选的方面,可以测量群体的平均存活时间的增加,通过计算群体在用本公开的活性剂或化合物的初始治疗后的平均存活时间。在另一个优选的方面,可以测量群体的平均存活时间的增加,通过计算群体在用本公开的化合物的第一轮治疗完成后的平均存活时间。

[0480] 在另一个方面中,治疗癌症导致肿瘤生长速率的降低。优选地,治疗后,肿瘤生长速率相对于治疗前的生长速率减少至少5%;更优选地,肿瘤生长速率减少至少10%;更优选地,减少至少20%;更优选地,减少至少30%;更优选地,减少至少40%;更优选地,减少至少50%;甚至更优选地,减少至少50%;并且最优选地,减少至少75%。肿瘤生长速率可以通过任何可重现的测量手段来测量。在一个优选的方面中,根据每单位时间的肿瘤直径的变化来测量肿瘤生长速率。

[0481] 在另一个方面中,治疗癌症导致肿瘤再生长的减少。优选地,治疗后,肿瘤再生长少于5%;更优选地,肿瘤再生长少于10%;更优选地,少于20%;更优选地,少于30%;更优选地,少于40%;更优选地,少于50%;甚至更优选地,少于50%;并且最优选地,少于75%。肿瘤再生长可以通过任何可重现的测量手段来测量。在一个优选的方面,通过在治疗后的先前肿瘤收缩之后测量肿瘤直径的增加来测量肿瘤再生长。在另一个优选的方面中,肿瘤再生长的减少由治疗停止后肿瘤再发生的失败来指示。

[0482] 用于本文所述的任何方法和用途的本公开的化合物的剂量取决于接受受试者的药剂、年龄、体重和临床状况,以及实施疗法的临床医生或从业者的经验和判断,以及影响所选剂量的其他因素。

[0483] 本公开的化合物的治疗有效量可以在一天内施用一次或多次,持续最多30天或更多天,然后不施用化合物1天或更多天。这种类型的治疗排程,即连续几天施用本公开的化合物,然后连续几天不施用化合物,可以称为治疗周期。治疗周期可以根据需要重复多次以达到预期效果。

[0484] 在一个实施方案中,本公开的化合物的治疗有效量为0.01、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1,1.5,2,2.5,3,3.5,4,4.5,5,5.5,6,6.5,7,7.5,8,8.5,9,9.5,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,105,110,115,120,125,130,135,140,145,150,155,160,165,170,175,180,185,190,195,200,205,210,215,220,225,230,235,240,245,250,255,260,265,270,275,280,285,290,295,300,305,310,315,320,325,330,335,340,345,350,355,360,365,370,375,380,385,390,395,400,405,410,415,420,425,430,435,440,445,450,455,460,465,470,475,480,485,490,495,500,505,510,515,520,525,530,535,540,545,550,555,560,565,570,575,580,585,590,595,600,605,610,615,620,625,630,635,640,645,650,655,660,665,670,675,680,685,690,695,700,705,710,715,720,725,730,735,740,745,750,755,760,765,770,775,780,785,790,795,800,805,810,815,820,825,830,835,840,845,850,855,860,865,870,875,880,885,890,895,900,905,910,915,920,925,930,935,940,945,950,955,960,965,970,975,980,985,990,995或1,000mg,每天施用一次、两次、三次、四次或更多次,持续一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、二十、二十五、三十个连续天,或者以单剂量或分剂量每天施用一次、两次、三次、四次或更多次,持续2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或更长时间。

[0485] 在一个实施方案中,本公开的化合物的治疗有效量为约10至约40mg、约20至约50mg、约30至约60mg、约40至约70mg、约50至约80mg、约60至约90mg、约70至约100mg、约80至约110mg、约90至约120mg、约100至约130mg、约110至约140mg、约120至约150mg、约130至约160mg、约140至约170mg、约150至约180mg、约160至约190mg、约170至约200mg、约180至约210mg、约190至约220mg、约200至约230mg、约210至约240mg、约220至约250mg、约230至约260mg、约240至约270mg、约250至约280mg、约260至约290mg、约270至约300mg、约280至约310mg、约290至约320mg、约300至约330mg、约310至约340mg、约320至约350mg、约330至约360mg、约340至约370mg、约350至约380mg、约360至约390mg、约370至约400mg、约380至约410mg、约390至约420mg、约400至约430mg、约410至约440mg、约420至约450mg、约430至约460mg、约440至约470mg、约450至约480mg、约460至约490mg、约470至约500mg、约480至约510mg、约490至约520mg、约500至约530mg、约510至约540mg、约520至约550mg、约530至约560mg、约540至约570mg、约550至约580mg、约560至约590mg、约570至约600mg、约580至约610mg、约590至约620mg、约600至约630mg、约610至约640mg、约620至约650mg、约630至约660mg、约640至约670mg、约650至约680mg、约660至约690mg、约670至约700mg、约680至约710mg、约690至约720mg、约700至约730mg、约710至约740mg、约720至约750mg、约730至约760mg、约740至约770mg、约750至约780mg、约760至约790mg、约770至约800mg、约780至约

810mg、约790至约820mg、约800至约830mg、约810至约840mg、约820至约850mg、约830至约860mg、约840至约870mg、约850至约880mg、约860至约890mg、约870至约900mg、约880至约910mg、约890至约920mg、约900至约930mg、约910至约940mg、约920至约950mg、约930至约960mg、约940至约970mg、约950至约980mg、约960至约990mg、或约970至约1,000mg,以单剂量或分剂量每天施用一次、两次、三次、四次或更多次(所述剂量可以根据患者的体重(kg)、体表面积(m^2)和/或年龄(岁)进行调整)。

[0486] 在一个实施方案中,本公开的化合物的治疗有效量为约70mg至约1000mg,以单剂量或分剂量每天施用一次、两次、三次、四次或更多次(所述剂量可以根据患者的体重(kg)、体表面积(m^2)和/或年龄(岁)进行调整)。

[0487] 在一个实施方案中,本公开的化合物的治疗有效量为约70mg、105mg、140mg、175mg、210mg、245mg、280mg、315mg、350mg、385mg、420mg、455mg、490mg、525mg、560mg、595mg、630mg、665mg、或700mg,以单剂量或分剂量每天施用一次、两次、三次、四次或更多次(所述剂量可以根据患者的体重(kg)、体表面积(m^2)和/或年龄(岁)进行调整)。

[0488] 本公开的化合物的治疗有效量也可以在每天约0.01mg/kg至每天约100mg/kg的范围内。在一个方面,本公开的化合物的治疗有效量可以在每天约0.05mg/kg至每天约10mg/kg的范围内。在一个方面,本公开的化合物的治疗有效量可以在每天约0.075mg/kg至每天约5mg/kg的范围内。在一个方面,本公开的化合物的治疗有效量可以在每天约0.10mg/kg至每天约1mg/kg的范围内。在一个方面,本公开的化合物的治疗有效量可以在每天约0.20mg/kg至每天约0.70mg/kg的范围内。

[0489] 在一个实施方案中,本公开的化合物的治疗有效量为每天约0.10mg/kg、每天约0.15mg/kg、每天约0.20mg/kg、每天约0.25mg/kg、每天约0.30mg/kg、每天约0.35mg/kg、每天约0.40mg/kg、每天约0.45mg/kg、每天约0.50mg/kg、每天约0.55mg/kg、每天约0.60mg/kg、每天约0.65mg/kg、每天约0.70mg/kg、每天约0.75mg/kg、每天约0.80mg/kg、每天约0.85mg/kg、每天约0.90mg/kg、每天约0.95mg/kg、或每天约1.00mg/kg。

[0490] 在一个实施方案中,本公开的化合物的治疗有效量为每天约1.05mg/kg、每天约1.10mg/kg、每天约1.15mg/kg、每天约1.20mg/kg、每天约1.25mg/kg、每天约1.30mg/kg、每天约1.35mg/kg、每天约1.40mg/kg、每天约1.45mg/kg、每天约1.50mg/kg、每天约1.55mg/kg、每天约1.60mg/kg、每天约1.65mg/kg、每天约1.70mg/kg、每天约1.75mg/kg、每天约1.80mg/kg、每天约1.85mg/kg、每天约1.90mg/kg、每天约1.95mg/kg、或每天约2.00mg/kg。

[0491] 在一个实施方案中,本公开的化合物的治疗有效量为每天约2mg/kg、每天约2.5mg/kg、每天约3mg/kg、每天约3.5mg/kg、每天约4mg/kg、每天约4.5mg/kg、每天约5mg/kg、每天约5.5mg/kg、每天约6mg/kg、每天约6.5mg/kg、每天约7mg/kg、每天约7.5mg/kg、每天约8.0mg/kg、每天约8.5mg/kg、每天约9.0mg/kg、每天约9.5mg/kg、或每天约10mg/kg。

[0492] 在一个实施方案中,本公开的化合物的治疗有效量每天施用于受试者一次。在一个实施方案中,本公开的化合物的该日剂量可以一次性施用于受试者。在一个实施方案中,本公开的化合物的该日剂量可以分两部分(即,分剂量)施用于受试者。在一个实施方案中,本公开的化合物的该日剂量可以以三个分剂量施用于受试者。在一个实施方案中,本公开的化合物的该日剂量可以以四个分剂量施用于受试者。在一个实施方案中,本公开的化合物的该日剂量可以以五个或更多个分剂量施用于受试者。在一个实施方案中,这些部分或

分剂量在一天中以规则的间隔施用于受试者,例如每12小时、每8小时、每6小时、每5小时、每4小时等。

[0493] 本公开的化合物的治疗有效量最初可以在细胞培养测定或动物模型(通常大鼠、小鼠、兔、狗或猪)中估算。动物模型还可以用于确定适当的浓度范围和施用途径。然后,此类信息可以用于确定对于在人体中施用有用的剂量和途径。治疗/预防功效和毒性可以通过细胞培养物或实验动物中的标准制药程序来确定,例如,ED50(在50%的群体中治疗有效的剂量)和LD50(对50%的群体致死的剂量)。在毒性作用和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,并且其可以表示为比LD50/ED50。展现出大的治疗指数的药物组合物是优选的。剂量可以在此范围内变化,这取决于所采用的剂型、患者的敏感性和施用途径。

[0494] 调整剂量和施用以提供足够水平的本公开的化合物或维持所期望的效果。可以考虑的因素包含疾病状态的严重程度、受试者的一般健康状况、受试者的年龄、体重和性别、饮食、施用的时间和频率、药物组合、反应敏感性,以及对疗法的耐受性/响应。根据特定制剂的半衰期和清除率,长效药物组合物可以每3至4天施用、每周施用、每两周施用一次或每月施用一次。

[0495] 在一个实施方案中,对于用本公开的化合物和另一种抗癌剂的组合来治疗前列腺癌的方法,本文描述了本公开的化合物的治疗有效量,并且抗癌剂的治疗有效量为0.01、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1,1.5,2,2.5,3,3.5,4,4.5,5,5.5,6,6.5,7,7.5,8,8.5,9,9.5,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,105,110,115,120,125,130,135,140,145,150,155,160,165,170,175,180,185,190,195,200,205,210,215,220,225,230,235,240,245,250,255,260,265,270,275,280,285,290,295,300,305,310,315,320,325,330,335,340,345,350,355,360,365,370,375,380,385,390,395,400,405,410,415,420,425,430,435,440,445,450,455,460,465,470,475,480,485,490,495,500,505,510,515,520,525,530,535,540,545,550,555,560,565,570,575,580,585,590,595,600,605,610,615,620,625,630,635,640,645,650,655,660,665,670,675,680,685,690,695,700,705,710,715,720,725,730,735,740,745,750,755,760,765,770,775,780,785,790,795,800,805,810,815,820,825,830,835,840,845,850,855,860,865,870,875,880,885,890,895,900,905,910,915,920,925,930,935,940,945,950,955,960,965,970,975,980,985,990,995或1,000mg,每天施用一次、两次、三次、四次或更多次,持续一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、或三十个连续天,或者以单剂量或分剂量每天施用一次、两次、三次、四次或更多次,持续2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或更长时间。

[0496] 在一个实施方案中,对于用本公开的化合物和阿比特龙或其药学上可接受的盐的组合来治疗前列腺癌的方法,本文描述了本公开的化合物的治疗有效量,并且阿比特龙或其药学上可接受的盐的治疗有效量为0.01、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1,1.5,2,2.5,3,3.5,4,4.5,5,5.5,6,6.5,7,7.5,8,8.5,9,9.5,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,

41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,105,110,115,120,125,130,135,140,145,150,155,160,165,170,175,180,185,190,195,200,205,210,215,220,225,230,235,240,245,250,255,260,265,270,275,280,285,290,295,300,305,310,315,320,325,330,335,340,345,350,355,360,365,370,375,380,385,390,395,400,405,410,415,420,425,430,435,440,445,450,455,460,465,470,475,480,485,490,495,500,505,510,515,520,525,530,535,540,545,550,555,560,565,570,575,580,585,590,595,600,605,610,615,620,625,630,635,640,645,650,655,660,665,670,675,680,685,690,695,700,705,710,715,720,725,730,735,740,745,750,755,760,765,770,775,780,785,790,795,800,805,810,815,820,825,830,835,840,845,850,855,860,865,870,875,880,885,890,895,900,905,910,915,920,925,930,935,940,945,950,955,960,965,970,975,980,985,990,995,或1,000mg,每天施用一次、两次、三次、四次或更多次,持续一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、三十个连续天,或者以单剂量或分剂量每天施用一次、两次、三次、四次或更多次,持续2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或更长时间。在一个实施方案中,所述阿比特龙是醋酸阿比特龙。

[0497] 在一个实施方案中,对于用本公开的化合物和醋酸阿比特龙的组合来治疗前列腺癌的方法,本文描述了本公开的化合物的治疗有效量,并且醋酸阿比特龙的治疗有效量为1,000mg,以单剂量或分剂量每天口服施用一次,持续一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、二十、二十五、三十或更多个连续天。在一个实施方案中,醋酸阿比特龙与口服施用的5mg泼尼松组合施用,每天两次。在一个实施方案中,本公开的化合物和醋酸阿比特龙的组合在禁食状态下施用于有需要的受试者。在一个实施方案中,受试者在施用本公开的化合物和醋酸阿比特龙的组合之前至少两小时和之后至少一小时不进食。

[0498] 在一个实施方案中,本公开的化合物和醋酸阿比特龙同时施用于受试者。在一个实施方案中,本公开的化合物和醋酸阿比特龙按顺序施用于受试者。

[0499] 在一个实施方案中,本公开的化合物和抗癌剂以时间接近方式施用于受试者。

[0500] 在一些实施方案中,“时间接近”是指本公开的化合物的施用出现在施用抗癌剂之前或之后的时间期内,以使得本公开的化合物的治疗效果与抗癌剂的治疗效果重叠。在一些实施方案中,本公开的化合物的治疗效果与抗癌剂的治疗效果完全重叠。在一些实施方案中,“时间接近”是指本公开的化合物的施用出现在施用抗癌剂之前或之后的时间期内,以使得在本公开的化合物和抗癌剂之间存在协同效应。在一个实施方案中,抗癌剂是醋酸阿比特龙。

[0501] “时间接近”可根据各种因素而变化,包含但不限于治疗剂将施用于的受试者的年龄、性别、体重、遗传背景、医疗状况、疾病史和治疗史;待治疗或改善的疾病或病状;要达到的治疗结果;治疗剂的剂量、给药频率和给药持续时间;治疗剂的药代动力学和药效学;以及施用治疗剂的途径。在一些实施方案中,“时间接近”意指在15分钟内、在30分钟内、在一小时内、在两小时内、在四小时内、在六小时内、在八小时内、在12小时内、在18小时内、在24小时内、在36小时内、在2天内、在3天内、在4天内、在5天内、在6天内、在一周内、在2周内、在3周内、在4周内、在6周内或在8周内。在一些实施方案中,一种治疗剂的多次施用可以与另

一种治疗剂的单次施用在时间接近的情况下发生。在一些实施方案中,时间接近可以在治疗周期期间或在给药方案内改变。

[0502] 药物组合物

[0503] 在一个实施方案中,本公开的化合物被配制用于口服施用。例如,在一个实施方案中,本公开的化合物被配制为片剂,所述片剂不包含以下物质或包含以下物质中的一者、两者或更多者:乳化剂;表面活性剂、粘合剂;崩解剂、助流剂;和润滑剂。

[0504] 在一个实施方案中,乳化剂是羟丙甲纤维素。

[0505] 在一个实施方案中,表面活性剂是维生素E聚乙二醇琥珀酸酯。

[0506] 在一个实施方案中,粘合剂(在本文中也被称为填充剂)选自由微晶纤维素、乳糖一水合物、蔗糖、葡萄糖和山梨糖醇组成的组。

[0507] 在一个实施方案中,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0508] 在一个实施方案中,助流剂是指用于通过减少颗粒间粘合来促进粉末流动的物质。在一个实施方案中,在本公开的剂型中,助流剂选自由二氧化硅、无水胶体二氧化硅、淀粉和滑石粉组成的组。

[0509] 在一个实施方案中,润滑剂是指防止成分在用于制备本公开的剂型的机器中粘附和/或聚集在一起的物质。在一个实施方案中,在本公开的剂型中,润滑剂选自由硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸和植物硬脂精组成的组。

[0510] 含有本公开的化合物的药物组合物可以以通常已知的方式制备,例如,通过常规混合、溶解、制粒、糖锭剂制造、磨细、乳化、包封、包埋或冻干过程。药物组合物可以使用一种或多种药学上可接受的载体以常规方式配制,所述载体包括促进将本公开的化合物加工成可药用的制备剂的赋形剂和/或辅助剂。当然,适当的调配物取决于所选择的施用途径。

[0511] 适合于可注射用途的药物组合物包含无菌水溶液(在水溶性的情况下)或分散体以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。对于静脉内施用,合适的载体包含生理盐水、抑菌水、Cremophor EL(新泽西州帕西帕尼市的巴斯夫公司(BASF,Parsippany,N.J.))或磷酸酯缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,组合物必须是无菌的,并且应该是流体,以达到易于注射的程度。它必须在制造和储存的条件下稳定,并且必须保存以抵抗如细菌和真菌等微生物的污染作用。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适的混合物的溶剂或分散介质。可以例如通过使用如卵磷脂等包衣、通过在分散体的情况下维持所需粒度以及通过使用表面活性剂来维持恰当的流动性。可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂(例如,对羟苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等)来实现对微生物的作用的预防。在许多情况下,将优选的是在组合物中包含等渗剂,例如糖、多元醇(如甘露醇、山梨醇)、氯化钠。通过在组合物中包含延迟吸收的药剂,例如单硬脂酸铝和明胶,可以实现可注射组合物的延长吸收。

[0512] 无菌注射用溶液可以通过将所需量的本公开的化合物掺入适当的溶剂中来制备,其中根据需要掺入上述成分中的一种或它们的组合,然后过滤灭菌。通常,通过将活性药剂或化合物掺入无菌媒剂中来制备分散液,所述无菌媒剂含有碱性分散介质和来自以上列举的那些的所需其他成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备的方法是真空干燥和冷冻干燥,其产生活性成分的粉末加上来自其先前经无菌过滤的溶液的任何另外的所需成分。

[0513] 口服组合物通常包含惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载体。它们可以被包封在明胶胶囊中或被压制成片剂。出于口服治疗施用的目的,本公开的化合物可以掺入赋形剂并且以片剂、锭剂或胶囊剂的形式使用。还可以使用流体载体制备作为漱口水使用的口服组合物,其中口服施用流体载体中的药剂或化合物,并含漱和吐出或吞食。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。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等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,崩解剂如藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂如硬脂酸镁;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、水杨酸甲酯或橙子调味料。

[0514] 对于通过吸入施用,将药剂或化合物以气溶胶喷雾的形式从含有合适的推进剂(例如,如二氧化碳等气体,或喷雾剂)的加压容器或分配器中递送。

[0515] 也可以通过透粘膜或透皮的方式进行全身施用。对于透粘膜或透皮施用,在调配物中使用适合于待渗透的屏障的渗透剂。此类渗透剂通常是本领域中已知的并且包含例如用于透粘膜施用的洗涤剂、胆盐和夫西地酸衍生物。透粘膜施用可以通过使用鼻喷雾剂或栓剂来实现。对于透皮施用,将活性药剂或化合物配制成如本领域中通常已知的软膏、膏剂、凝胶或乳膏。

[0516] 在一个方面,本公开的化合物与药学上可接受的载体一起制备,所述载体将保护药剂或化合物免于从体内快速消除,例如控释制剂,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。用于制备此类制剂的方法对于本领域技术人员是显而易见的。材料也可以从阿尔扎公司(Alza Corporation)和诺瓦制药公司(Nova Pharmaceuticals,Inc.)获得。脂质体悬浮液(包括用病毒抗原的单克隆抗体靶向至感染的细胞的脂质体)也可以用作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,如在美国专利第4,522,811中所描述的。

[0517] 尤其有利的是以剂量单位形式配制口服或肠胃外组合物以便于施用和剂量统一。如本文所使用的,剂量单位形式是指适合作为待治疗受试者的单位剂量的物理上离散单位;每单位含有经计算与所需的药物载体联合产生所期望的治疗效果的预定量的活性剂或化合物。施用的剂量单位形式的规格由本公开的化合物的独特特征和要实现的特定治疗效果决定并且直接取决于本公开的化合物的独特特征和要实现的特定治疗效果。

[0518] 药物组合物可以与施用说明书一起包含在容器、包装或分配器中。

[0519] 本公开的化合物的示例性施用方式包括全身或局部施用,诸如口服、鼻腔、肠胃外、透皮、皮下、阴道、面颊、直肠或局部施用模式。在一个实施方案中,本公开的化合物口服施用。在一个实施方案中,本公开的化合物以片剂、胶囊剂、小胶囊剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、颗粒剂、珠粒剂、粉末剂或小丸剂形式施用。

[0520] 示例性药物组合物是包含本公开化合物的盐和药学上可接受的载体的片剂和明胶胶囊剂,所述药学上可接受的载体诸如a)稀释剂,例如,纯化水、甘油三酯油(诸如氢化植物油或部分氢化植物油或它们的混合物)、玉米油、橄榄油、葵花籽油、红花油、鱼油(诸如EPA或DHA,或者它们的酯或甘油三酯或者它们的混合物、ω-3脂肪酸或其衍生物)、乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纤维素、钠、糖精、葡萄糖和/或甘氨酸;b)润滑剂,例如,二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸的镁盐或钙盐、油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸

钠、氯化钠和/或聚乙二醇;对于片剂还包含;c)粘合剂,例如,硅酸镁铝、淀粉糊剂、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、碳酸镁、天然糖(诸如葡萄糖或β-乳糖)、玉米甜味剂、天然和合成树胶(诸如阿拉伯胶、黄蓍胶或藻酸钠)、蜡和/或聚乙烯吡咯烷酮(如果需要);d)崩解剂,例如,淀粉、琼脂、甲基纤维素、膨润土、黄原胶、藻酸或其钠盐、或泡腾混合物;e)吸附剂,着色剂、调味剂和甜味剂;f)乳化剂或分散剂,诸如Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、已酰909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、维生素E TGPS或其他可接受的乳化剂;和/或g)增强盐的吸收的药剂,诸如环糊精、羟丙基环糊精、PEG400、和/或PEG200。

[0521] 对于从本公开的化合物或其盐或水合物制备药物组合物,惰性的药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式制剂包含粉末、片剂、可分散颗粒剂、胶囊、扁囊剂和栓剂。粉末和片剂可以包括约5到约95%的活性成分。合适的固体载体是本领域已知的,例如,碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖或乳糖。片剂、粉剂、扁囊剂和胶囊可以用作适合于口服施用的固体剂型。用于各种组合物的药学上可接受的载体和制造方法的实例可以在以下文献中找到:A.Gennaro(编者),《雷明顿制药科学(Remington'sPharmaceutical Sciences)》,第18版,(1990),宾夕法尼亚州伊斯顿市的麦克出版公司(Mack Publishing Co.,Easton,Pa)。

[0522] 固体形式制剂包含溶液、悬浮液和乳液。例如,用于肠胃外注射或向口服溶液、悬浮液和乳液中添加甜味剂和遮光剂的水或水-丙二醇溶液。液体形式制剂还可以包含用于鼻内施用的溶液。

[0523] 液体(具体地说,可注射的)组合物可以例如通过溶解、分散等来制备。例如,将所公开的盐溶解在药学上可接受的溶剂(如例如水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇等)中或与所述药学上可接受的溶剂混合,从而形成可注射的等渗溶液或悬浮液。蛋白质(如白蛋白、冰冻微粒或血清蛋白质)可以用于溶解所公开的化合物。

[0524] 肠胃外可注射施用通常用于皮下、肌肉内或静脉内注射和输注。注射剂可以以常规形式作为液体溶液或悬浮液或适合用于在注射之前溶解在液体中的固体形式制备。

[0525] 适用于吸入的气溶胶制剂可以包含粉末形式的溶液和固体,它们可以与药学上可接受的载体组合,如惰性压缩气体,例如氮气。

[0526] 还包含的是固体形式制剂,所述固体形式制剂旨在使用之前不久被转化为液体形式制剂以用于口服或肠胃外施用。此类液体形式包含溶液剂、悬浮液和乳液。

[0527] 取决于预期的施用模式,所公开的组合物可以是固体、半固体或液体剂型,如例如注射剂、片剂、栓剂、丸剂、缓释胶囊、酏剂、酊剂、乳液、糖浆、粉末、液体、悬浮液等,有时呈单位剂量形式,并且与常规制药实践一致。同样,它们也可以静脉内(推注和输注)、腹膜内、鞘内、皮下或肌肉内形式施用,所有这些都使用制药领域的技术人员熟知的形式。

[0528] 药物组合物可以分别根据常规的混合、制粒或包衣方法制备,并且本发明的药物组合物可以含有以重量或体积计约0.1%至约99%、约5%至约90%、或约1%至约20%的所公开的游离碱或盐。

[0529] 含有本公开的化合物的药物组合物还可以包含一种或多种另外的抗癌剂,包括本文公开的那些中的任一种。

[0530] 除非另外指示,否则基于%w/w指示的本文所述的口服剂型(例如片剂)的任何组分的所有量是指口服剂型的总重量。

[0531] 实施例

[0532] 通过以下实例进一步说明本公开,所述实例不应被解释为将本公开的范围或精神限制为本文所述的特定程序。应当理解,提供实例以说明某些实施例,并且不意图由此限制本公开的范围。应当进一步理解,在不脱离本公开的精神和/或所附权利要求书的范围的情况下,可以诉诸本领域的技术人员可以想到的各种其他实施例、修改及其等同物。

[0533] 缩写:

[0534] ACN:乙腈

[0535] ADDP:1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶

[0536] BAST:N,N-双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫

[0537] Binap:2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘

[0538] Boc:叔丁氧基羰基

[0539] BPO:过氧化苯甲酰

[0540] Cbz:羰基苄氧基

[0541] DAST:二乙氨基三氟化硫

[0542] DBE:1,2-二溴乙烷

[0543] DCE:1,2-二氯乙烷

[0544] DCM:二氯甲烷

[0545] DEAD:偶氮二甲酸二乙酯

[0546] DIAD:偶氮二甲酸二异丙酯

[0547] DIBAL:二异丁基氢化铝

[0548] DIEA或DIPEA:二异丙基乙胺

[0549] DMA:N,N-二甲基乙酰胺

[0550] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0551] DMP:戴斯-马丁过碘烷

[0552] DMSO:二甲基亚砜

[0553] EA:乙酸乙酯

[0554] EDCI:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[0555] HATU:1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐

[0556] HBTU:N,N,N'N'-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯

[0557] HMDS:双(三甲基甲硅烷基)胺

[0558] HOBt:羟基苯并三唑

[0559] HPLC:高效液相色谱

[0560] HMPA:六甲基磷酰胺

[0561] LDA:二异丙基氨基锂

[0562] LCMS:液相色谱-质谱

[0563] MCPBA:间-氯过氧苯甲酸

[0564] MsCl:甲磺酰氯

[0565] M.W:微波

[0566] NBS:N-溴代琥珀酰亚胺

[0567] NMM:N-甲基吗啉

[0568] NMP:N-甲基吡咯烷酮

[0569] PCC:氯铬酸吡啶鎓

[0570] Pd-118或Pd(dtpf)Cl_2:1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯

[0571] Pd(dppf)Cl_2:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯

[0572] Pd(dba)$_2$:双(二亚苄基丙酮)钯

[0573] $Pd_2(dba)_3$:三(二亚苄基丙酮)二钯

[0574] PPTS:对甲苯磺酸吡啶鎓

[0575] PTSA:对甲苯磺酸

[0576] RuPhos-Pd-G3:XPhos-Pd-G3:[(2-二环已基膦基-2′,6′-二异丙氧基-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]甲磺酸钯(II)

[0577] RuPhos-Pd-G2:氯[(2-二环已基膦基-2′,6′-二异丙氧基-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)

[0578] SEM-Cl:2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯

[0579] SFC:超临界流体色谱

[0580] STAB:三乙酰氧基硼氢化钠

[0581] t-BuXPhos-Pd-G3:[(2-二叔丁基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]甲磺酸钯(II)

[0582] TEA:三乙胺

[0583] THF:四氢呋喃

[0584] TFA:三氟乙酸

[0585] TLC:薄层色谱

[0586] TMP:2,2,6,6-四甲基哌啶

[0587] TEMPO:2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧化物

[0588] TosCl或TsCl:对甲苯磺酰氯

[0589] TsOH:对甲苯磺酸

[0590] XantPhos:4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨

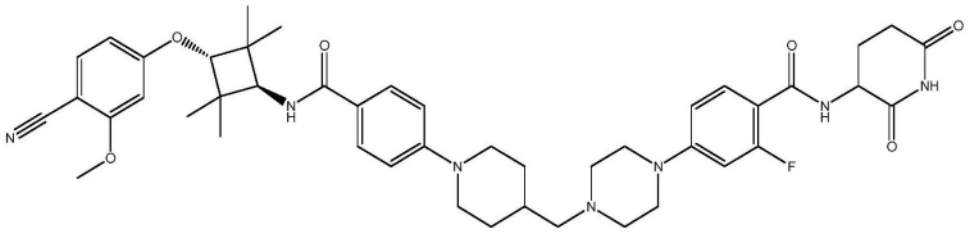
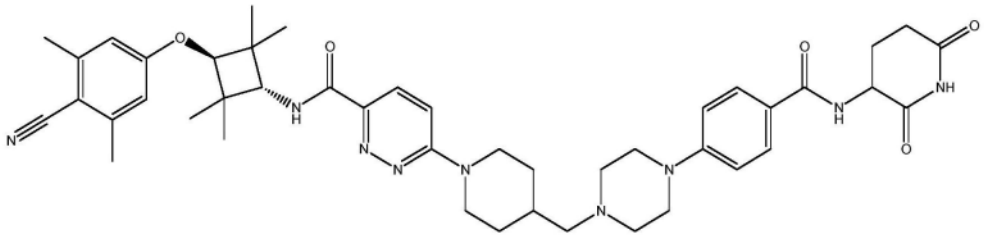
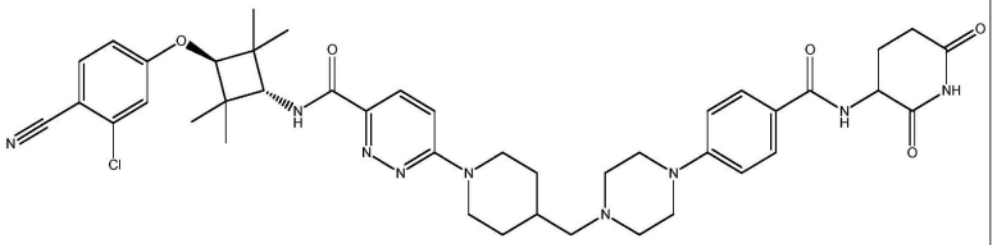
[0591] XPhos:2-二环已基膦基-2'4'6'-三异丙基联苯

[0592] XPhos-Pd-G3:[(2-二环已基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]甲磺酸钯(II)

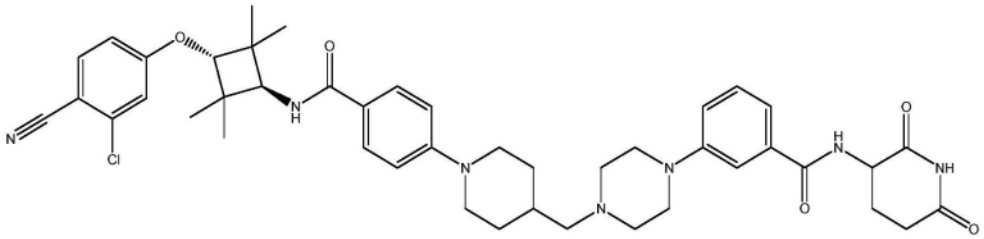
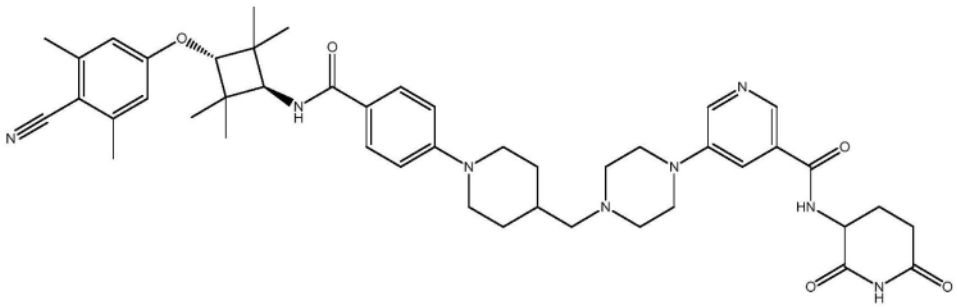
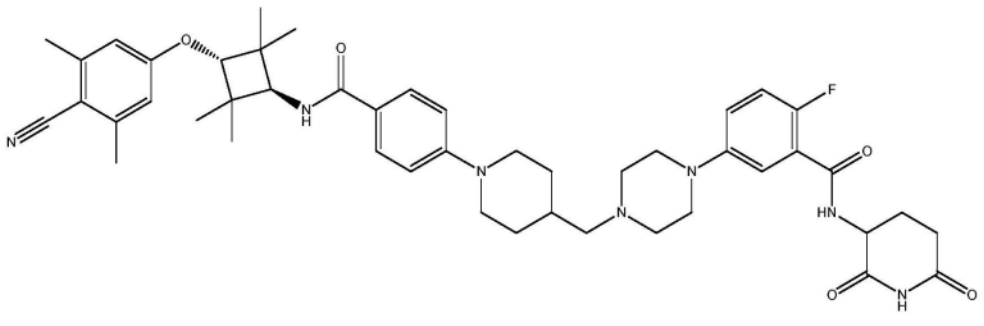
[0593] 12354-85-7:双(五甲基环戊二烯基二氯化铑)

[0594] 实施例1-本公开的化合物

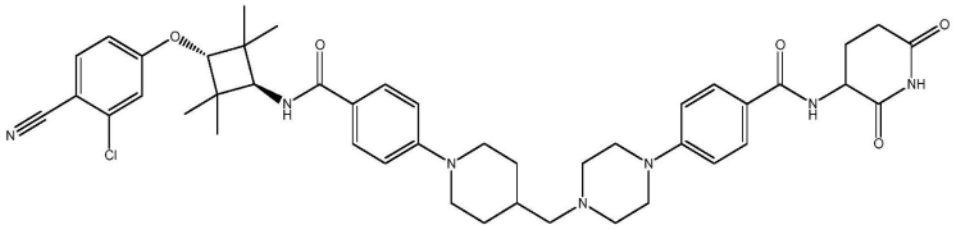
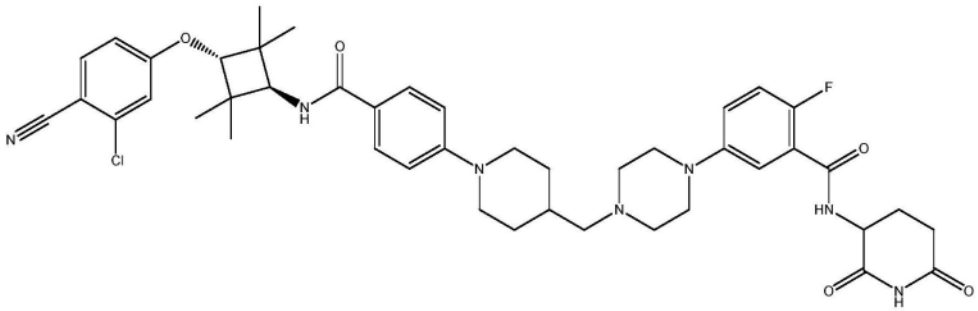
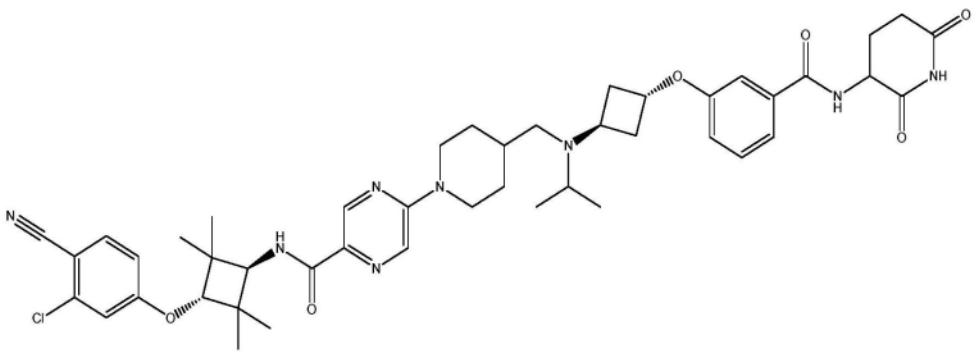
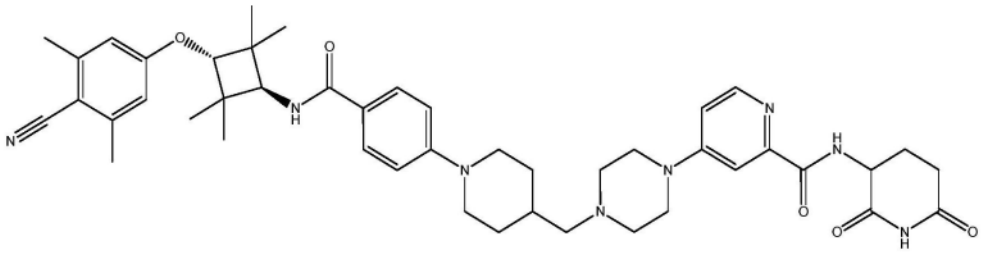
[0595]

化合物编号	化合物结构
1	
2	
3	

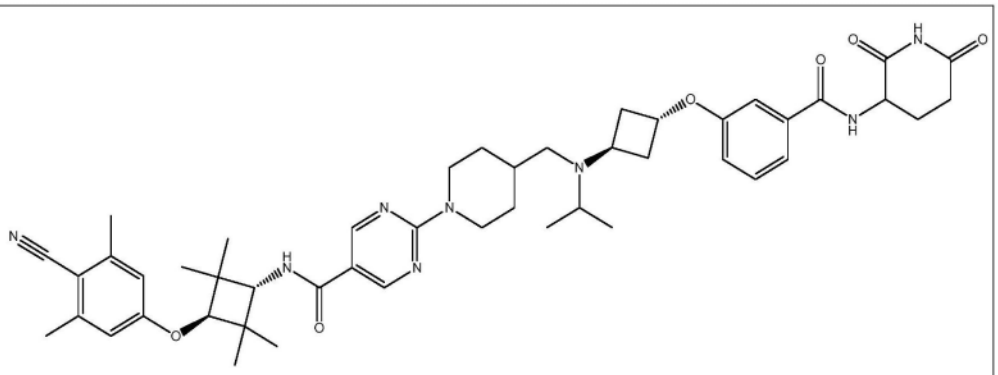
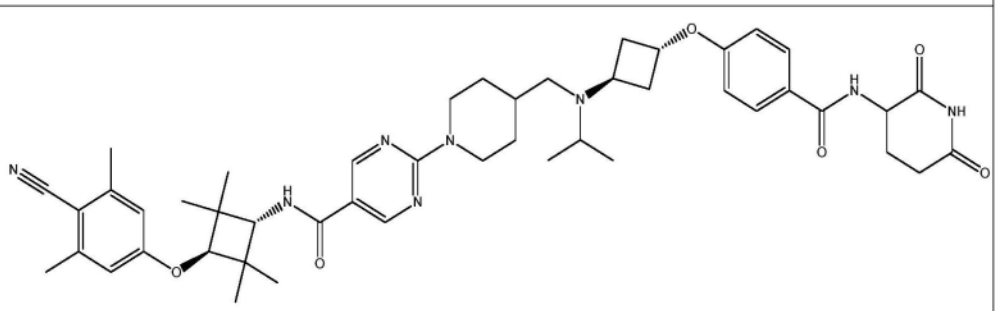
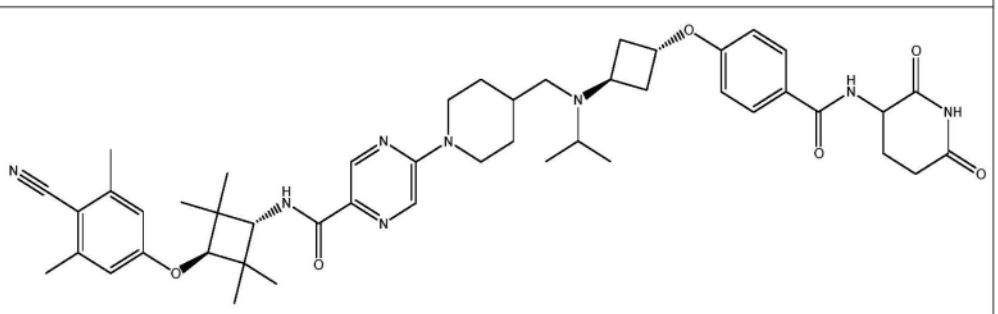
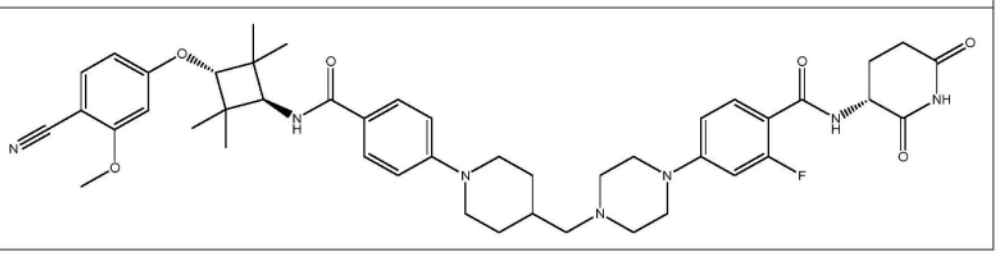
[0596]

4	
5	
6	

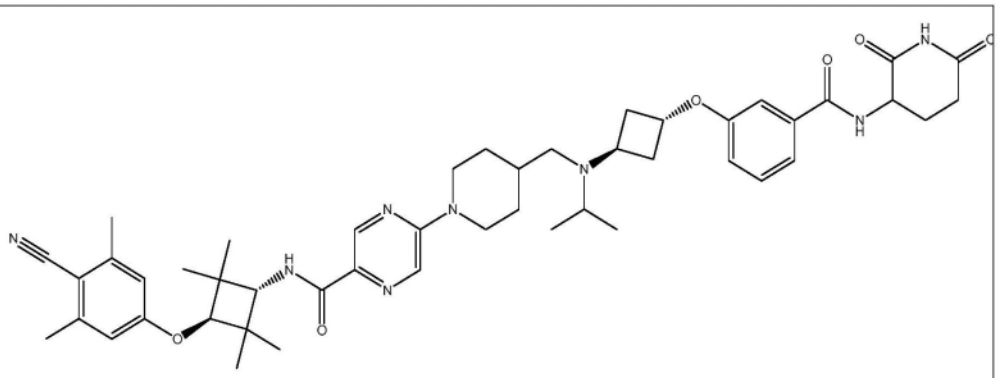
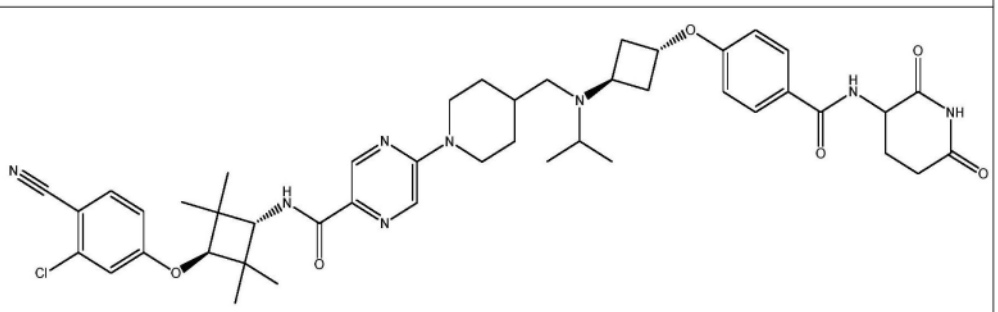
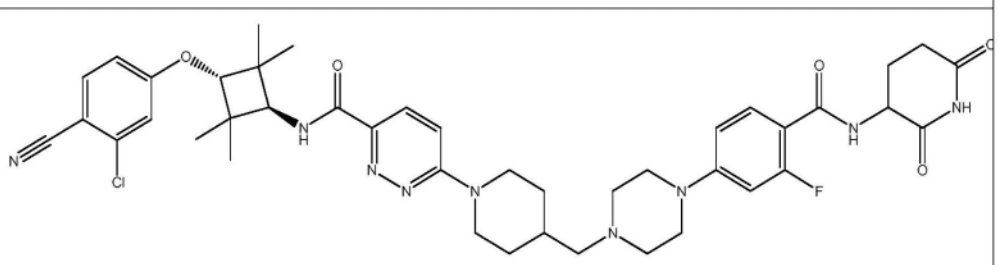
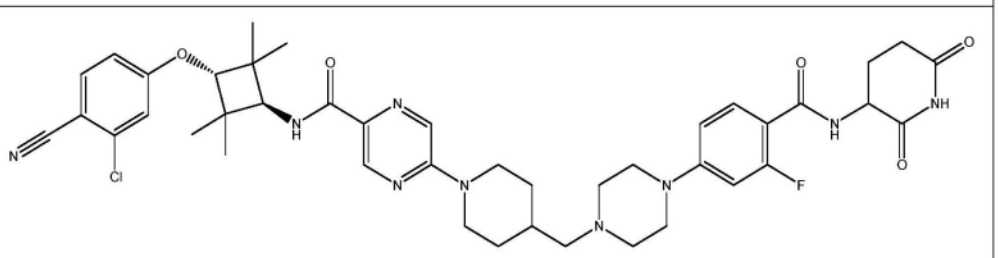
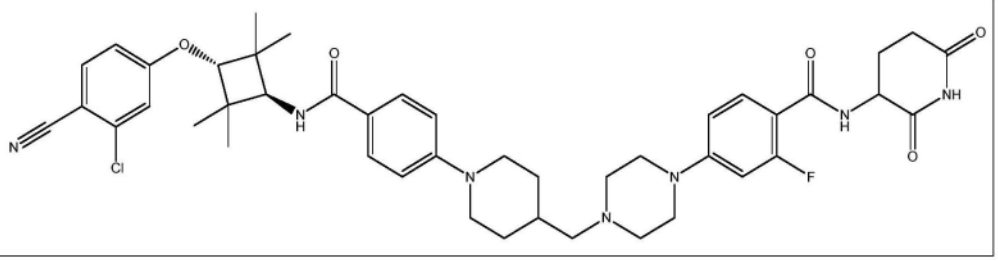
[0597]

7	
8	
9	
10	

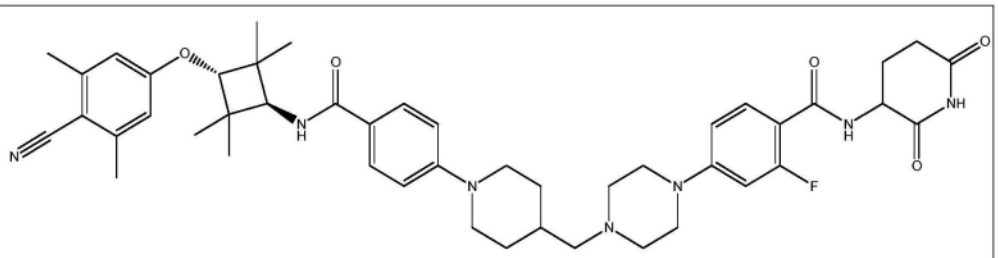
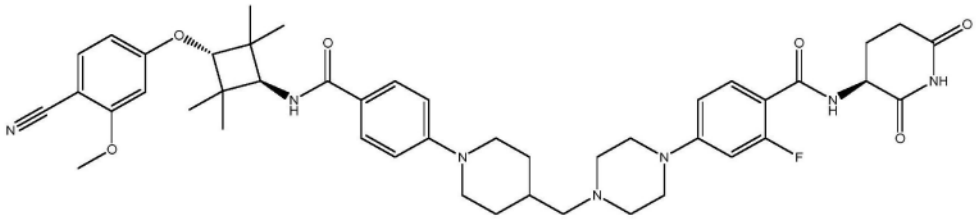
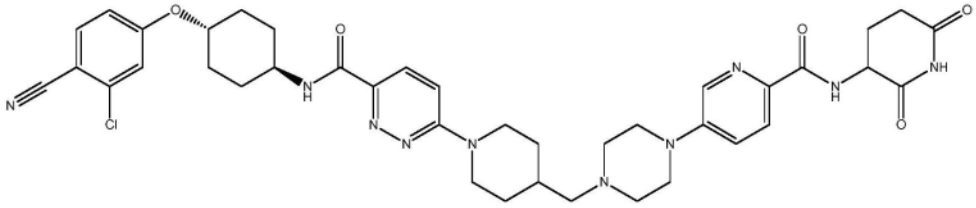
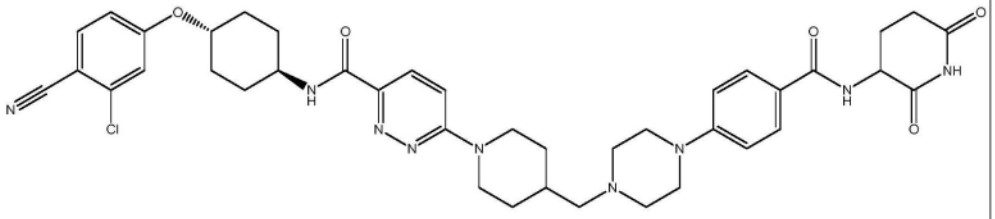
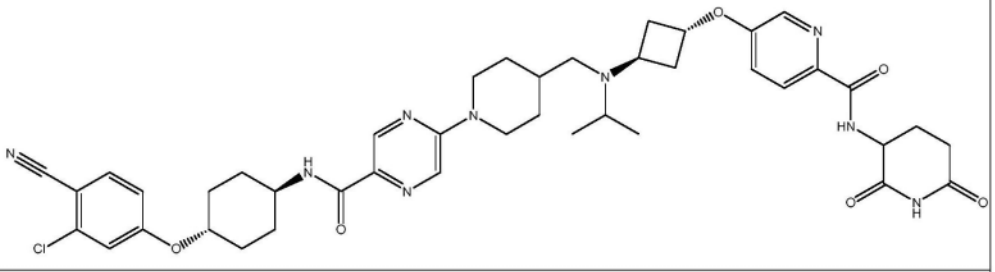
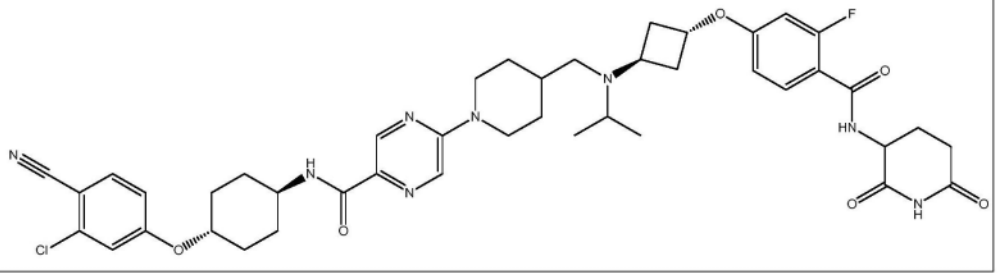
[0598]

11	
12	
13	
14	

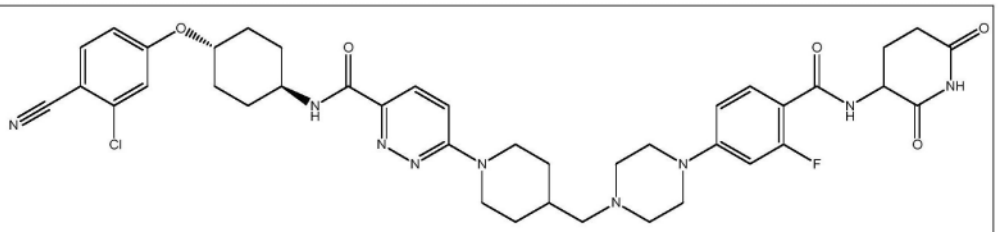
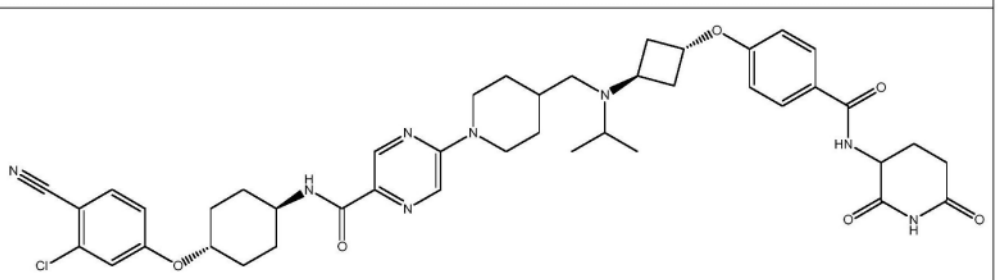
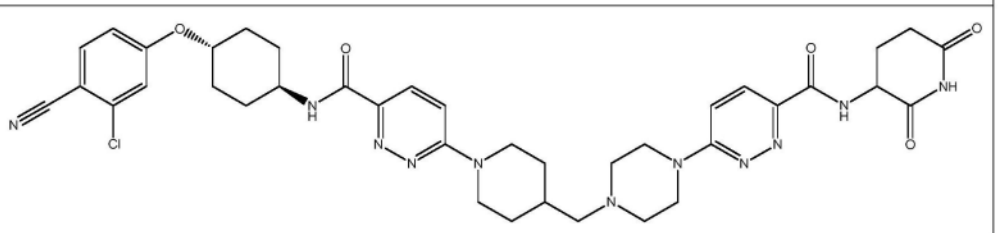
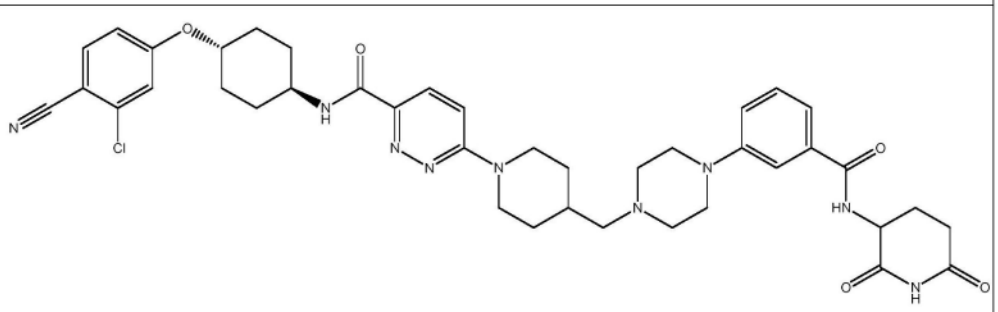
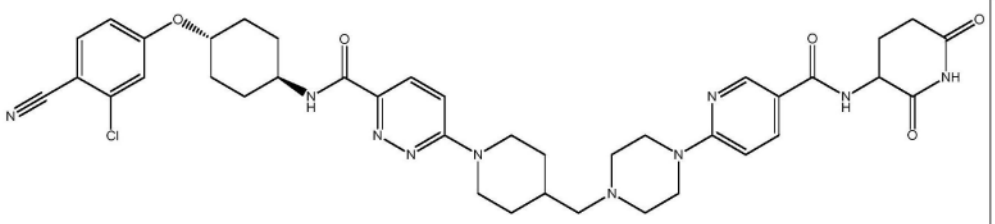
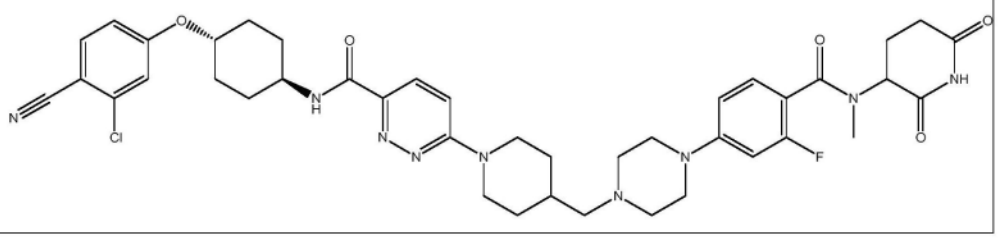
[0599]

15	
16	
17	
18	
19	

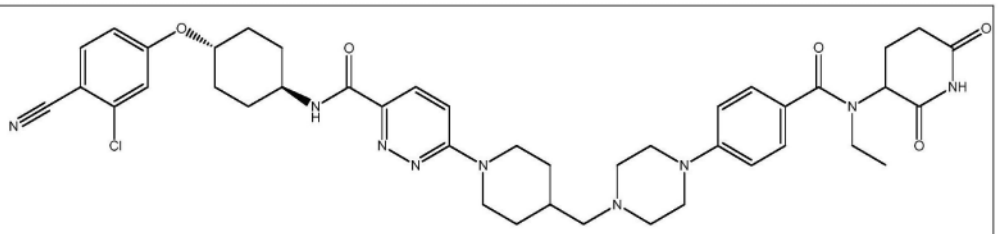
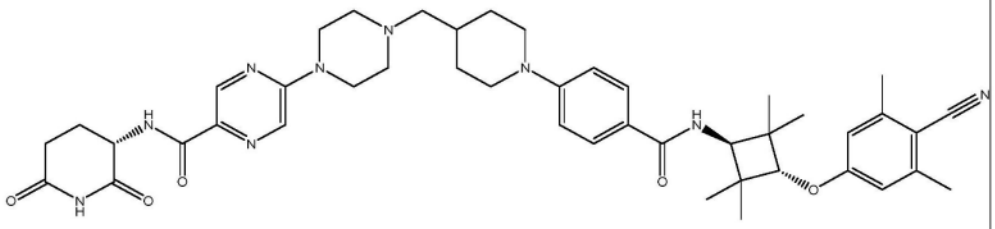
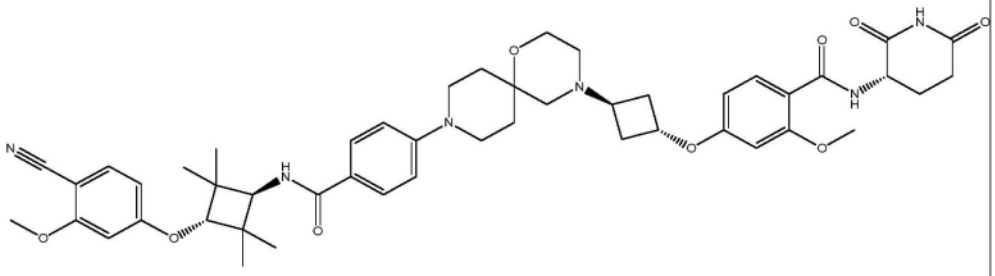
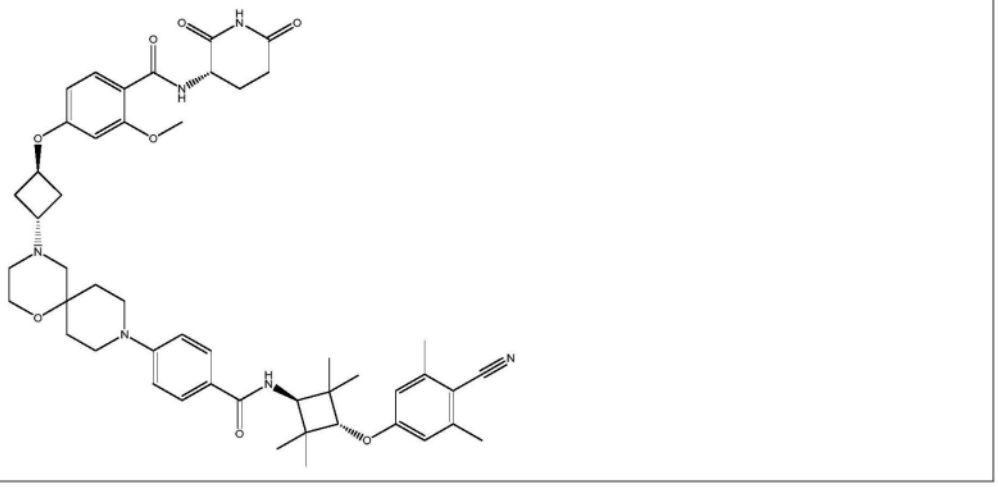
[0600]

20	
21	
22	
23	
24	
25	

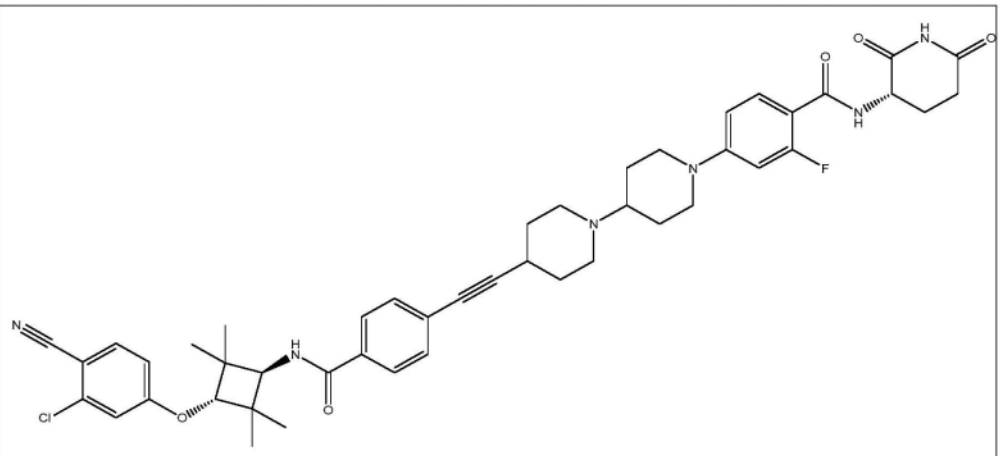
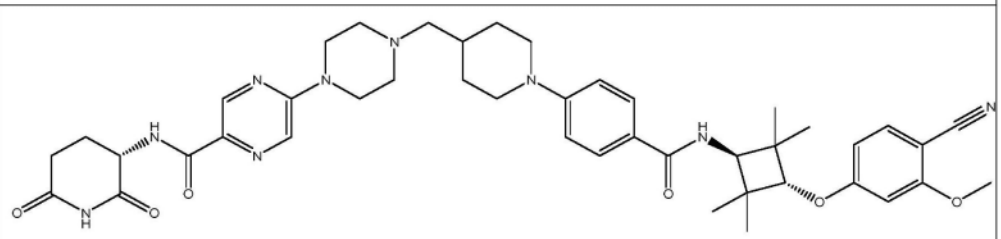
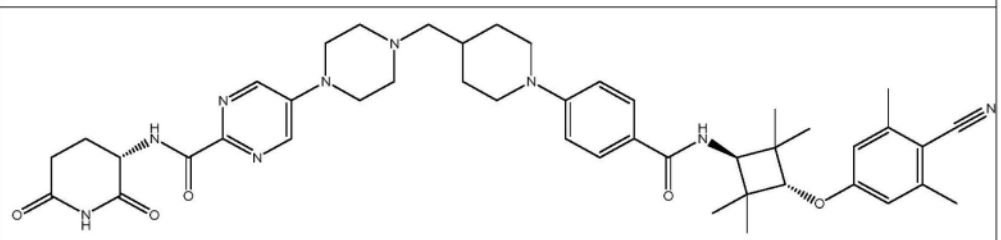
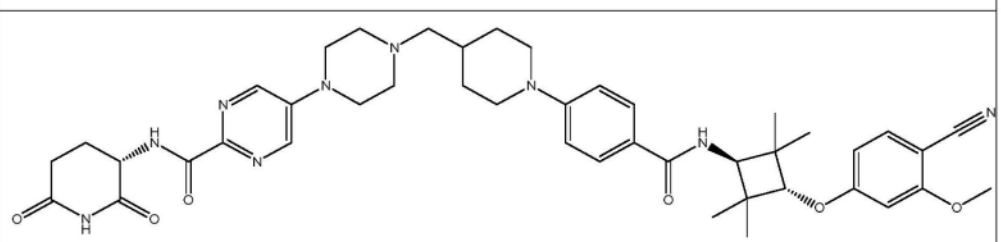
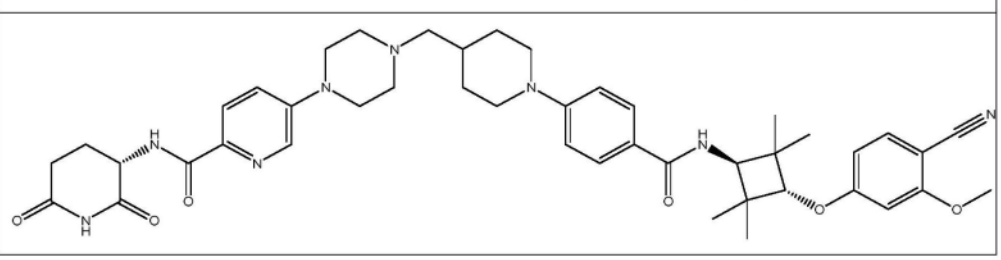
[0601]

26	
27	
28	
29	
30	
31	

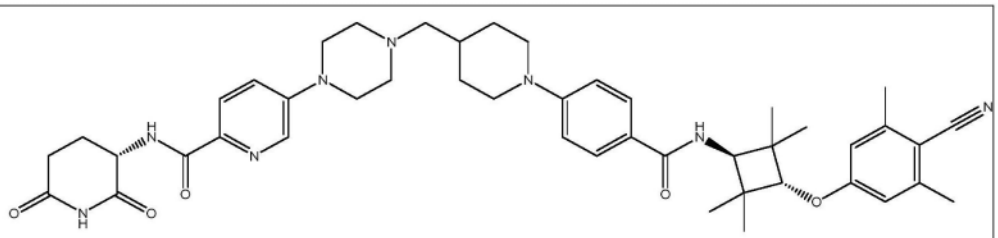
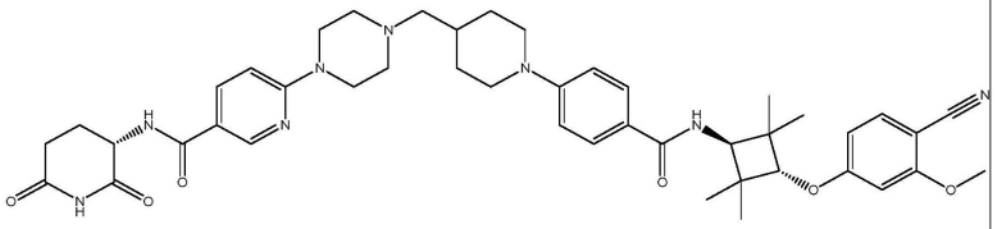
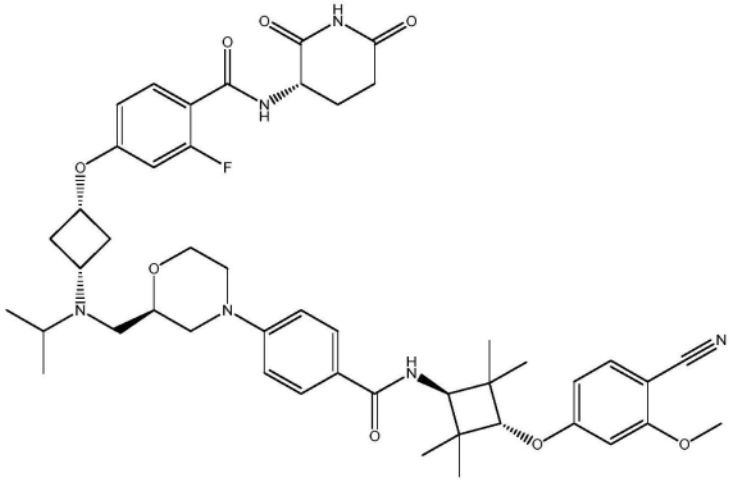
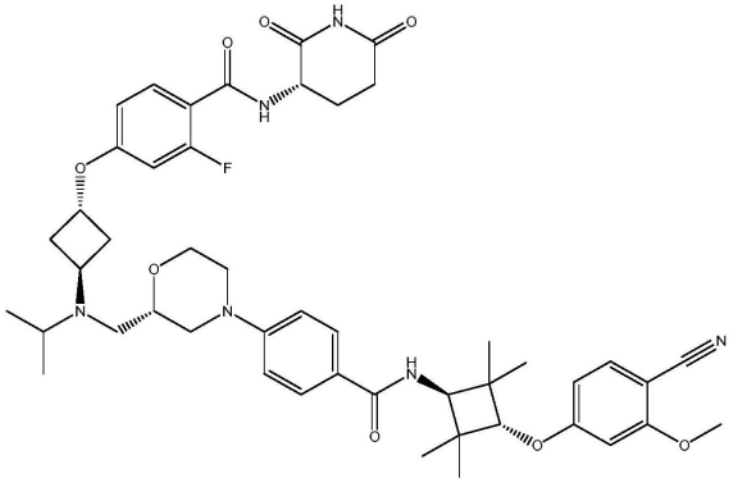
[0602]

32	
33	
34	
35	

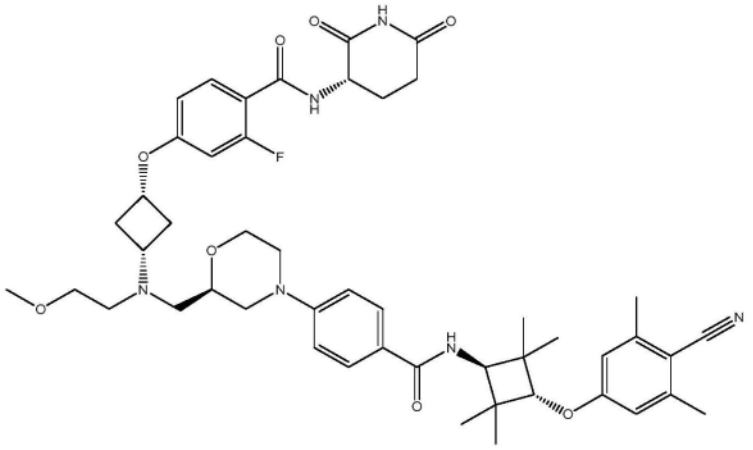
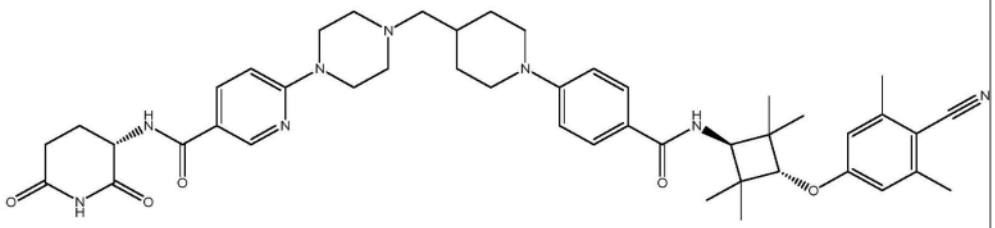
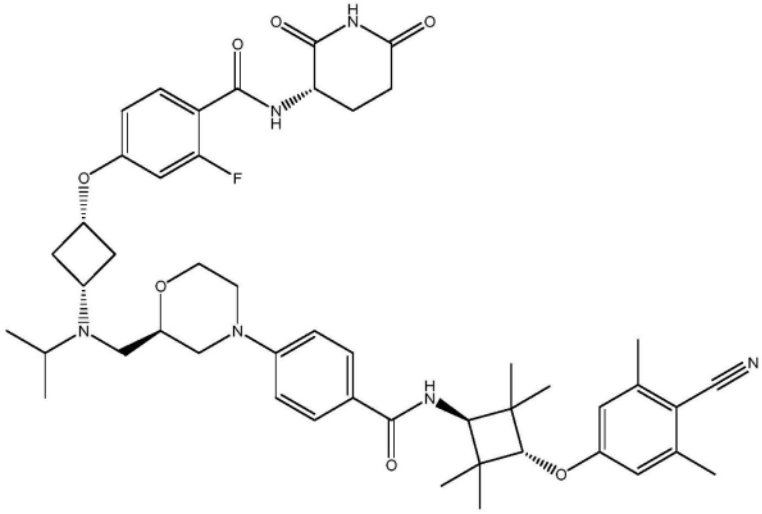
[0603]

36	
37	
38	
39	
40	

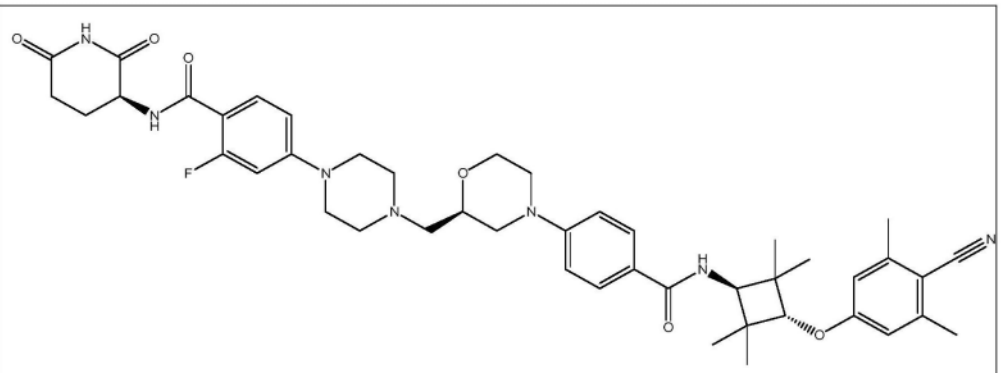
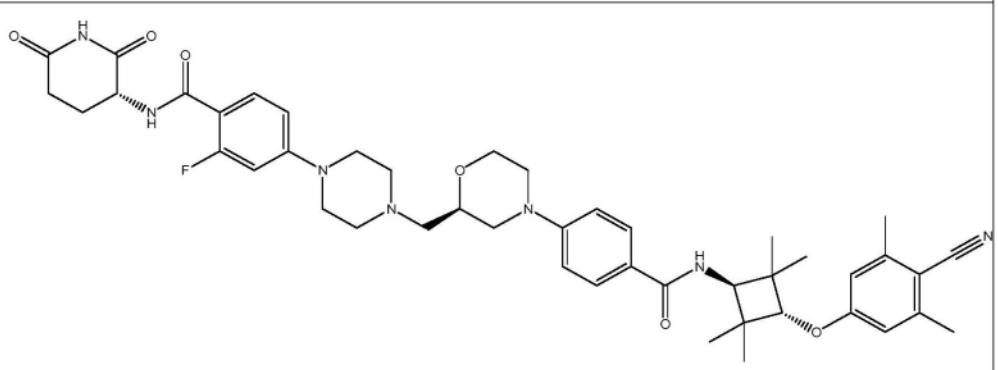
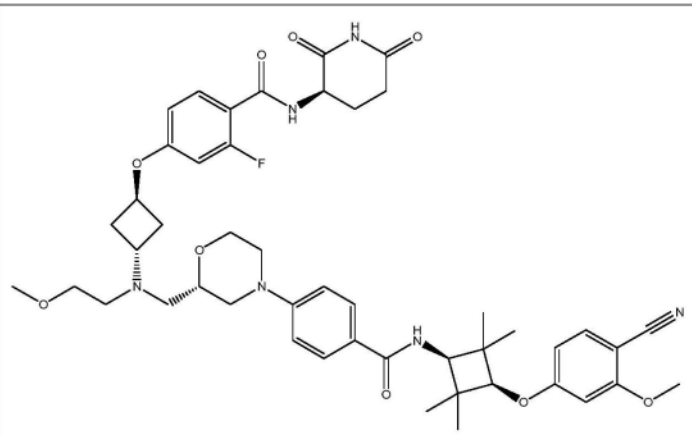
[0604]

41	
42	
43	
44	

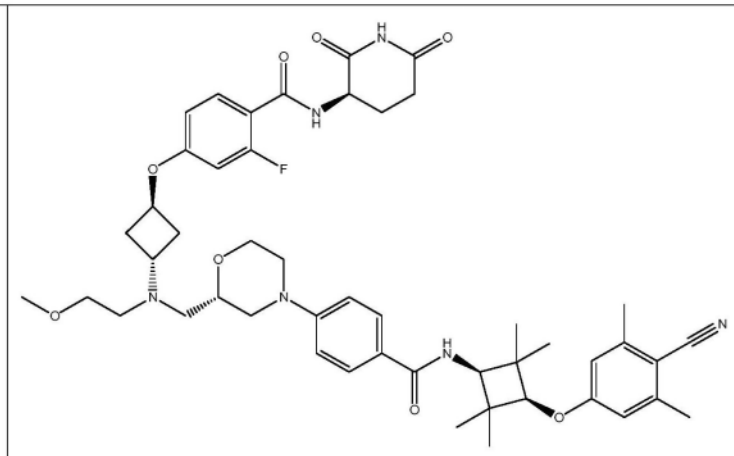
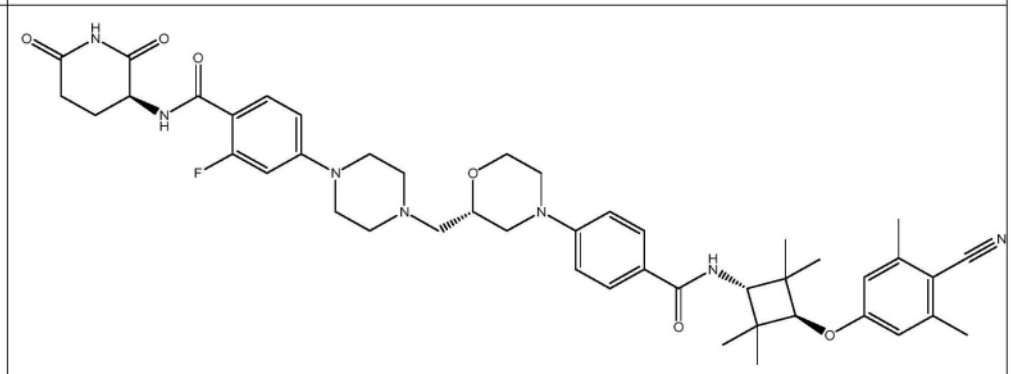
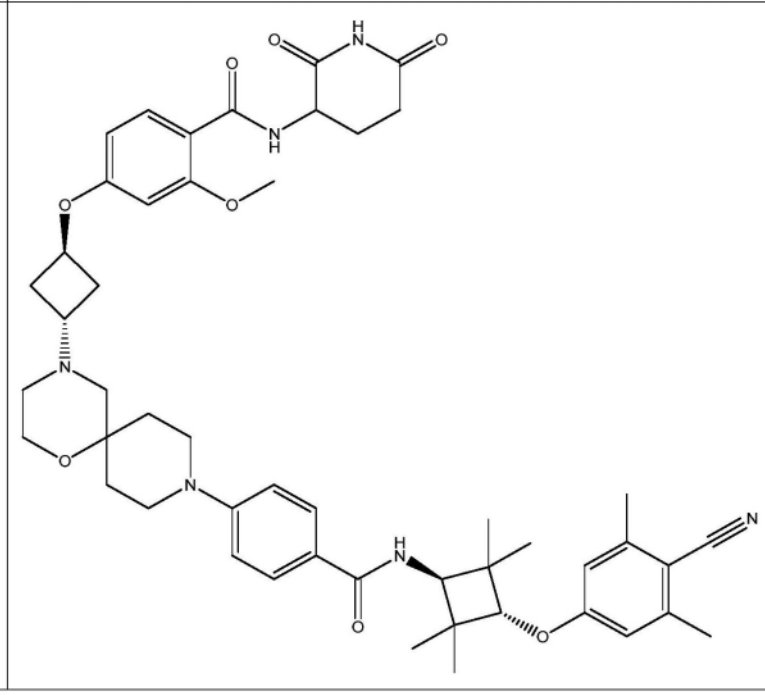
[0605]

45	
46	
47	

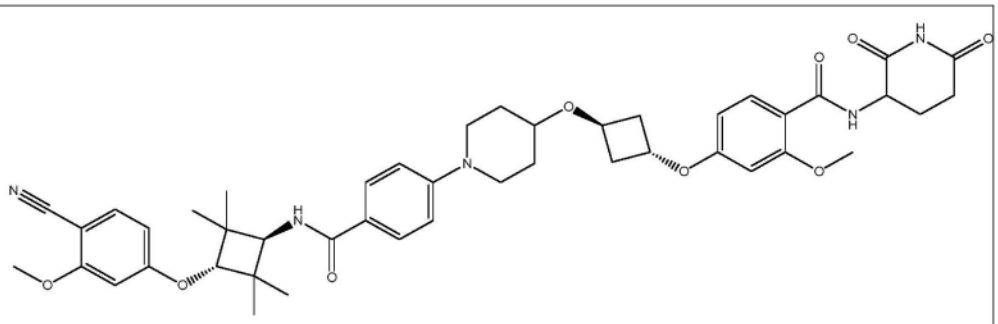
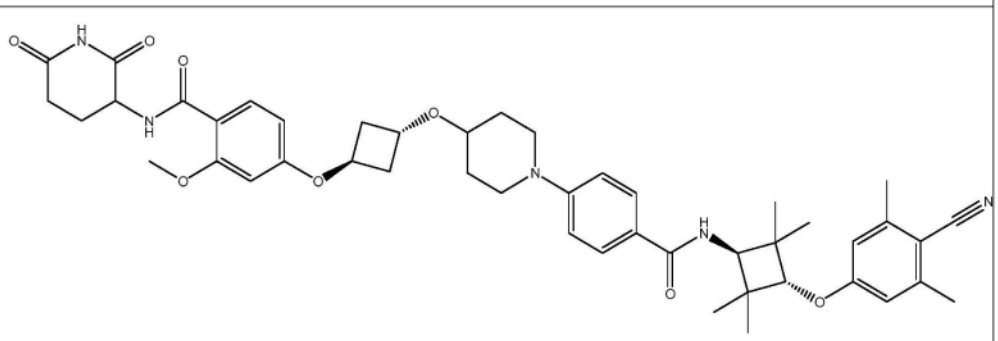
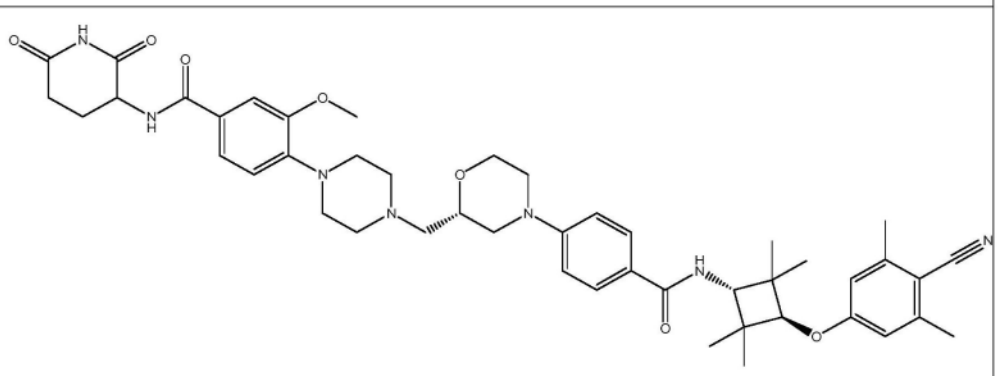
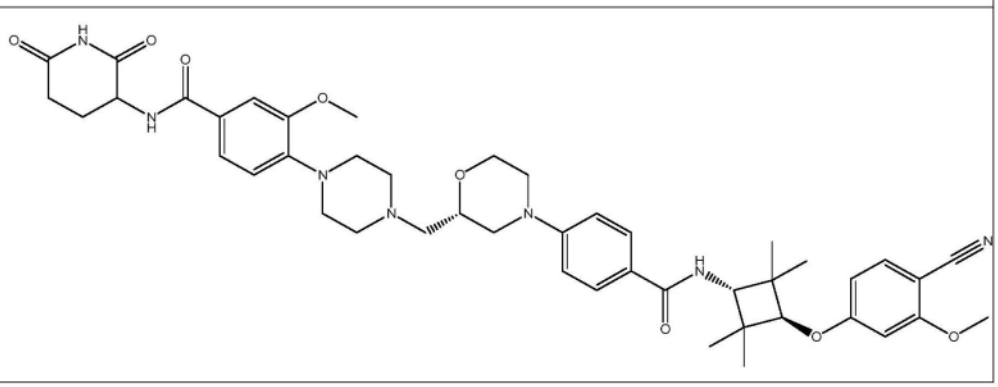
[0606]

48	
49	
50	

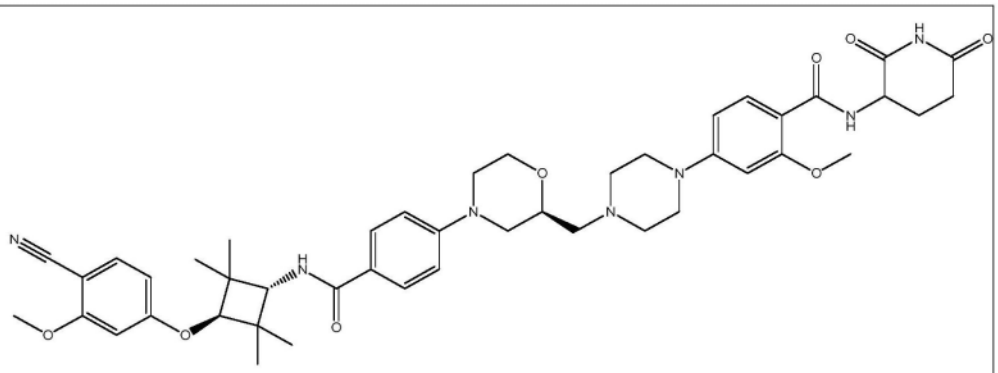
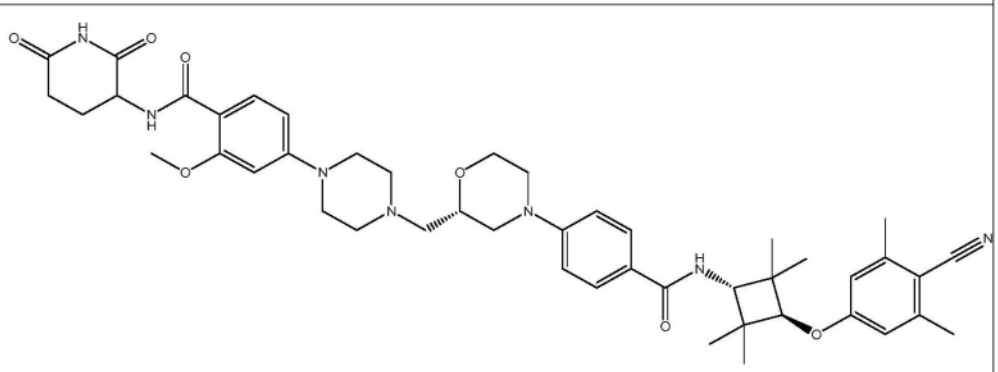
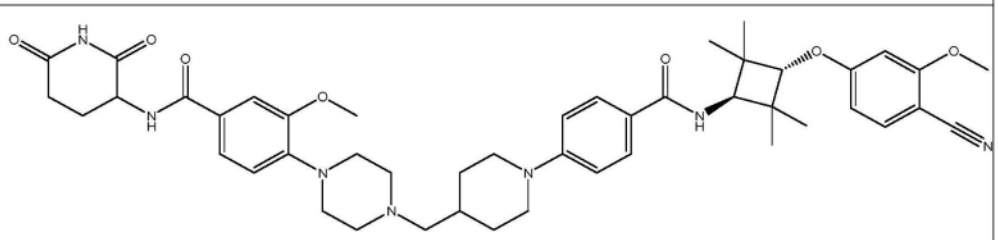
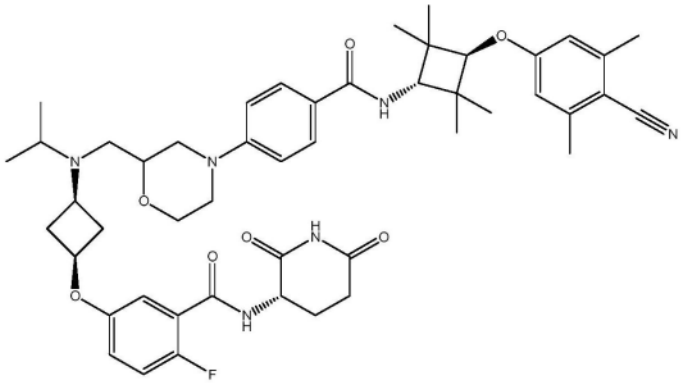
[0607]

51	
52	
53	

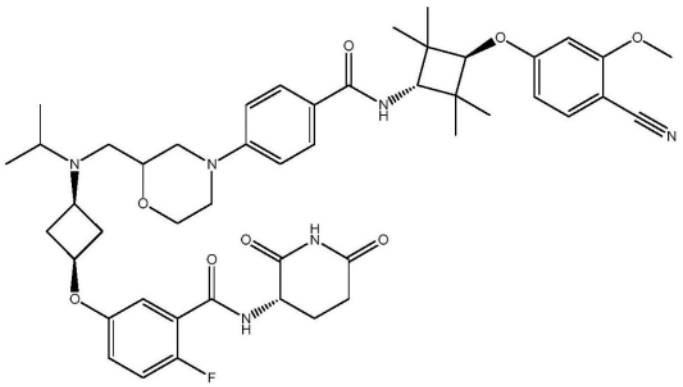
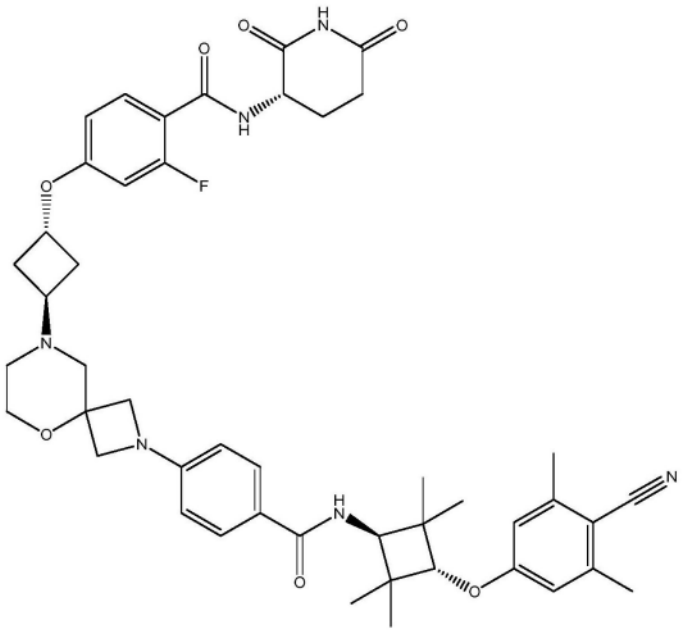
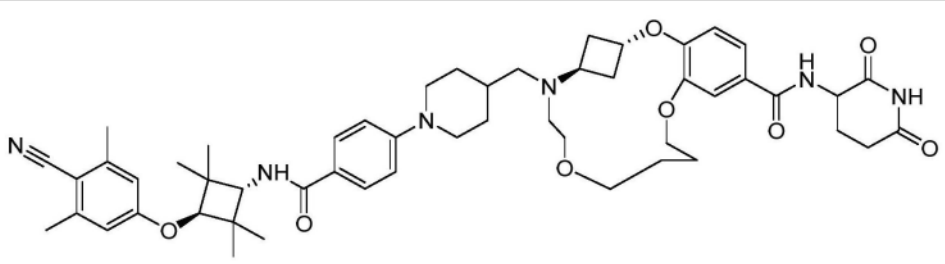
[0608]

54	
55	
56	
57	

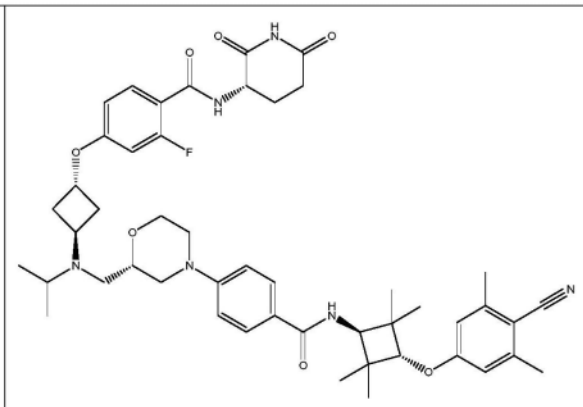
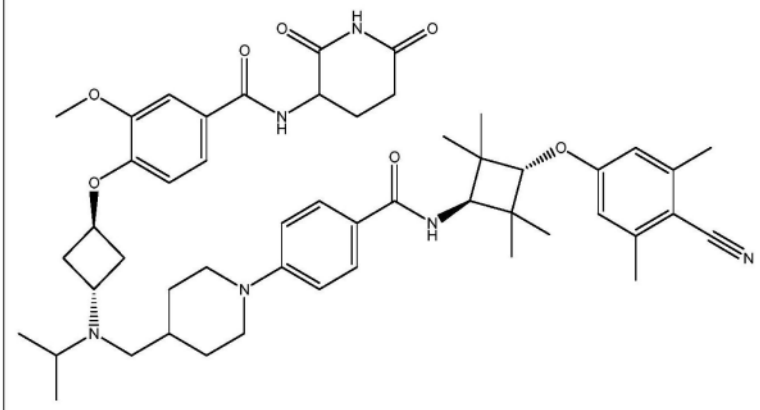
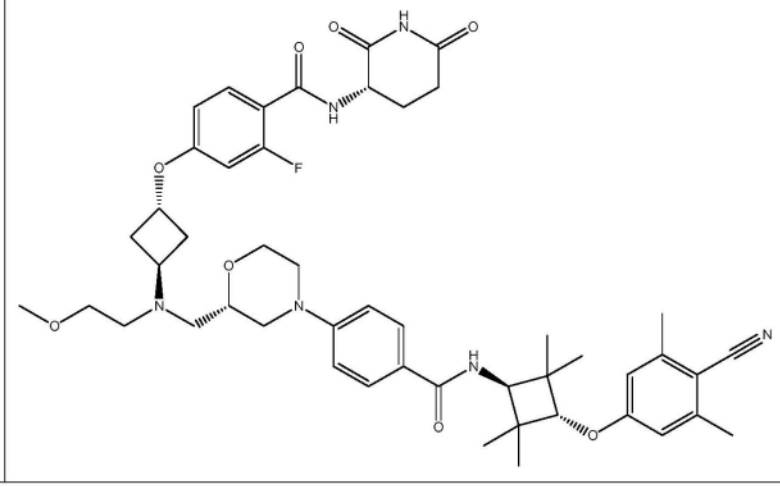
[0609]

58	
59	
60	
61	

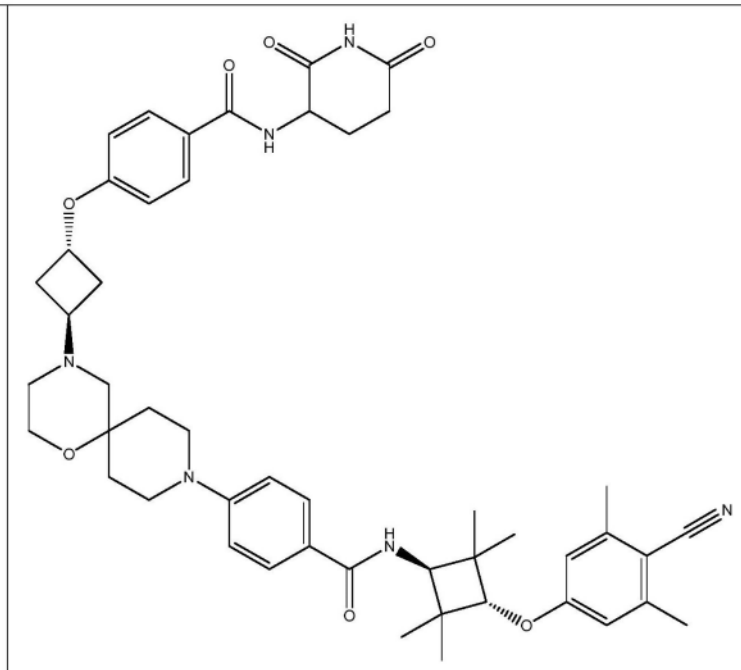
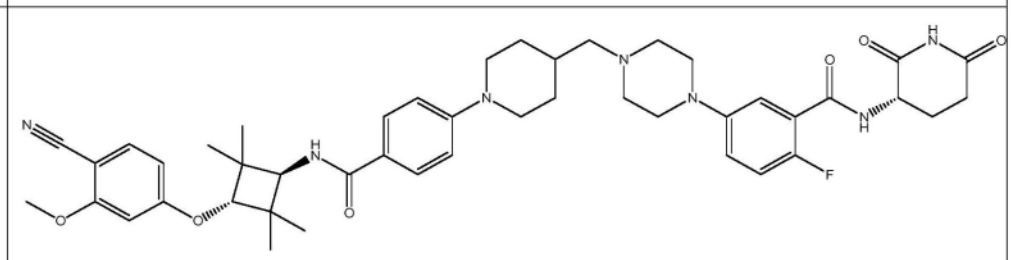
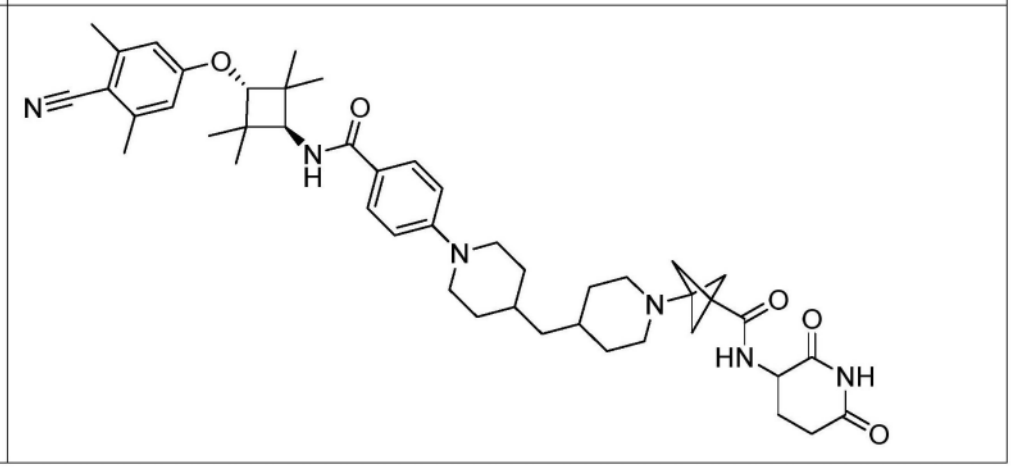
[0610]

62	
63	
64	

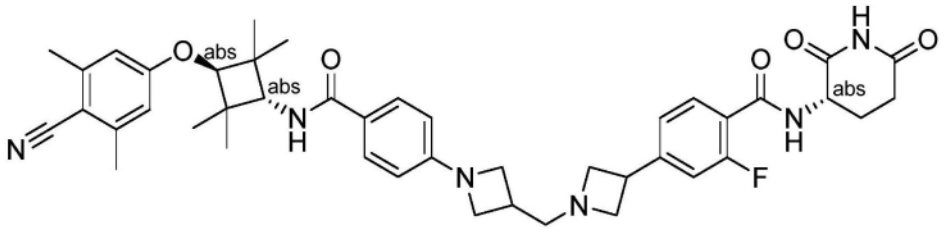
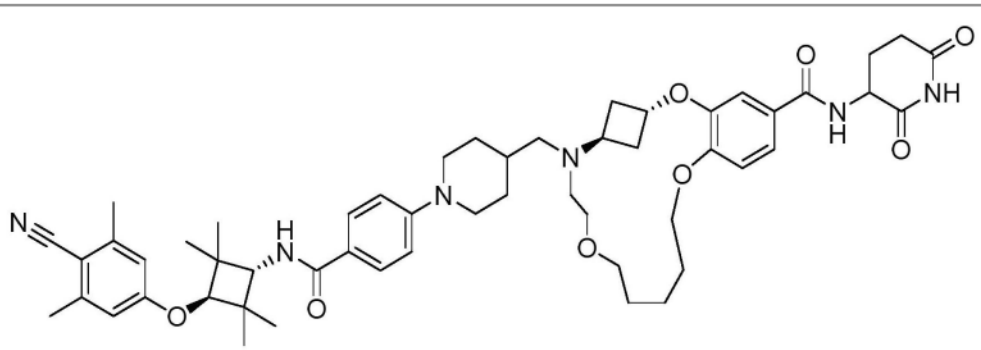
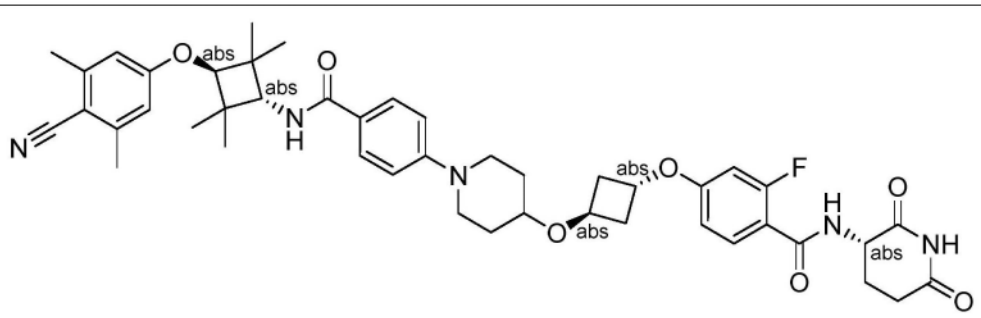
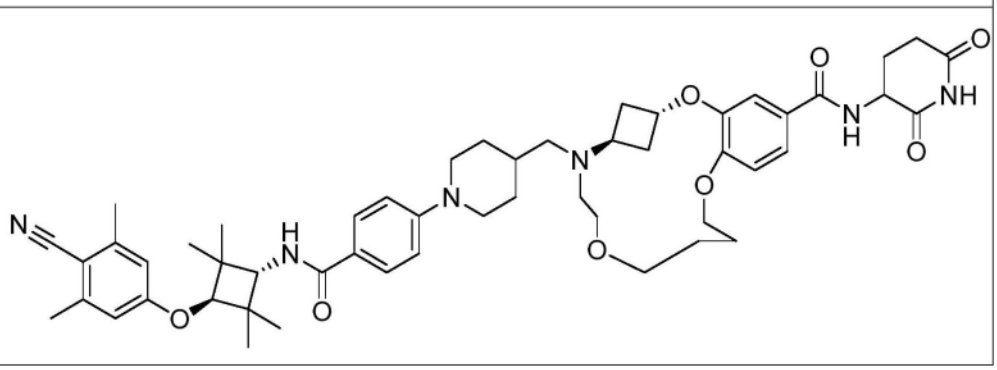
[0611]

65	
66	
67	

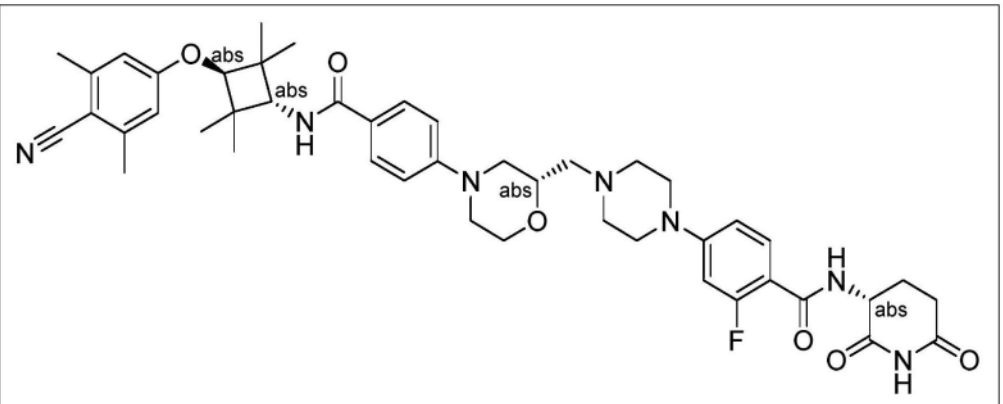
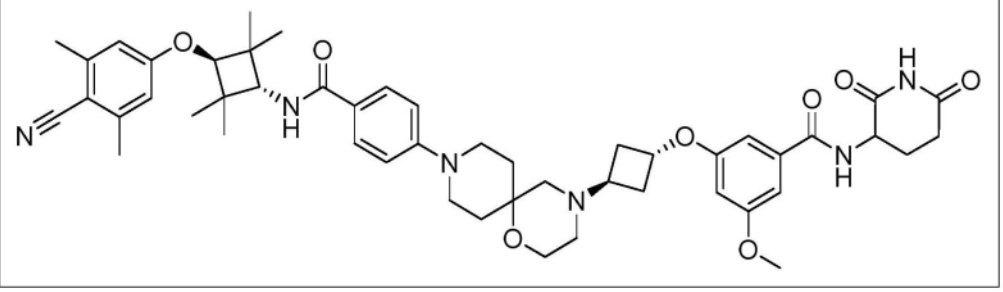
[0612]

68	
69	
70	

[0613]

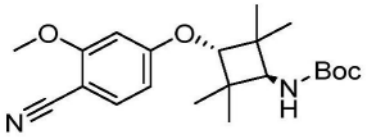
71	
72	
73	
74	

[0614]

75	
76	

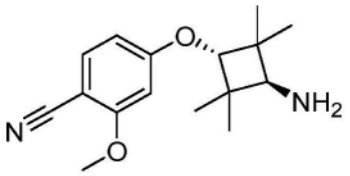
[0615] 实施例2-中间体4-((1R,3R)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-2-甲氧基苄腈的合成

[0616] 步骤1:((1R,3R)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0617] 

[0618] 向N-(3-羟基-2,2,4,4-四甲基-环丁基)氨基甲酸叔丁酯(10.00g,41.09mmol,1.00当量)在二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液中添加氢化钠(3.29g,82.19mmol,60%纯度,2.00当量),在0℃下放置0.5h。然后在0℃向混合物中滴加4-氟-2-甲氧基-苄腈(6.83g,45.20mmol,1.10当量)在二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液。将混合物加热至20℃并在20℃搅拌3.5小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶剂(600mL)淬灭,并用乙酸乙酯(300mL)萃取。将有机层用盐水(300mL×2)洗涤,在硫酸钠上干燥,并减压浓缩,得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=20:1至8:1),得到N-[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酸叔丁酯(10.00g,26.70mmol,64%收率)白色固体。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.62(d,J=8.4Hz,1H)6.76-6.59(m,2H)6.50(d,J=8.4Hz,1H)4.12(s,1H)3.89(s,3H)3.64-3.44(m,1H)1.41(s,9H)1.13(s,6H)1.06(s,6H)。

[0619] 步骤2:4-((1R,3R)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-2-甲氧基苄腈的制备

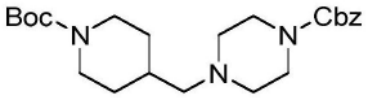
[0620] 

[0621] 向N-[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酸叔丁酯

(10.00g,26.70mmol,1.00当量)在二氯甲烷(50mL)中的溶液添加盐酸/二噁烷(4M,48.00mL,7.19当量)。将该混合物在25℃下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到4-(3-氨基-2,2,4,4-四甲基-环丁氧基)-2-甲氧基-苄腈(8.20g,26.38mmol,98%收率,盐酸盐)白色固体。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.49(s,3H)7.64(d,J=8.8Hz,1H)6.63(d,J=2.0Hz,1H)6.53(d,J=8.8,2.0Hz,1H)4.31(s,1H)3.90(s,3H)3.06(d,J=5.2Hz,1H)1.33(s,6H)1.11(s,6H)。

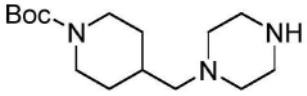
[0622] 实施例3-4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N--2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺(化合物1)的合成

[0623] 步骤1:4-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0624] 

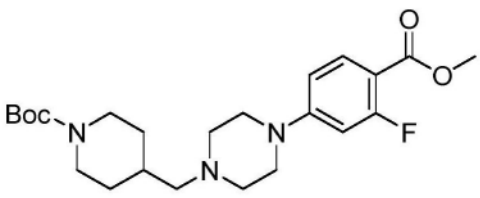
[0625] 向4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(10.00g,46.89mmol,1.00当量)的甲醇(20mL)溶液中添加哌嗪-1-甲酸苄酯(10.33g,46.89mmol,9.06mL,1.00当量),在25℃下搅拌10小时。然后向混合物添加氰基硼氢化钠(4.42g,70.33mmol,1.50当量)。将该混合物在25℃下搅拌2小时。减压浓缩反应混合物。将残余物用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL x 3)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化,得到4-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基]哌嗪-1-甲酸苄酯(15.00g,35.92mmol,收率76%)无色油状物。^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.22-7.43(m,5H),5.09-5.14(m,2H),4.03-4.13(m,2H),3.49(s,4H),2.75(s,2H),2.39(s,4H),2.20(d,J=6.4Hz,2H),1.63-1.82(m,3H),1.44(s,9H),0.97-1.13(m,2H)。

[0626] 步骤2:4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[0627] 

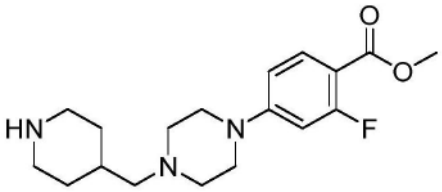
[0628] 向4-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基]哌嗪-1-甲酸苄酯(8.00g,19.16mmol,1.00当量)在乙醇(50mL)中的混合物中添加在活性炭催化剂上的氢氧化钯(2.69g,10%纯度)。将混合物脱气并用氢气吹扫3次。然后将混合物在氢气(50psi)气氛下在50℃搅拌12小时。将反应混合物过滤并减压浓缩,得到4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.50g,15.88mmol,82%收率)黑色油状物。^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ4.00-4.10(m,1H),3.96-4.12(m,1H),3.29-3.43(m,1H),2.81-2.95(m,4H),2.75(s,2H),2.42(d,J=2.8Hz,3H),2.19(d,J=6.8Hz,2H),1.71-1.80(m,3H),1.45(s,9H),1.01-1.12(m,2H)。

[0629] 步骤3:4-[[4-(3-氟-4-甲氧基羰基-苯基)哌嗪-1-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[0630] 

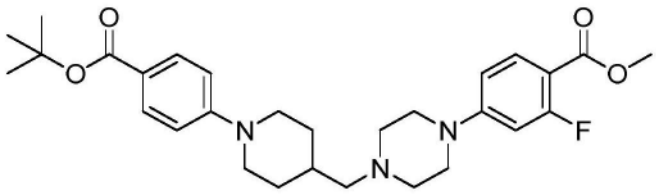
[0631] 在110℃向4-溴-2-氟苯甲酸甲酯(500.00mg,2.15mmol,1.00当量)在二噁烷(6mL)中的溶液中添加乙酸钯(II)(24.09mg,107.28μmol,0.05当量)、双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(133.60mg,214.56μmol,0.10当量)、碳酸铯(1.54g,4.72mmol,2.20当量)和4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(669.00mg,2.36mmol,1.10当量)。将混合物在110℃搅拌16小时。过滤混合物并将滤液真空浓缩,得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=8/1至1:1)纯化,得到4-[[4-(3-氟-4-甲氧基羰基-苯基)哌嗪-1-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(750.00mg,1.72mmol,80%收率)黑棕色固体。LC/MS(ESI)m/z:436.3[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.82(t,J=8.8Hz,1H),6.62(dd,J=8.8,2.0,1H),6.50(dd,J=14.8,2.4,1H),4.03-4.09(m,1H),3.88(s,3H),3.23-3.36(m,4H),2.71(t,J=12.4Hz,2H),2.47-2.57(m,4H),2.22(d,J=7.2Hz,2H),1.75(d,J=13.2Hz,2H),1.59-1.71(m,2H),1.46(s,9H),1.02-1.18(m,2H)。

[0632] 步骤4:2-氟-4-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯的制备

[0633] 

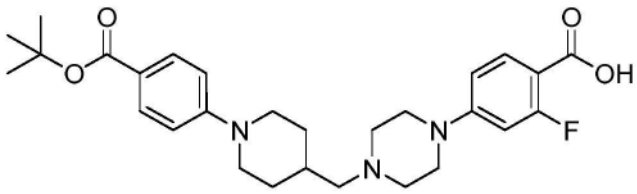
[0634] 向4-[[4-(3-氟-4-甲氧基羰基-苯基)哌嗪-1-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.00g,2.30mmol,1.00当量)在乙酸乙酯(10mL)中的溶液添加盐酸盐/乙酸乙酯(4M,574.01μL,1.00当量)。将该混合物在25℃下搅拌1小时。减压浓缩混合物,得到2-氟-4-[4-(4-哌啶基甲基)哌嗪-1-基]苯甲酸甲酯(850.00mg,2.29mmol,99%收率,盐酸盐)白色固体。LC/MS(ESI)m/z:336.1[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.90(s,1H),8.74(s,1H),7.76(t,J=8.8Hz,1H),6.91(d,J=3.2Hz,1H),3.96-4.11(m,2H),3.78(s,3H),3.32-3.39(m,2H),3.27(d,J=12.8Hz,3H),3.07(d,J=6.8Hz,4H),2.80-2.93(m,2H),2.17(s,1H),2.01(d,J=13.6Hz,2H),1.91(s,1H),1.44(q,J=11.2Hz,2H)。

[0635] 步骤5:4-(4-((1-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氟苯甲酸甲酯的制备

[0636] 

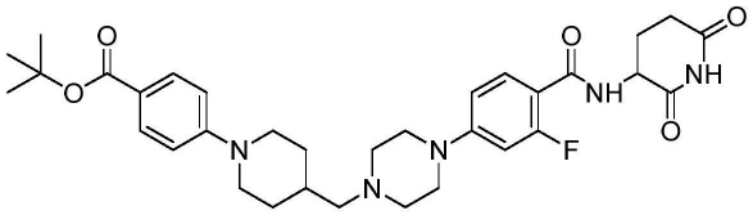
[0637] 向2-氟-4-[4-(4-哌啶基甲基)哌嗪-1-基]苯甲酸甲酯(850.00mg,2.29mmol,1.00当量,盐酸)在二噁烷(20mL)中的溶液添加双乙酰氧基钯(51.32mg,228.57μmol,0.10当量)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(213.49mg,342.86μmol,0.15当量)、碳酸铯(1.86g,5.71mmol,2.50当量)和4-溴苯甲酸叔丁酯(705.25mg,2.74mmol,1.20当量)。在氮气气氛下,将该混合物在110℃下搅拌12小时。过滤混合物。减压浓缩滤液,得到残余物。残余物通过凝胶硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至3/1)纯化,得到4-[4-[[1-(4-叔丁氧基羰基苯基)-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-2-氟-苯甲酸甲酯(588.00mg,1.15mmol,50%收率)白色固体。LC/MS(ESI)m/z:512.2[M+1]$^+$。

[0638] 第6步:4-(4-((1-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氟苯甲酸的制备

[0639] 

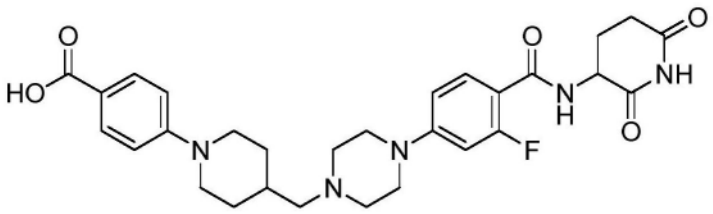
[0640] 向4-[4-[[1-(4-叔丁氧基羰基苯基)-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-2-氟苯甲酸甲酯(588.00mg,1.15mmol,1.00当量)在甲醇(8.00mL)和水(2.00mL)的溶液中添加LiOH.H_2O(144.68mg,3.45mmol,3.00当量)。将该混合物在40℃下搅拌10小时。减压浓缩反应混合物。通过盐酸(1M)将残余物的pH值调节至5-6并用乙酸乙酯(30mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×1)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到4-[4-[[1-(4-叔丁氧基羰基苯基)-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-2-氟-苯甲酸(563.00mg,1.13mmol,98%收率)白色固体。LC/MS(ESI)m/z:498.2$[M+1]^+$。

[0641] 第7步:4-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸叔丁酯的制备

[0642] 

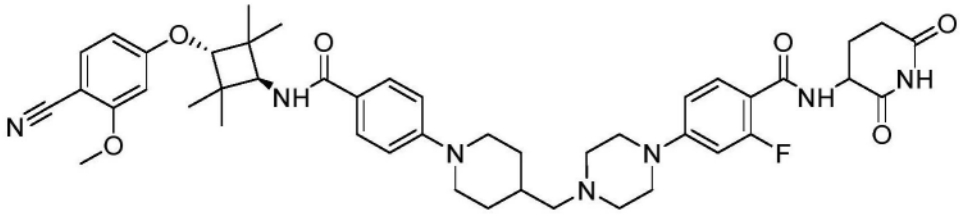
[0643] 向4-[4-[[1-(4-叔丁氧基羰基苯基)-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-2-氟苯甲酸(563.00mg,1.13mmol,1.00当量)在二甲基甲酰胺(6mL)中的溶液添加1-羟基苯并三唑(229.32mg,1.70mmol,1.50当量)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(325.35mg,1.70mmol,1.5当量)、二异丙基乙胺(731.15mg,5.66mmol,985.37μL,5.00当量)和3-氨基哌啶-2,6-二酮(223.47mg,1.36mmol,1.20当量,盐酸盐)。将该混合物在25℃下搅拌10小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物,分离出紫色固体。过滤混合物,得到4-[4-[[4-[4-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]-3-氟-苯基]哌嗪-1-基]甲基]叔丁基-1-哌啶基]苯甲酸酯(600.00mg,987.31μmol,87%收率)紫色固体。LC/MS(ESI)m/z:608.0$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.83(s,1H),8.03(t,J=7.2Hz,1H),7.94(s,1H),7.69(d,J=8.8Hz,2H),7.63(t,J=9.2Hz,1H),6.92(d,J=9.2Hz,2H),6.72-6.84(m,2H),4.72(td,J=12.8,6.4Hz,1H),3.87(d,J=12.8Hz,2H),3.28(s,4H),2.88(s,3H),2.81(br t,J=12.0Hz,2H),2.72(s,3H),2.53(d,J=4.0Hz,2H),2.11(dd,J=12.8,4.0Hz,1H),1.79(d,J=11.2Hz,3H),1.50(s,9H),1.13-1.24(m,2H)。

[0644] 步骤8:4-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸的制备

[0645] 

[0646] 向4-[4-[[4-[4-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]-3-氟苯基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]苯甲酸叔丁酯(600.00mg,987.31μmol,1.00当量)在乙酸乙酯(8mL)的溶液中添加盐酸/乙酸乙酯(4M,246.83μL,1.00当量)。将该混合物在25℃下搅拌1小时。减压浓缩混合物,得到4-[4-[[4-[4-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]-3-氟-苯基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]苯甲酸(510.00mg,924.57μmol,93%收率)白色固体。LC/MS(ESI)m/z:552.2[M+1]$^+$。

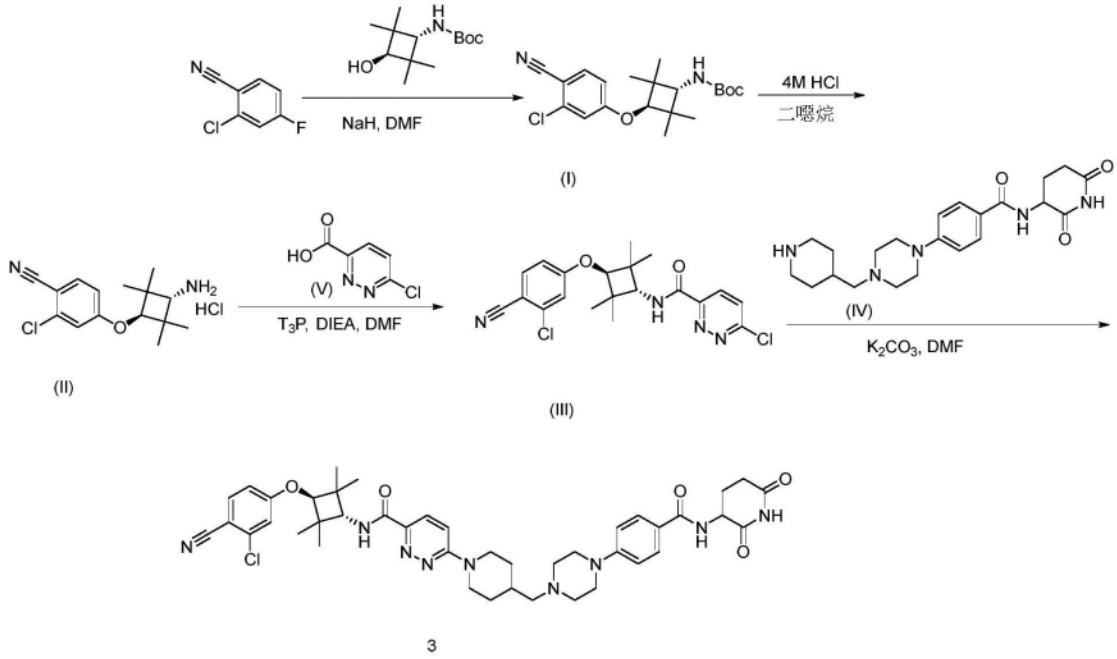
[0647] 第9步:4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺的制备

[0648] 

[0649] 向4-[4-[[4-[4-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]-3-氟-苯基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]苯甲酸(170.00mg,308.19μmol,1.00当量)在二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液添加1-羟基苯并三唑(54.14mg,400.65μmol,1.30当量)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(76.80mg,400.65μmol,1.30当量)、二异丙基乙胺(199.16mg,1.54mmol,268.41μL,5.00当量)和4-(3-氨基-2,2,4,4-四甲基-环丁氧基)-2-甲氧基-苄腈(114.95mg,369.83μmol,1.20当量,盐酸)。将该混合物在25℃下搅拌24小时。过滤混合物得到滤液。滤液通过制备型HPLC纯化,得到4-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氟-苯甲酰胺(55.10mg,64.42μmol,20%收率,99%纯度,甲酸)白色固体。LC/MS(ESI)m/z:808.3[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.84(s,1H),8.17(s,1H),8.04(t,J=7.2Hz,1H),7.74(d,J=8.8Hz,2H),7.60-7.68(m,2H),7.49(d,J=9.2Hz,1H),6.96(d,J=9.2Hz,2H),6.74-6.86(m,2H),6.64(d,J=2.0Hz,1H),6.55(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),4.69-4.78(m,1H),4.28(s,1H),4.06(d,J=9.2Hz,1H),3.91(s,3H),3.86(d,J=13.2Hz,2H),3.31(s,4H),2.73-2.85(m,3H),2.54(d,J=4.0Hz,1H),2.49(s,4H),2.21(d,J=6.8Hz,2H),2.06-2.16(m,1H),1.98-2.05(m,1H),1.76-1.85(m,3H),1.23(s,6H),1.22-1.17(m,2H),1.15(s,6H)。

[0650] 实施例4-N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]-6-[4-[(4-[4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]苯基]哌嗪-1-基)甲基]哌啶-1-基]哒嗪-3-甲酰胺(化合物3)的合成

[0651] 方案1.化合物3的合成概述。

[0652] 

[0653] 步骤1.N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酸叔丁酯(I)的合成

[0654] 在25-mL圆底烧瓶中,放置N-[(1r,3r)-3-羟基-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酸叔丁酯(312.9mg,1.29mmol,1当量)在DMF(10mL)中的溶液,在0℃下向其中添加NaH(154.4mg,3.86mmol,3当量,60%)。将所得混合物搅拌15分钟,然后在0℃下添加2-氯-4-氟苄腈(200mg,1.29mmol,1当量)。将反应混合物在0℃搅拌2小时。然后,通过添加水(45mL)来淬灭该反应。所得混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,合并有机层,用盐水(50ml×3)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩,得到400mg(粗)N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酸叔丁酯黄色油状物。

[0655] LC-MS(ES$^+$):m/z 379.17[MH$^+$],t_R=1.1.46min,(运行2.00分钟)。

[0656] 步骤2. 2-氯-4-[(1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苄腈(II)的合成

[0657] 在25-mL圆底烧瓶中,放置N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.06mmol,1当量)在溶于1,4-二噁烷(4M,20mL)的氯化氢的溶液。将所得溶液在室温下搅拌2小时。将混合物真空浓缩,得到250mg(粗)2-氯-4-[(1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苄腈黄色油状物。

[0658] 步骤3. 6-氯-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]哒嗪-3-甲酰胺(III)的合成

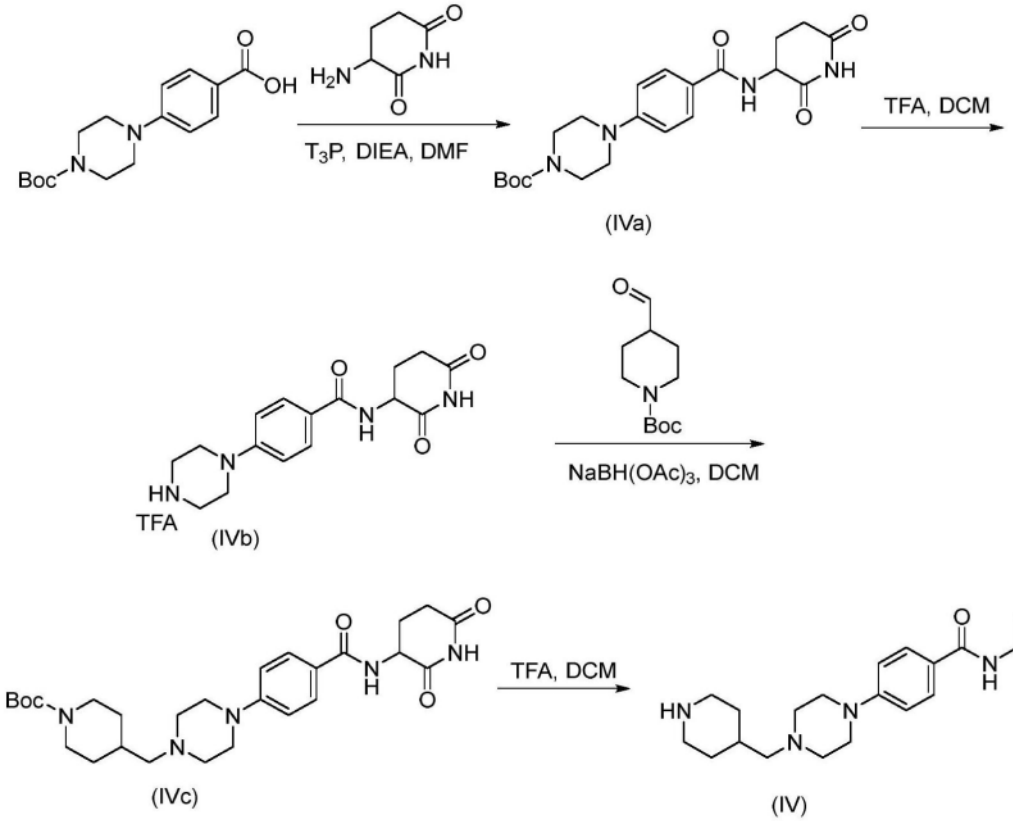
[0659] 在25-mL圆底烧瓶中,放置2-氯-4-[(1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苄腈(250mg,0.90mmol,1当量)、6-氯哒嗪-3-甲酸(142.17mg,0.90mmol,1当量)、DIEA(347.70mg,2.69mmol,3当量)、T_3P(856.00mg,2.69mmol,3当量)在DMF(10mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌2小时。然后,通过添加水(20mL)来淬灭该反应。用乙酸乙酯(3×50ml)萃取所得混合物。合并的有机层用盐水(3×50ml)洗涤并真空浓缩。将残余物施加到硅胶柱上,用乙酸乙酯/石油醚(0:100至6:1)洗脱,得到250mg(66.49%)6-氯-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]哒嗪-3-甲酰胺黄色固体。

[0660] LC-MS(ES$^+$):m/z 419.10[MH$^+$],t_R=1.38分钟,(运行2.00分钟)。

[0661] 步骤4.N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[4-[(哌啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基]苯甲酰胺(IV)的合成

[0662] 方案2.N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[4-[(哌啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基]苯甲酰胺(IV)的合成概述。

[0663]



[0664] 步骤4a.4-[4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(IVa)的合成

[0665] 在用惰性氮气吹扫和保持的100mL圆底烧瓶中,放置4-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]苯甲酸(1.30g,4.24mmol,1.00当量)、3-氨基哌啶-2,6-二酮(543.70mg,4.24mmol,1.00当量)、DIEA(1.64g,12.73mmol,3.00当量)、T_3P(4.05g,12.73mmol,3.00当量)在DMF中(20mL)的溶液。将所得溶液在室温下搅拌2小时。然后,通过添加水(100mL)来淬灭该反应。用乙酸乙酯(3×150mL)萃取所得混合物,并且将有机层合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。这得到900mg(粗)4-[4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯黄色油状物。

[0666] 步骤4b.N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(哌嗪-1-基)苯甲酰胺(IVb)的合成

[0667] 在50-mL圆底烧瓶中,放置4-[4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(900mg,2.16mmol,1当量)在DCM(20mL)中的溶液,向其中添加TFA(5ml)。将所得溶液在室温下搅拌1.5小时。真空浓缩混合物。这得到600mg(粗)N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(哌嗪-1-基)苯甲酰胺黄色油状物。

[0668] 步骤4c.4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(IVc)的合成

[0669] 在用惰性氮气吹扫和保持的100mL圆底烧瓶中,放置N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-

4-(哌嗪-1-基)苯甲酰胺(1.00g,3.16mmol,1.00当量)、4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.70g,3.28mmol,1.00当量)、STAB(2.00g,0.01mmol,3当量)在DCM(25mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌3小时。然后,通过添加水(100mL)来淬灭该反应。用乙酸乙酯(3×150mL)萃取所得混合物,并且将有机层合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。这得到900mg(粗)4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯黄色油状物。

[0670] 步骤4d.N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[4-[(哌啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基]苯甲酰胺(IV)的合成

[0671] 在50-mL圆底烧瓶中,放置4-[(4-[4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]苯基]哌嗪-1-基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,0.97mmol,1.00当量)在DCM(10ml)中的溶液,向其中添加TFA(3ml)。将所得溶液在室温下搅拌1.5小时。真空浓缩混合物。这得到350mg(粗)N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[4-[(哌啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基]苯甲酰胺黄色油状物。

[0672] LC-MS(ES+):m/z 414.30[MH+],tR=0.703分钟,(运行2.00分钟)。

[0673] 步骤5.N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]-6-[4-[(4-[4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]苯基]哌嗪-1-基)甲基]哌啶-1-基]哒嗪-3-甲酰胺(3)的合成

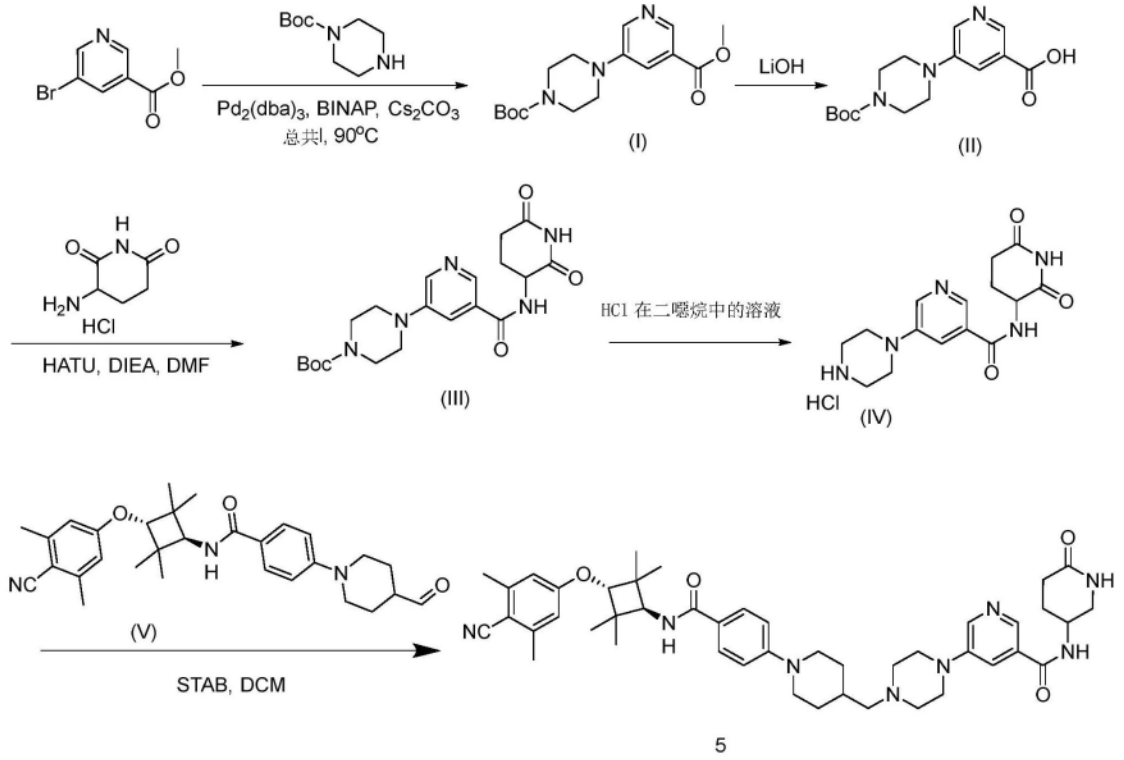
[0674] 在25-mL圆底烧瓶中,放置6-氯-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]哒嗪-3-甲酰胺(200mg,0.48mmol,1当量)、N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[4-[(哌啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基]苯甲酰胺(197.20mg,0.48mmol,1当量)、K_2CO_3(197.80mg,1.43mmol,3当量)在DMF(11mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌12小时。过滤出固体,浓缩滤液。残余物通过制备型HPLC在以下条件下纯化:色谱柱,XBridge Prep C18OBD色谱柱,5μm,19×150mm;流动相A:水(含10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:CH_3CN;梯度:60% B相在8分钟内达到70%;检测器,紫外线。冻干后,27.8mg(7.32%)N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]-6-[4-[(4-[4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]苯基]哌嗪-1-基)甲基]哌啶-1-基]哒嗪-3-甲酰胺白色固体。

[0675] ^1H NMR(300MHz,DMSO)δ10.81(s,1H),8.46-8.43(m,1H),8.25-8.22(m,1H),7.91-7.89(m,1H),7.83 -7.81(m,1H),7.77-7.45(m,2H),7.38-7.35(m,1H),7.25(s,1H),7.05-6.97(m,3H),4.76-4.74(m,1H),4.52-4.46(m,3H),4.02-4.00(m,1H),3.20(m,4H),3.08-3.02(m,2H),2.83-2.76(m,1H),2.60(m,4H),2.23-2.13(m,2H),2.10-2.00(m,1H),1.97-1.84(m,4H),1.28-1.03(m,15H);LC-MS(ES^+):m/z 796.35[MH^+],t_R=1.95分钟,(运行3.00分钟)。

[0676] 化学式:$C_{42}H_{50}ClN_9O_5$[796.37]

[0677] 实施例5-化合物5的合成

[0678] 方案3.化合物5的合成概述。

[0679] 

[0680] 步骤1. 4-[5-(甲氧羰基)吡啶-3-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(I)的合成

[0681] 在室温下向250mL圆底烧瓶中添加5-溴吡啶-3-甲酸甲酯(2g,9.258mmol,1当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.90g,0.010mmol,1.1当量)、甲苯(40mL,375.956mmol,40.61当量)和Cs2CO3(6.03g,18.516mmol,2.0当量)。在室温下向上述混合物中分批添加BINAP(0.58g,0.926mmol,0.1当量)、Pd2(dba)3(0.85g,0.926mmol,0.1当量)历时2分钟。将所得混合物在90℃再搅拌过夜。使混合物冷却至室温。所得混合物用乙酸乙酯(400mL)稀释。合并的有机层用盐水(1×300mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥。过滤后,减压浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用已烷/EtOAc(100%至35%)洗脱,得到4-[5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.4g,47.05%)灰白色固体。LC-MS(ES,m/z):322.00[MH^+],t_R=0.911分钟,(运行2.00分钟)。

[0682] 步骤2. 5-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)烟酸(II)的合成

[0683] 在室温下向50mL圆底烧瓶中添加4-[5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.4g,4.356mmol,1当量)、MeOH(1.3mL,32.109mmol,7.37当量)和H_2O(12mL,666.100mmol,152.91当量)。在室温下向搅拌的溶液中分批添加氢氧化锂(1.3g,54.280mmol,12.46当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯(30mL)稀释所得混合物。过滤所得混合物,滤饼用MeOH(3×50mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将粗产物直接用于下一步,无需进一步纯化。LC-MS(ES,m/z):308.05[MH^+],t_R=0.627分钟,(运行2.00分钟)。

[0684] 步骤3. 4-[5-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]吡啶-3-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(III)的合成

[0685] 在室温下向25mL圆底烧瓶中添加5-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲酸(500mg,1.627mmol,1当量)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(267.76mg,1.627mmol,1.00当量)、DMF(0.00mL,0.052mmol,0.03当量)、DIEA(1051.27mg,8.134mmol,5.0当量)和HATU(1237.12mg,3.254mmol,2.00当量)。在室温和氮气气氛下,将所得混合物搅拌3小时。在室

温下通过添加水(30mL)淬灭反应。用EtOAc(3×50mL)萃取所得混合物。合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到4-[5-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]吡啶-3-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(290mg,42.70%)灰白色固体。LC-MS(ES,m/z):418.05[MH^+],t_R=0.796分钟,(运行2.00分钟)。

[0686] 步骤4.N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌嗪-1-基)烟酰胺盐酸盐(IV)的合成

[0687] 在室温下向10mL圆底烧瓶中添加4-[5-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]吡啶-3-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(290mg)、MeOH(2mL)和HCl(气体)在1,4-二噁烷(3mL)中的溶液。将所得混合物在空气气氛下于30℃搅拌2小时。将所得混合物真空浓缩,得到N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌嗪-1-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐(300mg)灰白色固体。将粗产物直接用于下一步,无需进一步纯化。

[0688] 步骤5.N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-[[1-(4-[[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基]苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲酰胺(VI)的合成

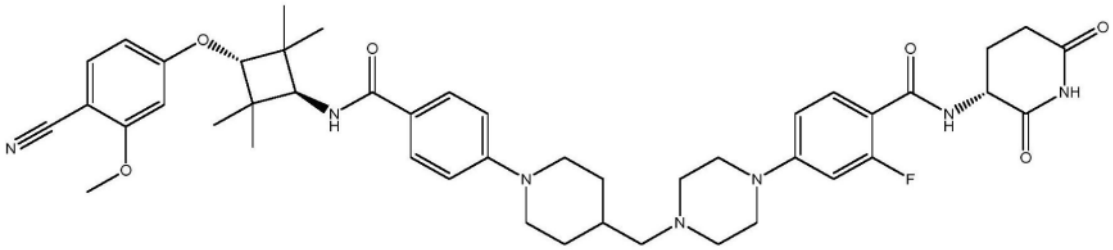
[0689] 将(V)的溶液/混合物、4-(4-甲酰基哌啶-1-基)-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(100mg,0.205mmol,1当量)和N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌嗪-1-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐(87.07mg,0.246mmol,1.2当量)在二氯甲烷中的溶液在室温和氮气氛下搅拌30分钟。在0℃下向上述混合物中分批添加STAB(130.39mg,0.615mmol,3.0当量)5分钟。将所得混合物在室温下再搅拌过夜。使混合物冷却至0℃。在0℃用水/冰淬灭反应。用EtOAc(3×15mL)萃取所得混合物。合并的有机层用盐水(1×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液。粗产物通过制备型HPLC在以下条件下纯化(2#SHIMADZU(HPLC-01)):色谱柱,Xselect CSH OBD色谱柱30×150mm 5μm,n;流动相,水(10MMOL/LNH4HCO3)和ACN(在8分钟内保持57%相B);检测器,UV 254nm。这得到N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-[[1-(4-[[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基]苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-基)吡啶-3-甲酰胺(22.6mg,13.97%)白色固体。

[0690] LC-MS(ES,m/z):789.35[MH^+],t_R=2.168分钟,(运行3.00分钟)。

[0691] 1H-NMR:(CD_3OD,300MHz):δ8.42(m,2H),7.79(s,1H),7.73(d,2H),7.0(d,2H),6.71(s,2H),4.92-4.89(m,1H),4.23(s,1H),4.11(m,1H),3.91(d,2H),3.38-3.35(m,5H),2.89-2.79(m,3H),2.76-2.74(m,1H),2.69-2.64(m,4H),2.47(s,6H),2.33(d,2H),2.25-2.16(m,3H),1.39-1.31(m,3H),1.28(s,6H),1.21(s,6H).

[0692] 化学式:$C_{45}H_{56}N_8O_5$[788.99]。

[0693] 实施例6-4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺(化合物14)的合成

[0694] 

[0695] 使用超临界流体色谱法从化合物1(如实施例3中所述制备)中分离出化合物14。使用下表2中概述的方法,从化合物1中分离出118mg化合物14。

[0696] 表2.用于分离化合物14的SFC条件。

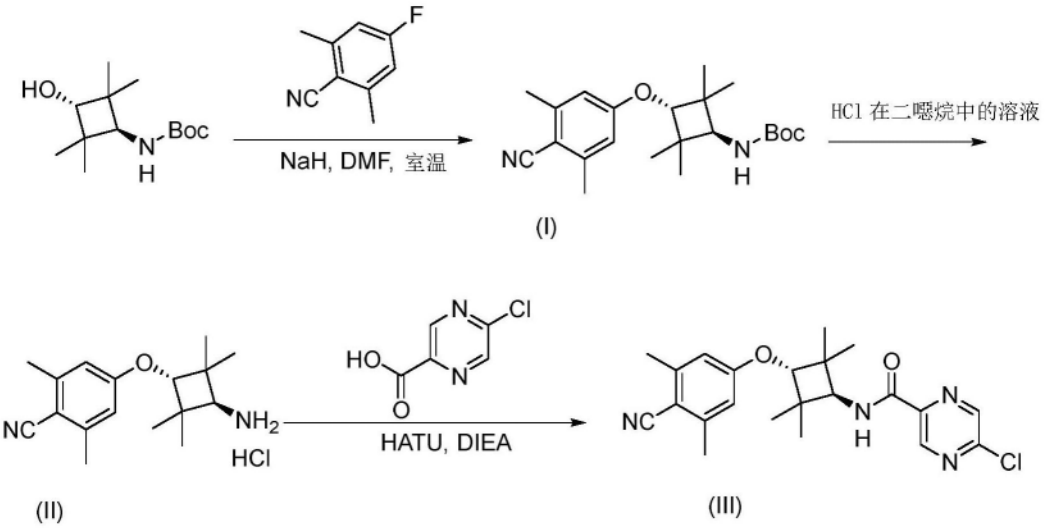
[0697]

仪器	Waters 80Q	
色谱柱	Chiralpak AD 250×30mm I.D., 10μm	
流动相	相 A：超临界 CO_2	相 B：IPA:ACN=3:1(0.1%NH3H2O)
等度洗脱	80% 相 B (20% 相 A)	
流速	80g/min	
循环时间	8.2min	
背压	100 巴，使 CO_2 保持在超临界流中	
紫外线	220nm	
注射	4.0ml	

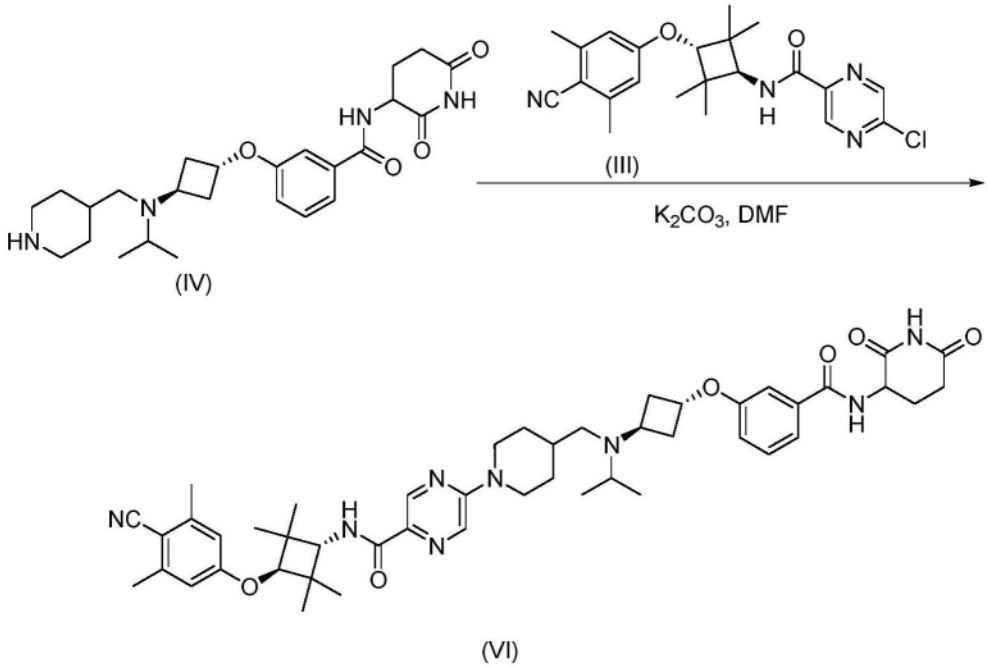
[0698] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.84(s,1H),8.05(t,J=7.2Hz,1H),7.75(d,J=8.8Hz,2H),7.69-7.60(m,2H),7.51(d,J=9.2Hz,1H),6.96(d,J=8.8Hz,2H),6.87-6.74(m,2H),6.65(d,J=2.0Hz,1H),6.55(d,J=8.8,2.0Hz,1H),4.83-4.65(m,1H),4.29(s,1H),4.06(d,J=9.2Hz,1H),3.95-3.79(m,5H),3.32-3.24(m,4H),2.87-2.72(m,3H),2.56-2.53(m,2H),2.49-2.46(m,3H),2.25-2.17(m,2H),2.17-2.08(m,1H),2.06-2.00(m,1H),1.81(d,J=12.0Hz,3H),1.27-1.10(m,14H)。

[0699] 实施例7-化合物15的合成

[0700] 方案4.化合物15的合成概述。



[0701]



(VI)

[0702] 步骤1.N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酸叔丁酯(I)的合成

[0703] 在0摄氏度下向N-[(1r,3r)-3-羟基-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酸叔丁酯(1.5g,6.164mmol,1当量)在DMF中的溶液添加氢化钠(60％在油中,390mg)。将混合物搅拌15分钟。添加4-氟-2,6-二甲基苄腈(1.10g,7.397mmol,1.20当量)并使混合物升温至室温并搅拌2小时。用乙酸乙酯(50mL)稀释所得混合物。通过在0℃添加水/冰(20mL)淬灭反应。用EtOAc(2×30mL)萃取水层。用3x50 mL水洗涤所得混合物。通过制备型TLC(CH2C12/MeOH 10:1)纯化残余物,得到N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酸叔丁酯(1.8g,78.39％)淡黄色固体。

[0704] LC-MS(ES$^+$):m/z 317.00[MH$^+$-56],t_R=1.469分钟,(运行2.00分钟)。

[0705] 步骤2.2,6-二甲基-4-[(1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苄腈盐酸盐(II)的合成

[0706] 在室温下向N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酸叔丁酯(1.8g,4.832mmol,1当量)在1,4-二噁烷中的搅拌溶液分批逐滴添加4M HCl的二噁烷溶液。将所得混合物在30℃搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩。这得到2,6-二甲基-4-[(1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苯甲腈盐酸盐(1.4g,93.81%)淡黄色固体。

[0707] LC-MS(ES^+):m/z 273.25[MH^+],t_R=0.949分钟,(运行2.00分钟)。

[0708] 步骤3. 5-氯-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡嗪-2-甲酰胺(III)的合成

[0709] 在室温下分批向2,6-二甲基-4-[(1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苄腈盐酸盐(500mg,1.619mmol,1当量)和5-氯吡嗪-2-甲酸(282.33mg,1.781mmol,1.1当量)在DMF中的搅拌溶液添加DIEA(1.05g,8.095mmol,5当量)和HATU(1.85g,4.857mmol,3当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h。用乙酸乙酯(50mL)稀释所得混合物。用3×40mL水洗涤所得混合物。残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc 1:1)纯化,得到5-氯-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡嗪-2-甲酰胺(500mg,74.80%)淡黄色固体。

[0710] LC-MS(ES^+):m/z 413.25[MH^+],t_R=1.430分钟,(运行2.00分钟)。

[0711] 步骤4.2,2,2-三氟乙醛;N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-[(1r,3r)-3-[[(哌啶-4-基)甲基](丙-2-基)氨基]环丁氧基]苯甲酰胺(IV)的合成

[0712] 在室温下向4-[[(丙-2-基)[(1r,3r)-3-[3-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]苯氧基]环丁基]氨基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,1当量)在1,4-二噁烷中的搅拌溶液中逐滴分批添加HCl(气体)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液。将所得混合物在30℃下搅拌2小时。减压浓缩所得混合物。将粗产物直接用于下一步,无需进一步纯化。

[0713] LC-MS(ES^+):m/z 457.27[MH^+],t_R=0.806分钟,(运行2.00分钟)。

[0714] 步骤5. 5-(4-[[(丙-2-基)[(1r,3r)-3-[3-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]苯氧基]环丁基]氨基]甲基]哌啶-1-基)-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物3)的合成

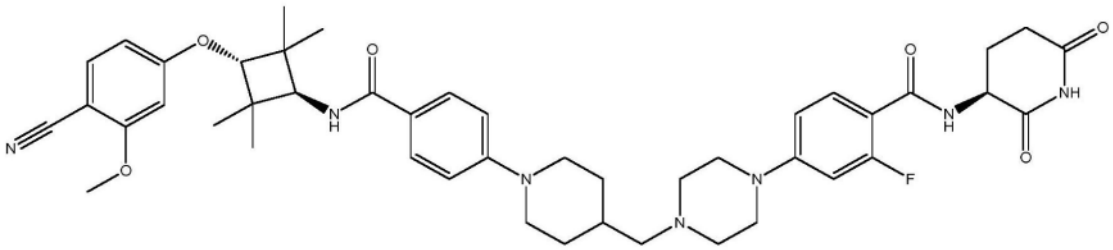
[0715] 在室温下向2,2,2-三氟乙醛;N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-[(1r,3r)-3-[[(哌啶-4-基)甲基](丙-2-基)氨基]环丁氧基]苯甲酰胺(100mg,0.180mmol,1当量)和5-氯-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡嗪-2-甲酰胺(81.90mg,0.198mmol,1.1当量)在DMF中的搅拌溶液分批添加K2CO3(74.76mg,0.541mmol,3当量)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜。这得到5-(4-[[(丙-2-基)[(1r,3r)-3-[3-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]苯氧基]环丁基]氨基]甲基]哌啶-1-基)-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡嗪-2-甲酰胺(25.8mg,17.18%)白色固体。

[0716] ^{1}H-NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.67(d,J=1.4Hz,1H),8.24(d,J=1.3Hz,1H),7.45(d,J=7.6Hz,1H),7.39(t,J=7.9Hz,1H),7.32(s,1H),7.04(d,J=8.3Hz,1H),6.74(s,2H),4.77(s,1H),4.60(d,J=13.3Hz,2H),4.27(s,1H),4.06(s,1H),3.77(s,1H),3.03(t,J=12.5Hz,3H),2.84(dd,J=17.3,7.4Hz,1H),2.78-2.69(m,1H),2.49(s,6H),2.36(s,2H),2.23(tt,J=11.6,7.0Hz,4H),2.00(d,J=13.1Hz,2H),1.79(s,1H),1.29(s,6H),1.22(s,

6H),1.18(s,2H),1.03(d,J＝6.5Hz,6H),0.92(s,0H),0.12(s,1H)。

[0717] LC-MS(ES$^+$):m/z 833.55[MH$^+$],t_R＝1.646分钟,(运行3.00分钟)。

[0718] 实施例8-4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺(化合物21)的合成

[0719] 

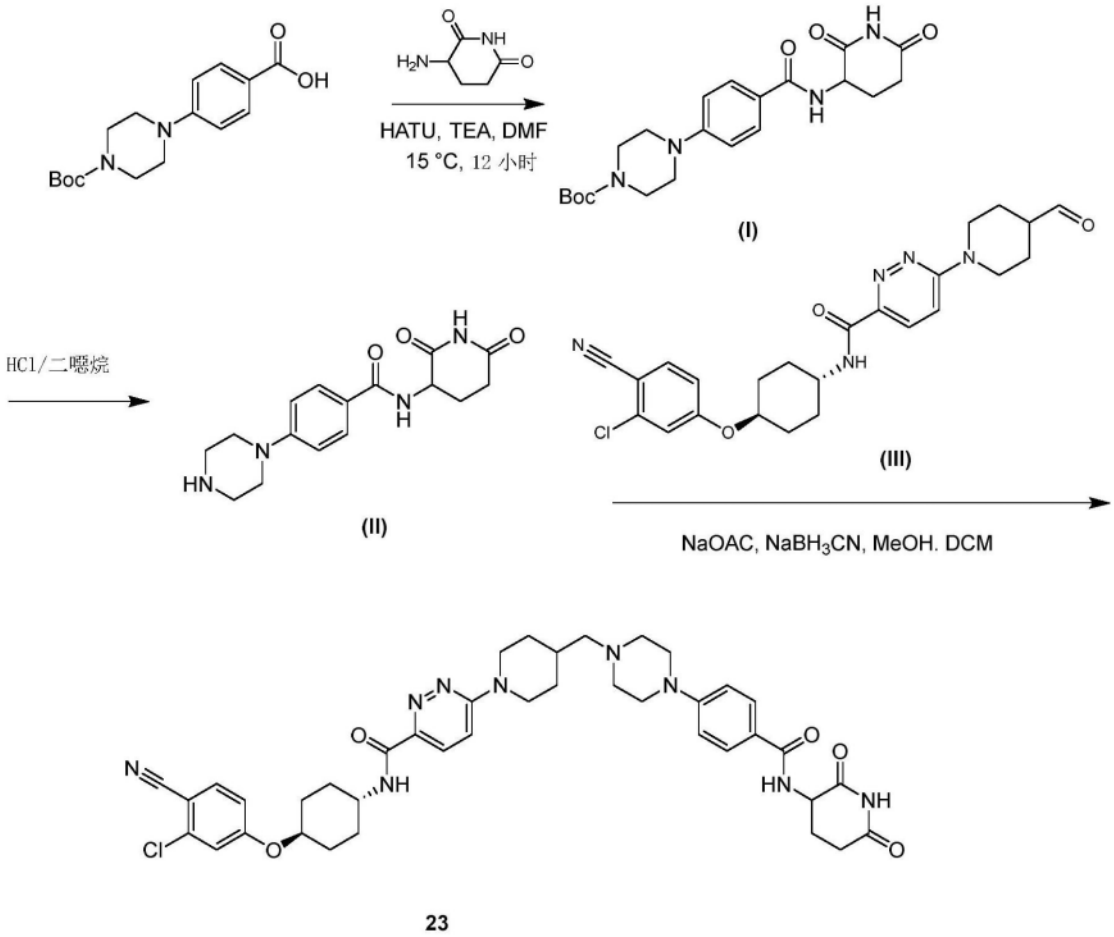
[0720] 使用超临界流体色谱法从化合物1(如实施例3中所述制备)中分离出化合物21。使用上表2中概述的方法,从化合物1中分离出71mg化合物21。

[0721] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.84(s,1H),8.05(t,J＝7.2Hz,1H),7.75(d,J＝8.8Hz,2H),7.69-7.60(m,2H),7.51(d,J＝9.2Hz,1H),6.96(d,J＝8.8Hz,2H),6.87-6.74(m,2H),6.65(d,J＝2.0Hz,1H),6.55(d,J＝8.8,2.0Hz,1H),4.83-4.65(m,1H),4.29(s,1H),4.06(d,J＝9.2Hz,1H),3.95-3.79(m,5H),3.32-3.24(m,4H),2.87-2.72(m,3H),2.56-2.53(m,2H),2.49-2.46(m,3H),2.25-2.17(m,2H),2.17-2.08(m,1H),2.06-2.00(m,1H),1.81(d,J＝12.0Hz,3H),1.27-1.10(m,14H)。

[0722] 实施例9-化合物23的合成

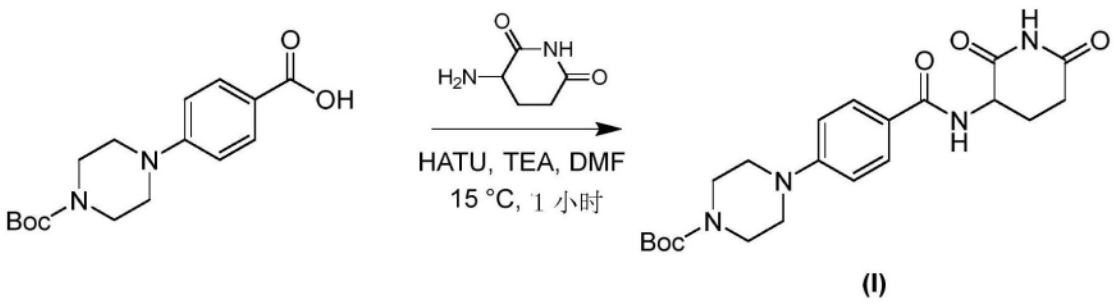
[0723] 方案5.化合物23的合成概述。

[0724]



[0725] 步骤1.(I)4-[4-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

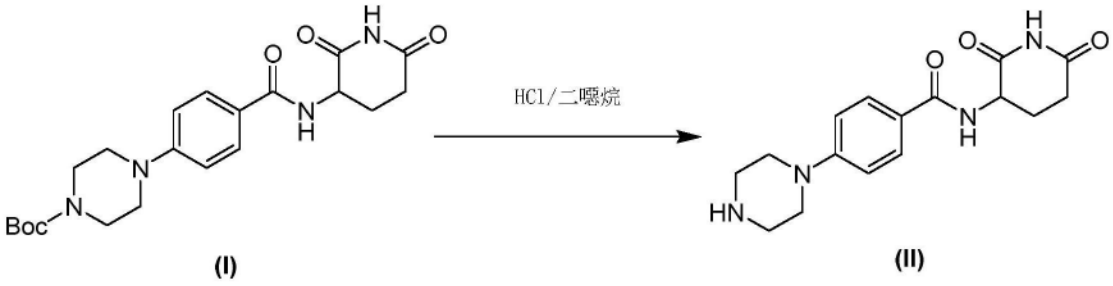
[0726]



[0727] 向4-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)苯甲酸(500mg,1.63mmol,1当量)和3-氨基哌啶-2,6-二酮(209mg,1.27mmol,1当量,盐酸盐)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液添加邻-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-n,n,n',n'-四甲基脲六氟磷酸盐(930mg,2.45mmol,1.5当量)和三乙胺(495mg,4.90mmol,3当量)。将混合物在15℃下搅拌1小时。LCMS显示反应完成,并且可以检测到所需MS。将水(100mL)倒入混合物内且搅拌1min。用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(100mL x 2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化残余物。得到化合物4-[4-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(370mg,0.88mmol,54%收率)灰白色固体。

[0728] 化学式:$C_{21}H_{28}O_5N_4$,分子量:416.47

[0729] 步骤2.(II)N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-哌嗪-1-基-苯甲酰胺的制备

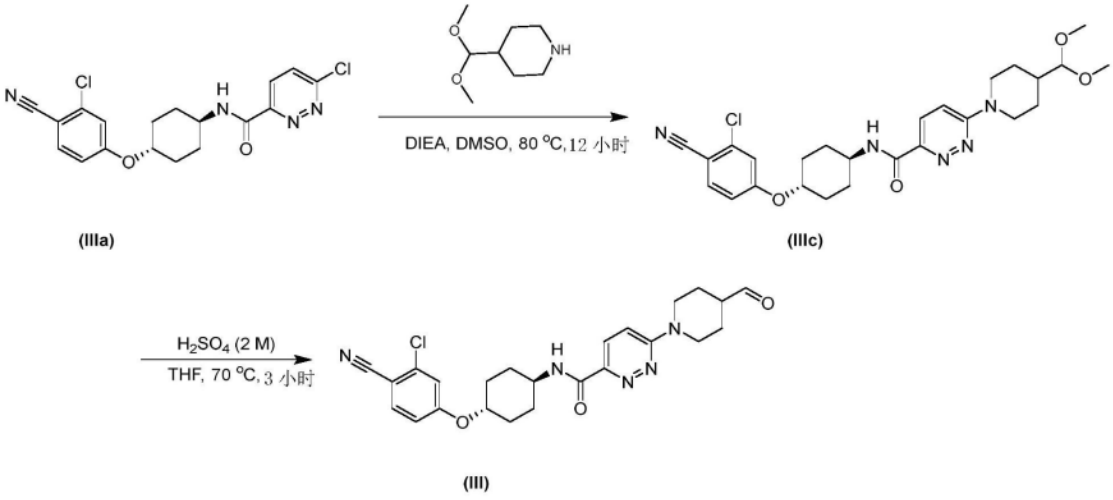
[0730] 

[0731] 向4-[4-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(370mg,0.88mmol,1当量)在二氯甲烷(2mL)中的溶液添加盐酸/二噁烷(4M,10mL,45.02当量)。将混合物在15℃搅拌约1小时。LCMS检测到所需的MS。将反应混合物过滤并减压浓缩,得到残余物。粗产物N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-哌嗪-1-基-苯甲酰胺不经进一步纯化直接用于下一步。得到化合物N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-哌嗪-1-基-苯甲酰胺(300mg,0.85mmol,95%收率,盐酸盐)灰白色固体。

[0732] LCMS:MS(ESI)m/z:317.1[M+1]$^+$

[0733] 化学式:$C_{16}H_{20}O_3N_4$,分子量:316.1

[0734] 步骤3.III的制备

[0735] 

[0736] IIIa的制备:

[0737] 向6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(100g,579.48mmol,1当量)在四氢呋喃(1L)和水(1L)的溶液中分批添加水合锂(48.63g,1.16mol,2当量)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。薄层色谱法(石油醚:乙酸乙酯=1:1)显示6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯完全消耗。将反应混合物倒入盐酸(2.0M,600mL)中,并用二氯甲烷(800mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(2mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物用乙酸乙酯(500mL)磨碎。得到6-氯哒嗪-3-甲酸(70g,436.22mmol,75%收率,98%纯度)白色固体。

[0738] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6),

[0739] δ:14.08(s,1H),8.24(d,J=9.2Hz,1H),8.09(d,J=9.2Hz,1H)。

[0740] 化学式:$C_5H_3ClN_2O_2$,分子量:158.54。

[0741] 得自HNMR数据的总H计数:3

[0742] 向4-(4-氨基环己氧基)-2-氯-苄腈(40g,139.28mmol,1当量,盐酸盐)、6-氯哒嗪-3-甲酸(28.71g,181.07mmol,1.3当量)和三乙胺(56.38g,557.13mmol,4当量)在二氯甲烷

(400mL)中的溶液缓慢添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三膦2,4,6-三氧化物(106.36g,167.14mmol,50％在乙酸乙酯中,1.2当量)。将反应混合物在30℃下搅拌2.5小时。薄层色谱法(石油醚:乙酸乙酯＝1:1)显示4-(4-氨基环己氧基)-2-氯-苄腈完全消耗。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液(3L)中,并用二氯甲烷(2L×3)萃取。将合并的有机层用盐水(4L×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物用乙酸乙酯(500mL)磨碎。得到6-氯-N-[4-(3-氯-4-氰基-苯氧基)环己基]哒嗪-3-甲酰胺(50g,125.24mmol,90％收率,98％纯度)白色固体。

[0743] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6),

[0744] δ:9.12(d,J＝8.0Hz,1H),8.22(d,J＝8.8Hz,1H),8.09(d,J＝8.8Hz,1H),7.84(d,J＝8.8Hz,1H),7.38(d,J＝2.4Hz,1H),7.13(dd,J＝2.4,8.8Hz,1H),4.55-4.49(m,1H),3.92-3.88(m,1H),2.13-2.10(m,2H),1.92-1.89(m,2H),1.72-1.66(m,2H),1.55-1.53(m,2H)。

[0745] 化学式:$C_{18}H_{16}Cl_2N_4O_2$,分子量:391.25。

[0746] 得自HNMR数据的总H计数:18

[0747] (IIIc)的制备:将6-氯-N-[4-(3-氯-4-氰基-苯氧基)环己基]哒嗪-3-甲酰胺(5g,12.78mmol,1当量)、4-(二甲氧基甲基)哌啶(2.03g,12.78mmol,1当量)和二异丙基乙胺(4.95g,38.34mmol,3当量)在二甲亚砜(50mL)中的溶液在80℃搅拌12小时。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物倒入(500mL)水中并在25℃搅拌1小时。通过过滤收集沉淀物并在高真空下干燥。将残余物与乙酸乙酯和石油醚(30mL,1:3)一起研磨,得到N-[4-(3-氯-4-氰基-苯氧基)环己基]-6-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]哒嗪-3-甲酰胺(3.2g,6.23mmol,48％收率)黄色固体。

[0748] LCMS:MS(ESI)m/z:514.1$[M+1]^+$。

[0749] 化学式:$C_{26}H_{32}ClN_5O_4$,分子量:514.02

[0750] (III)的制备

[0751] 向N-[4-(3-氯-4-氰基-苯氧基)环己基]-6-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]哒嗪-3-甲酰胺(3g,5.84mmol,1当量)在四氢呋喃(80mL)的溶液中添加硫酸(2M水溶液,87mL,30当量)。将反应混合物在70℃下搅拌3小时。薄层色谱法(石油醚:乙酸乙酯＝1:1)显示反应物1完全消耗。用氢氧化钠(2M水溶液)将pH调节至8,然后用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到N-[4-(3-氯-4-氰基-苯氧基)环己基]-6-(4-甲酰基-1-哌啶基)哒嗪-3-甲酰胺(2.6g,5.56mmol,95％收率)黄色固体。

[0752] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)

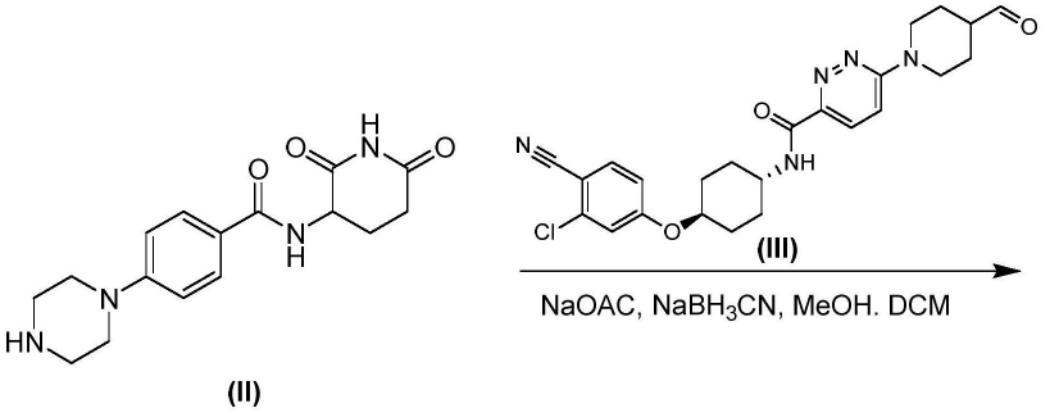
[0753] δ＝9.75-9.55(m,1H),8.62(d,J＝8.4Hz,1H),7.84(dd,J＝9.2,15.2Hz,2H),7.43-7.33(m,2H),7.14(dd,J＝2.4,8.8Hz,1H),4.58-4.50(m,1H),4.32(m,2H),3.92-3.78(m,1H),3.33-3.21(m,2H),2.76-2.64(m,1H),2.11(d,J＝10.0Hz,2H),1.98-1.85(m,4H),1.69-1.48(m,6H)

[0754] 化学式:$C_{24}H_{26}ClN_5O_3$,分子量:467.95

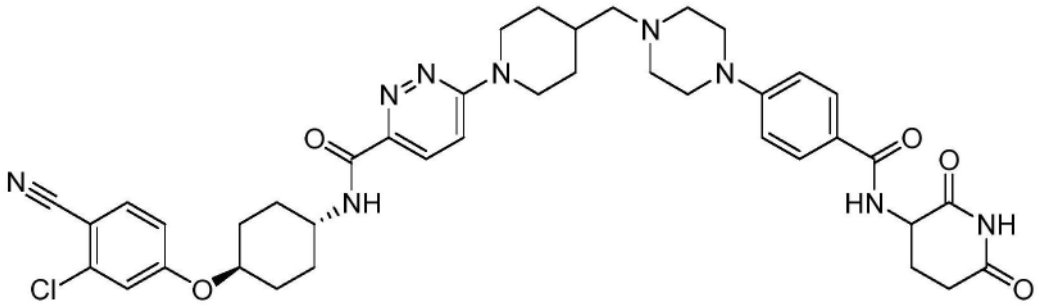
[0755] 得自HNMR数据的总H计数:26。

[0756] 步骤4.(IV)N-[4-(3-氯-4-氰基-苯氧基)环己基]-6-[4-[[4-[4-[(2,6-二氧代-

3-哌啶基)氨基甲酰基]苯基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]哒嗪-3-甲酰胺的制备



[0757]



23

[0758] 向N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-哌嗪-1-基-苯甲酰胺(113mg,0.32mmol,1当量,HCl)在甲醇(2mL)中的溶液添加乙酸钠(52mg,0.64mmol,2当量)。将该混合物在15℃下搅拌0.5小时。然后将N-[4-(3-氯-4-氰基-苯氧基)环己基]-6-(4-甲酰基-1-哌啶基)哒嗪-3-甲酰胺(150mg,0.32mmol,1当量)在二氯甲烷(2mL)中的溶液添加至混合物,将乙酸(0.5mL)和氰基硼氢化钠(40mg,0.64mmol,2当量)添加至混合物,混合物在15℃搅拌1小时。LCMS显示反应完成,并且可以检测到所需MS。将水(20mL)倒入混合物中并搅拌1分钟。将水相用二氯甲烷(10mL×3)萃取。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:12%-42%,10分钟)纯化残余物。得到化合物N-[4-(3-氯-4-氰基-苯氧基)环己基]-6-[4-[[4-[4-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]苯基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]哒嗪-3-甲酰胺(51.1mg,0.06mmol,19%收率,99%纯度,甲酸盐)白色固体。

[0759] LCMS:MS(ESI)m/z:770.3[M+23]$^+$

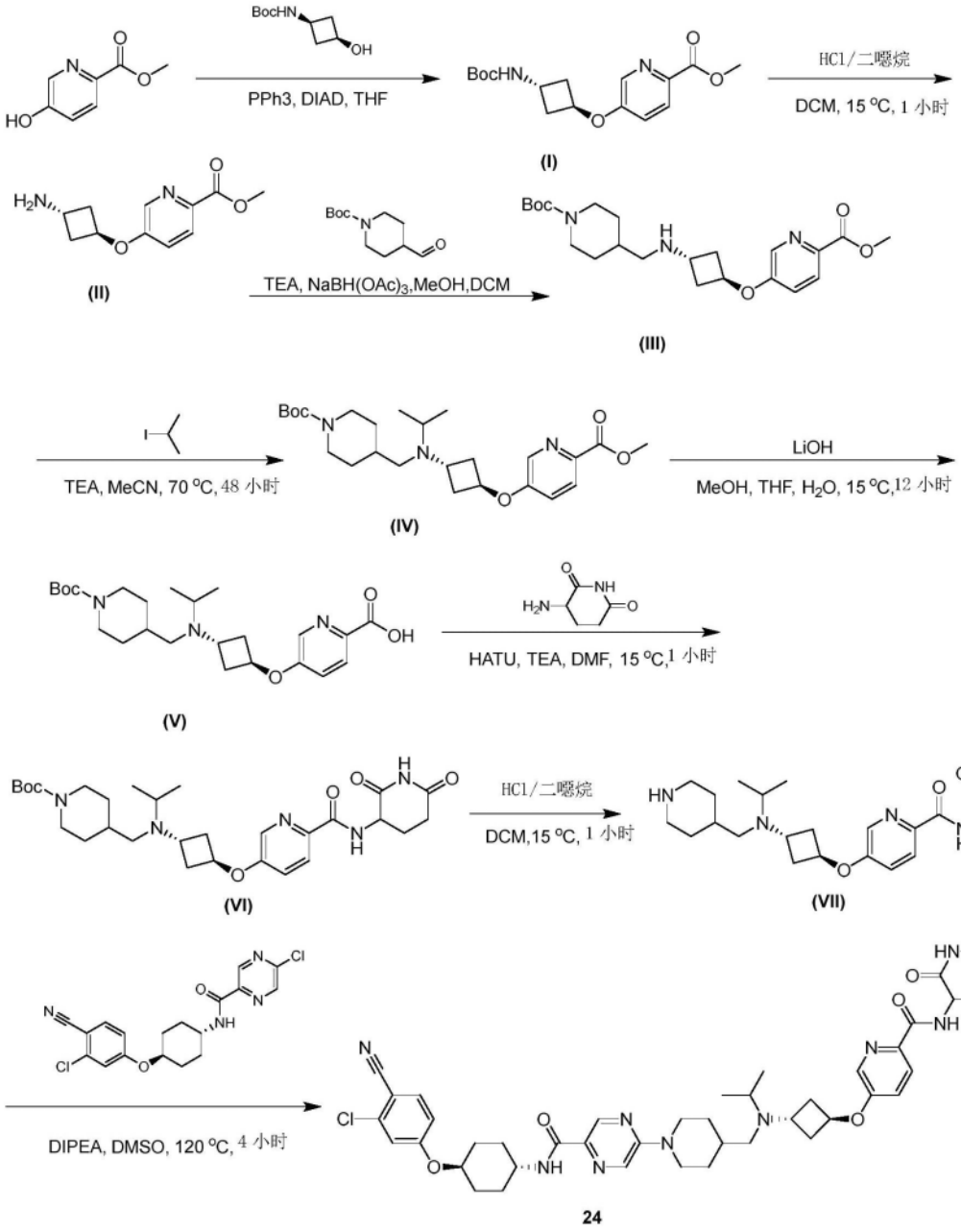
[0760] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)

[0761] δ:10.83(s,1H),8.59(d,J=7.6Hz,1H),8.47(d,J=7.6Hz,1H),8.20(s,1H),7.85(d,J=8.8Hz,1H),7.77(dd,J=8.8,18.4Hz,3H),7.39(s,1H),7.33(d,J=9.6Hz,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),6.97(d,J=8.4Hz,2H),4.74(s,1H),4.59-4.43(m,4H),3.85(s,1H),3.28-3.24(m,2H),3.02(t,J=12.0Hz,2H),2.85-2.73(m,3H),2.20(d,J=7.6Hz,3H),2.10(d,J=9.2Hz,4H),2.02-1.77(m,6H),1.71-1.58(m,3H),1.51(d,J=12.8Hz,3H),1.12(d,J=11.6Hz,2H)

[0762] 化学式:$C_{40}H_{46}ClO_5N_9$,分子量:767.33

[0763] 实施例10-化合物24的合成

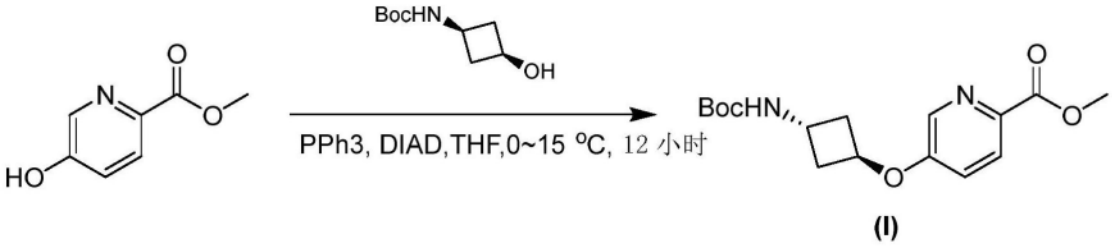
[0764] 方案6.化合物24的合成概述。



[0765]

[0766] 步骤1.(I)5-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]吡啶-2-甲酸甲酯的制备

[0767]



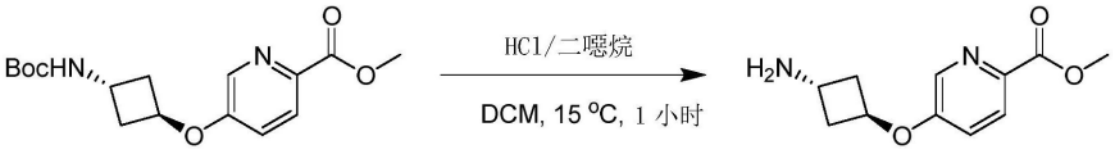
[0768] 在0℃下向5-羟基吡啶-2-甲酸甲酯(500mg,3.27mmol,1当量)、N-(3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(611mg,3.27mmol,1当量)和三苯基膦(1.28g,4.90mmol,1.5当量)在四氢呋喃(5mL)中的溶液添加二异丙基偶氮二甲酸酯(990mg,4.90mmol,1.5当量)。将反应混合

物在15℃搅拌12小时。LCMS显示检测到所需化合物。通过添加水(30mL)淬灭反应混合物,用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100/1至3/1)纯化。得到5-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]吡啶-2-甲酸甲酯(3g,粗)无色油状物。

[0769] LCMS:MS(ESI)m/z:323.1[M+1]$^+$

[0770] 化学式:$C_{16}H_{22}N_2O_5$,分子量:322.36

[0771] 步骤2.(II)5-(3-氨基环丁氧基)吡啶-2-甲酸甲酯的制备

[0772] 

(I) (II)

[0773] 向5-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]吡啶-2-甲酸甲酯(3g,9.31mmol,1当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液添加盐酸(4M,在二噁烷中,3mL)。将反应混合物在15℃下搅拌1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示5-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]吡啶-2-甲酸甲酯完全消耗。减压浓缩反应混合物。残余物用乙酸乙酯(15mL)磨碎。得到5-(3-氨基环丁氧基)吡啶-2-甲酸甲酯(760mg,2.94mmol,2步收率31%,盐酸盐)白色固体。

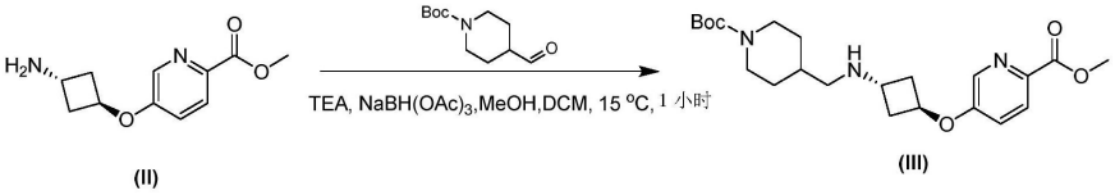
[0774] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)

[0775] δ:8.63(s,3H),8.32-8.28(m,1H),8.06-7.99(m,1H),7.36(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),5.30-5.12(m,1H),3.84(s,4H),2.76-2.64(m,2H),2.48-2.40(m,2H),2.01-1.88(m,1H)

[0776] 化学式:$C_{11}H_{14}N_2O_3$,分子量:222.24

[0777] 得自HNMR数据的总H计数:16。

[0778] 步骤3.(III)5-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基氨基]环丁氧基]吡啶-2-甲酸甲酯的制备

[0779] 

(II) (III)

[0780] 5-(3-氨基环丁氧基)吡啶-2-甲酸甲酯(700mg,2.71mmol,1当量,盐酸盐)和三乙胺(821mg,8.12mmol,3当量)在甲醇(10mL)和二氯甲烷(10mL)中的溶液在15℃搅拌0.5小时。添加4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(577mg,2.71mmol,1当量)。然后添加乙酸硼氢化钠(1.72g,8.12mmol,3当量)。将反应混合物在15℃下搅拌0.5小时。LCMS显示检测到所需化合物。反应混合物用水(50mL)淬灭,用二氯甲烷(30mL×3)萃取,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物用乙酸乙酯(10mL)磨碎。得到5-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲氨基]环丁氧基]吡啶-2-甲酸甲酯(460mg,1.10mmol,40%收率)白色固体。

[0781] LCMS:MS(ESI)m/z:418.2[M+1]$^+$

[0782] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)

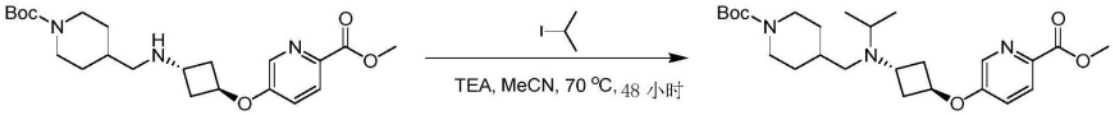
[0783] δ:9.28(s,2H),8.32(d,J=2.8Hz,1H),8.05(d,J=8.8Hz,1H),7.37(dd,J=2.8,

8.8Hz,1H),5.29-5.03(m,1H),4.04-3.89(m,2H),3.85(s,4H),2.87-2.78(m,2H),2.76-2.66(m,3H),2.48-2.38(m,2H),1.89(d,J=19.2Hz,1H),1.76(d,J=12.0Hz,2H),1.40(s,9H),1.07(dq,J=4.0,12.0Hz,2H)

[0784] 化学式:$C_{20}H_{27}N_5O_5$,分子量:417.46

[0785] 得自HNMR数据的总H计数:27。

[0786] 步骤4.(IV)5-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基-异丙基-氨基]环丁氧基]吡啶-2-甲酸甲酯的制备

[0787] 

(III) (IV)

[0788] 向5-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基氨基]环丁氧基]吡啶-2-甲酸甲酯(410mg,0.97mmol,1当量)和三乙胺(494mg,4.89mmol,5当量)在乙腈(5mL)中的溶液添加2-碘丙烷(1.66g,9.77mmol,10当量)。将反应混合物在70℃下搅拌48小时。薄层色谱法(二氯甲烷:甲醇=10:1)显示5-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基氨基]环丁氧基]吡啶-2-甲酸甲酯被完全消耗。反应混合物用乙酸乙酯(80mL)稀释,用盐水(50mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化。得到5-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基-异丙基-氨基]环丁氧基]吡啶-2-甲酸甲酯(300mg,0.64mmol,66%收率)黄色固体。

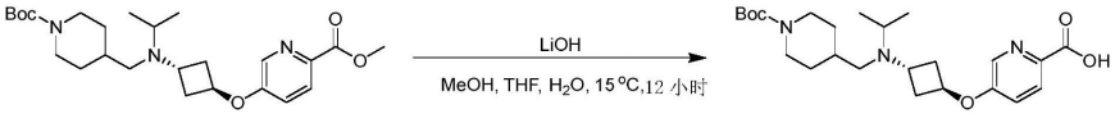
[0789] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)

[0790] δ:8.30(s,1H),8.01(d,J=7.8Hz,1H),7.34(d,J=7.2Hz,1H),4.82(s,1H),4.08-3.89(m,3H),3.84(s,3H),3.64(s,1H),3.32(s,3H),2.87(s,1H),2.66(s,1H),2.37(s,3H),2.18(d,J=13.6Hz,4H),1.99(s,1H),1.70(d,J=10.4Hz,2H),1.39(s,11H),1.17(s,2H),0.90(d,J=4.0Hz,8H)

[0791] 化学式:$C_{25}H_{39}N_3O_5$,分子量:461.59

[0792] 得自HNMR数据的总H计数:39。

[0793] 步骤5.(V)5-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基-异丙基-氨基]环丁氧基]吡啶-2-甲酸的制备

[0794] 

(IV) (V)

[0795] 向5-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基-异丙基-氨基]环丁氧基]吡啶-2-甲酸甲酯(300mg,0.64mmol,1当量)在甲醇(2mL)、四氢呋喃(2mL)和水(2mL)中的溶液添加氢氧化锂(109mg,2.60mmol,4当量)。将反应混合物在15℃下搅拌12小时。LCMS显示检测到所需化合物。减压浓缩反应混合物。用1M盐酸将pH调至6,并减压浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(色谱柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:23%-53%,9分钟)。得到5-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基-异丙基-氨基]环丁氧基]吡啶-2-甲酸(230mg,0.40mmol,63%收率,三氟乙酸)白色固体。

[0796] LCMS:MS(ESI)m/z:448.4$[M+1]^+$

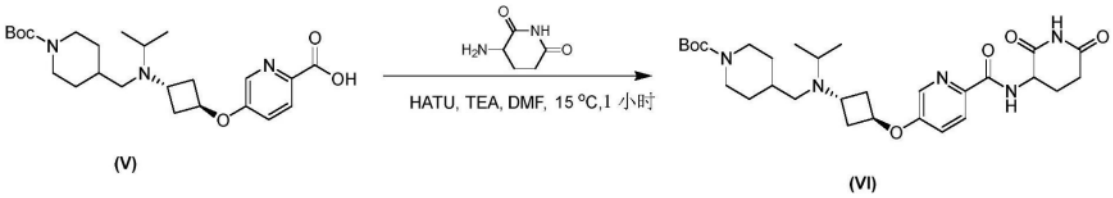
[0797] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)

[0798] δ:9.00(s,1H),8.33(d,J＝2.8Hz,1H),8.04(d,J＝8.8Hz,1H),7.42(dd,J＝2.8,8.8Hz,1H),4.99(t,J＝6.4Hz,1H),4.31-4.09(m,1H),3.96(d,J＝10.0Hz,2H),3.63-3.49(m,1H),3.13-3.01(m,1H),2.98-2.84(m,2H),2.82-2.63(m,3H),2.61-2.53(m,1H),1.90-1.68(m,3H),1.40(s,9H),1.27(d,J＝6.4Hz,3H),1.19(d,J＝6.4Hz,3H),1.12-1.01(m,2H)

[0799] 化学式:$C_{24}H_{37}N_3O_5$,分子量:447.57

[0800] 得自HNMR数据的总H计数:37。

[0801] 步骤6.(VI)4-[[[3-[[6-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]-3-吡啶基]氧基]环丁基]-异丙基-氨基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[0802] 

[0803] 将5-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基-异丙基-氨基]环丁氧基]吡啶-2-甲酸(180mg,0.32mmol,1当量,三氟乙酸)、三乙胺(64mg,0.64mmol,2当量)和邻-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-n,n,n',n'-四甲基脲六氟磷酸盐(182mg,0.48mmol,1.5当量)在二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液在15℃下搅拌0.5小时。然后添加三乙胺(64mg,0.64mmol,2当量)和3-氨基哌啶-2,6-二酮(79mg,0.48mmol,1.5当量,盐酸)在二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液。将反应混合物在15℃下搅拌0.5小时。LCMS显示检测到所需化合物。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物,用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x 3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇＝100/1至20/1)纯化残余物。得到4-[[[3-[[6-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]-3-吡啶基]氧基]环丁基]-异丙基-氨基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(160mg,0.28mmol,89%收率)黄色油状物。

[0804] LCMS:MS(ESI)m/z:558.0[M+1]$^+$

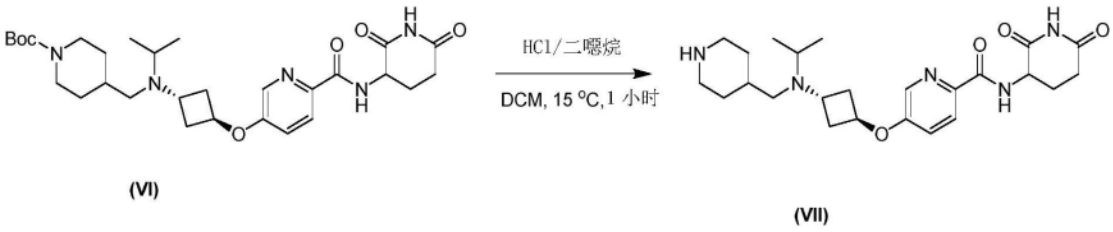
[0805] ^{1}H NMR:(400MHz,氯仿-d)

[0806] δ:8.50(d,J＝6.4Hz,1H),8.21-8.09(m,2H),8.00(s,1H),7.20-7.10(m,1H),4.89-4.64(m,2H),4.30-3.97(m,6H),3.83-3.59(m,1H),2.99-2.82(m,3H),2.75-2.56(m,3H),2.45-2.20(m,6H),2.08-2.03(m,6H),1.78(d,J＝12.4Hz,2H),1.55-1.41(m,1H),1.55-1.41(m,10H),1.30-1.24(m,6H),0.97(d,J＝6.4Hz,7H)

[0807] 化学式:$C_{29}H_{43}N_5O_6$,分子量:557.68

[0808] 得自HNMR数据的总H计数:43。

[0809] 步骤7(VII)N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[3-[异丙基(4-哌啶基甲基)氨基]环丁氧基]吡啶-2-甲酰胺的制备

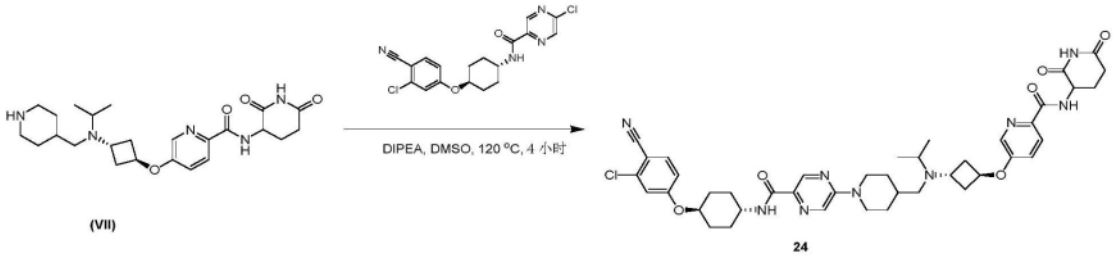
[0810] 

[0811] 向4-[[[3-[[6-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]-3-吡啶基]氧基]环丁基]-异丙基-氨基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(160mg,0.28mmol,1当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液添加盐酸(4M,在二噁烷中,3mL)。将反应混合物在15℃下搅拌1小时。LCMS显示检测到所需化合物。减压浓缩反应混合物。得到N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[3-[异丙基(4-哌啶基甲基)氨基]环丁氧基]吡啶-2-甲酰胺(140mg,粗,盐酸盐)灰色固体。

[0812] LCMS:MS(ESI)m/z:458.1[M+1]$^+$

[0813] 化学式:$C_{24}H_{35}N_5O_4$,分子量:457.57

[0814] 步骤8.24号化合物N-[4-(3-氯-4-氰基-苯氧基)环己基]-5-[4-[[[3-[[6-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]-3-吡啶基]氧基]环丁基]-异丙基-氨基]甲基]-1-哌啶基]吡嗪-2-甲酰胺的制备

[0815] 

(VII) 24

[0816] 将N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[3-[异丙基(4-哌啶基甲基)氨基]环丁氧基]吡啶-2-甲酰胺(140mg,0.28mmol,1当量,盐酸盐)、5-氯-N-[4-(3-氯-4-氰基-苯氧基)环己基]吡嗪-2-甲酰胺(110mg,0.28mmol,1当量)和二异丙基乙胺(109mg,0.85mmol,3当量)在二甲亚砜(5mL)中的溶液在120℃搅拌4小时。LCMS显示检测到所需化合物。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物,用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:21%-48%,10分钟)纯化残余物。得到N-[4-(3-氯-4-氰基-苯氧基)环己基]-5-[4-[[[3-[[6-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]-3-吡啶基]氧基]环丁基]-异丙基-氨基]甲基]-1-哌啶基]吡嗪-2-甲酰胺(108mg,0.12mmol,43%收率,99%纯度,甲酸盐)灰白色固体。

[0817] LCMS:MS(ESI)m/z:812.2[M+1]$^+$

[0818] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)

[0819] δ:10.84(s,1H),8.84(d,J=8.4Hz,1H),8.58(s,1H),8.29-8.21(m,2H),8.17(s,1H),8.07-7.95(m,2H),7.85(d,J=8.8Hz,1H),7.41-7.32(m,2H),7.11(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),4.90-4.68(m,2H),4.59-4.37(m,3H),3.90-3.58(m,2H),3.02-2.85(m,3H),2.84-2.71(m,1H),2.53(d,J=2.8Hz,2H),2.44-2.31(m,3H),2.30-1.95(m,9H),1.92-1.79(m,4H),1.73-1.42(m,5H),1.05(q,J=10.8Hz,2H),0.92(d,J=6.4Hz,6H)

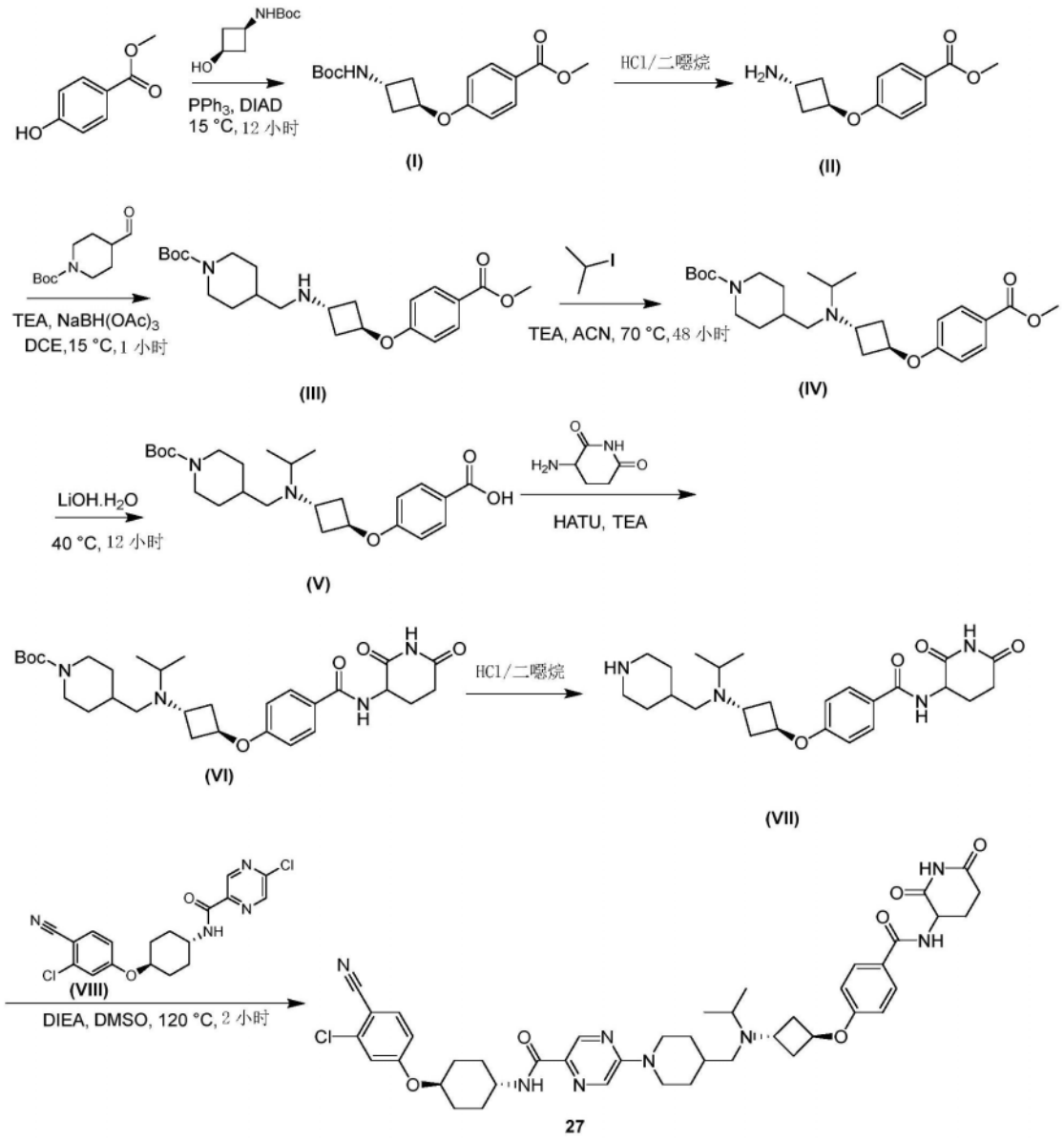
[0820] 化学式:$C_{42}H_{50}ClN_9O_6$,分子量:812.36

[0821] 得自HNMR数据的总H计数:51。

[0822] 实施例11-化合物27的合成

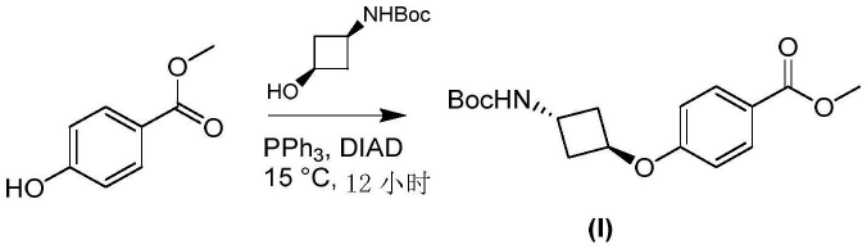
[0823] 方案7.化合物27的合成概述。

[0824]



[0825] 步骤1.(I)4-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]苯甲酸甲酯的制备

[0826]



[0827] 在0℃下向4-羟基苯甲酸甲酯(2g,13.15mmol,1当量)和N-(3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(2.46g,13.15mmol,1当量)在四氢呋喃(150mL)中的溶液添加三苯膦(4.14g,15.77mmol,1.2当量)和偶氮二甲酸二异丙酯(3.19g,15.77mmol,3.07mL,1.2当量)。将混合物在15℃搅拌12小时。LCMS检测到所需的MS。将水(100mL)倒入混合物中并搅拌约1分钟。用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(100mL x 2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。将粗产物用于下一步骤,无需进一步纯化。得到化合物4-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]苯甲酸甲酯(6g,粗)黄色油状物。

[0828] LCMS:MS(ESI)m/z:266.0[M-56+1]$^+$

[0829] 化学式:$C_{17}H_{23}O_5N$,分子量:321.37

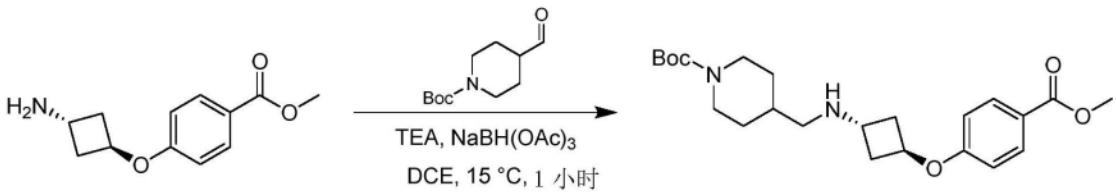
[0830] 步骤2.(II)4-(3-氨基环丁氧基)苯甲酸甲酯的制备

[0831] 

(I) (II)

[0832] 向4-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]苯甲酸甲酯(6g,18.67mmol,1当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液添加盐酸/二噁烷(4M,93mL,20当量)。将该混合物在20℃下搅拌12小时。薄层色谱法(二氯甲烷:甲醇=20:1)显示起始材料被完全消耗掉并且形成了一个新点。过滤反应混合物且在减压下浓缩。将粗产物用于下一步骤,无需进一步纯化。得到化合物4-(3-氨基环丁氧基)苯甲酸甲酯(2.5g,9.70mmol,51%收率,盐酸盐)黄色固体。

[0833] 步骤3.(III)4-[[[3-(4-甲氧基羰基苯氧基)环丁基]氨基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[0834] 

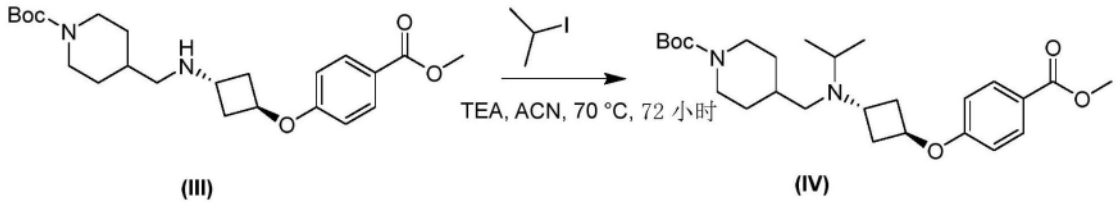
(II) (III)

[0835] 向4-(3-氨基环丁氧基)苯甲酸甲酯(2.5g,9.70mmol,1当量,盐酸盐)和4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.07g,9.70mmol,1当量)在1,2-二氯乙烷(30mL)中的溶液添加三乙胺(1.96g,19.40mmol,2当量),将混合物在15℃搅拌0.5小时。然后将三乙酰氧基硼氢化钠(6.17g,29.10mmol,3当量)添加到混合物中。将混合物在15℃下搅拌0.5小时。LCMS检测到所需的MS。将水(100mL)倒入混合物中并搅拌约1分钟。将水相用二氯甲烷(100mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL x 2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。残余物经硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯=30:1至10:1,二氯甲烷:甲醇=50:1)纯化。得到化合物4-[[[3-(4-甲氧基羰基苯氧基)环丁基]氨基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.6g,3.82mmol,39%收率)白色固体。

[0836] LCMS:MS(ESI)m/z:419.2[M+1]$^+$

[0837] 化学式:$C_{23}H_{34}O_5N_2$,分子量:418.53

[0838] 步骤4.(IV)4-[[异丙基-[3-(4-甲氧基羰基苯氧基)环丁基]氨基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

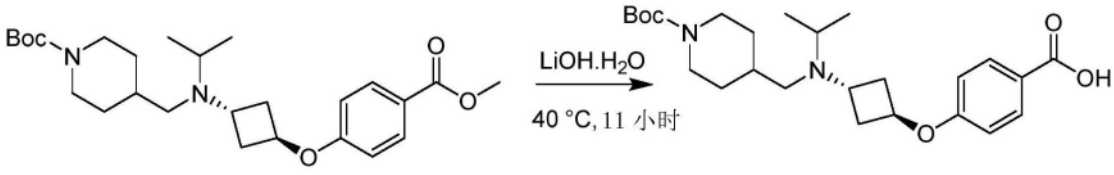
[0839] 

(III) (IV)

[0840] 向4-[[[3-(4-甲氧基羰基苯氧基)环丁基]氨基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

(400mg,0.95mmol,1当量)在乙腈(5mL)中的溶液添加三乙胺(483mg,4.78mmol,5当量)和2-碘丙烷(1.62g,9.56mmol,10当量)。将混合物在70℃下搅拌72小时。薄层色谱法(石油醚:乙酸乙酯=1:1)显示反应物被完全消耗,并检测到一个新的主要点(R_f=0.65)。将水(100mL)倒入混合物中并搅拌约1分钟。用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(100mL x 2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=50:1至0:1)纯化残余物。得到化合物4-[[异丙基-[3-(4-甲氧基羰基苯氧基)环丁基]氨基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(325mg,0.70mmol,36%收率)棕色固体。

[0841] 步骤5.(V)4-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基-异丙基-氨基]环丁氧基]苯甲酸的制备

[0842] 

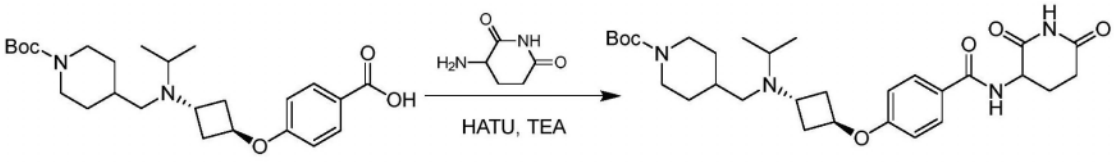
(IV) (V)

[0843] 向4-[[异丙基-[3-(4-甲氧基羰基苯氧基)环丁基]氨基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(650mg,1.41mmol,1当量)在甲醇(5mL)、四氢呋喃(5mL)和水(3mL)中的溶液添加氢氧化锂一水合物(236mg,5.64mmol,4当量)。将混合物在40℃下搅拌1小时。LCMS显示反应物未完全消耗。将混合物在40℃下搅拌10小时。LCMS显示反应完成,并且可以检测到所需MS。将反应混合物在减压下浓缩。用盐酸(1M)将反应混合物的pH调节至5。将水(50mL)倒入混合物中并搅拌1分钟。用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(30mL x 2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。得到化合物4-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基-异丙基-氨基]环丁氧基]苯甲酸(500mg,1.12mmol,79%收率)棕色固体。

[0844] LCMS:MS(ESI)m/z:447.2$[M+1]^+$

[0845] 化学式:$C_{25}H_{38}O_5N_2$,分子量:446.58

[0846] 步骤6.(VI)4-[[[3-[4-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]苯氧基]环丁基]-异丙基-氨基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[0847] 

(V) (VI)

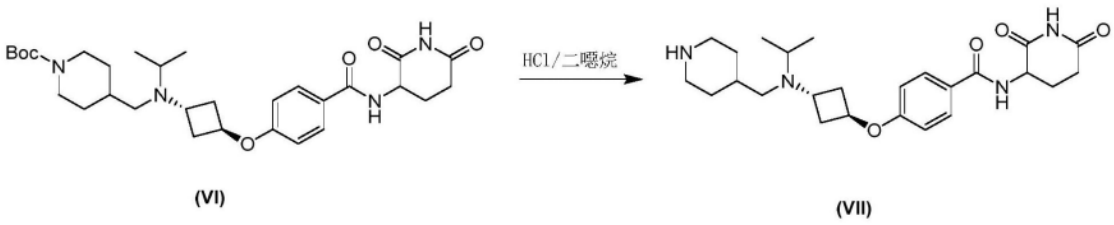
[0848] 向4-[3-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基-异丙基-氨基]环丁氧基]苯甲酸(500mg,1.12mmol,1当量)在N,N-二甲基甲酰胺中(5mL)的溶液添加邻-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-n,n,n',n'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(638mg,1.68mmol,1.5当量)和三乙胺(339mg,3.36mmol,3当量)。然后将3-氨基哌啶-2,6-二酮(184mg,1.12mmol,1当量,盐酸盐)添加至混合物中。将混合物在15℃下搅拌1小时。LCMS检测到所需的MS。将水(100mL)倒入混合物中并搅拌约1分钟。用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(100mL x 2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化残余物。得到化合物4-[[[3-[4-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]苯氧基]环丁基]-异

丙基-氨基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.17mmol,16%收率)黄色油状物。

[0849] LCMS:MS(ESI)m/z:557.3[M+1]$^+$

[0850] 化学式:$C_{30}H_{44}N_4O_6$,分子量:556.69

[0851] 步骤7.(VII)N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-[3-[异丙基(4-哌啶基甲基)氨基]环丁氧基]苯甲酰胺的制备

[0852] 

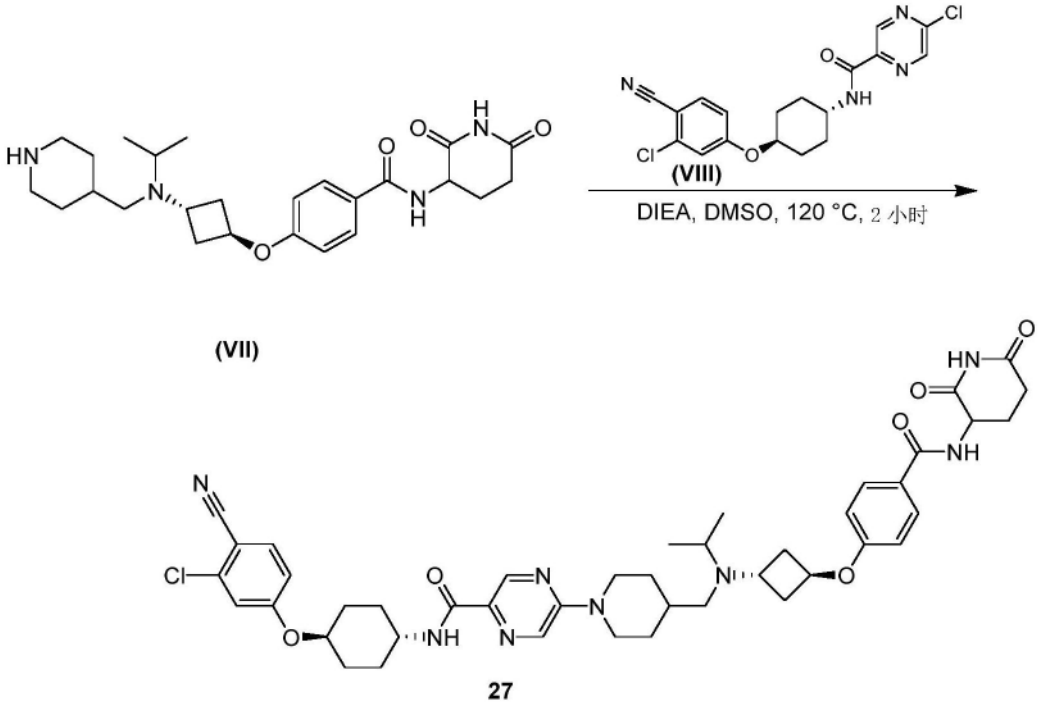
(VI) (VII)

[0853] 向4-[[[3-[4-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]苯氧基]环丁基]-异丙基-氨基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.17mmol,1当量)在二氯甲烷(2mL)中的溶液添加盐酸/二噁烷(4M,4mL,89.07当量)。混合物在15℃搅拌1小时。LCMS检测到所需的MS。反应混合物减压浓缩。将粗产物用于下一步骤,无需进一步纯化。得到化合物N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-[3-[异丙基(4-哌啶基甲基)氨基]环丁氧基]苯甲酰胺(70mg,0.14mmol,79%收率,盐酸盐)棕色固体。

[0854] LCMS:MS(ESI)m/z:457.4[M+1]$^+$

[0855] 化学式:$C_{25}H_{36}N_4O_4$,分子量:456.27

[0856] 步骤8.化合物27N-[4-(3-氯-4-氰基-苯氧基)环己基]-6-[4-[[4-[6-[(2,6-二氧-3-哌啶基)氨基甲酰基]-3-吡啶基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]哒嗪-3-甲酰胺的制备

[0857] 

(VII)

27

[0858] 向N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-[3-[异丙基(4-哌啶基甲基)氨基]环丁氧基]苯甲酰胺(70mg,0.14mmol,1当量,盐酸盐)和(VIII)5-氯-N-[4-(3-氯-4-氰基-苯氧基)环己基]吡嗪-2-甲酰胺(55mg,0.14mmol,1当量)在二甲基亚砜(2mL)的溶液中添加二异丙基乙胺(110mg,0.85mmol,6当量)。将混合物在120℃搅拌2小时。LCMS检测到所需的MS。将水

(50mL)倒入混合物中并搅拌1分钟。用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(20mL x 2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:14%-44%,10分钟)纯化残余物。得到化合物N-[4-(3-氯-4-氰基-苯氧基)环己基]-5-[4-[[[3-[4-[(2,6-二氧-3-哌啶基)氨基甲酰基]苯氧基]环丁基]-异丙基-氨基]甲基]-1-哌啶基]吡嗪-2-甲酰胺(34.4mg,0.03mmol,27%收率,98%纯度,甲酸盐)黄色固体。

[0859] LCMS:MS(ESI)m/z:811.3[M+1]$^+$

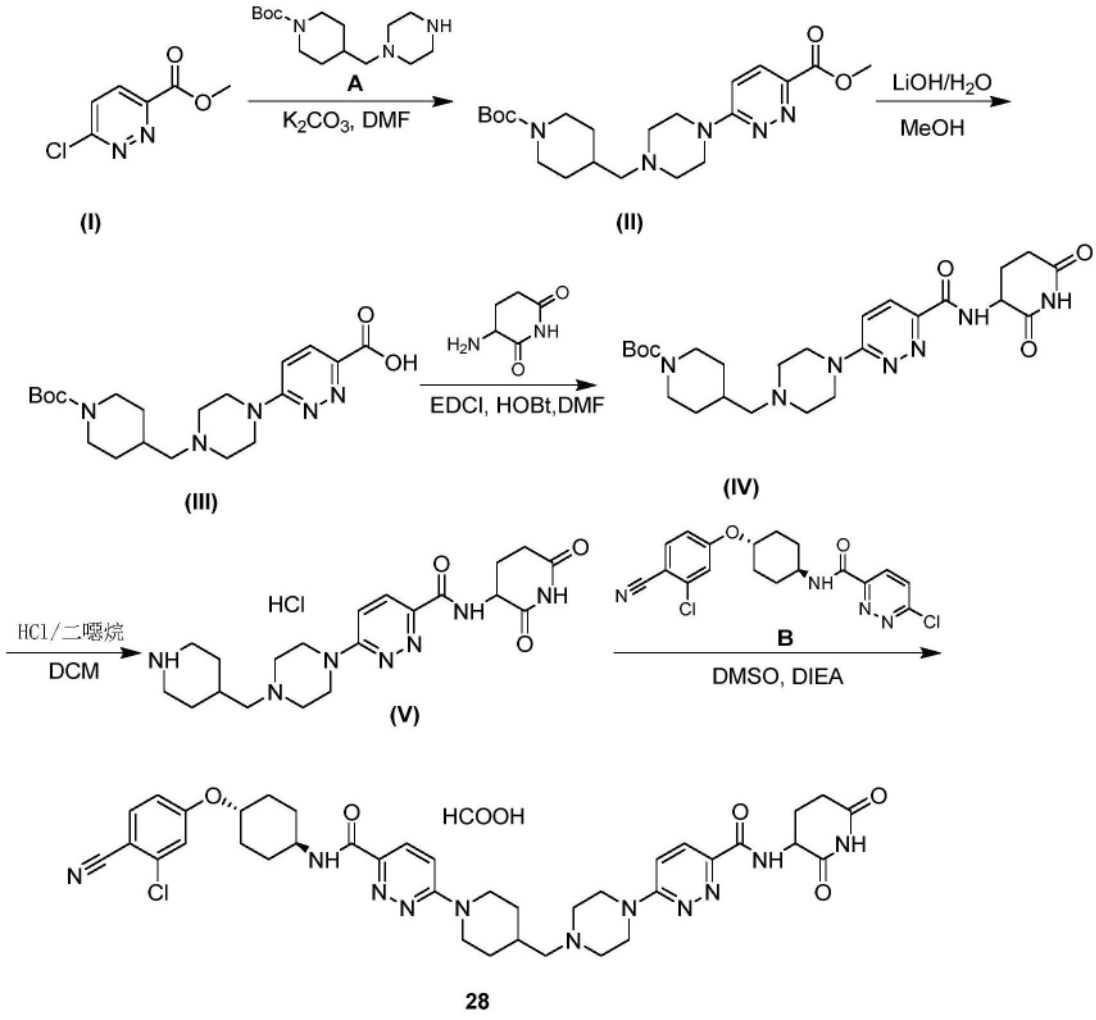
[0860] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)

[0861] δ:10.82(s,1H),8.62-8.54(m,2H),8.23(d,J=8.8Hz,2H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),7.89-7.75(m,3H),7.36(d,J=2.4Hz,1H),7.12(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),6.88(d,J=8.8Hz,2H),4.79-4.68(m,2H),4.49(d,J=12.4Hz,3H),3.88-3.77(m,1H),3.69-3.67(m,1H),3.01-2.86(m,3H),2.84-2.72(m,1H),2.57-2.52(m,1H),2.38(d,J=13.8Hz,1H),2.25(d,J=6.8Hz,2H),2.21-2.03(m,6H),1.96(dd,J=4.0,8.8Hz,1H),1.92-1.82(m,4H),1.76-1.41(m,5H),1.13-0.98(m,2H),0.92(d,J=6.4Hz,6H)

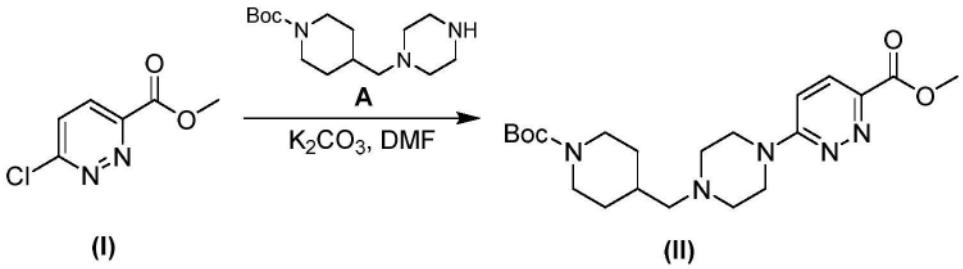
[0862] 化学式:$C_{43}H_{51}ClO_6N_8$,分子量:810.36

[0863] 实施例12-化合物28的合成

[0864] 方案8.化合物28的合成概述。

[0865] 

[0866] 步骤1.(II)6-[4-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基]哌嗪-1-基]哒嗪-3-甲酸甲酯的制备

[0867] 

(I) (II)

[0868] 向(I)6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(500.00mg,2.90mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的溶液添加碳酸钾(1.00g,7.24mmol,2.50当量)和4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(A,903.26mg,3.19mmol,1.10当量)。将该混合物在80℃下搅拌15小时。LCMS显示得到所需的MS,并且6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯完全消耗。将混合物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。合并的有机相用饱和钠氯化物溶液(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到黄色固体。将固体用石油醚:乙酸乙酯(5:1,12mL)的溶液溶解并搅拌0.5小时。然后过滤悬浮液,滤饼真空干燥,得到6-[4-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基]哌嗪-1-基]哒嗪-3-甲酸甲酯(880.00mg,2.10mmol,72%收率)淡黄色固体,直接用于下一步。

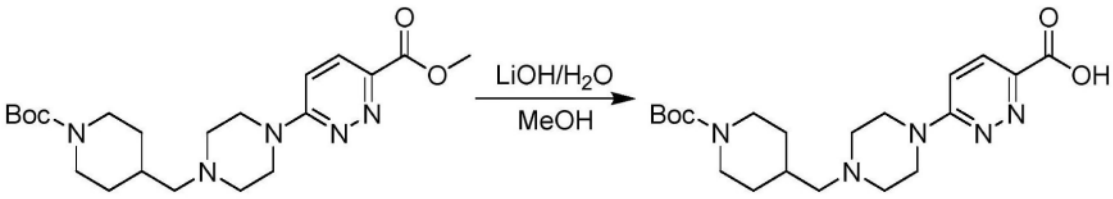
[0869] LCMS:MS(ESI)m/z:420.2[M+1]+。

[0870] 1H NMR:(400MHz,CDCl3)

[0871] δ:7.88(d,J=9.6Hz,1H),6.85(d,J=9.6Hz,1H),4.04-4.20(m,2H),4.00(s,3H),3.75-3.84(m,4H),2.71(t,J=11.6Hz,2H),2.53(t,J=4.8Hz,4H),2.23(d,J=7.2Hz,2H),1.76(d,J=13.2Hz,2H),1.65-1.71(m,1H),1.46(s,9H),1.04-1.16(m,2H)。

[0872] 化学式:C21H33N5O4,分子量:419.52

[0873] 步骤2.(III)6-[4-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基]哌嗪-1-基]哒嗪-3-甲酸的制备

[0874] 

(II) (III)

[0875] 在15℃下向6-[4-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基]哌嗪-1-基]哒嗪-3-甲酸甲酯(880.00mg,2.10mmol,1.00当量)在甲醇(10mL)和水(3mL)的溶液中添加氢氧化锂(264.07mg,6.29mmol,3.00当量)。将混合物在15℃搅拌2.5小时。LCMS(EW10815-22-P1A)显示得到所需的MS,并且6-[4-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基]哌嗪-1-基]哒嗪-3-甲酸甲酯完全消耗。将混合物真空浓缩,得到黄色固体。将固体用水(10mL)溶解并用盐酸酸溶液(1M)将pH调整至3。然后过滤悬浮溶液。滤饼真空干燥,得到6-[4-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基]哌嗪-1-基]哒嗪-3-甲酸(760.00mg,1.87mmol,收率89%)淡黄色固体,直接用于下一步。

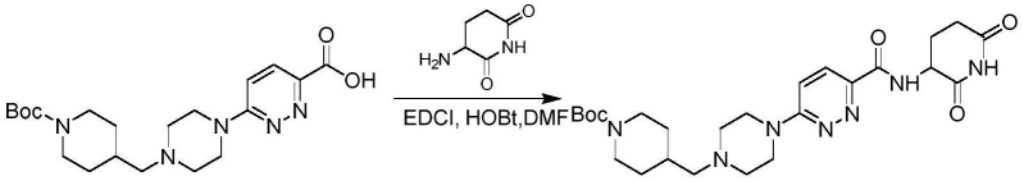
[0876] LCMS:MS(ESI)m/z:406.1[M+1]+。

[0877] 1H NMR:(400MHz,DMSO-d6)

[0878] δ:11.30(br s,1H),7.92(d,J＝9.6Hz,1H),7.44(d,J＝9.2Hz,1H),4.57(d,J＝13.2Hz,2H),3.91(d,J＝11.6Hz,2H),3.75(t,J＝12.0Hz,2H),3.60(d,J＝11.2Hz,2H),3.10(s,2H),3.01(d,J＝5.2Hz,2H),2.70-2.87(m,2H),2.04(d,J＝10.4Hz,1H),1.87(d,J＝12.0Hz,2H),1.39(s,9H),1.00-1.15(m,2H)。

[0879] 化学式:C20H31N5O4,分子量:405.49

[0880] 步骤3.(IV)4-[[4-[6-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]哒嗪-3-基]哌嗪-1-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

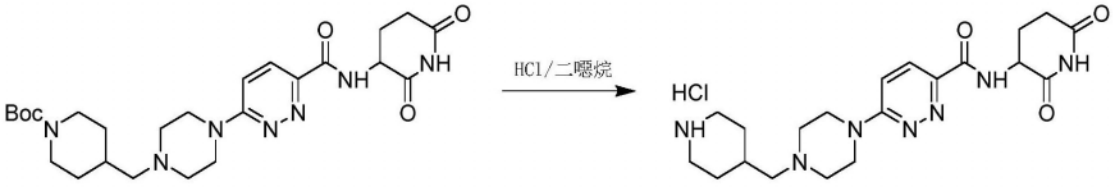
[0881] 

(III) (IV)

[0882] 在15℃下向6-[4-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基]哌嗪-1-基]哒嗪-3-甲酸(200.00mg,493.23μmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液添加羟基苯并三唑(86.64mg,641.20μmol,1.30当量)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(122.92mg,641.20μmol,1.30当量)、二异丙基乙胺(254.99mg,1.97mmol,343.65μL,4.00当量)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(97.42mg,591.88μmol,1.20当量)。将混合物在15℃搅拌16小时。LCMS(EW10815-25-P1C2)显示反应完成。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩,得到残余物。将残余物通过制备薄层色谱法(二氯甲烷:甲醇＝10:1)纯化,得到4-[[4-[6-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]哒嗪-3-基]哌嗪-1-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(200.00mg,387.89μmol,79%收率)淡黄色油状物。

[0883] LCMS:MS(ESI)m/z:516.3[M+1]+。

[0884] 步骤4.(V)N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-6-[4-(4-哌啶基甲基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-甲酰胺的制备

[0885] 

(IV) (V)

[0886] 在15℃下向4-[[4-[6-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]哒嗪-3-基]哌嗪-1-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(200.00mg,387.89μmol,1.00当量)在二氯甲烷(2mL)中的溶液添加盐酸盐/二噁烷(4M,2mL,20.62当量)。将混合物在15℃搅拌2小时。薄层色谱法(二氯甲烷:甲醇＝10:1)显示4-[[4-[6-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]哒嗪-3-基]哌嗪-1-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯被完全消耗,存在一个点。将混合物真空浓缩,得到N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-6-[4-(4-哌啶基甲基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-甲酰胺(160.00mg,354.02μmol,91%收率,盐酸盐)浅黄色固体,这通过LCMS(EW10815-27-P1C2)和NMR得到证实。

[0887] LCMS:MS(ESI)m/z:434.3[M+19]+。

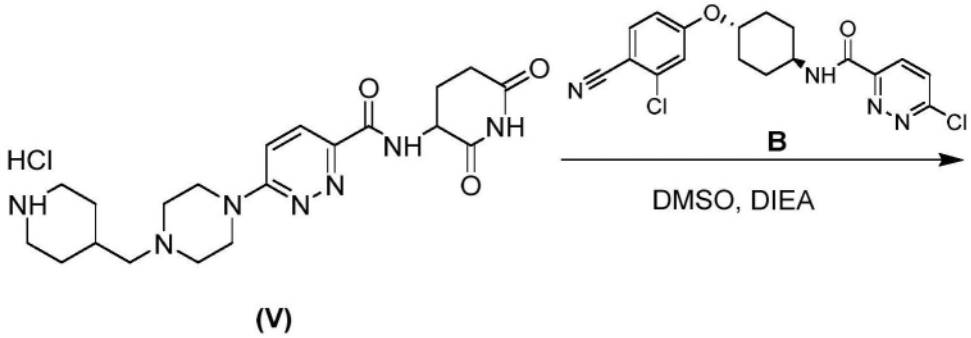
[0888] 1H NMR:(400MHz,DMSO-d6)

[0889] δ:11.40(br s,1H),10.86(s,1H),9.16(br d,J=8.4Hz,1H),8.86-9.08(m,1H),7.97(d,J=9.6Hz,1H),7.55(d,J=9.6Hz,1H),4.81-4.87(m,2H),4.58(d,J=13.6Hz,2H),3.75(t,J=12.4Hz,2H),3.64(d,J=11.6Hz,2H),3.25(d,J=12.4Hz,2H),3.02-3.18(m,4H),2.76-2.87(m,3H),2.14-2.29(m,2H),1.94-2.09(m,3H),1.40-1.55(m,2H)。

[0890] 化学式:C20H29N7O3,分子量:415.19

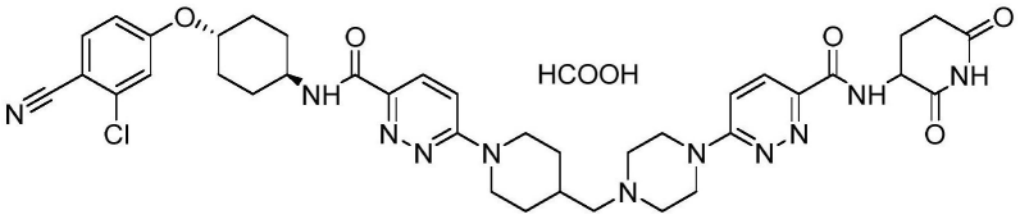
[0891] 得自HNMR数据的总H计数:30。

[0892] 步骤5.化合物28N-[4-(3-氯-4-氰基-苯氧基)环己基]-6-[4-[[4-[6-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]哒嗪-3-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]哒嗪-3-甲酰胺的制备



(V)

[0893]



28

[0894] 在100℃下向N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-6-[4-(4-哌啶基甲基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-甲酰胺(100.00mg,221.26μmol,1.00当量,盐酸盐)在二甲亚砜(2mL)中的溶液添加二异丙基乙胺(114.39mg,885.06μmol,154.16μL,4.00当量)和6-氯-N-[4-(3-氯-4-氰基-苯氧基)环己基]哒嗪-3-甲酰胺(B,100.00mg,255.59μmol,1.16当量)。将混合物在100℃搅拌16小时。LCMS显示反应完成。过滤混合物。滤液经制备型HPLC纯化(柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:18%-48%,10分钟),得到N-[4-(3-氯-4-氰基-苯氧基)环己基]-6-[4-[[4-[6-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]哒嗪-3-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]哒嗪-3-甲酰胺(25.70mg,31.17μmol,14%收率,99%纯度,甲酸盐)棕色固体,经1HNMR和QC-LCMS证实。

[0895] QC-LCMS:MS(ESI)m/z:770.2[M+1]+。

[0896] 1H NMR:(400MHz,DMSO-d6)

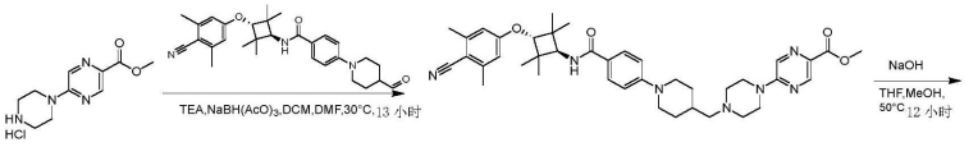
[0897] δ:10.83(br s,1H),9.08(d,J=8.4Hz,1H),8.56(d,J=8.4Hz,1H),8.30(s,1H),7.86(dd,J=9.6,4.0Hz,2H),7.80(d,J=9.6Hz,1H),7.31-7.39(m,3H),7.13(dd,J=8.8,

2.4Hz,1H),4.71-4.89(m,1H),4.45-4.59(m,3H),3.80-3.92(m,1H),3.69-3.76(m,4H),3.44-3.58(m,4H),2.97-3.10(m,2H),2.73-2.86(m,1H),2.53-2.58(m,1H),2.18-2.25(m,3H),2.11(d,J=9.6Hz,2H),1.97-2.04(m,1H),1.83-1.96(m,5H),1.58-1.69(m,2H),1.46-1.58(m,2H),1.07-1.21(m,2H)。

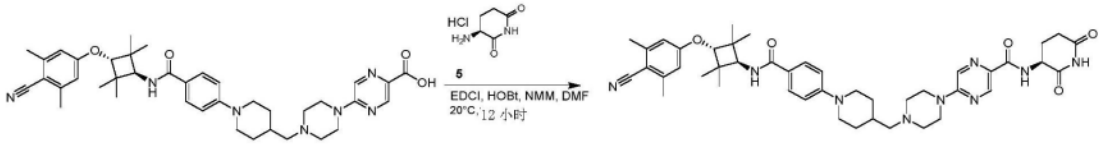
[0898] 化学式:$C_{38}H_{44}ClN_{11}O_5$,分子量:770.28

[0899] 实施例13-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物33)的合成

[0900] 方案8.化合物33的合成概述

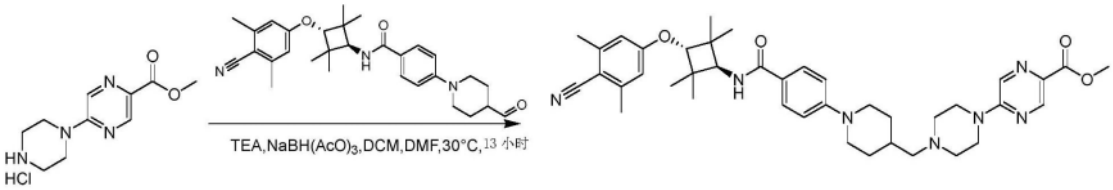


[0901]



[0902] 步骤1:5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯的制备

[0903]

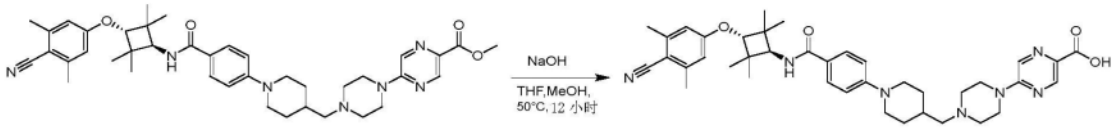


[0904] 向5-哌嗪-1-基吡嗪-2-甲酸甲酯(159mg,0.61mmol,1.00当量,盐酸)在二氯甲烷(2mL)和二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液添加三乙胺(62mg,0.61mmol,1.00当量)、乙酸(36mg,0.615mmol,1.00当量)和N-[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]-4-(4-甲酰基-1-哌啶基)苯甲酰胺(300mg,0.61mmol,1.00当量)。将该混合物在30℃下搅拌12小时。然后向混合物中添加硼氢化钠乙酸盐(260mg,1.23mmol,2.00当量)。将混合物在30℃下搅拌1小时。LCMS显示反应完成。向反应中添加水(50mL)并用二氯甲烷(30mL×3)萃取。有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到残余物。残余物用制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge C18 150×50mm×10μm;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:58%-88%,11.5分钟),得到5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(300mg,0.43mmol,70%收率)黄色固体。

[0905] MS(ESI)m/z:694.4$[M+1]^+$。

[0906] 化学式:$C_{40}H_{51}N_7O_4$,分子量:693.88

[0907] 步骤2:5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酸的制备

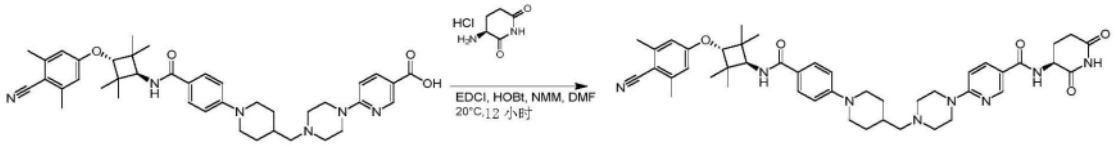
[0908] 

[0909] 向5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(300mg,0.43mmol,1.00当量)在四氢呋喃(5mL)、甲醇(5mL)和水(5mL)中的溶液添加氢氧化钠(138mg,3.46mmol,8.00当量)。将该混合物在50℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。用稀盐酸(4M)将混合物调节至pH=5并过滤,得到白色固体。用制备型HPLC(柱:Waters Xbridge C18 150×50mm×10μm;流动相:[水(10mM NH4HCO3)-ACN];B%:33%-63%,11.5分钟)进一步纯化白色固体,得到5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]吡嗪-2-甲酸(200mg,0.27mmol,64%收率,盐酸)白色固体。

[0910] MS(ESI)m/z:678.4[M-1]$^+$。

[0911] 化学式:$C_{39}H_{49}N_7O_4$,分子量:679.85

[0912] 步骤3:5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺化合物33的制备

[0913] 

[0914] 向5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]吡嗪-2-甲酸(100mg,0.14mmol,1.00当量,盐酸)在二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中添加4-甲基吗啉(74mg,0.73mmol,5.00当量)、羟基苯并三唑(23mg,0.17mmol,1.20当量)、3-(乙基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺;盐酸盐(33mg,0.17mmol,1.20当量)和(3S)-3-氨基哌啶-2,6-二酮(36mg,0.22mmol,1.50当量,盐酸)。将混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。向混合物中添加二氯甲烷(20mL)和水(20mL)。用二氯甲烷(20mL×3)萃取混合物。有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到残余物。残余物用制备型HPLC纯化(柱:Shim-pack C18 150×25×10μm;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:25%-55%,10分钟)纯化得到5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]吡嗪-2-甲酰胺(52.7mg,62.41μmol,42.43%收率,99%纯度,甲酸盐)白色固体。

[0915] MS(ESI)m/z:790.5[M+1]$^+$。

[0916] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)

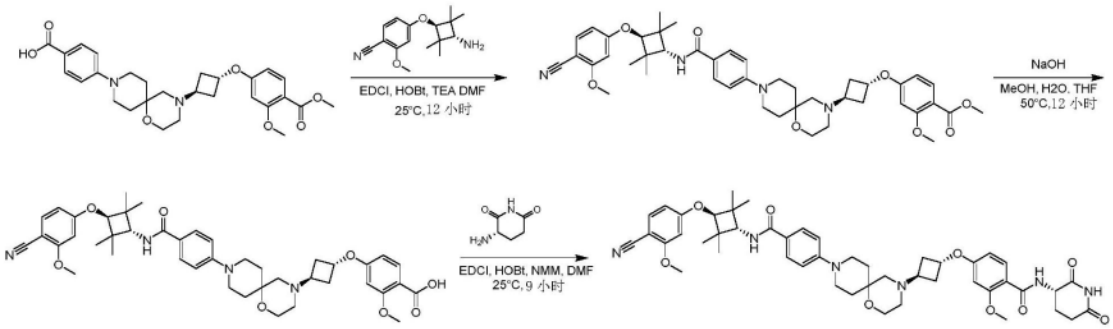
[0917] δ:10.86(s,1H),8.70-8.59(m,2H),8.32(s,1H),7.75(d,J=8.8Hz,2H),7.49(d,J=9.2Hz,1H),6.97(d,J=9.2Hz,2H),6.74(s,2H),4.81-4.68(m,1H),4.23(s,1H),4.04(d,J=9.2Hz,1H),3.87(br d,J=13.2Hz,2H),3.73(br s,5H),2.87-2.73(m,3H),2.56-2.53(m,4H),2.44(s,6H),2.25-2.17(m,3H),1.99(br d,J=12.4Hz,1H),1.83(br d,J=11.6Hz,3H),1.23(s,8H),1.13(s,6H)。

[0918] 化学式:$C_{44}H_{55}N_9O_5$,分子量:789.96

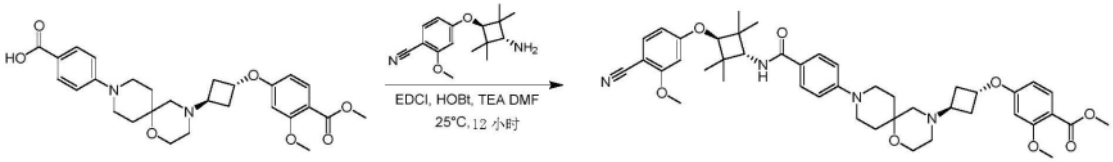
[0919] 得自HNMR数据的总H计数:55。

[0920] 实施例14-4-[3-[9-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-N-[(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(化合物34)的合成

[0921] 方案9.化合物34的合成概述

[0922] 

[0923] 步骤1:4-[3-[9-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-2-甲氧基-苯甲酸甲酯的制备

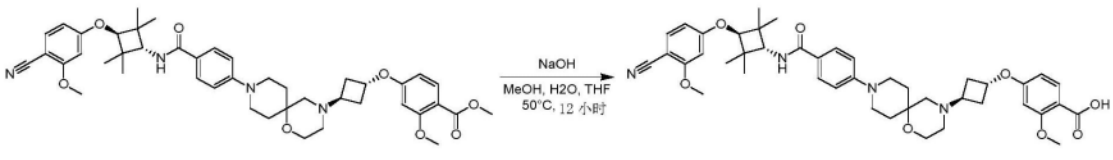
[0924] 

[0925] 向4-[4-[3-(3-甲氧基-4-甲氧基羰基-苯氧基)环丁基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]苯甲酸(250mg,0.49mmol,1.00eq)和三乙胺(248mg,2.45mmol,0.34mL,5.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液添加3-(乙基亚甲基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺;盐酸盐(113mg,0.59mmol,1.20当量)、羟基苯并三唑(79mg,0.59mmol,1.20当量)和4-(3-氨基-2,2,4,4-四甲基-环丁氧基)-2-甲氧基-苄腈(134.mg,0.49mmol,1.00当量,盐酸)。将该混合物在25℃下搅拌12小时。LCMS显示反应结束。将反应混合物过滤,滤液直接通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18150×40mm×15μm,条件:水(0.225%FA)-ACN)纯化,得到4-[3-[9-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(180mg,0.23mmol,48%收率)浅黄色固体。

[0926] MS(ESI)m/z:767.6$[M+1]^+$。

[0927] 化学式:$C_{44}H_{54}N_4O_8$,分子量:766.92

[0928] 步骤2:4-[3-[9-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-1-氧代-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-2-甲氧基-苯甲酸的制备

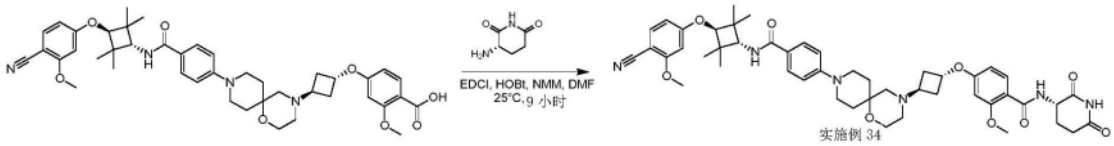
[0929] 

[0930] 向4-[3-[9-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(180mg,0.23mmol,1.00当量)在甲醇(2mL)、水(2mL)和四氢呋喃(2mL)中的混合物添加氢氧化钠(47mg,1.17mmol,5.00当量)。将该混合物在50℃下搅拌12小时。LCMS显示反应结束。然后将反应混合物减压浓缩,得到残余物。残余物用盐酸(1M)调节pH=6。然后过滤混合物。将滤饼减压干燥,得到4-[3-[9-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-2-甲氧基-苯甲酸(160mg,0.21mmol,91%收率)白色固体。

[0931] MS(ESI)m/z:753.2[M+1]$^+$。

[0932] 化学式:$C_{43}H_{52}N_4O_8$,分子量:752.89

[0933] 步骤3:4-[3-[9-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-1-氧代-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-N-[(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]-2-甲氧基-苯甲酰胺化合物34的制备

[0934] 

[0935] 向4-[3-[9-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-2-甲氧基-苯甲酸(160mg,0.21mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液添加4-甲基吗啉(107mg,1.06mmol,0.12mL,5.00当量)、羟基苯并三唑(34mg,0.26mmol,1.20当量)、3-(乙基亚亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺;盐酸盐(49mg,0.26mmol,1.20当量)和(3S)-3-氨基哌啶-2,6-二酮(70mg,0.43mmol,2当量,盐酸)。将该混合物在25℃下搅拌9小时。LCMS显示反应结束。过滤反应混合物。滤液直接用制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×40mm×15μmm,条件:水(0.225%FA)-ACN)纯化,得到4-[3-[9-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-N-[(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(130.0mg,0.15mmol,70%收率,99%纯度)灰白色固体。

[0936] MS(ESI)m/z:863.3[M+1]$^+$。

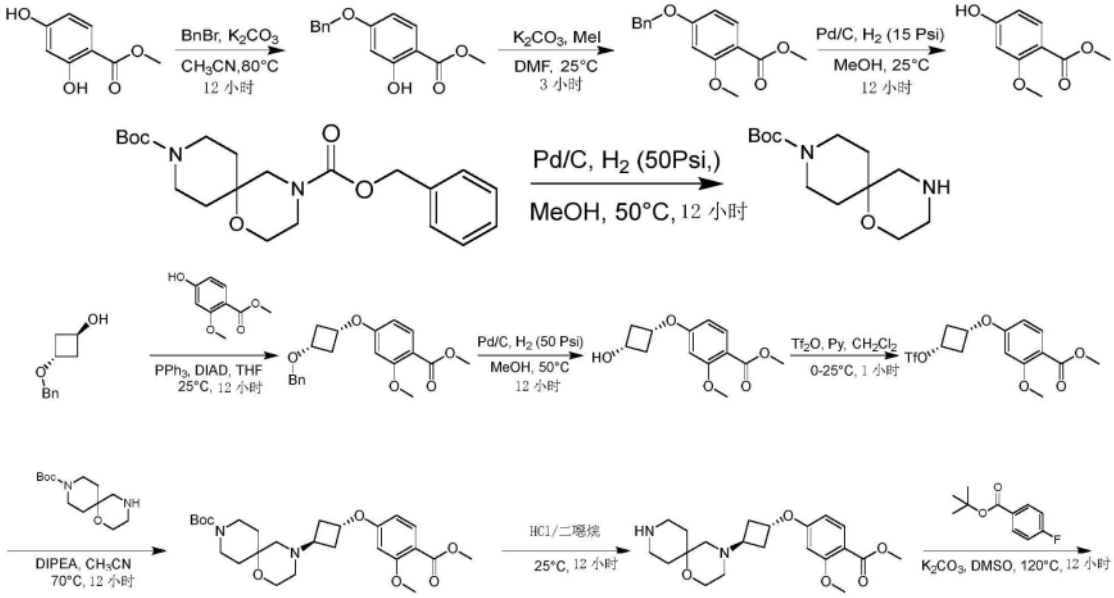
[0937] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)

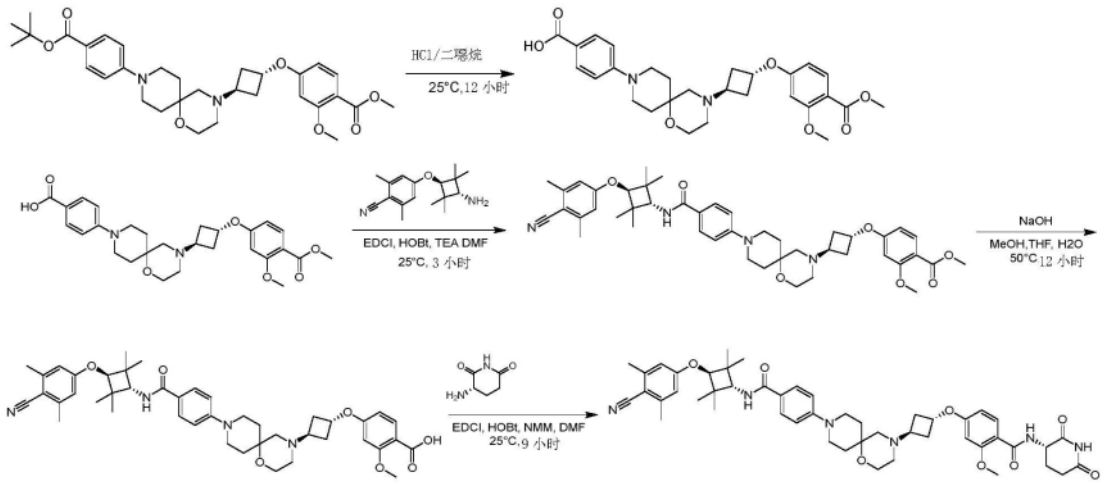
[0938] δ:10.88(s,1H),8.48(d,J=6.8Hz,1H),7.86(d,J=8.8Hz,1H),7.75(d,J=9.2Hz,2H),7.65(d,J=8.8Hz,1H),7.50(d,J=9.2Hz,1H),6.98(d,J=9.2Hz,2H),6.64(d,J=2.0Hz,1H),6.57-6.49(m,3H),4.92-4.80(m,1H),4.76-4.67(m,1H),4.31-4.27(m,1H),4.09-4.02(m,1H),3.91(s,6H),3.72-3.66(m,2H),3.55-3.47(m,2H),3.22-3.10(m,3H),2.95-2.70(m,3H),2.43-2.37(m,2H),2.30-2.25(m,1H),2.21-2.07(m,6H),1.97-1.88(m,2H),1.69-1.59(m,2H),1.23(s,6H),1.15(s,6H)。

[0939] 化学式:$C_{48}H_{58}N_6O_9$,分子量:863.01

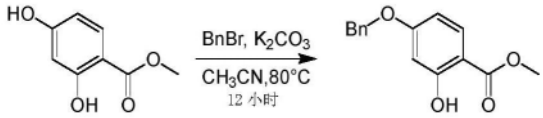
[0940] 实施例15-4-[3-[9-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-N-[(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(化合物35)的合成

[0941] 方案10.化合物35的合成概述

[0942] 

[0943] 

[0944] 步骤1:4-苄氧基-2-羟基苯甲酸甲酯的制备

[0945] 

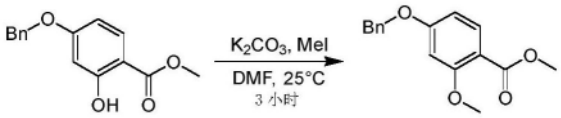
[0946] 向2,4-二羟基苯甲酸甲酯(1.00g,5.95mmol,1.00当量)和碳酸钾(1.64g,11.89mmol,2.00当量)的乙腈(20mL)溶液中添加苄基溴(1.02g,5.95mmol,0.7mL,1.00当量)。在氮气气氛下,将该混合物在80℃下搅拌12小时。LCMS显示反应结束。过滤混合物。减压浓缩滤液,得到残余物。将粗产物与(石油醚:乙酸乙酯=25:1,20mL)在25℃下研磨0.5小时。过滤混合物。收集滤饼,减压干燥,得到4-苄氧基-2-羟基-苯甲酸甲酯(1.00g,3.87mmol,65%收率)白色固体,直接用于下一步。

[0947] MS(ESI)m/z:259.1$[M+1]^+$。

[0948] HNMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.98(brs,1H),7.77(d,J=8.4Hz,1H),7.50-7.34(m,5H),6.59-6.52(m,2H),5.11(s,2H),3.94(s,3H)。

[0949] 化学式:$C_{15}H_{14}O_4$,分子量:258.27

[0950] 步骤2:4-苄氧基-2-甲氧基-苯甲酸甲酯的制备

[0951] 

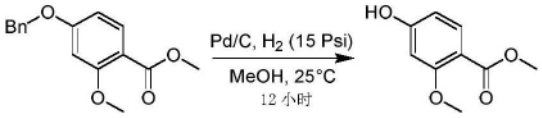
[0952] 在25℃下向4-苄氧基-2-羟基-苯甲酸甲酯(1.00g,3.87mmol,1.00当量)和碳酸钾(1.61g,11.62mmol,3.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物中添加碘甲烷(1.28g,9.02mmol,0.56mL,2.33当量)。将混合物在25℃搅拌3小时。LCMS显示反应结束。混合物用乙酸乙酯(50mL×3)稀释并用水(50mL)洗涤。合并有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。将粗产物与(石油醚:乙酸乙酯=10:1,20mL)在25℃下研磨0.5小时。过滤混合物。收集滤饼并减压干燥,得到4-苄氧基-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(0.80g,2.94mmol,76%收率)白色固体。

[0953] MS(ESI)m/z:273.1$[M+1]^+$。

[0954] HNMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.88(d,J=4.0Hz,1H),7.50-7.33(m,5H),6.61-6.50(m,2H),5.13(s,2H),3.87-3.82(m,6H)。

[0955] 化学式:$C_{16}H_{16}O_4$,分子量:272.30

[0956] 步骤3:4-羟基-2-甲氧基-苯甲酸甲酯的制备

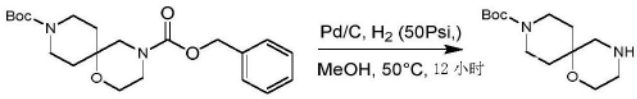
[0957] 

[0958] 在氮气气氛下,向4-苄氧基-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(0.80g,2.94mmol,1.00当量)的甲醇(10mL)溶液中添加钯碳(10%,0.30g)。将悬浮液脱气并用氢气吹扫3次。将混合物在氢气(15Psi)下在25℃下搅拌12小时。薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示反应结束。过滤混合物。将滤液减压浓缩,得到4-羟基-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(0.51g,2.82mmol,96%收率)白色固体,直接用于下一步。

[0959] 化学式:$C_9H_{10}O_4$,分子量:182.17

[0960] HNMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.81(d,J=8.4Hz,1H),6.52-6.48(m,2H),3.88(s,3H),3.84(s,3H)。

[0961] 步骤4:1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯的制备

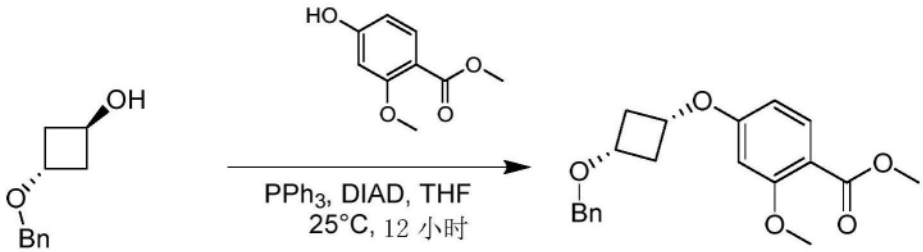
[0962] 

[0963] 在氮气气氛下向4-苄基-9-叔丁基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4,9-二甲酸酯(2.00g,5.12mmol,1.00当量)在甲醇(100mL)中的混合物中添加钯碳(0.40g,10%纯度)。将悬浮液脱气并用氢气吹扫3次。将混合物在氢气(50Psi)下在50℃下搅拌12小时。薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示反应结束。然后过滤反应混合物。减压浓缩滤液,得到1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(1.10g,4.29mmol,84%收率)淡黄色油状物,直接用于下一步。

[0964] 化学式:$C_{13}H_{24}N_2O_3$,分子量:256.34

[0965] HNMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ=3.62-3.40(m,6H),3.08-2.93(m,2H),2.72-2.58(m,2H),1.88-1.72(m,2H),1.39(s,9H),1.35-1.22(m,2H)。

[0966] 步骤5:4-(3-苄氧基环丁氧基)-2-甲氧基-苯甲酸甲酯的制备

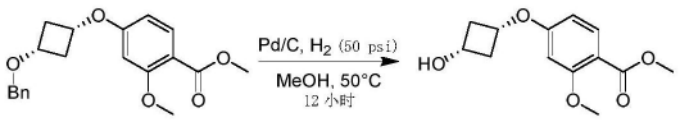
[0967] 

[0968] 在0℃下向4-羟基-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(1.40g,7.69mmol,1.00当量)、3-苄氧基环丁醇(1.51g,8.45mmol,1.10当量)和三苯膦(3.02g,11.53mmol,1.50当量)在四氢呋喃(15mL)中的溶液添加偶氮二甲酸二异丙酯(1.86g,9.22mmol,1.79mL,1.20当量)。将混合物在氮气氛下在25℃搅拌12小时。LCMS显示反应结束。减压浓缩反应混合物。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1),得到4-(3-苄氧基环丁氧基)-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(2.00g,5.84mmol,76%收率)黄色油状物。

[0969] 化学式:$C_{20}H_{22}O_5$,分子量:342.39

[0970] LCMS:MS(ESI)m/z:343.2$[M+1]^+$。

[0971] 步骤6:4-(3-羟基环丁氧基)-2-甲氧基-苯甲酸甲酯的制备

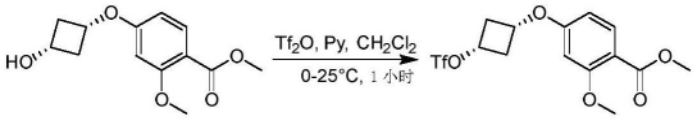
[0972] 

[0973] 在氮气气氛下,向4-(3-苄氧基环丁氧基)-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(5.00g,14.60mmol,1.00当量)在甲醇(50mL)中的混合物添加钯碳(0.50g,10%纯度)。将悬浮液脱气并用氢气吹扫3次。将混合物在氢气(50Psi)下在50℃下搅拌12小时。薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示反应结束。然后过滤反应混合物。减压浓缩滤液,得到4-(3-羟基环丁氧基)-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(2.70g,10.70mmol,收率73%)白色固体。

[0974] HNMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.82(d,J=8.8Hz,1H),6.43(d,J=2.4Hz,1H),6.37(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),4.33-4.10(m,2H),3.88(s,3H),3.86(s,3H),2.99-2.95(m,2H),2.17-2.05(m,2H),1.61(brs,1H)。

[0975] 化学式:$C_{13}H_{16}O_5$,分子量:252.26

[0976] 步骤7:2-甲氧基-4-[3-(三氟甲基磺酰氧基)环丁氧基]苯甲酸甲酯的制备

[0977] 

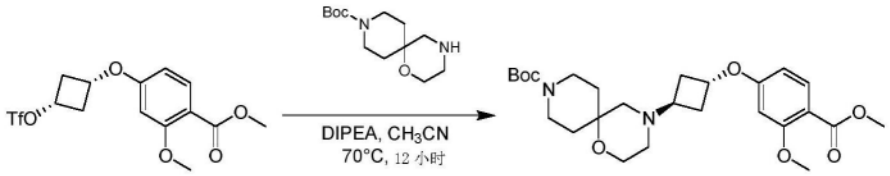
[0978] 在氮气下于0℃向4-(3-羟基环丁氧基)-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(2.50g,9.91mmol,1.00当量)和吡啶(1.57g,19.82mmol,1.60mL,2.00当量)在二氯甲烷(50mL)中的混合物添加三氟甲烷酐(3.36g,11.89mmol,1.96mL,1.2当量)。将该混合物在25℃下搅拌1小时。薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示反应结束。向混合物中添加水(200mL)并用二氯甲烷(50mL×3)萃取。合并有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残留物通过硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到2-甲氧基-4-[3-(三氟甲基磺酰氧基)环丁氧基]苯甲酸甲酯(3.00g,7.81mmol,79%收率)黄色固体。

[0979] HNMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.70(d,J=8.8Hz,1H),6.54(d,J=2.0Hz,1H),6.49

(dd,J＝8.8,2.4Hz,1H),5.24-5.21(m,1H),5.05-5.02(m,1H),3.81(s,3H),3.74(s,3H),2.81-2.76(m,2H),2.65-2.55(m,2H)。

[0980] 化学式:$C_{14}H_{15}F_3O_7S$,分子量:384.32

[0981] 步骤8:4-[3-(3-甲氧基-4-甲氧基羰基-苯氧基)环丁基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯的制备

[0982] 

[0983] 向1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(1.00g,3.90mmol,1.00当量)在乙腈(30mL)中的溶液添加2-甲氧基-4-[3-(三氟甲基磺酰氧基)环丁氧基]苯甲酸甲酯(1.50g,3.90mmol,1.00当量)和二异丙基乙胺(2.52g,19.51mmol,3.40mL,5.00当量)。将反应混合物在70℃下搅拌12小时。LCMS显示反应结束。然后将反应混合物减压浓缩,得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯＝3:1)纯化得到4-[3-(3-甲氧基-4-甲氧基羰基-苯氧基)环丁基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(1.50g,3.06mmol,78%收率)黄色油状物。

[0984] LCMS:MS(ESI)m/z:491.4$[M+1]^+$。

[0985] HNMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.68(d,J＝8.8Hz,1H),6.52(d,J＝2.0Hz,1H),6.44(dd,J＝8.4,2.4Hz,1H),4.88-4.78(m,1H),3.80(s,3H),3.74(s,3H),3.68-3.54(m,4H),3.12-2.96(m,2H),2.89-2.79(m,1H),2.71-2.63(m,1H),2.46-2.34(m,2H),2.32-2.22(m,2H),2.20-2.09(m,3H),1.85-1.77(m,2H),1.49-1.41(m,2H),1.40(s,9H)。

[0986] 化学式:$C_{26}H_{38}N_2O_7$,分子量:490.59

[0987] 步骤9:2-甲氧基-4-[3-(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)环丁氧基]苯甲酸甲酯的制备

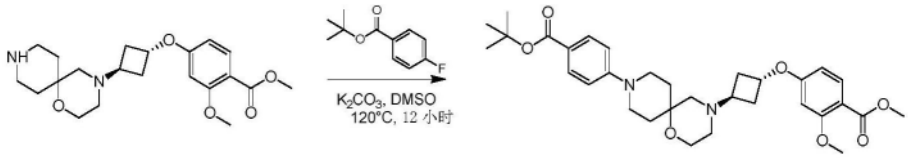
[0988] 

[0989] 向4-[3-(3-甲氧基-4-甲氧基羰基-苯氧基)环丁基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(1.50g,3.06mmol,1.00当量)的混合物添加氯化氢/二噁烷(4M,25mL,32.71当量)。将该混合物在25℃下搅拌12小时。LCMS显示反应结束。然后将反应混合物减压浓缩,得到2-甲氧基-4-[3-(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)环丁氧基]苯甲酸甲酯(1.30g,3.04mmol,99%收率,氯化氢)浅黄色固体。

[0990] LCMS:MS(ESI)m/z:391.3$[M+1]^+$。

[0991] 化学式:$C_{21}H_{30}N_2O_5$,分子量:390.47

[0992] 步骤10:4-[3-[9-(4-叔丁氧基羰基苯基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备

[0993] 

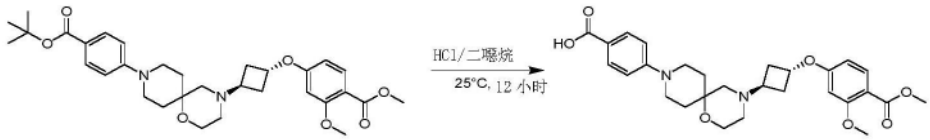
[0994] 向2-甲氧基-4-[3-(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)环丁氧基]苯甲酸甲酯(1.30g,3.04mmol,1.00当量,氯化氢)在二甲亚砜(40mL)中的溶液添加碳酸钾(2.10g,15.22mmol,5.00当量)和4-氟苯甲酸叔丁酯(0.90g,4.57mmol,1.50当量)。将该混合物在120℃下搅拌12小时。LCMS显示反应混合物完成。向溶液中添加水(200mL)并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。合并有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残留物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 250×80mm×10μm;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:26%-56%,19分钟)纯化,得到4-[3-[9-(4-叔丁氧基羰基苯基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-2-甲氧基苯甲酸甲酯(0.55g,970.56μmol,32%收率)黄色油状物。

[0995] LCMS:MS(ESI)m/z:567.5$[M+1]^+$。

[0996] HNMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.88(d,J=9.2Hz,2H),7.84(d,J=8.8Hz,1H),6.89(d,J=9.2Hz,2H),6.43(d,J=1.6Hz,1H),6.33(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),4.85-4.77(m,1H),3.90(s,3H),3.87(s,3H),3.82-3.73(m,2H),3.58-3.50(m,2H),3.34-3.22(m,2H),3.01-2.92(m,1H),2.40-2.26(m,6H),2.22-2.14(m,2H),2.12-2.07(m,2H),1.70-1.63(m,2H),1.59(s,9H)。

[0997] 化学式:$C_{32}H_{42}N_2O_7$,分子量:566.69

[0998] 步骤11:4-[3-[9-(4-叔丁氧基羰基苯基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-2-甲氧基-苯甲酸甲酯的制备

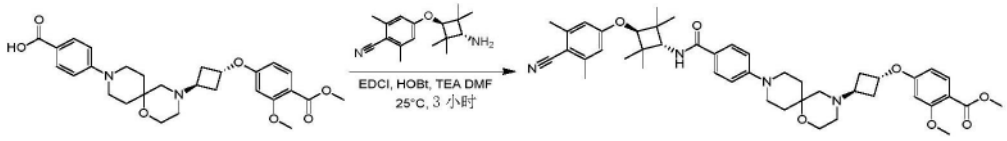
[0999] 

[1000] 4-[3-[9-(4-叔丁氧基羰基苯基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(550mg 0.97mmol,1.00当量)的化合物添加氯化氢/二噁烷(4M,20mL,82.43当量)。将该混合物在25℃下搅拌12小时。LCMS显示反应结束。减压浓缩反应混合物,得到4-[4-[3-(3-甲氧基-4-甲氧基羰基-苯氧基)环丁基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]苯甲酸(500mg,0.91mmol,94%收率,氯化氢)白色固体,直接用于下一步。

[1001] LCMS:MS(ESI)m/z:511.3$[M+1]^+$。

[1002] 化学式:$C_{28}H_{34}N_2O_7$,分子量:510.58

[1003] 步骤12:4-[3-[9-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-2-甲氧基-苯甲酸甲酯的制备

[1004] 

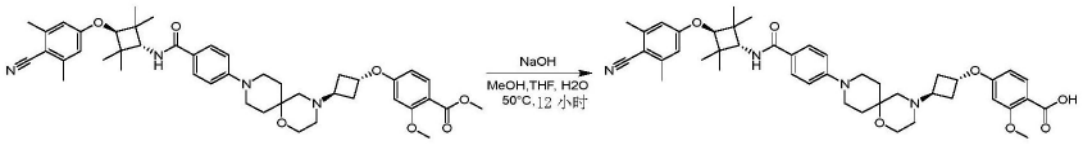
[1005] 向4-[4-[3-(3-甲氧基-4-甲氧基羰基-苯氧基)环丁基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]苯甲酸(250mg,0.49mmol,1.00当量)和三乙胺(248mg,2.45mmol,0.34mL,5.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的混合物添加3-(乙基亚亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺;盐酸盐(113mg,0.59mmol,1.20当量)、羟基苯并三唑(79mg,0.59mmol,1.20当量)和4-(3-氨基-2,2,4,4-四甲基-环丁氧基)-2,6-二甲基-苄腈(151mg,0.49mmol,1.00当量,盐酸)。将该混合物在25℃下搅拌3小时。LCMS显示反应结束。将反应混合物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×40mm×15μm,条件:水(0.225%FA)-ACN)纯化,得到4-[3-[9-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(200mg,0.26mmol,53%收率)浅黄色固体。

[1006] LCMS:MS(ESI)m/z:765.6[M+1]$^+$。

[1007] 1HNMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.82(d,J=8.4Hz,1H),7.70-7.67(m,2H),6.96-6.90(m,2H),6.59(s,2H),6.45-6.41(m,1H),6.39-6.29(m,1H),6.16-6.09(m,1H),4.87-4.74(m,1H),4.55-4.43(m,1H),4.15-4.11(m,1H),4.05-4.01(m,1H),3.89(s,3H),3.86(s,3H),3.80-3.74(m,2H),3.56-3.47(m,2H),3.31-3.22(m,2H),2.99-2.91(m,1H),2.77-2.67(m,1H),2.49(s,6H),2.40-2.31(m,4H),2.21-2.16(m,2H),2.12-1.99(m,4H),1.26(s,6H),1.22(s,6H)。

[1008] 化学式:$C_{45}H_{56}N_4O_7$,分子量:764.95

[1009] 步骤13:4-[3-[9-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-2-甲氧基-苯甲酸的制备

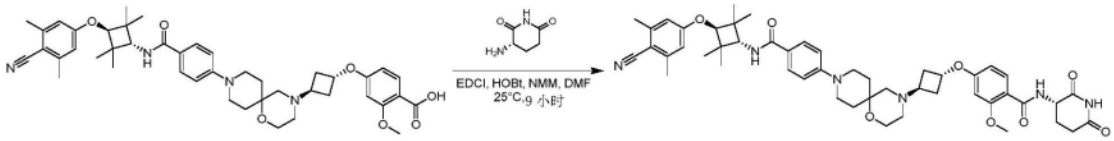
[1010] 

[1011] 向4-[3-[9-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(200mg,0.26mmol,1.00当量)在甲醇(2mL)、水(2mL)和四氢呋喃(2mL)中的混合物添加氢氧化钠(52mg,1.31mmol,5.00当量)。将该混合物在50℃下搅拌12小时。LCMS显示反应结束。然后将反应混合物减压浓缩,得到残余物。残余物用盐酸(1M)调节pH=6。然后过滤混合物。将滤饼减压干燥,得到4-[3-[9-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-2-甲氧基-苯甲酸(200mg,粗)白色固体。

[1012] LCMS:MS(ESI)m/z:751.2[M+1]$^+$。

[1013] 化学式:$C_{44}H_{54}N_4O_7$,分子量:750.92

[1014] 步骤14:4-[3-[9-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-N-[(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]-2-甲氧基-苯甲酰胺,化合物35的制备

[1015] 

[1016] 向4-[3-[9-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-2-甲氧基-苯甲酸(190.0mg,0.25mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液添加4-甲基吗啉(128.0mg,1.27mmol,0.14mL,5.00当量)、羟基苯并三唑(41mg,0.30mmol,1.20当量)和3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺;盐酸盐(58mg,0.30mmol,1.20当量)和(3S)-3-氨基哌啶-2,6-二酮(83mg,0.51mmol,2.00当量,盐酸)。将该混合物在25℃下搅拌9小时。LCMS显示反应结束。过滤反应混合物。滤液直接通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×40mm×15μm,条件:水(0.225%FA)-ACN)纯化,得到4-[3-[9-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]-N-[(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(104.6mg,0.12mmol,47%收率,97%纯度)灰白色固体。

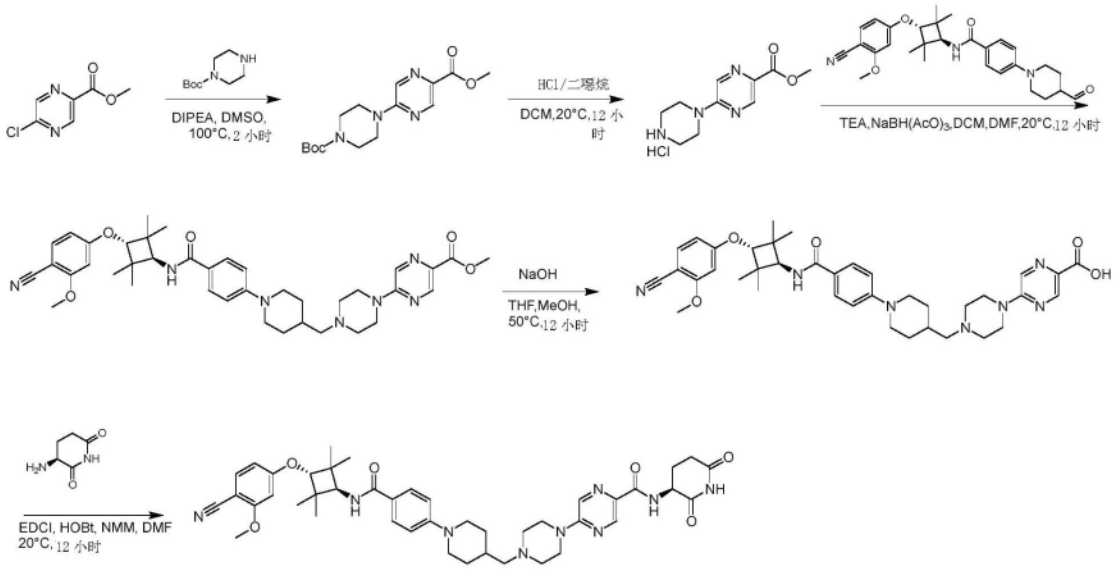
[1017] LCMS:MS(ESI)m/z:861.5[M+1]$^+$。

[1018] HNMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.88(s,1H),8.48(d,J=6.8Hz,1H),7.86(d,J=8.8Hz,1H),7.75(d,J=8.8Hz,2H),7.49(d,J=8.8Hz,1H),6.98(d,J=9.2Hz,2H),6.74(s,2H),6.57(d,J=2.4Hz,1H),6.51(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),4.87-4.82(m,1H),4.75-4.70(m,1H),4.25-4.23(m,1H),4.07-4.03(m,1H),3.92(s,3H),3.72-3.65(m,3H),3.55-3.47(m,4H),3.22-3.10(m,2H),2.92-2.75(m,3H),2.45-2.39(m,7H),2.32-2.26(m,1H),2.20-2.10(m,5H),2.00-1.81(m,2H),1.71-1.57(m,2H),1.23(s,6H),1.13(s,6H)。

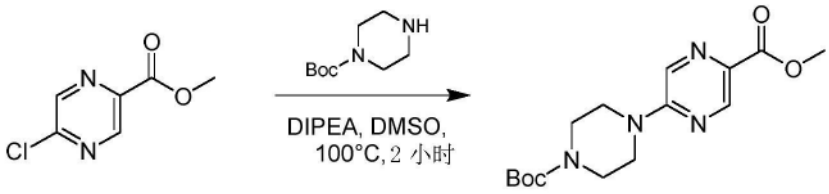
[1019] 化学式:$C_{49}H_{60}N_6O_8$,分子量:861.04

[1020] 实施例16-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物37)的合成

[1021] 方案11.化合物37的合成概述

[1022] 

[1023] 步骤1:5-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯的制备

[1024] 

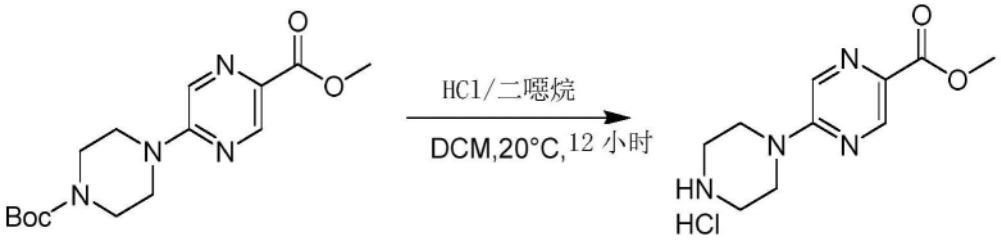
[1025] 向5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯(2.00g,11.59mmol,1.00当量)在二甲亚砜(20mL)中的溶液添加二异丙基乙胺(3.00g,23.18mmol,4.04mL,2.00当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.16g,11.59mmol,1.00当量)。将该混合物在100℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。将混合物倒入冰水(30mL)和乙酸乙酯(30mL)中。过滤混合物,减压浓缩滤饼,得到5-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(3.50g,10.86mmol,93%收率)黄色固体,直接用于下一步。

[1026] LCMS:MS(ESI)m/z:323.8[M+1]$^+$。

[1027] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.81(d,J=1.2Hz,1H),8.14(d,J=1.2Hz,1H),3.96(s,3H),3.80-3.68(m,4H),3.63-3.51(m,4H),1.49(s,9H)。

[1028] 化学式:$C_{15}H_{22}N_4O_4$,分子量:322.36

[1029] 步骤2:5-(哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯的制备

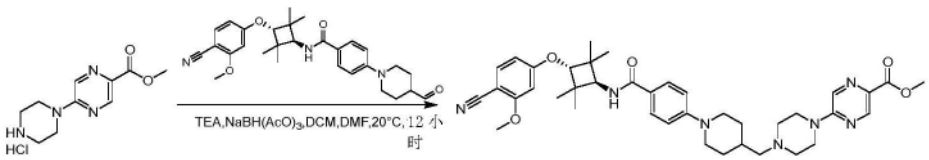
[1030] 

[1031] 向5-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1.50g,4.65mmol,1.00当量)在二氯甲烷(30mL)中的溶液添加盐酸/二噁烷(4M,5mL,4.28当量)。将该混合物在25℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。过滤混合物,减压浓缩滤饼,得到5-哌嗪-1-基吡嗪-2-甲酸甲酯(1.00g,3.87mmol,83%收率,盐酸盐)黄色固体。

[1032] LCMS:MS(ESI)m/z:223.2[M+1]$^+$。

[1033] 化学式:$C_{10}H_{14}N_4O_2$,分子量:222.24

[1034] 步骤3:5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯的制备

[1035] 

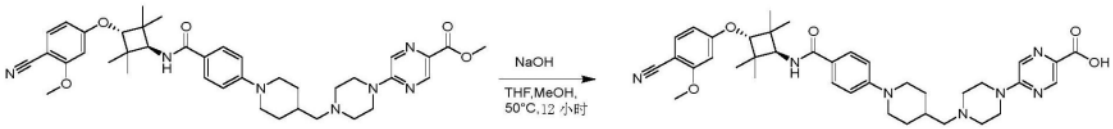
[1036] 向5-哌嗪-1-基吡嗪-2-甲酸甲酯(158mg,0.61mmol,1.00当量,盐酸盐)在二氯甲烷(2mL)和二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液添加三乙胺(62mg,0.61mmol,1.00当量)、乙酸(36mg,0.61mmol,1.00当量)和N-[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]-4-(4-甲酰基-1-哌啶基)苯甲酰胺(300mg,0.61mmol,1.00当量)。将该混合物在30℃下搅拌12小时。然后向混合物中添加硼氢化钠乙酸盐(259mg,1.23mmol,2.00当量)并在30℃搅拌1h。LCMS显示反应完成。向反应中添加水(20mL)并用二氯甲烷(30mL×3)萃取。有机层

用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到残余物。残余物用制备型高效液相色谱(柱:Phenomenex luna C18 150×40mm×15μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:30%-50%,10分钟)纯化得到5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(260mg,0.37mmol,60%收率)黄色固体。

[1037] LCMS:MS(ESI)m/z:696.4[M+1]$^+$。

[1038] 化学式:$C_{39}H_{49}N_7O_5$,分子量:695.85

[1039] 步骤4:5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酸的制备

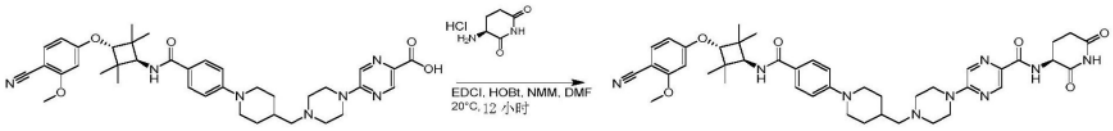
[1040] 

[1041] 向5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(260mg,0.37mmol,1.00当量)在四氢呋喃(5mL)、甲醇(5mL)和水(5mL)中的溶液添加氢氧化钠(119mg,2.99mmol,8.00当量)。将该混合物在50℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。用盐酸(4M)将混合物调节至pH=5。过滤混合物,减压浓缩滤饼,得到5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]吡嗪-2-甲酸(240mg,0.33mmol,89%收率,盐酸盐)黄色固体。

[1042] LCMS:MS(ESI)m/z:682.1[M+1]$^+$。

[1043] 化学式:$C_{38}H_{47}N_7O_5$,分子量:681.82

[1044] 步骤5:5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺化合物37的制备

[1045] 

[1046] 向5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]吡嗪-2-甲酸(200mg,0.27mmol,1.00当量,盐酸盐)在二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液添加4-甲基吗啉(140mg,1.39mmol,5.00当量)、羟基苯并三唑(45mg,0.33mmol,1.20当量)、3-(乙基亚甲基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺;盐酸盐(64mg,0.33mmol,1.20当量)和(3S)-3-氨基哌啶-2,6-二酮(68mg,0.41mmol,1.50当量,盐酸盐)。将混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。向混合物中添加二氯甲烷(20mL)和水(20mL)。然后过滤混合物。滤液用二氯甲烷(20mL×3)萃取。有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到残余物。残余物用制备型高效液相色谱(柱:Shim-pack C18 150×25×10μm;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:22%-52%,10分钟)纯化,得到5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]吡嗪-2-甲酰胺(158mg,0.19mmol,70%收率,99%纯度)白色固体。

[1047] QC-LCMS:(ESI)m/z:792.5[M+1]$^+$。

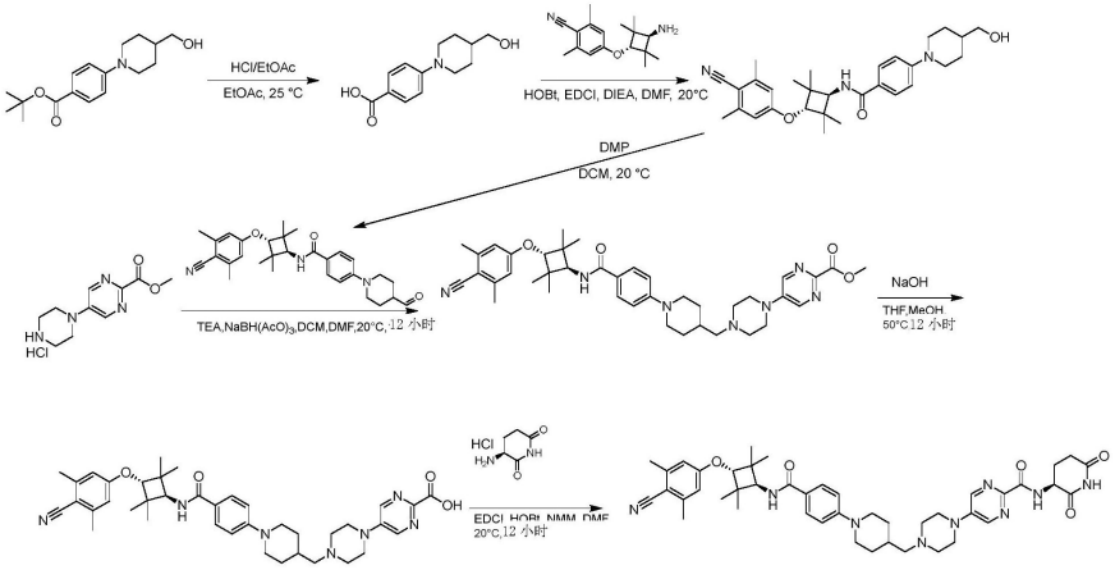
[1048] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.85(s,1H),8.62(d,J=2.4Hz,1H),8.54(d,J=8.4Hz,1H),7.97(dd,J=2.4,9.2Hz,1H),7.74(d,J=8.4Hz,2H),7.65(d,J=8.4Hz,1H),7.50(d,J=9.2Hz,1H),7.01-6.92(m,1H),6.96(br d,J=8.8Hz,2H),6.88(d,J=9.2Hz,1H),6.64(d,J=2.0Hz,1H),6.54(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),4.81-4.69(m,1H),4.28(s,1H),4.06(d,J=9.2Hz,1H),3.91(s,3H),3.86(br d,J=12.0Hz,2H),3.62(br s,4H),2.79(br t,J=12.0Hz,3H),2.56(br d,J=3.6Hz,1H),2.45(br s,4H),2.25-2.05(m,3H),2.02-1.93(m,1H),1.82(br d,J=12.0Hz,3H),1.23(s,8H),1.15(s,6H)。

[1049] 化学式:$C_{43}H_{53}N_9O_6$,分子量:791.94

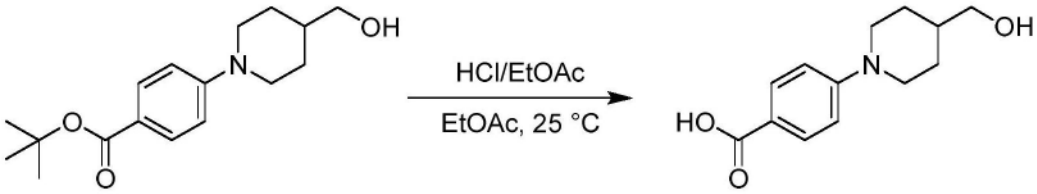
[1050] 得自HNMR数据的总H计数:53。

[1051] 实施例17-6-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]吡啶-3-甲酰胺(化合物38)的合成

[1052] 方案12.化合物38的合成概述

[1053] 

[1054] 步骤1:4-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]苯甲酸的制备

[1055] 

[1056] 在25℃下,向4-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]苯甲酸叔丁酯(5.00g,17.16mmol,1.00当量)的乙酸乙酯(50mL)溶液添加盐酸/乙酸乙酯(4M,10mL,2.33当量)。将混合物在25℃搅拌35小时。LCMS显示反应完成。减压浓缩混合物,得到固体。将固体用乙酸乙酯(40mL)洗涤并减压浓缩,得到4-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]苯甲酸(4.30g,16.45mmol,96%收率,90%纯度)白色固体,直接用于下一步。

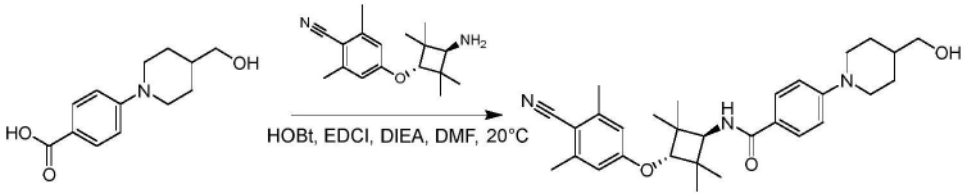
[1057] LCMS:MS(ESI)m/z:236.1[M+1]$^+$。

[1058] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.77(d,J=8.8Hz,2H),7.04(s,2H),3.87(d,J=

12.8Hz,2H),3.28(d,J=6.0Hz,2H),2.87(t,J=11.6Hz,2H),1.74(d,J=12.8Hz,2H),1.55-1.68(m,1H),1.17-1.33(m,2H)。

[1059] 化学式:$C_{13}H_{17}NO_3$分子量:235.28。

[1060] 步骤2:N-[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]-4-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]苯甲酰胺的制备

[1061] 

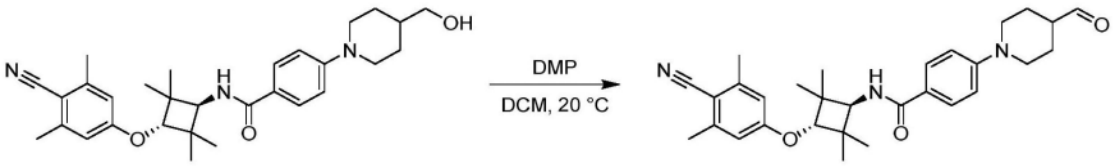
[1062] 向4-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]苯甲酸(798.37mg,3.39mmol,1.31当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加羟基苯并三唑(525.00mg,3.89mmol,1.50当量)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(744.84mg,3.89mmol,1.50当量)、二异丙基乙胺(1.67g,12.95mmol,2.26mL,5.00当量)和4-(3-氨基-2,2,4,4-四甲基-环丁氧基)-2,6-二甲基-苄腈(800.00mg,2.59mmol,1.00当量,盐酸)。将混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS显示4-(3-氨基-2,2,4,4-四甲基-环丁氧基)-2,6-二甲基-苄腈完全消耗,得到所需的MS。将混合物用水(30mL)稀释,并用乙酸乙酯(20mL)萃取。有机层用盐水(2×20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=8:1至1:1),得到N-[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]-4-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]苯甲酰胺(510.00mg,1.04mmol,40%收率)白色固体。

[1063] LCMS:MS(ESI)m/z:490.4$[M+1]^+$。

[1064] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.73(d,J=8.8Hz,2H),7.48(d,J=9.2Hz,1H),6.95(d,J=8.8Hz,2H),6.73(s,2H),4.49(t,J=5.2Hz,1H),4.22(s,1H),4.03(d,J=9.2Hz,1H),3.87(d,J=13.2Hz,2H),3.27(t,J=5.6Hz,2H),2.75(s,2H),2.43(s,6H),1.73(d,J=12.0Hz,2H),1.51-1.64(m,1H),1.21(s,6H),1.14-1.20(m,2H),1.11(s,6H)。

[1065] 化学式:$C_{30}H_{39}N_3O_3$,分子量:489.65

[1066] 步骤3:N-[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]-4-(4-甲酰基-1-哌啶基)苯甲酰胺的制备

[1067] 

[1068] 向N-[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]-4-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]苯甲酰胺(510.00mg,1.04mmol,1.00当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液添加Dess-Martain试剂(662.66mg,1.56mmol,483.69μL,1.50当量)。将该混合物在20℃下搅拌3小时。LCMS显示反应完成。混合物用饱和硫磺钠溶液和饱和碳酸氢钠溶液(10mL,1:1)淬灭,然后用二氯甲烷(15mL)萃取。有机层用盐水(15mL)洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=8:1至1:1)纯化,得到N-[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]-4-(4-甲酰基-1-哌啶基)苯甲酰胺(350.00mg,717.75μmol,69%收率)淡黄色油状物。

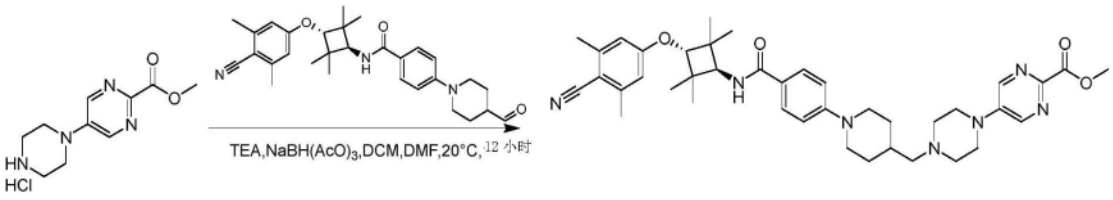
[1069] LCMS:MS(ESI)m/z:488.2[M+1]$^+$。

[1070] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)

[1071] δ:9.64(s,1H),7.75(d,J=8.8Hz,2H),7.50(d,J=9.2Hz,1H),6.98(d,J=8.8Hz,2H),6.74(s,2H),4.23(s,1H),4.04(d,J=9.2Hz,1H),3.72-3.83(m,2H),2.89-3.04(m,2H),2.54-2.63(m,1H),2.43(s,6H),1.88-1.97(m,2H),1.49-1.63(m,2H),1.22(s,6H),1.12(s,6H)。

[1072] 化学式:$C_{30}H_{37}N_3O_3$,分子量:487.63

[1073] 步骤4:5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-甲酸甲酯的制备

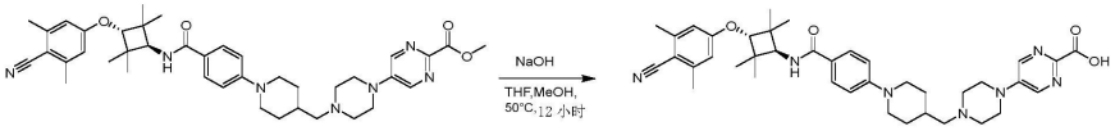
[1074] 

[1075] 向5-哌嗪-1-基嘧啶-2-甲酸甲酯(106mg,0.41mmol,1.00当量,盐酸盐)在二氯甲烷(2mL)和二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液添加三乙胺(41mg,0.41mmol,1.00当量)、乙酸(24mg,0.41mmol,1.00当量)和N-[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]-4-(4-甲酰基-1-哌啶基)苯甲酰胺(200mg,0.41mmol,1.00当量)。将该混合物在30℃下搅拌12小时。然后向混合物中添加硼氢化钠乙酸盐(173mg,0.82mmol,2.00当量)并在30℃搅拌1h。LCMS显示反应完成。向反应中添加水(20mL)并用二氯甲烷(30mL×3)萃取。有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到残余物。残余物用制备型高效液相色谱(柱:Phenomenex luna C18 150×40mm×15μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:27%-57%,10分钟)纯化,得到5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]嘧啶-2-甲酸甲酯(200mg,0.28mmol,70%收率)黄色固体。

[1076] LCMS:MS(ESI)m/z:693.1[M+1]$^+$。

[1077] 化学式:$C_{41}H_{52}N_6O_4$,分子量:692.89

[1078] 步骤5:5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-甲酸的制备

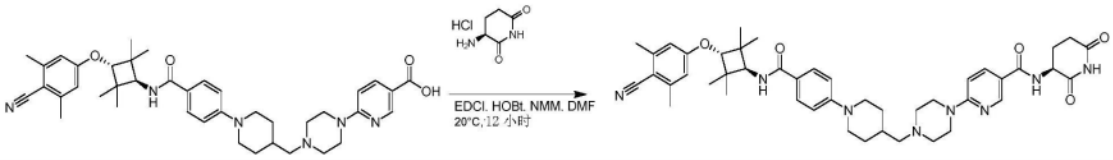
[1079] 

[1080] 向5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]嘧啶-2-甲酸甲酯(200mg,0.28mmol,1.00当量)在四氢呋喃(5mL)、甲醇(5mL)和水(5mL)中的溶液添加钠氢氧化物(92mg,2.31mmol,8.00当量)。将该混合物在50℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。用盐酸(6M)将混合物调节至pH=5。过滤混合物,减压浓缩滤饼,得到5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]嘧啶-2-甲酸(200mg,.027mmol,96%收率,盐酸盐)黄色固体,它可直接用于下一步。

[1081] LCMS:MS(ESI)m/z:679.1[M+1]$^+$。

[1082] 化学式:$C_{40}H_{50}N_6O_4$,分子量:678.86

[1083] 步骤6:6-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)烟酰胺化合物38的制备

[1084] 

[1085] 向6-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲酸(150mg,0.22mmol,1.00当量,盐酸盐)在二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液添加4-甲基吗啉(111mg,1.10mmol,5.00当量)、羟基苯并三唑(35mg,0.26mmol,1.20当量)、3-(乙基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺;盐酸盐(50mg,0.26mmol,1.20当量)和(3S)-3-氨基哌啶-2,6-二酮(54mg,0.33mmol,1.50当量,盐酸盐)。将混合物在20℃下搅拌1小时。LCMS显示反应完成。向混合物中添加二氯甲烷(20mL)和水(20mL)。有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到残余物。残余物用制备型高效液相色谱(柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:30%-60%,9分钟)纯化,得到6-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]吡啶-3-甲酰胺(69.3mg,0.08mmol,38%收率,96%纯度)白色固体。

[1086] QC-LCMS:MS(ESI)m/z:789.3[M+1]$^+$。

[1087] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.84(s,1H),8.61(d,J=2.4Hz,1H),8.54(d,J=8.4Hz,1H),8.17(s,1H),7.96(dd,J=2.4,9.2Hz,1H),7.73(d,J=8.8Hz,2H),7.47(d,J=9.2Hz,1H),6.96(d,J=8.8Hz,2H),6.87(d,J=8.8Hz,1H),6.73(s,2H),4.85-4.68(m,1H),4.22(s,1H),4.03(d,J=9.2Hz,1H),3.86(br d,J=12.4Hz,2H),3.61(br s,4H),2.79(br t,J=12.4Hz,3H),2.60-2.52(m,1H),2.43(s,10H),2.20(br d,J=6.4Hz,2H),2.15-2.04(m,1H),1.96(br d,J=5.6Hz,1H),1.81(br d,J=11.0Hz,3H),1.21(s,8H),1.12(s,6H)。

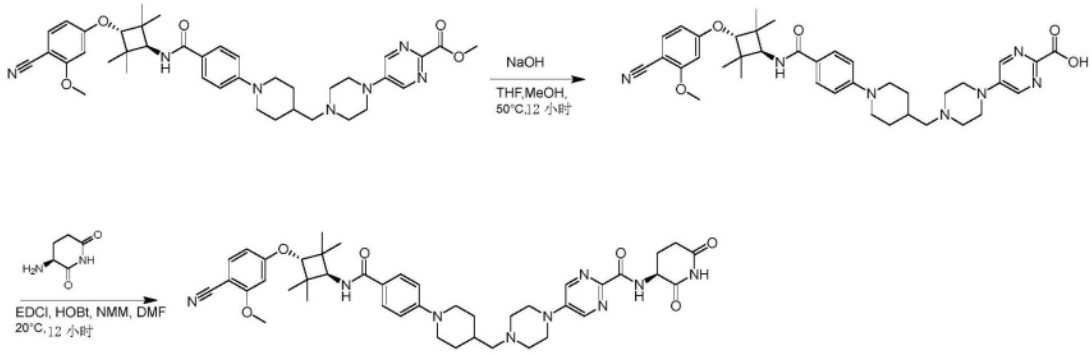
[1088] 化学式:$C_{45}H_{56}N_8O_5$,分子量:788.98

[1089] 实施例18-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]嘧啶-2-甲酰胺(化合物39)的合成

[1090] 方案13.化合物39的合成概述

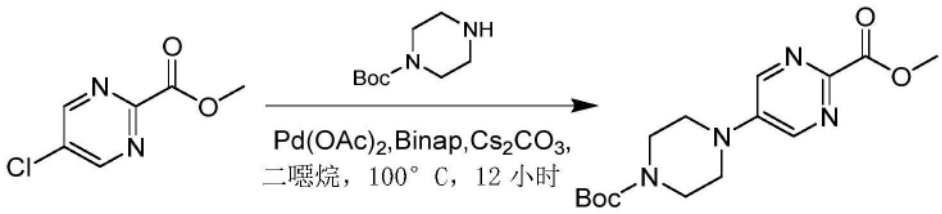


[1091]



[1092] 步骤1:5-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-甲酸甲酯的制备

[1093]



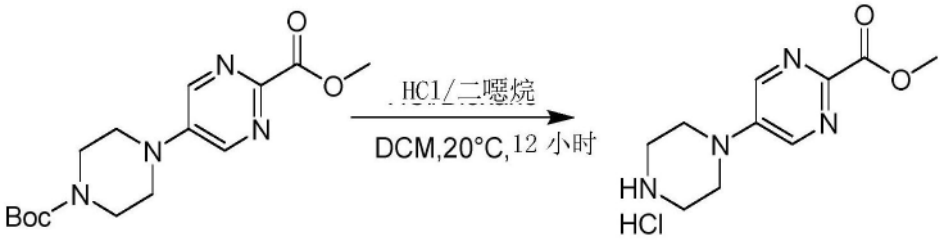
[1094] 向5-溴嘧啶-2-甲酸甲酯(2.00g,9.22mmol,1.00当量)在二噁烷(20mL)中的溶液添加碳酸铯(6.01g,18.43mmol,2.00当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.72g,9.22mmol,1.00当量)、乙酸钯(310mg,1.38mmol,0.15当量)和(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(860mg,1.38mmol,0.15当量)。将该混合物在100℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。将该混合物倒入水(100mL)中,并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到残余物。残余物用硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=10:1至1:2)纯化,得到5-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)嘧啶-2-甲酸甲酯(1.50g,4.65mmol,50%收率)黄色固体。

[1095] LCMS:EW6807-1109-P1A1,MS(ESI)m/z:323.1[M+1]$^+$。

[1096] 化学式:$C_{15}H_{22}N_4O_4$,分子量:322.36

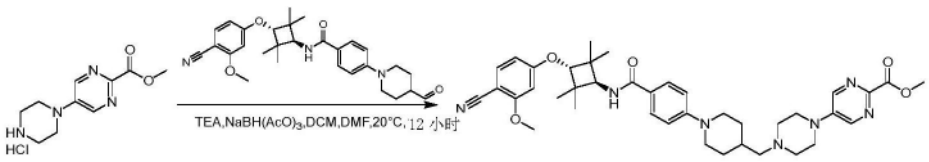
[1097] 步骤2:5-(哌嗪-1-基)嘧啶-2-甲酸甲酯的制备

[1098]



[1099] 向5-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)嘧啶-2-甲酸甲酯(1.50g,4.65mmol,1.00当量)在二氯甲烷(30mL)中的溶液添加盐酸/二噁烷(4M,5mL,4.28当量)。将该混合物在25℃下搅拌12小时。薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示反应完成。过滤混合物,减压浓缩滤饼,得到5-哌嗪-1-基嘧啶-2-甲酸甲酯(1.00g,3.87mmol,83%收率,盐酸盐)黄色固体,它可直接用于下一步。

[1100] 步骤3:5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-甲酸甲酯的制备

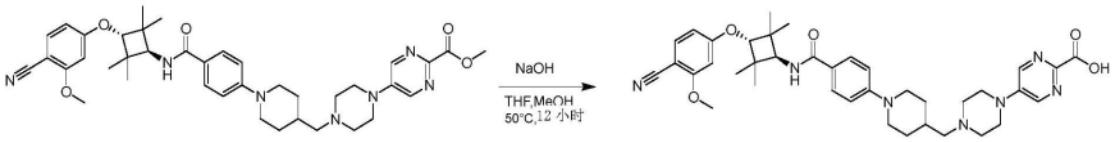
[1101] 

[1102] 向5-哌嗪-1-基嘧啶-2-甲酸甲酯(159mg,0.61mmol,1.00当量,盐酸盐)在二氯甲烷(2mL)和二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液添加三乙胺(62mg,0.61mmol,1.00当量)、乙酸(73mg,1.23mmol,2.00当量)和N-[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]-4-(4-甲酰基-1-哌啶基)苯甲酰胺(301mg,0.61mmol,1.00当量)。将该混合物在30℃下搅拌12小时。然后向混合物中添加硼氢化钠乙酸盐(260mg,1.23mmol,2.00当量)。将混合物在30℃下搅拌1小时。LCMS显示反应完成。向反应中添加水(20mL)并用二氯甲烷(30mL×3)萃取。有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到残余物。残余物用制备型高效液相色谱(柱:Phenomenex luna C18 150×40mm×15μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:27%-47%,10分钟)纯化,得到5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]嘧啶-2-甲酸甲酯(200mg,0.28mmol,46%收率)黄色固体。

[1103] LCMS:MS(ESI)m/z:696.0[M+1]$^+$。

[1104] 化学式:$C_{39}H_{49}N_7O_5$,分子量:695.85

[1105] 步骤4:5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-甲酸的制备

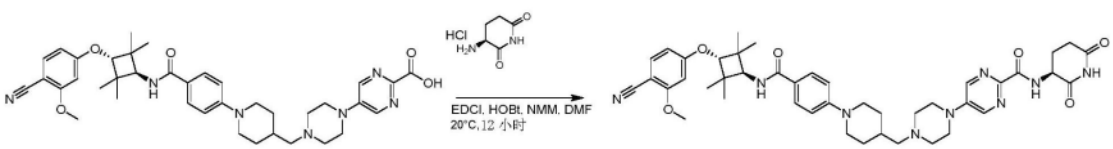
[1106] 

[1107] 向5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]嘧啶-2-甲酸甲酯(200mg,0.28mmol,1.00当量)在四氢呋喃(5mL)、甲醇(5mL)和水(5mL)中的溶液添加氢氧化钠(91mg,2.30mmol,8.00当量)。将该混合物在50℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。用盐酸(4M)将混合物调节至pH=5。过滤混合物,减压浓缩滤饼,得到5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]嘧啶-2-甲酸(200mg,0.27mmol,96%收率,盐酸盐)黄色固体。

[1108] LCMS:MS(ESI)m/z:682.0[M+1]$^+$。

[1109] 化学式:$C_{38}H_{47}N_7O_5$,分子量:681.82

[1110] 步骤5:5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)嘧啶-2-甲酰胺化合物39的制备

[1111] 

[1112] 向5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]嘧啶-2-甲酸(200mg,0.29mmol,1.00当量,盐酸盐)在二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液添加4-甲基吗啉(148mg,1.47mmol,5.00当量)、羟基苯并三唑(47mg,0.35mmol,1.20当量)、3-(乙基亚甲基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺;盐酸盐(67mg,0.35mmol,1.20当量)和(3S)-3-氨基哌啶-2,6-二酮(72mg,0.44mmol,1.50当量,盐酸盐)。将混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。向混合物中添加二氯甲烷(20mL)和水(20mL)。然后过滤混合物。滤液用二氯甲烷(20mL×3)萃取。有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到残余物。残余物用制备型高效液相色谱(柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:25%-55%,10分钟)纯化,得到5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)嘧啶-2-甲酰胺(200.5mg,0.22mmol,78%收率,95%纯度,甲酸盐)白色固体。

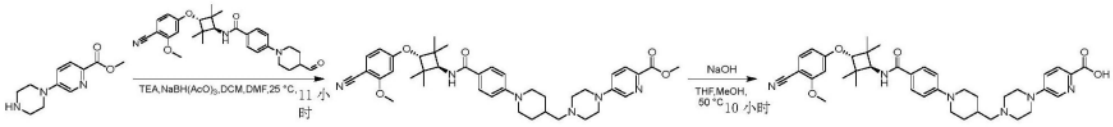
[1113] QC-LCMS:(ESI)m/z:792.5[M+1]$^+$。

[1114] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.86(s,1H),8.86(d,J=8.4Hz,1H),8.57(s,2H),8.16(s,1H),7.75(d,J=8.4Hz,2H),7.49(d,J=9.2Hz,1H),6.97(d,J=9.2Hz,2H),6.65(d,J=2.4Hz,1H),6.55(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),4.83-4.72(m,1H),4.28(s,1H),4.06(d,J=9.2Hz,1H),3.92(s,3H),3.88 -3.85(m,2H),2.27-2.17(m,3H),2.03-2.01(m,1H),1.84-1.81(m,3H),1.23(s,8H),1.16(s,6H)。

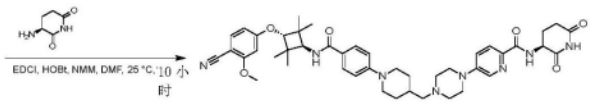
[1115] 化学式:$C_{43}H_{53}N_9O_6$,分子量:791.94

[1116] 实施例19-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]吡啶-2-甲酰胺(化合物40)的合成

[1117] 方案14.化合物40的合成概述

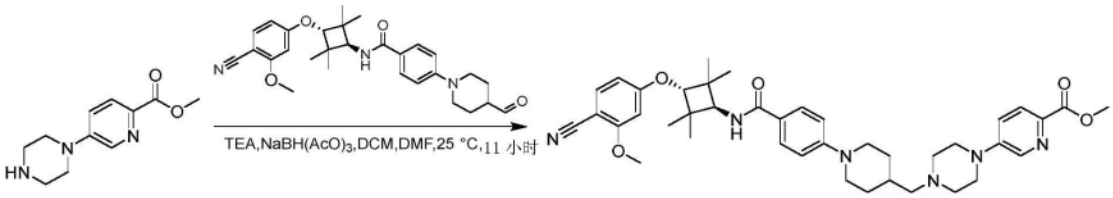


[1118]



[1119] 步骤1:5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶甲酸甲酯的制备

[1120]



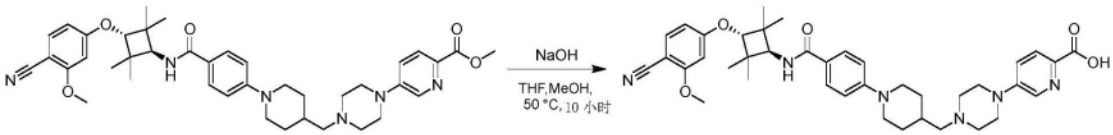
[1121] 向5-哌嗪-1-基吡啶-2-甲酸甲酯(189mg,0.73mmol,1.20当量,盐酸)在二甲基甲酰胺(6mL)和二氯甲烷(2mL)中的溶液添加三乙胺(145.40mg,1.44mmol,0.2mL,2.35当量)、

乙酸(210mg,3.50mmol,0.2mL,5.71当量)和N-[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]-4-(4-甲酰基-1-哌啶基)苯甲酰胺(300mg,0.61mmol,1.00当量)。将该混合物在25℃下搅拌10小时。然后向混合物中添加三乙酰硼氢化钠(259mg,1.23mmol,2.00当量)并在25℃搅拌1小时。LCMS显示反应完成。减压浓缩该混合物,得到残余物。残余物经制备型高效液相色谱(柱:Phenomenex luna C18150×25mm×10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:26%-56%,10分钟)纯化,得到5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酸甲酯(280mg,402.96μmol,66%收率)白色固体。

[1122] LCMS:MS(ESI)m/z:695.3[M+1]$^+$

[1123] 化学式:$C_{40}H_{50}N_6O_5$,分子量:694.86

[1124] 步骤2:5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶甲酸的制备

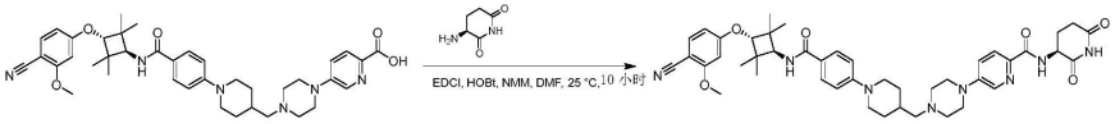
[1125] 

[1126] 向5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酸甲酯(280mg,0.40mmol,1.00当量)在甲醇(6mL)和水(2mL)中的溶液添加氢氧化钠(48.35mg,1.21mmol,3.00当量)。将该混合物在50℃下搅拌10小时。LCMS显示反应完成。减压浓缩该混合物,得到残余物。用盐酸(1M)将残余物调节至pH=3~4。然后用乙酸乙酯(10mL x 2)萃取混合物。有机层减压浓缩,得到5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酸(170.00mg,249.69μmol,62%收率)白色固体,无需进一步纯化即可用于下一步。

[1127] LCMS:MS(ESI)m/z:681.3[M+1]$^+$

[1128] 化学式:$C_{39}H_{48}N_6O_5$,分子量:680.84

[1129] 步骤3:5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶酰胺化合物40的制备

[1130] 

[1131] 向5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酸(170mg,249.69μmol,1.00当量)在二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液添加1-甲基哌嗪(101mg,998.78μmol,109.81μL,4.00当量)、1-羟基苯并三唑(51mg,374.54μmol,1.50当量)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(72mg,374.54μmol,1.50当量)和(3S)-3-氨基哌啶-2,6-二酮(82.19mg,499.39μmol,2.00当量,盐酸)。将该混合物在25℃下搅拌10小时。LCMS显示反应完成。过滤混合物得到残余物。残余物经制备型高效液相色谱(柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:20%-50%,10分钟)纯化,得到5-[4-[[1-[4-[[3-(4-

氰基-3-甲氧基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]吡啶-2-甲酰胺(70.60mg,87.39μmol,35%收率)白色固体。

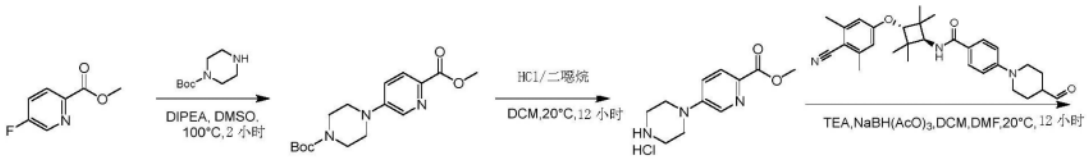
[1132] QC-LCMS:MS(ESI)m/z:791.4[M+1]$^+$。

[1133] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.85(s,1H),8.73(d,J=8.4Hz,1H),8.33(d,J=2.8Hz,1H),7.87(d,J=8.8Hz,1H),7.74(d,J=8.8Hz,2H),7.65(d,J=8.8Hz,1H),7.50(d,J=9.2Hz,1H),7.43(dd,J=2.8,8.4Hz,1H),6.96(d,J=9.2Hz,2H),6.64(d,J=2.0Hz,1H),6.54(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),4.75(ddd,J=5.2,7.6,12.8Hz,1H),4.27(s,1H),4.05(d,J=9.2Hz,1H),3.91(s,3H),3.87(br dd,J=2.0,11.6Hz,2H),3.35(br s,4H),3.30(br s,1H),2.87-2.72(m,3H),2.55(br s,2H),2.53(br d,J=2.0Hz,2H),2.27-2.14(m,3H),2.05-1.98(m,1H),1.86-1.75(m,3H),1.27-1.18(m,8H),1.15(s,6H)。

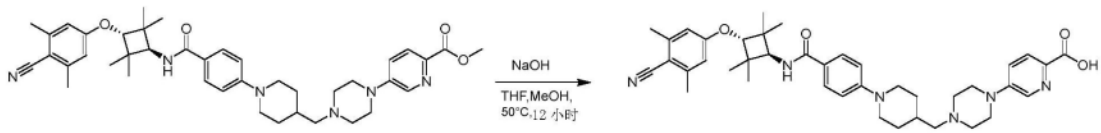
[1134] 化学式:$C_{44}H_{54}N_8O_6$,分子量:790.95

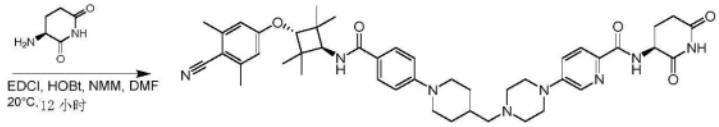
[1135] 实施例20-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]吡啶-2-甲酰胺(化合物41)的合成

[1136] 方案15.化合物41的合成概述



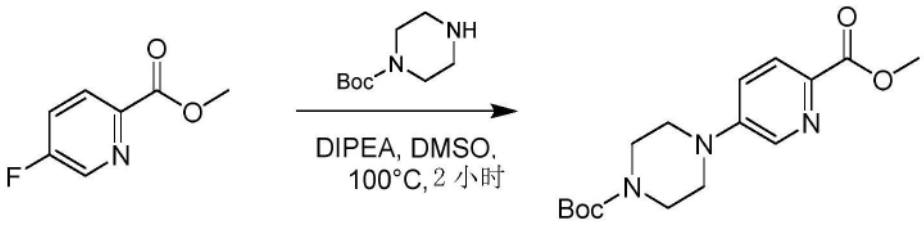
[1137]





[1138] 步骤1:4-(6-(甲氧羰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1139]

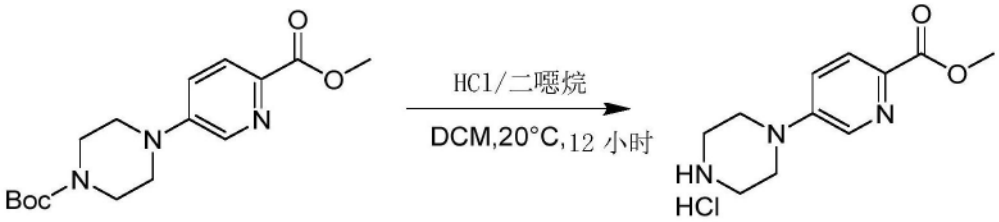


[1140] 向5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(900mg,5.80mmol,1.00当量)在二甲亚砜(10mL)中的溶液添加二异丙基乙胺(1.50g,11.60mmol,2.02mL,2.00当量)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.08g,5.80mmol,1.00当量)。将混合物在100℃下搅拌2小时。LCMS显示反应完成。将混合物倒入冰水(20mL)和乙酸乙酯(20mL)中,将滤饼减压浓缩,得到4-(6-甲氧基羰基-3-吡啶基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.20g,3.73mmol,64%收率)白色固体,直接用于下一步。

[1141] LCMS:MS(ESI)m/z:322.7[M+1]$^+$。

[1142] 化学式:$C_{16}H_{23}N_3O_4$,分子量:321.37

[1143] 步骤2:5-(哌嗪-1-基)吡啶甲酸甲酯的制备

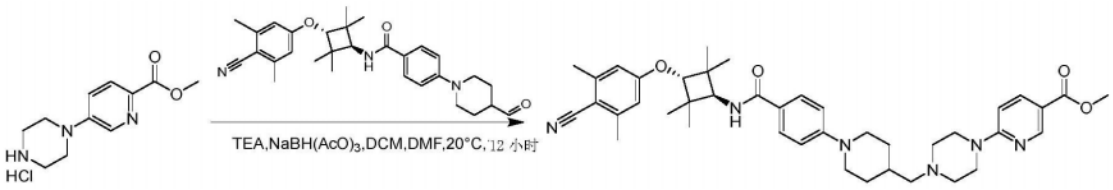
[1144] 

[1145] 向4-(6-甲氧基羰基-3-吡啶基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.20g,3.73mmol,1.00当量)在二氯甲烷(30mL)中的溶液添加盐酸/二噁烷(4M,4mL,4.28当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。过滤混合物,减压浓缩滤饼,得到5-哌嗪-1-基吡啶-2-甲酸甲酯(0.90g,3.49mmol,93%收率,盐酸盐)黄色固体。固体可直接用于下一步。

[1146] LCMS:MS(ESI)m/z:222.2[M+1]$^+$。

[1147] 化学式:$C_{11}H_{15}N_3O_2$,分子量:221.26

[1148] 步骤3:5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶甲酸甲酯的制备

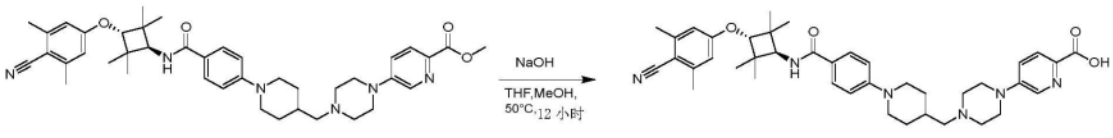
[1149] 

[1150] 向5-哌嗪-1-基吡啶-2-甲酸甲酯(159mg,0.61mmol,1.00当量,盐酸盐)在二氯甲烷(3mL)和二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液添加三乙胺(62mg,0.61mmol,1.00当量)、乙酸(37mg,0.61mmol,1.00当量)和N-[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]-4-(4-甲酰基-1-哌啶基)苯甲酰胺(300mg,0.61mmol,1.00当量)。将该混合物在30℃下搅拌12小时。然后向混合物中添加硼氢化钠乙酸盐(261mg,1.23mmol,2.00当量)。然后将混合物在30℃下搅拌1h。LCMS显示反应完成。向反应中添加水(20mL)并用二氯甲烷(30mL×3)萃取。有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到残余物。残余物用制备型高效液相色谱(柱:Phenomenex luna C18150×40mm×15μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:32%-52%,10分钟)纯化,得到5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酸甲酯(260mg,0.37mmol,60%收率)黄色固体。

[1151] LCMS:MS(ESI)m/z:693.4[M+1]$^+$。

[1152] 化学式:$C_{41}H_{52}N_6O_4$,分子量:692.89

[1153] 步骤4:5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶甲酸的制备

[1154] 

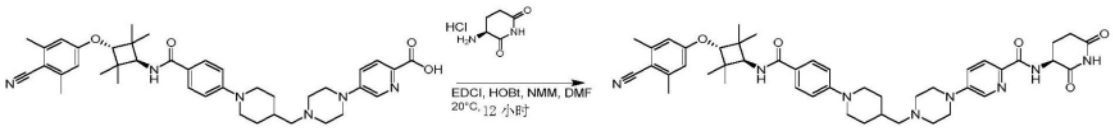
[1155] 向5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨

基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酸甲酯(260mg,0.37mmol,1.00当量)在四氢呋喃(5mL)、甲醇(5mL)和水(5mL)中的溶液添加氢氧化钠(120mg,3.00mmol,8.00当量)。将该混合物在50℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。用稀盐酸(6M)将混合物的pH值调节至5。然后过滤混合物,减压浓缩滤饼,得到5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酸(200mg,0.27mmol,74%收率,盐酸盐)黄色固体,它可直接用于下一步。

[1156] LCMS:MS(ESI)m/z:679.2[M+1]$^+$。

[1157] 化学式:$C_{40}H_{50}N_6O_4$,分子量:678.86

[1158] 步骤5:5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶酰胺化合物41的制备

[1159] 

[1160] 向5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酸(200mg,0.27mmol,1.00当量,盐酸盐)在二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液添加4-甲基吗啉(141mg,1.40mmol,5.00当量)、羟基苯并三唑(45mg,0.33mmol,1.20当量)和3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺;盐酸盐(64mg,0.33mmol,1.20当量)和(3S)-3-氨基哌啶-2,6-二酮(69mg,0.41mmol,1.50当量,盐酸盐)。将混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。向混合物中添加二氯甲烷(20mL)和水(20mL)。有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到残余物。残余物用制备型高效液相色谱(柱:Shim-pack C18 150×25×10μm;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:26%-56%,10分钟)纯化,得到5-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]吡啶-2-甲酰胺(60.10mg,0.07mmol,26%收率,99%纯度)白色固体。

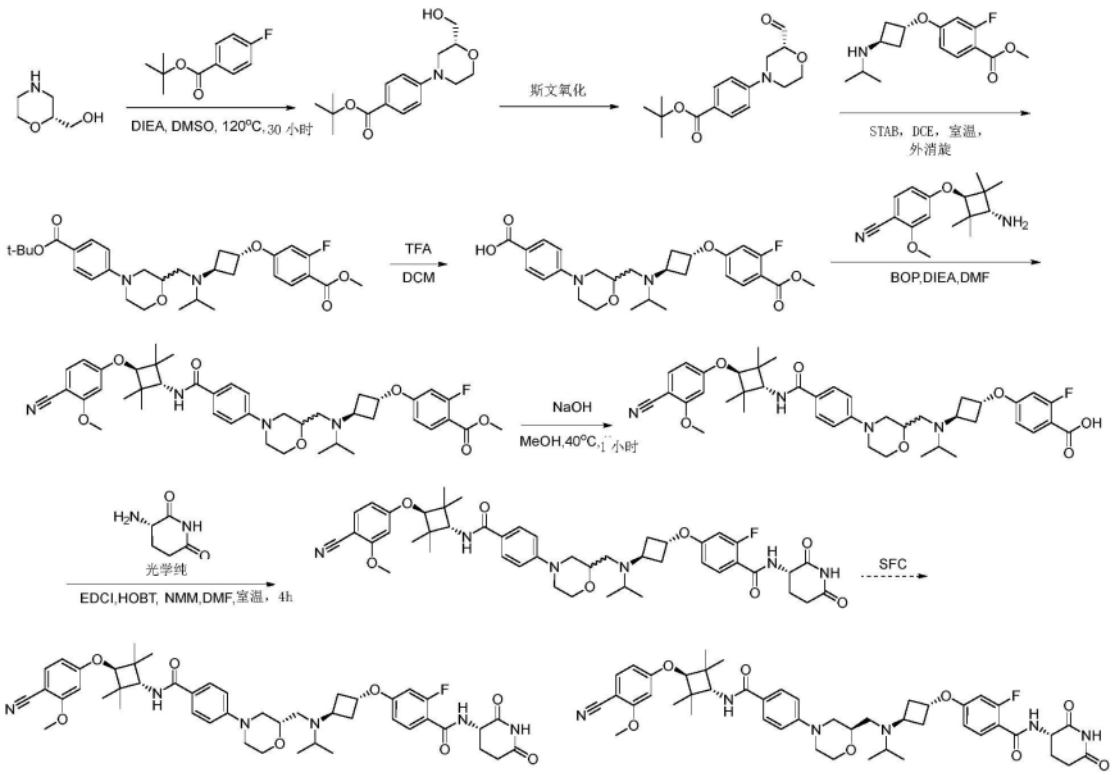
[1161] QC-LCMS:MS(ESI)m/z:791.4[M+1]$^+$。

[1162] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.85(s,1H),8.73(d,J=8.0Hz,1H),8.33(d,J=2.8Hz,1H),8.14(s,1H),7.87(d,J=8.8Hz,1H),7.74(d,J=8.8Hz,2H),7.51-7.39(m,2H),6.97(d,J=9.2Hz,2H),6.74(s,2H),4.81-4.66(m,1H),4.23(s,1H),4.04(d,J=9.2Hz,1H),3.87(br d,J=12.0Hz,2H),2.53(br d,J=2.0Hz,6H),2.44(s,6H),2.05-1.96(m,1H),1.82(br d,J=11.6Hz,3H),1.22(s,8H),1.13(s,6H)。

[1163] 化学式:$C_{45}H_{56}N_8O_5$,分子量:788.98

[1164] 实施例21-4-[(2R)-2-([异丙基[(1R,3R)-3-(4-[[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基]-3-氟苯氧基)环丁基]氨基]甲基)吗啉-4-基]-N-[(1R,3R)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(化合物43)和4-[(2S)-2-([异丙基[(1R,3R)-3-(4-[[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基]-3-氟苯氧基)环丁基]氨基]甲基)吗啉-4-基]-N-[(1R,3R)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(化合物44)的合成:

[1165] 方案16.化合物43和44的合成概述

[1166] 

[1167] 步骤1:4-[(2R)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]苯甲酸叔丁酯的合成

[1168] 在250mL圆底烧瓶中添加(2R)-吗啉-2-基甲醇(10.0g,85.4mmol,1.0当量)、4-氟苯甲酸叔丁酯(16.7g,85.4mmol,1.0当量)、DIEA(33.1g,25.1mmol,3.0当量)在DMSO(25mL)中的溶液。将所得溶液在120℃下在油浴中搅拌16小时。然后通过添加10mL水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(50mL×2)萃取,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)的硅胶柱上。这得到4.5g(18%)4-[(2R)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]苯甲酸叔丁酯黄色油状物。

[1169] LC-MS(ES^+):m/z 294.40[MH^+],t_R=1.58分钟(运行2.9分钟)。

[1170] 步骤2:4-[(2R)-2-甲酰基吗啉-4-基]苯甲酸叔丁酯的合成

[1171] 将DCM(20mL)放入用惰性氮气气氛吹扫并保持的250mL 3颈圆底烧瓶中。随后在-78下添加$(COCl)_2$(1.5mL)。在-78℃向其中添加DMSO(3mL)的DCM(6mL)溶液。在-78℃向混合物中添加4-[(2R)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]苯甲酸叔丁酯(2.0g)在DCM(10mL)中的溶液。在-78℃向混合物中添加TEA(6mL)的DCM(15mL)溶液。将所得溶液在-78℃搅拌1.5小时。然后通过添加100mL水淬灭反应。用二氯甲烷(100mL×3)萃取所得溶液,再合并有机层。所得混合物用盐水洗涤。将该混合物经无水硫酸钠干燥。滤出固体。真空浓缩所得混合物。这得到1.37g 4-[(2R)-2-甲酰基吗啉-4-基]苯甲酸叔丁酯黄色油状物。

[1172] 步骤3:4-[2-([异丙基[(1r,3r)-3-[3-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基]环丁基]氨基]甲基)吗啉-4-基]苯甲酸叔丁酯

[1173] 在100mL圆底烧瓶中,放置4-[(2R)-2-甲酰基吗啉-4-基]苯甲酸叔丁酯(1.1g,3.7mmol,1.0当量)、2-氟-4-[(1r,3r)-3-(异丙基氨基)环丁氧基]苯甲酸甲酯(1.1g,3.9mmol,1.0当量)在DCE(3mL)、STAB(2.5g,0.1mmol,3.0当量)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌2小时。然后通过添加1mL水来淬灭反应。所得溶液用二氯甲烷(20mL×2)萃取,经

无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)的硅胶柱上。这得到650.0mg(31%)4-[2-([异丙基[(1r,3r)-3-[3-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基]环丁基]氨基]甲基)吗啉-4-基]苯甲酸叔丁酯黄色固体。

[1174] LC-MS(ES$^+$):m/z 557.35[MH$^+$],t_R=2.41分钟(运行2.9分钟)

[1175] 步骤4:4-[2-([异丙基[(1r,3r)-3-[3-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基]环丁基]氨基]甲基)吗啉-4-基]苯甲酸的合成:在50mL圆底烧瓶中,放置4-[2-([异丙基[(1r,3r)-3-[3-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基]环丁基]氨基]甲基)吗啉-4-基]苯甲酸叔丁酯(650.0mg,1.2mmol,1.0当量)在DCM(10mL)、三氟乙醛(5mL)中的溶液。在室温下搅拌所得溶液1小时。浓缩所得混合物。这得到495.0mg(84%)4-[2-([异丙基[(1r,3r)-3-[3-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基]环丁基]氨基]甲基)吗啉-4-基]苯甲酸黄色油状物。

[1176] LC-MS(ES$^+$):m/z 501.2[MH$^+$],t_R=1.32分钟(运行4.9分钟)

[1177] 步骤5:2-氟-4-[(1r,3r)-3-[异丙基([[4-(4-[[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基]苯基)吗啉-2-基]甲基])氨基]环丁氧基]苯甲酸甲酯的合成:在100mL圆底烧瓶中,放置4-[2-([异丙基[(1r,3r)-3-[3-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基]环丁基]氨基]甲基)吗啉-4-基]苯甲酸(495.0mg,0.9mmol,1.0当量)、2-甲氧基-4-[(1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苄腈(271.3mg,0.9mmol,1.0当量)在DMF(5mL)、DIEA(383.4mg,2.9mmol,3.0当量)、BOP(524.8mg,1.2mmol,1.2当量)中的溶液。在室温下搅拌所得溶液1小时。然后通过添加2mL水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过乙酸乙酯/石油醚(2:1)将残余物施加到硅胶柱上。这得到435.0mg(58%)2-氟-4-[(1r,3r)-3-[异丙基([[4-(4-[[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基]苯基)吗啉-2-基]甲基])氨基]环丁氧基]苯甲酸甲酯黄色固体。

[1178] LC-MS(ES$^+$):m/z 757.2[MH$^+$],t_R=3.49分钟(运行4.9分钟)

[1179] 步骤6:2-氟-4-[(1r,3r)-3-[异丙基([[4-(4-[[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基]苯基)吗啉-2-基]甲基])氨基]环丁氧基]苯甲酸的合成:在100mL圆底烧瓶中,放置2-氟-4-[(1r,3r)-3-[异丙基([[4-(4-[[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基]苯基)吗啉-2-基]甲基])氨基]环丁氧基]苯甲酸甲酯(435.0mg,0.6mmol,1.0当量)在MeOH(5mL)、苛性钠(91.9mg,2.3mmol,4.0当量)、H_2O(2.00mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌2小时。所得溶液用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,经无水硫酸钠干燥并浓缩。这得到380.0mg(89%)2-氟-4-[(1r,3r)-3-[异丙基([[4-(4-[[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基]烯基)吗啉-2-基]甲基])氨基]环丁氧基]苯甲酸黄色固体。

[1180] LC-MS(ES$^+$):m/z 743.35[MH$^+$],t_R=1.26分钟(运行2.9分钟)

[1181] 步骤7a.4-[(2R)-2-([异丙基[(1r,3r)-3-(4-[[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基]-3-氟苯氧基)环丁基]氨基]甲基)吗啉-4-基]-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺化合物43的合成:在50mL圆底烧瓶中,放置2-氟-4-[(1r,3r)-3-[异丙基([[4-(4-[[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基]苯基)吗啉-2-基]甲基])氨基]环丁氧基]苯甲酸(280.0mg,0.4mmol,1.0当量)、(3S)-3-氨基哌啶-2,6-二酮(72.4mg,0.5mmol,1.5当量)在DMF(3mL)、

NMM(114.4mg,1.1mmol,3.0当量)、HOBT(61.1mg,0.4mmol,1.2当量)、EDCI(86.7mg,0.4mmol,1.2当量)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌4小时。然后通过添加1mL水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(10:1)的硅胶柱上。通过手性-制备型HPLC纯化粗产物,条件如下:MTBE(0.1%DEA):EtOH=50:50,柱:ChiralWHELK-014,尺寸:6×50mm,3.5μm;这得到74.9mg(23%)4-[(2R)-2-([异丙基[(1r,3r)-3-(4-[[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基]-3-氟苯氧基)环丁基]氨基]甲基)吗啉-4-基]-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺灰白色固体。

[1182] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.90(s,1H),8.45-8.20(m,1H),7.90-7.73(m,2H),7.72-7.60(m,2H),7.59-7.42(m,1H),7.06-6.87(m,2H),6.86-6.70(m,2H),6.69-6.60(m,1H),6.59-6.45(m,1H),4.90-4.69(m,2H),4.33-4.21(m,1H),4.15-4.00(m,1H),3.99-3.83(m,4H),3.82-3.45(m,7H),3.05-2.90(m,1H),2.85-2.70(m,2H),2.46-2.35(m,3H),2.22-1.83(m,4H),1.25-1.20(m,7H),1.18-1.10(m,6H),1.05-0.88(m,6H)。

[1183] LC-MS(ES$^+$):m/z 853.45[MH$^+$],t_R=3.61分钟(运行4.9分钟)。

[1184] 化学式:$C_{47}H_{57}FN_6O_8$[852.42]

[1185] 步骤7b.4-[(2S)-2-([异丙基[(1r,3r)-3-(4-[[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基]-3-氟苯氧基)环丁基]氨基]甲基)吗啉-4-基]-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺化合物44的合成:在50mL圆底烧瓶中,放置2-氟-4-[(1r,3r)-3-[异丙基([[4-(4-[[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基]苯基)吗啉-2-基]甲基])氨基]环丁氧基]苯甲酸(280.0mg,0.4mmol,1.0当量)、(3S)-3-氨基哌啶-2,6-二酮(72.4mg,0.5mmol,1.5当量)在DMF(3mL)、NMM(114.4mg,1.1mmol,3.0当量)、HOBT(61.1mg,0.4mmol,1.2当量)、EDCI(86.7mg,0.4mmol,1.2当量)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌4小时。然后通过添加1mL水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(10:1)的硅胶柱上。通过手性-制备型HPLC纯化粗产物,条件如下:MTBE(0.1%DEA):EtOH=50:50,柱:ChiralWHELK-014,尺寸:6×50mm,3.5μm;这得到58.1mg(18%)4-[(2S)-2-([异丙基[(1r,3r)-3-(4-[[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基]-3-氟苯氧基)环丁基]氨基]甲基)吗啉-4-基]-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺灰白色固体。

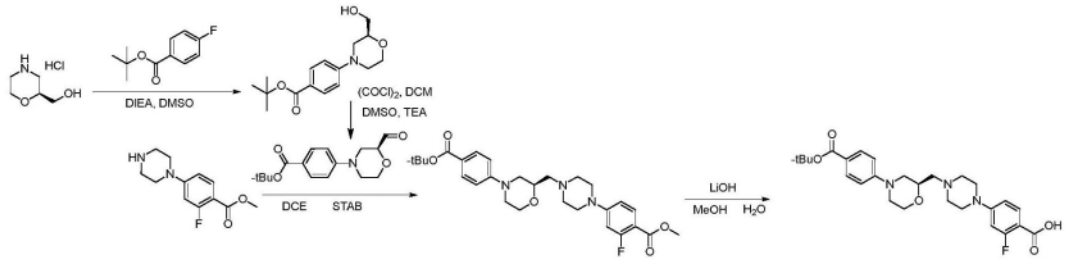
[1186] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.85(s,1H),8.52-8.15(m,1H),7.88-7.72(m,2H),7.71-7.57(m,2H),7.56-7.35(m,1H),7.15-6.87(m,2H),6.86-6.70(m,2H),6.69-6.59(m,1H),6.58-6.40(m,1H),4.95-4.63(m,2H),4.40-4.23(m,1H),4.10-4.00(m,1H),3.99-3.95(m,1H),3.94-3.88(m,3H),3.86-3.75(m,1H),3.70-3.60(m,3H),3.59-3.48(m,1H),3.47-3.40(m,1H),3.05-2.92(m,1H),2.85-2.70(m,2H),2.55-2.50(m,2H),2.48-2.32(m,3H),2.30-2.05(m,3H),2.04-1.90(m,1H),1.30-1.21(m,6H),1.20-1.03(m,6H),1.01-0.80(m,6H)。

[1187] LC-MS(ES$^+$):m/z 853.45[MH$^+$],t_R=2.03分钟(运行2.9分钟)。化学式:$C_{47}H_{57}FN_6O_8$[852.42]

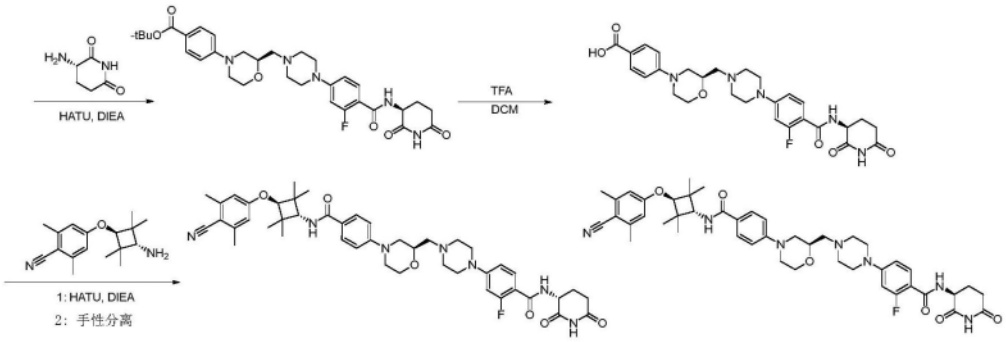
[1188] 实施例22-N-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-2-氟-4-(4-[[(2R)-4-(4-[[(1R,

3R)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基]苯基)吗啉-2-基]甲基]哌嗪-1-基)苯甲酰胺(化合物48)和N-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-2-氟-4-(4-[[(2R)-4-(4-[[(1R,3R)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基]苯基)吗啉-2-基]甲基]哌嗪-1-基)苯甲酰胺;双(甲酸)(化合物49)的合成

[1189] 方案17:化合物48和49的合成概述。



[1190]



[1191] 步骤1:4-[(2S)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]苯甲酸叔丁酯的合成

[1192] 在50-mL圆底烧瓶中,放置[(2S)-吗啉-2-基]甲醇盐酸盐(200.00mg,1.30mmol,1.00当量)在DMSO(8.00mL)中的溶液,向其中添加DIEA(841.37mg,6.51mmol,5.00当量)、4-氟苯甲酸叔丁酯(383.22mg,1.95mmol,1.50当量)。所得溶液在油浴中、在120℃下搅拌30小时。将反应混合物冷却至室温。所得溶液用50mL DCM稀释。所得混合物用50mL H_2O和(3×50mL)盐水洗涤。将该混合物经无水硫酸钠干燥。滤出固体。真空浓缩所得混合物。这得到180mg(粗)4-[(2S)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]苯甲酸叔丁酯淡黄色油状物。

[1193] LC-MS(ES^+):m/z 294.10[$M+H^+$],t_R=0.93分钟(运行1.9分钟)。

[1194] 步骤2:4-[(2S)-2-甲酰基吗啉-4-基]苯甲酸叔丁酯的合成

[1195] 在用氮气惰性气氛吹扫和维持的100mL 3颈圆底烧瓶中,放置$(COCl)_2$(0.40mL,4.70mmol,9.18当量)在DCM(20.00mL)中的溶液,在-78℃下30分钟内向其中添加DMSO(0.80mL,11.26mmol,22.03当量)在DCM(6.00mL)中的溶液,添加完成后,将混合物在-78℃搅拌5分钟,然后在-78℃下20分钟内添加4-[(2S)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]苯甲酸叔丁酯(150.00mg,0.51mmol,1.00当量)在DCM(6.00mL)中的溶液,并且将所得混合物搅拌20分钟,然后在10分钟内逐滴添加Et_3N(3.50mL,25.18mmol,49.25当量)。使所得溶液升温至0℃,并搅拌1小时在0℃下放置30分钟。然后通过添加50mL水淬灭反应。所得溶液用50mL DCM稀释。所得混合物用50mL H_2O和(3×50mL)盐水洗涤。将该混合物经无水硫酸钠干燥。滤出固体。真空浓缩所得混合物。这得到120mg(粗)4-[(2S)-2-甲酰基吗啉-4-基]苯甲酸叔丁酯黄色固体。

[1196] 步骤3:4-(4-[[(2R)-4-[4-(叔丁氧基羰基)苯基]吗啉-2-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-氟苯甲酸甲酯的合成

[1197] 在100-mL圆底烧瓶中,放置4-[(2S)-2-甲酰基吗啉-4-基]苯甲酸叔丁酯(950mg,3.26mmol,1.00当量)、DCE(25mL)、MeOH(10mL)、2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(780mg,3.26mmol,1.00当量)、STAB(690mg,3.26mmol,1.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌15分钟。用1×60mL水洗涤所得混合物。所得溶液用3×60mL二氯甲烷萃取,合并有机层,用无水硫酸钠干燥。滤出固体。浓缩所得混合物。将残余物用乙酸乙酯/石油醚(0%:100%-30%:70%)施加到硅胶柱上。这得到515mg(31%)4-(4-[[(2R)-4-[4-(叔丁氧基羰基)苯基]吗啉-2-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-氟苯甲酸甲酯灰白色固体。LC-MS(ES+):m/z 514.25[MH+],t_R=0.64分钟(运行1.2分钟)。

[1198] 步骤4:4-(4-[[(2R)-4-[4-(叔丁氧基羰基)苯基]吗啉-2-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-氟苯甲酸的合成在250-mL圆底烧瓶中,放置4-(4-[[(2R)-4-[4-(叔丁氧基羰基)苯基]吗啉-2-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-氟苯甲酸甲酯(540mg,1.05mmol,1.00当量)、MeOH(40mL)、H2O(12mL)、LiOH·H2O(880mg,21.04mmol,20.00当量)。将所得溶液在40℃下搅拌3小时。真空浓缩所得混合物。用HCl/H2O(1mol/L)将溶液的pH值调节至7。过滤收集固体。这得到0.39g(74%)4-(4-[[(2R)-4-[4-(叔丁氧基羰基)苯基]吗啉-2-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-氟苯甲酸淡黄色固体。

[1199] LC-MS(ES+):m/z 500.30[MH+],t_R=0.79分钟(运行1.5分钟)。

[1200] 步骤5:4-[(2R)-2-[[4-(4-[[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基]-3-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]吗啉-4-基]苯甲酸叔丁酯的合成在100-mL圆底烧瓶中,放置4-(4-[[(2R)-4-[4-(叔丁氧基羰基)苯基]吗啉-2-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-氟苯甲酸(330mg,0.66mmol,1.00当量)、DMF(20mL)、HATU(380mg,0.99mmol,1.50当量)、DIEA(850mg 6.62mmol,10.00当量)在DMF(15mL)、(3S)-3-氨基哌啶-2,6-二酮(130mg,1.02mmol,1.50当量)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌1小时。然后通过添加50mL水来淬灭反应。用(3×50mL)乙酸乙酯萃取所得溶液,合并有机层。用(1×100mL)盐水洗涤所得混合物。混合物经无水硫酸钠脱水并且在真空下浓缩。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(15:1)的硅胶柱上。这得到302mg(74%)4-[(2R)-2-[[4-(4-[[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基]-3-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]吗啉-4-基]苯甲酸叔丁酯棕色固体。

[1201] LC-MS(ES+):m/z 610.30[MH+],t_R=0.57分钟(运行1.2分钟)。

[1202] 步骤6:4-[(2R)-2-[[4-(4-[[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基]-3-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]吗啉-4-基]苯甲酸的合成在100-mL圆底烧瓶中,放置4-[(2R)-2-[[4-(4-[[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基]-3-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]吗啉-4-基]苯甲酸叔丁酯(400mg,0.66mmol,1.50当量)、二氯甲烷(20mL)、TFA(5mL)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟。真空浓缩所得混合物。通过二氯甲烷/甲醇(5:1)将残余物施加到硅胶柱上。这得到113mg(30%)4-[(2R)-2-[[4-(4-[[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基]-3-氟苯基)吡嗪-1-基]甲基]吗啉-4-基]苯甲酸灰白色固体。

[1203] LC-MS(ES+):m/z 554.20[MH+],t_R=0.45分钟(运行1.2分钟)。

[1204] 步骤7a:N-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-2-氟-4-(4-[[(2R)-4-(4-[[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基]苯基)吗啉-2-基]甲基]哌嗪-1-基)苯甲酰胺化合物48的合成:

[1205] 在100-mL圆底烧瓶中,放置4-[(2R)-2-[[4-(4-[[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨

基甲酰基]-3-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]吗啉-4-基]苯甲酸(90.00mg,0.16mmol,1.00当量)、DMF(12mL)、HATU(92.80mg,0.24mmol,1.50当量)、DIEA(209.90mg,1.62mmol,10.00当量)在DMF(2mL)、2,6-二甲基-4-[(1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苄腈(61.00mg,0.20mmol,1.20当量)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌10分钟。用1×30mL水洗涤所得混合物。用(3×30mL)乙酸乙酯萃取所得溶液,合并有机层。用(1×50mL)盐水洗涤所得混合物。将该混合物经无水硫酸钠干燥。滤出固体。真空浓缩所得混合物。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(15:1)的硅胶柱上。通过快速-制备型HPLC纯化粗产物,条件如下:色谱柱,C18硅胶;流动相,H_2O/甲醇=100%/0%,45分钟内增加到H_2O/甲醇=14%/86%;检测器。产物经手性分离纯化,条件如下:柱:Chiralpak IC,2×25cm,5μm;流动相A:DCM,流动相B:EtOH(8mmol/L NH3.MeOH;流速:20mL/min;梯度:11分钟内从50% B到50% B;220/254nm;这得到21.5mg N-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-2-氟-4-(4-[[(2R)-4-(4-[[(1r,3r)-3-(4)-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基]苯基)吗啉-2-基]甲基]哌嗪-1-基)苯甲酰胺(暂时指定的绝对立体化学)白色固体。

[1206] ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.85(s,1H),8.06(m,1H),7.78(m,2H),7.64(m,1H),7.53(m,1H),7.00(m,2H),6.87-6.72(m,4H),4.73(s,1H),4.23(s,1H),4.04(m,3H),3.77(m,5H),2.77(m,3H),2.60(m,6H),2.43(s,5H),2.18-1.92(m,4H),1.22 -1.12(m,14H);LC-MS(ES+):m/z 808.25[M+H+],t_R=1.21分钟(运行3.00分钟)。

[1207] 化学式:$C_{45}H_{54}FN_7O_6$[807.41]

[1208] 步骤7b:N-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-2-氟-4-(4-[[(2R)-4-(4-[[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基]苯基)吗啉-2-基]甲基]哌嗪-1-基)苯甲酰胺化合物49的合成:

[1209] 在100-mL圆底烧瓶中,放置4-[(2R)-2-[[4-(4-[[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基]-3-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]吗啉-4-基]苯甲酸(90.00mg,0.16mmol,1.00当量)、DMF(12mL)、HATU(92.80mg,0.24mmol,1.50当量)、DIEA(209.90mg,1.62mmol,10.00当量)在DMF(2mL)、2,6-二甲基-4-[(1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苄腈(61.00mg,0.20mmol,1.20当量)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌10分钟。用1×30mL水洗涤所得混合物。用(3×30mL)乙酸乙酯萃取所得溶液,合并有机层。用(1×50mL)盐水洗涤所得混合物。将该混合物经无水硫酸钠干燥。滤出固体。真空浓缩所得混合物。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(15:1)的硅胶柱上。粗产物(90.00mg)通过Flash-Prep-HPLC在以下条件(IntelFlash-1)下纯化:色谱柱,C18硅胶;流动相,H2O/MeOH=100%/0%,在45分钟内增加到H2O/MeOH=14%/86%;检测器。产物(60.00mg)通过手性分离纯化,条件如下:柱:Chiralpak IC,2×25cm,5μm;流动相A:DCM,流动相B:EtOH(8mmol/L NH3.MeOH;流速:20mL/min;梯度:11分钟内50B到50B;220/254nm;RT1:5.86;RT2:9.36;得到产物。这得到11.2mg N-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-yl]-2-氟-4-(4-[[(2R)-4-(4-[[(1r),3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基]苯基)吗啉-2-基]甲基]哌嗪-1-基)苯甲酰胺;双(甲酸)(暂时指定的绝对立体化学)白色固体。

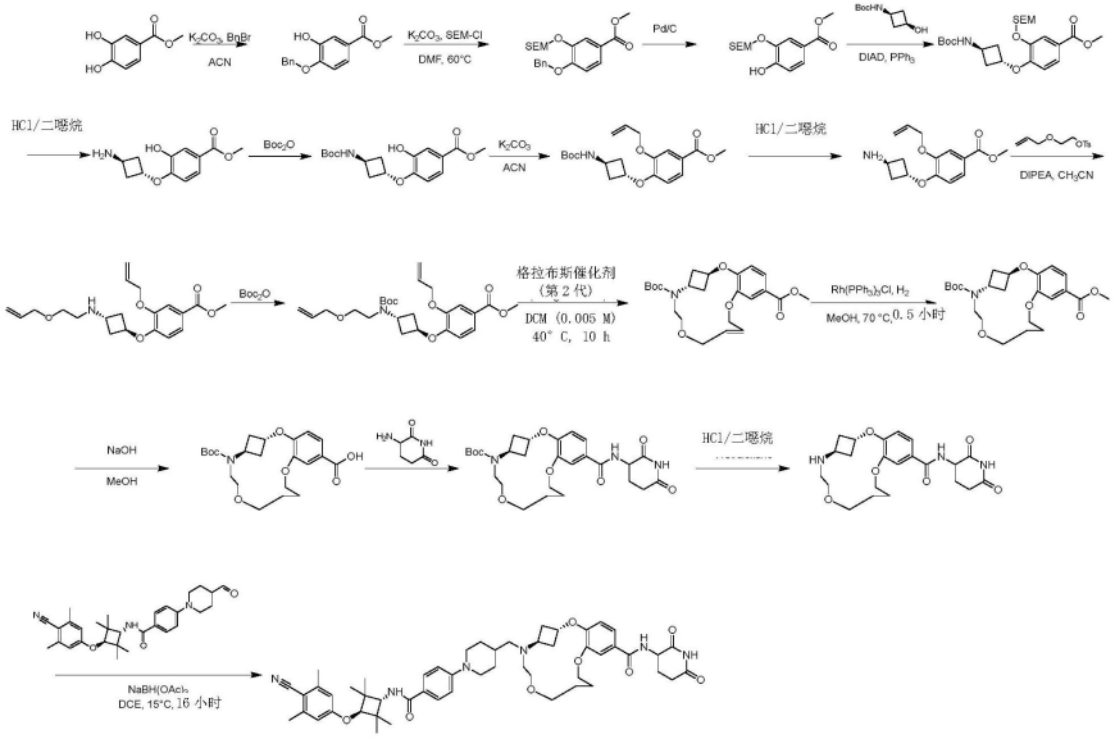
[1210] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.85(s,1H),8.06(m,1H),7.78(m,2H),7.64(m,1H),7.53(m,1H),7.00(m,2H),6.87(m,1H),6.72(m,3H),4.73(s,1H),4.23(s,1H),4.04(m,2H),3.43-3.82(m,6H),2.77(m,3H),2.60(m,6H),2.43(m,5H),2.28-1.92(m,4H),1.22(s,7H),

1.12(s,7H);LC-MS(ES+):m/z808.20[M+H+],t_R=1.17分钟(运行3.00分钟)。

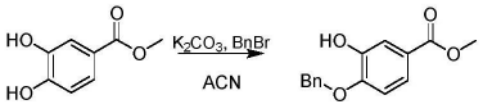
[1211] 化学式:$C_{45}H_{54}FN_7O_6$[807.41]

[1212] 实施例23-(3[1]R,3[3]R)-4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,7,12-三氧杂-4-氮杂-1(1,2)-苯-3(1,3)-环丁烷环十二烷-1[4]-甲酰胺(化合物64)的合成

[1213] 方案18:化合物64的合成概述

[1214] 

[1215] 步骤1:4-苄氧基-3-羟基苯甲酸甲酯

[1216] 

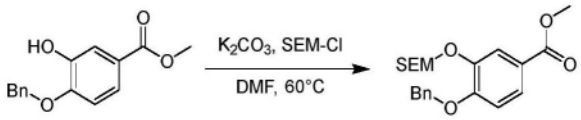
[1217] 向3,4-二羟基苯甲酸甲酯(10.00g,59.47mmol,1.00当量)和碳酸钾(8.22g,59.47mmol,1.00当量)在乙腈(120mL)中的溶液添加苄基溴(10.17g,59.47mmol,7.06mL,1.00当量)。将混合物在氮气气氛下在80℃搅拌12小时。LCMS显示反应完成。过滤混合物。减压浓缩滤液,得到残余物。残余物用水(100mL)稀释并用二氯甲烷(200mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=20:1至10:1)纯化,得到4-苄氧基-3-羟基-苯甲酸甲酯(12.00g,46.46mmol,78%收率)白色固体。

[1218] LCMS:MS(ESI)m/z:259.1$[M+1]^+$。

[1219] ^1H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.69-7.57(m,2H),7.50-7.35(m,5H),6.97(d,J=8.4Hz,1H),5.82-5.70(m,1H),5.19(s,2H),3.94-3.84(m,3H)。

[1220] 化学式:$C_{15}H_{14}O_4$,分子量:258.27

[1221] 步骤2:4-苄氧基-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)苯甲酸甲酯的制备

[1222] 

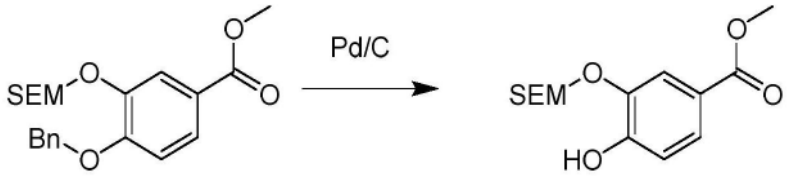
[1223] 向4-苄氧基-3-羟基-苯甲酸甲酯(2.30g,8.91mmol,1.00当量)在二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液添加碳酸钾(2.46g,17.81mmol,2.00当量)和2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(4.45g,26.72mmol,4.73mL,3.00当量)。将该混合物在60℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。减压浓缩该反应混合物,得到残余物。将残余物用水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(200mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=20:1至10:1)纯化,得到4-苄氧基-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)苯甲酸甲酯(2.30g,5.92mmol,66%收率)无色油状物。

[1224] LCMS:MS(ESI)m/z:411.1[M+23]$^+$。

[1225] ^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.83-7.79(m,1H),7.69-7.64(m,1H),7.45-7.34(m,5H),6.95-6.90(m,1H),5.32(s,2H),5.22(s,2H),3.87(s,3H),3.86-3.80(m,2H),0.98-0.94(m,2H),0.00(s,9H)。

[1226] 化学式:$C_{21}H_{28}O_5Si$,分子量:388.53

[1227] 步骤3:4-羟基-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)苯甲酸甲酯的制备。

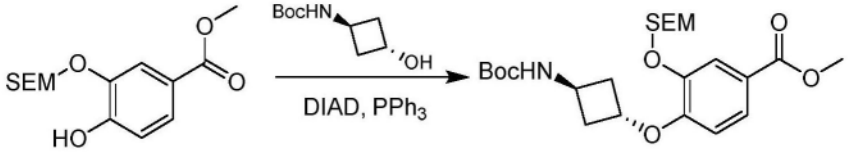
[1228] 

[1229] 在氮气气氛下,向4-苄氧基-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)苯甲酸甲酯(6.25g,16.09mmol,1.00当量)在甲醇(80mL)中的溶液添加钯/活性炭催化剂(10%,1.20g)。将悬浮液脱气并用氢气吹扫3次。将混合物在氢气(15Psi)下在40℃下搅拌12小时。薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示反应完成。过滤混合物。减压浓缩滤液,得到4-羟基-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)苯甲酸甲酯(3.70g,12.40mmol,收率77%)无色油状物。

[1230] ^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.75(d,J=2.0Hz,1H),7.70-7.65(m,1H),6.95(d,J=8.4Hz,1H),5.30-5.24(m,2H),3.87-3.85(m,3H),3.81-3.76(m,2H),1.02-0.96(m,2H),0.01-0.01(m,9H)。

[1231] 化学式:$C_{14}H_{22}O_5Si$,分子量:298.41

[1232] 步骤4:4-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)苯甲酸甲酯的制备

[1233] 

[1234] 在0℃下,向4-羟基-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)苯甲酸甲酯(3.70g,12.40mmol,1.00当量)、((1s,3s)-3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(2.32g,12.40mmol,1.00当量)和三苯基膦(4.88g,18.60mmol,1.50当量)在四氢呋喃(40mL)中的溶液添加偶氮二甲酸二异丙酯(3.01g,14.88mmol,2.89mL,1.20当量)。将混合物在氮气氛下在25℃搅拌12小

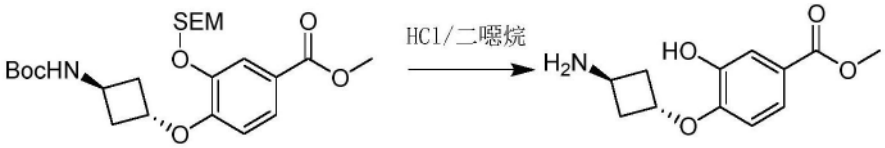
时。LCMS显示起始材料已完全消耗。减压浓缩该反应混合物,得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=10:1至5:1)纯化,得到4-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)苯甲酸甲酯(5.20g,11.12mmol,89%收率)无色油状物。

[1235] LCMS:MS(ESI)m/z:490.3[M+23]$^+$。

[1236] ^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.79(d,J=2.0Hz,1H),7.70-7.63(m,1H),6.64(d,J=8.4Hz,1H),5.27(s,2H),4.92-4.85(m,1H),4.84-4.70(m,1H),4.34-4.23(m,1H),3.87-3.86(m,3H),3.81(dd,J=8.8,7.6Hz,2H),2.70-2.53(m,2H),2.44(br d,J=6.0Hz,2H),1.26(d,J=6.0Hz,9H),0.98-0.93(m,2H),0.00(s,9H)。

[1237] 化学式:$C_{23}H_{37}NO_7Si$,分子量:467.63

[1238] 步骤5:4-(3-氨基环丁氧基)-3-羟基苯甲酸甲酯的制备

[1239] 

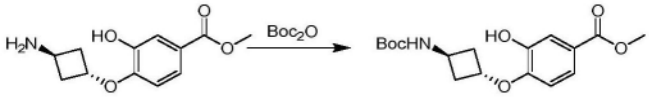
[1240] 向4-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)苯甲酸甲酯(5.20g,11.12mmol,1.00当量)在二氯甲烷(30mL)中的溶液添加盐酸/二噁烷(4M,24mL,8.63当量)。将该混合物在35℃下搅拌1小时。薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示反应完成。将反应混合物减压浓缩,得到4-(3-氨基环丁氧基)-3-羟基-苯甲酸甲酯(1.90g,6.94mmol,62%收率,盐酸盐)白色固体,直接用于下一步。

[1241] LCMS:MS(ESI)m/z:238.1[M+1]$^+$

[1242] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.53(br s,1H),8.34(br s,3H),7.47-7.34(m,2H),6.76(d,J=8.8Hz,1H),5.05(br d,J=4.4Hz,1H),3.85(br d,J=5.2Hz,1H),3.79(s,3H),2.71-2.55(m,2H),2.49-2.41(m,2H)。

[1243] 化学式:$C_{12}H_{15}NO_4$,分子量:237.25

[1244] 步骤6:4-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]-3-羟基苯甲酸甲酯的制备

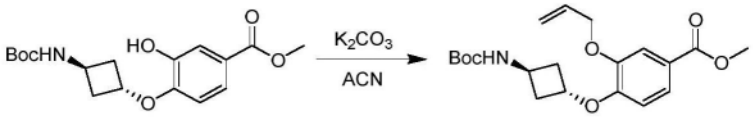
[1245] 

[1246] 向4-(3-氨基环丁氧基)-3-羟基-苯甲酸甲酯(1.90g,6.94mmol,1.00当量,盐酸盐)在四氢呋喃(20mL)中的溶液添加二碳酸二叔丁酯(1.67g,7.64mmol,1.75mL,1.10当量)和三乙胺(1.40g,13.88mmol,1.93mL,2.00当量)。将该混合物在25℃下搅拌12小时。薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示反应完成。减压浓缩反应混合物以去除溶剂。残余物通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化,得到4-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]-3-羟基-苯甲酸甲酯(1.73g,5.13mmol,73%收率)白色固体。

[1247] ^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.54-7.51(m,1H),7.50-7.46(m,1H),6.55(d,J=8.4Hz,1H),5.66(s,1H),4.83(tt,J=6.8,3.6Hz,1H),4.73(br d,J=13.6Hz,1H),4.25(br s,1H),3.80(s,3H),2.60-2.51(m,2H),2.45-2.34(m,2H),1.38(s,9H)。

[1248] 化学式:$C_{17}H_{23}NO_6$,分子量:337.37

[1249] 步骤7:3-烯丙氧基-4-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]苯甲酸甲酯的制备

[1250] 

[1251] 向4-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]-3-羟基-苯甲酸甲酯(1.73g,5.13mmol,1.00当量)在二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液添加碳酸钾(2.13g,15.38mmol,3.00当量)和3-溴丙-1-烯(806.46mg,6.67mmol,1.30当量)。将该混合物在25℃下搅拌2小时。然后向混合物添加三乙酰氧基硼氢化钠(38.57g,182.00mmol,2.50当量)并在25℃搅拌4h。LCMS显示反应完成。过滤混合物。滤液减压浓缩,得到3-烯丙氧基-4-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]苯甲酸甲酯(1.90g,5.03mmol,98%收率)白色固体,直接用于下一步。

[1252] LCMS:MS(ESI)m/z:278.2[M+1-100]$^+$。

[1253] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.66-7.61(m,1H),7.58(d,J=2.0Hz,1H),6.66(d,J=8.4Hz,1H),6.17-6.06(m,1H),5.47(dd,J=17.2,1.6Hz,1H),5.33(dd,J=10.4,1.2Hz,1H),4.94-4.86(m,1H),4.65(br d,J=5.2Hz,2H),4.38-4.26(m,1H),3.90(s,3H),2.74-2.62(m,2H),,2.47(br d,J=6.8Hz,2H),1.47(s,9H)。

[1254] 化学式:$C_{20}H_{27}NO_6$,分子量:377.43

[1255] 得自HNMR数据的总H计数:26。

[1256] 步骤8:

[1257] 3-烯丙氧基-4-(3-氨基环丁氧基)苯甲酸甲酯的制备

[1258] 

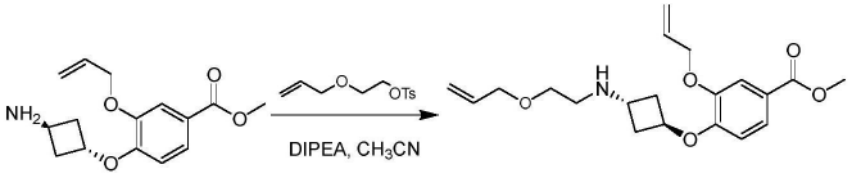
[1259] 向3-烯丙氧基-4-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]苯甲酸甲酯(1.90g,5.03mmol,1.00当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液添加盐酸/二噁烷(4M,18mL,13.72当量)。将该混合物在25℃下搅拌1小时。薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示反应完成。减压浓缩反应混合物,得到3-烯丙氧基-4-(3-氨基环丁氧基)苯甲酸甲酯(1.50g,4.78mmol,94%收率,盐酸盐)白色固体,直接用于下一步。

[1260] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.51-8.31(m,3H),7.59-7.53(m,1H),7.48(d,J=2.00Hz,1H),6.82(d,J=8.4Hz,1H),6.05(ddt,J=17.2,10.4,5.2Hz,1H),5.41(dq,J=17.2,1.6Hz,1H),5.27(dq,J=10.4,1.6Hz,1H),5.16-5.03(m,1H),4.63(dt,J=5.2,1.6Hz,2H),3.88-3.81(m,1H),3.81(s,3H),2.66(qd,J=7.2,4.8Hz,2H),2.49-2.42(m,2H)。

[1261] 化学式:$C_{15}H_{19}NO_4$,分子量:277.32

[1262] 得自HNMR数据的总H计数:20。

[1263] 步骤9:3-烯丙氧基-4-[3-(2-烯丙氧基乙基氨基)环丁氧基]苯甲酸甲酯的制备

[1264] 

[1265] 向3-烯丙氧基-4-(3-氨基环丁氧基)苯甲酸甲酯(900.00mg,2.87mmol,1.00当量,

盐酸盐)和4-甲基苯磺酸2-烯丙氧基乙酯(588.15mg,2.29mmol,0.80当量)在甲基氰(15mL)中的溶液添加二异丙基乙胺(1.11g,8.60mmol,1.50mL,3.00当量)。将该混合物在70℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。将反应混合物减压浓缩,得到3-烯丙氧基-4-[3-(2-烯丙氧基乙基氨基)环丁氧基]苯甲酸甲酯(0.90g,2.49mmol,86%收率)黄色油状物,它可直接用于下一步。

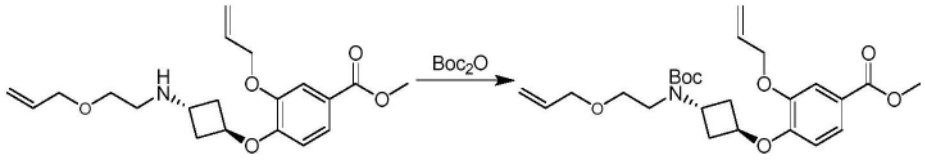
[1266] LCMS:MS(ESI)m/z:362.3[M+1]$^+$。

[1267] ^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.71(d,J=8.0Hz,2H),7.47(s,1H),6.08-5.93(m,1H),5.87-5.73(m,1H),5.42-5.32(m,1H),5.28-5.18(m,2H),5.16-5.05(m,1H),4.91(td,J=7.2,3.6Hz,1H),4.60-4.49(m,2H),3.96-3.87(m,2H),3.81(s,3H),3.69-3.60(m,3H),3.06-3.02(m,2H),2.84-2.73(m,2H),2.58-2.46(m,2H),2.00(s,1H)。

[1268] 化学式:$C_{20}H_{27}NO_5$,分子量:361.43

[1269] 得自HNMR数据的总H计数:27。

[1270] 步骤10:3-烯丙氧基-4-[3-[2-烯丙氧基乙基(叔丁氧基羰基)氨基]环丁氧基]苯甲酸甲酯的制备

[1271] 

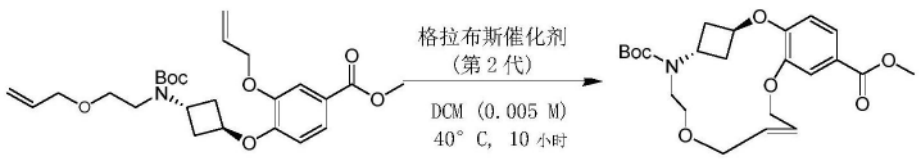
[1272] 向3-烯丙氧基-4-[3-(2-烯丙氧基乙基氨基)环丁氧基]苯甲酸甲酯(0.90g,2.49mmol,1.00当量)在四氢呋喃(10mL)中的溶液添加二碳酸二叔丁酯(598.00mg,2.74mmol,629.27μL,1.10当量)和三乙胺(504.00mg,4.98mmol,693.19μL,2.00当量)。将该混合物在25℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。减压浓缩反应混合物。残余物通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化,得到3-烯丙氧基-4-[3-[2-烯丙氧基乙基(叔丁氧基羰基)氨基]环丁氧基]苯甲酸甲酯(0.53g,1.15mmol,46%收率)无色油状物。

[1273] LCMS:MS(ESI)m/z:362.2[M+1-100]$^+$。

[1274] ^{1}H NMR:400MHz,$CDCl_3$)δ:7.55(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),7.51-7.47(m,1H),6.56(d,J=8.4Hz,1H),6.13-5.49(m,1H),5.82(ddt,J=17.2,10.6,5.6Hz,1H),5.46-5.33(m,1H),5.26-5.15(m,2H),5.10(dd,J=10.4,1.6Hz,1H),4.75(br t,J=6.4Hz,1H),4.61-4.54(m,2H),4.52-4.41(m,1H),3.96-3.86(m,2H),3.81(s,3H),3.49-3.39(m,2H),3.37-3.25(m,2H),2.83-2.59(m,2H)2.57-2.40(m,2H),1.40(s,9H)。

[1275] 化学式:$C_{25}H_{35}NO_7$,分子量:461.55

[1276] 步骤11:1^4-甲基(3^1r,3^3r,E)-2,7,12-三氧杂-4-氮杂-1(1,2)-苯-3(1,3)-环丁烷环十二-9-烯-1^4,4-二甲酸4-(叔丁基)酯的制备

[1277] 

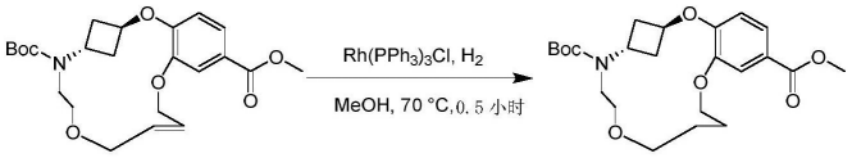
[1278] 向3-烯丙氧基-4-[3-[2-烯丙氧基乙基(叔丁氧基羰基)氨基]环丁氧基]苯甲酸甲酯(530.00mg,1.15mmol,1.00当量)在二氯甲烷(300mL)中的溶液添加亚苄基-[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)咪唑啉-2-亚叉基]-二氯-钌;三环己基膦(234.00mg,0.27mmol,0.24当

量)。将该混合物在40℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。减压浓缩反应混合物。残余物通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯＝10/1至5/1)纯化,得到1^4-甲基(3^1r,3^3r,E)-2,7,12-三氧杂-4-氮杂-1(1,2)-苯-3(1,3)-环丁烷环十二-9-烯-1^4,4-二甲酸4-(叔丁基)酯(110.00mg,0.25mmol,22％收率)黄色油状物。

[1279] LCMS:EW13161-309-P1B4,MS(ESI)m/z:334.1[M+1-100]$^+$。

[1280] 化学式:$C_{23}H_{31}NO_7$,分子量:433.49

[1281] 步骤12:1^4-甲基(3^1r,3^3r)-2,7,12-三氧杂-4-氮杂-1(1,2)-苯-3(1,3)-环丁烷环十二烷-1^4,4-二甲酸4-(叔丁基)酯的制备

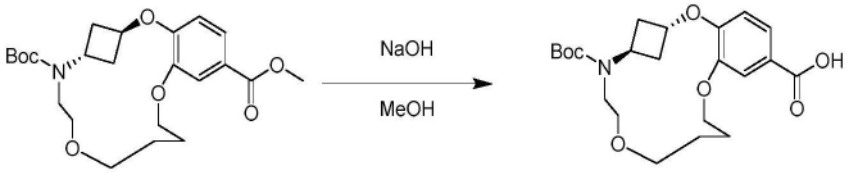
[1282] 

[1283] 向1^4-甲基(3^1r,3^3r,E)-2,7,12-三氧杂-4-氮杂-1(1,2)-苯-3(1,3)-环丁烷环十二烷-9-烯-1^4,4-二甲酸O23-叔丁酯(110.00mg,0.25mmol,1.00当量)的甲醇(2mL)溶液添加氯铑;三苯基膦(23.00mg,0.03mmol,0.10当量)。将混合物在氢气气氛(15Psi)下于70℃搅拌0.5小时。LCMS显示反应完成。减压浓缩反应混合物。残余物通过制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯＝3:1,Rf＝0.4)纯化,得到1^4-甲基(3^1r,3^3r)-2,7,12-三氧杂-4-氮杂-1(1,2)-苯-3(1,3)-环丁烷环十二烷-1^4,4-二甲酸4-(叔丁基)酯(90mg,0.21mmol,81％收率)黄色油状物。

[1284] LCMS:EW13161-311-P1A,MS(ESI)m/z:336.4[M+1-100]$^+$。

[1285] 化学式:$C_{23}H_{33}NO_7$,分子量:435.57

[1286] 步骤13:(3^1r,3^3r)-4-(叔丁氧基羰基)-2,7,12-三氧杂-4-氮杂-1(1,2)-苯-3(1,3)-环丁烷环十二烷-1^4-甲酸的准备

[1287] 

[1288] 向1^4-甲基(3^1r,3^3r)-2,7,12-三氧杂-4-氮杂-1(1,2)-苯-3(1,3)-环丁烷环十二烷-1^4,4-二甲酸4-(叔丁基)盐(180.00mg,0.41mmol,1.00当量)在甲醇(2mL)和水(0.5mL)中的溶液添加氢氧化钠(66.00mg,1.65mmol,4.00当量)。将该混合物在50℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。减压浓缩反应混合物。将残余物用水(10mL)稀释并用盐酸(1M)将pH调节至5-6。然后将混合物过滤并减压浓缩,得到(3^1r,3^3r)-4-(叔丁氧基羰基)-2,7,12-三氧杂-4-氮杂-1(1,2)-苯-3(1,3)-环丁烷环十二烷-1^4-甲酸(140.00mg,0.33mmol,80％收率)白色固体。

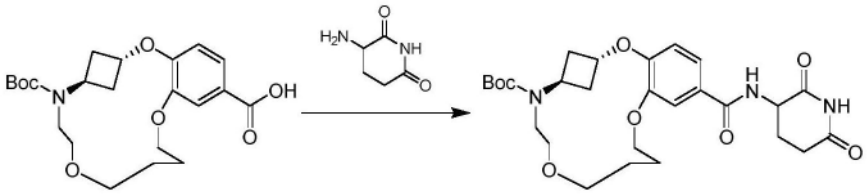
[1289] LCMS:MS(ESI)m/z:322.2[M+1-100]$^+$。

[1290] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:12.83-12.58(m,1H),7.61-7.51(m,2H),7.15-7.05(m,1H),4.91(br t,J＝5.6Hz,1H),4.50-4.33(m,1H),4.13-4.00(m,2H),3.49-3.43(m,2H),3.41-3.37(m,2H),2.77-2.61(m,2H),2.55-2.52(m,2H),2.30-2.16(m,2H),1.89-1.77(m,2H),1.70-1.59(m,2H),1.45-1.37(m,9H)。

[1291] 化学式:$C_{22}H_{31}NO_7$,分子量:421.48

[1292] 得自HNMR数据的总H计数:31。

[1293] 步骤14:(3^1r,3^3r)-1^4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2,7,12-三氧杂-4-氮杂-1(1,2)-苯-3(1,3)-环丁烷环十二烷-4-甲酸叔丁酯的制备

[1294] 

[1295] 向(3^1r,3^3r)-4-(叔丁氧基羰基)-2,7,12-三氧杂-4-氮杂-1(1,2)-苯-3(1,3)-环丁烷环十二烷-1^4-甲酸(140.00mg,0.33mmol,1.00当量)在二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液添加三乙胺(134.00mg,1.33mmol,184.93μL,4.00当量)、1-羟基苯并三唑(58.00mg,0.43mmol,1.30当量)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(82.00mg,0.43mmol,1.30当量)和3-氨基哌啶-2,6-二酮(71.00mg,0.43mmol,1.30当量,盐酸盐)。将该混合物在25℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。减压浓缩反应混合物。将残余物用水(5mL)稀释,并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物经硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯=5/1至0/1)纯化,得到(3^1r,3^3r)-1^4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2,7,12-三氧杂-4-氮杂-1(1,2)-苯-3(1,3)-环丁烷环十二烷-4-甲酸叔丁酯(170.00mg,0.32mmol,96%收率)白色固体。

[1296] LCMS:MS(ESI)m/z:432.3[M+1-100]$^+$。

[1297] ^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.02-7.89(m,1H),7.43(d,J=2.0Hz,1H),7.35-7.27(m,1H),6.89(d,J=8.4Hz,1H),6.82(br d,J=5.2Hz,1H),4.80(br s,1H),4.66(dt,J=12.8,5.2Hz,1H),4.59-4.43(m,1H),4.14(br d,J=4.0Hz,1H),3.49-3.42(m,2H),3.37(br t,J=5.2Hz,4H),2.84-2.62(m,5H),2.34(br t,J=8.4Hz,2H),1.95-1.81(m,3H),1.67(dt,J=12.8,6.4Hz,2H),1.41(s,9H)。

[1298] 化学式:$C_{27}H_{37}N_3O_8$,分子量:531.60

[1299] 步骤15:4-[8-[3-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-6-甲氧基-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氧环丁基]-5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]苯甲酸二甲酯的制备

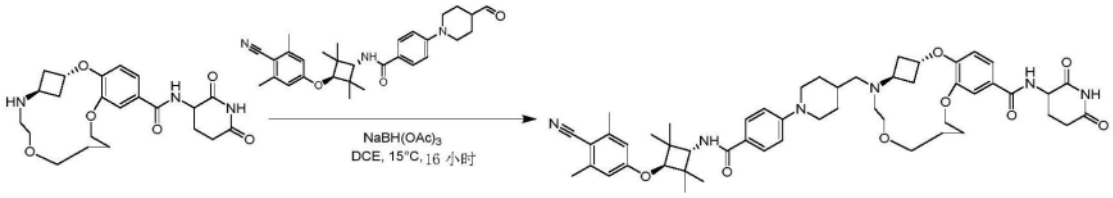
[1300] 

[1301] 向16-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]-34,35,36-三氧杂-29-氮杂三环二十-3,5(16),17-三烯-29-甲酸叔丁酯(170.00mg,0.32mmol,1.00当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液添加盐酸/二噁烷(4M,1mL,12.51当量)。将该混合物在25℃下搅拌1小时。LCMS显示反应完成。减压浓缩反应混合物,得到N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-28,29,30-三氧杂-22-氮杂三环二十-,2(13),14-三烯-13-甲酰胺(148.00mg,0.32mmol,98%收率,盐酸盐)白色固体。

[1302] LCMS:MS(ESI)m/z:432.3[M+1]$^+$。

[1303] 化学式:$C_{22}H_{29}N_3O_6$,分子量:431.48

[1304] 步骤16:(3^1r,3^3r)-4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,7,12-三氧杂-4-氮杂-1(1,2)-苯-3(1,3)-环丁烷环十二烷-1^4-甲酰胺化合物64的制备

[1305] 

[1306] 在25℃下,向N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-28,29,30-三氧杂-22-氮杂三环二十-,2(13),14-三烯-13-甲酰胺(148.00mg,0.31mmol,1.00当量,盐酸盐)在二氯甲烷(5mL)中的溶液添加N-[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基-环丁基]-4-(4-甲酰基-1-哌啶基)苯甲酰胺(169.00mg,0.34mmol,1.10当量)、三乙胺(32.00mg,0.31mmol,44.02μL,1.00当量)和乙酸(38.00mg,0.63mmol,36.18μL,2.00当量)。将混合物在25℃搅拌12小时。然后向混合物添加三乙酰氧基硼氢化钠(201.00mg,0.95mmol,3.00当量)并在25℃搅拌4h。LCMS显示反应完成。减压浓缩反应混合物。残余物通过制备薄层色谱法(二氯甲烷:甲醇=10:1,Rf=0.4)纯化,得到黄色油状物。黄色油状物通过制备型HPLC(柱:Shim-pack C18 150×25×10μm;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:30%-60%,10分钟)进一步纯化,得到(3^1r,3^3r)-4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,7,12-三氧杂-4-氮杂-1(1,2)-苯-3(1,3)-环丁烷环十二烷-1^4-甲酰胺(76.90mg,0.08mmol,26%收率,99%纯度,甲酸盐)白色固体。

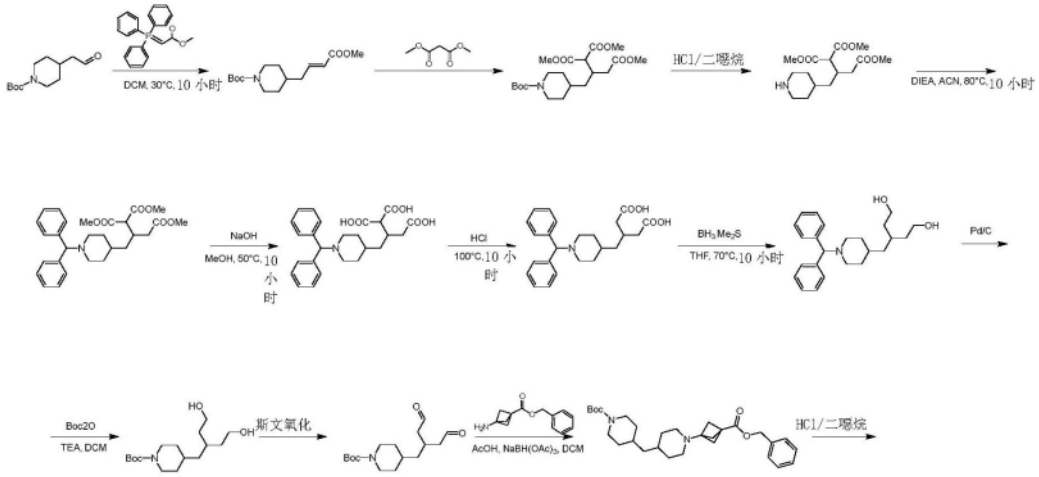
[1307] QC-LCMS:MS(ESI)m/z:903.1$[M]^+$。

[1308] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.88-10.82(m,1H),8.61(br d,J=8.4Hz,1H),8.25(s,1H),7.78-7.70(m,2H),7.58-7.45(m,3H),7.01-6.9(m,3H),6.74(s,2H),4.83(s,2H),4.23(s,1H),4.16-4.01(m,4H),3.93-3.78(m,2H),3.58-3.47(m,2H),3.39-3.37(m,2H),2.81-2.72(m,2H),2.64-2.54(m,1H),2.44(s,6H),2.31-2.23(m,3H),2.22-2.12(m,2H),2.11-2.03(m,4H),1.96(dt,J=6.4,4.0Hz,1H),1.85-1.71(m,5H),1.66-1.54(m,3H),1.12(s,6H),1.17-1.11(m,8H)。

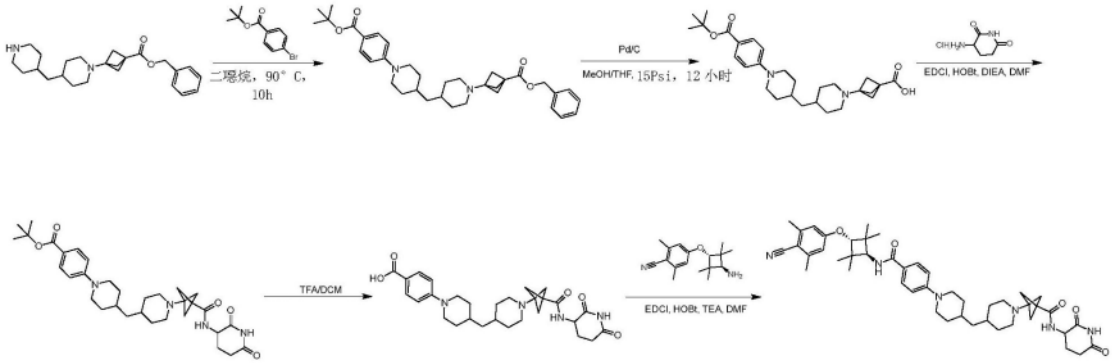
[1309] 化学式:$C_{52}H_{66}N_6O_8$,分子量:903.12

[1310] 实施例24-3-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]-1-哌啶基]-N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(化合物70)的合成

[1311] 方案19.化合物70的合成概述

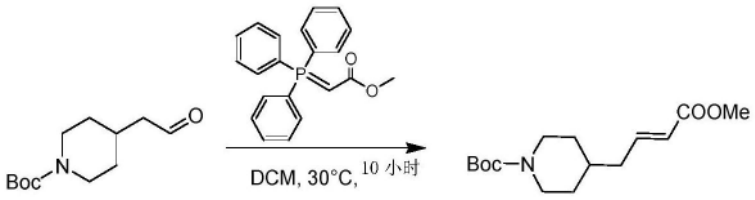


[1312]



[1313] 步骤1:4-[(E)-4-甲氧基-4-氧代-丁-2-烯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1314]

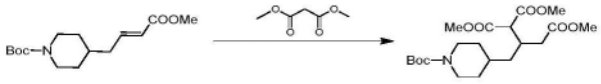


[1315] 向4-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.00g,22.00mmol,1.00当量)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中添加2-(三苯基-膦亚基)乙酸甲酯(8.09g,24.20mmol,1.10当量)。然后将混合物在30℃搅拌10小时。薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯=5:1)显示反应完成。减压浓缩该混合物,得到残余物。残余物用(石油醚:乙酸乙酯=10:1,100mL)溶解。然后过滤混合物。减压浓缩滤液,得到4-[(E)-4-甲氧基-4-氧代-丁-2-烯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.20g,21.88mmol,99%收率)无色油状物,它可直接用于下一步。

[1316] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:6.79-6.93(m,1H),5.76(dt,J=15.6,1.2Hz,1H),3.95-4.07(m,2H),3.66(s,3H),2.61(td,J=12.8,2.8Hz,2H),2.04-2.17(m,2H),1.56-1.64(m,2H),1.44-1.56(m,1H),1.38(s,9H),0.99-1.13(m,2H)。

[1317] 化学式:$C_{15}H_{25}NO_4$,分子量:283.36

[1318] 步骤2:2-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基]丙烷-1,1,3-三甲酸三甲酯的制备

[1319] 

[1320] 在30℃下向碳酸铯(28.06g,86.11mmol,4.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液添加丙二酸二甲酯(5.69g,43.05mmol,4.95mL,2.00当量)。将混合物在30℃搅拌30分钟。然后在60℃下向混合物添加4-[(E)-4-甲氧基-4-氧代-丁-2-烯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.10g,21.53mmol,1.00当量)并搅拌10小时。薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示反应完成。混合物用乙酸乙酯(300mL)稀释并用水(500mL)洗涤。有机层用盐水(300mL)洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到残余物。残余物经硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=20:1~10:1~5:1)纯化,得到2-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基]丙烷-1,1,3-三甲酸三甲酯(8.10g,19.50mmol,90%收率)无色油状物。

[1321] ^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ:3.95-4.05(m,2H),3.51-3.72(m,11H),2.55-2.68(m,3H),2.47-2.55(m,1H),2.32-2.40(m,1H),1.60-1.69(m,1H),1.57(br s,1H),1.29-1.43(m,10H),1.23-1.29(m,1H),0.92-1.10(m,2H)。

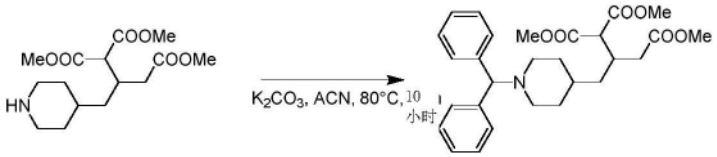
[1322] 化学式:$C_{20}H_{33}NO_8$,分子量:415.48

[1323] 步骤3:2-(4-哌啶基甲基)丙烷-1,1,3-三甲酸三甲酯的制备

[1324] 

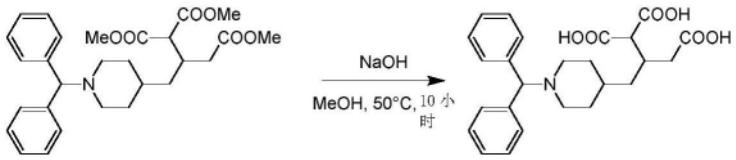
[1325] 向2-[(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基]丙烷-1,1,3-三甲酸三甲酯(8.10g,19.50mmol,1.00当量)的二氯甲烷(100mL)溶液添加盐酸/二噁烷(4M,58mL,11.83当量)。然后将混合物在30℃搅拌30分钟。薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯=1:1)显示反应完成。将混合物减压浓缩,得到2-(4-哌啶基甲基)丙烷-1,1,3-三甲酸三甲酯(6.80g,19.33mmol,99%收率,盐酸盐)白色固体,它可直接用于下一步。

[1326] 步骤4:2-[(1-二苯甲基-4-哌啶基)甲基]丙烷-1,1,3-三甲酸三甲酯的制备

[1327] 

[1328] 向2-(4-哌啶基甲基)丙烷-1,1,3-三甲酸三甲酯(6.80g,21.56mmol,1.00当量,盐酸盐)在乙腈(100mL)中的溶液添加碘化钾(357.94mg,2.16mmol,0.10当量)、碳酸钾(8.94g,64.69mmol,3.00当量)和[溴(苯基)甲基]苯(6.39g,25.88mmol,1.20当量)。然后将混合物在80℃搅拌10小时。薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯=1:1)显示反应完成。过滤混合物。减压浓缩滤液,得到残余物。残余物经硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=10:1~5:1~1:1)纯化,得到2-[(1-二苯甲基-4-哌啶基)甲基]丙烷-1,1,3-三甲酸三甲酯(8.30g,17.23mmol,79%收率)无色油状物。

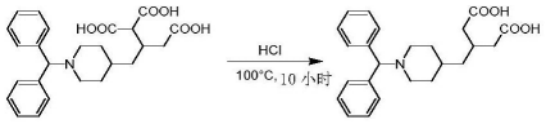
[1329] 步骤5:2-[(1-二苯甲基-4-哌啶基)甲基]丙烷-1,1,3-三甲酸的制备

[1330] 

[1331] 向2-[(1-二苯甲基-4-哌啶基)甲基]丙烷-1,1,3-三甲酸三甲酯(8.3g,17.23mmol,1.00当量)在水(25mL)和甲醇(100mL)中的溶液添加氢氧化钠(2.76g,68.94mmol,4.00当量)。然后将混合物在100℃搅拌1小时。LCMS显示反应完成。减压浓缩混合物,得到2-[(1-二苯甲基-4-哌啶基)甲基]丙烷-1,1,3-三甲酸(7.50g,17.06mmol,99%收率)白色固体,它可直接用于下一步。

[1332] LCMS:MS(ESI)m/z:440.2[M+1]$^+$。

[1333] 步骤6:3-[(1-二苯甲基-4-哌啶基)甲基]戊二酸的制备

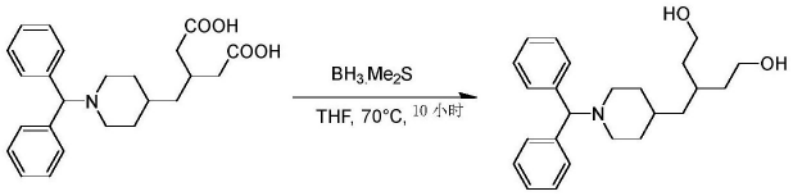
[1334] 

[1335] 向2-[(1-二苯甲基-4-哌啶基)甲基]丙烷-1,1,3-三甲酸(7.50g,17.06mmol,1.00当量)的水(50mL)溶液添加盐酸(12M,7mL,4.98当量)。然后将混合物在100℃搅拌10小时。LCMS显示反应完成。混合物用水(50mL)稀释并过滤。将滤饼减压浓缩,得到3-[(1-二苯甲基-4-哌啶基)甲基]戊二酸(5.00g,12.64mmol,74%收率)白色固体,它可直接用于下一步。

[1336] LCMS:MS(ESI)m/z:396.2[M+1]$^+$。

[1337] 化学式:$C_{24}H_{29}NO_4$,分子量:395.49

[1338] 步骤7:3-[(1-二苯甲基-4-哌啶基)甲基]戊烷-1,5-二醇的制备

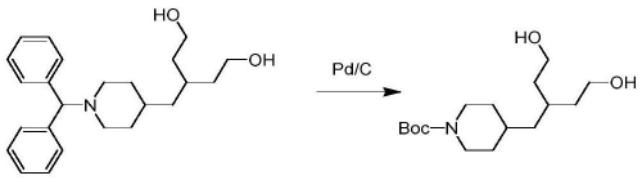
[1339] 

[1340] 在0℃下向3-[(1-二苯甲基-4-哌啶基)甲基]戊二酸(5.0g,12.64mmol,1.00当量)在四氢呋喃(300mL)中的溶液逐滴添加硼烷二甲硫配合物(10M,3.79mL,3.00当量)。然后将混合物在80℃搅拌10小时。LCMS显示反应完成。混合物用盐酸盐/甲醇(4M,20mL)淬灭。将混合物在60℃搅拌1小时。然后将混合物减压浓缩,得到残余物。残余物经硅胶柱色谱(二氯甲烷:甲醇甲醇=100:1~40:1~20:1)纯化,得到3-[(1-二苯甲基-4-哌啶基)甲基]戊烷-1,5-二醇(3.10g,8.43mmol,66%收率)白色固体。

[1341] LCMS:MS(ESI)m/z:368.2[M+1]$^+$。

[1342] 化学式:$C_{24}H_{33}NO_2$,分子量:367.52

[1343] 步骤8:4-[4-羟基-2-(2-羟乙基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1344] 

[1345] 向3-[(1-二苯甲基-4-哌啶基)甲基]戊烷-1,5-二醇(3.10g,8.43mmol,1.00当量)在乙酸乙酯(50mL)中的溶液添加三乙胺(1.71g,16.87mmol,2.35mL,2.00当量)、二碳酸二叔丁酯(2.21g,10.12mmol,2.33mL,1.20当量)和钯/活性炭催化剂(200mg,10%纯度)。然后将混合物用氢吹扫并脱气三次。将混合物在30℃下氢气气氛(15Psi)中搅拌10h。LCMS显示反应完成。过滤混合物。减压浓缩滤液,得到残余物。残余物经硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙

酯＝10:1～1:1)纯化,得到4-[4-羟基-2-(2-羟基乙基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.70g,5.64mmol,66%收率)无色油状物。

[1346] LCMS:MS(ESI)m/z:302.2[M+1]$^+$。

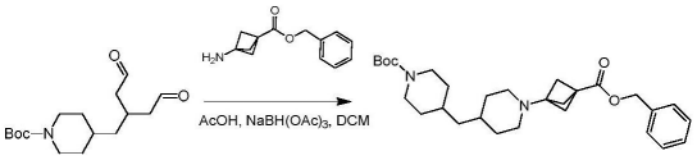
[1347] 化学式:$C_{16}H_{31}NO_4$,分子量:301.42

[1348] 步骤9:4-[4-氧代-2-(2-氧代乙基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1349] 

[1350] 在-70℃下,向草酰氯(2.74g,21.56mmol,1.89mL,10.00当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液滴加二甲亚砜(2.02g,25.88mmol,2.02mL,12.00当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将混合物在-70℃搅拌0.5小时。然后在-70℃下向混合物中添加4-[4-羟基-2-(2-羟乙基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(650mg,2.16mmol,1.00当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将混合物在-70℃搅拌3小时。然后在-70℃下向混合物中滴加三乙胺(4.36g,43.13mmol,6.00mL,20.00当量)。将该混合物在25℃下搅拌12小时。薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯＝5:1)显示反应完成。将混合物用水(30mL)淬灭,并用二氯甲烷(30mL)萃取。有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到残余物。残余物经硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯＝30:1～20:1～5:1)纯化,得到4-[4-氧代-2-(2-氧代乙基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(630mg,2.12mmol,98%收率)无色油状物。

[1351] 步骤10:4-[[1-(1-苄氧基羰基-3-双环[1.1.1]戊基)-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1352] 

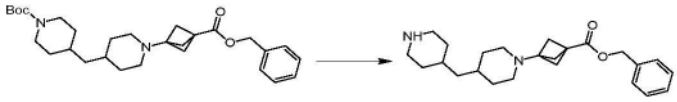
[1353] 向3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸苄酯(591.25mg,2.33mmol,1.10当量,盐酸盐)在二氯甲烷(10mL)中的溶液添加乙酸钠(347.57mg,4.24mmol,2.00当量)和4-[4-氧代-2-(2-氧代乙基)丁基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(630mg,2.12mmol,1.00当量)。将混合物在30℃搅拌30分钟。然后向混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(897.97mg,4.24mmol,2.00当量)并在30℃搅拌0.5h。LCMS显示反应完成。将混合物用水(50mL)淬灭,并用二氯甲烷(50mL)萃取。有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到残余物。残余物经硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯＝10:1～5:1～1:1)纯化,得到4-[[1-(1-苄氧基羰基-3-双环[1.1.1]戊基)-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(560mg,1.16mmol,54%收率)无色油状物。

[1354] LCMS:MS(ESI)m/z:483.3[M+1]$^+$。

[1355] ^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.31-7.42(m,5H),5.14(s,2H),3.97-4.14(m,2H),2.88(br d,J＝11.6Hz,2H),2.68(br t,J＝12.4Hz,2H),2.09(s,6H),1.95-2.04(m,2H),1.62-1.74(m,4H),1.45-1.51(m,10H),1.30-1.38(m,1H),1.14-1.25(m,4H),1.06(qd,J＝12.4,4.4Hz,2H)。

[1356] 化学式:$C_{29}H_{42}N_2O_4$,分子量:482.65

[1357] 步骤11:3-[4-(4-哌啶基甲基)-1-哌啶基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸苄酯的制备

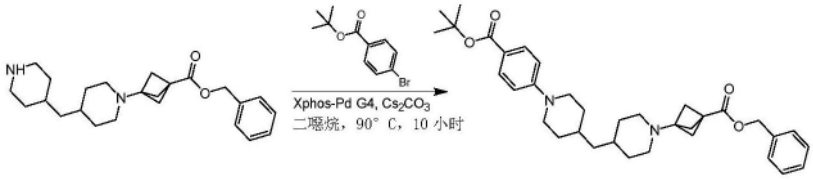
[1358] 

[1359] 向4-[[1-(1-苄氧基羰基-3-双环[1.1.1]戊基)-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(560mg,1.16mmol,1.00当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液添加盐酸/二噁烷(4M,4mL,15.32当量)。然后将混合物在30℃搅拌0.5小时。薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯=1:1)显示反应完成。减压浓缩混合物,得到3-[4-(4-哌啶基甲基)-1-哌啶基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸苄酯(480mg,1.15mmol,98%收率,盐酸盐)白色固体,它可直接用于下一步。

[1360] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.78-12.03(m,1H),8.68-9.15(m,2H),7.28-7.49(m,5H),5.15(s,2H),3.32(br d,J=12.0Hz,2H),3.21(br d,J=12.0Hz,2H),2.79(quin,J=12.0Hz,4H),2.29-2.37(m,6H),1.70-1.88(m,4H),1.54-1.68(m,2H),1.37-1.51(m,2H),1.21-1.36(m,2H),1.14(br t,J=7.2Hz,2H).

[1361] 化学式:$C_{24}H_{36}Cl_2N_2O_2$,分子量:455.46

[1362] 步骤12:3-[4-[[1-(4-叔丁氧基羰基苯基)-4-哌啶基]甲基]-1-哌啶基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸苄酯的制备

[1363] 

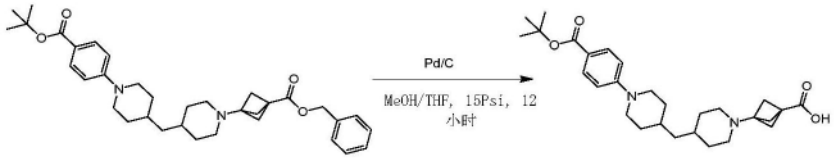
[1364] 向3-[4-(4-哌啶基甲基)-1-哌啶基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸苄酯(100mg,0.24mmol,1.00当量,盐酸盐)在二噁烷(8mL)中的溶液添加甲磺酸(2-二环已基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-甲基氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(21mg,0.02mmol,0.10当量)和4-溴苯甲酸叔丁酯(123mg,0.48mmol,2.00当量)、碳酸铯(233mg,0.72mmol,3.00当量)。然后将混合物在100℃搅拌10小时。LCMS显示反应完成。减压浓缩混合物以除去二噁烷。残余物用乙酸乙酯(50mL)稀释并用水(50mL)洗涤。有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到残余物。残余物经硅胶柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1~5:1~1:1),得到3-[4-[[1-(4-叔丁氧基羰基苯基)-4-哌啶基]甲基]-1-哌啶基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸苄酯(130mg,232.66μmol,48%收率)黄色固体。

[1365] LCMS:MS(ESI)m/z:483.3[M+1]$^+$。

[1366] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.81-7.93(m,2H),7.31-7.45(m,5H),6.86(d,J=9.2Hz,2H),5.15(s,2H),3.85(br d,J=12.8Hz,2H),2.86-2.99(m,2H),2.81(td,J=12.4,2.4Hz,2H),1.95 -2.20(m,8H),1.74(br t,J=12.8Hz,4H),1.53-1.65(m,10H),1.31-1.46(m,1H),1.25-1.31(m,4H),1.17-1.24(m,2H)。

[1367] 化学式:$C_{29}H_{42}N_2O_4$,分子量:482.65

[1368] 步骤13:3-[4-[[1-(4-叔丁氧基羰基苯基)-4-哌啶基]甲基]-1-哌啶基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸的制备

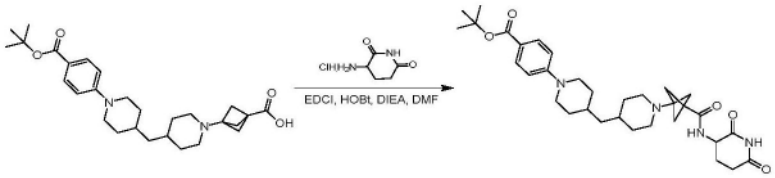
[1369] 

[1370] 在氢气气氛(15psi)下,向3-[4-[[1-(4-叔丁氧基羰基苯基)-4-哌啶基]甲基]-1-哌啶基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸苄酯(100mg,0.18mmol,1.00当量)在甲醇(15mL)和四氢呋喃(5mL)的混合溶剂中添加钯活性炭(100mg,10%纯度)。将该混合物在40℃下搅拌4小时。LCMS显示检测到所需的产物质量。过滤混合物,真空蒸发滤液,得到3-[4-[[1-(4-叔丁氧基羰基苯基)-4-哌啶基]甲基]-1-哌啶基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(83mg,粗)淡黄色固体。

[1371] LCMS:MS(ESI)m/z:469.3[M+1]$^+$。

[1372] 化学式:$C_{28}H_{40}N_2O_4$,分子量:468.63

[1373] 步骤14:4-[4-[[1-[1-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]-3-双环[1.1.1]戊基]-4-哌啶基]甲基]-1-哌啶基]苯甲酸叔丁酯

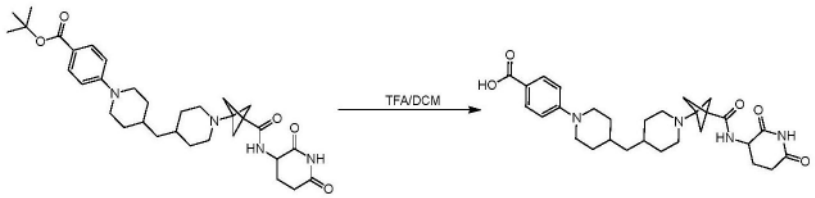
[1374] 

[1375] 向3-[4-[[1-(4-叔丁氧基羰基苯基)-4-哌啶基]甲基]-1-哌啶基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(83mg,0.17mmol,1.00当量)和3-氨基哌啶-2,6-二酮(29mg,0.17mmol,1.00当量,盐酸盐)在二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液添加羟基苯并三唑(35mg,0.27mmol,1.50当量)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(51mg,0.26mmol,1.50当量)和二异丙基乙胺(115mg,0.89mmol,5.00当量)。将该混合物在25℃下搅拌3小时。LCMS显示反应进行得很好。然后将混合物在25℃再搅拌2小时。向混合物中添加水(20mL)并用乙酸乙酯(5mL×3)萃取。将合并的有机层减压浓缩得到残余物。将残余物通过制备薄层色谱法(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化,得到4-[4-[[1-[1-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]-3-二环[1.1.1]戊基]-4-哌啶基]甲基]-1-哌啶基]苯甲酸叔丁酯(63mg,0.11mmol,60%收率,98%纯度)白色固体。

[1376] LCMS:MS(ESI)m/z:579.3[M+1]$^+$。

[1377] 化学式:$C_{33}H_{46}N_4O_5$,分子量:578.74

[1378] 步骤15:4-[4-[[1-[1-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]-3-双环[1.1.1]戊基]-4-哌啶基]甲基]-1-哌啶基]苯甲酸的制备

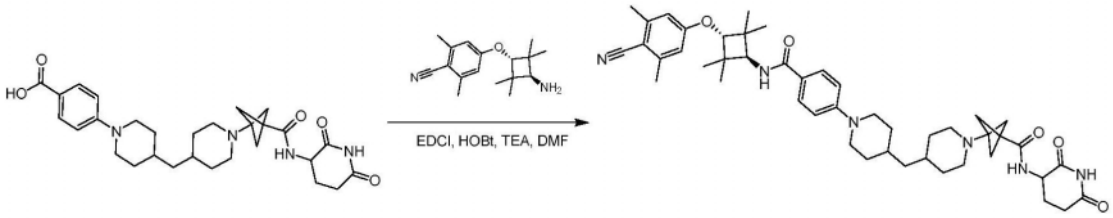
[1379] 

[1380] 向4-[4-[[1-[1-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]-3-双环[1.1.1]戊基]-4-哌啶基]甲基]-1-哌啶基]苯甲酸叔丁酯(40mg,0.07mmol,1.00当量)在二氯甲烷(4mL)中的溶液添加三氟乙酸(1.5mL)。将该混合物在20℃下搅拌2小时。减压浓缩反应混合物,得到4-[4-[[1-[1-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]-3-双环[1.1.1]戊基]-4-哌啶基]甲基]-1-哌啶基]苯甲酸(43mg,粗,三氟乙酸盐)淡黄色油状物,它可直接用于下一步。

[1381] LCMS:MS(ESI)m/z:523.2[M+1]$^+$。

[1382] 化学式:$C_{29}H_{38}N_4O_5$,分子量:522.64

[1383] 步骤16:3-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]-1-哌啶基]-N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺化合物70的制备

[1384] 

[1385] 向4-[4-[[1-[1-[(2,6-二氧代-3-哌啶基)氨基甲酰基]-3-双环[1.1.1]戊基]-4-哌啶基]甲基]-1-哌啶基]苯甲酸(43mg,0.07mmol,1.00当量,三氟乙酸盐)和4-(3-氨基-2,2,4,4-四甲基-环丁氧基)-2,6-二甲基苯甲腈(33mg,0.11mmol,1.50当量,盐酸盐)在二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液添加二异丙基乙胺(44mg,0.33mmol,5.00当量)、羟基苯并三唑(14mg,0.10mmol,1.50当量)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(19mg,0.10mmol,1.50当量)。然后将混合物在30℃搅拌2小时。LCMS显示反应完成。过滤混合物。滤液用制备型高效液相色谱(柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm;流动相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:30%-51%,7分钟)纯化,得到3-[4-[[1-[4-[[3-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基]苯基]-4-哌啶基]甲基]-1-哌啶基]-N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(16.6mg,0.02mmol,30%收率,96%纯度)白色固体。

[1386] QC-LCMS:MS(ESI)m/z:777.3$[M+1]^+$。

[1387] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.67-10.92(m,1H),8.01(d,J=8.4Hz,1H),7.73(d,J=8.8Hz,2H),7.47(d,J=9.2Hz,1H),6.95(d,J=9.0Hz,2H),6.66-6.78(m,2H),4.48-4.59(m,1H),4.23(s,1H),4.04(d,J=9.0Hz,1H),3.84(br d,J=12.2Hz,2H),2.70-2.84(m,5H),2.39-2.48(m,7H),1.80-2.04(m,10H),1.61-1.76(m,4H),1.50-1.60(m,1H),1.26-1.39(m,1H),1.22(s,6H),1.10-1.18(m,10H),1.00-1.10(m,2H)。

[1388] 化学式:$C_{46}H_{60}N_6O_5$,分子量:777.01

[1389] 实施例25-^{1}H NMR和质谱

[1390] 本公开的化合物的^{1}H NMR和质谱数据在下表3中提供。

[1391] 表3.本公开的化合物的^{1}H NMR和质谱数据

[1392]

化合物编号	化合物名称	精确质量	观察*m/z* $[M+1]^+$	^{1}H NMR数据
1	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺	807.411961	808.63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.60 - 7.68 (m, 2H), 7.49 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.74 - 6.86 (m, 2H), 6.64 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.69 - 4.78 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.73 - 2.85 (m, 3H), 2.54 (d, J=4.0 Hz, 1H), 2.49 (s, 4H), 2.21 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.06 - 2.16 (m, 1H), 1.98 - 2.05 (m, 1H), 1.76 - 1.85 (m, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.22 - 1.17 (m, 2H), 1.15 (s, 6H).
2	N-((1R,3R)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺	789.432616	790.7533333	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 3H), 6.58 (m, 2H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.57-4.52 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 3H), 3.12-3.07(m, 2H), 2.85-2.82 (m, 3H), 2.80-2.75 (m, 3H), 2.49 (m, 5H), 2.28-2.22 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.39-1.11 (m, 19H).
3	N-((1R,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺	795.362343	796.68	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 8.46-8.43 (m, 1H), 8.25-8.22 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.83 -7.81 (m, 1H), 7.77-7.45 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05-6.97(m, 3H), 4.76-4.74 (m,1H), 4.52-4.46 (m, 3H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.60 (m, 4H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 4H), 1.28-1.03 (m, 15H).
4	3-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(3-氯-	793.371845	794.69	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1H), 8.68 (d, J=8.4 Hz, 1H),

[1393]

	4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺			8.15 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 2H), 7.22 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 1H), 7.02 (dd, J=8.8, 2.4, 1H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.72 - 4.84 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.16 - 3.28 (m, 6H), 2.75 - 2.88 (m, 3H), 2.53 - 2.61 (m, 4H), 2.22 - 2.29 (m, 2H), 2.07 - 2.20 (m, 1H), 1.93 - 2.03 (m, 1H), 1.76 - 1.86 (m, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.20 (s, 1H), 1.14 (s, 6H).
5	5-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)烟酰胺	788.437367	789.63	^{1}H NMR (CD_3OD, 300MHz) δ 8.42 (m, 2H),7.79 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.0(d, 2H), 6.71 (s, 2H), 4.92-4.89(m, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.38-3.35 (m, 5H), 2.89-2.79 (m, 3H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 4H), 2.47 (s, 6H),2.33 (d, 2H), 2.25-2.16 (m, 3H), 1.39-1.31(m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.21(s, 6H).
6	5-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺	805.432696	806.635	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (s, 3H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.24 (s, 0H), 3.93 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.90 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.37 – 1.27 (m, 6H), 1.22 (s, 3H).
7	N-((1R,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺	793.371845	794.69	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.75 (t, J=8.8 Hz, 4H), 7.48 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 5H), 4.79 - 4.70 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.86 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.29 - 3.27 (m, 6H), 2.80 (br t, J=12.0 Hz, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 4H), 2.24 (br s, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.18 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 1.13 (s, 6H).
8	5-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺	811.362424	812.68	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.92 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.13 – 7.04 (m, 2H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.80 (dt, J = 11.6, 5.3 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.87 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.85 – 2.68 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.01 (tt, J = 12.7, 6.0 Hz, 1H),

[1394]

				1.93 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 17.1 Hz, 14H), 0.92 – 0.83 (m, 1H), 0.13 – 0.04 (m, 1H), 0.09 (s, 14H).
9	N-((1R,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((((1R,3R)-3-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)苯氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺	838.393309	839.7166667	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.74 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.57 - 8.64 (m, 1H), 8.27 - 8.39 (m, 2H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.44 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.42 (m, 2H), 7.25 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.95 - 7.10 (m, 2H), 4.67 - 4.82 (m, 1.6H), 4.31 - 4.58 (m, 3.5H), 3.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.56 - 3.69 (m, 1H), 2.75 - 3.02 (m, 5H), 2.34 - 2.41 (m, 2H), 2.25 (br d, J=6.8 Hz, 2H), 2.10 - 2.19 (m, 2.5H), 1.93 - 2.10 (m, 1.6H), 1.86 (br d, J=10.5 Hz, 2H), 1.70 (br s, 1H), 1.19 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 0.99 - 1.11 (m, 2H), 0.93 (br d, J=6.4 Hz, 6 H).
10	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶酰胺	788.437367	789.75	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.77 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 6.0, 2.7 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.80 (dt, J = 12.5, 6.1 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.87 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.92 – 2.74 (m, 4H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.50 (s, 6H), 2.34 (s, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.25 (d, J = 14.1 Hz, 12H), 0.85 (s, 1H), 0.13 – 0.04 (m, 1H), 0.09 (s, 12H)。
11	N-((1R,3R)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((((1R,3R)-3-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)苯氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺	832.463582	833.79	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.74 (s, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.77 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.98 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.73 (dt, J = 17.6, 3.7 Hz, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.35 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27 – 2.21 (m, 1H), 2.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.29 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.11 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
12	N-((1R,3R)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((((1R,3R)-3-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)苯氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌	832.463582	833.79	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.75 (s, 2H), 7.89 – 7.82 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.73 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.78 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.76 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.98 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.83 (dt, J = 11.8, 6.5 Hz, 1H), 2.77 – 2.67 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.35 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.22 (ddd, J = 16.9, 14.2, 8.4 Hz, 5H), 1.96 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.40

[1395]

	啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺			(s, 0H), 1.29 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.16 – 1.07 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H).
13	N-((1R,3R)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((((1R,3R)-3-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)苯氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺	832.463582	833.79	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.68 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.61 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.04 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 11.6, 6.8 Hz, 1H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.33 (s, 7H), 2.27 – 2.16 (m, 2H), 2.08 – 1.96 (m, 3H), 1.82 (s, 2H), 1.29 (s, 7H), 1.24 (s, 5H), 1.22 (s, 6H), 1.06 (s, 5H), 0.92 (s, 1H), 0.12 (s, 1H).
14	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺	807.412	808.54	1H NMR (400 MHz, DMSO-$d6$)δ: 10.84 (s, 1H), 8.05 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.87 - 6.74 (m, 2H), 6.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.83 - 4. 65 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.79 (m, 5H), 3.32 - 3. 24 (m, 4H), 2.87 - 2.72 (m, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.81 (d, J=12.0 Hz, 3H), 1.27 - 1.10 (m, 14H).
15	N-((1R,3R)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((((1R,3R)-3-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)苯氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺	832.463582	833.79	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.60 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.03 (t, J = 12.5 Hz, 3H), 2.84 (dd, J = 17.3, 7.4 Hz, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.36 (s, 2H), 2.23 (tt, J = 11.6, 7.0 Hz, 4H), 2.00 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.79 (s, 1H), 1.29 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.18 (s, 2H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.92 (s, 0H), 0.12 (s, 1H)。
16	N-((1R,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((((1R,3R)-3-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)苯氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺	838.393309	839.72	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.67 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.60 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.76 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 12.4 Hz, 3H), 2.85 (ddd, J = 18.5, 11.7, 6.7 Hz, 1H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.35 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.32 – 2.15 (m, 4H), 2.00 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.30 (s, 7H),

[1396]

				1.23 (s, 6H), 1.16 (dd, J = 12.2, 8.6 Hz, 2H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.91 (s, 1H), 0.11 (d, J = 4.4 Hz, 0H)。
17	N-((1R,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺	813.352922	814.67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.25 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.75 - 6.87 (m, 2H), 4.69 - 4.79 (m, 1H), 4.45 - 4.55 (m, 3H), 4.01 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.34 - 3.49 (m, 4H), 3.05 (t, J=11.6 Hz, 2H), 2.72 - 2.84 (m, 1H), 2.51 - 2.56 (m, 4H), 2.21 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.07 - 2.16 (m, 1H), 1.98 – 2.05 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.85 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.15 (s, 9H).
18	N-((1R,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺	813.352922	814.67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.72 - 6.87 (m, 2H), 4.67 - 4.79 (m, 1H), 4.40 - 4.54 (m, 3H), 3.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.27 - 3.32 (m, 4H), 3.02 (t, J=11.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.85 (m, 1H), 2.51 - 2.58 (m, 4H), 2.22 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.08 - 2.16 (m, 1H), 1.89 – 2.06 (m, 2H), 1.84 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.05 - 1.25 (m, 15H).
19	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺	811.362424	812.68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.64 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.93 - 7.05 (m, 3H), 6.75 - 6.86 (m, 2H), 4.69 - 4.78 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.34 - 3.42 (m, 4H), 2.72 - 2.84 (m, 3H), 2.54 (d, J=4.0 Hz, 1H), 2.52 - 2.57 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.45 - 2.50 (m, 1H), 2.21 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.07 - 2.16 (m, 1H), 1.98 - 2.06 (m, 1H), 1.75 - 1.85 (m, 3H), 1.22 (s, 8H), 1.12 - 1.15 (m, 1H), 1.13 (s, 5H).
20	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-	805.432696	806.74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.64 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.76 - 6.86 (m, 2H), 6.72 - 6.75 (m, 2H), 4.69 - 4.79 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.04 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.86 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.37 - 3.46 (m, 4H), 2.74 - 2.83

[1397]

	(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺			(m, 3H), 2.44 (s, 8H), 1.96 - 2.25 (m, 5H), 1.81 (d, J=11.6 Hz, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.16 (s, 2H), 1.12 (s, 6H), 1.04 (s, 2H).
21	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺	807.412	808.45	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)δ: 10.84 (s, 1H), 8.05 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.87 - 6.74 (m, 2H), 6.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.83 - 4. 65 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.79 (m, 5H), 3.32 - 3. 24 (m, 4H), 2.87 - 2.72 (m, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.81 (d, J=12.0 Hz, 3H), 1.27 - 1.10 (m, 14H).
22	N-((1R,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺	768.3263	769.52	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (dd, J=2.8, 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 3H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.02 (t, J=11.6 Hz, 2H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.52 (d, J=1.6 Hz, 9H), 2.26 - 2.15 (m, 3H), 2.10 (d, J=10.0 Hz, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 4H), 1.82 (s, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H), 1.20 - 1.07 (m, 2H).
23	N-((1R,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺	767.331	768.52	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.59 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.8, 18.4 Hz, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.59 - 4.43 (m, 4H), 3.85 (s, 1H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 3.02 (t, J=12.0 Hz, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 3H), 2.20 (d, J=7.6 Hz, 3H), 2.10 (d, J=9.2 Hz, 4H), 2.02 - 1.77 (m, 6H), 1.71 - 1.58 (m, 3H), 1.51 (d, J=12.8 Hz, 3H), 1.12 (d, J=11.6 Hz, 2H).
24	N-((1R,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((((1R,3R)-3-((6-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)氧)环丁基)(异丙基)氨基)	811.3573	812.49	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.11 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.90 - 4.68 (m, 2H), 4.59 - 4.37 (m, 3H), 3.90 - 3.58 (m, 2H), 3.02 - 2.85 (m, 3H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.53 (d, J=2.8 Hz, 2H),

[1398]

	甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺			2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.30 - 1.95 (m, 9H), 1.92 - 1.79 (m, 4H), 1.73 - 1.42 (m, 5H), 1.05 (q, J=10.8 Hz, 2H), 0.92 (d, J=6.4 Hz, 6H).
25	N-((1R,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((((1R,3R)-3-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-3-氟苯氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺	828.3526	829.49	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.25 – 8.24 (d, J = 4 Hz 2H), 8.19 (s, 1H),7.86 – 7.84 (d, J = 8 Hz 1H), 7.66 (s, 1H) 7.36 (s, 1H), 7.13 – 7.10 (d, J = 12 Hz 2H) 7.46 – 4.74 (d, J = 8 Hz 2H), 4.52-4.47 (m, 3H), 3.81 (s, 1H), 2.95 (m, 3H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.25-2.24 (m, 6H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.83-1.82 (m, 4H), 1.58-1.52(m, 4H), 1.07 (s, 2H), 0.93 (s, 6H).
26	N-((1R,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺	785.3216	786.58	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.61 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.05 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.73 (m, 2H), 4.77 - 4.68 (m, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 3H), 3.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.30 (s, 7H), 3.02 (t, J=12.0 Hz, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.47 - 2.45 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.20 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.10 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.00 (d, J=10.4 Hz, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 5H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H), 1.20 - 1.06 (m, 2H).
27	N-((1R,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((((1r,3r)-3-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)苯氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺	810.362	811.57	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.62 - 8.54 (m, 2H), 8.23 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 3H), 7.36 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.79 - 4.68 (m, 2H), 4.49 (d, J=12.4 Hz, 3H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 3.69 - 3.67 (m, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 3H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.38 (d, J=13.8 Hz, 1H), 2.25 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.21 - 2.03 (m, 6H), 1.96 (dd, J=4.0, 8.8 Hz, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 4H), 1.76 - 1.41 (m, 5H), 1.13 - 0.98 (m, 2H), 0.92 (d, J=6.4 Hz, 6H).
28	N-((1R,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-((6-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺	769.3215	770.63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (br s, 1H), 9.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.86 (dd, J=9.6, 4.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 3H), 7.13 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.71 - 4.89 (m, 1H), 4.45 - 4.59 (m,3 H), 3.80 - 3.92 (m, 1H), 3.69 - 3.76 (m, 4H), 3.44 - 3.58 (m, 4H), 2.97 - 3.10 (m, 2H), 2.73 - 2.86 (m, 1H), 2.53 - 2.58 (m, 1H), 2.18 - 2.25(m, 3H), 2.11 (d,

[1399]

				J=9.6 Hz, 2H), 1.97 - 2.04 (m, 1H), 1.83 - 1.96 (m, 5H), 1.58 - 1.69 (m, 2H), 1.46 - 1.58 (m, 2H), 1.07 - 1.21 (m, 2H).
29	N-((1R,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺	767.331	768.64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1H), 8.52 - 8.75 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.77 - 7.88 (m, 2H), 7.38 (d, J=2.4 Hz, 2 H), 7.24 - 7.36 (m, 3H), 7.08 - 7.15 (m, 2H), 4.71 - 4.84 (m, 1H), 4.43 - 4.60 (m, 3H), 3.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.63 (m, 4H), 3.19 (s, 4H), 3.02 (t, J=10.4 Hz, 2H), 2.73 - 2.87 (m, 1H), 2.55 (d, J=4.0 Hz, 1H), 2.21 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.05 - 2.17 (m, 3H), 1.76 - 2.04 (m, 6H), 1.44 - 1.70 (m, 4H), 1.03 - 1.21 (m, 2H).
30	N-((1R,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺	768.3263	769.64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (br s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.56 (dd, J=16.0, 8.0 Hz, 2H), 7.96 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.48 (d, J = 12.4 Hz, 3 H), 3.85 (br s, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.02 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.79 (br t, J=12.4 Hz, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.44 (s, 4H), 2.19 (br d, J=4.8 Hz, 2H), 2.10 (br d, J=8.8 Hz, 3H), 2.00 - 1.78 (m, 6H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.51 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 1.13 (br d, J=11.2 Hz, 2H).
31	N-((1R,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)(甲基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺	799.3373	800.66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1H), 8.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 - 7.88 (m, 2H), 7.38 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.16 (m, 1H), 6.72 - 6.85 (m, 2H), 4.90 - 5.23 (m, 1H), 4.44 - 4.58 (m, 3H), 3.78 - 3.95 (m, 1H), 3.24 (s, 4H), 3.02 (t, J=12.0 Hz, 2H), 2.79 (s, 4H), 2.28 - 2.73 (m, 1H), 2.42 - 2.49 (m, 4H), 2.34 - 2.41 (m, 1H), 2.04 - 2.25 (m, 4H), 1.87 - 1.96 (m, 4H), 1.83 (d, J=13.6 Hz, 2H), 1.58 - 1.70 (m, 2H), 1.45 - 1.57 (m, 2H), 1.08 - 1.18 (m, 2H).
32	N-((1R,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)(乙基)氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺	795.3623	796.68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.76 - 7.89 (m, 2H), 7.38 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.13 (dd, J=8.8, 2.20 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.41 - 4.56 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 3.86 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.22 (s, 11H), 2.94 - 3.09 (m, 3H), 2.69 (d, J=12.4 Hz, 1H), 2.20 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.10 (d, J=10.8 Hz, 2H), 1.77 - 2.00 (m,

[1400]

				6H), 1.44 - 1.66 (m, 4H), 1.13 (t, J=6.8 Hz, 5H).
33	N-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-5-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)哌啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺	789.433	790.80	
34	N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]-4-{4-[(1r,3r)-3-(4-{[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基}-3-甲氧基苯氧基)环丁基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基}苯甲酰胺	862.427	863.80	
35	N-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-2-甲氧基-4-[(1r,3r)-3-[9-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]苯甲酰胺	860.447	861.80	
36	N-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-2-氟-4-{4-[2-(4-{[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)乙炔基]-[1,4'-双哌啶]-1'-基}苯甲酰胺	820.352	821.20	(400 MHz, DMSO-d6)δ: 10.81 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.83 - 6.70 (m, 2H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 5H), 2.64 (br s, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.87 (br d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.79 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.17 - 1.11 (m, 8H).
37	N-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-5-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基	791.412	792.30	

[1401]

	苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)哌啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺			
38	N-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-5-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)哌啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)嘧啶-2-甲酰胺	789.433	790.40	
39	N-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-5-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)哌啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)嘧啶-2-甲酰胺	791.412	792.40	
40	N-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-5-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)哌啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)吡啶-2-甲酰胺	790.417	791.70	
41	N-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-5-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)哌啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)吡啶-2-甲酰胺	788.437	789.80	
42	N-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-6-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)哌啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)吡啶-3-甲酰胺	790.417	791.80	(400 MHz, DMSO-d6)δ: 10.85 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 6.96 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 2.0, 8.7 Hz, 1H), 4.81 - 4.69 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (br d, J = 12.0 Hz, 2H),

[1402]

				3.62 (br s, 4H), 2.79 (br t, J = 12.0 Hz, 3H), 2.56 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.45 (br s, 4H), 2.25 - 2.05 (m, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.82 (br d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 8H), 1.15 (s, 6H).
43	4-[(2R)-2-{[(丙烷-2-基)[(1r,3r)-3-(4-{[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基}-3-氟苯氧基)环丁基]氨基]甲基}吗啉-4-基]-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺	852.422	853.80	
44	4-[(2S)-2-{[(丙烷-2-基)[(1r,3r)-3-(4-{[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基}-3-氟苯氧基)环丁基]氨基]甲基}吗啉-4-基]-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺	852.422	853.30	
45	4-[(2R)-2-{[(2-甲氧基乙基)[(1r,3r)-3-(4-{[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基}-3-氟苯氧基)环丁基]氨基]甲基}吗啉-4-基]-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺	866.438	867.42	(400 MHz, DMSO,ppm) δ 10.85 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.67 (t, J=8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.73 (m, 4H), 4.80 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.95 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 2.68(m, 4H), 2.57 (m, 1H), 2.43 (m, 9H), 2.41 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.17 (m, 6H), 1.21 (m, 1H), 1.12 (s, 6H)
46	N-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-6-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)哌啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)吡啶-3-甲酰胺	788.437	789.43	(400 MHz, DMSO-d6)δ: 10.84 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.85 - 4.68 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.86 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.61 (br s, 4H), 2.79 (br t, J = 12.4 Hz, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.43 (s, 10H), 2.20 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.96 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.81 (br d, J = 11.2 Hz, 3H), 1.21 (s, 8H), 1.12 (s, 6H).

[1403]

47	4-[(2R)-2-{[(丙烷-2-基)[(1r,3r)-3-(4-{[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基}-3-氟苯氧基)环丁基]氨基]甲基}吗啉-4-基]-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺	850.443	851.43	
48	N-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-2-氟-4-(4-{[(2R)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)吗啉-2-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲酰胺	807.412	808.41	
49	N-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-2-氟-4-(4-{[(2R)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)吗啉-2-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲酰胺	807.412	808.40	
50	4-[(2S)-2-{[(2-甲氧基乙基)[(1r,3r)-3-(4-{[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基}-3-氟苯氧基)环丁基]氨基]甲基}吗啉-4-基]-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺	868.417	869.40	
51	4-[(2S)-2-{[(2-甲氧基乙基)[(1r,3r)-3-(4-{[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基}-3-氟苯氧基)环丁基]氨基]甲基}吗啉-4-基]-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧	866.438	867.43	(400 MHz, DMSO,ppm) δ 10.85 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.67 (t, J=8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.73 (m, 4H), 4.80 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.95 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 2.68(m, 4H), 2.57 (m, 1H), 2.43 (m, 9H), 2.41 (m,

[1404]

	基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺			3H), 2.20 (m, 1H), 2.17 (m, 6H), 1.21 (m, 1H), 1.12 (s, 6H).
52	N-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-2-氟-4-(4-{[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)吗啉-2-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲酰胺	807.412	808.41	
53	N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲氧基-4-[(1r,3r)-3-[9-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]苯甲酰胺	860.447	861.44	1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.88 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (m, 3H), , 7.49 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.57 (m , 2H), 4.84 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.77-2.72 (m, 4H), 2.44 (s, 9H), 2.33 (m, 2H), 2.18 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 1.63 (m, 2H) , 1.23 (m, 9H), 1.13 (s, 7H)
54	N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]-4-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-3-甲氧基苯氧基}环丁氧基]哌啶-1-基}苯甲酰胺	807.384	808.38	
55	N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲氧基-4-[(1r,3r)-3-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)哌啶-4-基]氧}环丁氧基]苯甲酰胺	805.405	806.40	
56	N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲氧基-4-(4-{[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)吗啉-2-	819.432	820.55	(400 MHz, DMSO-d6) δ 10.86 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.67-8.65 (m, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 3H), 6.74 (m, 2H), 4.80-4.77 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.07-4.05 (m, 2H), 3.89-3.82 (s, 3H), 3.79-3.63 (m, 4H), 3.42-3.21 (m, 5H), 3.18-3.05 (m, 3H), 2.85-2.77 (m, 2H),

[1405]

	基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲酰胺			2.44 (m, 6H), 2.21-1.89 (m, 4H), 1.21 (m, 6H), 1.18 (m, 6H).
57	N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲氧基-4-(4-{[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)吗啉-2-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲酰胺	821.411	822.47	(400 MHz, DMSO-d6) δ 10.86 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.67-8.64 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.04-7.01 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.56-6.54 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.16-3.91 (m, 4H), 3.88 (m, 5H), 3.85-3.73 (m, 4H), 3.70-3.64 (m, 4H), 3.42-3.22 (m, 3H), 3.18-2.92 (m, 2H), 2.91- 2.72 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.24-1.15 (m, 12H).
58	N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲氧基-4-(4-{[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)吗啉-2-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲酰胺	821.411	822.54	(400 MHz, DMSO-d6) δ 10.88 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.65-6.54 (m, 4H), 4.72 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.15- 4.06 (m, 5H), 3.95-3.92 (m, 4H), 3.80-3.53 (m, 6H), 3.42 (m, 3H), 3.25 (m, 4H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.13 -2.08 (m, 2H), 1.24- 1.16 (m, 12H).
59	N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲氧基-4-(4-{[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)吗啉-2-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲酰胺	819.432	820.55	(300 MHz, 氯仿-d) δ 8.65 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.58-6.14 (m, 4H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.14-3.88 (m, 7H), 3.81-3.44 (m, 5H), 2.94-2.66 (m, 10H), 2.46 (m, 4H), 2.37-1.83 (m, 3H), 1.25-1.12 (m, 16H).
60	N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲氧基-4-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)哌啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲酰胺	819.432	820.55	(400 MHz, 甲醇-d4)δ 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.04 – 6.95 (m, 3H), 6.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.93 (d, J = 4.4 Hz, 7H), 3.89 (s, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 1H), 3.17 (s, 4H), 2.90 – 2.81 (m, 2H), 2.84 – 2.77 (m, 1H), 2.77 – 2.63 (m, 1H), 2.66 – 2.61 (m, 4H), 2.32 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.26 – 2.13 (m, 2H), 1.96 – 1.80 (m, 2H), 1.43 – 1.29 (m, 3H), 1.29 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).
61	4-(2-{[(丙烷-2-基)[(1r,3r)-3-(3-{[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基}-4-氟苯氧基)环丁基]氨基]甲基}吗啉-4-基)-N-	850.443	851.30	(400MHz, DMSO-d6)δ = 10.89 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 4H), 6.78 - 6.71 (m, 2H), 4.80 - 4.68 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.74 - 3.48 (m, 5H), 3.05

[1406]

	[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺			- 2.94 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 9H), 2.21 - 2.05 (m, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.02 - 0.90 (m, 6H).
62	4-(2-{[(丙烷-2-基)[(1r,3r)-3-(3-{[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基}-4-氟苯氧基)环丁基]氨基]甲基}吗啉-4-基)-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺	852.422	853.30	(400MHz, DMSO-d6)δ = 10.89 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.08 - 6.94 (m, 4H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.73 - 3.50 (m, 5H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 3H), 2.21 - 2.05 (m, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.23 (s, 6H), 1.15 (s, 6H), 1.04 - 0.90 (m, 6H).
63	N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]-4-{8-[(1r,3r)-3-(4-{[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基}-3-氟苯氧基)环丁基]-5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}苯甲酰胺	820.396	821.80	(400 MHz, DMSO-d6) δ 10.85 (s, 1H), 8.40-8.21 (m, 1H), 7.86-7.70 (m, 2H),7.69-7.65 (m, 1H), 7.55-7.38 (m, 1H), 6.90-6.78 (m, 2H), 6.77-6.68 (m, 2H), 6.55-6.42 (m, 2H), 4.91-4.78 (m, 1H), 4.77-4.70 (m,1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 4H), 3.55-3.32 (m, 5H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.17-2.92 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H) ,2.45-2.38 (m, 6H), 2.22-2.05 (m, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.26-1.17 (m, 6H), 1.16-1.05 (m, 6H).
64	(1r,18r)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-17-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)哌啶-4-基]甲基}-2,9,14-三氧杂-17-氮杂三环[16.1.1.$0^{3,8}$]二十-3(8),4,6-三烯-6-甲酰胺	902.494	903.48	
65	4-[(2S)-2-{[(丙烷-2-基)[(1r,3r)-3-(4-{[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基}-3-氟苯氧基)环丁基]氨基]甲基}吗啉-4-基]-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧	850.443	851.44	(300 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H),7.65 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.10-6.91 (m, 2H), 6.82-6.72 (m, 3H), 4.92-4.73 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.0-3.91 (m, 2H), 3.92-3.53 (m, 5H),2.58 (s, 1H), 2.50-2.48 (m, 7H), 2.43-2.41 (m, 6H), 2.21-2.03(m, 3H), 1.30-1.20 (m, 8H), 1.15-1.03 (m, 7H), 1.00-0.95 (m, 3H), 0.95-0.90 (m, 3H)

[1407]

	基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺			
66	N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲氧基-4-[(1r,3r)-3-[(丙烷-2-基)({[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)哌啶-4-基]甲基})氨基]环丁氧基]苯甲酰胺	860.484	861.61	(400 MHz, 甲醇-d4)δ 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.63 (t, J = 10.3 Hz, 3H), 2.53 (dt, J = 17.5, 3.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.17 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.76 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.11 (s, 1H), 1.09 (s, 6H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 6H), 0.84 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.71 (s, 1H), -0.06 – -0.12 (m, 2H), -0.18 (s, 37H), -0.18 (d, J = 6.7 Hz, 2H).
67	4-[(2S)-2-{[(2-甲氧基乙基)[(1r,3r)-3-(4-{[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基}-3-氟苯氧基)环丁基]氨基]甲基}吗啉-4-基]-N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺	866.438	867.43	
68	N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]-4-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]苯氧基}环丁基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基}苯甲酰胺	830.437	831.43	(300 MHz, DMSO-d6) δ 10.83 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.67-8.55 (m, 1H), 7.90-7.68 (m, 4H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.02-6.82 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 4.90-4.69 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.58-3.43 (m, 2H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.91-2.62 (m, 3H), 2.49-2.36 (m, 8H), 2.22-2.03 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.81-3.77 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 1H) 2.78-2.71 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 6H), 2.00-1.82 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 1.35-1.00 (m, 12H).
69	N-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-2-氟-5-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)哌啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲酰胺	807.412	808.30	(400 MHz, DMSO-d6)δ: 10.87 (s, 1 H), 8.48 (dd, J=8.2, 3.6 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.18 - 7.11 (m, 3 H), 6.96 (br d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 6.55 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 4.79 - 4.71 (m, 1 H), 4.28 (s, 1 H), 4.07 - 4.04 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.87 (br d, J=12.4 Hz, 2 H), 3.13 (br d, J=4.4 Hz, 5 H), 2.83 - 2.75 (m, 6 H), 2.22 (br d, J=6.0 Hz, 2 H), 2.14 - 1.99 (m, 3 H), 1.81 (br d, J=12.0 Hz, 3 H), 1.23 (s, 8 H), 1.16 (s, 6 H).
70	外消旋-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-	776.463	777.50	(400 MHz, DMSO-d6)δ: 10.67 - 10.92 (m, 1 H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.73

[1408]

	(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)哌啶-4-基]甲基}哌啶-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺			(d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.47 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 6.66 - 6.78 (m, 2 H), 4.48 - 4.59 (m, 1 H), 4.23 (s, 1 H), 4.04 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 3.84 (br d, J=12.2 Hz, 2 H), 2.70 - 2.84 (m, 5 H), 2.39 - 2.48 (m, 7 H), 1.80 - 2.04 (m, 10 H), 1.61 - 1.76 (m, 4 H), 1.50 - 1.60 (m, 1 H), 1.26 - 1.39 (m, 1 H), 1.22 (s, 6 H), 1.10 - 1.18 (m, 10 H), 1.00 - 1.10 (m, 2 H).
71	N-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-2-氟-4-(1-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)吖丁啶-3-基]甲基}吖丁啶-3-基)苯甲酰胺	748.375	749.25	(400 MHz, DMSO-d6) δ 10.87 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 6.73 (s, 2H), 6.45 – 6.38 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.03 -3.96 (t, 3H), 3.66 (m, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.78 (d, 4H), 2.55 (d, 5H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.22 (d, 7H), 1.11 (s, 6H).
72	(1r,19r)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-18-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)哌啶-4-基]甲基}-2,9,15-三氧杂-18-氮杂三环[17.1.1.$0^{3,8}$]二十一-3(8),4,6-三烯-5-甲酰胺	916.510	917.50	(400 MHz, DMSO-d6) δ : 10.85 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.15 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.85 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.86 - 2.71 (m, 3H), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.44 (s, 7H), 2.33 (td, J = 1.6, 3.6 Hz, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 1.91 (m, 6H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.56 (m, 5H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 8H)
73	N-[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]-4-{4-[(1r,3r)-3-(4-{[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]氨基甲酰基}-3-氟苯氧基)环丁氧基]哌啶-1-基}苯甲酰胺	793.385	794.38	(400 MHz, DMSO-d6) δ 11.05 (s, 1H), 8.39-8.12 (m, 1H), 7.90-7.60 (m, 2H),7.58-7.33 (m, 1H), 7.10-6.88 (m, 2H), 6.87-6.61 (m, 3H), 5.12-4.80 (m, 1H), 4.79-4.60 (m, 1H), 4.50-4.30 (m, 1H), 4.29-4.15 (m,1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 2H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 8H), 2.20-1.80 (m, 4H) ,1.60-1.40 (m, 2H), 1.30-1.03 (m, 12H), 0.90-0.71 (m, 1H).
74	(1r,18r)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-17-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基	902.494	903.48	(400MHz, DMSO-d6) δ = 10.84 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 - 7.41 (m, 3H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 4.85 - 4.68 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 4H), 3.85 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.51

[1409]

	甲酰基}苯基)哌啶-4-基]甲基}-2,9,14-三氧杂-17-氮杂三环[16.1.1.0^{3,8}]二十-3(8),4,6-三烯-5-甲酰胺			(br s, 2H), 3.42 - 3.41 (m, 1H), 2.77 (br s, 2H), 2.63 (br s, 3H), 2.44 (s, 6H), 2.34 (br s, 1H), 2.27 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.18 - 2.01 (m, 5H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 5H), 1.71 - 1.53 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 8H)
75	N-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-2-氟-4-(4-{[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)吗啉-2-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲酰胺	807.412	808.40	
76	N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲氧基-5-[(1r,3r)-3-[9-(4-{[(1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基]环丁氧基]苯甲酰胺	860.447	861.44	(400 MHz, DMSO-d6) δ 10.87 (s, 1H), 8.73-8.71 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.03-6.91 (m, 4H), 6.74 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.81-4.74 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.90-2.74 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 6H), 2.38 (m, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 5H), 1.98-1.87 (m, 3H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.22 (m, 6H), 1.12 (m, 6H).

[1410] 实施例26-本公开的化合物的生物活性数据

[1411] AR ELISA测定方案

[1412] 使用类似方案,在LNCaP和/或VCaP细胞中通过此测定评估化合物。结合VCaP细胞使用的方案描述如下。使用PathScan AR夹心ELISA(Cell Signaling产品目录号12850),根据以下分析步骤进行雄激素受体ELISA分析:

[1413] VCaP细胞以40,000个细胞/孔以100μL/孔的体积接种于Corning 3904板中的VCaP测定培养基[无酚红RPMI(Gibco Cat#11835-030);5%已解吸的活性炭(葡聚糖处理)FBS(Omega Scientific,Cat#FB-04);1%penstrep(Life Technologies,Gibco Cat#:10378-016)]中。将细胞孵育至少3天。向细胞中添加稀释于0.01% DMSO中的PROTAC,并药物处理5小时。

[1414] AR ELISA(Cell Signaling)如下进行。制备1x Cell Signaling细胞裂解缓冲液(产品目录#9803;随试剂盒提供)。吸出处理过的孔中的培养基,并且每孔添加100μL 1x细胞裂解缓冲液。将细胞置于振荡器上,在4℃下保持10分钟。将二十微升裂解物转移至ELISA板中的100μl稀释液(0.15μg/ml-0.075μg/ml)中。将裂解物-稀释剂混合物在37℃下振荡30分钟。使小鼠AR抗体、抗小鼠抗体、TMB和终止溶液达到室温。制备试剂盒中包含的1x ELISA缓冲液并将其装入储库中。弃去板中的培养基,将ELISA板在纸巾上轻敲,并使用洗板器洗涤4x 200μl ELISA洗涤缓冲液。

[1415] 添加一百(100)μL/孔的小鼠AR检测抗体;盖上板并在37℃下振荡1小时;弃去板中的培养基,将板在纸巾上轻敲,用洗板器用200μL ELISA洗涤缓冲液洗涤4次。

[1416] 添加一百(100)μL/孔抗小鼠-HRP缀合抗体(试剂盒随附);将板盖上并在37℃下摇

动30分钟;使TMB试剂达到室温;从板上弃去培养基,将板轻拍在纸巾上,用200μL ELISA洗涤缓冲液洗涤4次;将板轻拍在纸巾上。添加一百(100)μL的TMB,将板振荡2分钟,同时观察显色。当出现浅蓝色时,添加一百(100)μL终止溶液。振荡培养板且在450nM处读取。

[1417] 经抗雄激素疗法治疗的患者的前列腺癌进展通常涉及雄激素受体(AR)信号传导增强的若干机理之一,包括增加的瘤内雄激素合成、增加的AR表达和AR突变。使用同时结合所选标靶和E3连接酶的双官能分子的PROTAC(靶向蛋白分解的嵌合体)通过诱导靶向病理蛋白的接近和降解来引起泛素化。与作为竞争过程的传统靶标抑制不同,降解是渐进过程。因此,内源性配体、靶标表达或靶标中的突变不大容易增加。因此,此技术对于解决前列腺癌患者的AR抗性机理似乎是理想的。使用GraphPad Prism软件分析数据并作图。

[1418] 针对高内涵成像仪的细胞的AR免疫荧光染色如下进行:用化合物处理细胞后(使用96孔板的中央60孔),通过抽吸除去培养基,然后在补充有2mM MgCl2和2mM CaCl2的PBS中每孔添加50μL 4%多聚甲醛(PFA)。固定的细胞在室温下温育15分钟。对于特别低贴壁的细胞系(例如,VCaP),用8% PFA的2X溶液作为替代品直接添加到孔中。用200μL PBS/孔洗涤细胞一次。为了透化细胞,添加50μL/孔的0.1% Triton X-100的PBS溶液并温育5分钟。用200μL PBSS/孔洗涤细胞一次。在20℃下添加100μL/孔的Licor Odyssey封闭缓冲液1小时。吸出孔的内容物并添加AR抗体(Licor Odyssey封闭缓冲液中的1:1000;50μL/孔;CST 5153s)。将板在4℃下温育过夜。用200μL PBS/孔洗涤板3次。添加适当的二抗(50μL/孔;在Licor Odyssey封闭缓冲液中稀释)并在室温下避光温育1小时,如下所述使用抗兔FITC(1:5000;488nM)和鬼笔环肽-Alexafluor 648(1:500;648nM)制备。细胞用200μL PBS/孔洗涤一次。将在Licor Odyssey封闭缓冲液中以1:1000稀释的50μL DAPI或Hoechst 33342添加到孔中。用200μL PBS/孔洗涤细胞3次。用透明塑料密封剂覆盖板并在黑暗中冷藏直到进行分析。使用Molecular Devices IXM高内涵成像仪分析细胞,并使用Molecular Devices metaXpress软件包进行分析。

[1419] 表4.本公开的化合物的生物活性数据

[1420]

化合物编号	高内涵VCaP DC_{50} (nM)	高内涵 VCaP D_{max} (%)	ELISA VCaP DC_{50} (nM)	ELISA VCaP D_{max} (%)
1	++++	A	nd	-
2	nd	-	++++	A
3	nd	-	++++	A
4	nd	-	++++	C
5	nd	-	++++	C

[1421]

化合物编号	高内涵VCaP DC_{50} (nM)	高内涵 VCaP D_{max} (%)	ELISA VCaP DC_{50} (nM)	ELISA VCaP D_{max} (%)
6	nd	-	++++	B
7	nd	-	++++	A
8	nd	-	++++	C
9	nd	-	+	C
10	nd	-	++++	B
11	nd	-	++++	B
12	nd	-	++++	A
13	nd	-	+++	B
14	+++	C	nd	-
15	nd	-	+++	C
16	nd	-	+++	C
17	++++	B	nd	-
18	+++	B	nd	-
19	++++	A	nd	-
20	++++	A	nd	-
21	++++	A	nd	-
22	++++	A	-	-
23	++++	A	-	-
24	++++	A	-	-
25	++++	B	-	-
26	++++	A	-	-
27	++++	A	-	-
28	++++	A	-	-

[1422]

化合物编号	高内涵VCaP DC_{50} (nM)	高内涵 VCaP D_{max} (%)	ELISA VCaP DC_{50} (nM)	ELISA VCaP D_{max} (%)
29	++++	C	-	-
30	++++	A	-	-
31	++++	B	-	-
32	+	C	-	-
33	++++	A	-	-
34	++++	A	-	-
35	++++	A	-	-
36	++++	A	-	-
37	++++	A	-	-
38	++++	A	-	-
39	++++	A	-	-
40	++++	A	-	-
41	++++	A	-	-
42	++++	A	-	-
43	++++	A	-	-
44	++++	A	-	-
45	++++	A	-	-
46	++++	A	-	-
47	++++	A	-	-
48	++++	A	-	-
49	++++	A	-	-
50	++++	A	-	-
51	++++	A	-	-

[1423]

化合物编号	高内涵VCaP DC_{50} (nM)	高内涵 VCaP D_{max} (%)	ELISA VCaP DC_{50} (nM)	ELISA VCaP D_{max} (%)
52	++++	A	-	-
53	++++	A	-	-
54	++++	A	-	-
55	++++	A	-	-
56	++++	A	-	-
57	++++	A	-	-
58	++++	A	-	-
59	++++	A	-	-
60	++++	A	-	-
61	++++	B	-	-
62	++++	B	-	-
63	++++	B	-	-
64	++++	B	-	-
65	++++	B	-	-
66	++++	B	-	-
67	+++	A	-	-
68	+++	B	-	-
69	++	A	-	-
70	++++	C	-	-
71	++++	B	-	-
72	+++	C	-	-
73	+++	C	-	-
74	++++	C	-	-

[1424]

化合物编号	高内涵VCaP DC_{50} (nM)	高内涵 VCaP D_{max} (%)	ELISA VCaP DC_{50} (nM)	ELISA VCaP D_{max} (%)
75	+++	C	-	-
76	+++	C	-	-

[1425] ++++:DC_{50}<1nM;+++:1nM<=DC_{50}<10

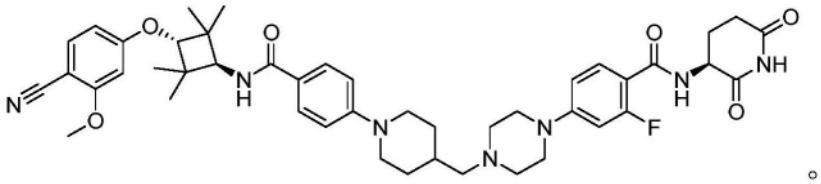
[1426] nM;++:10nM<=DC_{50}<100nM;+:DC_{50}>=100

[1427] A:D_{max}>=70%;B:50<=D_{max}<70;C:D_{max}<50

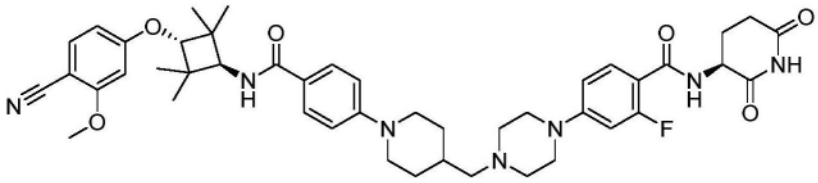
[1428] nd=未检测到;“-”=未测试

[1429] 本发明的实施方案还包括:

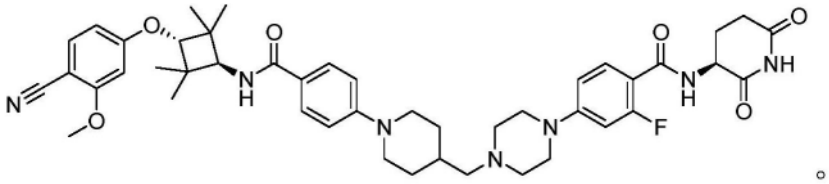
[1430] 实施方案1.化合物在制备用于治疗受试者的前列腺癌的药物中的用途,所述化合物为:

[1431] 

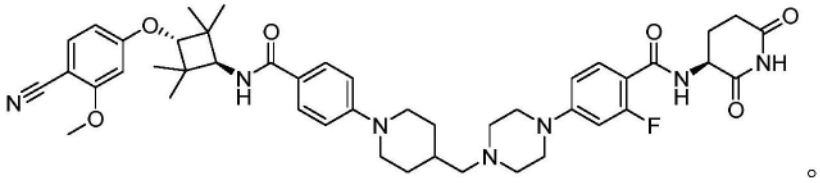
[1432] 实施方案2.化合物的药学上可接受的盐在制备用于治疗受试者的前列腺癌的药物中的用途,所述化合物为:

[1433] 

[1434] 实施方案3.药物组合物在制备用于治疗受试者的前列腺癌的药物中的用途,所述药物组合物包含化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述化合物为:

[1435] 

[1436] 实施方案4.药物组合物在制备用于治疗受试者的前列腺癌的药物中的用途,所述药物组合物包含化合物的药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述化合物为:

[1437] 

[1438] 实施方案5.根据实施方案1或实施方案3所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的量为约1mg至约1000mg。

[1439] 实施方案6.根据实施方案1或实施方案3所述的用途,其中所述药物中的所述化合

物的量为约5mg至约750mg。

[1440] 实施方案7.根据实施方案1或实施方案3所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的量为约10mg至约500mg。

[1441] 实施方案8.根据实施方案1或实施方案3所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的量为约20mg至约250mg。

[1442] 实施方案9.根据实施方案1或实施方案3所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的量为约100mg。

[1443] 实施方案10.根据实施方案1或实施方案3所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的量为约150mg。

[1444] 实施方案11.根据实施方案1或实施方案3所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的量为约300mg。

[1445] 实施方案12.根据实施方案2或实施方案4所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的药学上可接受的盐的量为约1mg至约1000mg。

[1446] 实施方案13.根据实施方案2或实施方案4所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的药学上可接受的盐的量为约5mg至约750mg。

[1447] 实施方案14.根据实施方案2或实施方案4所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的药学上可接受的盐的量为约10mg至约500mg。

[1448] 实施方案15.根据实施方案2或实施方案4所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的药学上可接受的盐的量为约20mg至约250mg。

[1449] 实施方案16.根据实施方案2或实施方案4所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的药学上可接受的盐的量为约100mg。

[1450] 实施方案17.根据实施方案2或实施方案4所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的药学上可接受的盐的量为约150mg。

[1451] 实施方案18.根据实施方案2或实施方案4所述的用途,其中所述药物中的所述化合物的药学上可接受的盐的量为约300mg。

[1452] 实施方案19.根据实施方案1-4中任一项所述的用途,其中所述药物适合用于口服使用。

[1453] 实施方案20.根据实施方案1-4中任一项所述的用途,其中所述药物适合用于一天一次、一天两次、一天三次或一天四次使用。

[1454] 实施方案21.根据实施方案20所述的用途,其中所述药物适合用于一天一次使用。

[1455] 实施方案22.根据实施方案1-4中任一项所述的用途,其中所述受试者在施用时处于进食状态。

[1456] 实施方案23.根据实施方案1-4中任一项所述的用途,其中所述用途进一步包含使用至少一种另外的抗癌剂。

[1457] 实施方案24.根据实施方案23所述的用途,其中所述另外的抗癌剂是阿比特龙、雌莫司汀、多西他赛、酮康唑、戈舍瑞林、组氨瑞林、曲普瑞林、布舍瑞林、环丙孕酮、氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、帕米膦酸盐、唑来膦酸盐或恩杂鲁胺。

[1458] 实施方案25.根据实施方案1-4中任一项所述的用途,其中患有前列腺癌的所述受试者包含至少一个体细胞AR肿瘤突变。

[1459] 实施方案26.根据实施方案25所述的用途,其中至少一个体细胞AR肿瘤突变选自由以下各项组成的组:L702H、M895V、M896V、T878A、F877L和H875Y。

[1460] 实施方案27.根据实施方案1-4中任一项所述的用途,其中所述前列腺癌是转移性前列腺癌。

[1461] 实施方案28.根据实施方案1-4中任一项所述的用途,其中所述前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌。

[1462] 实施方案29.根据实施方案1-4中任一项所述的用途,其中所述前列腺癌是转移性去势抵抗性前列腺癌。

[1463] 本发明的实施方案还包括:

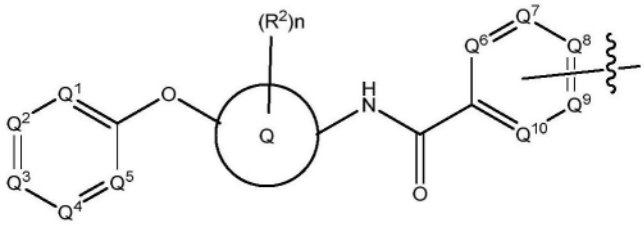
[1464] 实施方案1'.一种具有以下结构的双官能化合物:

[1465] ABM-L-CLM,

[1466] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、对映异构体、立体异构体或同位素衍生物,

[1467] 其中:

[1468] (a)ABM是具有以下结构的雄激素受体(AR)结合部分:

[1469] 

[1470] 其中:

[1471] Q^1、Q^2、Q^3、Q^4和Q^5各自独立地是CR^1或N;

[1472] Q是4-6元环烷基、C_6-C_{10}芳基、4-6元杂环烷基或4-6元杂芳基,其中所述杂环烷基或杂芳基包含0-4个杂原子;

[1473] Q^6、Q^7、Q^8、Q^9和Q^{10}各自独立地是CR^3或N;

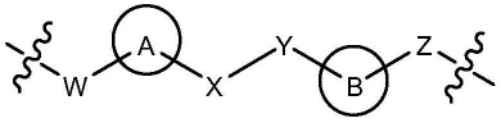
[1474] 每个R^1独立地选自由以下各项组成的组:H、任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基、氰基、卤素和任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基,其中所述烷基或烷氧基任选地被一个或多个卤基取代;

[1475] 每个R^2独立地选自由以下各项组成的组:任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基、氰基、卤素和任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基,其中所述烷基或烷氧基任选地被一个或多个卤基取代;

[1476] 每个R^3独立地选自由以下各项组成的组:任选取代的H、直链或支链C_1-C_6烷基、氰基、卤素和任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基,其中所述烷基或烷氧基任选地被一个或多个卤基取代;并且

[1477] n为0、1、2、3或4;

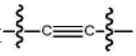
[1478] (b)L是具有以下结构的化学连接部分:

[1479] 

[1480] 其中：

[1481] 所述ABM连接至W，并且所述CLM连接至Z，或者

[1482] 所述ABM连接至Z，并且所述CLM连接至W；

[1483] W不存在或是

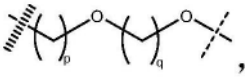
[1484] 是4-7元环烷基、4-7元杂环或螺二环杂环烷基，其中所述螺二环中的每个环是4-7元的；

[1485] X是-CH_2-或不存在；

[1486] Y是-NR^6-、-O-或不存在；

[1487] 是4-7元环烷基或4-7元杂环；

[1488] Z是-$C(R^7)_2$-、-NR^7-、-O-或不存在；

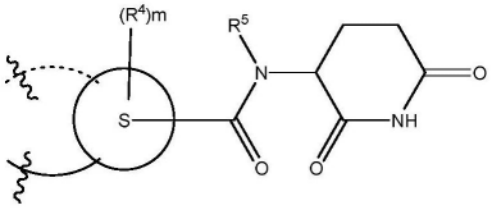
[1489] R^6是H、直链或支链C_{1-6}烷基、直链或支链C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、或，其中表示与Y连接的键，并且表示与连接的键；

[1490] 每个R^7独立地选自由以下各项组成的组：H、直链或支链C_{1-6}烷基、和直链或支链C_{1-6}烷氧基；

[1491] p为1、2、3或4；并且

[1492] q为1、2、3、4或5；

[1493] (c)CLM是具有以下结构的人小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分：

[1494] 

[1495] 其中：

[1496] 是C_6-C_{10}芳基、4-7元杂芳基或桥联双环环烷基；

[1497] 表示连接部分L通过一个或两个共价键与环S连接；

[1498] 每个R^4独立地选自由以下各项组成的组：任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基、氰基、卤素和任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基，其中所述烷基或烷氧基任选地被一个或多个卤基取代；

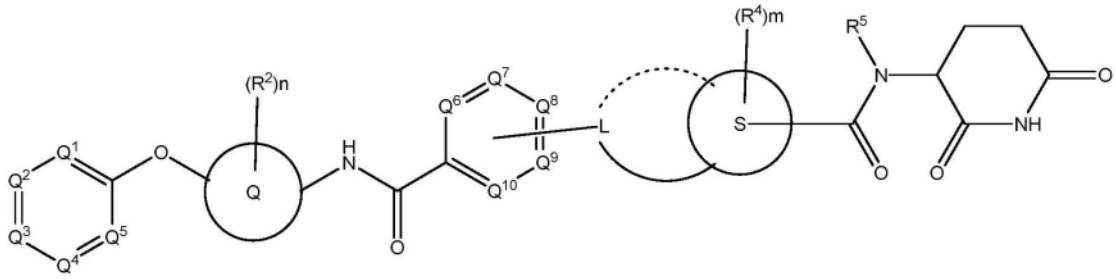
[1499] R^5是H、任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基、或任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基，其中所述烷基或烷氧基任选地被一个或多个卤基取代；并且

[1500] m为0、1、2、3或4；

[1501] 前提条件是,当(S)是吡啶基时,(Q)是四甲基环丁基,Q^2是CR^1,Q^4是CR^1;R^1不是氯;以及

[1502] 进一步地,前提条件是,所述化合物不是N-(4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺。

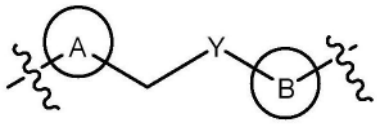
[1503] 实施方案2'.如实施方案1'所述的双官能化合物,其中所述化合物是式(I)的化合物:

[1504] 

(I)

[1505] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、对映异构体、立体异构体或同位素衍生物。

[1506] 实施方案3'.如实施方案1'或2'所述的双官能化合物,其中L是

[1507] 

[1508] 其中:

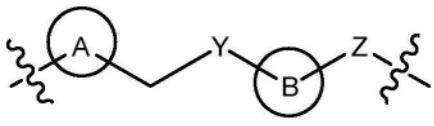
[1509] (A)是4-7元环烷基或4-7元杂环;

[1510] Y是$-NR^6-$、-O-或不存在;

[1511] R^6是H、直链或支链C_{1-6}烷基、或直链或支链C_{1-6}烷氧基;并且

[1512] (B)是4-7元环烷基或4-7元杂环。

[1513] 实施方案4'.如实施方案1'或2'所述的双官能化合物,其中L是

[1514] 

[1515] 其中:

[1516] (A)是哌啶基或吗啉基;

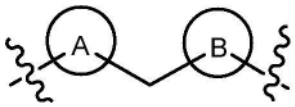
[1517] Y是$-NR^6-$或-O-;

[1518] R^6是;

[1519] 是环丁基;并且

[1520] Z是-O-。

[1521] 实施方案5'.如实施方案1'或2'所述的双官能化合物,其中L是

[1522] 

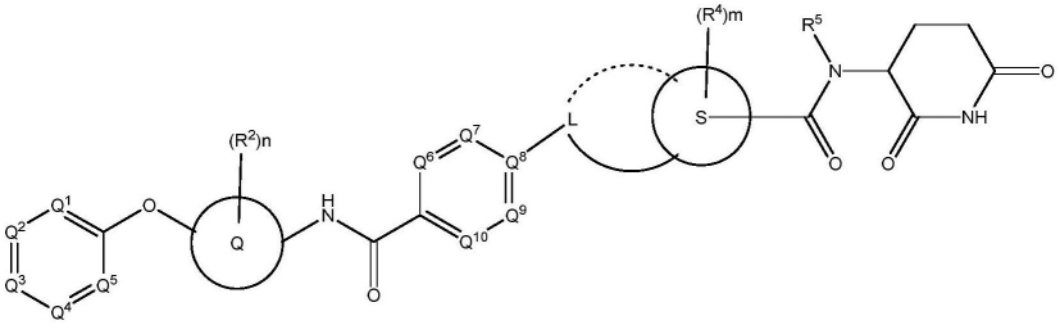
[1523] 其中:

[1524] 是哌啶基或吗啉基;以及

[1525] 是哌嗪基。

[1526] 实施方案6'.如实施方案5'所述的双官能化合物,其中是哌啶基。

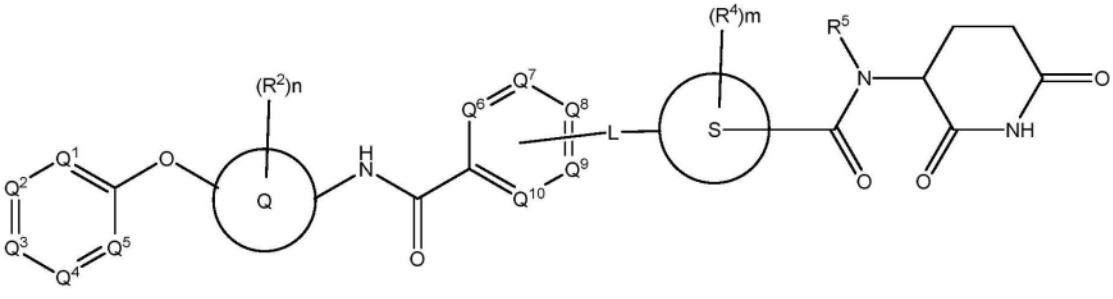
[1527] 实施方案7'.如实施方案1'或2'所述的双官能化合物,其中所述化合物是式(Ib)的化合物:

[1528] 

(Ib)

[1529] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、对映异构体、立体异构体或同位素衍生物。

[1530] 实施方案8'.如实施方案1'-6'中任一项所述的双官能化合物,其中所述化合物是式(Ic)的化合物:

[1531] 

(Ic)

[1532] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、对映异构体、立体异构体或同位素衍生物。

[1533] 实施方案9'.如实施方案1'-8'中任一项所述的双官能化合物,其中Q^1-Q^5各自是CR^1。

[1534] 实施方案10'.如实施方案1'-8'中任一项所述的双官能化合物,其中Q^1-Q^5中恰好

有1个是N。

[1535] 实施方案11'.如实施方案1'-8'中任一项所述的双官能化合物,其中Q^1-Q^5中恰好有2个是N。

[1536] 实施方案12'.如实施方案1'-8'中任一项所述的双官能化合物,其中Q^1-Q^5中恰好有3个是N。

[1537] 实施方案13'.如实施方案1'-12'中任一项所述的双官能化合物,其中Q^6-Q^{10}各自是CR^3。

[1538] 实施方案14'.如实施方案1'-12'中任一项所述的双官能化合物,其中Q^6-Q^{10}中恰好有1个是N。

[1539] 实施方案15'.如实施方案1'-12'中任一项所述的双官能化合物,其中Q^6-Q^{10}中恰好有2个是N。

[1540] 实施方案16'.如实施方案1'-12'中任一项所述的双官能化合物,其中Q^6-Q^{10}中恰好有3个是N。

[1541] 实施方案17'.如实施方案1'-16'中任一项所述的双官能化合物,其中Q^1是CH,Q^2是$C(CH_3)$,Q^3是C(CN),Q^4是$C(CH_3)$,并且Q^5是CH。

[1542] 实施方案18'.如实施方案1'-16'中任一项所述的双官能化合物,其中Q^1是CH,Q^2是$C(OCH_3)$,Q^3是C(CN),Q^4是CH,并且Q^5是CH。

[1543] 实施方案19'.如实施方案1'-16'中任一项所述的双官能化合物,其中Q^1是CH,Q^2是C(Cl),Q^3是C(CN),Q^4是CH,并且Q^5是CH。

[1544] 实施方案20'.如实施方案1'-19'中任一项所述的双官能化合物,其中是4-6元环烷基。

[1545] 实施方案21'.如实施方案1'-20'中任一项所述的双官能化合物,其中是环丁基或环己基。

[1546] 实施方案22'.如实施方案1'-21'中任一项所述的双官能化合物,其中是环丁基。

[1547] 实施方案23'.如实施方案22'所述的双官能化合物,其中n为4。

[1548] 实施方案24'.如实施方案22'所述的双官能化合物,其中每个R^2是甲基。

[1549] 实施方案25'.如实施方案1'-21'中任一项所述的双官能化合物,其中Q是环己基。

[1550] 实施方案26'.如实施方案25'所述的双官能化合物,其中n为0。

[1551] 实施方案27'.如实施方案1'-26'中任一项所述的双官能化合物,其中R^2是直链或支链C_1-C_6烷基。

[1552] 实施方案28'.如实施方案1'-27'中任一项所述的双官能化合物,其中是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

[1553] 实施方案29'.如实施方案1'-28'中任一项所述的双官能化合物,其中是苯基。

[1554] 实施方案30'.如实施方案1'-28'中任一项所述的双官能化合物,其中是吡啶基。

[1555] 实施方案31'.如实施方案1'-28'中任一项所述的双官能化合物,其中是哒嗪基。

[1556] 实施方案32'.如实施方案1'-28'中任一项所述的双官能化合物,其中是嘧啶基。

[1557] 实施方案33'.如实施方案1'-28'中任一项所述的双官能化合物,其中是吡嗪基。

[1558] 实施方案34'.如实施方案1'-33'中任一项所述的双官能化合物,其中每个R^4独立地选自由以下各项组成的组:F、甲氧基、乙氧基、甲基和乙基。

[1559] 实施方案35'.如实施方案1'-33'中任一项所述的双官能化合物,其中每个R^4独立地选自由以下各项组成的组:F、甲氧基和甲基。

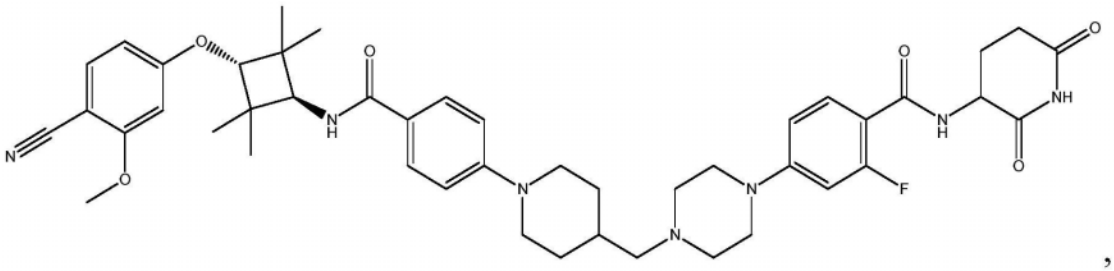
[1560] 实施方案36'.如实施方案1'-35'中任一项所述的双官能化合物,其中m为0、1或2。

[1561] 实施方案37'.如实施方案1'-36'中任一项所述的双官能化合物,其中m为0。

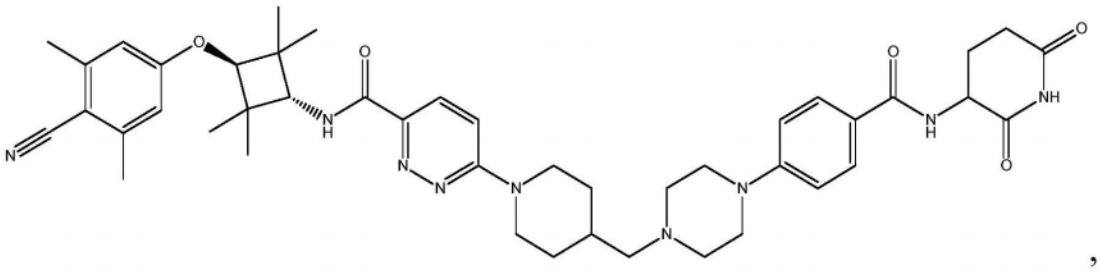
[1562] 实施方案38'.如实施方案1'-36'中任一项所述的双官能化合物,其中m为1。

[1563] 实施方案39'.如实施方案1'-36'中任一项所述的双官能化合物,其中m为2。

[1564] 实施方案40'.一种双官能化合物,其中所述化合物是:

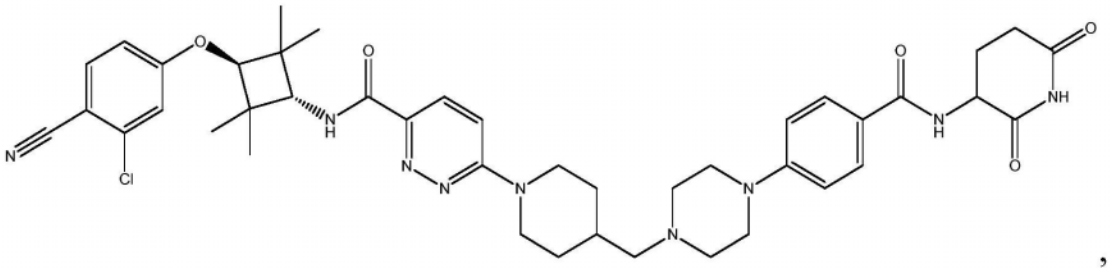


,

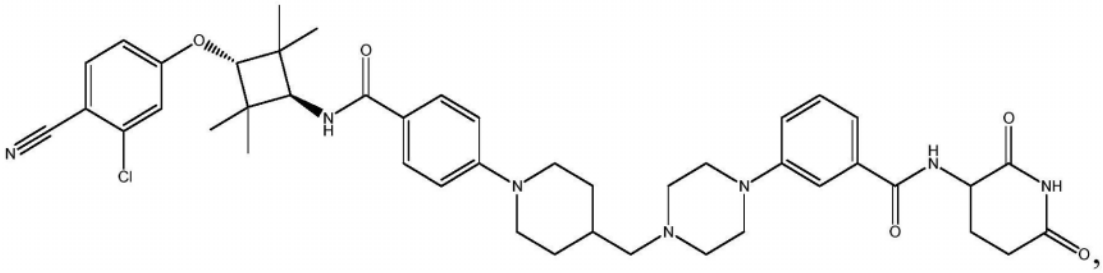


,

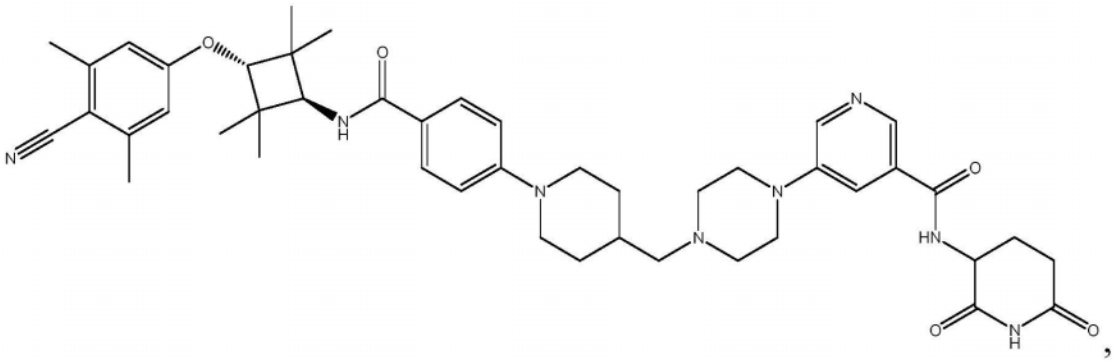
[1565]



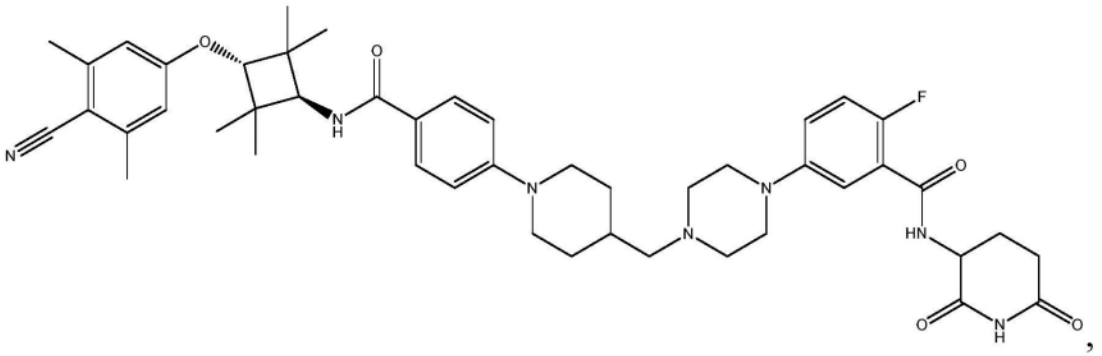
,



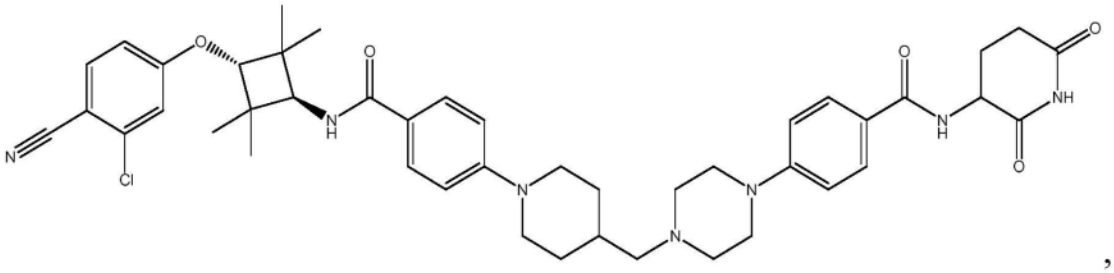
,



,

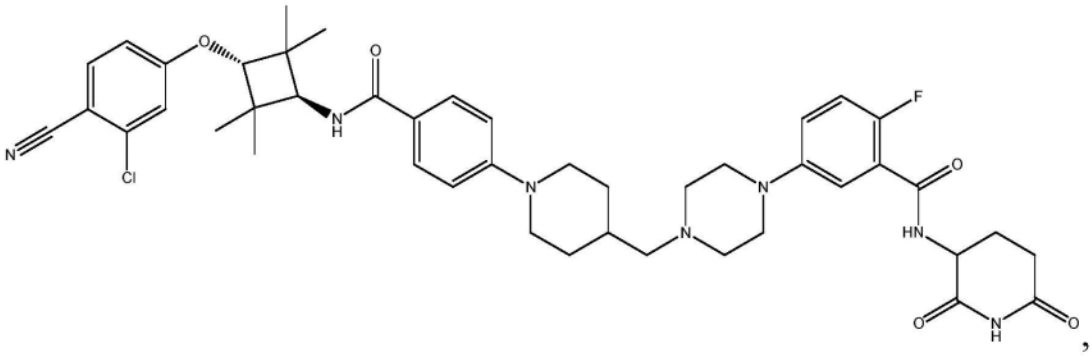


,

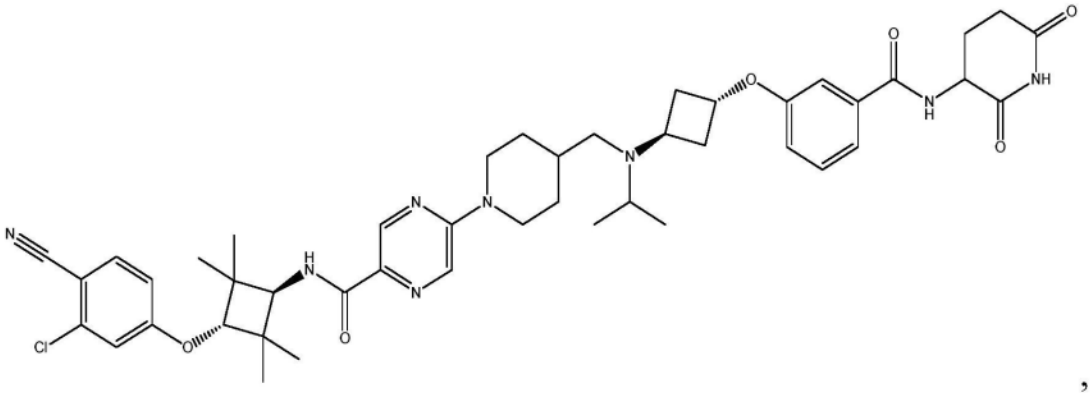


,

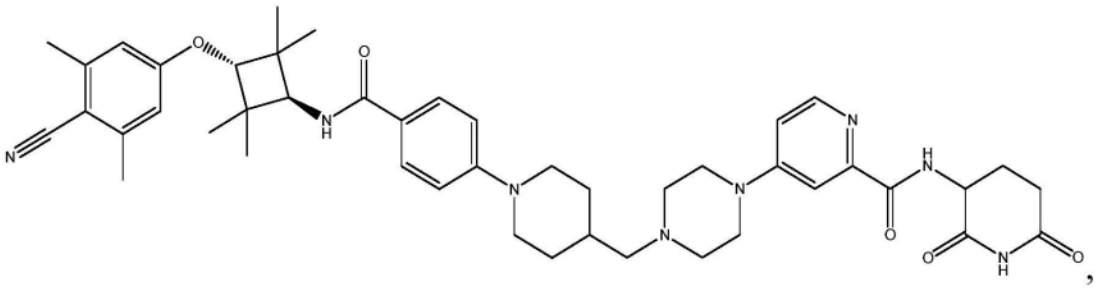
[1566]



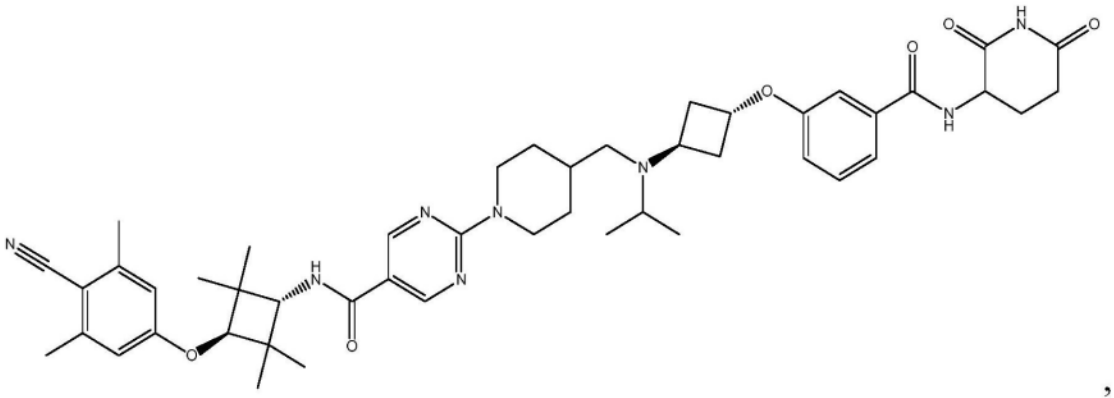
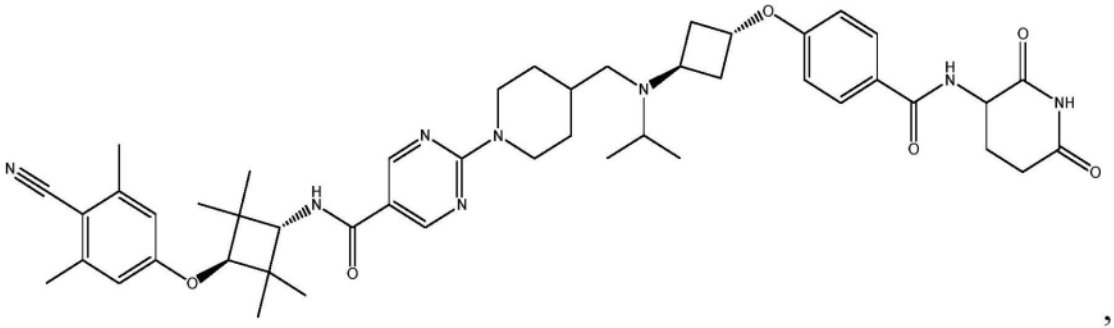
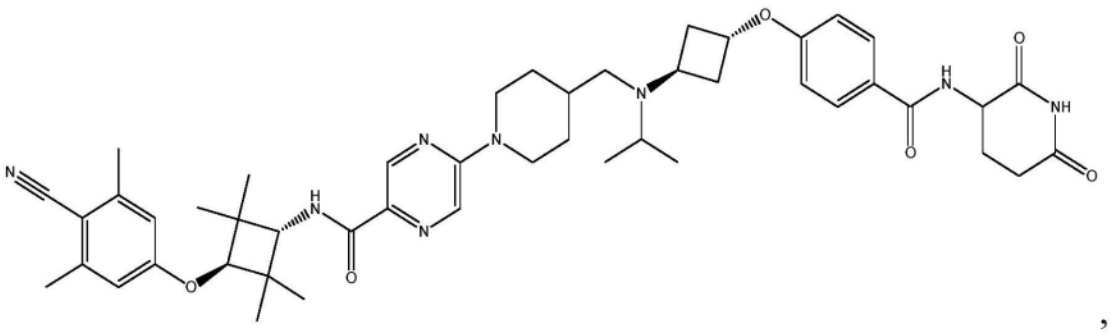
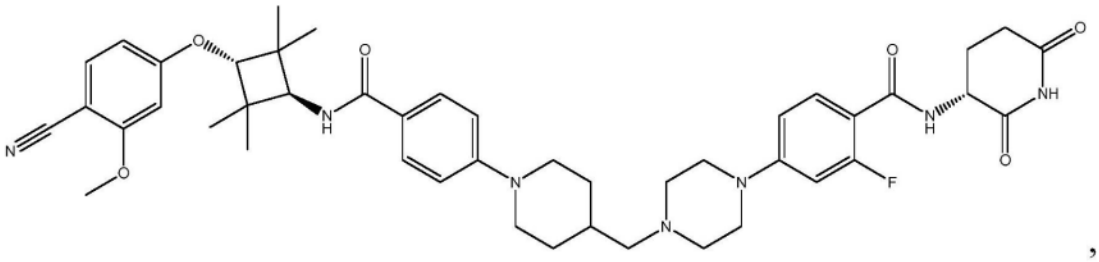
,

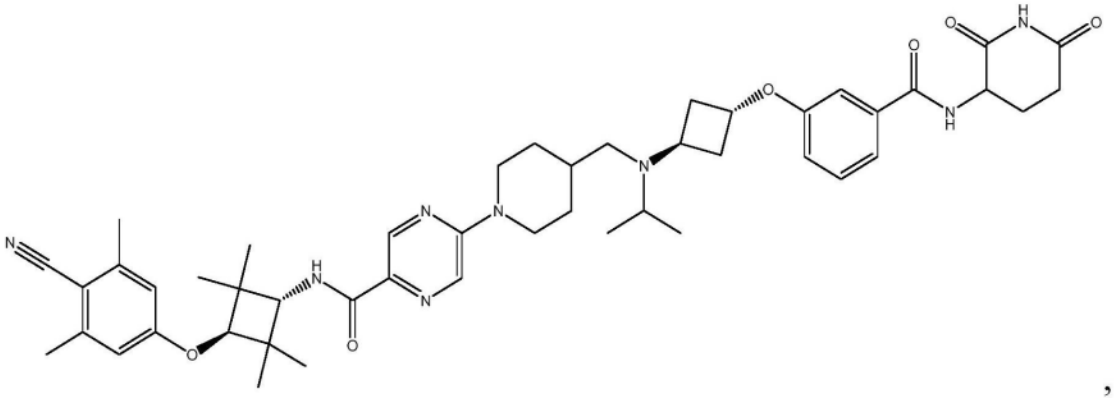


,

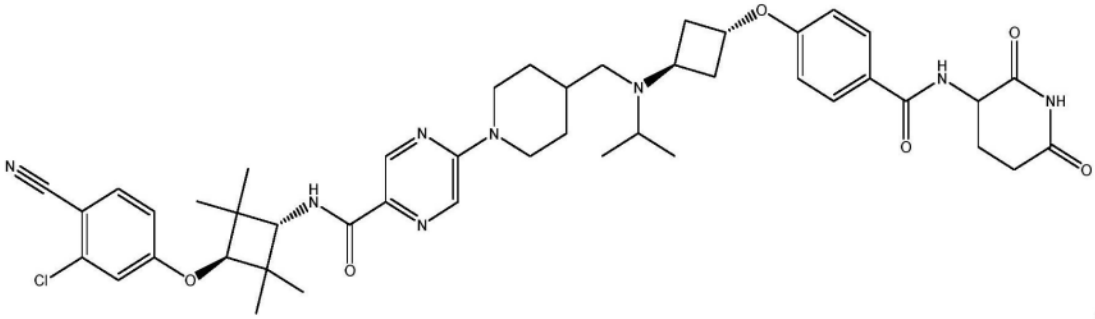


,

[1567] 
,

,

,

,

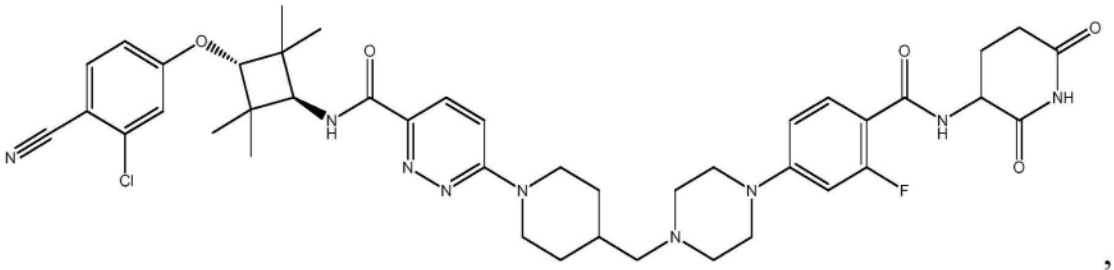


,

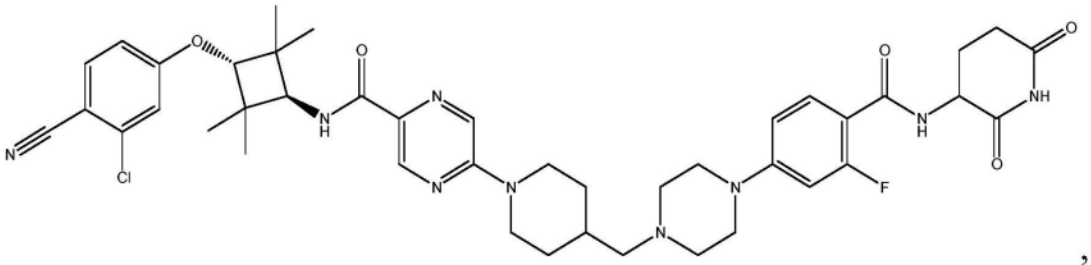


,

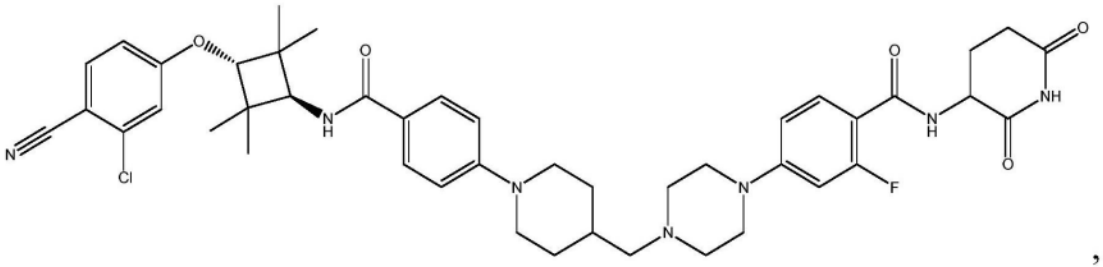
[1568]



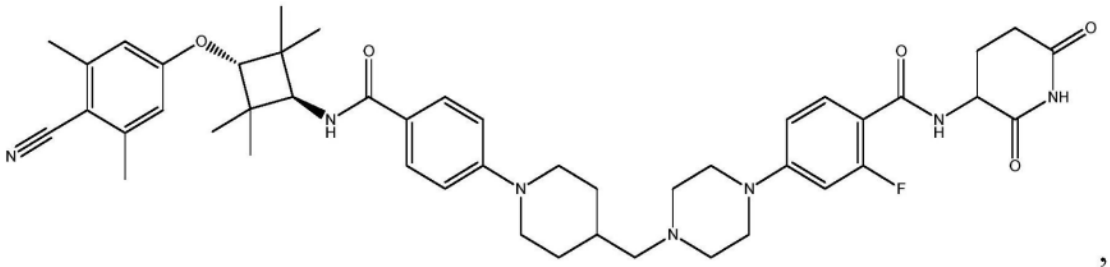
,



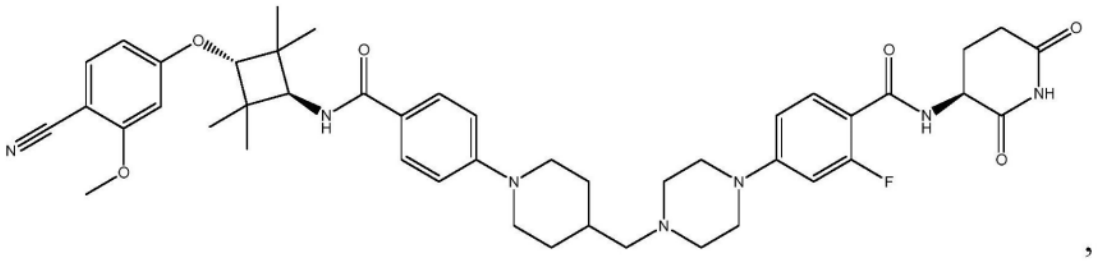
,



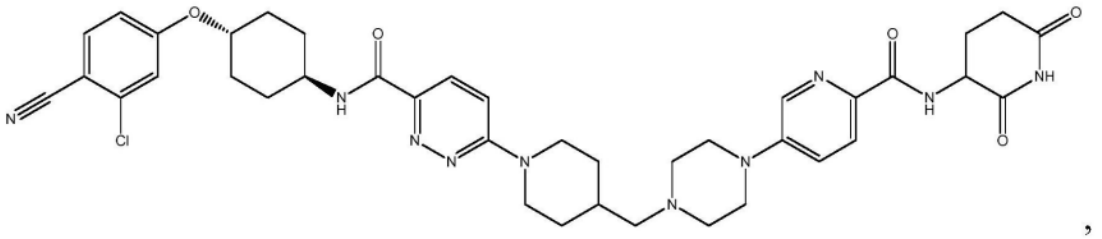
,



,

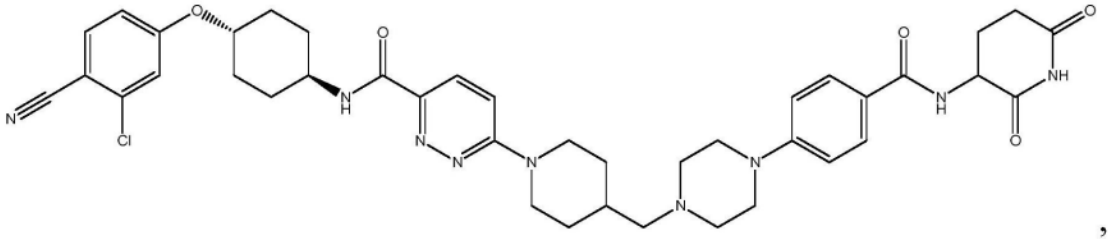


,

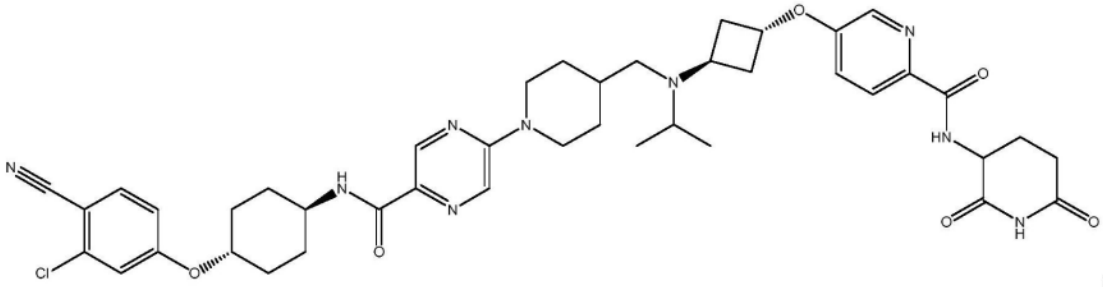


,

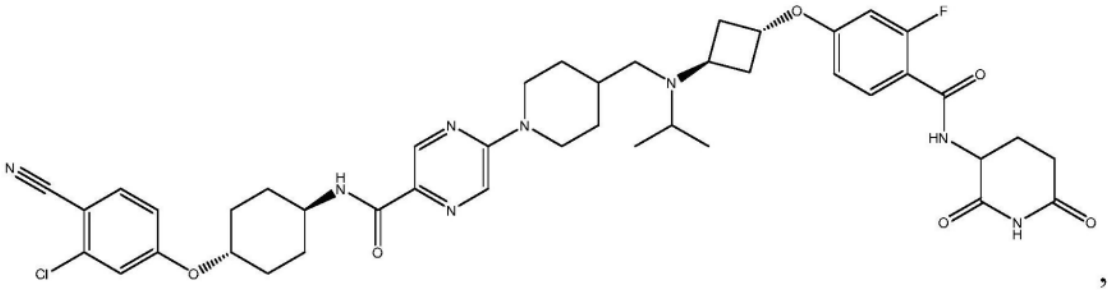
[1569]



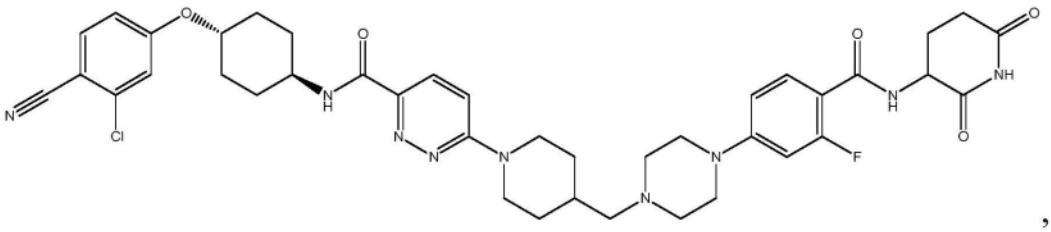
,



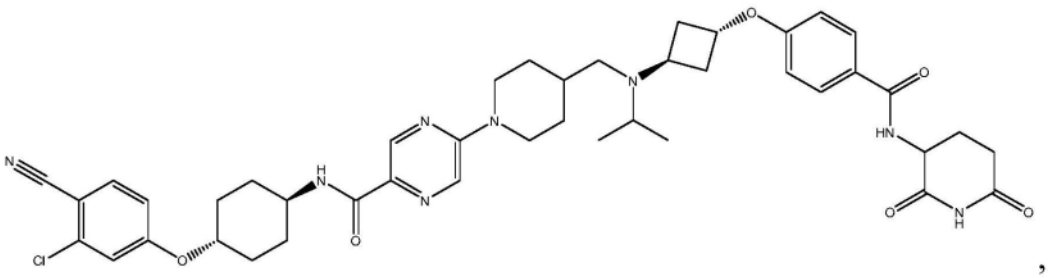
,



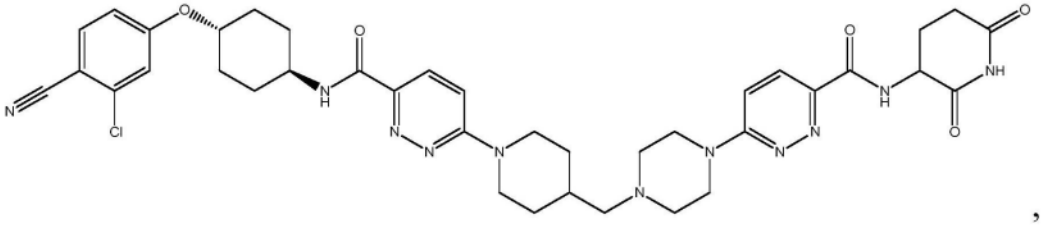
,



,

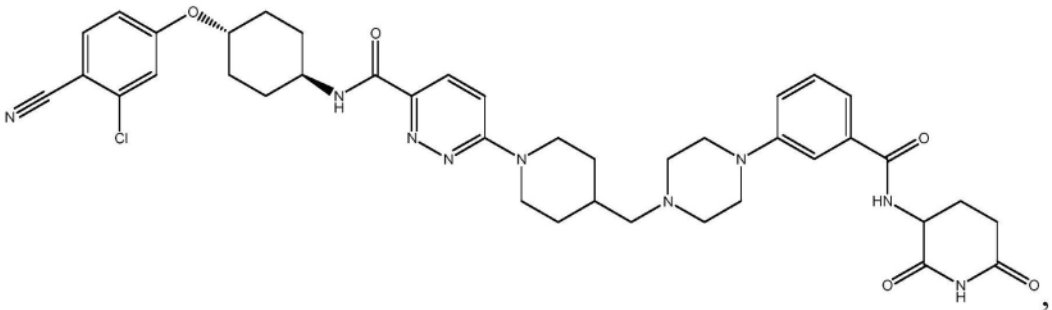


,

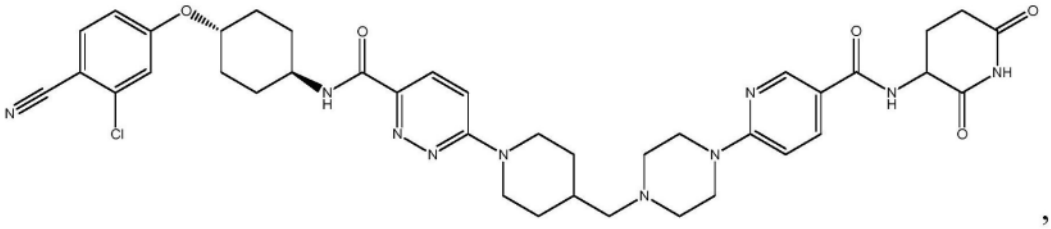


,

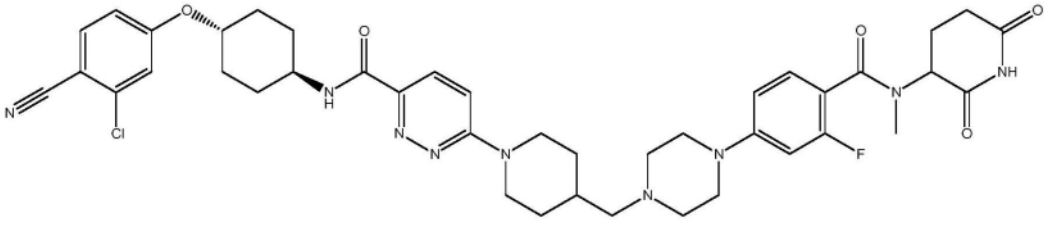
[1570]



,

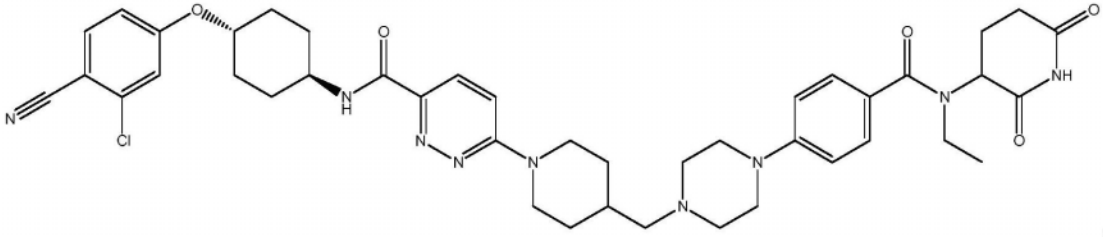


,



，或

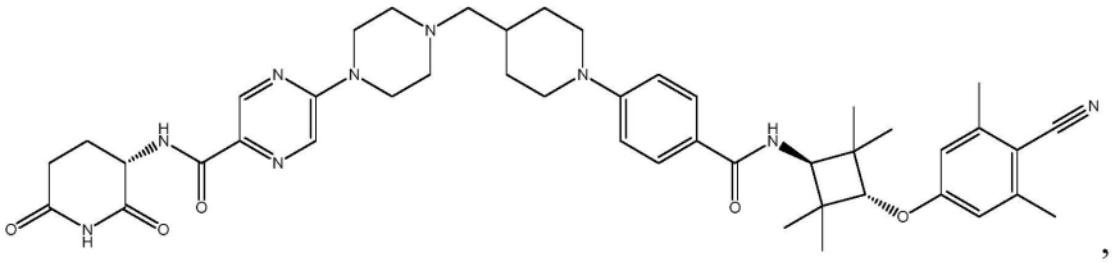
[1571]



,

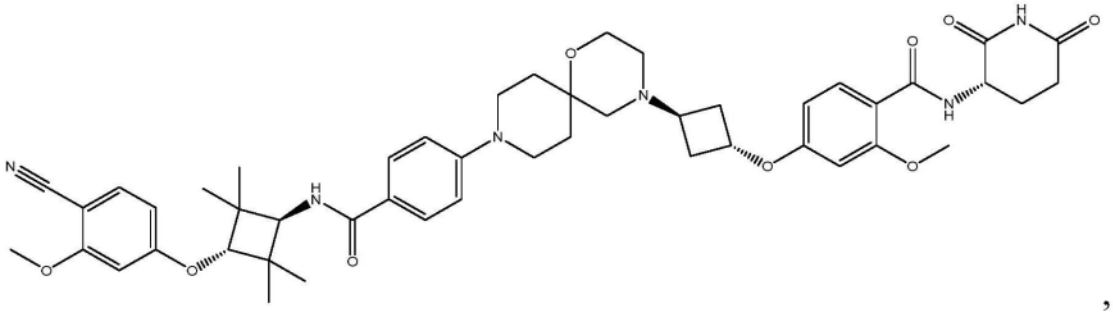
[1572] 或前述化合物中的任一者的药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或同位素衍生物。

[1573] 实施方案41'.一种双官能化合物,其中所述化合物是:

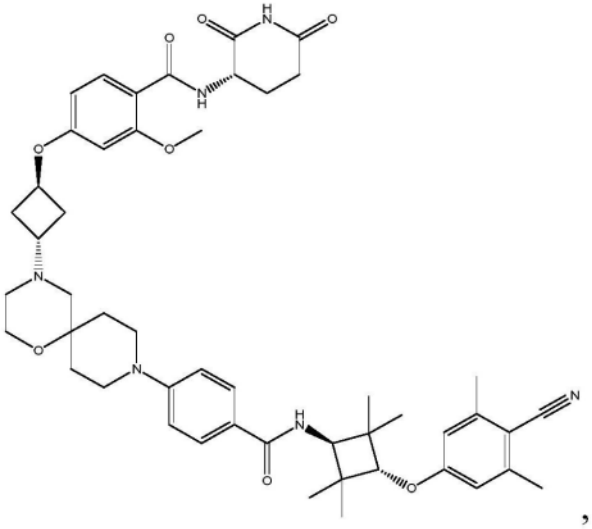


,

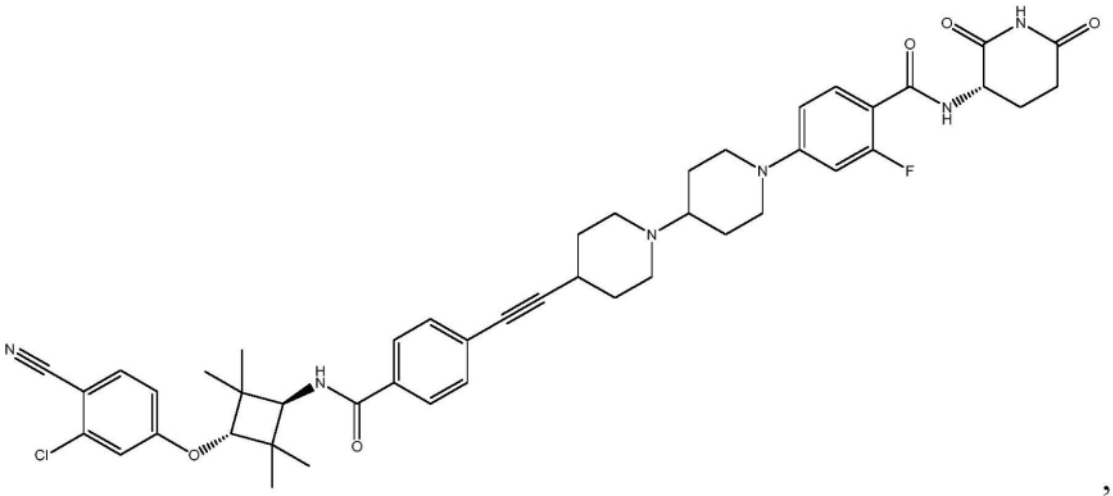
[1574]



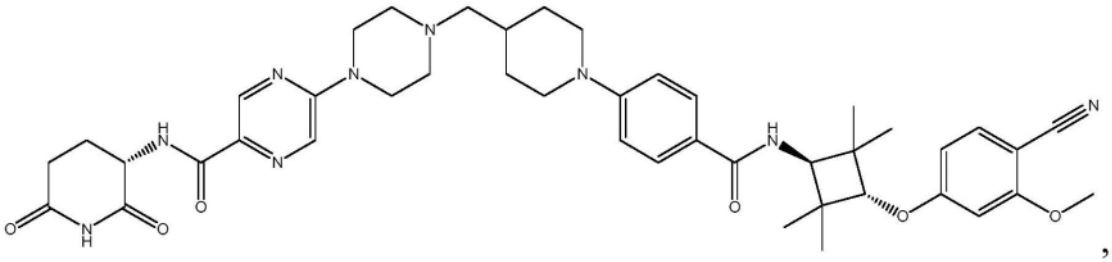
,



,

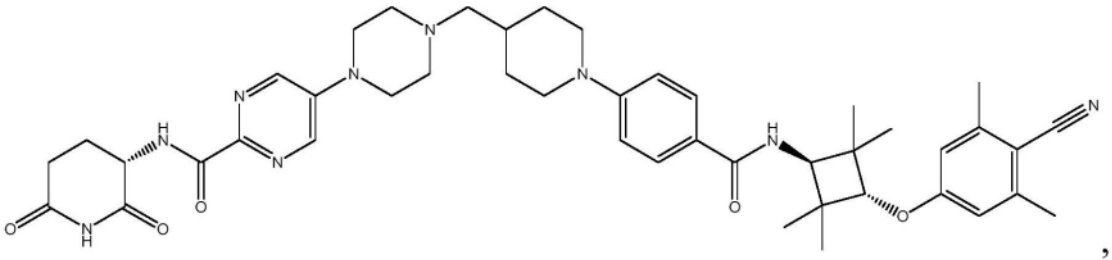


,

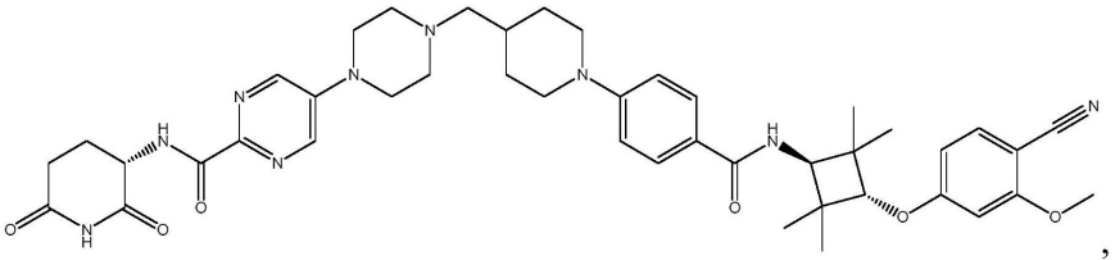


,

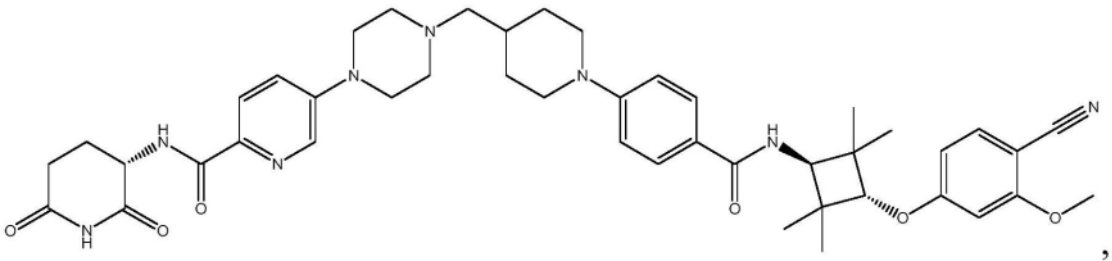
[1575]



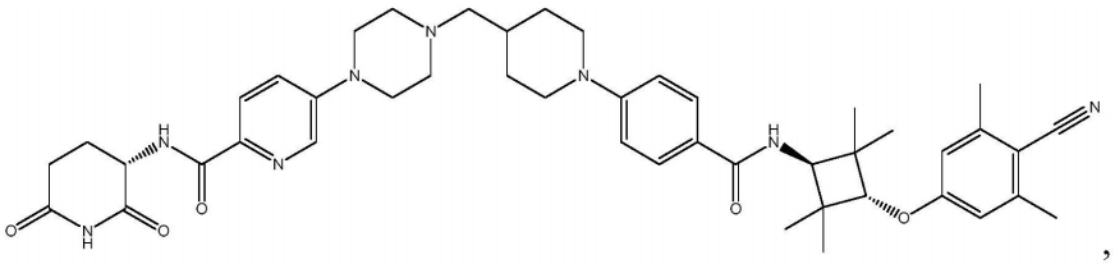
,



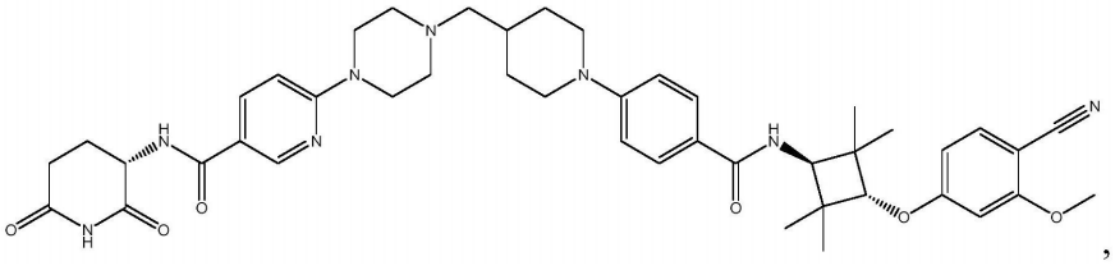
,



,

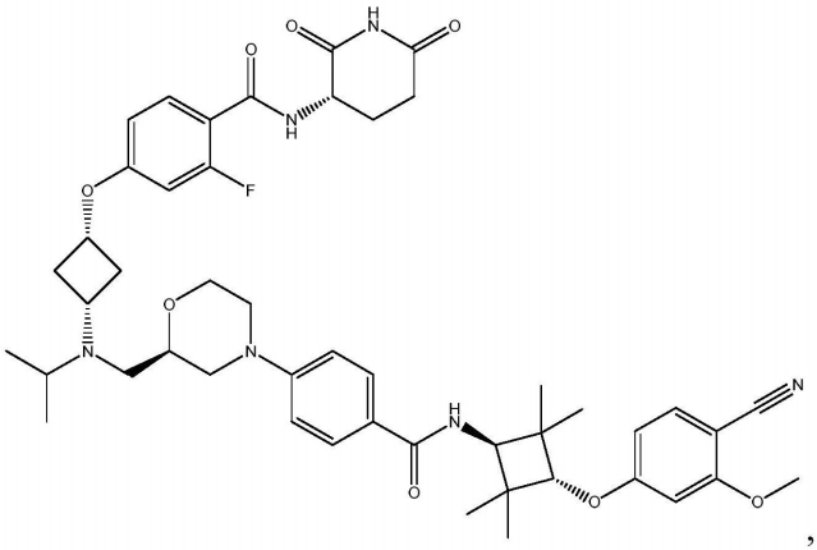


,

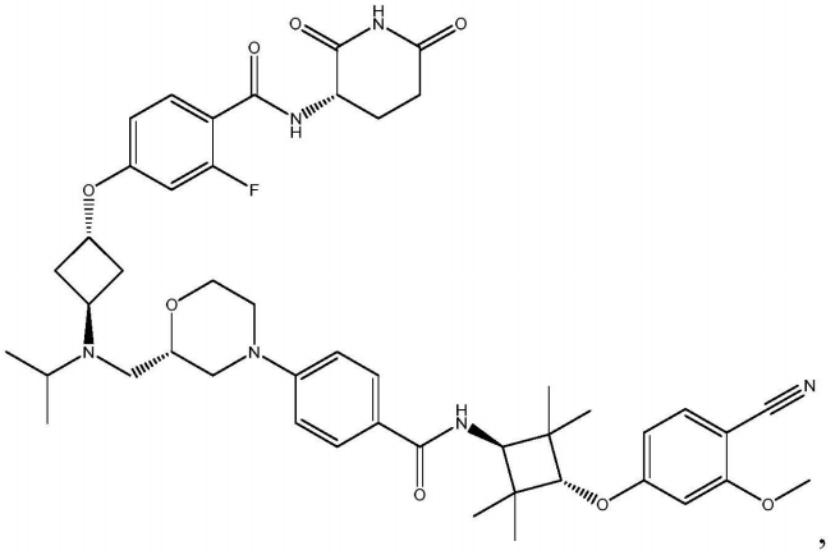


,

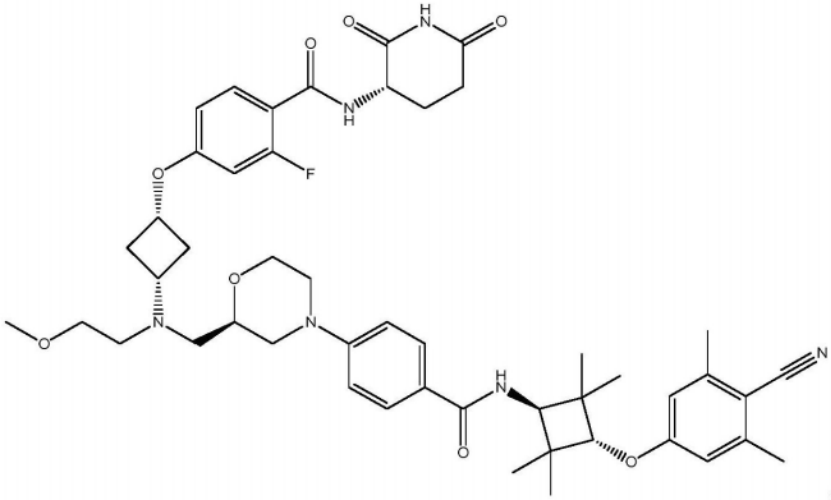
[1576]



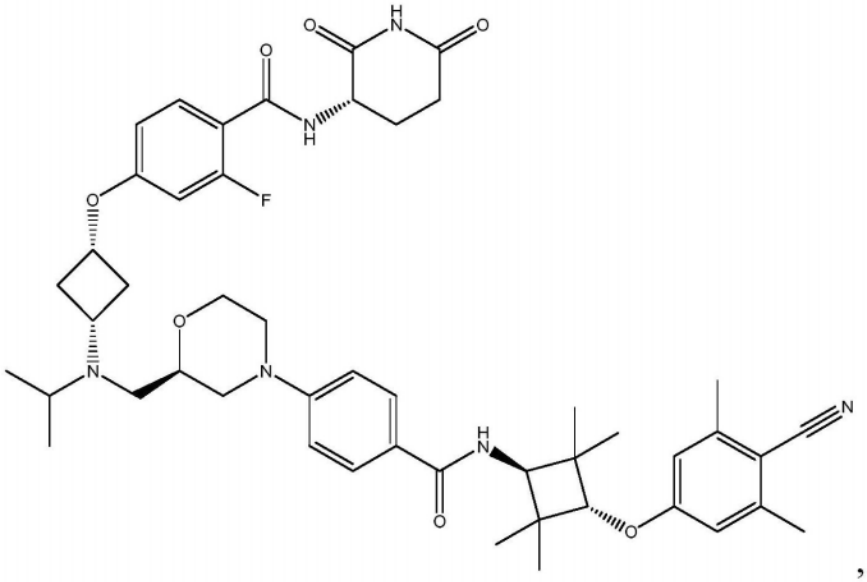
,



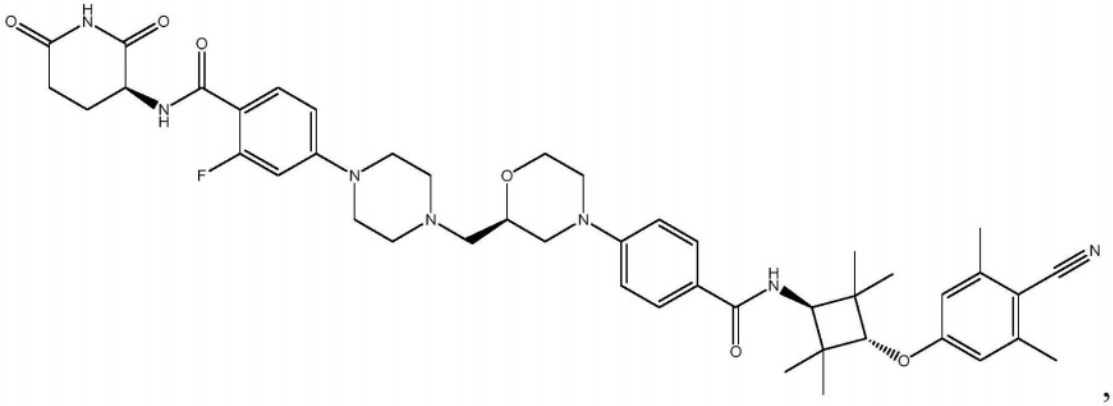
,

[1577] ,

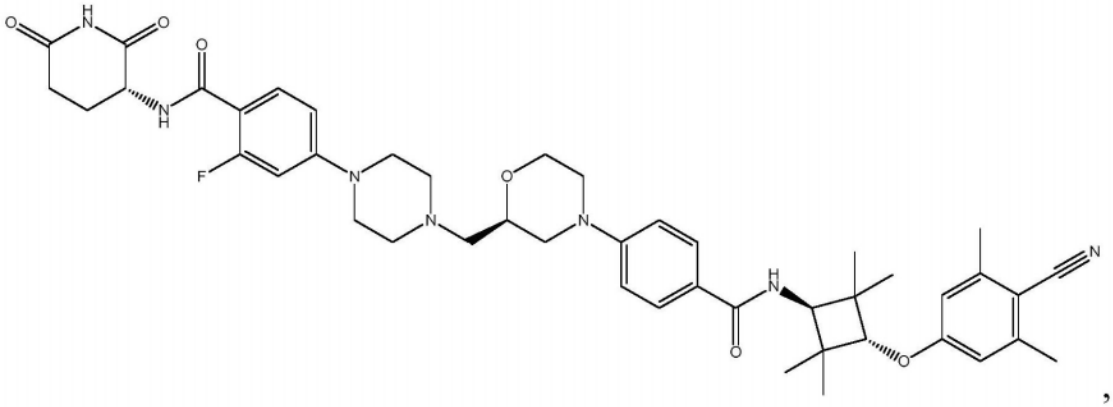
,

,

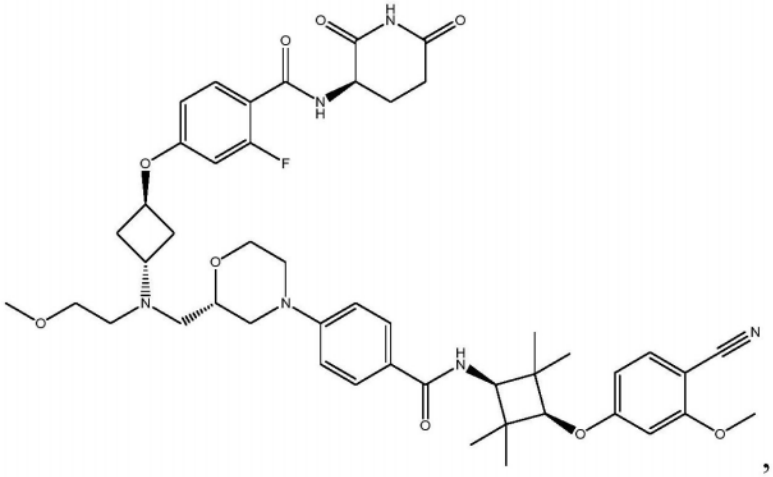
[1578]



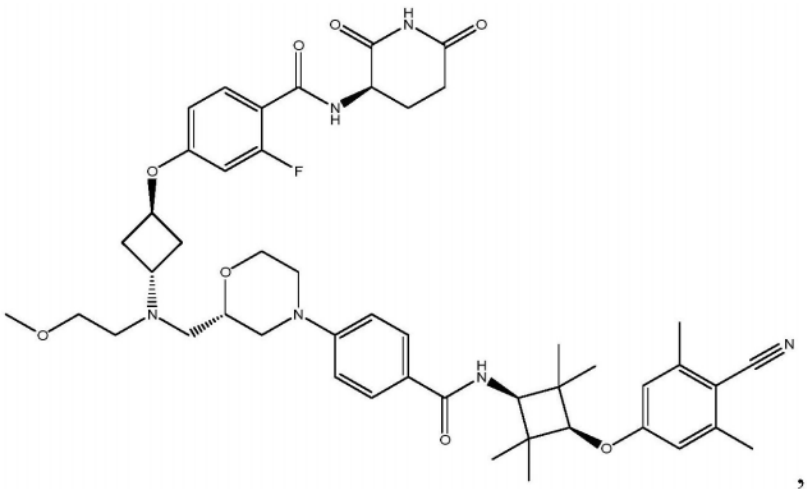
,



,

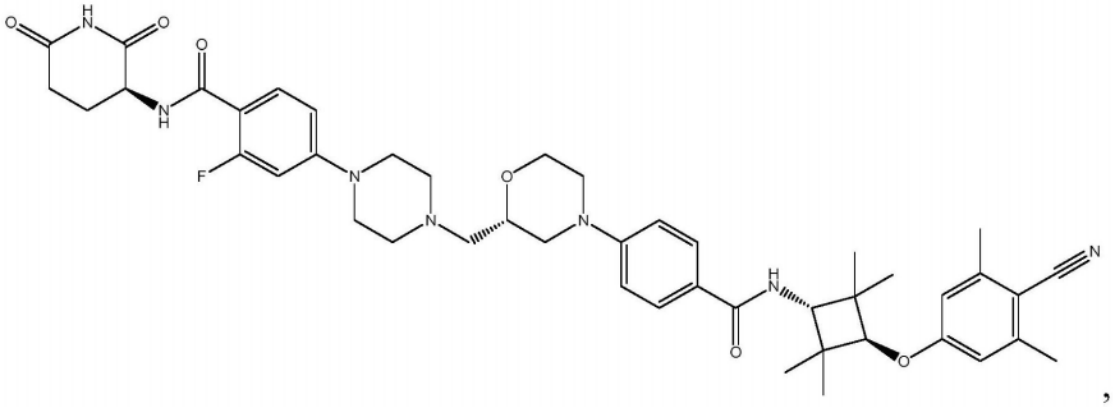


,

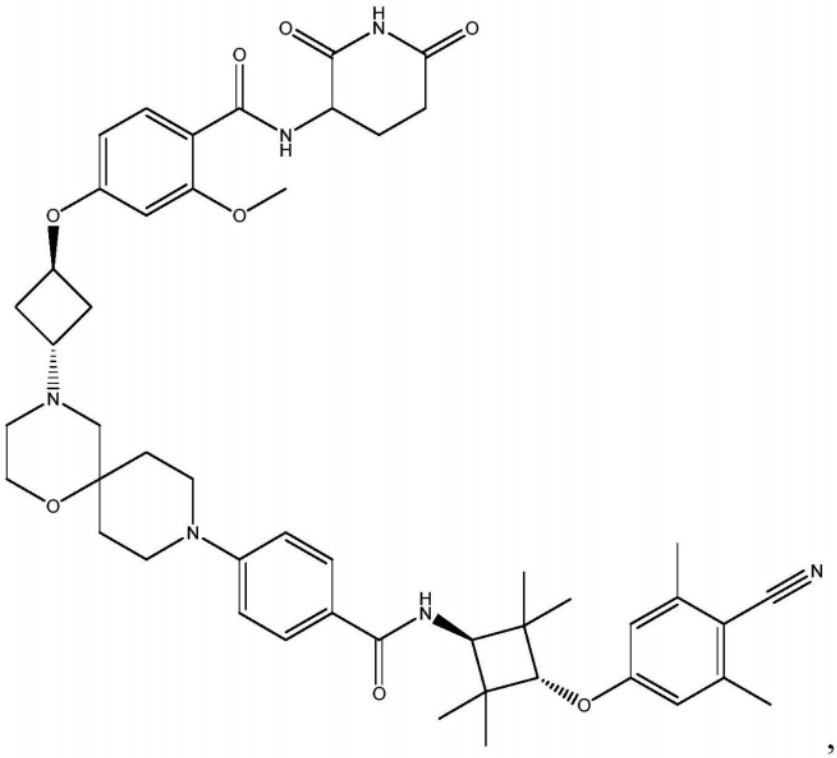


,

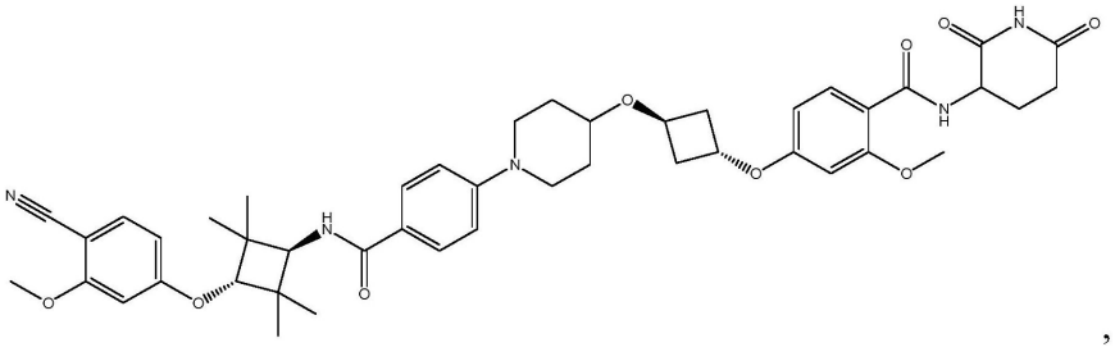
[1579]



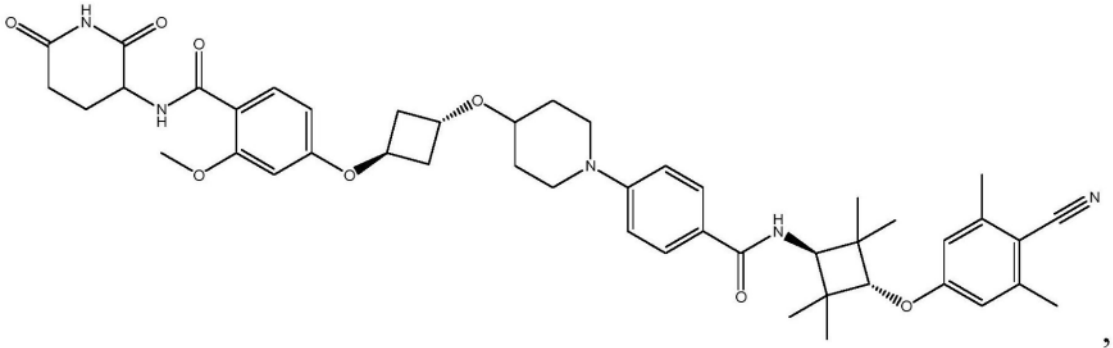
,



,

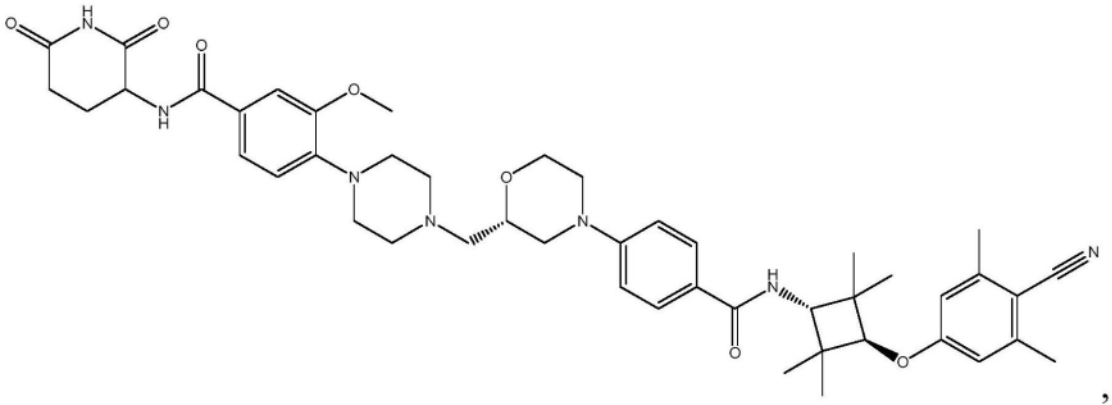


,

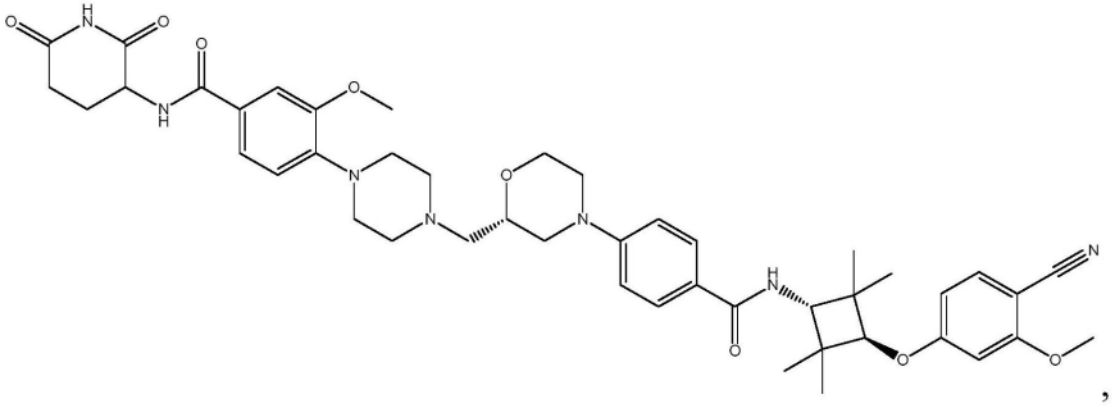


,

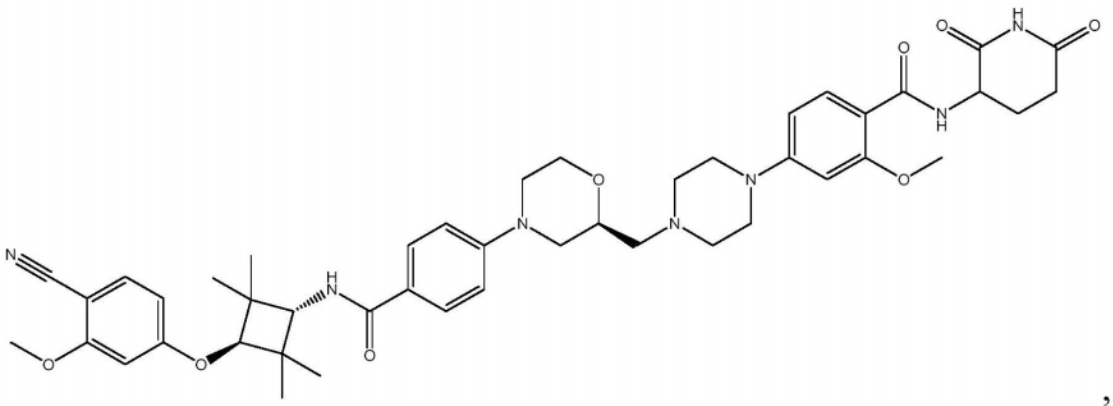
[1580]



,

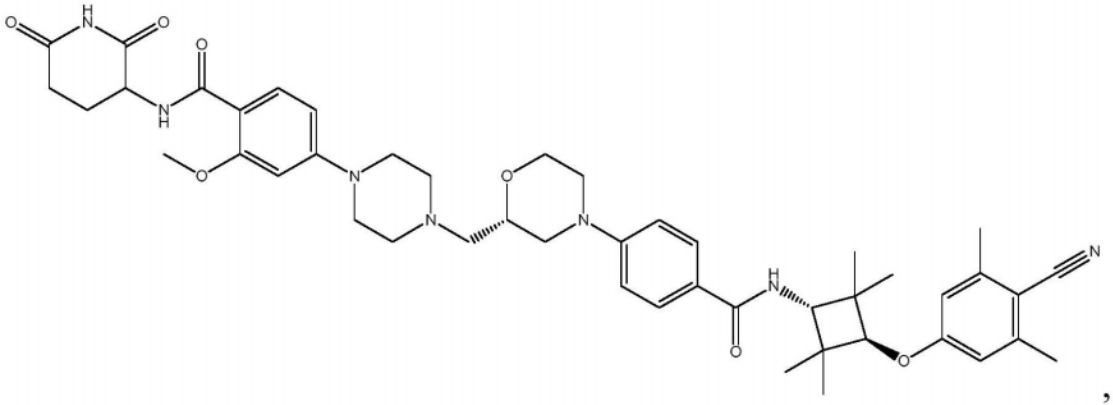


,

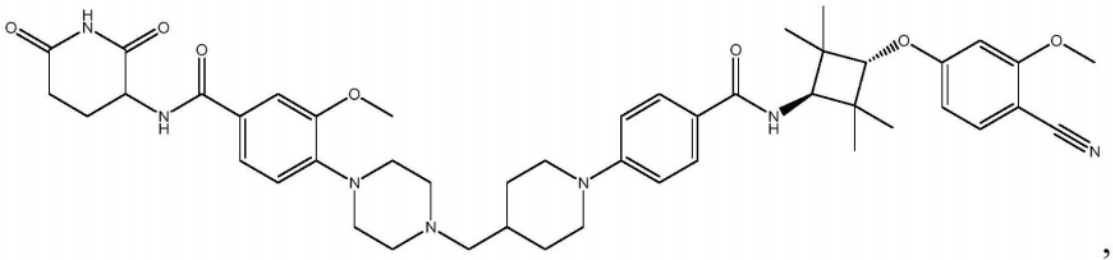


,

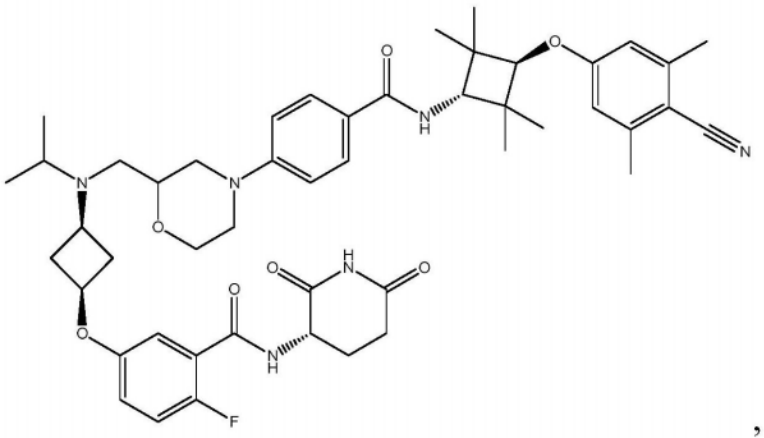
[1581]



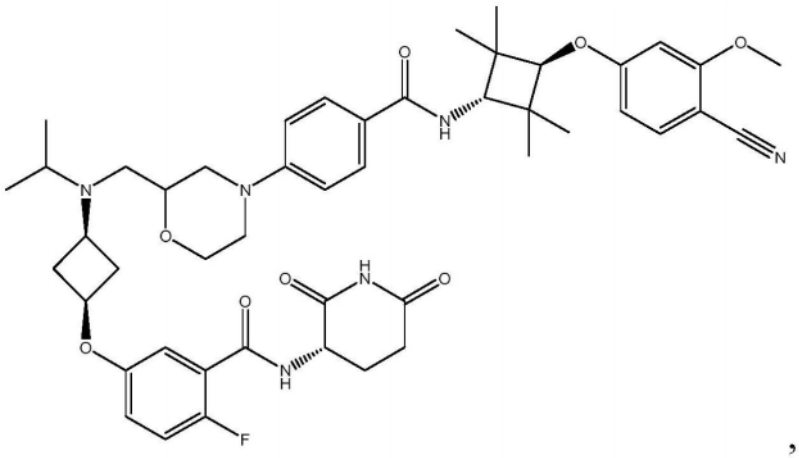
,



,

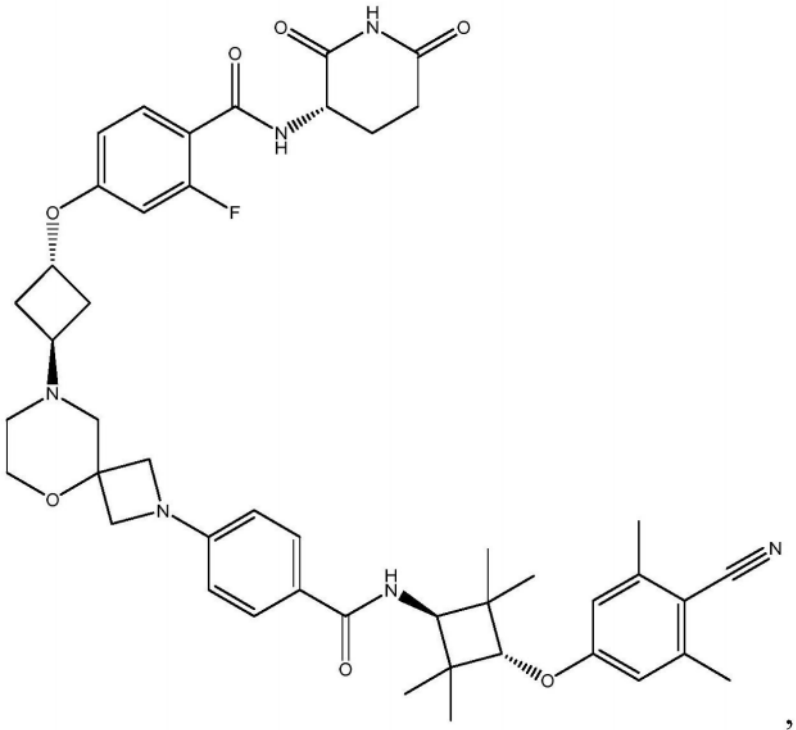


,

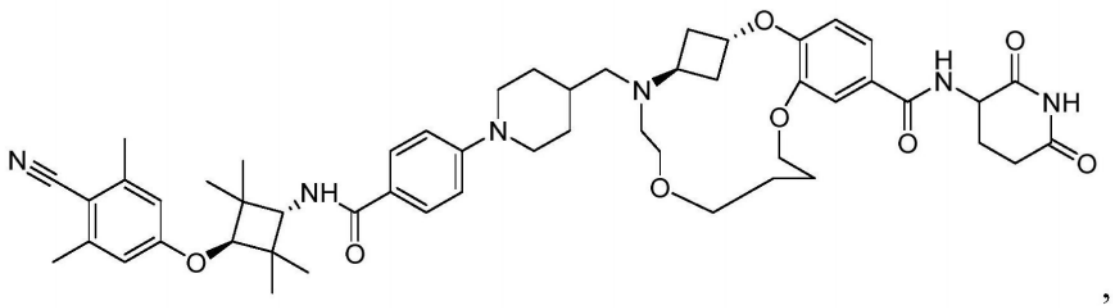


,

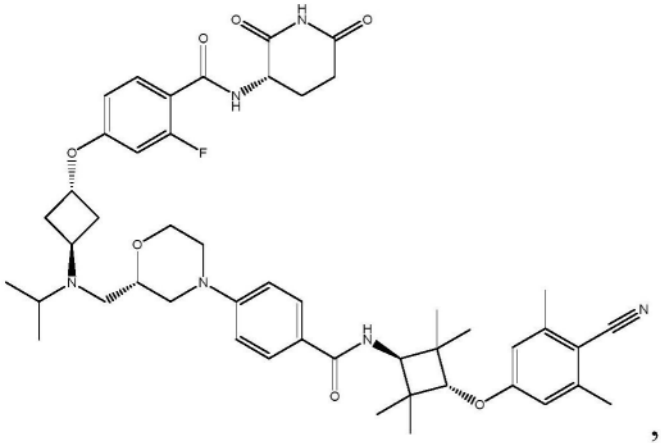
[1582]



,

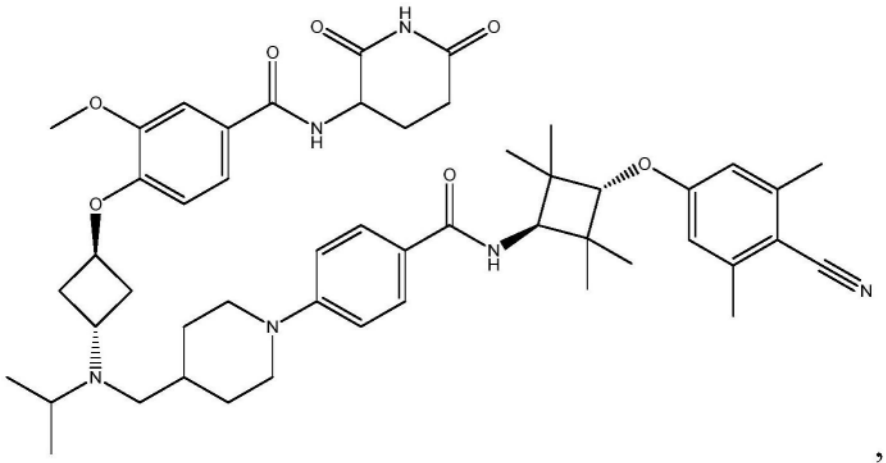


,

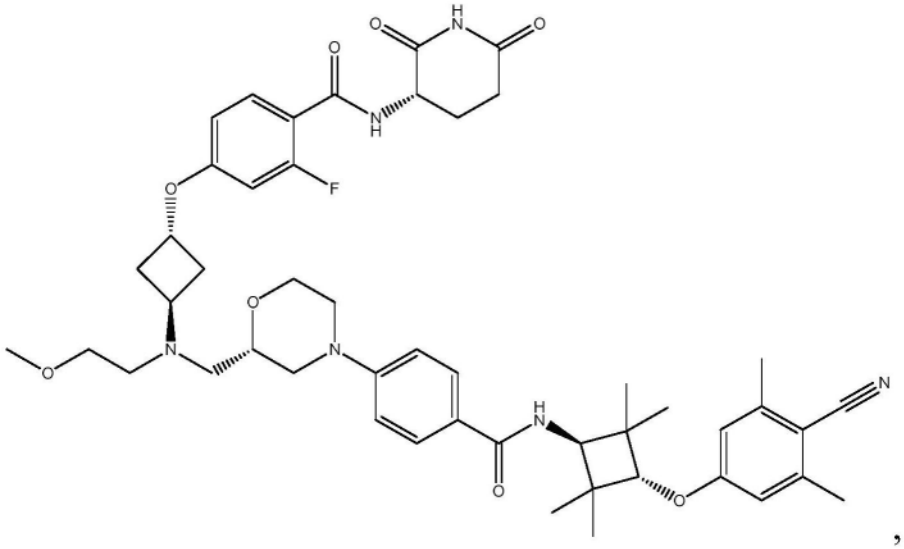


,

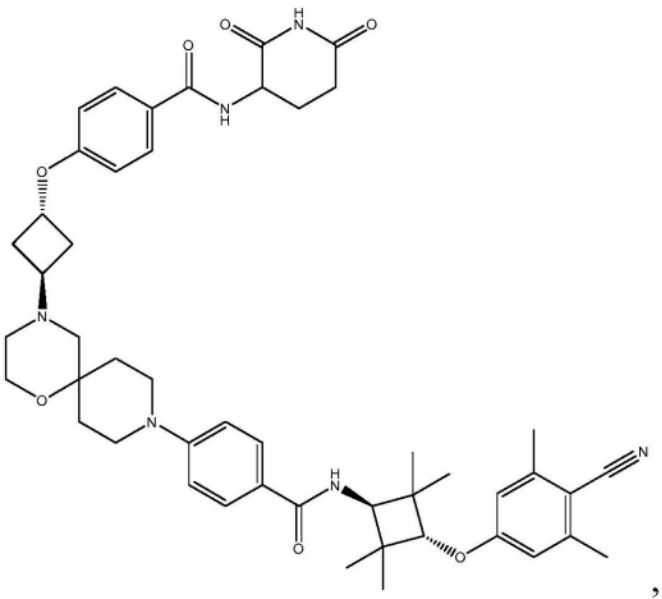
[1583]



,

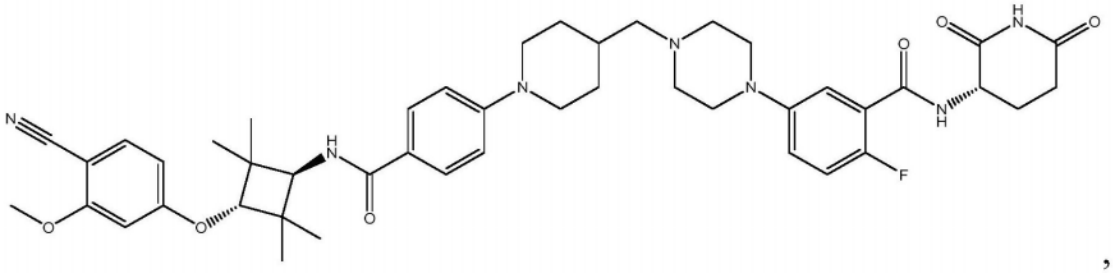


,

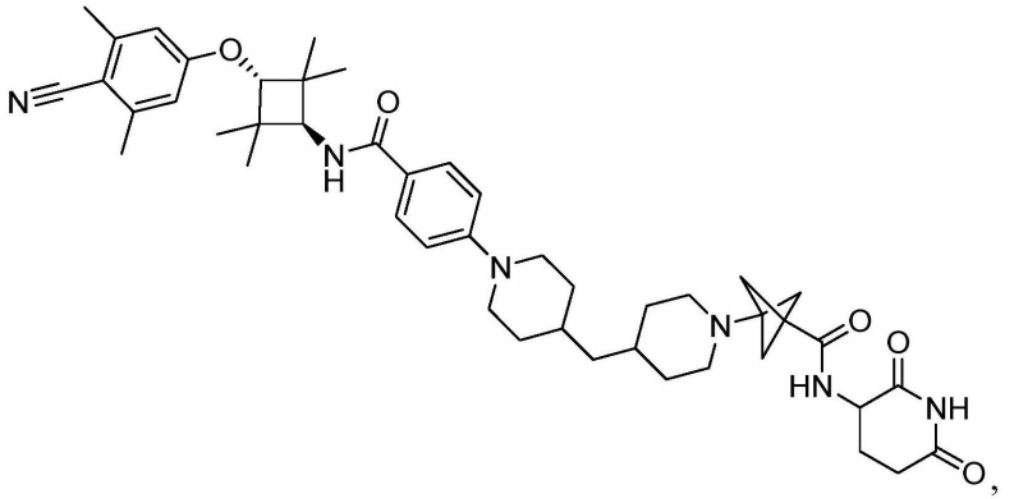


,

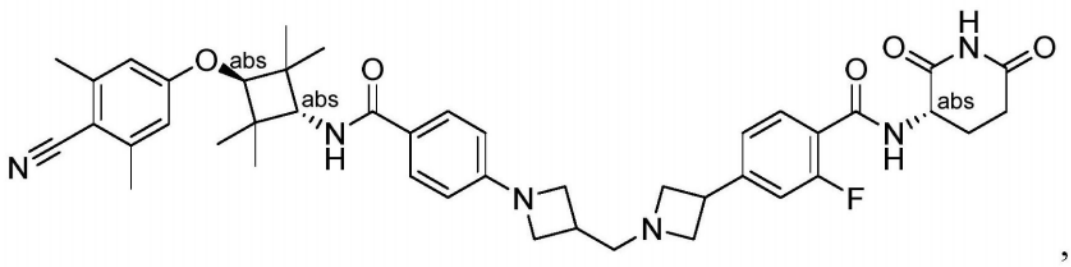
[1584]



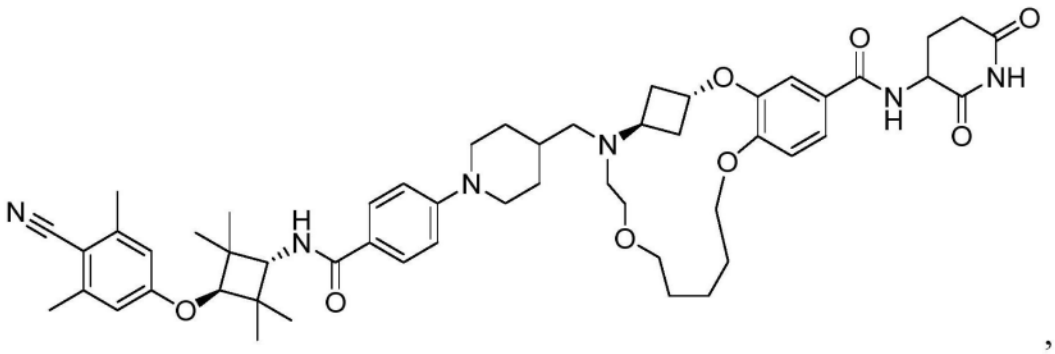
,



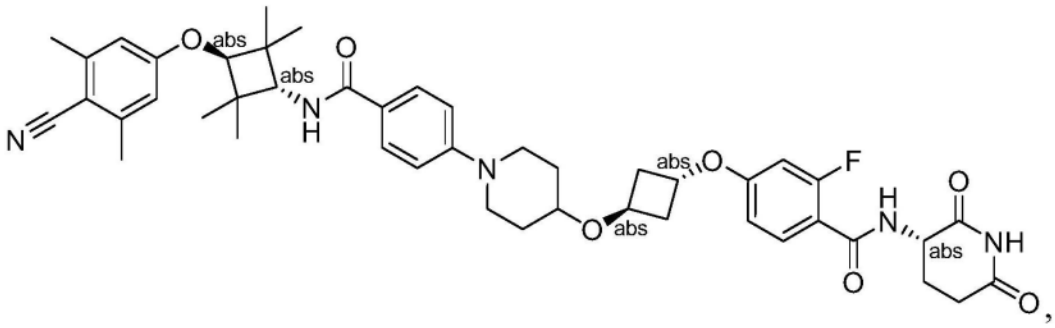
,



,

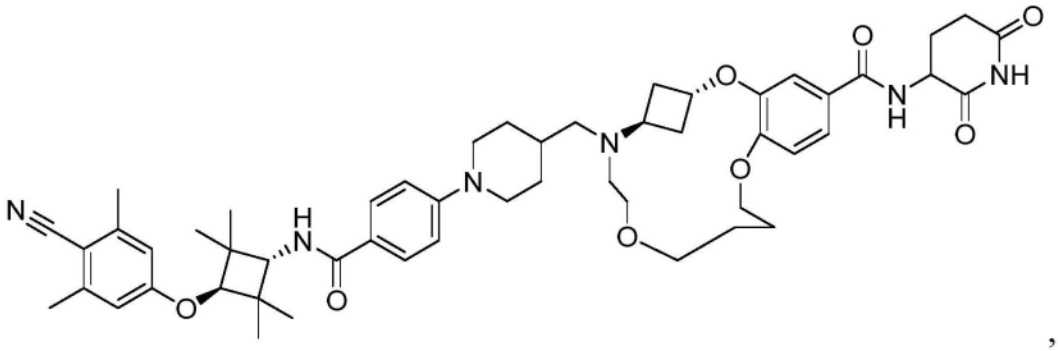


,

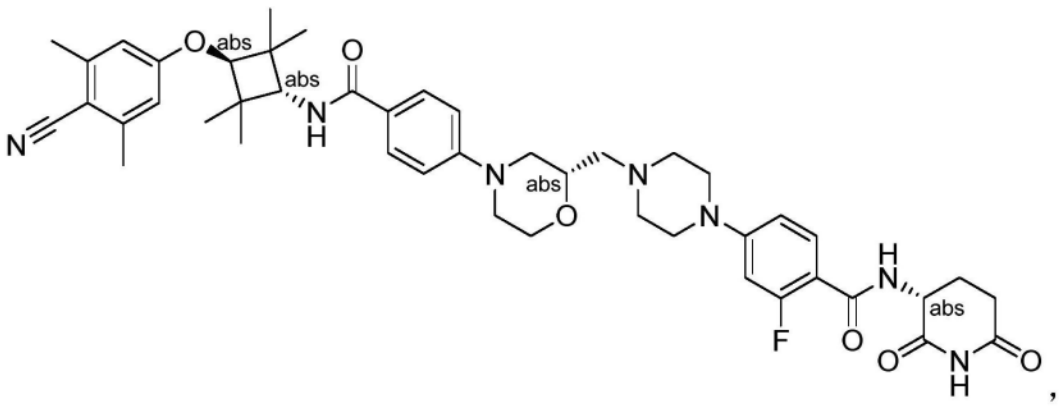


,

[1585]

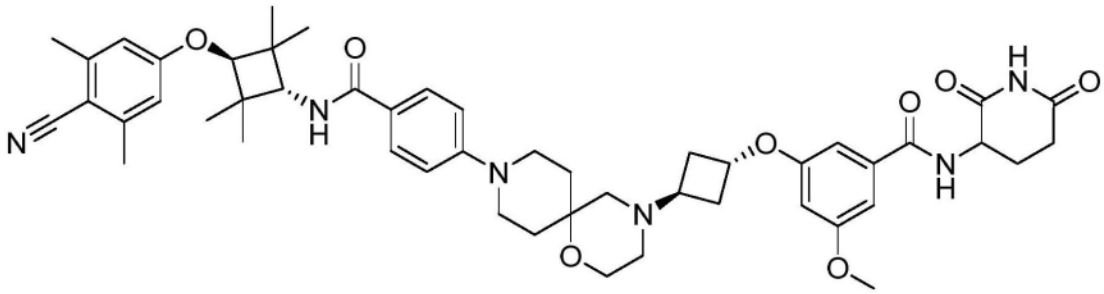


,



, 或

[1586]



,

[1587] 或前述化合物中的任一者的药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或同位

素衍生物。

[1588] 实施方案42’.一种药物组合物,所述药物组合物包含如实施方案1’-41’中任一项所述的双官能化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[1589] 实施方案43’.如实施方案42’所述的药物组合物,其中所述组合物被配制为片剂,并且包含下列中的一者或多者:乳化剂;表面活性剂;粘合剂;崩解剂;助流剂;和润滑剂。

[1590] 实施方案44’.如实施方案42’或43’所述的药物组合物,其中所述组合物还包含有效量的至少一种另外的抗癌剂。

[1591] 实施方案45’.如实施方案44’所述的药物组合物,其中所述另外的抗癌剂是雌莫司汀、多西他赛、酮康唑、戈舍瑞林、组氨瑞林、曲普瑞林、布舍瑞林、环丙孕酮、氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、帕米膦酸盐或唑来膦酸盐。

[1592] 实施方案46’.一种治疗受试者的前列腺癌的方法,所述方法包括将治疗有效量的如实施方案1’-41’中任一项所述的双官能化合物或治疗有效量的如实施方案42’-45’中任一项所述的药物组合物施用于有需要的受试者。

[1593] 实施方案47’.如实施方案46’所述的方法,其中将所述治疗有效量的所述双官能化合物口服施用于所述受试者。

[1594] 实施方案48’.如实施方案46’或47’所述的方法,其中将所述治疗有效量的所述双官能化合物一天一次、一天两次、一天三次或一天四次施用于所述受试者。

[1595] 实施方案49’.如实施方案46’-48’中任一项所述的方法,其中将所述治疗有效量的所述双官能化合物一天一次施用于所述受试者。

[1596] 实施方案50’.如实施方案46’-49’中任一项所述的方法,其中将所述治疗有效量的所述双官能化合物一次性施用,或者以两个、三个或四个分剂量施用于所述受试者。

[1597] 实施方案51’.如实施方案46’-50’中任一项所述的方法,其中所述双官能化合物的所述治疗有效量为约1mg至约1000mg。

[1598] 实施方案52’.如实施方案46’-51’中任一项所述的方法,其中所述双官能化合物的所述治疗有效量为约5mg至约750mg。

[1599] 实施方案53’.如实施方案46’-52’中任一项所述的方法,其中所述双官能化合物的所述治疗有效量为约10mg至约500mg。

[1600] 实施方案54’.如实施方案46’-53’中任一项所述的方法,其中所述双官能化合物的所述治疗有效量为约20mg至约250mg。

[1601] 实施方案55’.如实施方案46’-54’中任一项所述的方法,其中所述受试者在施用时处于进食状态。

[1602] 实施方案56’.如实施方案46’-55’中任一项所述的方法,其中所述受试者在施用时处于禁食状态。

[1603] 实施方案57’.如实施方案46’-56’中任一项所述的方法,还包括将有效量的至少一种另外的抗癌剂施用于所述有需要的受试者。

[1604] 实施方案58’.如实施方案57’所述的方法,其中所述抗癌剂是阿比特龙、雌莫司汀、多西他赛、酮康唑、戈舍瑞林、组氨瑞林、曲普瑞林、布舍瑞林、环丙孕酮、氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、帕米膦酸盐或唑来膦酸盐。

[1605] 实施方案59’.如实施方案46’-58’中任一项所述的方法,其中患有前列腺癌的所

述受试者包含至少一个体细胞AR肿瘤突变。

[1606] 实施方案60'.如实施方案46'-59'中任一项所述的方法,其中所述前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌。

[1607] 实施方案61'.如实施方案46'-60'中任一项所述的方法,其中所述前列腺癌是转移性前列腺癌。

[1608] 实施方案62'.一种治疗前列腺癌受试者亚群的前列腺癌的方法,所述方法包括:

[1609] 根据受试者的体细胞AR肿瘤生物标志物状态选择前列腺癌受试者进行治疗;以及

[1610] 施用治疗有效量的如实施方案1'-42'中任一项所述的双官能化合物或治疗有效量的如实施方案43'-46'中任一项所述的药物组合物。

[1611] 实施方案63'.如实施方案62'所述的方法,其中所述受试者的体细胞AR肿瘤生物标志物状态包括至少一个体细胞AR肿瘤突变。

[1612] 实施方案64'.如实施方案62'所述的方法,其中所述受试者的AR生物标志物状态通过ctDNA分析、荧光原位杂交、免疫组织化学、PCR分析或测序来确定。

[1613] 实施方案65'.如实施方案62'所述的方法,其中所述受试者的所述AR生物标志物状态在来源于所述受试者的血液样品中确定。

[1614] 实施方案66'.如实施方案62'所述的方法,其中所述受试者的所述AR生物标志物状态在来源于所述受试者的所述肿瘤的实体活检中确定。

[1615] 实施方案67'.如实施方案62'-66'中任一项所述的方法,其中所述前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌。

[1616] 实施方案68'.如实施方案62'-67'中任一项所述的方法,其中所述前列腺癌是转移性前列腺癌。

[1617] 实施方案69'.如实施方案63'-68'中任一项所述的方法,其中所述至少一个体细胞AR肿瘤突变选自由以下各项组成的组:L702H、M895V、M896V、T878A、F877L和H875Y。

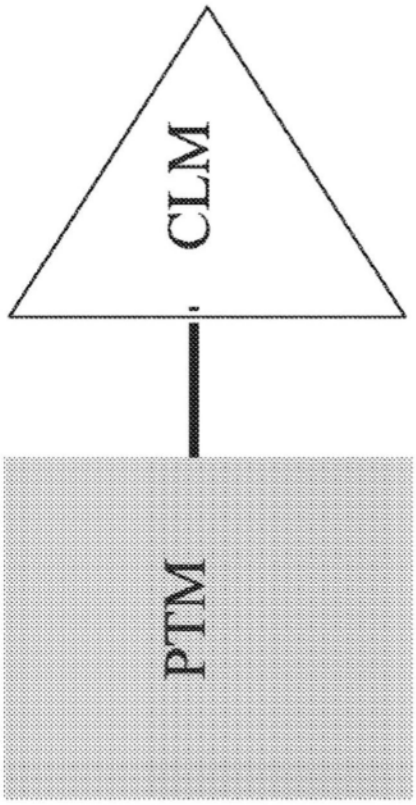


图1A

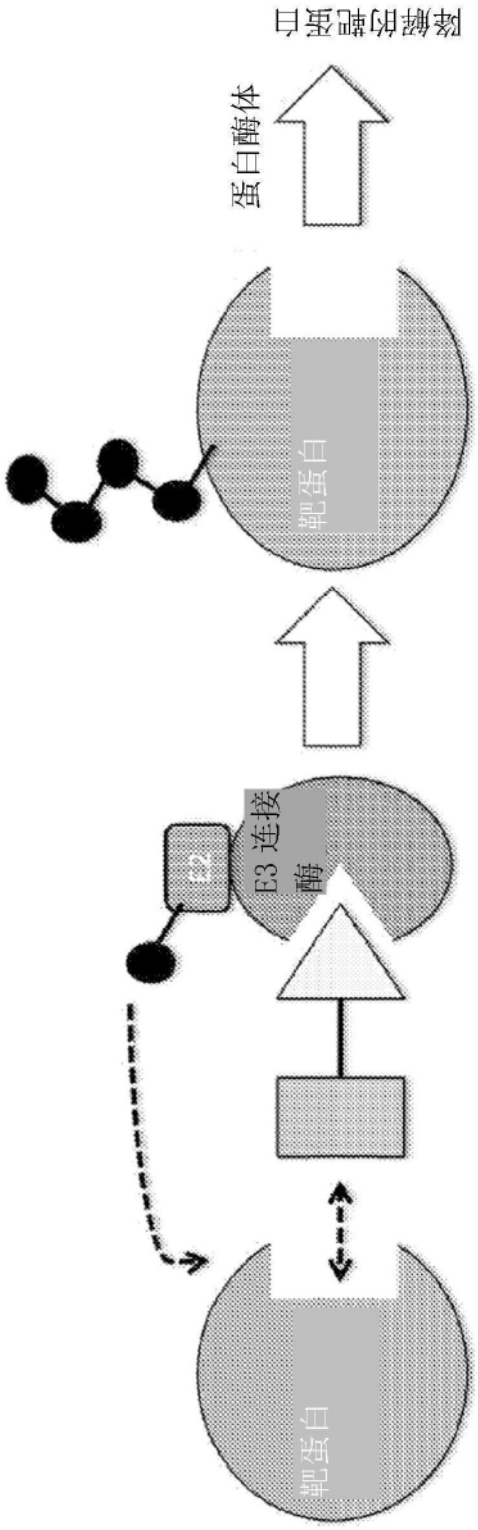


图1B

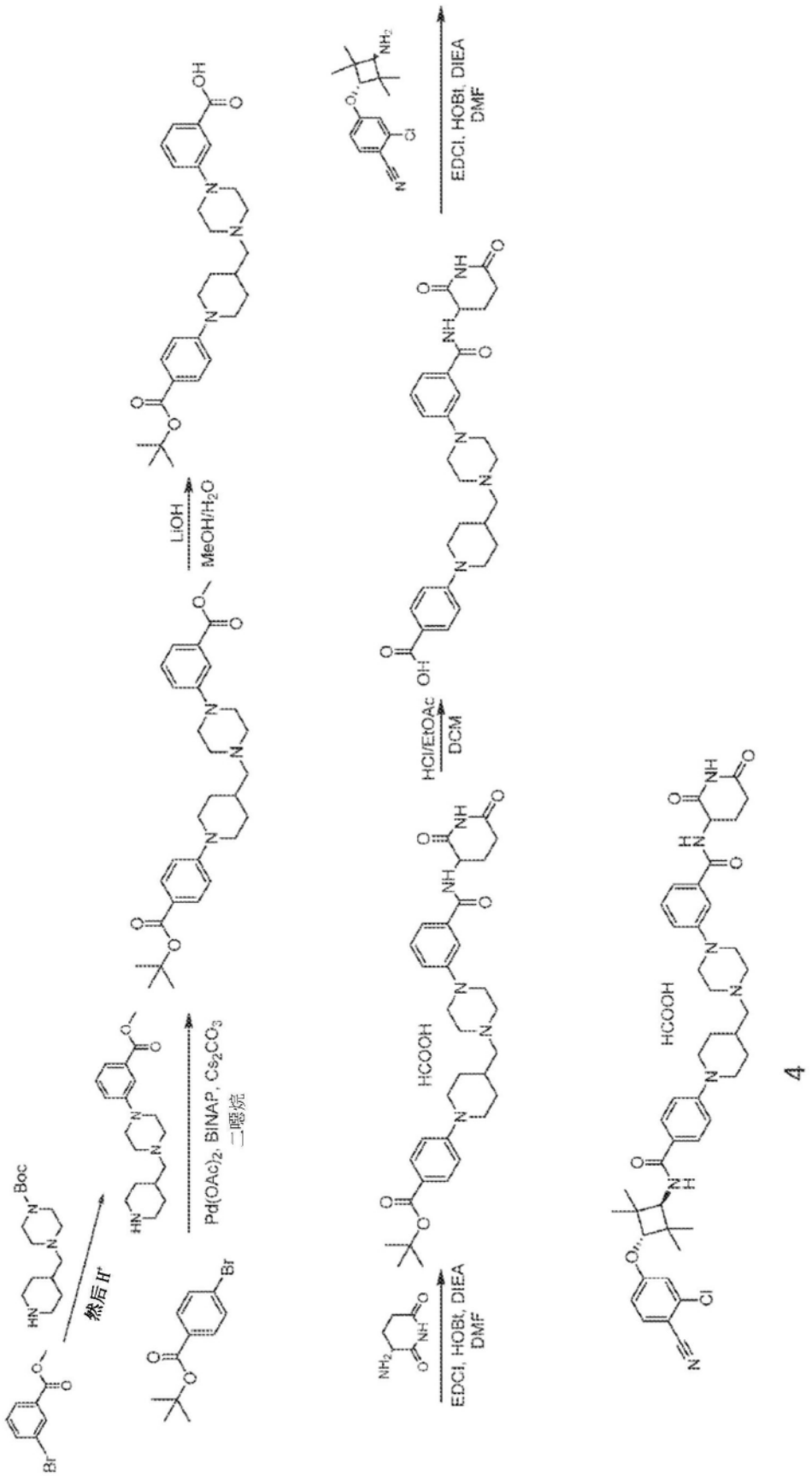

然后H+
Pd(OAc)2, BINAP, Cs2CO3
二噁烷
LiOH
MeOH/H2O
EDCI, HOBt, DIEA
DMF
HCl/EtOAc
DCM
EDCI, HOBt, DIEA
DMF
HCOOH
HCOOH
4

图2

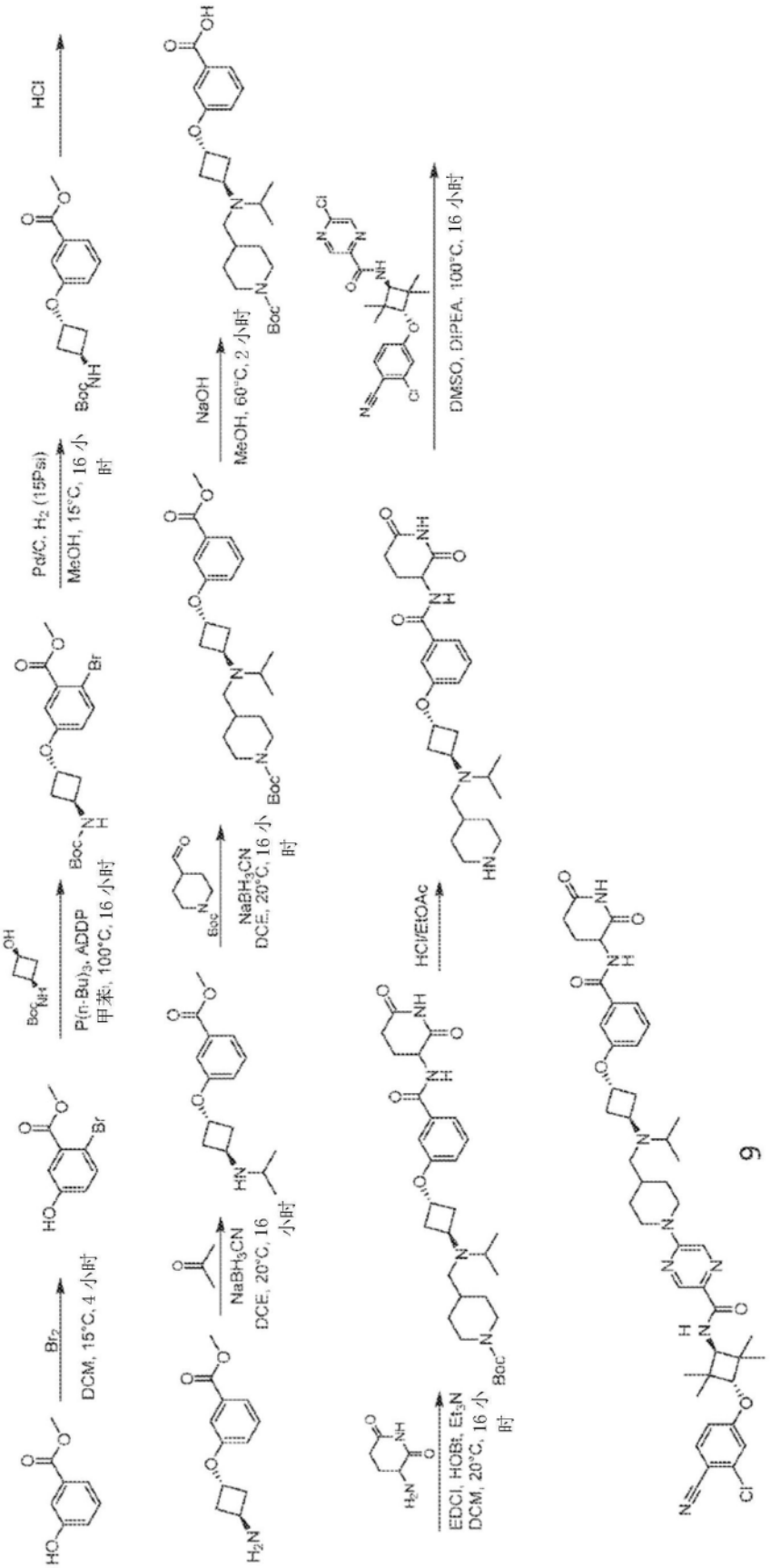

Br2
DCM, 15°C, 4 小时
P(n-Bu)3, ADDP
甲苯, 100°C, 16 小时
Pd/C, H2 (15Psi)
MeOH, 15°C, 16 小时
HCl
NaBH3CN
DCE, 20°C, 16 小时
NaOH
MeOH, 60°C, 2 小时
DMSO, DIPEA, 100°C, 16 小时
HCl/EtOAc
EDCI, HOBt, Et3N
DCM, 20°C, 16 小时
9

图3

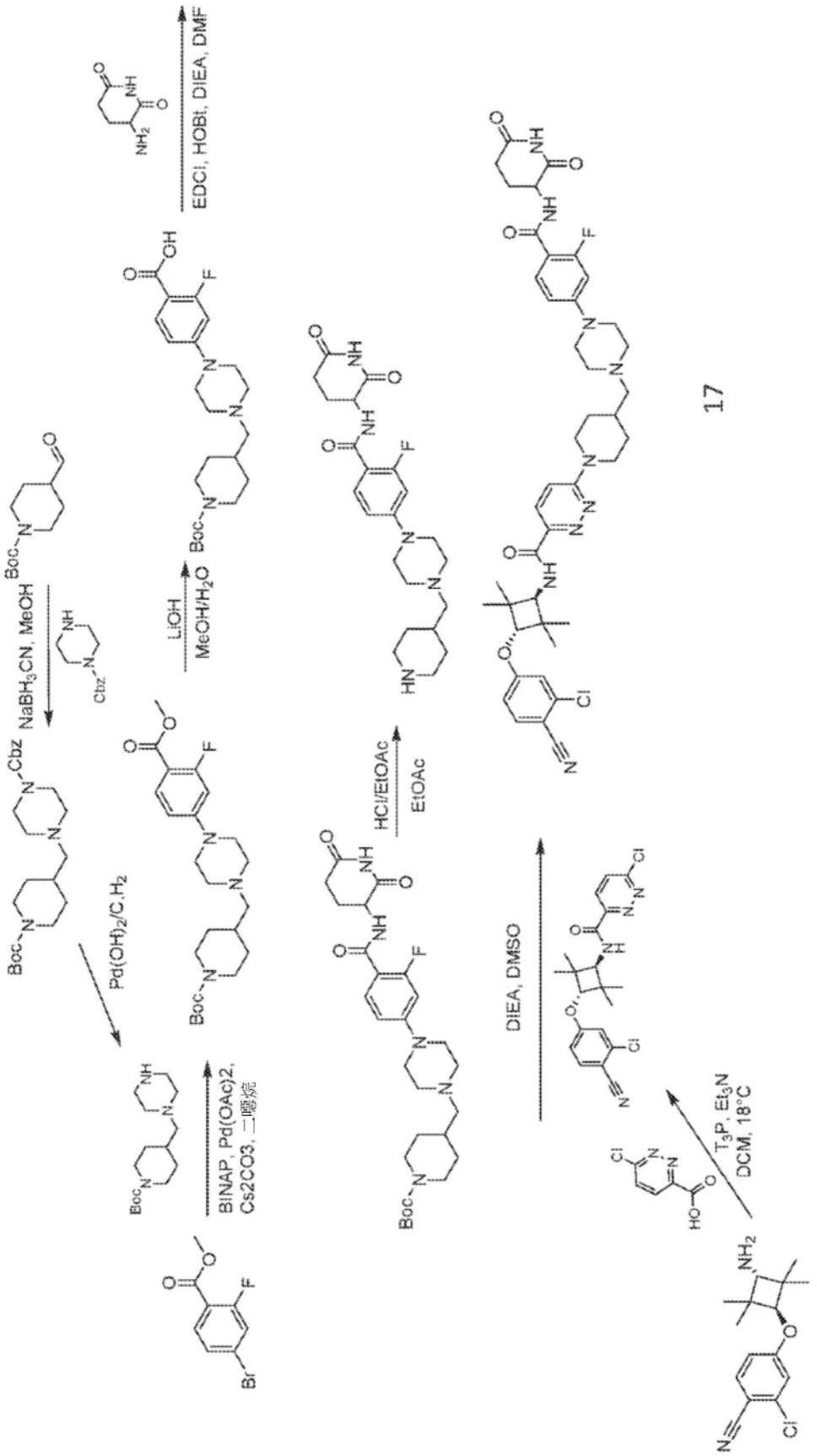

EDCI, HOBt, DIEA, DMF
LiOH
MeOH/H2O
NaBH3CN, MeOH
Pd(OH)2/C, H2
BINAP, Pd(OAc)2,
Cs2CO3, 二噁烷
HCl/EtOAc
EtOAc
DIEA, DMSO
T3P, Et3N
DCM, 18°C
17

图4