



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112771038 B

(45) 授权公告日 2024.09.24

(21) 申请号 201980041999.5

(22) 申请日 2019.04.26

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112771038 A

(43) 申请公布日 2021.05.07

(30) 优先权数据
201841015818 2018.04.26 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.22

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2019/053443 2019.04.26

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/207538 EN 2019.10.31

(73) 专利权人 奥里吉恩发现科技有限公司
地址 印度班加罗尔

(72) 发明人 S·萨玛 S·萨马达 S·慕克吉
C·阿比尼尼

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有
限公司 44205
专利代理师 黄琳娟

(51) Int.Cl.
C07D 413/00 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 107531668 A, 2018.01.02
WO 2016138114 A1, 2016.09.01

审查员 付宇

权利要求书38页 说明书175页

(54) 发明名称

作为SMARCA2/4降解剂的哒嗪衍生物

(57) 摘要

本发明提供式(I)的哒嗪衍生物,



在治疗上可用作SMARCA2/4降解剂。这些化合物在治疗和/或预防哺乳动物中依赖于SMARCA2/4的疾病或病症中是有用的。本发明还提供所述化合物和包含至少一种式(I)的哒嗪衍生物或其药学上可接受的盐或立体异构体的药物组合物的制备。

1. 一种式(I)的化合物,



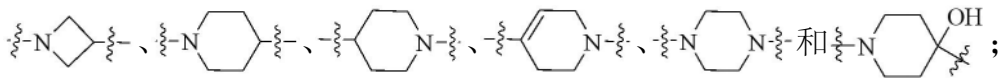
或其药学上可接受的盐或其立体异构体;

其中,

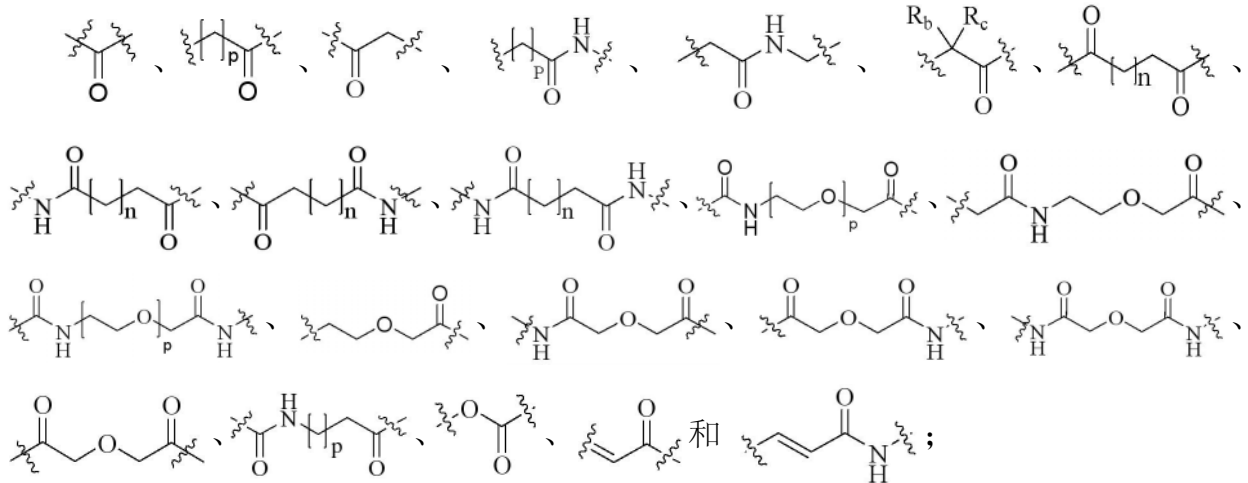
R_1 是氢、卤代、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-COOR_a$ 、 $-CON(R_a)_2$ 或苯基;其中,所述苯基任选地经一个或多个独立地选自以下的基团取代:羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代、 C_{1-6} 烷基、氨基、 $-O-Na$ 、 $-COOR_a$ 和 $OCOR_a$;其中 R_a 在每次出现时选自氢和 C_{1-6} 烷基;

R_2 是 $-NR_3R_4$ 或 $-OR_3$;其中, R_3 和 R_4 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基;

环A选自由以下项组成的组:



L是接头,选自由以下项组成的组:



其中,

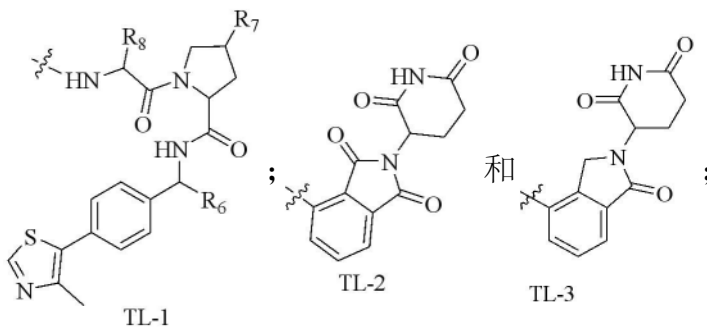
所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体(TL)连接;

R_b 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R_c 是 C_{1-6} 烷基;

“n”是0至10并且“p”是1至5;

靶向配体(TL)选自由以下项组成的组:



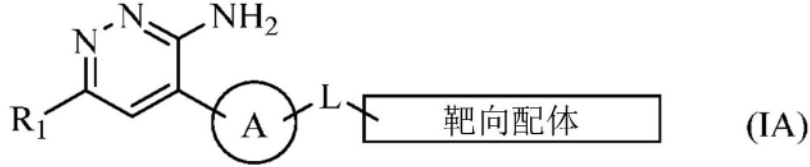
其中,

R_6 选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基;

R_7 选自 $-O-R_5$ 和卤代;其中 R_5 选自氢、 C_{1-6} 烷基、乙酰基和Na;并且

R_8 选自氢和 C_{1-6} 烷基。

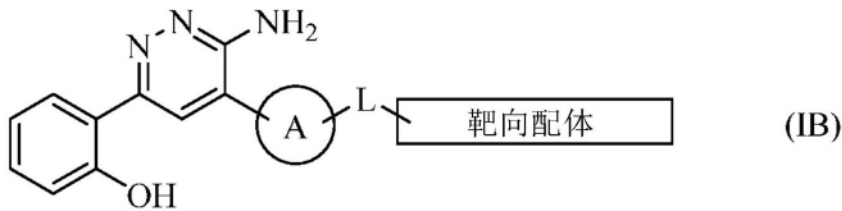
2. 根据权利要求1所述的化合物,具有式(IA)的化合物:



或其药学上可接受的盐或其立体异构体;

其中, R_1 、环A、L和靶向配体与权利要求1中所定义的相同。

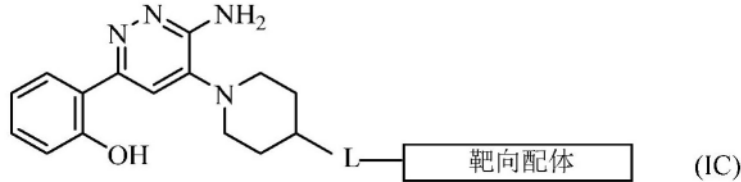
3. 根据权利要求1所述的化合物,具有式(IB)的化合物:



或其药学上可接受的盐或其立体异构体;

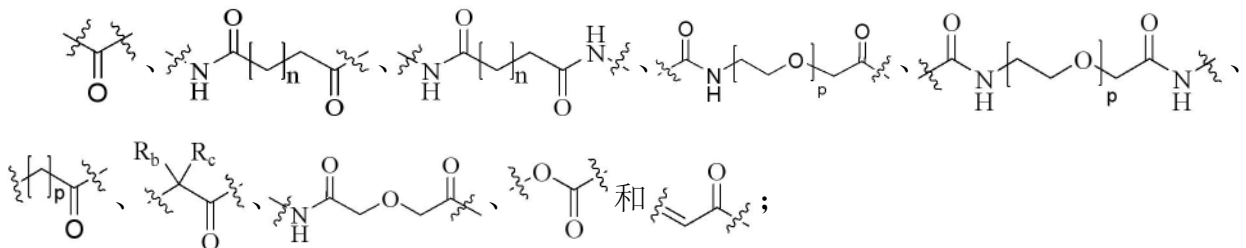
其中,环A、L和靶向配体与权利要求1中所定义的相同。

4. 根据权利要求1所述的化合物,具有式(IC)的化合物:



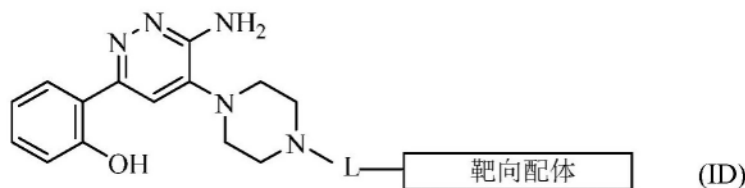
或其药学上可接受的盐或其立体异构体;

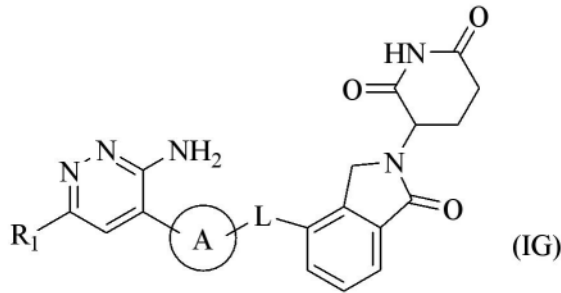
其中,L选自由以下项组成的组:



靶向配体 (TL) 与权利要求1中所定义的相同。

5. 根据权利要求1所述的化合物,具有式(ID)的化合物:





或其药学上可接受的盐或其立体异构体；

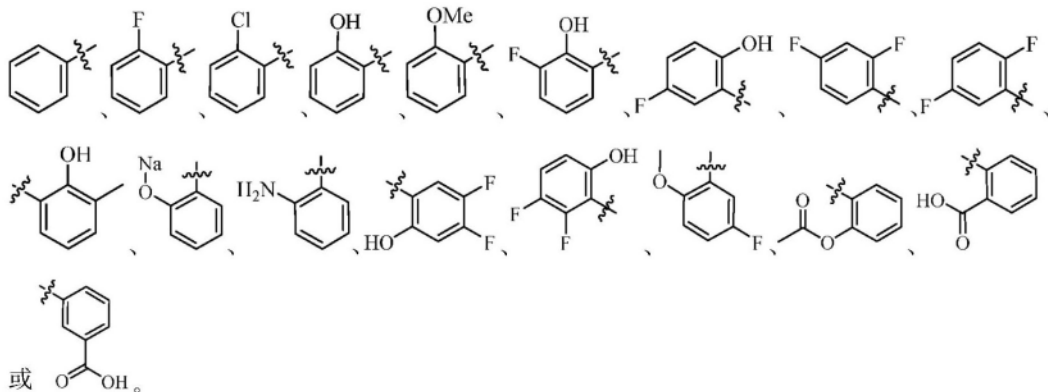
其中， R_1 、环A和L与权利要求1中所定义的相同。

9. 根据权利要求1所述的化合物，其中， R_1 是氢、卤代、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-COOR_a$ 、 $-CON(R_a)_2$ 或苯基；其中所述苯基任选地经一个或多个独立地选自羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代、 C_{1-6} 烷基、氨基、 $-O-Na$ 、 $-COOR_a$ 和 $-OCOR_a$ 的基团取代；其中 R_a 在每次出现时选自氢和 C_{1-6} 烷基。

10. 根据权利要求9所述的化合物，其中， R_1 是氢、氯、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 或 $-CONHCH_3$ 。

11. 根据权利要求9所述的化合物，其中， R_1 是任选地经一个或多个独立地选自羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代、 C_{1-6} 烷基、氨基、 $-O-Na$ 、 $-COOR_a$ 和 $-OCOR_a$ 的基团取代的苯基。

12. 根据权利要求11所述的化合物，其中，所述苯基是

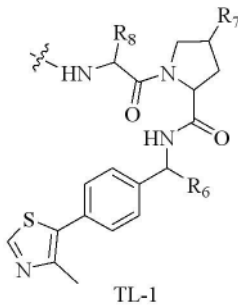


13. 根据权利要求1所述的化合物，其中， R_2 是 $-NR_3R_4$ 或 $-OR_3$ ；其中 R_3 和 R_4 是氢。

14. 根据权利要求13所述的化合物，其中， R_2 是 $-NH_2$ 。

15. 根据权利要求1所述的化合物，其中，环A是 $\text{---}N\text{---}$ 或 $\text{---}N\text{---}$ 。

16. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，其中TL由以下结构表示：



其中，

R_6 选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基；

R_7 选自 $-O-R_5$ 和卤代;其中 R_5 选自氢、 C_{1-6} 烷基、乙酰基和Na;并且

R_8 选自氢和 C_{1-6} 烷基。

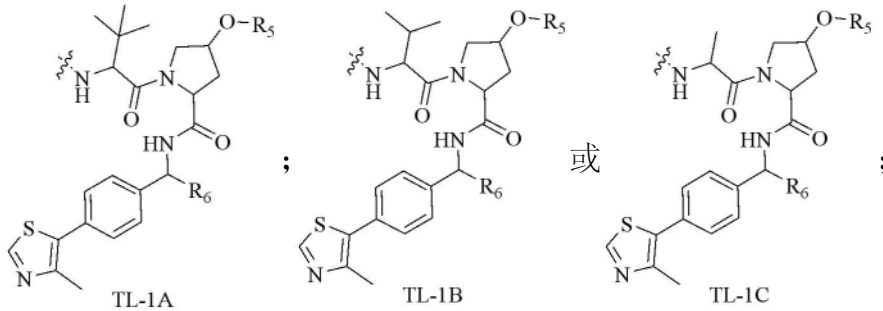
17. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中,

R_6 选自氢、甲基和 $-CF_3$;

R_7 选自羟基、 $-OCH_3$ 、 $-OCOCH_3$ 、 $-ONa$ 和氟;并且

R_8 选自氢、甲基、异丙基和叔丁基。

18. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中TL-1由以下结构表示:

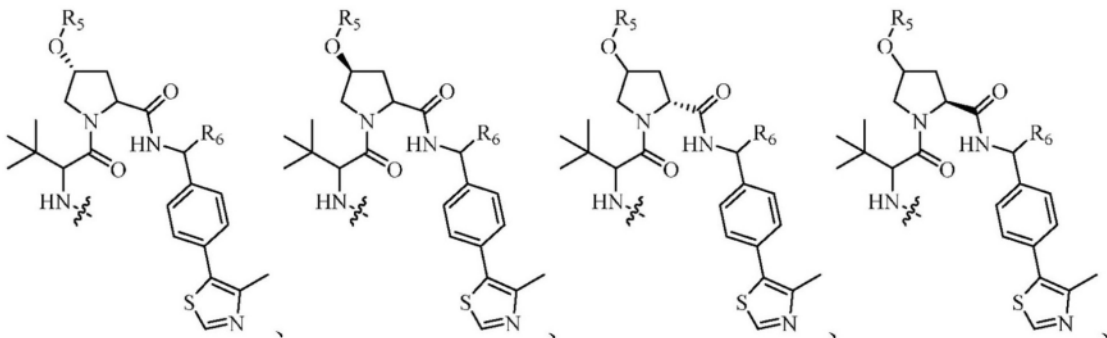


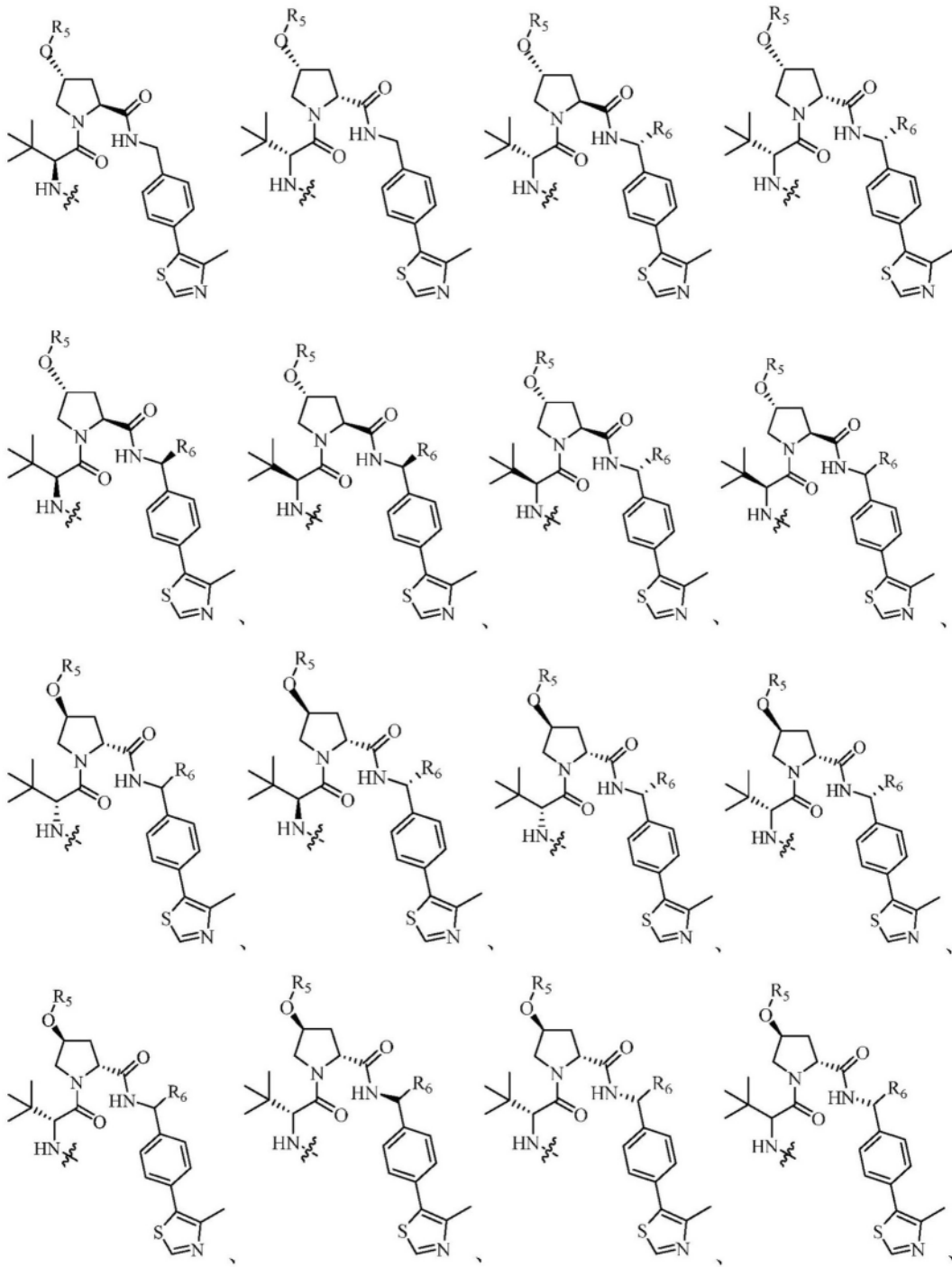
其中,

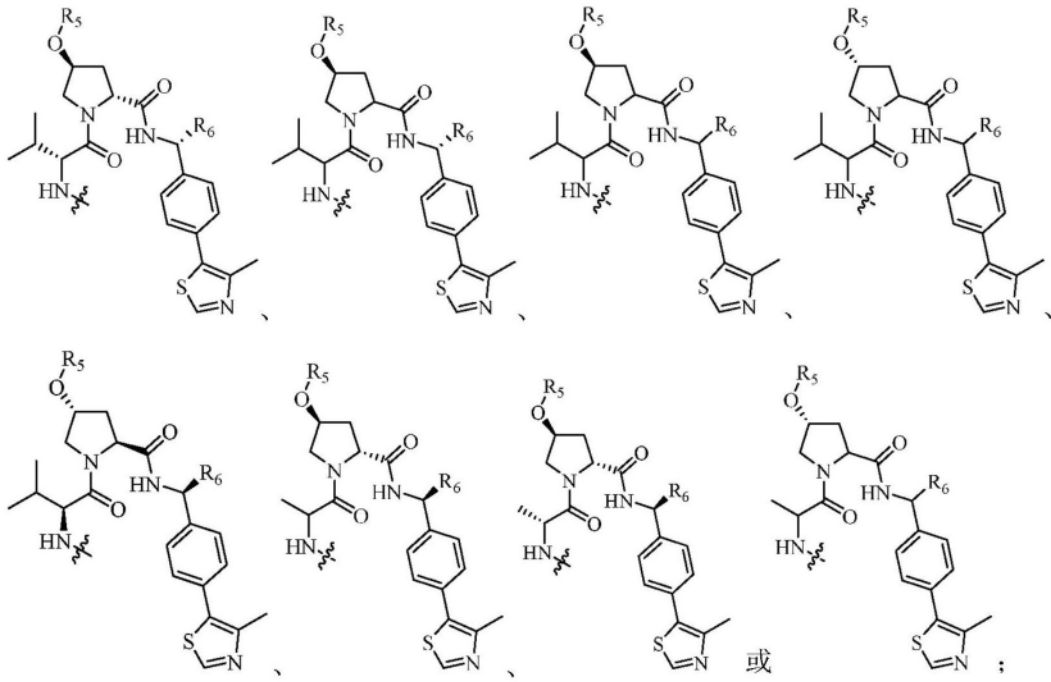
R_5 选自氢、 C_{1-6} 烷基、乙酰基和 $-Na$;并且

R_6 选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基。

19. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中TL-1由以下结构表示:





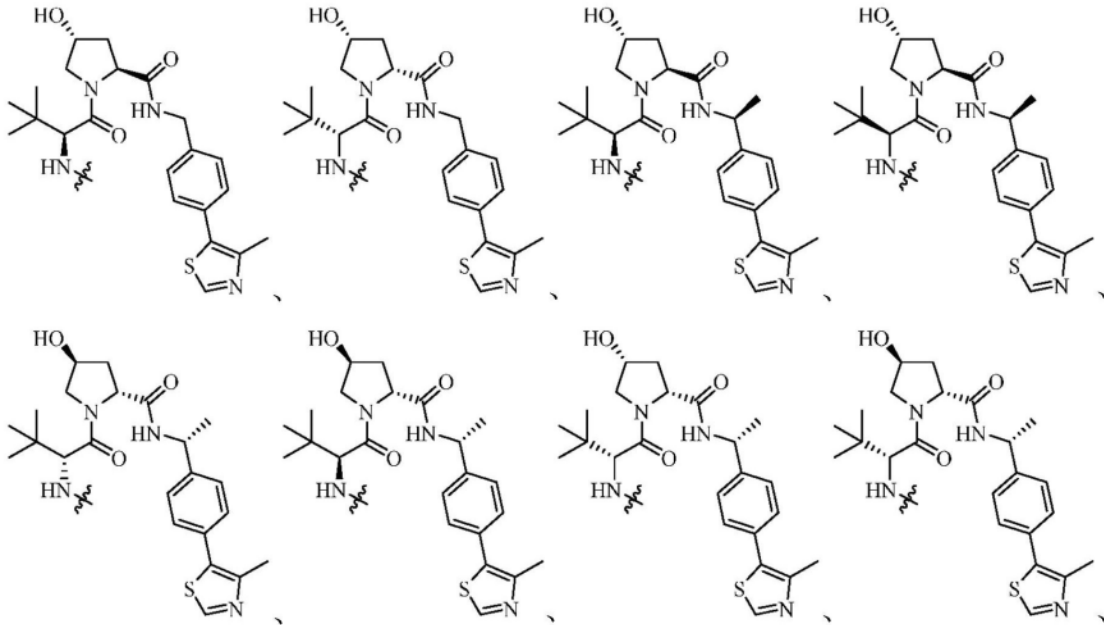


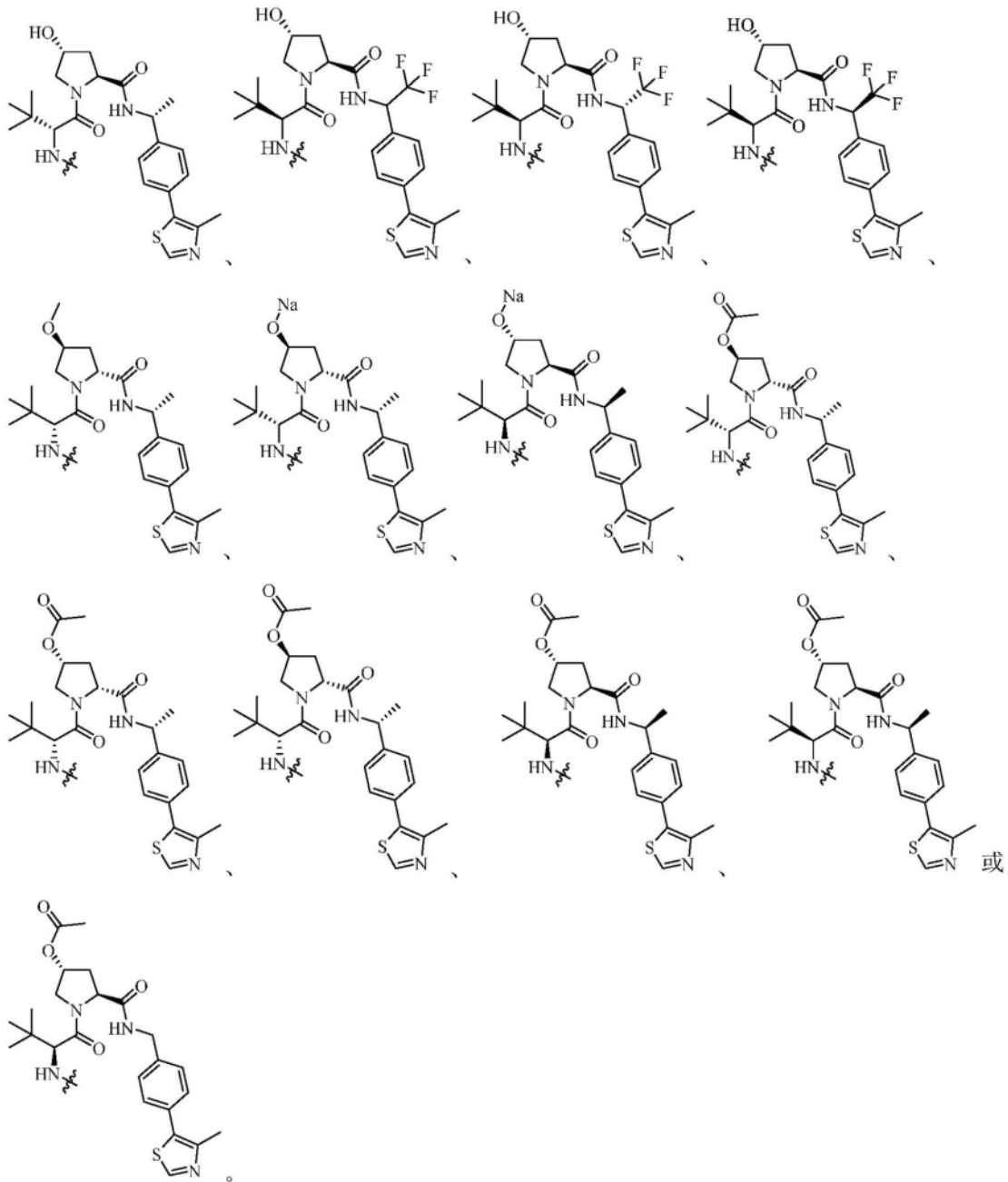
其中，

R₅选自氢、C₁₋₆烷基、乙酰基和-Na；并且

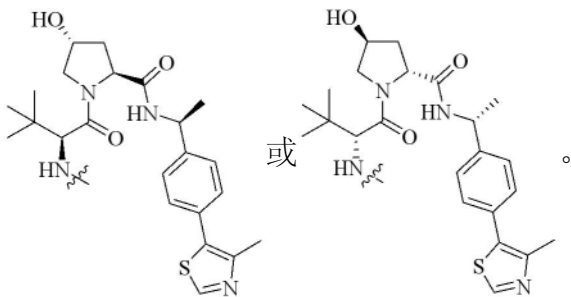
R₆选自氢、C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基。

20. 根据权利要求18所述的化合物，其中TL-1A由以下结构表示：

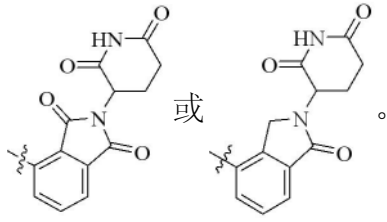




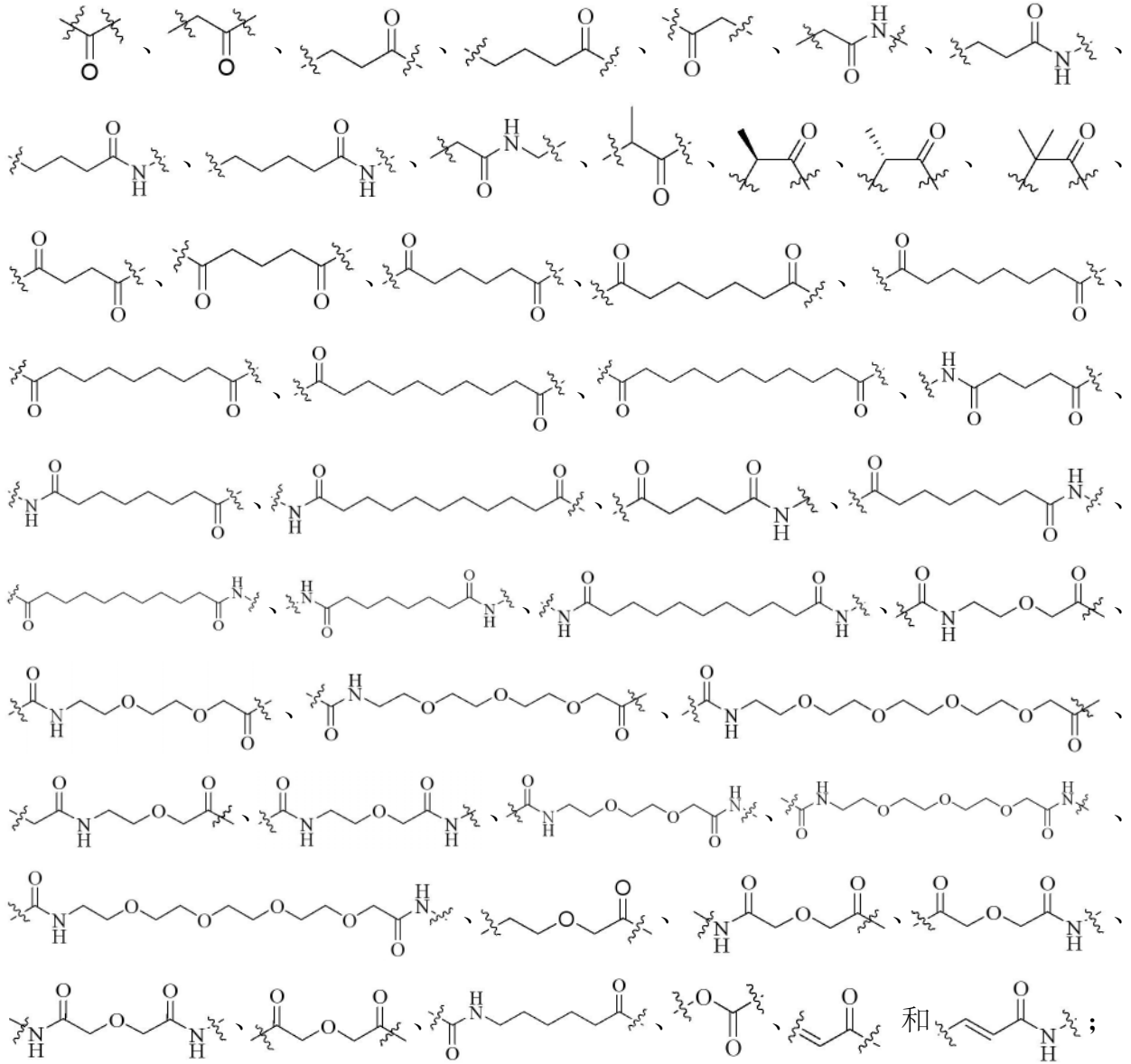
21. 根据权利要求18所述的化合物,其中,TL-1A由以下结构表示:



22. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中靶向配体(TL)是

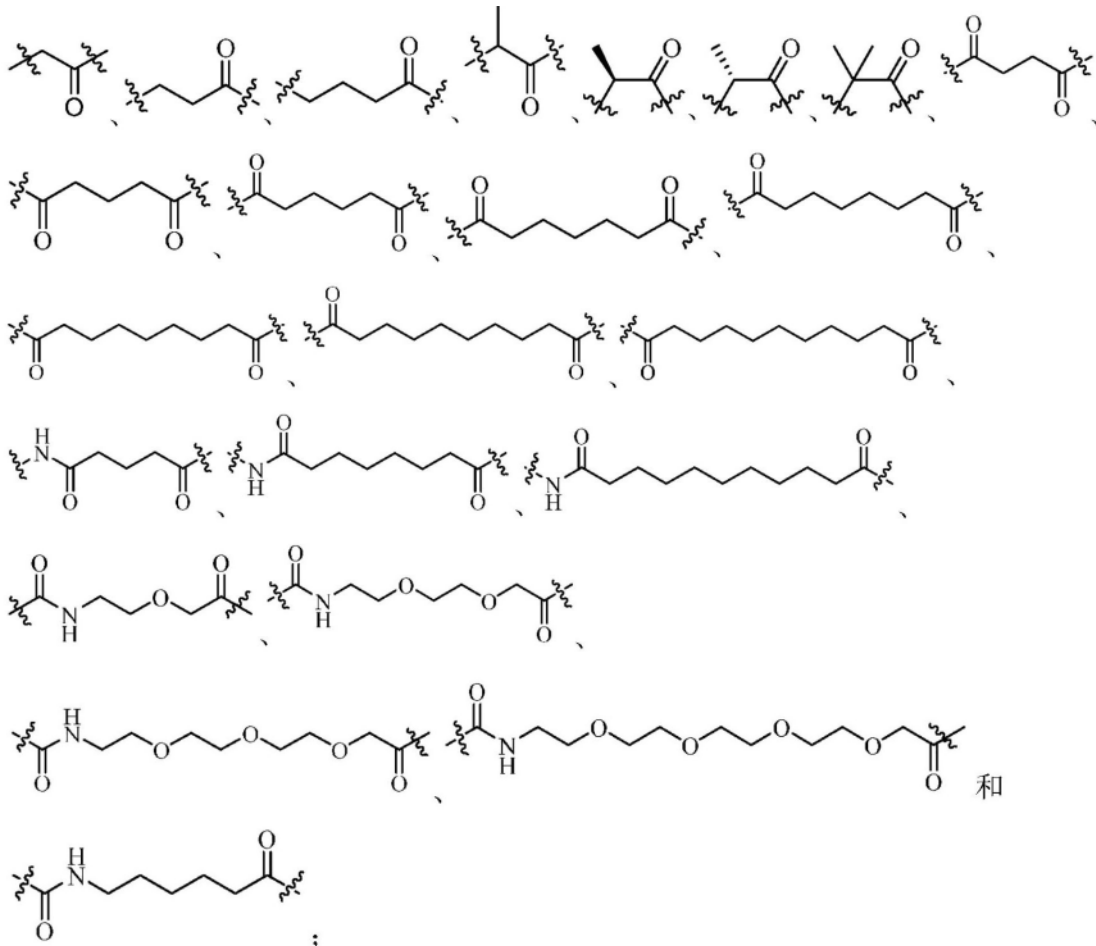


23. 根据权利要求1所述的化合物,其中接头(L)选自由以下项组成的组:



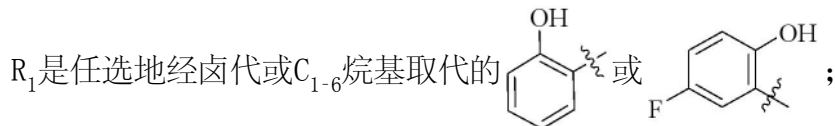
其中,所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体连接。

24. 根据权利要求23所述的化合物,其中L选自由以下项组成的组:


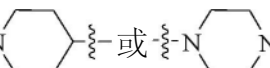


其中,所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体连接。

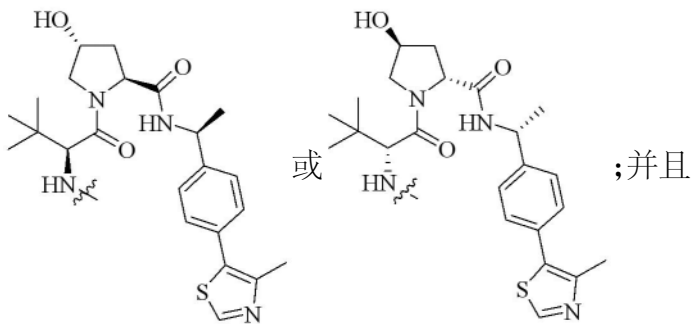
25. 根据权利要求1所述的化合物,其中,

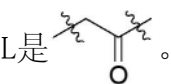


R₂是-NH₂;

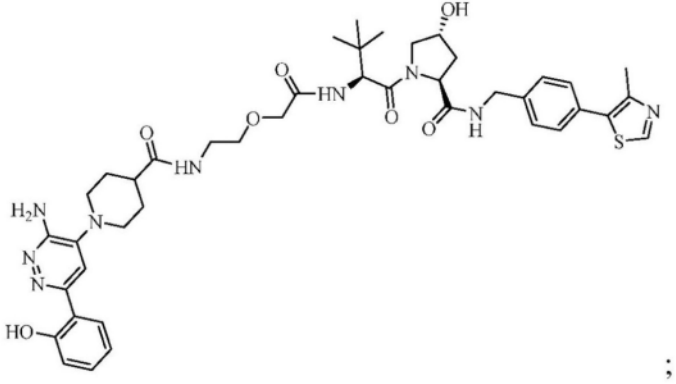
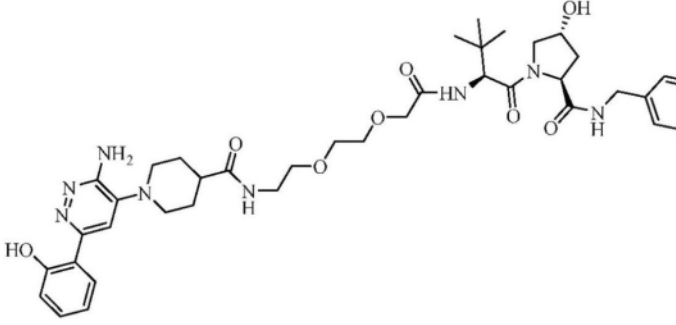
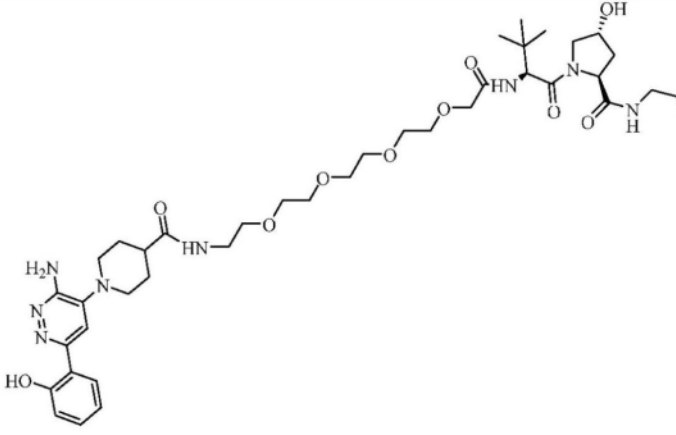
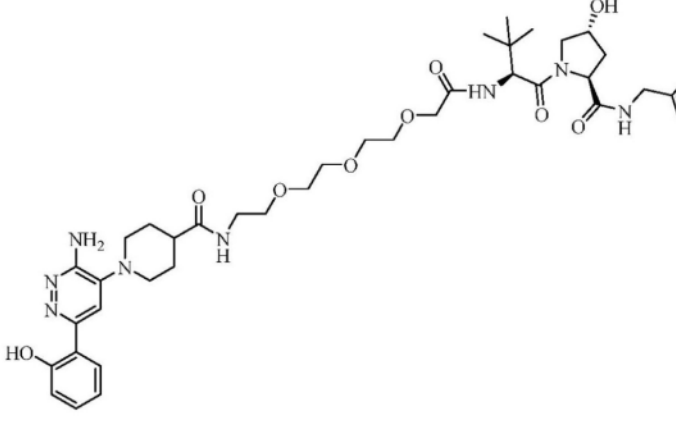
环A是  或  ;

靶向配体 (TL) 是

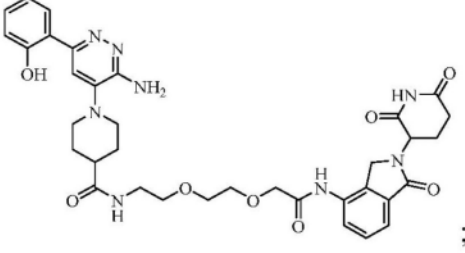
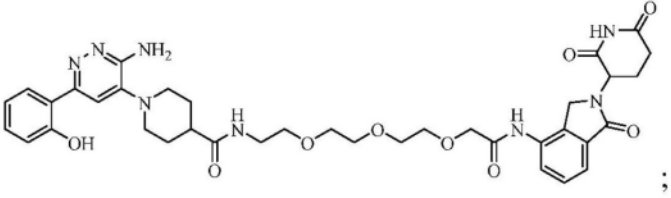
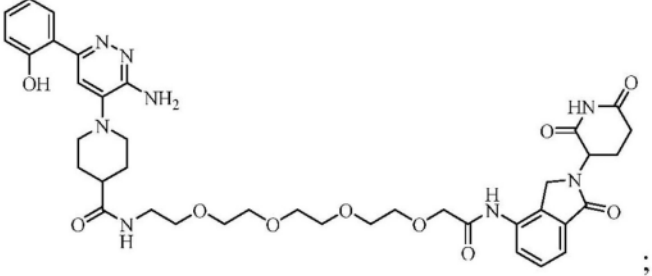
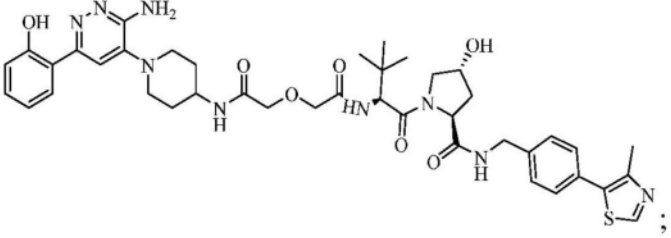
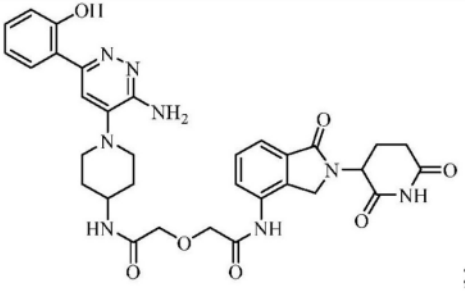
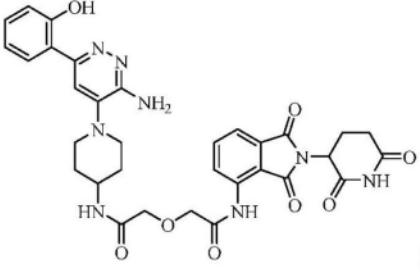


L是  。

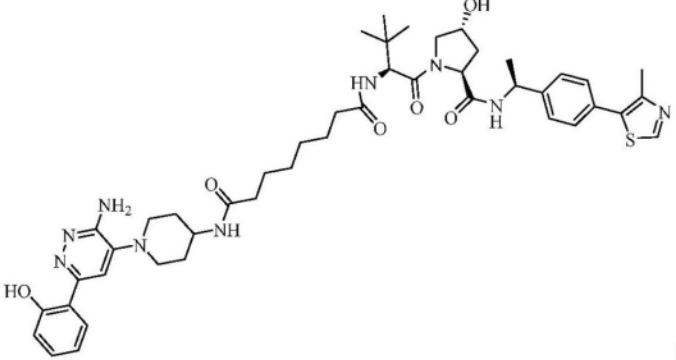
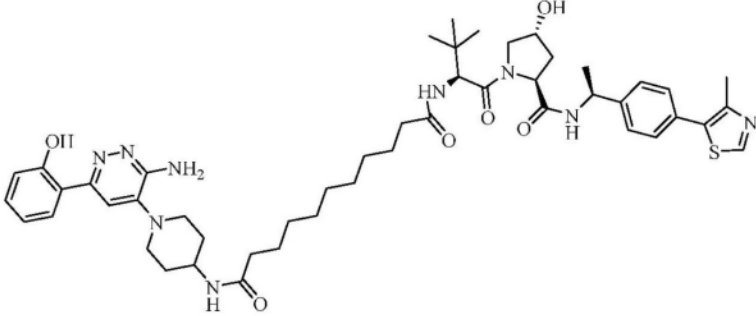
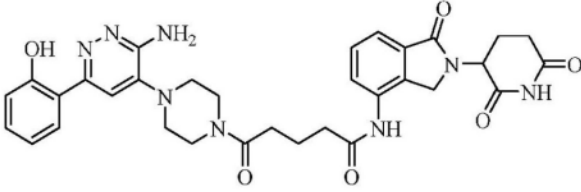
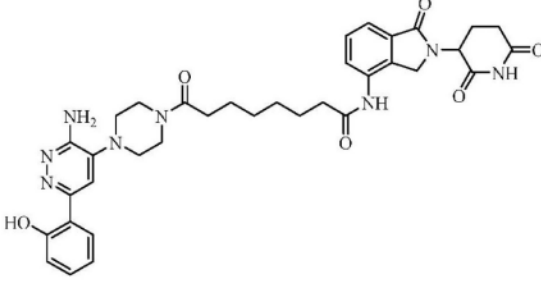
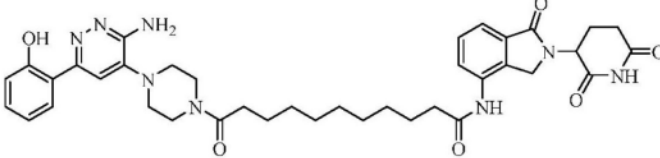
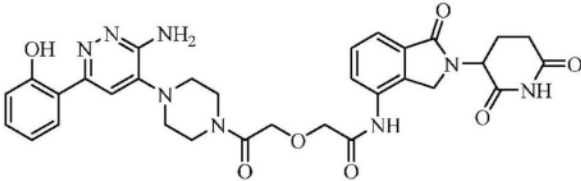
26. 根据权利要求1所述的化合物,选自:

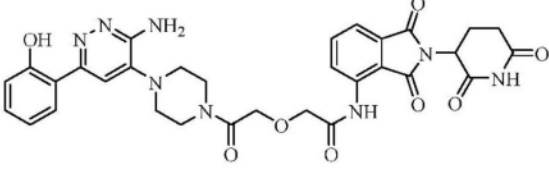
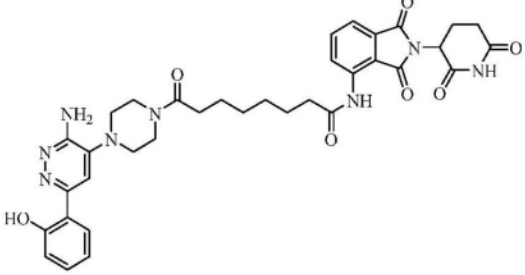
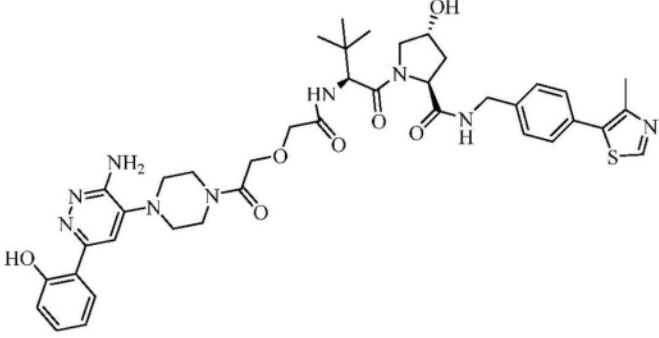
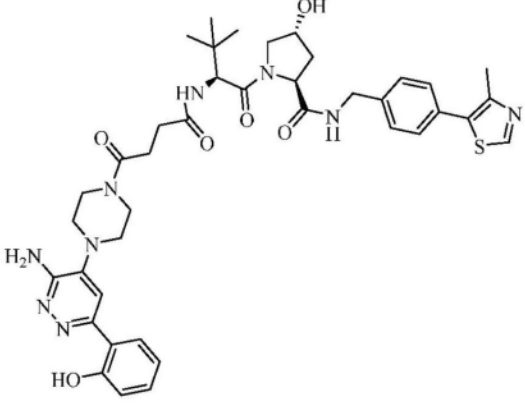
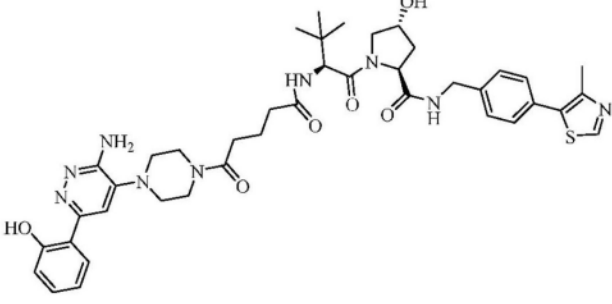
化合物编号	结构
1.	
2.	
3.	
4.	

5.	<p>;</p>
6.	<p>;</p>
7.	<p>;</p>
8.	<p>;</p>
9.	<p>;</p>
10.	<p>;</p>

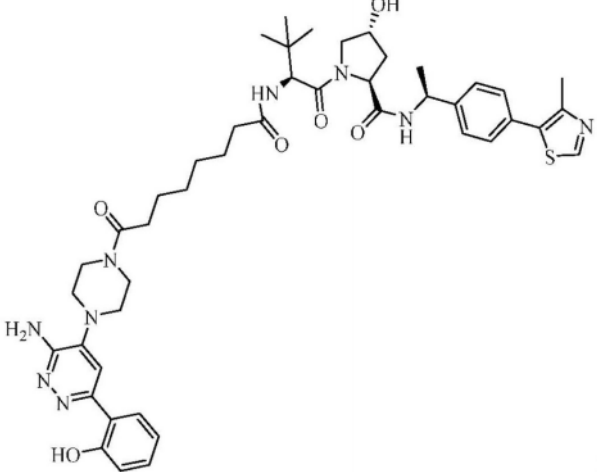
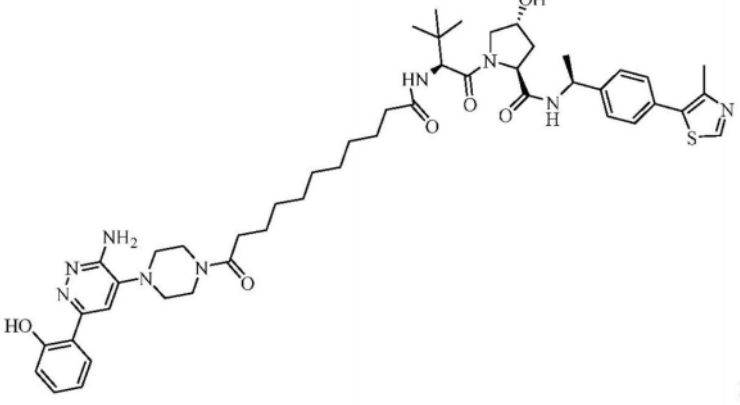
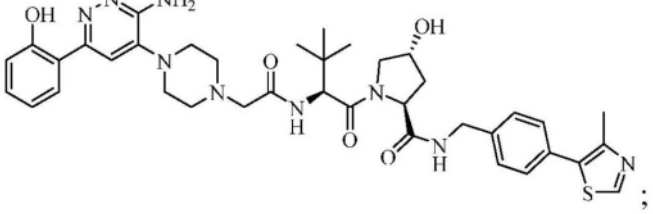
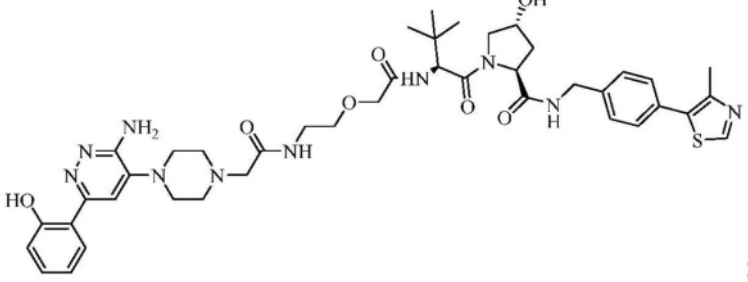
11.	
12.	
13.	
14.	
15.	
16.	

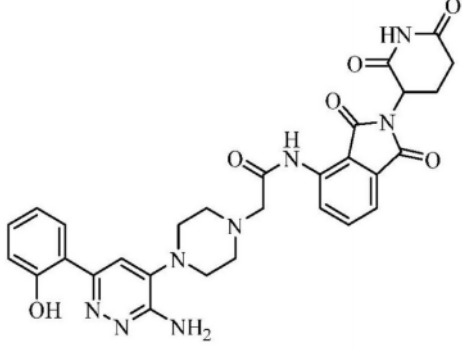
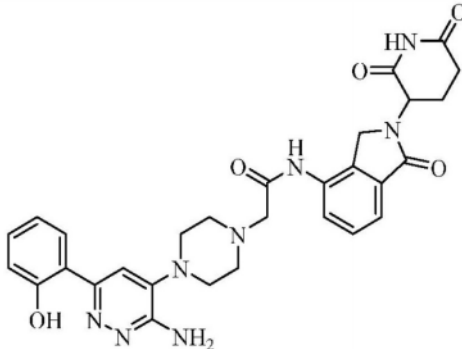
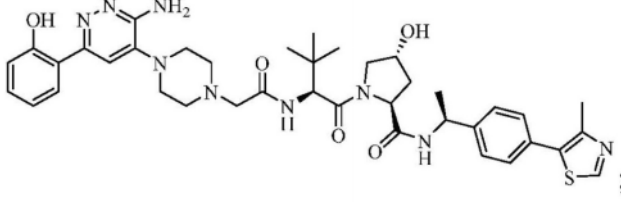
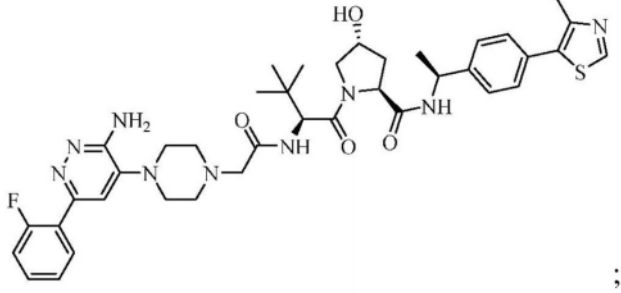
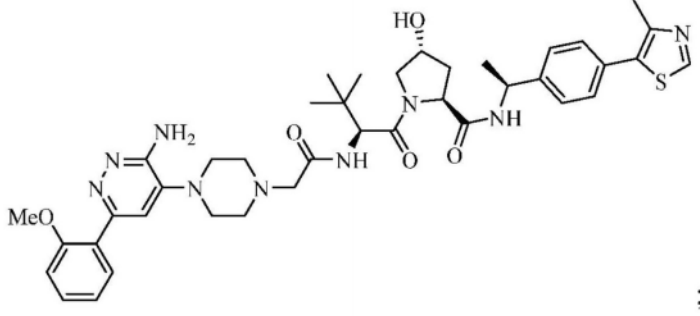
17.	 ;
18.	 ;
19.	 ;
20.	 ;
21.	 ;
22.	 ;

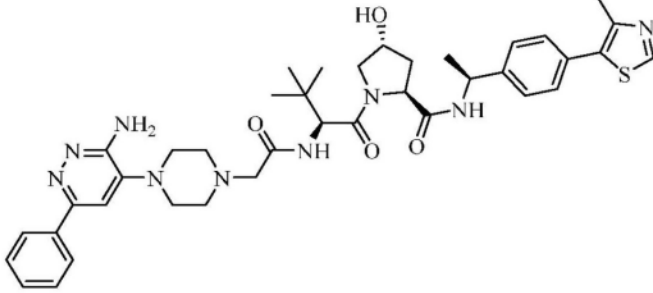
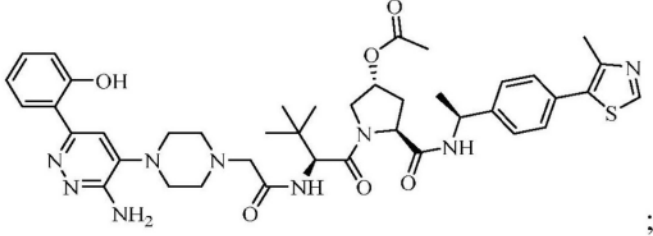
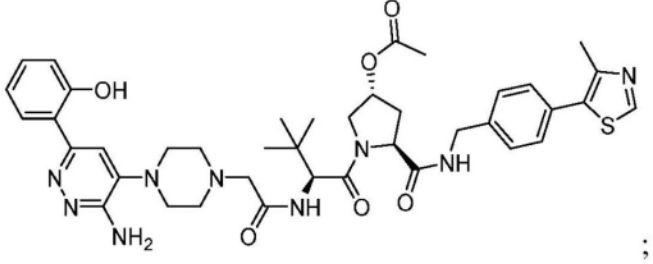
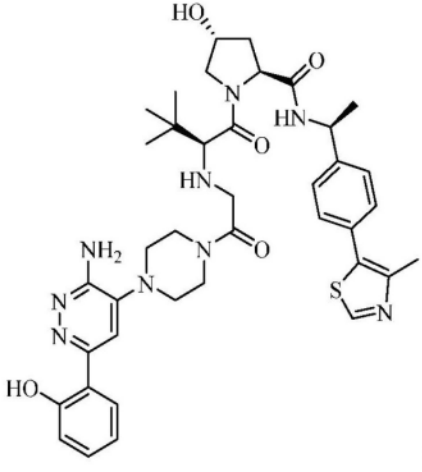
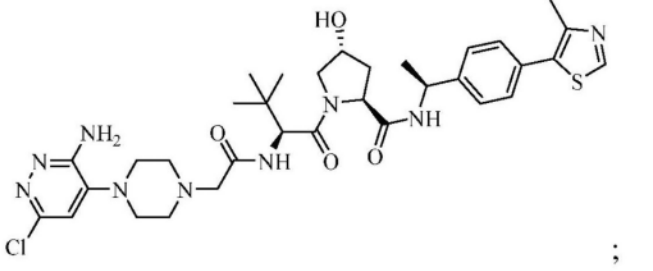
23.	 <p style="text-align: right;">;</p>
24.	 <p style="text-align: right;">;</p>
25.	 <p style="text-align: right;">;</p>
26.	 <p style="text-align: right;">;</p>
27.	 <p style="text-align: right;">;</p>
28.	 <p style="text-align: right;">;</p>

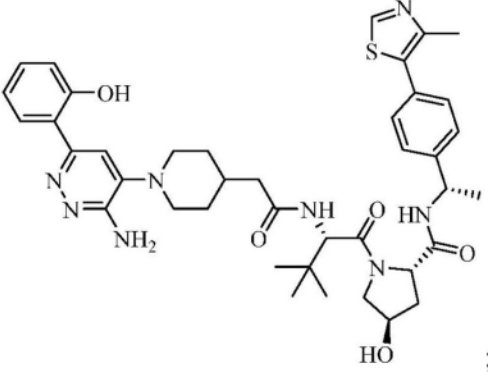
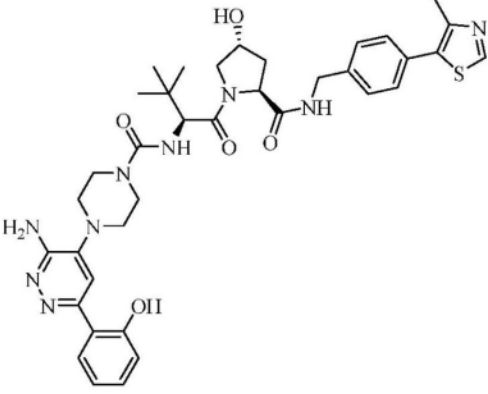
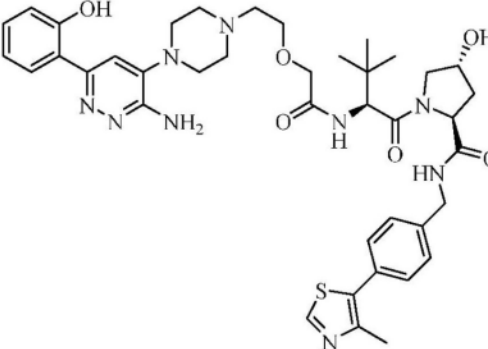
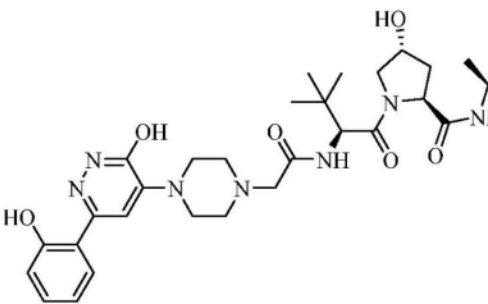
29.	 ;
30.	 ;
31.	 ;
32.	 ;
33.	 ;

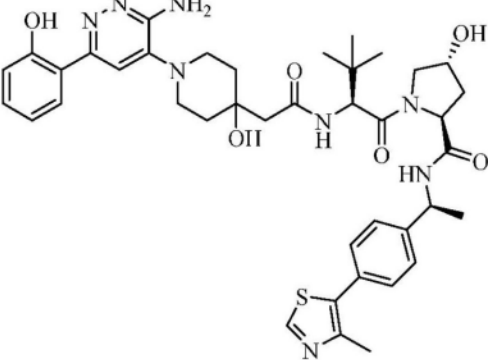
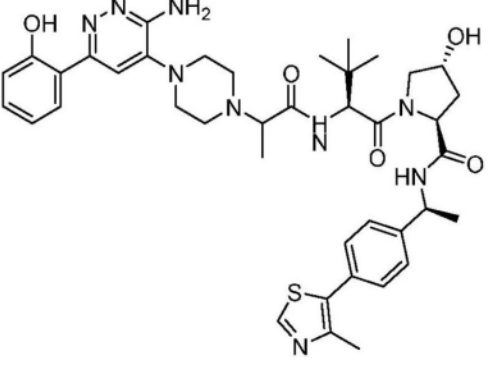
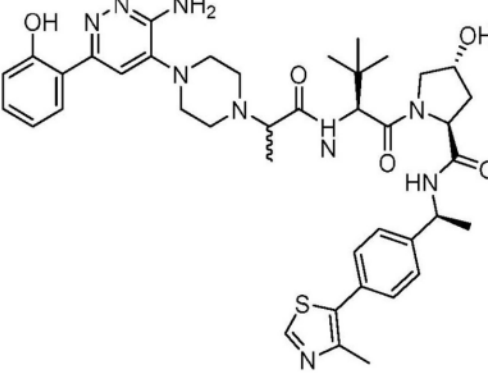
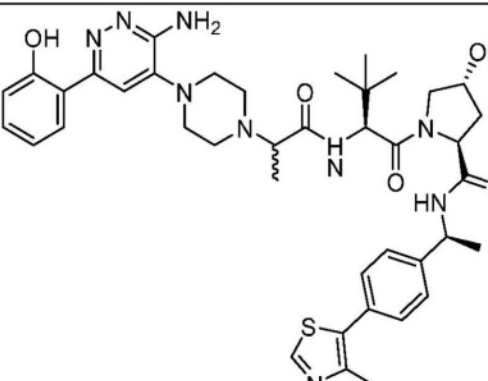
34.	<p>;</p>
35.	<p>;</p>
36.	<p>;</p>

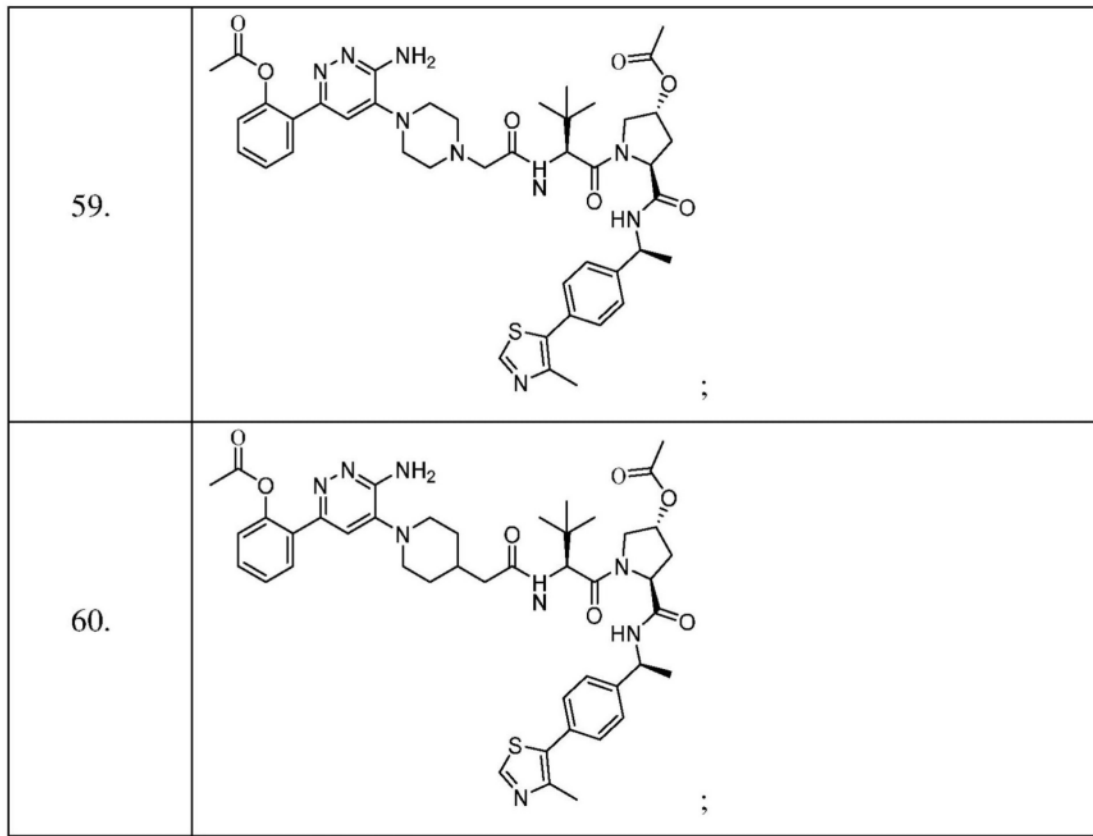
<p>37.</p>	 <p>;</p>
<p>38.</p>	 <p>;</p>
<p>39.</p>	 <p>;</p>
<p>40.</p>	 <p>;</p>

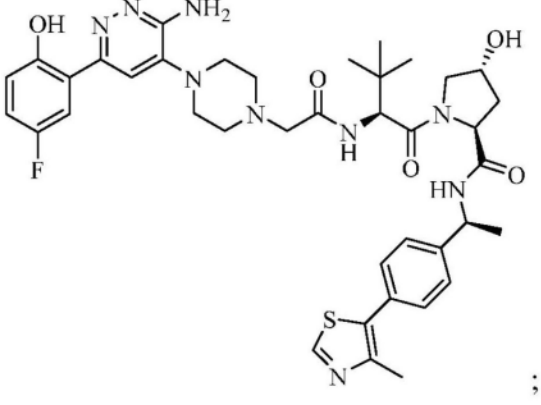
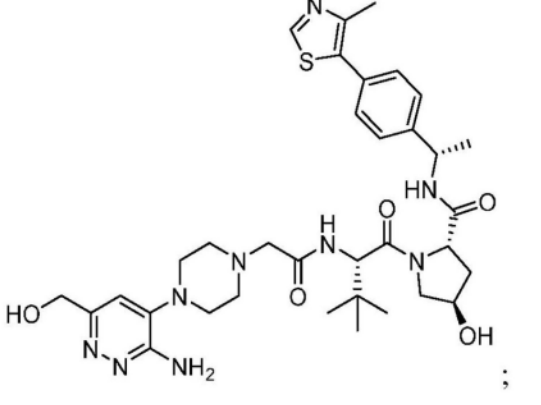
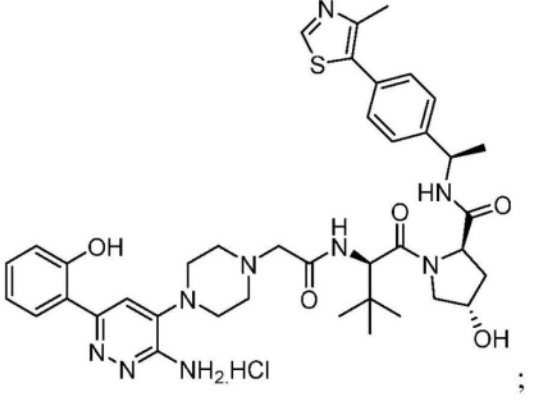
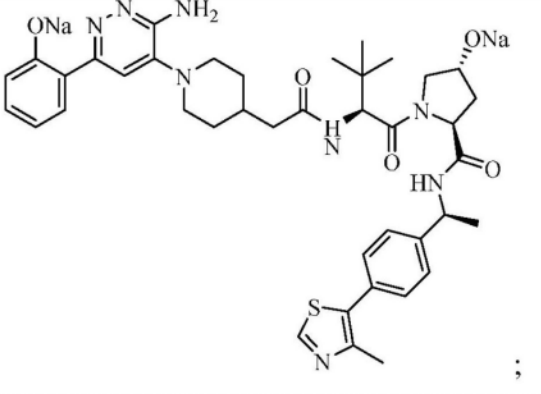
41.	 ;
42.	 ;
43.	 ;
44.	 ;
45.	 ;

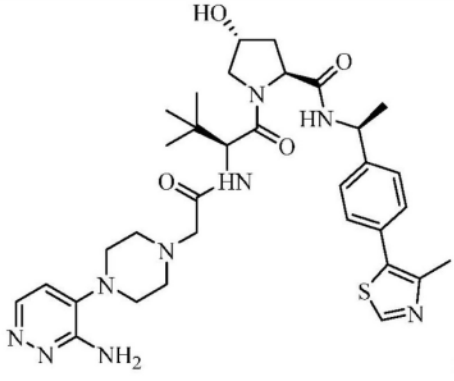
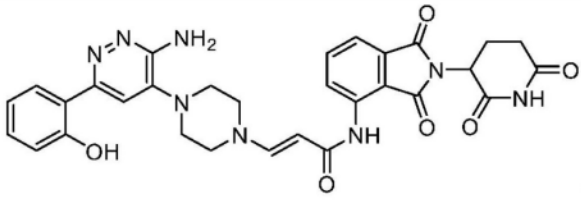
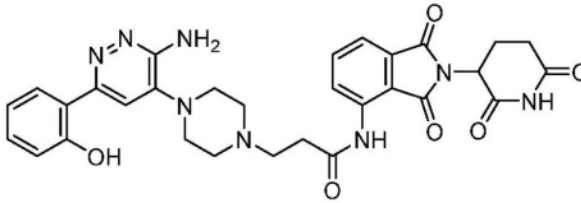
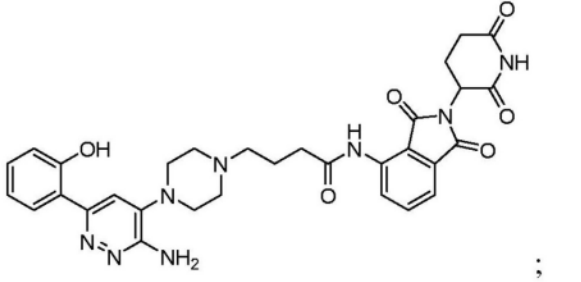
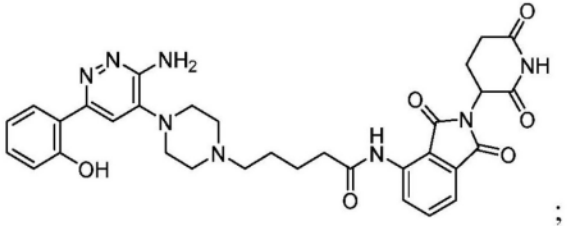
46.	 ;
47.	 ;
48.	 ;
49.	 ;
50.	 ;

<p>51.</p>	 <p>;</p>
<p>52.</p>	 <p>;</p>
<p>53.</p>	 <p>;</p>
<p>54.</p>	 <p>;</p>

<p>55.</p>	 <p>;</p>
<p>56.</p>	 <p>;</p>
<p>57.</p>	 <p>异构体-1;</p>
<p>58.</p>	 <p>异构体-2;</p>



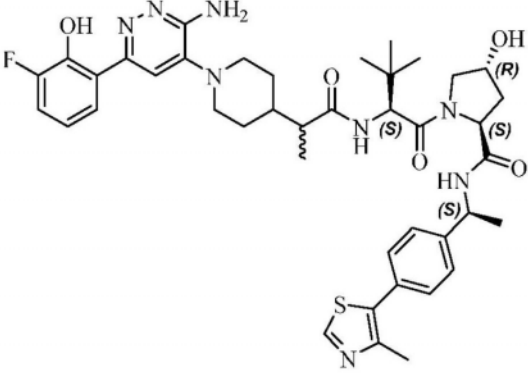
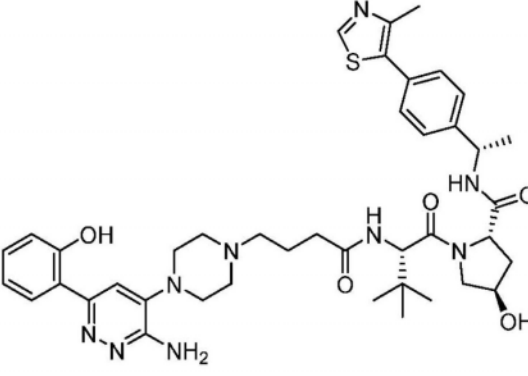
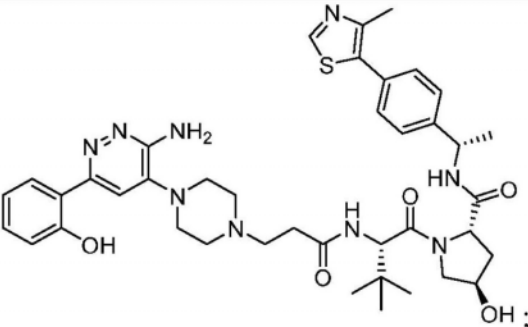
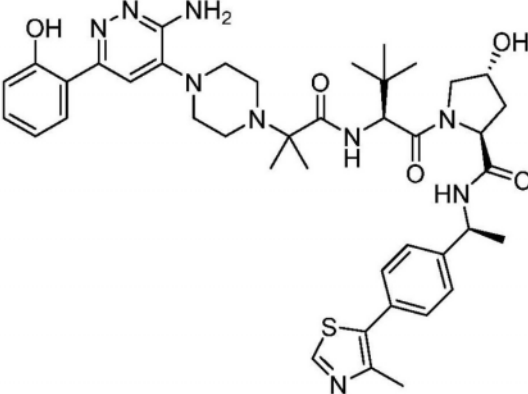
<p>63.</p>	 <p>;</p>
<p>64.</p>	 <p>;</p>
<p>65.</p>	 <p>;</p>
<p>66.</p>	 <p>;</p>

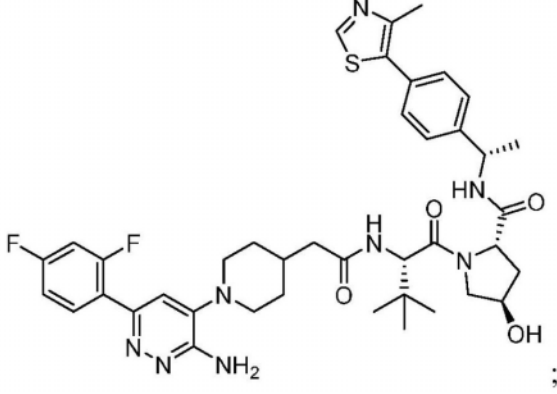
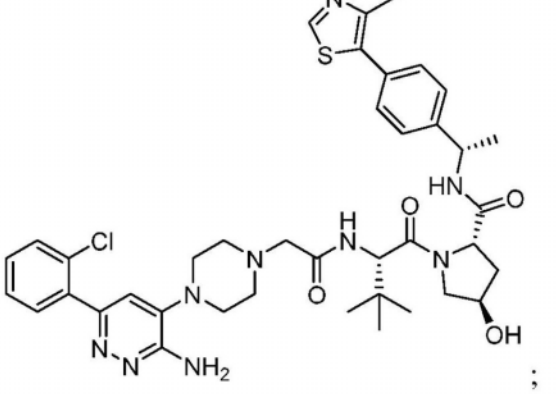
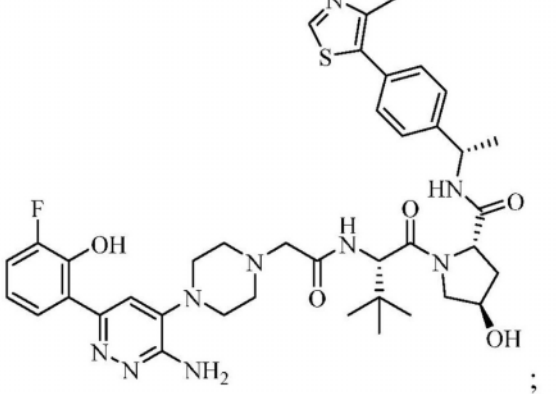
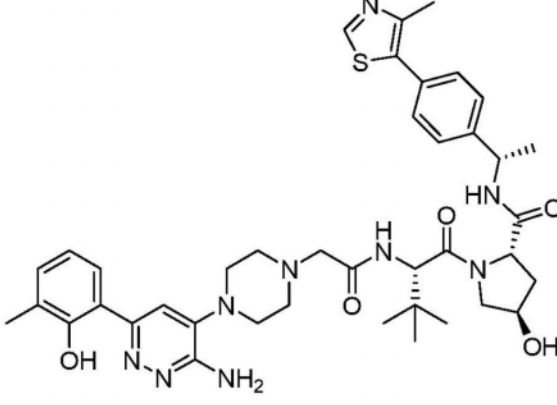
67.	 ;
68.	 ;
69.	 ;
70.	 ;
71.	 ;

72.	<chem>COC(=O)c1nc(N)c2n(c1)CN2CNCC(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N3CC[C@H](O)C3N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C4=CC=C(C=C4)C5=C(C)N=C(S5)</chem> ;
73.	<chem>OC(=O)c1nc(N)c2n(c1)CN2CNCC(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N3CC[C@H](O)C3N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C4=CC=C(C=C4)C5=C(C)N=C(S5)</chem> ;
74.	<chem>NC(=O)c1nc(N)c2n(c1)CN2CNCC(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N3CC[C@H](O)C3N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C4=CC=C(C=C4)C5=C(C)N=C(S5)</chem> ;
75.	<chem>CC(=O)Nc1nc(N)c2n(c1)CN2CNCC(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N3CC[C@H](O)C3N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C4=CC=C(C=C4)C5=C(C)N=C(S5)</chem> ;

<p>76.</p>	
<p>77.</p>	<p>异构体-1;</p>
<p>78.</p>	<p>异构体-2;</p>
<p>79.</p>	

80.	<p>;</p>
81.	<p>;</p>
82.	<p>;</p>
83.	<p>异构体-1;</p>

84.	 <p>异构体-2;</p>
85.	 <p>;</p>
86.	 <p>;</p>
87.	 <p>;</p>

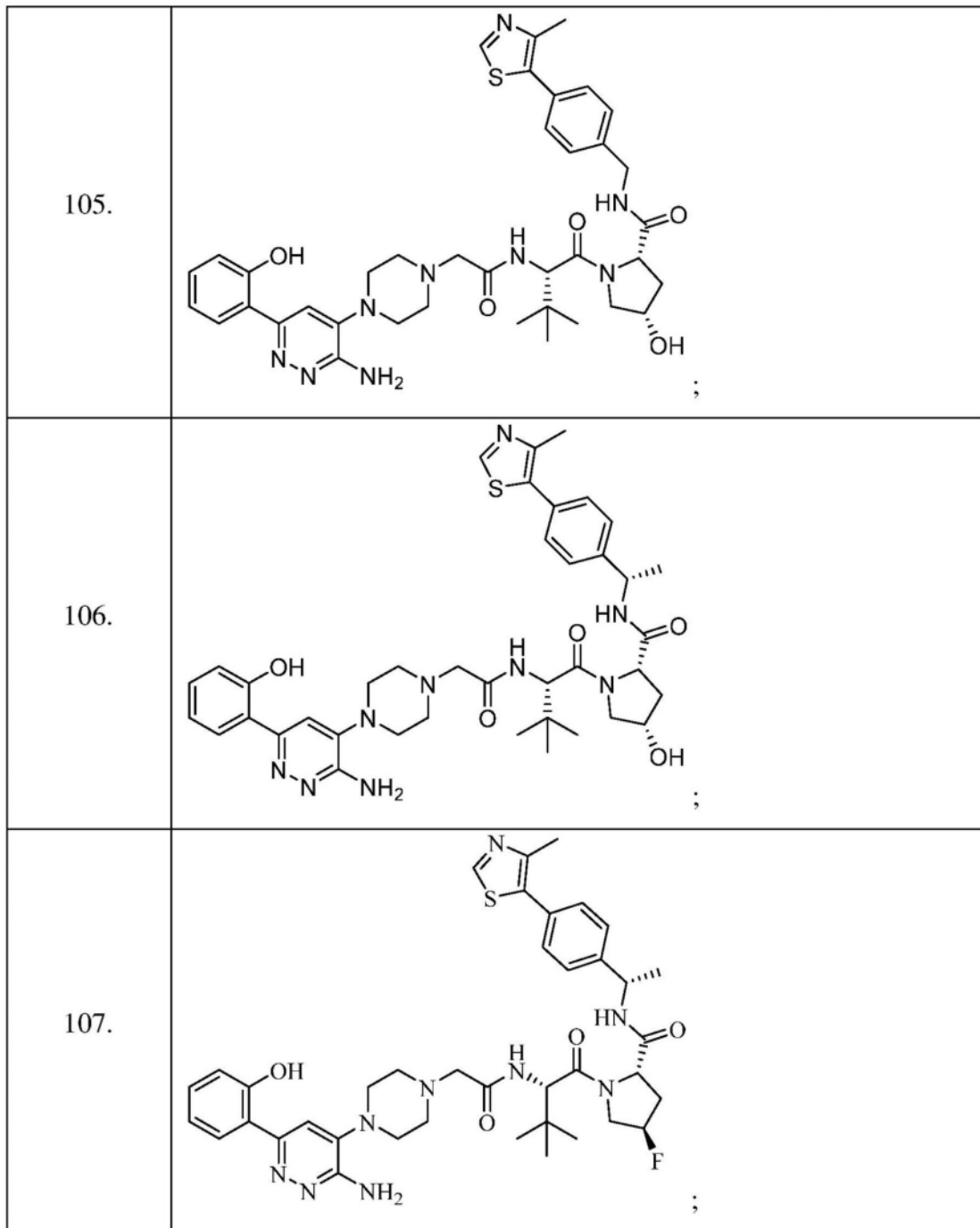
88.	 <chem>Cc1nc(C)sc1-c2ccc(cc2)C[C@@H](C)NC(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N3CC[C@H](O)N3C4CCN(C4)CC5CCN(C5)c6nc(N)c7cc(F)c(F)cc7n6</chem> ;
89.	 <chem>Cc1nc(C)sc1-c2ccc(cc2)C[C@@H](C)NC(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N3CC[C@H](O)N3C4CCN(C4)CC5CCN(C5)c6nc(N)c7cc(Cl)cc7n6</chem> ;
90.	 <chem>Cc1nc(C)sc1-c2ccc(cc2)C[C@@H](C)NC(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N3CC[C@H](O)N3C4CCN(C4)CC5CCN(C5)c6nc(N)c7cc(O)c(F)cc7n6</chem> ;
91.	 <chem>Cc1nc(C)sc1-c2ccc(cc2)C[C@@H](C)NC(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N3CC[C@H](O)N3C4CCN(C4)CC5CCN(C5)c6nc(N)c7cc(O)c(C)cc7n6</chem> ;

92.	<chem>CC1=CN=C(S1)C2=CC=C(C2)C[C@@H](C)NC(=O)N3CC[C@H](O)N3C(=O)C(C)(C)C(=O)NCC4NCCN4C5=CN=C(N)C=C5C6=CC=C(C=C6)C(=O)O</chem> ;
93.	<chem>CC1=CN=C(S1)C2=CC=C(C2)C[C@@H](C)NC(=O)N3CC[C@H](O)N3C(=O)C(C)(C)C(=O)NCC4NCCN4C5=CN=C(N)C=C5C6=CC=C(C=C6)C(=O)O</chem> ;
94.	<chem>CC1=CN=C(S1)C2=CC=C(C2)C[C@@H](C)NC(=O)N3CC[C@H](O)N3C(=O)C(C)(C)C(=O)NCC4NCCN4C5=CN=C(N)C=C5C6=CC=C(C=C6)C(=O)O</chem> ;
95.	<chem>CC1=CN=C(S1)C2=CC=C(C2)C[C@@H](C)NC(=O)N3CC[C@H](O)N3C(=O)C(C)(C)C(=O)NCC4NCCN4C5=CN=C(N)C=C5C6=CC=C(C=C6)C(=O)O</chem> ;

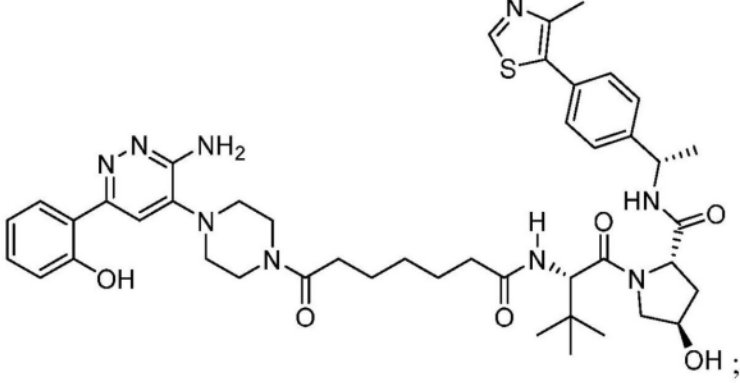
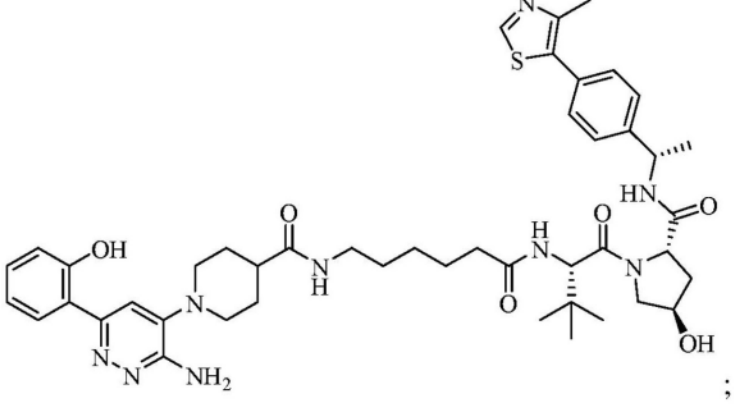
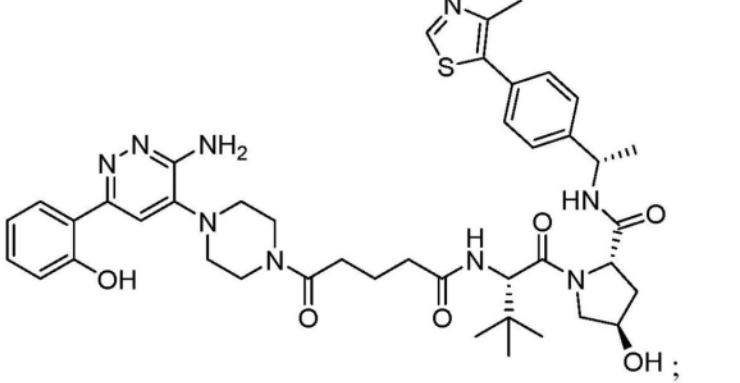
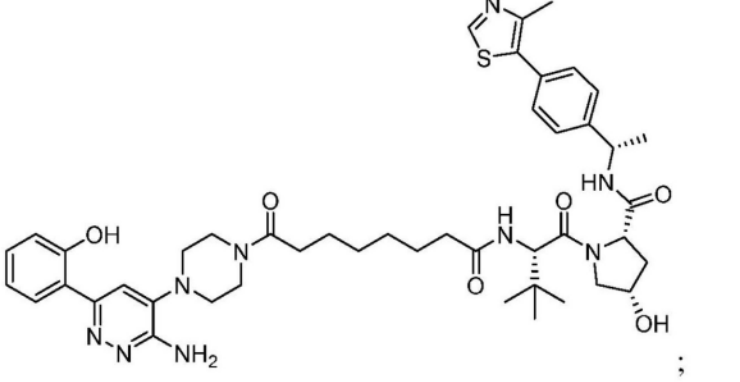
96.	<chem>Cc1nc(s1)-c2ccc(cc2)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N3CC[C@H](O)C3)C(=O)N4CCN(CC4)C5=CN=C(N)C=C5C6=CC=C(C=C6)F</chem> ;
97.	<chem>Cc1nc(s1)-c2ccc(cc2)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N3CC[C@H](O)C3)C(=O)N4CCN(CC4)C5=CN=C(N)C=C5C6=CC=CC=C6</chem> ;
98.	<chem>Cc1nc(s1)-c2ccc(cc2)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N3CC[C@H](O)C3)C(=O)N4CCN(CC4)C5=CN=C(N)C=C5C6=CC=C(C=C6)F</chem> ;

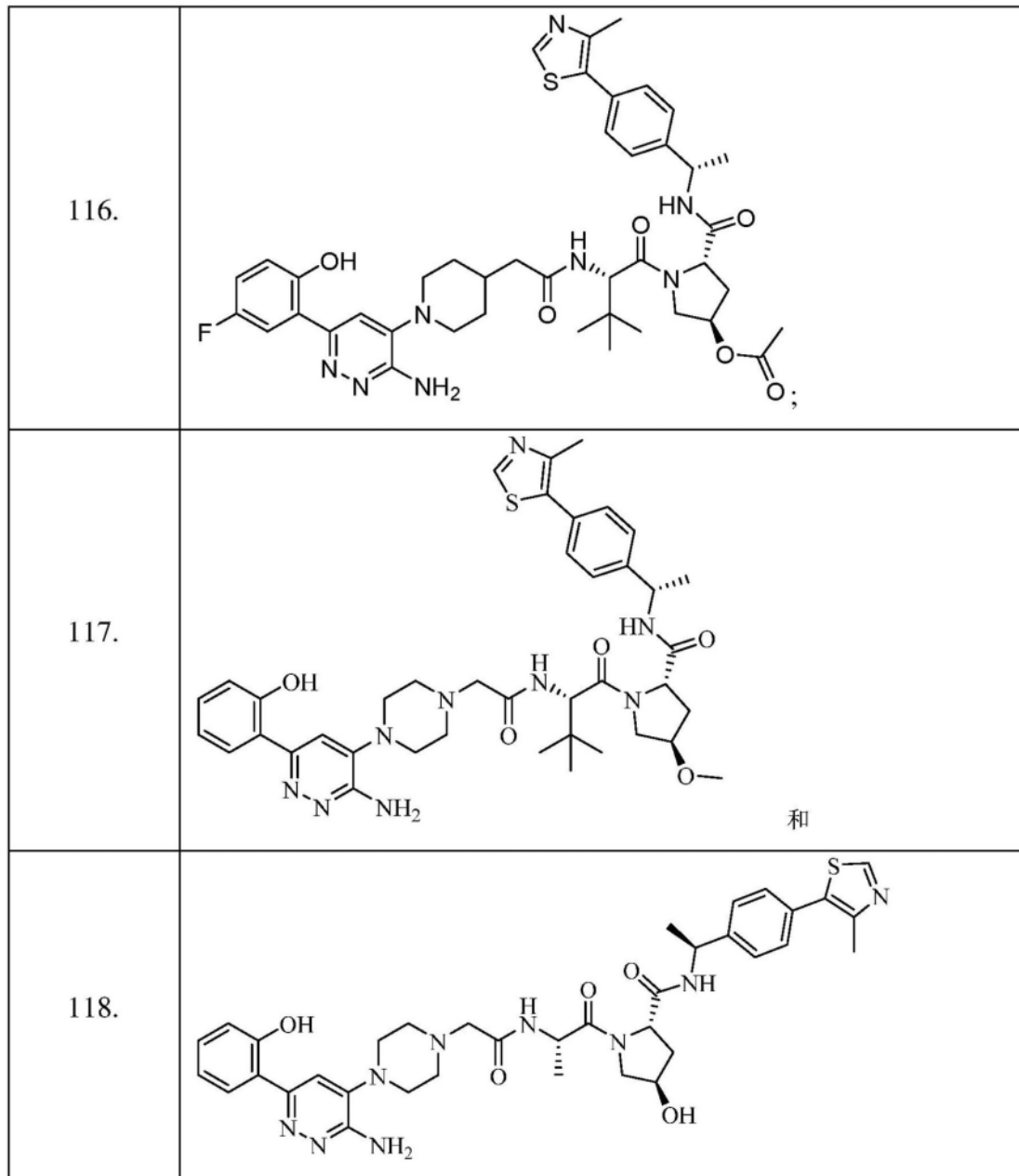
99.	<chem>Cc1nc(Cc2ccc(cc2)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N3CC[C@H](O)N3)c(s1)C4=CC=C(C=C4)C5=CC(=CC=C5)C(=O)N6CCN(C6)C7=CN=C(N)C=C7C8=CC=C(C=C8)C(O)=C9F</chem> ;
100.	<chem>Cc1nc(Cc2ccc(cc2)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N3CC[C@H](O)N3)c(s1)C4=CC=C(C=C4)C5=CC(=CC=C5)C(=O)N6CCN(C6)C7=CN=C(N)C=C7C8=CC=C(C=C8)C(F)=C9F</chem> ;
101.	<chem>Cc1nc(Cc2ccc(cc2)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N3CC[C@H](O)N3)c(s1)C4=CC=C(C=C4)C5=CC(=CC=C5)C(=O)N6CCN(C6)C7=CN=C(N)C=C7C8=CC(F)=CC(F)=C8</chem> ;

102.	<p>;</p>
103.	<p>;</p>
104.	<p>;</p>



108.	<p>;</p>
109.	<p>;</p>
110.	<p>;</p>
111.	<p>;</p>

112.	 <chem>CC1=CN=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC(=CC=C3)C(=O)N4CCN(C4)C5=CN=C(N)C=C5C(=O)NCCCCCC(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N6CC(O)CN6</chem>
113.	 <chem>CC1=CN=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCN(C3)C4=CN=C(N)C=C4C(=O)NCCCCCC(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N5CC(O)CN5</chem>
114.	 <chem>CC1=CN=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCN(C3)C4=CN=C(N)C=C4C(=O)NCCCCCC(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N5CC(O)CN5</chem>
115.	 <chem>CC1=CN=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCN(C3)C4=CN=C(N)C=C4C(=O)NCCCCCC(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N5CC(O)CN5</chem>



或药学上可接受的盐,或其立体异构体。

27. 一种药物组合物,包含根据权利要求1至26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,以及药学上可接受的载体。

28. 一种药物组合物,包含根据权利要求1-26中任一项所述的化合物,用于降解细胞中的SMARCA2/4蛋白质,包含使所述细胞与有效量的所述化合物接触,其中所述化合物实现所述SMARCA2/4蛋白质的降解。

29. 根据权利要求1至26中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于降解在癌症中起作用的SMARCA2/4蛋白质的药物中的用途;其中所述癌症选自肺癌和骨髓瘤。

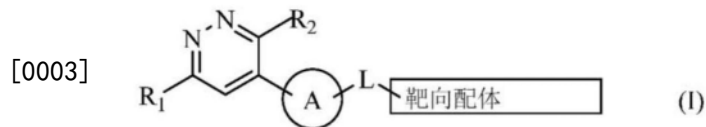
30. 根据权利要求1至26中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于治疗依赖于SMARCA2/4的癌症的药物中的用途,所述癌症选自肺癌和骨髓瘤。

作为SMARCA2/4降解剂的哒嗪衍生物

[0001] 本申请要求2018年4月26日提交的印度临时申请号201841015818的权益；该印度临时申请的说明书以引用的方式整体并入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及治疗活性的哒嗪衍生物和其药学上可接受的盐或立体异构体，其可用作SMARCA2/4降解剂 (degraders) 并且可用于治疗依赖于SMARCA2/4的疾病或病症，并且本发明涉及含有此类化合物的药物组合物。



背景技术

[0004] 来自癌症基因组谱型分析 (profiling) 的最重要的发现之一是发现哺乳动物SWI/SNF (转换/蔗糖不发酵 (SWitch/Sucrose Non-Fermentable)) 染色质重塑复合物的各种亚基中的频繁突变。大约20%的人类癌症与SWI/SNF复合物 (一种通过扰乱组蛋白-DNA接触而影响基因调控的染色质重塑复合物) 的亚基中的体细胞突变相关联 (PNAS February 25, 2014.111 (8) 3128-3133)。

[0005] SWI/SNF复合物含有两个密切相关且进化上保守的催化ATPase亚基中的任一个：Brahma (BRM/SMARCA2) 或Brahma相关基因1 (BRG1/SMARCA4)。它们在蛋白质水平上共享大约75%的同一性。尽管含BRG1和BRM的复合物显示出一定的冗余度，但它们可能独特地发挥功能。在人类癌症中，BRG1似乎是最频繁突变的亚基基因之一，而BRM基因很少突变。在约10-15%的肺腺癌中会有BRG1/SMARCA4突变发生。BRM/SMARCA2对于BRM1/SMARCA4中藏有功能丧失突变的肿瘤细胞的生长至关重要。BRG1缺陷型癌细胞中的BRM耗竭导致细胞周期停滞、诱导衰老和总体H3K9me3水平的增加 (PNAS February 25, 2014.111 (8) 3128-3133)。

[0006] 在某些肿瘤类型中，SWI/SNF复合物内的突变会导致特定背景的脆弱性，诸如缺少SMARCA4的肿瘤细胞存活需要SMARCA2。SMARCA2/4合成致死关系的这一发现在体内转化，这强调了SMARCA2作为治疗SMARCA4缺陷型癌症的有前景的治疗靶标。此外，SMARCA4缺陷型患者群体通常缺乏可靶向癌基因 (诸如突变型EGFR或ALK易位)，这进一步强调了开发SMARCA2抑制剂的潜力。具有高SMARCA4水平的肿瘤中的SMARCA4功能表征显示出对导致升高的增殖和存活增加的信号传导途径的作用。已知肿瘤中显示升高水平的SMARCA4敲低会抑制增殖和其他癌细胞性质。研究还显示SMARCA4敲低/调节增加对已知化学治疗剂的敏感性，从而表明SMARCA4靶向还可能对现有化学治疗方法的辅助疗法 (PNAS February 25, 2014.111 (8) 3128-3133; J Pathol. 2016Feb; 238 (3) : 389-400)。

[0007] 与导致SMARCA4缺陷型癌细胞系中的有效抗增殖活性的SMARCA2的遗传沉默相反，PFI-3 (一种能够结合SMARCA2和SMARCA4溴结构域的选择性细胞渗透性SMARCA2/4溴结构域抑制剂) 的药理学研究未能展示出抗增殖表型，表明SMARCA2/4的溴结构域功能对于肿瘤细

胞增殖是不必要的,而催化ATPase活性是必需的(Cancer Res.2015Sep 15;75(18):3865-3878)。因此,为了模拟通过遗传沉默实现的表型,可能需要使SMARCA2/4减少或完全消除的方法。

[0008] 泛素-蛋白酶系统(UPS)是调控细胞内蛋白质水平的主要途径,并且在正常维持细胞功能(包括增殖、分化和细胞死亡)所需的蛋白质合成和降解之间提供精细平衡。泛素化是一种翻译后修饰,其中小蛋白质泛素通过一系列酶促反应依次共价连接到底物蛋白质上的赖氨酸残基,酶促反应涉及E1活化酶、E2缀合酶和E3连接酶之间的密切协作和随后的标记蛋白质降解(J.Biosci.31(1),March 2006,137-155;Expert Opin Ther Targets.2013September;17(9):1091-1108and Cell Research(2016)26:484-498)。

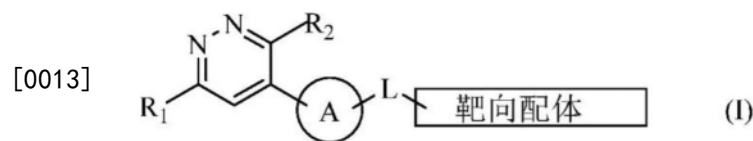
[0009] 蛋白水解靶向嵌合体是含有用于所关注的靶蛋白质的配体的异双功能分子,该配体通过接头连接至用于E3泛素连接酶的配体。在此类双功能分子介导的两种结合蛋白质的异二聚化后,靶蛋白质被细胞中的蛋白酶体泛素化并降解。已经开发了许多此类双功能分子,以使用用于所关注的蛋白质的高亲和力配体将E3泛素连接酶募集至多种底物。使用这些方法有效降解的蛋白质包括RIPK2和ERR α 、BRD4、BRD9、BCR/Ab1以及Ab1和Era α (Cell Chemical Biology25,1-10,January 18,2018)。Bai等(Cancer Res.2017May 1;77(9):2476-2487)的出版物标题为“三阴性乳腺癌中BET蛋白质的靶向降解(Targeted Degradation of BET Proteins in Triple-Negative Breast Cancer)”。E3泛素连接酶(其中超过600种在人中是已知的)赋予泛素化底物特异性,并且由于其对某些蛋白质底物的特异性而成为比一般蛋白酶体抑制剂更具吸引力的治疗靶标。

[0010] 本发明描述了一流的(first in class)SMARCA2/4降解剂的开发,以模拟遗传沉默表型效应。特别地,本发明涉及如下化合物,其在一端含有靶向E3连接酶的E3连接酶配体且在另一端含有结合靶蛋白质/多肽的部分,它们任选地利用接头部分连接,使得靶蛋白质置于泛素连接酶附近以实现靶蛋白质/多肽的降解。

发明内容

[0011] 本文提供哒嗪衍生物及其药物组合物,其可用作SMARCA2/4降解剂并且用于治疗依赖于SMARCA2/4的疾病或病症。

[0012] 在一个方面,本发明提供式(I)的化合物:



[0014] 或其药学上可接受的盐或其立体异构体;

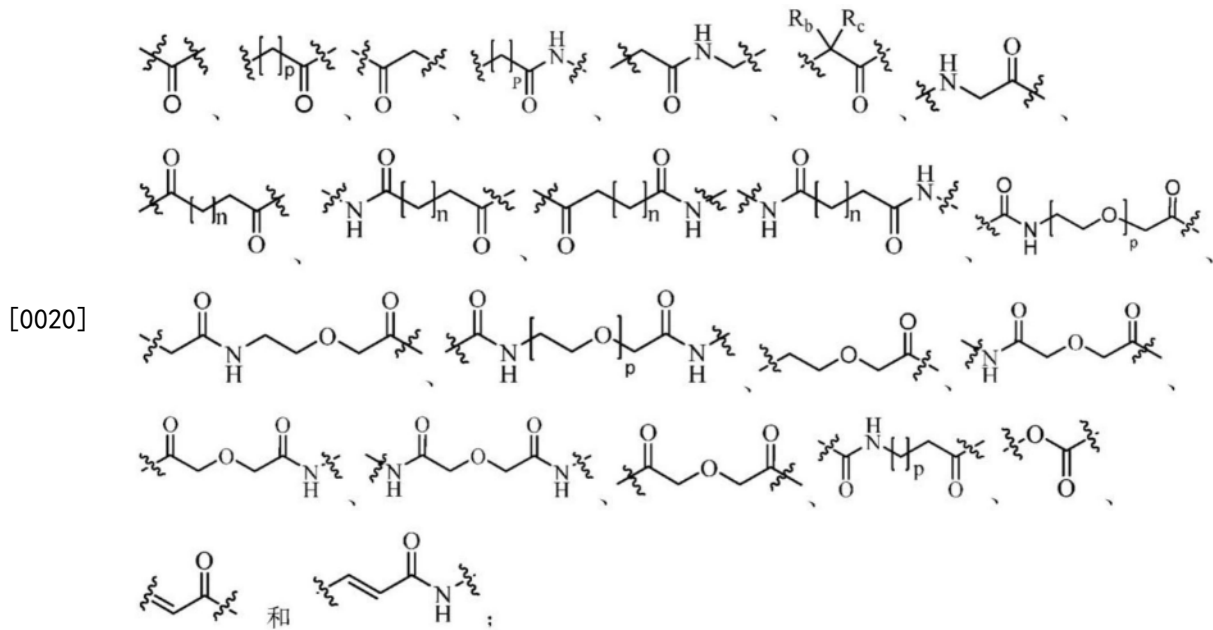
[0015] 其中,

[0016] R₁是氢、卤代(halo)、烷基、烯基、烷氧基、羟基、羟基烷基、-COOR_a、-CON(R_a)₂或芳基;其中,芳基任选地经一个或多个独立地选自以下的基团取代:羟基、烷氧基、卤代、烷基、氨基、-O-Na、-COOR_a和-OCOR_a;其中R_a在每次出现时选自氢和烷基;

[0017] R₂是-NR₃R₄或-OR₃;其中,R₃和R₄独立地选自氢和烷基;

[0018] 环A是任选地经一个或多个独立地选自羟基、卤代和烷基的基团取代的杂环;

[0019] L是接头,选自由以下项组成的组:



[0021] 其中,

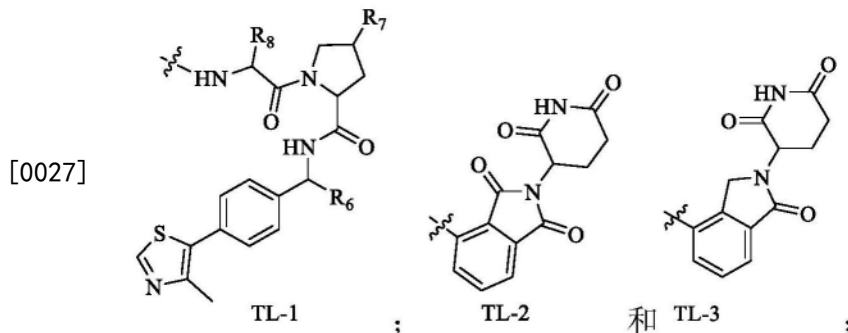
[0022] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体 (TL) 连接;

[0023] R_b 是氢或烷基;

[0024] R_c 是烷基;

[0025] “n” 是0至10并且“p” 是1至5;

[0026] 靶向配体 (TL) 选自自由以下项组成的组:



[0028] 其中,

[0029] R_6 选自氢、烷基、酰基和卤代烷基;

[0030] R_7 选自 -O- R_5 和卤代; 其中 R_5 选自氢、烷基、酰基和 Na; 并且

[0031] R_8 选自氢和烷基。

[0032] 在再一方面, 本发明提供一种药物组合物, 其包含式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂 (诸如药学上可接受的载体或稀释剂)。

[0033] 在再一方面, 本发明涉及式 (I) 的化合物的制备。

[0034] 在另一方面, 本发明提供一种组合物, 其包含本公开的化合物和赋形剂和/或药学上可接受的载体, 用于治疗依赖于 SMARCA2/4 的疾病或病状或病症。

[0035] 在另一方面, 本发明提供一种组合物, 其包含本公开的化合物和赋形剂和/或药学上可接受的载体, 用于治疗具有包括突变和过表达在内的 SMARCA2/4 改变的疾病或病状。

[0036] 在另一方面, 本发明提供一种组合物, 其包含本公开的化合物和赋形剂和/或药学

上可接受的载体,用于治疗SMARCA2/4蛋白质的降解提供益处的疾病或病状,例如癌症。

[0037] 在另一方面,本发明提供通过向有需要的个体(例如人)施用治疗有效量的本发明的化合物来治疗病状或疾病的方法。所关注的疾病或病状可通过SMARCA2/4的降解来治疗,例如癌症、慢性自身免疫病症、炎性病状、增殖性病症、败血症或病毒感染。还提供在受试者中预防不想要的增殖细胞(诸如癌症中)的增殖的方法,其包含向处于发生以不想要的增殖细胞为特征的病状的风险中的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。在一些实施方案中,本发明的化合物通过在那些细胞中诱导凋亡来减少不想要的细胞的增殖。

[0038] 在另一方面,本发明提供一种组合物,其包含本公开的化合物和赋形剂和/或药学上可接受的载体,用于治疗依赖于具有或不具染色质重塑活性的SWI/SNF复合物的活性改变的疾病或病状。

[0039] 在另一方面,本发明提供本公开的化合物在制备用于治疗所关注的疾病或病状(例如,癌症)的药物中的用途。

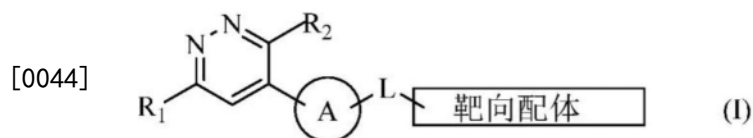
[0040] 应当理解,上文的概述和下文的详细描述都只是示例性的和说明性的,并不限制所要求保护的本发明。

具体实施方式

[0041] 本发明提供被称为式(I)化合物的哒嗪衍生物,其可用作SMARCA2/4降解剂并用于治疗依赖于SMARCA2/4的病状。本发明还提供包含所述化合物及其衍生物的药物组合物作为治疗剂。

[0042] 以解释本发明的方式而不是以限制本发明的方式来提供每个实施方案。实际上,对于本领域技术人员将显而易见的是,在不脱离本发明的范围或精神的情况下,可对本文所述的化合物、组合物和方法进行各种修改和变化。例如,作为一个实施方案的一部分示出或描述的特征可应用于另一实施方案以产生又一实施方案。因此,本发明旨在包括此类修改和变化形式及其等同物。本发明的其他目的、特征和方面在下文的详细描述中进行了公开或从下文的详细描述显而易见。本领域普通技术人员应当理解,本讨论仅是示例性实施方案的描述,而不应解释为限制本发明的更宽方面。

[0043] 在第一实施方案中,本发明提供式(I)的化合物,



[0045] 或其药学上可接受的盐或其立体异构体;

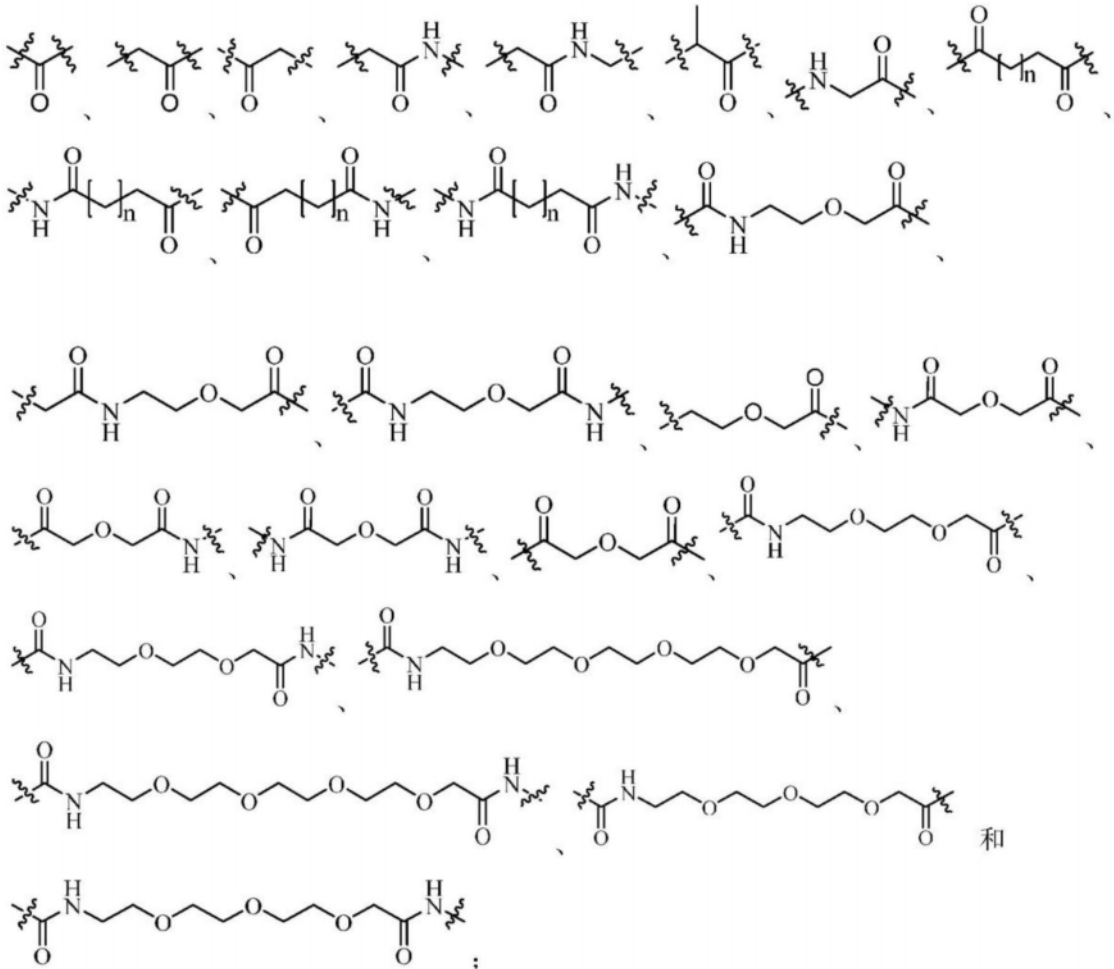
[0046] 其中,

[0047] R_1 是氢、卤代、烷基、烯基、烷氧基、羟基、羟基烷基、 $-COOR_a$ 、 $-CON(R_a)_2$ 或芳基;其中,所述芳基任选地经一个或多个独立地选自以下的基团取代:羟基、烷氧基、卤代、烷基、氨基、 $-O-Na$ 、 $-COOR_a$ 和 $-OCOR_a$;其中 R_a 在每次出现时选自氢和烷基;

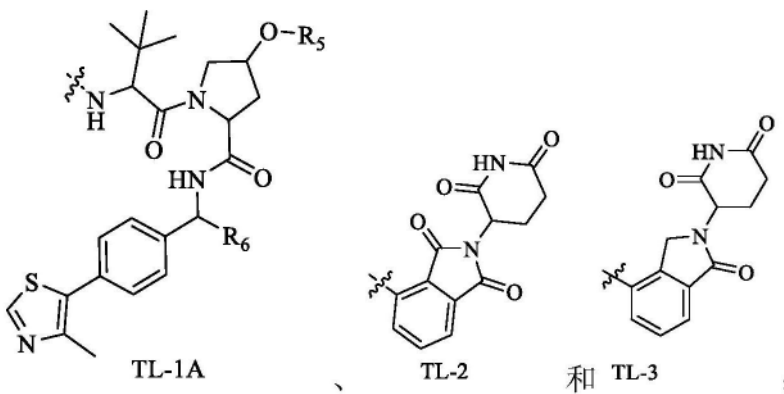
[0048] R_2 是 $-NR_3R_4$ 或 $-OR_3$;其中, R_3 和 R_4 独立地选自氢和烷基;

[0049] 环A是任选地经一个或多个独立地选自羟基、卤代和烷基的基团取代的杂环;

[0050] L是接头,选自由以下项组成的组:

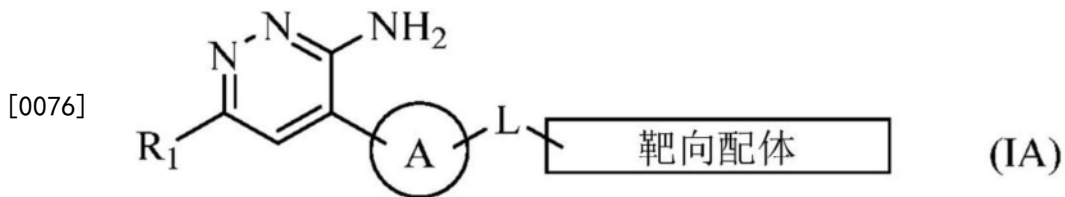


[0073]

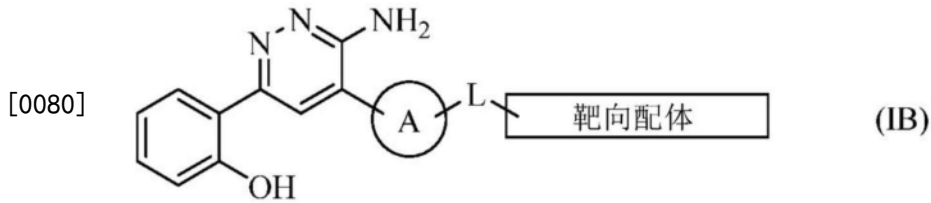


[0074] 其中, R_5 和 R_6 独立地为氢、烷基或酰基。

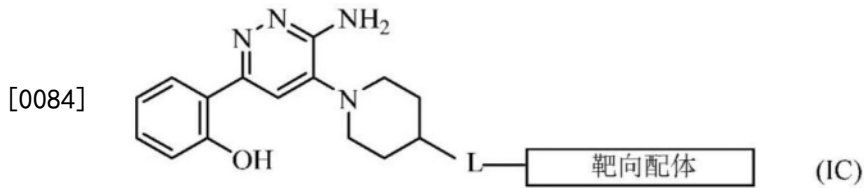
[0075] 在本发明的再一实施方案中,其提供式 (IA) 的化合物,



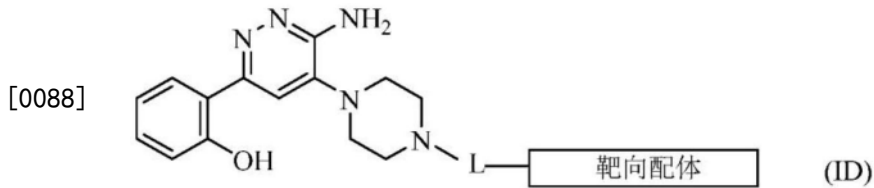
- [0077] 或其药学上可接受的盐或其立体异构体；
 [0078] 其中,R1、环A、L和靶向配体与式(I)中所定义的相同。
 [0079] 在本发明的再一实施方案中,其提供式(IB)的化合物,



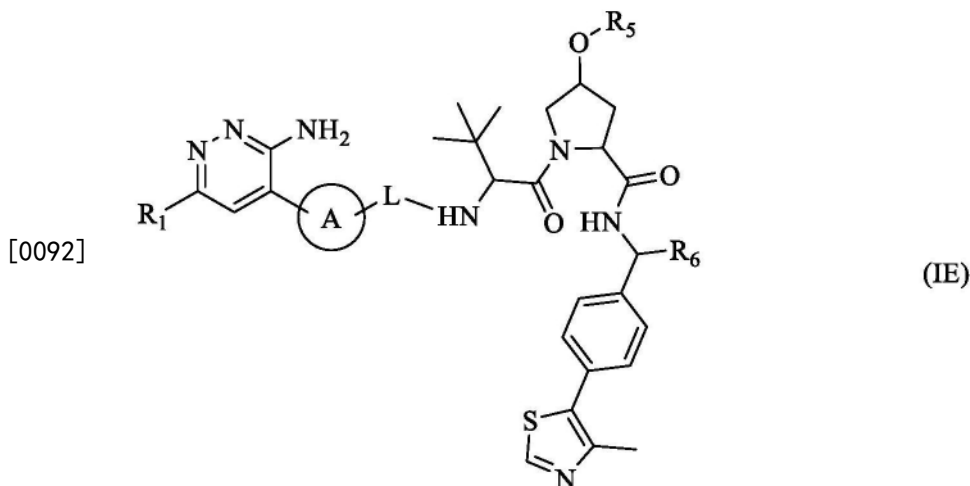
- [0081] 或其药学上可接受的盐或其立体异构体；
 [0082] 其中,环A、L和靶向配体与式(I)中所定义的相同。
 [0083] 在本发明的再一实施方案中,其提供式(IC)的化合物,



- [0085] 或其药学上可接受的盐或其立体异构体；
 [0086] 其中,L和靶向配体与式(I)中所定义的相同。
 [0087] 在本发明的再一实施方案中,其提供式(ID)的化合物,



- [0089] 或其药学上可接受的盐或其立体异构体；
 [0090] 其中,L和靶向配体与式(I)中所定义的相同。
 [0091] 在本发明的再一实施方案中,其提供式(IE)的化合物,

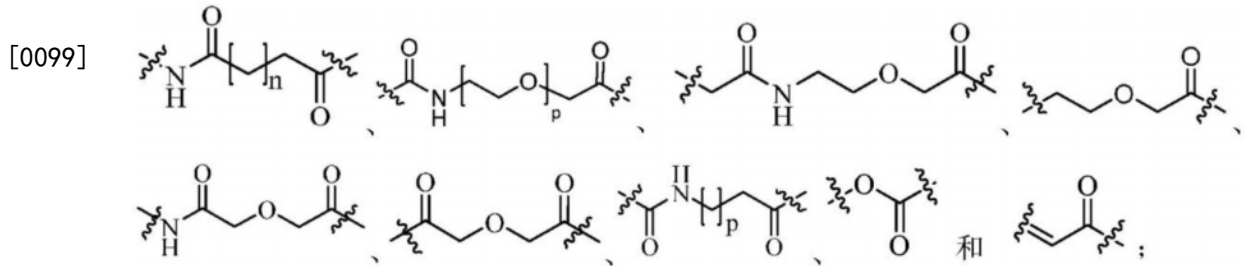
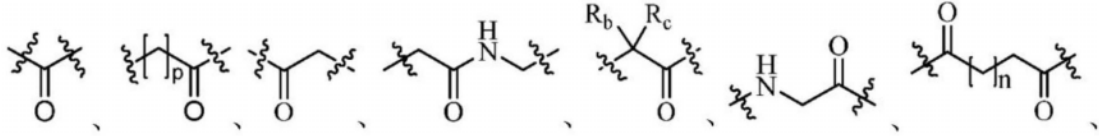


- [0093] 或其药学上可接受的盐或其立体异构体；
 [0094] 其中,R₁、R₅、R₆、环A和L与式(I)中所定义的相同。
 [0095] 在某些实施方案中,本发明提供式(IE)化合物,其中,

[0096] R_1 是氢、卤代、羟基烷基、 $-COOR_a$ 、 $-CON(R_a)_2$ 或任选取代的芳基；其中，所述芳基任选地经一个或多个独立地选自以下的基团取代：羟基、烷氧基、卤代、烷基、氨基、 $-O-Na$ 、 $-COOR_a$ 和 $-OCOR_a$ ；其中 R_a 选自氢和烷基；

[0097] 环A是任选取代的4-10元单环或二环杂环；其中所述环是杂芳基和杂环烷基；

[0098] L选自



[0100] 其中，

[0101] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体 (TL) 连接；

[0102] R_b 是氢或烷基；

[0103] R_c 是烷基；

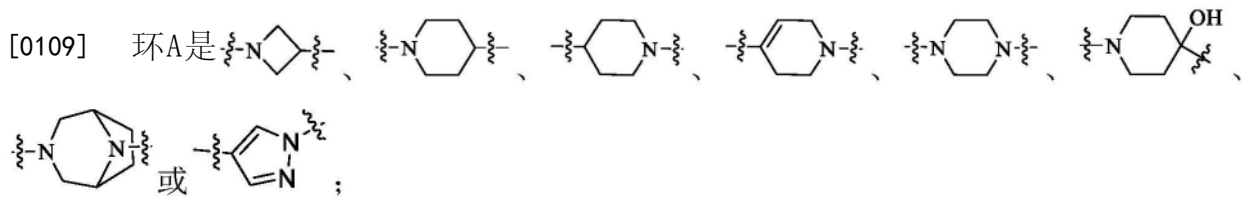
[0104] “n”是0至10并且“p”是1至5；

[0105] R_3 选自氢、烷基、酰基和 $-Na$ ；并且

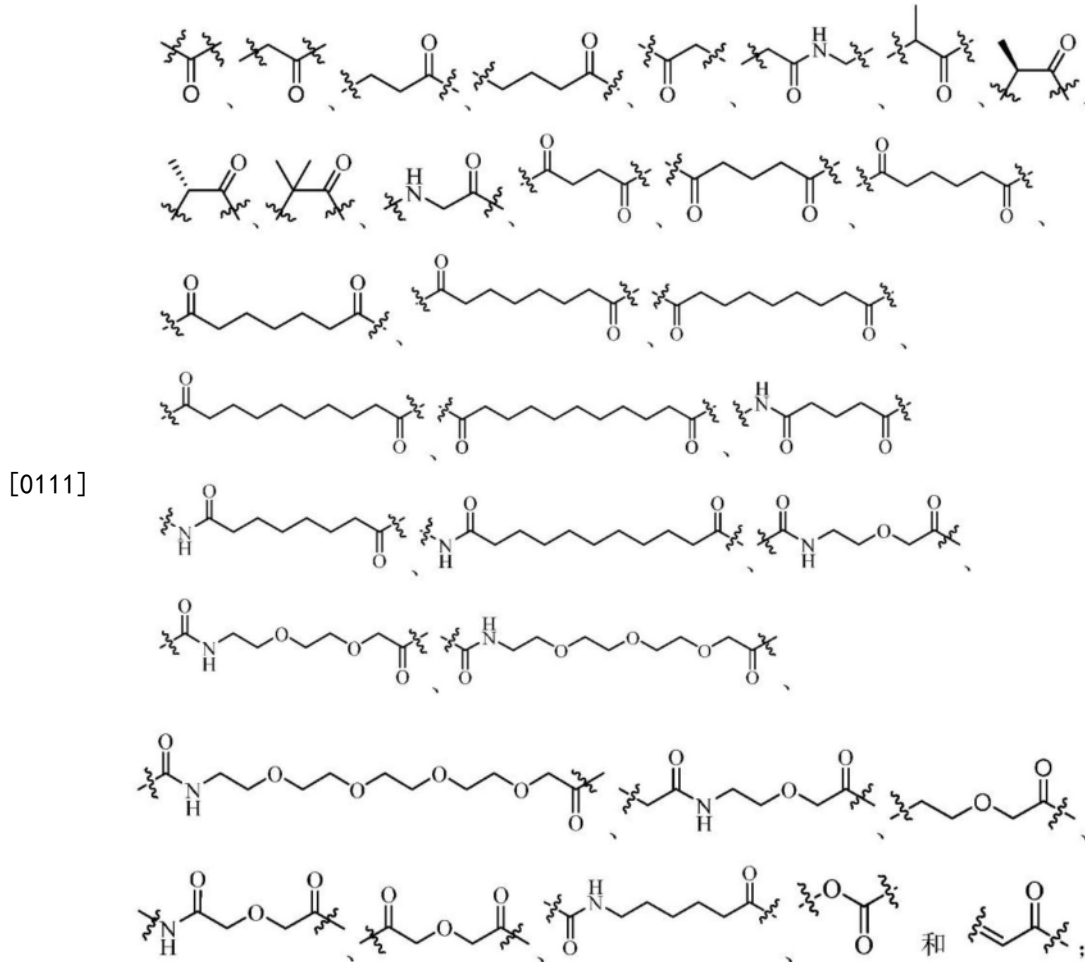
[0106] R_6 选自氢、烷基和卤代烷基。

[0107] 在某些实施方案中，本发明提供式 (IE) 的化合物，其中，

[0108] R_1 是氢、氯、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 或任选取代的单环芳基环；所述芳基是苯基；



[0110] L选自



[0112] 其中,

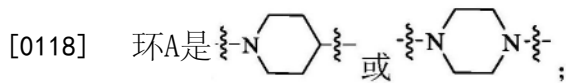
[0113] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体 (TL) 连接;

[0114] R_5 选自氢、烷基、酰基和 $-Na$;并且

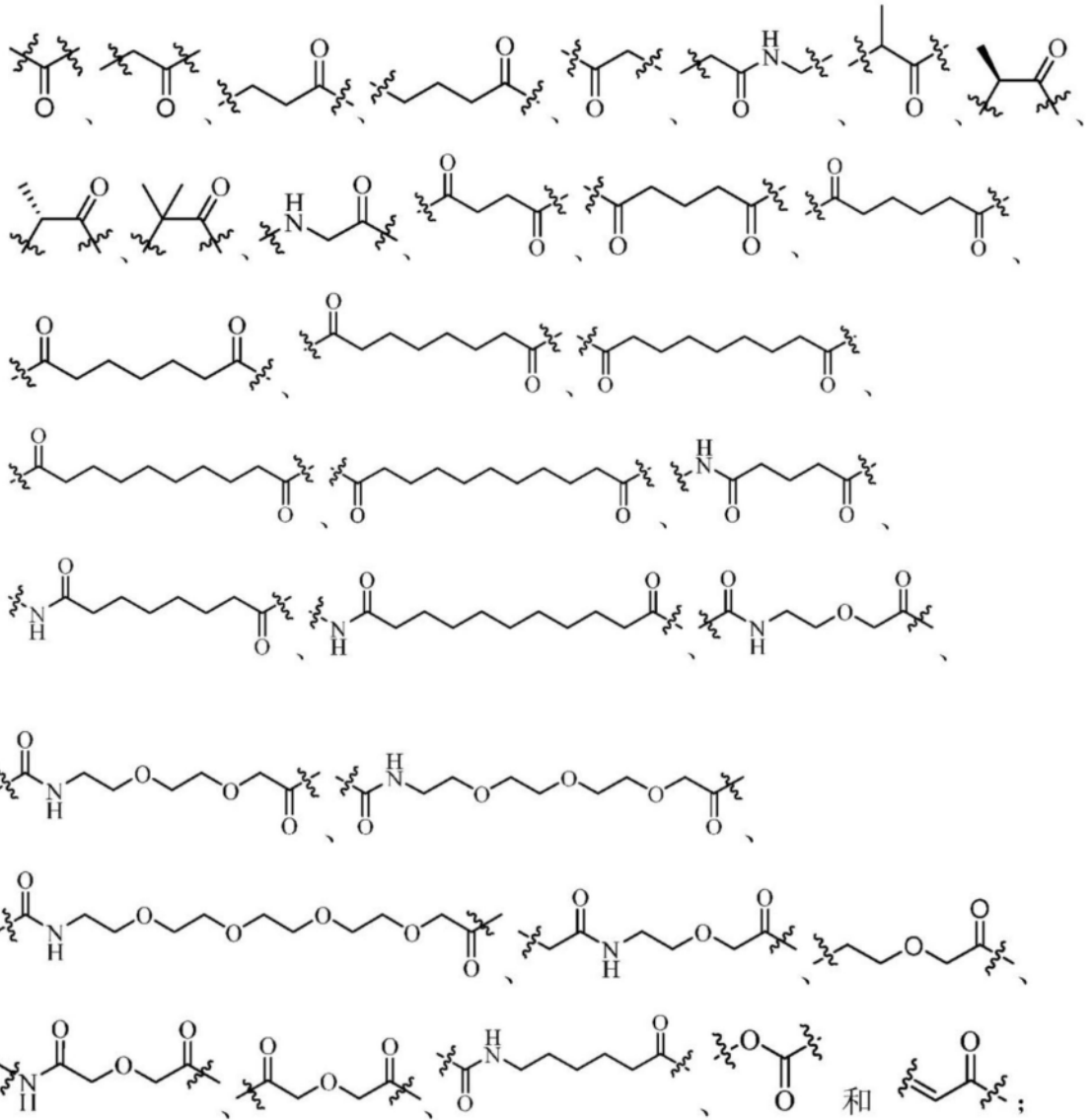
[0115] R_6 选自氢、烷基和卤代烷基。

[0116] 在某些实施方案中,本发明提供式 (IE) 的化合物,其中,

[0117] R_1 是氢、氯、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 或任选取代的单环芳基环;所述芳基是苯基;



[0119] L选自



[0121] 其中,

[0122] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体 (TL) 连接;

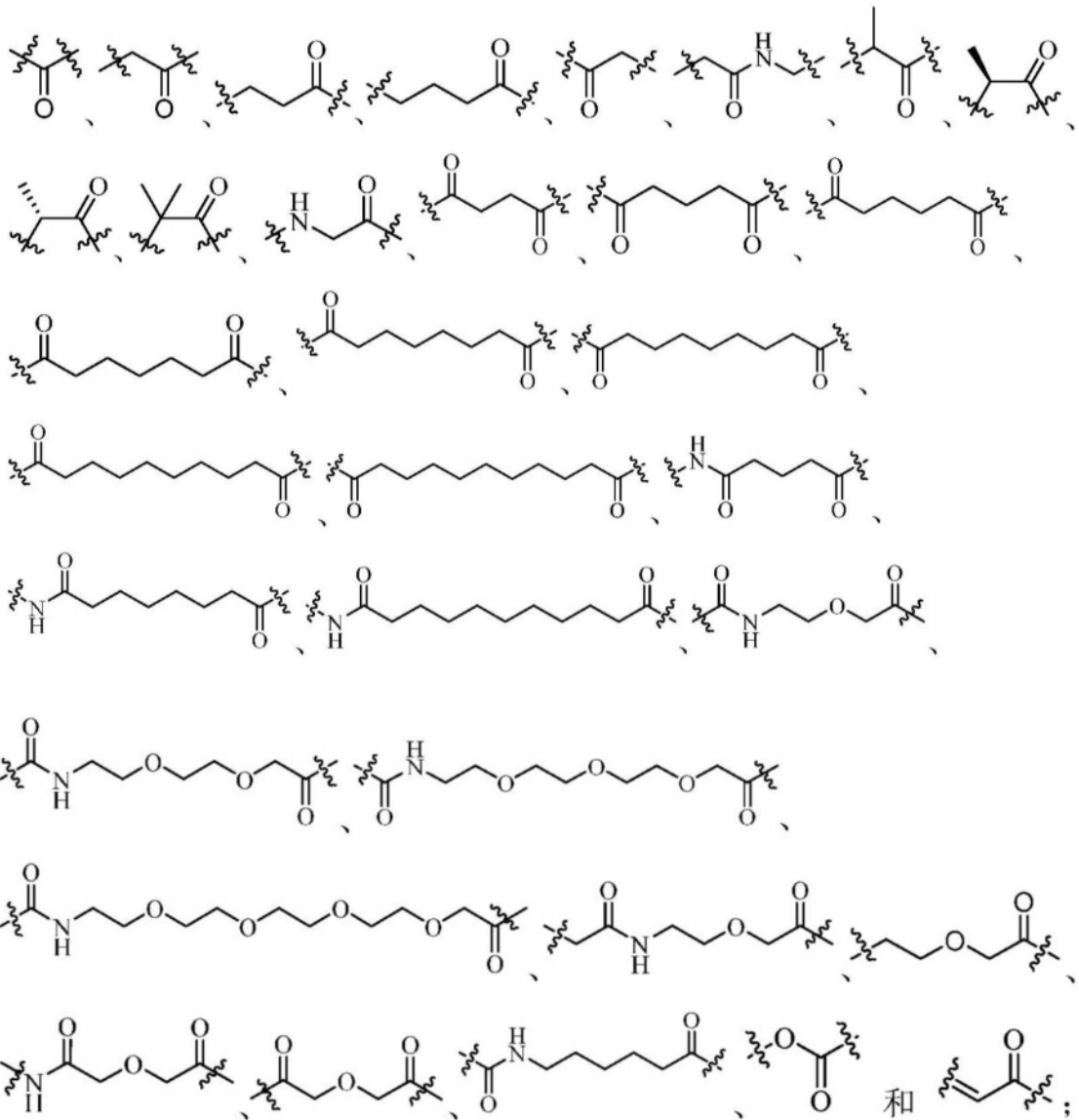
[0123] R_5 选自氢、烷基、酰基和 $-Na$; 并且

[0124] R_6 选自氢、烷基和卤代烷基。

[0125] 在某些实施方案中, 本发明提供式 (IE) 的化合物, 其中,

[0126] 环A是 ;

[0127] L选自



[0129] 其中,

[0130] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体 (TL) 连接;

[0131] R_1 是氯、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 或苯基; 其中所述苯基任选地经氟、氯、羟基、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-ONa$ 、 $-OCOCH_3$ 、 $-COOH$ 或甲基取代;

[0132] R_5 是氢; 并且 R_6 是氢、甲基或 $-CF_3$ 。

[0133] 在某些实施方案中, 本发明提供式 (IE) 的化合物, 其中,

[0134] 环A是 ;

[0135] L选自 ;

[0136] 其中,

[0137] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体 (TL) 连接;

[0138] R_1 是经羟基或氟取代的苯基;

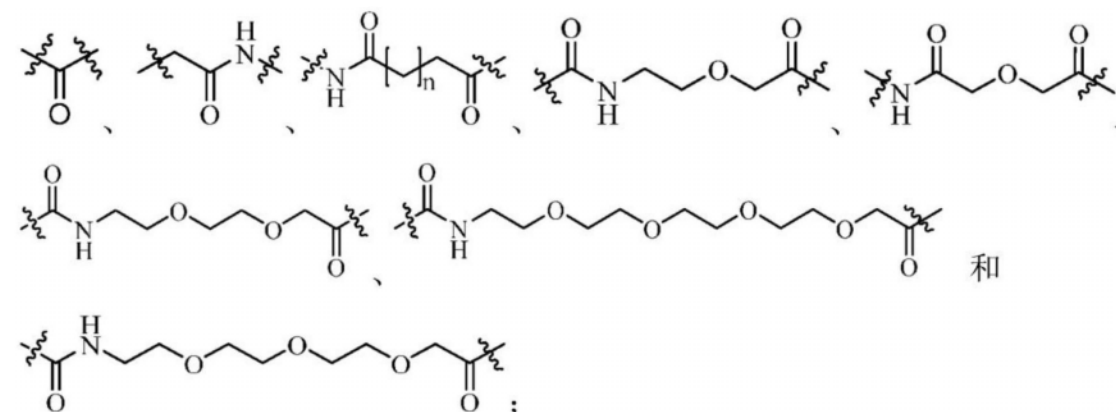
[0139] R_5 是氢; 并且 R_6 是氢或甲基。

[0154] R_5 是氢;并且 R_6 是氢或甲基。

[0155] 在某些实施方案中,本发明提供式(IE)的化合物,其中,

[0156] 环A是 ;

[0157] L选自

[0158]  和

[0159] 其中,

[0160] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体(TL)连接;

[0161] n 是2、5或8;

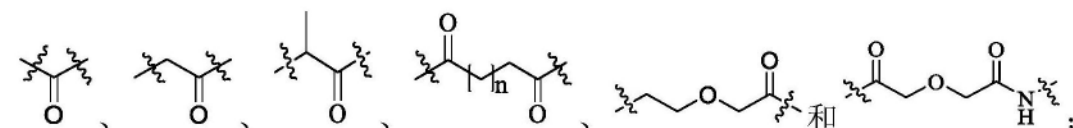
[0162] R_1 是经羟基取代的苯基;

[0163] R_5 是氢;并且 R_6 是氢或甲基。

[0164] 在某些实施方案中,本发明提供式(IE)的化合物,其中,

[0165] 环A是 ;

[0166] L选自

[0167]  和

[0168] 其中,

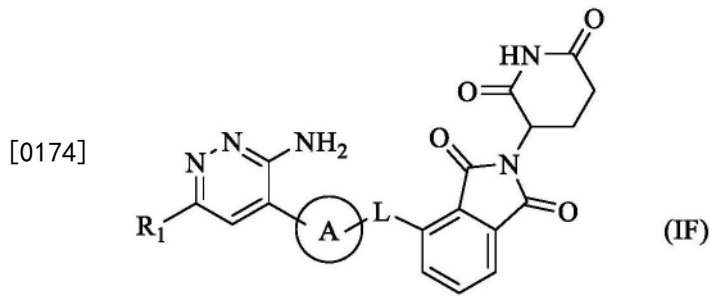
[0169] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体(TL)连接;

[0170] n 是1、2、5或8;

[0171] R_1 是氯或苯基;其中所述苯基任选地经氟、羟基或烷氧基取代;

[0172] R_5 是氢或酰基;并且 R_6 是氢或甲基。

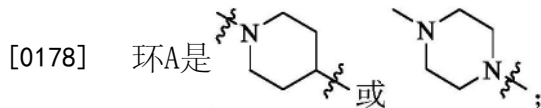
[0173] 在本发明的再一实施方案中,其提供式(IF)的化合物,



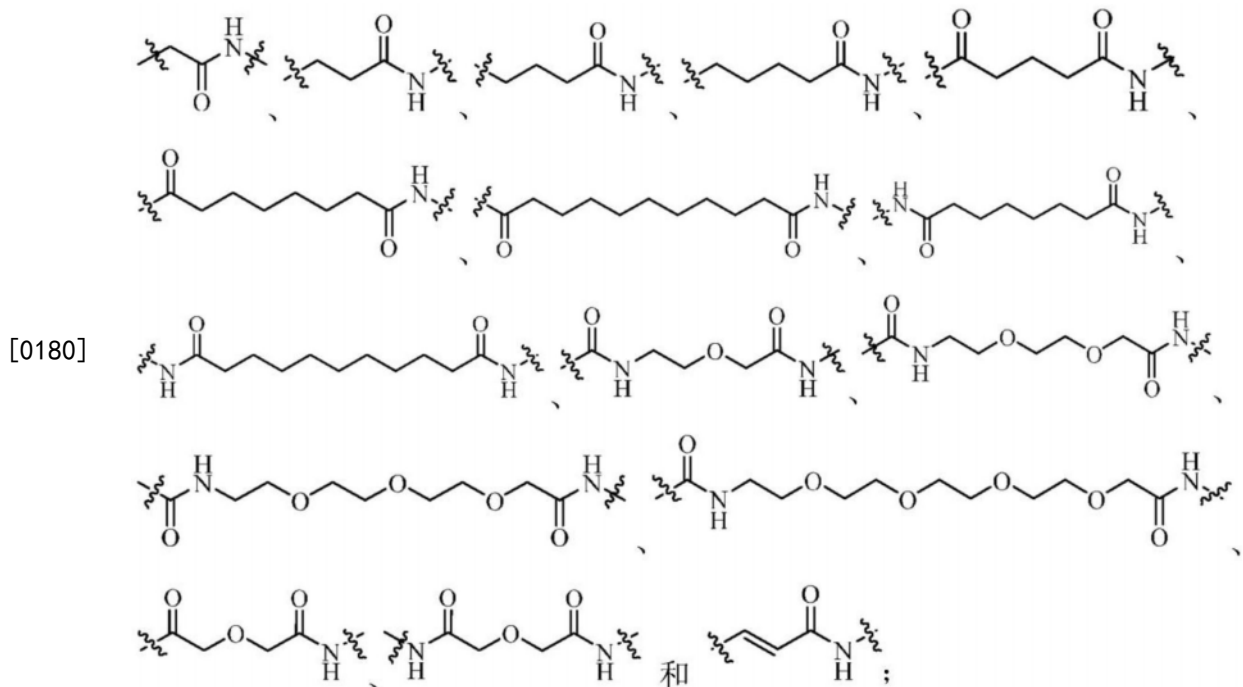
[0175] 或其药学上可接受的盐或其立体异构体；

[0176] 其中, R₁、环A和L与式(I)中所定义的相同。

[0177] 在某些实施方案中,本发明提供式(IF)的化合物,其中,



[0179] L选自由以下项组成的组:



[0181] 其中,

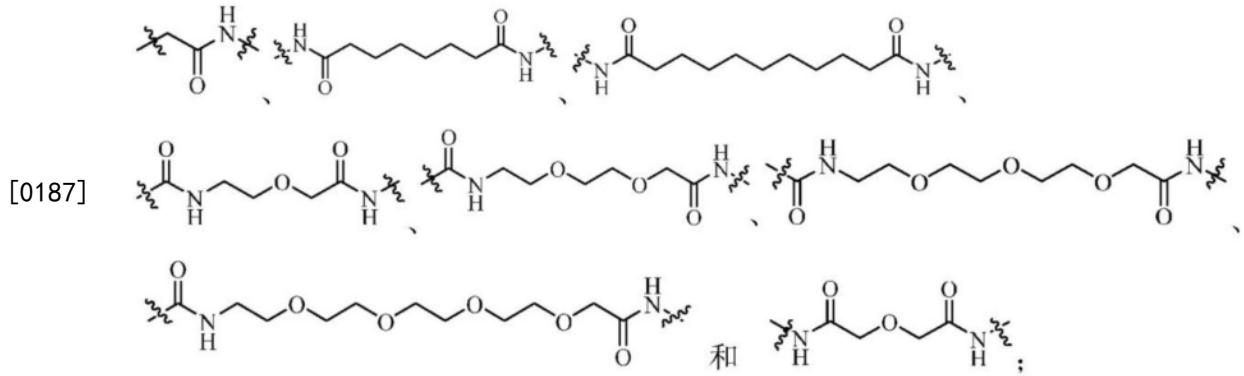
[0182] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体(TL)连接;并且

[0183] R₁是任选地经氟、氯、羟基、-NH₂、-OCH₃、-ONa、-OCOCH₃、-COOH或甲基取代的苯基。

[0184] 在某些实施方案中,本发明提供式(IF)的化合物,其中,



[0186] L选自由以下项组成的组:



[0188] 其中,

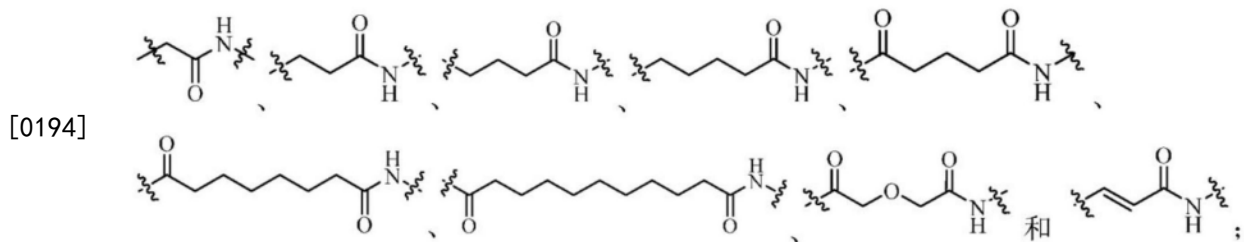
[0189] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体 (TL) 连接; 并且

[0190] R_1 是经羟基取代的苯基。

[0191] 在某些实施方案中, 本发明提供式 (IF) 的化合物, 其中,



[0193] L 选自由以下项组成的组:



[0195] 其中,

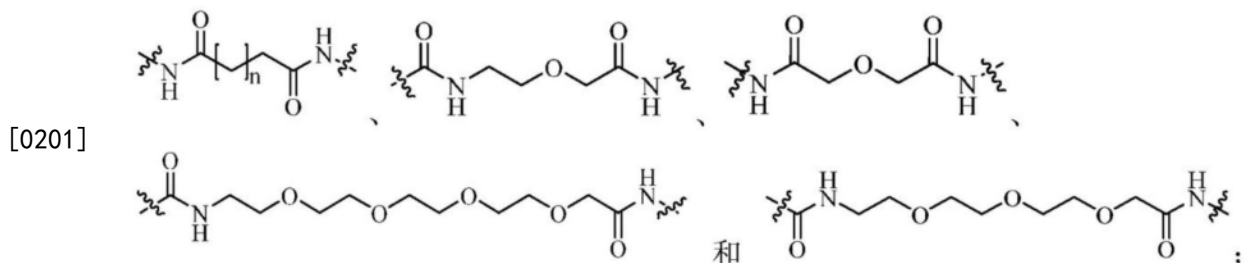
[0196] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体 (TL) 连接; 并且

[0197] R_1 是经羟基取代的苯基。

[0198] 在某些实施方案中, 本发明提供式 (IF) 的化合物, 其中,



[0200] L 选自由以下项组成的组:



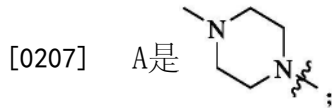
[0202] 其中,

[0203] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体 (TL) 连接;

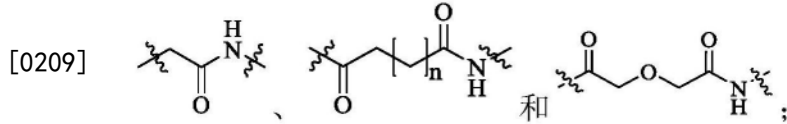
[0204] n 是 5; 并且

[0205] R_1 是经羟基取代的苯基。

[0206] 在某些实施方案中,本发明提供式 (IF) 的化合物,其中,



[0208] L选自由以下项组成的组:



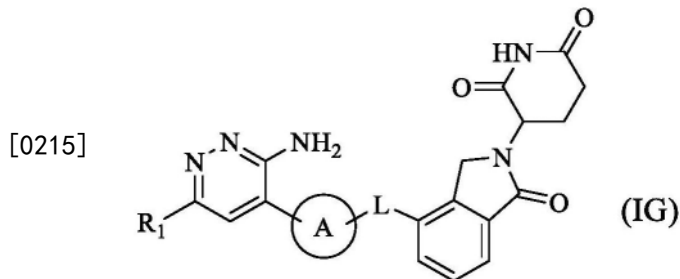
[0210] 其中,

[0211] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体 (TL) 连接;

[0212] n是5;并且

[0213] R₁是经羟基取代的苯基。

[0214] 在本发明的再一实施方案中,其提供式 (IG) 的化合物,

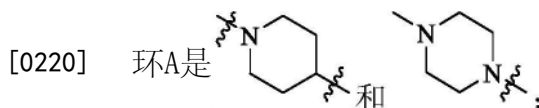


[0216] 或其药学上可接受的盐或其立体异构体;

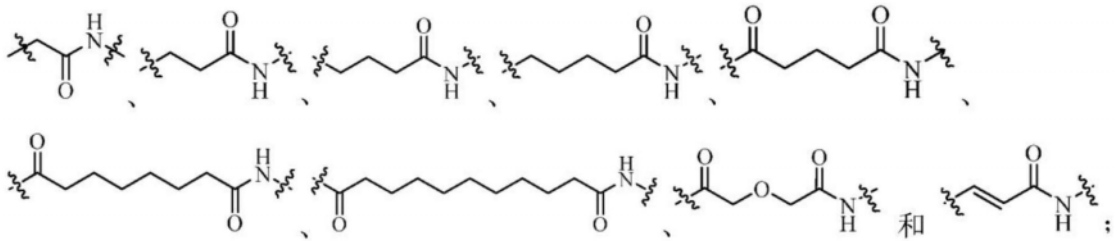
[0217] 其中,R₁、环A和L与式 (I) 中所定义的相同。

[0218] 在某些实施方案中,本发明提供式 (IG) 的化合物,

[0219] 其中,



[0221] L选自由以下项组成的组:



[0237] 其中,

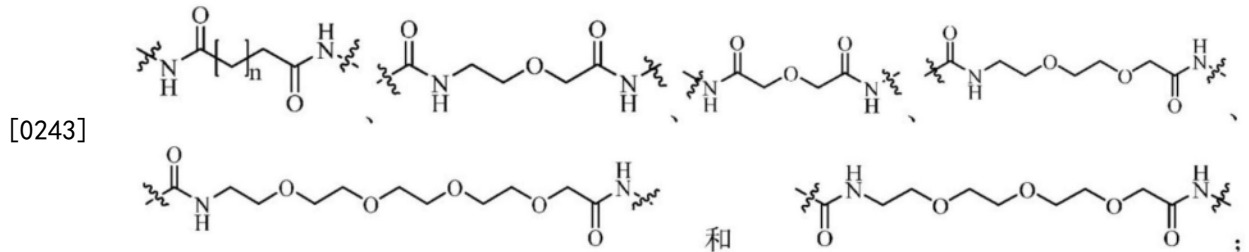
[0238] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体 (TL) 连接; 并且

[0239] R_1 是经羟基取代的苯基。

[0240] 在某些实施方案中, 本发明提供式 (IG) 的化合物, 其中,



[0242] L 选自由以下项组成的组:



[0244] 其中,

[0245] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体 (TL) 连接;

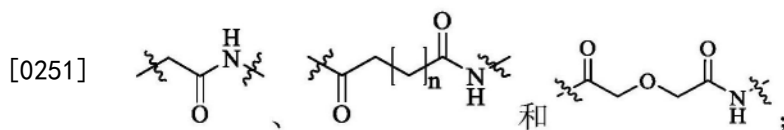
[0246] n 是 5 或 8; 并且

[0247] R_1 是经羟基取代的苯基。

[0248] 在某些实施方案中, 本发明提供式 (IG) 的化合物, 其中,



[0250] L 选自由以下项组成的组:



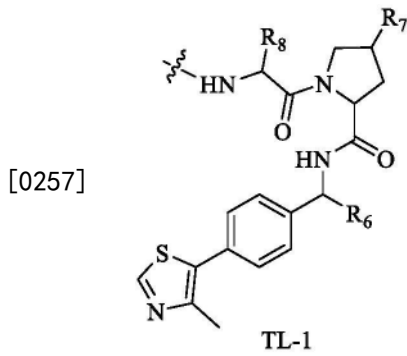
[0252] 其中,

[0253] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体 (TL) 连接;

[0254] n 是 2、5 或 8; 并且

[0255] R_1 是经羟基取代的苯基。

[0256] 在某一实施方案中, 特别地提供式 (I) 的化合物, 其中靶向配体 (TL) 是



[0258] 其中,

[0259] R_6 选自氢、烷基和卤代烷基;

[0260] R_7 选自 $-O-R_5$ 和卤代;其中 R_5 选自氢、烷基、酰基和Na;并且

[0261] R_8 选自氢和烷基。

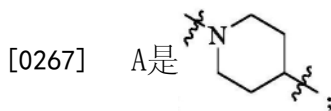
[0262] 在某又一实施方案中,特别地提供式(I)的化合物,其中

[0263] R_6 选自氢、甲基和 $-CF_3$;

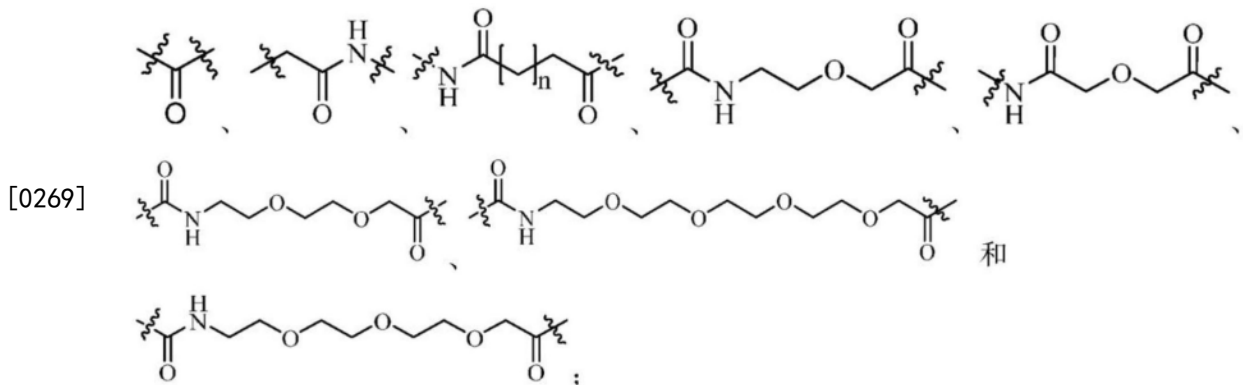
[0264] R_7 选自羟基、 $-OCH_3$ 、 $-OCOCH_3$ 、 $-ONa$ 和氟;并且

[0265] R_8 选自氢、甲基、异丙基和叔丁基。

[0266] 在某些实施方案中,本发明提供式(IE)的化合物,其中,



[0268] L选自



[0270] 其中,

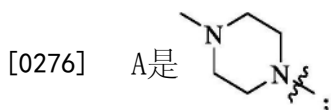
[0271] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体(TL)连接;

[0272] n 是2、5或8;

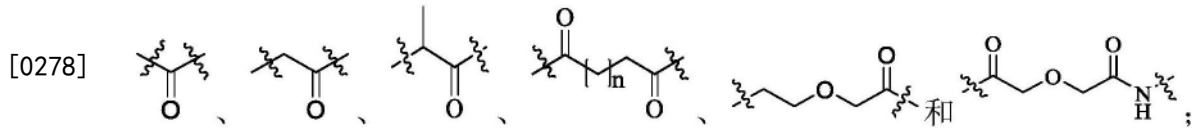
[0273] R_1 是经羟基取代的苯基;

[0274] R_5 是氢;并且 R_6 是氢或甲基。

[0275] 在某些实施方案中,本发明提供式(IE)的化合物,其中,



[0277] L选自



[0279] 其中,

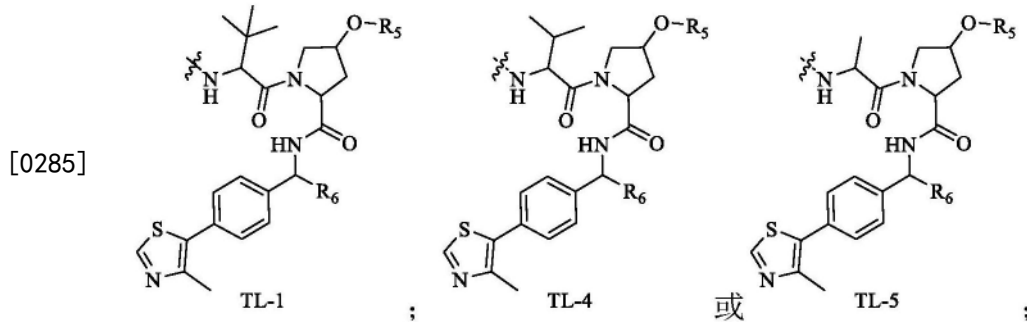
[0280] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体 (TL) 连接;

[0281] n是1、2、5或8;

[0282] R₁是氯或苯基;其中所述苯基任选地经氟、羟基或烷氧基取代;

[0283] R₅是氢或酰基;并且R₆是氢和甲基。

[0284] 在某一实施方案中,特别地提供式 (I) 的化合物,其中靶向配体-1A (TL-1A) 是

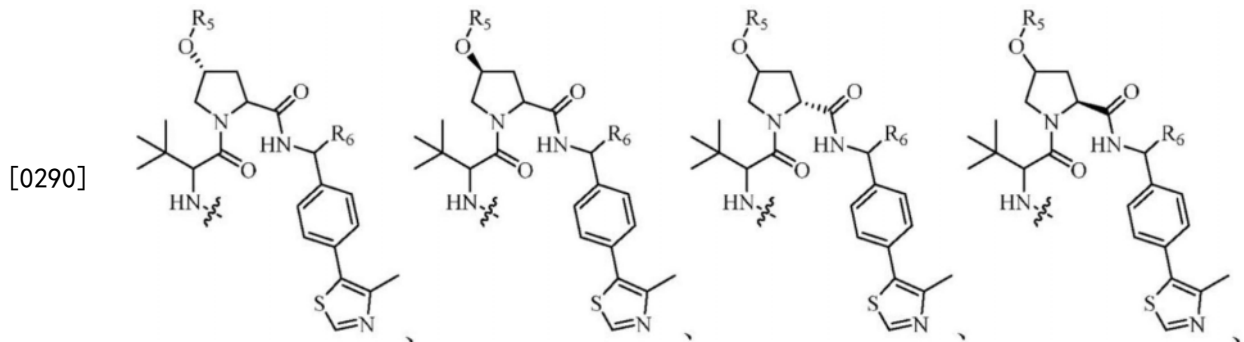


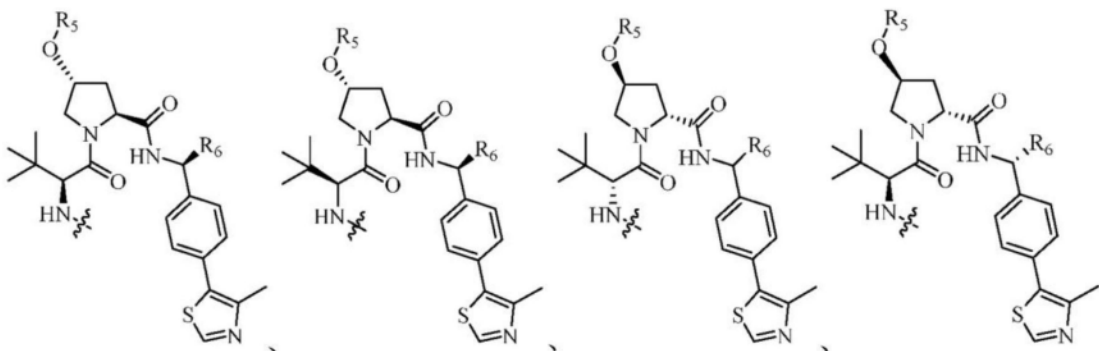
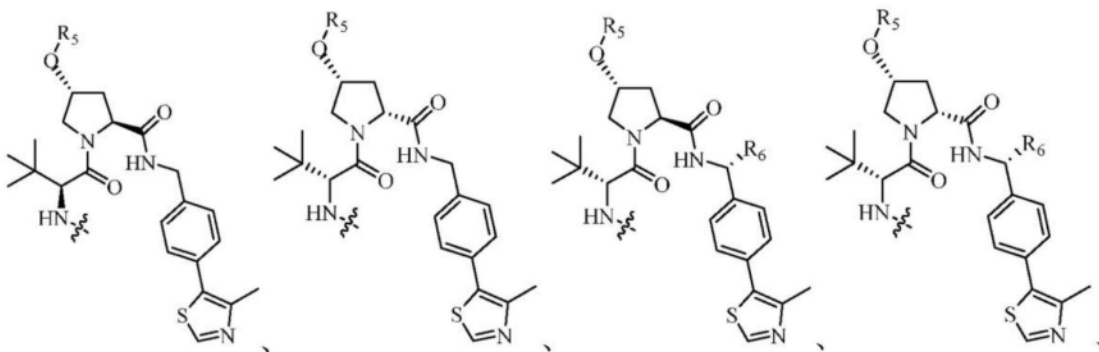
[0286] 其中,

[0287] R₅选自氢、烷基、酰基和-Na;并且

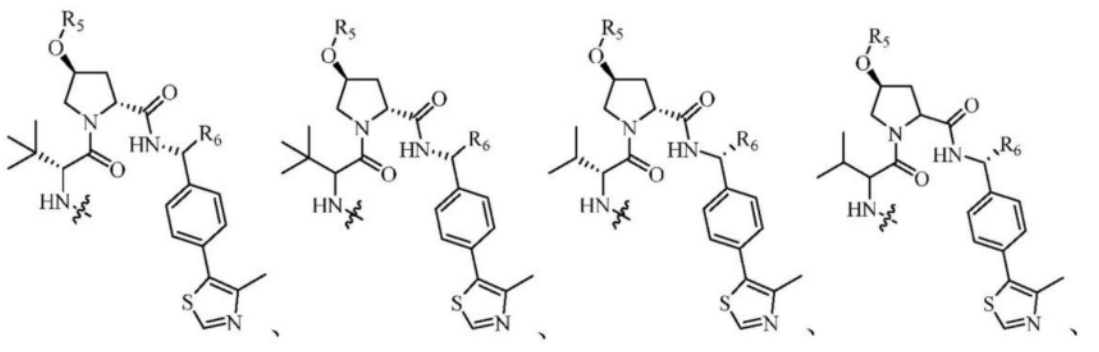
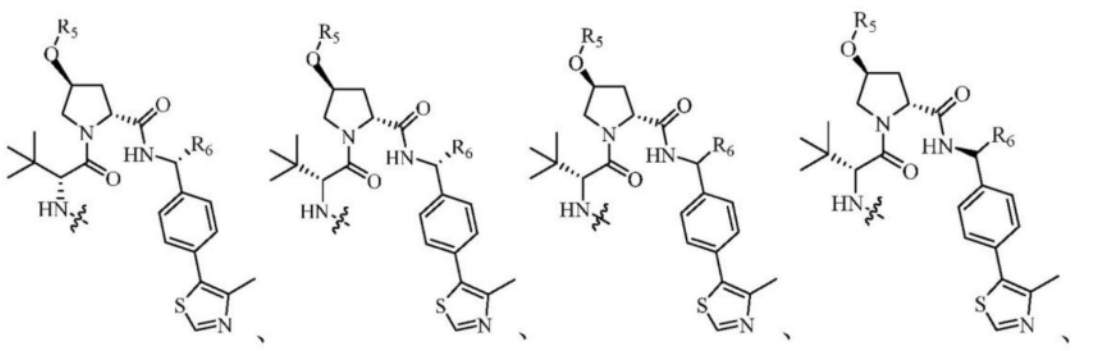
[0288] R₆选自氢、烷基和卤代烷基。

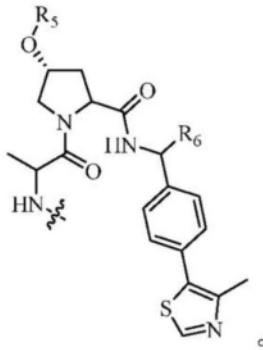
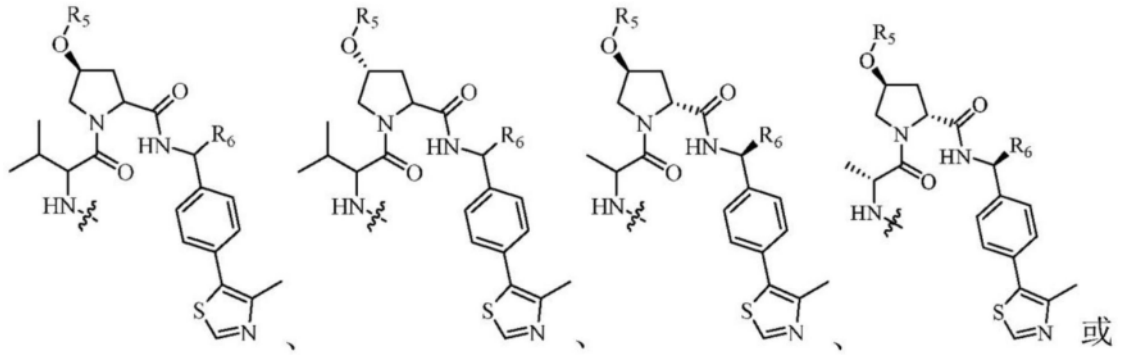
[0289] 在某一实施方案中,特别地提供式 (I) 的化合物,其中靶向配体 (TL) 是





[0291]

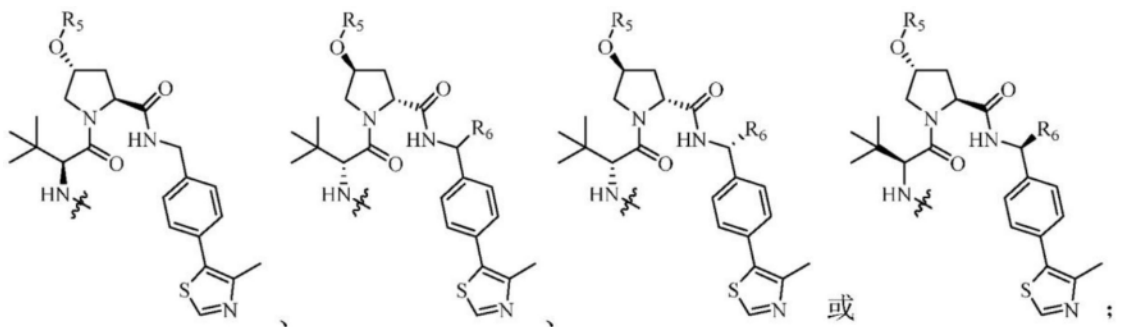




[0294] R_5 选自氢、烷基、酰基和 $-Na$;并且

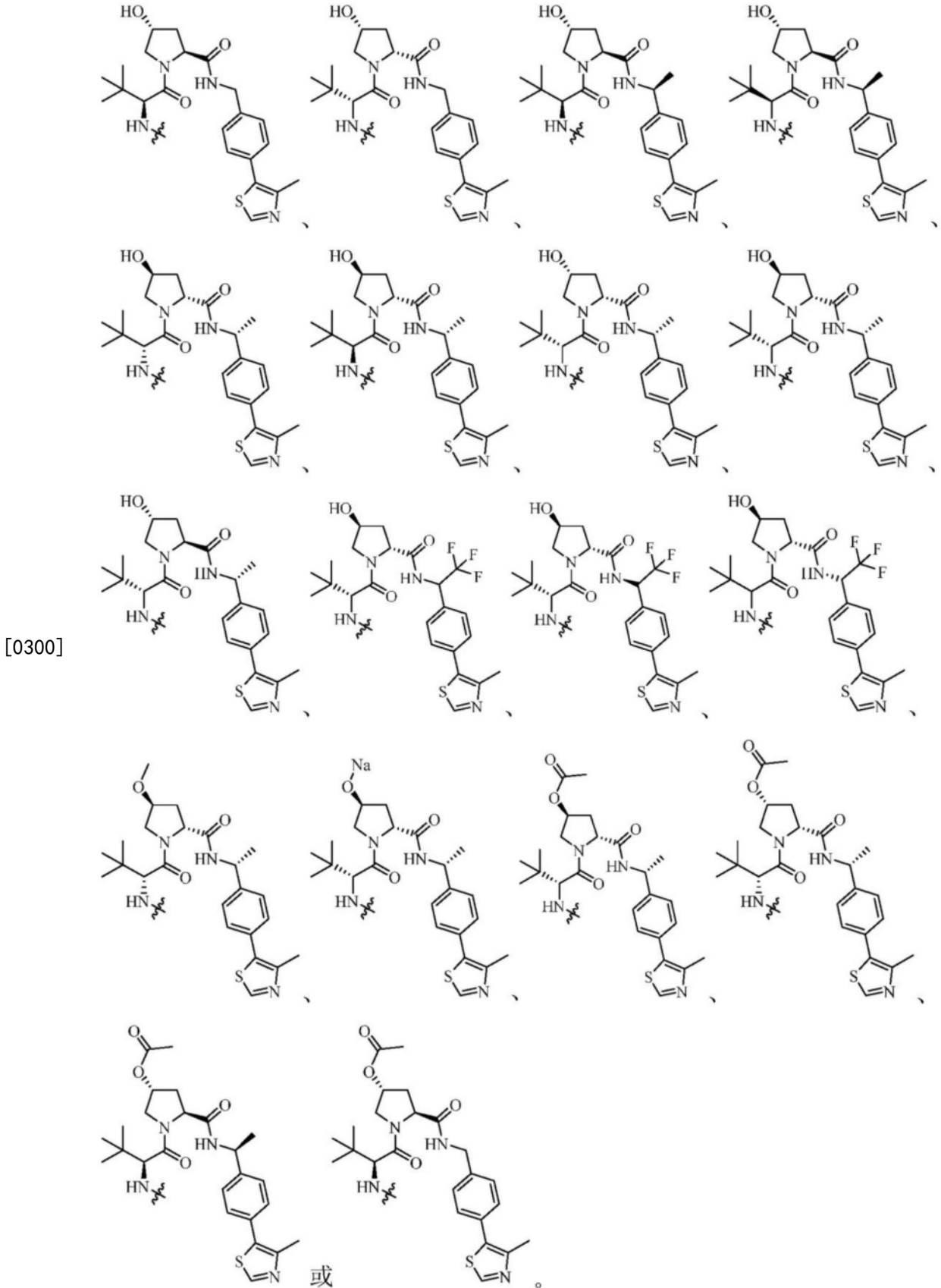
[0295] R_6 选自氢、烷基和卤代烷基。

[0296] 在某一实施方案中,特别地提供式(I)的化合物,其中靶向配体(TL)是

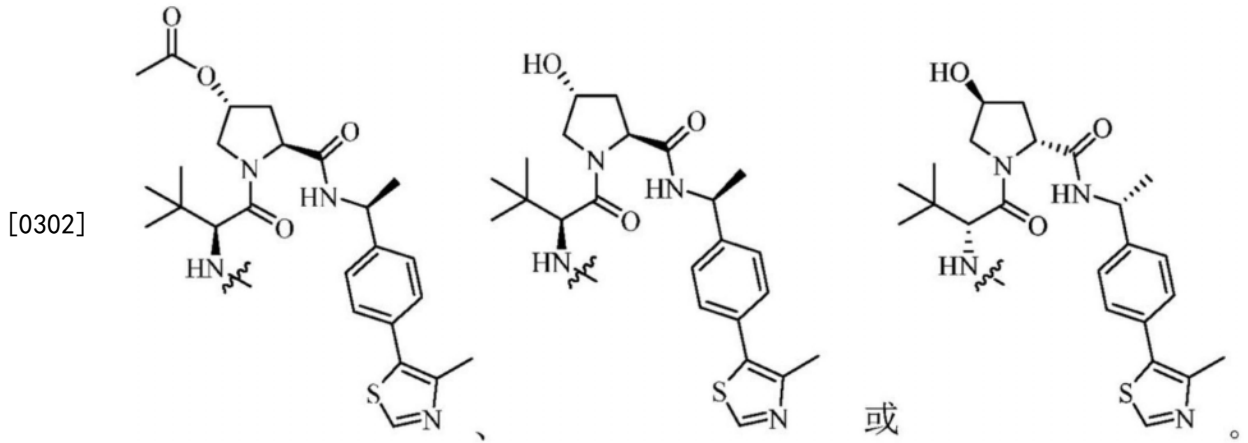


[0298] 其中, R_5 和 R_6 与式(I)中所定义的相同。

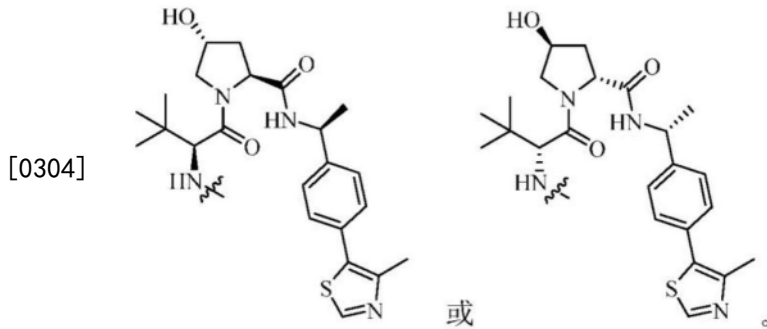
[0299] 在某一实施方案中,特别地提供式(I)的化合物,其中靶向配体-1(TL-1)是



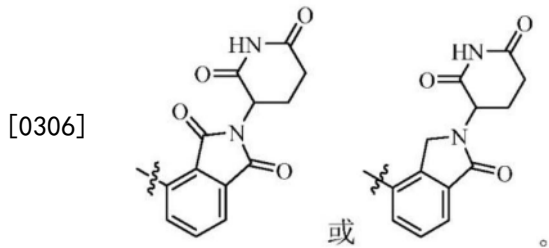
[0301] 在某一实施方案中,特别地提供式(I)的化合物,其中靶向配体(TL)是



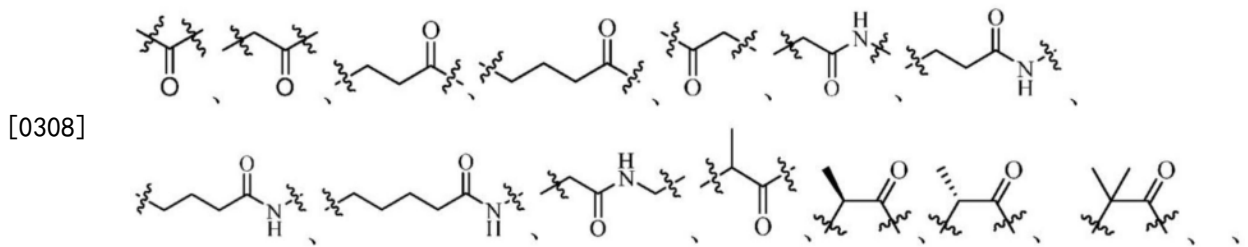
[0303] 在某一实施方案中,特别地提供式(I)的化合物,其中靶向配体(TL)是

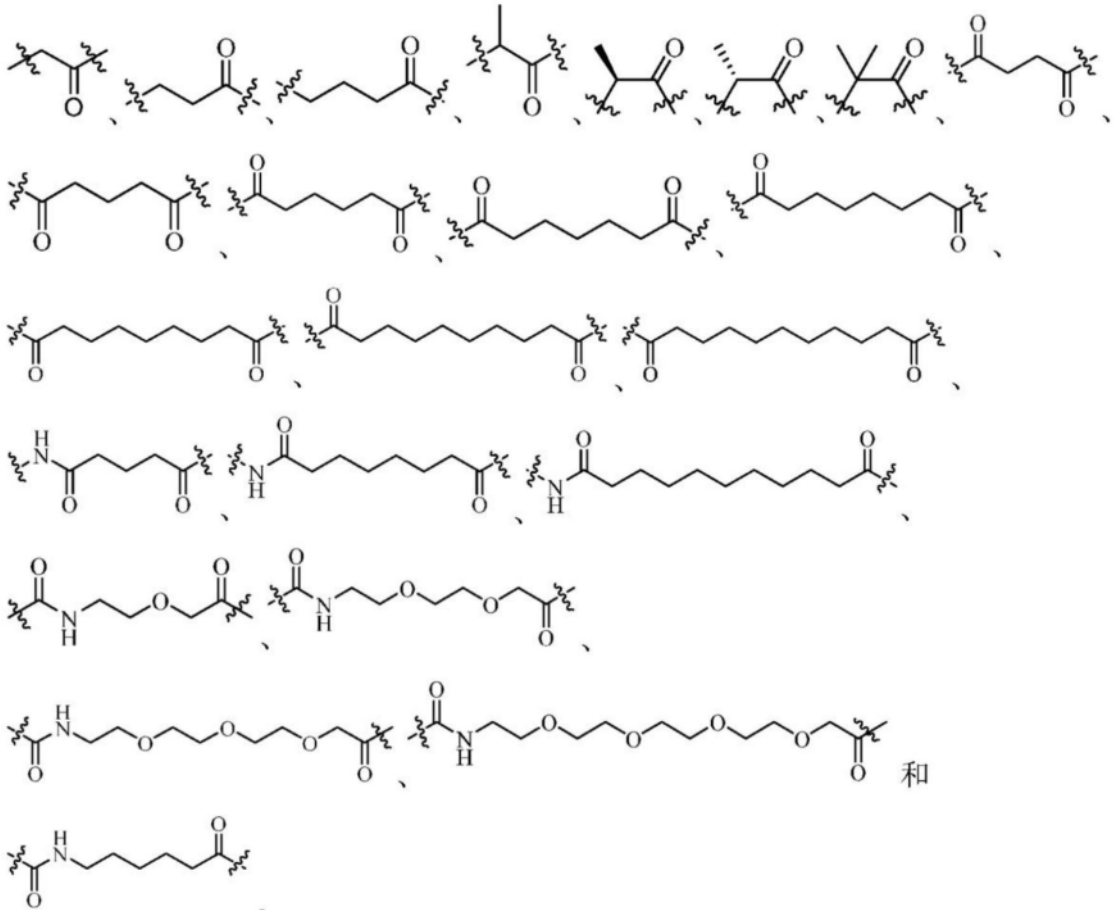


[0305] 在某一实施方案中,特别地提供式(I)的化合物,其中靶向配体(TL)是

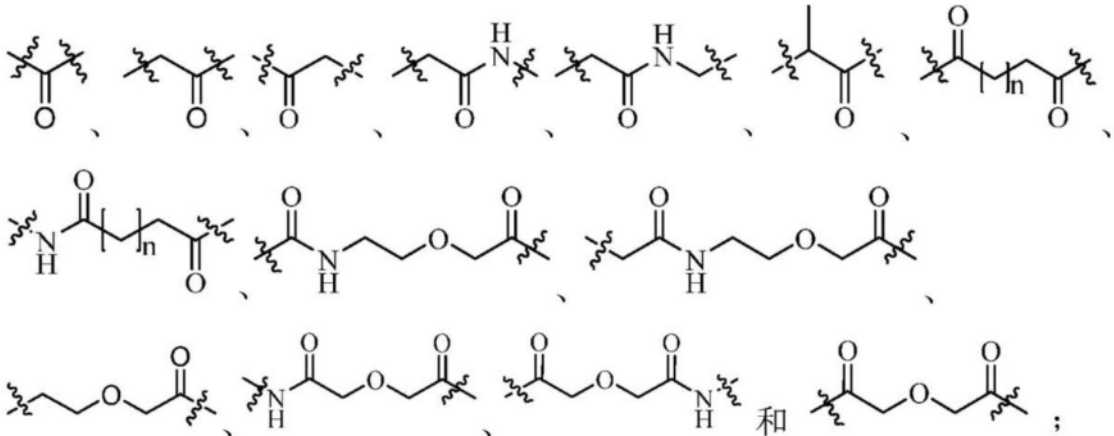


[0307] 在再一实施方案中,特别地提供式(I)的化合物,其中L选自由以下项组成的组:





[0313] 在某一实施方案中,特别地提供式(I)的化合物,其中L选自由以下项组成的组:



[0315] 其中,

[0316] 所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体(TL)连接;并且

[0317] “n”是0至8。

[0318] 在再一实施方案中, R_1 是氢、卤代、羟基烷基、 $-COOR_a$ 、 $-CON(R_a)_2$ 或任选取代的芳基。

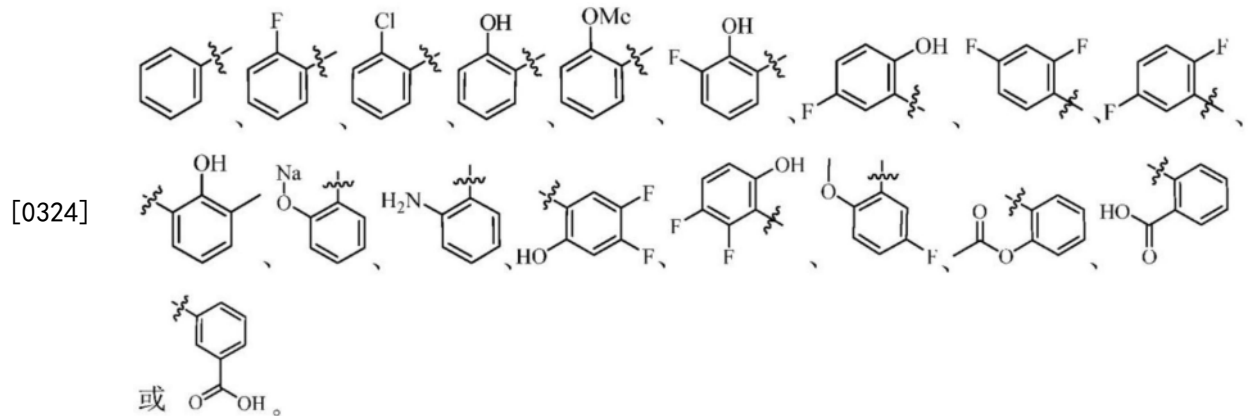
[0319] 在某一实施方案中, R_1 是氢、氯、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 或 $-CONHCH_3$ 。

[0320] 在某一实施方案中, R_1 是任选取代的单环芳基环;所述芳基是苯基。

[0321] 根据再一实施方案,特别地提供式(I)化合物,其中, R_1 是任选取地经氟或甲氧基取代的苯基。

[0322] 在某一实施方案中,苯基任选地经一个或多个独立地选自以下的基团取代:羟基、烷氧基、卤代、烷基、氨基、 $-O-Na$ 、 $-COOR_a$ 和 $-OCOR_a$;其中 R_a 选自氢和烷基。

[0323] 在某一实施方案中,任选取代的苯基是



[0325] 在再一实施方案中, R_2 是 $-NR_3R_4$;其中, R_3 和 R_4 独立地选自氢和烷基。

[0326] 在某一实施方案中,特别地提供式(I)的化合物,其中, R_2 是 NH_2 。

[0327] 在再一实施方案中, R_2 是 $-OR_3$;其中, R_3 选自氢和烷基。

[0328] 在某一实施方案中,特别地提供式(I)的化合物,其中, R_2 是 OH 。

[0329] 根据再一实施方案,特别地提供式(I)的化合物,其中,环A是任选取代的4-10元单环或二环杂环。

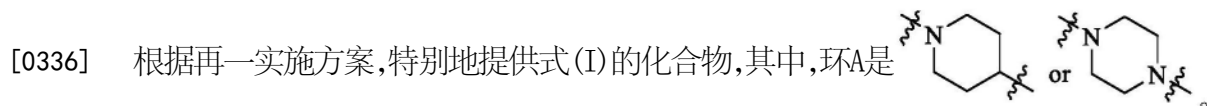
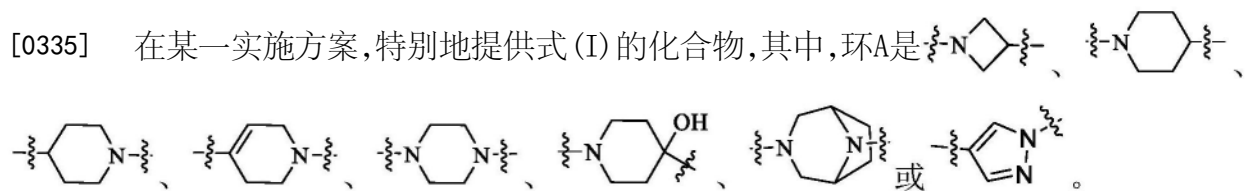
[0330] 在再一实施方案中,环A是含有1至3个独立地选自N、O或S的杂原子的杂环。

[0331] 在某一实施方案中,其中所述杂环是杂芳基或杂环烷基。

[0332] 在某一实施方案中,环A是含有1至3个独立地选自N、O或S的杂原子的5或6元杂环。

[0333] 在某一实施方案中,环A是含有1至2个N原子的6元杂环。

[0334] 在某一实施方案中,特别地提供式(I)的化合物,其中,其中所述杂环烷基任选地经羟基取代。



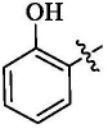
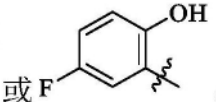
[0337] 在某些实施方案中, n 是1、2、5或8。

[0338] 在某些实施方案中, n 是2、5或8。


[0339] 在某些实施方案中, R_5 是氢或酰基。

[0340] 在某些实施方案中, R_6 是氢或烷基。

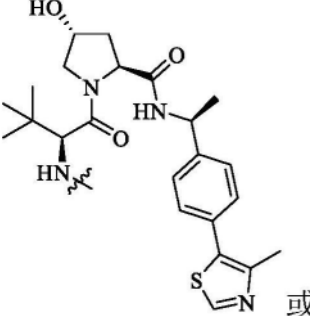
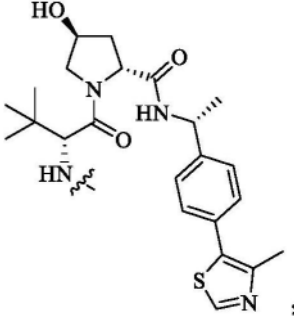
[0341] 根据再一实施方案,特别地提供式(I)的化合物,其中,

[0342] R_1 是任选取代的苯基;所述苯基是  或  ;

[0343] R_2 是 $-NH_2$;

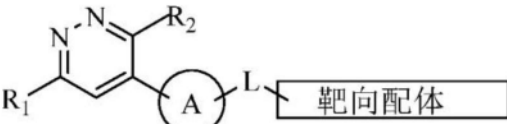
[0344] 环A是  或  ;

[0345] 靶向配体 (TL) 是

[0346]  或  并且

[0347] L是  。

[0348] 在再一实施方案中,本发明提供式(I)的化合物,

[0349]  (I)

[0350] 或其药学上可接受的盐或其立体异构体;其用于治疗癌症,

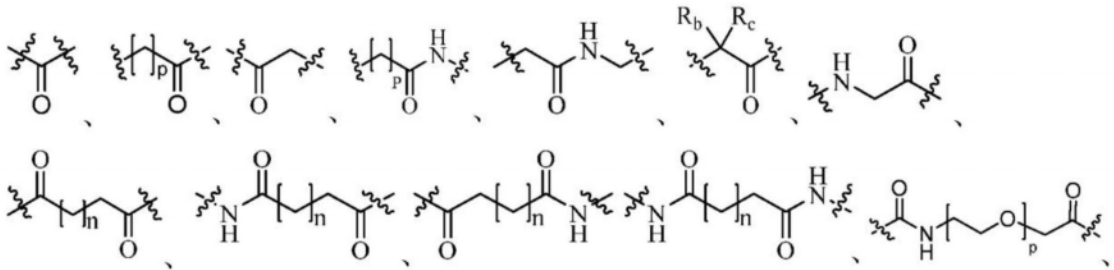
[0351] 其中,

[0352] R_1 是氢、卤代、烷基、烯基、烷氧基、羟基、羟基烷基、 $-COOR_a$ 、 $-CON(R_a)_2$ 或芳基;其中,所述芳基任选地经一个或多个独立地选自以下的基团取代:羟基、烷氧基、卤代、烷基、氨基、 $-O-Na$ 、 $-COOR_a$ 和 $-OCOR_a$;其中 R_a 在每次出现时选自氢和烷基;

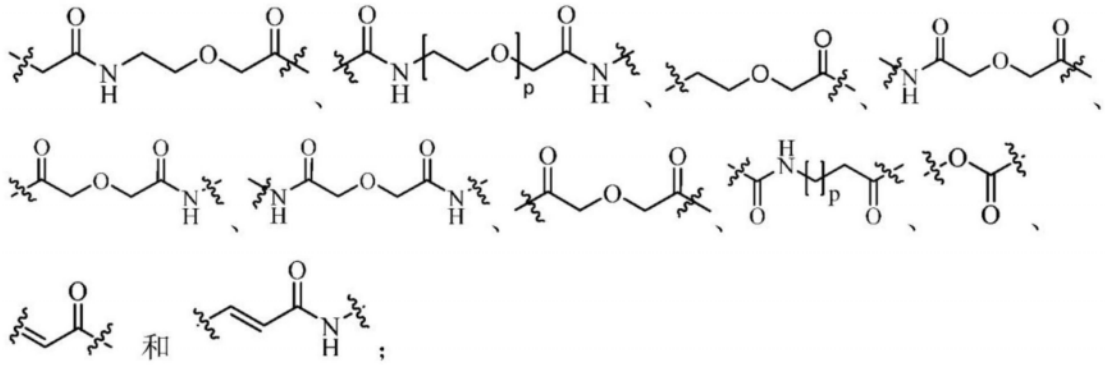
[0353] R_2 是 $-NR_3R_4$ 或 $-OR_3$;其中, R_3 和 R_4 独立地选自氢和烷基;

[0354] 环A是任选地经一个或多个独立地选自羟基、卤代和烷基的基团取代的杂环;

[0355] L是接头,选自由以下项组成的组:



[0356]



[0357]

其中,

[0358]

所述接头的左侧与环A连接并且所述接头的右侧与靶向配体 (TL) 连接;

[0359]

R_b 是氢或烷基;

[0360]

R_c 是烷基;

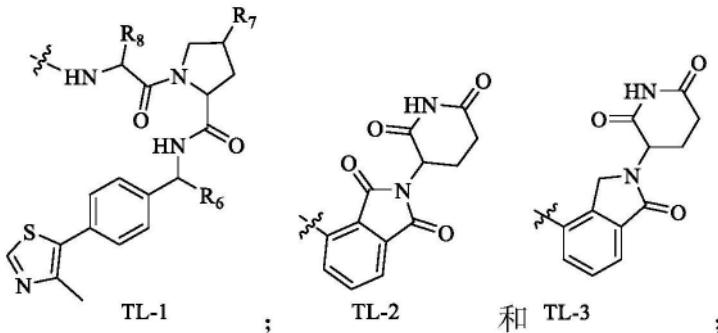
[0361]

“n”是0至10并且“p”是1至5;

[0362]

靶向配体 (TL) 选自由以下项组成的组:

[0363]



[0364]

其中,

[0365]

R_6 选自氢、烷基、酰基和卤代烷基;

[0366]

R_7 选自 -O- R_5 和卤代; 其中 R_5 选自氢、烷基、酰基和 Na; 并且

[0367]

R_8 选自氢和烷基。

[0368]

在某一实施方案中, 本发明提供一种药物组合物, 其包含如本文所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体和至少一种药学上可接受的赋形剂 (诸如药学上可接受的载体或稀释剂)。优选地, 药物组合物包含治疗有效量的至少一种本文所述的化合物。本发明中所述的化合物可以与药学上可接受的赋形剂 (诸如载体或稀释剂) 缔合, 或者可以用载体稀释, 或者可以包封在载体中, 所述载体可以呈胶囊、小袋、纸或其他容器的形式。

[0369] 在某一实施方案中,本发明提供包含式(I)的化合物的药物组合物,其用于降解细胞中的靶蛋白质,包含使细胞与有效量的化合物接触,其中所述化合物实现靶蛋白质的降解。

[0370] 在某一实施方案中,降解靶蛋白质的方法包含向细胞施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中所述化合物对降解靶蛋白质有效。

[0371] 在某一实施方案中,其中靶蛋白质是SMARCA2/4。

[0372] 在某一实施方案中,本发明提供药学上可接受的盐或其立体异构体,其用作药物。

[0373] 在某一实施方案中,本发明提供包含式(I)的化合物的药物组合物,其用于制备用于治疗或预防SMARCA2/4起作用的疾病或病症的药物。

[0374] 在某一实施方案中,本发明提供包含式(I)的化合物的药物组合物,其用于治疗或预防SMARCA2/4起作用的疾病或病症。

[0375] 在某一实施方案中,本发明提供用于治疗受试者中依赖于SMARCA2/4的疾病或病症的方法,其包含向所述受试者施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0376] 在某些实施方案中,依赖于SMARCA2/4的疾病或病症包括癌症。

[0377] 某又一实施方案中,依赖于SMARCA2/4的疾病或病症是癌症,包括但不限于血液癌症、肺癌(肺癌是NSCLC,即非小细胞肺癌)、听神经瘤、急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病(单核细胞、成髓细胞、腺癌、血管肉瘤、星形细胞瘤、骨髓单核细胞性和早幼粒细胞)、急性T细胞白血病、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、支气管癌、宫颈癌、软骨肉瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性(粒细胞性)白血病、慢性骨髓性白血病、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、囊腺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、异常增生的变化(发育异常和化生)、胚胎癌、子宫内膜癌、内皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、红白血病、食道癌、雌激素-受体阳性乳腺癌、特发性血小板增多症、尤因瘤(Ewing's tumor)、纤维肉瘤、滤泡性淋巴瘤、生殖细胞睾丸癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、神经胶质肉瘤、重链疾病、成血管细胞瘤、肝细胞瘤、肝细胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肝癌、淋巴管内皮肉瘤(lymphagioendotheliosarcoma)、淋巴管肉瘤、淋巴母细胞性白血病、淋巴瘤(霍奇金(Hodgkin's)和非霍奇金;伯基特(Burkitt's)),膀胱、乳腺、结肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤和子宫的恶性肿瘤和过度增殖性病症、T细胞或B细胞来源的淋巴恶性肿瘤、髓样癌、成神经管细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、粘液肉瘤、成神经细胞瘤、NUT中线癌(NMC)、非小细胞肺癌、少突神经胶质瘤、口腔癌、成骨性肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、松果体瘤、真性红细胞增多症、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、成视网膜细胞瘤、恶性横纹肌样瘤(MRT)、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、实体瘤(癌和肉瘤)、小细胞肺癌、胃癌、鳞状细胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲状腺癌、沃尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、睾丸肿瘤、子宫癌和维尔姆斯瘤(Wilms'tumor)。

[0378] 在某一实施方案中,所述癌症是SMARCA2/4依赖性癌症。

[0379] 在某一实施方案中,本发明提供包含式(I)的化合物的药物组合物,其用于制备用于治疗依赖于SMARCA2/4的疾病或病症的药物。

[0380] 在某一实施方案中,本发明提供包含式(I)的化合物的药物组合物,其用于依赖于

SMARCA2/4的疾病或病症是癌症。

[0381] 在某一实施方案中,式(I)的化合物在制备用于治疗依赖于SMARCA2/4的疾病或病症的药物中的用途。

[0382] 在某一实施方案中,依赖于SMARCA2/4的疾病或病症是癌症。

[0383] 用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂(elixirs)。除活性化合物之外,液体剂型还可含有本领域中常用的惰性稀释剂,诸如,例如水或其他溶剂;增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨糖醇酐的脂肪酸酯以及它们的混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可包括佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0384] 可根据已知技术,使用适合的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制可注射制剂(例如,无菌可注射水性或油性悬浮液)。无菌可注射制剂还可以是无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如,1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可采用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,可将脂肪酸(诸如油酸)用于制备可注射剂。

[0385] 为了延长药物的作用,经常期望从皮下或肌内注射减慢药物的吸收。这可通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。药物的吸收速率则取决于其溶解速率,溶解速率进而可取决于晶体大小和结晶形式。或者,通过将药物溶解或悬浮于油媒介物中来实现胃肠外施用的药物形式的延迟吸收。

[0386] 用于直肠或阴道施用的组合物优选栓剂,其可通过将本申请的化合物与适合的无刺激性赋形剂或载体(诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)混合来制备,所述赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体,因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

[0387] 在使用如乳糖(lactose)或乳质糖(milk sugar)的赋形剂以及高分子量聚乙二醇等的软填充和硬填充的明胶胶囊中还可采用类似类型的固体组合物作为填充剂。

[0388] 活性化合物还可以是具有一种或多种如上文所述的赋形剂的微囊化形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可用包衣和壳(诸如肠溶包衣、释放控制包衣和药物配制领域中熟知的其他包衣)制备。在此类固体剂型中,可将活性化合物与至少一种惰性稀释剂(诸如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。按照标准实践,此类剂型还可包含除惰性稀释剂以外的另外物质,包括但不限于制片润滑剂和其他制片助剂,诸如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。

[0389] 用于本申请化合物的局部或透皮施用的剂型包括软膏、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。在无菌条件下,将活性组分与药学上可接受的载体和可能需要的任何所需防腐剂或缓冲剂混合。眼用制剂、滴耳剂、眼用软膏、粉剂和溶液也涵盖在本申请的范围内。

[0390] 除本申请的活性化合物之外,软膏、糊剂、霜剂和凝胶还可含有赋形剂,诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄耆胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌,或其混合物。

[0391] 除本申请的化合物之外,粉剂和喷雾剂还可含有赋形剂,诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂可另外含有常规推进剂,诸如氯氟烃。

[0392] 透皮贴剂具有向机体提供化合物的受控递送的额外优点。此类剂型还可通过在适当的介质中溶解或分配化合物来制备。还可使用吸收增强剂来增加化合物穿过皮肤的通量。可通过提供速率控制膜或将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0393] 可通过用于治疗剂的任何施用方式实现所公开的化合物和药物组合物的施用。这些施用模式包括全身或局部施用,诸如口服、鼻、胃肠外、静脉内、透皮、皮下、阴道、口腔、直肠或局部施用模式。

[0394] 取决于预期的施用模式,所公开的化合物或药物组合物可呈固体、半固体或液体剂型,诸如,例如,可注射剂、片剂、栓剂、丸剂、延时释放型胶囊、酞剂、酞剂、乳液、糖浆、粉剂、液体、悬浮液等,有时呈单位剂量且与常规的药学实践一致。同样,它们还可以静脉内(推注和输注)、腹膜内、皮下或肌肉内形式施用,并且所有的使用形式都是药学领域技术人员所熟知的。

[0395] 说明性药物组合物是片剂和明胶胶囊,其包含一种或多种本公开的化合物和药学上可接受的载体,诸如但不限于a) 稀释剂,例如,纯化水、甘油三酯油(诸如氢化或部分氢化的植物油或其混合物、玉米油、橄榄油、向日葵油、红花油、鱼油(诸如EPA或DHA)或它们的酯或甘油三酯或其混合物)、 ω -3脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纤维素、钠、糖精、葡萄糖和/或甘氨酸;b) 润滑剂,例如,硅石、滑石、硬脂酸、其镁或钙盐、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;也对于片剂来说;c) 粘合剂,例如,硅酸镁铝、淀粉糊剂、明胶、黄芪胶、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、天然和合成的胶(诸如阿拉伯胶、黄芪胶或海藻酸钠)、蜡和/或聚乙烯基吡咯烷酮,如果希望;d) 崩解剂,例如,淀粉、琼脂、甲基纤维素、膨润土、黄原胶、海藻酸或其钠盐、或泡腾混合物;e) 吸收剂、着色剂、调味剂和甜味剂;f) 乳化剂或分散剂,诸如Tween 80、Labrasol、HPMC、D0SS、caproyl 909、丙二醇双癸酸酯(labrafac)、油酸聚乙二醇甘油酯(labrafil)、单油酸甘油酯(peceol)、卡必醇(transcutol)、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、甘油酯(gelucire)、维生素E TGPS或其他可接受的乳化剂;和/或g) 增强化合物吸收的试剂,诸如环糊精、羟丙基环糊精、PEG400、PEG200。

[0396] 液体,特别是可注射的组合物可例如通过溶解、分散等制备。例如,将一种或多种所公开的化合物溶解于药学上可接受的溶剂(诸如,例如水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇等)中或与其混合,从而形成可注射的等渗溶液或悬浮液。可以采用蛋白质(诸如白蛋白、乳糜微粒颗粒或血清蛋白质)溶解所公开的化合物。

[0397] 一种或多种所公开的化合物或组合物可通过胃肠外施用来递送。胃肠外可注射施用通常用于皮下、肌肉或静脉内注射和输注。可注射剂可以常规形式制备为液体溶液或悬浮液或适于在注射前溶解于液体中的固体形式。

[0398] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语与本文的主题所属领域技术人员通常所理解的含义相同。如在说明书和所附权利要求书中所用的,除非有相反说明,否则下列术语具有所指出的含义,以便于理解本发明。

[0399] 除非上下文另有明确指示,否则单数形式“一(a)”、“一(an)”和“所述”涵盖复数指示物。

[0400] 如本文所用的,术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且该描述包括所述事件或情况发生的情况以及所述事件或情况不发生的情况。例如,“任选取代的烷基”是指烷基可被取代以及烷基未被取代的事件或情况。

[0401] 术语“取代的”是指具有替代主链上的一个或多个碳上的氢的取代基的部分。应当理解,“取代”或“经取代”包括隐含的条件,即此类取代与被取代的原子和取代基的允许化合价一致,并且取代产生稳定的化合物,例如,其不会自发地经历诸如通过重排、环化、消除等的转化。如本文所用的,术语“取代的”预期包括有机化合物的所有可允许取代基。从广义上讲,可允许的取代基包括有机化合物的无环和环状、支化和未支化、碳环和杂环、芳族和非芳族的取代基。对于适当的有机化合物,可允许的取代基可以是一个或多个并且相同或不同。出于本发明的目的,诸如氮的杂原子可具有氢取代基和/或满足杂原子化合价的本文所述有机化合物的任何可允许的取代基。取代基可包括本文所述的任何取代基,例如,卤素、羟基、羰基(诸如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(诸如硫酯基、硫代乙酸酯基或硫代甲酸酯基)、烷氧基、氧代、磷酰基、磷酸根、膦酸酯基、亚膦酸酯基、氨基、酰氨基、脒基、亚胺基、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰氨基、磺酰基、杂芳基、杂环烷基、芳烷基、或芳族或杂芳族部分。本领域技术人员将理解,如果适当,取代基本身可被取代。除非明确指出为“未取代”,否则本文中对化学部分的提及应理解为包括取代的变体。例如,对“芳基”基团或部分的提及隐含地包括取代和未取代的变体。

[0402] 如本文所用,术语“烷基”是指饱和脂族基团,包括但不限于 C_1 - C_{10} 直链烷基或 C_3 - C_{10} 支链烷基。优选地,“烷基”是指 C_1 - C_6 直链烷基或 C_3 - C_6 支链烷基。最优选地,“烷基”是指 C_1 - C_4 直链烷基或 C_3 - C_8 支链烷基。“烷基”的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、1-己基、2-己基、3-己基、1-庚基、2-庚基、3-庚基、4-庚基、1-辛基、2-辛基、3-辛基和4-辛基。“烷基”可任选地被取代。

[0403] 如本文所用,术语“卤代烷基”是指经一个或多个卤素原子取代的烷基,其中所述卤素和烷基如上文所定义。“卤代烷基”的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、氯甲基、三氟甲基和2,2,2-三氟乙基。

[0404] 如本文所用,术语“羟烷基(hydroxylalkyl)”或“羟基烷基(hydroxyalkyl)”是指如上文所定义的烷基,其中烷基的一个或多个氢原子已被羟基替代。羟烷基部分的实例包括但不限于 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 。

[0405] 如本文所用,术语“杂环烷基”是指3至15个成员的非芳族、饱和或部分饱和、桥连的二环、螺环、单环或多环环系,其具有至少一个选自O、N、S、S(O)、S(O)₂、NH或C(O)的杂原子或杂基,其余环原子独立地选自自由碳、氧、氮和硫组成的组。术语“杂环烷基”还指具有至少一个选自O、N、S、S(O)、S(O)₂、NH或C(O)的杂原子或杂基团的桥连二环环系。“杂环烷基”的实例包括但不限于其氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、咪唑烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、二氢吡啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二噁烷基、二氧化硫代吗啉基(dioxidothiomorpholinyl)、氧杂哌嗪基、氧杂

哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢吡喃基、吡啶基、吡啶基甲基、异吡啶基、氧代异吡啶基、二氧代异吡啶基、氮杂-二环辛基、二氮杂二环辛基(diazabicyclooctanyl)、吡辛因基(azocinyl)、色满基、异色满基、咕吨基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基。杂环烷基取代基的连接可通过碳原子或杂原子发生。杂环烷基可任选地经一个或多个适合的基团被一个或多个上述基团取代。优选的“杂环烷基”是指选自以下项组成的组的5至6元环：氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、咪唑烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基和其硫代吗啉基。所有杂环烷基均任选地被一个或多个上述基团取代。

[0406] 如本文所用,术语“杂芳基”单独或与一个或多个其他术语组合意指含有总共5至14个环原子的完全不饱和环系。至少一个环原子是杂原子(即氧、氮或硫),其余环原子/基团独立地选自碳、氧、氮或硫。杂芳基可以是稠合在一起或共价连接的单环(单环)或多个环(二环、三环或多环)。优选地,“杂芳基”是5至6元环。所述环可含有1至4个选自N、O和S的另外的杂原子,其中N原子任选地被季铵化。杂芳基部分的任何适合的环位置可共价连接至所定义的化学结构。“杂芳基”的实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噌啉基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1H-四唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶基、3-氟吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基;苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三嗪基、酞嗪基、噻蒎基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、苯并咪唑基、吡啶基、异吡啶基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、嘌呤基、蝶啶基、9H-咪唑基、 α -咪唑基、吡嗪基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、嘌呤基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、苯并三唑基、苯并噻二唑基(benzotriadiazolyl)、咪唑基、二苯并噻吩基、吡啶基等。杂芳基可任选地被进一步取代。

[0407] 如本文所用,单独与其他术语组合的术语“杂环基”或“杂环”包括如上文所定义的“杂环烷基”和“杂芳基”两者。杂环基可任选地被进一步取代。

[0408] 本文所用,术语“烯基”是指含有至少一个碳-碳双键并且可以是直链或支链或其组合的碳链。“烯基”的实例包括但不限于乙烯基、烯丙基、异丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基和2-甲基-2-丁烯基。

[0409] 如本文所用,术语“氨基”是指-NH₂基团。

[0410] 如本文所用,单独与其他术语组合的术语“卤代(halo)”或“卤素(halogen)”意指氟、氯、溴或碘。

[0411] 如本文所用,单独与其他术语组合的术语“羟基(hydroxy)”或“羟基(hydroxyl)”意指-OH。

[0412] 如本文所用,术语“氧代”是指=O基团。

[0413] 如本文所用,术语“烷氧基”是指基团-O-烷基,其中烷基如上文所定义。示例性的C₁-C₁₀烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基或叔丁氧基。烷氧基可任选地经一个或多个适合的基团取代。

[0414] 如本文所用,术语“芳基”是任选取代的约6至14个碳原子的单环、二环或多环芳族烃环系。C₆-C₁₄芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、联苯基、蒽基、茚基、茚满基、亚联苯基和茈基。芳基可以是未取代或经一个或多个适合的基团取代。

[0415] 术语“酰基”是指基团R-CO-或-CO-R,其中R是上文所定义的任选取代的烷基。“酰

基”的实例是但不限于 $\text{CH}_3\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 或 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCO}-$ 。术语“-O-酰基”是指-O-CO-R,其中R是如上文所定义的烷基。

[0416] 如本文所用的术语“杂原子”表示硫、氮或氧原子。

[0417] 如本文所用,术语“一种或多种化合物”包括本发明中所公开的化合物。

[0418] 术语“一种盐/多种盐(salt/salts)”是指衍生自适当碱的盐,包括碱金属(例如,钠和钾)盐、碱土金属(例如,镁)盐、铵盐和 $\text{N}^+(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。

[0419] 如本文所用,术语“包含(comprise)”或“包含(comprising)”通常在包括的意义上使用,也就是说允许存在一种或多种特征或组分。

[0420] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“或”意指“和/或”。

[0421] 如本文所用,术语“包括(including)”以及其他形式(诸如“包括(include)”、“包括(includes)”和“包括(included)”)不是限制性的。

[0422] 如本文所用,术语“组合物”意在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及由指定量的指定成分的组合直接或间接产生的任何产品。“药学上可接受的”意指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其他成分相容并且对其接受者无害。

[0423] 如本文所用,术语“药物组合物”是指含有治疗有效量的至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的组合物。

[0424] 按重量计,药物组合物通常含有约1%至99%(例如,约5%至75%或约10%至约30%)的式(I)或(II)的化合物或其药学上可接受的盐。药物组合物中的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量可在约1mg至约1000mg或约2.5mg至约500mg或约5mg至约250mg的范围内,或者落在1mg至1000mg的更宽范围内或高于低于上述范围的任何范围内。

[0425] 如本文所用,“药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、风味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂、表面活性剂或乳化剂,其已被美国食品和药物管理局(United States Food and Drug Administration)批准可接受用于人或家畜。

[0426] 如本公开中所用的术语“施用(administer)”、“施用(administering)”或“施用(administration)”是指将一种或多种所公开的化合物或一种或多种所公开的化合物的药学上可接受的盐或包含一种或多种所公开的化合物的组合物直接施用给受试者,或将化合物的前药衍生物或类似物或化合物的药学上可接受的盐或组合物施用给受试者,其可在受试者体内形成等同量的活性化合物。

[0427] 如本公开中所用的术语“载体”涵盖载体、赋形剂和稀释剂,并且意指参与将药剂从受试者的一个器官或身体部分携带或转运至另一器官或身体部分的材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封材料。

[0428] 如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”是指减轻或消除疾病和/或其伴随症状的方法。

[0429] 如本文所用,术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”和“预防(prevention)”是指预防疾病和/或其伴随症状的发作或阻止受试者获得疾病的方法。如本文所用,“预防(prevent)”、“预防(preventing)”和“预防(prevention)”还包括延迟疾病和/或其伴随症状的发作以及降低受试者获得疾病的风险。

[0430] 如本文所用,可与“患者”互换的术语“受试者”是指动物,优选哺乳动物,并且最优

选人。

[0431] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指式(I)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体;或包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体的组合物,在患有疾病或病症的特定患者中产生所希望的治疗响应方面,特别是其在与癌症相关联的疾病或病症中的用途方面有效的量。特别地,术语“治疗有效量”包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在被施用,诱导受试者中待治疗的疾病或病症的正面改变或足以预防所治疗的疾病或病症的一种或多种症状的发展或在一定程度上减轻所述症状的量。就化合物的治疗量来说,用于治疗受试者的化合物的量足够低以避免不适当的或严重的副作用,在合理的医学判断范围内也可考虑。化合物或组合物的治疗有效量将随所治疗的特定病状、所治疗或预防的病状的严重性、治疗的持续时间、并行疗法的性质、最终使用者的年龄和身体状况、所用的特定化合物或组合物、所用的特定药学上可接受的载体而变化。

[0432] 术语“药学上可接受的盐”是指通过本发明的化合物与适合的酸或碱反应获得的产物。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括衍生自适合的无机碱的那些,诸如Li盐、Na盐、K盐、Ca盐、Mg盐、Fe盐、Cu盐、Al盐、Zn盐和Mn盐;药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸形成的盐,诸如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐(gentisinate)、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖质酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、4-甲基苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐等。本发明的某些化合物(式(I)化合物)可与各种有机碱(诸如赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺或二甲双胍)形成药学上可接受的盐。适合的碱盐包括但不限于铝盐、钙盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐或锌盐。

[0433] “药学上可接受的”意指其可用于制备通常安全、无毒且既不是生物学上也不是其他方面不希望的并且包括对于兽医以及人药物用途可接受的药物组合物。

[0434] 本发明还提供用于将所公开的化合物配制成药物施用的方法。

[0435] 在优选的实施方案中,当此类药物组合物用于人施用,特别是用于侵入性施用途径(即,诸如注射或植入的途径,其避开了通过上皮屏障的转运或扩散),水溶液无热原或基本上无热原。可选择赋形剂,例如,以实现药剂的延迟释放或选择性地靶向一个或多个细胞、组织或器官。药物组合物可以是诸如以下的剂量单位形式:片剂、胶囊(包括喷洒胶囊(sprinkle capsule)和明胶胶囊)、颗粒、重构用新液物、粉剂、溶液、糖浆、栓剂、注射剂等。所述组合物还可存在于透皮递送系统中,例如皮肤贴剂。所述组合物还可存在于适于局部施用的溶液中,诸如滴眼剂。

[0436] 术语“癌症”在整个说明书中用于指导致癌性或恶性赘生物(即通过细胞增殖,经常比正常更快地生长并且在开始新生长的刺激停止后继续生长的异常组织)形成和生长的病理过程。恶性赘生物显示部分或完全缺乏结构组织和与正常组织的功能协调性,且多数侵入周围组织,转移至几个部位,并且除非得到充分治疗,否则可能在尝试去除后复发并引起患者死亡。如本文所用,术语“瘤形成”用于描述所有癌性疾病状态,并且包括或涵盖与恶性血原性肿瘤、腹水瘤和实体瘤相关联的病理过程。可通过本化合物单独或与至少一种另外的抗癌剂组合治疗的示例性癌症包括鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肝细胞癌、血液癌症和肾细胞癌,膀胱、肠、乳腺、子宫颈、结肠、食道、头、肾、肝、肺、颈、卵巢、胰腺、前列腺和

胃的癌变；白血病；良性和恶性淋巴瘤、特别是伯基特淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤；良性和恶性黑色素瘤；骨髓增生性疾病；肉瘤，包括尤因肉瘤、血管肉瘤、卡波西肉瘤 (Kaposi's sarcoma)、脂肪肉瘤、肌肉瘤 (myosarcomas)、周围神经上皮瘤、滑膜肉瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、节细胞神经瘤、神经节神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、松果体细胞瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经纤维瘤和神经鞘瘤；肠癌、乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌、子宫癌、肺癌症、卵巢癌、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、食道癌、胰腺癌、胃癌、肝癌、结肠癌、黑色素瘤；癌肉瘤、霍奇金病、维尔姆斯瘤和畸胎瘤。可使用根据本发明的化合物治疗的另外的癌症包括，例如，T-谱系急性淋巴母细胞性白血病 (T-ALL)、T-谱系淋巴母细胞性淋巴瘤 (T-LL)、周围T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病、前B ALL、前B淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、B细胞ALL、费城 (Philadelphia) 染色体阳性ALL和费城染色体阳性CML。

[0437] 术语“立体异构体”是指式 (I) 化合物的任何对映异构体、非对映异构体或几何异构体，无论它们是手性的，还是当它们带有一个或多个双键时。当式 (I) 和相关式的化合物是手性时，它们可以外消旋形式或光学活性形式存在。应当理解，本发明涵盖所有立体化学异构形式，包括非对映异构体形式、对映异构体形式和差向异构体形式，以及d-异构体和l-异构体和其混合物。化合物的单个立体异构体可由含有手性中心的商购获得的起始材料合成制备，或者通过以下方式制备：制备对映异构体产物的混合物，之后分离，诸如转化为非对映异构体混合物，然后分离或再结晶，色谱技术，在手性色谱柱上直接分离对映异构体；或本领域已知的任何其他适当的方法制备。特定立体化学的起始化合物可商购获得，或者可通过本领域已知的技术制得和拆分。另外，本发明的化合物可以几何异构体形式存在。本发明包括所有顺式、反式、顺 (syn)、反 (anti)、异侧 (entgegen) (E) 和同侧 (zusammen) (Z) 异构体以及它们的适当的混合物。

[0438] 术语“对映异构体 (enantiomers)”是指一对立体异构体，它们是彼此不可叠加的镜像。术语“对映异构体 (enantiomer)”是指这对立体异构体中的单一成员。术语“外消旋”是指一对对映异构体的1:1混合物。本公开包括本文所述的化合物的对映异构体。本文所公开的每种化合物包括符合该化合物的一般结构的所有对映异构体。化合物可以是外消旋形式或对映异构体纯净形式，或立体化学方面的任何其他形式。在一些实施方案中，化合物是 (R,S)-对映异构体。

[0439] 术语“非对映异构体”是指不能通过围绕单键旋转而使得可重叠的一组立体异构体。例如，顺式和反式双键、二环环系上的内取代和外取代以及含有多个具有相对不同的构型的立体生成中心的化合物被视为非对映异构体。术语“非对映异构体”是指该组化合物的任何成员。在所呈现的一些实例中，合成途径可产生单一非对映异构体或非对映异构体混合物。本公开包括本文所述的化合物的非对映异构体。

[0440] 本发明的化合物可用作单一药物或用作药物组合物，在药物组合物中，所述化合物与各种药理学上可接受的材料混合。

[0441] 本发明的化合物通常以药物组合物的形式施用。此类组合物可使用药物领域众所周知的程序制备，并且包含至少一种本发明的化合物。本专利申请的药物组合物包含一种或多种本文所述的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。通常，药学上可接受的赋形剂经监管机构批准或通常被认为对人或动物使用安全。药学上可接受的赋形剂包括但不

限于载体、稀释剂、助流剂和润滑剂、防腐剂、缓冲剂、螯合剂、聚合物、胶凝剂、增粘剂和溶剂。

[0442] 药物组合物可通过口服、胃肠外或吸入途径施用。胃肠外施用的实例包括通过注射施用、经皮施用、经粘膜施用、经鼻施用和经肺施用。

[0443] 适合的载体的实例包括但不限于水、盐溶液、醇、聚乙二醇、花生油、橄榄油、明胶、乳糖、石膏粉、蔗糖、糊精、碳酸镁、糖、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸、纤维素的低级烷基醚、硅酸、脂肪酸、脂肪酸胺、脂肪酸甘油单酯和甘油二酯、脂肪酸酯和聚氧乙烯。

[0444] 药物组合物还可包括一种或多种药学上可接受的助剂、润湿剂、悬浮剂、防腐剂、缓冲剂、甜味剂、调味剂、着色剂或上述物质的任一组合。

[0445] 药物组合物可以呈常规形式，例如片剂、胶囊、溶液、悬浮液、可注射剂或用于局部施加的产品。此外，可配制本发明的药物组合物以提供所希望的释放曲线。

[0446] 本发明化合物以纯净形式或以适当的药物组合物形式的施用可使用任何可接受的药物组合物施用途进行。施用途可以是将本专利申请的活性化合物有效转运至适当或所希望的作用位点的任何途径。适合的施用途包括但不限于口服、经鼻、经颊、真皮、真皮内、透皮、胃肠外、直肠、皮下、静脉内、尿道内、肌内或局部。

[0447] 固体口服制剂包括但不限于片剂、胶囊(软或硬明胶)、糖衣丸(含有呈粉剂或丸剂形式的活性成分)、口含片(troches)和锭剂(lozenges)。

[0448] 液体制剂包括但不限于糖浆、乳液和无菌注射液，诸如悬浮液或溶液。

[0449] 化合物的局部剂型包括软膏、糊剂、霜剂、洗剂、粉剂、溶液、滴眼剂或滴耳剂、浸渍敷料，并且可含有适当的常规添加剂，诸如防腐剂、溶剂，以帮助药物渗透。

[0450] 可通过文献中已知的常规技术制备本专利申请的药物组合物。

[0451] 用于治疗本文所述疾病或病症的化合物的适合剂量可由相关领域的技术人员确定。通常通过基于来源于动物研究的初步证据对人的剂量范围研究来确定治疗剂量。剂量必须足以产生所希望的治疗益处，而不会引起不想要的副作用。本领域技术人员也可很好地使用和调整施用方式、剂型和适合的药物赋形剂。在本专利申请的范围内可设想所有的变化和修改。

[0452] 根据一个实施方案，本发明的化合物还可在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如，本发明还涵盖本发明的经同位素标记的变体，所述变体除了以下事实之外，与本文所述的那些相同：化合物的一个或多个原子被具有与通常在自然界中发现的原子的主要原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代。如所指定的任何特定原子或元素的所有同位素都涵盖在本发明化合物和其用途的范围内。可掺入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素，诸如²H (“D”)、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I和¹²⁵I。本发明的经同位素标记的化合物通常可通过遵循类似于下文的方案和/或实施例中所公开的那些程序，通过用经同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

[0453] 实验部分

[0454] 在整个说明书中使用的缩写在下文中以它们的特定含义进行了概述：

[0455] DCM-二氯甲烷；DIPEA-N,N-二异丙基乙胺；DMF-N,N-二甲基甲酰胺；DMSO-二甲亚

砷;NMP:N-甲基-2-吡咯烷酮;-1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐;EtOAc-乙酸乙酯;H₂O-水;HCl-盐酸;K₂CO₃-碳酸钾;KOH-氢氧化钾;NaN₃-叠氮化钠;BnBr-苄基溴;LiOH·H₂O-氢氧化锂一水合物;NaI-碘化钠;NaH-氢化钠;KOAc-乙酸钾;AcOH-乙酸;(COCl)₂-草酰氯;Et₃N-三乙胺;(Boc)₂O-Boc酐;TsCl-甲苯磺酰氯;NBS-N-溴琥珀酰亚胺;AIBN-偶氮二异丁腈;CCl₄-四氯化碳;DMA-二甲基乙酰胺;TEA-三乙胺;H₂SO₄-硫酸;Pd(OAc)₂-乙酸钯;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;DMAP-4-二甲基氨基吡啶;PtO₂-氧化铂;SOCl₂-亚硫酰氯;Pd(PPh₃)₄-四(三苯基膦)钯(0);m-多重峰;Br₂-溴;NaHCO₃-碳酸氢钠;Pd(dppf)Cl₂-1,1'-双二苯基膦基#二茂铁]二氯化钯(II);NaH-氢化钠;Pd/C-碳载钯;MeOH-甲醇;THF-四氢呋喃;ACN-乙腈;KI-碘化钾, BBr₃-三溴化硼,DAST-(二乙基氨基)三氟化硫,LAH-氢化铝锂,LDA-二异丙基氨基锂,CO-一氧化碳。DMSO-d₆-氘化二甲亚砷;D₂O-氘化水;mg-毫克;min-分钟;MHz-兆赫兹(频率);MW-微波;pis-帕斯卡;mL-毫升;mM-毫摩尔(Millimolar);mmol-毫摩尔(Millimoles);MS-质谱;m/z-质荷比;N-当量浓度;g-克;h-小时;¹H-质子;H₂-氢;¹HNMR-质子核磁共振;%-百分比;pH-酸碱度;M⁺-分子离子;psi-每平方英寸磅数;q-四重峰;s-单峰;t-三重峰;anh.-无水;Hz-赫兹;J-偶合常数;bs-宽单峰;Conc.-浓缩;RT-室温;°C-摄氏度;d-双重峰;δ-德尔塔;TLC-薄层色谱;LC-液相色谱。

[0456] 一般制备方式:

[0457] 以下一般指南适用于这里所述的所有实验程序。除非另有说明,否则在正氮气压下进行实验,所述温度为外部温度(即油浴温度)。从供应商处接收的试剂和溶剂按原样使用,无需进一步干燥或纯化。这里提及的溶液中试剂的摩尔浓度是近似的,因为未通过使用标准品进行预先滴定对其加以验证。所有反应均在磁性搅拌棒下搅拌。通过丙酮/干冰或湿冰/盐冷却至负温。硫酸镁和硫酸钠在反应后处理后用作溶剂干燥剂并且可互换。在减压下或真空中去除溶剂或浓缩反应混合物意味着在旋转蒸发器中蒸馏溶剂。

[0458] 可通过合成化学方法制得本发明的化合物,本文显示了所述合成化学方法的实施例。这意味着应当理解,所述方法中的步骤的顺序可以改变,试剂、溶剂和反应条件可取代明确提及的那些,并且可根据需要对易损部分进行保护和去保护。

[0459] 在实验部分详细描述了用于制备本发明化合物的方法的细节。

[0460] 将借助于一些实施例来说明本发明,这些实施例不应被解释为视为限制本发明的范围。

[0461] 除非另有说明,否则后处理(work-up)包括反应混合物在有机相和水相之间的分配、各层的分离以及以无水硫酸钠上干燥有机层、过滤和蒸发溶剂。除非另有提及,否则纯化包括通过硅胶色谱技术,通常使用适合极性的乙酸乙酯/石油醚混合物作为流动相进行纯化。

[0462] 除非提及,否则以本领域技术人员熟知的一般方法进行本发明化合物的分析。已经参考某些优选实施方案描述了本发明,从说明书考虑,其他实施方案对于本领域技术人员将是显而易见的。通过参考以下实施例进一步限定本发明,这些实施例详细描述了本发明化合物的分析。

[0463] 对于本领域技术人员显而易见的是,可在不脱离本发明的范围的情况下,可以对材料和方法两者实施许多修改。除非另有说明,否则基于TLC结果,将一些中间体不进一步

表征即用于下一步骤。

[0464] 以解释本发明的方式,而不是以限制本发明的方式提供每个实施方案。实际上,对于本领域技术人员将显而易见的是,可在不脱离本发明的范围或精神的情况下,可以对本文所述的化合物、组合物和方法进行各种修改和变化。例如,作为一个实施方案的一部分示出或描述的特征可应用于另一实施方案以产生又一实施方案。因此,本发明旨在包括此类修改和变化形式以及它们的等同物。本发明的其他目的、特征和方面在下文的详细描述中被公开或从下文的详细描述显而易见。本领域普通技术人员应当理解,本讨论仅是示例性实施方案的描述,而不应被解释为限制本发明的更宽方面。

[0465] 使用以下设备获得实施例中提供的MS(质谱)数据:API 2000LC/MS/MS/Triplequad;Agilent Technologies/LC/MS/DVL/Singlequad;Shimadzu LCMS-2020/Singlequad。

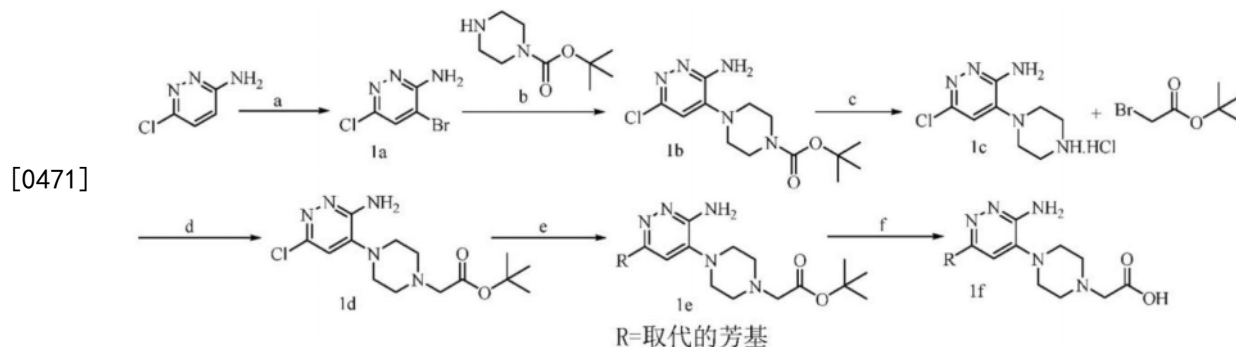
[0466] 使用以下设备获得实施例中提供的NMR数据-¹H-NMR:Varian 400MHz和Varian 300MHz。

[0467] 使用以下设备对所提供的实施例进行HPLC分析-AgilentTechnologies 1200系列;Agilent Technologies 1100系列;Shimadzu (UFLC) Prominance;Shimadzu Nexera-UHPLC。

[0468] 除非另外提到,否则在 CombiFlash[®] 上进行化合物纯化。

[0469] 中间体的合成:

[0470] 中间体-1a至1f:



[0472] 条件:a) Br₂, NaHCO₃, MeOH, 0°C - RT, 16h; b) DMF, 90°C, 16h; c) 在1,4-二噁烷中的4M HCl, DCM, 0°C - RT, 16h; d) DIPEA, DMF, 60°C, 16h; e) 取代的芳基硼酸, Pd (dppf) Cl₂:DCM (1:1), K₂CO₃, 二噁烷:水 (5:2), 密封管, 120°C, 1h; f) 在二噁烷中的4M HCl, DCM, 0°C - RT, 16h。

[0473] 步骤-a:4-溴-6-氯吡嗪-3-胺(1a)的合成

[0474] 在RT下向在MeOH(100mL)中的6-氯吡嗪-3-胺(20.0g, 155.02mmol)的搅拌溶液中添加NaHCO₃(19.53g, 232.00mmol)并且搅拌15min,然后在0°C下经1h时段将溴(8.74mL, 170.52mmol)逐滴添加至反应混合物中并且在RT下搅拌16h。在反应完成后(通过TLC监测),用水(100mL)将反应混合物淬灭。使深棕色固体沉淀,将其过滤并用水(50mL)洗涤并且在真空下干燥,得到粗制的标题化合物。将固体用在己烷和乙醚中的20%EtOAc洗涤,得到纯净的标题化合物(15.0g, 46%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ7.99(s, 1H), 6.97(bs, 2H); LC-MS: m/z 208.0(M+1)⁺。

[0475] 步骤-b:4-(3-氨基-6-氯吡嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1b)的合成

[0476] 方法-A:在RT下向在DMF(400mL)中的4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(1a,20.0g,96.66mmol)的搅拌溶液中添加哌嗪-1-羧酸叔丁酯(53.92g,289.9mmol)并且在90℃下在氮气氛下搅拌16h。然后将用冷水(200mL)反应混合物淬灭并且将所获得的棕色固体在真空下过滤并用乙醚洗涤,重复相同的程序四次,得到纯净的标题化合物(1b,15.0g,49.57%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 6.91(s,1H),6.21(s,2H),3.49(t,J=4.4Hz,4H),2.92(t,J=4.8Hz,4H),1.41(m,9H);LC-MS:m/z 314.2(M+1)⁺。

[0477] 方法-B:

[0478] 在RT下向在ACN(10vol)或DMF中的4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(1.0eq)的搅拌溶液中添加哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.50eq.)和(DIPEA或TEA(1.5eq.))并且在90℃下在氮气氛下搅拌16h。然后用冷水(5vol)将反应混合物淬灭,并将所获得的棕色固体滤出,并且将其通过CombiFlash[®]纯化或用乙醚洗涤,得到纯净的标题化合物。

[0479] 步骤-c:6-氯-4-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-胺盐酸盐(1c)的合成

[0480] 在0℃下在氮气氛下向在DCM(100mL)中的4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1b,15.0g,47.92mmol)的搅拌溶液中添加在二噁烷(75mL)中的4M HCl并且在RT下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩,得到粗制的棕色固体化合物。将棕色固体用乙醚(2×50mL)洗涤,过滤并在真空下干燥,得到标题化合物(11.98g,100%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 9.44(bs,2H),7.75(bs,2H),7.32(s,1H),3.30-3.25(m,8H);LC-MS:m/z 214.1(M+1)⁺。

[0481] 步骤-d:2-(4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1d)的合成

[0482] 在密封管中在RT下向在DMF(100mL)中的6-氯-4-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-胺盐酸盐(1c,12.0g,48.18mmol)的搅拌溶液中添加DIPEA(25.70mL,144.54mmol)和2-溴乙酸叔丁酯(10.53mL,72.27mmol)并且在60℃下搅拌16h。用水(100mL)将反应混合物淬灭并用EtOAc(2×150mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到粗制的产物,将粗制的产物通过CombiFlash[®],使用在己烷中的60%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(10.0g,63.7%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 6.89(s,1H),6.07(s,2H),3.165(s,2H),3.05-2.95(m,4H)2.70-2.65(m,4H),1.45(s,9H);LC-MS:m/z 328.2(M+1)⁺。

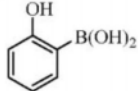
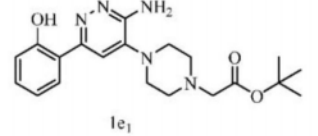
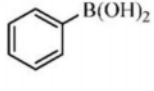
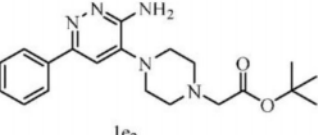
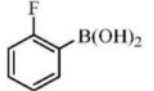
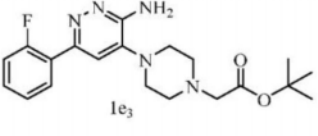
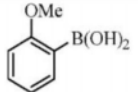
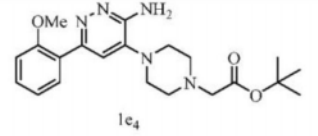
[0483] 步骤-e:采用2-(4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1e₁-1e₁₂)进行Suzuki偶合的一般程序

[0484] 方法-A:将1,4-二噁烷:水(5:2)的混合物置于微波小瓶中并用氮脱气5min。向其中添加2-(4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1d,1.0eq.)、取代的芳基硼酸(R)(2.0eq.),之后添加K₂CO₃(3.0eq.)和Pd(dppf)Cl₂:DCM(1:1)(10%mol)。在120℃下在微波中将反应混合物加热45min至1h。在反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用EtOAc稀释。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到残余物,将残余物通过CombiFlash[®]柱色谱,使用在己烷中的50-60%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(1e₁-1e₁₂)。

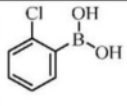
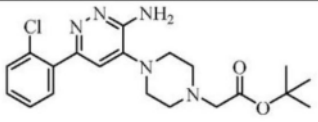
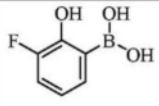
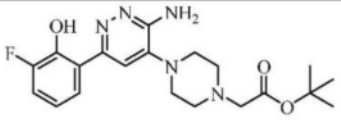
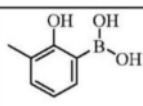
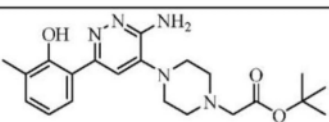
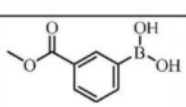
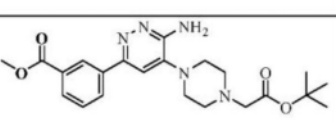
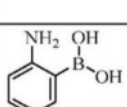
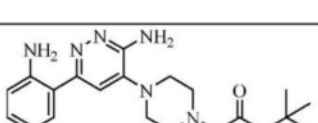
[0485] 通过与中间体-1e的步骤-e中所述的程序类似的程序,在对反应物进行适当变化的情况下制备下表-1中所列的化合物。所述化合物的表征数据汇总于下表中。

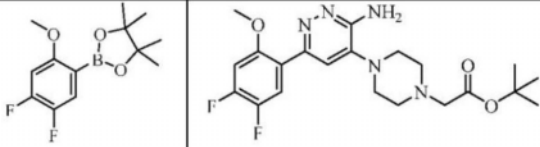
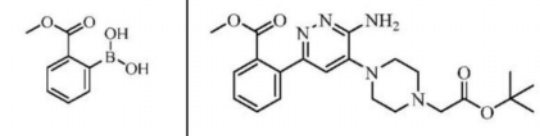
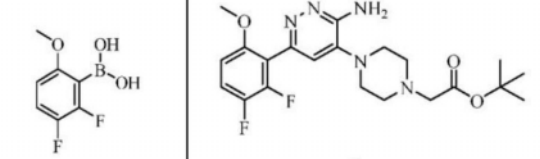
[0486] 表-1:

[0487]

R	结构	表征数据 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)
	 1e ₁	δ 14.15 (s, 1H), 7.94 (dd, $J_1 = 1.6$, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 3.11-3.09 (m, 4H), 2.67-2.66 (m, 4H), 1.43 (s, 9H); LC-MS: m/z 386.1 (M+1) ⁺ .
	 1e ₂	δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 7.3$, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.10-3.05 (m, 4H), 2.75-2.70 (m, 4H), 1.43 (s, 9H); LC-MS: m/z 370.2 (M+1) ⁺ .
	 1e ₃	δ 7.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.30 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.03 (bs, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 4H), 2.78-2.70 (m, 4H), 1.44 (s, 9H); LC-MS: m/z 388.2 (M+1) ⁺ .
	 1e ₄	δ 7.61 (dd, $J_1 = 1.6$, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.98-2.95 (m, 4H), 2.71-2.70 (m, 4H), 1.45 (s, 9H); LC-

[0488]

	 1e5	MS: m/z 400.1 (M+1) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.58-7.53 (m, 2H), 7.45-7.44 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.06-3.00 (m, 4H), 2.71-2.66 (m, 4H), 1.42 (s, 9H); LC-MS: m/z 404.1 (M+1) ⁺ . (产率: 33 %).
	 1e6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.98 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 1.6 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.16-3.12 (m, 4H), 2.73-2.66 (m, 4H), 1.43 (s, 9H); LC-MS: m/z 404.2 (M+1) ⁺ . (产率: 13 %).
	 1e7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.64 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.73-2.70 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.46-1.43 (m, 9H); LC-MS: m/z 400.2 (M+1) ⁺ . (产率: 51.1 %).
	 1e8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.64-8.61 (m, 1H), 8.28-8.24 (m, 1H), 8.05-7.96 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.35 (s, 2H merged with DMSO peak), 3.18-3.07 (m, 4H), 2.72-2.70 (m, 4H), 1.50 (s, 9H); LC-MS: m/z 428.3 (M+1) ⁺ . (产率: 33.2 %).
	 1e9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.46 (dd, J = 1.2 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 0.8 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 6.44 (s,

		2H), 5.87 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.09-3.01 (m, 4H), 2.72-2.67 (m, 4H), 1.43 (s, 9H); LC-MS: m/z 385.2 (M+1) ⁺ ; (产率: 68 %).
	 <p style="text-align: center;">1e₁₀</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.68 (dd, J = 9.6 Hz, J = 12.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 6.8 Hz, J = 12.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.97-2.94 (m, 4H), 2.71-2.07 (m, 4H), 1.40 (s, 9H); LC-MS: m/z 436.2 (M+1) ⁺ ; (产率: 90 %).
[0489]	 <p style="text-align: center;">1e₁₁</p>	LC-MS: m/z 428.2 (M+1) ⁺ (产率: 36.8 %).
	 <p style="text-align: center;">1e₁₂</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.47-7.44 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.96-2.94 (m, 4H), 2.70-2.68 (m, 4H), 1.42 (s, 9H); LC-MS: m/z 436.3 (M+1) ⁺ ; (产率: 34 %).

[0490] 步骤-f:方法-A:水解取代的叔丁基(1f₁-1f₉和1f₁₁)的一般程序

[0491] 在0℃下在氮气氛下向在DCM(10vol)中的化合物(1e₁-1e₉和1e₁₁·1.0eq.)的搅拌溶液中添加在1,4-二噁烷(5vol)中的4M HCl并且在RT下搅拌16h。在反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用乙醚洗涤,过滤并在真空下干燥,得到化合物(1f₁-1f₉和1f₁₁,80-95%)。

[0492] 方法-B:用于水解(1f₁₀至1f₁₂)的典型程序

[0493] 在0℃下在氮气氛下向在DCM(10vol.)中的化合物(1e₁₀和1e₁₂·1.0eq.)的搅拌溶液中添加在DCM(3.0eq)中的1M BBr₃并且在RT下搅拌16h。在反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用乙醚洗涤,过滤并在真空下干燥,得到化合物(1f₁₀和1f₁₂,50-90%)。

[0494] 通过与中间体-1f的步骤-f中所述的程序类似的程序,在对反应物进行适当变化的情况下制备下表-2中所列的化合物。所述化合物的表征数据汇总于下表中。

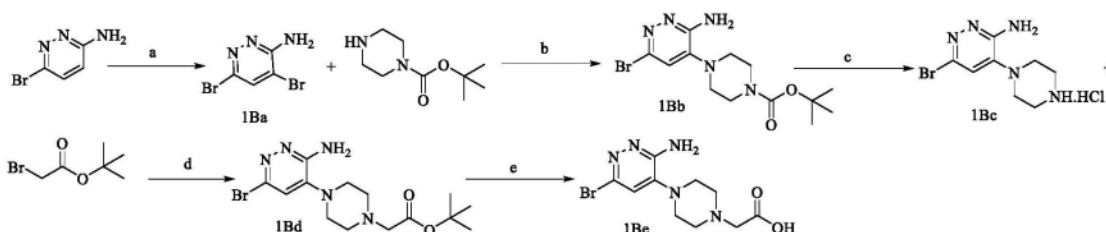
[0495] 表:2

结构	表征数据	结构	表征数据
	LC-MS: m/z 330.1 (M+1) ⁺ .		LC-MS:m/z 314.2 (M+1) ⁺ .
	LC/MS: m/z 332.1 (M+1) ⁺ .		LC/MS:m/z 344.1 (M+1) ⁺ .
	LC-MS:m/z 348.0 (M+1) ⁺ 产率: 98 %.		LC-MS: m/z 348.05 (M+1) ⁺ 产率: 80 %).
	LC-MS: m/z 344.2 (M+1) ⁺ 产率: 90 %.		LC-MS: m/z 372.2 (M+1) ⁺ (产率: 90 %).
	LC-MS: m/z 329.1 (M+1) ⁺ 产率: 84 %.		LC-MS: m/z 364.05 (M-1) 产率: 90 %.
	LC-MS: m/z 372.2 (M+1) ⁺ . 产率: 90 %.		LC-MS: m/z 366.1 (M+1) ⁺ 产率: 50 %.

[0496]

[0497] 中间体-1Be

[0498]



[0499] 条件:a) Br₂, NaHCO₃, MeOH, 0°C-RT, 16h; b) K₂CO₃, DMF, 90°C, 16h; c) 在1,4-二噁烷中的4M HCl, DCM, 0°C-RT, 16h; d) DIPEA, DMF, 60°C, 16h; e) 在二噁烷中的4M HCl, DCM, 0°C-RT, 16h.

[0500] 步骤-a: 4,6-二溴吡嗪-3-胺(1Ba)的合成

[0501] 通过使用中间体-1a所遵循的相同程序,使用6-溴吡嗪-3-胺合成标题化合物(产率:40%)¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.07(s, 1H), 6.99(bs, 2H); LC-MS:m/z 253.8(M+1)⁺.

[0502] 步骤-b: 4-(3-氨基-6-溴吡嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1Bb)的合成

[0503] 通过使用中间体-1b所遵循的相同程序,使用哌嗪-1-羧酸叔丁酯合成标题化合物(产率:84%)¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ6.98(s, 1H), 8.30(bs, 2H), 3.50(t, J=4.4Hz, 4H), 2.93(t, J=5.1Hz, 4H), 1.43(s, 9H); LC-MS:m/z 358.1(M+1)⁺.

[0504] 步骤-c: 6-溴-4-(哌嗪-1-基)吡嗪-3-胺盐酸盐(1Bc)的合成

[0505] 通过使用中间体-1c所遵循的相同程序,使用4-(3-氨基-6-溴吡嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯合成标题化合物(产率:90%)¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.59(bs, 2H), 8.21

(bs, 2H), 7.44(s, 1H), 3.37-3.28(m, 8H); LC-MS: m/z 258.0 (M+1)⁺。

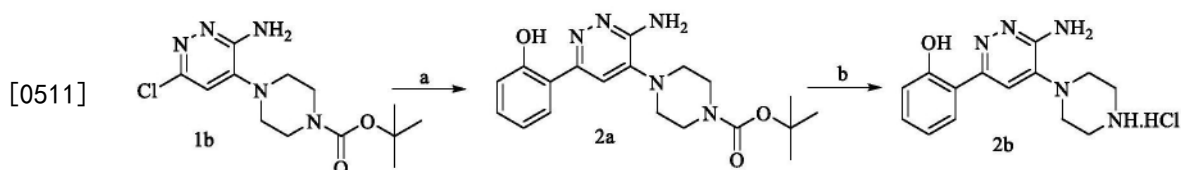
[0506] 步骤-d: 2-(4-(3-氨基-6-溴哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1Bd)的合成

[0507] 通过使用中间体-1d所遵循的相同程序,使用2-溴乙酸叔丁酯合成标题化合物(产率:41.6%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ6.96(s, 1H), 6.10(bs, 2H), 3.15(s, 2H), 3.01-2.93(m, 4H), 2.68-2.65(m, 4H), 1.43(s, 9H); LC-MS: m/z 374.27 (M+2)⁺。

[0508] 步骤-e: 2-(4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸(1Be)的合成

[0509] 通过使用中间体-1f所遵循的相同程序,使用2-(4-(3-氨基-6-溴哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯合成标题化合物,得到标题化合物(产率:98%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.20(bs, 1H), 8.27(bs, 2H), 7.50(s, 1H), 4.21(s, 2H), 3.60-3.39(m, 8H); LC-MS: m/z 318.1 (M+2)⁺。

[0510] 中间体-2b:



[0512] 条件:a) (2-羟基苯基)硼酸, Pd(dppf)Cl₂:DCM(1:1), K₂CO₃, 1,4-二噁烷:水(5:2), 密封管, 120°C, 1h; b) 在二噁烷中的4M HCl, DCM, 0°C-RT, 16h;

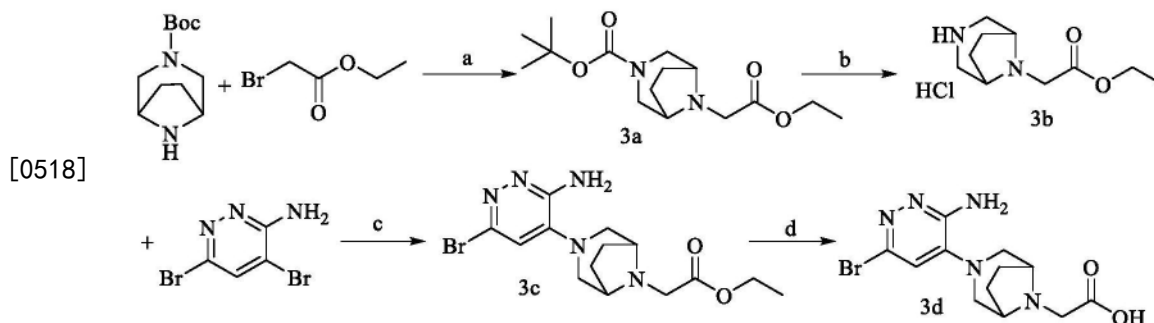
[0513] 步骤-a: 4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2a)的合成

[0514] 使用中间体1e₁-1e₁₂所遵循的相同程序,使用4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯和(2-羟基苯基)硼酸作为起始材料,合成标题化合物。产率:92%¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ14.16(s, 1H), 7.92(d, J=7.2Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.23(d, J=7.2Hz, 1H), 6.88(t, J=4.4Hz, 2H), 6.36(bs, 2H), 3.55(s, 4H), 3.03(bs, 4H), 1.43(s, 9H); LC-MS: m/z 372.1 (M+1)⁺。

[0515] 步骤-b: 2-(6-氨基-5-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)苯酚盐酸盐(2b)的合成

[0516] 使用1f₁-1f₁₂所遵循的相同程序,使用4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯作为起始材料,合成标题化合物。产率:97%¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ7.71(bs, 1H), 7.62(d, J=7.8Hz, 1H), 7.43(t, J=7.8Hz, 1H), 7.07-7.03(m, 2H), 3.63-3.58(m, 4H), 3.52(t, J=4.8Hz, 4H); LC-MS: m/z 272.1 (M+1)⁺。

[0517] 中间体-3d:



[0519] 条件:a) K₂CO₃, ACN, 25-30°C, 16h; b) 在1,4-二噁烷中的4M HCl, DCM, 0°C-25-30°C, 16h; c) DIPEA, DMF, 90°C, 16h; d) LiOH·H₂O, THF:MeOH:H₂O, RT-16h。

[0520] 步骤-a: 8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯

(3a)的合成

[0521] 在25-30℃下,在双颈RB中,向在ACN(10mL)中的(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯(1c,0.40g,1.88mmol)的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (0.78g,5.65mmol)和2-溴乙酸乙酯(0.41mL,3.76mmol)并且在25-30℃下搅拌16h。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到粗制的产物,将粗制的产物通过combi flash,使用在己烷中的60%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(0.60g(粗品))。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 4.10-4.06(m,2H),3.20(s,4H),3.13(s,2H),3.00-2.97(m,1H),2.87-2.84(m,1H),1.82-1.80(m,2H),1.46-1.40(m,11H),1.22-1.16(m,3H);LC-MS: m/z 299.2(M+1) $^+$ 。

[0522] 步骤-b:2-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)乙酸乙酯盐酸盐(3b)

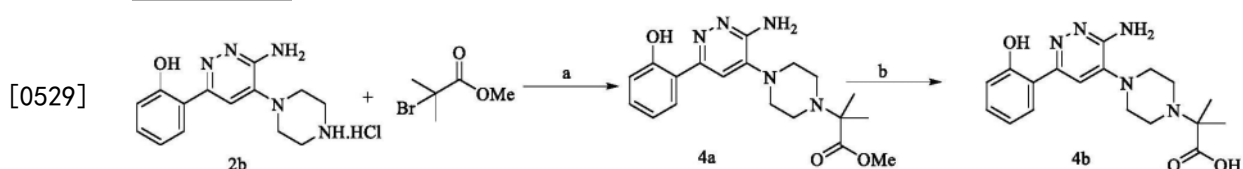
[0523] 通过使用方法-A的步骤-f的一般程序(水解取代的叔丁基中间体1f₁-1f₁₂)合成标题化合物(产率:90%)LC-MS: m/z 199.11(M+1) $^+$ 。

[0524] 步骤-c:2-(3-(3-氨基-6-溴哒嗪-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)乙酸乙酯(3c)的合成

[0525] 在RT下向在DMF(5mL)中的4-溴-6-溴哒嗪-3-胺(3a)(0.20g,0.79mmol)的搅拌溶液中添加2-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)乙酸乙酯盐酸盐(0.278g,1.11mmol)和DIPEA(0.7mL,3.95mmol)并且在90℃下在氮气氛下搅拌16h。然后用冷水(20mL)将反应混合物淬灭并将所获得的棕色固体用乙醚洗涤,过滤并在真空下干燥。重复相同的程序四次,得到纯净的标题化合物(0.155g,产率:55%)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 6.96(s,1H),5.76(s,2H),4.15-4.03(m,2H),3.37-3.29(m,2H),3.19(s,2H),3.16-3.14(m,2H),2.83-2.80(m,2H),1.85(s,4H),1.23-1.13(m,3H);LC-MS: m/z 371.1(M+1) $^+$ 。

[0526] 步骤-d:2-(3-(3-氨基-6-溴哒嗪-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)乙酸(3d)的合成

[0527] 在25-30℃下向在溶剂混合物(THF:MeOH:H₂O)(2:2:1)(5mL)中的2-(3-(3-氨基-6-溴哒嗪-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)乙酸乙酯(3c)(0.15g,0.41mmol)的搅拌溶液中添加LiOH·H₂O(0.052g,1.18mmol)并且在RT下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物用水稀释并且用1N HCl中和。将沉淀固体过滤并在真空下干燥,得到标题化合物(0.15g,粗品) 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 6.98(s,1H),5.79(s,2H),3.46(s,2H),3.21-3.19(m,4H),2.93-2.90(m,2H),1.91(s,4H);LC-MS: m/z 342.0(M+1) $^+$ 。

[0528] 中间体-4b:

[0530] 条件:a) K_2CO_3 ,DMF,KI,90℃,16h,b)LiOH·H₂O,THF:MeOH:H₂O,RT,16h。

[0531] 步骤-a:2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酸甲酯(4a)的合成

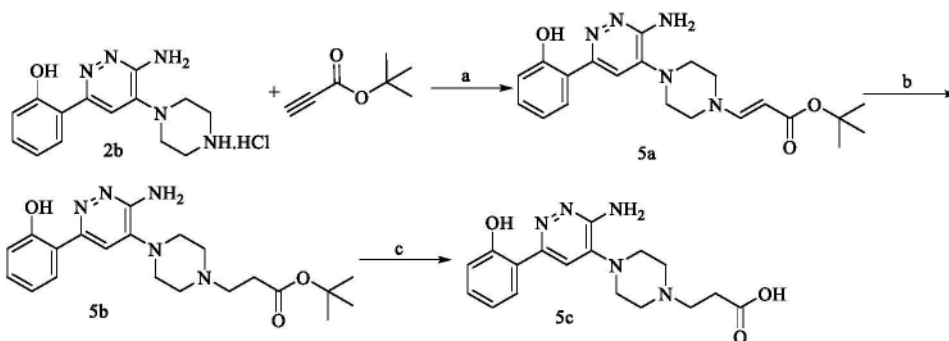
[0532] 在RT下向在DMF(10mL)中的2-(6-氨基-5-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)苯酚盐酸盐(2b)(0.29g,0.65mmol)的搅拌溶液中添加2-溴-2-甲基丙酸甲酯(0.17g,0.65mmol)、KI

(0.018g, 0.065mmol) 和 K_2CO_3 (0.26g, 19.5mmol) 并且在 $90^\circ C$ 下在氮气氛下搅拌 16h。然后用冷水 (20mL) 将反应混合物淬灭并将所获得的棕色固体用乙醚洗涤, 过滤并在真空下干燥。重复相同的程序四次, 得到纯净的标题化合物 (产率: 98%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 14.20 (s, 1H), 7.91 (d, $J=7.2Hz$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (t, $J=7.6Hz$, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.08-3.06 (m, 4H), 2.67-2.65 (m, 4H), 1.29 (s, 6H); LC-MS: m/z 372.1 (M+1)⁺。

[0533] 步骤-b: 2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酸(4b)的合成

[0534] 通过使用中间体-3d所遵循的相同程序, 使用2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酸甲酯合成标题化合物 (产率: 84%) 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.82-7.80 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (t, $J=7.6Hz$, 1H), 6.92-6.91 (m, 2H), 6.83 (bs, 2H), 2.67-2.66 (m, 4H), 2.33-2.32 (m, 4H), 1.47 (s, 6H); LC-MS: m/z 358.0 (M+1)⁺。

[0535] 中间体-5c:



[0536]

[0537] 条件: a) DIPEA, DMF, $25-30^\circ C$ -16h; b) Pd/C, H_2 气体, MeOH, $25-30^\circ C$ -RT, 16h;

[0538] c) 在 1,4-二噁烷中的 4M HCl, DCM, $0^\circ C$ -RT, 16h。

[0539] 步骤-a: (E)-3-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)丙烯酸叔丁酯(5a)的合成

[0540] 在 RT 下向在 DMF (5mL) 中的 2-(6-氨基-5-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)苯酚盐酸盐 (0.20g, 0.64mmol) 的搅拌溶液中添加丙酸叔丁酯 (0.18g, 1.29mmol) 和 DIPEA (0.3mL, 1.90mmol) 并且在 $25-30^\circ C$ 在氮气氛下搅拌 16h。然后用冷水 (20mL) 将反应混合物淬灭, 用 EtOAc ($2 \times 50mL$) 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩, 得到残余物, 将残余物通过 combi flash 柱色谱, 使用在己烷中的 50-60% 乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化, 得到标题化合物, 产率: 46% LC-MS: m/z 398.2 (M+1)⁺。

[0541] 步骤-b: 3-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)丙酸叔丁酯(5b)的合成

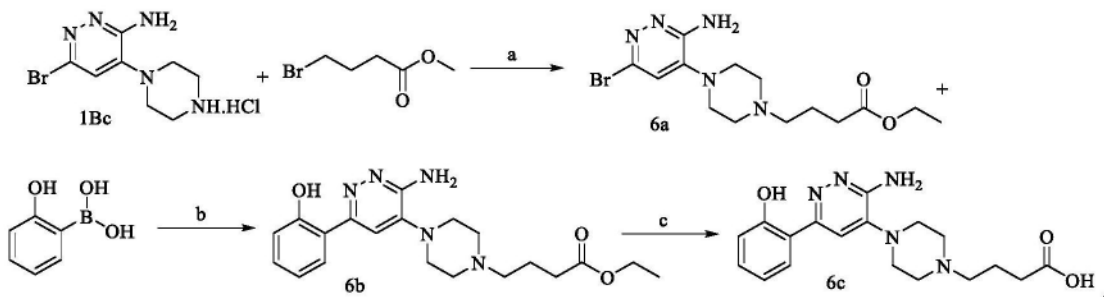
[0542] 向在甲醇 (6mL) 中的 (E)-3-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)丙烯酸叔丁酯 (0.10g, 0.27mmol) 的搅拌溶液中添加 10% Pd/C (80mg)。使反应在氢气氛 (60psi) 下在 RT 下进行 16h。反应完成后 (通过 TLC 监测), 将反应混合物通过硅藻土过滤。将滤液浓缩, 得到标题化合物 (60mg, 63%), 其不进一步纯化即用于下一步骤。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 14.24 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=1.6Hz$, $J=8.4Hz$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.66-2.59 (m, 6H), 2.39 (t, $J=$

7.2Hz, 2H), 1.39 (s, 9H); LC-MS: m/z 400.2 (M+1)⁺.

[0543] 步骤-c: 3-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)丙酸(5c)的合成

[0544] 通过使用1f₁-1f₁₂所遵循的相同程序,使用3-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)丙酸叔丁酯合成标题化合物(产率:90%)LC-MS:m/z 344.2 (M+1)⁺.

[0545] 中间体-6c:



[0547] 条件:a) DIPEA, ACN, 25-30°C-16h; b) Pd(dppf)Cl₂:DCM(1:1) 2M K₂CO₃, 二噁烷-H₂O, 120°C-1h, MW c) LiOH·H₂O, THF:MeOH:H₂O, RT-16h.

[0548] 步骤-a: 4-(4-(3-氨基-6-溴哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)丁酸甲酯(6a)的合成

[0549] 在RT下向在ACN(5mL)中的6-溴-4-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-胺盐酸盐(0.39g, 1.32mmol)的搅拌溶液中添加DIPEA(1.2mL, 3.96mmol),之后添加4-溴丁酸甲酯(0.40mL, 2.64mmol),并且在25-30°C下在氮气氛下搅拌16h.然后用冷水(20mL)将反应混合物淬灭,用EtOAc(2×50mL)萃取.将合并的有机层用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到残余物,将残余物通过Combi Flash柱色谱,使用在己烷中的50-60%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物.(0.25g, 53%)¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ6.91(s, 1H), 6.04(s, 2H), 4.04-4.02(m, 2H), 2.94(s, 4H), 2.40-2.25(m, 6H), 1.72-1.62(m, 2H), 1.15(t, J=6.8Hz, 3H); LC-MS: m/z 374.1 (M+1)⁺.

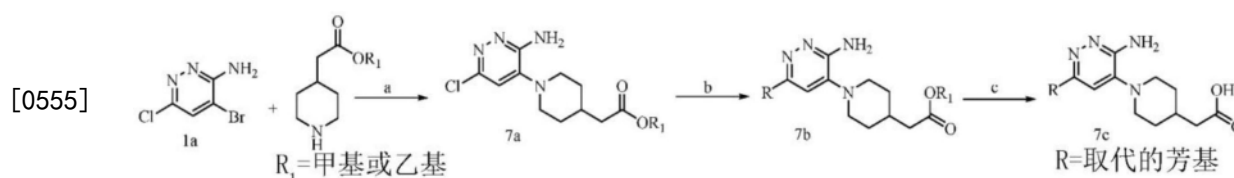
[0550] 步骤-b: 4-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)丁酸甲酯(6b)

[0551] 通过使用中间体-1e₁-1e₁₂的步骤-e((1e₁-1e₁₂))所遵循的Suzuki偶合的一般程序,使用4-(4-(3-氨基-6-溴哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)丁酸甲酯合成标题化合物(产率:75%); LC-MS: m/z 387.2 (M+1)⁺.

[0552] 步骤-c: 4-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)丁酸(6c)的合成

[0553] 通过使用中间体-3d所遵循的水解甲酯或乙酯的一般程序,使用4-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)丁酸甲酯合成标题化合物(产率:90%); LC-MS: m/z 358.2 (M+1)⁺.

[0554] 中间体-7a-7c:



[0555] 条件:a) DIPEA, DMF, 100°C, 16h; b) 取代的芳基硼酸, Pd(dppf)Cl₂:DCM(1:1), 2M K₂CO₃, 二噁烷:水(1:3), 密封管, 120°C-16h; c) LiOH·H₂O, THF:MeOH:H₂O, RT-16h.

[0557] 步骤-a: 2-(1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(7a)的合成

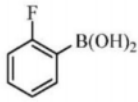
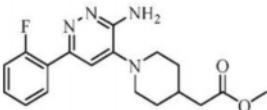
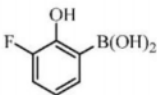
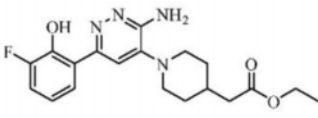
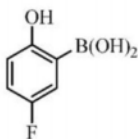
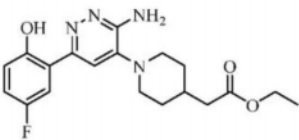
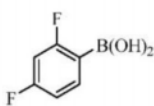
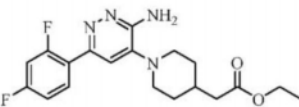
[0558] 在RT下向在DMF(150mL)中的4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(15.0g, 72.57mmol)的搅拌溶液中添加DIPEA(28.0g, 217.71mmol), 之后添加2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯(17.09g, 108.85mmol)。在密封管中将反应混合物在100°C下搅拌16h。然后将反应混合物倾倒入冰冷的水中并用乙酸乙酯(2×200mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩, 得到残余物, 将残余物通过combi flash柱色谱, 使用在己烷中的85%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化, 得到标题化合物(8.0g, 37%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ6.86(s, 1H), 6.03(s, 2H), 3.61(s, 3H), 3.38-3.34(m, 2H), 2.60-2.54(m, 2H), 2.31-2.29(m, 2H), 1.91-1.80(m, 1H), 1.74-1.71(m, 2H), 1.46-1.42(m, 2H); LC-MS: m/z 285.1(M+1)⁺。

[0559] 步骤-b: 采用2-(1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酸乙酯或2-(1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酸甲酯进行Suzuki偶合的一般程序

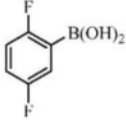
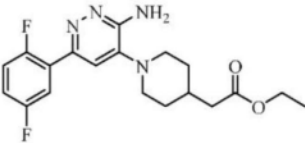
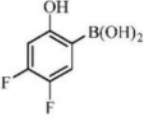
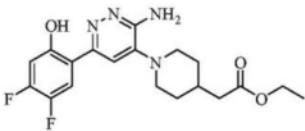
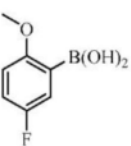
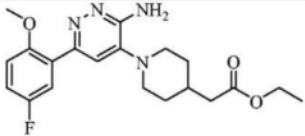
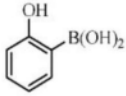
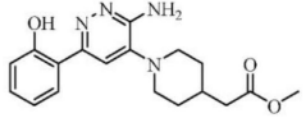
[0560] 在密封管中向在1,4-二噁烷中的2-(1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酸乙酯的搅拌溶液中添加取代的芳基硼酸或芳基硼酸酯(R)(2.0eq.)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(10%mol), 且之后添加2M K₂CO₃水溶液(3.0eq.)。将反应混合物抽真空并用N₂气体吹扫, 然后将反应混合物在120°C下搅拌16h。通过TLC监测反应物, 反应完成后, 用EtOAc稀释, 通过硅藻土垫(celite pad)滤出并且将滤液用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩, 得到残余物, 将残余物通过combi flash柱色谱, 使用在己烷中的50-60%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化, 得到标题化合物(7b₁-7b₈)。产率: 30-90%。

[0561] 表-3:

[0562]

R	结构	表征数据
	 7b ₁	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.81 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (bs, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.37 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 2H); LC-MS: <i>m/z</i> 345.2 (M+1) ⁺ ; 产率: 83 %.
	 7b ₂	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 15.06 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.08 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.32-2.29 (m, 2H), 1.89-1.88 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.20 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 375.10 (M+1) ⁺ ; (产率: 33 %).
	 7b ₃	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.08 (bs, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.18 (dd, <i>J</i> = 14.2 Hz, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.47 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.73 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.99-1.86 (m, 3H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.26-1.06 (m, 4H); LC-MS: <i>m/z</i> 375.07 (M+1) ⁺ .
	 7b ₄	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.89-7.83 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.28 (d, <i>J</i>

[0563]

		= 6.8 Hz, 2H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.48-1.45 (m, 2H), 1.21-1.17 (m, 3H); LC-MS: m/z 377.2 (M+1) ⁺ ; (产率: 68 %).
	 7b ₅	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.65-7.62 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.26-4.06 (m, 2H), 3.41-3.40 (m, 2H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.86-1.85 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.49-1.48 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 3H); LC-MS: m/z 377.1 (M+1) ⁺ .
	 7b ₆	LC-MS: m/z 393.2 (M+1) ⁺ .
	 7b ₇	LC-MS: m/z 389.2 (M+1) ⁺ . (产率: 88 %).
	 7b ₈	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.20 (bs, 1H), 7.89 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.48-3.45 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.32 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 2H); LC-MS: m/z 343.2 (M+1) ⁺ .

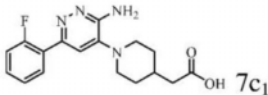
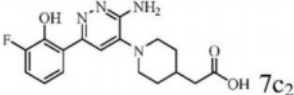
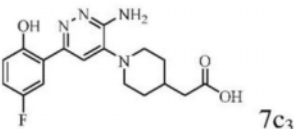
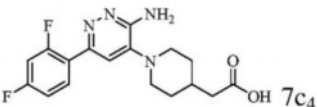
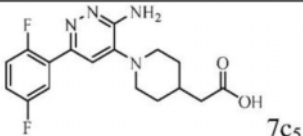
[0564] 步骤-c: 水解取代的甲基- (7c₁-7c₈) 或乙基- (7c₁-7c₈) 的一般程序.

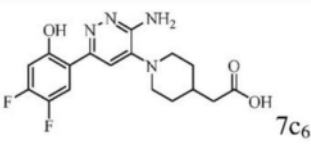
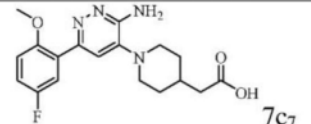
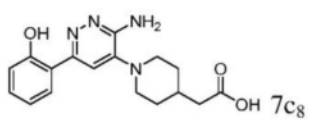
[0565] 通过使用中间体-3d所遵循的水解甲酯或乙酯的一般程序, 使用取代的甲基或乙基合成标题化合物 (产率: 60-90%)。

[0566] 通过与中间体-3d中所述的程序类似的程序, 在对反应物进行适当变化的情况下, 制备下表-4中所列的化合物。所述化合物的表征数据汇总于下表中。

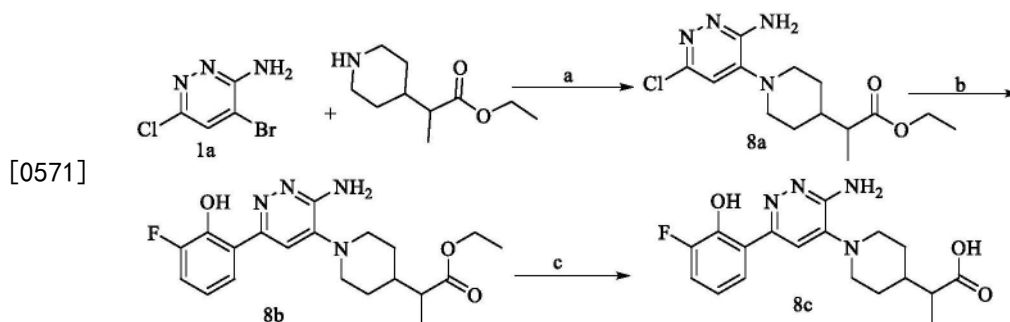
[0567] 表-4:

[0568]

结构	表征数据
 7c ₁	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.81 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.47-7.26 (m, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (bs, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.19 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.79-1.75 (m, 3H), 1.49-1.41 (m, 2H); LC-MS: m/z 331.2 (M+1) ⁺ ; (产率: 89 %).
 7c ₂	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.85-6.24 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.32-2.31 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 3H), 1.53-1.47 (m, 2H); (产率: 72 %).
 7c ₃	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.01 (bs, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.26 (s, 2H), 3.47 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.72 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.86-1.77 (m, 3H), 1.52-1.44 (m, 3H); LC-MS: m/z 347.2 (M+1) ⁺ .
 7c ₄	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.0 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.20 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.50-1.42 (m, 2H); LC-MS: m/z 349.2 (M+1) ⁺ ; (产率: 43 %).
 7c ₅	LC-MS: m/z 349.2 (M+1) ⁺ ; (产率: 77 %).

	 <p>7c₆</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.15-8.09 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.35 (s, 2H), 3.48-3.46 (m, 2H), 2.52-2.51 (m, 2H), 2.23-2.21 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 3H), 1.33-1.22 (m, 2H); LC-MS: m/z 363.1 (M-1).
[0569]	 <p>7c₇</p>	LC-MS: m/z 361.2 (M+1) ⁺ ; (产率: 77 %).
	 <p>7c₈</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.91-7.89 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 3.47-3.44 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.91-1.78 (m, 3H), 1.54-1.48 (m, 2H); LC-MS: m/z 329.2 (M+1) ⁺ .

[0570] 中间体-8c:



[0572] 条件:a) K₂CO₃, NMP, MW, 120 °C - 1h; b) LiOH·H₂O, THF:MeOH:H₂O, RT-16h

[0573] 步骤-a: 2-(1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌啶-4-基)丙酸乙酯 (8a) 的合成

[0574] 在RT下在微波密封管中向在NMP (10mL) 中的4-溴-6-氯哒嗪-3-胺 (1.0g, 4.83mmol) 的搅拌溶液中添加2-(哌啶-4-基)丙酸乙酯 (1.34g, 7.24mmol) 和K₂CO₃ (2.0g, 14.49mmol)。然后将RM用N₂气体吹扫并置于MONOCHEM中并且在120 °C下辐照1h。然后将反应混合物倾倒入冰冷的水中并用乙酸乙酯 (2×200mL) 萃取。将合并的有机层用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩, 得到残余物, 将残余物通过 combiflash 柱色谱, 使用在己烷中的80%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化, 得到标题化合物 (0.90g, 60%) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 6.84 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.29-2.17 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.67-1.48 (m, 1H), 1.14-1.06 (m, 4H), 0.91-0.87 (m, 3H); LC-MS: m/z 313.10 (M+1)⁺。

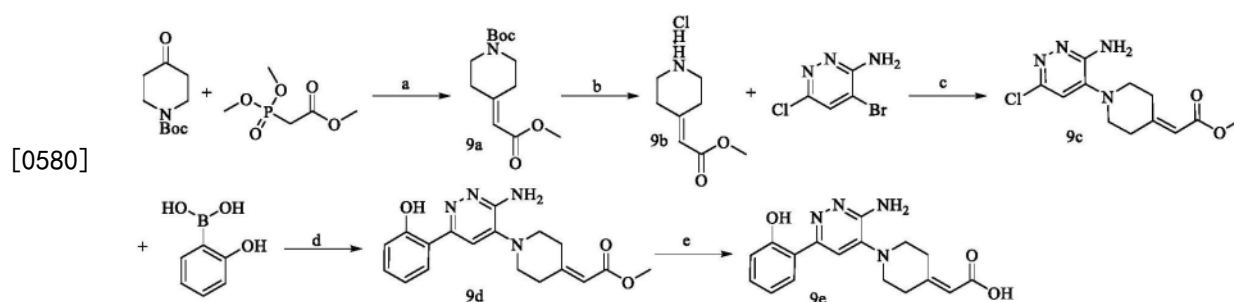
[0575] 步骤-b: 2-(1-(3-氨基-6-(3-氟-2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-基)丙酸乙酯 (8b) 的合成

[0576] 通过使用 (1e₁-1e₁₂) 所遵循的suzuki偶合的一般程序, 使用2-(1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌啶-4-基)丙酸乙酯 (8a) 合成标题化合物 (产率: 50%) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 15.05 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 6H), 1.23-1.18 (m, 4H), 1.10 (d, J=7.2Hz, 3H); LC-MS: m/z 389.15 (M+1)⁺。

[0577] 步骤-c:2-(1-(3-氨基-6-(3-氟-2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-基)丙酸(8c)的合成

[0578] 通过使用3d所遵循的水解甲酯或乙酯的一般程序,使用2-(1-(3-氨基-6-(3-氟-2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-基)丙酸乙酯合成标题化合物(产率:80%)¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 15.05(s, 1H), 7.75(d, J=8.0Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.20-7.15(m, 1H), 6.86-6.81(m, 1H), 6.32(s, 2H), 2.61-2.50(m, 3H), 1.99-1.98(m, 1H), 1.88-1.66(m, 2H), 1.58-1.42(m, 4H), 0.98(d, J=7.2Hz, 3H); LC-MS:m/z 361.05(M+1)⁺。

[0579] 中间体-9e:



[0581] 条件:a) NaH (56-60%), DMF, 0°C-RT-16h; b) 在二噁烷中的4M HCl, DCM, 0°C-RT, 16h; c) DIPEA, DMF, 120°C-1h, MW; d) (2-羟基)苯基硼酸, Pd(dppf)Cl₂:DCM(1:1), 2M K₂CO₃, 二噁烷, MW, 120°C, -1h, 方法-B; e) LiOH·H₂O, THF:MeOH:H₂O, RT-16h。

[0582] 步骤-a:4-(2-甲氧基-2-氧代亚乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(9a)的合成

[0583] 在0°C下,在双颈RB中向在DMF(30mL)中的4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.0g, 15mmol)的搅拌溶液中逐份添加NaH(56-60%)(0.54g, 22.5mmol)并且在RT下搅拌30min,然后添加2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(3.29g, 18mmol)并且在RT下搅拌16h。用冷水将反应混合物淬灭并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到残余物,将残余物通过combi flash柱色谱,使用在己烷中的80%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(3.0g, 78.1%)¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 5.77(s, 1H), 3.61(s, 3H), 3.41-3.33(m, 4H), 2.82(t, J=6.0Hz, 2H), 2.26(t, J=5.6Hz, 2H), 1.44(s, 9H)。LC-MS:m/z 255.1(M+1)⁺。

[0584] 步骤-b:2-(哌啶-4-亚基)乙酸甲酯盐酸盐(9b)的合成

[0585] 通过使用中间体-3b的步骤-c所遵循的相同程序,使用4-(2-甲氧基-2-氧代亚乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯合成标题化合物(产率:90%)¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.37(bs, 2H), 5.85(s, 1H), 3.64(s, 3H), 3.14-3.10(m, 6H), 2.55-2.44(m, 2H); LC-MS:m/z 155.07(M+1)⁺。

[0586] 步骤-c:2-(1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌啶-4-亚基)乙酸甲酯(9c)的合成

[0587] 在RT下在微波密封管中向在DMF(20mL)中的4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(2.38g, 11.5mmol)的搅拌溶液中添加2-(哌啶-4-亚基)乙酸甲酯盐酸盐(2.2g, 11.5mmol)和DIPEA(6.16mL, 34.5mmol)。然后将RM用N₂气体吹扫并置于MONOCEM中并且在120°C下辐照1h。然后将反应混合物倾倒入冰冷的水中并用乙酸乙酯(2×200mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到残余物,将残余物通过combi flash柱色谱,使用在己烷中的80%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合

物 (1.60g, 49.3%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ6.81 (s, 1H) , 6.01 (s, 2H) , 5.61 (s, 1H) , 3.58-3.55 (m, 5H) , 3.52-3.50 (m, 2H) , 3.14-3.04 (m, 4H) ; LC-MS: m/z 283.1 (M+1)⁺。

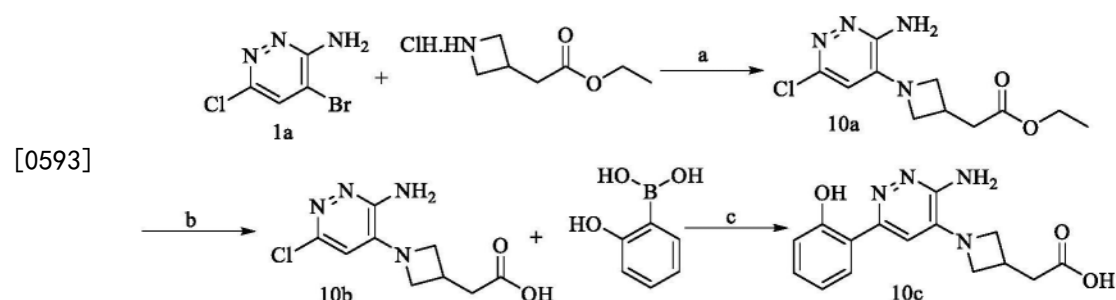
[0588] 步骤-d: 2-(1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-亚基)乙酸甲酯(9d)的合成

[0589] 通过使用(1e₁-1e₁₂)所遵循的Suzuki偶合的一般程序,使用2-(1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌啶-4-亚基)乙酸甲酯合成标题化合物(产率:28%); LC-MS: m/z 341.2 (M+1)⁺。

[0590] 步骤-e: 2-(1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-亚基)乙酸(9e)的合成

[0591] 通过使用3d所遵循的水解甲酯或乙酯的一般程序,使用2-(1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-亚基)乙酸甲酯合成标题化合物(产率:65.2%); LC-MS: m/z 327.2 (M+1)⁺。

[0592] 中间体-10c:



[0594] 条件:a) DIPEA, ACN, 90°C-16h; b) LiOH·H₂O, THF:MeOH:H₂O, RT-16h; c) (2-羟基)苯基硼酸, Pd(dppf)Cl₂:DCM(1:1), 2M K₂CO₃, 二噁烷:水(1:3), MW, 120°C-1h;

[0595] 步骤-a: 2-(1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酸乙酯(10a)的合成

[0596] 通过使用方法-B的中间体-1b所遵循的相同程序,使用4-溴-6-氯哒嗪-3-胺合成标题化合物(产率:45%)¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ6.28 (s, 1H) , 5.68 (s, 2H) , 4.20 (t, J=8.0Hz, 2H) , 4.05 (q, J=6.8Hz, 2H) , 3.72 (q, J=6.0Hz, 2H) , 2.93-2.86 (m, 1H) , 2.73-2.67 (m, 2H) , 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H) ; LC-MS: m/z 271.0 (M+1)⁺。

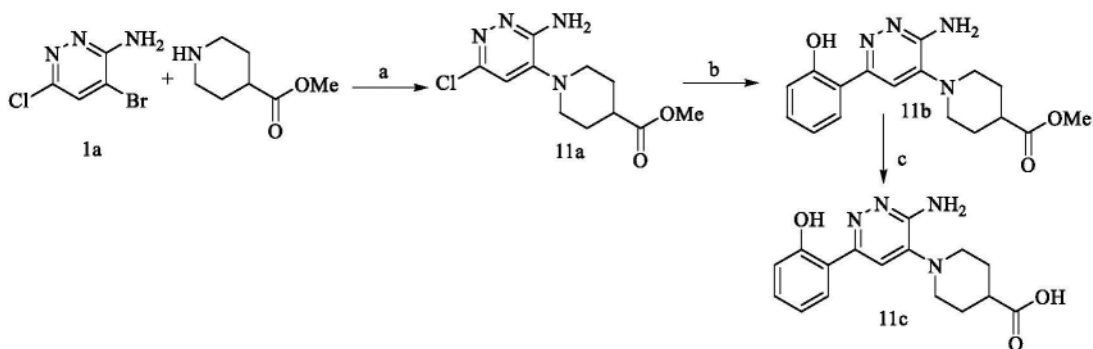
[0597] 步骤-b: 2-(1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酸(10b)的合成

[0598] 通过使用中间体-3d所遵循的水解甲酯或乙酯的一般程序,使用2-(1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酸乙酯合成标题化合物(产率:39%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ12.20 (s, 1H) , 6.28 (s, 1H) , 5.69 (s, 2H) , 4.20 (t, J=8.0Hz, 2H) , 3.72 (t, J=6.0Hz, 2H) , 2.90-2.80 (m, 1H) , 2.61 (d, J=7.6Hz, 2H) ; LC-MS: m/z 243.0 (M+1)⁺。

[0599] 步骤-c: 2-(1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酸(10c)的合成

[0600] 通过使用(1e₁-1e₁₂)所遵循的Suzuki偶合的一般程序,使用2-(1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酸合成标题化合物(粗品40%)。LC-MS: m/z 301.0 (M+1)⁺。

[0601] 中间体-11c:



[0602]

[0603] 条件:a)ACN,90°C-16h;b) (2-羟基苯基)硼酸,Pd(dppf)Cl₂:DCM(1:1),K₂CO₃,二噁烷:水(5:2),M.W,120°C,1h;c)LiOH·H₂O,MeOH:THF:H₂O(2:2:1),0°C-RT,16h。

[0604] 步骤-a:1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌啶-4-羧酸甲酯(11a)的合成

[0605] 在RT下向在乙腈(7mL)中的4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(0.38g,1.84mmol)的搅拌溶液中添加哌啶-4-羧酸甲酯(1.31g,9.22mmol)并且在90°C下在氮气氛下搅拌16h。然后用冷水(50mL)将反应混合物淬灭并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到残余物,将残余物通过combi flash,使用在己烷中的60%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(0.36g,72.2%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ6.86(s,1H),6.09(s,2H),3.63(s,3H),3.68-3.51(m,3H),2.68-2.61(m,2H),1.93-1.81(m,4H);LC-MS:m/z 271.0(M+1)⁺。

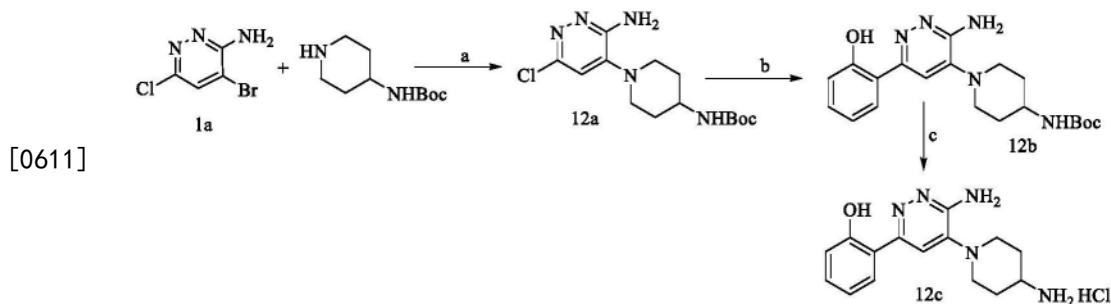
[0606] 步骤-b:1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-羧酸甲酯(11b)的合成

[0607] 将1,4-二噁烷:水(5:2)的混合物(6mL)置于微波小瓶中并在氮气氛下脱气5min。向其中添加1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌啶-4-羧酸甲酯(0.25g,0.92mmol)和(2-羟基苯基)硼酸(0.25g,1.84mmol),之后添加K₂CO₃(0.25g,1.84mmol)和Pd(dppf)Cl₂.DCM(0.075g,0.151mmol)。在120°C下在微波中将反应混合物加热1h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用EtOAc(2×100mL)稀释。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到残余物,将残余物通过combi flash柱色谱,使用在己烷中的70%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(0.06g,20%),LC-MS:m/z 329.1(M+1)⁺。

[0608] 步骤-c:1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-羧酸(11c)的合成

[0609] 在0°C下向在溶剂混合物(THF:MeOH:H₂O)(2:2:1)(10mL)中的1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌啶-4-羧酸甲酯(0.18g,0.54mmol)的搅拌溶液中添加LiOH·H₂O(0.069g,1.64mmol)并且在RT下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物用水稀释并且用1N HCl中和。将沉淀的固体过滤并在真空下干燥,得到标题化合物(0.14g,82%),¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ13.20(bs,1H),7.92-7.90(m,1H),7.50(s,1H),7.25-7.21(m,1H),6.89-6.86(m,2H),6.23(s,2H),3.44-3.41(m,2H),2.78-2.73(m,2H),2.46-2.41(m,1H),1.97-1.85(m,4H)。

[0610] 中间体-12c:



[0612] 条件:a) ACN, 90 °C, 16h; b) (2-羟基苯基)硼酸, Pd(dppf)Cl₂, DCM, K₂CO₃, 1, 4-二噁烷:水(5:2), MW, 120 °C-1h; c) 在1, 4-二噁烷中的4M HCl, 1, 4-二噁烷, 0 °C-RT。

[0613] 步骤-a: (1-(3-氨基-6-氯咪唑-4-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(12a)的合成

[0614] 在RT下向在ACN(7mL)中的4-溴-6-氯咪唑-3-胺(1a, 0.4g, 1.94mmol)的搅拌溶液中添加哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(1.94g, 9.70mmol)并且在90 °C下在氮气氛下搅拌16h。用冷水(50mL)将反应混合物淬灭并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到粗制的产物,将粗制的产物通过combi flash,使用在己烷中的60%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(0.4g, 63.7%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ6.91(d, J=6.8Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 6.04(s, 2H), 3.40-3.31(m, 3H), 3.64(t, J=10.8Hz, 2H), 1.81(d, J=10.4Hz, 2H), 1.63-1.53(m, 2H), 1.39(m, 9H); LC-MS:m/z 328.2(M+1)⁺。

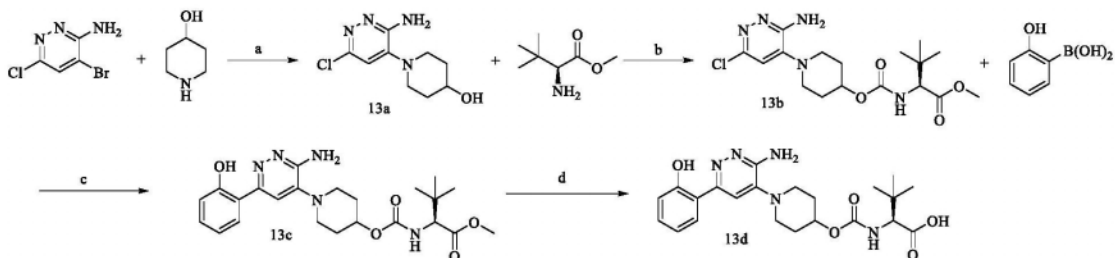
[0615] 步骤-b: (1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)咪唑-4-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(12b)的合成

[0616] 将1, 4-二噁烷:水(5:2)的混合物(6mL)置于微波小瓶中并用氮脱气5min。向其中添加(1-(3-氨基-6-氯咪唑-4-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.2g, 0.61mmol)和(2-羟基苯基)硼酸(0.17g, 1.22mmol),之后添加K₂CO₃(0.17g, 1.22mmol)和Pd(dppf)Cl₂.DCM(0.049g, 0.061mmol)。将反应混合物在微波中在120 °C下加热1h。然后将反应混合物用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到粗制的产物,将粗制的产物通过combi flash柱色谱,使用在己烷中的70%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(0.06g, 26%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ14.13(s, 1H), 7.90(dd, J₁=1.2, J₂=8.4Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.25-7.21(m, 1H), 6.95-6.98(m, 3H), 6.20(s, 2H), 3.40-3.31(m, 3H), 2.79-2.73(m, 2H), 1.90-1.85(m, 2H), 1.69-1.63(m, 2H), 1.40(s, 9H); LC-MS:m/z 386.1(M+1)⁺。

[0617] 步骤-c: 2-(6-氨基-5-(4-氨基哌啶-1-基)咪唑-3-基)苯酚盐酸盐(12c)

[0618] 在0 °C下在氮气氛下向在DCM(10.0mL)中的(1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)咪唑-4-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.6g, 1.56mmol)的搅拌溶液中添加在1, 4-二噁烷(6.0mL)中的4M HCl。将反应混合物搅拌16h,然后在减压下蒸发溶剂,得到呈棕色固体的粗制的产物。将固体用乙醚(2×50mL)洗涤,过滤并在真空下干燥,得到标题化合物(0.5g, 100%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.20(bs, 3H), 7.51(d, J=7.3Hz, 1H), 7.47(bs, 1H), 7.39(t, J=7.3Hz, 1H), 7.09-7.07(m, 1H), 7.00-6.96(m, 1H), 5.75(s, 2H), 3.75-3.70(m, 2H), 3.01-2.98(m, 2H), 2.67-2.60(m, 1H), 2.03-2.01(m, 2H), 1.82-1.79(m, 2H), LC-MS:m/z 286.1(M+1)⁺。

[0619] 中间体-13d:



[0621] 条件:a) ACN, 90°C-16h; b) 三光气, 吡啶, DCM, 0°C-RT-3h; c) (2-羟基苯基)硼酸, Pd(dppf)Cl₂:DCM(1:1), K₂CO₃, 二噁烷:水(5:2), M.W, 120°C-1h; d) LiOH·H₂O, MeOH:THF:H₂O(2:2:1), 0°C-RT, 16h。

[0622] 步骤-a: 1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌啶-4-醇(13a)的合成

[0623] 通过使用(11a)所遵循的相同程序,使用4-溴-6-氯哒嗪-3-胺合成标题化合物(产率:45%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ6.85(s, 1H), 6.03(s, 2H), 4.72(d, J=4.0Hz, 1H), 3.66-3.63(m, 1H), 3.31-3.20(m, 2H), 2.75-2.72(m, 2H), 1.86-1.82(m, 2H), 1.62-1.55(m, 2H); LC-MS:m/z 229.1(M+1)⁺。

[0624] 步骤-b: (S)-2-(((1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌啶-4-基)氧基)羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸甲酯(13b)的合成

[0625] 在0°C下,在双颈RB中向在DCM(10mL)中的(S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酸甲酯(0.15g, 0.87mmol)的搅拌溶液中逐份添加吡啶(0.2mL, 2.63mmol),之后添加三光气(0.12g, 0.43mmol),然后添加13a(0.2g, 0.87mmol)并且在RT下搅拌3h。用冷水将反应混合物淬灭并用DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到残余物,将残余物通过combi flash柱色谱,使用在己烷中的80%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(0.15g, 43%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.48(d, J=8.8Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 6.13(s, 2H), 4.67-4.66(m, 1H), 3.90(d, J=8.0Hz, 1H), 3.60(s, 3H), 3.26-3.23(m, 2H), 2.89-2.82(m, 2H), 1.99-1.90(m, 2H), 1.78-1.76(m, 2H), 0.94(s, 9H); LC-MS:m/z 400.1(M+1)⁺。

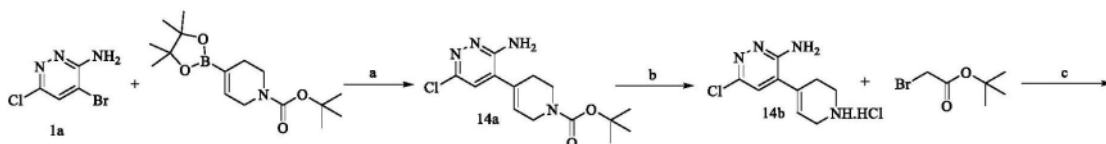
[0626] 步骤-c: (S)-2-(((1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-基)氧基)羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸甲酯(13c)的合成

[0627] 通过使用中间体-1e₁-1e₁₂所遵循的Suzuki偶合的一般程序,使用(S)-2-(((1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌啶-4-基)氧基)羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸甲酯合成标题化合物(产率:58%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ14.23(s, 1H), 7.91(d, J=7.6Hz, 1H), 7.52-7.48(m, 2H), 7.26-7.21(m, 1H), 6.90-6.87(m, 2H), 6.29(s, 2H), 4.72-4.71(m, 1H), 3.92(s, 1H), 3.72(s, 3H), 3.37-3.34(m, 2H), 2.96-2.91(m, 2H), 2.33-2.32(m, 2H), 1.90-1.82(m, 2H), 0.95(s, 9H); LC-MS:m/z 458.1(M+1)⁺。

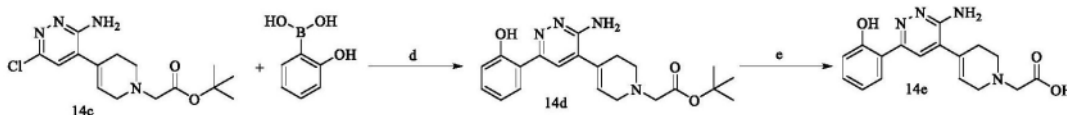
[0628] 步骤-d: (S)-2-(((1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-基)氧基)羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸(13d)的合成

[0629] 通过使用中间体-3d所遵循的水解甲酯或乙酯的一般程序,使用(S)-2-(((1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-基)氧基)羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸甲酯合成标题化合物(产率:58%) LC-MS:m/z 444.3(M+1)⁺。

[0630] 中间体-14e:



[0631]



[0632] 条件:a) Pd (dppf)Cl₂:DCM(1:1), K₂CO₃, 二噁烷:水 (5:2), 120°C-1h, MW; b) 在1,4-二噁烷中的4M HCl, DCM, 0°C-RT-16h; c) DIPEA, DMF, 60°C-16h; d) Pd (dppf)Cl₂:DCM(1:1), K₂CO₃, 二噁烷:水 (5:2), 120°C-1h, MW; e) 在二噁烷中的4M HCl, DCM, 0°C-RT, 16h。

[0633] 步骤-a:4-(3-氨基-6-氯咪唑-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(14a)的合成

[0634] 通过使用中间体-1e₁-1e₁₂所遵循的Suzuki偶合的一般程序,使用(S)-2-(((1-(3-氨基-6-氯咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸甲酯合成标题化合物(产率:67%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ7.28(s, 1H), 6.45(s, 2H), 5.98(s, 1H), 3.96-3.90(m, 2H), 3.56-3.51(m, 2H), 2.32-2.29(m, 2H), 1.44(s, 9H); LC-MS:m/z 311.2(M+1)⁺。

[0635] 步骤-b:6-氯-4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑-3-胺盐酸盐(14b)的合成

[0636] 通过使用1f₁-1f₁₂所遵循的相同程序,使用4-(3-氨基-6-氯咪唑-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯合成标题化合物(产率:90%)¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ9.43(bs, 4H), 7.56(s, 1H), 6.01(s, 1H), 3.68-3.60(m, 2H), 3.56-3.52(m, 2H), 2.52-2.50(m, 2H, 合并DMSO中); LC-MS:m/z 211.1(M+1)⁺。

[0637] 步骤-c:2-(4-(3-氨基-6-氯咪唑-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙酸叔丁酯(14c)的合成

[0638] 通过使用1d所述遵循的相同程序,使用6-氯-4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑-3-胺盐酸盐合成标题化合物(产率:45%)NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ7.29(s, 1H), 6.48(s, 2H), 6.01-5.99(m, 1H), 3.29(s, 2H), 3.24-3.21(m, 2H), 2.78-2.73(m, 2H), 2.38-2.33(m, 2H), 1.46(s, 9H); LC-MS:m/z 325.2(M+1)⁺。

[0639] 步骤-d:2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)咪唑-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙酸叔丁酯(14d)的合成

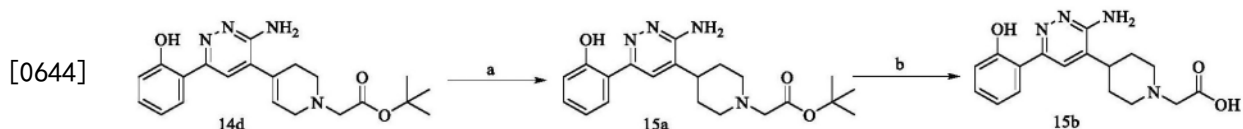
[0640] 通过使用(1e₁-1e₁₂)所遵循的Suzuki偶合的一般程序,使用2-(4-(3-氨基-6-氯咪唑-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙酸叔丁酯合成标题化合物(产率:68%)¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ13.71(s, 1H), 7.92(d, J=1.6Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.26-7.21(m, 1H), 6.91-6.86(m, 2H), 6.45(s, 2H), 6.04-5.99(m, 1H), 3.34-3.23(m, 4H), 2.82(t, J=5.6Hz, 2H), 2.49-2.44(m, 2H), 1.42(s, 9H); LC-MS:m/z 383.2(M+1)⁺。

[0641] 步骤-e:6-氯-4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑-3-胺盐酸盐(14e)的合成

[0642] 通过使用中间体1f₁-1f₁₂所遵循的相同程序,使用2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)咪唑-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙酸叔丁酯合成标题化合物(产率:73%)¹H NMR

(400MHz, DMSO- d_6): δ 10.20 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 7H)。

[0643] 中间体-15b:



[0645] 条件:a) Pd/C, H_2 气体, MeOH, 25-30 $^{\circ}$ C-RT, 16h; b) 在1,4-二噁烷中的4M HCl, DCM, 0 $^{\circ}$ C-RT, 16h;

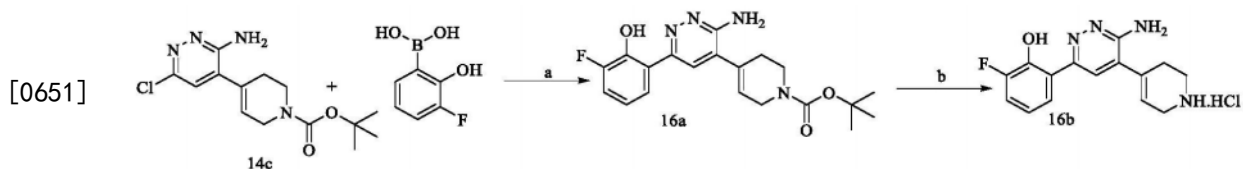
[0646] 步骤-a: 2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯(15a)的合成

[0647] 通过使用中间体-5b所遵循的相同程序, 使用2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯合成标题化合物(产率:73%) 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 13.88 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.66 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.67-2.66 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 4H), 1.42 (s, 9H); LC-MS: m/z 385.2 (M+1) $^+$ 。

[0648] 步骤-b: 2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙酸(15b)的合成

[0649] 通过使用中间体-1f₁-1f₁₂所遵循的相同程序, 使用2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯合成标题化合物(产率:90%) 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.22 (s, 1H), 8.27 (bs, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 4H); LC-MS: m/z 329.10 (M+1) $^+$ 。

[0650] 中间体-16b:



[0652] 条件:a) Pd (dppf) Cl₂:DCM (1:1), K₂CO₃, 二噁烷:水, MW, 120 $^{\circ}$ C-1h, 方法-B; b) 在二噁烷中的4M HCl, DCM, 0 $^{\circ}$ C-RT, 16h。

[0653] 步骤-a: 4-(3-氨基-6-(3-氟-2-羟基苯基)哒嗪-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(16a)的合成

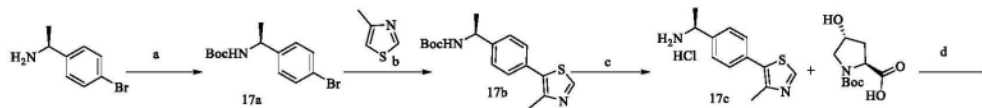
[0654] 通过使用方法B的中间体1e₁-1e₁₂所遵循的Suzuki偶合的一般程序, 使用4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯合成标题化合物(产率:56%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 14.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.02 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.40-2.38 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); LC-MS: m/z 387.1 (M+1) $^+$ 。

[0655] 步骤-b: 2-(6-氨基-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)-6-氟苯酚盐酸盐(16b)的合成

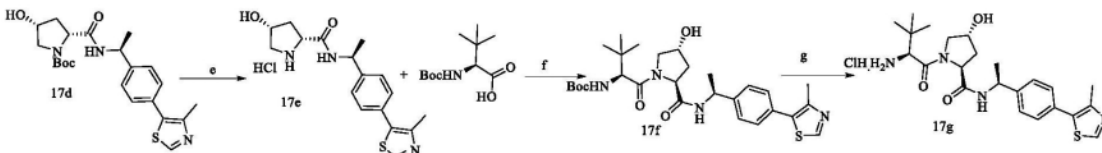
[0656] 通过使用中间体1f₁-1f₁₂所遵循的相同程序, 使用4-(3-氨基-6-(3-氟-2-羟基苯基

基) 咪嗪-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯合成标题化合物(产率:67%) ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.43 (bs, 2H), 8.20 (bs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.59-2.58 (m, 2H); LC-MS: m/z 287.0 ($M+1$) $^+$.

[0657] 中间体-17g:



[0658]



[0659] 条件:a) Boc酐, Et_3N , DCM, 0°C -RT, 16h; b) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, KOAc, DMF, 120°C , 16h; c) 在1,4-二噁烷中的4M HCl, 1,4-二噁烷, 0°C -RT, 16h; d) HATU, DIPEA, DCM, 0°C -RT, 18h; e) 在1,4-二噁烷中的4M HCl, 1,4-二噁烷, 0°C -RT; f) HATU, DIPEA, DCM, 0°C -RT, 18h; g) 在1,4-二噁烷中的4M HCl, 1,4-二噁烷, 0°C -RT.

[0660] 步骤-a: (S)-1-(4-溴苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(17a)的合成

[0661] 在 0°C 下向在DCM(200mL)中的(S)-1-(4-溴苯基)乙-1-胺(20.0g, 100.0mmol)的溶液中添加三乙胺(21.6mL, 120mmol), 之后添加Boc-酐(27.5mL, 150.0mmol), 并且将反应混合物在RT下搅拌6h. 然后用水(200mL)将其淬灭并用DCM($2 \times 500\text{mL}$)萃取. 将合并的有机层用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 得到标题化合物(23.0g, 66%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.51 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.60-4.55 (m, 1H), 1.35 (s, 8H), 1.28 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 4H).

[0662] 步骤-b: (S)-1-(4-(4-甲基咪唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(17b)的合成

[0663] 向(S)-1-(4-溴苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(20.0g, 66.66mmol)和4-甲基咪唑(13.11g, 133.32mmol) (在DMF(250mL)中)的搅拌溶液中添加KOAc(19.66g, 99.98mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.75g, 33.33mmol). 将反应混合物在 120°C 下加热16h. 反应完成后(通过TLC监测), 将反应混合物冷却至RT并倾倒至冰冷的水中. 将所得混合物用乙酸乙酯($2 \times 500\text{mL}$)萃取. 将合并的有机层用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩, 得到残余物, 将残余物通过combi flash柱色谱, 使用在己烷中的15%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化, 得到标题化合物(14.0g, 66%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.97 (s, 1H), 7.44 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.38-7.35 (m, 3H), 4.63 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.25 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), LC-MS: m/z 319.1 ($M+1$) $^+$.

[0664] 步骤-c: (S)-1-(4-(4-甲基咪唑-5-基)苯基)乙-1-胺盐酸盐(17c)的合成

[0665] 在 0°C 下向在1,4-二噁烷(70mL)中的(S)-1-(4-(4-甲基咪唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(17b, 14.0g, 44.02mmol)的搅拌溶液中添加在1,4-二噁烷(70mL)中的4M HCl. 将反应混合物在室温下搅拌16h. 反应完成后(通过TLC监测), 将反应混合物在减压下浓缩并用乙醚洗涤, 得到标题化合物(11.0g, 98.3%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 (s, 1H), 8.65 (bs, 2H), 7.64 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.56-7.50 (m, 3H), 4.46-4.43 (m, 1H), 2.47 (s,

3H), 1.55 (d, J=8.4Hz, 3H), LC-MS: m/z 219.0 (M+1)⁺。

[0666] 步骤-d: (2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(17d)的合成

[0667] 在0℃下向(S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙-1-胺盐酸盐(11.0g, 43.30mmol)和(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸(9.97g, 43.30mmol)(在DCM(150mL)中)的溶液中添加HATU(19.6g, 51.96mmol),之后逐滴添加DIPEA(39.78mL, 216.5mmol),并且在RT下搅拌16h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物倾倒入冰冷的水中。将所得混合物用DCM(2×500mL)萃取。将合并的有机层用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到粗制的产物,将粗制的产物通过combi flash柱色谱,使用在DCM中的6%MeOH作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(10.0g, 53%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.98(s, 1H), 8.38-8.80(m, 1H), 7.45-7.36(m, 4H), 4.99-4.18(m, 2H), 4.21-4.18(m, 2H), 3.39-3.35(m, 1H), 3.26-3.16(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.06-2.03(m, 1H), 1.80-1.17(m, 1H), 1.40-1.37(m, 6H), 1.33(s, 6H); LC-MS: m/z 432.2 (M+1)⁺。

[0668] 步骤-e: (2S,4R)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(17e)的合成

[0669] 在0℃下向在1,4-二噁烷(50mL)中的(2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(10.0g, 23.20mmol)的搅拌溶液中添加在1,4-二噁烷(50mL)中的4M HCl。将反应混合物在室温下搅拌16h。将溶剂在减压下蒸发并将残余物用乙醚洗涤,得到标题化合物(8.5g, 100%),其不进一步纯化即用于下一步骤。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ10.20(bs, 1H), 9.22-9.30(m, 1H), 9.15(s, 1H), 8.67(bs, 1H), 7.46-7.42(m, 3H), 5.01-4.95(m, 1H), 4.50-4.40(m, 2H), 3.30-3.20(m, 1H), 3.20-3.00(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.40-2.35(m, 2H), 1.80-1.70(m, 1H), 1.43(d, J=8.4Hz, 3H), LC-MS: m/z 332.1 (M+1)⁺。

[0670] 步骤-f: ((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(17f)的合成

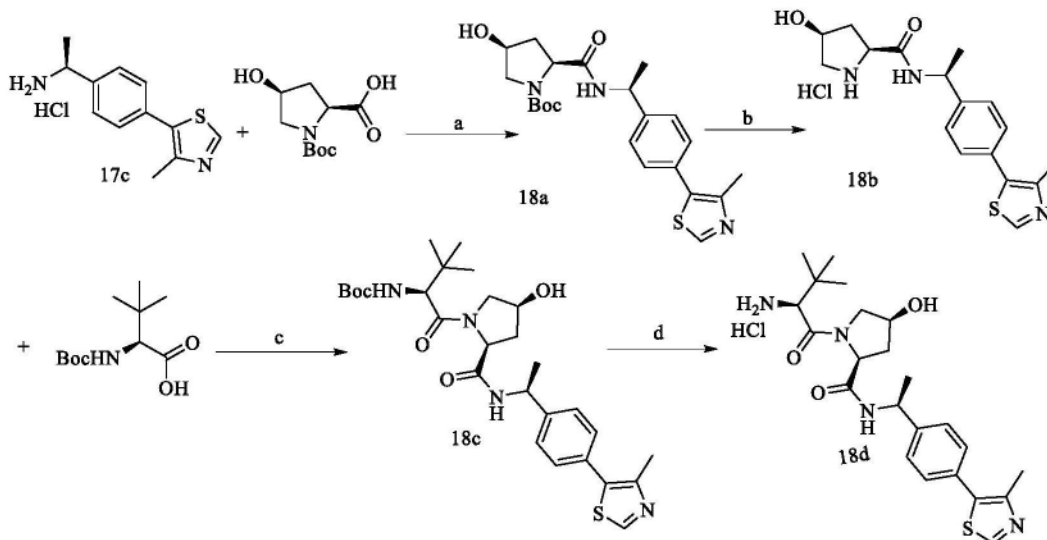
[0671] 在0℃下向(2S,4R)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(10.0g, 27.24mmol)和(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸(6.29g, 27.24mmol)(在DCM(150mL)中)的溶液中添加HATU(12.4g, 32.69mmol),之后逐滴添加DIPEA(25.0mL, 136.2mmol),并且在RT下搅拌16h。然后将反应混合物倾倒入冰冷的水中并将所得混合物用DCM(2×500mL)萃取。将合并的有机层用水(200mL)、饱和碳酸氢钠溶液(100mL)、盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到粗制的产物,将粗制的产物用冷冻丙酮洗涤并过滤,得到标题化合物(9.8g, 67.5%),其不进一步纯化即用于下一步骤。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.97(s, 1H), 8.38(d, J=6.4Hz, 1H), 7.44-7.31(m, 4H), 6.38(d, J=8.4Hz, 1H), 5.10(s, 1H), 4.91-4.88(m, 1H), 4.28(bs, 1H), 4.14(d, J=8.8Hz, 1H), 3.62-3.58(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.08-2.00(m, 2H), 1.78-1.76(m, 1H), 1.48(s, 9H), 1.44(d, J=6.9Hz, 3H), 0.93(s, 9H); LC-MS: m/z 545.3 (M+1)⁺。

[0672] 步骤-g: (2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(17g)的合成

[0673] 在0℃下向在1,4-二噁烷(25mL)中的((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-

(4-乙基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(5.0g,9.19mmol)的搅拌溶液中添加在1,4-二噁烷(25mL)中的4M HCl。将反应混合物在RT下搅拌16h。将来自反应混合物的溶剂在减压下蒸发并将残余物用乙醚洗涤,得到标题化合物(4.5g,97%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 9.60(s,1H),8.58(d,J=7.2Hz,1H),8.12(s,3H),7.44(d,J=8.4Hz,2H),7.38(d,J=8.4Hz,2H),4.92(d,J=7.0Hz,1H),4.54(t,J=8.4Hz,1H),4.30(s,1H),3.89-3.88(m,1H),3.75-3.72(m,1H),3.51-3.48(m,2H),2.46(s,3H),2.12-2.08(m,1H),1.80-1.75(m,1H),1.38(d,J=6.8Hz,3H),1.05(s,9H);LC-MS:m/z 445.3(M+1)⁺。

[0674] 中间体-18d:



[0675]

[0676] 条件:a)HATU,DIPEA,DCM,0 $^{\circ}$ C-RT,16h;b)在1,4-二噁烷中的4M HCl,1,4-二噁烷,0 $^{\circ}$ C-RT-16h;d)HATU,DIPEA,DCM,0 $^{\circ}$ C-RT-16h;d)在1,4-二噁烷中的4M HCl,1,4-二噁烷,0 $^{\circ}$ C-RT-16h。

[0677] 步骤-a:(2S,4S)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(18a)的合成

[0678] 通过使用用于中间体-17d的相同程序,使用6-氯-4-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-胺合成标题化合物(产率:89%);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 8.98(s,1H),8.39(d,J=8.0Hz,1H),7.46-7.41(m,4H),5.17-5.16(m,1H),5.00-4.97(m,1H),4.20-4.10(m,2H),3.66-3.60(m,1H),3.50-3.46(m,1H),2.45(s,3H),2.37-2.32(m,1H),1.69-1.64(m,1H),1.41(s,3H),1.32(s,9H)。

[0679] 步骤-b:(2S,4S)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(18b)的合成

[0680] 通过使用中间体-17e所遵循的相同程序,使用(2S,4S)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯合成标题化合物(产率:80%);LC-MS:m/z332.2(M+1)⁺。

[0681] 步骤-c:((S)-1-((2S,4S)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(18c)的合成

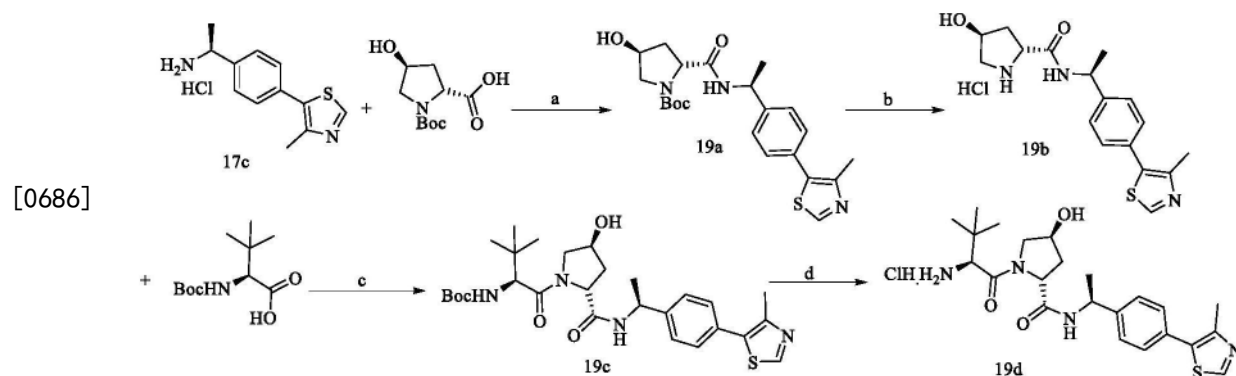
[0682] 通过使用中间体-17f所遵循的相同程序,使用(2S,4S)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-

甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐合成标题化合物(产率:64%)¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.98(s, 1H), 8.36(d, J=6.8Hz, 1H), 7.44-7.37(m, 4H), 6.56(d, J=8.4Hz, 1H), 5.31(d, J=6.4Hz, 1H), 4.91(t, J=7.2Hz, 1H), 4.36(t, J=6.4Hz, 1H), 4.18(t, J=5.6Hz, 1H), 4.09(d, J=8.4Hz, 1H), 3.39-3.36(m, 1H), 3.17-3.11(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.34-2.29(m, 1H), 1.67-1.60(m, 1H), 1.37(s, 9H), 1.26(d, J=5.6Hz, 3H), 0.94(s, 9H)。

[0683] 步骤-d: (2S, 4S)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(18d)的合成

[0684] 通过使用中间体-17g所遵循的相同程序,使用((S)-1-((2S, 4S)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯合成标题化合物(产率:80%)¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.06(s, 1H), 8.54(d, J=7.6Hz, 1H), 8.16(bs, 3H), 7.46-7.38(m, 4H), 4.93(t, J=7.2Hz, 1H), 4.42(t, J=8.0Hz, 1H), 4.17(t, J=6.4Hz, 1H), 4.01-3.91(m, 1H), 3.90(d, J=4.8Hz, 1H), 3.25-3.21(m, 1H), 3.13-3.09(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.46-2.41(m, 1H), 1.65-1.58(m, 1H), 1.39(d, J=6.8Hz, 3H), 1.09(s, 9H); LC-MS: m/z 445.3(M+1)⁺。

[0685] 中间体-19d:



[0687] 条件:a)HATU,DIPEA,DCM,0°C-RT,16h;b)在1,4-二噁烷中的4M HCl,1,4-二噁烷,0°C-RT-16h;d)HATU,DIPEA,DCM,0°C-RT,16h;d)在1,4-二噁烷中的4M HCl,1,4-二噁烷,0°C-RT,16h。

[0688] 步骤-a: (2R, 4S)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(19a)的合成

[0689] 通过使用用于(17d)的相同程序,使用6-氯-4-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-胺合成标题化合物(产率:76%)¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.98(s, 1H), 8.38-8.34(m, 1H), 7.48-7.38(m, 4H), 5.00-4.95(m, 2H), 4.24-4.22(m, 1H), 4.20-4.13(m, 1H), 3.70-3.60(m, 1H), 3.20-3.10(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.10-2.00(m, 1H), 1.90-1.80(m, 1H), 1.39-1.23(m, 12H); LC-MS: m/z 432.2(M+1)⁺。

[0690] 步骤-b: (2R, 4S)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(19b)的合成

[0691] 通过使用中间体-17e所遵循的相同程序,使用(2R, 4S)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯合成标题化合物(产率:90%)¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.90(s, 1H), 9.21(d, J=7.6Hz, 1H), 9.05(s, 1H), 8.62(s, 1H), 7.47(s, 5H), 5.01-4.96(m, 1H), 4.45(s, 1H), 4.36-4.32(m, 1H), 3.32-3.31(m, 1H),

3.10-3.09 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.37-2.32 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.41 (d, J=7.2Hz, 3H); LC-MS: m/z 332.2 (M+1)⁺。

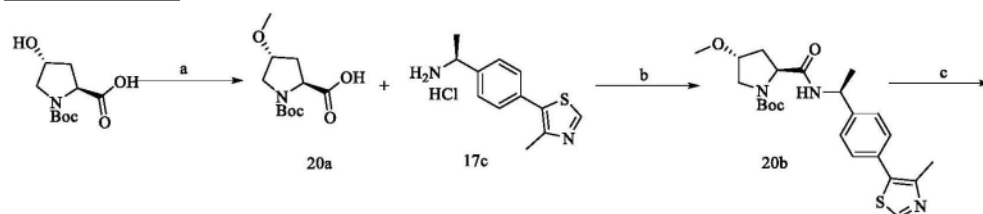
[0692] 步骤-c: ((S)-1-((2R,4S)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(19c)的合成

[0693] 通过使用中间体-17f所遵循的相同程序,使用(2R,4S)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐合成标题化合物(产率:66%)¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.98 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 4H), 6.56 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.11 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 2H), 4.13 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 12H), 0.90 (s, 9H)。

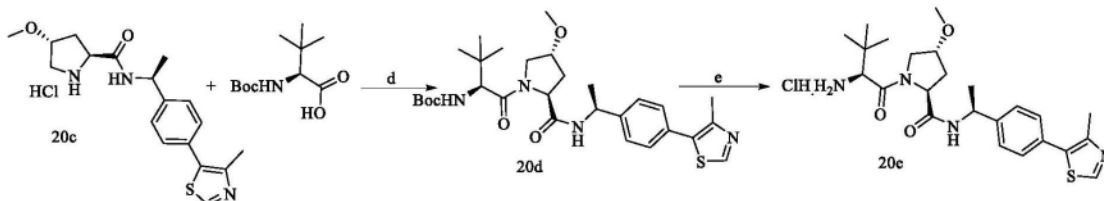
[0694] 步骤-d: (2R,4S)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(19d)的合成

[0695] 通过使用中间体-17g所遵循的相同程序,使用((S)-1-((2R,4S)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯合成标题化合物(产率:90%)¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.02 (s, 1H), 8.53 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.38 (bs, 3H), 7.49-7.42 (m, 4H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.87-3.86 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.42 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.99 (s, 9H); LC-MS: m/z 445.2 (M+1)⁺。

[0696] 中间体-20e:



[0697]



[0698] 条件:a)NaH(56-60%), THF, 0°C-RT-4h;b)HATU, DIPEA, DCM, 0°C-RT, 16h;c)在1,4-二噁烷中的4M HCl, 1,4-二噁烷, 0°C-RT, 16h;d)HATU, DIPEA, DCM, 0°C-RT-16h;e)在1,4-二噁烷中的4M HCl, 1,4-二噁烷, 0°C-RT, 16h。

[0699] 步骤-a: (2S,4R)-1-(叔丁氧羰基)-4-甲氧基吡咯烷-2-羧酸(20a)的合成

[0700] 在0°C下,在双颈RB中向在THF(20mL)中的(2S,4R)-1-(叔丁氧羰基)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸(2.0g, 8.64mmol)的搅拌溶液中逐份添加NaH(56-60%)(1.0g, 25.9mmol)并且在RT下搅拌30min,然后添加碘甲烷(0.59mL, 9.51mmol)并且在RT下搅拌4h。用冷水将反应混合物淬灭并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到残余物,将残余物通过combi flash柱色谱,使用

在己烷中的80%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(1.0g,47%)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 12.20(bs,1H),4.07-4.03(m,1H),3.93(s,1H),3.39-3.34(m,2H),3.16(s,3H),2.29-2.26(m,1H),1.98-1.91(m,1H),1.34(s,9H)。

[0701] 步骤-b: (2S,4R)-4-甲氧基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(20b)的合成。

[0702] 通过使用中间体-17d所遵循的相同程序,使用(S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙-1-胺盐酸盐合成标题化合物(产率:88%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 8.98(s,1H),8.41-8.36(m,1H),7.45-7.38(m,4H),4.99-4.95(m,1H),4.16-4.12(m,1H),3.89(s,1H),3.45-3.38(m,2H),3.20(s,3H),2.45(s,3H),2.27-2.22(m,1H),1.81-1.76(m,1H),1.38(s,12H);LC-MS:m/z 446.6(M+1)⁺。

[0703] 步骤-c: (2S,4R)-4-甲氧基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(20c)的合成

[0704] 通过使用中间体-17e所遵循的相同程序,使用(2R,4R)-4-甲氧基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯合成标题化合物(产率:87%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 9.82(s,1H),9.11(d,J=7.6Hz,1H),9.01(s,1H),8.67(s,1H),7.48-7.40(m,4H),5.01-4.96(m,1H),4.28-4.22(m,2H),3.62-3.56(m,2H),3.26(s,3H),2.61-2.56(m,1H),2.46(s,3H),1.82-1.75(m,1H),1.43(d,J=7.6Hz,3H)。

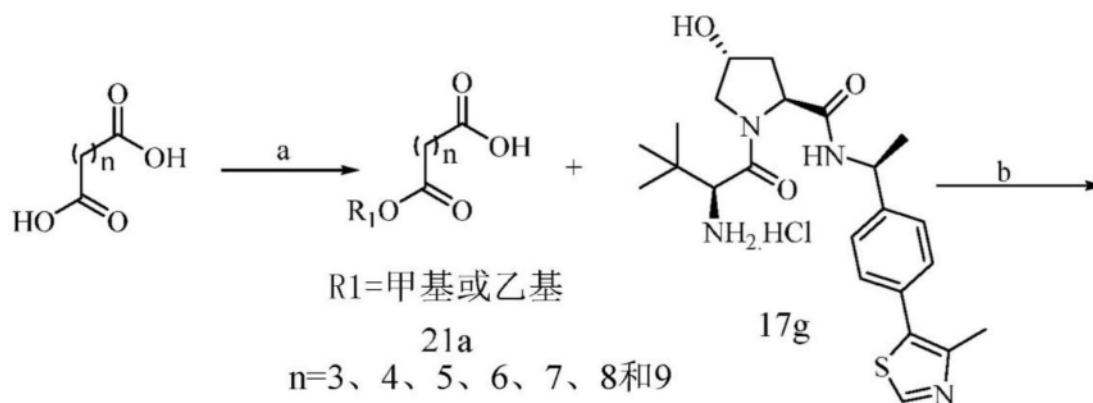
[0705] 步骤-d: ((S)-1-((2S,4R)-4-甲氧基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(20d)的合成

[0706] 通过使用(17f)所遵循的相同程序,使用(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸合成标题化合物(产率:85%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 8.98(s,1H),8.37(d,J=7.6Hz,1H),7.44-7.36(m,4H),6.52(d,J=9.2Hz,1H),4.92-4.88(m,1H),4.38(d,J=8.4Hz,1H),4.20-4.10(m,1H),4.00-3.90(m,2H),3.70-3.60(m,1H),3.19(s,3H),2.49(s,3H),2.22-2.19(m,1H),1.82-1.76(m,1H),1.40(s,12H),0.90(s,9H);LC-MS:m/z 559.3(M+1)⁺。

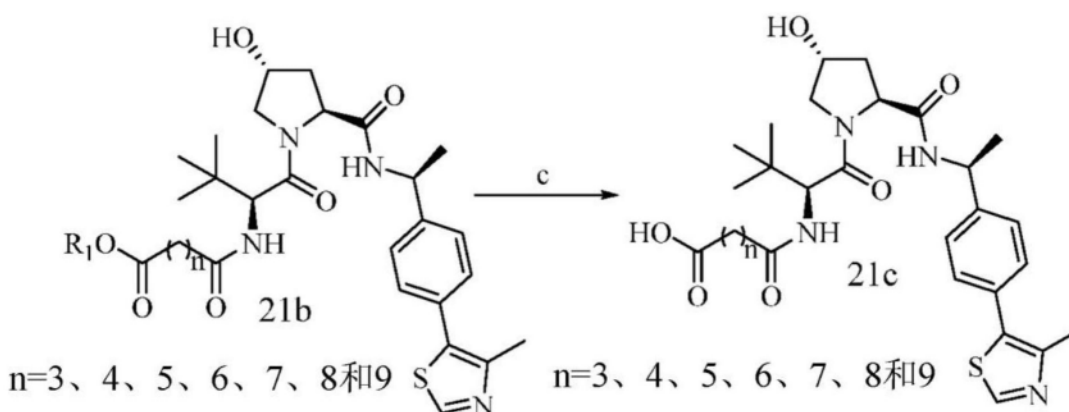
[0707] 步骤-e: (2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-甲氧基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(20e)的合成

[0708] 通过使用(17g)所遵循的相同程序,使用((S)-1-((2S,4R)-4-甲氧基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯合成标题化合物(产率:90%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 9.07(s,1H),8.60(d,J=7.6Hz,1H),8.08(s,3H),7.46-7.38(m,4H),4.94-4.90(m,1H),4.48(t,J=8.8Hz,1H),4.00(s,2H),3.61-3.58(m,4H),3.47-3.44(m,1H),2.46(s,3H),2.33-2.30(m,1H),1.80-1.60(m,1H),1.38(d,J=7.6Hz,3H),1.03(s,9H);LC-MS:m/z 459.1(M+1)⁺。

[0709] 中间体-21:



[0710]

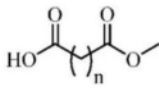
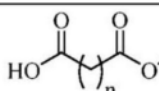
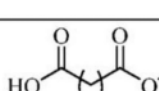
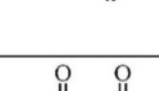
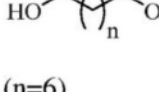
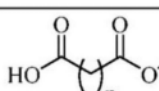
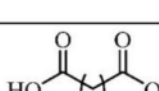


[0711] 条件:a)乙醇,浓 H_2SO_4 , $80^\circ C$,16h;b)HATU,DIPEA,DCM, $0^\circ C$ -RT,18h;c)LiOH· H_2O ,THF: H_2O , $0^\circ C$ -RT,16h。

[0712] 步骤-a:用于合成化合物(21a₁-21a₇)的一般程序

[0713] 在 $0^\circ C$ 下向在乙醇(10vol.)中的二羧酸(1.0eq.)的搅拌溶液中添加浓 H_2SO_4 (1vol.)。使反应混合物达到RT,然后回流16h。反应完成后(通过TLC监测),在减压下去除溶剂并用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液中和残余物。用乙酸乙酯萃取所得混合物。将另外的水层用浓HCl酸化并用乙酸乙酯萃取(2次)。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到残余物,将残余物通过combi flash柱色谱,使用在DCM中的2-3%甲醇作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(21a₁-21a₇,产率:4-63%)。

[0714] 表-5:

结构	表征数据 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)
 21a ₁ (n=3)	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.06 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H); LC-MS: m/z 147.1 (M+1) ⁺
 21a ₂ (n=4)	LC-MS; 商购获得
 21a ₃ (n=5)	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.95 (bs, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.53-1.48 (m, 4H), 1.28-1.26 (m, 2H).
 21a ₄ (n=6)	LC-MS: m/z 203.0 (M+1) ⁺
 21a ₅ (n=7)	LC-MS; 商购获得
 21a ₆ (n=8)	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.94 (s, 1H), 4.04 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.50-1.48 (m, 4H), 1.24 (s, 8H), 1.17 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); 产率: 63%
 21a ₇ (n=9)	LC-MS; 商购获得

[0716] 步骤-b: 用于合成化合物 (21b₁-21b₇) 的一般程序

[0717] 在0℃下向 (2S, 4R) -1-((S) -2-氨基-3,3-二甲基丁酰基) -4-羟基-N-((S) -1-(4-(4-甲基噻唑-5-基) 苯基) 乙基) 吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐 (中间体-17g) (1.0eq.) 和化合物 (21a₁-21a₇, 1.0eq.) (在DMF (5vol.) 中) 的溶液中添加HATU (1.2eq.) , 之后逐滴添加DIPEA (5.0eq.) 并且将反应混合物在RT下搅拌16h. 然后将反应混合物倾倒入冰冷的水中并用乙酸乙酯萃取. 将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩, 得到粗制的产物, 将粗制的产物通过combi flash柱色谱, 使用在DCM中的3-5% 甲醇作为洗脱剂进行纯化, 得到标题化合物 (21b₁-21b₇, 40-68%) 。

[0718] 表-6:

[0719]

结构	表征数据
<p>21b₁ (n = 3)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.97 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 5.09-5.08 (m, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.43-4.24 (m, 1H), 4.27 (bs, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 5H), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 4H), 1.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 573.8 (M+1) ⁺ .
<p>21b₂ (n = 4)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 5.08 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.26 (bs, 1H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43-2.12 (m, 3H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 4H), 1.38-1.36 (m, 4H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 587.25 (M+1) ⁺ ; (产率: 49 %).
<p>21b₃ (n = 5)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 5.08 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.26 (bs, 1H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.30-1.90 (m, 4H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 4H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.27-1.20 (m, 6H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 601.1 (M+1) ⁺ ;

		(产率: 56 %).
	<p>21b₄ (n = 6)</p>	LC-MS: m/z 629.35 (M+1) ⁺
[0720]	<p>21b₅ (n = 7)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 5.08 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.28-4.27 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 5H), 2.66 (s, 3H), 2.45-2.30 (m, 3H), 2.25-2.01 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.48-1.45 (m, 4H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.24-1.20 (m, 6H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 629.35 (M+1) ⁺ ; (产率: 46 %).
	<p>21b₆ (n = 8)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 5.07 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.42 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.61-3.60 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27-2.22 (m, 4H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 4H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (s, 8H), 1.20-1.10 (m, 3H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 657.2 (M+1) ⁺ ; (产率: 68 %).
	<p>21b₇ (n = 9)</p>	LC-MS: m/z 671.4 (M+1) ⁺

[0721] 步骤-c:用于合成化合物(21c₁-21c₇)的一般程序

[0722] 在0℃下向在THF:H₂O(2:1, 20vol.)中的化合物(21b₁-21b₇, 1.0eq.)的搅拌溶液中添加LiOH·H₂O(2.0eq.)。将反应混合物在RT下搅拌16h。然后将反应混合物在减压下蒸发并将所得残余物用水稀释并且用1M HCl水溶液中中和。将所获得的固体过滤并在真空下干燥, 得到标题化合物(21c₁-21c₇, 55-74%)。

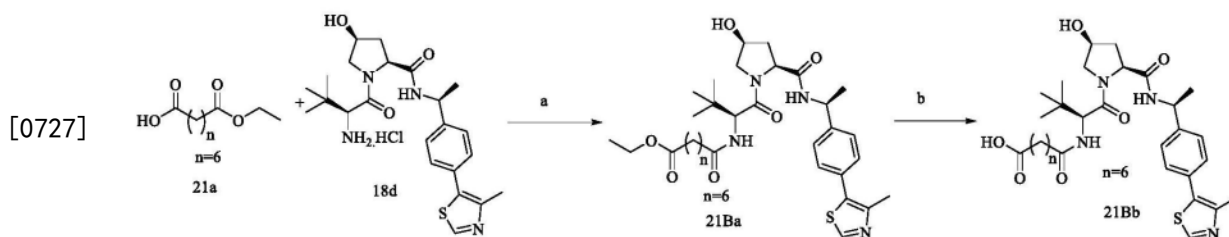
[0723] 表-7:

[0724]

结构	表征数据
<p>21c₁ (n = 3)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.25-2.16 (m, 5H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.71-1.68 (m, 2H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H). LC-MS: <i>m/z</i> 559.2 (M+1) ⁺ .
<p>21c₂ (n = 4)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.20 (bs, 1H), 3.63-3.57 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43-2.12 (m, 4H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 4H), 1.38-1.36 (m, 4H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 573.25 (M+1) ⁺ ; 产率: 68%.
<p>21c₃ (n = 5)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.94 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 5.08 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 4.99-4.97 (m, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (bs, 1H), 3.68-3.60 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.30-2.00 (m, 5H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.54-1.52 (m, 6H), 1.37-1.36 (m, 3H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 587.1 (M+1) ⁺ .

<p>21c₄ (n = 6)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.93 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 5.08 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.44 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.61-3.60 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24-2.00 (m, 5H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.47-1.45 (m, 4H), 1.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.25-1.23 (m, 4H), 0.93 (s, 9H). LC-MS: m/z 601.3 (M+1) ⁺ .
<p>21c₅ (n = 7)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.93 (bs, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 4.93 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.60 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.26-2.03 (m, 6H), 1.93-1.70 (m, 1H), 1.47-1.45 (m, 4H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.25-1.20 (m, 6H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 613.1 (M-1); 产率: 98 %.
<p>21c₆ (n = 8)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.01 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.61-3.60 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 4H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 4H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (s, 8H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 629.3 (M+1) ⁺ ; 产率: 74 %.
<p>21c₇ (n = 9)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.20(s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 4H) 4.93-4.89 (m, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 3H), 2.45 (m, 3H), 2.81-2.20 (m, 3H), 2.18-1.98 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 4H) 1.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.20 (m, 10H), 0.99-0.90 (m, 9H). LC-MS: m/z 641.4 (M-1).

[0726] 中间体-21B:



[0728] 条件: a) HATU, DIPEA, DCM, 0°C - RT, 18h; b) LiOH·H₂O, THF:H₂O, 0°C - RT, 16h.

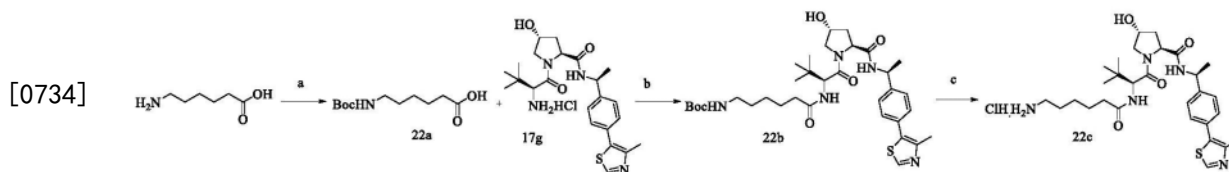
[0729] 步骤-a:用于合成化合物(21B_a)的一般程序

[0730] 通过使用用于中间体21b₁-21b₇的相同程序,使用18d合成标题化合物(产率:30%)
LC-MS:m/z 627.4(M-1)。

[0731] 步骤-b:用于合成化合物(21B_b)的一般程序

[0732] 通过使用用于中间体21c₁-21c₇的相同程序,使用中间体21Ba合成标题化合物(产率:40%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.90(s,1H),8.98(s,1H),8.29(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.8Hz,1H),7.44-7.37(m,4H),5.30(d,J=6.4Hz,1H),4.92(t,J=7.2Hz,1H),4.44(d,J=8.8Hz,1H),4.34-4.30(m,1H),4.29-4.28(m,1H),4.19-4.18(m,1H),3.90-3.88(m,1H),3.38-3.31(m,2H),2.49(s,3H),2.44-2.12(m,4H),1.99-1.65(m,1H),1.44-1.40(m,3H),1.38(d,J=7.2Hz,3H),1.25-1.24(m,4H),0.94(s,9H);LC-MS:m/z 599.3(M-1)。

[0733] 中间体-22c:



[0735] 条件:a) Boc酐,Et₃N,DCM,0°C-RT-16h;b)HATU,DIPEA,DCM,0°C-RT,18h;c)在1,4-二噁烷中的4M HCl,1,4-二噁烷,0°C-RT。

[0736] 步骤-a:6-((叔丁氧基羰基)氨基)己酸(22a)的合成

[0737] 通过使用用于中间体17a的相同程序,使用6-氨基己酸合成标题化合物(产率:30%),¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.95(bs,1H),6.74(s,1H),2.88(q,J=6.4Hz,2H),2.17(t,J=7.6Hz,2H),1.51-1.43(m,2H),1.36(s,11H),1.26-1.19(m,2H)。

[0738] 步骤-b:(6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧代己基)氨基甲酸叔丁酯(22b)的合成

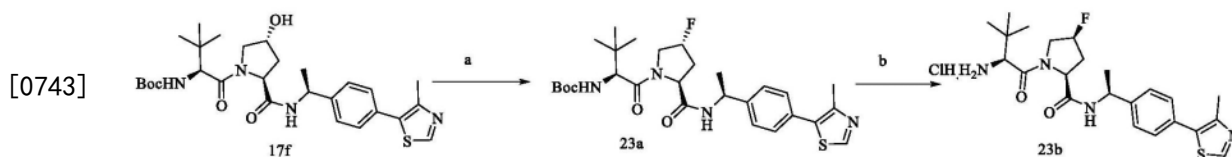
[0739] 通过使用中间体21b₁-21b₇所遵循的相同程序,使用(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐合成标题化合物(产率:70%),¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.98(s,1H),8.35(d,J=8.0Hz,1H),7.76(d,J=9.6Hz,1H),7.44-7.36(m,4H),6.72(s,1H),5.07(d,J=3.6Hz,1H),4.93-4.91(m,1H),4.50(d,J=9.6Hz,1H),4.42(t,J=8.4Hz,1H),4.28(s,1H),3.61-3.60(m,2H),2.88(q,J=7.2Hz,2H),2.49(s,3H),2.29-2.20(m,1H),2.15-2.09(m,1H),2.05-2.00(m,1H),1.85-1.75(m,1H),1.47-1.43(m,2H),1.38(s,14H),1.25-1.17(m,2H),0.93(s,9H);LC-MS:m/z 658.1(M+1)⁺。

[0740] 步骤-c:(2S,4R)-1-((S)-2-(6-氨基己酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(22c)的合成

[0741] 通过使用中间体-17e所遵循的相同程序,使用(6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧代己基)氨基甲酸叔丁酯合成标题化合物(产率:90%),¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄):δ9.95(s,1H),7.56-7.48(m,4H),5.01(q,J=6.8Hz,1H),4.61(s,1H),4.56(t,J=8.0Hz,1H),4.42(s,1H),3.86(d,J=11.6Hz,1H),3.75-3.70(m,1H),2.91(t,J

=6.8Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.33-2.17 (m, 4H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 4H), 1.50 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.44-1.28 (m, 2H), 1.03 (s, 9H); LC-MS: m/z 558.2 (M+1)⁺。

[0742] 中间体-23b:



[0744] 条件: a) DAST, DCM, -78°C, RT-16h; b) 在二噁烷中的4M HCl, DCM, 0°C, RT, 16h。

[0745] 步骤-a: ((S)-1-((2S,4S)-4-氟-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(23a)的合成

[0746] 在-78°C下向在DCM(10mL)中的((S)-1-((2S,4S)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.8g 1.47mmol)的溶液中添加DAST(0.35g, 2.20mmol)并且将反应混合物在RT下搅拌16h。然后将其用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,用DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到残余物,将残余物通过Combi flash,使用在DCM中的5%MeOH作为洗脱剂纯化,得到标题化合物(0.8g,粗品)。LC-MS: m/z 547.30 (M+1)⁺。

[0747] 步骤-b: ((2S,4S)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-氟-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(23b)的合成

[0748] 通过使用1f₁-1f₁₂所遵循的相同程序,使用((S)-1-((2S,4S)-4-氟-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯合成标题化合物(产率:40%)¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.04(s, 1H), 8.54(d, J=8.0Hz, 1H), 8.14-8.10(m, 3H), 7.46-7.38(m, 4H), 4.95-4.91(m, 1H), 4.59-4.57(m, 1H), 4.42(t, J=8.0Hz, 1H), 4.21-4.17(m, 1H), 4.01-3.97(m, 1H), 3.91-3.90(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.05-1.98(m, 1H), 1.63-1.60(m, 1H), 1.38(d, J=4.4Hz, 3H), 1.02(s, 9H); LC-MS: m/z 445.0 (M+1)⁺。

[0749] 中间体-24:

[0756] 步骤-c: (4-溴苄基)氨基甲酸叔丁酯24c的合成

[0757] 使用中间体-17a所遵循的相同程序,使用(4-溴苄基)甲胺盐酸盐作为起始材料合成标题化合物。产率:99% $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.50 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.40 (t, J=5.4Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.08 (d, J=5.9Hz, 2H), 1.38 (s, 9H)。LC-MS:m/z 186.0 (M-Boc)+1 $^+$ 。

[0758] 步骤-d: (4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(24d)的合成

[0759] 使用中间体-17b所遵循的相同程序,使用(4-溴苄基)氨基甲酸叔丁酯和4-甲基噻唑合成标题化合物。产率:60% $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.98 (s, 1H), 7.44 (d, J=7.8Hz, 3H), 7.33 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.16 (d, J=6.4Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), LC-MS:m/z 305.3 (M+1) $^+$ 。

[0760] 步骤-e: (4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)甲胺盐酸盐(24e)的合成

[0761] 使用中间体-17c所遵循的相同程序,使用(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯合成标题化合物。(产率:98%) $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.10 (s, 1H), 8.59 (bs, 2H), 7.62 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.3Hz, 2H), 5.70 (bs, 1H), 4.06 (q, J=5.8Hz, 2H), 2.47 (s, 3H); LC-MS:m/z 205.1 (M+1) $^+$ 。

[0762] 步骤-f: (2S, 4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(24f)的合成

[0763] 使用中间体-17d所遵循的相同程序,使用(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)甲胺盐酸盐和(2S, 4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸作为起始材料合成标题化合物。(产率:74%) $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.98 (s, 1H), 8.49-8.45 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.28-4.15 (m, 3H), 3.47-3.43 (m, 1H), 2.69 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.26 (s, 9H)。LC-MS:m/z 418.3 (M+1) $^+$ 。

[0764] 步骤-g: (2S, 4R)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(24g)的合成

[0765] 使用中间体-17e所遵循的相同程序,使用(2S, 4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯作为起始材料合成标题化合物。(产率:98%) $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.23 (bs, 1H), 9.35 (t, J=5.8Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.65 (bs, 1H), 7.66-7.59 (m, 3H), 7.45 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.43-4.37 (m, 4H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 1H); LC-MS:m/z 318.0 (M+1) $^+$ 。

[0766] 步骤-h: ((S)-1-((2S, 4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(24h)的合成

[0767] 使用中间体-17f所遵循的相同程序,使用(2S, 4R)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐和(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸作为起始材料合成标题化合物。(产率:35%) $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.96 (s, 1H), 8.56 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.25 (bs, 1H), 7.46-7.37 (m, 4H), 5.12 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.47-4.24 (m, 4H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.13 (bs, 1H), 2.91 (bs, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.93 (s, 9H); LC-MS:m/z 531.3 (M+1) $^+$ 。

[0768] 步骤-i: (2S, 4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻

唑-5-基) 苄基) 吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐 (24i) 的合成

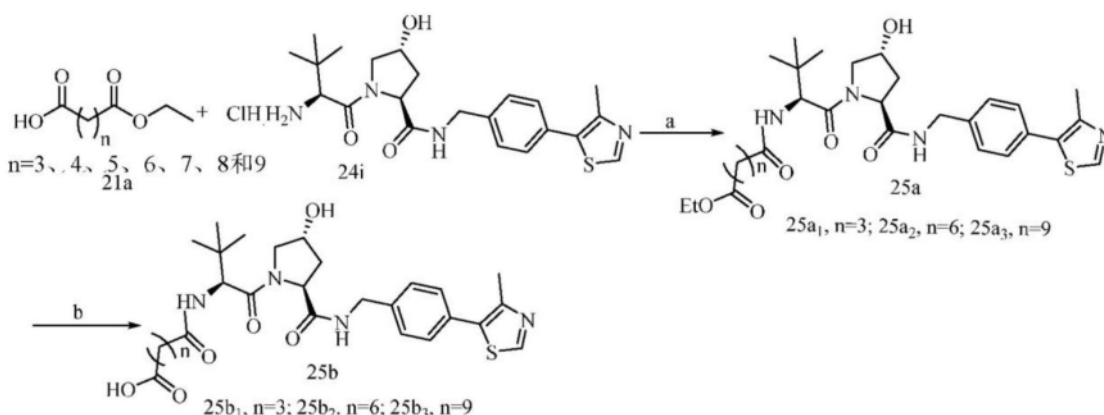
[0769] 使用中间体-17g所遵循的相同程序,使用((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯作为起始材料合成标题化合物。(产率:95%) $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 (s, 1H), 8.74 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.17 (bs, 3H), 7.40 (s, 4H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 2H), 4.37-4.22 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.03 (s, 9H)。LC-MS: m/z 431.2 (M+1) $^+$ 。

步骤-j: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-羧酰胺 (24j) 的合成

[0771] 使用中间体-21b₁-21b₇所遵循的相同程序,使用(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐和2-(2-叠氮基乙氧基)乙酸作为起始材料合成标题化合物。(产率:33%) $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.98 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 5H), 5.13 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 4.46-4.35 (m, 3H), 4.38-4.24 (m, 2H), 4.02 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 2H), 3.69-3.66 (m, 4H), 3.49-3.47 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 1H), 0.92 (s, 9H); LC-MS: m/z 558.2 (M+1) $^+$ 。

步骤-k: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-氨基乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-羧酰胺 (24k) 的合成

[0773] 向在乙酸乙酯(30mL)中的(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-羧酰胺(24j), 2.3g, 33.00mmol)的搅拌溶液中添加10%Pd/C(2.0g)。使反应在氢气氛(50psi)下在RT下进行16h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物通过硅藻土过滤并将滤液浓缩,得到标题化合物(1.20g, 52%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.98 (s, 1H), 8.57 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 4H), 5.25 (bs, 1H), 4.59 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.35 (m, 3H), 4.27-4.22 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 3H), 3.49-3.46 (m, 3H), 2.78 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.08-3.03 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), LC-MS: m/z 532.2 (M+1) $^+$ 。

中间体-25:

[0775]

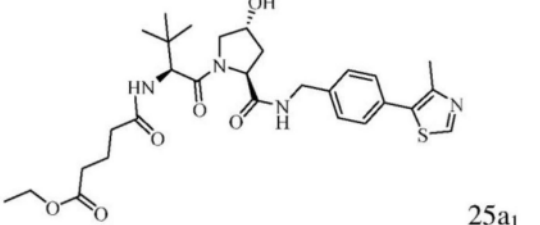
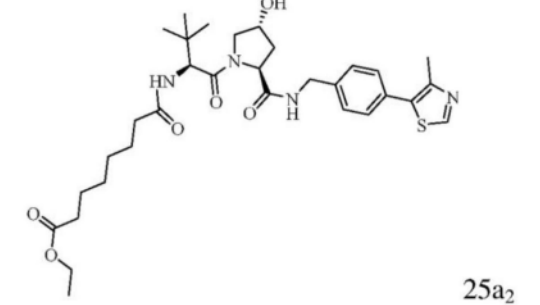
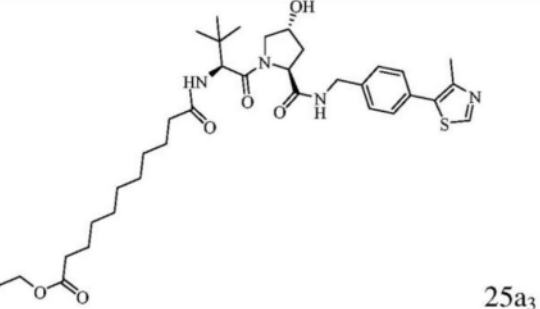
[0776] 条件:a)HATU,DIPEA,DMF,0 $^{\circ}$ C-RT,16h;b)LiOH.H₂O,THF:H₂O,0 $^{\circ}$ C-RT,16h。

步骤-a:化合物(25a₁-25a₃)的合成

[0778] 使用中间体-21b₁-21b₇所遵循的相同程序,使用化合物21a₁-21a₇和(2S,4R)-1-

[(S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐作为起始材料合成标题化合物。(产率:30-40%)。

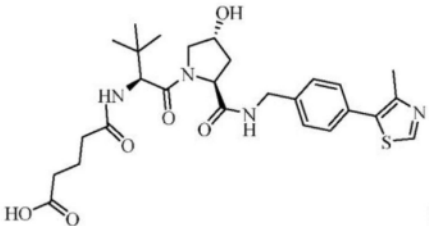
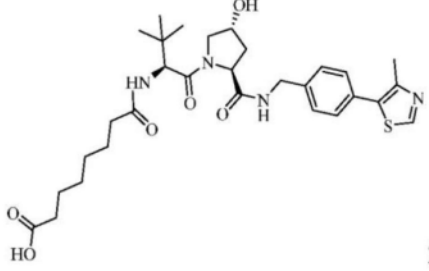
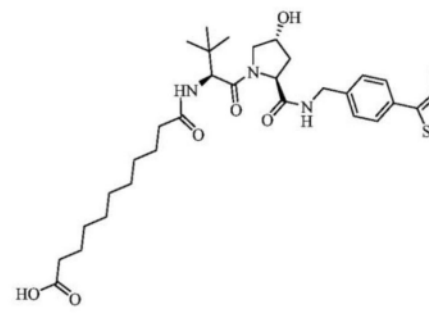
[0779] 表-8:

	结构	表征数据
	 <p style="text-align: right;">25a₁</p>	LC-MS: m/z 573.3 (M+1) ⁺
[0780]	 <p style="text-align: right;">25a₂</p>	LC-MS: m/z 615.3 (M+1) ⁺
	 <p style="text-align: right;">25a₃</p>	LC-MS: m/z 657.4 (M+1) ⁺

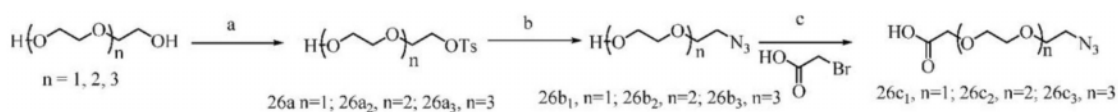
[0781] 步骤-b:化合物(25b₁-25b₃)的合成

[0782] 使用21c₁-21c₇所遵循的相同程序,使用化合物(25a₁-25a₃)作为起始材料合成标题化合物。(产率:90-95%)。

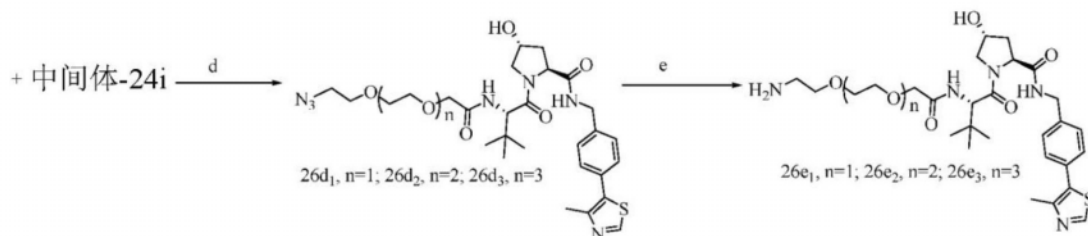
[0783] 表-9:

结构	表征数据 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)
 <p>25b₁</p>	δ 8.9 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.40 (q, $J = 8.3$ Hz, 4H), 4.51 (bs, 1H), 4.92-4.41 (m, 2H), 4.38 (bs, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.42-3.30 (m, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.19-2.10 (m, 2H), 2.05-1.86 (m, 4H), 1.67-1.63 (m, 2H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 545.2 ($\text{M}+1$) ⁺ .
 <p>25b₂</p>	δ 12.0 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.56 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.40 (q, $J = 8.3$ Hz, 4H), 4.54 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.45-4.40 (m, 2H), 4.35 (bs, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.44-2.20 (m, 3H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.47 (t, $J = 6.3$ Hz, 4H), 1.25-1.23 (m, 4H), 0.93 (s, 9H). LC-MS: m/z 585.3 ($\text{M}-1$).
 <p>25b₃</p>	δ 8.99 (s, 1H), 8.54 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.40 (q, $J = 8.3$ Hz, 4H), 4.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.66-3.65 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27-2.22 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.5-1.45 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 12H), 0.91 (s, 9H). LC-MS: m/z 627.4 ($\text{M}-1$).

[0785] 中间体-26:



[0786]

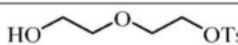
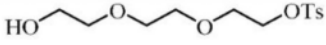
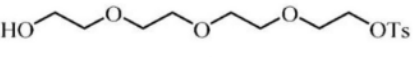


[0787] 条件:a) TsCl, Et₃N, DCM, 0°C-RT, 20h; b) NaN₃, DMF, 60°C, 5h; c) NaI, NaH, THF, 0°C, 4h; d) HATU, DIPEA, DMF, 0°C-RT, 2h; e) 10% Pd/C, H₂ atm (50psi), EtOAc, RT-16h。

[0788] 步骤-a: 用于将醇 (26a₁-26a₃) 甲苯磺酰化的一般程序

[0789] 在0℃下在氮气氛下经2h向经取代的乙二醇(1.0eq.)和三乙胺(0.1eq.) (在DCM(500mL)中)的搅拌溶液中逐滴添加在DCM(10vol.)中的甲苯磺酰氯(0.1eq.)。在RT下持续搅拌20h,然后将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液、水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到残余物,将残余物通过combi flash,使用在正己烷中的10-15%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(26a₁-26a₃,产率:45-50%)。

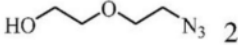

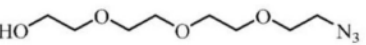
[0790] 表-10:

结构	表征数据
 26a ₁	LC-MS: m/z 261.2 (M+1) ⁺
 26a ₂	LC-MS: m/z 305.0 (M+1) ⁺
 26a ₃	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 5.4 Hz 1H), 4.11 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 3.51-3.39 (m, 12H), 2.41 (s, 3H).

[0792] 步骤-b:用于形成叠氮化物(26b₁-26b₃)的一般程序

[0793] 在RT下向在DMF(5vol.)中的化合物(26a₁-26a₃,1.0eq.)的搅拌溶液中添加叠氮化钠(1.5eq.)。在60℃下持续搅拌5h.反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物倾倒入水中并用乙酸乙酯萃取.将有机层用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到标题化合物(26b₁-26b₃,产率:40-50%)。

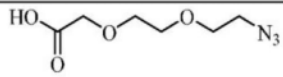
[0794] 表-11:

结构	表征数据
 26b ₁	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 4.60 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.6 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 4.9 Hz 1H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.39 (t, J = 5.4 Hz, 2H).
 26b ₂	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 4.55 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.67-3.52 (m, 4H), 3.51 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 3.49-3.44 (m, 4H).
 26b ₃	LC-MS:m/z 220.0 (M+1) ⁺ .

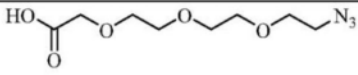
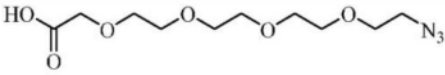
[0796] 步骤-c:用于合成化合物(26c₁-26c₃)的一般程序

[0797] 使用中间体-24b所遵循的相同程序,使用化合物(26b₁-26b₃)和2-溴乙酸合成标题化合物(产率:65-75%)。

[0798] 表-12:

结构	表征数据
 26c ₁	LC-MS: m/z 188.1 (M-1)

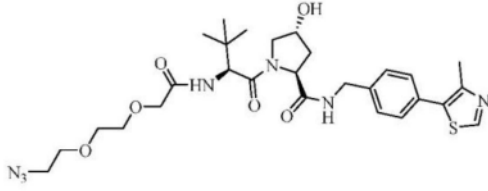
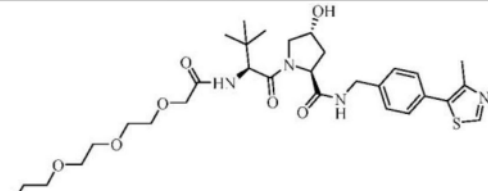
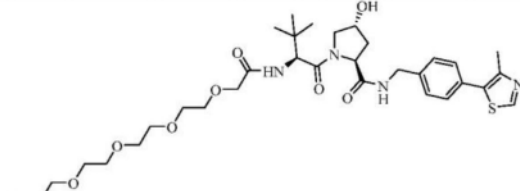
[0799]

 26c ₂	LC-MS: m/z 232.2 (M-1)
 26c ₃	LC-MS: m/z 276.1 (M-1)

[0800] 步骤-d: 化合物 (26d₁-26d₃) 的合成

[0801] 使用中间体-24j所遵循的相同程序, 使用 (2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐和化合物 (26c₁-26c₃) 作为起始材料合成标题化合物。(产率: 30-40%)

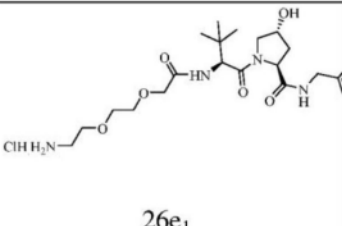
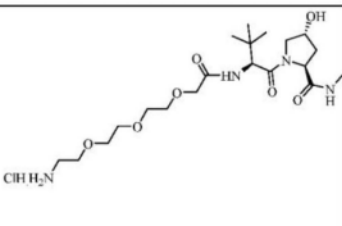
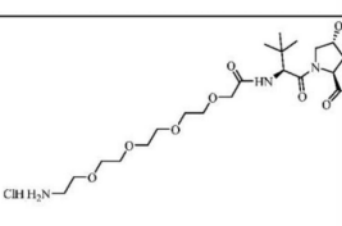
[0802] 表-13:

结构	表征数据
 26d ₁	LC-MS: m/z 602.2 (M+1) ⁺ .
 26d ₂	LC-MS: m/z 646.3 (M+1) ⁺ .
 26d ₃	LC-MS: m/z 690.3 (M+1) ⁺ .

[0804] 步骤-e: 化合物 (26e₁-26e₃) 的合成

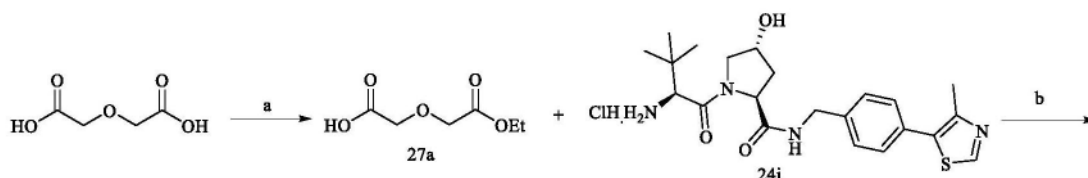
[0805] 使用中间体-24k所遵循的相同程序, 使用化合物 (26d₁-26d₃) 作为起始材料合成标题化合物。(产率: 60-65%)。

[0806] 表-14:

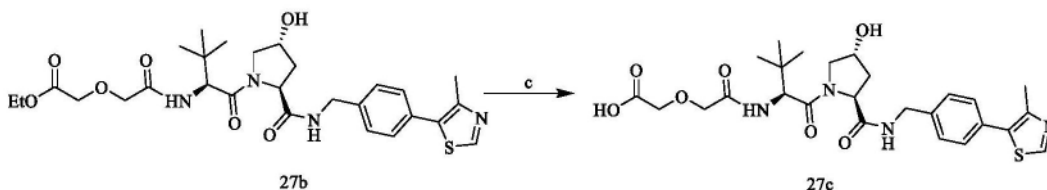
结构	表征数据 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)
 <p>26e₁</p>	δ 8.98 (s, 1H), 8.62-8.50 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 5H), 4.57 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.46-4.35 (m, 3H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.68-3.57 (m, 6H), 3.45-3.39 (m, 6H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 0.9 (s, 9H).
 <p>26e₂</p>	δ 8.98 (s, 1H), 8.62-8.59 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 5H), 4.55 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.66-3.53 (m, 9H), 3.37-3.33 (m, 6H), 3.31-3.16 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 0.92 (s, 9H). LC-MS: m/z 620.3 ($\text{M}+1$) ⁺ .
 <p>26e₃</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 9.53 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 4H), 4.65-4.63 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 4H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.81-3.80 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 13H), 3.20 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.09 (s, 9H). LC-MS: m/z 664.3 ($\text{M}+1$) ⁺ .

[0807]

[0808] 中间体-27:



[0809]



[0810] 条件:a) 乙醇, 浓 H_2SO_4 , 80°C , 16h; b) HATU, DIPEA, DCM, 0°C - RT, 18h; c) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$, 0°C - RT, 16h.

[0811] 步骤-a: 2-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)乙酸 (27a) 的合成

[0812] 使用中间体-21a₁-21a₇所遵循的相同程序, 使用2, 2'-氧基二乙酸作为起始材料合成标题化合物。(产率: 30%) $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 4.16 (s, 2H), 4.12-4.10 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.19 (t, $J = 8.4$ Hz, 3H)。

[0813] 步骤-b: 2-(2-(((S)-1-((2S, 4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基

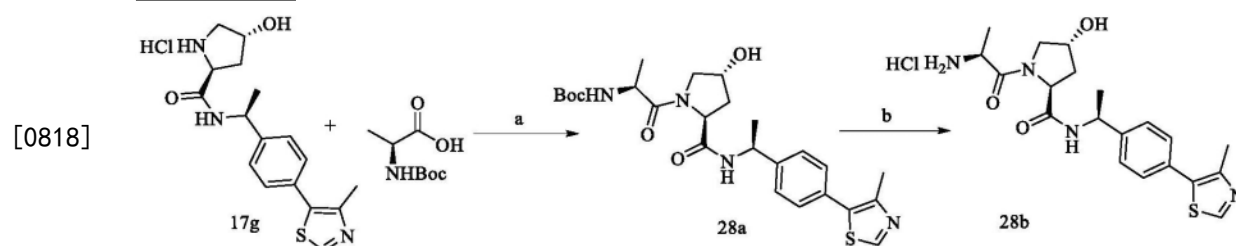
甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙酸乙酯(27b)的合成

[0814] 使用24f所遵循的相同程序,使用2-(2-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)乙酸和(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐作为起始材料合成标题化合物。(产率:66%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.98(s,1H),8.58(t,J=6Hz,1H),7.54(d,J=9.6Hz,1H)7.46-7.35(m,4H),5.12(d,J=3.6Hz,1H),4.58-4.53(m,1H),4.56-4.35(m,3H),4.29-4.19(m,3H),4.16-4.09(m,2H),4.04-4.00(m,2H),3.68-3.59(m,2H),2.39(s,3H),2.11-2.03(m,1H),1.93-1.88(m,1H),1.33-1.14(m,3H),0.93-0.83(m,9H);LC-MS:575.3(M+1)⁺。

步骤-c:2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙酸(27c)的合成

[0816] 使用3d所遵循的相同程序,使用2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙酸乙酯作为起始材料合成标题化合物。(产率:49.3%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.97(s,1H),8.92(d,J=9.3Hz,1H),8.54(t,J=7.3Hz,1H),7.45-7.40(m,4H),4.48-4.40(m,2H),4.38-4.35(m,2H),4.28-4.23(m,1H),4.09(bs,1H),3.91(s,2H),3.68-3.64(m,4H),2.44(s,3H),2.08-2.01(m,1H),1.93-1.87(m,1H),0.96(s,9H)。LC-MS:m/z 547.2(M+1)⁺。

[0817] 中间体-28:



[0819] 条件:a)HATU,DIPEA,DMF,RT-16h;b)在二噁烷中的4M HCl,DCM,0°C-RT-16h。

步骤-a:((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(28a)的合成

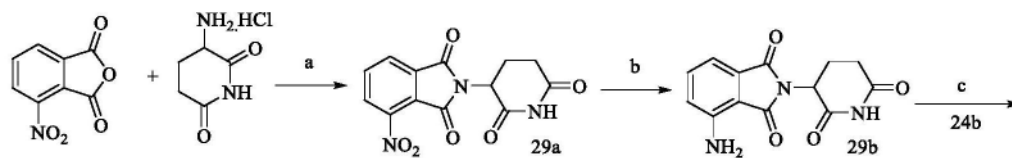
[0821] 通过使用21b₁-21b₇所遵循的相同程序,使用(2S,4R)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺合成标题化合物(产率:51.2%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.98(s,1H),8.27(d,J=8.0Hz,1H),7.43(d,J=8.4Hz,2H),7.36(d,J=8.0Hz,2H),6.92(d,J=7.2Hz,1H),5.20-5.09(m,1H),4.99-4.90(m,1H),4.41-4.38(m,1H),4.31(bs,1H),4.23-4.21(m,1H),4.19-4.15(m,1H)3.75-3.49(m,2H),3.17(d,J=4.8Hz,2H),1.80-1.76(m,1H),1.45(s,12H),1.37-1.36(m,1H),1.14(d,J=6.8Hz,3H);LC-MS:m/z 503.2(M+1)⁺。

步骤-b:((2S,4R)-1-(L-丙氨酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(28b)的合成

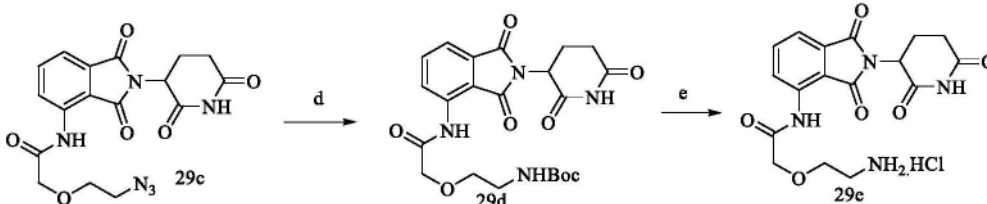
[0823] 通过使用17g所遵循的相同程序,使用((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-

(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯合成标题化合物。(产率:90%) $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 10.01 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 4H), 5.03-4.98 (m, 1H), 4.63 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.48 (bs, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.51-1.50 (m, 2H); LC-MS: m/z 403.2($M+1$) $^+$ 。

[0824] 中间体-29:



[0825]



[0826] 条件:a) KOAc , AcOH , 90°C , 16h; b) 10% Pd/C , $\text{DMF}:\text{H}_2\text{O}$ (9:1), H_2 (60psi), RT, 18h; c) i) $(\text{COCl})_2$, DMF , DCM , 0°C -RT, 3h, ii) DIPEA , THF , 90°C , 16h; d) 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$, Et_3N , $(\text{Boc})_2\text{O}$, 1,4-二噁烷, H_2 (50psi), RT, 16h; e) 在1,4-二噁烷中的4M HCl , 1,4-二噁烷, 0°C -RT, 3h。

[0827] 步骤-a: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-硝基异吲哚啉-1,3-二酮 (29a) 的合成

[0828] 在RT下向4-硝基异苯并呋喃-1,3-二酮 (50.0g, 259.0mmol) 和3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (46.7g, 284.09mmol) (在 AcOH (400mL) 中) 的搅拌溶液中添加 KOAc (78.60g, 802.9mmol) 并且在 90°C 下在氮气气氛下搅拌16h。反应完成后(通过TLC监测), 在减压下去除乙酸并用甲醇洗涤残余物, 得到标题化合物 (78.0g, 99.5%), 将其不进一步纯化即用于下一步骤。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.13 (bs, 1H), 8.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 8.12 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.23 (dd, $J_1=6.0$, $J_2=12.8\text{Hz}$, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 1H)。

[0829] 步骤-b: 4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (29b) 的合成

[0830] 向在 $\text{DMF}:\text{H}_2\text{O}$ (9:1, 75mL) 中的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-硝基异吲哚啉-1,3-二酮 (29a, 10.0g, 33.00mmol) 的搅拌溶液中添加10% Pd/C (2.0g)。使反应在帕尔振荡器 (par shaker) 中在60psi下在氢气气氛下在RT下进行18h。反应完成后(通过TLC监测), 将反应混合物通过硅藻土过滤。然后将冷水添加至滤液中, 得到固体, 将固体滤出并在真空中干燥, 得到标题化合物 (5.50g, 61.1%), 其不进一步纯化即用于下一步骤。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.07 (bs, 1H), 7.46 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.00 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.51 (bs, 2H), 5.06-5.01 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.03-2.0 (m, 1H); LC-MS: m/z 274.1($M+1$) $^+$ 。

[0831] 步骤-c: 2-(2-(2-叠氮基乙氧基)-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)乙酰胺 (29c) 的合成

[0832] 在 0°C 下向在 DCM (100mL) 中的2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙酸 (24b, 5.50g, 37.93mmol) 的搅拌溶液中添加草酰氯 (4.33mL, 50.5mmol) 和 DMF (0.08mL) 并且在RT下持续搅拌3h。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物添加至在 THF (100mL) 中的4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-

3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(29b, 6.89g, 25.20mmol)中,之后添加DIPEA(13.17mL, 75.60mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌16h。反应完成后(通过TLC监测),用水(100mL)将反应混合物淬灭并用EtOAc(2×500mL)萃取。将合并的有机层用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到粗制的产物,将粗制的产物通过combi flash,使用在DCM中的4%MeOH作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(1.20g, 12%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.13(s, 1H), 10.34(s, 1H), 8.71(d, J=8.4Hz, 1H), 7.87(t, J=8.0Hz, 1H), 7.63(d, J=7.2Hz, 1H), 5.17(d, J₁=4.8, J₂=12.8Hz, 1H), 4.25(s, 2H), 3.82-3.80(m, 2H), 3.59-3.57(m, 2H), 2.90-2.87(m, 1H), 2.63-2.52(m, 2H), 2.09-2.07(m, 1H)。

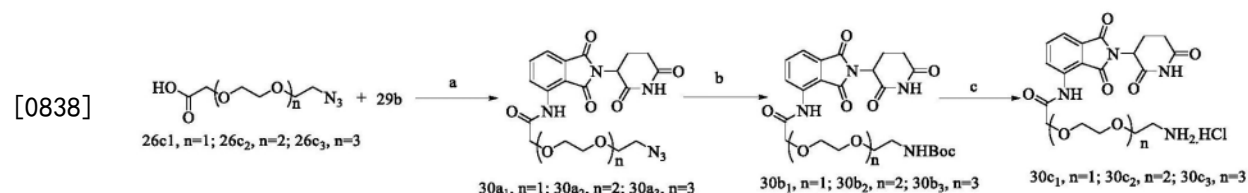
[0833] 步骤-d: (2-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(29d)的合成

[0834] 向在1,4-二噁烷(20mL)中的-(2-叠氨基乙氧基)-N-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)乙酰胺(29c, 2.30g, 5.75mmol)的搅拌溶液中添加(Boc)₂O(1.88g, 8.62mmol)、三乙胺(1.59mL, 11.50mmol)和20%Pd(OH)₂(0.23g)。使反应在RT下在50psi下在氢气氛下进行18h。将反应混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯(2×50mL)洗涤硅藻土。将有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到残余物,将残余物通过combi flash,使用在DCM中的0.3%MeOH作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(1.7g, 62.5%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.14(s, 1H), 10.33(s, 1H), 8.70(d, J=8.0Hz, 1H), 7.87(t, J=7.2Hz, 1H), 7.63(d, J=7.6Hz, 1H), 6.83(t, J=7.2Hz, 2H), 5.18(dd, J₁=5.6, J₂=13.2Hz, 1H), 4.17(s, 2H), 3.61(t, J=5.6Hz, 2H), 3.23(q, J₁=6.0, J₂=5.6Hz, 1H), 2.94-2.85(m, 1H), 2.63-2.53(m, 2H), 2.10-2.08(m, 1H), 1.34(s, 9H); LC-MS: m/z 473.2(M-1)。

[0835] 步骤-e: 2-(2-氨基乙氧基)-N-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)乙酰胺盐酸盐(29e)的合成

[0836] 在0℃下在氮气氛下向在1,4-二噁烷(15.0mL)中的(2-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.7g, 3.58mmol)的搅拌溶液中添加在1,4-二噁烷(15.0mL)中的4M HCl。在RT下将反应混合物搅拌3h,然后将溶剂在减压下蒸发,得到粗制的固体产物。将固体用乙醚(2×50mL)洗涤,过滤并在真空下干燥,得到标题化合物(1.4g, 95%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.14(s, 1H), 10.27(s, 1H), 8.65(d, J=8.4Hz, 1H), 7.99(bs, 3H), 7.89(t, J=7.2Hz, 2H), 5.18(dd, J₁=5.6Hz, J₂=13.2Hz, 1H), 4.24(q, J=3.2Hz, 1H), 3.83(t, J=5.2Hz, 2H), 3.12-3.11(m, 2H), 2.91-2.86(m, 1H), 2.65-2.55(m, 2H), 2.10-2.05(m, 2H); LC-MS: m/z 375.0(M+1)⁺。

[0837] 中间体-30:



[0839] 条件:a) COCl₂, DMF, DCM, 0℃-RT, 3h; ii) DIPEA, THF, 90℃, 16h; b) 20%Pd(OH)₂, Et₃N, (Boc)₂O, 1,4-二噁烷, H₂(50psi), 16h; c) 在1,4-二噁烷中的4M HCl, 1,4-二噁烷, 0℃-RT, 1h。

[0840] 步骤-a:用于合成化合物(30a₁-30a₃)的一般程序

[0841] 使用中间体-29c所遵循的相同程序,使用中间体-26c₁-26c₃和4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮合成标题化合物。(产率:90-95%)。

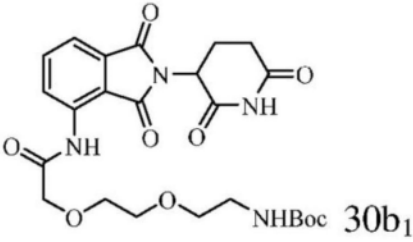
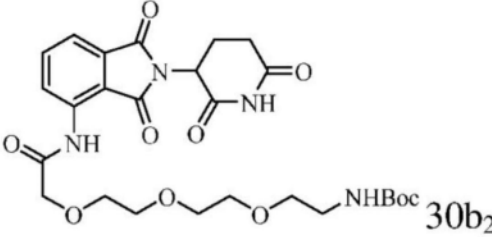
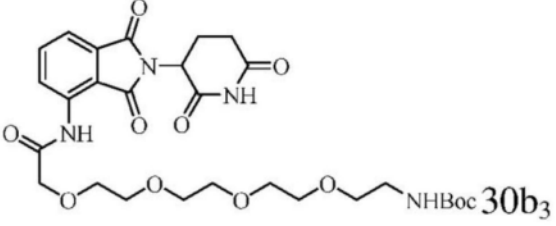
[0842] 表-15:

	结构	表征数据
[0843]	 30a ₁	LC-MS: m/z 445.1 (M+1) ⁺
[0844]	 30a ₂	LC-MS: m/z 489.1 (M+1) ⁺
	 30a ₃	LC-MS: m/z 533.2 (M+1) ⁺

[0845] 步骤-e:用于合成化合物(30b₁-30b₃)的一般程序

[0846] 使用中间体-29d所遵循的相同程序,使用30a₁-30a₃合成标题化合物。(产率:65-70%)。

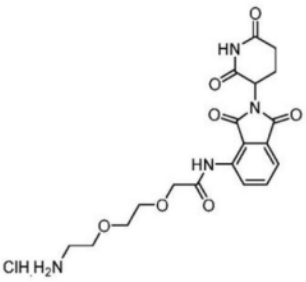
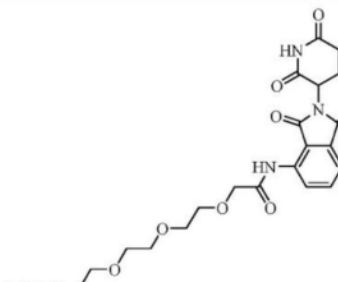
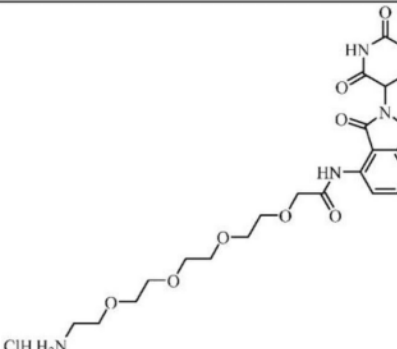
[0847] 表-16:

结构	表征数据
 <p>30b₁</p>	LC-MS: m/z 517.3 (M-1)
<p>[0848]</p>  <p>30b₂</p>	LC-MS: m/z 561.3 (M-1)
 <p>30b₃</p>	LC-MS: m/z 605.3 (M-1)

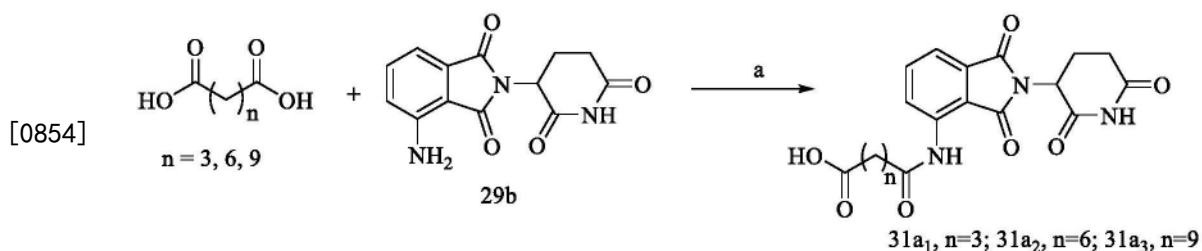
[0849] 步骤-f:用于合成化合物(30c₁-30c₃)的一般程序

[0850] 使用中间体-29e所遵循的相同程序,使用30b₁-30b₃合成标题化合物。(产率:85-90%)。

[0851] 表-17:

结构	表征数据
 <p style="text-align: center;">30c₁</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.15 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz 1H), 7.95 (bs, 3H), 7.87 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz 1H), 5.18-5.14 (dd, <i>J</i> ₁ = 5.6 Hz, <i>J</i> ₂ = 12.8 Hz 1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.72-3.70 (m, 2H), 3.66-3.64 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.44 (s, 1H), 2.98-2.91 (m, 3H), 2.67-2.53 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H); LC-MS: <i>m/z</i> 419.3 (M+1) ⁺ .
 <p style="text-align: center;">30c₂</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.14 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.73-7.71 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.79 (bs, 3H), 7.65-7.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (dd, <i>J</i> ₁ = 5.2 Hz, <i>J</i> ₂ = 12.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 6H), 2.96-2.85 (m, 3H), 2.67-2.6 (m, 2H), 2.10-1.23 (m, 1H); LC-MS: 463.1 <i>m/z</i> (M+1) ⁺ .
 <p style="text-align: center;">30c₃</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.14 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.73-8.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz 1H), 7.89-7.85 (m, 3H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 5.15 (dd, <i>J</i> ₁ = 5.6 Hz, <i>J</i> ₂ = 13.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 10H), 2.95 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 1H); LC-MS: <i>m/z</i> 507.2 (M+1) ⁺ .

[0852] [0853] 中间体-31:



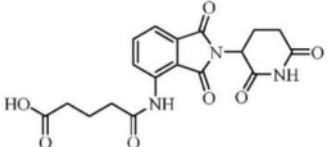
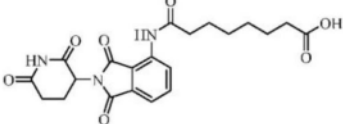
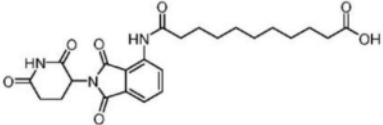
[0855] 条件: a) i) (COCl)₂, DMF, DCM, 0°C-RT, 3h; ii) THF, 80°C, 2h。

[0856] 步骤-a: 用于合成化合物 (31_{b1}-31_{b3}) 的一般程序

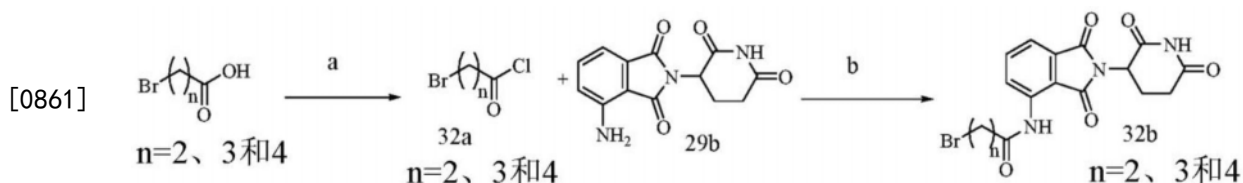
[0857] 在0°C下向在DCM (10 vol.) 中的二羧酸 (3.0 eq.) 的搅拌溶液中添加草酰氯 (6.5 eq.) 和DMF (催化量)。在RT下持续搅拌3h。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物添加至在THF (5 vol.) 中的4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (5d, 1.0 eq.) 中。在80°C下将反应混合物搅拌45min。反应完成后 (通过TLC监测), 用水将反应混合物淬灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,

得到残余物,将残余物通过combi flash,使用在DCM中的7-9%MeOH作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(31a₁-31a₃,产率:55-60%)。

[0858] 表-18:

结构	表征数据 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
 <p>31b₁</p>	δ 12.08 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 12.4 Hz, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 4H), 2.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.87-1.8 (m, 2H); LC-MS: m/z 386.4 (M-1)
 <p>31b₂</p>	δ 11.98 (bs, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 12.4 Hz, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 2H), 2.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.49-1.48 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 4H).
 <p>31b₃</p>	δ 11.94 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.8 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.6 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (dd, J_1 = 6 Hz, J_2 = 12.8 Hz, 1H), 2.91-2.89 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.47 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.48-1.25 (m, 10H), LC-MS: m/z 472.2 (M+1) ⁺ .

[0860] 中间体-32:



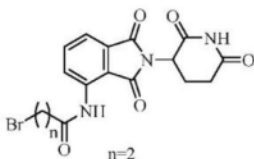
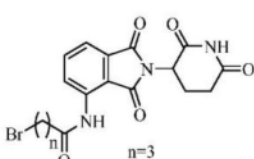
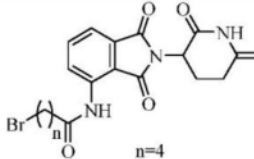
[0862] 条件:a)末端单卤化酸(terminal halide mono acids),草酰氯,催化DMF,DCM,0 °C,RT,16h;b)29b,THF,65 °C,4h。

[0863] 步骤-a:用于合成化合物(32b₁-32b₃)的一般程序

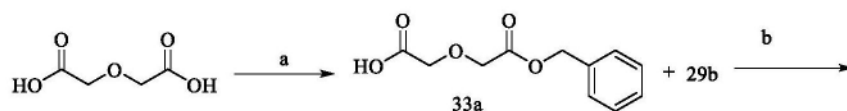
[0864] 在0 °C下向在DCM(10vol.)中的末端单卤化酸(1.0eq.)的搅拌溶液中添加草酰氯(2.0eq.)和DMF(催化量)。在RT下持续搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物添加至在THF(10vol.)中的4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(29b, 1.0eq.)中。将反应混合物在65 °C下搅拌4h。反应完成后(通过TLC监测),用水将反应混合物

淬灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用NaHCO₃水溶液、水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到残余物,将残余物通过combi flash,使用在DCM中的1-2%MeOH作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(32a₁-32a₃,产率:7-89%)。

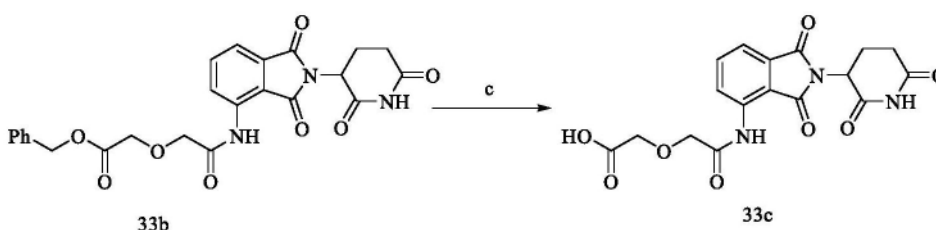
[0865] 表-19:

结构	表征数据
 n=2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.14 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 5.6 Hz, J = 13.2 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.89-2.88 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H); LC-MS: m/z 409.9 (M+1) ⁺ . (产率: 7%)
 n=3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.63 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 6.2 Hz, J = 12.8 Hz, 1H), 3.66-3.54 (m, 3H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.45-2.44 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 3H); LC-MS: m/z 422.2 (M+1) ⁺ . (产率: 13%)
 n=4	LC-MS: m/z 436.1 (M+1) ⁺ . (产率: 89%)

[0867] 中间体-33:



[0868]



[0869] 条件:a) BnBr, Et₃N, 丙酮, RT, 16h; b) HATU, DIPEA, DMF, 0°C - RT, 16h; c) 10% Pd/C, DMF, H₂ (60psi), RT, 12h。

[0870] 步骤-a: 2-(2-(苄氧基)-2-氧代乙氧基)乙酸(33a)的合成

[0871] 向2,2'-氧基二乙酸(1.0eq.)和苄基溴(1.0eq.) (在丙酮(5vol.)中)的搅拌溶液中添加三乙胺(1.3eq.)。在RT下持续搅拌16h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物滤出并用乙酸乙酯洗涤滤液。将有机层在减压下浓缩,得到残余物,将残余物溶解在碳酸氢钠水溶液中。用乙酸乙酯洗涤所得溶液。用1N HCl水溶液将水层酸化至pH 2并用DCM萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到粗制的产物,将粗制的产

物通过combi flash,使用在正己烷中的6-8%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(39a,50%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 7.38-7.37(m,5H),5.15(s,2H),4.26(s,2H),4.11(s,2H);LC-MS:m/z 223.0(M-1)。

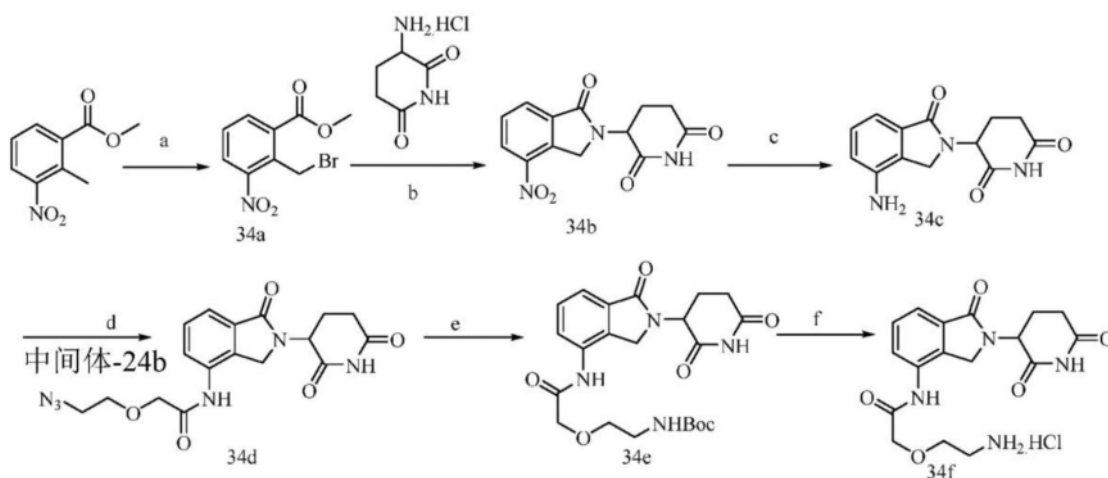
[0872] 步骤-b:2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙酸苄酯(33b)的合成

[0873] 使用21b₁-21b₇所遵循的相同程序,使用29b和33a作为起始材料合成标题化合物。产率:25%¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.14(s,1H),10.34(s,1H),8.68(d,J=8.8Hz,1H),7.85(t,J=7.6Hz,1H),7.63(d,J=6.8Hz,1H),7.38-7.31(m,5H),5.37(s,2H),5.16(dd,J₁=4.4Hz,J₂=10Hz,1H),4.47(s,2H),4.29(s,2H),2.90-2.84(m,1H),2.63-2.51(m,2H),2.08-2.05(m,1H)。LC-MS:m/z 480.1(M+1)⁺。

[0874] 步骤-c:2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙酸(33c)的合成

[0875] 向在DMF(5vol.)中的化合物(33b 1.0eq.)的搅拌溶液中添加10%Pd/C(10%,w/w)。使反应在氢气氛围(60psi)下在RT下进行2h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物通过硅藻土垫过滤。将冷水添加至滤液中以获得固体,将所述固体过滤并干燥,得到标题化合物(39c,产率:84%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 13.48(bs,1H),11.13(s,1H),10.14(s,1H),8.70(d,J=8.4Hz,1H),7.87(t,J=7.6Hz,1H),7.63(d,J=7.2Hz,1H),5.17(dd,J₁=5.16Hz,J₂=12.8Hz,1H),4.26(s,4H),2.89-2.84(m,1H),2.63-2.54(m,2H),2.19-2.05(m,1H)。LC-MS:m/z 390.0(M+1)⁺。

[0876] 中间体-34:



[0877]

[0878] 条件:a)NBS,AIBN,CCl₄,80°C,16h;b)Et₃N,DMA,85°C,4h;c)10%Pd/C,MeOH,H₂ atm(60psi),RT,26h;d)HATU,DIPEA,DMF,0°C-RT,16h;e)20%Pd(OH)₂,Et₃N,(Boc)₂O,1,4-二噁烷,H₂(50psi),16h;f)在1,4-二噁烷中的4M HCl,1,4-二噁烷,0°C-RT。

[0879] 步骤-a:2-(溴甲基)-3-硝基苯甲酸甲酯(34a)的合成

[0880] 在RT下向在CCl₄(30mL)中的2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(2.0g,10.25mmol)的搅拌溶液中添加NBS(2.18g,12.30mmol)和AIBN(0.168g,1.02mmol)。在80°C下持续搅拌16h。然后将反应混合物冷却至室温并倾倒至水中并且用DCM(2×200mL)萃取。将有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到残余物,将残余物通过combi flash,使用在正己烷中的6%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物

(2.1g, 77%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.10 (dd, J₁=1.2Hz, J₂=1.6Hz, 1H), 7.95 (dd, J₁=1.5Hz, J₂=1.0Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.8Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.00 (s, 3H)。

[0881] 步骤-b: 3-(4-硝基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (34b) 的合成

[0882] 在RT下向2-(溴甲基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (1.0g, 3.64mmol) 和3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (0.55g, 3.64mmol) (在DMA (30mL) 中) 的搅拌溶液中添加三乙胺 (0.92g, 9.12mmol)。在85°C下持续搅拌4h。反应完成后(通过TLC监测), 将反应混合物倾倒入碎冰中。将所形成的固体滤出并用乙酸乙酯洗涤, 得到标题化合物 (0.59g, 56%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.47 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.19 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.8Hz, 1H), 5.17 (dd, J₁=5.2Hz, J₂=13.2Hz, 1H), 4.93-4.77 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H); LC-MS: m/z 290.0 (M+1)⁺。

[0883] 步骤-c: 3-(4-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (34c) 的合成

[0884] 向在甲醇 (60mL) 中的3-(4-硝基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (3.0g, 10.37mmol) 的搅拌溶液中添加10% Pd/C (0.7g)。使反应在氢气氛围 (40psi) 下在RT下进行16h。反应完成后(通过TLC监测), 将反应混合物通过硅藻土过滤。将滤液浓缩, 得到标题化合物 (2.4g, 89%), 其不进一步纯化即用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.98 (s, 1H), 7.18 (t, J=8Hz, 1H), 6.91 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.79 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.10 (dd, J₁=4.8Hz, J₂=13.2Hz, 1H), 4.22-4.08 (m, 2H), 2.96-2.95 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H); LC-MS: m/z 260.1 (M+1)⁺。

[0885] 步骤-d: 2-(2-叠氮基乙氧基)-N-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)乙酰胺 (34d) 的合成

[0886] 在0°C下向3-(4-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (6.0g, 23.16mmol) 和2-(2-叠氮基乙氧基)乙酸 (24b, 4.36g, 30.11mmol) (在DMF (40mL) 中) 的搅拌溶液中添加 HATU (9.65g, 25.47mmol), 之后逐滴添加DIPEA (12.34mL, 69.48mmol)。在RT下持续搅拌16h。然后将反应混合物倾倒入碎冰中并且将所形成的固体滤出, 得到粗制的产物, 将粗制的产物通过combi flash, 使用在DCM中的0.4% MeOH作为洗脱剂进行纯化, 得到标题化合物 (3.0g, 33.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.01 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.76 (dd, J₁=1.2Hz, J₂=7.6Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 5.14 (dd, J₁=8.0Hz, J₂=13.2Hz, 1H), 4.43-4.32 (q, J=17.2Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.75 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.51 (t, J=4.8Hz, 2H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.67-2.52 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H); LC-MS: m/z 387.1 (M+1)⁺。

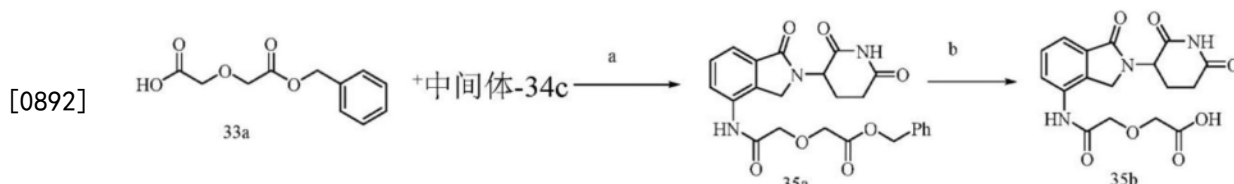
[0887] 步骤-e: 2-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (34e) 的合成

[0888] 使用中间体-29d所遵循的相同程序, 使用2-(2-叠氮基乙氧基)-N-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)乙酰胺作为起始材料合成标题化合物。(产率: 87%)¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.99 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 5.14 (dd, J₁=8.14Hz, J₂=13.6Hz, 1H), 4.31 (q, J=17.6Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.54 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.12 (q, J=5.6Hz, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.35 (s, 9H); LC-MS: m/z 459.4 (M-1)。

[0889] 步骤-f: 2-(2-氨基乙氧基)-N-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)乙酰胺盐酸盐 (34f) 的合成

[0890] 使用中间体-29e所遵循的相同程序,使用(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯作为起始材料合成标题化合物。(产率:98%);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.00(s,1H),9.97(s,1H),8.12(bs,2H),7.72(dd,J₁=0.8Hz,J₂=7.6Hz,1H),7.60-7.51(m,2H),5.17(dd,J₁=5.20Hz,J₂=13.2Hz,1H),4.48(q,J=17.2,2H),4.19(s,2H),3.74(t,J=4.8Hz,2H),3.02(q,J=5.6Hz,2H),2.95-2.87(m,2H),2.62-2.58(m,1H),2.49-2.33(m,1H),2.03-1.60(m,1H);LC-MS:m/z 361.1(M+1)⁺。

[0891] 中间体-35b:



[0893] 条件:a)HATU,DIPEA,DMF,0°C-RT,16h;b)10%Pd/C,DMF,H₂(60psi),RT,12h。

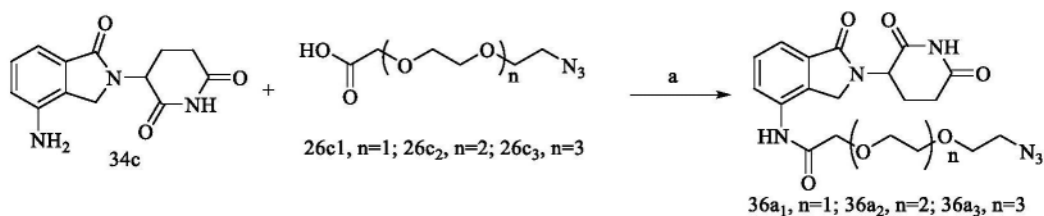
[0894] 步骤-a:2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙酸苄酯(35a)的合成

[0895] 使用21b₁-21b₇所遵循的相同程序,使用33a和34c作为起始材料合成标题化合物。产率:50%¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.00(s,1H),9.82(s,1H),7.26(d,J=7.3Hz,1H),7.54-7.51(m,2H),7.39-7.34(m,5H),5.18(s,2H),5.17-5.14(m,1H),4.38(s,2H),4.36(s,2H),4.25(s,2H),2.90-2.84(m,1H),2.63-2.51(m,1H),2.39-2.30(m,1H),2.08-2.05(m,1H);LC-MS:m/z 466.1(M+1)⁺。

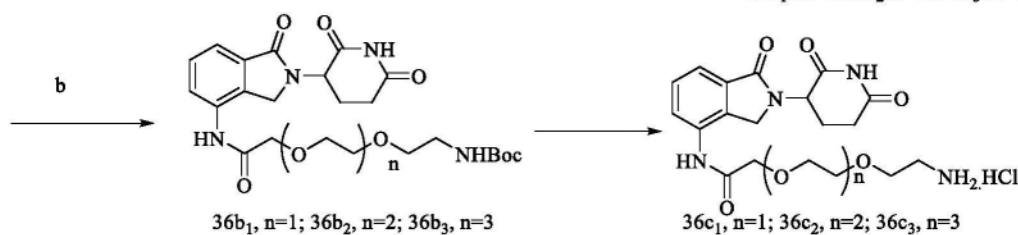
[0896] 步骤-b:2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙酸(35b)的合成

[0897] 使用33c所遵循的相同程序,使用2-(2-(苄氧基)-2-氧代乙氧基)乙酸和3-(4-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮作为起始材料合成标题化合物。(产率:26%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 13.48(bs,1H),10.99(s,1H),9.89(s,1H),7.81(dd,J₁=1.2Hz,J₂=7.6Hz,1H),7.56-7.49(m,2H),5.14(dd,J₁=5.6Hz,J₂=14Hz,1H),4.45-4.33(m,2H),4.29(s,2H),4.22(s,2H),2.95-2.87(m,1H),2.6-2.51(m,1H),2.49-2.32(m,1H),2.04-2.00(m,1H)。LC-MS:m/z 376.0(M+1)⁺。

[0898] 中间体-36:



[0899]

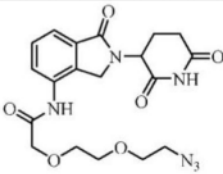
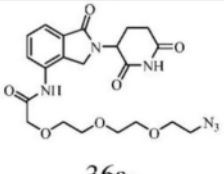
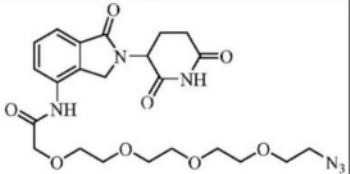


[0900] 条件:a)HATU,DIPEA,DMF,0℃-RT,2h;b)20%Pd(OH)₂,Et₃N,(Boc)₂O,1,4-二噁烷,H₂(50psi),RT-18h;c)在1,4-二噁烷中的4M HCl,1,4-二噁烷,0℃-RT-16h。

[0901] 步骤-a:用于合成化合物(36a₁-36a₃)的一般程序

[0902] 使用中间体-30a₁-30a₃所遵循的相同程序,使用34c和(26c₁-26c₃)作为起始材料合成标题化合物。(产率:40-45%)。

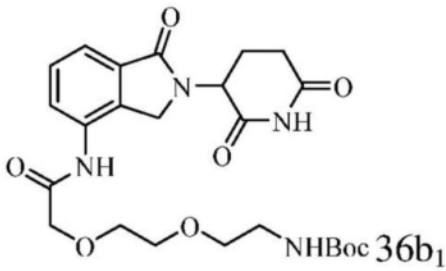
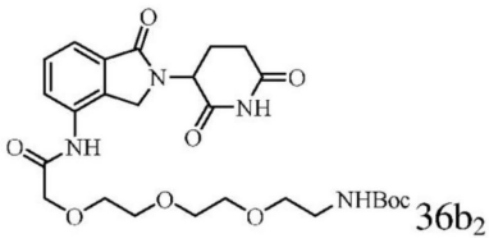
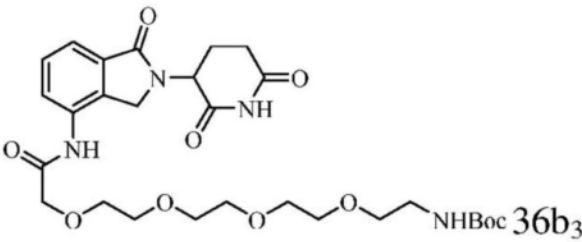
[0903] 表-20:

结构	表征数据	结构	表征数据
 <p>36a₁</p>	LC-MS:m/z 431.1 (M+1) ⁺ .	 <p>36a₂</p>	LC-MS:m/z 475.2 (M+1) ⁺ .
 <p>36a₃</p>	LC-MS:m/z 519.2 (M+1) ⁺ .		

[0905] 步骤-b:用于合成化合物(36b₁-36b₃)的一般程序

[0906] 使用30b₁-30b₃所遵循的相同程序,使用(36a₁-36a₃)作为起始材料合成标题化合物。(产率:55-60%)。

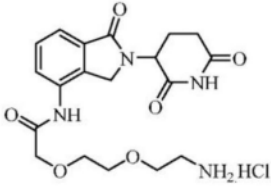
[0907] 表-21:

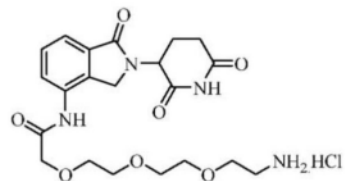
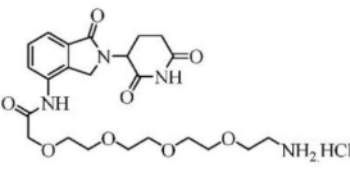
结构	表征数据
 <p style="text-align: right;">36b₁</p>	LC-MS: m/z 503.2 (M -1).
<p>[0908]</p>  <p style="text-align: right;">36b₂</p>	LC-MS: m/z 547.3 (M-1).
 <p style="text-align: right;">36b₃</p>	LC-MS: m/z 591.3 (M-1).

[0909] 步骤-c: 用于合成化合物 (36c₁-36c₃) 的一般程序

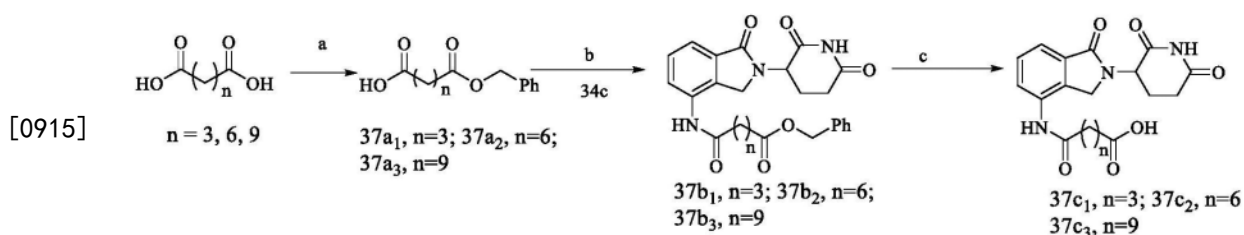
[0910] 使用30c₁-30c₃所遵循的相同程序,使用(36b₁-36b₃)作为起始材料合成标题化合物。(产率:90-95%)

[0911] 表-22:

结构	表征数据 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
<p>[0912]</p>  <p style="text-align: center;">36c₁</p>	δ 11.00 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.82 (bs, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.56-7.52 (m, 2H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.71-3.62 (m, 6H), 2.99-2.98 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H); LC-MS: m/z 405.1 (M+1) ⁺ .

	 <p style="text-align: center;">36c₂</p>	δ 11.00 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.94 (bs, 3H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 5.14 (dd, J_1 = 4.8Hz, J_2 = 13.2 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 17.6 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.64-3.58 (m, 9H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H); LC-MS: m/z 449.2 (M+1) ⁺ .
[0913]	 <p style="text-align: center;">36c₃</p>	δ 11.00 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.94 (bs, 2H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 5.16 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 13.6 Hz, 1H), 4.45-4.16 (m, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 5H), 3.57-3.55 (m, 7H), 2.96-2.87 (m, 3H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H); LC-MS: m/z 493.2 (M+1) ⁺ .

[0914] 中间体-37:

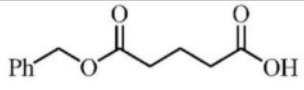
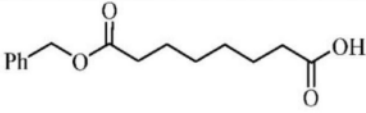
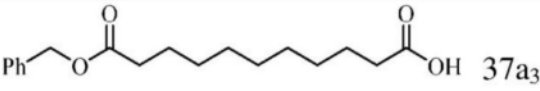


[0916] 条件:a) 苄基溴, TEA, 丙酮, RT, 16h; b) HATU, DIPEA, DMF, 0°C, RT, 16h; c) 10% Pd/C, DMF, H₂ (60psi), RT, 2h.

[0917] 步骤-a: 用于合成化合物 (37a₁-37a₃) 的一般程序

[0918] 向二羧酸 (1.0eq.) 和苄基溴 (1.0eq.) (在丙酮 (5vol.) 中) 的搅拌溶液中添加三乙胺 (1.3eq.)。在RT下持续搅拌16h。反应完成后 (通过TLC监测), 将反应混合物滤出并用乙酸乙酯洗涤滤液。将有机层在减压下浓缩, 得到残余物, 将残余物溶解在碳酸氢钠水溶液中。用乙酸乙酯洗涤所得溶液。用1N HCl水溶液将水层酸化至pH 2并用DCM萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩, 得到粗制的产物, 将粗制的产物通过 combi flash, 使用在正己烷中的6-8% 乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化, 得到标题化合物 (37a₁-37a₃, 15-20%)。

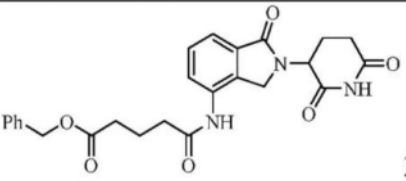
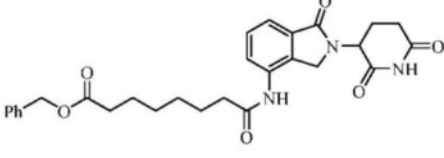
[0919] 表-23:

	结构	表征数据
	 37a ₁	LC-MS: m/z 221.0 (M-1).
[0920]	 37a ₂	LC-MS: m/z 263.1 (M-1).
	 37a ₃	LC-MS: m/z 307.0 (M+1) ⁺ .

[0921] 步骤-b:用于合成化合物(37b₁-37b₃)的一般程序

[0922] 使用中间体-35a所遵循的相同程序,使用化合物(37a₁-37a₃)和3-(4-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮作为起始材料合成标题化合物。(产率:40-45%)。

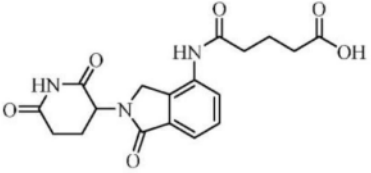
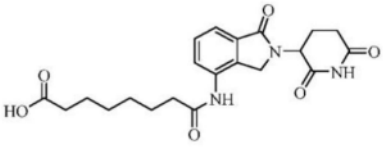
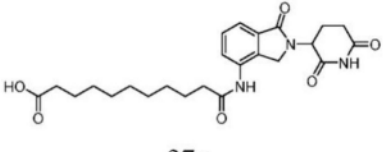
[0923] 表-24:

	结构	表征数据
	 37b ₁	LC-MS: m/z 464.1(M+1) ⁺ .
[0924]	 37b ₂	LC-MS: m/z 506.2 (M+1) ⁺ .

[0925] 步骤-c:用于合成化合物(37c₁-37c₃)的一般程序

[0926] 向在DMF (5vol.)中的化合物(37b₁-37b₃, 1.0eq.)的搅拌溶液中添加10%Pd/C (10%, w/w)。使反应在氢气氛围(60psi)下在RT下进行2h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物通过硅藻土垫过滤。将冷水添加至滤液中以获得固体,将所述固体过滤并干燥,得到标题化合物(37c₁-37c₃,产率:60-70%)。

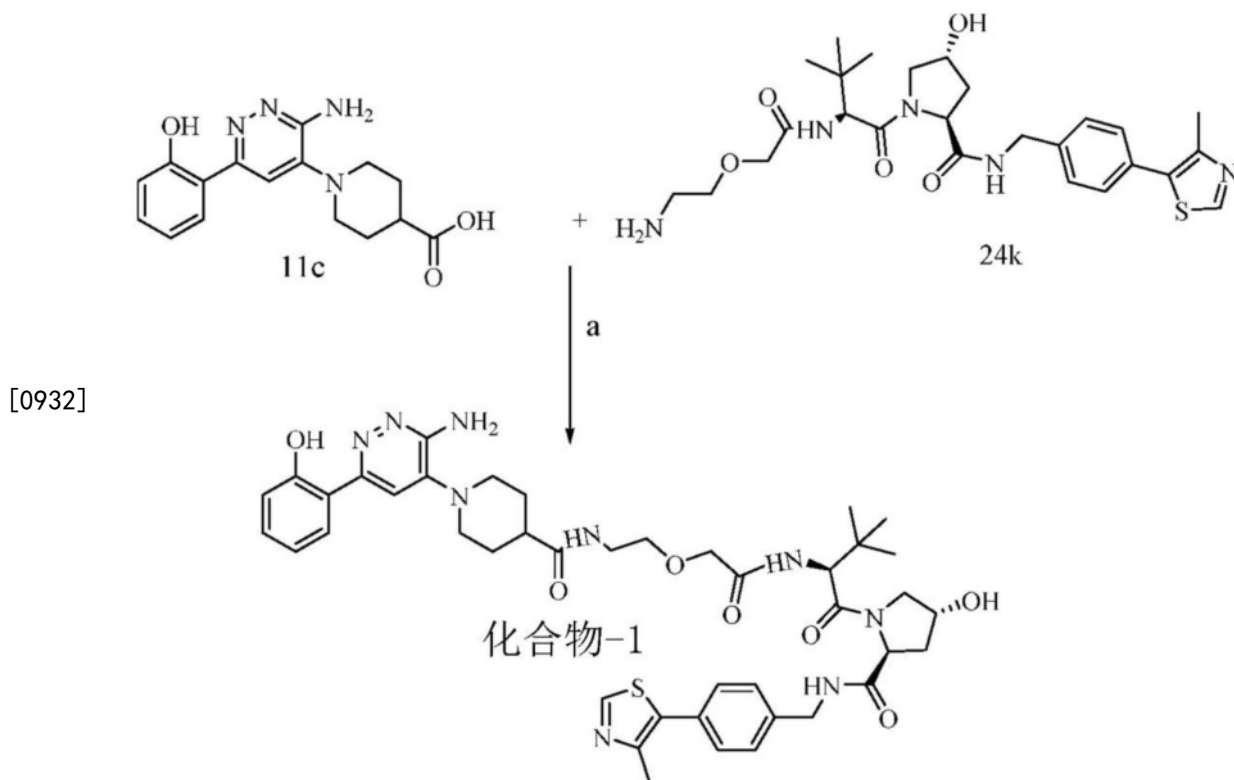
[0927] 表-25:

结构	表征数据 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)
 <p style="text-align: center;">37c₁</p>	δ 12.15 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.48 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.17-5.12 (m, 1H), 4.35 (q, $J = 18.0$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.62 (bs, 1H), 2.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.29 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.05-2.04 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 2H); LC-MS: m/z 374.0 (M+1) ⁺ .
<p>[0928]</p>  <p style="text-align: center;">37c₂</p>	δ 11.99 (bs, 1H), 11.0 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.80 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 5.13 (dd, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 13.2$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 17.6$ Hz, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 4H); LC-MS: m/z 416.1 (M+1) ⁺ .
 <p style="text-align: center;">37c₃</p>	δ 11.94 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.80 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 5.13 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 13.2$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 17.6$ Hz, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.36-2.32 (m, 3H), 2.20-2.16 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.29-1.09 (m, 10H); LC-MS: m/z 458.2 (M+1) ⁺ .

[0929] 实施例:

[0930] 通过以下实施例进一步举例说明本发明,但本发明不限于以下实施例,这些实施例说明了根据本发明的化合物的制备。

[0931] 实施例-I:1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)吡嗪-4-基)-N-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙基)哌啶-4-羧酰胺(化合物-1)的合成



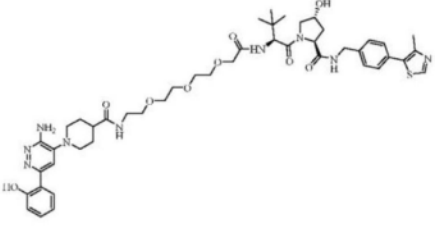
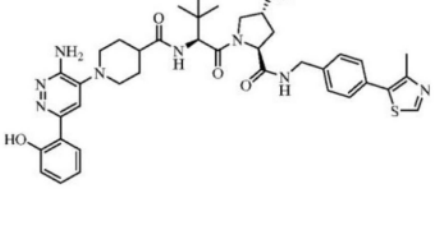
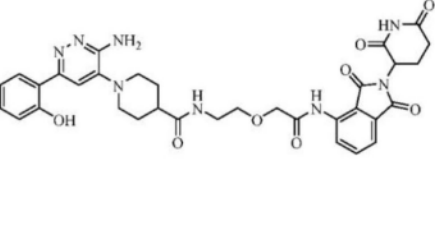
[0933] 条件:a)HATU,DIPEA,DMF,0℃-RT,16h。

[0934] 在0℃下向1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-羧酸(0.088g, 0.28mmol)和(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-氨基乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-羧酰胺(0.1g,0.188mmol)(DMF(3mL)中)的搅拌溶液中添加HATU(0.1g,0.282mmol),之后逐滴添加DIPEA(0.086mL,0.47mmol)。在RT下持续搅拌16h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物倾倒入碎冰中。将所形成的固体滤出,得到粗制的产物,将粗制的产物通过combi flash,使用在DCM中的0.4%MeOH作为洗脱剂进行纯化,得到呈淡黄色固体的标题化合物(0.05g,32%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ 14.25(s,1H),8.95(s,1H),8.57-8.54(m,1H),8.01-7.98(m,1H),7.90(d,J=7.6Hz,1H),7.47-7.37(m,6H),7.23(dd,J=7.2Hz,7.2Hz,1H),6.89-6.85(m,2H),6.20(m,2H),5.15(d,J=2.8Hz,1H),4.58-4.55(m,1H),4.46-4.42(m,1H),4.38-4.23(m,3H),4.02-3.92(m,2H),3.66-3.60(m,2H),3.52-3.47(m,4H),2.69-2.63(m,3H),2.44-2.42(m,4H),2.09-1.82(m,7H),0.95(s,9H);LC/MS:828.4(M+1)⁺。

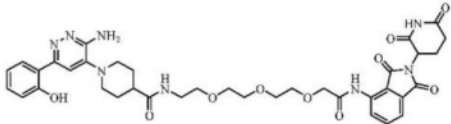
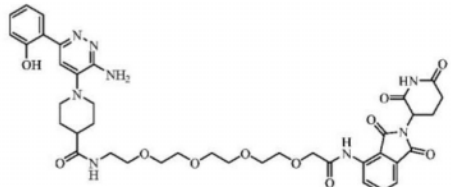
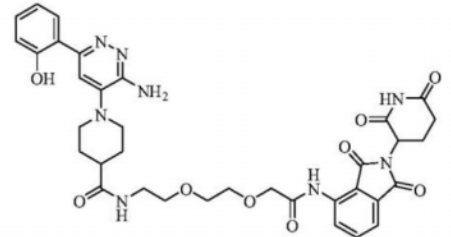
[0935] 通过与实施例-I中所述的程序类似的程序,在对反应物、试剂量、保护和脱保护、溶剂和反应条件进行适当变化的情况下制备下表-26中所列的化合物。所述化合物的表征数据汇总于下表中。

[0936] 表-26:

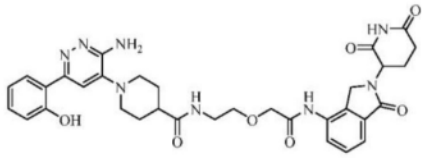
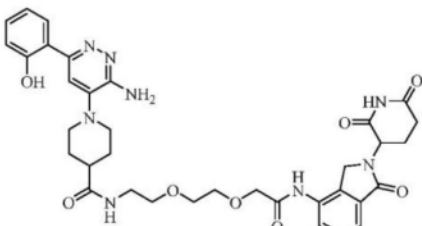
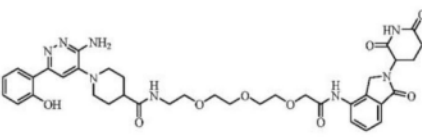
[0938]

4		δ 14.24 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.59-8.56 (m, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 5H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 5.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 2H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.68-3.44 (m, 9H), 3.40-3.36 (m, 3H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.76-2.59 (m, 3H), 2.44 (s, 4H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 4H), 1.78-1.49 (m, 2H), 0.94 (s, 9H); LC/MS: 916.4 (M+1) ⁺ .
5		δ 14.26 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.56 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.89-6.87 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 5.13 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.46-4.36 (m, 3H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.54-2.47 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.07-1.72 (m, 7H), 0.96 (s, 9H); LC/MS: 727.3 (M+1) ⁺ .
6		δ 14.24 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.96-7.85 (m, 3H), 7.63 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 5.19-5.14 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.40-3.39 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 4H), 2.01-

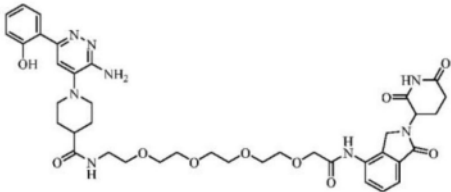
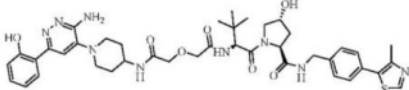
[0939]

		1.77 (m, 6H); LC/MS: 671.2 (M+1) ⁺ .
7		δ 14.25 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.91-7.83 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.19 (s, 2H), 5.18-5.14 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.68-3.67 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 6H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.73-2.85 (m, 4H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.98-1.75 (m, 5H); LC/MS: 759.3 (M+1) ⁺ .
8		δ 14.25 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.91-7.83 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 5.18-5.13 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.68-3.66 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 10H), 3.41-3.38 (m, 3H), 3.26-3.21 (m, 3H), 2.69-2.64 (m, 4H), 2.08-2.06 (m, 1H), 1.98-1.76 (m, 4H); LC/MS: 803.3 (M+1) ⁺ .
9		δ 14.12 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.45 (bs, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.22-5.14 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.77-3.76 (m, 2H), 3.68-3.67 (m, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.47-3.44 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H),

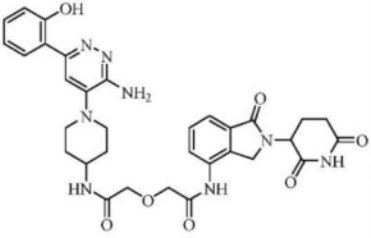
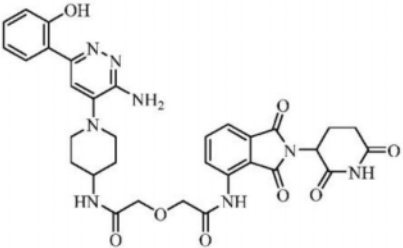
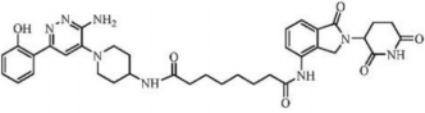
[0940]

		2.71-2.59 (m, 3H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 2H); LC/MS: 715.3 (M+1) ⁺ .
10		δ 14.25 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.00 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.21 (bs, 2H), 5.19 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 3H), 1.78-1.75 (m, 3H), 1.30-1.14 (m, 4H); LC/MS: 657.3 (M+1) ⁺ .
11		δ 14.24 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.16-5.11 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.70-3.69 (m, 2H), 3.63-3.62 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 3H), 3.26-3.21 (m, 2H), 3.17-3.16 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 3H), 2.43-2.27 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H); LC/MS: 701.3 (M+1) ⁺ .
12		δ 14.24 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.23 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 5.16-5.11 (m, 1H),

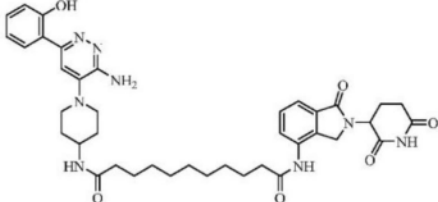
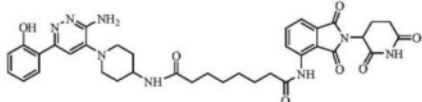
[0941]

		4.43-4.32 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 4.08-4.07 (m, 1H), 3.71-3.47 (m, 8H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 2H); LC/MS: 745.4 (M+1) ⁺ .
13		δ 14.25 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.23 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.89-6.87 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.16-5.11 (m, 1H), 4.43-4.32 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.73-3.62 (m, 4H), 3.59-3.47 (m, 10H), 3.42-3.38 (m, 3H), 3.21-3.16 (m, 3H), 2.01-1.75 (m, 9H); LC/MS: 789.3 (M+1) ⁺ .
14		δ 14.23 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.58-8.55 (m, 1H), 8.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 5H), 6.90-6.87 (m, 1H), 7.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.13 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.45-4.34 (m, 3H), 4.26-4.24 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 0.94 (s, 9H); LC/MS: 814.4 (M+1) ⁺ .

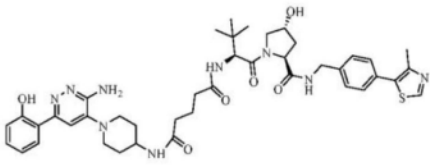
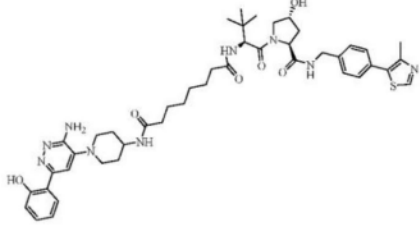
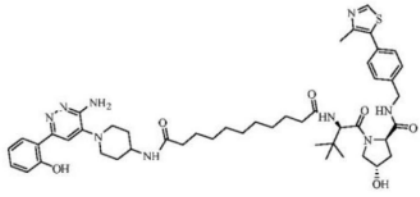
[0942]

15		δ 14.23 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.15(d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 5.19 (dd, $J_1 = 5.2$, $J_2 = 13.2$ Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 3H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.87-1.71 (m, 2H); LC/MS: 643.3 (M+1) ⁺ .
16		δ 14.24 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.21 (bs, 2H), 5.19-5.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.83 (bs, 1H), 3.50-3.44 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 3H), 2.59-2.55 (m, 3H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H); LC/MS: 657.3 (M+1) ⁺ .
17		δ 14.23 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.23 (bs, 2H), 5.16 (dd, $J_1 = 4.8$, $J_2 = 13.2$ Hz, 1H), 4.42-4.31 (m, 2H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 4H), 1.87-1.85 (m, 2H), 1.67-1.57 (m,

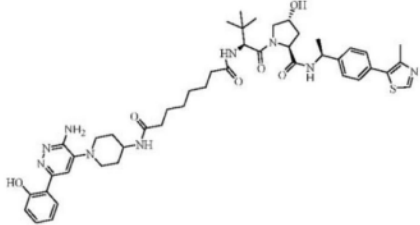
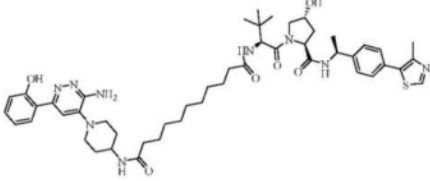
[0943]

		4H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 4H); LC/MS: 683.3 (M+1) ⁺ .
18		δ 14.21 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.23 (bs, 2H), 5.16-5.12 (dd, $J_1 = 4.8$, $J_2 = 13.2$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J_1 = 17.6$, $J_2 = 8.4$ Hz, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.51-1.49 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 9H); LC/MS: 725.4 (M+1) ⁺ .
19		δ 14.23 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.16 - 5.12 (dd, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 12.4$ Hz, 1H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 4H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 5H); LC/MS: 697.0 (M+1) ⁺ .

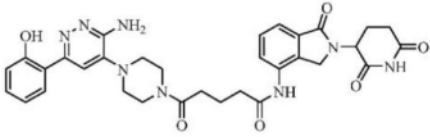
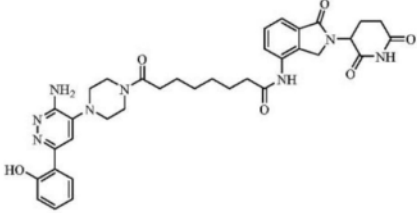
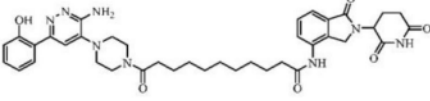
[0944]

20		δ 14.2 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.60-8.50 (m, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 4H), 7.28-7.20 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 5.13 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.42-4.40 (m, 2H), 4.35 (bs, 1H) 4.25-4.20 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 3H), 3.44 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 1.2$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30-2.00 (m, 5H), 1.90-1.87 (m, 3H), 1.74-1.66 (m, 4H), 0.94 (s, 9H); LC/MS: 812.1 (M+1) ⁺ .
21		δ 14.21 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.55 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (q, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 7.2$ Hz, 4H), 7.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.89-6.88 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.35 (bs, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 3H), 3.44 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.72-2.23 (m, 1H) 2.13-2.01 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 3H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.48 (bs, 4H), 1.24 (bs, 6H), 0.94 (s, 9H); LC/MS: 854.2 (M+1) ⁺ .
22		δ 14.22 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.12 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J =$

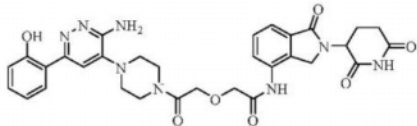
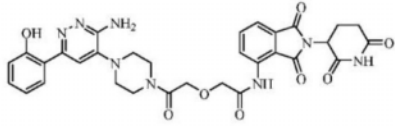
[0945]

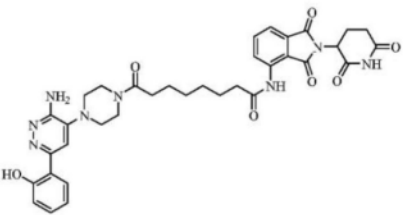
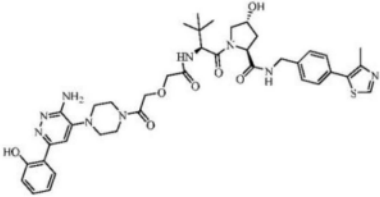
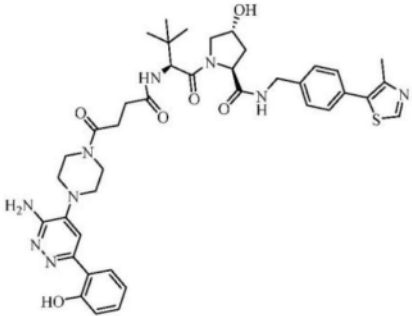
		7.2 Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29-2.22 (m, 1H) 2.14-2.01 (m, 4H), 1.93-1.85 (m, 3H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.50-1.48 (m, 4H), 1.24 (s, 10H), 0.91 (s, 9H); LC/MS: 896.3 (M+1) ⁺ .
23	 <p>The chemical structure of compound 23 is a complex molecule. It features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 2-amino-5-hydroxyphenyl group. The other nitrogen is substituted with a long-chain alkyl group (heptyl) that is further substituted with a hydroxyl group and a tert-butyl group. The piperazine ring is also connected to a thiazole ring system.</p>	δ 14.21 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.28 (bs, 1H), 3.73 (bs, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.44 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 4H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.48 (bs, 5H), 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.24 (bs, 6H), 0.94 (s, 9H). LC/MS: 868.24 (M+1) ⁺ .
24	 <p>The chemical structure of compound 24 is similar to compound 23, but with a different substitution pattern on the piperazine ring. It features a central piperazine ring. One nitrogen is substituted with a 2-amino-5-hydroxyphenyl group. The other nitrogen is substituted with a long-chain alkyl group (heptyl) that is further substituted with a hydroxyl group and a tert-butyl group. The piperazine ring is also connected to a thiazole ring system.</p>	δ 14.30 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.08 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.53-4.50 (m,

[0946]

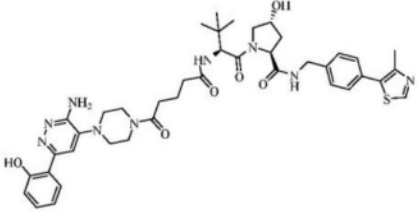
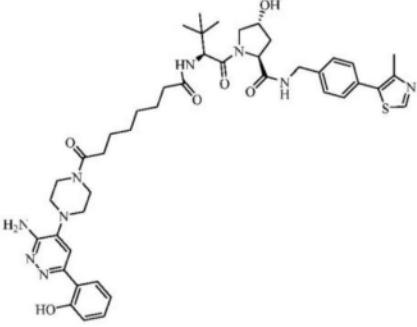
		1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.27 (bs, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 4H), 1.91-1.77 (m, 3H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 4H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.33-1.24 (m, 10H), 0.93 (s, 9H);LC/MS: 910.2 (M+1) ⁺ .
25		δ 14.25 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.24 (dd, $J = 8.4$ Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.40 (m, 2H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.36 (q, $J = 17.6$ Hz, 2H), 3.68 (bs, 4H), 3.03-2.91 (m, 4H), 2.67-2.57 (m, 3H), 2.38-2.33 (m, 7H);LC/MS: 627.3 (M+1) ⁺ .
26		δ 14.21 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.24 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.40 (bs, 2H), 5.16-5.12 (dd, $J_1 = 5.2$, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 8.0$, 2H), 3.68 (bs, 4H), 3.05(d, $J = 16.8$ Hz, 4H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.38 - 2.08 (m, 7H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 4H); LC/MS: 669.3 (M+1) ⁺ .
27		δ 14.15 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.40 (s, 2H),

[0947]

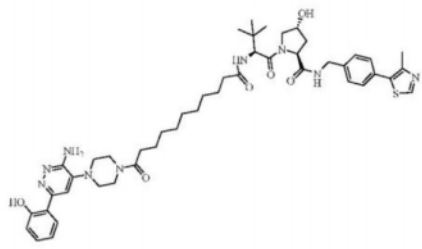
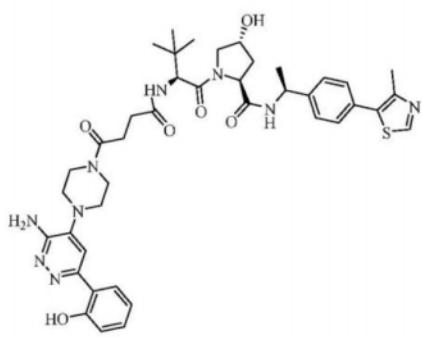
		5.16-5.12 (dd, $J_1 = 5.2$, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 8.4$ Hz, 2H), 3.67 (bs, 4H), 3.07-3.03 (m, 4H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.36 -2.29 (m, 4H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 4H), 1.26 (bs, 9H); LC/MS: 711.2 (M+1) ⁺ .
28		δ 14.12 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.42 (s, 2H), 5.18-5.13 (dd, $J_1 = 4.8$, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.72-3.63 (m, 4H), 3.00 (bs, 4H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H); LC/MS: 629.3 (M+1) ⁺ .
29		δ 14.12 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.40 (s, 2H), 5.16-5.12 (dd, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 12.4$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.70 -3.61 (m, 4H), 3.09 (bs, 4H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 1H); LC/MS: 643.1 (M+1) ⁺ .

30		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): δ 14.15 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.39 (s, 2H), 5.16-5.11 (dd, $J_1 = 5.6$ Hz, $J_2 = 12.8$ Hz, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.07-3.03 (m, 4H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.37-2.34 (m, 3H), 2.33-2.32 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.23-1.15 (m, 4H); LC/MS: 682.73 ($\text{M}+1$) ⁺ .
[0948] 31		δ 14.13 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.58-8.53 (m, 1H), 7.91-7.88 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.41 (s, 2H), 5.14 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.58-4.57 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.46-4.33 (m, 5H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 6H), 3.08 (s, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 0.94 (s, 9H); LC/MS: 800.1 ($\text{M}+1$) ⁺ .
32		δ 14.15 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.92 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (q, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.40 (bs, 2H), 5.10 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J = 8.34$ Hz, 2H), 4.30 (bs, 1H), 4.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H),

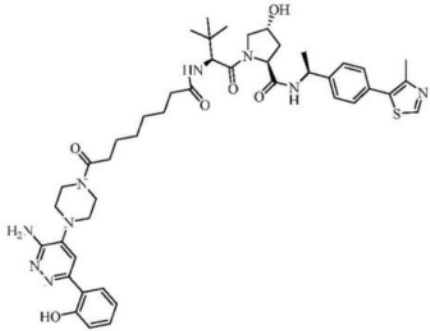
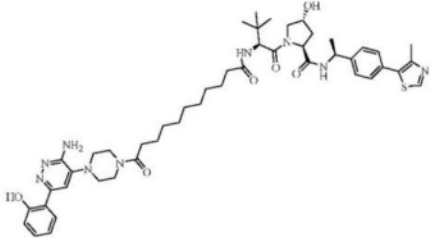
[0949]

		3.69-3.63 (m, 6H), 3.09-3.03 (m, 4H), 2.57 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.42 -2.32 (m, 2H), 2.08-1.90 (m, 2H), 0.94 (s, 9H);LC/MS: 784.1 (M+1) ⁺ .
33		δ 14.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.53 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 6.90$ Hz, 2H), 7.53 (s,1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.40 (bs, 2H), 5.10 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 3H), 4.23-4.18 (m, 1H), 4.05 (q, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.67 (bs, 5H) 3.16-3.17 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.36-2.26 (m, 4H), 2.01 -2.04(m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 2H), 0.94 (s, 9H);LC/MS: 799.1 (M+1) ⁺ .
34		δ 14.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.53 (s,1H), 7.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J_1 = 5.3, J_2 = 7.9$ Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 5.07(d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.00 (bs, 4H), 3.59 (bs, 2H), 3.07 (d, $J = 17.2$ Hz, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.23 (dd, $J_1 = 6.9, J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J_1 = 6.8, J_2 = 6.3$ Hz, 1H), 2.08-1.90 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.50 (dd, $J_1 = 6.4, J_2 = 6.8$ Hz, 4H), 1.37(d, $J = 6.9$ Hz, 3H) 1.28 -1.15

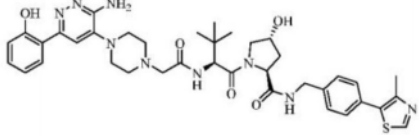
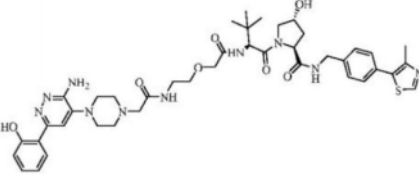
[0950]

		(m, 3H), 0.93 (s, 9H);LC/MS: 840.2 (M+1) ⁺ .
35		δ 8.97 (s, 1H), 8.53 (t, $J = 6.15$ Hz, 1H), 7.91 -7.89 (m, 1H) 7.81 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.52 (s,1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.39 (bs, 2H), 5.10 (d, $J = 3.6$ Hz,1H), 4.53 (d, $J = 9.3$ Hz,1H), 4.50-4.45 (m, 2H), 4.44-4.34 (m, 3H), 4.28-4.18 (m, 1H), 3.64-3.44 (m, 7H), 3.1-3.02 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.90 - 2.20 (m, 4H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 9H), 1.26 (s, 9H);LC/MS: 882.2 (M+1) ⁺ .
36		δ 14.15 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.92-6.92 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.26 -7.21 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.40 (bs, 2H), 5.08 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.28 (bs, 1H), 3.69 (bs, 4H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.09-3.03 (bs, 4H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.0 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (s, 9H); LC/MS: 798.1 (M+1) ⁺ .

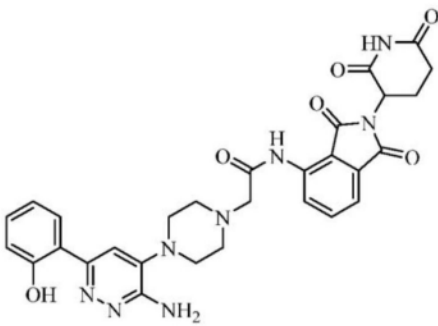
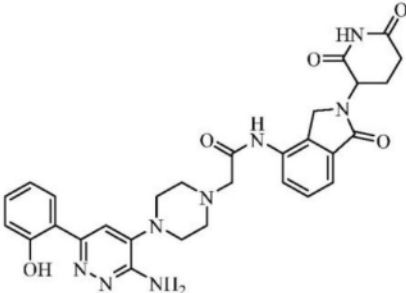
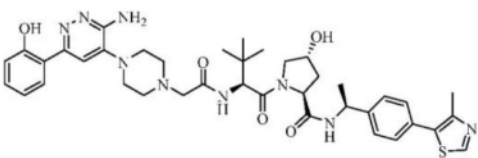
[0951]

37	 <p>Chemical structure of compound 37: A complex molecule featuring a piperazine ring substituted with a 2-amino-5-hydroxyphenyl group and a long alkyl chain. The alkyl chain is terminated by a chiral auxiliary consisting of a tert-butyl group, a hydroxyl group, and a thiazole ring.</p>	<p>δ 14.18 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 2H), 6.40 (bs, 2H), 5.06 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.27 (bs, 1H), 3.68 (bs, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.08 (dd, $J_1 = 5.4$ Hz, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 4H), 1.37 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.28-1.15 (m, 4H), 0.93 (s, 9H); LC/MS: 854.2 (M+1)⁺.</p>
38	 <p>Chemical structure of compound 38: Similar to compound 37, but with a different chiral auxiliary and a different piperazine substitution pattern, including an amino group and a hydroxyl group on the phenyl ring.</p>	<p>δ 14.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.92-7.89 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.39 (s, 2H), 5.07 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.27 (bs, 1H), 3.67 (bs, 4H), 3.60-3.59 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 4H), 2.52-2.45 (m, 4H), 2.62-2.20 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 1H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 4H), 1.38-1.33 (m, 4H), 1.26-1.25 (m, 9H), 0.93 (s, 9H);</p>

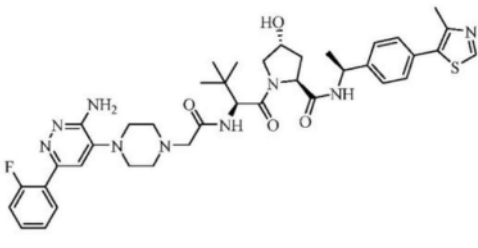
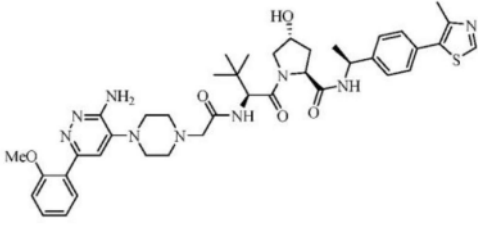
[0952]

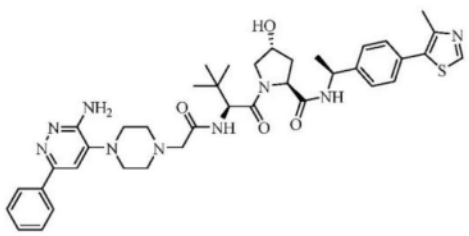
39	 <p>The chemical structure of compound 39 is a complex molecule. It features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 2-amino-4-hydroxyphenyl group. The other nitrogen is substituted with a propyl chain. This propyl chain is further substituted with a tert-butyl group and a hydroxyl group. The hydroxyl group is part of a hydroxamic acid derivative, which is linked to a 5-methyl-1,3,4-thiazole ring via a methylene bridge.</p>	<p>LC/MS: 896.2 (M+1)⁺.</p> <p>δ 14.14 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41-7.36 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.3 Hz, 5H), 7.23-7.21 (dd, J_1 = 6.6 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.25 (bs, 2H), 5.13 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.37-4.20 (m, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.17-3.0 (m, 7H), 2.73 (bs, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.09-2.0 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 0.98 (s, 9H); LC/MS: 742.3 (M+1)⁺.</p>
40	 <p>The chemical structure of compound 40 is similar to compound 39 but with a different piperazine substitution. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 2-amino-4-hydroxyphenyl group. The other nitrogen is substituted with a propyl chain. This propyl chain is further substituted with a tert-butyl group and a hydroxyl group. The hydroxyl group is part of a hydroxamic acid derivative, which is linked to a 5-methyl-1,3,4-thiazole ring via a methylene bridge.</p>	<p>δ 14.20 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.54 (bs, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.47 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.44-7.38 (m, 5H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.23 (s, 2H), 5.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.42-4.33 (m, 3H), 4.27 - 4.26 (m, 1H), 3.98-3.97 (m, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.17-3.15 (m, 4H), 3.03 (s, 2H), 2.67-2.66 (m, 5H), 2.43 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.10-2.0 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 0.94 (s, 9H); LC/MS: 843.1 (M+1)⁺.</p>

[0953]

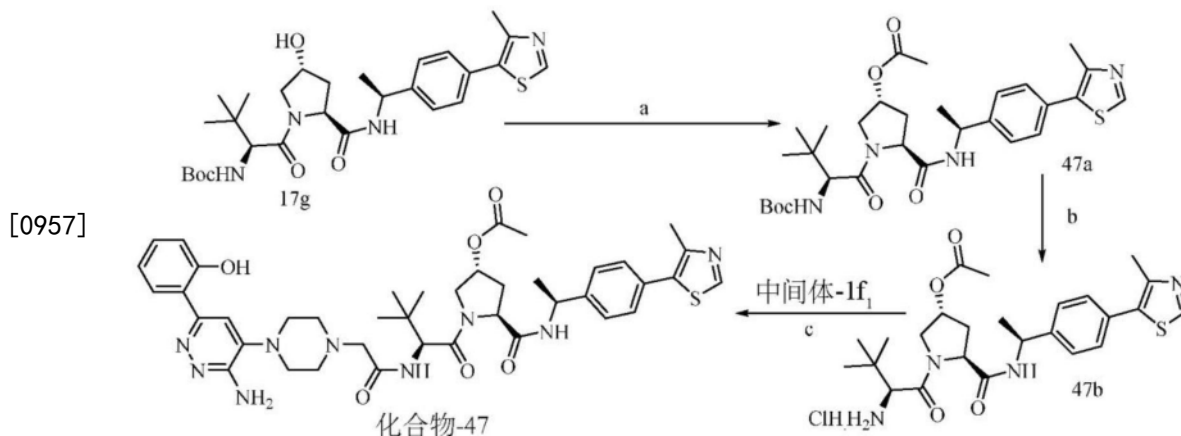
41		δ 14.21 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.61-7.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.28 (s, 2H), 5.13 -5.08 (dd, $J_1 = 5.6$ Hz, $J_2 = 12.8$ Hz, 1H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.84-2.78 (m, 5H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.45-2.44 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 2H); LC/MS: 585.1 (M+1) ⁺ .
42		δ 14.21 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.26 (s, 2H), 5.14-5.09 (dd, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 13.2$, 1H), 4.46-4.35 (m, 2H), 3.20 (s, 4H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.80 (s, 4H), 2.66 (s, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.32-1.98 (m, 2H); LC/MS: 571.1 (M+1) ⁺ .
43		δ 14.22 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J_1 = 5.8$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz, 2H), 6.25 (s, 2H), 5.11 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.60 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.17 (bs, 4H), 3.13 (s, 1H), 3.0 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J_1 = 4.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 4H),

[0954]

		2.45 (s, 3H), 2.08 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC/MS: 756.1 (M+1) ⁺ .
44		δ 8.97 (s, 1H), 8.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.48-7.27 (m, 7H), 7.16 (s, 1H), 6.09 (bs, 2H), 5.11 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.23 (bs, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.15 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.07 (bs, 4H), 2.71 (bs, 4H), 2.45 (bs, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (s, 9H); LC/MS: 758.4 (M+1) ⁺ .
45		δ 8.97 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.2$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 6H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 7.6$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.11 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.25-3.05 (m, 6H), 2.70-2.60 (m, 3H), 2.45 (s, 4H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H); LC/MS: 770.1 (M+1) ⁺ .

[0955]	 <p>46</p>	δ 8.97 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.47-7.33 (m, 9H), 6.00 (s, 2H), 5.11 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.18-3.03 (m, 6H), 2.80-2.67 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC/MS: 740.2 (M+1) ⁺ .
--------	---	--

[0956] 实施例-II:乙酸(3R,5S)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-5-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基酯(化合物-47)的合成



[0958] 条件:a) 乙酸酐, DMAP, DCM, RT, 16h; b) 在1,4-二噁烷中的4M HCl, DCM, RT, 5h; c) HATU, DIPEA, DMF, 0°C-RT, 16h。

[0959] 步骤-a: (3R,5S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-5-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基乙酸酯(47a)的合成

[0960] 在RT下向((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1f, 0.50g, 0.91mmol)和乙酸酐(0.093g, 0.91mmol)(在DCM中)的搅拌溶液中添加DMAP(1.60g, 1.36mmol)并且在RT下持续搅拌16h。反应完成后(通过TLC监测),用水(10mL)将反应混合物淬灭并用DCM(2×15mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到残余物,将残余物通过combi flash柱色谱,使用在DCM中的5% MeOH作为洗脱剂进行纯化,得到呈棕色固体的标题化合物(0.40g, 74.34%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.90 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.46-7.34 (m, 4H), 6.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.27-2.22 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 4H), 1.48-1.37 (m, 12H), 0.99

(s, 9H); LC-MS: m/z 587.1 (M+1)⁺。

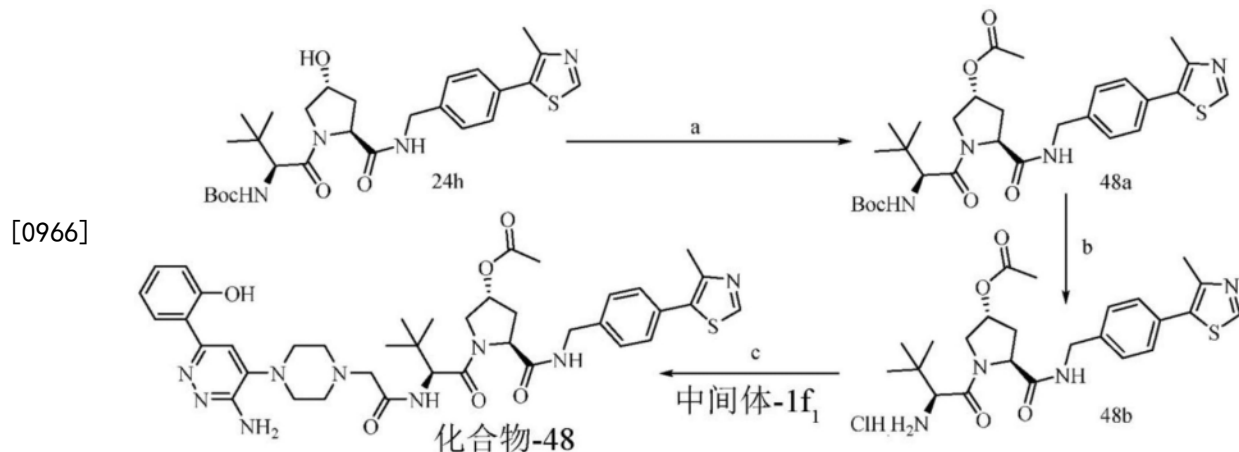
[0961] 步骤-b: 乙酸(3R,5S)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-5-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基酯盐酸盐(47b)的合成

[0962] 在RT下在氮气氛下向在DCM(4mL)中的(3R,5S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-5-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基乙酸酯(0.40g, 0.68mmol)的搅拌溶液中添加在1,4-二噁烷(4mL)中的4M HCl并且在RT下持续搅拌5h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物在减压下蒸发,得到粗制的棕色固体化合物。将所获得的棕色固体用乙醚(2×50mL)洗涤,过滤并在真空下干燥,得到标题化合物(0.3g, 84.26%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.02(s, 1H), 8.63(d, J=7.4Hz, 1H), 8.13-8.08(m, 3H), 7.45-7.37(m, 4H), 5.23(bs, 1H), 4.94-4.90(m, 1H), 4.57-4.53(m, 1H), 3.98-3.93(m, 2H), 3.70-3.66(m, 1H), 3.39-3.37(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.32-2.28(m, 1H), 2.08-1.98(m, 2H), 1.81-1.72(m, 1H), 1.38(d, J=6.8Hz, 3H), 1.02(s, 9H); LC-MS: m/z 487.1 (M+1)⁺。

[0963] 步骤-c: (3R,5S)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-5-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基乙酸酯(化合物47)的合成

[0964] 使用化合物-1所遵循的相同程序,使用乙酸(3R,5S)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-5-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基酯盐酸盐和2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸作为起始材料合成标题化合物(棕色固体,产率:14%)。:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ14.22(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.43(d, J=7.3Hz, 1H), 7.95(d, J=8.0Hz, 1H), 7.73(d, J=8.8Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.43(d, J=7.9Hz, 2H), 7.36(d, J=7.8Hz, 2H), 7.25(t, J=7.8Hz, 1H), 6.89(t, J=3.9Hz, 2H), 6.26(bs, 2H), 5.20(bs, 1H), 4.90(t, J=7.0Hz, 1H), 4.49-4.39(m, 2H), 3.92(d, J=11.7Hz, 1H), 3.77(d, J=7.8Hz, 1H), 3.17(bs, 4H), 3.02(d, J=5.3Hz, 2H), 2.72(bs, 4H), 2.45(s, 3H), 2.32-2.24(m, 1H), 2.01(s, 3H), 1.97(d, J=4.9Hz, 1H), 1.38(d, J=6.9Hz, 3H), 0.98(s, 9H); LC-MS: m/z 798.2 (M+1)⁺。

[0965] 实施例-III: (3R,5S)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-5-(((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基乙酸酯(化合物-48)的合成



[0967] 条件:a) 乙酸酐, DMAP, DCM, RT, 16h; b) 在1,4-二噁烷中的4M HCl, DCM, RT, 16h; c) HATU, DIPEA, DMF, 0°C-RT, 16h。

[0968] 步骤-a: (3R,5S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-5-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-乙酸酯(48a)的合成

[0969] 使用中间体-47a所遵循的相同程序,使用((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯作为起始材料合成标题化合物(产率:78%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.98(s, 1H), 8.59(t, J=5.9Hz, 1H), 7.40(t, J=8Hz, 4H), 6.68(d, J=8.8Hz, 1H), 5.23(bs, 1H), 4.50(t, J=8.3Hz, 1H), 4.44(dd, J₁=6.9Hz, J₂=6.3Hz, 1H), 4.27-4.22(m, 1H), 4.01(d, J=8.8Hz, 2H), 3.74(d, J=9.7Hz, 1H), 2.44(s, 3H), 2.28-2.10(m, 2H), 2.00(s, 3H), 1.37(s, 9H), 0.94(s, 9H); LC-MS: m/z 573.1(M+1)⁺。

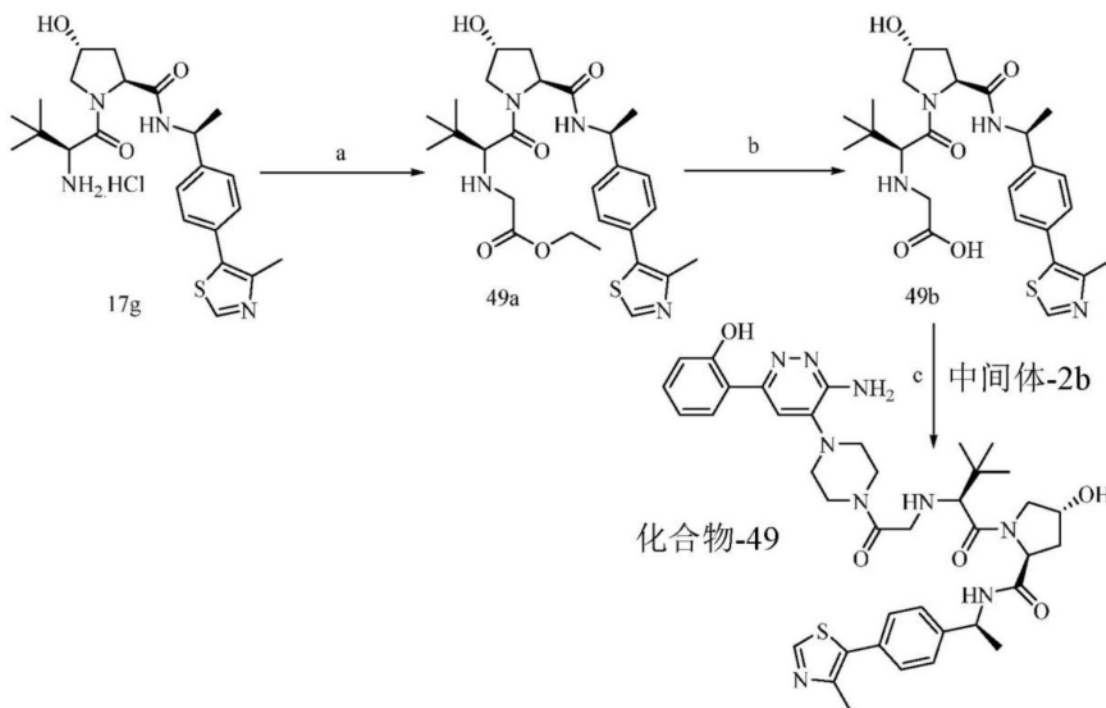
[0970] 步骤-b: 乙酸(3R,5S)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-5-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基酯盐酸盐(48b)的合成

[0971] 使用中间体-47b所遵循的相同程序,使用(3R,5S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-5-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基乙酸酯作为起始材料合成标题化合物(产率:84.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.01(s, 1H), 8.77(t, J=5.9Hz, 1H), 8.15(bs, 3H), 7.40(s, 4H), 5.3(bs, 1H), 4.53(t, J=7.8Hz, 1H), 4.46-4.41(m, 1H), 4.29-4.23(m, 1H), 4.00-3.95(m, 1H), 3.76-3.72(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.32-2.14(m, 1H), 2.15-2.08(m, 1H), 2.05(s, 4H), 1.02(s, 9H), LC-MS: m/z 473.1(M+1)⁺。

[0972] 步骤-c: (3R,5S)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-5-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基乙酸酯(化合物-48)的合成

[0973] 使用化合物-1所遵循的相同程序,使用乙酸(3R,5S)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-5-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基酯盐酸盐和2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸作为起始材料合成标题化合物(棕色固体,产率:32%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ14.22(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.93(d, J=7.8Hz, 1H), 7.99-7.73(m, 1H), 7.54(s, 1H), 7.39(s, 4H), 7.24(s, 1H), 6.88(d, J=8.4Hz, 2H), 6.25(bs, 2H), 5.27(bs, 1H), 4.48-4.39(m, 4H), 3.80-3.99(m, 2H), 3.16(bs, 4H), 3.10(s, 2H), 2.72(bs, 4H), 2.43(bs, 3H), 2.15-2.38(m, 2H), 1.97(s, 3H), 0.98(s, 9H); LC/MS: 784.1(M+1)⁺。

[0974] 实施例-IV: (2S,4R)-1-((S)-2-((2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-49)的合成



[0975]

[0976] 条件:a) 溴乙酸乙酯, K_2CO_3 , DMF, RT, 2h; b) $LiOH \cdot H_2O$, MeOH:THF: H_2O (1:1:1), 16h, RT; c) HATU, DIPEA, DMF, RT, 16h。

[0977] 步骤-a: ((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)甘氨酸乙酯(49a)的合成

[0978] 在双颈圆底烧瓶中向在DMF (100mL) 中的(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(11h, 0.30g, 0.62mmol)的搅拌溶液中添加2-溴乙酸叔丁酯(0.10mL, 0.93mmol)和 K_2CO_3 (0.25g, 1.86mmol)。将反应混合物在RT下搅拌2h。反应完成后(通过TLC监测),用水(10mL)将反应混合物淬灭并用EtOAc (2×10mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到残余物,将残余物通过combi flash柱色谱,使用在己烷中的60%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到呈棕色固体的标题化合物(0.15g, 45.45%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.97 (s, 1H), 8.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 5H), 5.00 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.11-4.05 (m, 4H), 3.55-3.48 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.42-1.36 (m, 3H), 1.32-1.17 (m, 3H), 0.92 (s, 9H); LC/MS: m/z 531.1 (M+1)⁺。

[0979] 步骤-b: ((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)甘氨酸(49b)的合成

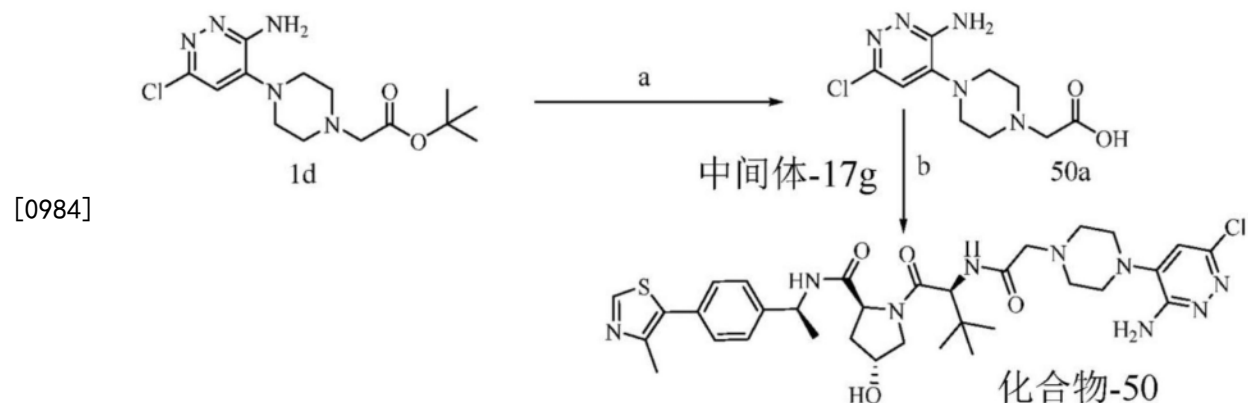
[0980] 在RT下向在MeOH:THF: H_2O (1:1:1)的溶剂混合物中的((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)甘氨酸乙酯(46a, 0.12g, 0.22mmol)的搅拌溶液中添加 $LiOH \cdot H_2O$ (0.020g, 0.44mmol)并且在相同温度下将反应混合物搅拌16h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物在减压下浓缩,得到粗制的化合物,将粗制的化合物溶解在甲醇中并用酸性树脂中和至pH 7,然后滤出。将滤液在减压下蒸发,得到标题化合物(0.10g, 90.9%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 4H), 4.90 (t, $J=$

7.2Hz, 1H), 4.52 (t, J=8.3Hz, 1H), 4.22 (bs, 1H), 3.50 (d, J=10.2Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 3H), 3.06 (s, 1H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.38 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.91 (s, 9H) LC-MS: m/z 503.1 (M+1)⁺。

[0981] 步骤-c: (2R,4S)-1-((R)-2-((2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-49)的合成

[0982] 使用化合物-1所遵循的相同程序,使用((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)甘氨酸和2-(6-氨基-5-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)苯酚盐酸盐合成标题化合物(产率:28%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 13.80 (bs, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.1Hz, 2H), 7.40 (d, J=6.8Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.22 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.07 (bs, 2H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.70 (bs, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 4H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.10-3.09 (m, 7H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.43 (d, J=7.3Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC/MS: 756.1 (M+1)⁺。

[0983] 实施例-V: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-50)的合成



[0985] 条件:a) HATU, DIPEA, DMF, 0°C-RT, 16h; b) 在二噁烷中的4M HCl, DCM, 0°C-RT, 16h。

[0986] 步骤-a: 2-(4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸(50a)的合成

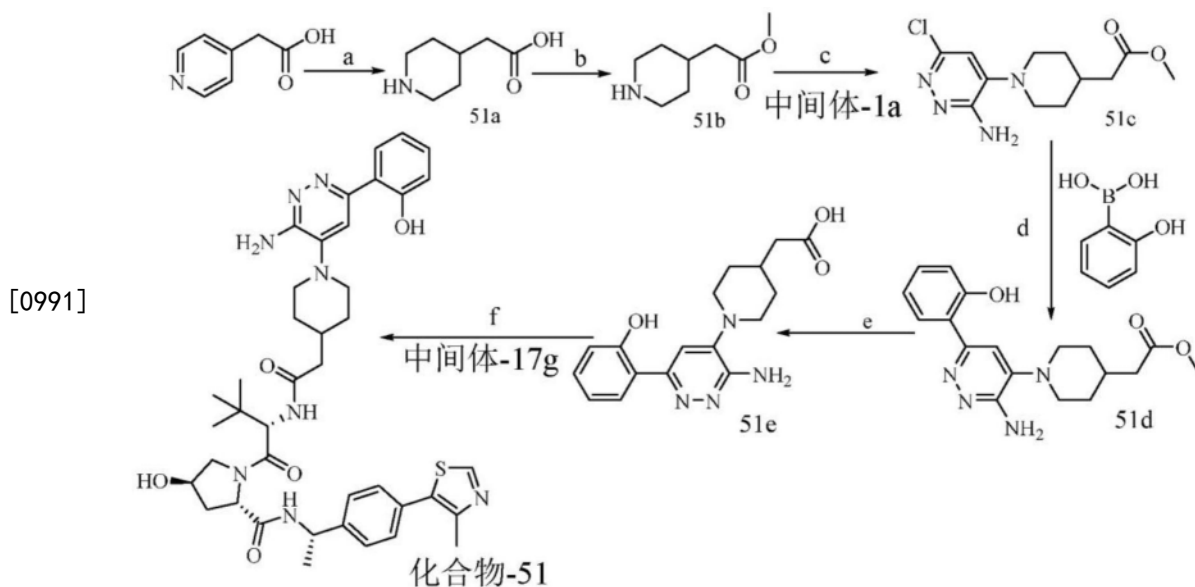
[0987] 使用中间体-1f₁所遵循的相同程序,使用2-(4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯合成标题化合物(产率:41.6%); LC-MS: m/z 272.1 (M+1)⁺。

[0988] 步骤-b: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(50b)的合成

[0989] 使用化合物-1所遵循的相同程序,使用2-(4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸和(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐作为起始材料合成标题化合物(产率:23%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.97 (s, 1H), 8.41 (d, J=8Hz, 1H), 7.74 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.10 (d, J=3.6Hz, 1H),

4.91-4.89 (m, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.14-2.99 (m, 6H), 2.67-2.66 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.37 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.95 (s, 9H); LC/MS: 698.30 (M+1)⁺。

[0990] 实施例-VI: (2S, 4R)-1-((S)-2-(2-(1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)吡嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-51)的合成



[0992] 条件:a) PtO₂, H₂ (60psi), 50% ACOH, RT, 5h; b) MeOH, SOCl₂, 0°C-80°C, 5h; c) DIPEA, ACN, 100°C, 16h; d) (2-羟基苯基)硼酸, K₂CO₃, Pd(dppf)Cl₂:DCM(1:1), 1,4-二噁烷:水(5:2), 120°C, 1h, MW; e) LiOH·H₂O, THF:MeOH:H₂O, RT, 16h; f) HATU, DIPEA, DMF, 0°C-RT, 18h。

[0993] 步骤-a: 2-(哌啶-4-基)乙酸(51a)的合成

[0994] 向在50%乙酸中的2-(吡啶-4-基)乙酸(2.20g, 12.67mmol)的溶液中添加PtO₂(0.17g, 0.76mmol)。在RT下使反应在帕尔振荡器(parr shaker)中在H₂气氛下进行5h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物通过硅藻土过滤并将滤液在真空下浓缩,得到白色固体,将白色固体进一步用丙酮洗涤,得到标题化合物(2.0g, 87.33%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ10.01-9.50(bs, 2H), 3.21-3.18(m, 2H), 2.86-2.79(m, 2H), 2.19-2.17(m, 2H), 1.93-1.90(m, 1H), 1.81-1.77(m, 2H), 1.43-1.37(m, 2H)。

[0995] 步骤-b: 2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯(51b)的合成

[0996] 在0°C下向在甲醇(20mL)中的2-(哌啶-4-基)乙酸(51a, 2.0g, 13.98mmol)的溶液中添加亚硫酸氯(20mL, 279.72mmol)保持15-20min并且将反应混合物回流5h。反应完成后(通过TLC监测),将过量溶剂在真空下蒸发并将残余物与甲苯共蒸馏,得到标题化合物(1.8g, 72.7%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.58-11.50(bs, 1H), 3.59(s, 3H), 3.21-3.18(m, 2H), 2.88-2.79(m, 2H), 2.30-2.28(m, 2H), 1.98-1.91(m, 1H), 1.79-1.76(m, 2H), 1.44-1.33(m, 2H); LC-MS: m/z 158.2 (M+1)⁺。

[0997] 步骤-c: 2-(1-(3-氨基-6-氯吡嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(51c)的合成

[0998] 在RT下向在ACN(30mL)中的4-溴-6-氯吡嗪-3-胺(1.2g, 5.76mmol)的搅拌溶液中添加2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯(1.8g, 11.52mmol)和DIPEA(3.18mL, 17.28mmol)。在密封管中

将反应混合物在100℃下搅拌16h。然后将反应混合物倾倒入冰冷的水中并用乙酸乙酯(2×200mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到残余物,将残余物通过combi flash柱色谱,使用在己烷中的85%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(0.75g,45.45%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ6.86(s,1H),6.03(s,2H),3.61(s,3H),3.38-3.34(m,2H),2.60-2.54(m,2H),2.31-2.29(m,2H),1.91-1.80(m,1H),1.74-1.71(m,2H),1.46-1.42(m,2H);LC-MS:m/z 285.1(M+1)⁺。

[0999] 步骤-d:2-(1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(51d)的合成

[1000] 使用中间体-1e₁-1e₁₂所遵循的相同程序,使用2-(1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酸甲酯和(2-羟基苯基)硼酸作为起始材料合成标题化合物(产率:25%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ14.20(brs,1H),7.89(d,J=6.9Hz,1H),7.49(s,1H),7.26-7.21(m,1H),6.90-6.87(m,2H),6.21(s,2H),3.62(s,3H),3.48-3.45(m,2H),2.73-2.67(m,2H),2.32(d,J=6.9Hz,2H),1.92-1.86(m,1H),1.78-1.76(m,2H),1.54-1.48(m,2H);LC-MS:m/z 343.2(M+1)⁺。

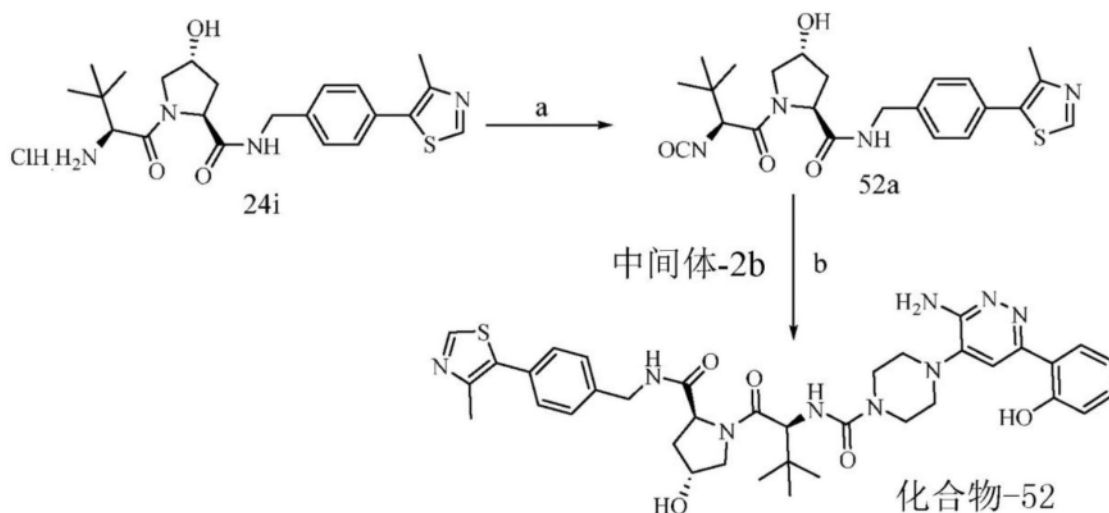
[1001] 步骤-e:2-(1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酸(51e)的合成

[1002] 使用中间体-3d所遵循的相同程序,使用2-(1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酸甲酯合成标题化合物(产率:69.9%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.91-7.89(m,2H),7.49(s,1H),7.25-7.23(m,1H),6.90-6.86(m,2H),6.18(s,2H),3.47-3.44(m,2H),2.72-2.66(m,2H),2.22(d,J=6.8Hz,2H),1.91-1.78(m,3H),1.54-1.48(m,2H);LC-MS:m/z 329.2(M+1)⁺。

[1003] 步骤-f:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-51)的合成

[1004] 使用化合物-1所遵循的相同程序,使用2-(1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酸和(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐作为起始材料合成标题化合物(棕色固体,产率:20%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ14.20(s,1H),8.98(s,1H),8.36(d,J=7.8Hz,1H),7.91-7.87(m,2H),7.49(s,1H),7.43(d,J=8.3Hz,2H),7.38(d,J=8.3Hz,2H),7.25-7.21(m,1H),6.90-6.86(m,2H),6.19(bs,2H),5.0(d,J=3.4Hz,1H),4.93(t,J=7.4Hz,1H),4.55(d,J=9.3Hz,1H),4.43(t,J=7.8Hz,1H),4.29(bs,1H),3.62(d,J=1.9Hz,2H),3.45-3.41(m,2H),2.67-2.33(m,2H),2.45(s,3H),2.32-2.62(m,1H),2.16-2.08(m,1H),2.00-1.98(m,1H),1.90-1.75(m,4H),1.50-1.45(m,2H),1.38(t,J=6.7Hz,3H),0.96(s,9H);LC/MS:755.4(M+1)⁺。

[1005] 实施例-VII:4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)-N-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物-52)的合成



[1006]

[1007] 条件:a)三光气,Et₃N,DCM,0°C-RT,5h;b)Et₃N,DCM,RT,16h。

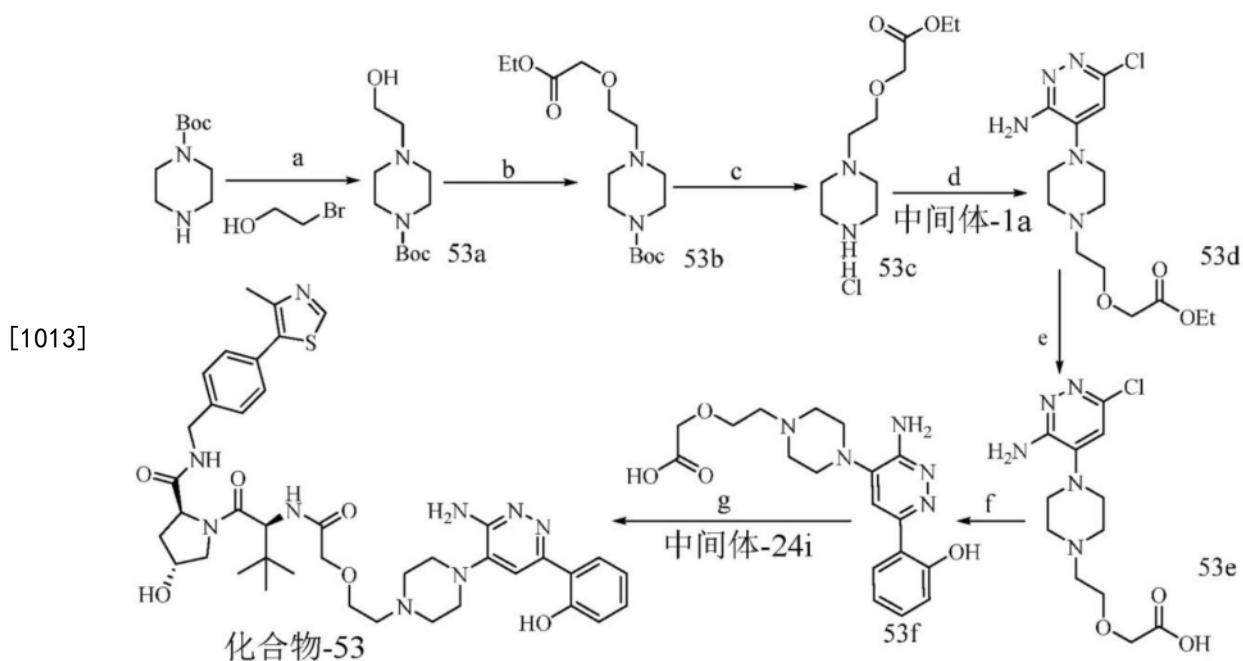
[1008] 步骤-a:(2S,4R)-4-羟基-1-((S)-2-异氰酸基-3,3-二甲基丁酰基)-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-羧酰胺(52a)的合成

[1009] 向在DCM(5mL)中的(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(24i)0.1g,0.21mmol)的溶液中添加三乙胺(0.1mL,0.63mmol),之后逐滴添加在DCM中的三光气(0.063g,0.21mmol)。在RT下持续搅拌5h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物直接用于下一步骤,而不进行任何后处理。

[1010] 步骤-b:4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)咪唑-4-基)-N-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)哌嗪-1-羧酰胺(化合物-52)的合成

[1011] 向在DCM中的2-(6-氨基-5-(1H-咪唑-1-基)咪唑-3-基)苯酚盐酸盐(2b,0.05g,0.16mmol)的溶液中添加三乙胺(0.13mL,0.96mmol),之后逐滴添加以上制备的(2S,4R)-4-羟基-1-((S)-2-异氰酸基-3,3-二甲基丁酰基)-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-羧酰胺(0.11g,0.24mmol)。在RT下持续搅拌16h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物倾倒入冰冷的水中并用DCM(2×100mL)萃取。将合并的有机层用水(25mL)、盐水(25mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到残余物,将残余物通过combi flash柱色谱,使用在DCM中的7%MeOH作为洗脱剂进行纯化,得到呈棕色固体的标题化合物(0.01g,8%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ14.18(s,1H),8.98(s,1H),8.54(s,1H),7.91(d,J=7.2Hz,1H),7.52(s,1H),7.40(s,4H),7.24-7.22(m,1H),6.90-6.86(m,2H),6.35(bs,2H),6.05(d,J=8.8Hz,1H),5.13(d,J=3.6Hz,1H),4.47-4.25(m,4H),4.26-4.25(m,1H),3.72-3.68(m,2H),3.58(bs,4H),3.06(bs,4H),2.45(s,3H),2.03(bs,1H),1.92(bs,1H),0.96(s,9H);LC/MS:728.4(M+1)⁺。

[1012] 实施例-VIII:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)咪唑-4-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-53)的合成



[1014] 条件:a)Et₃N,ACN,90°C,16h;b)乙酸溴乙酯,NaH,THF,0°C-RT,24h;c)在1,4-二噁烷中的4M HCl,DCM,0°C-RT;d)DIPEA,ACN,90°C,48h;e)LiOH·H₂O,THF:MeOH:H₂O,0°C-RT,16h;f)(2-羟基苯基)硼酸,Pd(dppf)Cl₂:DCM(1:1),K₂CO₃,1,4-二噁烷:水(5:2),M.W,120°C,1h;g)HATU,DIPEA,DMF,0°C-RT,18h。

[1015] 步骤-a:4-(2-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(53a)的合成

[1016] 在RT下向哌嗪-1-基乙酸叔丁酯(10.0g,55.55mmol)和2-溴乙-1-醇(10.0g,83.33mmol)(在ACN(100mL)中)的搅拌溶液中添加三乙胺(23.0mL,166.65mmol)。在氮气氛下将反应混合物在90°C下搅拌16h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用乙酸乙酯(2×500mL)萃取。将合并的有机层用水(500mL)、盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物(6.00g,48%),¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ4.38(t,J=5.2Hz,1H),3.48(q,J=5.6Hz,2H),3.28(t,J=4.8Hz,4H),2.37-2.32(m,6H),1.38(s,9H);LC-MS:m/z 231.1(M+1)⁺。

[1017] 步骤-b:4-(2-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)乙基)哌嗪-1-基乙酸叔丁酯(53b)的合成

[1018] 在RT下向在THF中的4-(2-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(4.50g,19.56mmol)的搅拌溶液中添加NaH(55-60%,2.51g,58.68mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min,然后向其中逐滴添加乙酸溴乙酯(6.53mL,58.68mmol)。在RT下持续搅拌48h。将反应混合物倾倒入碎冰中并用乙酸乙酯(5×300mL)萃取。将合并的有机层用水(500mL)、盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到残余物,将残余物通过Combi flash柱色谱,使用在正己烷中的50%EtOAc作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(1.5g,29%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ4.09-4.16(m,4H),3.59-3.55(m,2H),3.32(s,1H),3.31-3.24(m,5H),2.40-2.32(m,4H),1.38(s,9H),1.25-1.18(m,3H),LC-MS:m/z 317.1(M+1)⁺。

[1019] 步骤-c:2-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)乙酸乙酯盐酸盐(53c)的合成

[1020] 使用中间体-1f₁-1f₁₂所遵循的相同程序,使用4-(2-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)乙基)哌嗪-1-基乙酸叔丁酯作为起始材料合成标题化合物(产率:90%)。LC-MS:m/z 217.0(M+1)⁺。

[1021] 步骤-d:2-(2-(4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙酸乙酯(53d)的合成

[1022] 使用51c所遵循的相同程序,使用2-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)乙酸乙酯盐酸盐和4-溴-6-氯哒嗪-3-胺作为起始材料合成标题化合物(产率:18%)。LC-MS:m/z 344.8(M+1)⁺。

[1023] 步骤-e:2-(2-(4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙酸(53e)的合成

[1024] 使用51e所遵循的相同程序,使用2-(2-(4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙酸乙酯作为起始材料合成标题化合物(产率:73%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 6.92(s,1H),6.14(s,2H),3.99(s,3H),3.67(t,J=5.2Hz,3H),3.07(bs,3H),2.83(bs,4H),2.74(bs,2H);LC-MS:m/z 316.0(M+1)⁺。

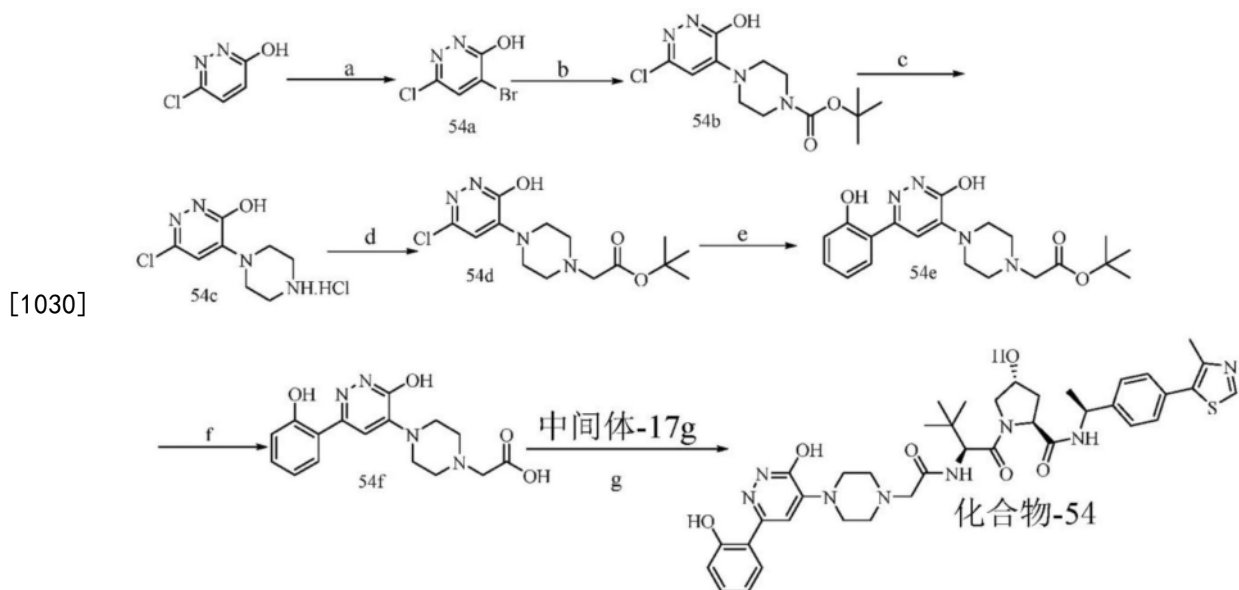
[1025] 步骤-f:2-(2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙酸(53f)的合成

[1026] 使用51d所遵循的相同程序,使用2-(2-(4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙酸作为起始材料合成标题化合物(产率:34%)。LC-MS:m/z 373.1(M+1)⁺。

[1027] 步骤-g:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-53)

[1028] 使用化合物-1所遵循的相同程序,使用2-(2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙酸和(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐作为起始材料合成标题化合物(产率:53%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 14.21(s,1H),8.94(s,1H),8.55(dd,J=6.0Hz,5.6Hz,1H),7.89(d,J=6.8Hz,1H),7.49-7.41(m,6H),7.23(dd,J=7.2Hz,6.8Hz,1H),6.89-6.85(m,2H),6.19(s,2H),5.15(d,J=3.6Hz,1H),4.58-4.56(m,1H),4.46-4.42(m,1H),4.38-4.34(m,2H),4.27-4.22(m,1H),4.03-3.91(m,3H),3.66-3.60(m,5H),3.17-3.10(m,5H),2.67-2.63(m,3H),2.43(s,3H),2.09-2.03(m,1H),1.93-1.88(m,1H),0.93(s,9H);LC/MS:786.4(M+1)⁺。

[1029] 实施例-IX:(2S,4R)-4-羟基-1-((S)-2-(2-(4-(3-羟基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-54)的合成



[1031] 条件:a) KBr, KOAc, Br₂, H₂O, 100°C, 2h; b) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯, K₂CO₃, DMF, 90°C, 16h; c) 在1,4-二噁烷中的4M HCl, DCM, 0°C-RT, 16h; d) 2-溴乙酸叔丁酯, DIPEA, DMF, 60°C, 16h; e) (2-羟基苯基)硼酸, Pd(dppf)Cl₂.DCM, K₂CO₃, 二噁烷:水(5:2), 密封管, 120°C, 1h; f) 在二噁烷中的4M HCl, DCM, 0°C-RT, 16h; g) HATU, DIPEA, DMF, 0°C-RT, 16h。

[1032] 步骤-a: 4-溴-6-氯咪唑啉-3-醇(54a)的合成

[1033] 向在H₂O(10mL)中的6-氯咪唑啉-3-醇(4.00g, 31.00mmol)的搅拌溶液中添加在H₂O(40mL)中的KBr(11.06g, 93.02mmol)、KOAc(4.50g, 46.5mmol), 之后逐滴添加溴(4.74mL, 93.02mmol)。在100°C下持续搅拌2h。通过TLC监测反应进展。将反应混合物冷却至RT, 将所获得的固体过滤并用水(50mL)洗涤并且在真空下干燥, 得到标题化合物(4.0g, 62.2%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ13.52(s, 1H), 8.19(s, 1H); LC-MS:m/z 210.9(M+1)⁺。

[1034] 步骤-b: 4-(6-氯-3-羟基咪唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(54b)的合成

[1035] 使用中间体-1b所遵循的相同程序, 使用4-溴-6-氯咪唑啉-3-醇作为起始材料合成标题化合物(产率:66%)。LC-MS:m/z 315.1(M+1)⁺。

[1036] 步骤-c: 6-氯-4-(哌嗪-1-基)咪唑啉-3-醇盐酸盐(54c)的合成

[1037] 使用中间体-1c所遵循的相同程序, 使用4-(6-氯-3-羟基咪唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯作为起始材料合成标题化合物(产率:94%)LC-MS:m/z 215.1(M+1)⁺。

[1038] 步骤-d: 2-(4-(6-氯-3-羟基咪唑啉-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(54d)的合成

[1039] 使用中间体-1d所遵循的相同程序, 使用6-氯-4-(哌嗪-1-基)咪唑啉-3-醇盐酸盐作为起始材料合成标题化合物(产率:74%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ12.68(s, 1H), 6.47(s, 1H), 3.53(s, 4H), 3.06(s, 2H), 2.60-2.58(m, 4H), 1.41(s, 9H); LC-MS:m/z 329.1(M+1)⁺。

[1040] 步骤-e: 2-(4-(3-羟基-6-(2-羟基苯基)咪唑啉-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(54e)的合成

[1041] 使用中间体-1e所遵循的相同程序, 使用2-(4-(6-氯-3-羟基咪唑啉-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯作为起始材料合成标题化合物(产率:83%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ12.78(s, 1H), 10.81(s, 1H), 7.66(dd, J₁=1.5Hz, J₂=1.5Hz, 1H), 7.25-7.23(m, 1H), 6.97(s, 1H), 6.90-6.87(m, 2H), 3.60-3.50(m, 4H), 3.17(s, 2H), 2.70-2.60(m, 4H), 1.47(s, 9H);

LC-MS:m/z 387.2(M+1)⁺。

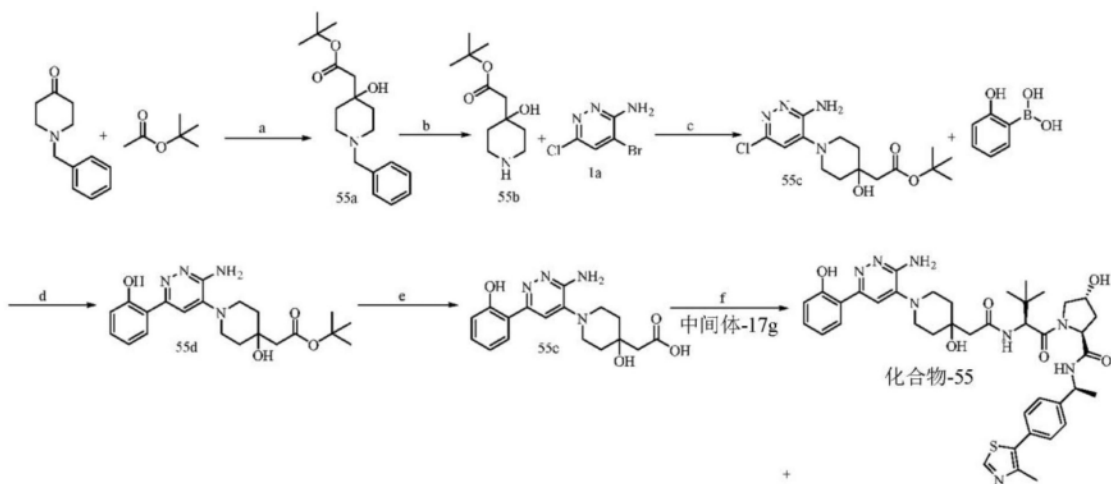
[1042] 步骤-f:2-(4-(3-羟基-6-(2-羟基苯基)吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸(54f)的合成

[1043] 使用中间体-1f₁-1f₁₂所遵循的相同程序,使用2-(4-(3-羟基-6-(2-羟基苯基)吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯作为起始材料合成标题化合物(产率:95%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ12.96(bs,1H),10.81(s,1H),7.67(d,J=7.8Hz,1H),7.28-7.24(m,1H),7.11(s,1H),6.97-68(m,2H),5.26-5.18(m,2H),4.54-4.38(m,2H),4.20(s,2H),3.49-3.42(m,4H);LC-MS:m/z 331.1(M+1)⁺。

[1044] 步骤-g:(2S,4R)-4-羟基-1-((S)-2-(2-(4-(3-羟基-6-(2-羟基苯基)吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-54)的合成

[1045] 使用化合物-1所遵循的相同程序,使用2-(4-(3-羟基-6-(2-羟基苯基)吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸和(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐作为起始材料合成标题化合物(产率:17%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ12.81(s,1H),10.81(s,1H),8.97(s,1H),8.41(d,J=7.2Hz,1H),7.77-7.60(m,2H),7.43(d,J=8.4Hz,2H),7.36(d,J=7.6Hz,2H),7.27-7.24(m,1H),7.01(s,1H),6.92-6.89(m,2H),5.11(d,J=3.2Hz,1H),4.93-4.86(m,1H),4.52-4.50(m,1H),4.47-4.42(m,1H),4.28(s,1H),3.63-3.51(m,6H),3.15-2.98(m,2H),2.70-2.60(m,4H),2.45(s,3H),2.09-2.01(m,1H),1.82-1.72(m,1H),1.37(d,J=6.8Hz,3H),0.95(s,9H);LC/MS:757.1(M+1)⁺。

[1046] 实施例-X:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)吡嗪-4-基)-4-羟基哌啶-4-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-55)的合成



[1047]

[1048] 条件:a)2M LDA,THF,0°C-RT,16h;b)10%Pd/C,甲醇,H₂气体,RT-16h;c)DIPEA,ACN,90°C-16h;d)Pd(dppf)Cl₂:DCM(1:1),K₂CO₃,二噁烷:水(5:2),MW,1h;f)在二噁烷中的4M HCl,DCM,0°C-RT,16h。

[1049] 步骤-a:2-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)乙酸叔丁酯(55a)的合成

[1050] 在-78°C下,在双颈RB中向在THF(100mL)中的乙酸叔丁酯(10.0g,52.84mmol)的搅拌溶液中逐滴添加在THF(63.40mmol,31.70mL)中的2M LDA并且在0°C下搅拌30min,然后

经20min的时间段在-78℃下段逐滴添加在THF中的1-苄基哌啶-4-酮(6.40mmol, 8.60mL), 在相同温度下搅拌1h, 然后使之达到RT并且在RT下搅拌16h。用饱和NH₄Cl溶液将反应混合物淬灭并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩, 得到残余物, 将残余物通过combi flash柱色谱, 使用在己烷中的80%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化, 得到标题化合物(4.0g, 25%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.35-7.23 (m, 5H), 3.61 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.75 (t, J=6.0Hz, 1H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.45 (s, 9H); LC-MS: m/z 306.1 (M+1)⁺。

[1051] 步骤-b: 2-(4-羟基哌啶-4-基)乙酸叔丁酯(55b)的合成

[1052] 向在甲醇(40mL)中的10%Pd/C(1.25g)的搅拌溶液中添加2-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)乙酸叔丁酯(4.0g, 13.11mmol)并在真空下脱气并且用N₂气体吹洗并且使反应在氢气氛(60psi)下在RT下进行16h。反应完成后(通过TLC监测), 将反应混合物通过硅藻土过滤。将滤液浓缩, 得到标题化合物(2.70g, 95%), 其不进一步纯化即用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ4.49-4.23 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.26 (s, 2H), 1.64-1.52 (m, 4H), 1.47 (s, 9H); LC-MS: m/z 216.1 (M+1)⁺。

[1053] 步骤-c: 2-(1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)-4-羟基哌啶-4-基)乙酸叔丁酯(55c)的合成

[1054] 在RT下向在ACN(20mL)中的4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(1.0g, 4.80mmol)的搅拌溶液中添加2-(4-羟基哌啶-4-基)乙酸叔丁酯(1.55g, 7.21mmol)和DIPEA(0.88mL, 4.80mmol)。在密封管中将反应混合物在90℃下搅拌16h。然后将反应混合物倾倒入冰冷的水中并用乙酸乙酯(2×200mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩, 得到残余物, 将残余物通过combi flash柱色谱, 使用在己烷中的85%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化, 得到标题化合物(0.60g, 36%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ6.86 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.13 (d, J=12.4Hz, 2H), 2.92 (t, J=11.6Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.67 (d, J=12.5Hz, 2H), 1.41 (s, 9H); LC-MS: m/z 343.0 (M+1)⁺。

[1055] 步骤-d: 2-(1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)-4-羟基哌啶-4-基)乙酸叔丁酯(55d)的合成

[1056] 通过使用中间体-1e₁-1e₁₂所遵循的Suzuki偶合的一般程序, 使用2-(1-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)-4-羟基哌啶-4-基)乙酸叔丁酯合成标题化合物(产率: 43%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ14.29 (s, 1H), 7.93 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 3.22 (d, J=12.0Hz, 2H), 3.04 (t, J=10.4Hz, 2H), 2.37 (s, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.72 (d, J=13.2Hz, 2H), 1.42 (s, 9H); LC-MS: m/z 401.45 (M+1)⁺。

[1057] 步骤-e: 2-(1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)-4-羟基哌啶-4-基)乙酸(55e)的合成

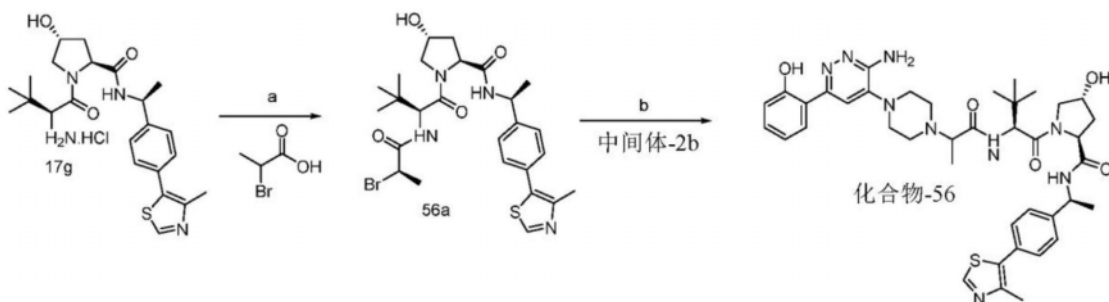
[1058] 通过使用中间体-1f₁-1f₁₂所遵循的相同程序, 使用2-(1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)-4-羟基哌啶-4-基)乙酸叔丁酯合成标题化合物(产率: 90%), ¹H NMR

(400MHz, CD₃OD) : δ 7.47 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H); LC-MS: m/z 345.0(M+1)⁺。

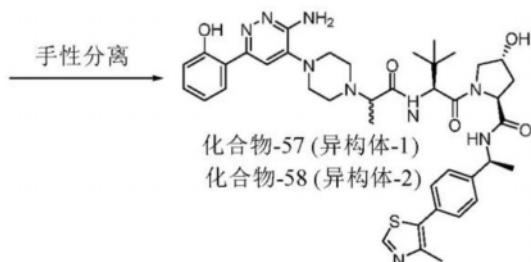
[1059] 步骤-e: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)-4-羟基哌啶-4-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-55)的合成

[1060] 通过使用化合物-1)所遵循的相同程序,使用(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐合成标题化合物(产率:21%); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 14.20 (s, 1H), 8.96 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.38 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 5.10 (d, J=2.8Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.56 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.37 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.01-4.00 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.08-3.07 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.85-1.66 (m, 6H), 1.46 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.95 (s, 9H); LC-MS: m/z 771.40(M+1)⁺。

[1061] 实施例-XI: (2S,4R)-1-((S)-2-((R)-2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物56、57和58)的合成



[1062]



[1063] 条件:a)HATU,DIPEA,DMF,0^oC-RT,16h;b)DIPEA,DMF,RT-50^oC-8h。

[1064] 步骤-a: (2S,4R)-1-((S)-2-((R)-2-溴丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(56a)的合成

[1065] 在0^oC下向(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(17g)0.7g 1.45mmol)和2-溴丙酸(0.15mL,1.74mmol)(在DMF中)的搅拌溶液中添加DIPEA(1.06mL,5.80mmol)和HATU(0.82g,2.17mmol)。将反应混合物在RT下搅拌16h。反应完成后(通过TLC监测),用冷水(20mL)将反应混合物淬灭。将所沉淀的固体过滤并在真空下干燥,得到粗制的化合物并将粗制的化合物通过combi flash,使用在DCM中的5%甲醇作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物

(0.30g, 35.62%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ8.98 (s, 1H) , 8.88-8.85 (m, 1H) , 8.64-8.62 (m, 1H) , 7.44-7.35 (m, 2H) , 5.49-5.40 (m, 1H) , 5.12-5.11 (m, 1H) , 370-3.55 (m, 2H) , 2.50-2.41 (m, 6H) , 2.10-2.0 (m, 1H) , 1.64-1.62 (m, 1H) , 1.54-1.52 (m, 4H) , 1.38- (m, 2H) , 1.06 (s, 9H) , 0.85 (s, 3H) , LC-MS: m/z 579.0 (M+1)⁺。

[1066] 步骤-b: (2S, 4R) -1- ((2S) -2- (2- (4- (3-氨基-6- (2-羟基苯基) 哒嗪-4-基) 哌嗪-1-基) 丙酰氨基) -3, 3-二甲基丁酰基) -4-羟基-N- ((S) -1- (4- (4-甲基噻唑-5-基) 苯基) 乙基) 吡咯烷-2-羧酰胺 (化合物-56) 的合成

[1067] 在0℃下, 在双颈圆底烧瓶中向在DMF (100mL) 中的2- (6-氨基-5- (哌嗪-1-基) 哒嗪-3-基) 苯酚盐酸盐 (2b, 0.20g, 0.65mmol) 的搅拌溶液中添加DIPEA (0.35g, 1.95mmol) 和 (2S, 4R) -1- ((S) -2- ((R) -2-溴丙酰氨基) -3, 3-二甲基丁酰基) -4-羟基-N- ((S) -1- (4- (4-甲基噻唑-5-基) 苯基) 乙基) 吡咯烷-2-羧酰胺 (56a, 0.35g, 0.56mmol) 。将反应混合物在RT下搅拌24h, 然后在50℃下再搅拌8h。反应完成后 (通过TLC监测) , 用水 (10mL) 将反应混合物淬灭并用EtOAc (2×15mL) 萃取。将合并的有机层用水 (20mL) 、盐水 (20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩, 得到残余物, 将残余物通过combi flash柱色谱, 使用在DCM中的5%甲醇作为洗脱剂进行纯化, 得到呈固体的标题化合物 (50mg, 10%) 。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ14.22 (s, 1H) , 8.97 (s, 1H) , 8.38 (d, J=7.9Hz, 1H) , 7.93 (d, J=6.9Hz, 1H) , 7.85 (d, J=9.2Hz, 1H) , 7.53 (d, J=6.0Hz, 1H) , 7.43-7.34 (m, 4H) , 7.25 (t, J=7.3Hz, 1H) , 6.89 (d, J=7.8Hz, 2H) , 6.23 (bs, 2H) , 5.10 (d, J=3.4Hz, 1H) , 4.90 (d, J=7.3Hz, 1H) , 4.49-4.44 (m, 2H) , 4.29 (bs, 1H) , 3.60 (bs, 2H) , 3.20-3.13 (m, 5H) , 2.71-2.66 (m, 4H) , 2.44 (s, 3H) , 2.08-2.03 (m, 1H) , 1.76 (s, 2H) , 1.35 (d, J=6.9Hz, 2H) , 1.15 (t, J=5.9Hz, 3H) , 0.96 (s, 9H) ; LC/MS: 770.4 (M+1)⁺。

[1068] 通过手性HPLC方法分离化合物56的异构体, 得到化合物-57 (异构体-1) 和化合物-58 (异构体-2)

[1069] 异构体-1: (化合物-57):

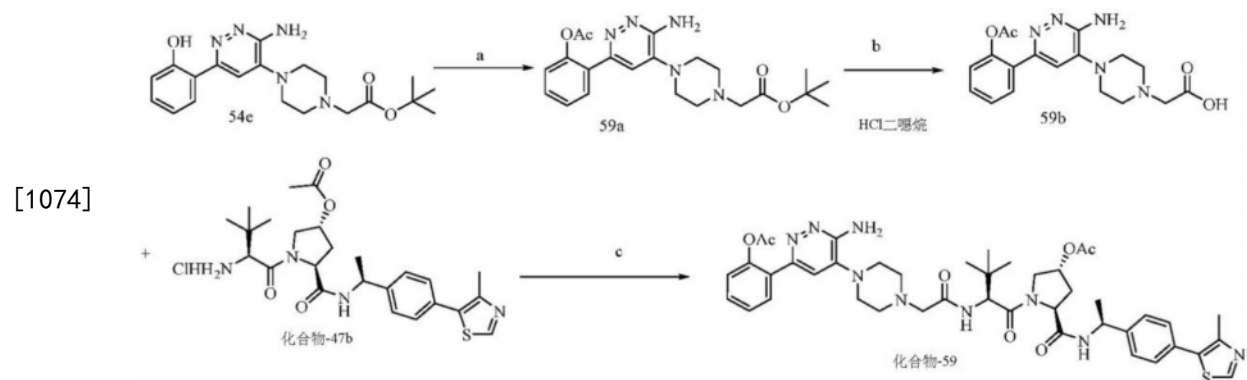
[1070] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ14.21 (s, 1H) , 8.97 (s, 1H) , 8.38 (d, J=7.2Hz, 1H) , 7.93 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.85 (d, J=9.2Hz, 1H) , 7.52 (s, 1H) , 7.42 (d, J=8.4Hz, 2H) , 7.35 (d, J=8.4Hz, 2H) , 7.25-7.22 (m, 1H) , 6.90-6.86 (m, 2H) , 6.23 (s, 2H) , 5.10 (d, J=3.6Hz, 1H) , 4.91-4.85 (m, 1H) , 4.49-4.42 (m, 2H) , 4.29 (s, 1H) , 3.67-3.53 (m, 2H) , 3.26-3.09 (m, 4H) , 2.71-2.66 (m, 4H) , 2.45 (s, 3H) , 2.08-2.01 (m, 1H) , 1.81-1.72 (m, 1H) , 1.36-1.34 (m, 3H) , 1.14-1.13 (m, 4H) , 0.96 (s, 9H) ; LC/MS: 770.4 (M+1)⁺ ; (产率: 1%) 。

[1071] 异构体-2: (化合物-58):

[1072] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ14.22 (s, 1H) , 8.98 (s, 1H) , 8.39 (d, J=8.0Hz, 1H) , 7.94 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.86 (d, J=9.2Hz, 1H) , 7.53 (s, 1H) , 7.43-7.34 (m, 4H) , 7.26-7.22 (m, 1H) , 6.90-6.87 (m, 2H) , 6.25 (s, 2H) , 5.10 (d, J=3.6Hz, 1H) , 4.88 (t, J=6.8Hz, 1H) , 4.50-4.42 (m, 2H) , 4.29 (s, 1H) , 3.63-3.56 (m, 2H) , 3.30-2.77 (m, 4H) , 2.72-2.55 (m, 4H) , 2.49 (s, 3H) , 2.07-2.02 (m, 1H) , 1.79-1.76 (m, 1H) , 1.49-1.47 (m, 1H) , 1.39 (d, J=6.8Hz, 3H) , 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H) , 0.96 (s, 9H) ; LC-MS: m/z 770.1 (M+1)⁺ ; (产率: 16%) 。

[1073] 实施例-XII: 乙酸2- (5- (4- (2- (((S) -1- ((2S, 4R) -4-乙酰氧基-2- (((S) -1- (4- (4-甲基噻唑-5-基) 苯基) 乙基) 氨基甲酰基) 吡咯烷-1-基) -3, 3-二甲基-1-氧代丁-2-基)

氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-6-氨基哒嗪-3-基)苯酯(化合物-59)的合成



[1074]

[1075] 条件:a) 乙酸酐, DMAP, DMF, RT-16h; b) 在1,4-二噁烷中的4M HCl, DCM, RT-16h; c) HATU, DIPEA, DMF, 0°C-RT, 16h。

[1076] 步骤-a: 2-(4-(6-(2-乙酰氧基苯基)-3-氨基哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯-化合物-59a的合成

[1077] 在RT下向在DMF (5mL) 中的2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯 (0.5g, 1.29mmol) 的搅拌溶液中添加DMAP (0.16g, 1.29mmol), 之后添加Ac₂O (0.2mL, 1.94mmol), 在RT下继续16h, 用水 (10mL) 将反应混合物淬灭并用EtOAc (2×50mL) 萃取。将合并的有机层用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩, 得到残余物, 将残余物通过combi flash柱色谱, 使用在DCM中的5%MeOH作为洗脱剂进行纯化, 得到呈棕色固体的标题化合物 (0.065g, 11%) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.70 (dd, J=1.6Hz, J=7.6Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.21 (dd, J=1.2Hz, J=8.0Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.98 (s, 4H), 2.72-2.71 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); LC-MS: m/z 428.6 (M+1)⁺。

[1078] 步骤-b: 2-(4-(6-(2-乙酰氧基苯基)-3-氨基哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸-59b的合成

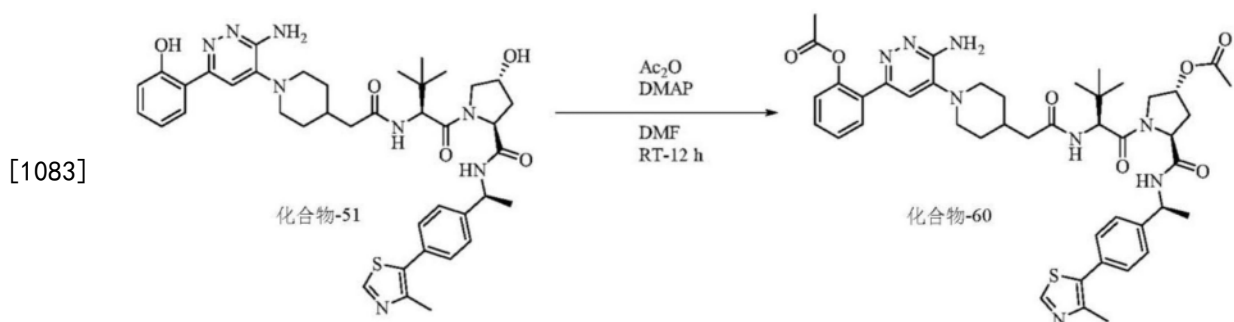
[1079] 使用1c所遵循的相同程序, 使用2-(4-(6-(2-乙酰氧基苯基)-3-氨基哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯作为起始材料合成标题化合物。(产率: 90%); LC-MS: m/z 372.0 (M+1)⁺。

[1080] 步骤-c: 2-(5-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-乙酰氧基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基咪唑啉-5-基)苯基)乙基)氨基)甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-6-氨基哒嗪-3-基)苯基乙酸酯. 化合物-59的合成

[1081] 使用化合物-1所遵循的相同程序, 使用乙酸 (3R,5R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-5-(((S)-1-(4-(4-甲基咪唑啉-5-基)苯基)乙基)氨基)甲酰基)吡咯烷-3-基酯盐酸盐作为起始材料合成标题化合物。产率: 10% ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.91 (s, 1H), 8.69 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 6H), 7.15 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.84-4.82 (m, 1H), 4.41-4.30 (m, 2H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.06-2.96 (m, 5H), 2.69 (s, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.94-1.90 (m, 4H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.32-1.29 (m, 3H), 0.89 (s, 9H); LC-MS: m/z 840.4 (M+1)⁺; (产率: 10%)。

[1082] 实施例-XIII: 乙酸2-(5-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-乙酰氧基-2-((4-(4-甲基

噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-1-基)-6-氨基哒嗪-3-基)苯酯(化合物-60)的合成

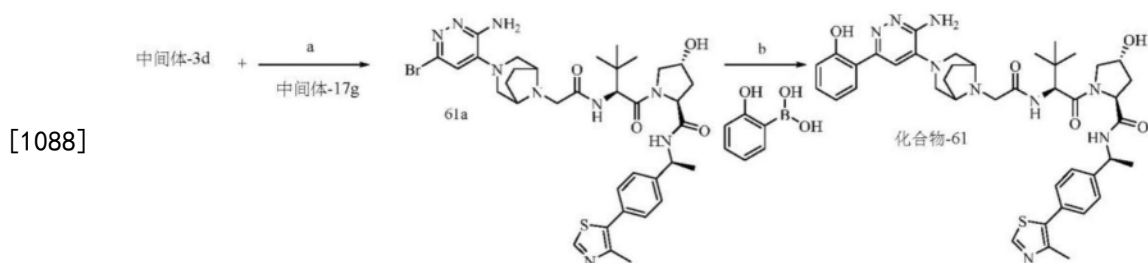


[1084] 条件:a) 乙酸酐,DIPEA,DMAP,DMF,RT-12h。

[1085] 步骤-a:乙酸2-(5-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-乙酰氧基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙基)哌啶-1-基)-6-氨基哒嗪-3-基)苯酯(化合物-60)的合成

[1086] 在RT下向在DMF(5mL)中的(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-羧酰胺(0.22g,0.29mmol)的搅拌溶液中添加DMAP(8mg,0.058mmol)和DIPEA(0.16mL,0.87mmol),之后添加Ac₂O(0.29mL,0.87mmol),继续12h,用水(10mL)将反应混合物淬灭并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到残余物,将残余物通过combi flash柱色谱,使用在DCM中的5%MeOH作为洗脱剂进行纯化,得到呈棕色固体的标题化合物(20mg,9%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.98(s,1H),8.39(d,J=7.6Hz,1H),7.89(d,J=8.8Hz,1H),7.70(dd,J=1.6Hz,J=8.0Hz,1H),7.46-7.44(m,3H),7.40-7.34(m,3H),7.21(d,J=8.0Hz,1H),6.96(s,1H),5.96(s,2H),5.19(s,1H),4.91(t,J=7.6Hz,1H),4.46(t,J=8.8Hz,1H),4.38(d,J=8.8Hz,1H),3.98(d,J=10.8Hz,1H),3.75-3.71(m,1H),2.42(s,3H),2.25-2.24(m,4H),2.16(s,3H),1.99(s,3H),1.98-1.97(m,2H),1.71-1.68(m,4H),1.68-1.48(m,3H),1.37(d,J=7.6Hz,3H),0.96(s,9H);LC-MS:m/z 839.4(M+1)⁺。

[1087] 实施例-XIV:(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(3-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-61)的合成



[1089] 条件:a)HATU,DIPEA,DMF,0°C-RT,18h;b)Pd(dppf)Cl₂:DCM(1:1),2M K₂CO₃溶液,1,4-二噁烷,MW,120°C,1h。

[1090] 步骤-a:(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(3-(3-氨基-6-溴哒嗪-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-

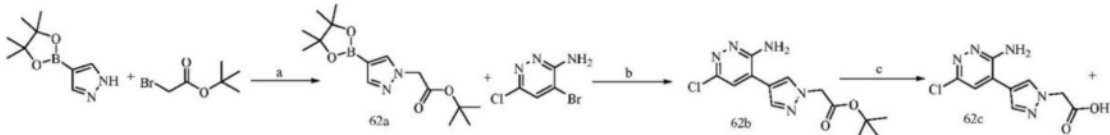
基) 苯基) 乙基) 吡咯烷-2-羧酰胺 (61a) 的合成

[1091] 通过使用化合物-1所遵循的相同程序,使用2-(3-(3-氨基-6-溴哒嗪-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)乙酸合成标题化合物(产率:32%)LC-MS:m/z 770.2(M+2)⁺。

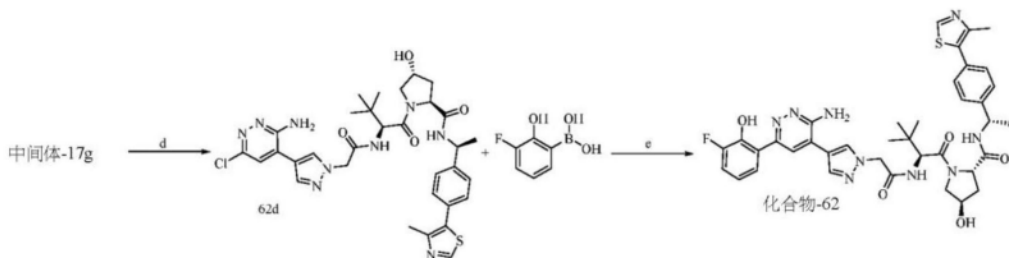
[1092] 步骤-b: (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(3-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-61)的合成

[1093] 通过使用中间体1e₁-1e₁₂所遵循的Suzuki偶合的一般程序,使用(2-羟基苯基)硼酸合成标题化合物(产率:5%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ14.19(s,1H),8.97(s,1H),8.43(d,J=7.6Hz,1H),8.01(d,J=9.2Hz,1H),7.94(dd,J=1.6Hz,J=8.4Hz,1H),7.51(s,1H),7.43-7.33(m,4H),7.24-7.22(m,1H),6.90-6.88(m,2H),5.93(s,2H),5.14(d,J=3.6Hz,1H),4.90-4.82(m,1H),4.53(d,J=10.0Hz,1H),4.50-4.40(m,1H),4.30(s,1H),3.60(s,2H),3.07-3.01(m,6H),2.54(s,2H),2.44(s,3H,合并DMSO中),2.10-1.80(m,6H),1.33(d,J=7.2Hz,3H),0.95(s,9H);LC-MS:m/z 782.4(M+1)⁺。

[1094] 实施例-XV: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基-6-(3-氟-2-羟基苯基)哒嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-62)的合成



[1095]



[1096] 条件:a)溴乙酸乙酯,K₂CO₃,丙酮,65°C,16h;b)Pd(dppf)Cl₂:DCM(1:1),2M K₂CO₃溶液,1,4-二噁烷,MW,120°C-1h;c)在1,4-二噁烷中的4M HCl,DCM,0°C-RT,16h;d)HATU,DIPEA,DMF,0°C-RT,18h;e)(2-羟基苯基)硼酸,Pd(dppf)Cl₂:DCM(1:1),2M K₂CO₃溶液,1,4-二噁烷,MW,120°C-1h。

[1097] 步骤-a:2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸叔丁酯(62a)的合成

[1098] 在RT下,在双颈RB中向在丙酮(10mL)中的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(1.0g,5.15mmol)的搅拌溶液中添加K₂CO₃(0.85g,6.18mmol),并且之后添加溴乙酸叔丁酯(1.20gm,6.18mmol)并且在65°C下搅拌16h。将反应混合物通过真空蒸发,得到残余物,用水(30mL)将残余物淬灭并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到粗制的产物,将粗制的产物通过combi flash,使用在己烷中的50%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(0.27g,18%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.91(s,1H),7.58(s,1H),4.95(s,2H),1.42(s,9H),1.25(s,12H)。

[1099] 步骤-b: 2-(4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸叔丁酯(62b)的合成

[1100] 通过使用中间体-1e₁-1e₁₂所遵循的Suzuki偶合的一般程序,使用62a合成标题化合物,得到化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.39(s,1H),8.09(s,1H),7.62(s,1H),6.35(s,2H),5.00(s,2H),1.44(s,9H);LC-MS:m/z 310.1(M+1)⁺。

[1101] 步骤-c: 2-(4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(62c)的合成

[1102] 通过使用中间体1f₁-1f₁₂所述遵循的相同程序,使用62b合成标题化合物(产率:90%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.43(s,1H),8.08(s,1H),7.88(s,1H),5.04(s,2H);LC-MS:m/z254.1(M+1)⁺。

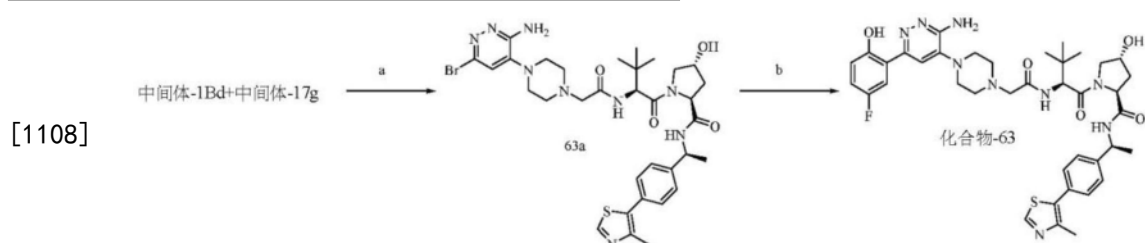
[1103] 步骤-d: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-62d)的合成

[1104] 通过使用化合物-1所遵循的相同程序,使用2-(4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸合成标题化合物(产率:68%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ(s,1H),8.41-8.38(m,2H),8.26(d,J=9.6Hz,1H),7.60(s,1H),7.44-7.37(m,4H),6.32(s,2H),5.10(d,J=3.2Hz,1H),5.10(d,J=3.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.96-4.90(m,1H),4.52(d,J=9.2Hz,1H),4.43(t,J=8.0Hz,1H),4.27(s,1H),3.62-3.53(m,2H),2.44(s,3H),2.08-1.99(m,1H),1.80-1.78(m,1H),1.38(d,J=6.8Hz,3H),0.96(s,9H);LC-MS:m/z 680.3(M+1)⁺。

[1105] 步骤-e: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基-6-(3-氟-2-羟基苯基)哒嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺化合物-62的合成

[1106] 通过使用(1e₁-1e₁₂)所遵循的Suzuki偶合的一般程序,使用(3-氟-2-羟基苯基)硼酸合成标题化合物,得到化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ14.40(s,1H),8.98(s,1H),8.47(s,1H),8.40(d,J=7.6Hz,1H),8.29-8.22(m,2H),8.18(s,1H),7.85(d,J=7.6Hz,1H),7.43(d,J=8.0Hz,2H),7.38(d,J=8.4Hz,2H),7.26-7.18(m,1H),6.88(s,1H),6.55(s,2H),5.12(s,1H),5.01(s,2H),4.97-4.90(m,1H),4.53(d,J=9.2Hz,1H),4.46-4.42(m,1H),4.27(s,1H),3.63-3.54(m,2H),2.40(s,3H),2.05-2.00(m,1H),1.82-1.76(m,1H),1.34(d,J=11.2Hz,3H),0.97(s,9H);LC-MS:m/z 756.3(M+1)⁺(产率:18%)。

[1107] 实施例-XVI: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基-6-(5-氟-2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-63)的合成



[1109] 条件:a)HATU,DIPEA,DMF,0°C-RT,18h;b)Pd(dppf)Cl₂.DCM,2M K₂CO₃溶液,1,4-二噁烷,M.W,120°C,1h。

[1110] 步骤-a: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基-6-溴哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-

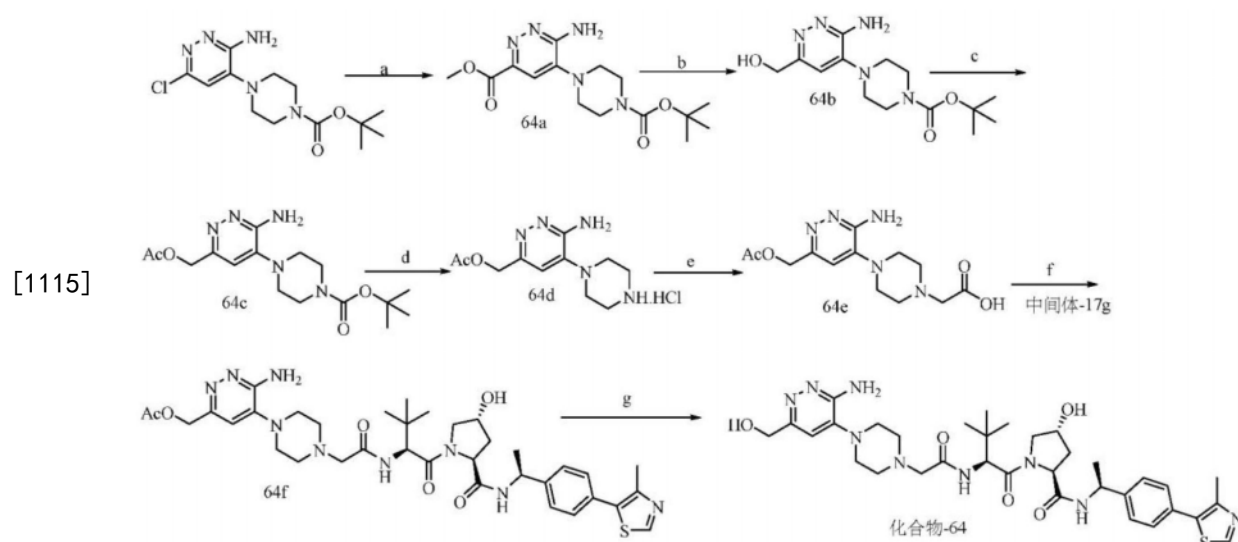
羧酰胺 (63a) 的合成

[1111] 通过使用化合物-1所遵循的相同程序,使用(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐合成标题化合物(产率:73%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 8.90(s,1H),8.45(d,J=7.6Hz,1H),7.99(s,1H),7.74(d,J=9.6Hz,1H),7.44(d,J=8.4Hz,2H),7.37(d,J=8.4Hz,2H),7.03(s,1H),6.14(bs,2H),5.22(d,J=2.8Hz,1H),4.99-4.89(m,1H),4.67(d,J=7.6Hz,1H),4.52(d,J=9.6Hz,1H),4.24(s,1H),3.74-3.58(m,2H),3.19-3.08(m,2H),2.73-2.69(m,4H),2.42(s,3H),2.18-2.08(m,1H),1.87-1.76(m,1H),1.38(d,J=6.8Hz,3H),1.25-1.20(m,3H),0.80(s,9H);LC-MS:m/z 742.2(M+1)⁺。

[1112] 步骤-b: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基-6-(5-氟-2-羟基苯基)吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-63)的合成

[1113] 通过使用中间体1e₁-1e₁₂所遵循的Suzuki偶合的一般程序,使用(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基-6-溴吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺合成标题化合物(产率:50%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 14.09(s,1H),8.98(s,1H),8.44(d,J=7.2Hz,1H),7.91(d,J=8.4Hz,1H),7.79(d,J=9.2Hz,1H),7.59(s,1H),7.44-7.35(m,4H),7.10-7.06(m,1H),6.90-6.87(m,1H),6.37(s,2H),5.14(s,1H),4.90-4.87(m,1H),4.51(d,J=9.6Hz,1H),4.46-4.42(m,1H),4.29(s,1H),3.59-3.56(m,2H),3.20-3.10(m,5H),3.09-3.00(m,1H),2.80-2.60(m,4H),2.45(s,3H),2.08-2.03(m,1H),1.79-1.74(m,1H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),0.96(s,9H);LC-MS:m/z 774.3(M+1)⁺。

[1114] 实施例-XVII: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基-6-(羟基甲基)吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-64)的合成



[1116] 条件:a)Pd(dppf)Cl₂:DCM(1:1),Pd(OAc)₂,TEA,EtOAc:MeOH(1:1),CO气体,钢制反应釜(steel bomb)容器,80°C-7天;b)LiAlH₄,THF,0°C-RT-1h;c)吡啶,乙酸酐,100°C-2h;d)在1,4-二噁烷中的4M HCl,DCM,0°C-RT-16h;e)溴乙酸叔丁酯,DIPEA,DMF-60°C-16,ii)

在1,4-二噁烷中的4M HCl,DCM,0°C-RT-16h;f)HATU,DIPEA,DMF,0°C,RT-18h;g)LiOH·H₂O,THF:MeOH:H₂O,RT-16h。

[1117] 步骤-a:6-氨基-5-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸甲酯(64a)的合成

[1118] 在钢制反应釜容器(100mL)中向在MeOH和EtOAc(1:1)中的4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(5.0g,15.97mmol)的搅拌溶液中添加Pd(OAc)₂(0.35g,1.59mmol)和Pd(dppf)Cl₂:DCM(1:1)(1.30g,1.59mmol),之后添加TEA(6.91mL,47.9mmol),并且将反应混合物用N₂气体吹扫,并在80°C下在CO气体气氛下在100psi下将反应物搅拌7天。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释并滤出,将滤液用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤并将分离的有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩,并且通过combi flash,使用在DCM中的5%MeOH作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(3.0g,56%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.29(s,1H),6.82(s,2H),3.84(s,3H),3.51-3.50(m,4H),2.91-2.88(m,4H),1.42(s,9H);LC-MS:m/z 338.2(M+1)⁺。

[1119] 步骤-b:4-(3-氨基-6-(羟基甲基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(64b)的合成

[1120] 在0°C下,经5min时段在双颈RB中向在THF(20mL)中的6-氨基-5-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸甲酯(1.0g,2.96mmol)的搅拌溶液中逐滴添加在THF(9mL,8.90mmol)中的1M LiAlH₄溶液并且然后在RT下搅拌1h。用冷的饱和Na₂SO₄溶液将反应混合物淬灭并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到残余物,将残余物通过combi flash柱色谱,使用在己烷中的50%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(0.5g,55%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ6.88(s,1H),5.86(s,2H),5.24-5.20(m,1H),4.48(d,J=5.6Hz,2H),3.50-3.48(m,4H),2.90-2.80(m,4H),1.42(s,9H);LC-MS:m/z 310.0(M+1)⁺。

[1121] 步骤-c:4-(6-(乙酰氧基甲基)-3-氨基哒嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(64c)的合成

[1122] 在RT下,在双颈RB中向在吡啶(5mL)中的4-(3-氨基-6-(羟基甲基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.5g,1.61mmol)的搅拌溶液中添加乙酸酐(0.4mL,4.85mmol)并且在100°C下搅拌2h。然后用冷水将反应混合物淬灭,用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到残余物,将残余物通过combi flash柱色谱,使用在己烷中的60%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(0.5g,83%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ6.90(s,1H),6.16(s,2H),5.18(s,2H),3.52-3.50(m,4H),2.98-2.89(m,4H),2.06(s,3H),1.40(s,9H);LC-MS:m/z 352.0(M+1)⁺。

[1123] 步骤-d:2-(4-(6-(乙酰氧基甲基)-3-氨基哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸(64d)的合成

[1124] 通过使用中间体-1c所遵循的相同程序,使用4-(6-(乙酰氧基甲基)-3-氨基哒嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯合成标题化合物(产率:90%)LC-MS:m/z 252.0(M+1)⁺。

[1125] 步骤-e:2-(4-(6-(乙酰氧基甲基)-3-氨基哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸(64e)的合成

[1126] 通过使用中间体-1d和中间体-1f₁-11f₁₂所遵循的相同程序,使用乙酸(6-氨基-5-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)甲酯盐酸盐和乙酸叔丁酯合成标题化合物,得到标题化合物(产率:90%)LC-MS:m/z 310.1(M+1)⁺。

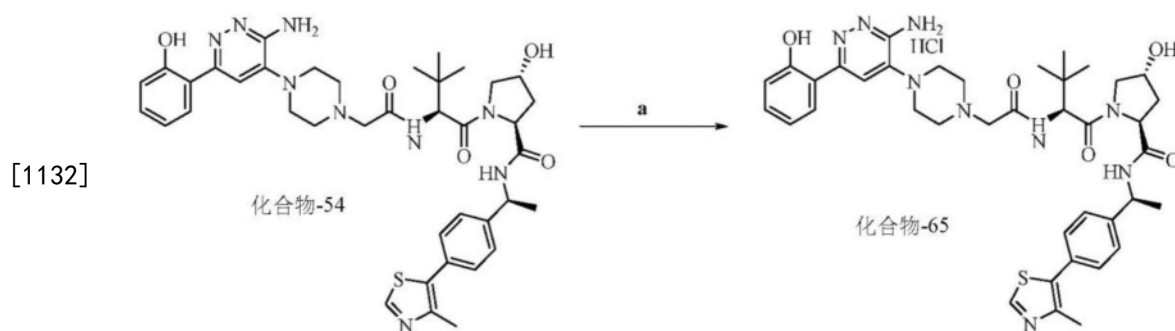
[1127] 步骤-f:乙酸(6-氨基-5-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)甲酯(64f)的合成

[1128] 通过使用化合物-1所遵循的相同程序,使用((2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐合成标题化合物(产率:90%)LC-MS:m/z 736.4(M+1)⁺。

[1129] 步骤-g:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基-6-(羟基甲基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-64)的合成

[1130] 通过使用中间体-3d所遵循的相同程序,使用乙酸(6-氨基-5-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)甲酯合成标题化合物,得到标题化合物(产率:10%);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 8.98(s,1H),8.44(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=9.2Hz,1H),7.44-7.35(m,4H),6.92(s,1H),5.78(s,2H),5.25(t,J=5.6Hz,1H),5.12(s,1H),4.90-4.87(m,1H),4.52-4.41(m,4H),4.28(s,1H),3.58(s,2H),3.18-3.00(m,6H),2.70-2.60(m,4H),2.46(s,3H),2.10-1.99(m,1H),1.78-1.74(m,1H),1.37(d,J=6.8Hz,3H),0.99(s,9H);LC-MS:m/z692.2(M-1)⁺。

[1131] 实施例-XVIII:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(化合物-65)的合成



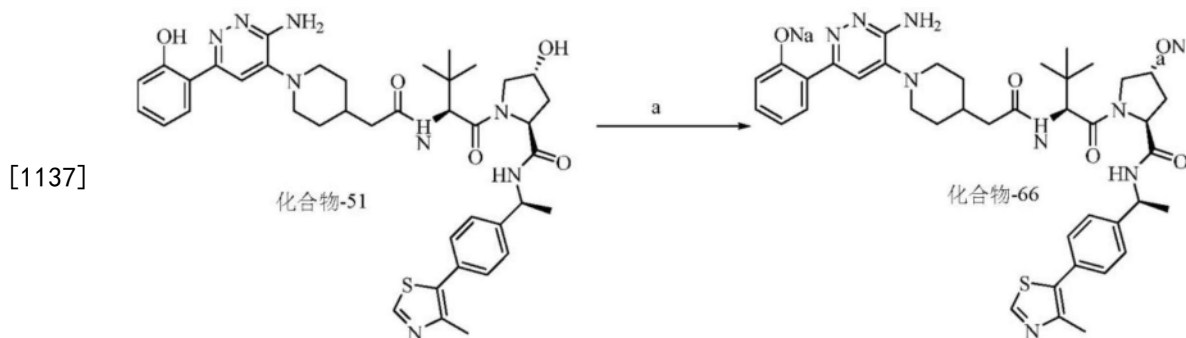
[1133] 条件:a)2M HCl溶液,无水THF,RT-16h。

[1134] 步骤-a:4-(6-(乙酰氧基甲基)-3-氨基哒嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物-65)的合成

[1135] 在RT下,在双颈RB中向在无水THF(1.5mL)中的((2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(0.30g,0.396mmol)的搅拌溶液中添加在乙醚中的2M HCl(1.98mL,3.96mmol)并且在RT下搅拌16h。然后将反应混合物用醚稀释并在N₂气体气氛下滤出。将所获得的固体在真空下充分干燥,得到标题化合物(0.27g,86%);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 8.93(s,1H),8.51(bs,1H),8.13(bs,1H),7.61(d,J=5.2Hz,1H),7.43(s,1H),7.42-7.39(m,5H),7.10-7.08(m,1H),6.98-6.95(m,1H),4.97-4.90(m,2H),4.72-4.70(m,1H),4.56-4.54(m,1H),4.50-4.44(m,2H),4.33-4.30(m,2H),4.05-4.01(m,2H),3.72-3.60(m,6H),3.58(bs,3H),2.45(s,3H),2.03-2.01(m,1H),

1.98-1.90(m, 1H), 1.40(d, J=6.8Hz, 3H), 0.98(s, 9H); LC-MS: m/z 757.05 (M+1)⁺。

[1136] 实施例-XIX-(3R,5S)-1-((S)-2-(2-(1-(3-氨基-6-(2-氧化苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-5-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-醇钠(化合物-66)的合成

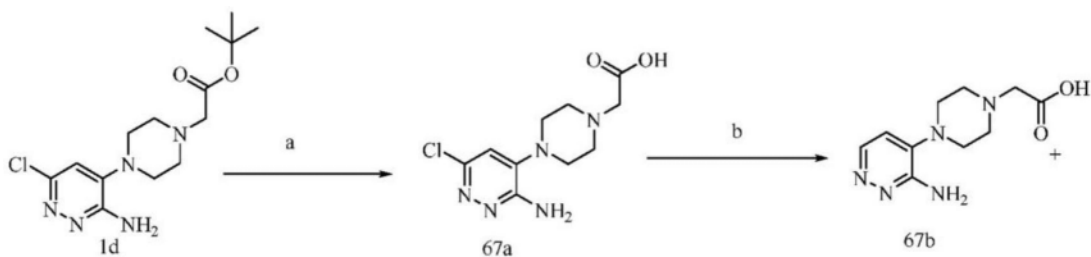


[1138] 条件:a) 2M NaOH溶液, MeOH, RT-16h。

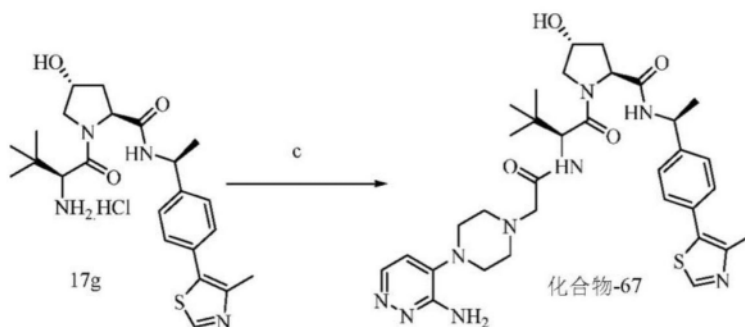
[1139] 步骤-a: (3R,5S)-1-((S)-2-(2-(1-(3-氨基-6-(2-氧化苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-5-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-醇钠(化合物-66)的合成

[1140] 在RT下,在双颈RB中向在MeOH(1mL)中的(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(1-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(0.1g, 0.132mmol)的搅拌溶液中添加2M NaOH水溶液(2.0eq.)并且在RT下搅拌16h。然后在真空下蒸发反应混合物,得到残余物,将残余物用DCM洗涤并滤出固体,将所获得的固体在真空下干燥,提供标题化合物(0.080g, 76%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.98(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.62-7.60(m, 1H), 7.43-7.35(m, 6H), 6.73-6.68(m, 1H), 6.18-6.16(m, 1H), 5.94-5.76(m, 1H), 4.93-4.88(m, 1H), 4.52(s, 1H), 4.44(t, J=8.0Hz, 1H), 4.26(d, J=3.2Hz, 1H), 3.01(s, 2H), 3.31-3.29(m, 2H), 2.51-2.50(m, 4H, 合并DMSO中), 2.49(s, 3H), 2.21-2.17(m, 2H), 2.01-2.00(m, 1H), 1.81-1.75(m, 2H), 1.71-1.68(m, 2H), 1.44-1.39(m, 2H), 1.36(d, J=6.8Hz, 3H), 0.95(s, 9H); LC-MS: m/z 755.4 (M+1)⁺。

[1141] 实施例-XX: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基哒嗪-4-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-67)



[1142]



[1143] 条件:a)在1,4-二噁烷中的4M HCl,DCM,0°C-RT-16h;b)Pd/C,MeOH,H₂气体,60psi,RT,16h;c)HATU,DIPEA,DMF,0°C-RT,16h。

[1144] 步骤-a:2-(4-(3-氨基吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸(67a)的合成

[1145] 通过使用中间体-1f₁-1f₁₂所遵循的相同程序,使用3-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)丙酸叔丁酯合成标题化合物(产率:90%)。LC-MS:m/z 272.1(M+1)⁺。

[1146] 步骤-b:2-(4-(3-氨基吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(67b)的合成

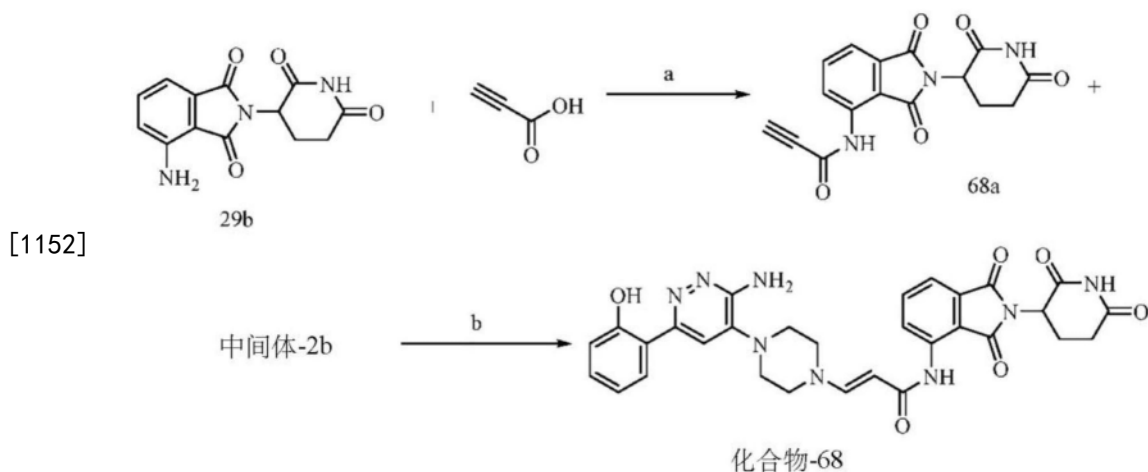
[1147] 向在甲醇(5mL)中的2-(4-(3-氨基-6-氯吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(0.15g,0.45mmol)的搅拌溶液中添加10%Pd/C(35mg)。使反应在氢气氛(60psi)下在RT下进行16h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物通过硅藻土过滤。将滤液浓缩,得到标题化合物(100mg,75%),其不进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS:m/z 238.1(M+1)⁺。

[1148] 步骤-c:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-氨基吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-67)的合成

[1149] 通过使用化合物-1所遵循的相同程序,使用(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐合成标题化合物(产率:14%)。

[1150] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.97(s,1H),8.41(d,J=7.6Hz,1H),8.33(d,J=5.6Hz,1H),7.75(d,J=9.6Hz,1H),7.44-7.43(m,4H),6.86(d,J=5.2Hz,1H),5.81(s,2H),5.11(d,J=3.6Hz,1H),4.87(t,J=7.6Hz,1H),4.51(d,J=9.6Hz,1H),4.41(t,J=8.0Hz,1H),4.28(s,1H),3.62-3.59(m,2H),3.10(s,2H),3.02-3.00(m,4H),2.68-2.63(m,4H),2.49(s,3H),2.07-2.02(m,1H),1.79-1.73(m,1H),1.37(d,J=7.2Hz,3H),0.94(s,9H);LC-MS:m/z 664.3(M+1)⁺。

[1151] 实施例-XXI:(E)-3-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)吡嗪-4-基)哌嗪-1-基)-N-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)丙烯酰胺(化合物-68)的合成



[1153] 条件:a) 29b, 丙炔酸, DCM, RT, 16h; b) 中间体-2b, DMF, RT, 16h

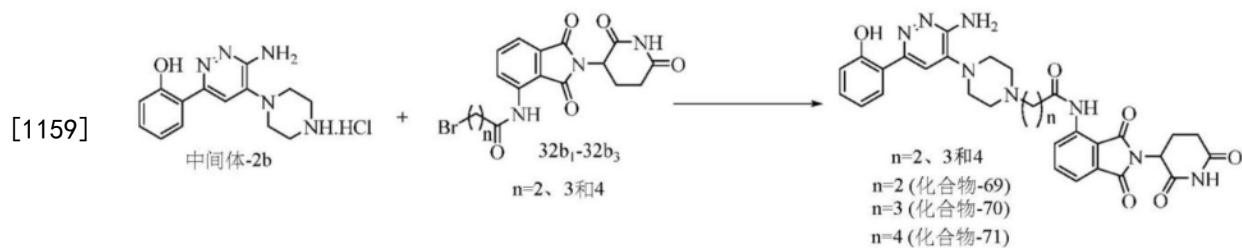
[1154] 步骤-a: N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)丙酰胺-68a 的合成

[1155] 在RT下向在DCM (10vol.) 中的4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (1.0eq.) 的搅拌溶液中添加丙炔酸 (1.50eq.) 并且在RT下搅拌16h。反应完成后 (通过TLC监测), 用水将反应混合物淬灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩, 得到残余物, 将残余物通过combi flash, 使用在DCM中的1-2% MeOH作为洗脱剂进行纯化, 得到标题化合物 (68a, 产率: 55%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.14 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.87 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.67-2.50 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H); LC-MS: m/z 324.0 (M-1)。

[1156] 步骤-b: (E)-3-(4-(3-氨基-6-(2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)丙酰胺 (化合物-68) 的合成

[1157] 在RT下, 在双颈RB中向在DMF (10mL) 中的68a (0.025g, 0.076mmol) 的搅拌溶液中添加中间体-2b (0.023g, 0.076mmol) 并且在RT下搅拌16h。用水 (30mL) 将反应混合物淬灭并用EtOAc (2×50mL) 萃取。将合并的有机层用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 得到粗制的产物, 将粗制的产物通过combi flash, 使用在己烷中的50% 乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化, 得到标题化合物 (0.012g, 26%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 14.14 (s, 1H), 11.1 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.73 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.77 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.42 (s, 2H), 5.20 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.14 (dd, J=5.6Hz, J=12.8Hz, 1H), 3.57-3.52 (m, 4H), 3.14-3.13 (m, 4H), 2.90-2.67 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 1H); LC-MS: m/z 597.60 (M+1)⁺。

[1158] 实施例-XXII: 化合物69、70和71的合成



[1160] 条件:a)K₂CO₃,ACN,0°C-RT,16h

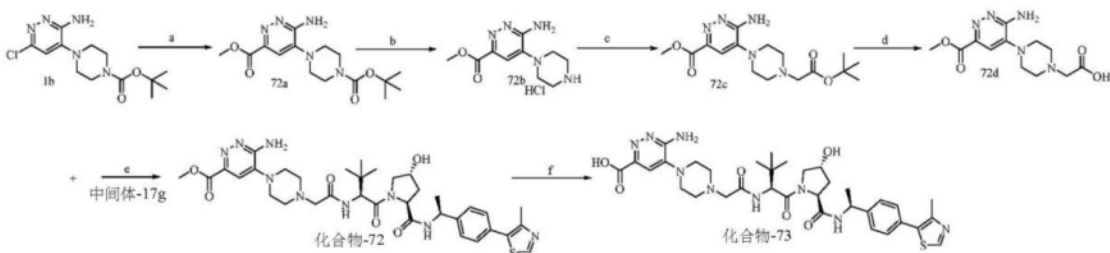
[1161] 步骤-a:用于用CRBN中间体的各种取代将2-(6-氨基-5-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)苯酚盐酸盐偶合的一般程序

[1162] 在0°C下向在ACN(10vol.)中的中间休-2b(1.0eq)的搅拌溶液中添加K₂CO₃(3.0eq),之后进行CRBN(32b₁-32b₃)烷基卤化物(1.50eq)的各种取代,并且在RT下将反应混合物搅拌16h。然后用水(20mL)将RM淬灭并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱纯化,得到标题化合物(69、70和71)(产率:6.8-37%)。

[1163] 表27:

结构	表征数据 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
<p>$n=2$</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14.28 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.28 (s, 2H), 5.14-5.10 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 4H), 2.79-2.67 (m, 8H), 2.50-2.41 (m, 3H), 2.07-2.02 (m, 1H); LC-MS: m/z 599.2 (M+1) $^+$. (产率: 6.8 %).
<p>$n=3$</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14.20 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 15.6$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 5.16-5.12 (m, 1H), 3.16-2.93 (m, 7H), 2.59-2.51 (m, 7H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 2H); LC-MS: m/z 613.2 (M+1) $^+$. (产率: 19 %).
<p>$n=4$</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14.22 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 5.13 (dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 12.8$ Hz, 1H), 3.25-3.10 (m, 4H), 2.67-2.65 (m, 4H), 2.45-2.38 (m, 4H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 3H), 1.56-1.54 (m, 3H); LC-MS: m/z 627.15 (M+1) $^+$. (产率: 37 %).

[1165] 实施例XXIII:6-氨基-5-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸甲酯(化合物-72)的合成



[1166]

[1167] 条件:a) Pd(dppf)Cl₂:DCM(1:1), Pd(OAc)₂, TEA, MeOH和EtOAc(1:1), CO气体, 100psi, 80°C-7天;b) 在二噁烷中的4M HCl, DCM, 0°C-RT-16h;c) DIPEA, DMF, RT-16h;d) 在二噁烷中的4M HCl, DCM, 0°C-RT-16h;e) HATU, DIPEA, DMF, RT-16h;f) LiOH·H₂O, THF:MeOH:H₂O, RT-16h.

[1168] 步骤-a:6-氨基-5-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸甲酯(72a)的合成

[1169] 在钢制反应釜容器(100mL)中向在MeOH和EtOAc(1:1)中的4-(3-氨基-6-氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(5.0g, 15.97mmol)的搅拌溶液中添加Pd(OAc)₂(0.35g, 1.59mmol)和Pd(dppf)Cl₂:DCM(1:1)(1.30g, 1.59mmol), 之后添加TEA(6.91mL, 47.9mmol), 并且将反应混合物用N₂气体吹扫, 并在80°C下在CO气体气氛下在100psi下将反应物搅拌7天. 反应完成后(通过TLC监测), 将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释并滤出, 将滤液用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤并将分离的有机层经Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并且通过combiflash, 使用在DCM中的5%MeOH作为洗脱剂进行纯化, 得到标题化合物(3.0g, 56%)¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.29(s, 1H), 6.82(s, 2H), 3.84(s, 3H), 3.51-3.50(m, 4H), 2.91-2.88(m, 4H), 1.42(s, 9H); LC-MS:m/z 338.2(M+1)⁺.

[1170] 步骤-b:6-氨基-5-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸甲酯(72b)的合成

[1171] 通过使用中间体-1f₁-1f₁₂所遵循的相同程序, 使用6-氨基-5-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸甲酯合成标题化合物(产率:90%); LC-MS:m/z 238.2(M+1)⁺.

[1172] 步骤-c:6-氨基-5-(4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸甲酯(72c)的合成

[1173] 通过使用中间体-1d所遵循的相同程序, 使用6-氨基-5-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸甲酯盐酸盐合成标题化合物(产率:63%)¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.27(s, 1H), 6.65(s, 2H), 3.84(s, 3H), 3.16(s, 2H), 2.96-2.90(m, 4H), 2.71-2.70(m, 4H), 1.42(s, 9H); LC-MS:m/z 352.10(M+1)⁺.

[1174] 步骤-d:2-(4-(3-氨基-6-(甲氧基羰基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸(72d)的合成

[1175] 通过使用中间体-1f₁-1f₁₂所遵循的相同程序, 使用6-氨基-5-(4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸甲酯合成标题化合物(产率:85%)¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ10.6(s, 1H), 8.05(bs, 2H), 7.47(s, 1H), 4.08-4.02(m, 4H), 3.93-3.90(m, 4H), 3.56(s, 2H), 3.38(s, 3H); LC-MS:m/z 296.2(M+1)⁺.

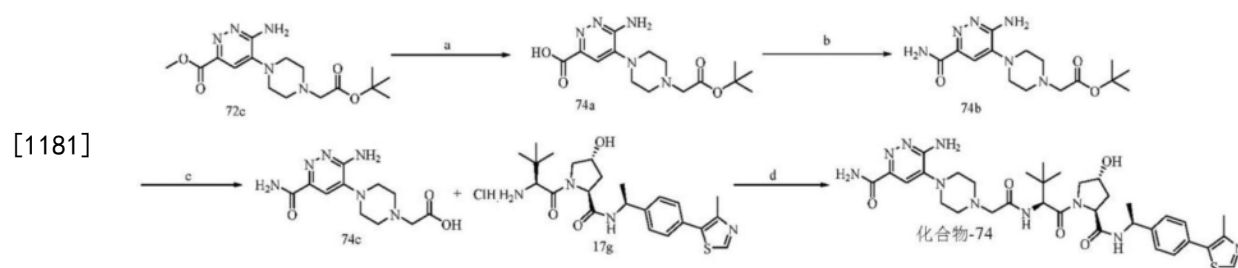
[1176] 步骤-e:6-氨基-5-(4-(2-(((S)-1-((2S, 4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸甲酯(化合物-72)的合成

[1177] 通过使用化合物-1所遵循的相同程序, 使用(2S, 4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐合成标题化合物(产率:17%);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.97(s, 1H), 8.41(d, J=8.0Hz, 1H), 7.45(d, J=9.2Hz, 1H), 7.44-7.35(m, 4H), 7.31(s, 1H), 6.94(s, 2H), 5.11(d, J=3.6Hz, 1H), 4.89(t, J=7.6Hz, 1H), 4.51(d, J=10.0Hz, 1H), 4.42(t, J=8.0Hz, 1H), 4.28(bs, 1H), 3.85(s, 3H), 3.58-3.56(m, 2H), 3.14-3.01(m, 6H), 2.88-2.82(m, 4H), 2.49(s, 3H), 2.09-2.00(m, 1H), 1.76-1.72(m, 1H), 1.37(d, J=7.3Hz, 3H), 0.95(s, 9H); LC-MS:m/z 722.3(M+1)⁺.

[1178] 步骤-f:6-氨基-5-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸(化合物-73)的合成

[1179] 通过使用中间体-3d所遵循的相同程序,使用6-氨基-5-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸甲酯合成标题化合物(产率:70%);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 8.97(s,1H),8.43(d,J=9.5Hz,1H),7.76(d,J=9.6Hz,1H),7.45-7.42(m,2H),7.37-7.33(m,2H),7.32(s,1H),6.27(s,2H),5.11(s,1H),4.47(t,J=7.6Hz,1H),4.43-4.28(m,2H),4.03(s,1H),3.62-3.55(m,2H),3.32-3.01(m,7H),2.73-2.52(m,3H),2.47(s,3H),2.07-2.04(m,1H),1.79-1.73(m,1H),1.37(d,J=6.8Hz,3H),0.95(s,9H);LC-MS:m/z 708.3(M+1)⁺。

[1180] 实施例XXIV:6-氨基-5-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酰胺(化合物-74)的合成



[1182] 条件:a)LiOH·H₂O,THF:MeOH:H₂O,RT-16h;b)NH₄Cl,HATU,DIPEA,DMF,RT-16h;c)在二噁烷中的4M HCl,DCM,0°C-RT,16;d)HATU,DIPEA,DMF,RT-16h。

[1183] 步骤-a:6-氨基-5-(4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸(74a)的合成

[1184] 通过使用中间体-3d所遵循的水解甲酯或乙酯的一般程序,使用6-氨基-5-(4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸甲酯合成标题化合物(产率:90%)LC-MS:m/z 338.0(M+1)⁺。

[1185] 步骤-b:2-(4-(3-氨基-6-氨基甲酰基哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(74b)的合成

[1186] 在0°C下向6-氨基-5-(4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸(0.2g,0.90mmol)和NH₄Cl(0.08g,0.23mmol)(在DMF(3mL)中)的搅拌溶液中添加HATU(0.13g,0.34mmol),之后添加DIPEA(0.157mL,0.92mmol)。在RT下持续搅拌16h。反应完成后(通过TLC监测),用水(10mL)将反应混合物淬灭并用EtOAc(2×15mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到粗制的产物,将粗制的产物通过combi flash,使用在DCM中的6%MeOH作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(0.030g,39%)LC-MS:m/z 337.2(M+1)⁺。

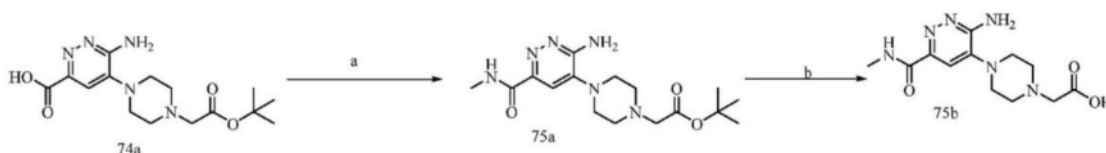
[1187] 步骤-c:2-(4-(3-氨基-6-氨基甲酰基哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸(74c)的合成

[1188] 通过使用1f₁-1f₁₂所遵循的相同程序,使用2-(4-(3-氨基-6-氨基甲酰基哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯合成标题化合物(产率:90%)LC-MS:m/z 281.00(M+1)⁺。

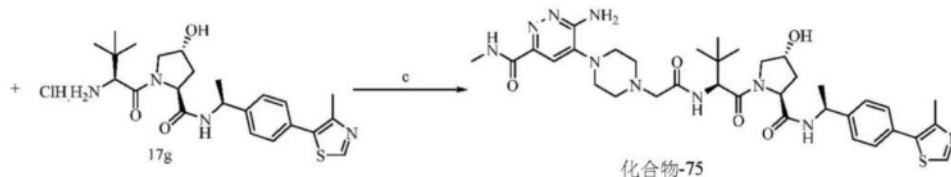
[1189] 步骤-d:6-氨基-5-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酰胺(化合物-74)的合成

[1190] 通过使用化合物-1所遵循的相同程序,通过使用(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐合成标题化合物(产率:28%);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.97(s, 1H), 8.42(d, J=7.2Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.76(d, J=10.0Hz, 1H), 7.44-7.33(m, 6H), 6.43(s, 2H), 5.10(d, J=3.6Hz, 1H), 4.89(t, J=7.2Hz, 1H), 4.51(d, J=9.6Hz, 1H), 4.45(t, J=8.4Hz, 1H), 4.28(s, 1H), 3.60-3.58(m, 2H), 3.10-3.03(m, 6H), 2.70-2.67(m, 4H), 2.50(s, 3H), 2.04-1.98(m, 1H), 1.76-1.75(m, 1H), 1.37(d, J=7.2Hz, 3H), 0.95(s, 9H); LC-MS:m/z 705.25(M-1)。

[1191] 实施例-XXV:6-氨基-5-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-N-甲基哒嗪-3-羧酰胺(化合物-75)的合成



[1192]



[1193] 条件:a) 甲胺HCl, HATU, DIPEA, DMF, RT-16h; b) 在二噁烷中的4M HCl, DCM, 0°C-RT-16; c) HATU, DIPEA, DMF, RT-16h。

[1194] 步骤-a:2-(4-(3-氨基-6-(甲基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(75a)的合成

[1195] 在0°C下,向6-氨基-5-(4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸(74a)(0.2g, 0.59mmol)和甲胺HCl(0.060g, 0.89mmol)(在DMF(3mL)中)的搅拌溶液中添加HATU(0.33g, 0.89mmol),之后逐滴添加DIPEA(0.61mL, 2.63mmol)。在RT下持续搅拌16h。反应完成后(通过TLC监测),用水(10mL)将反应混合物淬灭并用EtOAc(2×15mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到粗制的产物,将粗制的产物通过combi flash,使用在DCM中的6%MeOH作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物(0.15g, 75%) LC-MS:m/z 351.05(M+1)⁺。

[1196] 步骤-b:2-(4-(3-氨基-6-(甲基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸(75b)的合成

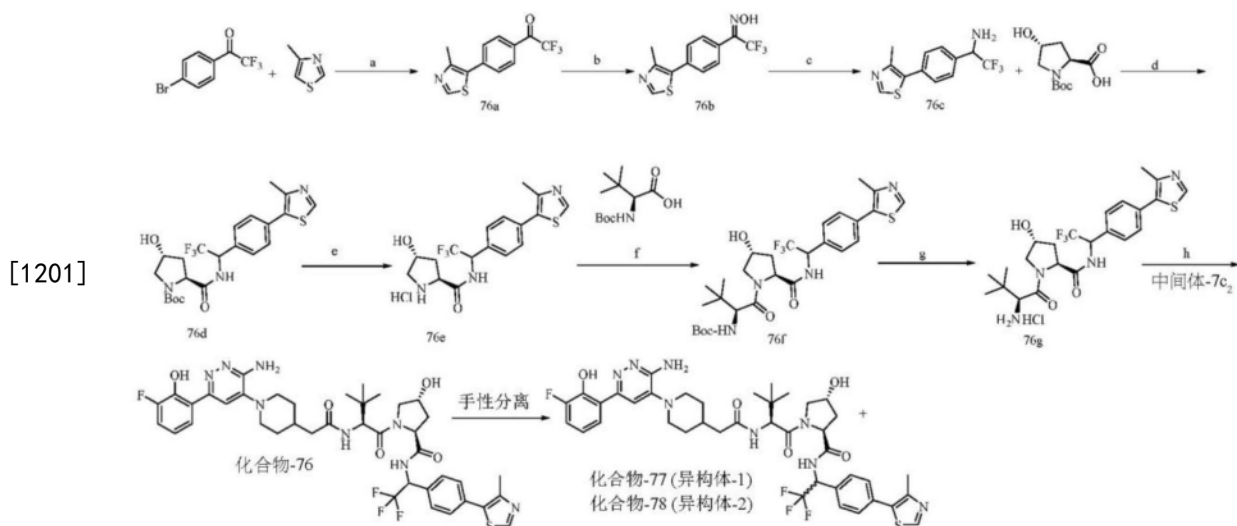
[1197] 通过使用1f₁-1f₁₂所遵循的相同程序,使用2-(4-(3-氨基-6-(甲基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯合成标题化合物(产率:90%)¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.88(d, J=3.6Hz, 1H), 7.94(bs, 2H), 7.58(s, 1H), 4.23(s, 2H), 2.88-2.80(m, 4H), 2.79-2.72(m, 4H), 2.68(s, 3H); LC-MS:m/z 295.0(M+1)⁺。

[1198] 步骤-c:6-氨基-5-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻

唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-N-甲基哒嗪-3-羧酰胺(化合物-75)的合成

[1199] 通过使用化合物-1所遵循的相同程序,通过使用(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐合成标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.98(s,1H),8.71-8.67(m,1H),8.45(d,J=7.2Hz,1H),7.77(d,J=9.2Hz,1H),7.45-7.42(m,2H),7.37-7.33(m,2H),7.31(s,1H),6.45(s,2H),5.13(d,J=3.2Hz,1H),4.89(t,J=7.2Hz,1H),4.52-4.44(m,2H),4.28(s,1H),3.58-3.55(m,2H),3.16-3.10(m,2H),3.04-3.00(m,4H),2.78(d,J=4.4Hz,3H),2.72-2.68(m,4H),2.45(s,3H),2.07-2.02(m,1H),1.77-1.75(m,1H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),0.94(s,9H);LC-MS:m/z 721.35(M+1)⁺; (产率:20%)。

[1200] 实施例-XXVI:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(1-(3-氨基-6-(3-氟-2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(2,2,2-三氟-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-76、77和78)的合成



[1202] 条件:a) Pd(OAc)₂, KOAc, DMF, 120°C, 16h; b) NH₂OH·HCl, 吡啶, 100°C, 16h; c) AcOH, Zn粉, 乙醇, 90°C-16h; d) HATU, DIPEA, DMF, 0°C-RT, 16h; e) 在1,4-二噁烷中的4M HCl, 1,4-二噁烷; f) HATU, DIPEA, DMF, 0°C-RT, 16h; g) 在1,4-二噁烷中的4M HCl, 1,4-二噁烷, 0°C-RT-16h; h) HATU, DIPEA, DMF, 0°C-RT, 16h。

[1203] 步骤-a:2,2,2-三氟-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙-1-酮(76a)的合成

[1204] 通过使用中间体-17b所遵循的相同程序,使用(2S,4R)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺合成标题化合物(产率:70%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.14(s,1H),8.13(d,J=8.0Hz,2H),7.84-7.81(m,2H),2.55(s,3H)。

[1205] 步骤-b:(E)-2,2,2-三氟-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙-1-酮肟(76b)的合成

[1206] 在RT下向在吡啶(20mL)中的2,2,2-三氟-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙-1-酮(1.50g,5.5mmol)的溶液中添加NH₂OH·HCl(0.76g,11mmol)并且在100°C下搅拌16h。反应完成后(通过TLC监测),使反应混合物达到RT并将其倾倒入冰冷的水中。将所得固体滤出并用过量水洗涤并且在真空下干燥,得到标题化合物(1.20g,75.9%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ12.90(s,1H),9.05(s,1H),7.65(d,J=8.8Hz,2H),7.59(d,J=8.4Hz,2H),2.50(s,3H); LC-MS:m/z 287.1(M+1)⁺。

[1207] 步骤-c: 2,2,2-三氟-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙-1-胺(76c)的合成

[1208] 在RT下向在乙醇(20mL)中的(E)-2,2,2-三氟-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙-1-酮肟(1.20g, 4.19mmol)的搅拌溶液中添加AcOH(1.2mL)和Zn粉(0.82g, 12.5mmol)并且在90°C下将反应混合物搅拌16h。反应完成后(通过TLC监测),在减压下蒸发溶剂,得到残余物,将残余物溶解在EtOAc(100mL)中并通过硅藻土过滤并且用3N NaOH水溶液洗涤滤液,将分离的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥并且浓缩,得到标题化合物(0.80g, 82.5%),其不进一步纯化即用于下一步骤。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.05(s, 1H), 7.71(d, J=5.2Hz, 2H), 7.57-7.52(m, 2H), 5.91-5.80(m, 1H), 2.49(s, 3H)。

[1209] 步骤-d: (2S, 4R)-4-羟基-2-((2,2,2-三氟-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(76d)的合成

[1210] 通过使用用于中间体21b₁-21b₇的相同程序,使用2,2,2-三氟-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙-1-胺合成标题化合物(产率:55.5%)LC-MS:m/z 486.2(M+1)⁺。

[1211] 步骤-e: (2S, 4R)-4-羟基-N-(2,2,2-三氟-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(76e)的合成

[1212] 通过使用中间体-17e所遵循的相同程序,使用(2S, 4R)-4-羟基-2-((2,2,2-三氟-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯合成标题化合物(产率:90%)LC-MS:m/z 386.1(M+1)⁺。

[1213] 步骤-f: ((2S)-1-((2S, 4R)-4-羟基-2-((2,2,2-三氟-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(76f)的合成

[1214] 通过使用中间体-21b₁-21b₇所遵循的相同程序,使用(2S, 4R)-4-羟基-N-(2,2,2-三氟-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐合成标题化合物(产率:51.5%)LC-MS:m/z 597.2(M-1)。

[1215] 步骤-g: ((2S, 4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(2,2,2-三氟-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐(76g)的合成

[1216] 通过使用17e所遵循的相同程序,使用((2S)-1-((2S, 4R)-4-羟基-2-((2,2,2-三氟-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯合成标题化合物(产率:80%)LC-MS:m/z 499.2(M+1)。

[1217] 步骤-h: (2S, 4R)-1-((S)-2-(2-(1-(3-氨基-6-(3-氟-2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(2,2,2-三氟-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-羧酰胺(化合物-76)的合成

[1218] 通过使用化合物-1所遵循的相同程序,通过使用2-(1-(3-氨基-6-(3-氟-2-羟基苯基)哒嗪-4-基)哌啶-4-基)乙酸(7c₂)和76g合成标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 15.05(s, 1H), 9.29-9.20(m, 1H), 9.02(s, 1H), 7.96-7.88(m, 1H), 7.77-7.70(m, 2H), 7.66-7.64(m, 1H), 7.56-7.50(m, 3H), 7.19(t, J=10.0Hz, 1H), 6.86-6.82(m, 1H), 6.31-6.29(m, 2H), 5.88-5.84(m, 1H), 5.17-5.12(m, 1H), 4.60-4.52(m, 2H), 4.36-4.30(m, 1H), 3.67-3.64(m, 2H), 3.45-3.40(m, 2H), 2.67-2.50(m, 2H), 2.47(s, 3H), 1.89-1.78(m, 1H), 1.78-1.65(m, 2H), 1.52-1.45(m, 2H), 1.30-1.19(m, 2H), 0.96-0.84(m, 11H); LC-MS:m/z 827.3(M+1)⁺; (产率:27.9%)。

[1219] 实施例-XXVII: (化合物-77和化合物-78)

[1220] 通过手性HPLC分离方法从化合物76获得化合物77和78。

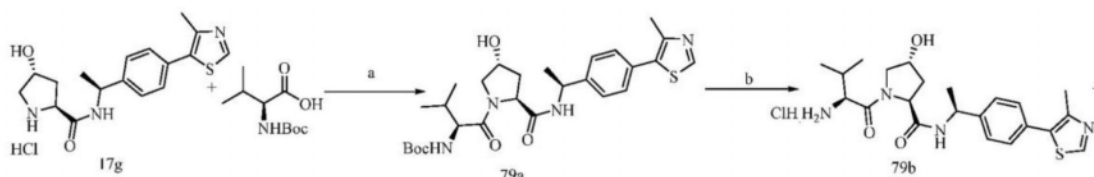
[1221] 化合物-77: (异构体-1)

[1222] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 15.04 (s, 1H), 9.21 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.83 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.70 (m, 3H), 7.55 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.18 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.86-5.81 (m, 1H), 5.17-5.16 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 4.36 (bs, 1H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.50-3.25 (m, 2H), 2.67-2.50 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 3H, 合并DMSO中), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 2H), 0.89 (s, 9H); LC-MS: m/z 827.3 ($M+1$) $^+$; (产率: 20%)。

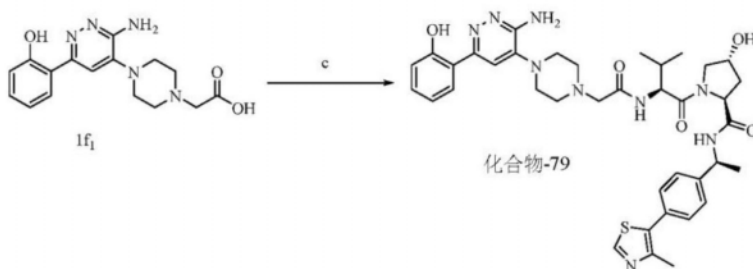
[1223] 化合物-78: 17276 (异构体-2)

[1224] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 15.04 (s, 1H), 9.28 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.94 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.55 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.19 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.88-5.83 (m, 1H), 5.13-5.12 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 2H), 4.30 (bs, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 4H, 合并DMSO中), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.75-1.51 (m, 3H), 1.51-1.45 (m, 2H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: m/z 827.3 ($M+1$) $^+$; (产率: 35%)。

[1225] 实施例-XXVIII: (2S, 4R) -1- ((2- (4- (3-氨基-6- (2-羟基苯基) 咪唑-4-基) 哌嗪-1-基) 乙酰基) -L-缬氨酰基) -4-羟基-N- ((S) -1- (4- (4-甲基噻唑-5-基) 苯基) 乙基) 吡咯烷-2-羧酰胺 (化合物-79) 的合成



[1226]



[1227] 条件: a) HATU, DIPEA, DMF, RT-16h; b) 在二噁烷中的4M HCl, DCM, 0°C -RT-16; c) HATU, DIPEA, DMF, RT-16h。

[1228] 步骤-a: ((S) -1- ((2S, 4R) -4-羟基-2- (((S) -1- (4- (4-甲基噻唑-5-基) 苯基) 乙基) 氨基甲酰基) 吡咯烷-1-基) -3-甲基-1-氧代丁-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (79a) 的合成

[1229] 通过使用中间体-21b₁-21b₇所遵循的相同程序, 使用(2S, 4R) -4-羟基-N- ((S) -1- (4- (4-甲基噻唑-5-基) 苯基) 乙基) 吡咯烷-2-羧酰胺合成标题化合物 (产率: 52.7%) $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 13.80 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.35 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.63 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.93-4.88 (m,

1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.30-4.29 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.61-3.60 (m, 2H), 3.15-3.13 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.78-1.77 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 12H), 1.27-1.17 (m, 6H); LC-MS: m/z 531.3 (M+1)⁺。

[1230] 步骤-b: (2S, 4R) -1- (L-缬氨酰基) -4-羟基-N- ((S) -1- (4- (4-甲基噻唑-5-基) 苯基) 乙基) 吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐 (79b) 的合成

[1231] 通过使用中间体-17e所遵循的相同程序, 使用((S) -1- ((2S, 4R) -4-羟基-2-(((S) -1- (4- (4-甲基噻唑-5-基) 苯基) 乙基) 氨基甲酰基) 吡咯烷-1-基) -3-甲基-1-氧代丁-2-基) 氨基甲酸叔丁酯合成标题化合物。

[1232] (产率: 90%) ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 9.98 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 4H), 5.04-4.86 (m, 1H), 4.66 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.47 (bs, 1H), 4.10 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.29-2.24 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.55 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.07 (d, J=7.6Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.8Hz, 3H); LC-MS: m/z 431.2 (M+1)⁺。

[1233] 步骤-c: (2S, 4R) -1- ((2- (4- (3-氨基-6- (2-羟基苯基) 吡嗪-4-基) 哌嗪-1-基) 乙酰基) -L-缬氨酰基) -4-羟基-N- ((S) -1- (4- (4-甲基噻唑-5-基) 苯基) 乙基) 吡咯烷-2-羧酰胺 (化合物-79) 的合成

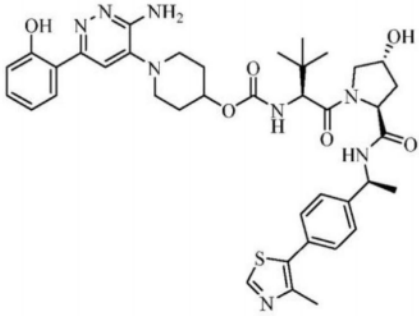
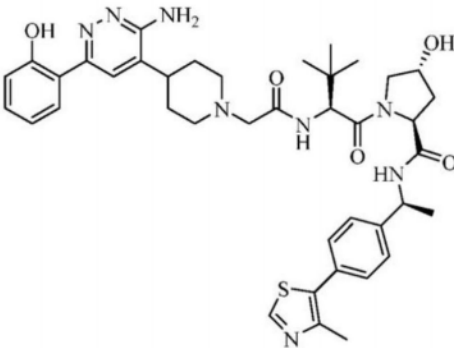
[1234] 通过使用化合物-1所遵循的相同程序, 通过使用2- (4- (3-氨基-6- (2-羟基苯基) 吡嗪-4-基) 哌嗪-1-基) 乙酸 (1fc) 和79b合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 14.20 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.39 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.89 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.28 (bs, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 2H), 4.30 (bs, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.25-3.09 (m, 8H), 2.73-2.67 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.76 (bs, 1H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.0Hz, 6H); LC-MS: m/z 742.4 (M+1)⁺; (产率: 35%)。

[1235] 通过与实施例-I中所述的程序类似的程序, 在对反应物、试剂量、保护和脱保护、溶剂和反应条件进行适当变化的情况下制备下表-28中所列的化合物。

[1236] 化合物83和84: 化合物83和84通过外消旋混合物的手性分离来获得, 该外消旋混合物通过遵循与实施例-1相同的程序获得。

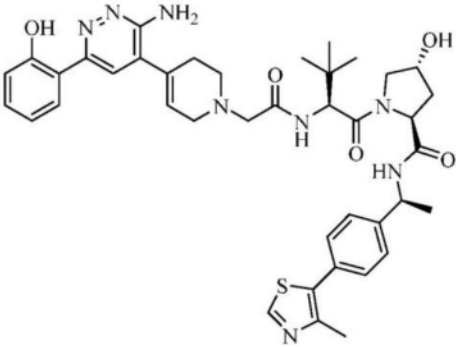
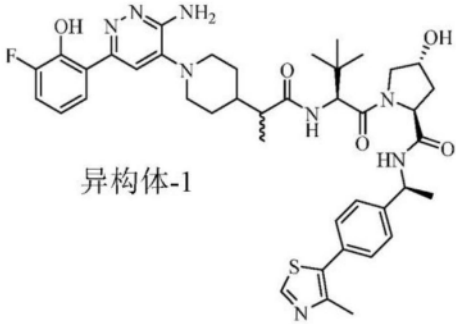
[1237] 所述化合物的表征数据汇总于下表中, 并且通过使用化合物-1和中间体-3d所遵循的相同程序, 使用(2S, 4R) -1- ((S) -2-氨基-3,3-二甲基丁酰基) -4-羟基-N- ((S) -1- (4- (4-甲基噻唑-5-基) 苯基) 乙基) 吡咯烷-2-羧酰胺盐酸盐 (17g) 合成化合物92和95。

[1238] 表28:

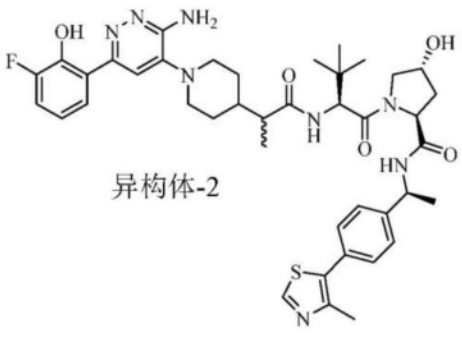
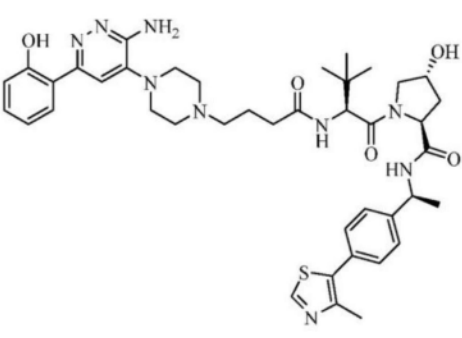
化合物编号	结构	表征数据
80		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.22 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 4H), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 5.10-5.09 (m, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.71 (bs, 1H), 4.43 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (bs, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.25-1.22 (m, 3H), 0.94 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 757.3 (M+1) ⁺ . (产率: 19 %).
81		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.86 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.24 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.69 (s, 2H), 5.13 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 3H), 2.50-2.49 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 5H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 755.25 (M+1) ⁺ ; (产率: 24 %).

[1239]

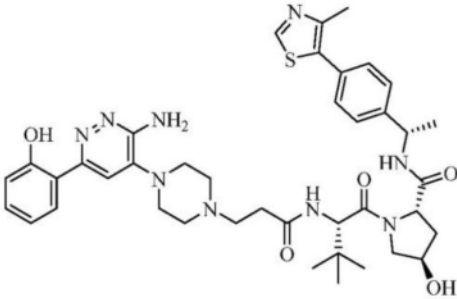
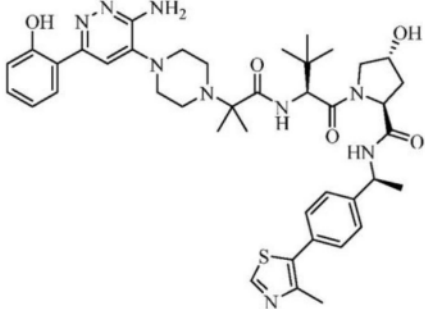
[1240]

82	 <p>Chemical structure of compound 82, featuring a central pyridine ring substituted with a 2-hydroxyphenyl group, a 2-amino-1H-imidazol-5-yl group, and a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a propyl chain containing a secondary amide, a quaternary carbon with two methyl groups, and a 2-hydroxy-1-methylpyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a methyl group and a 4-methyl-5-thiazol-2-ylphenyl group.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.72 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.12 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.90 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.40-4.48 (m, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.30 (2H merged with DMSO moisture peak), 3.28-3.15 (m, 4H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.48-2.46 (m, 1H), 2.04-2.03 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 753.3 (M+1) ⁺ ; (产率:17 %).
83	 <p>Chemical structure of compound 83, labeled as 异构体-1. It is similar to compound 82 but has a fluorine atom at the 6-position of the phenyl ring. The piperidine ring is substituted with a propyl chain containing a secondary amide, a quaternary carbon with two methyl groups, and a 2-hydroxy-1-methylpyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a methyl group and a 4-methyl-5-thiazol-2-ylphenyl group.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 15.08 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.87-6.75 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.11 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.50-3.48 (m, 1H), 2.77-2.55 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 3H merged in DMSO), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 3H), 1.64-1.46 (m, 3H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.99-0.81 (m, 14H); LC-MS: <i>m/z</i> 787.25 (M+1) ⁺ ; (产率:10 %).

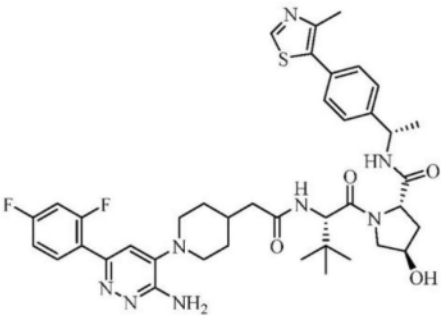
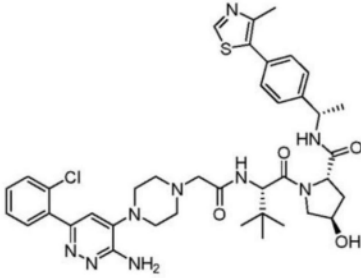
[1241]

84	 <p>异构体-2</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 15.10 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.89-7.72 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.22-7.20 (m, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.07 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.43-4.42 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.68-3.60 (m, 3H), 3.40-3.29 (m, 1H), 2.67-2.66 (m, 2H), 2.66-2.46 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.79-1.78 (m, 2H), 1.58-1.57 (m, 2H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 787.2 (M+1) ⁺ ; (产率: 10 %).
85		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.23 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 5.11 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.57 (s, 4H merged in DMSO), 2.35 (s, 3H), 2.29-2.27 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.82-1.60 (m, 3H), 1.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 784.4 (M+1) ⁺ ; (产率: 12 %).

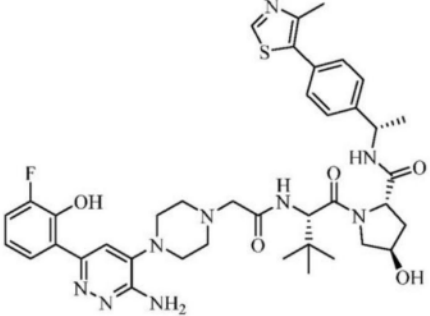
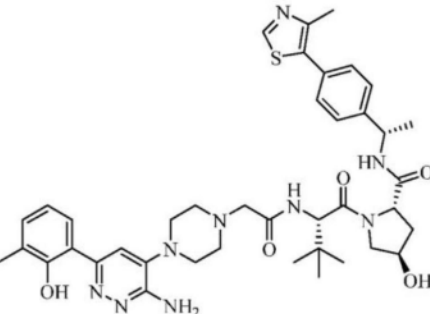
[1242]

86	 <p>The structure of compound 86 features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 2-amino-5-(4-hydroxyphenyl)pyridine-4-ylidene group. The other nitrogen is connected via a propyl chain to a secondary amide. This amide is further substituted with a tert-butyl group and a 2-hydroxy-1-methylpyrrolidine-3-carbonyl group. The pyrrolidine ring is also substituted with a 4-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl group.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.23 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.37-8.33 (m, 2H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 5.11 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 4H), 2.78-2.60 (m, 6H), 2.45-2.44 (m, 5H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 770.4 (M+1) ⁺ ; (产率: 24%).
87	 <p>The structure of compound 87 is similar to 86 but with a different substitution pattern on the piperazine ring. One nitrogen is substituted with a 2-amino-5-(4-hydroxyphenyl)pyridine-4-ylidene group. The other nitrogen is substituted with a tert-butyl group and a 2-hydroxy-1-methylpyrrolidine-3-carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a 4-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl group.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.20 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 4H), 7.24 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.59-3.36 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.17 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.11 (s, 4H), 0.95 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 784.4 (M+1) ⁺ ; (产率: 10%).

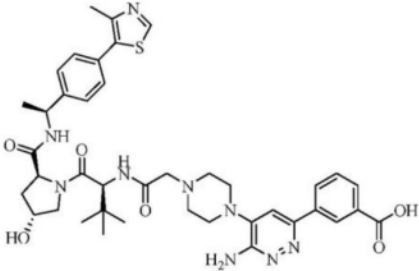
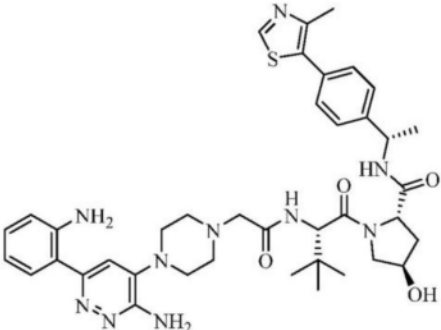
[1243]

88	 <p>The structure of compound 88 features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 2-amino-4-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-5-yl group. The other nitrogen is substituted with a propyl chain, which is further substituted with a tert-butyl group and a carbonyl group. This carbonyl group is part of a secondary amide linkage to a 2-hydroxy-3-methylpyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is also substituted with a methyl group and a carbonyl group that is part of another secondary amide linkage to a 4-(2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl group.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 5H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.27 (bs, 2H), 5.10 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.64 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 3.41-3.37 (m, 4H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.16-2.15 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.50-1.44 (m, 2H), 1.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 775.3 (M+1) ⁺ ; (产率:54 %).
89	 <p>The structure of compound 89 is similar to compound 88, but the 2,4-difluorophenyl group is replaced by a 2-chlorophenyl group. The rest of the molecule, including the piperazine ring, the propyl chain with tert-butyl and amide groups, and the 2-hydroxy-3-methylpyrrolidine ring with its associated amide and methyl substituents, remains the same.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.93 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 6H), 7.08 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.11-5.10 (m, 1H), 4.90-4.88 (m, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.59-3.58 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 4H), 2.70-2.66 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.36-1.33 (m, 5H), 0.95 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 774.1 (M+1) ⁺ ; (产率: 9 %).

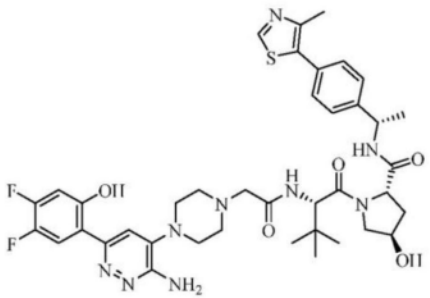
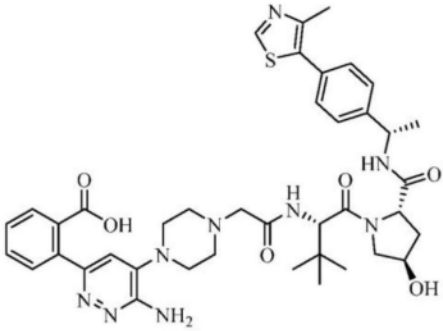
[1244]

90	 <p>The chemical structure of compound 90 features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 2-amino-5-(2-fluorophenyl)-1H-imidazole-4-yl group. The other nitrogen is substituted with a propyl chain that is further substituted with a tert-butyl group and a (1S,2S)-2-hydroxy-2-(4-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)ethylamino group.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.49 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.82-7.60 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.38 (bs, 2H), 5.12 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.44 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 5H), 2.73-2.70 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.78-1.77 (m, 1H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 774.3 (M+1) ⁺ ; (产率: 22 %).
91	 <p>The chemical structure of compound 91 is similar to compound 90, but the phenyl ring of the imidazole substituent is substituted with a methyl group at the 3-position and a hydroxyl group at the 4-position.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.64 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.79 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.15 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.90-4.88 (m, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 6H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.73-2.72 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06-2.05 (m, 1H), 1.77-1.76 (m, 1H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 770.3 (M+1) ⁺ ; (产率: 19.8 %).

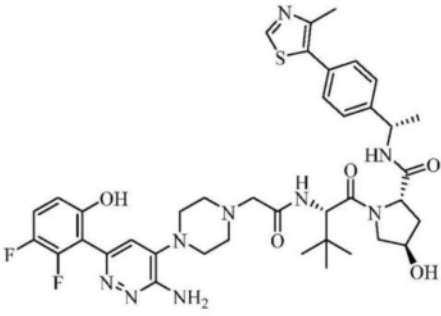
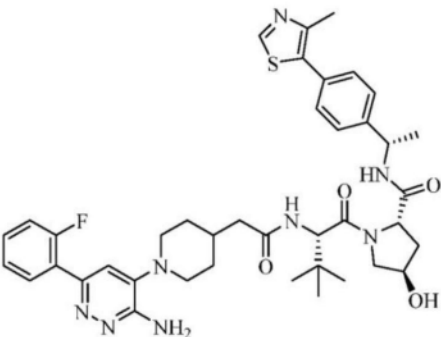
[1245]

92	 <p>The structure of compound 92 is a complex molecule. It features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is connected to a 1,2,4-triazole ring, which is further substituted with a methyl group and a 4-(methylthiazol-2-yl)phenyl group. The other nitrogen of the piperazine is connected to a 4-carboxyphenyl group. The piperazine ring is also linked to a chiral auxiliary consisting of a 2-hydroxy-2-methylpropanoic acid derivative, which is further connected to a 2-methyl-2-butanol derivative.</p>	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 8.45-8.20 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 3H), 5.15-4.95 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.48 (bs, 1H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.57-3.56 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 4H), 3.45-3.40 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (s, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.00-1.54 (m, 1H), 1.52-1.51 (m, 1H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 782.3 (M-1); (产率: 20.4 %).
93	 <p>The structure of compound 93 is a complex molecule. It features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is connected to a 1,2,4-triazole ring, which is further substituted with a methyl group and a 4-(methylthiazol-2-yl)phenyl group. The other nitrogen of the piperazine is connected to a 4-carboxyphenyl group. The piperazine ring is also linked to a chiral auxiliary consisting of a 2-hydroxy-2-methylpropanoic acid derivative, which is further connected to a 2-methyl-2-butanol derivative.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.61-6.60 (m, 1H), 6.47 (bs, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.14 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.59-3.58 (m, 2H), 3.29-3.00 (m, 6H), 2.71-2.51 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.77-1.75 (m, 1H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 755.4 (M+1) ⁺ ; (产率: 25 %).

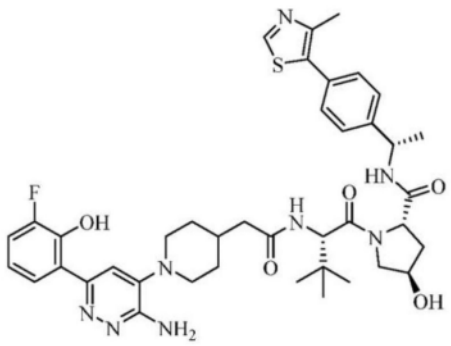
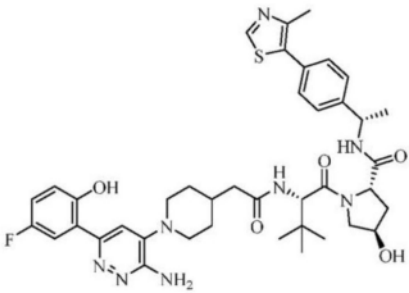
[1246]

94	 <p>The chemical structure of compound 94 features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 2-amino-5-fluoro-4-hydroxyphenyl group. The other nitrogen is connected via a methylene bridge to a carbonyl group, which is further linked to a chiral center. This chiral center is also bonded to a tert-butyl group and a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring has a hydroxyl group and is substituted with a 2-methyl-5-(4-(methylthio)phenyl)thiazole group.</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.83 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.21-8.15 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.14 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.60-3.59 (m, 2H), 3.17-3.01 (m, 6H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.76-1.75 (m, 1H), 1.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: m/z 792.3 ($\text{M}+1$) $^+$; (产率: 14 %).
95	 <p>The chemical structure of compound 95 is similar to compound 94, but the phenyl ring is substituted with a carboxylic acid group instead of a hydroxyl group. The rest of the molecule, including the piperazine, chiral center, tert-butyl group, and thiazole-pyrrolidine moiety, remains the same.</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.77-8.76 (m, 1H), 8.44-8.35 (m, 3H), 7.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 5H), 4.92-4.81 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.50-4.48 (m, 2H), 4.34 (bs, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.66-3.65 (m, 1H), 3.17-3.16 (m, 3H), 2.72-2.67 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: m/z 784.3 ($\text{M}+1$) $^+$; (产率: 20.4 %).

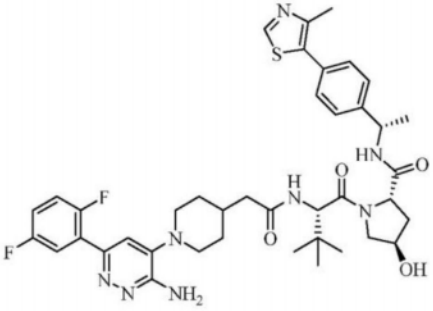
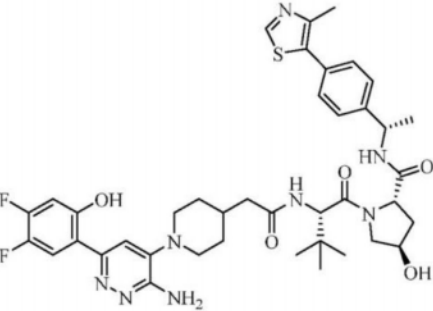
[1247]

96	 <p>The chemical structure of compound 96 features a central pyrazole ring substituted with a hydroxyl group, a fluorine atom, and an amino group. This pyrazole is linked via a methylene bridge to a piperazine ring. The piperazine ring is further connected to a carbonyl group, which is part of a larger amide chain. This chain includes a chiral center with a tert-butyl group and a 2-hydroxy-2-methylpropanoate moiety. The chain terminates in a 4-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl group.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.92 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.42-7.27 (m, 6H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.14 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.88 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 6H), 2.72-2.54 (m, 2H), 2.53-2.52 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 792.3 (M+1) ⁺ ; (产率: 11 %).
97	 <p>The chemical structure of compound 97 is similar to 96 but with a different linker. It features a pyrazole ring substituted with a fluorine atom and an amino group, linked via a methylene bridge to a piperidine ring. The piperidine ring is connected to a carbonyl group, which is part of an amide chain. This chain includes a chiral center with a tert-butyl group and a 2-hydroxy-2-methylpropanoate moiety. The chain terminates in a 4-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl group.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.88-7.79 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 4H), 7.30 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.08-5.07 (m, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.39-3.31 (m, 3H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 4H), 1.47-1.36 (m, 3H), 1.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 757.2 (M+1) ⁺ ; (产率: 9 %).

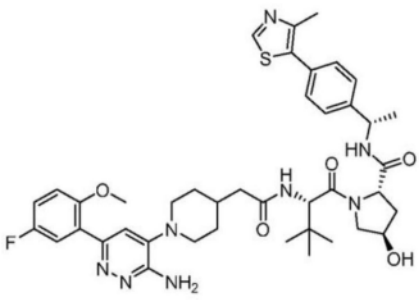
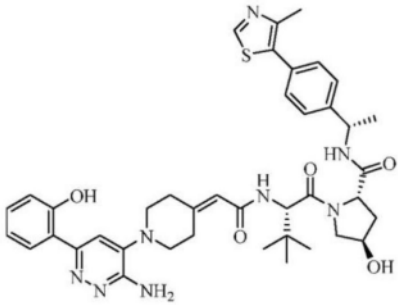
[1248]

98	 <p>The chemical structure of compound 98 features a central piperidine ring. One nitrogen of the piperidine is substituted with a 2-amino-5-(2-fluorophenyl)imidazole group. The other nitrogen is substituted with a propyl chain, which is further substituted with a tert-butyl group and a (1S,2S)-2-hydroxy-2-(4-(2-methylthiazol-5-yl)phenyl)ethylamino group.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 15.04 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.19 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.30 (bs, 2H), 5.08 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 4.92 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.41-4.29 (m, 1H), 4.30 (bs, 1H), 3.62 (bs, 2H), 3.46-3.40 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32-2.30 (m, 2H), 2.02-1.80 (m, 6H), 1.50-1.42 (m, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 773.3 (M+1) ⁺ ; (产率: 18 %).
99	 <p>The chemical structure of compound 99 is similar to compound 98, but the phenyl ring of the imidazole group is substituted with a fluorine atom at the 3-position.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44-7.32 (m, 4H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.92 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.43 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.47-3.45 (m, 2H), 2.77-2.63 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 4H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 773.3 (M+1) ⁺ ; (产率: 21 %).

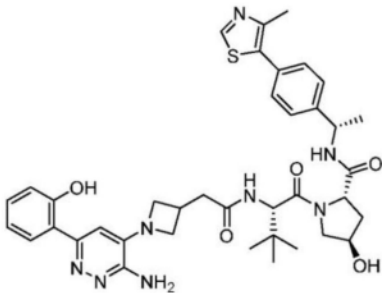
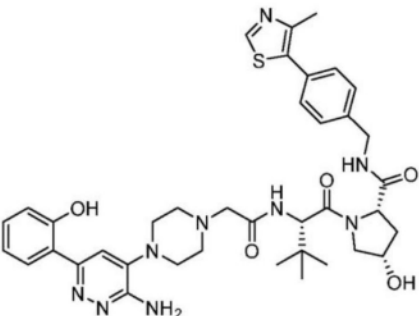
[1249]

100	 <p>The chemical structure of compound 100 features a central piperidine ring. One nitrogen of the piperidine is substituted with a 2-amino-5-(2,4-difluorophenyl)pyridine group. The other nitrogen is substituted with a 3-hydroxypropyl chain, which is further linked to a chiral auxiliary consisting of a tert-butyl group and a 2-hydroxypropyl group. A 4-(2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl group is attached to the chiral auxiliary.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.44-7.28 (m, 6H), 7.14 (s, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.08-5.07 (m, 1H), 4.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.42 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.62-3.61 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.49-2.28 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 775.2 (M+1) ⁺ ; (产率: 15 %).
101	 <p>The chemical structure of compound 101 is similar to compound 100, but the phenyl ring of the pyridine substituent is substituted with a hydroxyl group and a fluorine atom at the 2-position, and another fluorine atom at the 4-position.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.91 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.17-8.13 (m, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.30 (m, 4H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 5.12-5.11 (m, 1H), 4.92 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.43-4.42 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.46-3.44 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 2H), 2.47-2.46 (m, 3H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 3H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 791.3 (M+1) ⁺ ; (产率: 20 %).

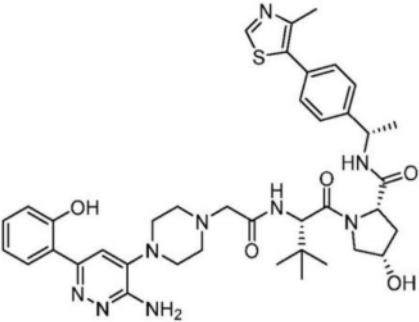
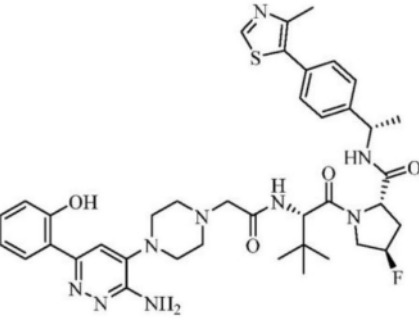
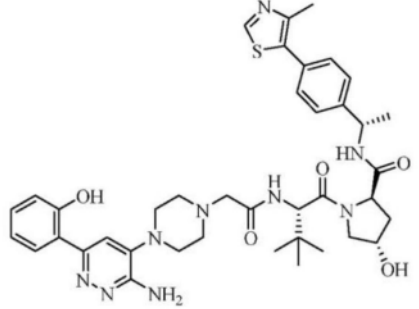
[1250]

102	 <p>The chemical structure of compound 102 features a central piperidine ring. At the 2-position of the piperidine, there is a 4-fluorophenyl group and a 4-methoxyphenyl group. At the 4-position, there is a propyl chain ending in a carbonyl group. This carbonyl is part of a larger amide structure that includes a 2-methyl-5-thiazolylphenyl group and a 2-hydroxy-2-methylpropanoate moiety.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.10 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.42-4.40 (m, 1H), 4.28-4.27 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62-3.61 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24-2.23 (m, 1H), 2.17-2.16 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 4H), 1.44-1.40 (m, 1H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.26-1.24 (m, 1H), 0.99 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 787.4 (M+1) ⁺ ; (产率: 46 %).
103	 <p>The chemical structure of compound 103 is similar to 102 but with a hydroxyl group at the 4-position of the piperidine ring and a propenal chain instead of a propyl chain. The rest of the molecule, including the 2-methyl-5-thiazolylphenyl and 2-hydroxy-2-methylpropanoate moieties, remains the same.</p>	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.77 (s, 1H), 7.78-7.67 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.84-6.76 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.53-4.40 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 3.77 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.63-3.47 (m, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.21-2.20 (m, 4H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 753.3 (M+1) ⁺ ; (产率: 13.5 %).

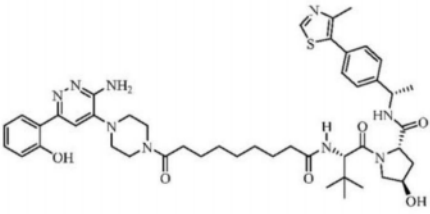
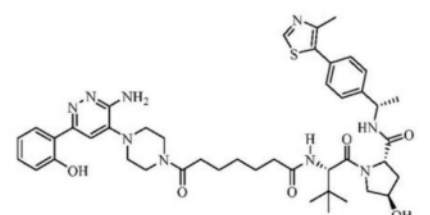
[1251]

104	 <p>The chemical structure of compound 104 features a central amide linkage. On the left, a pyrazole ring is substituted with a hydroxyl group and an amino group, and is connected via its nitrogen to a piperazine ring. This piperazine ring is further linked to a propyl chain that terminates in another amide group. This second amide group is connected to a chiral center bearing a tert-butyl group and a hydroxyl group. This chiral center is also part of a second amide linkage, which is connected to a 4-(4-methylthiazol-2-yl)phenyl group.</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.25 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 3H), 5.98 (bs, 2H), 5.11 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.42-4.29 (m, 4H), 3.90 (bs, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 5H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (s, 9H); LC-MS: m/z 727.1 ($\text{M}+1$) ⁺ ; (产率:13 %).
105	 <p>The chemical structure of compound 105 is similar to 104 but uses a piperazine ring instead of a piperidine ring. The rest of the molecule, including the amide linkages, the tert-butyl group, the hydroxyl group, and the 4-(4-methylthiazol-2-yl)phenyl group, remains the same.</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.21 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.65-8.62 (m, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.53-7.39 (m, 5H), 7.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 2H), 6.26 (bs, 2H), 5.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.50-4.24 (m, 5H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 5H), 2.72-2.67 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), 1.76-1.73 (m, 1H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 742.1 ($\text{M}+1$) ⁺ ; (产率: 13.5 %).

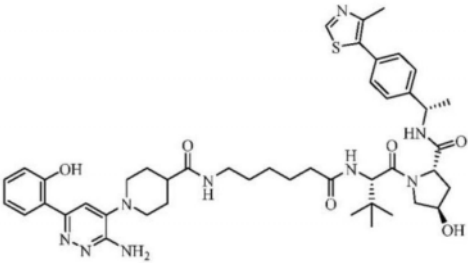
[1252]

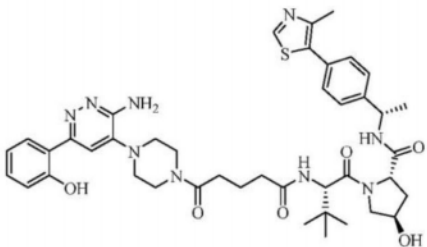
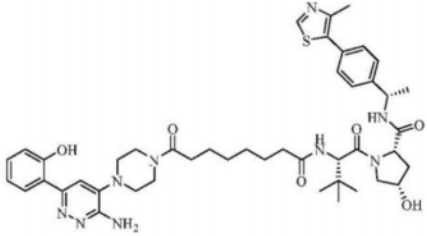
106		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.85 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 5.00 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.01-3.75 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.27-3.12 (m, 8H), 2.81-2.79 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 756.3 (M+1) ⁺ ; (产率: 25 %).
107		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.22 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.24 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.26 (bs, 2H), 5.40 (bs, 1H), 5.26 (bs, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.80-3.62 (m, 1H), 3.17-3.04 (m, 6H), 2.73-2.67 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.98-1.80 (m, 1H), 1.38 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 758.4 (M+1) ⁺ ; (产率: 17 %).
108		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.23 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 3H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.23 (s, 2H), 5.13 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.40-

[1254]

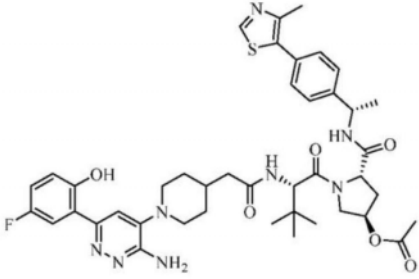
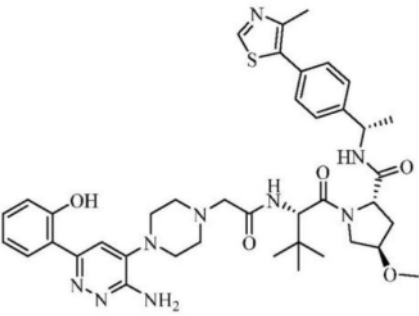
		<p>= 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.04 (d, $J = 17.6$ Hz, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.54-1.52 (m, 6H), 1.37-1.36 (m, 3H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 826.35(M+1)⁺; (产率: 37 %).</p>
111	 <p>The chemical structure of compound 111 is a complex molecule. It features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 2-amino-4-hydroxyquinoline ring system. The other nitrogen is connected via a carbonyl group to a long aliphatic chain (heptane). This chain is further connected to another carbonyl group, which is linked to a nitrogen atom. This nitrogen is part of a 5-membered ring system containing a hydroxyl group and a methyl group. The nitrogen is also bonded to a 4-(2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl group.</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14.15 (bs, 1H), 8.36 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.39 (bs, 2H), 5.10 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.68-3.57 (m, 3H), 3.07 (d, $J = 17.0$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.36-1.98 (m, 6H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.47-1.45 (m, 4H), 1.38 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.36-1.20 (m, 6H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 866.35 (M-1); (产率: 48 %).</p>
112	 <p>The chemical structure of compound 112 is very similar to compound 111. It has the same piperazine core and quinoline moiety. However, the long aliphatic chain is shorter, being a pentane chain instead of a heptane chain. The rest of the structure, including the 5-membered ring with the hydroxyl group and the thiazole-containing phenyl group, remains identical to compound 111.</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14.15 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.40 (bs, 2H), 5.09 (d, $J = 3.5$ Hz,</p>

[1255]

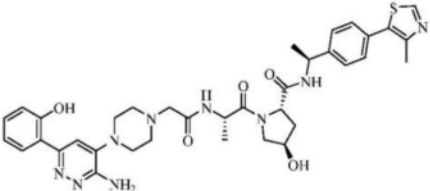
		<p>1H), 4.97 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.68-3.60 (m, 6H), 3.17 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.08 (d, $J = 19.1$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.36-2.34 (m, 2H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.54-1.52 (m, 6H), 1.37-1.36 (m, 3H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 840.1 ($M+1$)⁺; (产率: 20 %).</p>
113	 <p>The chemical structure of compound 113 is a complex molecule. It features a central chain of amide bonds. On the left, there is a piperidine ring attached to a pyrazole ring, which is further substituted with a hydroxyl group and an amino group. The central chain consists of a hexyl chain and a tert-butyl group. On the right, there is a pyrrolidine ring with a hydroxyl group, and a thiophene ring substituted with a methyl group and a phenyl ring.</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.25 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 5.08 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.27 (bs, 1H), 3.61-3.60 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 3H), 2.14-2.12 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.81-1.79 (m, 3H), 1.77-1.76 (m, 4H), 1.51-1.46 (m, 4H), 1.44-1.38 (m, 5H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 854.10 ($M+1$)⁺; (产率: 19 %).</p>

114	 <p>The chemical structure of compound 114 features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 2-amino-4-hydroxyquinazolin-5-yl group. The other nitrogen is connected via a carbonyl group to a 4-oxo-4-(4-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)butyl chain. This chain is further linked to a 2-tert-butyl-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide group.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.24 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.24 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.69-3.62 (m, 5H), 3.08-3.03 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 3H), 2.27-2.20 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.28-1.23 (m, 1H), 0.95 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 812.1 (M+1) ⁺ ; (产率: 8 %).
[1256]	 <p>The chemical structure of compound 115 is similar to 114, but the piperazine ring is substituted with a 2-amino-4-hydroxyquinazolin-5-yl group at the 4-position. The rest of the molecule, including the 4-oxo-4-(4-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)butyl chain and the 2-tert-butyl-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide group, remains the same.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.15 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.40 (s, 2H), 5.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.92 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 4H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.34 (m, 3H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.66-1.63 (m, 1H), 1.52-1.50 (m, 4H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.27-1.23 (m, 4H), 0.94 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 854.4 (M+1) ⁺ ; (产率: 15 %).

[1257]

116	 <p>The chemical structure of compound 116 features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 2-amino-5-hydroxy-1H-imidazole-4-yl group. The other nitrogen is substituted with a propyl chain that is further linked to a chiral auxiliary consisting of a tert-butyl group, a secondary amide, and a pyrrolidine ring with an acetoxy group.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.12 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> ₁ = 3.2 Hz, <i>J</i> ₂ = 10.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.08-7.07 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.46-4.45 (m, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.47-2.45 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.97-1.70 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.38-1.37 (m, 1H), 0.97 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 815.4 (M+1) ⁺ ; (产率: 56 %).
117	 <p>The chemical structure of compound 117 is similar to 116, but the piperazine ring is substituted with a phenyl group and a 2-amino-5-hydroxy-1H-imidazole-4-yl group. The chiral auxiliary is identical to that of compound 116.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.22 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.25 (s, 2H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 8H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: <i>m/z</i> 770.3 (M+1) ⁺ ; (产率: 9.5 %).
118		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.19 (bs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 7.2

[1258]

	<p>Hz, 1H), 8.20-7.80 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.31 (bs, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.31-3.17 (m, 6H), 2.73-2.67 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.49-1.36 (m, 4H), 1.29-1.10 (m, 4H); LC-MS: m/z 714.3 (M+)⁺; (产率: 25.7 %).</p>
---	--

[1259] 通过Cell Titer Glo® (promega) 测定来确定化合物在NCI-H929和NCI-H838细胞系中的抗增殖活性:

[1260] 使用RPMI-1640完全培养基将NCI-H929 (ATCC CRL-9068) 或NCI-H838 (ATCC CRL-5844) 细胞接种于96孔板(黑色透明平底板) (Corning, 目录编号3904) 中。第二天, 将本发明中所列的化合物添加至来自在DMSO (Sigma目录编号D2650) 中制备的10mM母液(stocks) 的细胞中。以一式三份在细胞中测试化合物的每种浓度, 其中DMSO浓度的最终百分比不超过0.3。在进行化合物培育(H929 3天和H838 8天) 后, 使用50 μ l CellTiter Glo® 试剂 (Promega, 目录编号G7572) 终止测定。CellTiter Glo® 发光试剂基于所存在的ATP的定量来确定活细胞数, ATP是细胞数和代谢活性的指标。在Victor-3仪器中获取发光读数。使用下式计算增殖的抑制百分比: 抑制% = 100 - (测试的发光值/DMSO对照的发光值) * 100。DMSO对照(0%) = 含DMSO的完全培养基中的细胞; 空白 = 仅含DMSO的培养基。使用graph pad prism软件计算IC₅₀。

[1261] 在上述测定程序中筛选本发明的所选的化合物, 用于确定IC₅₀值, 并将结果汇总至下表29中的A、B和C组中。此处, “A”组是指低于1 μ M的IC₅₀值, “B”组是指1-10 μ M(包括两个端值)的IC₅₀值, 并且“C”组是指高于10 μ M或低于10 μ M下的50%活性的IC₅₀值。

[1262] 表29: 在NCI-H929和NCI-H838细胞中的抗增殖活性

[1263]

组	(NCI-H929细胞) 化合物编号	(NCI-H838细胞) 化合物编号
A	37、39、43、47、48、51、55、56、57、58、79、81、82、87、90、98、99、109、110、111和112。	43、51、58、61、63、81、82、83、90、91、96、99、103和55。
B	23、35、38、44、49、97、104、105、106、107、113、115和117。	-
C	1、2、3、4、5、6、8、9、12、14、15、16、17、18、19、20、21、22、25、26、27、28、29、30、31、33、34、42、45、46、50、53、54、67、72、73、89、114和118。	-

[1264] 通过蛋白质印迹确定H929细胞中的SMARCA2和SMARCA4降解:

[1265] 使用RPMI-1640完全培养基,将NCI-H929 (ATCC CRL-9068) 平铺于6孔板中。第二天,将本发明的化合物添加至来自在DMSO (Sigma目录编号D2650) 中制备的10mM母液的细胞中。在细胞中测试化合物的每种浓度,其中DMSO的最终百分比不超过0.3。将细胞与所述化合物培育16小时,之后用含有蛋白酶抑制剂混合剂(cocktail) (Sigma目录编号#P-8340) 的1×RIPA裂解缓冲液(Thermo Fischer,目录编号#89900) 收获细胞。将等量蛋白质加载于SDS PAGE凝胶上用于电泳。进行蛋白质印迹以检测SMARCA2 (Cell signaling technologies,目录编号#11966) 或SMARCA4抗体(Cell signaling technologies,目录编号#49360)。将β肌动蛋白(Santa Cruz,目录编号#69879) 用作加载对照。使用下式计算SMARCA2或SMARCA4降解百分比:降解% = 100 - (处理样品中的归一化条带强度/DMSO样品中的归一化条带强度)*100。

[1266] 在上述测定程序中筛选本发明的所选的化合物,用于确定100nM下的SMARCA2和SMARCA4降解%,并将结果汇总于下表30中。

[1267] 表30:H929细胞中的SMARCA2和SMARCA4降解

[1268]

化合物编号	SMARCA2 100 nM 下的降解百分比.	SMARCA4 100 nM 下的降解百分比.
37	96	NA
38	99	17
39	97	NA
41	64	60
43	100	100
44	93	82

	47	87	87
	48	5.4	28
	51	NA	99
	56	99	100
	57	79.6	NA
	58	100	100
	76	90	12
	79	99	99
[1269]	83	100	NA
	84	58	NA
	87	83	93
	90	100	101
	98	88	99
	99	99	100
	109	100	38
	117	45.4	47
	118	20.2	NA

[1270] “NA”表示不可用。

[1271] 通过蛋白质印迹确定NCI-H838细胞中的SMARCA2降解：

[1272] 使用RPMI-1640完全培养基，将NCI-H838 (ATCC CRL-5844) 平铺于6孔板中。第二天，将本发明的化合物添加至来自在DMSO (Sigma目录编号D2650) 中制备的10mM母液的细胞中。在细胞中测试化合物的每种浓度，其中DMSO浓度的最终百分比不超过0.3。将细胞与所述化合物培育16小时，之后用含有蛋白酶抑制剂混合剂 (Sigma目录编号#P-8340) 的1×RIPA裂解缓冲液 (Thermo Fischer, 目录编号#89900) 收获细胞。将等量蛋白质加载于SDS PAGE凝胶上用于电泳。进行蛋白质印迹以用抗体 (Cell signaling technologies, 目录编号#11966) 检测SMARCA2。将β肌动蛋白 (Santa Cruz, 目录编号#69879) 用作加载对照。使用下式计算SMARCA2降解百分比：降解% = 100 - (处理样品中的归一化条带强度/DMSO样品中的归一化条带强度)*100”。

[1273] 在上述测定程序中筛选本发明的所选的化合物，用于确定100nM下的SMARCA2降解%，并将结果汇总于下表31中。

[1274] 表31：H838细胞中的SMARCA2降解。

[1275]

化合物编号	100 nM 下的 SMARCA2	化合物编号	100 nM 下的 SMARCA2
43	97	51	99
58	71	61	35
62	27	63	94
65	94	69	12
70	-11	74	21
75	12	77	9
78	26	80	13
81	34	82	61
83	7	90	85
91	82	93	74
96	76	99	75
100	9	103	64