



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115335381 A

(43) 申请公布日 2022.11.11

(21) 申请号 202180015953.3

科雷姆·奥兹博亚 达利亚·维斯

(22) 申请日 2021.02.19

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

(30) 优先权数据

62/978,635 2020.02.19 US

有限责任公司 11204

专利代理师 王达佐 洪欣

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.08.19

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/018710 2021.02.19

A61P 35/02 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/168197 EN 2021.08.26

(71) 申请人 新锐思生物制药股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 吉联亚科学股份有限公司

(72) 发明人 威利·索朗·帕尔默 杰弗里·吴

希拉·齐普费尔

权利要求书28页 说明书233页

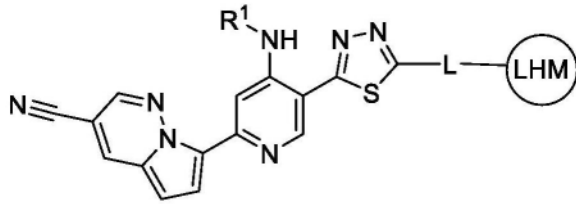
(54) 发明名称

白细胞介素-1受体相关激酶的双功能降解剂及其治疗用途

(57) 摘要

本公开内容提供了作为经由泛素蛋白酶体途径的IRAK4降解剂的双功能化合物,以及用于治疗由IRAK4调节的疾病的方法。

1. 式 (I) 的化合物



式 (I)

或其药学上可接受的盐、同位素形式、分离的立体异构体或立体异构体的混合物，其中：

R¹是任选地被1-3个R^a取代的C₁₋₁₀烷基；任选地被1-3个R^a取代的C₃₋₁₀环烷基；或任选地被1-3个R^a取代的3-12元杂环基；

L是-L₁-L₂-L₃-L₄-L₅，L₁、L₂、L₃、L₄和L₅各自独立地是：

- 任选地被1-3个R^b取代的C₃₋₁₂环烷基；
- 任选地被1-3个R^b取代的C₆₋₁₂芳基；
- 任选地被1-3个R^b取代的3-12元杂环基；
- 任选地被1-3个R^b取代的5-12元杂芳基；
- 直连键；
- 任选地被1-3个R^d取代的C₁₋₁₂亚烷基链；
- 任选地被1-3个R^d取代的C₂₋₁₂亚烯基链；
- 任选地被1至3个R^d取代的C₂₋₁₂亚炔基链；
- 1-6个乙二醇单元；
- 1-6个丙二醇单元；
- C(O)-、-C(O)O-、-O-、-N(R^c)-、-S-、-C(S)-、-C(S)O-、-S(O)₂-、-S(O)=N-、-S(O)₂NH-、-C(O)-N(R^c)-、-C=N-、-O-C(O)-N(R^c)-或-O-C(O)-O-；

LHM是连接酶束部分；

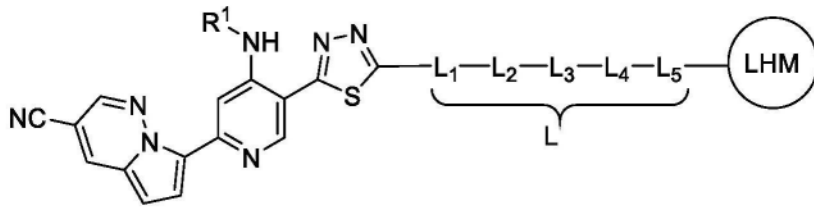
每个R^a独立地是卤素、-CN、任选地被1至3个R^d取代的C₁₋₃烷基、任选地被1至3个R^d取代的C₃₋₆环烷基或-OR^c；

每个R^b独立地是氧代、亚氨基、亚磺酰亚氨基、卤素、硝基、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、3-12元杂环基、-O-R^c、-C(O)-R^c、-C(O)O-R^c、-C(O)-N(R^c)(R^c)、-N(R^c)(R^c)、-N(R^c)C(O)-R^c、-N(R^c)C(O)O-R^c、-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^c)、-N(R^c)S(O)₂(R^c)、-NR^cS(O)₂N(R^c)(R^c)、-N(R^c)S(O)₂O(R^c)、-OC(O)R^c、-OC(O)-N(R^c)(R^c)、-Si(R^c)₃、-S-R^c、-S(O)R^c、-S(O)(NH)R^c、-S(O)₂R^c或-S(O)₂N(R^c)(R^c)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基和3-12元杂环基中的每一个可以任选地被1至3个R^d取代；

每个R^c独立地是氢或C₁₋₆烷基；以及

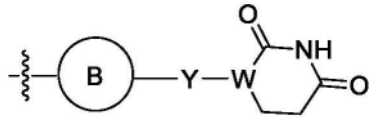
每个R^d独立地是卤素、氧代、-CN、-OH、任选地被1至3个氟取代的C₁₋₆烷基、或者任选地被1至3个氟取代的-O-C₁₋₆烷基或C₃₋₈环烷基。

2. 如权利要求1所述的化合物，其具有以下结构：



式(I')。

3. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中LHM靶向cereblon并且具有以下结构:



式(IIA)

其中,

W是-C(R^g)-或-N-;

Y是直连键、C₁₋₄亚烷基链、-C(O)-、-C(O)O-、-O-、-N(R^g)-、-S-C(S)-、-C(S)-O-、-O-C(O)O-、-C(O)-N(R^g)-或-O-C(O)-N(R^g)-;

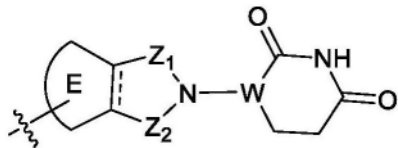
B环为C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基或3-12元杂环基,其各自任选地被1至3个R^j取代;

每个R^j独立地是氧代、亚氨基、亚磺酰亚氨基、卤素、硝基、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、3-12元杂环基、-O-R^g、-C(O)-R^g、-C(O)O-R^g、-C(O)-N(R^g)(R^g)、-N(R^g)(R^g)、-N(R^g)C(O)-R^g、-N(R^g)C(O)O-R^g、-N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g)、-N(R^g)S(O)₂(R^g)、-NR^gS(O)₂N(R^g)(R^g)、-N(R^g)S(O)₂O(R^g)、-OC(O)R^g、-OC(O)-N(R^g)(R^g)、-Si(R^g)₃、-S-R^g、-S(O)R^g、-S(O)(NH)R^g、-S(O)₂R^g或-S(O)₂N(R^g)(R^g),其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基和3-12元杂环基中的每一个可以任选地被1至3个R^k取代;

R^g是氢或C₁₋₆烷基;以及

每个R^k独立地是卤素、氧代、-CN、-OH、任选地被1至3个氟取代的C₁₋₆烷基、或者任选地被1至3个氟取代的-O-C₁₋₆烷基或C₃₋₈环烷基。

4. 如权利要求3所述的化合物,其中Y是直连键,并且式(IIA)具有以下结构:



式(IIA1)

其中,

W是-C(R^g)-或-N-;

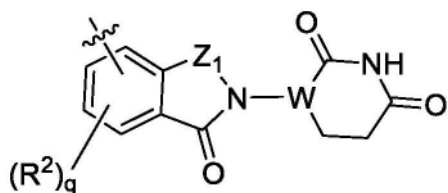
Z₁是-C(O)-、-C(S)-、-C(NR^g)-、-C(R^g)₂-、-N=、-N(R^g)-、-C(R^g)₂-C(O)-、-C(O)-N(R^g)-、-CR^g=CR^g-、-C(R^g)₂-C(S)-、-C(R^g)=N-或-C(R^g)₂-C(R^g)₂-;

Z₂为-C(O)-、-C(S)-、-C(NR^g)-、-N(R^g)-、-N=或-C(R^g)₂-;

R^g是氢或C₁₋₆烷基;以及

E环是苯基、5-6元杂芳基或5-6元杂环基,其各自任选地被1至3个 R^j 取代。

5. 如权利要求4所述的化合物,其中 Z_2 是 $-C(O)-$ 并且式(IIA1)具有以下结构:



(式 IIA1')

其中,

W是 $-C(R^g)-$ 或 $-N-$;

Z_1 是 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR^g)-$ 、 $-C(R^g)_2-$ 、 $-C(R^g)_2-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^g)-$ 、 $-CR^g=CR^g-$ 、 $-C(R^g)=N-$ 、 $-C(R^g)_2-C(S)-$ 或 $-C(R^g)_2-C(R^g)_2-$;

q 是0、1或2;

R^g 是氢或 C_{1-6} 烷基;以及

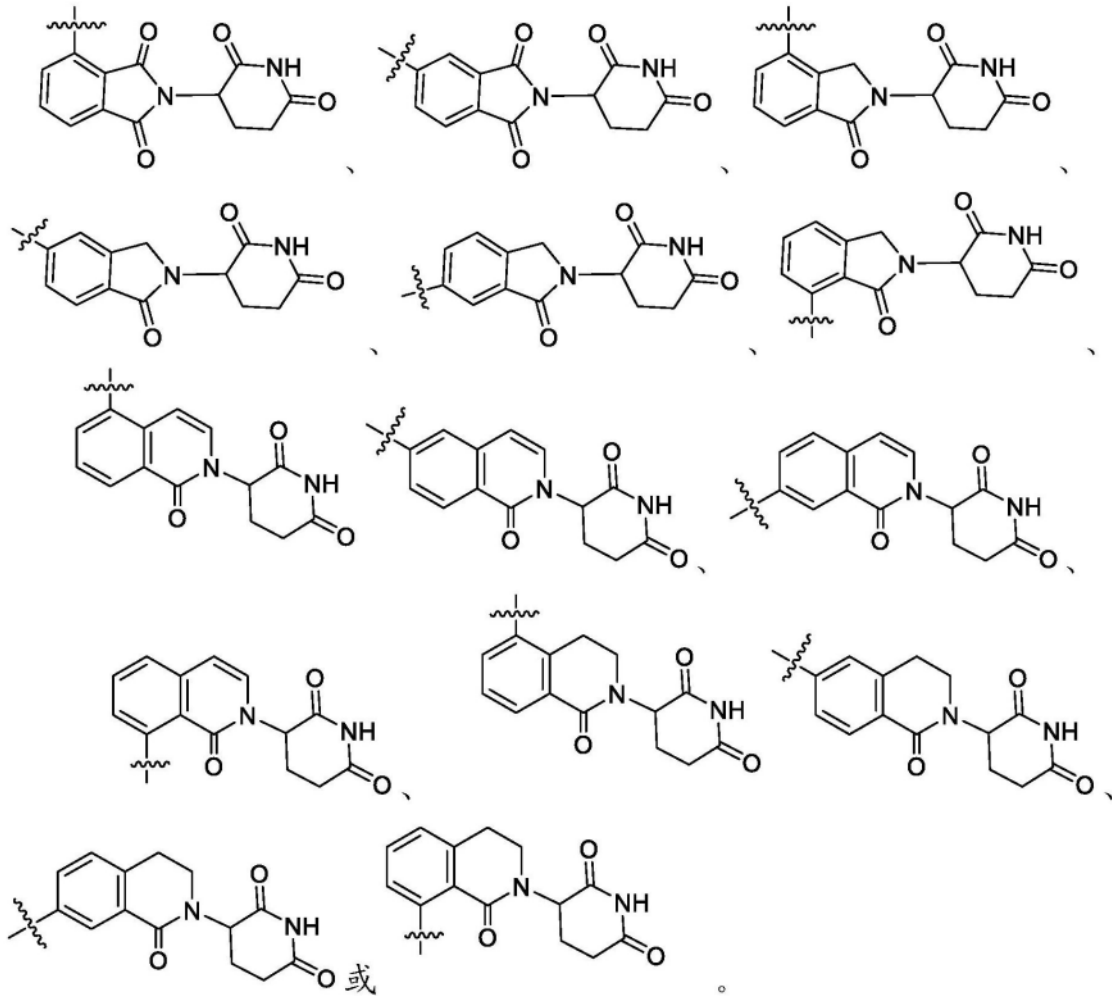
R^2 是 C_{1-6} 烷基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^g)_2$ 、CN、硝基、羟基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基。

6. 如权利要求5所述的化合物,其中

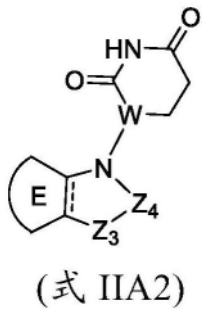
W是 $-CH-$;以及

Z_1 是 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(O)-$ 或 $-CH=CH-$ 。

7. 如权利要求5或权利要求6所述的化合物,其中式(IIA1')具有以下结构之一:



8. 如权利要求3所述的化合物,其中式(IIA)具有以下结构:



其中,

W是-C(R^g)-或-N-;

Z₃为-C(O)-、-C(S)-、-C(NR^g)-、-C(R^g)₂-、-N=、-N(R^g)-、-C(R^g)₂-C(O)-、-C(O)-N(R^g)-、-CR^g=CR^g-、-C(R^g)₂-C(S)-、-C(R^g)=N-、-C(R^g)₂-C(R^g)₂-、-C(R^g)₂-O-、-C(R^g)₂-S-、-O-或-S-;

Z₄是-C(O)-、-C(S)-、-C(NR^g)-、-N(R^g)-、-N=、-O-、-S-或-C(R^g)₂-;

R^g是氢或C₁₋₆烷基;

E环是苯基、5-6元杂芳基或5-6元杂环基,其各自任选地被1至3个R^j取代;

每个R^j独立地是氧代、亚氨基、亚磺酰亚氨基、卤素、硝基、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、3-12元杂环基、-O-R^g、-C(O)-R^g、-C

(O) O-R^g、-C(O)-N(R^g)(R^g)、-N(R^g)(R^g)、-N(R^g)C(O)-R^g、-N(R^g)C(O)O-R^g、-N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g)、-N(R^g)S(O)₂(R^g)、-NR^gS(O)₂N(R^g)(R^g)、-N(R^g)S(O)₂O(R^g)、-OC(O)R^g、-OC(O)-N(R^g)(R^g)、-Si(R^g)₃、-S-R^g、-S(O)R^g、-S(O)(NH)R^g、-S(O)₂R^g或-S(O)₂N(R^g)(R^g)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基和3-12元杂环基中的每一个可以任选地被1至3个R^k取代；以及

每个R^k独立地是卤素、氧代、-CN、-OH、任选地被1至3个氟取代的C₁₋₆烷基、或者任选地被1至3个氟取代的-O-C₁₋₆烷基或C₃₋₈环烷基。

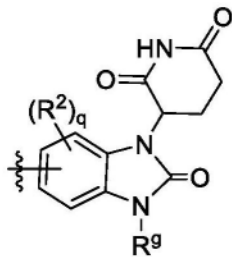
9. 如权利要求8所述的化合物，其中

W是-CH-；

Z₃是-C(R^g)₂-、-N(R^g)-、-C(R^g)₂-C(O)-、-C(O)-N(R^g)-、-CR^g=CR^g-、-C(R^g)₂-C(S)-、-C(R^g)=N-、-C(R^g)₂-C(R^g)₂-、-C(R^g)₂-O-或-C(R^g)₂-S-；以及

Z₄是-C(O)-、-C(S)-、-C(NR^g)-或-C(R^g)₂-。

10. 如权利要求8或权利要求9所述的化合物，其中式(IIA2)具有以下结构：



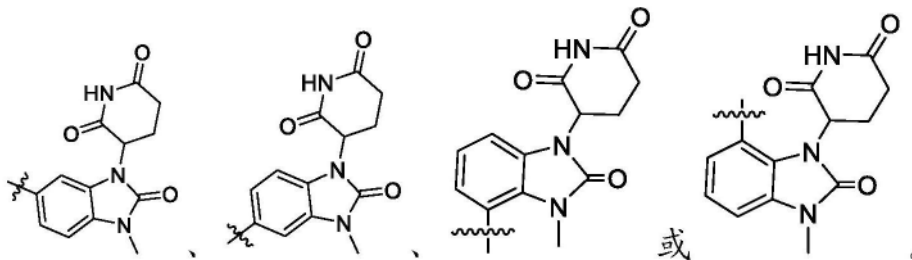
式(IIA2')

其中，q是0、1或2；

R^g是氢或C₁₋₆烷基；以及

R²是C₁₋₆烷基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、-N(R^g)₂、CN、硝基、羟基或-O-C₁₋₄烷基。

11. 如权利要求10所述的化合物，其中式(IIA2')具有以下结构：



12. 如权利要求3所述的化合物，其中

W是-CH-；

Y是直连键、C₁₋₄亚烷基链、-C(O)-、-C(O)O-、-O-、-N(R^g)-、-S-、-C(S)-、-C(S)-O-、-O-C(O)O-、-C(O)-N(R^g)-、-O-C(O)-N(R^g)-；以及

B环是苯基、5-6元杂芳基或5-6元杂环基，其各自任选地被1至3个R^j取代；

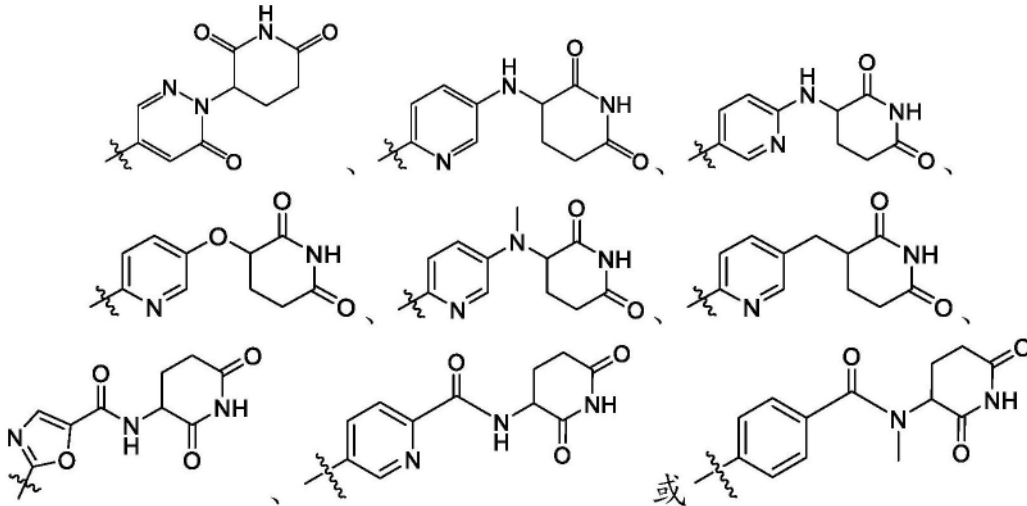
R^g是氢或C₁₋₆烷基；

每个R^j独立地是氧代、亚氨基、亚磺酰亚氨基、卤素、硝基、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、3-12元杂环基、-O-R^g、-C(O)-R^g、-C(O)O-R^g、-C(O)-N(R^g)(R^g)、-N(R^g)(R^g)、-N(R^g)C(O)-R^g、-N(R^g)C(O)O-R^g、-N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g)、-N(R^g)S(O)₂(R^g)、-NR^gS(O)₂N(R^g)(R^g)、-N(R^g)S(O)₂O(R^g)、-OC(O)R^g、-OC(O)-N(R^g)(R^g)、-Si(R^g)₃、-S-R^g、-S(O)R^g、-S(O)(NH)R^g、-S(O)₂R^g或-S(O)₂N(R^g)(R^g)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基和3-12元杂环基中的每一个可以任选地被1至3个R^k取代；以及

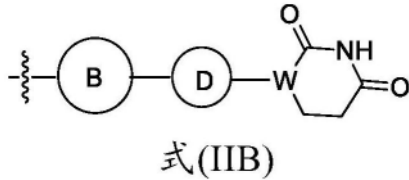
(R^g)、-N(R^g)S(O)₂(R^g)、-NR^gS(O)₂N(R^g)(R^g)、-N(R^g)S(O)₂O(R^g)、-OC(O)R^g、-OC(O)-N(R^g)(R^g)、-Si(R^g)₃、-S-R^g、-S(O)R^g、-S(O)(NH)R^g、-S(O)₂R^g或-S(O)₂N(R^g)(R^g)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基和3-12元杂环基中的每一个可以任选地被1至3个R^k取代；以及

每个R^k独立地是卤素、氧代、-CN、-OH、任选地被1至3个氟取代的C₁₋₆烷基、或者任选地被1至3个氟取代的-O-C₁₋₆烷基或C₃₋₈环烷基。

13. 如权利要求12所述的化合物，其中式(IIA)具有以下结构之一：



14. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物，其中LHM靶向cereblon并且具有以下结构：



其中，

W是-C(R^g)-或-N-；

D环是苯基、5-6元杂芳基或5-6元杂环基，其各自任选地被1至3个R^j取代；

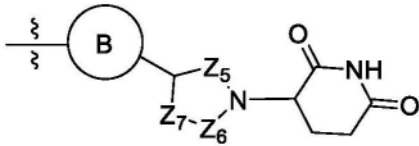
B环是C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基或3-12元杂环基，其各自任选地被1至3个R^j取代；

R^g是氢或C₁₋₆烷基；

每个R^j独立地是氧代、亚氨基、亚磺酰亚氨基、卤素、硝基、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、3-12元杂环基、-O-R^g、-C(O)-R^g、-C(O)O-R^g、-C(O)-N(R^g)(R^g)、-N(R^g)(R^g)、-N(R^g)C(O)-R^g、-N(R^g)C(O)O-R^g、-N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g)、-N(R^g)S(O)₂(R^g)、-NR^gS(O)₂N(R^g)(R^g)、-N(R^g)S(O)₂O(R^g)、-OC(O)R^g、-OC(O)-N(R^g)(R^g)、-Si(R^g)₃、-S-R^g、-S(O)R^g、-S(O)(NH)R^g、-S(O)₂R^g或-S(O)₂N(R^g)(R^g)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基和3-12元杂环基中的每一个可以任选地被1至3个R^k取代；以及

每个R^k独立地是卤素、氧代、-CN、-OH、任选地被1至3个氟取代的C₁₋₆烷基、或者任选地被1至3个氟取代的-O-C₁₋₆烷基或C₃₋₈环烷基。

15. 如权利要求14所述的化合物，其中式(IIB)具有以下结构：



式(IIB1)

其中，

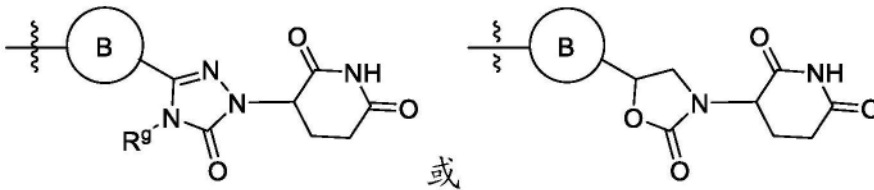
Z₅是-C(O)-、-C(S)-、-C(NR^g)-、-N(R^g)-、-N=或-C(R^g)₂-；

Z₆是-C(O)-、-C(S)-、-C(NR^g)-、-C(R^g)₂-、-N=、-N(R^g)-、-C(R^g)₂-C(O)-、-C(O)-N(R^g)-、-CR^g=CR^g-、-C(R^g)₂-C(S)-、-C(R^g)=N-、或-C(R^g)₂-C(R^g)₂-；

Z₇是-C(O)-、-C(S)-、-C(NR^g)-、-N(R^g)-、-O-、-S-、-N=或-C(R^g)₂-；以及

R^g是氢或C₁₋₆烷基。

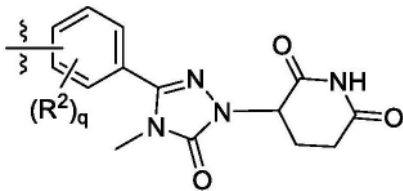
16. 如权利要求15所述的化合物，其中式(IIB1)具有以下结构：



式(1B1')

式(IIB'')。

17. 如权利要求16所述的化合物，其中式(1B1')具有以下结构：

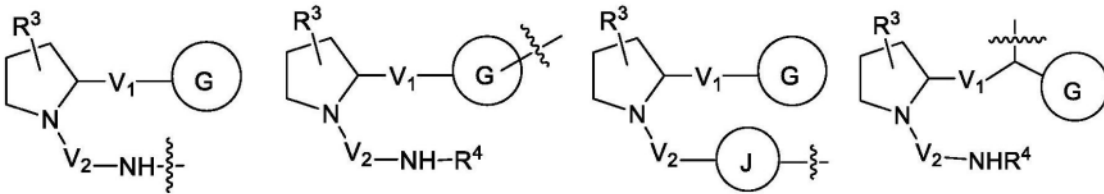


其中，

q是0、1或2；以及

R²是C₁₋₆烷基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、-N(R^c)₂、CN、硝基、羟基或-O-C₁₋₄烷基。

18. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物，其中LHM靶向Von Hippel-Lindau (VHL) 连接酶并具有以下结构之一：

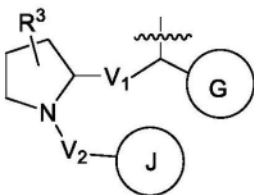


式(IIIA)

式(IIIB)

式(IIIC)

式(IIID)



式(IIIE)

其中,

V_1 是 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C(R^e)_2-$ 、 $-C(O)-N(R^e)-$ 、 $-C(O)-C(R^e)_2-$ 或 $-C(O)-N(R^e)-C(R^e)_2-$;

V_2 是 $-C(O)-C(R^e)_2-$;

G环是苯基、5-6元杂芳基或5-6元杂环基,其各自任选地被1至3个 R^j 取代;

J环是5-12元杂芳基或5-12元杂环基,其各自任选地被1至3个 R^j 取代;

每个 R^e 独立地是氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基;

每个 R^j 独立地是氧代、亚氨基、亚磺酰亚氨基、卤素、硝基、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{6-12} 芳基、5-12元杂芳基、3-12元杂环基、 $-O-R^g$ 、 $-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)O-R^g$ 、 $-C(O)-N(R^g)(R^g)$ 、 $-N(R^g)(R^g)$ 、 $-N(R^g)C(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)C(O)O-R^g$ 、 $-N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g)$ 、 $-N(R^g)S(O)_2(R^g)$ 、 $-NR^gS(O)_2N(R^g)(R^g)$ 、 $-N(R^g)S(O)_2O(R^g)$ 、 $-OC(O)R^g$ 、 $-OC(O)-N(R^g)(R^g)$ 、 $-Si(R^g)_3$ 、 $-S-R^g$ 、 $-S(O)R^g$ 、 $-S(O)(NH)R^g$ 、 $-S(O)_2R^g$ 或 $-S(O)_2N(R^g)(R^g)$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{6-12} 芳基、5-12元杂芳基和3-12元杂环基中的每一个可以任选地被1至3个 R^k 取代;

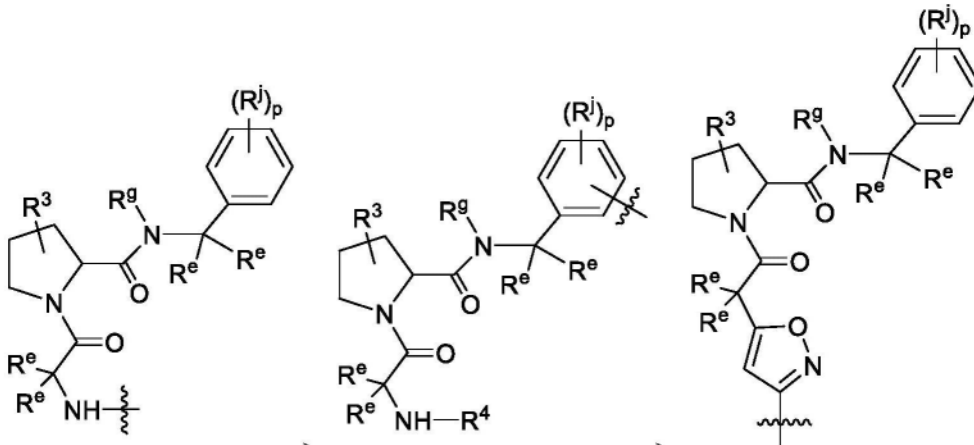
每个 R^g 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基;

每个 R^k 独立地是卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-OH$ 、任选地被1至3个氟取代的 C_{1-6} 烷基、或者任选地被1至3个氟取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 C_{3-8} 环烷基;

R^3 是氢或羟基;以及

R^4 是 $-C(O)R^f$,其中 R^f 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基,其各自任选地被卤素或 $-CN$ 取代。

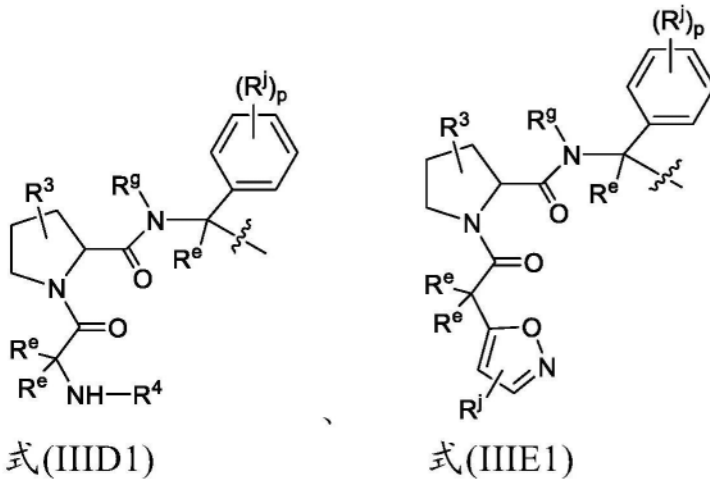
19.如权利要求18所述的化合物,其中式(IIIA)、式(IIIB)、式(IIIC)和式(IIID)分别具有由式(IIIA1)、式(IIIB1)、式(IIIC1)、式(IIID1)、式(IIIE1)表示的结构:



式(IIIA1)

式(IIIB1)

式(IIIC1)



式(IIID1)

式(IIIE1)

其中,

p为0或1;

R^j 是任选地被1至3个 R^k 取代的5-6元杂芳基;

每个 R^k 独立地是卤素、氧代、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或- $O-C_{1-6}$ 烷基;

每个 R^e 独立地是氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基;

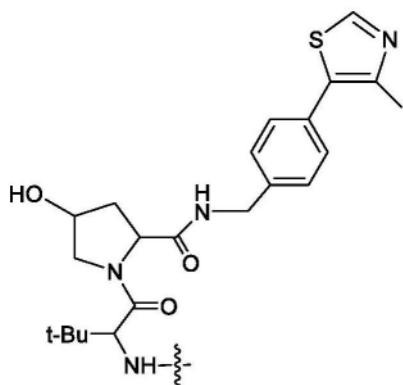
每个 R^g 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^3 是氢或羟基;以及

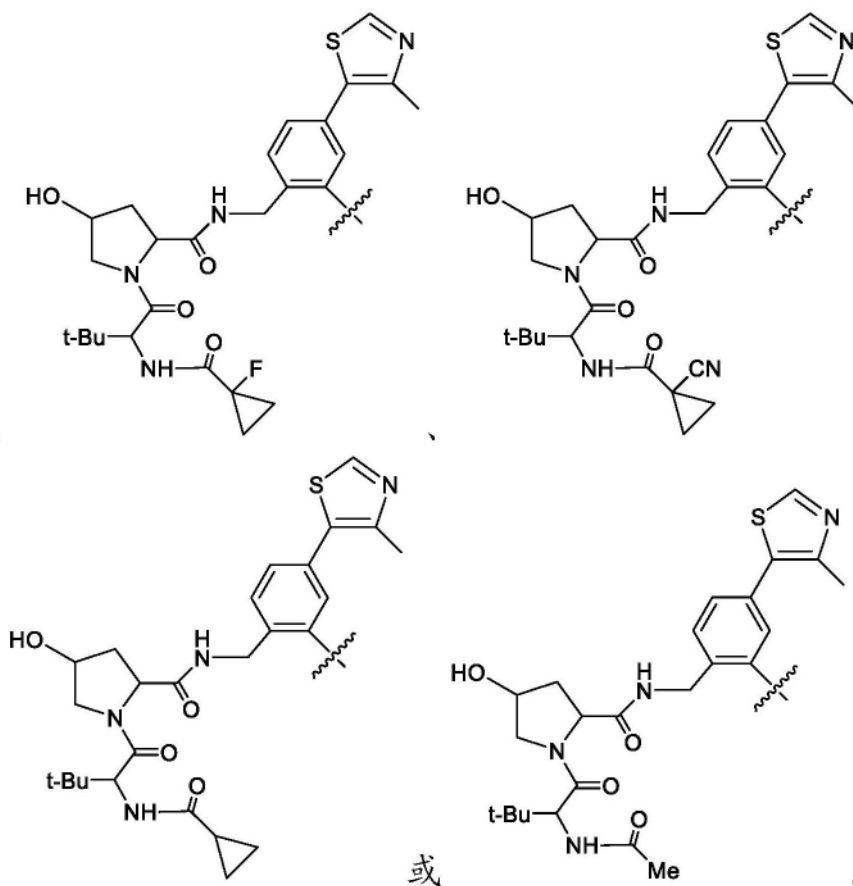
R^4 是- $C(O)R^f$,其中 R^f 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基,其各自任选地被卤素或-CN取代。

20. 如权利要求19所述的化合物,其中p是1并且 R^j 是噁唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、咪唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基,其各自任选地被 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤素、CN、卤代烷基或羟烷基取代。

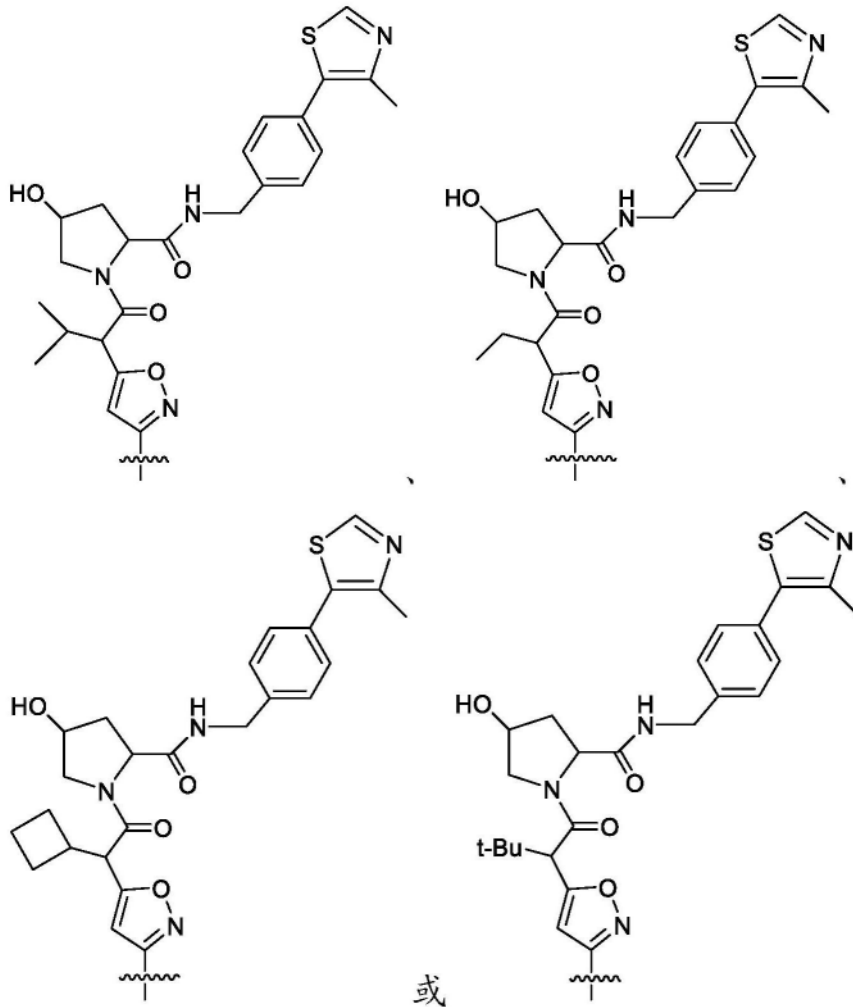
21. 如权利要求19或权利要求20所述的化合物,其中式(IIIA)具有以下结构:



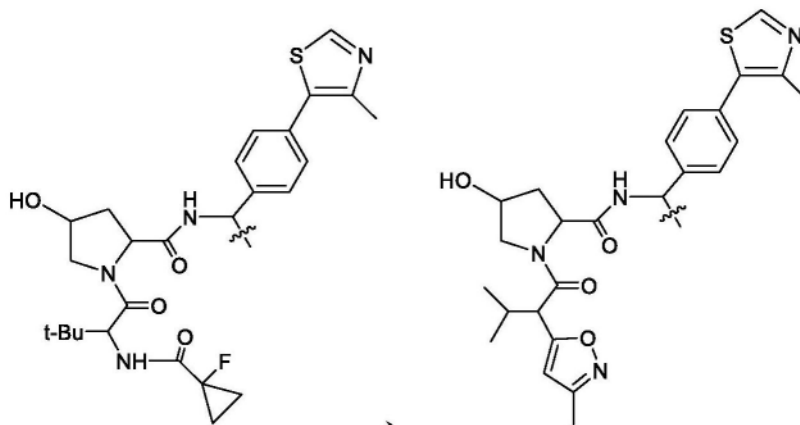
22. 如权利要求19或权利要求20所述的化合物,其中式(IIIB)具有以下结构:



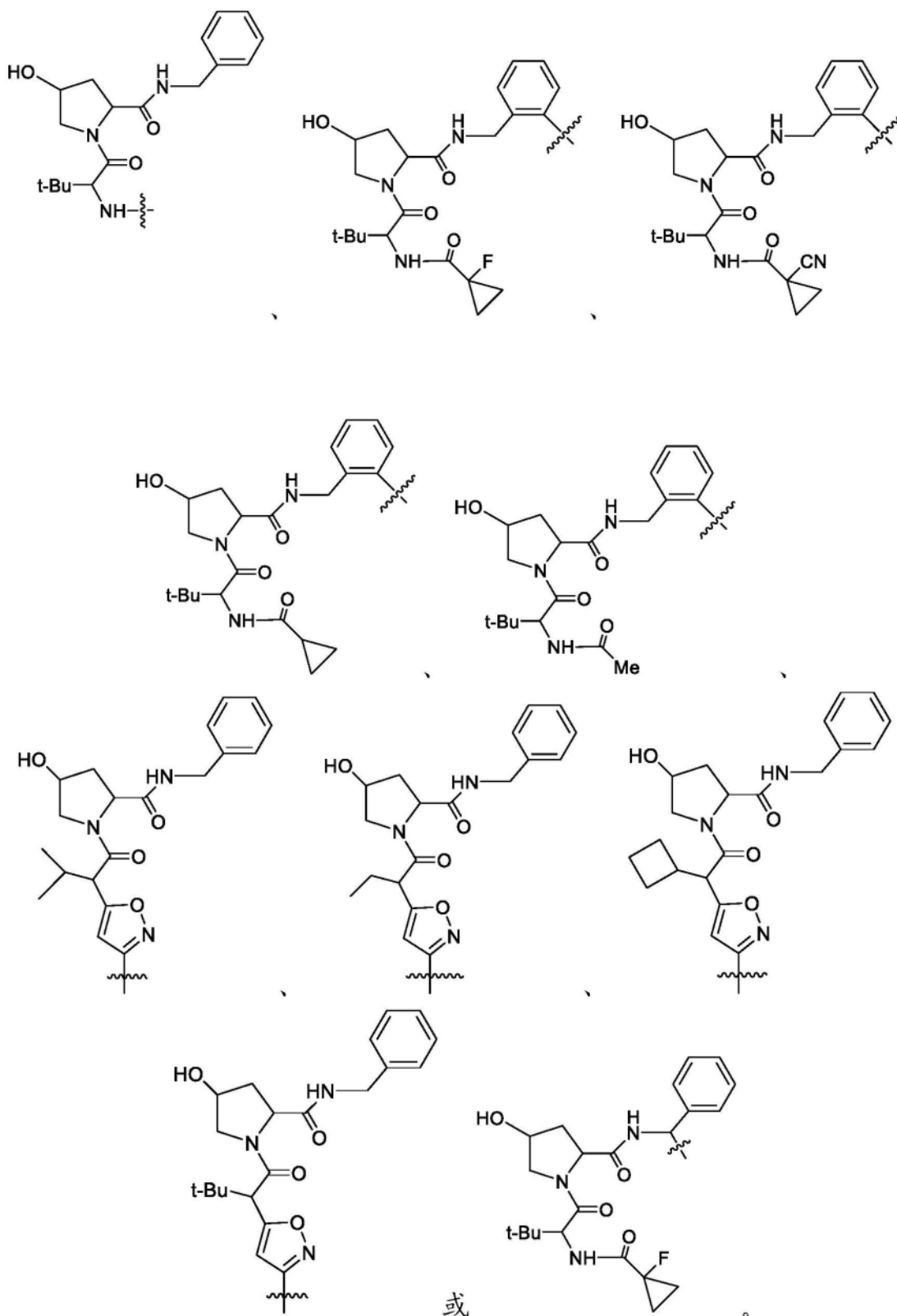
23. 如权利要求19或权利要求20所述的化合物,其中式(IIIC)具有以下结构:

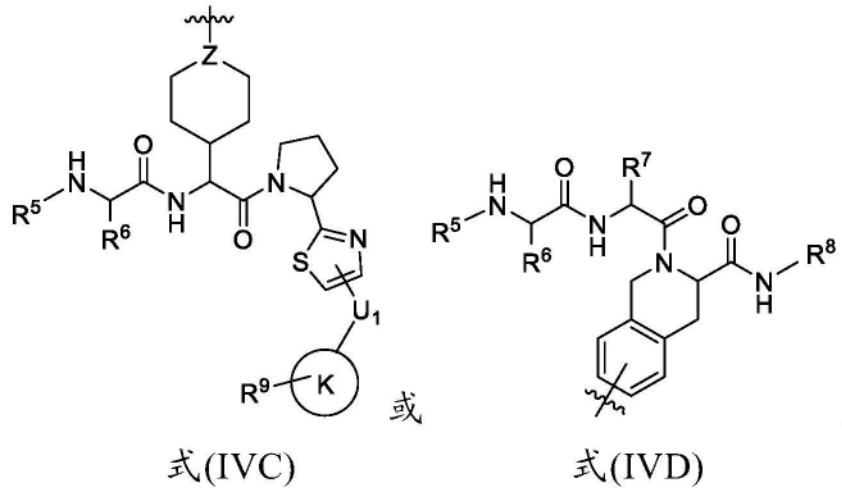
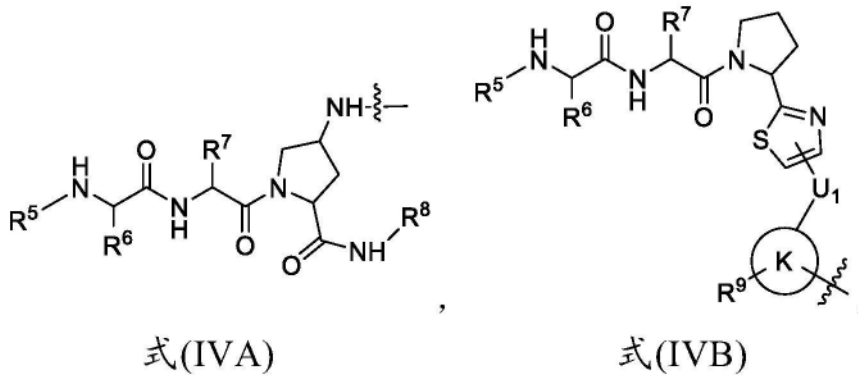


24. 如权利要求19或权利要求20所述的化合物,其中式(IIID)或(IIIE)分别具有以下结构:



25. 如权利要求19所述的化合物,其中p为0并且式(IIIA)、式(IIIB)或式(IIIC)、式(IIID)具有以下结构中的任一种:





其中,

每个 R^5 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基;

每个 R^6 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

每个 R^7 独立地是氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基;

每个 R^8 独立地是芳基、5-12元环烷基、5-12元杂芳基或5-12元杂环基,其各自任选地被1至3个 R^j 取代;

每个 R^9 独立地是氢、卤素或 C_{1-6} 烷基;

每个 R^j 独立地是氧代、亚氨基、亚磺酰亚氨基、卤素、硝基、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{6-12} 芳基、5-12元杂芳基、3-12元杂环基、 $-O-R^g$ 、 $-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)O-R^g$ 、 $-C(O)-N(R^g)(R^g)$ 、 $-N(R^g)(R^g)$ 、 $-N(R^g)C(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)C(O)O-R^g$ 、 $-N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g)$ 、 $-N(R^g)S(O)_2(R^g)$ 、 $-NR^gS(O)_2N(R^g)(R^g)$ 、 $-N(R^g)S(O)_2O(R^g)$ 、 $-OC(O)R^g$ 、 $-OC(O)-N(R^g)(R^g)$ 、 $-Si(R^g)_3$ 、 $-S-R^g$ 、 $-S(O)R^g$ 、 $-S(O)(NH)R^g$ 、 $-S(O)_2R^g$ 或 $-S(O)_2N(R^g)(R^g)$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{6-12} 芳基、5-12元杂芳基和3-12元杂环基中的每一个可以任选地被1至3个 R^k 取代;

每个 R^g 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基;

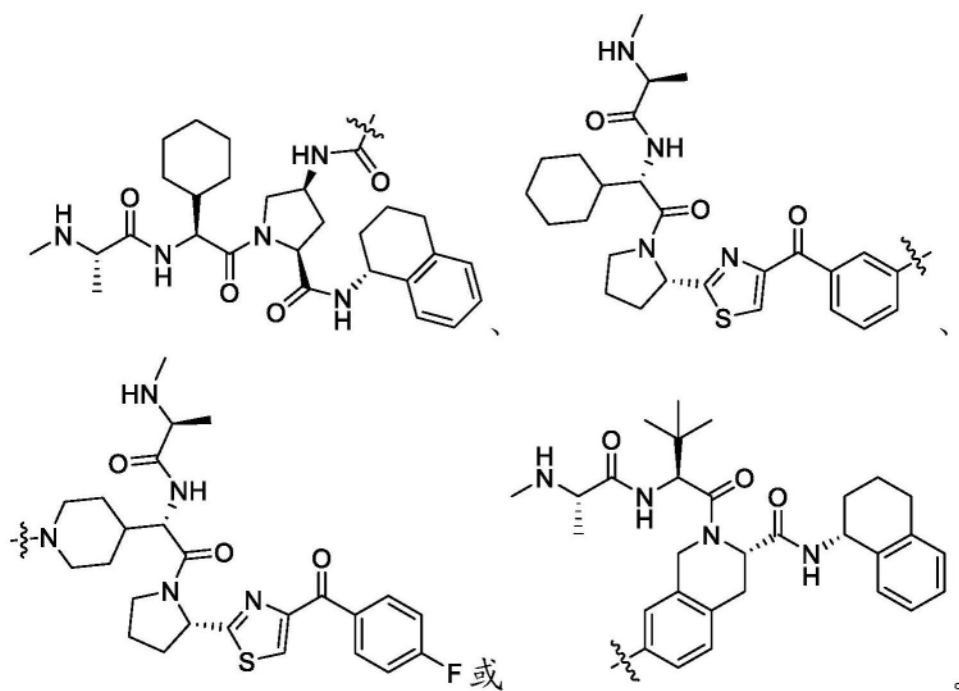
每个 R^k 独立地是卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-OH$ 、任选地被1至3个氟取代的 C_{1-6} 烷基、或者任选地被1至3个氟取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 C_{3-8} 环烷基;

U_1 是直连键或 $-C(O)-$;

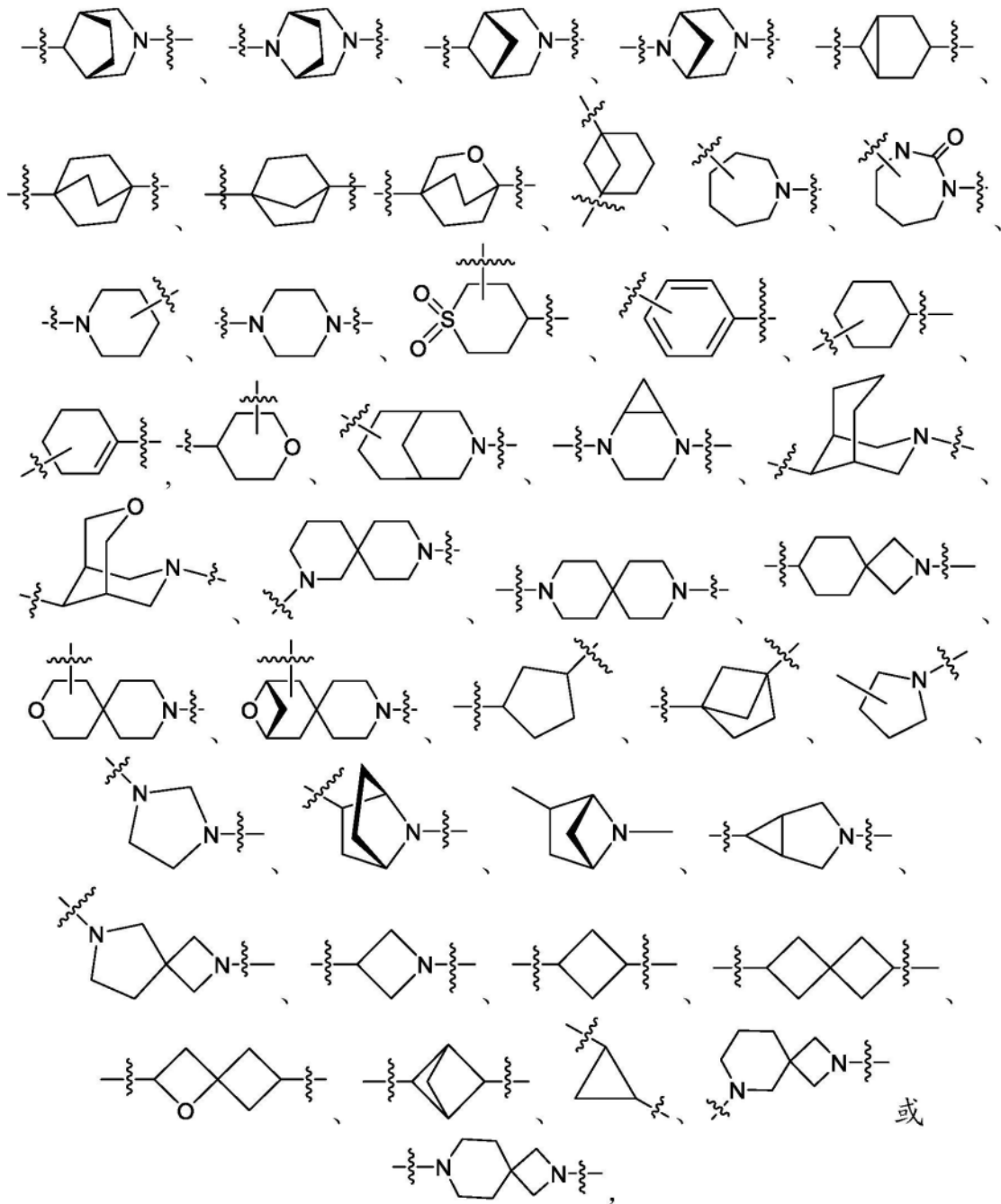
Z 是 $-CH-$ 或 $-N-$;以及

K 环是苯基或萘基。

27. 如权利要求26所述的化合物,其中式(IVA)、式(IVB)、式(IVC)和式(IVD)分别具有以下结构:



28. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 L_1 具有以下环结构中的任一种:

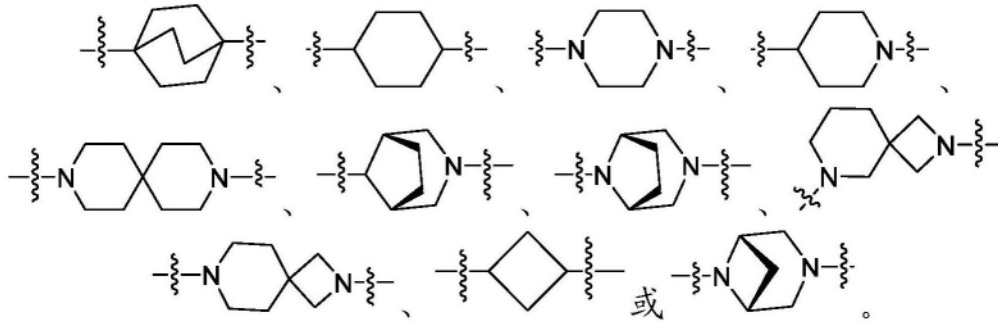


其中每个环可以任选地被1至3个 R^b 取代,

每个 R^b 独立地是氧代、亚氨基、亚磺酰亚氨基、卤素、硝基、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{6-12} 芳基、5-12元杂芳基、3-12元杂环基、 $-\text{O}-\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^c)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^c)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^c)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^c)$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^c)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{R}^c)$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^c)$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^c)_3$ 、 $-\text{S}-\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^c)$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{6-12} 芳基、5-12元杂芳基和3-12元杂环基中的每一个可以任选地被1至3个 R^d 取代;以及

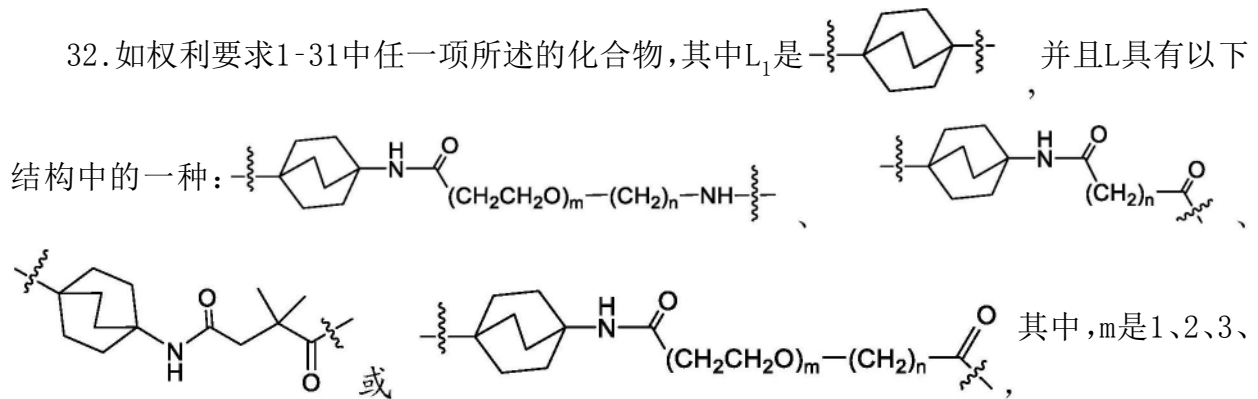
R^d 独立地是卤素、氧代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} 烷基、任选地被1至3个氟取代的 C_{3-8} 环烷基、或任选地被1至3个氟取代的 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基。

29. 如权利要求28所述的化合物,其中L₁具有以下环结构中的任一种:

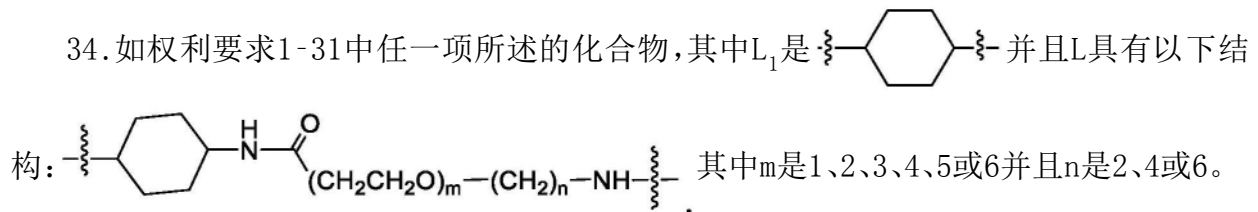


30. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中-L₂-L₃-L₄-L₅-是-C(O)-、-NH-C(O)-、-C(O)-(CH₂)_n-、-C(O)-(CH₂)_n-C(O)-、-C(O)-(CH₂)_n-O-、-(CH₂)_n-、-C(O)-(CH₂)_n-NH-、-C(O)-(CH₂CH₂O)_m-、-C(O)-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-C(O)-、-C(O)-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NH-、-C(O)-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-、-NH-C(O)-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-C(O)-、-NH-C(O)-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NH-、-NH-C(O)-(CH₂)_n-C(O)-、-NH-C(O)-(CH₂CH₂O)_m-、-NH-C(O)-(CH₂)_n-O-、-NH-C(O)-(CH₂)_n-NH-或-NH-C(O)-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-,其中m是1至6的整数,并且n是1至12的整数,并且其中每一种上述连接部分的一个或两个氢可以被C₁₋₃烷基替代。

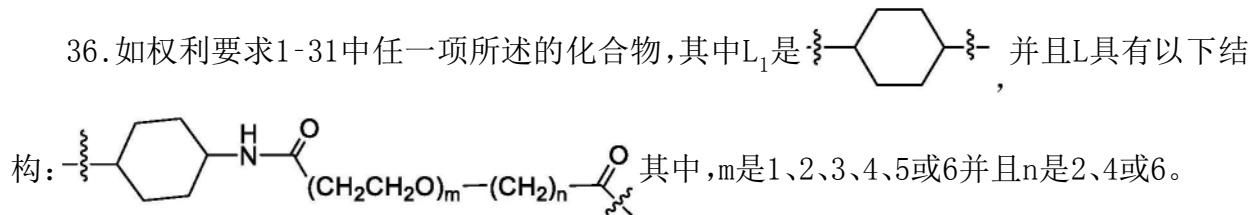
31. 如权利要求30所述的化合物,其中n是1-10的整数。



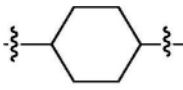
33. 如权利要求32所述的化合物,其中m是1、2或3,并且n是1或2。

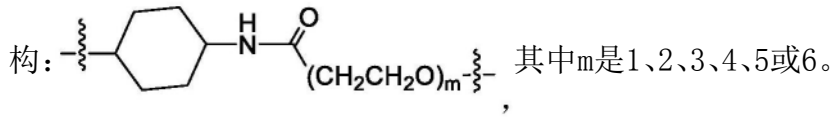


35. 如权利要求34所述的化合物,其中m是1、2或3,并且n是2。

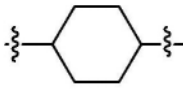


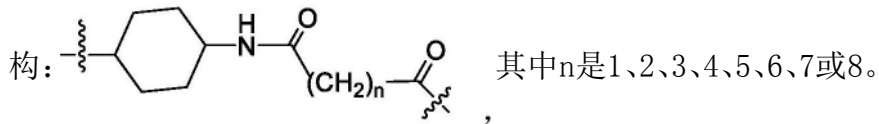
37. 如权利要求36所述的化合物,其中m是1、2或3,并且n是2。

38. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中 L_1 是  并且L具有以下结

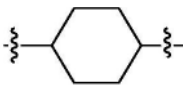


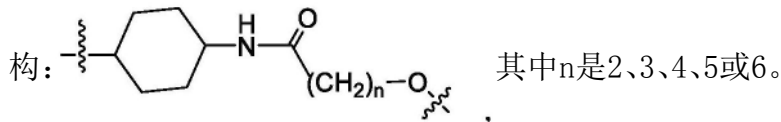
39. 如权利要求38所述的化合物,其中m是1、2或3,并且n是2。

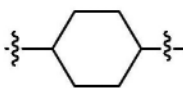
40. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中 L_1 是  并且L具有以下结

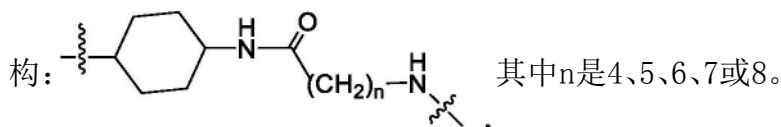



41. 如权利要求40所述的化合物,其中n是2、3、4或5。

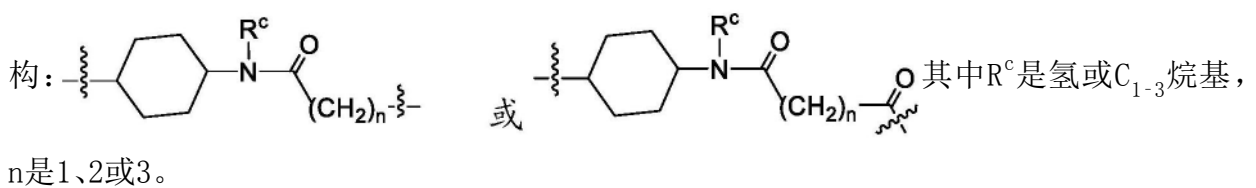
42. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中 L_1 是  并且L具有以下结

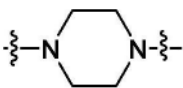


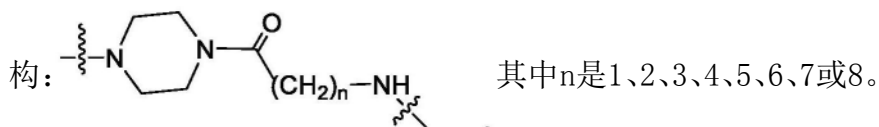
43. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中 L_1 是  并且L具有以下结

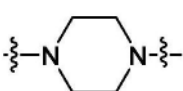


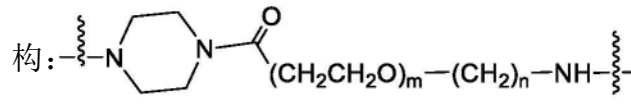
44. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中 L_1 是  并且L具有以下结



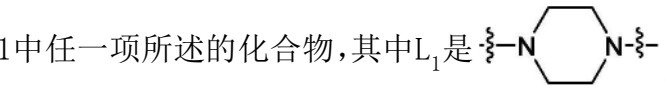
45. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中 L_1 是  并且L具有以下结

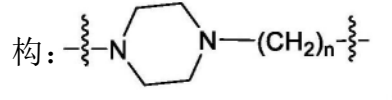


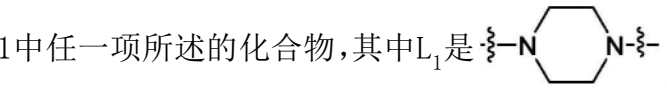
46. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中 L_1 是  并且L具有以下结

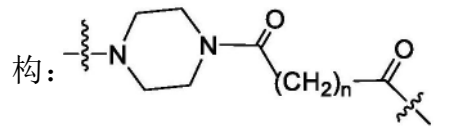
构:  其中, m是1、2、3、4、5或6并且n是2、4或6。

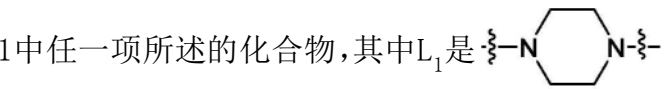
47. 如权利要求46所述的化合物, 其中m是1、2或3, 并且n是2。

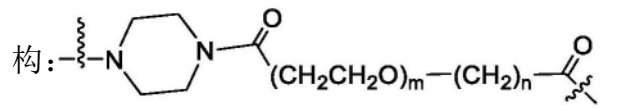
48. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物, 其中L₁是  并且L具有以下结

构:  其中n是1、2、3、4、5或6。

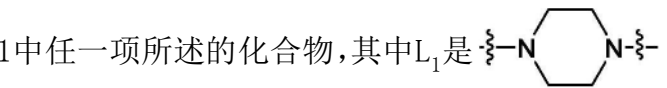
49. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物, 其中L₁是  并且L具有以下结

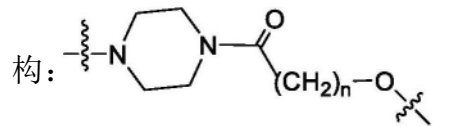
构:  其中n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

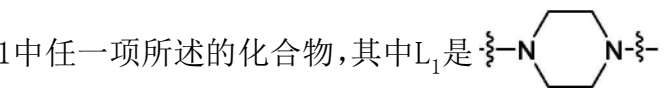
50. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物, 其中L₁是  并且L具有以下结

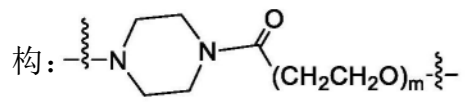
构:  其中, m是1、2、3、4、5或6并且n是2、4或6。

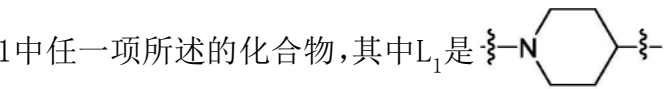
51. 如权利要求50所述的化合物, 其中m是1、3或5, 并且n是2。

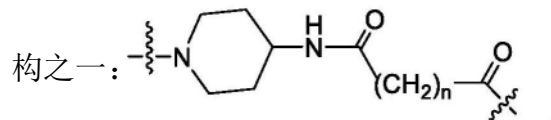
52. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物, 其中L₁是  并且L具有以下结

构:  其中n是1、2、3、4、5、6、7、8或9。

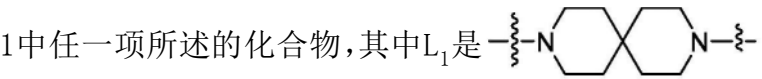
53. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物, 其中L₁是  并且L具有以下结


构:  其中m是1、2、3、4、5、6、7或8。

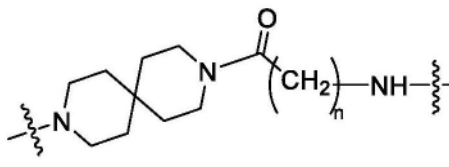
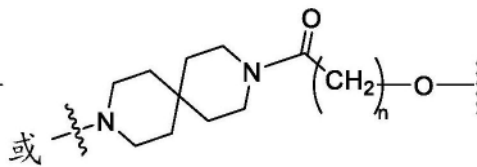
54. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物, 其中L₁是  并且L具有以下结

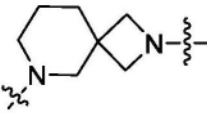
构之一:  其中n是1、2、3、4、5、6、7或8。

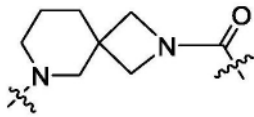
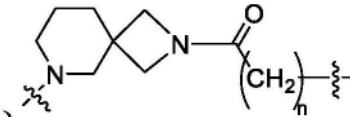
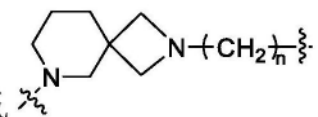
55. 如权利要求54所述的化合物, 其中n是2、3、4或5。

56. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物, 其中L₁是  并且L具有

以下结构之一：


 或  其中n是1、2或3。

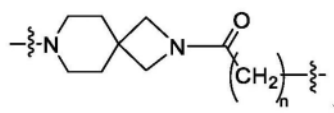
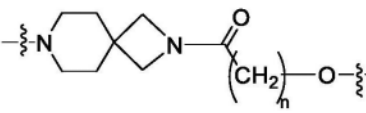
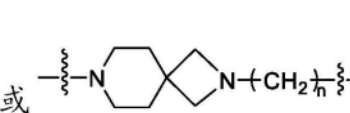
57. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中L₁是  并且L具有以下

结构之一： ,  或  其中n是

1、2、3、4、5、6、7、8或9。

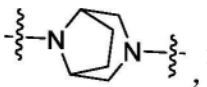
58. 如权利要求57所述的化合物,其中n是1、2或3。

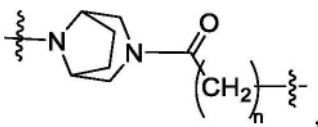
59. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中L₁是  并且L具有以下

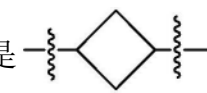
结构之一： ,  或  ,

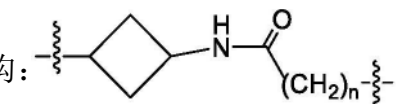
其中n是1、2、3、4、5、6、7、8或9。

60. 如权利要求59所述的化合物,其中n是1、2或3。


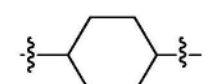
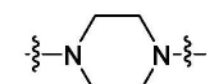
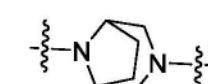

61. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中L₁是  并且L具有以下结

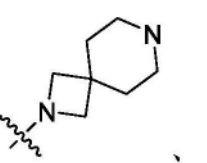
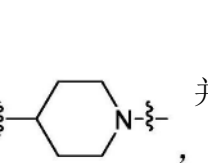
构： 其中n是1、2或3。

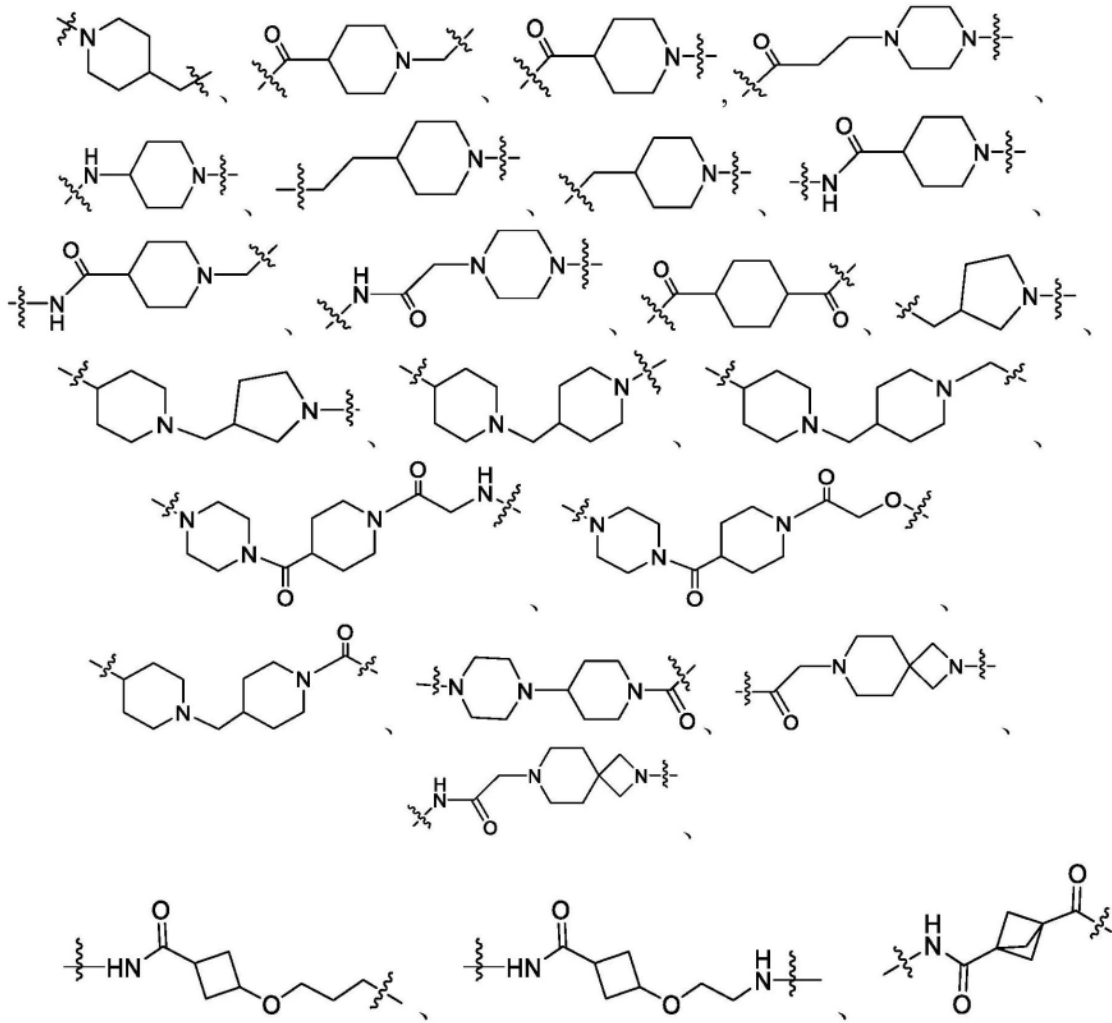
62. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中L₁是  并且L具有以下

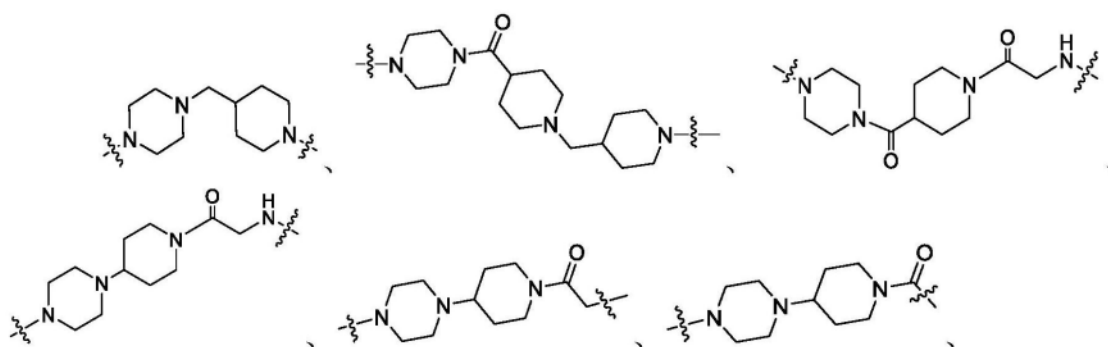
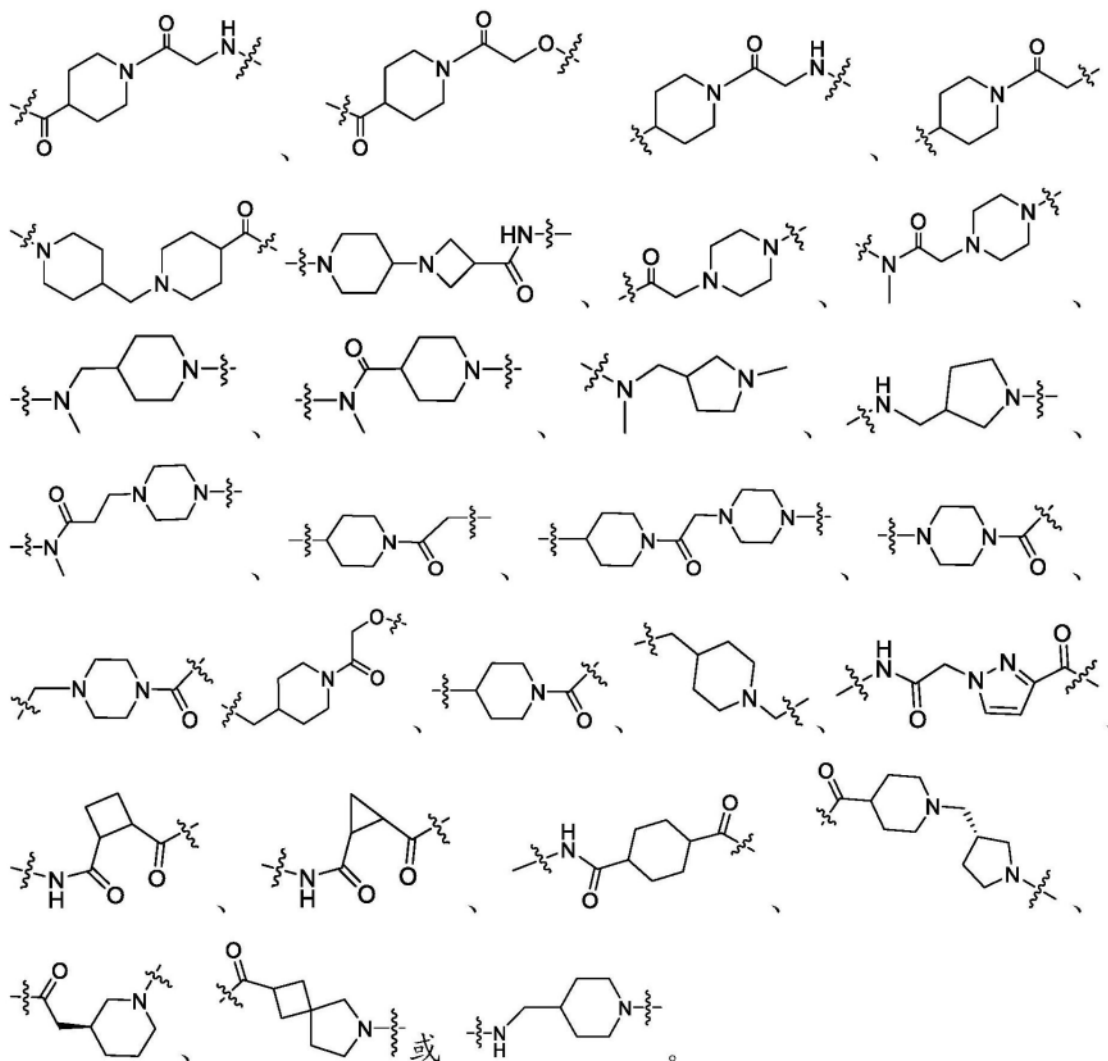
结构： 其中n是1、2或3。

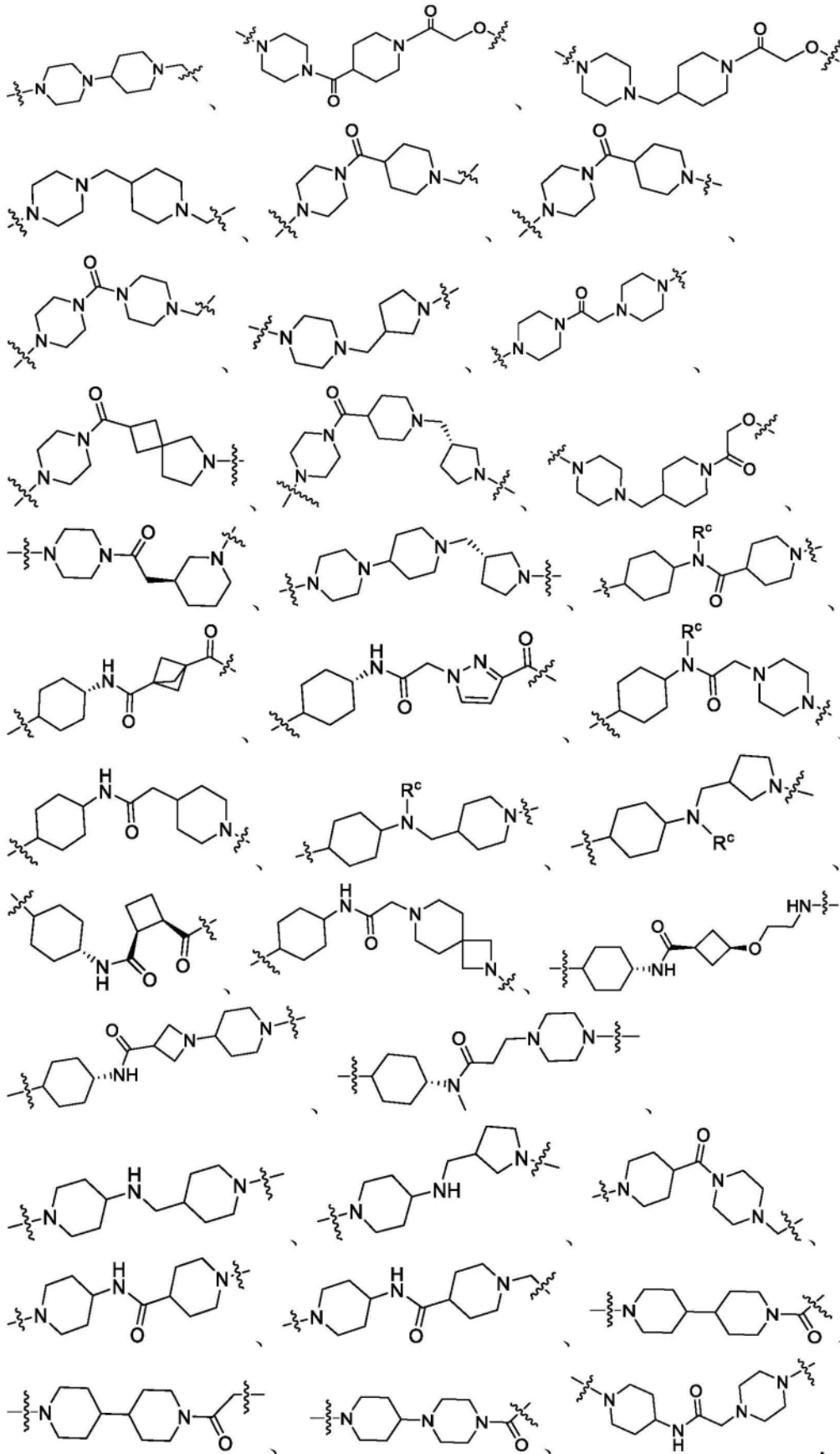
63. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中L₁是

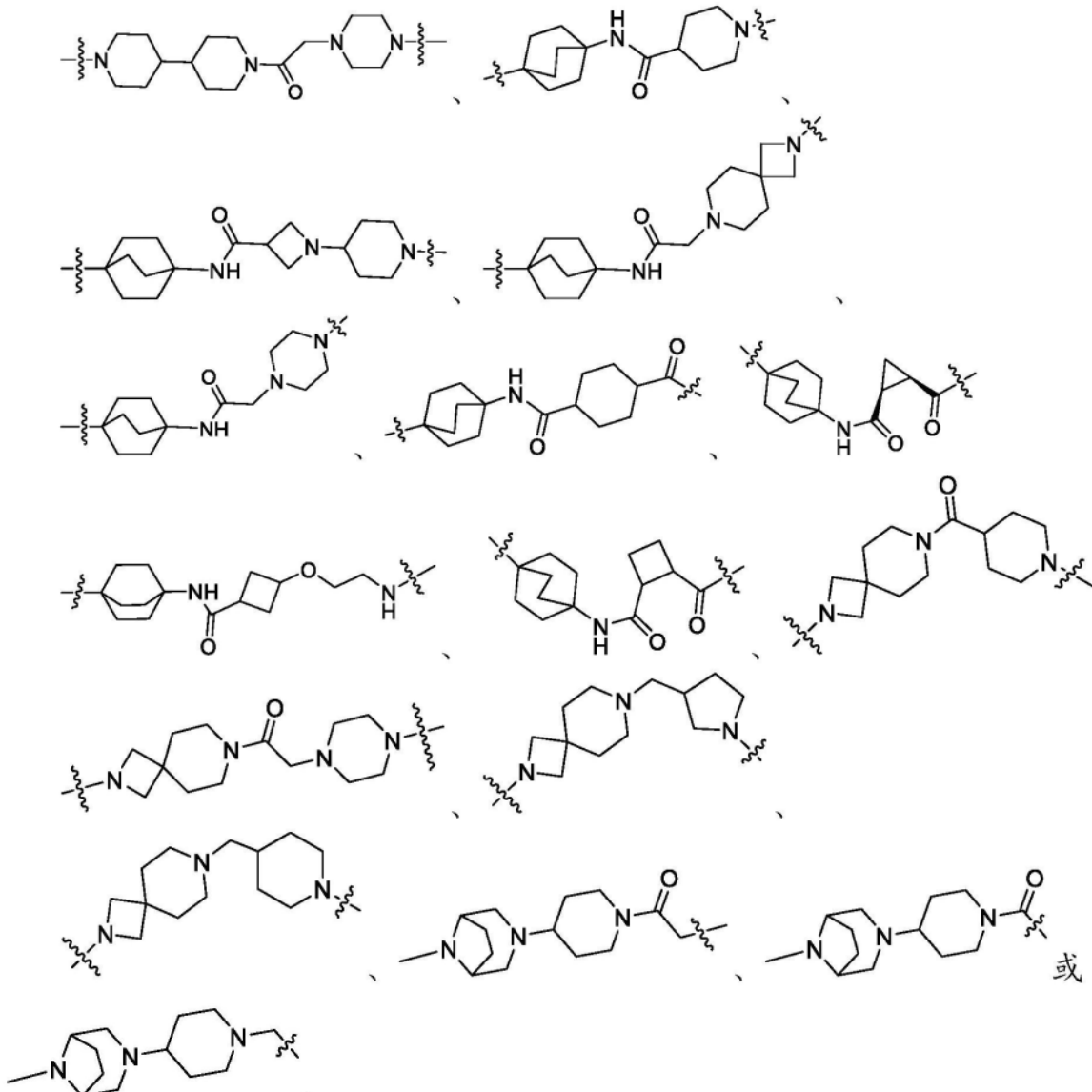
 ,  ,  ,  ,  ,

或  ,  并且-L₂-L₃-L₄-L₅-是以下结构之一：



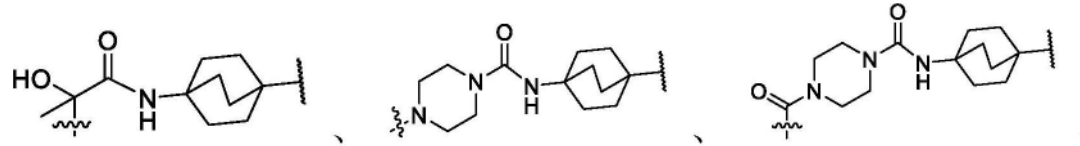


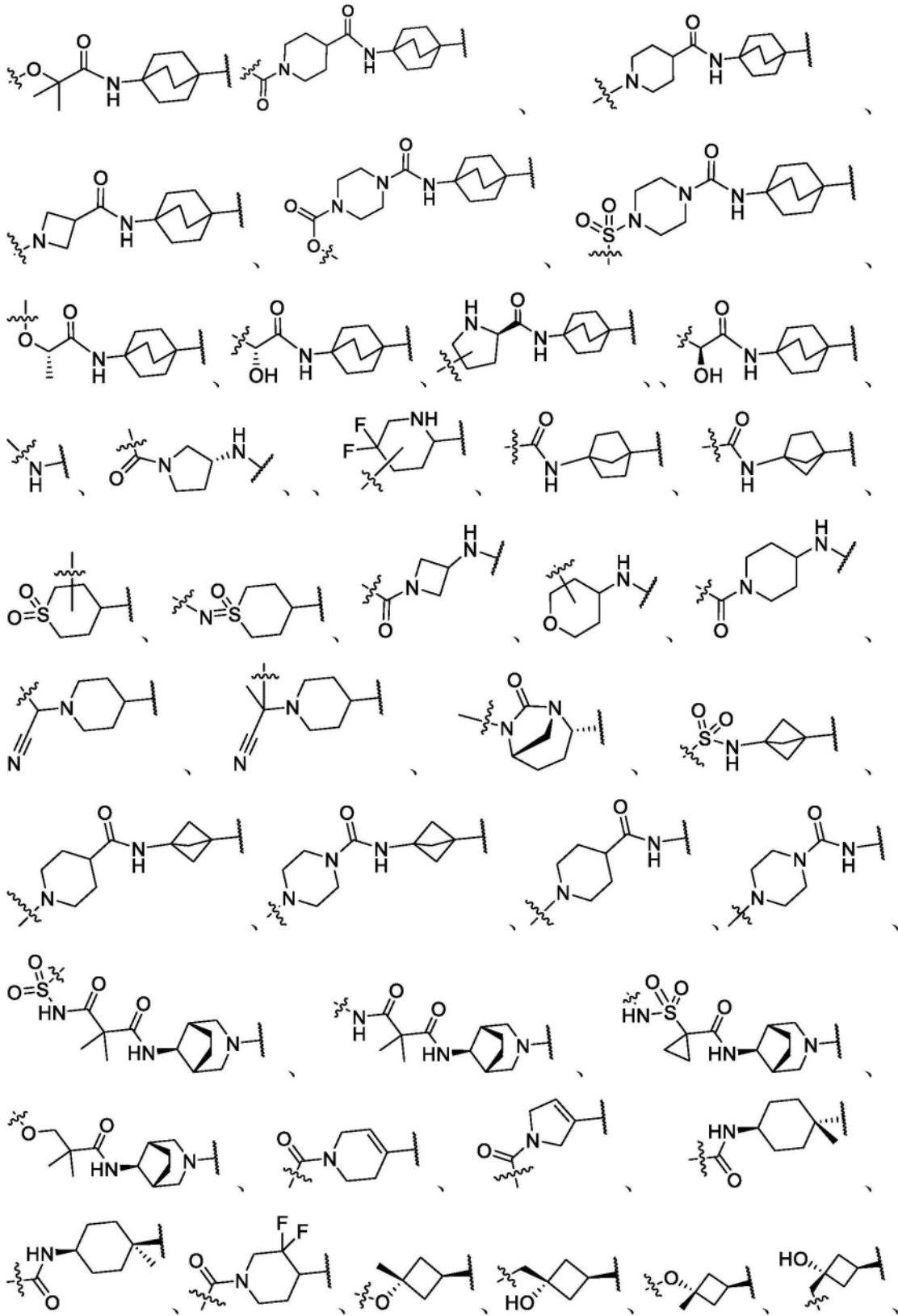


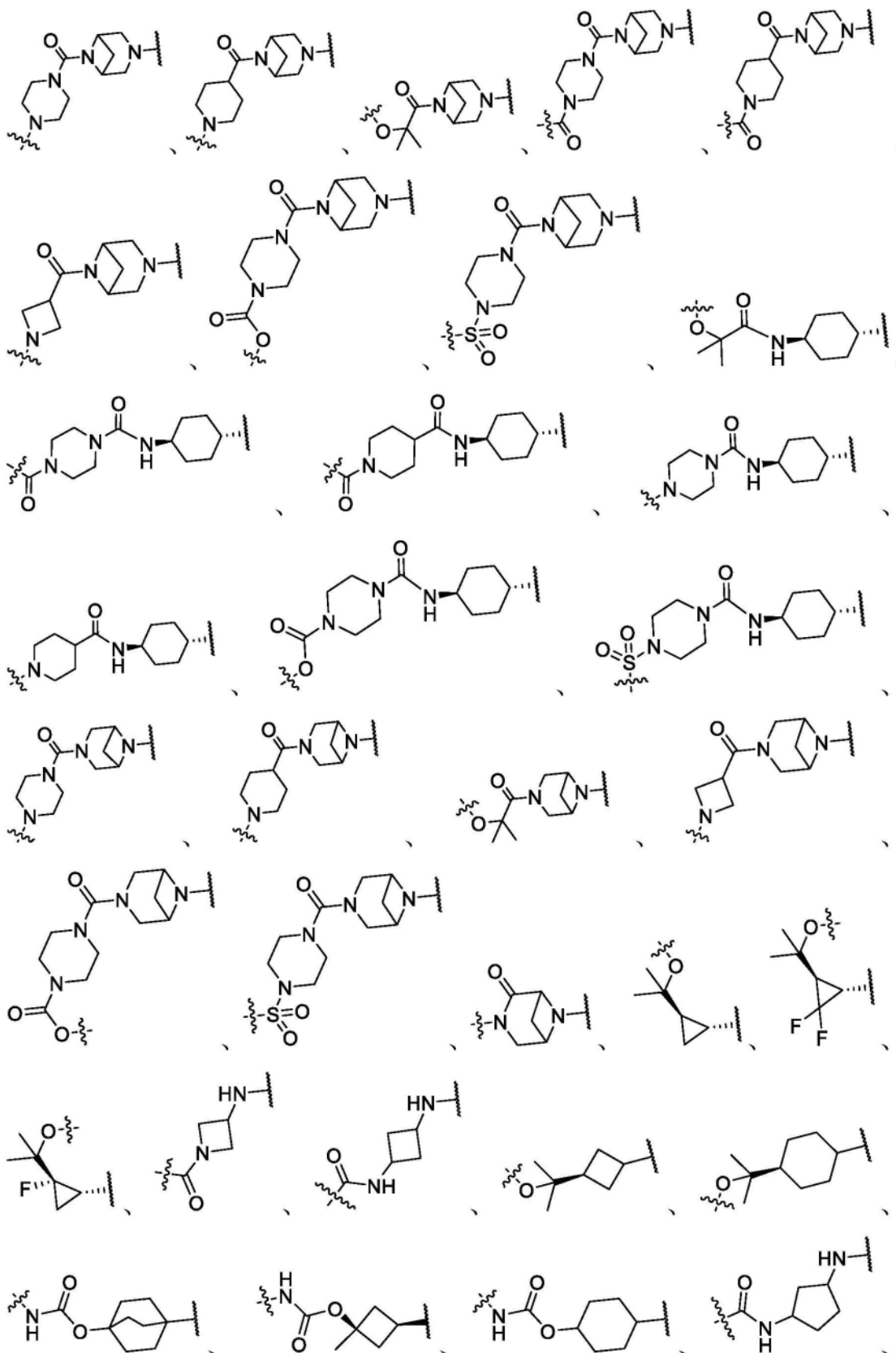


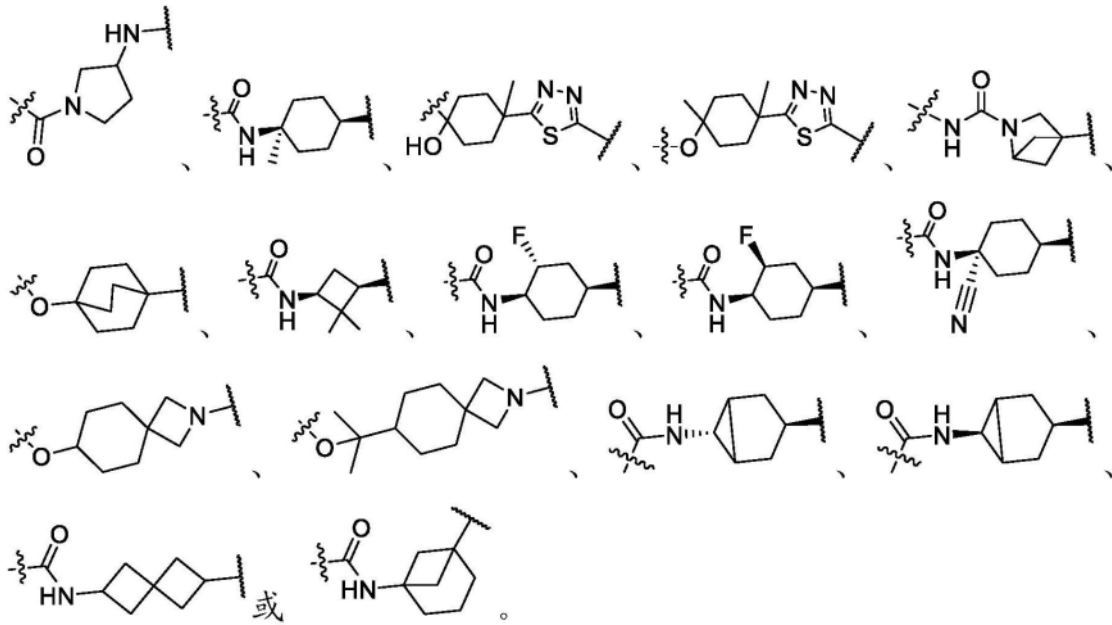
其中R^c是H或C₁₋₃烷基。

65. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中L或部分L具有以下结构之一:







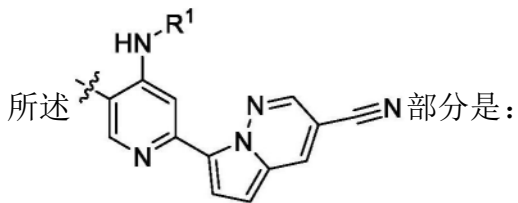


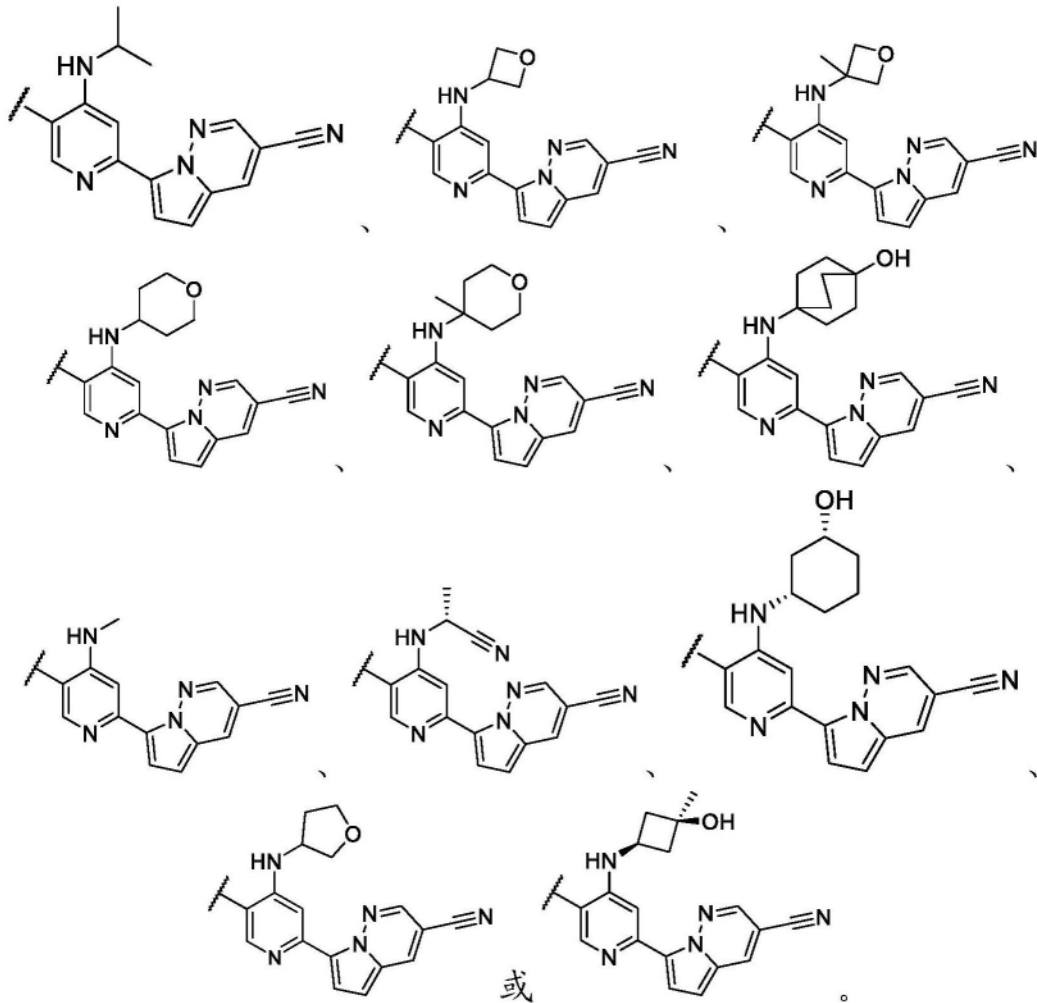
66. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中 R^1 是:

- 任选地被卤素、-OH或-CN取代的 C_{1-5} 烷基;
- 任选地被卤素、 C_{1-5} 烷基、-OH或-CN取代的4-8元杂环基;
- 任选地被卤素、 C_{1-5} 烷基、-OH或-CN取代的 C_{3-10} 环烷基。

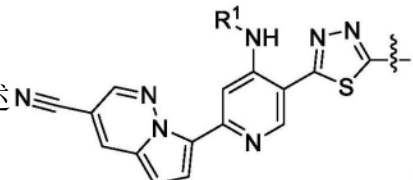
67. 如权利要求66所述的化合物, 其中 R^1 为任选地被F、 C_{1-3} 烷基、-OH或-CN取代的氧杂环丁烷、四氢呋喃或四氢吡喃。

68. 如权利要求66或权利要求67所述的化合物, 其中

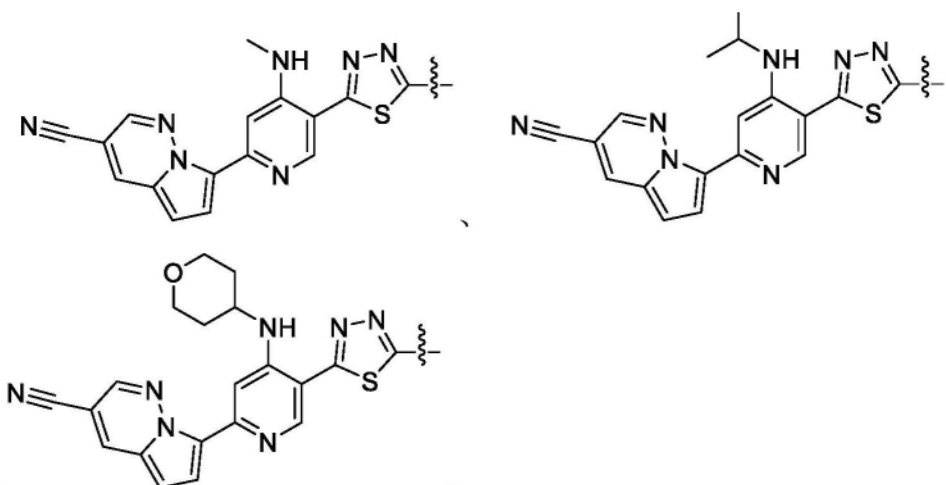




69. 如权利要求66或权利要求67所述的化合物,其中所述



部分具有以下结构之一:



70. 具有实施例1-192中任一项所述的结构的化合物。

71. 药物组合物,其包含权利要求1-70中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

72. 用于治疗癌症的权利要求1-70中任一项所述的化合物或权利要求71所述的药物组合物。

73. 如权利要求72所述的化合物,其中所述癌症是淋巴瘤、白血病、急性髓性白血病(AML)和骨髓增生异常综合征(MDS)。

74. 用于治疗代谢病症的权利要求1-70中任一项所述的化合物或权利要求71所述的药物组合物。

75. 如权利要求74所述的化合物,其中所述代谢病症是糖尿病(I型和II型糖尿病)、代谢综合征、血脂异常、肥胖症、葡萄糖耐受不良、高血压、血清胆固醇升高和甘油三酯升高。

76. 用于治疗炎性病症的权利要求1-70中任一项所述的化合物或权利要求71所述的药物组合物。

77. 如权利要求76所述的化合物,其中所述炎性病症包括类风湿性关节炎(RA)、炎性肠病(IBD)、克罗恩病、溃疡性结肠炎、坏死性小肠结肠炎、痛风、莱姆病、关节炎、银屑病、骨盆炎性疾病、系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征、与包括艰难梭菌在内的胃肠道感染相关的炎症、病毒性心肌炎、急性和慢性组织损伤、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性肝炎以及包括慢性肾病和糖尿病性肾病在内的肾病。

白细胞介素-1受体相关激酶的双功能降解剂及其治疗用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2020年2月19日提交的美国临时申请第62/978,635号的优先权权益,该申请通过援引整体并入本文。

背景技术

技术领域

[0003] 本发明提供了用于蛋白水解降解白细胞介素-1受体相关激酶4 (IRAK4) 的新的双功能 (bifunctional) 化合物和用于治疗由IRAK4调节的疾病的方法。

[0004] 相关技术的描述

[0005] 白细胞介素-1受体相关激酶-4 (IRAK4) 是丝氨酸/苏氨酸激酶,其在介导免疫细胞中的Toll样受体 (TLR) 和白细胞介素-受体 (IL1R) 信号传导中起关键作用,导致促炎细胞因子的产生。IRAK4作为Myddosome的一部分起作用,Myddosome是一种大的多蛋白复合物,其在配体与TLR和IL1R受体结合后在质膜处装配。Myddosome装配中的第一步是募集支架蛋白MyD88,随后是通过同型死亡结构域 (DD) 相互作用与Myd88结合的IRAK4。然后IRAK4经历自动活化,接着磷酸化下游激酶IRAK1和IRAK2。IRAK4被认为是Myddosome信号传导的“主调节子”,因为其在该复合物中是最上游的激酶。IRAK4激酶功能的重要性已经在IRAK-4激酶死亡的小鼠中被证实,所述小鼠由于其不能产生促炎细胞因子而对TLR-诱导的感染性休克具有抗性。

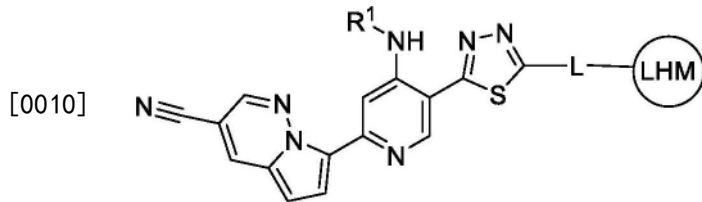
[0006] 据报道IRAK4还具有激酶非依赖性支架功能。例如,来自IRAK4激酶死亡小鼠的巨噬细胞仍然能够通过IL1、TLR2、TLR4&TLR7刺激激活NF- κ b信号传导。在人成纤维细胞中已经显示了类似的支架功能,其中激酶死亡的IRAK4能够将IL-1诱导的NF- κ b信号传导恢复到与WT IRAK4相当的水平。

[0007] 因此,IRAK4可被靶向用于降解,从而在治疗自身免疫性疾病、炎性疾病和肿瘤疾病中提供治疗机会。IRAK4的特异性降解可以通过使用异双官能小分子将IRAK4募集至泛素连接酶并因此促进IRAK4的泛素化和蛋白酶体降解来实现。例如,已经报道沙利度胺衍生物,例如来那度胺或泊马度胺将潜在的蛋白质底物募集到Cereblon (CRBN),其是泛素连接酶复合物的一种组分。参见,例如,W02019/099926、W02020/023851和美国公开申请第2019/0192668号。

[0008] 需要进一步开发靶向IRAK4的治疗剂。

发明内容

[0009] 本文提供了由式 (I) 表示的双功能化合物



[0011] 式(I)

[0012] 或其药学上可接受的盐、同位素形式、分离的立体异构体或立体异构体的混合物，其中：

[0013] R^1 是任选地被1-3个 R^a 取代的 C_{1-10} 烷基；任选地被1-3个 R^a 取代的 C_{3-10} 环烷基；或任选地被1-3个 R^a 取代的3-12元杂环基；

[0014] L是 $-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-$ ， L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 和 L_5 各自独立地是：

[0015] a) 任选地被1-3个 R^b 取代的 C_{3-12} 环烷基；

[0016] b) 任选地被1-3个 R^b 取代的 C_{6-12} 芳基；

[0017] c) 任选地被1-3个 R^b 取代的3-12元杂环基；

[0018] d) 任选地被1-3个 R^b 取代的5-12元杂芳基；

[0019] e) 直连键；

[0020] f) 任选地被1-3个 R^d 取代的 C_{1-12} 亚烷基链；

[0021] g) 任选地被1-3个 R^d 取代的 C_{2-12} 亚烯基链；

[0022] h) 任选地被1至3个 R^d 取代的 C_{2-12} 亚炔基链；

[0023] i) 1-6个乙二醇单元；

[0024] j) 1-6个丙二醇单元；或者

[0025] k) $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^c)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)=N-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-C(O)-N(R^c)-$ 、 $-C=N-$ 、 $-O-C(O)-N(R^c)-$ 或 $-O-C(O)-O-$ ；

[0026] LHM是连接酶束部分；

[0027] 每个 R^a 独立地是卤素、 $-CN$ 、任选地被1至3个 R^d 取代的 C_{1-3} 烷基、任选地被1至3个 R^d 取代的 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^c$ ；

[0028] 每个 R^b 独立地是氧代、亚氨基、亚磺酰亚氨基、卤素、硝基、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{6-12} 芳基、5-12元杂芳基、3-12元杂环基、 $-O-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)O-R^c$ 、 $-C(O)-N(R^c)(R^c)$ 、 $-N(R^c)(R^c)$ 、 $-N(R^c)C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)C(O)O-R^c$ 、 $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^c)$ 、 $-N(R^c)S(O)_2(R^c)$ 、 $-NR^cS(O)_2N(R^c)(R^c)$ 、 $-N(R^c)S(O)_2O(R^c)$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-OC(O)-N(R^c)(R^c)$ 、 $-Si(R^c)_3$ 、 $-S-R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)(NH)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 或 $-S(O)_2N(R^c)(R^c)$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{6-12} 芳基、5-12元杂芳基和3-12元杂环基中的每一个可以任选地被1至3个 R^d 取代；

[0029] 每个 R^c 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基；以及

[0030] 每个 R^d 独立地是卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-OH$ 、任选地被1至3个氟取代的 C_{1-6} 烷基、或者任选地被1至3个氟取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 C_{3-8} 环烷基。

[0031] 在各种另外的实施方案中，所述LHM靶向E3连接酶的VHL、CRBN或IAP，其被双功能化合物利用以诱导IRAK4的泛素化和随后的蛋白酶体降解。

[0032] 在更具体的实施方案中，所述LHM由式(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、

(IIID)、(IIIE)、(IVA)、(IVB)、(IVC)或(IVD)或它们各自的子结构表示。

[0033] 在更具体的实施方案中,所述双功能化合物是实施例中所所述的实施例1-192。

[0034] 另一个实施方案提供了药物组合物,其包含式(I)化合物或任一其亚结构和药学上可接受的载体。

[0035] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药物组合物可用于作用于治疗癌症(例如淋巴瘤、白血病、急性髓性白血病(AML)和骨髓增生异常综合征(MDS))的治疗剂。

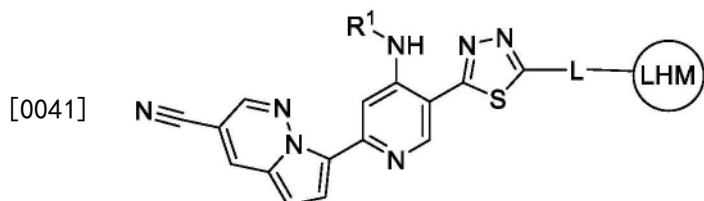
[0036] 在其它实施方案中,所述式(I)化合物或其药物组合物可用于作用于治疗代谢病症的治疗剂,所述代谢病症例如是糖尿病(I型和II型糖尿病)、代谢综合征、血脂异常、肥胖症、葡萄糖耐受不良、高血压、血清胆固醇升高和甘油三酯升高。

[0037] 在其它实施方案中,所述式(I)化合物或其药物组合物可用于作用于治疗炎性病症的治疗剂,所述炎性病症例如是类风湿性关节炎(RA)、炎症肠病(IBD)、克罗恩病、溃疡性结肠炎、坏死性小肠结肠炎、痛风、莱姆病、关节炎、银屑病、盆腔炎性疾病、系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征、与包括艰难梭菌在内的胃肠道感染相关的炎症、病毒性心肌炎、急性和慢性组织损伤、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性肝炎以及包括慢性肾病和糖尿病性肾病在内的肾病。

[0038] 详细描述

[0039] 公开了能够将IRAK4募集至E3泛素连接酶用于降解的双功能化合物及其制备方法和用途。特别地,双功能化合物通常包含IRAK4结合剂,其经由连接子共价结合到连接酶束部分上,用于靶向泛素连接酶。有利地,IRAK4的靶向降解提供了涉及IRAK4功能的疾病病况的有效治疗或改善。

[0040] 一个实施方案了提供式(I)的双功能化合物



[0042] 式(I)

[0043] 或其药学上可接受的盐、同位素形式、分离的立体异构体或立体异构体的混合物,其中:

[0044] R^1 是任选地被1-3个 R^a 取代的 C_{1-10} 烷基;任选地被1-3个 R^a 取代的 C_{3-10} 环烷基;或任选地被1-3个 R^a 取代的3-12元杂环基;

[0045] L是 $-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-$, L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 和 L_5 各自独立地是:

[0046] a) 任选地被1-3个 R^b 取代的 C_{3-12} 环烷基;

[0047] b) 任选地被1-3个 R^b 取代的 C_{6-12} 芳基;

[0048] c) 任选地被1-3个 R^b 取代的3-12元杂环基;

[0049] d) 任选地被1-3个 R^b 取代的5-12元杂芳基;

[0050] e) 直连键;

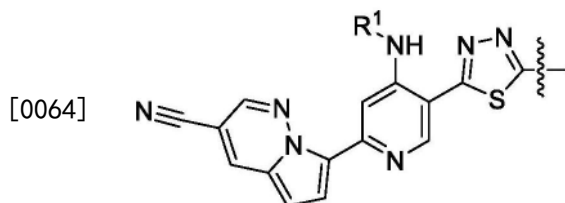
[0051] f) 任选地被1-3个 R^d 取代的 C_{1-12} 亚烷基链;

[0052] g) 任选地被1-3个 R^d 取代的 C_{2-12} 亚烯基链;

- [0053] h) 任选地被1至3个R^d取代的C₂₋₁₂亚炔基链；
- [0054] i) 1-6个乙二醇单元；
- [0055] j) 1-6个丙二醇单元；
- [0056] k) -C(O)-、-C(O)O-、-O-、-N(R^c)-、-S-、-C(S)-、-C(S)O-、-S(O)₂-、-S(O)=N-、-S(O)₂NH-、-C(O)-N(R^c)-、-C=N-、-O-C(O)-N(R^c)-或-O-C(O)-O-；
- [0057] LHM是连接酶束部分；
- [0058] 每个R^a独立地是卤素、-CN、任选地被1至3个R^d取代的C₁₋₃烷基、任选地被1至3个R^d取代的C₃₋₆环烷基或-OR^c；
- [0059] 每个R^b独立地是氧化、亚氨基、亚磺酰氨基、卤素、硝基、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、3-12元杂环基、-O-R^c、-C(O)-R^c、-C(O)O-R^c、-C(O)-N(R^c)(R^c)、-N(R^c)(R^c)、-N(R^c)C(O)-R^c、-N(R^c)C(O)O-R^c、-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^c)、-N(R^c)S(O)₂(R^c)、-NR^cS(O)₂N(R^c)(R^c)、-N(R^c)S(O)₂O(R^c)、-OC(O)R^c、-OC(O)-N(R^c)(R^c)、-Si(R^c)₃、-S-R^c、-S(O)R^c、-S(O)(NH)R^c、-S(O)₂R^c或-S(O)₂N(R^c)(R^c)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基和3-12元杂环基中的每一个可以任选地被1至3个R^d取代；
- [0060] 每个R^c独立地是氢或C₁₋₆烷基；以及
- [0061] 每个R^d独立地是卤素、氧代、-CN、-OH、任选地被1至3个氟取代的C₁₋₆烷基、或者任选地被1至3个氟取代的-O-C₁₋₆烷基或C₃₋₈环烷基。

[0062] IRAK4结合剂

[0063] 式(I)的双功能化合物的IRAK4结合部分具有以下结构，其中波浪线显示与式(I)的化合物的其余部分连接的键。



[0065] 其中R¹是任选地被1-3个R^a取代的C₁₋₁₀烷基；任选地被1-3个R^a取代的C₃₋₁₀环烷基；或任选地被1-3个R^a取代的3-12元杂环基；

[0066] 在更具体的实施方案中，R¹是：

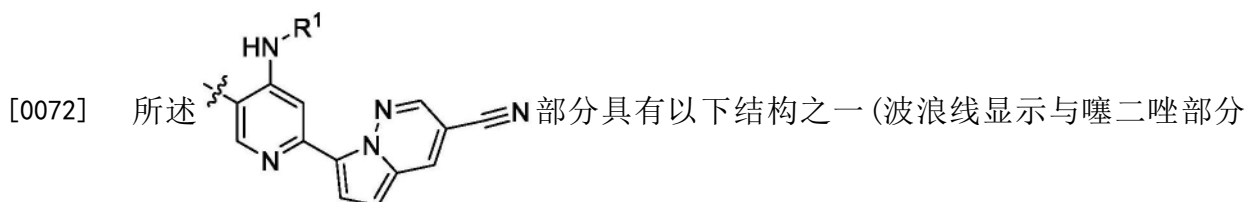
[0067] a) 任选地被卤素、-OH或-CN取代的C₁₋₅烷基；

[0068] b) 任选地被卤素、C₁₋₅烷基、-OH或-CN取代的4-8元杂环基；或

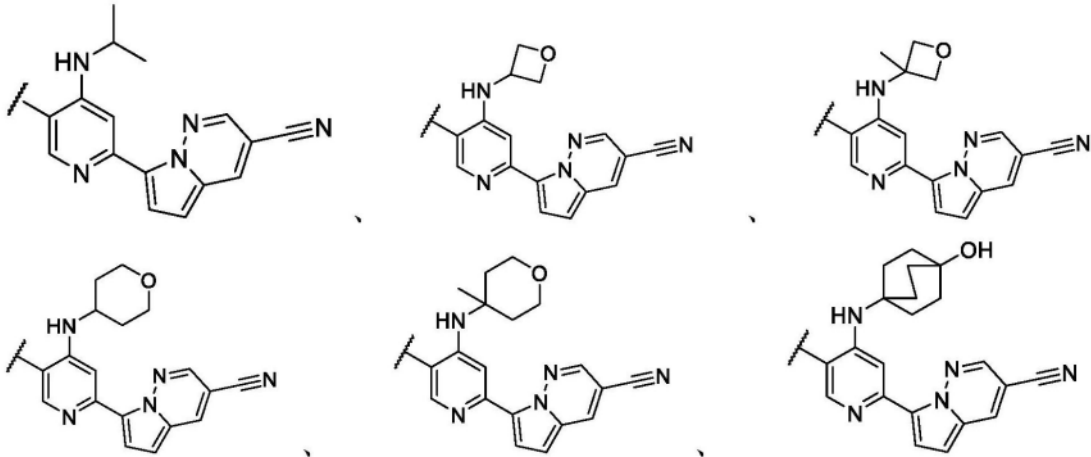
[0069] c) 任选地被卤素、C₁₋₅烷基、-OH或-CN取代的C₃₋₁₀环烷基。

[0070] 在更具体的实施方式中，R¹是氧杂环丁烷、四氢呋喃或四氢吡喃，其各自可以任选地被F、C₁₋₃烷基、-OH或-CN取代。

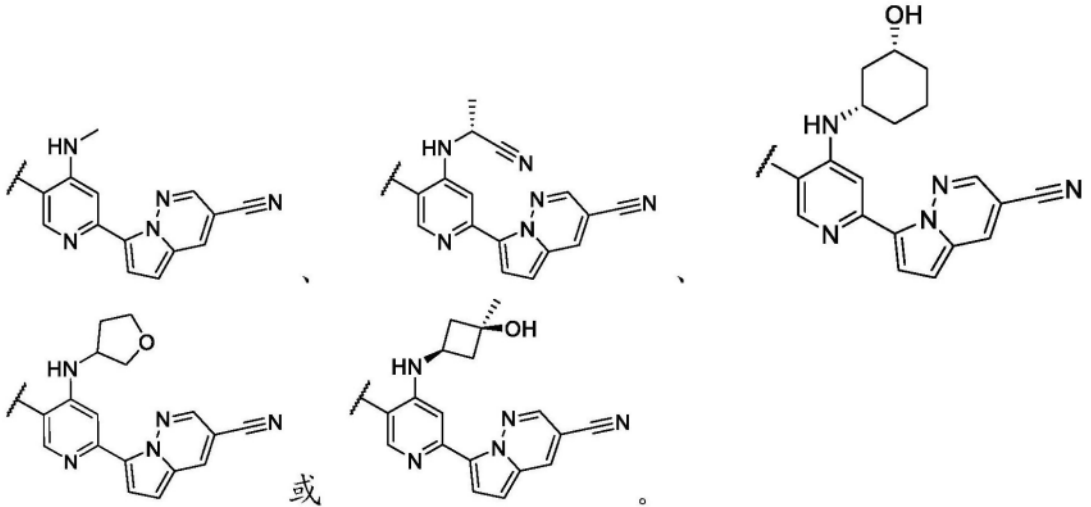
[0071] 在其它更具体的实施方案中，



连接的键)：



[0073]



[0074] 连接酶束部分 (LHM)

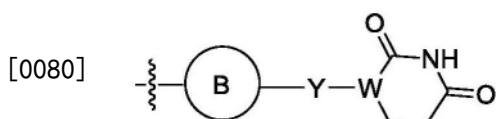
[0075] von Hippel-Lindau (VHL) 和cereblon (CRBN) 蛋白是两种普遍表达和生物学上重要的Cullin RING E3泛素连接酶复合物的底物识别亚基。此外,凋亡抑制蛋白 (IAP) 是涉及抑制细胞凋亡的蛋白家族。人类IAP家族包括8个成员,并且许多其它生物体含有IAP同源物。IAP含有E3连接酶特异性结构域和杆状病毒IAP重复 (BIR) 结构域,其识别底物并促进它们的泛素化。

[0076] 式 (I) 化合物的LHM靶向E3连接酶的VHL、CRBN或IAP,其被双功能化合物利用以诱导IRAK4的泛素化和随后的蛋白酶体降解。

[0077] A. 靶向CRBN的LHM

[0078] 沙利度胺衍生物,例如来那度胺或泊马度胺,可用于将潜在的底物募集至CRBN (泛素连接酶复合物的组分)。

[0079] 一个实施方案提供具有以下结构的靶向CRBN的LHM (波浪线显示与式 (I) 化合物的其余部分连接的键)：



[0081] 式 (IIA)

[0082] 其中,

[0083] W是-C(R^S)-或-N-;

[0084] Y是直连键、C₁₋₄亚烷基链、-C(O)-、-C(O)O-、-O-、-N(R^S)-、-S-C(S)-、-C(S)-O-、-O-C(O)O-、-C(O)-N(R^S)-、-O-C(O)-N(R^S)-;

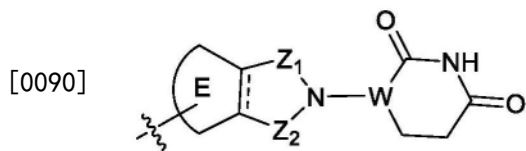
[0085] B环为C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基或3-12元杂环基,其各自任选地被1至3个R^j取代;

[0086] 每个R^j独立地是氧代、亚氨基、亚磺酰亚氨基、卤素、硝基、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、3-12元杂环基、-O-R^S、-C(O)-R^S、-C(O)O-R^S、-C(O)-N(R^S)(R^S)、-N(R^S)(R^S)、-N(R^S)C(O)-R^S、-N(R^S)C(O)O-R^S、-N(R^S)C(O)N(R^S)(R^S)、-N(R^S)S(O)₂(R^S)、-NR^SS(O)₂N(R^S)(R^S)、-N(R^S)S(O)₂O(R^S)、-OC(O)R^S、-OC(O)-N(R^S)(R^S)、-Si(R^S)₃、-S-R^S、-S(O)R^S、-S(O)(NH)R^S、-S(O)₂R^S或-S(O)₂N(R^S)(R^S),其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基和3-12元杂环基中的每一个可以任选地被1至3个R^k取代;

[0087] R^S是氢或C₁₋₆烷基;以及

[0088] 每个R^k独立地是卤素、氧代、-CN、-OH、任选地被1至3个氟取代的C₁₋₆烷基、或者任选地被1至3个氟取代的-O-C₁₋₆烷基或C₃₋₈环烷基。

[0089] 在某些具体的实施方案中,Y是直连键,并且式(IIA)具有以下结构:



[0091] 式(IIA1)

[0092] 其中,

[0093] W是-C(R^S)-或-N-;

[0094] Z₁是-C(O)--、-C(S)--、-C(NR^S)--、-C(R^S)₂--、-N=、-N(R^S)--、

[0095] -C(R^S)₂-C(O)--、-C(O)-N(R^S)--、-CR^S=CR^S--、-C(R^S)₂-C(S)--、

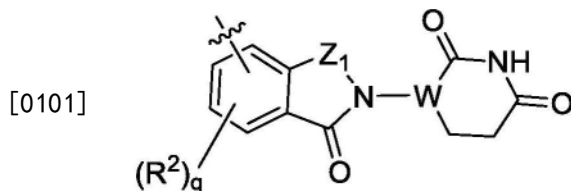
[0096] -C(R^S)=N-或-C(R^S)₂-C(R^S)₂--;

[0097] Z₂为-C(O)--、-C(S)--、-C(NR^S)--、-N(R^S)--、-N=或-C(R^S)₂--;

[0098] R^S是氢或C₁₋₆烷基;以及

[0099] E环是苯基、5-6元杂芳基或5-6元杂环基,其各自任选地被1至3个R^j取代。

[0100] 在更具体的实施方案中,Z₂是-C(O)-并且式(IIA1)具有以下结构:



[0102] (式IIA1')

[0103] 其中,

[0104] W是-C(R^S)-或-N-;

[0105] Z₁是-C(O)--、-C(S)--、-C(NR^S)--、-C(R^S)₂--、-C(R^S)₂-C(O)--、-C(O)-N(R^S)--、-CR^S=CR^S--、-C(R^S)=N-、-C(R^S)₂-C(S)--或-C(R^S)₂-C(R^S)₂--;

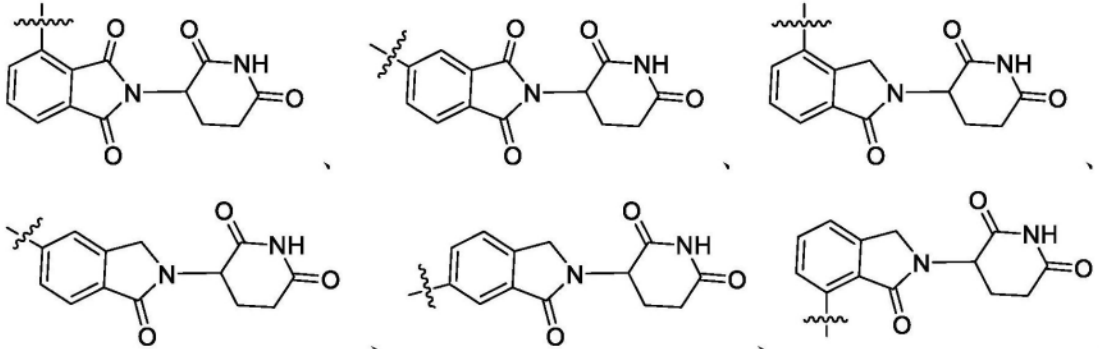
[0106] q是0、1或2；

[0107] R⁸是氢或C₁₋₆烷基；以及

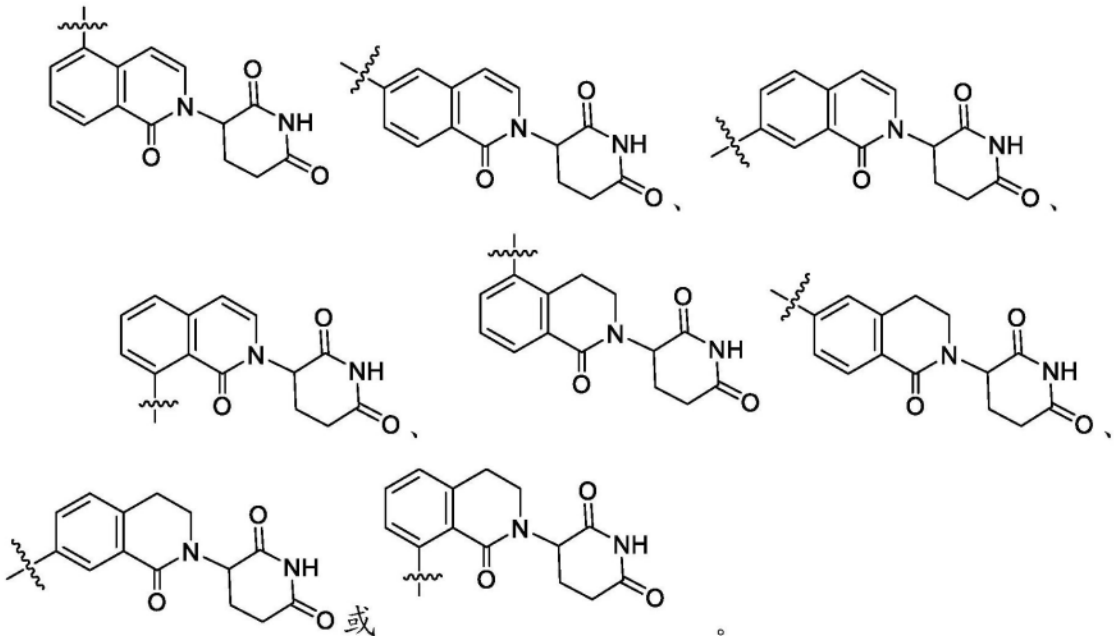
[0108] R²是C₁₋₆烷基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、-N(R⁸)₂、CN、硝基、羟基或-O-C₁₋₄烷基。

[0109] 在式 (IIA1') 的更具体的实施方案中, W是 -CH- ; 以及 Z₁ 是 -C(O)-、-CH₂-、-CH₂-C(O)- 或 -CH=CH-。

[0110] 在具体的实施方案中, 式 (IIA1') 具有以下结构之一:

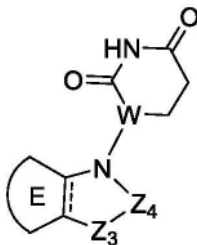


[0111]



[0112] 在其他实施方案中, 式 (IIA) 具有以下结构:

[0113]



[0114] (式IIA2)

[0115] 其中,

[0116] W是 -C(R⁸)- 或 -N- ;

[0117] Z₃为 -C(O)-、-C(S)-、-C(NR⁸)-、-C(R⁸)₂-、-N=、-N(R⁸)-、-C(R⁸)₂-C(O)-、-C(O)-N(R⁸)-、-CR⁸=CR⁸-、-C(R⁸)₂-C(S)-、-C(R⁸)=N-、-C(R⁸)₂-C(R⁸)₂-、-C(R⁸)₂-O-、-C(R⁸)₂-S-、-

O-或-S-;

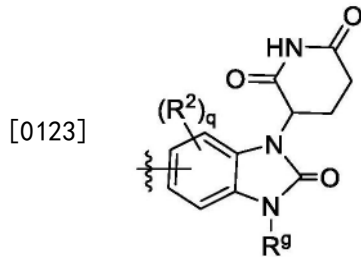
[0118] Z_4 是-C(O)-、-C(S)-、-C(NR⁸)-、-N(R⁸)-、-N=、-O-、-S-或-C(R⁸)₂-;

[0119] R⁸是氢或C₁₋₆烷基;以及

[0120] E环是苯基、5-6元杂芳基或5-6元杂环基,其各自任选地被1至3个R^j取代。

[0121] 在式(IIA2)的更具体的实施方案中,W是-CtH-;Z₃是-C(R⁸)₂-、-N(R⁸)-、-C(R⁸)₂-C(O)-、-C(O)-N(R⁸)-、-CR⁸=CR⁸-、-C(R⁸)₂-C(S)-、-C(R⁸)=N-、-C(R⁸)₂-C(R⁸)₂-、-C(R⁸)₂-O-或-C(R⁸)₂-S-;并且Z₄是-C(O)-、-C(S)-、-C(NR⁸)-或-C(R⁸)₂-。

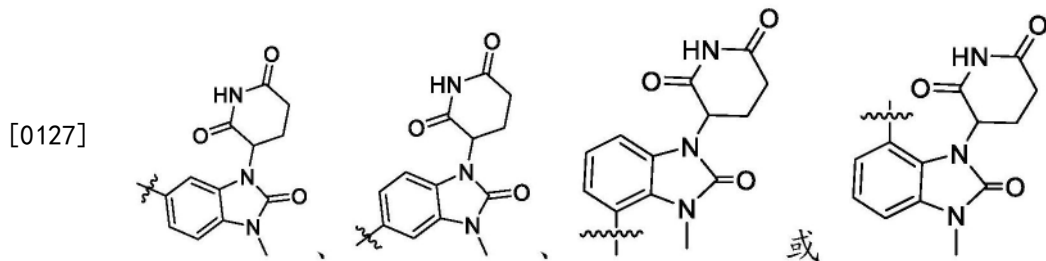
[0122] 在其它更具体的实施方案中,式(IIA2)具有以下结构:



[0124] 式(IIA2')

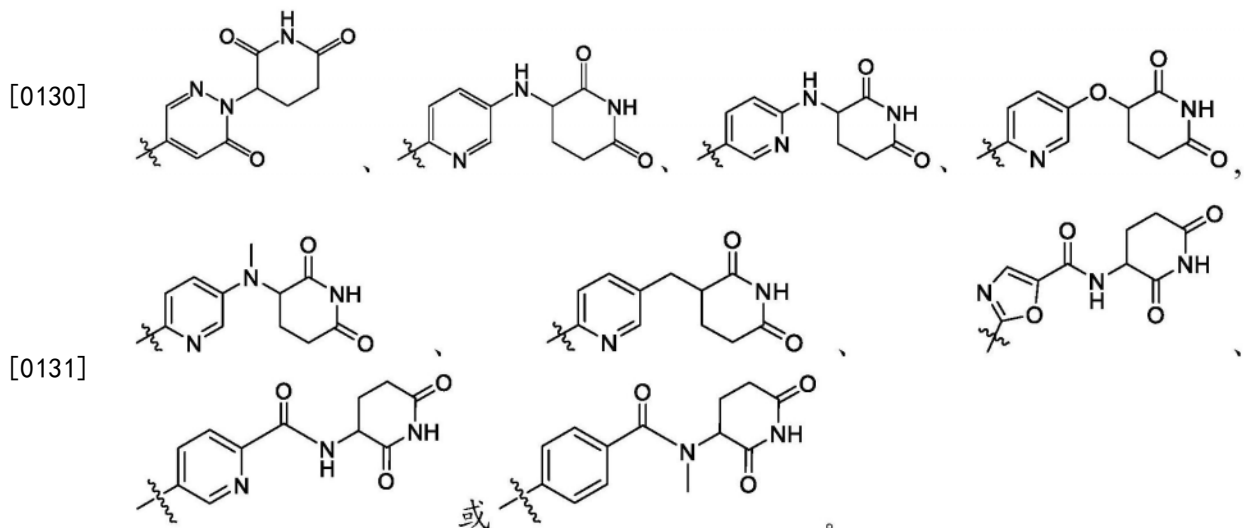
[0125] 其中,q是0、1或2;R⁸是氢或C₁₋₆烷基;并且R²是C₁₋₆烷基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、-N(R⁸)₂、CN、硝基、羟基或-O-C₁₋₄烷基。

[0126] 在更具体的实施方案中,式(IIA2')具有以下结构:

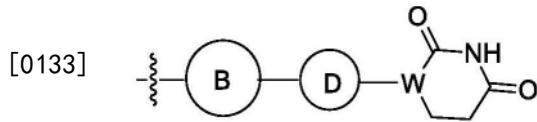


[0128] 在式(IIA)的更具体的实施方案中,W是-CH-;Y是直连键、C₁₋₄亚烷基链、-C(O)-、-C(O)O-、-O-、-N(R⁸)-、-S-、-C(S)-、-C(S)-O-、-O-C(O)O-、-C(O)-N(R⁸)-、-O-C(O)-N(R⁸)-;B环是苯基、5-6元杂芳基或5-6元杂环基,其各自任选地被1-3个R^j取代。

[0129] 在具体的实施方案中,式(IIA)具有以下结构之一:



[0132] 在另一个实施方案中,靶向CRBN的LHM具有以下结构:



[0134] 式 (IIB)

[0135] 其中,

[0136] W是-C(R^g)-或-N-;

[0137] D环是苯基、5-6元杂芳基或5-6元杂环基,其各自任选地被1至3个R^j取代;

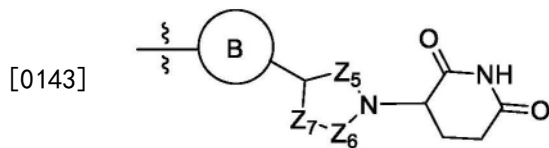
[0138] B环是C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基或3-12元杂环基,其各自任选地被1至3个R^j取代;

[0139] R^g是氢或C₁₋₆烷基;

[0140] 每个R^j独立地是氧代、亚氨基、亚磺酰亚氨基、卤素、硝基、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、3-12元杂环基、-O-R^g、-C(O)-R^g、-C(O)O-R^g、-C(O)-N(R^g)(R^g)、-N(R^g)(R^g)、-N(R^g)C(O)-R^g、-N(R^g)C(O)O-R^g、-N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g)、-N(R^g)S(O)₂(R^g)、-NR^gS(O)₂N(R^g)(R^g)、-N(R^g)S(O)₂O(R^g)、-OC(O)R^g、-OC(O)-N(R^g)(R^g)、-Si(R^g)₃、-S-R^g、-S(O)R^g、-S(O)(NH)R^g、-S(O)₂R^g或-S(O)₂N(R^g)(R^g),其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基和3-12元杂环基中的每一个可以任选地被1至3个R^k取代;以及

[0141] 每个R^k独立地是卤素、氧代、-CN、-OH、任选地被1至3个氟取代的C₁₋₆烷基、或者任选地被1至3个氟取代的-O-C₁₋₆烷基或C₃₋₈环烷基。

[0142] 在更具体的实施方案中,式 (IIB) 具有以下结构:



[0144] 式 (IIB1)

[0145] 其中,

[0146] Z₅是-C(O)-、-C(S)-、-C(NR^g)-、-N(R^g)-、-N=或-C(R^g)₂-;

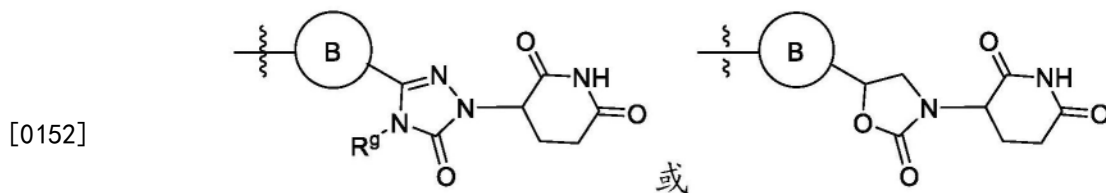
[0147] Z₆是-C(O)-、-C(S)-、-C(NR^g)-、-C(R^g)₂-、-N=、-N(R^g)-、-C(R^g)₂-C(O)-、-C(O)-N(R^g)-、-CR^g=CR^g-、-C(R^g)₂-C(S)-、-C(R^g)=N-、或-C(R^g)₂-C(R^g)₂-;

[0148] Z₇是-C(O)-、-C(S)-、-C(NR^g)-、-N(R^g)-、-O-、-S-、-N=或-C(R^g)₂-;

[0149] 以及

[0150] R^g是氢或C₁₋₆烷基。

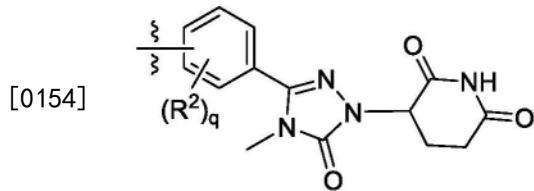
[0151] 在又更具体的实施方案中,式 (IIB1) 具有以下结构:



式 (IB1')

式 (IIB'') 。

[0153] 更具体地,式 (IB1') 具有以下结构:

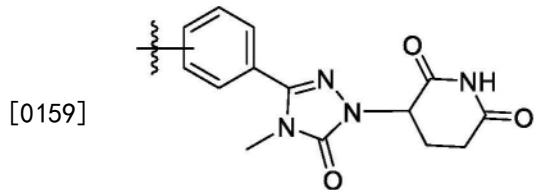


[0155] 其中,

[0156] q是0、1或2;以及

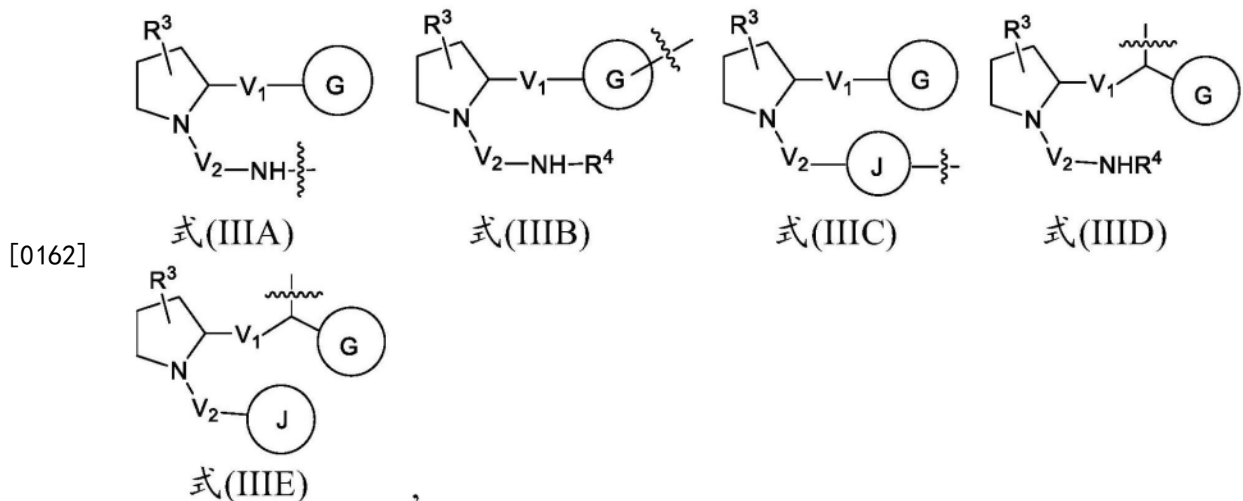
[0157] R²是C₁₋₆烷基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、-N(R^g)₂、CN、硝基、羟基或-O-C₁₋₄烷基。

[0158] 在更具体的实施方案中,式(IB1')具有以下结构:



[0160] B. 靶向VHL的LHM

[0161] 在各种实施方案中,靶向Von Hippel-Lindau (VHL) 连接酶的LHM具有以下结构之一(波浪线显示与式(I)化合物的其余部分连接的键):



[0163] 其中,

[0164] V₁是-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)O-C(R^e)₂-、-C(O)-N(R^e)-、-C(O)-C(R^e)₂-或-C(O)-N(R^e)-C(R^e)₂-;

[0165] V₂是-C(O)-C(R^e)₂-;

[0166] G环是苯基、5-6元杂芳基或5-6元杂环基,其各自任选地被1至3个R^j取代;

[0167] J环是5-12元杂芳基或5-12元杂环基,其各自任选地被1至3个R^j取代;

[0168] 每个R^e独立地是氢、C₁₋₆烷基或C₃₋₈环烷基;

[0169] 每个R^j独立地是氧代、亚氨基、亚磺酰亚氨基、卤素、硝基、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、3-12元杂环基、-O-R^g、-C(O)-R^g、-C(O)O-R^g、-C(O)-N(R^g)(R^g)、-N(R^g)(R^g)、-N(R^g)C(O)-R^g、-N(R^g)C(O)O-R^g、-N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g)、-N(R^g)S(O)₂(R^g)、-NR^gS(O)₂N(R^g)(R^g)、-N(R^g)S(O)₂O(R^g)、-OC(O)R^g、-OC(O)-N(R^g)(R^g)、-Si(R^g)₃、-S-R^g、-S(O)R^g、-S(O)(NH)R^g、-S(O)₂R^g或-S(O)₂N(R^g)(R^g),其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆

烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{6-12} 芳基、5-12元杂芳基和3-12元杂环基中的每一个可以任选地被1至3个 R^k 取代；

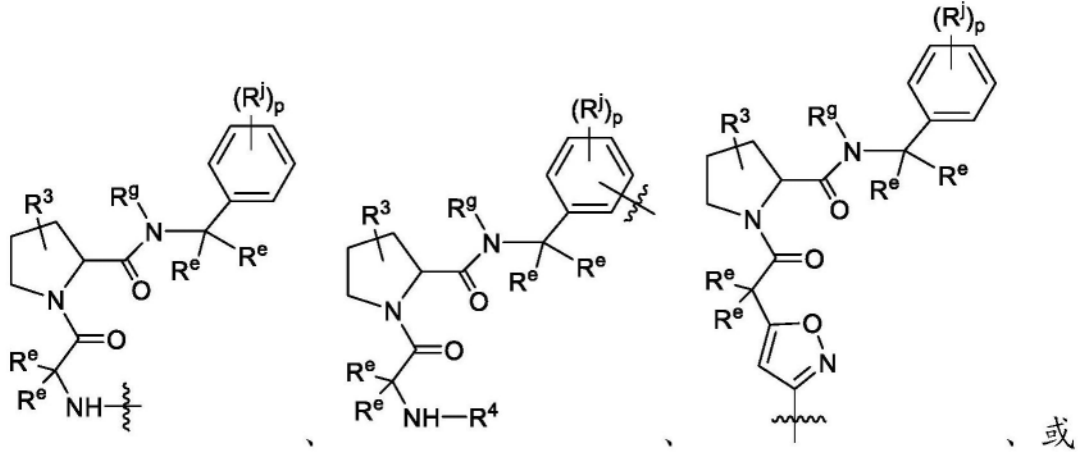
[0170] 每个 R^g 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基；

[0171] 每个 R^k 独立地是卤素、氧代、-CN、-OH、任选地被1至3个氟取代的 C_{1-6} 烷基、或者任选地被1至3个氟取代的- $O-C_{1-6}$ 烷基或 C_{3-8} 环烷基；

[0172] R^3 是氢或羟基；

[0173] R^4 是- $C(O)R^f$ ，其中 R^f 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基，其各自任选地被卤素或-CN取代。

[0174] 在更具体的实施方案中，式(IIIA)、式(IIIB)、式(IIIC)、式(IIID)、式(IIIE)分别具有式(IIIA1)、式(IIIB1)、式(IIIC1)、式(IIID1)、式(IIIE1)的结构：

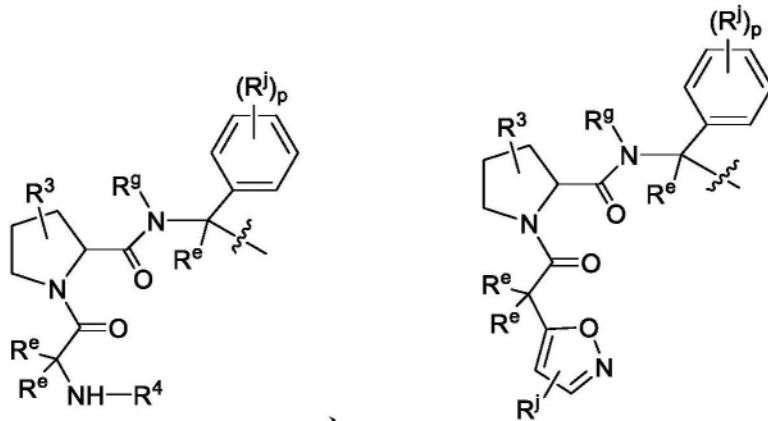


[0175]

式(IIIA1)

式(IIIB1)

式(IIIC1)



[0176]

式(IIID1)

式(IIIE1)

[0177] 其中，

[0178] p 为0或1；

[0179] R^j 是任选地被1至3个 R^k 取代的5-6元杂芳基，

[0180] 每个 R^k 独立地是卤素、氧代、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或- $O-C_{1-6}$ 烷基。

[0181] 每个 R^e 独立地是氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基；

[0182] 每个 R^g 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基；

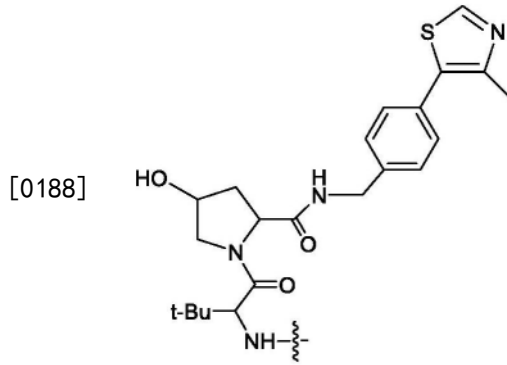
[0183] R^3 是氢或羟基；

[0184] R^4 是 $-C(O)R^f$,其中 R^f 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基,其各自任选地被卤素或-CN取代。

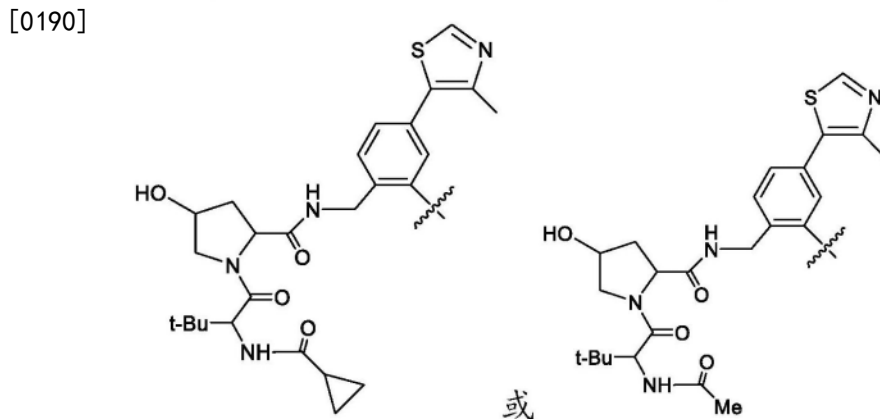
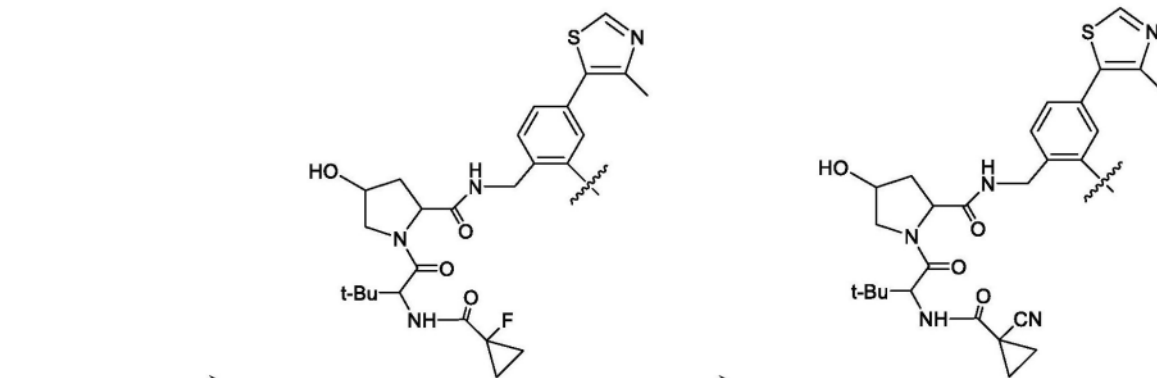
[0185] 在式(IIIA1)、式(IIIB1)、式(IIIC1)、式(IIID1)或式(IIIE1)中的任一个的某些更具体的实施方案中, p 是1并且 R^j 是噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、咪唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基,其各自任选地被 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤素、CN、卤代烷基或羟烷基取代。

[0186] 在优选的实施方案中, R^j 是噻唑基,其任选地被烷基(例如甲基)取代。

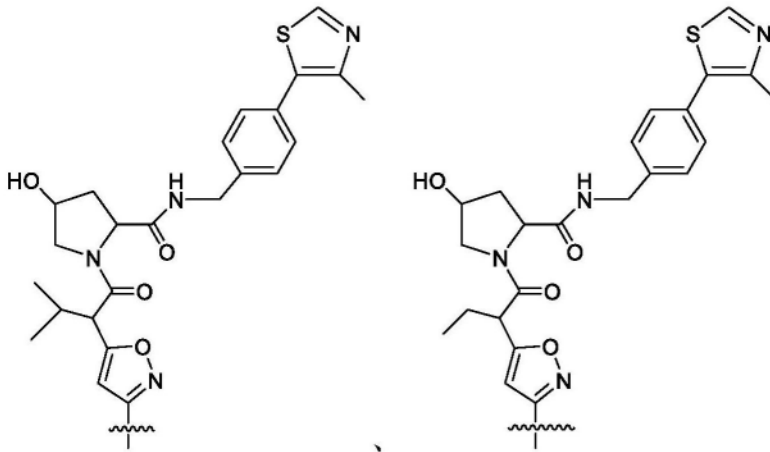
[0187] 因此,式(IIIA)的更具体的实施方案具有以下结构:



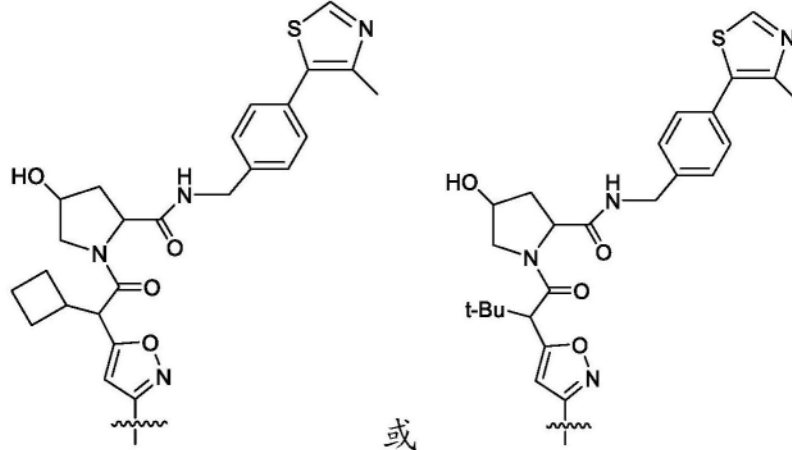
[0189] 式(IIIB)或式(IIIB1)的更具体的实施方案具有以下结构之一:



[0191] 式(IIIC)或(IIIC1)的更具体的实施方案具有以下结构之一:

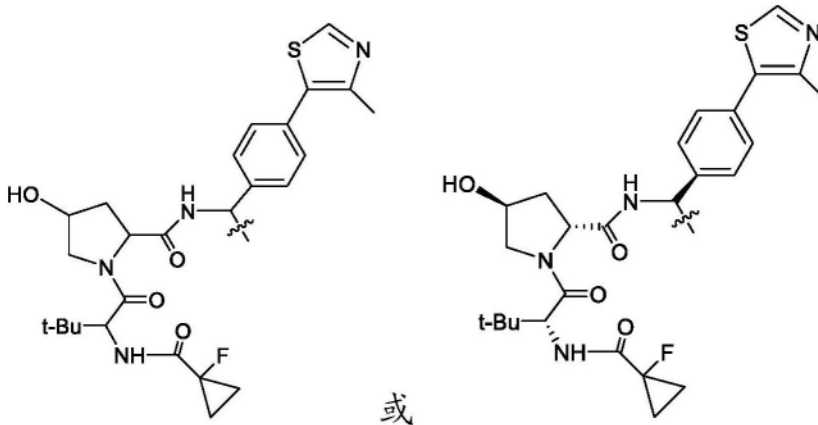


[0192]



或

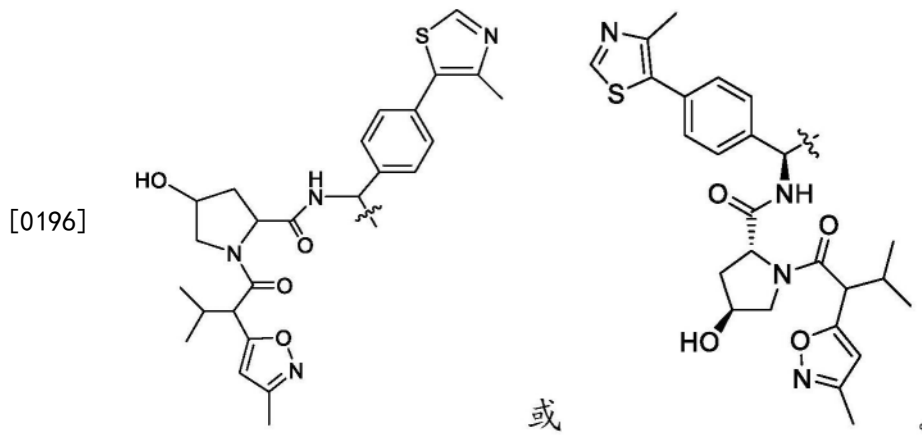
[0193] 式(IIID)或式(IIID1)的更具体的实施方案具有以下结构之一：



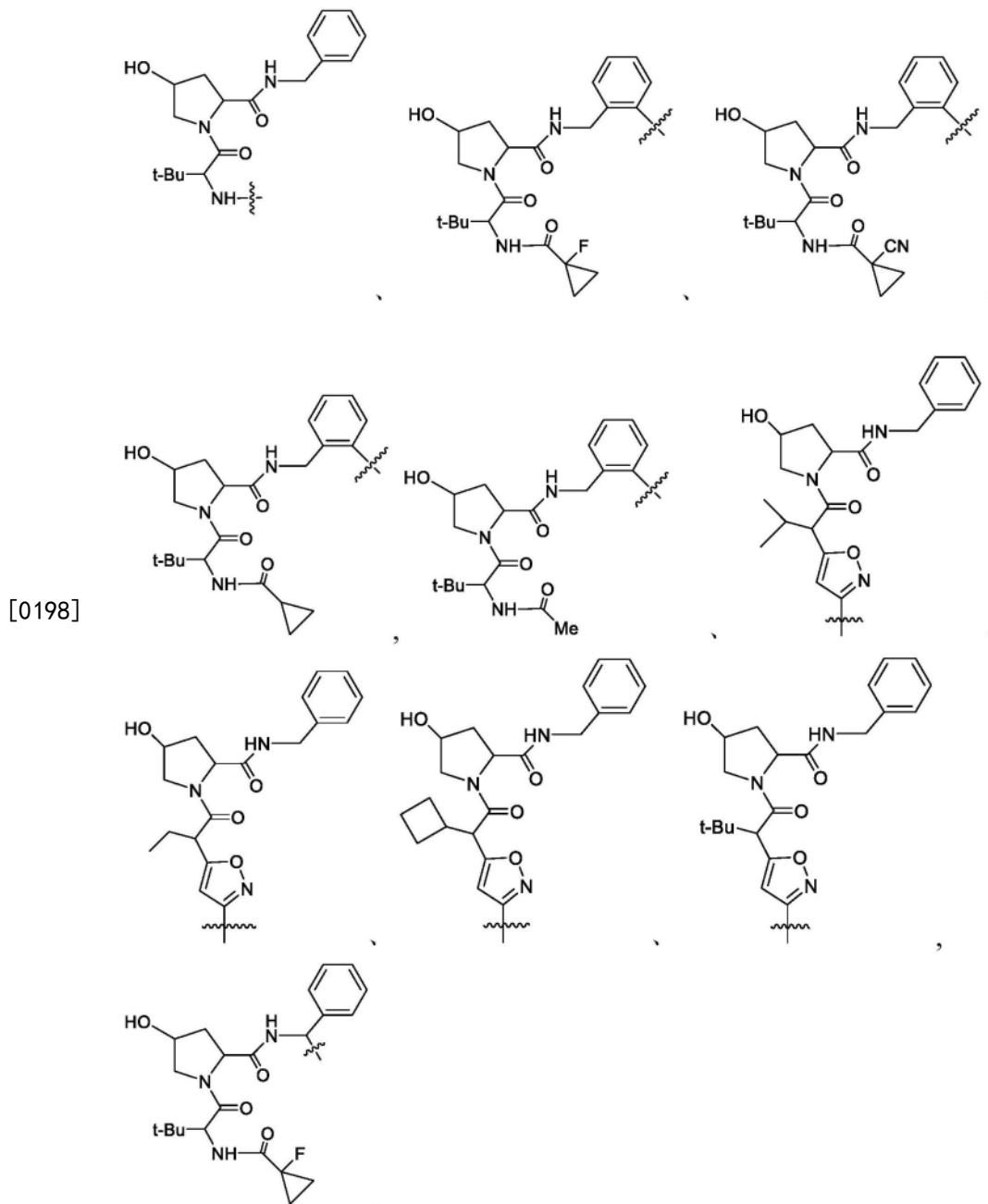
[0194]

或

[0195] 式(IIIE)或式(IIIE1)的更具体的实施方案具有以下结构之一：



[0197] 在其它实施方案中,噻唑基可以不存在(即,p是0)。这些脱噻唑基LHM仍可充分结合VHL以诱导降解。更具体地,式(IIIA)、(IIIB)、(IIC)或(IIID)具有以下结构之一:

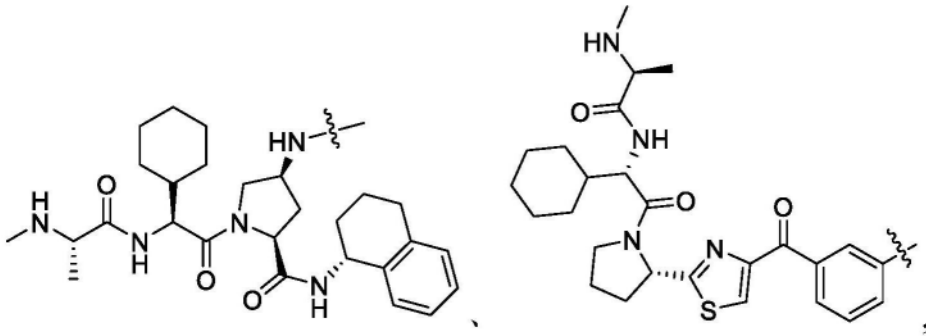


[0211] U_1 是直连键或-C(O)-;

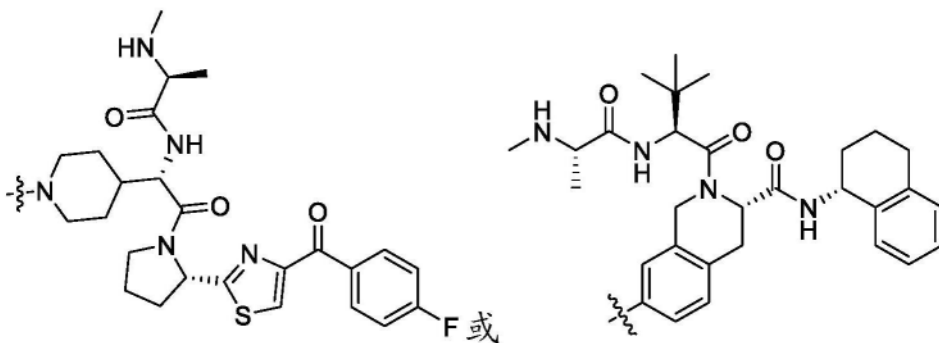
[0212] Z是-CH-或N;以及

[0213] K环是苯基或萘基。

[0214] 式(IVA)、式(IVB)、式(IVC)和式(IVD)的更具体的实施方案分别具有以下结构:



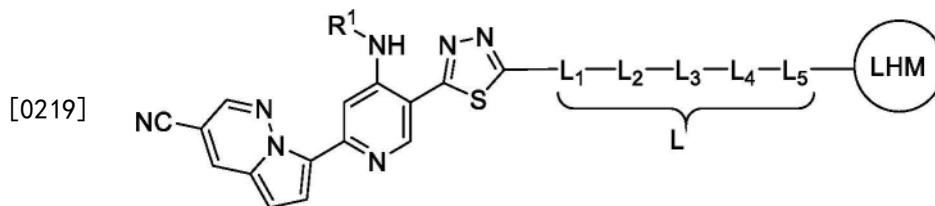
[0215]



[0216] 连接子

[0217] 式(I)的双功能化合物包含将IRAK4结合物与LHM偶联的连接子部分。连接子部分的结构(例如长度或刚性)可影响降解过程的效率或选择性。通常,除了向IRAK4结合物和LHM提供相应的连接点之外,连接子部分还包含多个片段,所述片段有助于连接子的总长度和刚性。

[0218] 在某些实施方案中,式(I)的连接子部分(L)具有至多5个连接子片段(L_s , s 是1-5),并且式(I)的化合物具有以下结构:



[0220] 式(I')

[0221] 其中 L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 和 L_5 各自独立地为选自以下的二价部分:

[0222] a) 任选地被1-3个 R^b 取代的 C_{3-10} 环烷基;

[0223] b) 任选地被1-3个 R^b 取代的芳基;

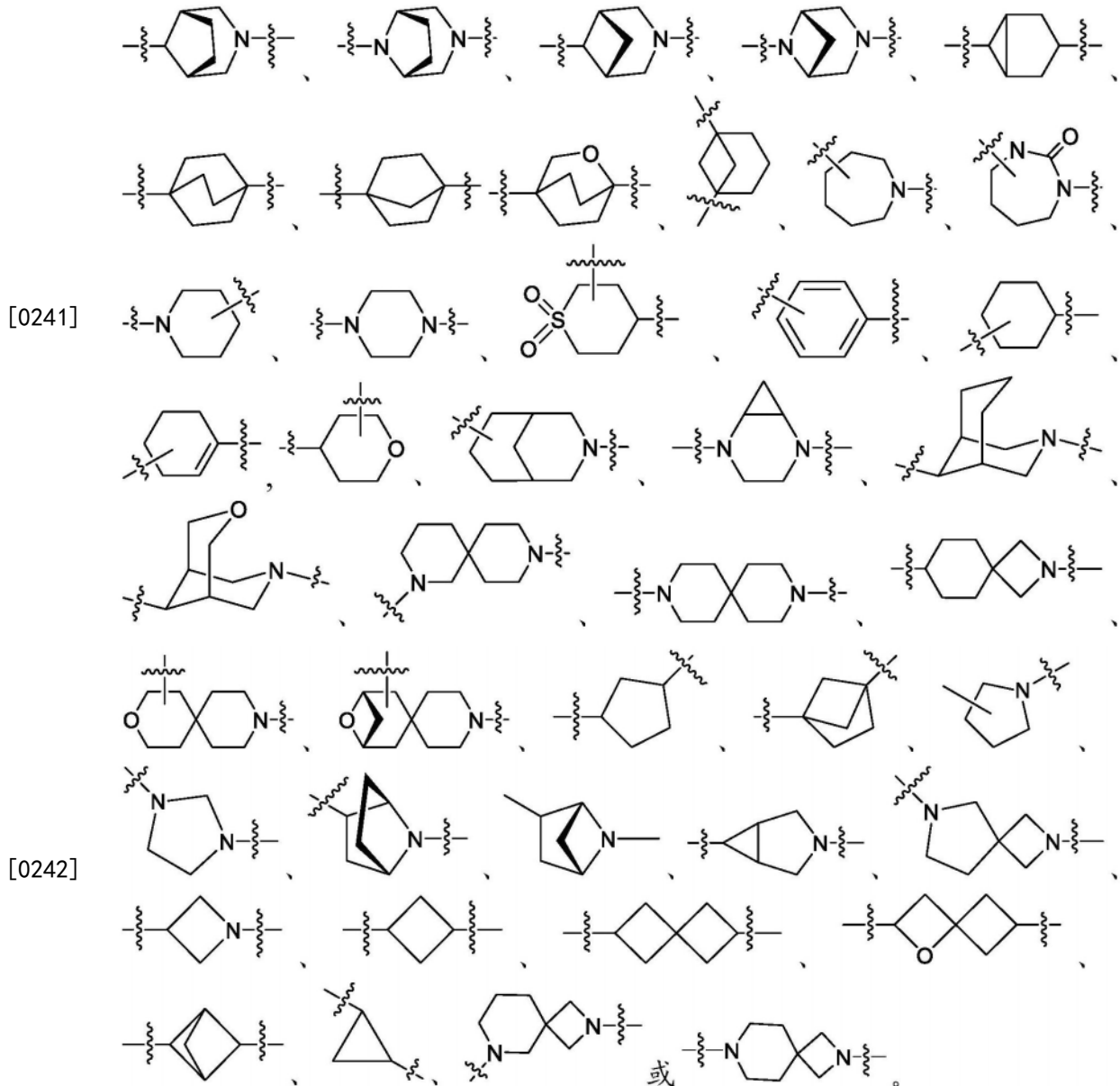
[0224] c) 任选地被1-3个 R^b 取代的3-12元杂环基;

[0225] d) 任选地被1-3个 R^b 取代的5-12元杂芳基;

[0226] e) 直连键;

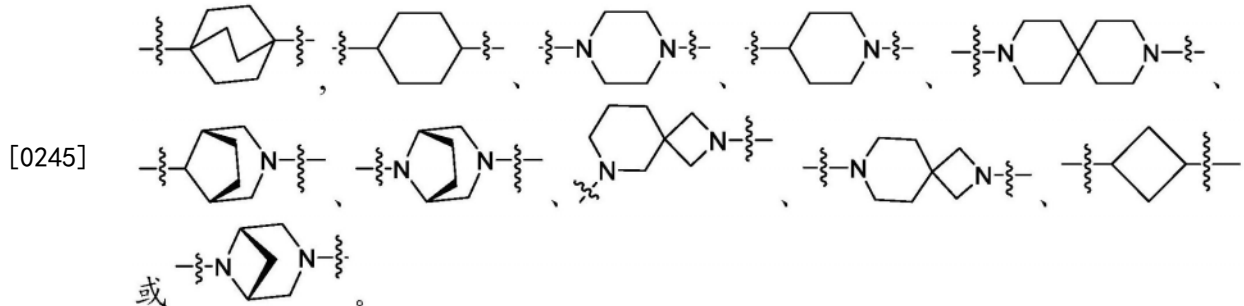
[0227] f) 任选地被1-3个 R^d 取代的 C_{1-12} 亚烷基链;

- [0228] g) 任选地被1-3个 R^d 取代的 C_{2-12} 亚烯基链；
- [0229] h) 任选地被1至3个 R^d 取代的 C_{2-12} 亚炔基链；
- [0230] i) 1-6个乙二醇单元；
- [0231] j) 1-6个丙二醇单元；以及
- [0232] k) $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^c)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)=N-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-C(O)-N(R^c)-$ 、 $-C=N-$ 、 $-O-C(O)-N(R^c)-$ 或 $-O-C(O)O-$ ；
- [0233] 其中每个 R^b 独立地是氧代、亚氨基、亚磺酰亚氨基、卤素、硝基、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{6-12} 芳基、5-12元杂芳基、3-12元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)N(R^c)(R^c)$ 、 $-N(R^c)(R^c)$ 、 $-N(R^c)C(O)R^c$ 、 $-N(R^c)C(O)OR^c$ 、 $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^c)$ 、 $-N(R^c)S(O)_2(R^c)$ 、 $-NR^cS(O)_2N(R^c)(R^c)$ 、 $-N(R^c)S(O)_2O(R^c)$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-OC(O)N(R^c)(R^c)$ 、 $-Si(R^c)_3$ 、 $-SR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)(NH)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 或 $-S(O)_2N(R^c)(R^c)$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{6-12} 芳基、5-12元杂芳基和3-12元杂环基中的每一个可以任选地被1至3个 R^d 取代；
- [0234] 每个 R^c 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基；以及
- [0235] 每个 R^d 独立地是卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-OH$ 、任选地被1至3个氟取代的 C_{1-6} 烷基、或者任选地被1至3个氟取代的 C_{3-8} 环烷基。
- [0236] 应理解，除非另有说明和条件是满足化合价，否则本文所述的二价部分（例如 L 或 L_s ）不限于它们表达的方向。例如，对于给定的连接子片段，例如 $-C(O)-NH-$ ，其与分子的其余部分连接的方式可以是方向：即， $-C(O)-NH-$ 或 $-NH-C(O)-$ ，条件是连接不违反化合价规则。
- [0237] 另一方面，当 L 由一系列 L_s 表示时，可以通过具体 L_s 的位置以与式(I')的结构一致的方式来确定方向性。例如，连接子片段 L_1 应理解为直接偶联至IRAK4结合部分；而连接子片段 L_5 应理解为直接偶联至LHM。
- [0238] 一个或多个连接子片段可以是直连键。例如，在 $-L_2-L_3-L_4-$ 中，当 L_3 是直连键时，其有效地不存在，因为 L_2 和 L_4 彼此直接连接。
- [0239] 在各种具体实施方案中， L_1 是选自以下的环： C_{3-15} 环烷基；6-15元芳基、3-15元杂环基和5-15元杂芳基，其各自可以进一步被至多3个 R^d （如本文所定义）取代。在更具体的实施方案中， L_1 是选自以下的环： C_{3-12} 环烷基；6-12元芳基、3-12元杂环基和5-12元杂芳基，其各自可以进一步被至多3个 R^d （如本文所定义）取代。
- [0240] 在各种具体的实施方案中， L_1 可以是以下环部分之一：

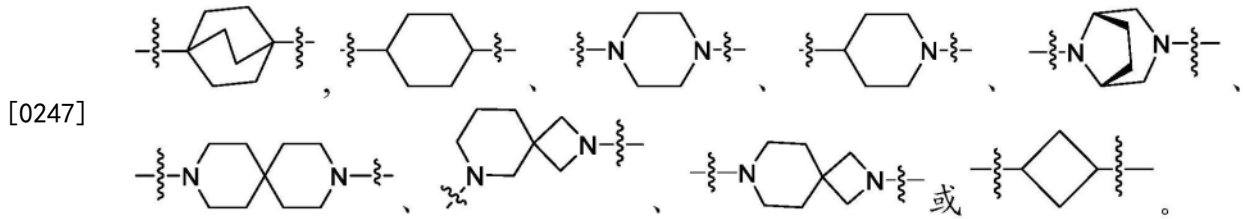


[0243] 其中每个环可以任选地被1至3个 R^d 取代, R^d 独立地是卤素、氧代、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、任选地被1至3个氟取代的 C_{3-8} 环烷基、或任选地被1至3个氟取代的-O- C_{1-6} 烷基。

[0244] 在更具体的实施方案中, L_1 具有以下结构之一:

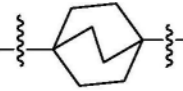


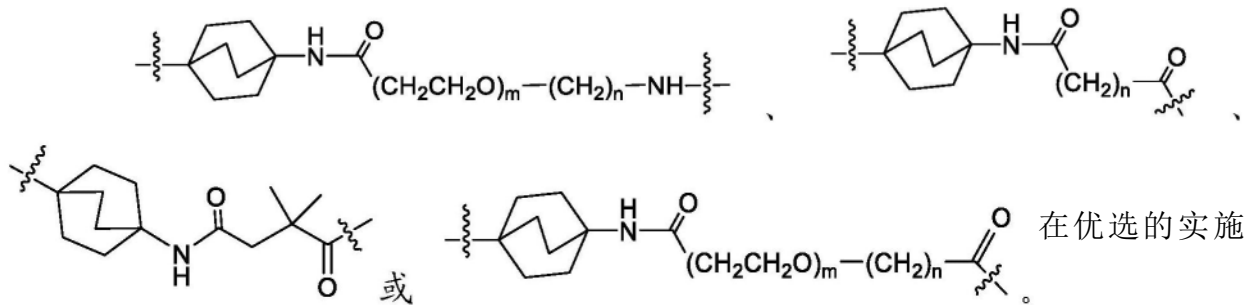
[0246] 在优选的实施方案中, L_1 具有以下结构之一:




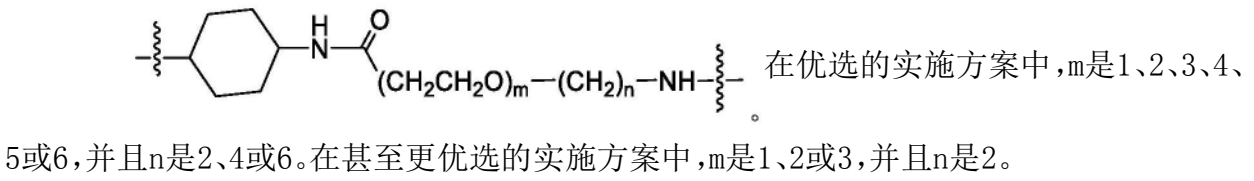
[0248] 在进一步的实施方案中, $-L_2-L_3-L_4-L_5-$ 具有通常线性的结构(即, 无环)。更具体地, $-L_2-L_3-L_4-L_5-$ 可以是 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-NH-$ 、 $-C(O)-(CH_2CH_2O)_m-$ 、 $-C(O)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH-$ 、 $-C(O)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$ 、 $-NH-C(O)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NH-$ 、 $-NH-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-NH-C(O)-(CH_2CH_2O)_m-$ 、 $-NH-C(O)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-NH-C(O)-(CH_2)_n-NH-$ 或 $-NH-C(O)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-$, 其中 m 和 n 独立地是 1-12 的整数, 并且其中每个上述连接子部分中的一个或两个氢可以被 C_{1-3} 烷基(例如甲基、乙基、正丙基或异丙基)替代。


[0249] 在优选的实施方案中, m 是 1 至 10 的整数; n 为 1-10 的整数。在其它实施方案中, m 是 1、2、3、4、5 或 6, 并且 n 是 1、2 或 3。在各种优选的实施方案中, m 是 1、2、3、4、5 或 6。在各种优选的实施方案中, n 是 3、4、5、6、7、8、9、10。

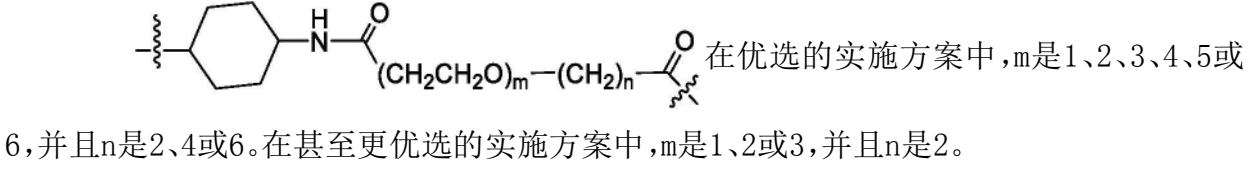
[0250] 在某些实施方案中, L_1 是  并且 L 具有以下结构:




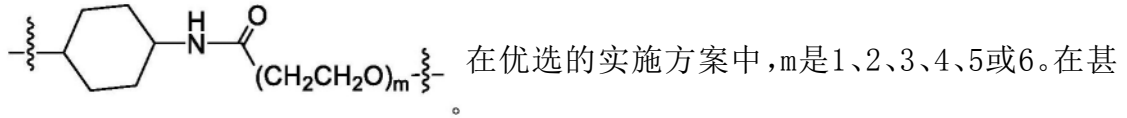
[0251] 在其它实施方案中, L_1 是  并且 L 具有以下结构:



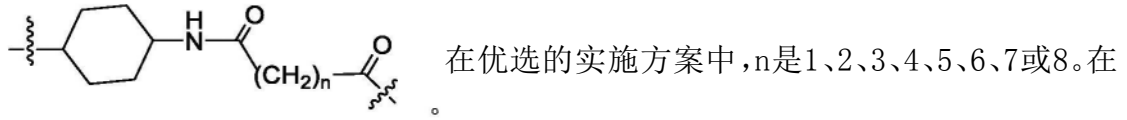
[0252] 在其它实施方案中, L_1 是  并且 L 具有以下结构:




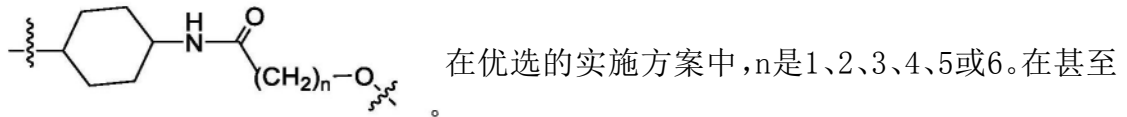
[0253] 在其它实施方案中, L_1 是  并且L具有以下结构:

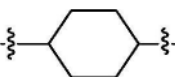


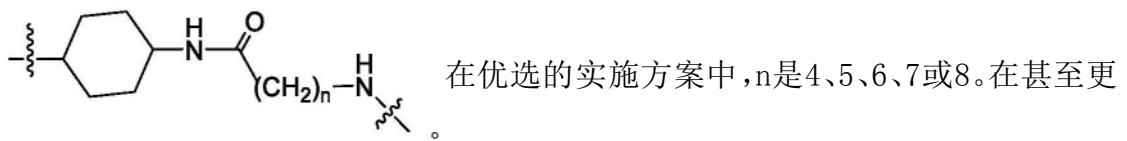
[0254] 在其它实施方案中, L_1 是  并且L具有以下结构:




[0255] 在其它实施方案中, L_1 是  并且L具有以下结构:




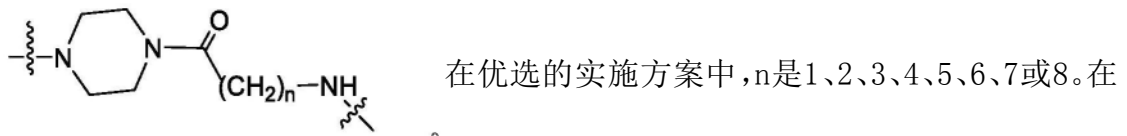
[0256] 在其它实施方案中, L_1 是  并且L具有以下结构:

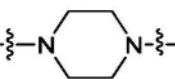


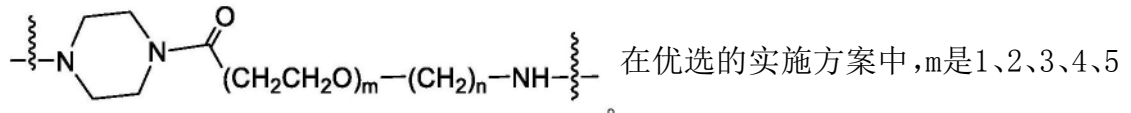
[0257] 在其它实施方案中, L_1 是  并且L具有以下结构之一:



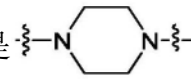
[0258] 在其它实施方案中, L_1 是  并且L具有以下结构:

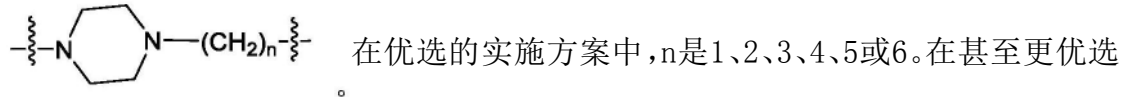


[0259] 在其它实施方案中, L_1 是  并且L具有以下结构:

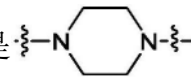


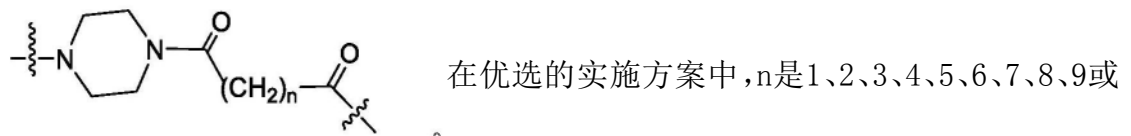
或6, 并且n是2、4或6。在甚至更优选的实施方案中, m是1、2或3, 并且n是2。

[0260] 在其它实施方案中, L_1 是 , 并且L具有以下结构:

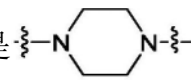


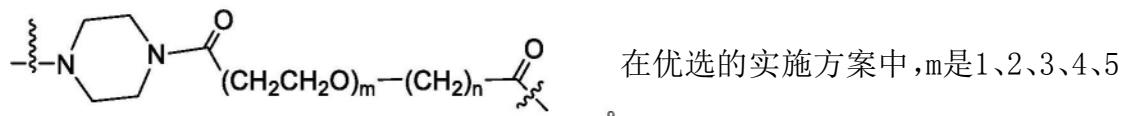
的实施方案中, n是3或4。

[0261] 在其它实施方案中, L_1 是 , 并且L具有以下结构:

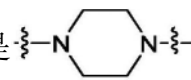


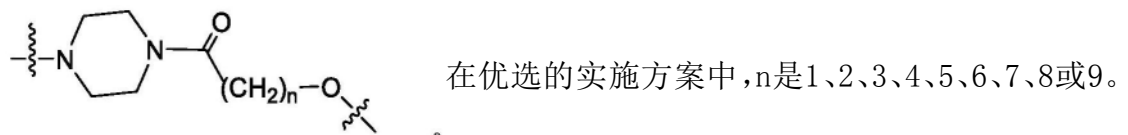
10。在甚至更优选的实施方案中, n是2、3、4、5、7、7、9或10。

[0262] 在其它实施方案中, L_1 是 , 并且L具有以下结构:

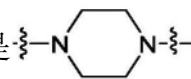


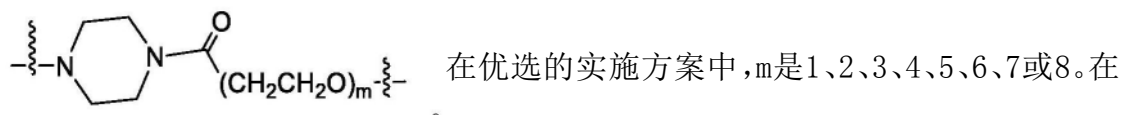
或6, 并且n是2、4或6。在甚至更优选的实施方案中, m是1、3或5, 并且n是2。

[0263] 在其它实施方案中, L_1 是 , 并且L具有以下结构:

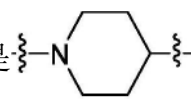


在甚至更优选的实施方案中, n是1、3、5、7或9。

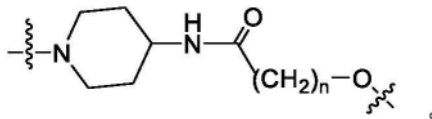
[0264] 在其它实施方案中, L_1 是 , 并且L具有以下结构:



甚至更优选的实施方案中, m为2、4或6。

[0265] 在其它实施方案中, L_1 是 , 并且L具有以下结构之一:

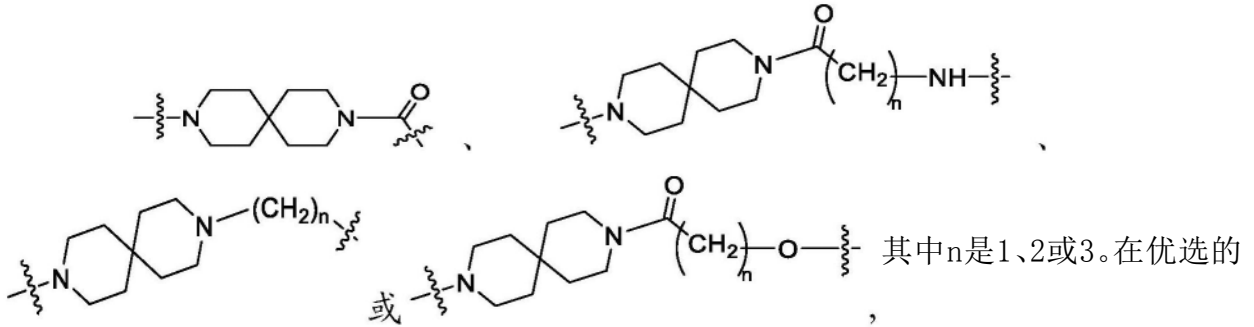




在优选的实施方案中,n是1、2、3、4、5、6、7或8。在甚至更优

选的实施方案中,n是2、3、4或5。

[0266] 在另外的实施方案中, L_1 是 , 并且L具有以下结构之一:



实施方案中,n是1。

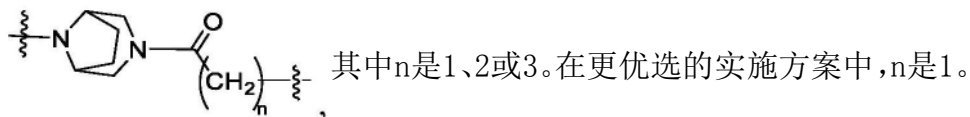
[0267] 在另外的实施方案中, L_1 是 , 并且L具有以下结构之一:

其中n

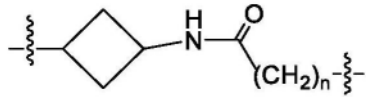
[0268] 在另外的实施方案中, L_1 是 , 并且L具有以下结构之一:

其中n是1、2、3、4、5、6、7、8或9。在优选的实施方案中,n是1、2或3。在更优选的实施方案中,n是1。

[0269] 在另外的实施方案中, L_1 是 , 并且L具有以下结构:



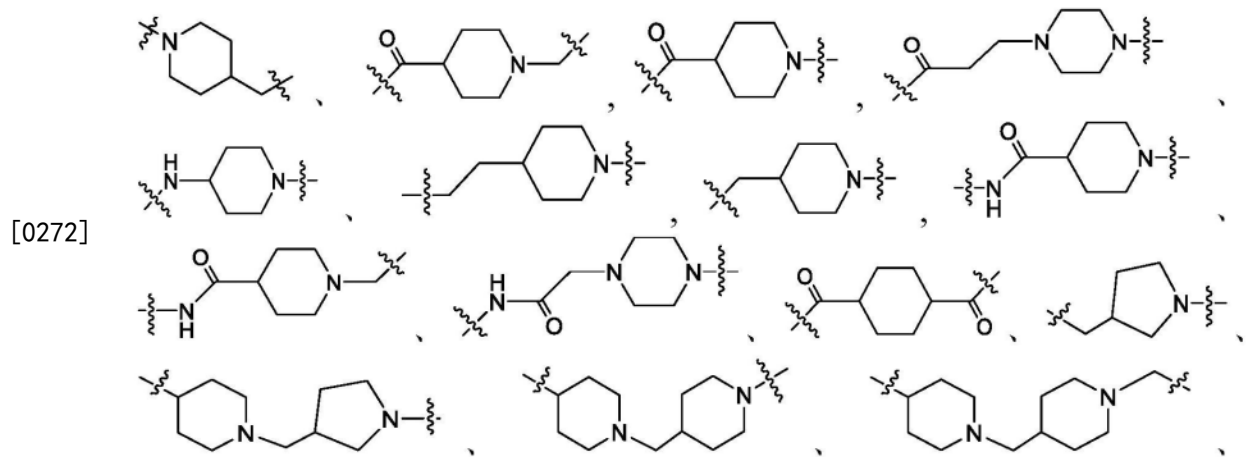
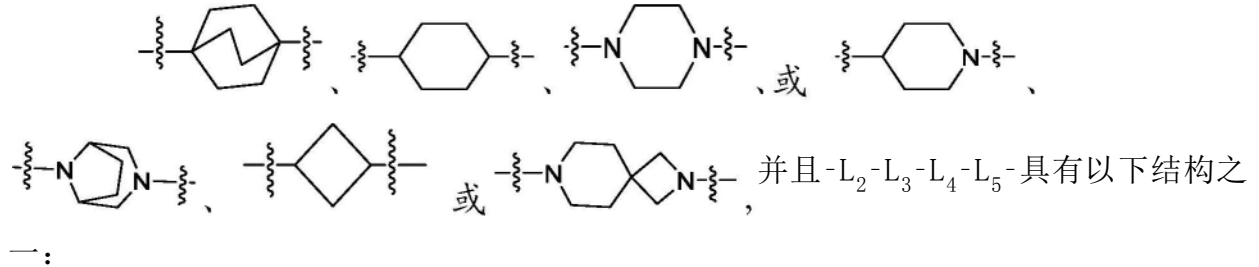
[0270] 在其它实施方案中, L_1 是 , 并且L具有以下结构:

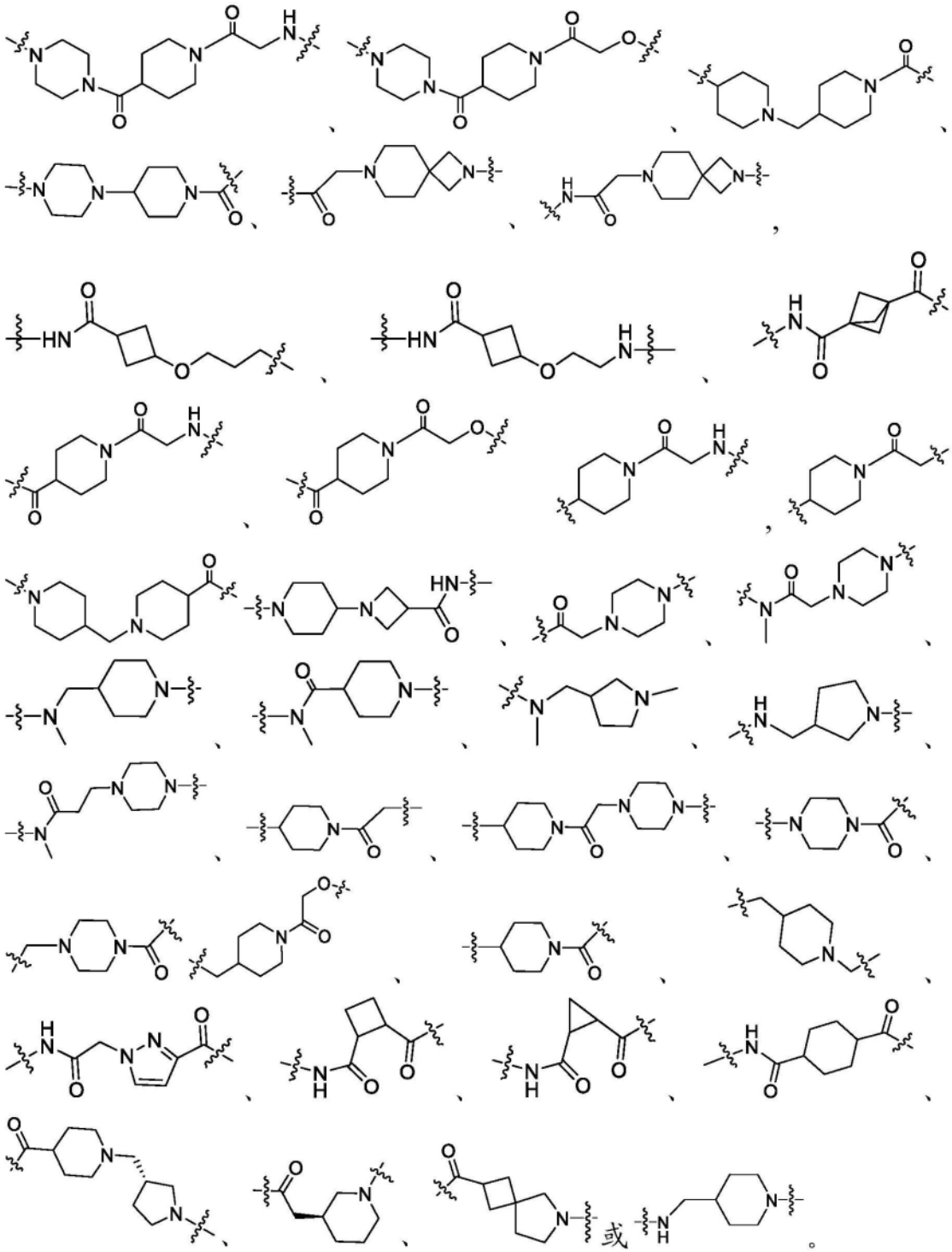


在优选的实施方案中,n是1、2或3。在甚至更优选

的实施方案中,n是1。

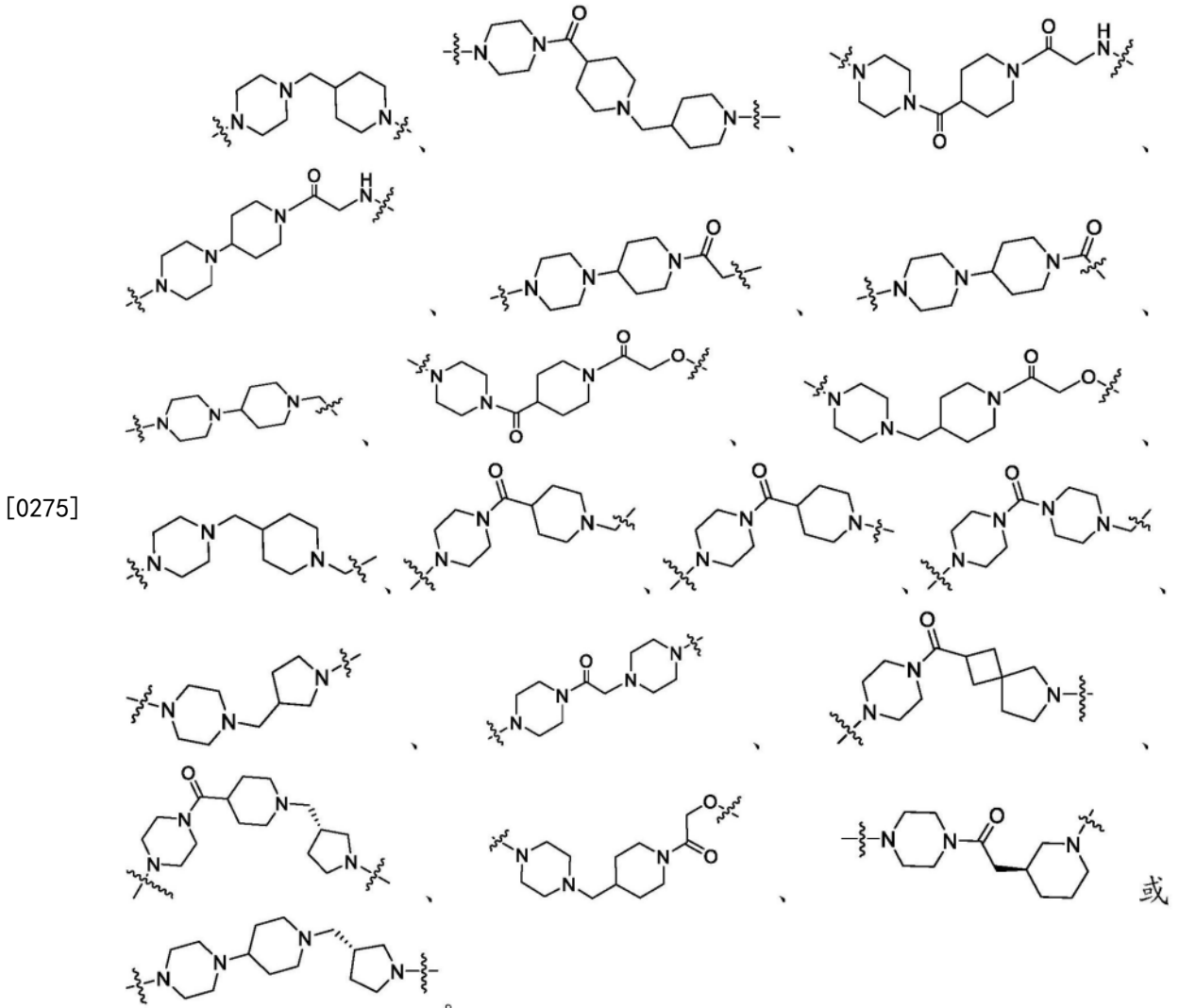
[0271] 在进一步的实施方案中,L₁是环,并且-L₂-L₃-L₄-L₅-含有至少一个环。额外的环通常赋予连接子部分更大的刚性。在具体的实施方案中,L₁是以下之一:

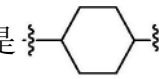


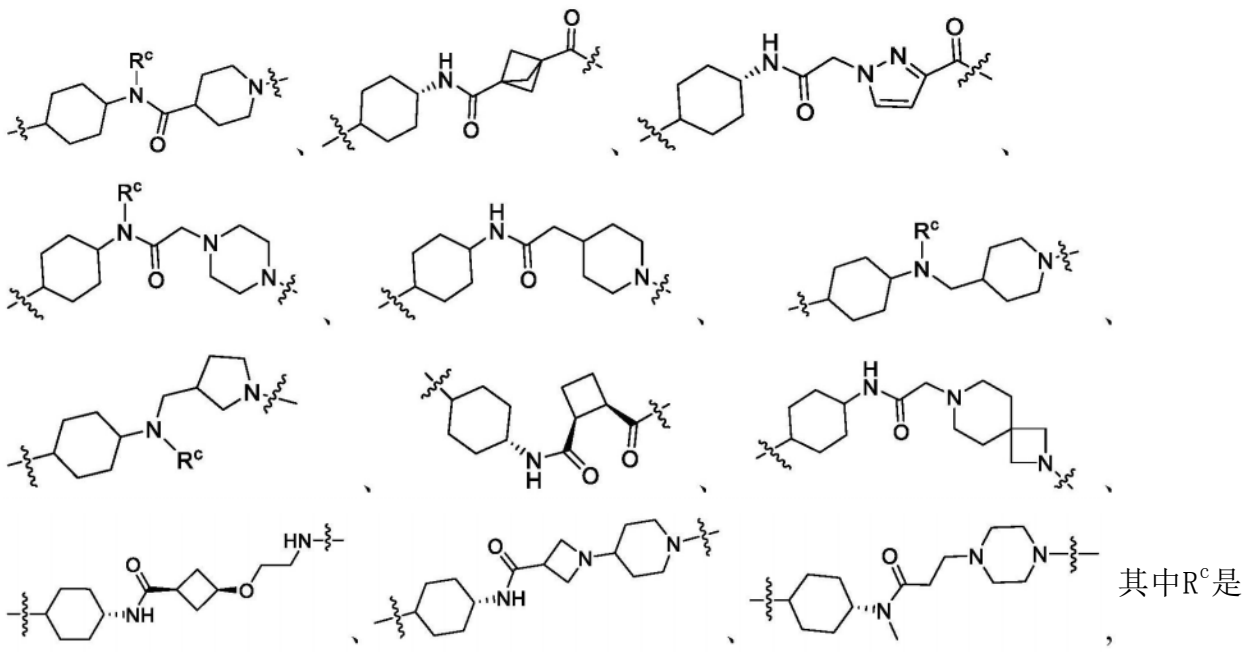


[0273]

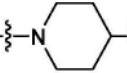
[0274] 在更具体的实施方案中, L_1 是 ---N--- 并且连接子 (L) 具有以下结构之一:

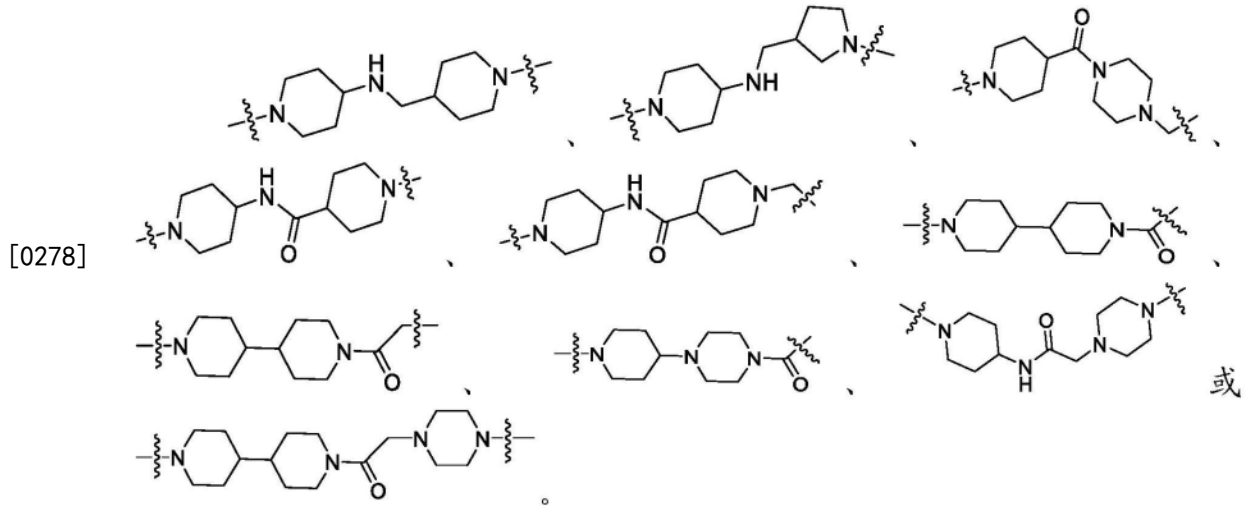


[0276] 在更具体的实施方案中， L_1 是  并且连接子 (L) 具有以下结构之一：

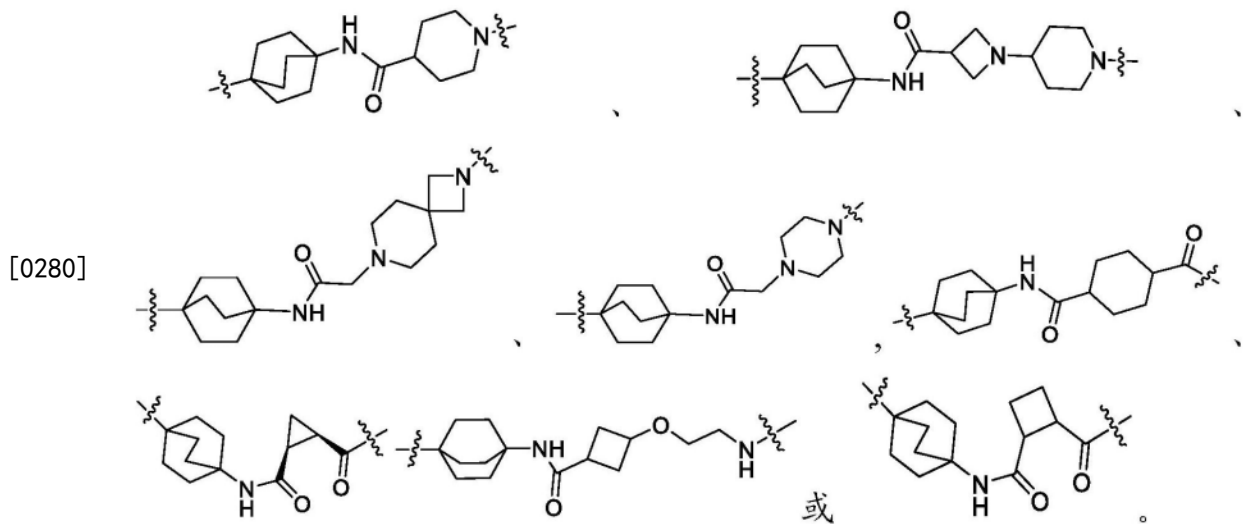


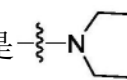
H或C₁₋₃烷基。

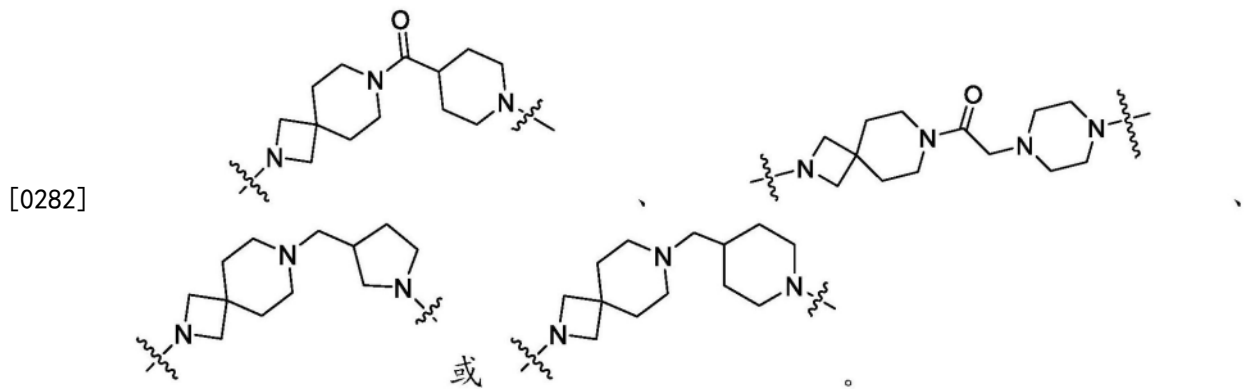
[0277] 在更具体的实施方案中, L₁是  并且连接子 (L) 具有以下结构之一:




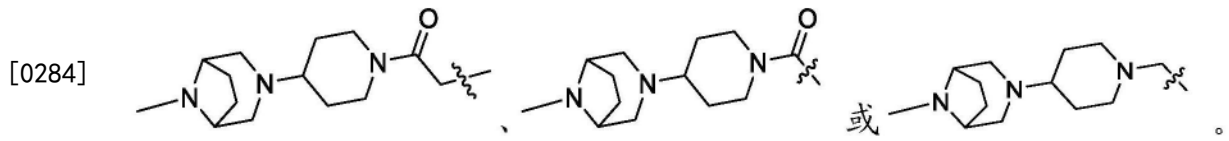
[0279] 在更具体的实施方案中, L₁是  并且连接子 (L) 具有以下结构之一:

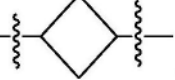


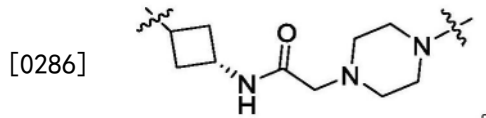
[0281] 在更具体的实施方案中, L₁是  并且连接子 (L) 具有以下结构之一:



[0283] 在更具体的实施方案中, L_1 是  并且连接子 (L) 具有以下结构之一:

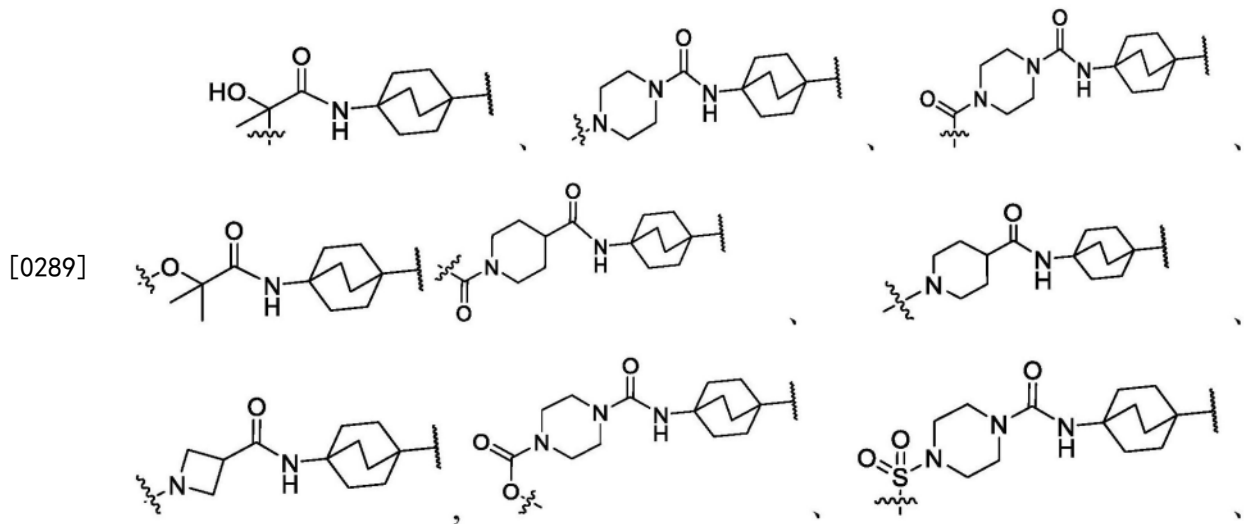


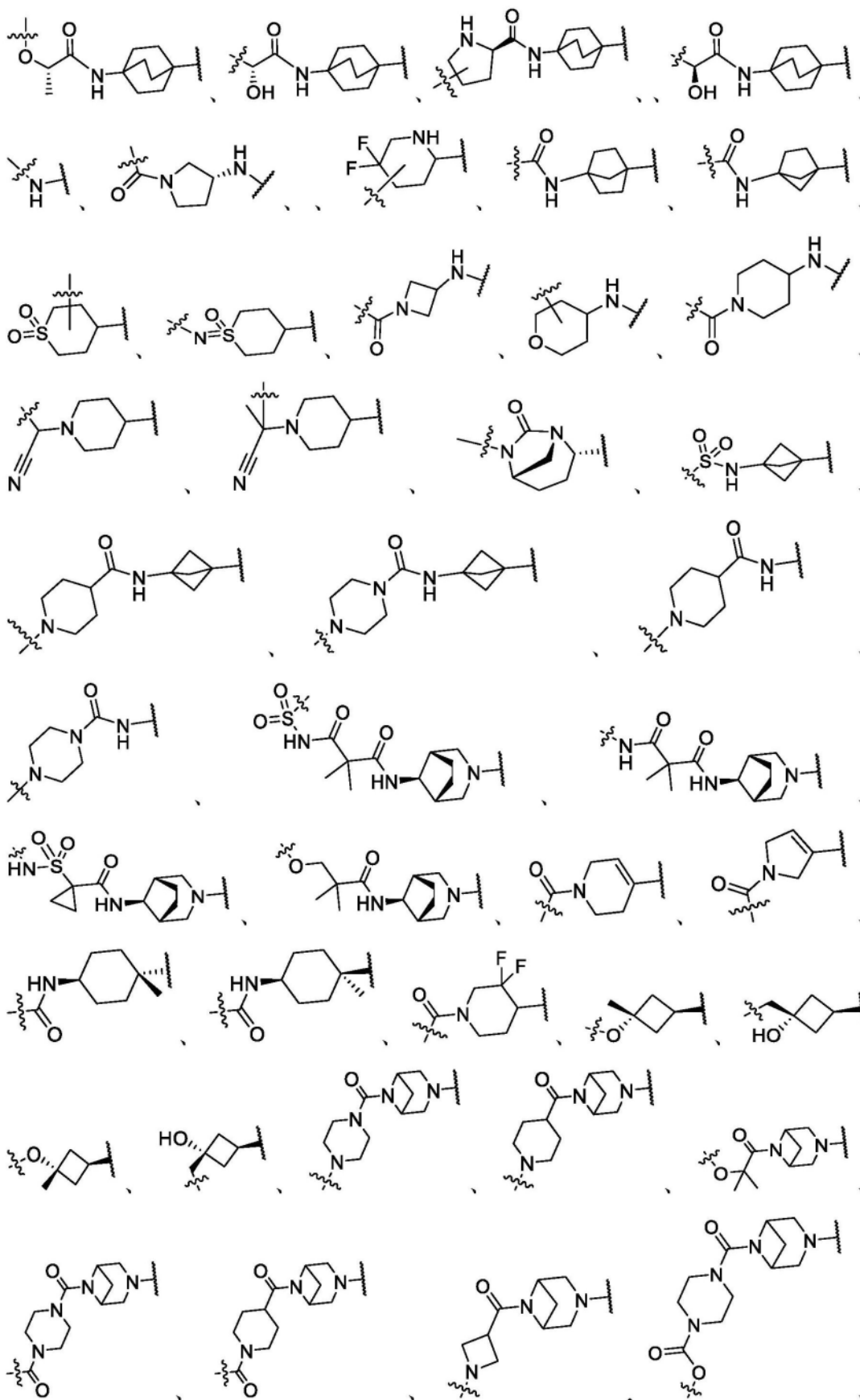
[0285] 在更具体的实施方案中, L_1 是  并且连接子 (L) 具有以下结构:



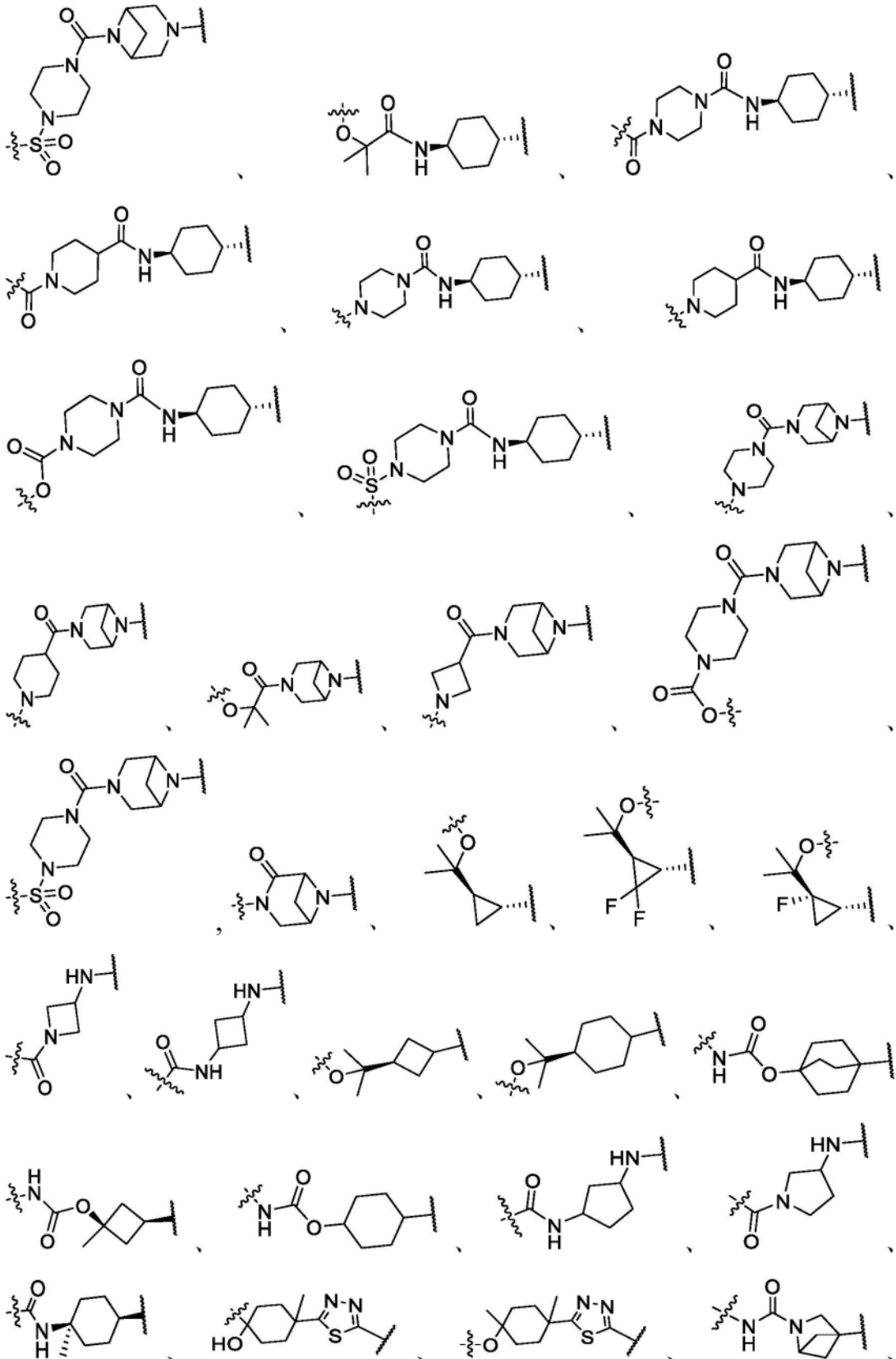
[0287] 在其它实施方案中, L_1 不是环。

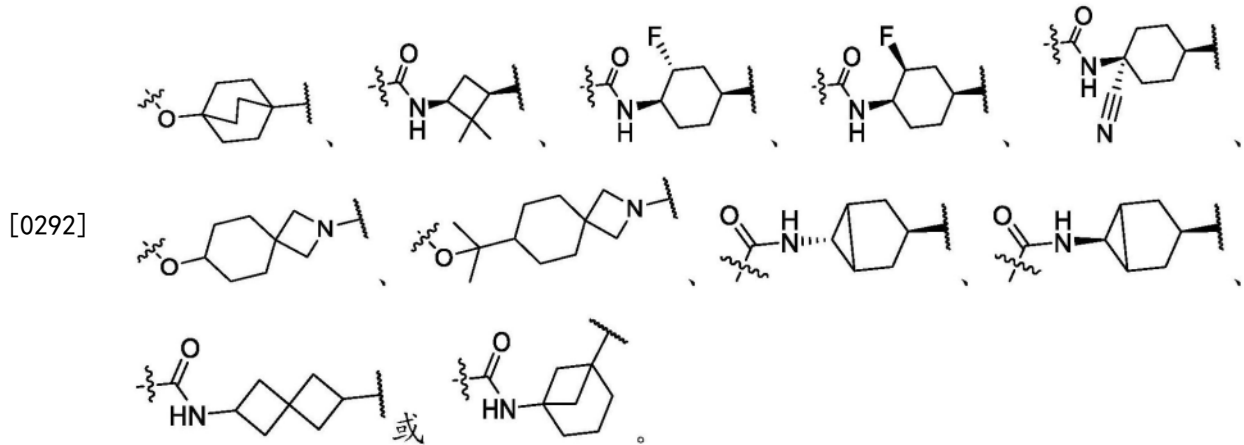
[0288] 在其它实施方案中, 连接子 (L) 或部分连接子部分 ($-L_1-L_s-$) 具有以下结构之一:





[0291]



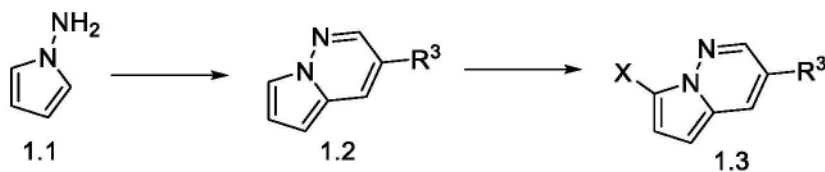


[0294] 式(I)的化合物的合成或构造可以在多个步骤中进行,通常包括分别制备IRAK4结合剂和LHM部分的构建部分(building blocks),随后通过形成共价键连接各个构建部分。一般而言,可以用一种或多种连接子前体(L_x)制备任一个或两个构建部分。连接子前体包含一个或多个连接子片段(L_s)并且具有用于进一步偶联的末端反应性基团。这两个构建部分可以最终偶联(通过形成 L_s 片段)以提供式(I)的化合物。

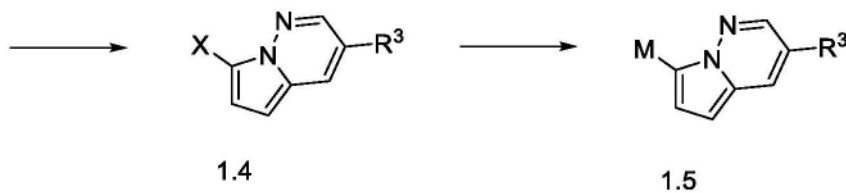
[0295] 以下方案证明了制备构建部分的一般方法。实施例1-192是式(I)的具体实施例,其通过它们各自的物理化学性质合成和表征。

[0296] A. 用于制备IRAK4结合剂构建部分的一般方案

[0297] 方案A1

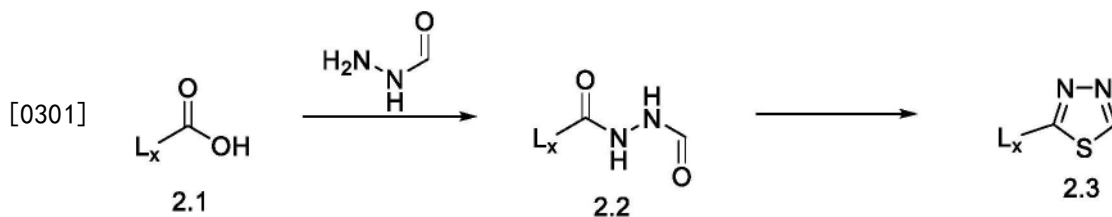


[0298]



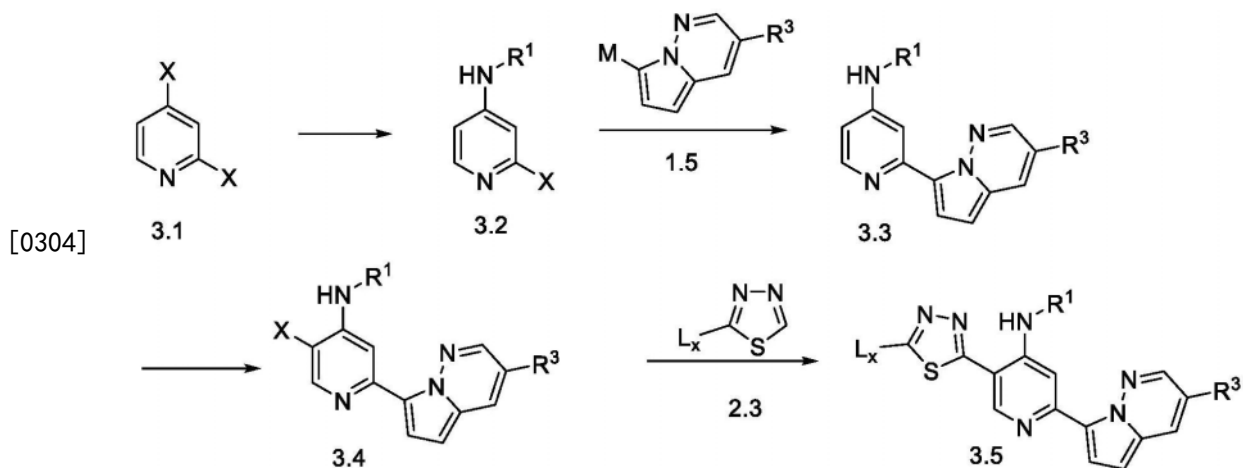
[0299] 式1.5的化合物可以根据方案1中概述的方法获得。1-氨基吡咯1.1可以与合适的偶联配偶体缩合以使用合适的催化剂(例如HCl等)和合适的溶剂(例如EtOH等)产生取代的吡咯并[1,2-b]哒嗪1.2。使用已知卤化试剂(例如,NBS等)在所示位置的卤化可以形成中间体1.3,其可以通过C-H活化或用合适的试剂(例如,selectfluor等)进行亲电芳族取代来进一步取代以产生中间体1.4。然后可以使用合适的试剂(例如n-BuLi等)或使用钯催化剂和金属源(例如 B_2Pin_2 、 Me_6Sn_2 等)的过渡金属偶联实现-X至-M的卤素金属交换,得到中间体1.5。

[0300] 方案A2



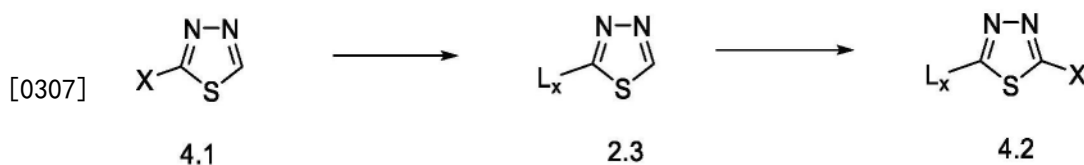
[0302] 式2.3的化合物可以根据方案2中概述的方法获得。可以在碱(例如DIPEA等)的存在下使用偶联剂(例如HATU等)将酸2.1转化为相应的酰基肼。化合物2.2的环化可以通过在硫代试剂(例如劳森试剂等)的存在下加热来完成,以提供化合物2.3。

[0303] 方案A3



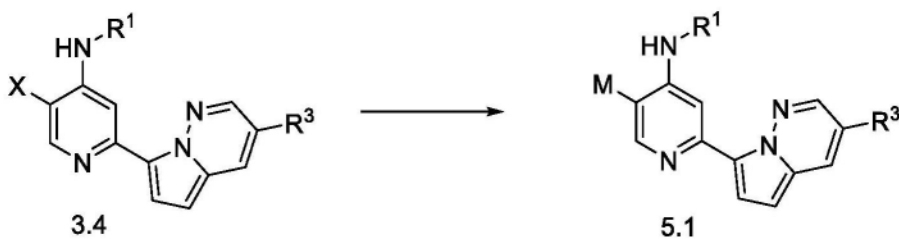
[0305] 式3.6的化合物可以根据方案3中概述的方法获得。二卤代吡啶3.1可以经由卤素基团之一的置换(例如,亲核芳族取代等)转化为化合物3.2。使用含金属的杂环物质(例如,化合物1.5)用合适的催化剂(例如,钯催化剂)将化合物3.2进一步官能化,可以得到化合物3.3。使用已知的卤化试剂(例如NBS等)在所示位置的卤化可以形成中间体3.4,其可以通过使用合适的催化剂(例如钯催化剂)的交叉偶联反应被进一步取代,以提供化合物3.5。

[0306] 方案A4

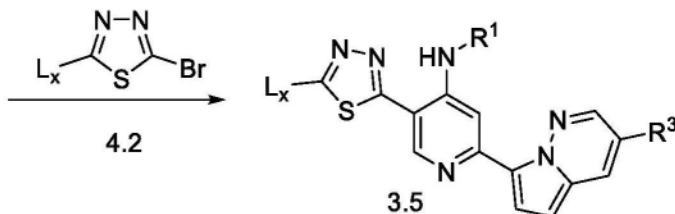


[0308] 式4.2的化合物可以按照方案A4进行组装。用亲核试剂(例如,胺等)置换卤代噻二唑4.1的卤素基团(例如,亲核芳族取代等)可以提供化合物2.3。使用已知卤化试剂(例如NBS等)在所示位置卤化可形成中间体4.2。

[0309] 方案A5

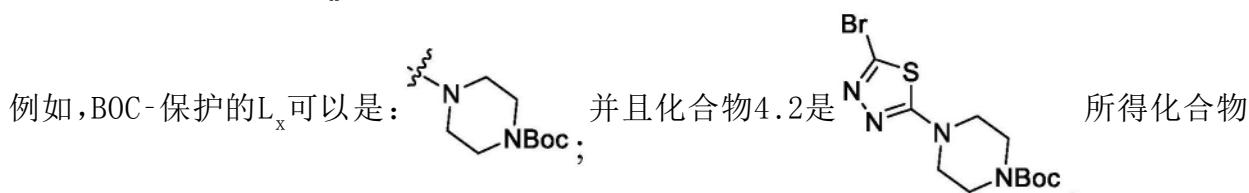


[0310]



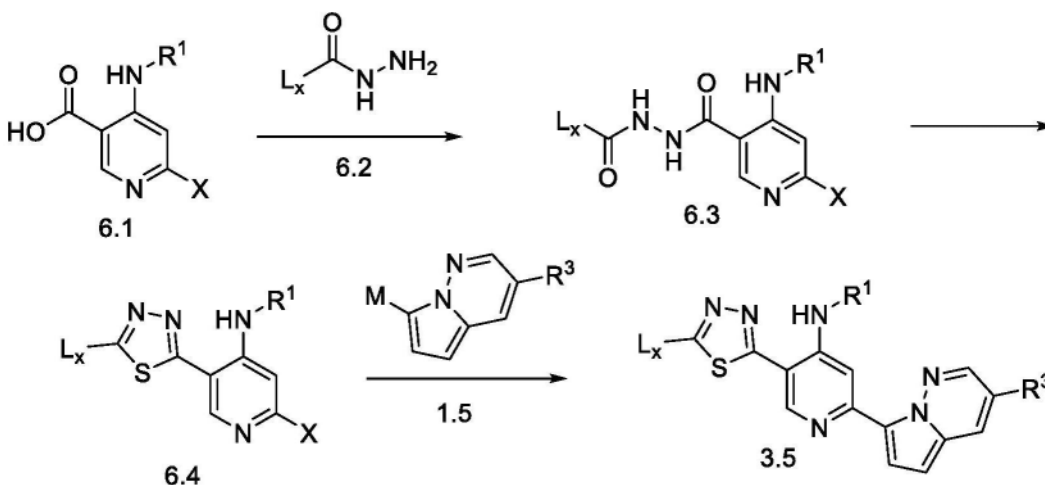
[0311] 式3.5的化合物也可以按照方案A5进行组装。然后可以使用合适的试剂(例如,*n*-BuLi等)或使用钯催化剂和金属源(例如, B_2Pin_2 、 Me_6Sn_2 等)的过渡金属偶联来实现-X至-M的卤素金属交换,以得到中间体5.1。化合物5.1的官能化可以利用与化合物4.2的交叉偶联反应使用合适的催化剂(例如钯催化剂)来进行,以提供化合物3.5。

[0312] 在方案A5下, L_x 可以是具有反应性部分的环,其又可以与另一个连接子片段偶联。



3.5是具有 L_1 前体(即哌嗪环)的IRAK4结合剂构建部分,其可以通过哌嗪的反应性仲胺进一步偶联至另一个连接子片段。


[0313] 方案A6



[0314]

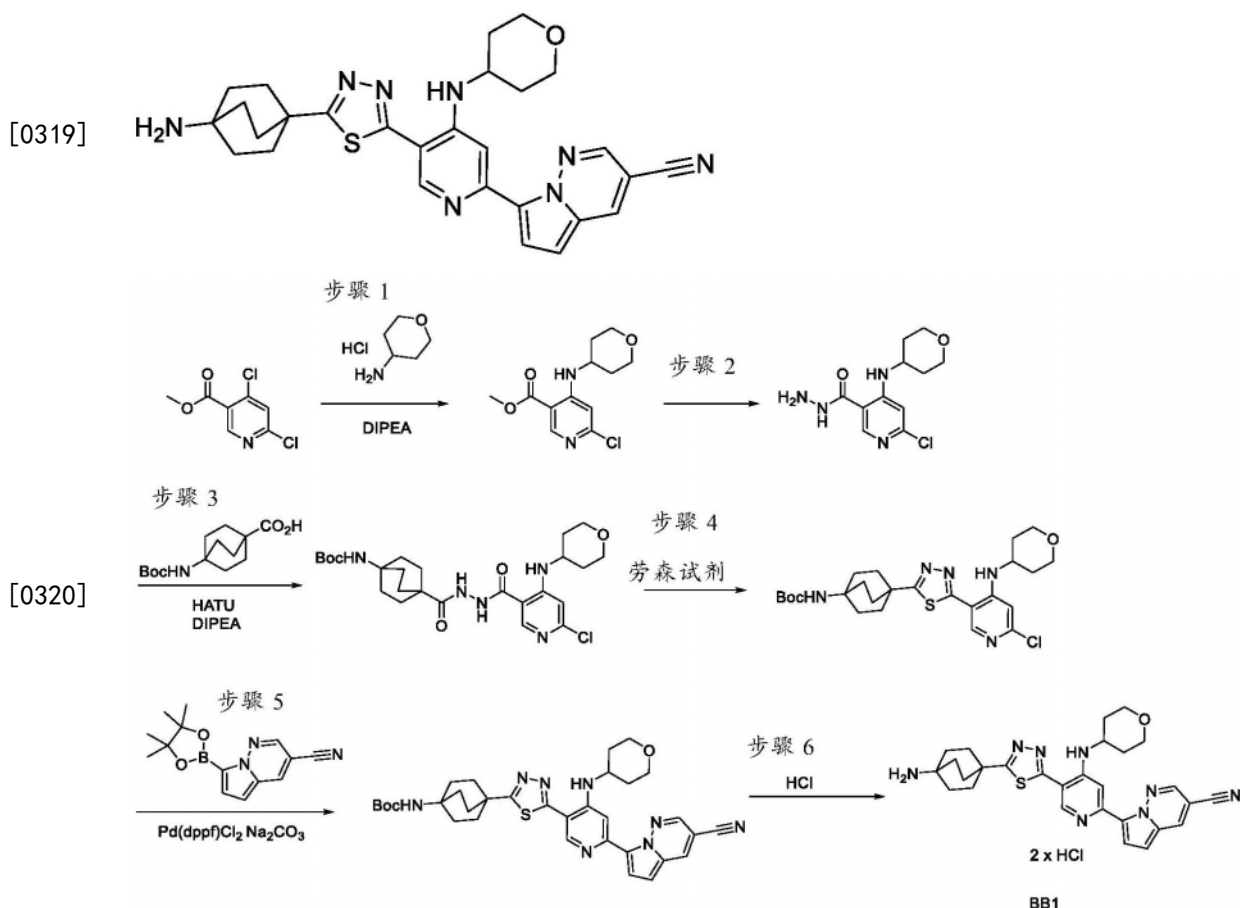
[0315] 方案A6中显示了另一种获得化合物3.5的方法。从烟酸6.1开始,可以使用偶联剂(例如,HATU等)在碱(例如,DIPEA等)的存在下制备相应的酰基肼。化合物6.3的环化可以通过在硫代试剂(例如劳森试剂等)的存在下加热来完成,以提供化合物6.4。使用含金属的杂环物质(例如,化合物1.5)用合适的催化剂(例如,钯催化剂)进一步官能化化合物6.4,可以提供化合物3.5。

[0316] 在方案A6下, L_x 可以是具有反应性部分的环, 其又可以与另一个连接子片段偶联。

例如, L_x 可以是: H_2N-  (任选地在合成期间以Boc-保护的形式) 和所得化合物3.5是具有 L_1 前体, 即双环[2.2.2]辛烷环的另一种IRAK4结合剂构建部分, 其可以进一步通过反应性伯胺与另一个连接子片段偶联。

[0317] 下面进一步详细描述制备IRAK4结合剂构建部分的具体实例。

[0318] BB1: 7-(5-(5-(4-氨基二环[2.2.2]辛烷-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈, 盐酸盐。



[0321] 步骤1: 6-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酸甲酯

[0322] 向4,6-二氯吡啶-3-甲酸甲酯(4.00g, 19.4mmol)和四氢吡喃-4-胺盐酸盐(4.01g, 29.1mmol)在THF(20.0mL)中的溶液中加入DIPEA(10.1mL, 58.2mmol)。将溶液在120℃下搅拌12h并浓缩。通过SiO₂色谱法(洗脱液: 20-100%EtOAc/己烷)纯化粗物质, 得到6-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酸甲酯。ES/MS: 271.238 (M+H⁺)。

[0323] 步骤2: 6-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺。将6-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酸甲酯(3.03g, 11.2mmol)和水合肼(4.55g, 90.9mmol)在乙醇(18.0mL)中的溶液在80℃搅拌3h并浓缩。将粗物质不经进一步纯化进行下一步, 得到6-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺。ES/MS: 271.201 (M+H⁺)。

[0324] 步骤3: 4-(2-(6-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰基)吡啶-1-羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯。向6-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(2.70g, 9.97mmol)、4-(叔丁氧基羰基氨基)二环[2.2.2]辛烷-1-甲酸(2.82g, 10.5mmol)和HATU

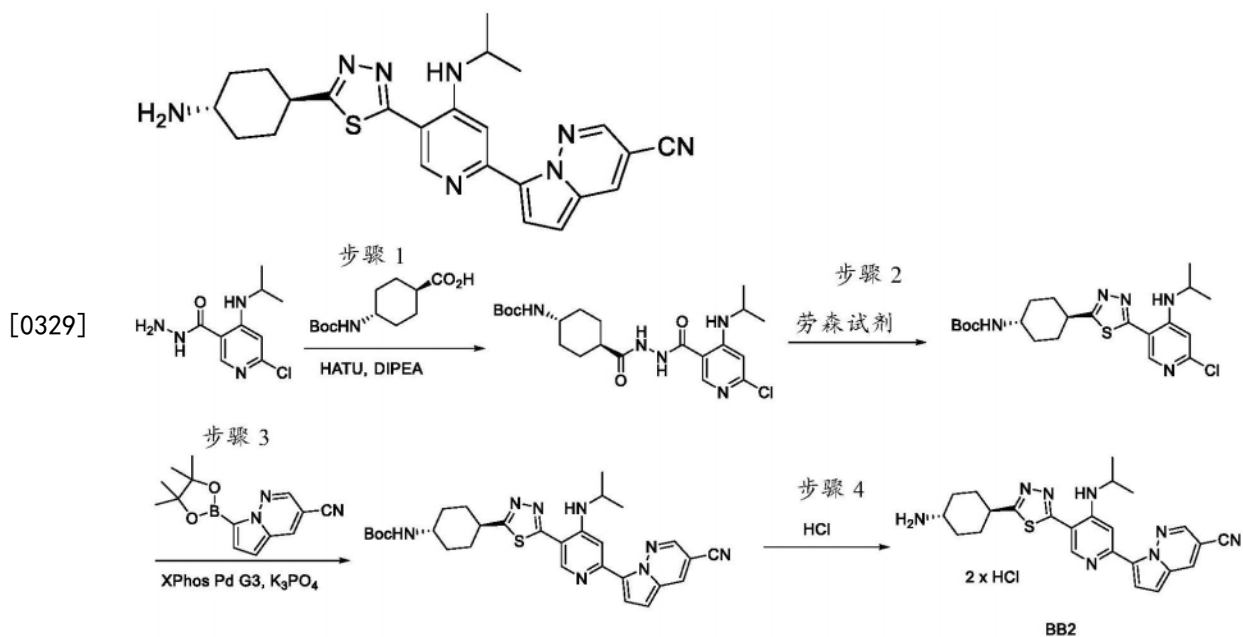
(4.55g, 12.0mmol) 在DMF (49.9mL) 中的溶液中加入DIPEA (5.70mL, 31.9mmol)。将溶液在室温下搅拌30分钟并浓缩至干。将粗物质通过SiO₂色谱法(洗脱液:5-15%MeOH/CH₂Cl₂)纯化以提供(4-(2-(6-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰基)肼-1-羰基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯。ES/MS:522.894 (M+H⁺)。

[0325] 步骤4: (4-(5-(6-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯。将(4-(2-(6-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰基)肼-1-羰基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯(5.00g, 9.58mmol) 在2-MeTHF (47.9mL) 中的溶液加热至65°C (外部温度)。然后加入劳森试剂(4.26g, 10.5mmol), 并将反应在65°C下搅拌12h。将溶液浓缩至干并通过SiO₂色谱法(洗脱液:50-100%EtOAc/Hex)纯化。合并产物级分并在10%钨/碳(5g)上搅拌1h。将浆液通过硅藻土过滤, 用CH₂Cl₂洗涤, 并将滤液浓缩至干。将残余物通过SiO₂色谱纯化(洗脱液:1-5%MeOH/DCM), 得到(4-(5-(6-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯。ES/MS:520.288 (M+H⁺)。

[0326] 步骤5: (4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯。向(4-(5-(6-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯(65.0mg, 0.103mmol)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(41.1mg, 0.154mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II) (15.2mg, 0.0205mmol) 在DME (2mL) 中的溶液中加入碳酸钠(2.00M, 0.205mL, 0.410mmol)。将溶液用氩气脱气2分钟并加热至120°C (微波) 30分钟。将所得溶液用THF稀释, 过滤, 并浓缩至干。通过制备型HPLC (GeminiC18, 洗脱剂:10-65%乙腈/H₂O/0.1%TFA) 纯化粗溶液并冻干成(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯。ES/MS:627.547 (M+H⁺)。

[0327] 步骤6: 7-(5-(5-(4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈双盐酸盐。向(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯(28mg, 0.0378mmol) 在1,2-二氯乙烷(0.189mL) 中的溶液中加入在二氧六环(4.00M, 0.09mL, 0.0378mmol) 中的4M HCl。将溶液在室温下搅拌1h并浓缩至干, 得到7-(5-(5-(4-氨基双环[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈双盐酸盐。527.366 (M+H⁺)。

[0328] BB2: 7-(5-(5-((反式)-4-氨基环己基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈, 盐酸盐



[0330] 步骤1: ((反式)-4-(2-(6-氯-4-(异丙基氨基)烟酰基)肼-1-羰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。向6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-碳酰肼(500mg, 2.19mmol), 4-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷羧酸(612mg, 2.52mmol)和HATU(915mg, 2.41mmol)在DMF(9mL)中的溶液中加入DIPEA(0.750mL, 4.31mmol)。将溶液在室温下搅拌2小时并用EtOAc稀释。然后用1:1的H₂O:饱和NH₄Cl水溶液的混合物、饱和NH₄Cl水溶液和盐水洗涤溶液。将有机层用MgSO₄干燥并浓缩至干。通过SiO₂色谱法(洗脱液:2-5%MeOH/CH₂Cl₂)纯化粗物质, 提供((反式)-4-(2-(6-氯-4-(异丙基氨基)烟酰基)肼-1-羰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。ES/MS:454.944 (M+H⁺)。

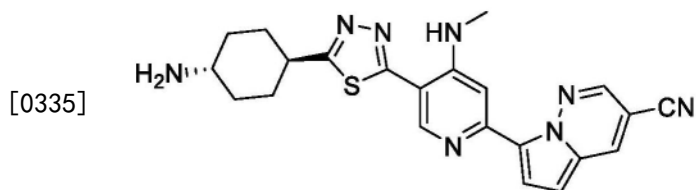
[0331] 步骤2: ((反式)-4-(5-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。将((反式)-4-(2-(6-氯-4-(异丙基氨基)烟酰基)肼-1-羰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(739mg, 1.63mmol)在THF(15mL)中的溶液加热至65℃(外部温度)。然后加入劳森试剂(978mg, 2.42mmol), 并将反应在65℃下搅拌1h。将溶液浓缩至干并通过SiO₂色谱法(洗脱剂:5-35%EtOAc(5%MeOH)/Hex)纯化。合并产物级分并经10%钨/碳(1g)搅拌1h。将浆液通过硅藻土过滤, 用CH₂Cl₂洗涤, 并将滤液浓缩至干。将残余物通过SiO₂色谱法(洗脱液:10-40%丙酮/Hex)纯化, 得到((反式)-4-(5-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。ES/MS:452.725 (M+H⁺)。

[0332] 步骤3: ((反式)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。向((反式)-4-(5-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.442mmol)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(190mg, 0.706mmol)和XPhos Pd G3(28.0mg, 0.0331mmol)在DMF(2.25mL)和DME(2mL)的混合物中加入磷酸三钾(2.00M, 0.450mL, 0.900mmol)。将溶液用氩气脱气2分钟并加热至120℃(微波)20分钟。加入另外的7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(92.0mg, 0.342mmol)和XPhos Pd G3(11.0mg, 0.0130mmol)并将溶液加热至120℃(微波)持续20分钟。将所得溶液用MeOH稀释并浓缩至干。将残余物通过SiO₂色谱纯化(洗脱液:2-5%MeOH/CH₂Cl₂), 得到((反式)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-

4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。ES/MS: 559.658 (M+H⁺)。

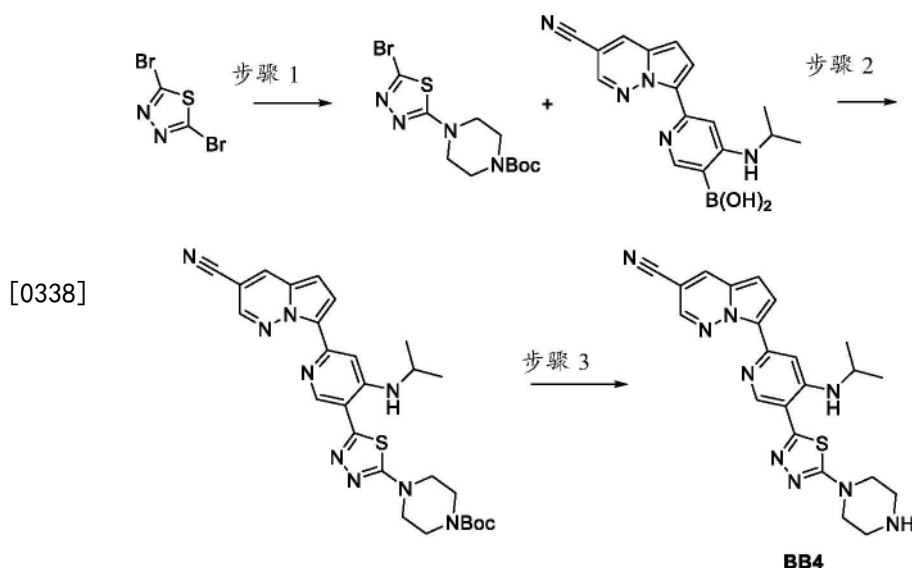
[0333] 步骤4:7-(5-(5-((反式)-4-氨基环己基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈,双盐酸盐。向((反式)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(228mg,0.408mmol)在CH₂Cl₂(4mL)和MeOH(4mL)的混合物中的溶液中加入在二氧六环(4.00M,2.00mL,8.00mmol)中的4M HCl。将溶液在45℃下搅拌18h并浓缩至干,得到7-(5-(5-((反式)-4-氨基环己基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈,双盐酸盐。ES/MS:459.629 (M+H⁺)。

[0334] BB3:7-(5-(5-((1r,4r)-4-氨基环己基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈



[0336] 步骤1:6-氯-4-(甲基氨基)烟酸甲酯。在0℃下向4,6-二氯烟酸甲酯(95.0g,461mmol,1.00当量)在乙腈(1000mL)中的溶液中缓慢添加甲胺(288g,2.32mol,25%纯度,5.03当量),将混合物在0℃下搅拌0.5小时,然后在25℃下搅拌2小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)显示消耗了4,6-二氯烟酸(Rf=0.40),并形成了新的斑点(Rf=0.30)。将反应混合物在减压下浓缩并用乙酸乙酯(3x500mL)萃取,将合并的有机层用盐水(2x500mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩以得到粗产物。通过柱色谱法(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=20:1-10:1,Rf=30)纯化粗产物。获得作为白色固体的6-氯-4-(甲基氨基)烟酸甲酯(39.0g,184mmol,40.0%产率,95.0%纯度)。LCMS:C₈H₉ClN₂O₂理论值:200.04,实测值m/z=201.1 (M+H)⁺。¹H NMR:(400MHz CDCl₃) δ8.65(s,1H),8.08(s,1H),6.54(s,1H),3.88(s,3H),2.92(d,J=5.2Hz,3H)。然后使用与BB2相同的反应顺序从6-氯-4-(甲基氨基)吡啶-3-碳酰肼开始合成BB3。LCMS:C₂₂H₂₂N₈S理论值:430.17,实测值:m/z=431.39[M+H]⁺。

[0337] BB4:7-(4-(异丙基氨基)-5-(5-(哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

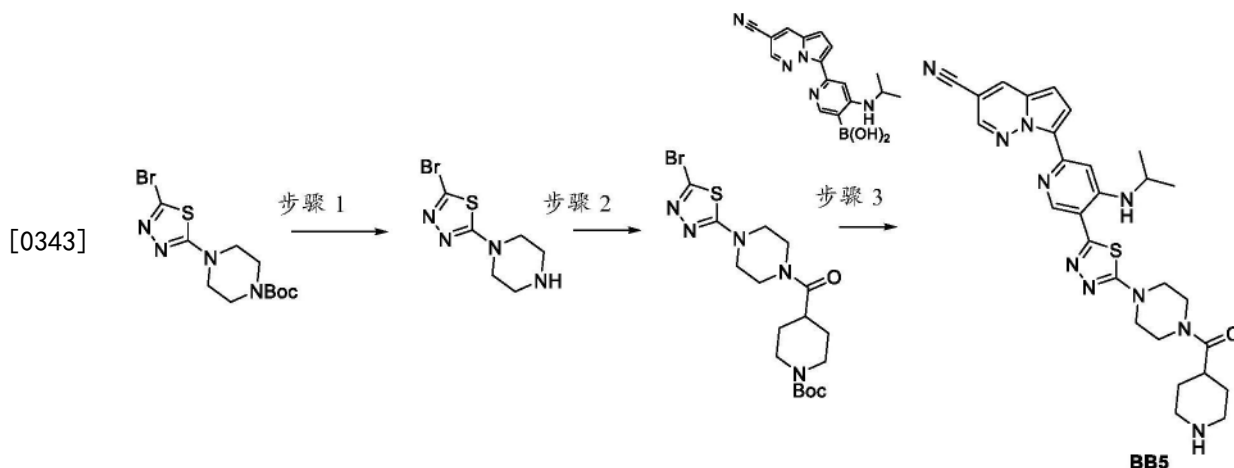


[0339] 步骤1:4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.6g,8.6mmol,1.05当量)、二溴-1,3,4-噻二唑(2.0g,8.2mmol)合并于二氧六环(0.15M)中,随后添加N,N-二异丙基乙胺(2.5mL,14.4mmol)。将小瓶加盖,然后加热至110℃持续90分钟。然后将反应物冷却至室温,浓缩至硅胶上,并通过柱色谱法(0-5%甲醇的DCM溶液)纯化,得到4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.0g,70%)。LCMS: $C_{11}H_{17}BrN_4O_2S$ 理论值:348.0,实测值: $m/z=351.1[M+H]^+$ 。

[0340] 步骤2:4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基}-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基硼酸(1.5g,4.7mmol)、碳酸铯(3.5g,10.7mmol)、xantphos(0.54g,0.93mmol)、乙酸钡(105mg,0.47mmol)和4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.6g,4.7mmol)合并于微波小瓶中的二氧六环(0.15M)中。将氮气鼓泡通过反应混合物1分钟,然后加盖。在145℃下照射35分钟,随后冷却至室温,并用硅藻土过滤。将硅藻土垫用乙酸乙酯洗涤,并将合并的有机物浓缩到硅胶上。色谱法(0-10%甲醇的DCM溶液)提供4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,其原样用于下一步骤。

[0341] 步骤3:7-[4-(异丙基氨基)-5-[5-(哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈。将4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯在最少量的二氧六环中搅拌,然后加入4N二氧六环(5mL),并搅拌5小时。然后将反应物通过旋转蒸发浓缩到二氧化硅上,并层析(0-20%甲醇的DCM溶液),得到7-[4-(异丙基氨基)-5-[5-(哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(0.5g,2步产率24%)。LCMS: $C_{22}H_{23}N_9S$ 理论值:445.6,实测值: $m/z=446.4[M+H]^+$ 。

[0342] bb5:7-[4-(异丙基氨基)-5-{5-[4-(哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

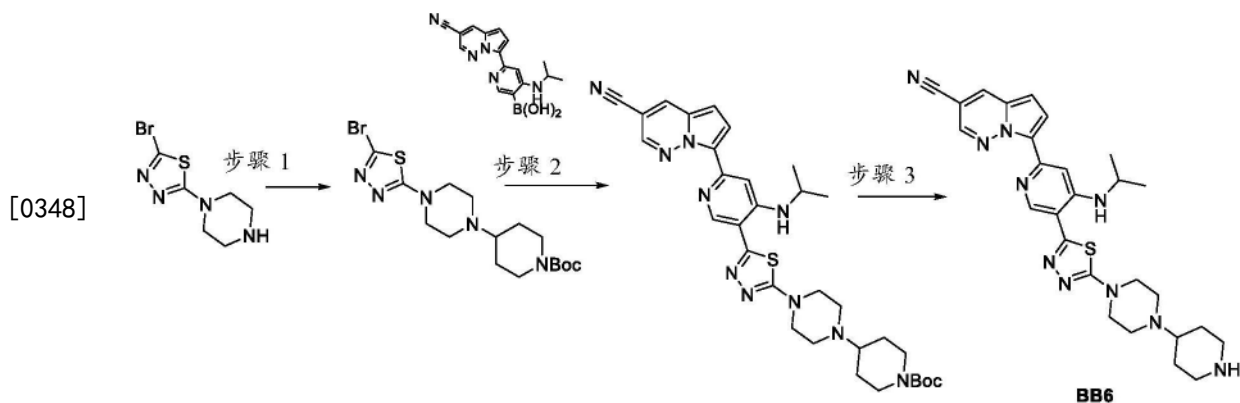


[0344] 步骤1:1-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)-哌嗪。将4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g,2.9mmol)溶解于DCM(0.15M)中,接着添加三氟乙酸(0.05M体积)并在室温下搅拌3h。然后将反应浓缩,再溶于乙醚中,浓缩并真空干燥(0.6g,84%)。粗1-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)-哌嗪原样用于下一反应。LCMS: $C_6H_9BrN_4S$ 理论值:248.0,实测值: $m/z=249.1[M+H]^+$ 。

[0345] 步骤2:4-[4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-羰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。将1-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪(300mg,1.2mmol)加入到1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-甲酸(276mg,1.2mmol)和HATU(570mg,1.5mmol)在DMF(5mL)和三乙胺(0.6mL,4.2mmol)中的溶液中。将反应在室温下搅拌18小时。然后将反应在乙酸乙酯和水之间分配。将水层用乙酸乙酯再萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,然后用硫酸镁干燥,并在硅胶上浓缩。硅胶色谱法(0-10%甲醇的DCM溶液)提供4-[4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-羰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.2g,36%)。LCMS: $C_{17}H_{26}BrN_5O_3S$ 理论值:460.4,实测值: $m/z=484.3[M^+Na]^+$ 。

[0346] 步骤3:7-[4-(异丙基氨基)-5-{5-[4-(哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈。将6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基}-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基硼酸(150mg,0.47mmol)、碳酸铯(0.42g,1.3mmol)、Xantphos(0.11g,0.19mmol)、乙酸钡(21mg,0.09mmol)和4-[4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-羰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯合并微波小瓶中,然后加入二氧六环(0.1M),并用N₂鼓泡。在微波反应器中在145℃下进行照射30分钟,随后冷却并用硅藻土过滤。将溶液浓缩到硅胶上,然后层析(0-10%甲醇的DCM溶液)。然后将该材料置于在二氧六环(0.15M)中的4N HCl,然后搅拌2小时。然后浓缩反应,得到7-[4-(异丙基氨基)-5-{5-[4-(哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(0.1g,两步39%)。LCMS: $C_{28}H_{32}N_{10}OS$ 理论值:556.7,实测值: $m/z=557.4[M+H]^+$ 。

[0347] BB6:7-[4-(异丙基氨基)-5-{5-[4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

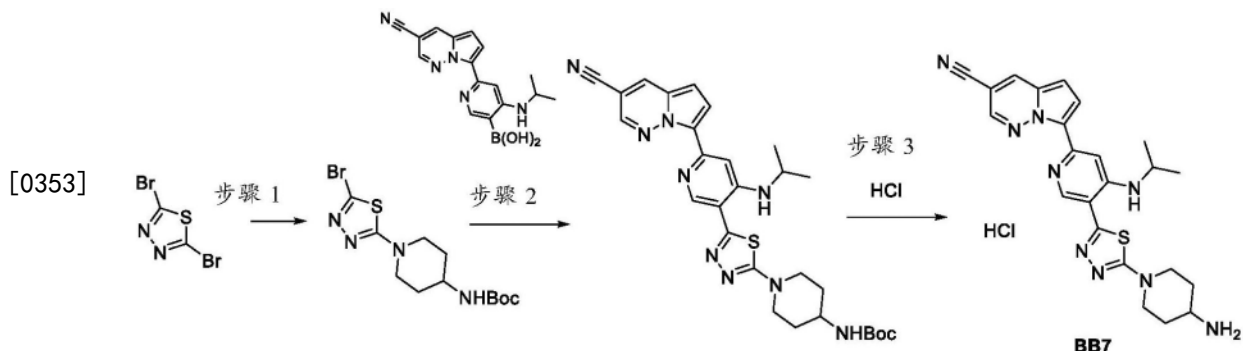


[0349] 步骤1:4-[4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯。将1-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪(300mg,1.2mmol)、4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯在DCE(0.2M)和TEA(0.5mL,3.6mmol)中合并。搅拌5分钟后,一次性加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.45g,2.1mmol)。将反应在室温下搅拌3h,然后用硅藻土过滤,并浓缩到硅胶上。色谱法(0-10%甲醇的DCM溶液)得到所需的4-[4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.2g,39%)。LCMS: $C_{16}H_{26}N_5O_2SBr$ 理论值:432.4,实测值: $m/z=456.3[M^+Na]^+$ 。

[0350] 步骤2:4-{4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基}-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌嗪-1-基}哌啶-1-甲酸叔丁酯。6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基}-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基硼酸(150mg,0.47mmol)、Xantphos(110mg,0.19mmol)、碳酸铯(0.42g,1.28mmol)、乙酸铯(21mg,0.09mmol)和4-[4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.47mmol)合并并在微波小瓶中,然后加入二氧六环(0.15M)。将氮气鼓泡通过反应混合物30秒,然后加盖,并在微波反应器中在145℃照射30分钟。然后将反应冷却,用硅藻土过滤,并浓缩到硅胶上。色谱法(0-10%甲醇的DCM溶液)得到4-{4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基}-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌嗪-1-基}哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,34%)。LCMS: $C_{32}H_{40}N_{10}O_2S$ 理论值:626.8,实测值: $m/z=629.7[M+H]^+$ 。

[0351] 步骤3:7-[4-(异丙基氨基)-5-{5-[4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈,将4-{4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基}-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌嗪-1-基}哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg)溶解在二氧六环(1mL)中,然后加入在二氧六环(1mL)中的4N HCl。将反应搅拌2小时,然后浓缩,得到7-[4-(异丙基氨基)-5-{5-[4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈的盐酸盐(0.08g,95%),其不经进一步纯化即使用。LCMS: $C_{27}H_{32}N_{10}S$ 理论值:528.7,实测值: $m/z=529.7[M+H]^+$ 。

[0352] BB7:7-(5-(5-(4-氨基哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈盐酸盐

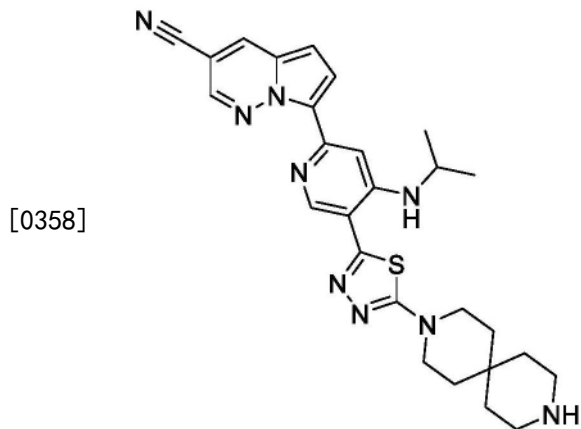


[0354] 步骤1:N-[1-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯。将二溴-1,3,4-噻二唑(1.0g,4.1mmol)、N-(哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(840mg,4.2mmol)溶于二氧六环(0.15M)中,然后加入N,N-二异丙基乙胺(1.25mL,7.2mmol)。将反应在密封小瓶中加热至110℃并搅拌90分钟。然后将反应冷却并浓缩到硅胶上。柱色谱法(0-5%甲醇的DCM溶液)提供N-[1-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯(1.0g,67%)。LCMS: $C_{12}H_{19}BrN_4O_2S$ 理论值:363.3,实测值: $m/z=365.3[M+H]^+$ 。

[0355] 步骤2:N-{1-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基}-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯。将6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基}-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基硼酸(90mg,0.28mmol),碳酸铯(0.25g,0.77mmol)、Xantphos(0.06g,0.11mmol),乙酸钡(13mg,0.06mmol)和N-[1-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯(102mg,0.28mmol)在微波小瓶中合并,然后加入二氧六环(0.15M)并用氮气鼓泡。将反应在室温下搅拌3分钟,然后在微波反应器中在145℃下照射30分钟。将反应冷却,用硅藻土过滤,并浓缩到硅胶上。柱色谱法(0-5%甲醇的DCM溶液)提供N-{1-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基}-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯(0.1g,64%)。

[0356] 步骤3:7-(5-(5-(4-氨基哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈盐酸盐。向N-{1-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基}-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯的溶液中加入过量的4N HCl,得到标题化合物。LCMS: $C_{23}H_{25}N_9S$ 理论值:459.2,实测值: $m/z=460.5[M+H]^+$ 。

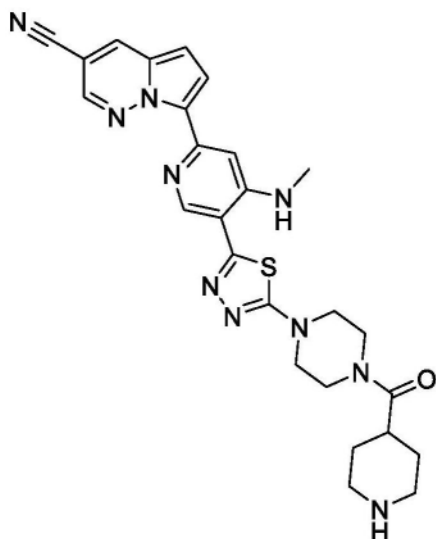
[0357] BB8:7-(5-(5-(3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈



[0359] 除了在步骤1中使用3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁酯作为胺之外,按照与BB4相同的路线合成BB8。LCMS: $C_{27}H_{31}N_9S$ 理论值:513.2,实测值: $m/z=514.6[M+H]^+$ 。

[0360] BB9:7-(4-(甲基氨基)-5-(5-(4-(哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

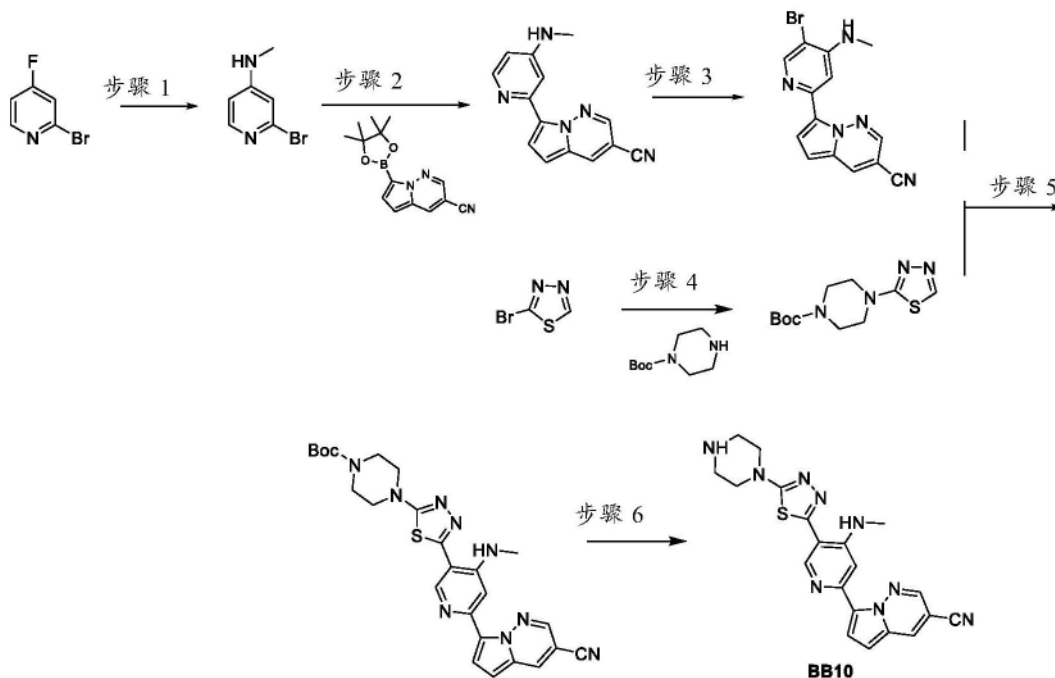
[0361]



[0362] 除了在步骤3中使用(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)硼酸外,按照与BB5相同的路线合成BB9。LCMS: $C_{26}H_{28}N_{10}OS$ 理论值:528.2,实测值: $m/z=529.4[M+H]^+$ 。

[0363] BB10:7-[4-(甲基氨基)-5-[5-(哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[0364]



[0365] 步骤1:2-溴-N-甲基吡啶-4-胺。向2-溴-4-氟-吡啶(25.0g,0.142mol,1.0当量)的混合物中加入在甲醇(9.8M)(142ml,1.42mol,10当量)中的甲胺,并将所得混合物在80℃下加热过夜。完成后,将反应混合物冷却,在真空中蒸发所有挥发物,溶解在EtOAc中并用水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到所需产物。(25g,89%产率):ESI(+)[M+H]⁺=

188.94; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6), δ : 7.77 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 6.98-6.78 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 2.69 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 3H)。

[0366] 步骤2: 7-[4-(甲基氨基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈。向2-溴-N-甲基吡啶-4-胺 (6.0g, 32.08mmol, 1.0当量)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈 (12.09g, 44.91mmol, 1.4当量) 和XphosG3 (2.17g, 2.57mmol, 0.08当量) 在无水二甲氧基乙烷 (80ml, 0.4M) 中的溶液中加入2M K_3PO_4 水溶液 (32.1ml, 64.16mmol, 2.0当量)。将溶液用氩气脱气15分钟, 然后在剧烈搅拌下在120°C加热过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤并减压蒸发至干。所得粗残余物通过使用甲醇的二氯甲烷溶液 (0-10%) 的色谱法纯化, 得到所需产物, 为黄色固体 (6.1g, 76%产率); ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6), δ : 8.79 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=5.6$, 1H), 7.87 (d, $J=2.3$, 1H), 7.76 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=4.7$, 1H), 6.80 (d, $J=5.0$, 1H), 6.45 (m, 1H), 2.77 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H); ESI (+) $[\text{M}+\text{H}]^+=250.36$ 。

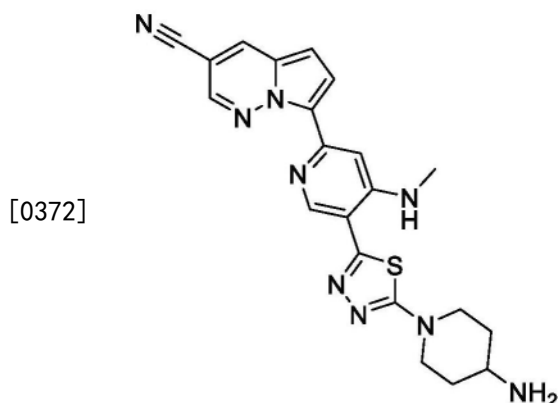
[0367] 步骤3: 7-[5-溴-4-(甲基氨基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈, 7-[4-(甲基氨基)-2-吡啶基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈 (5.3g, 20.05mmol, 1.0当量) 溶解于乙腈 (65ml, 0.3M) 和二氯甲烷 (20ml, 0.7M), 并且在室温下一次性加入N-溴代琥珀酰亚胺 (3.57g, 20.05mmol, 1.0当量)。将反应在环境条件下搅拌30分钟。完成后, 将混合物在减压下蒸发, 并将得到的残余物用使用0-5%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液的色谱法纯化, 得到产物, 为黄色固体 (5.95g, 88%产率); ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6), δ : 8.80 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.67 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.45 (q, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 2.90 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 3H); ESI (+) $[\text{M}+\text{H}]^+=330.16$ 。

[0368] 步骤4: 4-(1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向2-溴-1,3,4-噻二唑 (7.292g, 42.424mmol, 1.0当量) 和哌嗪-1-甲酸叔丁酯盐酸盐 (19.75g, 106.05mmol, 2.5当量) 在正丁醇 (83.18ml, 0.51M) 中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (29.57ml, 169.68mmol, 4.0当量)。将反应混合物在120°C加热1小时。完成后, 将所得混合物冷却, 真空浓缩, 得到粗产物。色谱法纯化 (0-70%乙酸乙酯的己烷溶液) 后, 得到所需化合物, 为粉红色结晶固体 (9.93g, 86%产率); ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6), δ : 8.84 (s, 1H), 3.46 (s, 8H), 1.42 (s, 9H); ESI (+) $[\text{M}+\text{H}]^+=272.16$ 。

[0369] 步骤5: 4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基}-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将7-[5-溴-4-(甲基氨基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈 (0.5g, 1.524mmol, 1.0当量)、乙酸钡 (II) (0.051g, 0.227mmol, 0.15当量)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (0.26g, 0.45mmol, 0.3当量)、碳酸钡 (0.1g, 3.05mmol, 2.0当量) 和碘化亚铜 (0.087g, 0.457mmol, 0.3当量) 放入烘干的螺帽小瓶中, 并向其加入4-(1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯4-(1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-甲酸酯 (0.434g, 1.53mmol, 1当量)、二氧六环 (25.39ml, 0.06M)。将反应管抽真空-用氩气回填20分钟, 密封并随后在105°C下加热过夜。反应完成后 (通过UPLC确认), 真空蒸发所有挥发物, 并将所得残余物用色谱法 (0至31%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到所需产物, 其为黄色结晶固体 (0.57g, 61%产率); ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6), δ : 8.83 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.12 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.54 (s, 8H), 3.06 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 3H), 1.44 (s, 9H); ESI (+) $[\text{M}+\text{H}]^+=518.64$ 。

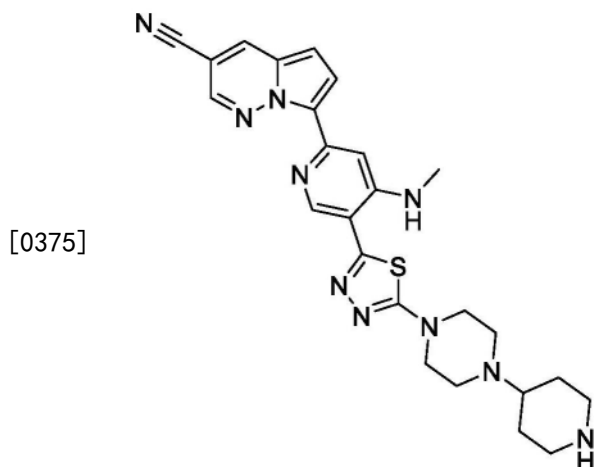
[0370] 步骤6:7-[4-(甲基氨基)-5-[5-(哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈。将4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基}-4-(甲基氨基)-吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.25g,0.48mmol,1当量)的1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(0.769ml,7.25mmol,15当量)溶液在140℃下用MW加热3h。在减压下蒸发所有挥发物,并通过色谱法(0至7%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化剩余残余物,得到呈黄色固体的目标产物(0.15g,73%产率):LCMS:ESI(+)[M+H]⁺=418.06;¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆),δ:8.83(d,J=2.2Hz,1H),8.72(s,1H),8.54-8.42(m,2H),8.13(s,1H),7.85(d,J=4.8Hz,1H),7.11(d,J=4.8Hz,1H),3.46(s,4H),3.06(d,J=4.9Hz,3H),2.84(s,4H),2.61(br m,1H)。

[0371] BB11:7-(5-(5-(4-氨基哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈



[0373] 除了在步骤2中使用(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)硼酸外,按照与BB7相同的路线合成BB11。LCMS:C₂₁H₂₁N₉S理论值:431.2,实测值:m/z=432.4[M+H]⁺。

[0374] BB12:7-(4-(甲基氨基)-5-(5-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

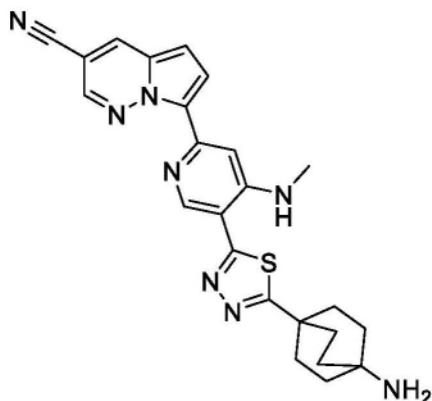


[0376] 除了在步骤2中使用(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)硼酸外,按照与BB6相同的路线合成BB12。LCMS:C₂₅H₂₈N₁₀S理论值:500.2,实测值:m/z=501.5[M+H]⁺。

[0377] BB13:7-(5-(5-(4-氨基二环[2.2.2]辛烷-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基

氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

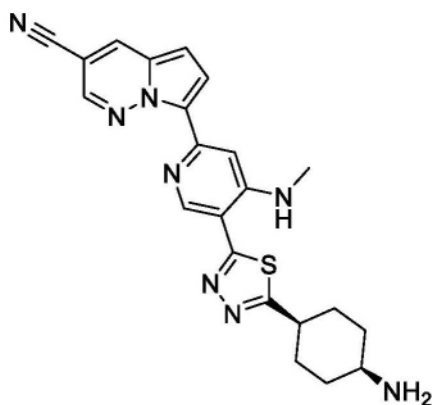
[0378]



[0379] 除了在步骤1中使用4-((叔丁氧基羰基)氨基)二环[2.2.2]辛烷-1-甲酸外,按照与BB3相同的路线合成BB13。LCMS: $C_{24}H_{24}N_8S$ 理论值:456.2,实测值: $m/z=457.1[M+H]^+$ 。

[0380] BB14:7-(5-(5-((1s,4s)-4-氨基环己基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

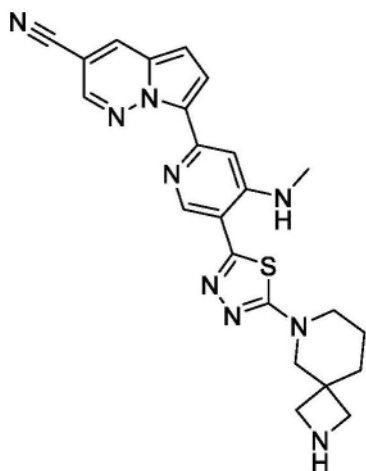
[0381]



[0382] 除了在步骤1中使用顺式-4-((叔丁氧基羰基氨基)环己烷甲酸, BB14按照与BB3相同的路线合成。LCMS: $C_{22}H_{22}N_8S$ 理论值:430.2,实测值: $m/z=431.3[M+H]^+$ 。

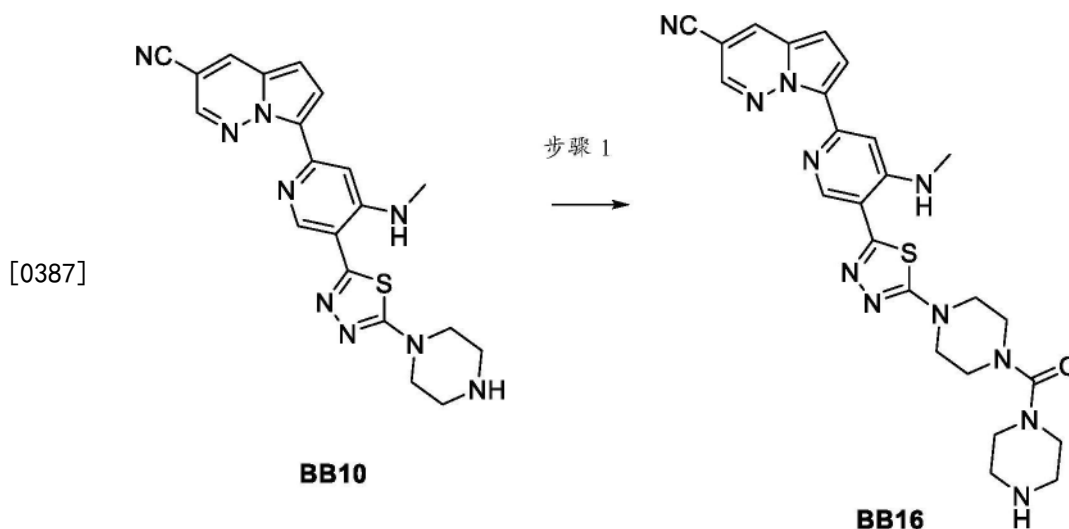
[0383] BB15:7-(5-(5-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[0384]



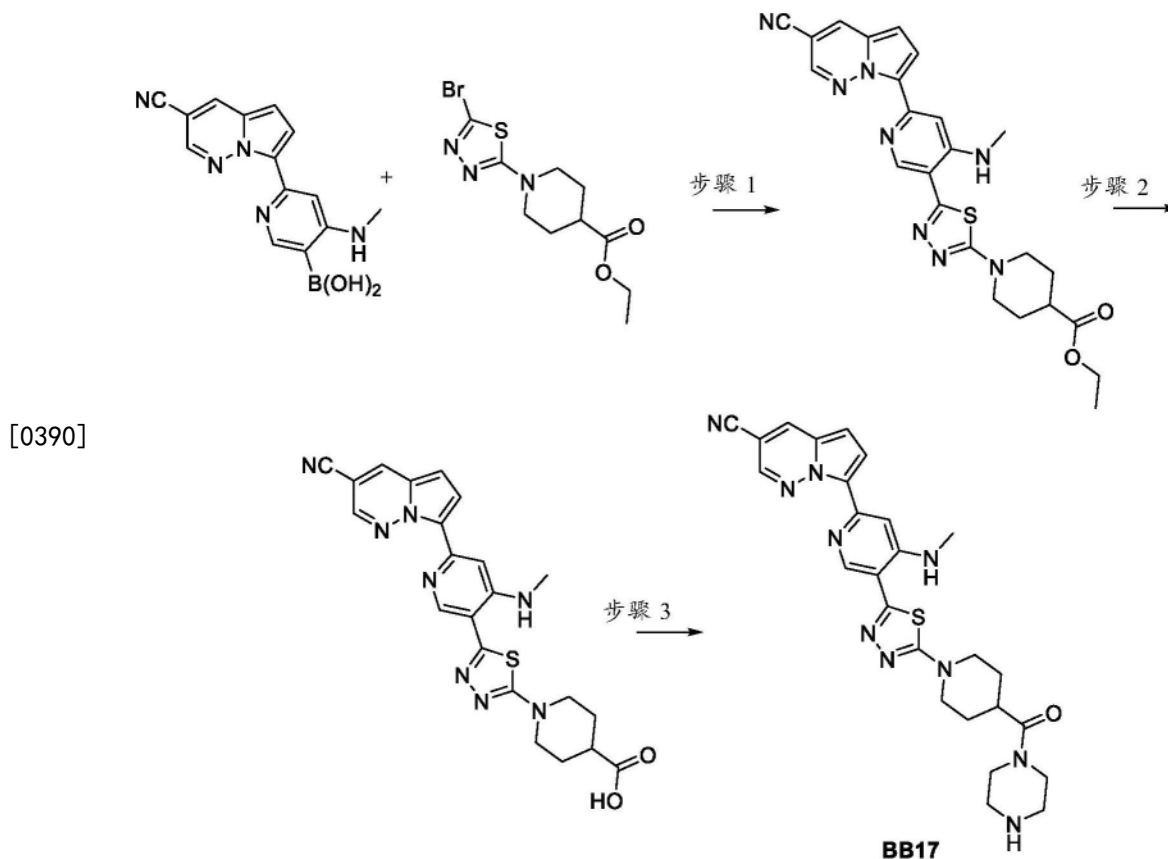
[0385] 除了在步骤1中使用2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯作为胺外,按照与BB10相同的路线合成BB15。LCMS: $C_{23}H_{23}N_9S$ 理论值:457.2,实测值: $m/z=458.3[M+H]^+$ 。

[0386] BB16:7-(4-(甲基氨基)-5-(5-(4-(哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈



[0388] 将BB10 (55mg, 0.22mmol) 与在DIEA (2.2当量) 和DMF (0.2M) 中的4-(羧基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1当量) 在室温下搅拌5h。然后将反应物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层,用硫酸镁干燥并浓缩。将该粗物质直接溶解在DCM:TFA (4:1比率, 0.1M) 中并搅拌18h。然后将反应浓缩至干,用乙醚研磨,得到所需产物 (30mg, 26%产率)。LCMS: $C_{25}H_{27}N_{11}OS$ 计算值: 529.6, 实测值: $m/z = 530.5 [M+H]^+$ 。

[0389] BB17:7-(4-(甲基氨基)-5-(5-(4-(哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

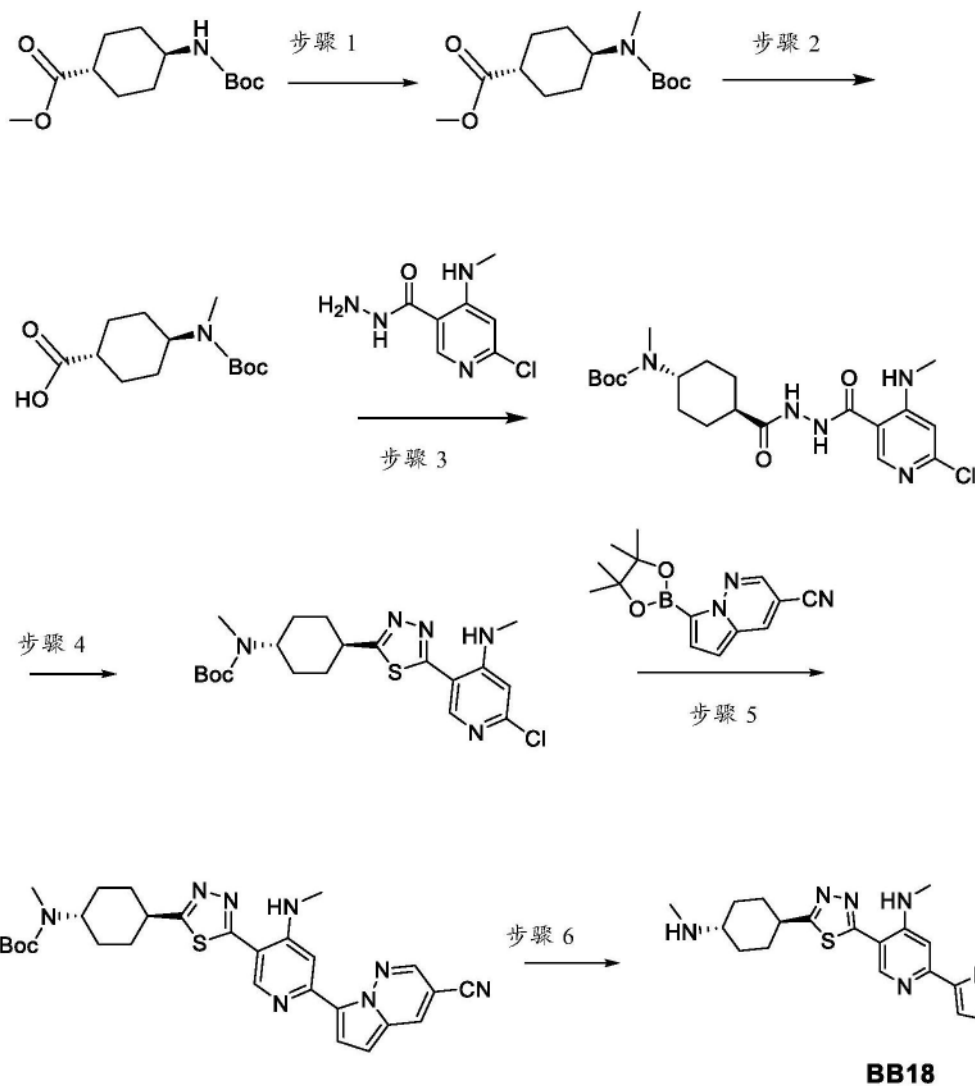


[0391] 步骤1:1-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯。将6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基}-4-(甲基氨基)吡啶-3-基硼酸(200mg, 0.68mmol)与碳酸铯(2.75当量)、Xantphos(0.4当量)、(乙酰氧基)钯乙酸盐(0.2当量)和1-(5-溴-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯(1当量, 参见BB4的步骤1)合并于在微波小瓶中的, 随后添加二氧六环(8mL)。然后将反应用N₂吹扫1分钟, 并搅拌3分钟, 然后在微波反应器中在145°C照射30分钟。然后将反应物用硅藻土过滤, 并浓缩到硅胶上。色谱法(0-10%甲醇的DCM溶液)得到所需产物。

[0392] 步骤2:1-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-甲酸。用THF/乙醇(10:1)和2mL的2MLiOH(水溶液)进行酯的水解。将反应搅拌3h, 然后在硅胶上干燥并进行层析(C18柱, 0-100%乙腈的水溶液), 得到所需的酸(100mg, 2步32%)。

[0393] 步骤3:7-(4-(甲基氨基)-5-(5-(4-(哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈。将羧酸(100mg)与HATU(1.25当量) DIEA(5当量)在DMF(0.1M)中合并, 并搅拌10分钟, 然后加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.2当量)。将反应搅拌24h, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层, 然后再溶解于DCM/TFA(4:1, 0.1M)中并搅拌过夜。浓缩后, 获得粗物质并原样使用(50mg, 44%产率): LCMS: C₂₆H₂₈N₁₀O₅理论值: 528.64, 实测值: m/z = 529.6[M+H]⁺。

[0394] BB18:7-[4-(甲基氨基)-5-{5-[(1r,4r)-4-(甲基氨基)环己基]-1,3,4-噁二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈



[0396] 步骤1: (1r,4r)-4-[[叔丁氧基]羰基] (甲基)氨基]环己烷-1-甲酸甲酯。将反式-4-[(叔丁氧基羰基氨基)环己烷甲酸甲酯 (3.0g, 11.658mmol, 1.0当量) 溶解于DMF (20ml, 0.6M) 中并冷却至0℃。然后加入NaH (0.536g, 13.99mmol, 1.2当量), 并将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。然后加入甲基碘 (1.09ml, 17.49mmol, 1.5当量), 移除冷却浴, 将反应混合物在室温下搅拌18小时。将混合物倒入饱和氯化铵水溶液中并用乙酸乙酯萃取。通过己烷: EtOAc纯化粗产物以获得1.4g (44%产率) 的所需产物; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.58 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.25 (tt, $J=11.7, 3.6\text{Hz}$, 1H), 1.94 (dt, $J=12.3, 2.6\text{Hz}$, 2H), 1.60-1.41 (m, 4H), 1.38 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 12H)。

[0397] 步骤2: (1r,4r)-4-[[叔丁氧基]羰基]氨基]环己烷-1-甲酸。将(1r,4r)-4-[[叔丁氧基]羰基] (甲基)氨基]环己烷-1-甲酸甲酯 (1.3g, 4.79mmol, 1.0当量) 溶解于THF (18ml, 0.27M) 中, 随后添加LiOH (4.8ml, 4.79mmol, 2.0当量) 的溶液并在室温下搅拌5小时。TLC显示原料剩余, 加入另一份LiOH (2.4ml, 2.39mmol, 1.0当量), 并将反应混合物搅拌过夜。TLC显示完全转化, 将混合物用 KHSO_4 的饱和溶液淬灭直至 $\text{pH}<5$, 并用DCM萃取, 得到游离酸形式的1.18g (96%产率) 的所需产物; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.90-3.52 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.13 (tt, $J=11.7, 3.6\text{Hz}$, 1H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.66-1.45 (m, 4H), 1.39 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 11H)。

[0398] 步骤3:N-甲基-N-[(1r,4r)-4-{N'-[6-氯-4-(甲基氨基)吡啶-3-羰基]胍羰基}环己基]氨基甲酸叔丁酯。向6-氯-4-(甲基氨基)吡啶-3-碳酰肼(0.84g,0.7975mmol,1.0当量)和(1r,4r)-4-[[叔丁氧基]羰基]氨基]环己烷-1-甲酸(1.19g,4.61mmol,1.1当量)在DMF(10mL)中的溶液中加入DIPEA(2.2ml,12.56mmol,3.0当量)和HATU(1.91g,5.024mmol,1.2当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。UPLC显示所需产物的质量。将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物。通过用DCM:MeOH(0-10%)洗脱的色谱法纯化粗产物以获得1.18g(64%产率)的所需产物:ESI(+)[M+H]⁺=440.6;¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ10.30(s,1H),9.78(s,1H),8.33(s,1H),8.11(s,1H),6.66(s,1H),2.82(d,3H),2.65(s,3H),2.13(tt,J=11.7,3.6Hz,1H),2.02-1.91(m,2H),1.66-1.45(m,4H),1.39(d,J=1.2Hz,12H)。

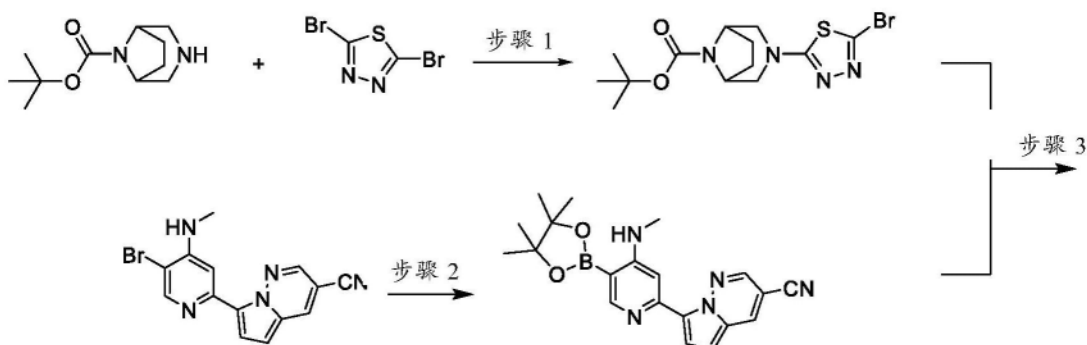
[0399] 步骤4:N-甲基-N-[(1r,4r)-4-{5-[6-氯-4-(甲基氨基)吡啶-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基}环己基]氨基甲酸叔丁酯。向N-甲基-N-[(1r,4r)-4-{N'-[6-氯-4-(甲基氨基)吡啶-3-羰基]胍羰基}环己基]氨基甲酸叔丁酯(1.18g,2.68mmol,1.0当量)在干甲苯(50mL,0.05M)中加入劳森试剂(1.20g,2.95mmol,1.1当量)。然后将反应混合物在回流下搅拌1.5小时。然后将反应混合物用水淬灭,用NaHCO₃饱和溶液洗涤,用DCM萃取并减压浓缩。将粗品通过快速柱色谱法(DCM/MeOH)纯化,得到0.7g(60%产率)的所需产物,为白色固体:ESI(+)[M+H]⁺=438.6;¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ8.66(d,J=5.0Hz,1H),8.40(s,1H),6.83(s,1H),3.25-3.09(m,1H),2.98(d,J=4.9Hz,3H),2.71(s,3H),2.21(d,J=10.3Hz,2H),1.69(d,J=7.4Hz,6H),1.41(s,9H)。

[0400] 步骤5:N-甲基-N-[(1r,4r)-4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基})-4-(甲基氨基)吡啶-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]环己基]氨基甲酸叔丁酯。向N-甲基-N-[(1r,4r)-4-{5-[6-氯-4-(甲基氨基)吡啶-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基}环己基]氨基甲酸叔丁酯(0.7g,1.6mmol,1.0当量),7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(0.6g,2.23mmol,1.4当量)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(0.328g,0.4mmol,0.25当量)在二氧六环(30ml)中的溶液中加入2M K₂CO₃(1.6ml,3.2mmol,2.0当量)。将溶液用氩气脱气2-3分钟,然后加热至120℃并搅拌过夜。UPLC显示原料完全转化。将所得溶液用MeOH稀释,通过硅藻土过滤并浓缩至干。通过DCM:MeOH(0-10%)洗脱的色谱法纯化粗产物,得到0.7g(80%产率)的所需产物:ESI(+)[M+H]⁺=546.1;¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ8.85(d,J=2.2Hz,1H),8.74(d,J=2.2Hz,1H),8.71-8.58(m,2H),8.19(s,1H),7.88(d,J=4.8Hz,1H),7.13(d,J=4.8Hz,1H),3.24-3.15(m,1H),3.09(d,J=4.9Hz,3H),2.71(s,3H),2.30-2.12(m,2H),1.76-1.53(m,6H),1.42(s,9H)。

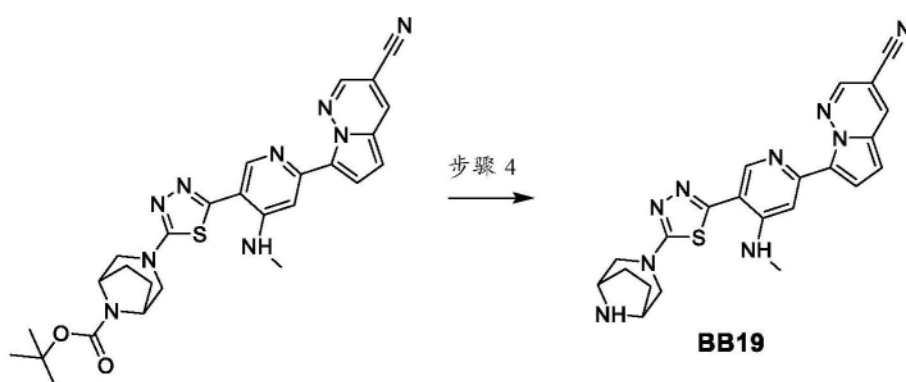
[0401] 步骤6:7-[4-(甲基氨基)-5-{5-[(1r,4r)-4-(甲基氨基)环己基]-1,3,4-噁二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈。将N-甲基-N-[(1r,4r)-4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基})-4-(甲基氨基)吡啶-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]环己基]氨基甲酸叔丁酯(0.67g,1.23mmol,1.0当量)溶解在密封小瓶中的六氟-2-丙醇(4.0ml,30.0当量)中,并在150℃用微波照射2小时。UPLC显示原料完全脱保护。将溶剂蒸发至干,得到所需产物0.54g(99%产率),为黄色固体:LCMS:ESI(+)[M+H]⁺=444.97;¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ8.84(d,J=2.3Hz,1H),8.73(d,J=2.2Hz,1H),8.68-8.47(m,2H),8.18(s,1H),7.88(d,J=4.8Hz,1H),7.13(d,J=4.8Hz,1H),3.20-3.10(m,1H),3.09(d,J=4.8Hz,3H),2.36-2.26

(m, 4H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.70-1.49 (m, 3H), 1.33-1.11 (m, 2H)。

[0402] BB19:7-[5-(5-{3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈



[0403]



[0404] 步骤1:3-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯。将搅拌的2,5-二溴-1,3,4-噻二唑(1.05g, 4.305mmol, 1.0当量)、8-Boc-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷(1.005g, 4.734mmol, 1.1当量)和N,N'-二异丙基乙胺(1.125ml, 6.459mmol, 1.5当量)在二氧六环(21.53ml, 将0.2M)中的混悬液在120℃加热1小时。将反应混合物用水稀释,用DCM萃取,并将有机相浓缩到硅胶上。通过快速色谱法使用EtOAc/己烷梯度纯化粗物质,得到标题化合物,为黄色油状物(0.819g, 2.182mmol, 71%);ESI(+)[M+H]⁺=337.3;¹H NMR(300MHz, 氯仿-d)δ4.37(s, 2H), 3.72-3.26(m, 4H), 2.03(m, 2H), 1.82(m, 2H), 1.50(d, J=0.8Hz, 9H)。

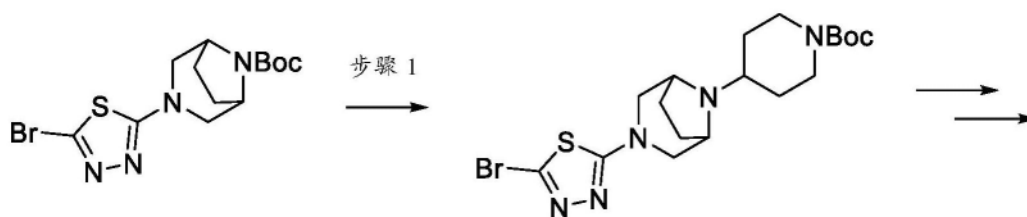
[0405] 步骤2:7-[4-(甲基氨基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈。在密封反应器中,将7-[5-溴-4-(甲基氨基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(1.5g, 4.57mmol, 1.0当量)溶解于二氧六环(25ml, 0.18M)中,接着添加双(频哪醇)二硼(1.39g, 5.49mmol, 1.2当量)和KOAc(1.39g, 14.17mmol, 3.1当量)。将溶液用氩气鼓泡数分钟,加入Pd(dppf)Cl₂*DCM(0.373g, 0.46mmol, 0.1当量),然后重复鼓泡。然后将反应混合物移至预热的油浴并在90℃下搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤并蒸发至干。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0406] 步骤3:3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基}-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯。向7-[4-(甲基氨基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-

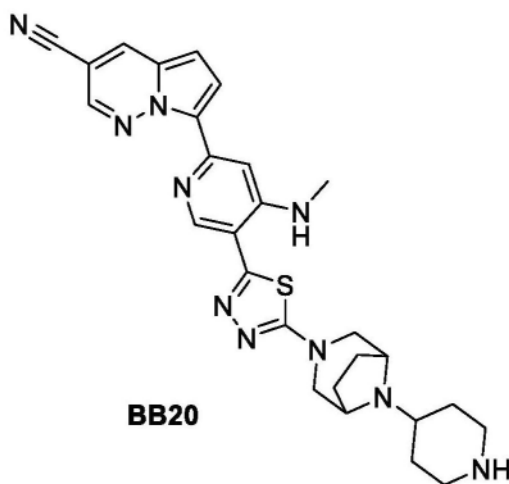
甲腈(0.58g, 1.55mmol, 1.0当量)、3-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(0.638g, 1.70mmol, 1.1当量)在二氧六环(40ml, 0.04M)中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (1.26g, 3.86mmol, 2.5当量)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.069g, 0.309mmol, 0.2当量)。将反应用氩气鼓泡数分钟,然后加入Xantphos(0.358g, 0.618mmol, 0.4当量)。将溶液用氩气脱气2-3分钟,然后加热至120℃并搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤并蒸发至干。通过用DCM:MeOH(0-10%)洗脱的色谱法将粗产物纯化三次。通过pTLC DCM:MeOH(0-10%)再纯化主要级分并用 Et_2O 研磨以获得0.190g(23%产率)的所需产物:ESI(+)[M+H]⁺=544.77;¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ :8.83(1H, d, J 2.2), 8.72(1H, d, J 2.3), 8.51-8.43(2H, m), 8.14(1H, s), 7.85(1H, d, J 4.8), 7.12(1H, d, J 4.8), 4.28(2H, s), 3.67(2H, d, J 11.8), 3.37(2H, d), 3.06(3H, d, J 4.9), 1.91(2H, d, J 6.3), 1.75(2H, d, J 7.4), 1.44(9H, s)。

[0407] 步骤4:7-[5-(5-{3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈。将3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基}-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(0.120g, 0.22mmol, 1.0当量)加入到压力容器中的六氟-2-丙醇(0.7ml)中,并在微波中在150℃下照射2.5h。将溶剂蒸发至干,并用 Et_2O 研磨,得到0.080g(82%产率)的所需产物:ESI(+)[M+H]⁺=444.05;¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ :8.83(1H, d, J 2.3), 8.72(1H, d, J 2.2), 8.52-8.44(2H, m), 8.13(1H, s), 7.85(1H, d, J 4.8), 7.12(1H, d, J 4.8), 3.61-3.46(4H, m), 3.29(3H, s), 3.06(3H, m), 1.70(4H, dd, J 9.8, 6.7)。

[0408] BB20:7-(4-(甲基氨基)-5-(5-(8-(哌啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈



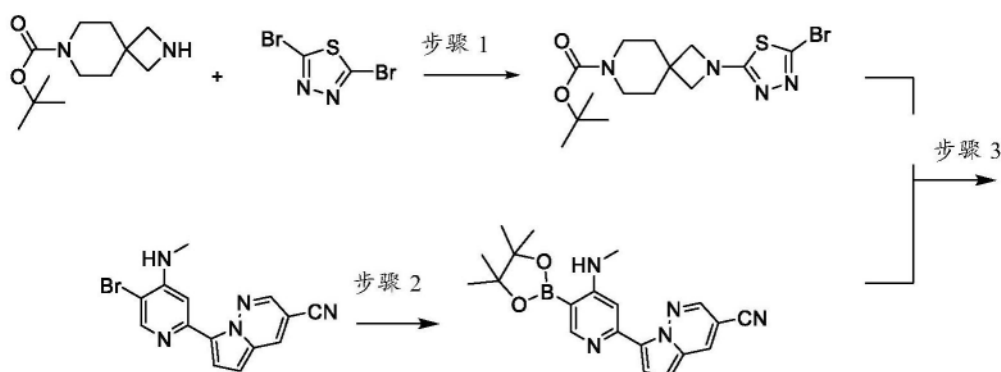
[0409]



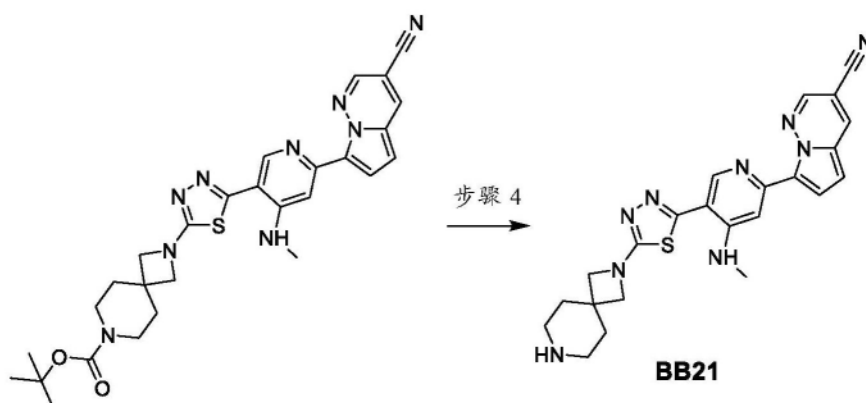
[0410] 步骤1:4-(3-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。将3-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸

叔丁酯 (600mg, 1.6mmol) (参见BB19的步骤1) 置于1:4TFA/DC (0.1M) 2小时, 然后将其浓缩。将粗物质溶解在DCE和TEA中, 然后加入4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(1当量)。10分钟后, 加入STAB (2.2当量), 并将反应搅拌过夜。将反应混合物在DCM和水之间分配。分离有机层, 用硫酸镁干燥, 然后浓缩。色谱法 (0-10% 甲醇的DCM溶液) 得到所需产物 (500mg, 68%)。如先前如BB6的步骤2和3所述完成该合成路线。LCMS: $C_{27}H_{30}N_{10}S$ 理论值: 526.2, 实测值: $m/z = 527.6 [M+H]^+$ 。

[0411] BB21: 7-[5-(5-{2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈



[0412]



[0413] 步骤1: 2-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯。将搅拌的2,5-二溴-1,3,4-噻二唑 (970mg, 3.98mmol, 1.0当量)、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (990mg, 4.37mmol, 1.1当量) 和DIPEA (1.038ml, 4.61mmol, 1.5当量) 在二氧六环 (15mL, 0.21M) 中的悬浮液在120℃加热1小时。将反应混合物用水 (10mL) 稀释并用DCM (20mL) 萃取。将粗物质通过用己烷:EtOAc洗脱的快速色谱法纯化, 得到1.54g黄色油状物 (96%产率): ESI (+) $[M+H]^+ = 391.31$ 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.83 (s, 4H), 3.31-3.21 (m, 4H), 1.75-1.62 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)。

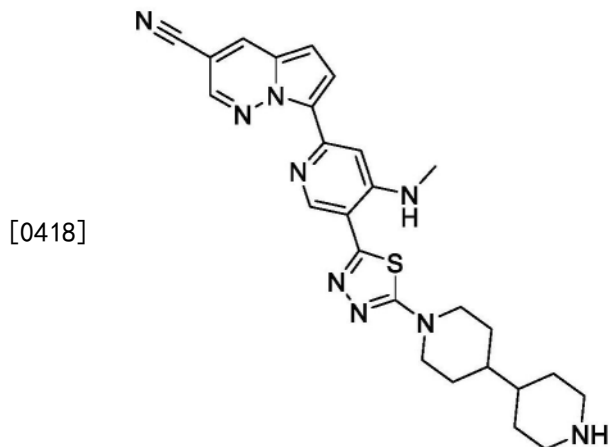
[0414] 步骤2: 7-[4-(甲基氨基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈。将7-[5-溴-4-(甲基氨基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈 (1.5g, 4.57mmol, 1.0当量) 溶解在压力容器中的二氧六环 (25ml) 中, 然后加入双(频哪醇)二硼 (1.39g, 5.49mmol, 1.2当量) 和KOAc (0.89g, 9.14mmol, 2.0当量)。将溶液用氩气鼓泡7分钟, 加入Pd (dppf) $Cl_2 \cdot DCM$ (0.375g, 0.457mmol, 0.1当量), 然后重复鼓泡。然后将反应混合物移至预热的油浴并在90℃下搅拌过夜。UPLC显示产物形成。将反应混合

物通过硅藻土饼过滤并蒸发至干。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI (+) $[M+H]^+$ = 294.2

[0415] 步骤3:2-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基})-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯。向压力容器中的2-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(1.377g, 2.57mmol, 1.0当量)和7-[4-(甲基氨基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈(1.0g, 2.57mmol, 1.0当量)在二氧六环(13ml, 0.2M)中的溶液中添加碳酸铯(2.09g, 6.42mmol, 2.5当量)和乙酸钡(0.115g, 0.51mmol, 0.2当量)。将反应用氩气鼓泡7分钟,然后加入Xantphos(0.59g, 1.03mmol, 0.4当量)。将溶液用氩气脱气2-3分钟,然后加热至120℃并搅拌过夜。UPLC显示产物的形成。将反应混合物通过硅藻土饼过滤并蒸发至干。通过用DCM:MeOH(0-10%)洗脱的色谱法纯化粗产物,得到0.415g(29%产率)所需产物。ESI (+) $[M+H]^+$ = 558.8; 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.73 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.12 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.06 (d, J=4.8Hz, 3H), 1.75 (t, J=5.6Hz, 4H), 1.40 (s, 9H)。

[0416] 步骤4:7-[5-(5-{2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基})-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈。在密封反应器中将2-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基})-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯(0.2g, 0.359mmol, 1.0当量)溶解在六氟-2-丙醇(1.13mL, 30.0当量)中,并在微波中在150℃下加热2小时。UPLC显示起始材料完全脱保护。将溶剂蒸发至干,固体用Et₂O研磨,得到所需产物146mg(87%产率),为黄色固体。LCMS:ESI (+) $[M+H]^+$ = 458.08; 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.12 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.06 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.63 (t, J=5.4Hz, 4H), 1.87-1.60 (m, 4H)。

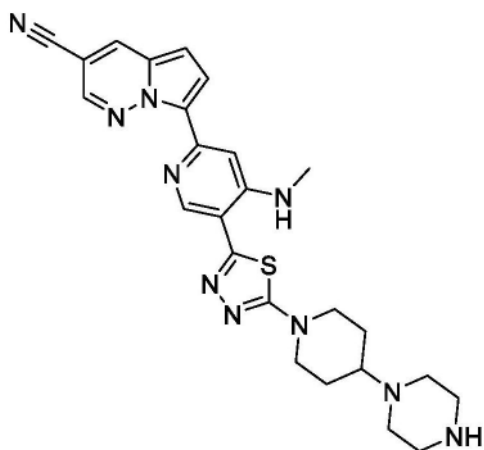
[0417] BB22:7-(5-(5-([4,4'-联吡啶]-1-基))-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈



[0419] 除了在步骤1中使用[4,4'-联吡啶]-1-甲酸叔丁酯作为胺之外,按照与BB10相同的路线合成BB22。LCMS:C₂₆H₂₉N₉S理论值:499.2,实测值:m/z=500.4 $[M+H]^+$ 。

[0420] BB23:7-(4-(甲基氨基)-5-(5-(4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-基))-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

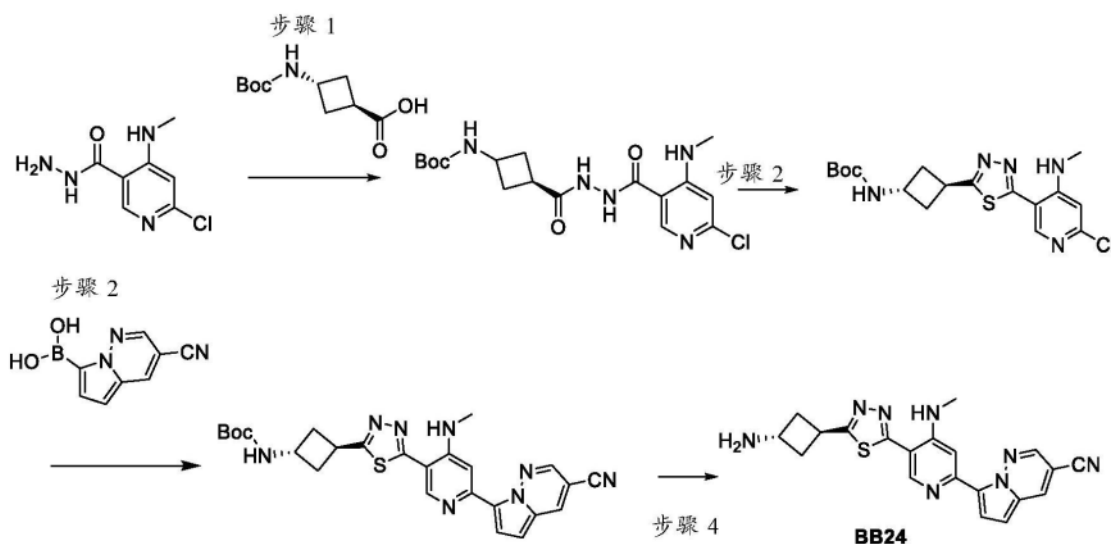
[0421]



[0422] 除了在步骤1中使用4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯作为胺之外,按照与BB10相同的路线合成BB23。LCMS: $C_{25}H_{28}N_{10}S$ 理论值:500.2,实测值: $m/z=501.4[M+H]^+$ 。

[0423] BB24:7-[4-(甲基氨基)-5-{5-[(1r,3r)-3-氨基环丁基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[0424]



[0425] 步骤1:N-[3-((6-氯-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)甲酰肼)羰基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯。向6-氯-4-(甲基氨基)吡啶-3-碳酰肼(3.0g,19.93mmol,1.0当量)和反式-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁烷甲酸(3.54g,16.48mmol,1.1当量)在DMF(38mL)中的溶液中加入DIPEA(7.81ml,44.86mmol,3.0当量)和HATU(6.82g,17.94mmol,1.2当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)显示起始材料消耗并形成新的斑点。将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到粗产物。通过用DCM:MeOH(0-10%)洗脱的色谱法纯化粗产物;获得4.73g(80%产率)的所需产物。ESI(+) $[M+H]^+=400.5$; 1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 10.32(s,1H),9.78(s,1H),8.34(s,1H),8.10(d,J=5.1Hz,1H),7.20(d,J=8.0Hz,1H),6.67(s,1H),4.13(q,J=7.9Hz,1H),2.96-2.88(m,1H),2.83(d,J=4.9Hz,3H),2.40-2.28(m,2H),2.20-2.08(m,2H),1.37(s,9H)。

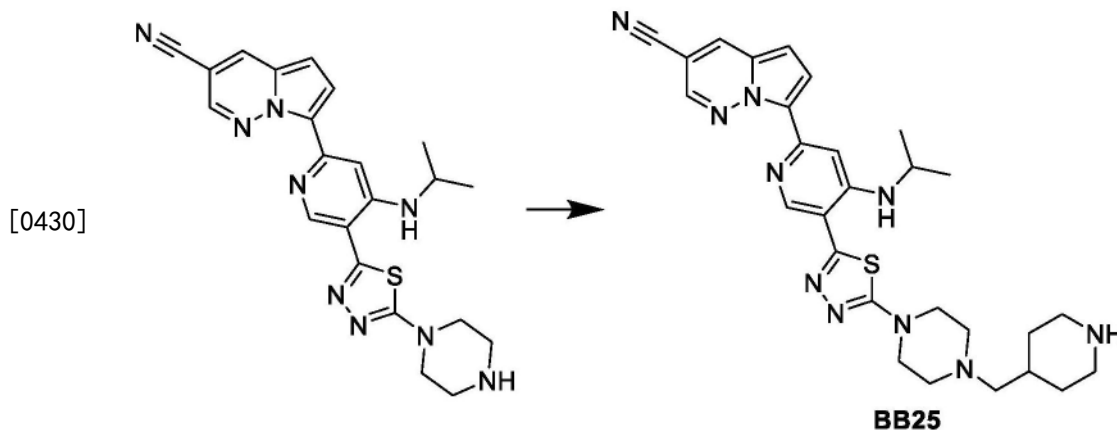
[0426] 步骤2:N-[(1r,3r)-3-{5-[6-氯-4-(甲基氨基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}环丁基]氨基甲酸叔丁酯。向N-[3-((6-氯-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)甲酰肼)羰基]环丁

基]氨基甲酸叔丁酯(4.73g, 1mmol, 1.0当量)在甲苯(94.0mL, 0.13M)中的溶液中加入劳森试剂(5.28g, 13.08mmol, 1.1当量)。将混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物用NaHCO₃洗涤,用DCM萃取,浓缩并通过用DCM:MeOH(0-10%)洗脱的色谱法纯化,以获得3.9g(50%产率)具有60%纯度的所需产物。ESI(+)[M+H]⁺=298.5; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ8.68-8.60(m, 1H), 8.39(s, 1H), 7.39(d, J=8.0Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 4.36-4.16(m, 1H), 2.99(d, 3H), 2.59-2.51(m, 4H), 1.38(s, 9H)。

[0427] 步骤3:N-[(1r,3r)-3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基})-4-(甲基氨基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯。向压力容器中的无水二氧六环(19ml, 0.08M)中的N-[(1r,3r)-3-[5-[6-氯-4-(甲基氨基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基]环丁基]氨基甲酸酯(1.0g, 1.51mmol, 1.0当量)、{3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基}硼酸(0.496g, 2.12mmol, 1.4当量)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(0.310g, 0.379mmol, 0.25当量)溶液中加入2M K₂CO₃(1.51ml, 3.03mmol, 2.0当量)。将溶液用氩气脱气2-3分钟,然后置于加热至120℃的油浴中并搅拌过夜。LCMS显示起始材料完全转化。将所得溶液用MeOH稀释,通过硅藻土滤饼洗涤并浓缩至干。粗产物通过用DCM:MeOH(0-10%)洗脱然后用pTLC DCM:MeOH 4%洗脱的色谱法纯化,得到190mg(25%产率)所需产物。ESI(+)[M+H]⁺=503.8; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ8.85(d, J=2.2Hz, 1H), 8.75(d, J=2.3Hz, 1H), 8.73-8.52(m, 1H), 8.21(s, 1H), 7.89(d, J=4.8Hz, 1H), 7.40(d, J=8.0Hz, 1H), 7.13(d, J=4.8Hz, 1H), 4.35-4.23(m, 1H), 4.00-3.87(m, 1H), 3.10(d, J=4.9Hz, 3H), 2.63-2.52(m, 4H), 1.39(s, 9H)。

[0428] 步骤4:7-[4-(甲基氨基)-5-{5-[(1r,3r)-3-氨基环丁基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈。将N-[(1r,3r)-3-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基})-4-(甲基氨基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯(0.17g, 0.338mmol, 1.0当量)溶解在密封反应器中的六氟-2-丙醇(1.1ml, 30.0当量)中,并在微波中在150℃下放置2小时。LCMS显示起始材料完全脱保护。将溶剂蒸发至干,固体用Et₂O研磨,得到所需产物101mg(70%产率)。LCMS:ESI(+)[M+H]⁺=403.03; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ8.83(d, J=2.3Hz, 1H), 8.73(d, J=2.2Hz, 1H), 8.67-8.56(m, 2H), 8.18(s, 1H), 7.87(d, J=4.8Hz, 1H), 7.12(d, J=4.8Hz, 1H), 3.89(dq, J=8.8, 4.3, 3.9Hz, 1H), 3.64(q, J=7.4Hz, 1H), 3.09(d, J=4.8Hz, 3H), 2.59-2.52(m, 2H), 2.34-2.18(m, 2H)。

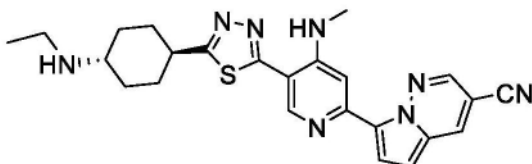
[0429] BB25:7-[4-(异丙基氨基)-5-{5-[4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈



[0431] 将BB4(105mg, 0.23mmol)和4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg, 0.23mmol)合并并在

DCE (0.1M) 中, 然后加入TEA (5当量)。5分钟后, 一次性加入STAB (124mg, 2.5当量)。搅拌过夜后, 将反应混合物在DCM和水之间分配。分离有机层, 用硫酸镁干燥并浓缩。将粗物质置于4M 二氧六环中3h, 然后通过旋转蒸发仪浓缩。反相ISCO (C18柱, 0-100%乙腈水溶液) 提供黄色固体 (50mg, 39%)。LCMS: $C_{28}H_{34}N_{10}S$ 理论值: 542.3, 实测值: $m/z = 543.5 [M+H]^+$ 。

[0432] BB26: 7-(5-(5-((1r, 4r)-4-(乙基氨基)环己基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈



[0433]

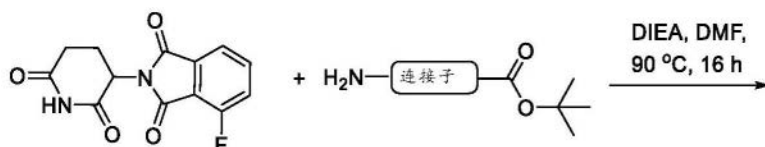
BB26

[0434] 以与BB18类似的方式合成BB26, 在步骤1中用乙基碘代替甲基碘, 得到标题化合物。LCMS: $C_{24}H_{26}N_8S$ 理论值: 458.2, 实测值: $m/z = 459.0 [M+H]^+$

[0435] B. 用于制备LHM构建部分的一般方案

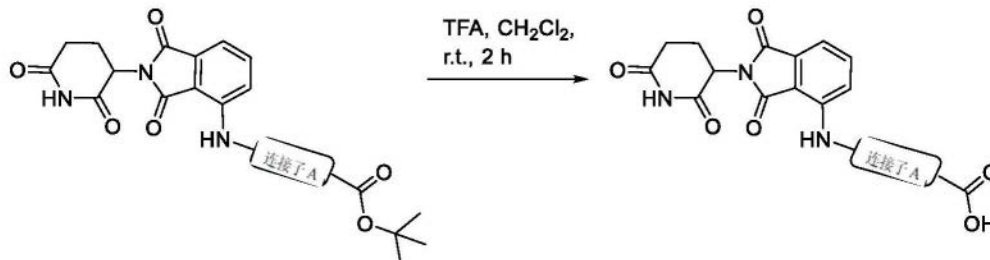
[0436] 靶向CRBN的LHM通常可以根据方案B1制备:

[0437] 方案B1



连接子前体

[0438]



[0439] 在方案B1中, 首先将官能化的沙利度胺(例如, 在邻苯二甲酰亚胺环的4位或5位) 偶联至连接子前体。连接子前体(氨基酯) 包含“连接子A”(代表一个或多个连接子片段, 包括 L_5) 和两个末端反应性基团, 胺和酯形式的受保护的羧酸。步骤1更详细地描述了使用示例性氨基酯连接子前体的初始偶联步骤。

[0440] 步骤1: 将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (0.26mmol), 氨基酯 (0.26mmol), 乙基双(丙-2-基)胺 (0.52mmol) 和DMF (1mL) 的混合物在90 °C 搅拌过夜。将混合物冷却并通过HPLC (含0.1% TFA的5-95% MeCN的 H_2O 溶液) 纯化, 得到叔丁酯中间体。

[0441] 然后使叔丁基酯中间体进行水解 (参见步骤2) 以提供靶向CRBN的LHM构建部分, 其具有封端在羧酸基团的“连接子A”, 其可以进一步与另一部分反应性地偶联。

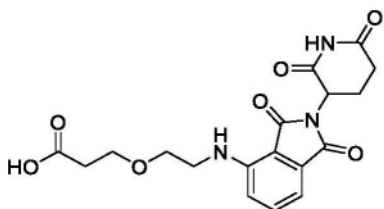
[0442] 步骤2: 将4-[[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基]丁酸叔丁酯 (0.10mmol), CH_2Cl_2 (1mL) 和TFA (1mL) 的混合物在室温下搅拌2h。将混

合物浓缩,得到羧酸产物。

[0443] 以下描述的是可根据方案B1制备的靶向CRBN的LHM构建部分的另外的实例。

[0444] HCB1:3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酸。

[0445]

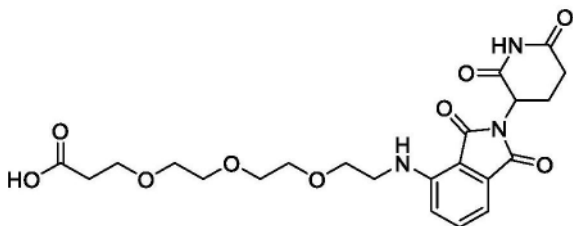


[0446] 步骤1产物:3-[2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]乙氧基]丙酸叔丁酯 (1.8g, 51.9%)。LCMS;C₂₂H₂₇N₃O₇理论值:445,实测值:m/z=468[M⁺Na]⁺。

[0447] 步骤2产物:3-[2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]乙氧基]丙酸 (526mg, 32%)。LCMS;C₁₈H₁₉N₃O₇理论值:389,实测值:m/z=390[M+H]⁺。

[0448] HCB2:3-(2-(2-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸。

[0449]

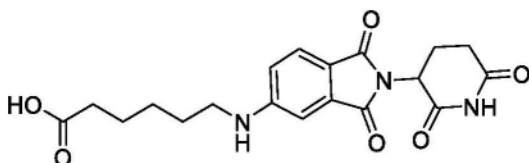


[0450] 步骤1产物:3-[2-[2-[2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]丙酸叔丁酯 (1.6g, 41%)。LCMS;C₂₆H₃₅N₃O₉理论值:533,实测值:m/z=534[M+H]⁺。

[0451] 步骤2产物:3-[2-[2-[2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]丙酸 (1.2g, 73.62%)。LCMS;C₂₂H₂₇N₃O₉计算值:477,实测值:m/z=478[M+H]⁺。

[0452] HCB3:6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己酸

[0453]



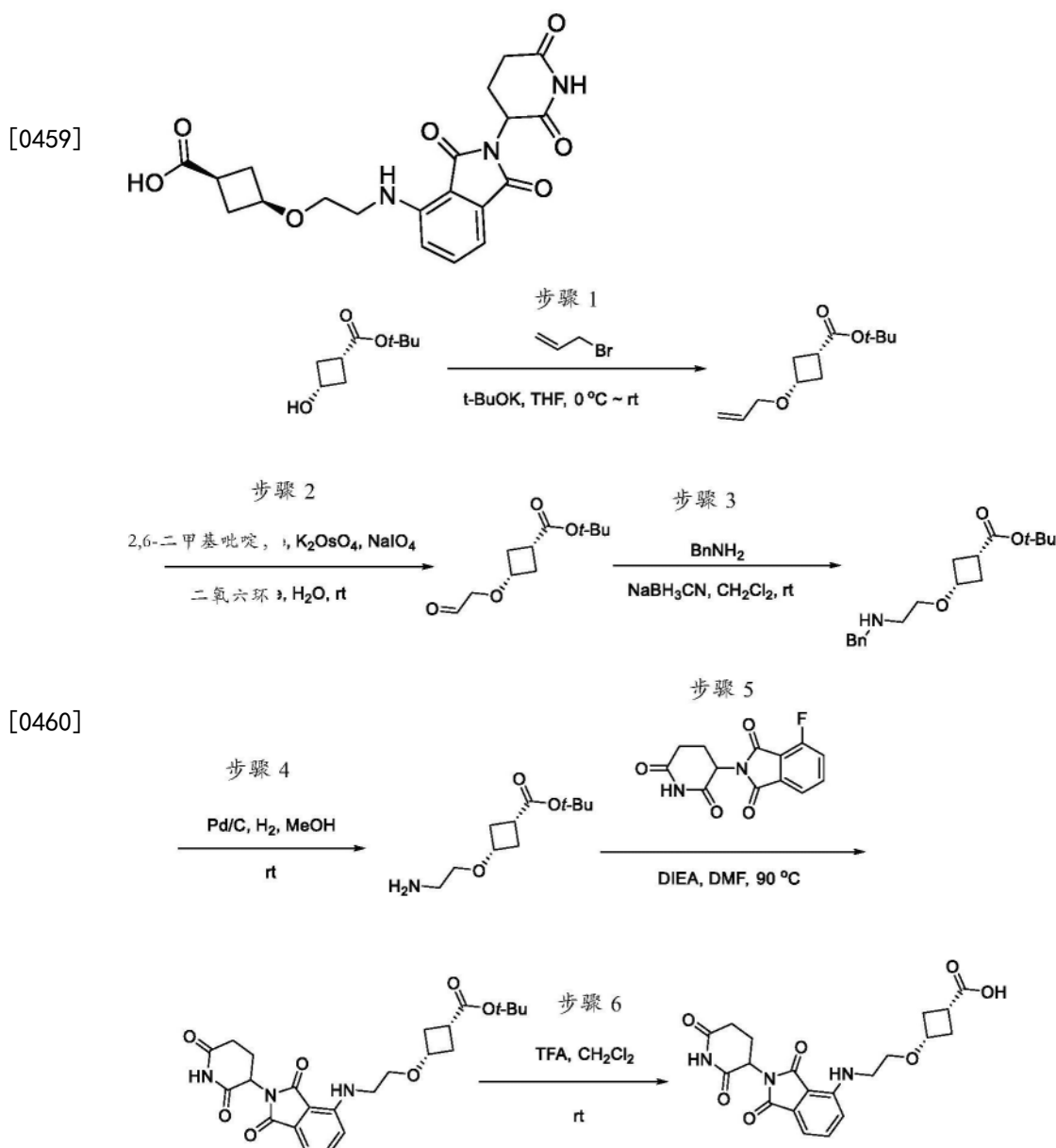
[0454] 步骤1:6-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基]氨基]己酸叔丁酯

[0455] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮 (250mg, 0.91mmol), 6-氨基己酸叔丁酯盐酸盐 (203mg, 0.91mmol) 在3ml NMP中的混合物中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.6mL), 加热至85°C过夜。使用EtOAc/己烷 (0-100%) 通过硅胶色谱法纯化粗反应混合物, 得到6-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基]氨基]己酸叔丁酯 (111mg, 28%)。LCMS:C₂₃H₂₉N₃O₆, 理论值:443.5, 实测值:m/z=444.4[M+H]⁺。

[0456] 步骤2:6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己酸

[0457] 向6-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基]氨基]己酸叔丁酯(111mg,0.25mmol)在DCM中的溶液中加入TFA(0.5mL)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后将反应混合物浓缩,得到6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己酸(78mg,78%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ12.00(s,1H),11.06(s,1H),7.57(d,J=8.3Hz,1H),7.11(s,1H),6.95(d,J=2.1Hz,1H),6.85(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),5.04(dd,J=12.7,5.4Hz,1H),3.16(q,J=6.4Hz,2H),2.23(t,J=7.4Hz,2H),2.03-1.97(m,1H),1.56(dq,J=14.8,7.2Hz,4H),1.39(q,J=7.9Hz,2H)。LCMS:C₁₉H₂₁N₃O₆,理论值:387.4,实测值:m/z=388.4[M+H]⁺。

[0458] HCB4:(1s,3s)-3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)环丁烷-1-甲酸



[0461] 步骤-1:顺式-叔丁基3-(丙-2-烯-1-基氧基)环丁烷-1-甲酸酯的合成:在0°C下,在氮气下,向顺式-叔丁基3-羟基环丁烷-1-甲酸酯(10.0g,58.06mmol)在四氢呋喃(100mL)

中的溶液中滴加t-BuOK (64mL, 1M在THF中), 并搅拌10分钟。在0°C下向上述溶液中滴加3-溴丙-1-烯 (7.02g, 58.03mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16小时。在反应完成后, 通过添加饱和NH₄Cl水溶液淬灭所得溶液。水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残余物通过使用0-20%乙酸乙酯的石油醚溶液的快速柱色谱法纯化, 得到顺式-叔丁基3-(丙-2-烯-1-基氧基)环丁烷-1-甲酸酯 (11.3g, 92%), 为无色油状物。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ6.10-5.85 (m, 1H), 5.33-5.10 (m, 2H), 3.95-3.75 (m, 3H), 2.60-2.36 (m, 3H), 2.29-2.07 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

[0462] 步骤-2: 顺式-叔丁基3-(2-氧代乙氧基)环丁烷-1-甲酸酯的合成: 向顺式-叔丁基3-(丙-2-烯-1-基氧基)环丁烷-1-甲酸酯 (1.0g, 4.71mmol) 在二氧六环 (30mL) 和H₂O (15mL) 中的溶液中加入K₂O₈·2H₂O (86.28mg, 0.24mmol), 2,6-二甲基吡啶 (1.01g, 9.43mmol) 和NaIO₄ (2.02g, 9.42mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。反应完成后, 用水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。残余物通过使用0-50%乙酸乙酯的石油醚溶液的快速柱色谱法纯化, 得到顺式-叔丁基3-(2-氧代乙氧基)环丁烷-1-甲酸酯 (505mg, 50%), 为无色油状物。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ9.72 (s, 1H), 6.97 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.05-3.94 (m, 2H), 2.64-2.41 (m, 2H), 2.36-2.12 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[0463] 步骤-3: 顺式-叔丁基3-[2-(苄基氨基)乙氧基]环丁烷-1-甲酸酯的合成: 向顺式-叔丁基3-(2-氧代乙氧基)环丁烷-1-甲酸酯 (2.0g, 9.33mmol) 在甲醇 (20mL) 中的溶液中加入1-苄基甲胺 (3.0g, 28.00mmol) 和NaBH₃CN (1.76g, 28.00mmol)。将所得溶液在室温下搅拌16小时, 然后在真空下浓缩。将残余物通过使用0~100%乙酸乙酯的石油醚溶液的快速柱色谱法纯化, 得到顺式-叔丁基3-[2-(苄基氨基)乙氧基]环丁烷-1-甲酸酯 (1.1g, 39%), 为无色油状物。(C₁₈H₂₇NO₃) 的计算的MS (ESI) 为[M+H]⁺, 306.2; 实测值, 306.1。

[0464] 步骤-4: 顺式-叔丁基3-(2-氨基乙氧基)环丁烷-1-甲酸酯的合成: 向顺式-叔丁基3-[2-(苄基氨基)乙氧基]环丁烷-1-甲酸酯 (2.0g, 6.55mmol) 在甲醇 (20mL) 中的溶液中加入Pd/C (10%, 0.5g)。将所得溶液在氢气 (40atm) 下在室温下搅拌72h。反应完成后, 滤出固体, 真空浓缩滤液, 得到顺式-叔丁基3-(2-氨基乙氧基)环丁烷-1-甲酸酯 (1.0g, 粗品), 为无色油状物, 其不经进一步纯化即用于下一步骤。(C₁₁H₂₁NO₃) 的计算的MS (ESI) 为[M+H]⁺, 216.2; 实测值, 216.1。

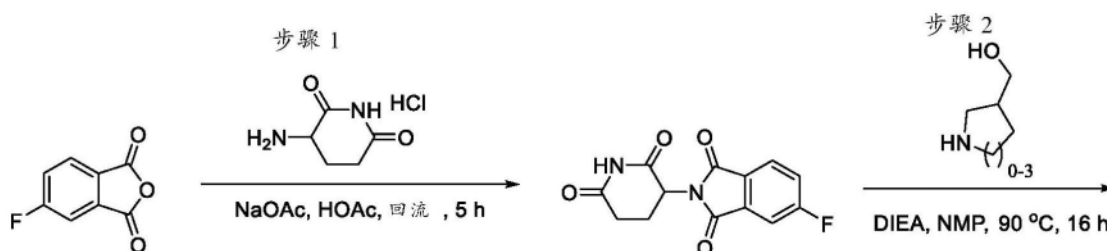
[0465] 步骤-5: 顺式-叔丁基3-(2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基]乙氧基)环丁烷-1-甲酸酯的合成: 向顺式-叔丁基3-(2-氨基乙氧基)环丁烷-1-甲酸酯 (1.0g, 4.64mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液中加入DIEA (6.0g, 46.43mmol) 和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮 (6.72g, 24.33mmol)。将所得溶液在90°C下搅拌4h。反应完成后, 用水稀释所得溶液并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物通过使用0%至100%乙腈的水溶液的反相快速柱色谱法纯化, 得到顺式-叔丁基3-(2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基]乙氧基)环丁烷-1-甲酸酯 (250mg, 11%), 为红色固体。(C₂₄H₂₉N₃O₇) 的计算的MS (ESI) 为[M+H]⁺, 472.2; 实测值, 472.1。

[0466] 步骤6: 顺式-3-(2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡

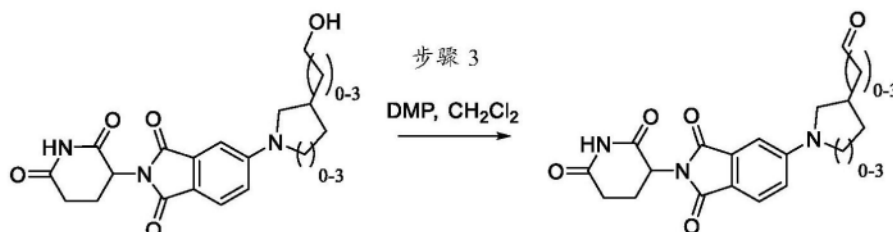
咪-4-基]氨基]乙氧基)环丁烷-1-甲酸的合成:向顺式-叔丁基3-(2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基]乙氧基)环丁烷-1-甲酸酯(850mg,1.8mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入三氟乙酸(10mL)。将所得溶液在室温下搅拌3h,然后在真空下浓缩。将残余物通过使用0%至100%乙腈的水溶液的反相快速柱色谱法纯化,得到粗产物,将其通过非手性制备型SFC用以下条件进一步纯化[柱:Ultimate XB-NH₂,21.2*250mm;5um;流动相A:CO₂:50,流动相B:MeOH-制备型:50;流速:40mL/分钟;220nm]得到顺式-3-(2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基]乙氧基)环丁烷-1-甲酸(359.1mg,37),为黄色固体。(C₂₀H₂₁N₃O₇)的计算的MS(ESI)为[M+H]⁺,416.4;实测值,416.2。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.16(s,1H),11.11(s,1H),7.63-7.55(m,1H),7.15(d,J=8.0Hz,1H),7.05(d,J=8.0Hz,1H),6.59(t,J=5.6Hz,1H),5.12-5.03(m,1H),3.96-3.84(m,1H),3.59-3.40(m,4H),2.98-2.82(m,1H),2.64-2.52(m,3H),2.48-2.37(m,2H),2.08-1.91(m,3H)。

[0467] 方案B2示出了用于制备靶向CRBN的LHM构建部分的替代方法。

[0468] 方案B2



[0469]



[0470] 步骤1:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮。将5-氟-1,3-二氢-2-苯并咪唑-1,3-二酮(5.0g,30.10mmol),3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(6.9g,42.14mmol)和NaOAc(4.2g,51.17mmol)在HOAc(50mL)中的混合物在120℃下搅拌5小时,然后在真空下浓缩。残余物用水洗涤并通过过滤收集固体。将粗产物用水洗涤两次,并用乙酸乙酯洗涤两次,并在烘箱中干燥,得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(7.7g,92%),为浅棕色固体。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.16(s,1H),8.03-8.00(m,1H),7.87-7.85(m,1H),7.75-7.70(m,1H),5.19-5.15(m,1H),2.94-2.86(m,1H),2.63-2.48(m,2H),2.12-2.06(m,1H)。F NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ-102.078。

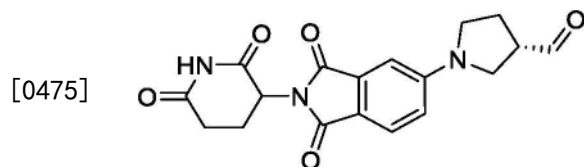
[0471] 步骤2:芳基氟化物的胺置换。向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(1.0g,3.62mmol)在N-甲基吡咯烷酮(10mL)中的溶液中加入胺(3.60mmol)和DIEA(1.4g,10.83mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并通过反相快速色谱纯化,得到相应的最终产物。

[0472] 步骤3:醇氧化成醛。向醇(1.06mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的混合物中加入戴斯-马丁

过碘烷 (2.12mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将混合物通过柱色谱法纯化,得到所需的醛。

[0473] 以下描述的是可根据方案B2制备的靶向CRBN的LHM构建部分的其他实例。

[0474] HCB5: (3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛

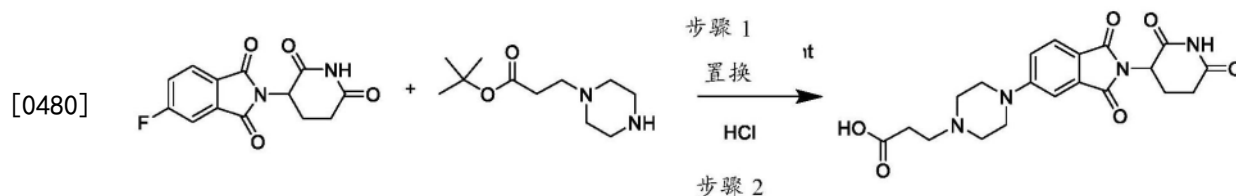


[0476] 步骤1:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮。与方案B2的步骤1相同。

[0477] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((S)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮。2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮与(S)-吡咯烷-3-基甲醇反应,得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((S)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(643.1mg,33%),为黄色固体。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ11.08 (s,1H),7.64 (d,J=8.4Hz,1H),6.89 (d,J=2.1Hz,1H),6.80 (dd,J=8.4,2.1Hz,1H),5.06 (dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.78 (t,J=5.4Hz,1H),3.59-3.41 (m,5H),3.22-3.17 (m,1H),2.95-2.83 (m,1H),2.67-2.44 (m,3H),2.12-1.88 (m,2H),1.87-1.76 (m,1H)。(C₁₈H₁₉N₃O₅)的计算的MS (ESI)为[M+H]⁺,358.1;实测值358.1。

[0478] 步骤3:(3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛。向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3S)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮(258mg,0.72mmol)在DCM(5mL)中的混合物中加入1,1-双(乙酰氧基)-3-氧代-1λ⁵,2-苯碘酰(benziodaoxol)-1-基乙酸酯(0.61g,1.44mmol)。90分钟后,加入硅胶,将混合物浓缩至干。将得到的粉末转移至装载柱(cartridge),并在24g柱上通过快速色谱法纯化该混合物,用0至100%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到(3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛(198mg,77%)。LCMS C₁₈H₁₇N₃O₅理论值:355,实测值:m/z=356[M+H]⁺。

[0479] HCB6:3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-基}丙酸

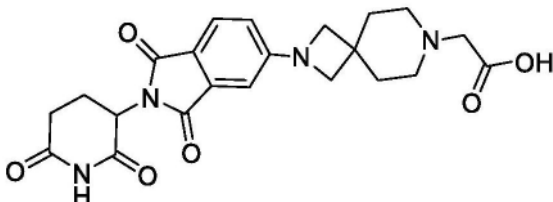


[0481] 步骤1:3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丙酸叔丁酯。加入在10ml NMP中的3-(哌嗪-1-基)丙酸叔丁酯(400.00mg,1.87mmol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(515.56mg,1.87mmol),N,N-二异丙基乙胺(0.65mL,0.48g,3.73mmol),在85-90℃加热16小时。在EtOAc/水X2之间分配,然后用盐水洗涤有机层,干燥,浓缩。使用10-100%EtOAc/己烷的硅胶柱纯化,获得823mg所需产物。LCMS:C₂₄H₃₀N₄O₆,理论值:470.5,实测值:m/z=471.8[M+H]⁺。

[0482] 步骤2:3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}丙酸。1小时后,将3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}丙酸叔丁酯(820.00mg,1.74mmol)溶于三氟乙酸(9.94g,87.14mmol)中,蒸发TFA。冻干产物至干,得到3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}丙酸(722mg,100%产率)。LCMS:C₂₀H₂₂N₄O₆,理论值:414.4,实测值:m/z=415.4[M+H]⁺。

[0483] HCB7:2-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙酸

[0484]

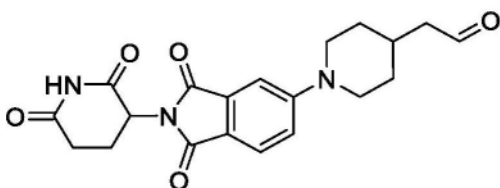


[0485] 步骤1:2-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}乙酸苄酯。向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(70.00mg,0.25mmol)和2-{2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}乙酸苄酯(69.53mg,0.25mmol)在2ml NMP中的混合物中加入N,N-二异丙基乙胺(0.13mL),加热至85°C过夜。将粗混合物通过用EtOAc/己烷(10-100%)洗脱的柱色谱纯化,得到2-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}乙酸苄酯(68mg,51%)。LCMS C₂₉H₃₀N₄O₆理论值:530,实测值:m/z=532[M+H]⁺。

[0486] 步骤2:2-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙酸。向2-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}乙酸苄酯(68.00mg,0.13mmol)在EtOH(5mL)和DCM(2mL)中的溶液中加入钯/碳(6mg,0.06mmol)。将反应混合物用氢气鼓泡(sparged)并使用气球保持在一个大气压的氢气下,在室温下搅拌48小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并浓缩,得到2-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}乙酸(56mg,99%)。LCMS C₂₂H₂₄N₄O₆理论值:440,实测值:m/z=441[M+H]⁺。

[0487] HCB8:2-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)乙醛

[0488]



[0489] 步骤1:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮。与方案B2的步骤1相同。

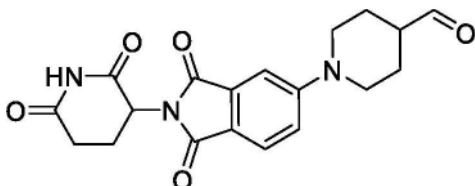
[0490] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-羟乙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮。2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮与2-(哌啶-4-基)乙-1-醇反应,得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-羟乙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(823mg,59%),为黄色固体。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.09(s,1H),7.65(d,J=8.4Hz,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.23(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),5.07(dd,J=12.6,5.4Hz,1H),4.40(t,J=

5.1Hz, 1H), 4.04 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.64-3.40 (m, 2H), 3.09-2.79 (m, 3H), 2.70-2.51 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 3H), 1.41-1.34 (m, 2H), 1.24-1.12 (m, 2H)。
(C₂₀H₂₃N₃O₅) 的计算的MS (ESI) 为[M+H]⁺, 386.2; 实测值386.1。

[0491] 步骤3: 2-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)乙醛。根据方案B2, 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-羟乙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮氧化, 得到标题化合物。LCMS C₂₀H₂₁N₃O₅理论值: 383, 实测值: m/z=384 [M+H]⁺。

[0492] HCB9: 1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛

[0493]

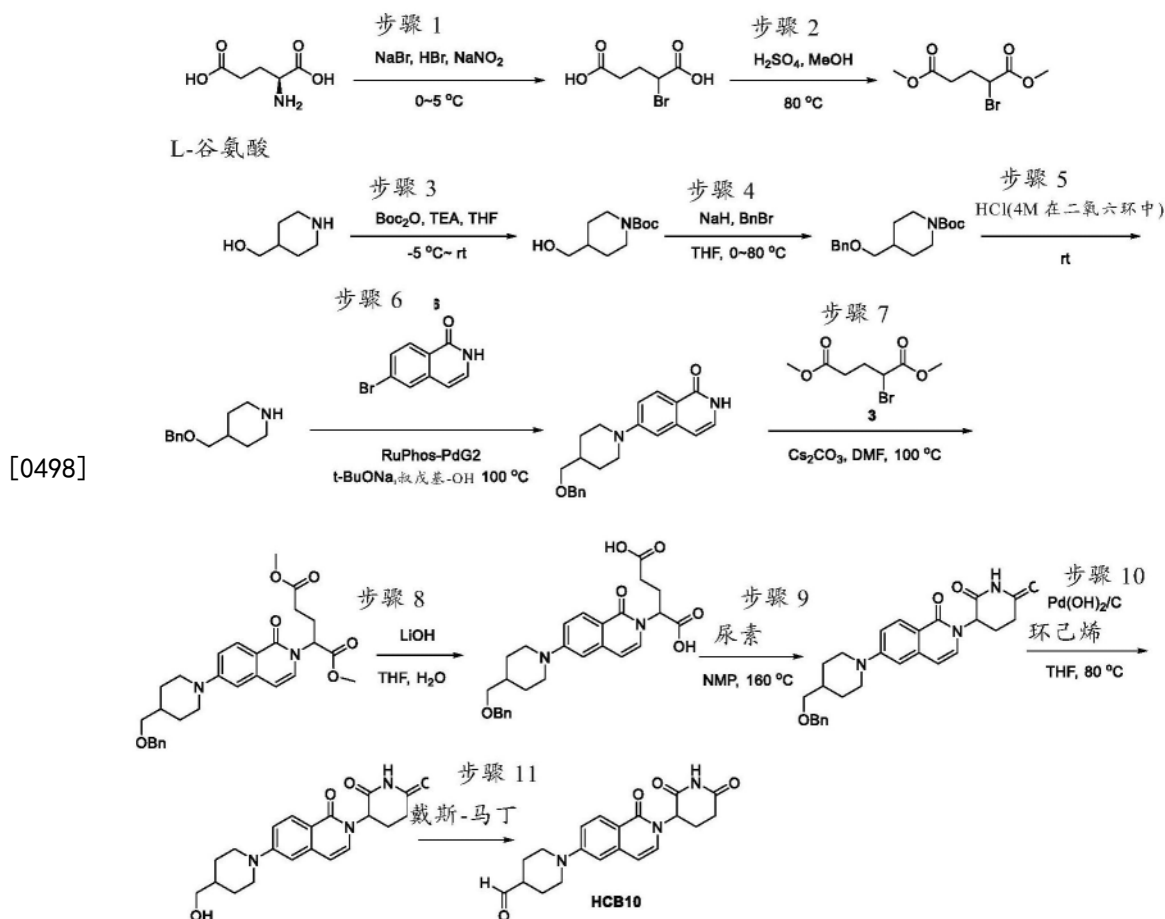


[0494] 步骤1: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮。与方案B2的步骤1相同。

[0495] 步骤2: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮。2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮与哌啶-4-基甲醇反应, 得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (939mg, 70%), 为黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 5.07 (dd, J=12.6, 5.4Hz, 1H), 4.51 (t, J=5.1Hz, 1H), 4.07 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.27 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.99-2.80 (m, 3H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.17-1.95 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 3H), 1.24-1.12 (m, 2H)。(C₁₉H₂₁N₃O₅) 的计算的MS (ESI) 为[M+H]⁺, 372.1; 实测值372.2。

[0496] 步骤3: 1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛。根据方案B2, 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮氧化, 得到1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛。LCMS C₁₉H₁₉N₃O₅理论值: 369, 实测值: m/z=370 [M+H]⁺。

[0497] HCB10: 1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异喹啉-6-基]哌啶-4-甲醛



[0499] 步骤1:2-溴戊二酸的合成。在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下,在氮气氛下,向L-谷氨酸(100.0g, 0.7mol)和NaBr(244.7g, 2.4mol)在HBr(1L, 40%水溶液)中的溶液中滴加 NaNO_2 (84.4g, 1.2mol, 在200mL水中)的溶液。将所得溶液在 $0\sim 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2h。通过在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下添加30mL浓 H_2SO_4 淬灭反应并搅拌10分钟。将所得混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。在真空下浓缩滤液以得到呈浅棕色油状物的2-溴戊二酸(51g, 粗产物),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0500] 步骤2:2-溴戊二酸二甲酯的合成。向2-溴戊二酸(51.0g, 241.69mmol)在MeOH(500mL)中的溶液中加入浓 H_2SO_4 (10mL, 187.60mmol)。将混合物在 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下搅拌3h,然后真空浓缩。将残余物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。在真空下浓缩滤液。将残余物通过使用 $0\sim 30\%$ 乙酸乙酯的石油醚溶液的快速柱色谱法纯化,得到2-溴戊二酸二甲酯(36g, 62%),为淡黄色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 4.38(dd, $J=8.4, 5.7\text{Hz}$, 1H), 3.79(s, 3H), 3.69(s, 3H), 2.55-2.51(m, 2H), 2.47-2.20(m, 2H)。

[0501] 步骤3:4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成。在 $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下向哌啶-4-基甲醇(5.0g, 43.41mmol)和 Et_3N (5.3g, 52.37mmol)在THF(50mL)中的混合物中滴加Boc20(10.4g, 47.65mmol, 在10mL THF中)的溶液。将所得混合物温热至室温并搅拌16h。真空除去溶剂,将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将收集的有机层用5% HCl 水溶液、水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。在真空下浓缩滤液。用己烷研磨粗产物,得到4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(7.7g, 82%),为白色固体。 $(\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3)$ 的计算的MS(ESI)为 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 216.2;实测值

216.0。

[0502] 步骤4:4-(苄氧基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成。在0℃下向NaH(42.0g, 1021.86mmol, 60%) 在THF(500mL)中的混合物中滴加4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100.0g, 464.483mmol, 在500mL THF中)的溶液并在氮气氛下在室温下搅拌30分钟。然后在室温下将苄基溴(174.8g, 1021.88mmol)滴加到上述混合物中。将所得溶液在氮气氛下在80℃下搅拌2h。通过小心地添加饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应混合物。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并过滤。在真空下浓缩滤液。残余物通过使用0-10%乙酸乙酯的石油醚溶液的快速柱色谱法纯化,得到4-(苄氧基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(115.6g, 81%),为淡黄色油状物。(C₁₈H₂₇N₃O₃)的计算的MS(ESI)为[M+H]⁺, 306.2;实测值306.0。

[0503] 步骤5:4-((苄氧基)甲基)哌啶的合成。将4-(苄氧基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(94.0g, 307.2mmol)在HCl(4M, 在二氧六环中)(1000mL)中的溶液在室温下搅拌2h。在真空下除去溶剂。将残余物在乙酸乙酯和10%碳酸钾水溶液之间分配。将收集的有机层用无水Na₂SO₄干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到4-[(苄基氧基)甲基]哌啶(54.0g, 85%),为黄色油状物。(C₁₃H₁₉N₃O)的计算的MS(ESI)为[M+H]⁺, 206.2;实测值206.2。

[0504] 步骤6:6-(4-(苄氧基甲基)哌啶-1-基)异喹啉-1(2H)-酮的合成。向6-溴-2H-异喹啉-1-酮(4.0g, 17.85mmol)在叔戊醇(50mL)中的脱气溶液中加入4-[(苄氧基)甲基]哌啶(4.4g, 21.42mmol)、t-BuONa(5.2g, 53.91mmol)和RuPhos-PdCl₂-2nd G(1.39g, 1.78mmol)。在氮气氛下,将混合物在100℃下搅拌3小时。通过添加饱和柠檬酸水溶液淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并过滤。在真空下浓缩滤液。将残余物通过使用0-10%甲醇的二氯甲烷溶液的快速柱色谱法纯化,得到6-(4-(苄氧基甲基)哌啶-1-基)异喹啉-1(2H)-酮(5.5g, 88%),为棕色固体。(C₂₂H₂₄N₂O₂)的计算的MS(ESI)为[M+H]⁺, 349.2;实测值349.2。

[0505] 步骤7:2-(6-(4-(苄氧基甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)戊二酸二甲酯的合成。向6-(4-(苄氧基甲基)哌啶-1-基)异喹啉-1(2H)-酮(6.2g, 17.79mmol)在DMF(60mL)中的溶液中加入2-溴戊二酸二甲酯(5.0g, 20.91mmol)和Cs₂CO₃(17.4g, 53.40mmol)。将所得混合物在氮气氛下在100℃搅拌16h。将混合物用饱和柠檬酸水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并过滤。在真空下浓缩滤液,得到2-(6-(4-(苄氧基甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)戊二酸二甲酯(6g, 粗品),为棕色油状物,其不经进一步纯化即用于下一步骤。(C₂₉H₃₄N₂O₆)的计算的MS(ESI)为[M+H]⁺, 507.2;实测值507.2。

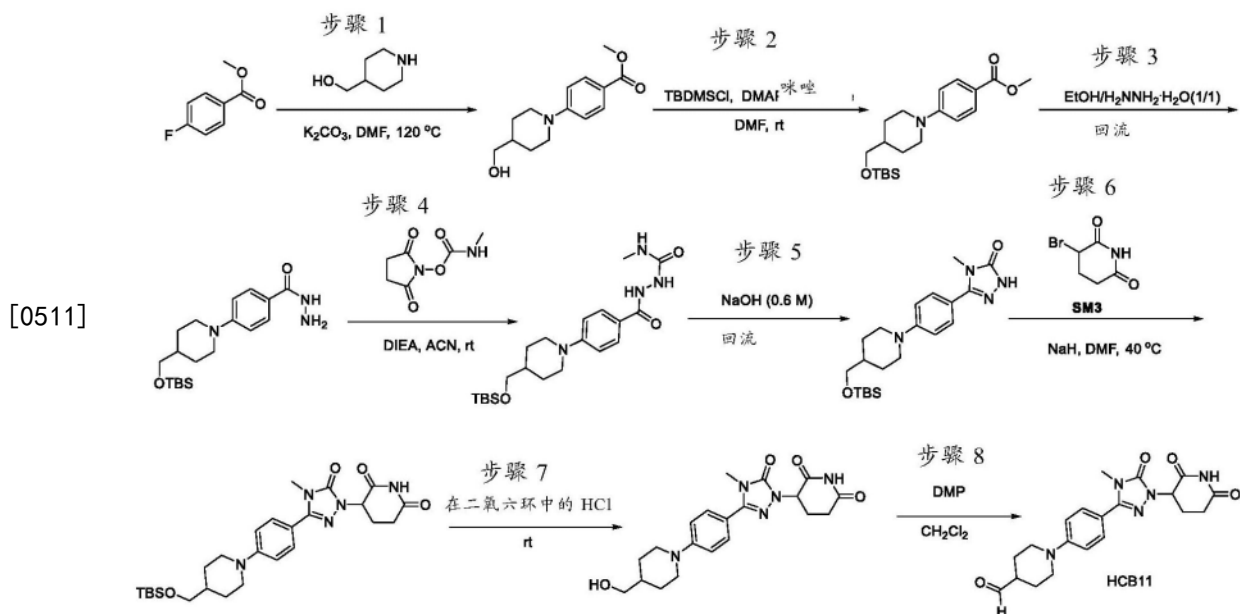
[0506] 步骤8:2-(6-(4-(苄氧基甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)戊二酸的合成:向1,5-二甲基2-(6-[4-[(苄基氧基)甲基]哌啶-1-基]-1-氧代异喹啉-2-基)戊二酸酯(20.0g, 39.48mmol)在MeOH(80mL)、THF(80mL)和H₂O(80mL)中的溶液中加入LiOH(5.67g, 236.87mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。真空除去有机溶剂,残余物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。将收集的水层通过柠檬酸酸化至pH5~6,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液在真空下浓缩,得到2-(6-(4-(苄氧基甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)戊二酸(15g, 粗品),为棕色油状物,将其不经进一步纯化用于下一步骤。(C₂₇H₃₀N₂O₆)的计算的MS(ESI)为[M+H]⁺, 479.2;实测值479.0。

[0507] 步骤9:3-(6-(4-(苄氧基甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成。向2-(6-(4-(苄氧基甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)戊二酸(1.60g,3.34mmol)在NMP(15mL)中的溶液中加入尿素(2.0g,33.30mmol)。将混合物在氮气气氛下在180℃搅拌4h。将所得混合物冷却至室温并用水稀释。将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。在真空下浓缩滤液。将残余物通过使用5~65%乙腈的水溶液的反相快速柱色谱法纯化以得到呈灰白色固体的3-(6-(4-(苄氧基甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)哌啶-2,6-二酮(350mg,22%)。(C27H29N3O4)的计算的MS(ESI)为 $[\text{M}+\text{H}]^+$,460.2;实测值460.2。

[0508] 步骤10:3-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成。向3-(6-(4-(苄氧基甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)哌啶-2,6-二酮(1.8g,3.91mmol)在THF(60mL)中的溶液中加入Pd(OH)2/C(10%,1.8g)和环己烯(3.2g,38.96mmol)。在氮气气氛下,将混合物在80℃下搅拌24小时。当反应完成时,滤出固体,并在真空下浓缩滤液。将残余物通过高压快速柱色谱法在以下条件下纯化:[柱,C18硅胶;流动相:MeCN的水溶液(0.1% NH_4HCO_3),30分钟内15%至40%梯度;检测器,UV 254nm],得到3-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)哌啶-2,6-二酮(800mg,55%),为灰白色固体。¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 10.72(s,1H),7.94(d,J=9.0Hz,1H),7.23(d,J=7.5Hz,1H),7.14(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.92(d,J=2.4Hz,1H),6.44(d,J=7.5Hz,1H),5.40(s,1H),4.47(t,J=5.1Hz,1H),3.97-3.94(m,2H),3.27-3.24(m,2H),2.85-2.78(m,3H),2.58-2.52(m,2H),1.98-1.94(m,1H),1.81-1.67(m,2H),1.65-1.59(m,1H),1.26-1.12(m,2H)。(C20H23N3O4)的计算的MS(ESI)为 $[\text{M}+\text{H}]^+$,370.2;实测值,370.3。

[0509] 步骤11:1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异喹啉-6-基]哌啶-4-甲醛。将3-{6-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]-1-氧代异喹啉-2-基}哌啶-2,6-二酮(150.00mg,0.41mmol)溶解于 CH_2Cl_2 (2mL)中,并在室温下一次性加入1,1-双(乙酰氧基)-3-氧代-1 λ^5 ,2-苯碘酰-1-基乙酸酯(172mg,0.41mmol)。5小时后,将反应混合物用 NaHCO_3 (2mL饱和水溶液)和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (饱和水溶液)稀释,并将混合物搅拌30分钟。除去有机相。将水层萃取(2×20mL CH_2Cl_2)并将合并的有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱(2-6%MeOH/ CH_2Cl_2)纯化得到1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异喹啉-6-基]哌啶-4-甲醛(120mg,80%)。LCMS $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ 理论值:367.2,实测值:m/z=368.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0510] HCB11:rac-(R)-1-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-4-甲醛



[0512] 步骤1:4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯的合成。向4-氟苯甲酸甲酯(25.0g, 162.190mmol)在DMF(250mL)中的溶液中加入哌啶-4-基甲醇(18.6g, 162.18mmol)和K₂CO₃(44.8g, 324.38mmol)。将所得溶液在120℃下搅拌16小时。当反应完成时,将反应混合物冷却至室温并通过添加水淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并过滤。在真空下浓缩滤液。将残余物通过使用0~50%乙酸乙酯的石油醚溶液的硅胶柱色谱法纯化,得到4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(14g, 34%),为白色固体。(C₁₄H₁₉NO₃)的计算的MS(ESI)为[M+H]⁺, 250.1;实测值250.0。

[0513] 步骤2:4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯的合成。向4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(40.0g, 160.44mmol)在DMF(400mL)中的溶液中加入咪唑(21.8g, 320.88mmol), DMAP(1.9g, 16.04mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(29.0g, 192.53mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌3h。通过添加水淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并过滤。在真空下浓缩滤液。将残余物通过使用0~20%乙酸乙酯的石油醚溶液的硅胶柱色谱法纯化以得到呈白色固体的4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(35.0g, 60%)。(C₂₀H₃₃N₃O₃Si)的计算的MS(ESI)为[M+H]⁺, 364.2;实测值364.2。

[0514] 步骤3:4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰肼的合成。向4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(35.0g, 96.26mmol)在EtOH(150mL)中的溶液中加入肼(150mL, 80%)。将混合物在90℃下搅拌6h,然后在真空下浓缩。将粗残余物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并过滤。在真空下浓缩滤液,得到呈白色固体的4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰肼(29.0g, 粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。(C₁₉H₃₃N₃O₂Si)的计算的MS(ESI)为[M+H]⁺, 364.2;实测值364.0。

[0515] 步骤4:2-(4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-N-甲基胍甲酰胺的合成。向4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰肼(29.0g, 79.76mmol)在MeCN(300mL)中的溶液中加入2,5-二氧代吡咯烷-1-基-N-甲基氨基甲酸酯(20.6g, 119.64mmol)和DIEA(30.9g, 239.28mmol)。将混合物在氮气气氛下在室温下搅

拌16h。通过添加水淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。在真空下浓缩滤液,得到呈灰白色固体的2-(4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-N-甲基胍甲酰胺(38.0g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤。 $(\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si})$ 的计算的MS(ESI)为 $[\text{M}+\text{H}]^+$,421.3;实测值421.0。

[0516] 步骤5:5-(4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯基)-4-甲基-2H-1,2,4-三唑-3(4H)-酮的合成。向NaOH(7.2g,180.68mmol)在水(300mL)中的溶液中加入2-(4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-N-甲基胍甲酰胺(38.0g,90.34mmol)。将混合物在氮气气氛下在100℃搅拌3h。冷却至室温后,用乙酸乙酯萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用0~10%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱,得到5-(4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯基)-4-甲基-2H-1,2,4-三唑-3(4H)-酮(12g,33%),为灰白色固体。 $(\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si})$ 的计算的MS(ESI)为 $[\text{M}+\text{H}]^+$,403.2;实测值403.2。

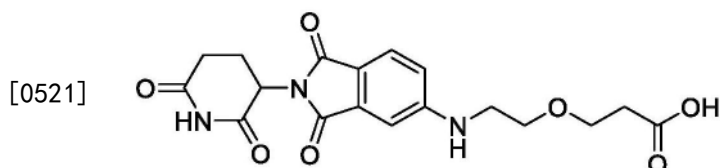
[0517] 步骤6:3-(3-(4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成。在0℃下,向5-(4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯基)-4-甲基-2H-1,2,4-三唑-3(4H)-酮(9.6g,23.84mmol)在DMF(100mL)中的溶液中分批加入NaH(60%,2.6g,65.0mmol)。在0℃下将3-溴哌啶-2,6-二酮(7.7g,40.10mmol)添加至上述混合物中。将所得混合物在氮气气氛下在40℃下搅拌4h。将反应混合物小心地倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中,然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。在真空下浓缩滤液。将残余物通过使用0-8%甲醇的二氯甲烷溶液的快速柱色谱纯化,得到3-(3-(4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(8.2g,66%),为棕色油状物。 $(\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4\text{Si})$ 的计算的MS(ESI)为 $[\text{M}+\text{H}]^+$,514.3;实测值514.3。

[0518] 步骤7:3-(3-(4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成。将3-(3-(4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(350mg,0.68mmol)在HCl(4M在1,4-二氧六环中,5mL)中的混合物在室温下搅拌2h。在真空下除去溶剂。将粗残余物用DMF稀释并用三乙胺碱化至pH 8~9。将所得混合物通过反相快速色谱法在以下条件下纯化:[柱,C18硅胶;流动相:ACN的水溶液(0.05% NH_4HCO_3),30分钟内10%至35%梯度;检测器,UV 254nm],得到3-(3-(4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(90mg,22%),为白色固体。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 7.55-7.41(m,2H),7.12-6.88(m,2H),5.15-5.05(m,1H),3.85-3.76(m,2H),3.34-3.20(m,5H),2.91-2.58(m,4H),2.48-2.34(m,1H),2.21-2.05(m,1H),1.78-1.66(m,2H),1.63-1.48(m,1H),1.24-1.08(m,2H)。 $(\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4)$ 的计算的MS(ESI)为 $[\text{M}+\text{H}]^+$,400.2;实测值,400.1。

[0519] 步骤8:rac-(R)-1-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-4-甲醛。向3-(3-(4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(0.30g,0.75mmol)在DCM(5mL)的溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(0.38g,0.90mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h,通过硅

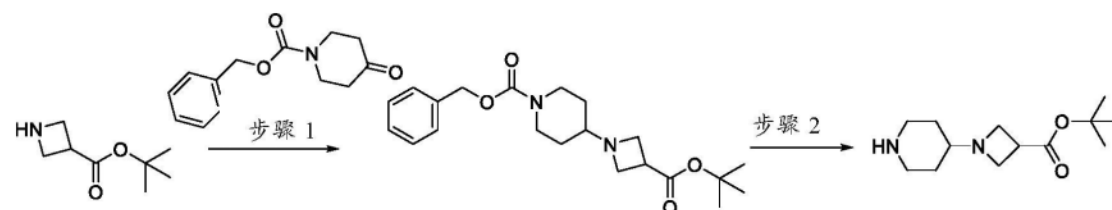
藻土垫过滤,浓缩到硅胶上,然后通过柱色谱法(0-100%EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物。LCMS $C_{20}H_{23}N_5O_4$ 理论值:397.2,实测值:398.4[M+H]⁺次要的,416.4[M+H₂O]⁺主要的。

[0520] HCB12:3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)丙酸

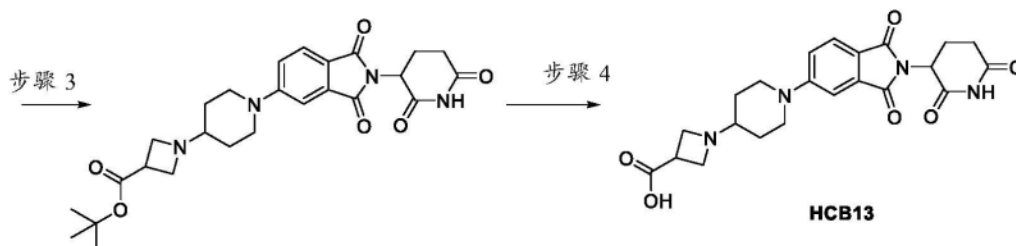


[0522] 以与HCB1类似的方式制备,用2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮代替2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮,得到标题化合物。LCMS $C_{18}H_{19}N_3O_7$ 理论值:389.1,实测值:m/z=387.8[M-H]⁻

[0523] HCB13:1-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲酸



[0524]



[0525] 步骤1:4-{3-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-1-基}哌啶-1-甲酸苄酯。向氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯(4.5g,28.62mmol,1.0当量)和1-(苄氧基羰基)-4-哌啶酮(7.35g,31.49mmol,1.10当量)在DCE(136mL,0.2M)中的溶液中加入乙酸(2.46ml,42.94mmol,1.5当量),并将反应在室温下搅拌1h。然后加入NaBH(OAc)₃(9.71g,45.8mmol,1.6当量),并将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物用NaHCO₃水溶液淬灭,用DCM(3x)萃取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩至干。无色油状物通过快速柱色谱纯化,用DCM:MeOH(0-10%)洗脱,得到9.39g(88%产率)所需产物,为白色固体。ESI[M+H]⁺=375.6

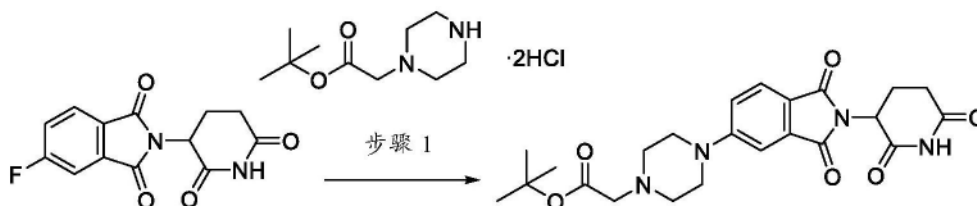
[0526] 步骤2:1-(哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯。将4-{3-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-1-基}哌啶-1-甲酸苄酯(9.39g,25.07mmol,1.0当量)在MeOH(250ml,0.1M)中的溶液脱气并充入氩气3次。然后加入Pd(OH)₂(0.7g,5.0mmol,0.2当量),再次将混合物脱气,并充入氩气3次。之后,将RM脱气并充入H₂气球,并在室温下搅拌过夜。UPLC确认Cbz裂解。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,浓缩滤液,得到5.81g(96%产率)所需产物。

[0527] 步骤3:1-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯。向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(6.05g,21.9mmol,1.0当量)在DMSO(43.8mL,0.5M)中的溶液中加入1-

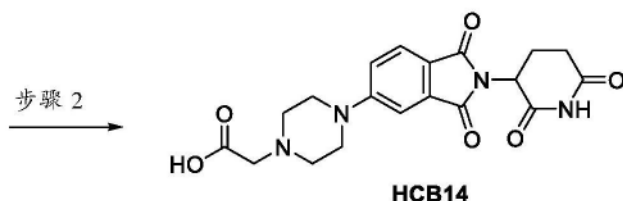
(哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯(5.79g, 24.09mmol, 1.1当量)和DIPEA(7.63mL, 43.8mmol, 2.0当量)。然后将反应混合物移至预热浴至90℃,并在Ar气氛下搅拌过夜。UPLC显示形成所需产物。用水淬灭RM,用DCM(3x)萃取,有机相用冰冷的水洗涤。粗产物通过FC纯化,通过DCM:丙酮(0-10%)洗脱,得到6.95g(64%产率)产物,为黄色固体。ESI[M+H]⁺=497.4。

[0528] 步骤4:1-[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基]氮杂环丁烷-3-甲酸盐盐酸盐。向1-[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基]氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯(4.95g, 9.97mmol, 1.0当量)在无水DCM(100mL, 0.1M)中的溶液中加入2M HCl的Et₂O溶液(50ml, 99.69mmol, 10.0当量)。然后将反应混合物在室温下搅拌2小时,UPLC显示剩余SM。加入另一份HCl的Et₂O溶液(50ml, 99.69mmol, 10.0当量),将RM再搅拌3小时。UPLC显示10%的SM。将沉淀滤出并再次溶解在DCM中,然后加入2M HCl的Et₂O溶液(50ml, 99.69mmol, 10.0当量),并将RM超声45分钟。将沉淀的固体滤出,用Et₂O洗涤,并在真空下干燥,得到4.83g(定量产率)期望的产物,为HCl盐。LCMS(254nm):RT=2.83分钟,94.5%,ESI[M+H]⁺=441.07;¹H NMR(300MHz, D₂O) δ7.68(d, J=8.5Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.22(dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 5.14(dd, J=12.8, 5.6Hz, 1H), 4.49-4.28(m, 4H), 4.08(d, J=13.6Hz, 2H), 3.80(t, J=9.0Hz, 1H), 3.69-3.56(m, 1H), 3.03(t, J=12.8Hz, 2H), 2.92-2.73(m, 2H), 2.61(qd, J=12.8, 5.6Hz, 1H), 2.24-2.09(m, 2H), 1.59-1.42(m, 2H)。

[0529] HCB14:2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)乙酸



[0530]



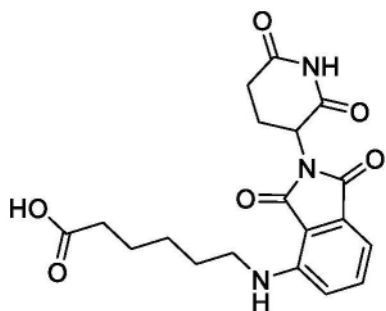
[0531] 步骤1:2-[4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基]乙酸叔丁酯。向哌啶-1-基-乙酸叔丁酯二盐酸盐(4.46g, 0.0163mmol, 1.1当量)在DMSO(29.7mL, 0.5M)中的溶液中加入DIPEA(3.93mL, 0.0297mmol, 2当量)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(4.1g, 0.0148mmol, 1当量)。将反应混合物在氩气下在90℃加热40h。将反应混合物冷却至室温并滴加5mL水。形成亮黄色沉淀并将其滤出,在过滤器上用水洗涤2次。将滤液用DCM萃取2次。将合并的DCM层真空浓缩并与沉淀物合并。将粗品通过快速柱色谱纯化,得到2-[4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基]乙酸叔丁酯,为黄色固体(5.49g, 81%产率)。ESI[M+H]⁺=457.7;¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ8.07(s, 1H), 7.72(d, J=8.5Hz, 1H), 7.31(d, J=2.3Hz,

1H), 7.08 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 4.96 (dd, J=12.2, 5.2Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 2.98-2.81 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 5H), 2.24-2.09 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)。

[0532] 步骤2:2-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}乙酸三氟乙酸盐(酯)。向2-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}乙酸叔丁酯(5.49g, 12.03mmol, 1当量)在DCM(100mL, 0.12M)中的溶液中加入TFA(50.6mL, 661mmol, 55当量)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后在减压下浓缩。将所得亮黄色粘性固体用200mL无水Et₂O洗涤两次,并在减压下干燥,得到亮黄色固体(6.55g, 定量;)。LCMS(254nm):RT=2.69分钟,98.59%,ESI[M+H]⁺=401.14;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 10.87 (br. s, 1H), 7.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 6.27 (br. s, 2H), 5.10 (dd, J=12.9, 5.4Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.11 (br. s, 2H), 3.45 (br. s, 6H), 3.38 (dd, J=139.7, 7.0Hz, 8H), 2.90 (ddd, J=17.4, 14.1, 5.5Hz, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 1H)。

[0533] HCB15:6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酸

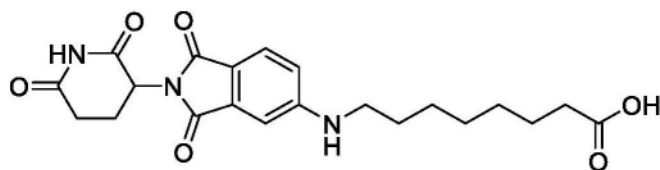
[0534]



[0535] 以与HCB3类似的方式制备,用2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮代替2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮,得到标题化合物。LCMS C₁₉H₂₁N₃O₆理论值:387.1,实测值:m/z=385.9[M-H]⁻

[0536] HCB16:8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛酸

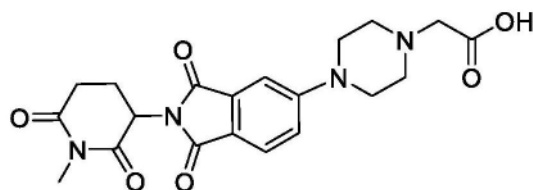
[0537]



[0538] 以与HCB3类似的方式制备,用6-氨基己酸叔丁酯盐酸盐代替8-氨基辛酸叔丁酯,得到标题化合物。LCMS C₂₁H₂₅N₃O₆理论值:415.2,实测值:m/z=414.2[M-H]⁻

[0539] HCB17:2-(4-(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙酸

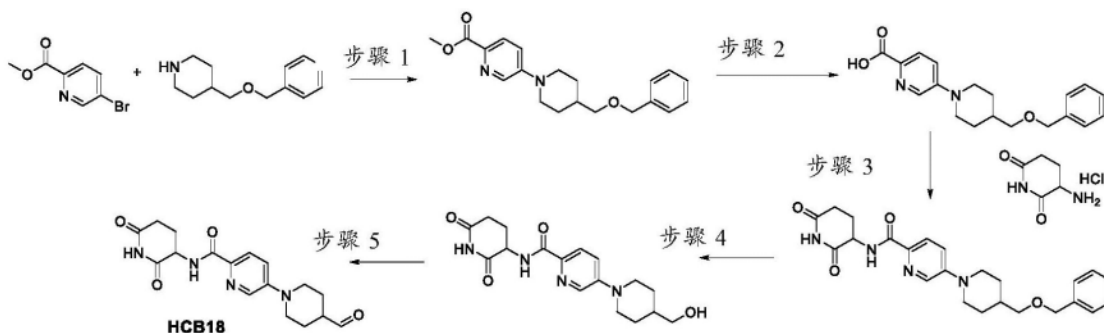
[0540]



[0541] 用5-氟-2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮代替2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮,以与HCB14类似的方式合成标题化合物。LCMS

$C_{20}H_{22}N_4O_6$ 理论值:414.2, 实测值: $m/z=415.4 [M+H]^+$

[0542] HCB18:N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺



[0543]

[0544] 步骤1:5-{4-[(苄氧基)甲基]哌啶-1-基}吡啶-2-甲酸甲酯。5-溴吡啶-2-甲酸甲酯(1.0g,4.63mmol,1.0当量)、4-[(苄氧基)甲基]哌啶(950mg,4.63mmol,1.0当量)、rac-BINAP(288mg,463 μ mol,0.1当量)、 $Pd_2(dba)_3$ (432mg,463 μ mol,0.1当量)、 Cs_2CO_3 (4.52g,13.9mmol,3.0当量)的混合物悬浮于甲苯(30mL)中,并将混合物加热至100 $^{\circ}C$ 持续12h。将反应混合物冷却至室温并用EtOAc(100mL)稀释,然后过滤并纯化(SiO_2 ,10 \rightarrow 100%EtOAc/己烷,以70%洗脱),得到5-{4-[(苄基氧基)甲基]哌啶-1-基}吡啶-2-甲酸甲酯(1.1g,67%)。LCMS: $C_{20}H_{24}N_2O_3$ 计算值:340,实测值: $m/z=341 [M+H]^+$ 。

[0545] 步骤2:得到5-{4-[(苄氧基)甲基]哌啶-1-基}吡啶-2-甲酸。将5-{4-[(苄基氧基)甲基]哌啶-1-基}吡啶-2-甲酸甲酯(510mg,1.50mmol,1.0当量)悬浮于MeOH/ H_2O (1:4)中并在室温下一次性添加NaOH(90mg,2.25mmol,1.5当量)。16小时后,加入HCl(1M,水溶液),得到pH=5的溶液。通过过滤收集固体,得到5-{4-[(苄基氧基)甲基]哌啶-1-基}吡啶-2-甲酸(800mg,83%)。LCMS: $C_{19}H_{22}N_2O_3$ 理论值:326,实测值: $m/z=327 [M+H]^+$ 。

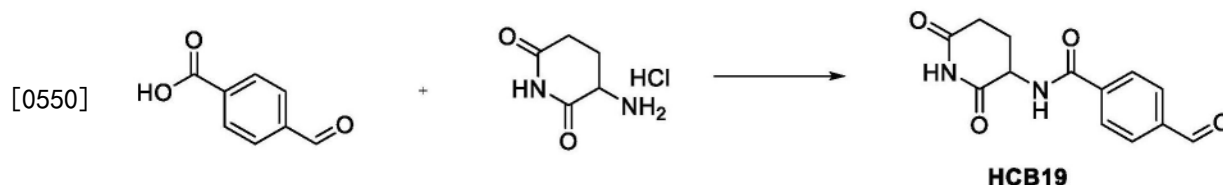
[0546] 步骤3:5-{4-[(苄氧基)甲基]哌啶-1-基}-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺。将5-{4-[(苄氧基)甲基]哌啶-1-基}吡啶-2-甲酸(510mg,1.56mmol,1.0当量)加入DMF(1mL)中,并在室温下加入HATU(594mg,1.56mmol,1.0当量)。5分钟后,加入3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(257mg,1.56mmol,1.0当量)和DIPEA(1.09mL,6.25mmol,4.0当量)。将混合物搅拌16小时并在EtOAc/ H_2O (20mL ea)之间分配。洗涤有机相(2 \times 5mL H_2O ,1 \times 5mL盐水),干燥有机相(Na_2SO_4),过滤,浓缩。纯化(SiO_2 ,0 \rightarrow 4%MeOH/ CH_2Cl_2)得到5-{4-[(苄氧基)甲基]哌啶-1-基}-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺(625mg,92%),为白色固体。LCMS: $C_{24}H_{28}N_4O_4$ 计算值:436,实测值: $m/z=437 [M+H]^+$ 。

[0547] 步骤4:N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-甲酰胺。将5-{4-[(苄氧基)甲基]哌啶-1-基}-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺(500mg,1.15mmol,1.0当量),乙酸(196 μ L,3.44mmol,3.0当量), $Pd(OH)_2$ (50mg)和Pd/C(50mg)在 H_2 (气球)气氛下悬浮于EtOH(100mL)中。将混合物加热至40 $^{\circ}C$ 保持18小时,然后冷却、过滤并浓缩。纯化(SiO_2 ,0 \rightarrow 8%MeOH/ CH_2Cl_2)得到N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-(羟基甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-甲酰胺(233mg,58%),为白色固体。 1H NMR(500MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.84(s,1H),8.69(d, $J=8.3$ Hz,1H),8.30(d, $J=3.0$ Hz,1H),7.83(d, $J=8.8$ Hz,1H),7.40(dd, $J=9.0,3.0$ Hz,1H),4.74(dq, $J=13.3,6.4,5.8$ Hz,1H),3.95(d, $J=12.7$ Hz,2H),3.28(d, $J=6.1$ Hz,2H),2.88-2.73(m,3H),2.53(s,2H),2.23-2.11(m,1H),2.01(d, $J=13.1$ Hz,1H),1.78-1.71(m,2H),1.61(s,1H),1.21(h, $J=11.0,10.6$ Hz,2H)。LCMS: $C_{17}H_{22}N_4O_4$ 理论值:346,

实测值： $m/z=347[M+H]^+$ 。

[0548] 步骤5:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺。将N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-[4-(羟基甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-甲酰胺(200mg, 580 μ mol, 1.0当量)和Et₃N(321 μ L, 2.31mmol, 4.0当量)的混合物溶解在DMSO(500 μ L)和CH₂Cl₂(500 μ L)中。将反应混合物冷却至0 $^{\circ}$ C, 滴加SO₃·吡啶(184mg, 1.15当量, 2.0当量, 在300 μ L DMSO中的溶液)。将反应混合物温热至室温并搅拌30分钟, 然后加入NaHCO₃(5mL, 饱和的水溶液)。1分钟后, 用CH₂Cl₂(10mL)稀释悬浮液, 并萃取水相(3 \times 10mL CH₂Cl₂)。将合并的有机物洗涤(2 \times 5mL H₂O, 1 \times 5mL盐水), 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩。纯化(SiO₂, 0 \rightarrow 10%MeOH/CH₂Cl₂, 以5%洗脱)得到N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺, 为白色泡沫(190mg, 95%)。LCMS:C₁₇H₂₀N₄O₄理论值:344, 实测值: $m/z=345[M+H]^+$ 。

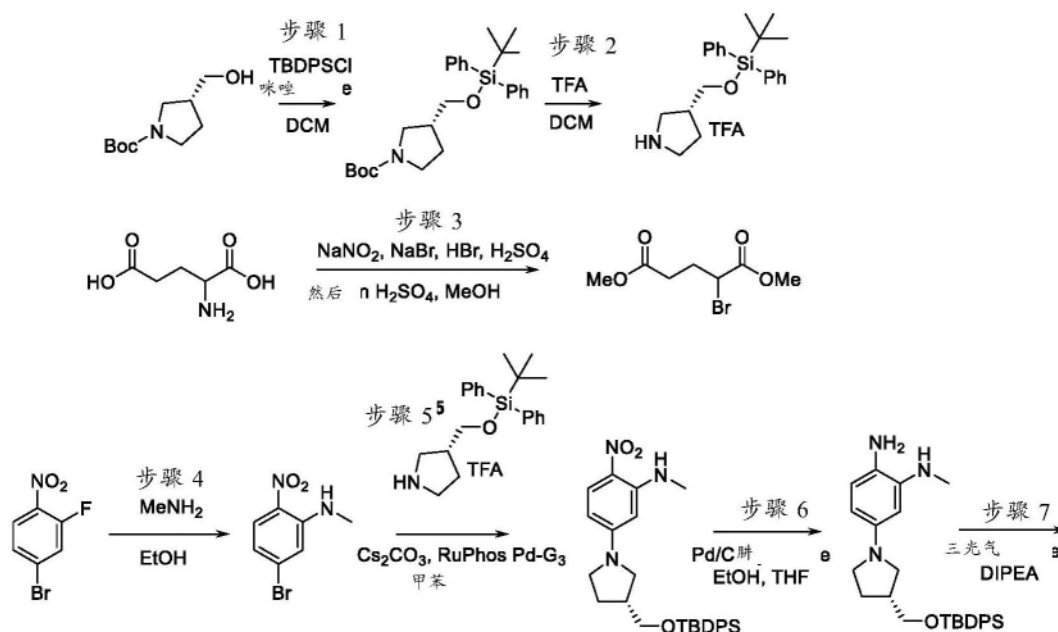
[0549] HCB19:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-甲酰基苯甲酰胺



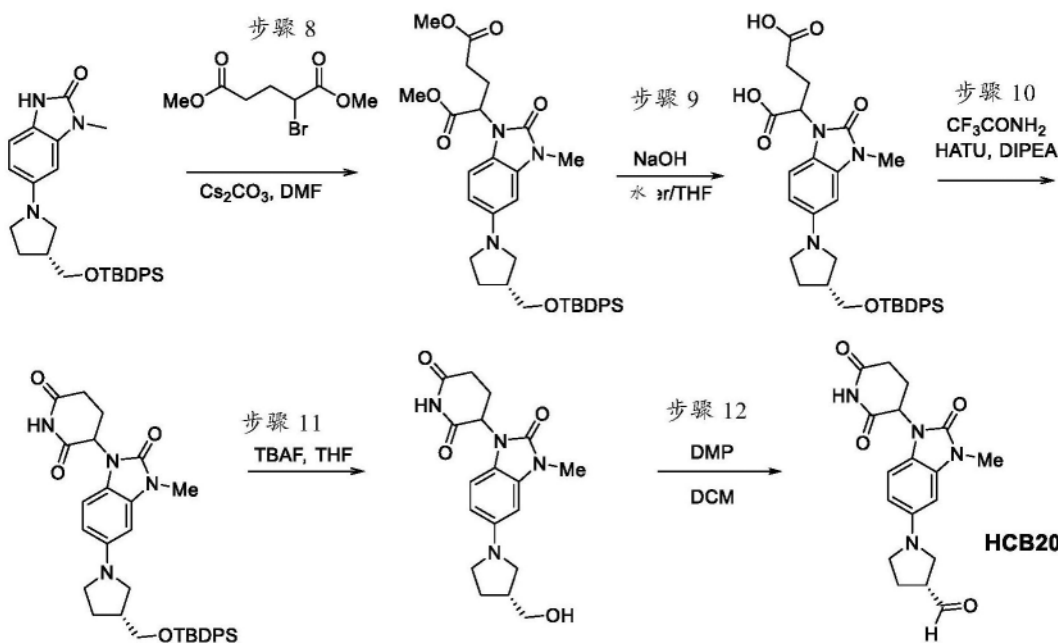
[0551] 将4-甲酰基苯甲酸(500mg, 3.33mmol)和HATU合并并在DMF中, 然后加入DIPEA(4当量, 13.3mmol), 并搅拌5分钟。然后加入3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐, 将反应搅拌18小时, 然后用反相色谱法(C18柱, 0-100%乙腈的水溶液)直接纯化, 得到所需产物(0.6g, 69%产率)。

[0552] LCMS:C₁₃H₁₂N₂O₄理论值:260.1, 实测值: $m/z=261.2[M+H]^+$ 。

[0553] HCB20:(3R)-1-(1-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺



[0554]



[0555] 步骤1: (3R)-3-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。在0℃下在氮气下将TBDPSCl (32.3mL, 124mmol) 添加至 (3R)-3-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (25.0g, 124mmol) 和咪唑 (10.1g, 149mmol) 在DCM (500mL) 中的混合物中。将混合物在23℃下搅拌16h并用水 (300mL) 稀释。将有机相用水 (100mL)、盐水 (3×100mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩, 得到标题化合物, 为油状物 (54.0g, 99%)。m/z: ES⁺[M-C₆H₅-tBu+H]⁺ = 306.2, LCMS (A05); t_R = 2.47分钟.; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.60 (m, 4H), 7.46-7.34 (m, 6H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.37-3.22 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.08-1.02 (m, 9H);

[0556] 步骤2: 叔丁基-二苯基-[[(3R)-吡咯烷-3-基]甲氧基]硅烷2,2,2-三氟乙酸。在23℃下, 在氮气下, 将TFA (50mL) 加入到 (3R)-3-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (54.0g, 123mmol) 在DCM (200mL) 中的混合物中, 将混合物在23℃下搅拌1.5h

并浓缩。残余物用PhMe (150mL) 稀释并浓缩(过程重复两次), 得到标题化合物, 为油状物 (55.7g, 定量)。m/z: ES⁺[M+H-TFA]⁺=340.3, LCMS (A05); t_R=2.32分钟。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.82 (s, 2H), 7.65-7.57 (m, 4H), 7.52-7.40 (m, 6H), 3.65 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.35-3.27 (m, 1H), 3.24-3.10 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.01 (s, 9H);

[0557] 步骤3: 2-溴戊二酸二甲酯。在0℃(保持内部温度低于10℃)下在氮气下将NaNO₂ (25.5g, 370mmol) 在水(50mL)中的溶液添加至(2S)-2-氨基戊二酸(30g, 204mmol)、NaBr (73.2g, 711mmol) 和HBr (50mL, 48%在水中) 在水(100mL)中的混合物中。将混合物在23℃下搅拌6h, 并在23℃下加入H₂SO₄ (25.0mL)。将混合物用Et₂O (4×70.0mL) 萃取, 并将合并的有机相用盐水(2×50.0mL) 洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩。在23℃下在氮气下将H₂SO₄ (10.0mL) 添加至残余物在MeOH (80.0mL) 中的混合物中。将混合物回流16小时, 冷却至23℃并浓缩。将残余物用Et₂O (100mL) 和水(100mL) 稀释。用Et₂O (4×50.0mL) 萃取水相。将合并的有机层用水(60.0mL)、NaHCO₃ (2×60.0mL)、盐水(2×50.0mL) 洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩, 得到标题化合物, 为油状物(19g, 39%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ4.34 (dd, J=8.5, 5.8Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.26 (m, 1H)。

[0558] 步骤4: 5-溴-N-甲基-2-硝基-苯胺。在23℃下在氮气下将甲胺(56.6mL, 455mmol, 33%wt在EtOH中) 添加至4-溴-2-氟-1-硝基-苯(50.0g, 227mmol) 在EtOH (455mL) 中的混合物中。将混合物在23℃下搅拌30分钟, 过滤并用冷EtOH (200mL) 洗涤以提供呈固体的标题化合物(48.2g, 92%)。m/z (ES⁺) [M+H]⁺=231.0, LCMS (A05); t_R=2.51分钟; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.23 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.98 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.82 (dd, J=9.1, 2.1Hz, 1H), 2.95 (d, J=5.0Hz, 3H)

[0559] 步骤5: [(3R)-1-[3-(甲基氨基)-4-硝基-苯基]吡咯烷-3-基]甲醇。在23℃下在氮气中将RuPhos-Pd-G₃ (2.71g, 3.25mmol) 加入到5-溴-N-甲基-2-硝基-苯胺(25g, 108mmol)、叔丁基-二苯基-[[(3R)-吡咯烷-3-基]甲氧基]硅烷2,2,2-三氟乙酸(60.0g, 119mmol, 90%纯度) 和Cs₂CO₃ (106g, 325mmol) 在PhMe (600mL) 中的混合物中。通过在23℃下使氮气鼓泡15分钟使混合物脱气, 在100℃下搅拌19小时, 冷却至23℃, 过滤并浓缩。将产物通过使用己烷和EtOAc (0-50%) 的硅胶色谱法(2×330g柱串联) 纯化, 得到标题化合物, 为固体(41.0g, 77%)。m/z: ES⁺[M+H]⁺=490.4; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.36 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 4H), 7.50-7.37 (m, 6H), 6.07 (dd, J=9.6, 2.5Hz, 1H), 5.50 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.68 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.90 (d, J=5.0Hz, 3H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.01 (s, 9H)

[0560] 步骤6: 4-[(3R)-3-乙基吡咯烷-1-基]-N2-甲基-苯-1,2-二胺。在23℃在氮气下将[(3R)-1-[3-(甲基氨基)-4-硝基-苯基]吡咯烷-3-基]甲醇(20.0g, 40.8mmol) 在THF (100mL) 和EtOH (100mL) 中的溶液加入到10%Pd/C (4.4g, 4.1mmol, 50%wet.)。将混合物回流, 并加入水合肼(16mL, 163mmol) (历时30分钟)。将混合物回流2小时, 冷却至23℃, 过滤(硅藻土), 用EtOAc (200mL) 和EtOH (200mL) 洗涤, 浓缩, 得到标题化合物, 为油状物(18.0g, 96%)。m/z ESI⁺[M-Ph-tBu+H]⁺=328.16; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.65-7.59 (m, 4H), 7.48-7.38 (m, 6H), 6.45-6.40 (m, 1H), 5.71 (d, J=2.5Hz, 1H), 5.66 (dd, J=8.1, 2.5Hz, 1H),

4.50 (d, J=4.9Hz, 1H), 3.65 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.33 (br. s, 2H), 3.21 (dd, J=9.1, 7.6Hz, 1H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.97 (dd, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 2.68 (d, J=4.2Hz, 3H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.01 (s, 9H);

[0561] 步骤7:5-[(3R)-3-乙基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮。在0℃下在氮气下将三光气(8.09g, 27.3mmol)在DCM(30mL)中的混合物添加至ISN-4-[(3R)-3-乙基吡咯烷-1-基]-N2-甲基-苯-1,2-二胺(38.0g, 82.7mmol)和DIPEA(115mL, 661mmol)在DCM(300mL)中的混合物中。将混合物在0℃下搅拌30分钟并用水(300mL)稀释。将水相用DCM(2×100mL)萃取,并将合并的有机相用盐水(50.0mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,并浓缩。产物通过使用DCM和MeOH(0-10%)的硅胶色谱(2×330g柱)纯化,得到标题化合物,为固体(21g, 52%)。m/z:ES⁺[M+H]⁺=486.4,

[0562] 步骤8:2-[5-[(3R)-3-乙基吡咯烷-1-基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]戊二酸二甲酯。在23℃在氮气下将2-溴戊二酸二甲酯(10.9g, 30.9mmol, 68%纯度)添加至5-[(3R)-3-乙基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮(10.0g, 20.6mmol)和Cs₂CO₃(20.3g, 62.3mmol)在DMF(100mL)中的混合物中。将混合物在100℃搅拌18h,冷却至23℃,并用EtOAc(200mL)和水(100mL)稀释。将水相用EtOAc(2×100mL)萃取,并将合并的有机相用盐水(2×50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,并浓缩。将产物通过使用己烷和EtOAc(0-50%)的硅胶色谱(220g柱)纯化,得到标题化合物,为固体(9.00g, 68%)。m/z:ES⁺[M+H]⁺=644.4, LCMS(A05); t_R=2.33分钟。

[0563] 步骤9:2-[5-[(3R)-3-乙基吡咯烷-1-基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]戊二酸。在23℃和氮气下,将NaOH(5M, 14.0mL, 70.0mmol)水溶液加入到2-[5-[(3R)-3-乙基吡咯烷-1-基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]戊二酸二甲酯(9.00g, 14.0mmol)在THF与水的混合物(200mL, 1:1v/v)中的混合物中。将混合物在23℃下搅拌1h并用EtOAc(100mL)和HCl水溶液(1M, 80.0mL)稀释。将水相用EtOAc(3×50.0mL)萃取并将合并的有机相用盐水(2×50.0mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩,得到标题化合物,为固体(8.6g, 定量)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ7.67-7.58 (m, 4H), 7.51-7.36 (m, 6H), 6.93-6.81 (m, 1H), 6.41-6.30 (m, 1H), 6.27-6.17 (m, 1H), 4.95 (dd, J=10.8, 5.0Hz, 1H), 3.69 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.41-2.21 (m, 2H), 2.21-2.02 (m, 3H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.02 (s, 9H)。

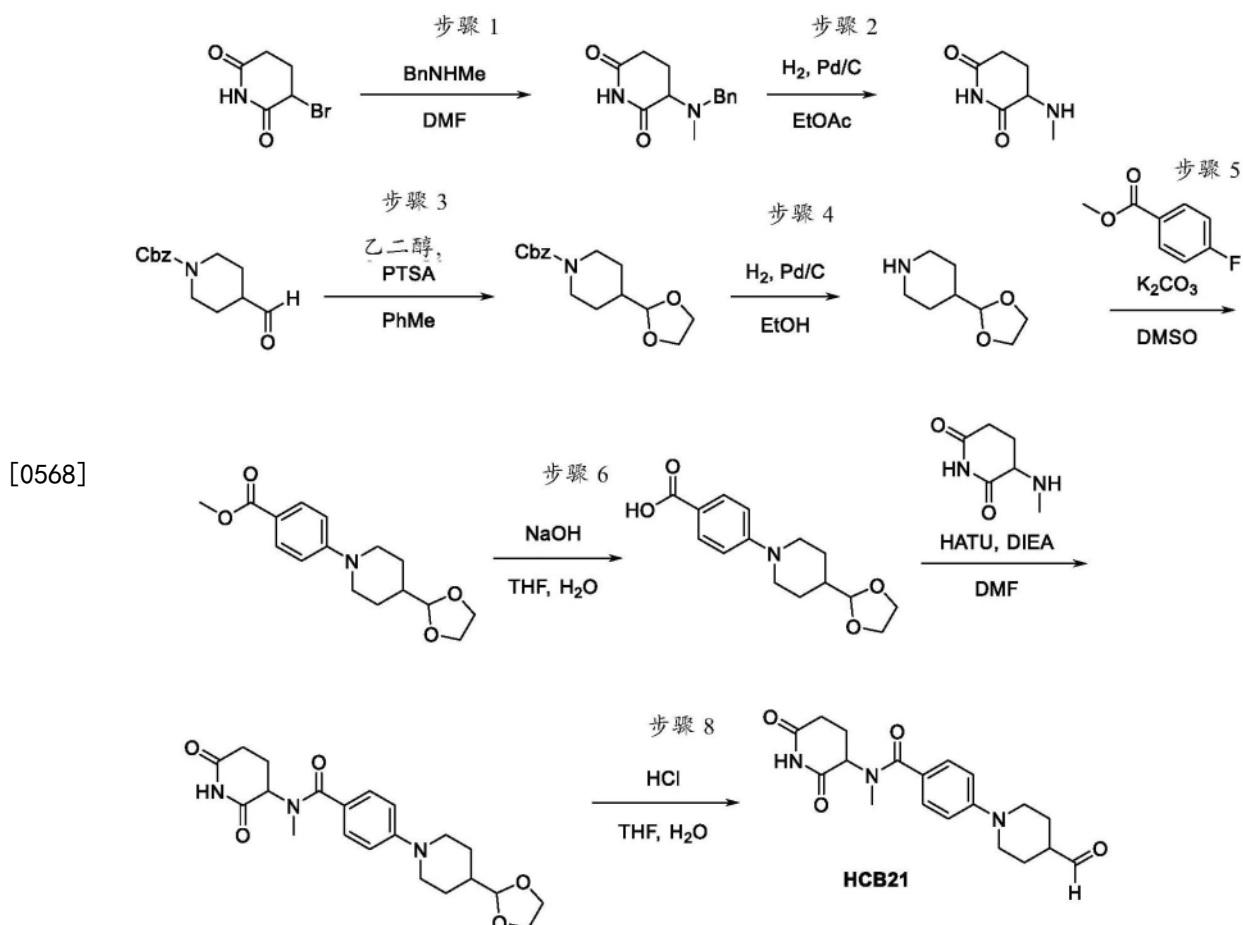
[0564] 步骤10:3-[5-[(3R)-3-乙基吡咯烷-1-基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮。在23℃下在氮气下将HATU(6.792g, 17.9mmol)加入到2-[5-[(3R)-3-乙基吡咯烷-1-基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]戊二酸(5.0g, 8.12mmol)、三氟乙酰胺(1.01g, 8.93mmol)和DIPEA(5.66mL, 32.5mmol)在DMF(50.0mL)中的混合物中。将混合物在23℃下搅拌18h并浓缩。将产物通过使用DCM和MeOH(0-5%)的硅胶色谱法(120g柱)纯化,得到标题化合物,为固体(3.30g, 68%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ11.04 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 4H), 7.50-7.39 (m, 6H), 6.93-6.87 (m, 1H), 6.35 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.20 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 5.26 (dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 3.69 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.02 (s, 9H)。

[0565] 步骤11:3-[5-[(3R)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]

哌啶-2,6-二酮。在23℃下在氮气下将TBAF (8.00mL, 8.00mmol, 1M在THF中) 添加至3-[5-[(3R)-3-乙基吡咯烷-1-基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮 (3.20g, 5.36mmol) 在THF (20mL) 中的混合物中。将混合物在23℃下搅拌3h并浓缩。将产物通过使用DCM和MeOH (0-12%) 的硅胶色谱法 (220g柱) 纯化, 得到标题化合物, 为固体 (1.30g, 67%)。m/z: ES⁺[M]⁺=358.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 6.89 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.37 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.21 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 5.25 (dd, J=12.9, 5.4Hz, 1H), 4.69 (t, J=5.2Hz, 1H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.73-2.55 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 1H);

[0566] 步骤12: (3R)-1-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡咯烷-3-甲醛。向(3RS)-3-{5-[(3R)-3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]-3-甲基-2-氧代-1,3-苯并二唑-1-基}哌啶-2,6-二酮 (33.50mg, 0.09mmol) 在DMSO (1.00mL) 中的混合物中加入三乙胺 (0.26mL, 0.19g, 1.87mmol), 然后加入三氧化硫吡啶络合物 (148.77mg, 0.93mmol)。25分钟后, 添加水, 并将混合物用DCM萃取两次。将合并的有机层浓缩, 得到标题化合物, 不经进一步纯化。m/z: ES⁺[M]⁺=357.2。靶向VHL的LHM构建部分通常可以根据方案B3制备, 其中LHM首先与包含“连接子A” (代表一个或多个连接子片段) 和两个末端反应性基团的连接子前体偶联。反应性基团之一是羧酸或其反应性等价物; 其它反应性基团X可以是, 例如, 羧酸、羟基或醛基。所得LHM构建部分具有反应性部分(X), 其可进一步偶联至另一部分。

[0567] HCB21: N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-甲酰基哌啶-1-基)-N-甲基苯甲酰胺



[0569] 步骤1: 3-[苄基(甲基)氨基]哌啶-2,6-二酮。将3-溴哌啶-2,6-二酮(6.00g, 31.2mmol)、N-甲基-1-苄基-甲胺(10.0g, 82.5mmol)在DMF(30.0mL)中的混合物在23℃搅拌16h。将混合物浓缩。将残余物用甲苯(100mL)和DCM(20.0mL)稀释。滤出固体。滤液进一步用水(200mL)、乙醚(100mL)和EtOAc(200mL)稀释。分离有机相,并用EtOAc(3×100mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(3×50.0mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。将残余物悬浮在己烷/乙醚(10:1体积比;200mL)中并且搅拌10分钟。通过过滤收集固体,并在高真空下干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(5.65g, 78%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.63(s, 1H), 7.36-7.29(m, 4H), 7.27-7.21(m, 1H), 3.78(s, 2H), 3.61(dd, J=12.1, 4.7Hz, 1H), 2.66-2.57(m, 1H), 2.51(s, 1H), 2.25(s, 3H), 2.15-2.05(m, 1H), 1.98-1.90(m, 1H)。

[0570] 步骤2: 3-(甲基氨基)哌啶-2,6-二酮。在氮气下,在Parr振荡器容器中将3-[苄基(甲基)氨基]哌啶-2,6-二酮(5.65g, 24.3mmol)在EtOAc(60.0mL)中的溶液加入到10%Pd/C(1.58g, 1.49mmol)中。将混合物用氢气吹扫并在23℃下在50psi下搅拌18h。将混合物通过硅藻土过滤,用EtOAc(100mL)和DCM(100mL)洗涤。浓缩滤液,得到标题化合物,为浅蓝色固体(3.10g, 90%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.63(s, 1H), 3.16(dd, J=10.3, 4.8Hz, 1H), 2.52-2.41(m, 2H), 2.27(s, 3H), 2.26-2.22(m, 1H), 2.02-1.93(m, 1H), 1.71-1.57(m, 1H)。m/z(ES⁺), [M+H]⁺143.1

[0571] 步骤3: 4-(1,3-二氧戊环-2-基)哌啶-1-甲酸苄酯。将4-甲酰基哌啶-1-甲酸苄酯(25.0g, 101mmol)、PTSA(515mg, 2.71mmol)和乙二醇(35.0mL, 142mmol)在甲苯(120mL)中的溶液用迪安-斯达克装置回流7小时。冷却至23℃后,将混合物浓缩。将残余物用饱和NaHCO₃

(100mL) 和EtOAc (200mL) 稀释。分离有机相,用饱和NaHCO₃ (2×50.0mL)、盐水 (2×100mL) 洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤并浓缩,得到标题化合物,为淡黄色油状物 (29.5g,100%)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ7.36-7.24 (m,5H),5.09 (s,2H),4.61 (d,J=4.6Hz,1H),4.30-4.08 (m,2H),3.94-3.86 (m,2H),3.86-3.78 (m,2H),2.83-2.63 (m,2H),1.77-1.64 (m,3H),1.40-1.21 (m,2H)。

[0572] 步骤4:4-(1,3-二氧戊环-2-基)哌啶。在氮气下将4-(1,3-二氧戊环-2-基)哌啶-1-甲酸苄基酯 (29.5g,422mmol) 在EtOH (120mL) 中的溶液添加至10%Pd/C (7.20g,6.76mmol) 中。将悬浮液用氢气吹扫并在23℃下搅拌4h。将混合物通过硅藻土过滤并用DCM (200mL) 洗涤。浓缩滤液,得到标题化合物,为无色油状物 (15.1g,95%)。¹H NMR (500MHz,CDCl₃) δ4.60 (dd,J=5.1,2.3Hz,1H),3.96-3.89 (m,2H),3.84 (dd,J=4.2,2.2Hz,2H),3.08 (d,J=2.0Hz,2H),2.58 (tt,J=12.3,2.3Hz,2H),1.70 (s,2H),1.68-1.61 (m,1H),1.34-1.24 (m,2H),1.21 (d,J=3.3Hz,1H)。

[0573] 步骤5:4-[4-(1,3-二氧戊环-2-基)-哌啶基]苯甲酸甲酯。将4-(1,3-二氧戊环-2-基)哌啶 (8.00g,50.9mmol)、5-氟吡啶-2-甲酸甲酯 (7.85g,50.9mmol) 和K₂CO₃ (7.04g,50.9mmol) 在无水DMSO (20.0mL) 中的混合物在80℃加热4h。冷却至23℃后,加入水 (200mL)。通过过滤收集固体,并在高真空下干燥,得到标题化合物,为灰白色固体 (13.8g,93%)。m/z (ES⁺), [M+H]⁺292.2

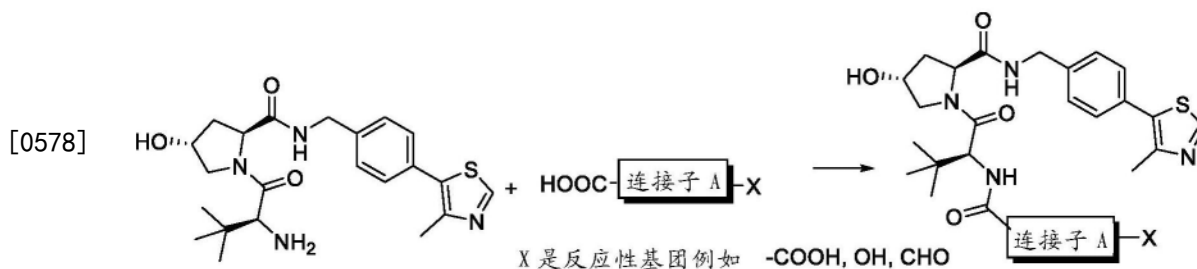
[0574] 步骤6:4-[4-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-哌啶基]苯甲酸。将NaOH水溶液 (5M,35.0mL,175mmol) 加入到4-[4-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-哌啶基]苯甲酸甲酯 (10.0g,34.3mmol) 在水/THF混合物 (1:1v/v,200mL) 中的混合物中。将溶液在23℃下搅拌2h。将反应混合物用EtOAc (100mL) 稀释,并通过加入HCl (1M) 水溶液将pH调节至4。分离有机相,并用EtOAc (4×100mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤并浓缩,得到标题化合物,为浅棕色固体 (7.10g,75%)。m/z (ES⁺), [M+H]⁺278.2

[0575] 步骤7:4-[4-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-哌啶基]-N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-N-甲基-苯甲酰胺。在23℃下将DIPEA (3.58mL,20.6mmol) 加入到4-[4-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-哌啶基]苯甲酸 (2.50g,9.01mmol)、HATU (6.86g,18.0mmol) 和3-(甲基氨基)哌啶-2,6-二酮 (1.54g,10.8mmol) 在无水DMF (20.0mL) 中的混合物中。将混合物在23℃下搅拌2h,并用水 (200mL) 稀释。用iPrOH/CHCl₃ (1/9v/v,4×100mL) 的混合物萃取水相。将合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤并浓缩。将残余物悬浮于Et₂O (200mL) 中并超声5分钟。通过过滤收集固体,并在高真空下干燥,得到标题化合物,为无色固体 (1.70g,45%)。m/z (ES⁺), [M+H]⁺402.3

[0576] 步骤8:N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-(4-甲酰基-1-哌啶基)-N-甲基-苯甲酰胺。在23℃下将HCl水溶液 (3M,10.0mL,30mmol) 加入到4-[4-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-哌啶基]-N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-N-甲基-苯甲酰胺 (1.60g,3.99mmol) 在THF (16.0mL) 和水 (60.0mL) 中的混合物中。将溶液在55℃加热5小时。冷却至0℃后,缓慢加入NaHCO₃ (1.20g,13.9mmol) 在水 (100mL) 中的溶液。用iPrOH/CHCl₃ (1:9v/v,8×100mL) 的混合物萃取水相。将合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤并浓缩。将残余物悬浮于Et₂O (200mL) 中并超声5分钟。通过过滤收集固体,并在高真空下干燥,得到标题化合物,为无色固体 (1.10g,77%)。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ10.86 (s,1H),9.64 (s,1H),7.39-7.21 (m,

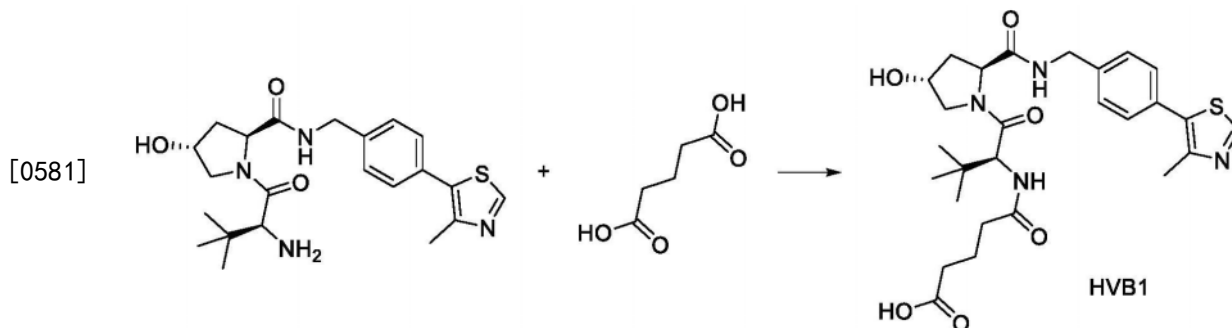
2H), 7.00-6.92 (m, 2H), 5.14-4.52 (m, 1H), 3.72 (d, J=12.8Hz, 2H), 3.04-2.86 (m, 4H), 2.87-2.63 (m, 2H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.44-2.30 (m, 1H), 2.03-1.84 (m, 3H), 1.66-1.46 (m, 2H). m/z (ES⁺), [M+H]⁺358.2。

[0577] 方案B3



[0579] 以下描述了可根据方案B3制备的靶向VHL的LHM构建部分的另外的实例。

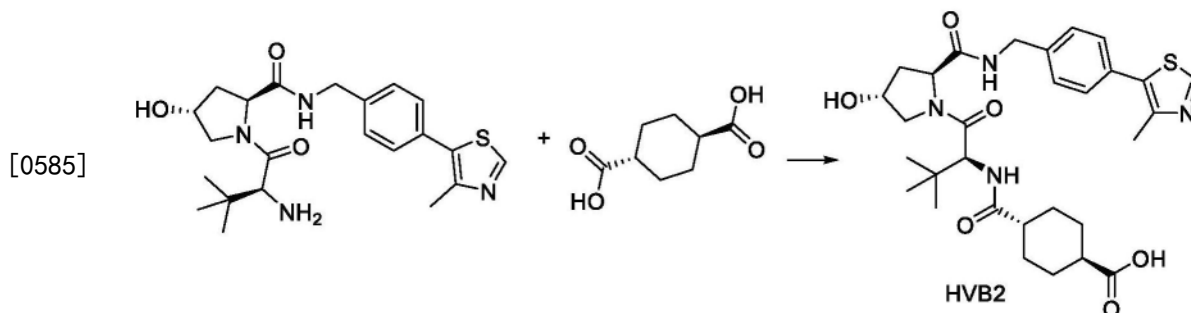
[0580] HVB1: 5-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-5-氧代戊酸



[0582] 向戊二酸 (135mg, 1.0mmol) 在 THF (10mL) 和甲醇 (5mL) 中的溶液中加入 HATU (0.39g, 1.0mmol) N,N-二异丙基乙胺 (0.33mL, 1.9mmol), 并将反应混合物搅拌 5 分钟, 然后加入 (2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苄基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺 (0.40g, 0.93mmol)。将反应混合物搅拌 16 小时, 然后用 4N 二氧六环 (0.25mL) 淬灭, 然后将粗混合物浓缩到硅胶上并通过反相色谱法纯化。LCMS C₂₇H₃₆N₄O₆S 理论值: 544, 实测值: m/z = 567.5 [M+Na]⁺。

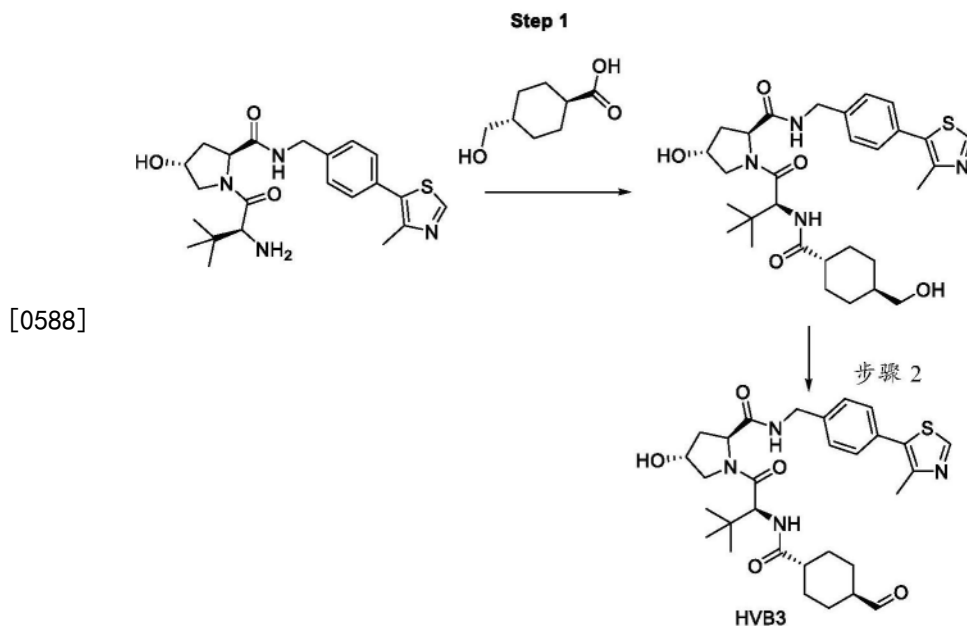
[0583] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.01 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.58 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.43 (p, J=7.8, 6.7Hz, 4H), 5.14 (d, J=3.7Hz, 1H), 4.55 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.53-4.43 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.23 (dd, J=16.0, 5.2Hz, 1H), 3.78-3.52 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 (dt, J=15.7, 7.7Hz, 1H), 2.25-2.15 (m, 3H), 2.05 (t, J=10.6Hz, 1H), 1.98-1.83 (m, 1H), 1.72 (h, J=6.4Hz, 2H), 0.95 (s, 9H)。

[0584] HVB2: (1r,4r)-4-[[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苄基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基]环己烷-1-甲酸



[0586] 将(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(350mg,0.81mmol)加入到[(二甲基氨基)({[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基})亚甲基]二甲基铵;六氟-λ5-膦杂脲(0.34g,0.89mmol)和(1r,4r)-环己烷-1,4-二甲酸(154mg,0.89mmol)在THF:DCM(1:2比率)和N,N-二异丙基乙胺(0.26g,2.0mmol)中的搅拌溶液中,并搅拌16小时。然后用过量的4N HCl的二氧六环溶液淬灭反应,然后浓缩到硅胶上。反相色谱法(0-100%乙腈的水溶液)提供(1r,4r)-4-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基]环己烷-1-甲酸(0.17g,36%)。LCMS: $C_{30}H_{40}N_4O_6S$ 理论值:584.73,实测值: $m/z=607.6[M+Na]^+$ 。

[0587] HVB3: (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[(1r,4r)-4-甲酰基环己基]甲酰胺基]丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺



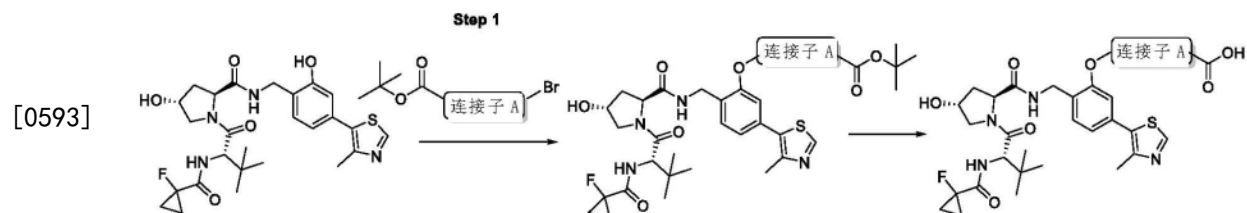
[0589] 步骤1: (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[(1r,4r)-4-(羟基甲基)环己基]甲酰胺基]丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺。将(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(350mg,0.81mmol)加入到[(二甲基氨基)({[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基})亚甲基]二甲基铵;六氟-λ5-膦杂脲(0.34g,0.89mmol)和(1r,4r)-4-(羟基甲基)环己烷-1-甲酸(141mg,0.89mmol)在THF:DCM(1:2比率)和N,N-二异丙基乙胺(0.26g,2.0mmol)中的搅拌溶液中,并搅拌16小时。然后用两滴4N HCl的二氧六环溶液淬灭反应,然后浓缩到硅胶上。反相色谱法(0-100%乙腈的水溶液)提供(2S,4R)-1-[(2S)-3,

3-二甲基-2-{[(1r,4r)-4-(羟基甲基)环己基]甲酰胺基}丁酰基}-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(0.33g,71%)。LCMS: $C_{30}H_{42}N_4O_5S$ 理论值:570.8,实测值: $m/z=571.6[M+H]^+$ 。

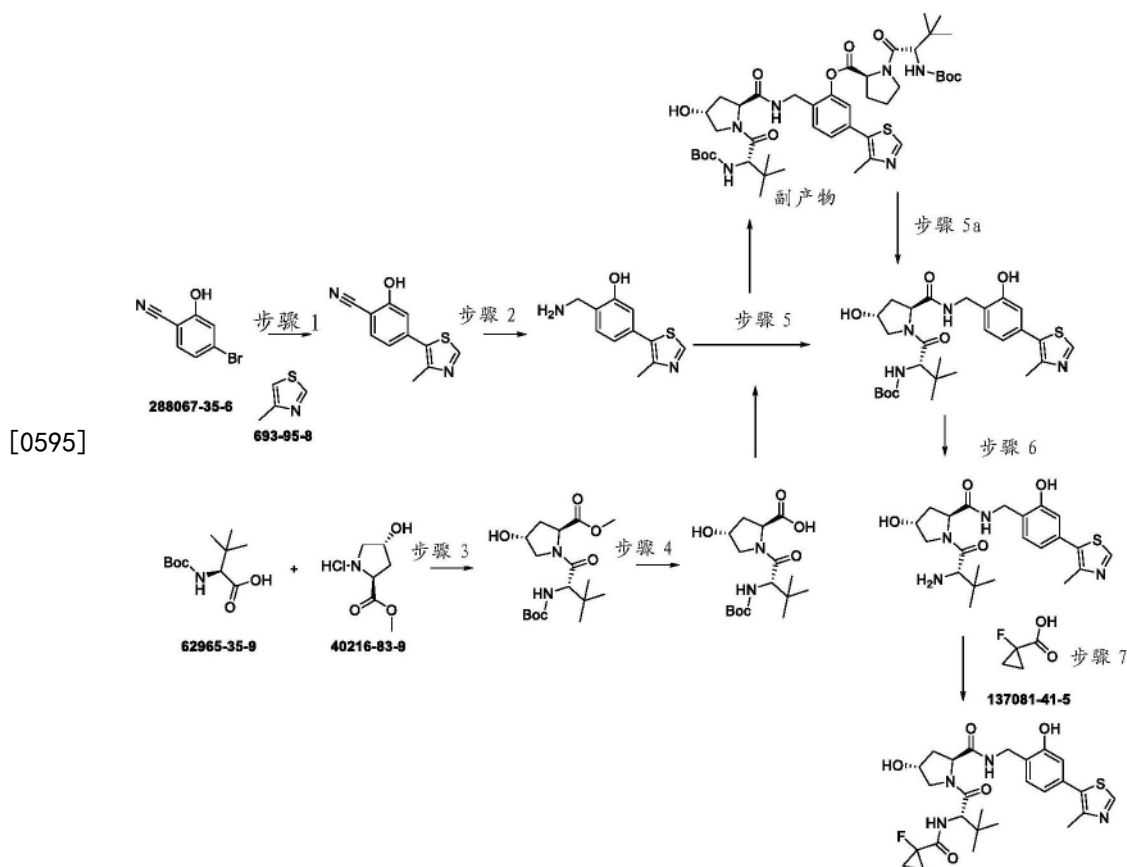
[0590] 步骤2: (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-{[(1r,4r)-4-甲酰基环己基]甲酰胺基}丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺。将(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-{[(1r,4r)-4-(羟基甲基)环己基]甲酰胺基}丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(330mg,0.58mmol)溶于DCM(0.1M)中,然后加入1,1-双(乙酰氧基)-3-氧代-1λ5,2-苯碘酰-1-基乙酸酯(0.3g,0.7mmol)。将反应搅拌2小时,然后用硅藻土过滤,并浓缩到硅胶上。色谱法(0-10%甲醇的DCM溶液)得到(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-{[(1r,4r)-4-甲酰基环己基]甲酰胺基}丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(0.2g,61%),为白色固体。LCMS: $C_{30}H_{40}N_4O_5S$ 理论值:568.7,实测值: $m/z=569.6[M+H]^+$ 。

[0591] 方案B4示出了通过与LHM的不同连接点产生靶向VHL的LHM构建部分的另一种方法:

[0592] 方案B4



[0594] 方案B4开始于将连接子前体与靶向VHL的LHM,即(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺偶联。靶向VHL的LHM根据以下步骤制备。



[0596] 步骤1: 2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苄腈。将4-溴-2-羟基苄腈 (25g, 126.25mmol), 4-甲基噻唑 (25.035g, 252.5mmol, 2.0当量) 和无水K₂OAc (24.78g, 252.5mmol) 在DMF (210.42mL, 0.6M) 中的溶液用氩气在超声波浴中鼓泡 (barbotated) 10分钟。然后, 加入Pd(OAc)₂ (0.567g, 2.52mmol)。将所得混合物在氩气下在110℃下搅拌5小时, 同时每小时添加三次额外量的Pd(OAc)₂ (0.283g, 1.26mmol) 至Pd(OAc)₂ (1.417g, 6.31mmol) 的总量。将反应混合物冷却至室温, 通过硅藻土过滤, 用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (DCM/MeOH) 纯化以提供呈黄色固体的2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苄腈 (17.64g, 64.6%)。LCMS: C₁₁H₈N₂O₂S理论值: 216.3, 实测值: m/z = 217.49 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.36 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.0, 1.7Hz, 1H), 2.50 (s, 3H)。

[0597] 步骤2: 2-(氨基甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯酚。在氩气下在-10℃下向LAH 1M在THF (203.9mL, 203.92mmol) 中的溶液中缓慢添加2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苄腈 (17.64g, 81.57mmol) THF (203.92mL, 0.4M) 中的溶液。在完成添加之后, 使反应混合物在5小时期间缓慢至室温。通过添加Na₂SO₄ · 10H₂O淬灭反应并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (DCM/MeOH) 纯化以提供呈琥珀色油状物的2-(氨基甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯酚 (9.18g, 52%)。LCMS: C₁₁H₁₂N₂O₂S理论值: 220.3, 实测值: m/z = 221.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)。

[0598] 步骤3: (2S,4R)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟

基吡咯烷-2-甲酸甲酯。在10℃下,向甲基(2S)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酸(41.0g,0.177mol)和DIPEA(46.3mL,0.266mol)在无水THF(1770mL,0.1M)中的溶液中分批加入固体形式的HATU(70.8g,0.186mol),在30分钟内形成活化酯。在单独的反应器中,制备(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸酯盐酸盐(48.0g,1.266mol)和DIPEA(46.3mL,0.266mol,1.5当量)的溶液,并在惰性气氛下冷却至-45℃。在-45℃至-40℃下历时0.5小时滴加活化酯的溶液且使RM缓慢升温至室温过夜。一次性加入水(~500mL)以淬灭反应,并在真空下浓缩挥发物。将油状残余物用EtOAc(3x400mL)萃取,用饱和NaHCO₃水溶液(250mL)、10%KHSO₄水溶液(250mL)、盐水(300mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发,得到粗产物,将其通过FC纯化。浓缩相应的级分,得到(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯,为淡黄色油状物(64g,99%)。LCMS:C₁₇H₃₀N₂O₆理论值:358.44,实测值:m/z=359.3[M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ6.54(d,J=9.3Hz,1H),5.23(d,J=3.8Hz,1H),4.42-4.29(m,2H),4.16(d,J=9.4Hz,1H),3.71-3.61(m,2H),2.11(dd,J=12.2,9.2Hz,1H),1.95-1.85(m,1H),1.38(s,10H),0.94(s,9H)。

[0599] 步骤4:(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酸。在室温下向(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯(63.54g,0.177mol)在THF(220mL,0.8M)中的溶液中一次加入LiOH·H₂O(14.88g,0.355mol)作为水溶液(86mL,0.2M)。将RM在室温下搅拌3h并通过TLC/UPLC监测。一旦反应完成,添加10%KHSO₄水溶液直至pH~3。通过旋转蒸发浓缩THF并用EtOAc(3x400mL)萃取残余物。将合并的有机级分用10%KHSO₄水溶液(200mL)、盐水(300mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。用无水THF(300ml)超声处理粘稠的浅黄色油状残余物。得到灰白色沉淀,将其过滤并在50℃下真空干燥,得到69.6g(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酸(69.6g,包括THF~15重量%)。LCMS:C₁₆H₂₈N₂O₆理论值:344.4,实测值:m/z=345.2[M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.43(s,1H),6.49(d,J=9.4Hz,1H),5.18(d,J=3.7Hz,1H),4.33(bs,1H),4.26(t,J=8.4Hz,1H),4.16(d,J=9.4Hz,1H),3.69-3.52(m,2H),2.18-2.02(m,1H),1.89(ddd,J=13.2,9.1,4.6Hz,1H),1.38(s,9H),0.94(s,9H)。

[0600] 步骤5:N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-([2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]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。在氩气下向用冰水浴冷却的(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酸(14.352g,41.67mmol)在DMF(138.9mL,0.3M)中的溶液中加入DIPEA(10.89mL,62.51mmol)和HATU(16.644g,43.76mmol)。在氩气下在-40℃下使所得混合物在0.5h内达到室温并缓慢滴加至2-(氨基甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯酚(9.180g,41.67mmol)和DIPEA(7.26mL,42.67mmol)在DMF(83.34mL,0.5M)中的溶液中。加入后,将反应混合物置于冷却浴中,使其缓慢达到室温持续5小时。通过添加5mL水淬灭反应并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(DCM/MeOH)纯化以提供呈微黄色固体的(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酸(13.36g,58.64%)。LCMS:C₂₇H₃₈N₄O₆S理论值:546.7,实测值:m/z=547.9[M+H]⁺。通过快速色谱纯化后,也获得双酰化副产物-2-([2-((2S,4R)-1-[(2S)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基)甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯

基(2S)-1-(2-[[叔丁氧基]羰基]氨基)-3,3-二甲基丁酰基)吡咯烷-2-甲酸酯。酰基可根据步骤5a裂解。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 9.28 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.11 (t, J=6.6Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.88 (dd, J=7.7, 1.8Hz, 1H), 5.19 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.77 (t, J=7.9Hz, 1H), 4.51 (dd, J=15.0, 6.9Hz, 2H), 4.12 (td, J=20.4, 8.4Hz, 3H), 3.57 (dd, J=11.4, 3.6Hz, 1H), 2.85 (br s, 2H), 2.53 (m, 4H), 2.11 (dd, J=13.5, 8.1Hz, 1H), 1.56-1.43 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.84 (s, 9H)。

[0601] 步骤5a: N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-([2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基)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。向2-([[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基(2S)-1-(2-[[叔丁氧基]羰基]氨基)-3,3-二甲基丁酰基)吡咯烷-2-甲酸酯(3g, 3.5mmol)在MeOH(70mL, 0.05M)中的溶液中加入K₂CO₃(0.484g, 3.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。将反应混合物浓缩,将残余物用水稀释,用KHSO₄中和并用DCM萃取(x 3次),将获得的有机层在Na₂SO₄下干燥,在减压下浓缩。所得残余物通过硅胶快速色谱法(5%DCM/MeOH)纯化,得到N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-([2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基)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(2.14g, 99%),为淡黄色固体。LCMS: C₂₇H₃₈N₄O₆S 理论值: 546.7, 实测值: m/z = 547.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 9.29 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.14 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.87 (dd, J=7.7, 1.8Hz, 1H), 5.14 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.81 (t, J=7.9Hz, 1H), 4.56 (q, J=7.8Hz, 2H), 4.12 (td, J=13.6, 12.6, 4.7Hz, 3H), 3.56 (dd, J=11.4, 3.5Hz, 1H), 2.56 (s, 4H), 2.19-2.05 (m, 1H), 0.83 (s, 10H)。

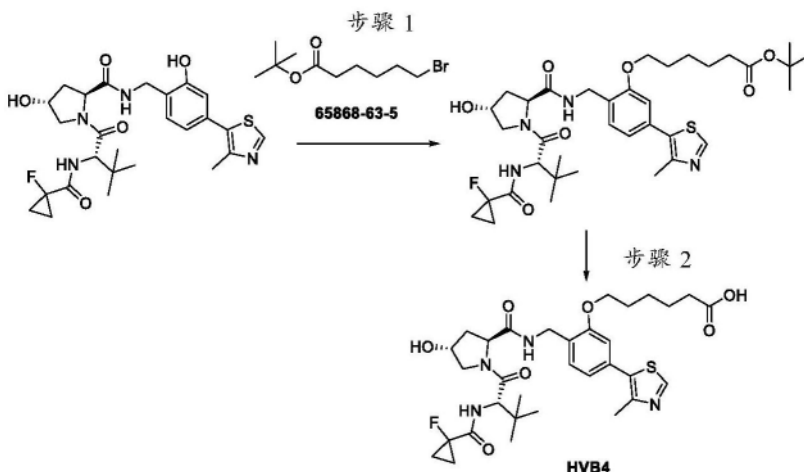
[0602] 步骤6: (2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺。向用冰水浴冷却的N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-([2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.14g) (5.27g, 9.64mmol)在DCM(48.2mL, 0.2M)中的溶液中添加2M HCl的Et₂O溶液(38.56mL, 77.12mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将固体在超声波浴上研磨,过滤,在过滤器上用DCM洗涤并在真空下干燥以提供(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(5.05g, 99%),为白色固体。LCMS: C₂₂H₃₀N₄O₄S 理论值: 446.6, 实测值: m/z = 447.7 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, D₂O) δ 9.50 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.04-6.89 (m, 2H), 4.58 (dd, J=9.9, 7.6Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.44-4.23 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.80 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.68 (dd, J=11.9, 3.4Hz, 1H), 3.46 (q, J=7.1Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (dd, J=13.9, 7.7Hz, 1H), 2.01 (ddd, J=14.0, 9.9, 4.2Hz, 1H), 1.08 (t, J=7.1Hz, 2H), 0.98 (s, 9H)。

[0603] 步骤7: (2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺。向用冰水浴冷却的1-氟环丙烷-1-甲酸(1.337g, 12.85mmol)在DMF(128mL, 0.1M)中的溶液中加入HATU(5.129g, 13.49mmol)和DIPEA(3.36mL, 19.27mmol)。使所得混合物在0.5小时内达到室温,然后在-40℃下滴加至(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[2-羟

基-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基}甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 (5.05g, 定量产率) (6.674g, 12.85mmol) 和DIPEA (7.83mL, 44.97mmol) 在DMF (42mL, 0.3M) 中的溶液中。在添加后, 将反应混合物在冷却浴中放置以历时16小时使其缓慢地达至室温。然后将反应用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (DCM/MeOH) 纯化以提供 (2S, 4R) -1-[(2S) -2-[(1-氟环丙基) 甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N- {[2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基} 吡咯烷-2-甲酰胺 (5.05g, 74%), 为黄色固体。LCMS: $C_{26}H_{33}N_4O_5$ SF理论值: 532.6, 实测值: $m/z = 533.8 [M+H]^+$; 1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 9.29 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 7.5, 5.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.5, 3.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.53 (br s, 1H), 4.51-4.40 (m, 2H), 4.18 (dd, $J = 14.6, 5.4$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 11.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (ddd, $J = 12.9, 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.36-1.22 (m, 4H), 0.91 (s, 9H)。

[0604] 下面描述的是可以根据方案B4制备的靶向VHL的LHM构建部分的其他实例。

[0605] HVB4: 6-[2-(((2S, 4R) -1-((S) -2-(1-氟环丙烷-1-甲酰胺基) -3,3-二甲基丁酰基) -4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺基) 甲基) -5-(4-甲基噻唑-5-基) 苯氧基] 己酸



[0607] 步骤1: 6-[2-(((2S, 4R) -1-[(2S) -2-[(1-氟环丙基) 甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基] 甲酰胺基) 甲基) -5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯氧基] 己酸叔丁酯。向 (2S, 4R) -1-[(2S) -2-[(1-氟环丙基) 甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N- {[2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基} 吡咯烷-2-甲酰胺 (1.29g, 2.42mmol, 1.0当量) 在无水DMF (16mL, 0.15M) 中的溶液中加入 CS_2CO_3 (1.184g, 3.63mmol, 1.5当量) 和6-溴己酸叔丁酯 (CAS 65868-63-5, 0.85g, 3.4mmol, 1.4当量)。将反应混合物用氩气吹扫, 密封并在25°C下搅拌16小时。将固体过滤, 用EtOAc (5mL) 洗涤并丢弃。将获得的滤液用水 (60mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗品, 将其通过快速色谱法 (己烷/乙酸乙酯) 纯化, 得到1.38g所需产物, 为白色固体 (81.1%产率)。ESI (+) $[M+H]^+ = 703.8$

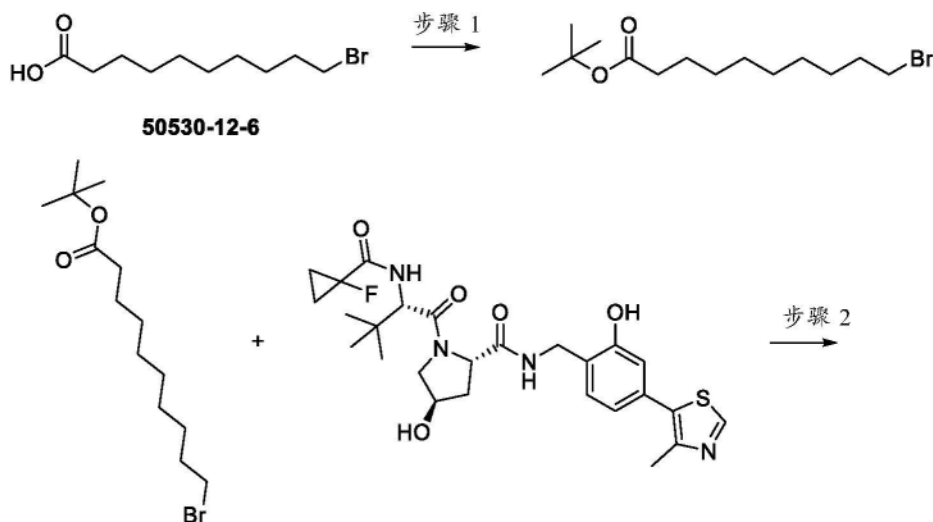
[0608] 步骤2: 6-[2-(((2S, 4R) -1-[(2S) -2-[(1-氟环丙基) 甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基] 甲酰胺基) 甲基) -5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯氧基] 己酸。向6-[2-(((2S, 4R) -1-[(2S) -2-[(1-氟环丙基) 甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基] 甲酰胺基) 甲基) -5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯氧基] 己酸叔丁酯 (1.38g,

1.96mmol, 1.0当量) 在无水DCM (147.3mL, 0.4M) 中的溶液中添加HCl的乙醚溶液 (2M, 30mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。减压蒸发溶剂, 得到残余物, 将其溶于THF (10mL) 中, 用氨水 (3M, 5mL) 研磨10分钟, 再次浓缩。将获得的粗品通过反相快速色谱法纯化, 得到6-((2S, 4R)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺基) 甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基) 苯氧基) 己酸 (614mg, 48%), 为灰白色无定形固体。LCMS 254nm, RT=2.59分钟, 95.62%纯度, ESI (+) = 647.13 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ 8.86 (s, 1H), 7.50 (dd, J=19.7, 9.1Hz, 2H), 7.07-6.92 (m, 2H), 4.80-4.66 (m, 1H), 4.63 (t, J=8.3Hz, 1H), 4.50 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.42 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.07 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.91-3.62 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.27-2.02 (m, 2H), 1.87 (p, J=6.6Hz, 2H), 1.65 (dp, J=33.1, 8.5, 7.8Hz, 4H), 1.47-1.18 (m, 5H), 1.03 (s, 10H)。

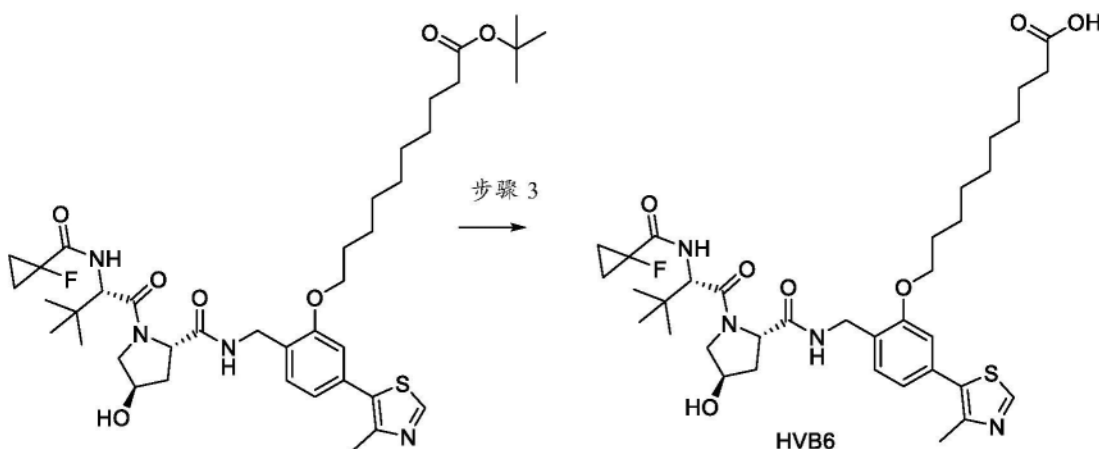
[0609] HVB5: 8-(2-(((2S, 4R)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺基) 甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基) 苯氧基) 辛酸

[0610] 除了用辛酸代替己酸, 根据与HVB4相同的方法制备HVB5, 得到标题化合物。LCMS: C₃₄H₄₇FN₄O₇S理论值: 674.3, 实测值: m/z = 672.7 [M-H]⁻

[0611] HVB6: 10-(2-(((2S, 4R)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺基) 甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基) 苯氧基) 癸酸



[0612]



[0613] 步骤1: 10-溴癸酸叔丁酯。在0℃下在氮气下向10-溴癸酸 (CAS: 50530-12-6,

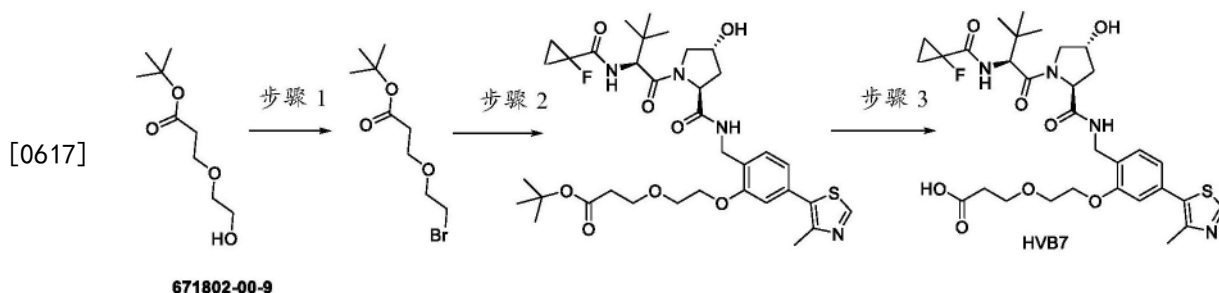
10.0g, 39.8mmol, 1.0当量) 在无水二氯甲烷(0.25M) 中的溶液中加入叔丁醇(18.9mL, 199mmol, 5.0当量), 然后加入DMAP(0.96g, 4.0mmol, 0.1当量)。5分钟后, 在0℃下将二环己基碳二亚胺(9.04g, 44mmol, 1.1当量) 添加至该溶液中。使反应混合物温热至室温并搅拌20小时。将挥发物浓缩, 然后将粗产物直接装载到二氧化硅(5-10%EtOAc的己烷溶液) 上。已经分离出被作为杂质的DCC污染的所需产物(9.0g) (根据¹H NMR分析)。通过FC(洗脱液: 10-50%DCM的己烷溶液) 进行额外的纯化以得到5.8g呈无色油状物的10-溴癸酸叔丁酯(47%产率)。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ3.42(t, J=6.9Hz, 2H), 2.22(t, J=7.5Hz, 2H), 1.87(p, J=6.9Hz, 2H), 1.68-1.51(m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.45-1.37(m, 2H), 1.31(s, 8H)。

[0614] 步骤2: 10-[2-({[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基}甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]癸酸叔丁酯。向(2S, 4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(0.8g, 1.5mmol, 1.0当量) 在无水DMF(15mL, 0.1M) 中的溶液中加入Cs₂CO₃(0.734g, 2.25mmol, 1.5当量) 和10-溴癸酸叔丁酯(0.646g, 2.10mmol, 1.4当量)。将反应混合物用氩气吹扫, 密封并在25℃下搅拌16小时。将固体过滤, 用EtOAc(5mL) 洗涤并丢弃。将获得的滤液用水(60mL) 稀释并用乙酸乙酯(3x20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水(20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗产物, 将其通过快速色谱法(己烷/乙酸乙酯) 纯化, 得到0.99g所需产物, 为白色固体(87.1%产率)。ESI(+)[M+H]⁺=782.4; ¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ8.70(s, 1H), 7.34(d, J=7.7Hz, 1H), 7.25(t, J=5.9Hz, 1H), 7.05(dd, J=8.7, 3.6Hz, 1H), 6.96(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 6.89(d, J=1.6Hz, 1H), 4.76(t, J=7.7Hz, 1H), 4.61-4.49(m, 3H), 4.44(dd, J=14.8, 5.4Hz, 1H), 4.09-3.97(m, 3H), 3.64(dd, J=11.3, 3.9Hz, 1H), 2.65-2.56(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.22(t, J=7.5Hz, 2H), 2.15(d, J=2.6Hz, 1H), 1.87(p, J=6.6Hz, 2H), 1.59(t, J=7.1Hz, 2H), 1.52(m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.43-1.32(m, 10H), 0.96(s, 9H)。

[0615] 步骤3: 10-[2-({[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基}甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]癸酸。向10-[2-({[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基}甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]癸酸叔丁酯(0.993g, 1.31mmol, 1.0当量) 在无水DCM(6.5mL, 0.2M) 中的溶液中加入TFA(2.00mL, 26.17mmol, 20当量)。将反应在25℃下搅拌3小时。在真空中蒸发反应, 并将所得油状物用氨水(20%, 5mL) 处理。搅拌1小时导致形成油。将上清液倾析(decantated)。将油状物真空干燥并使用反相快速色谱法(20%至60%乙腈/0.1%甲酸水溶液) 纯化, 得到0.703g标题化合物, 为白色固体(76.5%产率)。LCMS(254nm): RT=3.037分钟, 100.00%纯度, ESI(+)[M+H]⁺=703.18; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ12.00(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.51(t, J=5.9Hz, 1H), 7.41(d, J=7.8Hz, 1H), 7.31(dd, J=9.3, 2.9Hz, 1H), 7.01(d, J=1.7Hz, 1H), 6.96(dd, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 5.19(s, 1H), 4.66-4.57(m, 1H), 4.53(t, J=8.2Hz, 1H), 4.36(s, 1H), 4.25(qd, J=16.7, 5.9Hz, 2H), 4.05(t, J=6.3Hz, 2H), 3.73-3.56(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.19(t, J=7.3Hz, 2H), 2.15-2.09(m, 1H), 1.93(ddd, J=13.0, 8.9, 4.5Hz, 1H), 1.76(p, J=6.4Hz, 2H), 1.57-1.38(m, 6H), 1.38-1.15(m, 12H), 0.97(s, 9H)。

[0616] HVB7: 3-{2-[2-({[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3-甲基丁酰

基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基}甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基}乙氧基}丙酸



[0618] 步骤1:3-(2-溴乙氧基)丙酸叔丁酯。在50mL烧瓶中制备3-(2-羟基乙氧基)丙酸叔丁酯(3.0g,15.7mmol,1当量)和四溴化碳(3.9g,11.87mmol,1.5当量)在二氯甲烷(15mL,0.5mL)中的溶液并冷却至0℃。在剧烈搅拌下,历时30分钟经由粉末漏斗分批添加三苯基膦(3.1g,11.87mmol,1.5当量)。加入膦后,无色溶液变成淡棕色,在室温下再搅拌2小时。将混合物浓缩并快速加入到搅拌的己烷(50mL)中。过滤白色沉淀,浓缩剩余溶液,获得的残余物通过FC(洗脱的DCM/MeOH-9/1)纯化,得到4.1g的DP,为白色固体(产率62.8%)。

[0619] 步骤2:3-{2-[2-({[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基}甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基}乙氧基}丙酸叔丁酯。向(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(1.5g,2.82mmol,1.0当量)在DMF(18.77mL,0.15M)中的溶液中加入Cs₂CO₃(1.376g,4.22mmol,1.5当量)和3-(2-溴乙氧基)丙酸叔丁酯(2.18g,3.94mmol,1.4当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取(3次),将有机层在Na₂SO₄下干燥,浓缩,将残余物通过FC纯化,用DCM/MeOH-9/1洗脱,得到1.8g呈淡黄色油状物的DP(定量产率)。UPLC(12分钟,254nm):RT=6.25分钟,100%纯度,ESI[M+H]⁺=705.55

[0620] 步骤3:3-{2-[2-({[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3-甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基}甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基}乙氧基}丙酸叔丁酯。在0℃下向3-{2-[2-({[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基}甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基}乙氧基}丙酸叔丁酯(1.8g,2.64mmol,1当量)在DCM(17.6mL,0.15M)中的溶液中滴加TFA(13.2mL,0.2M)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物浓缩,将残余物用50mL NH₄OH水溶液稀释(直至pH=11),在超声浴中放置0.5小时,然后仅通过搅拌放置1小时。将所得浆料浓缩并通过RF纯化两次:首先,用ACN/H₂O洗脱,得到0.3g所需产物;第二次,用ACN/H₂O(0.1%甲酸)洗脱,得到1g所需产物。在用NH₄OH中和之后,产物以铵盐形式获得,其在第二次纯化期间用甲酸释放。合并所有量,得到1.3g所需产物(产率76%)。LCMS(254nm):RT=2.29分钟,99%纯度:ESI(+)[M+H]⁺=649.10;¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.70(s,1H),7.37(d,J=7.8Hz,2H),7.09-7.03(m,1H),6.99(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),6.91(d,J=1.6Hz,1H),4.76(t,J=8.1Hz,1H),4.64-4.51(m,3H),4.41(dd,J=14.3,5.2Hz,1H),4.20(t,J=4.2Hz,2H),4.03(d,J=11.3Hz,1H),3.89(td,J=8.6,7.8,4.4Hz,4H),3.77(dd,J=11.3,3.7Hz,1H),2.66(ddd,J=19.7,14.9,5.1Hz,2H),2.54(s,3H),2.33-2.14(m,2H),1.41-1.23(m,4H),1.03(s,9H)。

[0621] HVB8:1-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺基)甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸

[0622] 以与HVB7类似的方式制备HVB8,通过在步骤1中用3-(2-羟基乙氧基)丙酸叔丁酯代替3-{2-[2-(2-溴乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酸叔丁酯,得到标题化合物,为白色固体。LCMS (254nm):RT=2.27分钟,96.35%纯度,ESI[M+H]⁺=736.88。

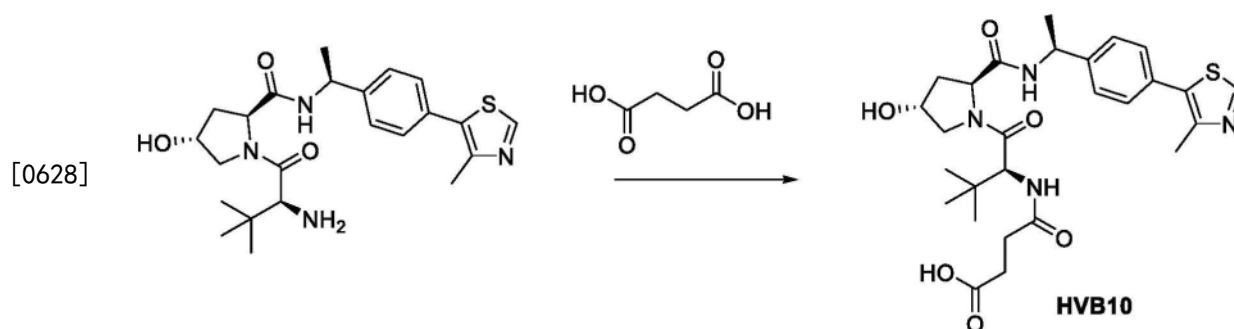
[0623] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.98 (s, 1H), 8.51 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.31 (dd, J=9.2, 2.9Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.97 (dd, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.60 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.51 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.28 (d, J=6.1Hz, 1H), 4.25-4.14 (m, 3H), 3.79 (dd, J=5.8, 3.4Hz, 2H), 3.66-3.46 (m, 12H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.10 (dd, J=13.0, 8.0Hz, 1H), 1.92 (ddd, J=13.1, 9.0, 4.4Hz, 1H), 1.49-1.28 (m, 2H), 1.21 (tq, J=8.4, 4.6, 3.8Hz, 2H), 0.96 (s, 9H)。

[0624] HVB9:1-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺基)甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸叔丁酯

[0625] HVB9以与HVB7类似的方式制备,通过在步骤1中用3-(2-羟基乙氧基)丙酸叔丁酯代替1-溴-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸叔丁酯,得到标题化合物,为白色固体。LCMS (254nm):RT=2.27分钟,99.8%纯度,ESI(+)[M+H]⁺=825.21

[0626] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.98 (s, 1H), 8.50 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.29 (dd, J=9.4, 2.9Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.96 (dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 4.60 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.51 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.28 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.24-4.11 (m, 3H), 3.79 (dd, J=5.5, 3.7Hz, 2H), 3.67-3.42 (m, 22H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.46-1.27 (m, 2H), 1.23 (dq, J=8.6, 4.1Hz, 2H), 0.96 (s, 9H)。

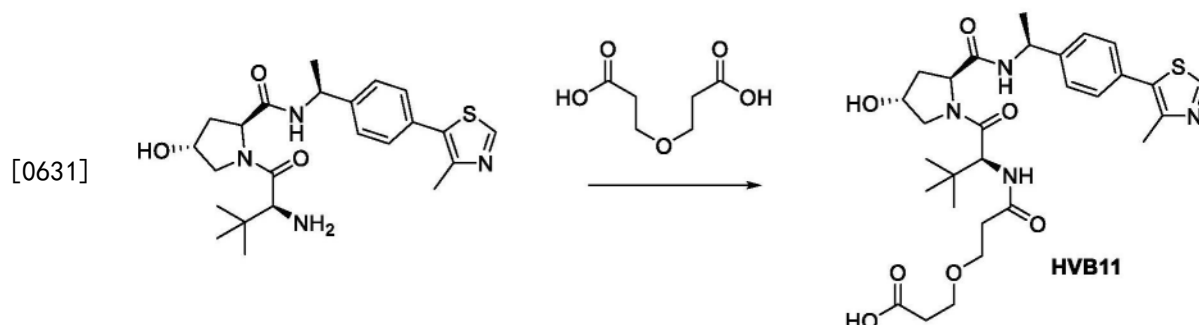
[0627] HVB10:3-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-{[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丙酸



[0629] 将(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(1.5g, 3.37mmol)加入到[(二甲基氨基){[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基}亚甲基]二甲基铵;六氟-λ5-膦杂脲(1.41g, 3.71mmol)和琥珀酸(398mg, 3.37mmol)在THF:DCM(1:2比率)中搅拌的溶液中。加入N,N-二异丙基乙胺(0.72ml, 8.43mmol),并将反应搅拌16h。然后用过量的4N HCl的二氧六环溶液淬灭反应,然后浓缩到硅胶上。反相色谱法(0-100%乙腈的水溶液)得到标题化合物。LCMS:C₂₇H₃₆N₄O₆S

理论值:544.24,实测值: $m/z=545.6[M+H]^+$ 。

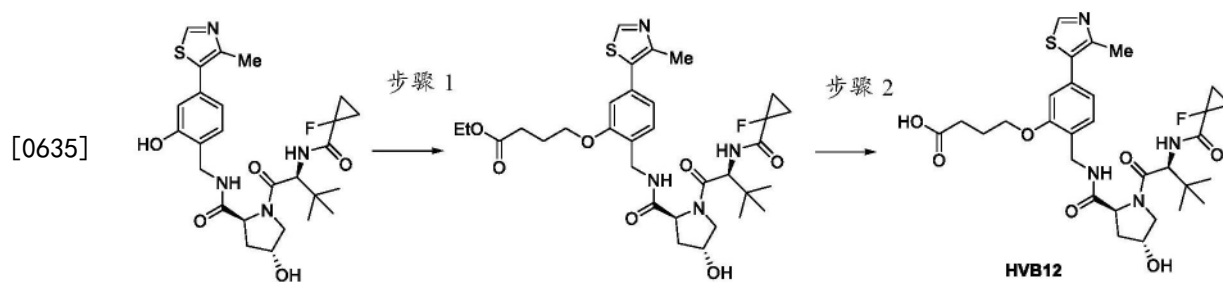
[0630] HVB11:3-[3-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-[[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基]氨基]-3-氧代-丙氧基]丙酸



[0632] 向3-(2-羧基乙氧基)丙酸(1.5g,9.4mmol)和HATU(2.6g,6.9mmol)在DCM(30mL)中的溶液中缓慢加入DIPEA(5.3mL,31mmol),并将溶液在室温下搅拌5分钟。向混合物中加入(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺;将盐酸盐2(3.0g,6.2mmol)和反应混合物搅拌30分钟。将混合物用1M NaOH(5.0mL)稀释并搅拌5分钟。然后使用5%柠檬酸将混合物酸化至pH 5。分离各层,并用EtOAc(7×50mL)和DCM(3×50mL)萃取水层。将合并的有机层干燥(硫酸钠),过滤并减压浓缩。该物质通过反相色谱法在C18上使用10-30%梯度的MeCN和水(含有0.1%甲酸铵/甲酸)纯化,得到标题化合物,为固体(1.28g,35%)。MS (ESI) $[M+H]^+=589.3$ 。

[0633] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 4.92 (p, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.53 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 4.44 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.65-3.49 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.37 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.80 (ddd, $J=12.9, 8.4, 4.7\text{Hz}$, 1H), 1.37 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 3H), 0.94 (s, 9H)。

[0634] HVB12:4-[2-({[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基}甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]丁酸

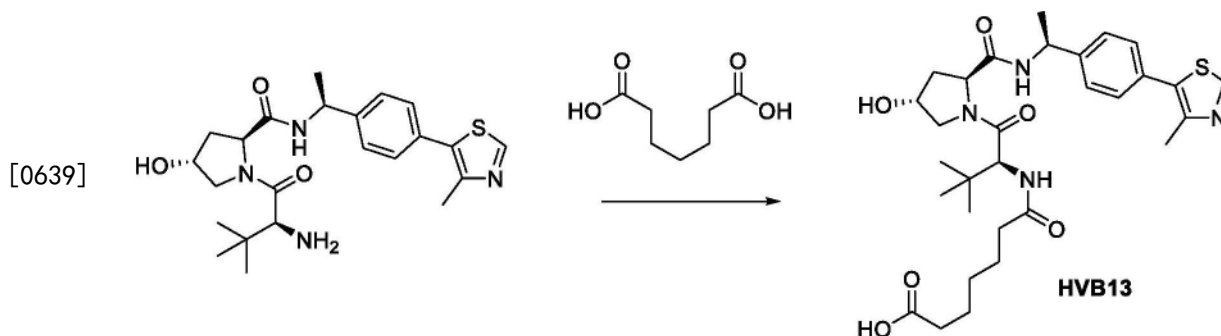


[0636] 步骤1.4-[2-({[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基}甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]丁酸乙酯。将(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(50.00mg,0.09mmol)和碳酸钾(20.73mg,0.15mmol)合并并悬浮于N,N-二甲基甲酰胺(2.00mL)中。加入4-溴丁酸乙酯(0.02mL,21.97mg,0.11mmol),并在室温下搅拌3天。用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。用水再洗涤两次,然后用盐水洗涤一次。经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将反应粗产物用于下一步骤。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ 7.35 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.99 (dd, $J=7.7, 1.6\text{Hz}$, 2H), 4.78 (t, $J=$

7.7Hz, 2H), 4.63-4.47 (m, 3H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.10 (d, J=5.7Hz, 7H), 4.07 (s, 4H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.50 (t, J=6.5Hz, 5H), 2.20 (p, J=6.8Hz, 7H), 2.12 (s, 2H), 1.59 (s, 4H), 1.29 (t, J=7.2Hz, 13H), 0.96 (s, 8H)。

[0637] 步骤2.4-[2-({[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基}甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]丁酸。将4-[2-({[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基}甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]丁酸乙酯(50.00mg, 0.08mmol)溶于四氢呋喃(2.00mL)和水(0.50mL)中,并加入氢氧化锂水合物(32.44mg, 0.77mmol)。在室温下搅拌2天。用饱和氯化铵淬灭并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥。过滤并浓缩成白色固体,得到4-[2-({[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基}甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]丁酸(0.0400g, 83.6%)。ESI理论值618.25;实测值641.7 (M+Na⁺)

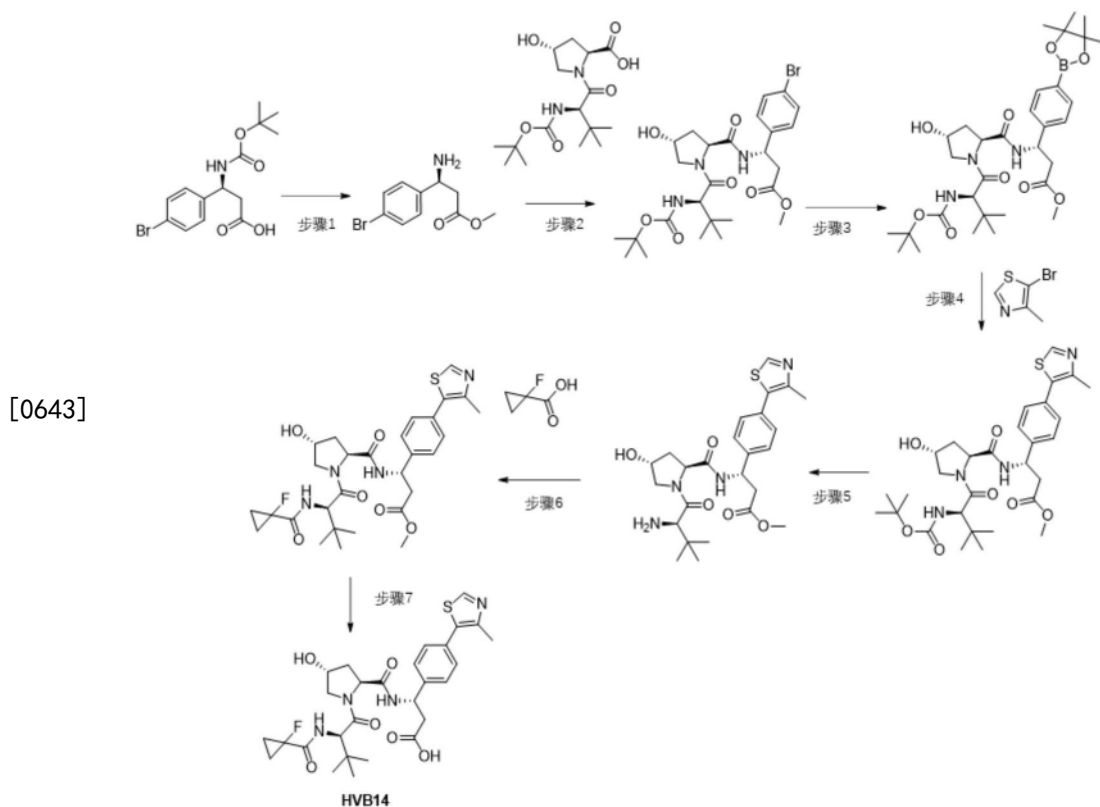
[0638] HVB13:6-{{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-{{[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}己酸



[0640] 在0℃下向(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺的溶液;盐酸盐2(1.75g, 3.64mmol)、庚二酸(874mg, 5.46mmol)和HATU(1.94g, 5.09mmol)在DCM(70.0mL)中的溶液中加入DIPEA(3.11mL, 18.2mmol),并将反应混合物搅拌2h。将混合物用1M NaOH(50mL)稀释并搅拌1h。分离各层,并用1M NaOH(2×30mL)萃取有机层。将合并的水层酸化至pH5-6,并用EtOAc(5×50mL)萃取。将合并的有机层干燥(硫酸钠),过滤并减压浓缩。将该物质通过反相色谱法在C18上使用10-60%梯度的MeCN和水(含有0.1%甲酸铵/甲酸)进一步纯化,得到标题化合物,为固体(0.924g, 43%)。LCMS:C₃₀H₄₂N₄O₆S理论值:586.75,实测值:m/z=587.3[M+H]⁺。

[0641] ¹H NMR(500MHz, DMSO) δ8.99 (s, 1H), 8.37 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.79 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 4.92 (p, J=7.0Hz, 1H), 4.52 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.43 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.18 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.80 (ddd, J=12.9, 8.5, 4.7Hz, 1H), 1.54-1.42 (m, 4H), 1.38 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.28-1.20 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)。

[0642] HVB14:(3S)-3-{{[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸



[0644] 步骤1: (3S)-3-氨基-3-(4-溴苯基)丙酸甲酯盐酸盐

[0645] 在0℃下向(3S)-3-(4-溴苯基)-3-[[叔丁氧基]羰基]氨基]丙酸(8g, 1.453mmol, 1.0当量)在MeOH(140mL, 0.3M)中的溶液中缓慢加入在MeOH(200mL, 0.15M)中的冷却的3M HCl。将混合物在室温下搅拌16h。在真空中蒸发除去MeOH后,将获得的残余物用Et₂O研磨,得到呈泡沫状白色固体的所需产物(3S)-3-氨基-3-(4-溴苯基)丙酸甲酯盐酸盐(产率90%):ESI(+)[M+H]⁺=257.9和259.9(Br模式);¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):8.91(d, J=5.5Hz, 3H), 7.62(d, J=8.5Hz, 2H), 7.54(d, J=8.6Hz, 2H), 4.57(q, J=5.5, 4.9Hz, 1H), 3.54(s, 3H), 3.25(dd, J=16.4, 5.6Hz, 1H), 3.03(dd, J=16.3Hz, 9.0Hz, 1H)。

[0646] 步骤2: (3S)-3-(4-溴苯基)-3-[[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基]丙酸甲酯

1.在0℃下将溶解在DMF(0.15M)的HATU(11.52g, 30.298mmol, 1.05当量)缓慢加入到(2S,4R)-1-[(2R)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酸(11.925g, 34.628mmol, 1.20当量)和DIPEA(7.5mL, 1.5当量)在DMF(0.17M)中的混合物中。将反应在室温下搅拌30min。

[0647] 2.在-40℃下,向(3S)-3-氨基-3-(4-溴苯基)丙酸甲酯盐酸盐(8.5g, 28.85mmol, 1.0当量)在55mL DMF(0.6M)中的溶液中加入DIPEA(20.11mL, 4当量),并在-40℃下搅拌5min。

[0648] 3.在-40℃下将反应物1缓慢加入到反应物2中。将混合物在室温下搅拌16h。

[0649] 将反应混合物用水稀释,随后用DCM萃取,将有机层用盐水洗涤,在Na₂SO₄下干燥,将获得的粗品经由用DCM/MeOH-9/1洗脱的快速色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的产物(3S)-3-(4-溴苯基)-3-[[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基]丙酸甲酯(产率71%)。ESI(+)[M+H]⁺=585.85。

[0650] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ8.50(d, J=8.1Hz, 1H), 7.52-7.46(m, 2H), 7.30-7.21

(m, 2H), 6.45 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.17-5.07 (m, 2H), 4.36 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.12 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.62-3.49 (m, 5H), 2.83-2.76 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.92 (s, 9H)。

[0651] 步骤3: (3S)-3-[[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基]-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]丙酸甲酯

[0652] 将双(频哪醇基)二硼(8.689g, 34.21mmol, 2当量)、乙酸钾(5.037g, 51.32mmol, 3当量)、(3S)-3-(4-溴苯基)-3-[[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基]丙酸甲酯(10g, 14.542mmol, 17.10mmol, 1当量)溶解在285mL的1,4-二氧六环(0.06M)中的混合物与氩气一起搅拌一段时间,随后加入与二氯甲烷复合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)(1.39g, 1.71mmol, 0.1当量),然后在氩气的情况下另外搅拌,置于95℃预热的油浴中,并搅拌16h。将反应混合物浓缩,然后再溶解在DCM中进行两次用DCM/MeOH 98/2洗脱的快速色谱法纯化,得到产物。用己烷/EtOAc-0=>80%洗脱的额外的快速纯化得到8g呈淡棕色泡沫的所需产物(3S)-3-[[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基]-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]丙酸甲酯(产率71%)。ESI (+) [M+H]⁺=632.0; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.49 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.44 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.22-5.05 (m, 2H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.13 (d, J=9.4Hz, 1H), 3.55 (s, 5H), 2.88-2.70 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.68 (ddd, J=12.8, 8.2, 4.7Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.28 (s, 12H), 0.93 (s, 9H)。

[0653] 步骤4: (3S)-3-[[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基]-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸甲酯

[0654] 将5-溴-4-甲基噻唑(3.383g, 19.0mmol, 1.5当量)、与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)(1.034g, 1.266mmol, 0.1当量)、碳酸钾(5.02g, 36.35mmol, 2.87当量)、(3S)-3-[[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基]-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]丙酸甲酯(8.0g, 12.667mmol, 1.0当量)在1,4-二氧六环(210ml, 0.06M)和水(63.33ml, 0.2M)中的反应混合物在氩气下搅拌一段时间,然后置于100℃预热的油浴中并搅拌16h。然后将反应混合物通过硅藻土垫过滤,将滤液浓缩并经由用DCM/MeOH (MeOH 10-30%)洗脱的快速色谱法纯化,得到4.2g呈淡棕色固体的所需产物(3S)-3-[[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基]-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸甲酯(产率51%)。ESI (+) [M+H]⁺=589.3; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.99 (s, 1H), 8.55 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.49-7.34 (m, 4H), 6.45 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.15-5.08 (m, 2H), 4.40 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.14 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.62-3.54 (m, 2H), 2.75-2.58 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.00 (d, J=3.7Hz, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.93 (s, 9H)。

[0655] 步骤5: (3S)-3-[[(2S,4R)-1-[(2R)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基]-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸甲酯盐酸盐

[0656] 在0℃下向(3S)-3-[[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3,3-二甲基

丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸甲酯(4.9g, 8.1mmol, 1.0当量)在MeOH(68mL, 0.3M)中的溶液中缓慢加入在MeOH(43.5mL, 0.15M)中的冷却的3M HCl。将混合物在室温下搅拌16h。在真空中蒸发除去MeOH后,将得到的残余物用Et₂O研磨,得到呈泡沫状白色固体的所需产物(3S)-3- {[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸甲酯盐酸盐(产率70%)。ESI (+) [M+H]⁺=503.3; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ9.06 (s, 1H), 8.74 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.10 (s, 4H), 7.43 (q, J=8.4Hz, 4H), 5.19 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.89 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.73 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.61-3.47 (m, 5H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.77-1.66 (m Hz, 1H), 1.02 (s, 9H)。

[0657] 步骤6: (3S)-3- {[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸甲酯

[0658] 1. 在0℃下将溶解在DMF(0.15M)中的HATU(3.6g, 9.5mmol, 1.04当量)缓慢加入到1-氟环丙烷甲酸(0.983g, 9.45mmol, 1.04当量)和DIPEA(2.4mL, 1.5当量)在DMF(0.17M)中的混合物中。将反应在室温下搅拌30min。

[0659] 2. 在-40℃下向(3S)-3- {[(2S,4R)-1-[(2R)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸甲酯(4.9g, 9.2mmol, 1.0当量)在55mL DMF(0.16M)中的溶液中加入DIPEA(8.4mL, 5当量)并9.2mmol, 1.0当量), 并在-40℃下搅拌5min。

[0660] 3. 在-40℃下将反应物1缓慢加入到反应物2中。将混合物在室温下搅拌16h。

[0661] 将反应混合物用水稀释,随后用DCM萃取,将有机层用盐水洗涤,在Na₂SO₄下干燥,将获得的粗品经由用DCM/MeOH-9/1洗脱的快速色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的产物(3S)-3- {[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸(产率47%)。ESI (+) [M+H]⁺=589.35

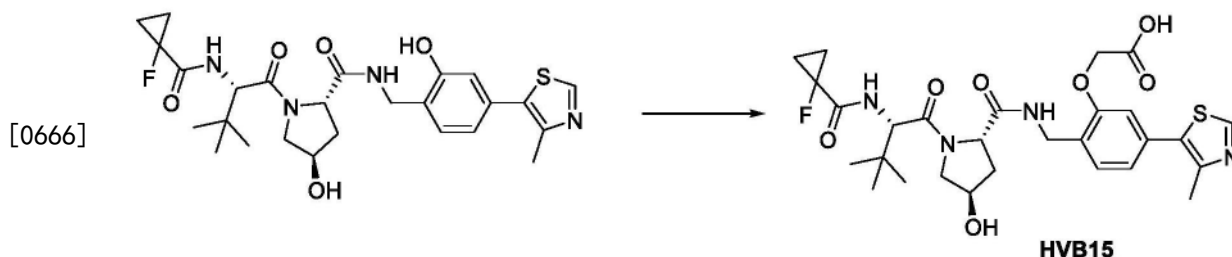
[0662] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ8.99 (s, 1H), 8.59 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.5Hz, 4H), 7.28 (dd, J=9.2, 2.9Hz, 1H), 5.25-5.11 (m, 2H), 4.57 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.43 (t, J=8.3Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.63-3.52 (m, 5H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.42-1.29 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 2H), 0.96 (d, J=6.4Hz, 9H)。

[0663] 步骤7: (3S)-3- {[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸

[0664] 将(3S)-3- {[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸(2.8g, 4.756mmol, 1.0当量)和单水氢氧化锂(0.409g, 9.518mmol, 2当量)溶解在四氢呋喃(2.8ml, 1.7M)和水(10.12ml, 0.47M)的混合物中,并在室温下搅拌2h。在真空下去除THF后,用KHSO₄中和所获得的水层残余物至pH4,过滤所形成的固体,得到呈灰白色固体的产物(3S)-3- {[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸(产率86%)。LCMS(254nm): RT=2.787min, 93.13%纯度。ESI (+) [M+H]⁺=575.24. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ8.99 (s, 1H),

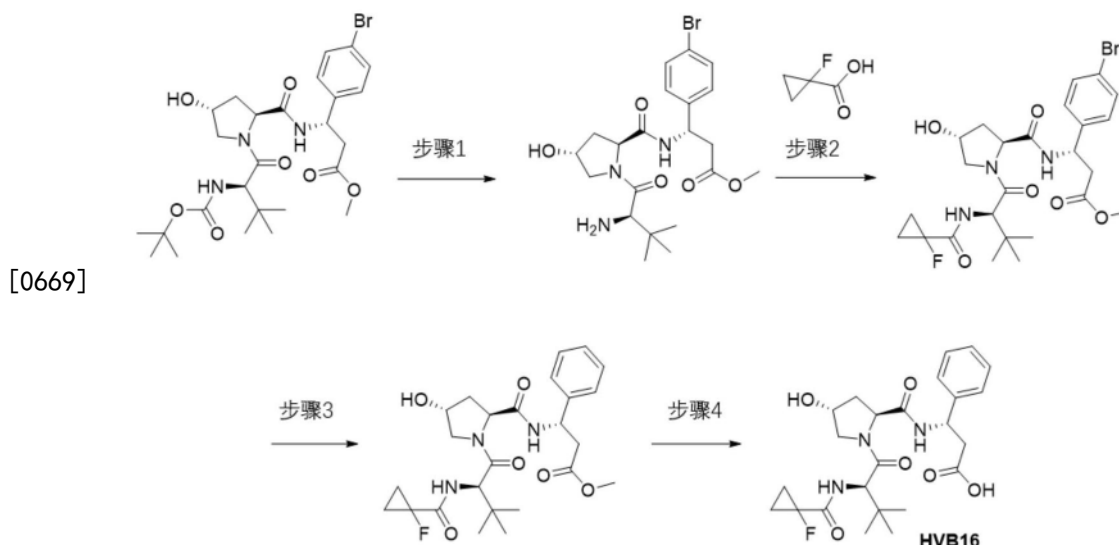
8.55 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 4H), 7.28 (dd, J=9.2, 3.0Hz, 1H), 5.17-5.09 (m, 2H), 4.57 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.43 (t, J=8.3Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.59 (dd, J=12.0, 8.3Hz, 2H), 2.86-2.62 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.04 (t, J=10.6Hz, 1H), 1.73 (ddd, J=13.1, 8.9, 4.5Hz, 1H), 1.36 (ddd, J=18.2, 5.7, 3.1Hz, 2H), 1.25-1.16 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)。

[0665] HVB15: 2-[2-({[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]乙酸



[0667] 类似于HVB4制备,但是用溴乙酸叔丁酯代替6-溴己酸叔丁酯。LCMS: $C_{28}H_{35}FN_4O_7S$ 理论值: 590.22, 实测值: $m/z = 591.3 [M+H]^+$ 。

[0668] HVB16: (S)-3-((2S,4R)-1-((R)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰氨基)-3-苯基丙酸



[0670] 步骤1: (3S)-3-{{[(2S,4R)-1-[(2R)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-(4-溴苯基)丙酸甲酯盐酸盐

[0671] 在0℃下向(3S)-3-(4-溴苯基)-3-{{[(2S,4R)-1-[(2R)-2-{{(叔丁氧基)羰基}氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}丙酸甲酯(1.5g, 2.566mmol, 1.0当量)在MeOH(21mL, 0.3M)中的溶液中缓慢加入HCl的冷却的3M甲醇溶液(160mL, 0.15M)。将混合物在室温下搅拌64h(周末)。在除去MeOH后,将获得的残余物用Et₂O研磨,得到呈浅黄色固体的产物(3S)-3-{{[(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-(4-溴苯基)丙酸甲酯盐酸盐(1.32g, 2.534mmol, 94%)。ESI(-) $[M-H]^- = 482$; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 8.72 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.10 (s, 3H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 5.11 (d, J=7.7Hz, 1H), 4.47 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.88 (d, J=5.1Hz, 2H), 3.71 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.48 (dd, J=11.0, 3.8Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.88-2.71

(m, 2H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.02 (s, 9H)。

[0672] 步骤2: (3S)-3-(4-溴苯基)-3-[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}丙酸甲酯 1. 在0°C下向含1-氟环丙烷甲酸(0.274g, 2.63mmol, 1.04当量)的5mL DMF (0.5M)中加入DIPEA (0.663mL, 1.5当量)。然后将HATU (1g, 2.635mmol, 1.04当量)溶解在5mL DMF中并在0°C下缓慢加入到混合物中。将反应在室温下搅拌30min。

[0673] 2. 在-40°C下向(3S)-3-[(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-(4-溴苯基)丙酸甲酯盐酸盐(1.320g, 2.534mmol, 1.0当量)在5mL DMF (0.5M)中的溶液中加入DIPEA (2.2mL, 1.0当量),并在-40°C下搅拌5min。

[0674] 3. 在-40°C下将反应物1缓慢加入到反应物2中。将混合物在室温下搅拌1h。

[0675] 之后,用水稀释所得反应混合物,随后用DCM萃取,用盐水洗涤有机层,在Na₂SO₄干燥,得到粗产物,将其通过用DCM/MeOH-9/1洗脱的FC纯化,得到所需产物(3S)-3-(4-溴苯基)-3-[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}丙酸甲酯(1.117g, 1.958mmol, 73%)。ESI (+) [M+H]⁺=570.2

[0676] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 3H), 5.17-5.09 (m, 2H), 4.57 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.40 (t, J=8.3Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.56 (s, 4H), 3.20-3.03 (m, 1H), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.69 (td, J=8.6, 4.4Hz, 1H), 1.36 (dd, J=18.5, 3.5Hz, 1H), 0.95 (d, J=7.0Hz, 9H)。

[0677] 步骤3: (3S)-3-[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-苯基丙酸甲酯

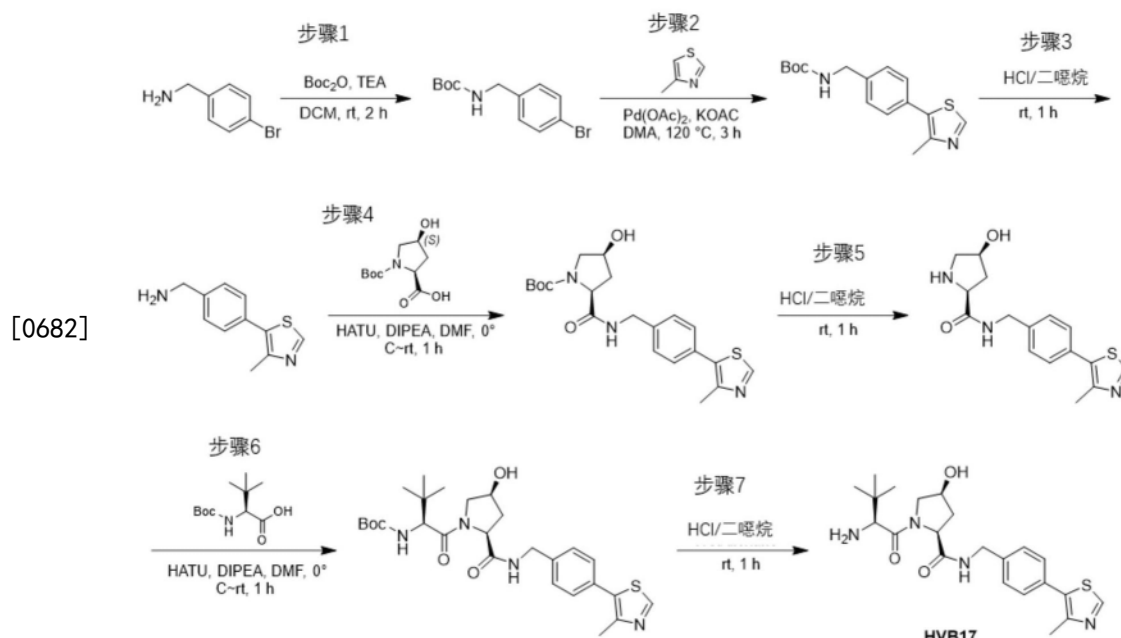
[0678] 将溶解在i-PrOH (0.5M)的(3S)-3-[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-苯基丙酸甲酯(0.834g, 1.46mmol, 1当量)脱气,加入Pd(OAc)₂ (0.4当量),并在H₂ (1atm, 气球)下搅拌过夜。通过LCMS、NMR和TLC监测转化。在原料完全消耗后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,在减压下浓缩,得到所需产物(3S)-3-[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-苯基丙酸甲酯(0.6g, 1.22mmol, 87%产率)。ESI (-) [M-H]⁻=490.30; ESI (+) [M+H]⁺=492.25; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 6H), 5.23-5.08 (m, 2H), 4.61-4.53 (d, J=9.35Hz, 1H), 4.42 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.60 (m, 3.62-3.53Hz, 5H), 2.88-2.70 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.25-1.17 (m, 3H), 0.96 (s, 9H)。

[0679] 步骤4: (S)-3-((2S,4R)-1-((R)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰氨基)-3-苯基丙酸

[0680] 向溶解在混合物THF/H₂O-5/1 (0.5M)中的(3S)-3-[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-苯基丙酸甲酯(0.6g, 1.22mmol, 1当量)中加入单水氢氧化锂(0.042g, 2.44mmol, 2当量)并在室温下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应。蒸发THF,将水层残余物用NaHSO₄ (2当量)中和,将混合物浓缩,将获得的干燥残余物用DCM研磨,得到所需产物(3S)-3-[(2S,4R)-1-[(2R)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-苯基丙酸甲酯(0.350g, 0.732mmol, 81%产率):LCMS:254nm, RT=2.09min, 87.76%, ESI (-) [M-H]⁻=

475.98; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.24 (s, 1H), 8.46 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.20 (m, 6H), 5.16-5.03 (m, 2H), 4.57 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 4.42 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.64-3.49 (m, 2H), 2.77 (dd, $J=15.7, 6.6\text{Hz}$, 1H), 2.64 (dd, $J=15.6, 8.2\text{Hz}$, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.70 (ddd, $J=12.8, 8.7, 4.4\text{Hz}$, 1H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.24-1.17 (m, 3H), 0.96 (s, 9H)。

[0681] HVB17 (2S, 4S) -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-甲酰胺



[0683] 步骤1:N-[(4-溴苯基)甲基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[0684] 向(4-溴苯基)甲胺(22.8g, 122.55mmol, 15.51mL, 1当量)和TEA(18.60g, 183.82mmol, 25.59mL, 1.5当量)在DCM(150mL)中的溶液中加入叔丁氧羰基叔丁基碳酸酯(29.42g, 134.80mmol, 30.97mL, 1.1当量)。将混合物在25℃下搅拌2h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=10:1)显示物质(4-溴苯基)甲胺被消耗,并且检测到主要的新斑点。将混合物倒入水(150mL)中,分离有机层,用1N HCl水溶液(150mL)和盐水(100mL)洗涤,然后将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩滤液。将残余物通过在石油醚(120mL)中研磨来纯化并通过过滤来收集,将滤饼在真空下干燥以得到呈白色固体的N-[(4-溴苯基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(26.3g, 91.91mmol, 75%产率)。

[0685] 步骤2:N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基]甲基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[0686] 在 N_2 气氛下,向N-[(4-溴苯基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(26.3g, 91.91mmol, 1当量)在DMA(150mL)中的搅拌溶液中加入4-甲基噻唑(18.23g, 183.81mmol, 16.72mL, 2当量)、KOAc(18.04g, 183.81mmol, 2当量)和Pd(OAc) $_2$ (1.03g, 4.60mmol, 0.05当量)。将所得混合物在120℃下搅拌16h。LCMS显示检测到具有所需MS的主峰。TLC(石油醚/乙酸乙酯=5:1)显示物质N-[(4-溴苯基)甲基]氨基甲酸叔丁酯被消耗,并且检测到主要的新斑点。将混合物倒入水(200mL)中,将水性混合物用乙酸乙酯(150mL*2)萃取,将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩。将残余物用石油醚:乙酸乙酯=10:1(80mL)研磨,得到呈黄色固体的N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(16.8g, 55.19mmol, 60.05%产率)。MS[M+H] $^+$ =305.0。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H),

7.40-7.34 (m, 2H), 4.98-4.87 (m, 1H), 4.39 (d, J=5.9Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

[0687] 步骤3: [4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲胺的合成

[0688] 将N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(16.8g, 55.19mmol, 1当量)在HCl/二氧六环(4M, 50mL, 3.62当量)中的混合物在25℃下搅拌1h。LCMS显示检测到具有所需质量的主峰。蒸发溶剂,得到呈黄色固体的[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲胺(13.3g, 粗品, HCl),其不经任何纯化直接用于下一步骤。MS [M+H]⁺=205.1。

[0689] 步骤4: (2S, 4S)-4-羟基-2-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[0690] 向(2S, 4S)-1-叔丁氧基羰基-4-羟基-吡咯烷-2-甲酸(12.77g, 55.24mmol, 1.0当量)和DIPEA(14.28g, 110.49mmol, 19.24mL, 2当量)在DMF(120mL)中的混合物中加入HATU(23.11g, 60.77mmol, 1.1当量)。将混合物在25℃下搅拌30min,然后加入[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲胺(13.3g, 55.24mmol, 1当量, HCl),并将形成的混合物在25℃下搅拌1.5h。LCMS显示物质[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲胺被消耗,并且检测到所需的质量。将混合物倒入水(100mL)中,用乙酸乙酯(100mL*2)萃取形成的水溶液,经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层,浓缩。将残余物通过色谱法纯化(硅胶,用DCM:MeOH=100:1, 50:1洗脱),得到呈淡黄色油状物的(2S, 4S)-4-羟基-2-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(17g, 38.19mmol, 69.13%产率, 93.8%纯度)。MS [M+H]⁺=418.3。

[0691] 步骤5: (2S, 4S)-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的合成

[0692] 将(2S, 4S)-4-羟基-2-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5g, 11.23mmol, 1当量)在HCl/二氧六环(4M, 50mL, 17.80当量)中的混合物在25℃下搅拌1h。LCMS显示物质(2S, 4S)-4-羟基-2-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯被消耗,并且检测到具有所需质量的主峰。蒸发溶剂,得到呈淡黄色固体的(2S, 4S)-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(4g, 粗品, HCl),其不经任何纯化直接用于下一步骤。MS (M+H)⁺=318.1。

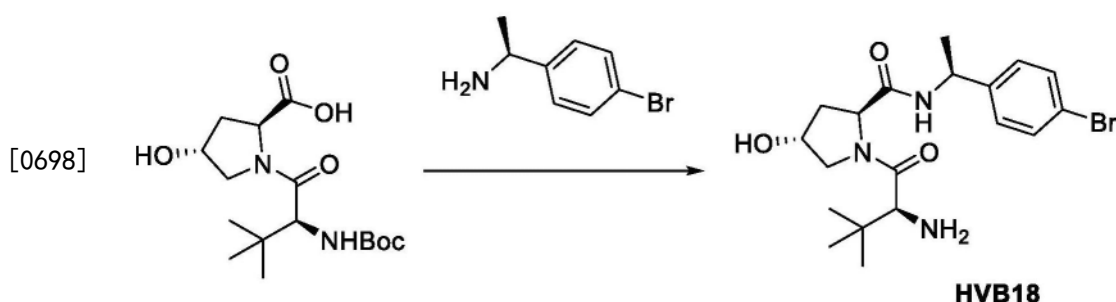
[0693] 步骤6: N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-4-羟基-2-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基氨基甲酰基]吡咯烷-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[0694] 在0℃下向(2S, 4S)-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(4g, 11.30mmol, 1当量, HCl)和(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3,3-二甲基-丁酸(2.61g, 11.30mmol, 1当量)在DMF(30mL)中的溶液中加入HATU(4.73g, 11.30mmol, 1当量)和DIPEA(2.92g, 22.61mmol, 3.94mL, 2当量),然后将混合物在25℃下搅拌2h。LCMS显示物质(2S, 4S)-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺被消耗,并且检测到具有所需质量的主峰。将混合物倒入水(100mL)中,用乙酸乙酯(100mL*2)萃取所得水溶液。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,浓缩。通过反向快速MPLC(FA)纯化残余物,得到呈淡黄色胶状物的N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-4-羟基-2-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基氨基甲酰基]吡咯烷-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯(1.65g, 3.01mmol, 26.60%产率, 96.7%纯度)。MS [M+H]⁺=531.2。

[0695] 步骤7: (2S, 4S)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的合成

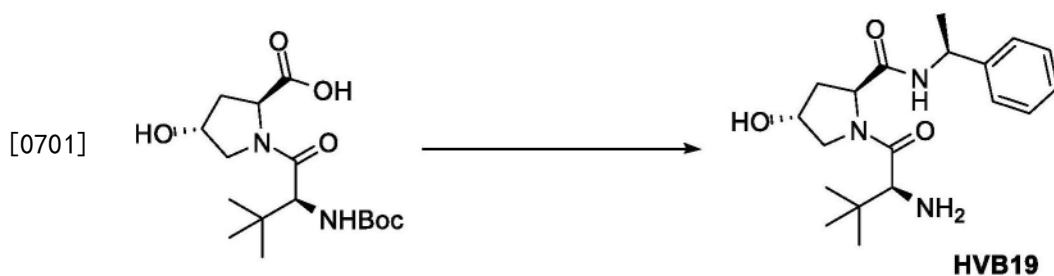
[0696] 向N-[(1S)-1-[(2S,4S)-4-羟基-2-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基氨基甲酰基]吡咯烷-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯(3.35g,6.31mmol,1当量)在二氧六环(10mL)中的溶液中加入HCl/二氧六环(4M,20mL,12.67当量)。将混合物在25℃下搅拌1h。LCMS显示检测到具有所需质量的主峰。蒸发溶剂。将残余物在石油醚/乙酸乙酯(10:1,80mL)中研磨并通过过滤收集,得到呈白色粉末的(2S,4S)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(2.77g,5.63mmol,89.20%产率,94.8%纯度,HCl)。MS[M+H]⁺=431.3。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ9.78(s,1H),7.63-7.48(m,4H),4.65-4.59(m,1H),4.57-4.54(m,1H),4.06(s,1H),4.00-3.94(m,1H),3.67-3.63(m,1H),3.62(s,2H),2.60(s,3H),2.57-2.49(m,1H),1.99(d,J=13.4Hz,1H),1.15(s,9H)。

[0697] HVB18: (2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1S)-1-(4-溴苯基)乙基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺



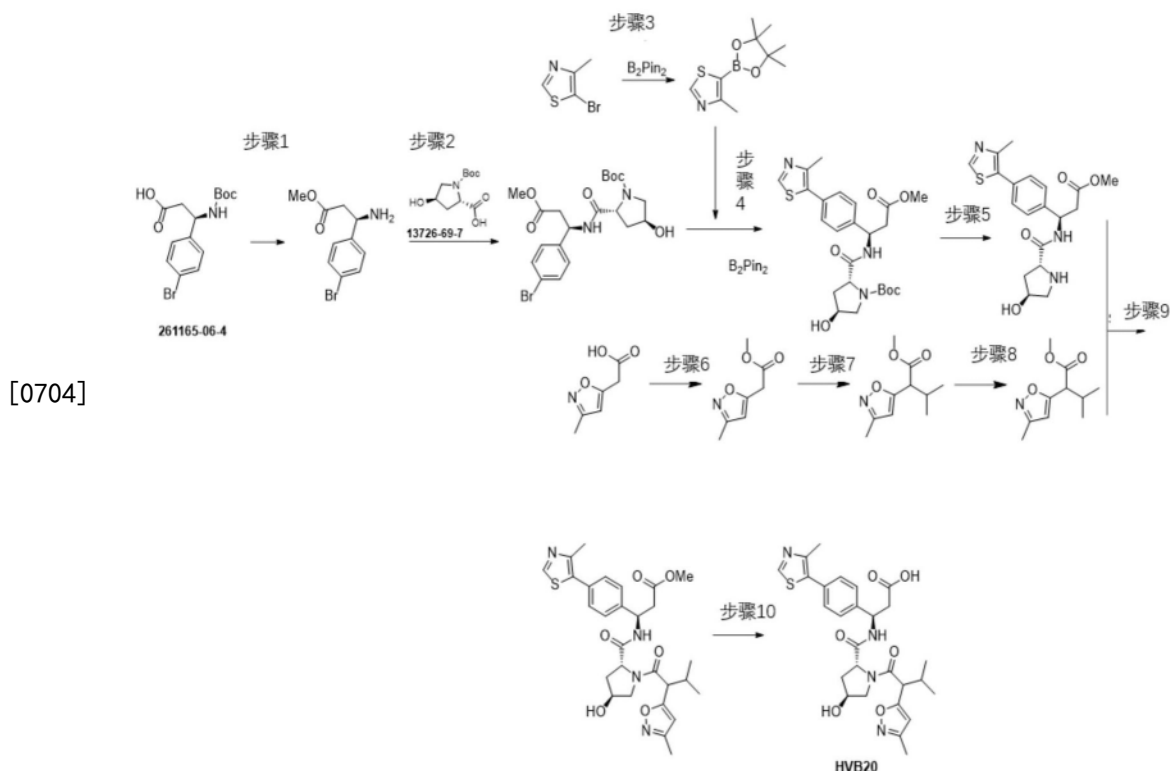
[0699] 按照与合成(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(方案B4)相同的方案,但是使用(S)-1-(4-溴苯基)乙-1-胺代替2-(氨基甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯酚。LCMS:C₁₉H₂₈BrN₃O₃理论值:425.13,实测值:m/z=426.67[M+H]⁺。

[0700] HVB19: (2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[(1S)-1-苯基乙基]吡咯烷-2-甲酰胺



[0702] 按照与合成(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(方案B4)相同的方案,但是使用(S)-1-苯基乙-1-胺代替2-(氨基甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯酚,得到标题化合物。LCMS:C₁₉H₂₉N₃O₃理论值:347.22,实测值:m/z=348.13[M+H]⁺。

[0703] HVB20: (3R)-3-((2R,4S)-4-羟基-1-(3-甲基-2-(3-甲基异噻唑-5-基)丁酰基)吡咯烷-2-甲酰氨基)-3-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)丙酸



[0709] 步骤3: 甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑

[0710] 将5-溴-4-甲基-1,3-噻唑(7.5g, 42.1mmol, 1当量)、K₂CO₃(12.4g, 126.4mmol, 3.4当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(21.4g, 1.85mmol, 2当量)的混合物和Pd(PPh₃)₄(10g, 20mol%)溶解在二氧六环(375ml, 0.1M)中,用氩气吹扫10min,并在95℃下搅拌16h。然后将混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,真空浓缩并通过短的手动柱色谱法(洗脱剂:己烷/EtOAc 1:1)纯化,得到呈灰白色固体的标题产物(10.25g, 52%产率,被50%重量的频哪醇衍生物污染)。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d), δ: 8.92(s, 1H), 2.70(s, 3H), 1.34(s, 12H)。

[0711] 步骤4: (3S)-3-{[(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸甲酯

[0712] 在20min内将(2S,4R)-2-{[(1S)-1-(4-溴苯基)-3-甲氧基-3-氧代丙基]氨基甲酰基}-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(9g, 19.09mmol, 1当量)、4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑(9.91g, 21mmol, 1.2当量)、K₂CO₃(13.2g, 95.5mmol, 5当量)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(1.6g, 10mol%)在二氧六环/H₂O(5:1, 380mL, 0.05M)中的混合物用氩气吹扫,并在110℃下搅拌2h(完成Suzuki偶联)。然后使混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤。将滤液真空浓缩,通过快速柱色谱法(洗脱剂DCM/MeOH/AcOH 8:2:0.2%至6:4:0.2%)纯化。将所需产物真空浓缩,溶解在DCM/MeOH/AcOH 9:1:0.1%中,并过滤以除去最终的硅胶。真空浓缩滤液,然后在乙醚中沉淀,得到呈灰色固体的所需产物(6.6g, 76%产率)。ESI(+)[M+H]⁺=476.07; ¹H NMR(300MHz, 甲醇-d₄), δ: 8.88(s, 1H), 7.47(m, 4H), 5.54-5.28(m, 1H), 4.33(d, J=9.9Hz, 2H), 3.68-3.40(m, 2H), 3.60(s, 3H), 2.88(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.31-2.14(m, 1H), 1.99(s, 1H), 1.48(s, 3H), 1.33(s, 6H)。

[0713] 步骤5: (3S)-3-{[(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸甲酯

[0714] 将(3S)-3-{[(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸甲酯(0.3g, 0.61mmol, 1当量)和2N HCl在甲醇(10当量)中的混合物在环境条件下搅拌2h(UPLC和NMR反应控制)。真空除去溶剂,并将所得固体用无水乙醚研磨,得到所需盐产物,得到呈粘性棕色油状物的所需产物(0.22g, 83%产率)。ESI(+)[M+H]⁺=390.45; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ: 9.89(s, 1H), 9.32(d, J=7.9Hz, 1H), 9.03(s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.51-7.39(m, 4H), 4.33(s, 2H), 3.61(s, 3H), 3.51(s, 1H), 3.41(s, 2H), 3.07(d, J=4.7Hz, 1H), 2.88(d, J=7.5Hz, 2H), 2.33(s, 1H), 1.78(m, 1H)。

[0715] 步骤6: 2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)乙酸甲酯

[0716] 在0℃下向3-甲基-5-异噁唑乙酸(0.8g, 5.67mmol, 1当量)在MeOH(10ml, 0.55M)中的溶液中逐滴加入亚硫酸氯(1.5当量),并将所得混合物在50℃下搅拌4h。使用UPLC监测。然后,将反应混合物倒入饱和氯化铵中,用EtOAc萃取,用饱和NaHCO₃洗涤,干燥,真空浓缩,得到呈棕色油状物的所需产物(0.78g, 89%产率)。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d), δ: 6.11(s, 1H), 3.80(s, 2H), 2.76(s, 3H), 2.30(s, 3H)。

[0717] 步骤7: 3-甲基-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)丁酸甲酯

[0718] 将2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)乙酸甲酯(0.14g, 0.9mmol, 1当量)、碳酸铯(0.32g, 0.99mmol, 1.1当量)和2-碘丙烷(0.16g, 0.94mmol, 1.05当量)在DMSO(2.3ml, 0.4M)中的混

合物在65-70℃下搅拌5-8h(应用LCMS控制)。反应完成后,将RM倒入稀HCl水溶液中,用EtOAc萃取两次,干燥,并在真空中蒸发。将粗产物使用ELSD(产物没有UV活性)用快速色谱法纯化,得到所需产物(0.12g,64%产率)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆),δ:6.30(s,1H),3.76(d,J=8.6Hz,1H),3.66(s,3H),2.35-2.26(m,1H),2.21(s,3H),0.93(d,J=6.7Hz,3H),0.83(d,J=6.7Hz,3H)。

[0719] 步骤8:3-甲基-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)丁酸

[0720] 向起始的3-甲基-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)丁酸甲酯(0.59g,2.99mmol,1当量)在THF-水(3:1,0.14M)中的溶液中加入氢氧化钠(0.18g,4.5mmol,1.5当量),并将所得混合物在室温下搅拌直至反应完成(TLC控制)。然后,将THF在低压下蒸发,并将水残余物用1N HCl水溶液酸化至pH=4-3。将所得溶液用EtOAc萃取两次,干燥,并且在将所有挥发物蒸发后,获得呈白色固体的所需化合物(0.5g,90%产率)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆),δ:12.84(s,1H),6.27(s,1H),3.58(d,J=8.7Hz,1H),2.35-2.23(m,1H),2.21(s,3H),0.96(d,J=6.7Hz,3H),0.82(d,J=6.7Hz,3H)。

[0721] 步骤9:(3S)-3-{[(2S,4R)-4-羟基-1-[3-甲基-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)丁酰基]-吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]丙酸

[0722] 向(3S)-3-{[(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]丙酸甲酯(0.23g,0.56mmol,1当量)和3-甲基-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)丁酸(0.11g,0.62mmol,1.1当量)在DCM(6ml,0.1M)中的溶液中加入DIPEA(0.22ml,1.7mmol,3.00当量)和HATU(0.32g,0.84mmol,1.5当量)。将混合物在25℃下搅拌过夜。使用UPLC控制。将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用酸性水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物,将其经由快速色谱法纯化为粘稠油状物(0.28g,78%产率)。ESI(+)[M+H]⁺=556.04;¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆),δ:8.72(s,1H),7.47-7.35(br m,4H),6.10(m,1H),5.35(m,1H),4.60(m,2H),3.72(m,4H),3.60(s,3H),2.77(m,2H),2.50(m,4H),2.25(m,4H),2.06(m,1H),1.07(m,3H),0.89(m,3H)。

[0723] 步骤10:(3S)-3-{[(2S,4R)-4-羟基-1-[3-甲基-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)丁酰基]-吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]丙酸

[0724] 向起始物(3S)-3-{[(2S,4R)-4-羟基-1-[3-甲基-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)丁酰基]-吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]丙酸(0.28g,0.54mmol,1当量)在甲醇-水(3:1;0.14M)中的溶液中加入氢氧化钠(0.03g,0.75mmol,1.5当量),并将所得混合物在环境条件下搅拌直至完成(UPLC控制)。然后,将有机溶剂在低压下蒸发,并将水残余物用1N HCl酸化至pH=4-3。将所得溶液用反相快速色谱法(5-29%乙腈于水中)纯化。蒸发后,获得呈白色固体的标题化合物(0.1g,37%产率)。LCMS:254nm,RT=2.443min,98.32%纯度,ESI(+)[M+H]⁺=542.66;¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆),δ:8.90(s,1H),7.47(m,4H),6.25(d,J=5.9Hz,1H),5.38(m,1H),4.62-4.37(m,2H),3.94-3.41(m,4H),3.10-2.78(m,2H),2.50(m,4H),2.25(m,4H),1.98(m,1H),1.07(d,J=7.6Hz,3H),0.94-0.82(m,3H)。

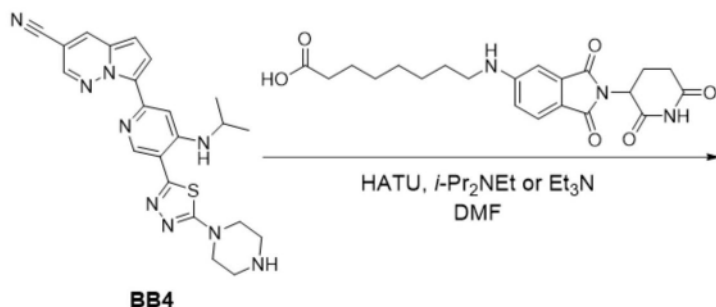
[0725] C.用于偶联IRAK4结合剂和LHM构建部分的一般方案

[0726] -----

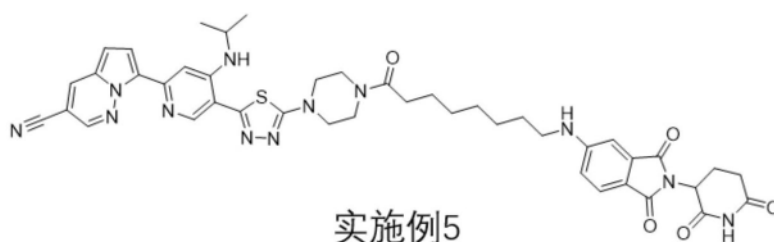
[0727] L部分通常具有多达五个连接子片段(-L₁-L₂-L₃-L₄-L₅-),其中一个通过将本文所

述的IRAK4构建部分和LHM部分经由键形成(例如,酰胺)偶联而形成。以下通用方法A-D说明了键形成,构建部分可通过其偶联以提供式(I)的化合物。

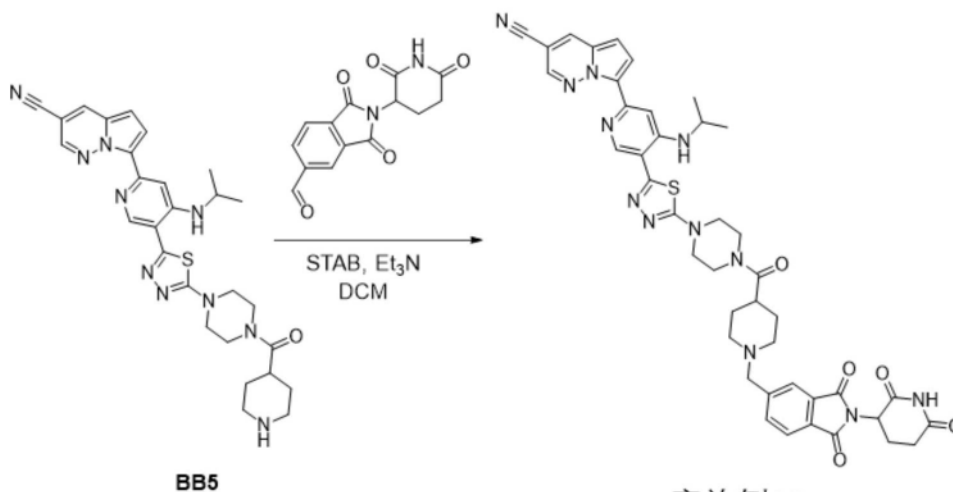
[0728] 通用方法A(酰胺偶联):



[0729]



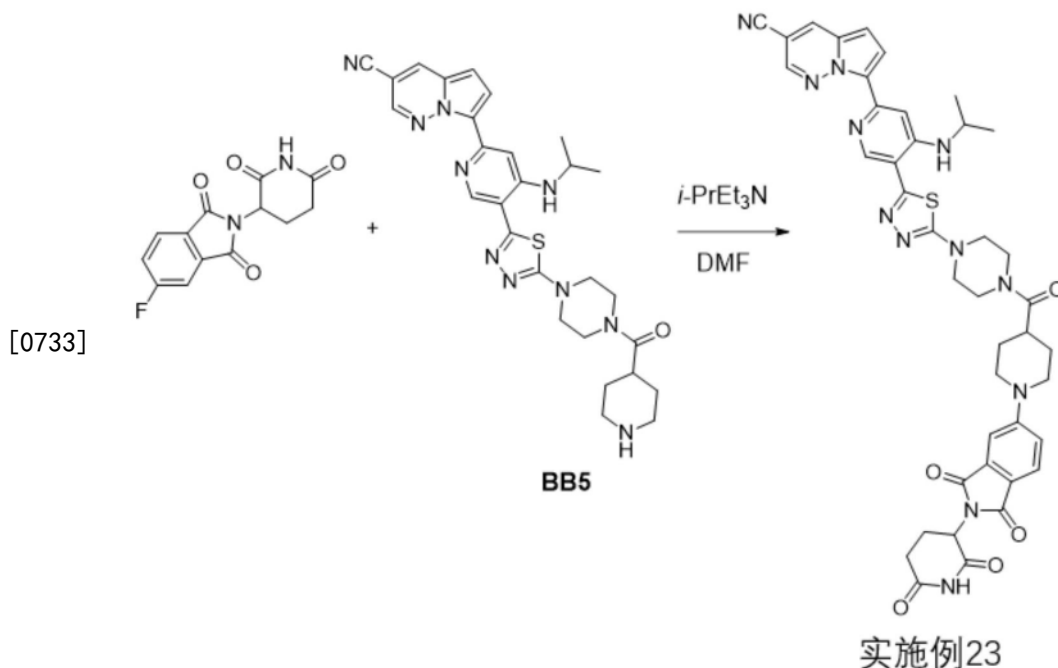
[0730] 通用方法B(还原胺化):



[0731]

实施例13

[0732] 通用方法C(替代):



[0734] 通用方法D(酰胺偶联,原位BOC-去保护)

[0735] 通用方法D类似于通用方法A,不同之处在于(例如,IRAK4构建部分的)胺末端部分可以最初由BOC保护。酰胺偶联可以经由原位BOC-去保护进行以与(例如LHM构建部分的)羧酸末端部分形成酰胺键。例如,参见实施例50的合成。

[0736] 定义

[0737] 以下描述阐述了示例性方法、参数等。然而,应当认识到,这种描述并不旨在限制本公开内容的范围,而是作为示例性实施方案的描述来提供。

[0738] 不在两个字母或符号之间的破折号(“-”)用于表示取代基的连接点。例如,-C(O)NH₂通过碳原子连接。化学基团前端或末端的破折号是方便的;化学基团可以用或多个破折号来描述,而不会失去它们的普通含义。通过结构中的线画出的波浪线表示基团的连接点。除非化学上或结构上需要,否则化学基团的书写或命名顺序不指示或暗示方向性。

[0739] 前缀“C_{u-v}”表示以下基团具有u至v个碳原子。例如,“C₁₋₆烷基”表示烷基具有1至6个碳原子。

[0740] 本文中提及的“约”一个值或参数包括(并描述)涉及该值或参数本身的实施方案。在某些实施方案中,术语“约”包括指示量±10%。在其它实施方案中,术语“约”包括指示量±5%。在某些其它实施方案中,术语“约”包括指示量±1%。此外,术语“约X”包括“X”的描述。此外,单数形式“一个/一种(a)”和“该”包括复数指代物,除非上下文另有明确规定。因此,例如,提及“化合物”包括多种这样的化合物,并且提及“测定”包括提及本领域技术人员已知的一种或多种测定及其等同物。

[0741] “烷基”是指不含不饱和度的或支化的饱和烃链。如本文所用,烷基具有1至20个碳原子(即,C₁₋₂₀烷基)、1至12个碳原子(即,C₁₋₁₂烷基)、1至8个碳原子(即,C₁₋₈烷基)、1至6个碳原子(即,C₁₋₆烷基)或1至4个碳原子(即,C₁₋₄烷基)。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。当具有特定数目碳的烷基残基由化学名称命名或由分子式鉴定时,可以涵盖

具有所述数目碳的所有位置异构体；因此，例如，“丁基”包括正丁基（即， $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ）、仲丁基（即， $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、异丁基（即， $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）和叔丁基（即， $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ）；“丙基”包括正丙基（即， $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ）和异丙基（即， $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）。

[0742] “亚烷基”或“亚烷基链”是指将分子的其余部分连接至基团，不含不饱和度并且具有1至20个碳原子，或更典型地1至12个碳原子，或1至8个碳原子的非支化或支化的二价烃链，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等。亚烷基链可以通过链内的一个碳或通过链内的任何两个碳与分子的其余部分和基团连接。

[0743] “烯基”是指含有至少一个碳-碳双键并且具有2至20个碳原子（即， C_{2-20} 烯基），或更典型地2至12个碳原子（即， C_{2-12} 烯基），2至8个碳原子（即， C_{2-8} 烯基），2至6个碳原子（即， C_{2-6} 烯基）或2至4个碳原子（即， C_{2-4} 烯基）的烷基。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基（包括1,2-丁二烯基和1,3-丁二烯基）。

[0744] “亚烯基”和“亚烯基链”是指将分子的其余部分连接到基团，含有至少一个双键并且具有2至20个碳原子，或更典型地2至12个碳原子，或2至8个碳原子的未支化或支化的二价烃链，例如，亚乙烯基、亚丙烯基、亚正丁烯基等。亚烯基链通过单键连接到分子的其余部分以及通过双键或单键连接到基团。亚烯基链与分子的其余部分以及与基团的连接点可以通过链内的一个碳或任何两个碳。

[0745] “炔基”是指含有至少一个碳-碳三键并且具有2至20个碳原子（即， C_{2-20} 炔基），或更典型地2至12个碳原子（即， C_{2-12} 炔基），或更典型地2至8个碳原子（即， C_{2-8} 炔基），2至6个碳原子（即， C_{2-6} 炔基）或2至4个碳原子（即 C_{2-4} 炔基）的烷基。术语“炔基”还包括具有一个三键和一个双键的那些基团。

[0746] “亚炔基”和“亚炔基链”是指将分子的其余部分连接至基团，含有至少一个三键并且具有2至20个碳原子，或更典型地2至12个碳原子，或2至8个碳原子的非支化或支化的二价烃链。亚炔基链通过单键与分子的其余部分连接，以及通过双键或单键与基团连接。亚炔基链与分子的其余部分以及与基团的连接点可以通过链内的一个碳或任何两个碳。

[0747] “烷氧基”是指基团“烷基-O-”。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。

[0748] “卤代烷氧基”是指如上所定义的烷氧基，其中一个或多个氢原子被卤素替代。

[0749] “烷硫基”是指基团“烷基-S-”。

[0750] “氨基”是指基团 $-\text{NR}^y\text{R}^z$ ，其中每个 R^y 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂环基、环烷基或杂芳基，其中的每一个任选地被取代，如本文所定义。

[0751] “芳基”是指具有单个环（例如单环）或多个环（例如双环或三环）的芳族碳环基团，包括稠合系统。如本文所用，芳基具有6至20个环碳原子（即， C_{6-20} 芳基）、6至15个碳环原子（即， C_{6-15} 芳基）或6至10个碳环原子（即， C_{6-10} 芳基）。芳基的实例包括苯基、萘基、茚基和蒽基。然而，芳基不涵盖下文定义的杂芳基或以任何方式与其重叠。如果一个或多个芳基与杂芳基稠合，则所得环系为杂芳基。如果一个或多个芳基与杂环基稠合，则所得环系为杂环基。

[0752] “氰基”是指基团-CN。

[0753] “酮基”或“氧代”是指基团=O。

[0754] “氨基甲酰基”是指“O-氨基甲酰基”基团，其是指基团 $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$ ；以及“N-氨基甲

酰基”基团,其是指基团 $-\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{OR}^z$,其中 R^y 和 R^z 独立地选自氢、烷基、芳基、卤代烷基或杂芳基;其中的每一个可以任选地被取代。

[0755] “羧基”或“羧酸”是指 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

[0756] “酯”是指 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$,其中 R 是取代基;其中的每一个可以任选地被取代,如本文所定义。

[0757] “环烷基”是指具有单个环或多个环(包括稠合、桥接和螺环系统)的饱和或部分不饱和的环烷基。术语“环烷基”包括环烯基(即,具有至少一个双键的环状基团)。如本文所用,环烷基具有3至15个环碳原子(即, C_{3-20} 环烷基)、3至12个环碳原子(即, C_{3-12} 环烷基)、3至10个环碳原子(即, C_{3-10} 环烷基)、3至8个环碳原子(即, C_{3-8} 环烷基)或3至6个环碳原子(即, C_{3-6} 环烷基)。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和二环[2.2.2]辛-1-基。环烷基可以通过单个环原子(例如作为取代基)或通过两个环原子(例如作为连接子)连接到分子的其余部分。

[0758] “乙二醇单元”是指具有 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 结构的二价单体,其可以重复并延伸成更长的链。连接子片段可以具有多达12个乙二醇单元,或更典型地多达6个乙二醇单元。

[0759] “丙二醇单元”是指具有 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{O}-$ 结构的二价单体,其可以重复并延伸成更长的链。连接子片段可以具有多达12个丙二醇单元,或更典型地多达6个丙二醇单元。

[0760] “卤素”或“卤代”包括氟、氯、溴和碘。

[0761] “卤代烷基”是指如上所定义的未支化或支化的烷基,其中一个或多个氢原子被卤素替代。例如,当残基被一个以上的卤素取代时,可以通过使用对应于所连接的卤素部分的数目的前缀来提及。二卤代烷基和三卤代烷基是指被两个(“二”)或三个(“三”)卤素基团取代的烷基,其可以是但不一定是相同的卤素。卤代烷基的实例包括二氟甲基($-\text{CHF}_2$)和三氟甲基($-\text{CF}_3$)。

[0762] “杂烷基”是指其中一个或多个碳原子(和任何相关的氢原子)各自独立地被相同或不同的杂原子如 N 、 O 、 S 等替代的烷基。术语“杂烷基”包括具有碳和杂原子的未支化或支化的饱和链。举例来说,1、2或3个碳原子可以独立地被相同或不同的杂原子替代。杂原子基团包括但不限于 $-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 等,其中 R 为 H 、烷基、芳基、环烷基、杂烷基、杂芳基或杂环基,其中的每一个可以任选地被取代。杂烷基的实例包括 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{NRCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{NRCH}_3$,其中 R 是氢、烷基、芳基、芳基烷基、杂烷基或杂芳基,其中的每一个可以任选地被取代。如本文所用,杂烷基包括1至10个碳原子、1至8个碳原子或1至4个碳原子;以及1-3个杂原子、1-2个杂原子或1个杂原子。

[0763] “杂芳基”是指具有单个环、多个环或多个稠合环的5-15元或更典型地5-12元芳族基团,其中1-3个环杂原子独立地选自氮、氧和硫。如本文所用,杂芳基包括3至12个环碳原子(即, C_{3-12} 杂芳基)或3至8个碳环原子(即, C_{3-8} 杂芳基);以及1至5个杂原子、1至4个杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子,其独立地选自氮、氧和硫。杂芳基的实例包括嘧啶基、嘌呤基、吡啶基、哒嗪基,苯并噻唑基和吡唑基。稠合杂芳基环的实例包括但不限于苯并[d]噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并[d]咪唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基和咪唑并[1,5-a]吡啶基,其中杂芳基可经由稠合系统的任一环结合。具有含有至少一个杂原子的单个或多个稠合环的任何芳环被认为是杂芳基,无论与分子的其余部分的连接如何(即,通过稠合环中的任一个)。杂芳基不涵盖如上所定义的芳基或与其

重叠。杂芳基可以通过单个环原子(例如作为取代基)或通过两个环原子(例如作为连接子)连接到分子的其余部分。

[0764] “杂环基”是指具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的3-15元,或更典型地5-12元饱和或不饱和环状烷基。术语“杂环基”包括杂环烯基(即,具有至少一个双键的杂环基)、双环杂环基、桥接杂环基、稠合杂环基和螺杂环基。杂环基可以是单环或多环,其中多环可以是稠合的、桥接的或螺环的。含有至少一个杂原子的任何非芳族环被认为是杂环基,无论连接如何(即,可以通过碳原子或杂原子结合)。此外,术语杂环基旨在涵盖含有至少一个杂原子的任何非芳族环,该环可以与芳基或杂芳基环稠合,而不管与分子的其余部分的连接如何。如本文所用,杂环基具有3至15个环原子(例如,3-15元杂环基、3-12元杂环基、4-10元杂环基、4-8元杂环基或4-6元杂环基;具有1至5个环杂原子、1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子、或1个环杂原子,其独立地选自氮、硫或氧。杂环基可以含有一个或多个氧代和/或硫代基团。杂环基的实例包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁烷基、二氧戊环基、氮杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吗啉基、硫代吗啉基、4-7元磺内酰胺、4-7元环状氨基甲酸酯、4-7元环状碳酸酯、4-7元环状硫化物和吗啉基。如本文所用,杂环基可包括桥接结构(即,“桥接杂环基”),其中在杂环基的两个非相邻原子处连接的4-10元环部分具有至少一个杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。如本文所用,桥接的杂环基包括双环和三环环系。本文还使用的术语“螺杂环基”是指其中3-10元杂环基具有一个或多个另外的环的环系统,其中所述一个或多个另外的环是3-10元环烷基或3-10元杂环基,其中所述一个或多个另外的环的单个原子也是3-10元杂环基的原子。螺杂环基环的实例包括双环和三环环系统,如2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷基。稠合杂环基环的实例包括但不限于1,2,3,4-四氢异喹啉基、1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉基、1-氧代-1,2-二氢异喹啉基、4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶基、二氢吲哚基、2,3-二氢-1H-异吲哚基和异二氢吲哚基,其中杂环基可经由稠合系统的任一环结合。如本文所用,双环杂环基是在两个点处与另一个环基团连接的杂环基,其中另一个环基团本身可以是杂环基团或碳环基团。杂芳基可以通过单个环原子(例如作为取代基)或通过两个环原子(例如作为连接子)连接到分子的其余部分。

[0765] “稠合的”是指与相邻环连接并共用形成共价键的两个相邻环原子的环。

[0766] “桥接的”是指其中环上的非相邻原子通过二价取代基(如亚烷基、含有一个或两个杂原子的亚烷基或单个杂原子)连接的环稠合。奎宁环基和金刚烷基是桥环系统的实例。

[0767] “螺环”是指在同一碳原子处通过两个键连接的环取代基。螺环基团的实例包括1,1-二乙基环戊烷、二甲基-二氧戊环和4-苄基-4-甲基哌啶,其中环戊烷和哌啶分别是螺环取代基。

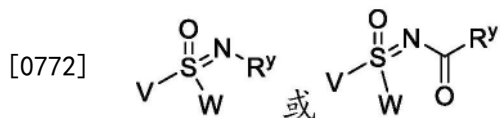
[0768] “羟基(hydroxy)”或“羟基(hydroxyl)”是指基团-OH。“羟基烷基”是指如上所定义的未分支的或分支的烷基,其中一个或多个氢原子被羟基替代。

[0769] “硝基”是指基团-NO₂。

[0770] “亚氨基”是指含有C=N双键的基团,如C=N-R^y或=N-C(O)R^y,其中R^y选自氢、烷基、芳基、氰基、卤代烷基或杂芳基;其中的每一个可以任选地被取代。亚氨基可以通过分别在碳和氮处与其余分子连接的连接子片段。

[0771] “亚磺酰亚胺(sulfoximine)”或“亚磺酰亚氨基(sulfoximino)”是指取代或未取

代的以下通式的部分



[0773] 其中R_y选自氢、烷基、氨基、芳基、氰基、卤代烷基、杂环基或杂芳基；V和W各自独立地选自键、烷基、氨基、芳基、卤代烷基、杂环基或杂芳基；其中的每一个可以任选地被取代，并且其中R_y和V、R_y和W，以及V和W与它们所连接的原子可以连接在一起以形成环。磺酰亚胺可以通过分别在硫和氮处连接到其余分子的连接子片段。

[0774] “磺酰基”是指基团-S(O)₂R，其中R是取代基或所定义的基团。

[0775] “烷基磺酰基”是指基团-S(O)₂R，其中R是取代基或所定义的基团。

[0776] “烷基亚磺酰基”是指基团-S(O)R，其中R是取代基或所定义的基团。

[0777] “硫氰酸盐”-SCN。

[0778] “硫醇”是指基团-SR，其中R是取代基或所定义的基团。

[0779] “硫代”或“硫酮”是指基团(=S)或(S)。

[0780] 可以使用某些常用的替代化学名称。例如，二价基团如二价“烷基”基团、二价“芳基”基团等也可以分别被称为“亚烷基(alkylene)”基团或“亚烷基(alkylenyl)”基团，“亚芳基(arylene)”基团或“亚芳基(arylenyl)”基团。此外，除非另有明确说明，否则当基团的组合在本文中被称为一个部分(例如，芳基烷基)时，最后提及的基团含有这样的原子，该部分通过所述原子与分子的其余部分连接。

[0781] 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和所述事件或情况不发生的情况。此外，术语“任选取代的”是指指定原子或基团上的任何一个或多个氢原子可以被除氢以外的部分替代或可以不被除氢以外的部分替代。“任选取代的”可以是零至可能取代的最大数目，并且每次出现是独立的。当使用术语“取代的”时，则需要所示取代基的可取代的氢原子上进行取代。任选的取代可以与(必需的)取代相同或不同。

[0782] 当部分是“任选取代的”并且提及通用术语时，如任何“烷基”、“烯基”、“炔基”、“卤代烷基”、“环烷基”、“芳基”或“杂芳基”，则该通用术语可以是指任何先前具体列举的术语，如(C₁₋₃烷基)、(C₄₋₆烷基)、-O(C₁₋₄烷基)、(C₃₋₁₀环烷基)、O-(C₃₋₁₀环烷基)等。例如，“任何芳基”包括“芳基”和“-O(芳基)”以及芳基的实例，如苯基或萘基等。此外，术语“任何杂环基”包括术语“杂环基”和O-(杂环基)，以及杂环基的实例，如氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、吗啉代、哌啶基等。以相同的方式，术语“任何杂芳基”包括术语“杂芳基”和“O-(杂芳基)”，以及具体的杂芳基，如吡啶等。

[0783] 一些式(I)的化合物可以作为“立体异构体”或立体异构体的混合物存在。立体异构体是指由通过相同键键合的相同原子组成但具有不可互换的不同三维结构的化合物。本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐可以含有一个或多个不对称中心并且因此可以产生对映异构体(其分子是彼此不可重叠的镜像的两种立体异构体)、非对映异构体和可以根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-的其它立体异构形式。本公开内容意在包括所有这种可能的异构体以及它们的rac混合物(即等量的(R)和(S)对映异构体)和光学纯形式。光学活性的(+)和(-)、(R)-和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备，或者使用常规

技术,如使用手性柱的HPLC拆分。

[0784] 本公开内容还包括式I化合物的“氘代类似物”,其中与碳原子连接的1至n个氢被氘替代,其中n是分子中氢的数目。这样的化合物表现出增加的代谢抗性,因此当施用至哺乳动物,特别是人时,可用于增加式I的任何化合物的半衰期。参见,例如,Foster,“Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,”Trends Pharmacol.Sci.5(12):524-527(1984)。这样的化合物通过本领域熟知的手段合成,例如通过使用其中一个或多个氢已被氘替代的起始材料。

[0785] 本公开内容的氘标记的或取代的治疗化合物可以具有改善的与分布、代谢和排泄(ADME)有关的DMPK(药物代谢和药代动力学)性质。用较重的同位素如氘取代可提供由更大的代谢稳定性引起的某些治疗优势,例如增加的体内半衰期、降低的剂量需求和/或治疗指数的改善。¹⁸F标记的化合物可用于PET或SPECT研究。本公开内容的同位素标记的化合物通常可以通过进行在方案中或在以下描述的实施例和制备中公开的程序,通过用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。应当理解,在本上下文中的氘被认为是式I化合物中的取代基。

[0786] 这种较重的同位素(特别是氘)的浓度可以通过同位素富集因子来定义。在本公开内容的化合物中,未具体指定为特定同位素的任何原子意在代表该原子的任何稳定同位素。除非另有说明,否则当位置具体指定为“H”或“氢”时,该位置应理解为具有其天然丰度同位素组成的氢。因此,在本公开内容的化合物中,特别指定为氘(D)的任何原子意在表示氘。

[0787] 在许多情况下,本公开内容的化合物能够通过存在氨基和/或羧基或与其类似的基团而形成酸式盐和/或碱式盐。

[0788] 还提供了本文所述的化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。“药学上可接受的”或“生理学上可接受的”是指可用于制备适于兽医或人类药物用途的药物组合物的化合物、盐、组合物、剂型和其它材料。

[0789] 给定化合物的术语“药学上可接受的盐”是指保留给定化合物的生物有效性和性质,并且不是生物学上或其它方面不合需要的盐。“药学上可接受的盐”或“生理学上可接受的盐”包括例如无机酸的盐和有机酸的盐。此外,如果本文所述的化合物作为酸加成盐获得,则游离碱可以通过碱化酸式盐的溶液获得。相反地,如果产物是游离碱,则加成盐,特别是药学上可接受的加成盐,可以根据由碱化合物制备酸加成盐的常规方法,通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并用酸处理溶液来制备。本领域技术人员将认识到可用于制备无毒的药学上可接受的加成盐的各种合成方法。药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸和有机酸制备。衍生自无机酸的盐包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。衍生自有机酸的盐包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。同样,药学上可接受的碱加成盐可以由无机碱和有机碱制备。衍生自无机碱的盐包括(仅作为实例)钠、钾、锂、铵、钙和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺的盐,如烷基胺(即NH₂(烷基))、二烷基胺(即HN(烷基)₂)、三烷基胺(即N(烷基)₃)、取代的烷基胺(即NH₂(取代的烷基))、二(取代的烷基)胺(即HN(取代的烷基)₂)、三(取代的烷基)胺(即,N(取代的烷基)₃)、烯基胺(即,NH₂(烯基))、二烯基胺(即,HN(烯基)₂)、三烯基胺(即,N(烯基)₃)、取代的烯基胺

(即, NH_2 (取代的烯基))、二(取代的烯基)胺(即, HN (取代的烯基)₂)、三(取代的烯基)胺(即, N (取代的烯基)₃)、单、二或三环烷基胺(即, NH_2 (环烷基)、 HN (环烷基)₂、 N (环烷基)₃)、单、二或三芳基胺(即, NH_2 (芳基)、 HN (芳基)₂、 N (芳基)₃)或混合胺等。合适的胺的具体实例包括, 仅作为实例, 异丙胺、三甲胺、二乙胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等。

[0790] 术语“取代的”意指指定原子或基团上的任何一个或多个氢原子被除氢以外的一个或多个取代基替代, 条件是不超过指定原子的正常化合价。一个或多个取代基包括但不限于烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰基、氨基、酰氨基、脒基、芳基、叠氮基、氨基甲酰基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、杂芳基、杂环基、羟基、胍基、亚氨基、氧代、硝基、烷基亚磺酰基、磺酸、烷基磺酰基、硫氰酸酯、硫醇、硫酮或其组合。通过用无限附加的其它取代基限定取代基而获得的聚合物或类似的不确定结构(例如, 具有取代的烷基的取代的芳基, 所述取代的烷基本身被取代的芳基取代, 所述取代的芳基进一步被取代的杂烷基取代等)不旨在包括在本文中。除非另有说明, 否则本文所述的化合物中的连续取代的最大数目为3。例如, 用两个其它取代的芳基连续取代取代的芳基限于((取代的芳基)取代的芳基)取代的芳基。类似地, 上述定义不旨在包括不允许的取代模式(例如, 被5个氟取代的甲基或具有两个相邻氧环原子的杂芳基)。这种不允许的取代模式是本领域技术人员熟知的。当用于修饰化学基团时, 术语“取代的”可以描述本文定义的其它化学基团。除非另有说明, 否则当基团被描述为任选取代的时, 该基团的任何取代基本身是未取代的。例如, 在一些实施方案中, 术语“取代的烷基”是指具有一个或多个取代基的烷基, 所述取代基包括羟基、卤代、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。在其它实施方案中, 一个或多个取代基可以进一步被卤代、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代, 其中的每一个是取代的。在其它实施方案中, 取代基可以进一步被卤代、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代, 其中的每一个是未取代的。本领域技术人员将认识到, 应当选择本文通式化合物的取代基和其它部分, 以便提供足够稳定的化合物, 从而提供可配制成可接受的稳定药物组合物的药学上有用的化合物。具有这种稳定性的化合物被认为落入本发明的范围内。本领域技术人员应理解, 上述定义和取代基的任何组合不应产生不可操作的物质或化合物。

[0791] 如本文所用, “药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。这种介质和试剂用于药物活性物质的用途是本领域熟知的。除了在任何常规介质或试剂与活性成分不相容的情况下, 预期其在治疗组合物中的用途。补充的活性成分也可以掺入到组合物中。

[0792] “溶剂化物”通过溶剂和化合物的相互作用形成。还提供了本文所述的化合物的盐的溶剂化物。还提供了本文所述化合物的水合物。

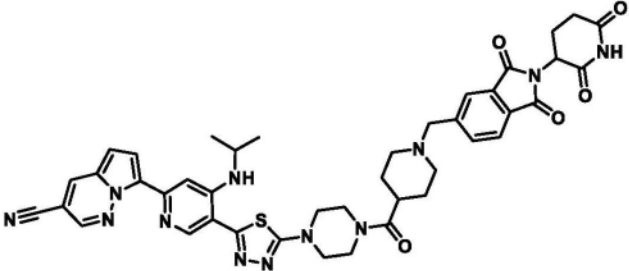
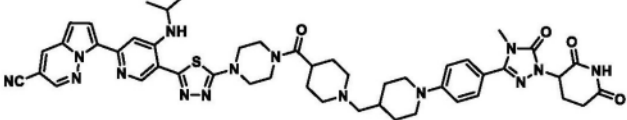
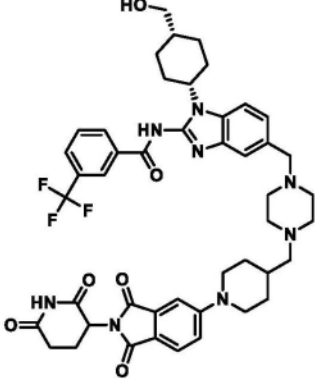
[0793] 靶向IRAK4降解

[0794] 本公开内容的化合物通过基于细胞的分析来证明以选择性降解IRAK4。

[0795] 本文评价和讨论了两种具有靶向CRBN的LHM的代表性化合物(式(IIA))和两种具有靶向VHL的LHM的代表性化合物(式(IIB))的降解机制和选择性。为了比较, 还评价了3种已知用于降解IRAK4的化合物。表1显示了所选化合物的结构。

[0796] 表1

[0797]

实施例 #	化学结构	LHM 类型
实施例 13		CRBN
实施例 24		CRBN
比较化合物 a1		CRBN

实施例 #	化学结构	LHM 类型
比较化合物 a2		CRBN
实施例 47		VHL
[0798] 实施例 35		VHL
比较 b1		VHL

[0799] 更具体地,使用以下三种不同的测定形式评价所选择的化合物的IRAK4的细胞降解:HiBiT测定、HTRF测定和蛋白质印迹。所有化合物在这三种测定中都显示出一致的可重现的降解。特别地,在所选择的化合物中,化合物47显示出是关于D_{max}的最有效的降解物,实现了99%的降解,如通过蛋白质印迹分析所评估的。此外,与具有类似LHM的已知化合物(化合物a1、a2和b1)相比,代表性化合物表现出等效的或优异的降解(D_{max})。

[0800] 此外,为了证实IRAK4降解是通过泛素蛋白酶体系统介导的,在蛋白酶体抑制剂、连接酶抑制剂或过量浓度的相应单官能化合物(如仅具有IRAK4结合部分的化合物或仅具有LHM的化合物)的存在下对式(I)化合物进行分析。在任何这些条件下的预处理将IRAK4蛋

白水平恢复到未处理细胞的水平,证明了双官能化合物的作用机理活性。

[0801] 通过首先评估CRBN新底物Ikaros、Aiolos和GSPT1的降解,然后通过评估降解物对高度相关的靶标IRAK1的影响,评价本公开内容的化合物IRAK4降解的特异性。新底物分析证明,尽管已知化合物之一,比较化合物a2降解Ikaros和Aiolos,但化合物13、24、47和35均未显示新底物降解。另外,所测定的化合物均不影响IRAK1水平,证明了针对IRAK4优于IRAK1降解的特异性。最后,如通过CellTiter-Glo所评估的,所测定的化合物均不影响细胞活力。

[0802] 表2总结了所选择的靶向CRBN的化合物的降解结果。

[0803] 表2

生化测定数据	13	24	a1	a2
IRAK4 生化 IC ₅₀ (nM)	0.5	0.6	3	1.2
IRAK4 HiBit DC ₅₀ , μM (D _{max} %)	0.026 (101)	0.327 (102)	0.180 (104)	0.026 (88)
IRAK4 降解 (Western) DC ₅₀ , μM (D _{max} %)	0.014 (87)	0.2 (90)	0.08 (70)	0.001 (54)
IRAK4 HTRF DC ₅₀ , μM (D _{max} %)	0.05 (>100)	0.42 (>100)	0.21 (100)	0.06 (100)
通过蛋白酶体或 Nedd8 抑制营救(Rescue)	是	是	是	是
Aiolos 降解 DC ₅₀ , μM	>5	>5	>5	0.02
Ikaros 降解 DC ₅₀ , μM	>5	>5	>5	0.02
GSPT1 降解 DC ₅₀ , μM	>10	>10	>10	>10
IRAK1 降解 DC ₅₀ , μM	>10	>10	>10	>10
活力评估 EC ₅₀ , μM	>10	>10	>10	>10

[0804] 表3总结了所选择的靶向VHL的化合物的降解结果。

[0805] 表3

	生化测定数据	47	35	b1
	IRAK4 生化 IC50 (nm)	7.3	5.2	2.3
	IRAK4 HiBit DC50, μM (Dmax%)	0.144 (118)	0.590 (100)	0.204 (95)
	IRAK4 降解 (Western) DC50, μM (Dmax%)	0.089 (99)	0.2 (86)	0.07 (86)
[0807]	IRAK4 HTRF DC50, μM (Dmax%)	0.14 (>100)	0.40 (100)	0.08 (100)
	通过蛋白酶体或 Nedd8 抑制营 救	是	是	是
	Aiolos 降解 DC50, μM	>5	>5	>5
	Ikaros 降解 DC50, μM	>5	>5	>5
	GSPT1 降解 DC50, μM	>10	>10	>10
	IRAK1 降解 DC50, μM	>10	>10	>10
	活力评估 EC50, μM	>10	>10	>10

[0808] 式 (I) 的双官能化合物的药物组合物和用途

[0809] 式 (I) 的双官能化合物被证明降解 IRAK4, 因此可用于治疗涉及 IRAK4 功能的疾病适应症或病症, 如信号传导或支架。

[0810] 各种实施方案提供了式 (I) 化合物或表 5 的任何一种亚结构或化合物以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0811] 其它实施方案提供了用于治疗癌症、炎症病症、自身免疫病症或代谢病症的方法, 其包括向有需要的对象施用治疗有效量的式 (I) 化合物或表 5 的任何一种亚结构或化合物。

[0812] 可以治疗的癌症的实例包括淋巴瘤, 白血病, 包括例如急性髓细胞性白血病 (AML) 和骨髓增生异常综合征 (MDS) 等。

[0813] 代谢病症的实例包括但不限于糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病)、代谢综合征、血脂异常、肥胖、葡萄糖耐受不良、高血压、血清胆固醇升高和甘油三酯升高。

[0814] 炎症病症的实例包括类风湿性关节炎 (RA)、炎症肠病 (IBD)、克罗恩病、溃疡性结肠炎、坏死性小肠结肠炎、痛风、莱姆病、关节炎、银屑病、盆腔炎性疾病、系统性红斑狼疮 (SLE)、干燥综合征、与胃肠感染 (包括艰难梭菌 (*C. difficile*)) 相关的炎症、病毒性心肌炎、急性和慢性组织损伤、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、酒精性肝炎以及包括慢性肾病和糖尿病肾病在内的肾病。

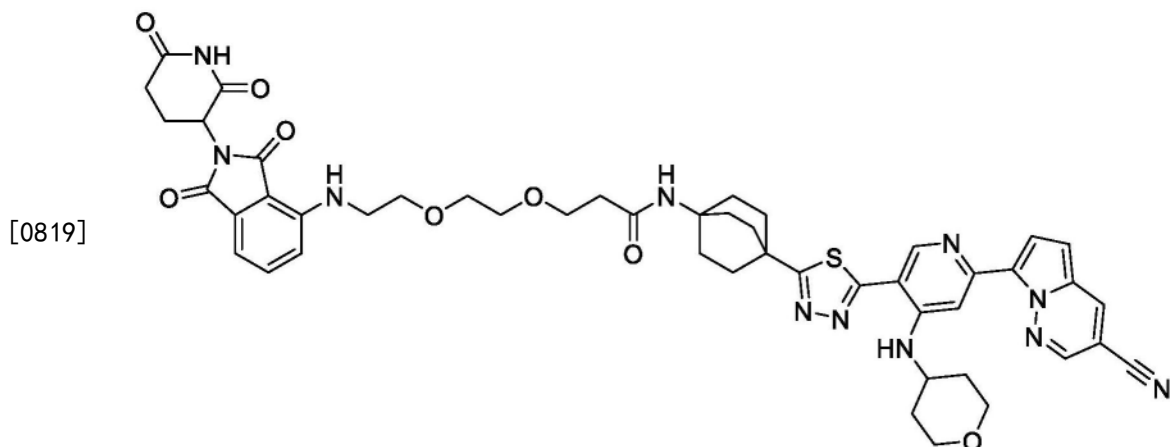
[0815] 另一个实施方案提供了治疗炎症相关疾病或病况、或者代谢病症、胃肠病症或者癌症等的方法, 其包括将式 (I) 化合物与一种或多种可用于治疗此类疾病的化合物组合施用至有需要的对象, 特别是人类对象。

[0816] 在一些实施方案中, 本公开内容的化合物与另外的一种或多种活性成分共同配制。在一些实施方案中, 其它活性成分在大约相同的时间以单独的剂型施用。在一些实施方案中, 其它活性成分依次施用, 并且可以相对于本公开内容的化合物在不同的时间施用。

实施例

[0817] 式(I)化合物的制备

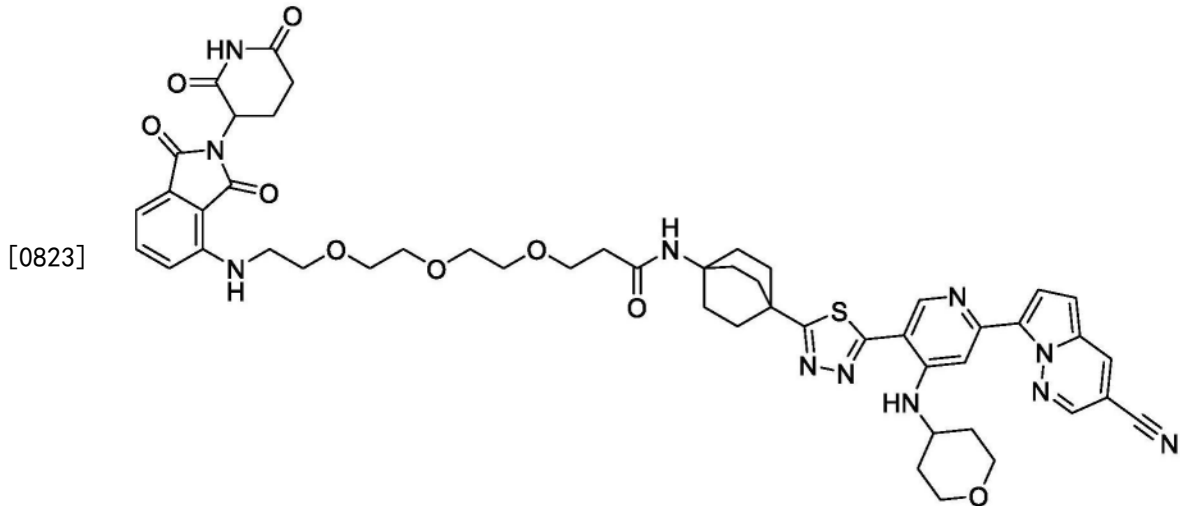
[0818] 实施例1



[0820] N-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-基)-3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺

[0821] 向7-(5-(5-(4-氨基二环[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈双盐酸盐(BB1, 16.0mg, 0.0249mmol)、3-[2-[2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异二氢吡啶-4-基]氨基]乙氧基]乙氧基]丙酸(13.0mg, 0.0299mmol)和HATU(9.97mg, 0.0262mmol)在DMF(0.125mL)中的混合物中加入DIPEA(0.0143mL, 0.0799mmol)。将所得溶液在室温下搅拌12h。将粗溶液通过制备型HPLC(GeminiC18, 洗脱剂:10-64%乙腈/H₂O/0.1%TFA)纯化并冻干以提供N-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-6基)二环[2.2.2]辛-1-基)-3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺作为TFA盐。ES/MS: 942.476 (M+H⁺) ; ¹HNMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ10.17 (d, J=7.7Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66-8.58 (m, 2H), 8.11 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.08 (t, J=7.8Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.97 (dd, J=12.2, 5.3Hz, 1H), 4.01 (dt, J=12.1, 3.9Hz, 2H), 3.74 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.70-3.56 (m, 9H), 3.49 (t, J=5.3Hz, 2H), 2.83-2.64 (m, 3H), 2.30 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.19-2.11 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 9H), 1.85-1.73 (m, 3H)。

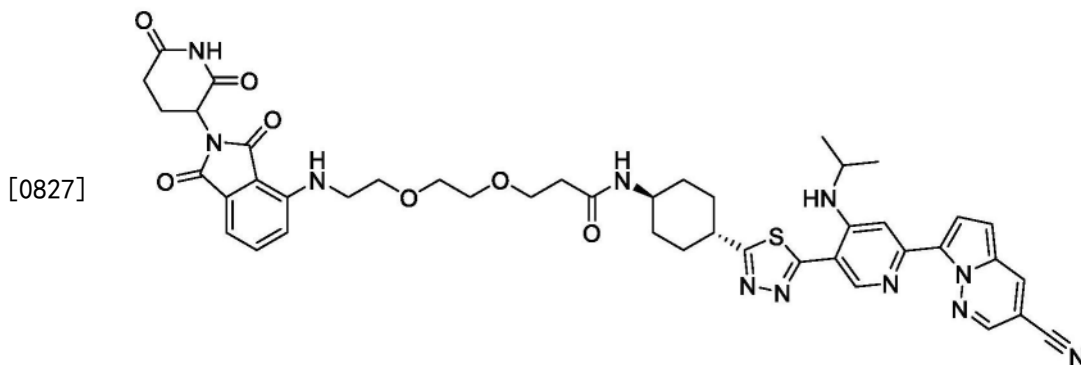
[0822] 实施例2



[0824] N-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-基)-3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺

[0825] 从7-(5-(5-(4-氨基二环[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈, 双盐酸盐(BB18.0mg, 0.0281mmol)开始, 按照实施例2的程序制备N-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-基)-3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺, 用3-[2-[2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异二氢吡啶-4-基]氨基]乙氧基]乙氧基]丙酸(13.0mg, 0.0299mmol)代替3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸(14.8mg, 0.0309mmol)。ES/MS:986.572(M+H⁺); ¹H NMR(400MHz, 乙腈-d₃) δ10.19(d, J=7.6Hz, 1H), 9.12(s, 1H), 8.68-8.59(m, 3H), 8.11(d, J=5.1Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.56(dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.22(d, J=5.1Hz, 1H), 7.06(dd, J=19.2, 7.7Hz, 2H), 6.34(s, 1H), 4.96(dd, J=12.4, 5.4Hz, 1H), 4.01(dt, J=11.9, 3.8Hz, 2H), 3.72(t, J=5.3Hz, 2H), 3.65(tt, J=5.3, 3.1Hz, 6H), 3.61-3.54(m, 3H), 3.49(t, J=5.3Hz, 2H), 2.86-2.58(m, 2H), 2.31(t, J=6.1Hz, 2H), 2.19-2.03(m, 12H), 1.84-1.73(m, 2H)。

[0826] 实施例3

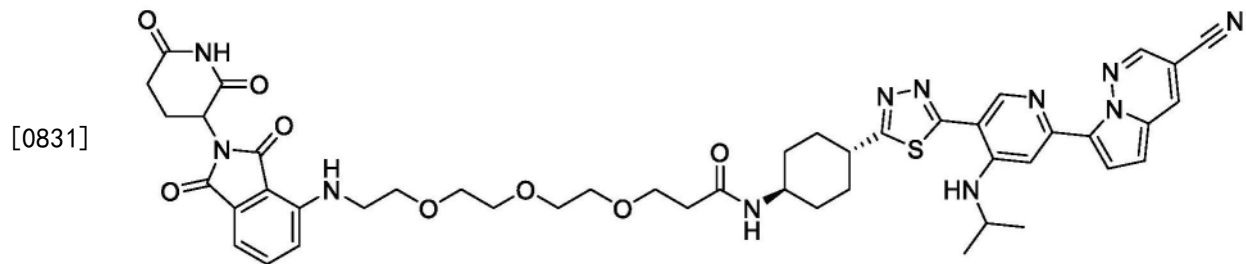


[0828] N-((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代

异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺的合成

[0829] 向7-(5-(5-((反式)-4-氨基环己基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈双盐酸盐(BB2 10.0mg,0.0188mmol)、3-(2-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸(10.0mg,0.0231mmol)和HATU(10.0mg,0.0263mmol)在DMF(0.5mL)中的混合物中加入DIPEA(0.0170mL,0.0976mmol)。将所得溶液在室温下搅拌20min。将粗溶液通过制备型HPLC(Gemini C18,洗脱剂:10-45%乙腈/H₂O/0.1%TFA)纯化并冻干以提供N-((反式)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-3-(2-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺作为TFA盐。ES/MS:874.659(M+H⁺);¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ8.79(d,J=2.1Hz,1H),8.72(d,J=1.8Hz,2H),8.10(d,J=5.1Hz,1H),7.97(s,1H),7.58(dd,J=8.6,7.1Hz,1H),7.26(d,J=5.1Hz,1H),7.13(d,J=8.5Hz,1H),7.05(d,J=7.0Hz,1H),5.09(dd,J=12.5,5.5Hz,1H),4.34(p,J=6.4Hz,1H),3.77(td,J=5.6,2.6Hz,5H),3.73-3.62(m,3H),3.60-3.48(m,2H),3.23-3.09(m,1H),2.89(ddd,J=17.7,14.3,5.0Hz,1H),2.83-2.66(m,2H),2.45(t,J=5.9Hz,2H),2.30-1.99(m,5H),1.81-1.63(m,2H),1.52(d,J=6.4Hz,6H),1.50-1.35(m,3H)。

[0830] 实施例4



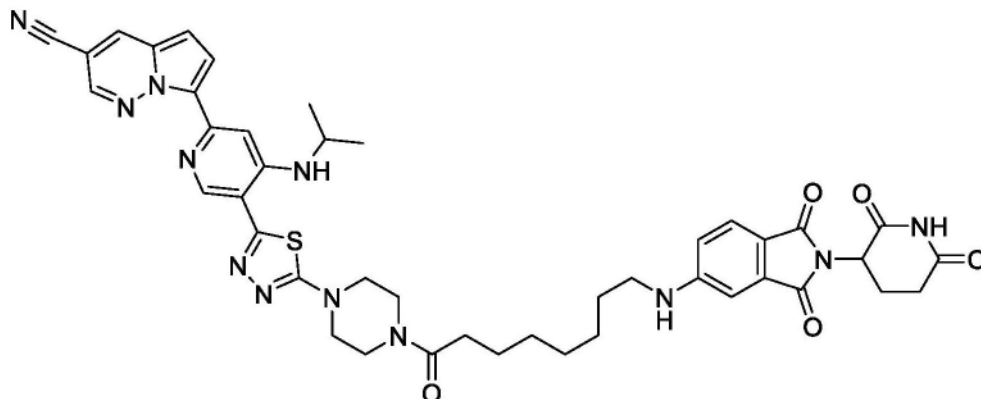
[0832] N-((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-3-(2-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺

[0833] 以7-(5-(5-((反式)-4-氨基环己基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈双盐酸盐(BB2 10.0mg,0.0188mmol)开始,按照实施例3的程序制备N-((反式)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-3-(2-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺,用3-(2-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸(10.0mg,0.0209mmol)代替3-(2-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸(10.0mg,0.0231mmol)。ES/MS:918.750(M+H⁺);¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ8.79(d,J=2.2Hz,1H),8.72(d,J=2.2Hz,1H),8.70(s,1H),8.10(d,J=5.1Hz,1H),7.97(s,1H),7.55(dd,J=8.6,7.1Hz,1H),7.26(d,J=5.1Hz,1H),7.11(d,J=8.6Hz,1H),7.01(d,J=7.0Hz,1H),5.07(dd,J=12.4,5.5Hz,1H),4.34(p,J=6.4Hz,1H),3.80-3.72(m,5H),3.70(s,4H),3.69-3.59(m,4H),3.53(t,J=5.2Hz,2H),3.24(tt,J=12.0,3.6Hz,1H),2.89(ddd,J=17.8,14.2,5.2Hz,1H),2.83-2.65(m,2H),2.44(t,J=

6.0Hz, 2H), 2.27 (d, J=13.1Hz, 2H), 2.19-2.04 (m, 3H), 1.75 (qd, J=13.0, 3.3Hz, 2H), 1.52 (d, J=6.4Hz, 6H), 1.45 (dd, J=12.8, 3.4Hz, 2H)。

[0834] 实施例5

[0835]

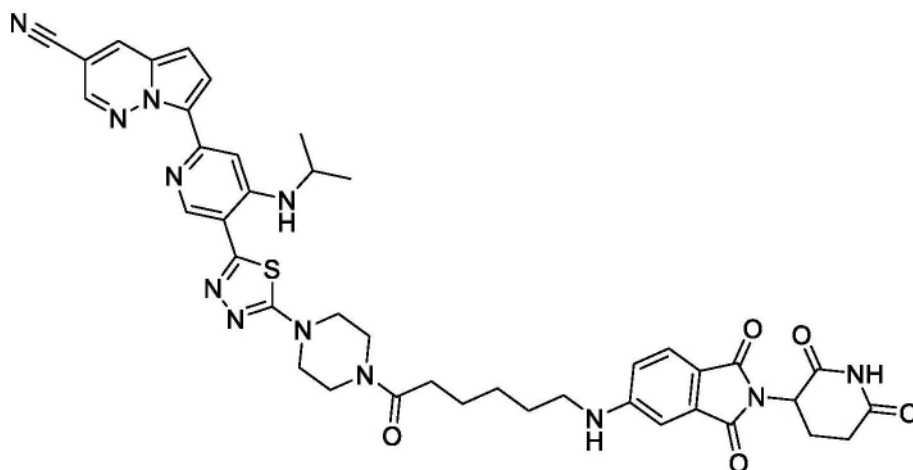


[0836] 7-(5-(5-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吲哚-5-基)氨基)辛酰基)哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲脞

[0837] 将HATU(19mg, 0.05mmol)和8-{{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]氨基}辛酸(14mg, 0.03mmol)溶解在DMF(0.15M)和三乙胺(7mg, 0.07mmol)中。将反应在室温下搅拌10min, 然后加入7-[4-(异丙基氨基)-5-[5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲脞(15mg, 0.03mmol), BB4。然后将反应搅拌16h, 随后通过注射器式过滤器过滤, 并通过HPLC纯化, 得到7-(5-{5-[4-(8-{{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]氨基}辛酰基)哌啶-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲脞(3.6mg, 13%)。LCMS: $C_{43}H_{46}N_{12}O_5S$ 理论值: 843.0, 实测值: $m/z = 843.9[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.98 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.24 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.2, 2.1Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.03 (dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.68 (d, J=4.6Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.58 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.18 (d, J=7.4Hz, 2H), 2.88 (ddd, J=18.2, 13.8, 5.6Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.39 (d, J=7.5Hz, 1H), 2.00 (d, J=12.9Hz, 1H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.53 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.4Hz, 8H), 1.36-1.32 (m, 6H)。

[0838] 实施例6

[0839]

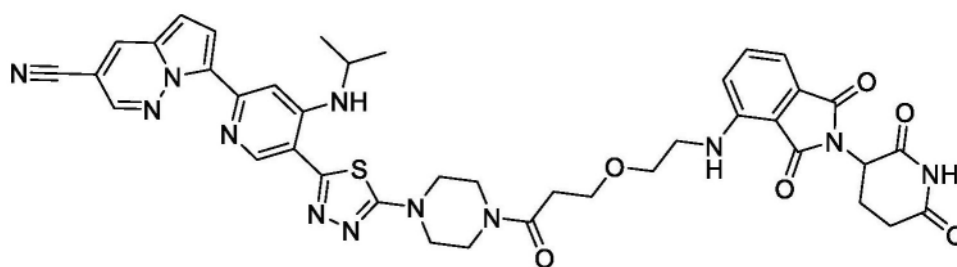


[0840] 7-(5-(5-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[0841] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)己酸合成标题化合物。LCMS: $C_{41}H_{42}N_{12}O_5S$ 理论值:814.3,实测值: $m/z=815.9[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.94 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.55 (dd, J=19.1, 8.3Hz, 1H), 7.20 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.96 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=10.6, 8.3, 2.1Hz, 1H), 6.54 (s, 3H), 5.03 (dd, J=12.7, 5.2Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.67 (d, J=5.3Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.88 (ddd, J=16.5, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.41 (t, J=7.3Hz, 1H), 2.00 (d, J=12.9Hz, 1H), 1.60 (tt, J=15.2, 7.6Hz, 3H), 1.43 (d, J=7.5Hz, 1H), 1.38 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[0842] 实施例7

[0843]



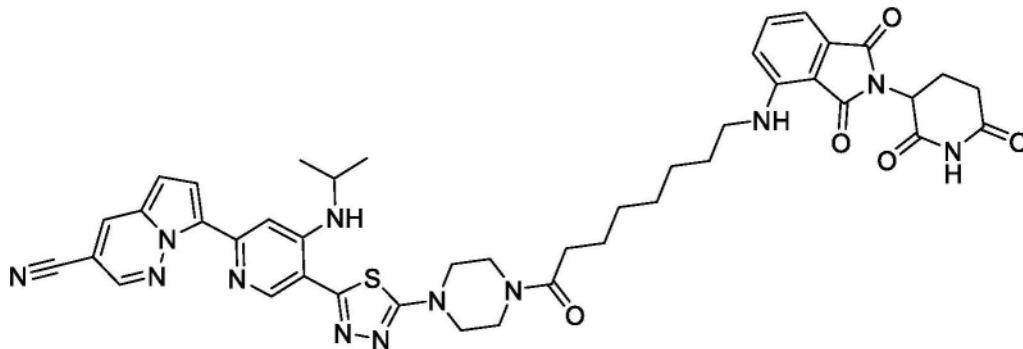
[0844] 7-(5-(5-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[0845] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{40}H_{40}N_{12}O_6S$ 理论值:816.3,实测值: $m/z=817.7[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.97 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (d, J=6.1Hz, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.23 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.56 (t, J=5.5Hz, 1H), 5.06 (dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.73 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.66 (dt, J=14.4, 5.2Hz, 6H), 3.61-3.52 (m, 4H), 3.48 (q, J=5.4Hz, 2H), 2.90 (ddd, J=17.4,

13.8, 5.5Hz, 1H), 2.67 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.57 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.39 (d, J=6.3Hz, 6H)。

[0846] 实施例8

[0847]

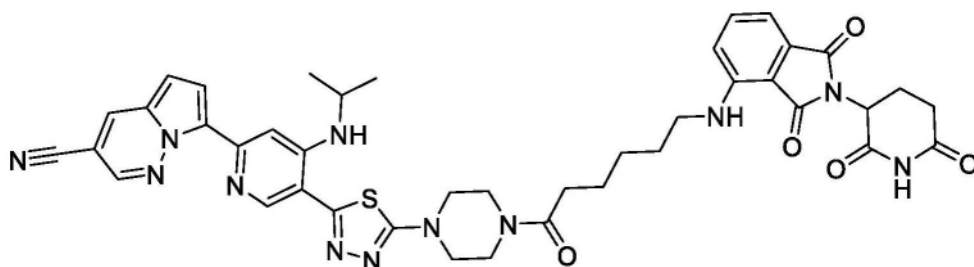


[0848] 7-(5-(5-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)辛酸基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[0849] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)辛酸合成标题化合物。LCMS: $C_{40}H_{40}N_{12}O_6S$ 理论值: 816.3, 实测值: $m/z = 817.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.97 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (d, J=6.1Hz, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.23 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.56 (t, J=5.5Hz, 1H), 5.06 (dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.73 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.66 (dt, J=14.4, 5.2Hz, 6H), 3.61-3.52 (m, 4H), 3.48 (q, J=5.4Hz, 2H), 2.90 (ddd, J=17.4, 13.8, 5.5Hz, 1H), 2.67 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.57 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.39 (d, J=6.3Hz, 6H)。

[0850] 实施例9

[0851]



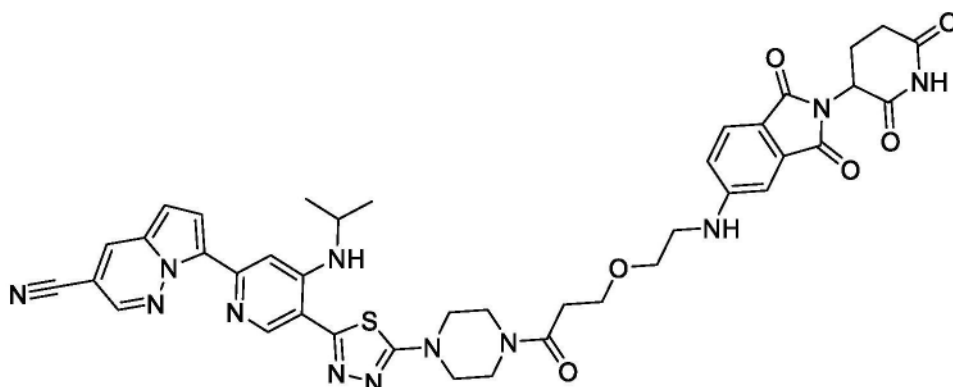
[0852] 7-(5-(5-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[0853] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)己酸合成标题化合物。LCMS: $C_{41}H_{42}N_{12}O_5S$ 理论值: 814.3, 实测值: $m/z = 817.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.95 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.21 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.55 (t, J=6.2Hz, 1H), 5.06 (dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.67 (dd, J=6.9, 3.7Hz,

4H), 3.56 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.32 (q, J=6.6Hz, 2H), 2.90 (ddd, J=16.8, 13.8, 5.4Hz, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.41 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.60 (dp, J=15.1, 7.3Hz, 4H), 1.38 (d, J=6.4Hz, 8H)。

[0854] 实施例10

[0855]

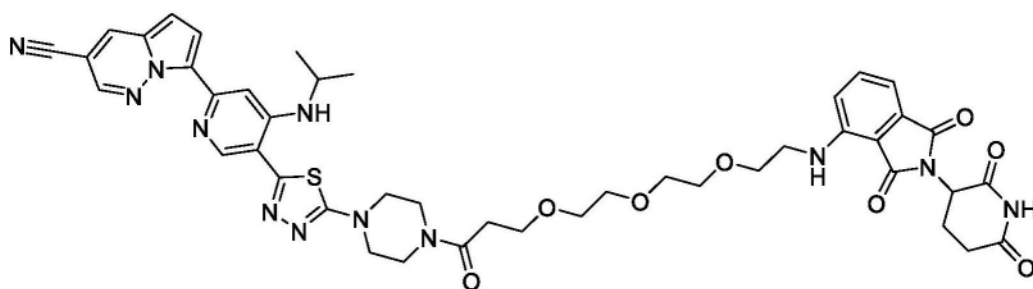


[0856] 7-(5-(5-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[0857] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)乙氧基)丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{40}H_{40}N_{12}O_6$ 理论值: 816.3, 实测值: $m/z = 817.6 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.97 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.23 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.01 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.90 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 5.01 (dd, J=12.9, 5.4Hz, 1H), 4.16 (q, J=6.6Hz, 1H), 3.76-3.58 (m, 8H), 3.57 (s, 2H), 3.36 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.85 (ddd, J=17.4, 14.0, 5.5Hz, 1H), 2.68 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 0H), 1.97 (dtd, J=13.0, 6.1, 2.9Hz, 1H), 1.38 (d, J=6.3Hz, 6H)。

[0858] 实施例11

[0859]



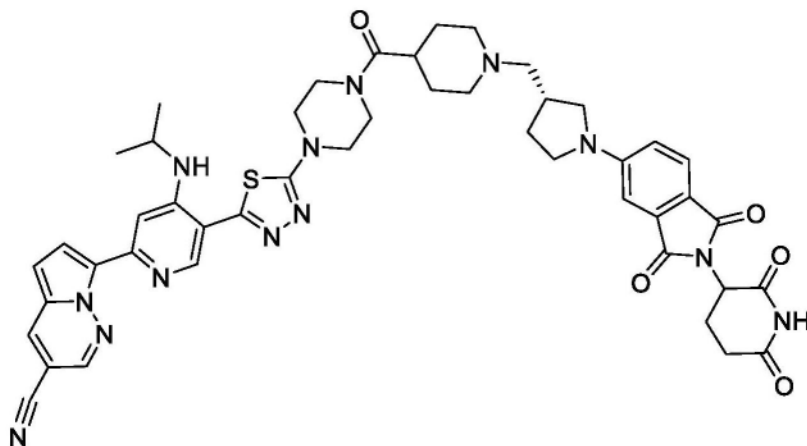
[0860] 7-(5-(5-(4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[0861] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{44}H_{48}N_{12}O_8$ 理论值: 904.3, 实测值: $m/z = 906.1 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.96 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07-8.00 (m,

2H), 7.56 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.59 (t, J=5.7Hz, 1H), 5.06 (dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.65 (dp, J=17.0, 5.3Hz, 10H), 3.59-3.46 (m, 10H), 3.46 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.89 (ddd, J=17.5, 13.8, 5.3Hz, 1H), 2.67-2.56 (m, 3H), 2.05 (dd, J=9.9, 4.4Hz, 1H), 1.37 (d, J=6.3Hz, 6H)。

[0862] 实施例12

[0863]

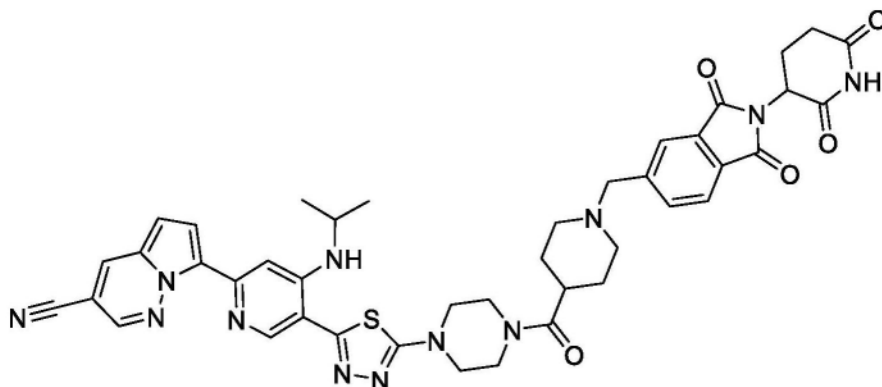


[0864] 7-(5-(5-(4-(1-(((3R)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[0865] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB5和(3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)吡咯烷-3-甲醛合成标题化合物。LCMS: $C_{46}H_{49}N_{13}O_5S$ 理论值: 895.4, 实测值: $m/z = 896.8 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.94 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.21 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.96 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 5.08 (dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.61-3.56 (m, 4H), 3.43 (q, J=8.5Hz, 1H), 3.27 (dt, J=27.8, 7.7Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.03 (d, J=12.1Hz, 1H), 1.93 (s, 5H), 1.85 (dd, J=12.2, 8.7Hz, 1H), 1.38 (d, J=6.3Hz, 7H)。

[0866] 实施例13

[0867]

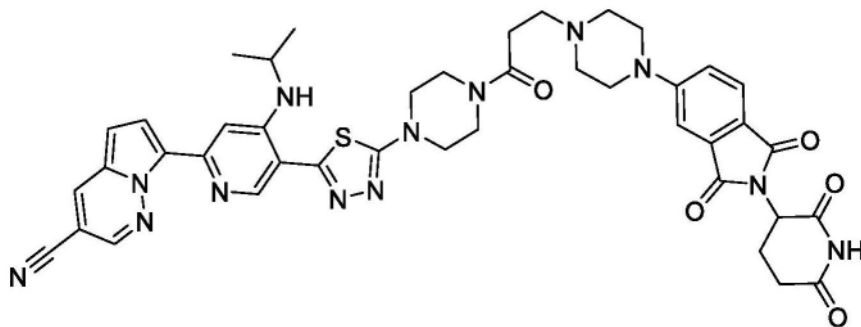


[0868] 7-(5-(5-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)甲基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[0869] 将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚-5-甲醛(15mg,0.05mmol)、7-[4-(异丙基氨基)-5-{5-[4-(哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(BB5,29mg,0.05mmol)溶解在DCE(0.1M)和三乙胺(0.01M)中,然后搅拌10min,之后加入三乙酰氧基硼氢化钠(20mg,0.1mmol)。将反应在室温下搅拌2h,随后在DCM和水之间分配。分离有机层,经硫酸镁干燥,并通过HPLC纯化,得到7-(5-{5-[4-(1-{2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚-5-基}甲基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(0.007g,16%)。LCMS: $C_{42}H_{42}N_{12}O_5S$ 理论值:826.9,实测值: $m/z=827.9[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 11.17(s,1H),9.71(s,1H),8.95(s,1H),8.82(s,1H),8.57(s,1H),8.17(s,1H),8.10(d,J=6.4Hz,2H),8.03(dd,J=22.0,14.0Hz,2H),7.21(d,J=4.8Hz,1H),5.21(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),4.55(s,2H),4.11(s,2H),3.73(s,14H),2.96(d,J=37.5Hz,4H),2.64(d,J=16.2Hz,2H),2.10(s,2H),1.98-1.67(m,4H),1.37(d,J=6.2Hz,7H),1.34-1.21(m,1H)。

[0870] 实施例14

[0871]

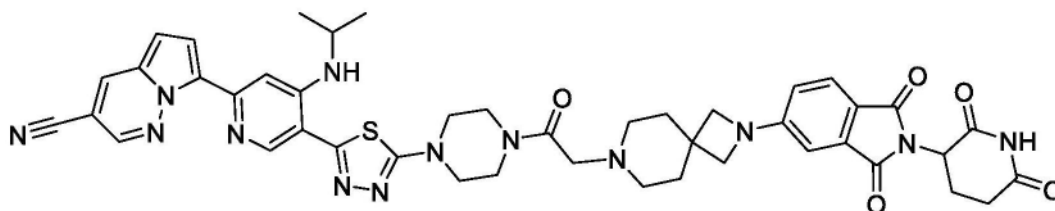


[0872] 7-(5-(5-(4-(3-(4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异二氢吲哚-5-基)哌嗪-1-基)丙酰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[0873] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和3-(4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异二氢吲哚-5-基)哌嗪-1-基)丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{42}H_{43}N_{13}O_5S$ 理论值:841.3,实测值: $m/z=842.8[M+H]^+$ 。

[0874] 实施例15

[0875]

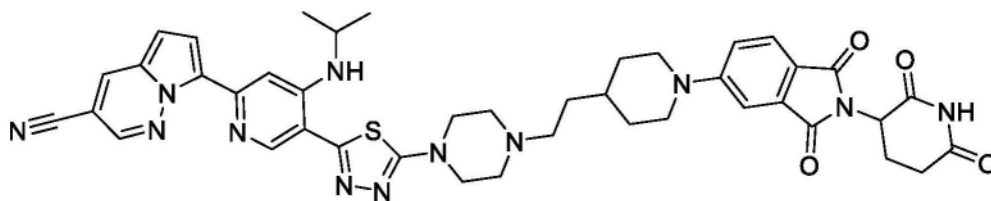


[0876] 7-(5-(5-(4-(2-(2-(2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异二氢吲哚-5-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙酰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[0877] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和2-(2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异二氢吲哚-5-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{44}H_{45}N_{13}O_5S$ 理论值:867.3,实测值: $m/z=868.8[M+H]^+$ 。

[0878] 实施例16

[0879]

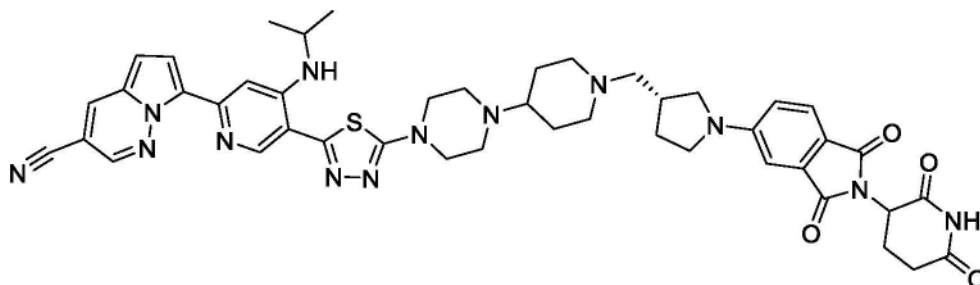


[0880] 7-(5-(5-(4-(2-(2-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[0881] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB4和2-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)哌啶-4-基)乙醛合成标题化合物。LCMS: $C_{42}H_{44}N_{12}O_4$ 理论值: 812.3, 实测值: $m/z = 814.0 [M+H]^+$ 。

[0882] 实施例17

[0883]

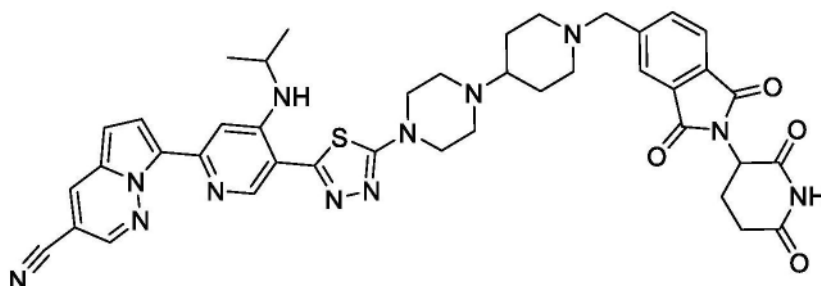


[0884] 7-(5-(5-(4-(1-(((3R)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[0885] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB6和(3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)吡咯烷-3-甲醛合成标题化合物。LCMS: $C_{45}H_{49}N_{13}O_4$ 理论值: 867.4, 实测值: $m/z = 868.9 [M+H]^+$ 。

[0886] 实施例18

[0887]

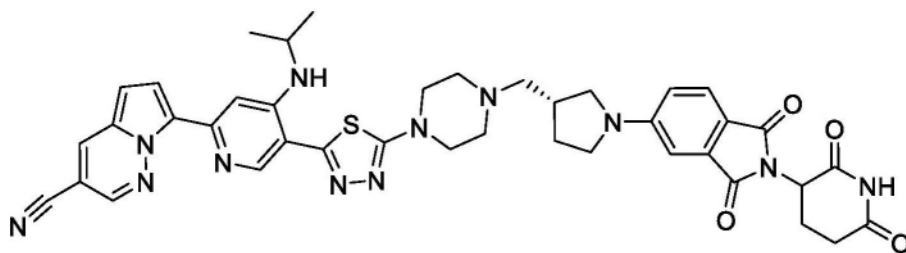


[0888] 7-(5-(5-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[0889] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB6和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-甲醛合成标题化合物。LCMS: $C_{41}H_{42}N_{12}O_4$ 理论值: 798.3, 实测值: $m/z = 799.8 [M+H]^+$ 。

[0890] 实施例19

[0891]

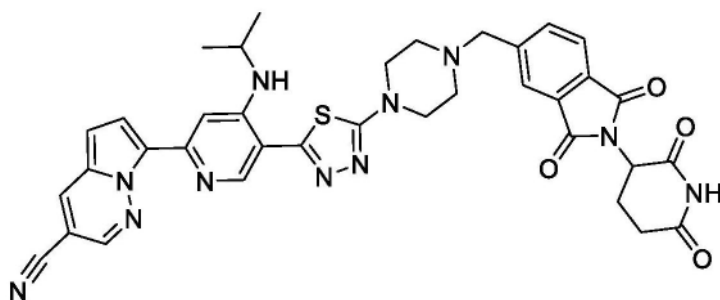


[0892] 77-(5-(5-(4-(((3R)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[0893] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB4和(3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)吡咯烷-3-甲醛合成标题化合物。LCMS: $C_{40}H_{40}N_{12}O_4S$ 理论值: 784.3, 实测值: $m/z = 785.9 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (s, 4H), 3.58 (s, 1H), 3.46 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.86 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 7H)。

[0894] 实施例20

[0895]

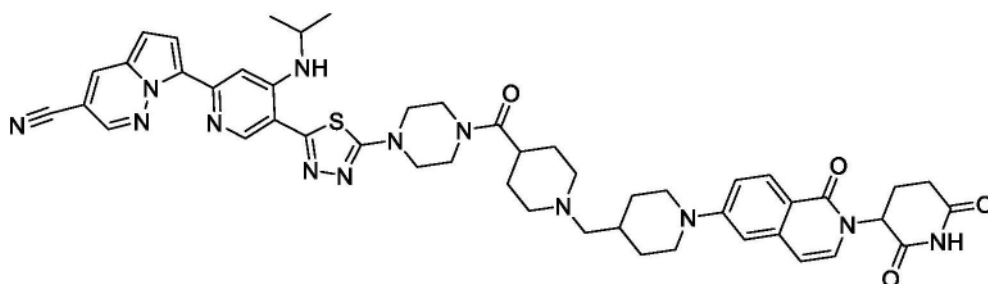


[0896] 7-(5-(5-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[0897] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB4和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-甲醛合成标题化合物。LCMS: $C_{36}H_{33}N_{11}O_4S$ 理论值: 715.2, 实测值: $m/z = 716.9 [M+H]^+$ 。

[0898] 实施例21

[0899]



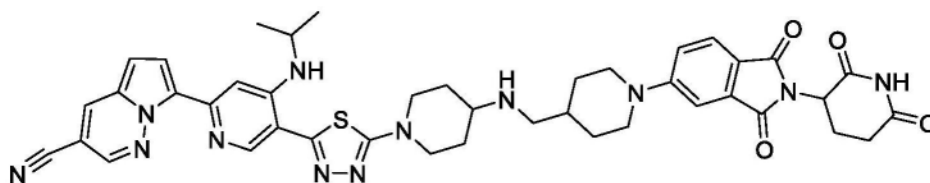
[0900] 7-(5-(5-(4-(1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-

基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[0901] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB5和1-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)哌啶-4-甲醛合成标题化合物。LCMS: $C_{48}H_{53}N_{13}O_4S$ 理论值:907.4,实测值: $m/z=909.0[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.96-8.92 (m, 1H), 8.81 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.28 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.99 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.48 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.02 (d, J=12.5Hz, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.01 (dd, J=13.5, 8.0Hz, 4H), 2.90 (q, J=17.2, 15.0Hz, 2H), 2.61 (d, J=14.1Hz, 2H), 2.12 (s, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.91 (dt, J=27.8, 12.9Hz, 6H), 1.38 (d, J=6.3Hz, 7H), 1.34-1.22 (m, 3H)。

[0902] 实施例22

[0903]

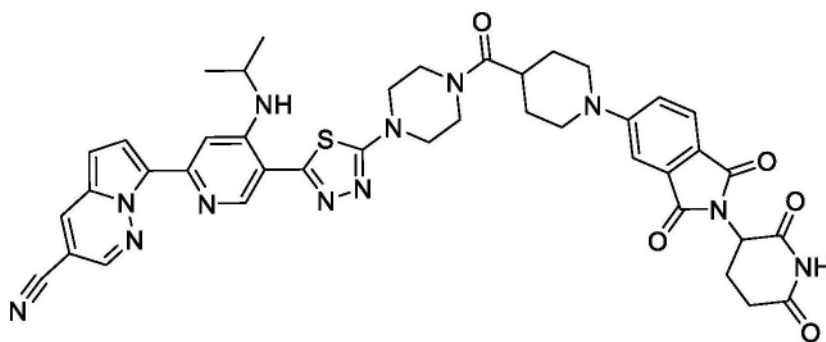


[0904] 7-[5-(5-{4-[(1-[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)氨基]哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(丙-2-基)氨基]吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[0905] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB7和1-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异二氢吲哚-5-基)哌啶-4-甲醛合成标题化合物。LCMS: $C_{42}H_{44}N_{12}O_4S$ 理论值:812.3,实测值: $m/z=813.9[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.94 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (t, J=7.1Hz, 1H), 7.71 (dd, J=13.1, 8.2Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.32-7.18 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.08 (dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.13 (d, J=13.5Hz, 2H), 4.06 (d, J=13.1Hz, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.33 (t, J=12.5Hz, 1H), 3.00 (t, J=12.5Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.18 (d, J=12.3Hz, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.86 (d, J=12.8Hz, 2H), 1.68 (dd, J=13.5, 9.4Hz, 2H), 1.37 (d, J=6.3Hz, 5H), 1.32 (s, 1H), 1.30-1.23 (m, 1H)。

[0906] 实施例23

[0907]

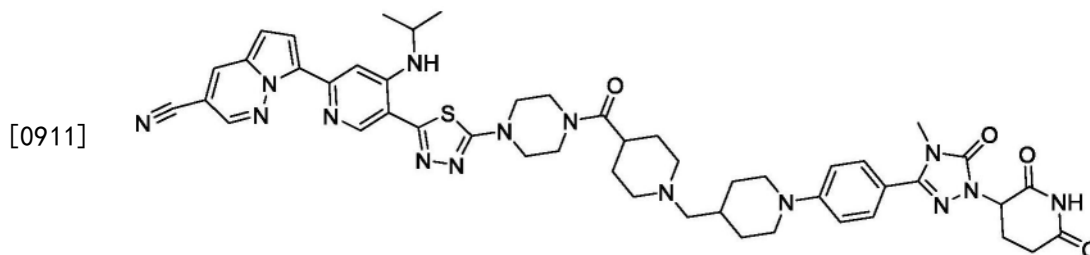


[0908] 7-{5-[5-(4-{1-[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-[(丙-2-基)氨基]吡啶-2-基}吡

咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[0909] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(5mg,0.02mmol)和7-[4-(异丙基氨基)-5-{5-[4-(哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-2-基]吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈(BB5 10mg,0.02mmol)溶解在DMF(0.1M)中并加入DIEA(0.01M)。然后将反应在微波反应器中在110℃照射2h。然后将反应冷却,用注射器式过滤器过滤并通过HPLC纯化,得到7-{5-[5-(4-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-4-羰基}哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基}吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈(4.6mg,31%)。LCMS: $C_{41}H_{40}N_{12}O_5S$ 理论值:812.9,实测值: $m/z=813.7[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 11.09(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.94(d, J=2.2Hz, 1H), 8.82(d, J=2.2Hz, 1H), 8.57(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.00(d, J=4.8Hz, 1H), 7.69(d, J=8.5Hz, 1H), 7.36(d, J=2.3Hz, 1H), 7.27(dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.20(d, J=4.9Hz, 1H), 6.54(s, 2H), 5.08(dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.10(d, J=12.6Hz, 3H), 3.80(s, 2H), 3.61-3.56(m, 2H), 3.09(dt, J=21.6, 11.9Hz, 3H), 2.90(t, J=15.7Hz, 1H), 2.64-2.56(m, 1H), 2.03(d, J=12.9Hz, 1H), 1.77(d, J=12.2Hz, 2H), 1.66(q, J=11.7Hz, 2H), 1.38(d, J=6.3Hz, 7H)。

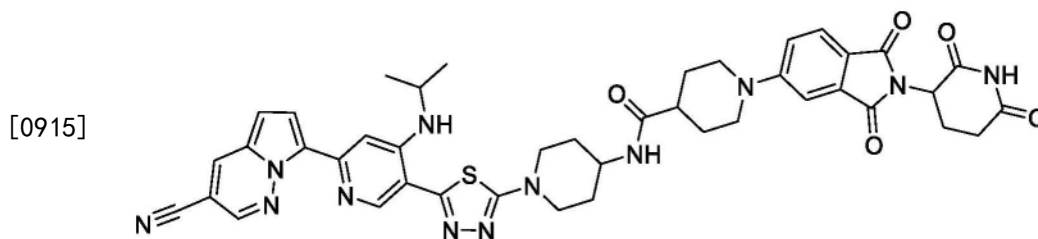
[0910] 实施例24



[0912] 7-(5-(5-(4-(1-((1-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[0913] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB5和1-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-4-甲醛合成标题化合物。LCMS: $C_{48}H_{55}N_{15}O_4S$ 理论值:937.4,实测值: $m/z=938.9[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ 10.01(d, J=7.3Hz, 1H), 9.42(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.69-8.60(m, 2H), 8.42(s, 1H), 8.07(d, J=5.1Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 2H), 7.22(d, J=5.0Hz, 1H), 7.08(d, J=8.5Hz, 2H), 5.04(dd, J=12.4, 5.3Hz, 1H), 4.26(q, J=6.7Hz, 1H), 3.88(d, J=12.9Hz, 2H), 3.83-3.62(m, 13H), 3.34(s, 5H), 3.11-2.89(m, 11H), 2.87-2.75(m, 4H), 2.62(td, J=12.6, 5.2Hz, 2H), 2.32-2.18(m, 2H), 2.11(d, J=11.2Hz, 4H), 1.45(d, J=6.2Hz, 8H)。

[0914] 实施例25



[0916] N-(1-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,

3,4-噻二唑-2-基)哌啶-4-基)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)哌啶-4-甲酰胺

[0917] 步骤1:N-(1-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺

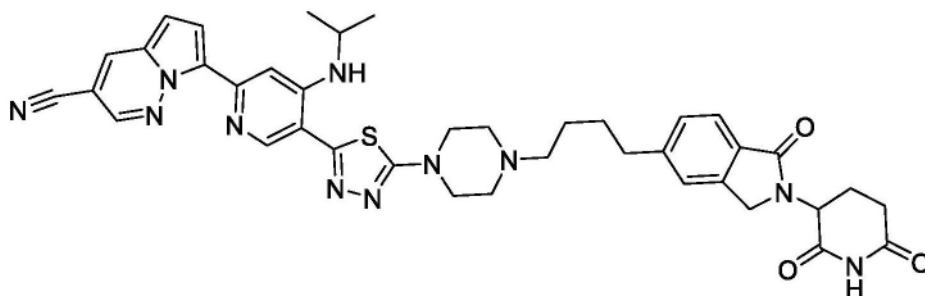
[0918] 将7-(5-(5-(4-氨基哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(BB7 100mg, 0.22mmol)加入到哌啶-4-甲酸(28mg, 0.22mmol)和HATU(0.16g, 0.44mmol)在DMF(0.15M)和DIEA(0.01M)中的溶液中。然后将反应搅拌16h,随后在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。然后将粗物质溶解在含4N HCl的二氧六环溶液(过量, 3mL)中并搅拌3h。将反应物浓缩,得到N-(1-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺(0.11g, 90%),将其原样用于下一步骤。LCMS: $C_{29}H_{34}N_{10}O_5$ 理论值:570.06,实测值: $m/z=571.5[M+H]^+$ 。

[0919] 步骤2:rac-N-{1-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基}-4-[(丙-2-基)氨基]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-4-基}-1-{2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基}哌啶-4-甲酰胺

[0920] 使用通用方法C,通过使N-(1-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺与2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吡啶-1,3-二酮反应来合成,得到标题化合物。LCMS: $C_{42}H_{42}N_{12}O_5S$ 理论值:826.3,实测值: $m/z=827.8[M+H]^+$ 。

[0921] 实施例26

[0922]

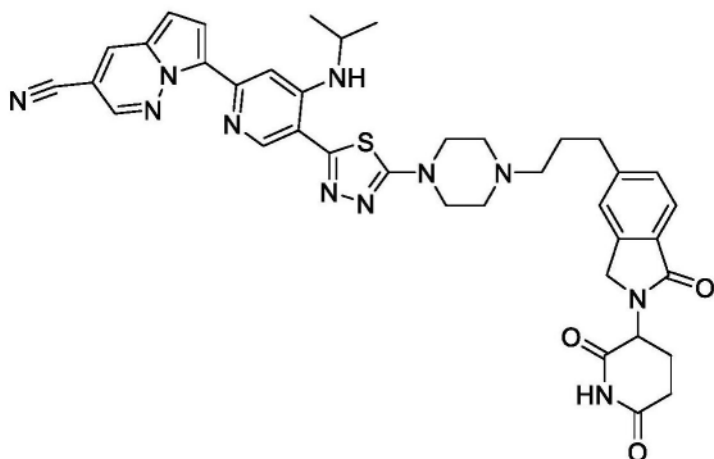


[0923] 7-(5-(5-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异二氢吡啶-5-基)丁基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[0924] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB4和4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异二氢吡啶-5-基)丁醛合成标题化合物。LCMS: $C_{39}H_{41}N_{11}O_3S$ 理论值:743.3,实测值: $m/z=744.6[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 13.31(s, 4H), 11.00(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.78(d, J=2.3Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.00(d, J=7.9Hz, 4H), 7.93(s, 1H), 7.75-7.67(m, 5H), 7.49(t, J=7.6Hz, 5H), 7.41(d, J=7.8Hz, 1H), 7.25(td, J=7.6, 1.8Hz, 4H), 7.18(d, J=4.8Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 5.13(dd, J=13.4, 5.1Hz, 1H), 4.44(d, J=17.3Hz, 1H), 4.32(d, J=17.2Hz, 1H), 4.12(s, 2H), 4.04(s, 1H), 3.55(s, 1H), 3.22(s, 5H), 2.95-2.88(m, 1H), 2.79(s, 2H), 2.60(s, 1H), 2.01(d, J=12.6Hz, 1H), 1.69(s, 4H), 1.37(d, J=6.2Hz, 6H)。

[0925] 实施例27

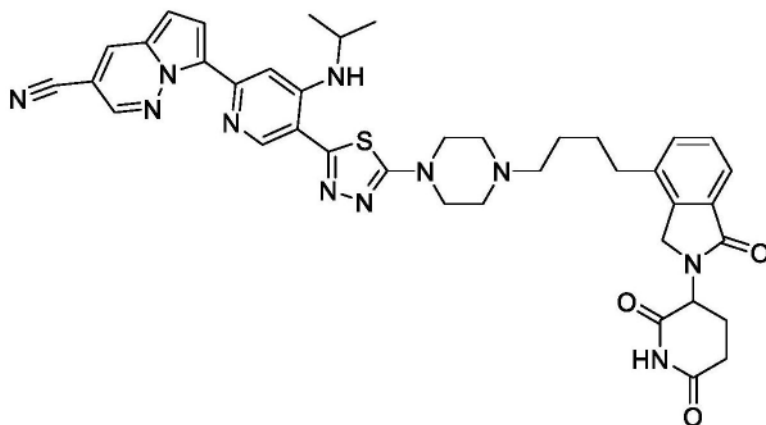
[0926]



[0927] 7-(5-(5-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异二氢吡咯-5-基)丙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈
 [0928] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB4和3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异二氢吡咯-5-基)丙醛合成标题化合物。LCMS: $C_{38}H_{39}N_{11}O_3S$ 理论值: 729.3, 实测值: $m/z = 730.6 [M+H]^+$ 。

[0929] 实施例28

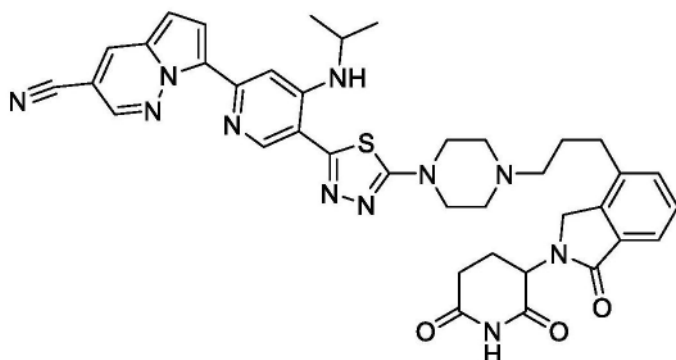
[0930]



[0931] 7-(5-(5-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异二氢吡咯-4-基)丁基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈
 [0932] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB4和4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异二氢吡咯-4-基)丁醛合成标题化合物。LCMS: $C_{39}H_{41}N_{11}O_3S$ 理论值: 743.3, 实测值: $m/z = 744.6 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 5.6, 2.9$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.73 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.42 (dd, $J = 13.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.70 (s, 5H), 1.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 7H), 1.26 (s, 1H)。

[0933] 实施例29

[0934]

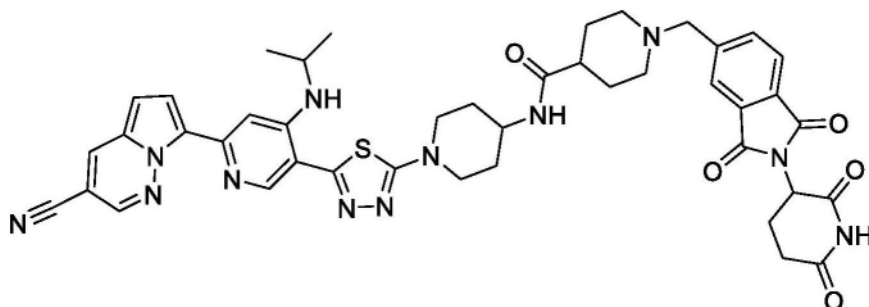


[0935] 7-(5-(5-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异二氢吡咯-4-基)丙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[0936] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB4和3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异二氢吡咯-4-基)丙醛合成标题化合物。LCMS: $C_{38}H_{39}N_{11}O_3S$ 理论值: 729.3, 实测值: $m/z = 730.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (d, $J=17.7$ Hz, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.92 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=6.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J=13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.35 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.06 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.97 (ddd, $J=18.0, 13.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.74 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.65 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 3H), 1.37 (d, $J=6.3$ Hz, 6H)。

[0937] 实施例30

[0938]



[0939] N-(1-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-4-基)-1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡咯-5-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

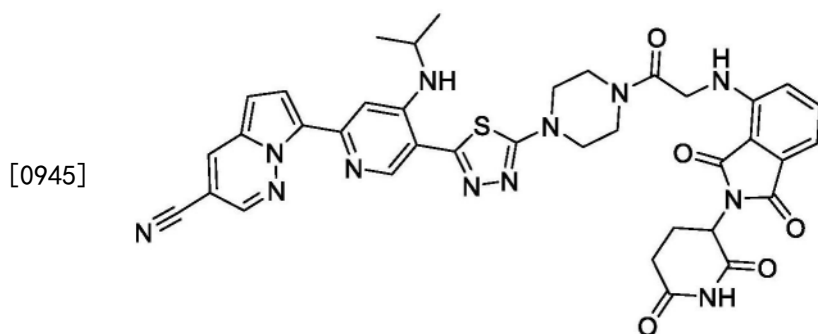
[0940] 步骤1: N-(1-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[0941] 将7-(5-(5-(4-氨基哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈 (BB7 100mg, 0.22mmol) 加入到哌啶-4-甲酸 (28mg, 0.22mmol) 和HATU (0.16g, 0.44mmol) 在DMF (0.15M) 和DIEA (0.01M) 中的溶液中。然后将反应搅拌16h, 随后在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。然后将粗物质溶解在含4N HCl的二氧六环(过量, 3mL) 中并搅拌3h。将反应物浓缩, 得到N-(1-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺 (0.11g, 90%), 将其原样用于下一步骤。LCMS: $C_{29}H_{34}N_{10}O$ 理论值: 570.06, 实测值: $m/z = 571.5 [M+H]^+$

[0942] 步骤2: rac-N- {1- [5- (6- {3- 氰基吡咯并[1,2-b] 哒嗪-7-基} -4- [(丙-2-基) 氨基] 吡啶-3-基) -1,3,4- 噻二唑-2-基] 哌啶-4-基} -1- ((2- [(3R)-2,6- 二氧化哌啶-3-基] -1,3- 二氧化-2,3- 二氢-1H- 异吲哚-5-基) 甲基) 哌啶-4- 甲酰胺

[0943] 通过使用通用方法B的还原胺化由N- (1- (5- (6- (3- 氰基吡咯并[1,2-b] 哒嗪-7-基) -4- (异丙基氨基) 吡啶-3-基) -1,3,4- 噻二唑-2-基) 哌啶-4-基) 哌啶-4- 甲酰胺和2- (2,6- 二氧化哌啶-3-基) -1,3- 二氧化异二氢吲哚-5- 甲醛合成, 得到标题化合物。LCMS: $C_{43}H_{44}N_{12}O_5$ 理论值: 840.3, 实测值: $m/z = 841.4 [M+H]^+$ 。

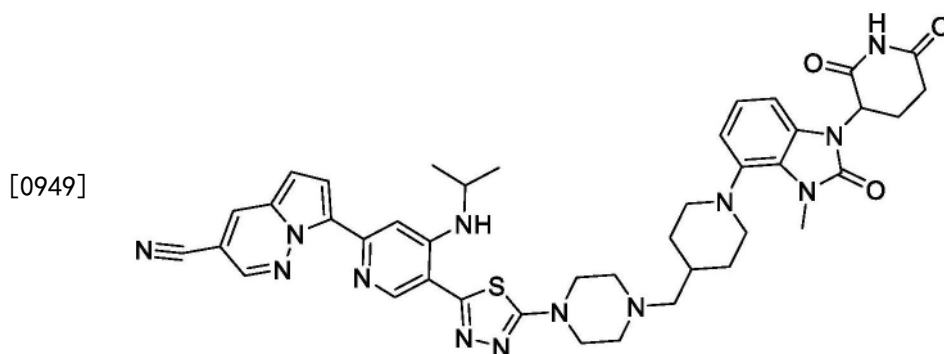
[0944] 实施例31



[0946] 7- (5- (5- (4- ((2- (2,6- 二氧化哌啶-3-基) -1,3- 二氧化异二氢吲哚-4-基) 甘氨酸酰基) 哌啶-1-基) -1,3,4- 噻二唑-2-基) -4- (异丙基氨基) 吡啶-2-基) 吡咯并[1,2-b] 哒嗪-3- 甲腈

[0947] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和 (2- (2,6- 二氧化哌啶-3-基) -1,3- 二氧化异二氢吲哚-4-基) 甘氨酸合成标题化合物。LCMS: $C_{37}H_{34}N_{12}O_5$ 理论值: 758.3, 实测值: $m/z = 759.6 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.68-7.57 (m, 1H), 7.17 (dd, $J = 16.4, 6.7$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.53 (s, 0H), 5.09 (dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 4.26 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.74 (d, $J = 13.9$ Hz, 5H), 3.68 (s, 1H), 3.63 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.06 (dd, $J = 11.7, 5.7$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 6.3$ Hz, 5H)。

[0948] 实施例32

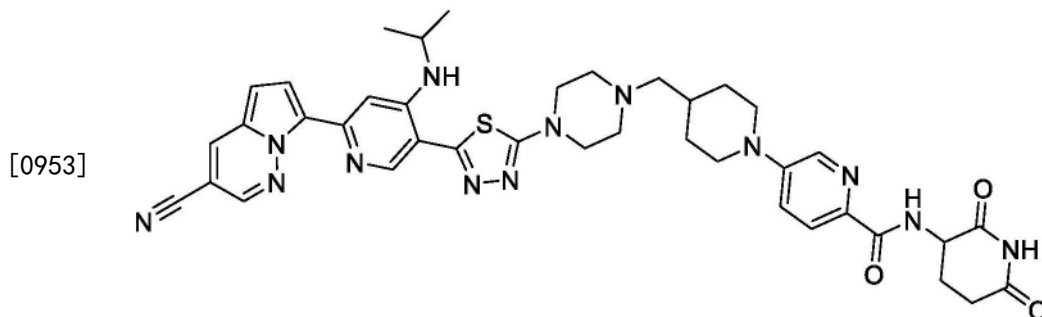


[0950] 7- (5- (5- (4- ((1- (1- (2,6- 二氧化哌啶-3-基) -3- 甲基-2- 氧代-2,3- 二氢-1H- 苯并[d] 咪唑-4-基) 哌啶-4-基) 甲基) 哌啶-1-基) -1,3,4- 噻二唑-2-基) -4- (异丙基氨基) 吡啶-2-基) 吡咯并[1,2-b] 哒嗪-3- 甲腈

[0951] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和1- (1- (2,6- 二氧化哌啶-3-基) -3- 甲基-

2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)哌啶-4-甲醛合成标题化合物。LCMS: $C_{41}H_{45}N_{13}O_3S$ 理论值:799.3,实测值: $m/z=800.8[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.95 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.01 (q, $J=10.7, 9.4$ Hz, 1H), 6.97-6.78 (m, 2H), 5.37 (dt, $J=12.5, 5.9$ Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.19 (d, $J=10.6$ Hz, 3H), 3.01-2.81 (m, 2H), 2.81-2.59 (m, 4H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.91 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 1.70-1.43 (m, 2H), 1.38 (d, $J=6.3$ Hz, 4H)。

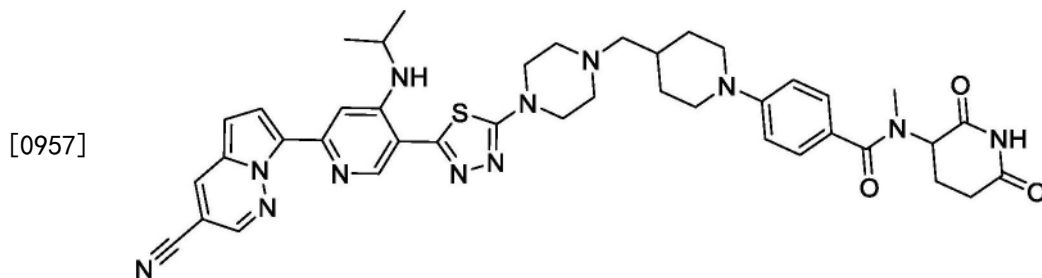
[0952] 实施例33



[0954] 5-(4-((4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶酰胺

[0955] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB4和N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶酰胺合成标题化合物。LCMS: $C_{39}H_{43}N_{13}O_3S$ 理论值:773.3,实测值: $m/z=774.8[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.85 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.76-8.68 (m, 2H), 8.57 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.13 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.57 (t, $J=4.9$ Hz, 3H), 2.90 (s, 4H), 2.80 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.26 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.85 (d, $J=11.8$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.23 (d, $J=14.0$ Hz, 3H)。

[0956] 实施例34

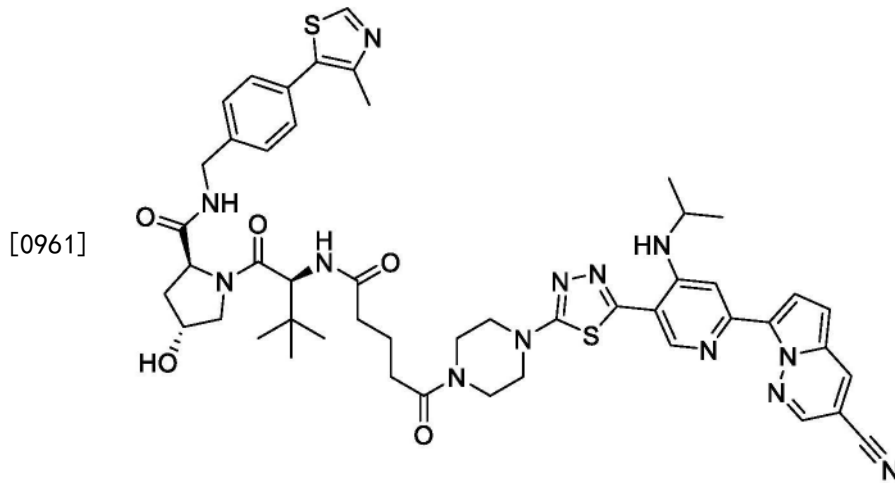


[0958] 4-(4-((4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-甲基苯甲酰胺

[0959] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB4和N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-甲酰基哌啶-1-基)-N-甲基苯甲酰胺合成标题化合物。LCMS: $C_{41}H_{46}N_{12}O_3S$ 理论值:786.3,实测值: $m/z=787.9[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.85 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.74 (d, J

=2.2Hz, 1H), 8.57 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.33 (s, 3H), 7.13 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 3H), 5.01 (s, 1H), 3.95 (dt, J=13.2, 6.5Hz, 1H), 3.83 (d, J=12.2Hz, 2H), 3.56 (d, J=5.4Hz, 4H), 3.30 (s, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.76 (d, J=11.7Hz, 5H), 2.55 (d, J=4.3Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 1H), 2.25 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.97 (d, J=13.2Hz, 2H), 1.83 (d, J=13.3Hz, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.36 (d, J=6.3Hz, 7H), 1.27-1.18 (m, 3H)。

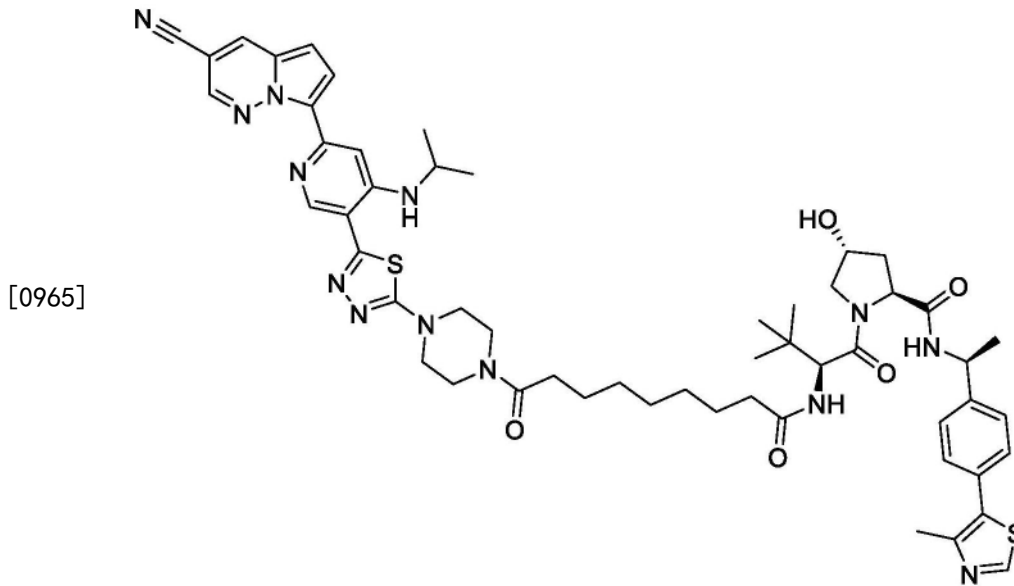
[0960] 实施例35



[0962] (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酰氨基)-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-甲酰胺

[0963] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和5-(((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)-5-氧代戊酸合成标题化合物。LCMS: $C_{49}H_{57}N_{13}O_5S_2$ 理论值: 971.4, 实测值: $m/z = 973.1 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 乙腈-d₃) δ 9.89 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.64-8.55 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (s, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.57-4.43 (m, 4H), 4.36 (td, J=15.9, 15.5, 5.9Hz, 2H), 4.20 (dt, J=13.2, 6.6Hz, 2H), 3.91 (d, J=11.1Hz, 1H), 3.73 (td, J=10.9, 10.5, 6.2Hz, 3H), 3.67 (s, 4H), 3.61 (d, J=5.4Hz, 2H), 2.45 (d, J=7.4Hz, 6H), 2.40 (dd, J=14.3, 7.3Hz, 5H), 2.34-2.28 (m, 4H), 2.15 (dd, J=9.3, 5.1Hz, 3H), 1.88 (p, J=7.1Hz, 2H), 1.44 (dd, J=6.4, 2.4Hz, 6H), 1.00 (s, 9H)。

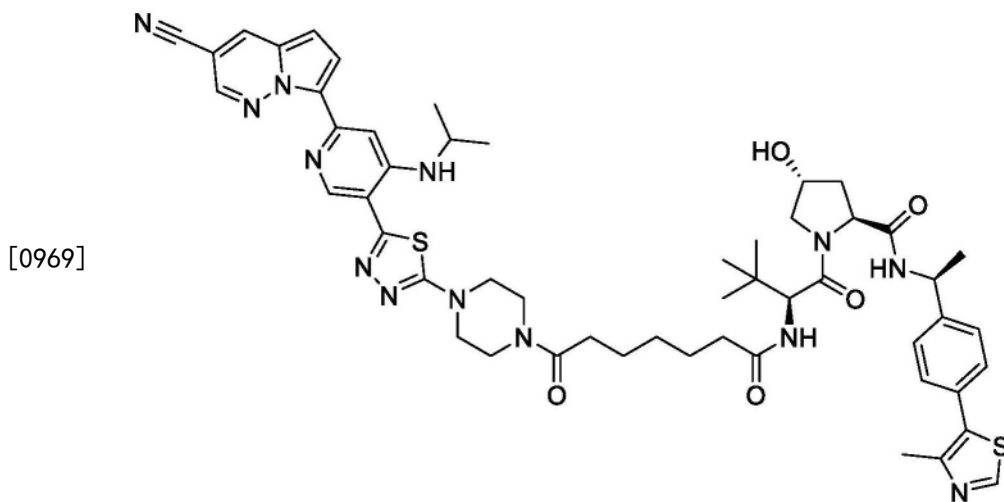
[0964] 实施例36



[0966] (2S,4R)-1-((S)-2-(9-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬酰氨基)-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-甲酰胺

[0967] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和9-((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)-9-氧代壬酸合成标题化合物。LCMS: $C_{54}H_{67}N_{13}O_5S_2$ 理论值: 1041.5, 实测值: $m/z = 1043.1 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 1H), 9.00 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 8.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.93 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.68 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.69-3.60 (m, 5H), 3.59 (dd, $J = 13.5, 8.5$ Hz, 4H), 2.46 (s, 4H), 2.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.27 (dt, $J = 14.6, 7.5$ Hz, 1H), 2.13 (dt, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 1H), 2.01 (td, $J = 9.1, 7.5, 4.5$ Hz, 1H), 1.80 (ddd, $J = 12.9, 8.5, 4.6$ Hz, 1H), 1.54-1.43 (m, 4H), 1.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 9H), 1.32-1.24 (m, 8H), 0.95 (s, 10H)。

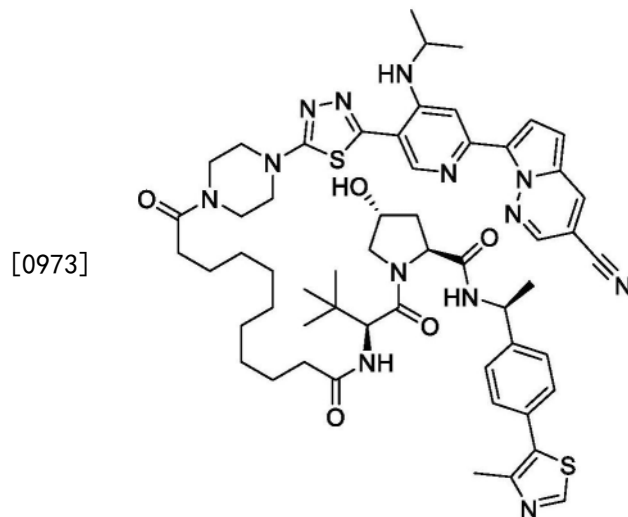
[0968] 实施例37



[0970] (2S,4R)-1-((S)-2-(7-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基))-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚酰氨基)-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-甲酰胺

[0971] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和7-((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)-7-氧代庚酸合成。LCMS: $C_{52}H_{63}N_{13}O_5S_2$ 理论值: 1013.5, 实测值: $m/z = 1015.3 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.85 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.07 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.24 (d, J=4.9Hz, 1H), 4.93 (p, J=7.1Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.43 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.19 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 2.46 (s, 4H), 2.36 (d, J=7.7Hz, 2H), 2.27 (dt, J=14.7, 7.6Hz, 1H), 2.14 (dt, J=14.1, 7.3Hz, 1H), 2.02 (t, J=10.1Hz, 1H), 1.81 (ddd, J=12.8, 8.5, 4.6Hz, 1H), 1.51 (dt, J=20.7, 7.3Hz, 5H), 1.41-1.36 (m, 9H), 1.28 (dq, J=14.3, 6.9, 6.4Hz, 2H), 0.95 (s, 10H)。

[0972] 实施例38

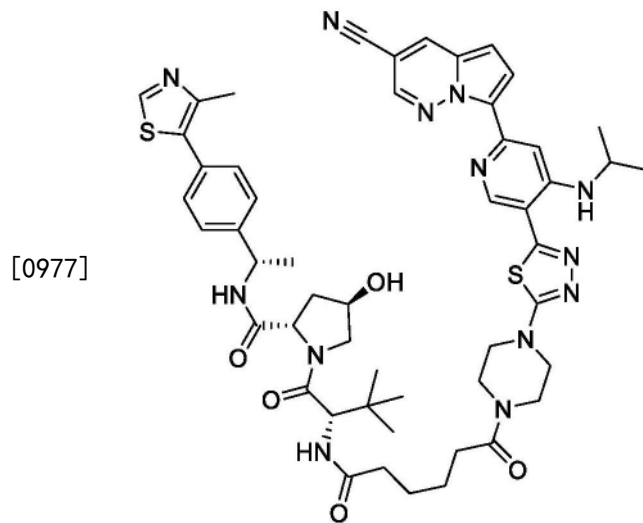


[0974] (2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基))-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一烷酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0975] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和11-((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)-11-氧代十一烷酸合成。LCMS: $C_{56}H_{57}N_{13}O_5S_2$ 理论值: 1069.5, 实测值: $m/z = 1071.9 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.98 (d, J=13.2Hz, 2H), 8.84 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.79 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.22 (d, J=4.9Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.92 (p, J=7.0Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.43 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.65 (ddt, J=16.3, 10.6, 4.4Hz, 8H), 3.60 (s, 0H), 3.58 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.26 (dt, J=14.8, 7.7Hz, 1H), 2.12 (dt, J=14.3, 7.2Hz, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.80 (ddd, J=12.9, 8.4, 4.6Hz, 1H), 1.50 (dd, J=18.0, 7.1Hz, 1H), 1.38 (dd, J=6.7, 2.8Hz,

10H), 1.28 (d, J=14.2Hz, 15H), 0.94 (s, 11H)。

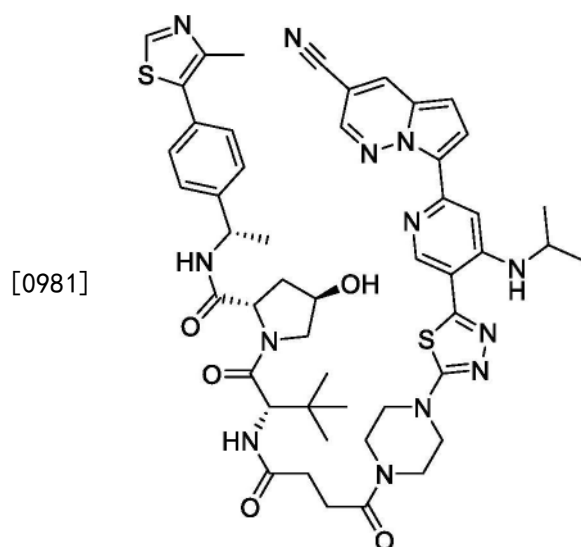
[0976] 实施例39



[0978] (2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基))-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰氨基)-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-甲酰胺

[0979] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和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-氧代己酸合成。LCMS: $C_{51}H_{61}N_{13}O_5S_2$ 理论值: 999.4, 实测值: $m/z = 1000.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.66 (s, 1H), 9.03-8.94 (m, 2H), 8.87 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.10 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.51-7.33 (m, 5H), 7.26 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.93 (p, J=6.9Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.44 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 3.68 (d, J=7.3Hz, 7H), 3.64-3.57 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (d, J=14.4Hz, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.02 (t, J=10.2Hz, 1H), 1.81 (ddd, J=12.9, 8.6, 4.6Hz, 1H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.41-1.36 (m, 10H), 0.95 (s, 10H), 0.94 (s, 1H)。

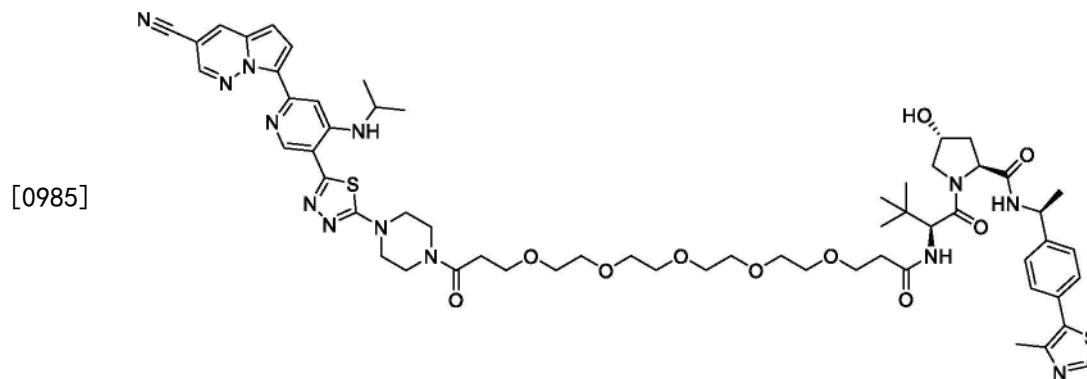
[0980] 实施例40



[0982] (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰氨基)-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-甲酰胺

[0983] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和4-((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)-4-氧代丁酸合成。LCMS: $C_{49}H_{57}N_{13}O_5S_2$ 理论值: 971.4, 实测值: $m/z = 972.8 [M+H]^+$ 。

[0984] 实施例41

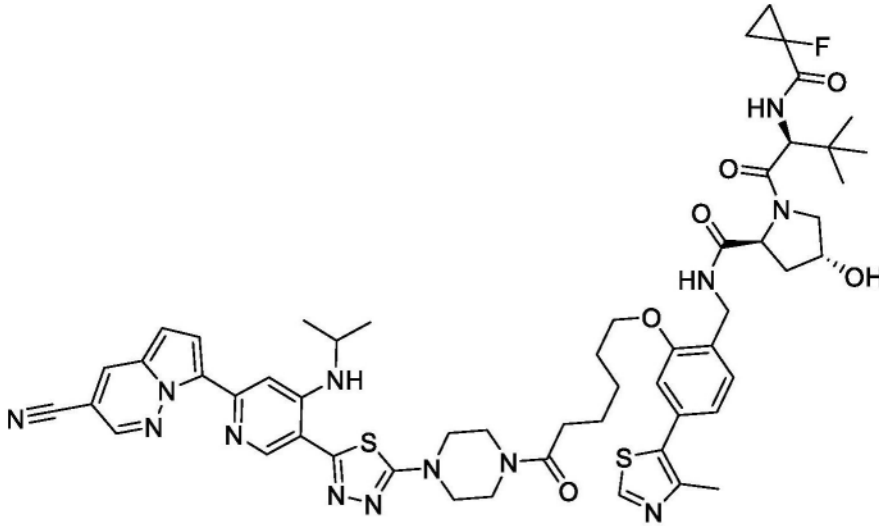


[0986] (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-4,22-二氧代-7,10,13,16,19-五氧杂-3-氮杂二十烷酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0987] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和(S)-21-((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-羰基)-22,22-二甲基-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂-20-氮杂二十三烷酸合成标题化合物。LCMS: $C_{59}H_{77}N_{13}O_{10}S_2$ 理论值: 1191.5, 实测值: $m/z = 1193.3 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.97 (d, J=13.7Hz, 2H), 8.83 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.04 (d, J=11.6Hz, 2H), 7.87 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.22 (d, J=4.9Hz, 1H), 4.92 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.43 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.66 (d, J=6.9Hz, 2H), 3.59 (ddt, J=12.4, 9.5, 5.2Hz, 5H), 3.54-3.44 (m, 18H), 2.67 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.02 (t, J=10.4Hz, 1H), 1.80 (ddd, J=13.0, 8.5, 4.7Hz, 1H), 1.38 (dd, J=6.7, 2.8Hz, 10H), 0.94 (s, 10H)。

[0988] 实施例42

[0989]

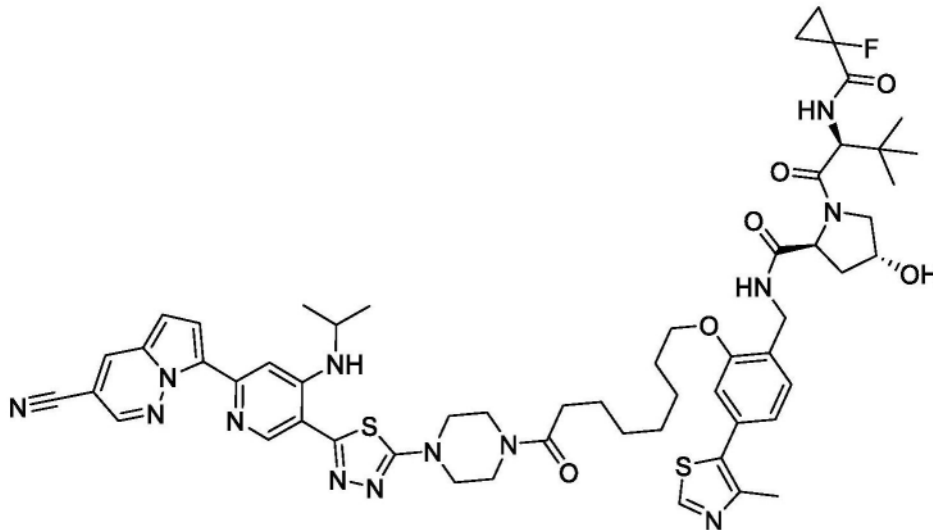


[0990] (2S,4R)-N-(2-((6-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氧基)-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[0991] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和6-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰氨基)甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基)苯氧基)己酸合成标题化合物。LCMS: $C_{54}H_{64}N_{13}O_6S_2F$ 理论值: 1073.5, 实测值: $m/z = 1075.1 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.99 (d, $J=3.7$ Hz, 2H), 8.85 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.42 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.31 (dd, $J=16.5, 6.4$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J=16.6, 6.1$ Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.07 (q, $J=5.0, 3.5$ Hz, 2H), 3.70-3.64 (m, 6H), 3.63 (s, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.27 (dq, $J=21.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.10 (t, $J=10.3$ Hz, 1H), 1.93 (ddd, $J=13.2, 9.0, 5.0$ Hz, 1H), 1.81 (p, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.62 (q, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 8H), 1.23 (dd, $J=8.4, 2.8$ Hz, 2H), 1.09 (t, $J=7.1$ Hz, 0H), 0.97 (s, 9H), 0.96 (s, 2H)。

[0992] 实施例43

[0993]

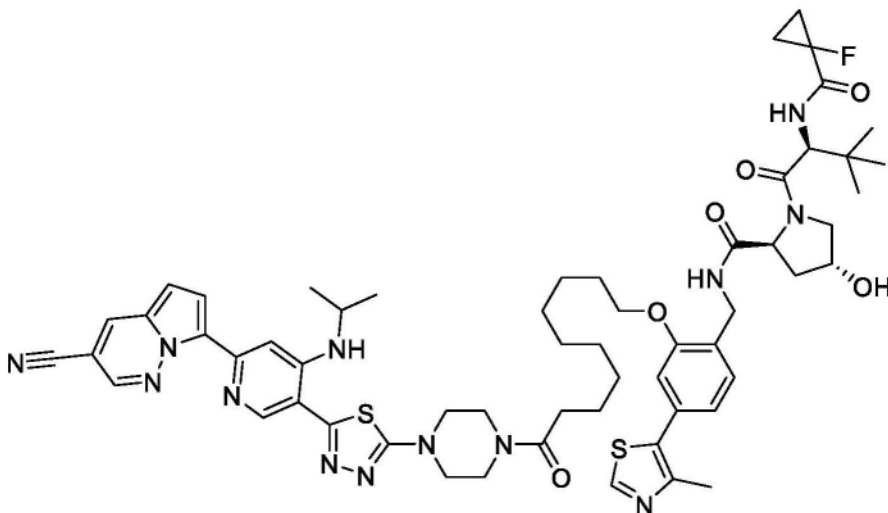


[0994] (2S,4R)-N-(2-((8-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氧基)-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[0995] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和8-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰氨基)甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基)苯氧基)辛酸合成标题化合物。LCMS: $C_{56}H_{68}N_{13}O_6S_2F$ 理论值: 1101.5, 实测值: $m/z = 1103.0 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.98 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 8.84 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (q, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.41 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=9.5, 2.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.61 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.30 (dd, $J=16.7, 5.8$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J=16.5, 5.4$ Hz, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 4.06 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.59 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.26 (dq, $J=14.4, 7.0$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.25 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.10 (t, $J=10.2$ Hz, 1H), 1.94 (ddd, $J=13.0, 8.9, 4.8$ Hz, 1H), 1.77 (p, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.56 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 1.53 (s, 1H), 1.48 (s, 2H), 1.37 (dd, $J=12.5, 6.7$ Hz, 12H), 1.25-1.20 (m, 2H), 1.09 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 0.97 (s, 10H)。

[0996] 实施例44

[0997]

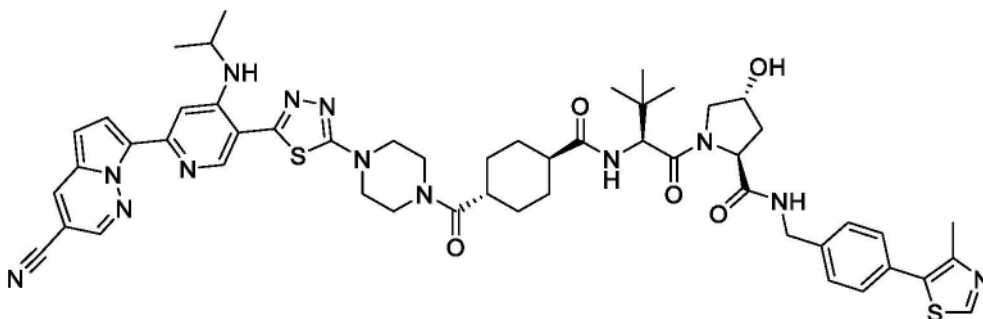


[0998] (2S,4R)-N-(2-((10-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-10-氧代癸基)氧基)-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[0999] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和10-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰氨基)甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基)苯氧基)癸酸合成标题化合物。LCMS: $C_{58}H_{72}N_{13}O_6S_2F$ 理论值: 1129.5, 实测值: $m/z = 1131.2 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.99 (s, 3H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (d, J=6.9Hz, 2H), 8.08 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.41 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.24 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.96 (d, J=7.7Hz, 2H), 4.61 (d, J=9.2Hz, 2H), 4.53 (t, J=8.1Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.30 (dd, J=16.4, 6.0Hz, 2H), 4.21 (dd, J=15.7, 5.5Hz, 3H), 4.06 (t, J=6.3Hz, 4H), 3.70-3.61 (m, 12H), 3.61-3.55 (m, 4H), 3.48 (s, 0H), 2.95 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.47 (s, 6H), 2.38 (d, J=15.0Hz, 1H), 2.26 (t, J=7.5Hz, 1H), 2.19 (t, J=7.4Hz, 1H), 2.10 (t, J=10.6Hz, 2H), 1.93 (ddd, J=13.2, 8.8, 4.6Hz, 2H), 1.76 (t, J=7.7Hz, 4H), 1.53 (s, 2H), 1.47 (s, 5H), 1.37 (dd, J=12.4, 6.7Hz, 12H), 1.30 (d, J=16.0Hz, 13H), 1.23 (d, J=9.1Hz, 4H), 0.97 (s, 17H)。

[1000] 实施例45

[1001]



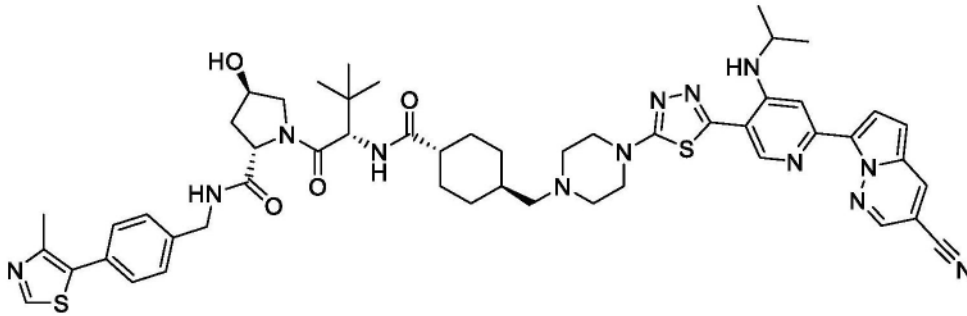
[1002] (2S,4R)-1-((S)-2-((1R,4S)-4-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-羰基)环己烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

[1003] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和(1SR,4SR)-4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟

基-2-((4-(4-甲基-1,3-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)氨基甲酰基)环己烷-1-甲酸合成标题化合物。LCMS: $C_{52}H_{61}N_{13}O_5S_2$ 理论值:1011.4, 实测值: $m/z=1013.1[M+H]^+$ 。

[1004] 实施例46

[1005]

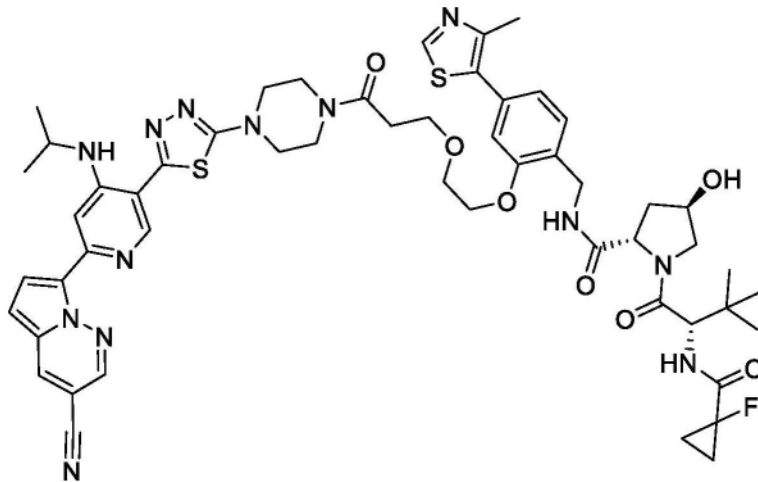


[1006] (2S,4R)-1-((S)-2-((1r,4S)-4-((4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)甲基)环己烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

[1007] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB4和(2S,4R)-1-((S)-2-((1SR,4SR)-4-甲酰基环己烷-1-甲酰氨基)-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-甲酰胺合成标题化合物。LCMS: $C_{52}H_{63}N_{13}O_5S_2$ 理论值:997.5, 实测值: $m/z=999.0[M+H]^+$ 。

[1008] 实施例47

[1009]

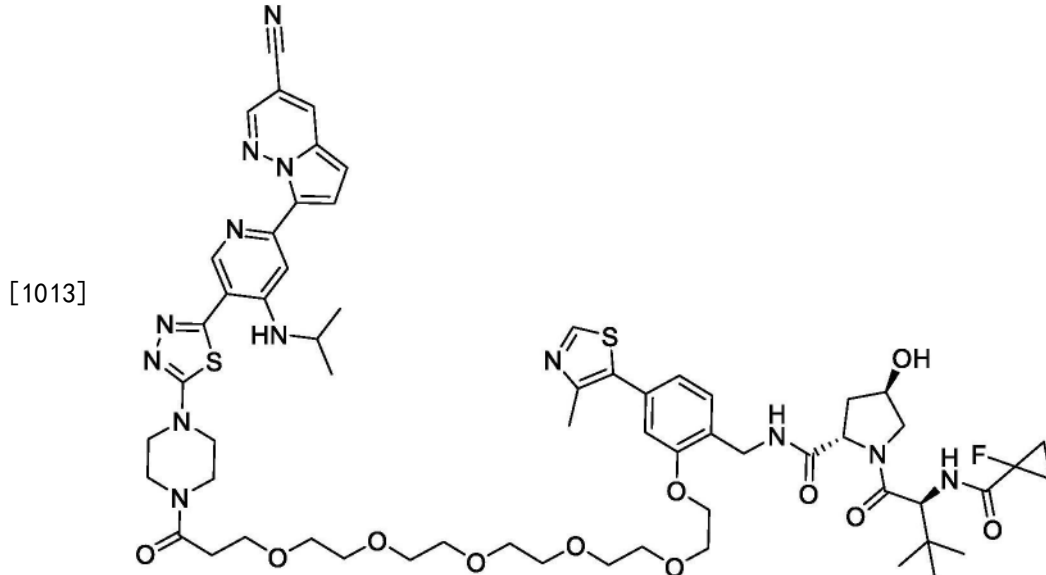


[1010] (2S,4R)-N-(2-(3-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1011] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和3-(2-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰氨基)甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基)苯氧基)乙氧基)丙酸通过合成标题化合物。LCMS: $C_{53}H_{62}N_{13}O_7S_2F$ 理论值:1075.4, 实测值: $m/z=1076.9[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (s, 1H), 9.03-8.93 (m, 2H), 8.85 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.52 (d, J=2.7Hz, 2H), 8.12-7.96 (m, 2H), 7.42 (dd, J=7.7, 2.5Hz, 1H), 7.29 (dd, J=9.3, 2.8Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.03 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.8Hz,

1H), 4.61 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.54 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.41-4.28 (m, 3H), 4.24-4.12 (m, 5H), 3.79 (q, J=6.4, 5.3Hz, 10H), 3.67 (t, J=7.9Hz, 7H), 3.64-3.47 (m, 9H), 2.70 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.45 (d, J=2.6Hz, 4H), 2.11 (dd, J=12.9, 7.9Hz, 1H), 1.93 (ddd, J=13.1, 9.1, 4.6Hz, 1H), 1.38 (dd, J=6.4, 2.5Hz, 9H), 1.22 (dd, J=8.3, 2.9Hz, 3H), 0.97 (d, J=2.6Hz, 10H)。

[1012] 实施例48

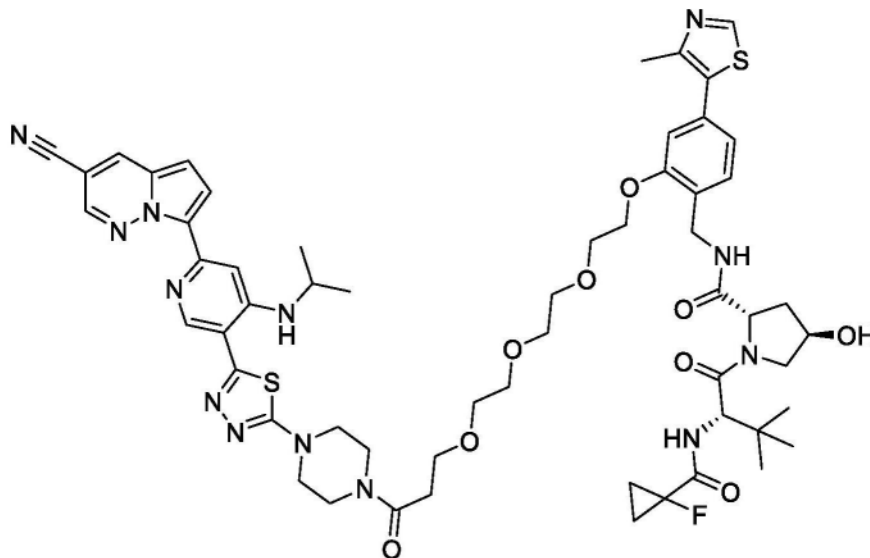


[1014] (2S, 4R) -N-(2-((18-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷基)氧基)-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1015] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和1-(2-(((2S, 4R)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰氨基)甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸合成标题化合物。LCMS: $C_{61}H_{78}N_{13}O_{11}S_2F$ 理论值: 1251.5, 实测值: $m/z = 1275.2 [M+Na]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01-8.95 (m, 2H), 8.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.57 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.49 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.04 (d, J=6.1Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.29 (dd, J=9.2, 2.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 4.60 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.52 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.31 (dd, J=16.4, 6.2Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 4H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.67 (t, J=6.5Hz, 7H), 3.66-3.60 (m, 7H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.50 (d, J=6.6Hz, 14H), 2.65 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.46 (d, J=2.8Hz, 3H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.93 (ddd, J=13.1, 9.0, 4.4Hz, 1H), 1.42-1.30 (m, 9H), 1.27-1.20 (m, 2H), 0.97 (s, 10H)。

[1016] 实施例49

[1017]

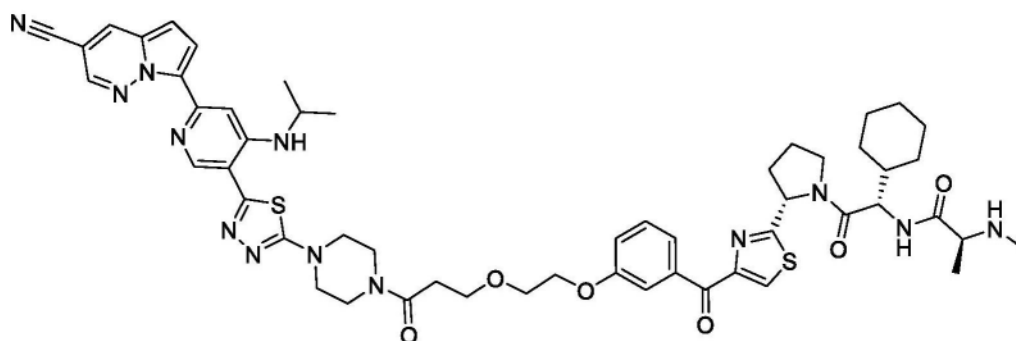


[1018] (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(3-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1019] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和3-(2-(2-(2-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰氨基)甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{57}H_{70}N_{13}O_9S_2F$ 理论值: 1163.5, 实测值: $m/z = 1165.3 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (s, 1H), 9.01-8.95 (m, 2H), 8.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 9.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 4.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.31 (dd, $J = 16.5, 6.3$ Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 4H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.68-3.48 (m, 16H), 2.65 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 2.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.10 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.93 (ddd, $J = 13.1, 8.9, 4.5$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 9H), 1.22 (dd, $J = 8.3, 2.9$ Hz, 2H), 0.97 (s, 11H)。

[1020] 实施例50

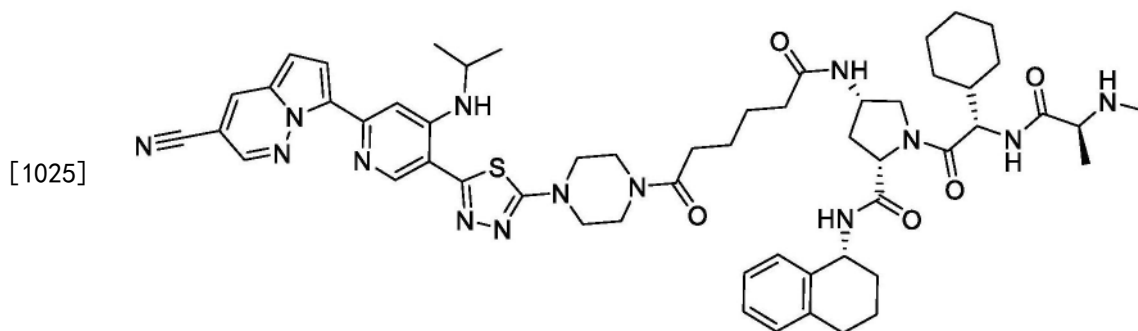
[1021]



[1022] (S)-N-(((S)-2-(((S)-2-(4-(3-(2-(3-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)苯甲酰基)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-1-环己基-2-氧代乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺

[1023] 向3-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)丙酰氨基)-2-环己基乙酰基)吡咯烷-2-基)噻唑-4-羰基)苯氧基)乙氧基)丙酸(BB4 12mg)和HA-1的混合物中加入预先制备的N,N-二异丙基乙胺(2-3当量)在THF(1mL)中的混合物,然后加入HATU(1.4当量),并将混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩,然后加入DCM(0.3mL)和含4M HCl的二氧六环(0.3mL)并搅拌3h。将反应混合物浓缩并通过HPLC纯化,得到标题化合物。LCMS: $C_{53}H_{36}N_{13}O_6S_2$ 理论值:1041.4,实测值: $m/z=1042.9[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 8.94(s, 1H), 8.81(d, J=2.3Hz, 1H), 8.79(s, 2H), 8.73(d, J=8.0Hz, 1H), 8.52(d, J=6.3Hz, 1H), 8.47(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.68-7.60(m, 2H), 7.44(t, J=7.9Hz, 1H), 7.25(dd, J=8.1, 2.6Hz, 1H), 7.20(d, J=4.9Hz, 1H), 5.38(dd, J=7.8, 3.2Hz, 1H), 4.48(t, J=7.6Hz, 1H), 4.18(t, J=4.5Hz, 3H), 4.09(s, 1H), 3.87(q, J=6.5Hz, 1H), 3.83-3.73(m, 7H), 3.59(s, 2H), 3.54(s, 2H), 2.70(t, J=6.5Hz, 2H), 2.27-2.20(m, 1H), 2.20(s, 1H), 2.05(s, 2H), 1.71-1.62(m, 7H), 1.57(d, J=10.4Hz, 2H), 1.36(dd, J=13.8, 6.6Hz, 10H), 1.15-1.06(m, 3H), 1.05(s, 5H)。

[1024] 实施例51

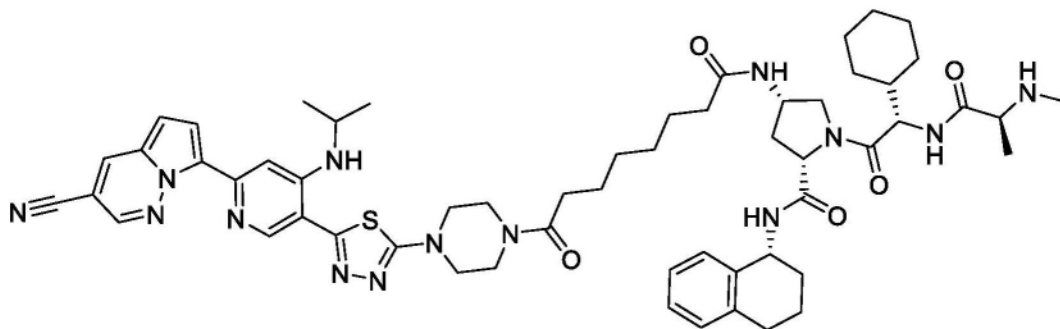


[1026] (2S,4S)-4-(6-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰氨基)-1-((S)-2-环己基-2-((S)-2-(甲基氨基)丙酰氨基)乙酰基)-N-((R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)吡咯烷-2-甲酰胺

[1027] 通过使用通用方法D的酰胺偶联由BB4和6-(((3S,5S)-1-((S)-2-((S)-2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)丙酰氨基)-2-环己基乙酰基)-5-(((R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基)氨基)-6-氧代己酸合成标题化合物。LCMS: $C_{55}H_{70}N_{14}O_5S$ 理论值:1038.5,实测值: $m/z=1041.1[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 9.52(s, 1H), 8.99(d, J=2.2Hz, 1H), 8.85(d, J=2.3Hz, 1H), 8.79(t, J=9.5Hz, 3H), 8.59(s, 1H), 8.42(d, J=8.6Hz, 1H), 8.16(t, J=7.7Hz, 1H), 8.07(d, J=5.0Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.30(d, J=7.5Hz, 1H), 7.24(d, J=4.9Hz, 1H), 7.20-7.07(m, 3H), 4.95(s, 1H), 4.40(t, J=8.2Hz, 1H), 4.29(dt, J=12.1, 7.9Hz, 2H), 4.19(d, J=7.6Hz, 1H), 4.13(dd, J=9.7, 7.0Hz, 1H), 3.88-3.82(m, 1H), 3.68(s, 1H), 3.32(t, J=8.9Hz, 1H), 2.74(d, J=7.0Hz, 3H), 2.40(t, J=7.0Hz, 2H), 2.10(q, J=10.2, 8.4Hz, 2H), 1.95-1.86(m, 2H), 1.86(s, 1H), 1.82-1.61(m, 7H), 1.53(s, 5H), 1.38(d, J=6.4Hz, 5H), 1.33(d, J=6.8Hz, 3H), 1.26-1.12(m, 3H), 1.06(d, J=10.6Hz, 1H), 1.03(s, 2H)。

[1028] 实施例52

[1029]

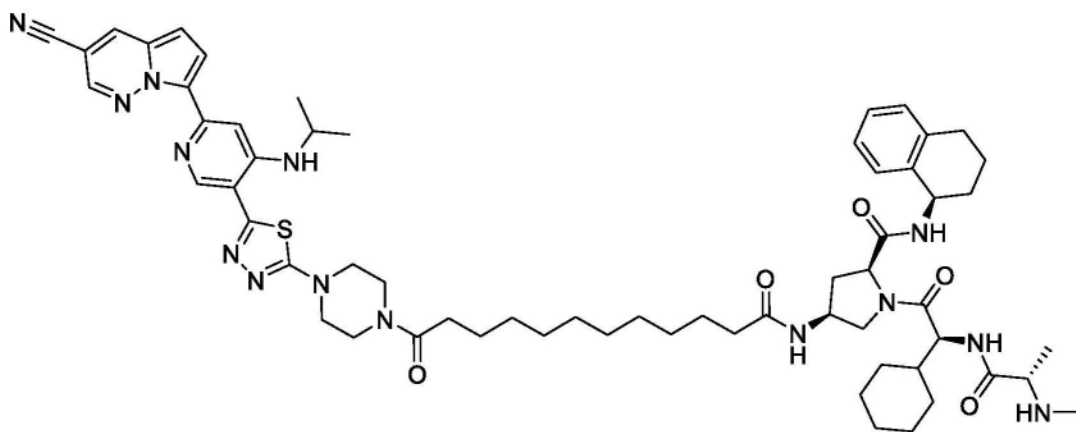


[1030] (2S,4S)-4-(8-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰氨基)-1-((S)-2-环己基-2-((S)-2-(甲基氨基)丙酰氨基)乙酰基)-N-((R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)吡咯烷-2-甲酰胺

[1031] 通过使用通用方法D的酰胺偶联由BB4和8-(((3S,5S)-1-((S)-2-((S)-2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)丙酰氨基)-2-环己基乙酰基)-5-(((R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基)氨基)-8-氧代辛酸(相关中间体的合成描述于专利W02016169989中)合成标题化合物。LCMS: $C_{57}H_{74}N_{14}O_5S$ 理论值:1066.6,实测值: $m/z=1068.0[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.95 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.84-8.75 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (dd, $J=8.7, 5.3$ Hz, 1H), 8.14 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=8.6, 6.2$ Hz, 1H), 7.12 (q, $J=8.8, 7.3$ Hz, 2H), 4.95 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.30 (td, $J=8.2, 3.7$ Hz, 2H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.86 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.65 (dd, $J=8.9, 3.7$ Hz, 3H), 3.32 (q, $J=8.0, 7.6$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.38 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 2.07 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.92 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.82-1.59 (m, 3H), 1.51 (p, $J=7.1$ Hz, 4H), 1.40-1.24 (m, 11H), 1.16 (p, $J=12.4$ Hz, 2H)。

[1032] 实施例53

[1033]

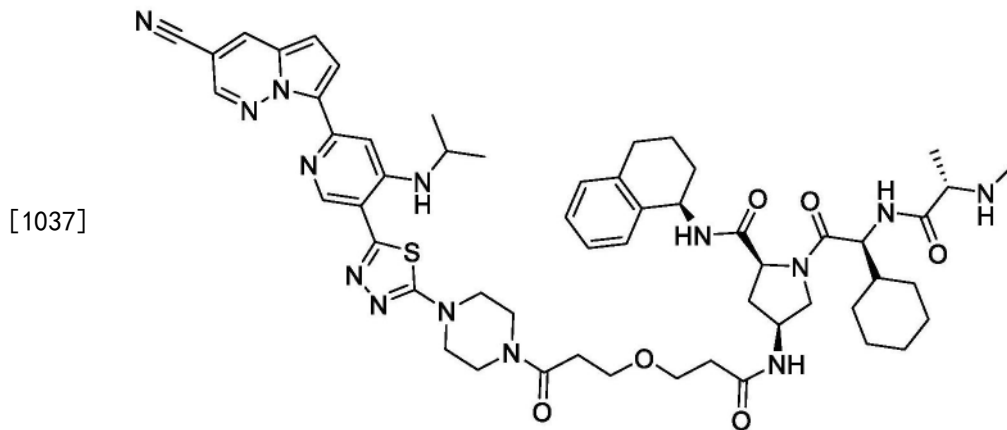


[1034] (2S,4S)-4-(12-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-12-氧代十二烷酰氨基)-1-((S)-2-环己基-2-((S)-2-(甲基氨基)丙酰氨基)乙酰基)-N-((R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)吡咯烷-2-甲酰胺

[1035] 通过使用通用方法D的酰胺偶联由BB4和12-(((3S,5S)-1-((S)-2-((S)-2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)丙酰氨基)-2-环己基乙酰基)-5-(((R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基)氨基)-12-氧代十二烷酸合成标题化合物。LCMS: $C_{61}H_{82}N_{14}O_5S$ 理论值

值:1122.6,实测值: $m/z=1124.2[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.95 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.40 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.29 (dt, $J=11.8, 7.6$ Hz, 2H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.86 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.66 (dt, $J=11.6, 6.5$ Hz, 6H), 3.31 (q, $J=8.2, 7.6$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.38 (q, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.05 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.92 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.76-1.59 (m, 7H), 1.51 (q, $J=7.2$ Hz, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.39-1.24 (m, 20H), 1.16 (tt, $J=22.8, 10.1$ Hz, 3H), 1.03 (s, 3H)。

[1036] 实施例54

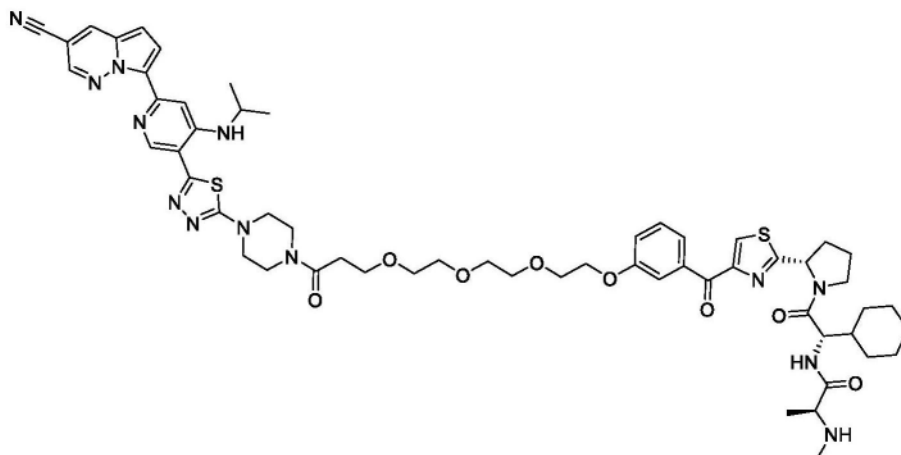


[1038] (2S,4S)-4-(3-(3-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙酰氨基)-1-((S)-2-环己基-2-((S)-2-(甲基氨基)丙酰氨基)乙酰基)-N-((R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)吡咯烷-2-甲酰胺

[1039] 通过使用通用方法D的酰胺偶联由BB4和3-(3-(((3S,5S)-1-((S)-2-((S)-2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)丙酰氨基)-2-环己基乙酰基)-5-((R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{55}H_{70}N_{14}O_6S$ 理论值:1054.5,实测值: $m/z=1056.0[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.82-8.76 (m, 4H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.31 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.18-7.06 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.40 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.33-4.21 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.86 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.74-3.58 (m, 3H), 3.31 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.33 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 1.93 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 1.86 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 1.74 (dd, $J=23.2, 13.8$ Hz, 5H), 1.62 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 1.35 (dd, $J=18.9, 6.6$ Hz, 8H), 1.16 (dt, $J=24.0, 12.2$ Hz, 2H), 1.07-0.99 (m, 2H)。

[1040] 实施例55

[1041]

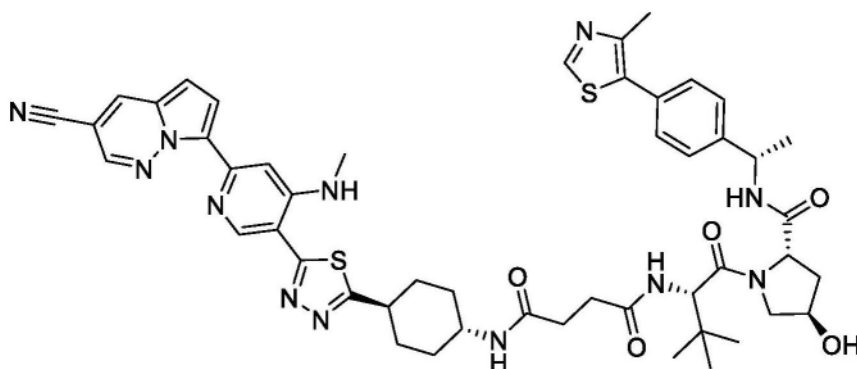


[1042] (S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(3-(2-(2-(2-(3-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯甲酰基)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-1-环己基-2-氧代乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺

[1043] 通过使用通用方法D的酰胺偶联由BB4和3-(2-(2-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)丙酰氨基)-2-环己基乙酰基)吡咯烷-2-基)噻唑-4-羰基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸(J. Biol. Chem, 2017, 292:4556-4570)合成标题化合物。LCMS: $C_{57}H_{71}N_{13}O_8S_2$ 理论值: 1129.5, 实测值: $m/z = 1053.0 [M+Na]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.76-8.70 (m, 1H), 8.54-8.47 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 11.5, 9.0$ Hz, 1H), 7.47 (q, $J = 9.1, 8.6$ Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.41 (dd, $J = 7.4, 3.7$ Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H), 3.65-3.58 (m, 4H), 3.61-3.52 (m, 5H), 3.50 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.33-3.20 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.06 (d, $J = 15.4$ Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.65 (s, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.40-1.32 (m, 5H), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.08 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H)。

[1044] 实施例56

[1045]



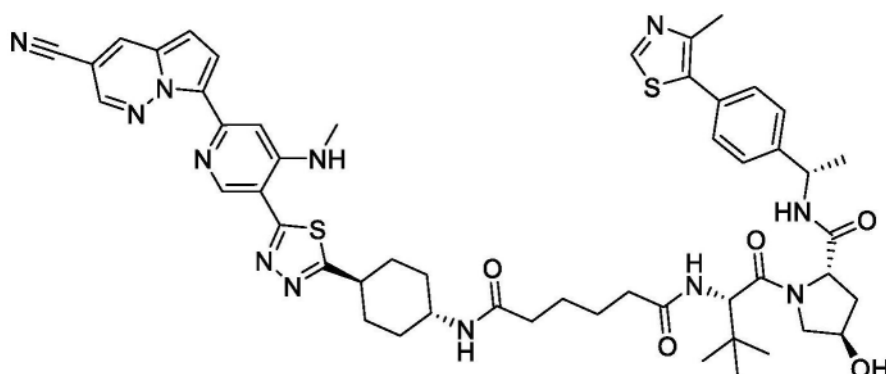
[1046] N1-((1r,4S)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)环己基)-N4-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)琥珀酰胺

[1047] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB3和4-(((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)-4-氧代丁酸合成标题化合物。LCMS: $C_{49}H_{56}N_{12}O_5S_2$ 理论值:956.4,实测值: $m/z=958.0[M+H]^+$ 。

[1048] 实施例57

[1049]

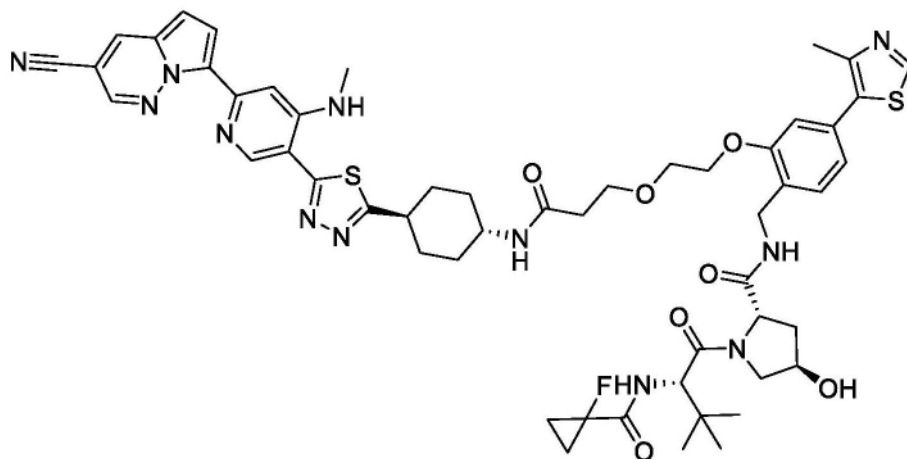


[1050] N1-((1*r*,4*S*)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-*b*]噻嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-*N*6-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-((*S*)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)己二酰胺

[1051] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB3和6-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-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-氧代己酸合成标题化合物。LCMS: $C_{51}H_{60}N_{12}O_5S_2$ 理论值:984.4,实测值: $m/z=985.9[M+H]^+$ 。

[1052] 实施例58

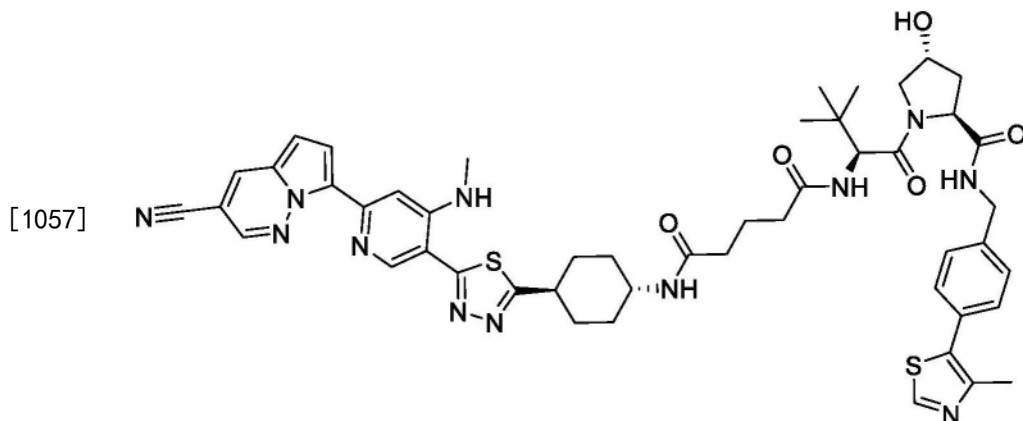
[1053]



[1054] (2*S*,4*R*)-*N*-(2-(2-(3-((1*r*,4*r*)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-*b*]噻嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-1-((*S*)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1055] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB3和3-(2-(2-((2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰氨基)甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基)苯氧基)乙氧基)丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{53}H_{61}FN_{12}O_7S_2$ 理论值:1060.4,实测值: $m/z=1062.0[M+H]^+$ 。

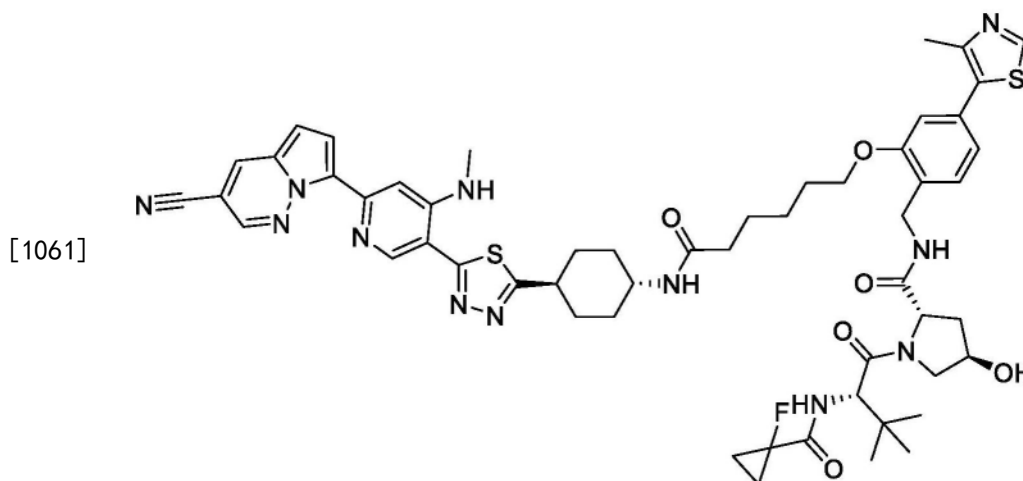
[1056] 实施例59



[1058] N1-((1r,4S)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-N5-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基)乙酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)戊二酰胺

[1059] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB3和5-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基)乙酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-5-氧代戊酸合成标题化合物。LCMS: $C_{49}H_{56}N_{12}O_5S_2$ 理论值: 956.4, 实测值: $m/z = 957.9 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.57 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (dt, $J = 13.0, 8.1$ Hz, 1H), 7.41 (ddt, $J = 8.7, 6.2, 3.8$ Hz, 4H), 6.51 (s, 2H), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.51-4.40 (m, 2H), 4.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 15.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 0H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.20 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.19 (ddd, $J = 17.6, 14.8, 7.8$ Hz, 2H), 1.91 (dq, $J = 12.8, 4.7$ Hz, 1H), 1.78-1.66 (m, 3H), 1.39 (d, $J = 12.2$ Hz, 0H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 0.99-0.90 (m, 10H)。

[1060] 实施例60



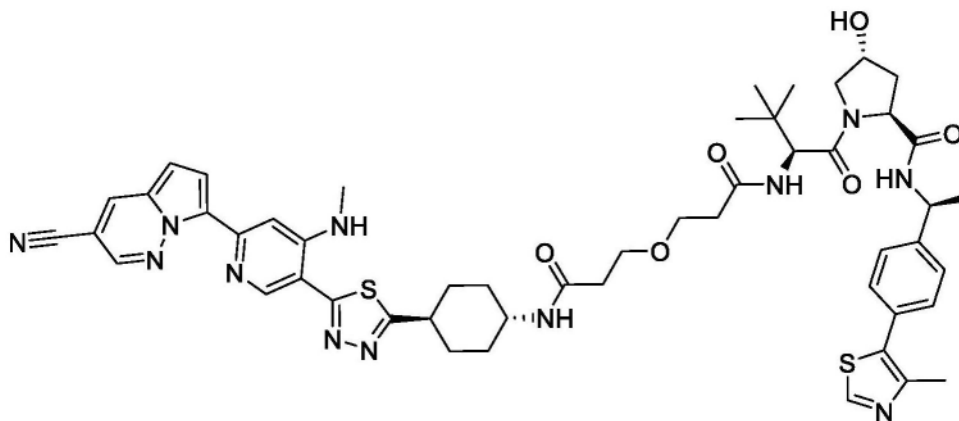
[1062] (2S,4R)-N-(2-((6-(((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)氨基)-6-氧代己基)氧基)-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1063] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB3和6-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-(1-氟环丙

烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰氨基)甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基)苯氧基)己酸合成标题化合物。LCMS: $C_{54}H_{63}FN_{12}O_6S_2$ 理论值:1058.4,实测值: $m/z=1059.9[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, J=2.4Hz, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.55-8.48 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.0Hz, 2H), 7.30 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.20 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.9Hz, 3H), 6.96 (d, J=7.9Hz, 2H), 6.53 (s, 5H), 4.61 (d, J=9.2Hz, 2H), 4.53 (t, J=7.7Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.30 (dd, J=15.9, 8.6Hz, 2H), 4.21 (dd, J=16.6, 6.0Hz, 2H), 4.05 (d, J=5.5Hz, 5H), 3.64 (q, J=11.6, 11.0Hz, 7H), 3.23 (s, 1H), 3.17 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.95 (s, 0H), 2.47 (d, J=3.3Hz, 7H), 2.26 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.19 (d, J=14.5Hz, 3H), 2.10 (t, J=9.3Hz, 4H), 1.93 (d, J=11.3Hz, 4H), 1.77 (s, 5H), 1.71-1.56 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.49 (dd, J=16.2, 8.2Hz, 4H), 1.39 (s, 7H), 1.36 (d, J=9.1Hz, 2H), 1.32 (s, 1H), 1.23 (d, J=9.1Hz, 5H), 1.19 (d, J=6.7Hz, 1H), 0.99 (s, 1H), 0.97 (s, 16H)。

[1064] 实施例61

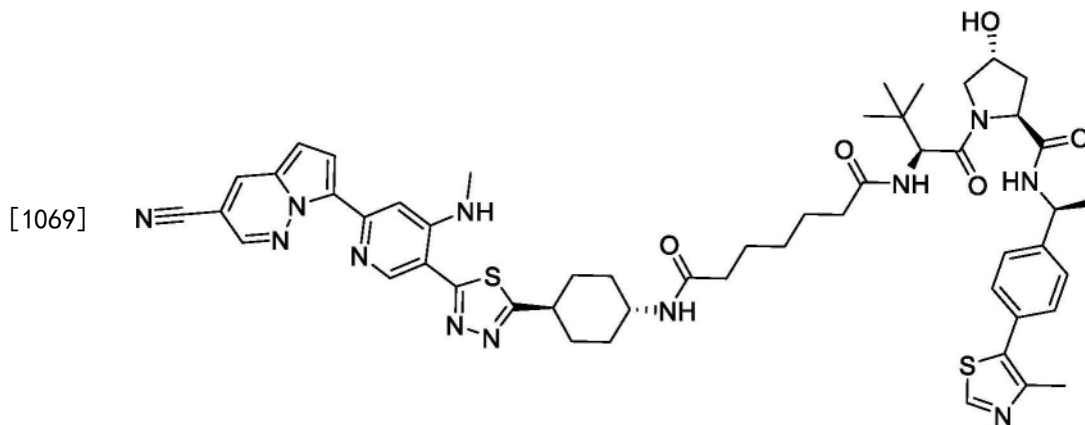
[1065]



[1066] (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(3-(((1r,4S)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)氨基)-3-氧代丙氧基)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-甲酰胺

[1067] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB3和3-(3-((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)-3-氧代丙氧基)丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{51}H_{60}N_{12}O_6S_2$ 理论值:1000.4,实测值: $m/z=1002.0[M+H]^+$ 。

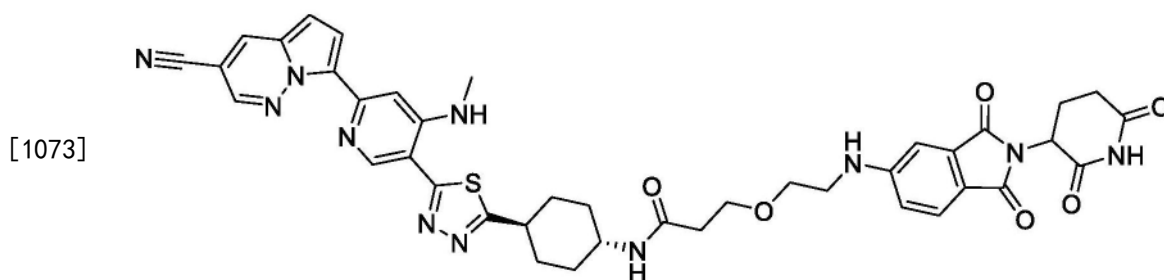
[1068] 实施例62



[1070] N1-((1r,4S)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-N7-((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)庚二酰胺

[1071] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB3和7-((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)-7-氧代庚酸合成标题化合物。LCMS: $C_{52}H_{62}N_{12}O_5S_2$ 理论值:998.4,实测值: $m/z=1000.1[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (d, J=17.4Hz, 2H), 8.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.05 (d, J=14.4Hz, 2H), 7.80 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.22 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.92 (q, J=7.0Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.43 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.62 (q, J=7.8Hz, 3H), 3.25 (t, J=12.2Hz, 1H), 3.19 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (dt, J=15.1, 7.6Hz, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.13 (dt, J=14.0, 7.3Hz, 1H), 2.05 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.93 (d, J=12.3Hz, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.51 (d, J=8.1Hz, 1H), 1.49 (s, 4H), 1.39 (d, J=7.2Hz, 5H), 1.24 (q, J=8.0Hz, 3H), 1.12 (dd, J=11.5, 6.7Hz, 1H), 1.09-0.99 (m, 1H), 0.95 (s, 8H), 0.94 (d, J=3.4Hz, 2H)。

[1072] 实施例63

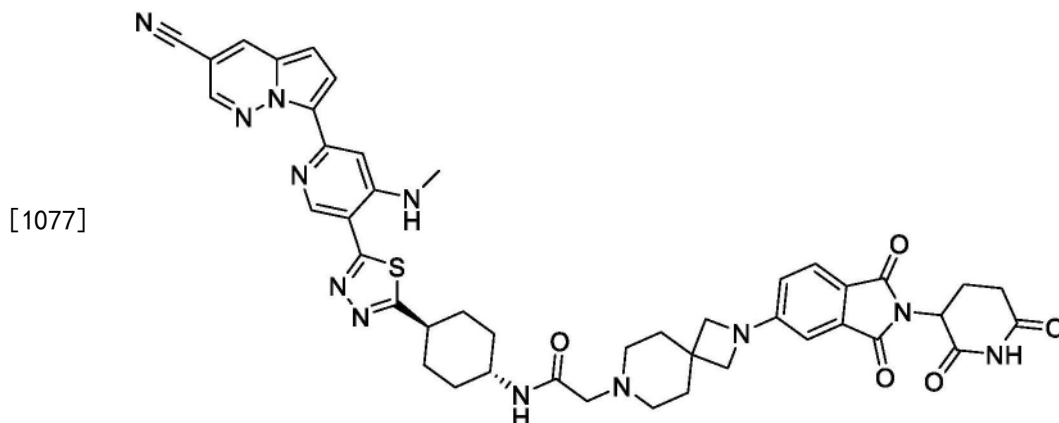


[1074] N-((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-3-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异二氢吡啶-5-基)氨基)乙氧基)丙酰胺

[1075] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB3和3-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异二氢吡啶-5-基)氨基)乙氧基)丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{40}H_{39}N_{11}O_6S$ 理论值:801.3,实测值: $m/z=803.0[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.97 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.05 (d, J=5.7Hz, 2H), 7.82

(dd, J=25.0, 7.7Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.23 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.91 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.9, 5.4Hz, 1H), 3.67 (q, J=6.2Hz, 2H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.27-3.16 (m, 4H), 2.88 (ddd, J=17.2, 14.1, 5.8Hz, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.17 (d, J=13.0Hz, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.91 (d, J=12.6Hz, 2H), 1.69 (d, J=12.1Hz, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.36 (q, J=12.5Hz, 2H)。

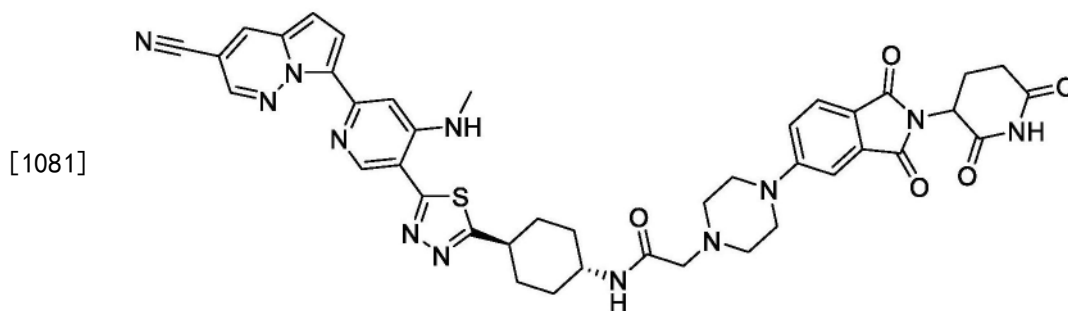
[1076] 实施例64



[1078] N-((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-2-(2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙酰胺

[1079] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB3和2-(2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{44}H_{44}N_{12}O_5$ 理论值:852.3,实测值: $m/z=854.1[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.95 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.21 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.07 (dd, J=12.8, 5.6Hz, 1H), 3.92 (d, J=10.5Hz, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.45 (d, J=11.6Hz, 3H), 3.18 (d, J=4.9Hz, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.57 (d, J=12.3Hz, 3H), 2.23 (d, J=12.5Hz, 2H), 2.13 (d, J=13.5Hz, 1H), 2.02 (s, 7H), 1.74 (q, J=12.4, 11.9Hz, 3H), 1.53-1.42 (m, 2H)。

[1080] 实施例65

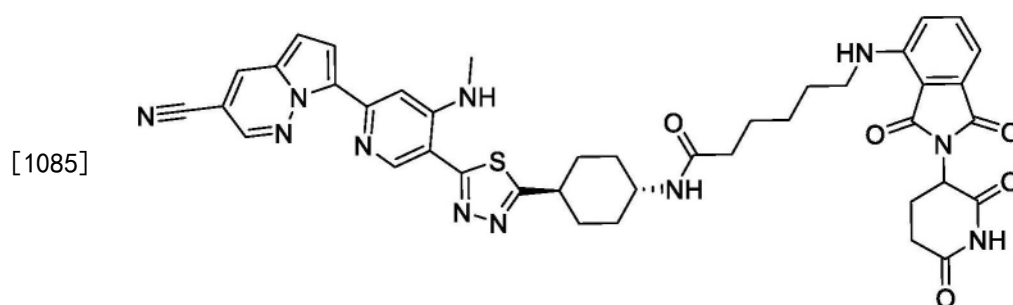


[1082] N-((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-2-(4-(2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢

吡啶-5-基)哌嗪-1-基)乙酰胺

[1083] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB3和3-(4-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异二氢吡啶-5-基)哌嗪-1-基)丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{41}H_{40}N_{12}O_5S$ 理论值: 812.3, 实测值: $m/z=813.9[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.94 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=23.6, 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.19 (s, 9H), 3.99 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.18 (d, $J=4.9$ Hz, 4H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.23 (d, $J=12.8$ Hz, 3H), 2.04-1.97 (m, 3H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.49 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.24 (d, $J=3.1$ Hz, 1H)。

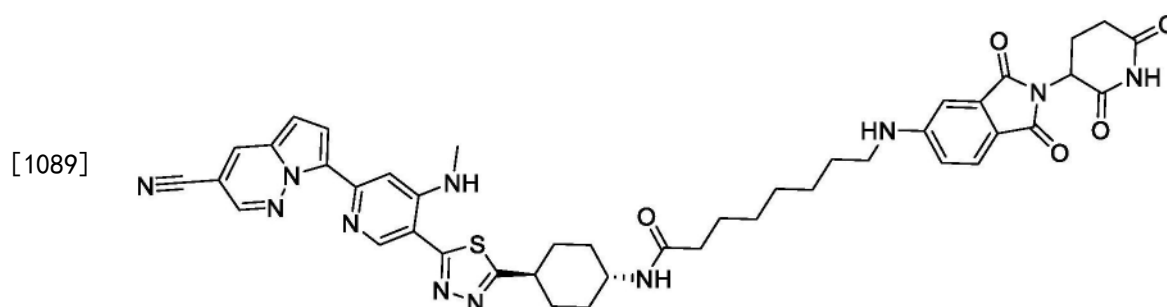
[1084] 实施例66



[1086] N-((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)环己基)-6-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异二氢吡啶-4-基)氨基)己酰胺

[1087] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB3和6-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异二氢吡啶-4-基)氨基)己酸合成标题化合物。LCMS: $C_{41}H_{41}N_{11}O_5S$ 理论值: 799.3, 实测值: $m/z=800.9[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.97 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.77 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=8.6, 7.1$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.06 (dd, $J=12.7, 5.4$ Hz, 1H), 3.64 (dq, $J=7.8, 4.0$ Hz, 0H), 3.32 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.28-3.18 (m, 3H), 2.89 (ddd, $J=16.9, 13.8, 5.4$ Hz, 1H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.19 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 2.06 (dt, $J=18.9, 6.1$ Hz, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.62 (ddq, $J=52.5, 15.3, 8.9, 7.5$ Hz, 5H), 1.42-1.37 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 3H)。

[1088] 实施例67

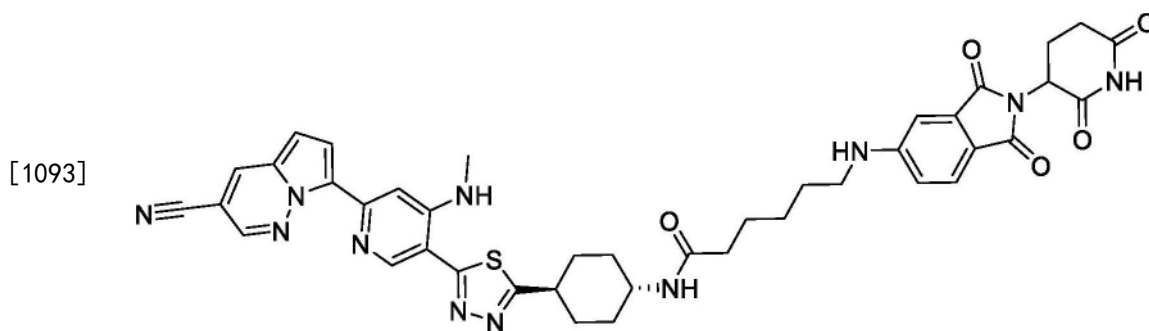


[1090] N-((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-

基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)辛酰胺

[1091] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB3和8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)辛酸合成标题化合物。LCMS: $C_{43}H_{45}N_{11}O_5S$ 理论值: 827.3, 实测值: $m/z = 829.0 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.97 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.76 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.23 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 3.28-3.15 (m, 6H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.56 (d, J=4.7Hz, 1H), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.07 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.00 (d, J=12.2Hz, 1H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.55 (dt, J=31.3, 7.3Hz, 3H), 1.39 (d, J=4.0Hz, 1H), 1.36 (s, 4H), 1.32-1.25 (m, 1H)。

[1092] 实施例68

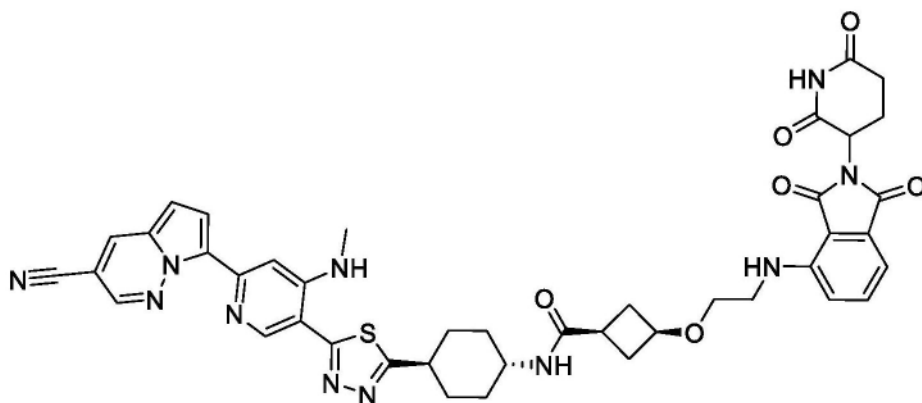


[1094] N-((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)己酰胺

[1095] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB3和6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)己酸合成标题化合物。LCMS: $C_{41}H_{41}N_{11}O_5S$ 理论值: 799.3, 实测值: $m/z = 801.0 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.98 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.77 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.8, 5.6Hz, 1H), 3.63 (dq, J=8.3, 4.3Hz, 1H), 3.28-3.14 (m, 6H), 2.89 (ddd, J=14.2, 10.5, 7.1Hz, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.19 (d, J=12.5Hz, 3H), 2.09 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.62 (dtd, J=53.0, 14.9, 14.1, 8.9Hz, 7H), 1.36 (dt, J=14.9, 6.3Hz, 4H)。

[1096] 实施例69

[1097]

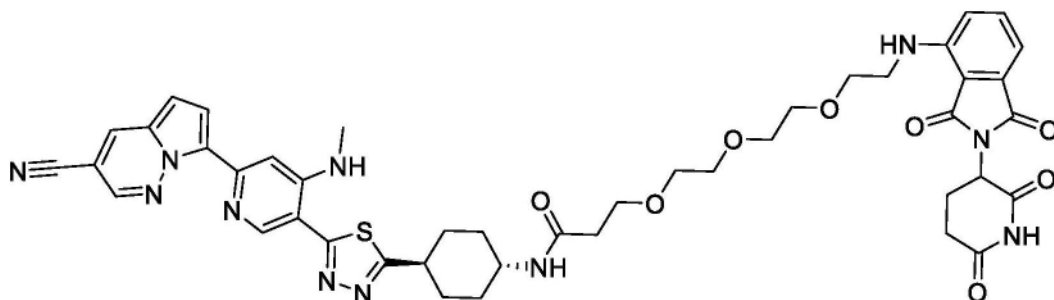


[1098] (1*s*,3*S*)-*N*-((1*r*,4*R*)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-*b*]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-3-(2-((2-(2,6-二氧代咪啉-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)环丁烷-1-甲酰胺

[1099] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB3和(1*s*,3*s*)-3-(2-((2-(2,6-二氧代咪啉-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)环丁烷-1-甲酸合成标题化合物。LCMS: $C_{42}H_{41}N_{11}O_6S$ 理论值:827.3,实测值: $m/z=829.1[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.96 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.05 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=8.6, 7.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J=12.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.89 (p, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J=21.0, 5.2$ Hz, 4H), 3.28-3.17 (m, 4H), 2.90 (ddd, $J=16.4, 13.5, 5.3$ Hz, 1H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.46 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.31 (q, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.09-1.94 (m, 3H), 1.92 (dd, $J=13.2, 3.6$ Hz, 2H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.43-1.32 (m, 2H)。

[1100] 实施例70

[1101]

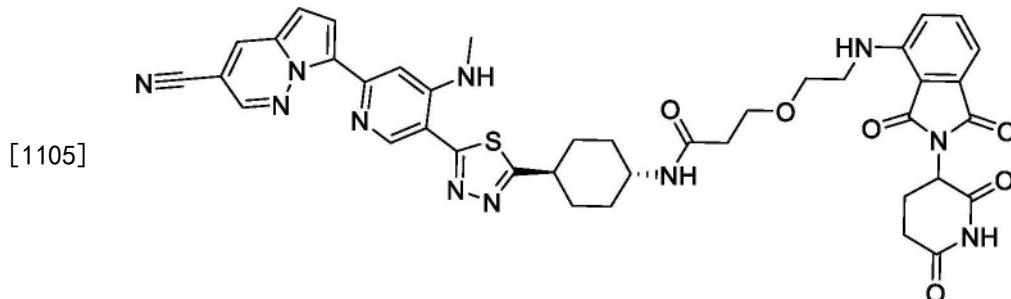


[1102] *N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-*b*]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-3-(2-(2-(2-(2-(2,6-二氧代咪啉-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺

[1103] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB3和3-(2-(2-(2-(2-(2,6-二氧代咪啉-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{44}H_{47}N_{11}O_8S$ 理论值:889.3,实测值: $m/z=891.0[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.97 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.82 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=8.6, 7.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J=$

12.8, 5.5Hz, 1H), 3.67-3.52 (m, 7H), 3.55-3.45 (m, 5H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.20 (d, J=4.9Hz, 3H), 2.90 (ddd, J=16.7, 13.7, 5.5Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.57 (d, J=14.2Hz, 1H), 2.31 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.04 (td, J=7.3, 6.7, 3.1Hz, 1H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.38 (dt, J=13.4, 10.3Hz, 2H)。

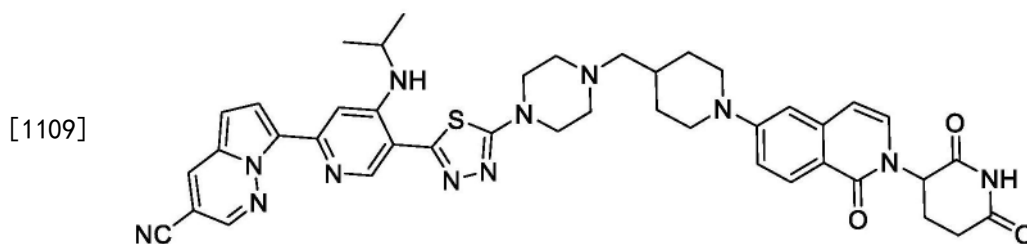
[1104] 实施例71



[1106] N-((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)丙酰胺

[1107] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB3和3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{40}H_{39}N_{11}O_6S$ 理论值: 801.3, 实测值: $m/z = 802.9 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.96 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.05 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.83 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.58 (d, J=6.3Hz, 1H), 5.07 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.61 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.48 (q, J=5.5Hz, 2H), 3.26-3.18 (m, 4H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.57 (d, J=17.1Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.34 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.17 (d, J=12.2Hz, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.93 (d, J=12.1Hz, 2H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.36 (dt, J=13.3, 10.3Hz, 2H)。

[1108] 实施例72



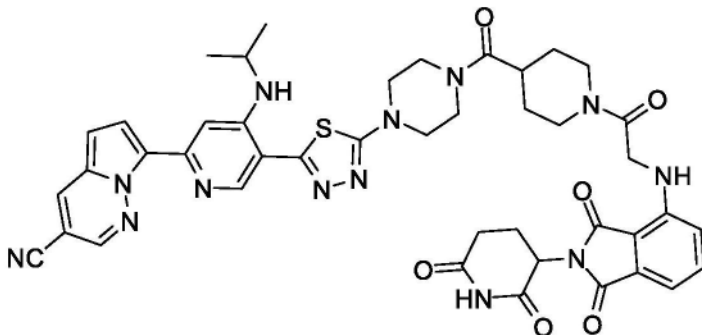
[1110] 7-(5-(5-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[1111] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB4和1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)哌啶-4-甲醛合成标题化合物。LCMS: $C_{42}H_{44}N_{12}O_3S$ 理论值: 797.0, 实测值: $m/z = 798.0 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.79 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.11 (dd, J=14.2, 7.0Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.25 (dd, J=9.9, 5.6Hz, 3H), 7.01 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.32 (p, J=6.3Hz, 1H), 4.11 (d, J=13.0Hz, 2H),

3.99 (d, J=29.4Hz, 2H), 3.54 (s, 4H), 3.18 (s, 3H), 3.02 (t, J=12.5Hz, 3H), 2.94-2.70 (m, 5H), 2.22 (s, 2H), 1.99 (d, J=13.0Hz, 2H), 1.50 (d, J=6.3Hz, 8H)。

[1112] 实施例73

[1113]

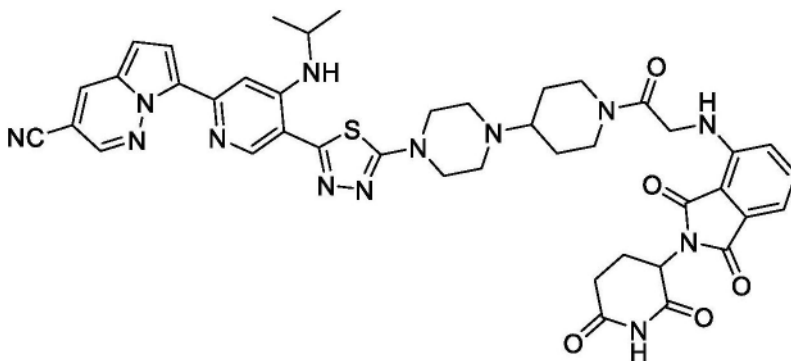


[1114] 7-(5-(5-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)甘氨酸基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[1115] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB5和(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)甘氨酸合成标题化合物。LCMS: $C_{43}H_{43}N_{13}O_6S$ 理论值:870.0,实测值: $m/z=871.1[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.78 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.07 (dd, J=36.3, 7.8Hz, 2H), 5.09 (dd, J=12.6, 5.5Hz, 1H), 4.57 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.35-4.16 (m, 3H), 4.05 (d, J=13.8Hz, 1H), 3.95-3.76 (m, 5H), 3.70 (s, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.95-2.70 (m, 4H), 2.14 (d, J=11.8Hz, 1H), 1.95-1.73 (m, 3H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.49 (d, J=6.3Hz, 6H)。

[1116] 实施例74

[1117]

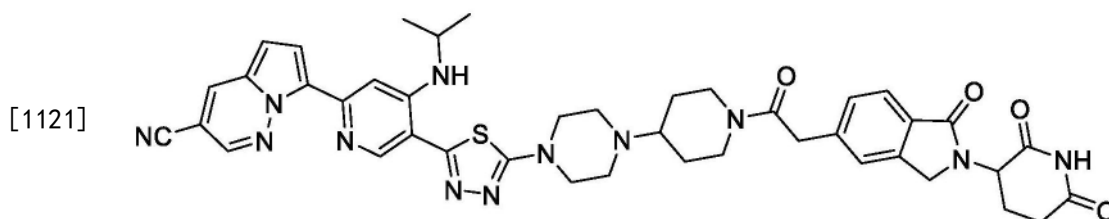


[1118] 7-(5-(5-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)甘氨酸基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[1119] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB6和(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)甘氨酸合成标题化合物。LCMS: $C_{42}H_{43}N_{13}O_5S$ 理论值:842.0,实测值: $m/z=843.0[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.78 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.14 (dd, J=7.3, 3.4Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.1, 4.1Hz, 1H), 5.10 (dt, J=12.0, 6.0Hz, 1H), 4.41-4.14 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.51 (s, 6H), 2.91-2.72 (m, 4H), 2.68 (s, 2H),

2.31-2.09 (m, 3H), 1.73 (ddd, J=69.0, 23.3, 12.3Hz, 3H), 1.49 (d, J=6.4Hz, 6H)。

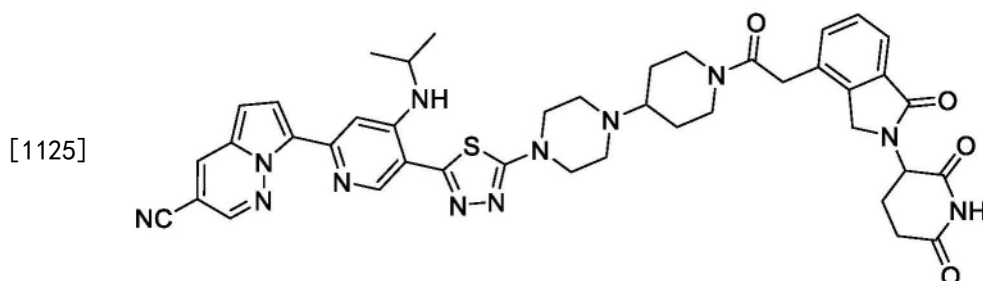
[1120] 实施例75



[1122] 7-(5-(5-(4-(1-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异二氢吡咯-5-基)乙酰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[1123] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB6和2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异二氢吡咯-5-基)乙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{42}H_{44}N_{12}O_4$ 理论值: 813.0, 实测值: $m/z = 813.8 [M+H]^+$ 。

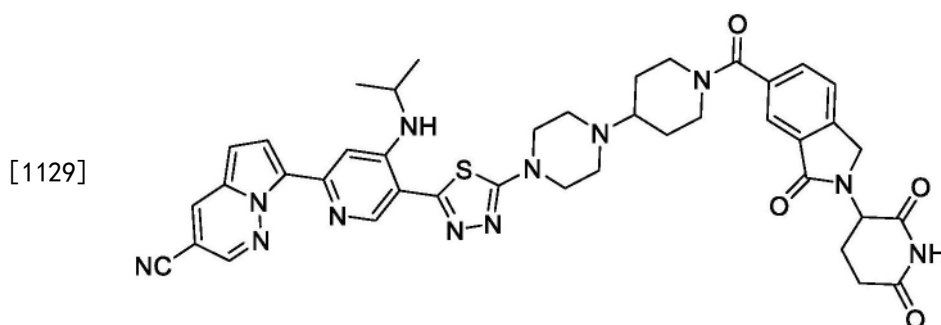
[1124] 实施例76



[1126] 7-(5-(5-(4-(1-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异二氢吡咯-4-基)乙酰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[1127] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB6和2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异二氢吡咯-4-基)乙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{42}H_{44}N_{12}O_4$ 理论值: 813.0, 实测值: $m/z = 813.8 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.78 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81-7.69 (m, 1H), 7.61-7.46 (m, 3H), 7.25 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.28-5.10 (m, 1H), 4.57-4.42 (m, 2H), 4.38-4.16 (m, 3H), 4.10-3.86 (m, 6H), 3.43 (s, 4H), 3.21 (s, 1H), 2.98-2.69 (m, 4H), 2.58-2.43 (m, 1H), 2.42-2.25 (m, 1H), 2.25-2.09 (m, 3H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.49 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.36 (dd, J=23.0, 16.5Hz, 2H)。

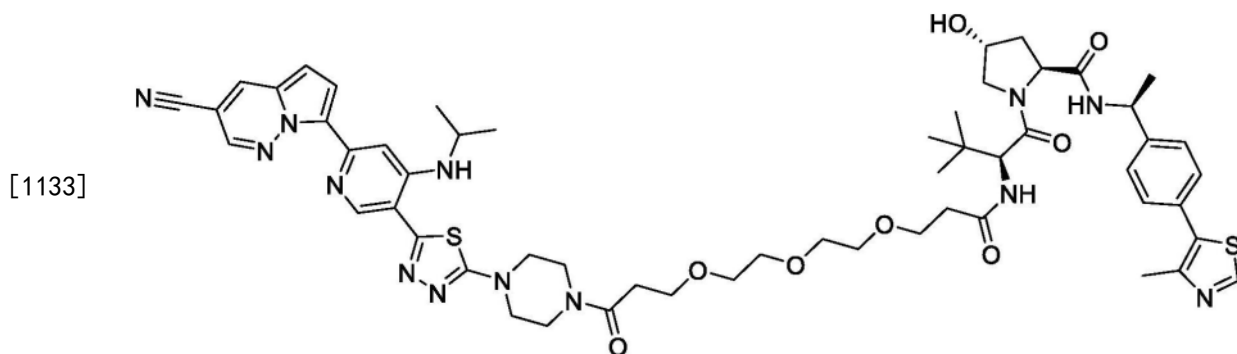
[1128] 实施例77



[1130] 7-(5-(5-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异二氢吡啶-5-羰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[1131] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB6和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异二氢吡啶-5-甲酸合成标题化合物。LCMS: $C_{41}H_{42}N_{12}O_4S$ 理论值:798.9,实测值: $m/z=799.8[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 7.98-7.85 (m, 3H), 7.83 (dd, $J=8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.28 (dt, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J=14.3$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J=14.3$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.04-2.75 (m, 2H), 2.27 (td, $J=12.8, 4.7$ Hz, 1H), 2.19 (d, $J=8.8$ Hz, 3H), 2.06 (d, $J=1.3$ Hz, 3H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 2H)。

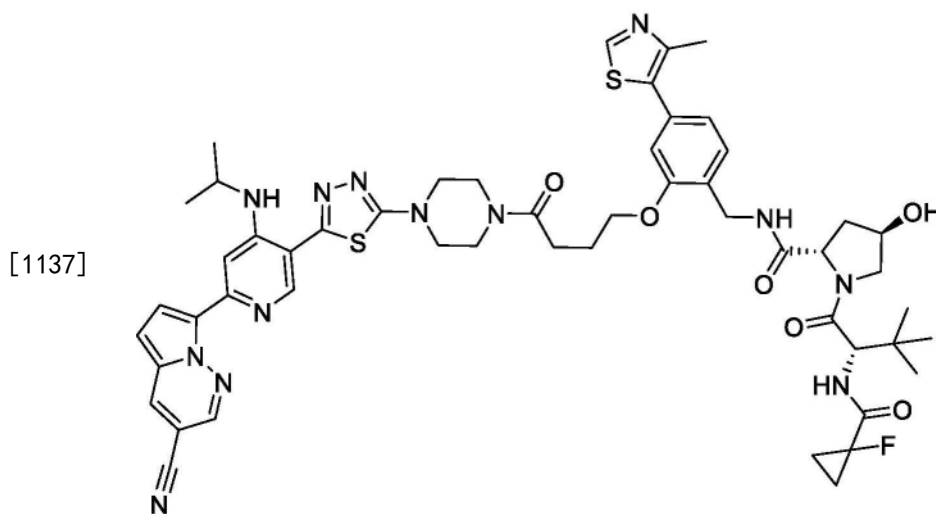
[1132] 实施例78



[1134] (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-4,16-二氧代-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺

[1135] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和(S)-15-((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-羰基)-16,16-二甲基-13-氧代-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十七烷酸合成标题化合物。LCMS: $C_{55}H_{69}N_{13}O_8S_2$ 理论值:1103.5,实测值: $m/z=1105.1[M+H]^+$ 。

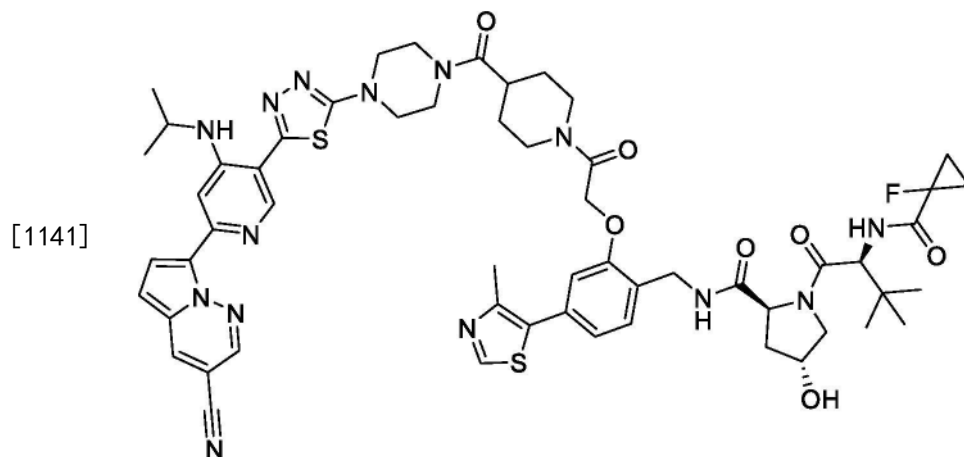
[1136] 实施例79



[1138] (2S,4R)-N-(2-(4-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁氧基)-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1139] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB4和4-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰氨基)甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基)苯氧基)丁酸合成标题化合物。LCMS: $C_{52}H_{60}FN_{13}O_6S_2$ 理论值:1045.4,实测值: $m/z=1047.2[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.91 (s, 1H), 8.79 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.52 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.09 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (dd, J=18.5, 8.3Hz, 2H), 7.26 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.04 (d, J=9.1Hz, 2H), 4.77 (d, J=9.4Hz, 2H), 4.66 (t, J=8.3Hz, 1H), 4.50 (d, J=25.9Hz, 3H), 4.41-4.19 (m, 3H), 4.18 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.90-3.78 (m, 6H), 3.72 (dt, J=34.8, 5.1Hz, 5H), 2.78 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.30-2.08 (m, 5H), 1.49 (d, J=6.3Hz, 7H), 1.43-1.24 (m, 5H), 1.05 (s, 10H)。

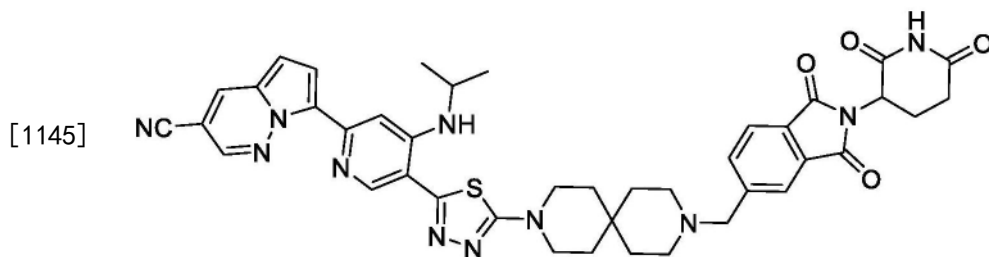
[1140] 实施例80



[1142] (2S,4R)-N-(2-(2-(4-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-4-氧代乙氧基)-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1143] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB5和2-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰氨基)甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基)苯氧基)乙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{56}H_{65}FN_{14}O_7S_2$ 理论值:1129.4,实测值: $m/z=1151.9[M+Na]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.61 (s, 1H), 9.00 (s, 3H), 8.86 (s, 1H), 8.59 (d, J=5.7Hz, 2H), 8.10 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.42 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.31 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.10-6.80 (m, 3H), 5.10-4.87 (m, 3H), 4.71-4.43 (m, 3H), 4.40-4.10 (m, 9H), 3.85-3.61 (m, 36H), 3.02 (s, 3H), 2.76 (t, J=10.5Hz, 2H), 2.46 (s, 5H), 2.21-2.02 (m, 3H), 1.93 (ddd, J=13.2, 9.0, 4.5Hz, 2H), 1.75-1.58 (m, 4H), 1.43-1.31 (m, 11H), 1.29-1.11 (m, 5H)。

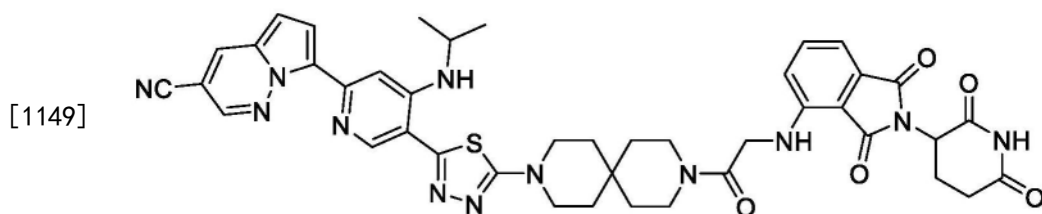
[1144] 实施例81



[1146] 7-(5-(5-(9-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻嗪-3-甲腈

[1147] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB8和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-甲醛合成标题化合物。LCMS: $C_{41}H_{41}N_{11}O_4S$ 理论值: 783.9, 实测值: $m/z = 784.8$ $[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.17 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21-7.89 (m, 5H), 7.22 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.14 (dd, $J = 12.9, 6.5$ Hz, 2H), 3.27-3.07 (m, 5H), 2.92 (ddd, $J = 17.8, 12.7, 5.3$ Hz, 2H), 2.69-2.56 (m, 3H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.96 (d, $J = 14.3$ Hz, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.57 (t, $J = 12.7$ Hz, 5H), 1.38 (d, $J = 6.2$ Hz, 7H)。

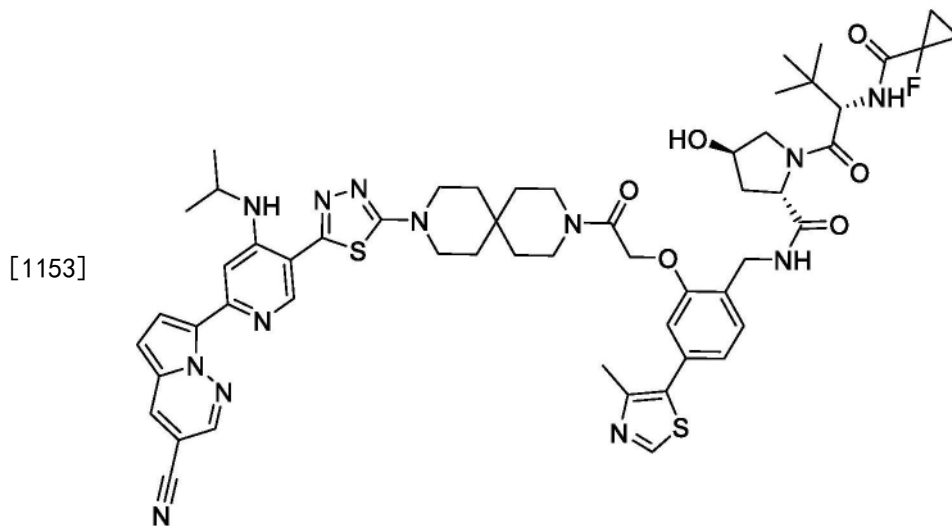
[1148] 实施例82



[1150] 7-(5-(5-(9-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)甘氨酸酰基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻嗪-3-甲腈

[1151] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB8和(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)甘氨酸合成标题化合物。LCMS: $C_{42}H_{42}N_{12}O_5S$ 理论值: 826.9, 实测值: $m/z = 827.8$ $[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.99 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12-7.92 (m, 2H), 7.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 27.1, 7.8$ Hz, 3H), 5.09 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 10.7$ Hz, 4H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 3H), 2.06 (dd, $J = 11.2, 5.8$ Hz, 1H), 1.71-1.40 (m, 10H), 1.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。

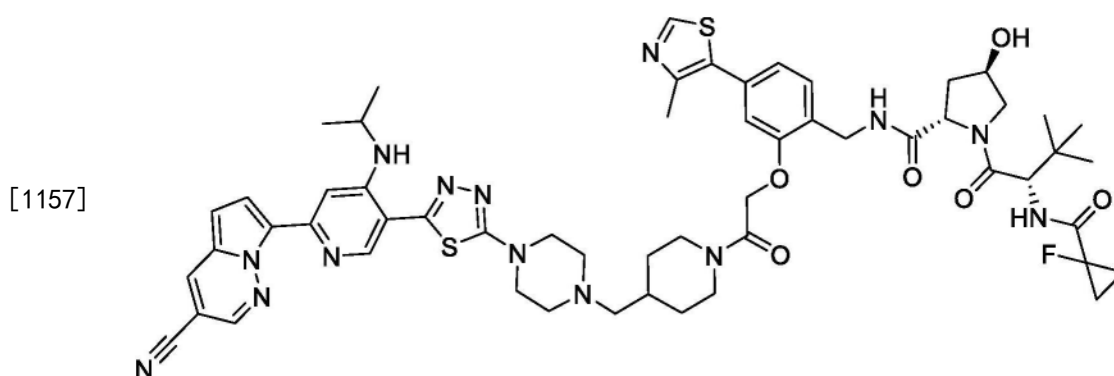
[1152] 实施例83



[1154] (2S,4R)-N-(2-(2-(9-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-氧代乙氧基)-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1155] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB8和2-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰氨基)甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基)苯氧基)乙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{55}H_{64}FN_{13}O_6S_2$ 理论值: 1085.5, 实测值: $m/z = 1109.0 [M+Na]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.66-8.47 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.34-7.17 (m, 1H), 7.11-6.84 (m, 1H), 5.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.43-4.27 (m, 2H), 4.27-4.13 (m, 2H), 3.51 (q, $J = 5.6$ Hz, 3H), 2.46 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 2.16-1.99 (m, 1H), 1.93 (ddd, $J = 13.1, 9.0, 4.5$ Hz, 1H), 1.69-1.45 (m, 4H), 1.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 1.28-1.18 (m, 2H), 0.97 (s, 5H)。

[1156] 实施例84

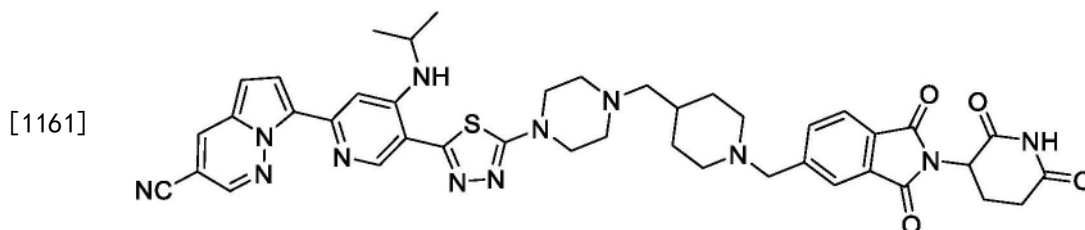


[1158] (2S,4R)-N-(2-(2-(4-(((4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙氧基)-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷)-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1159] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB25和2-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-(1-氟环丙

烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰氨基)甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基)苯氧基)乙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{56}H_{67}FN_{14}O_6S_2$ 理论值:1114.5,实测值: $m/z=1138.1$ [M+Na]⁺; ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.07-8.89 (m, 2H), 8.83 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.60 (d, J=7.1Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.30 (dd, J=9.3, 2.8Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.04-6.92 (m, 2H), 5.10-4.93 (m, 3H), 4.61 (d, J=9.2Hz, 2H), 4.52 (t, J=8.2Hz, 2H), 4.39-4.29 (m, 6H), 4.17-4.09 (m, 5H), 3.94 (d, J=13.5Hz, 4H), 3.71-3.59 (m, 7H), 3.27 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.69 (t, J=12.5Hz, 2H), 2.46 (s, 4H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.92 (ddd, J=13.0, 8.8, 4.5Hz, 1H), 1.83 (d, J=12.4Hz, 2H), 1.38 (d, J=6.3Hz, 10H), 1.29-1.18 (m, 4H), 1.13-1.04 (m, 1H), 0.98 (s, 11H)。

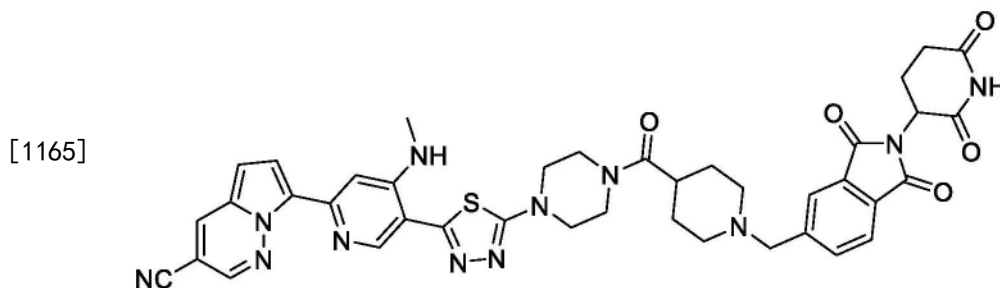
[1160] 实施例85



[1162] 7-(5-(5-(4-((1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[1163] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB25和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-甲醛合成标题化合物。LCMS: $C_{42}H_{44}N_{12}O_4S$ 理论值:813.0,实测值: $m/z=813.8$ [M+H]⁺。

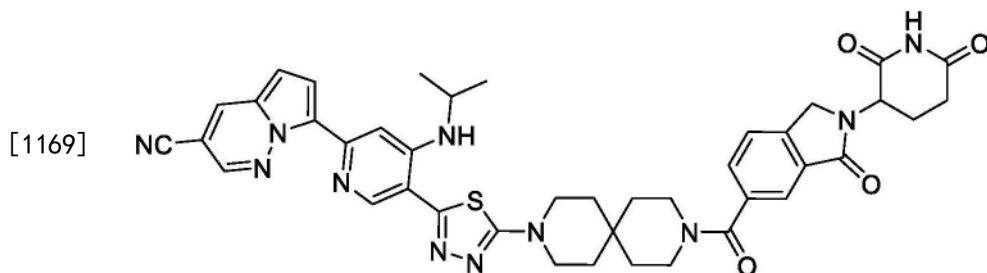
[1164] 实施例86



[1166] 7-(5-(5-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)甲基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[1167] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB9和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-甲醛合成标题化合物。LCMS: $C_{40}H_{38}N_{12}O_5S$ 理论值:798.3,实测值: $m/z=799.6$ [M+H]⁺。

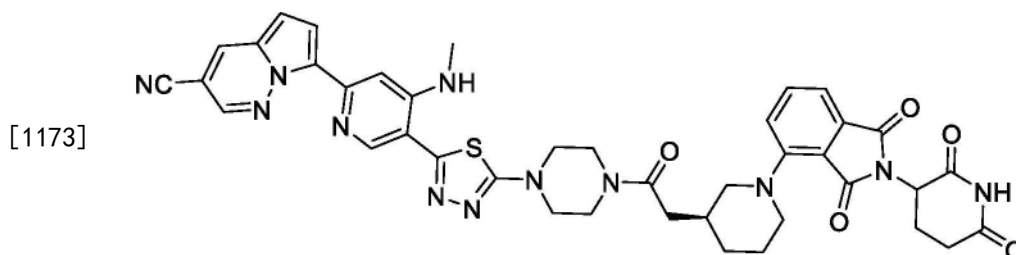
[1168] 实施例87



[1170] 7-(5-(5-(9-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异二氢吡啶-5-羰基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻嗪-3-甲脒

[1171] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB8和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异二氢吡啶-5-甲酸合成标题化合物。LCMS: $C_{41}H_{41}N_{11}O_4S$ 理论值: 783.9, 实测值: $m/z = 784.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.50 (s, 0H), 8.98 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.14-8.00 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.94 (ddd, $J = 17.8, 13.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.42 (dt, $J = 13.2, 6.7$ Hz, 2H), 2.04 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.53 (s, 1H), 1.38 (d, $J = 6.2$ Hz, 7H)。

[1172] 实施例88

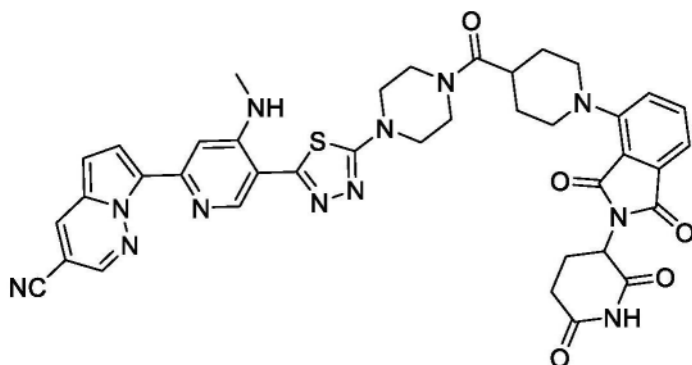


[1174] 7-(5-(5-(4-(2-((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)哌啶-3-基)乙酰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻嗪-3-甲脒

[1175] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB10 2-((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{40}H_{38}N_{12}O_5S$ 理论值: 798.9, 实测值: $m/z = 799.5 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3) δ 8.66-8.55 (m, 2H), 8.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.10 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.05-4.85 (m, 1H), 3.86-3.49 (m, 13H), 3.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.03 (s, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.30 (s, 4H), 1.22-1.07 (m, 3H)。

[1176] 实施例89

[1177]

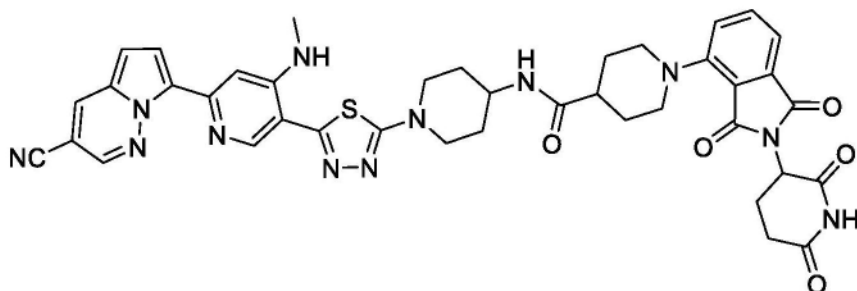


[1178] 7-(5-(5-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[1179] 通过使用通用方法C的替代由BB9和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异二氢吡啶-1,3-二酮合成标题化合物。LCMS: $C_{39}H_{36}N_{12}O_5S$ 理论值:784.86,实测值: $m/z=785.5[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3) δ 8.91 (s, 1H), 8.60 (d, $J=11.1$ Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.79 (s, 9H), 3.66 (d, $J=31.0$ Hz, 4H), 3.25 (d, $J=5.2$ Hz, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 1.30 (s, 4H)。

[1180] 实施例90

[1181]

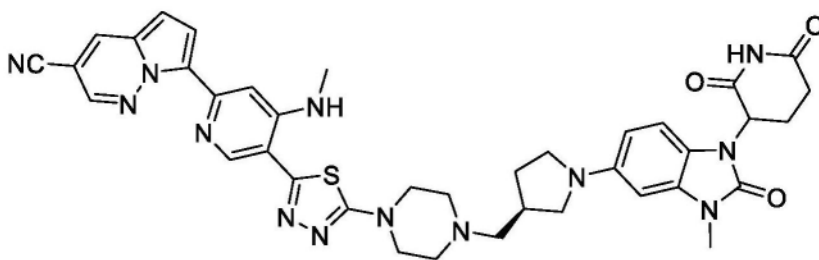


[1182] N-(1-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-4-基)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1183] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB11和1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸合成标题化合物。LCMS: $C_{40}H_{38}N_{12}O_5S$ 理论值:798.9,实测值: $m/z=799.5[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3) δ 9.89 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (dd, $J=11.7, 2.2$ Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.07 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.71-7.59 (m, 2H), 7.33 (dd, $J=18.0, 7.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J=12.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=12.7$ Hz, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.43 (t, $J=12.3$ Hz, 3H), 3.27 (d, $J=5.1$ Hz, 4H), 2.82-2.61 (m, 5H), 2.53 (s, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.90 (d, $J=3.9$ Hz, 6H), 1.64 (d, $J=12.2$ Hz, 3H)。

[1184] 实施例91

[1185]

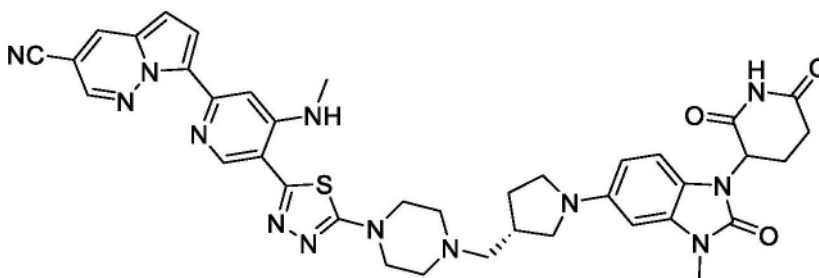


[1186] 7-(5-(5-(4-(((3R)-1-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻嗪-3-甲腈

[1187] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB10和(3S)-1-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡咯烷-3-甲醛合成标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.03 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.95-6.80 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.32-6.14 (m, 1H), 5.28 (td, J=11.2, 9.1, 5.5Hz, 1H), 4.70 (d, J=2.6Hz, 1H), 3.18 (d, J=4.8Hz, 4H), 3.05 (dt, J=14.9, 8.6Hz, 2H), 2.97-2.77 (m, 3H), 2.74-2.57 (m, 4H), 2.26 (s, 1H), 2.11 (d, J=7.4Hz, 2H), 1.99 (dd, J=10.7, 5.6Hz, 1H), 1.79 (ddd, J=20.3, 12.4, 8.5Hz, 1H)。

[1188] 实施例92

[1189]

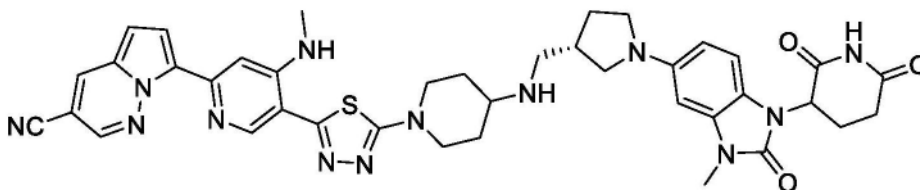


[1190] 7-(5-(5-(4-(((3S)-1-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]噻嗪-3-甲腈

[1191] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB10和(3R)-1-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡咯烷-3-甲醛合成标题化合物。LCMS: C₃₈H₃₉N₁₃O₃S理论值:757.9,实测值:m/z=758.6[M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.03 (d, J=23.4Hz, 1H), 7.21 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.93 (dd, J=18.6, 8.4Hz, 1H), 6.42 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.27 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.36-5.14 (m, 1H), 3.17 (d, J=5.0Hz, 3H), 3.07 (t, J=8.1Hz, 2H), 2.99-2.73 (m, 3H), 2.73-2.58 (m, 4H), 2.26 (s, 1H), 2.16-2.03 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 1H), 1.81 (t, J=10.5Hz, 1H)。

[1192] 实施例93

[1193]

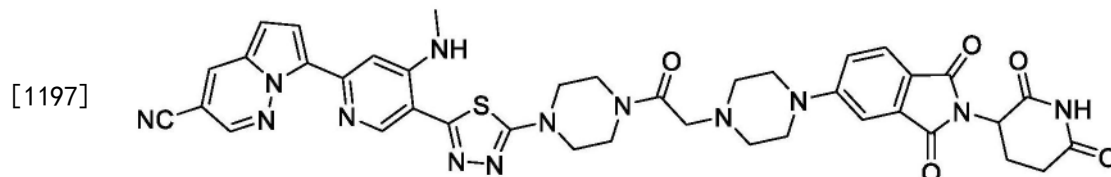


[1194] 7-(5-(5-(4-(((3S)-1-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-

1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨基)哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[1195] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB11和(3R)-1-(1-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡咯烷-3-甲腈合成标题化合物。LCMS: $C_{39}H_{41}N_{13}O_3S$ 理论值:771.9,实测值: $m/z=772.6[M+H]^+$ 。

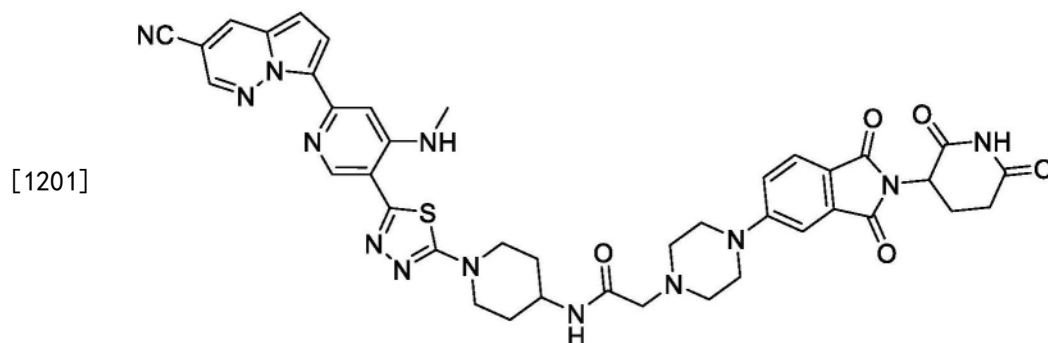
[1196] 实施例94



[1198] 7-(5-(5-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异二氢吡啶-5-基)哌嗪-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[1199] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB10和2-(4-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异二氢吡啶-5-基)哌嗪-1-基)乙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{39}H_{37}N_{13}O_5S$ 理论值:799.3,实测值: $m/z=800.5[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.78 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=12.4, 5.5$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.91 (t, $J=5.3$ Hz, 3H), 3.83 (t, $J=5.2$ Hz, 3H), 3.75 (dd, $J=12.0, 5.8$ Hz, 6H), 2.89 (ddd, $J=18.6, 14.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.82-2.69 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H)。

[1200] 实施例95

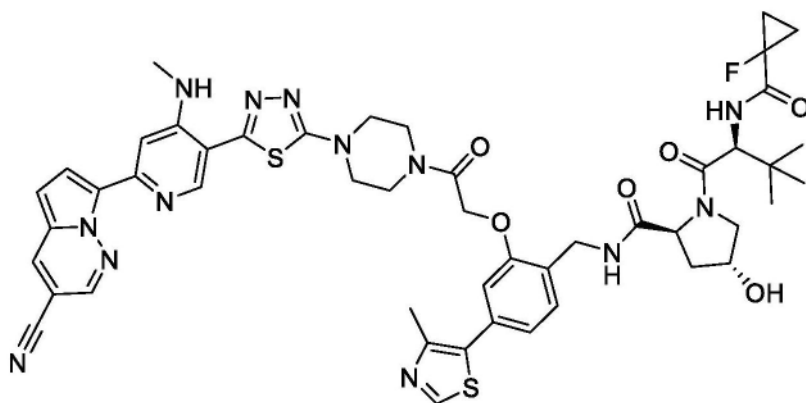


[1202] N-(1-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-4-基)-2-(4-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异二氢吡啶-5-基)哌嗪-1-基)乙酰胺

[1203] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB11和2-(4-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异二氢吡啶-5-基)哌嗪-1-基)乙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{40}H_{39}N_{13}O_5S$ 理论值:813.3,实测值: $m/z=814.6[M+H]^+$

[1204] 实施例96

[1205]

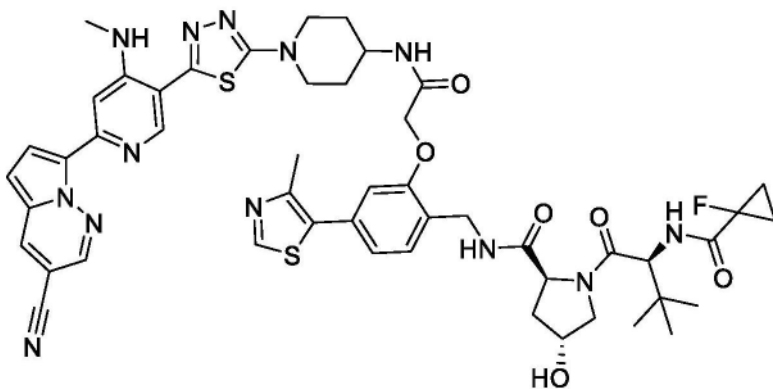


[1206] (2S,4R)-N-(2-(2-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1207] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB10和2-[2-({[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]乙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{48}H_{52}FN_{13}O_6S_2$ 理论值: 989.4, 实测值: $m/z = 990.8 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.87 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 23.2, 7.1$ Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.43-4.23 (m, 5H), 3.22 (d, $J = 4.8$ Hz, 5H), 2.15-1.99 (m, 1H), 1.93 (ddd, $J = 13.0, 8.7, 4.4$ Hz, 1H), 1.37 (dt, $J = 19.6, 11.6$ Hz, 3H), 1.29-1.10 (m, 3H)。

[1208] 实施例97

[1209]

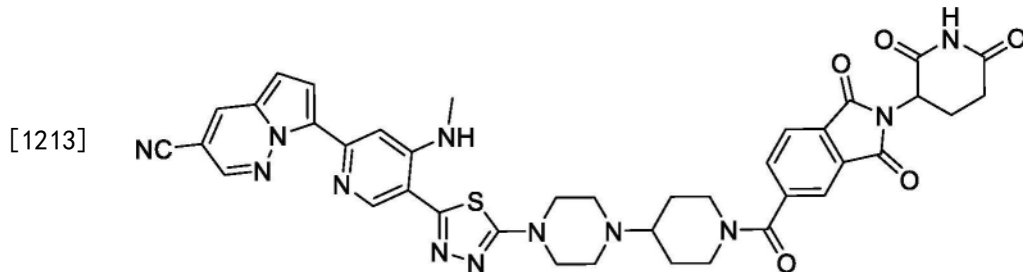


[1210] (2S,4R)-N-(2-(2-((1-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌啶-4-基)氨基)-2-氧代乙氧基)-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1211] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB11和2-[2-({[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]乙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{49}H_{54}FN_{13}O_6S_2$ 理论值: 1003.4, 实测值: $m/z = 1026.9 [M+Na]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, $J = 12.1$ Hz, 3H), 8.85 (s, 1H), 8.66-8.39 (m, 2H), 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.8$ Hz,

1H), 7.25 (t, J=6.7Hz, 3H), 7.05 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.66-4.38 (m, 8H), 4.34 (s, 2H), 4.25 (dd, J=15.4, 5.5Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.96 (d, J=12.6Hz, 4H), 3.21 (d, J=4.8Hz, 5H), 2.04 (t, J=10.2Hz, 1H), 1.96-1.80 (m, 4H), 1.72 (dt, J=17.5, 10.8Hz, 2H), 1.35 (dt, J=18.3, 10.9Hz, 3H), 1.27-1.08 (m, 5H), 0.97 (s, 3H)。

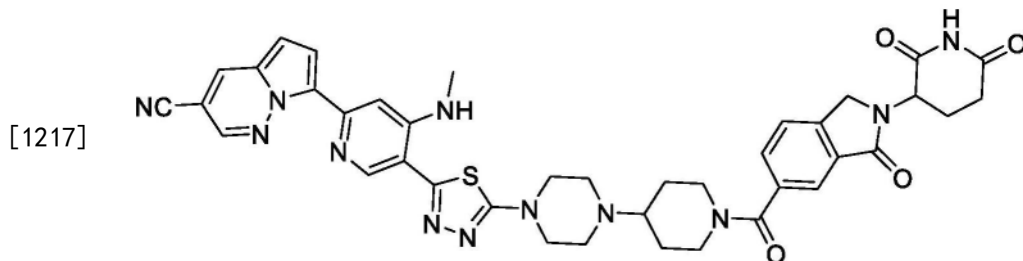
[1212] 实施例98



[1214] 7-(5-(5-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-羰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[1215] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB12和rac-(R)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-甲酸合成标题化合物。LCMS: $C_{39}H_{36}N_{12}O_5S$ 理论值: 784.3, 实测值: $m/z = 785.6 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.57 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.11-7.99 (m, 2H), 7.99-7.86 (m, 2H), 7.20 (d, J=3.9Hz, 1H), 5.21 (ddd, J=12.9, 5.4, 2.6Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.17 (d, J=4.7Hz, 7H), 2.91 (d, J=13.8Hz, 5H), 2.62 (s, 5H), 2.30-2.00 (m, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.73 (s, 2H)。

[1216] 实施例99

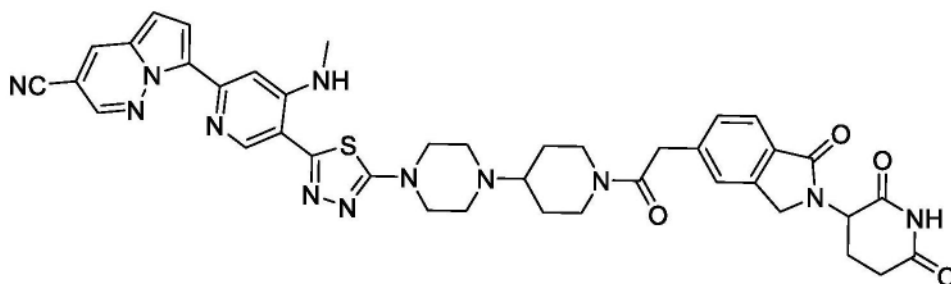


[1218] 7-(5-(5-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异二氢吡啶-5-羰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[1219] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB12和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异二氢吡啶-5-甲酸合成标题化合物。LCMS: $C_{39}H_{38}N_{12}O_4S$ 理论值: 770.3, 实测值: $m/z = 771.8 [M+H]^+$ 。

[1220] 实施例100

[1221]

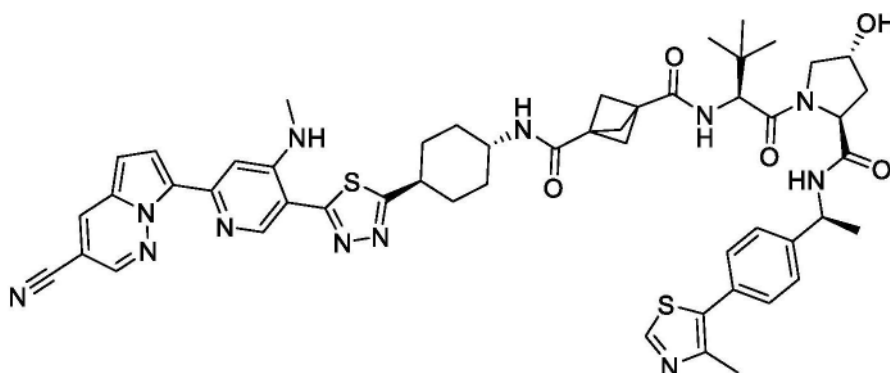


[1222] 7-(5-(5-(4-(1-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异二氢吡咯-5-基)乙酰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[1223] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB12和2-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异二氢吡咯-5-基)乙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{40}H_{40}N_{12}O_4S$ 理论值: 784.9, 实测值: $m/z = 785.6 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.89-8.68 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 34.1$ Hz, 2H), 7.81-7.59 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43-7.29 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.49-4.26 (m, 3H), 4.16 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.16 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.92 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.62 (d, $J = 13.7$ Hz, 4H), 2.39 (s, 2H), 2.14-1.84 (m, 3H), 1.48 (d, $J = 16.5$ Hz, 2H)。

[1224] 实施例101

[1225]



[1226] N1-((1r,4S)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-N3-((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)二环[1.1.1]戊烷-1,3-二甲酰胺

[1227] 步骤1: 3-(((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)氨基甲酰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸

[1228] 向小瓶中加入3-(叔丁氧基羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (9.00mg, 0.04mmol)、HATU (12mg, 0.03mmol)、(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-甲酰胺、DCM (1mL) 和N,N-二异丙基乙胺 (27uL, 0.02g, 0.16mmol)。将反应混合物涡旋并在室温下搅拌, 颜色变成亮黄色。监测反应混合物的完成, 约2h后, 加入三氟乙酸 (0.1mL, 1.3mmol), 反应混合物立即变得均匀。通过LCMS监测去保护进程, 在室温下进行约3h搅拌, 之后将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩, 用DCM再溶解并再浓缩, 得到3-(((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-

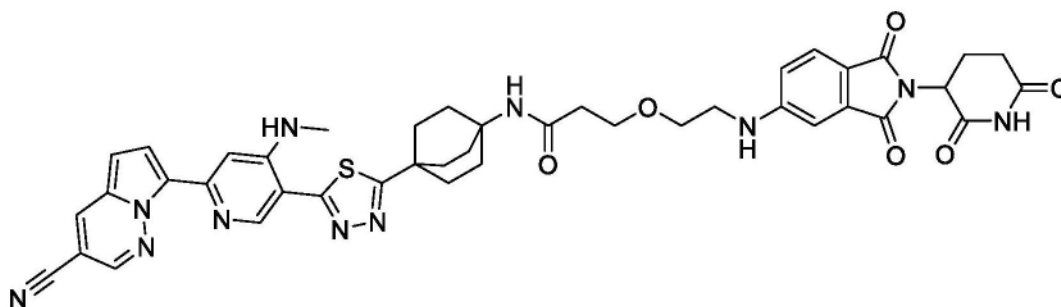
(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)氨基甲酰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸,其不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS: $C_{29}H_{28}N_8O_3S$ 理论值:568.2,实测值: $m/z=569.6[M+H]^+$ 。

[1229] 步骤2:N1-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-[[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-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]-N3-[(1rs,4rs)-4-[5-(6-{3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基})-4-(甲基氨基)吡啶-3-基]-1,3,4-噻二唑-2-基]环己基]二环[1.1.1]戊烷-1,3-二甲酰胺

[1230] 向3-(((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基))-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)氨基甲酰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸中加入BB3 (13mg,0.03mmol)、HATU (23mg)、DCM (1.5mL) 和Hunig碱 (0.1mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后将粗反应混合物直接装载到硅胶柱上,并通过柱色谱法 (0-6%MeOH/DCM阶梯式梯度,每步0.5%) 纯化,得到呈黄色薄膜的粗产物。通过反相HPLC进一步纯化,得到标题化合物。LCMS: $C_{52}H_{58}N_{12}O_5S_2$ 理论值:994.4,实测值: $m/z=995.8[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3) δ 10.04 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68-8.60 (m, 3H), 8.09 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.42 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.98 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.76 (d, $J=11.8$ Hz, 2H), 3.67 (dd, $J=10.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J=17.2$ Hz, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.29 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 2.20 (s, 5H), 2.15 (d, $J=28.2$ Hz, 1H), 2.04 (td, $J=9.9, 8.5, 4.0$ Hz, 3H), 1.95 (s, 1H), 1.88 (s, 4H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.57-1.42 (m, 5H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.32 (s, 1H), 1.01 (s, 9H)。

[1231] 实施例102

[1232]

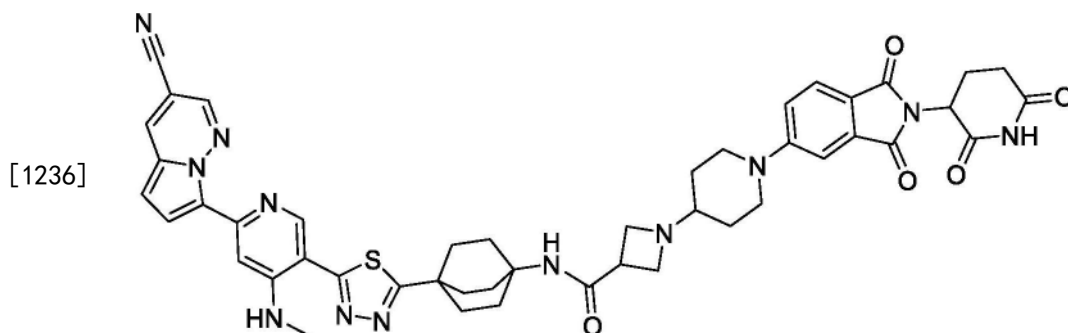


[1233] N-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基))-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-基)-3-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异二氢吡啶-5-基)氨基)乙氧基)丙酰胺

[1234] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB13和3-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异二氢吡啶-5-基)氨基)乙氧基)丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{42}H_{41}N_{11}O_6S$ 理论值:827.3,实测值: $m/z=828.6[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.98 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J=13.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.20 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 2.88 (ddd, $J=19.2, 14.5, 5.7$ Hz, 1H), 2.57

(d, J=17.2Hz, 1H), 2.33 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.01 (ddt, J=34.4, 12.3, 6.6Hz, 14H)。

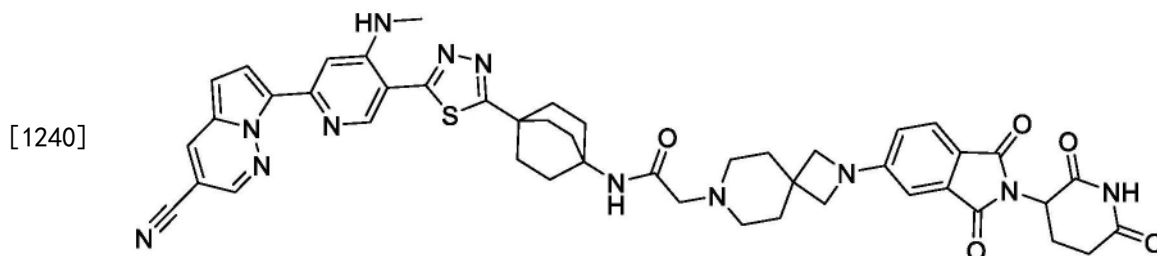
[1235] 实施例103



[1237] N-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-基)-1-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1238] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB13和1-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲酸合成标题化合物。LCMS: $C_{46}H_{46}N_{12}O_5S$ 理论值:878.3, 实测值: $m/z=879.6[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (s, 0H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.18 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.09 (dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.21-4.14 (m, 4H), 4.06 (s, 1H), 3.15 (d, J=4.8Hz, 3H), 3.01 (s, 1H), 2.92 (d, J=14.3Hz, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.10 (d, J=8.8Hz, 5H), 2.05 (s, 0H), 2.03 (s, 11H), 1.40 (d, J=13.1Hz, 1H), 1.32 (d, J=11.6Hz, 2H), 1.25 (s, 1H)。

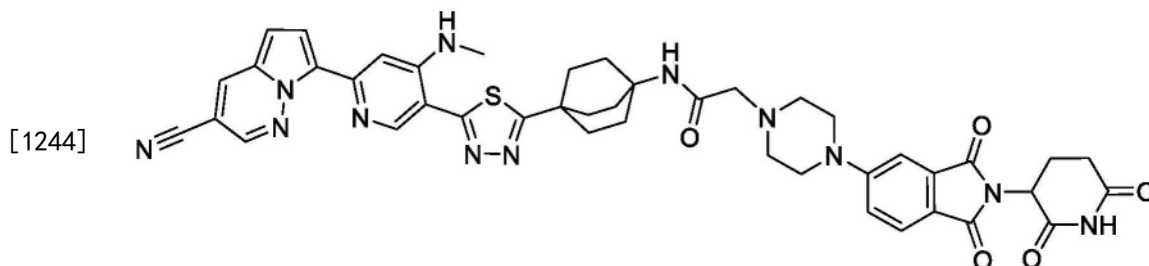
[1239] 实施例104



[1241] N-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-基)-2-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙酰胺

[1242] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB13和2-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{46}H_{46}N_{12}O_5S$ 理论值:878.3, 实测值: $m/z=879.9[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.19 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.67 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.07 (dd, J=12.8, 5.7Hz, 1H), 3.89 (d, J=9.9Hz, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.19-3.01 (m, 3H), 2.88 (d, J=12.0Hz, 1H), 2.11 (s, 6H), 2.06 (s, 2H), 2.04 (s, 9H), 1.25 (s, 2H)。

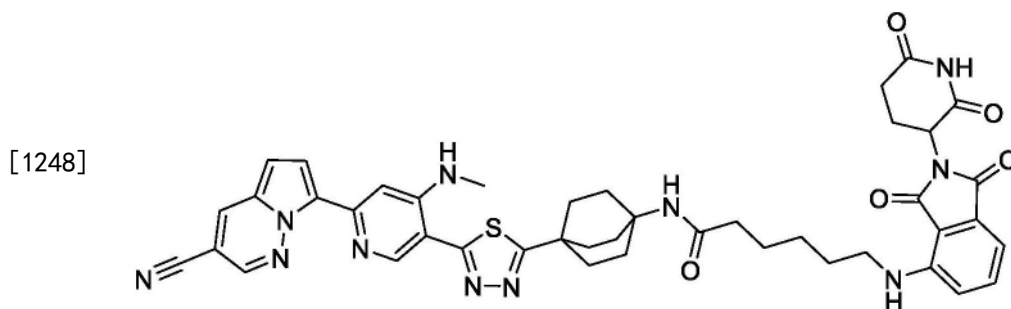
[1243] 实施例105



[1245] N-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)哌嗪-1-基)乙酰胺

[1246] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB13和2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)哌嗪-1-基)乙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{43}H_{42}N_{12}O_5S$ 理论值: 838.3, 实测值: $m/z = 839.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.16 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.89 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.12 (dt, $J = 8.5, 5.6$ Hz, 6H), 2.08-2.02 (m, 7H), 1.25 (s, 1H)。

[1247] 实施例106

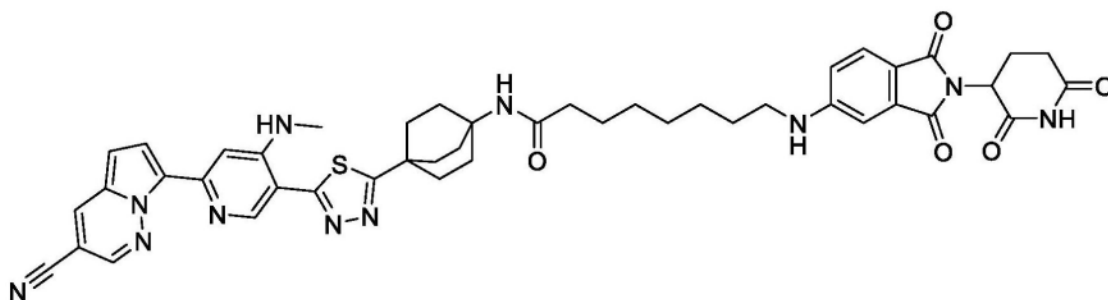


[1249] N-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-基)-6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)己酰胺

[1250] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB13和6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)己酸合成标题化合物。LCMS: $C_{43}H_{43}N_{11}O_5S$ 理论值: 825.3, 实测值: $m/z = 826.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.53 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 8H), 2.04-1.96 (m, 4H), 1.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.56 (dp, $J = 29.8, 7.1$ Hz, 4H), 1.33 (p, $J = 7.8$ Hz, 2H)。

[1251] 实施例107

[1252]

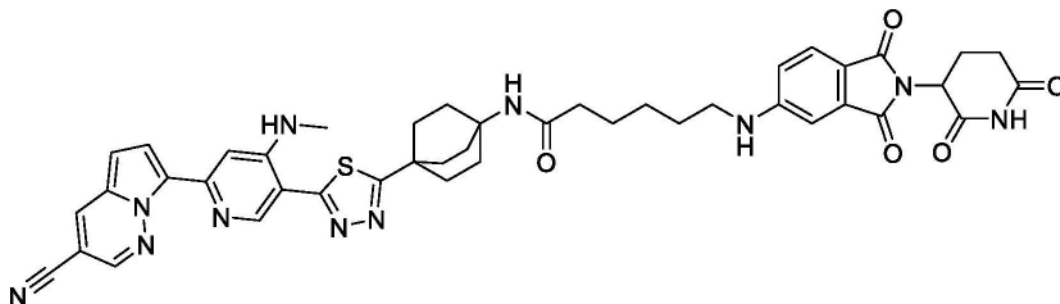


[1253] N-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-基)-8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)辛酰胺

[1254] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB13和8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)辛酸合成标题化合物。LCMS: $C_{45}H_{47}N_{11}O_5S$ 理论值: 853.3, 实测值: $m/z = 854.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.96 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 5.03 (dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 3.18 (t, J=6.1Hz, 5H), 2.56 (s, 0H), 2.50 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 16H), 1.58 (p, J=7.1Hz, 2H), 1.50 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.41-1.30 (m, 5H), 1.29-1.23 (m, 3H)。

[1255] 实施例108

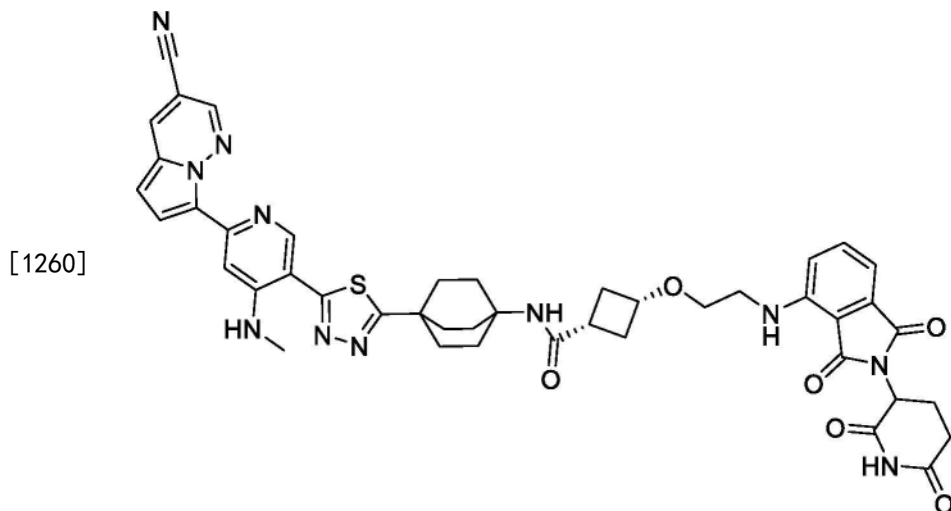
[1256]



[1257] N-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-基)-6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)己酰胺

[1258] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB13和6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)己酸合成标题化合物。LCMS: $C_{43}H_{43}N_{11}O_5S$ 理论值: 825.3, 实测值: $m/z = 826.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.96 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.05 (d, J=15.2Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.96 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 3.18 (d, J=5.1Hz, 4H), 2.59 (s, 1H), 2.55 (s, 0H), 2.50 (s, 3H), 2.47 (d, J=1.9Hz, 1H), 2.06 (t, J=7.4Hz, 7H), 2.00 (s, 1H), 1.97 (dd, J=11.0, 5.1Hz, 7H), 1.56 (dt, J=25.7, 7.4Hz, 4H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.25 (s, 1H)。

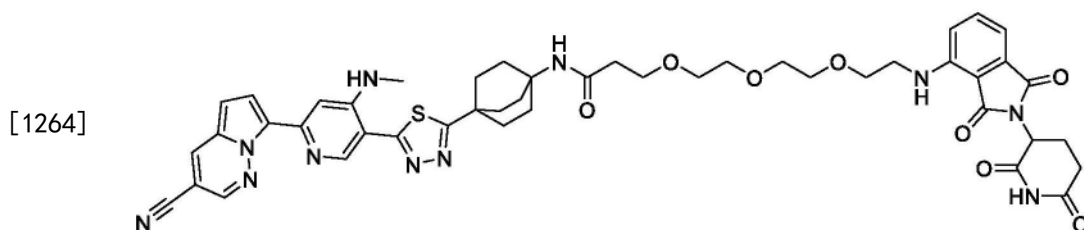
[1259] 实施例109



[1261] (1s,3s)-N-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-基)-3-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)环丁烷-1-甲酰胺

[1262] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB13和(3-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)-顺式-环丁烷-1-甲酸合成标题化合物。LCMS: $C_{44}H_{43}N_{11}O_6S$ 理论值:853.3,实测值: $m/z=854.7[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.83 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.08 (dd, $J=12.8, 5.5$ Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.18 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 2.60 (d, $J=17.5$ Hz, 2H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.07 (dd, $J=10.8, 5.2$ Hz, 7H), 2.01-1.92 (m, 9H), 1.25 (s, 1H)。

[1263] 实施例110



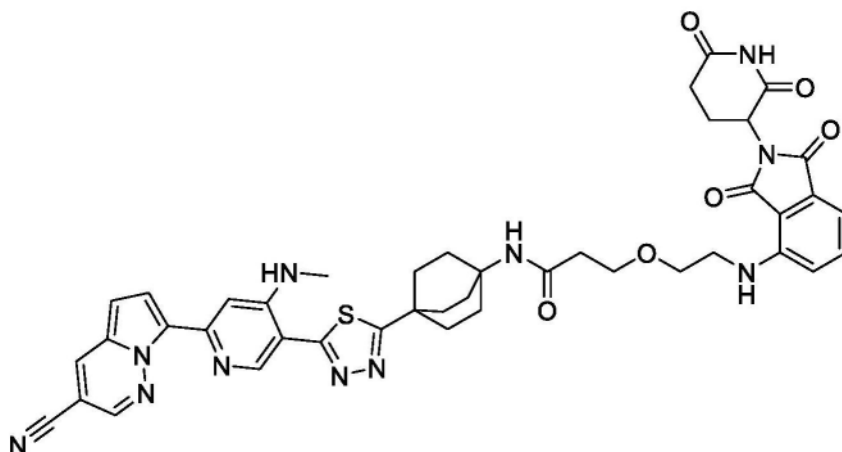
[1265] N-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-基)-3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺

[1266] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB13和3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{46}H_{49}N_{11}O_8S$ 理论值:915.3,实测值: $m/z=916.8[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.96 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.04 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.22 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J=12.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.60-3.54 (m, 5H), 3.54-3.47 (m, 3H), 3.19 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 2.88 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.57 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.29 (t, $J=6.5$ Hz, 2H),

2.09-1.95 (m, 13H), 1.25 (s, 1H)。

[1267] 实施例111

[1268]

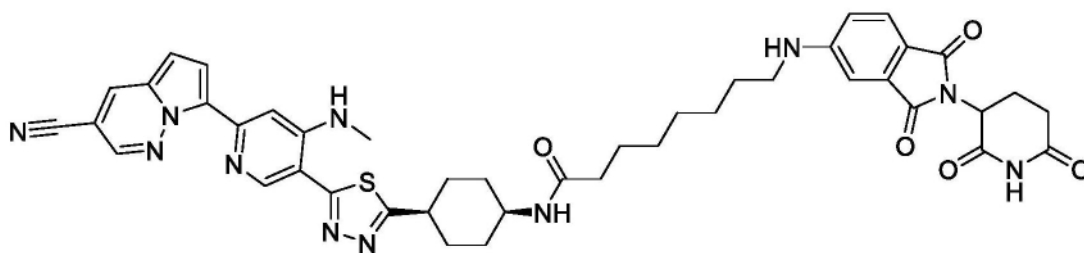


[1269] N-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-基)-3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)丙烯酸酰胺

[1270] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB13和3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{42}H_{41}N_{11}O_6$ 理论值: 827.3, 实测值: $m/z = 828.8 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.62 (dt, $J = 19.8, 5.9$ Hz, 4H), 3.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.89 (d, $J = 12.6$ Hz, 0H), 2.62 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.32 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.01 (ddt, $J = 33.8, 11.8, 6.2$ Hz, 13H), 1.25 (s, 1H)。

[1271] 实施例112

[1272]

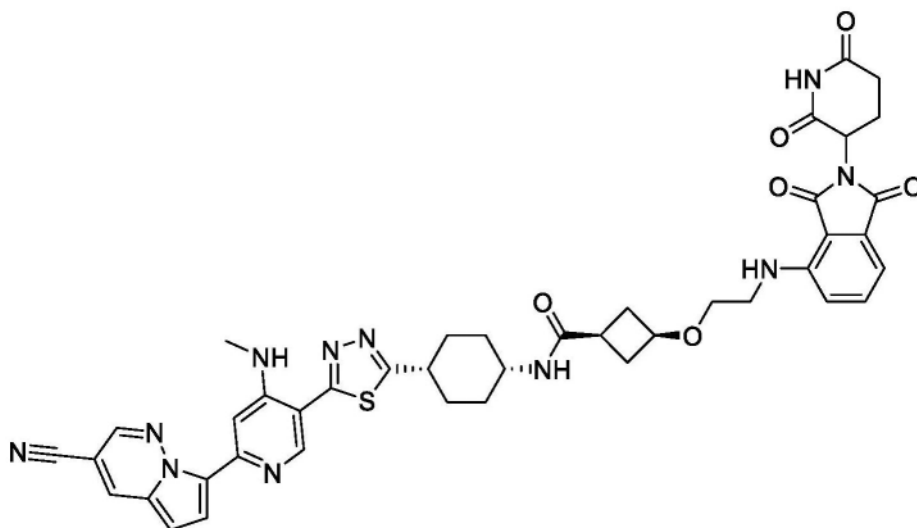


[1273] N-((1s,4s)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)环己基)-8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)辛酰胺

[1274] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB14和8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)辛酸合成标题化合物。LCMS: $C_{43}H_{45}N_{11}O_5$ 理论值: 827.3, 实测值: $m/z = 828.6 [M+H]^+$ 。

[1275] 实施例113

[1276]

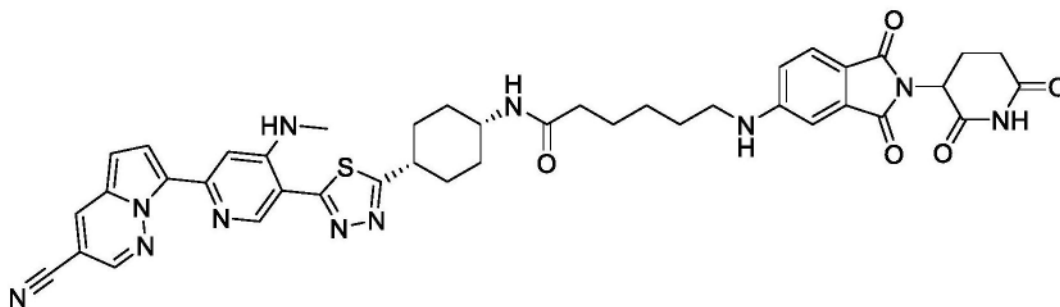


[1277] (1s,3S)-N-((1s,4S)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)环丁烷-1-甲酰胺

[1278] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB14和(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)-顺式-环丁烷-1-甲酸合成标题化合物。LCMS: $C_{42}H_{41}N_{11}O_6$ 理论值:827.3,实测值: $m/z=828.6[M+H]^+$ 。

[1279] 实施例114

[1280]

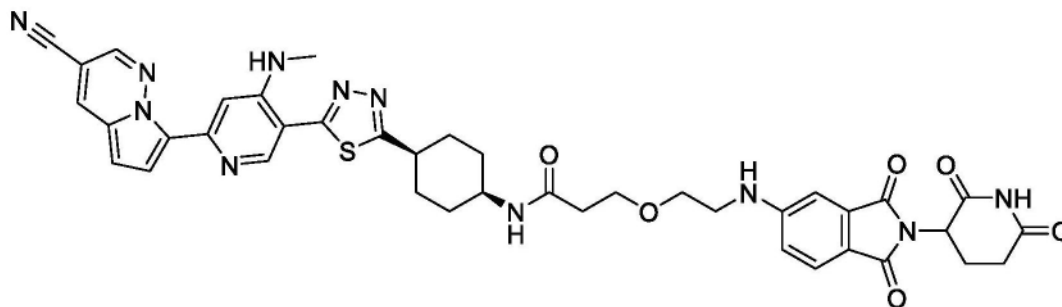


[1281] N-((1s,4s)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)己酰胺

[1282] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB14和6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)己酸合成标题化合物。LCMS: $C_{41}H_{41}N_{11}O_5$ 理论值:799.3,实测值: $m/z=800.2[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz,乙腈- d_3) δ 9.99(s,1H),8.89(s,1H),8.73-8.50(m,2H),8.11(d,J=5.2Hz,2H),7.71(s,1H),7.50(d,J=8.3Hz,1H),7.22(d,J=5.1Hz,1H),6.92(d,J=2.2Hz,1H),6.80(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),6.45(d,J=7.4Hz,1H),4.89(dd,J=12.6,5.5Hz,1H),4.00(s,1H),3.39(s,1H),3.30(d,J=5.0Hz,1H),3.22(t,J=7.0Hz,1H),2.91-2.10(m,16H),2.04(d,J=4.3Hz,2H),1.79(d,J=5.3Hz,2H),1.65(d,J=8.2Hz,2H),1.44(s,2H)。

[1283] 实施例115

[1284]

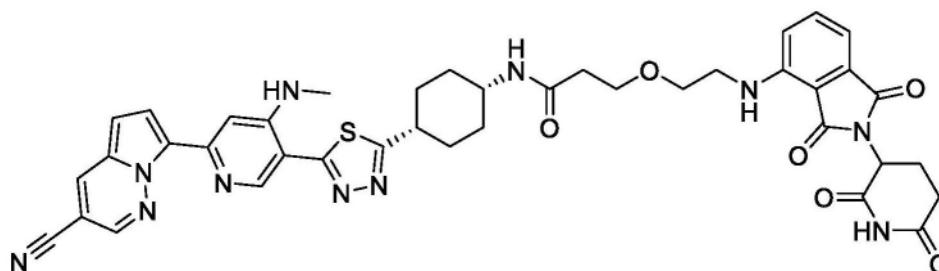


[1285] N-((1s,4s)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)乙氧基)丙酰胺

[1286] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB14和3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)乙氧基)丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{40}H_{39}N_{11}O_6S$ 理论值: 801.3, 实测值: $m/z = 802.6 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, $-d_3$) δ 10.02 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.70-8.60 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.82-3.60 (m, 5H), 3.39 (s, 4H), 3.33 (dd, $J = 33.0, 5.2$ Hz, 7H), 3.07 (s, 6H), 2.88-2.51 (m, 6H), 2.43 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.10-1.99 (m, 3H), 1.81 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H)。

[1287] 实施例116

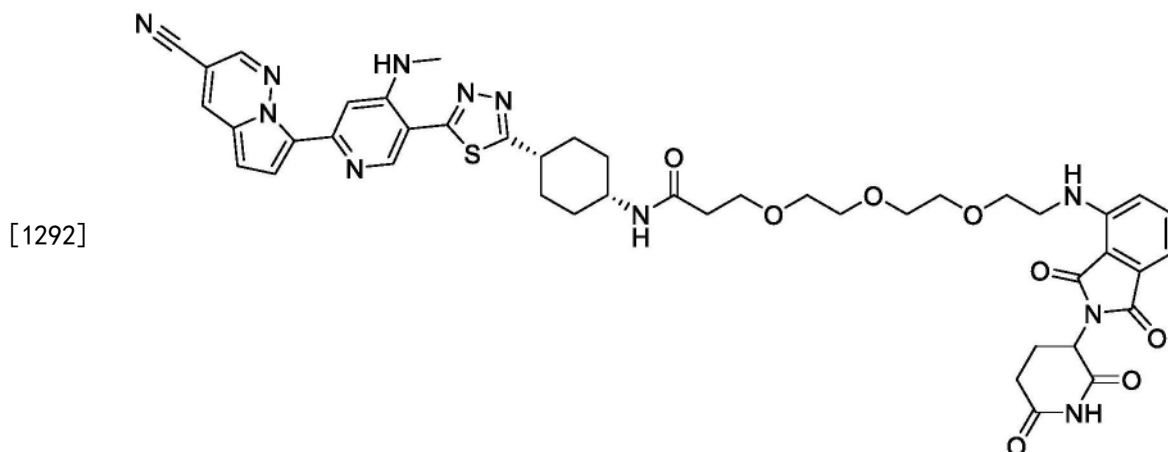
[1288]



[1289] N-((1s,4s)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)丙酰胺

[1290] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB14和3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{40}H_{39}N_{11}O_6S$ 理论值: 801.3, 实测值: $m/z = 802.6 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3) δ 10.00 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.69-8.61 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.6, 7.1$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.72 (dt, $J = 35.5, 5.6$ Hz, 3H), 3.45 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.31 (d, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.25-2.45 (m, 13H), 2.42 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.79 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H)。

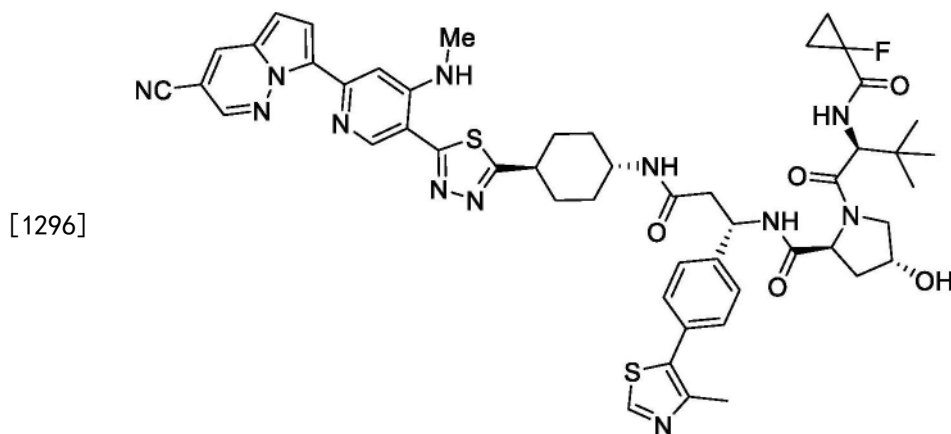
[1291] 实施例117



[1293] N-((1s,4s)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺

[1294] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB14和3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{44}H_{47}N_{11}O_8S$ 理论值: 889.3, 实测值: $m/z = 890.6 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3) δ 9.92 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.60 (dd, $J = 6.4, 2.7$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.02-4.84 (m, 2H), 4.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.34 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.83-2.55 (m, 5H), 1.97 (p, $J = 2.4$ Hz, 10H), 1.80 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H)。

[1295] 实施例118

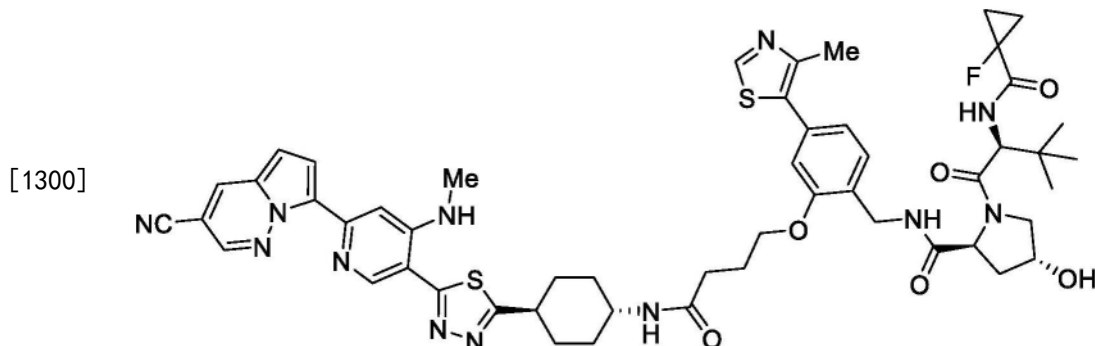


[1297] (2S,4R)-N-((S)-3-(((1r,4S)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)氨基)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)-3-氧代丙基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1298] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB3和(3S)-3-{[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰氨基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{50}H_{55}FN_{12}O_5S_2$ 理论值: 986.4, 实测值: $m/z = 988.1 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3) δ 10.04 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.72-8.60 (m, 2H), 8.52

(s, 1H), 8.08 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53-7.33 (m, 3H), 7.22 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.11 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.26 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.69 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.88-3.66 (m, 3H), 3.31 (d, J=5.1Hz, 4H), 3.22-2.59 (m, 18H), 2.52 (s, 3H), 2.22 (d, J=13.8Hz, 4H), 1.74 (dd, J=12.3, 3.3Hz, 3H), 1.44-1.21 (m, 5H), 1.07 (s, 4H)。

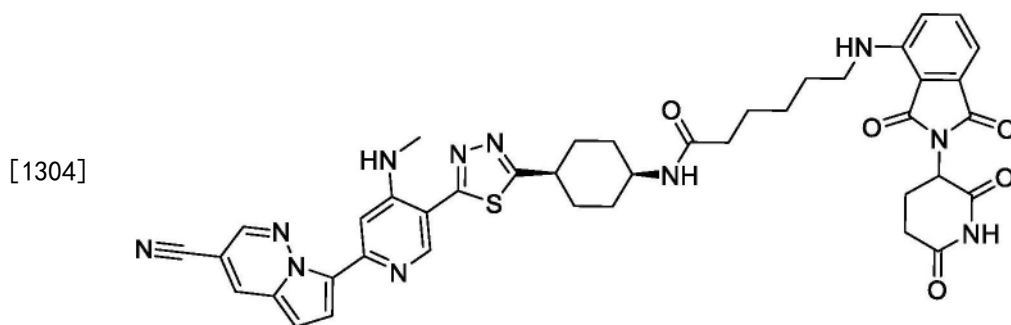
[1299] 实施例119



[1301] (2S, 4R) -N- (2- (4- ((1r, 4S) -4- (5- (6- (3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基) -4- (甲基氨基) 吡啶-3-基) -1,3,4-噻二唑-2-基) 环己基) 氨基) -4-氧代丁氧基) -4- (4-甲基噻唑-5-基) 苄基) -1- ((S) -2- (1-氟环丙烷-1-甲酰氨基) -3,3-二甲基丁酰基) -4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1302] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB3和4-[2-({[(2S, 4R) -1-[(2S) -2-[(1-氟环丙基) 甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基] 甲酰氨基) 甲基) -5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯氧基] 丁酸合成标题化合物。LCMS: $C_{52}H_{59}FN_{12}O_6S_2$ 理论值: 1030.4, 实测值: $m/z = 1031.9 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3) δ 9.97 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.64 (d, J=12.2Hz, 2H), 8.11 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.42 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.13-6.96 (m, 2H), 6.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.68 (d, J=9.3Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.50-4.35 (m, 2H), 4.11 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.86-3.68 (m, 3H), 3.30 (d, J=5.0Hz, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.97 (q, J=2.6Hz, 14H), 1.76 (s, 2H), 1.31 (td, J=27.9, 25.2, 11.1Hz, 5H), 1.00 (s, 4H)。

[1303] 实施例120

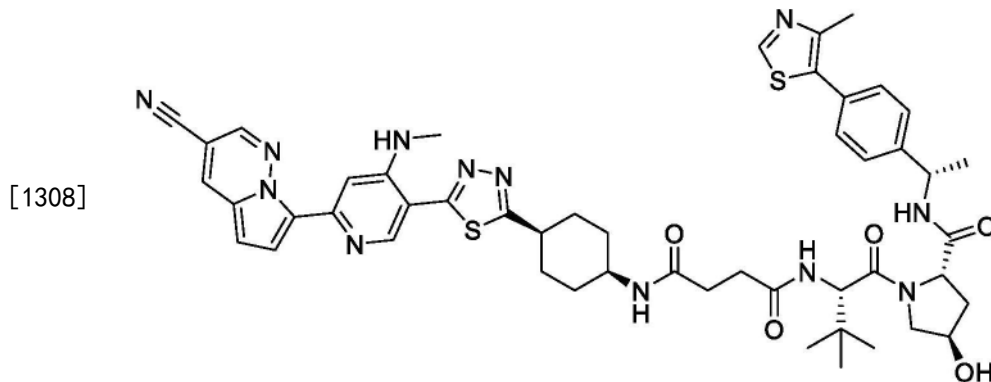


[1305] N-((1s, 4s) -4- (5- (6- (3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基) -4- (甲基氨基) 吡啶-3-基) -1,3,4-噻二唑-2-基) 环己基) -6- ((2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基) 氨基) 己酰胺

[1306] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB14和6-((2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二

氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)己酸合成标题化合物。LCMS: $C_{41}H_{41}N_{11}O_5S$ 理论值: 799.3, 实测值: $m/z = 800.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3) δ 9.89 (s, 2H), 8.98 (s, 2H), 8.72-8.52 (m, 3H), 8.11 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J = 20.5, 7.8$ Hz, 3H), 6.46 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 4.93 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 3H), 4.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.38 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 2.89-2.51 (m, 9H), 1.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.67 (dt, $J = 11.4, 7.3$ Hz, 4H), 1.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

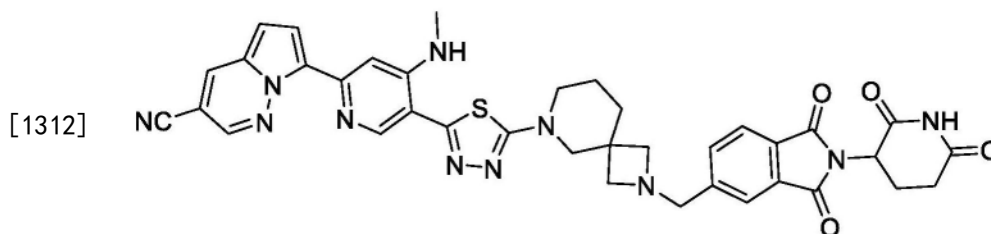
[1307] 实施例121



[1309] N1-((1s, 4R)-4-(5-(6-(3-氨基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-N4-((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)琥珀酰胺

[1310] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB14和3-{[(2S)-1-[(2S, 4R)-4-羟基-2-{(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-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]氨基甲酰基}丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{49}H_{56}N_{12}O_5S_2$ 理论值: 956.4, 实测值: $m/z = 957.9 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3) δ 10.02 (s, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.73-8.53 (m, 3H), 8.10 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.56-7.31 (m, 4H), 7.20 (dd, $J = 20.2, 6.3$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.71 (s, 2H), 5.03-4.87 (m, 2H), 4.59-4.43 (m, 3H), 4.38 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.80 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 3.64 (dd, $J = 11.1, 4.0$ Hz, 2H), 3.40 (dt, $J = 8.9, 4.4$ Hz, 2H), 3.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 2.05 (dd, $J = 8.8, 4.2$ Hz, 7H), 1.88-1.67 (m, 5H), 1.45 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 1.30 (s, 2H), 1.00 (s, 7H)。

[1311] 实施例122

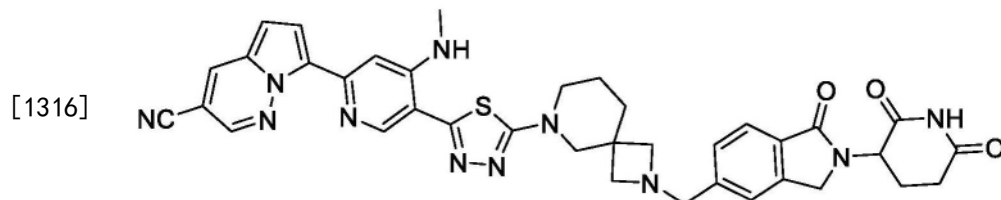


[1313] 7-(5-(5-(2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[1314] 通过使用通用方法B的还原胺化由BB15和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-5-甲醛合成标题化合物。LCMS: $C_{37}H_{33}N_{11}O_4S$ 理论值: 727.2, 实测值: $m/z = 728.5$

[M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ8.81-8.75 (m, 1H), 8.72-8.64 (m, 1H), 8.50 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.11 (d, J=4.4Hz, 2H), 8.07-7.96 (m, 2H), 7.86 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.26 (t, J=5.0Hz, 1H), 5.19 (dd, J=12.6, 5.3Hz, 1H), 4.70 (d, J=4.5Hz, 2H), 4.15 (d, J=14.0Hz, 4H), 3.99 (d, J=4.6Hz, 2H), 3.67-3.49 (m, 3H), 2.90 (ddd, J=19.0, 14.3, 5.1Hz, 1H), 2.83-2.67 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.10 (q, J=5.4Hz, 2H), 1.83 (d, J=7.5Hz, 2H)。

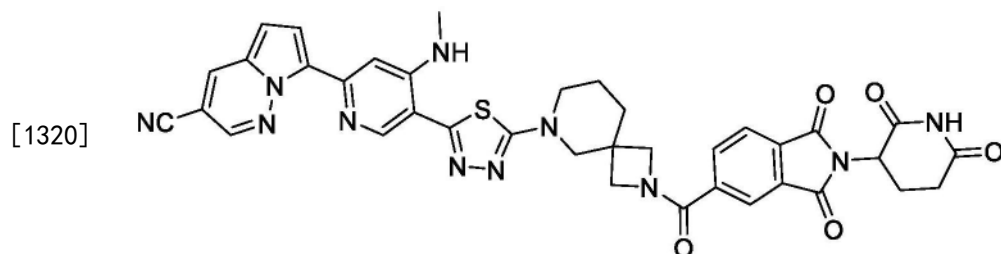
[1315] 实施例123



[1317] 7-(5-(5-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异二氢吡咯-5-基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[1318] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB15和2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异二氢吡咯-5-甲醛合成标题化合物。LCMS:C₃₇H₃₅N₁₁O₃S理论值:713.3,实测值:m/z=714.7[M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ8.78 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.50 (d, J=9.8Hz, 1H), 8.11 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.93 (t, J=9.4Hz, 1H), 7.85 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.1Hz, 1H), 5.20 (dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.58 (dd, J=27.6, 16.7Hz, 4H), 4.12 (s, 3H), 3.99-3.85 (m, 3H), 3.59 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.93 (ddd, J=18.5, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.81 (ddd, J=17.5, 4.6, 2.3Hz, 1H), 2.51 (td, J=13.3, 4.7Hz, 1H), 2.29-2.10 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.83 (s, 3H)。

[1319] 实施例124

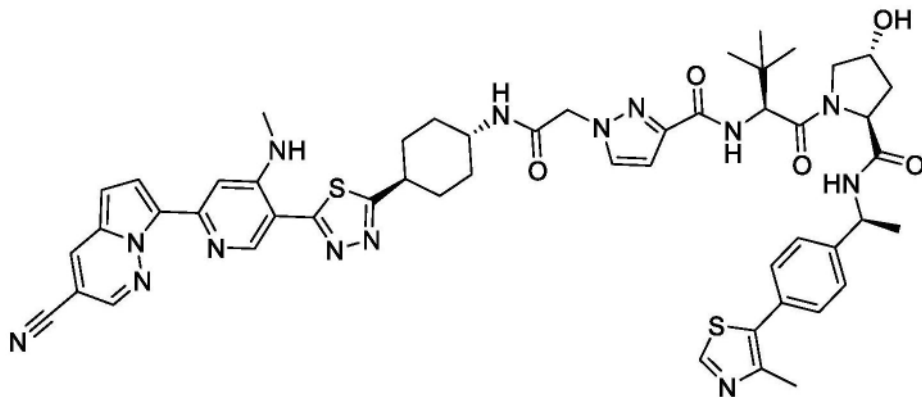


[1321] 7-(5-(5-(2-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异二氢吡咯-5-羰基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[1322] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB15和2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异二氢吡咯-5-甲酸合成标题化合物。LCMS:C₃₇H₃₁N₁₁O₅S理论值:741.2,实测值:m/z=742.6[M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ8.78 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23-8.12 (m, 2H), 8.10 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.25 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.18 (dd, J=12.6, 5.5Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.12-3.95 (m, 3H), 3.92 (d, J=6.1Hz, 2H), 3.64 (t, J=5.6Hz, 3H), 2.88 (ddd, J=18.9, 14.2, 5.3Hz, 1H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 1H), 2.04 (t, J=6.0Hz, 2H), 1.89-1.69 (m, 2H), 1.35 (dd, J=7.0, 4.5Hz, 1H)。

[1323] 实施例125

[1324]

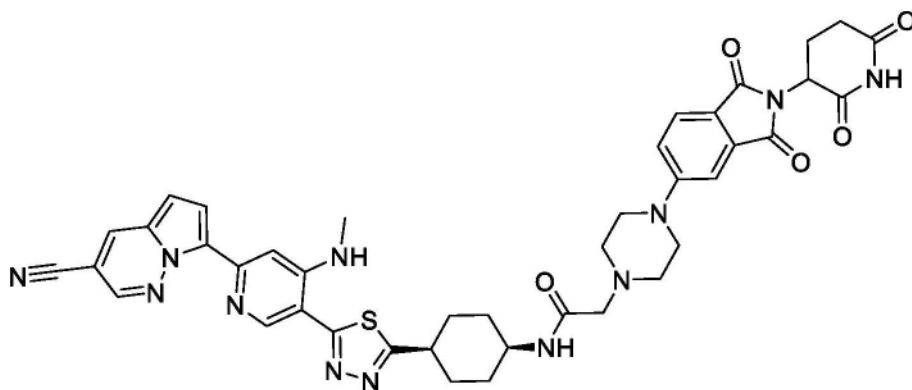


[1325] 1-(2-(((1*r*,4*S*)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-*b*]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)氨基)-2-氧代乙基)-*N*-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-(((*S*)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺

[1326] 将BB3 (25mg, 0.05mmol)、[3-(叔丁氧基羰基)吡唑-1-基]乙酸 (11mg, 0.05mmol) 和 HATU (19mg, 0.05mmol) 合并并悬浮于2mL二氯甲烷中。加入DIPEA (0.04mL, 0.25mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。真空浓缩, 然后重悬于2mL二氯甲烷中。加入0.2mL三氟乙酸并在室温下搅拌过夜。浓缩反应物得到粗制油状物。加入HATU (19mg, 0.05mmol), 随后加入(2*S*, 4*R*)-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-甲酰胺 (22mg, 0.05mmol)。悬浮在2mL DMF中, 加入DIPEA (0.04mL, 0.25mmol), 并在室温下搅拌过夜。通过prep-HPLC纯化, 得到标题化合物。LCMS: $C_{51}H_{56}N_{14}O_5S_2$ 理论值: 1008.4, 实测值: $m/z = 1009.8 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3) δ 8.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.69-8.55 (m, 1H), 8.10 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.78-7.65 (m, 1H), 7.53-7.38 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 21.8, 6.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.82 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 2.49 (s, 2H), 1.97 (p, $J = 2.5$ Hz, 13H), 1.84-1.69 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.07 (s, 3H)。

[1327] 实施例126

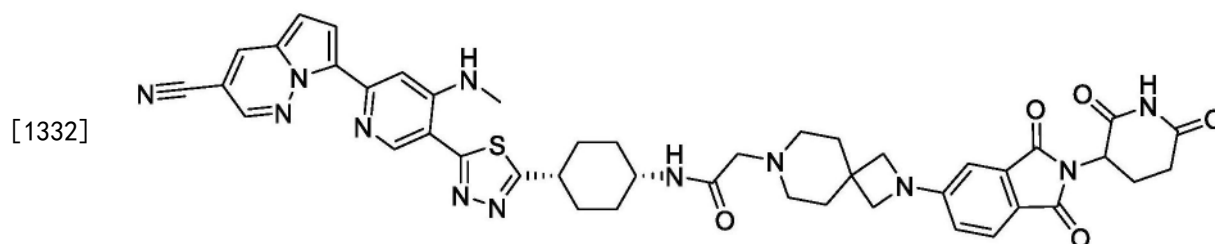
[1328]



[1329] *N*-((1*s*,4*s*)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-*b*]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吲哚-5-基)哌嗪-1-基)乙酰胺

[1330] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB14和2-(4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异二氢吡啶-5-基)吡嗪-1-基)乙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{41}H_{40}N_{12}O_5S$ 理论值: 812.3, 实测值: $m/z = 813.6 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.94 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.82 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.18 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.04 (s, 5H), 2.02 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.79 (s, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.43 (s, 1H), 1.25 (s, 1H)。

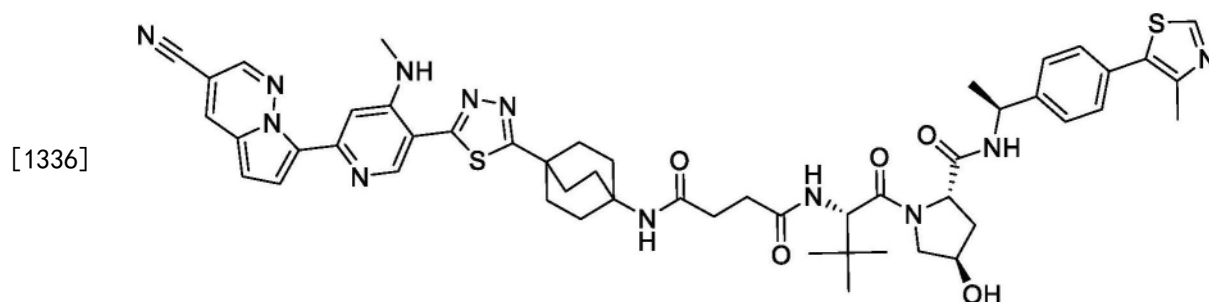
[1331] 实施例127



[1333] N-((1s,4s)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-2-(2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异二氢吡啶-5-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙酰胺

[1334] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB14和2-(2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异二氢吡啶-5-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)乙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{44}H_{44}N_{12}O_5S$ 理论值: 852.3, 实测值: $m/z = 853.6 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 12.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.94 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.17 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.12 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 2.03 (s, 8H), 1.79 (s, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.25 (s, 1H)。

[1335] 实施例128

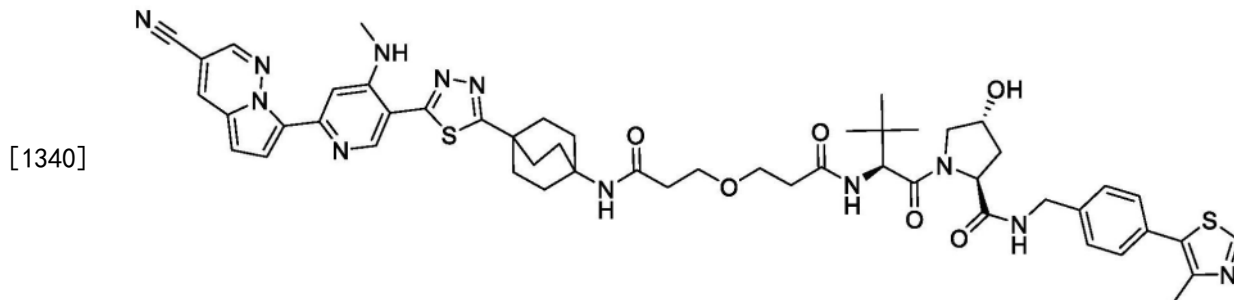


[1337] N1-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-基)-N4-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)琥珀酰胺

[1338] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB13和3-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-

{[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苄基]乙基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{51}H_{58}N_{12}O_5S_2$ 理论值:982.4,实测值: $m/z=983.7[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 8.86 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.38 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 8.08-7.98 (m, 2H), 7.85 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.58-7.33 (m, 6H), 7.24 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 4.93 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.52 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 4.44 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.20 (d, $J=4.8$ Hz, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.43-2.24 (m, 5H), 2.04 (ddt, $J=35.1, 12.1, 6.5$ Hz, 10H), 1.81 (ddd, $J=12.9, 8.5, 4.8$ Hz, 2H), 1.39 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.95 (s, 7H)。

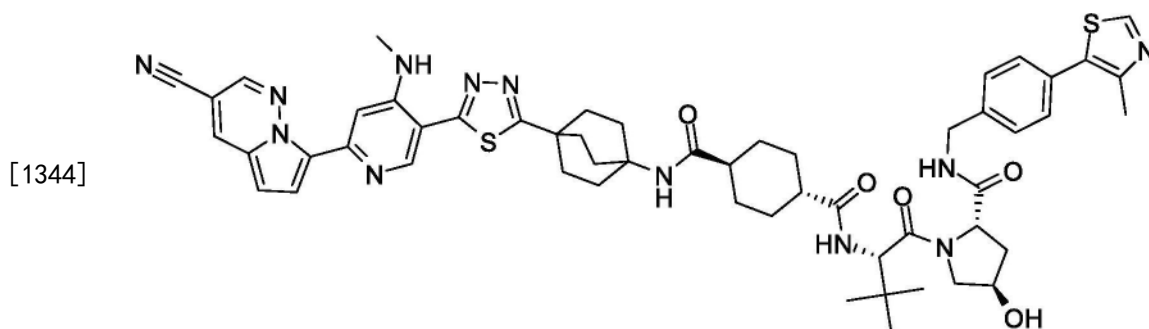
[1339] 实施例129



[1341] ((2S,4R)-1-((S)-2-(3-(3-((4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酰氨基)-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-甲酰胺

[1342] 通过使用通用方法A的酰胺偶联由BB13和3-[3-[[[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基]乙基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基]氨基]-3-氧代-丙氧基}丙酸合成标题化合物。LCMS: $C_{52}H_{60}N_{12}O_6S_2$ 理论值:1012.42,实测值: $m/z=1013.71[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03-8.94 (m, 2H), 8.85 (d, $J=2.3$ Hz, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.58 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 8.05 (s, 2H), 7.93 (s, 2H), 7.51-7.29 (m, 5H), 7.23 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=9.4$ Hz, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.70-3.57 (m, 5H), 3.19 (d, $J=4.9$ Hz, 5H), 2.46 (s, 5H), 2.29 (s, 3H), 2.18-1.92 (m, 11H), 0.96 (s, 9H)。

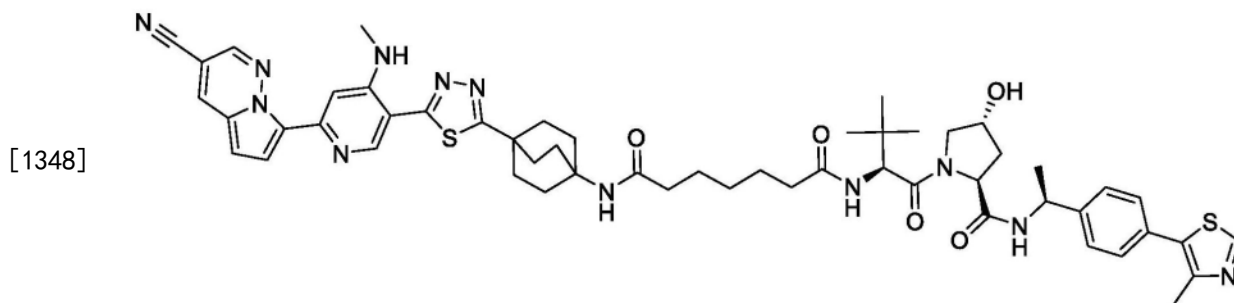
[1343] 实施例130



[1345] (1S,4r)-N1-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-基)-N4-((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)环己烷-1,4-二甲酰胺

[1346] 使用一般方法A由BB13和4-((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)氨基甲酰基)-反式-环己烷-1-甲酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{54}H_{62}N_{12}O_5S_2$ 要求值:1022.44,实测值: $m/z=1023.78[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 3H), 8.95 (s, 2H), 8.83 (s, 2H), 8.72 (s, 3H), 8.57 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J=23.8$ Hz, 5H), 7.77 (d, $J=9.3$ Hz, 3H), 7.42 (q, $J=8.1$ Hz, 4H), 7.35 (s, 3H), 7.21 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 4.52 (d, $J=9.2$ Hz, 3H), 4.49-4.41 (m, 3H), 4.37 (s, 3H), 4.23 (dd, $J=15.9, 5.6$ Hz, 4H), 3.70-3.56 (m, 6H), 3.18 (d, $J=4.9$ Hz, 6H), 2.46 (s, 12H), 2.17-1.91 (m, 14H), 1.84-1.60 (m, 8H), 1.33 (d, $J=9.5$ Hz, 4H), 0.95 (s, 7H)。

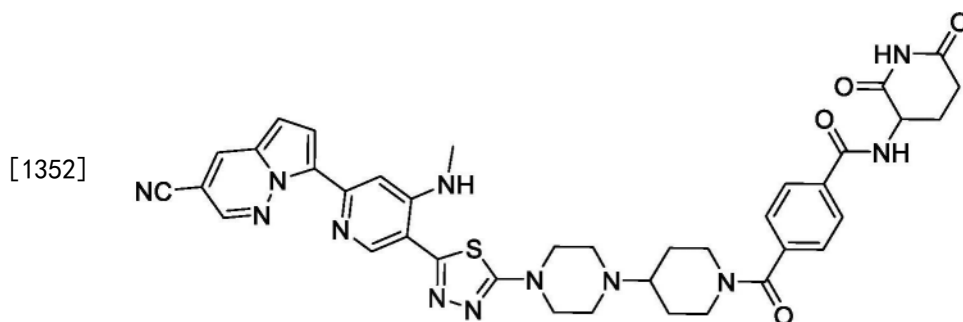
[1347] 实施例131



[1349] N1-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)-N7-((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)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)庚二酰胺

[1350] 使用一般方法A由BB13和6-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-{[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苄基]乙基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}己酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{54}H_{64}N_{12}O_5S_2$ 要求值:1024.5,实测值: $m/z=1026.1[M+H]^+$

[1351] 实施例132

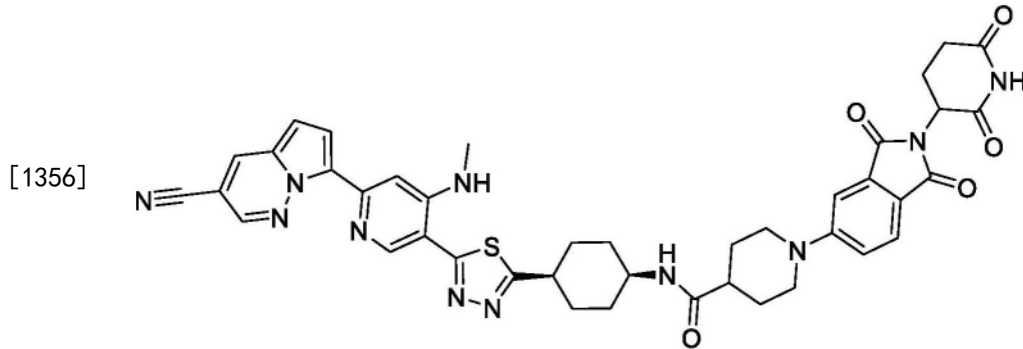


[1353] 4-(4-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-羰基)-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)苯甲酰胺

[1354] 使用一般方法A由BB12和4-((2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基)苯甲酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{38}H_{38}N_{12}O_4S$ 要求值:758.9,实测值: $m/z=759.8[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.79 (dd, $J=14.2, 2.2$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J=5.9, 2.1$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.11 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64-7.48 (m, 1H), 7.26 (dd, $J=13.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.41 (s, 11H), 3.13 (d, $J=11.3$ Hz, 2H), 3.07-

2.93 (m, 1H), 2.87 (ddd, J=18.4, 12.0, 6.5Hz, 1H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.24 (td, J=12.8, 11.4, 4.0Hz, 2H), 2.06 (d, J=44.6Hz, 1H), 1.76 (s, 2H)。

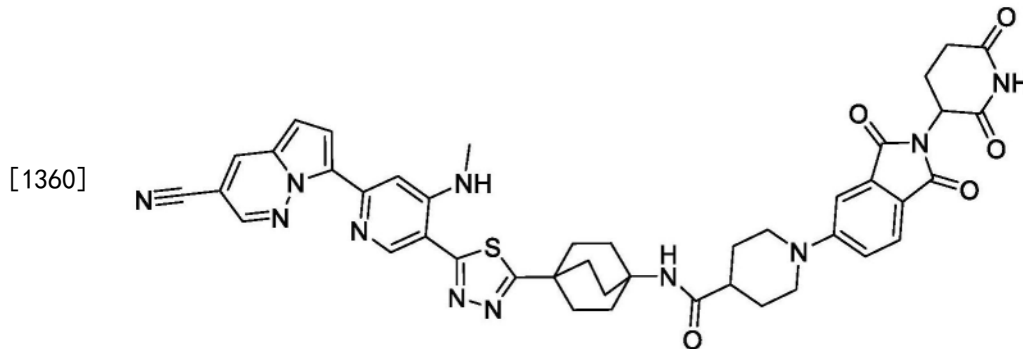
[1355] 实施例133



[1357] N-((1s, 4s)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲酰胺

[1358] 使用一般方法A由BB14和1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{41}H_{39}N_{11}O_5S$ 要求值: 797.3, 实测值: $m/z = 798.6 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.74 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 5.07 (dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 4.09 (d, J=12.9Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.20 (d, J=4.8Hz, 3H), 3.00 (t, J=12.0Hz, 2H), 2.89 (s, 0H), 2.61 (s, 1H), 2.51 (s, 5H), 2.04 (s, 2H), 1.98 (s, 4H), 1.74 (dd, J=16.2, 12.6Hz, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.25 (s, 1H)。

[1359] 实施例134



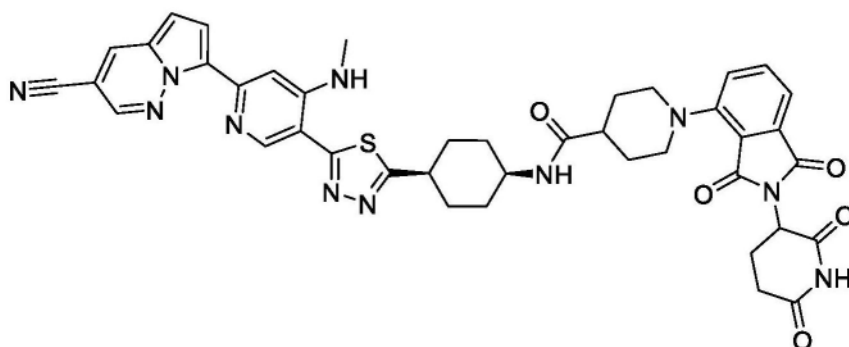
[1361] N-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲酰胺

[1362] 使用一般方法A由BB13和1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{43}H_{41}N_{11}O_5S$ 要求值: 823.3, 实测值: $m/z = 824.6 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.04 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.9Hz, 1H), 5.08 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 4.08 (d, J=

12.6Hz, 2H), 3.19 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.97 (d, J=12.1Hz, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.12-1.96 (m, 13H), 1.74 (d, J=13.1Hz, 2H), 1.62 (d, J=10.5Hz, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.25 (s, 1H)。

[1363] 实施例135

[1364]

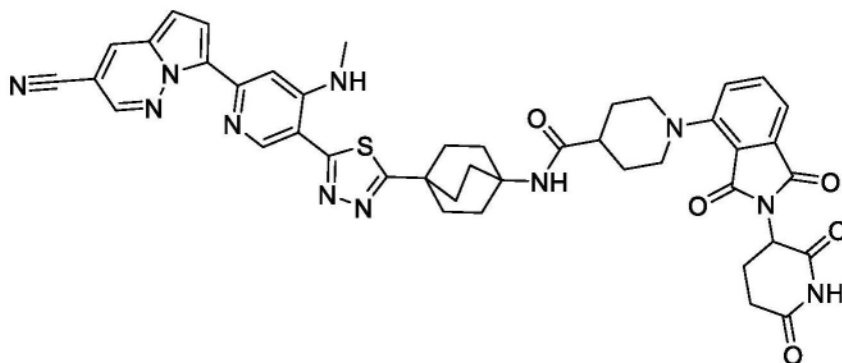


[1365] N-((1s,4s)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1366] 使用一般方法A由BB14和1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)哌啶-4-甲酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{41}H_{39}N_{11}O_5S$ 要求值: 797.3, 实测值: $m/z = 798.6 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.75 (d, J=6.5Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.69 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.35 (t, J=8.5Hz, 2H), 7.22 (d, J=4.9Hz, 1H), 5.10 (dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.74 (d, J=12.0Hz, 2H), 3.20 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.06 (dd, J=21.3, 9.3Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.79 (s, 5H), 1.70 (s, 3H), 1.25 (s, 1H)。

[1367] 实施例136

[1368]

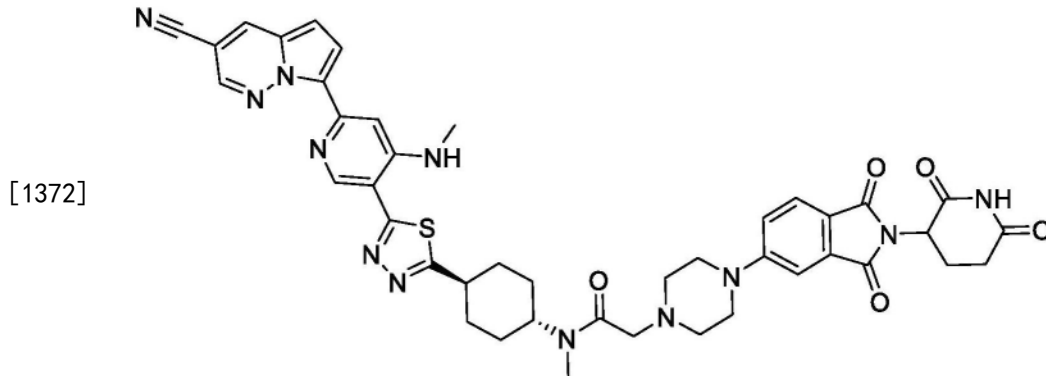


[1369] N-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1370] 使用一般方法A由BB13和1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)哌啶-4-甲酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{44}H_{44}N_{12}O_5S$ 要求值: 852.3, 实测值: $m/z = 853.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.17-11.08 (m, 2H), 8.94-8.90 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.22-8.14 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.19 (d, J=4.9Hz, 1H), 5.09 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 4.35 (s, 1H),

4.20 (s, 6H), 4.10 (s, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.15 (d, J=4.6Hz, 5H), 2.95 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.48 (s, 6H), 2.22 (d, J=11.2Hz, 3H), 2.05 (s, 4H), 1.98 (s, 5H), 1.71 (d, J=13.0Hz, 4H), 1.41 (s, 5H), 1.25 (s, 3H)。

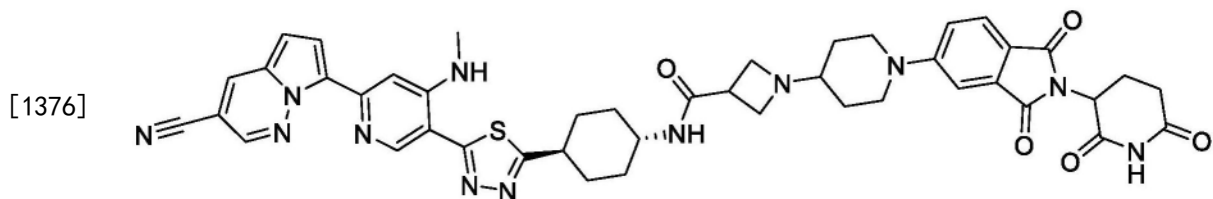
[1371] 实施例137



[1373] N-((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-2-(4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡啶-5-基)哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺

[1374] 使用一般方法A由BB18和2-(4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡啶-5-基)哌嗪-1-基)乙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{42}H_{42}N_{12}O_5$ 要求值: 826.3, 实测值: $m/z = 827.3 [M+H]^+$

[1375] 实施例138

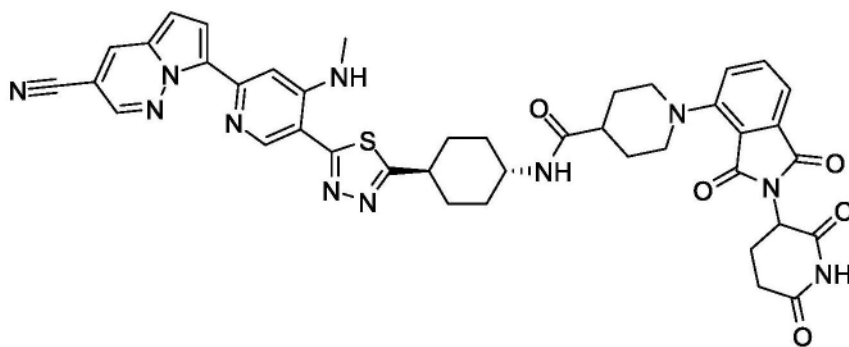


[1377] N-((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-1-(1-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡啶-5-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1378] 使用一般方法A由BB3和1-(1-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡啶-5-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(HCB13)通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{44}H_{44}N_{12}O_5$ 要求值: 852.3, 实测值: $m/z = 853.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.17-11.08 (m, 2H), 8.94-8.90 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.22-8.14 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.19 (d, J=4.9Hz, 1H), 5.09 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.20 (s, 6H), 4.10 (s, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.15 (d, J=4.6Hz, 5H), 2.95 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.48 (s, 6H), 2.22 (d, J=11.2Hz, 3H), 2.05 (s, 4H), 1.98 (s, 5H), 1.71 (d, J=13.0Hz, 4H), 1.41 (s, 5H), 1.25 (s, 3H)。

[1379] 实施例139

[1380]

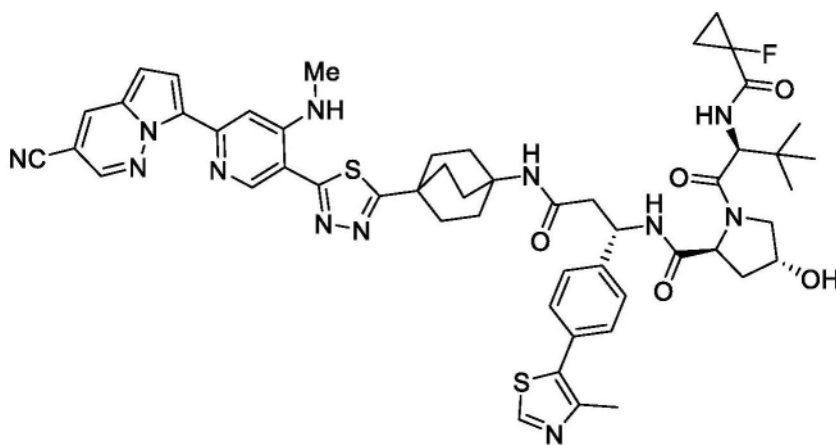


[1381] N-((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1382] 使用一般方法A由BB3和1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)哌啶-4-甲酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{41}H_{39}N_{11}O_5S$ 要求值: 797.3, 实测值: $m/z = 798.5 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.18 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.90 (s, 4H), 2.61 (d, $J = 17.8$ Hz, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.21 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.95 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.80 (s, 4H), 1.70 (q, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.25 (s, 3H)。

[1383] 实施例140

[1384]



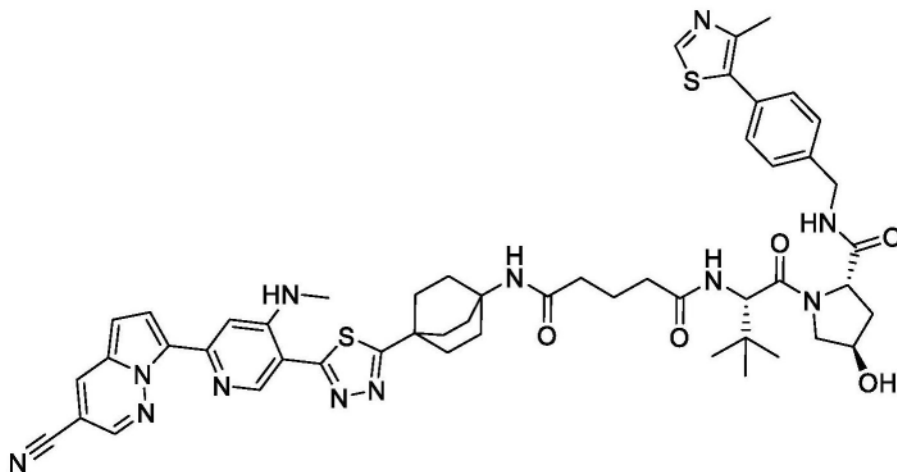
[1385] (2S,4R)-N-((S)-3-((4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)-3-氧代丙基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1386] 使用一般方法A由BB13和(3S)-3-{[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{52}H_{57}FN_{12}O_5S_2$ 要求值: 1012.4, 实测值: $m/z = 1013.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (d, $J = 17.8$ Hz, 2H), 8.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.47-7.30 (m, 4H), 7.23 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 5.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.30 (s,

2H), 3.19 (d, J=4.7Hz, 4H), 2.03 (d, J=8.3Hz, 6H), 1.96-1.80 (m, 5H), 1.77 (s, 2H), 1.43-1.29 (m, 3H), 1.27-1.17 (m, 3H), 1.00 (s, 9H)。

[1387] 实施例141

[1388]

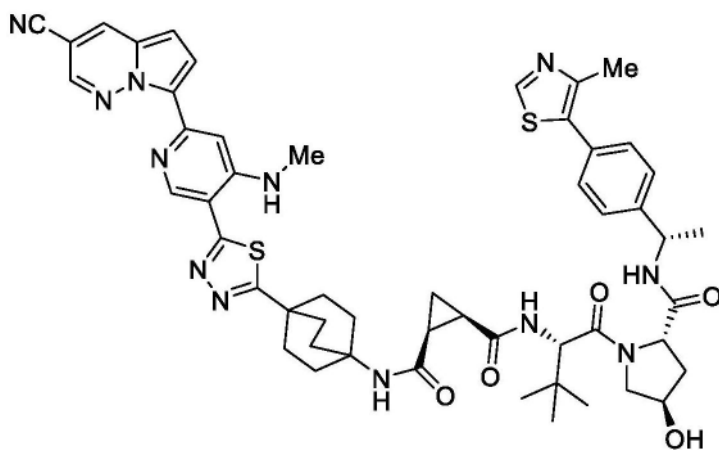


[1389] N1-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)-N5-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)戊二酰胺

[1390] 使用一般方法A由BB13和5-((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)-5-氧代戊酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{51}H_{58}N_{12}O_5S_2$ 要求值: 982.4, 实测值: $m/z = 983.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 2H), 8.96 (s, 2H), 8.84 (s, 2H), 8.72 (s, 4H), 8.57 (s, 3H), 8.07 (s, 5H), 7.89 (d, J=9.4Hz, 3H), 7.47-7.36 (m, 5H), 7.22 (d, J=4.9Hz, 3H), 4.55 (d, J=9.1Hz, 3H), 4.52-4.42 (m, 4H), 4.37 (s, 4H), 4.23 (d, J=10.5Hz, 5H), 3.75-3.62 (m, 5H), 3.18 (s, 5H), 2.29-2.09 (m, 7H), 2.11-1.91 (m, 13H), 1.70 (d, J=9.9Hz, 6H), 0.96 (s, 9H)。

[1391] 实施例142

[1392]

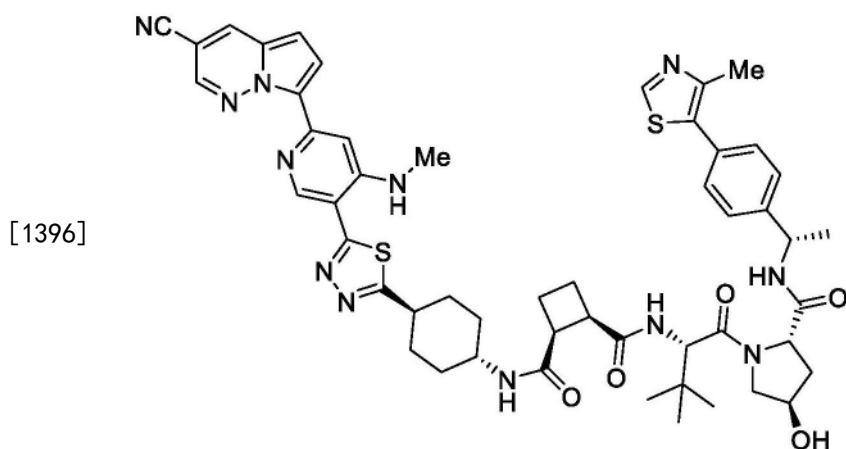


[1393] (1RS,2SR)-N1-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)-N2-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)环丙烷-1,2-二甲酰胺

[1394] 将(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-甲酰胺(100mg,0.22mmol)溶解于二氯甲烷(5mL)并向其添加3-氧杂双环[3.1.0]己烷-2,4-二酮(25mg,0.22mmol)。在室温下搅拌1小时。浓缩反应以提供粗油状物。添加BB13(38mg,0.09mmol)和HATU(34mg,0.09mmol)并悬浮于DMF(2mL)。添加DIPEA(0.04mL,0.09mmol)并在室温下搅拌过夜。通过制备型-HPLC纯化,得到题述化合物。LCMS: $C_{52}H_{58}N_{12}O_5S_2$ 要求值:994.4,实测值: $m/z=995.7[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.98(d,J=8.7Hz,3H),8.85(d,J=2.2Hz,2H),8.72(d,J=4.3Hz,4H),8.39(d,J=7.5Hz,3H),8.06(dd,J=17.0,8.8Hz,5H),7.80(s,2H),7.49-7.33(m,5H),7.23(d,J=4.9Hz,3H),4.93(s,4H),4.54(d,J=9.2Hz,2H),4.45(s,3H),4.31(d,J=4.5Hz,2H),3.20(d,J=4.8Hz,7H),2.13-1.92(m,15H),1.83(d,J=7.0Hz,3H),1.40(d,J=6.9Hz,4H),1.32-1.15(m,5H),0.95(s,9H)。

[1395] 实施例143

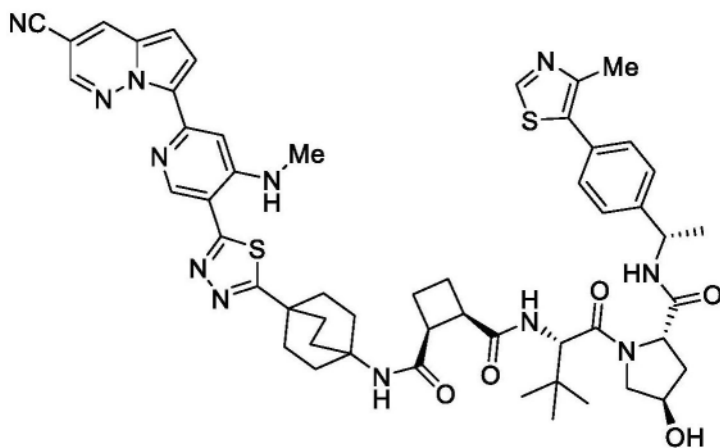


[1397] (1RS,2SR)-N1-((1r,4R)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-N2-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)环丁烷-1,2-二甲酰胺

[1398] 将(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-甲酰胺(100mg,0.22mmol)溶解于二氯甲烷(5mL)并向其添加3-氧杂双环[3.2.0]庚烷-2,4-二酮(28mg,0.22mmol)。在室温下搅拌1小时。浓缩反应以提供粗油状物。添加BB3(36mg,0.09mmol)和HATU(34mg,0.09mmol)并悬浮于DMF(2mL)。添加DIPEA(0.04mL,0.09mmol)并在室温下搅拌过夜。通过制备型-HPLC纯化,得到题述化合物。LCMS: $C_{51}H_{58}N_{12}O_5S_2$ 要求值:982.4,实测值: $m/z=983.7[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.98(s,3H),8.85(d,J=2.2Hz,2H),8.74(s,3H),8.32(d,J=7.7Hz,3H),8.05(d,J=16.6Hz,4H),7.52-7.27(m,7H),7.23(d,J=5.0Hz,2H),4.93(t,J=7.2Hz,3H),4.53(d,J=9.4Hz,3H),4.44(t,J=8.0Hz,2H),4.29(s,3H),3.20(d,J=4.9Hz,7H),2.45(s,6H),2.22(s,6H),2.03(d,J=11.3Hz,4H),1.92(s,3H),1.82(s,3H),1.66(d,J=13.3Hz,4H),1.39(d,J=6.8Hz,5H),0.94(s,9H)。

[1399] 实施例144

[1400]

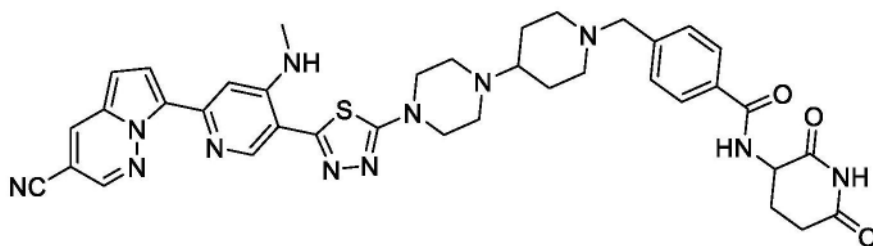


[1401] (1RS,2SR)-N1-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)-N2-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)环丁烷-1,2-二甲酰胺

[1402] 将(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-甲酰胺(100mg,0.22mmol)溶解于二氯甲烷(5mL)并向其添加3-氧杂双环[3.2.0]庚烷-2,4-二酮(28mg,0.22mmol)。在室温下搅拌1小时。浓缩反应以提供粗油状物。添加BB13(38mg,0.09mmol)和HATU(34mg,0.09mmol)并悬浮于DMF(2mL)。添加DIPEA(0.04mL,0.09mmol)并在室温下搅拌过夜。通过制备型-HPLC纯化,得到题述化合物。LCMS: $C_{53}H_{60}N_{12}O_5S_2$ 要求值:1008.4,实测值: $m/z=1009.7[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.98(d, $J=2.7$ Hz,2H),8.86(d, $J=2.2$ Hz,1H),8.73(s,1H),8.36(d, $J=7.7$ Hz,1H),8.14-7.98(m,2H),7.53-7.35(m,3H),7.26(dd, $J=25.7,7.1$ Hz,2H),6.91(s,1H),4.93(d, $J=7.2$ Hz,1H),4.57(d, $J=9.3$ Hz,1H),4.45(t, $J=7.7$ Hz,2H),4.33(t, $J=4.1$ Hz,1H),3.34(d, $J=7.3$ Hz,2H),3.20(d, $J=4.8$ Hz,3H),2.46(s,3H),2.19-1.76(m,11H),1.39(d, $J=7.0$ Hz,2H),0.95(s,5H)。

[1403] 实施例145

[1404]

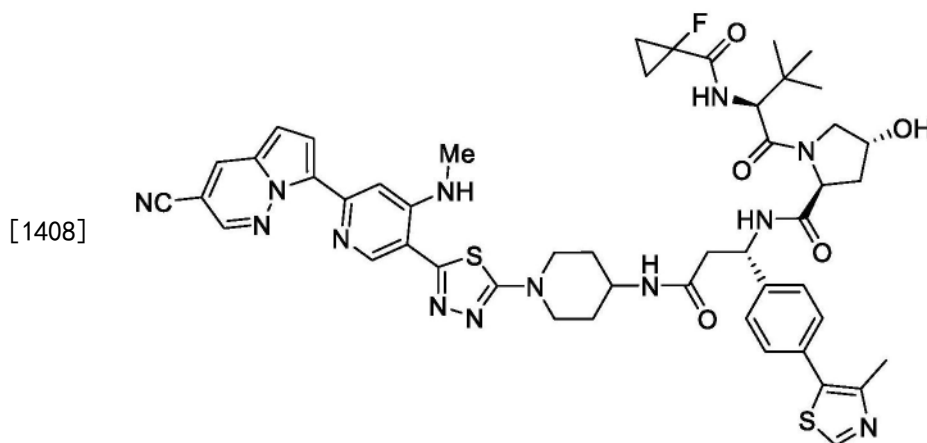


[1405] 4-((4-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)-N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)苯甲酰胺

[1406] 使用一般方法B由BB12和N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-甲酰基苯甲酰胺通过还原胺化合成题述化合物。LCMS: $C_{38}H_{40}N_{12}O_3S$ 要求值:744.3,实测值: $m/z=745.7[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 10.90(s,1H),8.92(d, $J=14.5$ Hz,1H),8.86(d, $J=8.4$ Hz,1H),8.81(s,1H),8.55(d, $J=3.3$ Hz,1H),8.06(q, $J=8.3$ Hz,2H),7.98(t, $J=9.2$ Hz,2H),7.63(d, $J=7.9$ Hz,2H),7.20(d, $J=4.8$ Hz,1H),4.81(ddd, $J=13.2,8.6,5.3$ Hz,1H),4.36(s,1H),3.15(d, $J=4.9$ Hz,5H),3.02-2.92(m,3H),2.90(s,2H),2.82(d, $J=12.6$ Hz,2H),2.74(s,1H),

2.21-2.06 (m, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.24 (d, J=6.9Hz, 1H)。

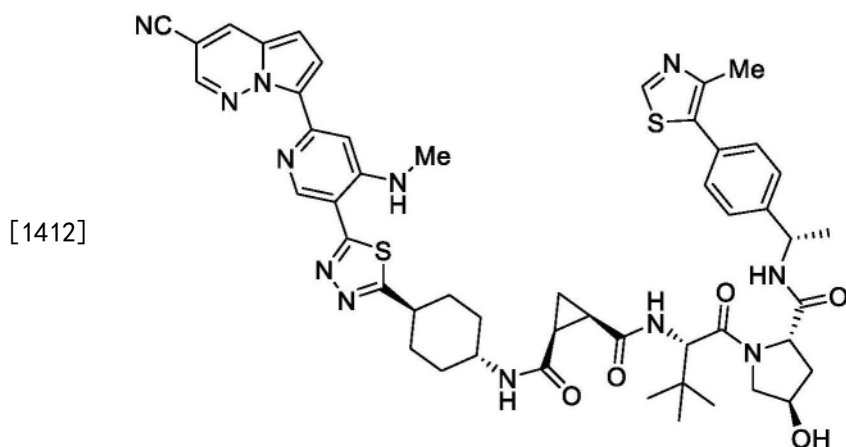
[1407] 实施例146



[1409] (2S, 4R) -N- ((S) -3- ((1- (5- (6- (3- 氰基吡咯并[1, 2-b] 吡嗪-7-基) -4- (甲基氨基) 吡啶-3-基) -1, 3, 4- 噻二唑-2-基) 哌啶-4-基) 氨基) -1- (4- (4- 甲基噻唑-5-基) 苯基) -3- 氧代丙基) -1- ((S) -2- (1- 氟环丙烷-1- 甲酰胺基) -3, 3- 二甲基丁酰基) -4- 羟基吡咯烷-2- 甲酰胺

[1410] 使用一般方法A由BB11和(3S) -3- {[(2S, 4R) -1- [(2S) -2- [(1- 氟环丙基) 甲酰胺基] -3, 3- 二甲基丁酰基] -4- 羟基吡咯烷-2- 基] 甲酰胺基} -3- [4- (4- 甲基-1, 3- 噻唑-5- 基) 苯基] 丙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{49}H_{54}FN_{13}O_5S_2$ 要求值: 987.4, 实测值: $m/z = 988.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, J=3.8Hz, 2H), 8.86 (d, J=2.2Hz, 2H), 8.58 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.09 (d, J=4.8Hz, 2H), 7.99-7.78 (m, 3H), 7.55-7.33 (m, 4H), 7.33-7.14 (m, 3H), 5.20 (d, J=7.5Hz, 3H), 4.59 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.47 (t, J=8.3Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.85 (d, J=11.9Hz, 2H), 3.75 (d, J=13.3Hz, 2H), 3.67-3.51 (m, 4H), 3.21 (d, J=4.9Hz, 3H), 2.70-2.53 (m, 4H), 2.15-1.97 (m, 3H), 1.88-1.66 (m, 4H), 1.49 (d, J=10.9Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.26-1.14 (m, 2H), 0.98 (d, J=12.9Hz, 9H)。

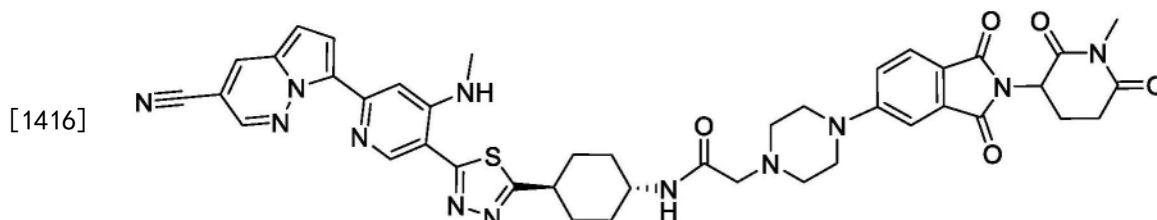
[1411] 实施例147



[1413] (1RS, 2SR) -N1- ((1r, 4R) -4- (5- (6- (3- 氰基吡咯并[1, 2-b] 吡嗪-7-基) -4- (甲基氨基) 吡啶-3-基) -1, 3, 4- 噻二唑-2-基) 环己基) -N2- ((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) 环丙烷-1, 2- 二甲酰胺

[1414] 将(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-甲酰胺(100mg,0.22mmol)溶解于二氯甲烷(5mL)并向其添加3-氧杂双环[3.1.0]己烷-2,4-二酮(25mg,0.22mmol)。在室温下搅拌1小时。浓缩反应以提供粗油状物。添加BB3(36mg,0.09mmol)和HATU(34mg,0.09mmol)并悬浮于DMF(2mL)。添加DIPEA(0.04mL,0.09mmol)并在室温下搅拌过夜。通过制备型-HPLC纯化,得到题述化合物。LCMS: $C_{50}H_{56}N_{12}O_5S_2$ 要求值:968.4,实测值: $m/z=969.8[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.98(d,J=12.5Hz,2H),8.84(d,J=2.2Hz,2H),8.73(s,2H),8.38(d,J=7.8Hz,2H),8.19(d,J=7.9Hz,1H),8.05(d,J=7.0Hz,3H),8.00(d,J=9.2Hz,1H),7.51-7.32(m,4H),7.22(d,J=4.9Hz,2H),4.92(t,J=7.2Hz,2H),4.52(d,J=9.1Hz,2H),4.44(t,J=8.0Hz,2H),4.29(s,2H),3.72-3.51(m,6H),3.20(d,J=4.8Hz,3H),2.22(d,J=13.1Hz,3H),2.07-1.86(m,5H),1.86-1.76(m,2H),1.76-1.55(m,4H),1.48-1.29(m,5H),1.29-1.13(m,3H),0.94(s,9H)。

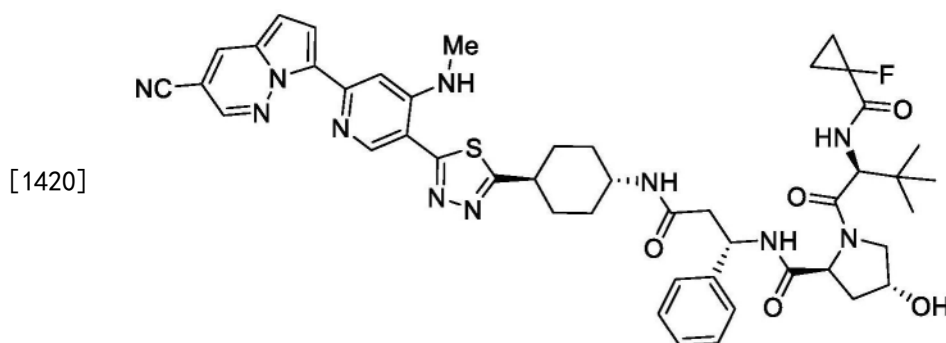
[1415] 实施例148



[1417] N-((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-2-(4-(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙酰胺

[1418] 使用一般方法A由BB3和2-(4-(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{42}H_{42}N_{12}O_5S$ 要求值:826.3,实测值: $m/z=827.6[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 10.28(s,1H),9.05(s,2H),8.94(s,1H),8.82(d,J=2.2Hz,1H),8.73(s,1H),8.60(s,1H),8.12(s,1H),8.00(d,J=4.8Hz,1H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.48(s,1H),7.36(d,J=8.9Hz,1H),7.20(d,J=4.9Hz,1H),5.18(dd,J=13.0,5.4Hz,1H),4.21(s,2H),3.99(s,2H),3.17(d,J=4.9Hz,3H),3.03(s,3H),2.96(d,J=12.8Hz,1H),2.82-2.75(m,1H),2.23(d,J=12.5Hz,2H),2.07(dd,J=11.6,5.7Hz,1H),2.04-1.97(m,2H),1.74(q,J=12.6,11.6Hz,2H),1.47(tt,J=13.9,6.9Hz,2H)。

[1419] 实施例149

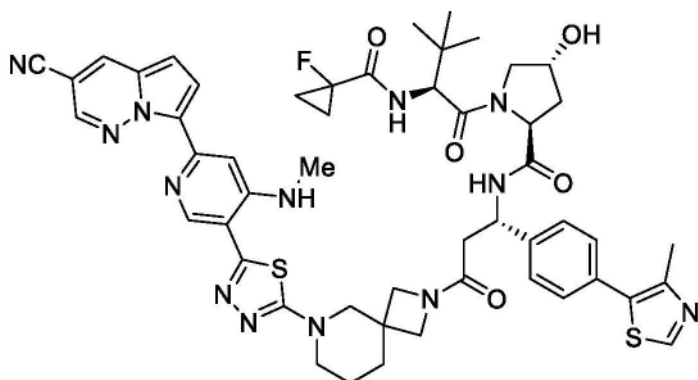


[1421] (2S,4R)-N-((S)-3-(((1r,4S)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)环己基)氨基)-3-氧代-1-苯基丙基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1422] 使用一般方法A由BB3和(3S)-3-[[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基]-3-苯基丙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{46}H_{52}FN_{11}O_5S$ 要求值: 889.4, 实测值: $m/z = 890.8 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.18-7.94 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.39-7.18 (m, 5H), 5.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.59 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.87-3.34 (m, 16H), 3.20 (d, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.19-1.98 (m, 3H), 1.88 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.83-1.56 (m, 4H), 1.36 (dd, $J = 11.8, 8.1$ Hz, 3H), 1.28-1.16 (m, 3H), 0.99 (s, 9H)。

[1423] 实施例150

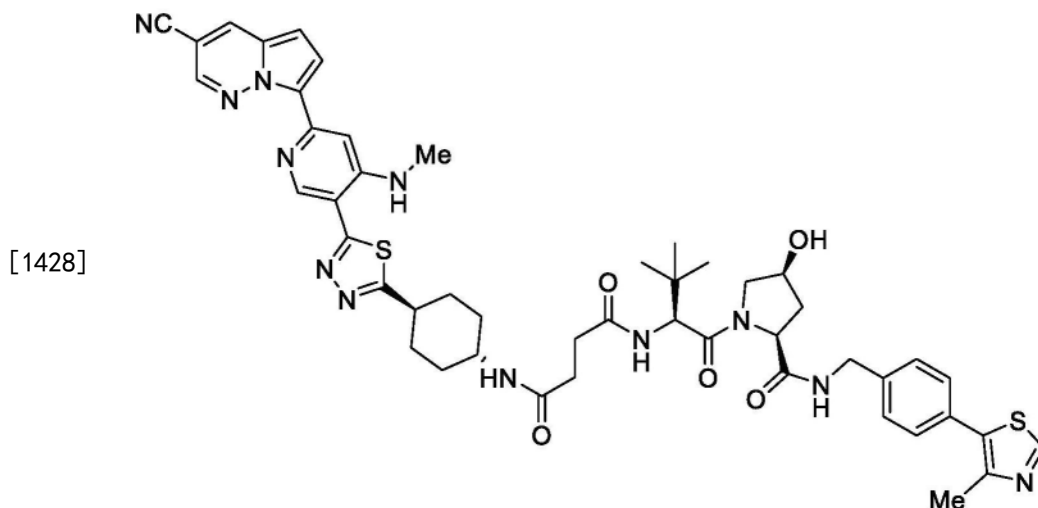
[1424]



[1425] (2S,4R)-N-((S)-3-(6-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1-(4-(4-甲基噁唑-5-基)苯基)-3-氧代丙基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1426] 使用一般方法A由BB15和(3S)-3-[[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基]-3-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]丙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{51}H_{56}FN_{13}O_5S_2$ 要求值: 1013.4, 实测值: $m/z = 1014.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (d, $J = 23.4$ Hz, 2H), 8.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58-7.36 (m, 3H), 7.26 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 5.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.60 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 18.0$ Hz, 2H), 4.01-3.39 (m, 18H), 3.22 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.74-2.57 (m, 2H), 2.05 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.93-1.71 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.45-1.29 (m, 2H), 1.29-1.11 (m, 3H), 0.98 (d, $J = 6.1$ Hz, 9H)。

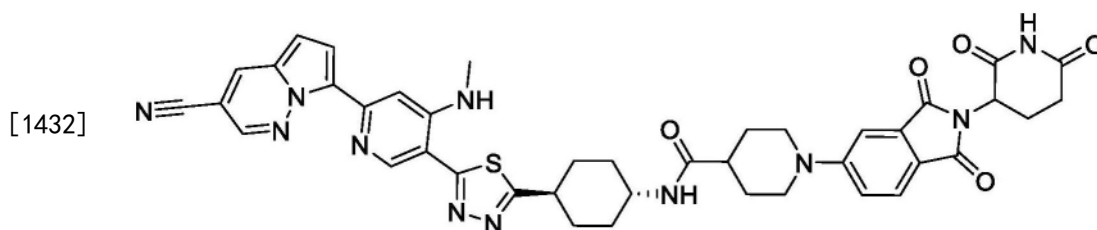
[1427] 实施例151



[1429] N1-((1r,4S)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-N4-((S)-1-((2S,4S)-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)琥珀酰胺

[1430] 将(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)苄基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺(15mg,0.03mmol)溶解于二氯甲烷(1mL)并向其添加琥珀酸酐(3mg,0.03mmol)。在室温下搅拌1小时。浓缩反应以提供粗油状物。添加BB3(12mg,0.03mmol)和HATU(11mg,0.03mmol)并悬浮于DMF(1mL)。添加DIPEA(0.01mL,0.07mmol)并在室温下搅拌过夜。通过制备型-HPLC纯化,得到题述化合物。LCMS: $C_{48}H_{54}N_{12}O_5S_2$ 要求值:942.4,实测值: $m/z=943.8[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.09-8.94(m,1H),8.85(d,J=2.2Hz,1H),8.74(s,1H),8.64(s,1H),8.12-7.97(m,2H),7.92(d,J=8.8Hz,1H),7.81(d,J=7.7Hz,1H),7.53-7.36(m,2H),7.23(d,J=4.8Hz,2H),4.53-4.38(m,2H),4.38-4.29(m,1H),4.31-4.18(m,2H),3.94(dd,J=10.1,5.7Hz,1H),3.64(s,3H),3.20(d,J=4.8Hz,2H),2.46(s,1H),2.42-2.23(m,3H),2.20(d,J=12.6Hz,2H),1.93(d,J=12.4Hz,2H),1.75(d,J=6.4Hz,1H),1.73-1.52(m,2H),1.38(d,J=12.5Hz,2H),0.97(s,9H)。

[1431] 实施例152

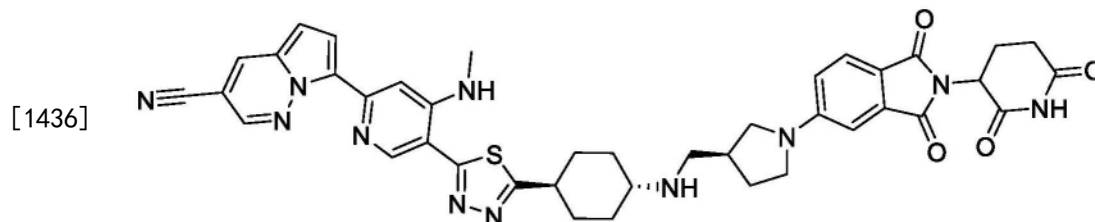


[1433] N-((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲酰胺

[1434] 使用一般方法A由BB3和1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{41}H_{39}N_{11}O_5S$ 要求值:797.3,实测值: $m/z=798.6[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 11.09(s,1H),9.30(s,1H),8.97(s,1H),8.84(s,1H),8.73(s,1H),8.05(s,2H),7.83(d,J=7.8Hz,1H),7.68(d,J=8.5Hz,1H),7.35(d,J

=2.3Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.9Hz, 1H), 5.08 (dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 4.09 (d, J=12.8Hz, 2H), 3.26 (s, 1H), 3.20 (d, J=4.8Hz, 3H), 3.02 (t, J=12.2Hz, 2H), 2.90 (t, J=16.0Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.51 (d, J=5.6Hz, 18H), 2.20 (d, J=12.7Hz, 2H), 2.03 (d, J=12.2Hz, 1H), 1.96-1.90 (m, 3H), 1.77 (d, J=12.6Hz, 2H), 1.74-1.63 (m, 3H), 1.62 (s, 1H), 1.46-1.41 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 1H)。

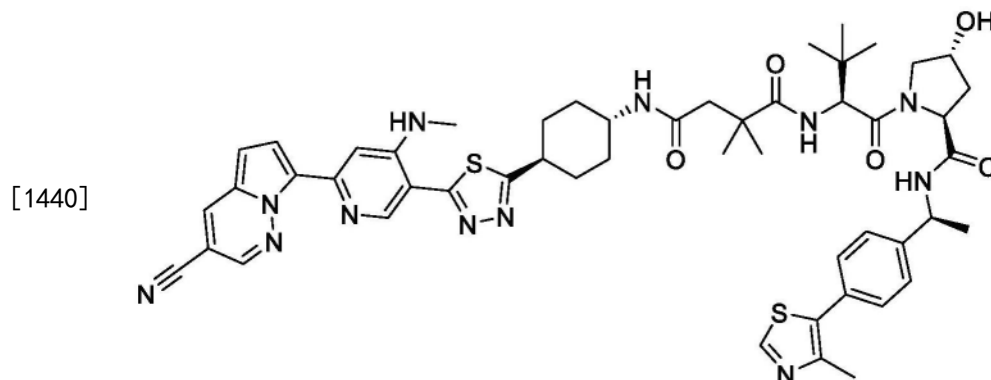
[1435] 实施例153



[1437] 7-(5-(5-((1S,4r)-4-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨基)环己基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[1438] 使用一般方法B由BB3和(3R)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛通过还原胺化合成题述化合物。LCMS: $C_{40}H_{39}N_{11}O_4S$ 要求值: 769.3, 实测值: $m/z = 770.3 [M+H]^+$

[1439] 实施例154



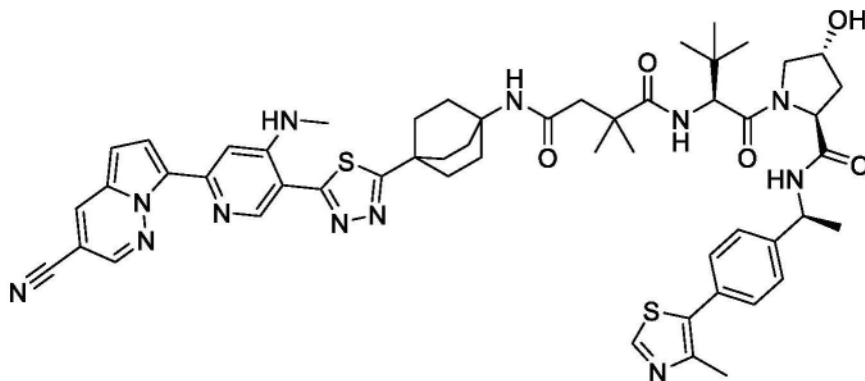
[1441] N4-((1r,4S)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-2,2-二甲基琥珀酰胺

[1442] 将(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-甲酰胺(100mg, 0.22mmol)溶解于二氯甲烷(3mL)并向其添加3,3-二甲基氧代环戊烷-2,5-二酮(30mg, 0.22mmol)。在室温下搅拌过夜。浓缩反应以提供粗油状物。添加BB3(25mg, 0.06mmol)和HATU(22mg, 0.03mmol)并悬浮于DMF(2mL)。添加DIPEA(0.03mL, 0.14mmol)并在室温下搅拌过夜。通过制备型-HPLC纯化, 得到题述化合物。LCMS: $C_{51}H_{60}N_{12}O_5S_2$ 要求值: 984.4, 实测值: $m/z = 985.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (d, J=13.9Hz, 2H), 8.84 (d, J=2.3Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.39 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.08-7.97 (m, 2H), 7.50-7.34 (m, 3H), 7.22 (d, J=4.9Hz, 2H), 4.98-4.84

(m, 2H), 4.57-4.41 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 3.62 (d, J=4.7Hz, 3H), 3.20 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.21 (d, J=12.5Hz, 3H), 2.02 (d, J=9.5Hz, 2H), 1.96 (d, J=13.0Hz, 2H), 1.80 (dd, J=8.5, 4.2Hz, 2H), 1.71 (d, J=12.3Hz, 2H), 1.39 (d, J=6.9Hz, 4H), 1.16 (s, 4H), 0.97 (d, J=9.1Hz, 7H)。

[1443] 实施例155

[1444]

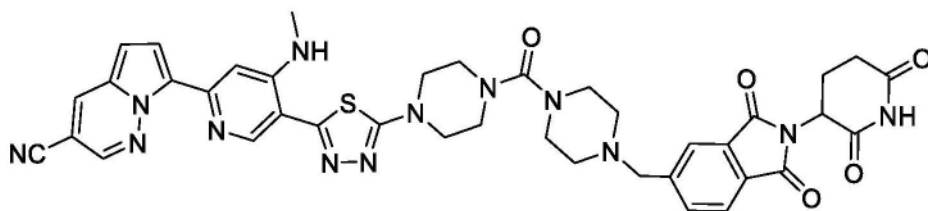


[1445] N4-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-2,2-二甲基琥珀酰胺

[1446] 将(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-甲酰胺(100mg,0.22mmol)溶解于二氯甲烷(3mL)并向其添加3,3-二甲基氧代环戊烷-2,5-二酮(30mg,0.22mmol)。在室温下搅拌过夜。浓缩反应以提供粗油状物。添加BB13(25mg,0.06mmol)和HATU(22mg,0.03mmol)并悬浮于DMF(2mL)。添加DIPEA(0.03mL,0.14mmol)并在室温下搅拌过夜。通过制备型-HPLC纯化,得到题述化合物。LCMS: $C_{53}H_{62}N_{12}O_5S_2$ 要求值:1010.4,实测值: $m/z=1011.9[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 8.98(d, J=14.8Hz, 3H), 8.84(d, J=2.3Hz, 2H), 8.73(s, 2H), 8.40(d, J=7.7Hz, 1H), 8.16-7.92(m, 4H), 7.64(s, 2H), 7.54-7.32(m, 5H), 7.22(d, J=4.9Hz, 2H), 4.98-4.86(m, 2H), 4.55-4.37(m, 4H), 4.31(s, 2H), 3.67-3.51(m, 4H), 3.19(d, J=4.9Hz, 5H), 2.16-1.85(m, 12H), 1.87-1.73(m, 3H), 1.40(d, J=7.0Hz, 3H), 1.25(s, 3H), 1.15(d, J=14.1Hz, 6H), 0.97(d, J=9.4Hz, 7H)。

[1447] 实施例156

[1448]

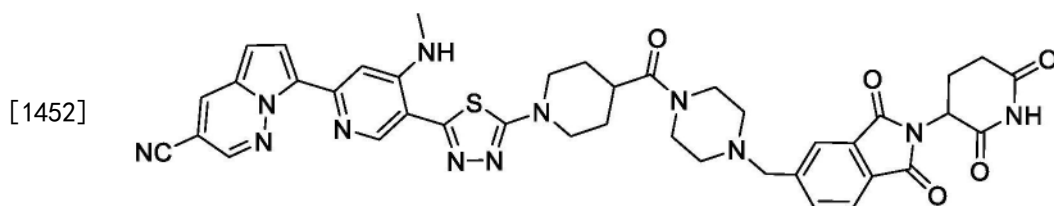


[1449] 7-(5-(5-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[1450] 使用一般方法B由BB16和rac-(R)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-甲醛通过还原胺化合成题述化合物。LCMS: $C_{39}H_{37}N_{13}O_5S$ 要求值:799.3,实测值: $m/z=$

800.8[M+H]⁺。

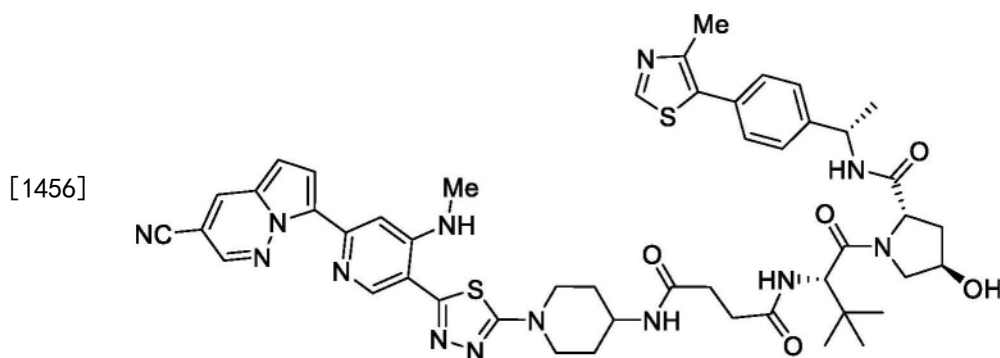
[1451] 实施例157



[1453] 7-(5-(5-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[1454] 使用一般方法B由BB17和rac-(R)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-甲醛通过还原胺化合成题述化合物。LCMS:C₄₀H₃₈N₁₂O₅S要求值:798.3,实测值:m/z=799.8[M+H]⁺。

[1455] 实施例158

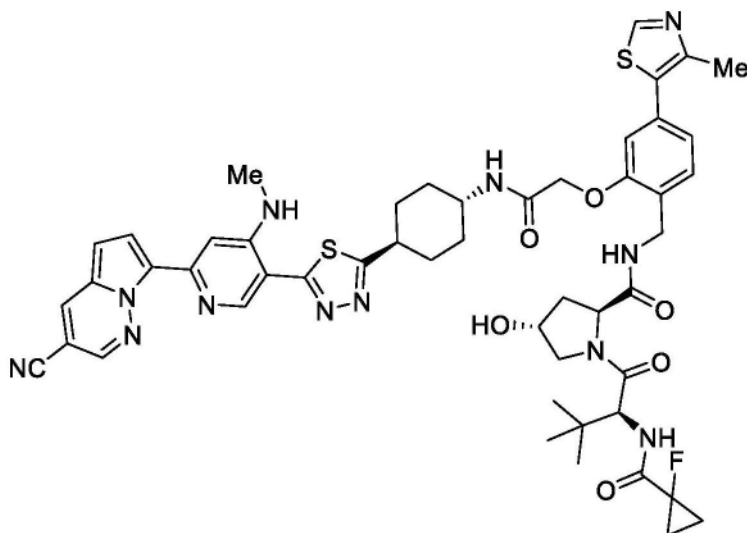


[1457] N1-(1-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-基)-N4-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噁唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)琥珀酰胺

[1458] 使用一般方法A由BB11和3-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-{[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-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]氨基甲酰基}丙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS:C₄₈H₅₅N₁₃O₅S₂要求值:957.4,实测值:m/z=958.7[M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.99 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98-7.79 (m, 2H), 7.50-7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.93 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.52 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.43 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.91 (d, J=14.4Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.24-3.15 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.43-2.25 (m, 3H), 2.01 (d, J=10.1Hz, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.61-1.43 (m, 2H), 1.39 (d, J=7.0Hz, 1H), 1.25 (s, 1H), 0.95 (s, 9H)。

[1459] 实施例159

[1460]

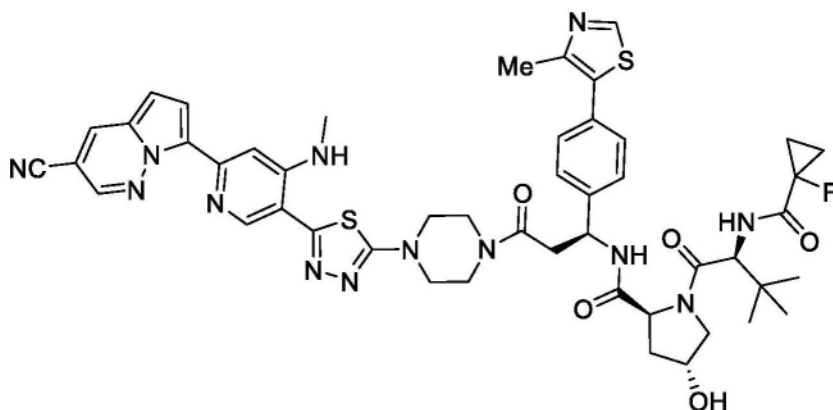


[1461] (2S,4R)-N-(2-(2-(((1r,4S)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)氨基)-2-氧代乙氧基)-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1462] 使用一般方法A由BB3和2-[2-({[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]乙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{50}H_{55}FN_{12}O_6S_2$ 要求值: 1002.4, 实测值: $m/z = 1003.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.15-7.99 (m, 2H), 7.45 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.67-4.55 (m, 2H), 4.55-4.42 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.28 (dd, J=15.6, 5.6Hz, 2H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.19 (d, J=4.9Hz, 3H), 2.48 (s, 2H), 2.22 (d, J=12.4Hz, 2H), 2.07 (t, J=10.7Hz, 1H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.72 (d, J=12.9Hz, 2H), 1.57 (t, J=11.6Hz, 2H), 1.38 (dd, J=18.8, 10.5Hz, 2H), 1.32-1.19 (m, 2H), 0.98 (d, J=9.5Hz, 9H)。

[1463] 实施例160

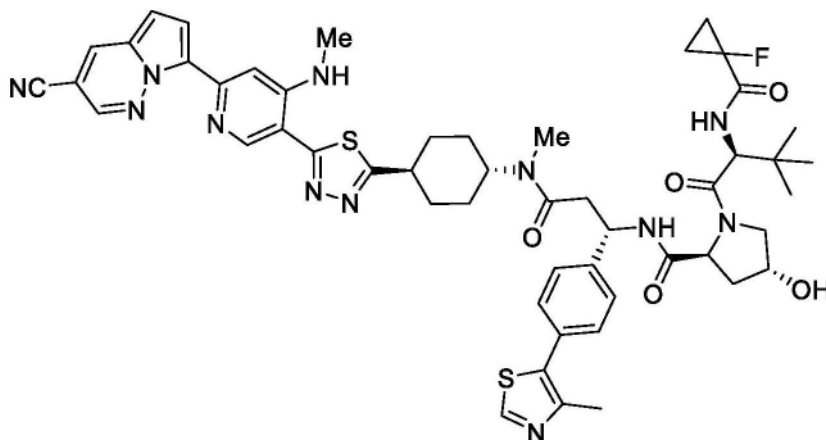
[1464]



[1465] (2S,4R)-N-((S)-3-(4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-基)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)-3-氧代丙基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

(d, J=23.8Hz, 3H), 3.18 (d, J=4.9Hz, 4H), 2.94 (ddd, J=17.4, 13.2, 5.2Hz, 2H), 2.63 (d, J=17.3Hz, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 2.03 (d, J=6.5Hz, 2H), 1.61 (s, 2H)。

[1475] 实施例163

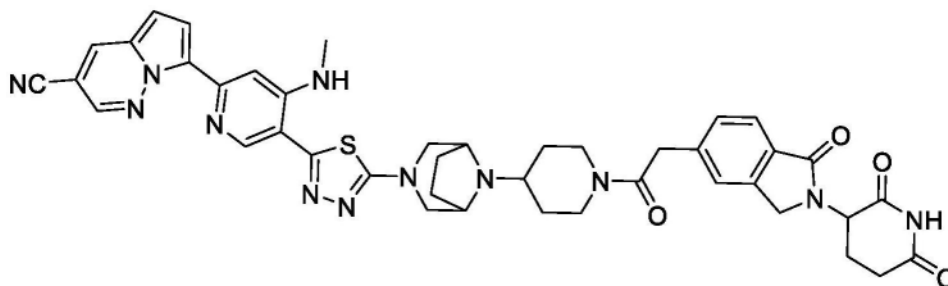


[1476]

[1477] (2S,4R)-N-((S)-3-(((1r,4S)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)环己基)(甲基氨基)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)-3-氧代丙基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1478] 使用一般方法A由BB18和(3S)-3-[[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基]-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{51}H_{57}FN_{12}O_5S_2$ 要求值: 1000.4, 实测值: $m/z = 1001.8 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.08-8.94 (m, 1H), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.74 (d, J=3.7Hz, 1H), 8.51 (t, J=9.2Hz, 1H), 8.12-7.94 (m, 2H), 7.44 (dd, J=7.5, 4.4Hz, 2H), 7.37-7.17 (m, 2H), 5.32-5.16 (m, 1H), 4.59 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.47 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.40 (d, J=28.6Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.21 (d, J=4.9Hz, 3H), 2.95 (d, J=6.9Hz, 1H), 2.86 (dd, J=13.6, 6.3Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.67 (d, J=24.6Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.21 (d, J=17.2Hz, 2H), 2.06 (dd, J=13.0, 8.1Hz, 1H), 1.73 (ddd, J=37.4, 20.9, 11.9Hz, 4H), 1.55 (d, J=4.8Hz, 1H), 1.49-1.26 (m, 2H), 1.26-1.16 (m, 1H), 0.99 (q, J=5.4, 4.6Hz, 9H)。

[1479] 实施例164



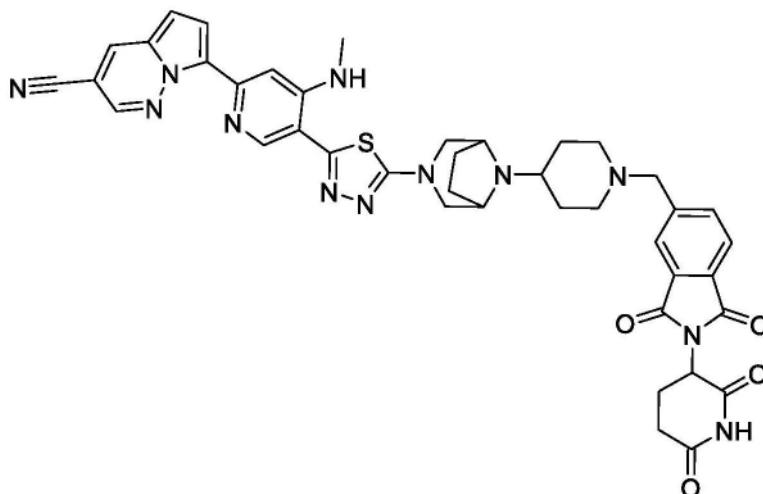
[1480]

[1481] 7-(5-(5-(8-(1-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙酰基)哌啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[1482] 使用一般方法A由BB20和2-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)

乙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{42}H_{42}N_{12}O_4S$ 要求值: 810.3, 实测值: $m/z = 811.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 9.70 (d, $J = 37.6$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 8.11-7.89 (m, 2H), 7.70 (dd, $J = 17.0, 7.8$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (q, $J = 8.1, 7.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.2, 5.3$ Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.45 (q, $J = 9.3$ Hz, 4H), 4.32 (dd, $J = 17.4, 8.2$ Hz, 3H), 3.93 (d, $J = 25.7$ Hz, 6H), 3.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 5H), 2.62 (d, $J = 15.7$ Hz, 4H), 2.45-2.31 (m, 3H), 2.23 (s, 4H), 2.12 (s, 2H), 2.02 (dd, $J = 12.5, 6.8$ Hz, 4H), 1.39 (s, 2H)。

[1483] 实施例165

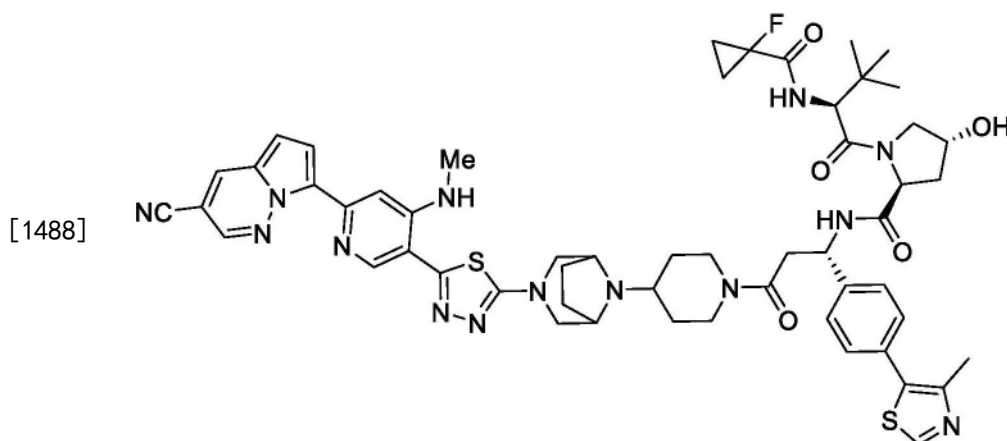


[1484]

[1485] 7-(5-(5-(8-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[1486] 使用一般方法A由BB20和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-甲醛通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{41}H_{40}N_{12}O_4S$ 要求值: 796.3, 实测值: $m/z = 797.6 [M+H]^+$ 。

[1487] 实施例166

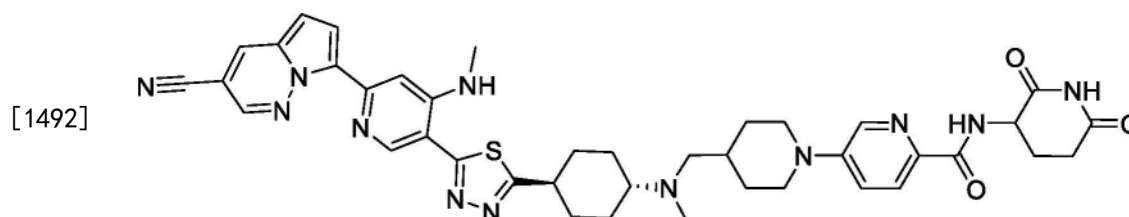


[1488]

[1489] (2S,4R)-N-((1S)-3-(4-(3-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)哌啶-1-基)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)-3-氧代丙基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1490] 使用一般方法A由BB20和(3S)-3-{{(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基}甲酰胺基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{55}H_{63}FN_{14}O_5S_5$ 要求值:1083.3,实测值: $m/z=1084.8[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.72 (d, J=48.0Hz, 1H), 8.99 (d, J=23.8Hz, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.59 (d, J=14.1Hz, 1H), 8.55-8.25 (m, 1H), 8.09-7.89 (m, 2H), 7.44 (d, J=9.7Hz, 5H), 7.24 (dd, J=16.7, 7.2Hz, 2H), 5.21 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.59 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.46 (t, J=8.4Hz, 3H), 4.31 (s, 3H), 3.18 (s, 5H), 2.30-1.94 (m, 8H), 1.78 (d, J=12.9Hz, 1H), 1.36 (d, J=16.7Hz, 4H), 1.28-1.15 (m, 4H), 0.99 (d, J=5.4Hz, 12H)。

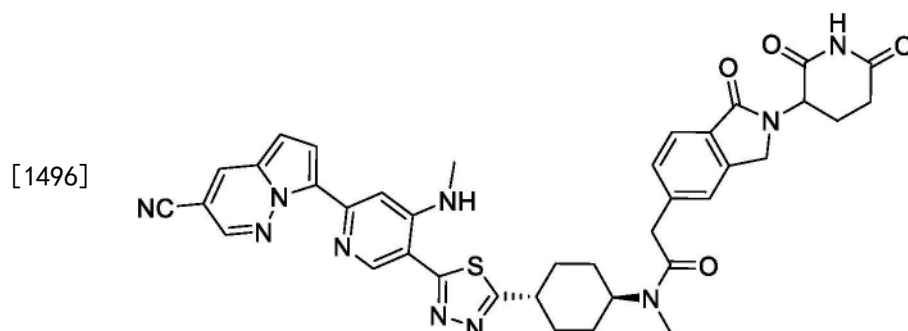
[1491] 实施例167



[1493] 5-(4-(((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶酰胺

[1494] 使用一般方法A由BB18和N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{40}H_{44}N_{12}O_3S$ 要求值:772.3,实测值: $m/z=773.7[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.93 (d, J=15.0Hz, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, J=20.0Hz, 2H), 8.35 (d, J=13.5Hz, 1H), 8.13 (d, J=16.1Hz, 1H), 8.00 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.46 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.21 (d, J=4.9Hz, 1H), 3.18 (s, 6H), 2.82 (d, J=5.1Hz, 5H), 2.32 (s, 4H), 2.23-1.96 (m, 7H), 1.77 (q, J=12.5, 10.4Hz, 6H), 1.25-1.04 (m, 4H)。

[1495] 实施例168



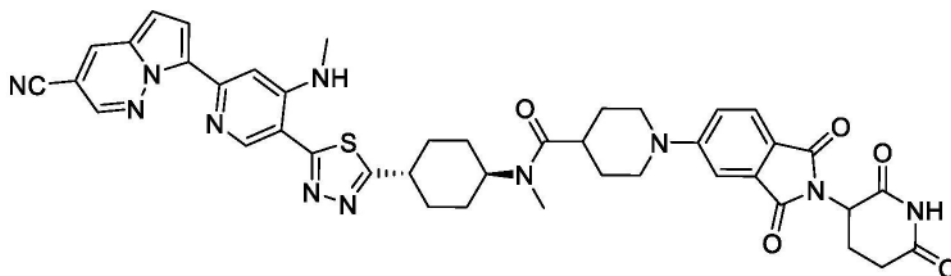
[1497] N-(((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基))-N-甲基乙酰胺

[1498] 使用一般方法A由BB18和2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{38}H_{36}N_{10}O_4S$ 要求值:728.3,实测值: $m/z=729.6[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.73 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.10-7.94 (m, 1H), 7.69 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.57-7.33 (m, 2H), 7.21 (d, J=

4.9Hz, 1H), 5.12 (d, J=13.1Hz, 1H), 4.46 (d, J=17.3Hz, 2H), 4.32 (d, J=17.3Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.27-2.10 (m, 2H), 1.97 (d, J=50.9Hz, 1H), 1.87-1.52 (m, 5H)。

[1499] 实施例169

[1500]

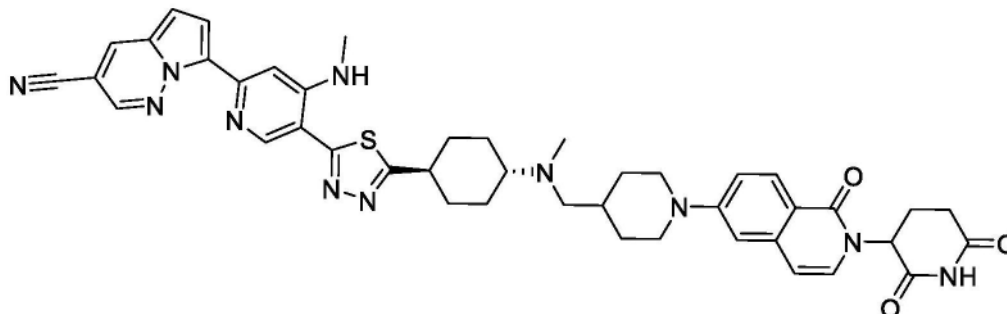


[1501] N-((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺

[1502] 使用一般方法A由BB18和1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{42}H_{41}N_{11}O_5S$ 要求值: 811.3, 实测值: $m/z = 812.6 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.80 (s, 1H), 8.72 (d, J=3.7Hz, 2H), 8.13 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.27 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.13 (d, J=13.0Hz, 2H), 3.12 (d, J=12.1Hz, 4H), 3.00 (d, J=23.1Hz, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.76 (t, J=14.9Hz, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.16 (d, J=18.0Hz, 2H), 1.99 (d, J=27.0Hz, 3H), 1.92-1.77 (m, 6H)。

[1503] 实施例170

[1504]

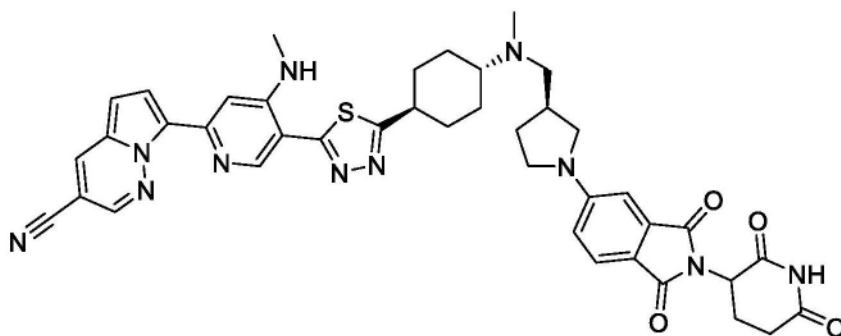


[1505] 7-(5-(5-((1r,4r)-4-(((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)哌啶-4-基)甲基)(甲基)氨基)环己基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[1506] 使用一般方法B由BB18和1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异喹啉-6-基]哌啶-4-甲醛通过还原胺化合成题述化合物。LCMS: $C_{43}H_{45}N_{11}O_3S$ 要求值: 795.3, 实测值: $m/z = 796.6 [M+H]^+$ 。

[1507] 实施例171

[1508]

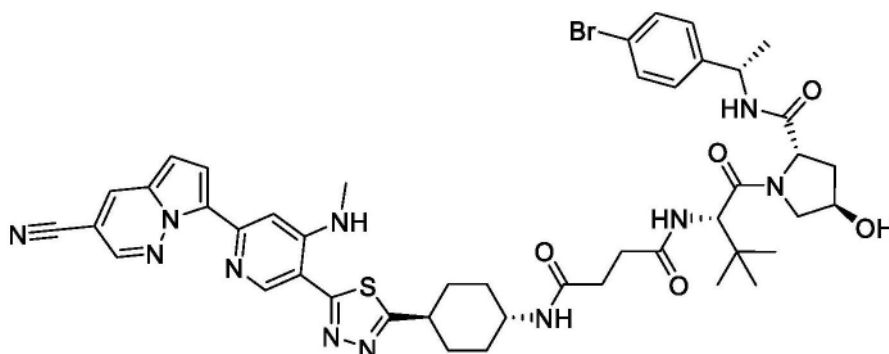


[1509] 7-(5-(5-((1S,4r)-4-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡啶-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)(甲基氨基)环己基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[1510] 使用一般方法B由BB18和(3S)-1-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡啶-5-基)吡咯烷-3-甲醛通过还原胺化合成题述化合物。LCMS: $C_{41}H_{41}N_{11}O_4S$ 要求值: 783.3, 实测值: $m/z = 784.6 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.79 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.02-6.74 (m, 1H), 5.09 (dd, $J = 12.4, 5.4$ Hz, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.83-2.67 (m, 3H), 2.49 (d, $J = 24.8$ Hz, 3H), 2.32 (s, 2H), 2.13 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.94 (s, 5H)。

[1511] 实施例172

[1512]



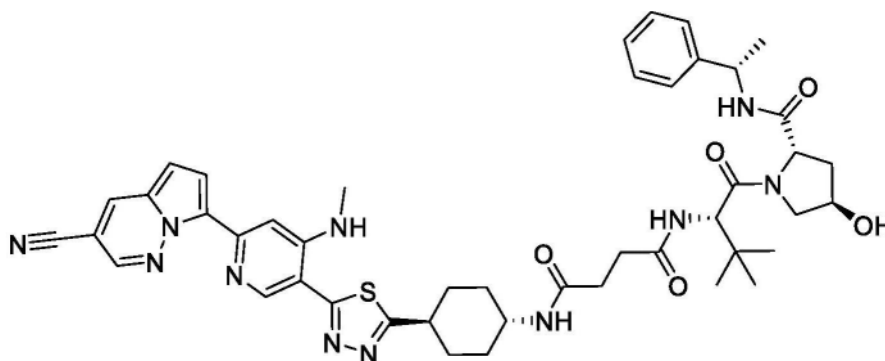
[1513] N1-((S)-1-((2S,4R)-2-(((S)-1-(4-溴苯基)乙基)氨基甲酰基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N4-((1r,4S)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)环己基)琥珀酰胺

[1514] 将(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1S)-1-(4-溴苯基)乙基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺(50mg, 0.12mmol)溶解于DMF(2mL)并向其添加琥珀酸酐(12mg, 0.03mmol)。在室温下搅拌2小时。添加BB3(30mg, 0.06mmol)和HATU(22mg, 0.06mmol)并悬浮于DMF(1mL)。在室温下搅拌过夜。通过制备型-HPLC纯化,得到题述化合物。LCMS: $C_{45}H_{52}BrN_{11}O_5S$ 要求值: 937.3, 实测值: $m/z = 938.6 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.36 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 17.2, 8.5$ Hz, 2H), 7.56-7.45 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.92-4.77 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.17 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.20 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.96 (dd, $J = 27.5, 11.1$ Hz, 2H), 1.72 (dd, $J =$

40.0, 10.0Hz, 3H), 1.34 (d, J=7.0Hz, 4H), 0.94 (s, 9H)。

[1515] 实施例173

[1516]

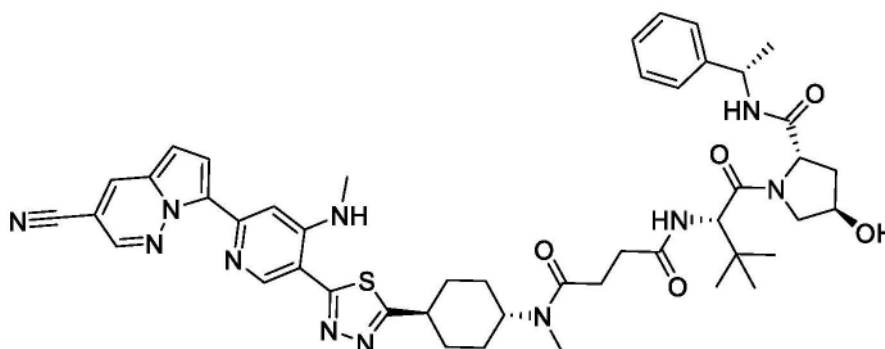


[1517] N1-((1r,4S)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-N4-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-苯基乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)琥珀酰胺

[1518] 将(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[(1S)-1-苯基乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(20mg, 0.06mmol)溶解于DMF(1mL)并向其添加琥珀酸酐(6mg, 0.06mmol)。在室温下搅拌5小时。添加BB3(12mg, 0.03mmol)和HATU(10mg, 0.03mmol)并悬浮于DMF(1mL)。添加DIPEA(0.01mL, 0.07mmol)并在室温下搅拌过夜。通过制备型-HPLC纯化,得到题述化合物。LCMS: $C_{45}H_{53}N_{11}O_5$ 要求值:859.4,实测值: $m/z=860.8[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.06 (d, J=15.3Hz, 1H), 7.85 (dd, J=18.6, 8.5Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.22 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.97-4.84 (m, 1H), 4.52 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.43 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.20 (d, J=4.8Hz, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.21 (d, J=12.6Hz, 1H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.84-1.58 (m, 2H), 1.36 (d, J=7.2Hz, 2H), 0.95 (s, 9H)。

[1519] 实施例174

[1520]

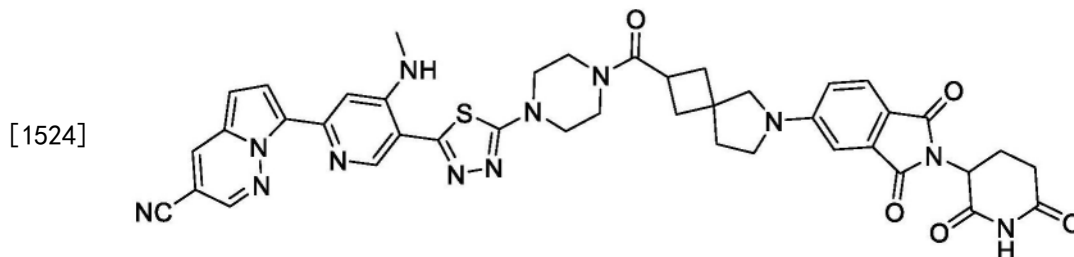


[1521] N1-((1r,4S)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-N4-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-苯基乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基琥珀酰胺

[1522] 将(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[(1S)-1-苯基乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(20mg, 0.06mmol)溶解于DMF(1mL)并向其添加琥珀酸酐(6mg, 0.06mmol)。在室温下搅拌5小时。添加BB18(12mg, 0.03mmol)和HATU(10mg, 0.03mmol)并悬浮于DMF(1mL)。添加DIPEA(0.01mL, 0.07mmol)并在室温下搅拌过夜。通过制备型-HPLC纯化,得到题

述化合物。LCMS: $C_{46}H_{55}N_{11}O_5S$ 要求值: 873.4, 实测值: $m/z = 874.8 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.06 (dd, $J = 15.0, 4.5$ Hz, 3H), 7.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.37-7.25 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.02-4.83 (m, 3H), 4.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.43 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.22 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.95-1.72 (m, 5H), 1.64 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。

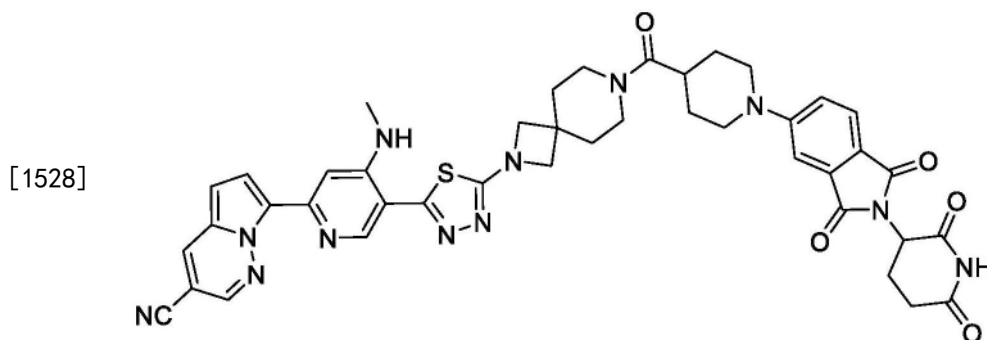
[1523] 实施例175



[1525] 7-(5-(5-(4-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[1526] 使用一般方法A由BB10和6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{41}H_{38}N_{12}O_5S$ 要求值: 810.3, 实测值: $m/z = 811.6 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.78 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 11.5, 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.08-6.91 (m, 1H), 6.84 (dd, $J = 19.8, 8.4$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 12.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.72 (d, $J = 10.1$ Hz, 6H), 3.61-3.35 (m, 5H), 2.87 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 33.4, 18.4$ Hz, 3H), 2.38 (qd, $J = 23.3, 20.0, 11.1$ Hz, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.18-1.99 (m, 2H)。

[1527] 实施例176

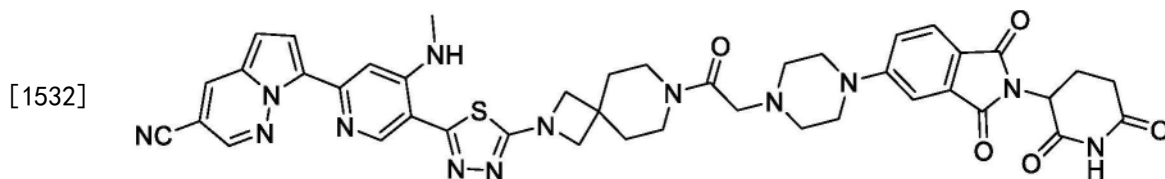


[1529] 7-(5-(5-(7-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-羰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[1530] 使用一般方法A由BB21和1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{42}H_{40}N_{12}O_5S$ 要求值: 824.3, 实测值: $m/z = 825.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J =$

2.3Hz, 1H), 7.26 (dd, J=6.0, 3.8Hz, 2H), 5.09 (dd, J=12.3, 5.5Hz, 1H), 4.11 (d, J=8.4Hz, 6H), 3.67 (d, J=22.2Hz, 4H), 3.20-2.91 (m, 3H), 2.91-2.62 (m, 3H), 2.25-2.07 (m, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.89 (d, J=25.7Hz, 5H)。

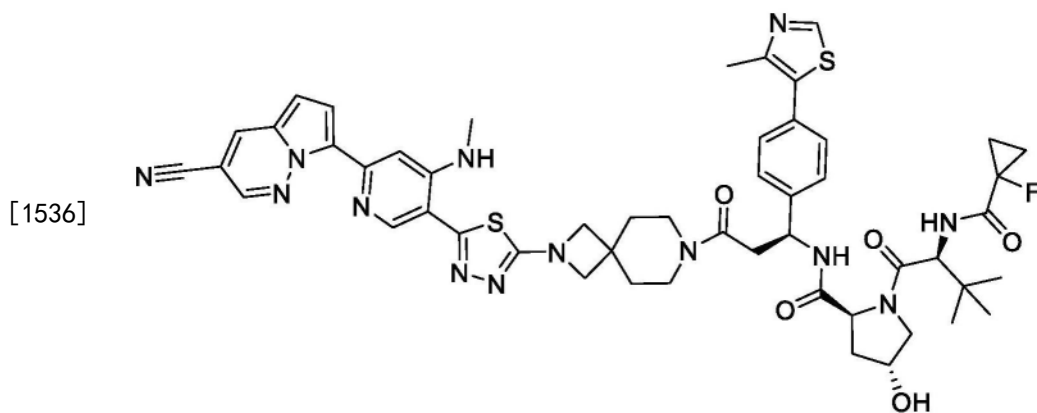
[1531] 实施例177



[1533] 7-(5-(5-(7-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙酰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[1534] 使用一般方法A由BB21和2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{42}H_{41}N_{13}O_5S$ 要求值: 839.3, 实测值: $m/z = 840.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.79 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.90-7.70 (m, 2H), 7.52 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.12 (dd, J=12.5, 5.5Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.11 (s, 5H), 3.71 (t, J=5.7Hz, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.48 (d, J=5.8Hz, 3H), 2.89 (ddd, J=17.7, 14.1, 5.4Hz, 1H), 2.82-2.54 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.00 (dt, J=30.5, 5.7Hz, 4H)。

[1535] 实施例178

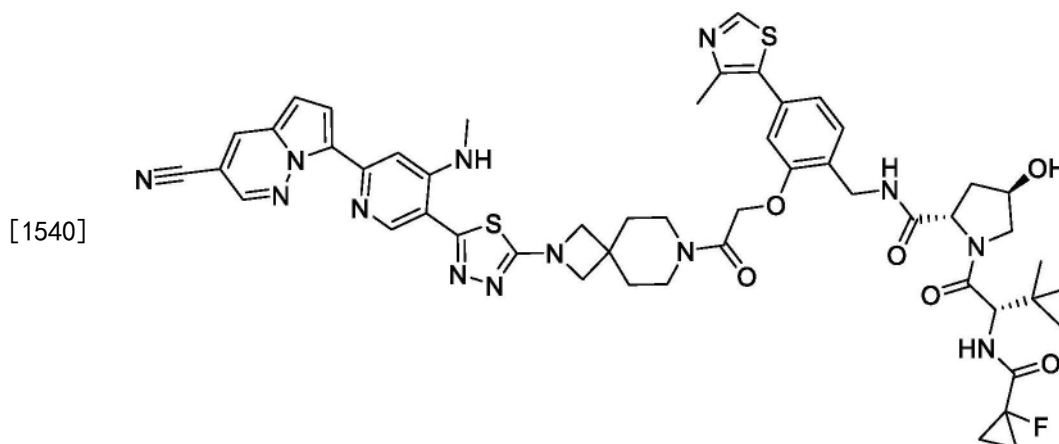


[1537] ((2S,4R)-N-((S)-3-(2-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)-3-氧代丙基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1538] 使用一般方法A由BB21和(3S)-3-{[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{51}H_{56}FN_{13}O_5S_2$ 要求值: 1013.4, 实测值: $m/z = 1014.8 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, J=19.1Hz, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.54 (q, J=7.9, 6.5Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.44 (q, J=8.2Hz, 3H), 7.26 (dd, J=14.7, 7.0Hz, 2H), 5.23 (d, J=7.7Hz, 2H), 4.60 (d, J=9.1Hz, 2H), 4.47 (t, J=8.3Hz, 2H), 4.30 (s,

2H), 3.93 (d, J=22.2Hz, 4H), 3.20 (d, J=4.7Hz, 3H), 2.88 (dd, J=13.6, 7.0Hz, 4H), 2.08 (d, J=11.5Hz, 2H), 1.73 (d, J=53.4Hz, 5H), 1.40 (dd, J=19.1, 9.2Hz, 3H), 1.25 (s, 2H), 0.99 (d, J=12.3Hz, 9H)。

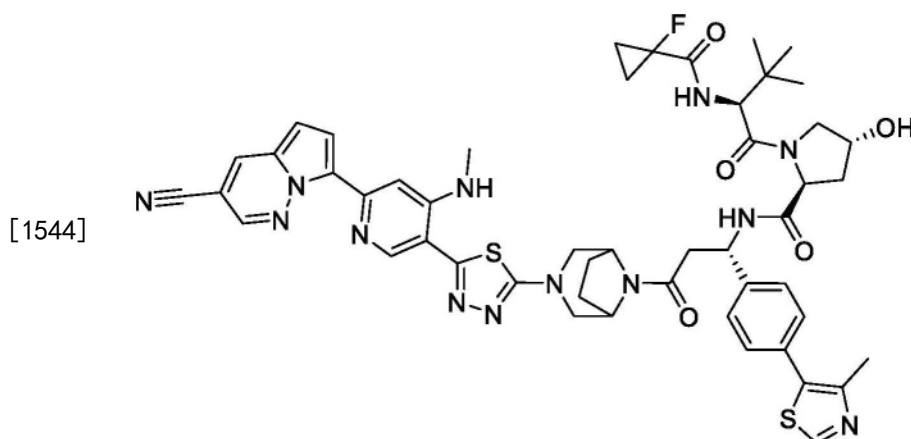
[1539] 实施例179



[1541] (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-氧代乙氧基)-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1542] 使用一般方法A由BB21和2-[2-({(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基}甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]乙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{51}H_{56}FN_{13}O_6S_2$ 要求值: 1029.4, 实测值: $m/z = 1030.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (d, J=10.3Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.58 (d, J=21.1Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.42 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.27 (dd, J=29.1, 7.1Hz, 2H), 7.12-6.92 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.61 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.43-4.22 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.79 (s, 1H), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.24 (s, 2H), 0.97 (s, 9H)。

[1543] 实施例180

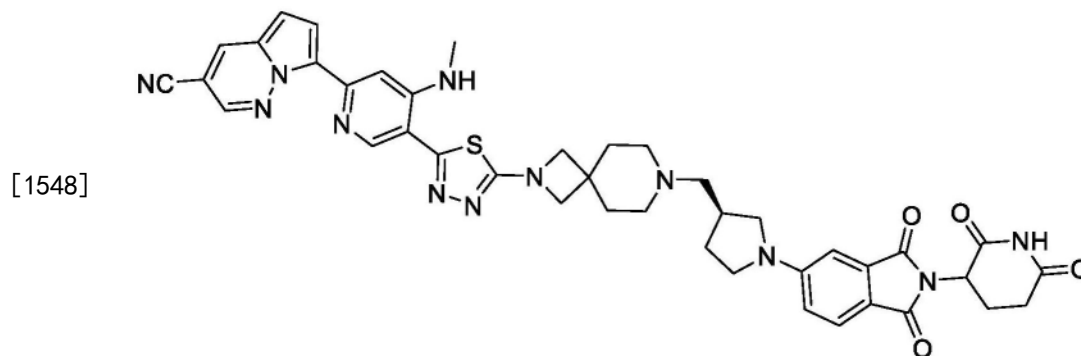


[1545] (2S,4R)-N-((1S)-3-(3-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-3-氧代丙基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-

4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1546] 使用一般方法A由BB19和(3S)-3- {[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{50}H_{54}FN_{13}O_5S_2$ 要求值: 999.4, 实测值: $m/z = 1000.7 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (d, $J=22.0$ Hz, 1H), 8.92-8.77 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.49 (d, $J=26.5$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.42 (dd, $J=17.4, 8.2$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J=4.6$ Hz, 2H), 5.35-5.22 (m, 1H), 4.71 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J=20.4, 12.0$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.85 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.74 (d, $J=23.1$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 1.30-1.13 (m, 2H), 0.97 (d, $J=7.4$ Hz, 9H)。

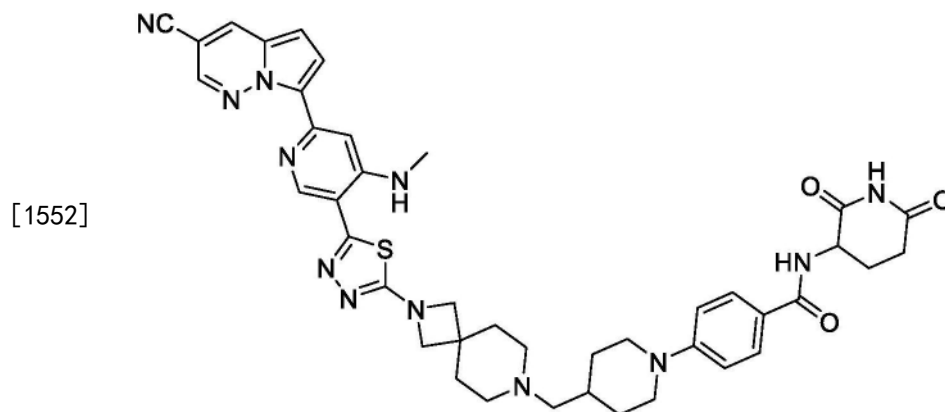
[1547] 实施例181



[1549] 7-(5-(5-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈

[1550] 使用一般方法B由BB21和(3S)-1-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛通过还原胺化合成题述化合物。LCMS: $C_{41}H_{40}N_{12}O_4S$ 要求值: 796.3, 实测值: $m/z = 797.9 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.86-8.75 (m, 1H), 8.70 (dd, $J=4.7, 2.4$ Hz, 1H), 8.55-8.40 (m, 1H), 8.11 (q, $J=4.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.86 (dt, $J=12.0, 3.7$ Hz, 1H), 7.71 (dt, $J=8.0, 3.6$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.19-6.98 (m, 1H), 6.91 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 5.14-5.04 (m, 1H), 4.27-4.01 (m, 4H), 3.87-3.47 (m, 5H), 3.03-2.82 (m, 2H), 2.82-2.63 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.16 (p, $J=12.2, 11.1$ Hz, 3H), 2.03-1.82 (m, 2H)。

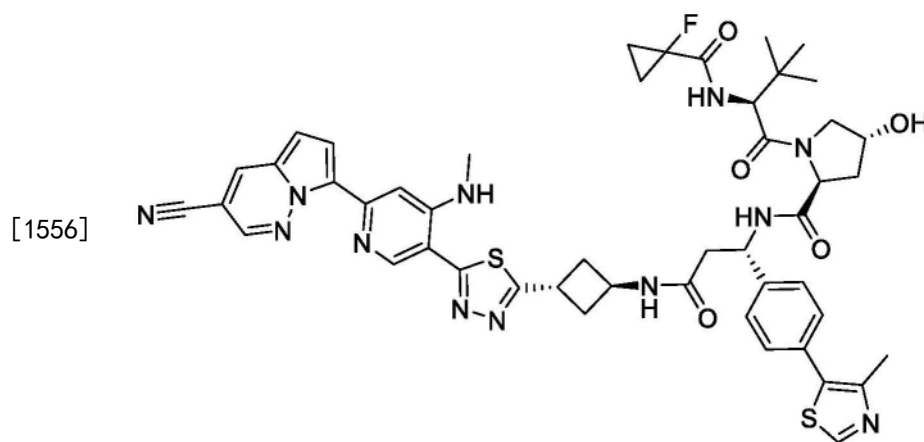
[1551] 实施例182



[1553] 4-(4-((2-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺

[1554] 使用一般方法B由BB21和N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺通过还原胺化合成题述化合物。LCMS: $C_{41}H_{44}N_{12}O_3S$ 要求值:784.3,实测值: $m/z = 785.9[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.77 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.88-7.72 (m, 3H), 7.25 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.99 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 3.67 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 3.12 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.04-2.68 (m, 4H), 2.39 (d, $J=14.5$ Hz, 2H), 2.25-2.06 (m, 5H), 1.93 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 1.53-1.40 (m, 2H)。

[1555] 实施例183

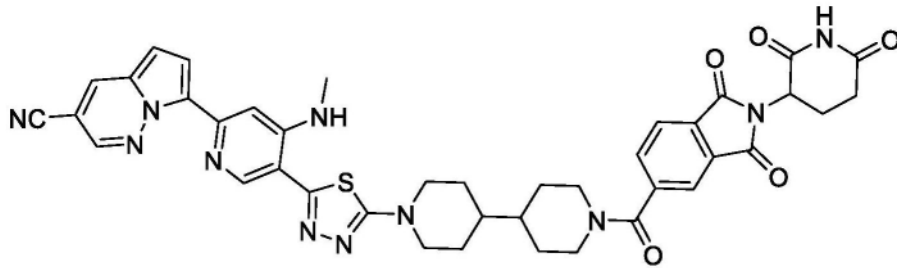


[1557] (2S,4R)-N-((S)-3-(((1r,3S)-3-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环丁基)氨基)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)-3-氧代丙基)-1-((S)-2-(1-氟环丙烷-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1558] 使用一般方法A由BB24和(3S)-3-{[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基}-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{48}H_{51}FN_{12}O_5S_2$ 要求值:958.4,实测值: $m/z = 959.8[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.09-8.92 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.13-7.98 (m, 1H), 7.56-7.33 (m, 2H), 7.25 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=9.8$ Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.22 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 2.16-1.97 (m, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.46-1.32 (m, 1H), 1.24 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 1.00 (s, 3H)。

[1559] 实施例184

[1560]

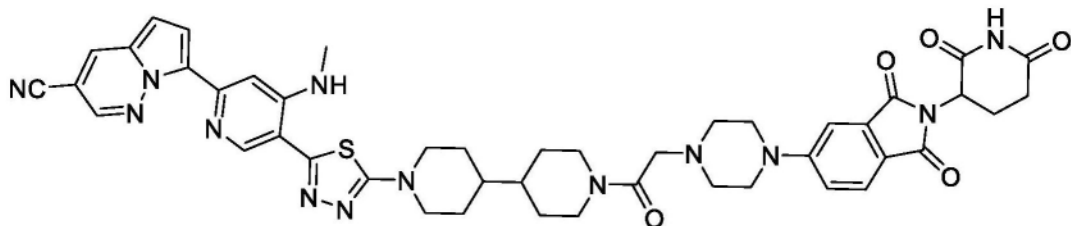


[1561] 7-(5-(5-(1'-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-羰基)-[4,4'-联哌啶]-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[1562] 使用一般方法A由BB22和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-甲酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{39}H_{36}N_{12}O_5S$ 要求值:783.3,实测值: $m/z=784.5[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.93-7.78 (m, 3H), 7.25 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J=12.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.99 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 3.50 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J=26.1, 8.7$ Hz, 5H), 3.07 (s, 1H), 2.91 (t, $J=13.9$ Hz, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.64 (s, 1H), 1.46 (s, 2H), 1.34 (d, $J=12.7$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J=8.2$ Hz, 3H)。

[1563] 实施例185

[1564]

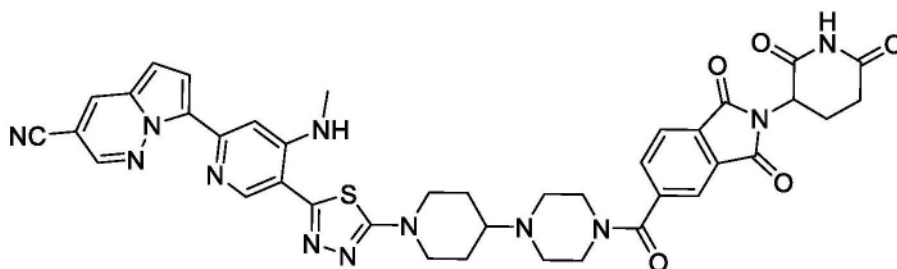


[1565] 7-(5-(5-(1'-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙酰基)-[4,4'-联哌啶]-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[1566] 使用一般方法A由BB22和2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{45}H_{47}N_{13}O_5S$ 要求值:882.0,实测值: $m/z=882.4[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.11 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J=22.6$ Hz, 3H), 4.18 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.30-3.07 (m, 10H), 3.04 (s, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.83 (d, $J=14.8$ Hz, 4H), 1.40 (d, $J=48.5$ Hz, 5H), 1.23 (d, $J=21.5$ Hz, 1H), 1.08 (s, 1H)。

[1567] 实施例186

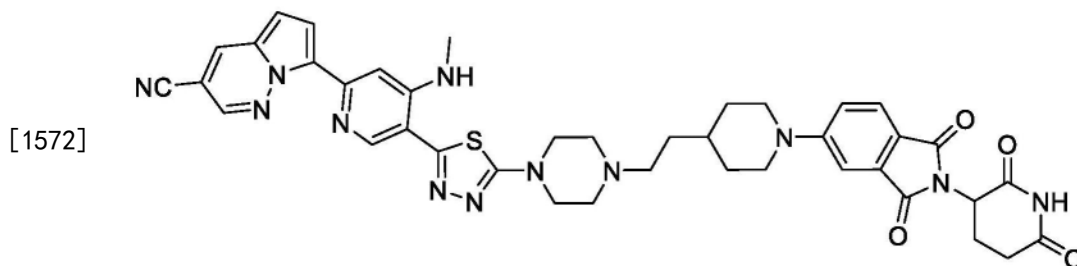
[1568]



[1569] 7-(5-(5-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-羰基)哌啶-1-基)哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[1570] 使用一般方法A由BB23和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-甲酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{39}H_{36}N_{12}O_5S$ 要求值: 784.3, 实测值: $m/z = 785.3 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.16 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.06 (p, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.03-7.83 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.19 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 3.00-2.81 (m, 2H), 2.76-2.56 (m, 2H), 2.20 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.92-1.66 (m, 2H), 1.32-0.91 (m, 2H)。

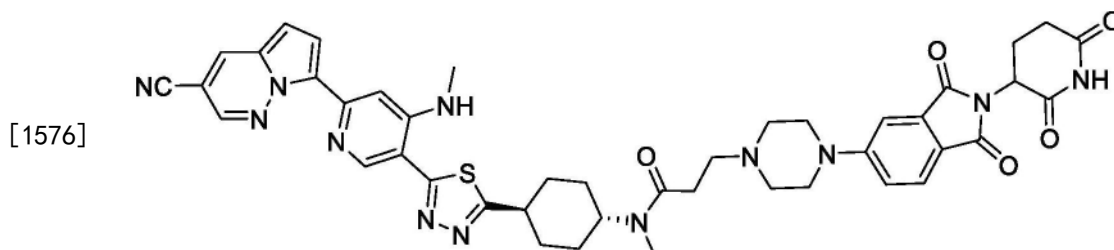
[1571] 实施例187



[1573] 7-(5-(5-(4-(2-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈

[1574] 使用一般方法B由BB10和2-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)乙醛通过还原胺化合成题述化合物。LCMS: $C_{40}H_{40}N_{12}O_4S$ 要求值: 784.3, 实测值: $m/z = 785.4 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 7.25 (dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz, 3H), 5.09 (dd, $J = 12.5, 5.4$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 13.1$ Hz, 5H), 3.57 (s, 3H), 3.04 (t, $J = 12.8$ Hz, 4H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.82-2.62 (m, 4H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.91 (d, $J = 13.1$ Hz, 3H), 1.84-1.68 (m, 5H), 1.48-1.35 (m, 3H)。

[1575] 实施例188

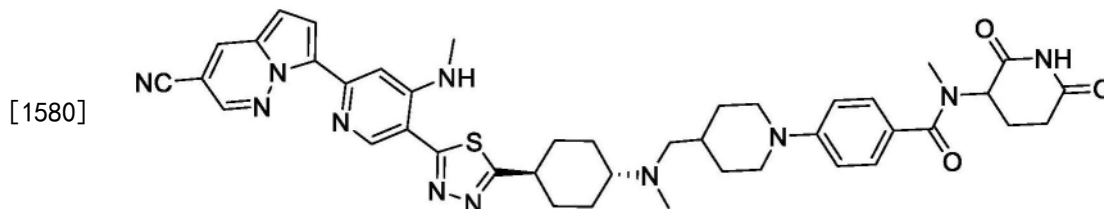


[1577] N-((1r,4r)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)-3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基丙酰胺

[1578] 使用一般方法A由BB18和3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基]哌啶-1-基}丙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{43}H_{44}N_{12}O_5S$ 要求值: 840.3, 实

测值： $m/z=841.8[M+H]^+$ ； 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.79 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.75-8.63 (m, 1H), 8.12 (dd, $J=5.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.01-7.85 (m, 1H), 7.80 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=5.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=12.4, 5.5$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J=7.4$ Hz, 3H), 2.97-2.83 (m, 3H), 2.83-2.60 (m, 3H), 2.42 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 2.19-2.04 (m, 2H), 1.99 (q, $J=11.8, 10.0$ Hz, 2H), 1.92-1.75 (m, 4H)。

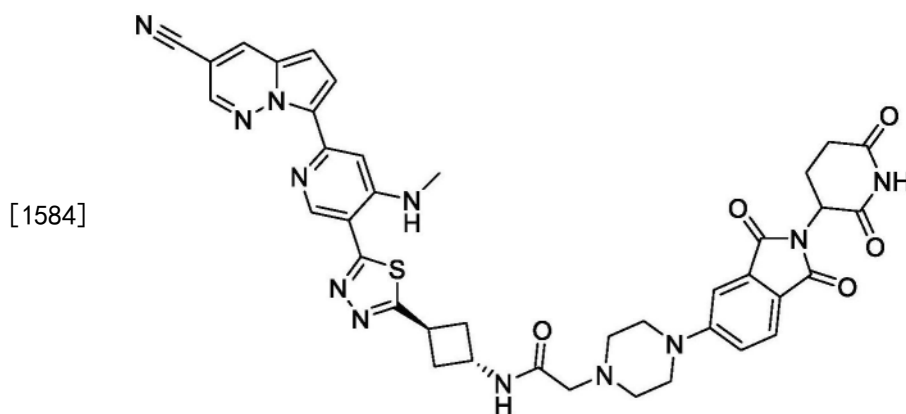
[1579] 实施例189



[1581] 4-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-*N*-甲基苯甲酰胺

[1582] 使用一般方法B由BB18和*N*-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-甲酰基哌啶-1-基)-*N*-甲基苯甲酰胺通过还原胺化合成题述化合物。LCMS： $C_{42}H_{47}N_{11}O_3S$ 要求值：785.4, 实测值： $m/z=786.4[M+H]^+$ ； 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.80 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.77-8.64 (m, 2H), 8.13 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=33.2$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J=12.7$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.37 (s, 4H), 3.09 (d, $J=17.9$ Hz, 3H), 2.97 (s, 4H), 2.92 (d, $J=14.9$ Hz, 2H), 2.86-2.60 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.29 (d, $J=27.0$ Hz, 2H), 2.13 (d, $J=24.5$ Hz, 2H), 2.00 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 1.92 (d, $J=7.8$ Hz, 4H), 1.50 (t, $J=14.6$ Hz, 2H)。

[1583] 实施例190

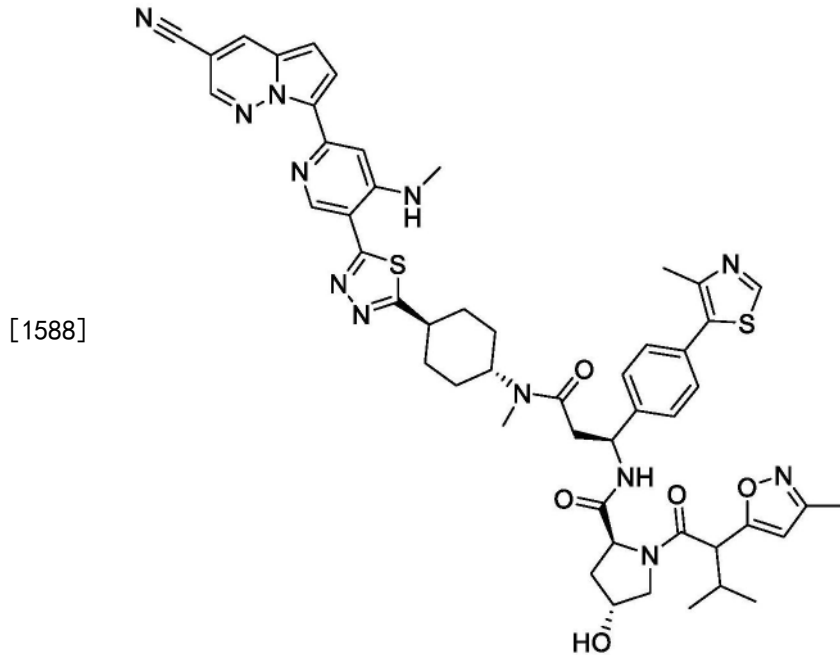


[1585] *N*-(((1*r*,3*r*)-3-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环丁基)-2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-5-基)哌嗪-1-基)乙酰胺

[1586] 使用一般方法A由BB24和2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-5-基)哌嗪-1-基)乙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS： $C_{39}H_{36}N_{12}O_5S$ 要求值：784.3, 实测值： $m/z=785.3[M+H]^+$ ； 1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.07 (s,

2H), 8.93 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.73 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 7.20 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.11 (dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.63 (q, J=7.7Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.09 (dt, J=9.4, 5.0Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.18 (d, J=5.0Hz, 3H), 2.90 (td, J=15.8, 13.6, 5.5Hz, 1H), 2.70 (d, J=10.7Hz, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.61 (d, J=13.6Hz, 1H), 2.04 (dd, J=12.3, 6.4Hz, 1H)。

[1587] 实施例191

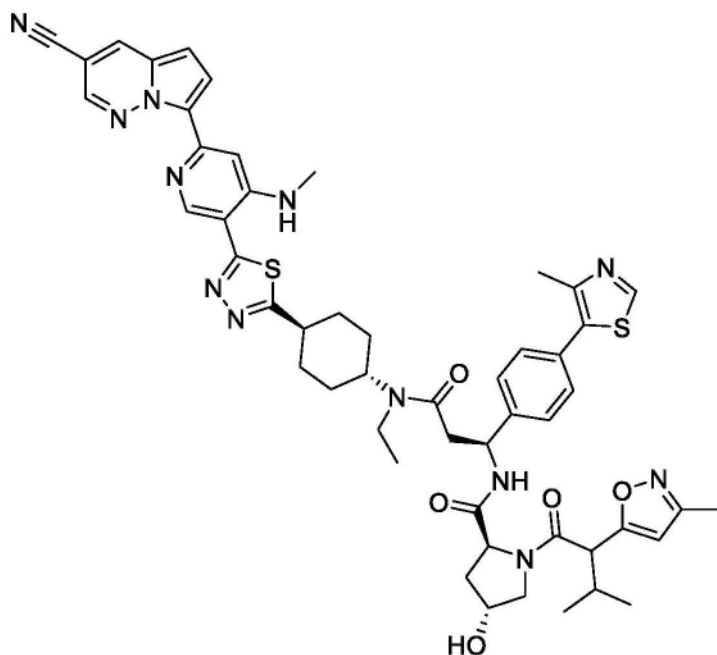


[1589] (2S,4R)-N-((S)-3-(((1r,4S)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)环己基)(甲基氨基)-1-(4-(4-甲基噁唑-5-基)苯基)-3-氧代丙基)-4-羟基-1-(3-甲基-2-(3-甲基异噁唑-5-基)丁酰基)吡咯烷-2-甲酰胺

[1590] 使用一般方法A由BB18和(3S)-3-((2S,4R)-4-羟基-1-(3-甲基-2-(3-甲基异噁唑-5-基)丁酰基)吡咯烷-2-甲酰胺基)-3-(4-(4-甲基噁唑-5-基)苯基)丙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{50}H_{54}N_{12}O_5S_2$ 要求值: 966.4, 实测值: $m/z = 967.4 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.07-8.93 (m, 1H), 8.85 (t, J=2.7Hz, 1H), 8.73 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.05 (d, J=11.8Hz, 1H), 7.54-7.38 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.23 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.22 (dd, J=19.6, 16.1Hz, 2H), 5.25 (dd, J=14.1, 7.2Hz, 1H), 4.47-4.13 (m, 3H), 3.20 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.91-2.63 (m, 3H), 1.88-1.53 (m, 4H), 0.98 (d, J=6.3Hz, 1H)。

[1591] 实施例192

[1592]



[1593] (2S,4R)-N-((S)-3-(((1r,4S)-4-(5-(6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]吡嗪-7-基)-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)环己基)(乙基)氨基)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)-3-氧代丙基)-4-羟基-1-(3-甲基-2-(3-甲基异噁唑-5-基)丁酰基)吡咯烷-2-甲酰胺

[1594] 使用一般方法A由BB26和(3S)-3-((2S,4R)-4-羟基-1-(3-甲基-2-(3-甲基异噁唑-5-基)丁酰基)吡咯烷-2-甲酰胺基)-3-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)丙酸通过酰胺偶联合成题述化合物。LCMS: $C_{51}H_{56}N_{12}O_5S_2$ 要求值: 980.4, 实测值: $m/z = 981.6 [M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.07-8.91 (m, 1H), 8.85 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.56-7.29 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.33-6.08 (m, 2H), 5.31-5.17 (m, 1H), 4.45-4.10 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.76 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 2.29-2.18 (m, 2H), 1.84-1.62 (m, 3H), 1.05-0.94 (m, 6H), 0.86-0.66 (m, 2H)。

[1595] 生物学数据

[1596] 生物学实施例1

[1597] IRAK4生化HTRF激酶测定

[1598] 根据制造商的方案使用CisBio HTRF激酶STK S1试剂盒(#62ST1PEB, 含有5x激酶缓冲液、1x检测缓冲液、抗-磷酸-丝氨酸/苏氨酸-穴状化合物、链霉亲和素-XL665和STK-S1)测定某些式(I)的双官能化合物的结合能力,其通过IRAK4测定生物素化的肽底物的磷酸化。简而言之,使用Labcyte Echo 550液体处理器将DMSO中的测试化合物连续稀释到384Plus White Proxiplate (PerkinElmer, #6008280)中,在200nL的100%DMSO中最终浓度为50X。将含有在1x激酶缓冲液(补充有3mM $MgCl_2$ 、0.01% Triton X-100和1mM DTT)中的1.28nm IRAK4的7.8 μ L激酶溶液添加至每个含有化合物的孔中并在环境温度下孵育30分钟。将2 μ L的反应溶液(含有5 μ M STK-S1、10mM ATP和10mM $MgCl_2$)添加至每个孔中至最终体积为10 μ L。测定对照包括含有激酶但不含化合物(仅DMSO)的孔以及不含激酶且不含化合物(仅DMSO)的孔。使反应在环境温度下进行90分钟。通过添加10 μ L的检测缓冲液(含有2x抗-磷酸-丝氨酸/苏氨酸抗体穴状化合物和125nM链霉亲和素-XL665)终止反应。将板在环境温

度下孵育60分钟,然后在Envision Multilabel Reader (PerkinElmer) 上读取。HTRF比计算为(665nm处的受体信号/620nm处的供体信号) × 104,并且使用无化合物的对照孔作为0%和无激酶且无化合物的孔作为-100%抑制将数据归一化为抑制%。对于IC₅₀测定,在16个浓度下一式两份测试化合物,并使用GraphPad Prism通过非线性回归分析进行曲线拟合。

[1599] 生物学实施例2

[1600] IRAK4降解H₁B₁T测定

[1601] 使用Labcyte Echo 550液体处理器在Labcyte LDV 384-孔板(目录号LP-0200)中制备化合物连续稀释液(11-点,3.16-倍稀释在DMSO中,列1-11和12-22),最终所需浓度为500x。500x溶液的范围是5mM至0.5μM(最终测定浓度范围是10μM至0.1nM)。使用Echo,将500x溶液以60nL/孔压印到白色384-孔测定板(Corning,目录号3570)中。以下测定板对照也以60nL/孔压印:DMSO在孔E23-P23中(NC,阴性对照,最大信号),5mM溶液对照化合物a1在孔A23-D23和M24-P24中(AC,活性对照,最小信号/背景,10μM最终测定浓度),对照化合物a1连续稀释液在孔A23-D23中(12-点,4-倍稀释)。在完全RPMI(10%FBS,1%L-谷氨酰胺)中以1 × 10⁶个细胞/mL、30μL/孔(3 × 10⁴个细胞/孔)铺板C-末端HiBiT标记的Jurkat细胞(多克隆细胞系或克隆8D5)。将细胞在32°C/6%CO₂下孵育4小时。

[1602] 孵育后,添加30μL的完整的Nano-Glo HiBiT Lytic检测试剂(Nano-Glo HiBiT Lytic缓冲液,含有1:50Nano-Glo HiBiT Lytic底物和1:100LgBiT蛋白;Promega目录号N3040)。将细胞在室温(RT)下再孵育10分钟。在EnVision读板器(Perkin Elmer,0.1秒/孔)上读取发光单位(LU)。如下计算每个样品剩余的IRAK4百分比:

$$[1603] \quad \% \text{ IRAK4 剩余} = \left[\frac{\text{样品LU} - \text{平均AC LU}}{\text{平均NC LU} - \text{平均AC LU}} \right] \times 100$$

[1604] 使用Graphpad Prism,将%IRAK4剩余值作为化合物浓度的函数作图。为了测定DC₅₀和D_{max}值,将所得曲线拟合至Prism曲线拟合方程“log(抑制剂) vs 响应-可变斜率(四个参数)”(报道的最佳拟合值IC₅₀用作DC₅₀)。表4总结了从生物学实施例1和生物学实施例2中所述的测定获得的化合物1至化合物71的生物学数据。

[1605] 表4

[1606] 双官能化合物的生物测定数据

实施例编号	IRAK4 HTRF 生化: IC ₅₀ (uM)	细胞 IRAK4 HiBiT: DC ₅₀ (uM)	细胞 IRAK4 HiBiT: D _{max} (%)
1	0.0018	0.0238	65
2	0.0016	0.0278	71
3	0.0023	0.0320	91

[1607]

[1608]

实施例编号	IRAK4 HTRF 生化: IC ₅₀ (uM)	细胞 IRAK4 HiBiT: DC ₅₀ (uM)	细胞 IRAK4 HiBiT: D _{max} (%)
4	0.0018	0.0518	97
5	0.0038	0.0840	57
6	0.0026	0.0746	82
7	0.0092	0.2275	39
8	0.0008	0.0538	100
9	0.0029	0.2175	125
10	0.0010	0.0491	103
11	0.0013	0.1278	104
12	0.0012	0.1083	92
13	0.0005	0.0256	101
14	0.0008	0.0427	99
15	0.0010	0.0827	81
16	0.0017	0.1273	62
17	0.0014	0.1393	69
18	0.0019	0.1229	88
19	0.0022	0.0901	79
20	0.0020	0.6544	29
21	0.0005	0.2506	103
22	0.0008	0.2315	96
23	0.0015	0.1844	97
24	0.0006	0.3273	102
25	0.0078	0.1878	69
26	0.0009	0.0942	87
27	0.0003	0.0706	57
28	0.0004	0.0530	70
29	0.0008	0.1354	90
30	0.0009	0.0734	95
31	0.0018	0.1058	39

[1609]

实施例编号	IRAK4 HTRF 生化: IC ₅₀ (uM)	细胞 IRAK4 HiBiT: DC ₅₀ (uM)	细胞 IRAK4 HiBiT: D _{max} (%)
32	0.0023	0.1521	37
33	0.0021	>10	14
34	0.0020	0.3255	85
35	0.0052	0.5899	100
36	0.0134	0.3154	84
37	0.0060	0.2400	98
38	0.0104	0.1277	34
39	0.0050	0.3571	97
40	0.0036	0.4195	53
41	0.0013	0.8717	44
42	0.0173	0.3364	104
43	0.0241	1.1673	78
44	0.7021	>10	33
45	0.0190	4.3335	67
46	0.0154	1.5747	78
47	0.0073	0.1436	118
48	0.0040	0.6905	119
49	0.0046	0.2308	111
50	0.0031	0.1974	67
51	0.0020	0.6380	48
52	0.0019	0.4224	70
53	0.0058	0.9933	48
54	0.0006	0.8161	48
55	0.0066	0.9337	45
56	0.00279	0.0776	115
57	0.00290	0.0896	107
58	0.00526	0.0728	115
59	0.00093	0.1631	89

实施例编号	IRAK4 HTRF 生化: IC ₅₀ (uM)	细胞 IRAK4 HiBiT: DC ₅₀ (uM)	细胞 IRAK4 HiBiT: D _{max} (%)
60	0.00355	0.1586	105
61	0.00398	0.5914	117
62	0.00151	0.0745	103
63	0.00070	0.0081	80
[1610] 64	0.00089	0.0173	110
65	0.00095	0.0051	109
67	0.00161	0.0104	53
68	0.00179	0.0475	82
69	0.00081	0.0126	98
70	0.00086	0.0063	68
71	0.00077	0.0129	93

[1611] 生物学实施例3

[1612] IRAK4降解HTRF测定

[1613] 使用Labcyte Echo 550液体处理器在96-孔培养板(Falcon,目录号353077)中制备化合物连续稀释液(11-点,3.16-倍稀释在DMSO中,列1-11),最终所需浓度为500x。500x溶液的范围是5mM至0.5μM(最终测定浓度范围是10μM至0.1nM)。使用Echo,将500x溶液以400nL/孔压印到测定板中。将DMSO以400nL/孔压印到孔A12-H12中(NC,阴性对照,最大信号)。将野生型Jurkat细胞以1×10⁶细胞/mL,200μL/孔(2×10⁵细胞/孔)铺板在完全RPMI(10%FBS,1%L-谷氨酰胺,1%pen-strep,0.1%β-巯基乙醇)中。将细胞在32℃/6%CO₂下孵育4小时。孵育后,将板以1600rpm离心5分钟。去除培养基并将细胞团块在50μL裂解缓冲液(RIPA缓冲液(Fisher,PI89901),cOmplete Mini EDTA-free protease抑制剂(Sigma 11836170001),蛋白酶抑制剂混合液(Sigma,P2714),磷酸酶抑制剂混合液2和3(Sigma,P5726和P0044),核酸酶(Sigma,E1014))中裂解。将细胞在室温下孵育30分钟,同时轻轻摇动。将16μL每种裂解物转移至包括在Cisbio Total IRAK4 HTRF测定试剂盒(目录号63ADK108PEG)中的96-孔检测板。向裂解物中添加2μL每种Total-IRAK4 d2抗体和Total-IRAK4隐蔽抗体(Cisbio Total IRAK4 HTRF测定试剂盒)。将板在室温下孵育过夜。使用EnVision读板器读取在665nm和620nm的荧光发射。使用以下等式计算每个样品的HTRF比:

[1614] HTRF比 = (665nm信号/620nm信号) x 10,000

[1615] 如下计算每个样品剩余的IRAK4百分比:

$$[1616] \quad \% \text{ IRAK4 剩余} = \left[\frac{\text{样品HTRF比} - \text{平均AC HTRF比}}{\text{平均NC HTRF比} - \text{平均AC HTRF比}} \right] \times 100$$

[1617] 使用Graphpad Prism,将% IRAK4剩余值作为化合物浓度的函数作图。为了测定DC₅₀和D_{max}值,将所得曲线拟合至Prism曲线拟合方程“log(抑制剂) vs响应-可变斜率(四个参数)”(报道的最佳拟合值IC₅₀用作DC₅₀)。

[1618] 对于选择的式(I)化合物以及某些已知的IRAK4降解,参见例如表1的化合物,通过HTRF分析在野生型Jurkat细胞中证实通过IRAK4HiBiT测定观察到的IRAK4降解。HTRF比降低表明所有七种化合物均以不同的效力和降解水平诱导IRAK4降解(4小时)。通过HTRF获得的DC₅₀值与通过HiBiT测定和蛋白质印迹获得的DC₅₀值有很好的相关性(参见表2和表3)。D_{max}值证实了通过HiBiT测定和通过蛋白质印迹进行的观察,即用化合物47实现了测试化合物中最大的IRAK4降解。DC₅₀和D_{max}值总结在表2和表3中。

[1619] 实施例1至实施例192的化合物的降解使用HTRF测定和HiBiT测定在多次运行中测量,其结果总结于表5中。

[1620] 表5

实施例	IRAK4 HTRF 生化: IC50 (μM)	细胞 IRAK4 HiBiT: DC50 (μM)	细胞 IRAK4 HiBiT: Dmax (%)
1	0.0020	0.0229	60
2	0.0018	0.0272	75

[1621]

[1622]

实施例	IRAK4 HTRF 生化: IC50 (μM)	细胞 IRAK4 HiBiT: DC50 (μM)	细胞 IRAK4 HiBiT: Dmax (%)
3	0.0019	0.0301	90
4	0.0017	0.0525	98
5	0.0039	0.0712	57
6	0.0026	0.07	69
7	0.0092	0.229	39
8	0.0008	0.0538	100
9	0.0029	0.217	125
10	0.0010	0.0491	103
11	0.0013	0.128	104
12	0.0012	0.0981	91
13	0.0008	0.027	100
14	0.0008	0.0372	97
15	0.0010	0.0869	85
16	0.0017	0.19	53
17	0.0014	0.168	77
18	0.0019	0.113	87
19	0.0022	0.0906	67
20	0.0020	0.66	29
21	0.0005	0.251	101
22	0.0008	0.231	99
23	0.0015	0.057	108
24	0.0006	0.31	112
25	0.0078	0.16	77
26	0.0009	0.0941	87
27	0.0012	0.0707	57
28	0.0005	0.0531	70
29	0.0011	0.136	90
30	0.0011	0.0735	95

[1623]

实施例	IRAK4 HTRF 生化: IC50 (μM)	细胞 IRAK4 HiBiT: DC50 (μM)	细胞 IRAK4 HiBiT: Dmax (%)
31	0.0017	0.105	39
32	0.0025	0.153	37
33	0.0021	>9.98	na
34	0.0020	0.326	85
35	0.0052	0.235	100
36	0.0134	0.287	85
37	0.0060	0.22	98
38	0.0104	0.128	34
39	0.0050	0.357	97
40	0.0036	0.419	53
41	0.0013	1.33	47
42	0.0173	0.315	104
43	0.0240	1.09	67
44	0.7020	>9.98	na
45	0.0190	2.49	83
46	0.0154	1.24	73
47	0.0058	0.144	118
48	0.0040	0.691	119
49	0.0046	0.231	111
50	0.0032	0.197	67
51	0.0020	0.502	47
52	0.0019	0.422	70
53	0.0058	8.75	82
54	0.0006	0.794	48
55	0.0066	0.937	45
56	0.0015	0.0529	117
57	0.0029	0.0814	114
58	0.0053	0.0737	118

[1624]

实施例	IRAK4 HTRF 生化: IC50 (μM)	细胞 IRAK4 HiBiT: DC50 (μM)	细胞 IRAK4 HiBiT: Dmax (%)
59	0.0009	0.16	101
60	0.0035	0.111	112
61	0.0040	0.399	121
62	0.0015	0.0582	111
63	0.0006	0.0076	85
64	0.0008	0.0149	112
65	0.0008	0.0169	111
66	0.0016	0.0112	54
67	0.0018	0.0457	86
68	0.0008	0.0143	101
69	0.0009	0.00671	73
70	0.0008	0.0108	100
71	0.0008	0.00587	52
72	0.0031	0.189	94
73	0.0019	0.0252	69
74	0.0025	0.0289	82
75	0.0008	0.00859	111
76	0.0008	0.0131	100
77	0.0005	0.0151	114
78	0.0024	0.332	74
79	0.0098	0.137	113
80	0.0037	0.313	115
81	0.0018	0.0649	81
82	0.0031	0.0728	61
83	0.0068	0.319	109
84	0.0055	0.247	115
85	0.0021	>0.97	na
86	0.0011	0.0185	105

[1625]

实施例	IRAK4 HTRF 生化: IC50 (μM)	细胞 IRAK4 HiBiT: DC50 (μM)	细胞 IRAK4 HiBiT: Dmax (%)
87	0.0024	0.0158	70
88	0.0014	>3.33	na
89	0.0009	>9.98	na
90	0.0008	>9.98	na
91	0.0016	>0.97	na
92	0.0010	>0.97	na
93	0.0009	>9.98	na
94	0.0006	0.321	113
95	0.0008	0.00974	108
96	0.0013	0.905	90
97	0.0048	0.265	59
98	0.0003	0.00658	109
99	0.0003	0.00359	116
100	0.0004	0.00441	111
101	0.0024	0.0422	117
102	0.0008	0.0253	91
103	0.0010	0.0733	99
104	0.0015	0.0499	77
105	0.0012	0.0398	106
106	0.0020	0.0438	45
107	0.0026	0.0997	44
108	0.0014	0.0457	70
109	0.0014	0.0216	64
110	0.0007	0.0342	93
111	0.0011	0.0158	59
112	0.0102	0.171	57
113	0.0012	0.032	76
114	0.0029	0.0726	82

[1626]

实施例	IRAK4 HTRF 生化: IC50 (μM)	细胞 IRAK4 HiBiT: DC50 (μM)	细胞 IRAK4 HiBiT: Dmax (%)
115	0.0022	0.0447	78
116	0.0022	0.0463	60
117	0.0012	0.0271	20
118	0.0014	0.0352	118
119	0.0022	0.116	117
120	0.0011	0.0334	32
121	0.0012	1.08	95
122	0.0011	>9.98	na
123	0.0021	>9.98	na
124	0.0019	>9.98	na
125	0.0017	0.166	116
126	0.0009	0.0631	111
127	0.0008	0.187	58
128	0.0017	0.432	139
129	0.0012	0.356	115
130	0.0018	0.126	110
131	0.0021	0.124	109
132	0.0006	>9.98	na
133	0.0009	0.0514	111
134	0.0009	0.0641	103
135	0.0010	0.774	46
136	0.0016	0.0219	35
137	0.0226	0.0191	108
138	0.0008	0.0655	116
139	0.0009	0.0106	24
140	0.0023	0.0889	111
141	0.0014	1.91	133
142	0.0019	0.258	115

[1627]

实施例	IRAK4 HTRF 生化: IC50 (μM)	细胞 IRAK4 HiBiT: DC50 (μM)	细胞 IRAK4 HiBiT: Dmax (%)
143	0.0016	0.87	37
144	0.0015	0.429	89
145	0.0018	0.109	49
146	0.0029	0.231	77
147	0.0015	0.508	80
148	0.0014	>9.98	na
149	0.0008	>9.98	na
150	0.0055	0.441	113
151	0.0009	>6.98	na
152	0.0009	0.063	113
153	0.0005	0.0548	68
154	0.0028	0.544	68
155	0.0024	0.519	90
156	0.0008	0.0155	109
157	0.0010	0.0176	104
158	0.0016	1.21	74
159	0.0021	0.111	116
160	0.0011	0.0858	97
161	0.0014	0.0246	56
162	0.0004	0.0105	110
163	0.0010	0.0659	113
164	0.0004	0.00564	109
165	0.0004	0.021	100
166	0.0010	0.0677	114
167	0.0005	0.0201	107
168	0.0006	0.00263	20
169	0.0008	0.032	104
170	0.0005	0.0293	103

实施例	IRAK4 HTRF 生化: IC50 (μM)	细胞 IRAK4 HiBiT: DC50 (μM)	细胞 IRAK4 HiBiT: Dmax (%)
171	0.0004	0.0129	77
172	0.0015	2.52	28
173	0.0004	0.612	16
174	0.0006	1.34	34
175	0.0005	0.0191	91
176	0.0005	0.0315	105
177	0.0005	0.0148	105
178	0.0007	0.0428	113
179	0.0007	0.057	85
[1628] 180	0.0005	0.0916	110
181	0.0006	0.00694	41
182	0.0005	0.159	120
183	0.0023	0.222	111
184	0.0009	0.0714	96
185	0.0015	0.126	89
186	0.0003	0.0171	96
187	0.0009	0.0883	95
188	0.0005	0.016	108
189	0.0003	0.192	62
190	0.0010	0.00775	105
191	0.0015	0.04819	110
192	0.0014	0.05056	103

[1629] 生物学实施例4

[1630] IRAK4、IRAK1和GSPT1降解的蛋白质印迹测定

[1631] 使用Labcyte Echo 550液体处理器在96-孔培养板(Falcon, 目录号353077)中制备化合物连续稀释液(11-点, 3.16-倍稀释在DMSO中, 列1-11), 最终所需浓度为500x。500x溶液的范围是5mM至0.5μM(最终测定浓度范围是10μM至0.1nM)。使用Echo, 将500x溶液以500nL/孔压印到测定板中。将DMSO以500nL/孔压印到孔A12-H12中(NC, 阴性对照, 最大信号)。将野生型Jurkat细胞以 4×10^6 细胞/mL, 250μL/孔(1×10^6 细胞/孔)铺板在完全RPMI

(10%FBS, 1%L-谷氨酰胺, 1%pen-strep, 0.1%β-巯基乙醇)中。对于IRAK4和IRAK1, 在32℃/6%CO₂下孵育细胞4小时, 并且对于GSPT1, 在32℃/6%CO₂下孵育细胞24小时。孵育后, 将板以1600rpm离心5分钟。去除培养基并将细胞团块在50μL裂解缓冲液(RIPA缓冲液(Fisher, PI89901), cOmplete Mini EDTA-free protease抑制剂(Sigma 11836170001), 蛋白酶抑制剂混合液(Sigma, P2714), 磷酸酶抑制剂混合液2和3(Sigma, P5726和P0044), 核酸酶(Sigma, E1014))中裂解。将细胞在-20℃下裂解过夜。将板以1600rpm离心5分钟, 并将裂解物上清液转移至储存板。根据制造商的方案(EMD Millipore, 目录号71285-3)进行BCA测定确定蛋白质水平。将样品与(4x) LDS样品缓冲液和(10x)还原剂和H₂O混合, 在26-孔NuPAGE 4-12%Bis-Tris蛋白凝胶(1.0mm, Thermo目录号NP0326)的每个泳道平均装载10μg蛋白质。通过在NuPAGE MES SDS运行缓冲液中在恒定的200V下运行凝胶来分离样品。电泳后, 使用iBlot凝胶转移装置和iBlot凝胶转移堆(Thermo目录号IB21001和IB301001)和转移方法P0(20V 1分钟, 23V 4分钟, 25V 2分钟)将蛋白质转移到硝酸纤维素膜上。将膜在5%牛奶溶液(TBS (0.2%Tween-20))中封闭1小时。封闭后, 将膜与一级抗体在4℃下孵育过夜, 同时轻轻摇动。所用的一级抗体和稀释液如下: IRAK4-abcam ab3200612, 1:500; IRAK1-Cell Signaling Technologies D51G7#4504, 1:500; GSPT1-Cell Signaling Technologies#14980, 1:500)。将印迹在3x的TBS (0.2%Tween-20)中洗涤3次, 每次洗涤5-10分钟。洗涤后, 将印迹在二级HRP缀合的抗体(Promega抗兔IgG (H+L) HRP, 目录号W4011)、1:5000的5%牛奶溶液(TBS (0.2%Tween-20))中孵育, 在室温下轻轻摇动1小时。将印迹在3x的TBS (0.2%Tween-20)中洗涤3次, 每次洗涤5-10分钟。将印迹与ECL试剂1&2的1:1混合物(Amersham ECL蛋白质印迹检测试剂, 目录号RPN2106)在室温下孵育2-3分钟。使用Protein Simple成像器观察条带。然后将印迹用抗肌动蛋白抗体(Sigma单克隆小鼠抗β-肌动蛋白(克隆AC-15), 目录号A5441)和二级HRP缀合的抗体(Promega抗小鼠IgG (H+L) HRP, 目录号W4021)预探测, 并且采用类似的步骤进行如上所述的孵育、洗涤、检测和可视化步骤。使用Alpha View软件分析数据。将每个样品条带的密度读数归一化为每个泳道对应的肌动蛋白条带的密度读数。如下计算每个样品剩余的近似%IRAK4:

$$[1632] \quad \% \text{ 剩余} = \left[\frac{\text{样品归一化密度读数}}{\text{DMSO 归一化密度读数}} \right] \times 100$$

[1633] 使用Graphpad Prism, 将%IRAK4剩余值作为化合物浓度的函数作图。为了测定近似DC₅₀和D_{max}值, 将所得曲线拟合至Prism曲线拟合方程“log(抑制剂) vs 响应-可变斜率(四个参数)”(报道的最佳拟合值IC₅₀用作DC₅₀)。

[1634] 从表1的化合物获得的结果证明IRAK4降解剂对IRAK1或GSPT1水平没有影响。DC₅₀值总结在表2和表3中。

[1635] 生物学实施例5

[1636] IRAK4降解竞争/拯救测定

[1637] 使用Labcyte Echo 550液体处理器将30nL的1000μM验证组化合物的DMSO溶液压印到白色384-孔测定板(Corning, 目录号:3570; 最终测定浓度为1μM)中。将DMSO对照以30nL/孔也进行压印(NC, 阴性对照, 最大信号)。将C-末端HiBiT标记的Jurkat细胞(克隆8D5)以1×10⁶细胞/mL的完全RPMI (10%FBS, 1%L-谷氨酰胺)铺板于24-孔板(Costar, 目录

号3524)中。对于拯救(蛋白酶体或Nedd8抑制)测定,将细胞用Nedd8抑制剂(Boston Biochem Nedd8-E1酶(NAE抑制剂),目录号I-502;5 μ M最终测定浓度)或MG-132(Enzo Life Sciences,目录号BML-PI102-0025;20或50 μ M最终测定浓度)处理。对于竞争性测定,将细胞用10或20 μ M(最终测定浓度)的单官能化合物(例如仅具有IRAK4结合部分的化合物或仅具有LHM的化合物)处理。将预处理的细胞在32 $^{\circ}$ C/6%CO₂下孵育1小时。孵育后,将预处理的细胞以1 \times 10⁶个细胞/mL、30 μ L/孔(3 \times 10⁴个细胞/孔)铺板到预压印的测定板中并再孵育4小时。然后如生物学实施例2中所概述的那样进行HiBiT测定。

[1638] 观察到由表1的双官能降解物(1 μ M)诱导的IRAK4降解通过用Nedd8i(5 μ M)或蛋白酶体抑制剂,MG-132(20 μ M或50 μ M)预处理细胞1小时而被拯救。此外,通过用相应的单官能化合物(即,仅具有IRAK4结合部分或仅具有LHM的化合物)预处理细胞1小时来拯救由表1的双官能降解物(1 μ M)诱导的IRAK4降解。

[1639] 生物学实施例6

[1640] 用于A_{IOLOS}和I_{KAROS}降解的基于流式细胞术的测定

[1641] 将Jurkat细胞(克隆E6-1)用DMSO或化合物处理24小时,然后使用Foxp3/转录因子固定/渗透试剂盒(eBioscience,目录号00-5523)固定和渗透。细胞用荧光团缀合的针对Ikaros(Biolegend 368414)和Aiolos(Biolegend,目录号371106)的抗体染色。用荧光团缀合的同种型对照抗体(Biolegend,目录号400254和400136)染色额外组的DMSO处理的细胞。将染色的细胞在Attune NxT声学聚焦流式细胞仪Thermo-Fisher,目录号A29004)上运行,使用FlowJo(v10.5.3)和GraphPad Prism(v7.00)软件分析数据。门控单细胞,并计算Ikaros和Aiolos的几何平均荧光强度(MFI)。计算每种分析物的同种型对照的MFI,并用于定量背景染色。使用以下等式计算每种经化合物处理的样品的Ikaros或Aiolos降解百分比:

[1642] %降解=100*(样品MFI-同种型MFI)/(DMSO MFI-同种型MFI)

[1643] 在表1的双官能化合物中,仅比较化合物a2诱导新底物降解,显示出与泊马度胺类似的曲线。DC₅₀和D_{max}值总结在表2-3中。

[1644] 生物学实施例7

[1645] 生存力测定(C_{ELL}T_{ITER}-G_{LO})

[1646] 使用Labcyte Echo 550液体处理器在Labcyte LDV 384-孔板(目录号LP-0200)中制备化合物连续稀释液(11-点,3.16-倍稀释在DMSO中,列1-11和12-22),最终所需浓度为500x。500x溶液的范围是5mM至0.5 μ M(最终测定浓度范围是10 μ M至0.1nM)。使用Echo,将500x溶液以60nL/孔压印到白色384-孔测定板(Corning,目录号3570)中。将DMSO以60nL/孔压印到空孔中(NC,阴性对照,最大信号)。将野生型Jurkat细胞以1 \times 10⁶细胞/mL,200 μ L/孔(2 \times 10⁵细胞/孔)铺板在完全RPMI(10%FBS,1%L-谷氨酰胺,1%pen-strep,0.1% β -巯基乙醇)中。将细胞在32 $^{\circ}$ C/6%CO₂下孵育4小时。孵育后,根据制造商的说明书(Promega CellTiter-Glo发光细胞活力测定,目录号G7570)进行CellTiter-Glo测定。将细胞在室温(RT)下再孵育10分钟。在EnVision读板器(0.1秒/孔)上读取发光单位(LU)。如下计算每个样品剩余的IRAK4百分比:

$$[1647] \quad \% \text{ IRAK4 剩余} = \left[\frac{\text{样品LU}}{\text{平均NC LU}} \right] \times 100$$

[1648] 使用Graphpad Prism,将%IRAK4剩余值作为化合物浓度的函数作图。为了测定 IC_{50} 值,将所得曲线拟合至Prism曲线拟合方程“log(抑制剂) vs响应-可变斜率(四个参数)”(报道的最佳拟合值 IC_{50})。

[1649] CellTiter-Glo测定测量表明,IRAK4的降解物处理C-末端标记HiBiT的Jurkat细胞系(克隆8D5)细胞在这些化合物在HiBiT、HTRF和蛋白质印迹测定中诱导最大IRAK4降解的时间范围内(4小时)对细胞生存力没有影响。 EC_{50} 值总结在表2-3中。

[1650] 可以将上述各种实施方案组合以提供其它实施方案。本说明书中提及和/或在申请数据表中列出的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物均通过援引整体并入本文。如果需要,可以修改实施方案的各方面以采用各种专利、申请和出版物的概念来提供其它实施方案。

[1651] 可以根据以上具体实施方式对实施方案进行这些和其它的改变。通常,在以下权利要求中,所使用的术语不应解释为将权利要求限制为说明书和权利要求中公开的具体实施方案,而应解释为包括所有可能的实施方案以及这些权利要求要求的等同物的全部范围。因此,权利要求并不受限于本公开内容。